

SIMONE SCHNEIDER AMARAL

**HETEROCICLIZAÇÃO ENTRE 4-ALCÓXI-1,1,1-TRIFLÚOR-3-ALQUEN-2-
ONAS E HIDRAZONAS: METODOLOGIAS SELETIVAS PARA A
OBTENÇÃO DE HETEROCICLOS TRIFLUORMETILADOS**

TESE DE DOUTORADO

**UFSM
SANTA MARIA, RS – BRASIL
2009**

**HETEROCICLIZAÇÃO ENTRE 4-ALCÓXI-1,1,1-TRIFLÚOR-3-ALQUEN-2-
ONAS E HIDRAZONAS: METODOLOGIAS SELETIVAS PARA A
OBTENÇÃO DE HETEROCICLOS TRIFLUORMETILADOS**

por

Simone Schneider Amaral

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

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Santa Maria, RS – Brasil

2009

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

A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA, APROVA A TESE

**HETEROCICLIZAÇÃO ENTRE 4-ALCÓXI-1,1,1-TRIFLÚOR-3-ALQUEN-2-
ONAS E HIDRAZONAS: METODOLOGIAS SELETIVAS PARA A OBTENÇÃO
DE HETEROCICLOS TRIFLUORMETILADOS**

Elaborada por
SIMONE SCHNEIDER AMARAL

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

COMISSÃO EXAMINADORA:



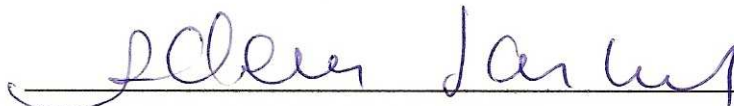
Prof. Dr. Nilo Zanatta – Orientador UFSM



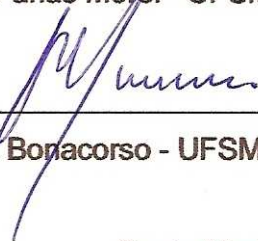
Prof. Dr. Aloir A. Merlo – UFRGS



Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider – UFRGS



Prof. Dr. Ademir Farias Morel - UFSM



Prof. Dr. Helio G. Bonacorso - UFSM

Santa Maria, Julho de 2009

*“Há quem diga que todas as noites são de sonhos.
Mas há quem garanta que nem todas, só as de verão.
No fundo, isso não tem importância.
O que interessa mesmo não é a noite em si, são os sonhos.
Sonhos que o homem sonha sempre,
em todos os lugares, em todas as épocas do ano,
dormindo ou acordado.”*

William Shakespeare

Para o meu esposo, Juliano.

*“Se um dia tiver que escolher entre o mundo e o amor...
Lembre-se. Se escolher o mundo ficará sem o amor,
mas se escolher o amor com ele você conquistará o mundo.”*

Albert Einstein

“Somos o resultado de muitos esforços, que não são nossos.”

Georges Chevrot

Dedico esta tese de doutorado à minha família
(Pai, mãe e mana)

*"O professor medíocre conta.
O bom professor explica.
O professor superior demonstra.
O grande professor inspira."*

William Arthur Ward

Ao Prof. Dr. Nilo Zanatta,
dedico o meu mais profundo
agradecimento e admiração.

AGRADECIMENTOS

Aos professores, Marcos A. P. Martins, Paulo Henrique Schneider e Ademir Farias Morel, agradeço pela colaboração no exame de qualificação.

Aos funcionários da coordenação do programa de pós-graduação, Ademir e Valéria, pelo serviço competente e dedicado.

Aos funcionários do NAPO pela eficiência na realização das análises de CG/ME.

À Marisa, responsável pela COMUTAÇÃO da biblioteca central da Universidade Federal de Santa Maria, agradeço pela dedicação e seriedade que dedica ao seu trabalho.

Aos colegas de laboratório, Fábio, Andréia, Estefania, Carlos, Andressa, Helena, Adriana, Patrícia, Ana, Leonardo, Leida e Márcio, agradeço pelos momentos de alegria e companheirismo compartilhados.

À Maria Angélica pela oportunidade de trabalhar na operação do aparelho de RMN, risadas, amizade e apoio.

Às alunas de iniciação científica e amigas, Josiane M. dos Santos e Débora L. de Mello, pelo trabalho eficiente e dedicado sem o qual essa tese não seria a mesma. Tenho muito orgulho de vocês e me sinto realizada por ter colaborado na formação profissional de duas pessoas tão especiais.

Aos colegas de outros laboratórios pelos empréstimos de material, convivência agradável, debates científicos e momentos de descontração. Um especial agradecimento à Gabriela F. Fiss.

Às amigas, Liana da S. Fernandes, Juliana F. M. Schneider e Deise M. Borchhardt, por me incentivarem, me ouvirem e estarem sempre ao meu lado.

Às amigas que eu amo e que sempre acompanham a minha história não importando a distância, Gabriela B. Jahn, Bianca B. R. da Silva e Luana de M. Coelho, o meu agradecimento e afeto.

À banca examinadora pela participação e contribuição.

Às entidades financiadoras CAPES, CNPq, FATECIENS e FAPERGS pelo suporte financeiro à pesquisa.

RESUMO

HETEROCICLIZAÇÃO ENTRE 4-ALCÓXI-1,1,1-TRIFLÚOR-3-ALQUEN-2-ONAS E HIDRAZONAS: METODOLOGIAS SELETIVAS PARA A OBTENÇÃO DE HETEROCICLOS TRIFLUORMETILADOS

AUTORA: Simone Schneider Amaral

ORIENTADOR: Nilo Zanatta

Esta tese descreve diversas metodologias para a síntese regioseletiva de heterociclos trifluormetilados a partir de 4-alcóxi-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas e hidrazonas.

Na primeira parte do trabalho, uma série de (*E*)-2-[*N*-benzil(1-fenil-etil)idenohidrazino]-4-trifluormetilpirimidinas inéditas foi obtida de maneira convergente a partir da ciclocondensação entre *N*-guanidinobenzilimas e 4-alcóxi-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas em ótimos rendimentos (68-99%). A maior parte das reações foram altamente diastereosseletivas e a configuração *E* da ligação benzilimínica foi considerada preferencial após análise por difração de raios X dos monocristais de duas benzilidenopirimidinas diastereoisomericamente puras. Posteriormente, a versatilidade sintética desses heterociclos foi demonstrada através da obtenção das 2-(*N*-benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas e das 3-*aril*-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidinas. As benzilhidrazinopirimidinas foram obtidas a partir da redução seletiva do grupo benzilimínico das benzilidenopirimidinas empregando NaBH₃CN como agente redutor em meio ácido (pH 3-5) com rendimentos que variaram entre 33-74%. As 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirimidinas, por sua vez, foram sintetizadas a partir do mesmo precursor através de heterociclização oxidativa mediada por cloreto de cobre II. Essas reações empregaram condições reacionais relativamente brandas (DMF, 1,5h, 50-90 °C), foram altamente quimiosseletivas e apresentaram rendimentos entre 33-70%.

Na segunda parte deste estudo, a síntese de 1-fenil-3-trifluormetil-1*H*-pirazóis a partir das 4-alcoxivinil-trifluormetil cetonas e das hidrazonas derivadas da fenilhidrazina foi descrita. Essas heterociclizações foram

altamente seletivas, apresentaram bons rendimentos (40-93%) e ainda possibilitaram a obtenção de uma série de enaminonas inéditas como intermediários reacionais. Nas reações em que foram obtidas misturas de pirazóis isoméricos, os isômeros majoritários desejados foram isolados por cromatografia em coluna.

Palavras-chave: enonas, hidrazonas, regioquímica, heterociclos trifluormetilados.

ABSTRACT**HETEROCYCLIZATION OF 4-ALKOXY-1,1,1-TRIFLUORO-3-ALKEN-2-ONES WITH HYDRAZONES: SELECTIVE METHODS FOR THE SYNTHESIS OF TRIFLUOROMETHYLATED HETEROCYCLES**

AUTHOR: Simone Schneider Amaral

ADVISOR: Nilo Zanatta

Several methods for the regioselective synthesis of trifluoromethylated heterocycles from 4-alkoxy-1,1,1-trifluoro-3-alken-2-ones and hydrazones are described.

In the first part of this work, a series of (*E*)-2-[*N*-benzyl(1-phenylethyl)idenehydrazino]-4-trifluoromethyl-pyrimidines were obtained in a convergent manner from the cyclocondensation reaction between *N*-guanidinobenzylimines and 4-alkoxy-1,1,1-trifluoro-3-alken-2-ones in excellent yields (68-99%). Most reactions were highly diastereoselective and the benzyliminic bound presented preferably the *E* configuration which was determined by single-crystal X-ray analysis of two diastereoisomeric pure benzylidenepyrimidines derivatives. Afterwards, the synthetic versatility of these pyrimidines was demonstrated through the synthesis of 2-(*N*-benzylhydrazino)-4-trifluoromethyl-pyrimidines and 3-aryl-7-trifluoromethyl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidines. The synthesis of benzylhydrazinopyrimidines were achieved from the selective reduction of the benzyliminic moiety of the benzylidenepyrimidines employing NaBH₃CN as reduction agent in an acidic media (pH 3-5). Yields were in the 33-74% range. The 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyrimidines were isolated after oxidative heterocyclisation promoted by a copper II catalyst. Those reactions proceeded under mild conditions (DMF, 1.5h, 50-90 °C), were highly chemoselective and yields from 33 and 70%.

In the second part of this work, the synthesis of 1-phenyl-3-trifluoromethyl-1*H*-pyrazoles from 4-alkoxyvinyl trifluoromethyl ketones and phenylhydrazine hydrazones are reported. Those heterocyclisations were highly selective, presented good yields (40-93%) and furnished a series of new enamines as reaction intermediates. Those reactions that furnished a mixture

isomeric pyrazoles, the major isomer was easily isolated through column chromatography.

Key words: enones, hydrazones, regiochemistry, trifluoromethylated heterocycles.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Condições reacionais e rendimentos para a síntese das (<i>E</i>)-2-[<i>N</i> -benzil(1-fenil-etil)idenohidrazino]-4-trifluormetilpirimidinas (6-8a-i)	41
Tabela 2	Dados de RMN ¹ H e ¹³ C das pirimidinas 6-8a-i	47
Tabela 3	Rendimentos para a síntese das 2-(<i>N</i> -benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas (9-11a-h)	57
Tabela 4	Dados de RMN ¹ H e ¹³ C das 2-(<i>N</i> -benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas (9-11a-h)	62
Tabela 5	Rendimentos e proporção entre os produtos para a síntese das 3-aryl-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirimidinas (12a-f e 13a-f)	71
Tabela 6	Dados de RMN ¹ H e ¹³ C das 3-aryl-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirimidinas (12-13a-f)	82
Tabela 7	Deslocamento químico do H-6/C-6 para os compostos 6a-b e 7a-b e do H-5/C-5 para os compostos 12a-b-15a-b em DMSO- <i>d</i> ₆	87
Tabela 8	Rendimentos para a síntese das (<i>E</i>)-4-(<i>N</i> -benzilideno- <i>N</i> -fenilhidrazino)-1,1,1-trifluór-but-3-en-2-onas (17a-k)	92
Tabela 9	Testes de hidrólise da (<i>E</i>)-4-(<i>N</i> -Benzilideno- <i>N</i> -fenilhidrazino)-1,1,1-trifluór-but-3-en-2-ona (17a) para a obtenção do 1-fenil-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (18)	93
Tabela 10	Rendimentos para a síntese dos 1-fenil-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (18) a partir das (<i>E</i>)-4-(<i>N</i> -benzilideno- <i>N</i> -fenilhidrazino)-1,1,1-trifluór-but-3-en-2-onas (17a-e)	93
Tabela 11	Condições reacionais e rendimentos para a síntese dos 1-fenil-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazóis (19-23)	95
Tabela 12	Dados de RMN ¹ H e ¹³ C dos 1-Fenil-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazóis (18-21)	99
Tabela 13	Dados de RMN ¹ H e ¹³ C dos pirazóis trifluormetilados obtidos durante o desenvolvimento deste trabalho e por outros autores	101

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Equilíbrio ceto-enólico nos compostos trifluormetil- β -dicarbonílicos	19
Figura 2 Regioisômeros obtidos a partir da reação entre compostos trifluormetil- β -dicarbonílicos e hidrazinas monosubstituídas	20
Figura 3 ORTEP da estrutura molecular da (<i>E</i>)-2-(<i>N</i> -benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidina (6a) a partir de medidas cristalográficas	40
Figura 4 Espectro de RMN de ^1H da (<i>E</i>)-2-(<i>N</i> -benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidina (6a), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6	46
Figura 5 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ da (<i>E</i>)-2-(<i>N</i> -benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidina (6a), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6	46
Figura 6 Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 6a	54
Figura 7 Espectro de RMN de ^1H da 4-trifluormetil-2-(<i>N</i> -2-metóxi-benzilhidrazino)-6-metilpirimidina (11h), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3	60
Figura 8 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ da 4-trifluormetil-2-(<i>N</i> -2-metóxi-benzilhidrazino)-6-metilpirimidina (11h), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3	60
Figura 9 Espectro de RMN DEPT 135 da 4-trifluormetil-2-(<i>N</i> -2-metóxi-benzilhidrazino)-6-metilpirimidina (11h), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3	61
Figura 10 Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 11h	68
Figura 11 Representação estrutural do isômero angular (<i>a</i>) e linear (<i>b</i>) das [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirimidinas	74
Figura 12 Espectro de RMN de ^1H da 7-trifluormetil-3-(4-nitro-fenil)-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirimidina (13f), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6	79
Figura 13 Espectro de COSY da 7-trifluormetil-3-(4-nitro-fenil)-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirimidina (13f), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6	79

Figura 14 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ da 7-trifluormetil-3-(4-nitro-fenil)-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirimidina (13f), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6	80
Figura 15 Espectro de HMQC da 7-trifluormetil-3-(4-nitro-fenil)-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirimidina (13f), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6	80
Figura 16 Espectro de HMBC da 7-trifluormetil-3-(4-nitro-fenil)-7-trifluormetil-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirimidina (13f), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6	81
Figura 17 Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 12a	88
Figura 18 Espectro de RMN de ^1H do 1,5-difenil-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (21), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3	98
Figura 19 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do 1,5-difenil-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (21), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3	98
Figura 20 Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 17a	102
Figura 21 Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 18	104
Figura 22 Cromatograma e espectro de massas do 1-fenil-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (18) obtido a partir da hidrólise ácida das (<i>E</i>)-4-(<i>N</i> -benzilideno- <i>N</i> -fenil-hidrazino)-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-onas (17a-e)	107
Figura 23 Cromatograma e espectro de massas do 1-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol obtido a partir da ciclocondensação direta entre a fenilhidrazina e a 4-etóxi-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-ona (1) (condições clássicas)	108
Figura 24 Espectro de massas do 1-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol obtido a partir da ciclocondensação direta entre a fenilhidrazina e a 4-etóxi-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-ona (1) (condições clássicas)	109

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

TFE – Trifluoretanol

HFIP – 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol

Py – Piridina

DMF – *N, N*-Dimetilformamida

DMSO- d_6 – Dimetilsulfóxido Deuterado

$CDCl_3$ – Clorofórmio Deuterado

TMS – Tetrametil silano

d – Dupleto

dd – Duplo-dupleto

t – Tripleto

td – Tripleto de dupleto

qua – Quarteto

m – Multipleteo

NOE - “Nuclear Overhauser Effect”

COSY – “Correlated Spectroscopy”

HMBC – “Heteronuclear Multiple Bond Correlation”

HMQC – “Heteronuclear Multiple Quantum Correlation”

CG – Cromatografia gasosa

CG/EM – Cromatografia gasosa acoplada ao detector seletivo de massas

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
II. REVISÃO DA LITERATURA	5
1. Síntese de 2-[<i>N</i> -alquil(benzil)idenohidrazino]-pirimidinas a partir de <i>N</i> -guanidinobenzilimas	6
2. Síntese de 1,2,4-triazolo[4,3- <i>a</i>]pirimidinas através da heterociclização oxidativa de 2-[<i>N</i> -alquil(benzil)idenohidrazino]pirimidinas	9
3. Síntese de 3(5)-trifluormetilpirazóis a partir de ciclocondensação do tipo [CCC + NN]	18
III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	39
1. Obtenção das (<i>E</i>)-2-[<i>N</i> -benzil(1-fenil-etil)idenohidrazino]-4-trifluormetilpirimidinas	39
1.1. Mecanismo proposto para a reação de ciclização entre as <i>N</i> -guanidinobenzilimas e as 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas	43
1.2. Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C das (<i>E</i>)-2-[<i>N</i> -benzil(1-fenil-etil)idenohidrazino]-4-trifluormetilpirimidinas.....	45
1.3. Dados de espectrometria de massas das (<i>E</i>)-2-[<i>N</i> -benzil(1-fenil-etil)idenohidrazino]-4-trifluormetilpirimidinas	54
2. Obtenção das 2-(<i>N</i> -benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas	56
2.1. Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C das 2-(<i>N</i> -benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas	59
2.2. Dados de espectrometria de massas das 2-(<i>N</i> -benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas	68
3. Obtenção das 3-aryl-7-trifluormetil-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirimidinas .	70
3.1. Mecanismo proposto para a reação de ciclização entre as 2-(<i>N</i> -benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas e cloreto de cobre II diidratado	74
3.2. Dados de RMN de ¹ H, ¹³ C, COSY, HMQC e HMBC das 3-aryl-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirimidinas	77

3.3. Dados de espectrometria de massas das 3- <i>aril</i> -7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirimidinas	88
4. Obtenção das (<i>E</i>)-4-(<i>N</i> -benzilideno- <i>N</i> -fenil-hidrazino)-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-onas e dos 1-fenil-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazóis	90
4.1 Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C dos 1-fenil-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazóis	97
4.2 Dados de espectrometria de massas das (<i>E</i>)-4-(<i>N</i> -benzilideno- <i>N</i> -fenil-hidrazino)-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-onas e dos 1-fenil-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazóis	102
III. CONCLUSÕES	110
IV. PARTE EXPERIMENTAL	112
1. Equipamentos	112
1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)	112
1.2 Espectroscopia de massas/cromatografia gasosa (HP) – CG/EM.....	112
1.3 Massa de alta resolução	113
1.4 Ponto de fusão	113
1.5 Análise Elementar	113
1.6 Difração de raios-X	113
1.7. Cálculos semi-empíricos de orbitais moleculares (AM1).....	113
2. Reagentes e solventes	114
3. Procedimentos experimentais	115
V. ANEXOS	147
1. Anexo 1 - Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C	148
2. Anexo 2 – Espectros de Massas	215
3. Anexo 3 - ORTEP das estruturas moleculares dos compostos obtidos a partir de medidas cristalográficas	267

I – INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Os heterociclos constituem o maior grupo de compostos orgânicos. Dos mais de 20 milhões de compostos químicos registrados, aproximadamente metade, são heterocíclicos. Isso se deve à importância crescente dessa classe de compostos na química pura e aplicada.¹

Dentre a variedade expressiva de aplicações atribuídas aos heterociclos, as pirimidinas, os pirazóis e os triazóis destacam-se por suas propriedades biológicas interessantes. Esses compostos têm sido amplamente empregados em áreas como agricultura², microbiologia³ e medicina⁴.

Nos últimos anos, o desenvolvimento de estratégias para a síntese de heterociclos trifluormetilados tem recebido muita atenção, uma vez que a introdução de grupos halogenados em moléculas orgânicas frequentemente resulta em um efeito positivo nas propriedades farmacológicas desses compostos.⁵

As 4-alcoxiviniltrifluormetil cetonas são blocos precursores interessantes para a obtenção de moléculas que contêm o grupamento trifluormetila porque são reagentes trihalogenados versáteis, facilmente obtidos a partir da acilação de enoléteres ou acetais.⁶ Esses compostos têm sido ciclocondensados com dinucleófilos 1,2 (hidrazinas e hidroxilaminas), 1,3 (uréias e amidinas) e 1,4

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

² (a) Burdge, E. L. *Pest. Manag. Sci.* **2000**, *56*, 245. (b) Fang, J.-X.; Dai, H., Li, Y.-Q., Du, D., Qin, X.; Zhang, X.; Yu, H.-B. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 10805. (c) Hilton, J. L. *J. Agric. Food Chem.* **1969**, *17*, 182.

³ (a) Anbhule, P.V.; Deshmukh, M.B.; Salunkhe, S.M.; Patil, D.R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2651. (b) Azami, H.; Barrett, D.; Tanaka, A.; Sasaki, H.; Matsuda, K.; Sakurai, M.; Terasawa, T.; Shirai, F.; Chiba, T.; Matsumoto, Y.; Tawara, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 961. (c) Ram, V. J.; Srivastava, P.; Sing, S. K.; Kandpal, M.; Tekwani, B. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1087.

⁴ (a) Badawey, E. -S. A. M.; El-Ashmawey, I. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 349. (b) Almansa, C.; Gómez, L. A.; Cavalcanti, F. L.; Arriba, A. F.; García-Rafanell, J.; Forn, J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 547. (c) Harper, R. W.; Jackson, W. T.; Froelich, L. L.; Boyd, R. J.; Aldridge, T. E.; Herron, D. K. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2411.

⁵ (a) De Arriba, A. F.; Gómez-Carajús, L. A.; Cavalcanti, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J.; Forn, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *318*, 341. (b) Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635.

⁶ (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013. (c) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, 1016. (d) Bonaccorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, S. R. T.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177. (e) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.

(fenilenodiaminas) substituídos para a obtenção de isoxazóis⁷, pirazóis⁸, pirimidinas⁹ e diazepinos¹⁰, respectivamente. Outros heterociclos também podem ser sintetizados a partir dessas moléculas como, por exemplo, as piridinas¹¹, as tiazinas¹², os pirróis¹³ e as pirrolidinonas¹⁴.

As hidrazonas, bem como outros compostos ambifílicos, são precursores importantes em síntese orgânica. Suas aplicações vão desde a identificação de carbonilas, passando pela deoxigenação de compostos carbonílicos através da redução de Wolff-Kishner¹⁵, pela formação de ânions vinílicos através da reação de Shapiro¹⁶, pela formação de diazo-compostos¹⁷, entre outros¹⁸. Além disso, a presença de grupamentos azo (diazenos) em compostos orgânicos está relacionada a uma gama variada de aplicações tecnológicas e medicinais.¹⁹ Apesar disso, a utilização de hidrazonas para a formação seletiva de sistemas heterocíclicos ainda guarda grande potencial a ser explorado.

⁷ (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, *6*, 483. (b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1619.

⁸ (a) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1457. (b) Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **2002**, *43*, 5005.

⁹ (a) Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 509. (b) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1213.

¹⁰ (a) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *37*, 9155. (b) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 45.

¹¹ (a) Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, *5*, 765. (b) Zanatta, N.; Fernandes, L. S.; Nachtigall, F. M.; Coelho, H. S.; Amaral, S. S.; Flores, A. F.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1435.

¹² Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, *10*, 1431.

¹³ Zanatta, N.; Schneider, J. M. F. M.; Schneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996.

¹⁴ Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Loro, E.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 149.

¹⁵ Barton, D. H. R.; Ives, D. A. J.; Thomas, B. R. *J. Chem. Soc.* **1955**, 2056.

¹⁶ (a) Bond, F. T.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 154. (b) Evans, D. A.; Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 774. (c) Myers, A. G.; Kukkola, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8208.

¹⁷ Aggarwal, V. K.; de Vicente, J.; Bonnert, R. V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5381.

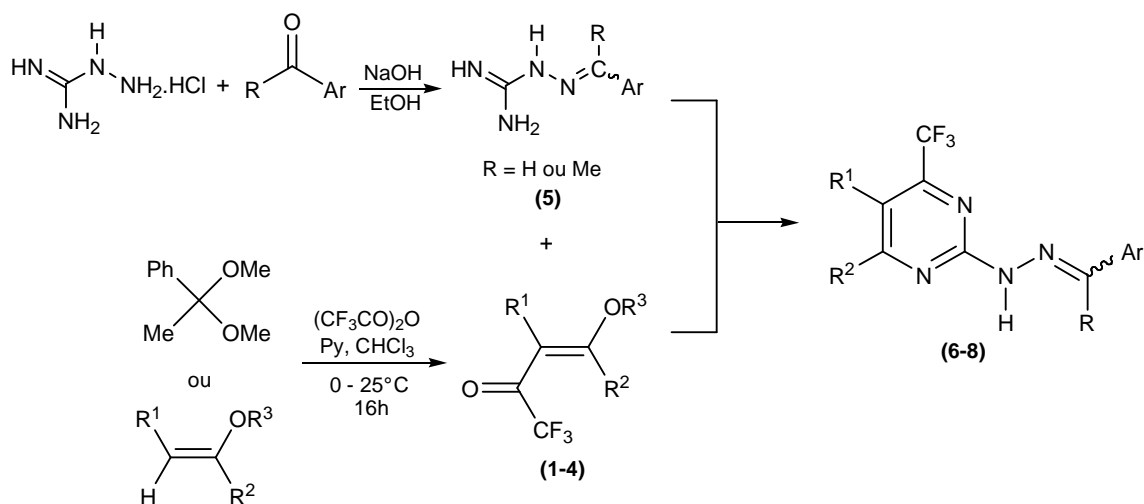
¹⁸ (a) Storck, G.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7067. (b) Caglioti, L.; Magi, M. *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 1127.

¹⁹ Referências citadas em: (a) Svete, J.; Groselj, U.; Bevk, D.; Jakse, R.; Meden, A.; Stanovnik, B. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 2927. (b) Holzer, H.; Györgydéak, Z. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 675.

Portanto, em continuidade aos estudos que vêm sendo desenvolvidos pelo Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) os objetivos deste trabalho são:

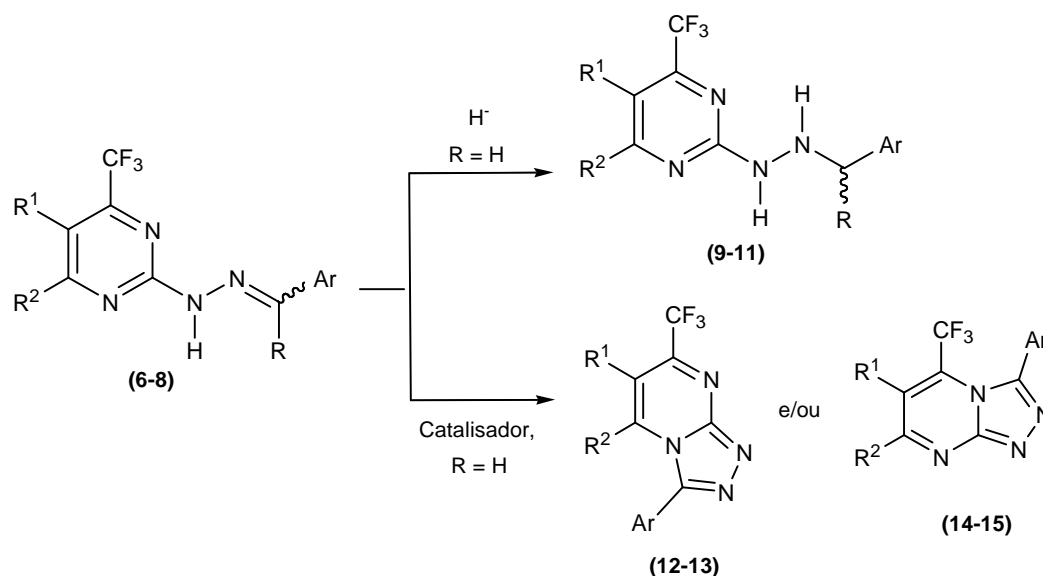
1. Sintetizar, de maneira convergente, uma série de novas 2-[*N*-alquil(benzil)idenohidrazino]-4-trifluormetilpirimidinas a partir da ciclocondensação entre *N*-guanidinobenziliminas e 4-alcovinil-trifluormetil cetonas;

Esquema 1



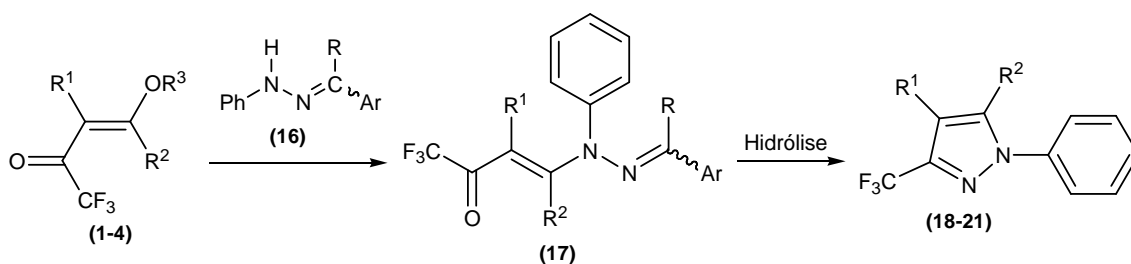
2. Estudar a viabilidade sintética das 2-[*N'*-alquil(benzil)idenohidrazino]-4-trifluormetilpirimidinas na obtenção de 4-trifluormetil-2-hidrazino pirimidinas e trifluormetiltriazolopirimidinas;

Esquema 2



3. Sintetizar, regioseletivamente, diversos 1-fenil-3-trifluormetil-1*H*-pirazóis a partir da reação entre 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas e hidrazonas derivadas da fenilhidrazina, seguida por hidrólise das 4-(*N'*-benzilideno-*N*-fenilhidrazino)-1,1,1-trifluór-but-3-en-2-onas intermediárias;

Esquema 3



II – REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem como propósito selecionar os trabalhos mais relevantes que estão diretamente relacionados com os estudos desenvolvidos nesta tese de doutorado. Em um primeiro momento, os principais métodos para a síntese de 2-[*N*-alquil(benzil)idenohidrazino]pirimidinas a partir de *N*-guanidinobenziliminas serão revisados. A seguir, os trabalhos de síntese das 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirimidinas através da heterociclização oxidativa de 2-[*N*-alquil(benzil)idenohidrazino]pirimidinas serão apresentados. Finalmente, a obtenção 3(5)-trifluormetilpirazóis através de ciclocondensação do tipo [CCC + NN] será analisada.

1. Síntese de 2-[N'-Alquil(benzil)idenohidrazino]pirimidinas a Partir de N-Guanidinobenziliminas

Assim como qualquer derivado da hidrazina, as 2-[N'-alquil(benzil)idenohidrazino]pirimidinas são consideradas reagentes versáteis na obtenção de heterociclos²⁰. Além disso, alguns trabalhos sugerem que a presença do grupamento azometino seja essencial para as propriedades biológicas de determinadas moléculas.²¹

Esses compostos tem sido reportados como agentes vasodilatadores coronarianos²² e inibidores da xantina oxidase²³ além de possuírem comprovada atividade analgésica, antiinflamatória²⁴, antimicrobiana, antitumoral²⁵, antitoxoplasmose, antimalária²⁶ e antichagástica²⁷. Essas substâncias ainda podem atuar como ligantes na química de coordenação devido à presença de átomos doadores de elétrons em sua estrutura.

A metodologia mais usual para a obtenção das 2-[N'-alquil(benzil)idenohidrazino]pirimidinas envolve a adição nucleofílica de 2-hidrazinopirimidinas à aldeídos e cetonas^{20, 23-25, 28} e, com menor frequência, à

²⁰ Al-Ashmawy, M. I.; Abd El-Samii, Z. K.; El Feky, S. A.; Osman, N. A. *Boll. Chim. Farmaceutico* **1998**, *4*, 110.

²¹ (a) Metzler, D. E.; Ikawa, M.; Snell, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 648. (b) Referências citadas em: Saleh, M. A.; Hafez, Y. A.; Abdel-hay, F. E.; Gad, W. I. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 973.

²² Niiya, K.; Olsson, R. A.; Thompson, R. D.; Silvia, S. K.; Ueeda, M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4557.

²³ Nagamatsu, T.; Fujita, T.; Endo, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 33.

²⁴ Alagarsamy, V.; Solomon, V. R.; Dhanabal, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 235.

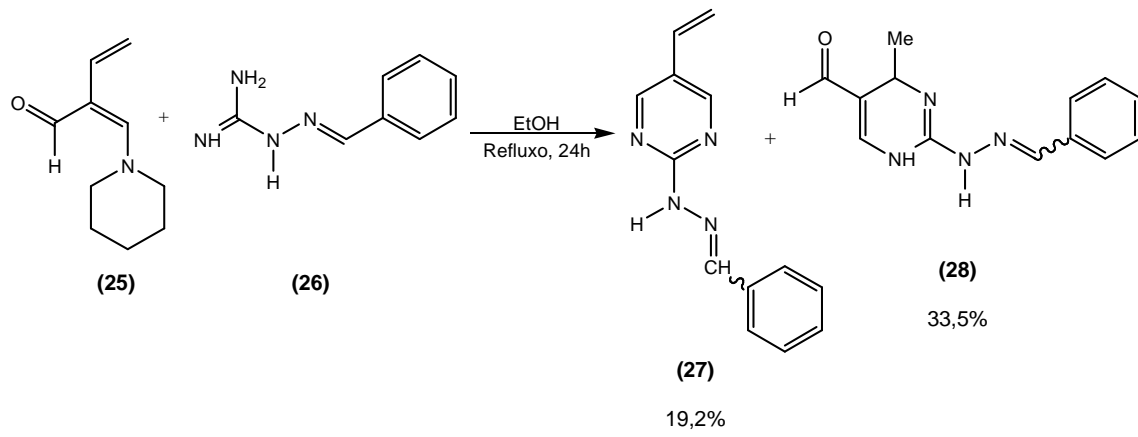
²⁵ Savini, L.; Chiasserini, L.; Travagli, V.; Pellerano, C.; Novellino, E.; Cosentino, S.; Pisano, M. *B. Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 113.

²⁶ El-Tombary, A. A.; Ismail, K. A.; Aboulwafa, O. M.; Omar, A.-M. M. E.; El-Azzouni, M. Z.; El-Mansoury, S. T. *Il Farmaco* **1999**, *54*, 486 e referências citadas.

²⁷ Zanatta, N.; Amaral, S. S.; dos Santos, J. M.; de Mello, D. L.; Fernandes L. da S.; Bonacorso H. G.; Martins M. A. P.; Andricopulo A. D.; Borchhardt, D. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 10236.

²⁸ (a) Koppel, H. C.; Springer, R. H.; Daves, G. D., Jr.; Cheng, C. C. *J. Pharm. Sci.* **1963**, *5*, 81. (b) Gibson, M. S. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1587. (c) Vio, L.; Mamolo, M. G. *Farmaco Sci.* **1983**, *38*, 255. (d) El-Sherief, H. A.; Abdel-Rahman, A. E.; El-Naggar, G. M.; Mahmoud, A. M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 1227. (e) Hussain, S. M.; El-Barbary, A. A.; Mansour, S. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 169. (f) Tully, W. R.; Murdoch, R.; Westwood, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 833. (g) Shaban, M. A. E.; Taha, M. A. M.; Nasr, A. Z.; Morgaan, A. E. A. *Pharmazie* **1995**, *50*, 784. (h) El-Dean, A. M. K. *Monatsh. Chem.* **1998**, *129*, 523. (i) Gineinah, M. M.; El-Sherbeny, M. A.; Nasr, M. N.; Maarouf, A. R. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2002**, *11*, 556. (j) Sedova, V. F.; Shkurko, O. P.; Nekhoroshev, S. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *9*, 564. (k) Prakash, O.; Bhardwaj, V.; Kumar, R.; Tyagi, P.; Aneja, K. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 1073. (l) Szilágyi, L.; Illyés, T.; Györgydéak, Z.; Szábo, G.; Karacsony, A. *ARKIVOV* **2004**, 243. (m) Awad, M. K.; Saleh, M. A. *J. Molec. Struct. (Theochem)* **2004**, 678, 129. (n) Döring, M.; Ciesielski, M.; Pufky, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5942.

Esquema 5



2. Síntese de 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pirimidinas Através da Heterociclicização Oxidativa de 2-[N'-Alquil(benzil)ideno]hidrazino]pirimidinas

Os triazóis estão entre os heterociclos mais versáteis sob o ponto de vista biológico tendo apresentado atividade analgésica, anti-inflamatória, antimicrobiana, antialérgica, entre outras.³³ Os 1,2,4-triazóis fundidos a anéis heterocíclicos, particularmente, já foram reportados como agentes herbicidas, antifúngicos, antibacterianos^{21b, 34}, ansiolíticos³⁵, anticonvulsivantes³⁶ e antidepressivos³⁷

Os métodos mais amplamente empregados para a construção de 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirimidinas envolvem a ciclização de 2-hidrazinopirimidinas com ácidos carboxílicos alifáticos³⁸, seus cloretos^{20, 28d, 28f, 38c-e}, ortoésteres^{38a-b, 28f, 28h, 29, 39} e anidridos^{28f, 28l, 38d}. Disulfito de carbono^{20, 21b, 28d, 28h-i, 39a} e isocianatos^{26, 38a} também podem ser utilizados, entre outros⁴⁰.

Essa revisão da literatura, no entanto, vai se restringir a abordagem dos principais trabalhos intimamente relacionados a esta tese de doutorado, ou seja, os métodos que envolvem a obtenção das 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirimidinas

³³ (a) Ram, V. J.; Srivastava, P.; Sing, S. K.; Kandpal, M.; Tekwani, B. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1087. (b) Wadsworth, H. J.; Jenkins, S. M.; Orlek, B. S.; Cassidy, F.; Clark, M. S. G.; Brown, F.; Riley, G. J.; Graves, D.; Hawlins, J.; Naylor, C. B. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1280. (c) Naito, Y.; Akahoshi, F.; Takeda, S.; Okada, T.; Kajii, M.; Nishimura, H.; Sugiura, M.; Fukaya, C.; Kagitani, Y. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3019.

³⁴ (a) Prakash, O.; Sadana, A. K.; Mirza, Y.; Aneja, K. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 533. (b) Yang, G.-F.; Chen, Q.; Zhu, X.-L.; Jiang, L.-L.; Liu, Z.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 595.

³⁵ Tarzia, G.; Ocelli, E.; Toja, E.; Barone, D.; Corsico, N.; Gallico, L.; Luzzani, F. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1115.

³⁶ Tarzia, G.; Ocelli, E.; Barone, D. *Il Farmaco* **1989**, *44*, 3.

³⁷ Sarges, S.; Howard, H. R.; Browne, R. G.; Lebel, L. A.; Seymour, P. A.; Koe, B. K. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2240.

³⁸ (a) Allen, C. F. H.; Beilfuss, H. R.; Burness, D. M.; Reynolds, G. A.; Tinker, J. F.; Vanallan, J. A. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 787. (b) Allen, C. F. H.; Beilfuss, H. R.; Burness, D. M.; Reynolds, G. A.; Tinker, J. F.; Vanallan, J. A. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 793. (c) Kottke, K.; Kühmstedt *Pharmazie* **1985**, *40*, 55. (d) Clark, J. Varvounis, G.; Bakavoli, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1986**, 711. (e) Alagarsamy, V.; Giridhar, R.; Yadav, M. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1877. (f) Alargasamy, V.; Solomon, V. R.; Murugan, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4009.

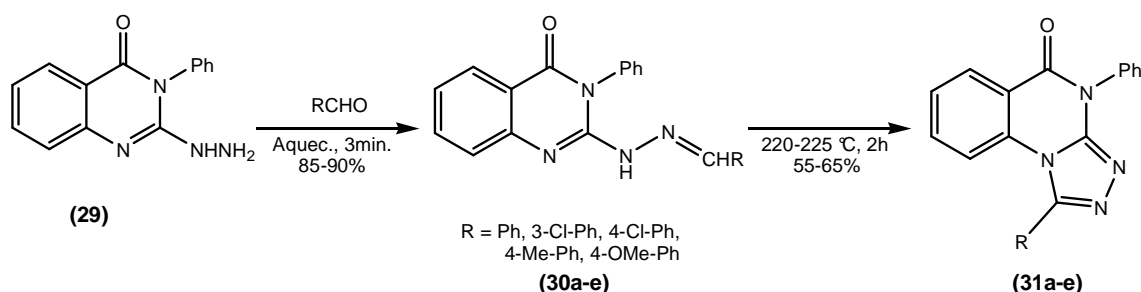
³⁹ (a) Williams, L. A.; Allen, C. F. H.; Reynolds, G. A.; Tinker, J. F. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 361. (b) Taylor, P. J.; Thomson, D. A.; Bowie, R.; Edwards, P. N.; Nicholson, S. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1979**, 1708.

⁴⁰ (a) Hassaneen, H. M.; Abdelhadi, H. A.; Abdallah, T. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10133. (b) Yachenko, V. A.; Gur'eva, A. N.; Khairulin, A. R.; Demchenko, A. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *9*, 1138. (c) Dandia, A.; Sarawgi, P.; Arya, K.; Khaturia, S. *ARKIVOC* **2006**, 83. (d) Vas'kevich, R. I.; Savitskii, P. V.; Zborovskii, Y. L.; Staninets, V. I.; Turov, A. V.; Chernega, A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1396. (e) Vas'kevich, R. I.; Savitskii, P. V.; Zborovskii, Y. L.; Staninets, V. I.; Turov, A. V.; Chernega, A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1403.

a partir da heterociclicização oxidativa de 2-[*N*-alquil(benzil)idenohidrazino]pirimidinas.

El-Sherief e col.^{28d} propuseram a síntese de uma série de 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-onas a partir da 2-hidrazino-3-fenil-4(3*H*)-quinazolinona e ácidos carboxílicos, cloretos de ácido e disulfito de carbono. No mesmo artigo, uma série de hidrazonas foram preparadas a partir da 2-hidrazino-3-fenil-4(3*H*)-quinazolinona (**29**) e dos aldeídos apropriados. Posteriormente, estas hidrazonas (**30a-e**) foram utilizadas na obtenção de 1-aryl-4-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5(4*H*)-onas (**31a-e**) (Esquema 6).

Esquema 6



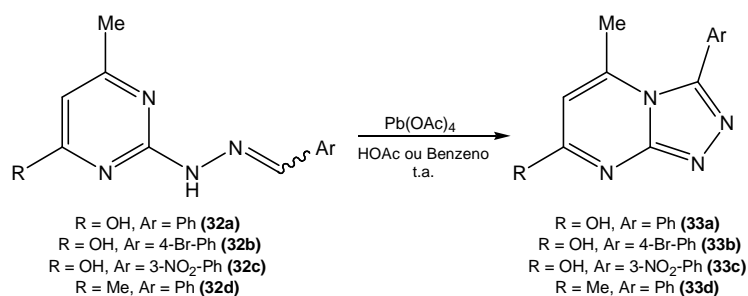
Diversas metodologias para a síntese de 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirimidinas empregam reagentes tóxicos para a oxidação das hidrazonas. Alguns exemplos desses reagentes são o tetraacetato de chumbo^{19a, 32a, 39a, 41}, o bromo^{4c, 28b, 28g, 28i, 31} e o nitrobenzeno⁴².

Bower e Doyle⁴¹ obtiveram uma série de 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirimidinas (**33a-d**) a partir da oxidação de hidrazonas (**32a-d**) com tetraacetato de chumbo com rendimentos que, segundo os autores, excederam 50% (Esquema 7).

⁴¹ Bower, J. D.; Doyle, F. P. *J. Chem. Soc.* **1957**, 727.

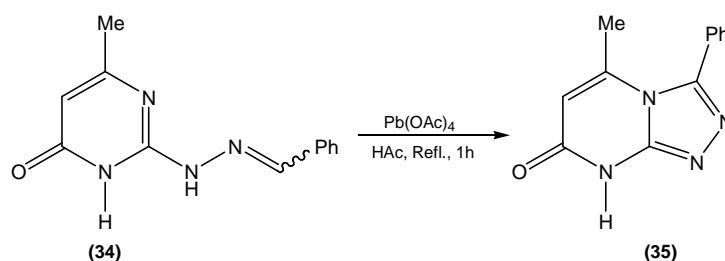
⁴² Yanchenko, V. A.; Demchenko, A. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, 6, 753.

Esquema 7



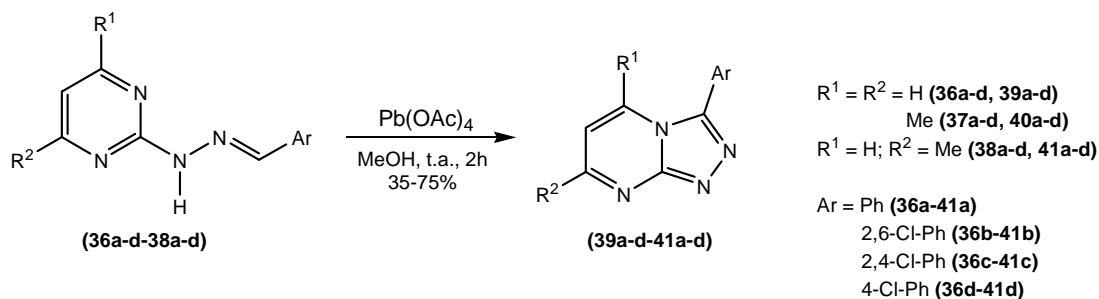
Em 1960, Williams e col.^{39a} também empregaram o mesmo agente oxidante para a obtenção da triazolopirimidina (**35**) desejada (Esquema 8).

Esquema 8

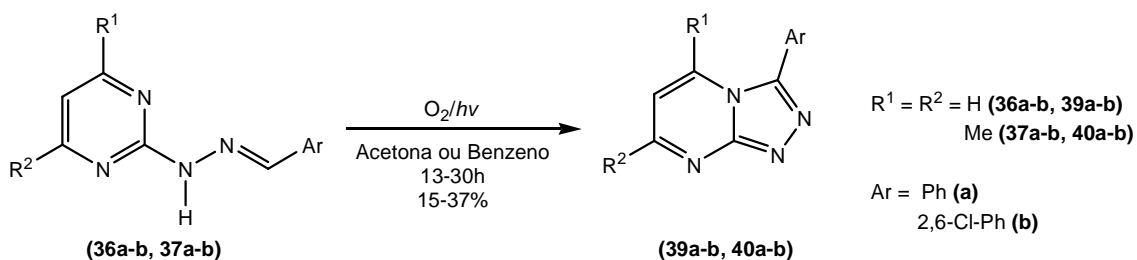


Tsujikawa e Tatsuda^{32a} realizaram a síntese de algumas 2-benzilidenohidrazinopirimidinas e converteram essas hidrazonas (**36a-d-38a-d**) (isômero *E*) em 3-aril[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidinas (**39a-d-41a-d**) a partir de duas metodologias distintas: oxidação com tetraacetato de chumbo e através de reações fotoquímicas (Esquemas 9 e 10).

Esquema 9

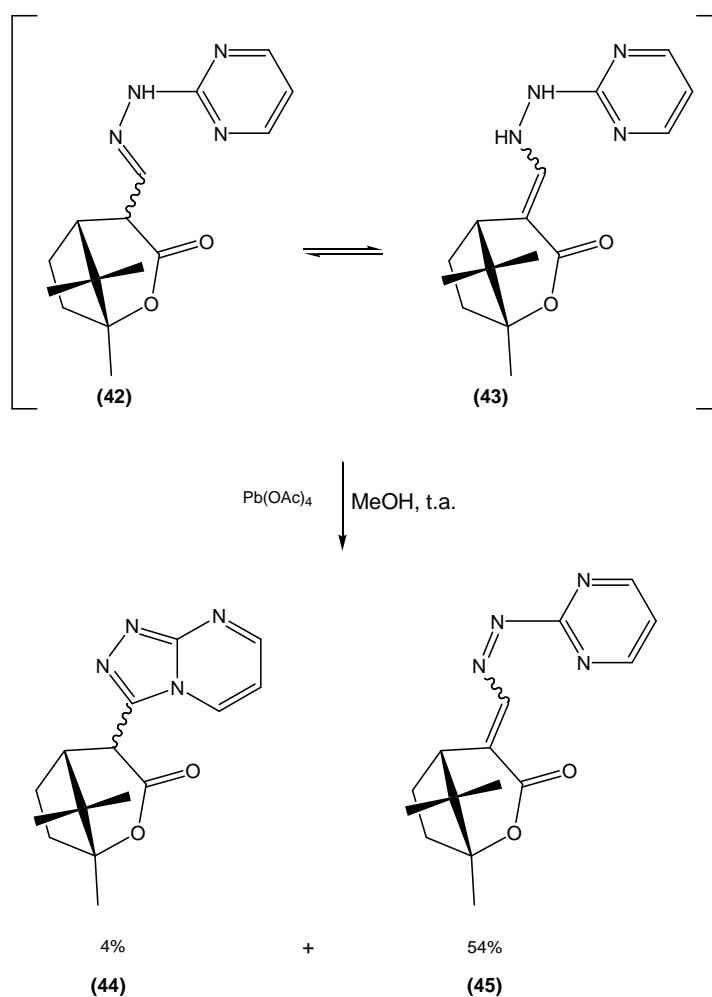


Esquema 10



Em um trabalho mais recente, Svete e col.^{19a} publicaram a síntese de uma mistura de 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirimidinas como subprodutos na síntese de diazenilmetilidenopirimidinas (Esquema 11).

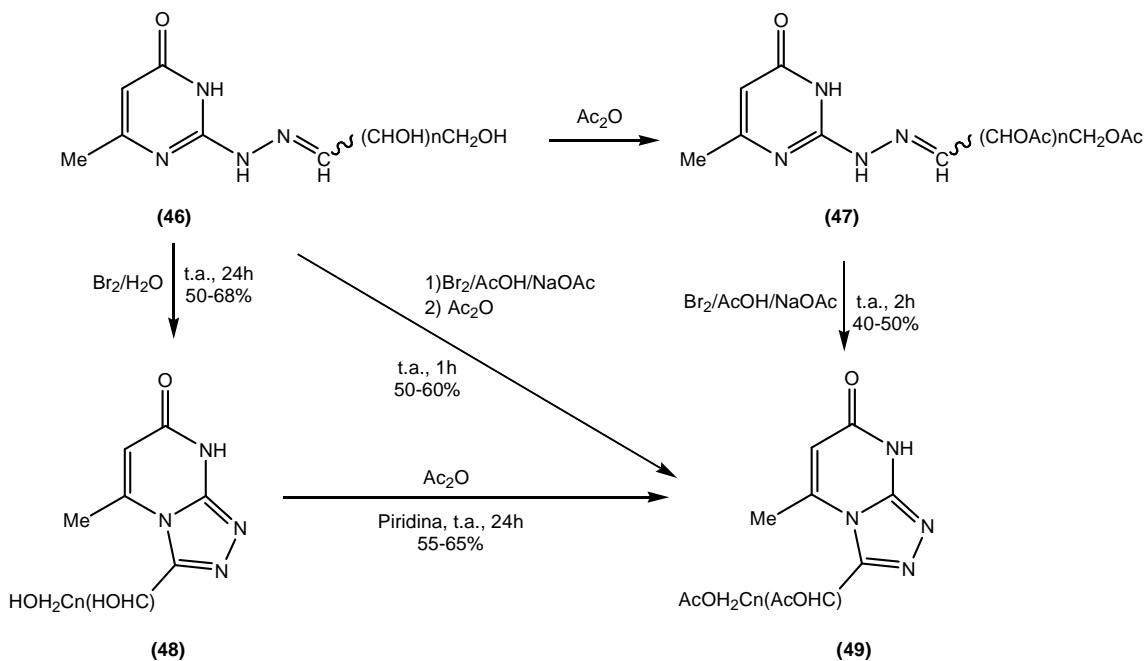
Esquema 11



O uso de bromo para a cicização oxidativa das hidrazonas derivadas da condensação entre a 6-metil-4-oxo-2-hidrazino-pirimidina e diversas

aldopentoses e aldohexoses foi apresentada por Shaban e col.^{28g} (Esquema 12).

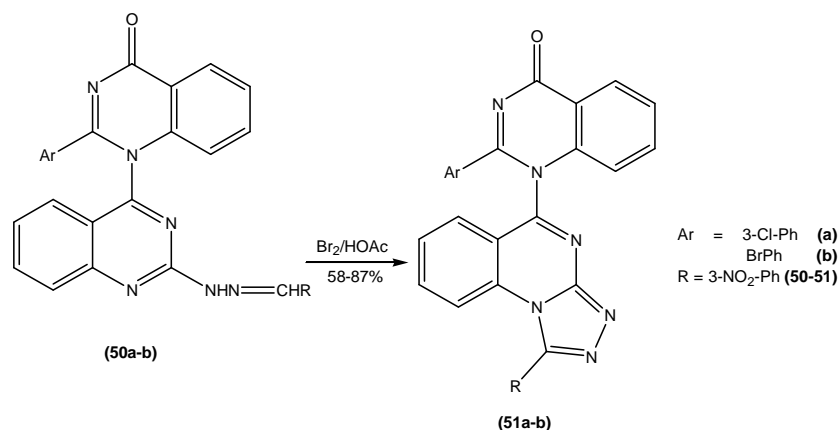
Esquema 12



$n = 3$ ou $n = 4$	<i>D</i> -arabino	<i>L</i> -arabino	<i>D</i> -ribo	<i>D</i> -xilo
$n = 3$ ou $n = 4$	<i>D</i> -galacto	<i>D</i> -gluco	<i>D</i> -mano	

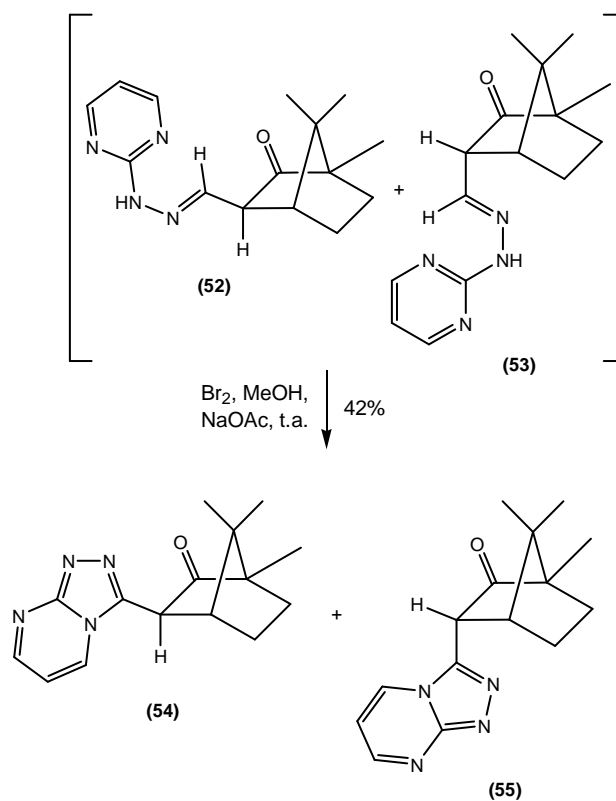
Gineinah e col.²⁸ⁱ também utilizaram bromo como agente oxidante de duas 2-aryl-1-(2-benzilidenhidrazino-4-quinazolil)-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-3-ylidene-aldohydrals (**50a-b**) para fornecer as triazolopirimidinas (**51a-b**) desejadas em bons rendimentos (Esquema 13).

Esquema 13



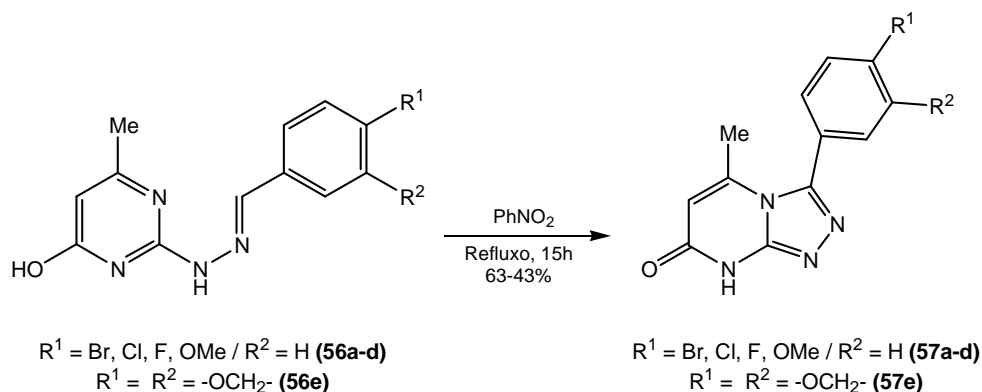
Em 2002, Svete e col.³¹ publicaram a oxidação estereosseletiva da hidrazona derivada do acoplamento entre a 2-hidrazinopirimidina e a (1*R*,4*R*)-3-[(*E*)-(dimetilamino)metilideno]-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]-heptan-2-ona empregando bromo elementar em metanol na presença de acetato de sódio (Esquema 14).

Esquema 14



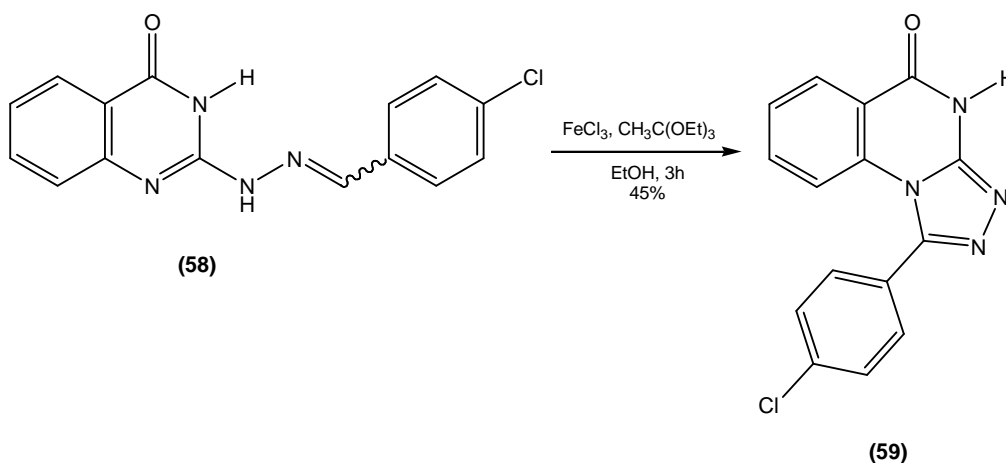
A ciclização intramolecular de arilidenohidrazinas (**56a-e**) empregando nitrobenzeno como solvente foi testada por Yanchenko e Demchenko⁴². Nesse trabalho, os autores reportaram a síntese das 3-aryl-5-metil-7,8-diidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-7-onas (**57a-e**) de maneira altamente regioseletiva (Esquema 15).

Esquema 15



Tully e col.^{28f} publicaram, em 1986, diversas metodologias para a síntese de 1,2,4-triazoloquinazolininas. Entre elas, está descrita a heterociclização oxidativa de uma benzilidenoquinazolina (**58**) empregando cloreto férrico (Esquema 16).

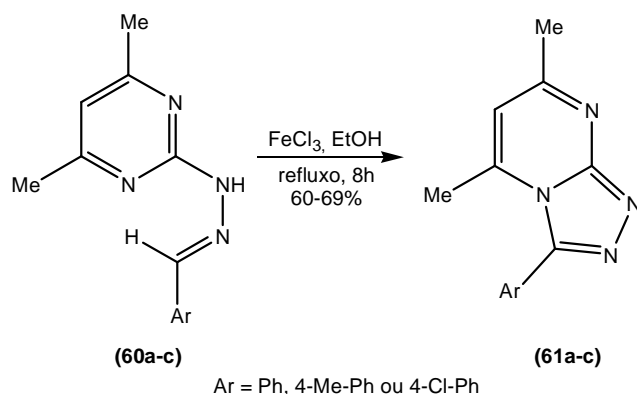
Esquema 16



Al-Ashmawy e col.²⁰ realizaram um estudo extenso a respeito da utilidade da 2-hidrazino-4,6-dimetil-pirimidina na síntese de heterociclos. Dentre a grande variedade de compostos heterocíclicos obtidos por eles encontram-se

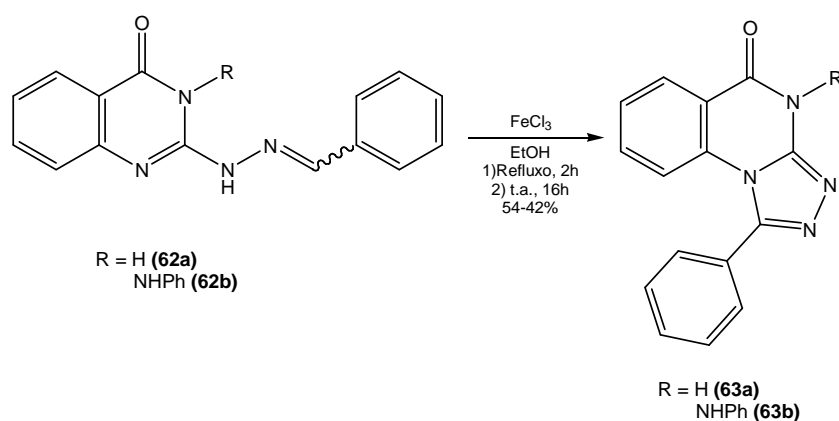
as 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirimidinas (**61a-c**). Além das reações usuais entre 2-hidrazinopirimidinas com cloretos de acila e disulfeto de carbono, os autores também introduziram algumas metodologias menos usuais. Um exemplo, foi a reação de oxidação entre as (4,6-dimetilpirimidin-2-il)hidrazonas (**60a-c**) e cloreto férrico (Esquema 17).

Esquema 17



Em seu trabalho, Awad e Saleh^{28m} também utilizaram o mesmo catalisador para a obtenção de duas 3-fenil-10*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-9-onas (**63a-b**) (Esquema 18).

Esquema 18

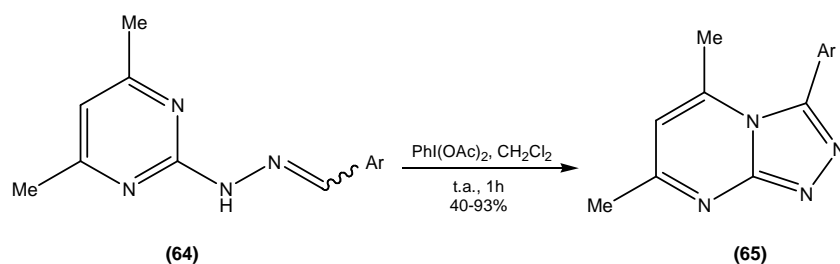


De modo a minimizar os efeitos nocivos associados ao uso de reagentes perigosos, alguns trabalhos sugerem o uso de (diacetóxi)iodobenzeno^{28k, 43}.

⁴³ (a) Varma, R. S.; Rao, V.; Kumar, D.; Sekhar K. V. G. C.; Dhillon, H. *Green Chem.* **2004**, *6*, 156. (b) Prakash, O.; Gujral, H. K.; Rani, N.; Singh, S. P. *Synth. Commun.* **2000**, *3*, 417. (c) Song, Y.; Joe, B. S.; Son, H. Y. *Heterocycles* **2008**, *75*, 3091.

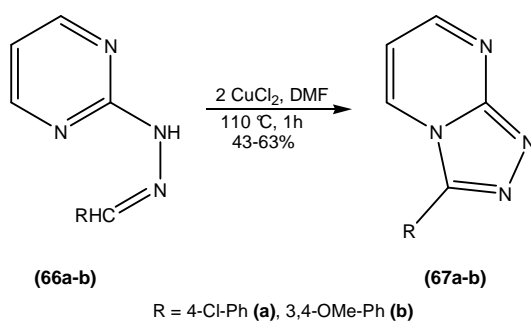
A importância de compostos de iodo organoipervalente como agentes oxidantes tem sido ressaltada nos últimos anos. Isso se deve principalmente à versatilidade de suas aplicações e às condições reacionais brandas que empregam.⁴³ Em 2004, Prakash e col.^{28k} utilizaram o (diacetóxi)iodobenzeno para promover a ciclização intramolecular de hidrazonopirimidinas (**64**) com bons rendimentos (Esquema 19).

Esquema 19



Posteriormente, Döring e col.²⁸ⁿ demonstraram que iminas heterocíclicas substituídas são facilmente oxidadas a partir da catálise com cloreto de cobre II, um reagente não perigoso, pouco tóxico e barato (Esquema 20).

Esquema 20



3. Síntese de 3(5)-Trifluormetilpirazóis a partir de Ciclocondensação do Tipo [CCC + NN]

Diversos compostos pirazolínicos e seus derivados apresentam atividade biológica importante⁴⁴ e, portanto, muitos grupos de pesquisa têm se dedicado ao desenvolvimento de novos métodos para a síntese desses heterociclos.

Devido ao grande número de trabalhos relacionados com a síntese de pirazóis, essa revisão da literatura vai se restringir a abordagem das principais referências que envolvem a obtenção de 3(5)-trifluormetilpirazóis através de ciclocondensações do tipo [CCC + NN].

Um dos métodos mais importantes para a preparação dos 3(5)-trifluormetilpirazóis envolve a ciclocondensação do tipo [3+2] empregando blocos precursores CCC trifluormetilados como alcóxialquenos, β -dicetonas, iminas e ésteres acetilênicos, β -cetoésteres, ceteno ditioacetais, enamionas e outros com hidrazinas (bloco NN).⁴⁵ Dentre estes, a ciclocondensação entre 1,3-dicetonas e hidrazinas é uma das metodologias mais versáteis e amplamente difundidas. No entanto, apresenta o inconveniente de que, quando utiliza compostos dicarbonílicos não simétricos, frequentemente resulta na formação de uma mistura isomérica de pirazóis.^{1, 44a, 46} Um dos primeiros

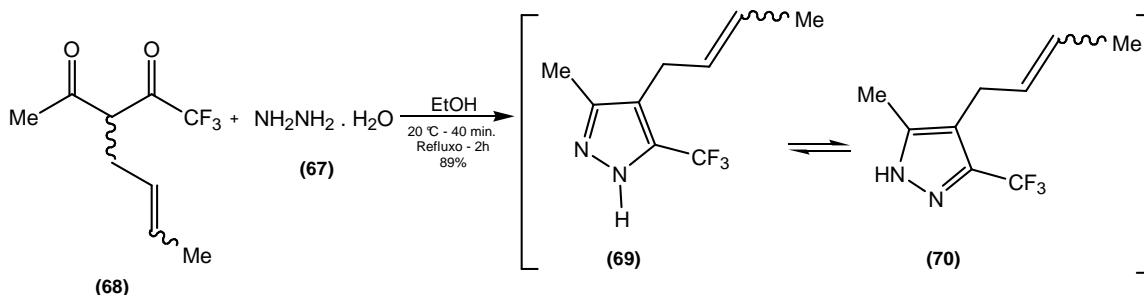
⁴⁴ (a) Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G. Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y. Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347. (b) Knaus, E. E.; Uddin, Md. J.; Rao, P. N. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5273. (c) Quan, M. L.; Lam, P. Y. S.; Han, Q.; Pinto, D. J. P.; He, M. Y.; Li, R.; Ellis, C. D.; Clark, C. G.; Teleha, C. A.; Sun, J.; Alexander, R. S.; Bai, S.; Luettgen, J. M.; Knabb, R. M.; Wong, P. C.; Wong, P., C.; Wexler, R. R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1729. (d) Yonetoku, Y.; Kubota, H.; Okamoto, Y.; Ishikawa, J.; Takeuchi, M.; Ohta, M.; Tsukamoto, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *14*, 5370. (e) Fustero, S.; Román, R.; Sanz-Cervera, J. F.; Simón-Fuentes, A.; Bueno, J.; Villanova, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8545. (f) Knaus, E. E.; Chowdhury, M. A.; Abdellatif, K. R. A.; Dong, Y.; Das, D.; Suresh, M. R. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1525. (g) Knaus, E. E.; Abdellatif, K. R. A.; Chowdhury, M. A.; Dong, Y.; Velázquez, C.; Das, D.; Suresh, M. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9694.

⁴⁵ Para uma revisão sobre a síntese e aplicação de trifluormetilcetonas α,β -insaturadas: Nenajdenko, V. G.; Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.

⁴⁶ (a) Para uma revisão sobre a síntese de pirazóis: Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III* Elsevier Science, New York, **1996**. (b) Singh, S. K.; Reddy, G.; Rao, K. S.; Lohray, B. B.; Misra, P.; Rajjak, S. A.; Rao, Y., K.; Venkateswarlu, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 499. (c) Singh, S. K.; Rao, Y. K.; Vobbalareddy, S.; Shivaramakrishna, S.; Krishnamraju, A.; Rajjak, S. A.; Casturi, S. R.; Akhila, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1683.

trabalhos a empregar esses reagentes para a síntese de 3(5)-trifluormetilpirazóis foi publicado, em 1986, por Hojo e col.⁴⁷ (Esquema 21).

Esquema 21



Assim como qualquer composto 1,3-dicarbonílico, as trifluormetil-1,3-dicetonas encontram-se em equilíbrio entre a sua forma cetônica e enólica. No entanto, já foi demonstrado que a forma enólica é amplamente favorecida para a maioria desses reagentes e que a enolização se dá preferencialmente na direção do grupo trifluormetil⁴⁸ (Figura 1).

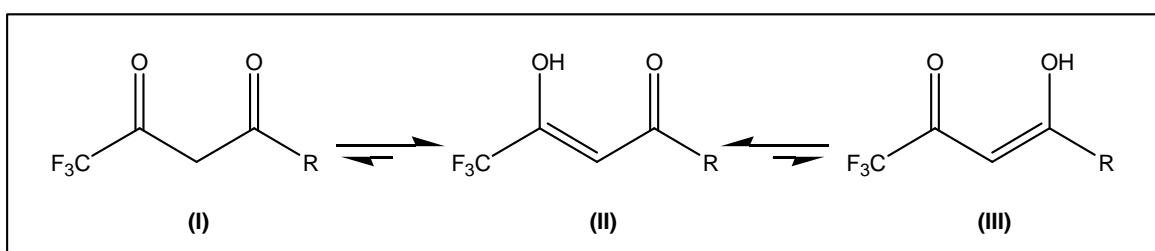


Figura 1: Equilíbrio cetó-enólico nos compostos trifluormetil-β-dicarbonílicos

Apesar de o equilíbrio favorecer a existência do composto II, as reações entre esses precursores e hidrazinas substituídas também fornecem, com frequência, uma mistura de dois regioisômeros: o isômero 1,5 e o isômero 1,3 (denominação referente à posição relativa entre o grupamento trifluormetil e o nitrogênio substituído do anel pirazólico) – Figura 2.

⁴⁷ Hojo, M. Kamitori, Y.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuchi, T.; Nishigaki, T. *Synthesis* **1986**, 340.

⁴⁸ (a) Singh, S. P.; Kapoor, J. K.; Kumar, D.; Threadgill, M. D. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *83*, 73. (b) Rao, Y. K.; Singh, S. K.; Reddy, M. S.; Shivaramakrishna, S.; Kavitha, D.; Vasudev, R.; Babu, J. M.; Sivalakshmi, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7679. (c) Lyga, J. W.; Patera, R. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 919.

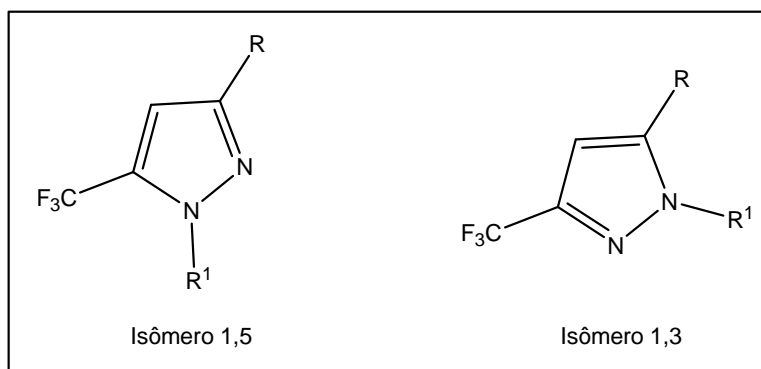
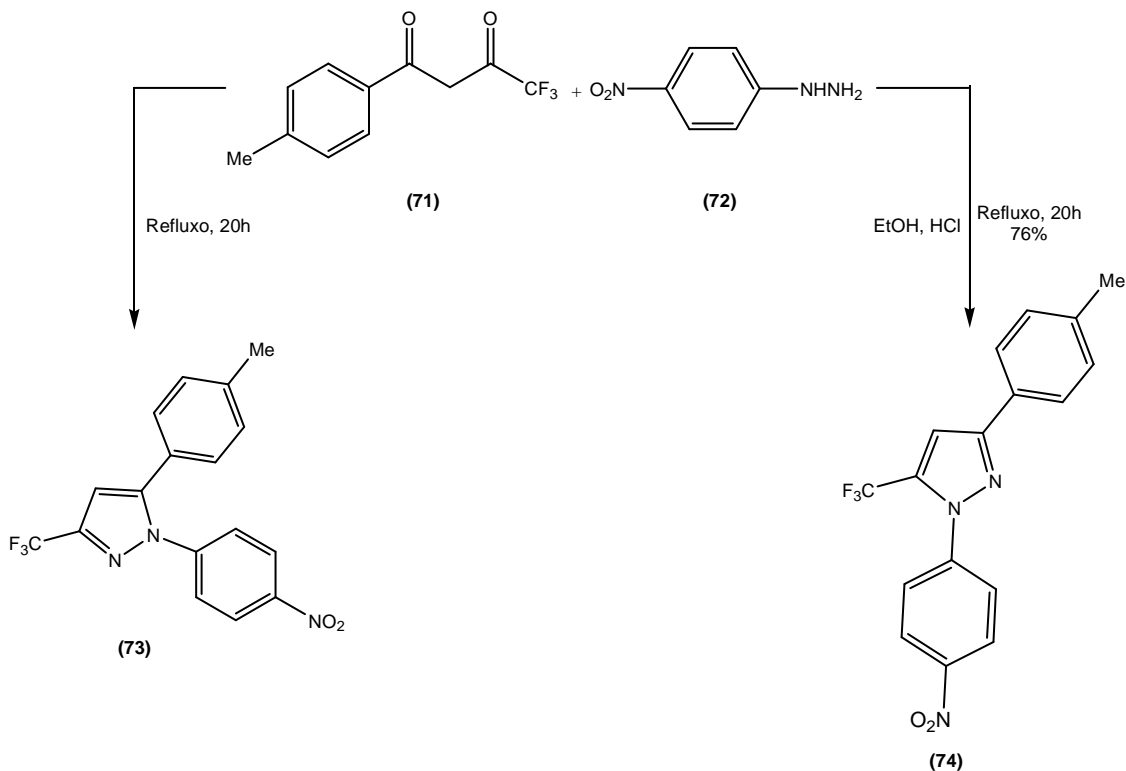


Figura 2: Regioisômeros obtidos a partir da reação entre compostos trifluormetil- β -dicarbonílicos e hidrazinas monosubstituídas.

De acordo com diversos estudos, a regioquímica depende das condições empregadas e da substituição dos compostos dicarbonílicos e das hidrazinas.

Knaus e col.⁴⁹ demonstraram que o favorecimento entre um ou outro isômero pode ser influenciado pelo pH do meio reacional. (Esquema 22).

Esquema 22



⁴⁹ Knaus, E. E.; Habeeb, A. G.; Rao, P. N. P. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3039.

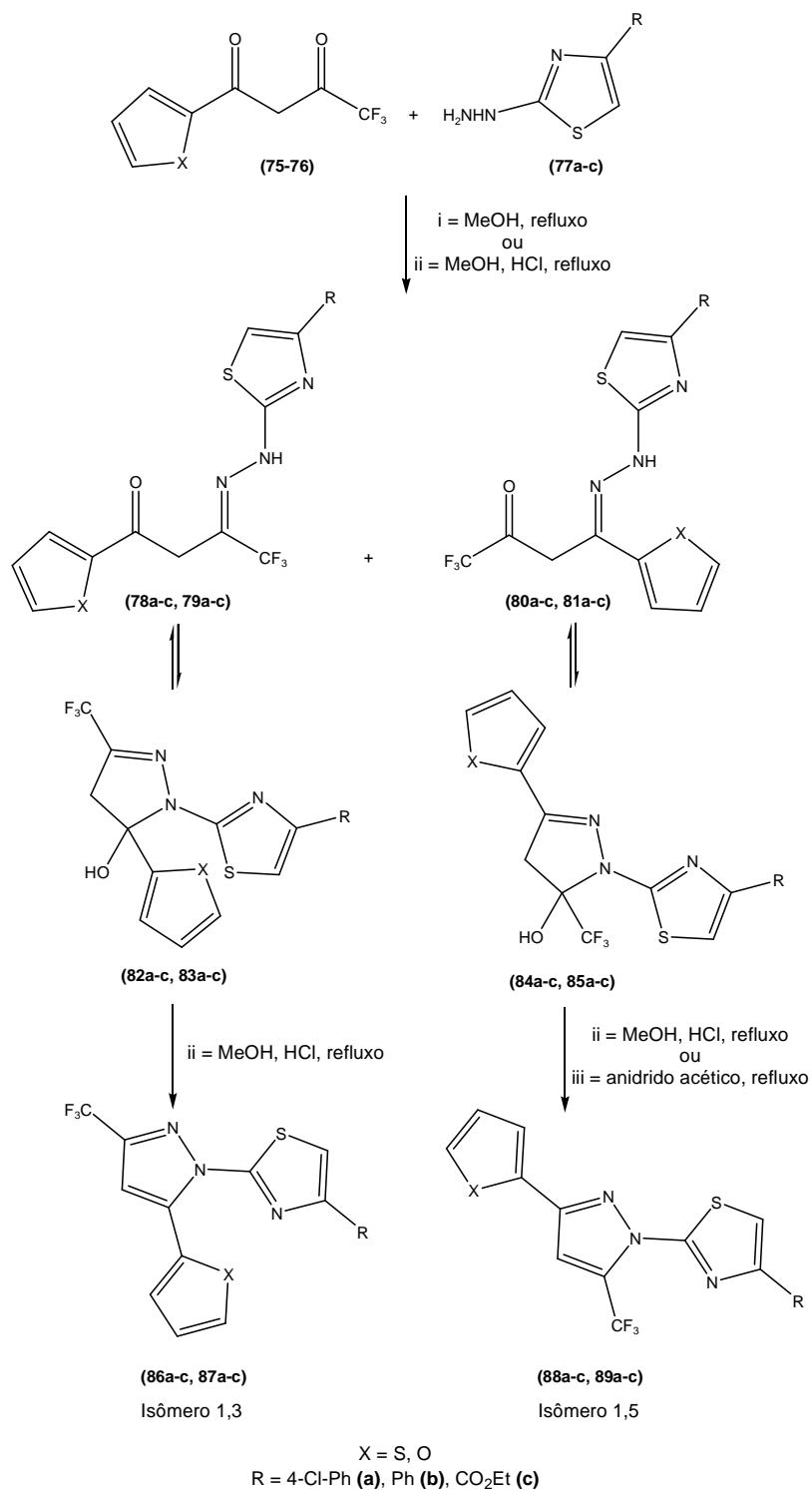
No entanto, a influência do pH na regioquímica da síntese de pirazóis a partir de compostos trifluormetil- β -dicarbonílicos ainda parece ser um tanto controversa, uma vez que, o mesmo comportamento não pôde ser observado por outros autores.^{48b, 50}

Dehaen e col.⁵¹ realizaram um estudo a respeito da influência de quantidades crescentes de ácido clorídrico concentrado na regiosseletividade das reações entre 4,4,4-trifluór-1-heteroaril-1,3-butadionas (**75-76**) e 2-hidrazinotiazóis (**77a-c**). Nesse trabalho, a formação dos isômeros 1,3-substituídos (**86a-c**, **87a-c**) foi sendo favorecida à medida que mais ácido clorídrico foi sendo utilizado. Os isômeros 1,5-substituídos (**88a-c**, **89a-c**), por sua vez, foram obtidos em maior proporção na ausência de ácido (Esquema 23). Esse resultado opõe-se aos dados levantados por Knaus e col. (Esquema 22).

⁵⁰ (a) Djuric, S. W.; BaMaung, N. Y.; Basha, A.; Liu, H.; Luly, J. R.; Madar, D. J.; Sciotti, R. J.; Tu, N. P.; Wagenaar, F. L.; Wiedeman, P. E.; Zhou, X.; Ballaron, S.; Bauch, J.; Chen, Y.; Chiou, X. G.; Fey, T.; Gauvin, D.; Gubbins, E.; Hsieh, G. C.; Marsh, K. C.; Mollison, K. W.; Pong, M.; Shaughnessy, T. K.; Sheets, M. P.; Smith, M.; Trevillyan, J. M.; Warrior, U.; Wegner, C. D.; Carter, G. W. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2975. (b) Jia, Z. J.; Wu, Y.; Huang, W.; Goldman, E.; Zhang, P.; Woolfrey, J.; Wong, P.; Huang, B.; Sinha, U.; Park, G.; Reed, A.; Scarborough, R. M.; Zhu, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1651. (c) Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; Ioele, W. D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 135. (d) Pinto, D. J. P.; Pruitt, J. R.; Glemmo, R. A.; Alexander, R. S.; Rossi, K. A.; Wells, B. L.; Drummond, S.; Bostrom, L. L.; Burdick, D.; Bruckner, R.; Chen, H.; Smallwood, A.; Wong, P. C.; Wright, M. R.; Bai, S.; Luetgen, J. M.; Knabb, R. M.; Lam, P. Y. S.; Wexler, R. R. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5298.

⁵¹ Dehaen, W.; Denisova, A. B.; Sosnovskikh, V. Y.; Toppet, S.; Meervelt, L. V.; Bakulev, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *115*, 183.

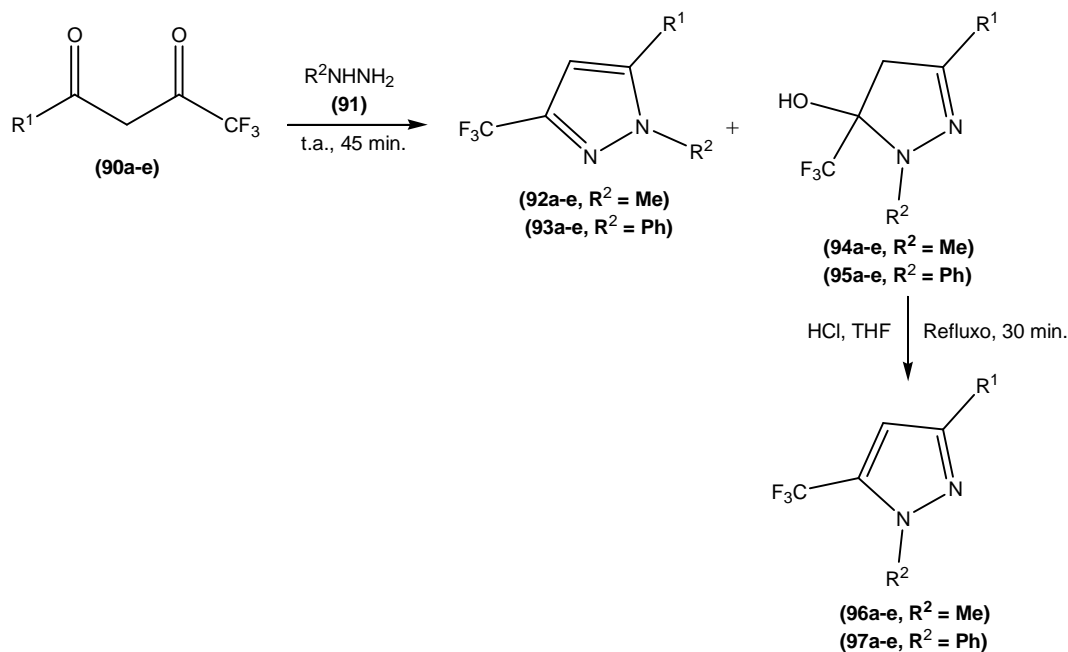
Esquema 23



Assim, uma análise simplista, visando unicamente o controle do pH do meio, é insuficiente para prever a regioquímica dessas reações.

Em um trabalho recente, Fustero e col.⁵² demonstraram que o emprego de alcoóis fluorados como solventes melhora a regioseletividade na formação de diversos pirazóis (Esquema 24).

Esquema 24



N°	90-97	R ¹	R ²	Isômero 1,3 : Isômero 1,5		
				EtOH	TFE	HFIP
1	a	2-Furila	Me	36:64	85:15	97:3
2	b	Ph	Me	36:64	79:21	92:8
3	c	Me	Me	65:35	88:12	96:4
4	d	4-Cl-Ph	Me	12:88	80:20	88:12
5	e	2,4-Cl-Ph	Me	70:30	75:25	80:20
6	a	2-Furila	Ph	48:52	87:13	97:3
7	b	Ph	Ph	24:76	81:19	99:1
8	c	Me	Ph	5:95	30:70	99:1
9	d	4-Cl-Ph	Ph	33:67	86:14	99:1
10	e	2,4-Cl-Ph	Ph	87:13	99:1	99:1

TFE – Trifluoretanol. HFIP – 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol.

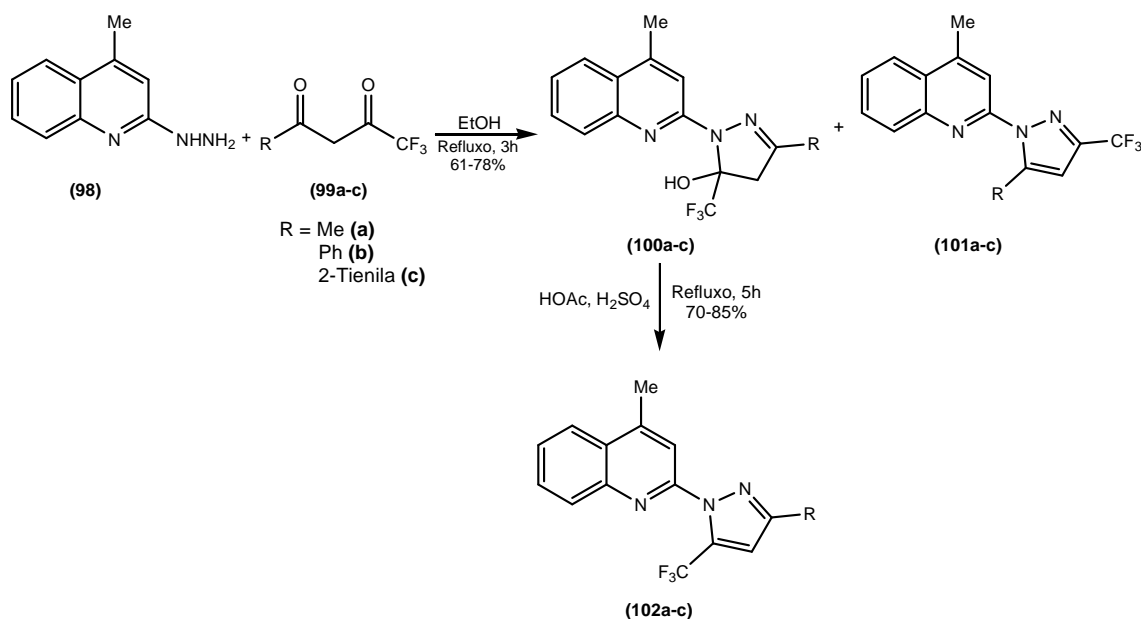
⁵² Fustero, S.; Román, R.; Sanz-Cervera, J. F.; Simón-Fuentes, A.; Cuñat, A. C.; Villanova, S.; Murguía, M. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3523.

De acordo com os autores, a eletrofilicidade do carbono carbonílico α ao grupamento trifluormetila deve ser aumentada devido à grande habilidade dos solventes fluorados em realizar ligações de hidrogênio. Assim, a proporção do ataque do grupamento NH_2 das hidrazinas a esse centro eletrodeficiente deve ser aumentada.

De acordo com alguns trabalhos^{48a-b, 50c, 53}, a substituição dos compostos dicarbonílicos também influencia a regioquímica da reação de ciclização com hidrazinas substituídas.

Em um estudo mecanístico e estrutural das reações entre hidrazinoquinazolininas e trifluormetil- β -dicetonas, Singh e col.^{48a} atribuem a diminuição da regioseletividade das reações à substituição dos compostos 1,3-dicarbonílicos por grupamentos aromáticos. Isso porque, o enol minoritário formado é um sistema totalmente conjugado (Ar-C=C-C=O) e, portanto, um pouco mais estável (Esquema 25).

Esquema 25

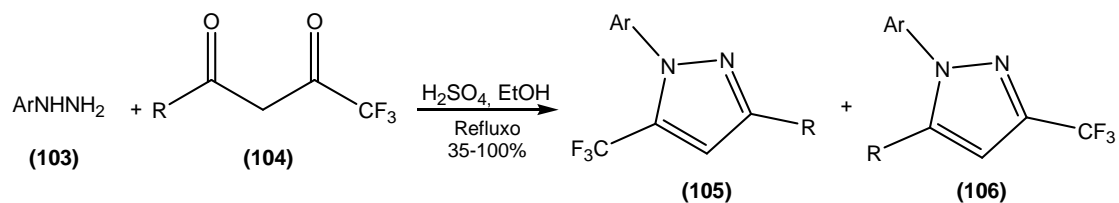


Sloop e col.^{50c} relacionaram a regioquímica das reações de condensação entre arilhidrazinas e compostos trifluormetil- β -dicarbonílicos ao efeito estérico dos substituintes na posição 3 desses precursores. Segundo os autores, quando os compostos dicarbonílicos possuem grupamentos alquílicos

⁵³ Song, L.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 111, 201.

pequenos (R), uma mistura de regioisômeros é obtida. No entanto, quando os compostos dicarbonílicos possuem grupamentos alquílicos volumosos ou grupos aril, o regioisômero 1,3 é produto majoritário (Esquema 26).

Esquema 26

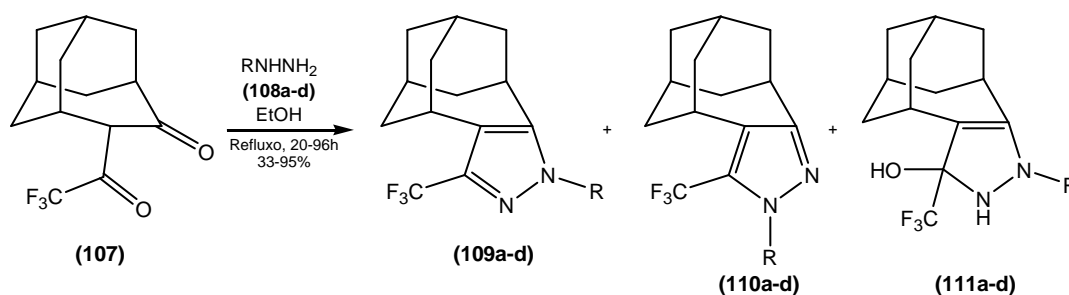


N°	Ar	R	Isômero 1,5	Isômero 1,3	Rend. (%)
1	Ph	Me	50	50	70
2	Ph	Et	38	62	65
3	Ph	<i>i</i> -Propila	12	88	73
4	Ph	<i>t</i> -Butila	0	100	75
5	Ph	<i>i</i> -Butila	30	70	74
6	Ph	<i>n</i> -Hexila	27	73	67
7	Ph	Ph	18	82	79
8	Ph	2-F-Ph	0	100	100
9	Ph	2-Me-Ph	0	100	73
10	Ph	2-OMe-Ph	0	100	83
11	Ph	4-F-Ph	0	100	67
12	Ph	4-Me-Ph	0	100	85
13	Ph	4-OMe-Ph	0	100	85
14	Ph	4-CN-Ph	0	100	70
15	Ph	4-NO ₂ -Ph	0	100	60
16	Ph	2-Naftila	7	93	74
17	Ph	2-Piridila	10	90	74
18	Ph	2-Pirrolila	0	100	78
19	Ph	2-Furila	0	100	75
20	Ph	2-Tienila	0	100	78
21	4-NO ₂ -Ph	Me	50	50	70
22	4-Me-Ph	Me	50	50	40
23	2,4-NO ₂ -Ph	Me	80	20	35

O efeito do substituinte na reatividade das hidrazinas também é um fator importante na regioquímica das reações.⁵¹⁻⁵⁴

Eguchi e col.⁵⁴, por exemplo, utilizaram uma série de hidrazinas monosubstituídas como nucleófilos bidentados para a heterociclicização com a 5-trifluoracetiltriciclo[4.3.1.1]undecan-4-ona. Os resultados obtidos deixam claro que hidrazinas que possuem diferenças pronunciadas de reatividade entre os nitrogênios fornecem reações altamente regioseletivas enquanto que hidrazinas que possuem diferenças menos pronunciadas de reatividade entre os nitrogênios fornecem reações regioseletivas (Esquema 27).

Esquema 27



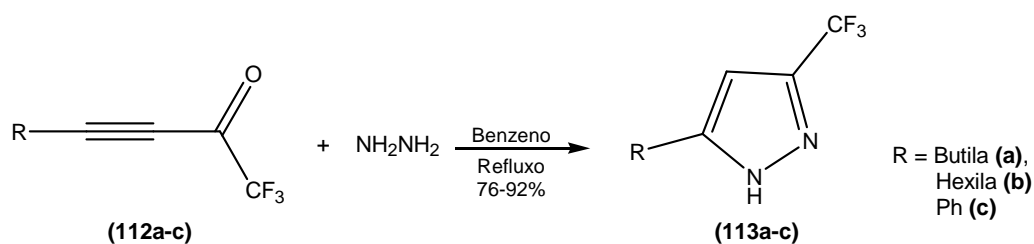
N°	108-111	R	Tempo (h)	Produto			Rend. (%)
				Isômero 1,3	Isômero 1,5	1,3-Diidro	
1	a	Me	20	97	3	-	95
2	b	MeCO	20	-	-	100	77
3	c	PhCO	93	-	-	100	83
4	d	4-Tos	96	100	-	-	33

Outro bloco CCC interessante e amplamente explorado para a síntese de 3(5)-trifluormetilpirazóis são os compostos carbonílicos acetilênicos. Há mais de um século esses reagentes têm sido utilizados para a síntese de compostos heterocíclicos. No entanto, somente em 1989, esse precursor foi empregado para a obtenção de pirazóis trifluormetilados.⁵⁵ Nesse primeiro trabalho, os trifluormetilpirazóis foram obtidos diretamente a partir da reação de hidrazina e os respectivos trifluoracetil acetilenos em refluxo de benzeno com remoção azeotrópica de água (Esquema 28).

⁵⁴ Eguchi, S.; Umada, A.; Okano, T. *Synthesis* **1994**, 1457.

⁵⁵ Linderman, R. J.; Kirolos, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2049.

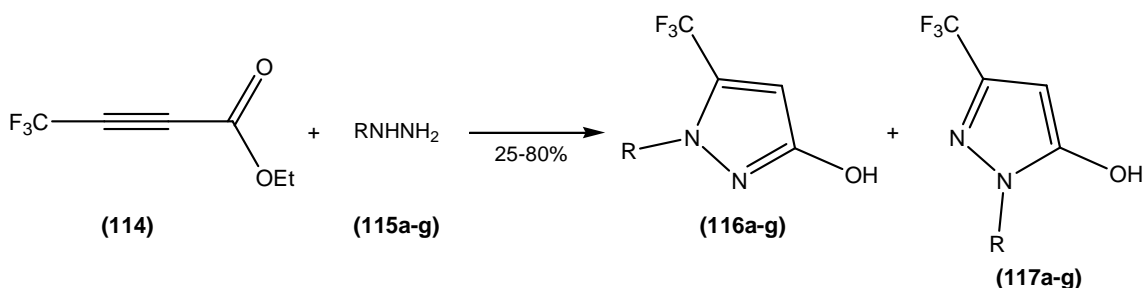
Esquema 28



A partir desse trabalho, outros estudos empregando compostos carbonílicos β-acetilênicos trifluormetilados o sucederam.⁴⁵

Hamper e col.⁵⁶ reportaram a ciclocondensação regioseletiva entre alquilhidrazinas e ésteres β-acetilênicos para fornecer os (3)5-trifluormetil-(5)3-hidroxipirazóis desejados (Esquema 29).

Esquema 29



N°	115-117	R	Isômero 1,5 : Isômero 1,3		Rend. (%)
			H ₂ O/MeOH ^a	CH ₂ Cl ₂ ^b	
1	a	Me	94:6	71:29	80
2	b	Et	87:18	-	25
3	c	<i>n</i> -Propila	90:10	-	25
4	d	<i>i</i> -Propila	85:15	-	46
5	e	<i>n</i> -Butila	75:25	-	42
6	f	Benzila	55:45	30:70	32
7	g	-CH ₂ CH ₂ OH	80:20	-	62

^aCondição Reacional: H₂O/MeOH (1:1), 0 °C. ^bCondição Reacional: CH₂Cl₂, -78 °C.

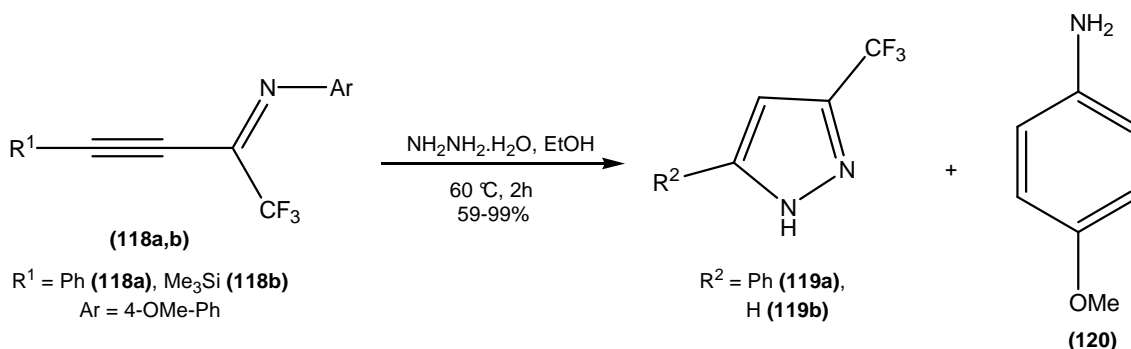
Iminas acetilênicas também têm sido empregadas como material de partida para a síntese de pirazóis.⁴⁵ Huang e Yu⁵⁷ sintetizaram uma série de

⁵⁶ Hamper, B. C.; Kurtzweil, M. L.; Beck, J. P. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5680.

⁵⁷ Huang, W.; Yu, H. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 87, 69.

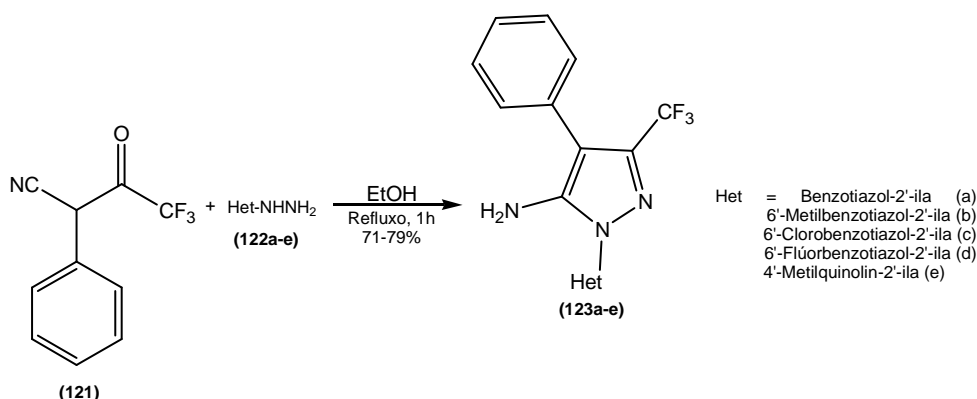
iminas acetilênicas trifluormetiladas através da reação de Heck entre idodetos de *N*-aril-trifluormetil-imidoilas e alcinos utilizando Pd(PPh₃)₂Cl₂ e CuI como catalisadores. Posteriormente, esses derivados imínicos foram aquecidos com hidrazina monohidratada, em etanol, para fornecer os pirazóis correspondentes (Esquema 30).

Esquema 30



Com o intuito de sintetizar agentes antibacterianos inéditos e mais potentes, Singh e col.⁵⁸ publicaram a obtenção regioseletiva de 1-heteroaril-5-amino-4-fenil-3-trifluormetilpirazóis a partir do tratamento de trifluoracetilacetonitrila com diversas heteroarilhidrazinas (Esquema 31).

Esquema 31



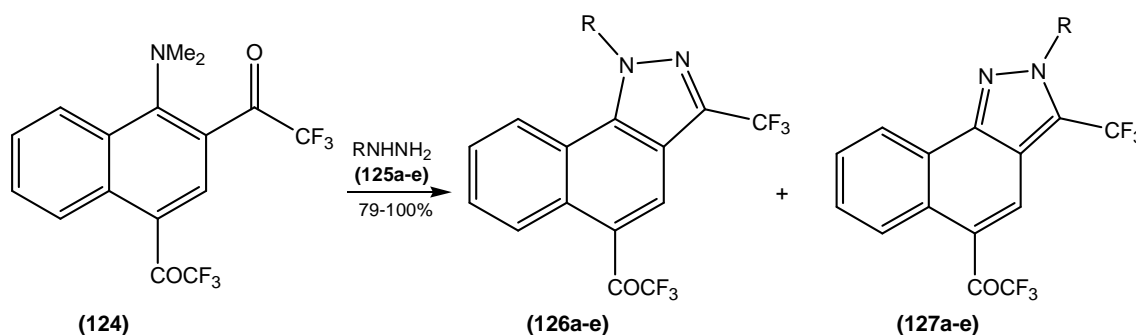
Devido a sua versatilidade e facilidade de obtenção, as enamionas figuram como intermediários sintéticos importantes na química de heterociclos.

⁵⁸ Singh, S. P.; Kumar, V.; Aggarwal, R.; Tyagi, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 922.

Assim, diversos trifluormetilpirazóis foram obtidos a partir desses dieletrófilos.^{45, 59}

Um dos trabalhos pioneiros foi desenvolvido por Hojo e col.⁶⁰ aonde uma *N,N*-dimetil-2,4-bis-(trifluoracetil)-1-naftilamina foi empregada como dieletrófilo frente a diversas hidrazinas (Esquema 32).

Esquema 32



Nº	125-127	R	Condições Reacionais	Isômero 1,3 : 1,5	Rend. (%)
1	a	H	MeCN, refluxo, 4h	-	100
2	b	Me	MeCN, t.a., 4h	19:81	100
3	b	Me	MeOH, t.a., 4h	39:40	79
4	b	Me	CHCl ₃ , refluxo, 18h	0:100	100
5	c	<i>t</i> -Butila	MeCN, Et ₃ N, t.a., 8h	0:100	92
6	d	Ph	MeCN, refluxo, 24h	0:100	100
7	e	4-NO ₂ -Ph	MeCN, Et ₃ N, refluxo, 24h	0:100	83

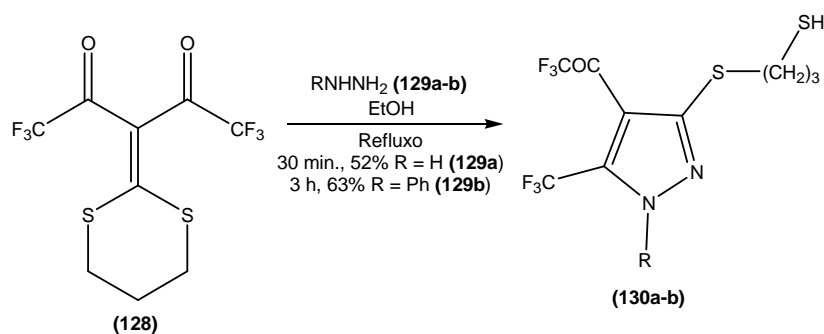
Mellor e Schofield⁶¹ foram um dos primeiros autores a publicarem a síntese de trifluormetilpirazóis substituídos por tióis de maneira regioespecífica empregando ceteno ditioacetais (Esquemas 33 e 34).⁴⁵

⁵⁹ (a) Lévy, J.; Sofyane, M.; Mirand, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7737. (b) Huang, W.; Yu, H. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *84*, 65. (c) Kawase, M.; Hirabayashi, M.; Saito, S.; Yamamoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2541. (d) Menozzi, G.; Merello, L.; Fossa, P.; Mosti, L.; Piana, A.; Mattioli, F. *Il Farmaco* **2003**, *58*, 795. (e) Mirand, C.; Touzot, A.; Soufyane, M.; Berber, H.; Toupet, L. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1299.

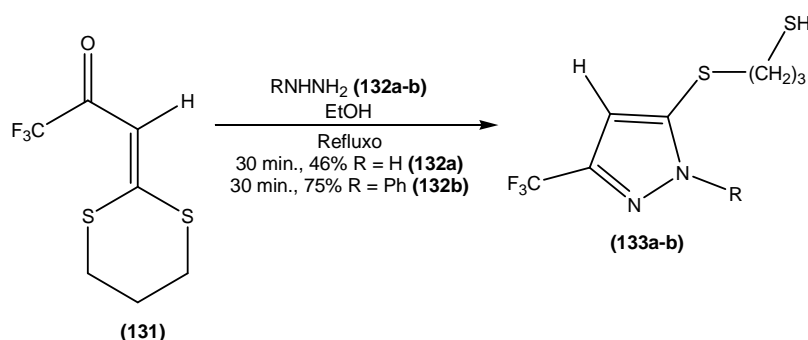
⁶⁰ Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1990**, 481.

⁶¹ Mellor, J. M.; Schofield, S. R. *Tetrahedron* **1998**, *53*, 17163.

Esquema 33

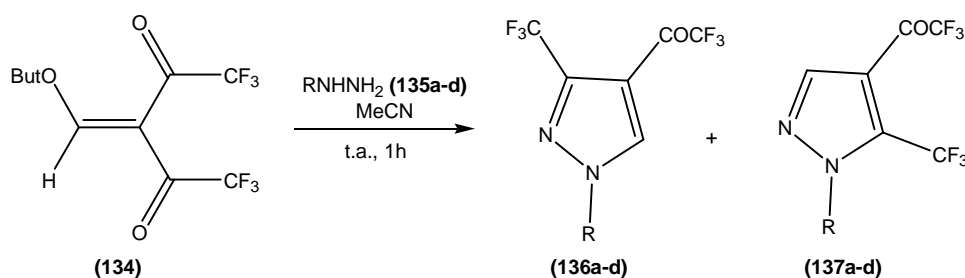


Esquema 34



Em 1992, Hojo e col.⁶² publicaram a síntese de 3 e 5-trifluorometil-4-trifluoroacetil-pirazóis através de duas metodologias distintas a partir de alcóxialquenos. Primeiramente, o β,β -bis(trifluoroacetil)vinil éter foi ciclocondensado com as hidrazinas monosubstituídas (Esquema 35)

Esquema 35

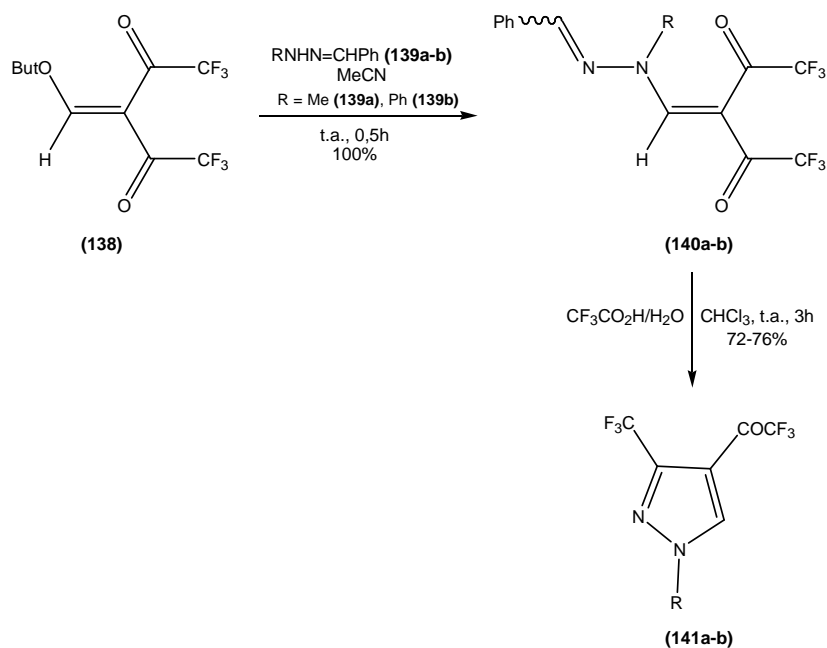


135-137	R	Isômero 1,3 : Isômero 1,5	Rend. (%)
a	Me	100:0	73
b	<i>t</i> -Butila	30:70	30
c	Ph	15:85	74
d	4-NO ₂ -Ph	0:100	75

⁶² Hojo, M. Okada, E.; Masuda, R. *Heterocycles* **1992**, 34, 791.

Posteriormente, os autores sugerem uma metodologia alternativa para a obtenção exclusiva do isômero 1,3: proteção das hidrazinas com benzaldeído, substituição do grupamento alcóxi do β,β -bis(trifluoracetil)vinil éter pelas hidrazonas e, finalmente, hidrólise ácida do grupamento azometino para a formação dos pirazóis desejados (Esquema 36).

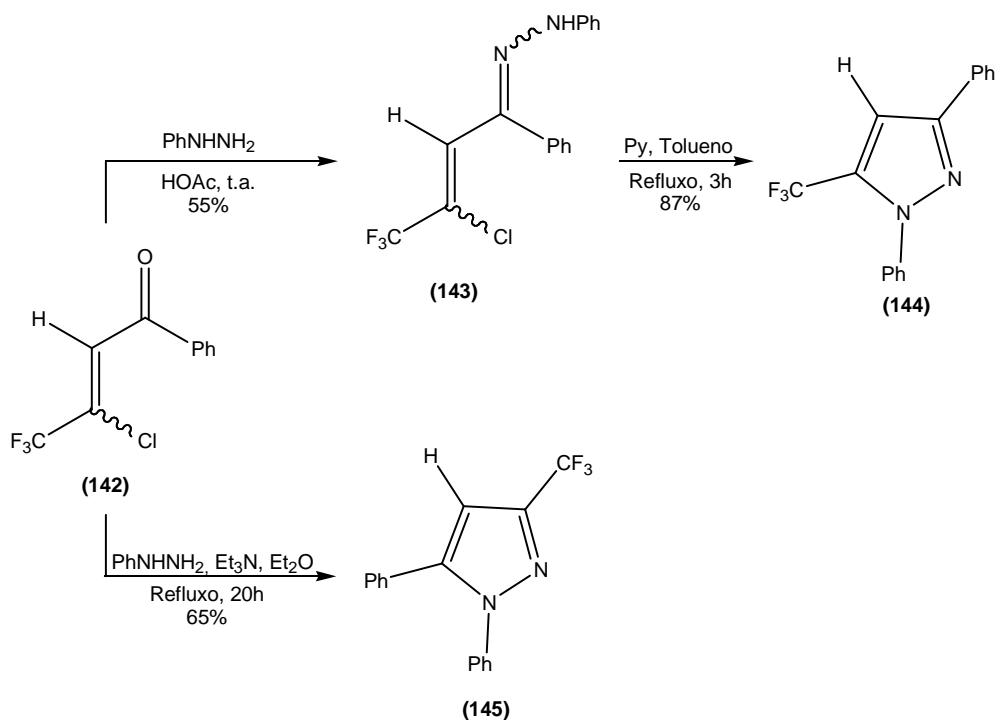
Esquema 36



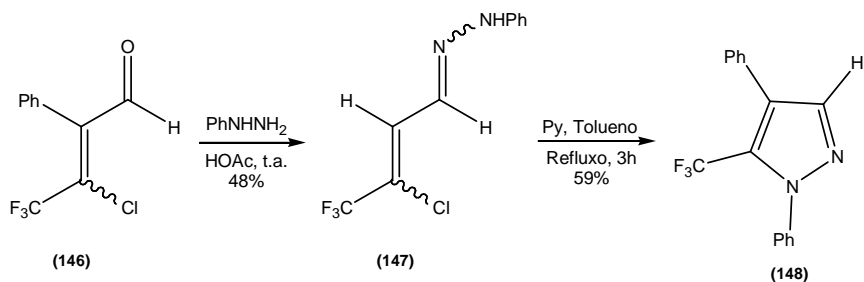
Um trabalho importante dentro da revisão das metodologias que empregam compostos carbonílicos α,β -insaturados para a síntese regioseletiva de pirazóis trifluormetil substituídos foi desenvolvido por Laurent e col.⁶³ (Esquemas 37-39). Neste estudo, os autores reportaram que, em meio ácido, a β -cloro- β -trifluormetilenona e a acroleína, ao reagirem com fenilhidrazina, permitem o isolamento das hidrazonas intermediárias. Ao serem aquecidas, em tolueno na presença de piridina, essas hidrazonas sofreram ciclização intramolecular para a obtenção dos 1,5-pirazóis (Esquemas 35 e 36). A β -cloro- β -trifluormetilenona, por sua vez, foi capaz de fornecer o isômero 1,3 a partir da variação das condições reacionais (Esquema 35).

⁶³ Laurent, A.; Diab, J.; Le Dréan, I. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *84*, 145.

Esquema 37

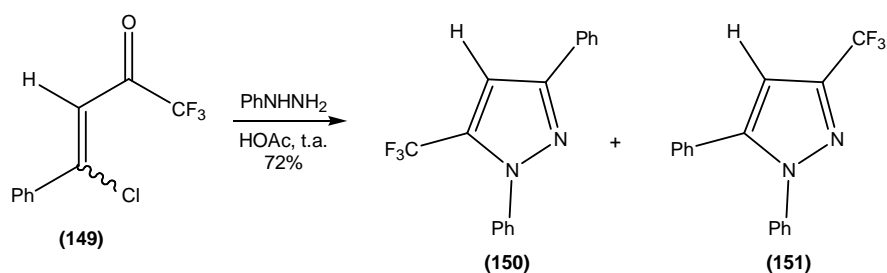


Esquema 38



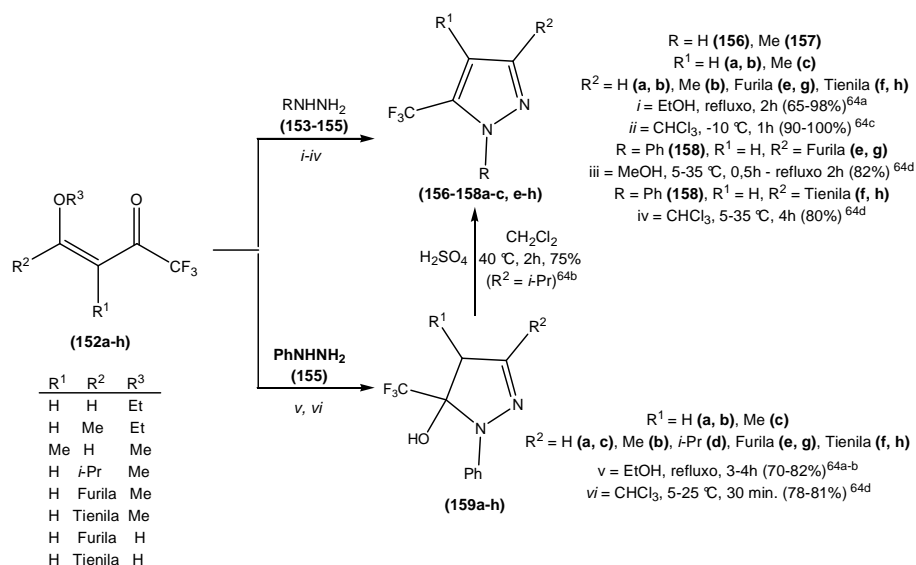
A β -cloro-trifluormetilenona ao ser submetida à ciclondensação com fenilhidrazina, nas mesmas condições mencionadas anteriormente, não possibilitou o isolamento das hidrazonas intermediárias, mas a mistura dos pirazóis 1,5 e 1,3 na proporção de 73:27 (Esquema 39).

Esquema 39



O Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria vem se dedicando à síntese de 1,3-dieletrófilos trialogenados e à aplicação dos mesmos na síntese de heterociclos nas últimas décadas. Assim, o NUQUIMHE tem reportado a obtenção de diversos 3(5)-trifluormetilpirazóis através da reação entre as 4-alcoviniltrifluormetil cetonas e dinucleófilos do tipo NN (Esquema 40).⁶⁴

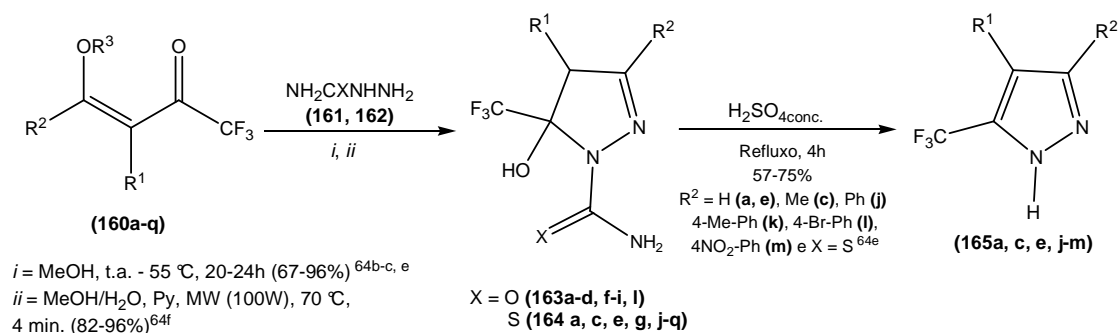
Esquema 40



⁶⁴ (a) Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1159. (b) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177. (c) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701. (d) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Pizutti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthesis* **2005**, 2744. (e) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23. (f) Sauzem, P. D.; Machado, P.; Rubin, M. A.; Santa'Anna, G. da S.; Faber, H. B.; de Souza, A. H.; Mello, C. F.; Beck, P.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1237. (g) Bonacorso, H. G.; Wents, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, 1505. (h) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2003**, 894. (i) Cunico, W.; Cechinel, C. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; de Souza, M. V. N.; Freitas, I. O.; Soares, R. P. P.; Krettli, A. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 649. (j) Bonacorso, H. G.; Lewandowski, H.; Drekner, R. L.; Costa, M. B.; Pereira, C. M. P.; Wastowski, A. D.; Peppe, C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *122*, 159. (k) Bonacorso, H. G.; Lang, E. S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorg. Chem. Comm.* **2003**, *6*, 646. (l) Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 69. (m) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Brondani, S.; Peres, R. L.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Fiss, G. F.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthesis* **2006**, 1485. (n) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lourega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Höerner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1066. (o) Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Cechinel, C. A.; Paim, G. R.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1392. (p) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Brondani, S.; Emmerich, D.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 249. (q) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 261.

O emprego de semicarbazidas como derivados da hidrazina frente as 4-alcoxiviniltrifluormetil cetonas forneceu uma série de 4,5-diidro-1-(tio)carboxiamido-pirazóis em bons rendimentos.^{64b-c, e, f} Alguns dos 4,5-diidro-1-tiocarboxiamido-pirazóis foram desidratados, em meio ácido, ocasionando a eliminação do grupo tiocarboxiamida^{64e} (Esquema 41).

Esquema 41

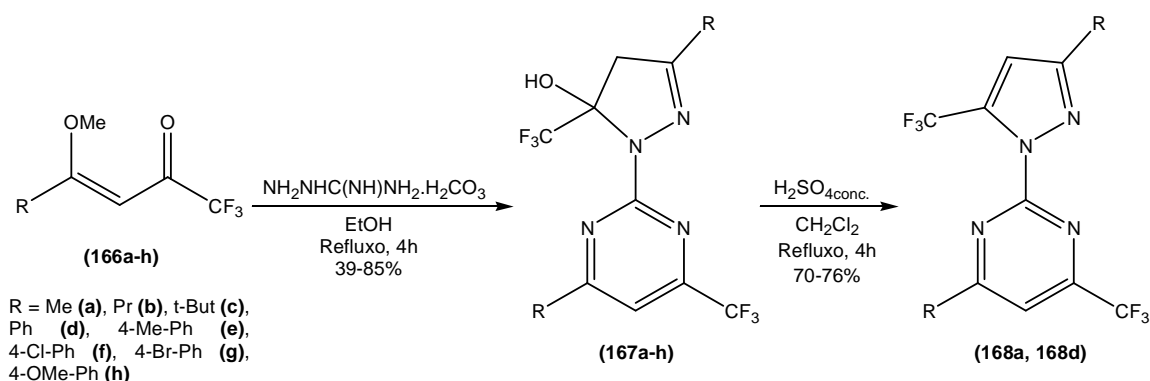


160-165	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R ¹	H	Me	H	H	Me	H	H	H	H
R ²	H	H	Me	Et	H	Pr	<i>i</i> -Pr	But	<i>t</i> -But
R ³	Et	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me

160-165	j	k	l	m	n	o	p	q
R ¹	H	H	H	H	H	H	H	H
R ²	Ph	4-Me-Ph	4-Br-Ph	4-NO ₂ -Ph	Furila	Tienila	Furila	Tienila
R ³	Me	Me	Me	Me	Me	Me	H	H

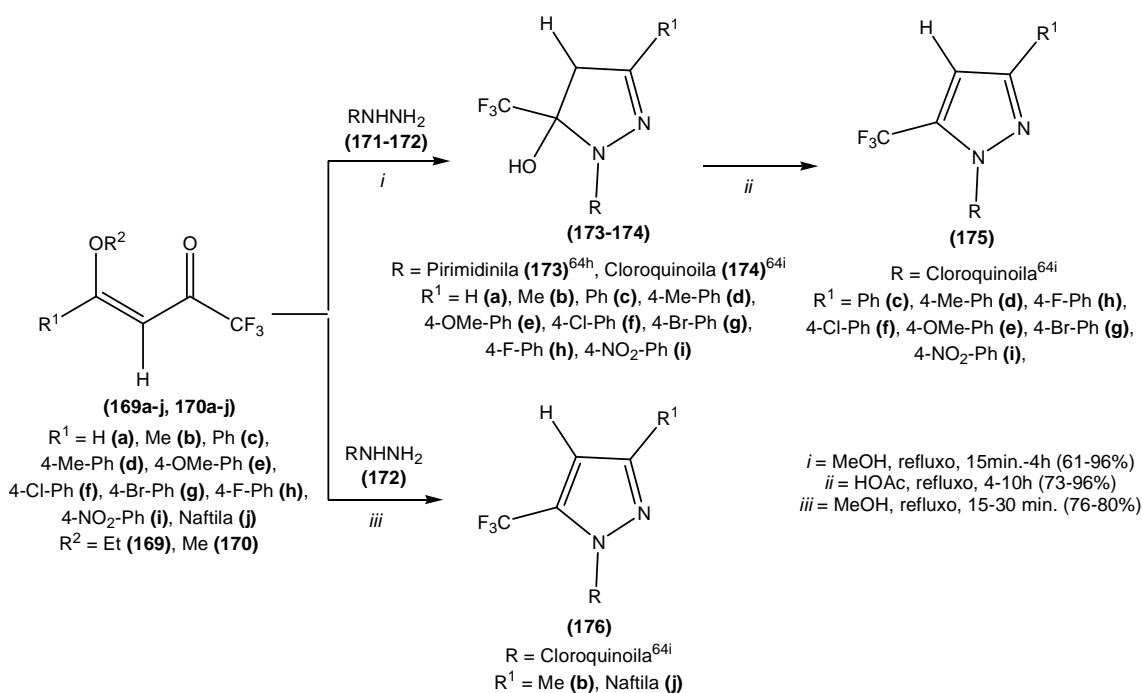
A reação envolvendo hidrocabonato de aminoguanidina e excesso das alquenonas (1:2) resultou na formação das 4,5-diidro-pirazolilpirimidinas representadas no esquema a seguir.^{64g} Posteriormente, esses compostos foram submetidos à aquecimento em condições ácidas para promover a desidratação dos mesmos e formação das 2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidinas trifluormetiladas (Esquema 42).

Esquema 42



Algumas heteroarilhidrazinas também foram testadas frente a diferentes 4-alkil(aril)-1,1,1-trifluor-4-alcóxi-3-en-2-onas (Esquema 43).^{64h-i}

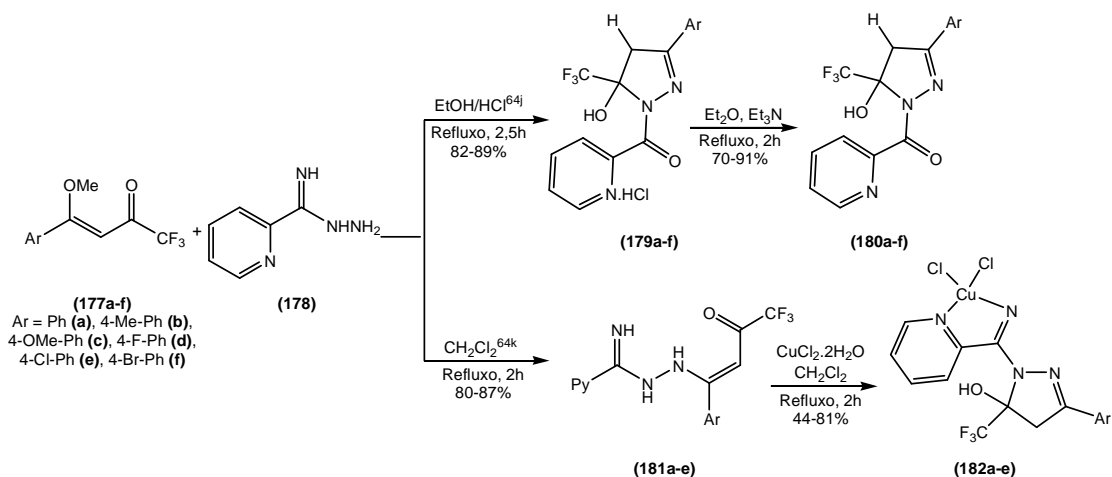
Esquema 43



Dois trabalhos do Núcleo de Química de Heterociclos descrevem a utilização de 2-piridinocarboxiamidrazona como precursor para a síntese de pirazóis. No primeiro trabalho, a heterociclicização ocorreu com subsequente oxidação do grupamento imino promovendo a obtenção de um grupo picolinoil nos 4,5-diidropirazóis em um único passo reacional.^{64j} No segundo trabalho, o mesmo dinucleófilo foi utilizado sob condições reacionais mais brandas fornecendo, primeiramente, as β -aminoviniltrifluormetil cetonas intermediárias.

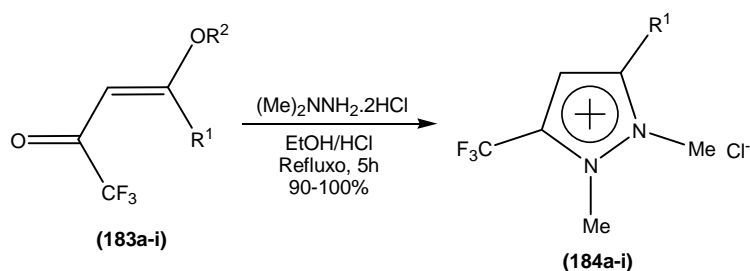
Esses compostos acíclicos foram então submetidos à ciclização oxidativa com cloreto de cobre II permitindo o isolamento de complexos de cobre II com os 3-aryl-1-(imino-piridin-2-il-metil)-5-hidróxi-5-trifluometil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (Esquema 44).^{64k}

Esquema 44



Em 2002, uma série de cloretos de *N,N*-dimetilpirazolinium com potencial atividade herbicida foram isolados a partir do hidrocloreto de *N,N*-dimetilhidrazina (Esquema 45).^{64l}

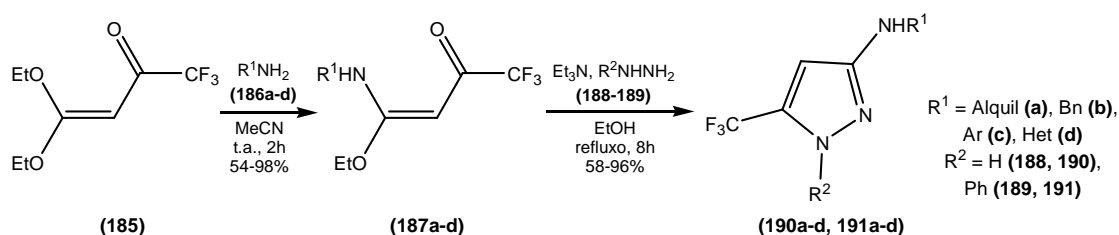
Esquema 45



183-184	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R ¹	H	Me	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Hex	Ph	4-Me-Ph	4-F-Ph	4-Cl-Ph	4-NO ₂ -Ph
R ²	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me

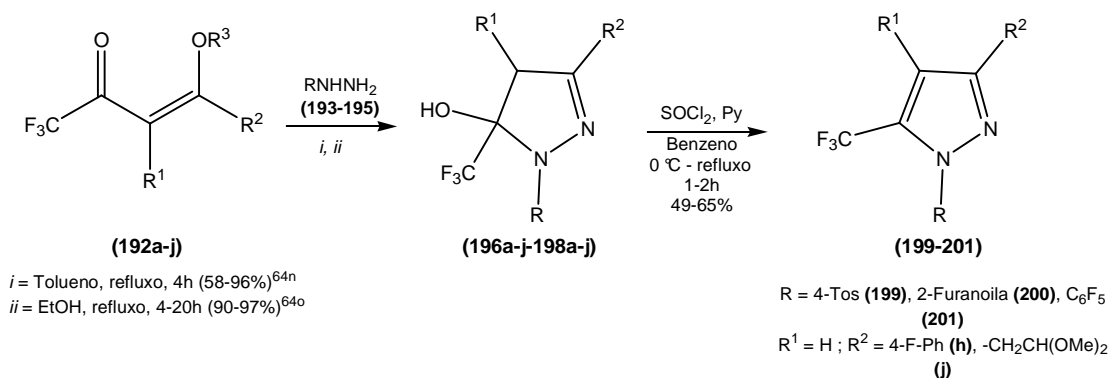
Diversos trifluoracetilceto *O,N*-acetais-aminais foram obtidos a partir da reação entre uma dietoxienona e aminas primárias. Esses intermediários foram empregados como blocos CCC para a construção de uma série de 5-trifluorometilpirazóis^{64m} (Esquema 46).

Esquema 46



Recentemente^{64n, o}, foi demonstrado que a aromatização das pirazolinás com grupamentos fortemente retiradores de elétrons tanto no C-5 (CF₃) quanto no N-1 (4-tosil, 2-furanoil e C₆F₅) do anel pode ser atingida com cloreto de tionila e piridina (Esquema 47).

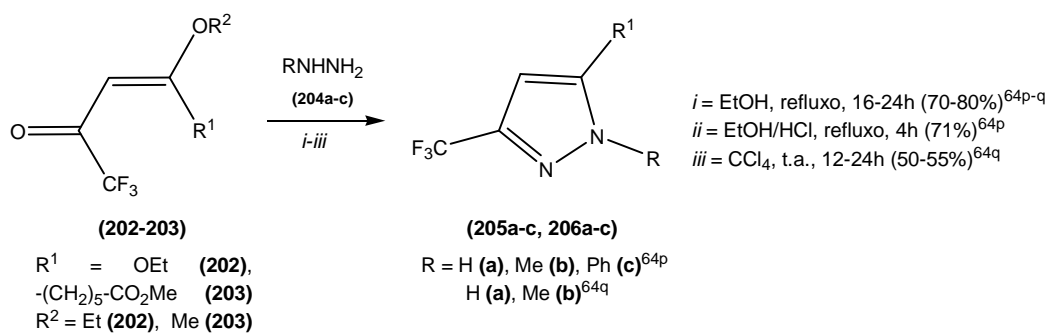
Esquema 47



Comp.	a	b	c	d	e	f
R ¹	H	H	H	H	H	H
R ²	H	Me	Ph	4-Me-Ph	4-OMe-Ph	4-Br-Ph
R ³	Et	Me	Me	Me	Me	Me
Comp.	g	h	i	j		
R ¹	H	H	Ph	H		
R ²	4-Cl-Ph	4-F-Ph	H	CH ₂ CH(OMe) ₂		
R ³	Me	Me	Me	Me		

De acordo com os resultados revisados até o momento, fica evidente que as heterociclações para a obtenção dos trifluormetilpirazóis a partir das 1,1,1-trifluoro-4-alcóxi-3-en-2-onas apresentam regioespecificidade e fornecem os pirazóis 1,5-substituídos como únicos produtos. No entanto, dois trabalhos forneceram resultados distintos, ou seja, as reações envolvidas apresentaram regioquímica inversa e permitiram o isolamento dos pirazóis 1,3-substituídos (Esquema 48).^{64p, q}

Esquema 48



III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

1. Obtenção das (*E*)-2-[*N*'-Benzil(1-fenil-etil)idenohidrazino]-4-trifluormetilpirimidinas

Conforme mencionado na revisão da literatura, as 2-[*N*-alquil(benzil)idenohidrazino]pirimidinas podem ser obtidas a partir da adição nucleofílica de 2-hidrazinopirimidinas à diferente eletrófilos^{20, 23-25, 28-31} ou, com menos frequência, através da ciclocondensação entre *N*-guanidinobenziliminas e 1,3-dieletrófilos³².

A obtenção de novas 2-hidrazino-4-metil-6-trifluor(cloro)metilpirimidinas precursoras de uma série de 2-(5-hidróxi-5-trifluor(cloro)metil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]pirimidinas trifluor(cloro)metiladas foi reportada em uma publicação prévia de nosso grupo de pesquisa.^{64h} Essa rota sintética envolveu a obtenção de 2-metiltiopirimidinas, seguida de oxidação do grupamento metilsulfanil e posterior substituição da metilsulfona por hidrazina monohidratada. Todas as tentativas de substituição direta do grupamento metilsulfanil por hidrazina foram frustradas. Apesar de ser uma metodologia bem-sucedida, é extensa, apresenta rendimento global moderado e promove a liberação de metilmercaptanas e outros gases sulfurosos na atmosfera. Além disso, o emprego dessa metodologia para a síntese de novas 2-[*N*-alquil(benzil)idenohidrazino]pirimidinas implicaria no acréscimo de um passo reacional – a condensação das 2-hidrazino-pirimidinas com aldeídos e cetonas. Portanto, a obtenção de novas 2-(*N*-alquil(benzil)idenohidrazino)pirimidinas a partir das 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas de maneira convergente empregando uma metodologia simples e eficiente é altamente pertinente.

O esquema 49 demonstra a síntese de uma série de (*E*)-2-[*N*'-benzil(1-fenil-etil)idenohidrazino]-4-trifluormetilpirimidinas (**6a-i**, **7a-i** e **8a-i**) inéditas, com ótimos rendimentos, a partir da ciclocondensação entre as *N*-guanidinobenziliminas **5a-i** e as enonas **1-3**. Apesar de não ser uma metodologia inédita³², as 4-alcoxivinil-trifluormetil cetonas **1-3** ainda não haviam sido utilizadas como precursores na obtenção dessa classe de compostos.

Os tempos reacionais variaram de 1 a 24h dependendo do dieletrófilo empregado (Tabela 1). Todas as reações foram conduzidas a temperatura

ambiente, exceto aquelas que utilizaram a *N*-guanidinobenzilimina derivada da acetofenona (**5i**) que necessitou ser submetida a aquecimento por 24h para fornecer os heterociclos desejados (**6i**, **7i** e **8i**).

Os dados de RMN (^1H e ^{13}C) e de CG/ME revelaram que a maior parte das pirimidinas **6a-i-8a-i** foi isolada como um único diastereoisômero com padrão espectral muito semelhante entre si. Para a atribuição inequívoca da estereoquímica dessas moléculas, foram obtidos monocristais dos compostos diastereoisomericamente puros **6a** e **7b** e estes foram submetidos à análise por difração de raios X (Anexo 3). A seguir, observa-se o ORTEP da estrutura molecular da (*E*)-2-(*N'*-benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidina (**6a**) a partir de medidas cristalográficas (Figura 3).

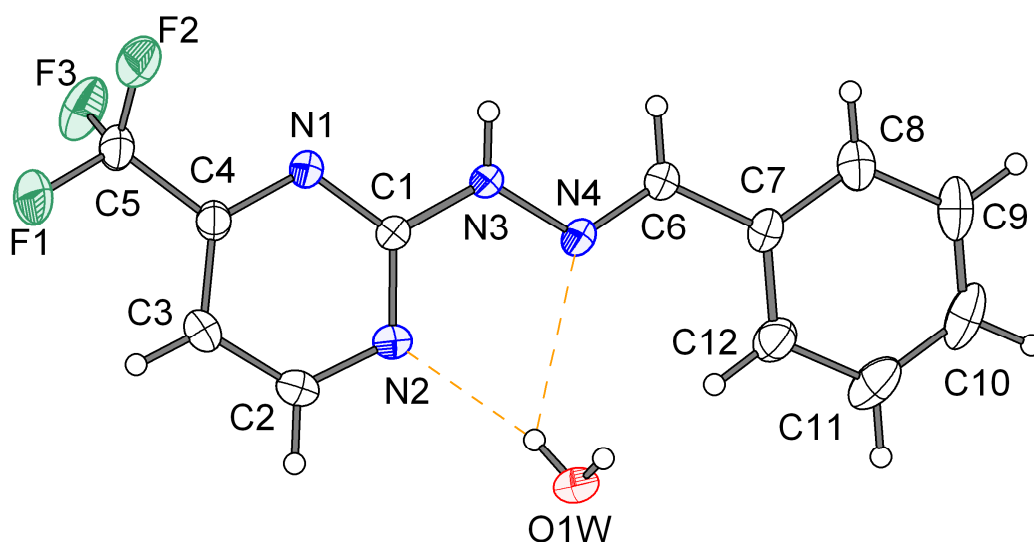
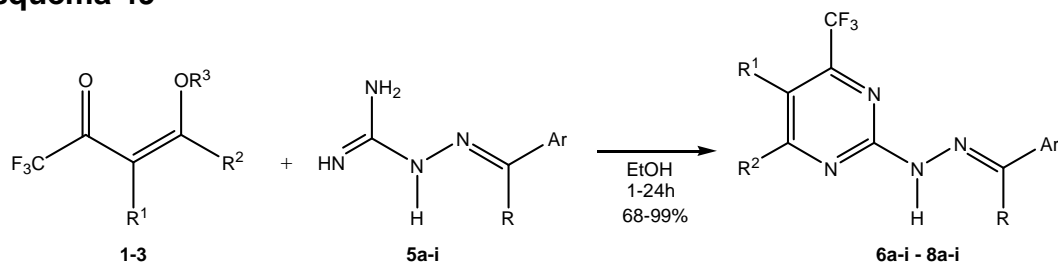


Figura 3: ORTEP da estrutura molecular da (*E*)-2-(*N'*-benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidina (**6a**) a partir de medidas cristalográficas

A cristalização se deu através da evaporação lenta de soluções de diclorometano e metanol contendo os compostos **6a** e **7b**. A resolução das estruturas cristalográficas revelou que ambos compostos apresentam a configuração (*E*). Assim, por analogia, todas as alquil(benzil)idenohidrazinopirimidinas de padrão espectral semelhante às pirimidinas **6a** e **7b** foram designadas como isômeros (*E*).

Esquema 49



Comp.	R ¹	R ²	R ³
1	H	H	Et
2	Me	H	Et
3	H	Me	Me

Comp.	Ar	R
5a-8a	Ph	H
5b-8b	2-Me-Ph	H
5c-8c	4-Me-Ph	H
5d-8d	4-Cl-Ph	H
5e-8e	4-OMe-Ph	H
5f-8f	4-NO ₂ -Ph	H
5g-8g	2-OH-Ph	H
5h-8h	2-OMe-Ph	H
5i-8i	Ph	Me

Comp.	R ¹	R ²
6	H	H
7	Me	H
8	H	Me

Tabela 1: Condições reacionais e rendimentos para a síntese das (*E*)-2-[*N*-benzil(1-fenil-etil)idenohidrazino]-4-trifluormetilpirimidinas (**6a-i-8a-i**)

N ^o	Reag. ^a	Método ^b	R	R ¹	R ²	Ar	Rend. (%) ^c	Prod.	(<i>E:Z</i>) ^d
1	1+5a	A	H	H	H	Ph	68	6a	100:0
2	1+5b	A	H	H	H	2-Me-Ph	99	6b	100:0
3	1+5c	A	H	H	H	4-Me-Ph	96	6c	90:10
4	1+5d	A	H	H	H	4-Cl-Ph	91	6d	100:0
5	1+5e	A	H	H	H	4-OMe-Ph	96	6e	100:0
6	1+5f	A	H	H	H	4-NO ₂	87	6f	100:0
7	1+5g	A	H	H	H	2-OH-Ph	98	6g	100:0
8	1+5h	A	H	H	H	2-OMe-Ph	98	6h	90:10
9	1+5i	B	Me	H	H	Ph	98	6i	100:0
10	2+5a	C	H	Me	H	Ph	98	7a	100:0
11	2+5b	C	H	Me	H	2-Me-Ph	97	7b	100:0
12	2+5c	C	H	Me	H	4-Me-Ph	96	7c	60:40
13	2+5d	C	H	Me	H	4-Cl-Ph	94	7d	100:0
14	2+5e	C	H	Me	H	4-OMe-Ph	94	7e	100:0
15	2+5f	C	H	Me	H	4-NO ₂	97	7f	100:0
16	2+5g	C	H	Me	H	2-OH-Ph	95	7g	100:0
17	2+5h	C	H	Me	H	2-OMe-Ph	95	7h	60:40
18	2+5i	B	Me	Me	H	Ph	93	7i	100:0
19	3+5a	D	H	H	Me	Ph	86	8a	100:0
20	3+5b	D	H	H	Me	2-Me-Ph	88	8b	100:0
21	3+5c	D	H	H	Me	4-Me-Ph	92	8c	100:0
22	3+5d	D	H	H	Me	4-Cl-Ph	90	8d	100:0
23	3+5e	D	H	H	Me	4-OMe-Ph	94	8e	85:15
24	3+5f	D	H	H	Me	4-NO ₂	78	8f	100:0
25	3+5g	D	H	H	Me	2-OH-Ph	88	8g	85:15
26	3+5h	D	H	H	Me	2-OMe-Ph	94	8h	100:0
27	3+5i	B	Me	H	Me	Ph	94	8i	100:0

^aRazão molar 1:1. ^b Condições Reacionais: A – EtOH, t.a., 1h; B – EtOH, refluxo, 24h; C – EtOH, t.a., 24h; D – EtOH, t.a., 4h. ^cRendimento do produto isolado sem purificação prévia.

^dObtido a partir da integração dos sinais do espectro de RMN ¹H.

Em algumas reações (compostos **6c,h**, **7c,h** e **8e,g** – tabela 1), no entanto, foi identificada pequena quantidade do diastereoisômero *Z* juntamente com o isômero majoritário *E*. Os isômeros *E* foram isolados das misturas através de sucessivas cristalizações em um sistema solvente diclorometano/metanol, porém esse método, além de tedioso, ocasiona a perda de boa parte do produto diminuindo o rendimento global do método. Uma alternativa mais rápida e igualmente eficiente foi a filtração à vácuo em sílica utilizando como eluente uma mistura contendo 10% de metanol em diclorometano.

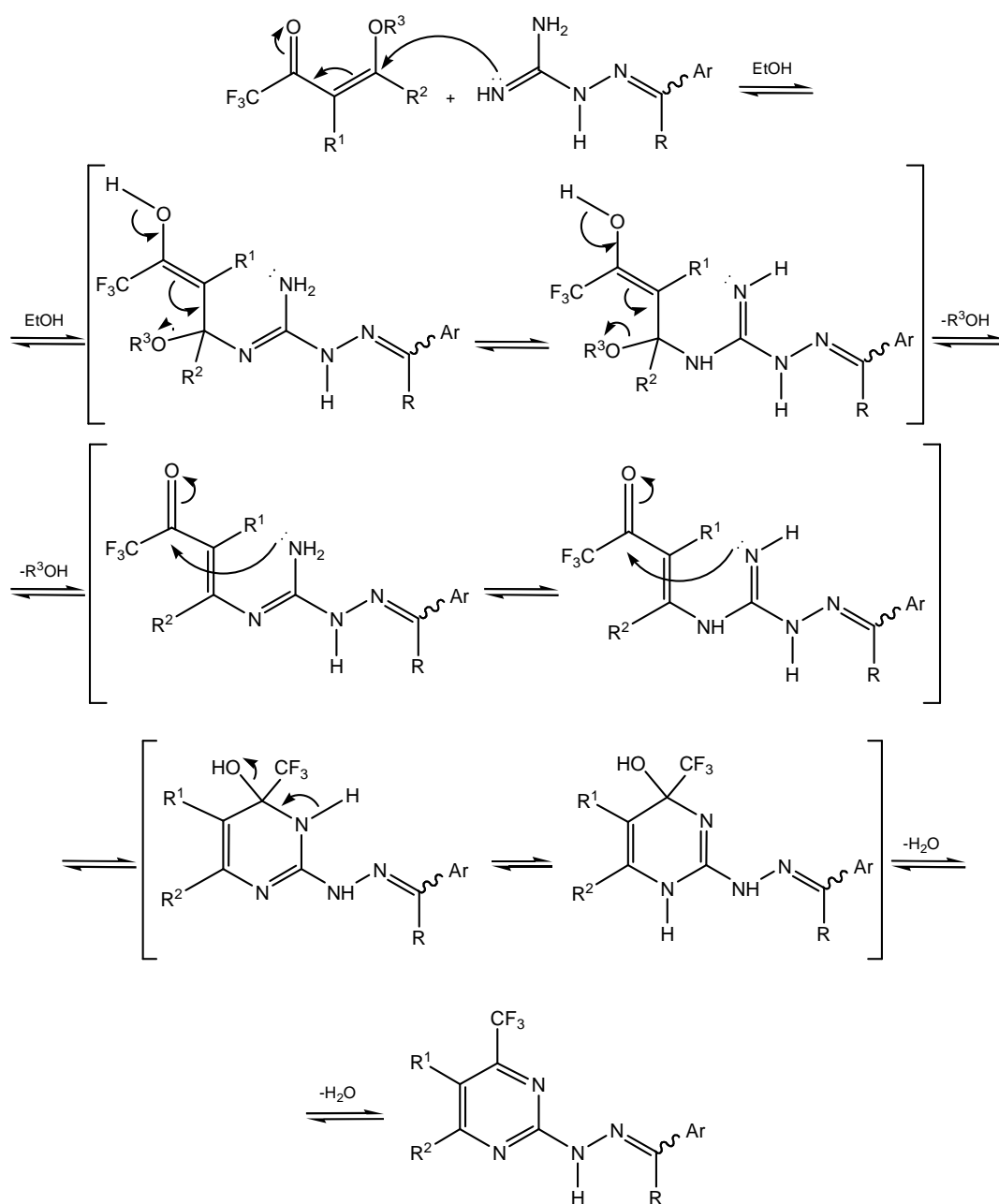
1.1. Mecanismo Proposto para a Reação de Ciclização entre as *N*-Guanidinobenziliminas e as 4-Alcóxi-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas

As enonas **1-3** são 1,3-dieletrófilos conjugados que apresentam diferenças acentuadas de reatividade entre os carbonos eletrofílicos devido, em grande parte, à presença do grupamento trifluormetila. Dessa forma, esses reagentes têm levado a uma regioquímica bem definida no fechamento de anéis pirimidínicos.⁹

As *N*-guanidinobenziliminas são 1,3-dinucleófilos oriundos da proteção da hidrazina da aminoguanidina por aldeídos e cetonas. Essas substâncias, apesar de serem constituídas por três nitrogênios nucleofílicos, reagem de maneira específica para fornecer as benzilidenohidrazinopirimidinas correspondentes.³² Nenhum trabalho menciona o isolamento das 2-amino-diidropirimidinas derivadas do ataque do nitrogênio secundário desses substratos aos dieletrófilos.

O mecanismo proposto para a ciclocondensação das 4-alcóxi-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas **1-3** e as *N*-guanidinobenziliminas **5a-i** está representado no esquema 50. Primeiramente, ocorre o ataque nucleofílico do nitrogênio da guanidina ao carbono olefínico β , fornecendo uma mistura de intermediários acíclicos não isolados. A seguir, haverá a eliminação de álcool para a formação das enamionas derivadas as quais também não foram isoladas. Na sequência, o ataque nucleofílico do outro nitrogênio da guanidina ao carbono carbonílico permite a formação de duas estruturas tautômeras da pirimidina não aromática. Por fim, observa-se a aromatização do sistema com a perda de água para gerar as 2-[*N*-benzil(1-fenil-etil)idenohidrazino]-4-trifluormetilpirimidinas desejadas (**6a-i** - **8a-i**).

Esquema 50



1.2. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das (*E*)-2-[*N*-Benzil(1-fenil-etil)idenohidrazino]-4-trifluormetilpirimidinas

Os dados de RMN de ^1H das (*E*)-2-[*N*-benzil(1-fenil-etil)idenohidrazino]-4-trifluormetilpirimidinas (**6a-i**, **7a-i** e **8a-i**) apresentam sinais característicos para os hidrogênios imínicos exocíclicos os quais são identificados como singletos com deslocamento químico em torno de 7,87 a 8,56 ppm. Na região entre 6,93 e 7,48 ppm, encontram-se os sinais referentes aos hidrogênios da posição 5 do anel pirimidínico. Em 8,27 a 8,88 ppm, observam-se os hidrogênios da posição 6 do anel pirimidínico. Nas moléculas das (*E*)-2-[*N*-benzil(1-fenil-etil)idenohidrazino]-4-trifluormetilpirimidinas (**6a-i**), as posições 5 e 6 do heterociclo são hidrogenadas e esses átomos acoplam entre si fornecendo dubletos com constantes de acoplamento na faixa de 4,6 a 4,9 Hz.

Assim como os espectros de ^1H , os espectros de ^{13}C dos compostos **6a-i**, **7a-i** e **8a-i** possuem padrão espectral muito semelhante entre si. Os sinais dos carbonos benzilimínicos podem ser identificados na região entre 138,2 e 149,4 ppm. O deslocamento químico dos C-5 aparecem em torno de 106,5 e 119,2 ppm e o deslocamento químico dos C-6, mais desblindados, estão entre 161,7 e 172,1 ppm. Os carbonos ligados ao grupamento trifluormetila (C-4) apresentam-se como quartetos, devido ao acoplamento a duas ligações com os átomos de flúor, e estão localizados entre 152,0 e 156,4 ppm. As constantes de acoplamento dessas interações estão entre 32,9 e 35,4 Hz. Os átomos de carbono diretamente ligados aos átomos de flúor (CF_3) apresentam deslocamento químico e constante de acoplamento típicos na faixa de 120,5 a 121,4 ppm e 272,8 a 276,9 Hz, respectivamente.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **6a** foram selecionados a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico descrito acima (Figuras 4 e 5). A seguir, os dados de RMN de ^1H e ^{13}C das pirimidinas **6a-i**, **7a-i** e **8a-i** estão listados na tabela 2.

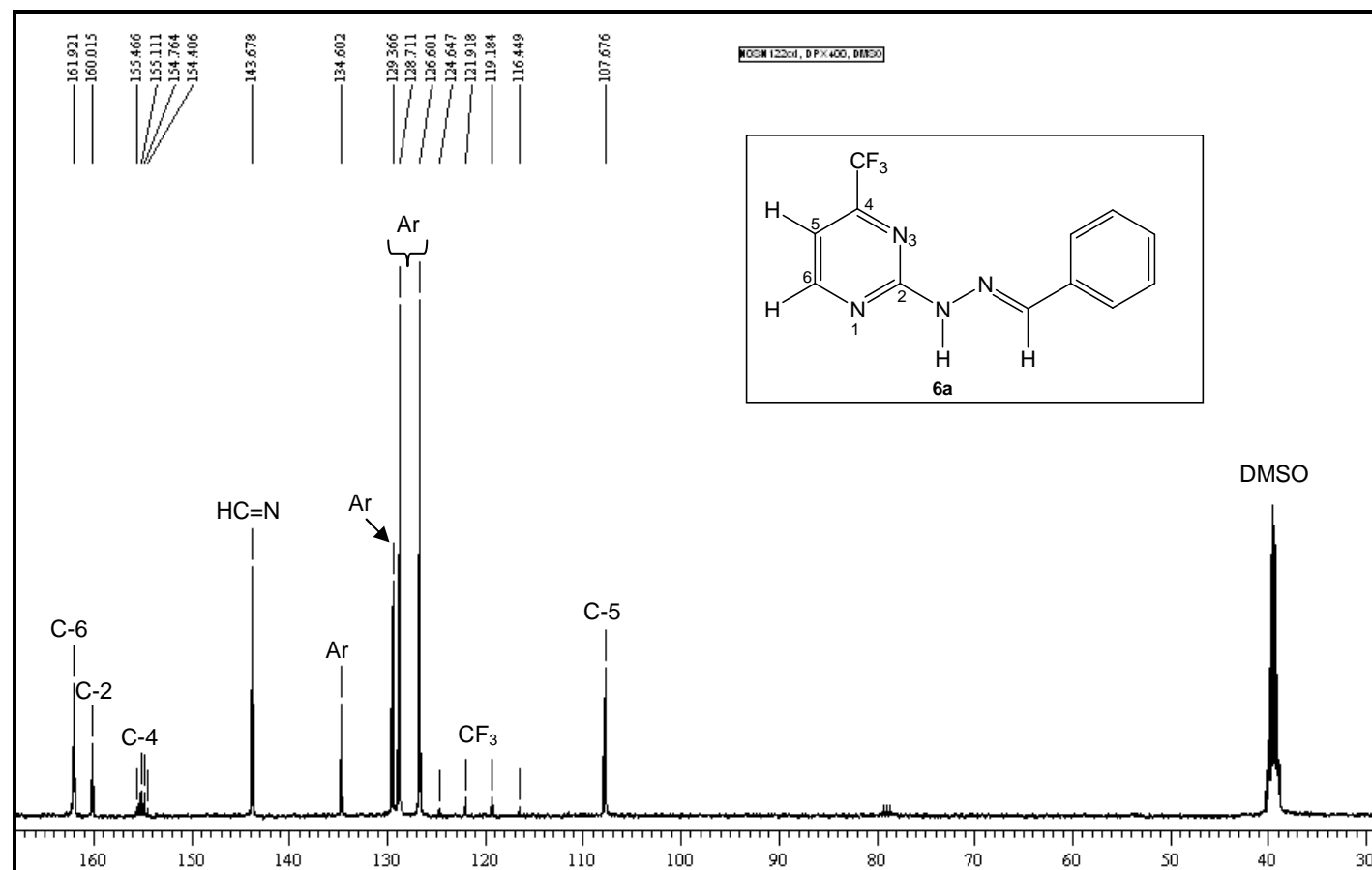
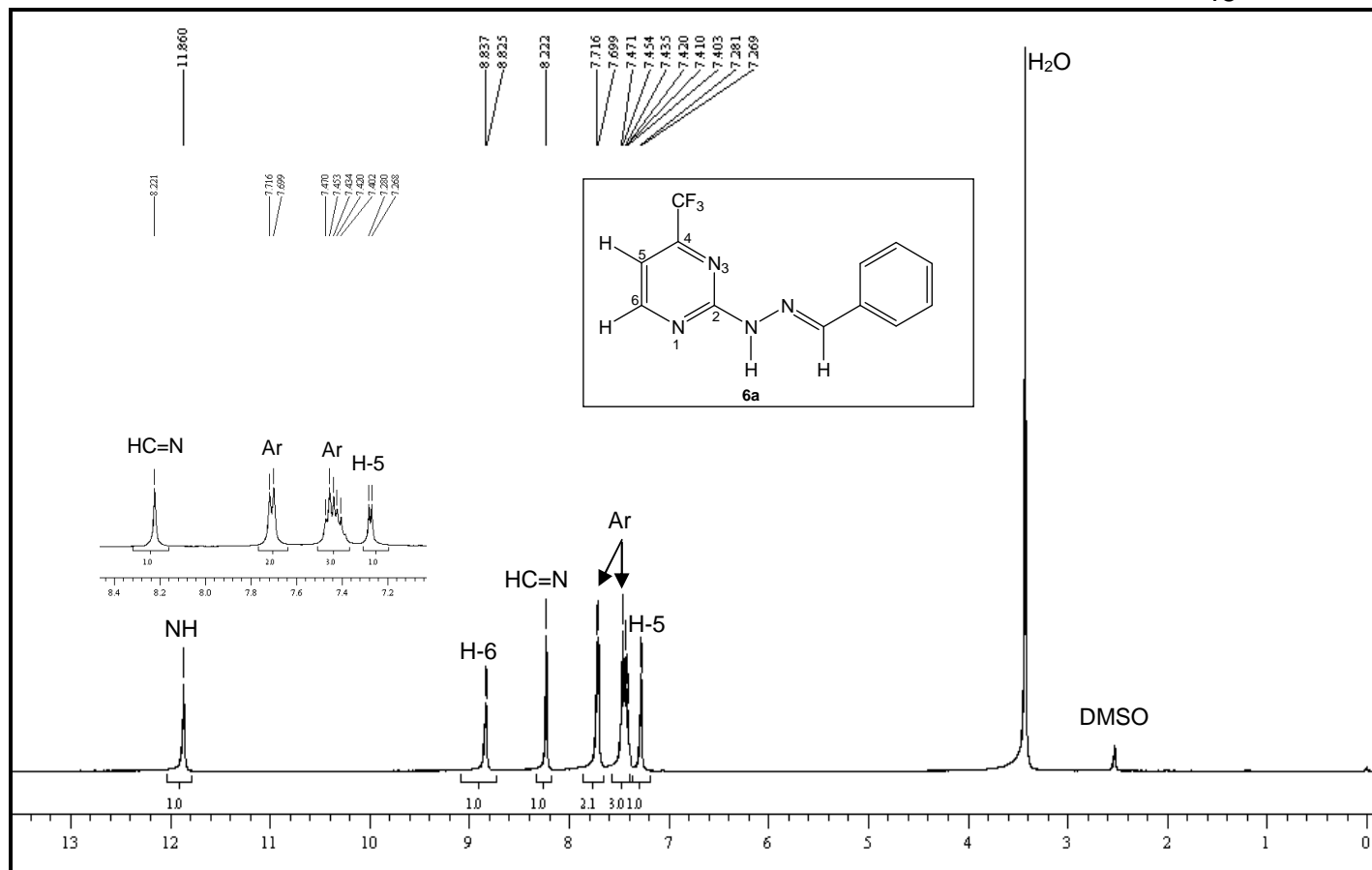
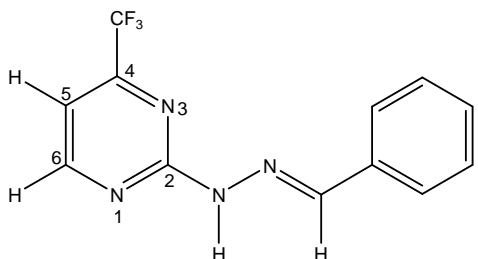
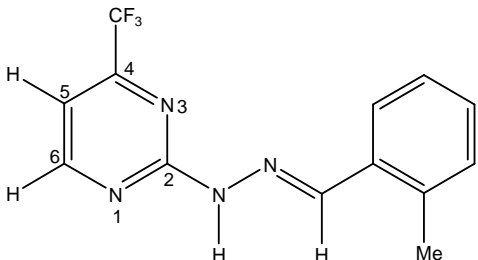
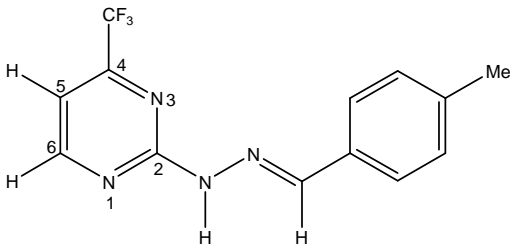
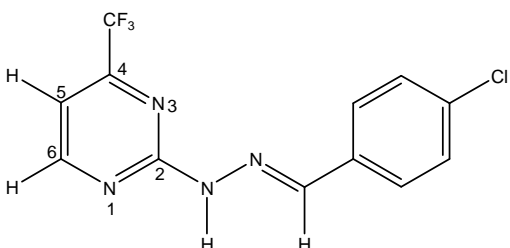
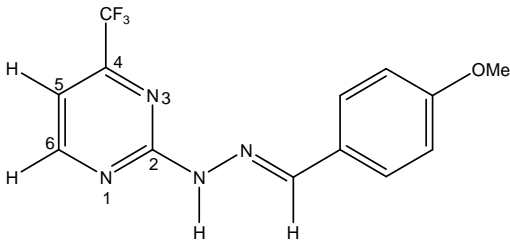
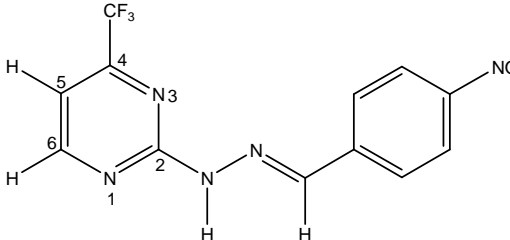
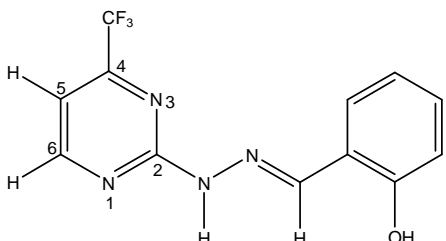
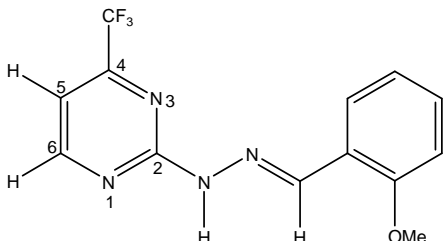


Tabela 2: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das pirimidinas **6a-i**, **7a-i** e **8a-i**

Composto	RMN ^1H (TMS) δ ppm (m, $n^{\circ}\text{H}$, J = Hz, identificação)	RMN ^{13}C (TMS) δ ppm (m, J = Hz, identificação)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-Benzilidenhidrazino)-4-trifluorometilpirimidina (6a)^{b,c}</p>	11,86 (s, 1H, NH); 8,83 (d, 1H, J = 4,8, H-6); 8,22 (s, 1H, HC=N); 7,71 (d, 1H, J = 7,0, Ar); 7,47-7,40 (m, 3H, Ar); 7,28 (d, 1H, J = 4,8, H-5)	161,9 (C-6); 160,0 (C-2); 154,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34,5, C-4); 143,7 (HC=N); 134,60-126,6 (Ar); 120,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,3, CF_3); 107,7 (C-5)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-2-Metilbenzilidenhidrazino)-4-trifluorometilpirimidina (6b)^{b, c, d}</p>	8,72 (d, 1H, J = 4,9, H-6); 8,25 (s, 1H, HC=N); 7,98 (d, 1H, J = 8,8, Ar); 7,26-7,16 (m, 4H, Ar + CDCl_3); 7,04 (d, 1H, J = 4,9, H-5); 2,42 (s, 3H, Me)	161,9 (C-6); 160,0 (C-2); 154,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34,6, C-4); 142,4 (HC=N); 136,6-125,6 (Ar); 120,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 274,8, CF_3); 107,6 (C-5); 19,0 (Me)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-4-Metilbenzilidenhidrazino)-4-trifluorometilpirimidina (6c)^{b, c}</p>	11,76 (s, 1H, NH); 8,81 (d, 1H, J = 4,9, H-6); 8,18 (s, 1H, HC=N); 7,59 (d, 1H, J = 7,9, Ar); 7,27-7,23 (m, 3H, H-5 + Ar); 2,34 (s, 3H, Me)	161,9 (C-6); 160,0 (C-2); 154,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35,4, C-4); 143,8 (HC=N); 139,1-126,6 (Ar); 120,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 273,9, CF_3); 107,5 (C-5).
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-4-Cloro-benzilidenhidrazino)-4-trifluorometilpirimidina (6d)^{b, c}</p>	11,91 (s, 1H, NH); 8,83 (d, 1H, J = 4,9, H-6); 8,19 (s, 1H, HC=N); 7,72 (d, 2H, J = 8,5, Ar); 7,50 (d, 2H, J = 8,5, Ar); 7,29 (d, 1H, J = 4,9, H-5)	161,9 (C-6); 159,9 (C-2); 154,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35,3, C-4); 142,2 (HC=N); 133,7-128,1 (Ar); 120,5 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,5, CF_3); 107,9 (C-5)

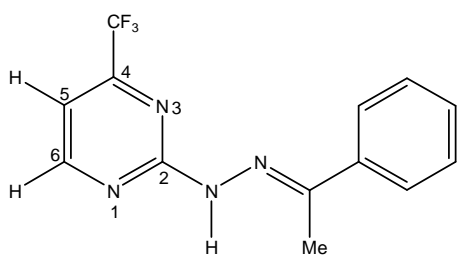
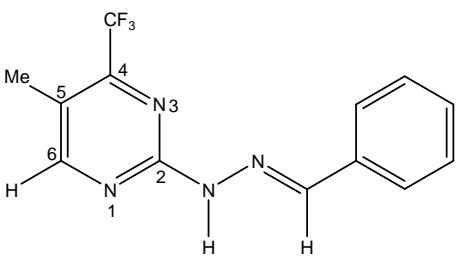
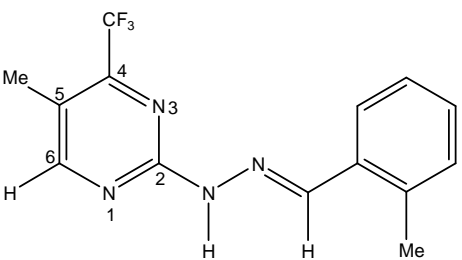
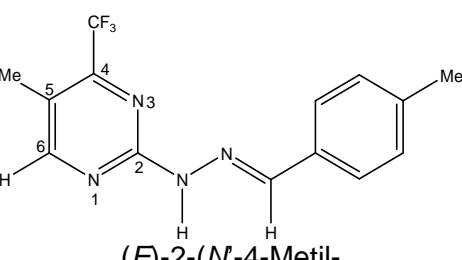
^aEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^bEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 com SF 400,13MHz para ^1H e SF 100,62MHz para ^{13}C . ^cEspectro registrado empregando DMSO-d_6 como solvente. ^dEspectro registrado empregando CDCl_3 como solvente.

Tabela 2: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das pirimidinas **6a-i**, **7a-i** e **8a-i** (Continuação)

Composto	RMN ^1H (TMS) δ ppm (m, n $^\circ\text{H}$, J = Hz, identificação)	RMN ^{13}C (TMS) δ ppm (m, J = Hz, identificação)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-4-Metóxi-benzilideno)hidrazino)-4-trifluorometilpirimidina (6e)^{a, c}</p>	11,72 (s, 1H, NH); 8,81 (d, 1H, J = 4,9, H-6); 8,18 (s, 1H, HC=N); 7,66 (d, 2H, J = 8,8, Ar); 7,23 (d, 1H, J = 4,9, H-5); 7,02 (d, 2H, J = 8,8, Ar); 3,82 (s, 3H, OMe)	161,9 (C-6); 160,4 (Ar); 160,1 (C-2); 154,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35,0, C-4); 143,8 (HC=N); 128,2-114,3 (Ar); 120,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,2); 107,4 (C-5); 55,2 (OMe)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-4-Nitro-benzilideno)hidrazino)-4-trifluorometilpirimidina (6f)^{b, c}</p>	12,17 (s, 1H, NH); 8,88 (d, 1H, J = 4,8, H-6); 8,29-8,27 (m, 3H, HC=N + Ar); 7,94 (d, 2H, J = 8,8, Ar); 7,36 (d, 1H, J = 4,8, H-5)	162,1 (C-6); 159,8 (C-2); 154,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35,3, C-4); 147,2 (Ar); 141,0 (HC=N); 140,9 (Ar); 127,3 (Ar); 124,0 (Ar); 120,5 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,3, CF ₃); 108,5 (C-5)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-2-Hidróxi-benzilideno)hidrazino)-4-trifluorometilpirimidina (6g)^{b, c}</p>	12,09 (s, 1H, NH); 11,42 (s, 1H, OH); 8,86 (d, 1H, J = 4,8, H-6); 8,41 (s, 1H, HC=N); 7,48 (dd, 1H, J_1 = 7,6, J_2 = 1,8, Ar); 7,48 (d, 1H, J = 4,8, H-5); 7,30-7,26 (m, 2H, Ar); 6,96-6,90 (m, 2H, Ar)	162,1 (C-6); 159,5 (C-2); 154,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35,3, C-4); 144,7 (HC=N); 130,6-116,3 (Ar); 120,5 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 274,8, CF ₃); 108,0 (C-5)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-2-Metóxi-benzilideno)hidrazino)-4-trifluorometilpirimidina (6h)^{b, c}</p>	11,83 (s, 1H, NH); 8,81 (d, 1H, J = 4,9, H-6); 8,56 (s, 1H, HC=N); 7,87 (dd, 1H, J_1 = 7,5, J_2 = 1,3, Ar); 7,39 (td, 1H, J_1 = 7,2, J_2 = 1,5, Ar); 7,25 (d, 1H, J = 4,9, H-5); 7,11-6,98 (m, 2H, Ar); 3,86 (s, 3H, OMe)	161,8 (C-6); 160,0 (C-2); 154,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35,0, C-4); 139,2 (HC=N); 130,7-109,1 (Ar); 120,5 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,2, CF ₃); 107,7 (C-5)

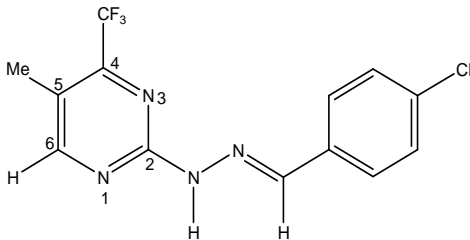
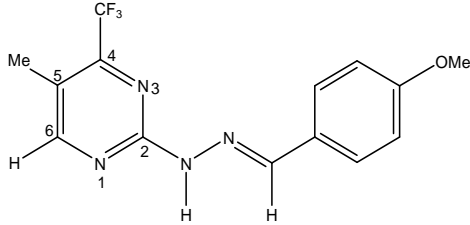
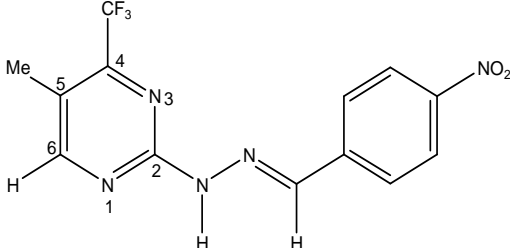
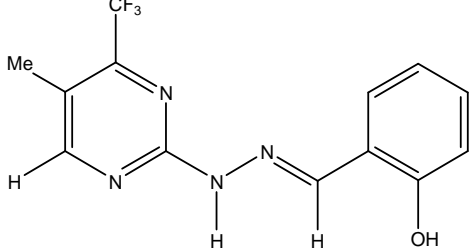
^aEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^bEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 com SF 400,13MHz para ^1H e SF 100,62MHz para ^{13}C . ^cEspectro registrado empregando DMSO- d_6 como solvente. ^dEspectro registrado empregando CDCl_3 como solvente.

Tabela 2: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das pirimidinas **6a-i**, **7a-i** e **8a-i** (Continuação)

Composto	RMN ^1H (TMS) δ ppm (m, n ^o H, J = Hz, identificação)	RMN ^{13}C (TMS) δ ppm (m, J = Hz, identificação)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-1-Fenil-etilidenohidrazino)-4-trifluorometilpirimidina (6i)^{b, c}</p>	10,71 (s, 1H, NH); 8,84 (d, 1H, J = 4,6, H-6); 7,86–7,82 (m, 2H, Ar); 7,46–7,40 (m, 3H, Ar); 7,28 (d, 2H, J = 4,6, H-5); 2,38 (s, 3H, Me)	161,7 (C-6); 160,8 (C-2); 154,8 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35,1, C-4); 149,4 (C=N); 138,4 (Ar); 128,7-126,0 (Ar); 120,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,2, CF ₃); 107,8 (C-5); 13,9 (Me)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-Benzilidenohidrazino)-5-metil-4-trifluorometilpirimidina (7a)^{b, c}</p>	11,62 (s, 1H, NH); 8,65 (s, 1H, H-6); 8,18 (s, 1H, HC=N); 7,69-7,67 (m, 2H, Ar); 7,45-7,38 (m, 3H, Ar); 2,29 (s, 3H, Me)	163,4 (C-6); 158,3 (C-2); 152,2 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,7, C-4); 142,8 (HC=N); 134,9-126,5 (Ar); 121,4 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 276,6, CF ₃); 117,9 (C-5); 13,5 (Me)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-2-Metil-benzilidenohidrazino)-5-metil-4-trifluorometilpirimidina (7b)^{b, c}</p>	11,56 (s, 1H, NH); 8,65 (s, 1H, H-6); 8,49 (s, 1H, HC=N); 7,82 (d, 1H, J = 7,4, Ar); 7,27-7,21 (m, 3H, Ar); 2,43 (s, 3H, Me _{Ar}); 2,29 (s, 3H, Me _{pir.})	163,3 (C-6); 158,2 (C-2); 152,0 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,2, C-4); 141,4 (HC=N); 135,9–122,6 (Ar); 121,3 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 276,2, CF ₃); 117,7 (C-5); 19,0 (Me); 13,4 (Me)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-4-Metil-benzilidenohidrazino)-5-metil-4-trifluorometilpirimidina (7c)^{a, c, d}</p>	8,70 (s, 1H, NH); 8,51 (s, 1H, H-6); 7,88 (s, 1H, HC=N); 7,63 (d, 2H, J = 8,0, Ar); 7,19 (d, 2H, J = 8,0, Ar); 2,37 (s, 3H, Me); 2,33 (s, 3H, Me)	163,3 (C-6); 159,8 (C-2); 152,1 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,2, C-4); 142,8 (Ar); 138,8 (HC=N); 133,9-126,3 (Ar); 121,3 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 274,8, CF ₃); 117,6 (C-5); 20,9 (Me); 13,5 (Me)

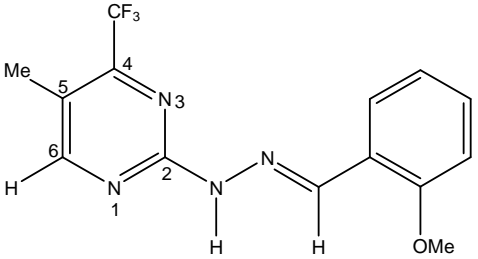
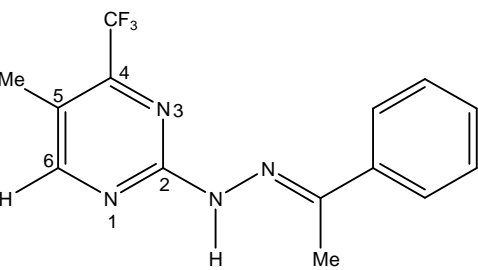
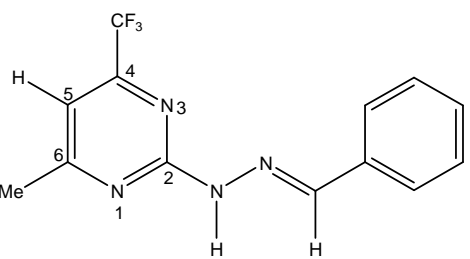
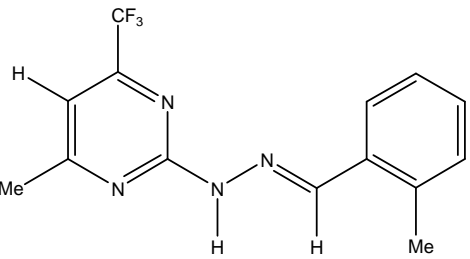
^aEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^bEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 com SF 400,13MHz para ^1H e SF 100,62MHz para ^{13}C . ^cEspectro registrado empregando DMSO- d_6 como solvente. ^dEspectro registrado empregando CDCl_3 como solvente.

Tabela 2: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das pirimidinas **6a-i**, **7a-i** e **8a-i** (Continuação)

Composto	RMN ^1H (TMS) δ ppm (m, n $^\circ\text{H}$, J = Hz, identificação)	RMN ^{13}C (TMS) δ ppm (m, J = Hz, identificação)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-4-Cloro-benzilidenohidrazino)-5-metil-4-trifluorometilpirimidina (7d)^{a,c}</p>	11,75 (s, 1H, NH); 8,67 (s, 1H, H-6); 8,17 (s, 1H, HC=N); 7,71 (d, 2H, J = 8,0, Ar); 7,49 (d, 2H, J = 8,0, Ar); 2,29 (s, 3H, Me)	163,3 (C-6); 158,2 (C-2); 152,1 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,1, C-4), 144,2 (HC=N); 134,1-127,9 (Ar); 121,3 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,4, CF ₃); 118,0 (C-5); 13,4 (Me)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-4-Metóxi-benzilidenohidrazino)-5-metil-4-trifluorometilpirimidina (7e)^{b,c}</p>	11,48 (s, 1H, NH); 8,62 (s, 1H, H-6); 8,13 (s, 1H, HC=N); 7,62 (d, 2H, J = 8,8, Ar); 8,00 (d, 2H, J = 8,8, Ar); 3,80 (s, 3H, OMe); 2,28 (s, 3H, Me)	163,3 (C-6); 160,2 (C-2); 158,3 (Ar); 152,1 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,6, C-4); 142,7 (HC=N); 128,0-114,2 (Ar); 121,4 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,2, CF ₃); 117,3 (C-5); 55,1 (OMe); 13,4 (Me)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-4-Nitro-benzilidenohidrazino)-5-metil-4-trifluorometilpirimidina (7f)^{b,c}</p>	11,98 (s, 1H, NH); 8,27 (s, 1H, H-6); 8,28-8,25 (m, 3H, HC=N + Ar); 7,92 (d, 2H, J = 9,1, Ar); 2,31 (s, 3H, Me)	163,5 (C-6); 157,9 (C-2); 152,1 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,1, C-4); 147,0 (Ar); 141,2 (Ar); 139,9 (HC=N); 127,1-123,9 (Ar); 121,2 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 274,9, CF ₃); 118,8 (C-5); 13,5 (Me)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-2-Hidróxi-benzilidenohidrazino)-5-metil-4-trifluorometilpirimidina (7g)^{a,c}</p>	11,90 (s, 1H, NH); 11,47 (s, 1H, OH); 8,69 (s, 1H, H-6); 8,34 (s, 1H, HC=N); 7,43 (dd, 1H, J_1 = 7,6, J_2 = 1,6); 7,22 (td, 1H, J_1 = 7,6, J_2 = 1,6); 6,91 (m, 2H, Ar); 2,30 (s, 3H, Me)	163,5 (C-6); 157,7 (C-2); 157,1 (Ar); 152,2 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,2); 143,9 (HC=N); 130,3-116,3 (Ar); 121,3 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 276,5, CF ₃); 118,3 (C-5); 13,4 (Me)

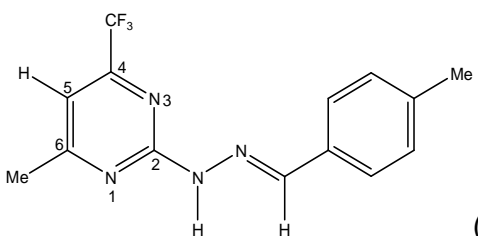
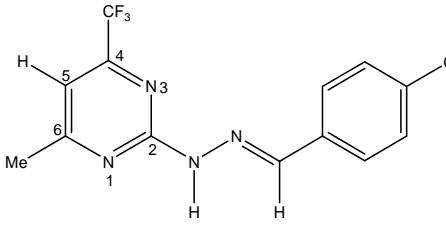
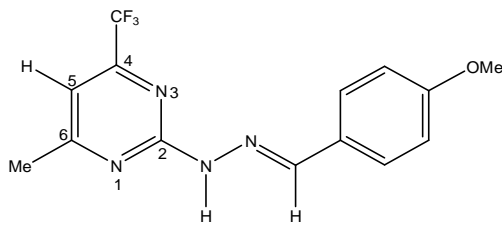
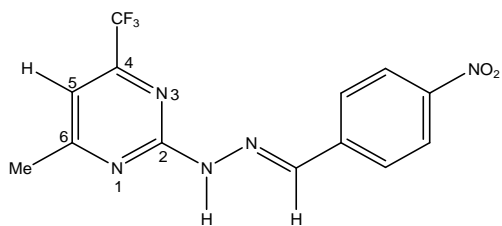
^aEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^bEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 com SF 400,13MHz para ^1H e SF 100,62MHz para ^{13}C . ^cEspectro registrado empregando DMSO- d_6 como solvente. ^dEspectro registrado empregando CDCl_3 como solvente.

Tabela 2: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das pirimidinas **6a-i**, **7a-i** e **8a-i** (Continuação)

Composto	RMN ^1H (TMS) δ ppm (m, n $^\circ\text{H}$, J = Hz, identificação)	RMN ^{13}C (TMS) δ ppm (m, J = Hz, identificação)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-(2-Metóxi-benzilideno)hidrazino)-5-metil-4-trifluorometilpirimidina (7h)^{a, c}</p>	11,62 (s, 1H, NH); 8,64 (s, 1H, H-6); 8,34 (s, 1H, HC=N); 7,86 (dd, 1H, $J_1 = 7,8$, $J_2 = 1,7$, Ar); 7,37 (td, 1H, $J_1 = 7,4$, $J_2 = 1,7$); 7,10–6,89 (m, 2H, Ar); 3,85 (s, 3H, OMe); 2,28 (s, 3H, Me)	163,4 (C-6); 158,6 (C-2); 157,1 (Ar); 152,1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,9$, C-4); 138,2 (HC=N); 130,5–117,6 (Ar); 121,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 276,9$, CF ₃); 111,6 (C-5); 55,5 (OMe); 13,4 (Me)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-(1-Fenil-etilideno)hidrazino)-5-metil-4-trifluorometilpirimidina (7i)^{a, d}</p>	8,52 (s, 1H, H-6); 8,45 (s, 1H, NH); 7,81 (d, 1H, $J = 7,6$, Ar); 7,40–7,32 (m, 3H, Ar); 2,34 (s, 3H, Me); 2,32 (s, 3H, Me _{pir.})	163,0 (C-6); 158,2 (C-2); 153,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34,1$, C-4); 147,8 (C=N); 138,3–126,3 (Ar); 121,1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 276,7$, CF ₃); 119,2 (C-5); 14,0 (Me); 13,0 (Me _{pir.})
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-Benzilideno)hidrazino)-6-metil-4-trifluorometilpirimidina (8a)^{b, c}</p>	11,74 (s, 1H, NH); 8,21 (s, 1H, HC=N); 7,72–7,69 (m, 2H, Ar); 7,48–7,39 (m, 3H, Ar); 7,19 (s, 1H, H-5); 2,51 (s, 3H, Me)	171,9 (C-6); 159,9 (C-2); 154,7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34,3$, C-4); 143,2 (HC=N); 134,7–126,5 (Ar); 120,8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272,8$, CF ₃); 107,4 (C-5); 24,0 (Me)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-(2-Metil-benzilideno)hidrazino)-6-metil-4-trifluorometilpirimidina (8b)^{a-c}</p>	11,68 (s, 1H, NH); 8,50 (s, 1H, HC=N); 7,84–7,81 (m, 2H, Ar); 7,30–7,23 (m, 3H, Ar); 7,18 (s, 1H, H-5); 2,49 (s, 3H, Me _{pir.}); 2,42 (s, 3H, Me)	171,8 (C-6); 160,0 (C-2); 154,7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34,5$, C-4); 142,0 (HC=N); 136,1–125,6 (Ar); 120,8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 274,6$, CF ₃); 107,3 (C-5); 24,0 (Me _{pir.}); 18,9 (Me)

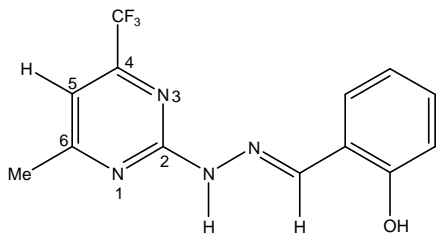
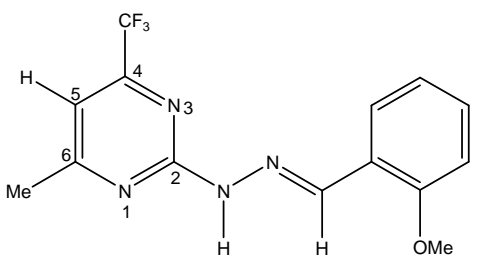
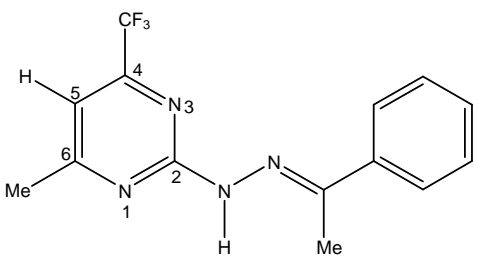
^aEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^b Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 com SF 400,13MHz para ^1H e SF 100,62MHz para ^{13}C . ^cEspectro registrado empregando DMSO- d_6 como solvente. ^dEspectro registrado empregando CDCl₃ como solvente.

Tabela 2: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das pirimidinas **6a-i**, **7a-i** e **8a-i** (Continuação)

Composto	RMN ^1H (TMS) δ ppm (m, n $^\circ\text{H}$, J = Hz, identificação)	RMN ^{13}C (TMS) δ ppm (m, J = Hz, identificação)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-4-Metil-benzilideno)hidrazino)-6-metil-4-trifluorometilpirimidina (8c)^{b-d}</p>	8,64 (s, 1H, NH); 7,89 (s, 1H, HC=N); 7,65 (d, 2H, J = 8,0, Ar); 7,20 (d, 2H, J = 8,0, Ar); 6,93 (s, 1H, H-5); 2,57 (s, 3H, Me _{pir.}); 2,37 (s, 3H, Me)	171,7 (C-6); 159,9 (C-2); 154,7 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34,6, C-4); 143,4 (HC=N); 138,9-126,5 (Ar); 120,7 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 274,5, CF ₃); 107,1 (C-5); 24,0 (Me _{pir.}); 20,9 (Me)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-4-Cloro-benzilideno)hidrazino)-6-metil-4-trifluorometilpirimidina (8d)^{a-d}</p>	8,85 (s, 1H, NH); 7,89 (s, 1H, HC=N); 7,69 (d, 2H, J = 8,5, Ar); 7,36 (d, 2H, J = 8,5, Ar); 6,96 (s, 1H, H-5); 2,58 (s, 3H, Me)	171,8 (C-6); 159,8 (C-2); 154,6 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34,7, C-4); 141,8 (HC=N); 133,6-128,1 (Ar); 120,7 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,2, CF ₃); 107,5 (C-5); 24,0 (Me)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-4-Metóxi-benzilideno)hidrazino)-6-metil-4-trifluorometilpirimidina (8e)^{a-d}</p>	8,66 (s, 1H, NH); 7,87 (s, 1H, HC=N); 7,70 (d, 2H, J = 8,8, Ar); 6,94-6,89 (m, 3H, H-5 + Ar); 3,84 (s, 3H, OMe); 2,57 (s, 3H, Me)	171,7 (C-6); 160,2 (Ar); 159,9 (C-2); 154,6 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34,5, C-4); 143,2 (HC=N); 128,3-114,2 (Ar); 120,7 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,3, CF ₃); 106,9 (C-5); 55,1 (OMe); 24,0 (Me)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-4-Nitro-benzilideno)hidrazino)-6-metil-4-trifluorometilpirimidina (8f)^{a-c}</p>	12,05 (s, 1H, NH); 8,28-8,26 (m, 3H, HC=N + Ar); 7,92 (d, 2H, J = 8,8, Ar); 7,26 (H-5); 2,53 (s, 3H, Me)	172,1 (C-6); 159,7 (C-2); 154,7 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34,7, C-4); 147,1 (HC=N); 141,8-124,0 (Ar); 120,7 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,5, CF ₃); 108,3 (C-5); 24,0 (Me)

^aEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^b Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 com SF 400,13MHz para ^1H e SF 100,62MHz para ^{13}C . ^cEspectro registrado empregando DMSO- d_6 como solvente. ^dEspectro registrado empregando CDCl_3 como solvente.

Tabela 2: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das pirimidinas **6a-i**, **7a-i** e **8a-i** (Continuação)

Composto	RMN ^1H (TMS) δ ppm (m, n $^\circ\text{H}$, J = Hz, identificação)	RMN ^{13}C (TMS) δ ppm (m, J = Hz, identificação)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-2-Hidróxi-benzilidenohidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (8g)^{a,c}</p>	8,36 (s, 1H, HC=N); 7,45 (d, 1H, J = 7,6, 1H, Ar); 7,32-7,23 (m, 2H, Ar + H-5); 6,96-6,88 (m, 2H, Ar); 2,50 (s, 3H, Me)	172,1 (C-6); 159,4 (C-2); 157,1 (Ar); 154,7 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34,4, C-4); 144,3 (HC=N); 130,5-116,3 (Ar); 120,7 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 274,4, CF ₃); 107,8 (C-5); 24,1 (Me)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-2-Metóxi-benzilidenohidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (8h)^{b,c}</p>	11,70 (s, 1H, NH); 8,56 (s, 1H, HC=N); 7,90 (dd, 1H, $J_1 = 7,6$, $J_2 = 1,8$, Ar); 7,38 (td, 1H, $J_1 = 7,5$, $J_2 = 1,8$, Ar); 7,15 (s, 1H, H-5); 7,08 (d, 1H, J = 8,3, Ar); 7,02 (t, 1H, J = 7,5, Ar); 3,87 (s, 3H, OMe); 2,50 (s, 3H, Me)	171,7 (C-6); 159,9 (C-2); 157,2 (Ar); 154,7 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34,6, C-4); 138,8 (HC=N); 130,6-111,5 (Ar); 120,8 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,5, CF ₃); 107,2 (C-5); 55,5 (OMe); 24,0 (Me)
 <p>(<i>E</i>)-2-(<i>N</i>-1-Fenil-etilidenohidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (8i)^{b,d}</p>	8,45 (s, 1H, NH); 7,85-7,83 (m, 2H, Ar); 7,40-7,36 (m, 3H, Ar); 6,96 (s, 1H, H-5); 2,58 (s, 3H, Me _{pir.}); 2,34 (Me)	172,1 (C-6); 160,2 (C-2); 156,4 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35,1, C-4); 148,2 (C=N); 138,2-126,3 (Ar); 120,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,2, CF ₃); 108,4 (C-5); 24,8 (Me _{pir.}); 13,0 (Me)

^aEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^bEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 com SF 400,13MHz para ^1H e SF 100,62MHz para ^{13}C . ^cEspectro registrado empregando DMSO- d_6 como solvente. ^dEspectro registrado empregando CDCl_3 como solvente.

1.3. Dados de Espectrometria de Massas das (*E*)-2-[*N'*-Benzil(1-fenil-etil)idenohidrazino]-4-trifluormetilpirimidinas

Os espectros de massas dos compostos **6a-i**, **7a-i** e **8a-i** apresentaram uma série de fragmentos ionizados através do impacto de elétrons com energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados ao longo de toda a série de compostos são: o íon molecular, o pico referente à perda do grupo aril, o pico relativo à massa a partir da perda de Ar-CH=N e, finalmente, o pico referente à perda do grupo trifluormetila. O espectro de massas do composto **6a** foi selecionado a fim de exemplificar o comportamento descrito acima (Figura 6). A seguir, os principais fragmentos ionizados obtidos para as pirimidinas **6a-i**, **7a-i** e **8a-i** a uma energia de 70eV estão demonstrados no Esquema 51.

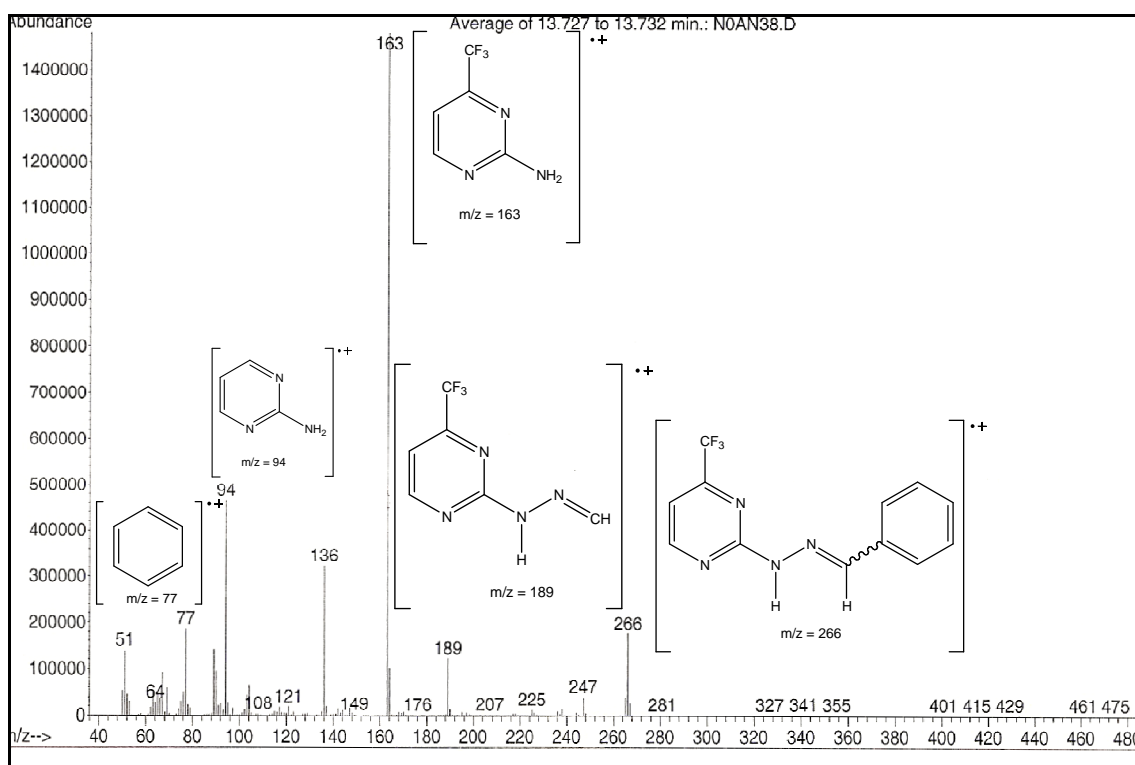
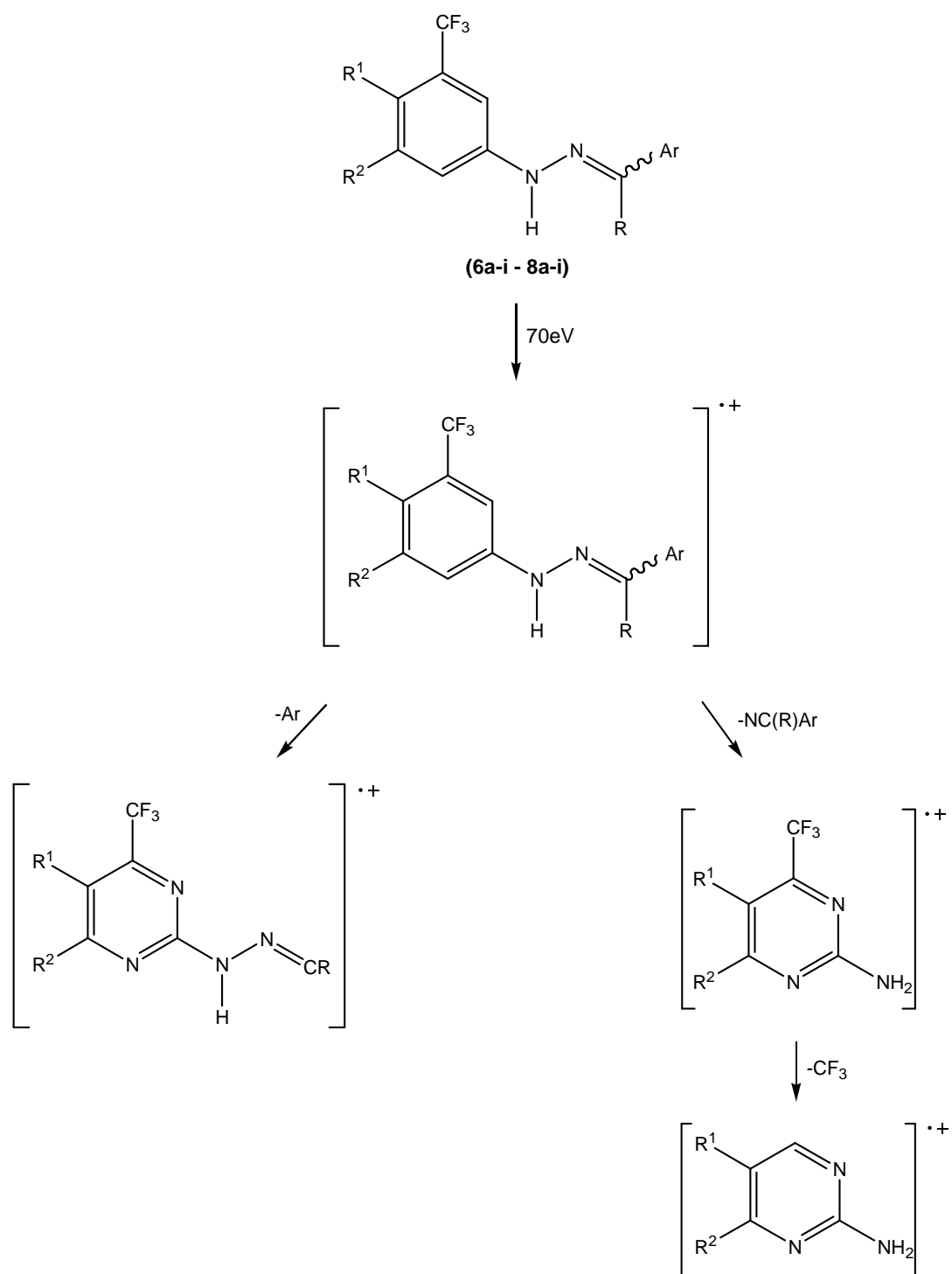


Figura 6: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **6a**

Esquema 51



2. Obtenção das 2-(*N*-Benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas

As 2-hidrazinopirimidinas são consideradas reagentes importantes na obtenção de diversos heterociclos como pirazóis, pirróis, piridazinas, entre outros.²⁰ A metodologia mais usual para a síntese desses precursores envolve a substituição nucleofílica entre 2-cloro-pirimidinas, 2-alquiltio-pirimidinas e 2-metilsulfonil-pirimidinas com hidrazina^{38c, 64h, 65} ou, com menos freqüência, a adição de hidrazina a uma pirimidin-2-tiona⁶⁶.

Além disso, apesar de existirem diversas metodologias para a obtenção de 2-hidrazinopirimidinas, as publicações dedicadas à síntese de 2-(*N*-benzilhidrazino)pirimidinas são escassas.

Assim, tendo obtido as 2-(*N*-benzilidenohidrazino)-pirimidinas **6a-i**, **7a-i** e **8a-i**, diversas 2-(*N*-benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas (**9a-h**, **10a-h** e **11a-h**) inéditas foram sintetizadas diretamente a partir da redução seletiva da porção benzilimínica das pirimidinas **6a-i**, **7a-i** e **8a-i** empregando-se NaBH₃CN como agente redutor em meio ácido (pH 3-5) (Esquema 52).⁶⁷

⁶⁵ Montgomery, J. A.; Temple, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4592.

⁶⁶ Kottke, K.; Kühmstedt, H. *Pharmazie* **1982**, *37*, 635.

⁶⁷ Weinkam, R. J.; Cooper, C. S.; Peyton, A. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4116.

Esquema 52

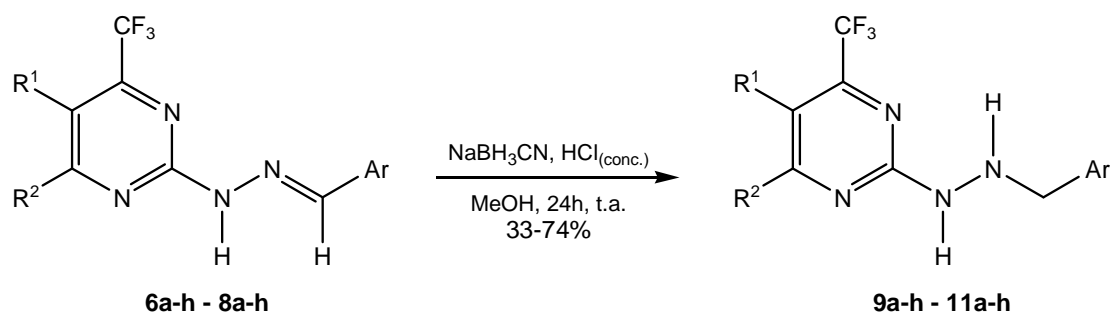


Tabela 3: Rendimentos para a síntese das 2-(*N*-benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas (**9a-h - 11a-h**)^{a, b}

Nº	Benzilideno Pirimidina	Produto	R ¹	R ²	Ar	Rendimento (%) ^c
1	6a	9a	H	H	Ph	42
2	6b	9b	H	H	2-Me-Ph	46
3	6c	9c	H	H	4-Me-Ph	41
4	6d	9d	H	H	4-Cl-Ph	49
5	6e	9e	H	H	4-OMe	48
6	6f	9f	H	H	4-NO ₂	- ^d
7	6g	9g	H	H	2-OH-Ph	50
8	6h	9h	H	H	2-OMe-Ph	44
9	7a	10a	Me	H	Ph	63
10	7b	10b	Me	H	2-Me-Ph	46
11	7c	10c	Me	H	4-Me-Ph	55
12	7d	10d	Me	H	4-Cl-Ph	72
13	7e	10e	Me	H	4-OMe	33
14	7f	10f	Me	H	4-NO ₂	- ^d
15	7g	10g	Me	H	2-OH-Ph	41
16	7h	10h	Me	H	2-OMe-Ph	48
17	8a	11a	H	Me	Ph	55
18	8b	11b	H	Me	2-Me-Ph	63
19	8c	11c	H	Me	4-Me-Ph	74
20	8d	11d	H	Me	4-Cl-Ph	60
21	8e	11e	H	Me	4-OMe	56
22	8f	11f	H	Me	4-NO ₂	- ^d
23	8g	11g	H	Me	2-OH-Ph	52
24	8h	11h	H	Me	2-OMe-Ph	66

^aCondições reacionais: MeOH, HCl_{conc.} (pH 3-5), t.a., 24h. ^bRazão molar entre os reagentes - 1:1,25. ^cRendimento do produto isolado sem purificação prévia. ^dMistura de material de partida e produtos não identificados.

É importante perceber que existem várias ligações imínicas ao longo da estrutura dos compostos (**6a-h**, **7a-h** e **8a-h**), ou seja, estas moléculas exibem diversos centros passíveis de hidrogenação, tanto no anel heterocíclico como na porção exocíclica. No entanto, a análise dos dados de RMN de ¹H, ¹³C e DEPT 135 dos compostos reduzidos demonstrou que a hidrogenação deu-se exclusivamente na porção benzilimínica das 2-(*N*-benzilideno)hidrazino)-4-

trifluormetilpirimidinas (**6a-h**, **7a-h** e **8a-h**). Essa quimiosseletividade já foi observada em outros trabalhos que envolveram a redução de hidrazonas presentes em moléculas que continham um ou mais núcleos heterocíclicos como piridinas, pirimidinas e imidazopirimidinas.⁶⁸ É provável que a deficiência eletrônica desses sistemas heterocíclicos seja determinante na regioquímica dessas reações.

Essa metodologia, além de ser extremamente simples, permite a obtenção de uma grande variedade de hidrazinas devido ao número expressivo de aldeídos e cetonas disponíveis.

⁶⁸ (a) Vigorita, M. G.; Ottanà R.; Maccari, R.; Rotondo, E. *J. Chem. Res.* **1998**, 550. (b) Zatsépin, T.; Stetsenko, D. A.; Gait, M. J.; Oretskaya, T. S. *Nucleic Acids Symposium Series* **2005**, 49, 133. (c) Mirzaei, H.; Regnier, F. *Anal. Chem.* **2006**, 78, 770.

2.1. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das 2-(*N*-Benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas

Pelo espectro de RMN de ^1H das 2-(*N*-benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas **9a-h**, **10a-h** e **11a-h** foi possível comprovar a redução da ligação benzilimínica das (*E*)-2-(*N*-benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas precursoras a partir do desaparecimento do singlete característico dos hidrogênios imínicos (7,87 a 8,56 ppm) e do surgimento de um sinal com integração correspondente a dois hidrogênios na região característica de aminas (3,91 – 4,21 ppm). Entre 6,98 e 6,75 ppm foi possível identificar os hidrogênios pirimidínicos da posição 5 do anel. Os hidrogênios localizados na posição 6 do anel encontram-se mais desblindados entre 8,23 e 8,92 ppm.

Os espectros de RMN de ^{13}C dos compostos reduzidos também apresentam sinais típicos de carbonos amínicos em uma região de deslocamento químico em torno 48,6 até 55,2 ppm. O espectro de DEPT 135 do composto **11h** está demonstrado na figura 9 e comprova que o carbono que o carbono amínico refere-se a um CH_2 . Os carbonos C-5 e C-6 do anel pirimidínico encontram-se na região entre 105,1 e 118,3 ppm para o C-5 e entre 160,7 e 171,8 ppm para o C-6. Os carbonos α aos grupamentos trifluormetila (C-4) aparecem na forma de quartetos $^2J_{\text{C-F}} = 32,8 - 39,6$ Hz na região entre 152,0 e 157,1 ppm. Os quartetos referentes aos grupamentos trifluormetila foram observados em 120,3 - 121,4 ppm com $^1J_{\text{C-F}} = 274,9 - 276,8$ Hz.

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT 135 do composto **11h** foram selecionados para exemplificar o comportamento espectroscópico descrito acima (Figuras 7-9). A seguir, os dados de RMN de ^1H e ^{13}C das benzilhidrazinopirimidinas **9a-h**, **10a-h** e **11a-h** estão listados na tabela 4.

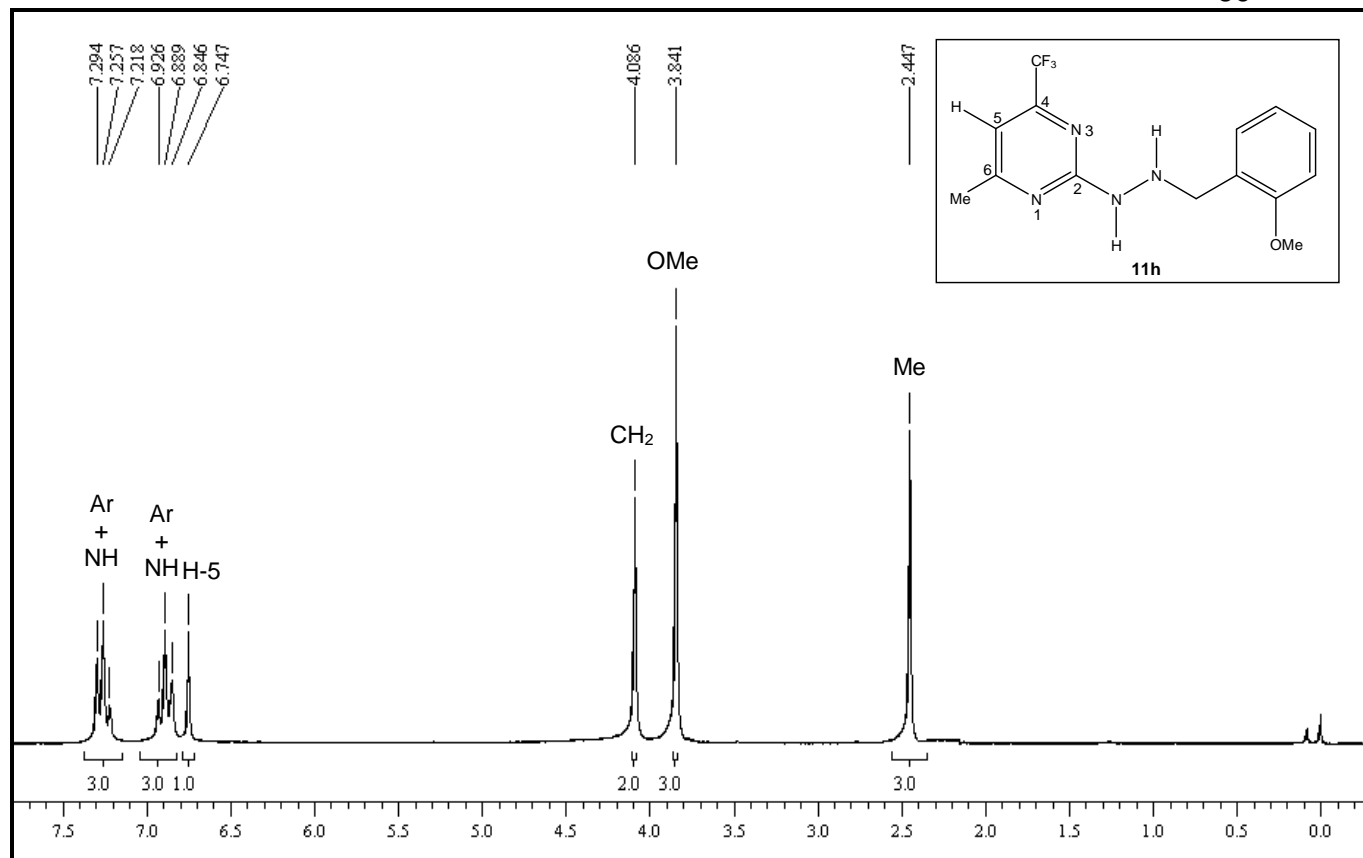


Figura 7: Espectro de RMN de ¹H da 4-trifluormetil-2-(*N'*-2-metóxi-benzilhidrazino)-6-metilpirimidina (**11h**), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl₃

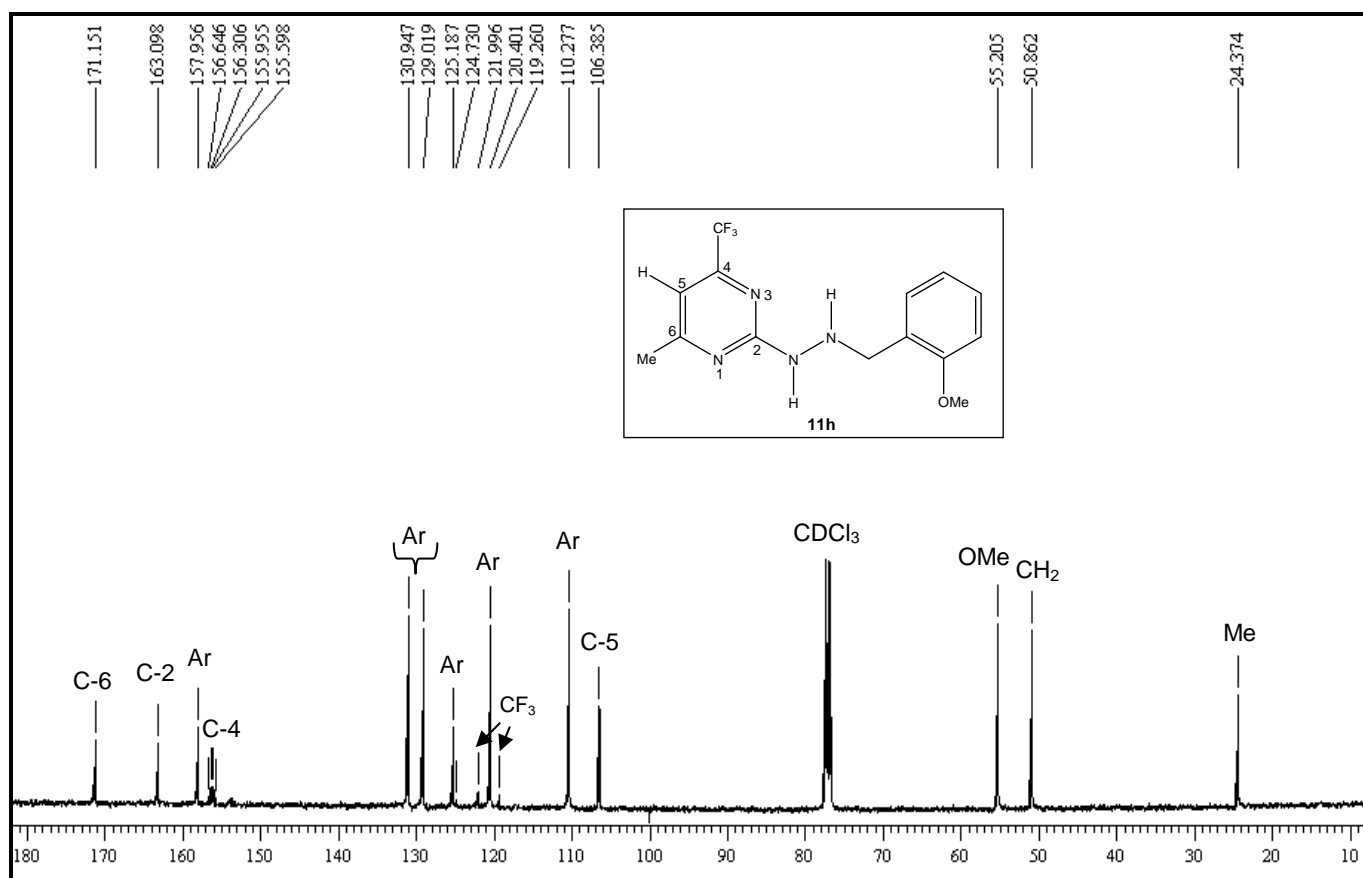


Figura 8: Espectro de RMN de ¹³C {¹H} da 4-trifluormetil-2-(*N'*-2-metóxi-benzilhidrazino)-6-metilpirimidina (**11h**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl₃

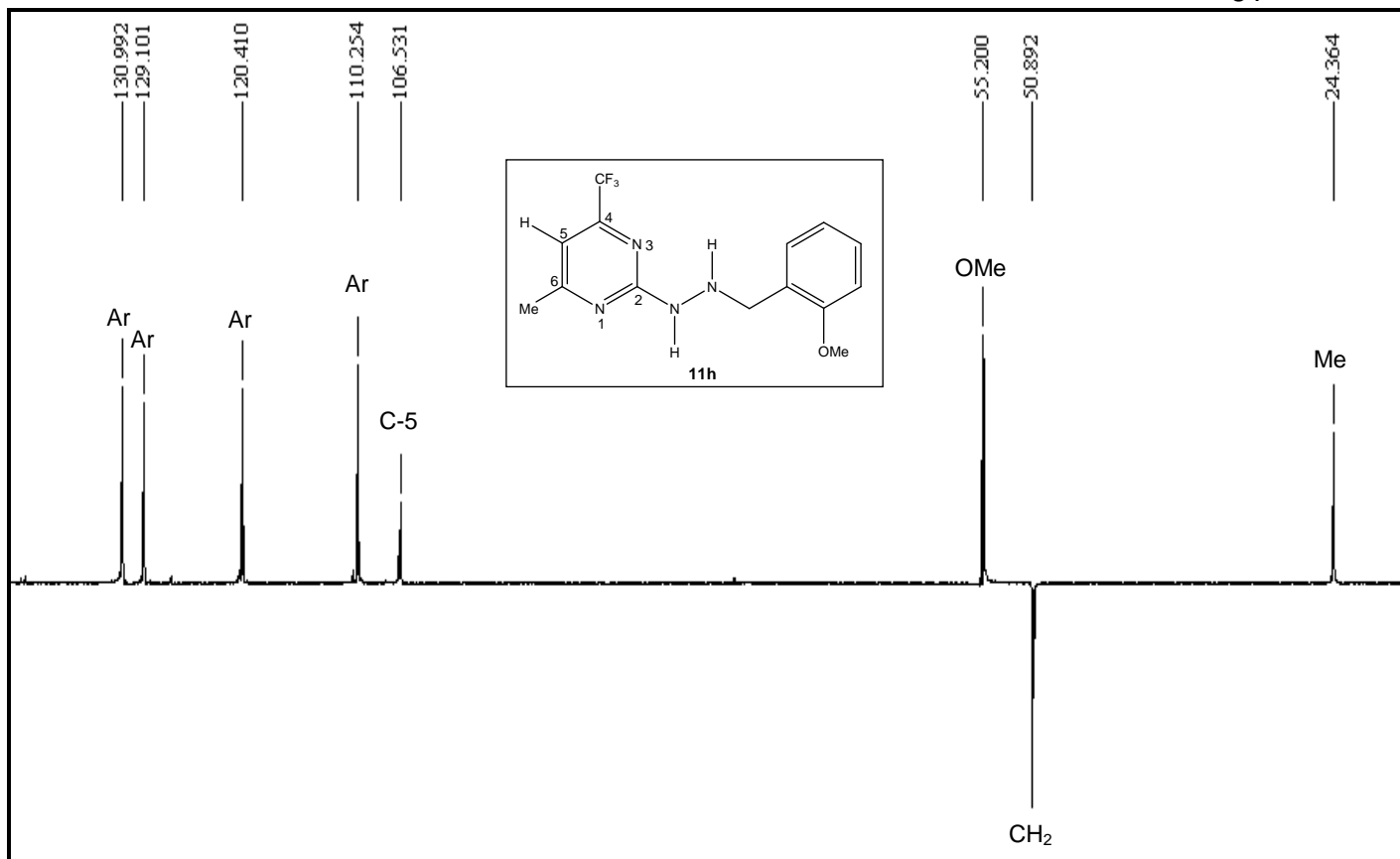
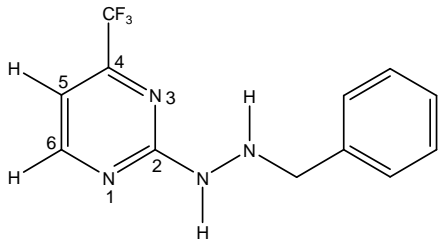
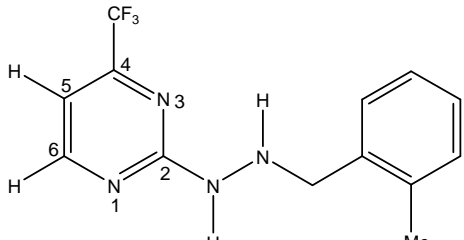
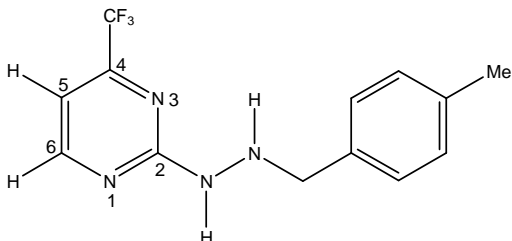
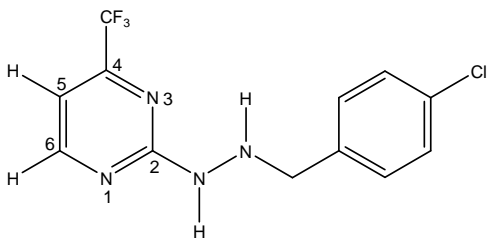


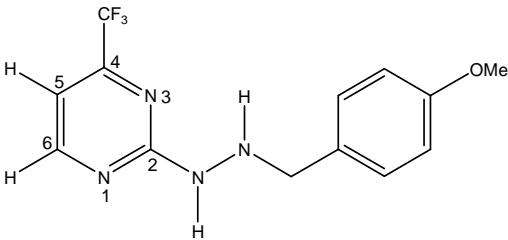
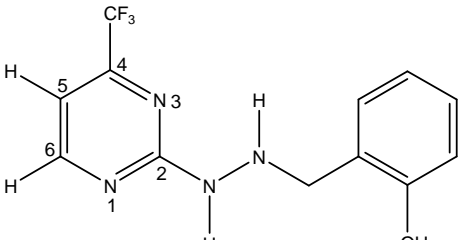
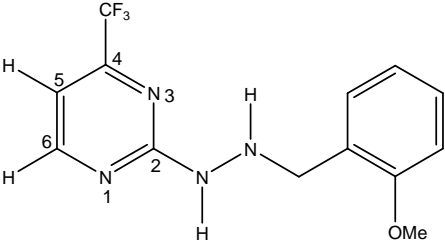
Figura 9: Espectro de RMN DEPT 135 da 4-trifluormetil-2-(*N*-2-metóxi-benzilhidrazino)-6-metilpirimidina (**11h**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

Tabela 4: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das 2-(*N*-benzilhidrazino)-4-trifluorometilpirimidinas (**9a-h**, **10a-h** e **11a-h**)

Composto	RMN ^1H (TMS) δ ppm (m, n $^\circ\text{H}$, <i>J</i> = Hz, identificação)	RMN ^{13}C (TMS) δ ppm (m, <i>J</i> = Hz, identificação)
 <p>2-(<i>N</i>-Benzilhidrazino)-4-trifluorometilpirimidina (9a)^{b, d}</p>	8,52 (d, 1H, <i>J</i> = 4,8, H-6); 7,40-7,26 (m, 6H, Ar + CHCl_3); 6,90 (d, 1H, <i>J</i> = 4,8, H-5); 4,08 (s, 2H, CH_2)	163,0 (C-2); 160,8 (C-6); 156,6 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35,9, C-4); 136,9 - 128,5 (Ar); 120,4 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,2, CF_3); 106,8 (C-5); 55,1 (CH_2)
 <p>2-(<i>N</i>-2-Metil-benzilhidrazino)-4-trifluorometilpirimidina (9b)^{b, d}</p>	8,47 (d, 1H, <i>J</i> = 4,8, H-6); 7,66 (s, 1H, NH); 7,31 (d, 1H, <i>J</i> = 7,2, Ar); 7,19-7,11 (m, 3H, Ar); 6,86 (d, 1H, <i>J</i> = 4,8, H-5); 4,57 (s, 1H, NH); 4,06 (s, 2H, CH_2); 2,40 (s, 3H, Me)	163,3 (C-2); 160,7 (C-6); 156,6 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 36,2, C-4); 137,3 - 124,6 (Ar); 120,5 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 274,9, CF_3); 106,5 (C-5); 52,8 (CH_2); 18,9 (Me)
 <p>2-(<i>N</i>-4-Metil-benzilhidrazino)-4-trifluorometilpirimidina (9c)^{b, d}</p>	8,40 (d, 1H, <i>J</i> = 5,2, H-6); 7,17 (d, 2H, <i>J</i> = 7,6 Ar); 7,02 (d, 2H, <i>J</i> = 7,6 Ar); 6,76 (d, 1H, <i>J</i> = 5,2, H-5); 3,91 (s, 2H, CH_2); 2,22 (s, 3H, Me)	163,2 (C-2); 160,7 (C-6); 156,6 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35,9 Hz, C-4); 137,2 - 129,0 (Ar); 120,4 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,2 Hz, CF_3); 106,4 (C-5); 54,8 (CH_2); 21,0 (Me)
 <p>2-(<i>N</i>-4-Cloro-benzilhidrazino)-4-trifluorometilpirimidina (9d)^{a, b, d}</p>	8,53 (d, 1H, <i>J</i> = 5,0, H-6); 7,52 (d, 2H, <i>J</i> = 8,6 Ar); 7,34-7,26 (m, 4H, Ar + CHCl_3); 6,91 (d, 1H, <i>J</i> = 5,0, H-5); 4,04 (s, 2H, CH_2)	163,2 (C-6); 160,7 (C-2); 156,7 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 36,6, C-4); 137,3 - 127,6 (Ar); 120,4 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,9, CF_3); 106,6 (C-5); 55,1 (CH_2)

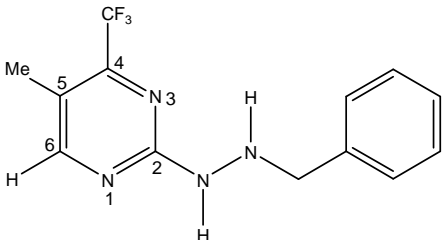
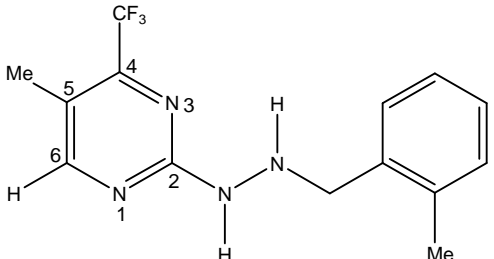
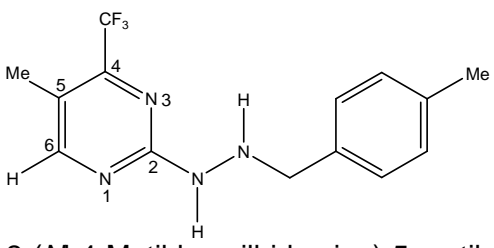
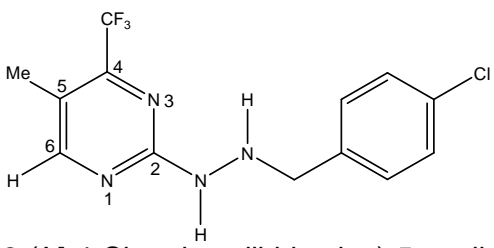
^aEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^bEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 com SF 400,13MHz para ^1H e SF 100,62MHz para ^{13}C . ^cEspectro registrado empregando DMSO-d_6 como solvente. ^dEspectro registrado empregando CDCl_3 como solvente.

Tabela 4: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das 2-(*N*-benzilhidrazino)-4-trifluorometilpirimidinas (**9a-h**, **10a-h** e **11a-h**) (Continuação)

Composto	RMN ^1H (TMS) δ ppm (m, n $^\circ\text{H}$, J = Hz, identificação)	RMN ^{13}C (TMS) δ ppm (m, J = Hz, identificação)
 <p>2-(<i>N</i>-4-Metóxi-benzilhidrazino)-4-trifluorometilpirimidina (9e)^{b-d}</p>	8,54 (d, 1H, J = 4,8, H-6); 7,34-7,26 (m, 2H, Ar + CHCl_3); 6,92-6,86 (m, 3H, Ar + H-5); 4,01 (s, 2H, CH_2); 3,80 (s, 3H, OMe)	163,2 (C-2); 161,4 (C-6); 158,3 (Ar); 130,1 (Ar); 129,7 (Ar); 120,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 273,7, CF_3); 113,5 (Ar); 115,6 (Ar); 105,3 (C-5); 54,9 (OMe); 53,2 (CH_2)
 <p>2-(<i>N</i>-2-Hidróxi-benzilhidrazino)-4-trifluorometilpirimidina (9g)^{b, d}</p>	8,59 (d, 1H, J = 5,2, H-6); 7,21 (td, 1J = 7,8, 2J = 1,6, 1H, Ar); 7,16 (s, 1H, OH); 7,03 (d, 1H, J = 7,8, Ar); 6,98 (d, 1H, J = 5,2, H-5); 6,91 (d, 1H, J = 7,8, Ar); 6,81 (t, 1H, J = 7,8, Ar); 4,21 (s, 2H, CH_2); 2,40 (s, 3H, Me)	162,9 (C-2); 160,8 (C-6); 157,7 (Ar); 157,1 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35,9, C-4); 129,9 (Ar); 129,7 (Ar); 120,3 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 276,2, CF_3); 120,9 - 116,9 (Ar); 107,6 (C-5); 53,7 (CH_2)
 <p>2-(<i>N</i>-2-Metóxi-benzilhidrazino)-4-trifluorometilpirimidina (9h)^{b-d}</p>	8,52 (d, 1H, J = 4,6, H-6); 7,28-7,25 (m, 2H, Ar); 6,93-6,86 (m, 4H, Ar + H-5); 4,10 (s, 2H, CH_2); 3,84 (s, 3H, OMe)	163,1 (C-2); 161,4 (C-6); 157,2 (Ar); 154,7 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,6, C-4); 129,3 - 126,2 (Ar); 120,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,1, CF_3); 119,9 (Ar); 110,3 (Ar); 105,1 (C-5); 55,0 (OMe); 48,6 (CH_2)

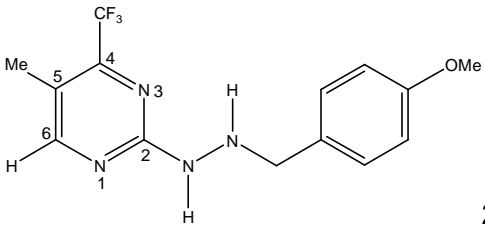
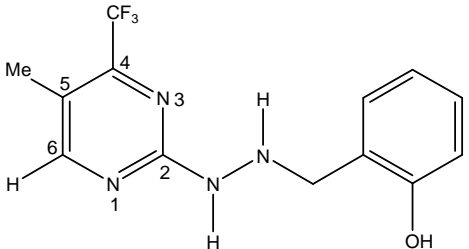
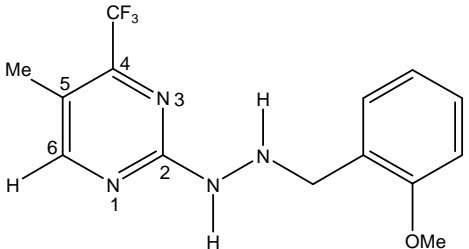
^aEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^bEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 com SF 400,13MHz para ^1H e SF 100,62MHz para ^{13}C . ^cEspectro registrado empregando DMSO-d_6 como solvente. ^dEspectro registrado empregando CDCl_3 como solvente.

Tabela 4: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das 2-(*N*-benzilhidrazino)-4-trifluorometilpirimidinas (**9a-h**, **10a-h** e **11a-h**) (Continuação)

Composto	RMN ^1H (TMS) δ ppm (m, n $^\circ\text{H}$, <i>J</i> = Hz, identificação)	RMN ^{13}C (TMS) δ ppm (m, <i>J</i> = Hz, identificação)
 <p>2-(<i>N</i>-Benzilhidrazino)-5-metil-4-trifluorometilpirimidina (10a)^{b,d}</p>	8,92 (s, 1H, NH); 8,51 (s, 1H, H-6); 7,43-7,25 (m, 6H, Ar + CHCl ₃); 3,99 (s, 2H, CH ₂); 2,22 (s, 3H, Me)	163,0 (C-6); 161,7 (C-2); 152,0 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32,8, C-4); 138,5 - 126,8 (Ar); 121,4 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 276,5, CF ₃); 115,4 (C-5); 53,8 (CH ₂); 13,2 (Me)
 <p>2-(<i>N</i>-2-Metil-benzilhidrazino)-5-metil-4-trifluorometilpirimidina (10b)^{b, c}</p>	8,34 (s, 1H, H-6); 7,36-7,32 (s, 1H, NH); 7,19-7,17 (m, 4H, Ar); 6,80 (s, 1H, NH); 4,10 (s, 2H, CH ₂); 2,43 (s, 3H, Me); 2,29 (s, 3H, Me _{pir.})	
 <p>2-(<i>N</i>-4-Metil-benzilhidrazino)-5-metil-4-trifluorometilpirimidina (10c)^{b,d}</p>	8,33 (s, 1H, H-6); 7,30-7,13 (m, 5H, Ar + CHCl ₃); 6,95 (s, 1H, NH); 4,02 (s, 2H, CH ₂); 2,34 (s, 3H, Me); 2,30 (s, 3H, Me _{pir.})	163,0 (C-6); 161,7 (C-2); 152,0 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,7, C-4); 135,9 - 128,4 (Ar); 121,4 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 276,5, CF ₃); 115,4 (C-5); 53,5 (CH ₂); 20,6 (Me); 13,2 (Me _{pir.})
 <p>2-(<i>N</i>-4-Cloro-benzilhidrazino)-5-metil-4-trifluorometilpirimidina (10d)^{b, d}</p>	8,23 (s, 1H, H-6); 7,25-7,17 (m, 7H, Ar + CHCl ₃); 3,93 (s, 2H, CH ₂); 2,20 (s, 3H, Me)	162,6 (C-6); 161,5 (C-2); 153,8 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,9, C-4); 136,0 - 128,5 (Ar); 121,2 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,2, CF ₃); 117,4 (C-5); 54,4 (CH ₂); 13,9 (Me).

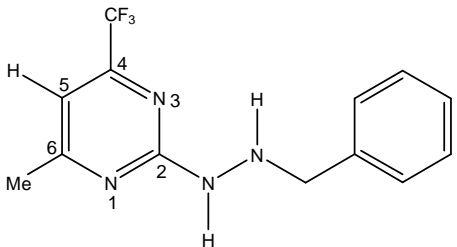
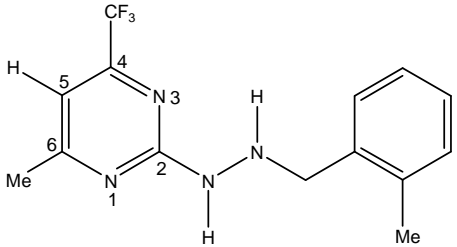
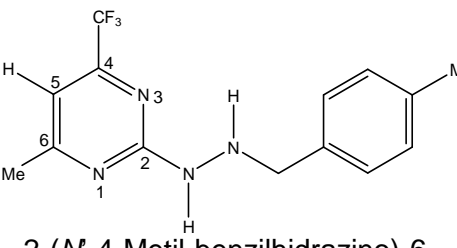
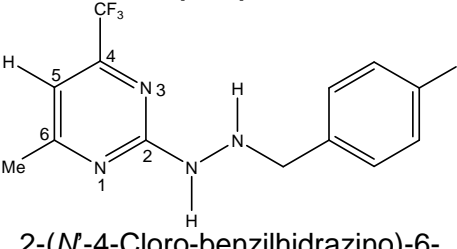
^aEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^b Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 com SF 400,13MHz para ^1H e SF 100,62MHz para ^{13}C . ^cEspectro registrado empregando DMSO- d_6 como solvente. ^dEspectro registrado empregando CDCl₃ como solvente.

Tabela 4: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das 2-(*N*-benzilhidrazino)-4-trifluorometilpirimidinas (**9a-h**, **10a-h** e **11a-h**) (Continuação)

Composto	RMN ^1H (TMS) δ ppm (m, n $^\circ\text{H}$, J = Hz, identificação)	RMN ^{13}C (TMS) δ ppm (m, J = Hz, identificação)
 <p>2-(<i>N</i>-4-Metóxi-benzilhidrazino)-5-metil-4-trifluorometilpirimidina (10e)^{b, d}</p>	8,34 (s, 1H, H-6); 7,31 (d, 2H, J = 8,8, Ar); 6,82 (d, 3H, J = 8,8, Ar); 3,99 (s, 2H, CH ₂); 3,80 (s, 3H, OMe); 2,29 (s, 3H, Me)	
 <p>2-(<i>N</i>-2-Hidroxi-benzilhidrazino)-5-metil-4-trifluorometilpirimidina (10g)^{b-d}</p>	8,41 (s, 1H, H-6); 7,26-7,18 (m, 1H, Ar); 7,04 (d, 1H, J = 7,2, Ar); 6,95-6,91 (m, 2H, NH + Ar); 6,82 (t, 1H, J = 7,2, Ar); 4,21 (s, 2H, CH ₂); 2,33 (s, 3H, Me)	162,5 (C-6); 161,0 (C-2); 154,3 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34,5, C-4); 129,8 - 121,0 (Ar); 121,1 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 276,8, CF ₃); 119,7 (Ar); 118,3 (C-5); 116,7 (Ar); 53,7 (CH ₂); 13,9 (Me)
 <p>2-(<i>N</i>-2-Metóxi-benzilhidrazino)-4-trifluorometilpirimidina (10h)^{b, d}</p>	8,33 (s, 1H, H-6); 7,28-7,25 (m, 2H, Ar + CHCl ₃); 6,93-6,87 (m, 3H, Ar); 4,09 (s, 2H, CH ₂); 3,85 (s, 3H, OMe); 2,28 (s, 3H, Me)	162,5 (C-6); 161,6 (C-2); 158,0 (Ar); 153,8 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34,0, C-4); 130,9 - 125,4 (Ar); 121,2 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 276,7, CF ₃); 120,4 (Ar); 117,1 (Ar); 110,3 (C-5); 55,3 (OMe); 50,9 (CH ₂); 13,9 (Me)

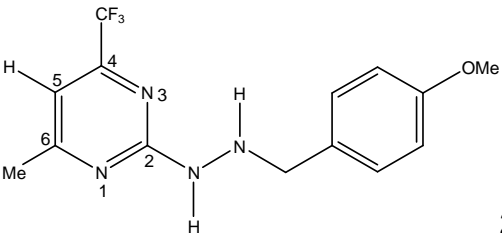
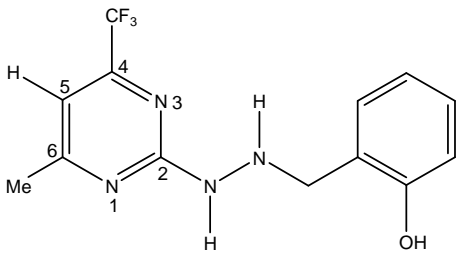
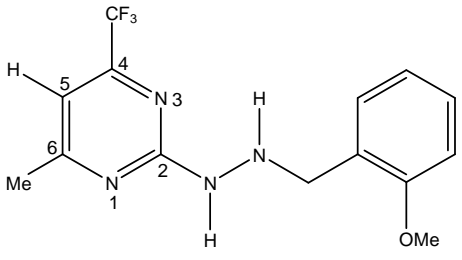
^aEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^bEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 com SF 400,13MHz para ^1H e SF 100,62MHz para ^{13}C . ^cEspectro registrado empregando DMSO- d_6 como solvente. ^dEspectro registrado empregando CDCl₃ como solvente.

Tabela 4: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das 2-(*N*-benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas (**9a-h**, **10a-h** e **11a-h**) (Continuação)

Composto	RMN ^1H (TMS) δ ppm (m, n $^\circ\text{H}$, J = Hz, identificação)	RMN ^{13}C (TMS) δ ppm (m, J = Hz, identificação)
 <p>2-(<i>N</i>-Benzilhidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (11a)^{b, d}</p>	7,40-7,39 (m, 2H, Ar); 7,34-7,25 (m, 3H, Ar); 6,78 (s, 1H, H-5); 4,06 (s, 2H, CH ₂); 2,46 (s, 3H, Me)	171,3 (C-6); 163,1 (C-2); 156,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35,1$, C-4); 137,6 - 127,5 (Ar); 120,6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,1$, CF ₃); 106,5 (C-5); 55,2 (CH ₂); 24,3 (Me)
 <p>2-(<i>N</i>-2-Metil-benzilhidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (11b)^{b, d}</p>	7,68 (s, 1H, NH); 7,33 (d, 1H, $J = 6,6$, Ar); 7,19 - 7,12 (m, 3H, Ar); 6,77 (s, 1H, H-5); 4,56 (s, 1H, NH); 4,06 (s, 2H, CH ₂); 2,46 (s, Me); 2,43 (s, 3H, Me _{pir.})	171,3 (C-6); 163,3 (C-2); 156,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35,3$, C-4); 137,3 (Ar) - 125,9 (Ar); 120,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,2$, CF ₃); 106,4 (C-5); 53,0 (CH ₂); 24,4 (Me); 18,9 (Me _{pir.})
 <p>2-(<i>N</i>-4-Metil-benzilhidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (11c)^{b, d}</p>	7,28 (d, 2H, Ar); 7,14 (d, 2H, Ar); 7,04 (s, 1H, NH); 6,78 (s, 1H, H-5); 4,02 (s, 2H, CH ₂); 2,46 (s, 3H, Me _{pir.}); 2,34 (s, 3H, Me)	171,2 (C-6); 163,2 (C-2); 156,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35,1$, C-4); 137,1 - 129,1 (Ar); 120,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 274,9$, CF ₃); 106,2 (C-5); 54,9 (CH ₂); 24,30 (Me); 21,0 (Me _{pir.})
 <p>2-(<i>N</i>-4-Cloro-benzilhidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (11d)^{b, d}</p>	7,54 (s, 1H, NH); 7,32 - 7,26 (m, 4H, Ar); 6,79 (s, 1H, H-5); 4,69 (s, 1H, NH); 4,01 (s, 2H, CH ₂); 2,46 (s, 3H, Me)	171,4 (C-6); 163,2 (C-2); 156,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36,0$, C-4); 136,1 - 128,5 (Ar); 120,6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,1$, CF ₃); 106,6 (C-5); 54,5 (CH ₂); 24,40 (Me)

^aEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^bEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 com SF 400,13MHz para ^1H e SF 100,62MHz para ^{13}C . ^cEspectro registrado empregando DMSO- d_6 como solvente. ^dEspectro registrado empregando CDCl₃ como solvente.

Tabela 4: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das 2-(*N*-benzilhidrazino)-4-trifluorometilpirimidinas (**9a-h**, **10a-h** e **11a-h**) (Continuação)

Composto	RMN ^1H (TMS) δ ppm (m, n $^\circ\text{H}$, J = Hz, identificação)	RMN ^{13}C (TMS) δ ppm (m, J = Hz, identificação)
 <p>2-(<i>N</i>-4-Metóxi-benzilhidrazino)-6-metil-4-trifluorometilpirimidina (11e)^{a, b, d}</p>	7,32 (d, 2H, J = 8,5, Ar); 6,88 (d, 2H, J = 8,5, Ar); 6,80 (s, 1H, H-5); 4,00 (s, 2H, CH ₂); 3,81 (s, 3H, OMe); 2,47 (s, 3H, Me)	171,3 (C-6); 163,1 (C-2); 159,1 (Ar); 156,3 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35,1, C-4); 130, (Ar); 129,3 (Ar); 120,5 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 275,2, CF ₃); 113,8 (Ar); 106,6 (C-5); 55,2 (OMe); 54,6 (CH ₂); 24,4 (Me)
 <p>2-(<i>N</i>-2-Hidróxi-benzilhidrazino)-6-metil-4-trifluorometilpirimidina (11g)^{a, b, d}</p>	7,23 (t, 1H, J = 7,3, Ar); 7,06-7,04 (m, 2H, NH + Ar); 6,94 (d, 1H, J = 8,0, Ar); 6,88 (s, 1H, H-5); 6,82 (t, 1H, J = 7,3, Ar); 4,19 (s, 2H, CH ₂); 2,53 (s, 3H, Me)	171,8 (C-6); 162,7 (C-2); 156,5 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 39,6, C-4); 129,9 (Ar); 129,6 (Ar); 120,9 (Ar); 120,4 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,3, CF ₃); 119,6 (Ar); 116,7 (Ar); 107,2 (C-5); 53,5 (CH ₂); 24,3 (Me)
 <p>2-(<i>N</i>-2-Metóxi-benzilhidrazino)-6-metil-4-trifluorometilpirimidina (11h)^{a, b, d}</p>	7,29-7,22 (m, 3H, Ar + NH); 6,93-6,85 (m, 3H, NH + Ar); 6,75 (s, 1H, H-5); 4,09 (s, 2H, CH ₂); 3,84 (s, 3H, OMe); 2,45 (s, 3H, Me)	171,1 (C-6); 163,1 (C-2); 156,1 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34,1, C-4); 130,9 - 125,2 (Ar); 120,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,2, CF ₃); 120,4 (Ar); 110,3 (Ar); 106,4 (C-5); 55,2 (OMe); 50,9 (CH ₂); 24,4 (Me)

^aEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^b Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 com SF 400,13MHz para ^1H e SF 100,62MHz para ^{13}C . ^cEspectro registrado empregando DMSO- d_6 como solvente. ^dEspectro registrado empregando CDCl₃ como solvente.

2.2. Dados de Espectrometria de Massas das 2-(*N*-Benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas

Os espectros de massas dos compostos **9a-h**, **10a-h** e **11a-h** apresentaram uma série de fragmentos ionizados através do impacto de elétrons com energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados ao longo de toda a série de compostos são: o íon molecular, o pico relativo à massa a partir da perda de Ar-CH₂-NH e o sinal do grupamento CH₂-C₆H₅. O espectro de massas do composto **11h** foi selecionado a fim de exemplificar o comportamento descrito acima (Figura 10). A seguir, os principais fragmentos ionizados obtidos para as pirimidinas **9a-h**, **10a-h** e **11a-h** a uma energia de 70eV estão demonstrados no Esquema 53.

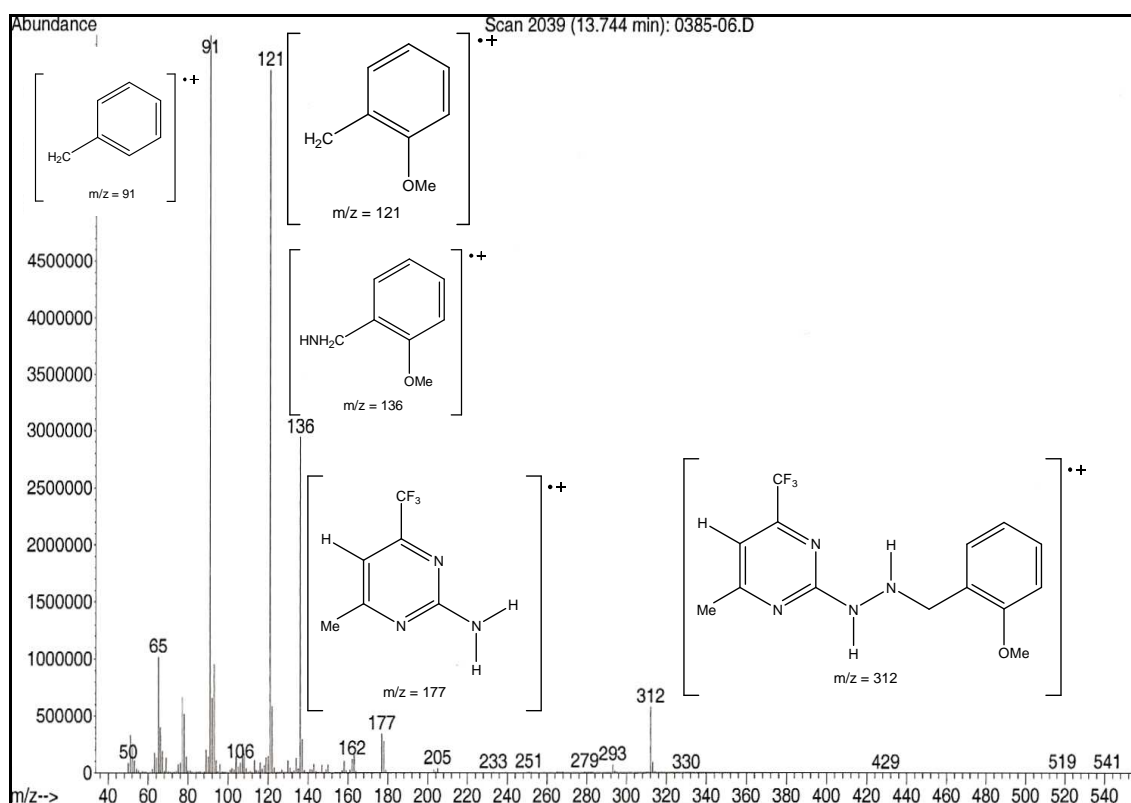
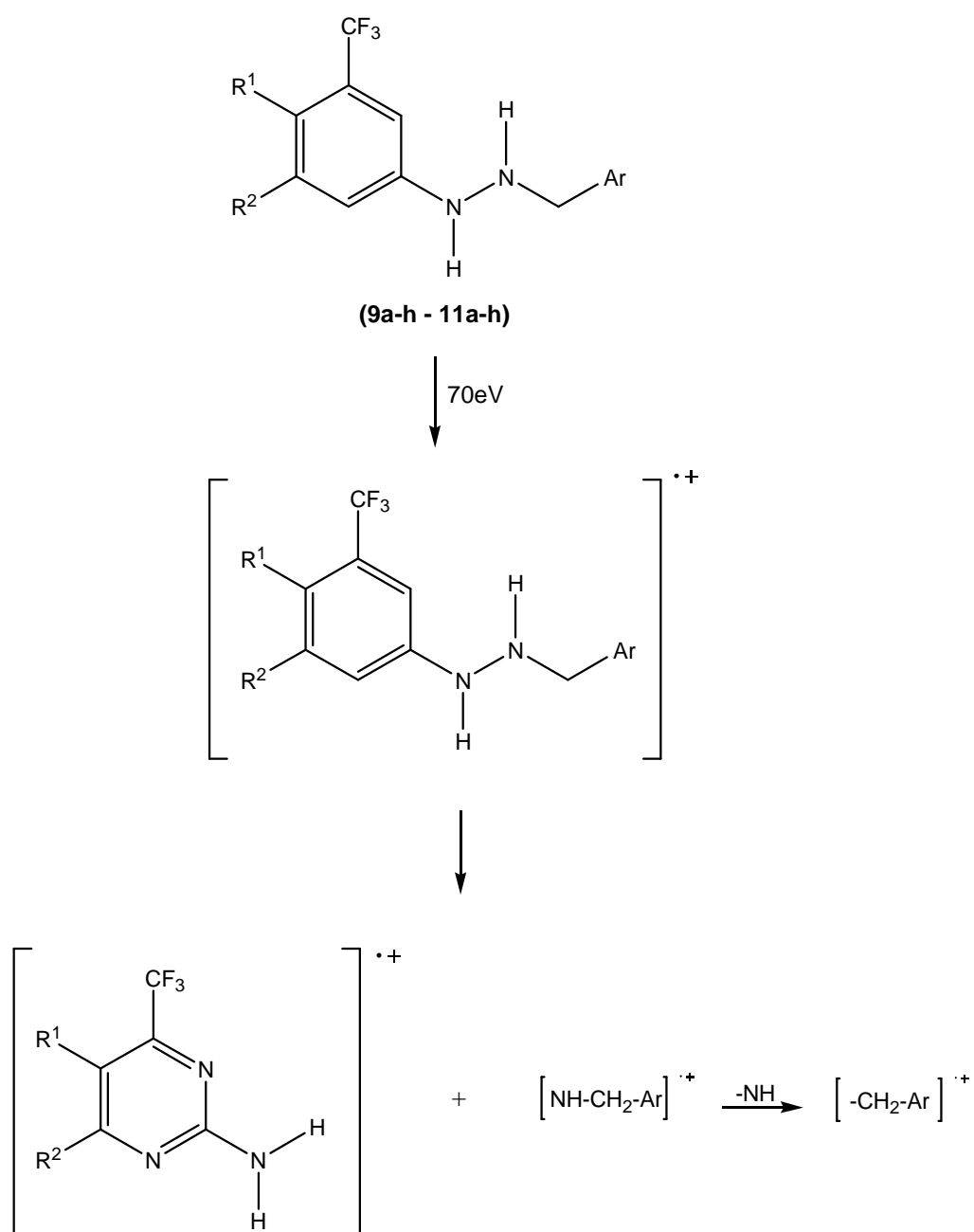


Figura 10: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **11h**

Esquema 53



3. Obtenção das 3-Aril-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidinas

Conforme mencionado na revisão da literatura, os triazóis apresentam amplo espectro de atividade biológica.^{21b, 35-37} Assim, em continuidade aos trabalhos relacionados com a obtenção de heterociclos potencialmente ativos e no intuito de demonstrar a versatilidade sintética das 2-(*N*-benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas (**6a-f** e **7a-f**), uma série de novas 3-aril-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidinas (**12a-f** e **13a-f**) foi sintetizada.

O esquema 54 demonstra a obtenção das 3-aril-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidinas (**12a-f**, **13a-f**, **14a-f** e **15a-f**), em bons rendimentos a partir da heterociclização oxidativa de 2-(*N*-benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas mediada por cloreto de cobre II. As reações foram conduzidas em DMF e o tempo reacional foi de 1,5h para todas as *N*-benzilidenohidrazinopirimidinas precursoras.

Esquema 54

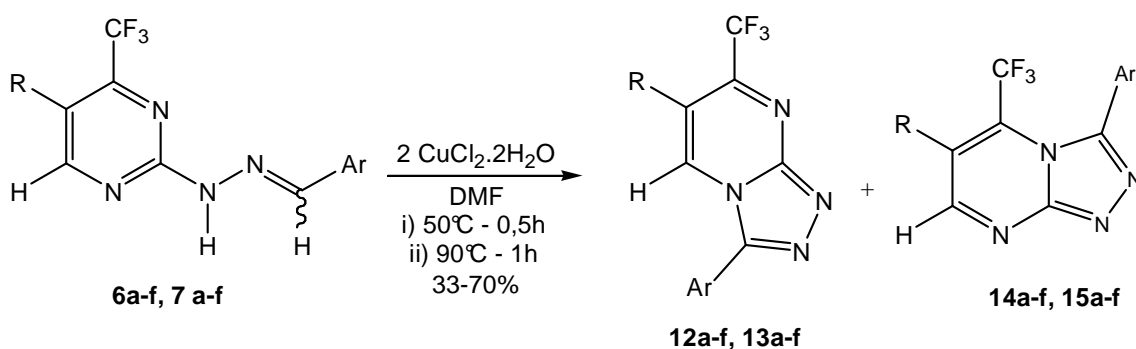


Tabela 5: Rendimentos e proporção entre os produtos para a síntese das 3-aryl-7-trifluorometil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidinas (**12a-f** e **13a-f**)^a

Nº	Benzilideno Pirimidina	R	Ar	Produto	Proporção (12-13 : 14-15) ^b	Rend. (%) ^c
1	6a	H	Ph	12a	90:10	44
2	6b	H	2-Me-Ph	12b	96:4	53
3	6c	H	4-Me-Ph	12c	75:25	46
4	6d	H	4-Cl-Ph	12d	85:15	33
5	6e	H	4-OMe-Ph	12e	95:5	33
6	6f	H	4-NO ₂ -Ph	12f	100:0	47
7	7a	Me	Ph	13a	100:0	64
8	7b	Me	2-Me-Ph	13b	90:10	59
9	7c	Me	4-Me-Ph	13c	100:0	60
10	7d	Me	4-Cl-Ph	13d	100:0	46
11	7e	Me	4-OMe-Ph	13e	100:0	47
12	7f	Me	4-NO ₂ -Ph	13f	100:0	70

^aCondições reacionais: DMF, 50 °C (0,5h) - 90 °C (1h). ^bObtido a partir da integração dos sinais do espectro de massas. ^cRendimento do produto isolado sem purificação prévia.

Antes de realizar a heterociclicização das 2-(*N*-benzilidenohidrazino)-4-trifluorometilpirimidinas (**6a-f** e **7a-f**) a partir da oxidação com cloreto de cobre II, diversos catalisadores (FeCl₃, AlCl₃ e ZnCl₂) foram testados sem sucesso.

A ciclização empregando ácido clorídrico concentrado também foi testada. Apesar de a [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina ter sido identificada como um dos produtos, após 16 horas sob refluxo, muito material de partida (cerca de 50%) ainda permanecia no meio reacional. Além disso, quantidades crescentes de ácido clorídrico não foram capazes de acelerar a reação. Assim, o uso de ácido clorídrico concentrado como catalisador para a ciclização intramolecular das 2-(*N*-benzilidenohidrazino)-4-trifluorometilpirimidinas (**6a-f** e **7a-f**) foi descontinuado.

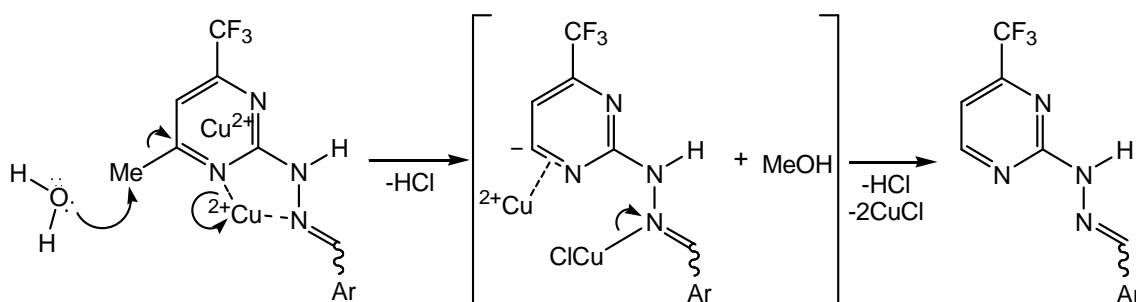
As pirimidinas **8a-f** também foram empregadas para a obtenção das triazolo[4,3-*a*]pirimidinas, no entanto, apresentaram comportamento anômalo aos demais precursores fornecendo uma mistura complexa de produtos contendo o produto desejado, o material de partida, a triazolo[4,3-*a*]pirimidina sem metila na posição 5, além de produtos não identificados.

Apesar deste trabalho não contemplar um estudo experimental mecanístico das reações apresentadas, existe o interesse em elucidar o comportamento divergente das pirimidinas metiladas **7a-f** e **8a-f** no que se refere à clivagem do grupamento metila.

Após extensa revisão da literatura, foi possível constatar que a clivagem de ligações sp^3 entre carbonos catalisada por cobre II é extremamente rara. Dentre todos os trabalhos relacionados a este tema, apenas um apresentou subsídios para uma analogia com os nossos resultados. Em 2004, Lu e col., relataram a quebra da ligação carbono-carbono da acetonitrila por um díptato de cobre (II) dinuclear e propuseram um mecanismo envolvendo a ativação da acetonitrila pelo metal.⁶⁹ De acordo com os autores, o átomo de nitrogênio da acetonitrila se liga a um átomo de Cu (II) através de seu par de elétrons desemparelhados e outro átomo do metal interage com o orbital π cheio do carbono sp . Isso aumenta a habilidade do cianeto como grupo abandonador e a eletrofilicidade da metila e resulta na quebra da ligação por água e na formação de metanol (identificado por cromatografia gasosa) e do complexo desejado com cianeto em ponte.

Um mecanismo análogo pode ser proposto para a reação que emprega $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ como catalisador e as pirimidinas **8a-f** (Esquema 55).

Esquema 55



⁶⁹ Lu, T.; Zhuang, X.; Li, Y.; Chen, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4760.

Esse mecanismo é coerente com os resultados encontrados experimentalmente uma vez que a reatividade das metilas na posição 5 das pirimidinas **7a-f** não sofre grande influência dos átomos de cobre devido à maior distância entre estes grupamentos e os átomos de nitrogênio. Já as metilas das pirimidinas **8a-f** sofrem ação direta do catalisador permitindo que seja observada a quebra pouco usual da ligação metila-pirimidina.

Conforme apresentado na tabela 5, a síntese de algumas 3-aryl-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidinas (reações n° 1-5 e 8) forneceu misturas de dois produtos. Esses produtos apresentam mesmo número de sinais nos espectros de RMN de ^1H e os dados de CG/EM mostram que eles têm mesma massa, mas eluem da coluna em tempos diferentes. O isolamento do composto majoritário a partir da mistura foi possível através de recristalização em etanol a quente.

3.1. Mecanismo Proposto para a Reação de Ciclização entre as 2-(*N*-Benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas e Cloreto de Cobre II Diidratado

A heterociclização das 2-(*N*-benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas (**6a-f** e **7a-f**) com cloreto de cobre II pode fornecer dois isômeros: o isômero angular (3-*aril*-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidinas - *a*) e o isômero linear (1-*aril*-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[3,4-*b*]pirimidinas - *b*) - Figura 11.

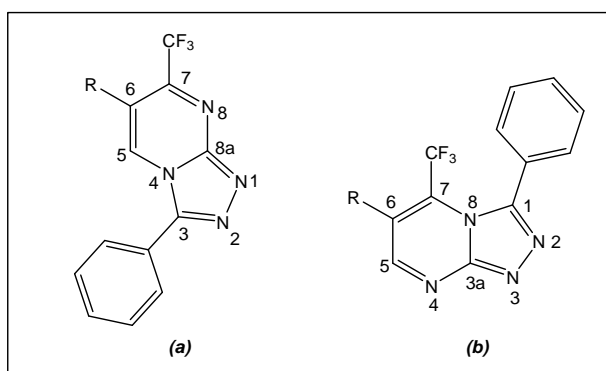
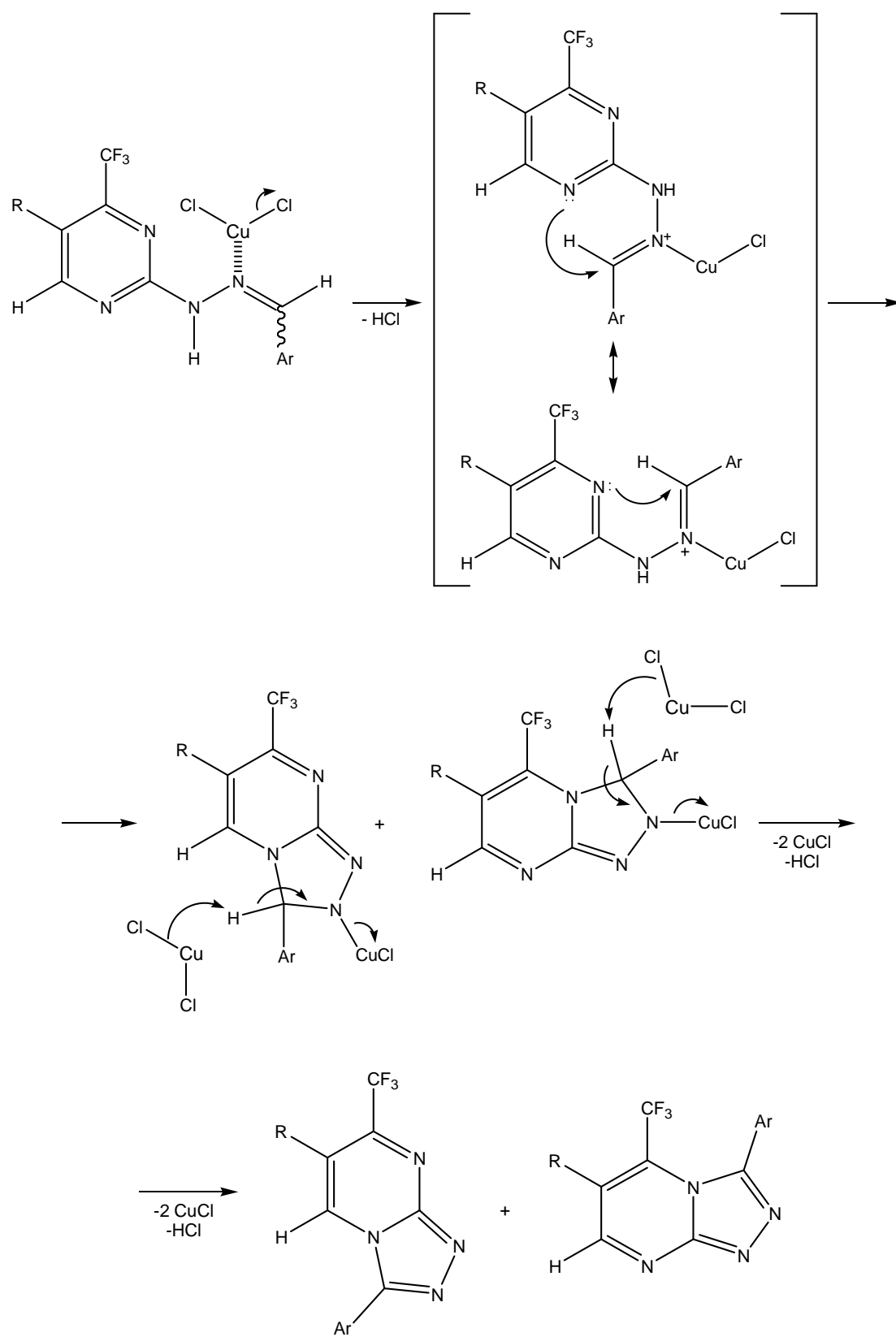


Figura 11: representação estrutural do isômero angular (*a*) e linear (*b*) das 1,2,4-triazolopirimidinas

De acordo com Awad e Saleh^{28m} dois fatores são essenciais para o favorecimento de um ou outro isômero: os fatores eletrônicos e os fatores estéricos.

Os fatores eletrônicos dependem da nucleofilicidade relativa entre os nitrogênios presentes no anel pirimidínico. Isso porque, o isômero preferencial será formado a partir do ataque nucleofílico intramolecular do nitrogênio pirimidínico ao carbono imínico da porção exocíclica do anel (Esquema 56).

Esquema 56



O nitrogênio da posição 1 do anel pirimidínico é mais nucleofílico que o nitrogênio da posição 3 devido ao efeito retirador de elétrons do grupamento trifluormetila. Assim, a partir da análise do mecanismo observa-se que a obtenção do isômero angular é favorecida pelos efeitos eletrônicos.

O fator estérico relacionado ao ataque nucleofílico dos nitrogênios pirimidínicos ao carbono imínico exocíclico favorece a formação do isômero angular em detrimento do isômero linear. Isso porque a adição nucleofílica envolvendo o N-3 apresenta maior impedimento espacial devido a proximidade desse átomo com o grupo trifluormetila.

De acordo com as estruturas moleculares otimizadas das 3-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-onas obtidas por Awad e Saleh^{28m}, o produto angular é livre de interações estéricas importantes e, portanto, esta deve ser a estrutura favorecida. Assim, fomos instigados a realizar cálculos semi-empíricos de orbitais moleculares (AM1) para tentar prever a regioquímica dessas reações. As moléculas das triazolopirimidinas **12a-15a** tiveram suas energias minimizadas e os dados revelaram que as moléculas angulares são ligeiramente mais estáveis que as lineares - cerca de 6,49 Kcal.mol⁻¹ para os compostos **12a** e **14a** e 7,16 Kcal.mol⁻¹ para os compostos **13a** e **15a**.

3.2. Dados de RMN de ^1H , ^{13}C , COSY, HMQC e HMBC das 3-Aril-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidinas

Por se tratarem de substâncias pouco hidrogenadas, os espectros de RMN de ^1H das 3-aril-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidinas (**12a-f** e **13a-f**) são constituídos por poucos sinais. O sinal referente ao hidrogênio da posição 5 do anel pirimidínico encontra-se em uma região de campo baixo entre 9,53 e 9,84 ppm. O sinal referente ao H-6 pode ser visualizado entre 7,81 e 7,92 ppm. Quando as posições cinco e seis do anel pirimidínico encontram-se simultaneamente hidrogenadas, observa-se o acoplamento entre esses átomos e os sinais aparecem como dubletos com constantes de acoplamento em torno de 6,8 a 7,0 Hz. O experimento de COSY do composto **13f** (Figura 13) demonstra a correlação entre os hidrogênios e ratifica a atribuição dos sinais.

A atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^{13}C das triazolo[4,3-a]pirimidinas (**12a-f** e **13a-f**) é um pouco complexa, pois estes compostos apresentam muitos carbonos com deslocamentos químicos semelhantes. O C-5 pode ser encontrado em uma faixa que vai de 138,6 a 141,2 ppm e o C-6 pode ser identificado entre 106,3 a 118,3 ppm. O C-7 também pode ser facilmente atribuído, pois trata-se de um quarteto pequeno com $^2J_{\text{C-F}} = 32,9 - 36,1$ Hz e deslocamento químico em torno de 148,5 e 158,2 ppm. O grupamento trifluormetila também apresenta-se na forma de um quarteto na região de 120,0 a 120,8 ppm e constante de acoplamento entre 270,1 e 278,0 Hz.

Através do espectro de HMQC do composto **13f** (Figura 15) foi possível confirmar a identificação dos carbonos hidrogenados (C-5, C-6 e aromáticos).

O experimento de HMBC do composto **13f** foi realizado para auxiliar na atribuição correta de C-3 e C-8a (Figura 16). A partir da análise do espectro de HMBC foi possível observar a correlação entre o carbono em 164,0 ppm e um dos dubletos dos hidrogênios aromáticos no espectro de RMN de ^1H . O carbono da posição 3 do triazol é o único capaz de apresentar essa correlação uma vez que C-8a está a mais de quatro ligações de distância desses hidrogênios e a região de 163,0 ppm é muito desblindada para conter carbonos

do anel aromático. O sinal em 152,9 ppm apresentou correlação com o H-5 pirimidínico e, portanto, foi atribuído como sendo C-8a.

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , COSY, HMQC e HMBC do composto **13f** foram selecionados a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico descrito anteriormente (Figuras 12-16). A seguir, os dados de RMN de ^1H e ^{13}C das 3-aryl-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidinas (**12a-f** e **13a-f**) estão listados na tabela 6.

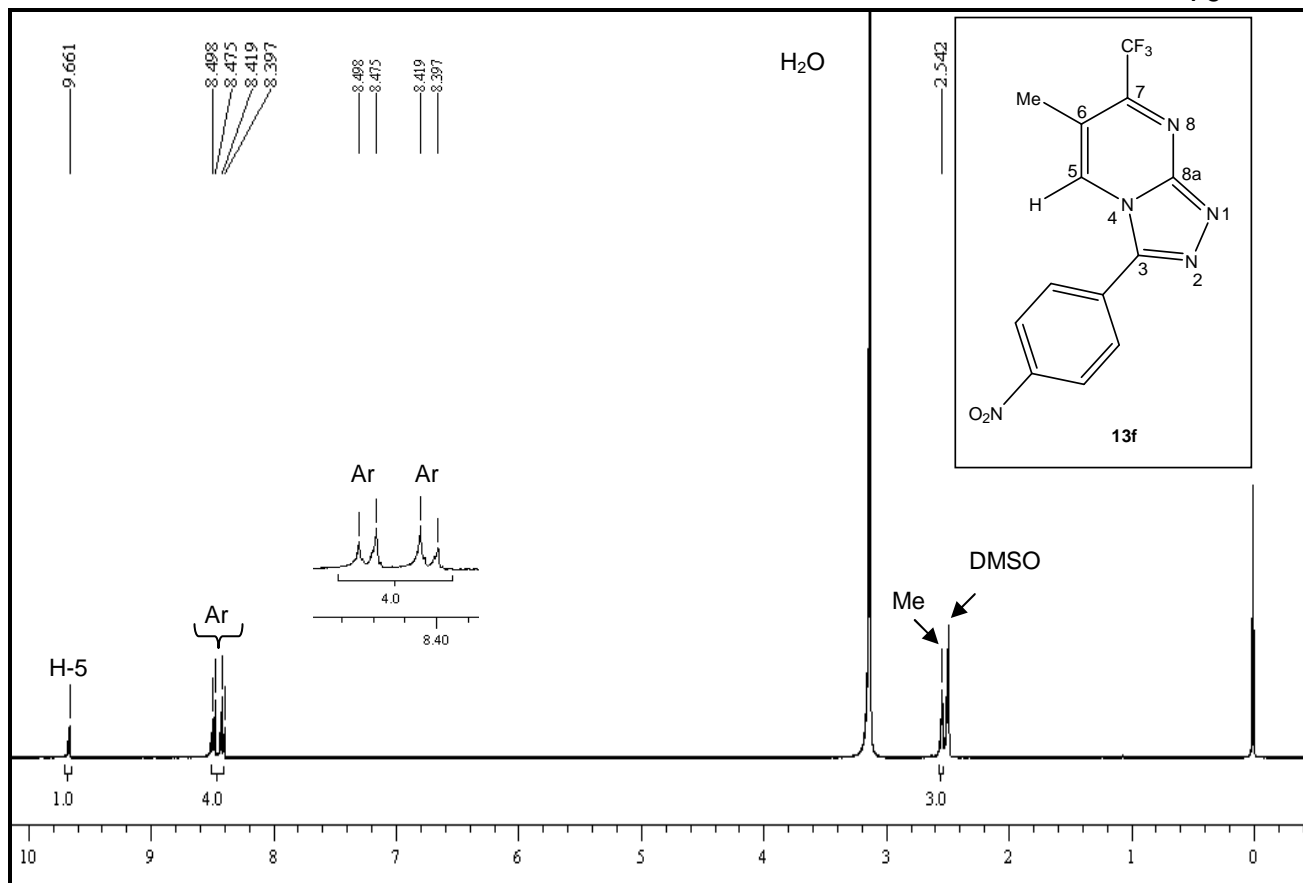


Figura 12: espectro de RMN de ^1H da 7-trifluormetil-3-(4-nitro-fenil)-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (**13f**), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

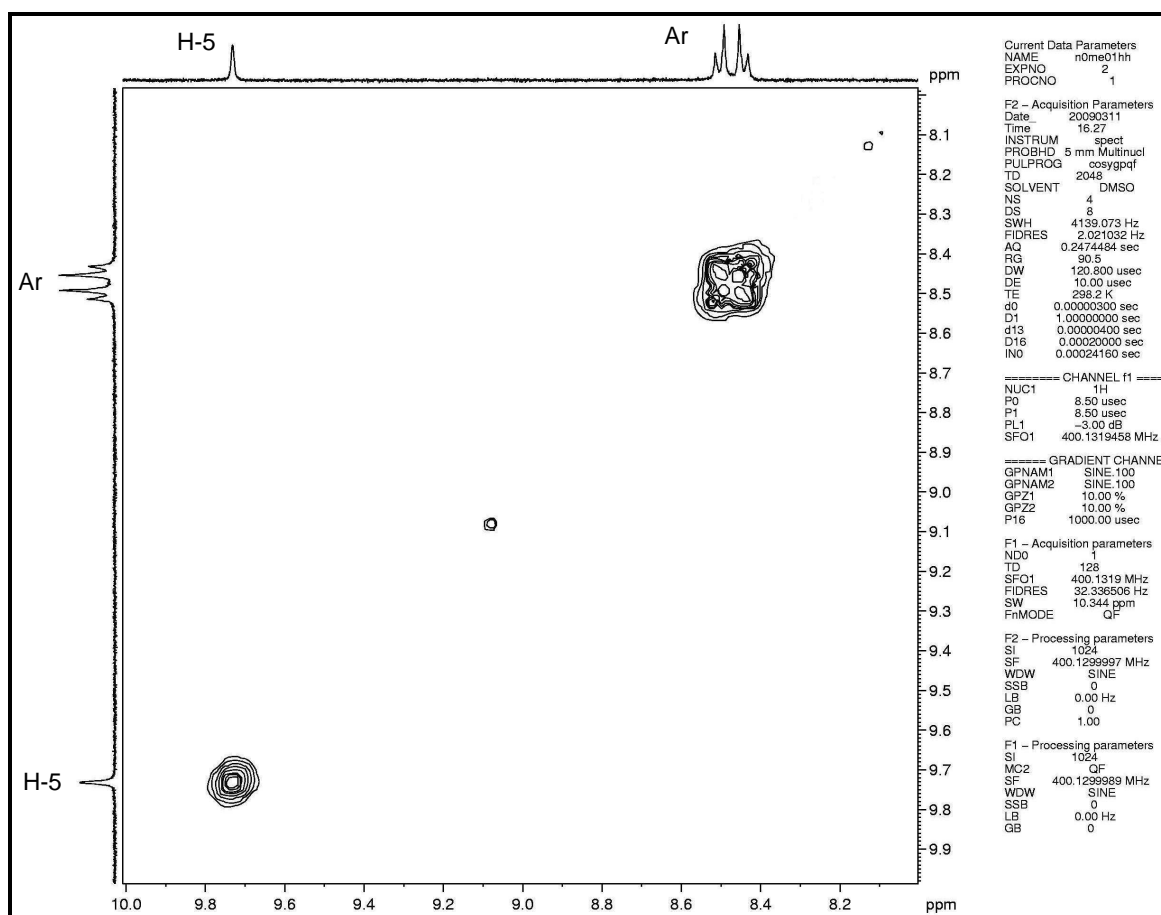


Figura 13: espectro de COSY da 7-trifluormetil-3-(4-nitro-fenil)-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (**13f**), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

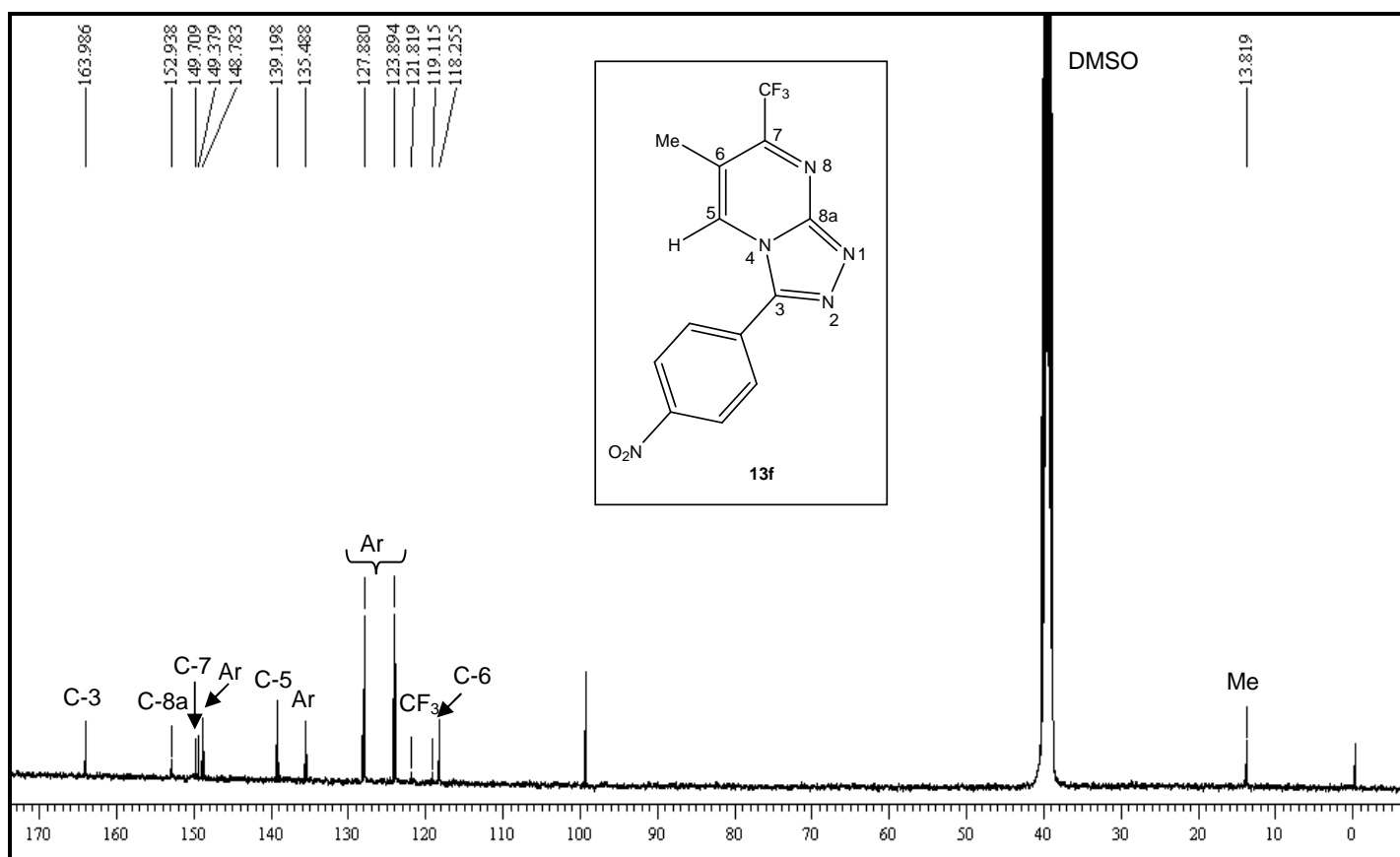


Figura 14: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ da 7-trifluormetil-3-(4-nitro-fenil)-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (**13f**), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

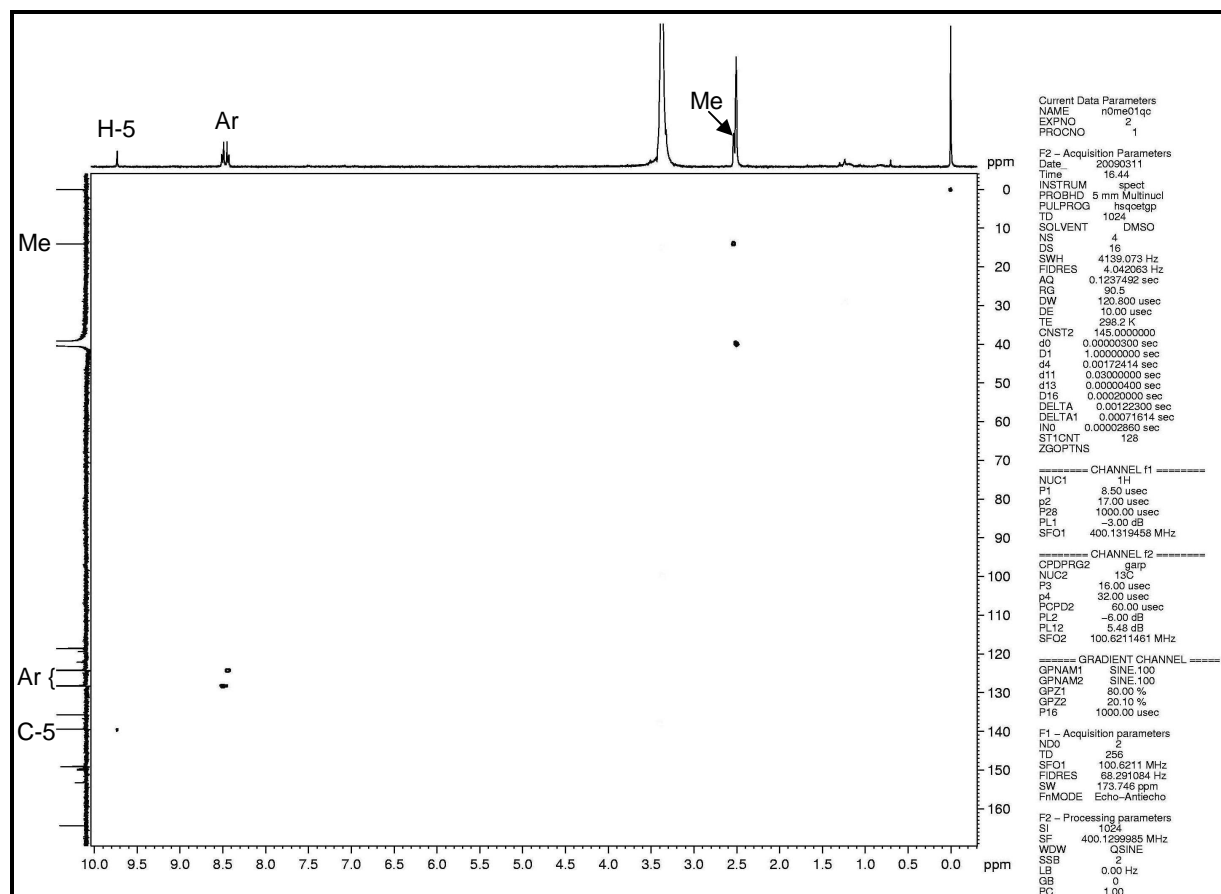


Figura 15: espectro de HMQC da 7-trifluormetil-3-(4-nitro-fenil)-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (**13f**), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

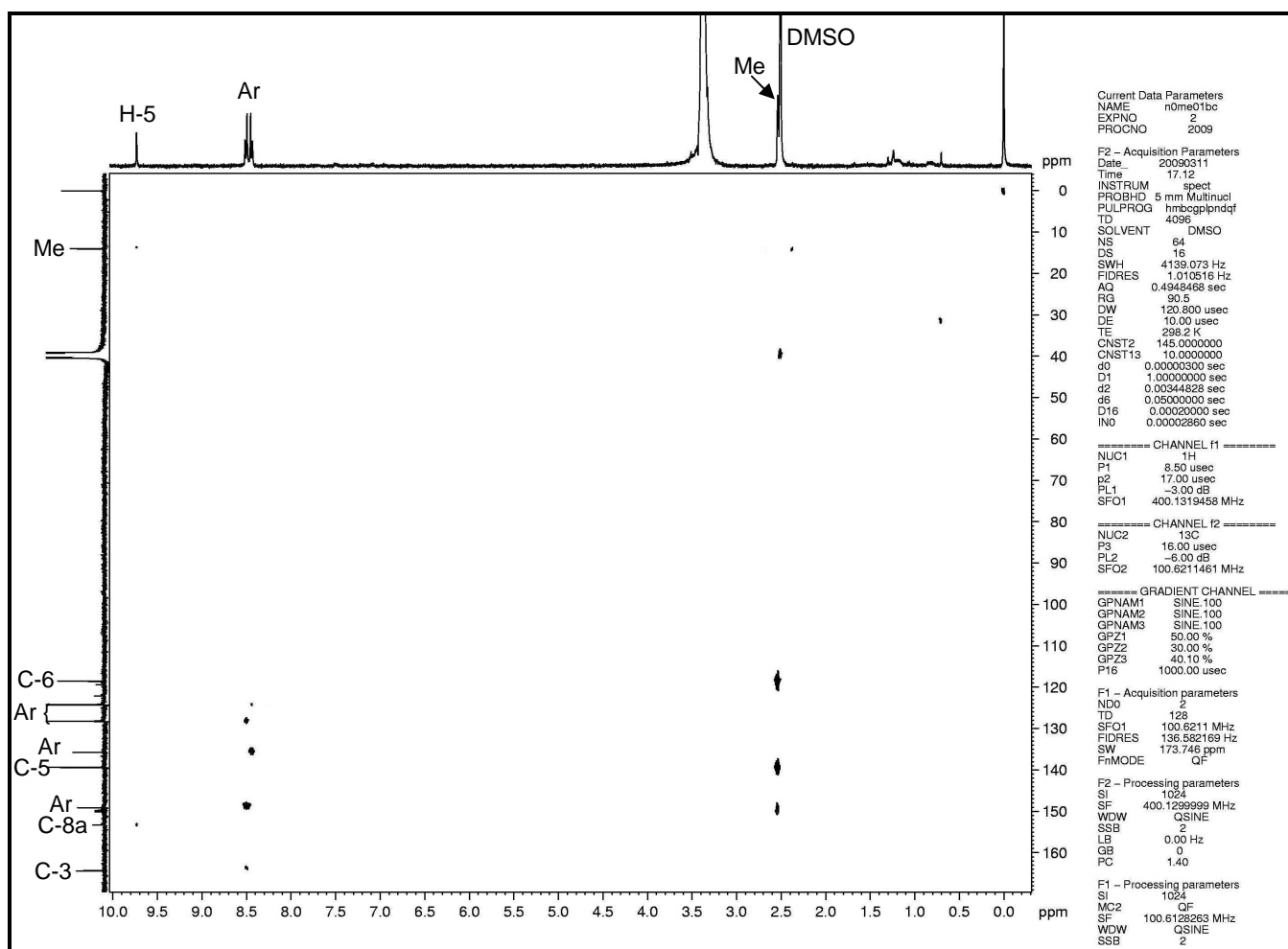
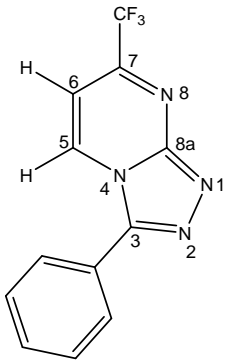
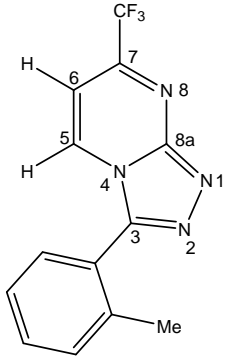
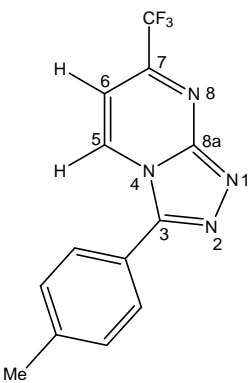


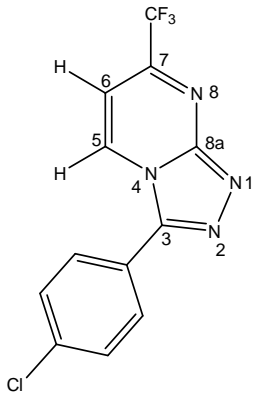
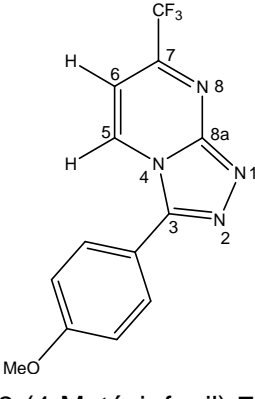
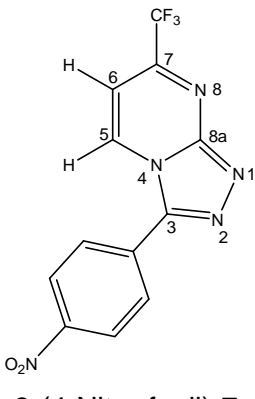
Figura 16: espectro de HMBC da 7-trifluorometil-3-(4-nitro-fenil)-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (**13f**), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d₆

Tabela 6: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das 3-aryl-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidinas (**12a-f** e **13a-f**)

Composto	RMN ^1H (DMSO/TMS) δ ppm (m, n $^\circ\text{H}$, J = Hz, identificação)	RMN ^{13}C (DMSO/TMS) δ ppm (m, J = Hz, identificação)
 <p>3-Fenil-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (12a)^{a,b}</p>	9,72 (d, 1H, J = 7,0, H-5); 8,30-8,25 (m, 2H, Ar); 7,86 (d, 1H, J = 7,0, H-6); 7,61-7,58 (m, 3H, Ar)	166,6 (C-3); 154,5 (C-5); 150,3 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34,5, C-7); 140,1 (C-5); 131,3 - 127,1 (Ar); 120,4 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 274,4, CF ₃); 119,9 (Ar); 106,9 (C-6)
 <p>3-(2-Metil-fenil)-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (12b)^{a,b}</p>	9,79 (d, 1H, J = 7,0, H-5); 8,13 (d, 1H, J = 7,6, Ar); 7,86 (d, 1H, J = 7,0, H-6); 7,47-7,41 (m, 3H, Ar); 2,72 (s, 3H, Me)	167,6 (C-3); 153,6 (C-5); 150,1 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35,7, C-7); 139,1 (C-5); 137,52 - 126,0 (Ar); 120,3 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 274,6, CF ₃); 106,6 (C-6); 21,4 (Me)
 <p>3-(4-Metil-fenil)-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (12c)^b</p>	9,74 (d, 1H, J = 6,8, H-5); 8,16 (d, 2H, J = 8,0, Ar); 7,83 (d, 1H, J = 6,8, H-6); 7,41 (d, 2H, J = 8,0, Ar); 2,41 (s, 3H, Me)	166,6 (C-3); 158,2 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34,4, C-7); 154,5 (C-8a); 141,2 (C-5); 140,0 - 126,8 (Ar); 120,0 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 278,0, CF ₃); 106,7 (C-6); 21,1 (Me)

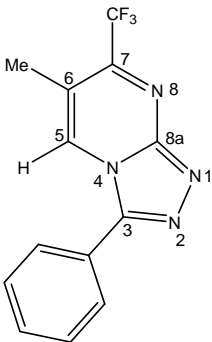
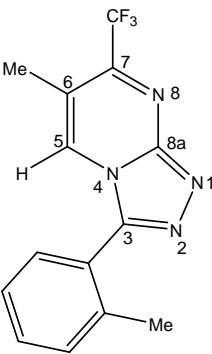
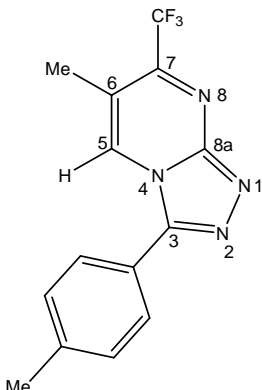
^aEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^bEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 com SF 400,13MHz para ^1H e SF 100,62MHz para ^{13}C .

Tabela 6: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das 3-aryl-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidinas (**12a-f** e **13a-f**) (Continuação)

Composto	RMN ^1H (DMSO/TMS) δ ppm (m, n $^\circ\text{H}$, J = Hz, identificação)	RMN ^{13}C (DMSO/TMS) δ ppm (m, J = Hz, identificação)
 <p>3-(4-Cloro-fenil)-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (12d)^b</p>	9,78 (d, 1H, J = 7,0, H-5); 8,27 (d, 2H, J = 8,4, Ar); 7,87 (d, 1H, J = 7,0, H-6); 7,67 (d, 2H, J = 8,4, Ar)	165,4 (C-3); 154,2 (C-8a); 150,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,0$, C-7); 139,8 (C-5); 135,7 - 128,2 (Ar); 120,1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270,1$, CF ₃); 106,6 (C-6)
 <p>3-(4-Metóxi -fenil)-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (12e)^b</p>	9,72 (d, 1H, J = 6,8, H-5); 8,21 (d, 2H, J = 8,8, Ar); 7,81 (d, 1H, J = 6,8, H-6); 7,15 (d, 2H, J = 8,8, Ar); 3,86 (s, 3H, OMe)	166,6 (C-3); 161,7 (Ar); 154,4 (C-8a); 149,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35,1$, C-7); 139,6 (C-5); 128,6 (Ar); 121,9 (Ar); 120,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273,7$, CF ₃); 114,4 (Ar); 106,3 (C-6); 55,3 (OMe)
 <p>3-(4-Nitro-fenil)-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (12f)^b</p>	9,84 (d, 1H, J = 6,8, H-5); 8,51 (d, 2H, J = 8,8, Ar); 8,44 (d, 2H, J = 8,8, Ar); 7,92 (d, 1H, J = 6,8, H-6)	164,4 (C-3); 154,5 (C-8a); 150,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36,1$, C-7); 148,9 - 124,4 (Ar); 120,2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,1$, CF ₃); 107,5 (C-6)

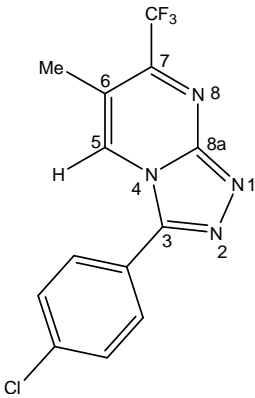
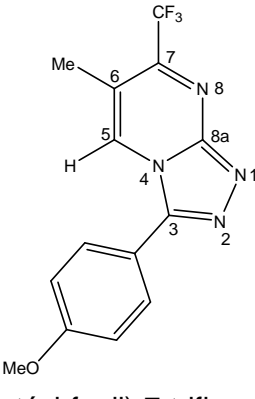
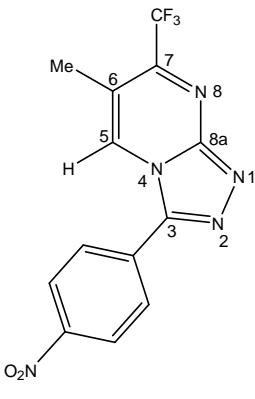
^aEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^bEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 com SF 400,13MHz para ^1H e SF 100,62MHz para ^{13}C .

Tabela 6: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das 3-aryl-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidinas (**12a-f** e **13a-f**) (Continuação)

Composto	RMN ^1H (DMSO/TMS) δ ppm (m, n $^\circ\text{H}$, J = Hz, identificação)	RMN ^{13}C (DMSO/TMS) δ ppm (m, J = Hz, identificação)
 <p>3-Fenil-7-trifluormetil-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (13a)^b</p>	9,61 (s, 1H, H-5); 8,25-8,24 (m, 2H, Ar); 7,58-7,54 (m, 3H, Ar); 2,51 (s, 6H, Me + DMSO)	166,1 (C-3); 152,9 (C-8a); 148,8 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32,9, C-7); 138,9 (C-5); 130,8 - 126,7 (Ar); 120,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 273,6, CF_3); 117,6 (C-6)
 <p>3-(2-Metil-fenil)-7-trifluormetil-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (13b)^b</p>	9,68 (s, 1H, H-5); 8,10 (d, 1H, J = 8,0, Ar); 7,45-7,36 (m, 3H, H-6); 2,70 (s, 3H, Me); 2,51 (s, 4H, Me + DMSO)	167,2 (C-3); 152,2 (C-8a); 148,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34,2, C-7); 138,9 (C-5); 137,4 - 126,0 (Ar); 120,8 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 276,6, CF_3); 117,5 (C-6); 21,3 (Me); 13,9 ($\text{Me}_{\text{pir.}}$)
 <p>3-(4-Metil-fenil)-7-trifluormetil-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (13c)^{a,b}</p>	9,57 (s, 1H, H-5); 8,14 (d, 2H, J = 8,2, Ar); 7,39 (d, 2H, J = 8,2, Ar); 2,52 (s, 3H, $\text{Me}_{\text{pir.}}$); 2,41 (s, 3H, Me)	166,7 (C-3); 153,0 (C-8a); 141,2 (C-5); 129,5 - 126,8 (Ar); 117,8 (C-6); 21,1 (Me); 14,0 ($\text{Me}_{\text{pir.}}$)

^aEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^bEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 com SF 400,13MHz para ^1H e SF 100,62MHz para ^{13}C .

Tabela 6: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das 3-aryl-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidinas (**12a-f** e **13a-f**) (Continuação)

Composto	RMN ^1H (DMSO/TMS) δ ppm (m, n $^\circ\text{H}$, <i>J</i> = Hz, identificação)	RMN ^{13}C (DMSO/TMS) δ ppm (m, <i>J</i> = Hz, identificação)
 <p>3-(4-Cloro-fenil)-7-trifluormetil-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-<i>a</i>]pirimidina (13d)^{a,b}</p>	9,70 (s, 1H, H-5); 8,25 (d, 2H, <i>J</i> = 8,3, Ar); 7,67 (d, 2H, <i>J</i> = 8,3, Ar); 2,51 (s, 3H, Me)	165,3 (C-3); 160,0 (Ar); 153,0 (C-8a); 139,1 (C-5); 135,8 – 124,6 (Ar); 118,1 (C-6); 13,9 (Me)
 <p>3-(4-Metóxi-fenil)-7-trifluormetil-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-<i>a</i>]pirimidina (13e)^b</p>	9,53 (s, 1H, H-5); 8,18 (d, 2H, <i>J</i> = 8,8, Ar); 7,12 (d, 2H, <i>J</i> = 8,8, Ar); 3,86 (s, 3H, OMe); 2,50 (s, 3H, Me)	166,2 (C-3); 161,5 (Ar); 152,9 (C-8a); 148,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34,9$, C-7); 138,6 (C-5); 128,5 (Ar); 122,1 (Ar); 120,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,3$, CF ₃); 117,2 (C-6); 114,4 (Ar); 55,2 (OMe); 13,8 (Me)
 <p>3-(4-Nitro-fenil)-7-trifluormetil-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-<i>a</i>]pirimidina (13f)^b</p>	9,66 (s, 1H, H-5); 8,49 (d, 2H, <i>J</i> = 8,9, Ar); 8,41 (d, 2H, <i>J</i> = 8,9, Ar); 2,54 (s, 3H, Me)	164,0 (C-3); 152,9 (C-8a); 149,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,2$, C-7); 149,8 (Ar); 139,2 (C-5); 135,5 - 123,9 (Ar); 120,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272,1$, CF ₃); 118,3 (C-6); 13,8 (Me)

^aEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^bEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 com SF 400,13MHz para ^1H e SF 100,62MHz para ^{13}C .

Para atribuir corretamente a estrutura das 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirimidinas sintetizadas (**12a-f** e **13a-f**), os dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **12a-b** e **13a-b** foram comparados com os dados das benzilidenopirimidinas precursoras **6a-b** e **7a-b** e das [1,2,4]triazolopirimidinas lineares **14a-b** e **15a-b** obtidas como isômeros estruturais minoritários (tabela 7). Após a análise dos resultados, percebe-se que o H-6 das benzilidenopirimidinas estão, em média, 0,97 ppm mais blindados que os hidrogênios correspondentes das triazolopirimidinas **12a-b** e **13a-b**. Da mesma forma, os C-6 das benzilidenopirimidinas (**6a-b** e **7a-b**) estão, em média, 23,2 ppm mais desblindados que os carbonos correspondentes das triazolopirimidinas **12a-b** e **13a-b** (tabela 7). A existência de hidrogênios desblindados e carbonos blindados nos produtos sugere a ocorrência de compressão estérica entre os grupamentos do anel pirimidínico e os hidrogênios da fenila. Somente o isômero angular (estrutura *a*, figura 11) permite a ocorrência desse fenômeno devido à proximidade espacial dos grupamentos referidos anteriormente.

Além disso, os isômero lineares (estrutura *b*, figura 11) apresentam o hidrogênio pirimidínico (H-5) blindado em cerca de 0,65 ppm quando comparados com os hidrogênios correspondentes (H-5) das triazolopirimidinas angulares. Infelizmente, devido a dificuldade de solubilização dos produtos no solvente deuterado e a pequena quantidade do isômero linear obtido não foi possível determinar o deslocamento químico do carbono pirimidínico (C-5) desses compostos.

Dessa forma, pode-se afirmar que a configuração angular é favorecida em detrimento da configuração linear nas 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirimidinas obtidas (**12a-f** e **13a-f**).

Tabela 7: Deslocamento químico do H-6/C-6 para os compostos **6a-b** e **7a-b** e do H-5/C-5 para os compostos **12a-b-15a-b** em DMSO-d₆

Composto	H-n	C-n
	DMSO/TMS δ ppm	DMSO/TMS δ ppm
6a	8,83 (H-6)	161,9 (C-6)
12a	9,78 (H-5)	140,1 (C-5)
14a	9,11 (H-5)	-
6b	8,72 (H-6)	161,9 (C-6)
12b	9,78 (H-5)	139,9 (C-5)
14b	9,13 (H-5)	-
7a	8,65 (H-6)	163,4 (C-6)
13a	9,61 (H-5)	138,9 (C-5)
15a	9,00 (H-5)	-
7b	8,65 (H-6)	163,3 (C-6)
13b	9,68 (H-5)	138,9 (C-5)
15b	8,80 (H-5)	-

Ainda que os dados acima indiquem com relativa segurança a conformação angular das 3-aryl-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidinas (**12a-f** e **13a-f**) foi realizado um experimento de NOESY do composto **13f**. Infelizmente, esse espectro não forneceu dados suficientes para comprovar a estrutura angular dos produtos.

3.3. Dados de Espectrometria de Massas das 3-Aril-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidinas

Os espectros de massas dos compostos **12a-f** e **13a-f** apresentaram uma série de fragmentos ionizados através do impacto de elétrons com energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados ao longo de quase toda a série de compostos são: o íon molecular, o pico relativo à massa a partir da perda de um átomo de flúor, o pico com a massa do íon molecular menos o grupo trifluormetila e o sinal da 4-trifluormetilpirimidina. O espectro de massas do composto **12a** foi selecionado a fim de exemplificar o comportamento descrito acima (Figura 17). A seguir, os principais fragmentos ionizados obtidos para as pirimidinas **12a-f** e **13a-f** a uma energia de 70eV estão demonstrados no Esquema 57.

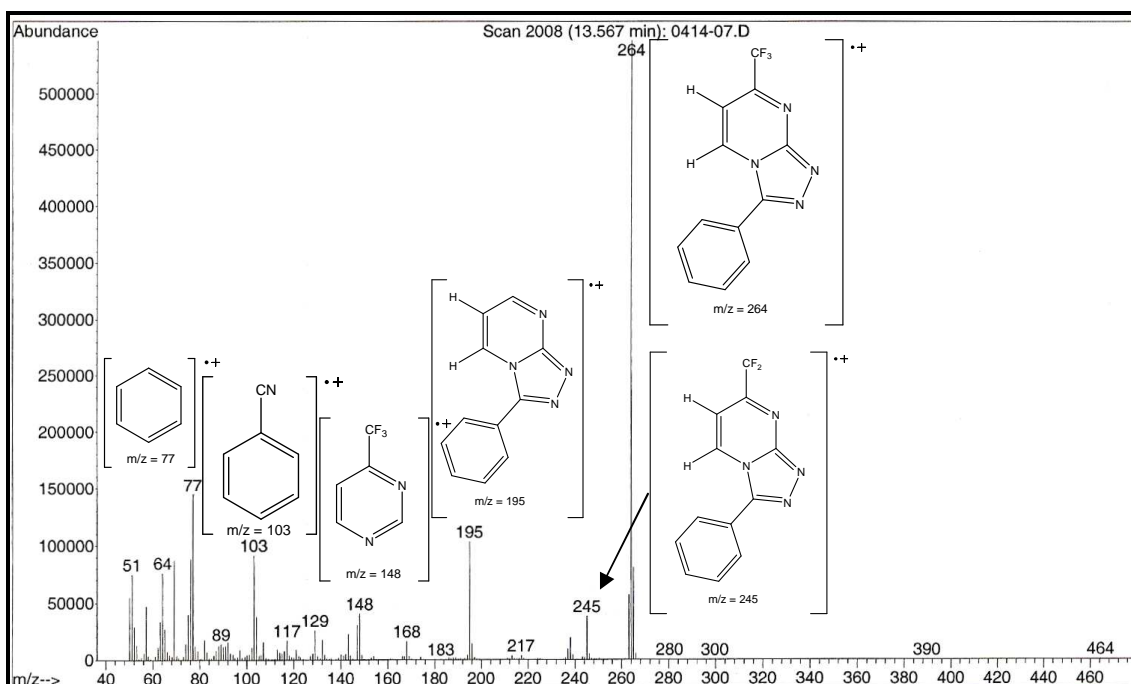
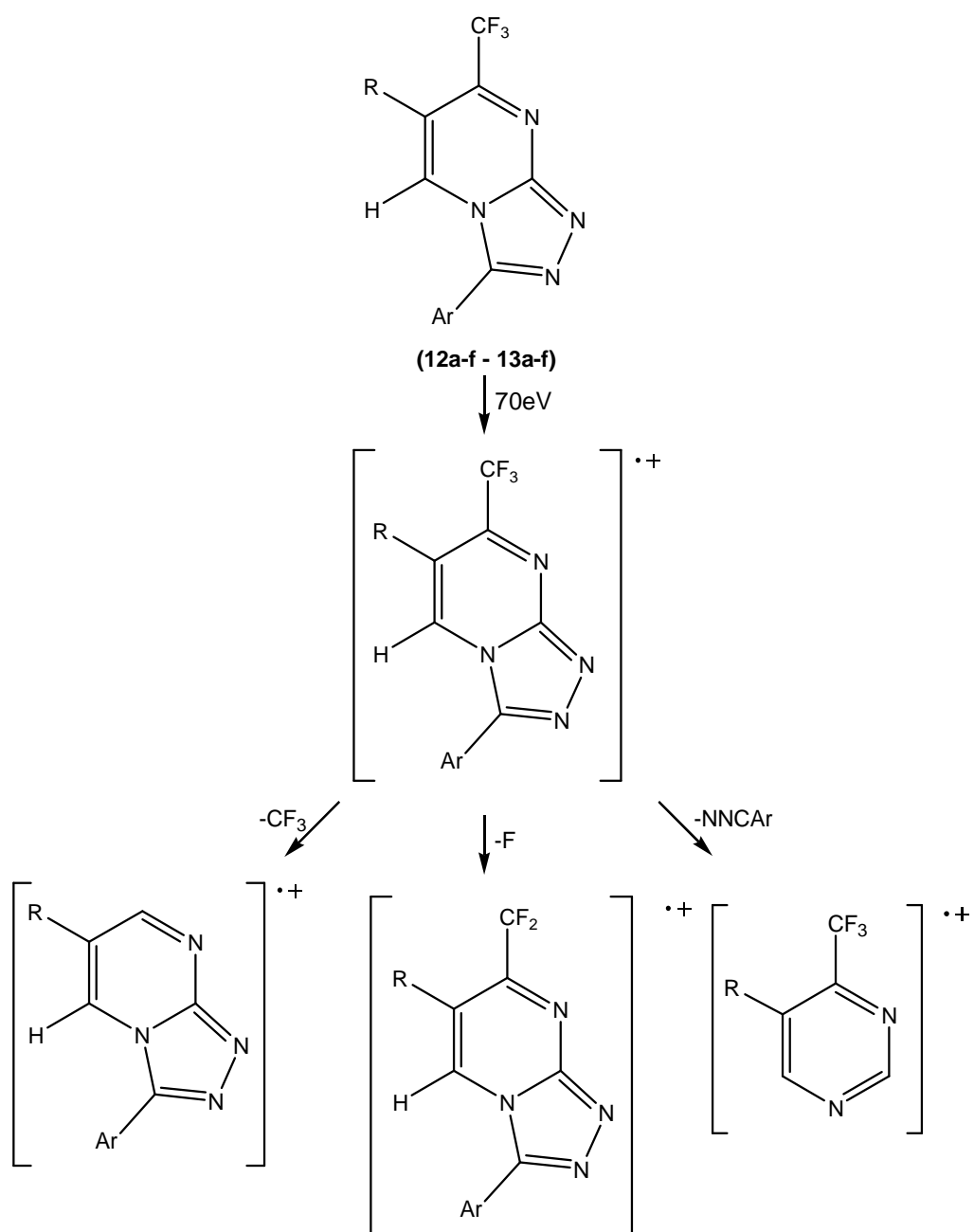


Figura 17: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **12a**

Esquema 57



4. Obtenção das (*E*)-4-(*N*-Benzilideno-*N*-fenil-hidrazino)-1,1,1-trifluór-but-3-en-2-onas e dos 1-Fenil-3-trifluormetil-1*H*-pirazóis

Em trabalhos prévios de nosso grupo de pesquisa, foi demonstrado que a reação entre as 4-alcoxivinil-trifluormetil cetonas e diversas hidrazinas fornece o pirazol 1,5 como único produto.^{64a-o} Até o momento, a obtenção do isômero 1,3 a partir das 4-alcoxivinil-trifluormetil cetonas só foi possível em dois trabalhos publicados pelo NUQUIMHE.^{64p, q} Isso decorre da reatividade bem definida desses blocos precursores induzida pela presença do grupo trifluormetila. Uma alternativa simples e eficiente para que a regioquímica da reação seja invertida envolve a proteção do nitrogênio primário das hidrazinas.

Portanto, em continuidade ao estudo das reações de heterociclicização seletivas empregando hidrazonas e 4-alcoxivinil-trifluormetil cetonas, uma série de (*E*)-4-(*N*-benzilideno-*N*-fenil-hidrazino)-1,1,1-trifluór-but-3-en-2-onas intermediárias (compostos **17a-k**, esquema 58) e 1-fenil-3-trifluormetil-1*H*-pirazóis inéditos (compostos **18-21**, esquemas 59 e 60) foram sintetizados.

A metodologia proposta envolve a substituição do grupamento alcóxi das 4-alcoxivinil-trifluormetil cetonas por diversas hidrazonas derivadas da fenilhidrazina para a formação das enamionas. Em um segundo momento, a hidrazina é desprotegida permitindo o ataque intramolecular e formação do pirazol desejado.

A reação de enamionas com dinucleófilos é empregada com frequência na química de heterociclos.^{64m, 70} Porém, na maioria das reações, o grupamento amino é eliminado após a ciclização do produto, ou seja, normalmente este grupo não faz parte da estrutura do produto final. Além disso, o emprego de hidrazonas para a síntese regioespecífica de pirazóis tem sido pouco explorado ao longo dos anos.^{50a, 71}

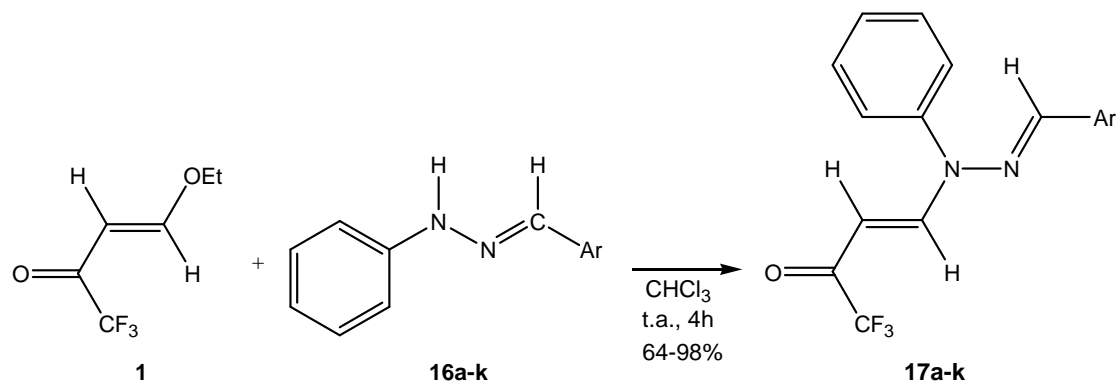
⁷⁰ (a) Pinto, D. J. P.; Orwat, M. J.; Wang, S.; Fevig, J. M.; Qn, M. L.; Amparo, E.; Cacciola, J.; Rossi, K. A.; Alexander, R. S.; Smallwood, A. M.; Luettgen, J. M.; Liang, L.; Aungst, B. J.; Wright, M. R.; Knabb, R. M.; Wong, P. C.; Wexler, R. R.; Lam, P. Y. S. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 566. (b) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315. (c) Elassar, A. A.; El-Khair, A. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8463.

⁷¹ (a) Hojo, M.; Kamitori, Y.; Masuda, R.; Kawamura, Y.; Kawasaki, K.; Ida, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *8*, 1183. (b) Saloutin, V. I.; Bugart, Y. V.; Fokin, A. S.; Kuzueva, O. G.; Chupakhin, O. N. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 101. (c) Filippone, P.; Attanasi, O. A.; De Crescentini, L.; Favi, G.; Mantellini, F. *Synthesis* **2002**, *11*, 1546.

Durante o desenvolvimento deste estudo foi possível observar que os dieletrófilos utilizados (compostos **1-4**) apresentam comportamento distinto quando submetidos às mesmas condições reacionais.

A reação da 4-etóxi-1,1,1-trifluór-but-3-en-2-ona (**1**) com as hidrazonas derivadas da fenilhidrazina (**16a-k**) forneceram as (*E*)-4-(*N*-benzilideno-*N*-fenilhidrazino)-1,1,1-trifluór-but-3-en-2-onas (**17a-k**) conforme o previsto (esquema 58). A determinação do tempo reacional foi possível através do acompanhamento por cromatografia em camada delgada empregando uma mistura contendo 30% de hexano em diclorometano.

Esquema 58



16-17	a	b	c	d	e	f
Ar	Ph	2-OH-Ph	4-OMe-Ph	4-NO ₂ -Ph	4-OH-Ph	2-OMe-Ph
16-17	g	h	i	j	k	
Ar	3-NO ₂ -Ph	4-Me-Ph	4-Cl-Ph	2,4-Cl-Ph	3-OH,4-OMe-Ph	

Tabela 8: Rendimentos para a síntese das (*E*)-4-(*N*-benzilideno-*N*-fenil-hidrazino)-1,1,1-trifluór-but-3-en-2-onas (**17a-k**)

N°	<i>N</i> -Benzilideno- <i>N</i> -fenil-hidrazina	Produto	Ar ^a	Rendimento (%) ^b
1	16a	17a	Ph	97
2	16b	17b	2-OH-Ph	98
3	16c	17c	4-OMe-Ph	92
4	16d	17d	4-NO ₂ -Ph	95
5	16e	17e	4-OH-Ph	97
6	16f	17f	2-OMe-Ph	90
7	16g	17g	3-NO ₂ -Ph	94
8	16h	17h	4-Me-Ph	90
9	16i	17i	4-Cl-Ph	75
10	16j	17j	2,4-Cl-Ph	95
11	16k	17k	3-OH,4-OMe-Ph	64

^aCondições reacionais: CHCl₃, t.a., 4h. ^bRendimento do produto isolado sem purificação prévia.

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C das enaminonas **17a-k** não permitiram a identificação plena dos compostos devido à labilidade dos mesmos. Portanto, a identificação teve de ser feita com base nos dados de espectrometria de massas.

Através da evaporação lenta de uma solução da enaminona **17d** em clorofórmio foram obtidos monocristais do referido composto. Este cristal foi então submetido à análise por difração de raios X. A resolução da estrutura cristalográfica revelou que o composto apresenta uma relação *trans* entre os hidrogênios da dupla ligação C-C e que a porção benzilimínica apresenta uma configuração *E* (Anexo 3).

Posteriormente, algumas das (*E*)-4-(*N*-benzilideno-*N*-fenil-hidrazino)-1,1,1-trifluór-but-3-en-2-onas (**17a-e**) foram selecionadas segundo a substituição da porção benzilimínica para que fosse efetuada a desproteção da hidrazina e conseqüente obtenção do pirazol desejado (**18**). A hidrólise foi possível empregando-se ácido clorídrico concentrado em uma proporção de 1:2 (Esquema 59). Outras condições de hidrólise para promover a ciclização também foram testadas, porém o emprego de ácido clorídrico concentrado foi o único que permitiu o isolamento do produto desejado (Tabela 9).

Tabela 9: Testes de hidrólise da (*E*)-4-(*N*-Benzilideno-*N*-fenil-hidrazino)-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-ona (**17a**) para a obtenção do 1-fenil-3-trifluormetil-1*H*-pirazol (**18**)

N°	Condição Reacional	Proporção Molar	Tempo (h)	Proporção (17a : 18)
1	HCl (1N), MeCN, t.a.	1:1	24	67:33
2	HCl (1N), MeCN, t.a.	1:5	24	56:44
3	HCl _{conc.} , MeCN, t.a.	1:2	1	0:100
4	Py, Tolueno, refluxo	1:1,12	24	100:0

Todas as reações de hidrólise (Esquema 59) foram conduzidas a temperatura ambiente e estavam finalizadas após 1 hora independentemente da fenila apresentar grupamentos retiradores ou doadores de elétrons. Em todos os casos, somente um isômero foi isolado em bons rendimentos (Tabela 10).

Esquema 59

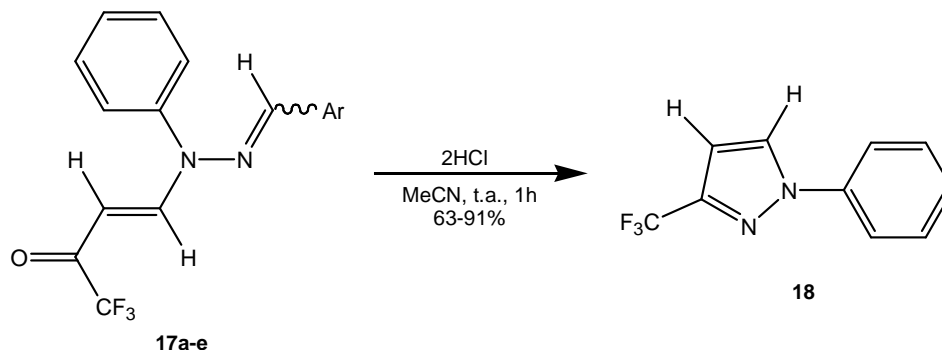


Tabela 10: Rendimentos para a síntese dos 1-fenil-3-trifluormetil-1*H*-pirazol (**18**)^a a partir das (*E*)-4-(*N*-benzilideno-*N*-fenil-hidrazino)-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-onas (**17a-e**)

N°	17	Ar	Rendimento (%) ^b
1	a	Ph	87
2	b	2-OH-Ph	76
3	c	4-OMe-Ph	82
4	d	4-NO ₂ -Ph	91
5	e	4-OH-Ph	63

^aSomente o pirazol 1,3-disubstituído foi isolado. ^bRendimento do produto isolado sem purificação prévia a partir dos dados de CG/ME.

A reação das 4-alcoxivinil-trifluormetil cetonas (**2** e **3**) com as hidrazonas derivadas da fenilhidrazina (**16a-e**) não permitiu o isolamento das enamionas intermediárias (Esquema 60). Quando submetidas às mesmas condições reacionais empregadas para a obtenção dos compostos **17a-k**, as enonas **2** e **3** forneceram uma mistura complexa de produtos não identificados. Diversas condições reacionais alternativas foram testadas para a obtenção e isolamento das enamionas, mas sem sucesso.

Contudo, a obtenção dos pirazóis foi possível através da agitação das enonas (**2** e **3**) com as hidrazonas (**16a-e**) em clorofórmio por 24 horas a temperatura ambiente seguida da adição de ácido clorídrico concentrado e agitação por mais 1 hora.

Conforme os resultados apresentados na tabela 11, os pirazóis 1,3 (**19** e **20**) derivados da 4-etóxi-1,1,1-trifluór-3-metil-but-3-en-2-ona (**2**) e da 1,1,1-trifluór-4-metóxi-pent-3-en-2-ona (**3**) foram isolados juntamente com o isômero 1,5 (**22** e **23**). No entanto, um dos isômeros sempre é obtido em maior proporção em relação ao outro.

Por sua vez, a reação da 1,1,1-trifluór-4-metóxi-4-fenil-but-3-en-2-ona (**4**) com as hidrazonas **16a-e** também não permitiu o isolamento das enamionas intermediárias (Esquema 60). Nesse caso, o pirazol foi obtido diretamente após 24 horas de reação em clorofórmio sob refluxo sem a necessidade de adição de ácido.

Com a obtenção dos pirazóis desejados surge a necessidade de diferenciação entre um isômero e outro para a correta atribuição da estrutura dos produtos isolados. Um forte indício de que os principais produtos obtidos não se tratam dos isômeros 1,5 foi a obtenção direta dos produtos desidratados sem que nem mesmo traços das pirazolininas correspondentes tenham sido identificados. Esse resultado é bastante contundente uma vez que as condições reacionais empregadas são relativamente brandas e que diversos grupos de pesquisa, inclusive o NUQUIMHE, reportaram que a aromatização dos trifluormetilpirazóis 1,5 não ocorre a não ser em condições reacionais mais extremas.^{50c, 63, 64a} A comparação dos dados de RMN de ¹H e ¹³C dos produtos obtidos com os resultados publicados por outros grupos de pesquisa também auxiliou na determinação da regioquímica das reações.^{50c, 63} Além disso, foi

realizada a síntese dos pirazóis 1,5 através das condições previamente desenvolvidas, posterior análise por CG/EM e comparação dos tempos de retenção dos produtos. A comparação entre os cromatogramas e espectros de massa demonstrou que o método da fenilhidrazina protegida forneceu o isômero 1,3-disubstituído como único produto (**18** e **21**) ou como produto majoritário (**19** e **20**) para todas as 4-alcovivinil-trifluormetil cetonas empregadas (Tabela 11).

Esquema 60

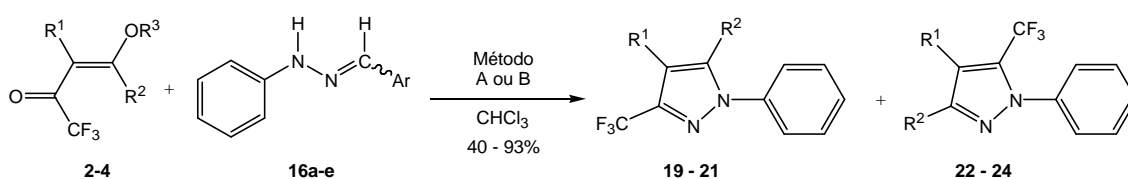


Tabela 11: Condições reacionais e rendimentos para a síntese dos 1-fenil-3-trifluormetil-1H-pirazóis (**19-23**)^a

Nº	R ¹	R ²	R ³	Ar	Método	Rend. (%) ^b	Pirazol	Isômero 1,3:1,5 ^c
1	Me	H	Et	Ph	A	84	19 + 22	87:13
2	Me	H	Et	2-OH-Ph	A	76	19 + 22	85:15
3	Me	H	Et	4-OMe-Ph	A	82	19 + 22	83:17
4	Me	H	Et	4-NO ₂ -Ph	A	72	19 + 22	90:10
5	Me	H	Et	4-OH-Ph	A	74	19 + 22	94:6
6	H	Me	Me	Ph	A	81	20 + 23	68:32
7	H	Me	Me	2-OH-Ph	A	93	20 + 23	64:36
8	H	Me	Me	4-OMe-Ph	A	73	20 + 23	70:30
9	H	Me	Me	4-NO ₂ -Ph	A	67	20 + 23	59:41
10	H	Me	Me	4-OH-Ph	A	68	20 + 23	54:46
11	H	Ph	Me	Ph	B	87	21	100:0
12	H	Ph	Me	2-OH-Ph	B	56	21	100:0
13	H	Ph	Me	4-OMe-Ph	B	60	21	100:0
14	H	Ph	Me	4-NO ₂ -Ph	B	40	21	100:0
15	H	Ph	Me	4-OH-Ph	B	63	21	100:0

^aCondições reacionais: Método A - 1) t.a., 24h 2) 2HCl, t.a., 1h; Método B - 65 °C, 24h.
^bRendimento do produto isolado sem purificação prévia. ^cObtido a partir da área dos sinais do espectro de massas.

Nas reações em que o isômero 1,5 foi identificado juntamente com o isômero majoritário 1,3 (reações nº 1-10, tabela 11), os pirazóis desejados (isômero 1,3) foram isolados através de cromatografia em coluna empacotada com sílica empregando misturas de hexano/clorofórmio em polaridades

crencentes. A eluição dos pirazóis 1,3 foi observada em misturas contendo entre 30 e 50% de hexano.

4.1. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos 1-Fenil-3-trifluormetil-1*H*-pirazóis

No espectro de RMN de ^1H dos 1-fenil-3-trifluormetil-1*H*-pirazóis (**18-21**), os sinais dos H-5 encontram-se em torno de 7,71 e 7,86 ppm. Os sinais dos H-4 são mais blindados e podem ser identificados entre 6,46 e 6,66 ppm. O 1-fenil-3-trifluormetil-1*H*-pirazol (**18**) possui hidrogênios em ambas as posições (posições 4 e 5 do pirazol) e os sinais referentes a estes hidrogênios aparecem como dois dubletos com constante de acoplamento de 2,4 Hz. Os hidrogênios da fenila desses heterociclos podem ser observados em uma região típica que vai de 7,12 a 7,64 ppm.

No espectro de RMN de ^{13}C dos pirazóis trifluormetilados (**18-21**), os C-5 do anel pirazolínico podem ser observados entre 127,6 e 138,9 ppm e os C-4 estão em uma região espectral que compreende 104,8 a 117,1 ppm. Os C-3 podem ser facilmente reconhecidos entre 142,0 e 143,9 ppm como quartetos típicos do acoplamento a duas ligações com os átomos de flúor presentes no grupamento trifluormetila ($^2J_{\text{C-F}} = 36,7 - 38,8$ Hz). Os grupos trifluormetil, por sua vez, podem ser identificados como quartetos entre 121,2 e 121,9 ppm com $^1J_{\text{C-F}} = 268,6 - 275,3$ Hz.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do pirazol **21** foram selecionados a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico descrito acima (Figuras 18-19). A seguir, os dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos 1-fenil-3-trifluormetil-1*H*-pirazóis (**18-21**) estão listados na tabela 12.

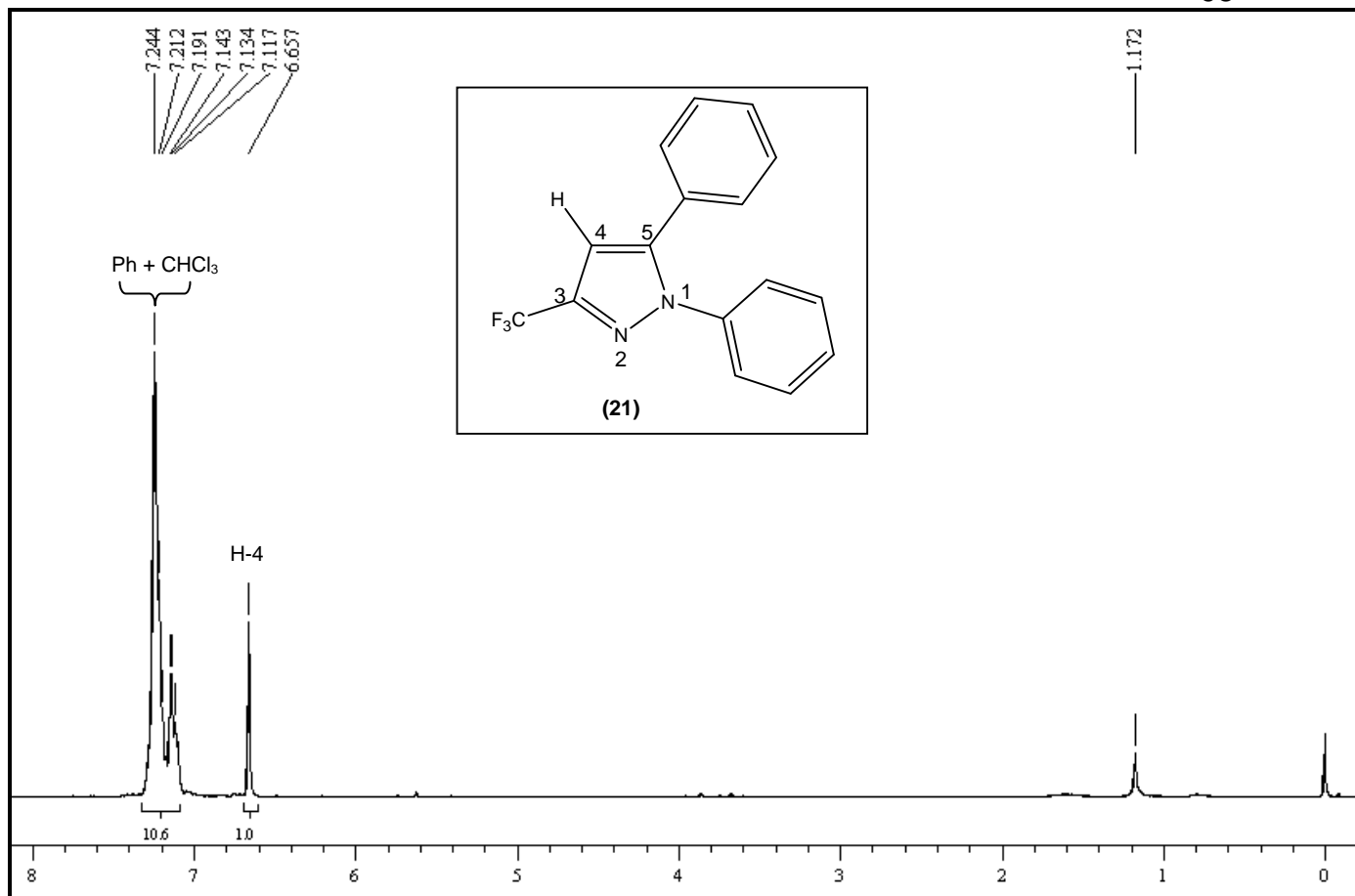


Figura 18: Espectro de RMN de ¹H do 1,5-difenil-3-trifluormetil-1*H*-pirazol (**21**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl₃

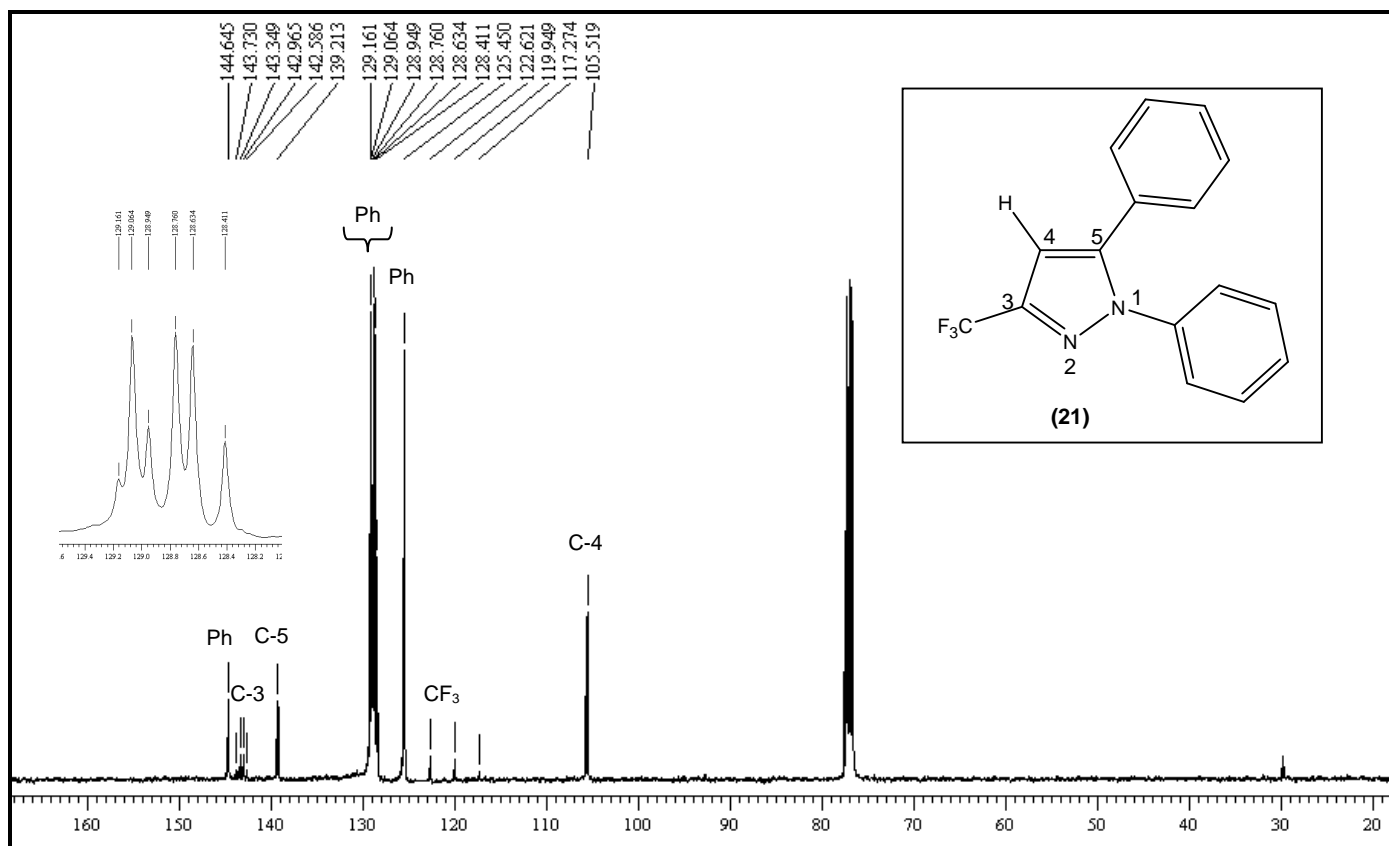
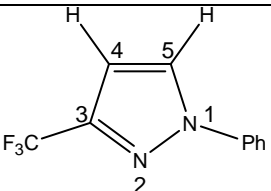
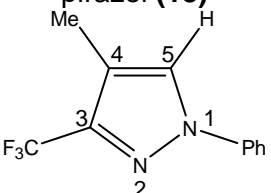
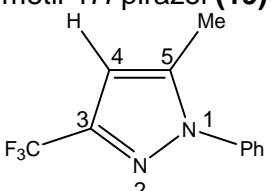
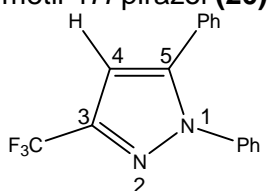


Figura 19: Espectro de RMN de ¹³C {¹H} do 1,5-difenil-3-trifluormetil-1*H*-pirazol (**21**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl₃

Tabela 12: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos 1-fenil-3-trifluormetil-1*H*-pirazóis (18-21)^a

Composto	RMN ^1H (CDCl_3/TMS) δ ppm (m, n ^o H, <i>J</i> = Hz, identificação)	RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS) δ ppm (m, <i>J</i> = Hz, identificação)
 <p>1-Fenil-3-trifluormetil-1<i>H</i>-pirazol (18)</p>	7,86 (d, 1H, <i>J</i> = 2,4, H-5); 7,64-7,59 (m, 2H, Ph); 7,43-7,26 (m, 3H, Ph); 6,63 (d, 1H, <i>J</i> = 2,4, H-4)	143,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 38,4, C-3); 139,4 (Ph); 129,6 (Ph); 128,3 (C-5); 127,7 (Ph); 121,2 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,3, CF ₃); 119,9 (Ph); 105,9 (C-4)
 <p>1-Fenil-3-trifluormetil-4-metil-1<i>H</i>-pirazol (19)</p>	7,71 (s, 1H, H-5); 7,63 (d, 2H, <i>J</i> = 7,8, Ph); 7,43 (t, 2H, <i>J</i> = 7,9, Ph); 7,30 (t, 1H, <i>J</i> = 7,4, Ph); 2,22 (s, 3H, Me)	142,0 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 36,7, C-3); 139,3 (Ph); 129,4 (Ph); 127,6 (C-5); 127,2 (Ph); 121,9 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 269,2, CF ₃); 117,1 (C-4); 8,1 (Me)
 <p>1-Fenil-3-trifluormetil-5-metil-1<i>H</i>-pirazol (20)</p>	7,52-7,42 (m, 5H, Ph); 6,46 (s, 1H, H-4); 2,35 (s, 3H, Me)	142,7 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 38,1, C-3); 140,6 (Ph); 138,9 (C-5); 129,25 (Ph); 128,7 (Ph); 125,3 (Ph); 121,4 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 268,6, CF ₃); 104,8 (C-4); 12,3 (Me)
 <p>1,5-Difenil-3-trifluormetil-5-metil-1<i>H</i>-pirazol (21)</p>	7,24-7,12 (m, 10H, Ph); 6,66 (s, 1H, H-4)	144,6 (Ph); 143,2 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 38,8, C-3); 139,2 (Ph); 129,2- 128,4 (Ph + C-5); 125,4 (Ph); 121,3 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 268,6, CF ₃); 105,5 (C-4)

^aEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 e DPX400 com SF 200,13 MHz para ^1H e SF 100,62MHz para ^{13}C .

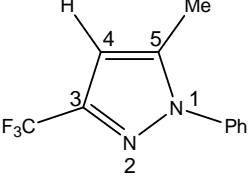
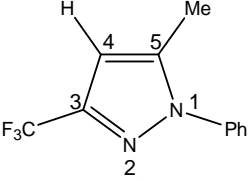
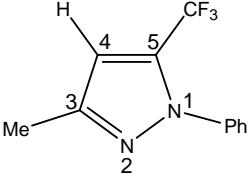
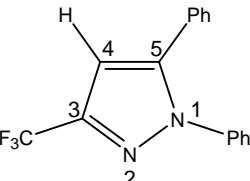
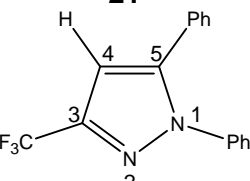
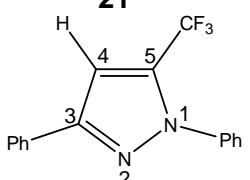
Para comprovar que a regioquímica das reações promoveram o isolamento dos 1-fenil-3-trifluormetil-1*H*-pirazóis (**18-21**) desejados foi realizada a comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos pirazóis obtidos com os resultados publicados por outros grupos de pesquisa.^{50c, 63}

Sloop e col.^{50c} publicaram a síntese de uma mistura contendo 50% do 3-metil-1-fenil-5-trifluormetilpirazol (**23**) e 50% do 5-metil-1-fenil-3-trifluormetilpirazol (**20**). Os autores foram capazes de promover o isolamento de ambos os isômeros e realizar experimentos de RMN de ^1H e ^{13}C . Os deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos estão listados na tabela 13 e mostram que, nessas substâncias, esses dados não são suficientes para

a diferenciação entre os isômeros, porém são coerentes com os resultados encontrados durante o desenvolvimento desse trabalho.

No trabalho publicado por Laurent e col.⁶³, os autores sintetizaram o isômero 1,3 e o isômero 1,5 do difenil-trifluormetilpirazol (**21** e **24**) a partir de uma β -cloro- β -trifluormetil enona e fenilhidrazina. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C atribuídos a cada um dos isômeros estão demonstrados na tabela 13. É importante observar que os deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos do isômero 1,3 estão em concordância com os resultados obtidos no decorrer desse trabalho. Ressalva-se que o carbono ligado ao grupo trifluormetila do isômero 1,5 (C-5) aparece na forma de um quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 39,0$ Hz e está localizado em 128,9 ppm e o carbono correspondente presente no isômero 1,3 (C-3) aparece na forma de um quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 38,0$ Hz, porém mais desblindado, em 143,2 ppm. O fato de que existe uma diferença substancial no deslocamento químico do C-CF₃ entre os dois isômeros permite uma atribuição mais segura da estrutura do produto.

Tabela 13: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos pirazóis trifluormetilados obtidos durante o desenvolvimento deste trabalho e por outros autores

Composto	RMN ^1H δ ppm (m, n $^\circ\text{H}$, J = Hz, identificação)	RMN ^{13}C δ ppm (m, J = Hz, identificação)
 <p>20</p>	7,52-7,42 (m, 5H, Ph); 6,46 (s, 1H, H-4); 2,35 (s, 3H, Me)	142,7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38,1$, C-3); 140,6 (Ph); 138,9 (C-5); 129,25 (Ph); 128,7 (Ph); 125,3 (Ph); 121,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268,6$, CF_3); 104,8 (C-4); 12,3 (Me)
 <p>20^{50c}</p>	7,50 (d, 2H, J = 6,9, Ph); 7,30(t, 3H, J = 5,9, Ph); 6,50 (s, 1H, H-4); 2,30 (s, 3H, Me)	140,0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 39,0$, C-3); 137,0 (Ph); 121,0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269,0$, CF_3); 106,0 (C-4); 13,1 (Me)
 <p>23^{50c}</p>	7,57 (d, 2H, J = 6,8, Ph); 7,35 (t, 3H, J = 5,8, Ph); 6,58 (s, 1H, H-4); 2,35 (s, 3H, Me)	139,0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 39,0$, C-5); 137,0 (Ph); 123,0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268,6$, CF_3); 108, (C-4); 12,9 (Me)
 <p>21</p>	7,24-7,12 (m, 10H, Ph); 6,66 (s, 1H, H-4)	144,6 (Ph); 143,2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38,8$, C-3); 139,2 (Ph); 129,2-128,4 (Ph + C-5); 125,4 (Ph); 121,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268,6$, CF_3); 105,5 (C-4)
 <p>21⁶³</p>	7,30 (m, 10H, Ph); 6,70 (s, 1H, H-4)	144,6 (Ph); 143,2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38,0$, C-3); 139,2 (Ph); 129,0-128,0 (Ph + C-5); 125,5 (Ph); 121,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268,9$, CF_3); 105,6 (C-4)
 <p>24⁶³</p>	7,80 (dt, 2H, J = 6,9, J = 1,7, Ph); 7,60 (m, 5H, Ph); 7,40 (m, 3H, Ph); 7,10 (s, 1H, H-4)	151,6 (C-3); 139,2 (Ph); 131,7 (Ph); 129,2 (Ph); 128,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 39,0$, C-5); 125 -128 (Ph); 119,8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269,1$, CF_3); 106,1 (C-4)

Referência 50c: Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; loehle, W. D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 135. Referência 63: Laurent, A.; Diab, J.; Le Dréan, I. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *84*, 145.

4.2. Dados de Espectrometria de Massas das (*E*)-4-(*N*-Benzilideno-*N*-fenil-hidrazino)-1,1,1-trifluór-but-3-en-2-onas e dos 1-Fenil-3-trifluormetil-1*H*-pirazóis

Os espectros de massas das enaminonas **17a-k** apresentaram uma série de fragmentos ionizados através do impacto de elétrons com energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados ao longo de toda a série de compostos são: o íon molecular, o pico relativo à massa a partir da perda do grupo trifluormetila, o pico com a massa do íon molecular menos o grupo trifluoracetil e os fragmentos Ph-CH=N, fenila e CHF₂. O espectro de massas do composto **17a** foi selecionado a fim de exemplificar o comportamento descrito acima (Figura 20). A seguir, os principais fragmentos ionizados obtidos para as enaminonas **17a-k** a uma energia de 70eV demonstrados no Esquema 61.

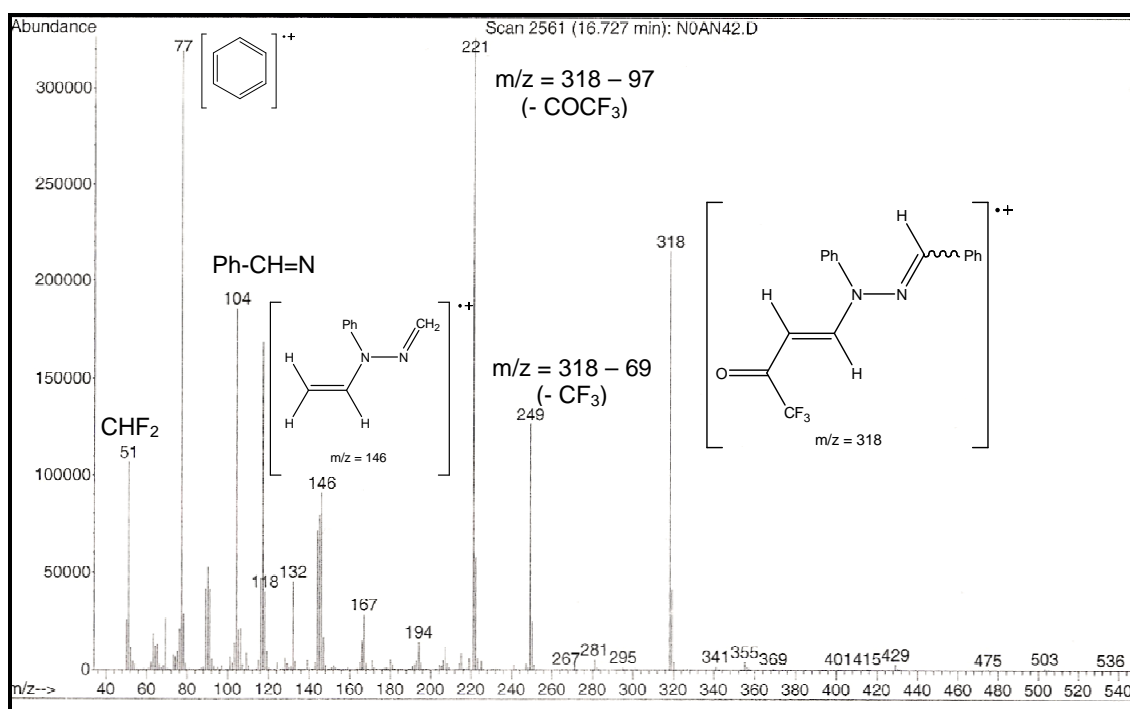
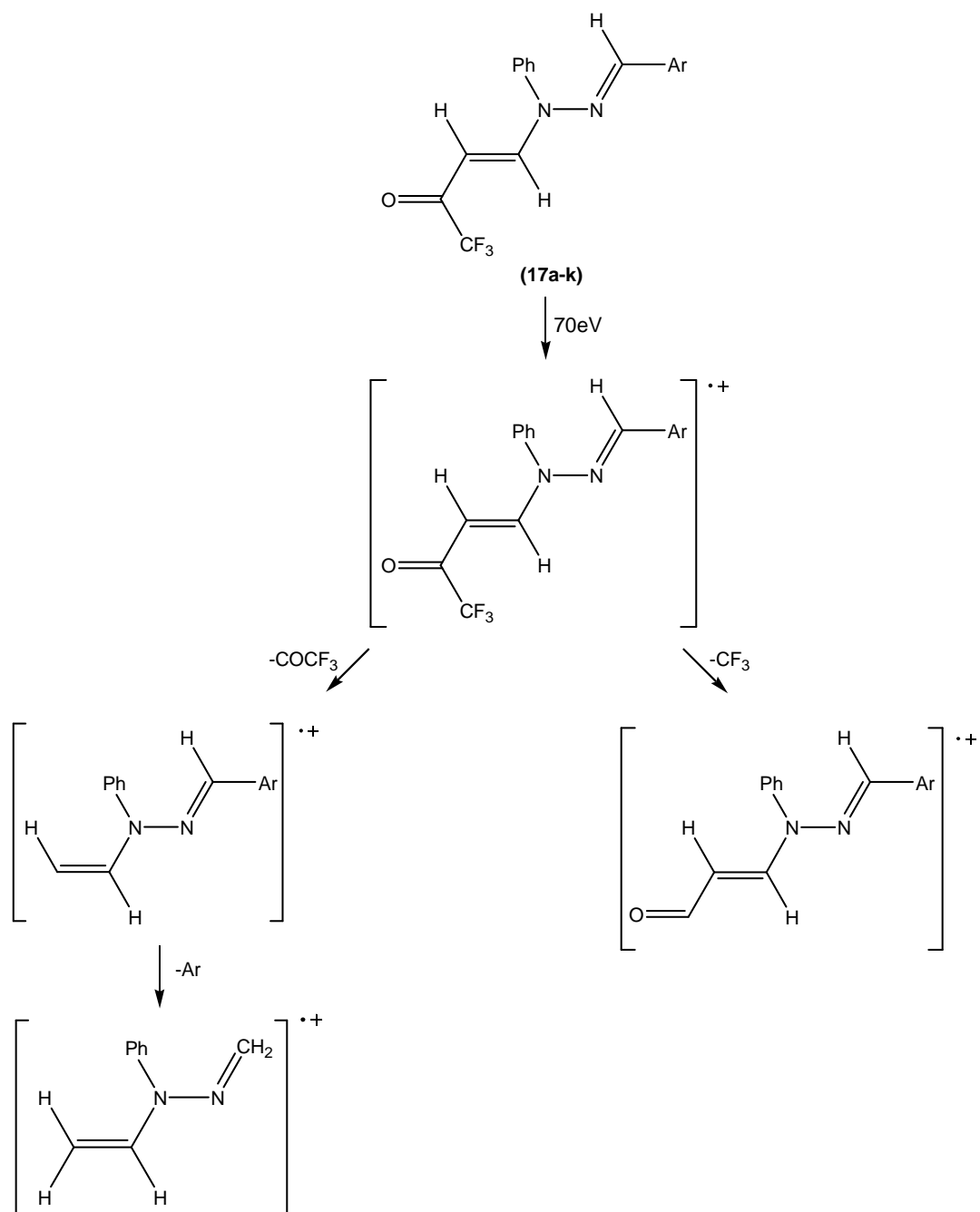


Figura 20: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **17a**

Esquema 61



Os principais fragmentos ionizados observados nos espectros de massas dos pirazóis **18-21** são: o íon molecular, o pico relativo à massa a partir da perda de um átomo de flúor, do grupo trifluormetila, do $\text{CF}_3\text{-CN}$ e os fragmentos fenila, CF_3 e CHF_2 . O espectro de massas do composto **18** foi selecionado a fim de exemplificar o comportamento descrito acima (Figura 21). A seguir, os principais fragmentos ionizados obtidos para pirazóis **18-21** a uma energia de 70eV estão listados no Esquema 62.

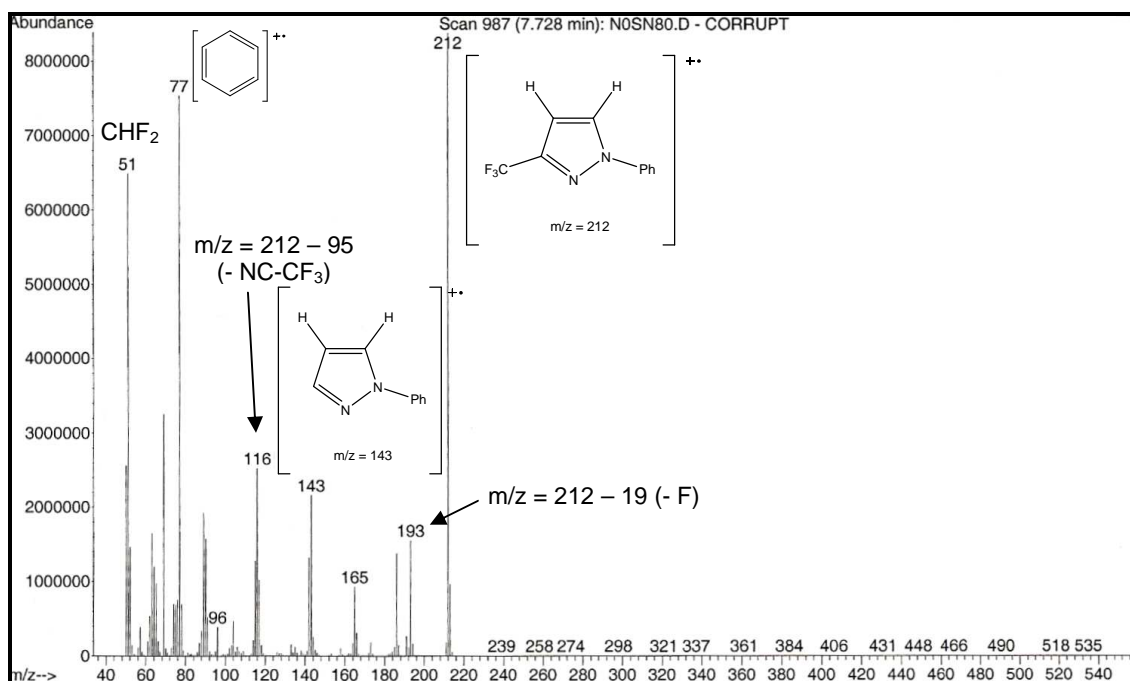
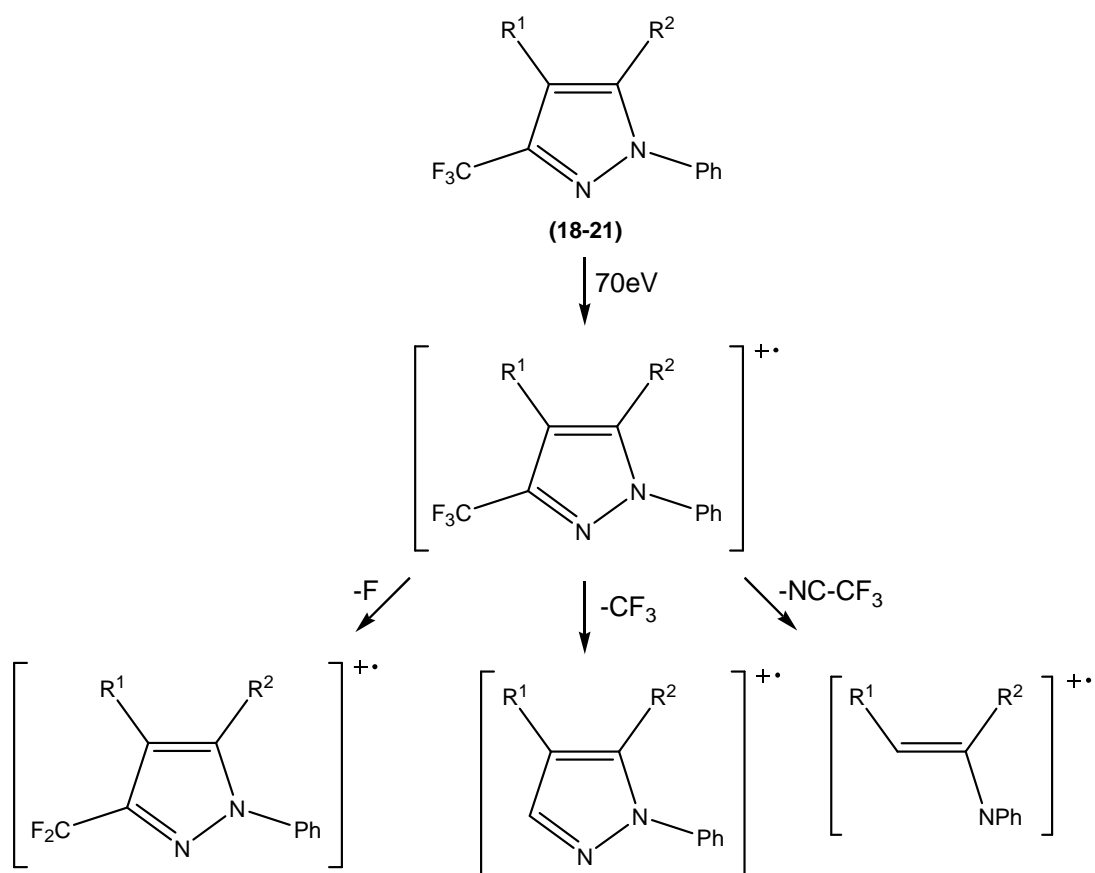


Figura 21: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **18**

Esquema 62



Ainda que os dados de RMN de ^1H e ^{13}C indiquem que a regioquímica das reações tenha permitido o isolamento dos pirazóis 1,3 optou-se por realizar a síntese dos pirazóis 1,5 através das condições previamente desenvolvidas⁷², posterior análise por GC/EM e comparação dos tempos de retenção dos produtos.

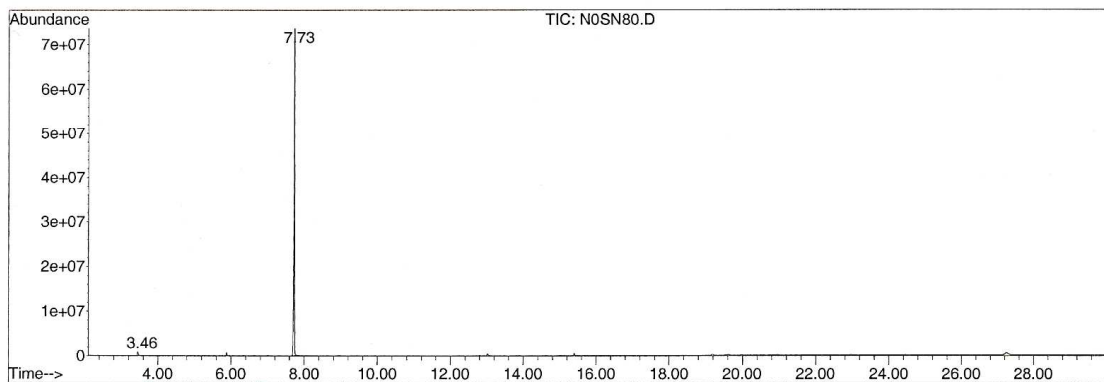
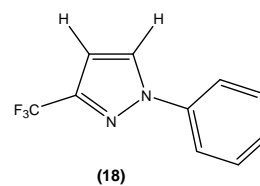
Todas as reações realizadas a partir das condições clássicas permitiram o isolamento do isômero 1,5 como produto principal e pequenas quantidades do isômero 1,3. Os dois isômeros eluem em tempos diferentes, em todos os casos, o que permite uma comparação visual simples e direta. Todos os espectros estão disponíveis no anexo desta tese (Anexo 2). Para fins demonstrativos, os cromatogramas e os espectros de massas do 1-fenil-3-trifluormetil-1*H*-pirazol (**18**) obtido a partir da hidrólise ácida das (*E*)-4-(*N*-benzilideno-*N*-fenil-hidrazino)-1,1,1-trifluór-but-3-en-2-onas (**17a-e**) e do 1-fenil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol obtido a partir da ciclocondensação direta entre a fenilhidrazina e a 4-etóxi-1,1,1-trifluór-but-3-en-2-ona (**1**) (condições clássicas) estão demonstrados a seguir (Figuras 22-24).

⁷² Song, L.-P.; Chu, Q.-L.; Zhu, S.-Z. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 107.

Area Percent Report -- Sorted by Signal

Information from Data File:

File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\N0SN80.D
 Operator : T.G.SCHWANZ
 Acquired : 12 Sep 2006 5:30 pm using AcqMethod GERAL
 Sample Name: N0SN80
 Misc Info :
 Vial Number: 29
 CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\CHCPESVI.M



Retention Time	Area	Area %	Ratio %
Total Ion Chromatogram			
3.458	11658122	1.186	1.201
7.735	971089427	98.814	100.000

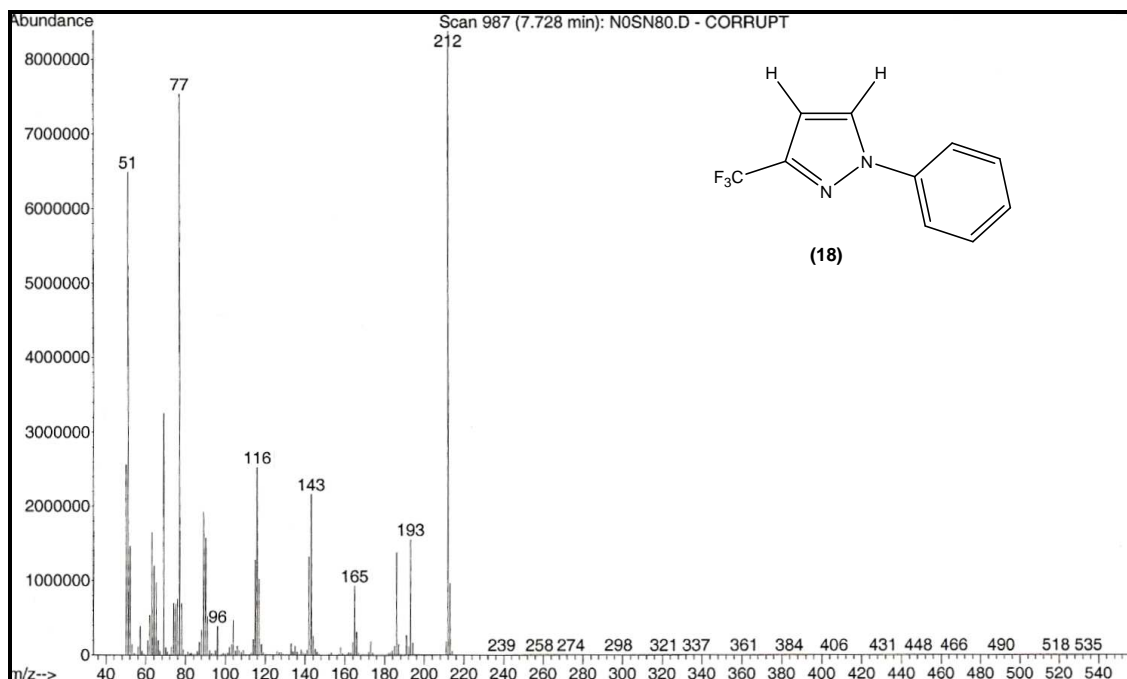
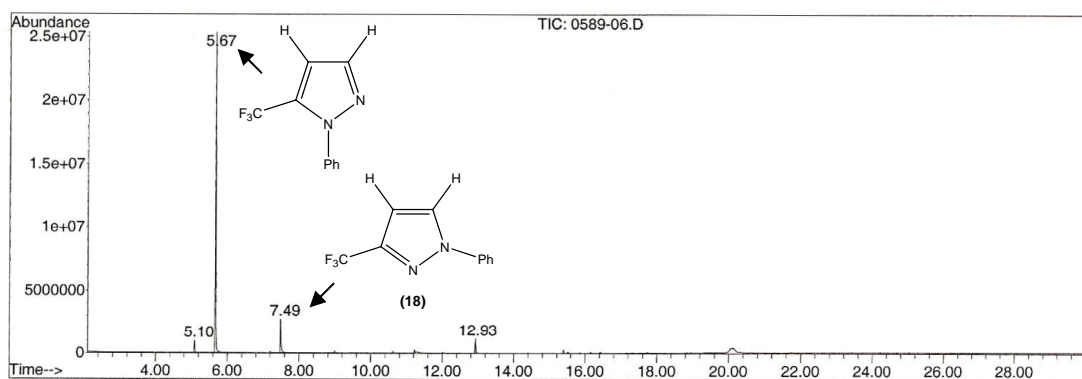


Figura 22: cromatograma e espectro de massas do 1-fenil-3-trifluormetil-1*H*-pirazol (18) obtido a partir da hidrólise ácida das (*E*)-4-(*N*-benzilideno-*N*-fenil-hidrazino)-1,1,1-trifluór-but-3-en-2-onas (17a-e)

Area Percent Report -- Sorted by Signal

Information from Data File:
 File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\0589-06.D
 Operator : T.G.SCHWANZ
 Acquired : 19 Dec 2006 5:46 pm using AcqMethod GERAL
 Sample Name: 0589-06
 Misc Info :
 Vial Number: 8
 CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M



Retention Time	Area	Area %	Ratio %
Total Ion Chromatogram			
5.097	11696568	2.932	3.588
5.673	325985836	81.717	100.000
7.490	43983253	11.026	13.492
12.929	17256913	4.326	5.294

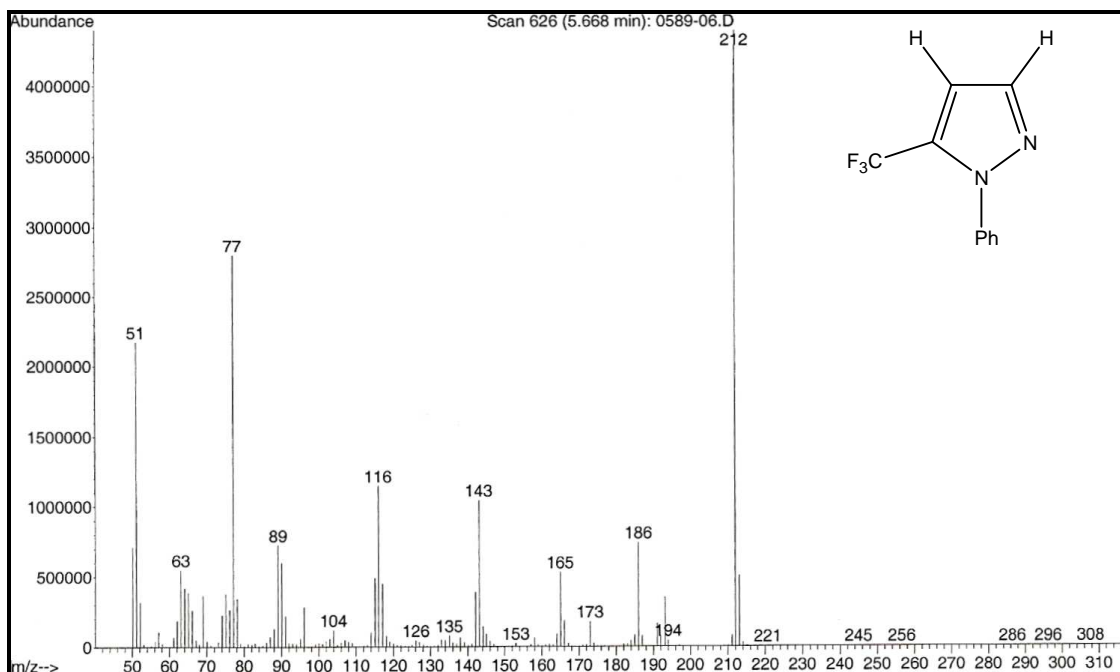


Figura 23: cromatograma e espectro de massas do 1-fenil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol obtido a partir da ciclocondensação direta entre a fenilhidrazina e a 4-etóxi-1,1,1-trifluór-but-3-en-2-ona (**1**) (condições clássicas)

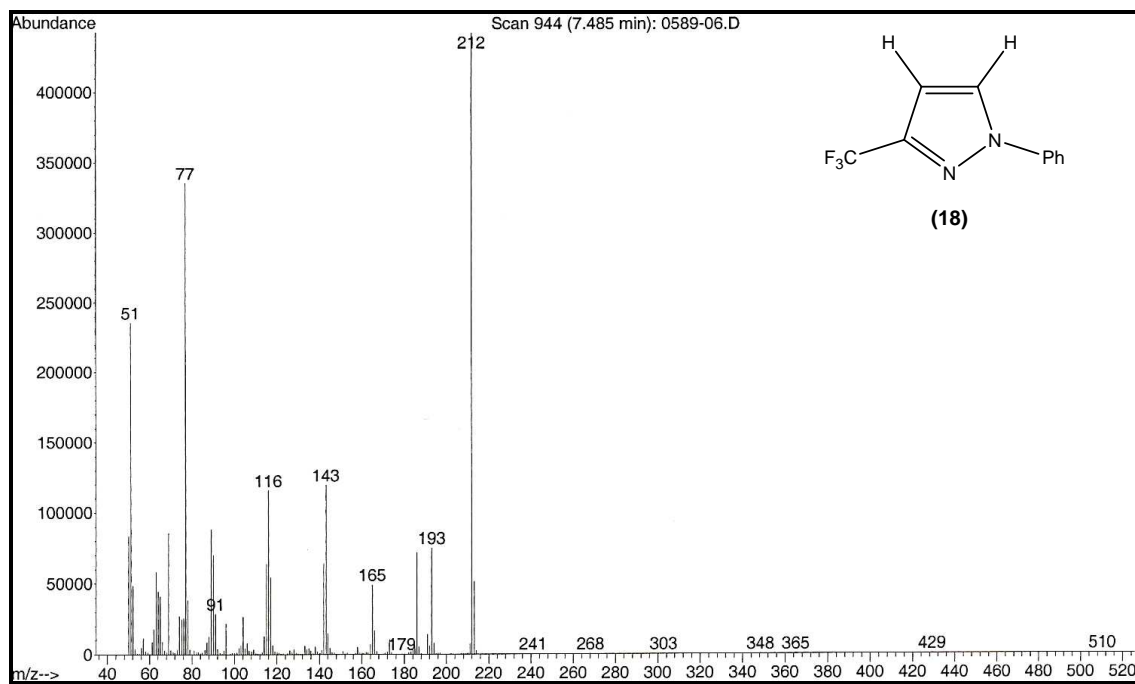


Figura 24: espectro de massas do 1-fenil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol obtido a partir da ciclocondensação direta entre a fenilhidrazina e a 4-etóxi-1,1,1-trifluór-but-3-en-2-ona (**1**) (condições clássicas)

III. CONCLUSÕES

Após o desenvolvimento deste trabalho e avaliação dos resultados percebe-se que a utilização de hidrazonas como precursores sintéticos para a formação de sistemas heterocíclicos, apesar de não ser inédita, ainda guarda grande potencial a ser explorado. A obtenção das (*E*)-2-[*N*-benzil(1-fenil-etil)idenohidrazino]-4-trifluormetilpirimidinas (**6a-i-8a-i**) é um bom exemplo de como a síntese de um produto pode ser reavaliada vislumbrando a utilização desses precursores e, dessa forma, conduzir a procedimentos simplificados e altamente eficientes. Por sua vez, a síntese dos 1-fenil-3-trifluormetil-1*H*-pirazóis (**18-21**) a partir das 4-alcoxivinil-trifluormetil cetonas (**1-4**) só foi viabilizada a partir da proteção do dinucleófilo via formação de hidrazonas. Essas heterociclizações foram altamente seletivas, apresentaram bons rendimentos e ainda possibilitaram a obtenção de uma série de enaminonas inéditas (**17a-k**) como intermediários reacionais. Nas reações em que o isômero 1,5 foi identificado juntamente com o isômero majoritário 1,3, os pirazóis desejados foram isolados por cromatografia.

A maioria das 2-[*N*-alquil(benzil)idenohidrazino]-4-trifluormetilpirimidinas (**6a-i-8a-i**) sintetizadas foram isoladas na forma de um único diastereoisômero (isômero *E*). Em alguns casos, porém foi identificada pequena quantidade do diastereoisômero *Z* juntamente com o isômero majoritário *E*. Esse isômero foi isolado por sucessivas cristalizações ou por filtração à vácuo em sílica.

Além disso, a versatilidade sintética das 2-(*N*-benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas (**6a-h-8a-h**) foi demonstrada através da redução seletiva do grupo benzilimínico empregando-se NaBH₃CN em meio ácido. As novas 2-(*N*-benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas (**9a-h-11a-h**) obtidas são precursores interessantes para a síntese de outros compostos como, por exemplo, pirazolilpirimidinas.

Finalmente, as 2-(*N*-benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas (**6a-f** e **7a-f**) foram derivatizadas levando a obtenção de uma série de novas 3-aril-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidinas (**12a-f** e **13a-f**) a partir da heterociclização oxidativa mediada por cloreto de cobre II. Em alguns casos, essa reação permitiu a obtenção de dois isômeros, o isômero angular e o isômero linear. Após a análise dos dados de RMN de ¹H e ¹³C, a estrutura

angular foi atribuída como preferencial devido ao efeito de compressão estérica observado nos espectros sob a forma de desblindagem dos hidrogênios e blindagem dos carbonos envolvidos. Nas reações em que existem misturas de produtos, o produto majoritário foi isolado após recristalização em etanol a quente.

IV. PARTE EXPERIMENTAL

1. Equipamentos:

1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e bidimensionais foram obtidos em espectrômetros BRUKER DPX-200 e BRUKER DPX-400.

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

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

Espectrômetro BRUKER DPX-400: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C ; largura do pulso 90° , 8,0 μs (^1H) e 13,7 μs (^{13}C); tempo de aquisição 6,5s (^1H) e 7,6s (^{13}C); janela espectral 965Hz (^1H) e 5000Hz (^{13}C); número de varreduras de 8-32 para ^1H e 2000-20000 para ^{13}C , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 (^1H) e 0,371260 (^{13}C); temperatura 300K.

As amostras foram preparadas em tubos de 5 mm utilizando-se Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6) ou Clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solventes e Trimetilsilano (TMS) como referência interna.

1.2. Espectroscopia de Massas/Cromatografia Gasosa (HP) – CG/EM

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a espectrômetro de massas HP 5973 (CG/EM), com injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane) – Temperatura Máxima de 325°C – (30 m x 0,32 mm, 0,25 μm). Fluxo de gás Hélio de 2 ml/min, pressão de 5,0 psi. Temperatura do injetor 250°C . Seringa de 10 μl com injeção de 1 μl . Temperatura inicial do forno 70°C por 1 min. e, posteriormente, aquecimento de 12 $^\circ\text{C}/\text{min}$. até 280°C . Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

1.3. Massa de Alta Resolução

As análises de massa de alta resolução foram realizadas em um equipamento de cromatografia líquida acoplado à um analisador de massas LC-MS-Bruker Daltonics MicroTOF Ic com analisador “*time of life*”, no Instituto de Química, USP, São Paulo.

1.4. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho KOFER REICHERT THERMOVAR para temperaturas menores que 250°C. Para temperaturas acima de 250°C os pontos de fusão foram determinados em aparelho MQAPF-301.

1.5. Análise Elementar

As análises elementares foram determinadas em um aparelho analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo e no Instituto de Química, UFRGS, Porto Alegre.

1.6. Difração de Raios-X

As análises de difração de Raios-X foram realizadas em difratômetro Bruker SMART CCD, instalado no Departamento de Química da UFSM. As estruturas cristalográficas foram resolvidas por métodos diretos (SHELXS-97).

1.7. Cálculos Semi-empíricos de Orbitais Moleculares (AM1)

Os cálculos de orbitais moleculares foram realizados utilizando o método semi-empírico (AM1), implementado no pacote 7.01 (2002) do *HyperChem*. As geometrias foram completamente otimizadas sem fixar qualquer parâmetro. O protocolo de minimização empregou o algoritmo de Polak-Ribiere, um método de gradiente conjugado. A convergência para um mínimo local está normalizada para quando o gradiente de energia for $< 0,01 \text{ Kcal.}(\text{Å mol}^{-1})$.

2. Reagentes e Solventes

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo foram de qualidade técnica ou para análise e, quando necessário, purificados ou secos segundo procedimentos usuais.⁷³

⁷³ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals* Butterworth Heinemann Ltda., Great Britain, 3^a ed. **1988**.

3. Procedimentos Experimentais

Síntese das 4-Alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (1-4):

As 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**1-4**) foram sintetizadas conforme as metodologias publicadas na literatura.^{6, 74}

Síntese das *N*-guanidinobenziliminas (5a-i)

As *N*-guanidinobenziliminas (**5a-i**) foram sintetizadas conforme as metodologias publicadas na literatura.⁷⁵

Síntese das (*E*)-2-(*N*'-Benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas (6a-i–8a-i): (Procedimento Geral)

Uma solução etanólica (8,0 ml de EtOH) do composto **1-3** (1,5 mmol) e **5a-i** (1,5 mmol) foi agitada a temperatura ambiente por 1h (refluxo por 24h para o composto **5i**). Ao término do tempo reacional, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o resíduo foi seco em dessecador sob vácuo. O produto bruto foi purificado por recristalização em um sistema solvente contendo 10% de MeOH em CH₂Cl₂.

(*E*)-2-(*N*'-Benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidina (6a):

Rendimento: 68%

Ponto de Fusão: 117–120 °C

¹H RMN (DMSO-d₆/TMS): δ (ppm) = 11,86 (s, 1H, NH); 8,83 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz, H-6); 8,22 (s, 1H, HC=N); 7,71 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, Ar); 7,47–7,40 (m, 3H, Ar); 7,28 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz, H-5).

⁷⁴ (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis* **1991**, 483. (b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Química Nova* **1994**, *17*, 24.

⁷⁵ Pitzele, B. S.; Moormann, A. E.; Gullikson, G. W.; Albin, D.; Bianchi, R. G.; Palicharla, P.; Sanguinetti, E. L.; Walters, D. E. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 138.

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 161,9 (C-6); 160,0 (C-2); 154,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34,5 Hz, C-4); 143,7 (HC=N); 134,60-126,6 (Ar); 120,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,3 Hz, CF_3); 107,7 (C-5).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 266 M^+ (11), 189 (8), 163 (100), 136 (22), 94 (32), 77 (13).

Análise Elementar: Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (284,24): C 50,71%; H 3,90%; N 19,71%. Exp.: C 50,74%; H 3,56%; N 19,90%.

(E)-2-(N'-2-Metil-benzilidenohidrazino)-4- trifluormetilpirimidina (6b):

Rendimento: 99%

Ponto de Fusão: 120–125 °C

^1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 8,72 (d, 1H, J = 4,9 Hz, H-6); 8,25 (s, 1H, HC=N); 7,98 (d, 1H, J = 8,8 Hz, Ar); 7,26–7,16 (m, 4H, Ar); 7,04 (d, 1H, J = 4,9 Hz, H-5), 2,42 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 161,9 (C-6); 160,0 (C-2); 154,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34,6 Hz, C-4); 142,4 (HC=N); 136.6-125.6 (Ar); 120,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 274,8 Hz, CF_3); 107,6 (C-5); 19,0 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 280 M^+ (15), 189 (8), 163 (100), 136 (35), 94 (53).

Análise Elementar: Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (298,27): C 52,35%; H, 4.39%; N; 18,78%. Exp.: C 52,70%; H 4.01%; N 19.12%.

(E)-2-(N'-4-Metil-benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidina (6c)

O isolamento do isômero majoritário foi possível após cristalizações sucessivas em um sistema solvente contendo 10% de MeOH em CH_2Cl_2 ou por filtração à vácuo em sílica utilizando um sistema solvente contendo 10% de MeOH em CH_2Cl_2 .

Rendimento: 96%

Ponto de Fusão: 155–160 °C

^1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 11,76 (s, 1H, NH); 8,81 (d, 1H, J = 4,9 Hz, H-6); 8,18 (s, 1H, HC=N); 7,59 (d, 1H, J = 7,9 Hz, Ar); 7,27–7,23 (m, 3H, H-5 + Ar); 2,34 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 161,9 (C-6); 160,0 (C-2); 154,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35,4 Hz, C-4); 143,8 (HC=N); 139,1-126,6 (Ar); 120,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 273,9 Hz, CF_3); 107,5 (C-5).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 280 M^+ (13), 189 (13), 163 (100), 136 (24), 94 (53).

Análise Elementar: Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (298,27): C 52,35%; H 4,39%; N 18,78%. Exp.: C 52,54%; H 4,17%; N 18,74%.

(E)-2-(N'-4-Cloro-benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidina (6d)

Rendimento: 91%

Ponto de Fusão: 162–165 °C

^1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 11,91 (s, 1H, NH); 8,83 (d, 1H, J = 4,9 Hz, H-6); 8,19 (s, 1H, HC=N); 7,72 (d, 2H, J = 8,5 Hz, Ar); 7,50 (d, 2H, J = 8,5 Hz, Ar); 7,29 (d, 1H, J = 4,9 Hz, H-5).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 161,9 (C-6); 159,9 (C-2); 154,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35,3 Hz, C-4); 142,2 (HC=N); 133,7-128,1 (Ar); 120,5 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,5 Hz, CF_3); 107,9 (C-5).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 300 M^+ (18), 189 (6), 163 (100), 136 (26), 94 (52).

Análise Elementar: Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{N}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (318,69): C 45,23 (%); H 3,16 (%); N 17,58 (%). Exp.: C 45,23%; H 2,85%; N 17,70%.

(E)-2-(N'-4-Metóxi-benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidina (6e)

Rendimento: 96%

Ponto de Fusão: 141–145 °C

^1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 11,72 (s, 1H, NH); 8,81 (d, 1H, J = 4,9 Hz, H-6); 8,18 (s, 1H, HC=N); 7,66 (d, 2H, J = 8,8 Hz, Ar); 7,23 (d, 1H, J = 4,9 Hz, H-5); 7,02 (d, 2H, J = 8,8 Hz, Ar); 3,82 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 161,9 (C-6); 160,4 (Ar); 160,1 (C-2); 154,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35,0 Hz, C-4); 143,8 (HC=N); 128,2-114,3 (Ar); 120,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,2 Hz); 107,4 (C-5); 55,2 (OMe).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 296 M^+ (27), 189 (4), 163 (100), 133 (91), 94 (52).

Análise Elementar: Calc. para $C_{13}H_{11}F_3N_4O \cdot H_2O$ (314,27): C 49,68%; H 4,14%; N 17,83%. Exp.: C 50,08%; H 3,74%; N 17,85%.

(E)-2-(N'-4-Nitro-benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidina (6f)

Rendimento: 87%

Ponto de Fusão: 203–208 °C

1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 12,17 (s, 1H, NH); 8,88 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz, H-6); 8,29–8,27 (m, 3H, Ar); 7,94 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, Ar); 7,36 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz, H-5).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 162,1 (C-6); 159,8 (C-2); 154,9 (q, $^2J_{C-F} = 35,3$ Hz, C-4); 147,2 (Ar); 141,0 (HC=N); 140,9 (Ar); 127,3 (Ar); 124,0 (Ar); 120,5 (q, $^1J_{C-F} = 275,3$ Hz, CF_3); 108,5 (C-5).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 311 M^+ (9), 189 (15), 163 (100), 136 (11), 94 (64).

Análise Elementar: Calc. para $C_{12}H_8F_3N_5O_2 \cdot H_2O$ (329,24): C 43,78%; H 3,06%; N 21,27%. Exp.: C 44,18%; H 2,64%; N 21,31%.

(E)-2-(N'-2-Hidróxi-benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidina (6g)

Rendimento: 98%

Ponto de Fusão: 172–176 °C

1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 12,09 (s, 1H, NH); 11,42 (s, 1H, OH); 8,86 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz, H-6); 8,41 (s, 1H, HC=N); 7,48 (dd, 1H, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, Ar); 7,48 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz, H-5); 7,30–7,26 (m, 2H, Ar); 6,96–6,90 (m, 2H, Ar).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 162,1 (C-6); 159,5 (C-2); 154,9 (q, $^2J_{C-F} = 35,3$ Hz, C-4); 144,7 (HC=N); 130,6-116,3 (Ar); 120,5 (q, $^1J_{C-F} = 274,8$ Hz, CF_3); 108,0 (C-5).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 282 M^+ (37), 265 (15), 189 (7), 163 (100), 136 (35), 94 (59).

Análise Elementar: Calc. para $C_{12}H_9F_3N_4O$ (282,22): C 51,07%; H 3,21%; N 19,85%. Exp.: C 51,03%; H 3,09%; N 19,81%.

(E)-2-(N'-2-Metóxi-benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidina (6h)

O isolamento do isômero majoritário foi possível após cristalizações sucessivas em um sistema solvente contendo 10% de MeOH em CH₂Cl₂ ou por filtração à vácuo em sílica utilizando um sistema solvente contendo 10% de MeOH em CH₂Cl₂.

Rendimento: 98%

Ponto de Fusão: 171–174 °C

¹H RMN (DMSO-d₆/TMS): δ (ppm) = 11,83 (s, 1H, NH); 8,81 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, H-6); 8,56 (s, 1H, HC=N); 7,87 (dd, 1H, *J*₁ = 7,5 Hz, *J*₂ = 1,3 Hz, Ar); 7,39 (td, 1H, *J*₁ = 7,2 Hz, *J*₂ = 1,5 Hz, Ar); 7,25 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, H-5); 7,11–6,98 (m, 2H, Ar); 3,86 (s, 3H, OMe).

¹³C RMN (DMSO-d₆/TMS): δ (ppm) = 161,8 (C-6); 160,0 (C-2); 154,9 (q, ²*J*_{C-F} = 35,0 Hz, C-4); 139,2 (HC=N); 130,7-109,1 (Ar); 120,5 (q, ¹*J*_{C-F} = 275,2 Hz, CF₃); 107,7 (C-5).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 296 M⁺ (19), 189 (11), 163 (100), 94 (90).

Análise Elementar: Calc. para C₁₃H₁₁F₃N₄O (296,25): C 52,71%; H 3,74%; N 18,91%. Exp.: C 52,30%; H 3,41%; N 19,10%.

(E)-2-(N-1-Fenil-etilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidina (6i)

Rendimento: 98%

Ponto de Fusão: 157–159 °C

¹H RMN (DMSO-d₆/TMS): δ (ppm) = 10,71 (s, 1H, NH); 8,84 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz, H-6); 7,86–7,82 (m, 2H, Ar); 7,46–7,40 (m, 3H, Ar); 7,28 (d, 2H, *J* = 4,6 Hz, H-5); 2,38 (s, 3H, Me).

¹³C RMN (DMSO-d₆/TMS): δ (ppm) = 161,7 (C-6); 160,8 (C-2); 154,8 (q, ²*J*_{C-F} = 35,1 Hz, C-4); 149,4 (C=N); 138,4 (Ar); 128,7-126,0 (Ar); 120,6 (q, ¹*J*_{C-F} = 275,2 Hz, CF₃); 107,8 (C-5); 13,9 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 280 M⁺ (43), 263 (100), 136 (14), 94 (18).

Análise Elementar: Calc. para C₁₃H₁₁F₃N₄ (280,25): C 55,72%; H 3,96%; N 19,99%. Exp.: C 55,85%; H 4,46%; N 19,78%.

(E)-2-(N-Benzilidenohidrazino)-5-metil-4-trifluormetilpirimidina (7a)

Rendimento: 98%

Ponto de Fusão: 132–136 °C

^1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 11,62 (s, 1H, NH); 8,65 (s, 1H, H-6); 8,18 (s, 1H, HC=N); 7,69–7,67 (m, 2H, Ar); 7,45–7,38 (m, 3H, Ar); 2,29 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 163,4 (C-6); 158,3 (C-2); 152,2 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,7 Hz, C-4); 142,8 (HC=N); 134,9-126,5 (Ar); 121,4 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 276,6 Hz, CF_3), 117,9 (C-5); 13,5 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 280 M^+ (15), 203 (15), 177 (100), 108 (25), 81 (28).

Análise Elementar: Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (298,27): C 52,35%; H 4,39%; N 18,78%. Exp.: C 52,75%; H 4,25%; N 18,84%.

(E)-2-(N'-2-Metil-benzilidenohidrazino)-5-metil-4-trifluormetilpirimidina (7b)

Rendimento: 97%

Ponto de Fusão: 158–161 °C

^1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 11,56 (s, 1H, NH); 8,65 (s, 1H, H-6); 8,49 (s, 1H, HC=N); 7,82 (d, 1H, J = 7,4 Hz, Ar); 7,27–7,21 (m, 3H, Ar); 2,43 (s, 3H, Me); 2,29 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 163,3 (C-6); 158,2 (C-2); 152,0 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,2 Hz, C-4); 141,4 (HC=N); 135,9–122,6 (Ar); 121,3 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 276,2 Hz, CF_3); 117,7 (C-5); 19,0 (Me); 13,4 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 294 M^+ (10), 203 (5), 177 (100), 108 (15), 81 (17).

Análise Elementar: Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4$ (294,28): C 57,14%; H 4,45%; N 19,04%. Exp.: C 56,83%; H 4,25%; N 18,69%.

(E)-2-(N'-4-Metil-benzilidenohidrazino)-5-metil-4-trifluormetilpirimidina (7c)

O isolamento do isômero majoritário foi possível após cristalizações sucessivas em um sistema solvente contendo 10% de MeOH em CH_2Cl_2 ou por filtração à vácuo em sílica utilizando um sistema solvente contendo 10% de MeOH em CH_2Cl_2 .

Rendimento: 96%

Ponto de Fusão: 183–188 °C

^1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 8,70 (s, 1H, NH); 8,51 (s, 1H, H-6); 7,88 (s, 1H, HC=N); 7,63 (d, 2H, J = 8,0 Hz, Ar); 7,19 (d, 2H, J = 8,0 Hz, Ar); 2,37 (s, 3H, Me); 2,33 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 163,3 (C-6); 159,8 (C-2); 152,1 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,2 Hz, C-4); 142,8 (Ar); 138,8 (HC=N); 133,9-126,3 (Ar); 121,3 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 274,8 Hz, CF_3); 117,6 (C-5); 20,9 (Me); 13,5 (Me)

EM: m/z (intensidade relativa %) = 294 M^+ (16), 203 (31), 177 (100), 108 (31), 81 (29).

(E)-2-(N'-4-Cloro-benzilidenohidrazino)-5-metil-4-trifluor-metil-pirimidina (7d)

Rendimento: 94%

Ponto de Fusão: 199–200 °C

^1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 11,75 (s, 1H, NH); 8,67 (s, 1H, H-6); 8,17 (s, 1H, HC=N); 7,71 (d, 2H, J = 8,0 Hz, Ar); 7,49 (d, 2H, J = 8,0 Hz, Ar); 2,29 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 163,3 (C-6); 158,2 (C-2); 152,1 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,1 Hz, C-4), 144,2 (HC=N); 134,1-127,9 (Ar); 121,3 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,4 Hz, CF_3); 118,0 (C-5); 13,4 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 314 M^+ (29), 203 (13), 177 (100), 108 (38), 81 (40).

Análise Elementar: Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_4$ (314,70): C 49,62%; H 3,20%; N 17,80%. Exp.: C 49,86%; H 3,49%; N 17,95%.

(E)-2-(N'-4-Metóxi-benzilidenohidrazino)-5-metil-4-trifluormetilpirimidina (7e)

Rendimento: 94%

Ponto de Fusão: 155–160 °C

^1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 11,48 (s, 1H, NH); 8,62 (s, 1H, H-6); 8,13 (s, 1H, HC=N); 7,62 (d, 2H, J = 8,8 Hz, Ar); 8,00 (d, 2H, J = 8,8 Hz, Ar); 3,80 (s, 3H, OMe); 2,28 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 163,3 (C-6); 160,2 (C-2); 158,3 (Ar); 152,1 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,6 Hz, C-4); 142,7 (HC=N); 128,0-114,2 (Ar); 121,4 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,2 Hz, CF_3); 117,3 (C-5); 55,1 (OMe); 13,4 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 310 M^+ (100), 203 (11), 177 (98), 108 (77), 81 (83).

Análise Elementar: Calc. para $C_{14}H_{13}F_3N_4O$ (310,28): C 54,19%; H 4,22%; N 18,06%. Exp.: C 53,79%; H 4,05%; N 18,25%.

(E)-2-(N'-4-Nitro-benzilidenohidrazino)-5-metil-4-trifluormetilpirimidina (7f)

Rendimento: 97%

Ponto de Fusão: 200–205 °C

1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 11,98 (s, 1H, NH); 8,27 (s, 1H, H-6); 8,28-8,25 (m, 3H, HC=N + Ar); 7,92 (d, 2H, $J = 9,1$, Ar); 2,31 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 163,5 (C-6); 157,9 (C-2); 152,1 (q, $^2J_{C-F} = 33,1$ Hz, C-4); 147,0 (Ar); 141,2 (Ar); 139,9 (HC=N); 127,1-123,9 (Ar), 121,2 (q, $^1J_{C-F} = 274,9$ Hz, CF_3); 118,8 (C-5); 13,5 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 325 M^+ (11), 203 (24), 177 (100), 108 (30), 81 (27).

Análise Elementar: Calc. para $C_{13}H_{10}F_3N_5O_2 \cdot H_2O$ (343,27): C 45,49%; H 3,52%; N 20,40%. Exp.: C 45,91%; H 3,69%; N 21,02%.

(E)-2-(N'-2-Hidróxi-benzilidenohidrazino)-5-metil-4-trifluormetilpirimidina (7g)

Rendimento: 95%

Ponto de Fusão: 185–190 °C

1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 11,90 (s, 1H, NH); 11,47 (s, 1H, OH); 8,69 (s, 1H, H-6); 8,34 (s, 1H, HC=N); 7,43 (dd, 1H, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz); 7,22 (td, 1H, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz); 6,91 (m, 2H, Ar); 2,30 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 163,5 (C-6); 157,7 (C-2); 157,1 (Ar); 152,2 (q, $^2J_{C-F} = 33,2$ Hz, C-4); 143,9 (HC=N); 130,3-116,3 (Ar); 121,3 (q, $^1J_{C-F} = 276,5$ Hz, CF_3); 118,3 (C-5); 13,4 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 296 M^+ (33), 279 (15), 203 (5), 177 (100), 108 (20), 81 (23).

Análise Elementar: Calc. para $C_{13}H_{11}F_3N_4O$ (296,25): C 52,71%; H 3,74%; N 18,91%. Exp.: C 52,32%; H 3,47%; N 18,78%.

(E)-2-(N'-2-Metóxi-benzilidenohidrazino)-5-metil-4-trifluormetilpirimidina (7h)

O isolamento do isômero majoritário foi possível após cristalizações sucessivas em um sistema solvente contendo 10% de MeOH em CH₂Cl₂ ou por filtração à vácuo em sílica utilizando um sistema solvente contendo 10% de MeOH em CH₂Cl₂.

Rendimento: 95%

Ponto de Fusão: 183–186 °C

¹H RMN (DMSO-d₆/TMS): δ (ppm) = 11,62 (s, 1H, NH); 8,64 (s, 1H, H-6); 8,34 (s, 1H, HC=N); 7,86 (dd, 1H, *J*₁ = 7,8 Hz, *J*₂ = 1,7 Hz, Ar); 7,37 (td, 1H, *J*₁ = 7,4 Hz, *J*₂ = 1,7 Hz); 7,10–6,89 (m, 2H, Ar); 3,85 (s, 3H, OMe); 2,28 (s, 3H, Me).

¹³C RMN (DMSO-d₆/TMS): δ (ppm) = 163,4 (C-6); 158,6 (C-2); 157,1 (Ar); 152,1 (q, ²*J*_{C-F} = 32,9 Hz, C-4); 138,2 (HC=N); 130,5-117,6 (Ar); 121,3 (q, ¹*J*_{C-F} = 276,9 Hz, CF₃); 111,6 (C-5); 55,5 (OMe); 13,4 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 310 M⁺ (20), 203 (14), 177 (100), 108 (35).

Análise Elementar: Calc. para C₁₄H₁₃F₃N₄O (310,28): C 54,19%; H 4,22%; N 18,06%. Exp.: C 53,78%; H 4,23%; N 17,75%.

(E)-2-(N'-1-Fenil-etilidenohidrazino)-5-metil-4-trifluormetilpirimidina (7i)

Rendimento: 93%

Ponto de Fusão: 167–169 °C

¹H RMN (DMSO-d₆/TMS): δ (ppm) = 8,52 (s, 1H, H-6); 8,45 (s, 1H, NH); 7,81 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, Ar); 7,40–7,32 (m, 3H, Ar); 2,34 (s, 3H, Me); 2,32 (s, 3H, Me_{pir.}).

¹³C RMN (DMSO-d₆/TMS): δ (ppm) = 163,0 (C-6); 158,2 (C-2); 153,9 (q, ²*J*_{C-F} = 34,1 Hz, C-4); 147,8 (C=N); 138,3-126,3 (Ar); 121,1 (q, ¹*J*_{C-F} = 276,7 Hz, CF₃); 119,2 (C-5); 14,0 (Me); 13,0 (Me_{pir.}).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 293 M-1 (38), 279 (54), 217 (24), 104 (26), 77 (100).

Análise Elementar: Calc. para C₁₄H₁₃F₃N₄ (294,28): C 57,14%; H 4,45%; N 19,04%. Exp.: C 57,31%; H 4,55%; N 19,06%.

(E)-2-(N'-Benzilidenohidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (8a)

Rendimento: 86%

Ponto de Fusão: 150–155 °C

¹H RMN (DMSO-d₆/TMS): δ (ppm) = 11,74 (s, 1H, NH); 8,21 (s, 1H, HC=N); 7,72–7,69 (m, 2H, Ar); 7,48–7,39 (m, 3H, Ar); 7,19 (s, 1H, H-5); 2,51 (s, 3H, Me).

¹³C RMN (DMSO-d₆/TMS): δ (ppm) = 171,9 (C-6); 159,9 (C-2); 154,7 (q, ²J_{C-F} = 34,3 Hz, C-4); 143,2 (HC=N); 134,7-126,5 (Ar); 120,8 (q, ¹J_{C-F} = 272,8 Hz, CF₃); 107,4 (C-5); 24,0 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 280 M⁺ (12), 203 (14), 177 (100), 108 (12), 77 (13).

Análise Elementar: Calc. para C₁₃H₁₁F₃N₄ (280,25): C 55,72%; H 3,96%; N 19,99%. Exp.: C 55,32%; H 3,85%; N 20,43%.

(E)-2-(N'-2-Metil-benzilidenohidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (8b)

Rendimento: 88%

Ponto de Fusão: 150–154 °C

¹H RMN (DMSO-d₆/TMS): δ (ppm) = 11,68 (s, 1H, NH); 8,50 (s, 1H, HC=N); 7,84–7,81 (m, 2H, Ar); 7,30–7,23 (m, 3H, Ar); 7,18 (s, 1H, H-5); 2,49 (s, 3H, Me_{pir.}); 2,42 (s, 3H, Me).

¹³C RMN (DMSO-d₆/TMS): δ (ppm) = 171,8 (C-6); 160,0 (C-2); 154,7 (q, ²J_{C-F} = 34,5 Hz, C-4); 142,0 (HC=N); 136,1-125,6 (Ar); 120,8 (q, ¹J_{C-F} = 274,6 Hz, CF₃); 107,3 (C-5); 24,0 (Me_{pir.}); 18,9 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 294 M⁺ (34), 203 (15), 177 (100), 108 (35).

Análise Elementar: Calc. para C₁₄H₁₃F₃N₄ (294,28): C 57,14%; H 4,45%; N 19,04%. Exp.: C 56,74%; H 4,34%; N 19,50%.

(E)-2-(N'-4-Metil-benzilidenohidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (8c)

Rendimento: 92%

Ponto de Fusão: 139–143 °C

¹H RMN (DMSO-d₆/TMS): δ (ppm) = 8,64 (s, 1H, NH); 7,89 (s, 1H, HC=N); 7,65 (d, 1H, J = 8,0 Hz; Ar); 7,20 (d, 1H, J = 8,0 Hz, Ar); 6,93 (s, 1H, H-5); 2,57 (s, 3H, Me_{pir.}); 2,37 (s, 3H, Me).

¹³C RMN (DMSO-d₆/TMS): δ (ppm) = 171,7 (C-6); 159,9 (C-2); 154,7 (q, ²J_{C-F} = 34,6 Hz, C-4); 143,4 (HC=N); 138,9-126,5 (Ar); 120,7 (q, ¹J_{C-F} = 274,5 Hz, CF₃); 107,1 (C-5); 24,0 (Me_{pir.}); 20,9 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 294 M⁺ (11), 203 (9), 177 (100), 108 (18), 91 (21).

Análise Elementar: Calc. para C₁₄H₁₃F₃N₄ (294,28): C 57,14%; H 4,45%; N 19,04%. Exp.: C 57,54%; H, 4,39%; N 19,05%.

(E)-2-(N'-4-Cloro-benzilidenohidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (8d)

O isolamento do isômero majoritário foi possível após cristalizações sucessivas em um sistema solvente contendo 10% de MeOH em CH₂Cl₂ ou por filtração à vácuo em sílica utilizando um sistema solvente contendo 10% de MeOH em CH₂Cl₂.

Rendimento: 90%

Ponto de Fusão: 165–170 °C

¹H RMN (DMSO-d₆/TMS): δ (ppm) = 8,85 (s, 1H, NH); 7,89 (s, 1H, HC=N); 7,69 (d, 2H, J = 8,5 Hz, Ar); 7,36 (d, 2H, J = 8,5 Hz, Ar); 6,96 (s, 1H, H-5); 2,58 (s, 3H, Me).

¹³C RMN (DMSO-d₆/TMS): δ (ppm) = 171,8 (C-6); 159,8 (C-2); 154,6 (q, ²J_{C-F} = 34,7 Hz, C-4); 141,8 (HC=N); 133,6-128,1 (Ar); 120,7 (q, ¹J_{C-F} = 275,2 Hz, CF₃); 107,5 (C-5); 24,0 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 314 M⁺ (20), 203 (14), 177 (100), 108 (29).

Análise Elementar: Calc. para C₁₃H₁₀ClF₃N₄ (314,70): C 49,62%; H 3,20%; N 17,80%. Exp.: C 52,22%; H 3,37%; N 18,73%.

(E)-2-(N'-4-Metóxi-benzilidenohidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (8e)

Rendimento: 94%

Ponto de Fusão: 120–125 °C

¹H RMN (DMSO-d₆/TMS): δ (ppm) = 8,66 (s, 1H, NH); 7,87 (s, 1H, HC=N); 7,70 (d, 2H, J = 8,8 Hz, Ar); 6,94-6,89 (m, 3H, H-5 + Ar); 3,84 (s, 3H, OMe); 2,57 (s, 3H, Me).

¹³C RMN (DMSO-d₆/TMS): δ (ppm) = 171,7 (C-6); 160,2 (Ar); 159,9 (C-2); 154,6 (q, ²J_{C-F} = 34,5 Hz, C-4); 143,2 (HC=N); 128,3-114,2 (Ar); 120,7 (q, ¹J_{C-F} = 275,3 Hz, CF₃); 106,9 (C-5); 55,1 (OMe); 24,0 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 310 M⁺ (20), 203 (6), 177 (100), 108 (19).

Análise Elementar: Calc. para $C_{14}H_{13}F_3N_4O$ (310,28): C 54,19%; H 4,22%; N 18,06%. Exp.: C 53,79%; H 4,07%; N 18,47%.

(E)-2-(N'-4-Nitro-benzilidenohidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (8f)

Rendimento: 78%

Ponto de Fusão: 226–229 °C

1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 12,05 (s, 1H, NH); 8,28–8,26 (m, 3H, HC=N + Ar); 7,92 (d, 2H, J = 8,8 Hz, Ar); 7,26 (H-5); 2,53 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 172,1 (C-6); 159,7 (C-2); 154,7 (q, $^2J_{C-F}$ = 34,7 Hz, C-4); 147,1 (HC=N); 141,8-124,0 (Ar); 120,7 (q, $^1J_{C-F}$ = 275,5 Hz, CF_3); 108,3 (C-5); 24,0 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 325 M^+ (11), 203 (31), 177 (100), 108 (30).

Análise Elementar: Calc. para $C_{13}H_{10}F_3N_5O_2$ (325,25): C 48,01%; H 3,10%; N 21,53%. Exp.: C 47,61%; H 3,01%; N 21,48%.

(E)-2-(N'-2-Hidróxi-benzilidenohidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (8g)

O isolamento do isômero majoritário foi possível após cristalizações sucessivas em um sistema solvente contendo 10% de MeOH em CH_2Cl_2 ou por filtração à vácuo em sílica utilizando um sistema solvente contendo 10% de MeOH em CH_2Cl_2 .

Rendimento: 88%

Ponto de Fusão: 143–146 °C

1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 8,36 (s, 1H, HC=N); 7,45 (d, 1H, J = 7,6, 1H, Ar); 7,32-7,23 (m, 2H, Ar + H-5); 6,96–6,88 (m, 2H, Ar); 2,50 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 172,1 (C-6); 159,4 (C-2); 157,1 (Ar); 154,7 (q, $^2J_{C-F}$ = 34,4 Hz, C-4); 144,3 (HC=N); 130,5-116,3 (Ar); 120,7 (q, $^1J_{C-F}$ = 274,4 Hz, CF_3); 107,8 (C-5); 24,1 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 296 M^+ (32), 203 (8), 177 (100), 108 (21).

(E)-2-(N'-2-Metóxi-benzilidenohidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (8h)

Rendimento: 94%

Ponto de Fusão: 158–162 °C

^1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 11,70 (s, 1H, NH); 8,56 (s, 1H, HC=N); 7,90 (dd, 1H, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, Ar); 7,38 (td, 1H, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, Ar); 7,15 (s, 1H, H-5); 7,08 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, Ar); 7,02 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, Ar); 3,87 (s, 3H, OMe); 2,50 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 171,7 (C-6); 159,9 (C-2); 157,2 (Ar); 154,7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34,6$ Hz, C-4); 138,8 (HC=N); 130,6-111,5 (Ar); 120,8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,5$ Hz, CF_3); 107,2 (C-5); 55,5 (OMe); 24,0 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 310 M^+ (86), 203 (25), 177 (100), 108 (66).

Análise Elementar: Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ (310,28): C 54,19%; H 4,22%; N 18,06%. Exp.: C 53,83%; H 4,09%; N 17,90%.

(E)-2-(N-1-Fenil-etilidenohidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (8i)

Rendimento: 94%

Ponto de Fusão: 135–138 °C

^1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 8,45 (s, 1H, NH); 7,85–7,83 (m, 2H, Ar); 7,40–7,36 (m, 3H, Ar); 6,96 (s, 1H, H-5); 2,58 (s, 3H, $\text{Me}_{\text{pir.}}$); 2,34 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 172,1 (C-6); 160,2 (C-2); 156,4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35,1$ Hz, C-4); 148,2 (C=N); 138,2-126,3 (Ar); 120,6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,2$ Hz, CF_3); 108,4 (C-5); 24,8 ($\text{Me}_{\text{pir.}}$); 13,0 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 293 M^+ (100), 279 (27), 217 (15), 77 (26).

Análise Elementar: Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4$ (294,28): C 57,14%; H 4,45%; N 19,04%. Exp.: C 56,87%; H 4,62%; N 19,11%.

Síntese das 2-(N-benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas (9a-h-11a-h): (Procedimento Geral)

A uma solução metanólica (5,0 ml de MeOH) da pirimidina **6-8a-h** (1,0 mmol) e do NaBH_3CN (0,098 g, 1,25 mmol) foi gotejado, sob agitação, ácido clorídrico concentrado até que o pH esteja em torno de 4,0. Posteriormente, a reação deve ser agitada a temperatura ambiente por 24h. O pH foi monitorado durante todo o tempo reacional a fim de mantê-lo dentro da faixa de trabalho (pH 3-5). Ao término do tempo reacional, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o resíduo foi extraído com acetato de etila e água destilada até atingir pH neutro. Posteriormente, a fase orgânica foi seca com carbonato de sódio

anidro, filtrada e o solvente foi evaporado à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por recristalização em diclorometano.

2-(*N'*-Benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidina (9a)

Rendimento: 42%

Ponto de Fusão: 57-62 °C

¹H RMN (CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 8,52 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, H-6); 7,40–7,25 (m, 5H, Ar); 6,90 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, H-5); 4,08 (s, 2H, CH₂).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 163,0 (C-2); 160,8 (C-6); 156,6 (q, ²*J*_{C-F} = 35,9 Hz, C-4); 136,9 (Ar); 129,1 (Ar); 128,5 (Ar); 120,4 (q, ¹*J*_{C-F} = 275,2 Hz, CF₃); 106,8 (C-5); 55,1 (CH₂).

EM: *m/z* (intensidade relativa %) = 268 M⁺ (4), 163 (8), 106 (38), 91 (100), 77 (6).

Análise Elementar: Calc. para C₁₂H₁₁F₃N₄ (268,24): C 53,71%; H 4,09%; N 20,73%. Exp.: C 53,73%; H 4,13%; N 20,89%.

2-(*N'*-2-Metil-benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidina (9b)

Rendimento: 46%

Ponto de Fusão: 96–99 °C

¹H RMN (CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 8,47 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz, H-6); 7,66 (s, 1H, NH); 7,31 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz, Ar); 7,19-7,11 (m, 3H, Ar); 6,86 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz, H-5); 4,57 (s, 1H, NH); 4,06 (s, 2H, CH₂); 2,40 (s, 3H, Me).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 163,3 (C-2); 160,7 (C-6); 156,6 (q, ²*J*_{C-F} = 36,2 Hz, C-4); 137,3 (Ar); 135,2 (Ar); 130,3 (Ar); 130,1 (Ar); 127,7 (Ar); 125,9 (Ar); 124,6 (Ar); 120,5 (q, ¹*J*_{C-F} = 274,9 Hz, CF₃); 106,5 (C-5); 52,8 (CH₂); 18,9 (Me).

EM: *m/z* (intensidade relativa %) = 282 (17), 163 (6), 120 (41), 105 (100), 91 (7), 77 (13).

Análise Elementar: Calc. para C₁₃H₁₃F₃N₄ (282,27): C 55,48%; H 4,73%; N 19,91%. Exp.: C 55,32%; H 4,64%; N 19,85%.

2-(*N'*-4-Metil-benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidina (9c)

Rendimento: 41%

Ponto de Fusão: 68–74 °C

^1H RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 8,40 (d, 1H, J = 5,2 Hz, H-6); 7,17 (d, 2H, J = 7,6 Hz, Ar); 7,02 (d, 2H, J = 7,6 Hz, Ar); 6,76 (d, 1H, J = 5,2 Hz, H-5); 3,91 (s, 2H, CH_2); 2,22 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 163,2 (C-2); 160,7 (C-6); 156,6 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35,9 Hz, C-4); 137,2 (Ar); 134,2 (Ar); 129,1 (Ar); 129,0 (Ar); 120,4 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,2 Hz, CF_3); 106,4 (C-5); 54,8 (CH_2); 21,0 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 282 (2), 163 (4), 120 (28), 105 (100), 91 (4), 77 (6).

2-(*N'*-4-Cloro-benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidina (9d)

Rendimento: 49%

Ponto de Fusão: 165–167 °C

^1H RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 8,53 (d, 1H, J = 5,0 Hz, H-6); 7,52 (d, 2H, J = 8,6 Hz, Ar); 7,34-7,26 (m, 4H, Ar + CHCl_3); 6,91 (d, 1H, J = 5,0 Hz, H-5); 4,04 (s, 2H, CH_2).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 163,2 (C-6); 160,7 (C-2); 156,7 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 36,6 Hz, C-4); 137,3 (Ar); 129,1 (Ar); 127,6 (Ar); 120,4 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,9 Hz, CF_3); 106,6 (C-5); 55,1 (CH_2).

2-(*N'*-4-Metóxi-benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidina (9e)

Rendimento: 48%

Ponto de Fusão: óleo

^1H RMN CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 8,54 (d, 1H, J = 4,8 Hz, H-6); 7,34-7,26 (m, 2H, Ar + CHCl_3); 6,92-6,86 (m, 3H, Ar + H-5); 4,01 (s, 2H, CH_2); 3,80 (s, 3H, OMe).

^{13}C RMN ($\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$): δ (ppm) = 163,2 (C-2); 161,4 (C-6); 158,3 (Ar); 130,1 (Ar); 129,7 (Ar); 120,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 273,7 Hz, CF_3); 113,5 (Ar); 115,6 (Ar); 105,3 (C-5); 54,9 (OMe); 53,2 (CH_2).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 298 M^+ (13), 163 (19), 121 (100), 77 (37).

2-(*N'*-2-Hidróxi-benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidina (9g)

Rendimento: 50%

Ponto de Fusão: 159–163 °C

^1H RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 8,59 (d, 1H, J = 5,2 Hz, H-6); 7,21 (td, J_1 = 7,8 Hz, J_2 = 1,6 Hz, 1H, Ar); 7,16 (s, 1H, OH); 7,03 (d, 1H, J = 7,8 Hz, Ar); 6,98 (d,

^1H RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 6,91 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, Ar); 6,81 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, Ar); 4,21 (s, 2H, CH_2); 2,40 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 162,9 (C-2); 160,8 (C-6); 157,7 (Ar); 157,1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35,9$ Hz, C-4); 129,9 (Ar); 129,7 (Ar); 120,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 276,2$ Hz, CF_3); 120,9 (Ar); 119,8 (Ar); 116,9 (Ar); 107,6 (C-5); 53,7 (CH_2).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 284 M^+ (21), 178 (100), 149 (15), 107 (75), 77 (25).

Análise Elementar: Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ (284,24): C 50,71%; H 3,90%; N 19,71%. Exp.: C 50,70%; H 3,95%; N 19,63%.

2-(*N'*-2-Metóxi-benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidina (9h)

Rendimento: 44%

Ponto de Fusão: 96–99 °C

^1H RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 8,52 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz, H-6); 7,28-7,25 (m, 2H, Ar); 6,93-6,86 (m, 4H, Ar + H-5); 4,10 (s, 2H, CH_2); 3,84 (s, 3H, OMe).

^{13}C RMN ($\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$): δ (ppm) = 163,1 (C-2); 161,4 (C-6); 157,2 (Ar); 154,7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,6$ Hz, C-4); 129,3 (Ar); 128,1 (Ar); 126,2 (Ar); 120,6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,1$ Hz, CF_3); 119,9 (Ar); 110,3 (Ar); 105,1 (C-5); 55,0 (OMe); 48,6 (CH_2).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 298 M^+ (4), 163 (5), 136 (25), 121 (100), 91 (100), 77 (26).

EM de Alta Resolução: Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 299,1119. Exp.: 299,1128.

2-(*N'*-Benzilhidrazino)-5-metil-4-trifluormetilpirimidina (10a)

Rendimento: 63%

Ponto de Fusão: 89-91 °C

^1H RMN ($\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$): δ (ppm) = 8,92 (s, 1H, NH); 8,51 (s, 1H, H-6); 7,43-7,25 (m, 6H, Ar + CHCl_3); 3,99 (s, 2H, CH_2); 2,22 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN ($\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$): δ (ppm) = 163,0 (C-6); 161,7 (C-2); 152,0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,8$ Hz, C-4); 138,5 (Ar); 128,4 (Ar); 128,0 (Ar); 126,8 (Ar); 121,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 276,5$ Hz, CF_3); 115,4 (C-5); 53,8 (CH_2); 13,2 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 282 M^+ (5), 163 (25), 120 (27), 105 (100), 91 (9), 77 (8).

Análise Elementar: Calc. para $C_{13}H_{13}F_3N_4$ (282,27): C 55,32%; H 4,64%; N 19,85%. Exp.: C 55,18%; H 4,16%; N 19,93%.

2-(*N'*-2-Metil-benzilhidrazino)-5-metil-4-trifluormetilpirimidina (10b)

Rendimento: 46%

Ponto de Fusão: 287–289 °C

1H RMN ($CDCl_3/TMS$): δ (ppm) = 8,34 (s, 1H, H-6); 7,36-7,32 (s, 1H, NH); 7,19-7,17 (m, 4H, Ar); 6,80 (s, 1H, NH); 4,10 (s, 2H, CH_2); 2,43 (s, 3H, Me); 2,29 (s, 3H, $Me_{pir.}$).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 296 M^+ (19), 177 (15), 120 (49), 105 (100), 91 (8), 77 (11).

EM de Alta Resolução: Calc. para $C_{14}H_{15}F_3N_4$ [$M + H$] $^+$ 297,1327. Exp.: 297,1324.

2-(*N'*-4-Metil-benzilhidrazino)-5-metil-4-trifluormetilpirimidina (10c)

Rendimento: 55%

1H RMN ($DMSO-d_6/TMS$): δ (ppm) = 8,33 (s, 1H, H-6); 7,30-7,13 (m, 5H, Ar + $CHCl_3$); 6,95 (s, 1H, NH); 4,02 (s, 2H, CH_2); 2,34 (s, 3H, Me); 2,30 (s, 3H, $Me_{pir.}$).

^{13}C RMN ($DMSO-d_6/TMS$): δ (ppm) = 163,0 (C-6); 161,7 (C-2); 152,0 (q, $^2J_{C-F}$ = 33,7 Hz, C-4); 135,9 (Ar); 135,3 (Ar); 128,6 (Ar); 128,4 (Ar); 121,4 (q, $^1J_{C-F}$ = 276,5 Hz, CF_3); 115,4 (C-5); 53,5 (CH_2); 20,6 (Me); 13,2 ($Me_{pir.}$).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 296 M^+ (5), 177 (7), 120 (37), 105 (100), 91 (8), 77 (11).

2-(*N'*-4-Cloro-benzilhidrazino)-5-metil-4-trifluormetilpirimidina (10d)

Rendimento: 72%

Ponto de Fusão: 145–147 °C

1H RMN ($CDCl_3/TMS$): δ (ppm) = 8,23 (s, 1H, H-6); 7,25-7,17 (m, 7H, Ar + $CHCl_3$); 3,93 (s, 2H, CH_2); 2,20 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN ($CDCl_3/TMS$): δ (ppm) = 162,6 (C-6); 161,5 (C-2); 153,8 (q, $^2J_{C-F}$ = 33,9 Hz, C-4); 136,0 (Ar); 133,3 (Ar); 130,4 (Ar); 128,5 (Ar); 121,2 (q, $^1J_{C-F}$ = 275,2 Hz, CF_3); 117,4 (C-5); 54,4 (CH_2); 13,9 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 316 M⁺ (57), 247 (90), 205 (19), 177 (4), 138 (22), 109 (100), 89 (36), 75 (13).

Análise Elementar: Calc. para C₁₃H₁₂ClF₃N₄ (316,71): C 49,30%; H 3,82%; N 17,69%. Exp.: C 49,23%; H 3,73%; N 17,71%.

2-(*N'*-4-Metóxi-benzilhidrazino)-5-metil-4-trifluormetilpirimidina (10e)

Rendimento: 33%

Ponto de Fusão: 141-143 °C

¹H RMN (CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 8,34 (s, 1H, H-6); 7,31 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Ar); 6,82 (d, 3H, *J* = 8,8 Hz, Ar); 3,99 (s, 2H, CH₂); 3,80 (s, 3H, OMe); 2,29 (s, 3H, Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 312 M⁺ (49), 243 (100), 110 (26), 77 (10).

2-(*N'*-2-Hidróxi-benzilhidrazino)-5-metil-4-trifluormetilpirimidina (10g)

Rendimento: 41%

Ponto de Fusão: 146-152 °C

¹H RMN (CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 8,41 (s, 1H, H-6); 7,26-7,18 (m, 1H, Ar); 7,04 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz, Ar); 6,95-6,91 (m, 2H, NH + Ar); 6,82 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz, Ar); 4,21 (s, 2H, CH₂); 2,33 (s, 3H, Me).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 162,5 (C-6); 161,0 (C-2); 154,3 (q, ²*J*_{C-F} = 34,5 Hz, C-4); 129,8 (Ar); 129,6 (Ar); 121,0 (Ar); 121,1 (q, ¹*J*_{C-F} = 276,8 Hz, CF₃); 119,7 (Ar); 118,3 (C-5); 116,7 (Ar); 53,7 (CH₂); 13,9 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 298 M⁺ (13), 192 (100), 177 (6), 163 (20), 122 (18), 107 (62), 93 (7), 77 (31).

Análise Elementar: Calc. para C₁₃H₁₃F₃N₄O (298,27): C 52,35%; H 4,39%; N 18,78%. Exp.: C 52,41%; H 4,39%; N 18,53%.

2-(*N'*-2-Metóxi-benzilhidrazino)-4-trifluormetilpirimidina (10h)

Rendimento: 48%

Ponto de Fusão: 93–97 °C

¹H RMN (CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 8,33 (s, 1H, H-6); 7,28-7,25 (m, 2H, Ar + CHCl₃); 6,93-6,87 (m, 3H, Ar); 4,09 (s, 2H, CH₂); 3,85 (s, 3H, OMe); 2,28 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 162,5 (C-6); 161,6 (C-2); 158,0 (Ar); 153,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34,0$ Hz, C-4); 130,9 (Ar); 129,0 (Ar); 125,4 (Ar); 121,2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 276,7$ Hz, CF_3); 120,4 (Ar); 117,1 (Ar); 110,3 (C-5); 55,3 (OMe); 50,9 (CH_2); 13,9 (Me).
EM: m/z (intensidade relativa %) = 312 M^+ (7), 177 (3), 163 (3), 136 (28), 121 (87), 107 (3), 91 (100), 77 (7).

2-(*N'*-Benzilhidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (11a)

Rendimento: 55%

Ponto de Fusão: 88–92 °C

^1H RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 7,40-7,39 (m, 2H, Ar); 7,34-7,25 (m, 3H, Ar); 6,78 (s, 1H, H-5); 4,06 (s, 2H, CH_2); 2,46 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 171,3 (C-6); 163,1 (C-2); 156,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35,1$ Hz, C-4); 137,6 (Ar); 129,1 (Ar); 128,4 (Ar); 127,5 (Ar); 120,6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,1$ Hz, CF_3); 106,5 (C-5); 55,2 (CH_2); 24,3 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 282 M^+ (6), 177 (27), 163 (9), 106 (75), 91 (100), 77 (10).

Análise Elementar: Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4$ (282,27): C 55,32%; H 4,64%; N 19,85%. Exp.: C 55,33%; H 4,73%; N 19,91%.

2-(*N'*-2-Metil-benzilhidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (11b)

Rendimento: 63%

Ponto de Fusão: 128–131 °C

^1H RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 7,68 (s, 1H, NH); 7,34-7,32 (m, 1H, Ar); 7,19 - 7,12 (m, 3H, Ar); 6,77 (s, 1H, H-5); 4,56 (s, 1H, NH); 4,06 (s, 2H, CH_2); 2,46 (s, Me); 2,43 (s, 3H, Me_{pir}).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 171,3 (C-6); 163,3 (C-2); 156,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35,3$ Hz, C-4); 137,3 (Ar); 135,3 (Ar); 130,3 (Ar); 130,2 (Ar); 127,7 (Ar); 125,9 (Ar); 120,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,2$ Hz, CF_3); 106,4 (C-5); 53,0 (CH_2); 24,4 (Me); 18,9 (Me_{pir}).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 296 M^+ (18), 177 (7), 120 (37), 105 (100), 91 (8), 77 (11).

Análise Elementar: Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4$ (296,30): C 56,75%; H 5,10%; N 18,91%. Exp.: C 56,91%; H 5,07%; N 18,90%.

2-(*N'*-4-Metil-benzilhidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (11c)

Rendimento: 74%

Ponto de Fusão: 94–97 °C

¹H RMN (CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 7,28 (d, 2H, Ar); 7,14 (d, 2H, Ar); 7,04 (s, 1H, NH); 6,78 (s, 1H, H-5); 4,02 (s, 2H, CH₂); 2,46 (s, 3H, Me_{pir.}); 2,34 (s, 3H, Me).¹³C RMN (CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 171,2 (C-6); 163,2 (C-2); 156,3 (q, ²J_{C-F} = 35,1 Hz, C-4); 137,1 (Ar); 134,4 (Ar); 129,1 (Ar); 120,7 (q, ¹J_{C-F} = 274,9 Hz, CF₃); 106,2 (C-5); 54,9 (CH₂); 24,30 (Me); 21,0 (Me_{pir.}).EM: m/z (intensidade relativa %) = 296 M⁺ (9), 177 (13), 120 (66), 105 (100), 91 (15), 77 (21).Análise Elementar: Calc. para C₁₄H₁₅F₃N₄ (296,30): C 56,75%; H 5,10%; N 18,91%. Exp.: 56,93%; H 5,18%; N 18,92%.**2-(*N'*-4-Cloro-benzilhidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (11d)**

Rendimento: 60%

Ponto de Fusão: 135–140 °C

¹H RMN (CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 7,54 (s, 1H, NH); 7,32 – 7,26 (m, 4H, Ar); 6,79 (s, 1H, H-5); 4,69 (s, 1H, NH); 4,01 (s, 2H, CH₂); 2,46 (s, 3H, Me).¹³C RMN (CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 171,4 (C-6); 163,2 (C-2); 156,3 (q, ²J_{C-F} = 36,0 Hz, C-4); 136,1 (Ar); 133,3 (Ar); 130,5 (Ar); 128,5 (Ar); 120,6 (q, ¹J_{C-F} = 275,1 Hz, CF₃); 106,6 (C-5); 54,5 (CH₂); 24,40 (Me).EM: m/z (intensidade relativa %) = 316 M⁺ (6), 177 (42), 163 (13), 140 (66), 125 (100), 89 (19), 75 (8).Análise Elementar: Calc. para C₁₃H₁₂ClF₃N₄ (316,71): C 49,30%; H 3,82%; N 17,69%. Exp.: C 49,09%; H 3,85%; N 17,71%.**2-(*N'*-4-Metóxi-benzilhidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (11e)**

Rendimento: 56%

Ponto de Fusão: 90–95 °C

¹H RMN (CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 7,32 (d, 2H, J = 8,5 Hz, Ar); 6,88 (d, 2H, J = 8,5 Hz, Ar); 6,80 (s, 1H, H-5); 4,00 (s, 2H, CH₂); 3,81 (s, 3H, OMe); 2,47 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 171,3 (C-6); 163,1 (C-2); 159,1 (Ar); 156,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35,1$ Hz, C-4); 130,4 (Ar); 129,1 (Ar); 120,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,2$ Hz, CF_3); 113,8 (Ar); 106,6 (C-5); 55,2 (OMe); 54,6 (CH_2); 24,4 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 312 M^+ (5), 136 (35), 121 (100), 77 (24).

2-(*N'*-2-Hidróxi-benzilhidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (11g)

Rendimento: 52%

Ponto de Fusão: 142–145 °C

^1H RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 7,23 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, Ar); 7,06-7,04 (m, 2H, NH + Ar); 6,94 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, Ar); 6,88 (s, 1H, H-5); 6,82 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, Ar); 4,19 (s, 2H, CH_2); 2,53 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 171,8 (C-6); 162,7 (C-2); 156,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 39,6$ Hz, C-4); 129,9 (Ar); 129,6 (Ar); 120,9 (Ar); 120,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,3$ Hz, CF_3); 119,6 (Ar); 120,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,3$ Hz, CF_3); 116,7 (Ar); 107,2 (C-5); 53,5 (CH_2); 24,3 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 298 M^+ (25), 192 (100), 163 (25), 122 (22), 107 (56), 77 (19).

Análise Elementar: Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ (298,27): C 52,35%; H 4,39%; N 18,78%. Exp.: C 52,48%; H 4,41%; N 18,92%.

2-(*N'*-2-Metóxi-benzilhidrazino)-6-metil-4-trifluormetilpirimidina (11h)

Rendimento: 66%

Ponto de Fusão: 95–99 °C

^1H RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 7,29-7,22 (m, 3H, Ar + CHCl_3); 6,93-6,85 (m, 3H, NH + Ar); 6,75 (s, 1H, H-5); 4,09 (s, 2H, CH_2); 3,84 (s, 3H, OMe); 2,45 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 171,1 (C-6); 163,1 (C-2); 156,1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34,1$ Hz, C-4); 130,9 (Ar); 129,0 (Ar); 125,2 (Ar); 120,6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,2$ Hz, CF_3); 120,4 (Ar); 110,3 (Ar); 106,4 (C-5); 55,2 (OMe); 50,9 (CH_2); 24,4 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 312 M^+ (9), 177 (5), 163 (46), 121 (95), 91 (100), 77 (10).

Análise Elementar: Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ (312,29): C 53,84%; H 4,84%; N 17,94%. Exp.: C 54,01%; H 4,99%; N 18,13%.

Síntese das 3-Aril-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidinas (12a-f-13a-f): (Método Geral)

Uma solução do composto **6-7a-f** (1,0 mmol) e cloreto de cobre II diidratado (0,340 g, 2,0 mmols) em *N, N*-dimetilformamida (DMF; 5,0 ml) foi agitada a 50 °C por 0,5 h. Posteriormente, a temperatura foi elevada até 90 °C e a reação foi agitada por mais 1 h. Ao término do tempo reacional, o solvente foi destilado à pressão reduzida e o resíduo foi parcialmente solubilizado em acetato de etila e extraído com NH₄OH para a remoção dos íons cobre. O produto não solúvel foi filtrado à vácuo e seco em dessecador. A porção solúvel foi lavada com água destilada até atingir pH neutro. Posteriormente, a fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por recristalização em etanol.

3-Fenil-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina (12a)

O isolamento do isômero majoritário foi possível após cristalização em etanol.

Rendimento: 44%

Ponto de Fusão: 252–254 °C

¹H RMN (DMSO-*d*₆/TMS): δ (ppm) = 9,72 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, H-5); 8,30-8,25 (m, 2H, Ar); 7,86 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, H-6); 7,61-7,58 (m, 3H, Ar).

¹³C RMN (DMSO-*d*₆/TMS): δ (ppm) = 166,6 (C-3); 154,5 (C-8a); 150,3 (q, ²*J*_{C-F} = 34,5 Hz, C-7); 140,1 (C-5); 131,3 (Ar); 129,1 (Ar); 127,1 (Ar); 120,4 (q, ¹*J*_{C-F} = 274,4 Hz, CF₃); 119,9 (Ar); 106,9 (C-6).

EM: *m/z* (intensidade relativa %) = 264 M⁺ (100), 245 (7), 195 (19), 148 (7), 103 (16), 77 (27).

EM de Alta Resolução: Calc. para C₁₂H₇F₃N₄ [M + H]⁺ 265,0701. Exp.: 265,0706.

3-(2-Metil-fenil)-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidina (12b)

O isolamento do isômero majoritário foi possível após cristalização em etanol.

Rendimento: 53%

Ponto de Fusão: 147–150 °C

¹H RMN (DMSO-*d*₆/TMS): δ (ppm) = 9,79 (d, 1H, *J* = 7,0, H-5); 8,13 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, Ar); 7,86 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, H-6); 7,47-7,41 (m, 3H, Ar); 2,72 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 167,6 (C-3); 153,6 (C-8a); 150,1 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35,7 Hz, C-7); 139,1 (C-5); 137,52 (Ar); 131,47 (Ar); 130,3 (Ar); 129,9 (Ar); 128,6 (Ar); 126,0 (Ar); 120,3 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 274,6 Hz, CF_3); 106,6 (C-6); 21,4 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 278 M^+ (100), 259 (4), 209 (3), 148 (6), 131 (55), 104 (11), 89 (12), 77 (4).

EM de Alta Resolução: Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 279,0857. Exp.: 279,0846.

3-(4-Metil-fenil)-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (12c)

O isolamento do isômero majoritário foi possível após cristalização em etanol.

Rendimento: 46%

Ponto de Fusão: 261–266 °C

^1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 9,74 (d, 1H, J = 6,8 Hz, H-5); 8,16 (d, 2H, J = 8,0 Hz, Ar); 7,83 (d, 1H, J = 6,8 Hz, H-6); 7,41 (d, 2H, J = 8,0 Hz, Ar); 2,41 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 166,6 (C-3); 158,2 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34,4 Hz, C-7); 154,5 (C-8a); 141,2 (C-5); 140,0 (Ar); 129,7 (Ar); 127,1 (Ar); 126,8 (Ar); 120,0 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 278,0 Hz, CF_3); 106,7 (C-6); 21,1 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 278 M^+ (100), 259 (5), 209 (2), 147 (4), 131 (25), 104 (3), 90 (24), 77 (3).

EM de Alta Resolução: Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 279,0857. Exp.: 279,0779.

3-(4-Cloro-fenil)-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (12d)

O isolamento do isômero majoritário foi possível após cristalização em etanol.

Rendimento: 33%

Ponto de Fusão: 272–273 °C

^1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 9,78 (d, 1H, J = 7,0 Hz, H-5); 8,27 (d, 2H, J = 8,4 Hz, Ar); 7,87 (d, 1H, J = 7,0 Hz, H-6); 7,67 (d, 2H, J = 8,4 Hz, Ar).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 165,4 (C-3); 154,2 (C-8a); 150,3 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,0 Hz, C-7); 139,8 (C-5); 135,7 (Ar); 128,9 (Ar); 128,5 (Ar); 128,2 (Ar); 120,1 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 270,1 Hz, CF_3); 106,6 (C-6).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 298 M^+ (100), 263 (5), 229 (9), 149 (9), 137 (8), 102 (11).

EM de Alta Resolução: Calc. para $C_{12}H_6ClF_3N_4$ $[M + H]^+$ 299,0311. Exp.: 299,0312.

3-(4-Metóxi -fenil)-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (12e)

O isolamento do isômero majoritário foi possível após cristalização em etanol.

Rendimento: 33%

Ponto de Fusão: 255–258 °C

1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 9,72 (d, 1H, J = 6,8 Hz, H-5); 8,21 (d, 2H, J = 8,8 Hz, Ar); 7,81 (d, 1H, J = 6,8 Hz, H-6); 7,15 (d, 2H, J = 8,8 Hz, Ar); 3,86 (s, 3H, OMe).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 166,6 (C-3); 161,7 (Ar); 154,4 (C-8a); 149,8 (q, $^2J_{C-F}$ = 35,1 Hz, C-7); 139,6 (C-5); 128,6 (Ar); 121,9 (Ar); 120,3 (q, $^1J_{C-F}$ = 273,7 Hz, CF_3); 114,4 (Ar); 106,3 (C-6); 55,3 (OMe).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 294 M^+ (100), 275 (4), 251 (41), 147 (15), 90 (5).

Análise Elementar: Calc. para $C_{13}H_9F_3N_4O$ (294,24). C 53,07%; H 3,08%; N 19,04%. Exp.: C 53,10%; H 2,87%; N 18,82%.

3-(4-Nitro-fenil)-7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (12f)

Rendimento: 47%

Ponto de Fusão: 252–253 °C

1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 9,84 (d, 1H, J = 6,8 Hz, H-5); 8,51 (d, 2H, J = 8,8 Hz, Ar); 8,44 (d, 2H, J = 8,8 Hz, Ar); 7,92 (d, 1H, J = 6,8 Hz, H-6).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 164,4 (C-3); 154,5 (C-8a); 150,8 (q, $^2J_{C-F}$ = 36,1 Hz, C-7); 148,9 (Ar); 140,6 (C-5); 135,4 (Ar); 128,2 (Ar); 124,4 (Ar); 120,2 (q, $^1J_{C-F}$ = 275,1 Hz, CF_3); 107,5 (C-6).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 309 M^+ (100), 279 (29), 264 (28), 251 (27), 147 (30).

Análise Elementar: Calc. para $C_{12}H_6F_3N_5O_2$ (309,20): C 46,61%; H 1,96%; N 22,65%. Exp.: C 47,13%; H 1,93%; N 22,41%.

3-Fenil-7-trifluormetil-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (13a)

Rendimento: 64%

Ponto de Fusão: 275–278 °C

^1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 9,61 (s, 1H, H-5); 8,25-8,24 (m, 2H, Ar); 7,58-7,54 (m, 3H, Ar); 2,51 (s, 6H, Me + DMSO).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 166,1 (C-3); 152,9 (C-8a); 148,8 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32,9 Hz, C-7); 138,9 (C-5); 130,8 (Ar); 129,6 (Ar); 128,7 (Ar); 126,7 (Ar); 120,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 273,6 Hz, CF_3); 117,6 (C-6).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 278 M^+ (100), 259 (3), 209 (12), 143 (6), 103 (6), 77 (3).

EM de Alta Resolução: Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 279,0857. Exp.: 279,0855.

3-(2-Metil-fenil)-7-trifluormetil-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (13b)

O isolamento do isômero majoritário foi possível após cristalização em etanol.

Rendimento: 59%

Ponto de Fusão: 180–183 °C

^1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 9,68 (s, 1H, H-5); 8,10 (d, 1H, J = 8,0 Hz, Ar); 7,45-7,36 (m, 3H, H-6); 2,70 (s, 3H, Me); 2,51 (s, 4H, Me + DMSO).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 167,2 (C-3); 152,2 (C-8a); 148,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 34,2 Hz, C-7); 138,9 (C-5); 137,4 (Ar); 131,5 (Ar); 130,2 (Ar); 129,8 (Ar); 128,8 (Ar); 126,0 (Ar); 120,8 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 276,6 Hz, CF_3); 117,5 (C-6); 21,3 (Me); 13,9 ($\text{Me}_{\text{pir.}}$).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 292 M^+ (100), 273 (3), 223 (2), 162 (7), 131 (54), 116 (9), 89 (13).

EM de Alta Resolução: Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 293,1014. Exp.: 293,1009.

3-(4-Metil-fenil)-7-trifluormetil-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (13c)

Rendimento: 60%

Ponto de Fusão: 272–275 °C

^1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 9,57 (s, 1H, H-5); 8,14 (d, 2H, J = 8,2 Hz, Ar); 7,39 (d, 2H, J = 8,2 Hz, Ar); 2,52 (s, 3H, $\text{Me}_{\text{pir.}}$); 2,41 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 166,7 (C-3); 153,0 (C-8a); 141,2 (C-5); 129,5 - 126,8 (Ar); 117,8 (C-6); 21,1 (Me); 14,0 ($\text{Me}_{\text{pir.}}$).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 292 M^+ (100), 273 (3), 223 (1), 131 (19), 116 (8), 90 (13), 77 (2).

EM de Alta Resolução: Calc. para $C_{14}H_{11}F_3N_4$ $[M + H]^+$ 293,1014. Exp.: 293,1009.

3-(4-Cloro-fenil)-7-trifluormetil-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (13d)

Rendimento: 46%

Ponto de Fusão: decomposição a 260 °C

1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 9,70 (s, 1H, H-5); 8,25 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, Ar); 7,67 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, Ar); 2,51 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 165,3 (C-3); 160,0 (Ar); 153,0 (C-8a); 139,1 (C-5); 135,8 – 124,6 (Ar); 118,1 (C-6); 13,9 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 312 M^+ (100), 293 (2), 243 (9), 177 (6).

EM de Alta Resolução: Calc. para $C_{13}H_8ClF_3N_4$ $[M + H]^+$ 313,0468. Exp.: 313,0470.

3-(4-Metóxi-fenil)-7-trifluormetil-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (13e)

Rendimento: 47%

Ponto de Fusão: 240–244 °C

1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 9,53 (s, 1H, H-5); 8,18 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, Ar); 7,12 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, Ar); 3,86 (s, 3H, OMe); 2,50 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 166,2 (C-3); 161,5 (Ar); 152,9 (C-8a); 148,5 (q, $^2J_{C-F} = 34,9$ Hz, C-7); 138,6 (C-5); 128,5 (Ar); 122,1 (Ar); 120,7 (q, $^1J_{C-F} = 275,3$ Hz, CF_3); 117,2 (C-6); 114,4 (Ar); 55,2 (OMe); 13,8 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 308 M^+ (100), 293 (19), 265 (30), 161 (7), 90 (5).

Análise Elementar: Calc. para $C_{14}H_{11}F_3N_4O$ (308,26): C 54,55%; H 3,60%; N 18,18%. Exp.: C 54,40%; H 3,85%; N 17,98%.

3-(4-Nitro-fenil)-7-trifluormetil-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (13f)

Rendimento: 70%

Ponto de Fusão: 275–278 °C

1H RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 9,66 (s, 1H, H-5); 8,49 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, Ar); 8,41 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, Ar); 2,54 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 /TMS): δ (ppm) = 164,0 (C-3); 152,9 (C-8a); 149,5 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,2 Hz, C-7); 149,8 (Ar); 139,2 (C-5); 135,5 (Ar); 127,9 (Ar); 123,9 (Ar); 120,5 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 272,1 Hz, CF_3); 118,3 (C-6); 13,8 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 323 M^+ (100), 293 (41), 277 (31), 265 (26), 161 (14), 90 (5).

EM de Alta Resolução: Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 324,0708. Exp.: 324,0704.

Síntese das (*E*)-4-(*N*-benzilideno-*N*-fenil-hidrazino)-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-onas (17a-k): (Procedimento Geral)

Uma solução do composto **1** (0,168 g, 1,0 mmol) e **16a-k** (1,0 mmol), em clorofórmio (5,0 ml), foi agitada a temperatura ambiente por 4h. Ao término do tempo reacional, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o resíduo foi seco em dessecador sob vácuo. O produto bruto foi purificado por recristalização em diclorometano.

(*E*)-4-(*N*-Benzilideno-*N*-fenil-hidrazino)-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-ona (17a)

Rendimento: 97%

Ponto de Fusão: 141–144 °C

EM: m/z (intensidade relativa %) = 318 M^+ (66), 249 (38), 221 (100), 117 (52), 104 (57), 77 (98), 51 (33).

Análise Elementar: Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (318,30): C 64,15%; H 4,12%; N 8,80%. Exp.: C 62,50%; H 3,94%; N 8,46%.

EM de Alta Resolução: Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 319,1058. Exp.: 319,1054.

(*E*)-4-(*N*-Benzilideno-*N*-2-hidróxi-fenil-hidrazino)-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-ona (17b)

Rendimento: 98%

Ponto de Fusão: 85–90 °C

EM: m/z (intensidade relativa %) = 334 M^+ (49), 265 (21), 241 (39), 237 (35), 117 (64), 104 (64), 77 (100), 51 (34).

Análise Elementar: Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (334,30): C 61,08%; H 3,92%; N 8,38%. Exp.: C 60,51%; H 3,42%; N 8,28%.

(E)-4-(N-Benzilideno-N-4-metóxi-fenil-hidrazino)-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-ona (17c)

Rendimento: 92%

Ponto de Fusão: 131-134 °C

EM: m/z (intensidade relativa %) = 348 M⁺ (73), 279 (21), 251 (49), 117 (40), 104 (44), 77 (100), 51 (23).

Análise Elementar: Calc. para C₁₈H₁₅F₃N₂O₂ (348,32): C 62,07%; H 4,34%; N 8,04%. Exp.: C 62,38%; H 4,12%; N 8,12%.

(E)-4-(N-Benzilideno-N-4-nitro-fenil-hidrazino)-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-ona (17d)

Rendimento: 95%

Ponto de Fusão: 170–175 °C

EM: m/z (intensidade relativa %) = 363 M⁺ (42), 294 (49), 266 (71), 220 (24), 117 (90), 104 (69), 77 (100), 51 (27).

Análise Elementar: Calc. para C₁₇H₁₂F₃N₃O₃ (363,30): C 56,20%; H 3,33%; N 11,57%. Exp.: C 54,84%; H 3,01%; N 11,19%.

(E)-4-(N-Benzilideno-N-4-hidróxi-fenil-hidrazino)-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-ona (17e)

Rendimento: 97%

EM: m/z (intensidade relativa %) = 334 M⁺ (65), 265 (23), 237 (43), 120 (27), 117 (40), 104 (50), 77 (100), 51 (34).

(E)-4-(N-Benzilideno-N-2-metóxi-fenil-hidrazino)-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-ona (17f)

Rendimento: 90%

Ponto de Fusão: óleo

EM: m/z (intensidade relativa %) = 348 M⁺ (48), 279 (37), 251 (62), 146 (55), 117 (38), 104 (77), 77 (100), 51 (27).

EM de Alta Resolução: Calc. para C₁₈H₁₅F₃N₂O₂ [M + H]⁺ 349,1164. Exp.: 349,1155.

(E)-4-(N-Benzilideno-N-3-nitro-fenil-hidrazino)-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-ona (17g)

Rendimento: 94%

Ponto de Fusão: 173–176 °C

EM: m/z (intensidade relativa %) = 363 M⁺ (47), 294 (46), 266 (72), 145 (31), 117 (88), 104 (62), 77 (100), 51 (36).

EM de Alta Resolução: Calc. para C₁₇H₁₂F₃N₃O₃ [M + H]⁺ 364,0909. Exp.: 364,0912.

(E)-4-(N-Benzilideno-N-4-metil-fenil-hidrazino)-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-ona (17h)

Rendimento: 90%

Ponto de Fusão: óleo

EM: m/z (intensidade relativa %) = 332 M⁺ (99), 263 (39), 235 (100), 146 (62), 117 (62), 104 (75), 77 (86), 51 (22).

(E)-4-(N-Benzilideno-N-4-cloro-fenil-hidrazino)-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-ona (17i)

Rendimento: 75%

Ponto de Fusão: óleo

EM: m/z (intensidade relativa %) = 352 M⁺ (78), 283 (46), 255 (100), 166 (23), 145 (36), 117 (71), 104 (67), 77 (82), 51 (19).

EM de Alta Resolução: Calc. para C₁₇H₁₂ClF₃N₂O [M + H]⁺ 353,0668. Exp.: 353,0653.

(E)-4-(N-Benzilideno-N-2,4-dicloro-fenil-hidrazino)-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-ona (17j)

Rendimento: 95%

Ponto de Fusão: 141–145 °C

ME: m/z (intensidade relativa %) = 386 M⁺ (40), 317 (27), 289 (80), 167 (12), 145 (65), 117 (88), 104 (83), 77 (100), 51 (45).

EM de Alta Resolução: Calc. para C₁₇H₁₁Cl₂F₃N₂O [M + H]⁺ 387,0279. Exp.: 387,0276.

(E)-4-(N-Benzilideno-N-3-hidróxi-4-metóxi-fenil-hidrazino)-1,1,1-trifluórbut-3-en-2-ona (17k)

Rendimento: 64%

EM: m/z (intensidade relativa %) = 364 M⁺ (100), 295 (24), 267 (43), 252 (26), 146 (61), 123 (30), 117 (47), 104 (67), 77 (83), 51 (30).

Análise Elementar: Calc. para C₁₈H₁₅F₃N₂O₃ (364,32): C 59,34%; H 4,15%; N 7,69%. Exp.: C 58,56%; H 3,82%; N 7,16%.

Síntese do 1-Fenil-3-trifluormetil-1H-pirazol (18):

Uma solução do composto **17a-e** (1,0 mmol) e ácido clorídrico concentrado (0,2 ml, 2,0 mmols), em acetonitrila (5,0 ml), foi agitada a temperatura ambiente por 1h. Ao término do tempo reacional, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o resíduo foi solubilizado em acetato de etila e extraído com solução de hidróxido de sódio 1 mol/L. Posteriormente, a fase orgânica foi lavada com água destilada até atingir pH neutro, seca com carbonato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por filtração em coluna cromatográfica empacotada com sílica empregando-se hexano como eluente. Óleo amarelo.

Rendimento: 63-91%

¹H RMN (CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 7,86 (d, 1H, J = 2,4 Hz, H-5); 7,64-7,59 (m, 2H, Ph); 7,43-7,26 (m, 3H, Ph); 6,63 (d, 1H, J = 2,4 Hz, H-4).

¹³C RMN (CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 143,9 (q, ²J_{C-F} = 38,4 Hz, C-3); 139,4 (Ph); 129,6 (Ph); 128,3 (C-5); 127,7 (Ph); 121,2 (q, ¹J_{C-F} = 275,3 Hz, CF₃); 119,9 (Ph); 105,9 (C-4).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 212 M⁺ (100), 193 (18), 143 (26), 116 (30), 96 (5), 77 (90), 69 (39), 51 (78).

EM de Alta Resolução: Calc. para C₁₀H₇F₃N₂ [M + H]⁺ 213,0639. Exp.: 213,0630.

Síntese do 1-Fenil-3-trifluormetil-4-metil-1H-pirazol (19):

Uma solução do composto **16a-e** (1,0 mmol) e 4-etóxi-1,1,1-trifluórbut-3-en-2-ona **2** (0,182 g, 1,0 mmol), em clorofórmio (5,0 ml), foi agitada a temperatura ambiente por 24h. Então, adicionou-se ácido clorídrico concentrado (0,2 ml, 2,0 mmols) e a reação foi mantida sob agitação por mais

1h. Ao término do tempo reacional, a reação foi lavada com solução de hidróxido de sódio 1,0 mol/L e água destilada até atingir pH neutro. Posteriormente, a fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica empacotada com sílica empregando-se um sistema solvente hexano/clorofórmio. O produto puro foi eluído com misturas contendo entre 30 e 50% de clorofórmio em hexano. Óleo amarelo.

Rendimento: 72-84%

^1H RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 7,71 (s, 1H, H-5); 7,63 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, Ph); 7,43 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz, Ph); 7,30 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz, Ph); 2,22 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 142,0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36,7$ Hz, C-3); 139,3 (Ph); 129,4 (Ph); 127,6 (C-5); 127,2 (Ph); 121,9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269,2$ Hz, CF_3); 117,1 (C-4); 8,1 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 226 M^+ (100), 207 (74), 157 (82), 130 (89), 104 (77), 96 (23), 77 (98), 69 (62), 51 (97).

EM de Alta Resolução: Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 227,0796. Exp.: 227,0786.

Síntese do 1-Fenil-3-trifluormetil-5-metil-1H-pirazol (20):

Uma solução do composto **16a-e** (1,0 mmol) e 1,1,1-trifluór-4-metóxi-pent-3-en-2-ona **3** (0,168 g, 1,0 mmol), em clorofórmio (5,0 ml), foi agitada a temperatura ambiente por 24h. Então, adicionou-se ácido clorídrico concentrado (0,2 ml, 2,0 mmols) e a reação foi mantida sob agitação por mais 1h. Ao término do tempo reacional, a reação foi lavada com solução de hidróxido de sódio 1,0 mol/L e água destilada até atingir pH neutro. Posteriormente, a fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica empacotada com sílica empregando-se um sistema solvente hexano/clorofórmio. O produto puro foi eluído com misturas contendo entre 30 e 50% de clorofórmio em hexano. Óleo amarelo.

Rendimento: 67-93%

^1H RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 7,52-7,42 (m, 5H, Ph); 6,46 (s, 1H, H-4); 2,35 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 142,7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38,1$ Hz, C-3); 140,6 (Ph); 138,9 (C-5); 129,25 (Ph); 128,7 (Ph); 125,3 (Ph); 121,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268,6$ Hz, CF_3); 104,8 (C-4); 12,3 (Me).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 226 M^+ (100), 205 (49), 157 (26), 130 (30), 103 (9), 77 (48), 69 (5), 51 (24).

EM de Alta Resolução: Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 227,0796. Exp.: 227,0791.

Síntese do 1,5-Difenil-3-trifluormetil-1H-pirazol (21):

Uma solução do composto **16a-e** (1,0 mmol) e 1,1,1-trifluór-4-metóxi-4-fenil-but-3-en-2-ona (**4**) (0,230 g, 1,0 mmol), em clorofórmio (5,0 ml), foi agitada sob refluxo por 24h. Ao término do tempo reacional, o solvente foi evaporado à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica empacotada com sílica empregando-se um sistema solvente hexano/clorofórmio. O produto puro foi eluído com misturas contendo entre 30 e 50% de clorofórmio em hexano. Óleo amarelo.

Rendimento: 40-87%

^1H RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 7,24-7,12 (m, 10H, Ph); 6,66 (s, 1H, H-4).

^{13}C RMN (CDCl_3/TMS): δ (ppm) = 144,6 (Ph); 143,2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38,8$ Hz, C-3); 139,2 (Ph); 129,2-128,4 (Ph + C-5); 125,4 (Ph); 121,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268,6$ Hz, CF_3); 105,5 (C-4).

EM: m/z (intensidade relativa %) = 288 M^+ (100), 267 (28), 219 (4), 134 (19), 116 (6), 89 (12), 77 (35), 51 (5).

EM de Alta Resolução: Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 289,0952. Exp.: 289,0947.

V. ANEXOS

ANEXO 1
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C

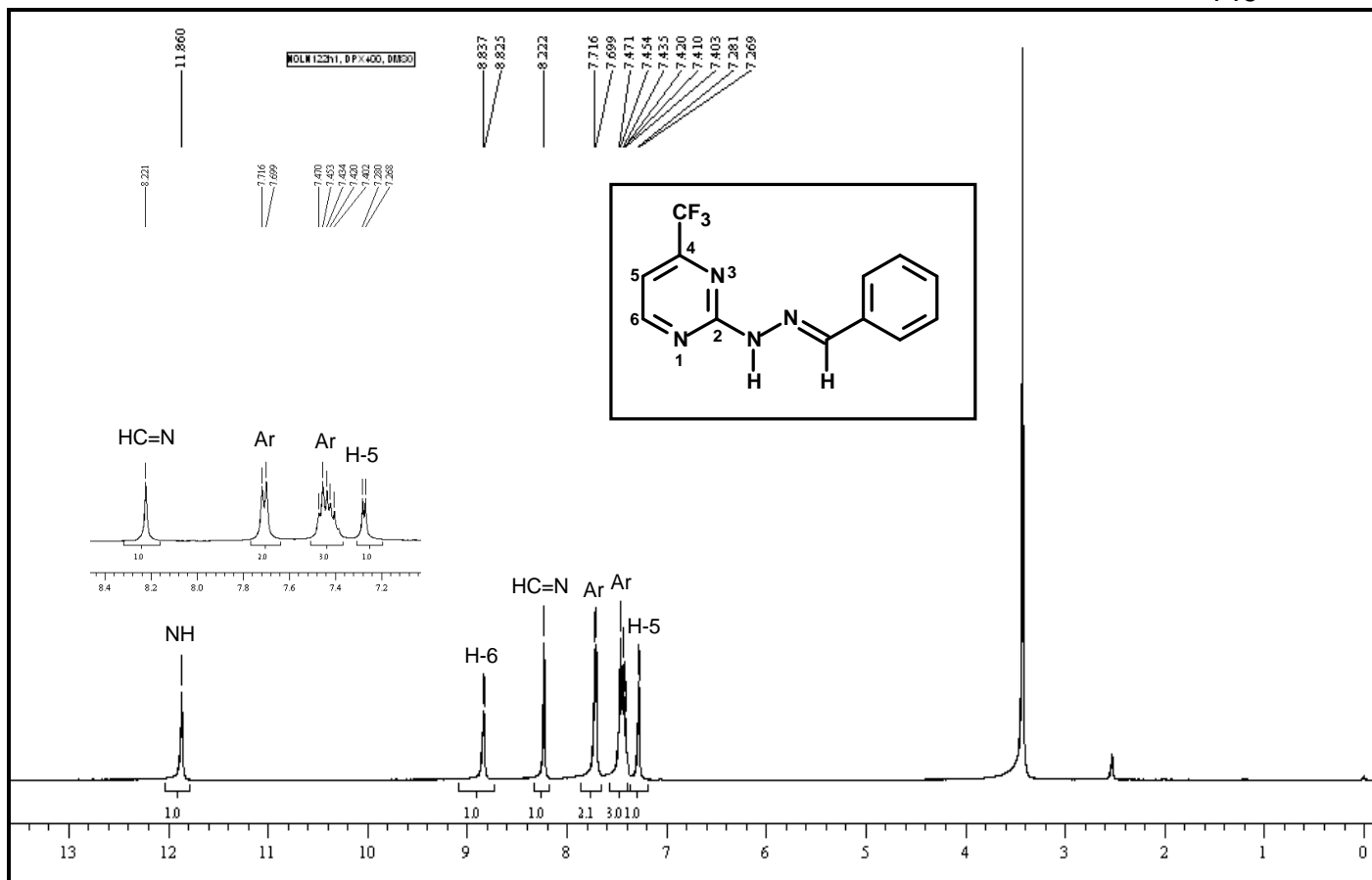


Figura 25: espectro de RMN de ^1H do composto (6a), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

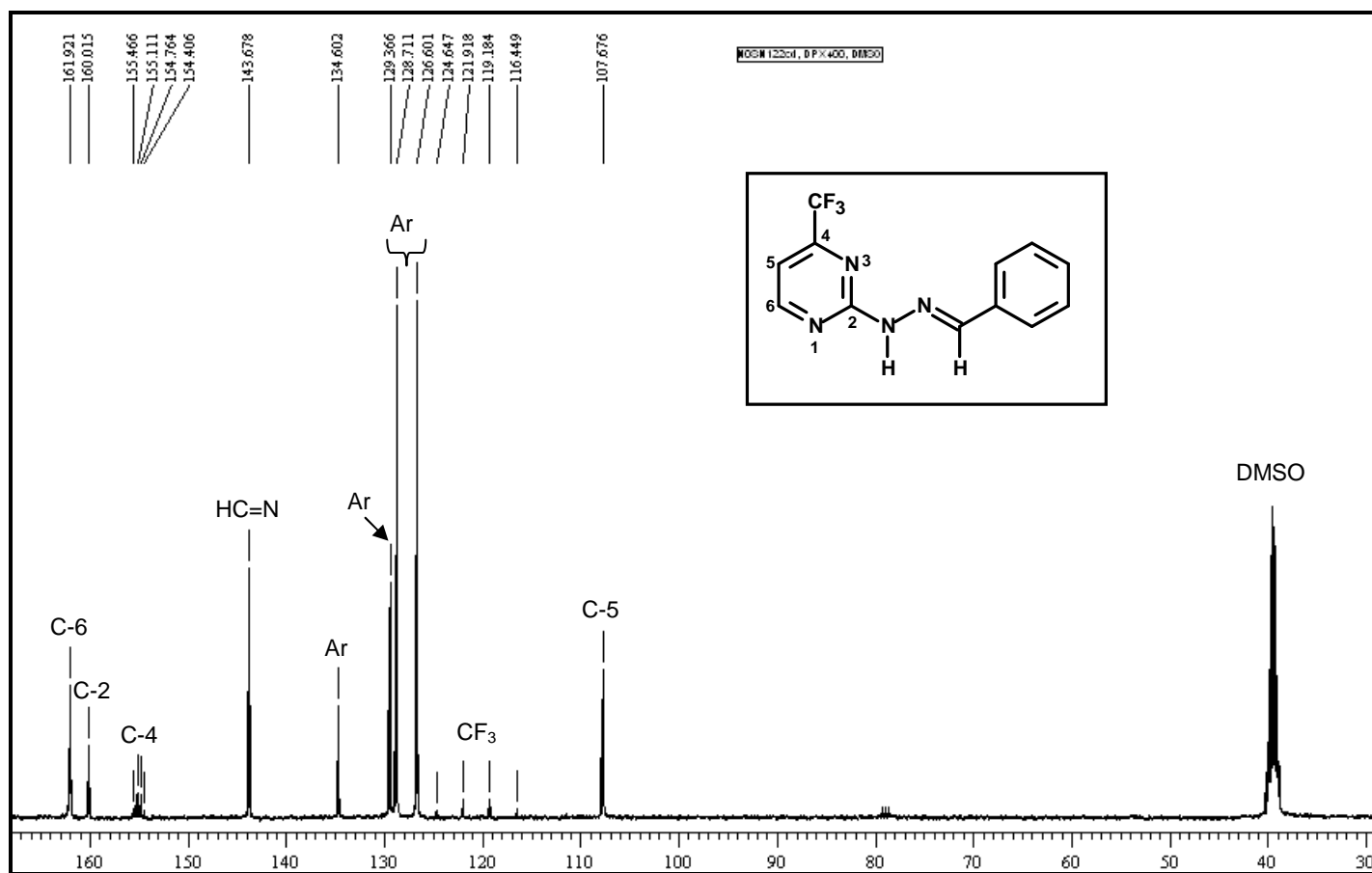


Figura 26: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (6a), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

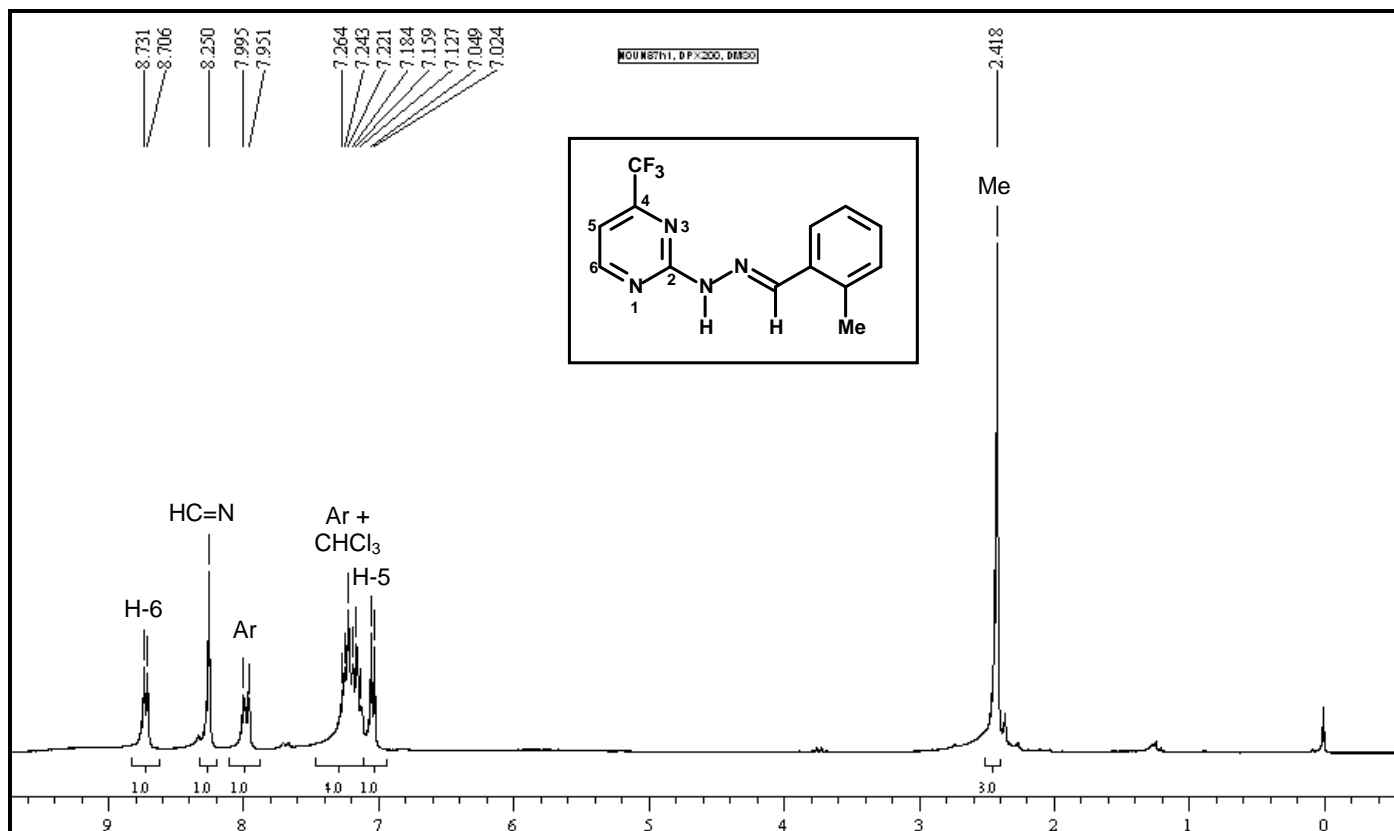


Figura 27: espectro de RMN de ¹H do composto (6b), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl₃

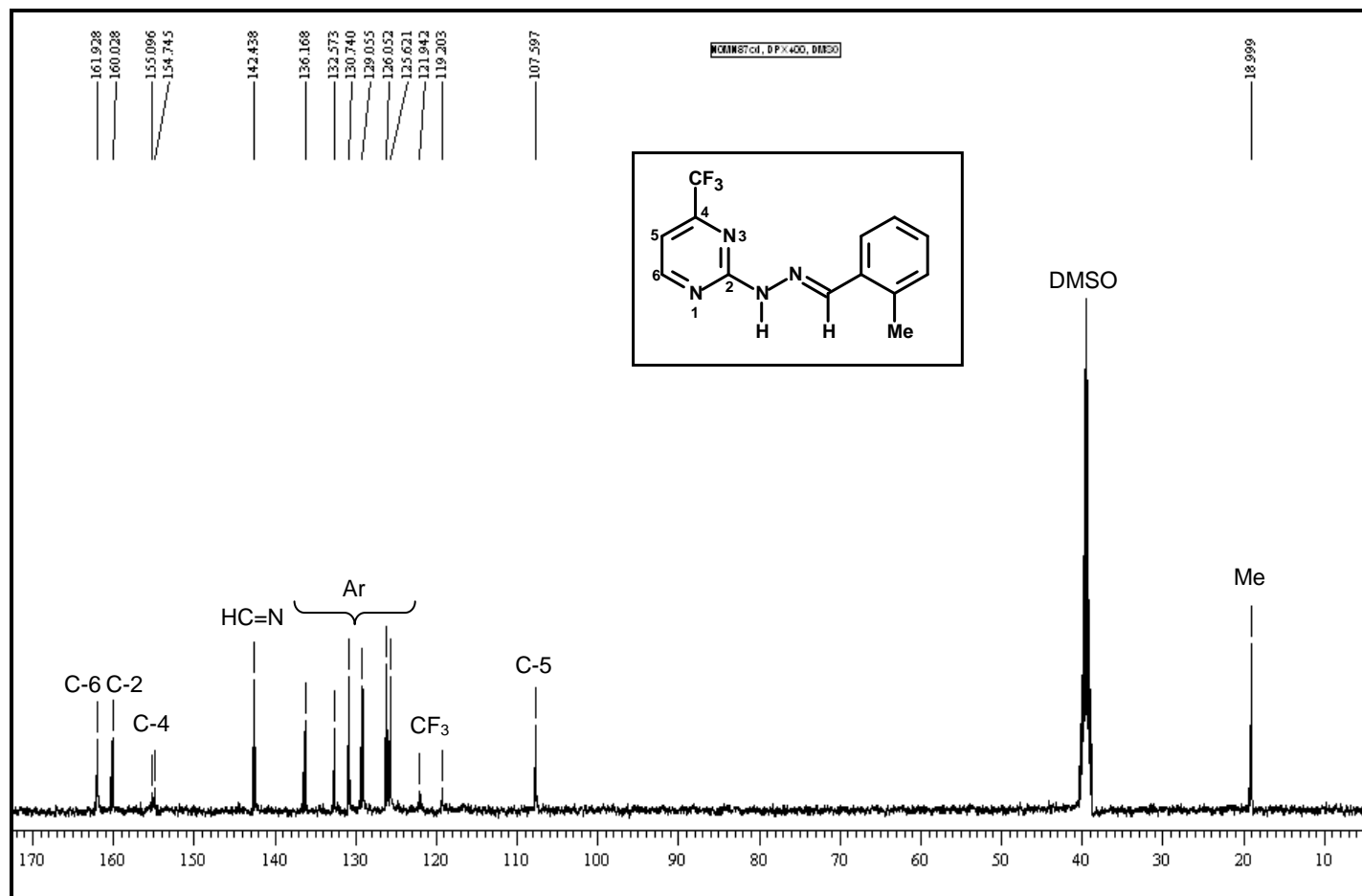


Figura 28: espectro de RMN de ¹³C {¹H} do composto (6b), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d₆

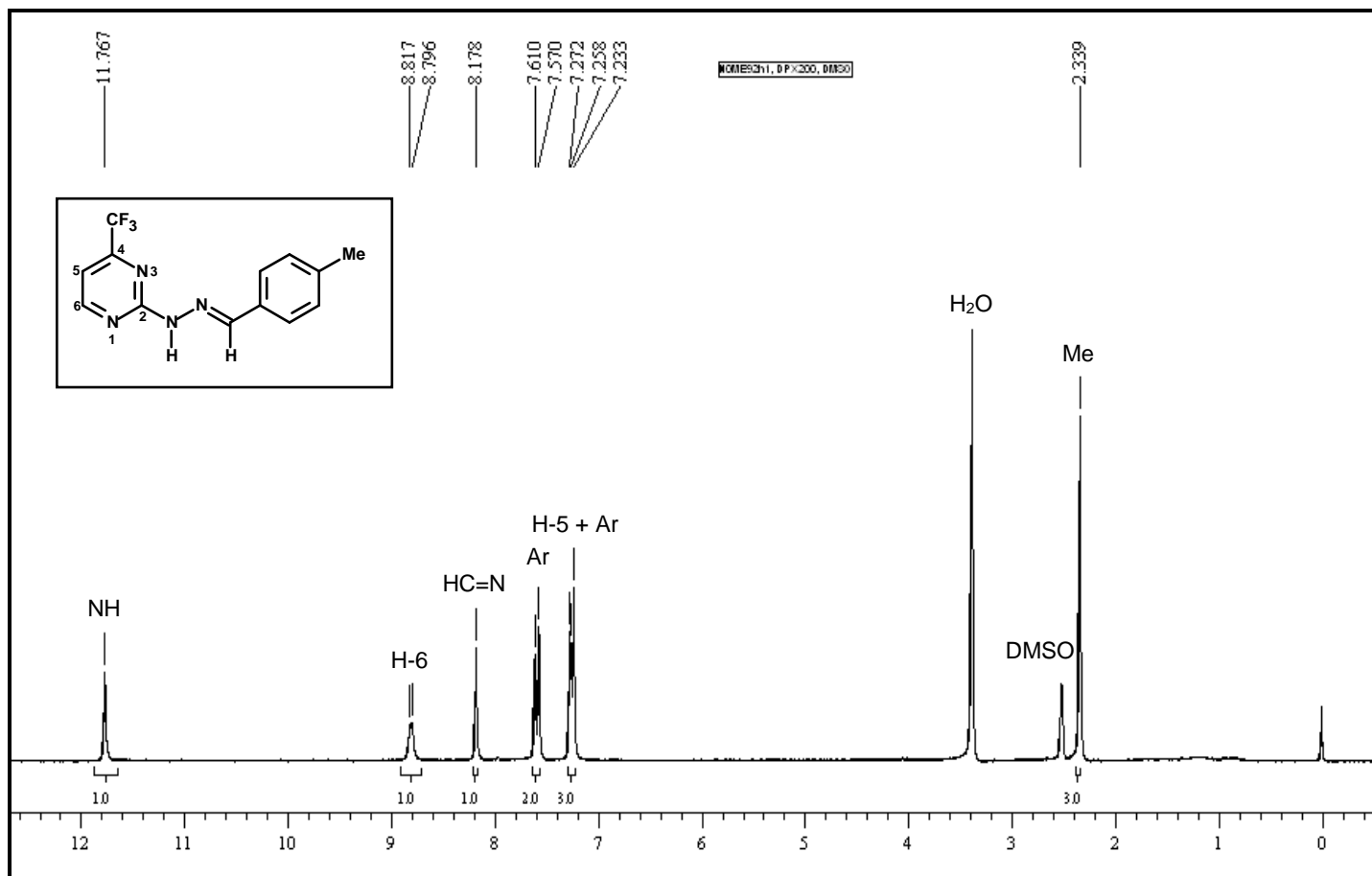


Figura 29: espectro de RMN de ^1H do composto **(6c)**, espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

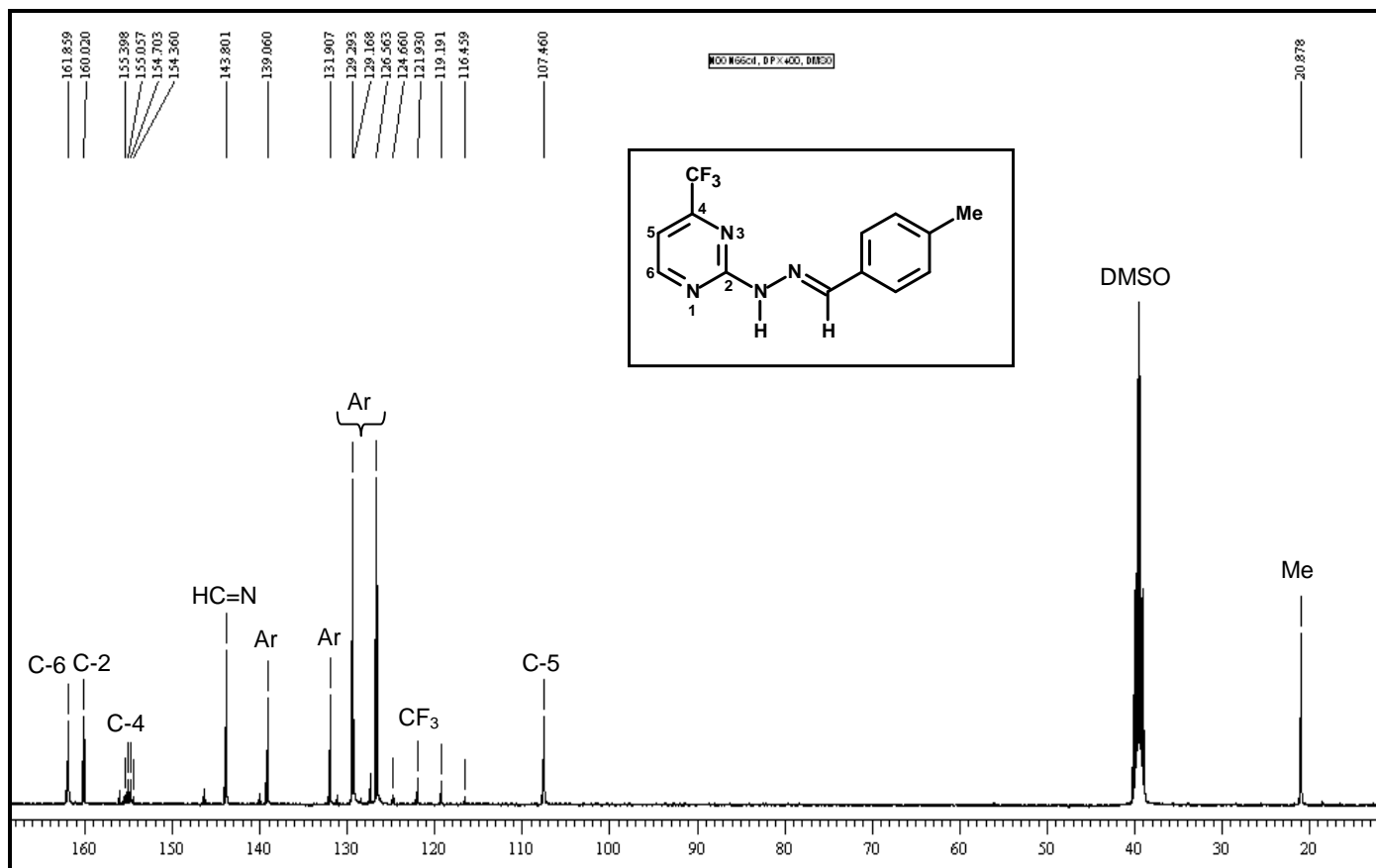


Figura 30: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **(6c)**, espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

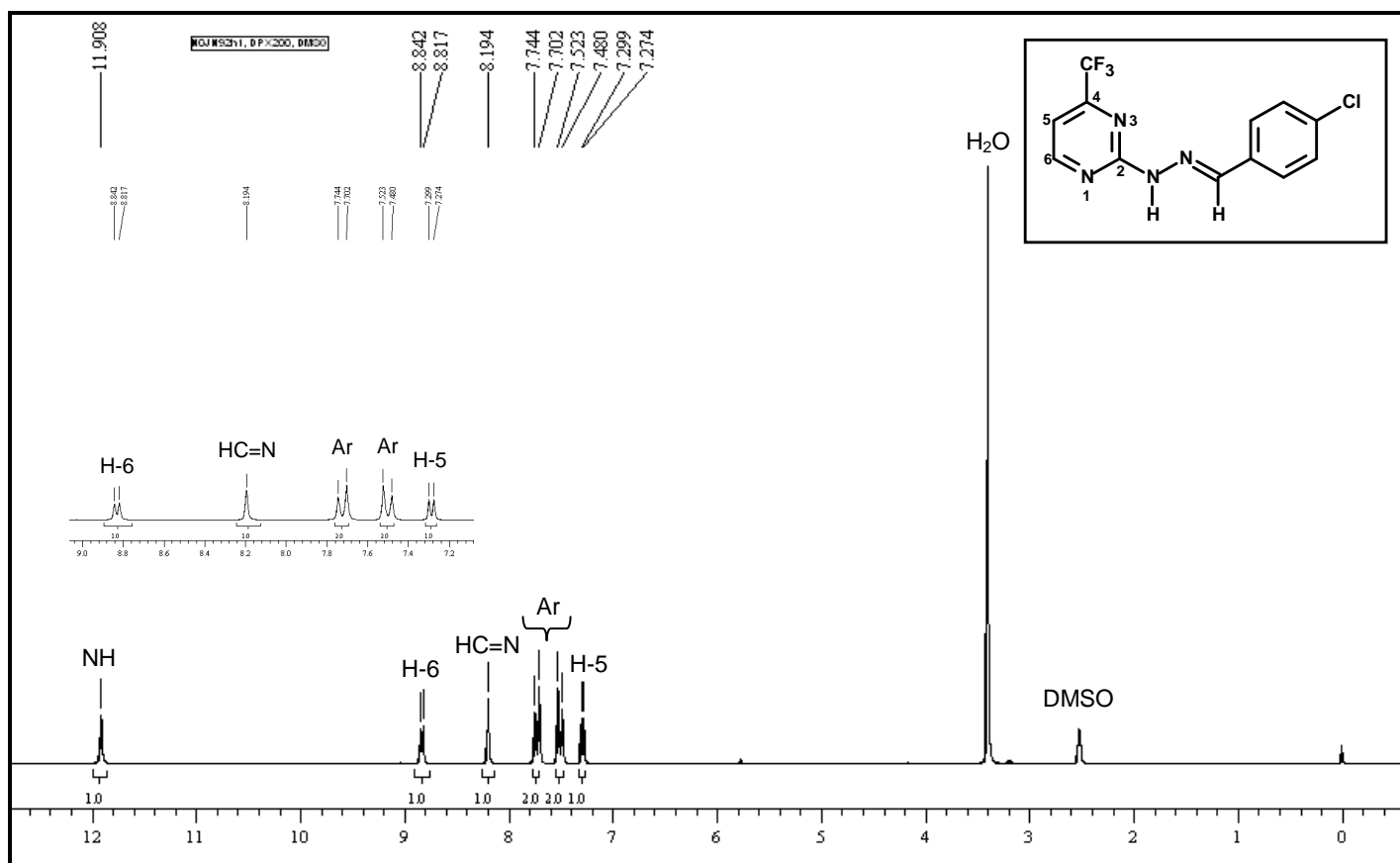


Figura 31: espectro de RMN de ¹H do composto (6d), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d₆

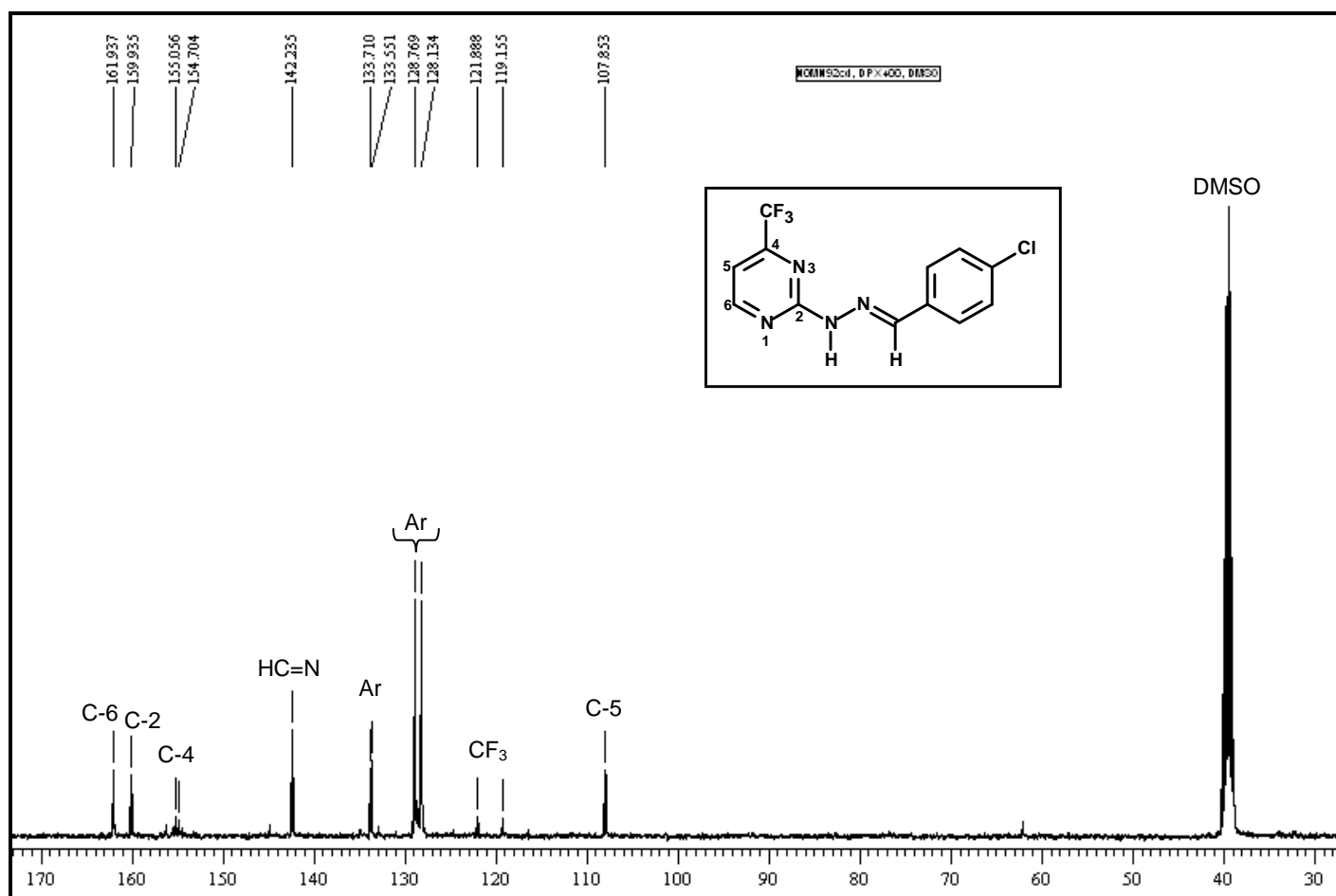


Figura 32: espectro de RMN de ¹³C {¹H} do composto (6d), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d₆

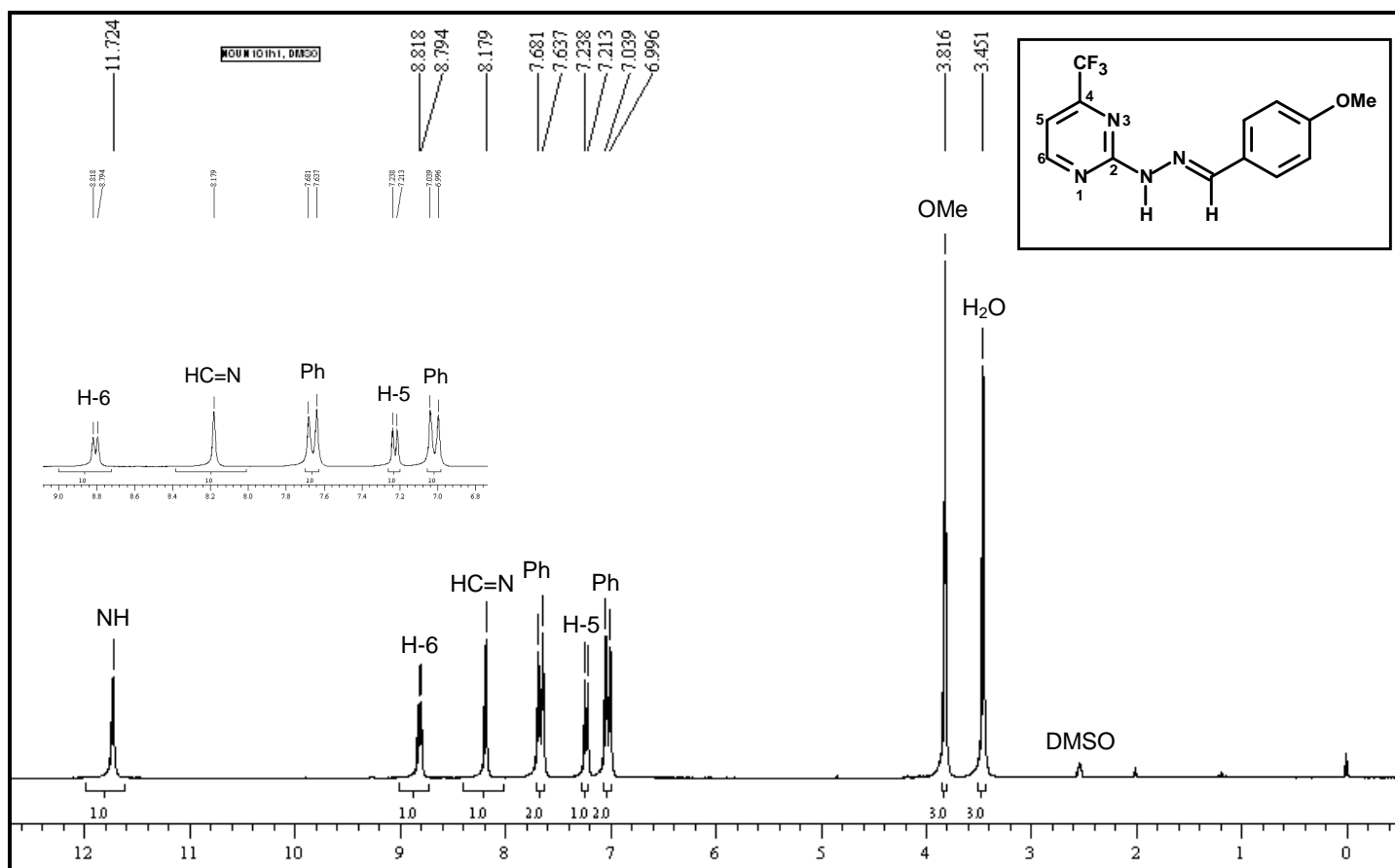


Figura 33: espectro de RMN de ^1H do composto (6e), espectrômetro Bruker DPX 200, DMSO-d_6

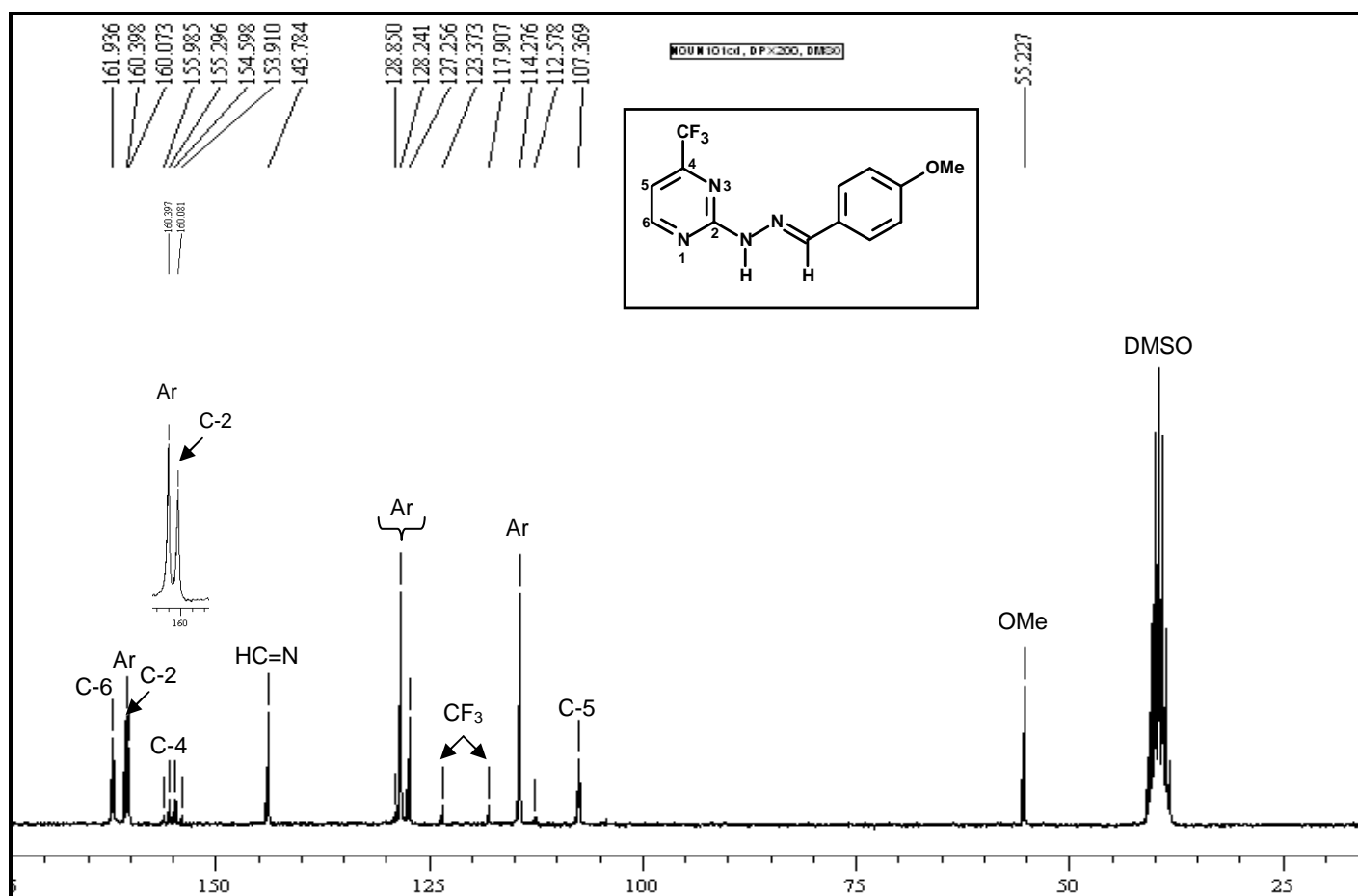


Figura 34: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (6e), espectrômetro Bruker DPX 200, DMSO-d_6

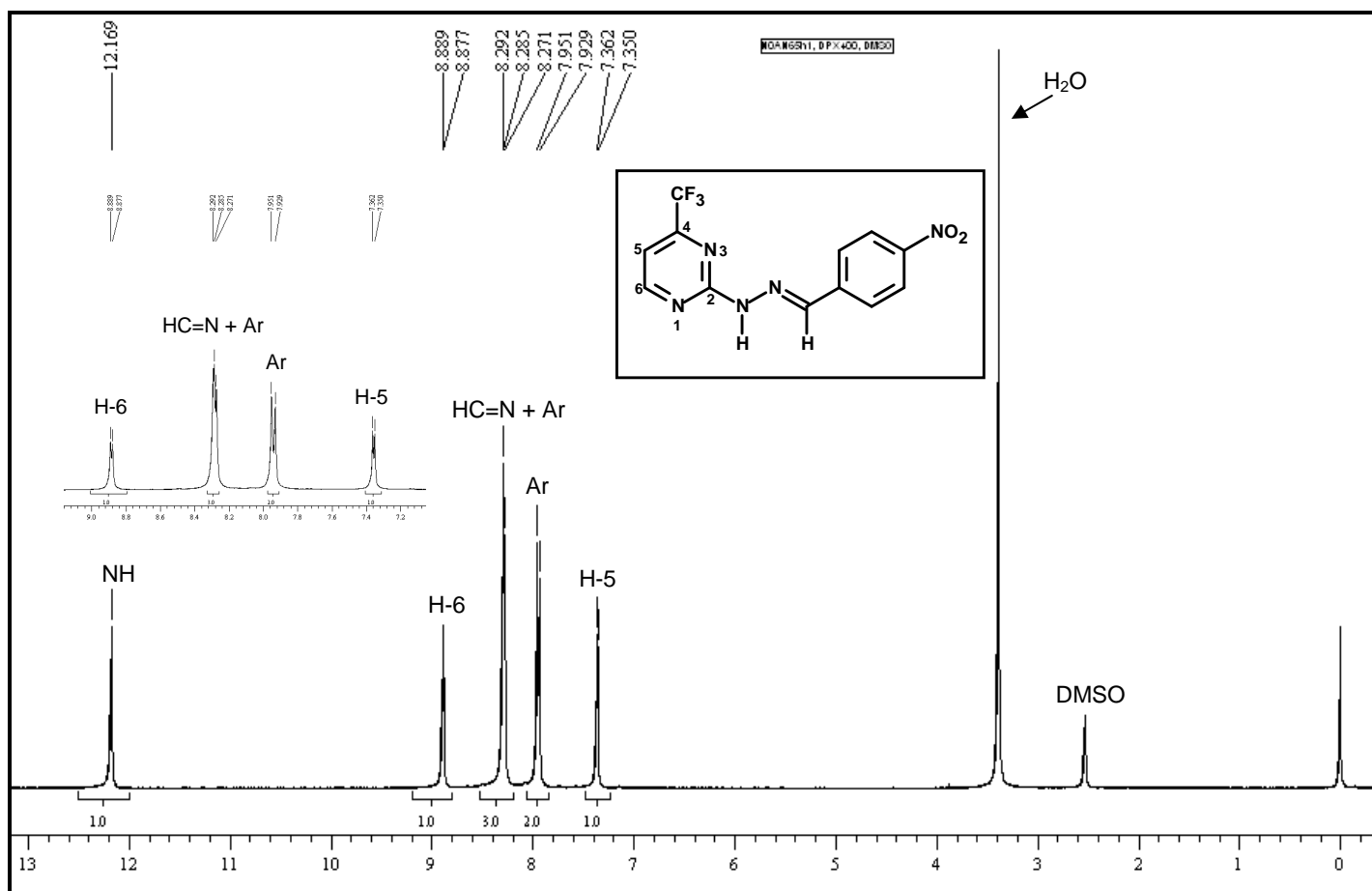


Figura 35: espectro de RMN de ^1H do composto (6f), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

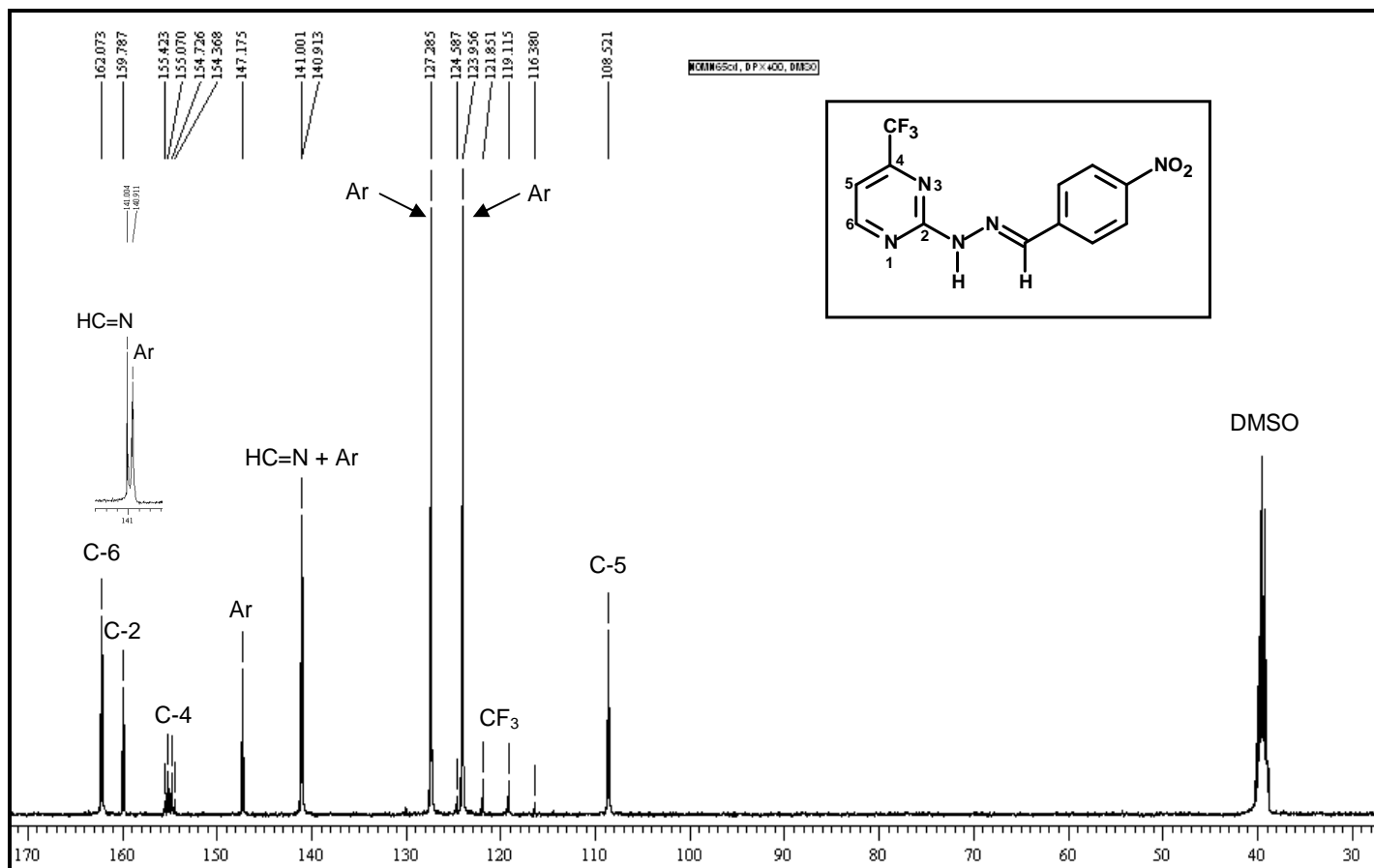


Figura 36: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (6f), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

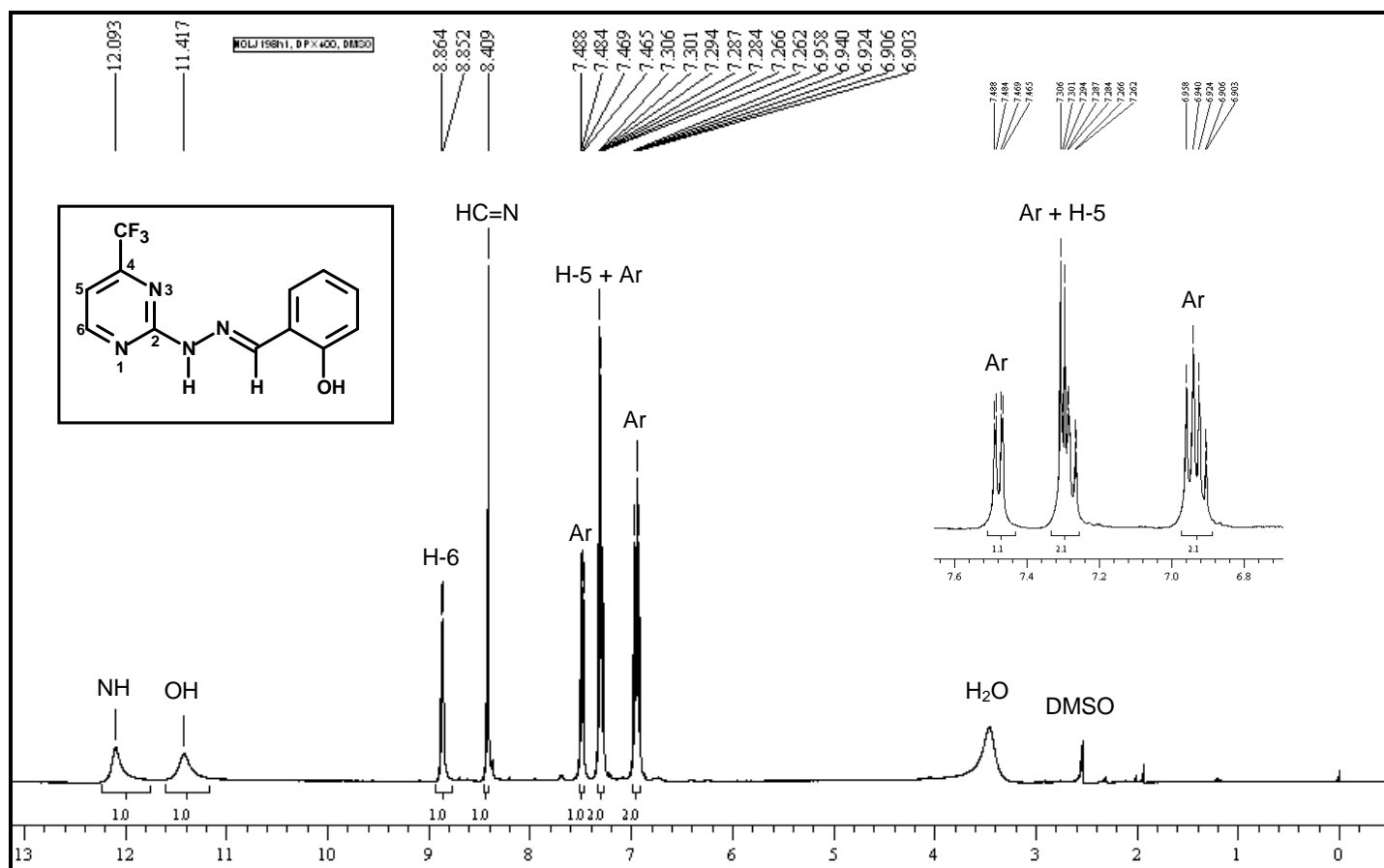


Figura 37: espectro de RMN de ^1H do composto (**6g**), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

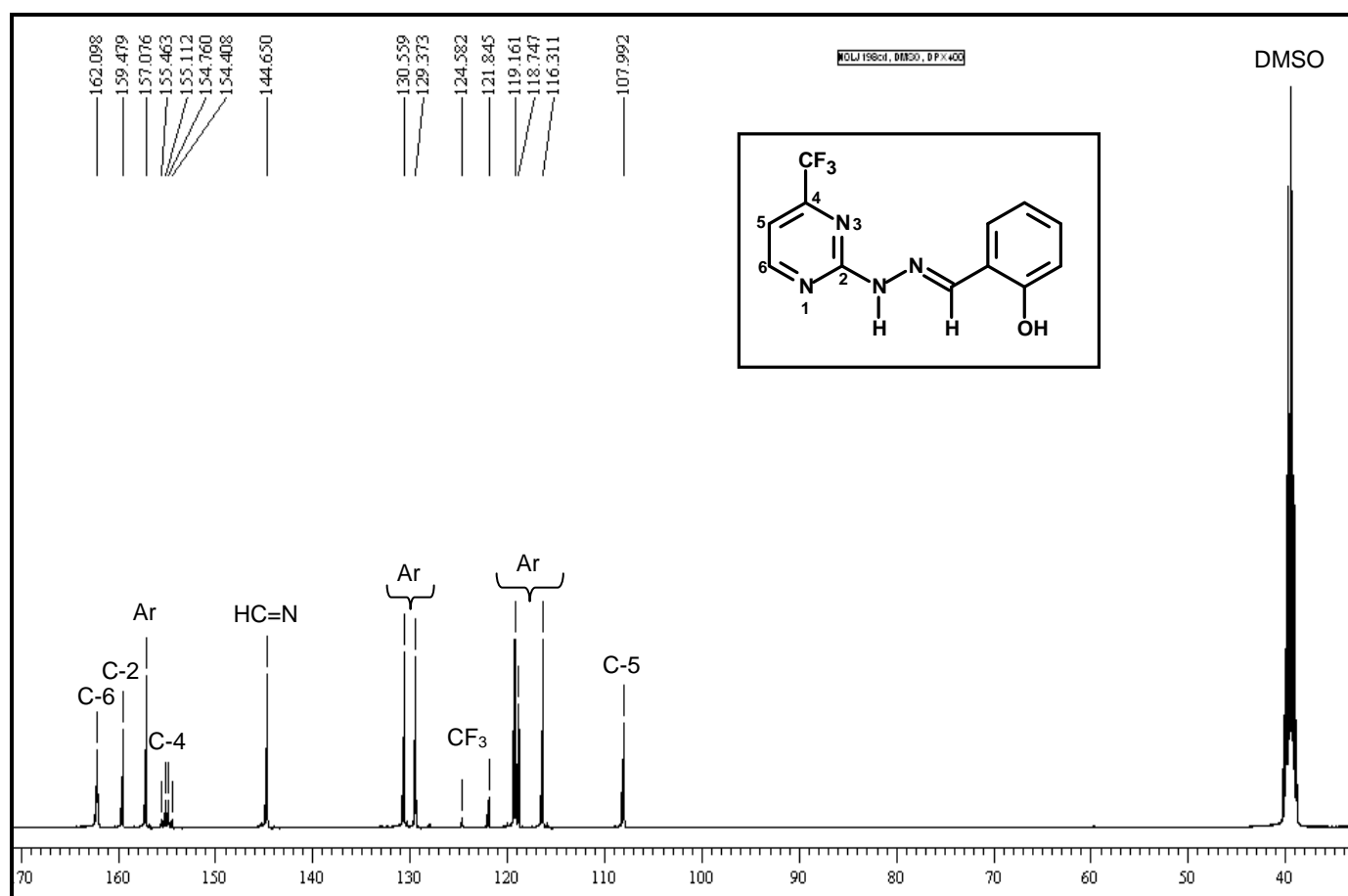


Figura 38: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (**6g**), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

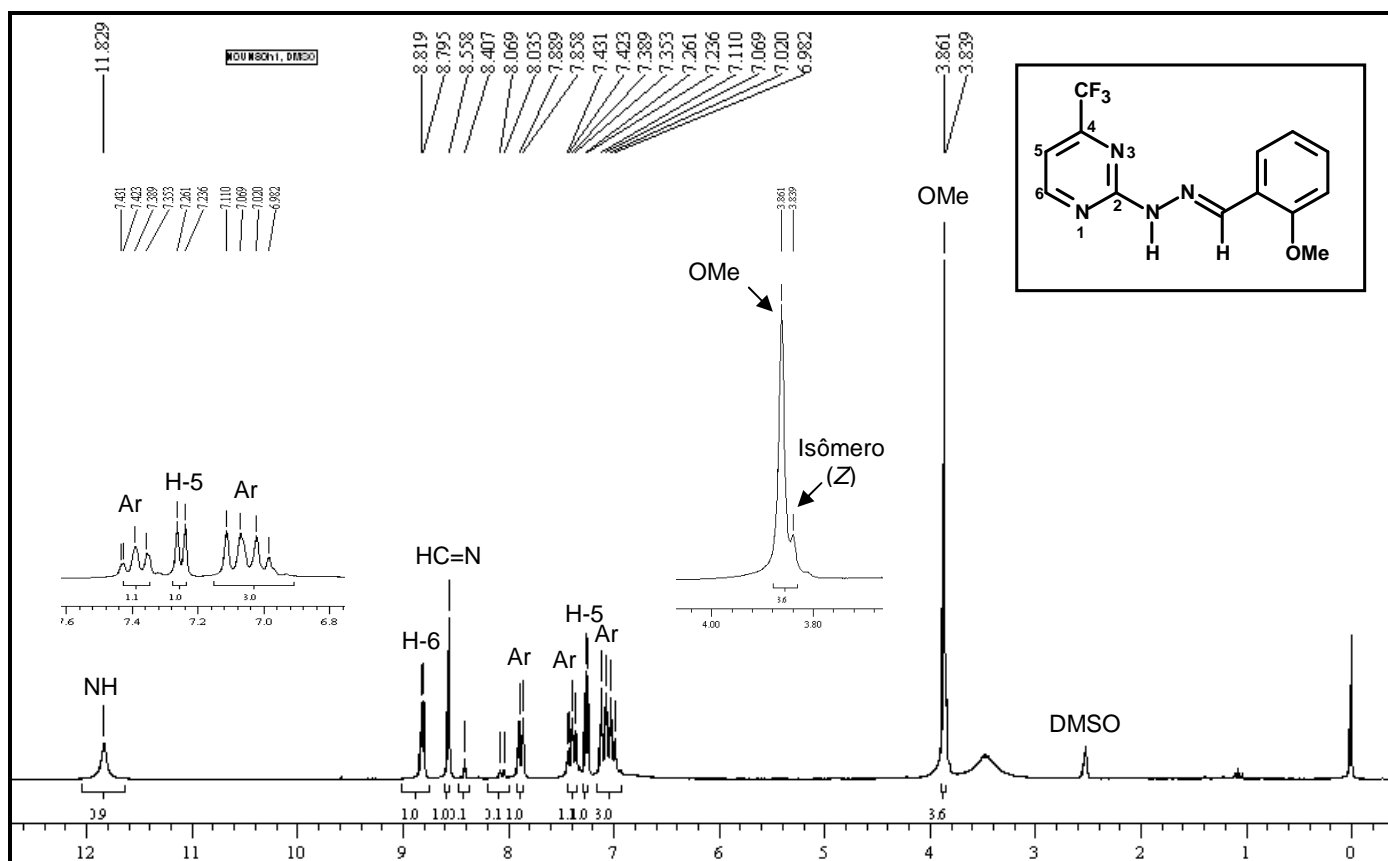


Figura 39: espectro de RMN de ^1H do composto (6h) sem purificação prévia, espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

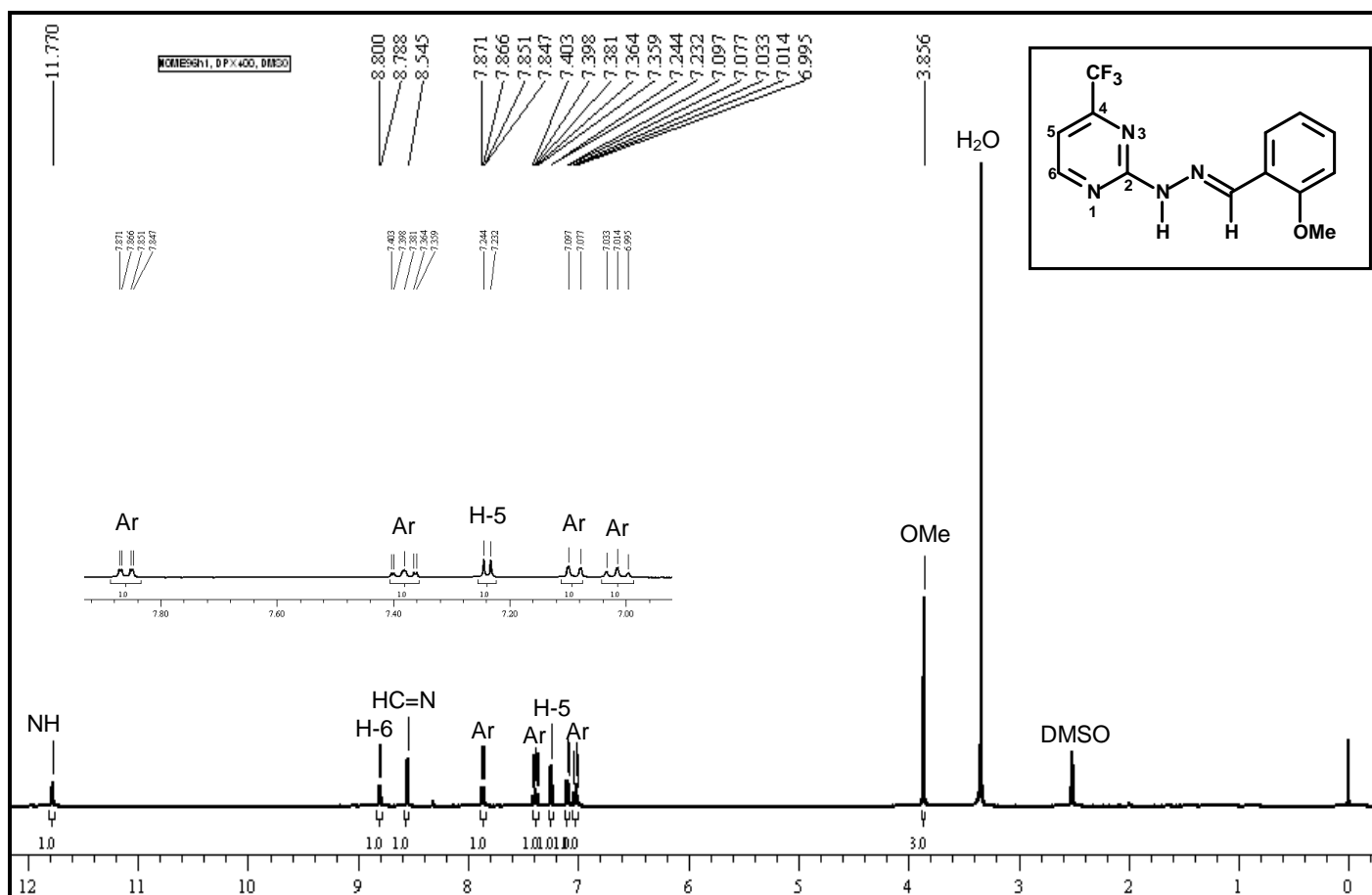


Figura 40: espectro de RMN de ^1H do composto (6h) após purificação por filtração em sílica, espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

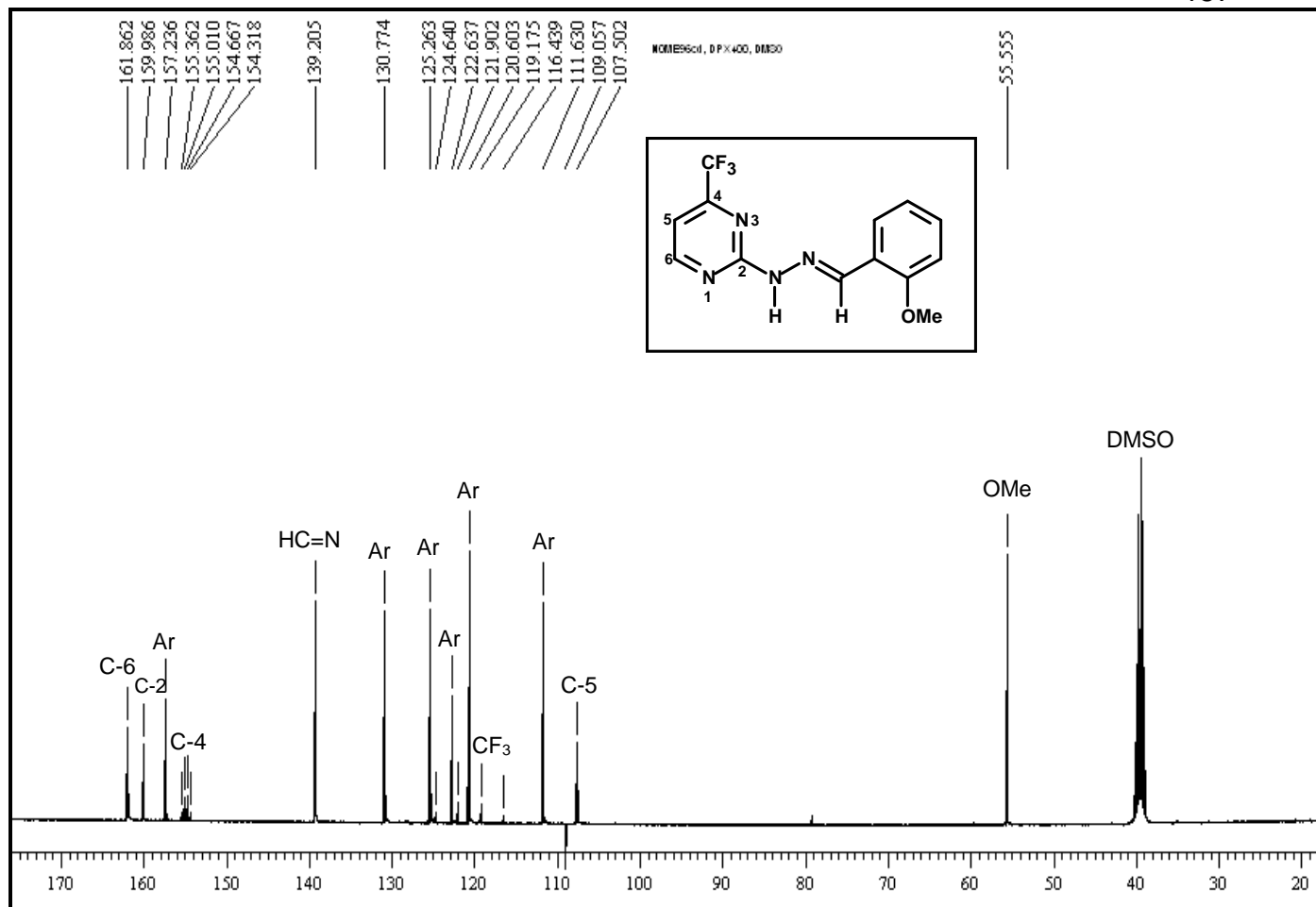


Figura 41: espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto (6h), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

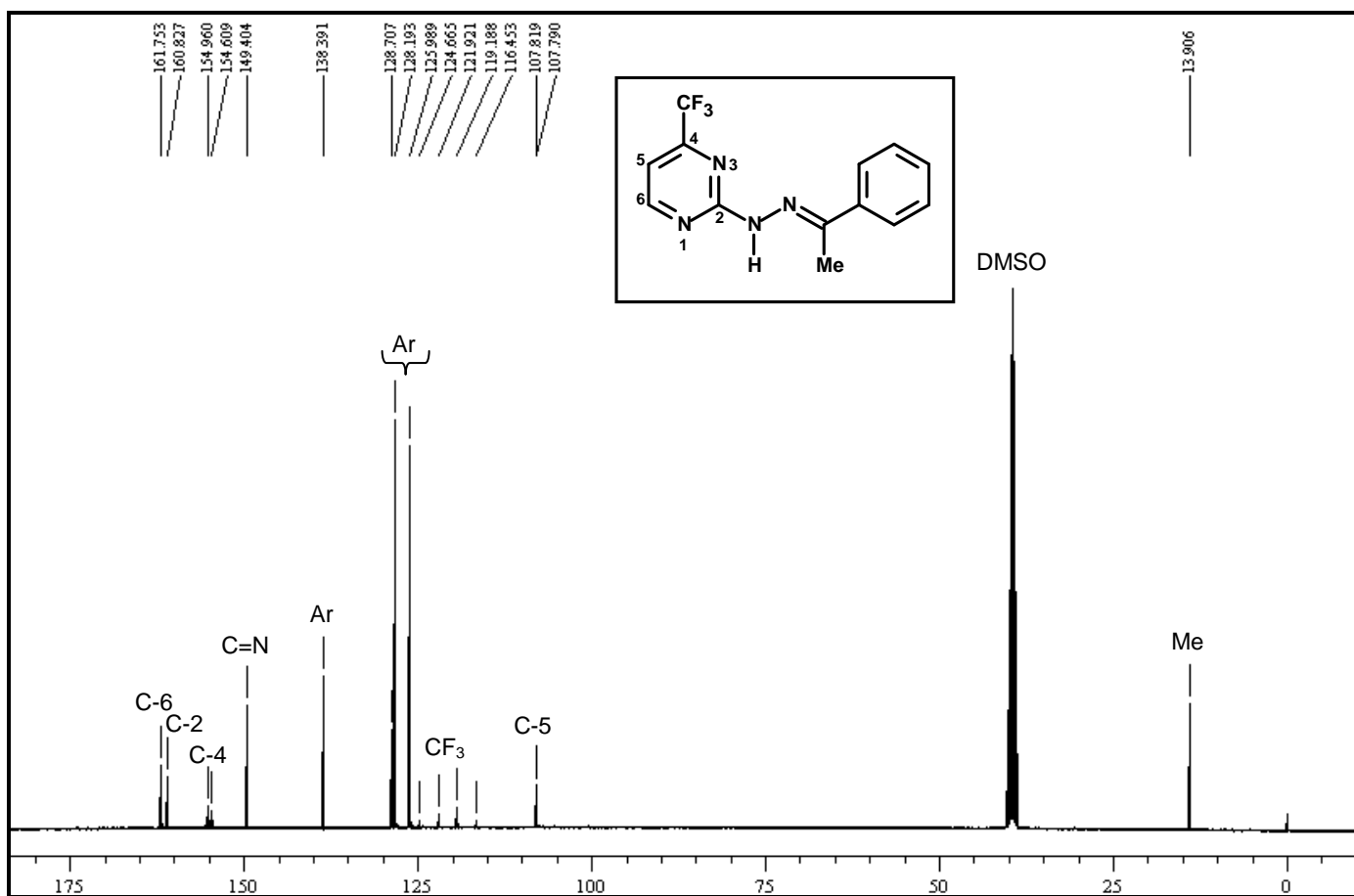
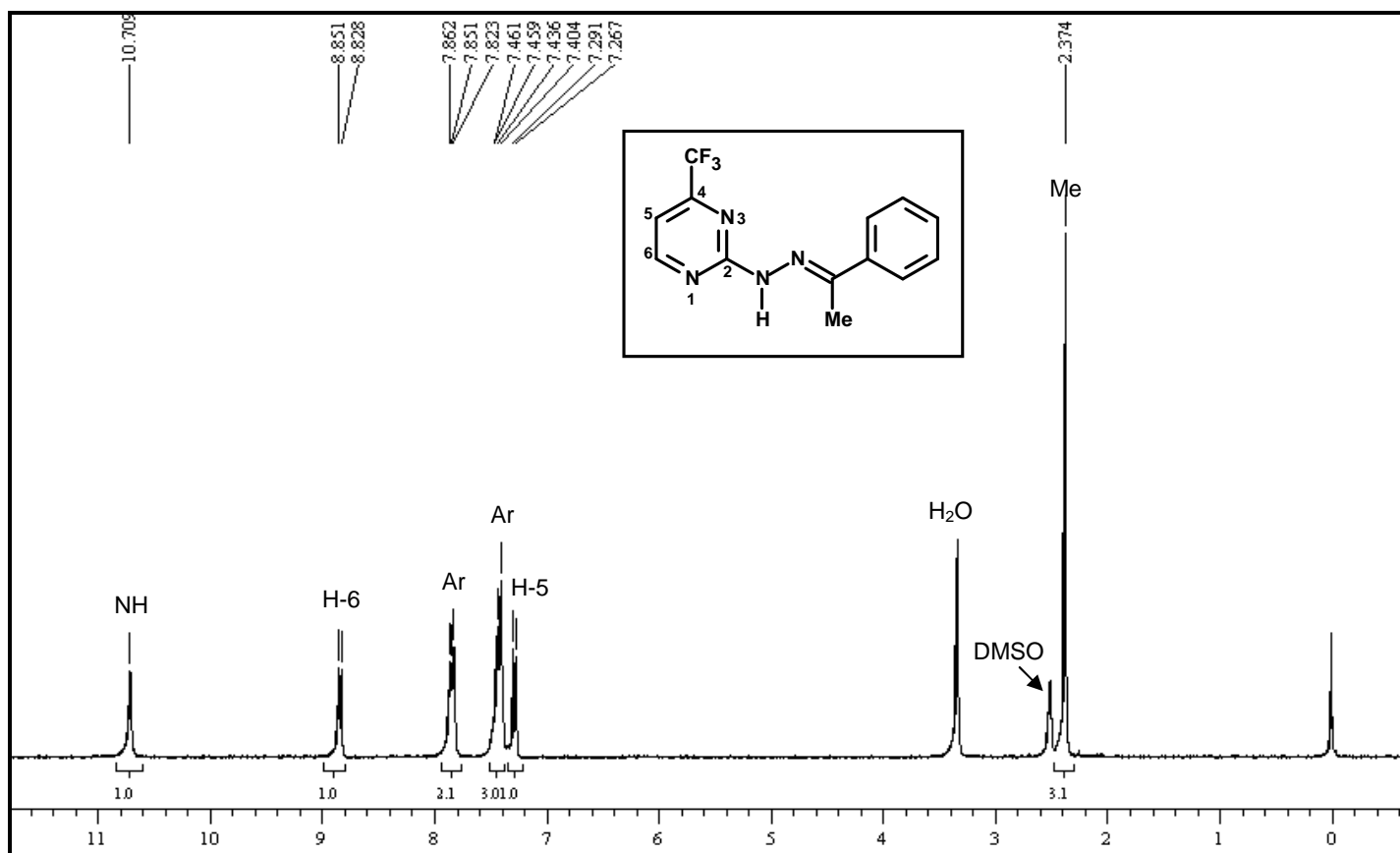


Figure 43: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (6i), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

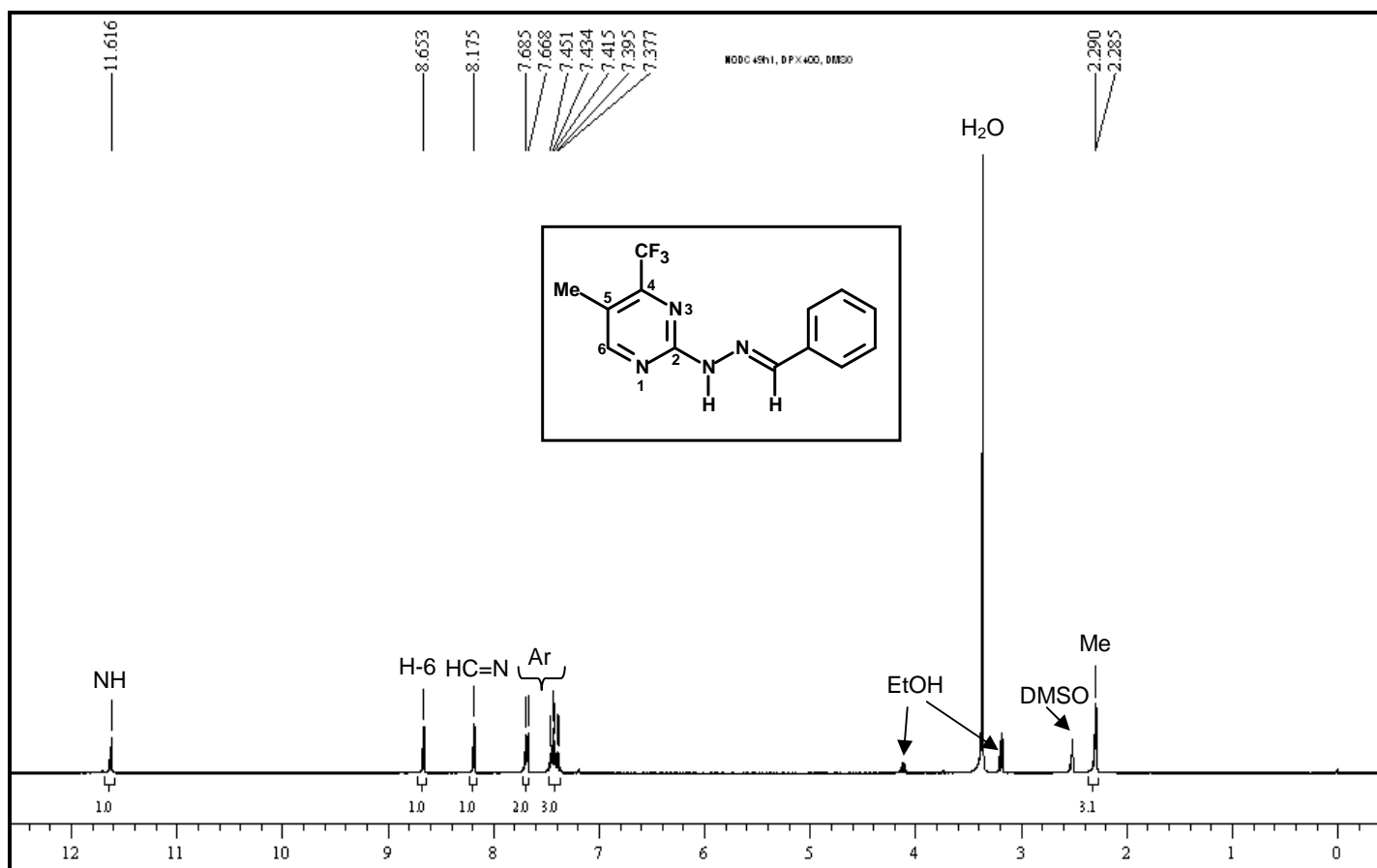


Figura 44: espectro de RMN de ^1H do composto (7a), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

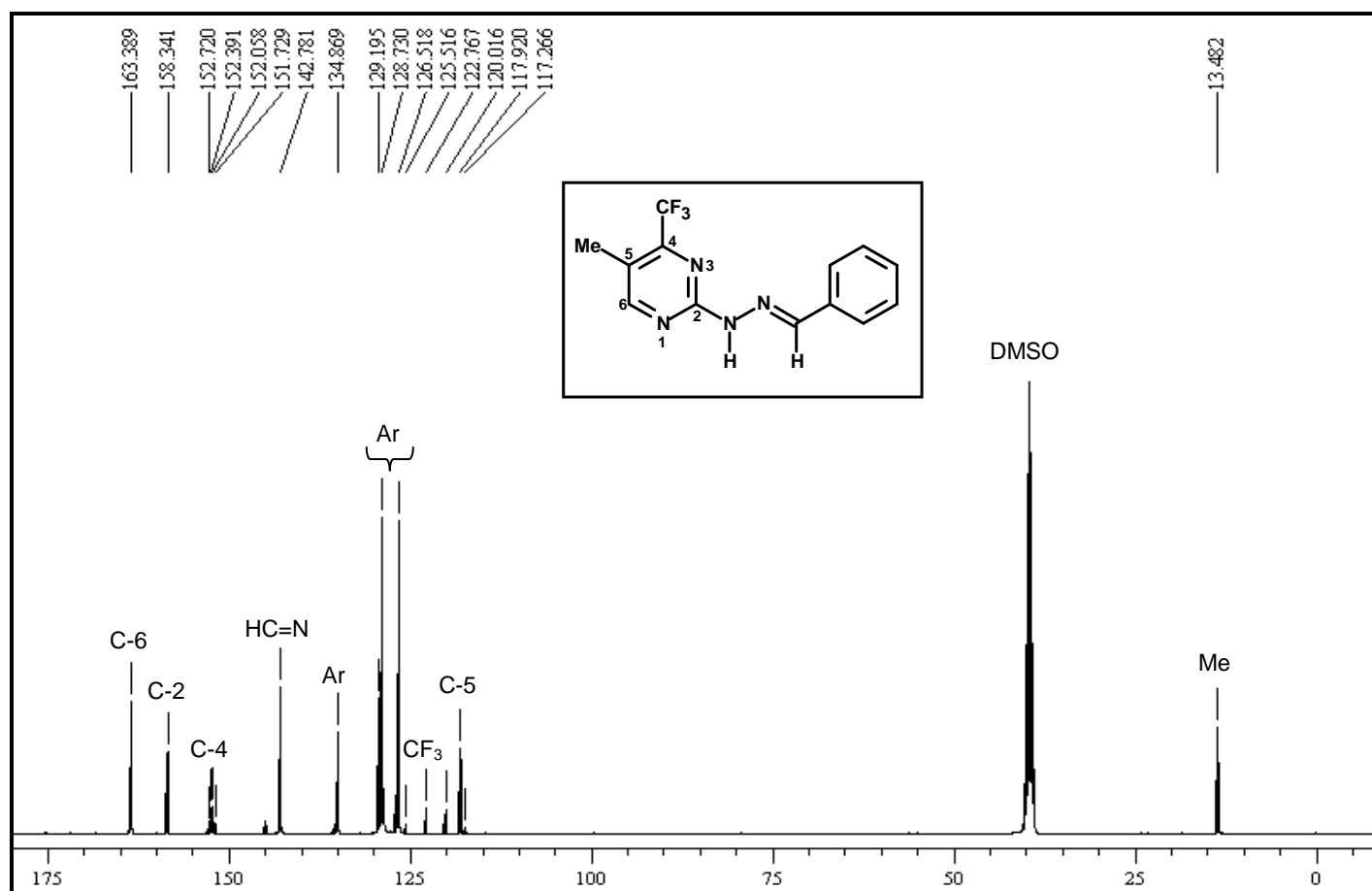


Figura 45: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (7a), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

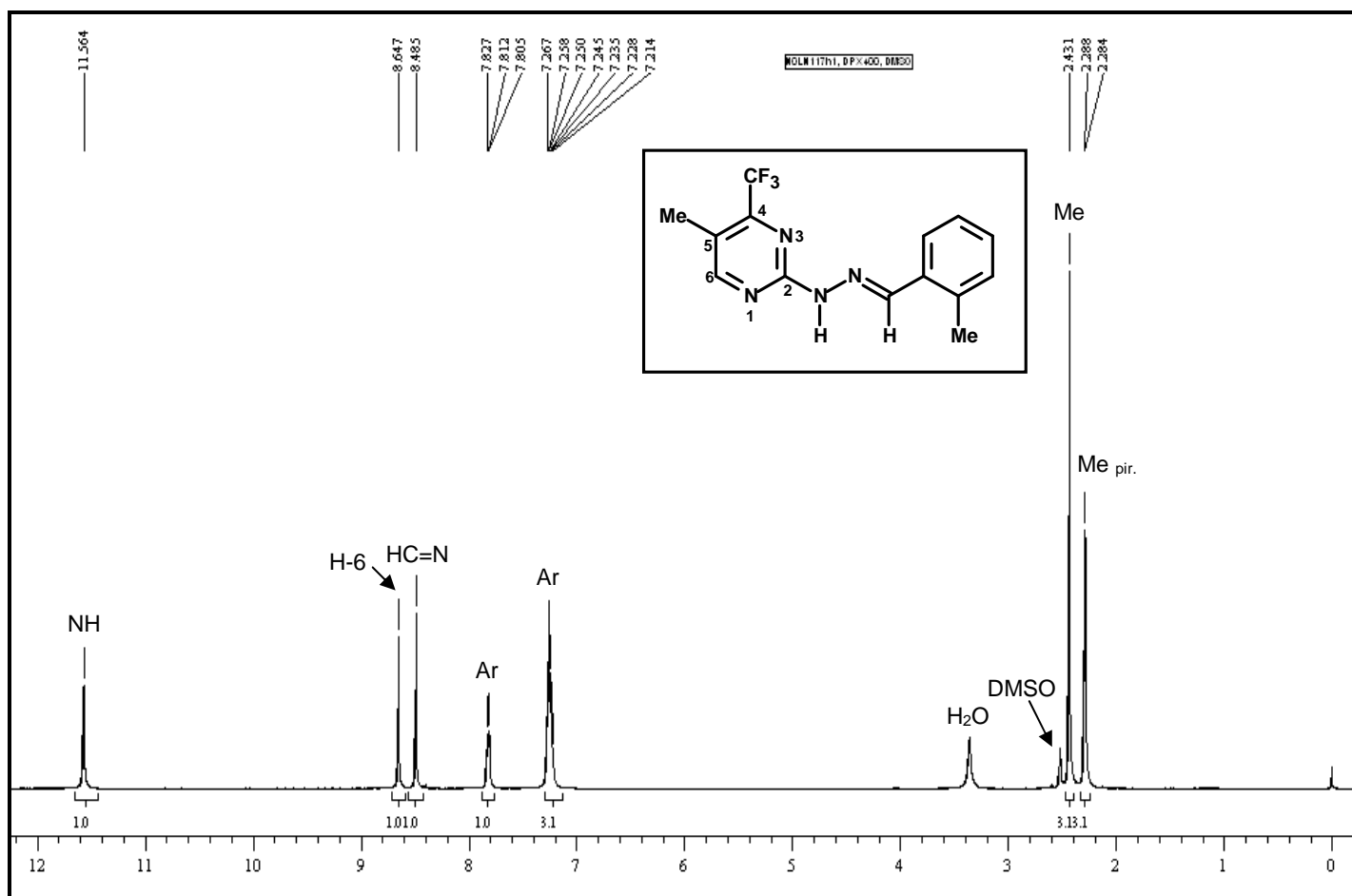


Figura 46: espectro de RMN de ^1H do composto (7b), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

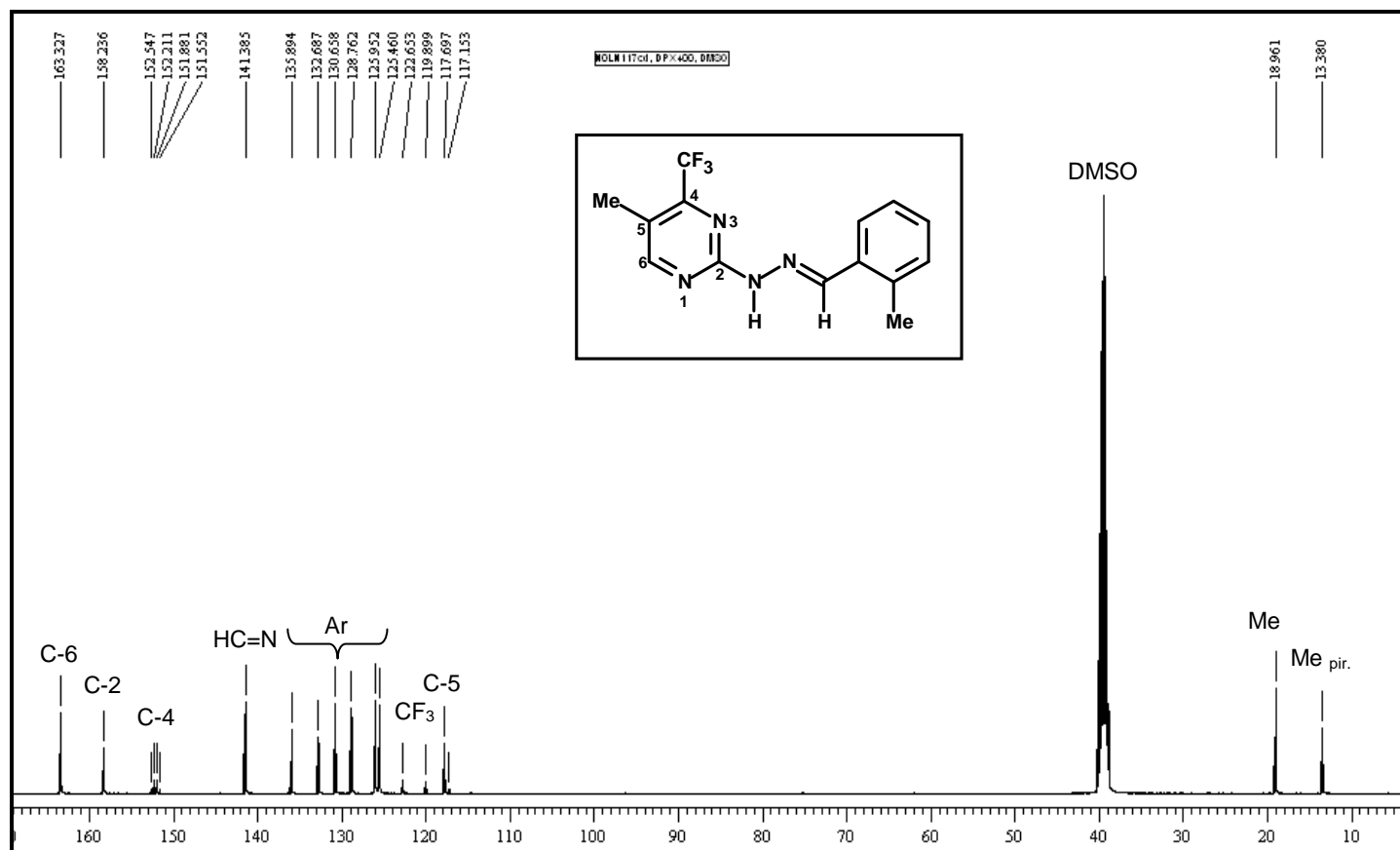


Figura 47: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (7b), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

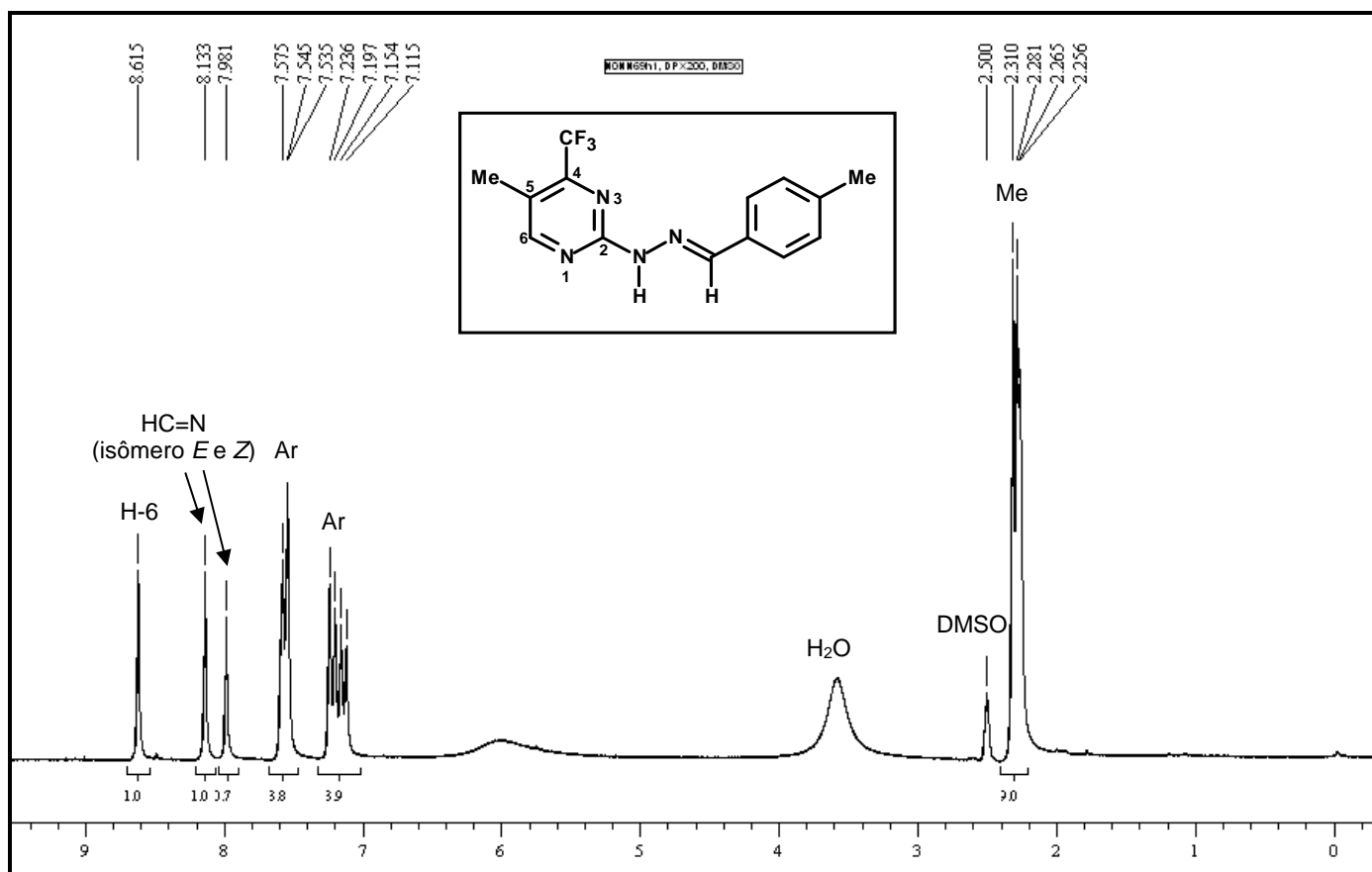


Figura 48: espectro de RMN de ^1H do composto (7c) sem purificação prévia, espectrômetro Bruker DPX 200, DMSO- d_6

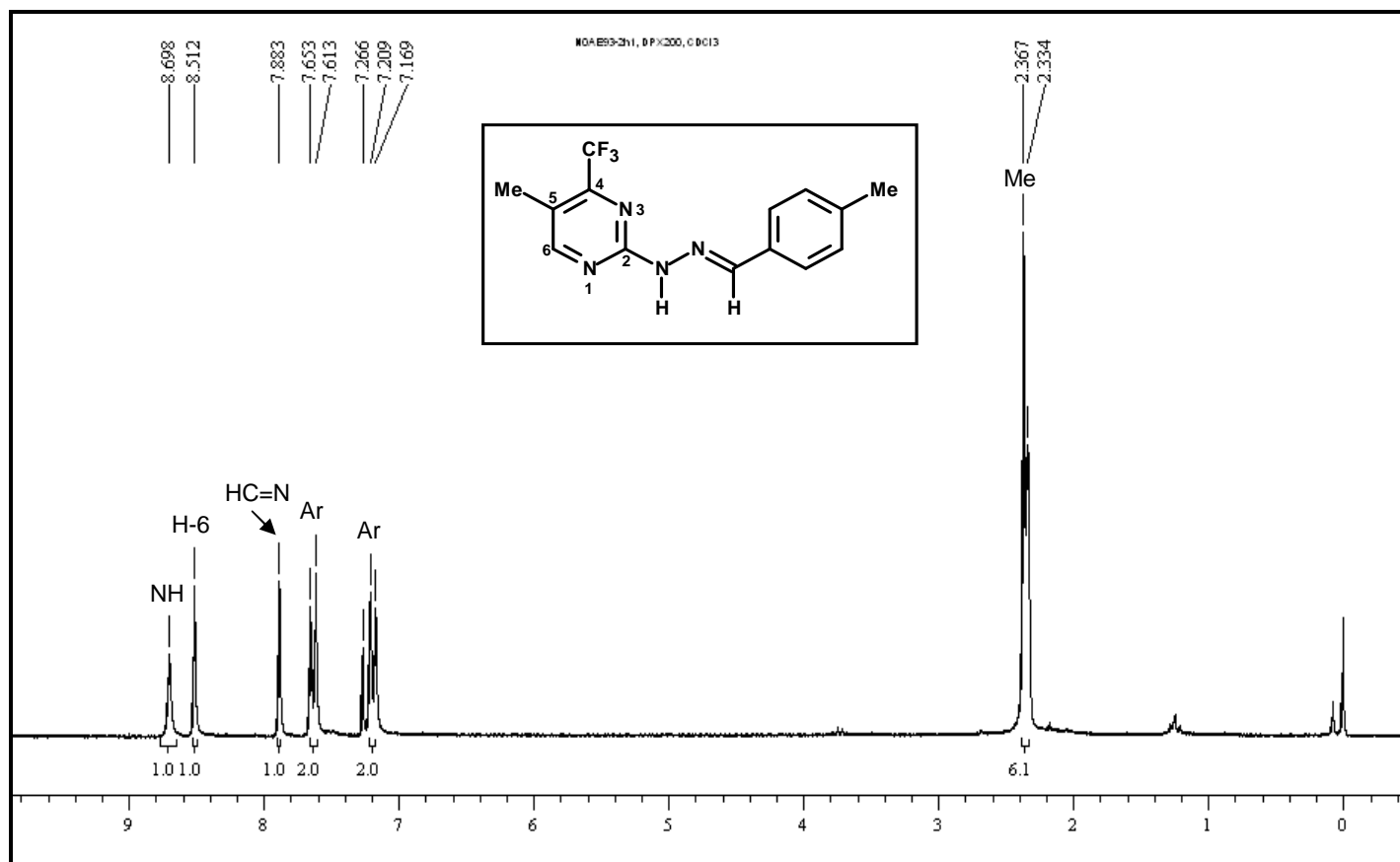


Figura 49: espectro de RMN de ^1H do composto (7c) após purificação por filtração em sílica, espectrômetro Bruker DPX 200, DMSO- d_6

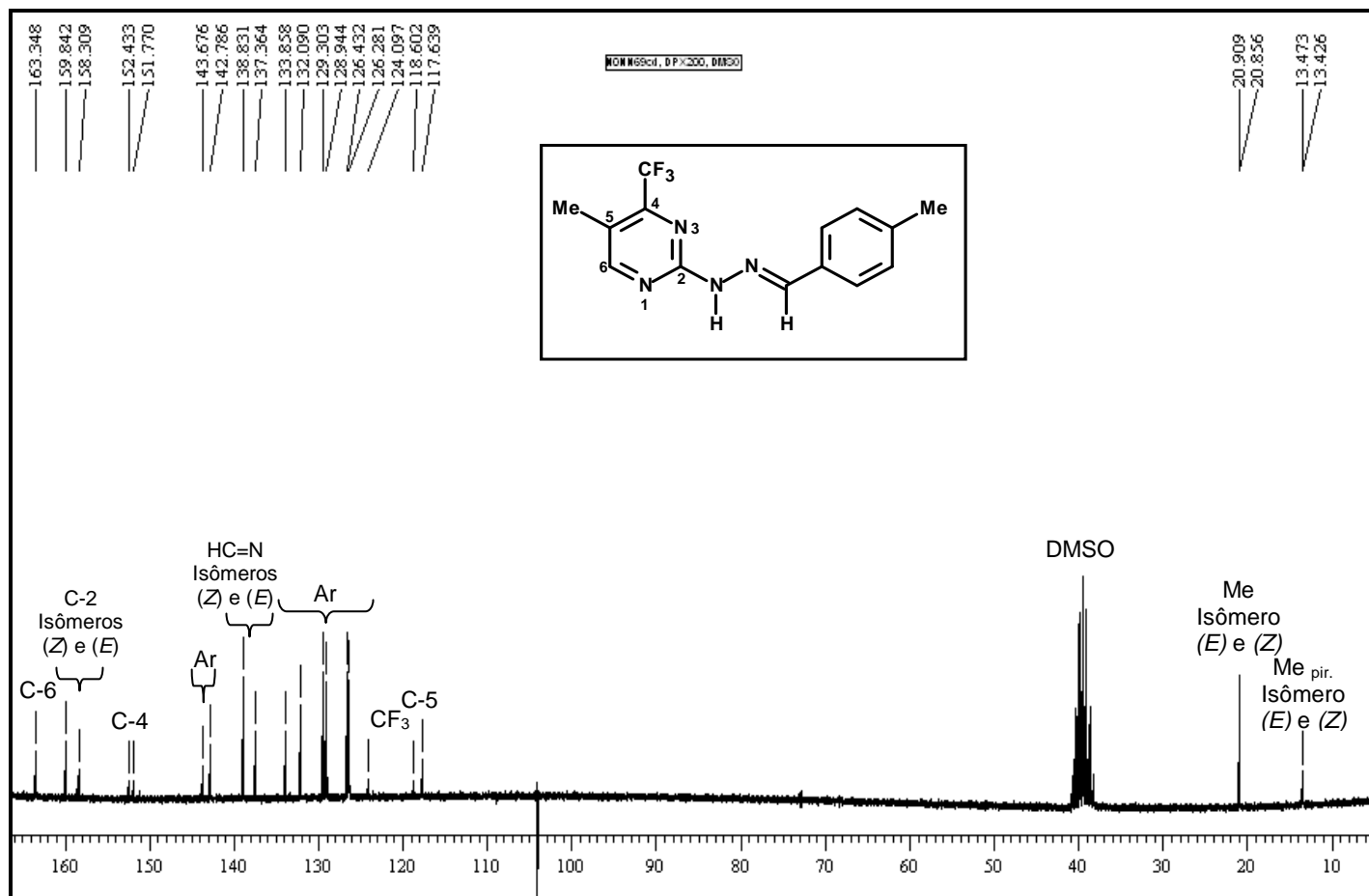


Figura 50: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (7c) sem purificação prévia, espectrômetro Bruker DPX 200, DMSO- d_6

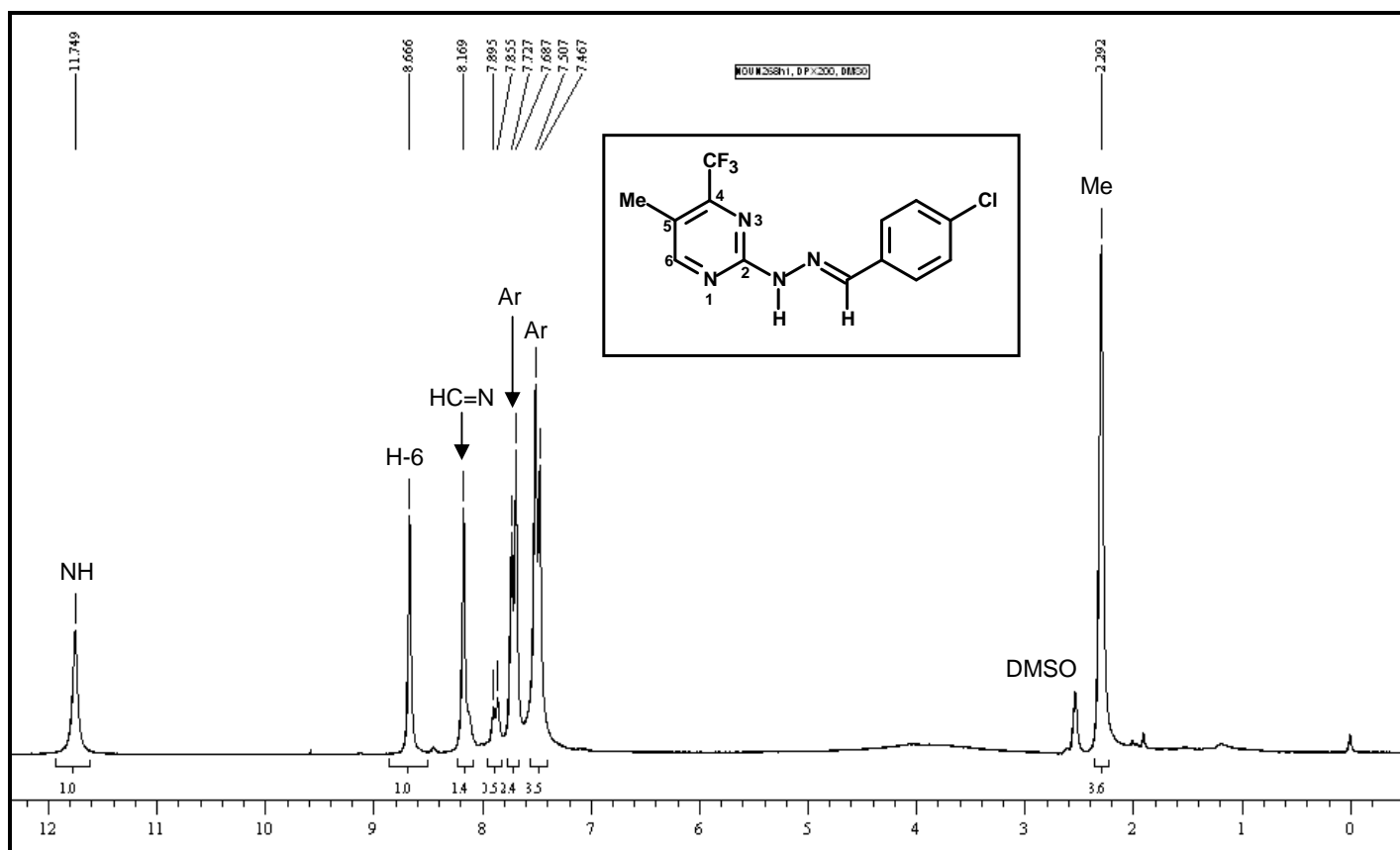


Figura 51: espectro de RMN de ^1H do composto (**7d**), espectrômetro Bruker DPX 200, DMSO- d_6

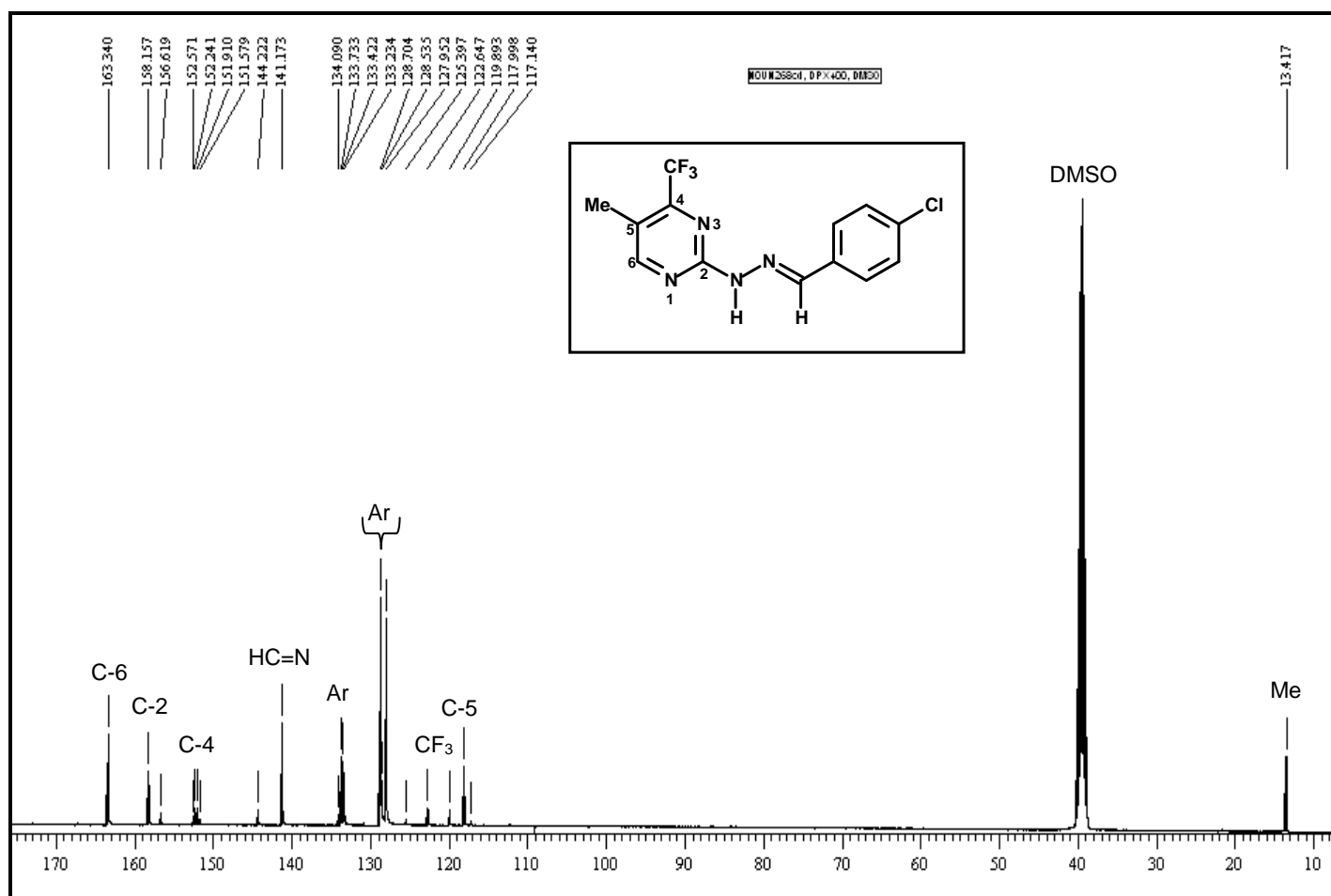


Figura 52: espectro de RMN de ^{13}C (^1H) do composto (**7d**), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

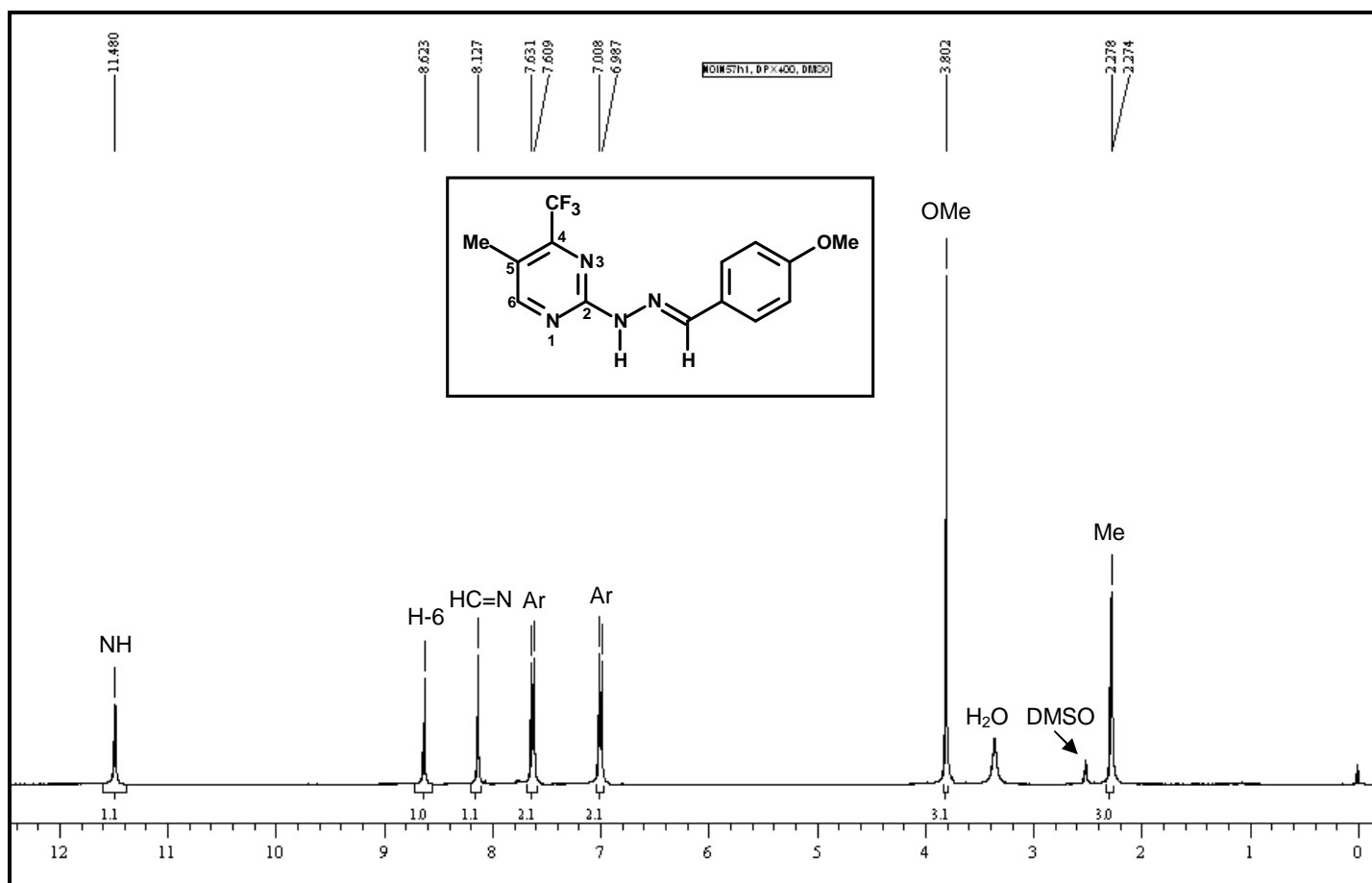


Figura 53: espectro de RMN de ^1H do composto **(7e)**, espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

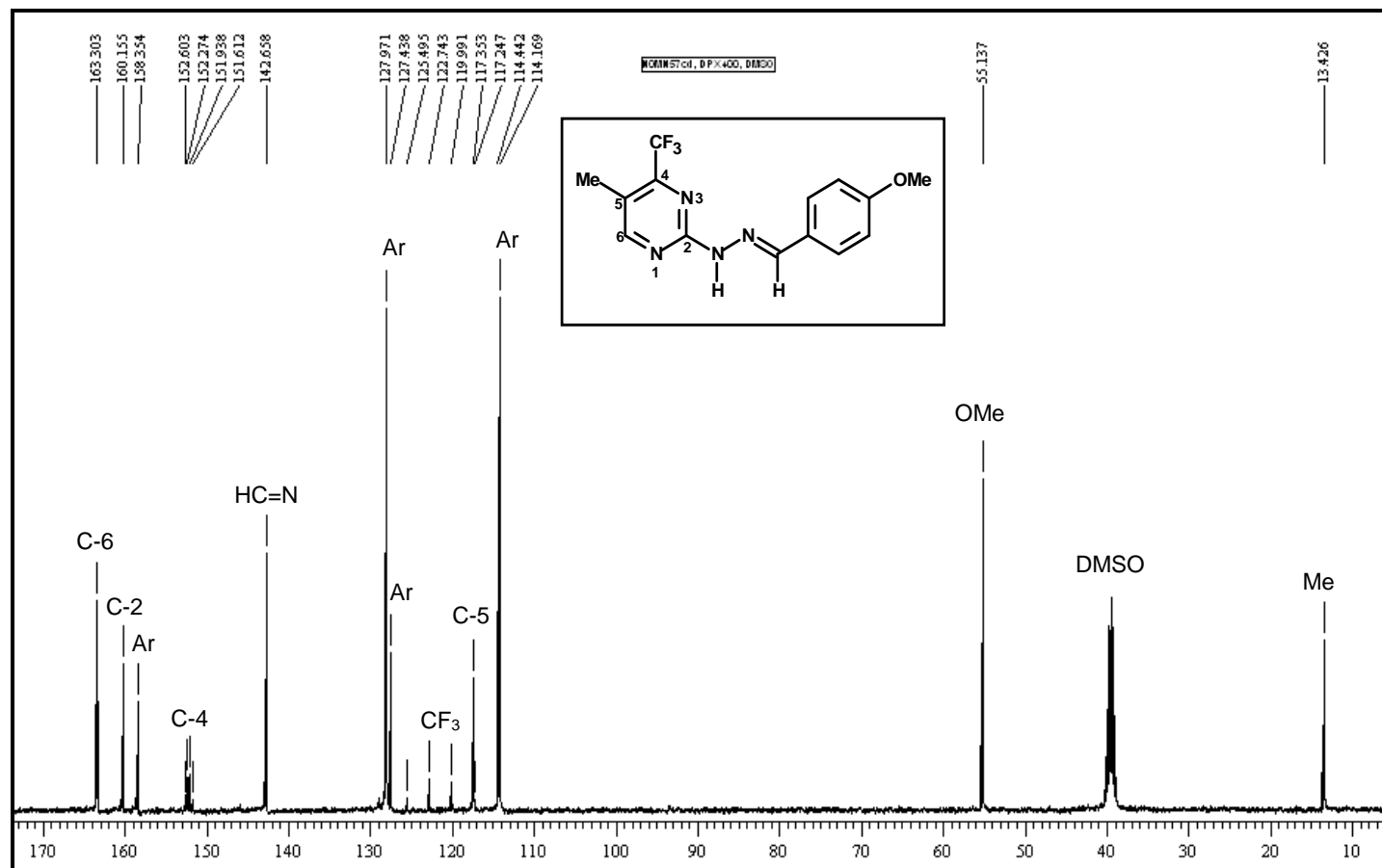


Figura 54: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **(7e)**, espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

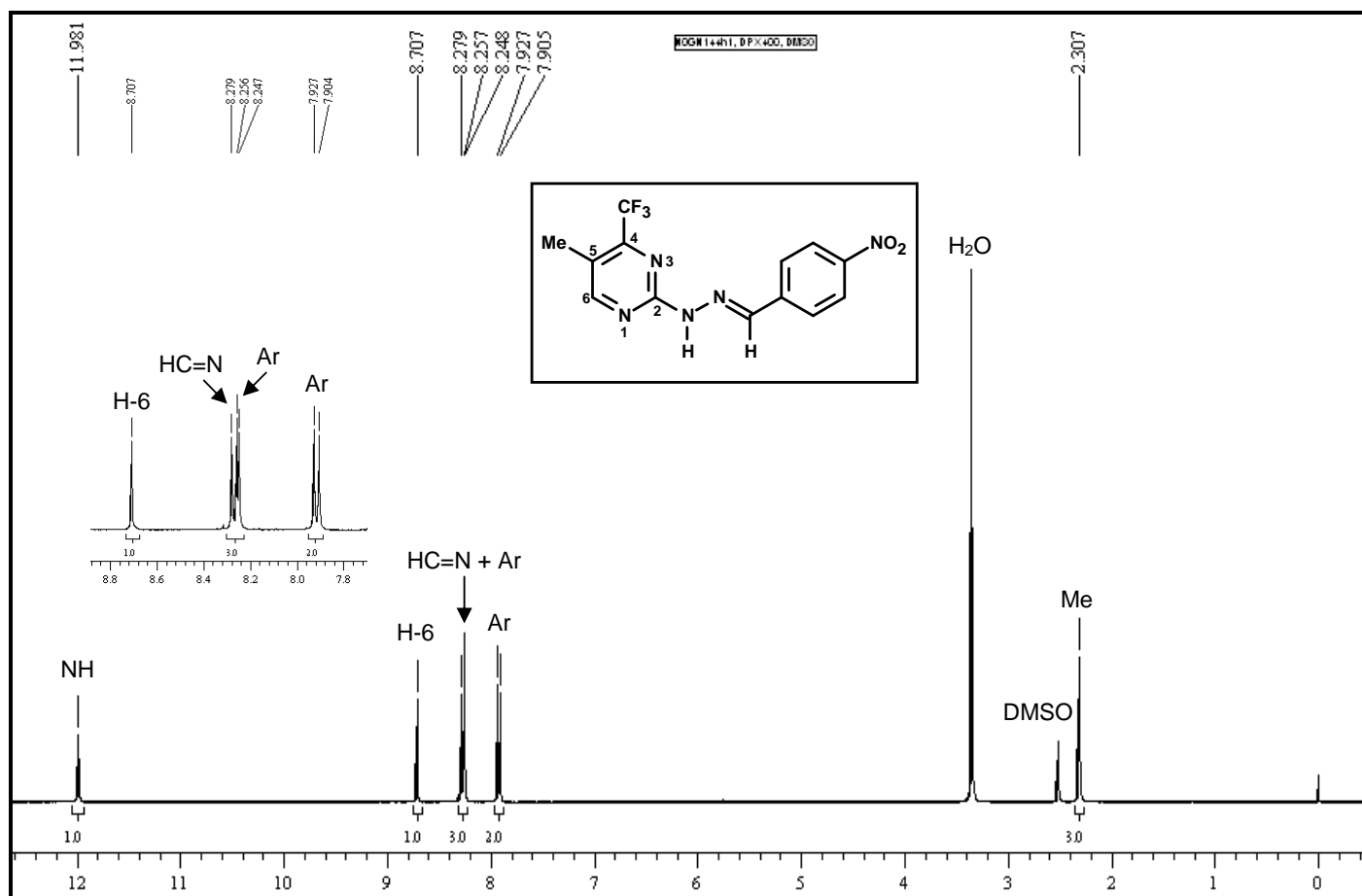


Figura 55: espectro de RMN de ^1H do composto (7f), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

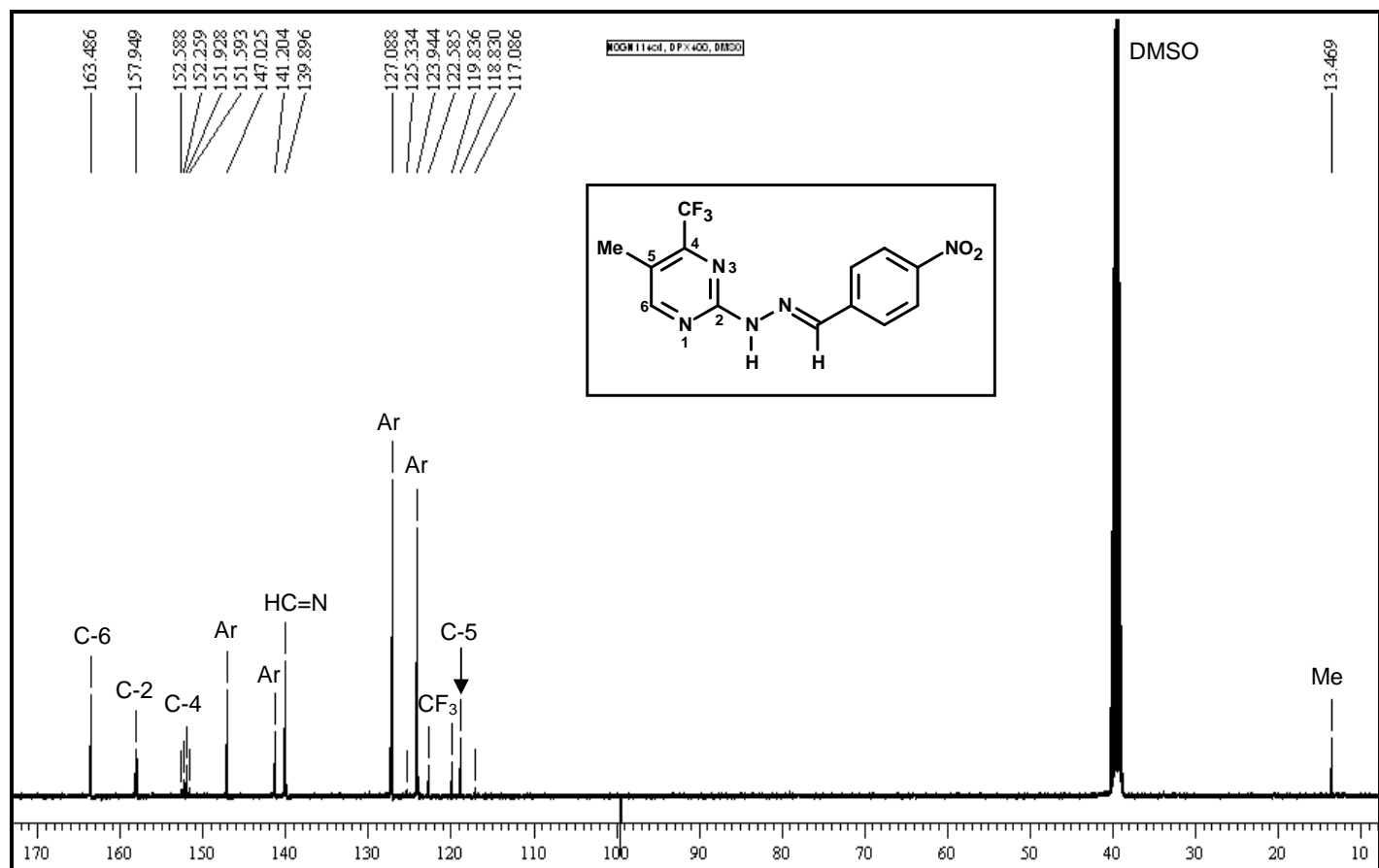


Figura 56: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (7f), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

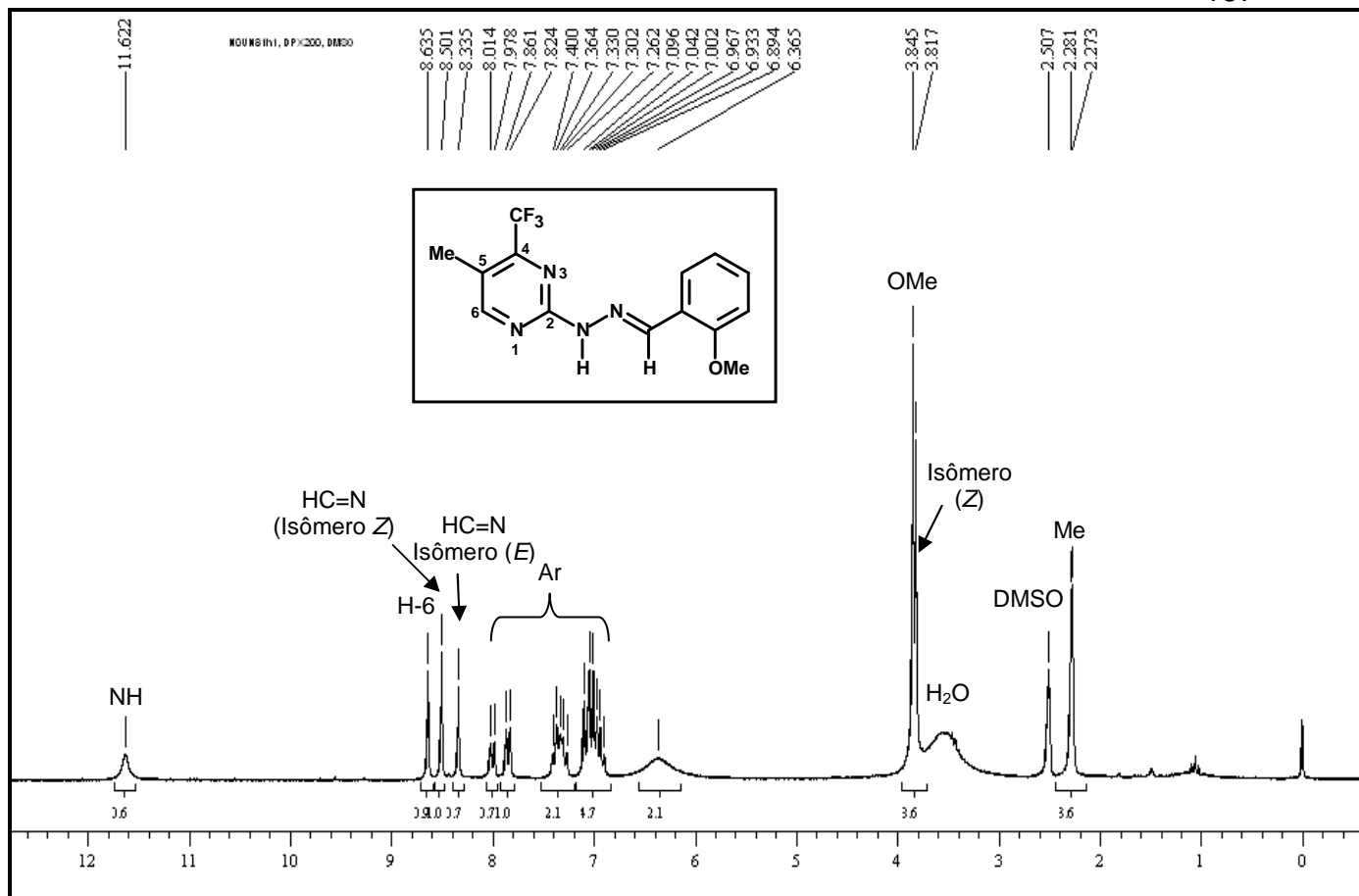


Figura 59: espectro de RMN de ^1H do composto (**7h**) sem purificação prévia, espectrômetro Bruker DPX 200, DMSO- d_6

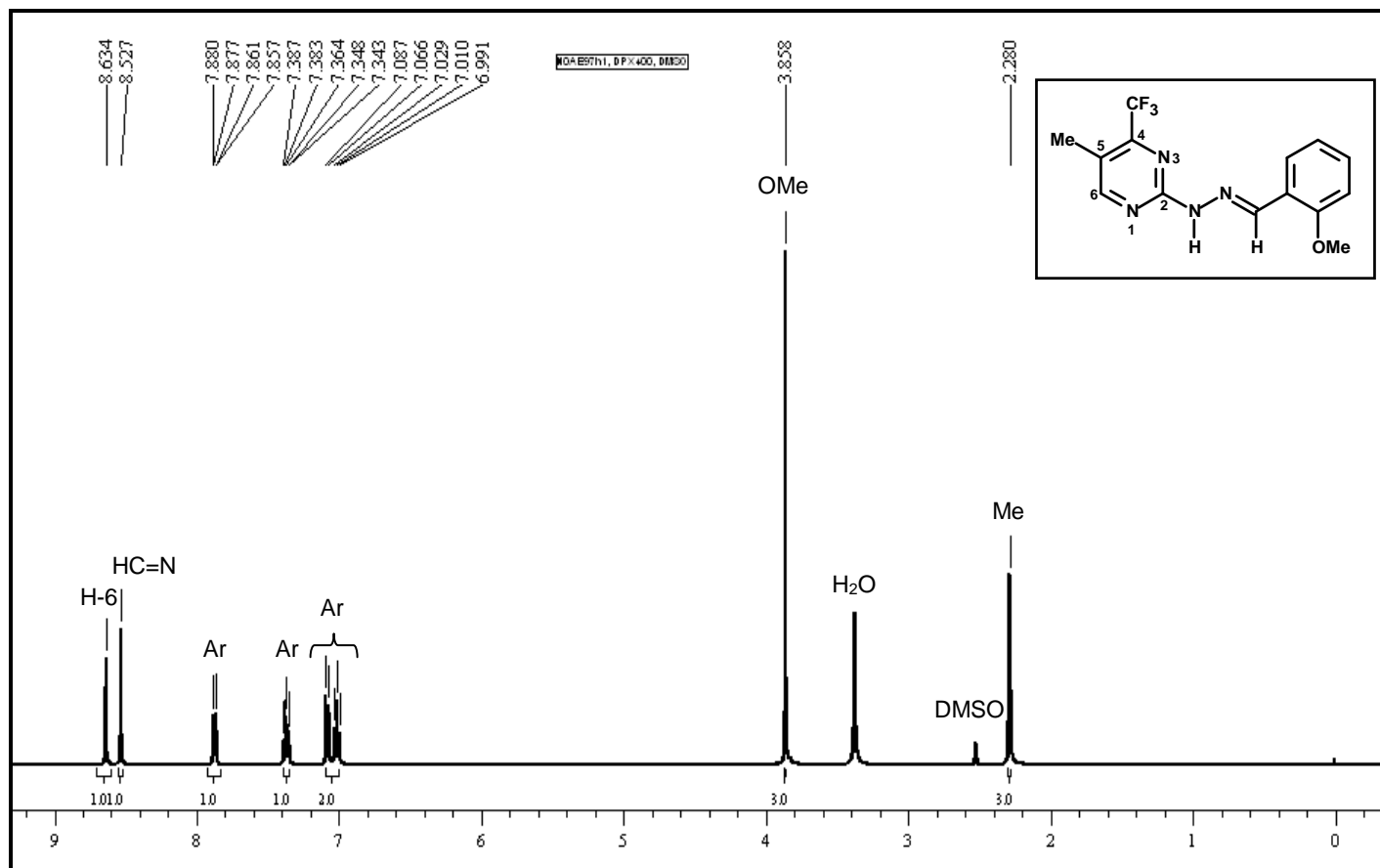


Figura 60: espectro de RMN de ^1H do composto (**7h**) após purificação por filtração em sílica, espectrômetro Bruker DPX 200, DMSO- d_6

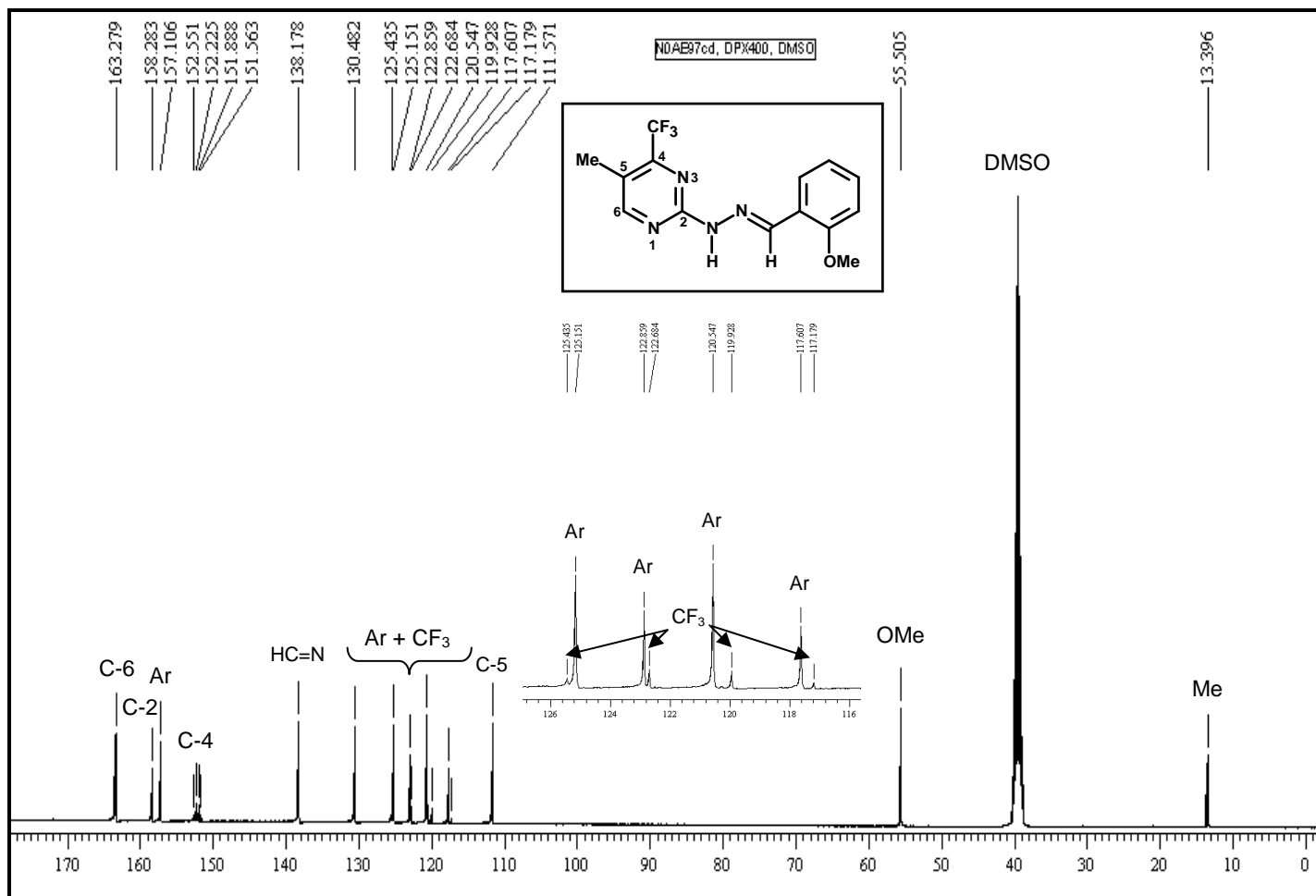


Figura 61: espectro de RMN de ¹³C {¹H} do composto (7h), espectrômetro Bruker DPX 200, DMSO-d₆

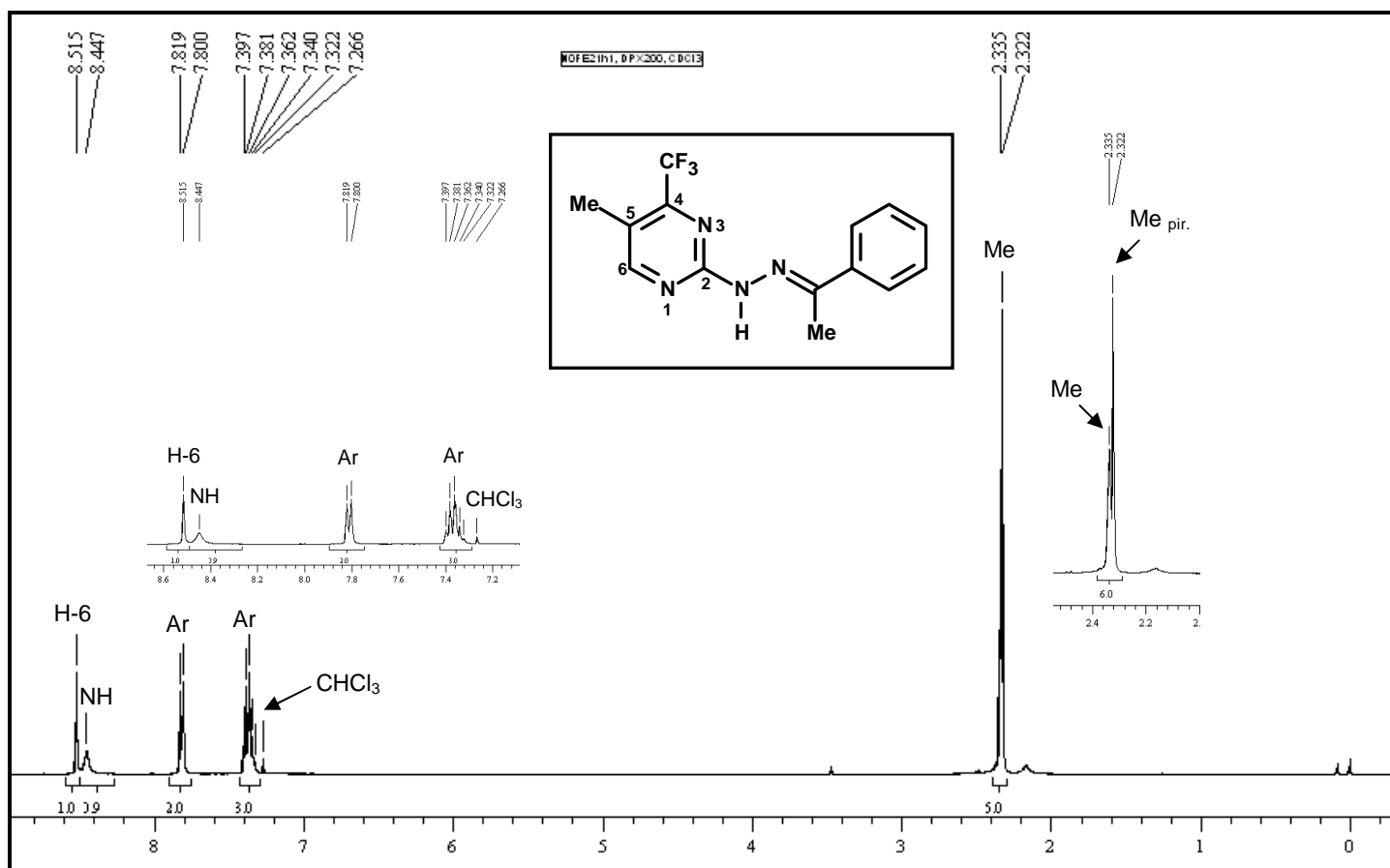


Figura 62: espectro de RMN de ^1H do composto (7i), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

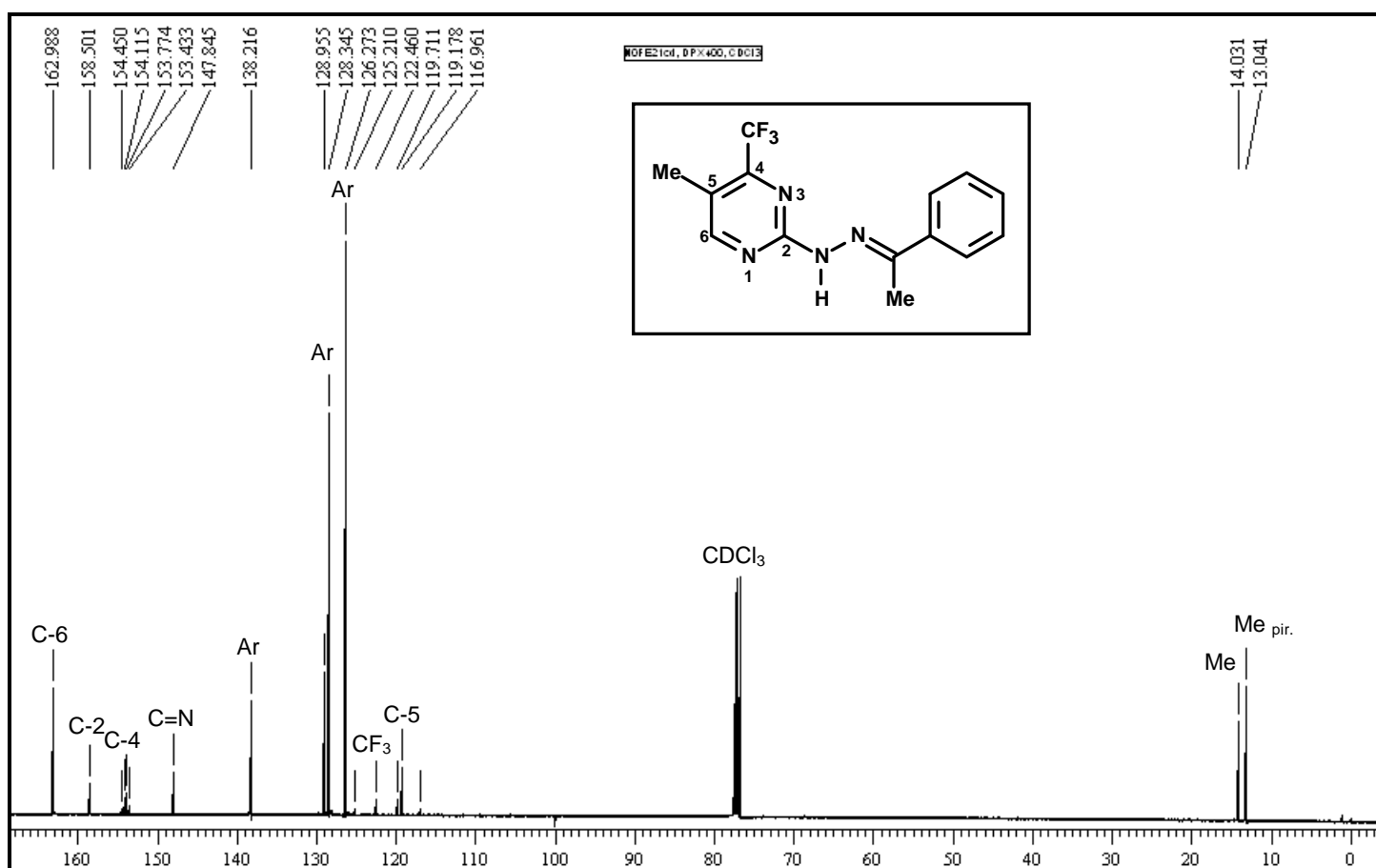


Figura 63: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (7i), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

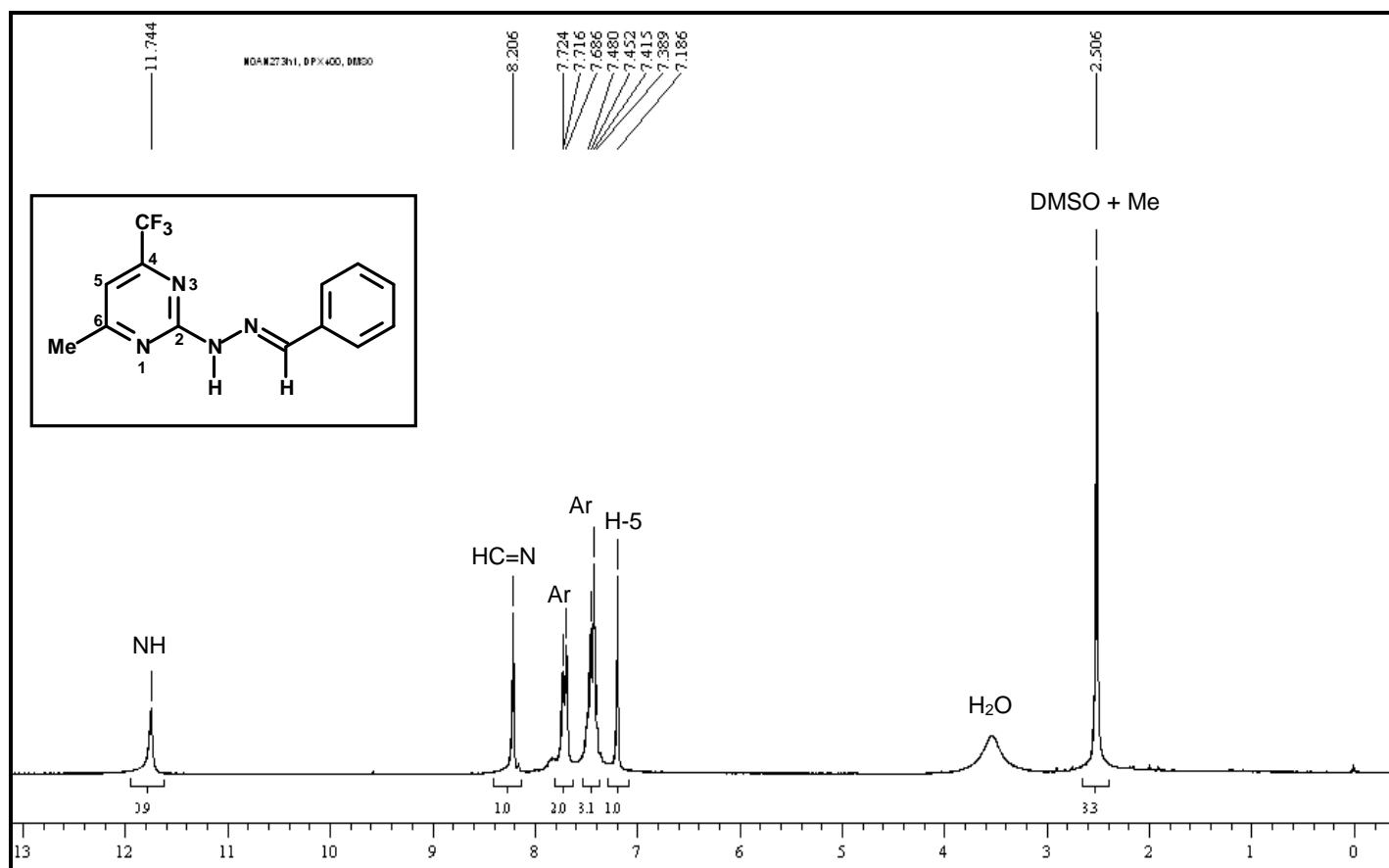


Figura 64: espectro de RMN de ^1H do composto (**8a**), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO d_6

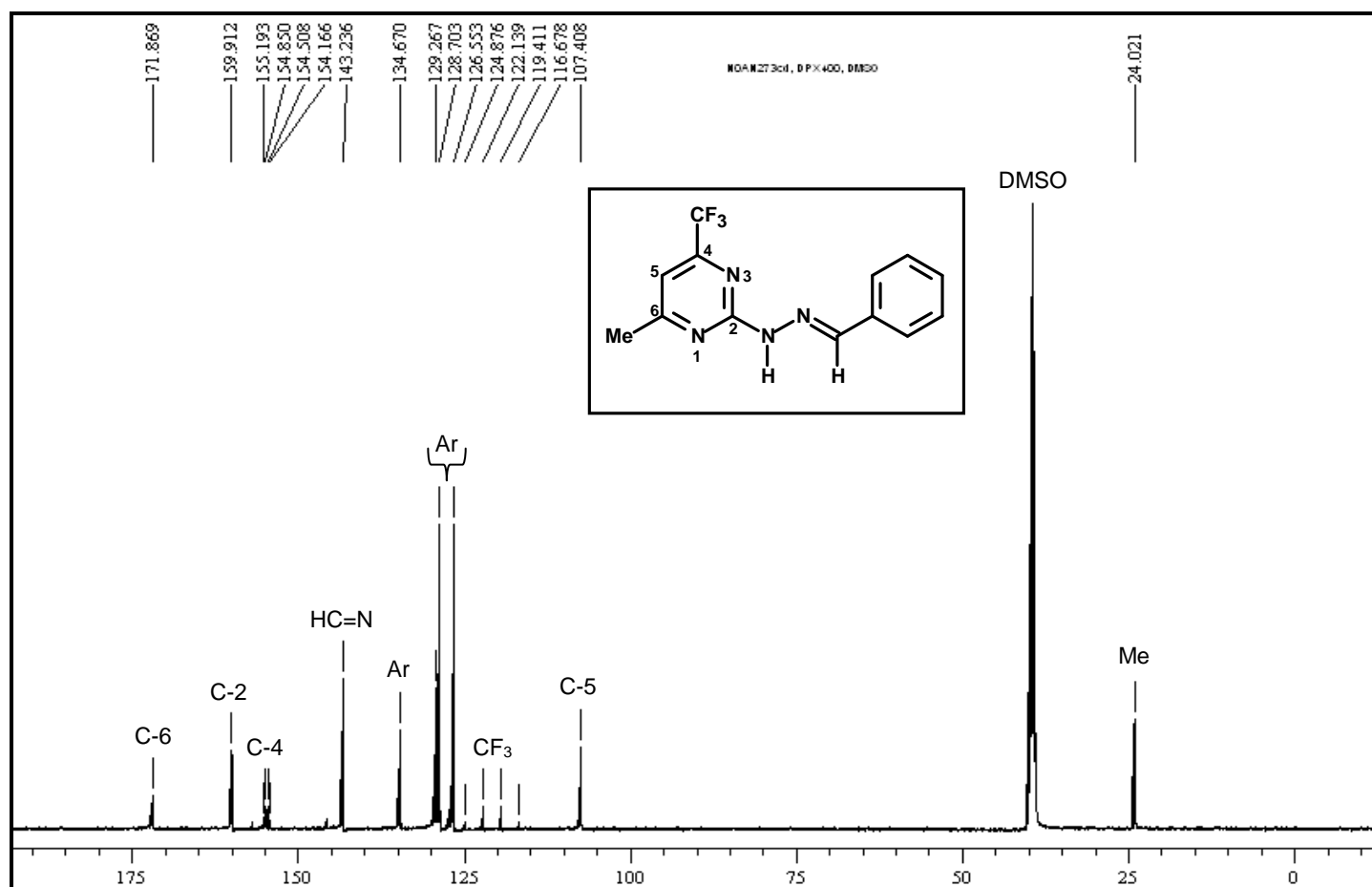


Figura 65: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (**8a**), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

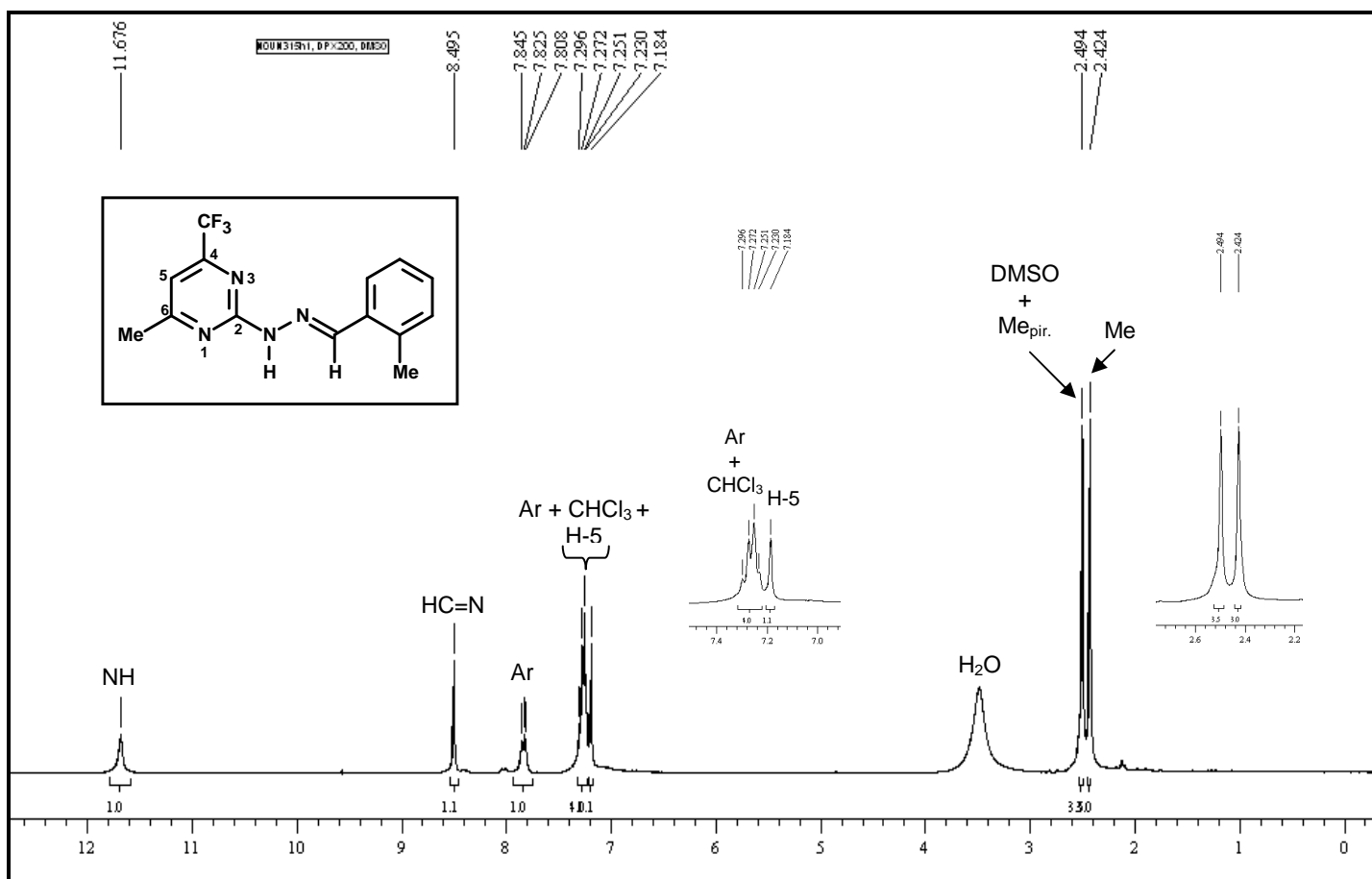


Figura 66: espectro de RMN de ^1H do composto (8b), espectrômetro Bruker DPX 200, DMSO- d_6

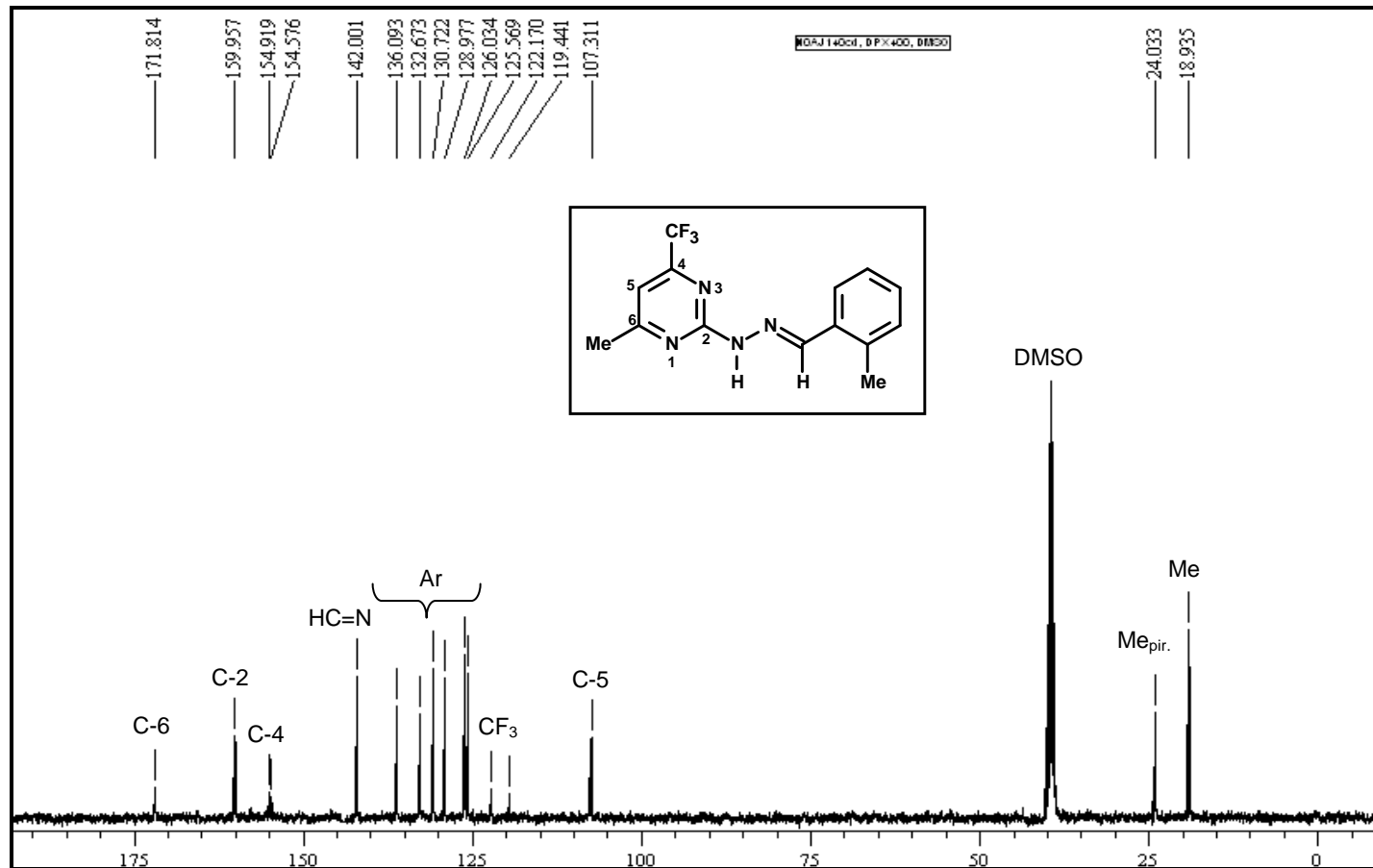


Figura 67: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (8b), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

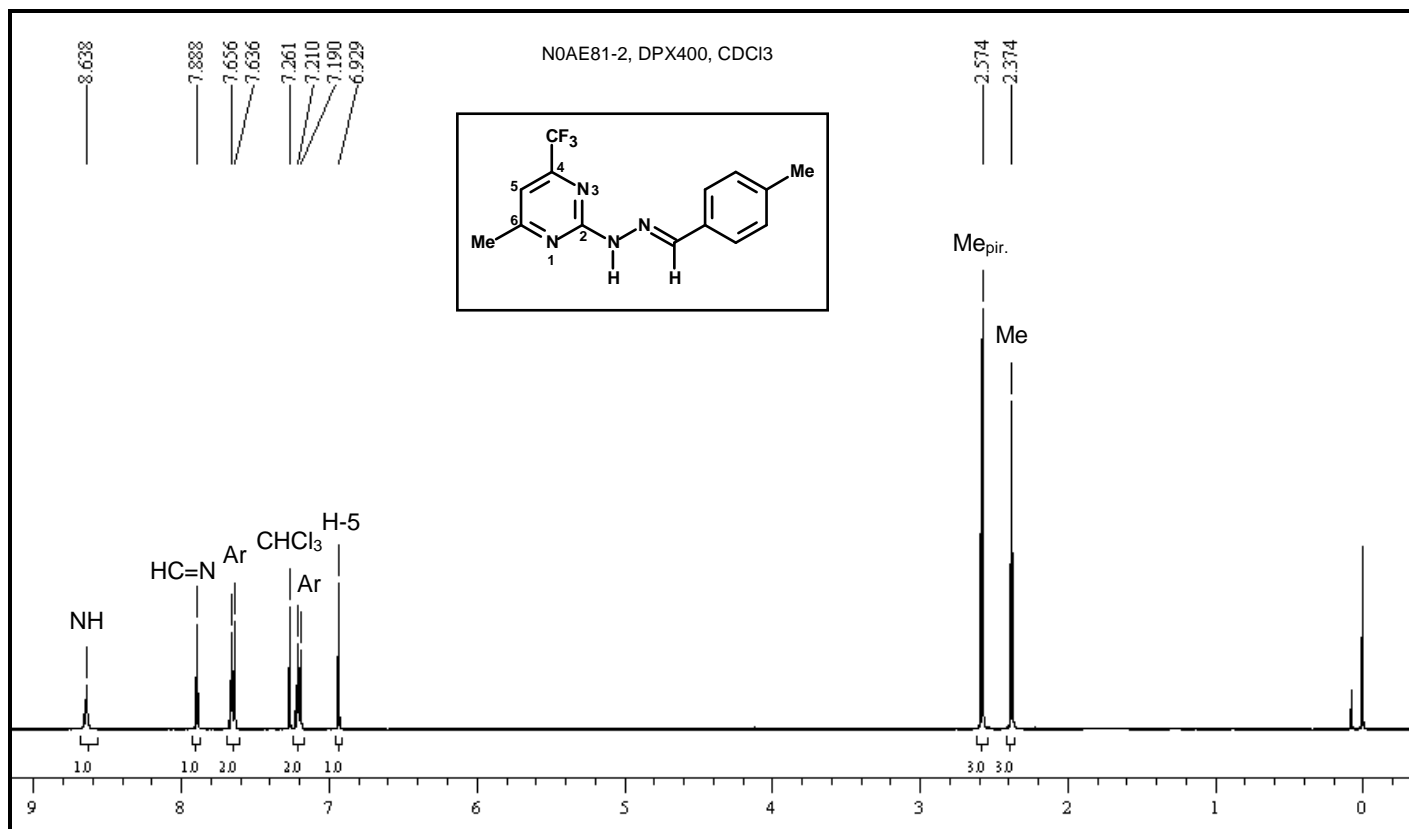


Figura 68: espectro de RMN de ^1H do composto (8c), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

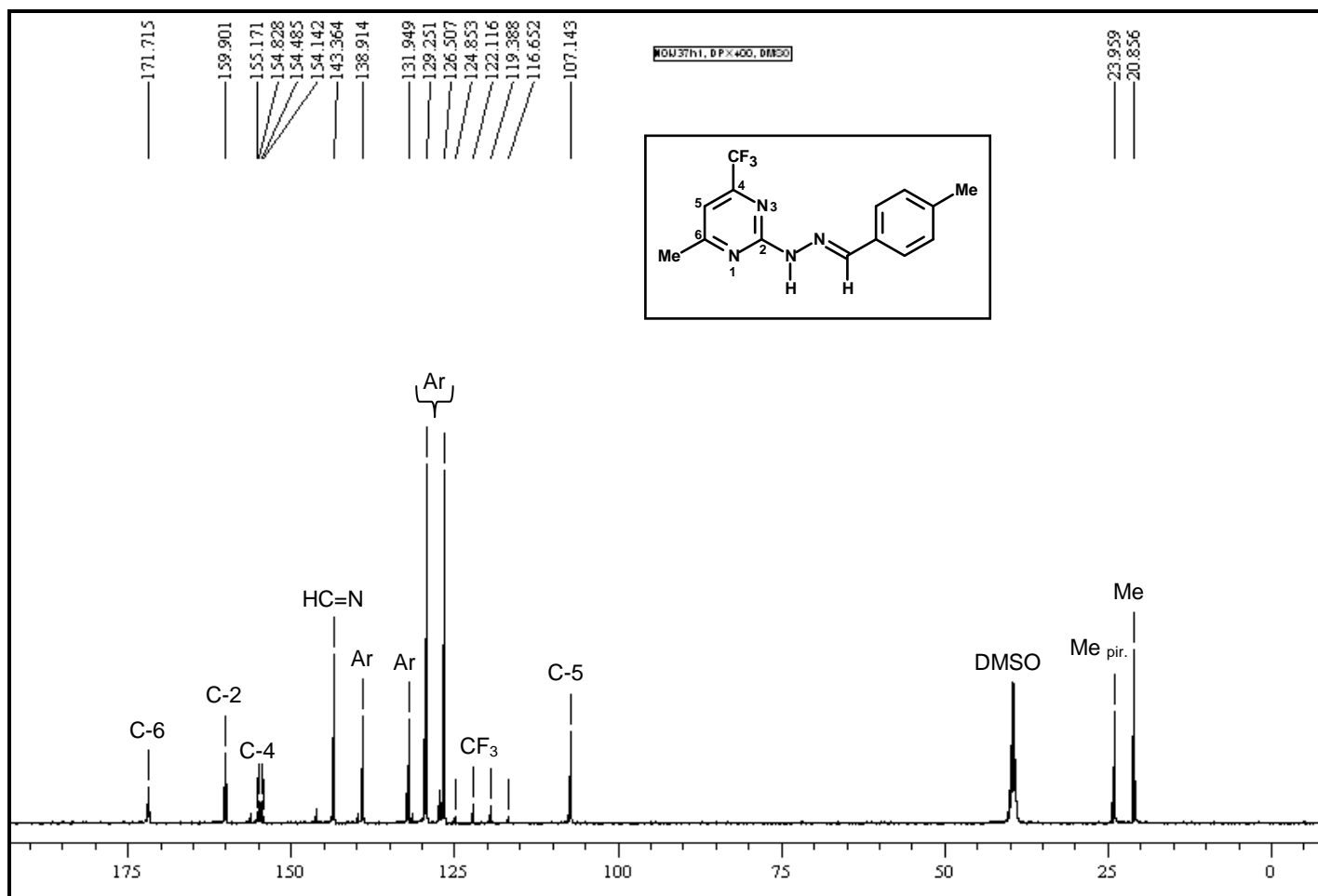


Figura 69: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (8c), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

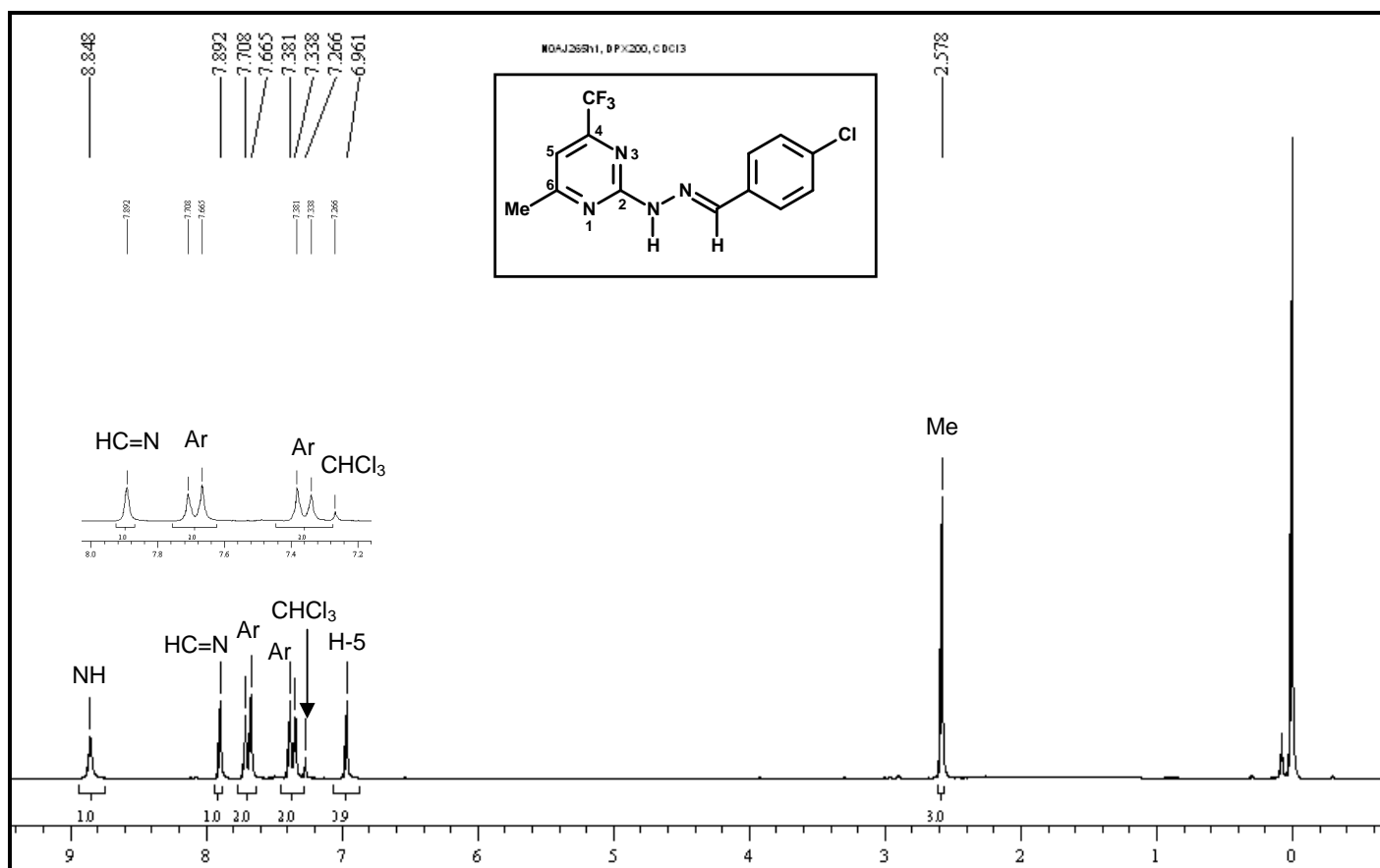


Figura 70: espectro de RMN de ^1H do composto **(8d)**, espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3

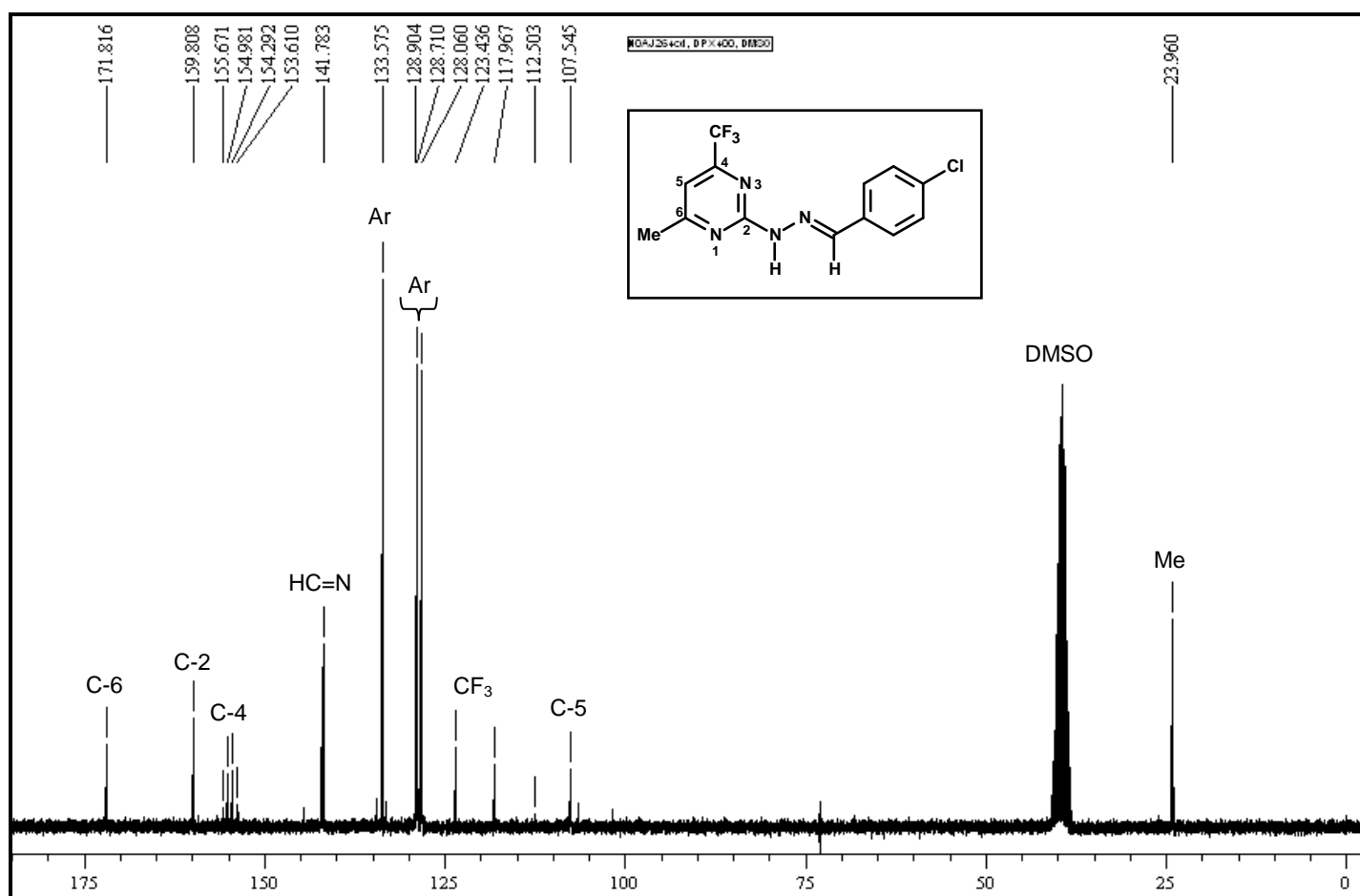


Figura 71: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **(8d)**, espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

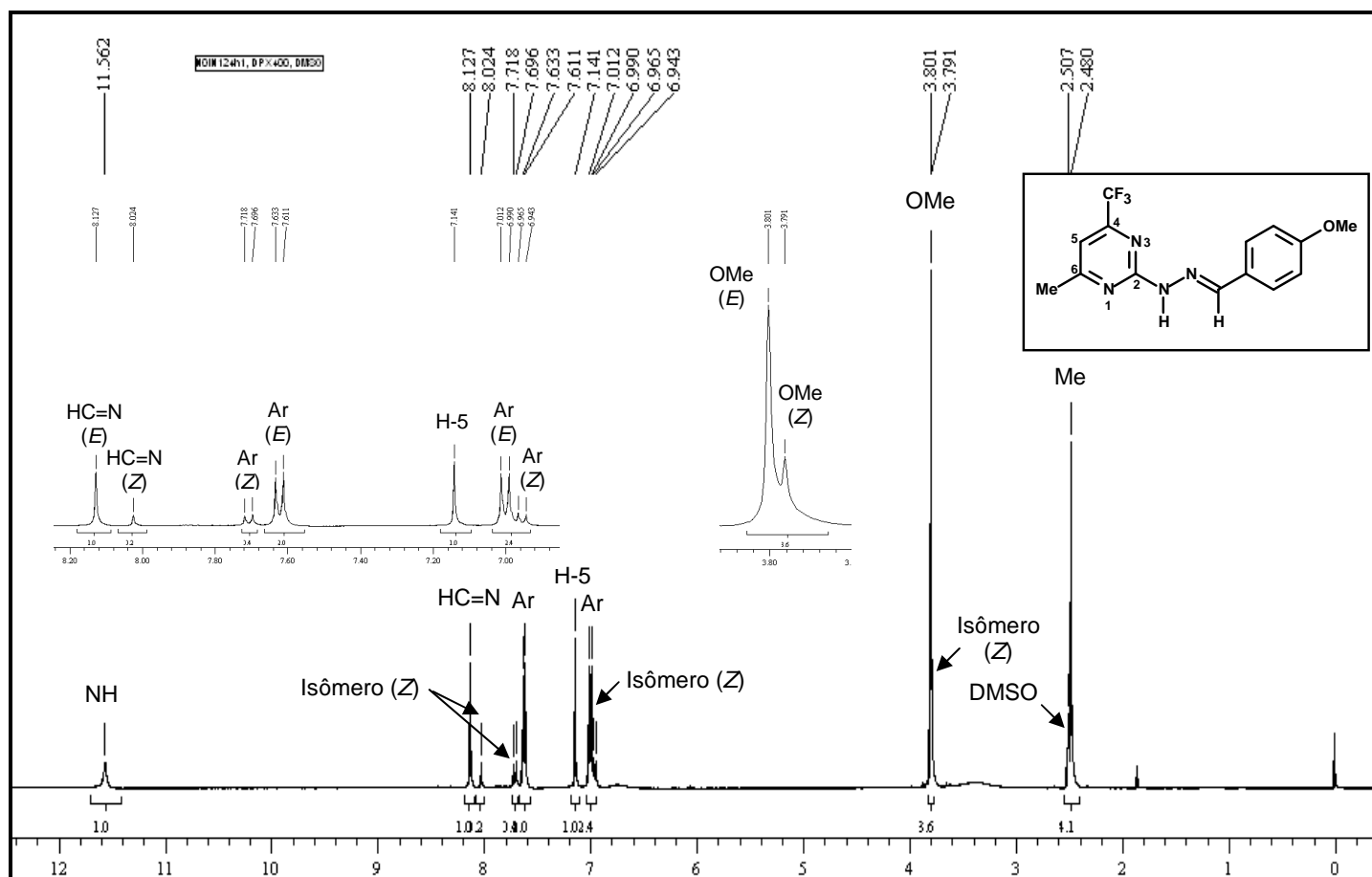


Figura 72: espectro de RMN de ^1H do composto (8e) sem purificação prévia, espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

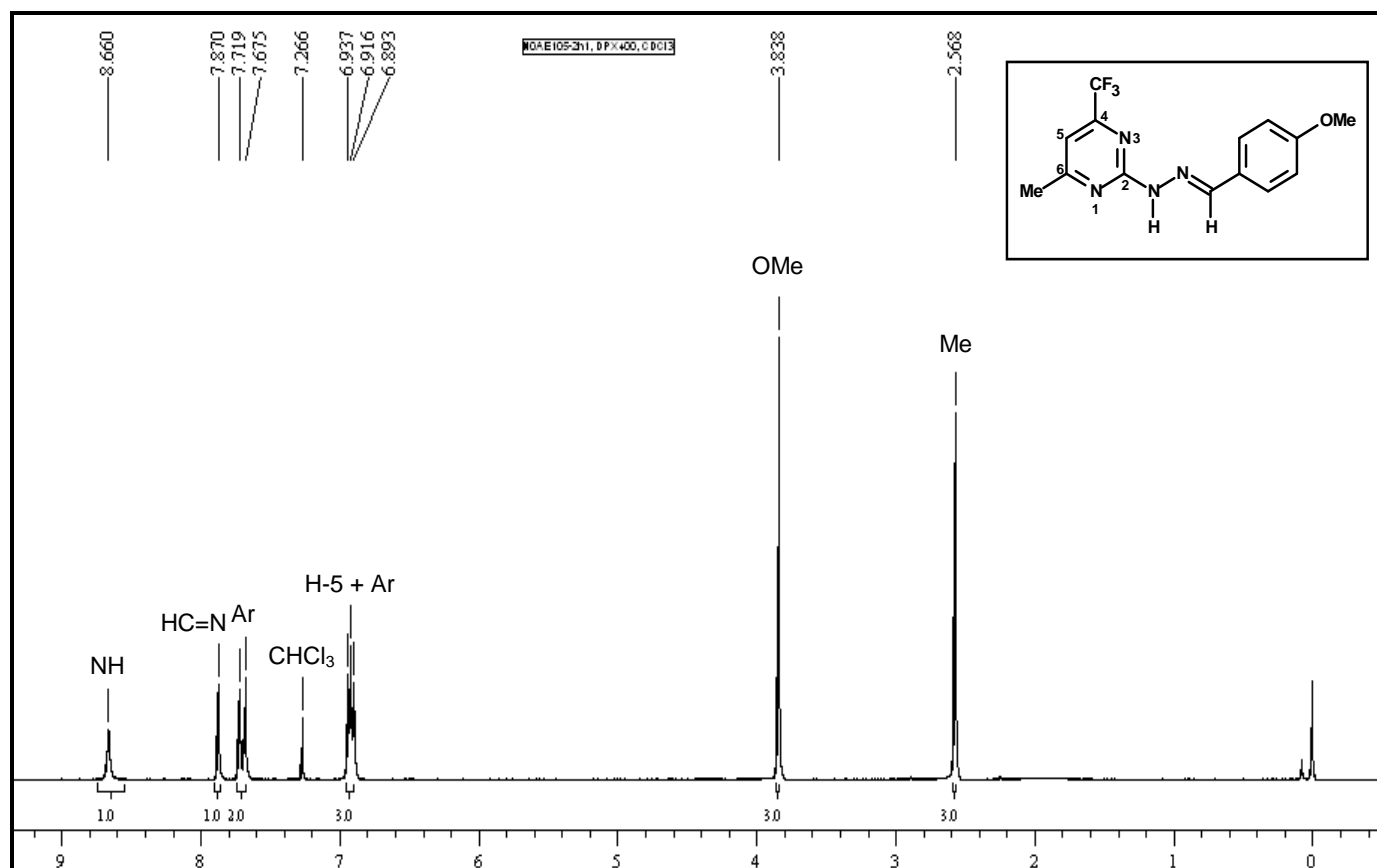


Figura 73: espectro de RMN de ^1H do composto (8e) após purificação por filtração em sílica, espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3

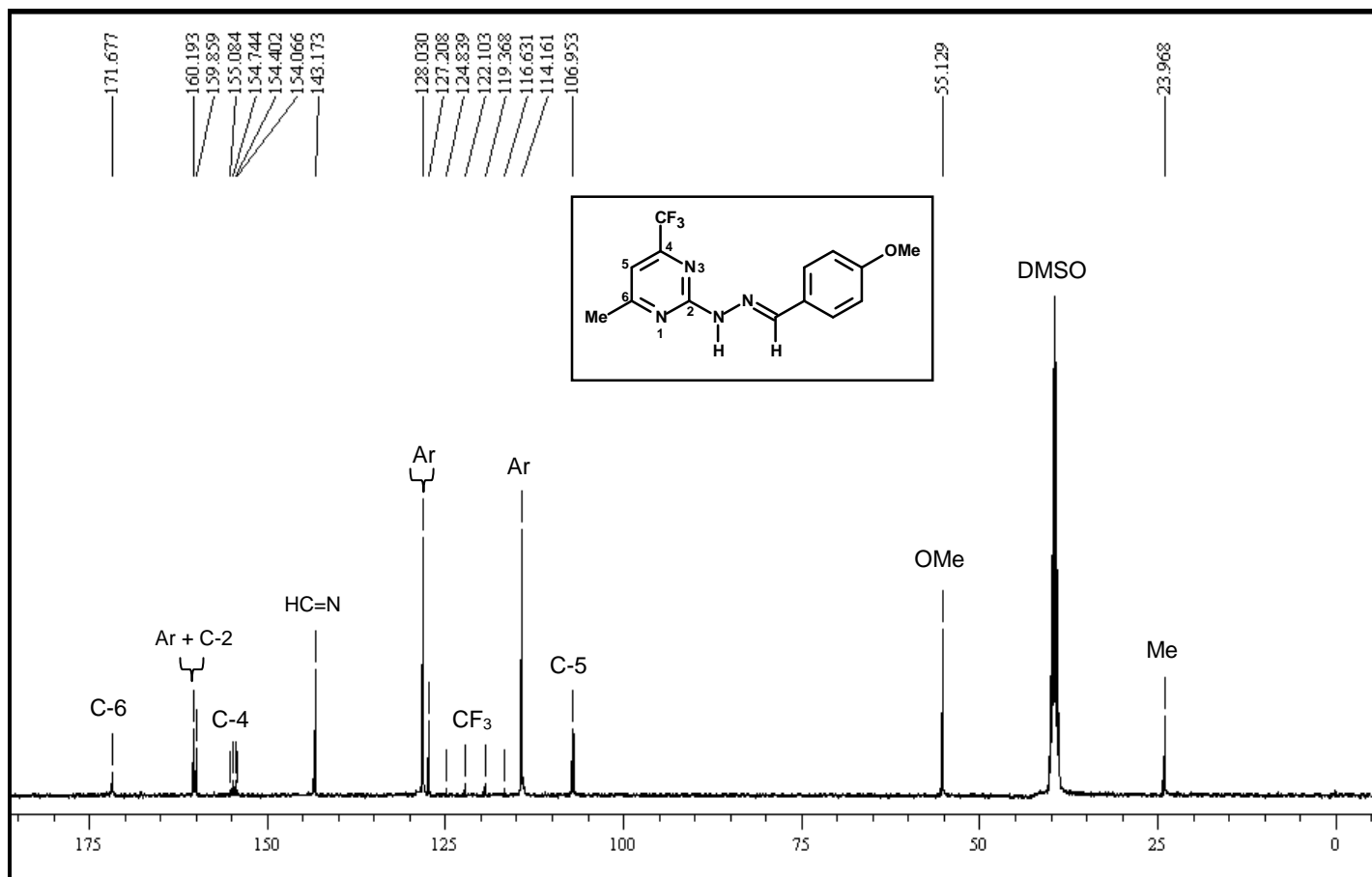


Figura 74: espectro de RMN de ¹³C {¹H} do composto (8e), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d₆

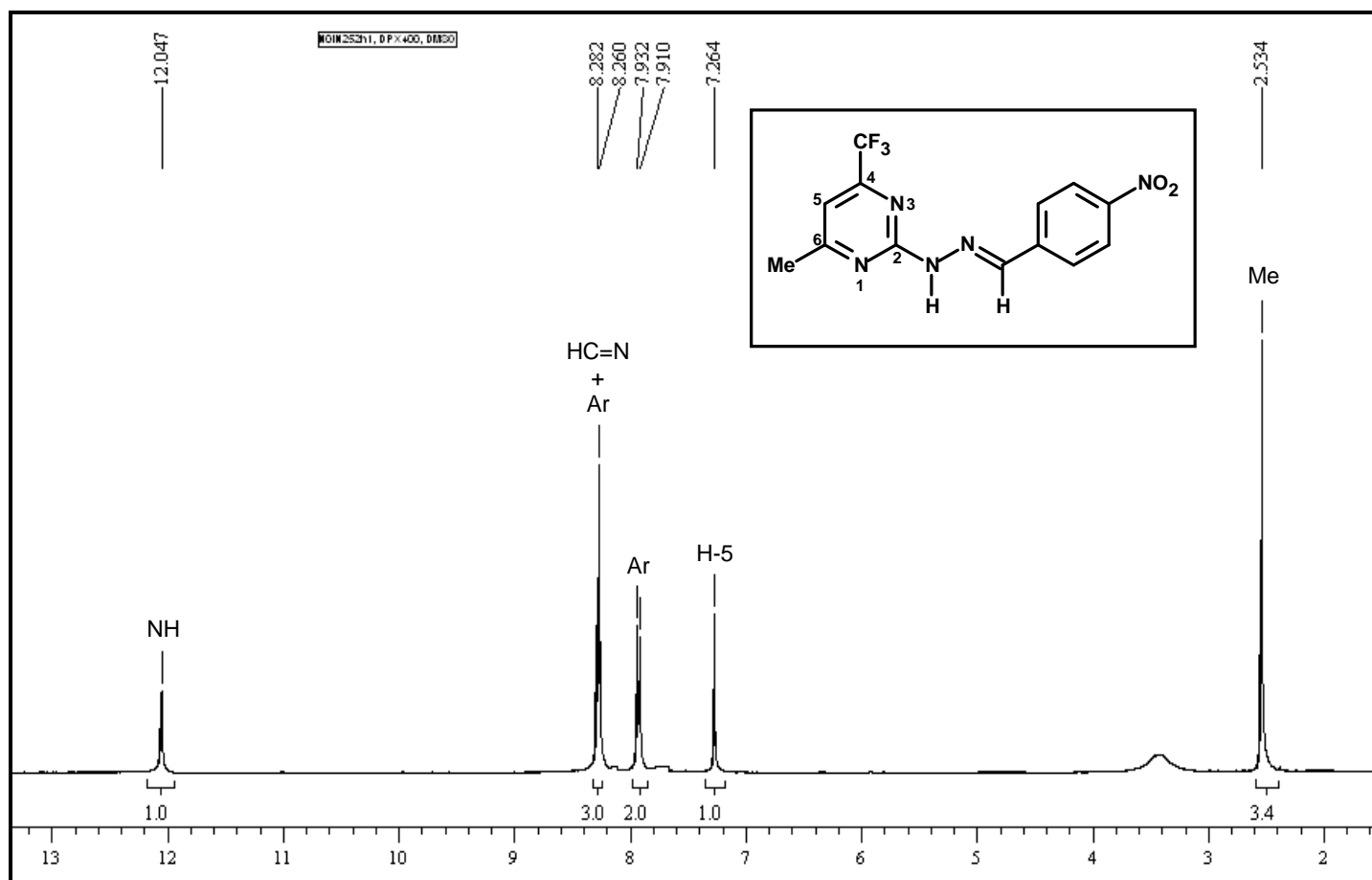


Figura 75: espectro de RMN de ^1H do composto **(8f)**, espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

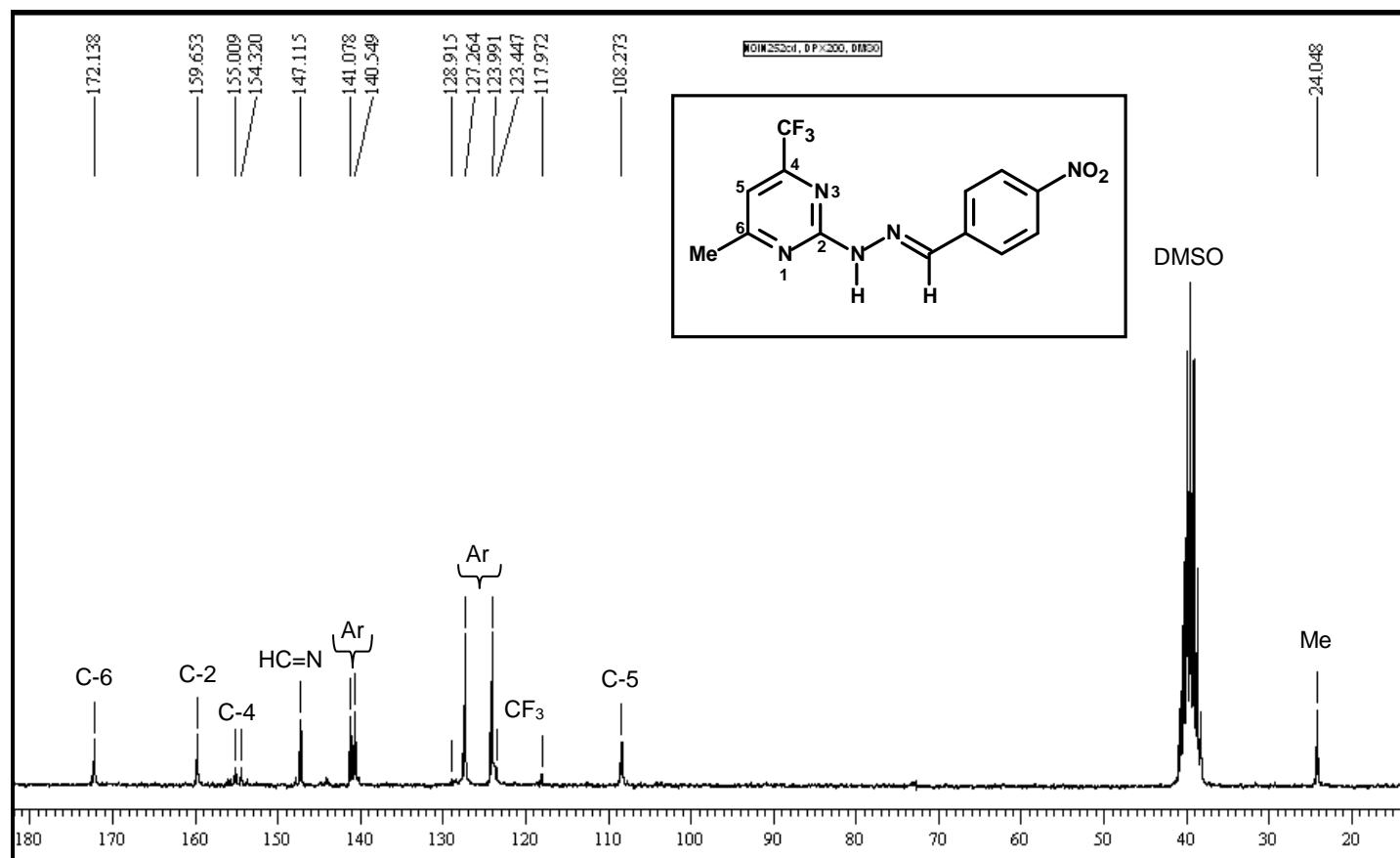


Figura 76: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **(8f)**, espectrômetro Bruker DPX 200, DMSO-d_6

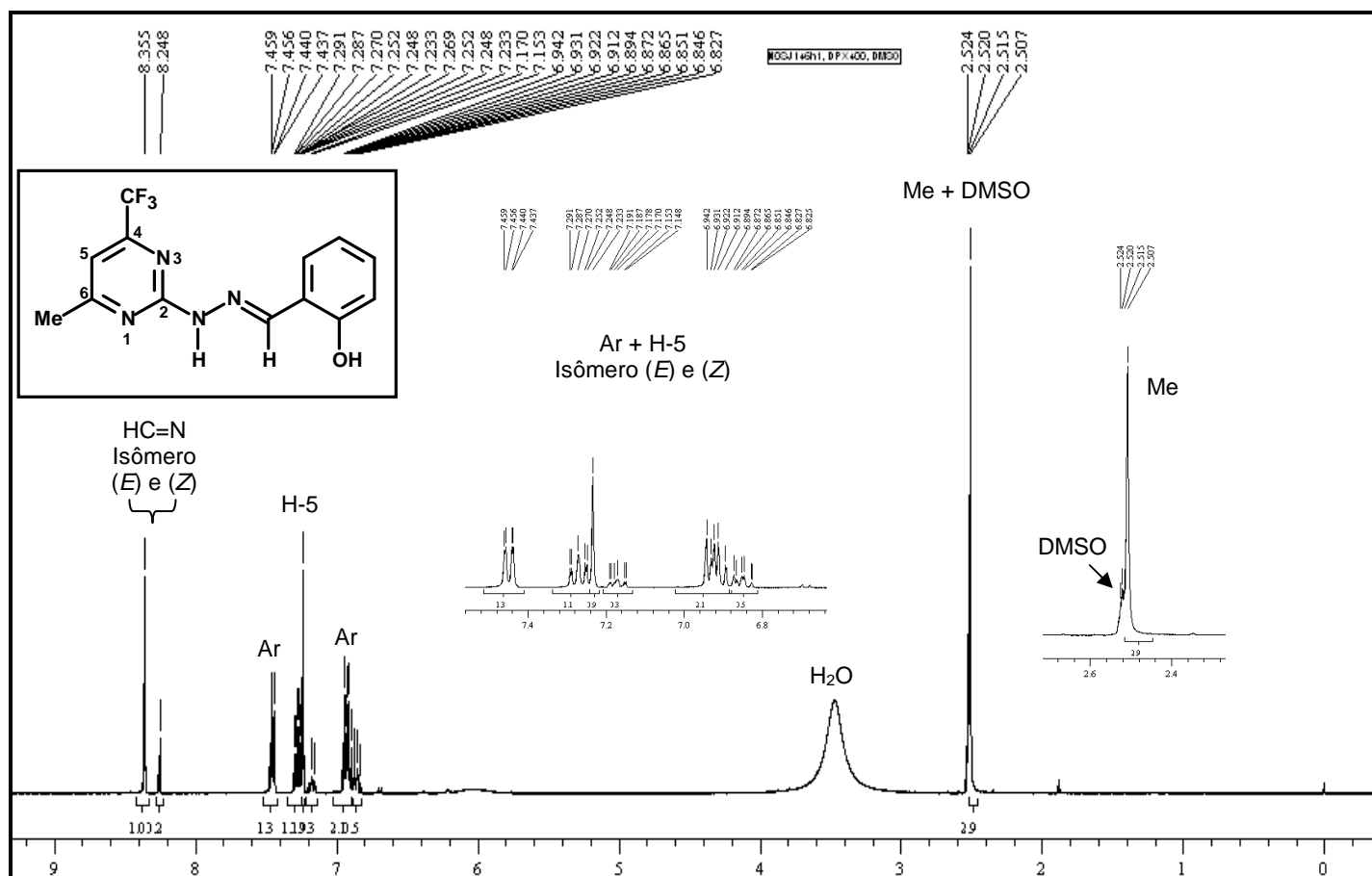


Figura 77: espectro de RMN de ^1H do composto (**8g**) sem purificação prévia, espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

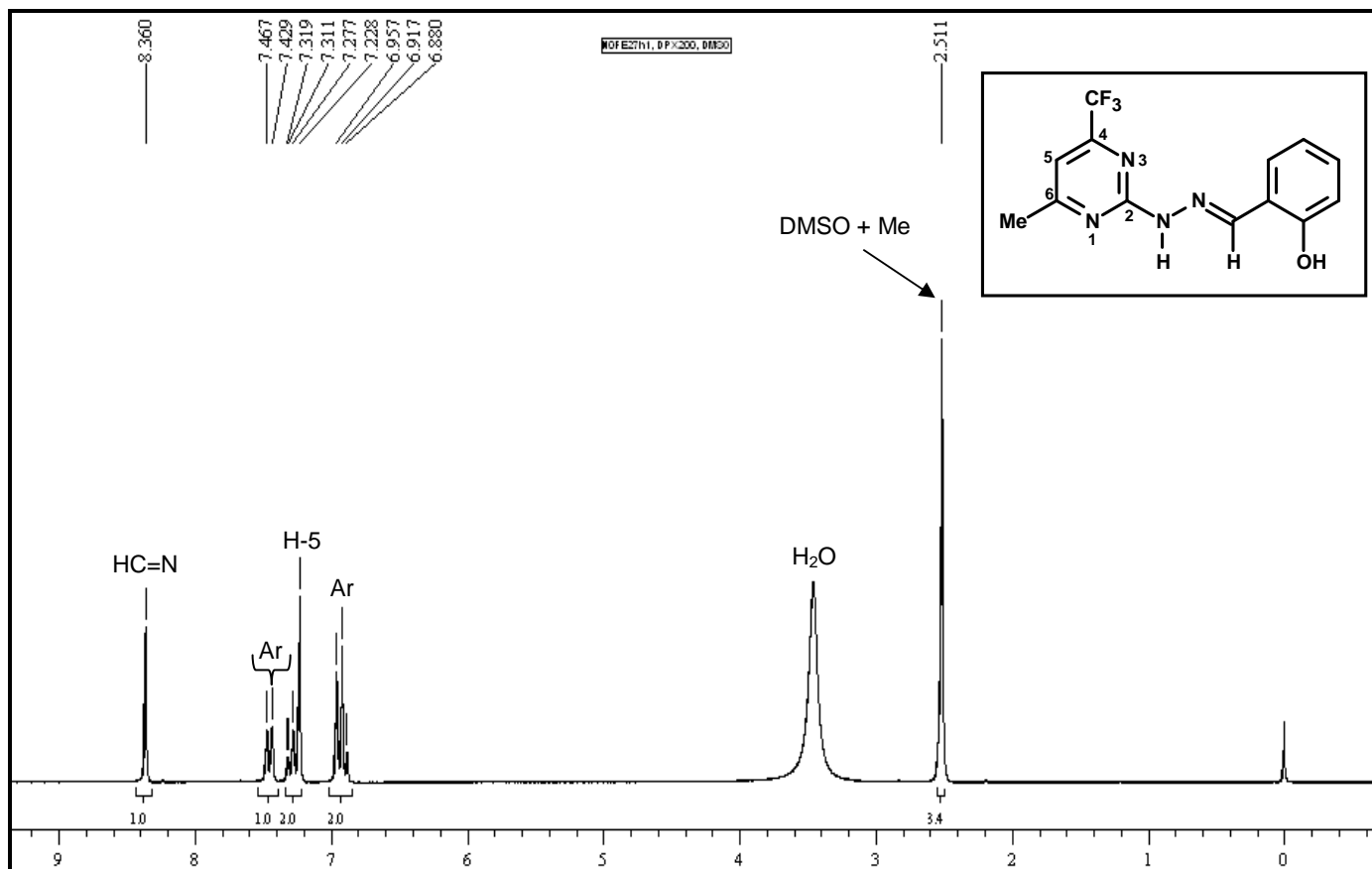


Figura 78: espectro de RMN de ^1H do composto (**8g**) após purificação por filtração em sílica, espectrômetro Bruker DPX 200, DMSO- d_6

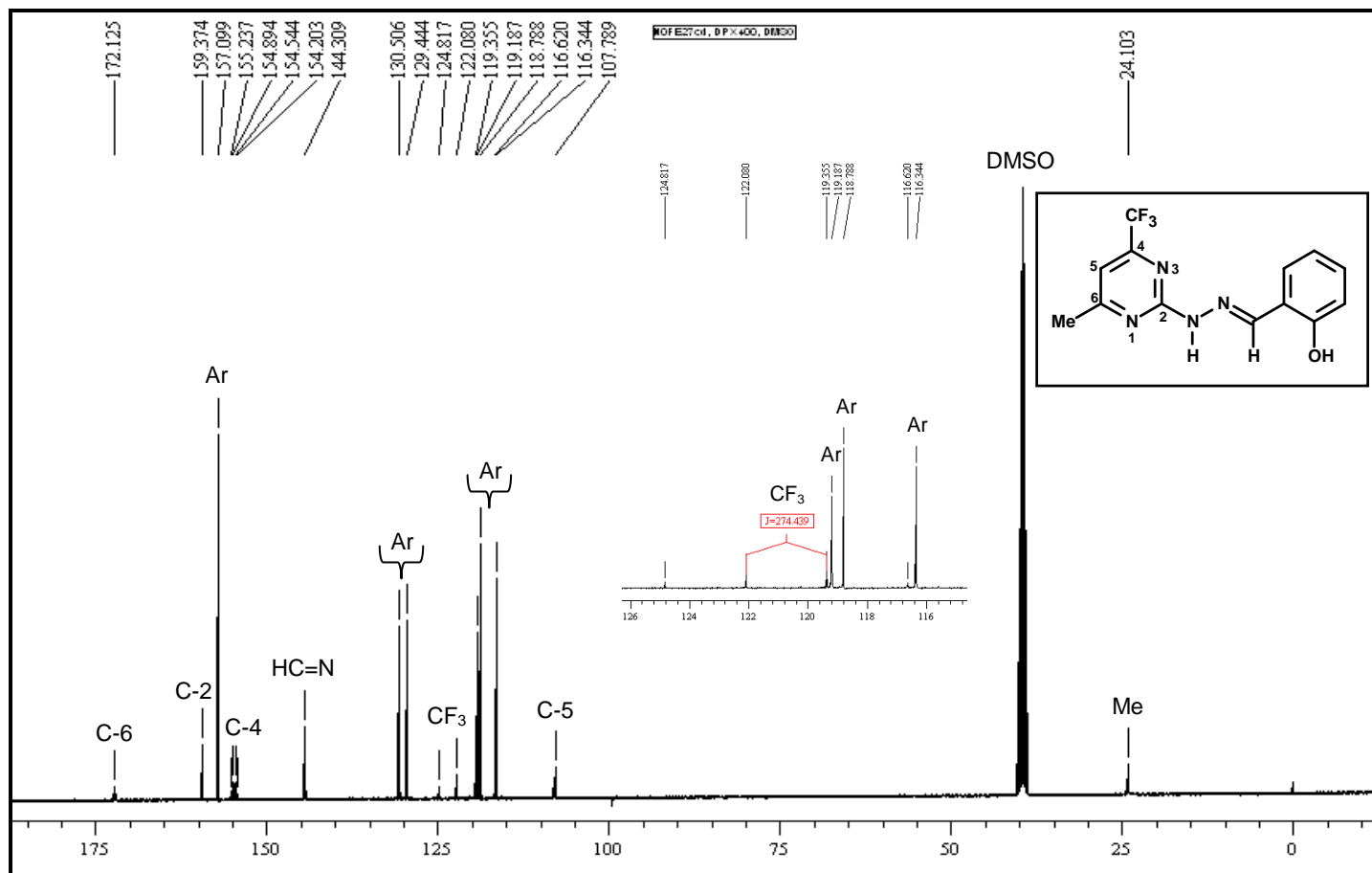


Figura 79: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (8g), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

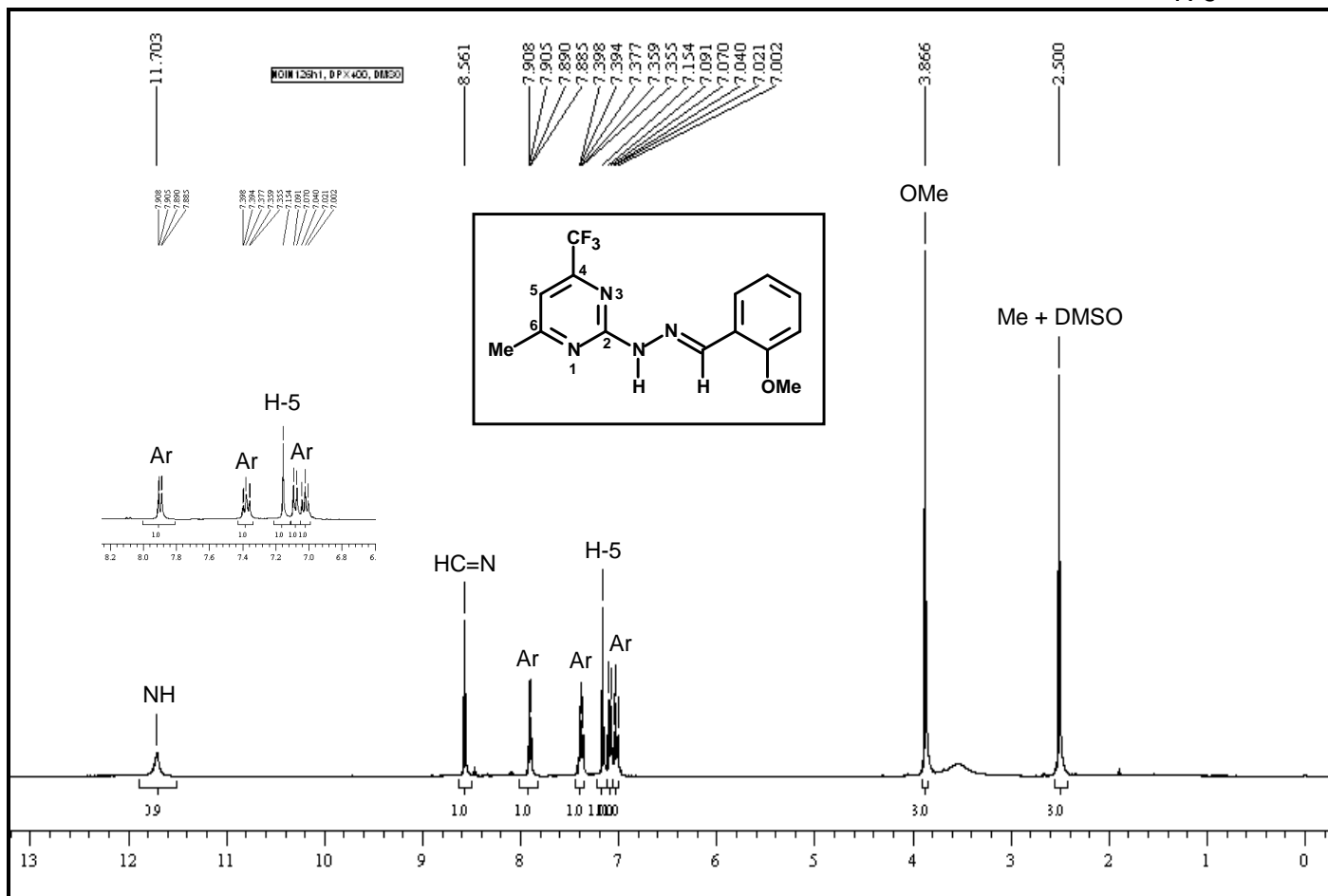


Figura 80: espectro de RMN de ^1H do composto (8h), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

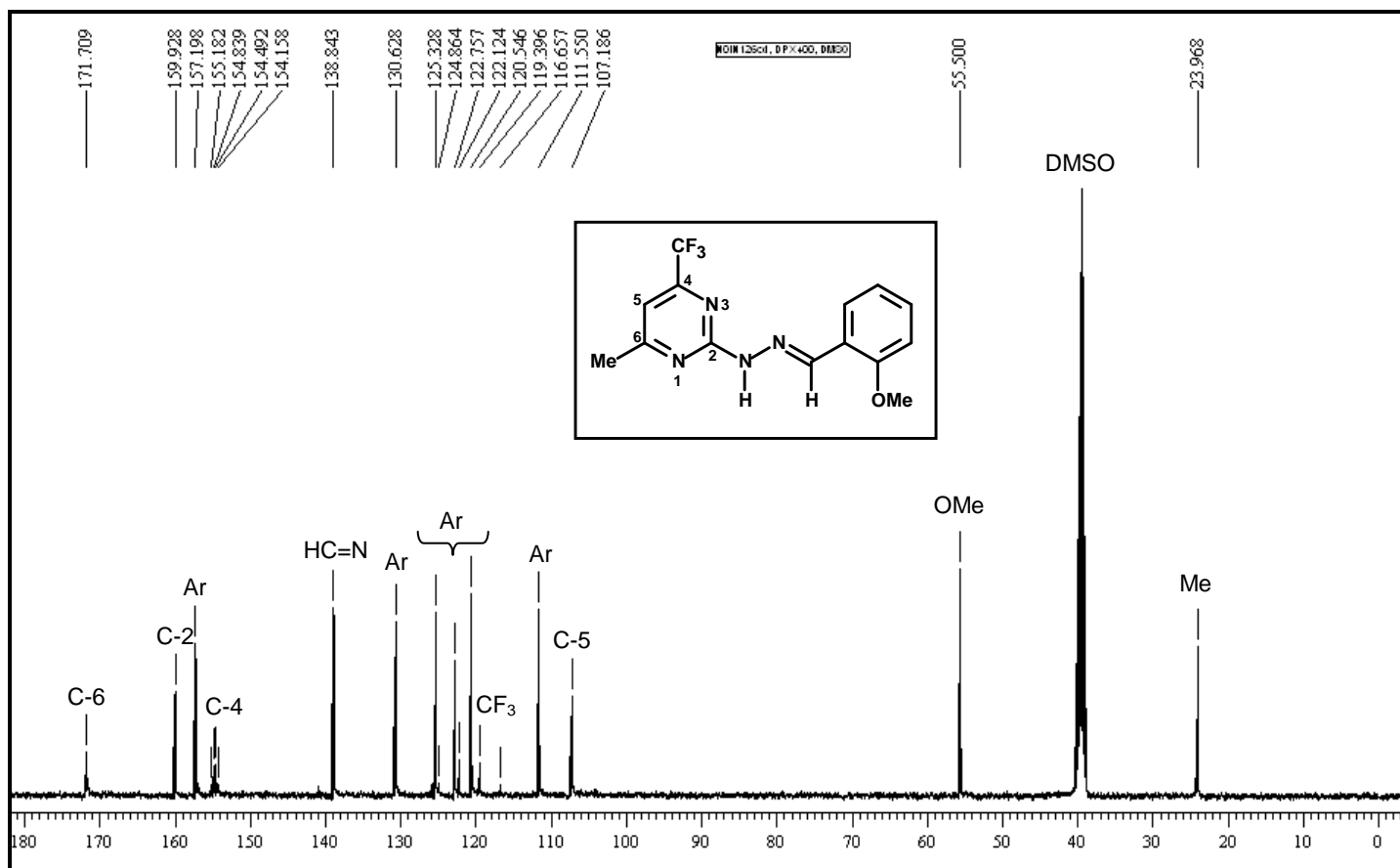


Figura 81: espectro de RMN de ^{13}C (^1H) do composto (8h), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

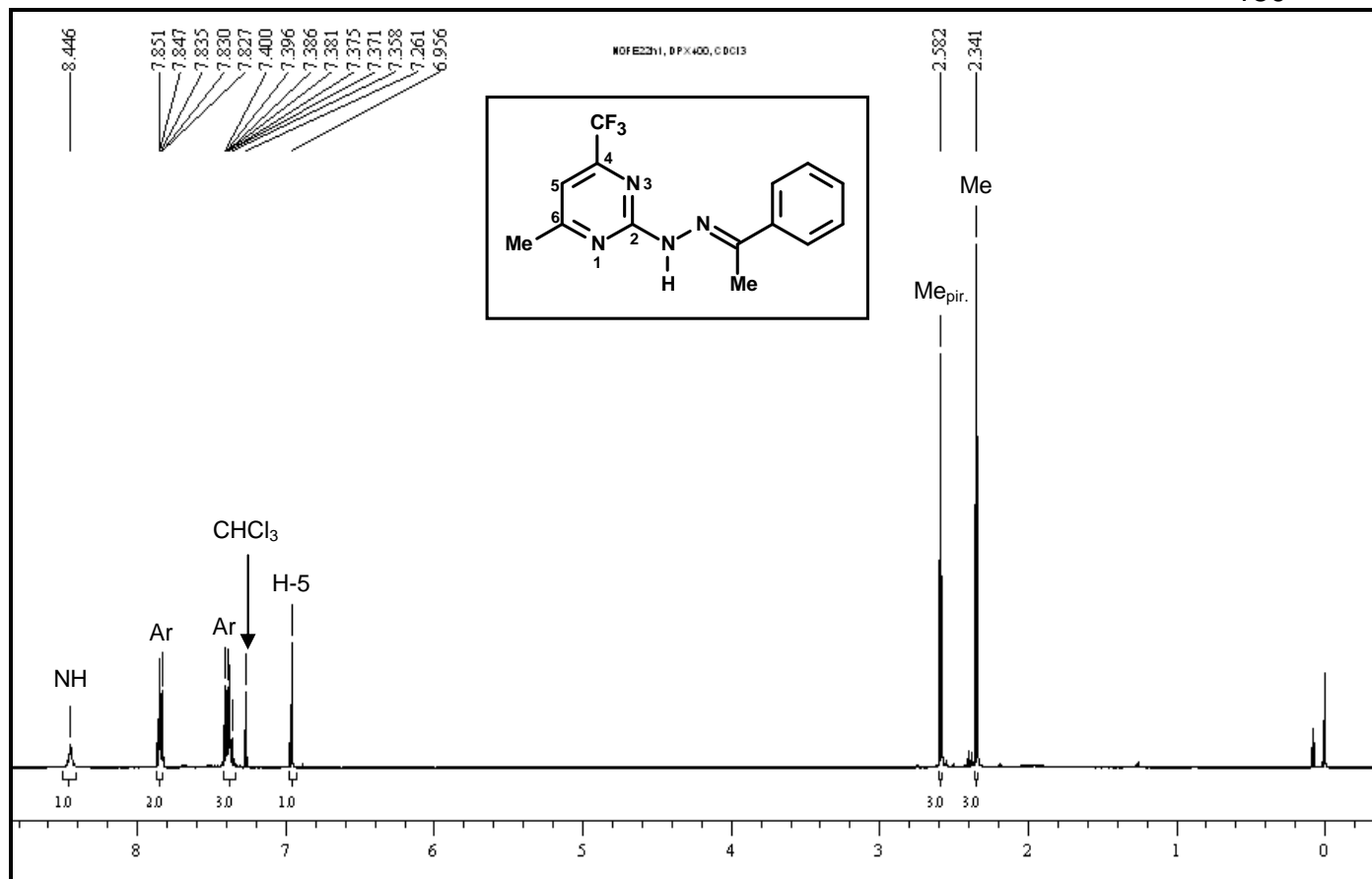


Figura 82: espectro de RMN de ^1H do composto (8i), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

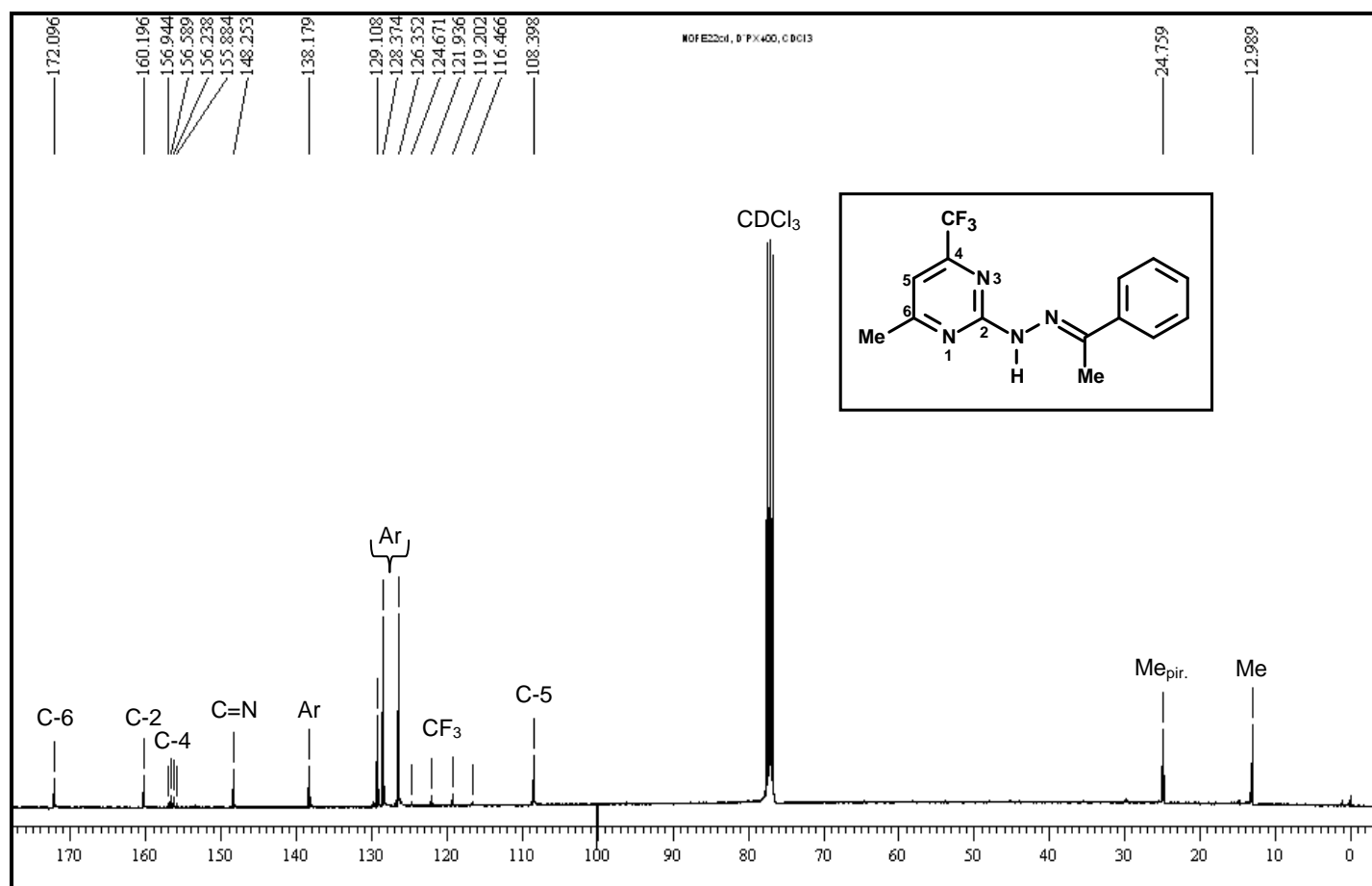


Figura 83: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (8i), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

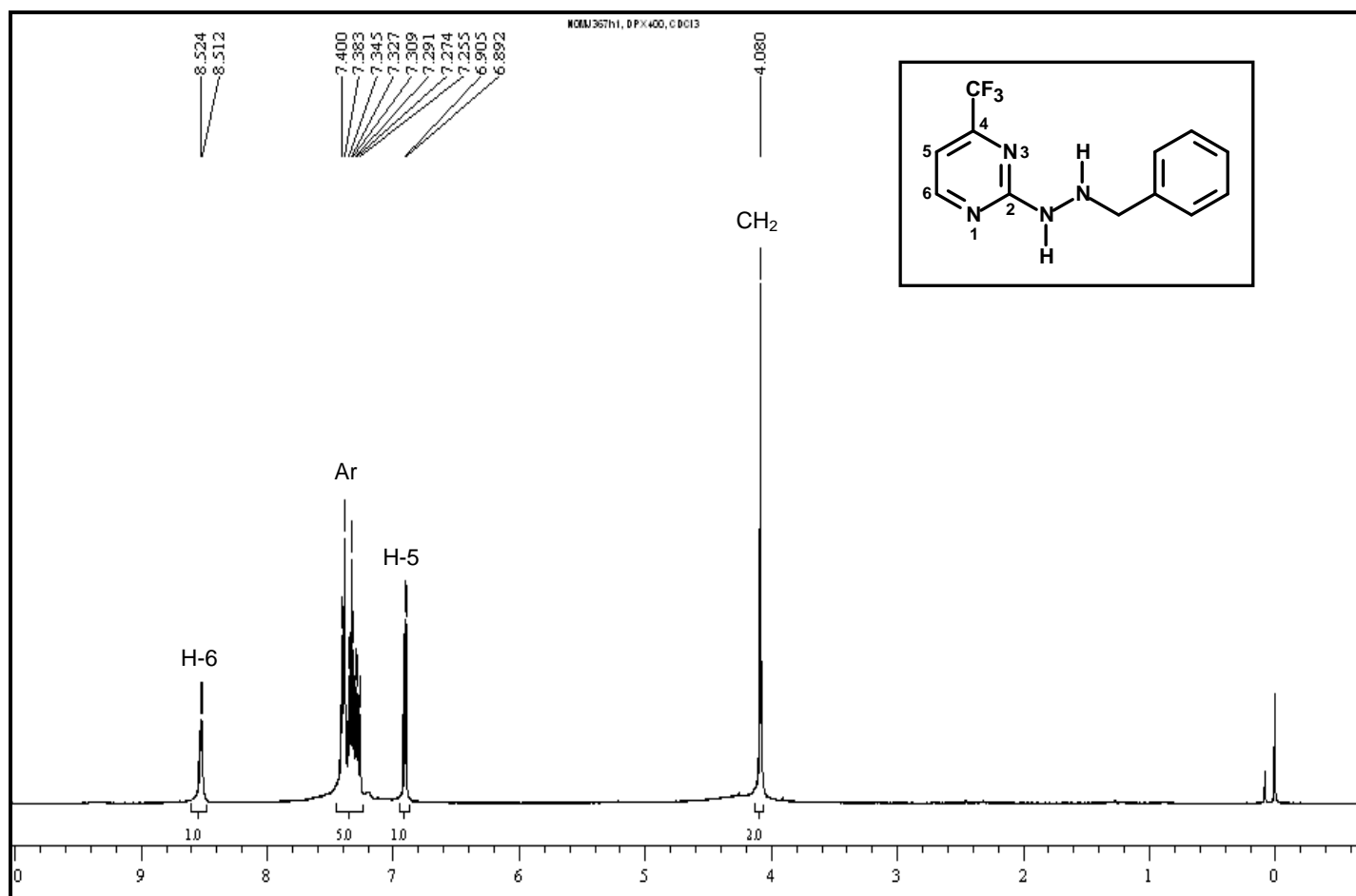


Figura 84: espectro de RMN de ¹H do composto (9a), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl₃

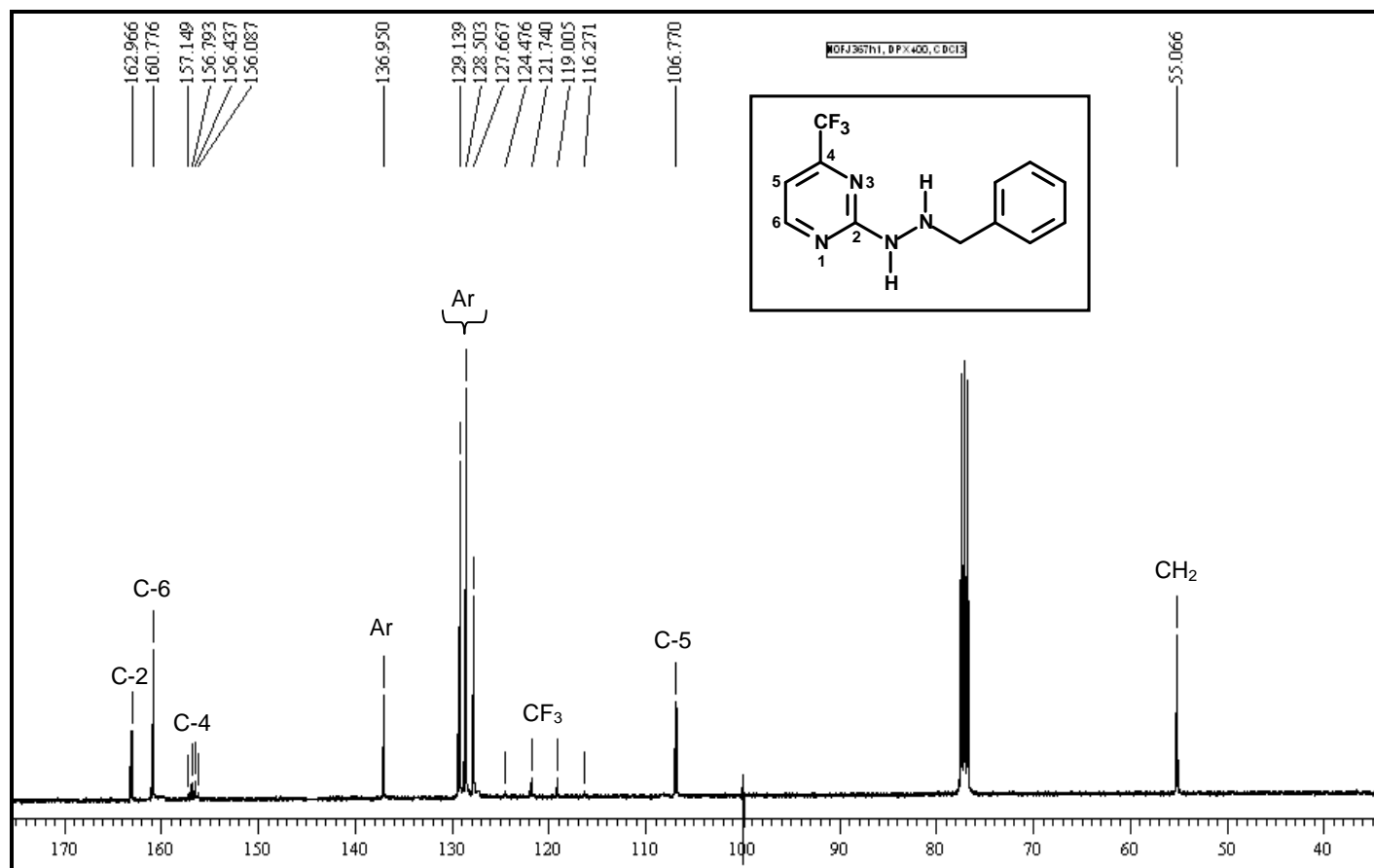


Figura 85: espectro de RMN de ¹³C {¹H} do composto (9a), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl₃

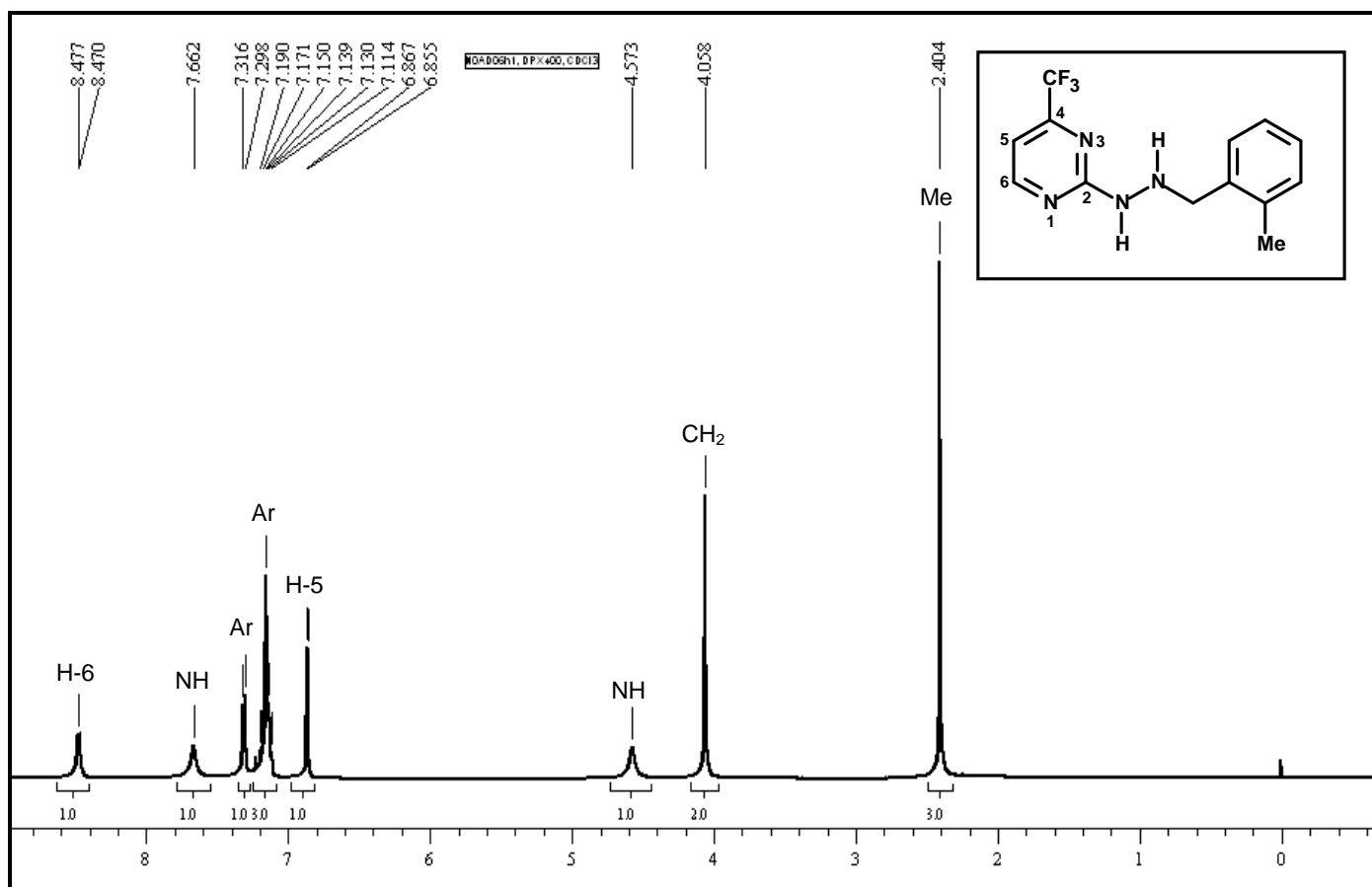


Figura 86: espectro de RMN de ^1H do composto (9b), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

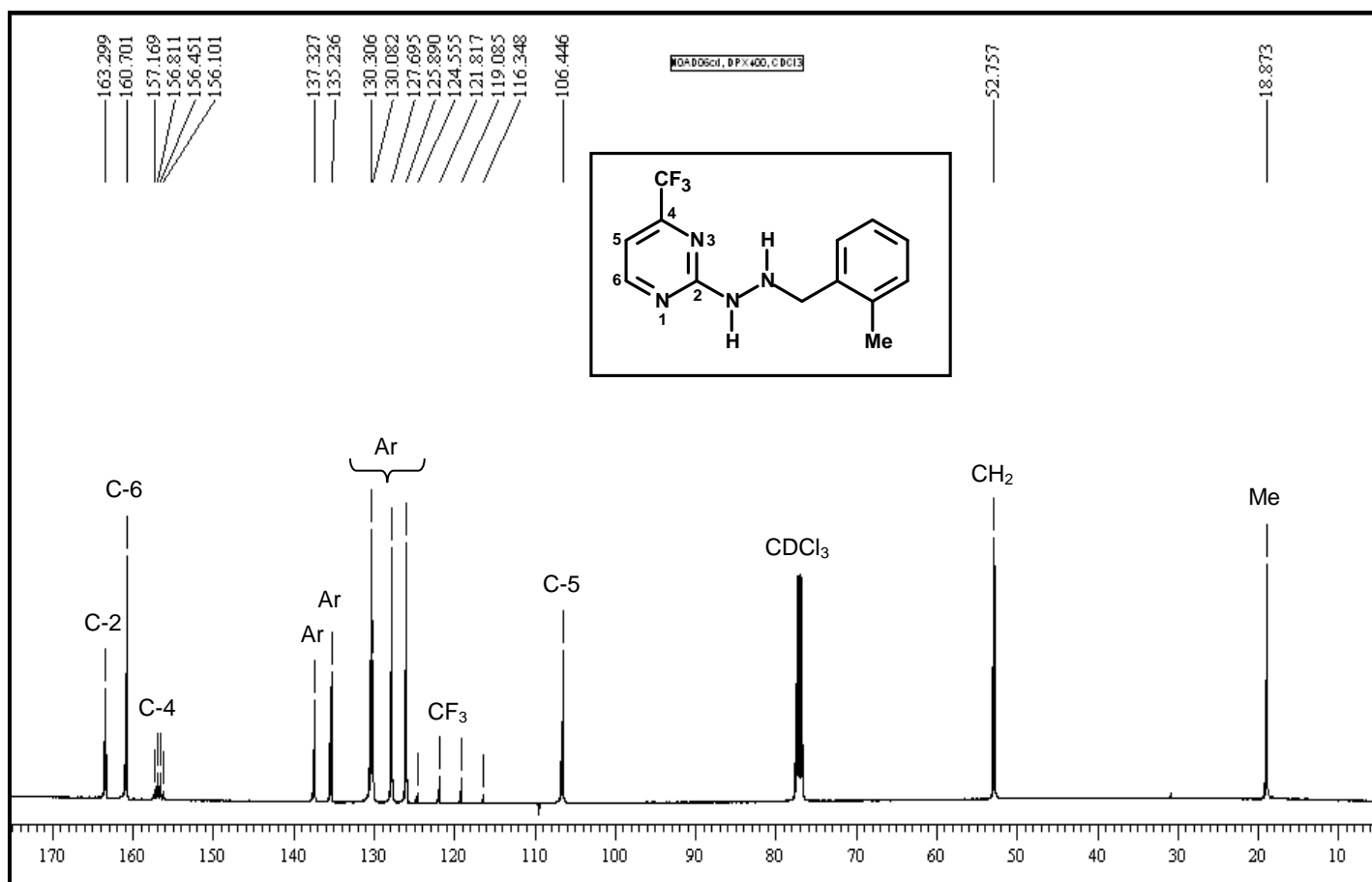


Figura 87: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (9b), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

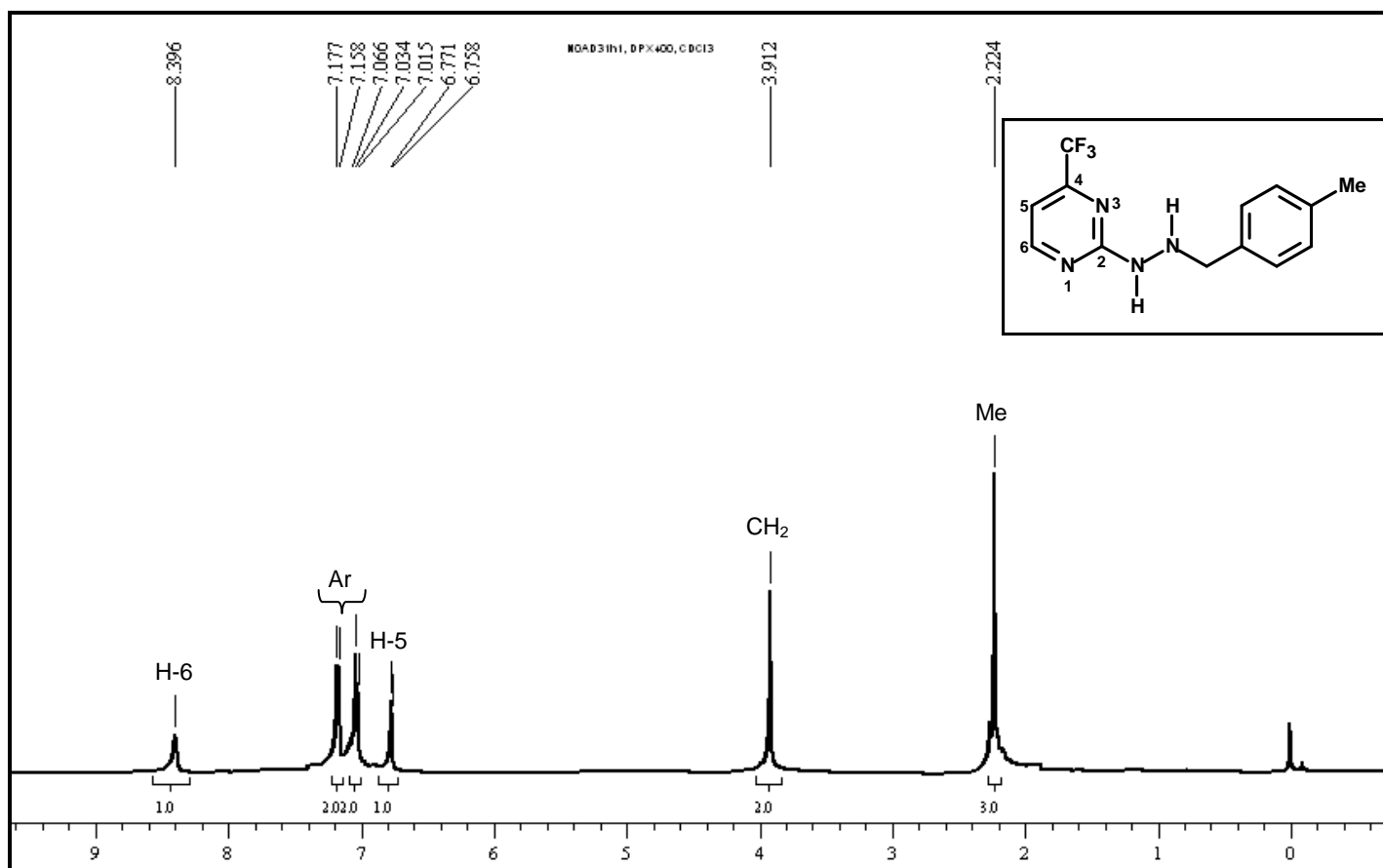


Figura 88: espectro de RMN de ^1H do composto (**9c**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

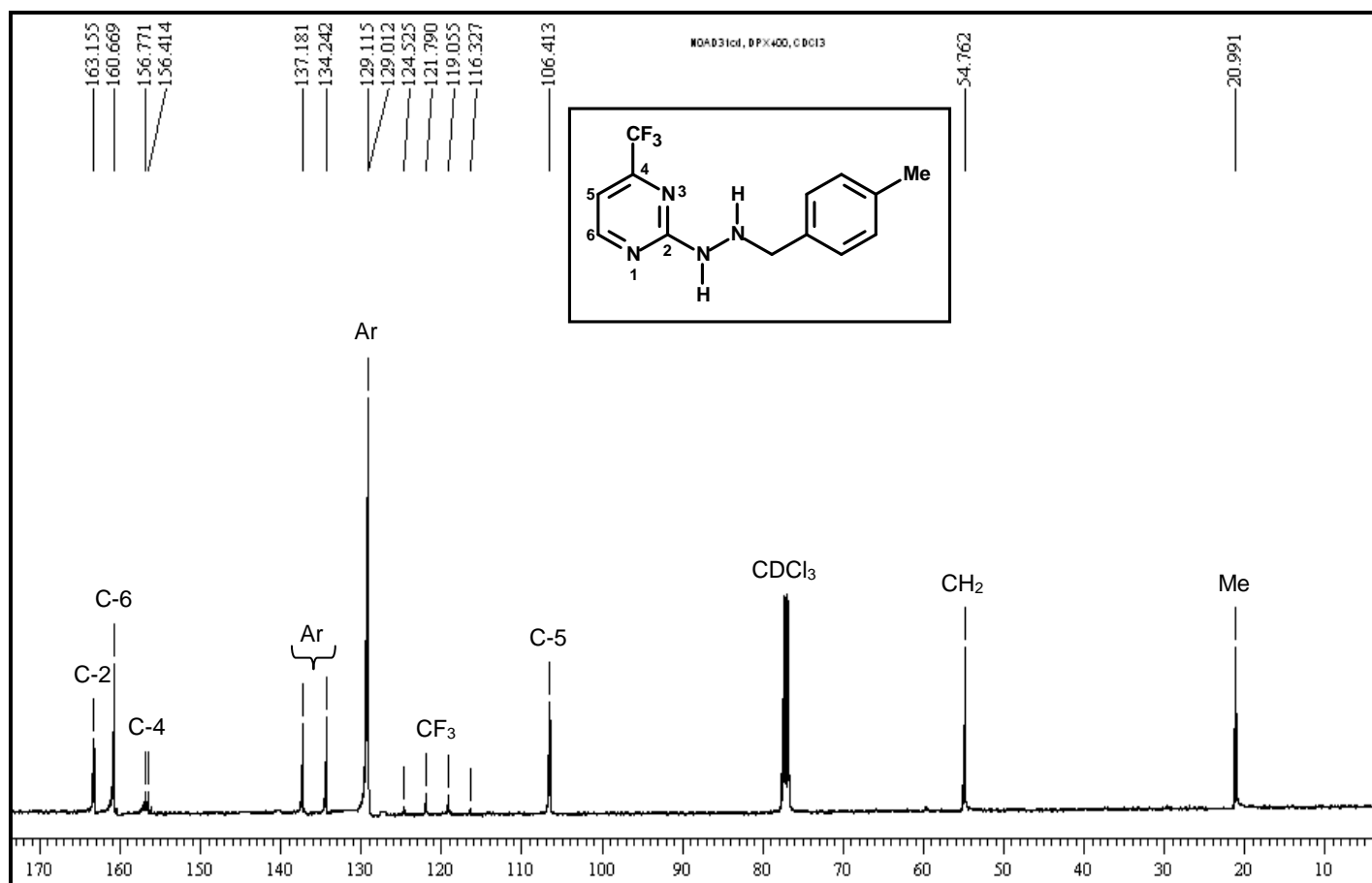


Figura 89: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (**9c**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

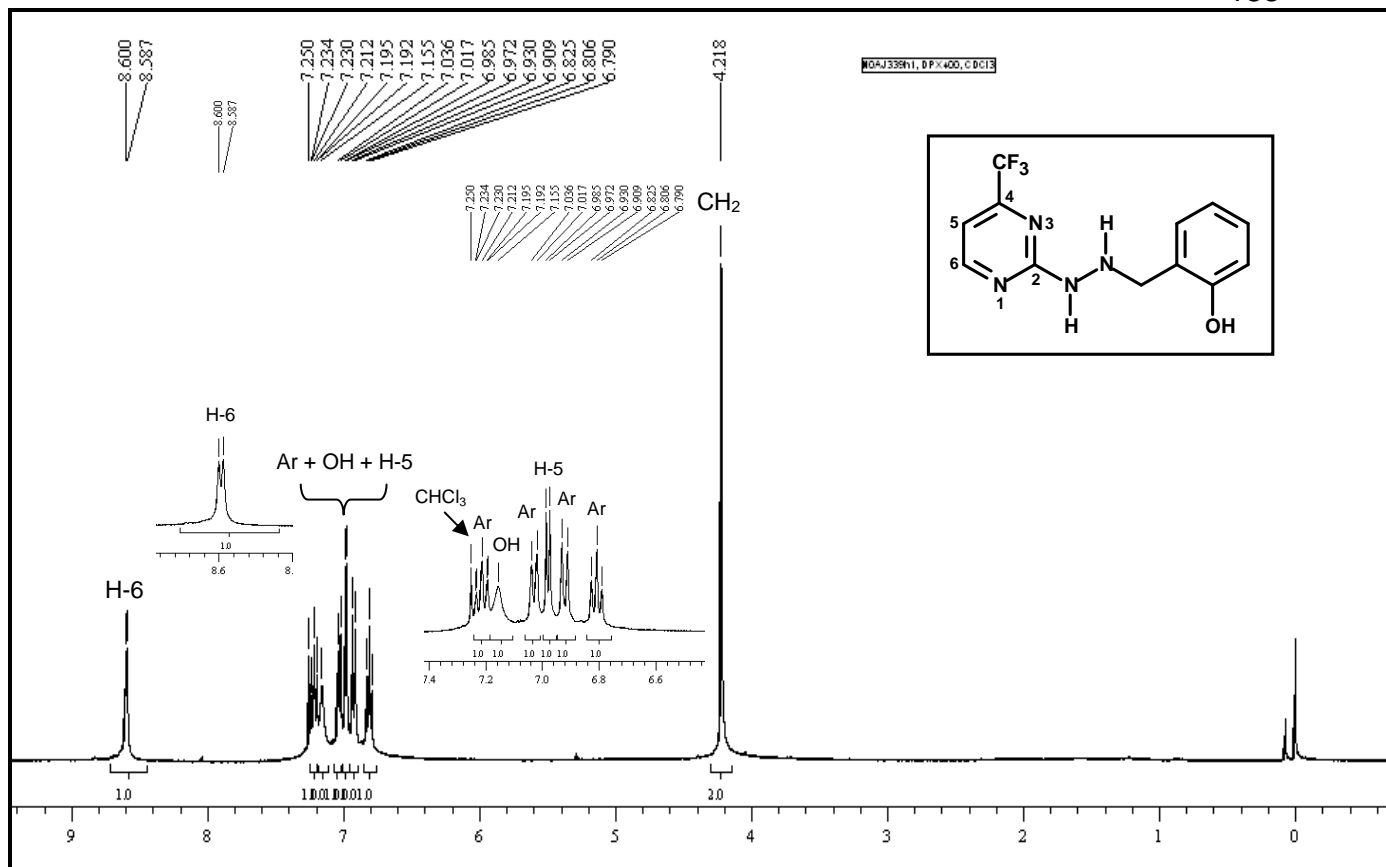


Figura 92: espectro de RMN de ^1H do composto (9g), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

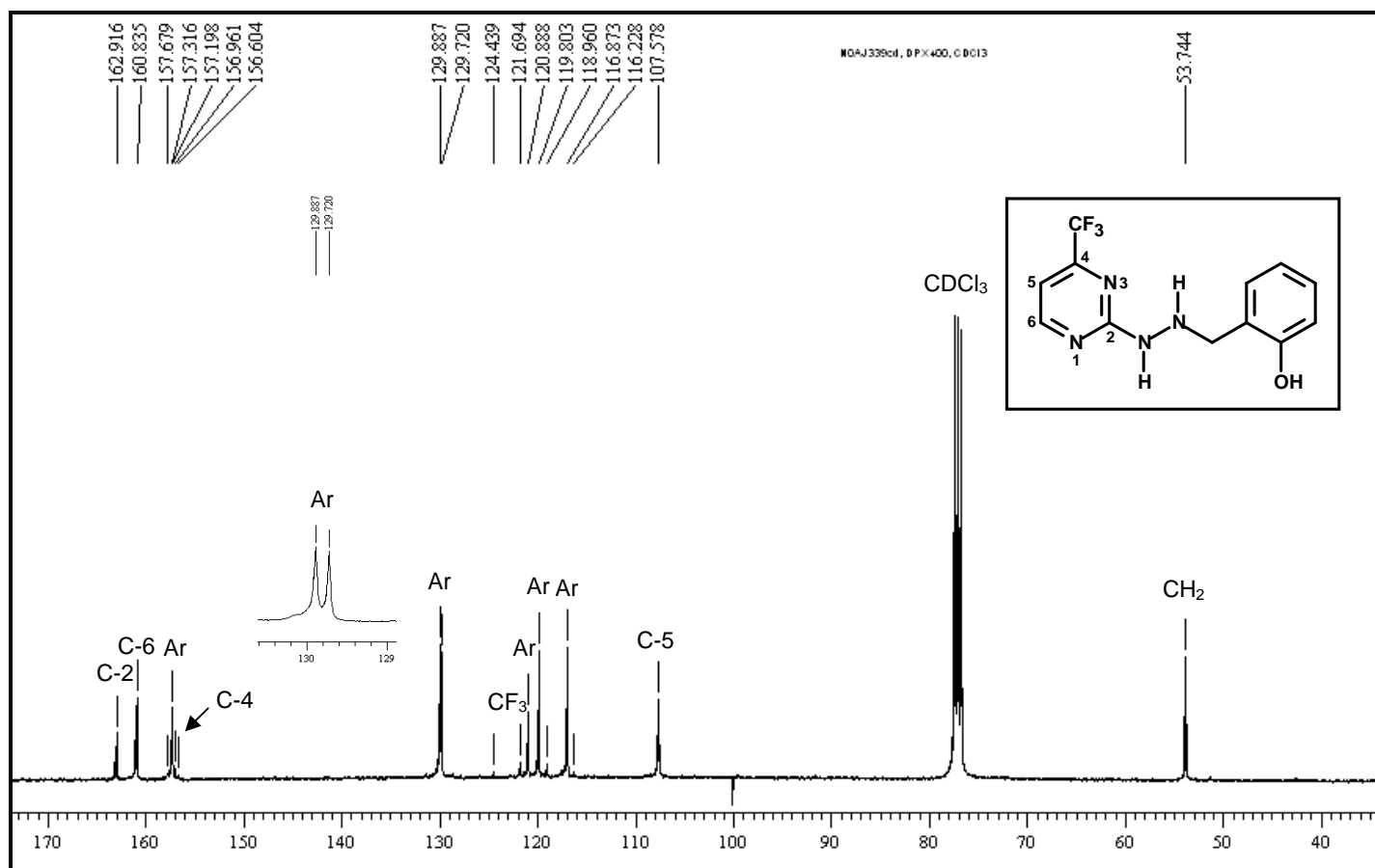


Figura 93: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (9g), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

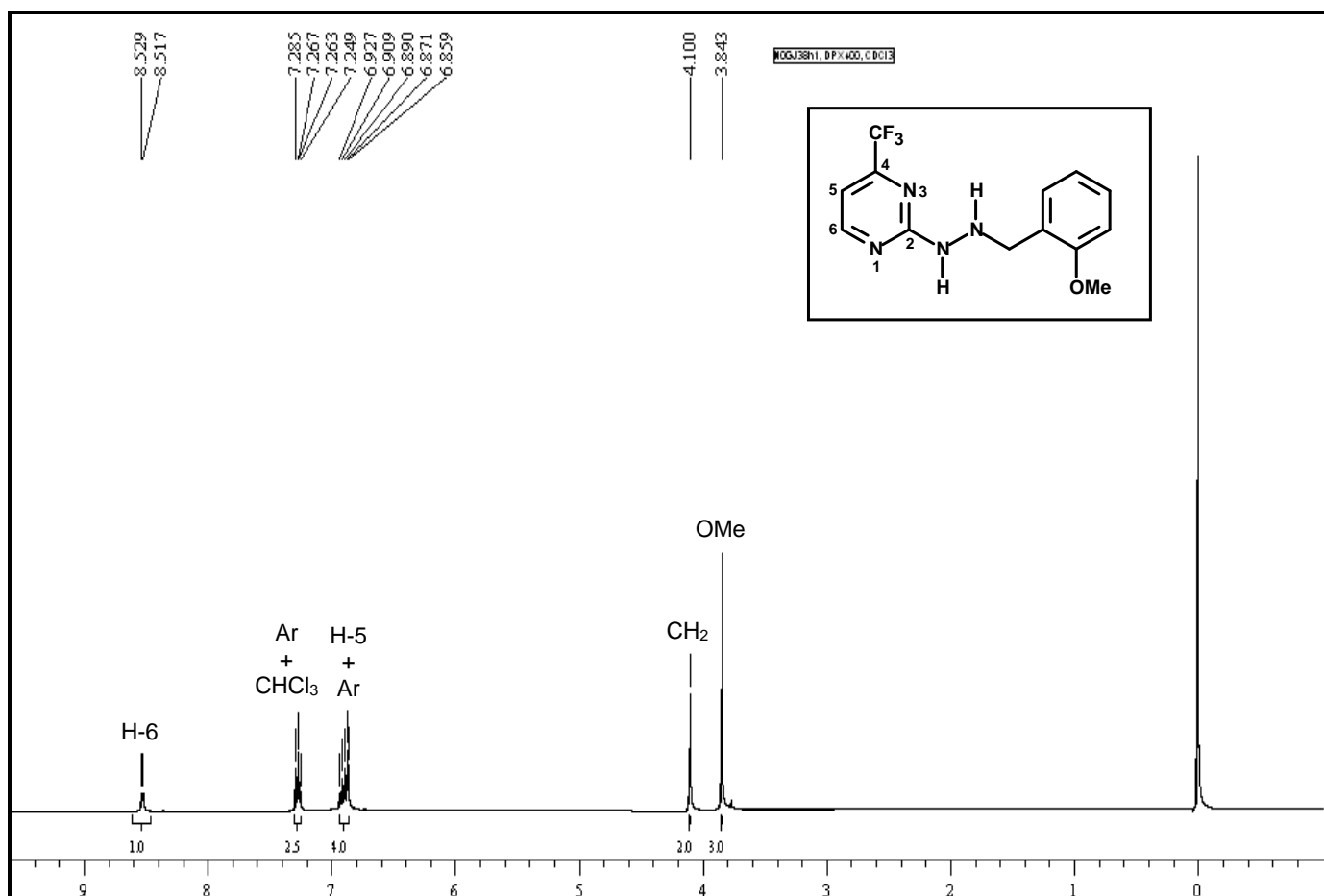


Figura 94: espectro de RMN de ^1H do composto (9h), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

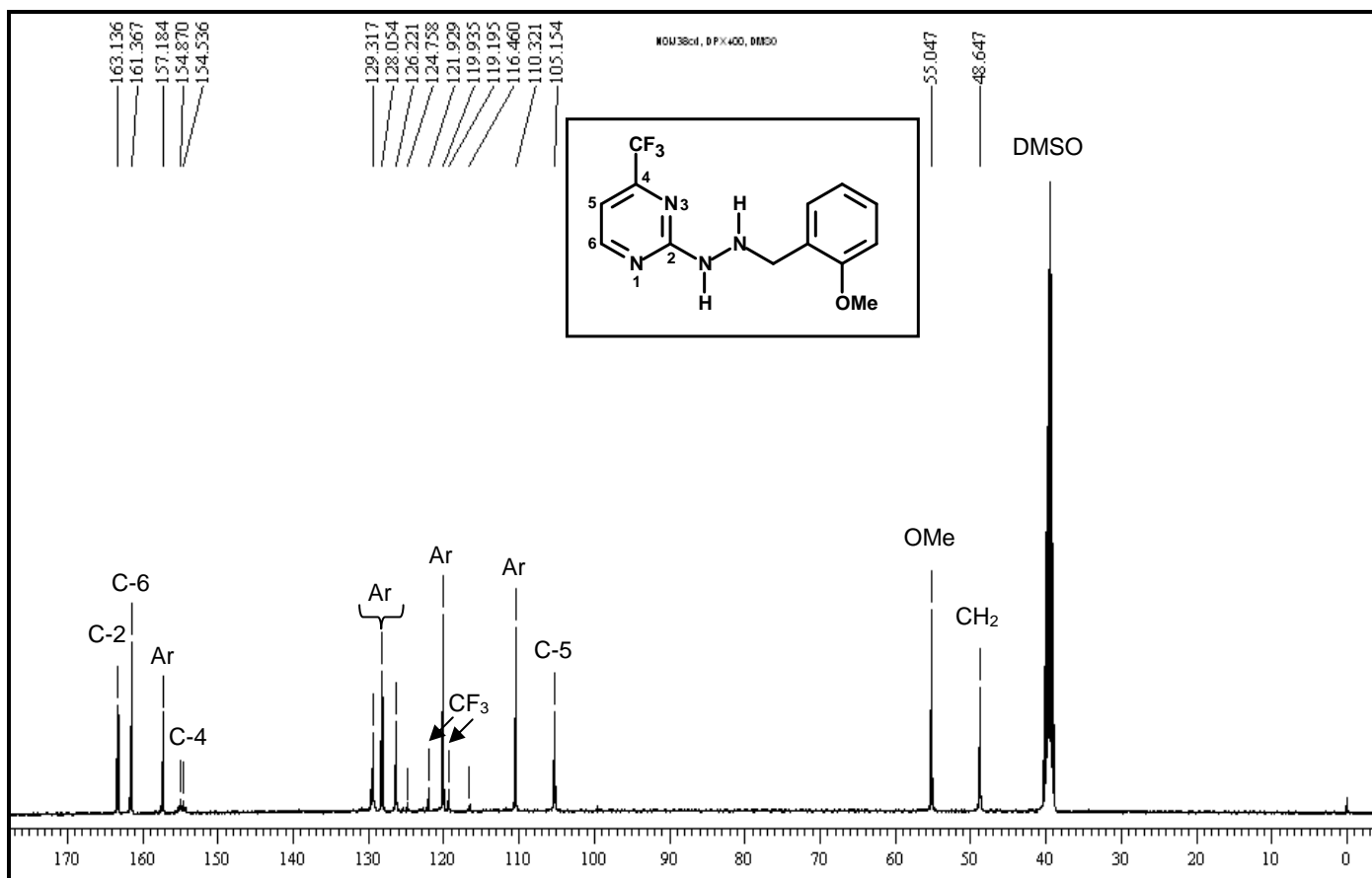


Figura 95: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (9h), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

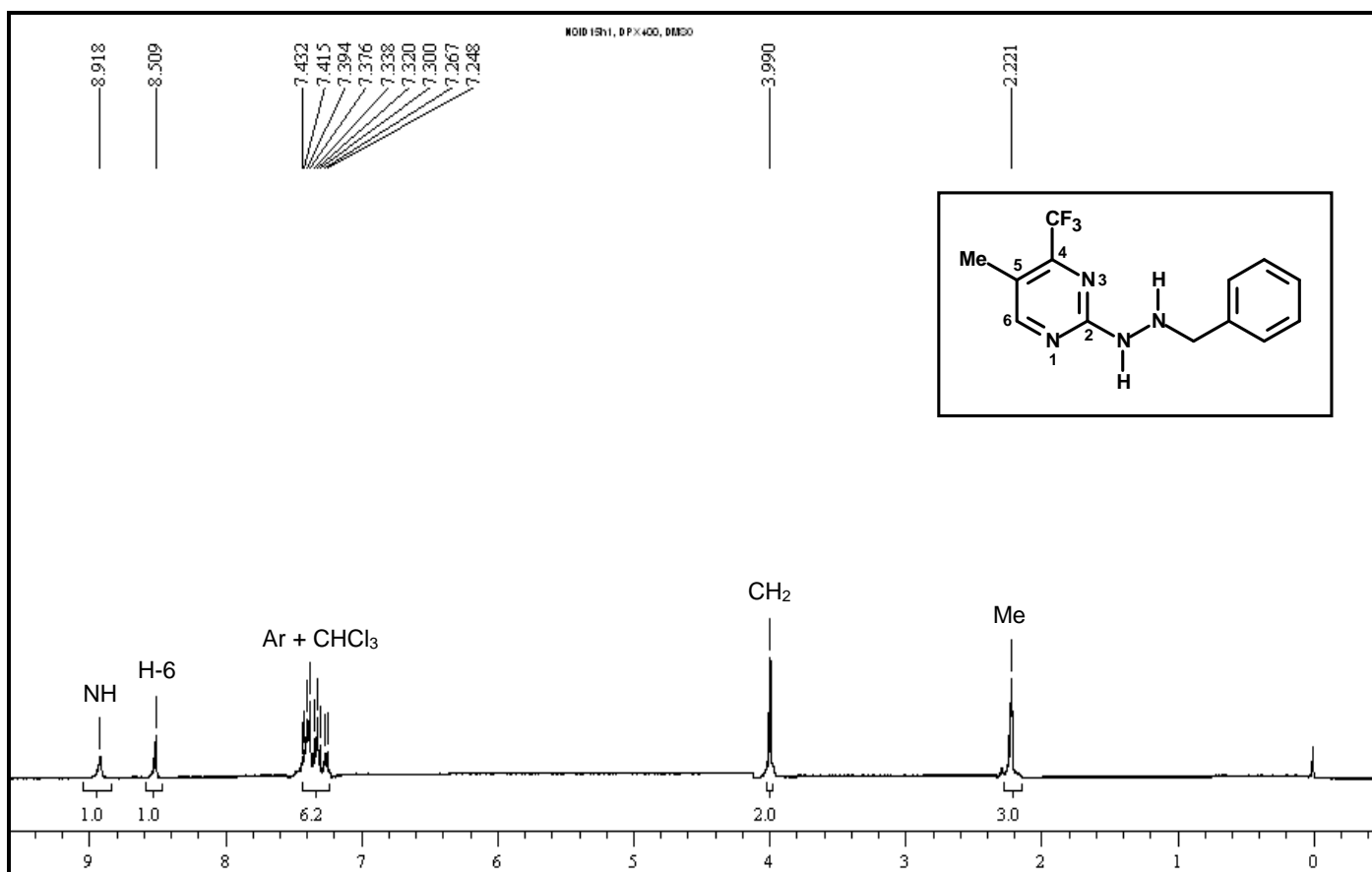


Figura 96: espectro de RMN de ^1H do composto (10a), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

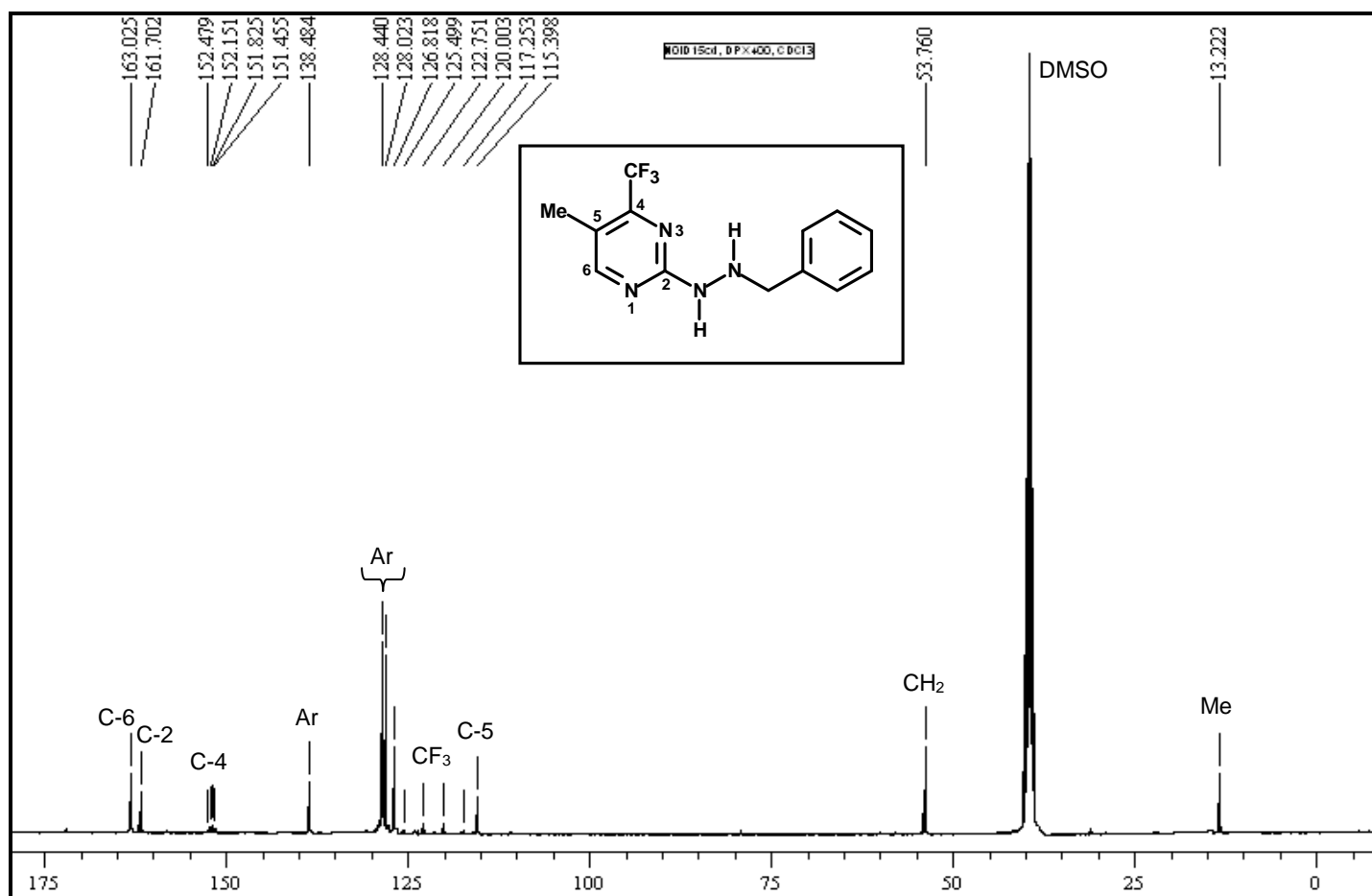


Figura 97: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (10a), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

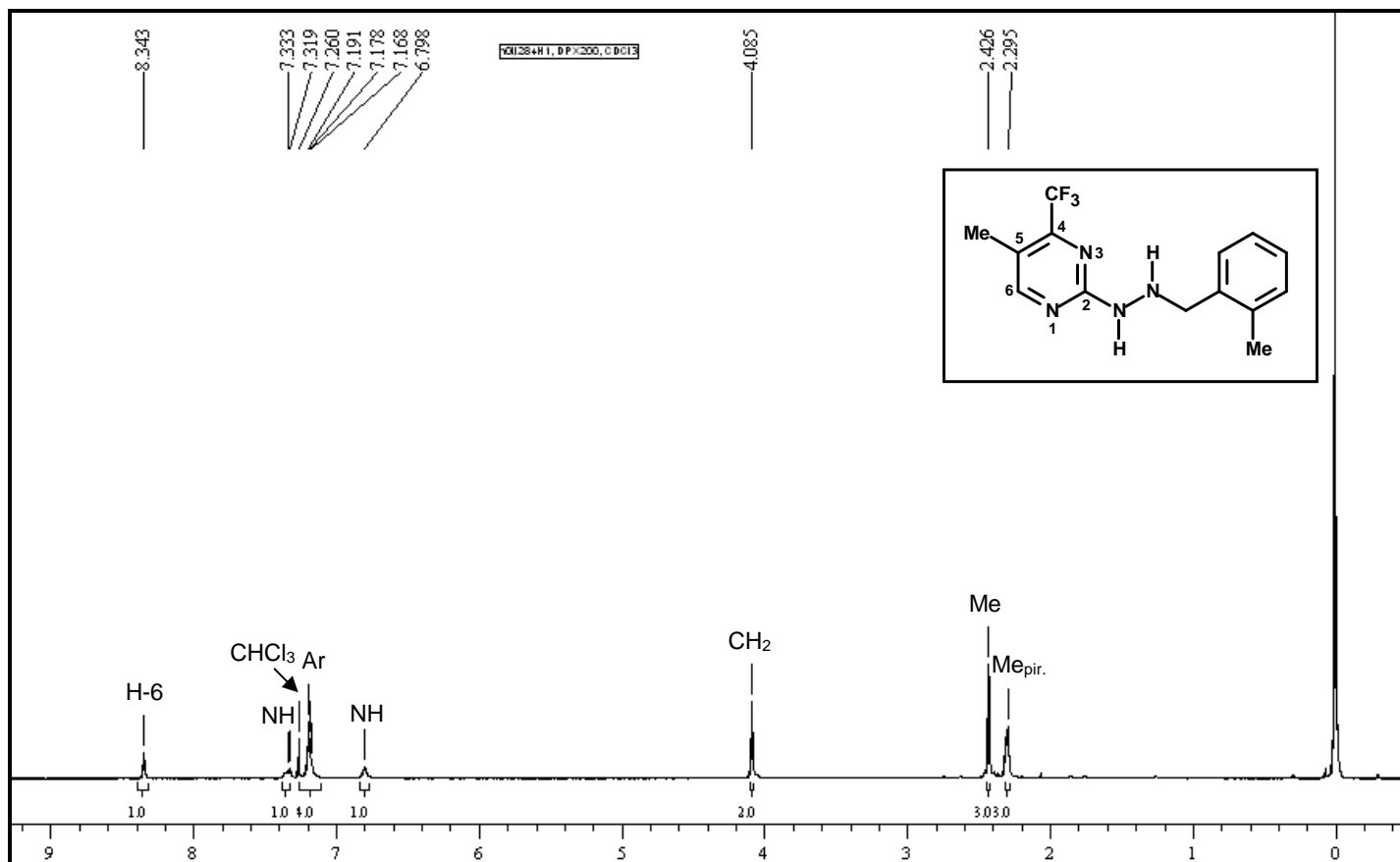


Figura 98: espectro de RMN de ^1H do composto (**10b**), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3

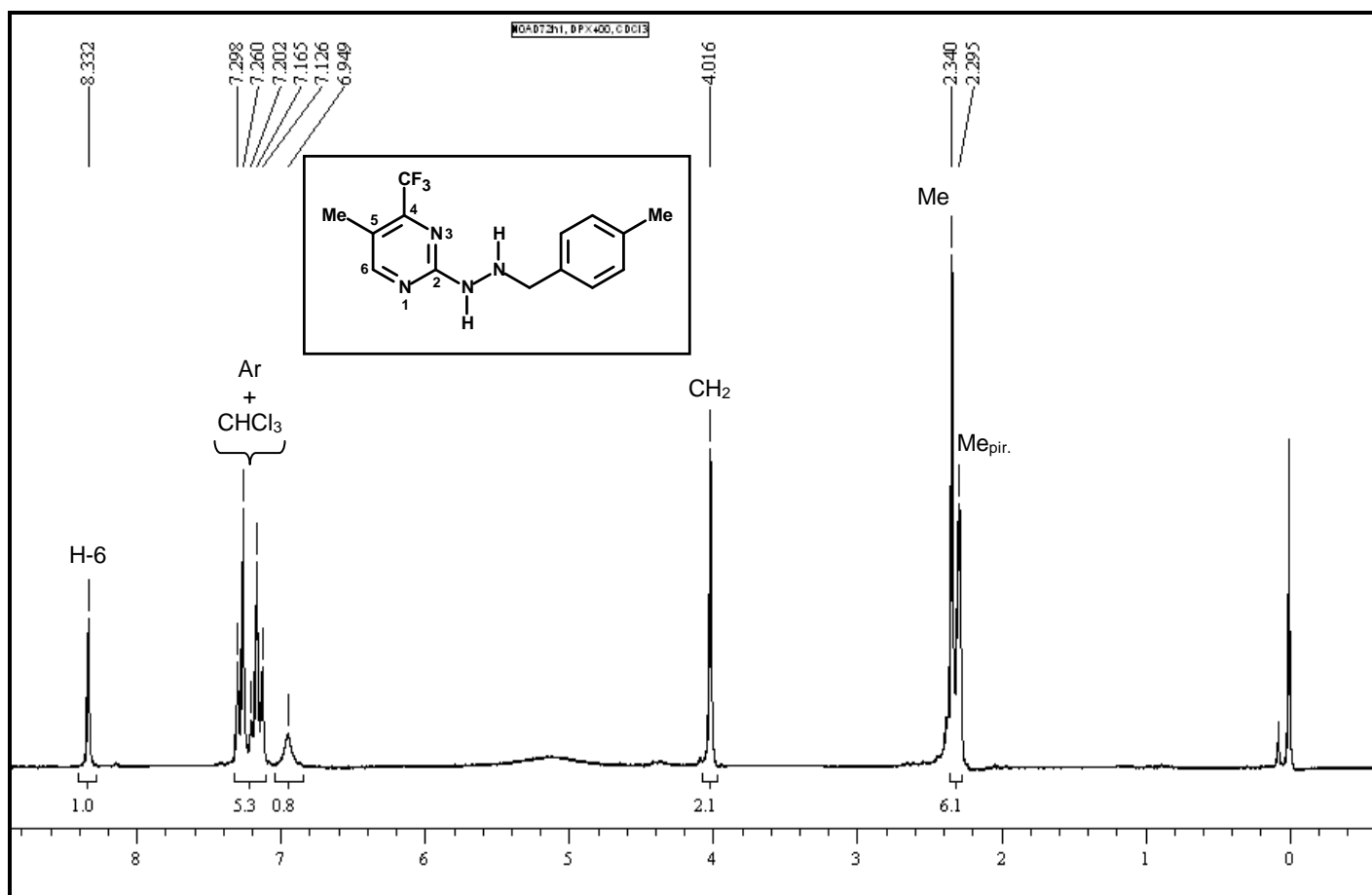


Figura 99: espectro de RMN de ^1H do composto **(10c)**, espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

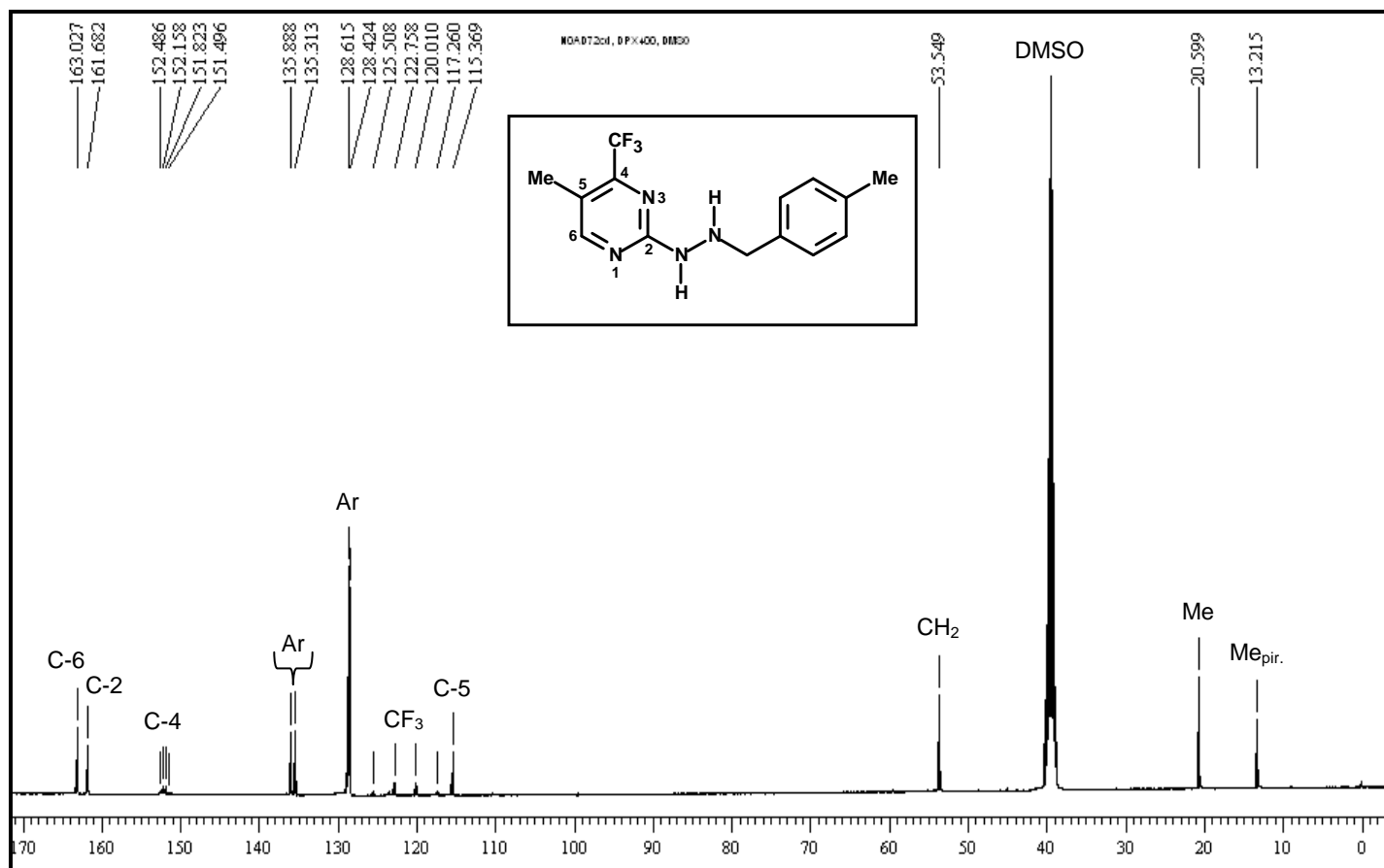


Figura 100: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **(10c)**, espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

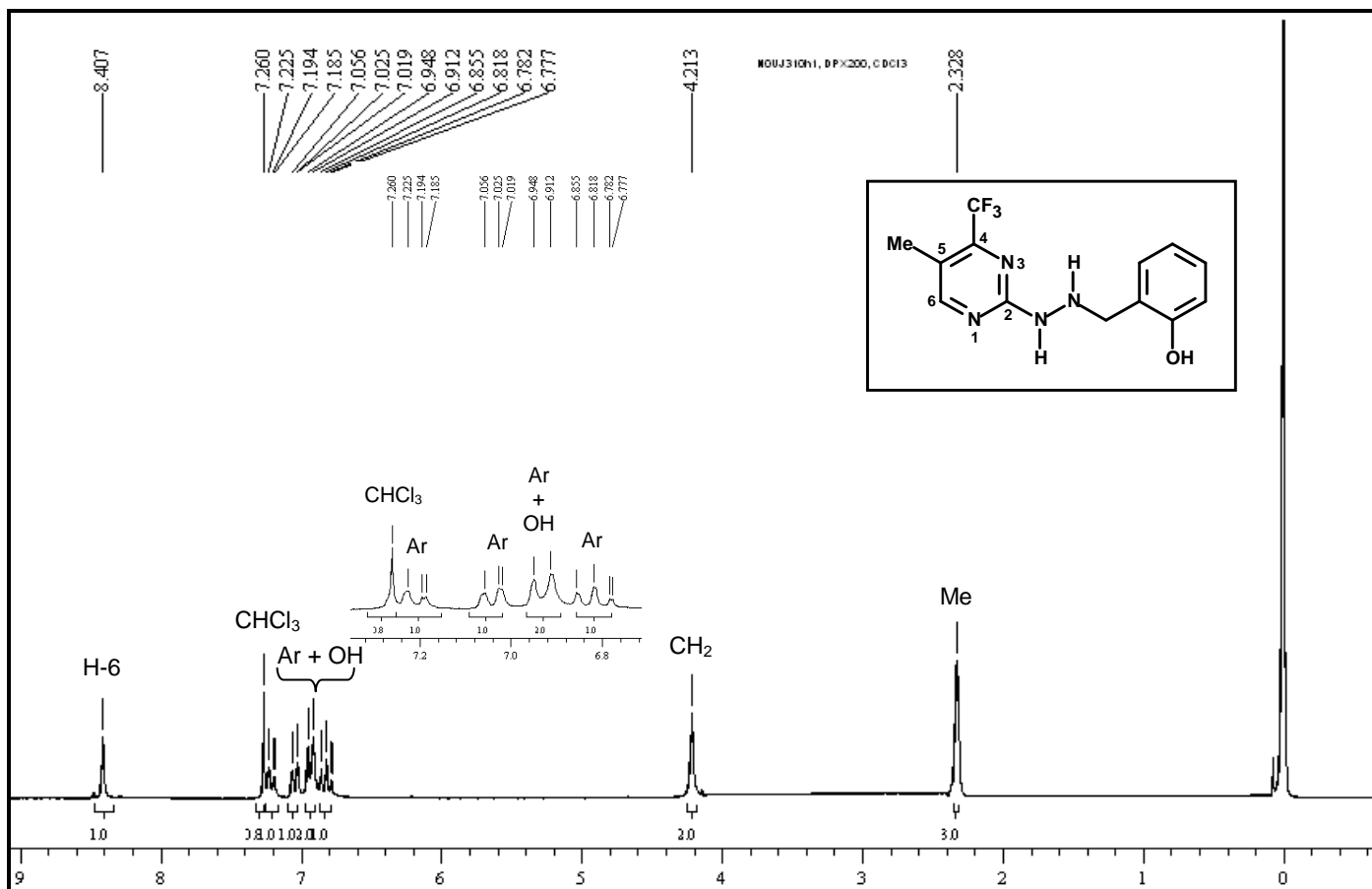


Figura 101: espectro de RMN de ^1H do composto (**10g**), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3

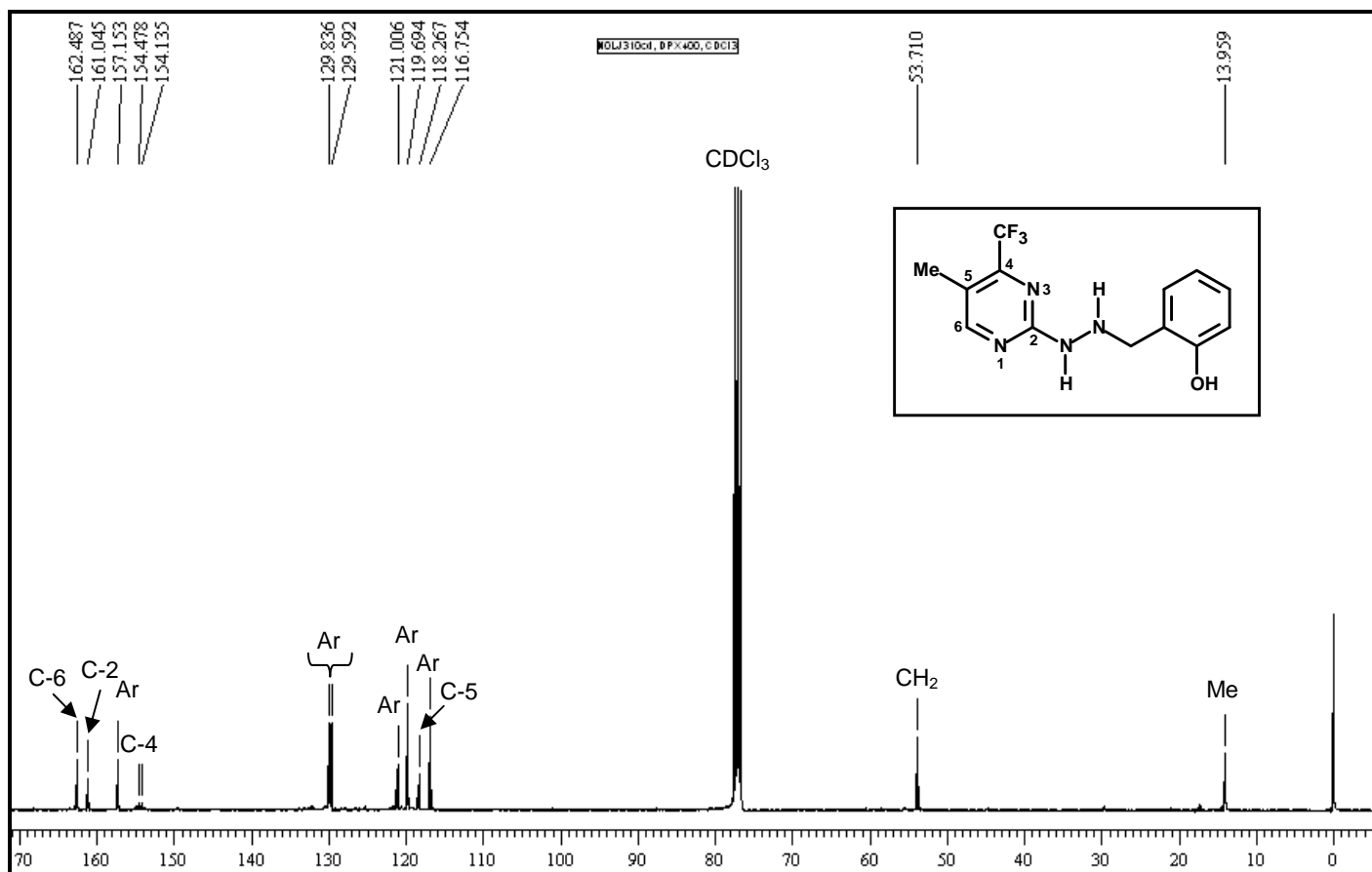


Figura 102: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (**10g**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

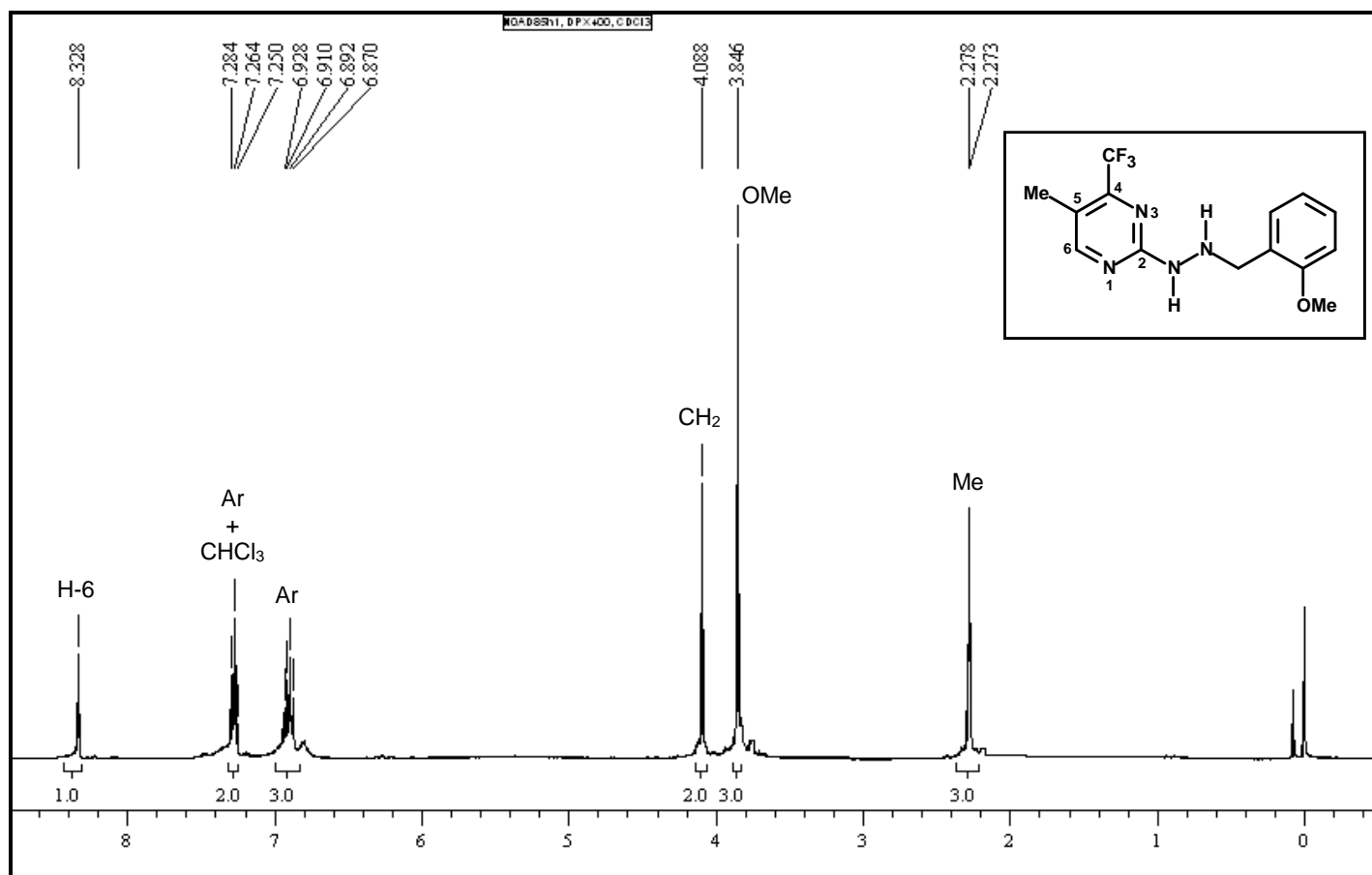


Figura 103: espectro de RMN de ^1H do composto (**10h**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

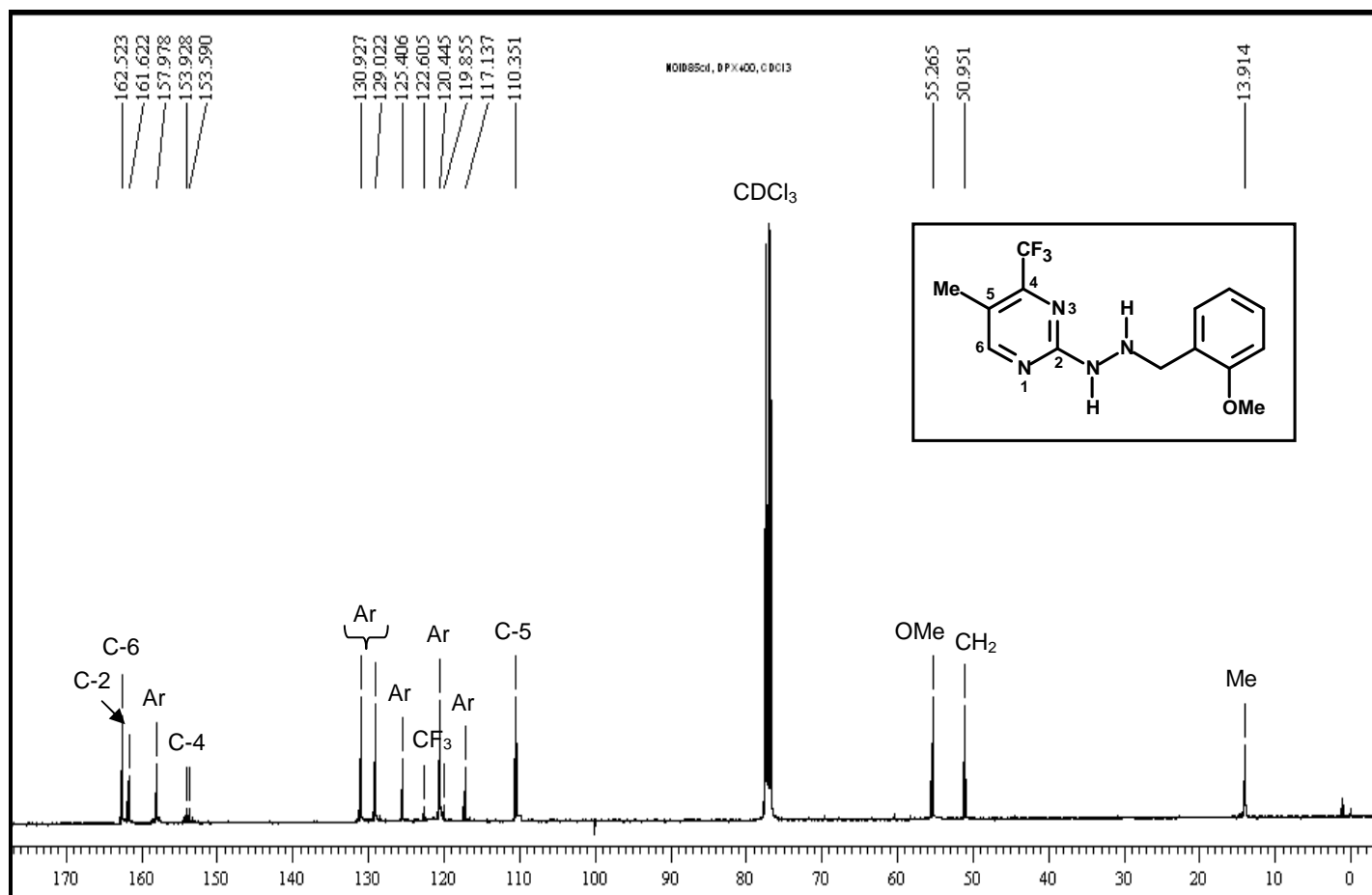


Figura 104: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (**10g**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

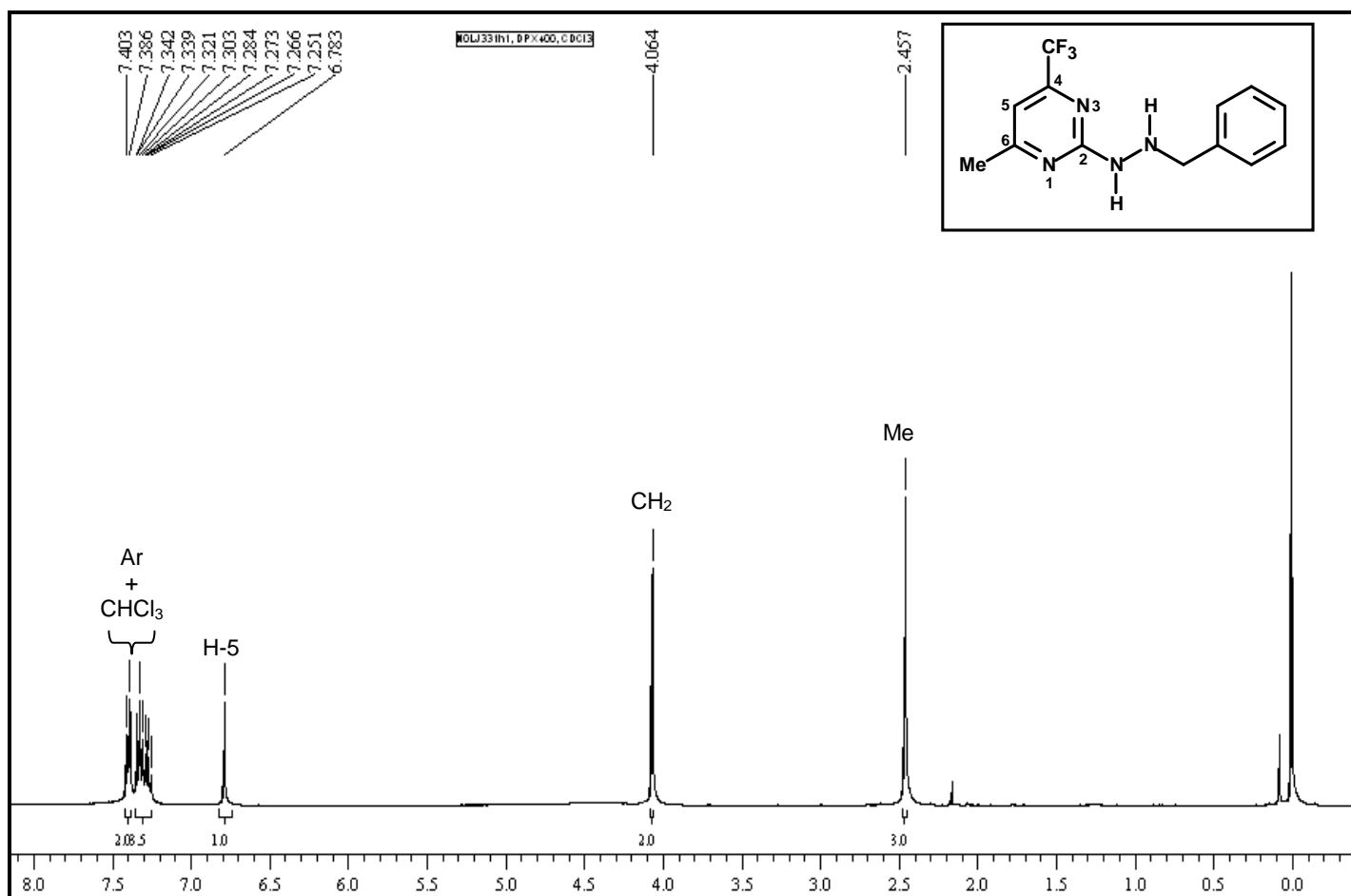


Figura 105: espectro de RMN de ^1H do composto (11a), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

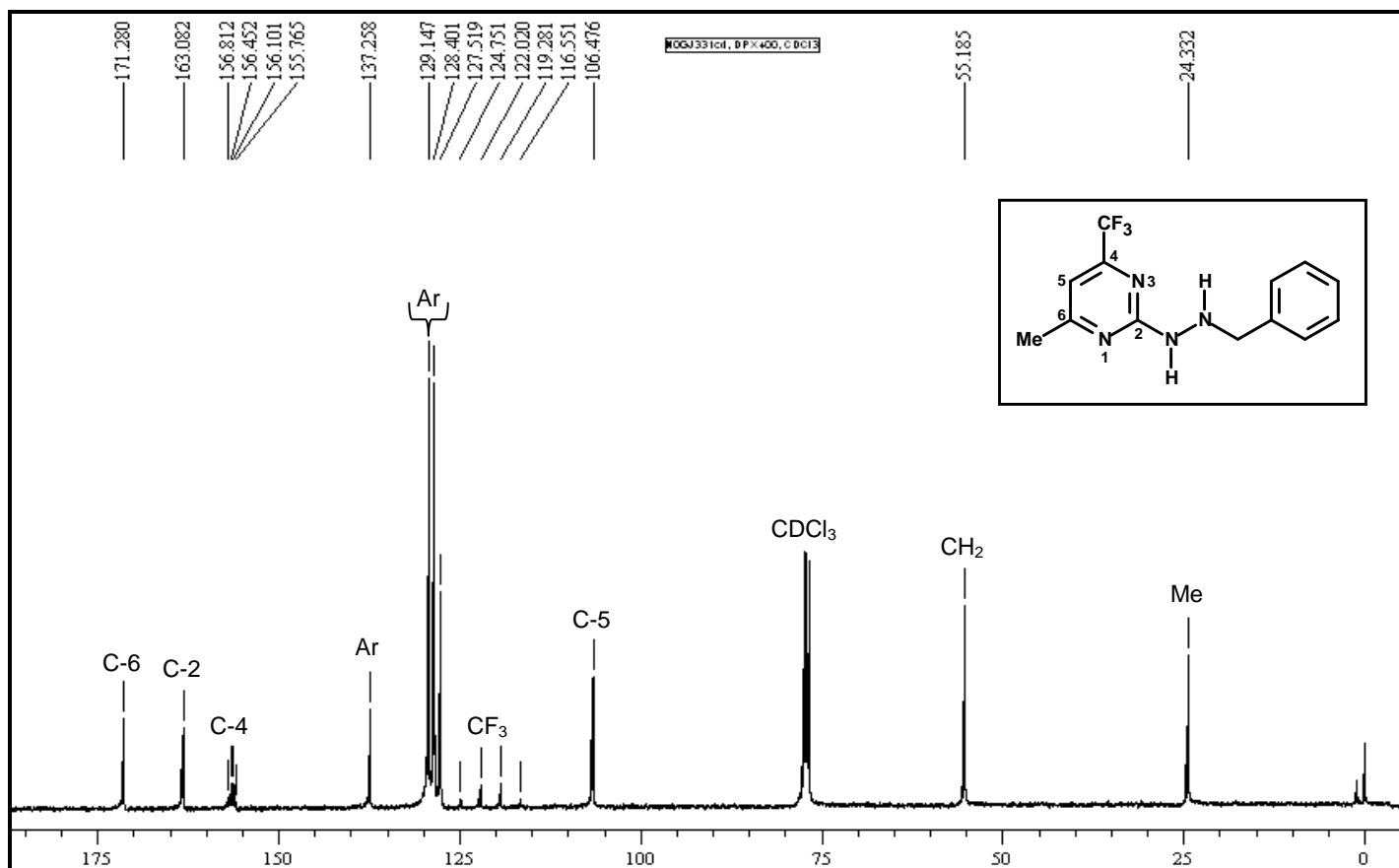
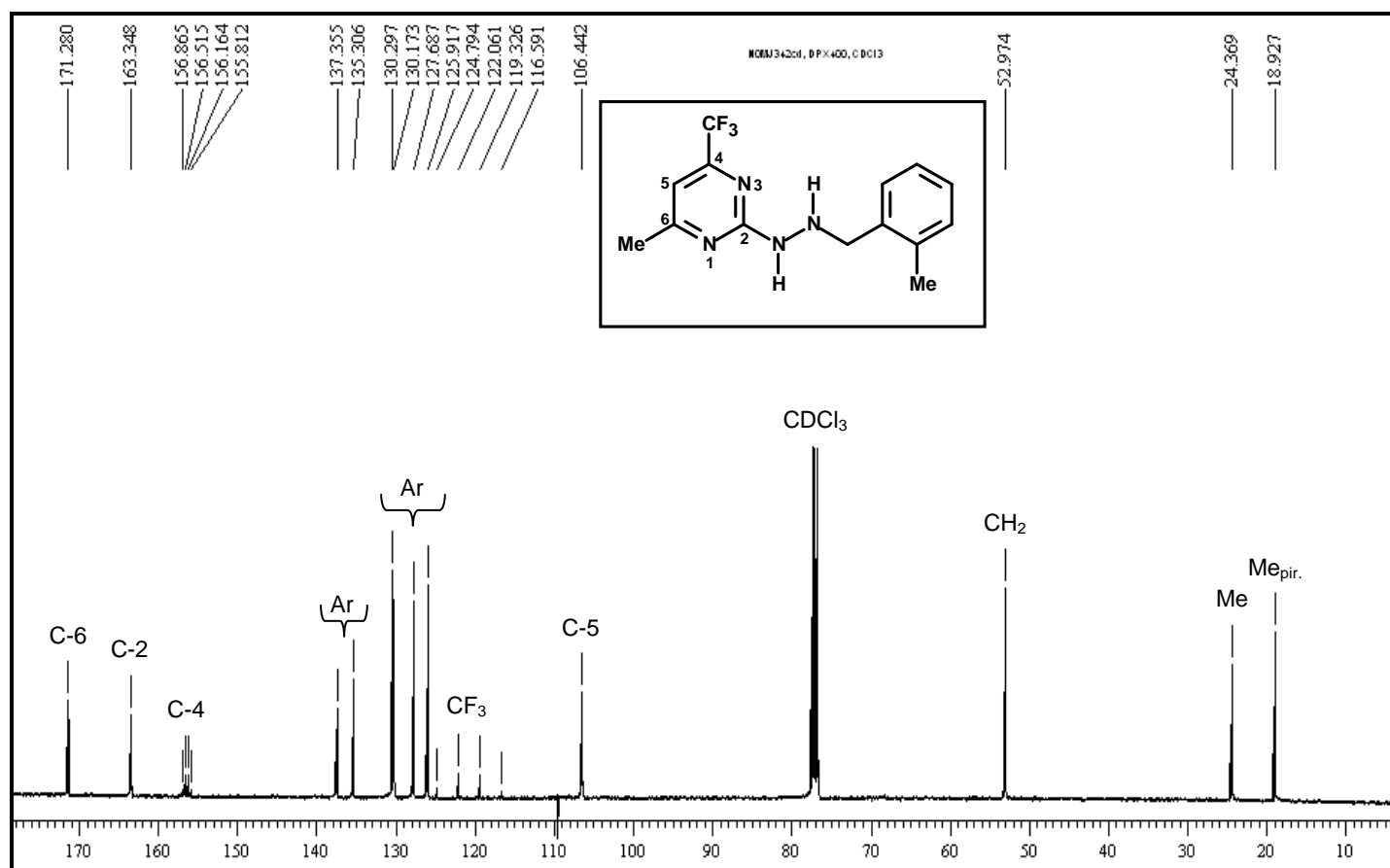
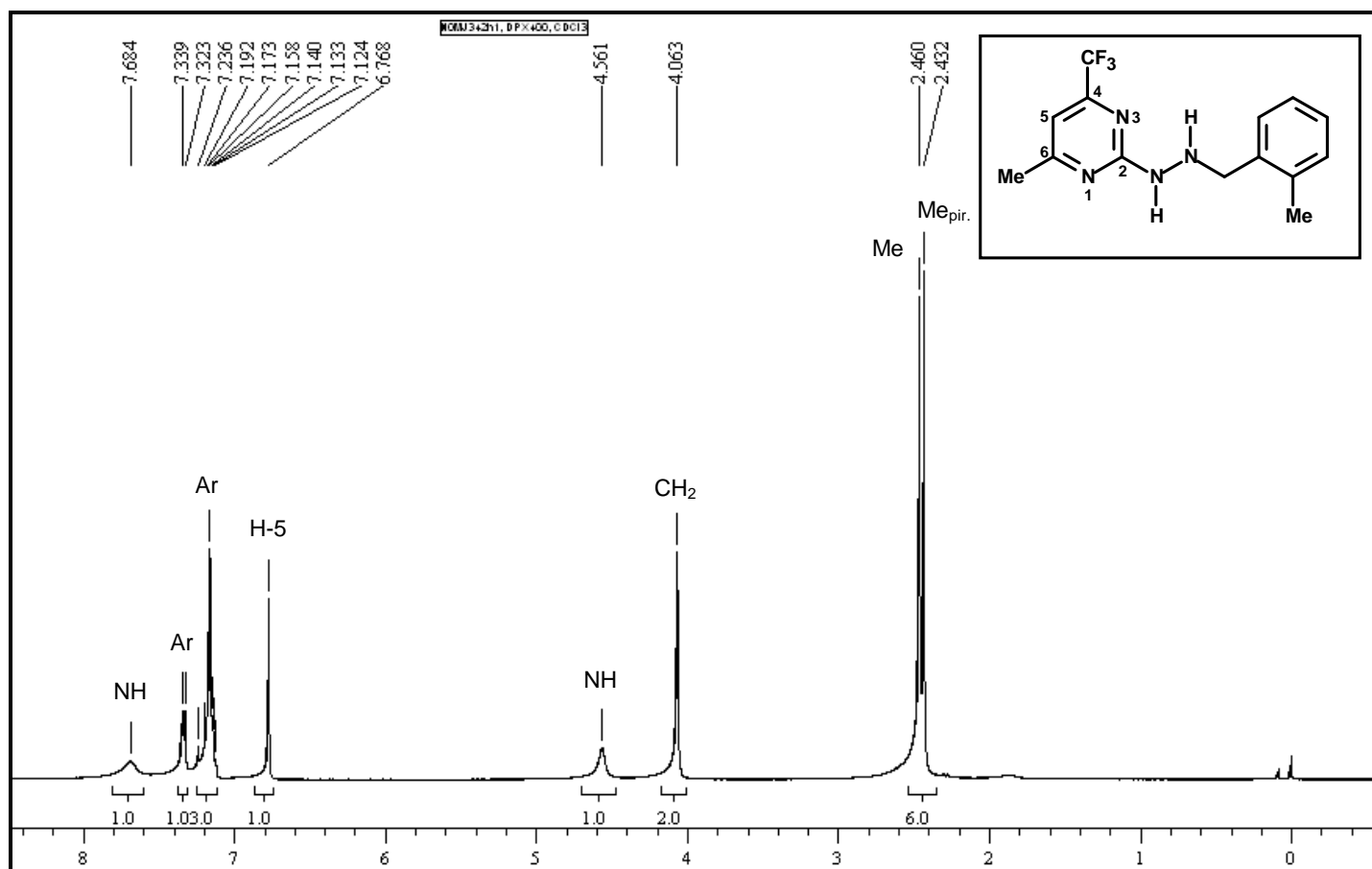
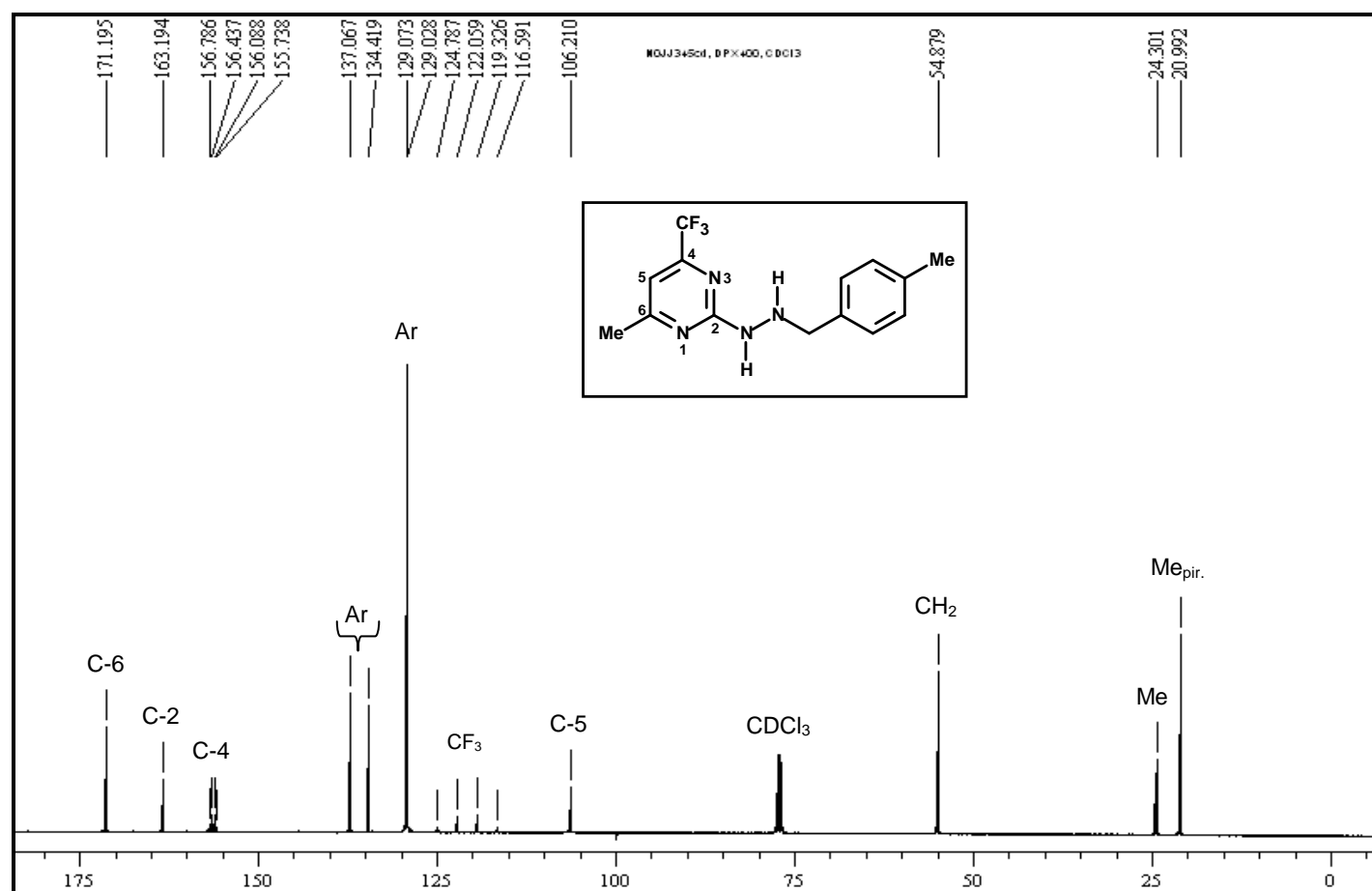
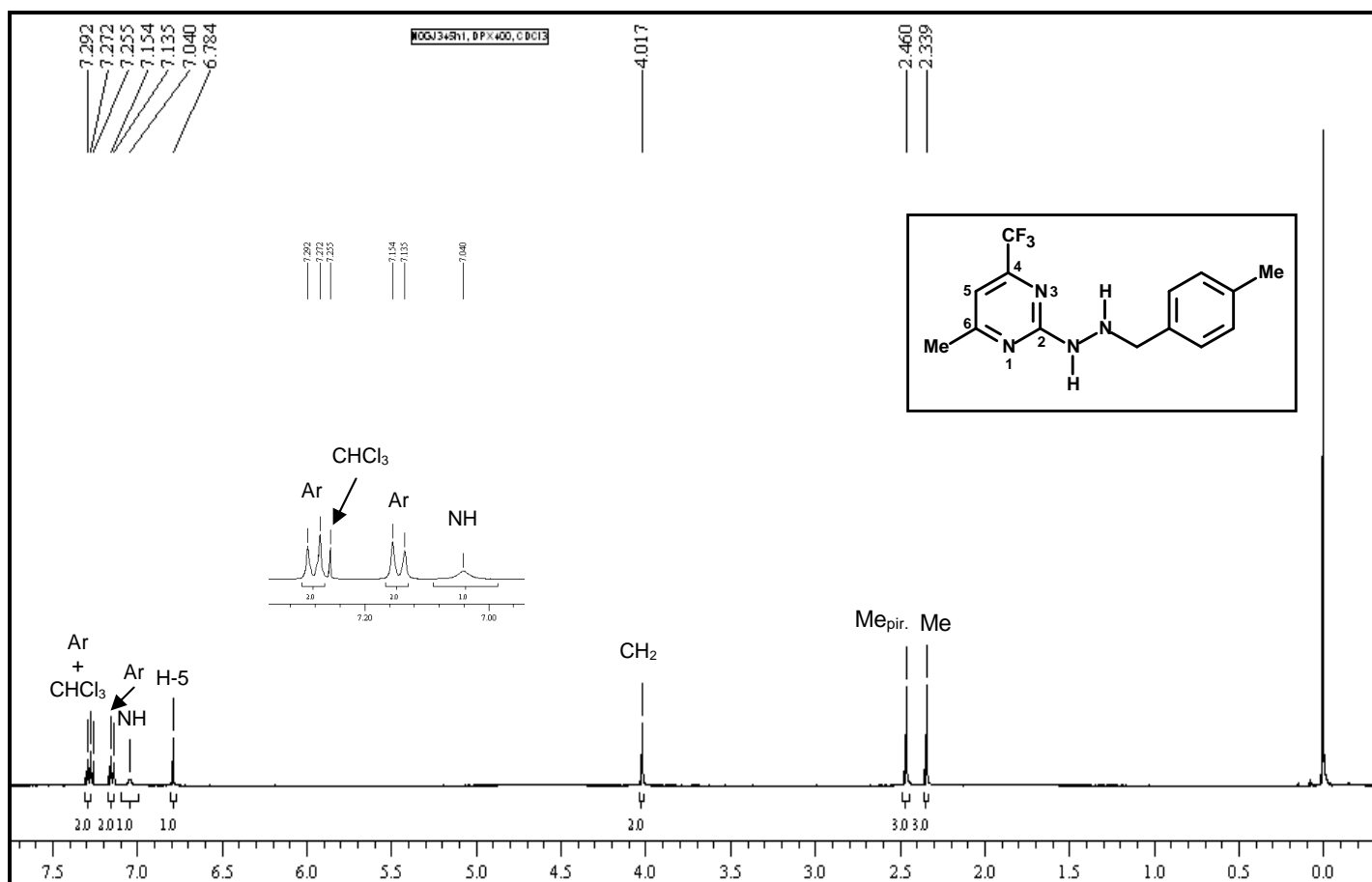


Figura 106: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (11a), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3





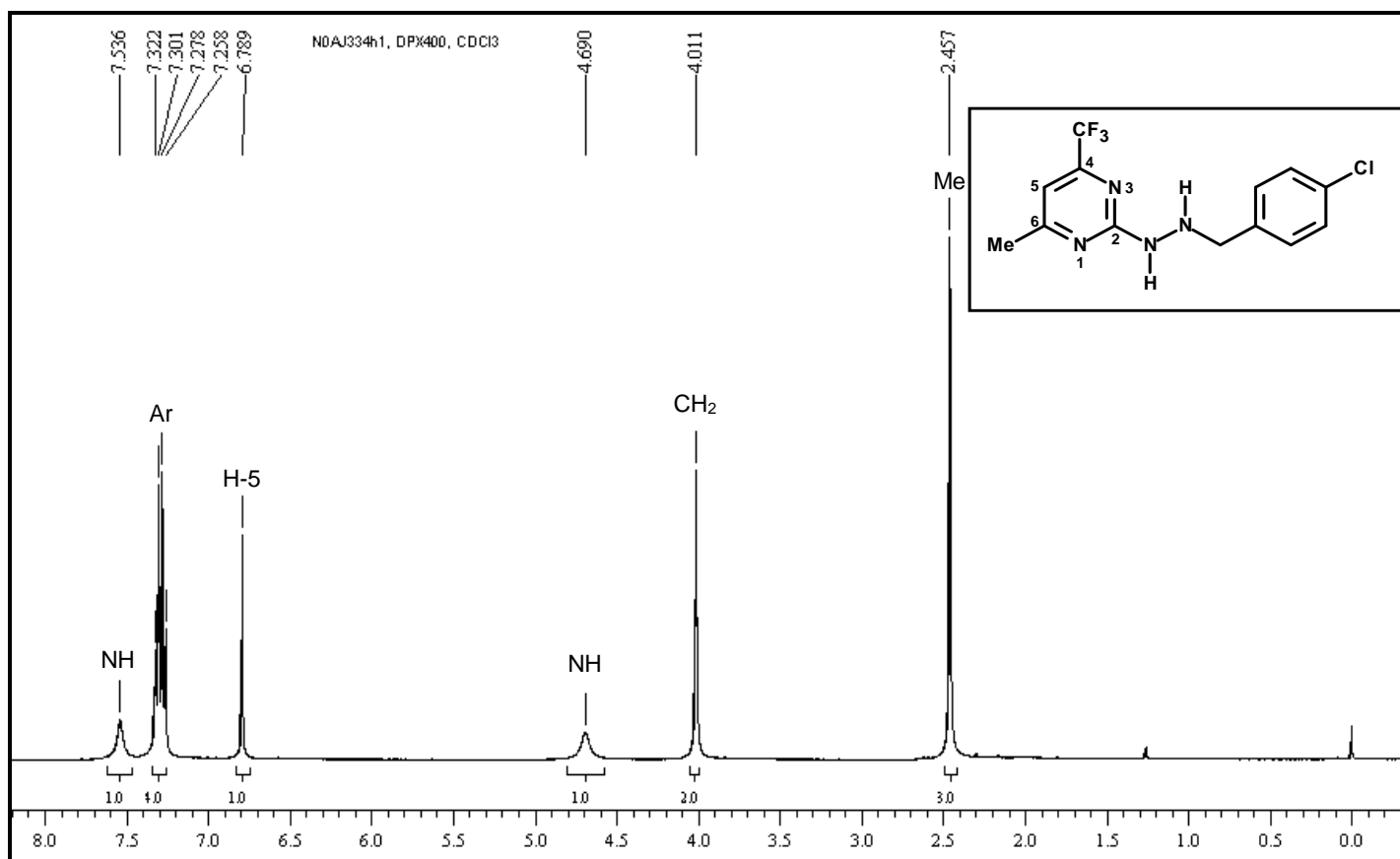


Figura 111: espectro de RMN de ^1H do composto (11d), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

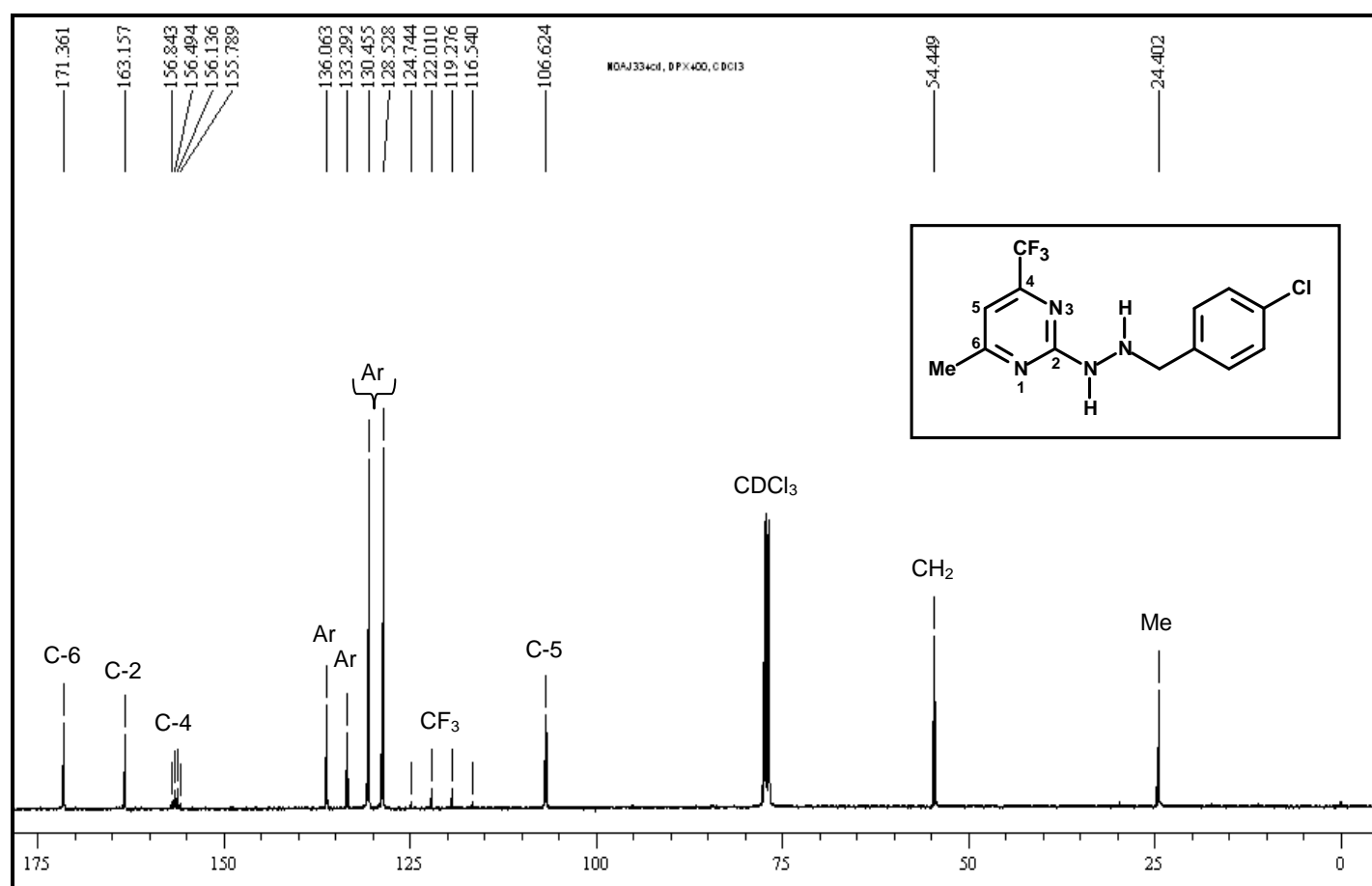
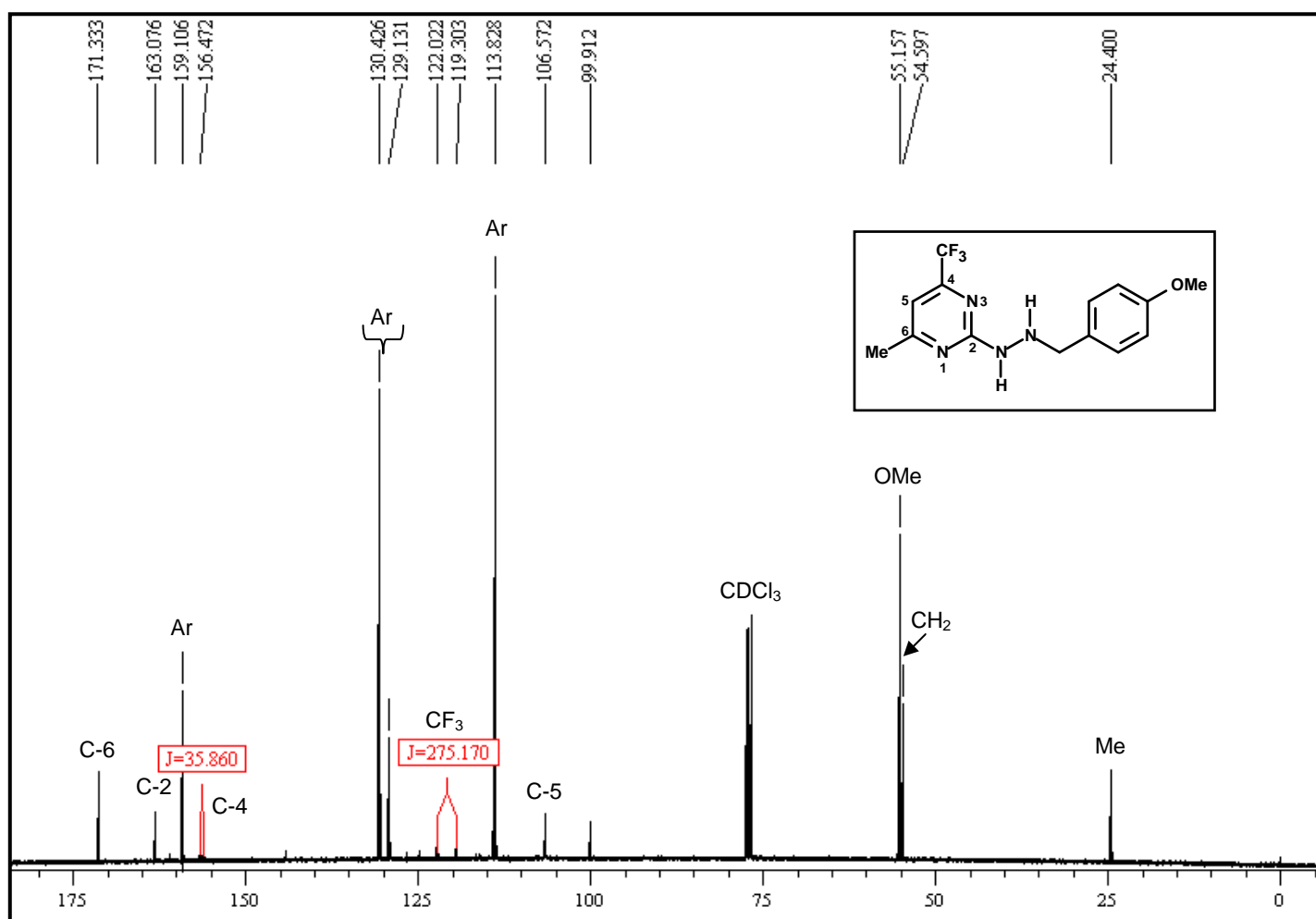
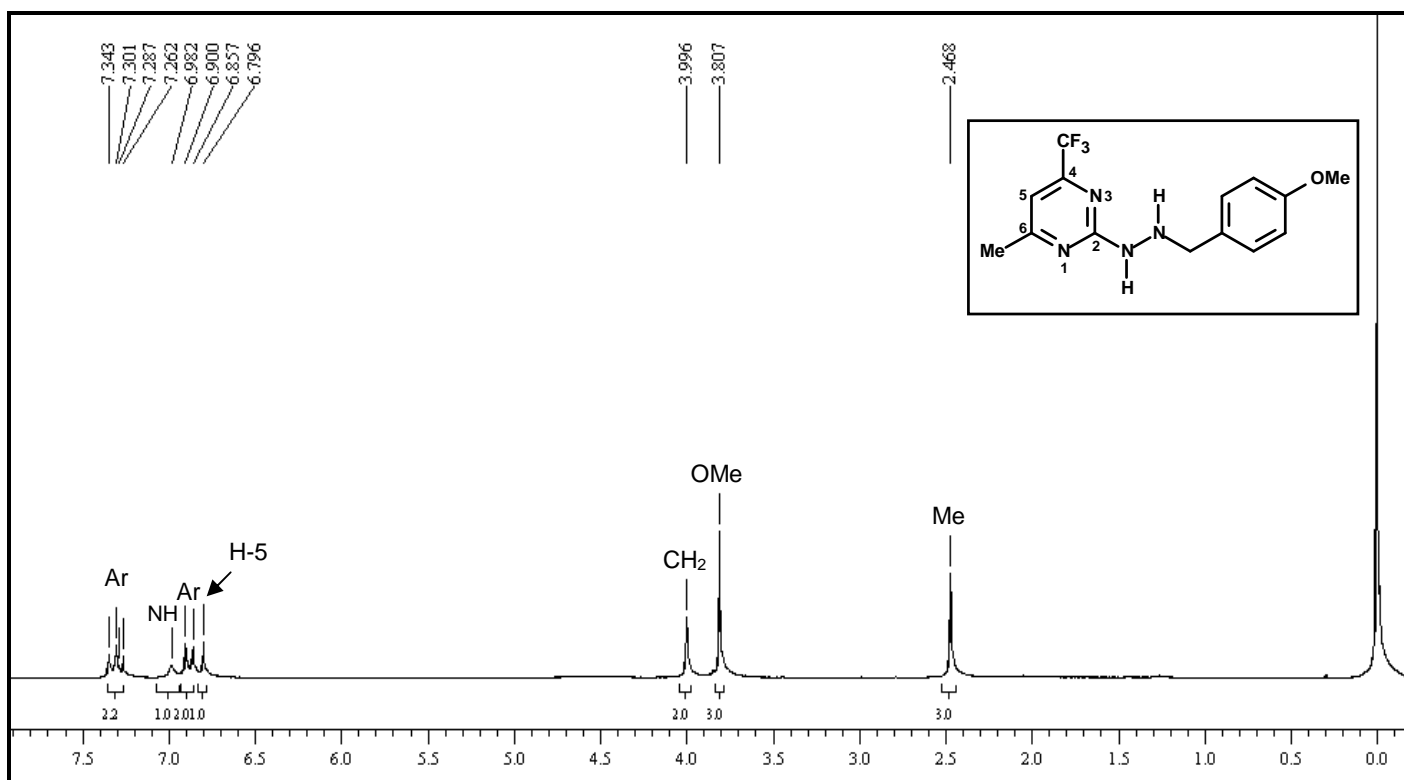


Figura 112: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (11d), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3



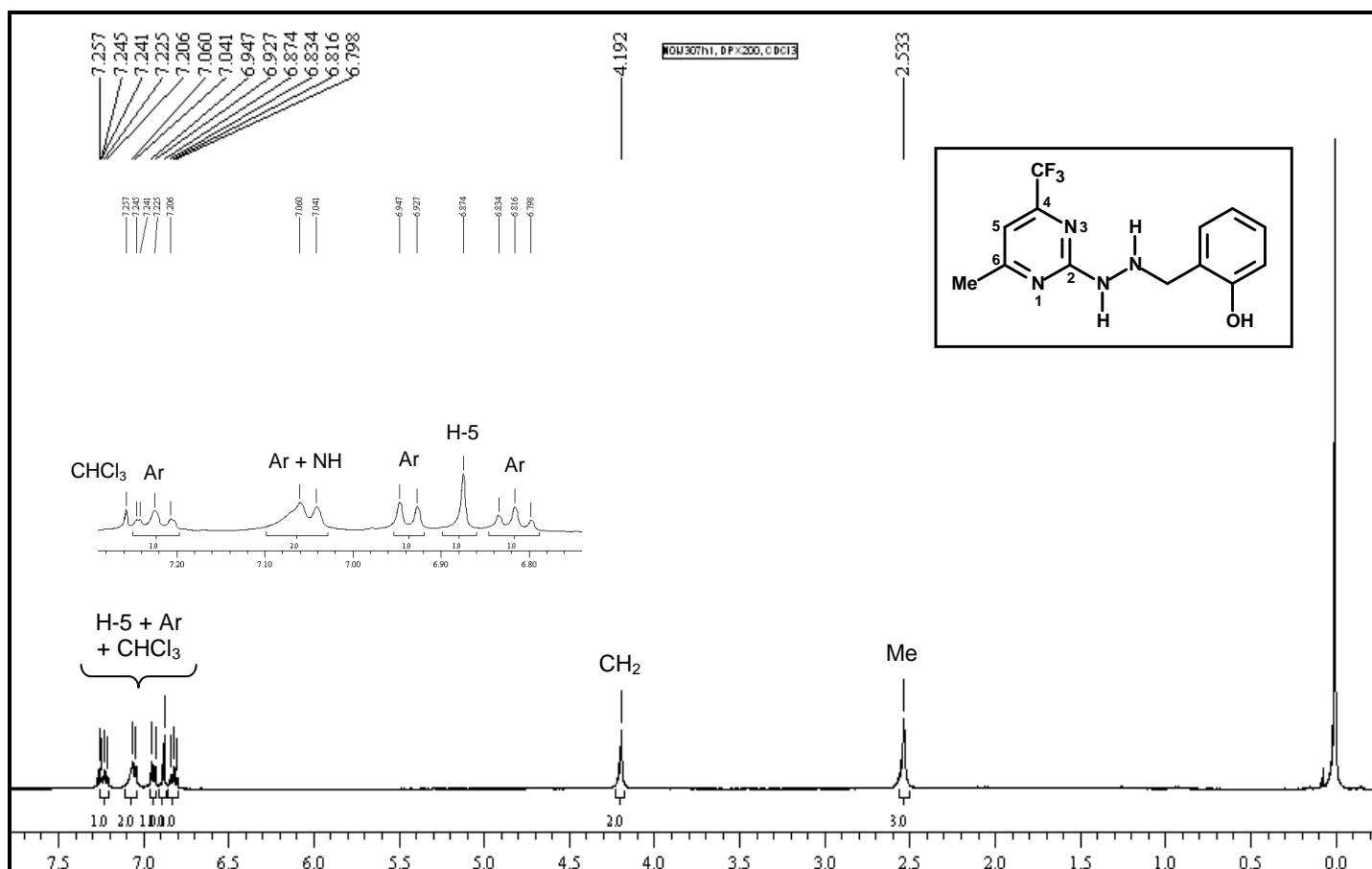


Figura 115: espectro de RMN de ^1H do composto (11g), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3

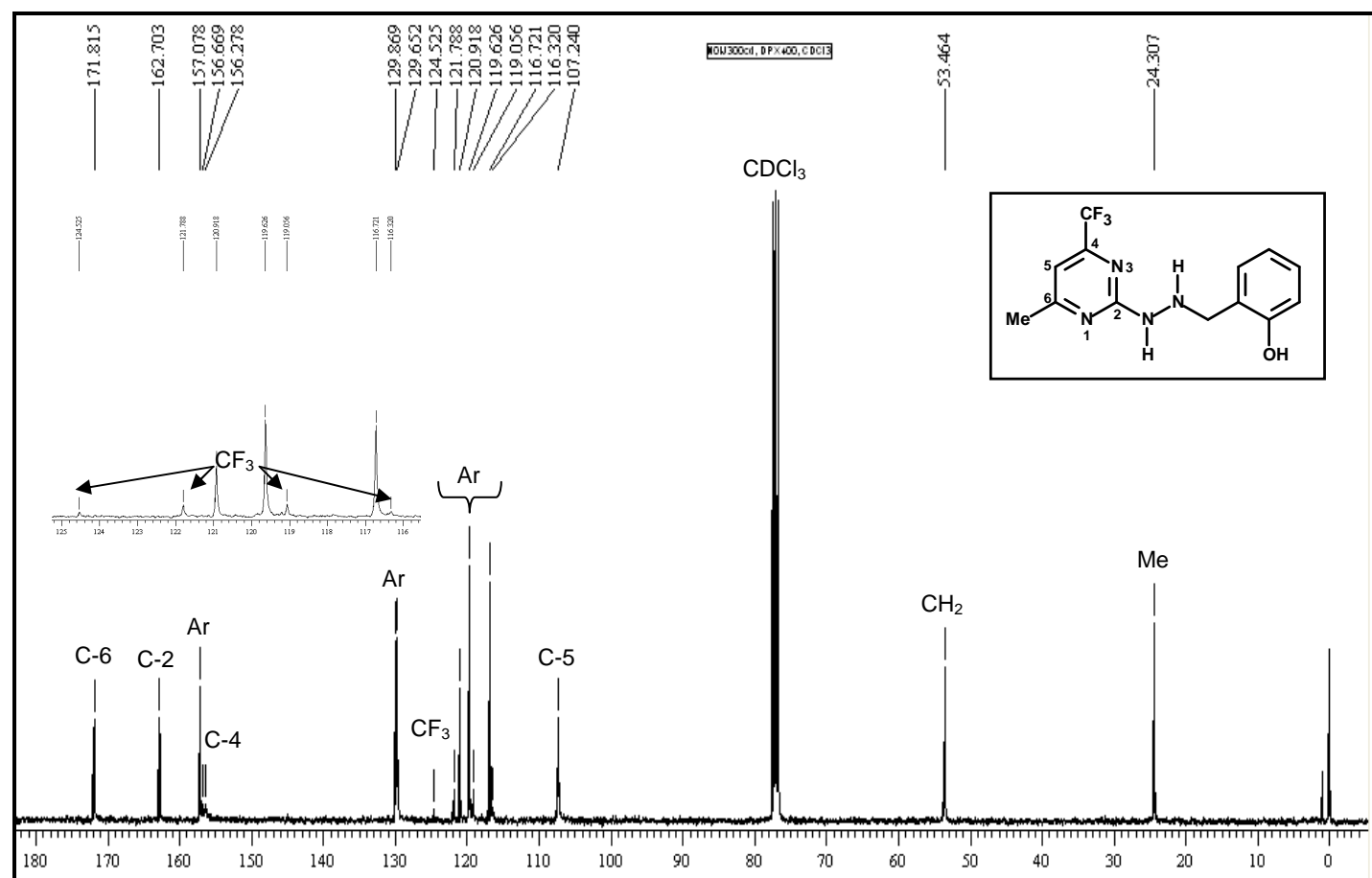


Figura 116: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (11g), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

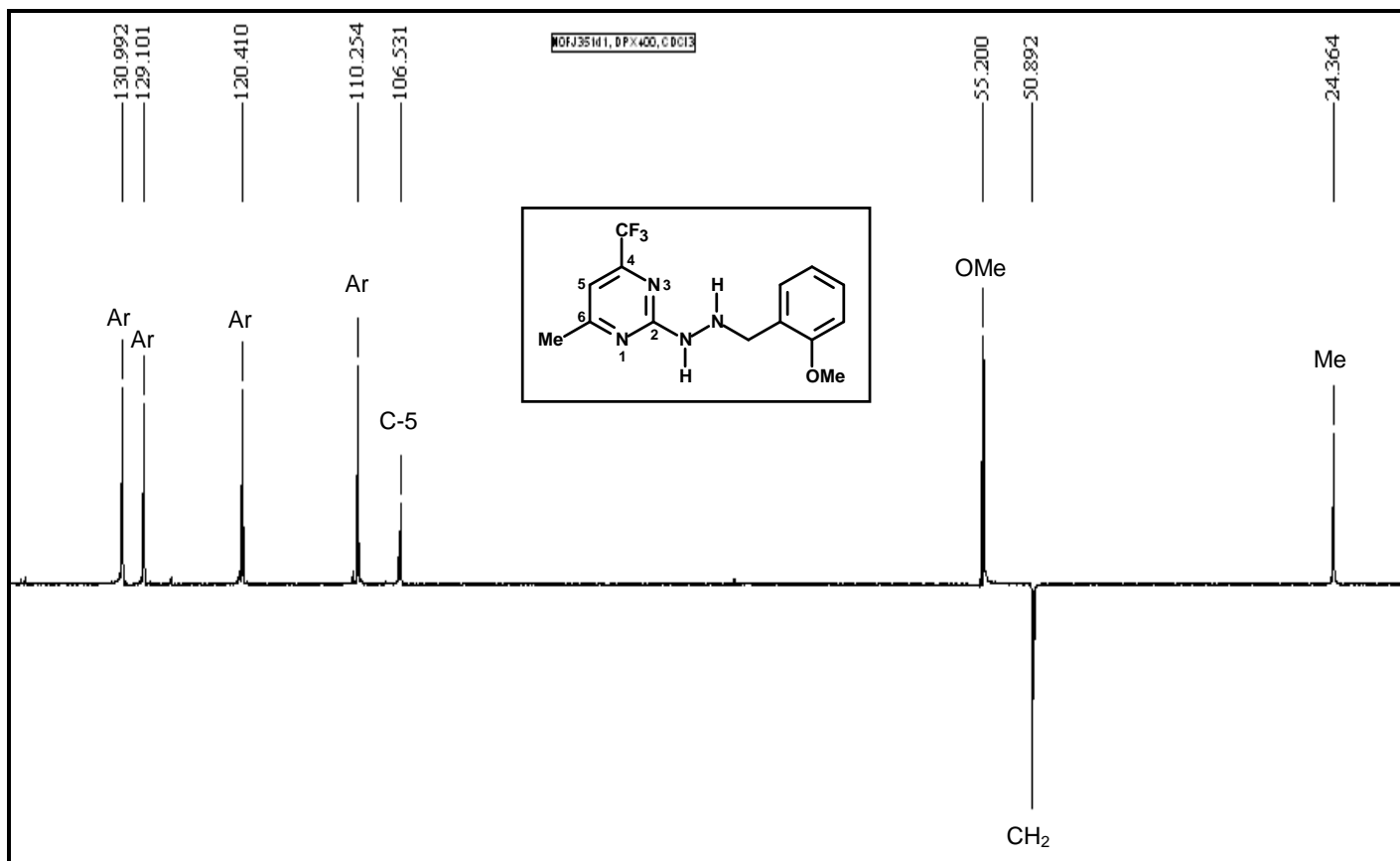


Figura 119: espectro de RMN de DEPT 135 do composto (**11h**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl₃

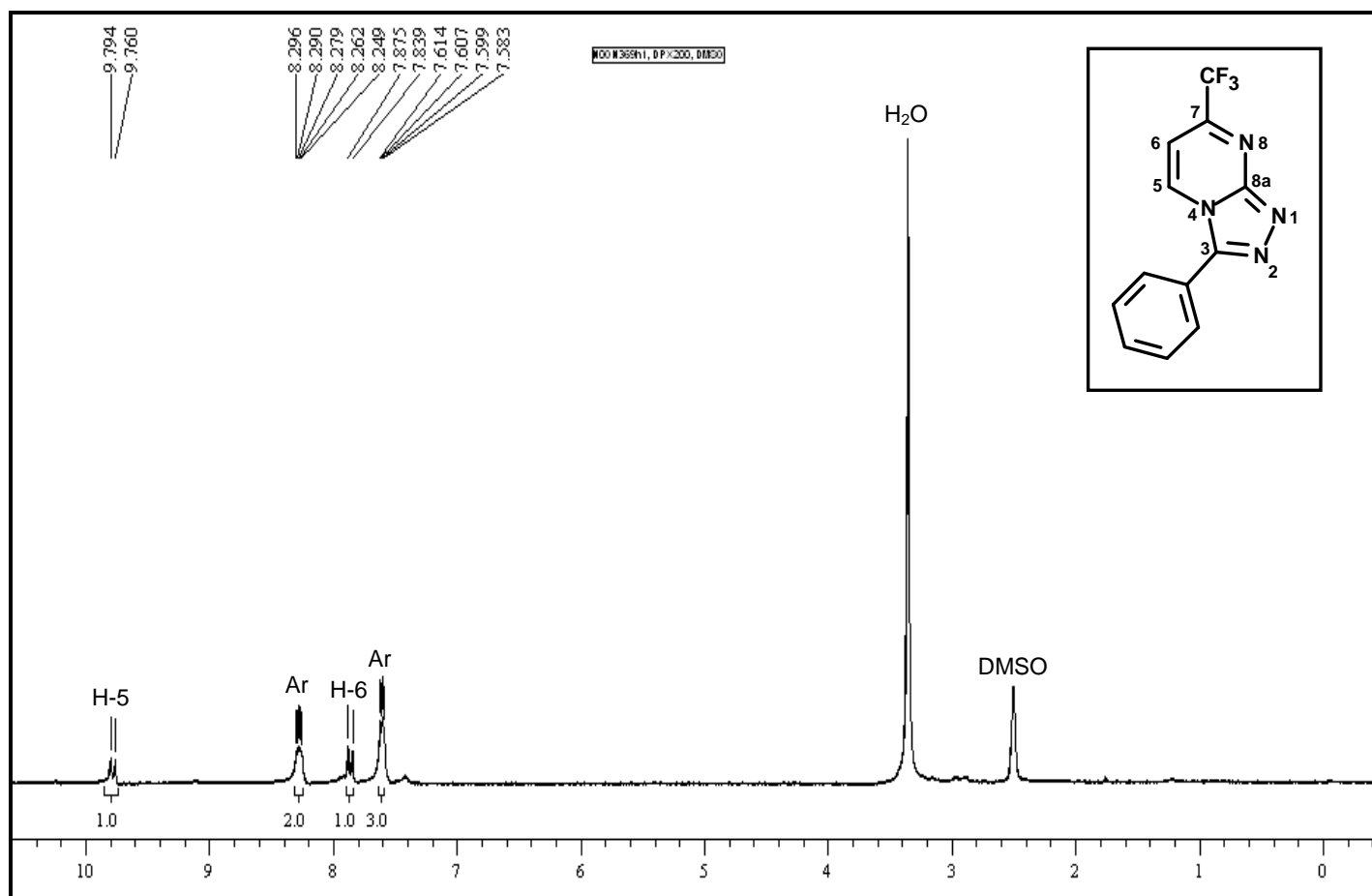


Figura 120: espectro de RMN de ^1H do composto (12a), espectrômetro Bruker DPX 200, DMSO- d_6

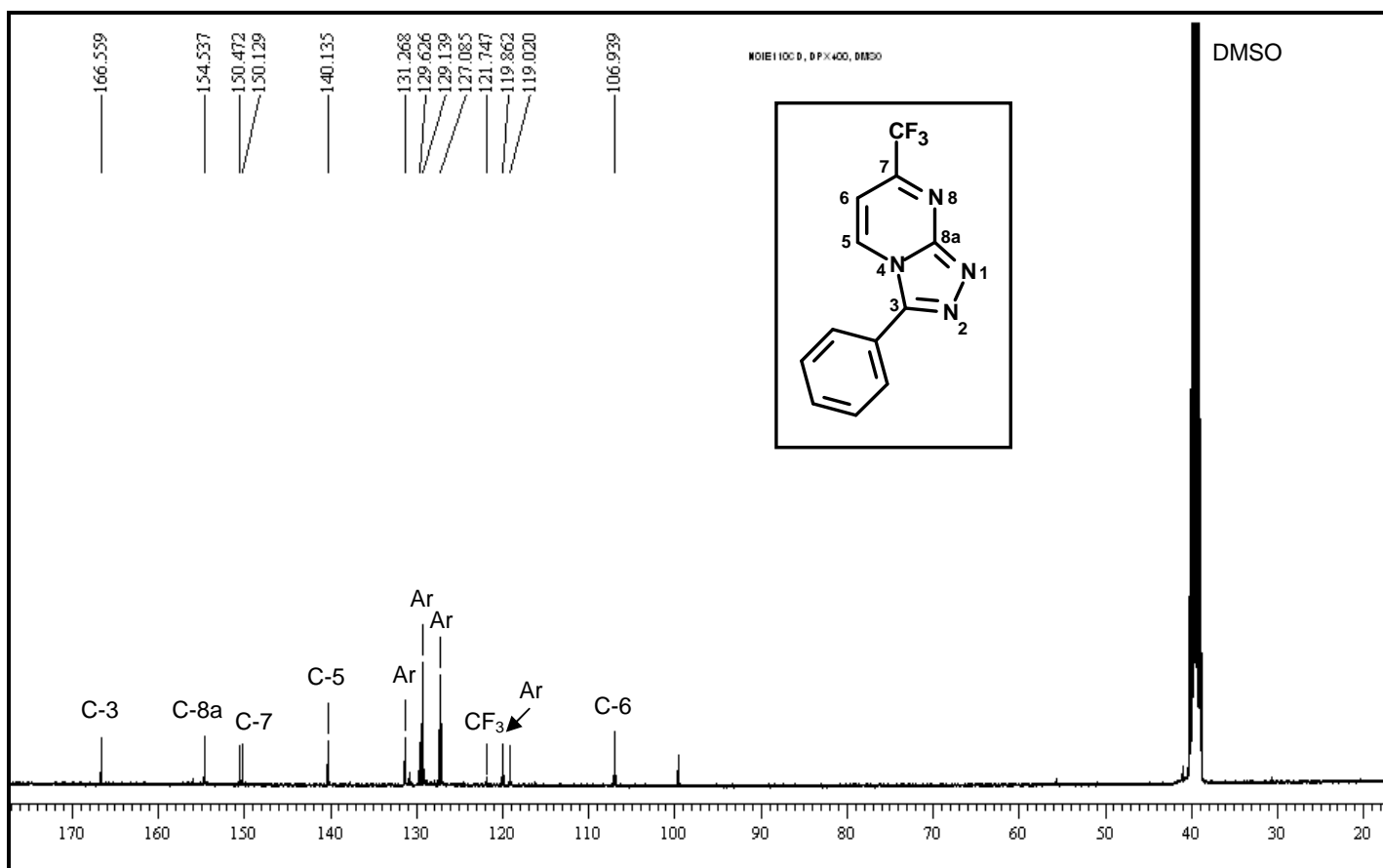


Figura 121: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (12a), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

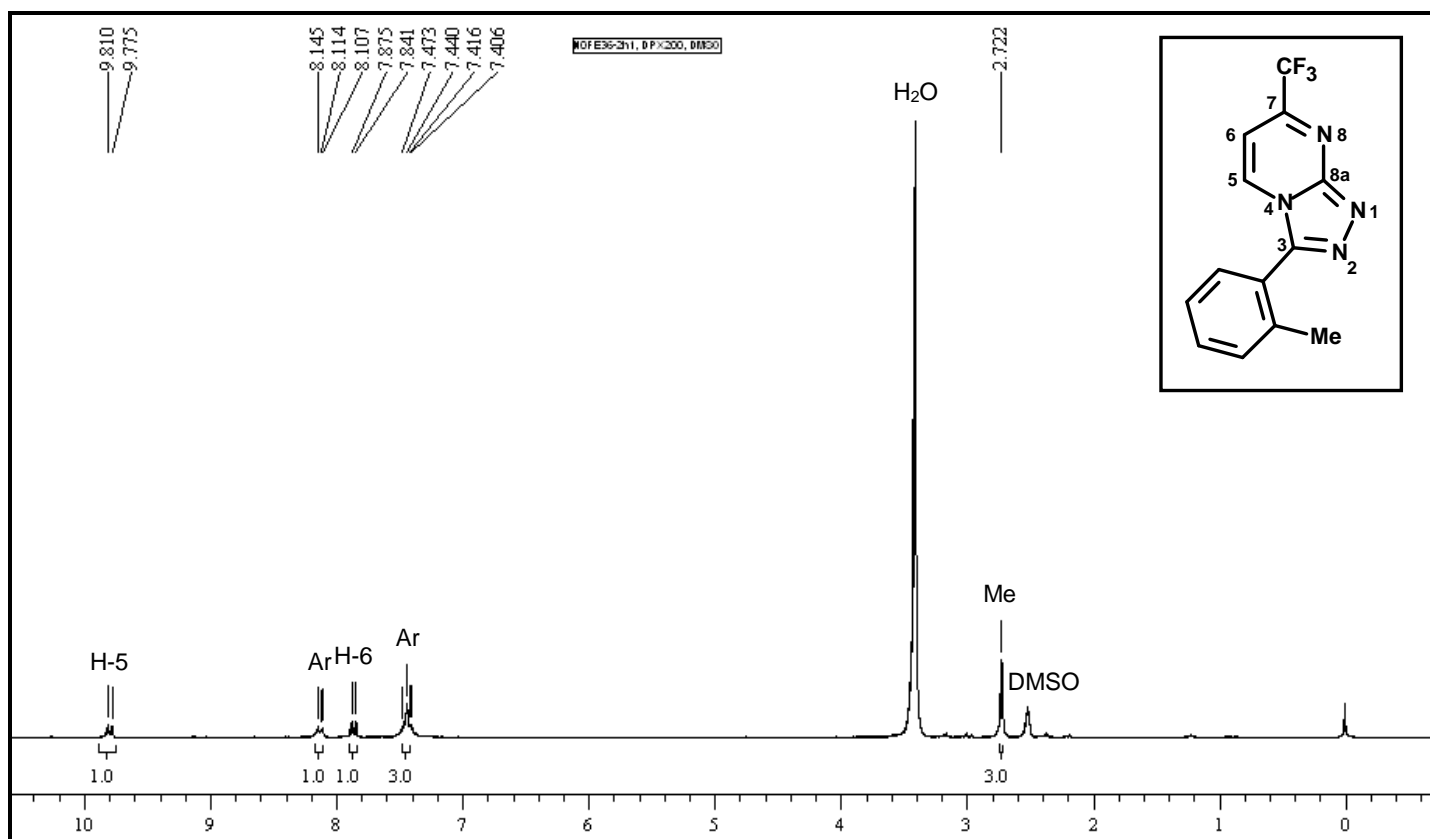


Figura 122: espectro de RMN de ^1H do composto **(12b)**, espectrômetro Bruker DPX 200, DMSO- d_6

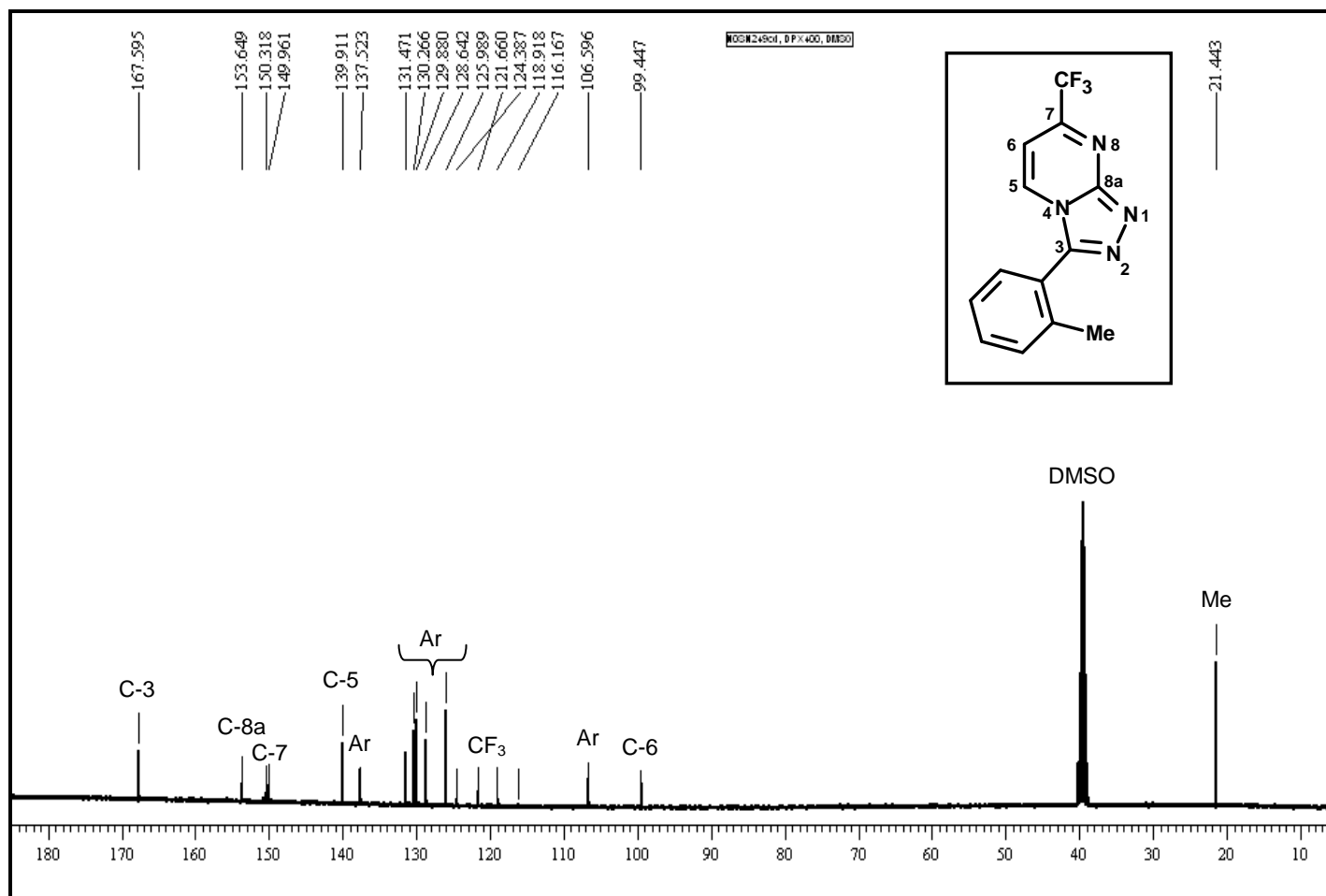


Figura 123: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **(12b)**, espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

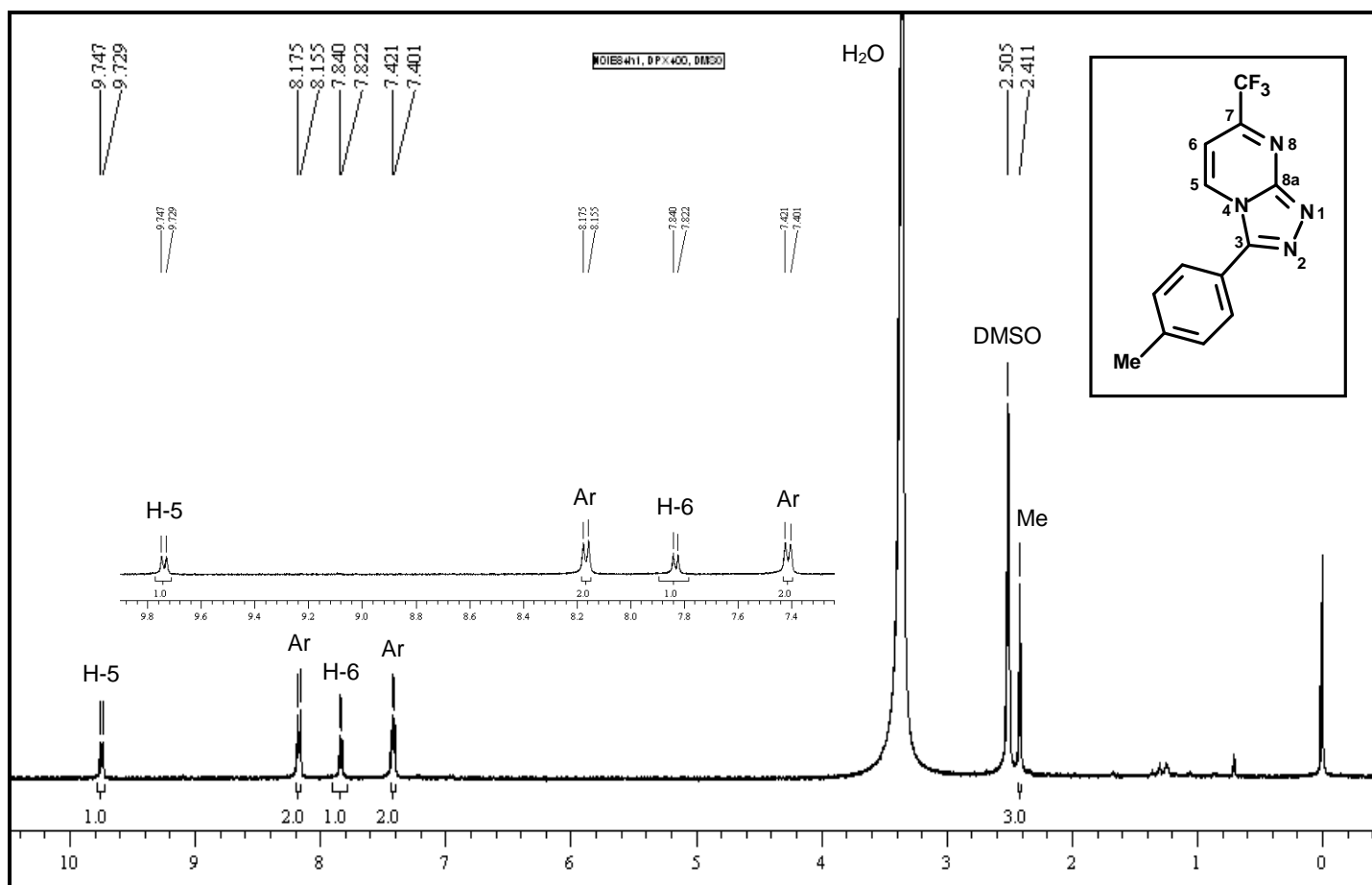


Figura 124: espectro de RMN de ^1H do composto **(12c)**, espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

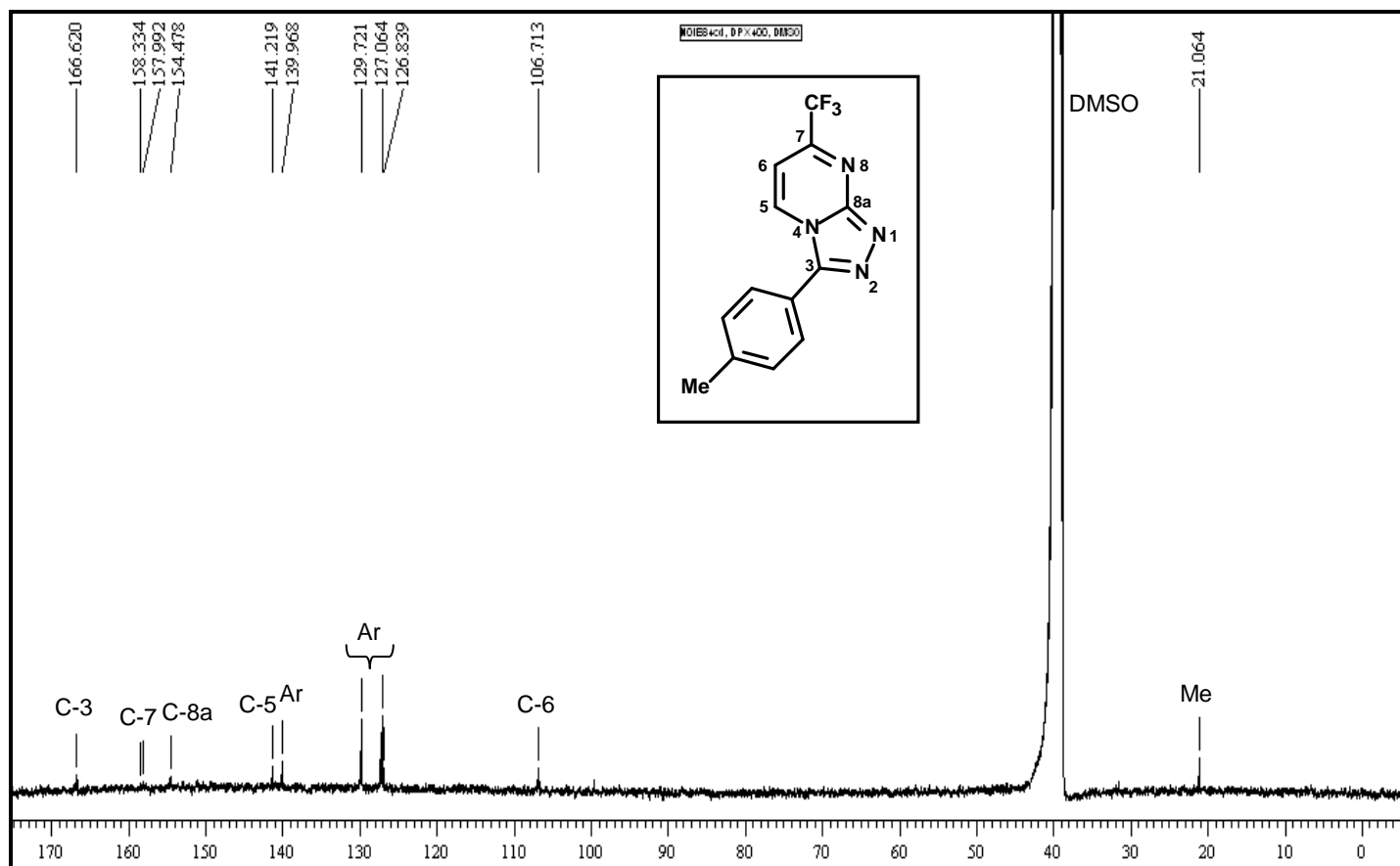


Figura 125: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **(12c)**, espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

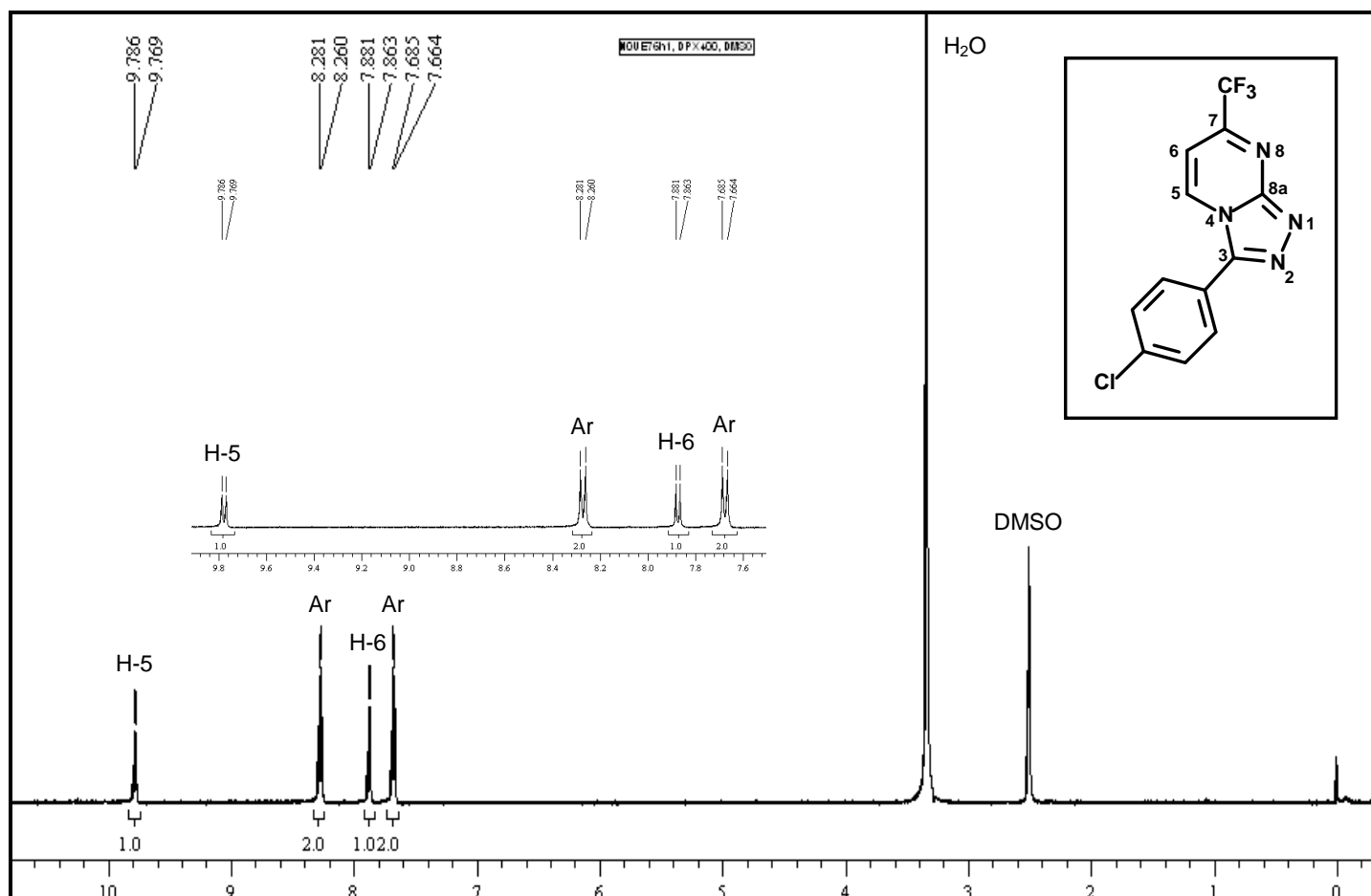


Figura 126: espectro de RMN de ^1H do composto (12d), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

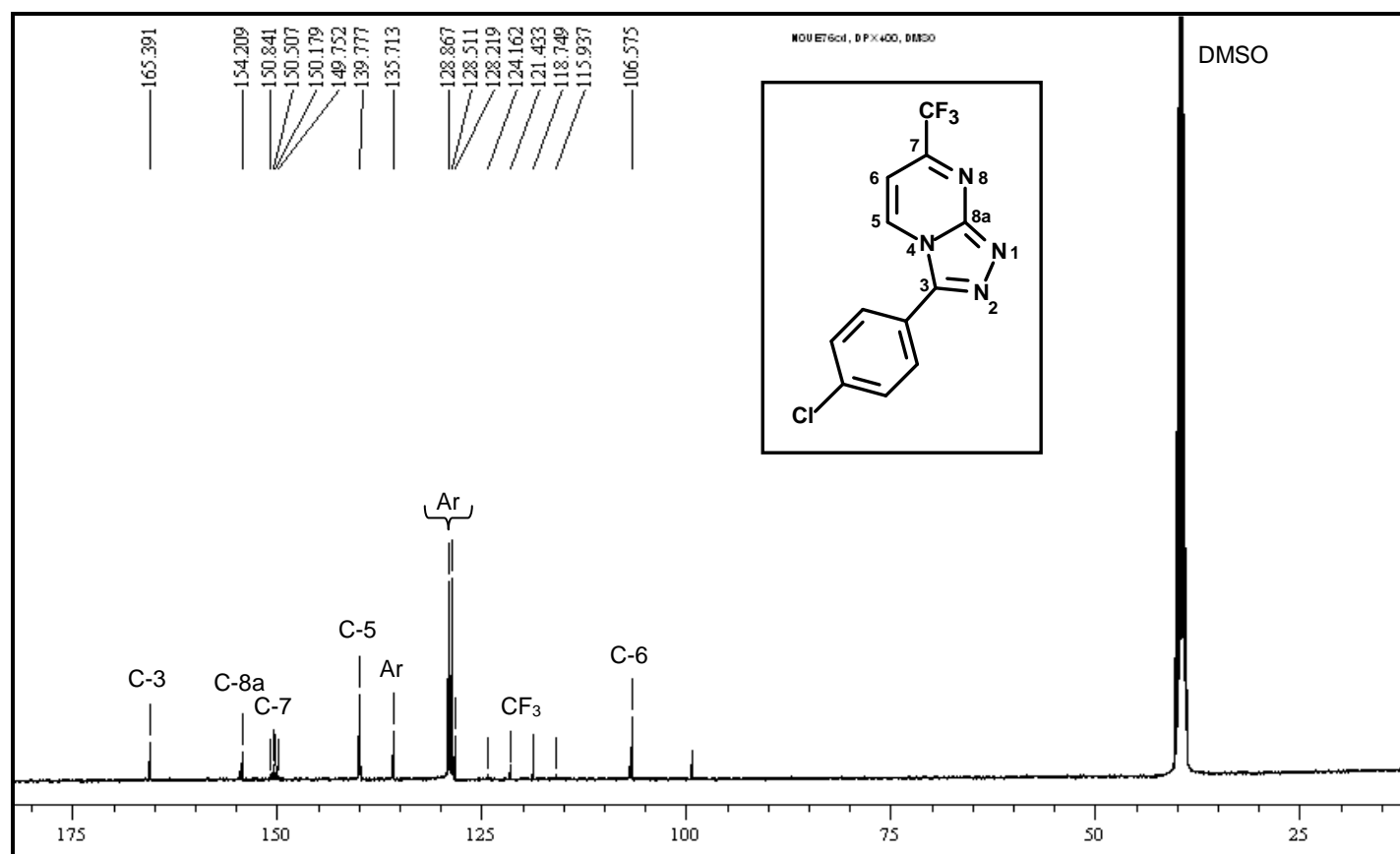


Figura 127: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (12d), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

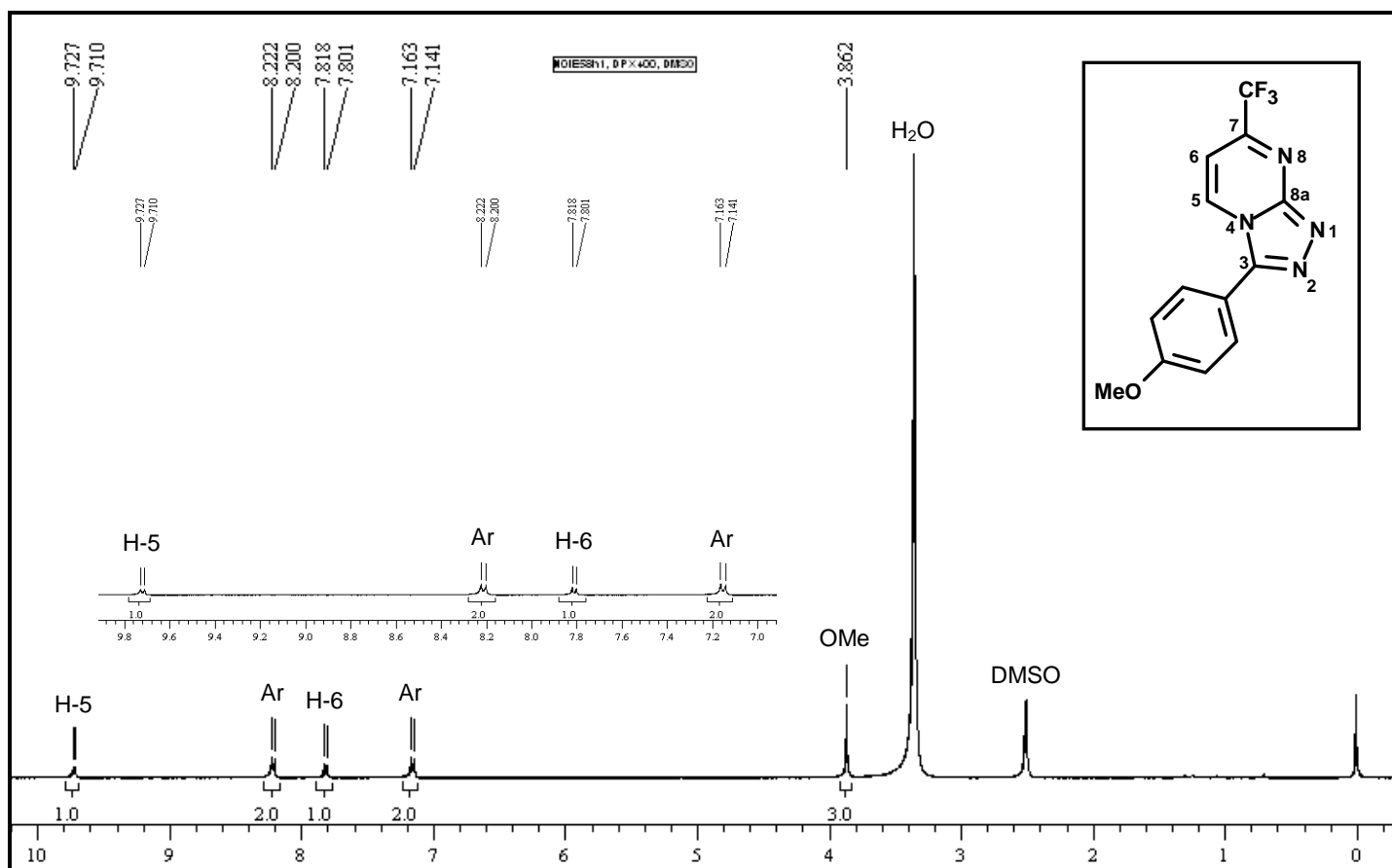


Figura 128: espectro de RMN de ^1H do composto **(12e)**, espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

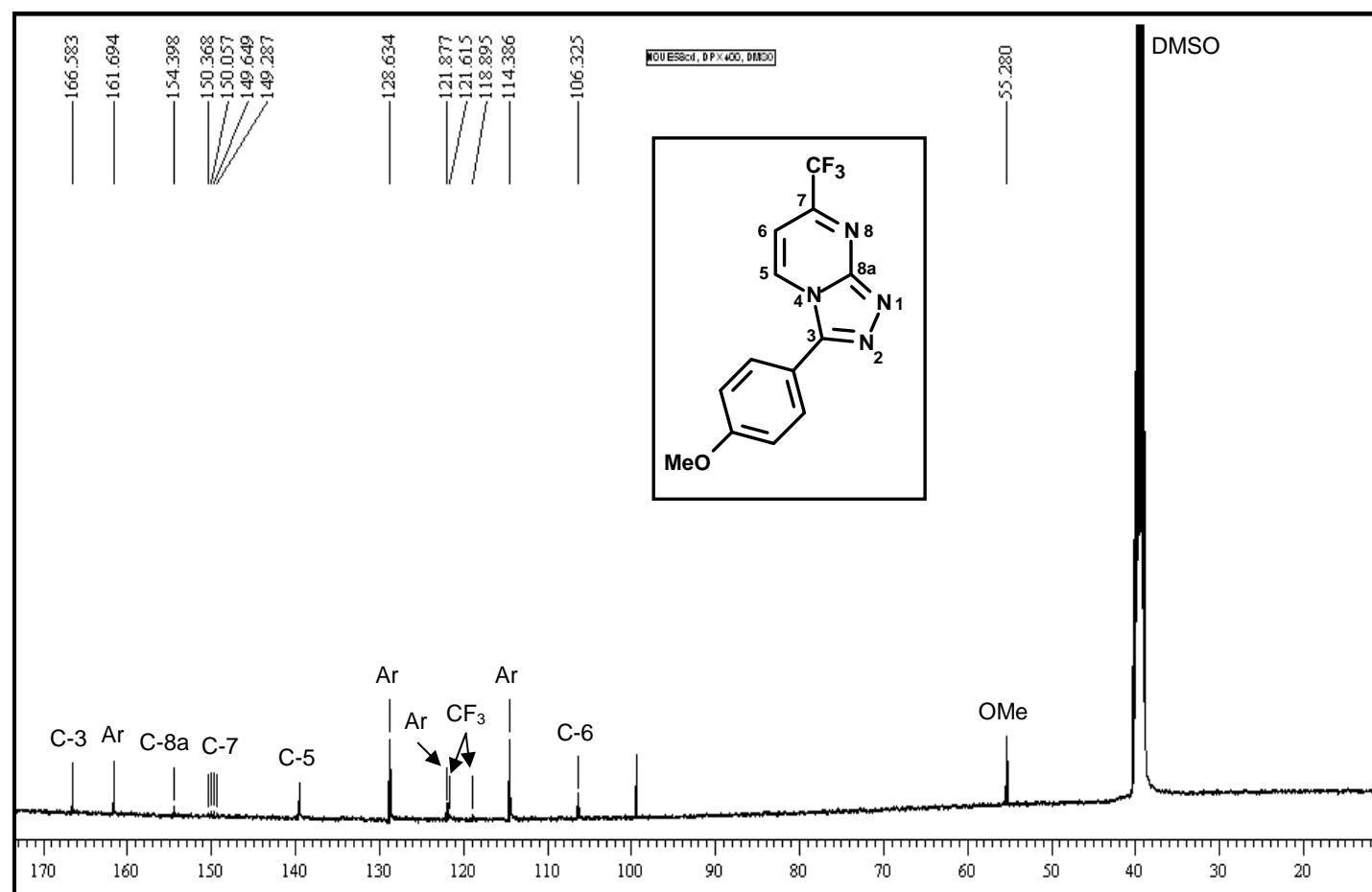


Figura 129: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **(12e)**, espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d_6

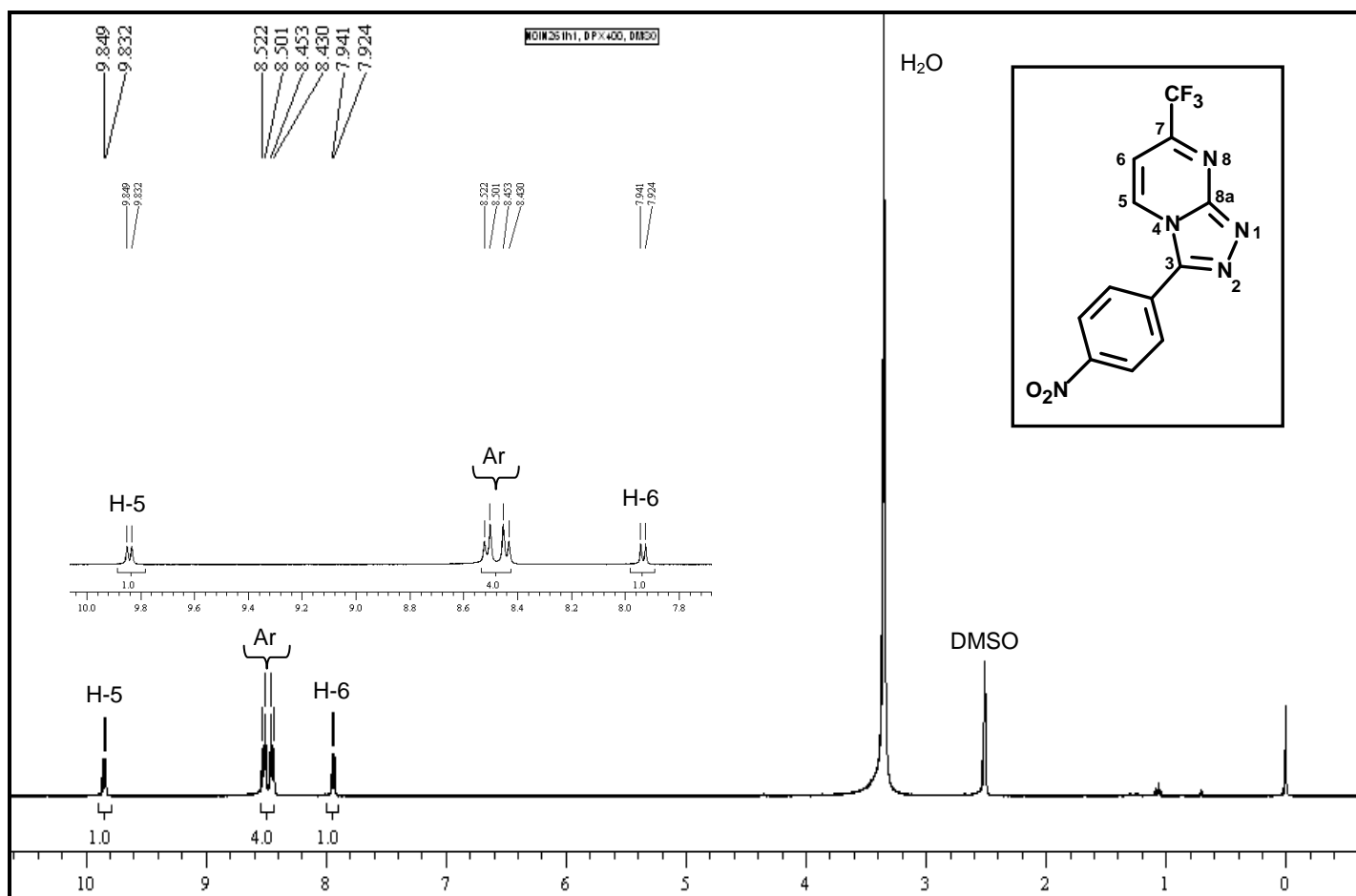


Figura 130: espectro de RMN de ¹H do composto **(12f)**, espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d₆

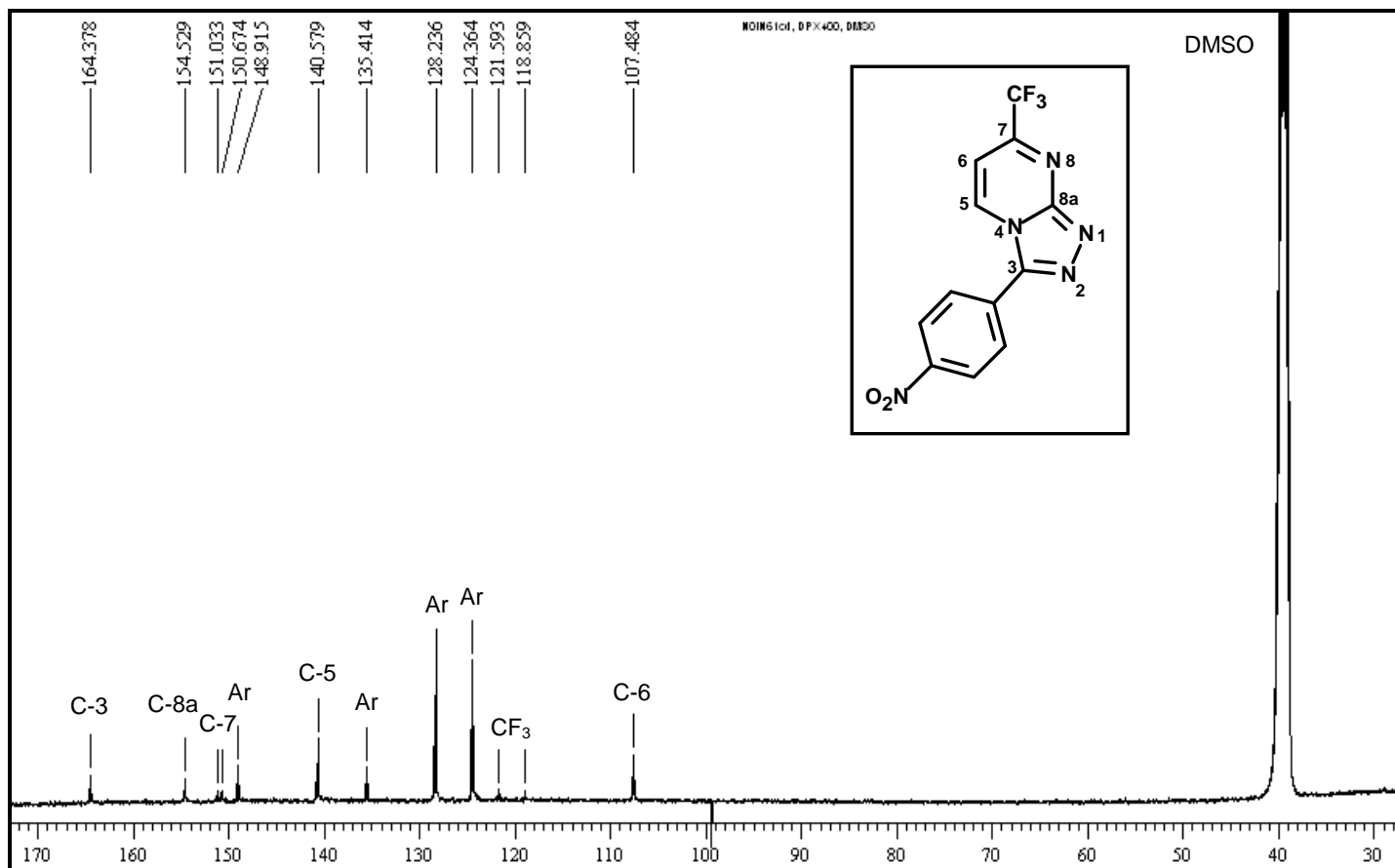


Figura 131: espectro de RMN de ¹³C {¹H} do composto **(12e)**, espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d₆

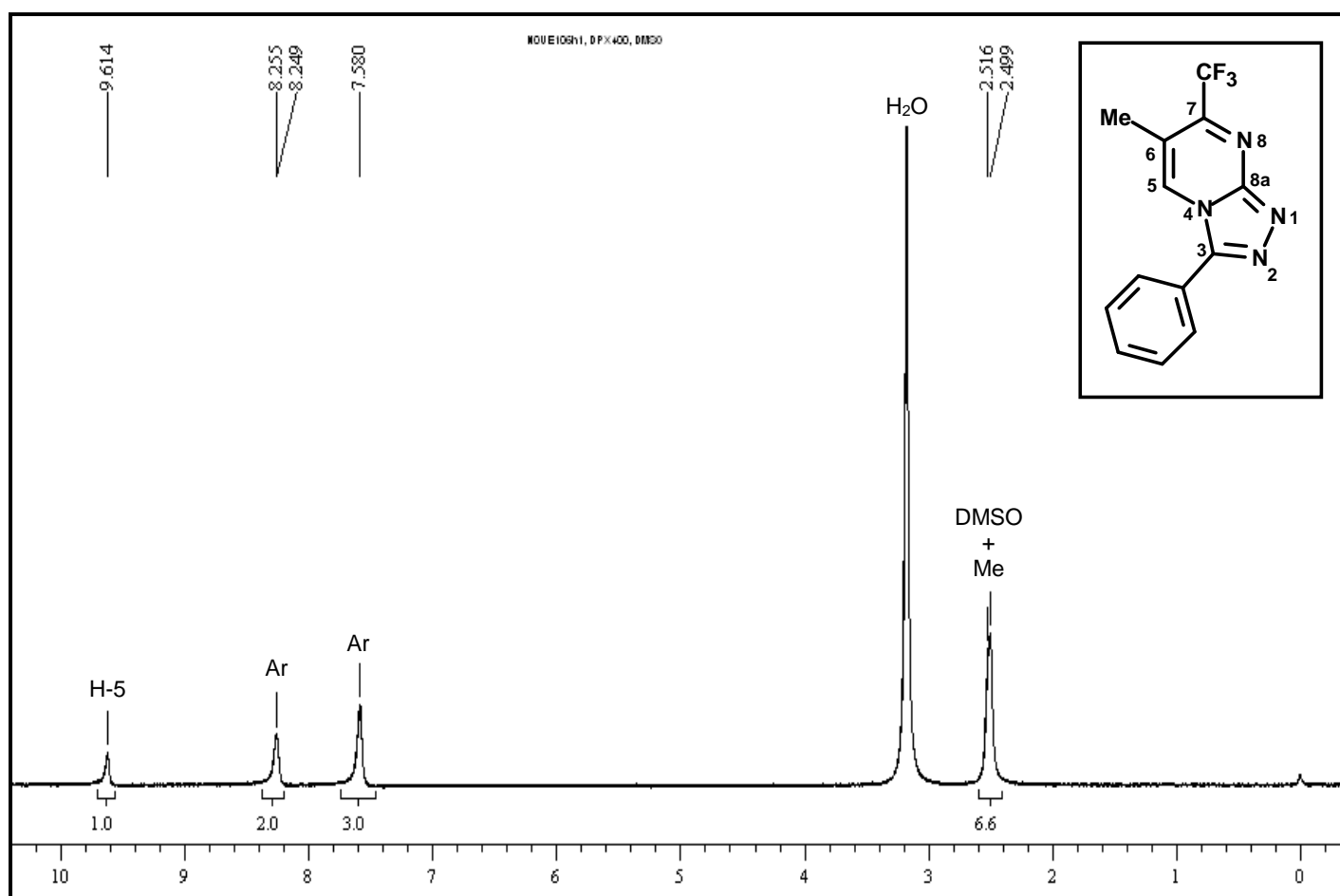


Figura 132: espectro de RMN de ^1H do composto (13a), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

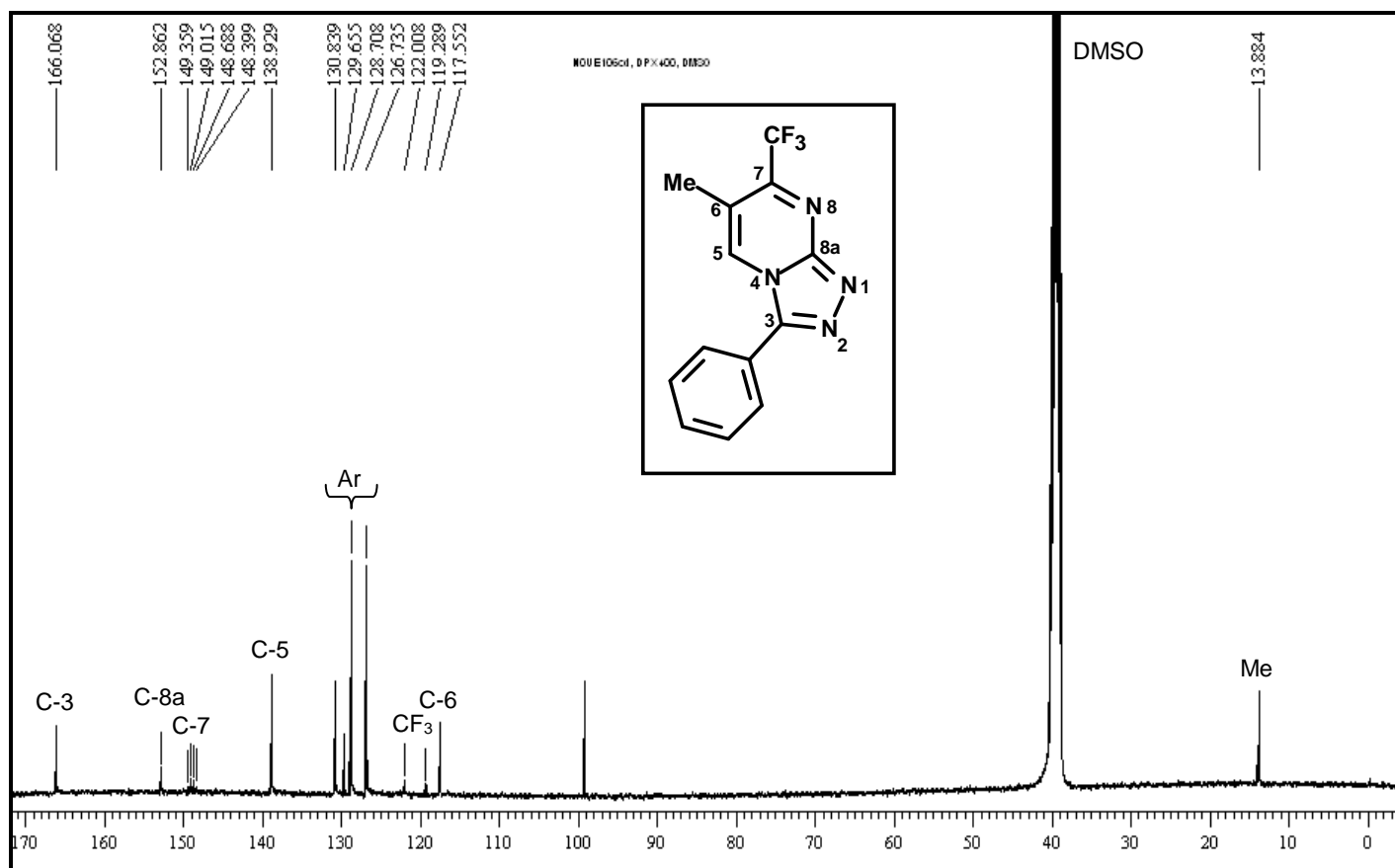


Figura 133: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (13a), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

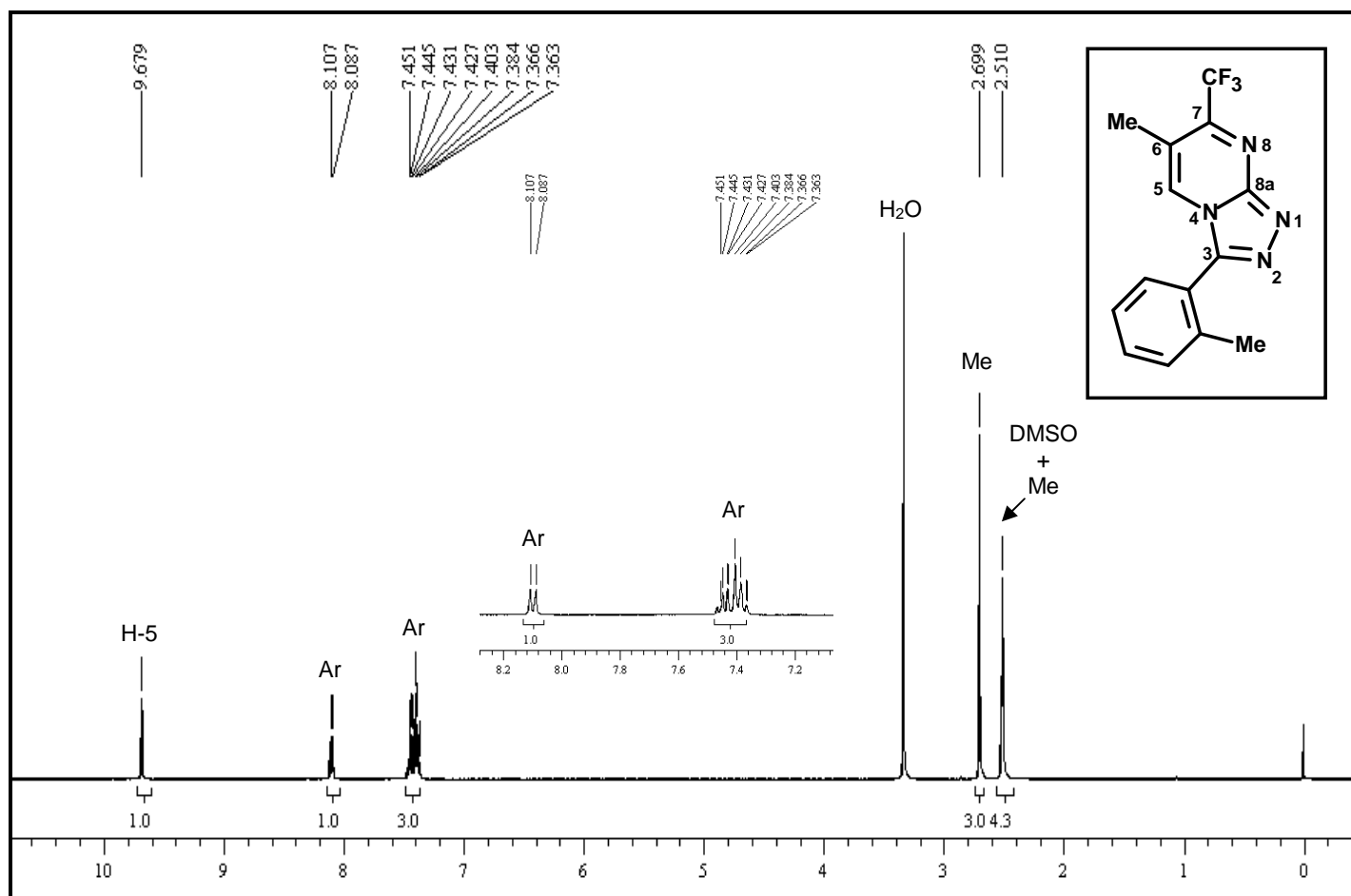


Figura 134: espectro de RMN de ¹H do composto (**13b**), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d₆

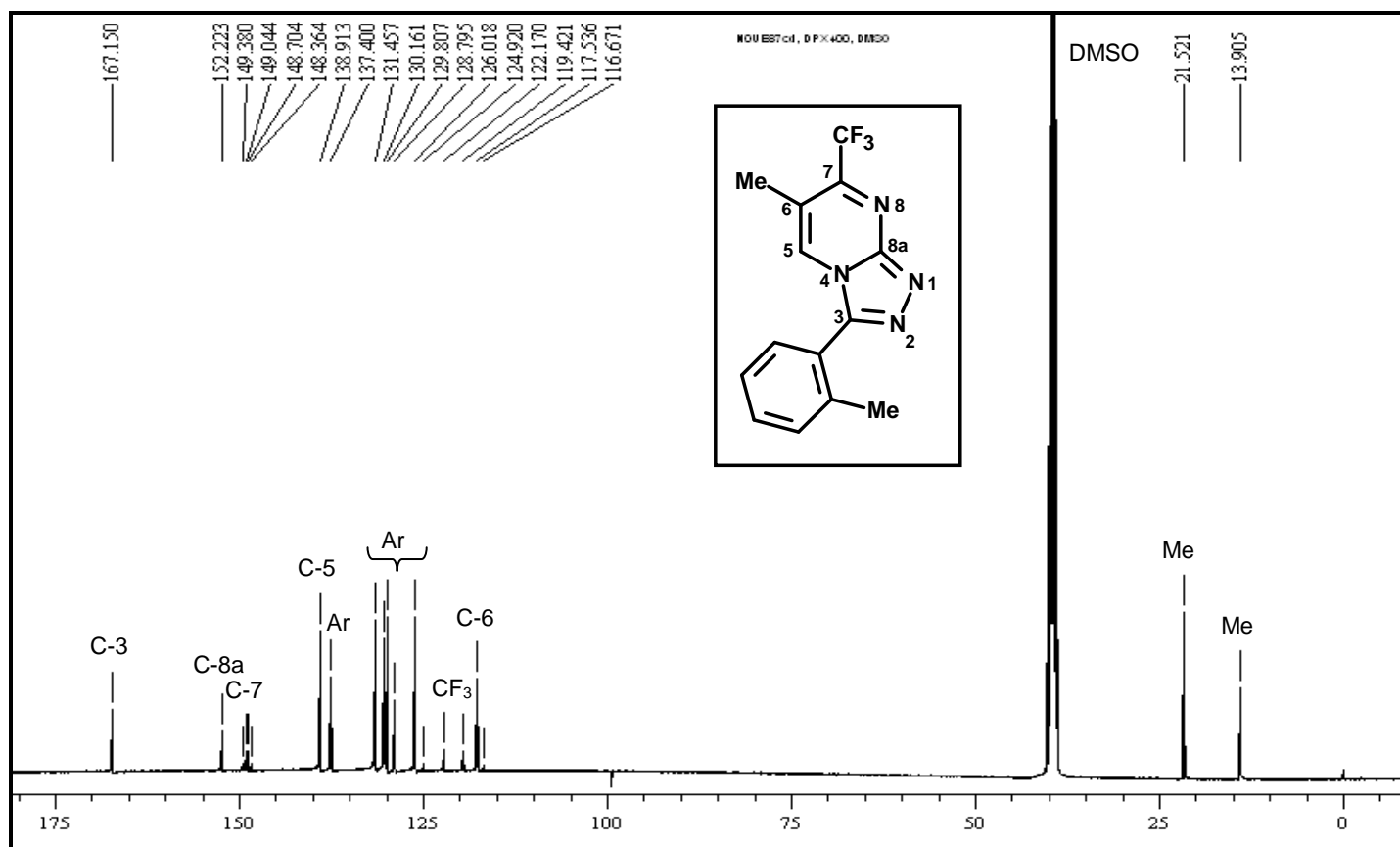


Figura 135: espectro de RMN de ¹³C {¹H} do composto (**13b**), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d₆

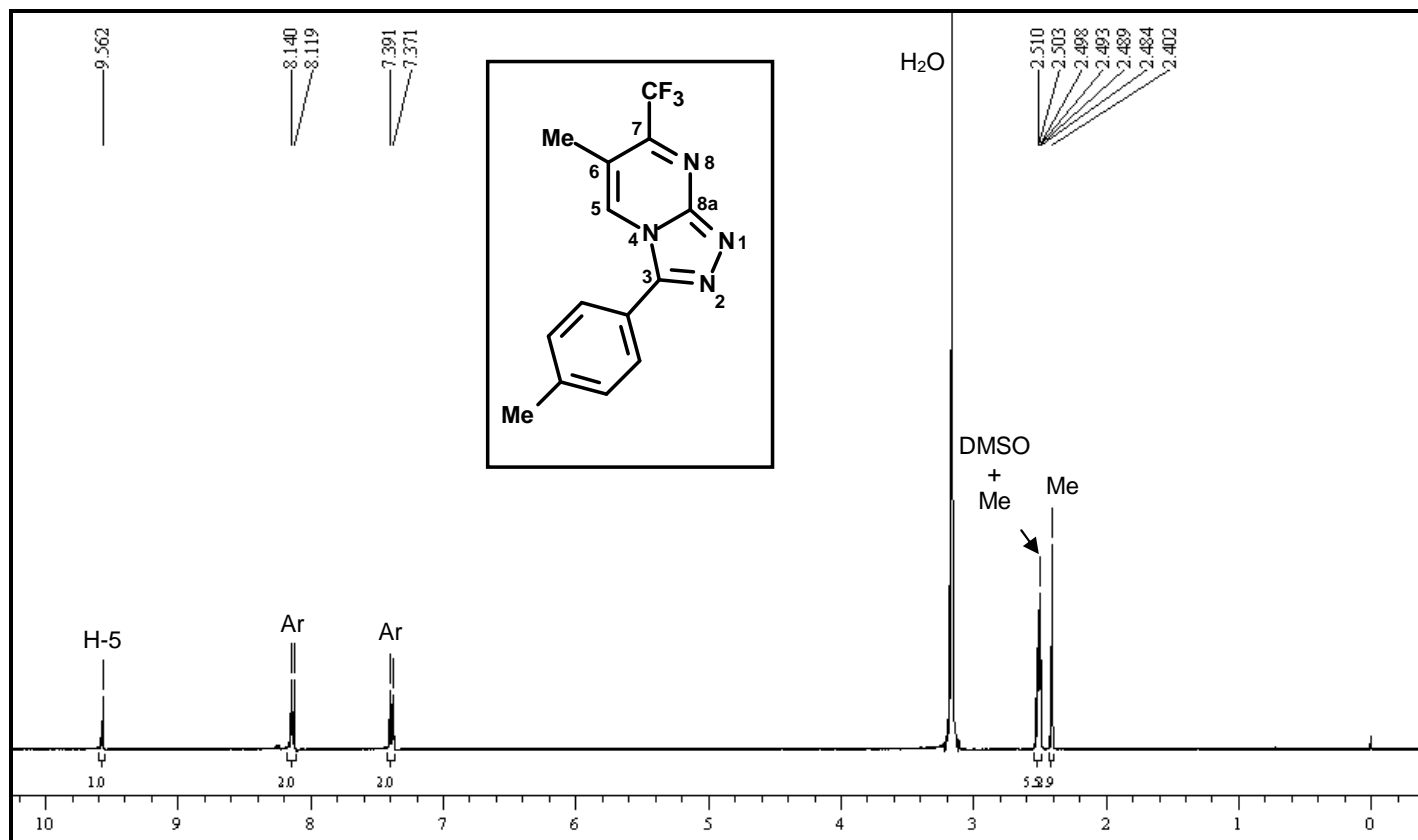


Figura 136: espectro de RMN de ¹H do composto (**13c**), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d₆

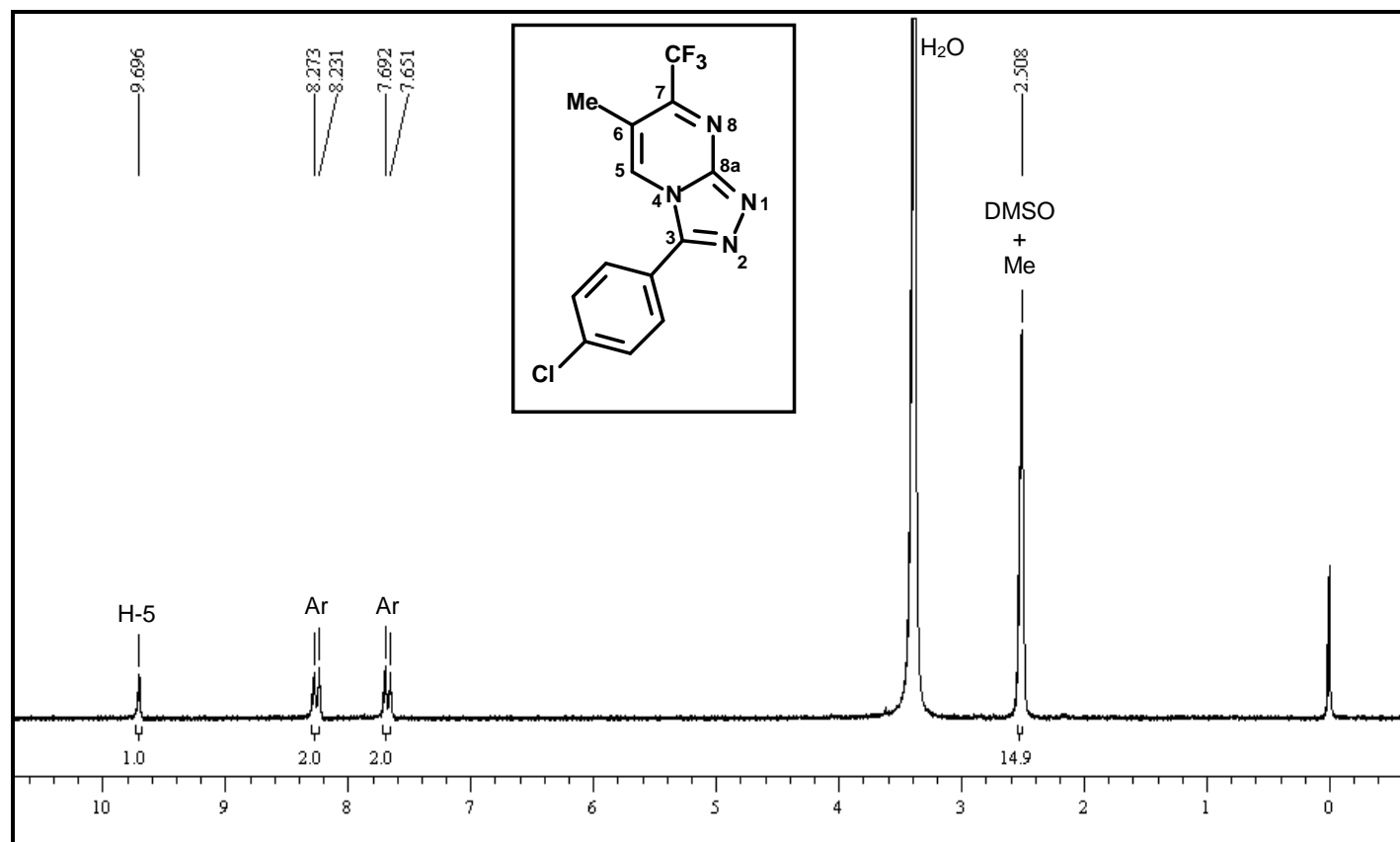


Figura 137: espectro de RMN de ¹H do composto (**13d**), espectrômetro Bruker DPX 200, DMSO-d₆

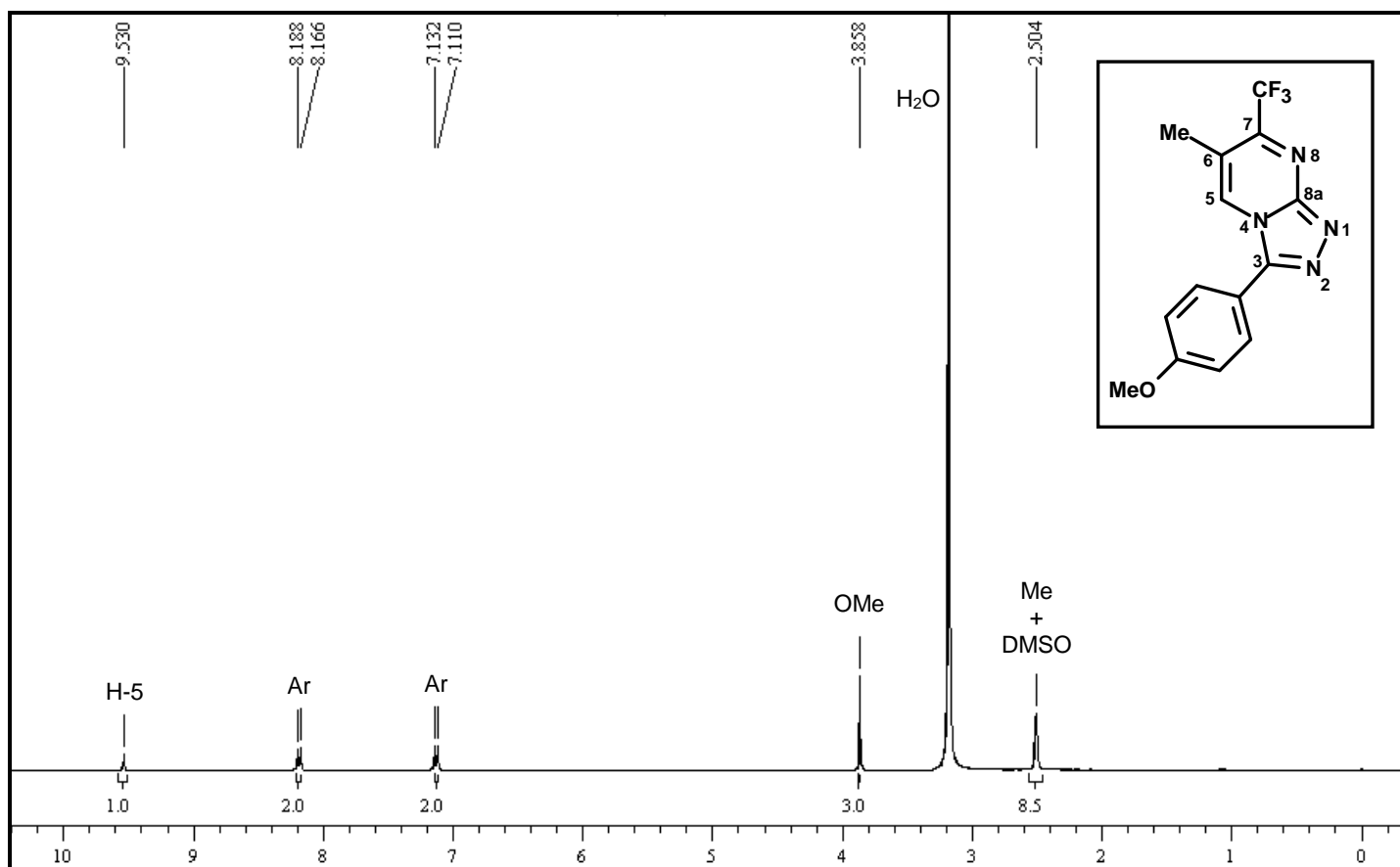


Figura 138: espectro de RMN de ^1H do composto (**13e**), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d₆

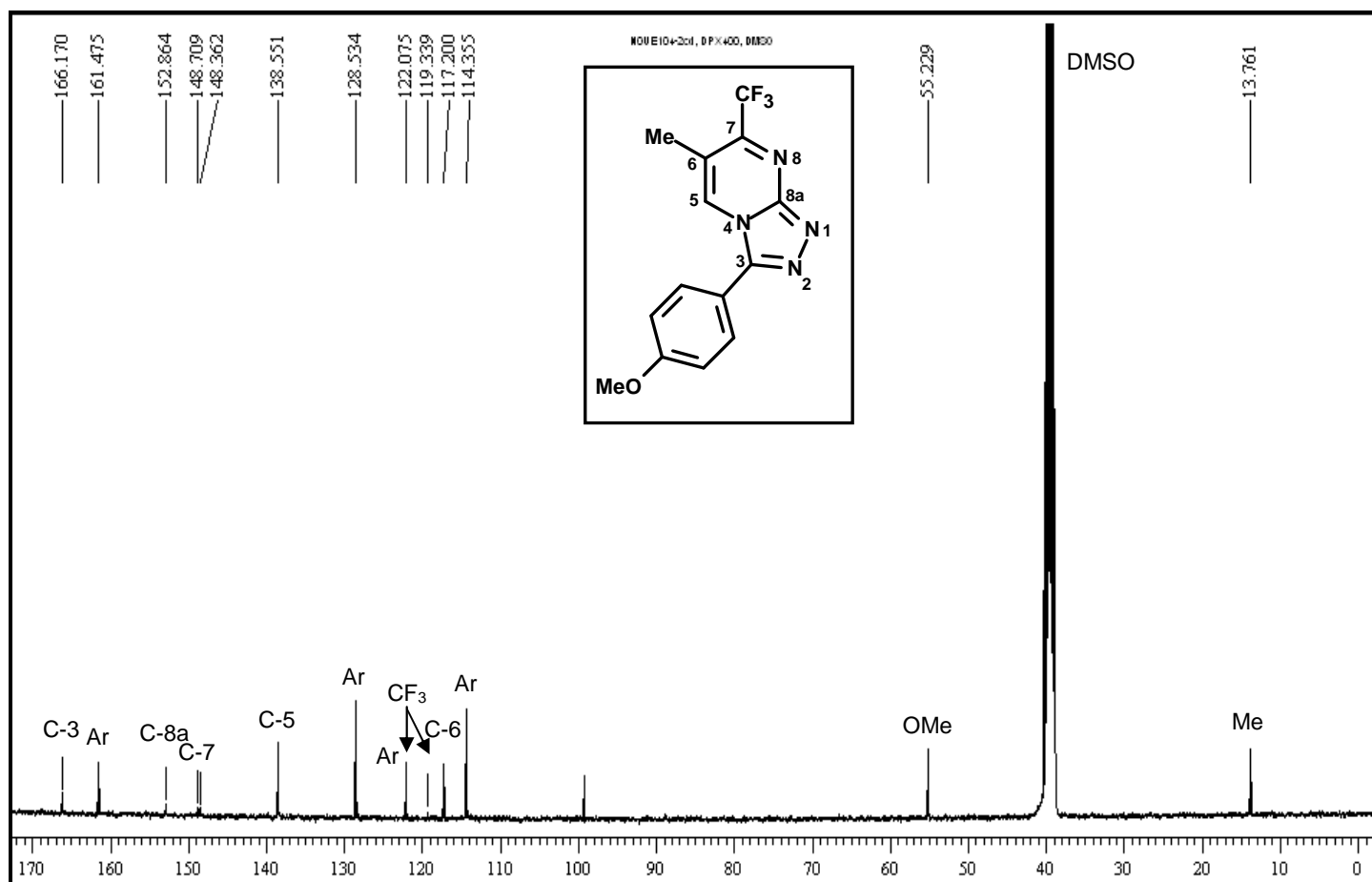


Figura 139: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (**13e**), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO-d₆

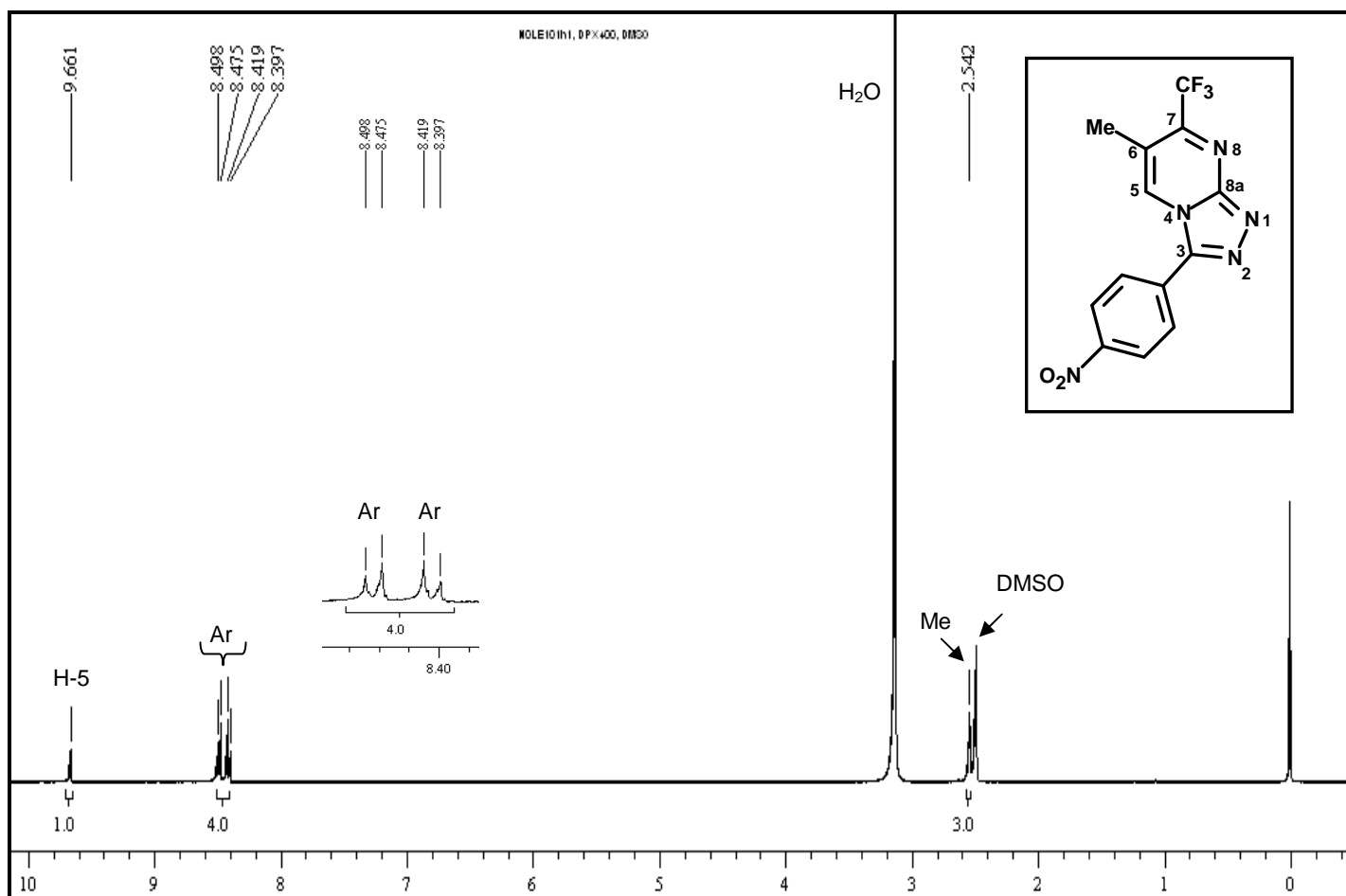


Figura 140: espectro de RMN de ^1H do composto (13f), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

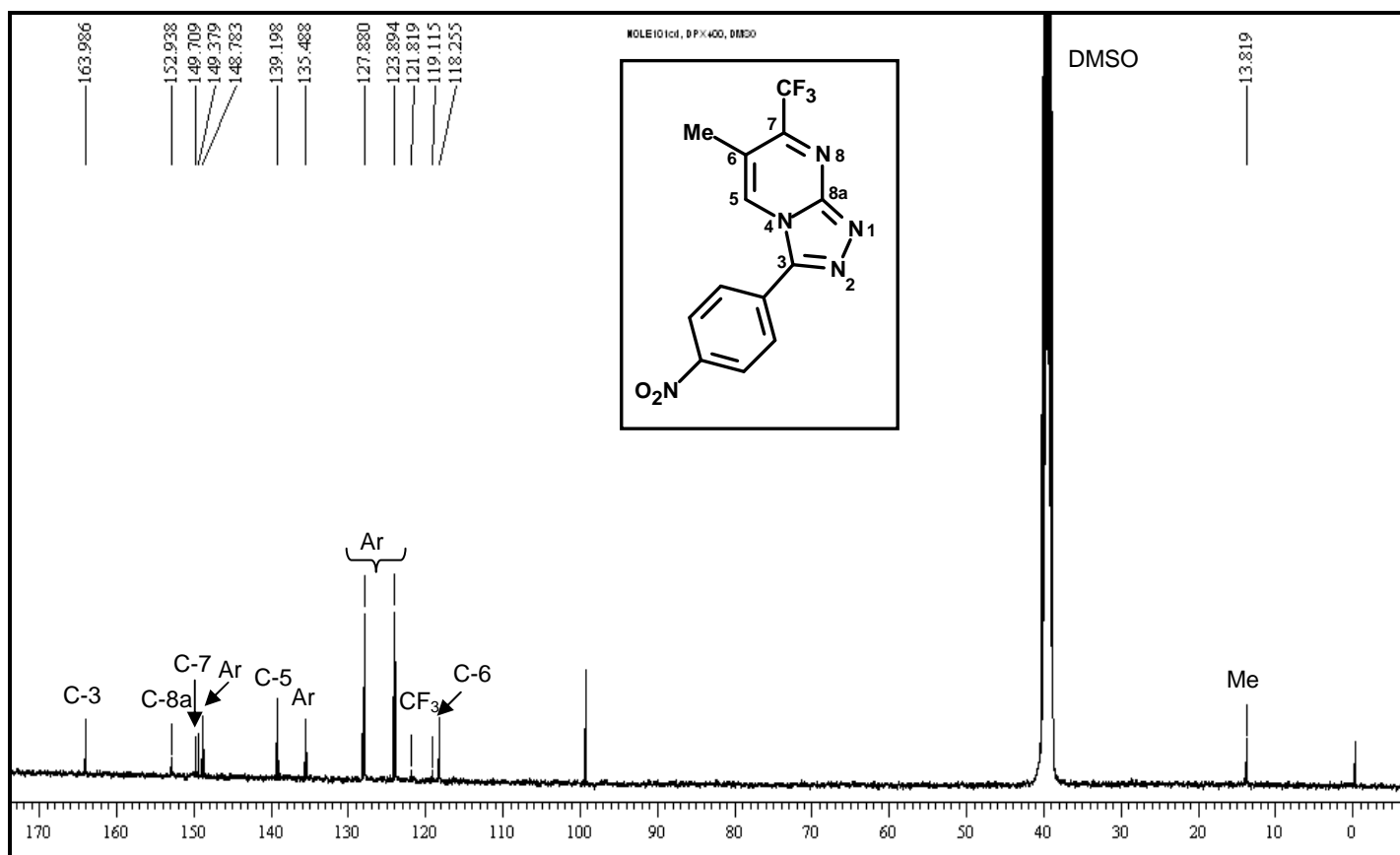


Figura 141: espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } do composto (13f), espectrômetro Bruker DPX 400, DMSO- d_6

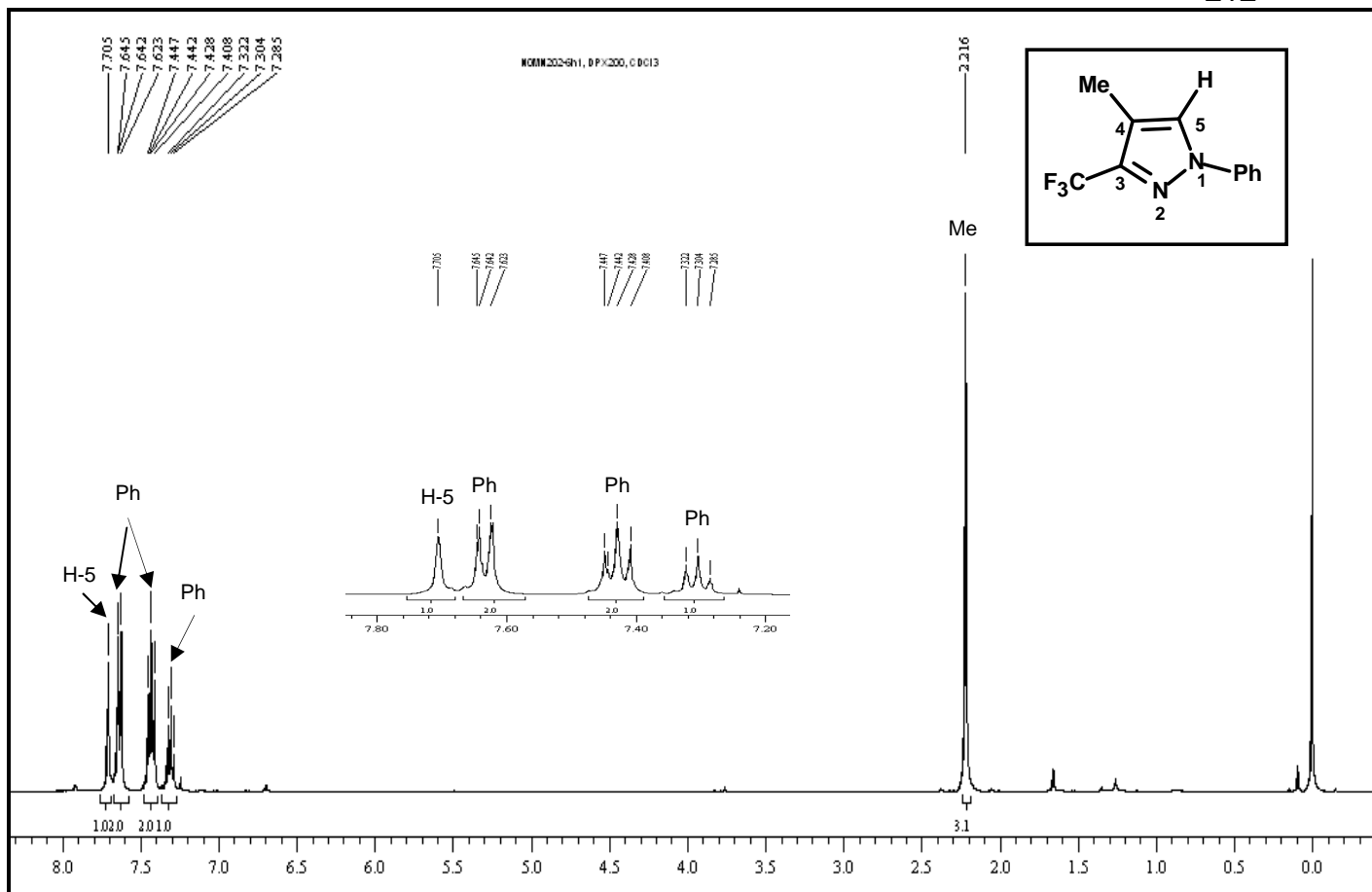


Figura 144: espectro de RMN de ^1H do composto (19), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3

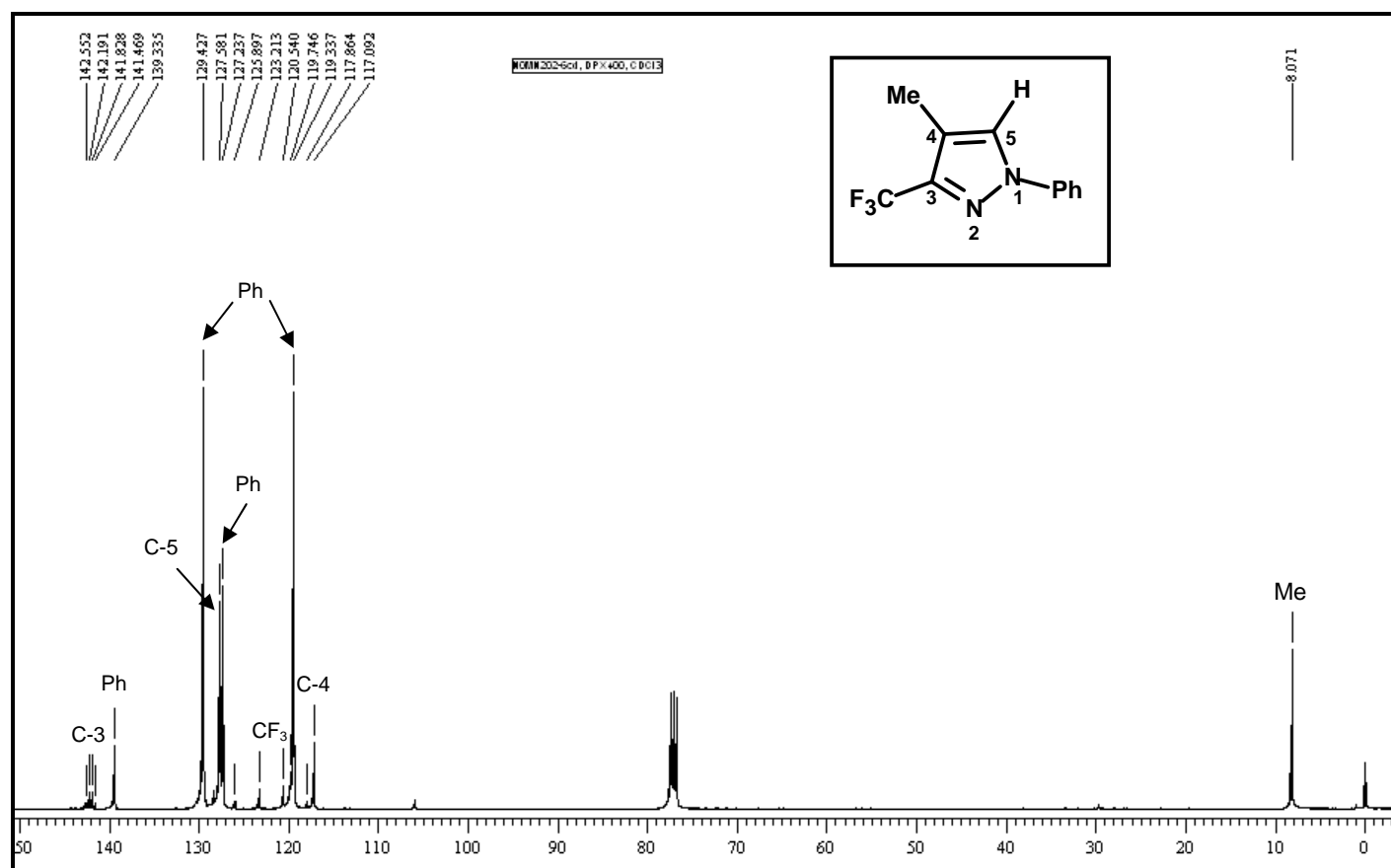


Figura 145: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (19), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

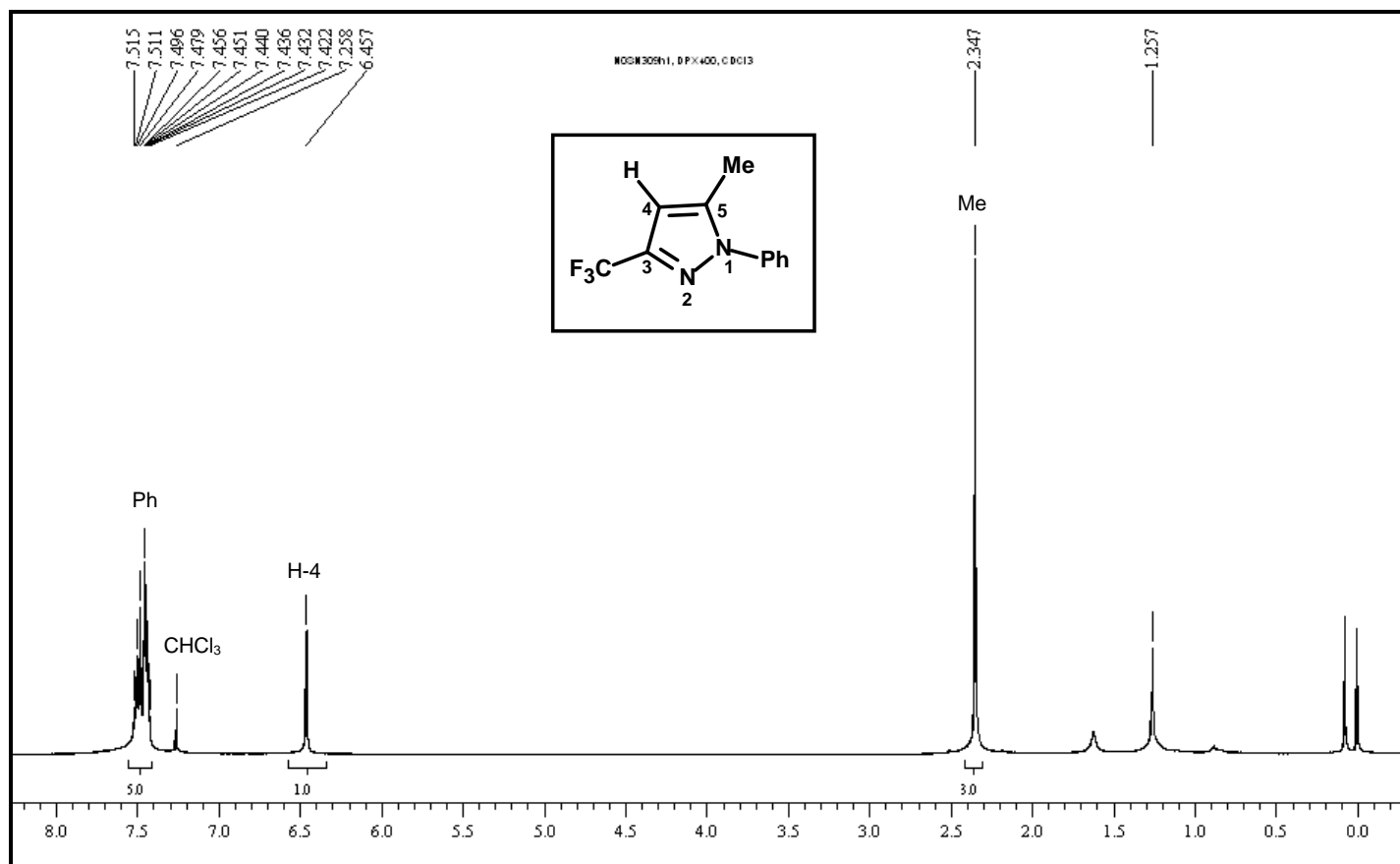


Figura 146: espectro de RMN de ^1H do composto (20), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3

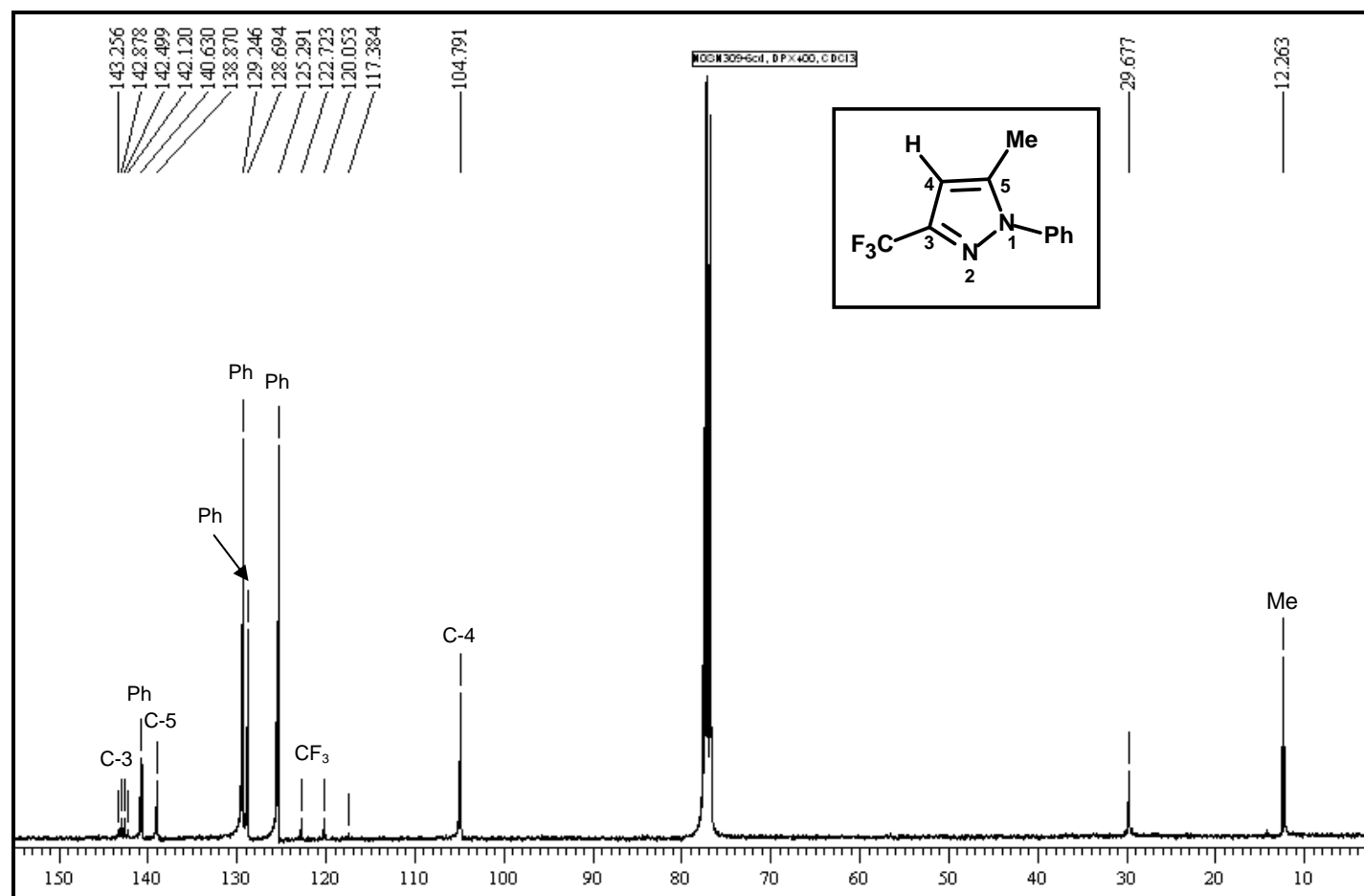


Figura 147: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (20), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

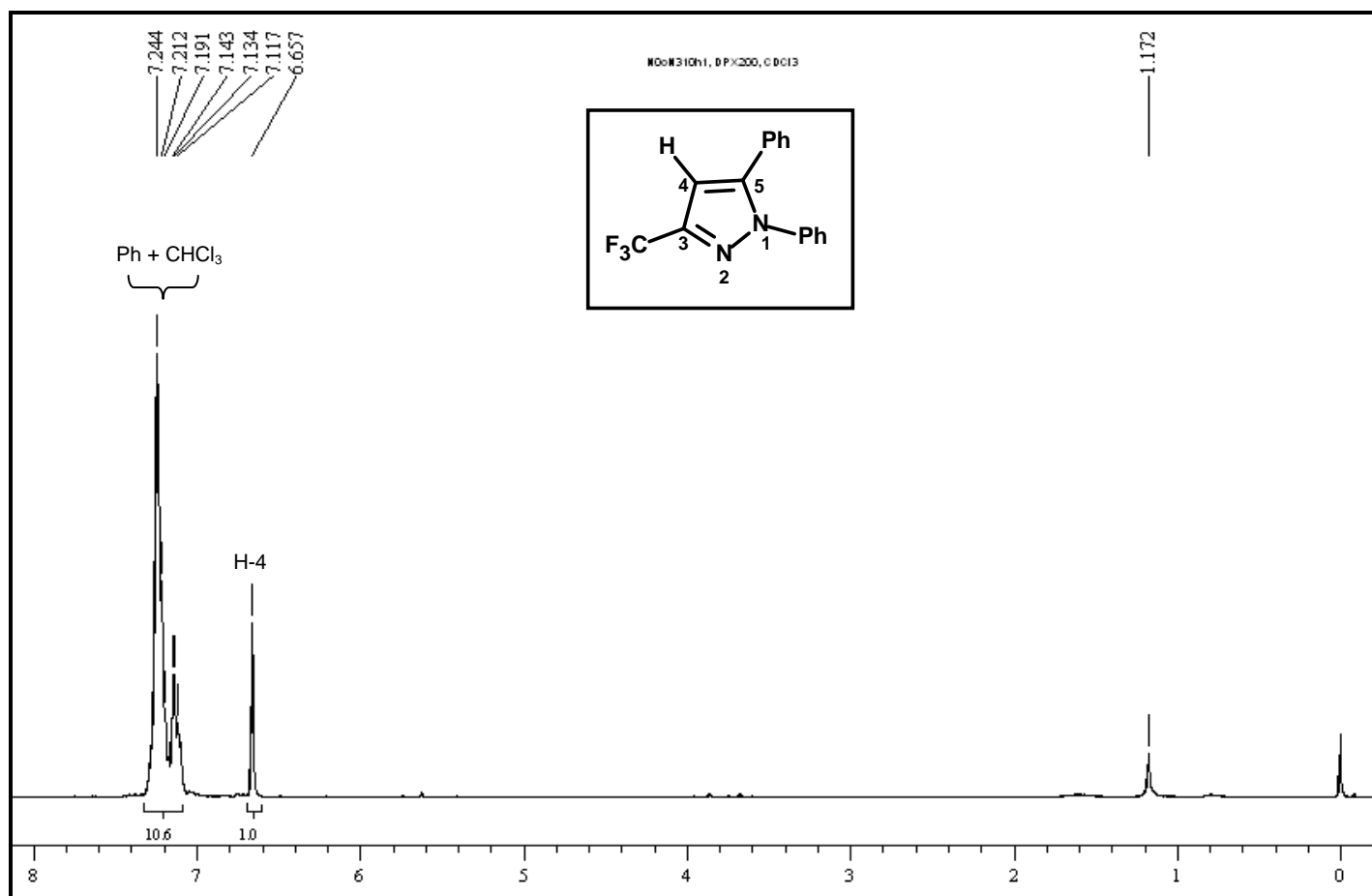


Figura 148: espectro de RMN de ^1H do composto (21), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3

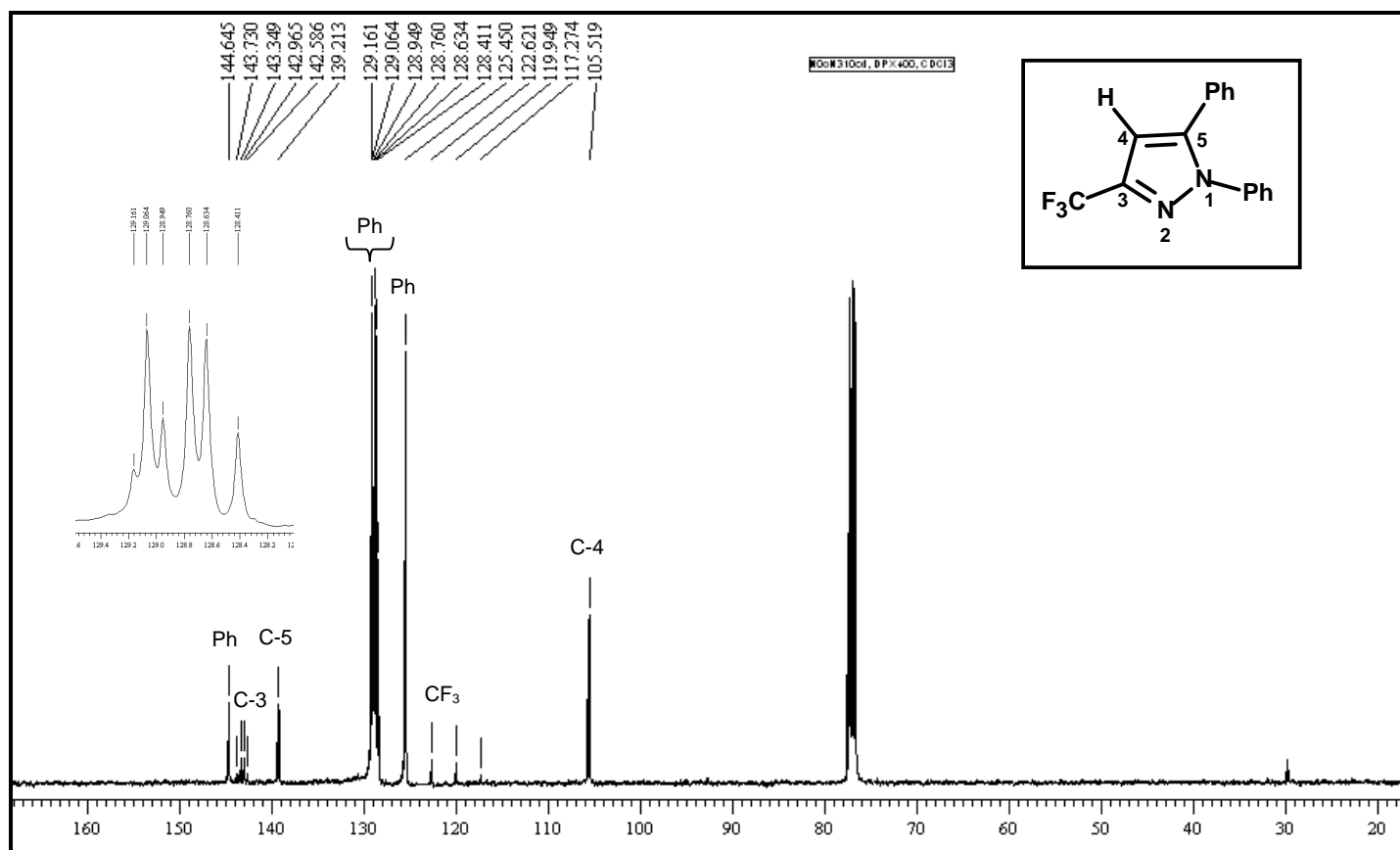


Figura 149: espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (21), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3

ANEXO 2
Espectros de Massas

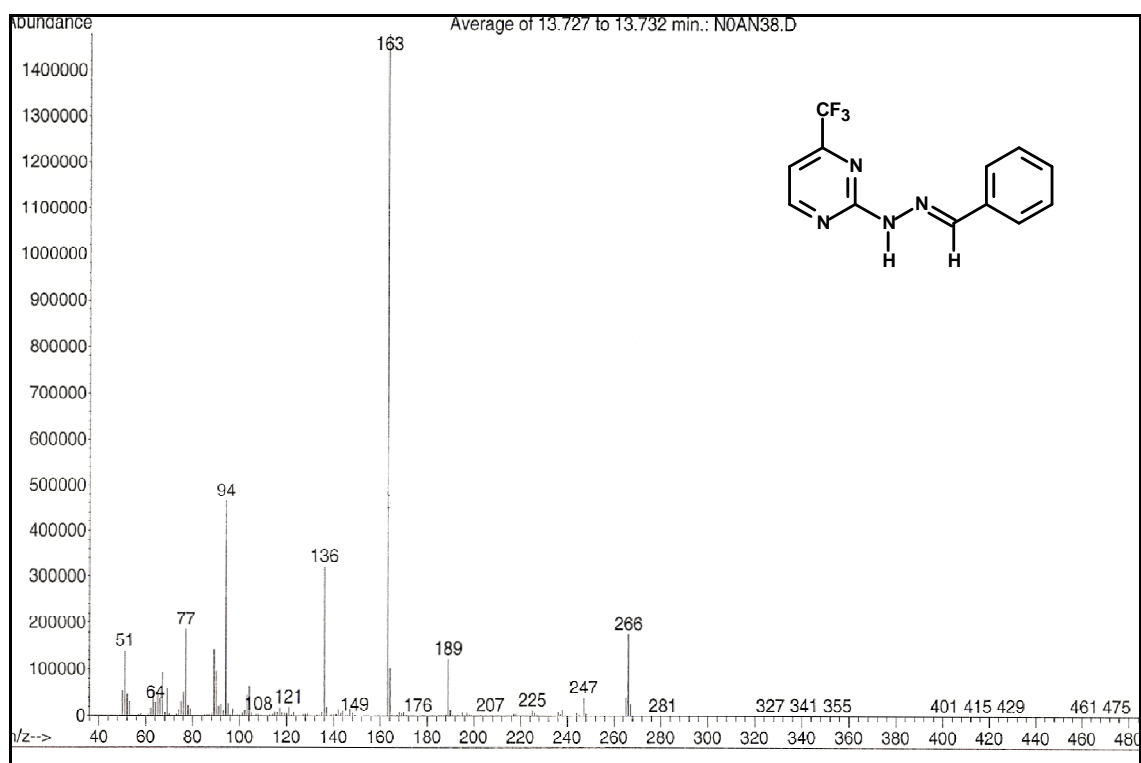


Figura 150: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **6a**

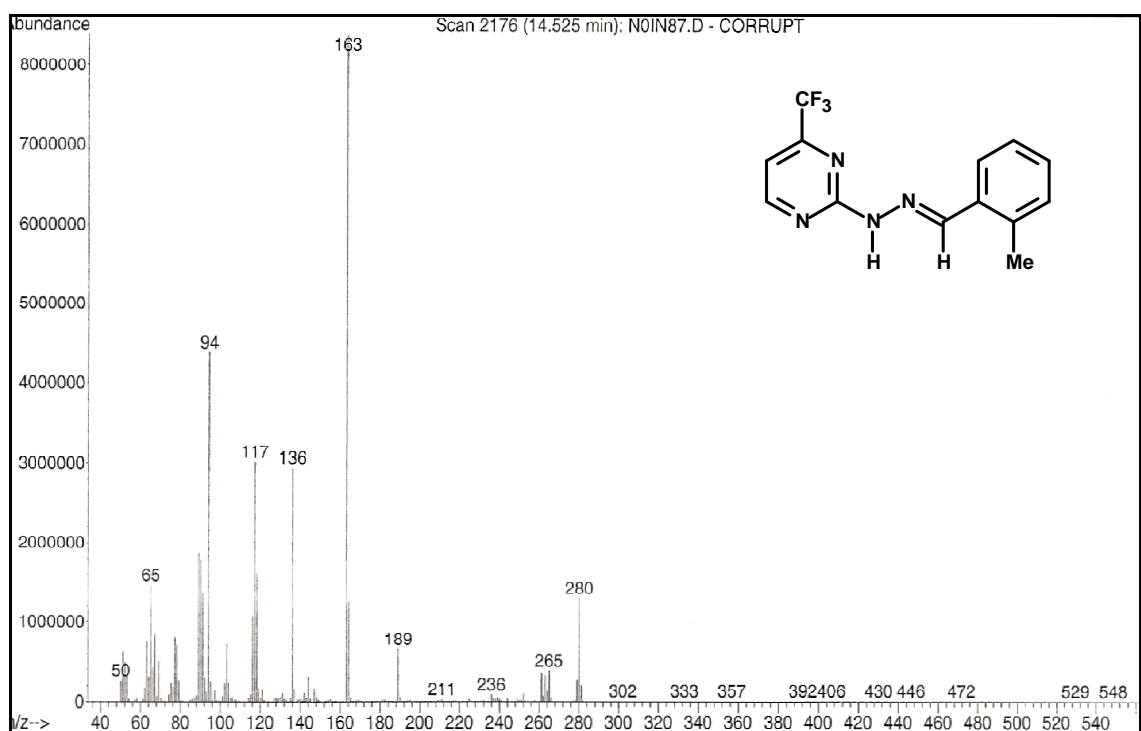


Figura 151: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **6b**

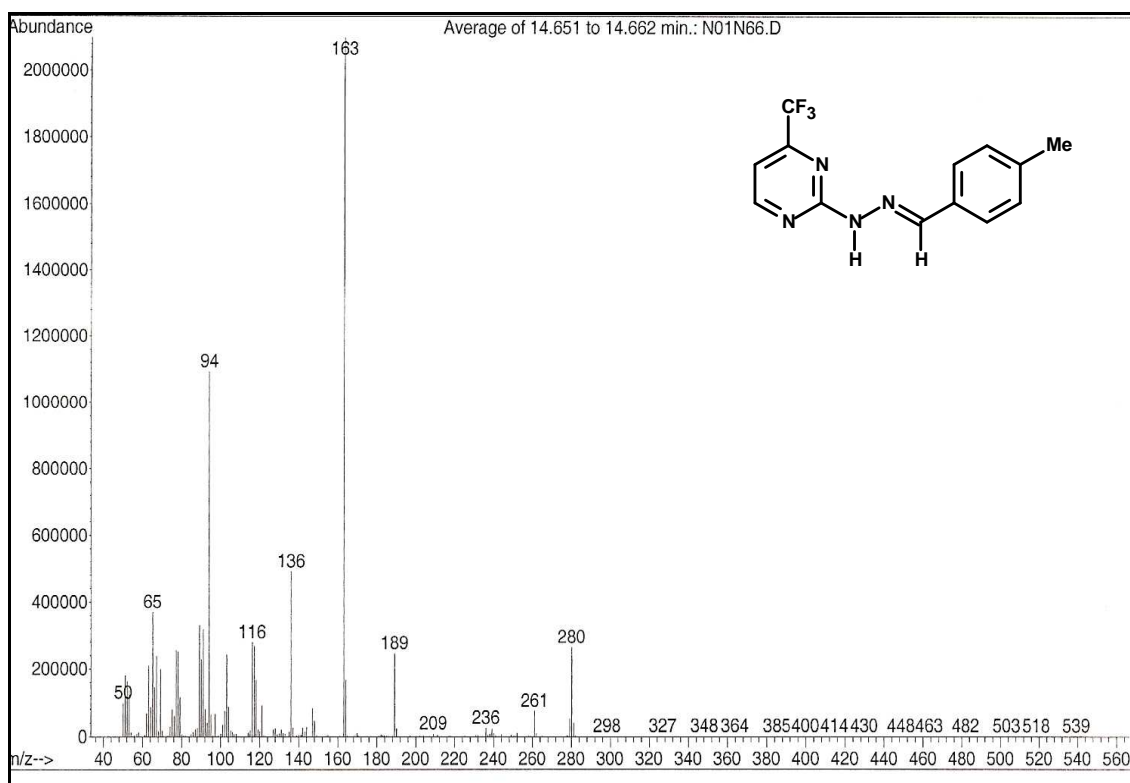


Figura 152: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 6c

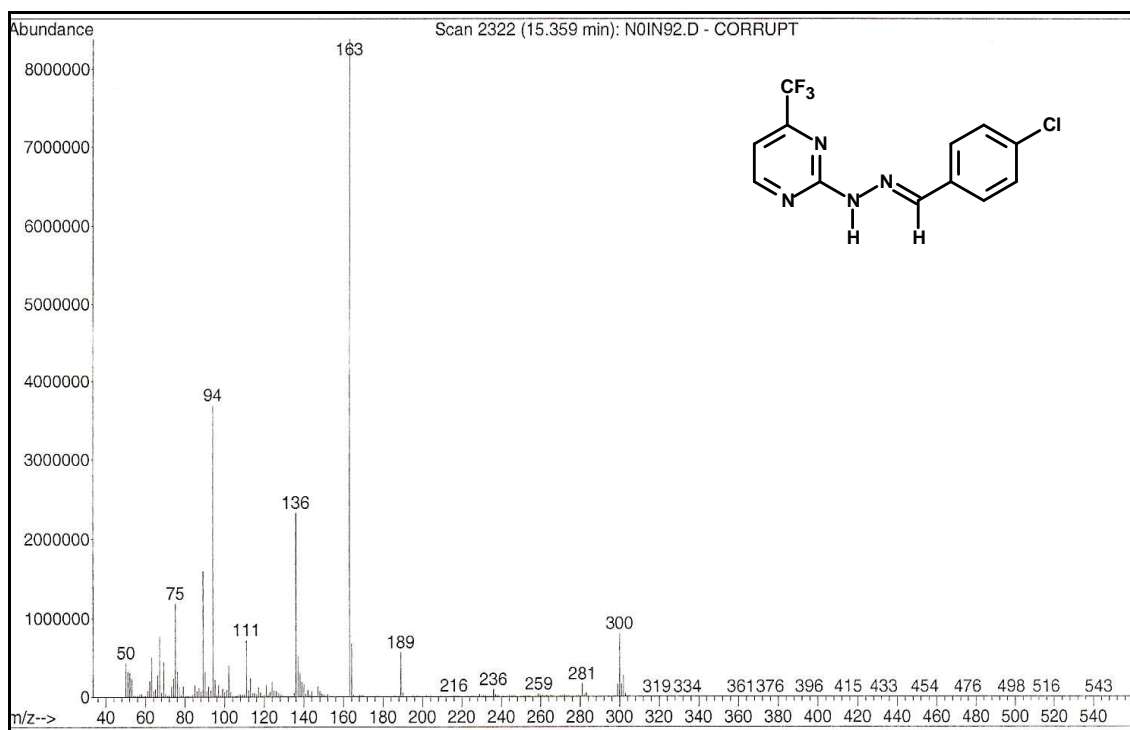


Figura 153: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 6d

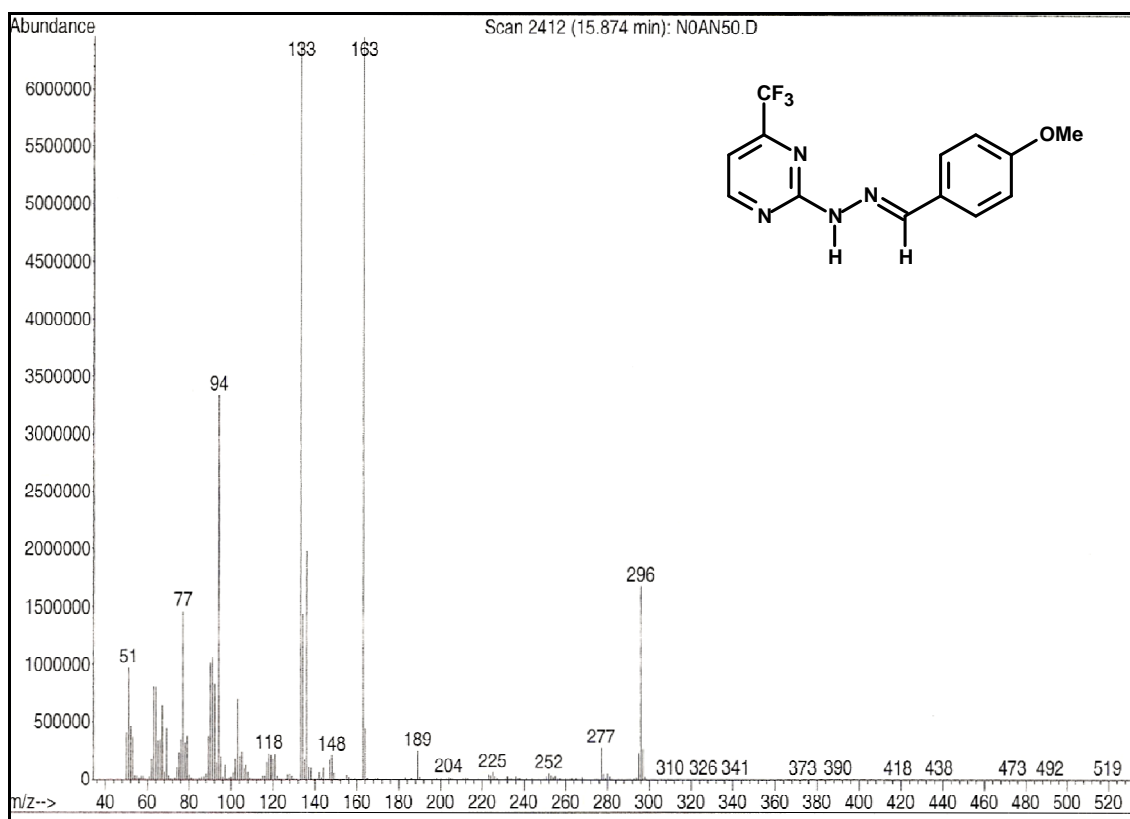


Figura 154: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **6e**

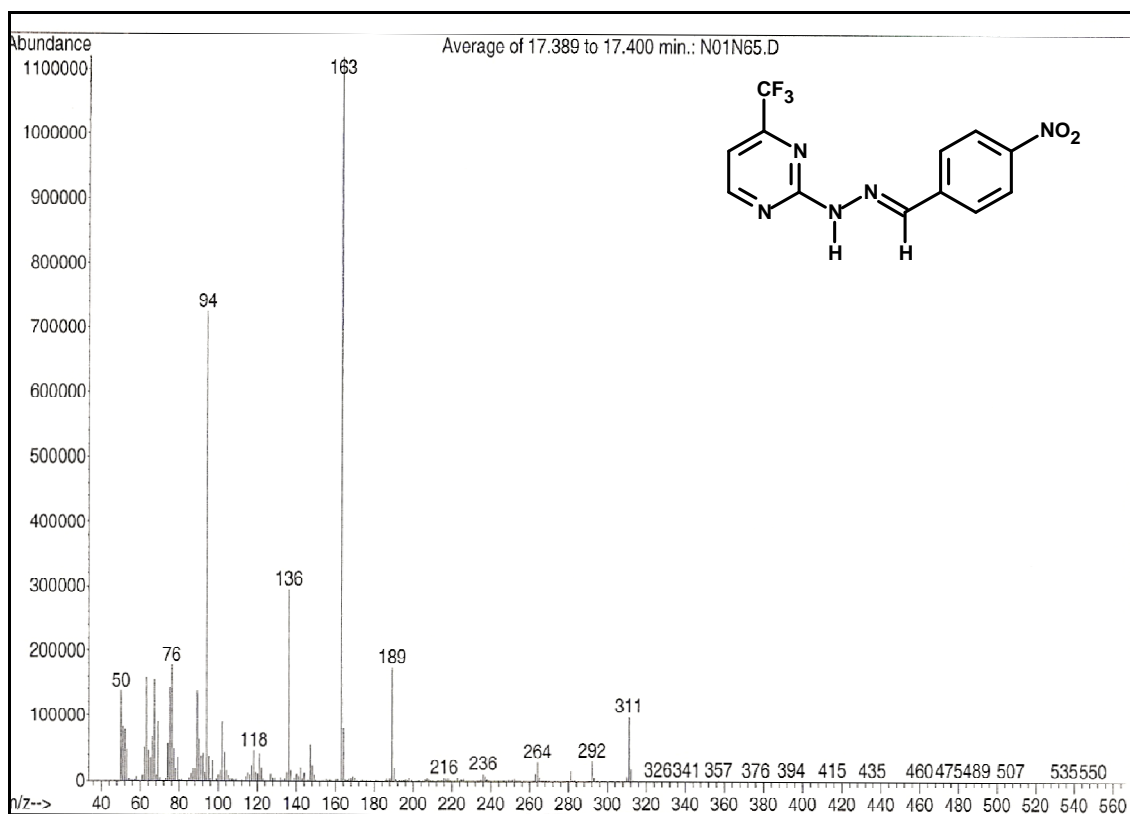


Figura 155: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **6f**

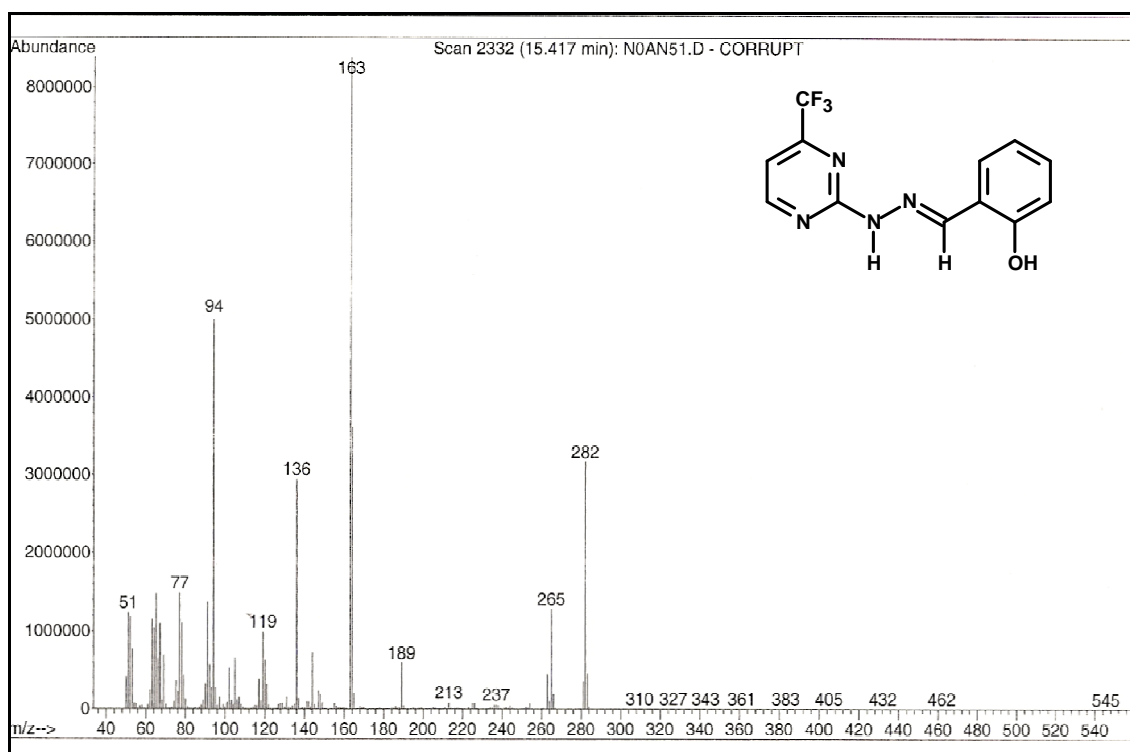


Figura 156: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **6g**

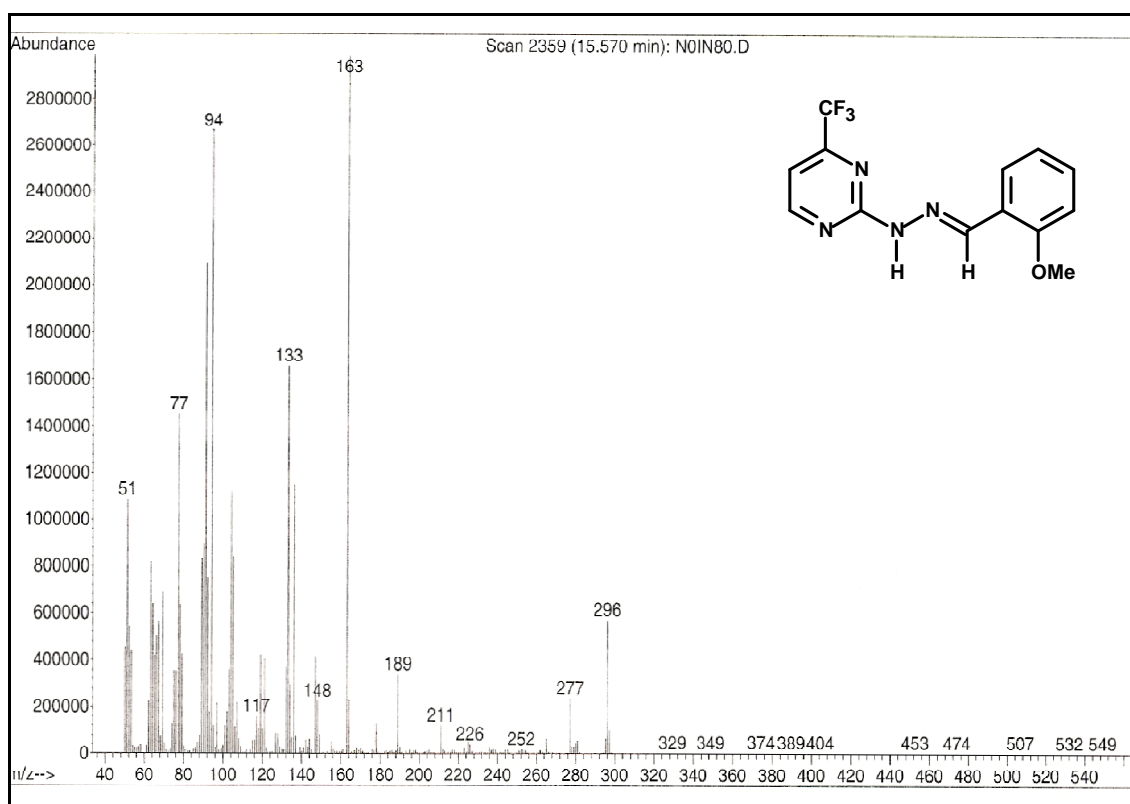


Figura 157: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **6h**

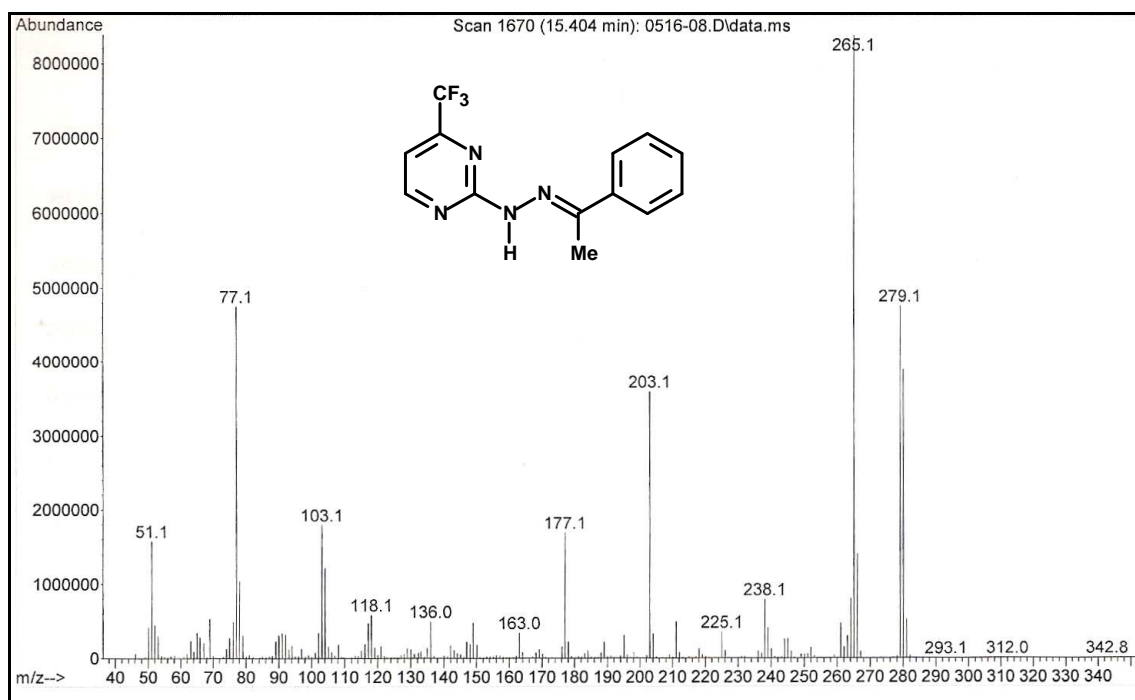


Figura 158: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **6i**

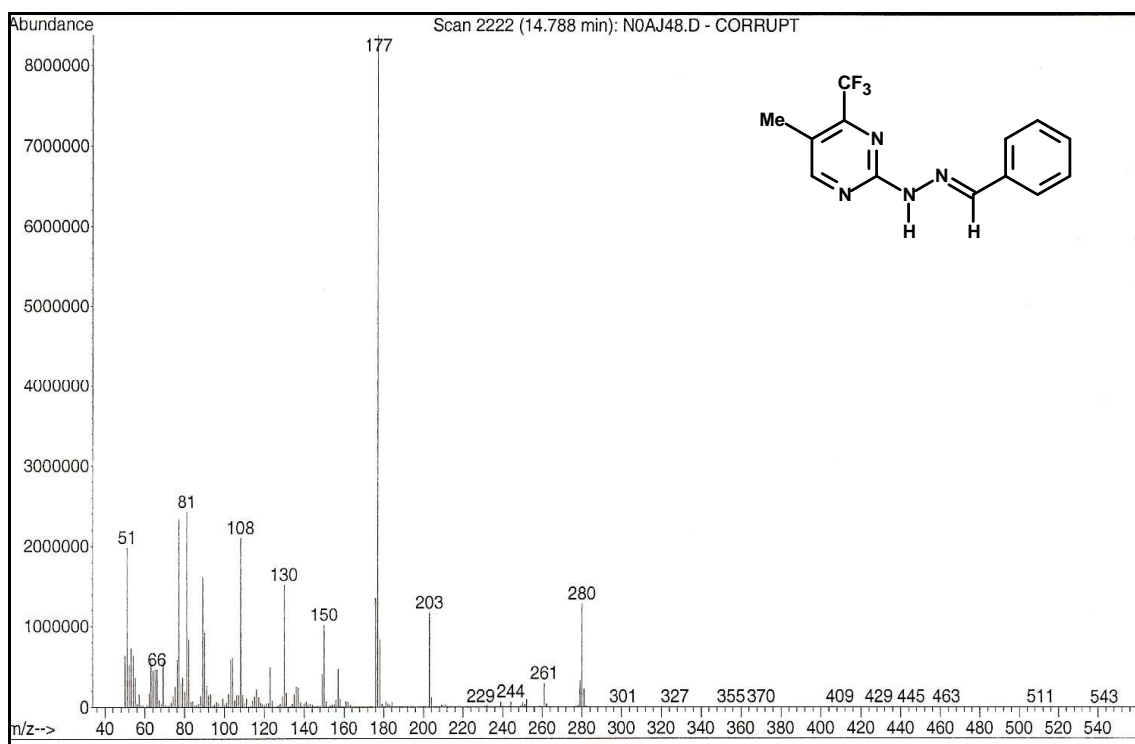


Figura 159: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **7a**

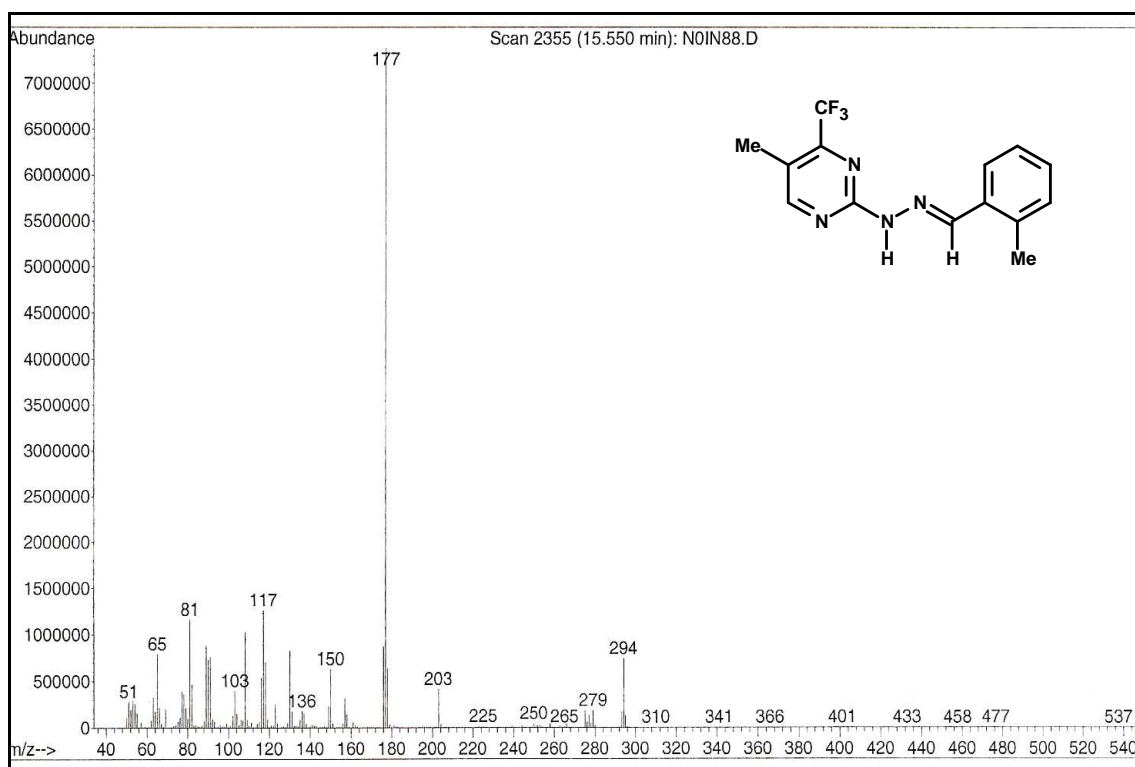


Figura 160: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 7b

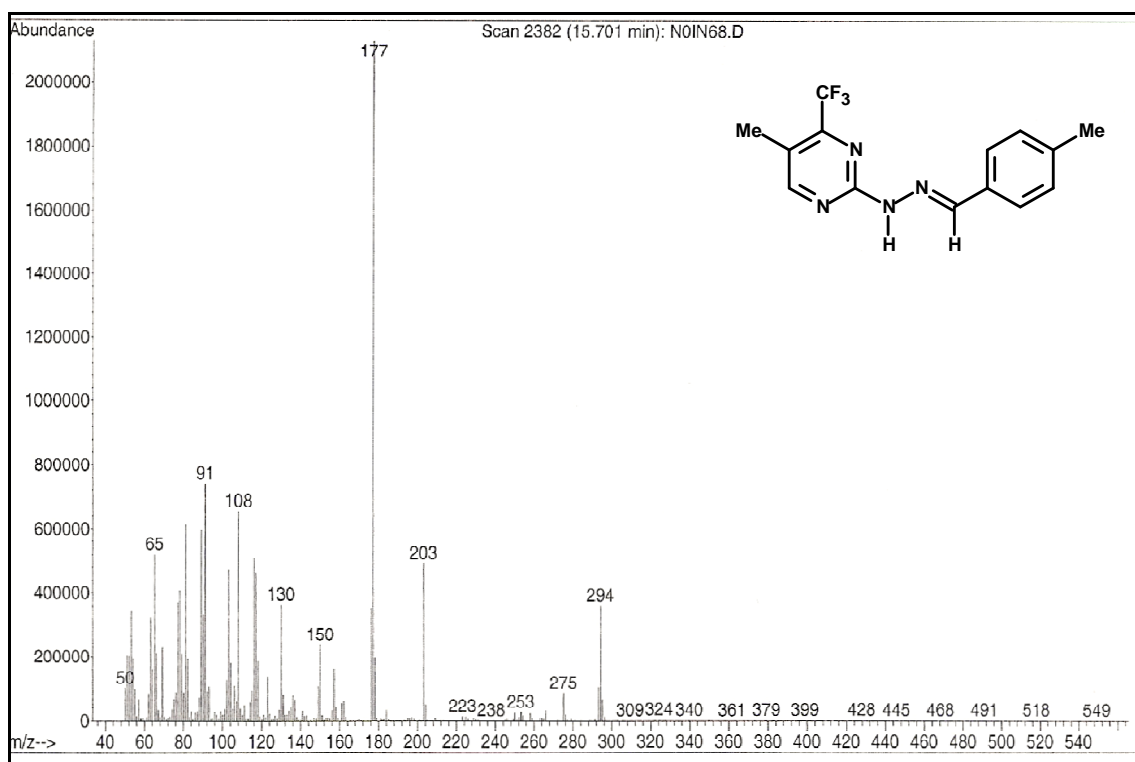


Figura 161: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 7c

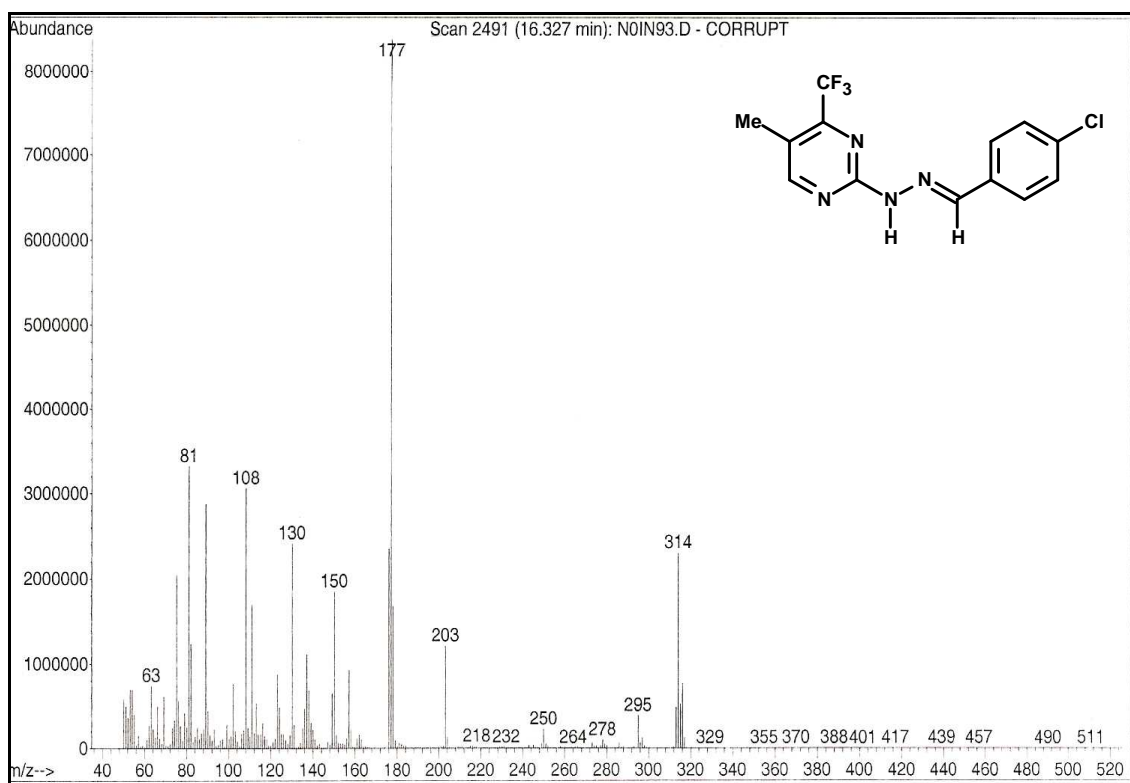


Figura 162: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **7d**

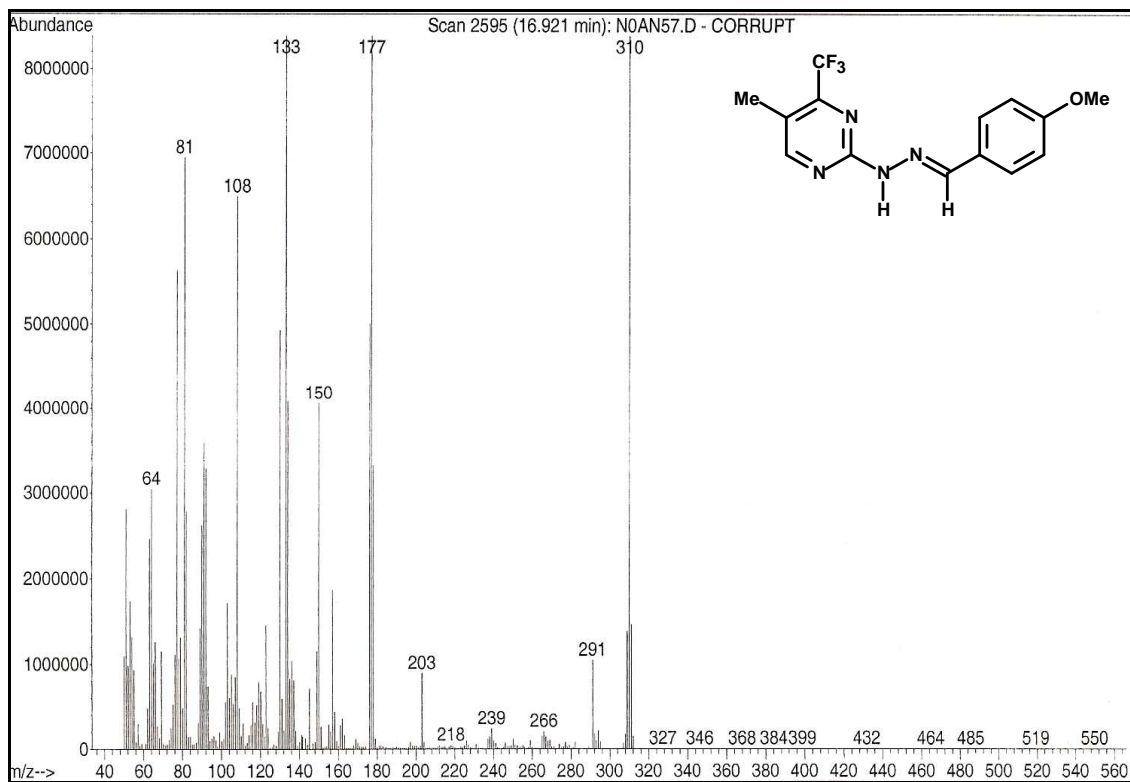


Figura 163: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **7e**

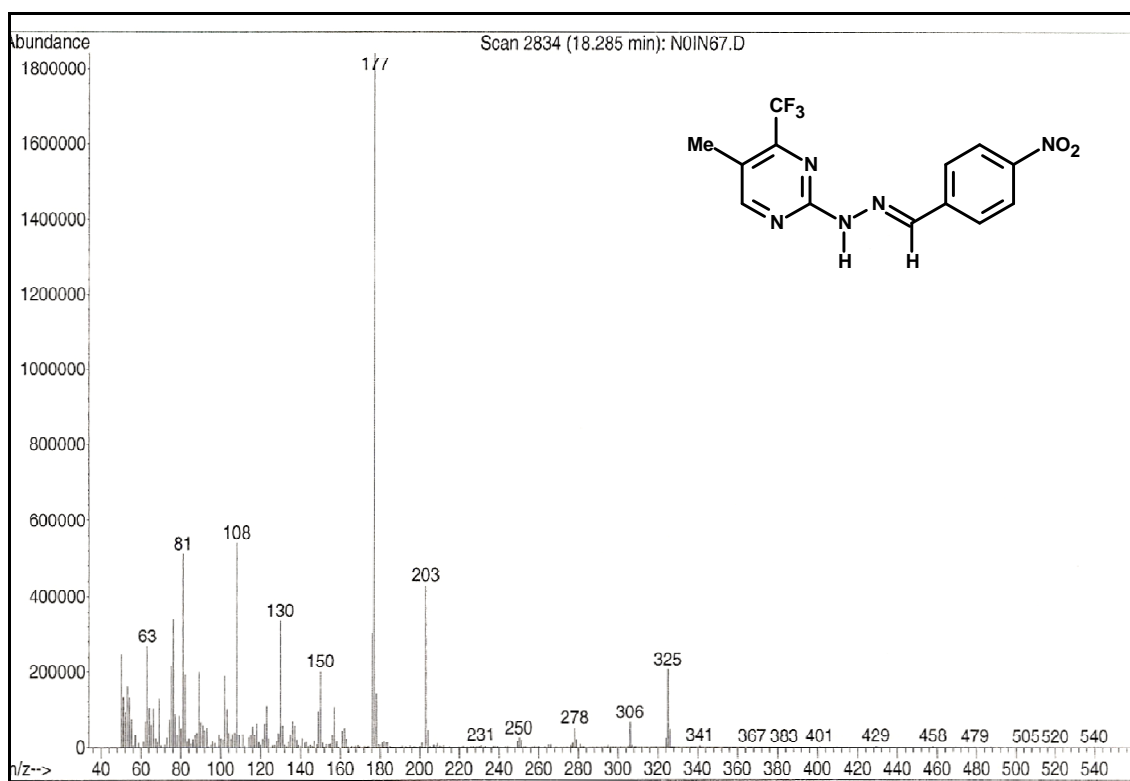


Figura 164: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 7f

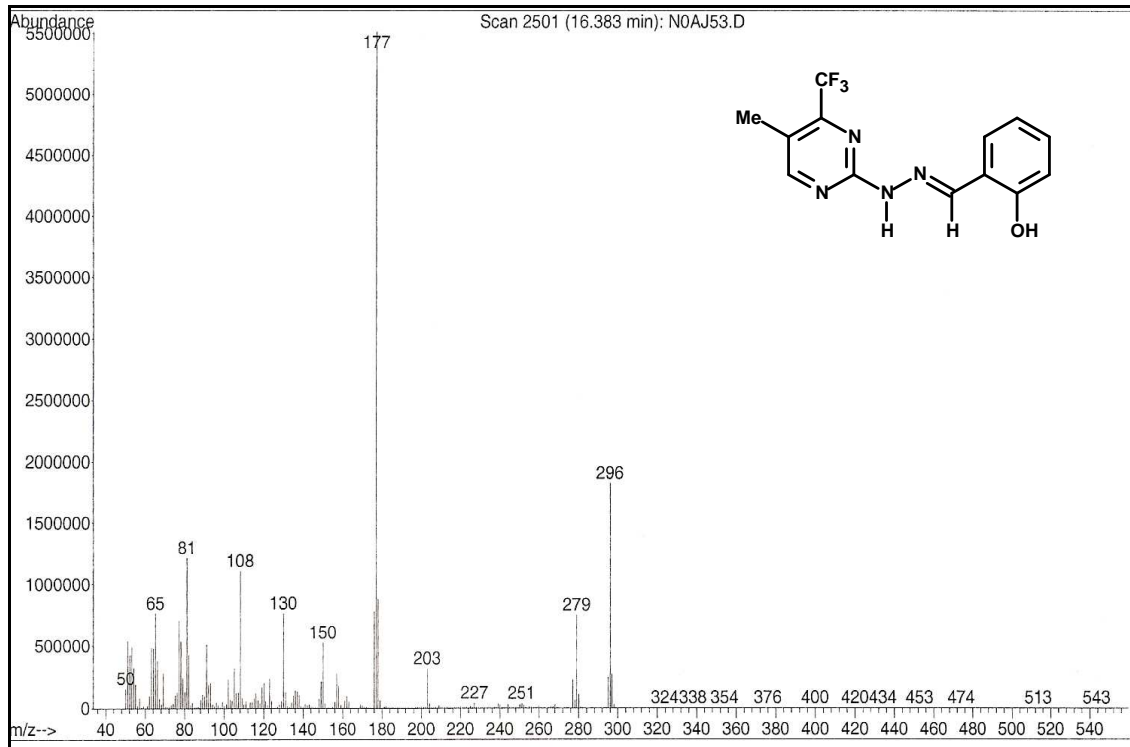


Figura 165: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 7g

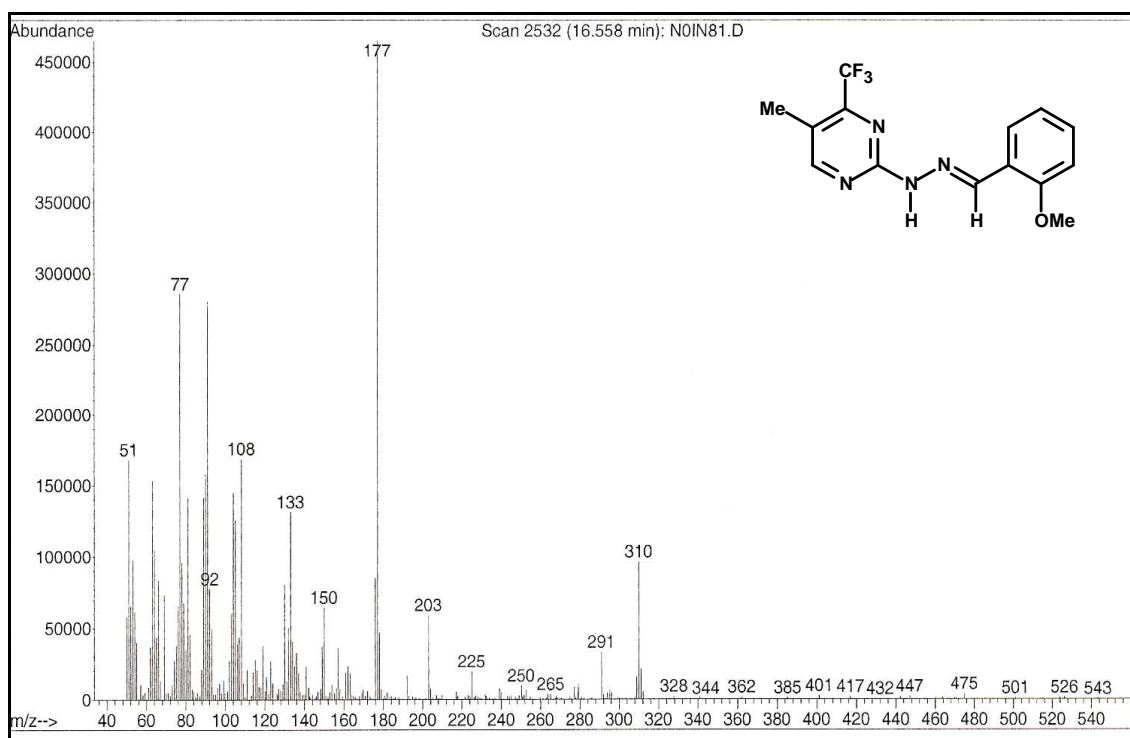


Figura 166: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 7h

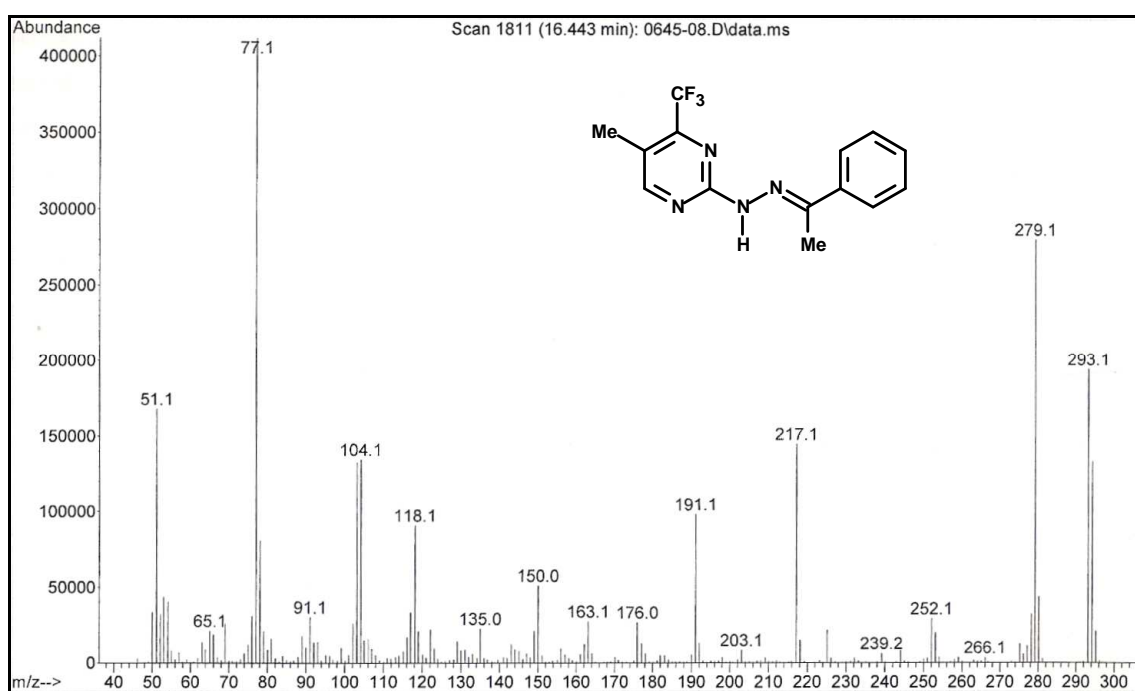


Figura 167: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 7i

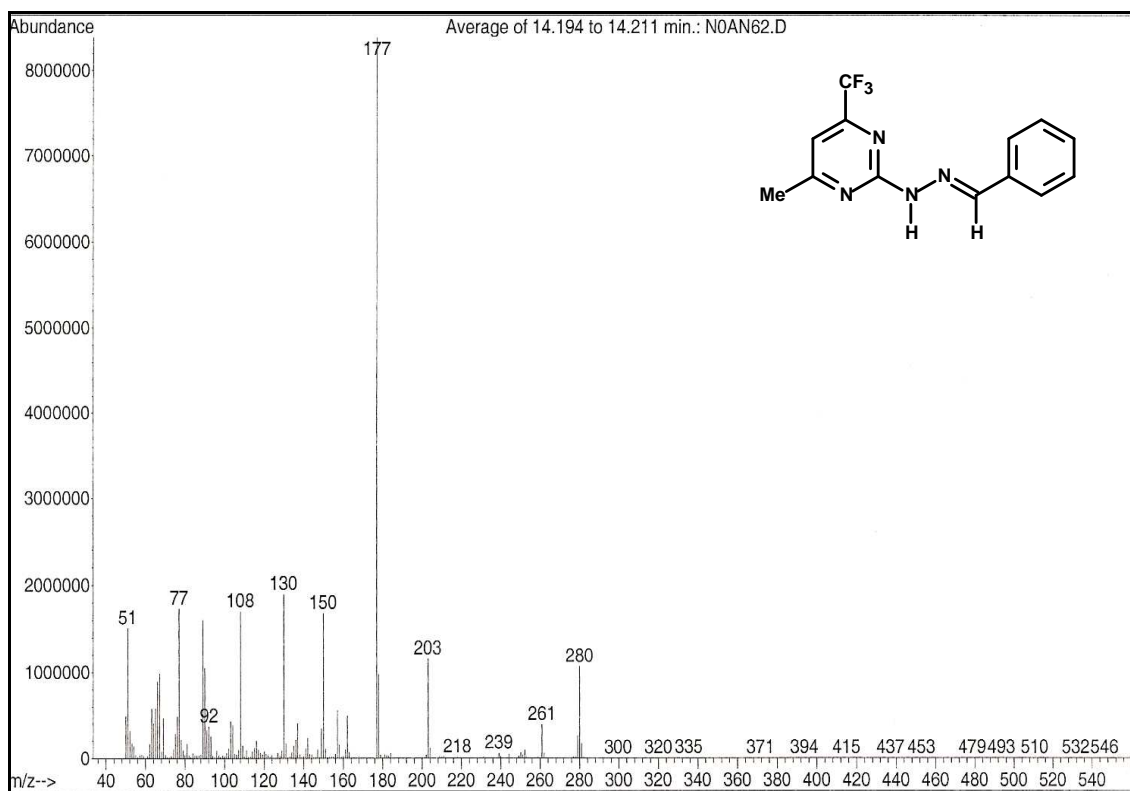


Figura 168: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **8a**

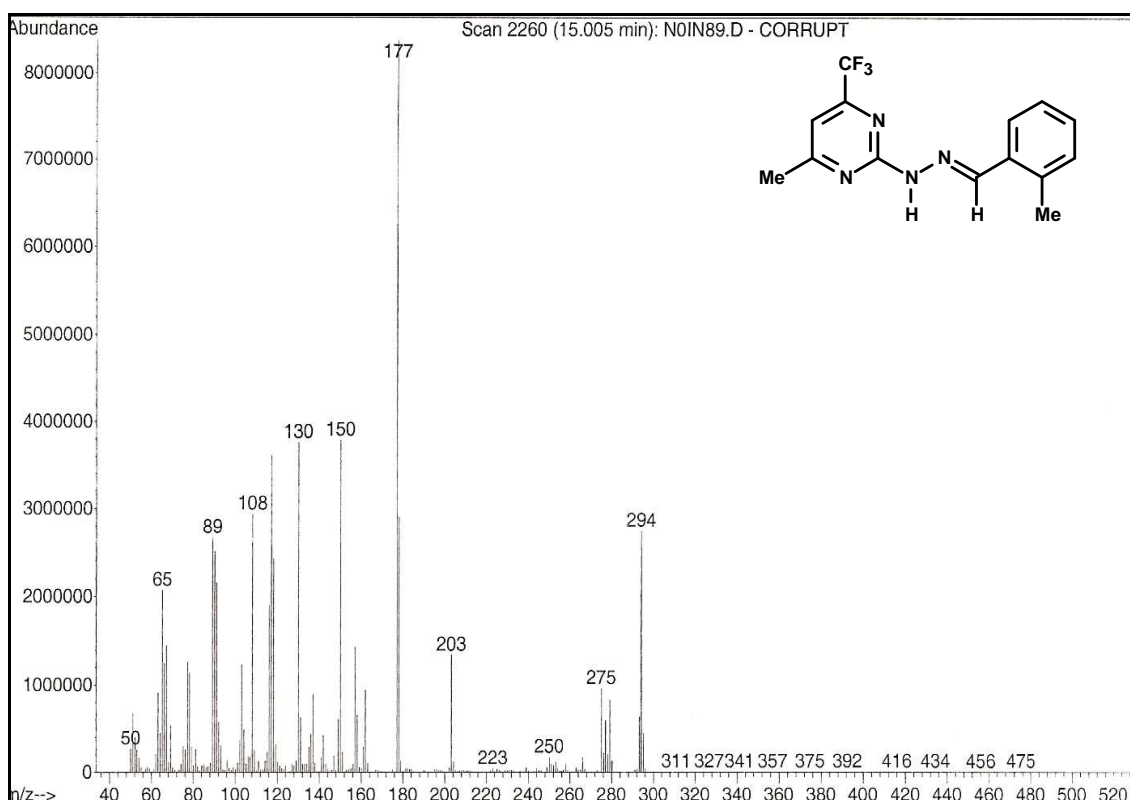


Figura 169: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **8b**

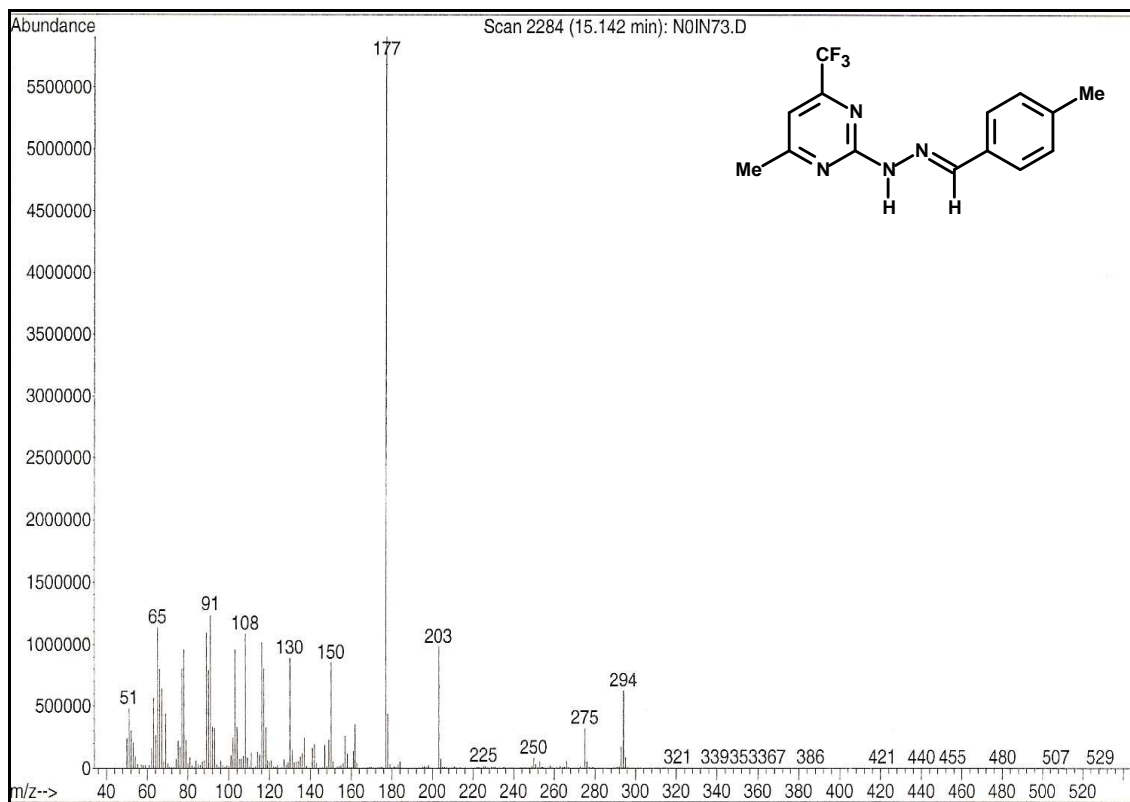


Figura 170: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **8c**

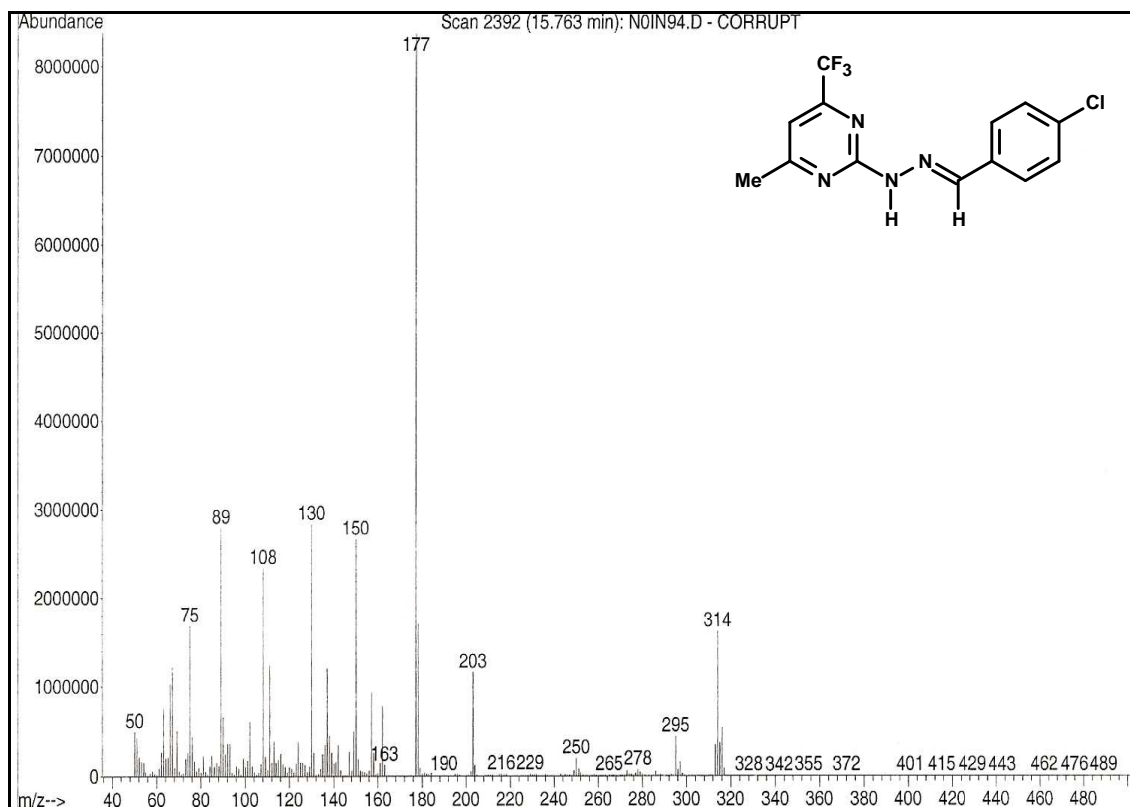


Figura 171: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **8d**

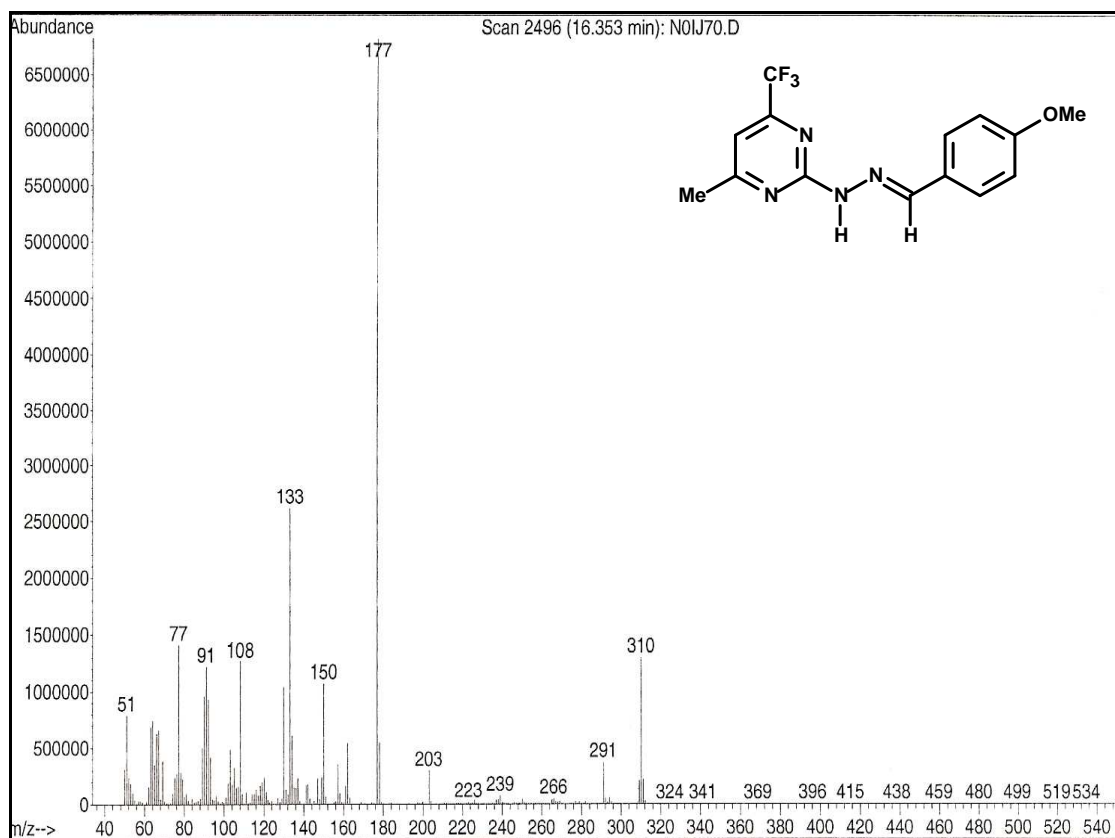


Figura 172: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **8e**

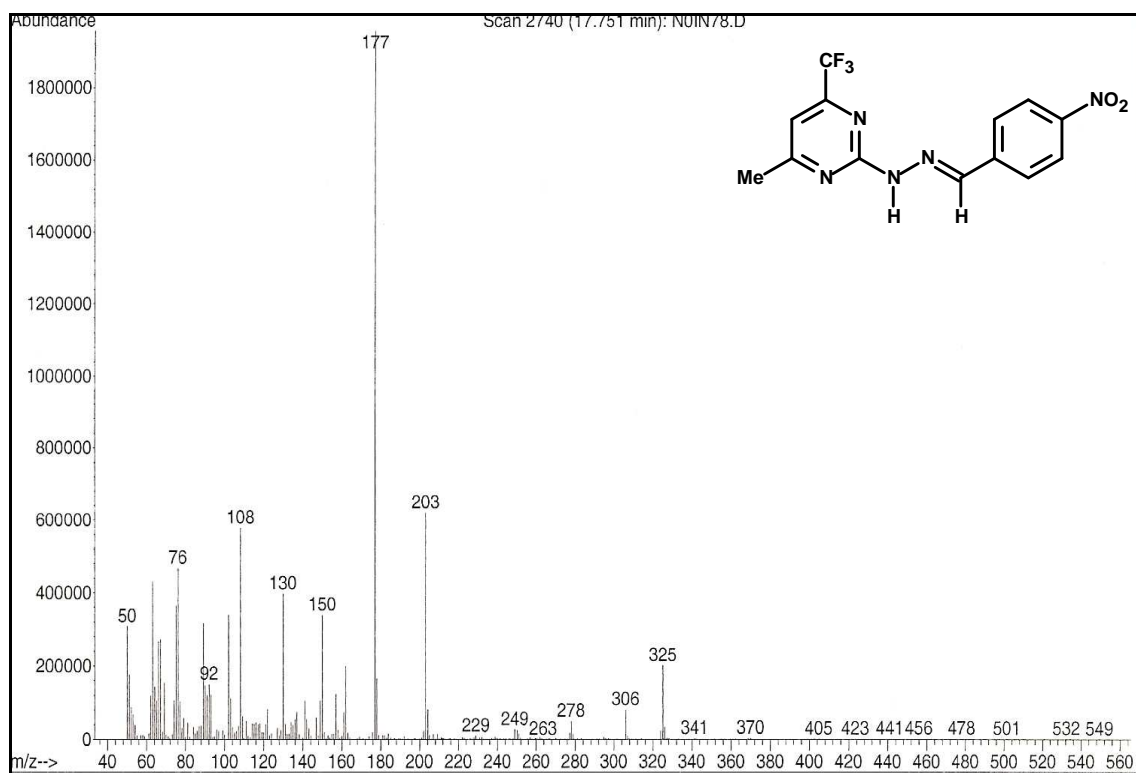


Figura 173: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **8f**

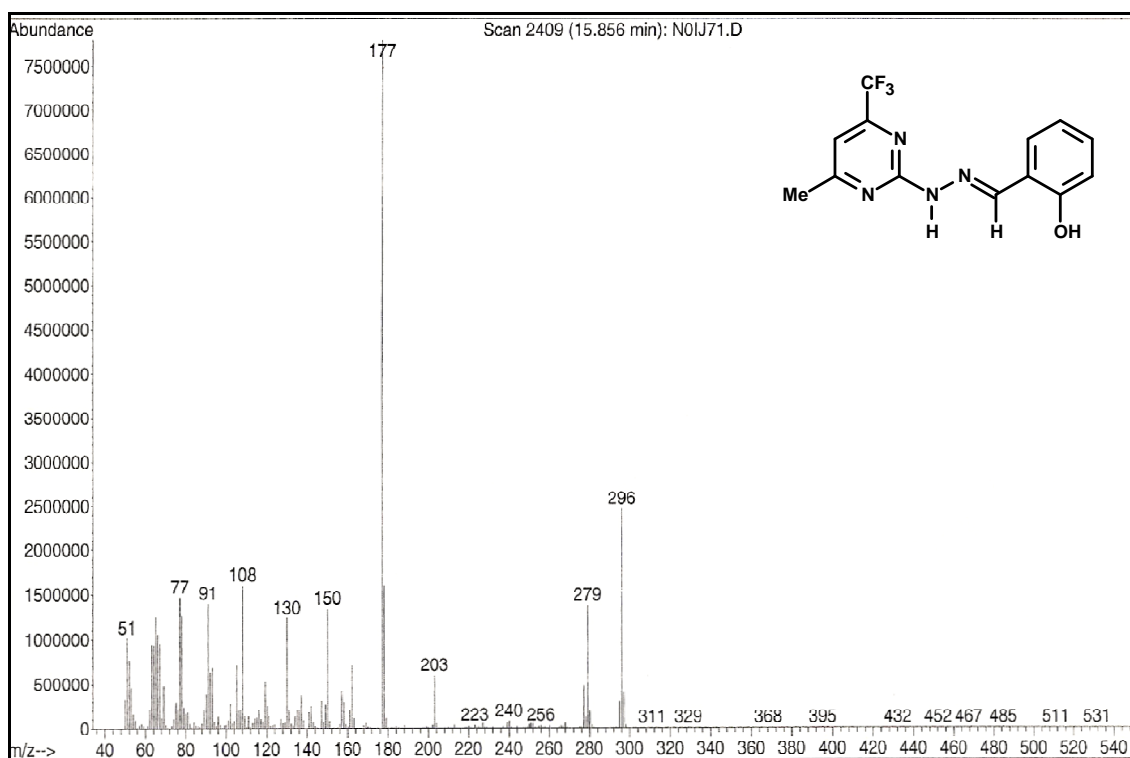


Figura 174: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **8g**

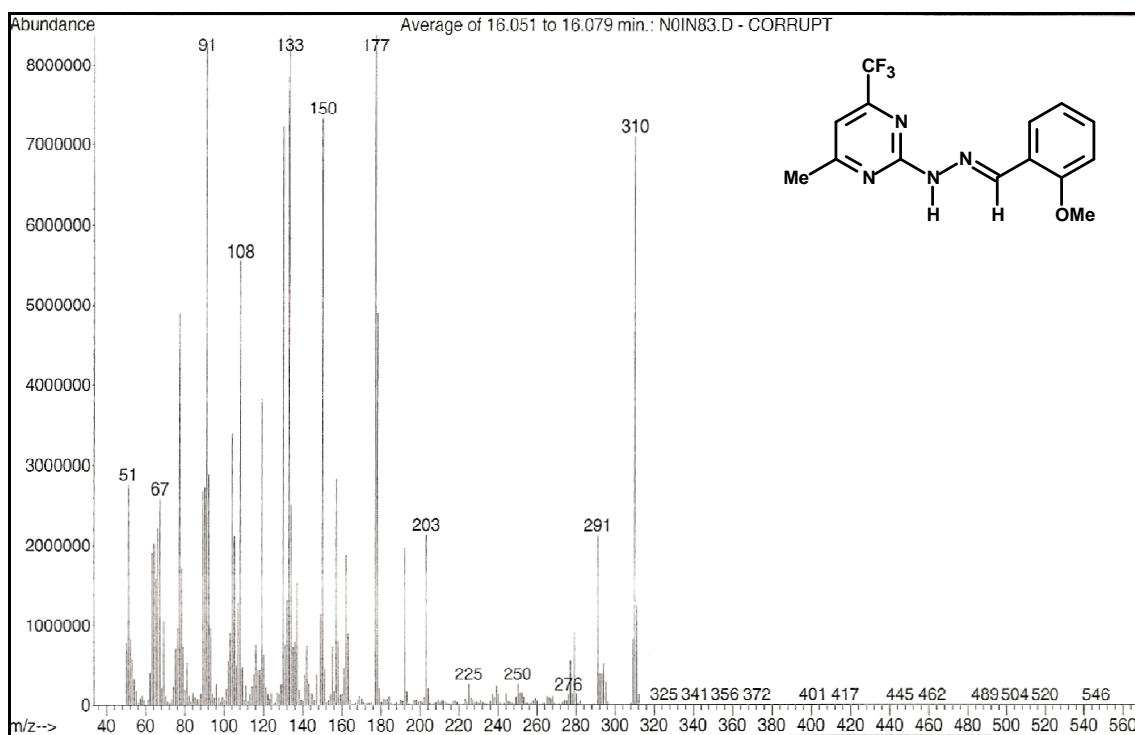


Figura 175: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **8h**

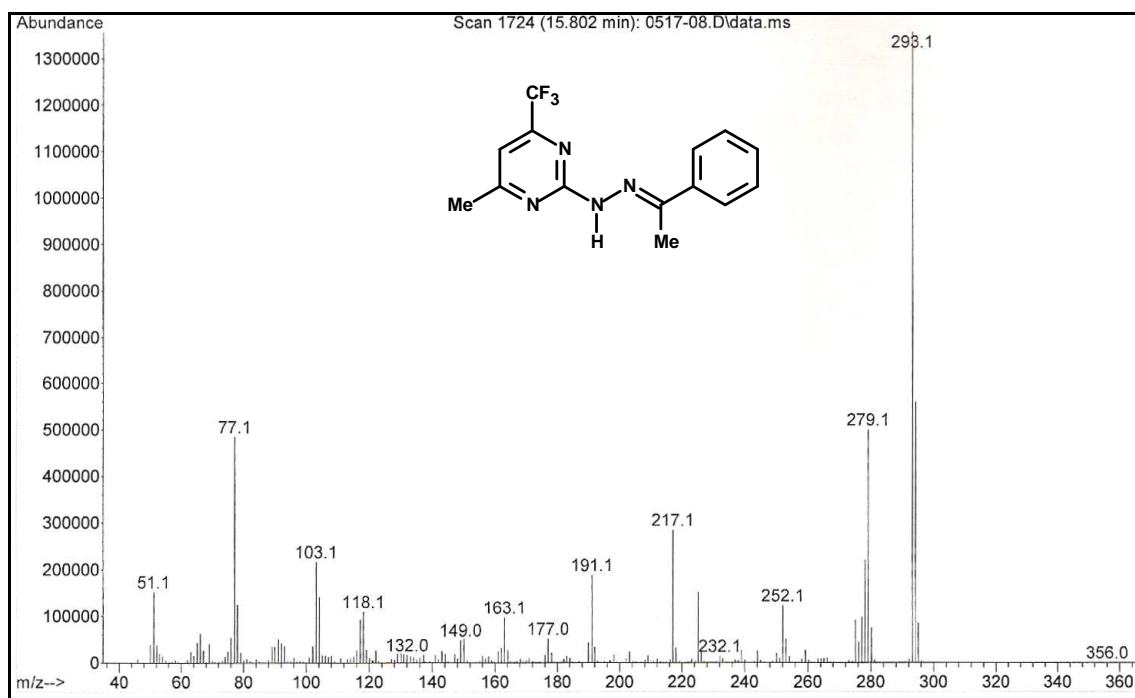


Figura 176: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **8i**

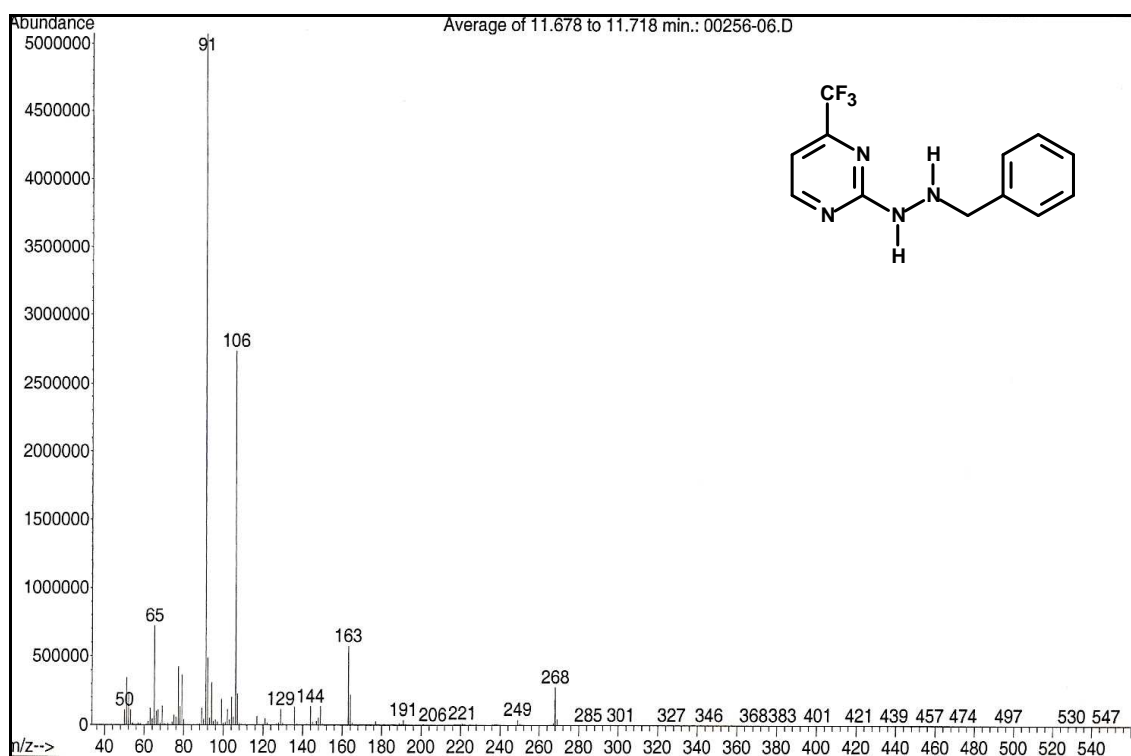


Figura 177: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **9a**

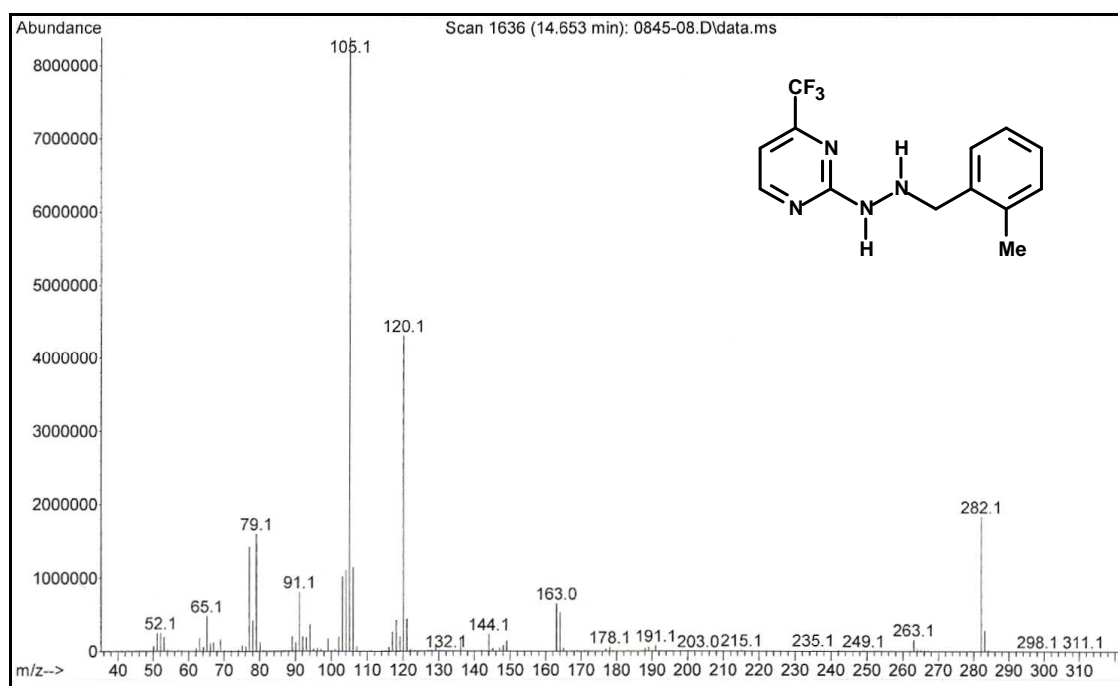


Figura 178: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **9b**

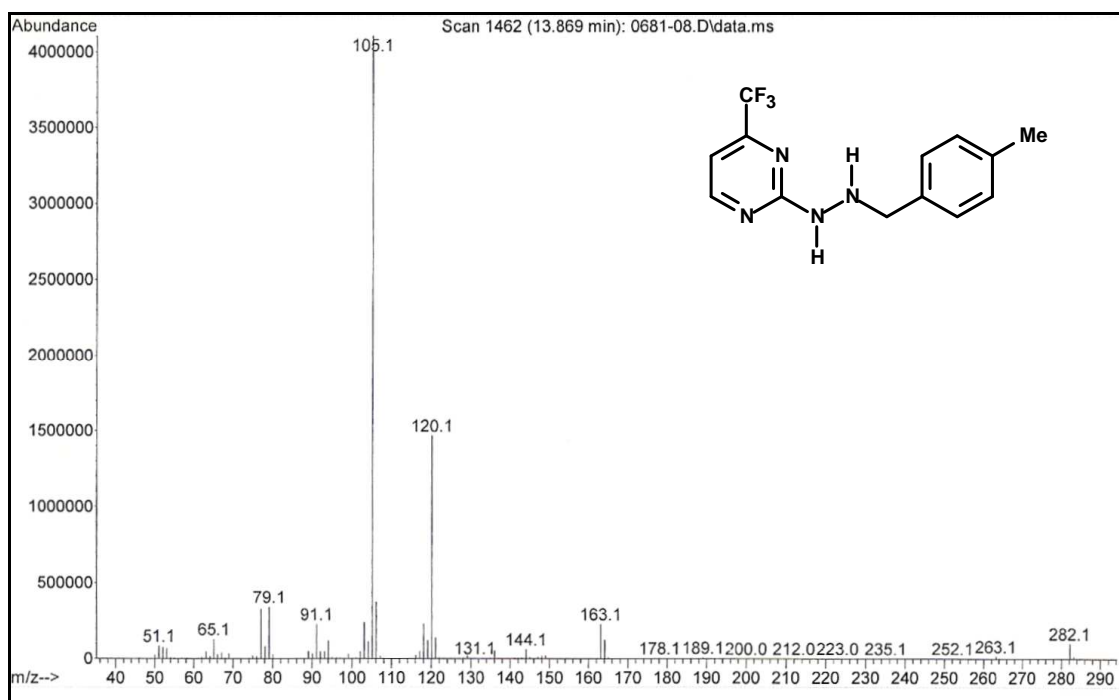


Figura 179: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **9c**

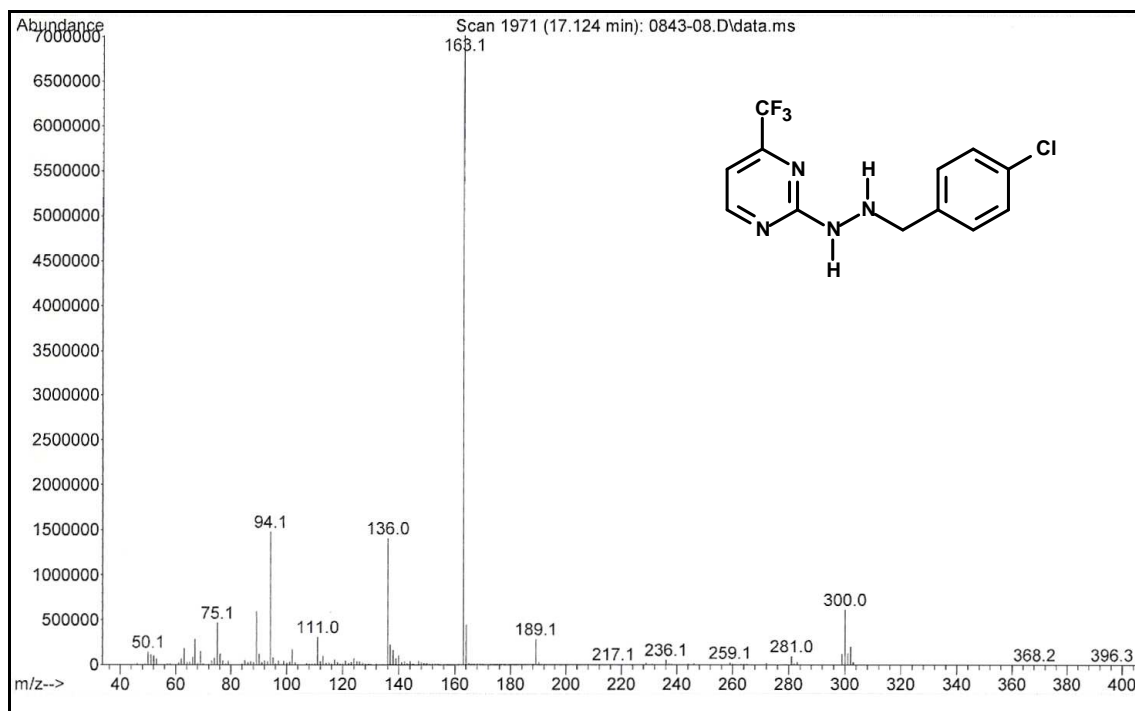


Figura 180: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **9d**

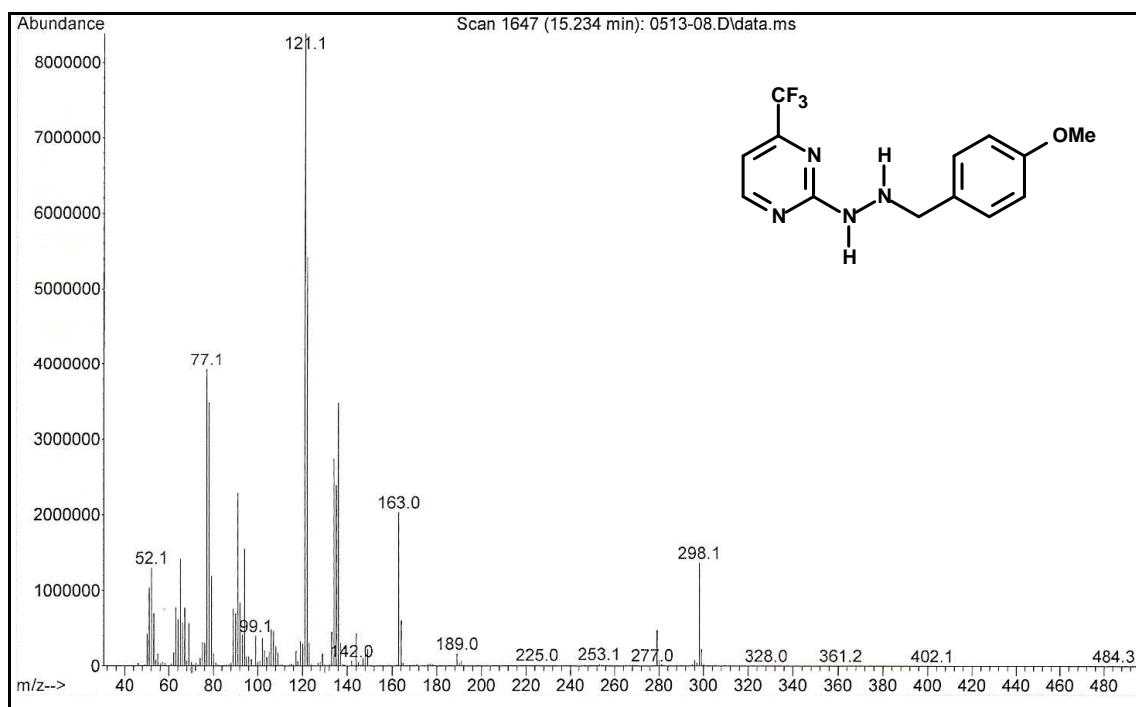


Figura 181: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **9e**

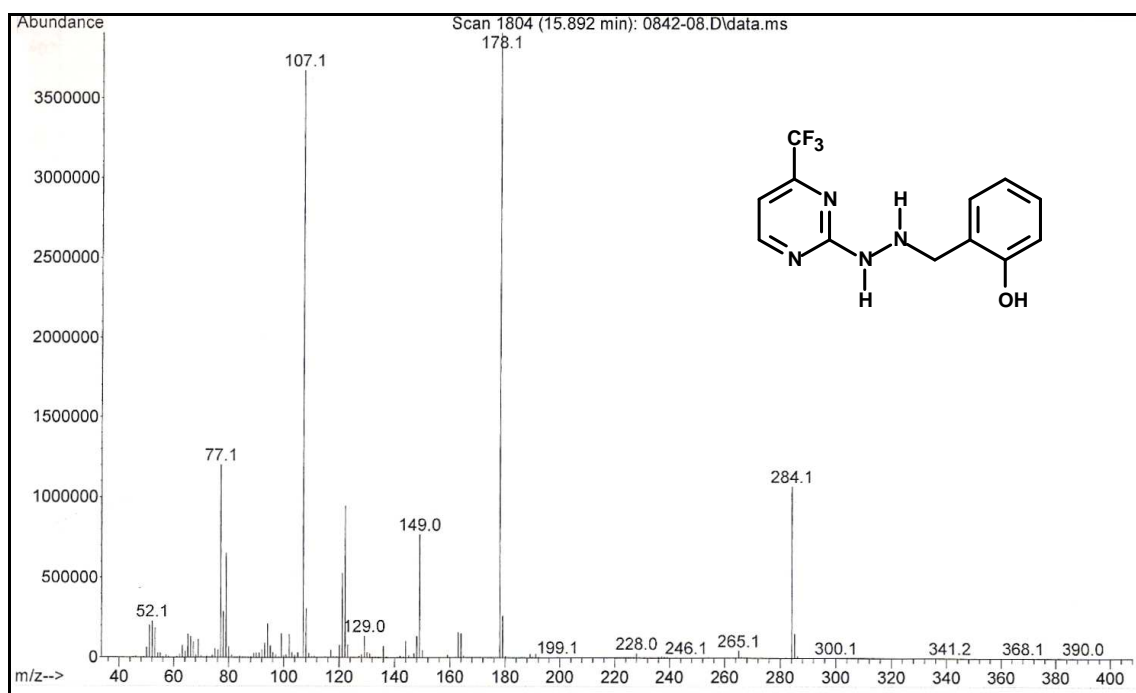


Figura 182: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **9g**

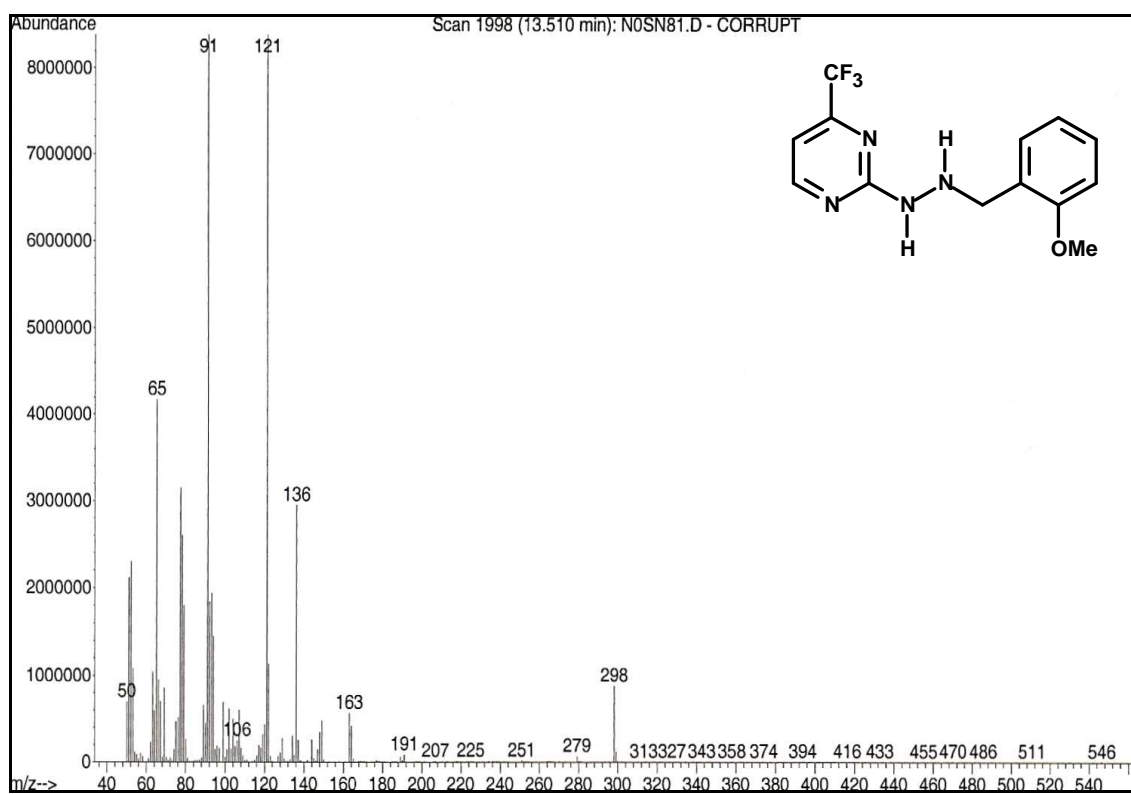


Figura 183: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **9h**

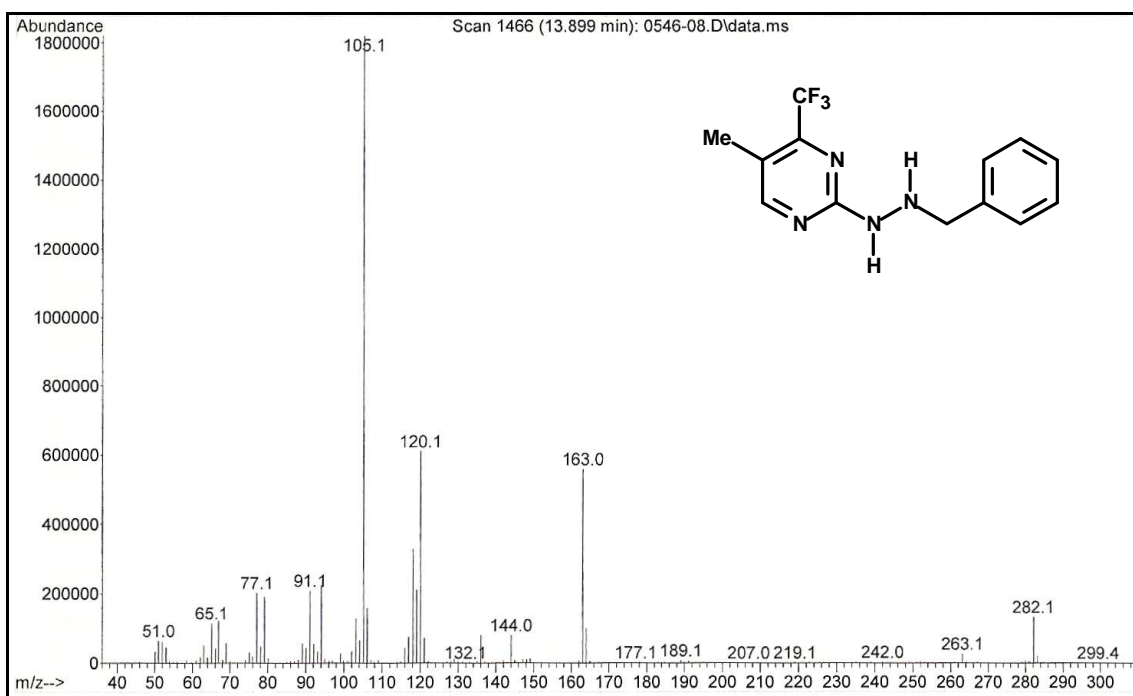


Figura 184: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **10a**

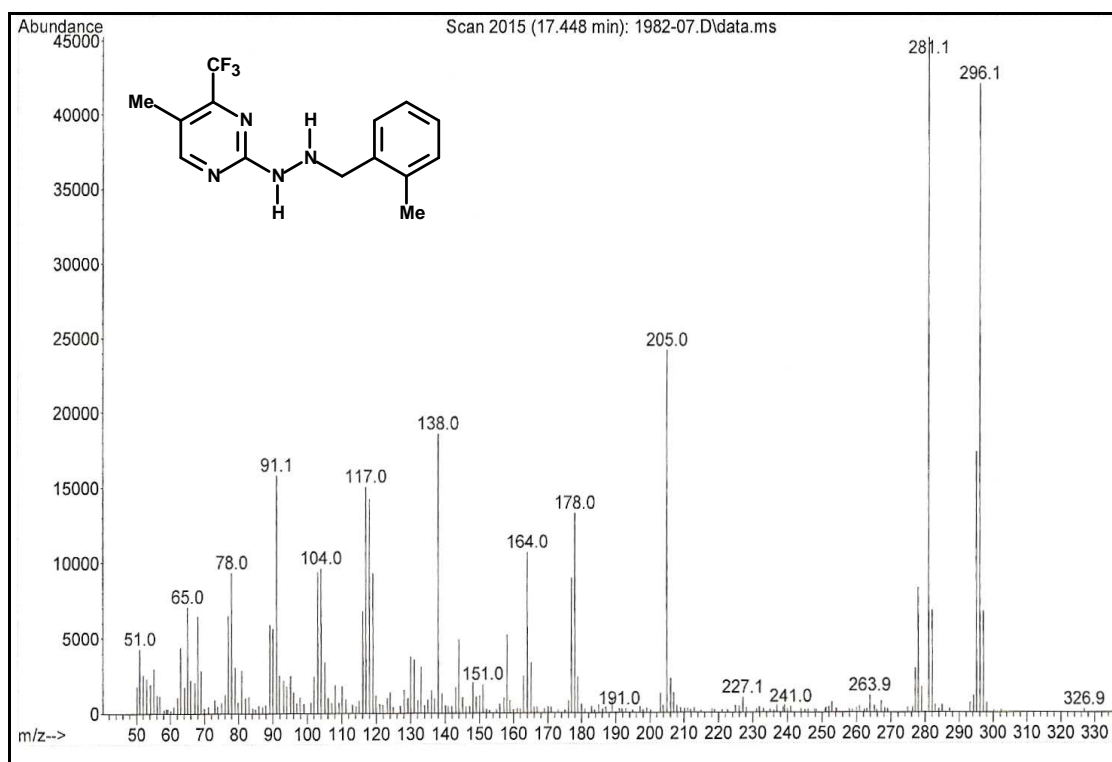


Figura 185: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **10b**

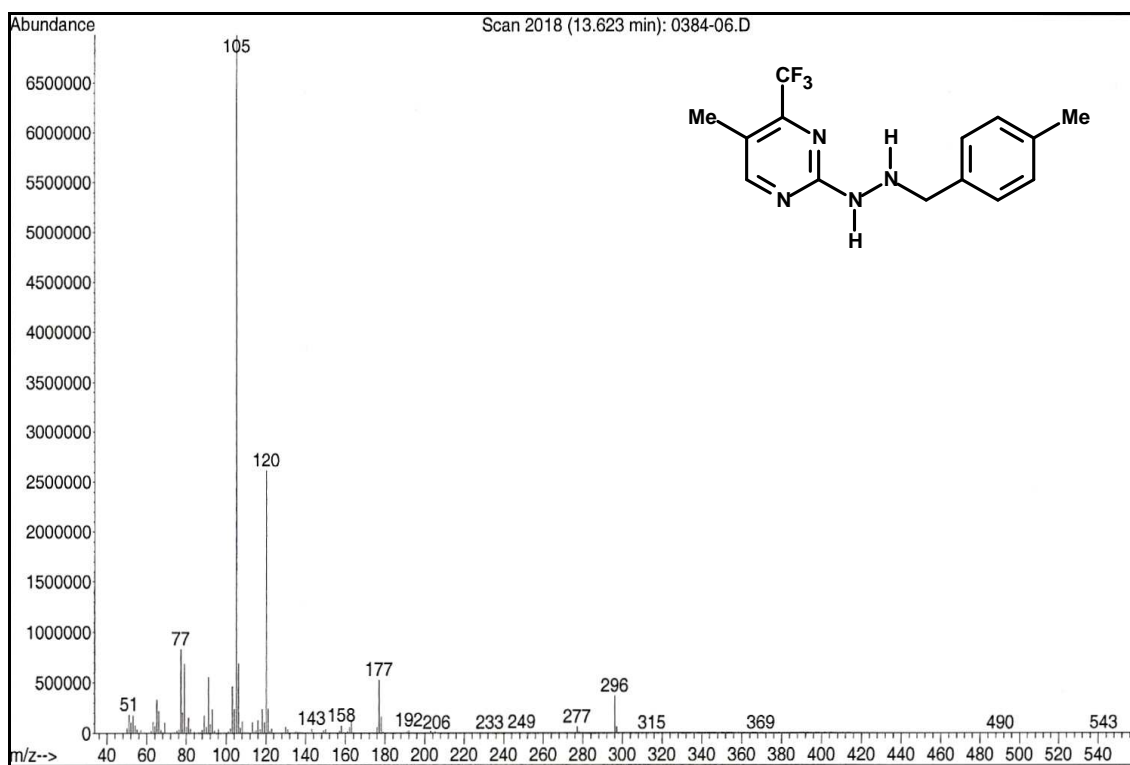


Figura 186: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **10c**

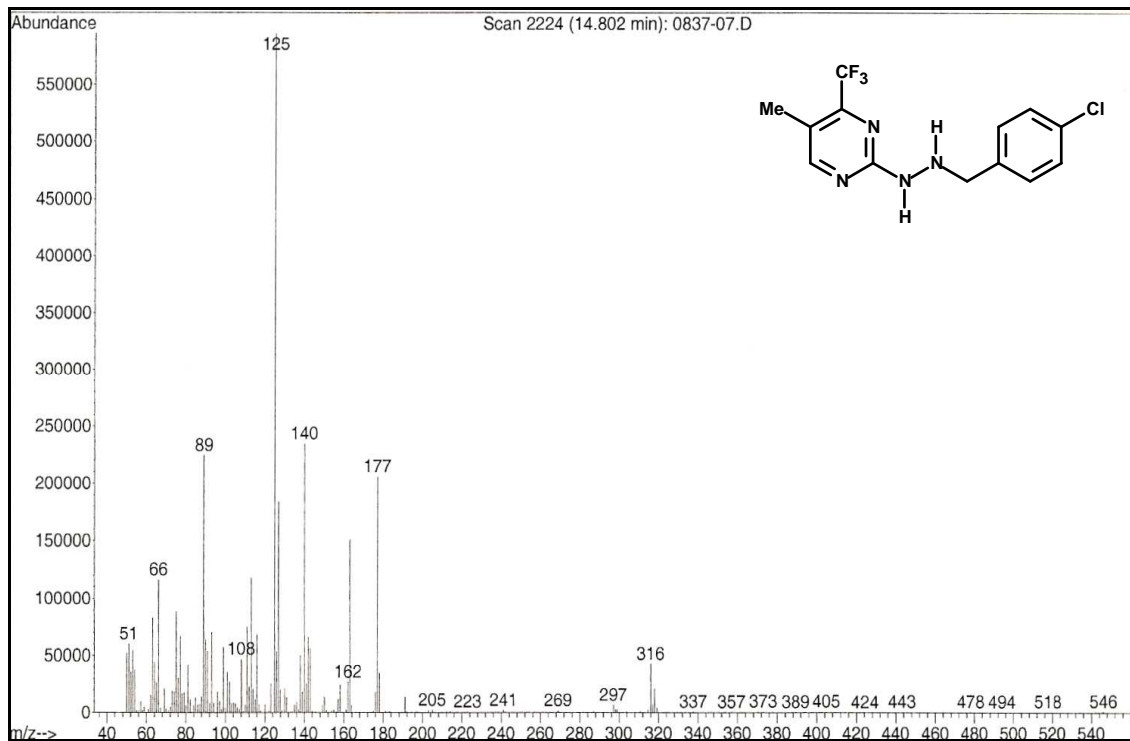


Figura 187: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **10d**

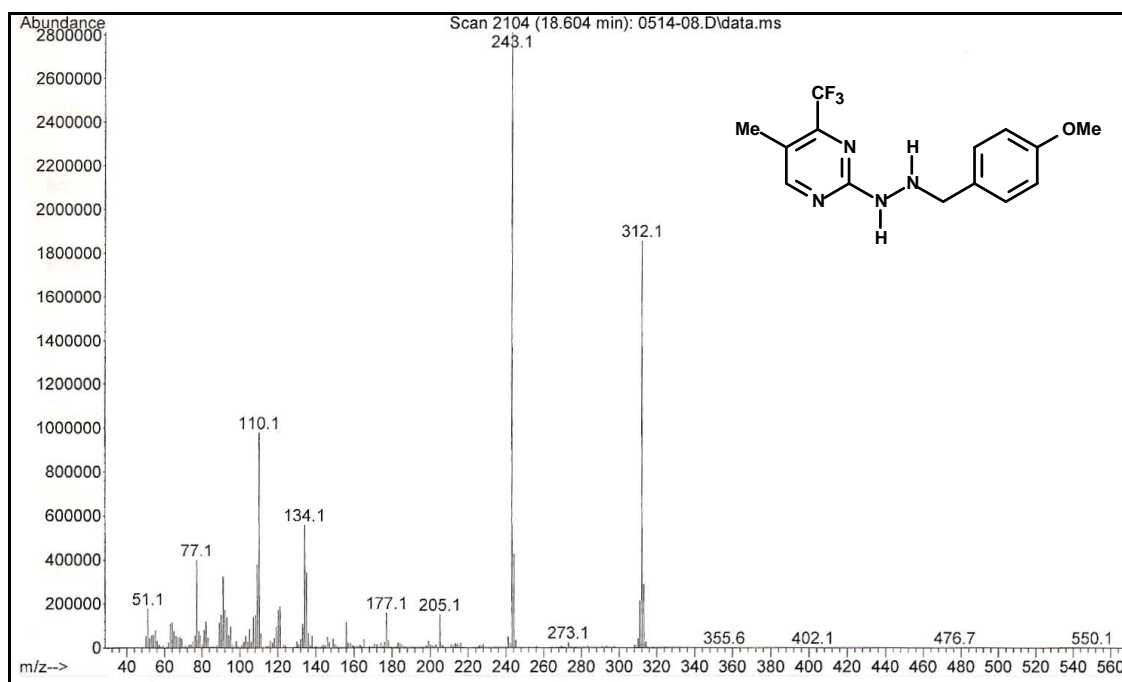


Figura 188: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 10e

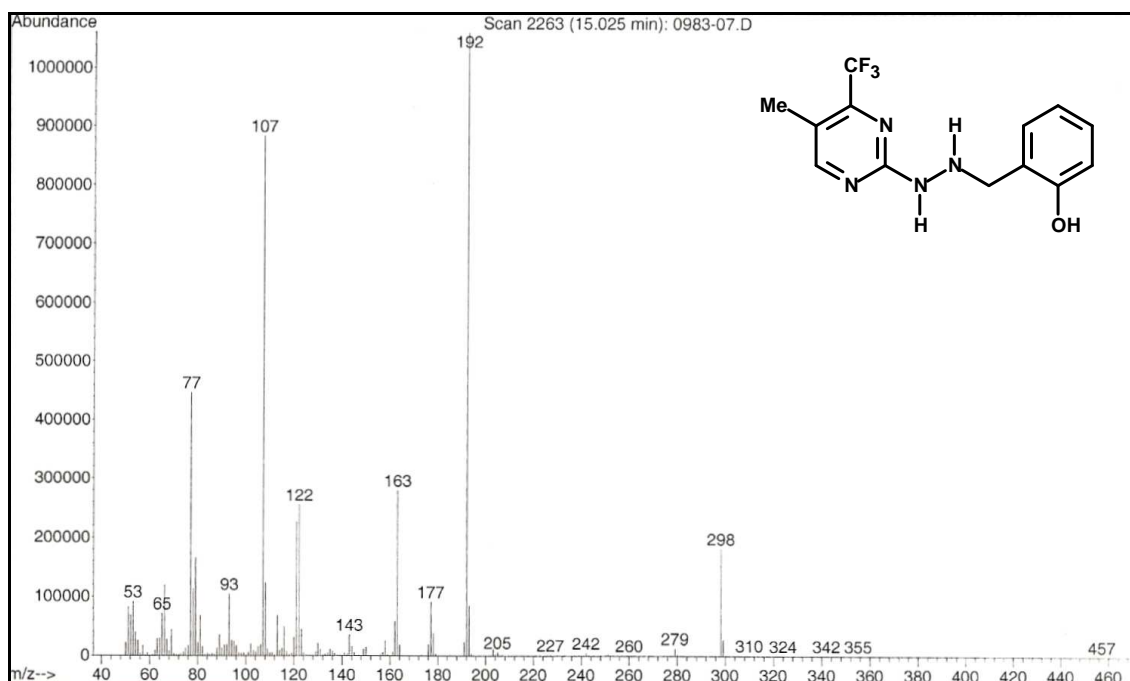


Figura 189: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 10g

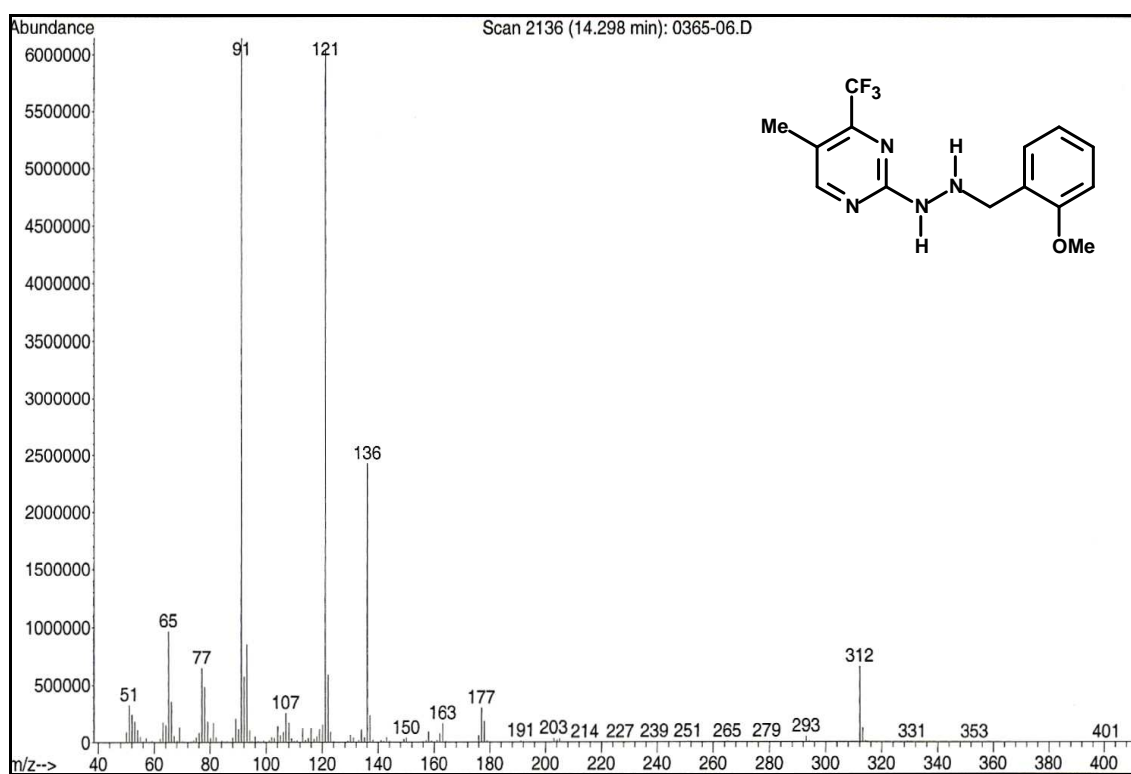


Figura 190: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **10h**

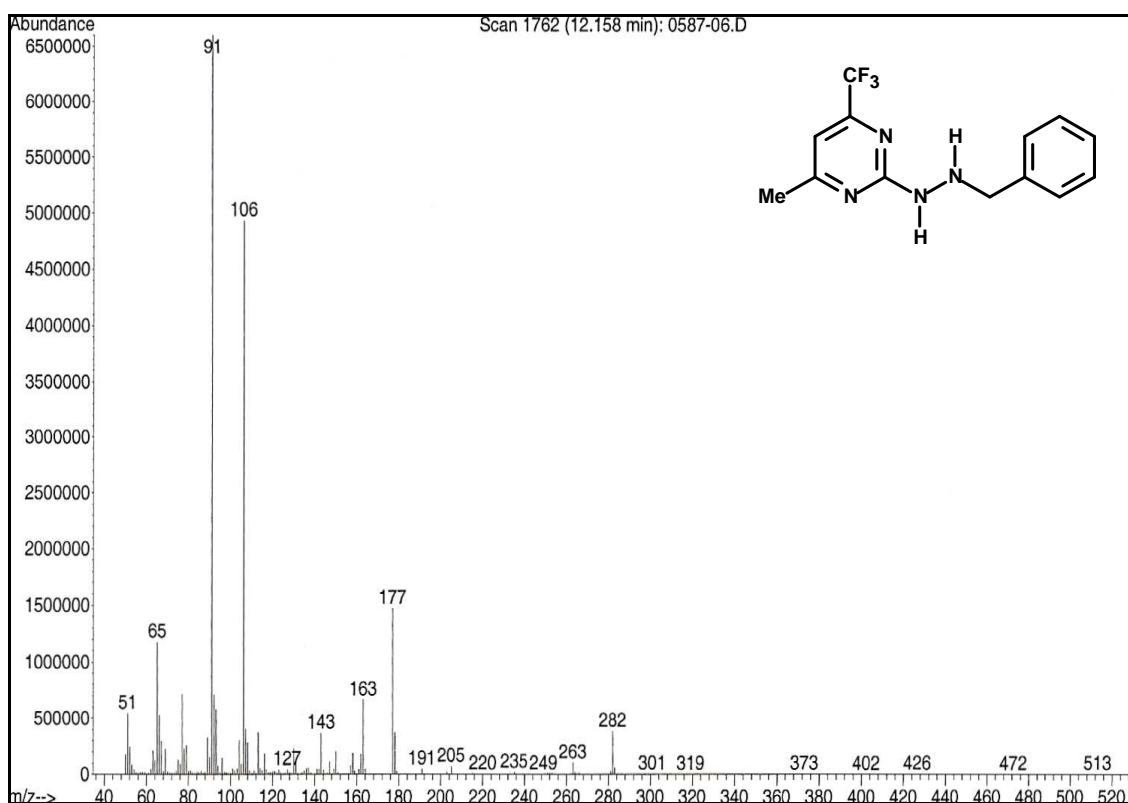


Figura 191: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 11a

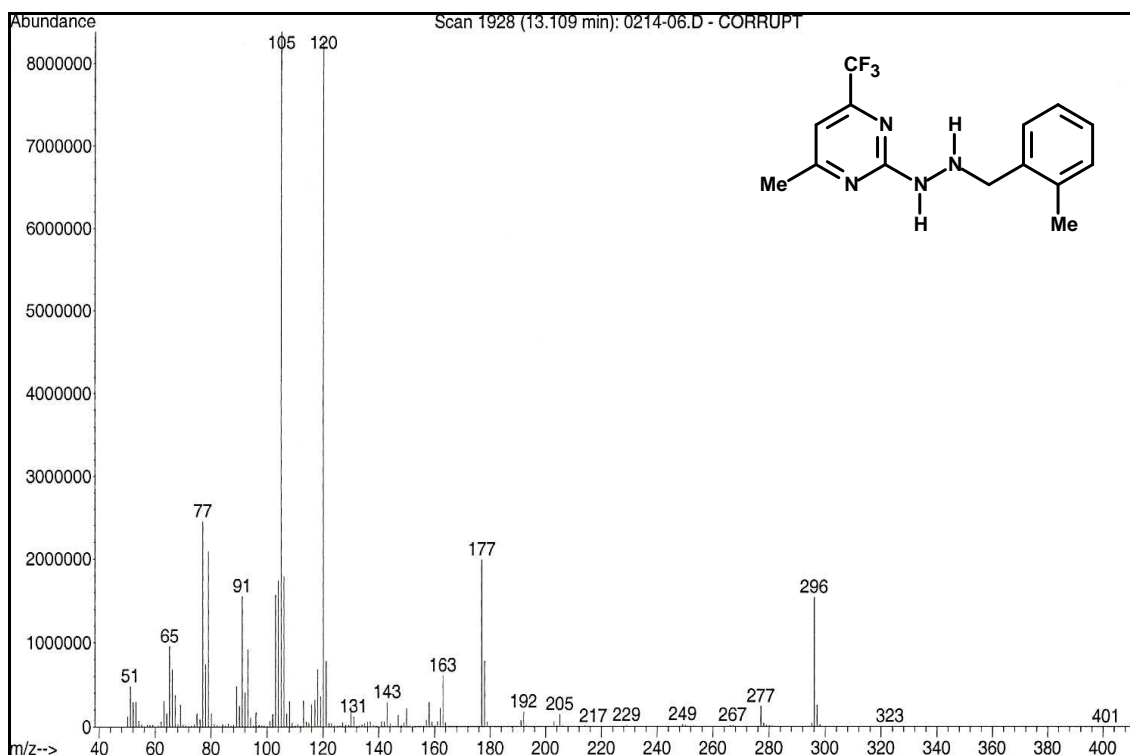


Figura 192: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 11b

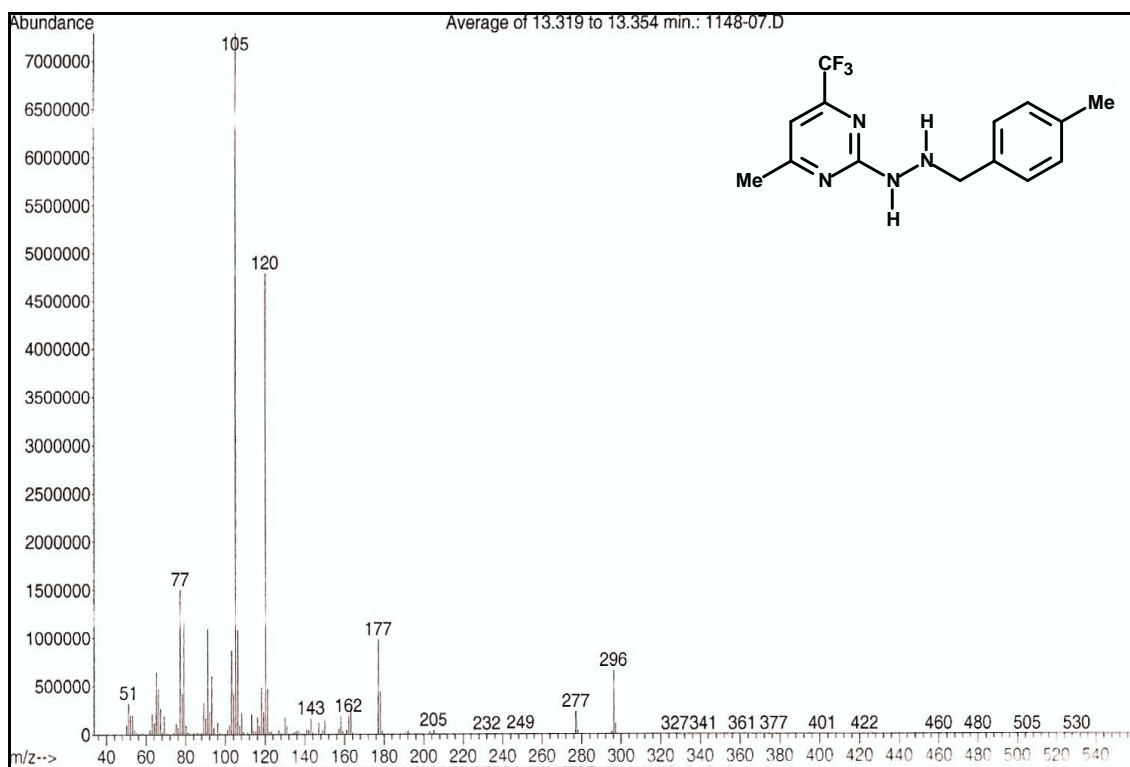


Figura 193: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 11c

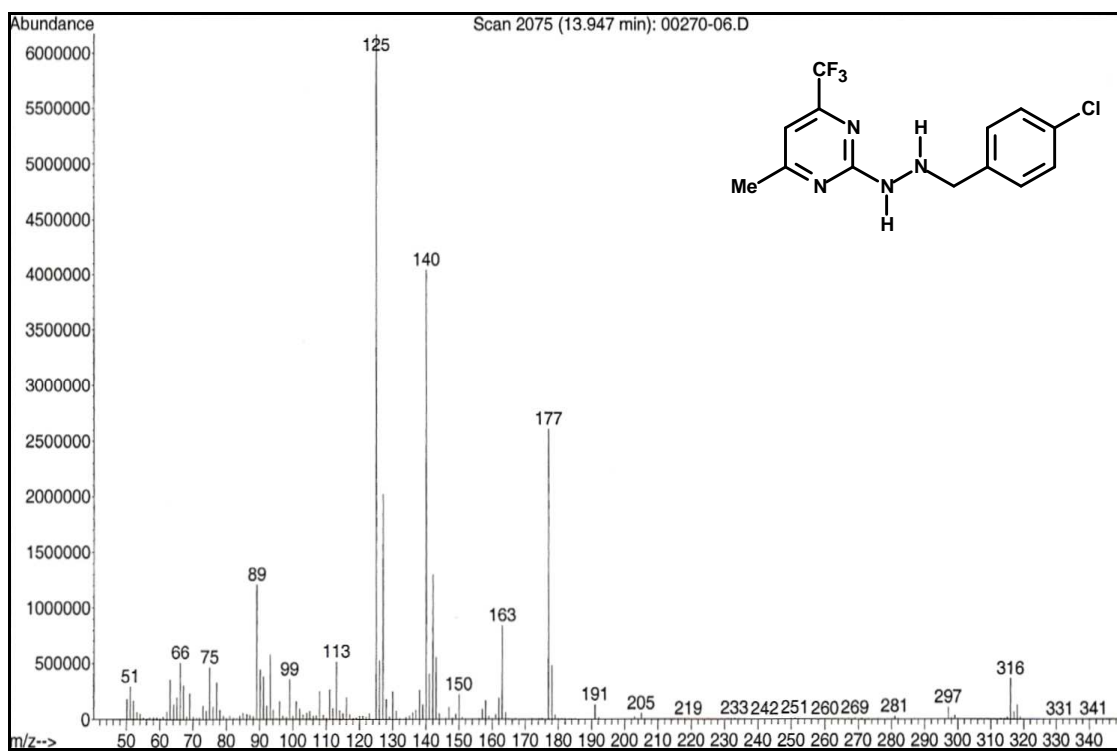


Figura 194: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 11d

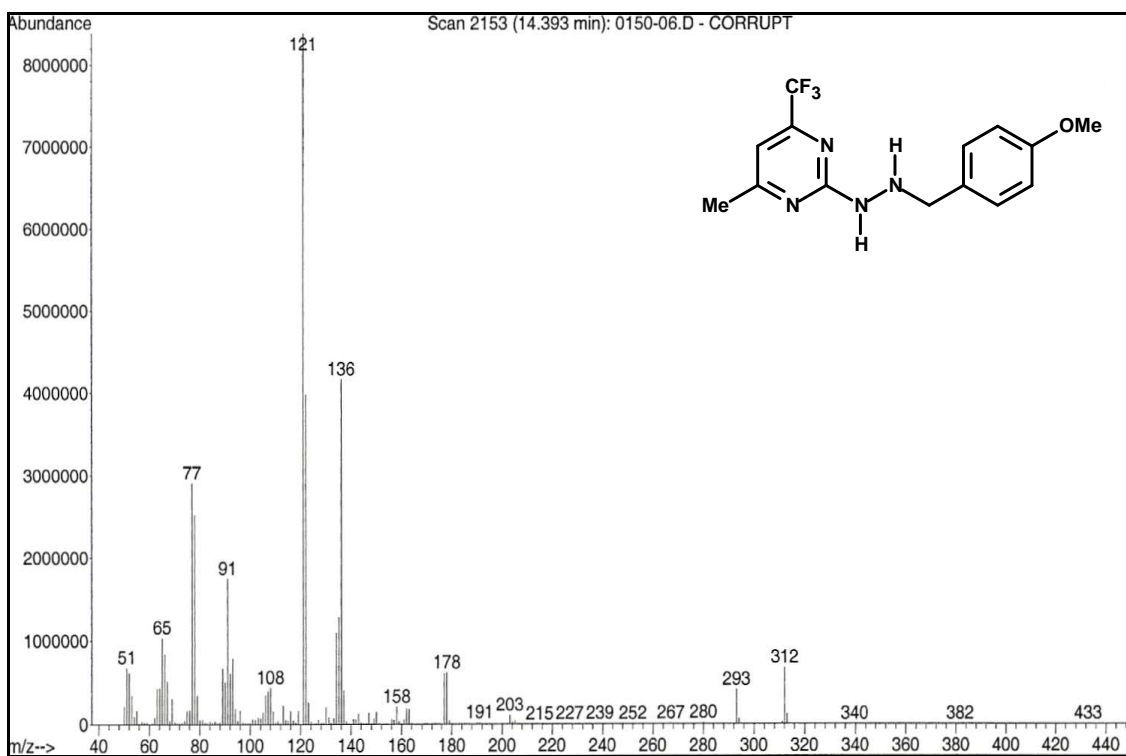


Figura 195: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 11e

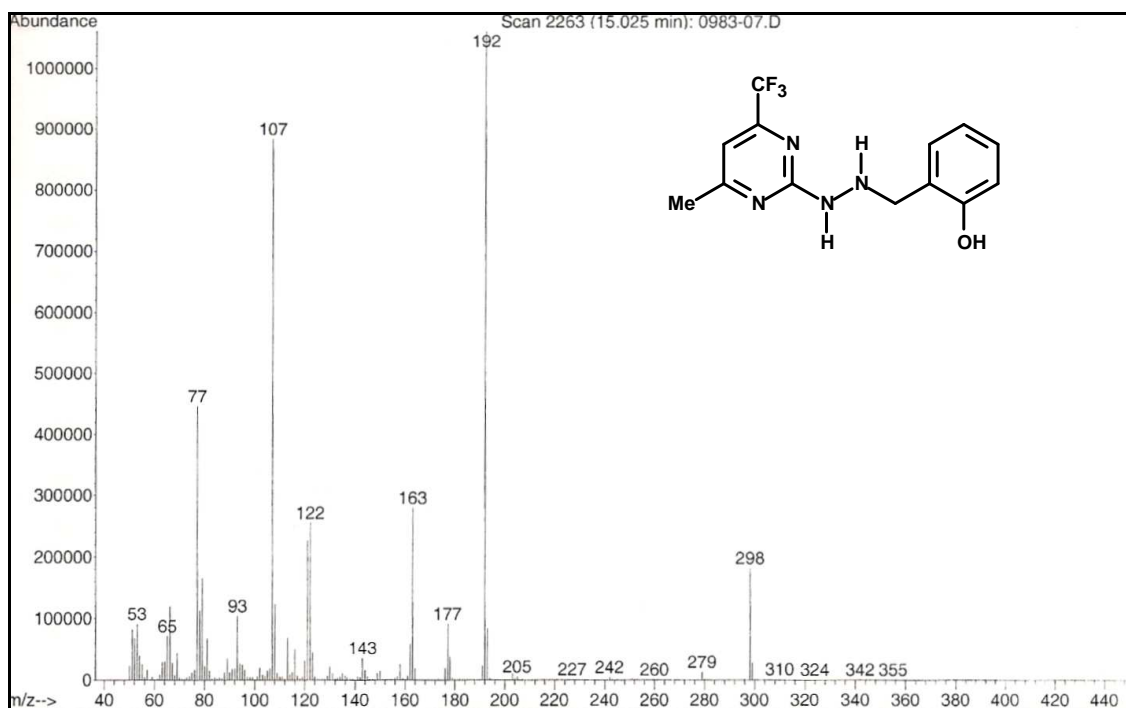


Figura 196: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 11g

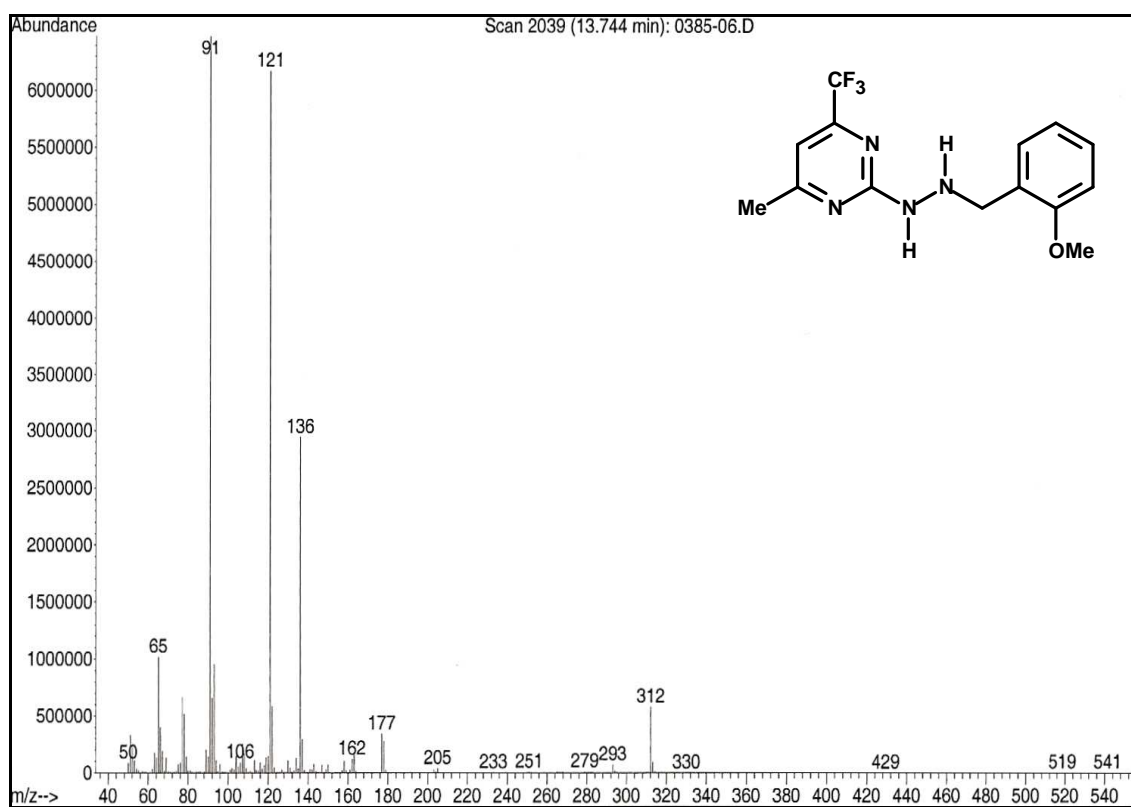


Figura 197: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **11h**

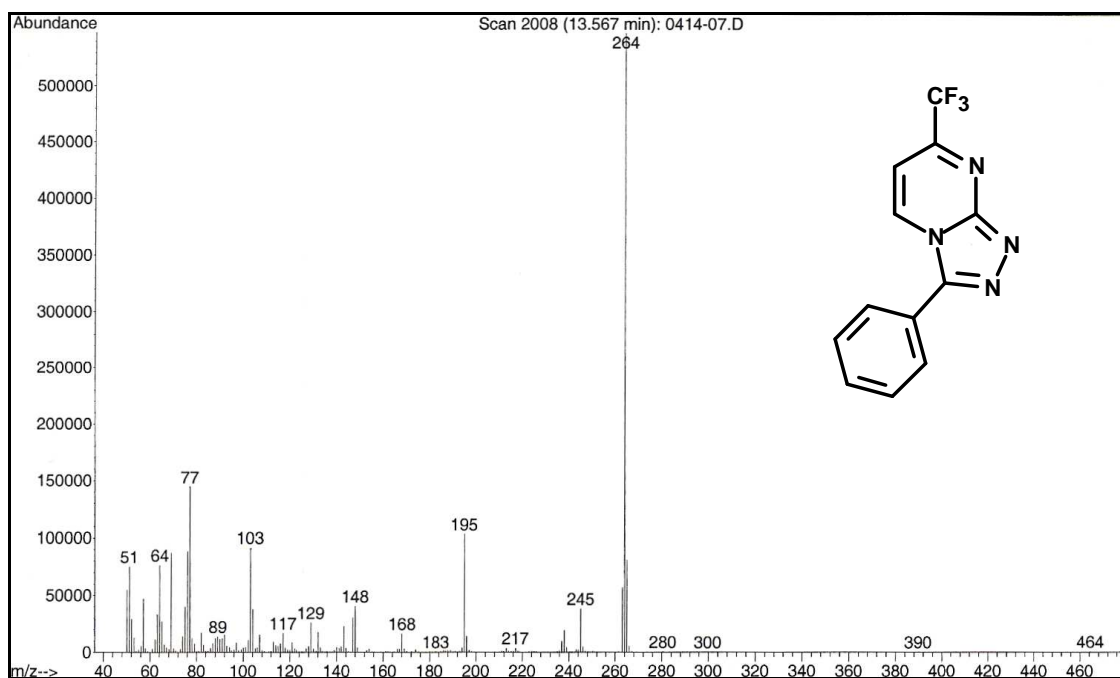


Figura 198: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 12a

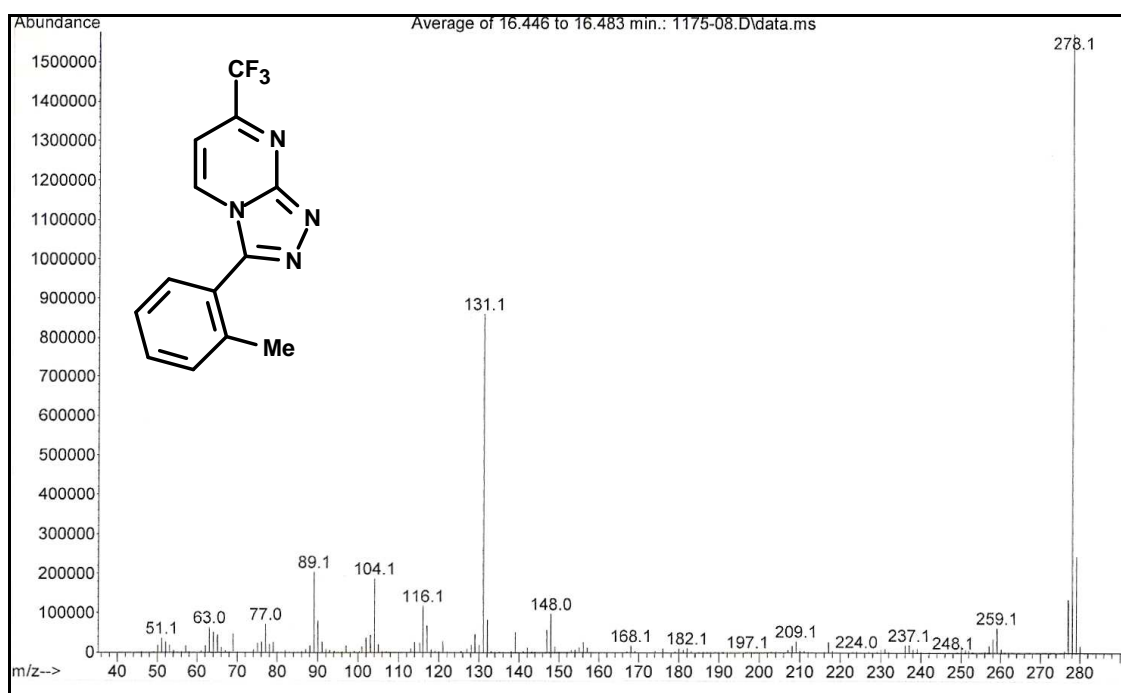


Figura 199: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 12b

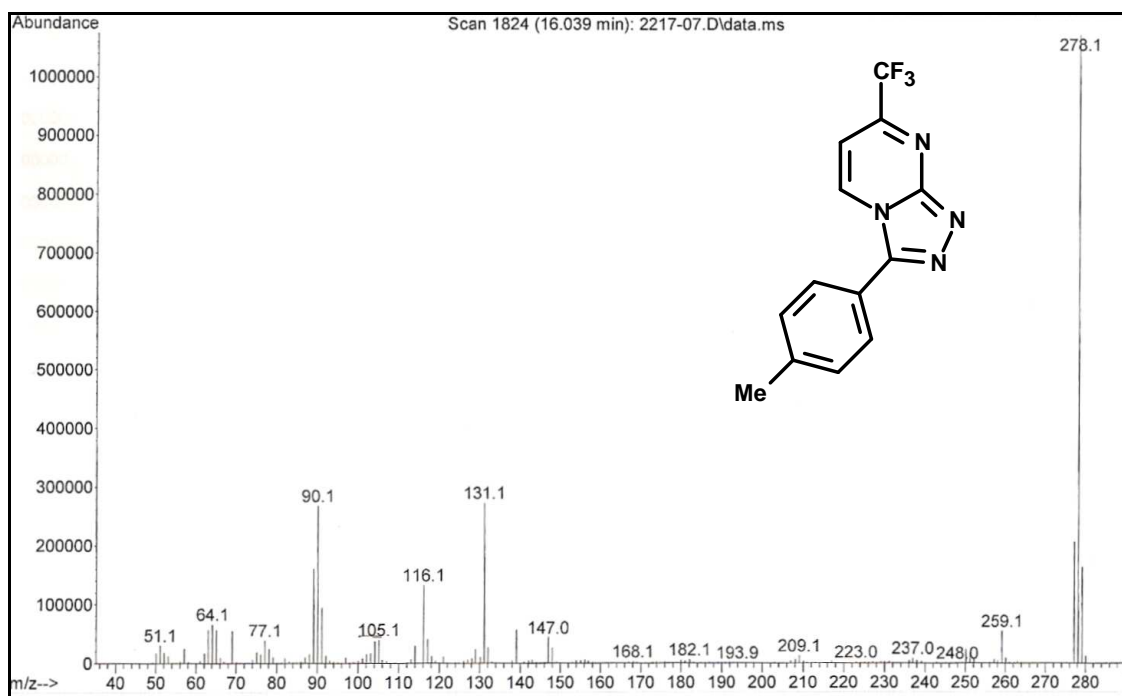


Figura 200: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 12c

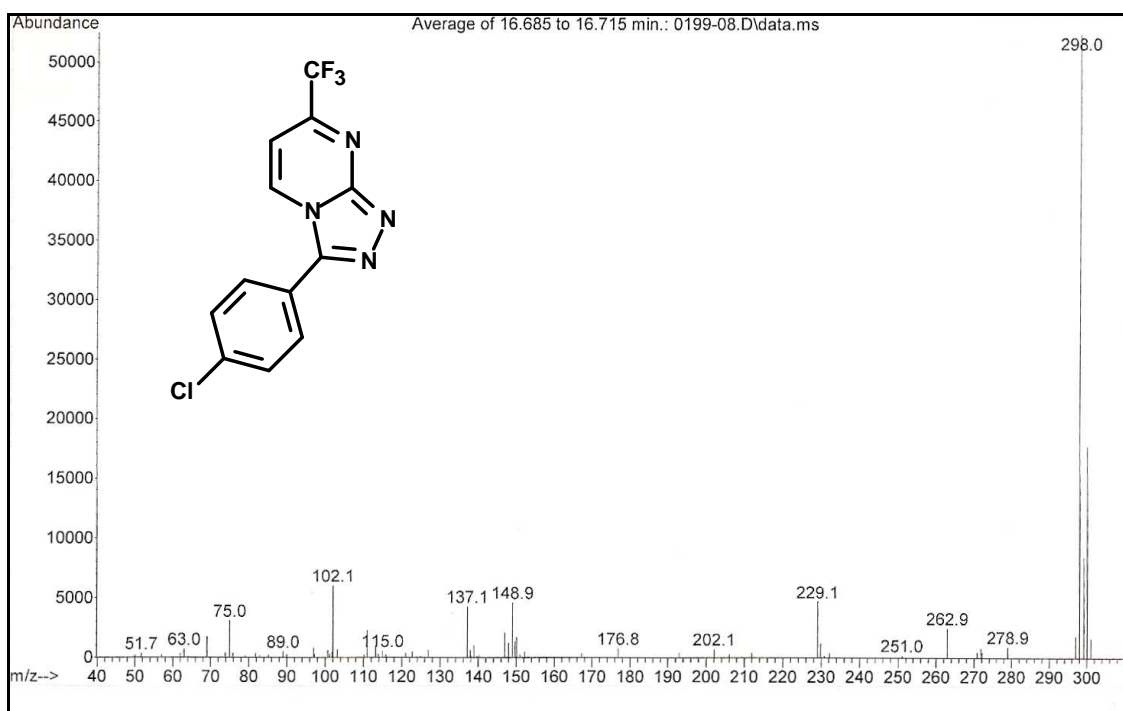


Figura 201: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 12d

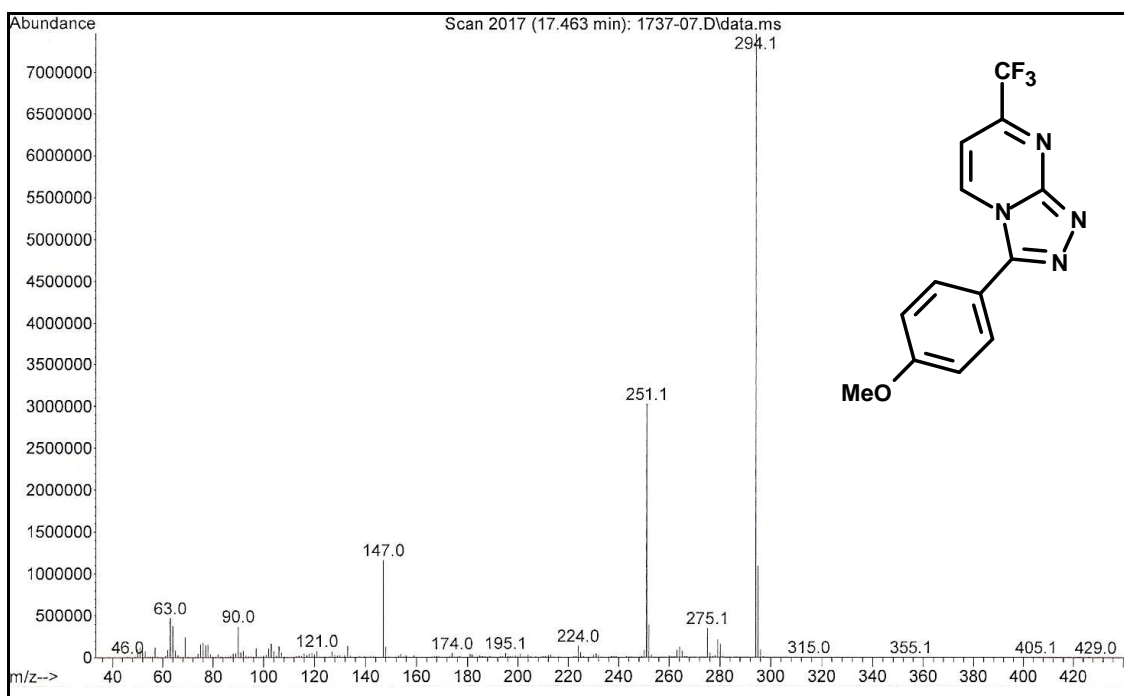


Figura 202: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 12e

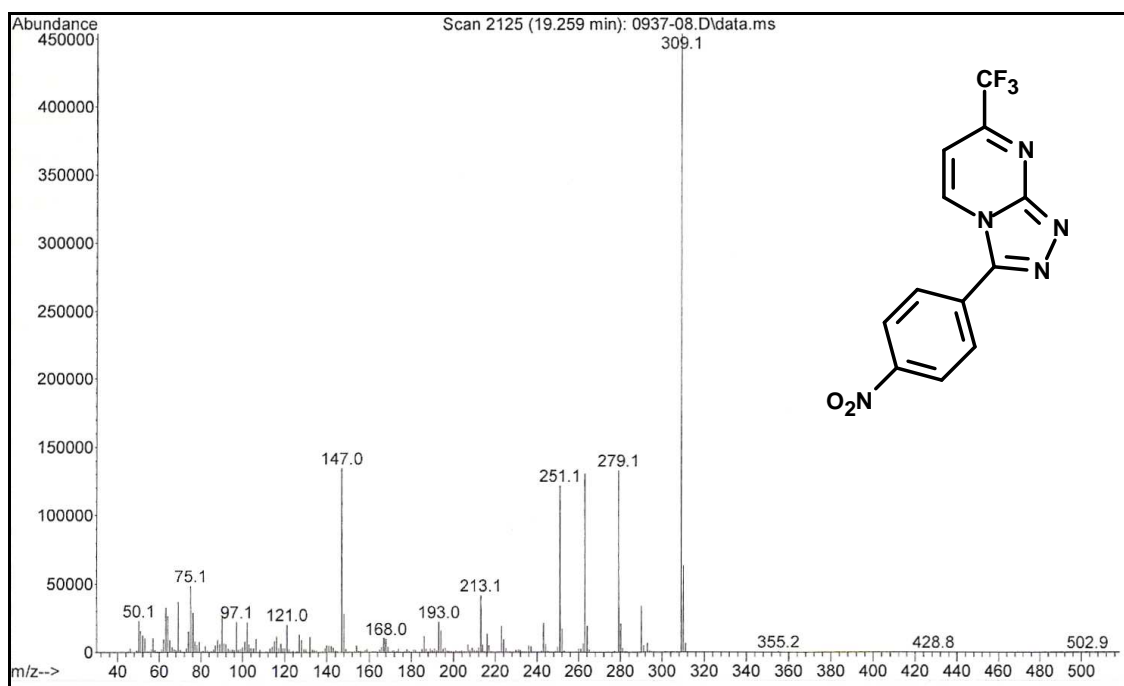


Figura 203: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 12f

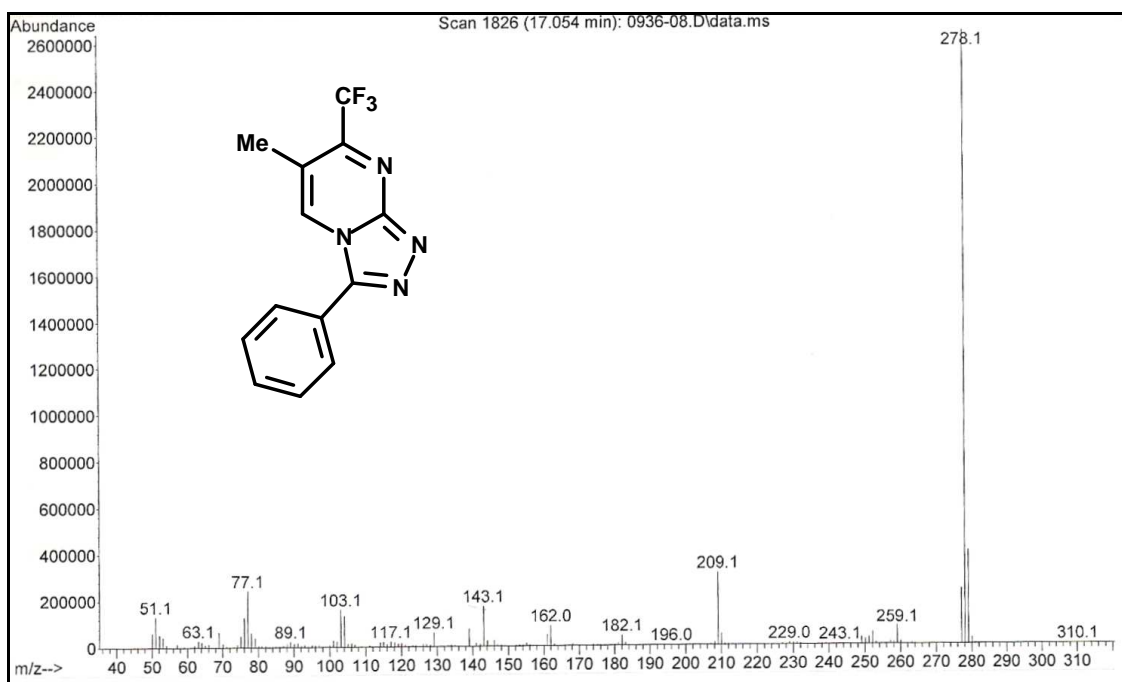


Figura 204: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 13a

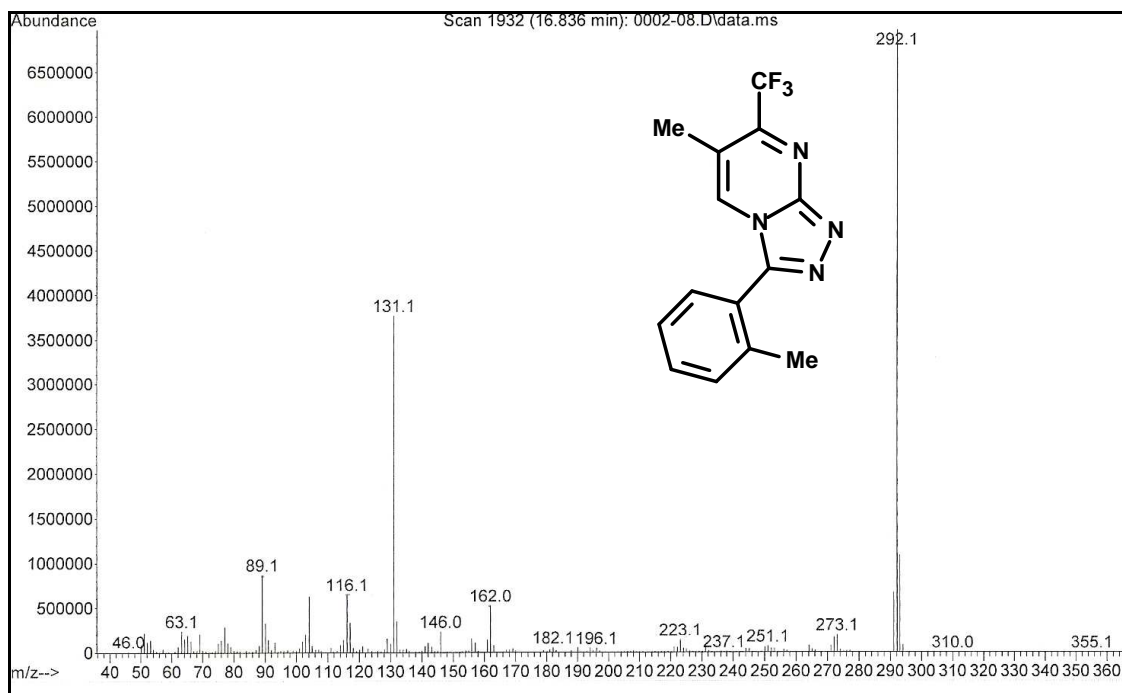


Figura 205: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 13b

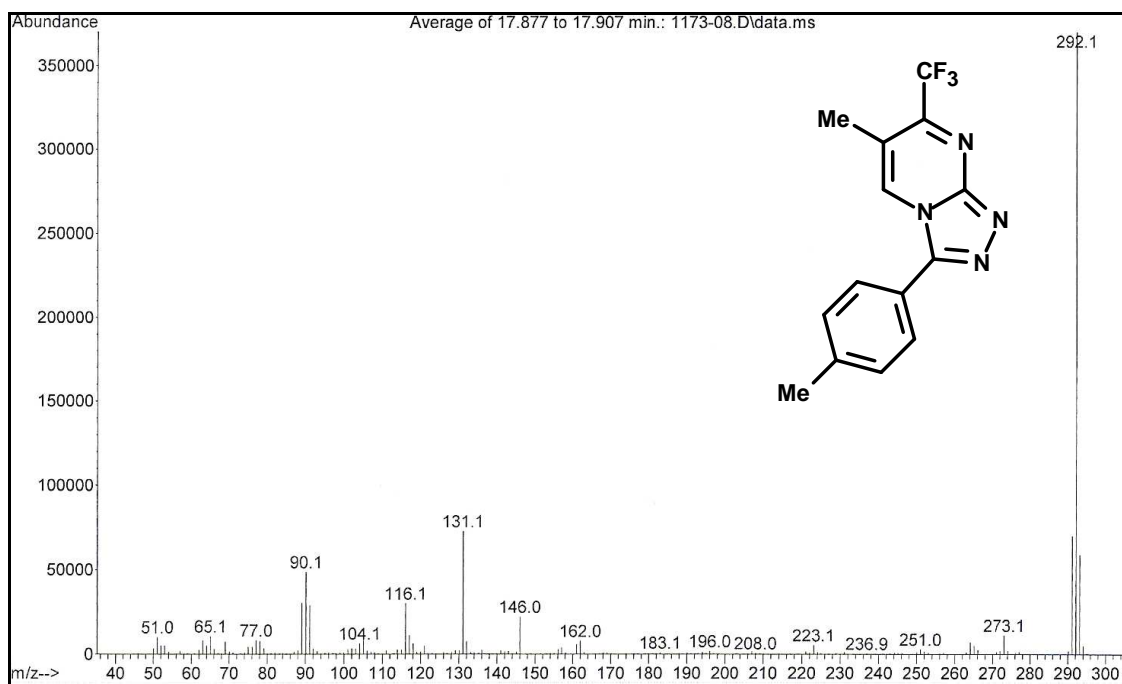


Figura 206: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 13c

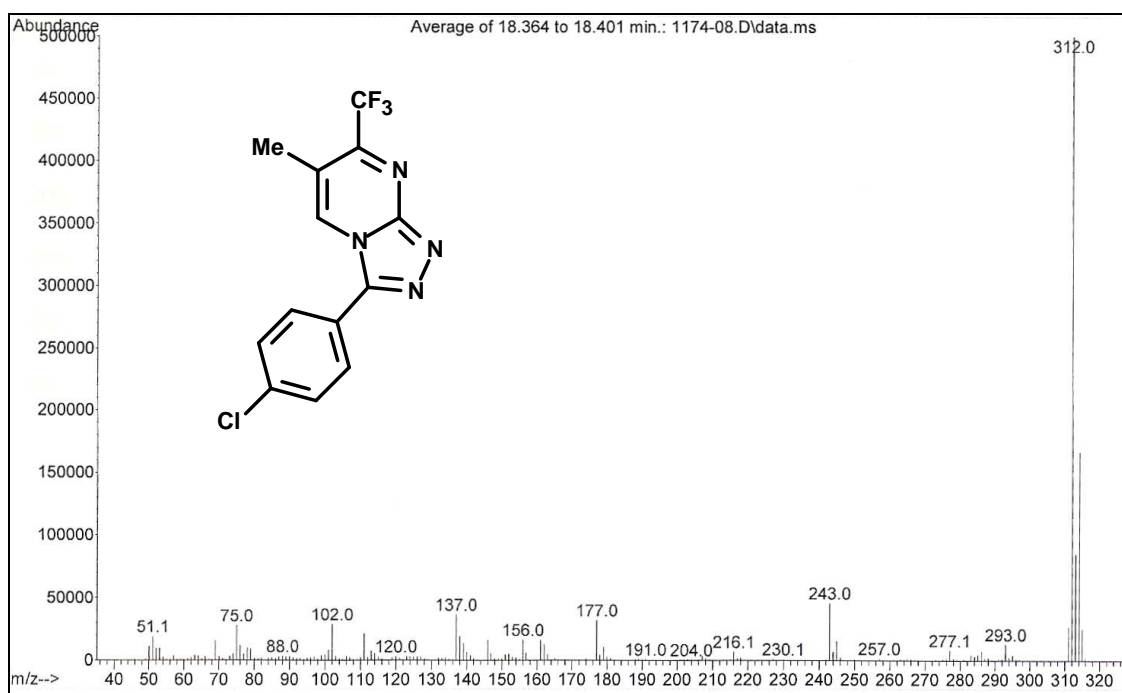


Figura 207: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 13d

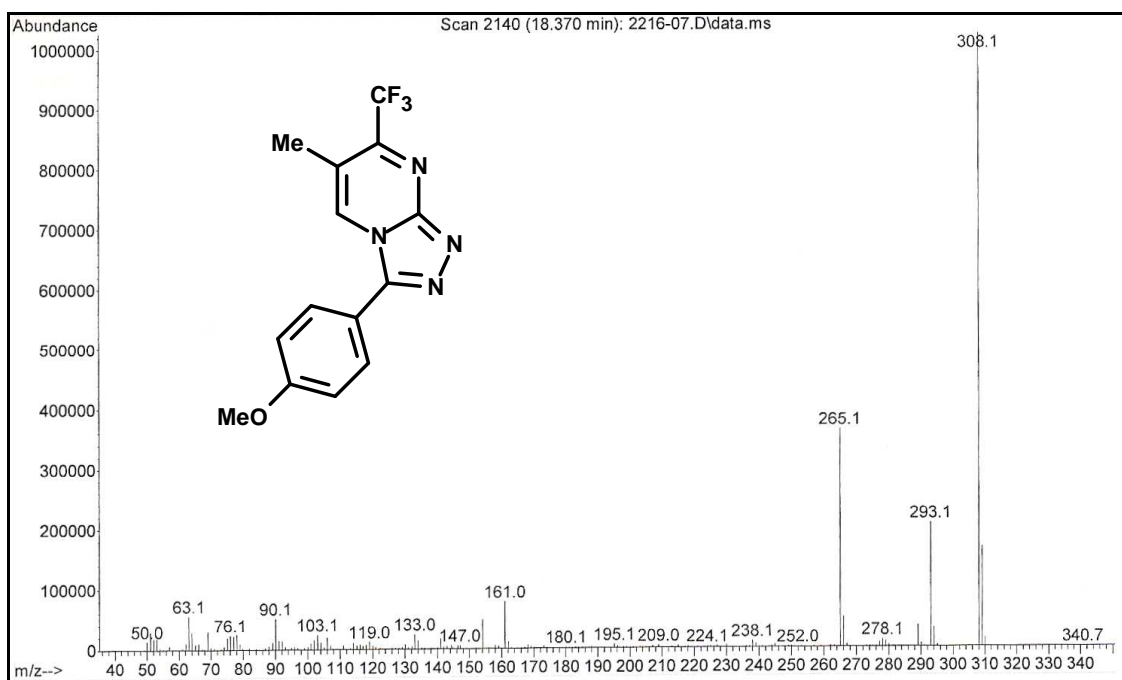


Figura 208: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 13e

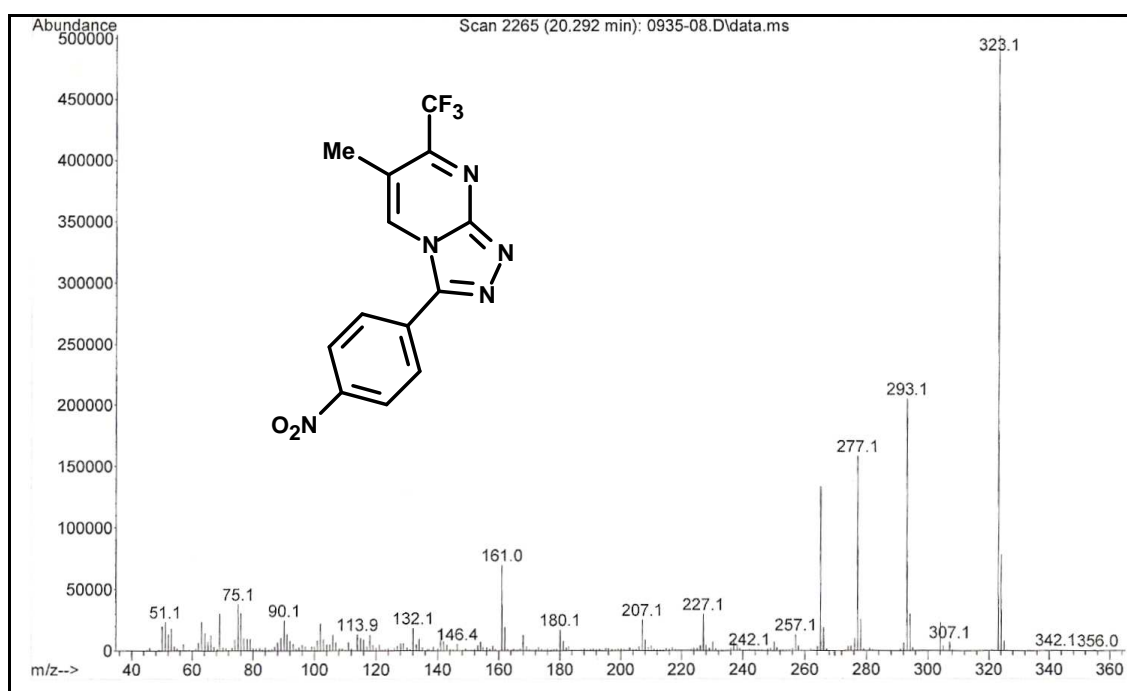


Figura 209: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 13f

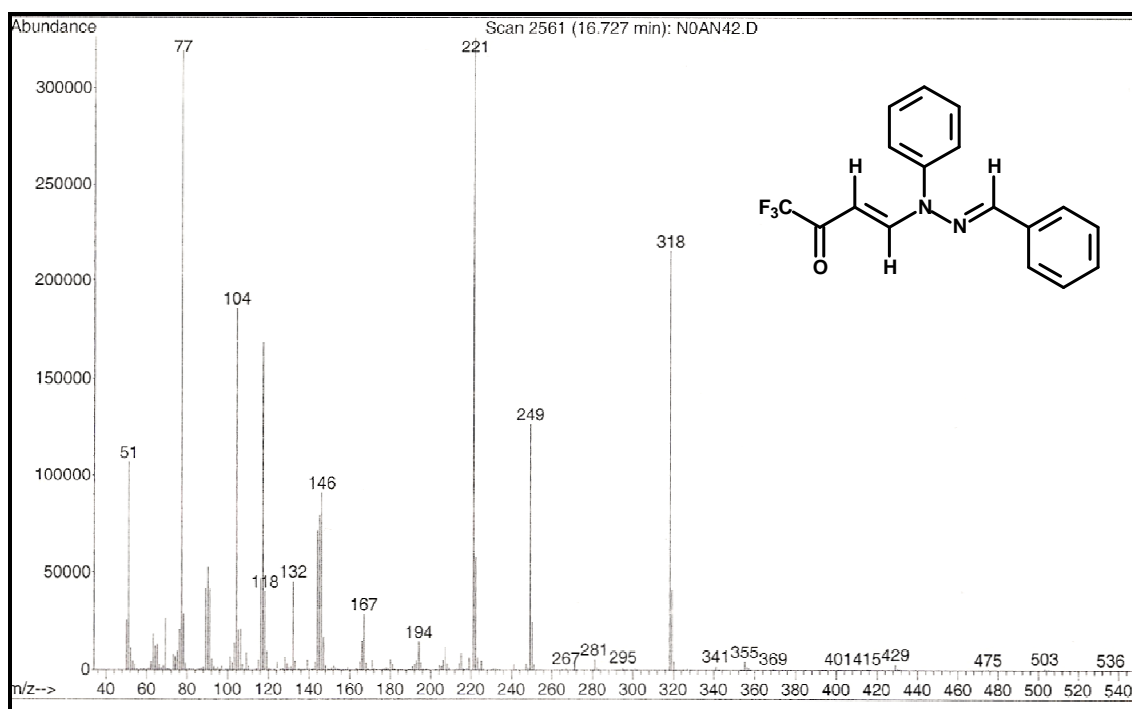


Figura 210: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 17a

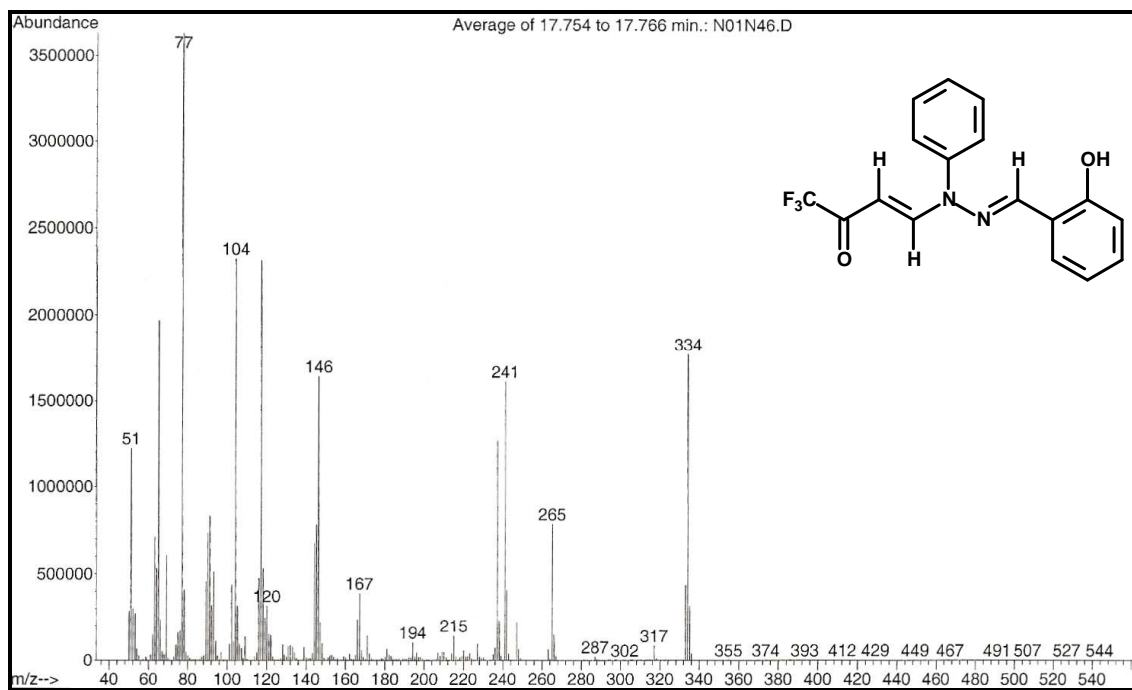


Figura 211: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 17b

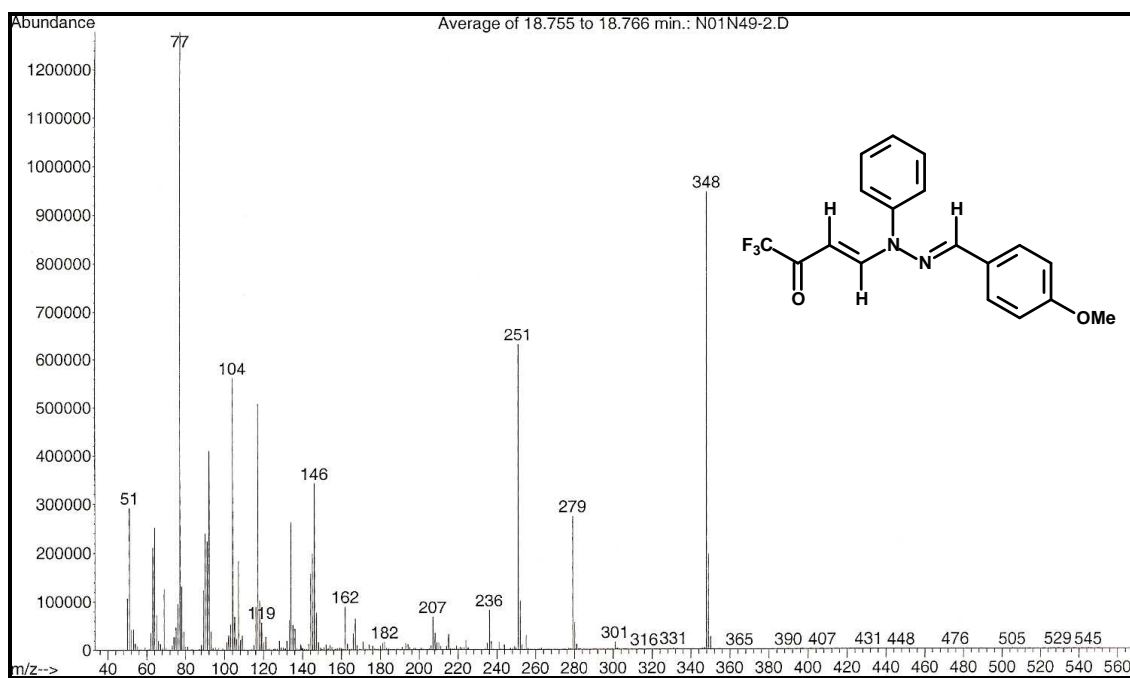


Figura 212: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **17c**

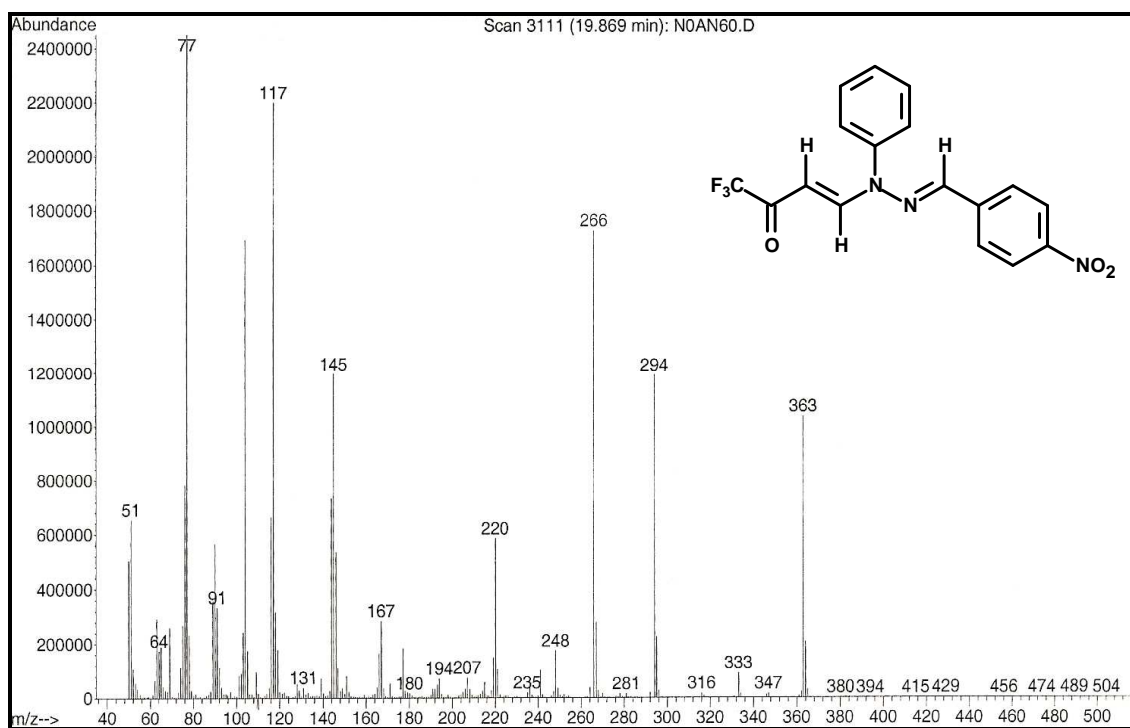


Figura 213: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **17d**

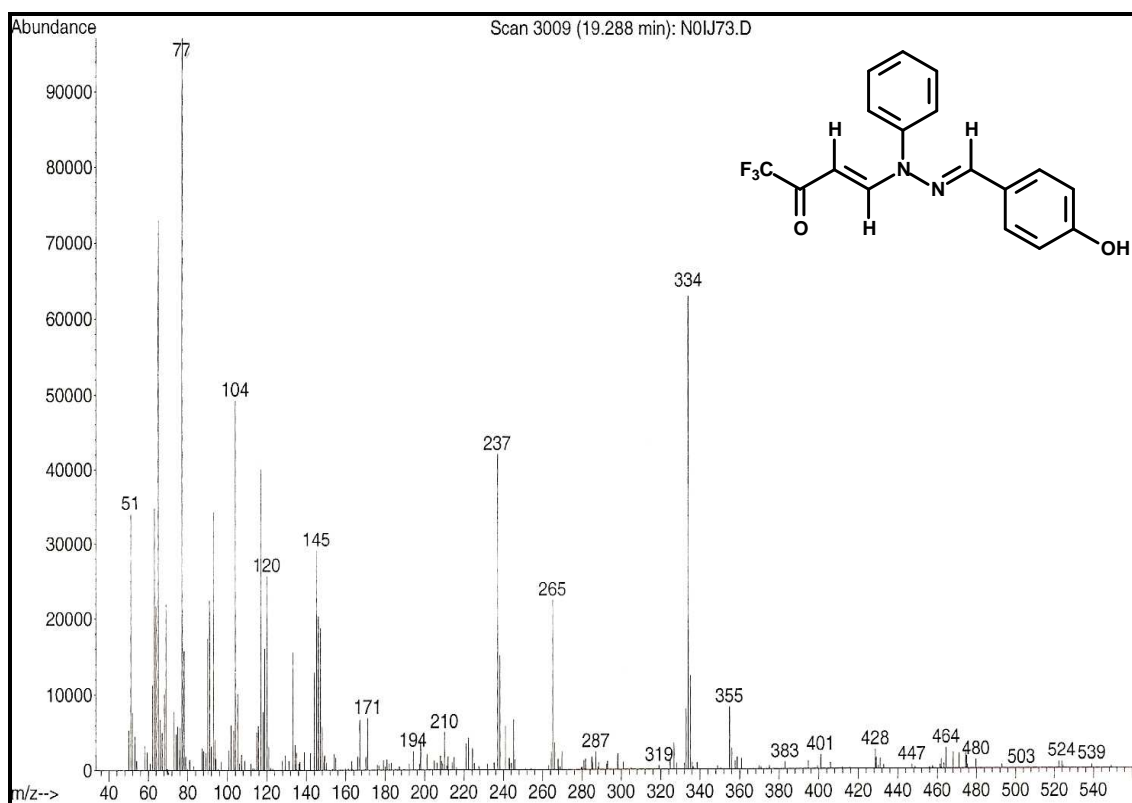


Figura 214: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 17e

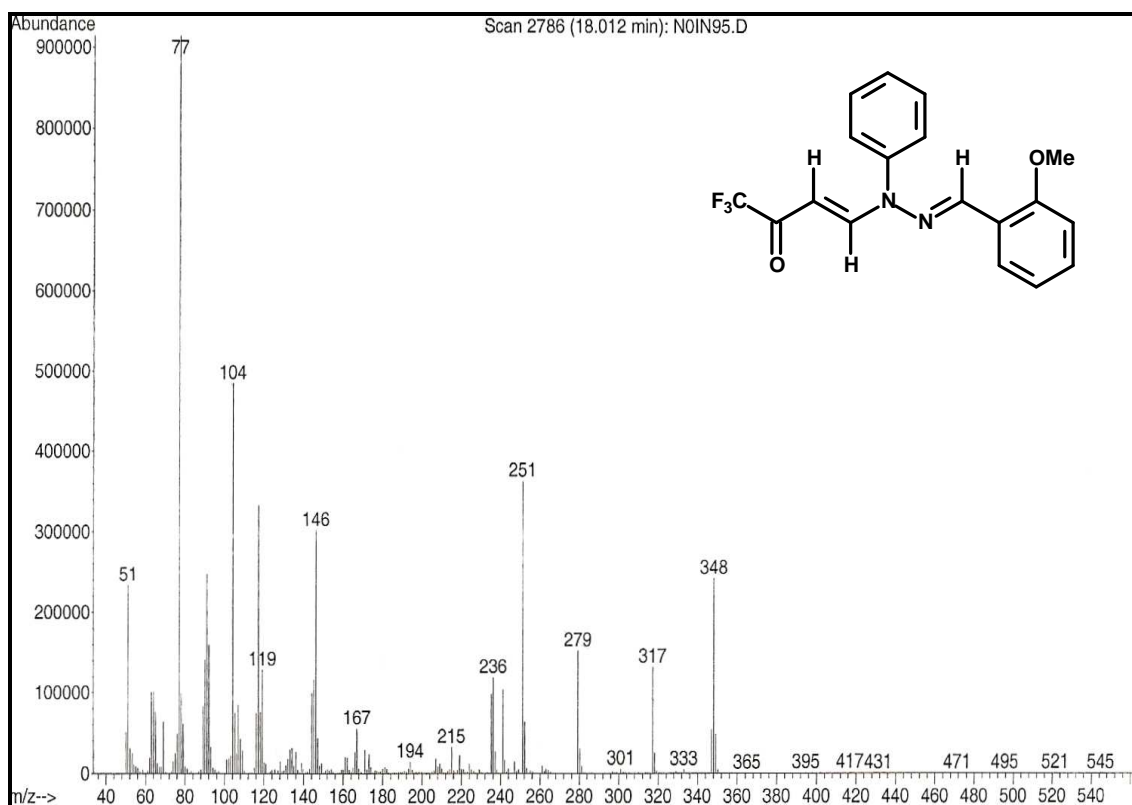


Figura 215: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 17f

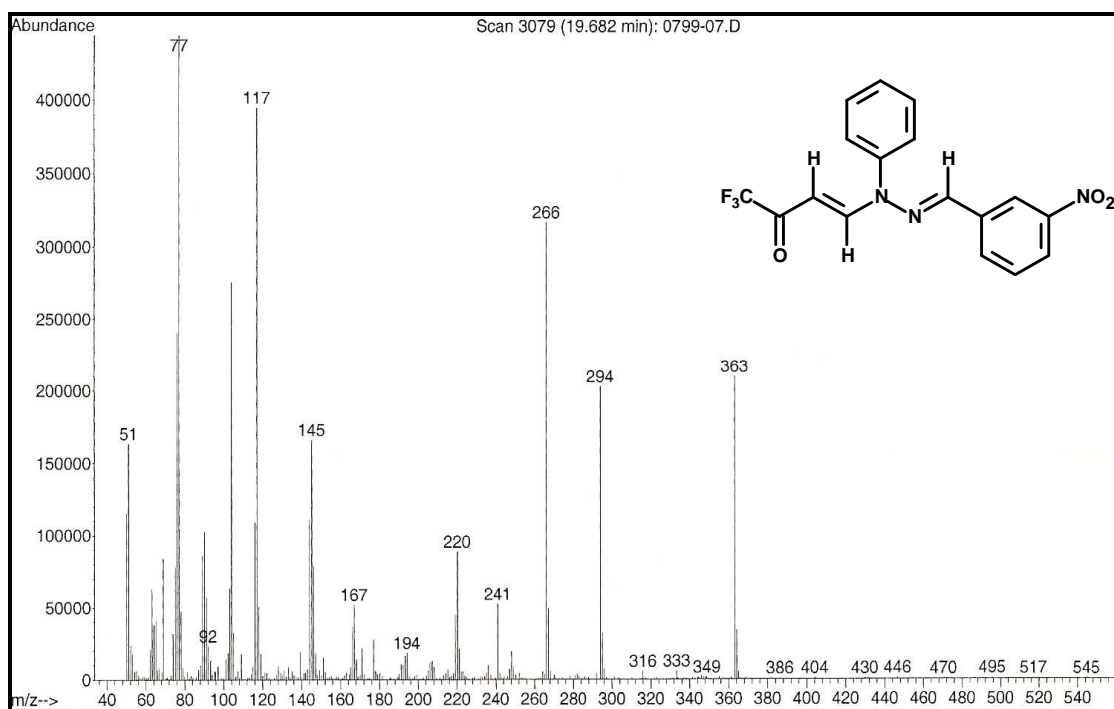


Figura 216: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 17g

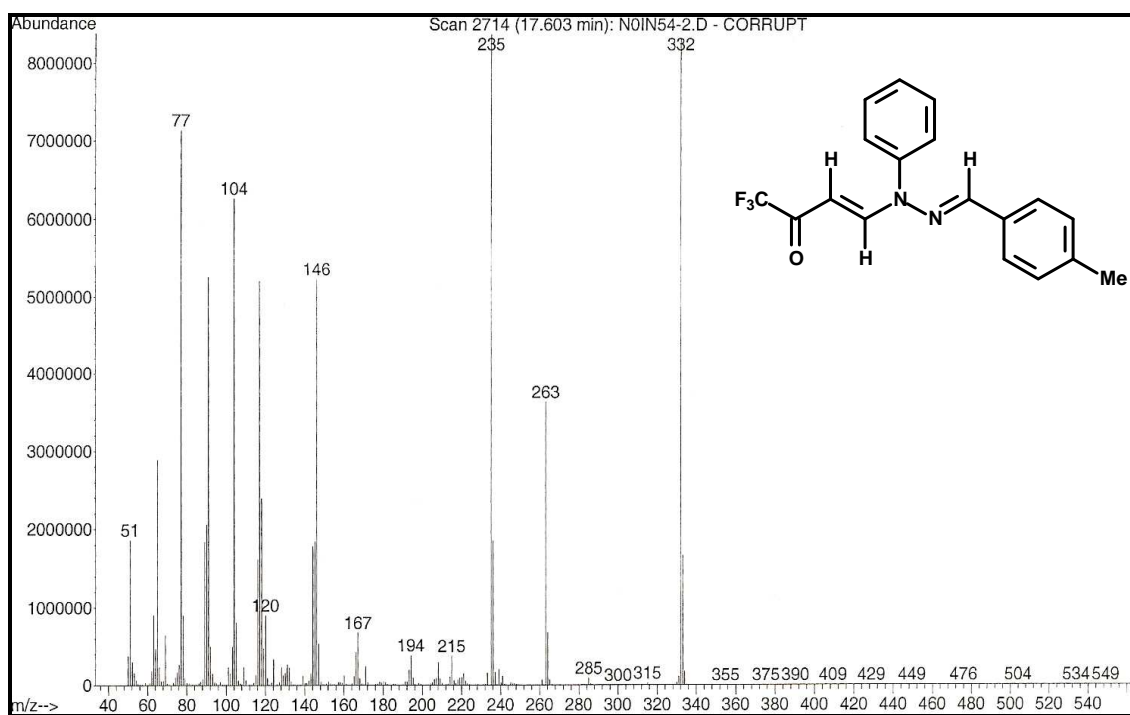


Figura 217: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 17h

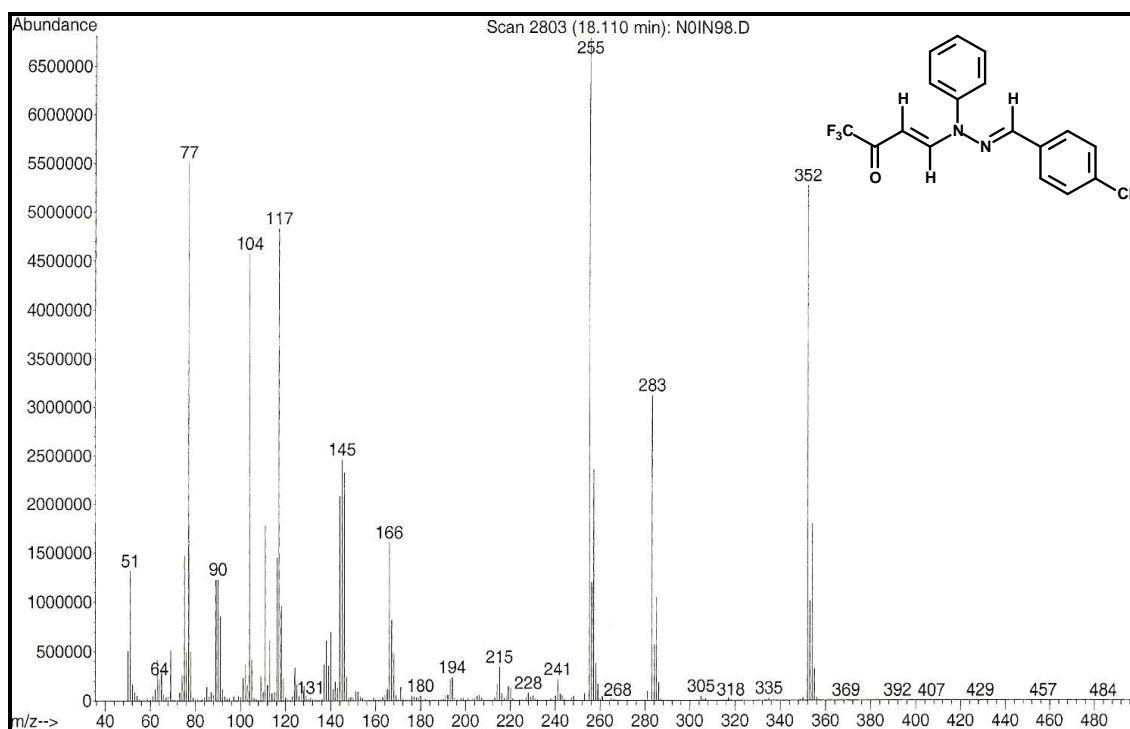


Figura 218: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 17i

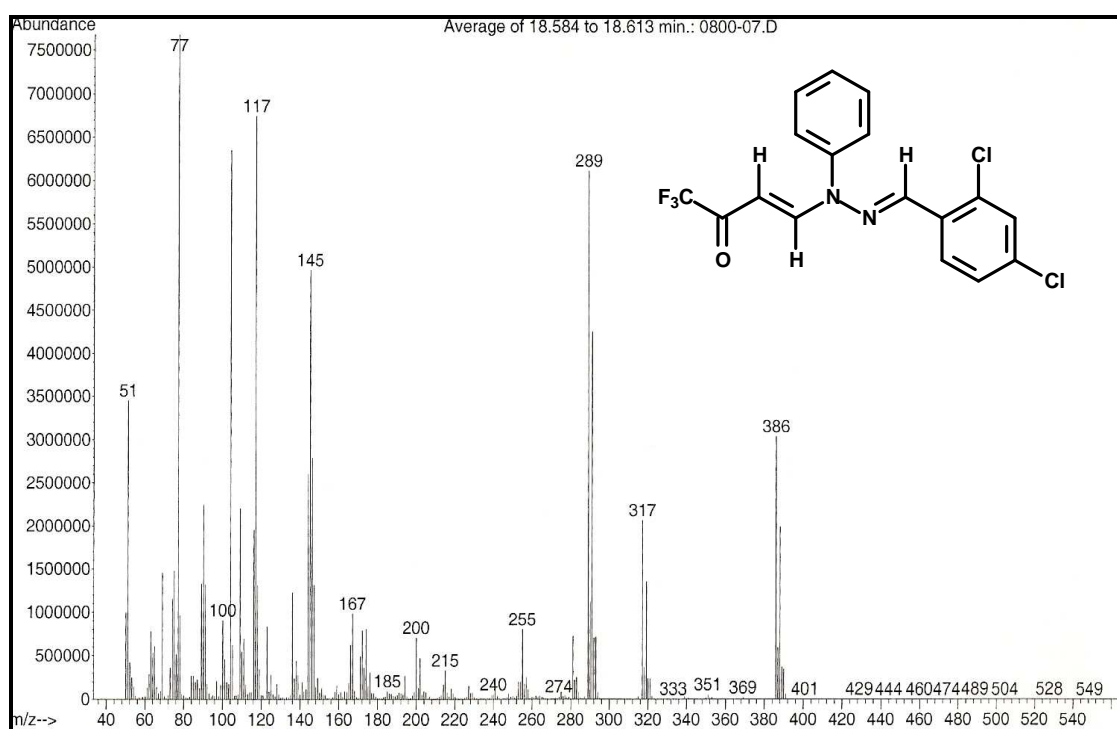


Figura 219: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 17j

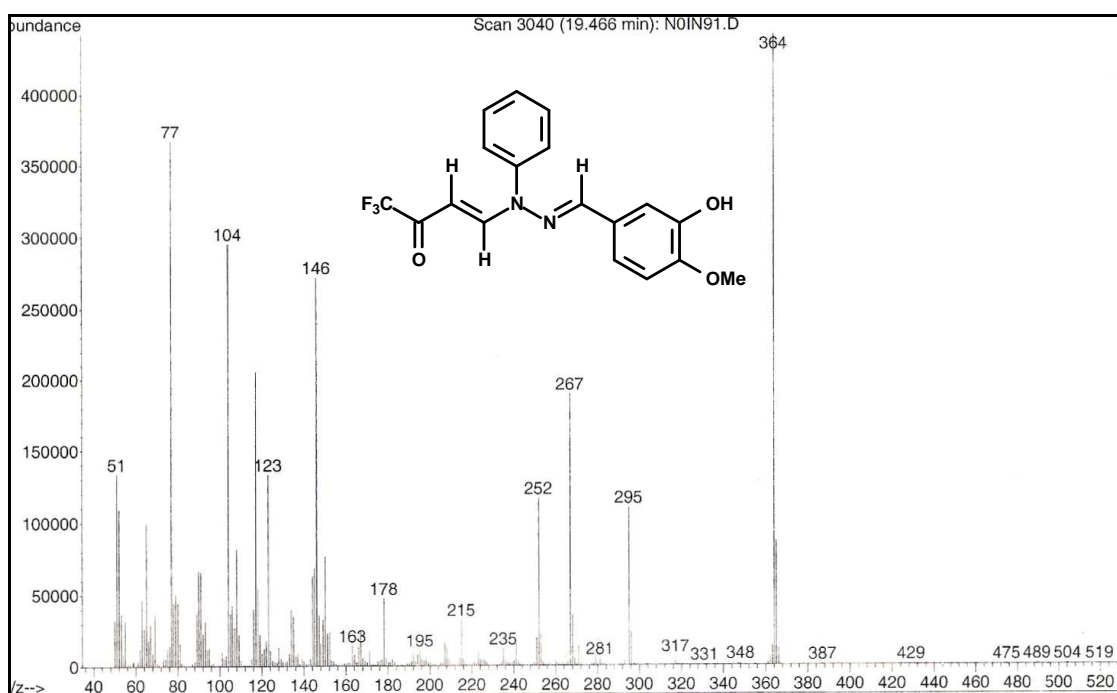
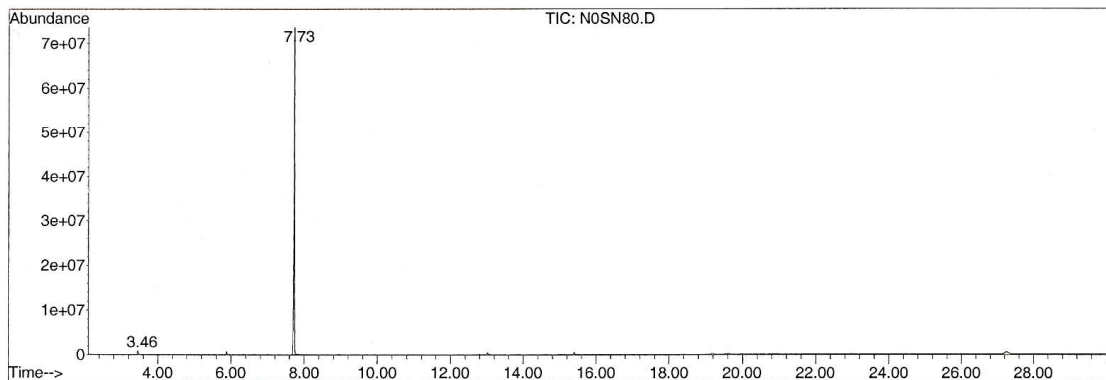
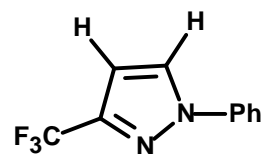


Figura 220: espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 17k

Area Percent Report -- Sorted by Signal

Information from Data File:

File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\N0SN80.D
 Operator : T.G.SCHWANZ
 Acquired : 12 Sep 2006 5:30 pm using AcqMethod GERAL
 Sample Name: N0SN80
 Misc Info :
 Vial Number: 29
 CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\CHCPESVI.M



Retention Time	Area	Area %	Ratio %
Total Ion Chromatogram			
3.458	11658122	1.186	1.201
7.735	971089427	98.814	100.000

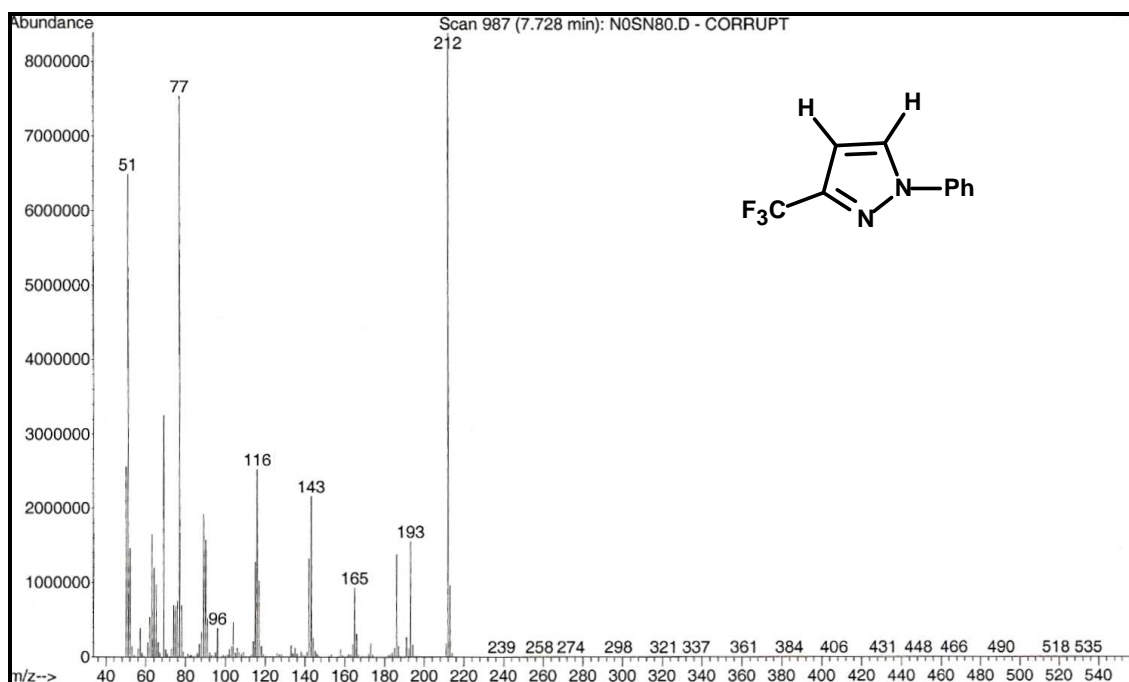
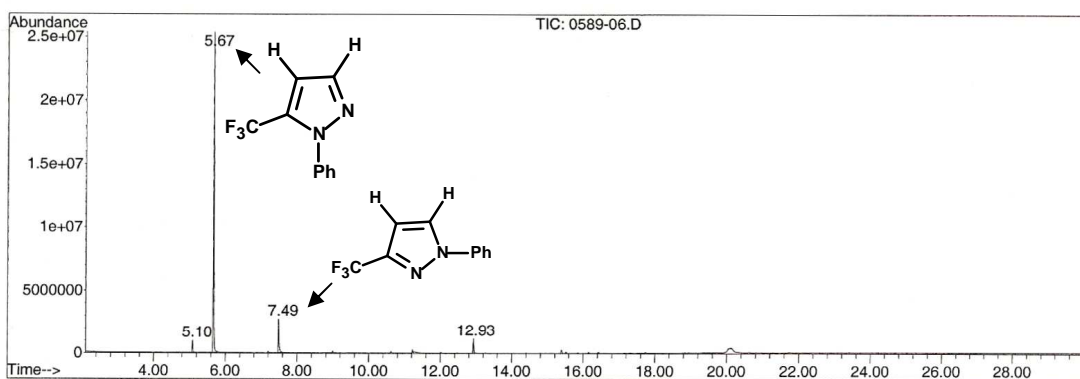


Figura 221: cromatograma e espectro de massas do 1-fenil-3-trifluormetil-1*H*-pirazol (**18**) obtido a partir da hidrólise ácida das 4-(*N*-benzilideno-*N*-fenil-hidrazino)-1,1,1-trifluór-but-3-en-2-onas (**17a-e**)

Area Percent Report -- Sorted by Signal

Information from Data File:
 File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\0589-06.D
 Operator : T.G.SCHWANZ
 Acquired : 19 Dec 2006 5:46 pm using AcqMethod GERAL
 Sample Name: 0589-06
 Misc Info :
 Vial Number: 8
 CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M



Retention Time	Area	Area %	Ratio %
Total Ion Chromatogram			
5.097	11696568	2.932	3.588
5.673	325985836	81.717	100.000
7.490	43983253	11.026	13.492
12.929	17256913	4.326	5.294

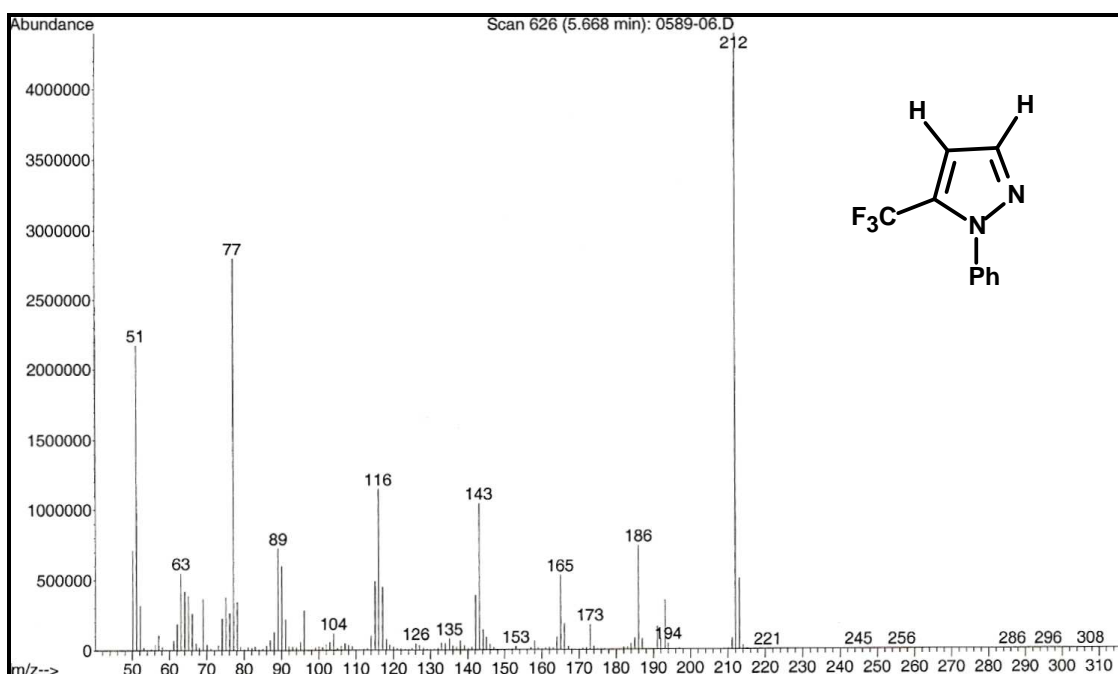


Figura 222: cromatograma e espectro de massas do 1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol obtido a partir da ciclocondensação direta entre a fenilhidrazina e a 4-etóxi-1,1,1-trifluór-but-3-en-2-ona (**1**) (condições clássicas)

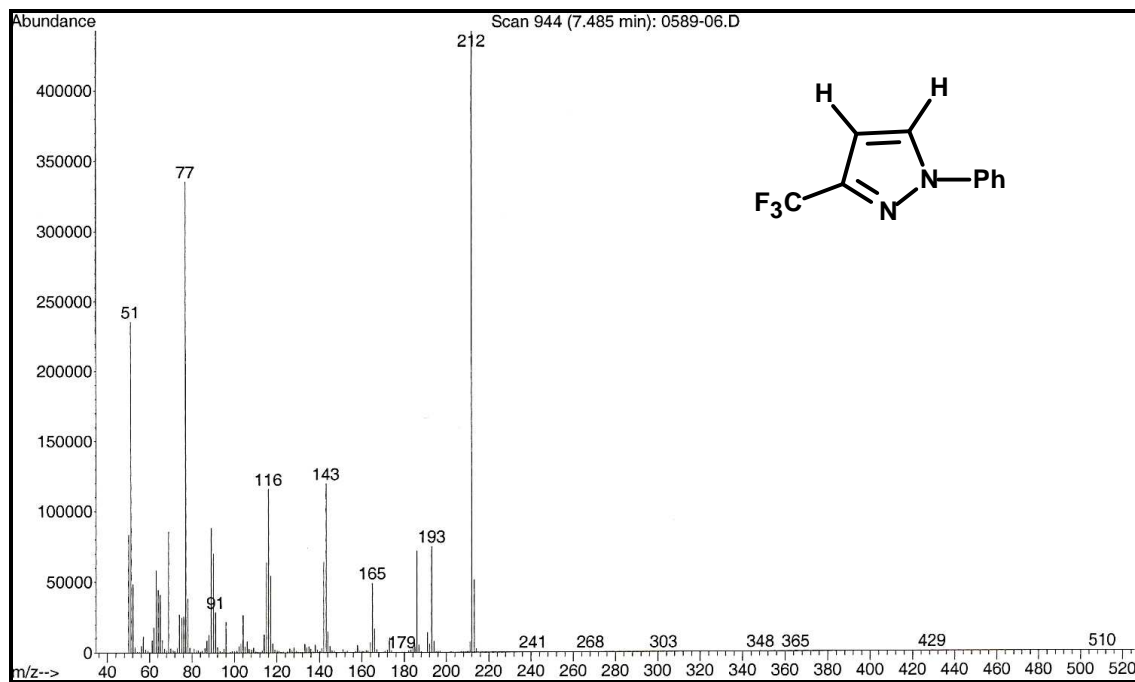
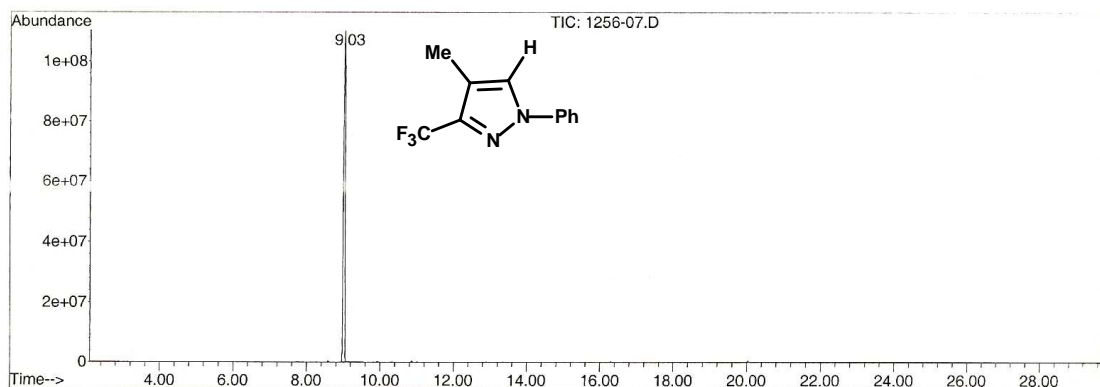


Figura 223: espectro de massas do 1-fenil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol obtido a partir da ciclocondensação direta entre a fenilhidrazina e a 4-etóxi-1,1,1-triflúor-but-3-en-2-ona (**1**) (condições clássicas)

Area Percent Report -- Sorted by Signal

Information from Data File:

File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\1256-07.D
 Operator : THIAGO G.S.
 Acquired : 30 Jun 2007 12:23 pm using AcqMethod GERAL
 Sample Name: 1256-07
 Misc Info :
 Vial Number: 59
 CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M



Retention Time	Area	Area %	Ratio %
Total Ion Chromatogram			
9.032	3456304647	100.000	100.000

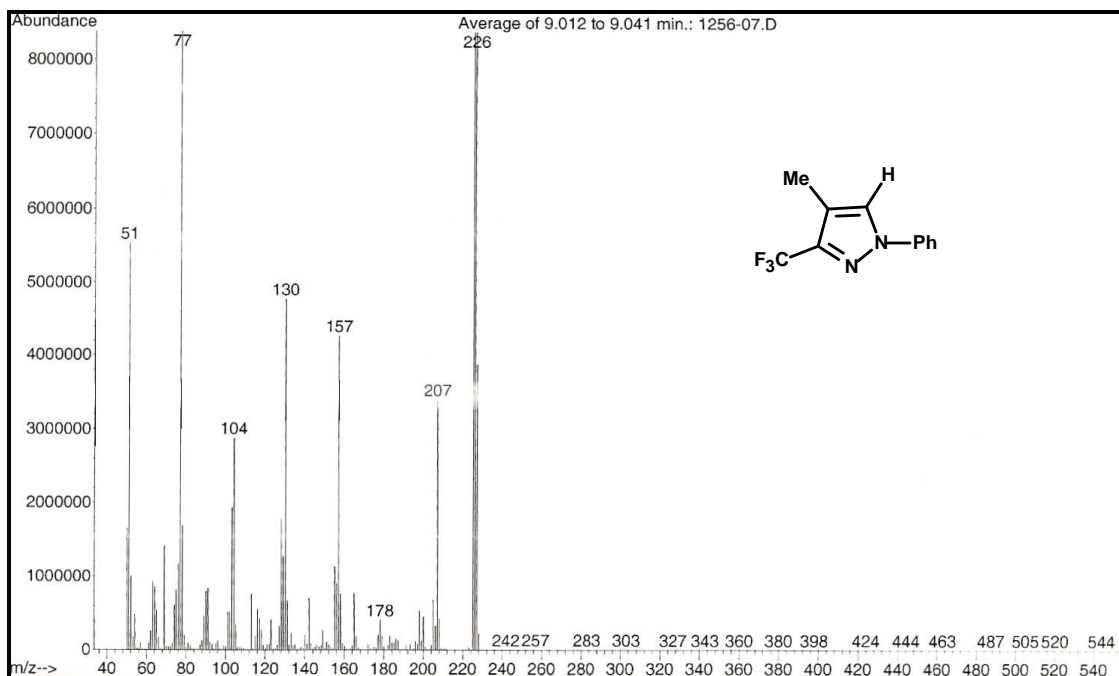
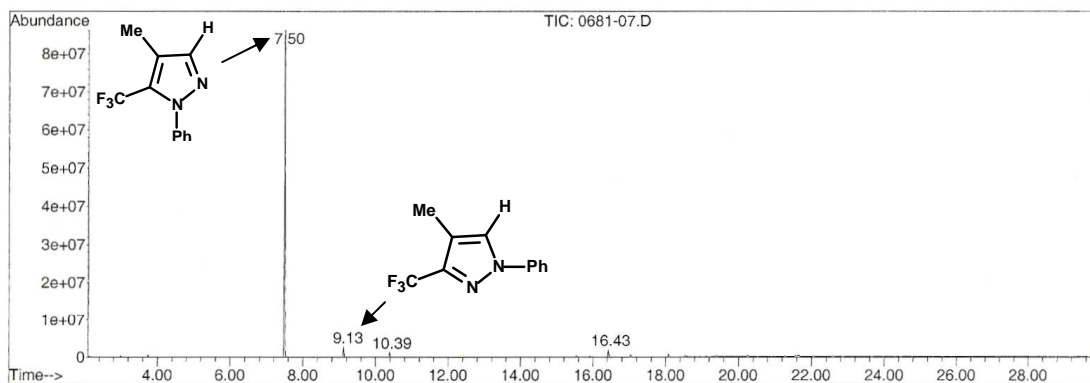


Figura 224: cromatograma e espectro de massas do 1-fenil-3-trifluormetil-4-metil-1*H*-pirazol (**19**) obtido a partir da 4-etóxi-1,1,1-trifluór-3-metil-but-3-en-2-ona (**2**) e das hidrazonas **16a-e**

Area Percent Report -- Sorted by Signal

Information from Data File:

File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\0681-07.D
 Operator : THIAGO G.S.
 Acquired : 28 Apr 2007 3:56 pm using AcqMethod GERAL
 Sample Name: 0681-07
 Misc Info :
 Vial Number: 44
 CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M



Retention Time	Area	Area %	Ratio %
Total Ion Chromatogram			
7.499	1041134213	91.211	100.000
9.127	40941197	3.587	3.932
10.388	21354885	1.871	2.051
16.429	38026277	3.331	3.652

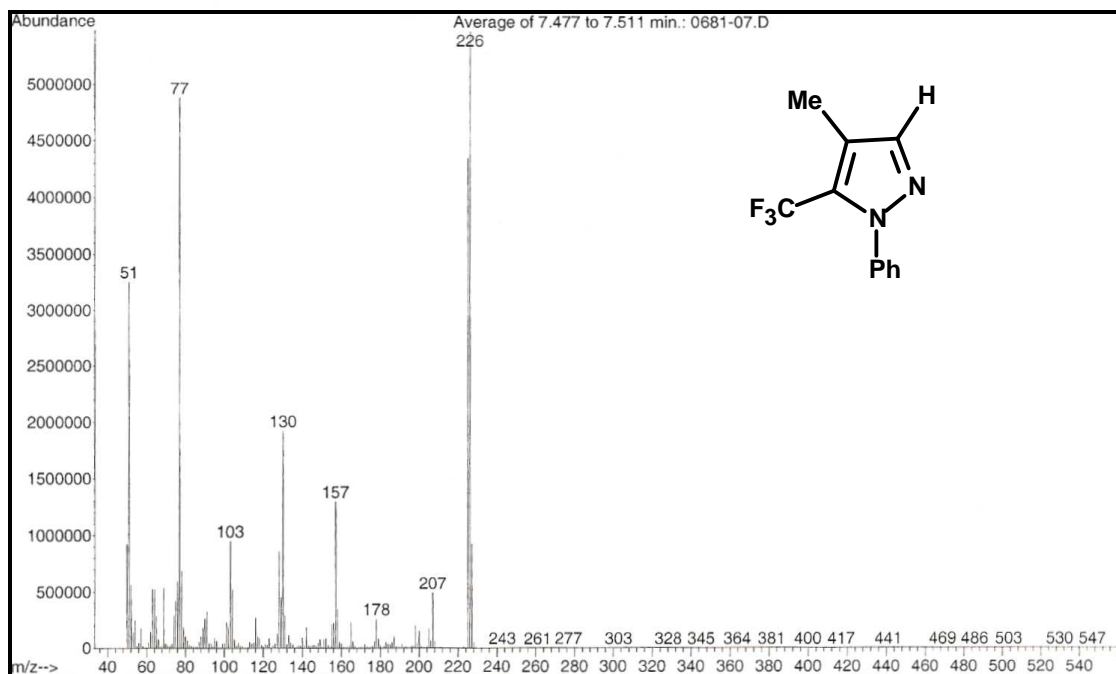


Figura 225: cromatograma e espectro de massas do 1-fenil-5-trifluorometil-4-metil-1*H*-pirazol (**22**) obtido a partir da ciclocondensação direta entre a fenilhidrazina e a 4-etóxi-1,1,1-trifluor-3-metil-but-3-en-2-ona (**2**) (condições clássicas)

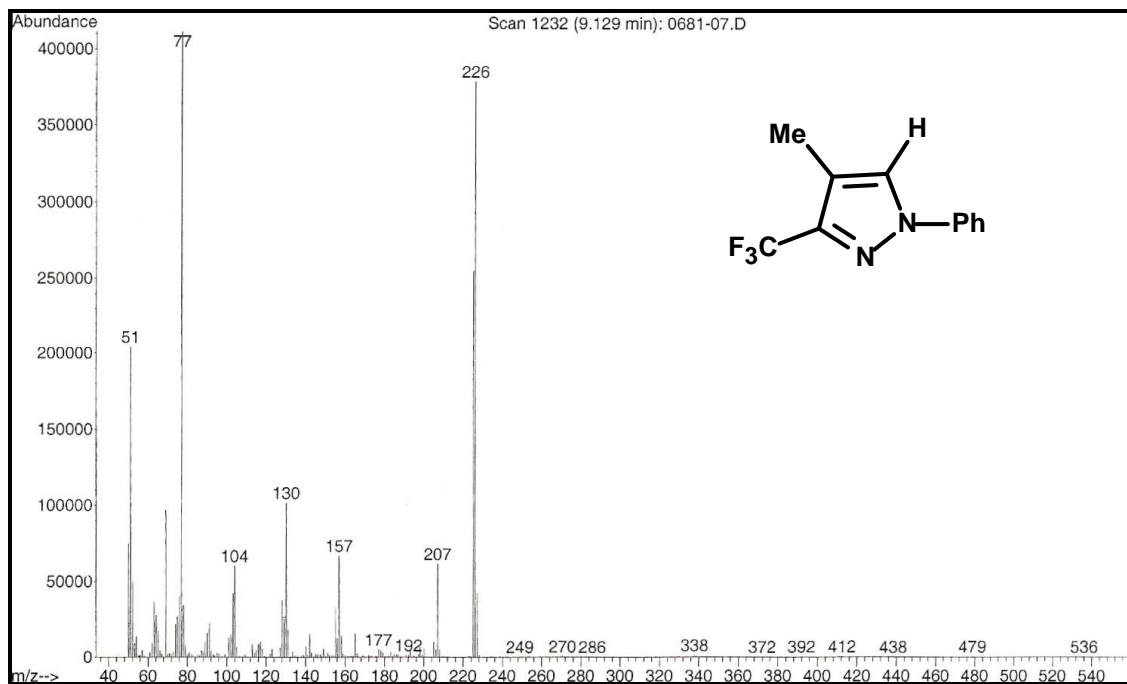
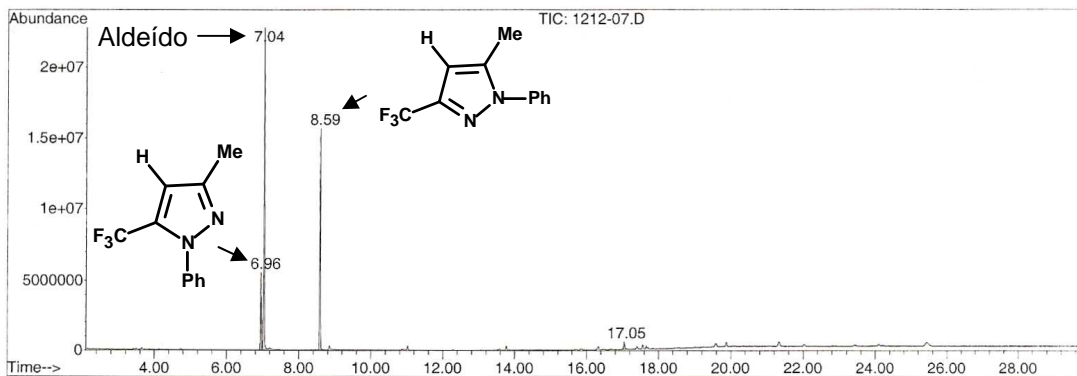


Figura 226: espectro de massas do 1-fenil-3-trifluorometil-4-metil-1*H*-pirazol (**19**) obtido a partir da 4-etóxi-1,1,1-trifluór-3-metil-but-3-en-2-ona (**2**) e das hidrazonas **16a-e**

Area Percent Report -- Sorted by Signal

Information from Data File:

File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\1212-07.D
 Operator : THIAGO G.S.
 Acquired : 28 Jun 2007 5:10 am using AcqMethod GERAL
 Sample Name: 1212-07
 Misc Info :
 Vial Number: 43
 CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M



Retention Time	Area	Area %	Ratio %
Total Ion Chromatogram			
6.959	75253160	12.288	23.888
7.042	315019242	51.441	100.000
8.589	210674043	34.402	66.877
17.047	11441422	1.868	3.632

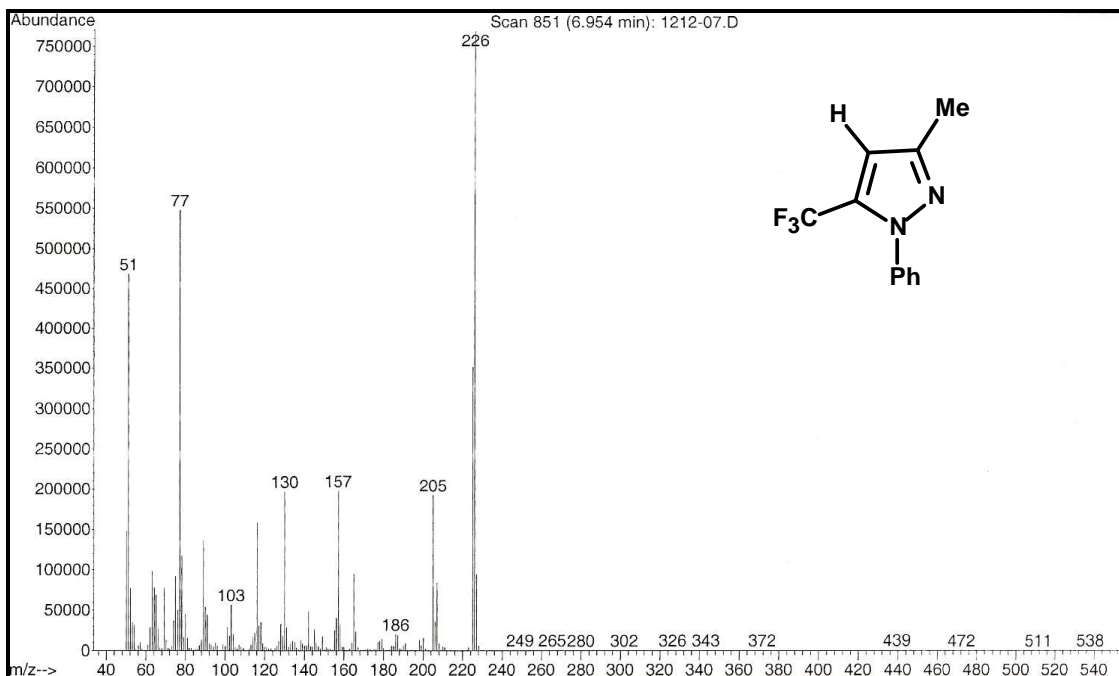


Figura 227: cromatograma e espectro de massas do 1-fenil-5-trifluormetil-3-metil-1*H*-pirazol (**23**) obtido a partir da 1,1,1-trifluór-4-metóxi-pent-3-en-2-ona (**3**) e das hidrazonas **16a-e**

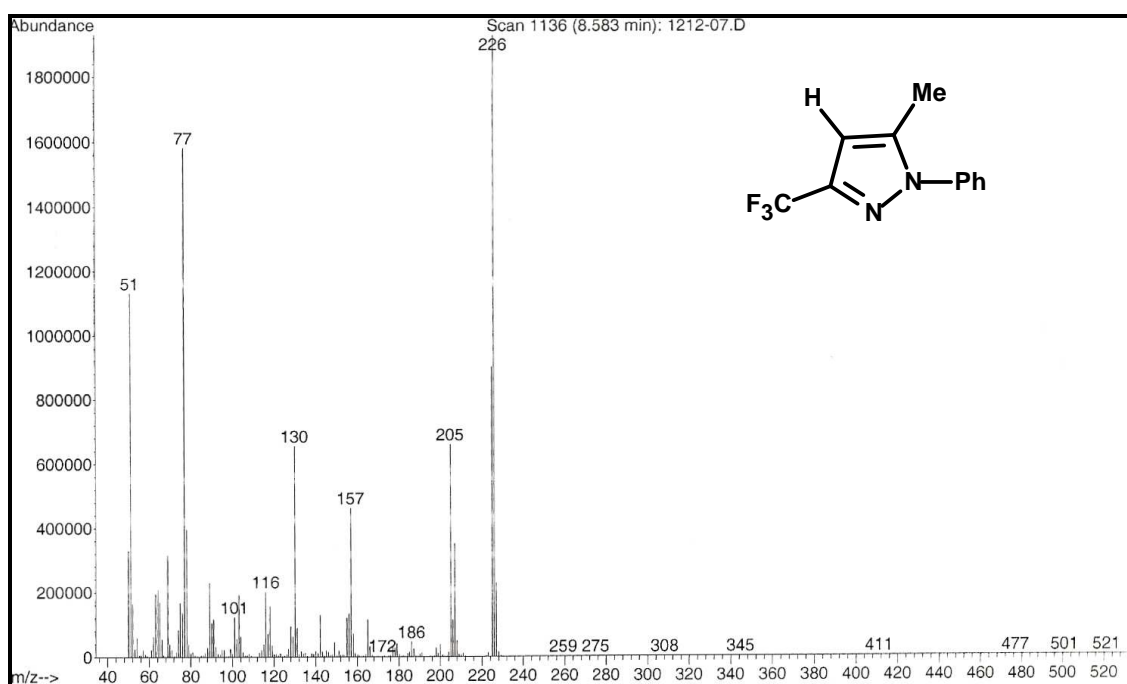
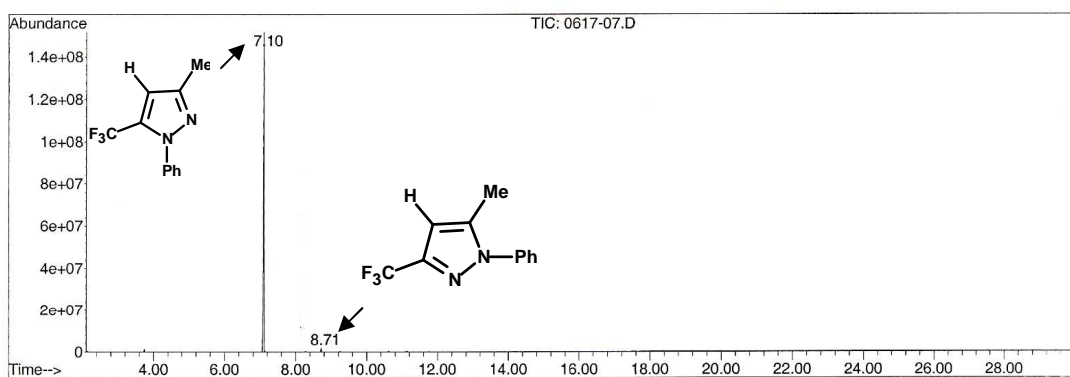


Figura 228: espectro de massas do 1-fenil-3-trifluormetil-5-metil-1*H*-pirazol (**20**) obtido a partir da 1,1,1-triflúor-4-metóxi-pent-3-en-2-ona (**3**) e das hidrazonas **16a-e**

Area Percent Report -- Sorted by Signal

Information from Data File:
 File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\0617-07.D
 Operator : THIAGO
 Acquired : 20 Apr 2007 11:06 am using AcqMethod GERAL
 Sample Name: 0617-07
 Misc Info :
 Vial Number: 55
 CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M



Retention Time	Area	Area %	Ratio %
Total Ion Chromatogram			
7.104	1993197138	98.838	100.000
8.713	23429750	1.162	1.175

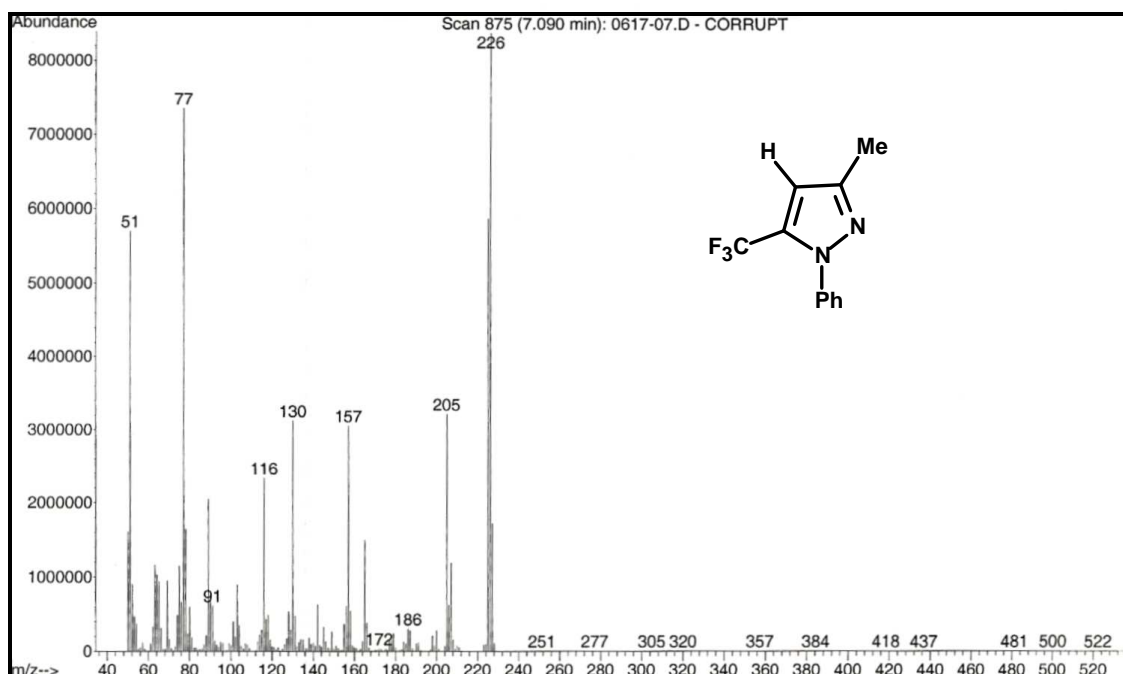


Figura 229: cromatograma e espectro de massas do 1-fenil-5-trifluormetil-3-metil-1*H*-pirazol (**23**) obtido a partir da ciclocondensação direta entre a fenilhidrazina e a 4-etóxi-1,1,1-trifluór-3-metil-but-3-en-2-ona (**2**) (condições clássicas)

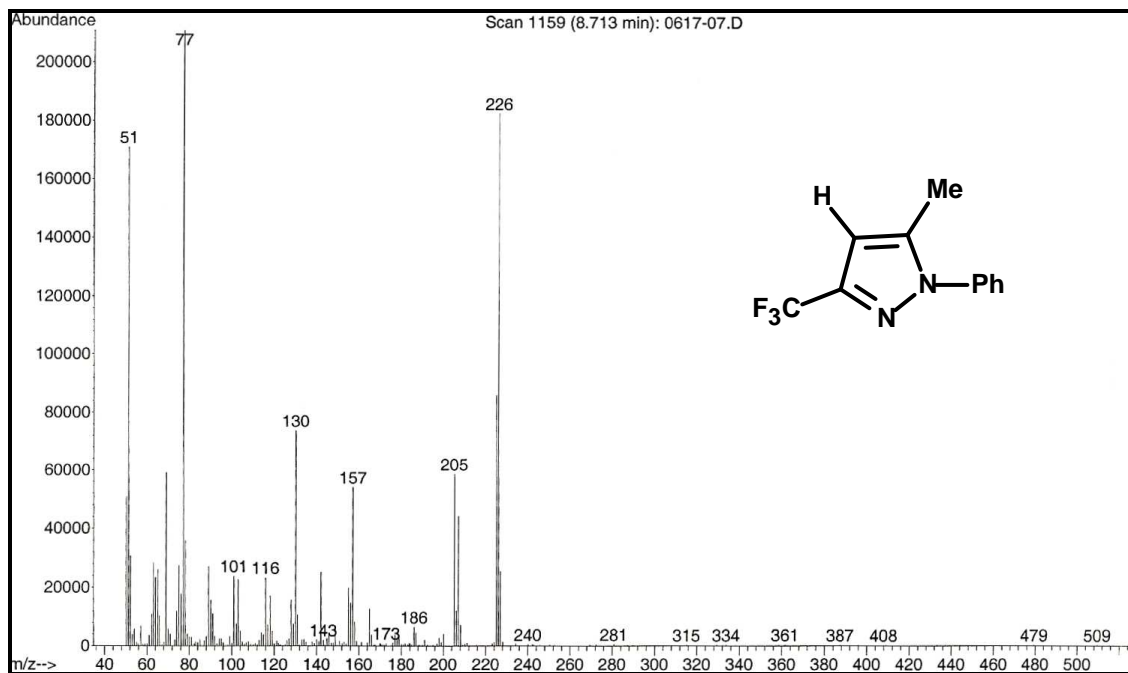
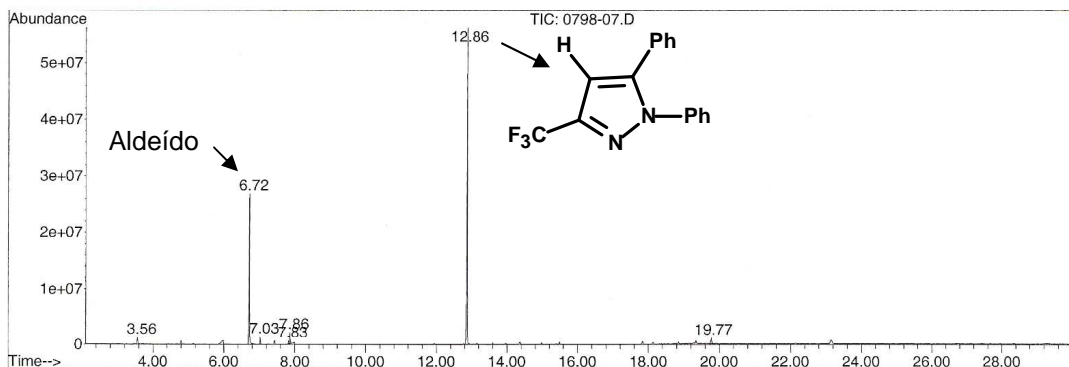


Figura 230: espectro de massas do 1-fenil-3-trifluormetil-4-metil-1*H*-pirazol (**20**) obtido a partir da ciclocondensação direta entre a fenilhidrazina e a 4-etóxi-1,1,1-triflúor-3-metil-but-3-en-2-ona (**2**) (condições clássicas)

Area Percent Report -- Sorted by Signal

Information from Data File:

File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\0798-07.D
 Operator : THIAGO G.S.
 Acquired : 11 May 2007 10:48 am using AcqMethod GERAL
 Sample Name: 0798-07
 Misc Info :
 Vial Number: 64
 CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M



Retention Time	Area	Area %	Ratio %
Total Ion Chromatogram			
3.563	16660530	1.499	2.377
6.722	318394693	28.654	45.428
7.028	18333437	1.650	2.616
7.827	7405030	0.666	1.057
7.865	28597539	2.574	4.080
12.864	700882573	63.076	100.000
19.771	20890295	1.880	2.981

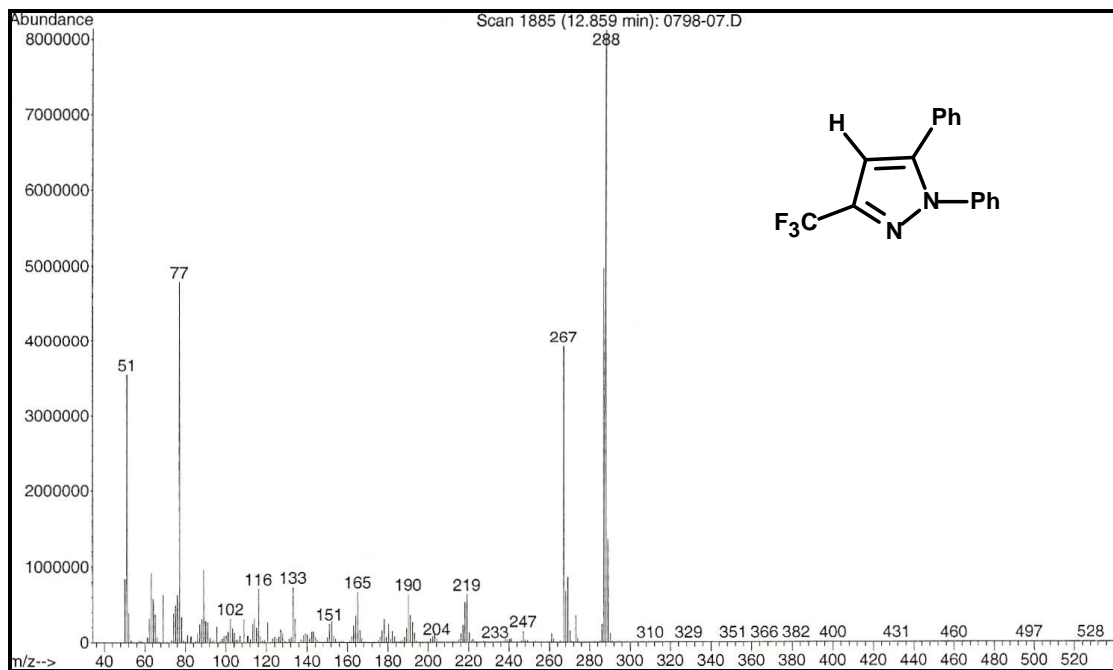
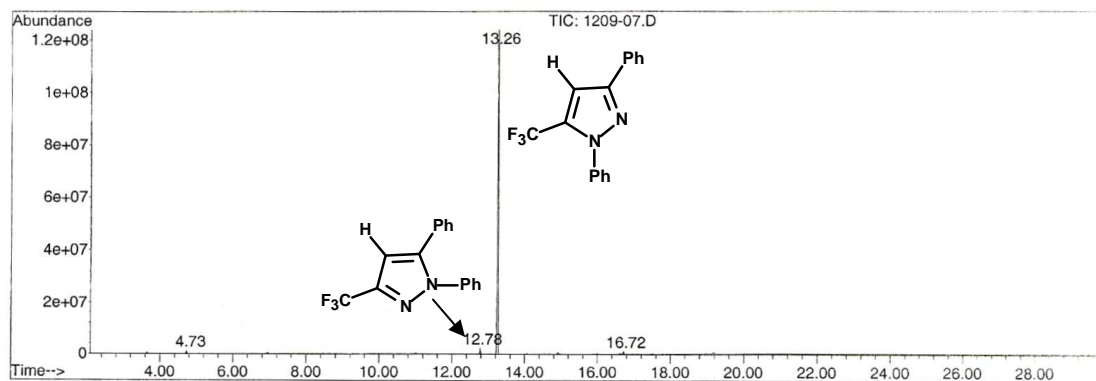


Figura 231: cromatograma e espectro de massas do 1,5-difenil-3-trifluormetil-1H-pirazol (**21**) obtido a partir da 1,1,1-trifluor-4-metóxi-4-fenil-but-3-en-2-ona (**4**) e das hidrazonas **16a-e**

Area Percent Report -- Sorted by Signal

Information from Data File:
 File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\1209-07.D
 Operator : THIAGO G.S.
 Acquired : 28 Jun 2007 2:49 am using AcqMethod GERAL
 Sample Name: 1209-07
 Misc Info :
 Vial Number: 40
 CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M



Retention Time	Area	Area %	Ratio %
Total Ion Chromatogram			
4.730	17488740	0.817	0.846
12.780	36386070	1.700	1.760
13.260	2067630572	96.576	100.000
16.724	19440890	0.908	0.940

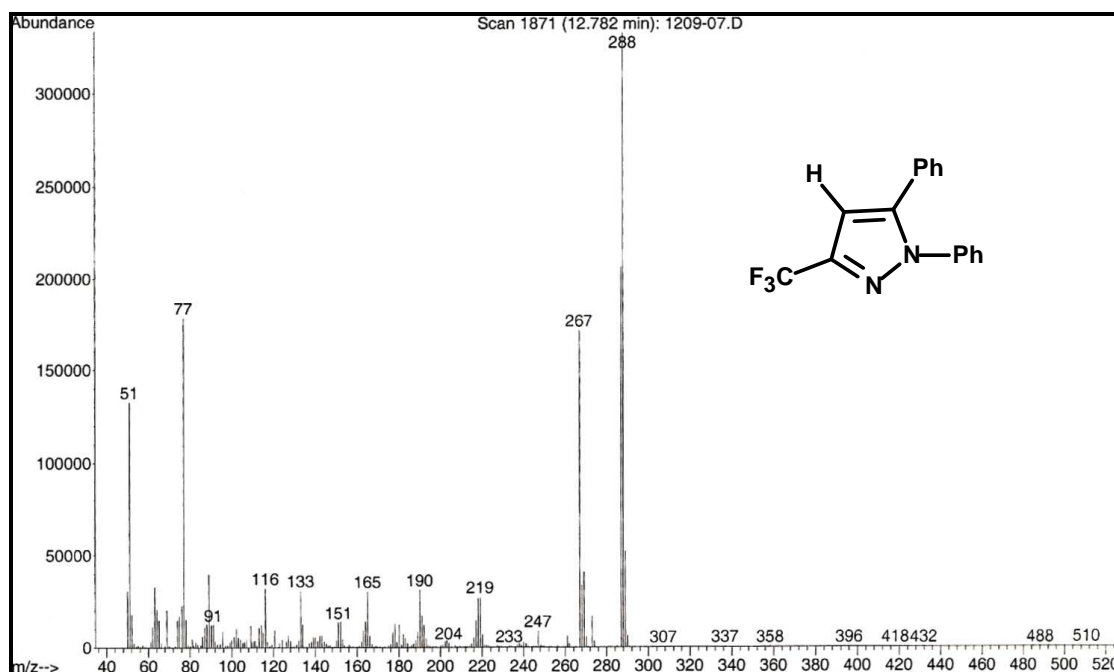


Figura 232: cromatograma e espectro de massas do 1,5-difenil-3-trifluormetil-1*H*-pirazol (**21**) obtido a partir da ciclocondensação direta entre a fenilhidrazina e a 1,1,1-trifluór-4-metóxi-4-fenil-but-3-en-2-ona (**4**) (condições clássicas)

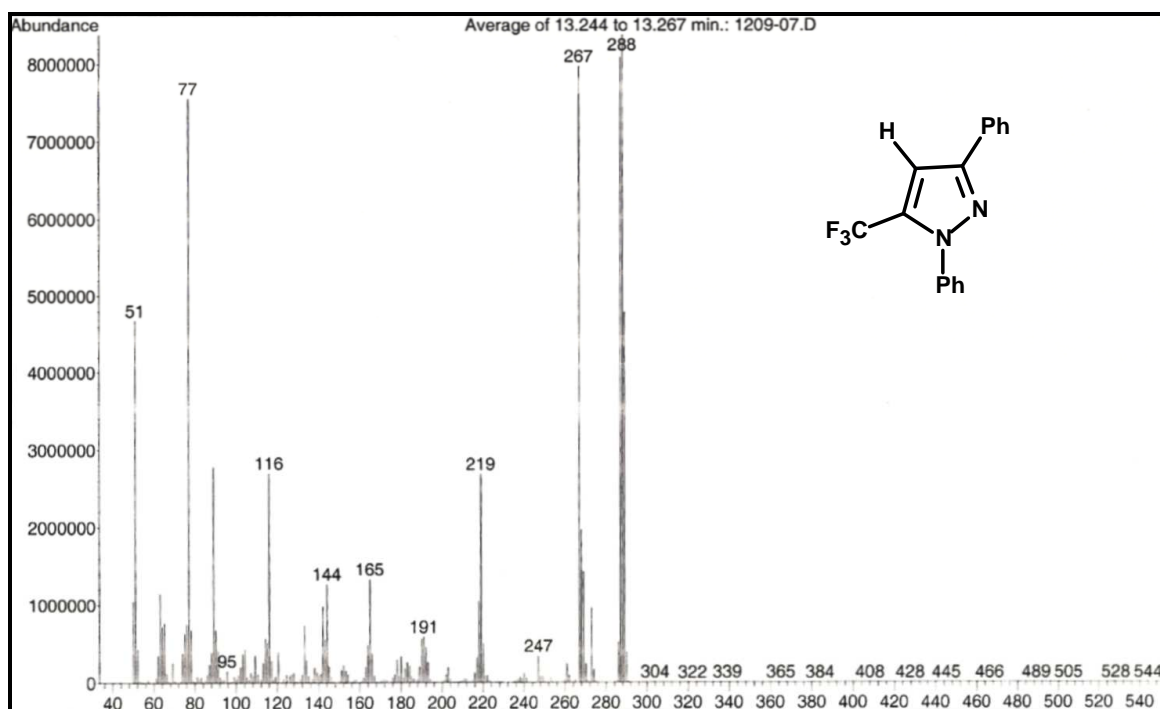


Figura 233: cromatograma e espectro de massas do 1,3-difenil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol (**24**) obtido a partir da ciclocondensação direta entre a fenilhidrazina e a 1,1,1-triflúor-4-metóxi-4-fenil-but-3-en-2-ona (**4**) (condições clássicas)

ANEXO 3

**ORTEP das estruturas moleculares dos compostos obtidos a partir de
medidas cristalográficas**

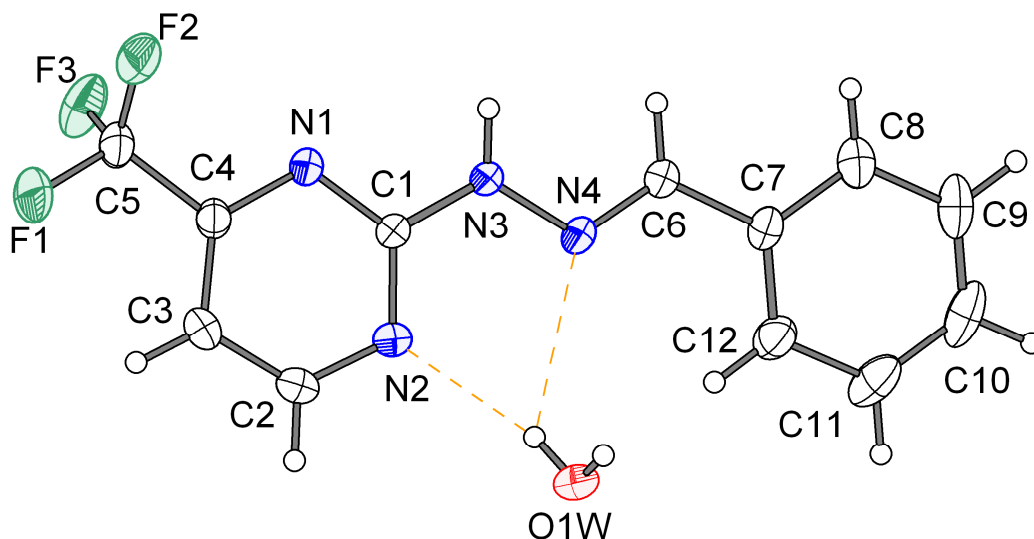


Figura 234: ORTEP da estrutura molecular da (*E*)-2-(*N*-benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidina (**6a**) a partir de medidas cristalográficas

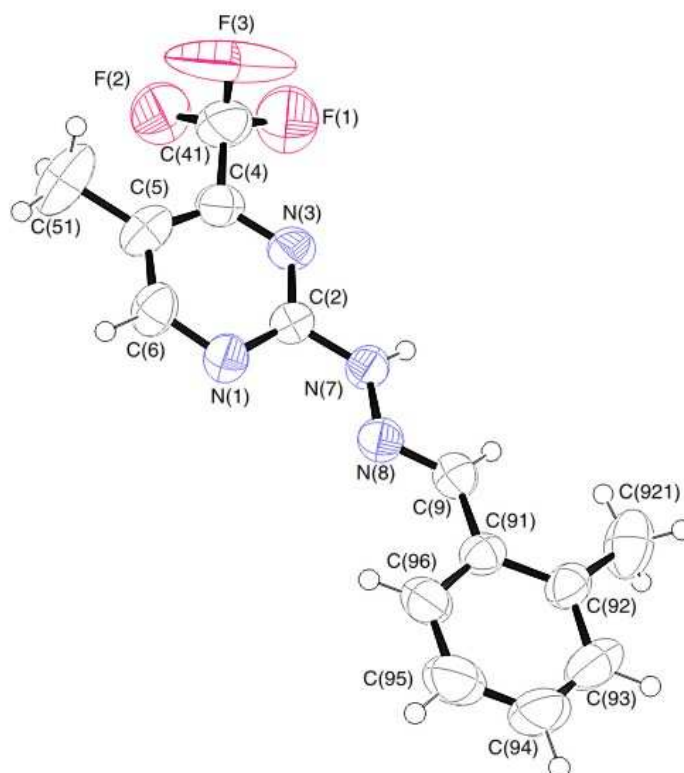


Figura 235: ORTEP da estrutura molecular da (*E*)-2-(*N*-2-metilbenzilidenohidrazino)-5-metil-4-trifluorometilpirimidina (**7b**) a partir de medidas cristalográficas

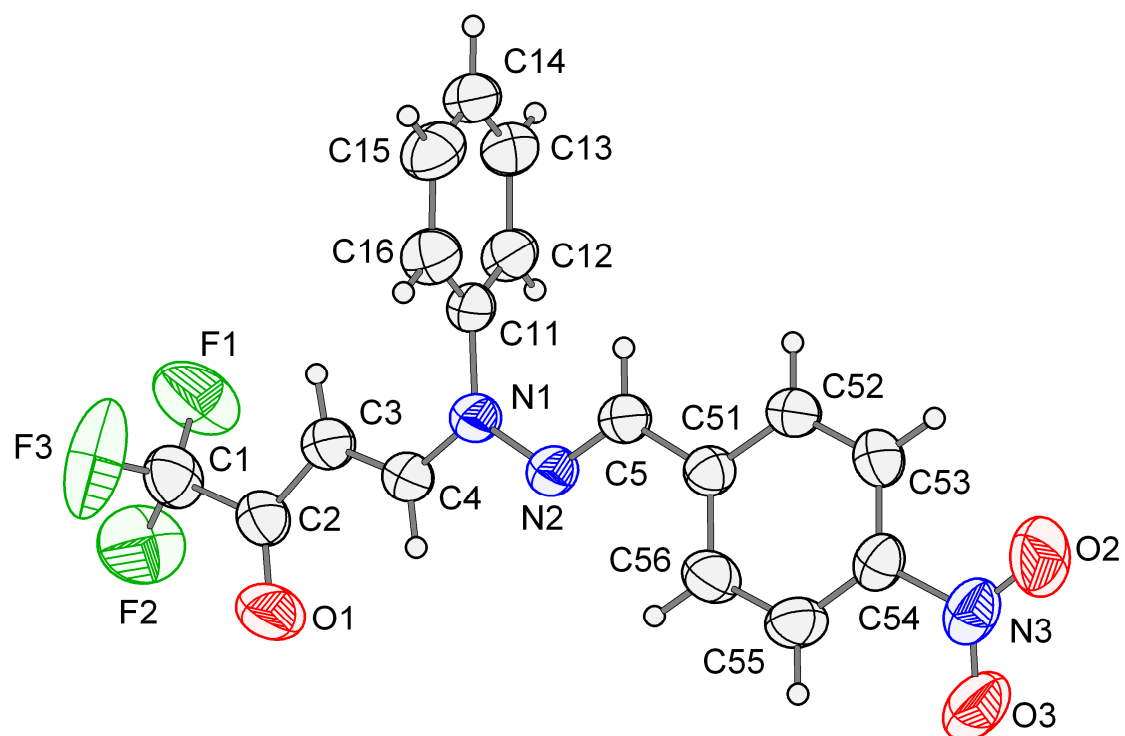


Figura 236: ORTEP da estrutura molecular da 1,1,1-triflúor-4-[*N*-(4-nitrobenzilideno)-*N*-fenil-hidrazino]-but-3-en-2-ona (**17d**) a partir de medidas cristalográficas