

DEMÉTRIUS BERNARDES MARTINS

**SÍNTESE DE 2-[1*H*-PIRAZOL-2-IL]TRIFLUORMETIL-
PIRIMIDINAS ALQUIL, ARIL E HETEROARIL
SUBSTITUIDAS**

Dissertação de Mestrado

**UFSM
SANTA MARIA, RS-BRASIL.
2004**

SÍNTESE DE 2-[3*H*-PIRAZOL-2-IL]TRIFLUORMETILPIRIMIDINAS ALQUIL, ARIL
E HETEROARIL SUBSTITUIDAS

Por

DEMÉTRIUS BERNARDES MARTINS

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química área de concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria - RS, como requisito parcial para obtenção do grau de MESTRE EM QUÍMICA.

Santa Maria

Julho - 2004

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

SÍNTESE DE 2-[3H-PIRAZOL-2-IL]TRIFLUORMETILPIRIMIDINAS ALQUIL,
ARIL E HETEROARIL SUBSTITUIDAS

Elaborada por

DEMÉTRIUS BERNARDES MARTINS

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
MESTRE EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Prof. Dr.^a Mara Elisa Fortes Braibante

Prof. Dr. Nilo Zanatta

Esta Dissertação de Mestrado é dedicada a minha família, em especial a meus pais, meu profundo agradecimento.

Ao Prof. Dr. Helio Gauze
Bonacorso os meus sinceros
agradecimentos pela dedicação,
incentivo, paciência e apoio
durante o desenvolvimento deste
trabalho, através de sua
competente orientação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os colegas de laboratório e também as pessoas que de direta e indireta contribuíram para a realização desta Dissertação de Mestrado, aos colegas dos laboratórios que fazem parte do NUQUIMHE, em especial:

Aos colegas e amigos Arci, Alexandre, Cléber, Fernando, Marli, Michelle, Isadora, Renata, Roberta, Rogério, Thiago.

Aos primos Marco Aurélio e Ivana, Lucélia e Daniela pelo apoio e incentivo durante a realização deste trabalho.

Também a minha namorada Bruna, pelo apoio, paciência, compreensão e carinho.

A todo corpo docente da Pós-Graduação, em especial ao Prof. Dr. Marcos A. P. Martins, Prof. Dr. Nilo Zanatta e ao Prof. Dr. Alex F. C. Flores pelas sugestões e participação no desenvolvimento deste trabalho.

A coordenação do curso de Pós-Graduação em Química, aos funcionários da coordenação, Ademir Sartori e Valéria Velásquez. E as entidades financiadoras CAPES e CNPq.

RESUMO

Titulo: SÍNTESE DE 2-[3*H*-PIRAZOL-2-IL]TRIFLUORMETILPIRIMIDINAS ALQUIL, ARIL E HETEROARIL SUBSTITUIDAS

Autor: Demetrius Bernardes Martins

Orientador: Helio Gauze Bonacorso

Este trabalho descreve uma metodologia geral para síntese de uma série de novas 4-alquil-, 4-aril-, 4-heteroaril-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6(4)-trifluormetilpirimidinas. Os precursores β -alcoxivinil trifluorometil cetonas de formula geral $F_3C-C(O)-C(R^2)=C(R)OR^1$, onde $R = H, CH_3, i-Pr, Ph, 4-OCH_3Ph, 2-C_4H_3O, 2-C_4H_3S, R^1 = CH_3, C_2H_5$ e $R^2 = H, CH_3, R-R^2 = -(CH_2)_3-$ foram obtidas a partir de reações de trifluoracetilação de enoléteres e acetais derivados de alquil, cicloalquil (heteroaril) metil cetonas, acetofenonas e propiofenonas 4-substituídas. E o precursor amidínico sintetizado a partir de 2-acetil-butirolactona reagindo com aminoguanidina bicarbonato na presença de acetato de amônio. Os compostos alvo deste estudo foram obtidos a partir da reação de ciclocondensação de 4-metoxi-4-alquil(aril)(heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas frente a 5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-diiidro-3*H*-2-amidinopirazol na presença de carbonato de potássio anidro, com rendimentos que variaram de 35 – 80%.

Todos os compostos 3*H*-pizolil-pirimidina foram identificados por técnicas espectroscópicas de RMN ($^1H, ^{13}C, ^{19}F$), IR, e CG-MS e a pureza dos compostos confirmada por análise elementar .

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA
SANTA MARIA, JULHO DE 2004

ABSTRACT

Title: SYNTHESIS OF 2-[3*H*-PYRAZOL-2-YL] TRIFLUOROMETHYL-PYRIMIDINES ALKYL, ARYL AND HETEROARIL SUBSTITUTED.

Auhor: Demetrius Bernardes Martins

Advisor: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

This work describes a general methodology for the synthesis of a novel series of 4-alkyl, 4-aryl, heteroaryl-2-[5-methyl-4-(2-hydroxyethyl)-3-oxo-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-2-yl]-6(4)-trifluoromethylpyrimidines. The precursors β -alkoxyvinyl trihalomethyl ketones of the general formula, $F_3C-C(O)-C(R^2)=C(R)OR^1$, where $R= H, CH_3, i\text{-Pr, Ph, } 4\text{-OCH}_3\text{Ph, } 2\text{-C}_4\text{H}_3\text{O, } 2\text{-C}_4\text{H}_3\text{S, } R^1= CH_3, C_2H_5$ and $R^2 = H, CH_3, R-R^2= -(CH_2)_3-$, were obtained from trifluoroacetylation reactions of enoleters and acetals derived from alkyl, cicloalkyl, methyl Ketones and 4-substituted acetophenones, propiophenones. And the precursor amidínico synthesized from 2-acetyl-butyrolactone with aminoguanidine bicarbonate in the presence of acetate of ammonium. The compounds objective of this study was obtained from the reaction of cyclocondensation reaction of 4-alkoxy-1,1,1-trifluoro-3-alken-2-ones with 1-amidino-4-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-3-pyrazolin-5-one in the presence of anhydrous potassium carbonate. With yield of 35-80%.

All the compounds 3*H*-pyzolim-pyrimidine were identified by 1H , ^{13}C and ^{19}F NMR spectra, IR, CG-MS and the purity of the compounds confirmed for it analyzes elemental.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
POST-GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY
MASTER DISSERTATION CHEMISTRY
SANTA MARIA, JULY, 2004

ÍNDICE

1- INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	5
2.1- Síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas	5
2.2- Pirazóis	8
2.3- Pirimidinas.....	10
2.4- Derivados Pirazolil-pirimidinas	11
3- APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	19
3.1- Nomenclatura dos Compostos Sintetizados	20
3.2- Síntese das β -alcoxivinil trifluormetil cetonas	22
3.3- Síntese do 5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-diidro-3H-2-amidinopirazol.....	23
3.4- Síntese de 4-alquil(aril)(heteroaril)-2[5-metil-4-(2-hidroxietil) 3oxo-1,2-diidro-3H-pirazol-2-il] trifluormetilpirimidina	25
3.5- Identificação dos Compostos	31
3.5.1- Identificação por espectroscopia de RMN	31
3.5.2- Espectrometria de massas	39
3.6- Proposta Mecanística para a Série de Compostos 3a-i	40
4- CONCLUSÃO	42
4.1- Sugestões para Continuação do Trabalho	43
5- MATERIAIS E MÉTODOS	44
5.1- Reagentes Utilizados.....	44
5.2- Métodos de Identificação e Determinação de Pureza	45
5.2.1- Espectrometria de ressonância magnética nuclear	46
5.2.2- Ponto de fusão	46

5.2.3- Espectrometria de massas	46
5.2.4- Análise elementar	46
5.2.5- Espectrometria de infra-vermelho	46
5.3.- Técnicas Experimentais.....	47
5.3.1- <i>Técnica geral de acilação de enoléteres</i>	47
5.3.2- <i>Técnica geral de acilação de acetais</i>	47
5.3.3- <i>Síntese de 1-amidino-4-(2-hidroxi-etil)-3-metil-3-pirazolin-5-ona</i>	48
5.3.4- <i>Síntese de 2[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)3-oxo-1,2-diidro-3H-pirazol-2-il)-6(4)-trifluorometilpirimidinas</i>	48
6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
ANEXO I	53
ANEXO II	83
ANEXO III	89

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Nomenclatura das β -alcoxivinil trifluormetil cetonas.....	20
Tabela 2 - Nomenclatura do dinucleófilo. 1 a-i	20
Tabela 3 - Nomenclatura dos compostos sintetizados 6-alkil, aril, heteroaril 2[5 -metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3 <i>H</i> -pirazol-2-il]6(4)-trifluorme- tilpirimidina.....	21
Tabela 4 - Dados físicos e Espectroscópicos para o composto 2	24
Tabela 5 - Otimização das condições reacionais.....	26
Tabela 6 - Dados físicos e espectroscópicos selecionados para os compostos 3a-i	30
Tabela 7 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{19}F dos compostos 3a-i	34
Tabela 8 - Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C dos compostos 3 a-i	35
Tabela 9 - Dados Espectroscópicos para os compostos 3 a-i	35

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Compostos aril substituídos 3e-g	27
Figura 2	Compostos alquil substituídos 3a-d	28
Figura 3	Tris-heterociclos 3h, 3i	29
Figura 4	Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em DMSO- d_6 do composto (3g) 5-metil-4-(4-metoxi-fenil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-diidro-3 <i>H</i> -pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina(3g).....	32
Figura 5	Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } a 100 MHz em DMSO- d_6 do composto (3g) 5-metil-4-(4-metoxi-fenil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-diidro-3 <i>H</i> -pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina(3g).....	33
Figura 6	Espectro de massa do composto 3e 4-fenil-2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-diidro-3 <i>H</i> -pirazol-2-il]6-trifluormetilpirimidina	40
Figura 7	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do precursor 2 5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-diidro-3 <i>H</i> -2-amidinopirazol registrado em DMSO- d_6	54
Figura 8	Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } a 100 MHz precursor do 2 5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-diidro-3 <i>H</i> -2-amidinopirazol registrado em DMSO- d_6	55
Figura 9	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do composto 3a 2-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3 <i>H</i> -pirazol-2-il]4-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_6	56
Figura 10	Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } a 100 MHz do composto 3a 2-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3 <i>H</i> -pirazol-2-il]4-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO d_6	57
Figura 11	Espectro de RMN ^{19}F a 376,49 MHz do composto 3a 2-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3 <i>H</i> -pirazol-2-il]4-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_6	58
Figura 12	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do composto 3b 4-metil-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3 <i>H</i> -pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_6	59
Figura 13	Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } a 100 MHz do composto 3b 4-metil-2[5-metil-	

- 4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO d_660
- Figura 14** Espectro de RMN ^{19}F a 376,49 MHz do composto **3b** 4-metil-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO d_661
- Figura 15** Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do composto **3c** 4-*iso*-Propil-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_6 62
- Figura 16** Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto **3c** 4-*iso*-Propil-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_6 63
- Figura 17** Espectro de RMN ^{19}F a 376,49 MHz do composto **3c** 4-*iso*-Propil-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_6 64
- Figura 18** Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do composto **3d** ciclopentano[4,5]-2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_665
- Figura 19** Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto **3d** ciclopentano[4,5]-2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_666
- Figura 20** Espectro de RMN ^{19}F a 376,49 MHz do composto **3d** ciclopentano[4,5]-2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_667
- Figura 21** Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do composto **3e** 4-fenil-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_668
- Figura 22** Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto **3e** 4-fenil-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_669

- Figura 23** Espectro de RMN ^{19}F a 376,49 MHz do composto **3e** 4-fenil-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_670
- Figura 24** Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do composto **3f** 4-(4-metoxifenil)-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_671
- Figura 25** Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } a 100 MHz do composto **3f** 4-(4-metoxifenil)-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_672
- Figura 26** Espectro de RMN ^{19}F a 376,49 MHz do composto **3f** 4-(4-metoxifenil)-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_673
- Figura 27** Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do composto **3g** 5-metil-4-(4-metoxifenil)-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_674
- Figura 28** Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } a 100 MHz do composto **3g** 5-metil-4-(4-metoxifenil)-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_675
- Figura 29** Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do composto **3h** 4-(2-furil)-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_676
- Figura 30** Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } a 100 MHz do composto **3h** 4-(2-furil)-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_677
- Figura 31** Espectro de RMN ^{19}F a 376,49 MHz do composto **3h** 4-(2-furil)-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_678
- Figura 32** Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do composto **3i** 4-(2-tienil)-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO d_679

- Figura 33** Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto **3i** 4-(2-tienil)-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO d_680
- Figura 34** Espectro de RMN ^{19}F a 376,49 MHz do composto **3i** 4-(2-tienil)-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO d_681
- Figura 35** Espectro de RMN – 2D HMQC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ do composto **3a** 2-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]4-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO d_682
- Figura 36** Espectro de infra-vermelho do precursor **2** 5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-diidro-3*H*-2-amidinopirazol registrado em KBr.....84
- Figura 37** Espectro de infra-vermelho do composto **3a** 2-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]4-trifluormetilpirimidina registrado em KBr.....84
- Figura 38** Espectro de infra-vermelho do composto **3b** 4-metil-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em KBr.....85
- Figura 39** Espectro de infra-vermelho do composto **3c** 4-*iso*-Propil-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em KBr.....85
- Figura 40** Espectro de infra-vermelho do composto **3d** ciclopentano[4,5]-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em KBr.....86
- Figura 41** Espectro de infra-vermelho do composto **3e** 4-fenil-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]6-trifluormetilpirimidina registrado em KBr.....86
- Figura 42** Espectro de infra-vermelho do composto **3f** 4-(4-metoxifenil)-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em KBr.....87

- Figura 43** Espectro de infra-vermelho do composto **3g** 5-metil-4-(4-metoxifenil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em KBr.....87
- Figura 44** Espectro de infra-vermelho do composto **3h** 4-(2-furil)-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em KBr.....88
- Figura 45** Espectro de infra-vermelho do composto **3i** 4-(2-tienil)-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em KBr.....88
- Figura 46** Espectro de massa do composto **3a** 2-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]4-trifluormetilpirimidina.....90
- Figura 47** Espectro de massa do composto **3b** 4-metil-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina90
- Figura 48** Espectro de massa do composto **3c** 4-*iso*-Propil-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina.....91
- Figura 49** Espectro de massa do composto **3d** ciclopentano[4,5]-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina.....91
- Figura 50** Espectro de massa do composto **3e** 4-fenil-2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]6-trifluormetilpirimidina.....92
- Figura 51** Espectro de massa do composto **3f** 4-(4-metoxifenil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina.....92
- Figura 52** Espectro de massa do composto **3g** 5-metil-4-(4-metoxifenil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina.....93
- Figura 53** Espectro de massa do composto **3h** 4-(2-furil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina.....93
- Figura 55** Espectro de massa do composto **3i** 4-(2-tienil)-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina.....94

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.

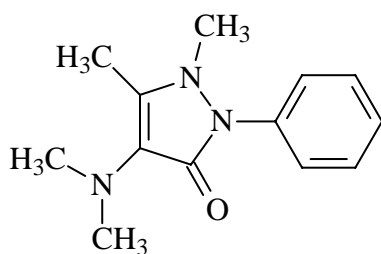
bs	<i>do inglês “broad singlet” singleto alargado</i>
CG	cromatografia gasosa
d	dubleto
dd	duplo dubleto
g	gramas
h	horas
Hz	Hertz
<i>i-Pr</i>	iso-propil
J	constante de acoplamento
m	multiplete
mL	mililitro
MS	espectrometria de massa
p.f.	ponto de fusão
Ph	fenila
ppm	partes por milhão
RMN ¹ H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³ C	ressonância magnética nuclear de carbono treze
RNH ¹⁹ F	ressonância magnética nuclear de flúor dezenove
s	singleto
t	tripleto
t.a	temperatura ambiente
THF	tetraidrofurano
Ts	tosila
δ	deslocamento químico
δ _m	deslocamento químico médio
σ	desvio padrão
v	estiramento

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

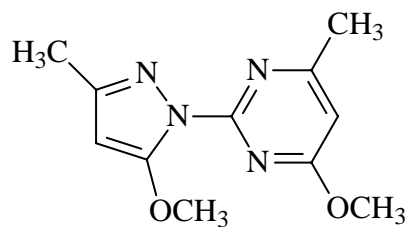
Compostos heterocíclicos possuem uma grande importância pela sua aplicabilidade em diversos campos da química moderna, isso devido a enorme variedade e complexidade estrutural, que possibilita gerar uma vasta série de novas estruturas com propriedades físicas e químicas diversas. Estes fatores justificam o grande número de compostos heterocíclicos desenvolvidos nos últimos anos¹.

Dentre os sistemas heterocíclicos, destaca-se o sistema bis-heterocíclico 2-[pirazolil]pirimidinas e seus derivados, que tem atraído o interesse de pesquisadores devido a sua atividade farmacológica¹⁻⁴. Estudos para examinar atividades analgésicas, antiinflamatórias e antipiréticas destes compostos tem sido realizados e para muitos deles tem sido encontrada atividade maior ou igual ao da *Aminopirina*^{3,4}.

Em 1969, pesquisadores japoneses do laboratório Daiichi Seiyaku realizaram a síntese e investigação da atividade antiinflamatória de vários 1- e 2-[pirazolil]pirimidinas. Isto conduziu, em 1973, à descoberta do 4-metóxi-2-[5-metóxi-3-metil-1*H*-pirazol-1-il]-6-metilpirimidina o *Epirizol*, um fármaco que apresenta atividade antiinflamatória com baixa toxicidade. Este produto provou inibir lesões gástricas induzidas por NSAIDs (*Nonsteroidal antiinflammatory agents*) ácidos^{2,3,5}.



Aminopirina



Epirizol

As primeiras sínteses de sistemas 2-[pirazolil]pirimidinas foram relatadas em 1963. Desde então, novos métodos para obtenção destes importantes compostos tem sido pouco explorados. A metodologia clássica para síntese dos compostos pirazolilpirimidínicos foi descrito por Shirakawa e Tsujikawa em 1963 e envolve vários

passos reacionais. A última etapa reacional envolve a ciclocondensação de β -dicetonas ou acetoacetatos de alquila ou derivados destes com 2-hidrazinopirimidinas^{4,6-8}. As 2-hidrazinopirimidinas são obtidas a partir de 2-pirimidinonas através de tratamento com excesso de cloreto de óxido fosfórico, levando à 2-cloropirimidina, a qual por substituição nucleofílica com hidrazina derivatiza à 2-hidrazinopirimidina⁹. A 2-hidrazinopirimidina também pode ser preparada a partir de 2-metil sulfanil pirimidina através de substituição nucleofílica do grupo metasulfanil com hidrazina¹⁰ ou ainda, por substituição nucleofílica do grupo sulfona por hidrazina²⁵.

Outra metodologia empregada para a síntese de pirazolil-pirimidinas, constrói o anel pirimidínico a partir da formação de duas ligações envolvendo blocos 1,3 dieletrófilos e 1,3 dinucleófilos, ou seja, uma reação do tipo [3+3]. Um exemplo deste método foi o trabalho desenvolvido por Badawey¹¹, onde o precursor 1-amidino-3-pirazolin-5-one (1,3 dinucleófilos) em reação com β -cetoésteres (1,3 dieletrófilos) conduziu a uma série de pirazolilpirimidinas.

Por outro lado, compostos heterocíclicos trifluormetilados tem recebido considerável importância, devido em grande parte a propriedades inerentes a presença do flúor. Neste contexto, pirimidinas trifluormetil substituídas são relativamente raras, mas são substâncias promissoras para estudos de bioatividade, isso devido a sua forte habilidade anti-oxidante e também a substancial lipofilicidade atribuída ao grupo trifluormetil¹².

A partir da década de 80 pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) – Departamento de Química da UFSM, começaram a desenvolver estratégias sintéticas utilizando β -alcoxivinil trialometil cetonas para síntese de vários heterociclos trialometilados tais como: isoxazóis¹³, pirazóis¹⁴, pirimidinas¹⁵, piridinas¹⁶, pirrolidinas¹⁷ e benzodiazepinas¹⁸, entre outros.

O potencial sintético das β -alcoxivinil trialometil cetonas tem sido estudado nas últimas décadas por vários grupos de pesquisadores. Estas cetonas são análogas a compostos 1,3 dicarbonílicos, diferenciando-se, por possuírem uma reatividade diferenciada nos dois centros eletrofílicos resultando numa maior regiosseletividade das reações. As β -alcoxivinil trialometil cetonas tem sido obtidas através de reações de acilação de enoléteres e acetais¹⁹⁻²³ com cloreto de tricloroacetila ou anidrido trifluoracético.

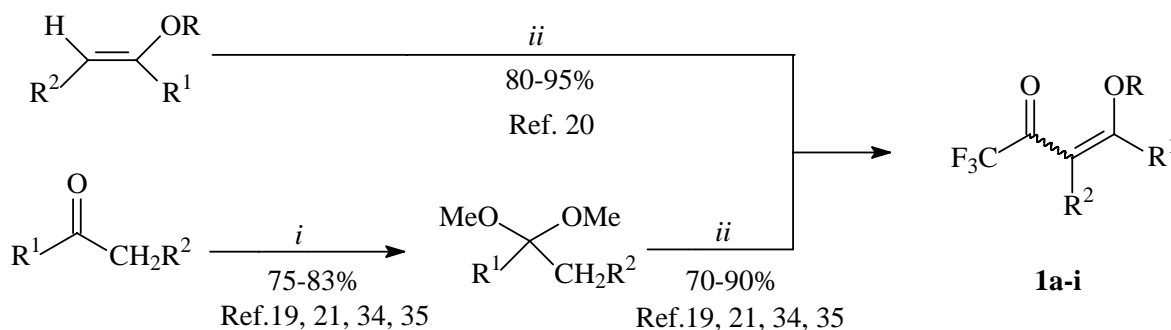
Recentemente, pesquisadores do NUQUIMHE também tem empregado β -alcoxivinil trialometil cetonas como bloco precursor 1,3 dieletrófilo na obtenção de sistemas 5,5- e 5,6-bis-heterocíclicos não condensados, tipo pirazolil-pirimidinas^{24,25} e pirazolil-tiazóis²⁶.

Assim, considerando a importância do sistema bis-heterocíclico 2-[pirazolil]pirimidina devido a sua comprovada atividade biológica, a complexidade de passos reacionais das rotas utilizadas até então, e a importância do desenvolvimento de novos compostos heterocíclicos trifluorometilados, este trabalho tem por objetivo:

(i) Desenvolver uma metodologia para síntese de 4-alquil, 4-aryl e 4-heteroaryl 2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6(4)-trifluorometilpirimidinas (**3**) a partir de reações de ciclocondensação de β -alcoxivinil trifluorometil cetonas (**1**) frente ao dinucleófilo 5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-dihidro-3*H*-2-amidinopirazol(**2**) (Equações 1-3, Esquema 1).

Esquema 1

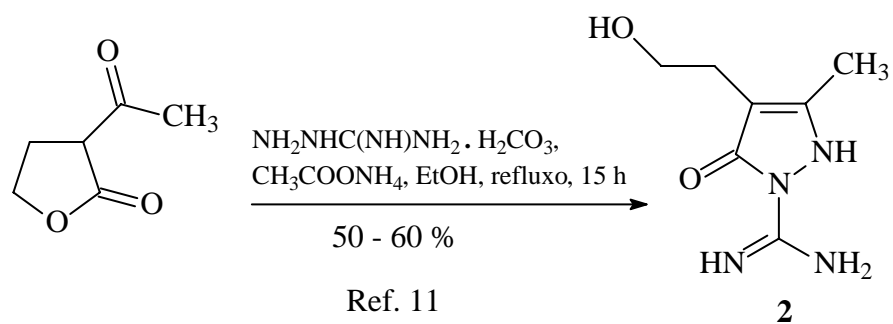
Equação 1



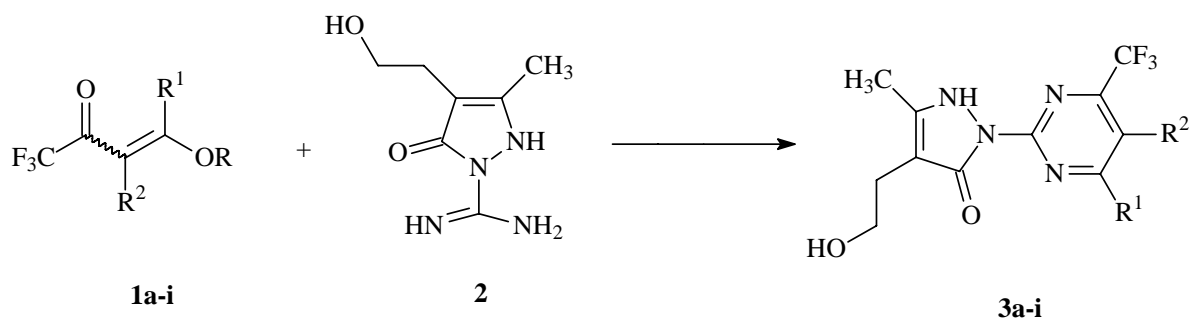
i: CH_3OH , $\text{HC(OCH}_3)_3$, TsOH , 25°C , 24h

ii: CHCl_3 , $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}$, $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, $0\text{-}45^\circ$, 16-20h

Equação 2



Equação 3



	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R	Et	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
R₁	H	CH ₃	<i>i</i> -Pr		Ph	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	2-C ₄ H ₃ O	2-C ₄ H ₃ S
R₂	H	H	H	-(CH ₂) ₃ -	H	H	CH ₃	H	H

2. REVISÃO DA LITERATURA

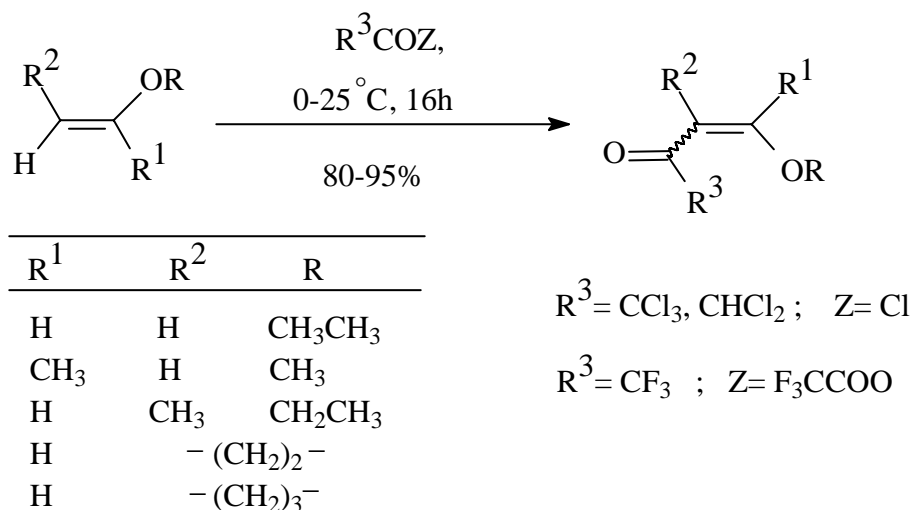
Esta revisão da literatura tem por objetivo apresentar estudos diretamente relacionados com o trabalho desenvolvido nesta dissertação. Inicialmente mencionaremos os trabalhos relacionados à síntese dos precursores β -alcoxivinil trifluormetil cetona, os quais foram utilizados no decorrer deste trabalho. Posteriormente faremos uma breve apresentação sobre a importância e aplicações dos heterociclos pirazol e pirimidina. Serão também abordados trabalhos relacionados a síntese de bis-heterociclos envolvendo o sistema pirazolil-pirimidina não condensado.

2.1 Síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas

Desde a década de 60, pesquisas tem sido realizadas referente a síntese de β -alcoxi trifluormetil cetonas. A reação de enoléteres e acetais com acilantes derivados de ácidos haloacéticos, foi publicada inicialmente por Effenberger e colaboradores^{27,28} e por Hojo e colaboradores^{29,30}.

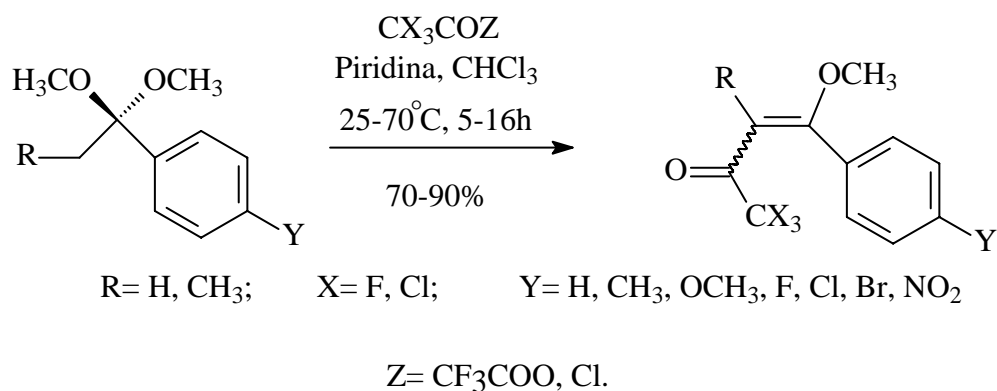
A partir de meados dos anos 80, pesquisadores do NUQUIMHE e outros grupos de pesquisa vem publicando de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres via acilantes halogenados. Reações de acilação de enoléteres tendo sido otimizadas para preparação de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-2-onas analiticamente puras, em quantidades molares. Assim, em um primeiro momento, foram obtidas 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas em altos rendimentos, reagindo uma série de enoléteres com anidrido trifluoracético ou com cloreto de tricloroacetila^{20,31}. A mesma série de enoléteres foi acilada posteriormente com cloreto de dicloroacetila³³, porém com este reagente acilante foram necessárias condições mais drásticas, e alguns enoléteres não formaram as 4-alcóxi-1,1-dicloro-3-alquen-2-onas previstas (Esquema 2).

Esquema 2



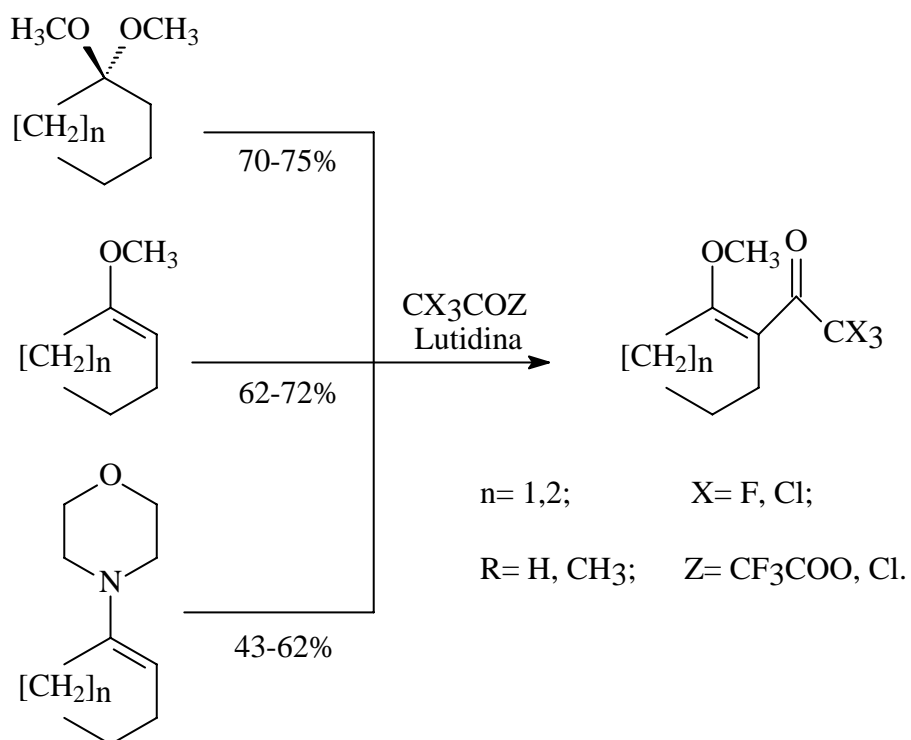
A obtenção de 1,1,1-trialo-3-alkil(aril)-4-alcóxi-3-buten-2-onas foi ampliada e sistematizada pelo nosso grupo de pesquisa (NUQUIME) a partir da acilação direta de acetais derivados de acetofenonas²² e propiofenonas *para*-substituídas^{19,23}, com excelentes rendimentos dos produtos isolados (Esquema 3). Esta metodologia teve por base trabalhos desenvolvidos por Knorr³³, Hojo e colaboradores^{29,30}. A preparação de 1,1,1-trialo-3-alkil(aril)-4-metóxi-3-buten-2-onas envolveu reações de acilação de acetais de acetofenonas *p*-substituídas ou enoléteres com anidrido trifluoracético, em piridina e por um tempo de 16 horas.

Esquema 3



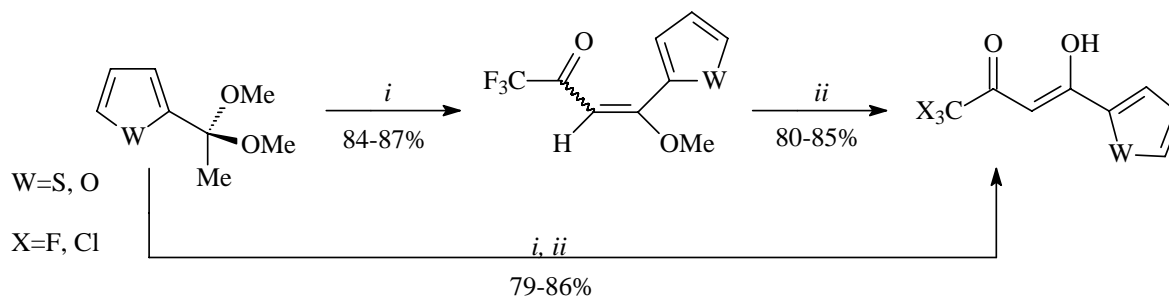
Em trabalho sistemático de acilação de enoléteres foram usados também derivados da ciclo-hexanona e ciclopentanona³⁴. Foram comparados os rendimentos de reação de acilação de enaminas, enoléteres e acetais derivados das cicloalcanonas (Esquema 4). Constatou-se que o melhor método é a utilização do enoléter, que levou aos produtos de uma maneira mais econômica e procedimentos experimentais mais simples.

Esquema 4



Mais recentemente, novas 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-(heteroaril)-3-buten-2-ona foram sintetizadas a partir de trialoacetilação de dimetóxi acetais derivados de 2-acetiltiofeno e 2-acetilfurano³⁵ (Esquema 5).

Esquema 5



$i = (\text{F}_3\text{CCO})_2\text{O}$ ou ClCCOCl , piridina, CHCl_3 , -10 a 0°C 8h;

$ii = \text{H}_2\text{SO}_4$ 1 M, 50° , 5h.

Os pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIME), aproveitando o potencial sintético das β -alcoxivinil trialometil cetonas vem desenvolvendo estratégias sintéticas para síntese de vários heterocíclis trialometilados tais como: isoxazóis¹³, pirazóis¹⁴, pirimidinas¹⁵, piridinas¹⁶, pirrolidionas¹⁷ e benzodiazepinas¹⁸ e bis-heterociclos²⁴⁻²⁶.

2.2 Pirazóis

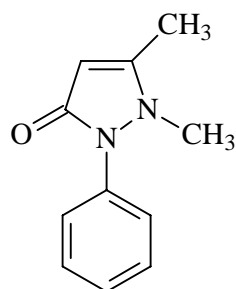
Os pirazóis são constituídos por um anel de cinco membros com dois nitrogênios nas posições 1 e 2 do anel. Estes compostos, apresentam atividade biológica e grande reatividade química, devido ao grande número de ligações polarizadas contidas em suas estruturas¹. Os pirazóis tem sido alvo de muitos estudos devido a sua diversidade de aplicações, propriedades físico-químicas e métodos sintéticos disponíveis para sua síntese¹.

Derivados pirazolínicos são comumente usados em agroquímicos, como inseticidas, herbicidas e fungicidas. Citaremos alguns exemplos de pirazóis descritos na literatura e sua aplicação. O 4-cloro-3-(3,5-diclorofenil)-1*H*-pirazol, está presente na composição fungicida para a proteção de plantas contra um fungo fitopatogênico e o 3(5)-metilpirazol usado como inibidor de nitrificação de solo¹.

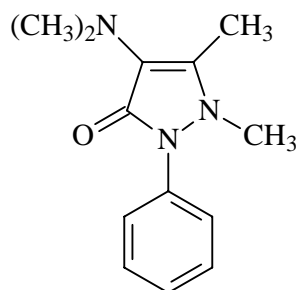
Um novo fármaco com estrutura não esteroidal, é o *Lonazolac* [3-(*p*-clorfenil)-1-fenil-4-acetil-pirazol] é usado como antiinflamatório e *Pirazolac* [3-etanoil-4-(*p*-clorofenil)-1-(*p*-fluorfenil)-pirazol], mostrou ser um antiinflamatório eficiente no

tratamento da artrite reumatóide. O uso de 1-fenil-3-amino pirazóis conforme estudos relacionados com a atividade estrutural (QSAR), agem como inibidores da inflamação induzida por complexos imunes e outros compostos que atuam como inibidores da ciclooxigenase, lipoxenase e troboxane sintase¹.

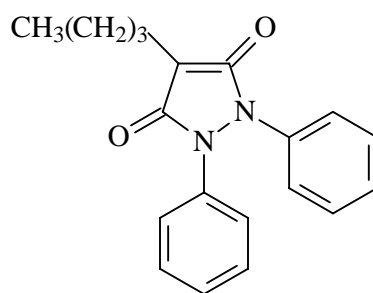
Entre os derivados pirazolínicos podemos destacar a importância das pirazolinonas, especificamente os derivados 3-oxo-pirazolinonas, (*Antipirina* e *Aminopirina*). Estas tem demonstrado atividade antipirética e analgésica. Outro membro deste grupo a *Fenilbutazona* mostrou possuir propriedades analgésicas e antipiréticas equivalente a antipirina³⁸.



antipirina



aminopirina



fenilbutazona

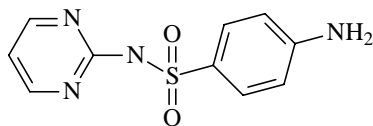
Para revisão mais aprofundada sobre a síntese e reatividade e aplicações de pirazóis recomendamos a coleção *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II vol. 3* dos editores *Katritzky, Rees e Scriven*.¹

2.3 Pirimidinas

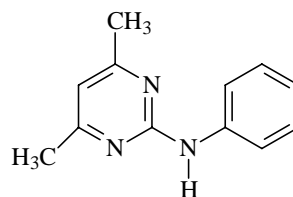
O anel pirimidínico é composto por um anel de seis membros com dois nitrogênios nas posições 1 e 3 do anel. Estes compostos são de grande interesse devido a suas propriedades físico-químicas e aplicações biológicas. Pirimidinas e purinas têm sido alvo de constantes estudos, devido ao fato de serem constituintes dos ácidos nucleicos, os quais ocupam uma posição vital em sistemas biológicos. Compostos pirimidínicos tem sido usados com sucesso como antibiótico, anti-neoplásico, agente anti-tumoral, entre outras atividades¹.

Como exemplo, podemos citar que o derivado pirimidínico 5-hidroxi-2-metil-4-amino-2-pirimidina, foi isolado a partir do *Bacillus megatherium*, apresentou atividade anti-bacterial a um amplo espectro de bolores e bactérias e atividade anti-carcinoma em ratos. Pirimidinas sulfonamidas, por sua vez tem sido usadas como bactericidas potentes¹.

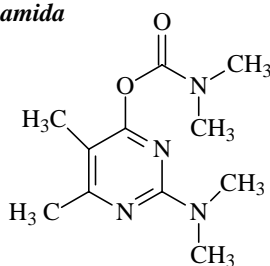
Pirimidinas também estão sendo amplamente utilizadas na agricultura como inseticidas e fungicidas. Dentre vários exemplos podemos citar o *Pyrimethanil* e o *Piricarb*¹



Pirimidina sulfonamida
(bactericida)



Pyrimethanil
(Fungicida)



Pirimicarb
(Inseticida)

As pirimidinas são amplamente conhecidas e descritas na literatura, para uma revisão sobre a síntese e reatividade e aplicações de compostos pirimidínicos recomendamos a coleção *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II vol. 6 dos editores Katritzky, Rees e Scriven*.¹

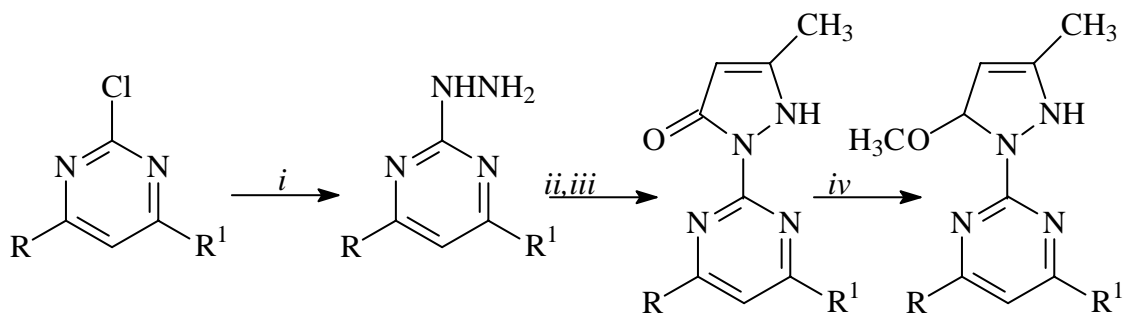
2.4 Pirazolil-pirimidinas

A investigação de novos agentes antiinflamatórios ainda é um desafio. Atualmente os agentes antiinflamatórios não esteroidais (NSAIDs) pertencem a diferentes classes químicas². Especialmente pirazolil-pirimidinas chamaram a atenção de diversos pesquisadores devido as suas importantes propriedades farmacológicas. Foram empreendidos estudos para examinar a atividade analgésica, antipirética e antiinflamatória de pirazolil-pirimidinas e para várias delas foi demonstrada atividade igual ou superior ao da aminopirina^{3,5}. Esta classe de compostos também demonstrou um potente efeito citoprotetor em HCl-etanol e lesões gástricas stress-induzidas em ratos³⁶. Outro exemplo são os compostos 2-(4,5-dimetil-pirazol-1-il)-4-tioxo-6-metil-4*H*-pirimidina e 2-metiltio-4-oxo-4*H*-pirimidina-3-il-hidroxiacetato-(5-hidroxi-3,5-dimetil)-1-5*H*-pirazol que têm exibido atividade cardiotônica³⁷.

Até o presente momento, poucos são os métodos descritos na literatura para obtenção de pirazolil-pirimidinas. A metodologia clássica de preparação destes compostos consiste na síntese de 2-hidrazino-pirimidinas e posterior ciclização com compostos dieletrófilos 1,3 dicarbonílicos e derivados.

Naito⁵ e col. sintetizaram 2-[pirazol-1-il]pirimidinas em três passos reacionais. Partindo da 2-cloro-pirimidina, por substituição nucleofílica com hidrato de hidrazina, obteve a 2-hidrazino-pirimidina com 85% de rendimento. A 2-hidrazino-pirimidina reagindo com acetatoacetato de etila ou derivado sob refluxo de metanol por 2 horas, após é adicionado hidróxido de sódio 3 M e refluxo por mais 10 – 60 minutos. Conduziu a pirazolil-pirimidinas com rendimentos brutos de 90-97%. Após a recristalização em benzeno, resultaram em cristais em forma de agulhas com rendimentos 65-85%. Posteriormente foi feita a metilação destes compostos em uma solução de dimetilformamida ou metanol com metóxido de sódio e dimetil sulfato, em refluxo por 4 horas. Esta metodologia conduziu à síntese de sistemas pirazolil-pirimidina com rendimentos que variaram de 65 a 85% e permitiu somente a inclusão de substituintes alquílicos (CH₃, OCH₃). (Esquema 6).

Esquema 6



R, R¹ = H, Me, OMe

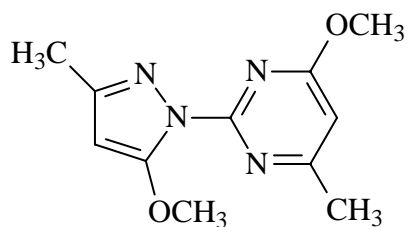
i = NHNH₂.H₂O, refluxo, 3h, 85%;

ii = Acetoacetato de etila, MeOH, refluxo, 2h;

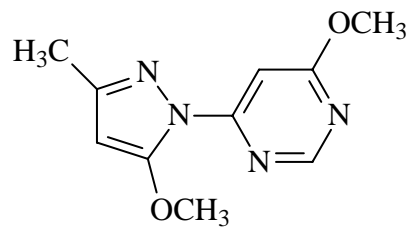
iii = NaOH, refluxo, 10-60 min, 65-85%

iv = Metóxido de sódio, Dimetil sulfato, DMF ou MeOH, refluxo, 4h, 40-48%

Oshima³, em estudo posterior, testou a atividade biológica desta série de compostos onde alguns apresentaram ação superior à aminopirina. Estes estudos levaram à descoberta do *Epirizol* e *Dulcerozine*, drogas com boa atividade antiinflamatória e com menor toxicidade em relação aos fármacos utilizados para o mesmo fim².



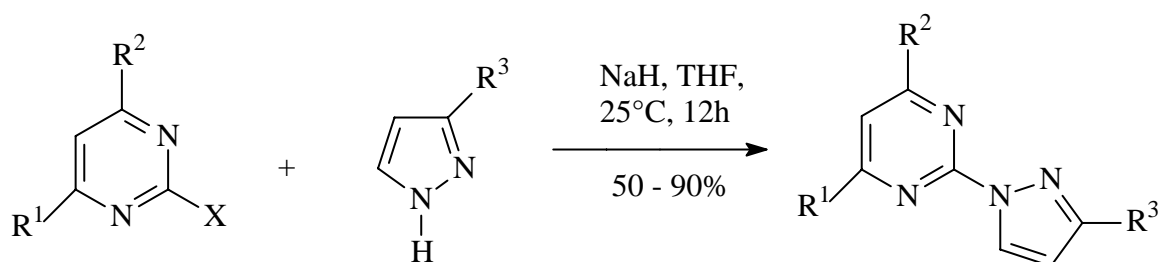
Epirizol



Dulcerozine

Em 1996 Ikeda e col.^{36,39} publicaram a síntese de novas 2- e 4-[pirazolil]pirimidinas análogas ao *Mepirazol* e a *Dulcerozine* (Esquema 7 e 8). Estes novos compostos apresentaram um potente efeito de citoproteção da mucosa gástrica. As pirazolil-pirimidinas foram sintetizadas diretamente pela reação de substituição nucleofílica das correspondentes 2-halopirimidinas com um equivalente de metilpirazol ou pirazol e na presença de hidreto de sódio em tetrahidrofurano, com rendimentos que variaram de 50 a 90%.

Esquema 7

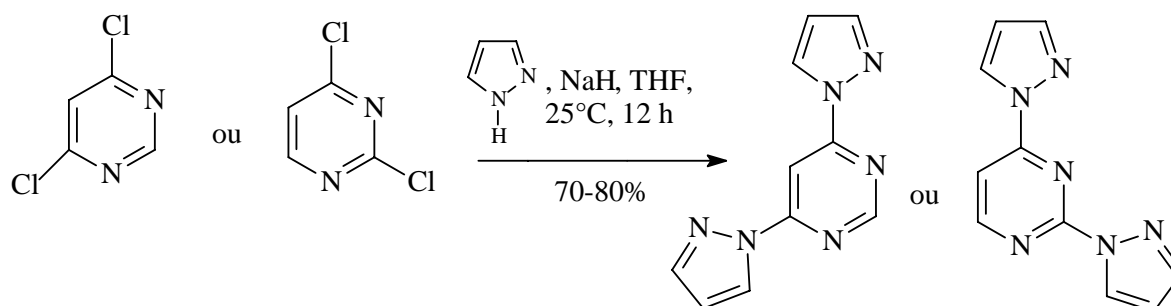


$R^1 = \text{H, OMe, OEt}$

R^2 e $R^3 = \text{H, Me}$

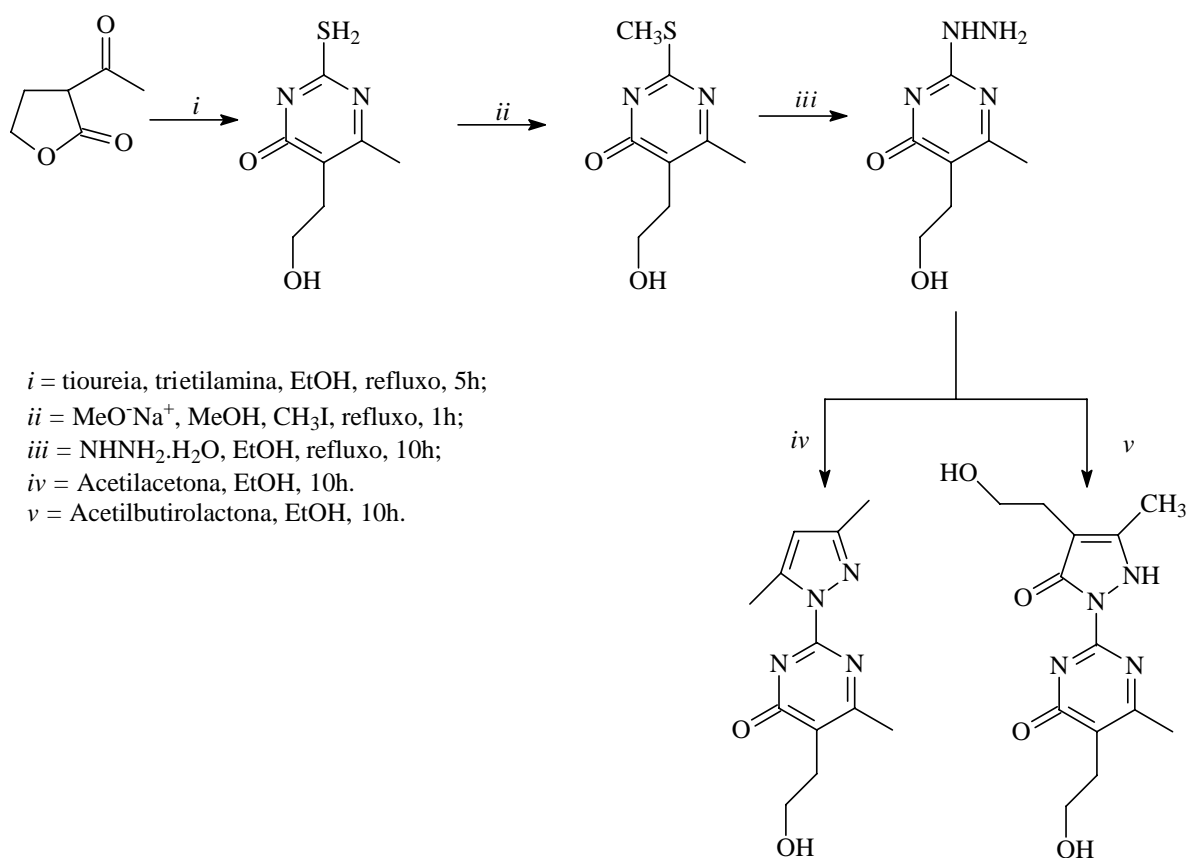
$X = \text{Cl, Br}$

Esquema 8



Em 1996 Badawey¹⁰ publicou a síntese de pirazolil-pirimidinas, partindo de tioureia e 2-butilacetilactona. Assim, após dois passos reacionais obteve a 5-(2-hidroxietil)-6-metil-2-metiltiopirimidina-4(3*H*)-ona, que por substituição com hidrato de hidrazina levou a 5-(2-hidroxietil)-2-hidrazino-pirimidinona. Esta pirimidil-hidrazina por reação de ciclo condensação com acetilacetona ou com 2-acetilbutirolactona produziu finalmente o bis-heterociclo pirazolil-pirimidina com rendimentos 68-77% (Esquema 9).

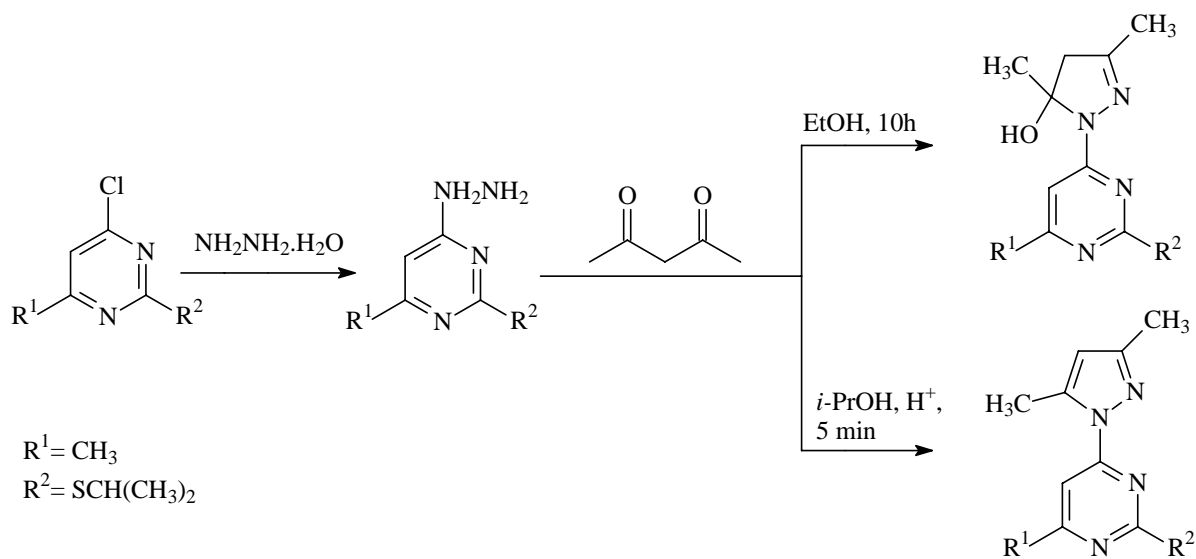
Esquema 9



Em 1998 Sedereviciute e col.³⁷, publicaram um estudo da síntese e atividade cardiotônica de pirazolil-pirimidinas (Esquema 10). A partir da 4-cloro-2-isopropiltio-6-metil-pirimidina em reação com hidrato de hidrazina obteve a 4-hidrazino-pirimidina. Por

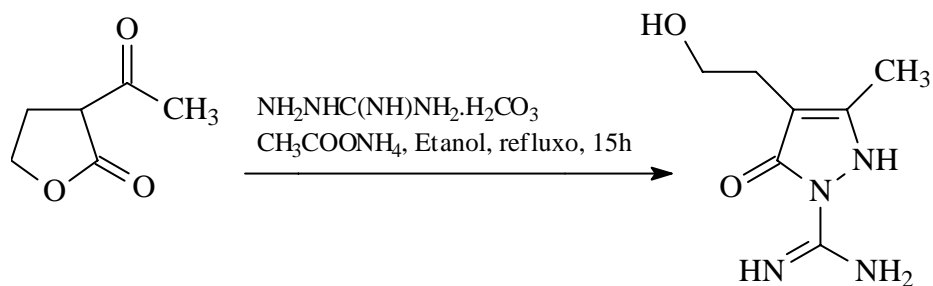
ciclocondensação com acetilacetona produziu as 4-pirazolil-pirimidinas. A etapa de ciclocondensação da acetilacetona quando realizada em etanol e refluxo por 10 h, permitiu o isolamento do composto 4-(3-metil-5-metil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil)-pirimidina. Mudando o solvente para *iso*-propanol, aumentando a temperatura de refluxo e realizando a reação em meio ácido o respectivo composto aromático foi obtido em apenas 5 minutos.

Esquema 10

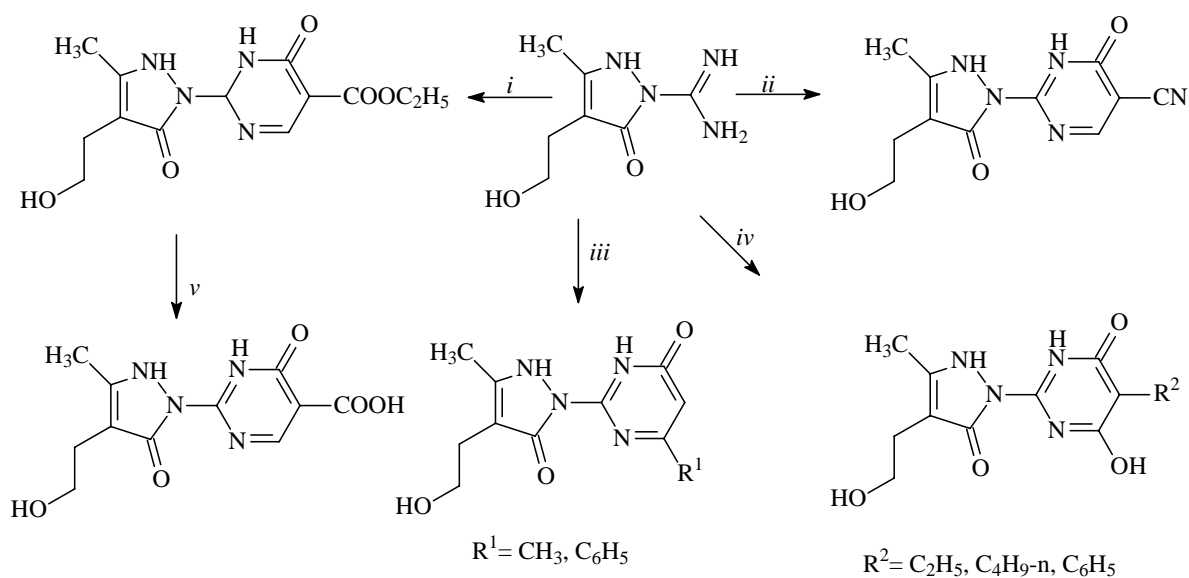


Em 1998 Badawey¹¹ publicou a síntese e o estudo da atividade antiinflamatória, analgésica e antipirética de pirazolil-pirimidinas. O precursor 1-amidino-3-pirazolin-5-ona, sintetizado através da reação de ciclocondensação de aminoguanidina bicarbonato com 2-acetilbutirolactona na presença de acetato de amônia (Esquema 11). As pirazolil-pirimidinas foram obtidas pela ciclocondensação das amidino-pirazolonas com β -cetoésteres na presença de carbonato de potássio em refluxo de etanol. Estas reações possibilitaram a inclusão de substituintes alquílicos (CH_3), arílico (C_6H_5) e hidroxílico na posição 6 (R^1) da pirimidinona e somente substituinte alquílicos de cadeia linear e carboxílicos na posição 5 (R^2). Compostos 1,3 dicarbonílicos trialometil substituídos não foram testados para a síntese desta série. Os rendimentos obtidos variaram de 31 a 97% (Esquema 12).

Esquema 11



Esquema 12



i = $\text{C}_2\text{H}_5\text{O-CH=C(COOC}_2\text{H}_5)_2$, EtOH, K_2CO_3 , 1h, 97,3%

ii = $\text{C}_2\text{H}_5\text{O-CH=C(CN)COOC}_2\text{H}_5$, EtOH, K_2CO_3 , 1h, 61%

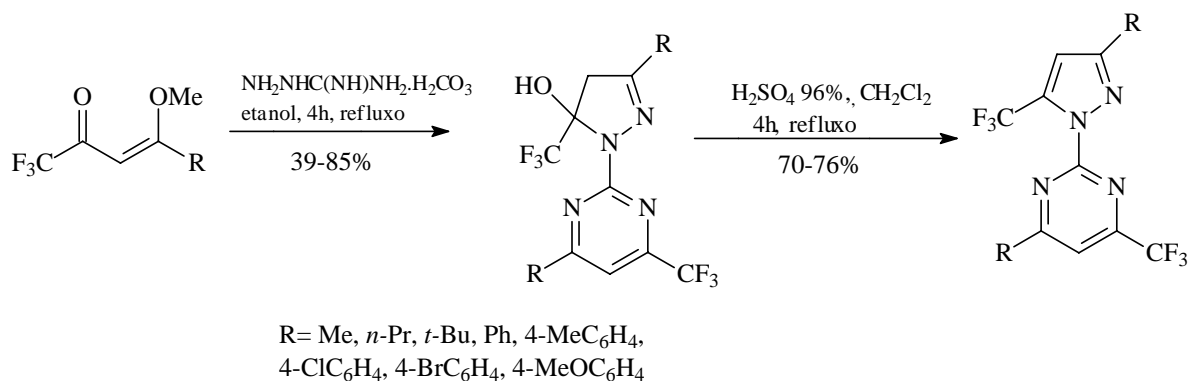
iii = $\text{R}^1\text{COCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, K_2CO_3 , EtOH, 15h, 45-64%

iv = $\text{R}^2\text{CH(COOC}_2\text{H}_5)_2$, $\text{CH}_3\text{O}^-\text{Na}^+$, MeOH, 15h, 31-62%

v = NaOH, 80°C , 64%

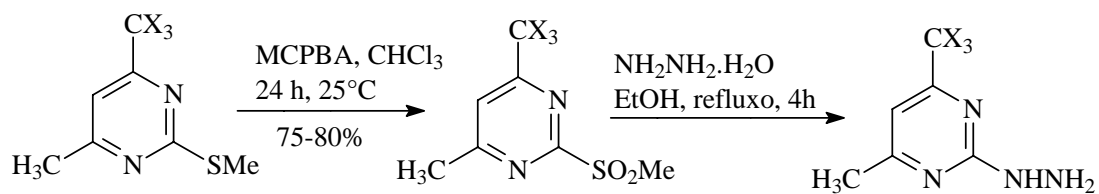
Em 2001, Bonacorso²⁴ e col. publicaram a síntese de pirazolil-pirimidinas trifluormetiladas em etapa reacional única a partir da ciclocondensação de 1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-alquen-2-onas com 2 equivalentes de aminoguanidina bicarbonato em refluxo de etanol (Esquema 13). As (5-trifluorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-6-trifluorometilpirimidinas foram isolados após 4 h de refluxo em etanol. Os compostos metil e fenil substituídos foram aromatizados pela desidratação da pirazolina intermediária com ácido sulfúrico em refluxo de diclorometano. Neste trabalho foi possível a inclusão de substituintes alquílicos e aril para substituídos tanto no anel pirazolínico quando no anel pirimidínico. Os rendimentos reacionais variaram de 39-85%, e de 70 a 76% na etapa de desidratação.

Esquema 13

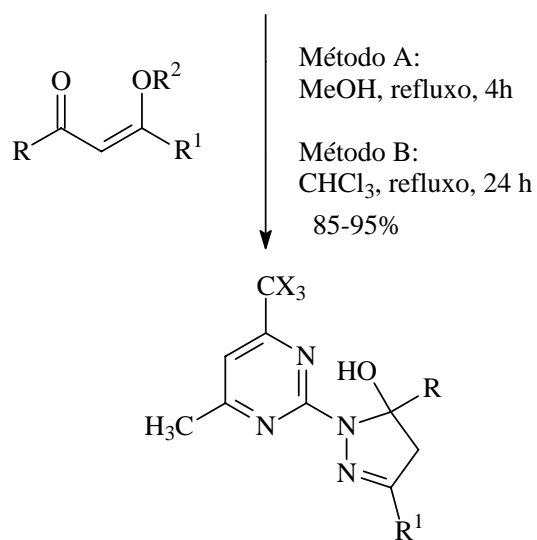


Em 2003 Zanatta e col.²⁵ sintetizaram uma nova série de pirazolil-pirimidinas trialometiladas em quatro passos reacionais, sendo que o último envolve a ciclocondensação de 6-trifluor[cloro]metil-2-hidrazino pirimidina com 4-alcoxi-1,1,1-trifluor[cloro]-3-alquen-2-ona. As 4-trifluor[cloro]-2-(5-hidroxi-5-trifluor[cloro]metil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-pirimidinas foram obtidas via dois métodos. Um método utilizando refluxo em metanol com tempo reacional de 4h e outro usando clorofórmio com um tempo reacional de 24 h. Os dois métodos levaram a rendimentos de 85 a 95%. Este trabalho permitiu uma variação na inclusão dos substituintes trifluor- e triclorometílicos no pirazol e na pirimidina, de forma alternada ou simultânea. Apesar do estudo abordar substituintes alquílicos (CH₃) e arílicos (C₆H₅) no anel pirazolínico, o anel pirimidínico foi restringido a substituição única na posição 4 (CH₃) (Esquema 14).

Esquema 14



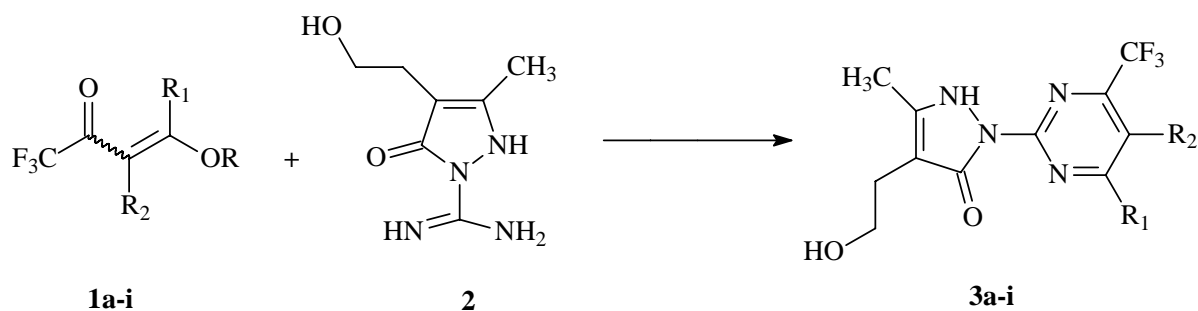
X	R	R ¹	R ²
F	CF ₃	H	Et
F	CF ₃	Me	Me
F	CF ₃	Ph	Me
F	CCl ₃	H	Et
F	CCl ₃	Me	Me
F	CCl ₃	Ph	Me
Cl	CCl ₃	H	Et
Cl	CCl ₃	Me	Me
Cl	CCl ₃	Ph	Me
Cl	CF ₃	H	Et
Cl	CF ₃	Me	Me
Cl	CF ₃	Ph	Me



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Visto a importância, aplicabilidade, complexidade de obtenção, bem como, a limitação de inclusão de alguns substituintes em sistemas bis-heterociclos tipo pirazolil-pirimidina, este trabalho relata uma metodologia geral para a síntese de uma nova série de 4-alkil, 4-aryl e 4-heteroaryl 2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6(4)-trifluorometilpirimidinas a partir da reação de ciclo condensação de 4-alcóxi-4-alkil(aryl)(heteroaryl)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (**1a-i**) e 5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-diidro-3*H*-2-amidinopirazol (**2**) (Esquema 15). A estratégia sintética geral e numeração são apresentados, no Esquema 16. Em seguida será abordada a nomenclatura dos compostos sintetizados e discutidos tópicos relativos a síntese, purificação e identificação dos precursores e produtos obtidos. Os resultados serão apresentados na forma de Tabelas e Esquemas.

Esquema 15

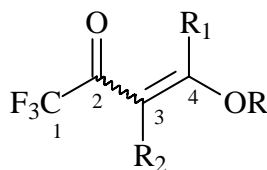


	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R	Et	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
R₁	H	CH ₃	<i>i</i> -Pr		Ph	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	2-C ₄ H ₃ O	2-C ₄ H ₃ S
				-(CH ₂) ₃ -					
R₂	H	H	H		H	H	CH ₃	H	H

3.1 Nomenclatura dos Compostos sintetizados.

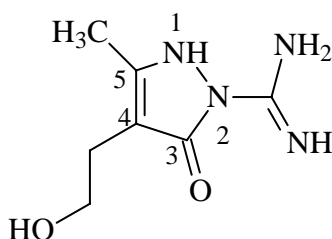
A nomenclatura dos compostos seguem os critérios designados pelo Chem. Abstract.

Tabela 1. Nomenclatura das β -alcoxivinil trifluormetil cetonas **1 a-i**



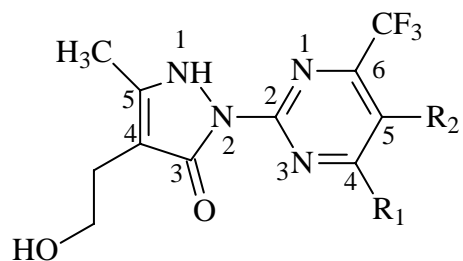
Composto	Nomenclatura
1a	1,1,1-trifluoro-4-metoxi-3-buten-2-ona
1b	1,1,1-trifluoro-4-metoxi-3-penten-2-ona
1c	1,1,1-trifluoro-5-metil-4-metoxi-3-hexen-2-ona
1d	2-trifluoracetil-metoxiciclopenteno
1e	1,1,1-trifluoro-4-metoxi-4-fenil-3-buten-2-ona
1f	1,1,1-trifluoro-4-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona
1g	1,1,1-trifluoro-4-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-3-buten-2-ona
1h	1,1,1-trifluoro-4-(2-furil)-4-metoxi-3-buten-2-ona
1i	1,1,1-trifluoro-4-(2-tienil)-4-metoxi-3-buten-2-ona

Tabela 2. Nomenclatura do dinucleófilo.



Composto	Nomenclatura
2	5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-1,2-diidro-3H-2-amidinopirazol

Tabela 3. Nomenclatura dos compostos sintetizados 6-alkil, aril, heteroaril 2[5-metil-4-(2-hidroxietyl)-3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6(4)-trifluormetilpirimidina



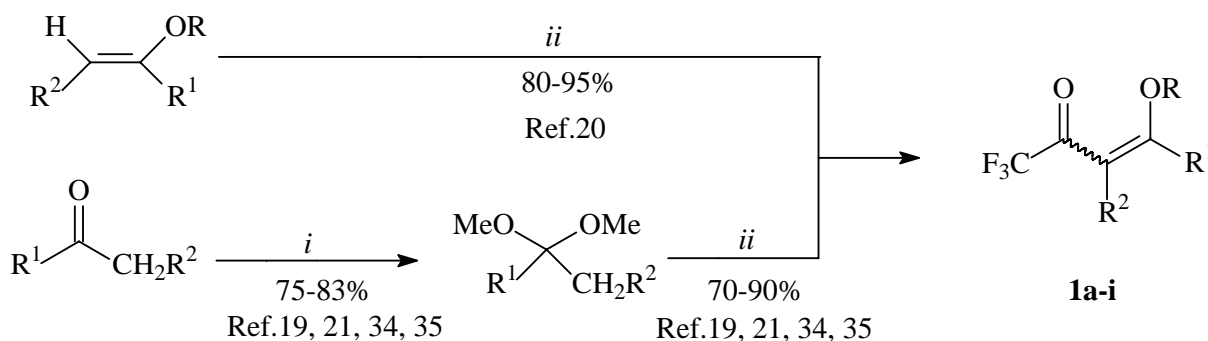
Composto	Nomenclatura
3a	2-[5-metil-4-(2-hidroxietyl)-3-oxo-1,2-diidro-3 <i>H</i> -pirazol-2-il]-4-trifluormetilpirimidina
3b	4-metil-2-[5-metil-4-(2-hidroxietyl)-3-oxo-1,2-diidro-3 <i>H</i> -pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina
3c	4-(1metiletil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxietyl)-3-oxo-1,2-diidro-3 <i>H</i> -pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina
3d	ciclopentano[4,5]-2-[5-metil-4-(2-hidroxietyl)-3-oxo-1,2-diidro-3 <i>H</i> -pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina
3e	4-fenil-2-[5-metil-4-(2-hidroxietyl)-3-oxo-1,2-diidro-3 <i>H</i> -pirazol-2-il]6-trifluormetilpirimidina
3f	4-(4-metoxifenil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxietyl)-3-oxo-1,2-diidro-3 <i>H</i> -pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina
3g	5-metil-4-(4-metoxifenil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxietyl)-3-oxo-1,2-diidro-3 <i>H</i> -pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina
3h	4-(2-furil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxietyl)-3-oxo-1,2-diidro-3 <i>H</i> -pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina
3i	4-(2-tienil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxietyl)-3-oxo-1,2-diidro-3 <i>H</i> -pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina

3.2 Síntese das β -Alcoxivinil trifluormetil cetonas (**1a-i**).

A síntese dos compostos **1a-i** foi baseada nas metodologias desenvolvidas pelos pesquisadores do NUQUIMHE^{19,20,22,23,31,34,35} (Esquema 16).

A uma solução do enoléter (**1a-b**) ou do acetal (**1c-i**) e piridina em clorofórmio, utilizando banho de gelo e sob agitação magnética, foi adicionado lentamente anidrido trifluoroacético. A mistura foi deixada durante 16 horas a 45°C, para os compostos (**1a**, **1b**, **1h**, **1i**) utilizou-se temperatura ambiente pelo tempo de 16 horas. Esta mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico e água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, o solvente foi removido usando rota-evaporador e os produtos (**1a-g**) purificados através de destilação à pressão reduzida. Como exceção, os compostos (**1h-i**) que não foram purificados³⁶. A literatura^{19,20,22,23,31,34,35} cita rendimentos na faixa de 80 a 94%. Os rendimentos obtidos no decorrer da execução experimental deste trabalho variaram de 60 a 85%. Os compostos **1a-i** foram caracterizados por RMN ¹H, ponto de fusão e ponto de ebulição e estão de acordo com a literatura acima mencionada.

Esquema 16



i: CH₃OH, HC(OCH₃)₃, TsOH, 25°C, 24h

ii: CHCl₃, C₂H₅N, (CF₃CO)₂O, 0-45°, 16-20h

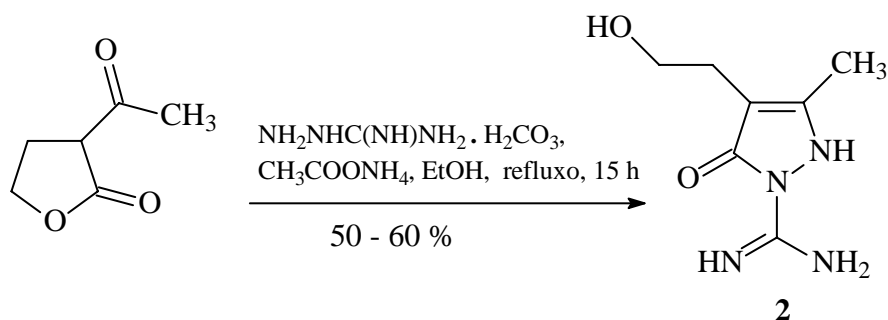
	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R	Et	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
R₁	H	CH ₃	<i>i</i> -Pr		Ph	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	2-C ₄ H ₃ O	2-C ₄ H ₃ S
R₂	H	H	H	-(CH ₂) ₃ -	H	H	CH ₃	H	H

3.3 Síntese do 5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-1,2-diidro-3H-2-amidinopirazol (2).

A reação de ciclocondensação de sais de aminoguanidina com β -cetoésteres cíclicos como a 2-acetil-butirolactona é descrita na literatura¹¹. Este procedimento foi empregado para a obtenção do precursor **2**.

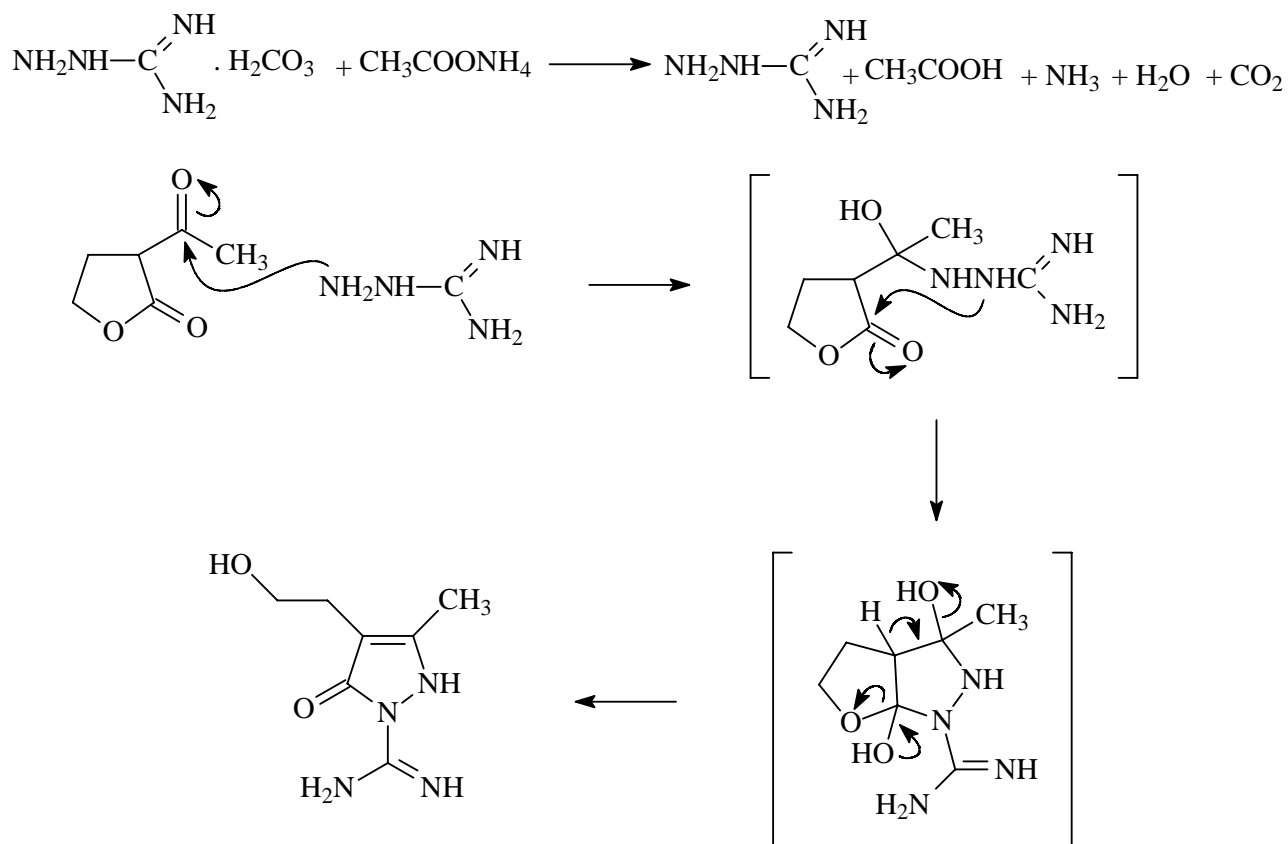
A uma mistura de aminoguanidina bicarbonato, 2-acetil-butirolactona e acetato de amônia foi refluxada em etanol absoluto por um tempo de 15 horas. Após o resfriamento o produto foi filtrado e lavado com etanol e seco sob vácuo. O rendimento citado na literatura é de 76%, entretanto os rendimentos obtidos durante a desenvolvimento desta dissertação não ultrapassaram 60% (Esquema 17).

Esquema 17



De acordo com as condições reacionais empregadas¹¹, a formação da pirazolinona **2** como produto único e não iônico, pode ser atribuída a presença do acetato de amônio, o qual libera a base aminoguanidínica da sua forma iônica fazendo com que a mesma atue como uma hidrazina livre frente a lactona. No esquema 18 é apresentada uma proposta mecanística para a reação de ciclo condensação da pirazolinona **2**. Embora este composto já esteja descrito na literatura¹¹, ao sintetizarmos em nosso laboratório foi feita sua caracterização por ponto de fusão, RMN ¹H e RMN ¹³C.

Esquema 18

**Tabela 4** - Dados físicos e Espectroscópicos para o composto **2**.

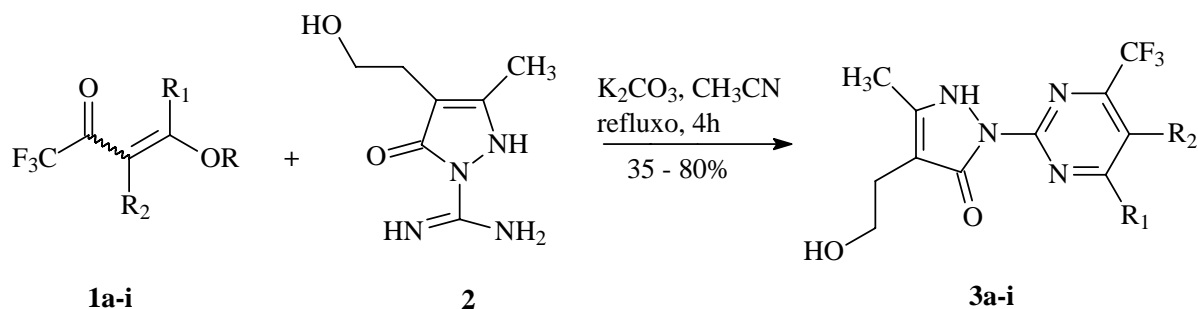
N°	P.f.(°C) ^a	RMN ¹ H (ppm)	RMN ¹³ C (ppm)	Infra-vermelho (cm ⁻¹)
2	192-193	7,8 (bs, NH ₂); 5,0 (s, OH); 3,40 (t, CH ₂ OH); 2,24 (t, CH ₂); 1,96 (s, CH ₃)	165,02 (C3); 155,4 (C4); 152,9 (C Amidino); 91,3 (C5); 61,5 (CH ₂ OH); 26,4 (CH ₂); 13,1 (CH ₃).	2000-3500; 1687; 1612
	196-197 ^b	7,9 (bs, NH ₂); 5,0 (s, OH); 3,40 (t, CH ₂ OH); 2,25 (t, CH ₂); 1,90 (s, CH ₃) ^b .	165,0 (C3); 155,0 (C4); 153,0 (C Amidino); 91,0 (C5); 61,0 (CH ₂ OH); 26,0 (CH ₂); 13,0 (CH ₃) ^b .	2000-3500; 1690; 1610; 1450 ^b .

^a Ponto de fusão não corrigido. ^b Dados referência 11.

3.4 Síntese de 4-alkil(aril)(heteroaril)-2-[5metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-diidro-3H-pirazol-2-il]-6(4)-trifluorometil pirimidinas (3a-i).

Como descrito anteriormente, o sistema pirimidínico pode ser preparado através de várias rotas sintéticas, dentre elas, o método mais comum é aquele formado a partir de duas ligações envolvendo blocos de átomos [3+3], mediante reações de ciclo condensação¹. Neste tópico aborda-se a reação de ciclocondensação de β -alcoxivinil trifluorometil cetonas **1a-i** frente ao dinucleófilo 5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-diidro-3H-2-amidinopirazol **2** visando a obtenção de 2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-diidro-3H-pirazol-2-il]-6(4)-trifluorometilpirimidinas 4-substituídas (**3a-i**). As condições reacionais otimizadas e a série de produtos obtidos encontram-se no Esquema 19.

Esquema 19



1,3	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R	Et	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
R₁	H	CH ₃	<i>i</i> -Pr		Ph	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	2-C ₄ H ₃ O	2-C ₄ H ₃ S
				-(CH ₂) ₃ -					
R₂	H	H	H		H	H	CH ₃	H	H

As condições reacionais para a síntese dos compostos **3a-i** foram determinadas inicialmente para a reação entre o composto **1e** e a amidina **2**, que levou à formação da 4-fenil-2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3H-pirazol-2-il]-6-trifluorometilpirimidina (**3e**). Foram testadas várias condições com o objetivo de otimização do processo

reacional. Após vários testes (Tabela 5) foi estabelecido que os melhores rendimentos resultaram quando a reação foi procedida em acetonitrila por 4 horas sob refluxo e uma relação molar entre **1e**, **2** e carbonato de potássio de 1:1:1/2, respectivamente. Esta condição foi adotada para a síntese da série de compostos 2-[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6(4)-trifluorometilpirimidinas 4-substituídas (**3a-i**).

Tabela 5 – Otimização das condições reacionais.

Nº	Solvente ^a	Tempo (h)	Relação molar ^b	Rendimento (%)
1	Etanol	16	1:1:0,5	40
2	<i>iso</i> -propanol	16	1:1:0,5	- ^c
3	<i>n</i> -Butanol	16	1:1:0,5	- ^c
4	Acetonitrila	16	1:1:0,5	65
5	Acetonitrila ^d	16	1:1:0,5	35
6	Acetonitrila	16	2:1:0,5	55
7	Acetonitrila	16	1:2:0,5	58
8	Acetonitrila	16	1:1:1	60
9	Acetonitrila	16	1,3:1:0,5	60
10	Acetonitrila	16	1:1,3:0,5	63
11	Acetonitrila	16	1:1:0,7	64
12	Acetonitrila	2	1:1:0,5	42
13	Acetonitrila	4	1:1:0,5	65
14	Acetonitrila	8	1:1:0,5	63
15	Acetonitrila	12	1:1:0,5	58
16	Acetonitrila	16	1:1:0,5	67

^a Temperatura de refluxo. ^b Relação molar na ordem β-alcoxivinil trifluormetil cetona, **2** e K₂CO₃. ^c Não foi possível identificar o produto. ^d Temperatura ambiente.

Tendo estabelecido as condições reacionais para a síntese dos compostos 4-fenil-2-[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina (**3e**). Passou-se a tentativa de obtenção dos compostos (**3**) com outros substituintes. Assim, testamos o dinucleófilo amidínico **2** frente a 1,1,1-trifluoro-4-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona (**1f**) e 1,1,1-trifluoro-4-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-3-buten-2-ona (**1g**). Visando introduzir grupos aril substituídos (**3f**) e a inclusão simultânea de um substituinte alquílico (CH₃) na posição 5 e arílico *p*-substituído (4-OCH₃C₆H₄) do anel pirimidínico(**3g**).

Nas reações com os precursores arílicos (**1e-g**) foi observado que após uma hora de reação ocorreu a formação de um precipitado amarelo. Ao término da reação este, foi

isolado através de uma simples filtração. Segundo Badawey¹¹, este refere-se ao sal potássico da respectiva pirazolil-pirimidina. Este sal foi dissolvido em água e o pH ajustado entre 2-3 com ácido clorídrico. Imediatamente após a adição do ácido ocorreu a formação de um novo precipitado branco (**3e-g**). Mesmo assim, estas soluções contendo (**3e-g**) na forma livre foram resfriadas a uma temperatura de 5-10°C para uma maior eficiência na precipitação dos produtos (**3e-g**). Após o resfriamento e a decantação, foi efetuada a filtração e obtidos os produtos (Figura1) na forma de sólidos amarelo escuro. As pirazolil-pirimidinas (**3e-g**) foram submetidas à recristalização usando acetato de etila. O composto **3e** após recristalizado apresentou-se como cristais amarelos e os compostos **3f**, **3g** mesmo depois de recristalizados apresentaram-se na forma de sólidos brancos com alto grau de pureza (Tabela 6). Durante a purificação dos compostos **3e-g** pode-se destacar a eficiência do carvão ativo no processo de recristalização. Os compostos impuros quando dissolvidos a quente na mistura de solventes, resultaram em soluções de aspecto turvo e escuro, mas, refluxo e filtração na presença de carvão ativo forneceram soluções transparentes e claras. Os rendimentos para a obtenção de **3e-g** variaram de 49-65%.

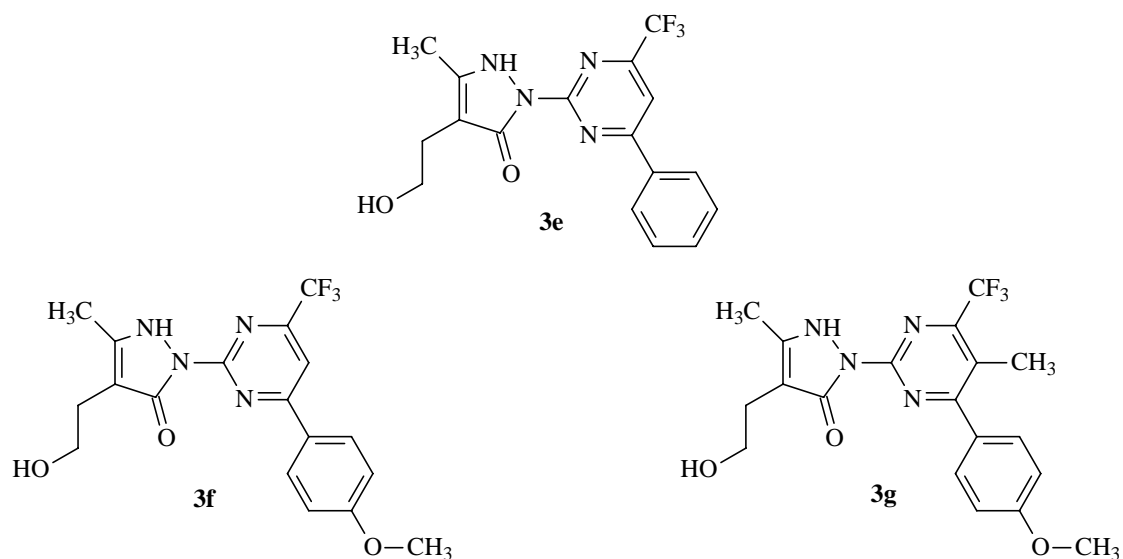


Figura 1 – Compostos aril substituídos **3e-g**

Visto que as condições reacionais para obtenção da série de pirimidinas aril substituídas (**3e-g**) foram estabelecidas anteriormente, adotamos o mesmo procedimento para a síntese das pirimidinas alquil substituídas (**3a-d**). Estas reações também apresentaram a formação de um precipitado amarelo após uma hora de refluxo, com exceção do derivado da ciclopentanona (**1d**), o qual forneceu um precipitado verde. Ao término dessas reações (4 horas)(**3a-d**), foi isolado através de uma simples filtração, o sal de potássio das respectivas pirazolil-pirimidinas. Estes sais foram dissolvidos em água e o pH ajustado entre 2-3 com ácido clorídrico, sendo que imediatamente após a adição do ácido ocorreu a formação um novo precipitado branco.

Surpreendentemente os compostos **3a** e **3b** não precipitaram de imediato tendo que ser feita a redução do volume de água por rota-evaporação. Após, as soluções foram deixadas em repouso sob refrigeração por algumas horas para que ocorresse a precipitação do composto livre.

Os compostos **3a-d** (Figura 2) foram obtidos na forma de sólidos. O composto **3a** foi recristalizado em etanol e os compostos **3b** e **3d** recristalizaram em uma mistura de acetato de etila e hexano na proporção 5:1 respectivamente. O composto **3c** foi recristalizado em acetato de etila. Os rendimentos de **3a-d** variaram de 35-57% (Tabela 6).

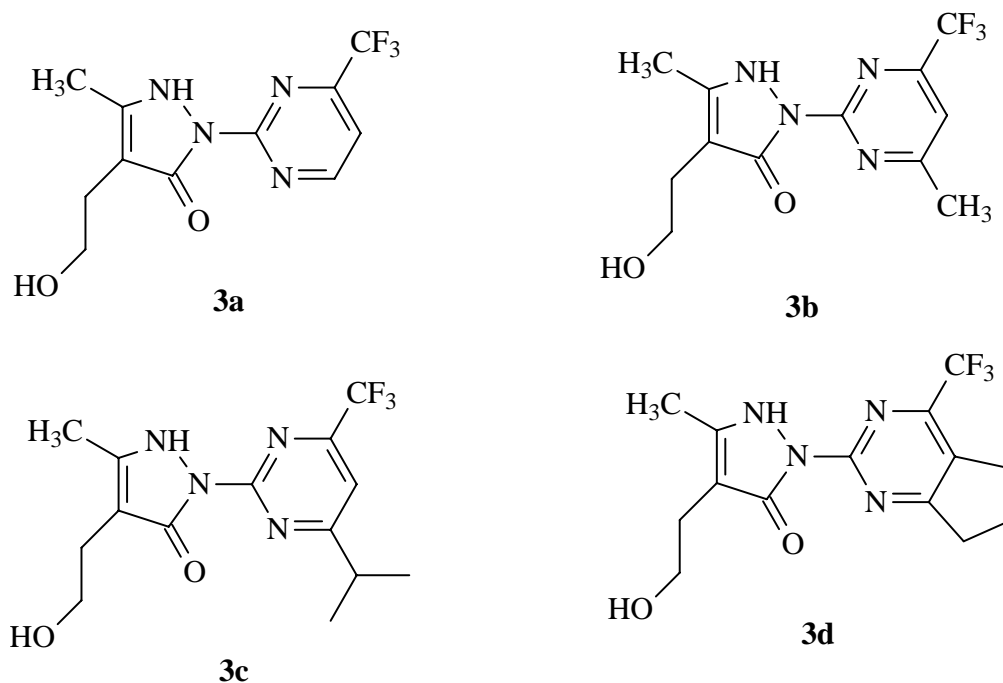


Figura 2 – Compostos alquil substituídos **3a-d**.

As β - alcoxivinil trifluormetil cetonas 1,1,1-trifluor-4-(2-heteroaryl)-4-metoxi-3-buten-2-onas (**1h-i**) frente a amidina **2** forneceram sistemas tris-heterocíclicos. Devido a dificuldade de purificação das β - alcoxivinil trifluormetil cetonas **1h e 1i** foi pesado 20 % a mais destas β - alcoxivinil trifluormetil cetonas (**1h-i**) para a síntese dos tris-heterocíclos. O processo reacional transcorreu da mesma forma que o realizado para as pirimidinas aril e alquil substituídas, porém por optarmos em trabalhar com os compostos impuros e com aspecto escuro, os sais também apresentaram-se com aspecto marrom escuro. Após o procedimento de liberação da forma iônica (neutralizado) os compostos **3h, 3i** (Figura 3) apresentaram-se na forma de sólidos marrons escuro. Os compostos **3h,3i** foram recristalizados em acetato de etila, resultando em cristais amarelos. Os rendimentos para os compostos **3h e 3i** foram de 80 e 50%, respectivamente (Tabela 6).

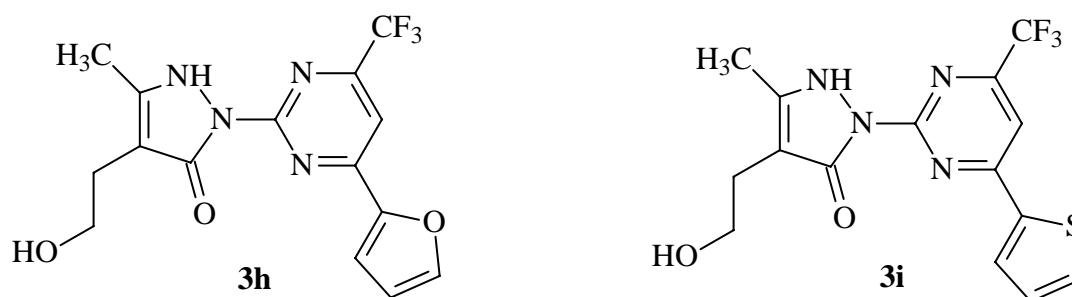


Figura 3 – Tris-heterociclos **3h, 3i**

As constantes físicas, fórmulas e pesos moleculares, caracterização (MS), bem como os rendimentos obtidos na síntese dos compostos **3a-i** estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Dados físicos e espectroscópicos selecionados para os compostos **3a-i**.

Comp	Rend. (%) ^a	P.F (°C) ^b	Formula Molecular	CG –MS <i>mz</i> /(%)	A.E Teórico/Experimental		
					C	H	N
3a	35	185-187	C ₁₁ H ₁₁ F ₃ N ₄ O ₂ (288,23)	288(M ⁺ ,15), 257(100), 147(21), 203(10), 69(10)	45,84	3,85	19,44
					45,39	3,42	19,31
3b	57	184-185	C ₁₂ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₂ (302,26)	302 (M ⁺ ,15), 271(100), 161(20), 93 (10), 69(10)	47,69	4,34	18,54
					47,05	4,23	18,02
3c	45	148-150	C ₁₄ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₂ (330,31)	330 (M ⁺ ,17), 299(100), 189(05), 69(05), 53(05)	50,91	5,19	16,96
					50,57	5,13	16,59
3d	47	214-215	C ₁₄ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₂ (328,29)	328 (M ⁺ ,23), 297(100), 230(21), 187(24), 69(05)	51,22	4,61	17,07
					50,91	4,53	16,47
3e	65	193-194	C ₁₇ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₂ (364,33)	364 (M ⁺ ,29), 333(100), 279(22), 223(36), 128(10)	56,04	4,15	15,38
					55,89	4,13	15,24
3f	60	205-206	C ₁₈ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₃ (394,35)	394 (M ⁺ ,30), 363(100), 309(14), 253(19), 158(09)	54,82	4,35	14,21
					54,82	4,69	13,98
3g	49	149-150	C ₁₉ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₃ (408,38)	408 (M ⁺ ,14), 377(100), 323(05), 77(05), 53(05) 408 (M ⁺ ,14), 377(100), 323(05), 77(05), 53(05)	55,88	4,69	13,72
					56,25	4,88	13,28
3h	80	171-173	C ₁₅ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₃ (354,29)	354 (M ⁺ ,36), 323(100), 269(22), 213(34), 118(05)	50,85	3,70	15,81
					50,49	3,71	15,53
3i	50	195-196	C ₁₅ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₂ S (370,35)	370 (M ⁺ ,32), 339(100), 285(15),229(44), 134(14)	48,65	3,54	15,13
					48,44	3,49	14,77

^a – Rendimento dos compostos isolados ^b – Ponto de fusão em aparelho não corrigido.

3.5. Identificação dos Compostos

3.5.1 Identificação por espectroscopia de RMN

A identificação dos compostos foi feita através de espectroscopia de RMN ^1H , ^{13}C , ^{19}F e complementarmente espectroscopia de RMN bidimensional (HMQC).

A atribuição dos sinais foi baseada em trabalhos já desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa (NUQUIMHE) envolvendo a síntese de pirazolilpirimidinas^{24,25} e também pela atribuição de sinais obtidos a partir da literatura¹¹ para o precursor **2**. O composto **3g** foi tomado como referencial para definição dos sinais de toda a série de compostos 2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6(4)-trifluormetilpirimidinas 4-substituídas (**3a-i**). Salienta-se que para o composto **3a**, o grupamento trifluormetila encontra-se na posição 4 do anel pirimidínico.

O espectro de RMN de ^1H do composto **3g** (Figura 4), registrado em $\text{DMSO-}d_6$ e TMS como referência interna, apresenta um dubleto em 7,71 ppm com $J = 8,6$ Hz referente a dois prótons fenílicos, outro dubleto em 7,08 ppm com $J = 7,2$ Hz referente aos outros dois prótons fenílicos, em 3,86 ppm apresenta um singleto referente ao substituinte metoxila, em 3,53 ppm um tripleto com $J = 6,7$ Hz relativo ao CH_2 ligado ao OH, em 2,43 ppm um multiplete referente ao CH_2 ligado a posição 4 do anel pirazolínico, em 2,42 ppm um singleto da metila ligada a posição 5 do anel pirimidínico, e um singleto em 2.19 ppm referente a metila ligada na posição 5 do anel pirazolínico. Observa-se uma má resolução do tripleto esperado para a metilena (CH_2), como também uma sobreposição de sinal juntamente ao sinal da metila pirimidínica.

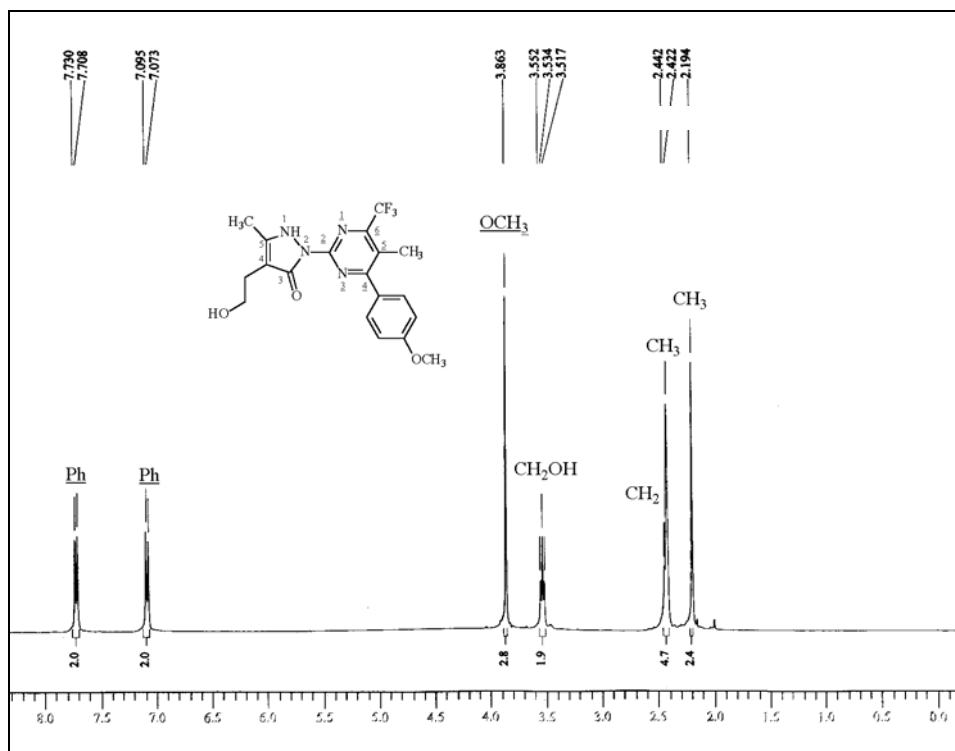


Figura 4 – Espectro de RMN ^1H em $\text{DMSO-}d_6$ do composto 5-metil-4-(4-metoxifenil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetil pirimidina (**3g**)

No espectro de RMN ^{13}C totalmente desacoplado (Figura 5), o composto **3g** apresenta um sinal em 169,08 ppm relativo ao C4 da pirimidina, outro sinal em 160,92 ppm para o carbono da fenila ligado ao substituinte OCH_3 , um quarteto em 153,60 ppm com $^2J_{\text{CF}} = 33,2$ Hz para o C6, em 152,46 ppm referente ao C5 do anel pirazolínico, em 150,77 ppm um sinal do C2 do anel pirimidínico, em 131,33 e 128,46 ppm sinais pertencentes aos carbonos fenílicos, um quarteto em 121,25 ppm com $J_{\text{CF}} = 276,9$ Hz atribuído ao CF_3 , em 121,22 ppm um sinal relativo ao C5 da pirimidina, em 101,00 ppm sinal do C4 do pirazol, em 60,33 ppm sinal da metilena ligada ao OH, em 55,30 ppm o sinal do carbono da metoxila, em 25,66 ppm o sinal do carbono da metilena ligada ao anel pirazolínico, em 14,11 ppm o sinal relativo ao carbono da metila ligada a posição 5 do anel pirimidínico e em 11,61 o sinal da metila ligada ao anel pirazolínico. Também foram executados experimentos de RMN de ^{19}F registrados em $\text{DMSO-}d_6$ utilizando flúor

benzeno como padrão externo para o composto **3g**, apresentando um singlete em $-68,04$ ppm referente ao CF_3 da molécula.

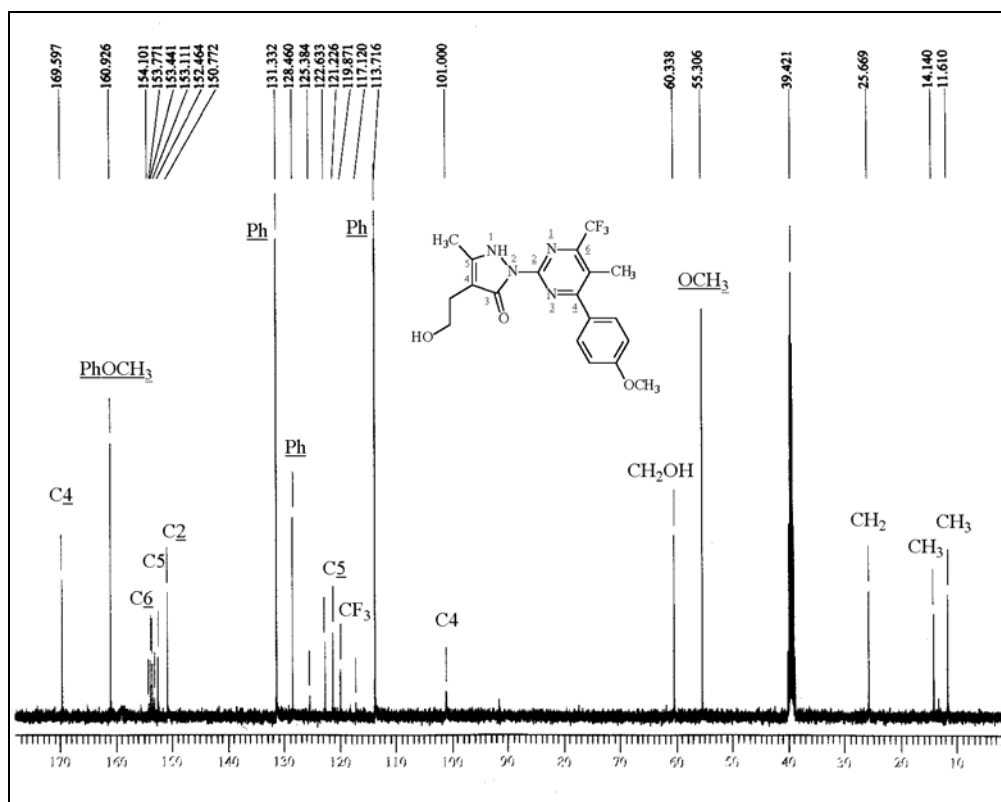


Figura 5 - Espectro de RMN ^{13}C em $\text{DMSO}-d_6$ do composto 5-metil-4-(4-metoxifenil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-diidro-3H-pirazol-2-il]-6-trifluormetil pirimidina (**3g**)

Os espectros de RMN ^1H registrados em $\text{DMSO } d_6$ para a série de compostos **3a-i**, apresentaram valores médios e como um singlete em 2,20 ppm atribuídos aos prótons metílicos do anel pirazolínico, um multiplete em cerca 2,41 ppm para os prótons metilênicos ligados ao pirazol, um tripleto a cerca de 3,52 ppm com $J = 6,9$ Hz para o metileno ligado ao OH, e um singlete em 7,92 ppm relativo ao próton na posição 5 do anel pirimidínico. Com base nos dados da Tabela 7 podemos afirmar que a inclusão de substituintes nas posições 4 do anel pirimidínico não acarretaram mudanças significativas nos prótons metilênicos e metílicos, entretanto, para o próton pirimidínico H_5 a inclusão de substituintes arílicos na posição 4 da pirimidina ocasionou efeito de desblindagem que variou de 0,20 a 0,50 ppm.

Para a série de compostos **3a-i** foram realizados experimentos de RMN ^{19}F usando flúor benzeno como padrão externo, sendo registrado valores médios como um singlete a $-68,15$ ppm.

Tabela 7 – Deslocamentos químicos^a de RMN ^1H e ^{19}F dos compostos **3a-i**.

N°	CH ₂ OH	CH ₂	CH ₃	H ₅ (pirimidina)	^{19}F
3a	3,52	2,41	2,19	7,72	-68,17
3b	3,54	2,44	2,22	7,71	-68,14
3c	3,50	2,40	2,18	7,71	-67,89
3d	3,47	2,37	2,16	-	-66,11
3e	3,52	2,43	2,22	8,21	-67,93
3f	3,52	2,40	2,20	8,07	-67,85
3g	3,53	2,43	2,19	-	- ^b
3h	3,55	2,43	2,21	7,90	-68,32
3i	3,55	2,44	2,22	8,15	-68,05
δ_m	3,52	2,41	2,20	7,92	-68,15
σ	0,02	0,02	0,02	0,21	1,19

^a Deslocamento químico em ppm. ^b Em fase de aquisição. δ_m Deslocamento médio. σ Desvio padrão

Os espectros de RMN ^{13}C para a série de compostos **3a-i** apresentaram deslocamentos químicos médios de 153,8 ppm para o C5 e 101,0 ppm para o C4 do anel pirazolínico. O C3 (carbonila) não foi observado. Em 60,1 ppm observou-se o sinal referente ao carbono metilênico ligado ao OH, em 25,6 ppm o sinal do carbono metilênico ligado ao anel pirazolínico e em 11,5 ppm o sinal da metila ligada ao anel pirazolínico. Entretanto não foi observado sinal para o carbono carbonílico da pirazolinona C3 e os sinais relativo ao carbono C5 pirazolínicos para os compostos **3a-c**, **3f** e **3h-i**, o sinais do carbono C4 pirazolínicos não foi observado nos compostos **3a-c**, **3e-f** e **3h-i**. Foram feitos testes com substituição do solvente e variação na temperatura na tentativa de observar estes sinais, mas não foi obtido sucesso. Para a identificação do carbono carbonílico foi utilizado espectroscopia de infra-vermelho onde o C3 foi identificado por uma banda que variou de 1654 a 1689 cm^{-1} .

O anel pirimidínico apresentou valores médios de deslocamento químico com sinais a 151,11 ppm atribuído ao C2, um quarteto a cerca de 154,4 ppm com $^2J_{\text{CF}} = 35,4$ Hz e outro quarteto a 120,4 ppm com $^1J_{\text{CF}} = 275,5$ Hz relativo ao CF_3 . Em 109,0 ppm foram

observados sinais referentes ao C5, exceto para os compostos **3d** e **3g** que apresentaram sinais em 127,46 ppm e 121,22 respectivamente. Para o carbono C6 foram observados sinais que variaram de 157,7 ppm a 181,4 ppm dependendo do substituinte. (Tabela 8).

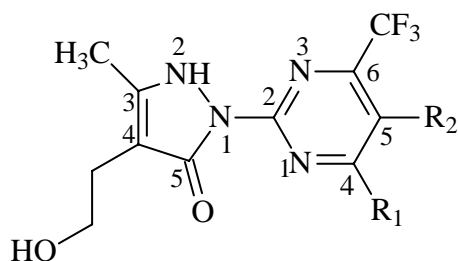
Tabela 8- Deslocamentos químicos^a de RMN ¹³C dos compostos **3 a-i**

N°	Pirazol					Pirimidina				
	C5	C4	CH ₂ OH	CH ₂	CH ₃	C2	C6	C5	C4	CF ₃
3 a	-	-	60,24	25,73	11,61	151,68	162,01	112,78	154,96	120,34
3b	-	-	60,26	25,70	11,67	151,47	172,74	112,53	154,64	120,34
3c	-	-	60,21	25,66	11,81	151,41	180,57	110,37	155,03	120,14
3d	153,94	101	60,10	25,58	11,49	150,62	181,48	127,46	148,43	120,83
3e	155,35	-	60,32	25,85	11,56	151,37	167,61	108,14	155,90	120,20
3f	-	-	60,00	25,52	11,28	150,85	166,76	107,02	155,50	120,34
3g	152,46	101	60,33	25,66	11,61	150,77	169,59	121,22	153,60	121,35
3h	-	-	60,33	25,64	11,65	151,48	157,73	106,08	155,89	120,31
3i	-	-	60,27	25,67	11,70	151,60	162,57	107,05	155,66	120,48
δ_m	153,91	101	60,22	25,66	11,59	151,25	169,00	112,51	154,40	120,48
σ	1,44	0	0,11	0,09	0,14	0,39	8,12	7,28	2,35	0,38

^a Deslocamento químico em ppm. δ_m Deslocamento médio. σ Desvio padrão

Os dados completos de RMN ¹H, ¹³C e ¹⁹F dos compostos **3a-i** então apresentados na Tabela 9.

Tabela 9 - Dados Espectroscópicos para os compostos **3 a-i**.



N°	RMN ¹ H, δ , J(Hz)	RMN ¹³ C, δ , J _{CF} (Hz)	RMN ¹⁹ F δ	IR (cm ⁻¹) ν C=O
	(pirazol.) 3,52 (t, J=6,9, 2H, CH ₂ OH);	(pirazol) 60,24 (CH ₂ OH);		
	2,41 (t, J=6,9, 2H, CH ₂);	25,73 (CH ₂); 11,61 (CH ₃);		
3a	2,19 (s, 3H, CH ₃);	(pirimidina) 162,01 (C-4);	- 68,17	1661
	(pirimidina.) 9,11 (d, J=4,9, 1H, H ₄);	154,96 (C-6, ² J=36.0);		
	7,72 (d, J=4,9, 1H, H ₅).	151,68 (C-2); 120,34 (CF ₃ , J _{CF} =275.1); 112,78 (C-5).		

Continuação Tabela 8

N°	RMN ¹ H, δ, J(Hz)	RMN ¹³ C, δ, J _{CF} (Hz)	RMN ¹⁹ F δ	IR (cm ⁻¹) ν _{C=O}
3b	(pirazol) 3,54 (t, J=6,9, 2H, CH ₂ OH); 2,44 (t, J=6,9, 2H, CH ₂); 2,22 (s, 3H, CH ₃); (pirimidina) 7,71 (s, 1H, H ₅); 2,66 (s, 3H, CH ₃).	(pirazol) 60,26 (CH ₂ OH); 25,70 (CH ₂); 11,67 (CH ₃); (pirimidina) 172,74 (C-4); 154,64 (C-6, ² J=36,0); 151,47 (C-2); 120,34 (CF ₃ , J _{CF} = 274,8); 112,53 (C-5); 24,00 (CH ₃).	- 68,14	1689
3c	(pirazol) 3,50 (t, J=6,9, 2H, CH ₂ OH); 2,40 (t, J=6,9, 2H, CH ₂); 2,18 (s, 3H, CH ₃); (pirimidina) 7,67 (s, 1H, H ₅); 3,19 (m, 1H, CH), 1,31 (d, 6H, 2CH ₃).	(pirazol) 60,21 (CH ₂ OH); 25,66 (CH ₂); 11,81 (CH ₃); (pirimidina) 180,57 (C-4); 155,03 (C-6, ² J=35,3); 151,41 (C-2); 120,14 (CF ₃ , J _{CF} = 274,8); 110,37 (C-5); 35,56 (CH); 21,00 (CH ₃) ₂ .	- 67,89	1682
3d	(pirazol) 3,47 (t, J=7,0, 2H, CH ₂ OH); 2,37 (t, J=7,0, 2H, CH ₂); 2,16 (s, 3H, CH ₃); (pirimidina) 3,07 (m, 4H, CH ₂); 2,16 – 2,21 (m, H, CH ₂).	(pirazol) 153,94 (C-5); 101,00 (C-4); 60,10 (CH ₂ OH); 25,58 (CH ₂); 11,49 (CH ₃); (pirimidina) 181,48 (C-4); 150,62 (C-2); 148,43 (C-6, ² J=36,0); 127,46 (C-5); 120,83 (CF ₃ , J _{CF} = 274,8); 33,58 (CH ₂); 27,52 (CH ₂); 21,72 (CH ₂).	- 66,11	1661

Continuação Tabela 8

N°	RMN ¹ H, δ, J(Hz)	RMN ¹³ C, δ, J _{CF} (Hz)	RMN ¹⁹ F δ	IR (cm ⁻¹) ν _{C=O}
3e	(pirazol) 3,52 (t, J=6.9, 2H, CH ₂ OH); 2,43 (m, 2H, CH ₂); 2,22 (s, 3H, CH ₃); (pirimidina) 8,39 (m, 2H, Ph), 8,21 (s, 1H, H ₅), 7,59 (m, 3H, Ph).	(pirazol) 155,34 (C-5); 60,32 (CH ₂ OH); 25,85 (CH ₂); 11,56 (CH ₃); (pirimidina) 167,61 (C-4); 155,90 (C-6, ² J=35,3); 151,37(C-2); 134,71; 132;48; 129,01; 128,04 (Ph); 120,20 (CF ₃ , J _{CF} =275,5); 108,14 (C-5).	- 67,93	1657
3f	(pirazol) 3,52 (t, J=6.7, 2H, CH ₂ OH), 2,40 (m, 2H, CH ₂); 2,20 (s, 3H, CH ₃); (pirimidina) 8,31 (d, J = 8,6, 2H, Ph), 8,07 (s, 1H, H ₅), 7,01 (d, J = 8,6, 2H, Ph), 3,82 (s,3H, OCH ₃).	(pirazol) 60,00 (CH ₂ OH); 25,52 (CH ₂); 11,28 (CH ₃); (pirimidina) 166,76 (C-4); 162,79 (PhOMe); 155,50 (C-6, ² J=35,3); 150,85 (C-2); 129,70; 124,45; 114,20 (Ph); 120,34 (CF ₃ , J _{CF} = 275,5); 107,02 (C-5); 55,27 (OCH ₃).	- 67.85	1654
3g	(pirazol) = 3,53 (t, J=6,7, 2H, CH ₂ OH); 2,40 – 2,46 (m, 2H, CH ₃); 2,19 (s, 3H, CH ₃); (pirimidina) = 7,71 (d, J= 8,6, 2H, Ph); 7,08 (d, J= 8,6, 2H, Ph); 3,86 (s, 3H, OCH ₃); 2,42 (s, 3H, CH ₃).	(pirazol)152,46 (C-5) 101,00 (C-4) 60,33 (CH ₂ OH); 25;66 (CH ₂); 11;61 (CH ₃); (pirimidina) 169,59 (C-4); 160,92 (PhOMe); 153,60 (C-6, ² J=33,2), 150,77 (C-2); 131,33 128,46; 113,71 (Ph); 121,25 (CF ₃ , J _{CF} =276,9); 121,22 (C-5); 55,30 (CH ₃ O); 14,14 (CH ₃).	- ^a	1658

Continuação Tabela 8

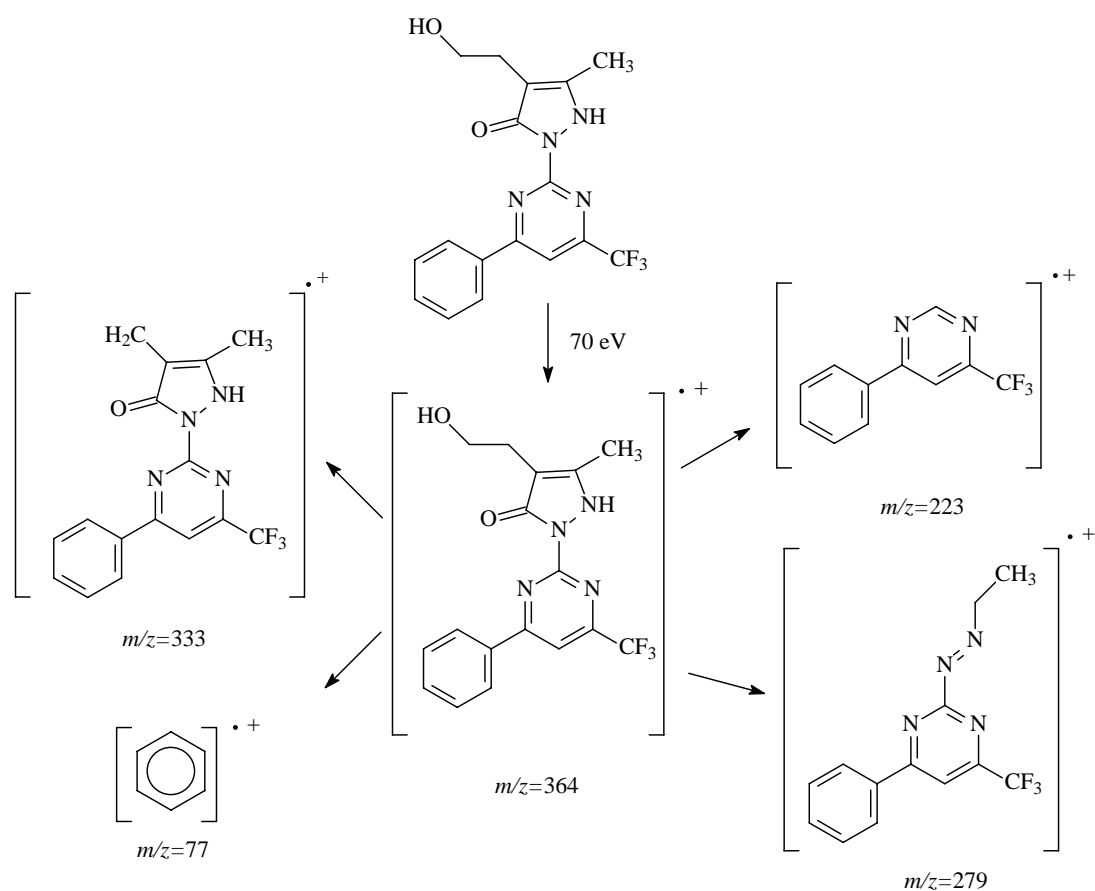
N°	RMN ¹ H, δ, J(Hz)	RMN ¹³ C, δ, J _{CF} (Hz)	RMN ¹⁹ F δ	IR (cm ⁻¹) ν _{C=O}
3h	(pirazol) 3,55 (t, J=6,9, 2H, CH ₂ OH); 2,43 (m, 2H, CH ₂); 2,21 (s, 3H, CH ₃); (pirimidina) 8,07 (s, 1H, H ₅ Fu), 7,90 (s, 1H, H ₅), 7,74 (s, 1H, H ₃ -, Fu), 6,83(dd, J= 3,5, J= 1,6, 1H, H ₄ Fu).	(pirazol) 60,33 (CH ₂ OH); 25,64 (CH ₂); 11,60 (CH ₃); (pirimidina) 157,73 (C-4), 155,89 (C-6, ² J=36,0); 151,48 (C-2); 149,56; 148,01; 116,76; 113,37 (Fu); 120,31 (CF ₃ , J _{CF} = 275,5); 106,08 (C-5).	- 68,32	1668
3i	(pirazol) 3,55 (t, J=6,9, 2H, CH ₂ OH), 2,44 (m, 2H, CH ₂); 2,22 (s, 3H, CH ₃); (pirimidina) 8,34 (d, J=3,6, 1H, H ₃ -Tn), 8,15 (s, 1H, H ₅), 7,97 (d, 1H, H ₃ -, Tn), 7,30 (dd, J= 3,5, J= 1,6, 1H, H ₄ -Tn).	(pirazol) 60,27 (CH ₂ OH); 25,67 (CH ₂); 11,70 (CH ₃); (pirimidina) 162,57 (C-4); 155;60 (C-6, ² J=36,0); 151,65 (C-2); 140,13; 133,78; 131,87; 129,29 (Tn) 120,31 (CF ₃ , J _{CF} =275,5); 107,05 (C-5).	- 68,32	1659

^a Em fase de aquisição.

3.5.2 Espectroscopia de massa

O espectro de massas do composto **3e** usado como exemplo, apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos são: o íon molecular 364 (M^+ , 29), o sinal da perda do fragmento CH_3OH 333 (100), o sinal de um fragmento molécula de 279 (22), o sinal referente ao do anel pirimidínico 223(36) e o fragmento referente a fenila 78(5) . O provável mecanismo de fragmentação do composto **3e** está representado no Esquema 20 e Figura 6.

Esquema 20



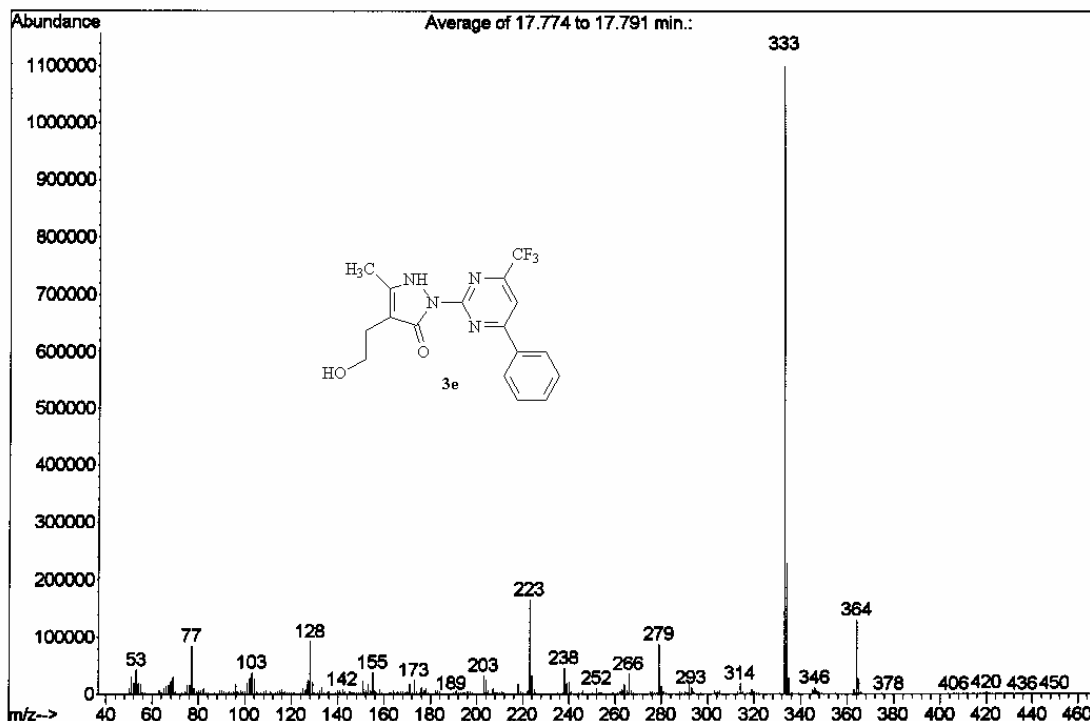
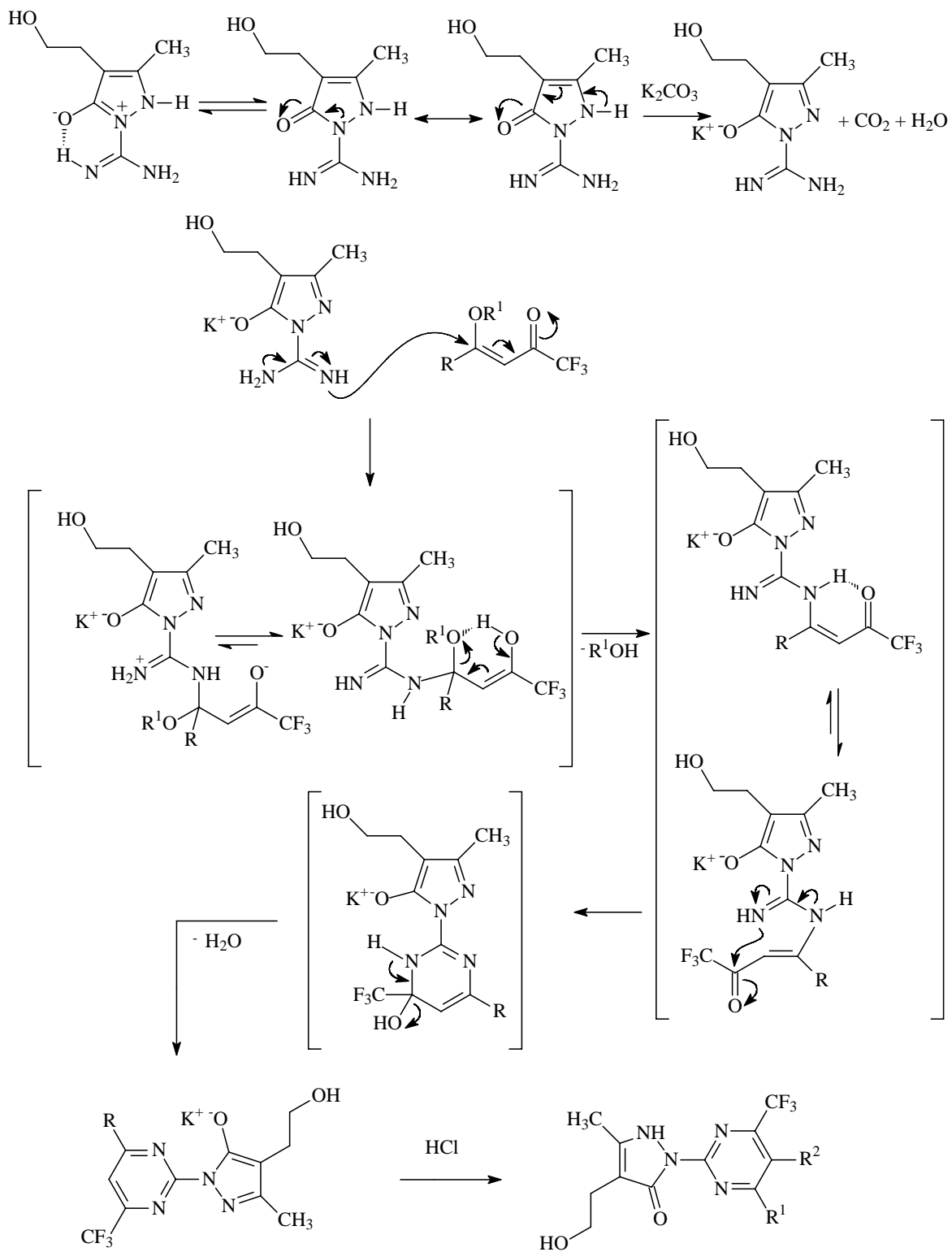


Figura 6 - Espectro de massa do composto **3e** 4-fenil-2-[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-1,2-diidro-3*H*-pirazol-2-il]6-trifluorometilpirimidina

3.6 Proposta Mecanística para a Série de Compostos 3a-i

De acordo com o Esquema 21, observa-se que na ausência de um meio básico a amidina **2** possibilita o equilíbrio com a estrutura tautomérica, a qual apresenta um anel pirazólico eletronicamente deficiente. Esta deficiência eletrônica diminui a nucleofilicidade do grupo amidínico. A introdução de um meio básico (K_2CO_3) favorece a aromatização da pirazolina **2** transformando este dinucleófilo em uma aril amidina neutra. A partir desta etapa ocorre a ciclocondensação das β -alcoxivinil trifluorometil cetonas **1a-i** com o precursor 5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-1,2-diidro-3*H*-2-amidinopirazol (**2**), a qual envolve primeiramente o ataque do NH amidínico ao carbono β -olefínico, com a eliminação do grupo alcóxido. A seguir o NH_2 amidínico ataca o carbono carbonílico com posterior eliminação de água, obtendo as pirazol-pirimidinas na forma iônica, sendo esta liberada após a neutralização com ácido clorídrico.

Esquema 21



4. Conclusão

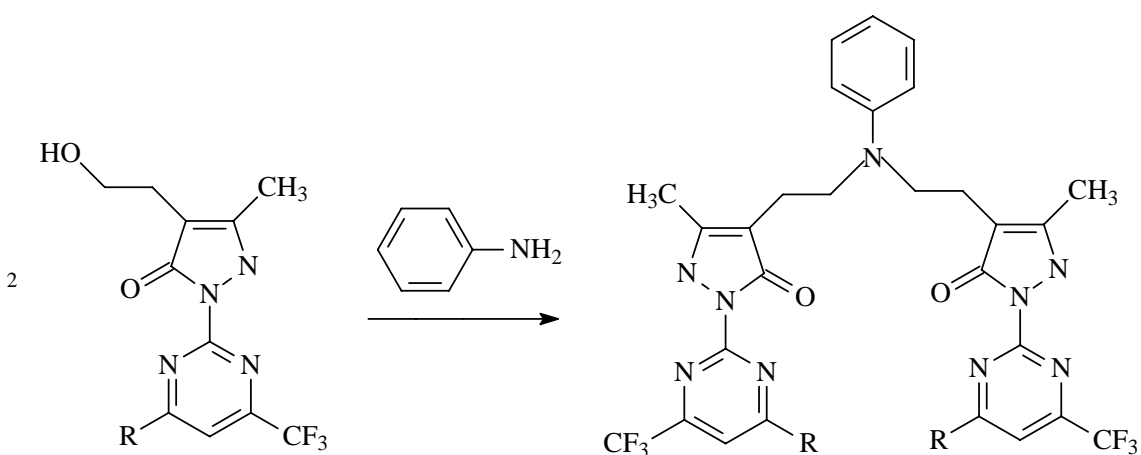
Com base nos objetivos traçados para este trabalho e a análise da apresentação e discussão dos resultados, conclui-se que:

- As reações de ciclocondenação entre 4-alcoxi-4-alkil(aril)(heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (**1a-i**) e o precursor 1,3 dinucleófilo 5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-dihidro-3*H*-2-amidinopirazol (**2**) foram viáveis sinteticamente e levaram a obtenção de uma série de alkil, aril e heteroaril 2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-2-il]-6(4)-trifluorometilpirimidinas com rendimentos de 35 a 80 %.
- A metodologia empregada para a síntese de 2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-2-il]-6(4)-trifluorometilpirimidinas 4-substituídas (**3a-i**) comparada a metodologia desenvolvida por Badawey¹¹, permitiu a inclusão do grupo trifluormetil e de substituintes alquílicos, cicloalquílicos, arílicos e heteroarílicos com tempo reacional de 4h com rendimentos de 35 a 80 %.
- A espectroscopia de RMN de ¹H, RMN de ¹³C, RMN de ¹⁹F e experimentos espectroscópicos bidimensionais, foram uma ferramenta importante na atribuição dos sinais e na determinação das estruturas dos produtos sintetizados.

4.1 Sugestões para Continuidade do Trabalho

- 1) Um estudo sistemático da atividade biológica dos compostos obtidos, uma vez que substâncias com estruturas químicas semelhantes vem sendo utilizadas como anti-inflamatórios, antipiréticos e analgésicos (em andamento junto ao Laboratório de Neurotoxicidade e Psicofarmacologia).
- 2) Reações de ciclocondensação de β -alcoxivinil cetonas triclорометилadas frente ao precursor amidínico para obtenção de pirazolil-pirimidinas triclорометил substituídas.
- 3) Desenvolver uma rota de síntese para obtenção de complexos metálicos.
- 4) Reação de derivatização com anilina para obtenção de um ligante, Esquema 22.

Esquema 22



5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Materiais e Métodos

5.1.1 Reagentes utilizados

2-Acetil- butirolactona (Aldrich)

Acetais sintetizados e purificados conforme técnica descrita^{19, 20, 21, 35, 36}.

Acetato de amônio (Merk)

Acetonitrila p.a (Vetec), (previamente seca)

Ácido Clorídrico (Vetec)

Ácido *p*-toluenosulfônico dihidratado (Aldrich), p.f. 86-87°C

Anidrido trifluoracético (Vetec)

Bicarbonato de amino guanidina (Acros)

Clorofórmio p.a. (Neon), (previamente seco)

Carbonato de potássio anidro (Neon)

Etanol (absoluto) p.a. (Vetec)

Piridina (Merk), refluxada com KOH e destilada p.e. 115,5 °C

5.2 Métodos de Identificação e Determinação de Pureza

5.2.1 Espectrometria de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN ^1H , ^{13}C e foram obtidos em espectrômetros DPX – 200 Bruker e DPX – 400 Bruker, os espectros de ^{19}F foram obtidos no DPX – 400 Bruker.

Os dados de ^1H e ^{13}C foram obtidos em tubos de 5mm na temperatura de 300 a 333 K 0,5 M em Dimetilsulfoxido deuterado /TMS ou CDCl_3 (precursores). As condições usadas no espectrômetro Bruker DPX- 200 foram SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz ^{13}C , *lock* interno pelo ^2D ; largura do pulso 9,9 μs (^{13}C); tempo de aquisição 3,9 s (^1H) e 2,8 s (^{13}C); janela espectral 965 Hz (^1H) e 5000 Hz (^{13}C); número de varreduras 8 a 32 para ^1H e 2000 – 20000 para ^{13}C , dependendo do composto; número de pontos 655536 com resolução digital Hz/ ponto igual a 0,128875 (^1H) e 0,179994 (^{13}C); temperatura de 333 K .

As condições usadas no espectrômetro Bruker DPX – 400 foram SF 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D ; largura do pulso 8,0 μs (^1H) e 13,7 μs (^{13}C); tempo de aquisição 6,5 s (^1H) e 7,6 s (^{13}C); janela espectral 965 Hz (^1H) e 5000 Hz (^{13}C); número de varreduras 8 a 32 para ^1H e 2000 – 20000 para ^{13}C , dependendo do composto; número de pontos 655536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 (^1H) e 0,371260 (^{13}C); temperatura de 333 K.

Para a aquisição dos espectros de ^{19}F foi utilizado o espectrômetro Bruker DPX – 400 empregando tubos de 5mm na temperatura de 300 a 0,5 M, como referência externa $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$ a –113 ppm em relação ao CF_3Cl (0,0 ppm) sendo empregados os parâmetros SF de 376, 498 MHz; com tempo de aquisição de 1,12 segundos , com numero de varreduras de 8 a 32.

5.2.2 Ponto de fusão

Os pontos de fusão dos compostos sintetizados foram determinados em capilar aberto, utilizando um aparelho Electrothermal Mel-Temp 3.0 com termômetro não corrigido.

5.2.3 Espectroscopia de Massas

Os dados de massas e cromatografia gasosa foram obtidos de um cromatógrafo gassoso HP 6890, acoplado a um detector de massas seletivo HP 5973 equipado com injetor split-splitless autosampler, coluna capilar cross-linked HP 5, com 30 mm, 0,32 mm, sendo usado hélio como gás de arraste.

5.2.4 Análise elementar

Os dados de análise elementar CHN foram obtidos em um analisador Perkin-Elmer 2400, no Instituto de Química da USP, São Paulo.

5.2.5 Infra-vermelho

Os espectros de infra-vermelho foram obtidos em um aparelho marca Nicolet modelo Magna-IR Spectrometer 550 com detector DTGS KBr, na Central Analítica da UNISC, RS.

5.3 Técnicas Experimentais

5.3.1 Técnica geral de acilação de enoléteres (1a-c)²⁰

Após refluxo por 1 hora sobre LiAlH_4 , o volume equivalente a 60 mmol de enoléter foi destilado diretamente para um funil de adição que já continha 60mmol de piridina absoluta e 20-30 ml de clorofórmio anidro. Após, o funil foi imediatamente adaptado a um balão reacional contendo 60 mmol de cloreto de tricloroaceta ou anidrido trifluoracético. O balão foi preparado previamente, tampado e colocado em banho de gelo, com o objetivo de evitar a formação de vapores ácidos que induzem a polimerização do enoléter.

A seguir, foi adicionado o enoléter e a pirimidina, gota a gota sobre o acilante, sob agitação magnética por 16 horas. Ao término do tempo reacional, a mistura foi lavada com solução de ácido clorídrico 0,1 M (3x) e água destilada (1x) e seco com sulfato de sódio anidro e então filtrada. Após a evaporação do solvente, o óleo residual foi purificado por destilação à pressão reduzida em um microdestilador.

5.3.2 Técnica geral de acilação de acetais (1d-i)^{19,21,34,35}

Em um balão de 100 ml de bocas, à temperatura ambiente e sobre agitação magnética, contendo uma mistura de acetal (30 mmol), piridina absoluta (66,3 mmol) e 20-30 ml de clorofórmio anidro, foi adicionado gota a gota, anidrido trifluoracético (66,3 mmol). Após a adição, ao balão reacional adaptou-se uma coluna de refluxo e o sistema foi aquecido a uma temperatura de 45°C. Após 16 horas a mistura reacional foi filtrada e lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3x) e água destilada (1x). Após a secagem com carbonato de sódio anidro, foi feita filtragem e a seguir o solvente foi removido em rotaevaporador e o produto recristalizado em metanol ou destilado sob pressão reduzida.

5.3.3 Síntese do precursor aminidínico **2**¹¹

Em um balão de 200 ml sobre agitação magnética, uma mistura de aminoguanidina bicarbonato (100mmol), 2-acetilbutirolactona (100mmol) e acetato de amônia (200 mmol) foi refluxada em etanol anidro (150 ml) por 15 horas. Após o resfriamento, o produto foi filtrado e lavado com etanol, posteriormente foi recristalizado em etanol.

5.3.4 Síntese das pirazolil-pirimidinas

Em um balão de 100 ml sobre agitação magnética uma solução de β -alcóxivinil cetona trifluormetil **1** (3 mmol) e 5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-1,2-dihidro-3*H*-2-amidinopirazol **2** (3 mmol) em acetonitrila anidra (8 ml) foi refluxada em presença de carbonato de potássio anidro (1,5 mmol) por 4 horas. Posteriormente o sal potássico foi filtrado e dissolvido em água. Acidificou-se com ácido clorídrico à pH 3-4 para obtenção do produto. O produto foi resfriado a uma temperatura de 5-10°C, filtrado e recristalizados. O produto **3a** recristalizado em etanol, **3b-d** em uma mistura de acetato de etila/hexano 5:1 e **3e-i** em acetato de etila.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – Katritzky, A. R.; Rees, Eric F. V.; Scriven; C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, II*, Elsevier Scienc ed: New York, **1996**, Vols 1-8.
- 2 – Cullen, E. *J. Pharm. Sci.* **1984**, *73*, 579.
- 3 – Oshima, Y.; Akimoto, T.; Tsukada, W.; Yamasaki, T.; Yamaguchi, K.; Kojima, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 1492.
- 4 – Konish, K.; Kuragano, T.; Matura, K.; Jpn. Kokai; Tokkyo Koho; JP 6 200 404, **1987**. *chem. abstr.* **1987**, *106*, 171125
- 5 – Naito, T.; Yoshikawa, T.; Kitahara, S. I.; Aoki, N. E. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 1467.
- 6 – Shirakawa, K.; Tsujikawa, T.; *Takeda Kenkyusho Nempo*, **1963**, *22*, 19. *Chem. Abstr.* **1964**, *55*, 10450.
- 7 - Konish, K.; Kuragano, T. *Nippon Noyaku Gakkaishi*, **1990**, *15*, 13. *Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 36297.
- 8 – Naito, T.; Oshima, Y.; Yoshikawa, T.; Kasahara, A.; Domori, R.; Nakai, Y.; Tsukada, W.; S. African Pat. 6704936, **1968**. *Chem. Abstr.* **1969**, *70*, 57876.
- 9 – Joule, J. A.; Smith, G. F.; *Heterocyclic Chemistry*; Van Nonstrand; London, **1972**.
- 10 – Badawey, El-S. A. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 229.
- 11 – Badawey, El-S. A. M.; El-Ashmawey, I. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 349.
- 12 – Inouye, K.; Tezuka, K.; Takeda, W.; Sugai, S. *J. Fluorine Chem.* **1987**, *35*, 275.
- 13 – (a) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Zanatta, N.; Bonacorso H.G. *J. Heterocycl.Chem.* **1999**, *36*, 837, (b) Martins, M. A. P.; Sinhörin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso H.G.; Bastos, G. P. *Synthesis* **2001**, 1959. (c) Martins, M. A. P.; Sinhörin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Zanatta, N.; Bonacorso H.G.; Bastos, G. P.; Neto, M. *Synth. Commum.* **2002**, *32*, 425. (d) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Moura, S.; Sinhörin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Flores, A. C. F. *Synthesis* **2003**, 2353. (e) Martins, M. A. P.; Bastos, G.P.; Sinhörin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Brondani, S.; Emmerich, D.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 249. (f) 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. (g) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 293.

14 - (a) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1491. (b) Bonacorso, H. G.; Oliveira M. R.; Wentz, A. P.; Oliveira, A. B.; Hörner M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345. (c) Flores, A. F. C.; Martins M. A. P.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synnth Commun.* **2002**, *32*, 1585. (d) Bonacorso, H. G.; Lewandowski, H.; Drekenner, 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. (e) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669 (f) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine chem.* **1998**, *92*, 23.

15 - (a) Pacholski, I. L. Blanco, I.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **1992**, *2*, 118. (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. (c) Zanatta, N.; Cortelini, M. F.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G. Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 509. (d) Zanatta, N.; Fagundes, M.; Hellensohn, R.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 451. (e) Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29.

16 - Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 765.

17 - Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Loro, E.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 149. (b) Zanatta, N.; Rosa L. S.; Cortelini, M. F. M.; Beux, S.; Santos, A. P. D.; Bonacorso, H. G.; Martins M. P. A. *Synthesis* **2002**, 2404.

18 - (a) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **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. (c) Bonacorso, H. G.; Marques, L. L. M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth Commun.* **2002**, *32*, 3225.

19 – Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, A. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Química Nova*, **1994**, *17*, 298.

20 – Colla, A.; Clar, G.; Martins, M. A. P.; Krimer, S.; Fisher, P. *Synthesis* **1991**, 438.

- 21 – Siqueira, G, M.; Flores, A. F. C.; Clar, G, Zanatta, N.; Martins, M.A. P. *Química Nova*, **1994**, *17*, 24.
- 22 – Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309.
- 23 – 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.
- 24 - Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, 1505.
- 25 - Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2003**, 894.
- 26- (a) Bonacorso, H. G. *Heteroatom Chem.* **2003**, *14*, 132. (b) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowisk, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315. (c) Bonacorso, H. G.; Wastowisk, A. D.; Muniz M. N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis*. **2002**, 1079.
- 27 - Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K.H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.*, **1982**, *115*, 2766.
- 28 - Effenberger, F.; Schonwalder, K.H. *Chem. Ber.*, **1984**, *117*, 3270.
- 29 - Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1013 e 1016.
- 30 - Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chemistry Lett*, **1976**, 499.
- 31 - Grünanger, P.; Vita-Finzi, P. in Weinsenberger and Taylor. *The Chemistry of Heterocyclic compounds, Isoxazoles, Part 1*, Willey-Interscience, New York, **1991**.
- 32 - Martins, M.A.P.; Zoch, A.N.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocyclic Chem.*, **1995**, *32*, 739.
- 33 - Knorr, L.; *Ann. Chem.*, **1887**, 279, 219.
- 34 - Bonacorso, H.G.; Oliveira, M. R.; Wastowski, A.D.; Wentz, A.P.; Oliveira, A. B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 345.
- 35 - Flores, A.F.C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 8701-8705.
- 36 – Ikeda, M.; Maruyama, Nobuhara, Yamada, T.; Okabe, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1700.
- 37 - Severeviciute, V.; Garaliene, V.; Vainilavicius, P.; Hetzheim, A. *Pharmazie* **1998**, *53*, 233.

38 – Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Willians, D. A. *Principles of Medicinal Chemistry* **1995**, Philadelphia; Willians & Wilkins, 4 ed.

39 – Ikeda, M.; Maruyama, Nobuhara, Yamada, T.; Okabe, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 549.

ANEXO I

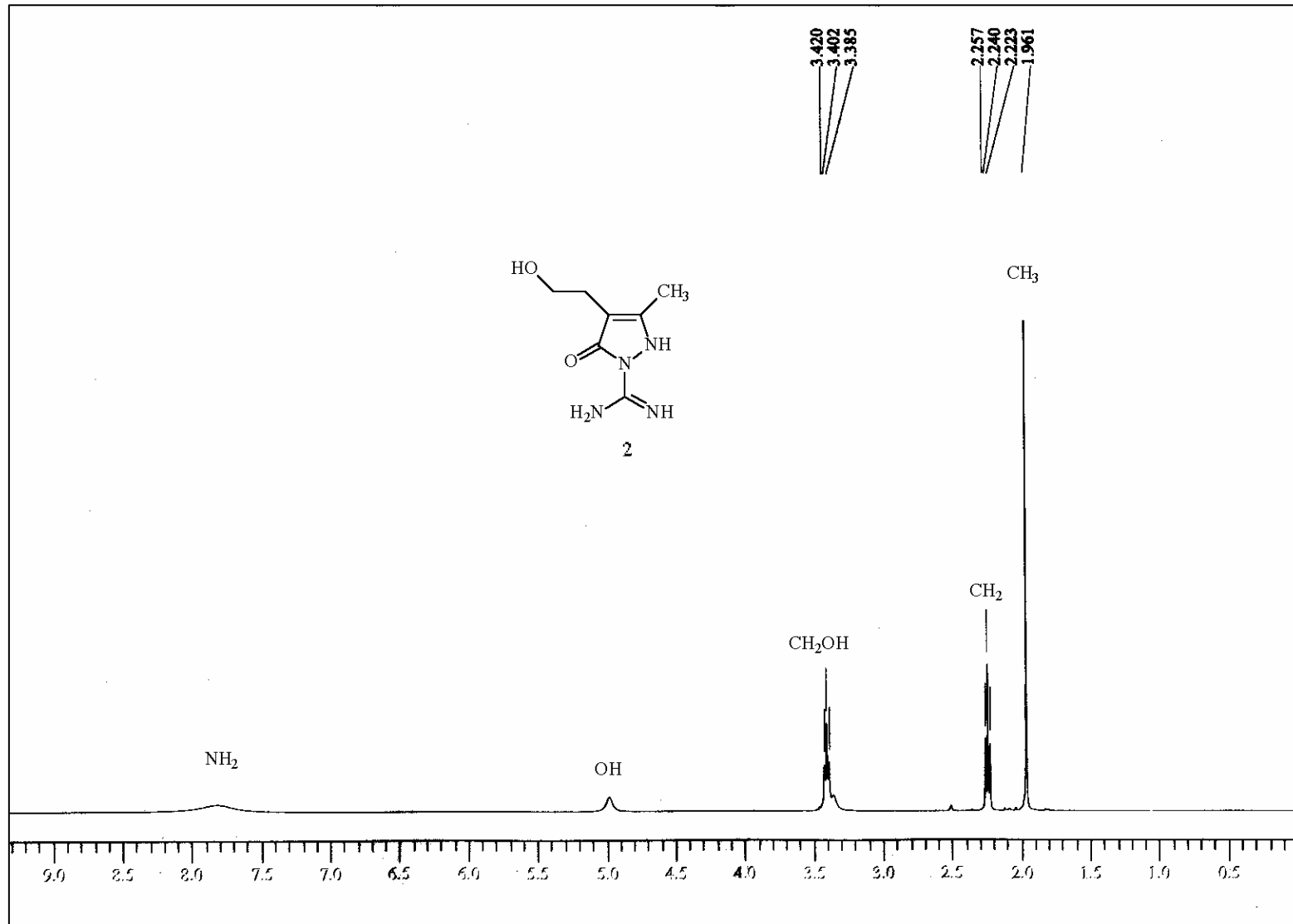


Figura 7 – Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz do precursor **2** 5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-2,3-diidro-1H-2-amidinopirazol registrado em DMSO-d₆.

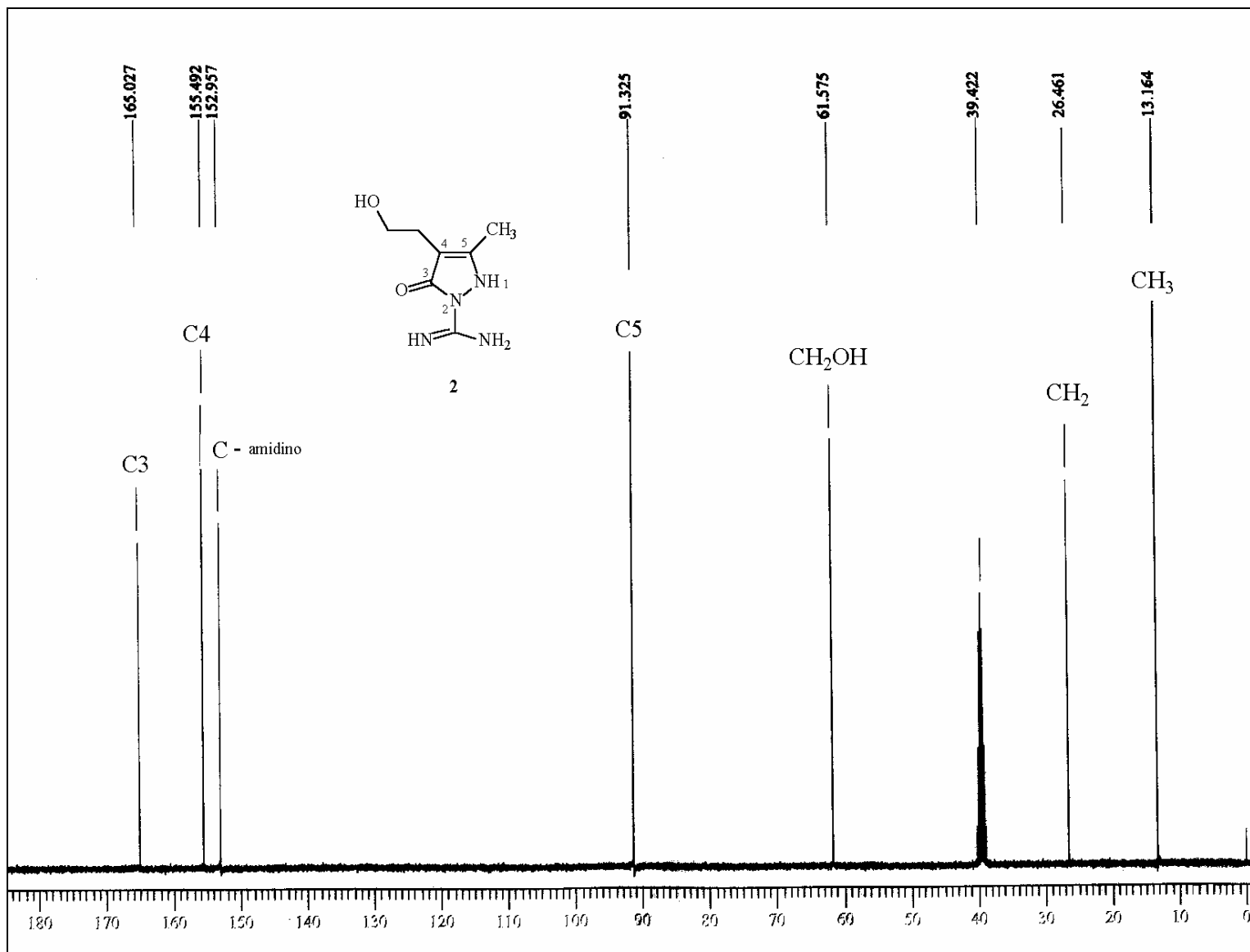


Figura 8- Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do precursor 2 5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-2,3-diidro-1H-2-amidinopirazol registrado em DMSO-d_6 .

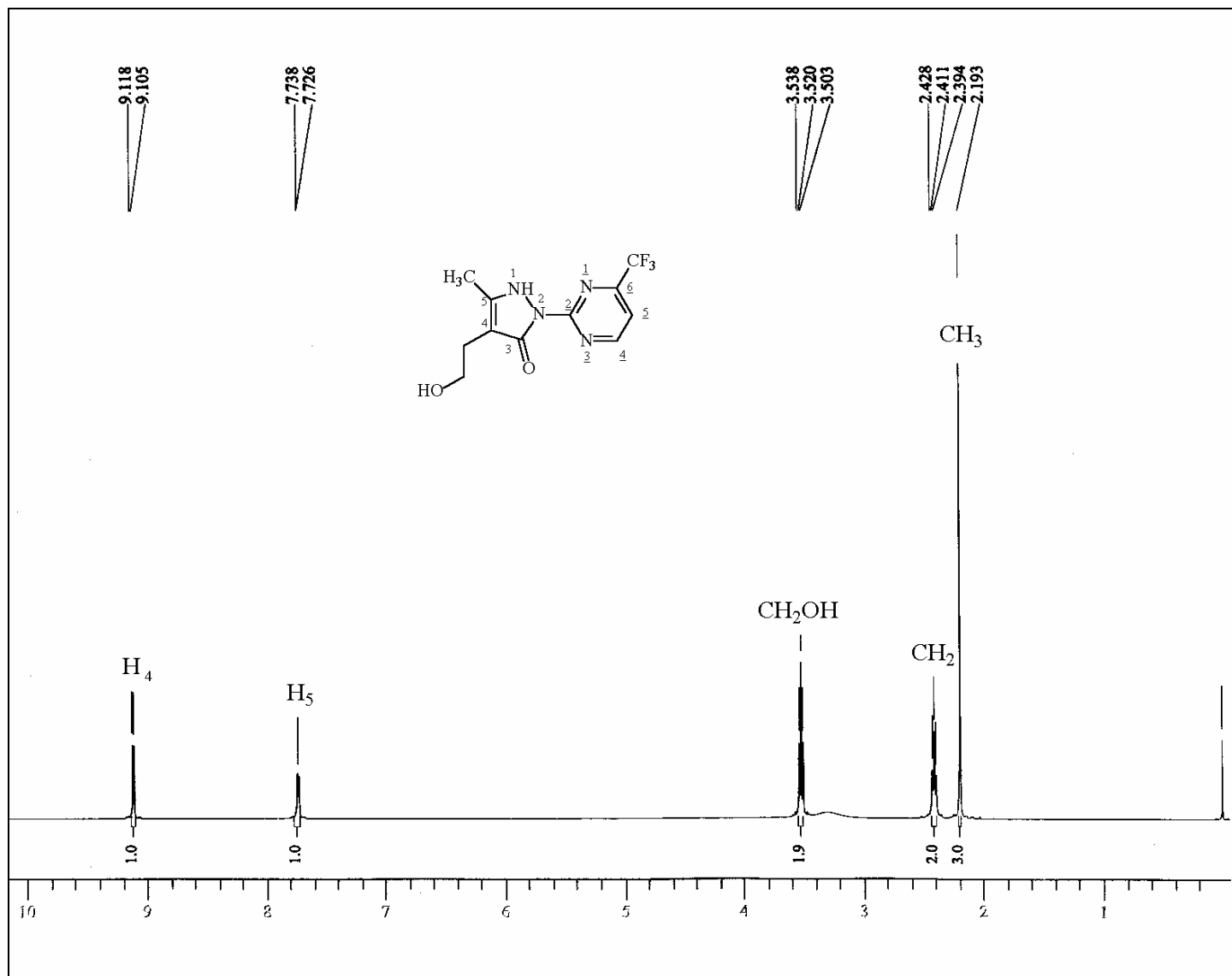


Figura 9 - Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do composto **3a** 2-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]4-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO-d_6

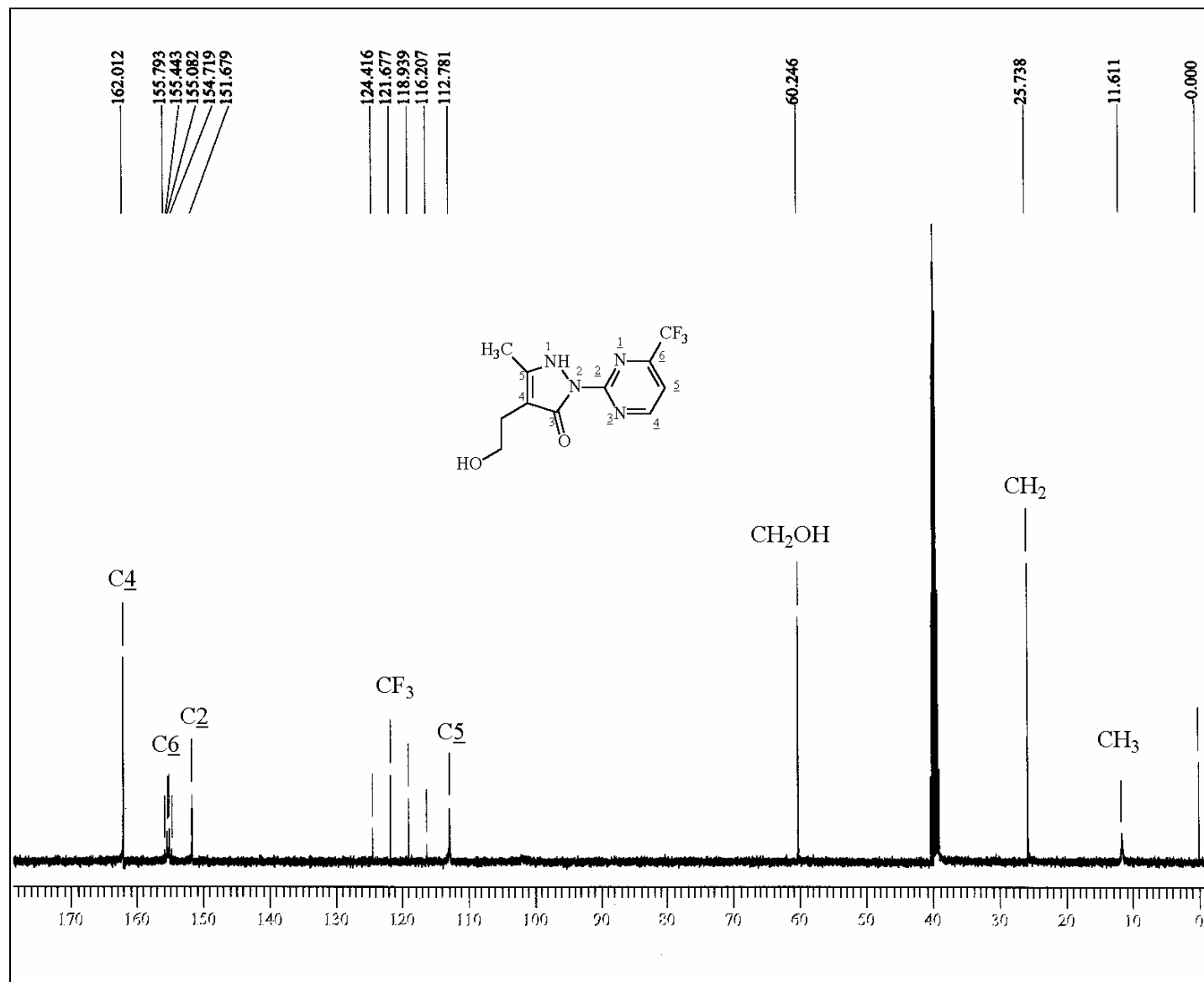


Figura 10 – Espectro de RMN ¹³C {¹H} a 100 MHz do Composto **3a** 2-2[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]4-trifluorometilpirimidina registrado em DMSO d₆.

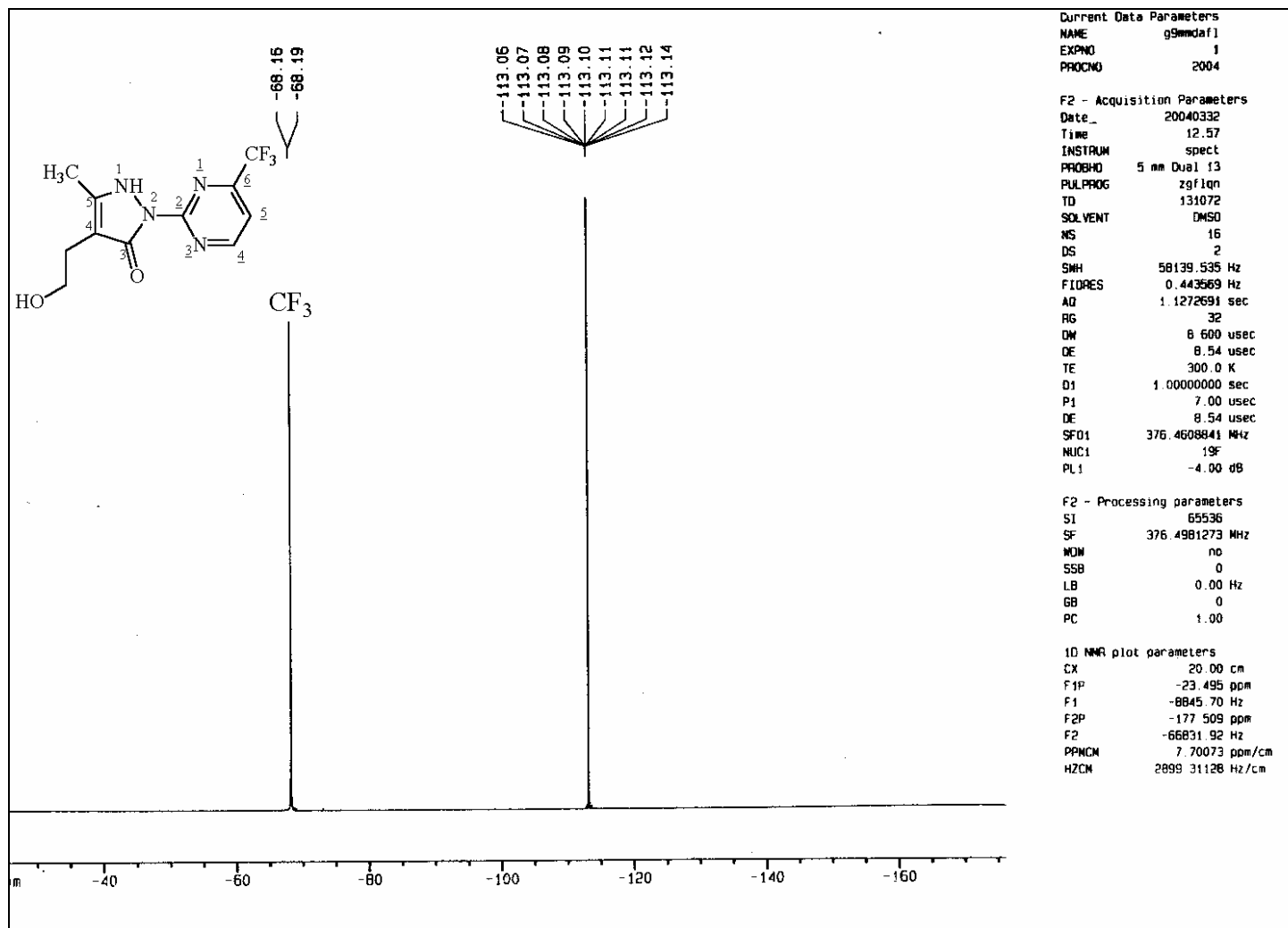


Figura 11 - Espectro de RMN ¹⁹F a 376,49 MHz do composto **3a** 2-[2-[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-4-trifluormetilpirimidina] registrado em DMSO-d₆

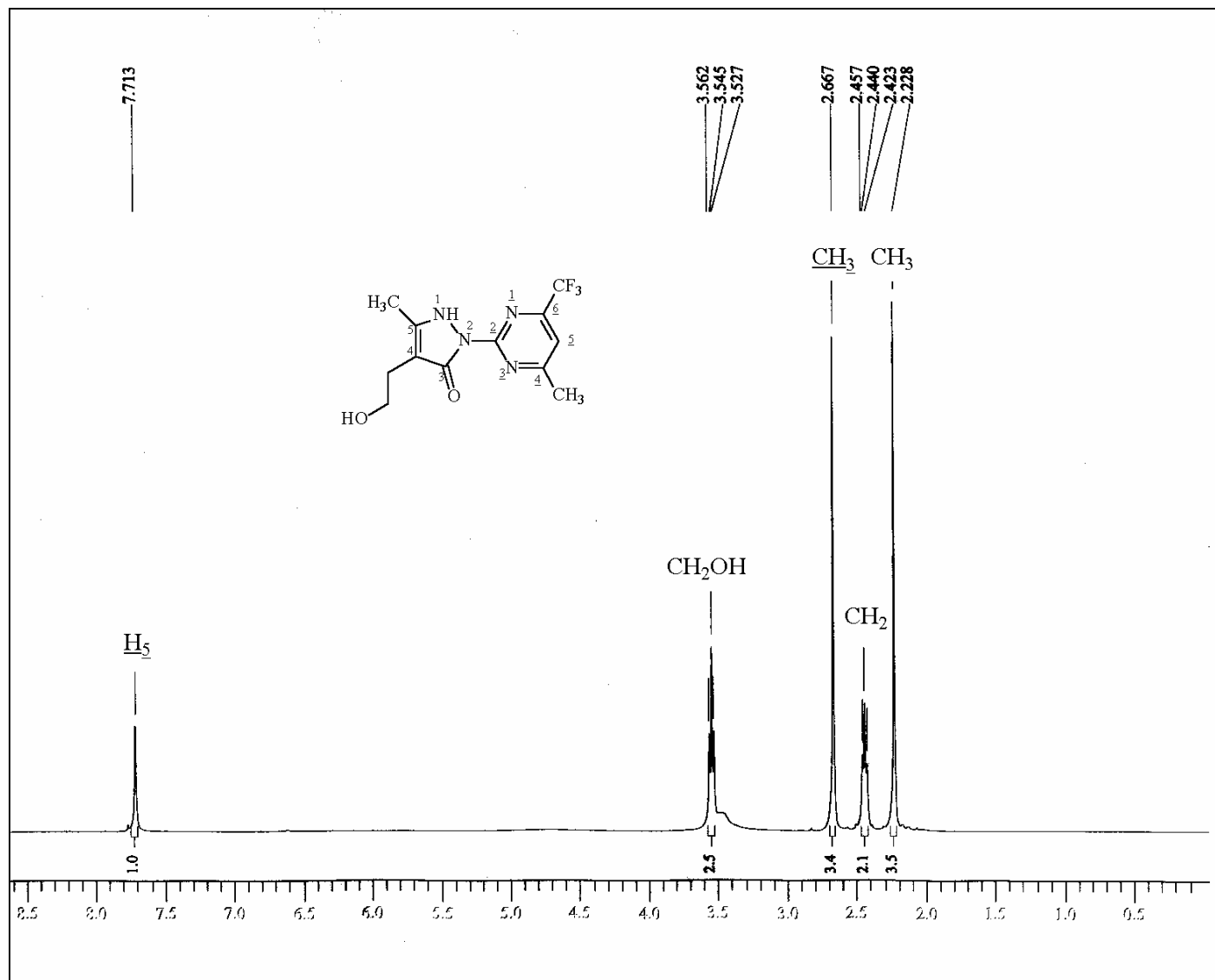


Figura 12 – Espectro de RMN ¹H a 400 MHz do composto **3b** 4-metil-2[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluorometilpirimidina registrado em DMSO-d₆

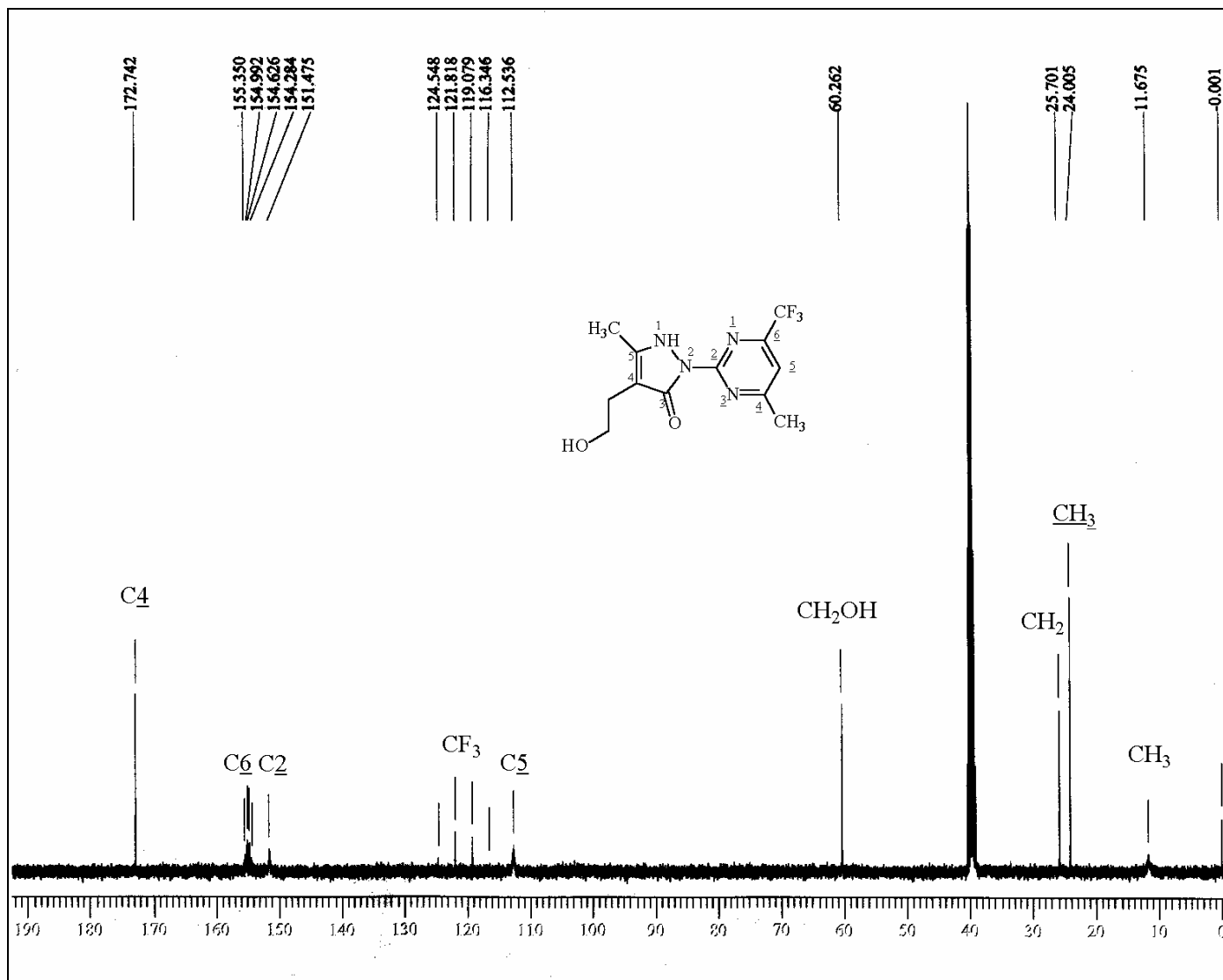


Figura 13- Espectro de RMN ¹³C{¹H} a 100 MHz do Composto **3b** 4-metil-2[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluorometilpirimidina registrado em DMSO d₆.

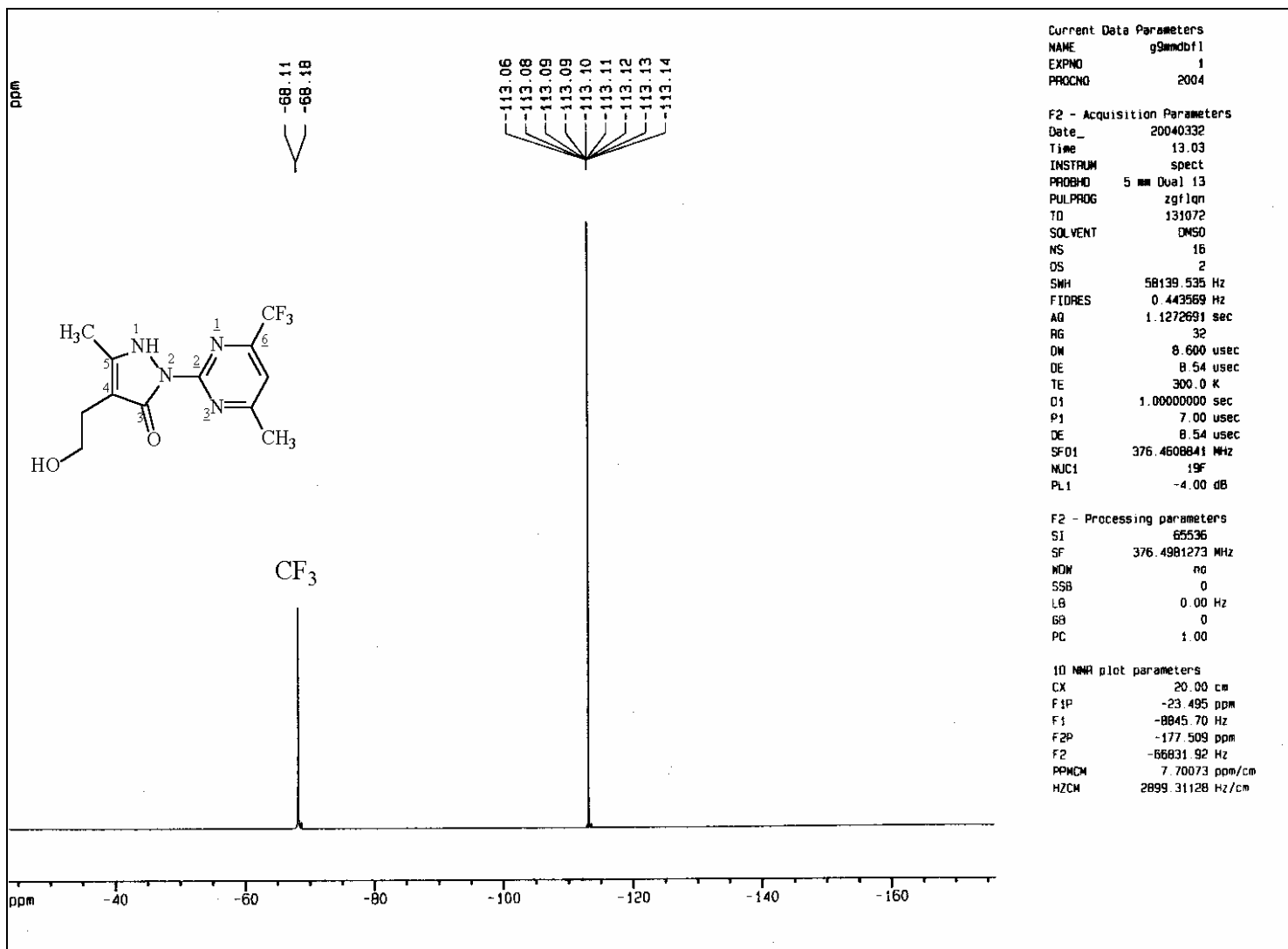


Figura 14- Espectro de RMN ^{19}F a 376,49 MHz do Composto **3b** 4-metil-2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO d_6 .

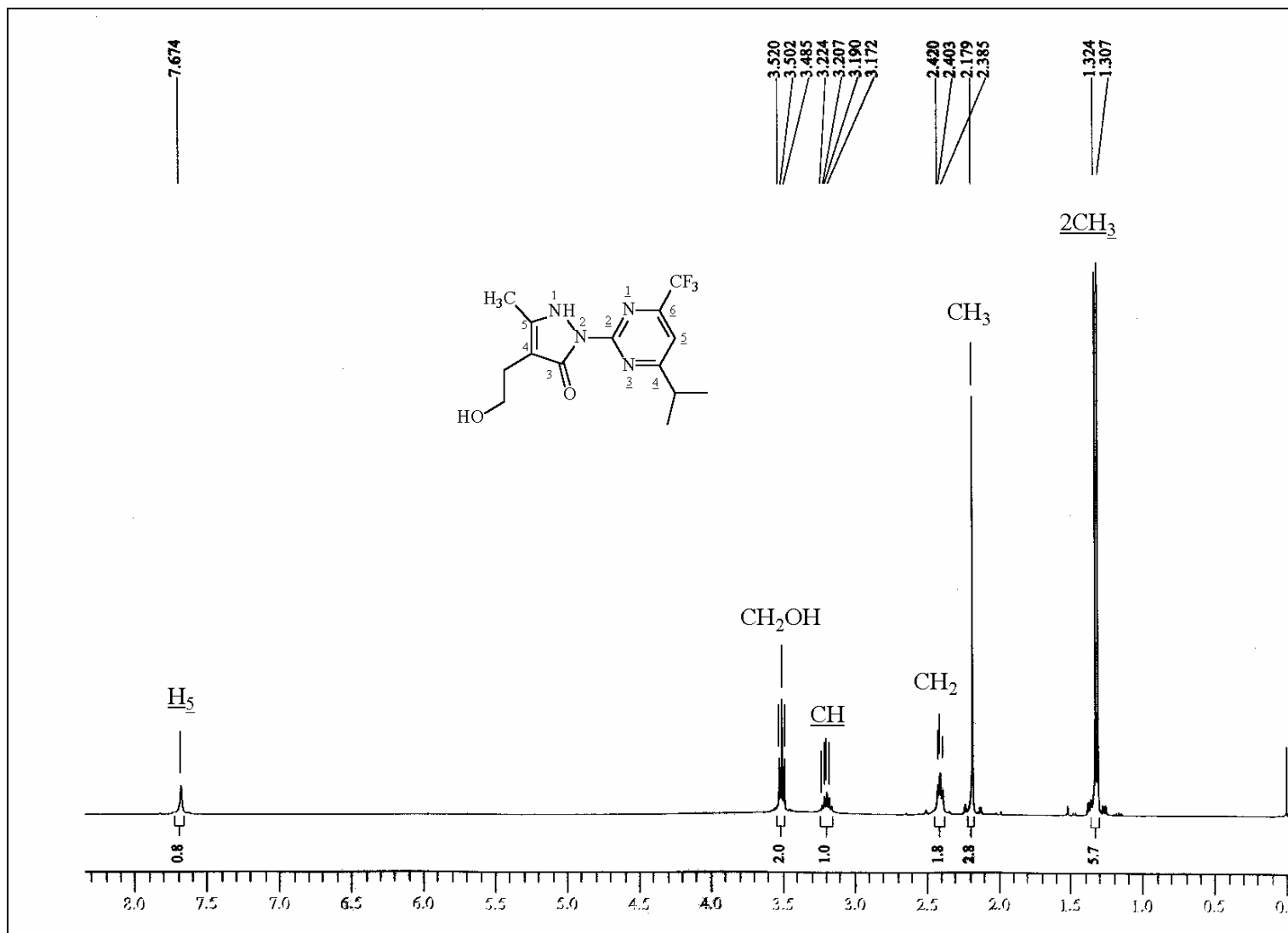


Figura 15 – Espectro de RMN 1H a 400 MHz do composto **3c** 4-*iso*-Propil-2[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluorometilpirimidina registrado em DMSO- d_6

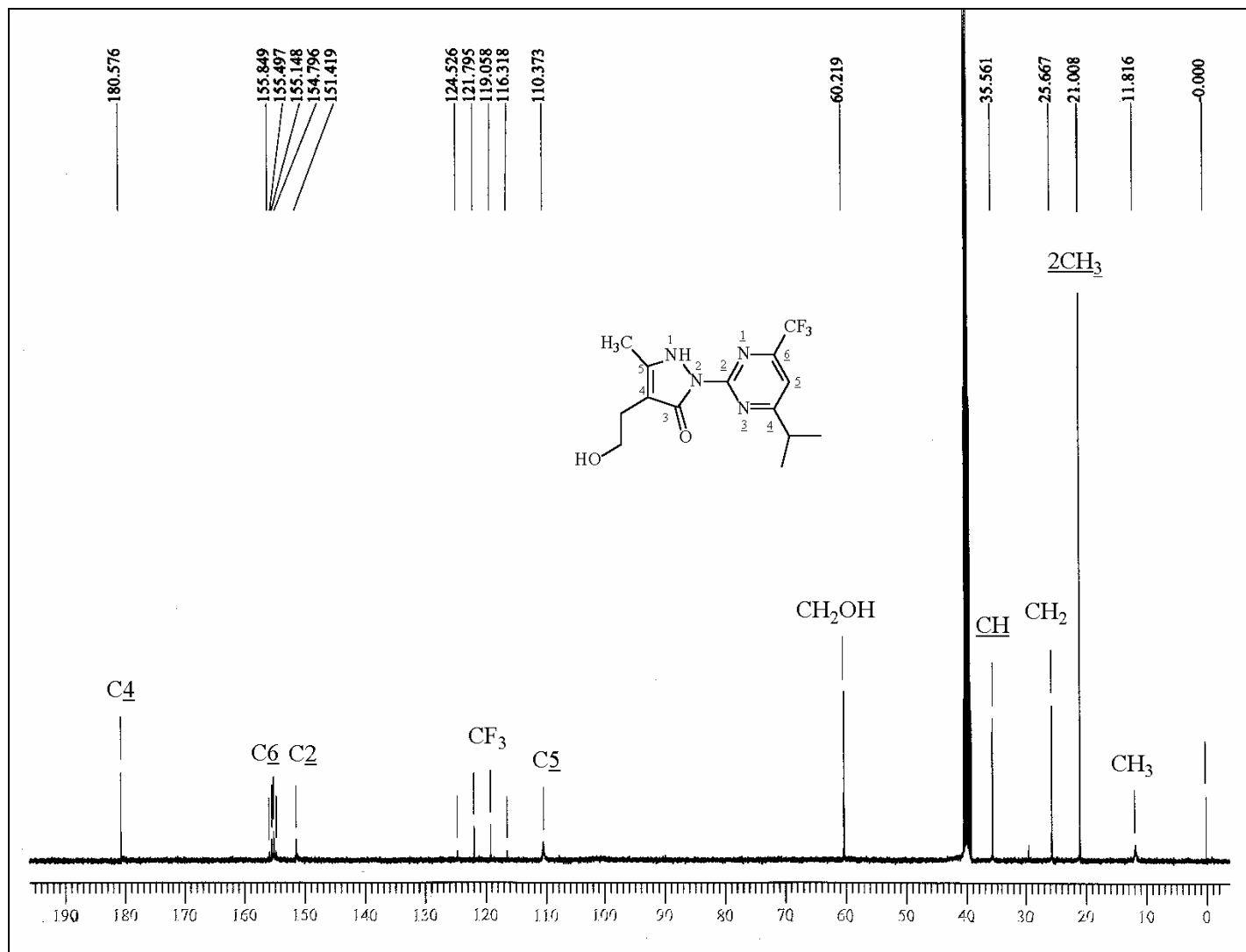


Figura 16 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto **3c** 4-*iso*-Propil-2[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)3-oxo-2,3-diidro-1*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO d_6 .

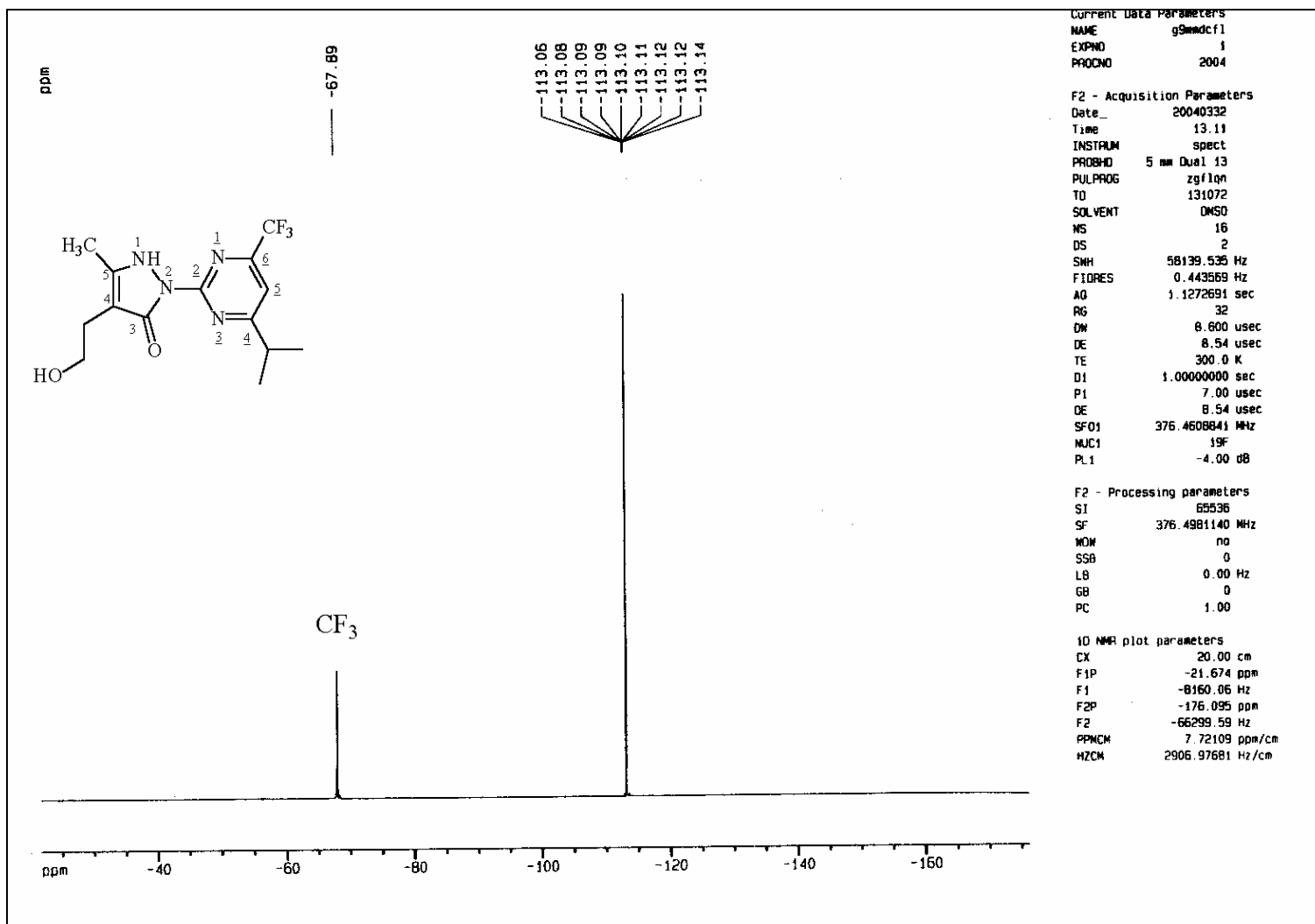


Figura 17 – Espectro de RMN ^{19}F a 376,49 MHz do composto **3c** 4-*iso*-Propil-2[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-2,3-diidro-1*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_6

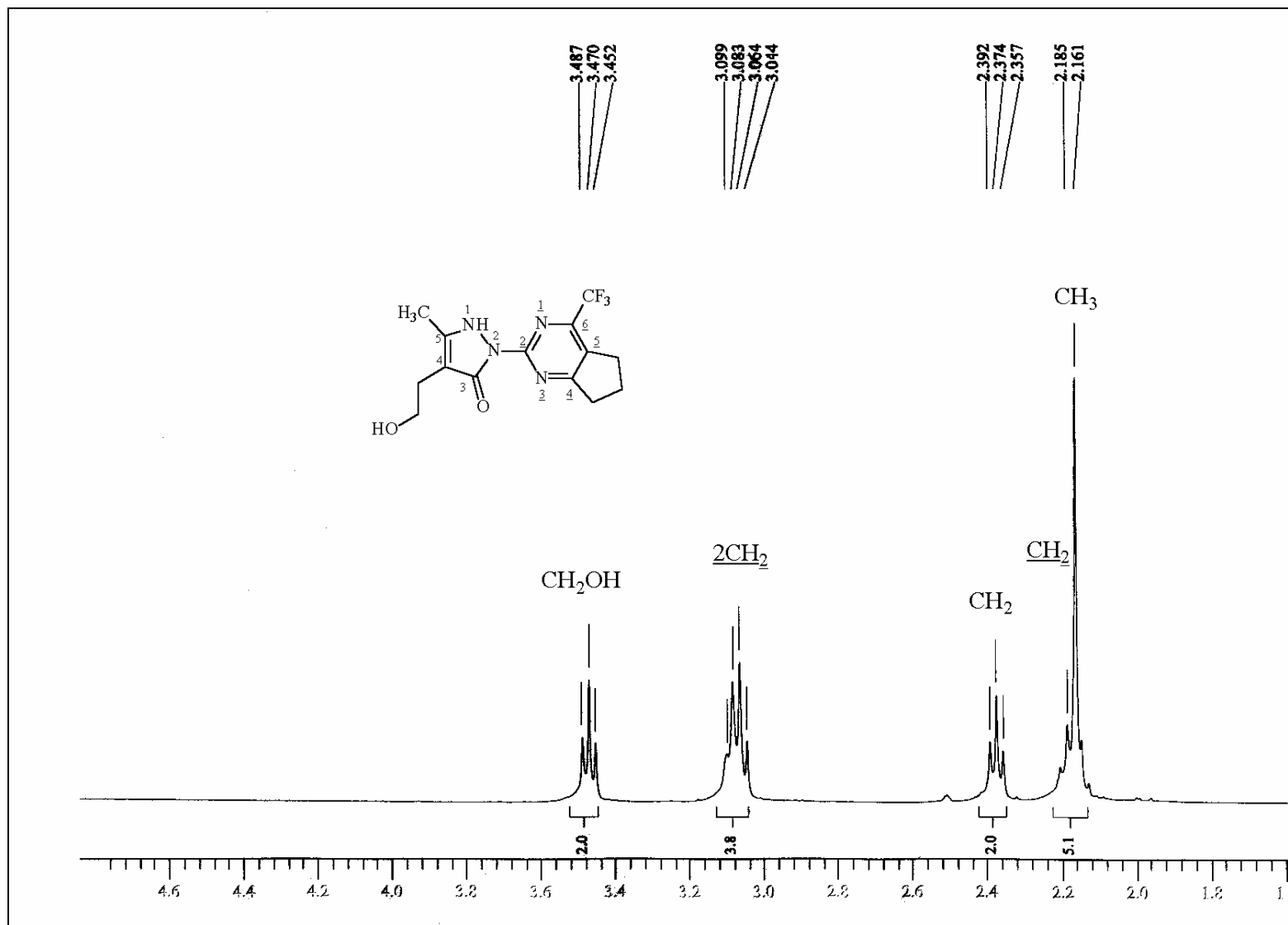


Figura 18 – Espectro de RMN ¹H a 400 MHz do composto **3d** ciclopentano[4,5]-2[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO-d₆.

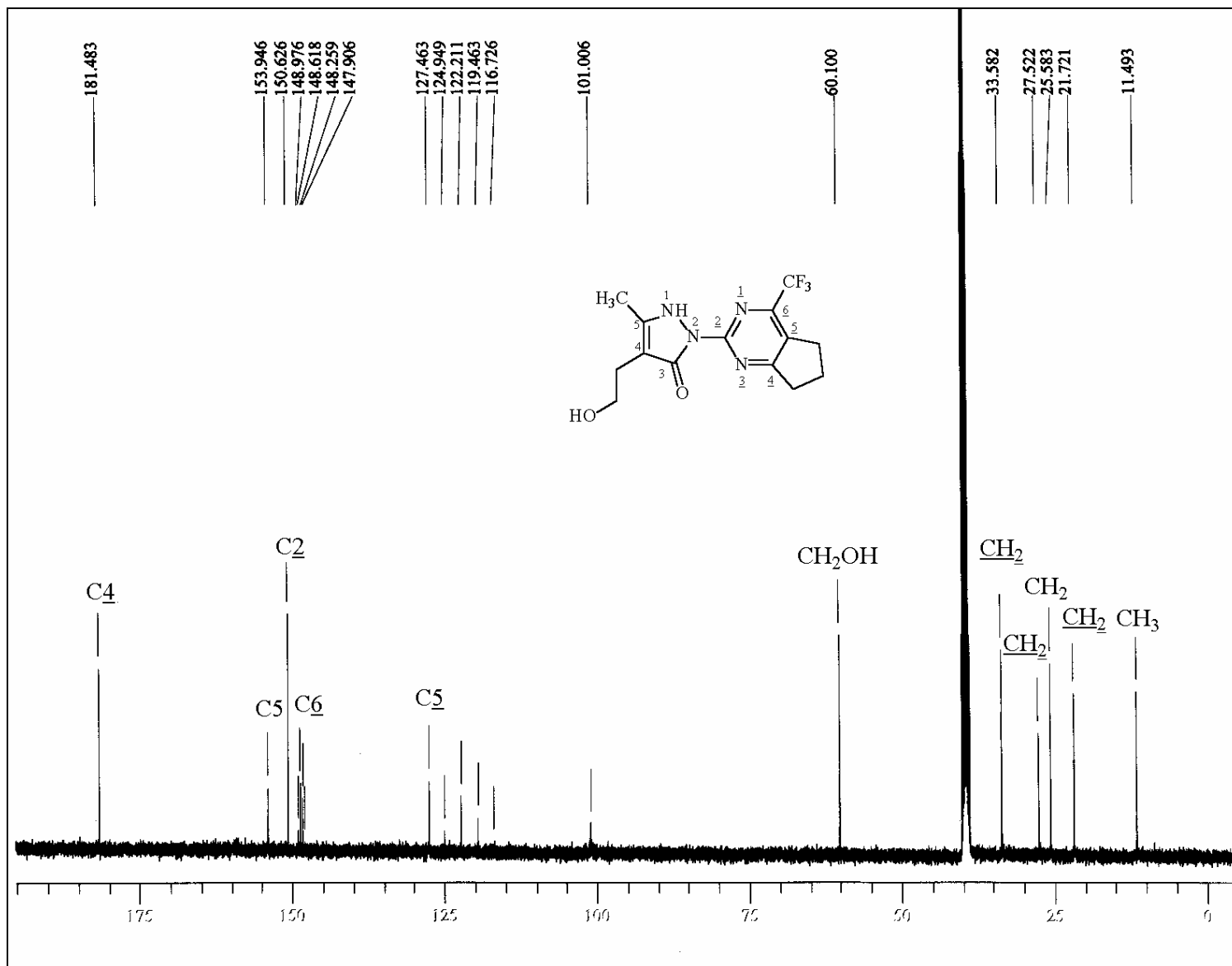


Figura 19 - Espectro de RMN ¹³C {¹H} a 100 MHz do composto **3d** ciclopentano[4,5]-2-[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluorometilpirimidina registrado em DMSO-d₆.

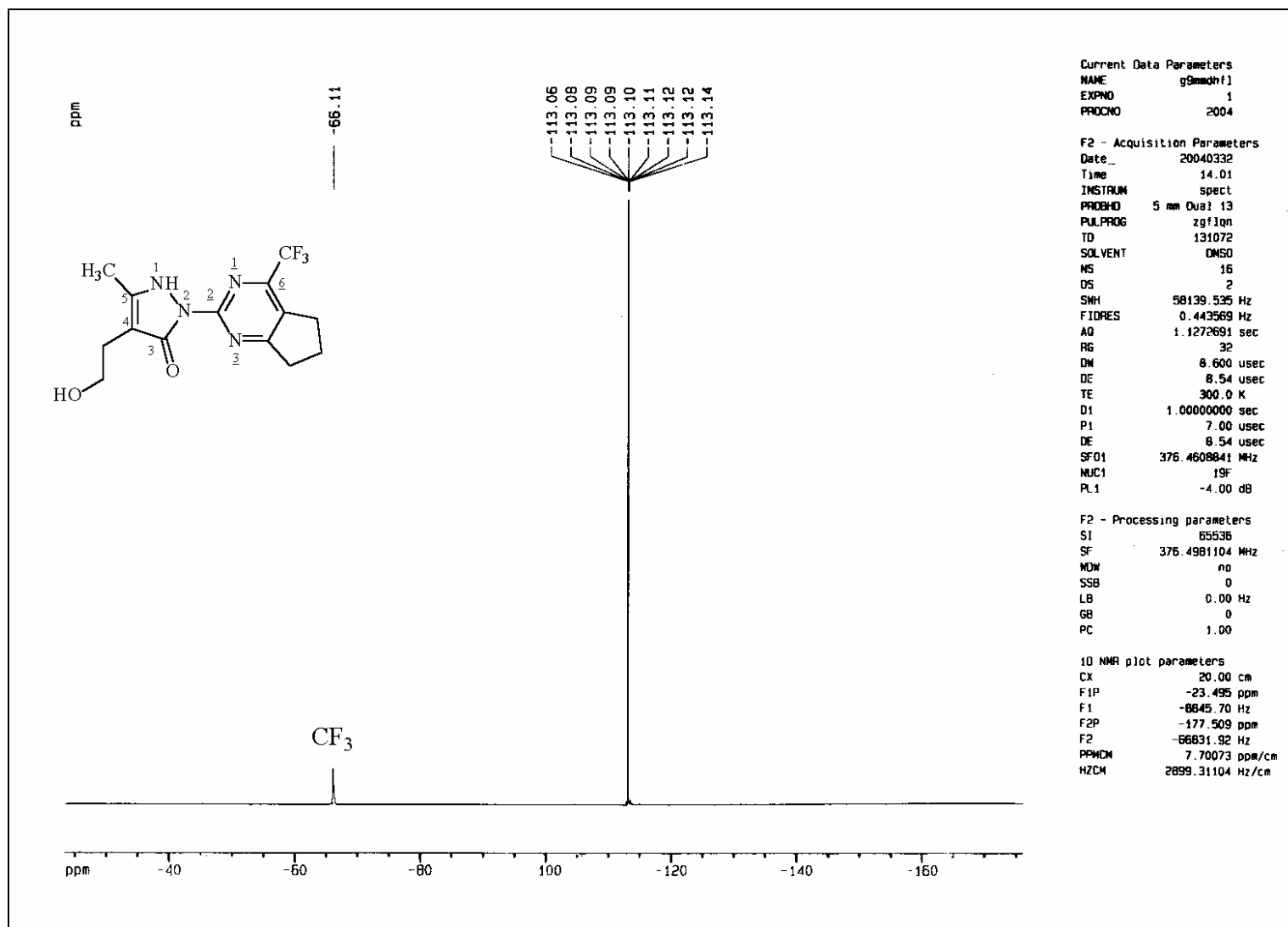


Figura 20 - Espectro de RMN ¹⁹F do composto **3d** ciclopentano[4,5]-2-[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO-d₆.

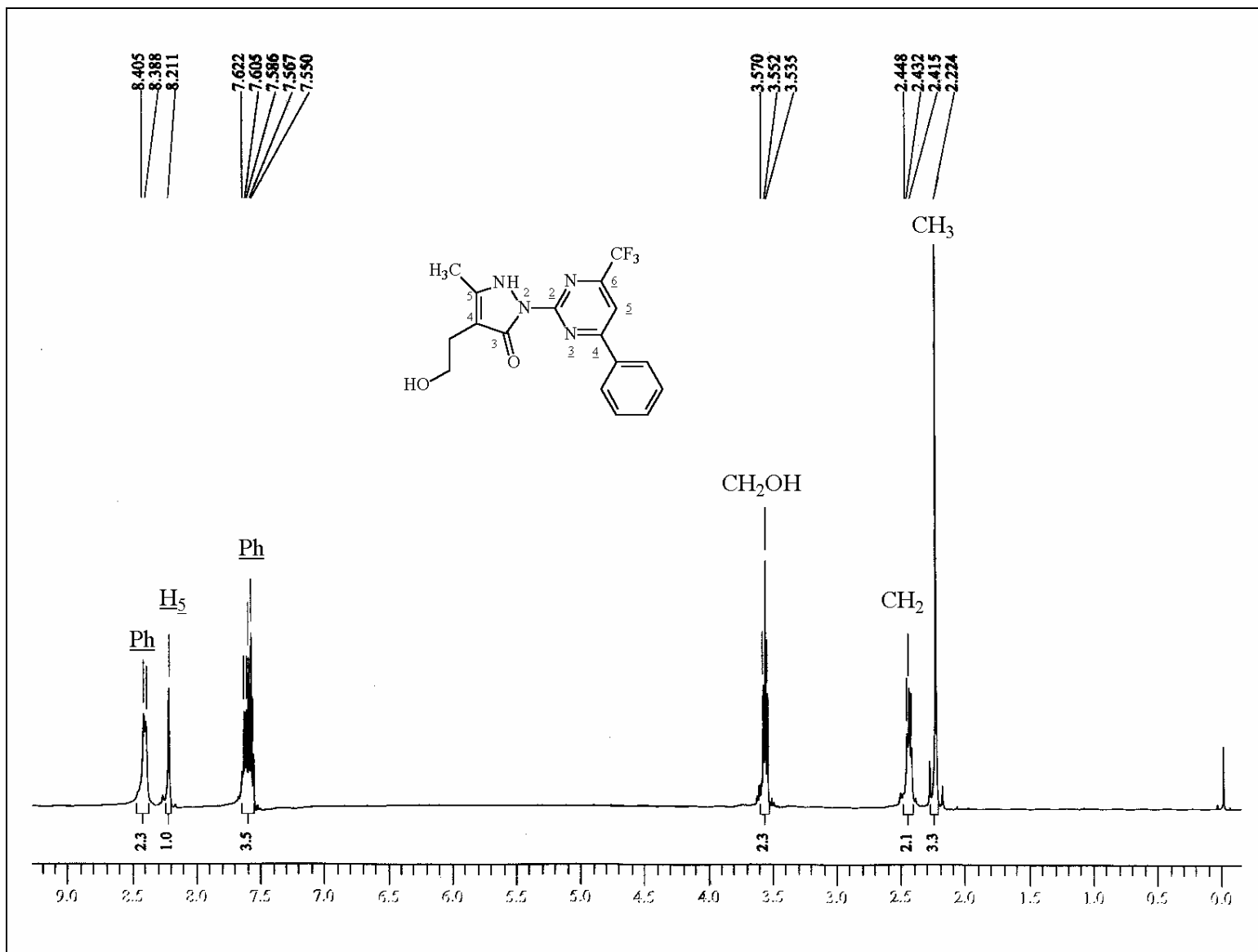


Figura 21 - Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do composto **3e** 4-fenil-2-[5-metil-4-(2-hidroxietyl)3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_6 .

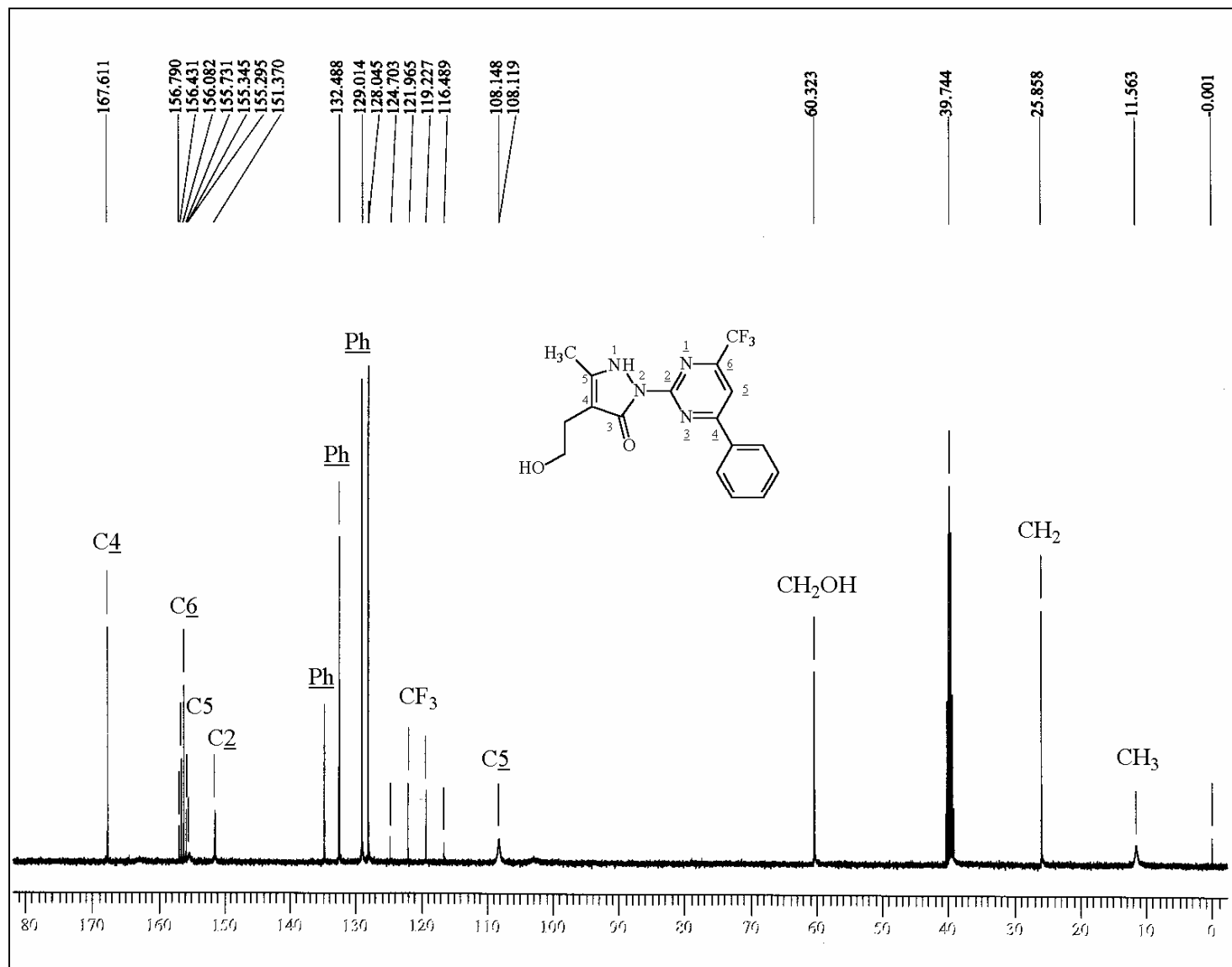


Figura 22 - Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } a 100 MHz do composto **3e** 4-fenil-2-[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]6-trifluorometilpirimidina registrado em DMSO-d_6 .

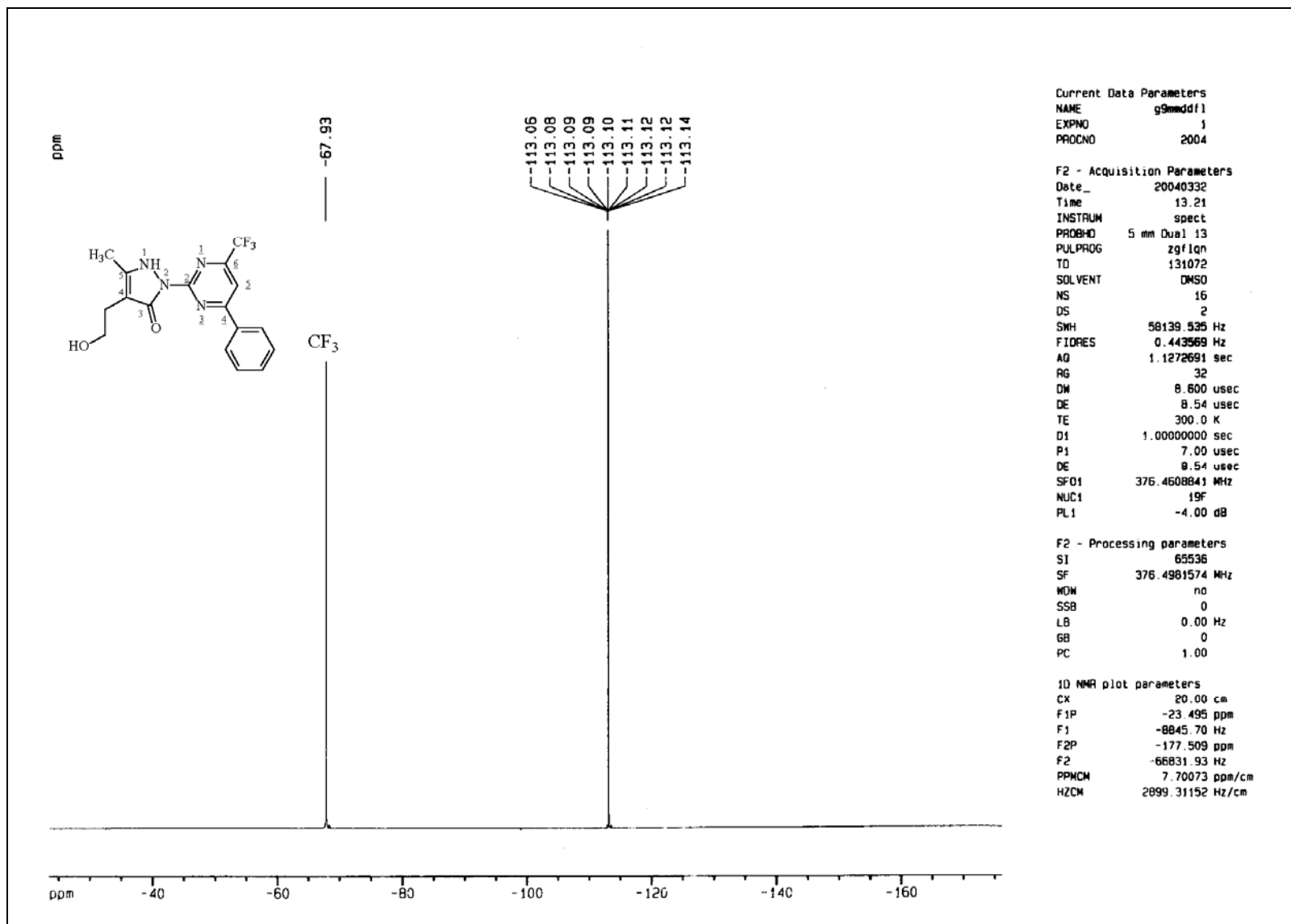


Figura 23 - Espectro de RMN ¹⁹F a 376,49 MHz do composto **3e** 4-fenil-2-[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO-d₆.

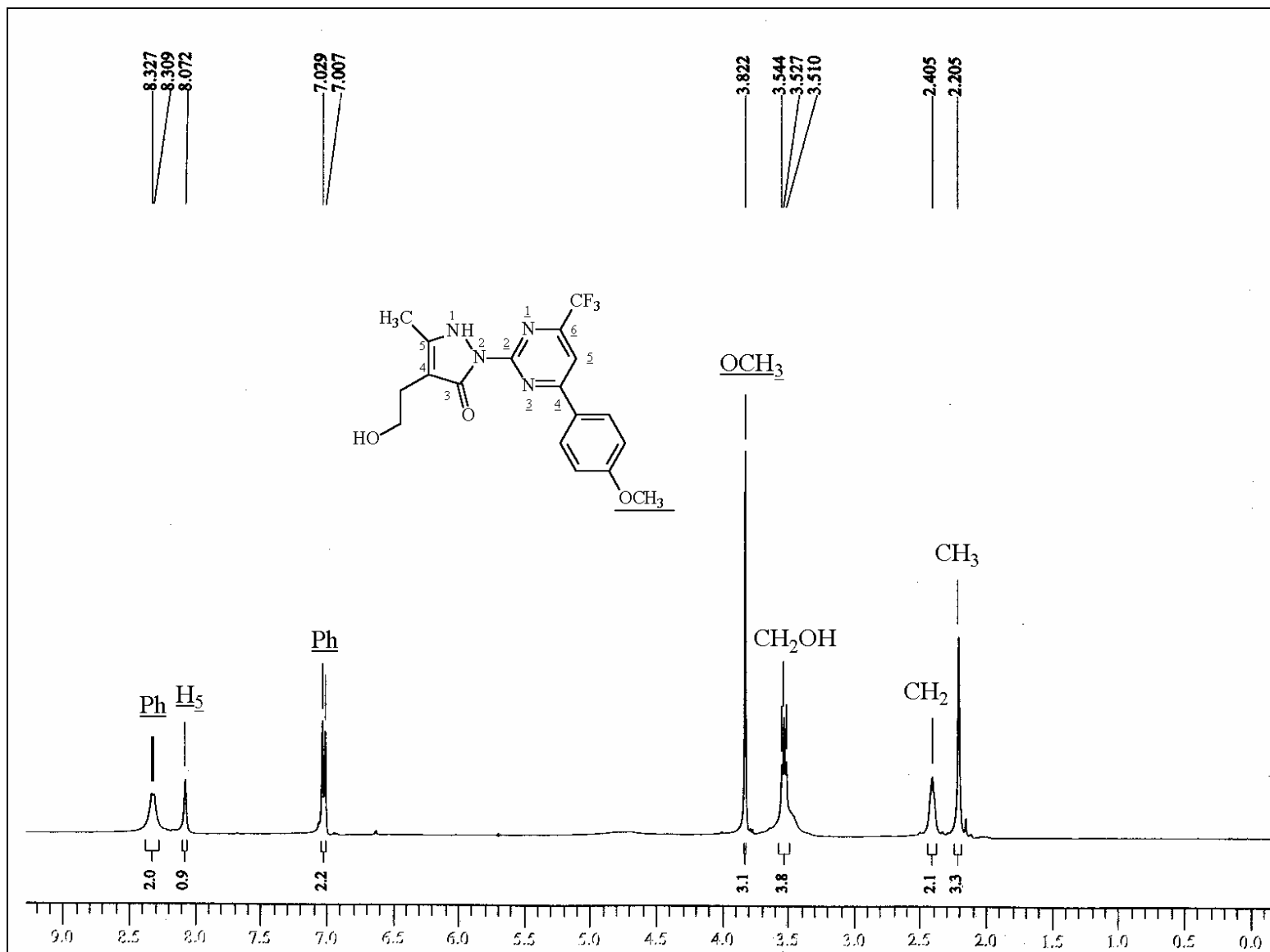


Figura 24 - Espectro de RMN ¹H a 400 MHz do composto **3f** 4-(4-metoxifenil)- 2[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluorometilpirimidina registrado em DMSO-d₆.

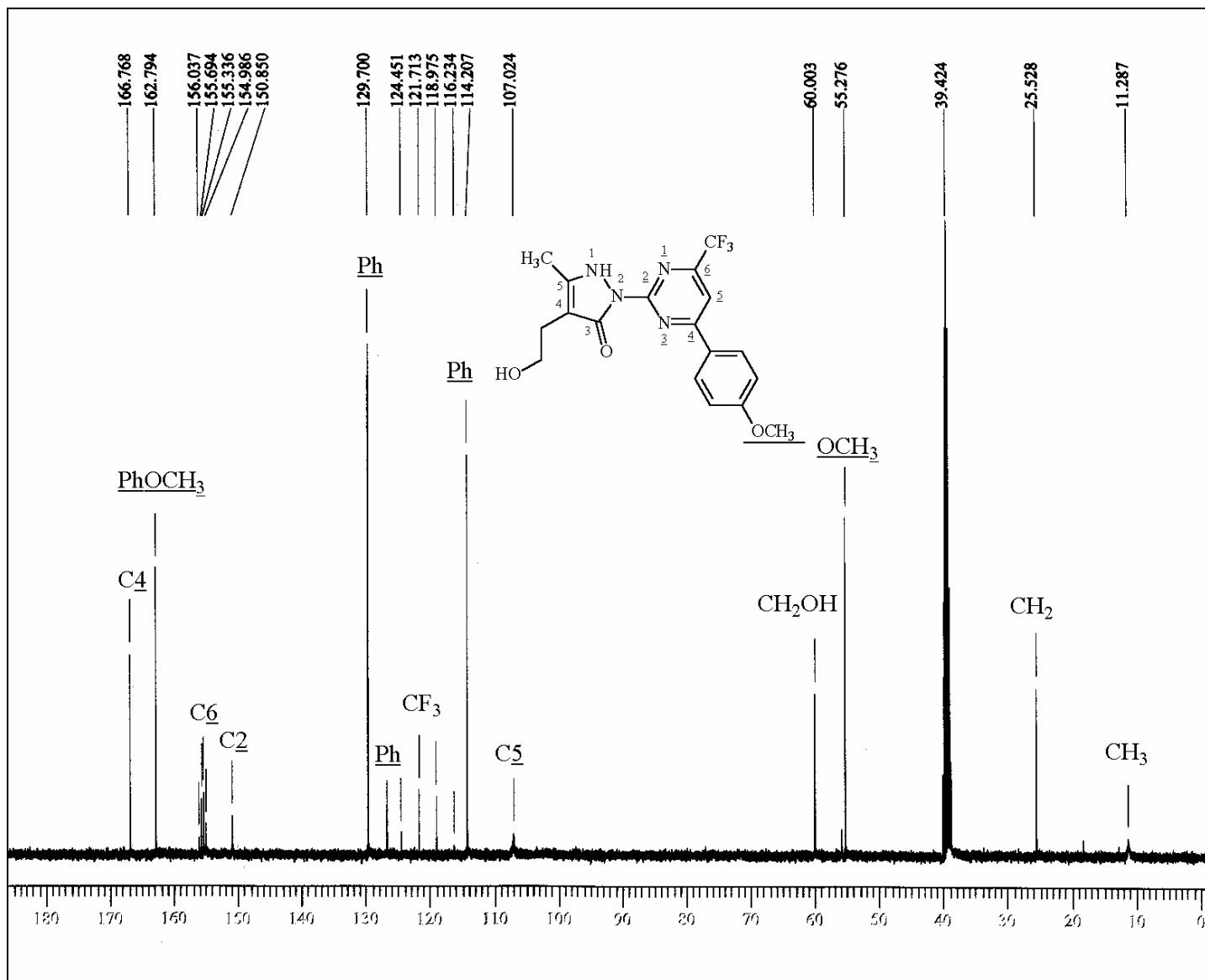


Figura 25 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto **3f** 4-(4-metoxifenil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_6

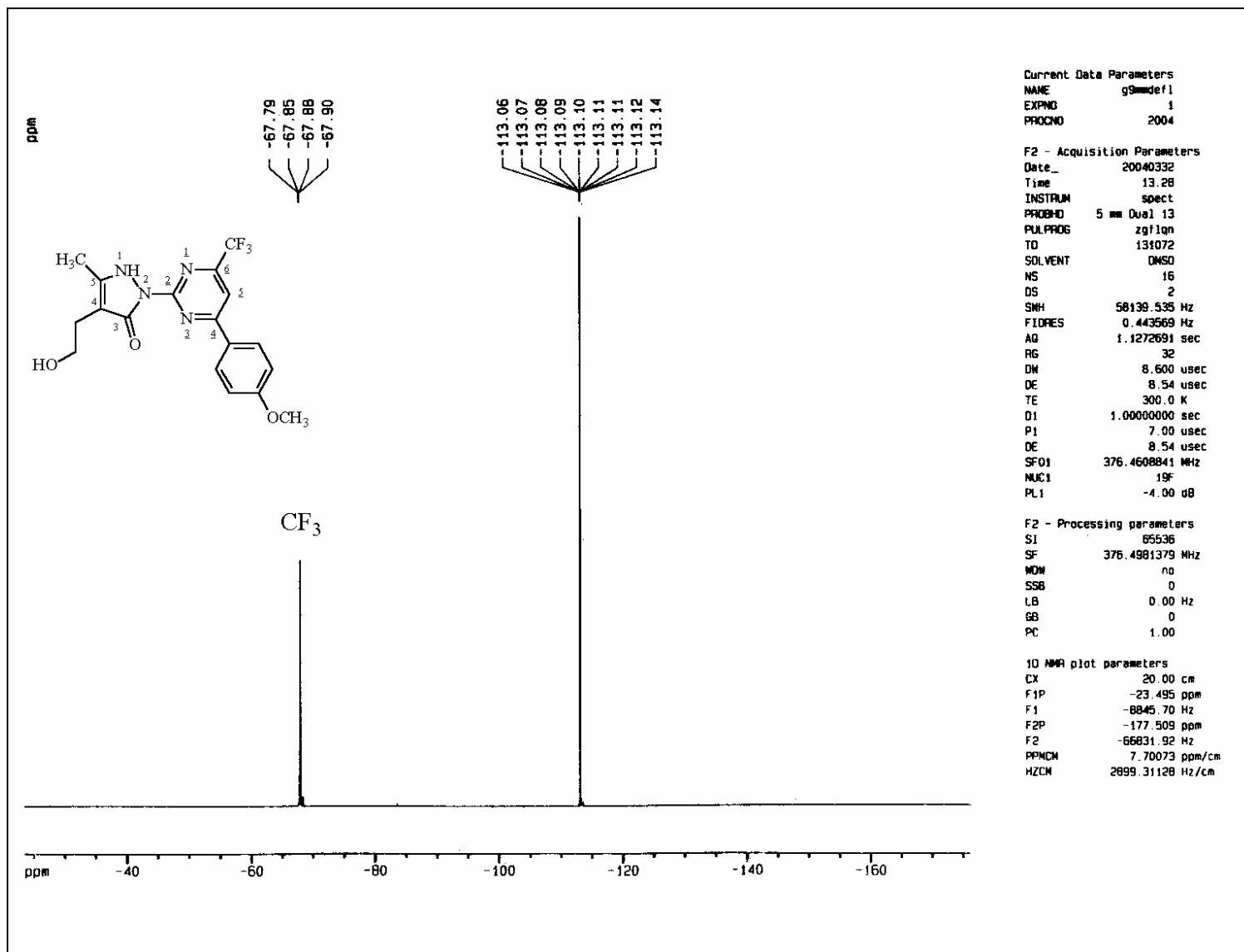


Figura 26 - Espectro de RMN ^{19}F a 376,49 MHz do composto **3f** 4-(4-metoxifenil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_6

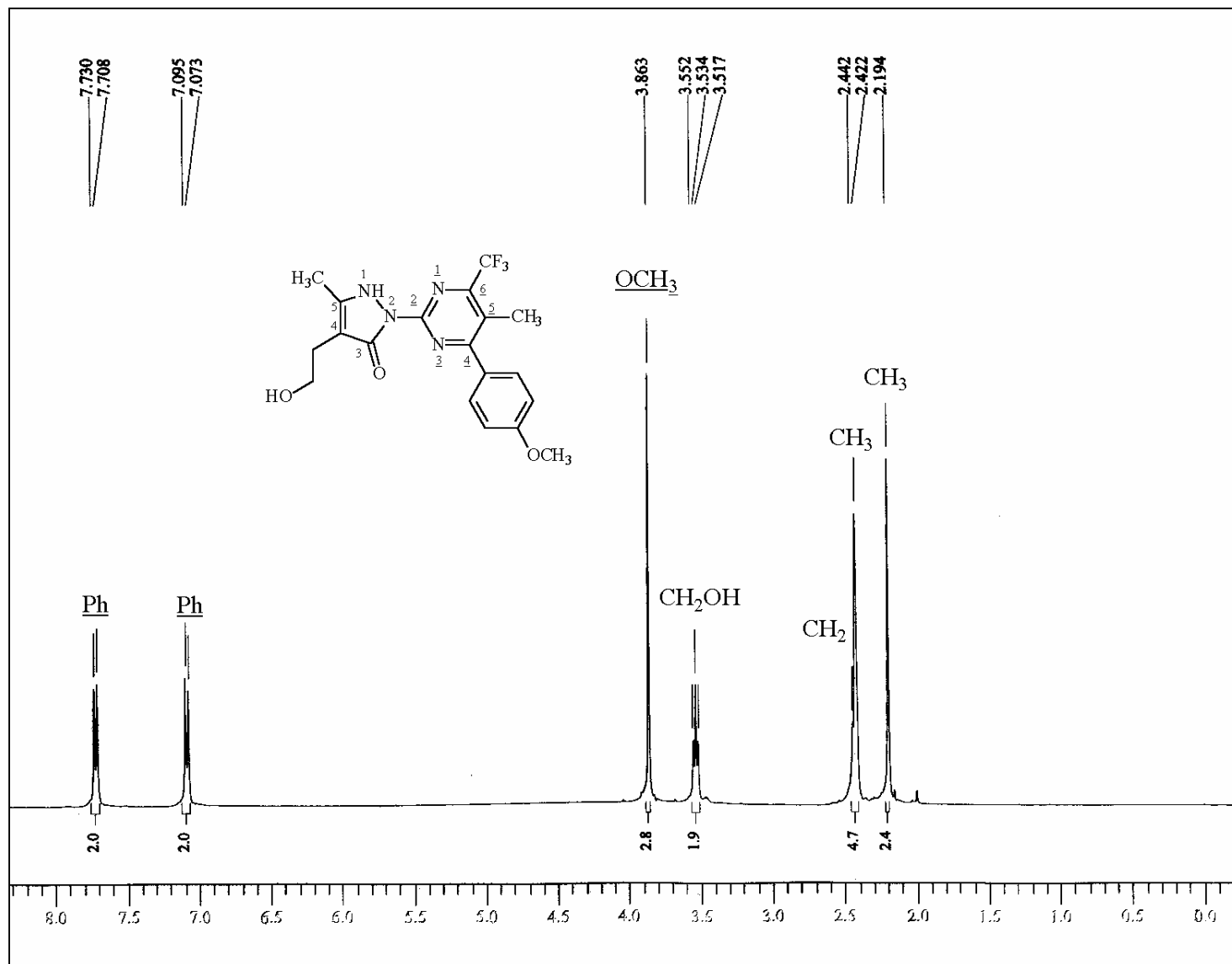


Figura 27 - Espectro de RMN ¹H a 400 MHz do composto **3g** 5-metil-4-(4-metoxifenil)- 2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO-d₆.

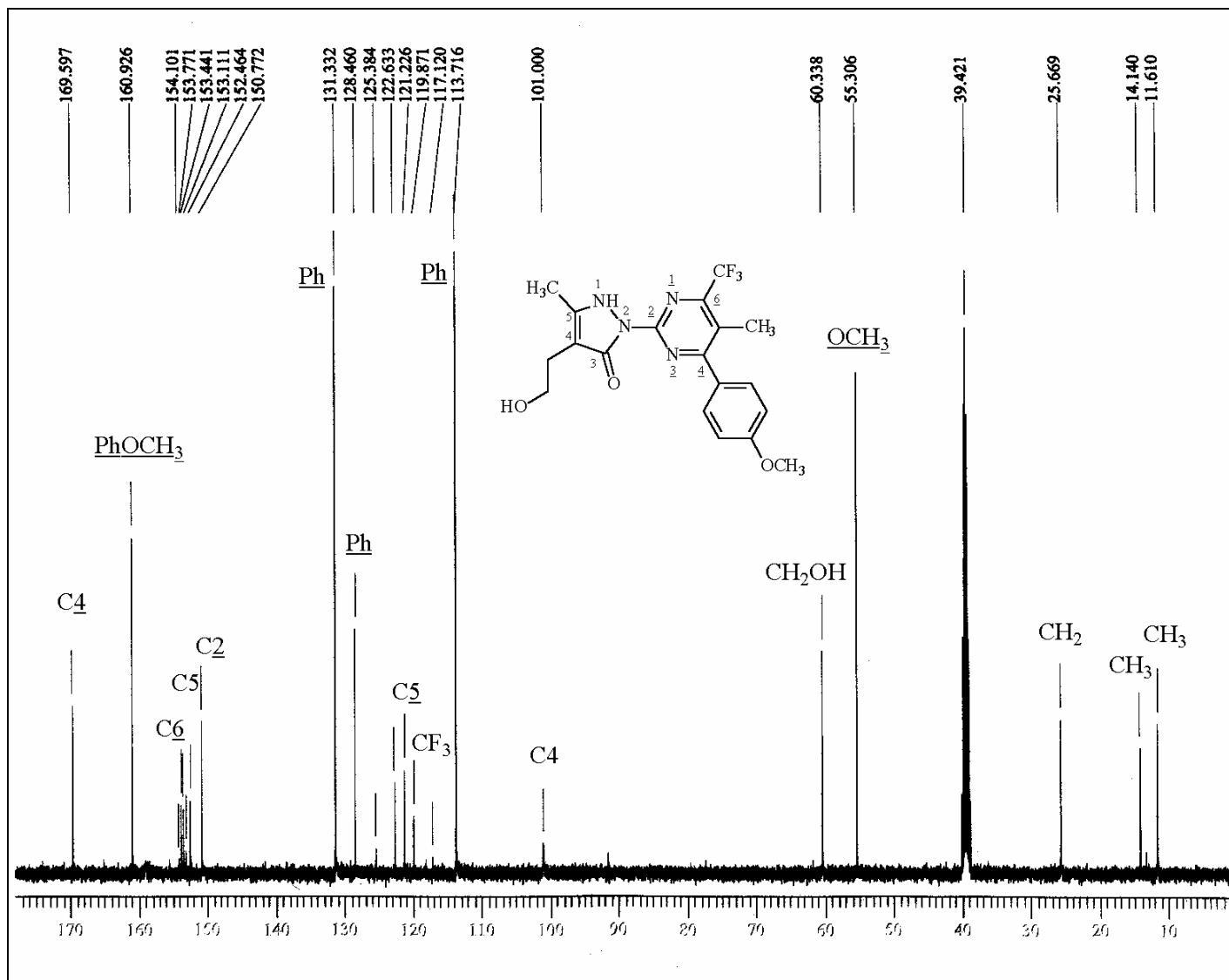


Figura 28 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto **3g** 5-metil-4-(4-metoxifenil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_6

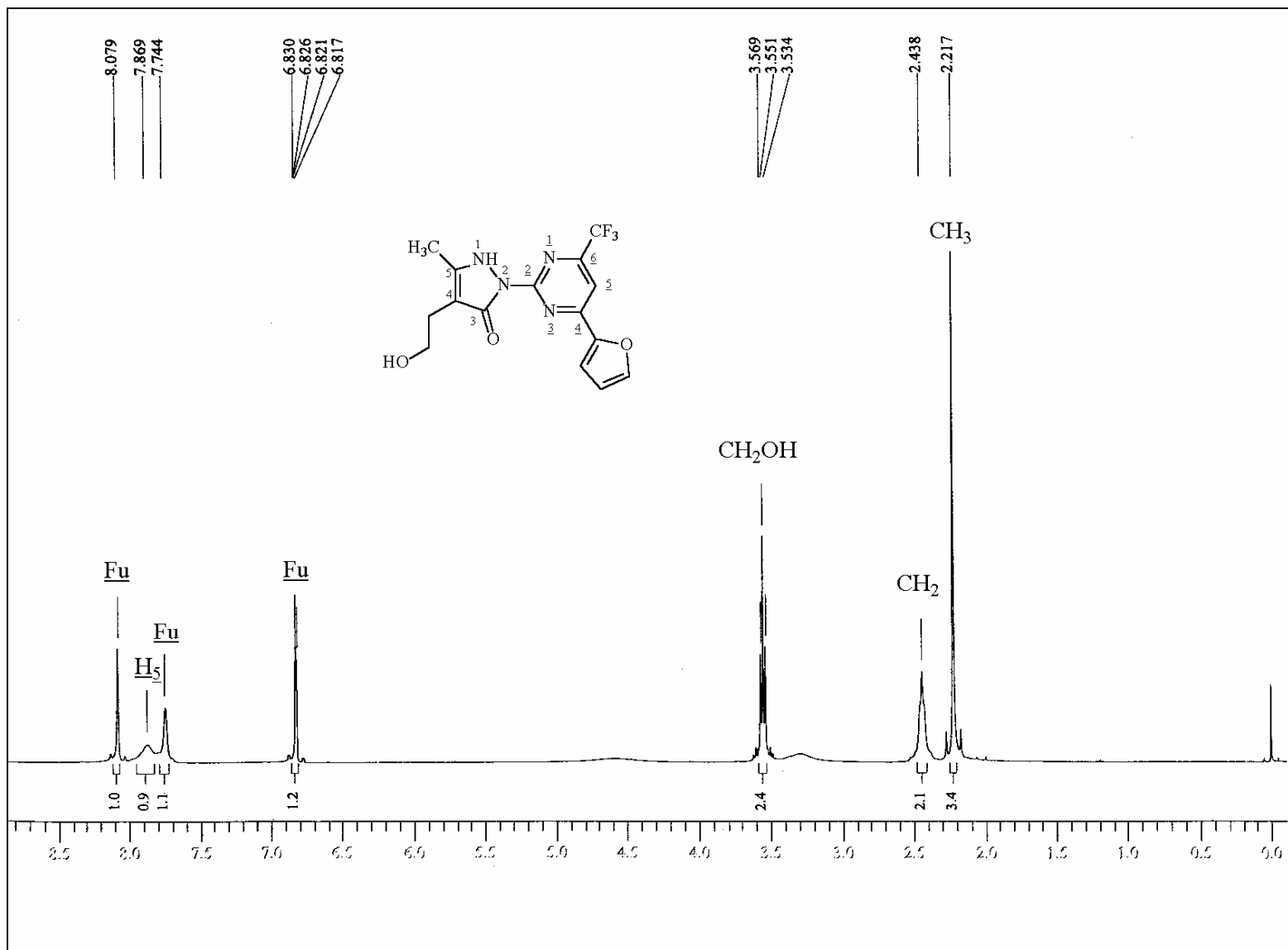


Figura 29 - Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do composto **3h** 4-(2-furil)-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO-d_6 .

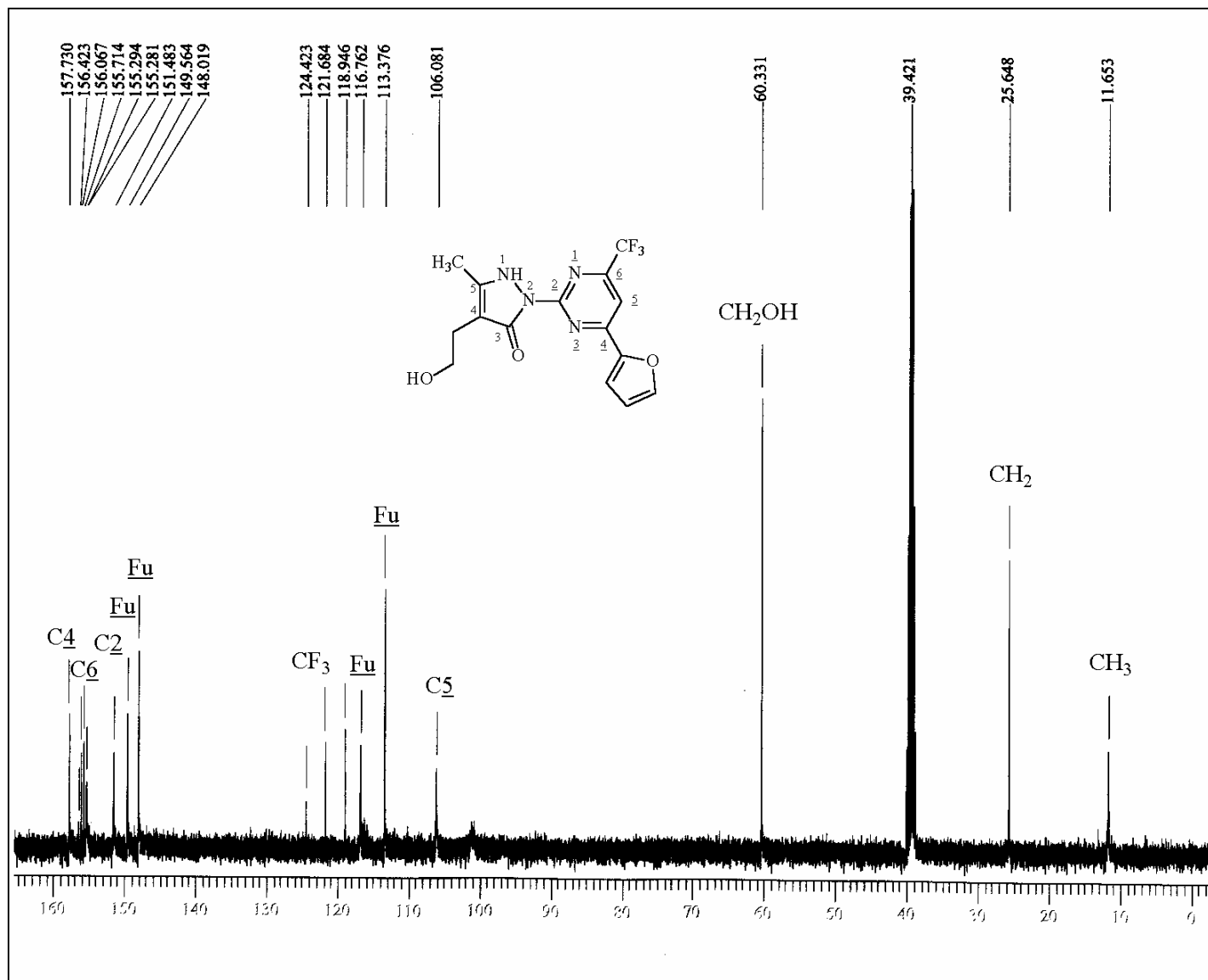


Figura 30 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto **3h** 4-(2-furil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluorometilpirimidina registrado em DMSO- d_6

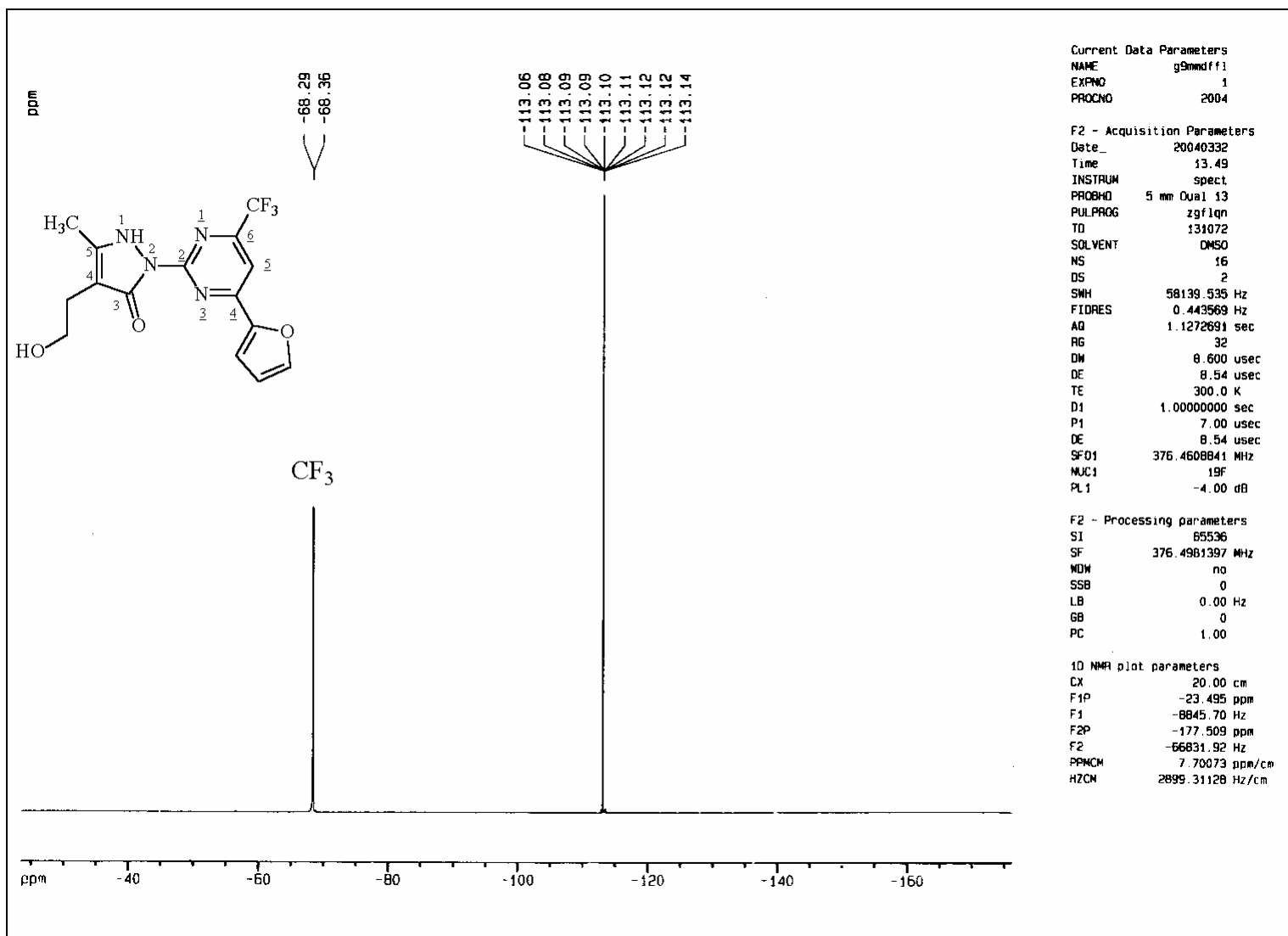


Figura 31 - Espectro de RMN ^{19}F a 376,49 MHz do composto **3h** 4-(2-furil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluorometilpirimidina registrado em DMSO- d_6

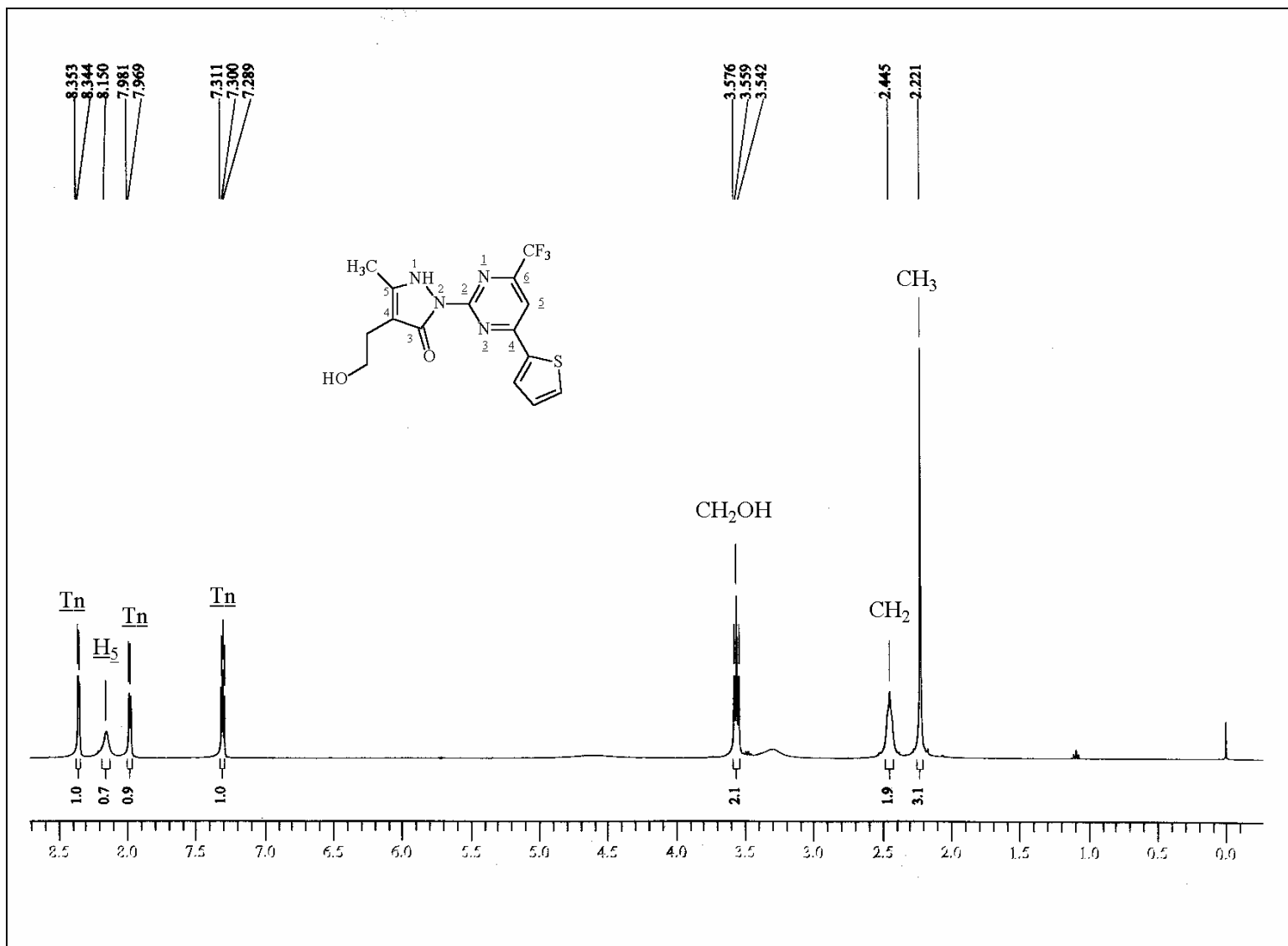


Figura 32- Espectro de RMN ¹H a 400 MHz do composto **3i** 4-(2-tienil)-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO d₆.

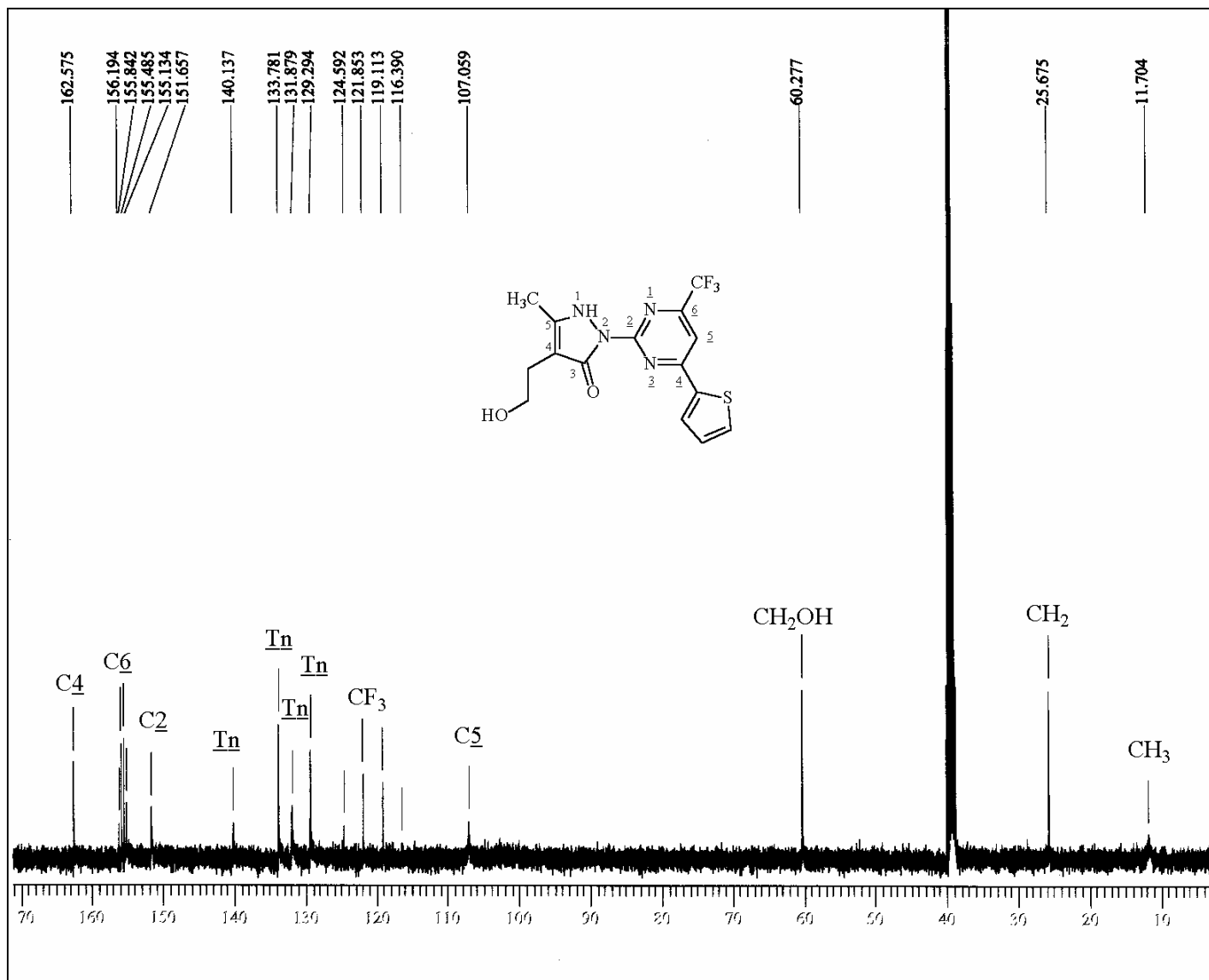


Figura 33 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto **3i** 4-(2-tienil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_6

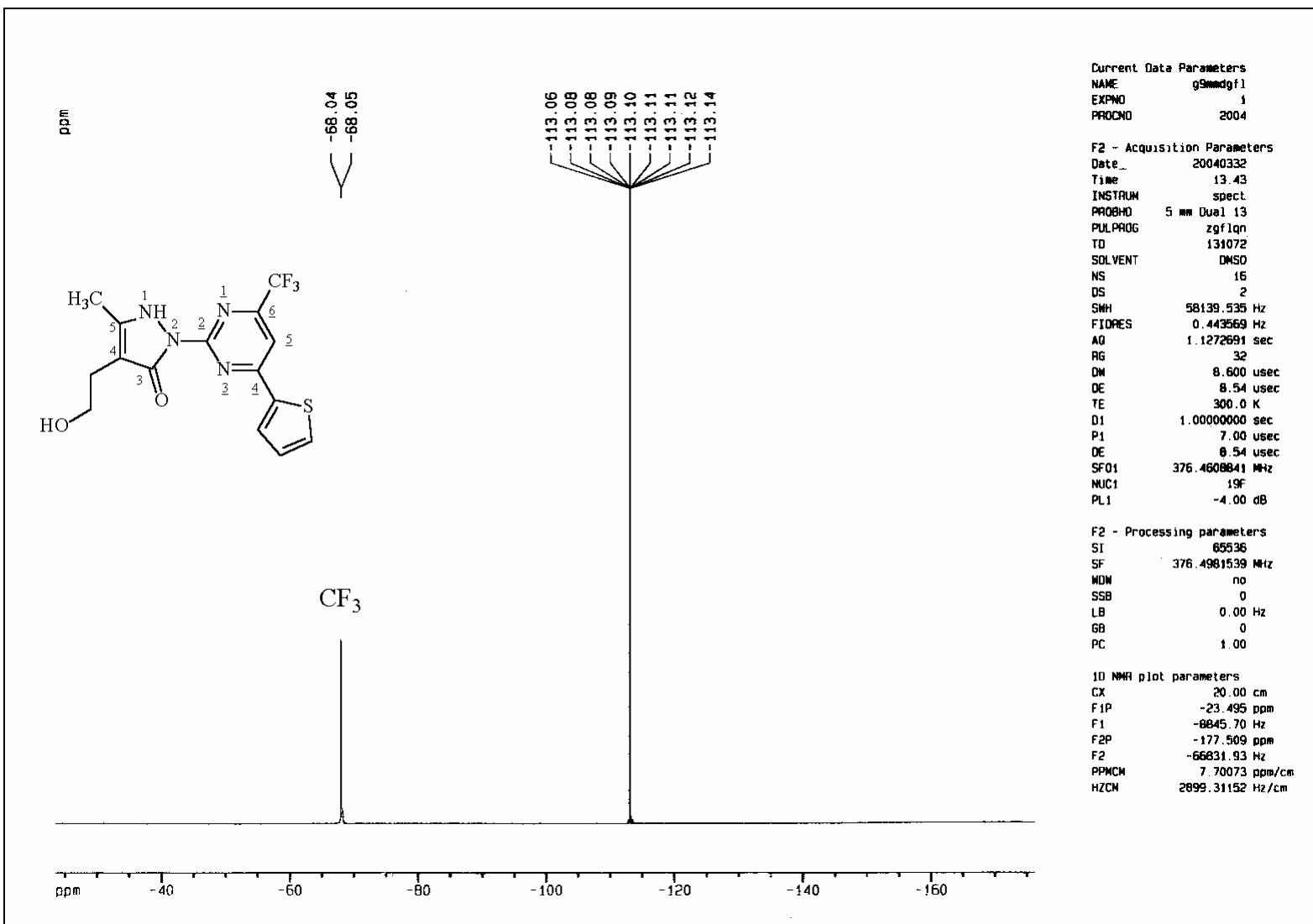


Figura 34 - Espectro de RMN ^{19}F a 376,49 MHz do composto **3i** 4-(2-tienil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO- d_6 .

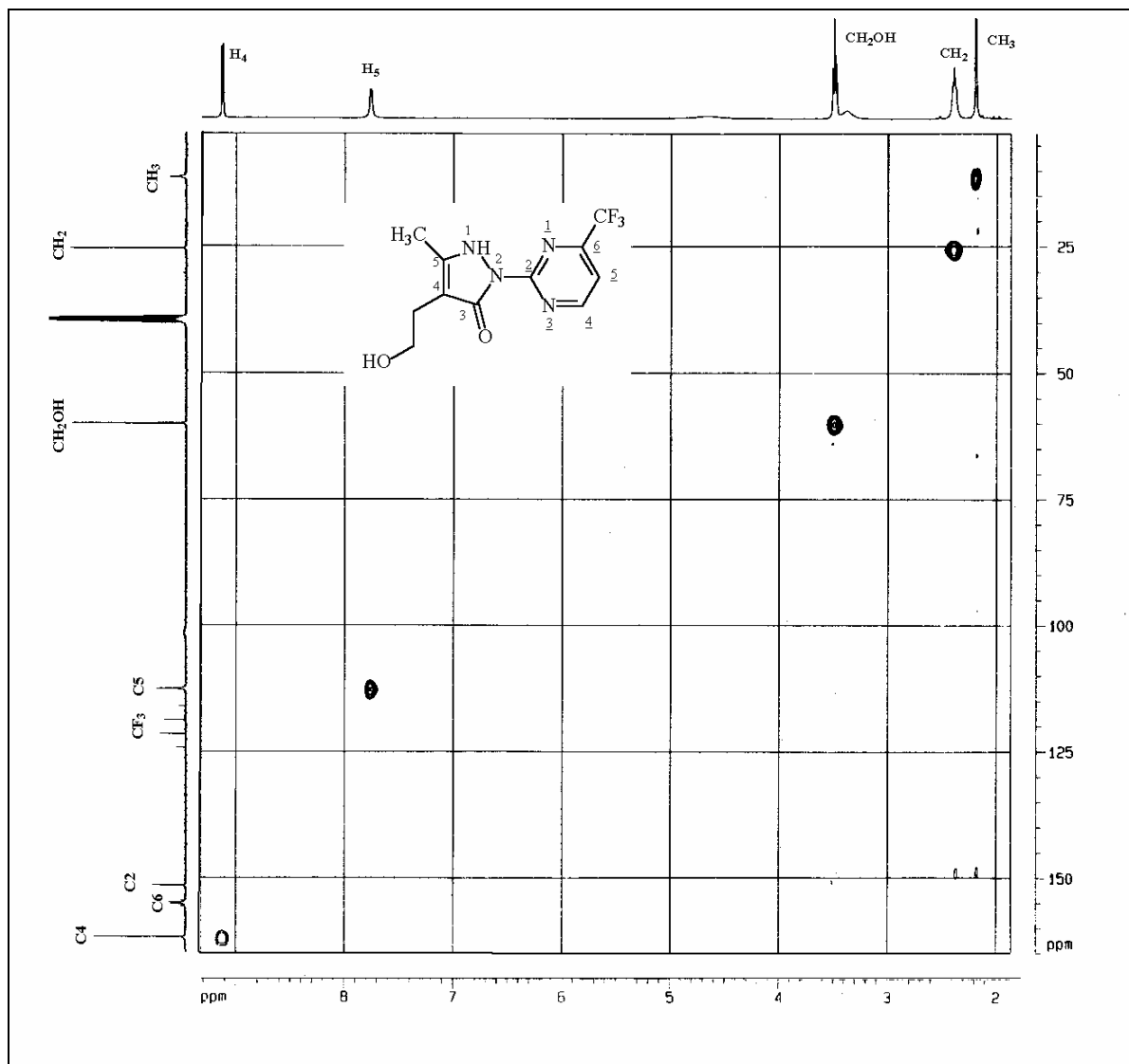


Figura 35 – Espectro de RMN – 2D HMQC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ do composto **3a** 2-[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)3-oxo-2,3-diidro-1*H*-pirazol-2-il]4-trifluormetilpirimidina registrado em DMSO d_6 .

ANEXO II

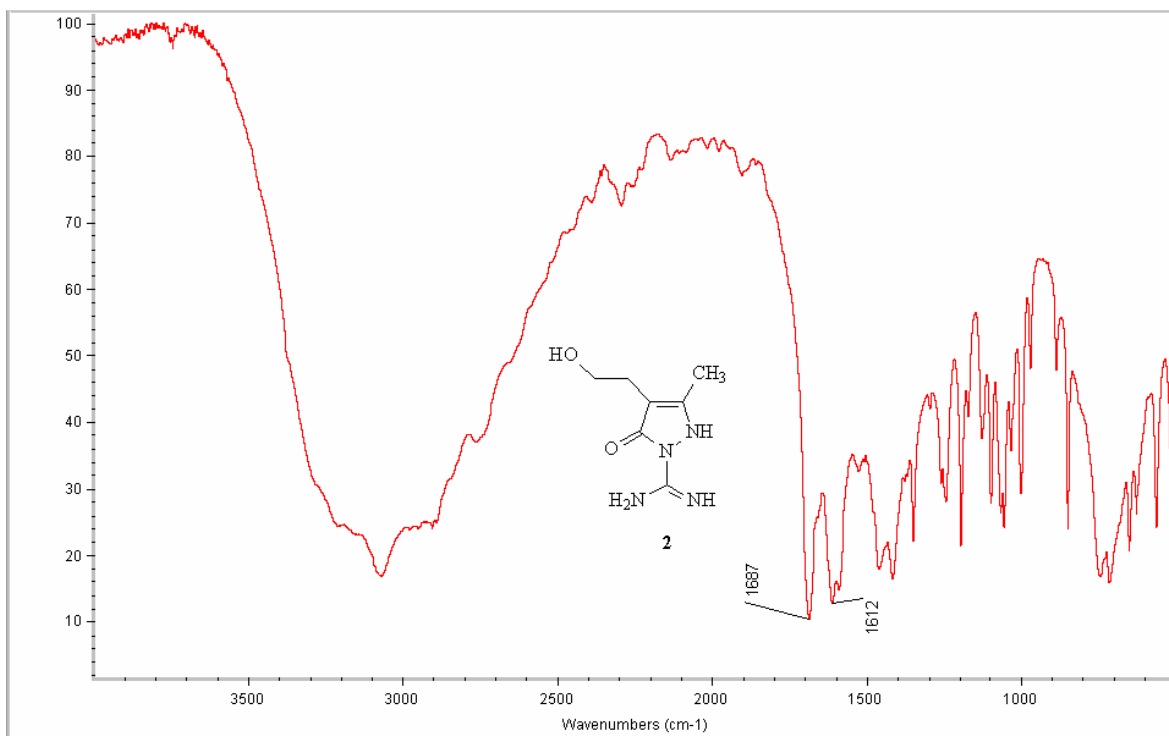


Figura 36 – Espectro de infra-vermelho do precursor **2** 5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-2,3-diidro-1*H*-2-amidinopirazol registrado em KBr.

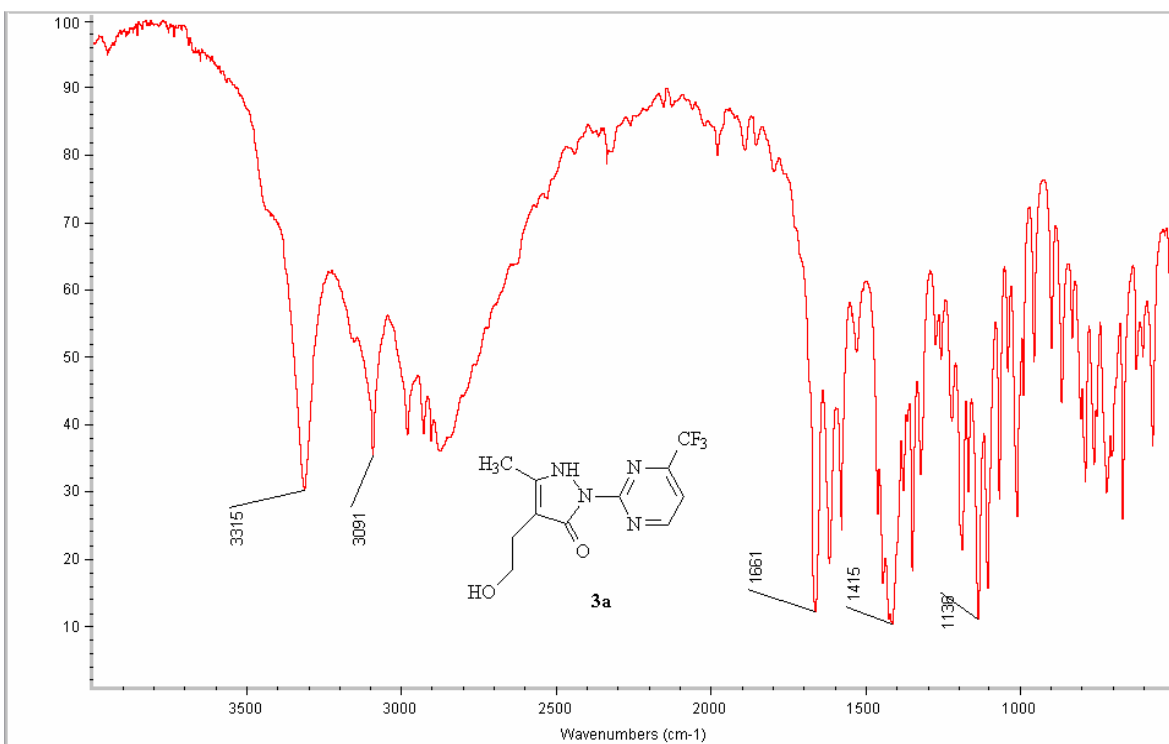


Figura 37 - Espectro de infra-vermelho do composto **3a** 2-[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)3-oxo-2,3-diidro-1*H*-pirazol-2-il]4-trifluorometilpirimidina registrado em KBr.

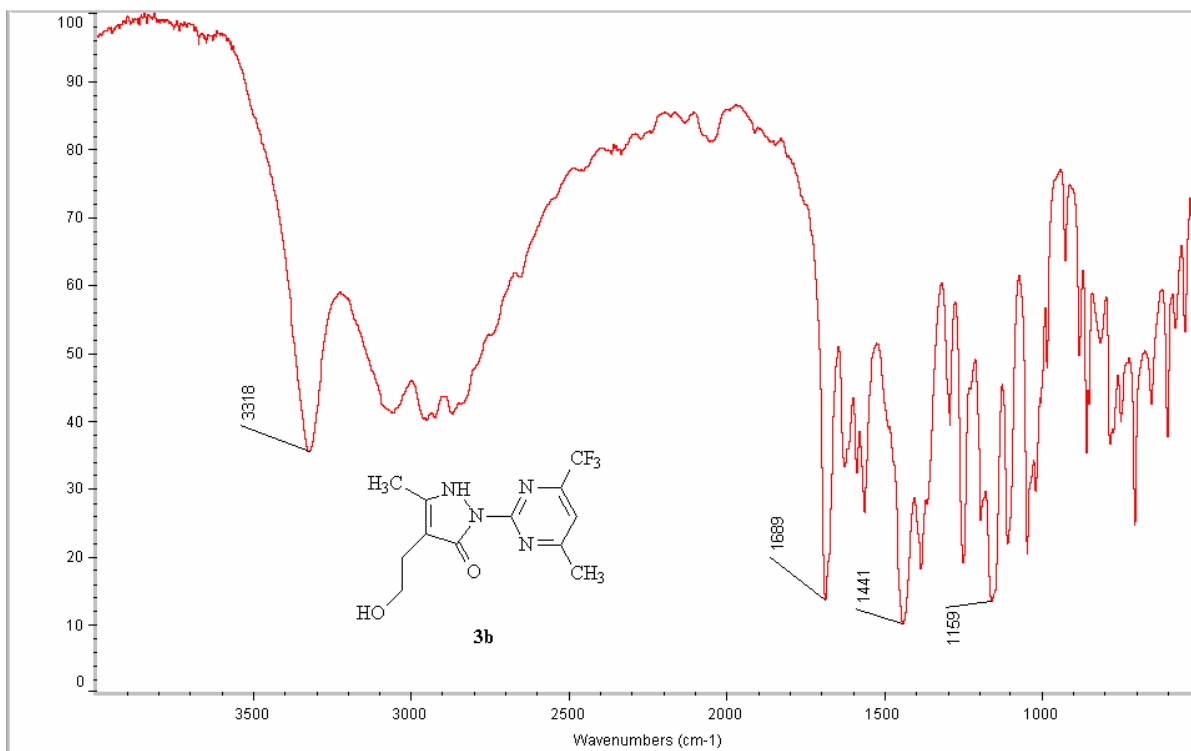


Figura 38 – Espectro de infra-vermelho do composto **3b** 4-metil-2[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluorometilpirimidina registrado em KBR

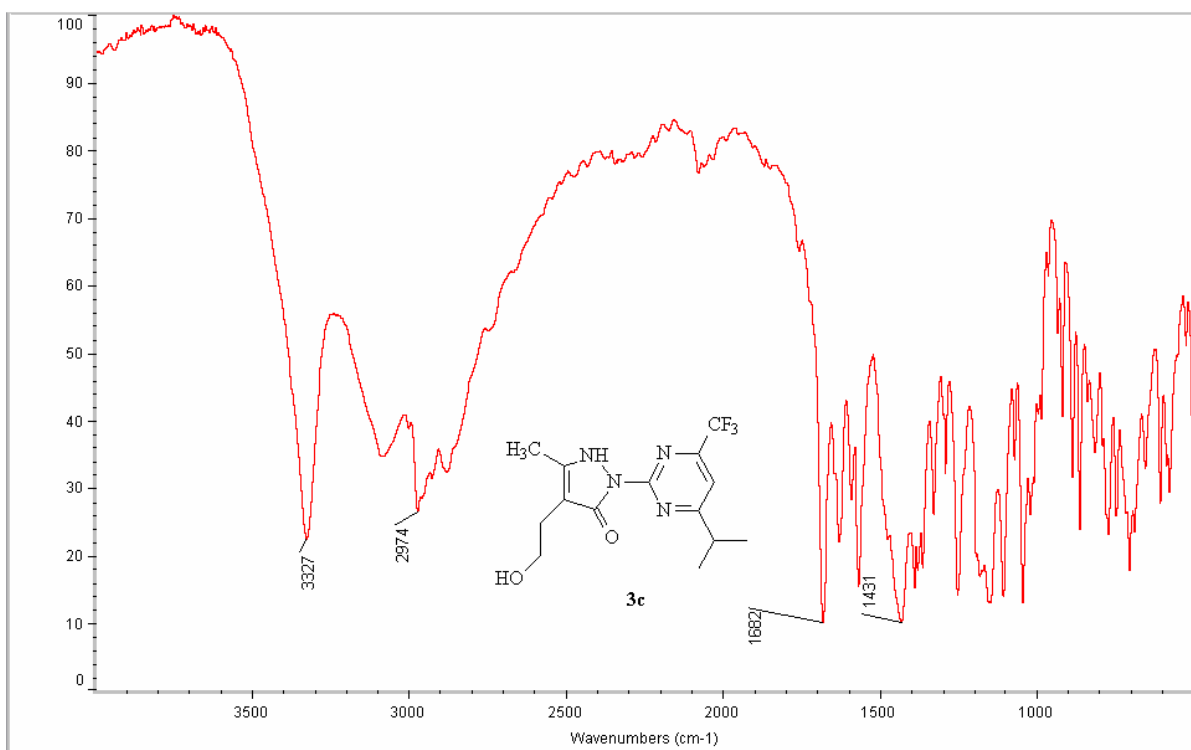


Figura 39 – Espectro de infra-vermelho do composto **3c** 4-*iso*-Propil-2[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluorometilpirimidina registrado em KBr

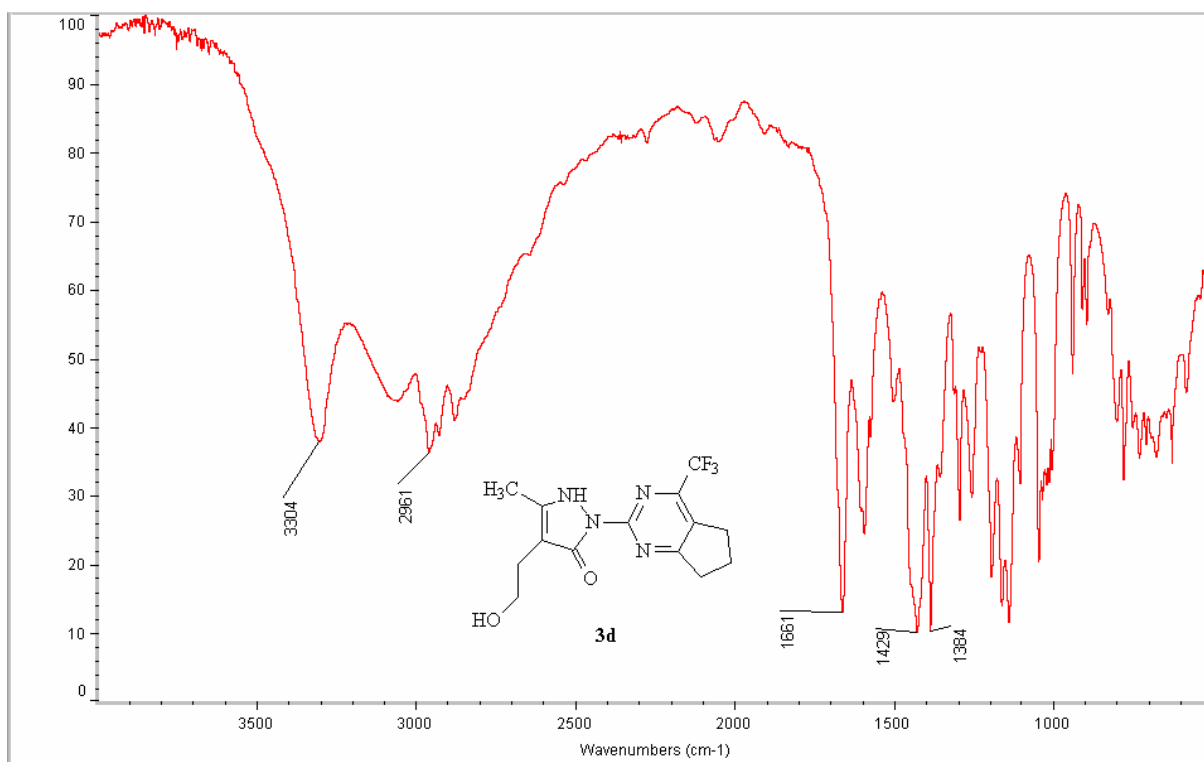


Figura 40 – Espectro de infra-vermelho do composto **3d** ciclopentano[4,5]-2[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em KBr

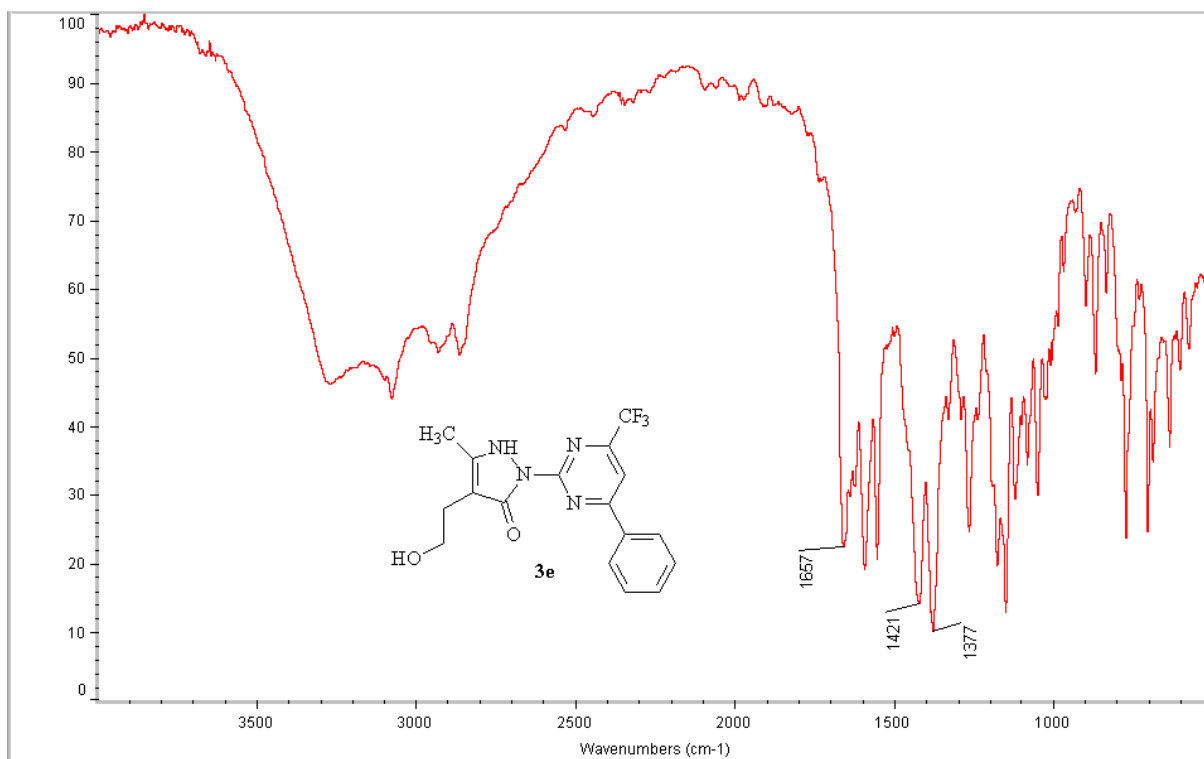


Figura 41 - Espectro de infra-vermelho do composto **3e** 4-fenil-2[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]6-trifluormetilpirimidina registrado em KBr

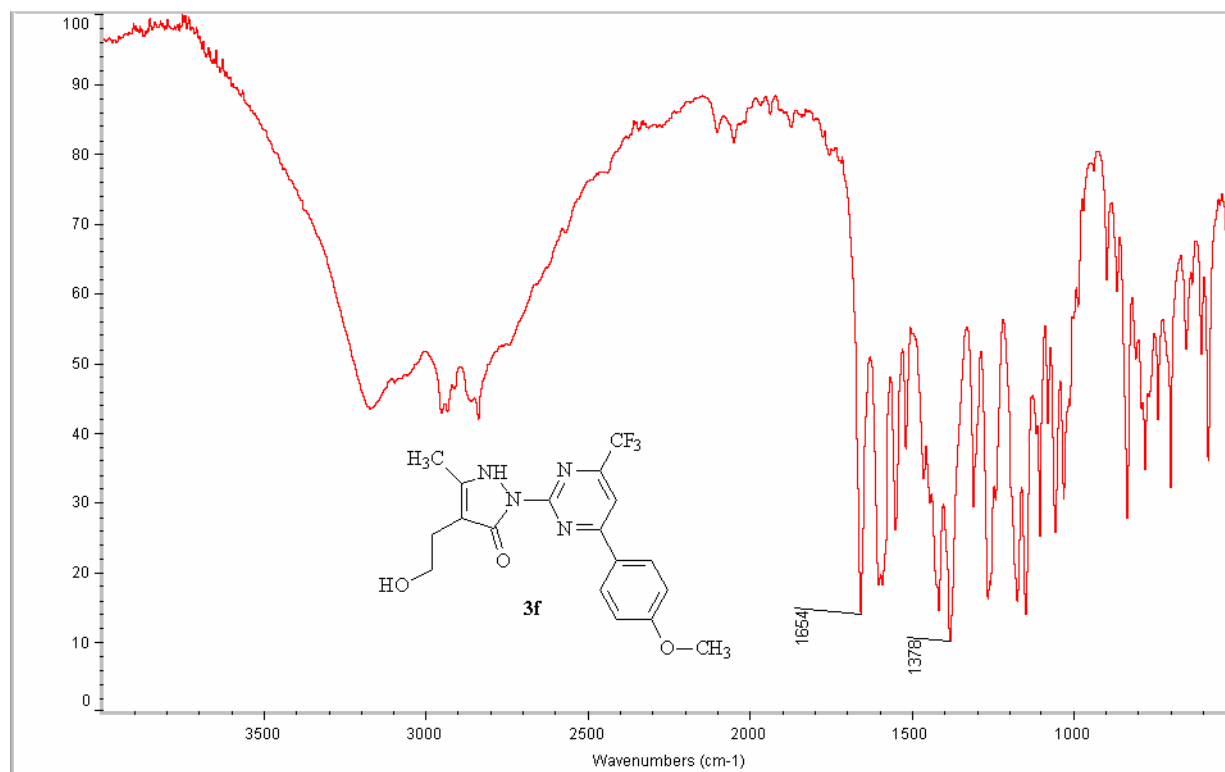


Figura 42 - Espectro de infra-vermelho do composto **3f** 4-(4-metoxifenil)- 2-[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)3-oxo-2,3-diidro-1*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em KBr.

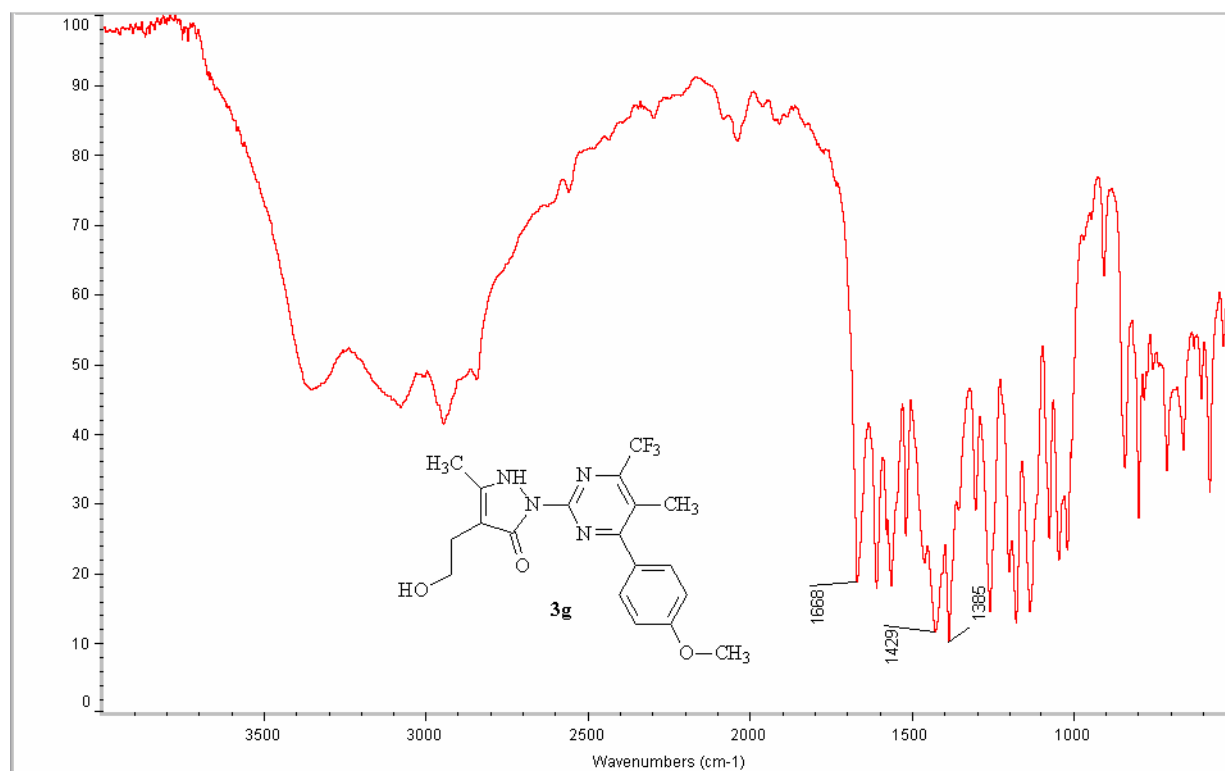


Figura 43 - Espectro de infra-vermelho do composto **3g** 5-metil-4-(4-metoxifenil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-2,3-diidro-1*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em KBr.

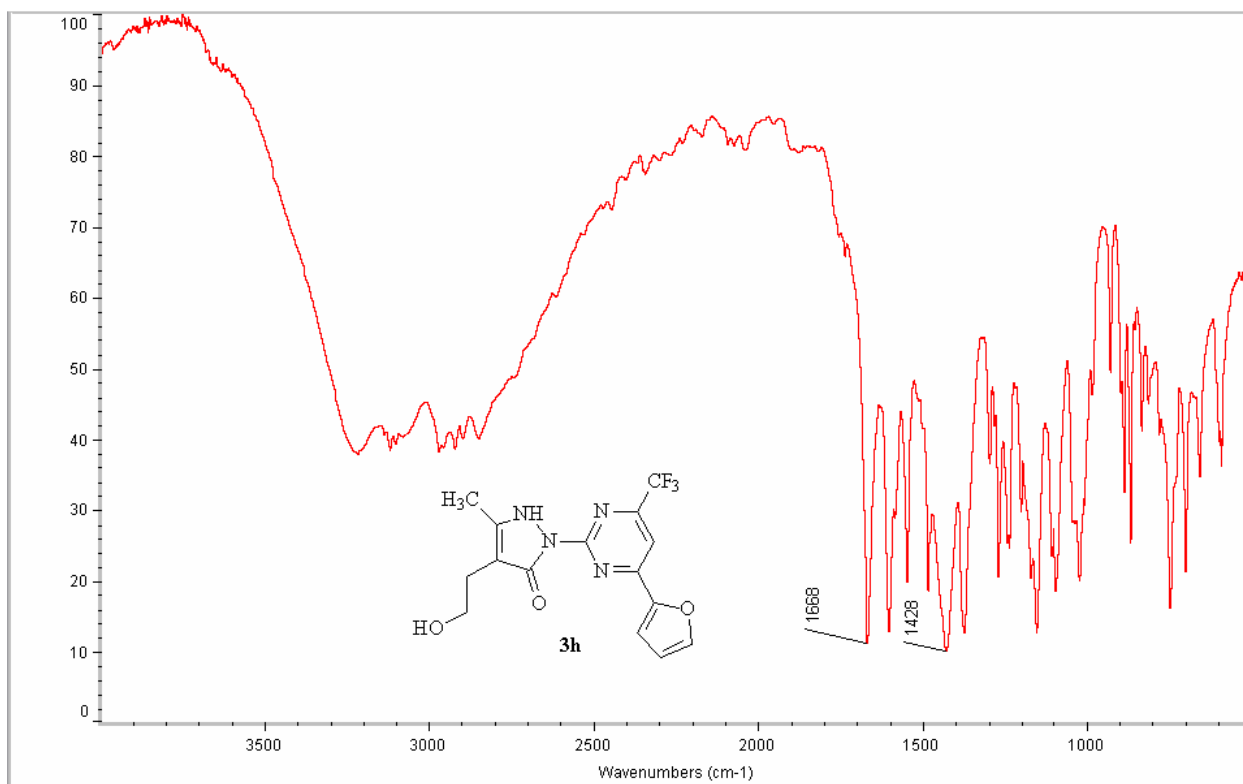


Figura 44 - Espectro de infra-vermelho do composto **3h** 4-(2-furil)-2[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em KBr.

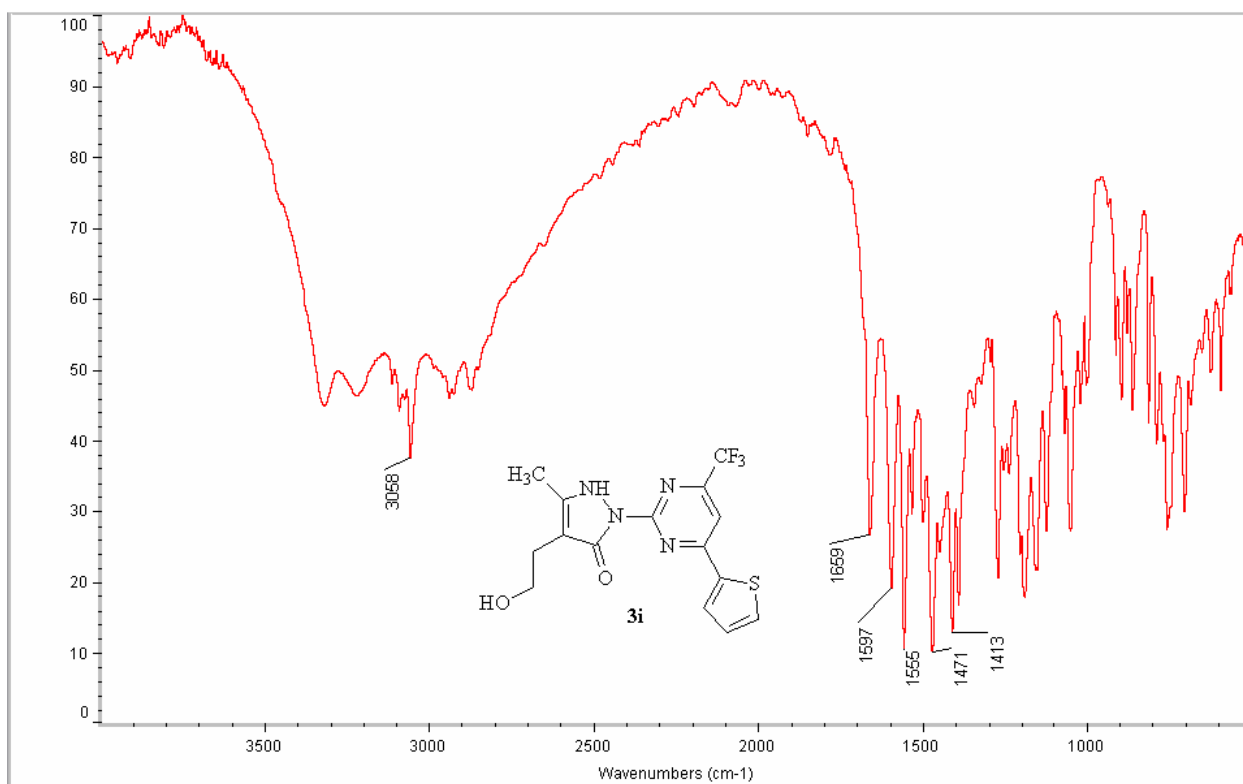


Figura 45- Espectro de infra-vermelho do composto **3i** 4-(2-tienil)-2[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina registrado em KBr.

ANEXO III

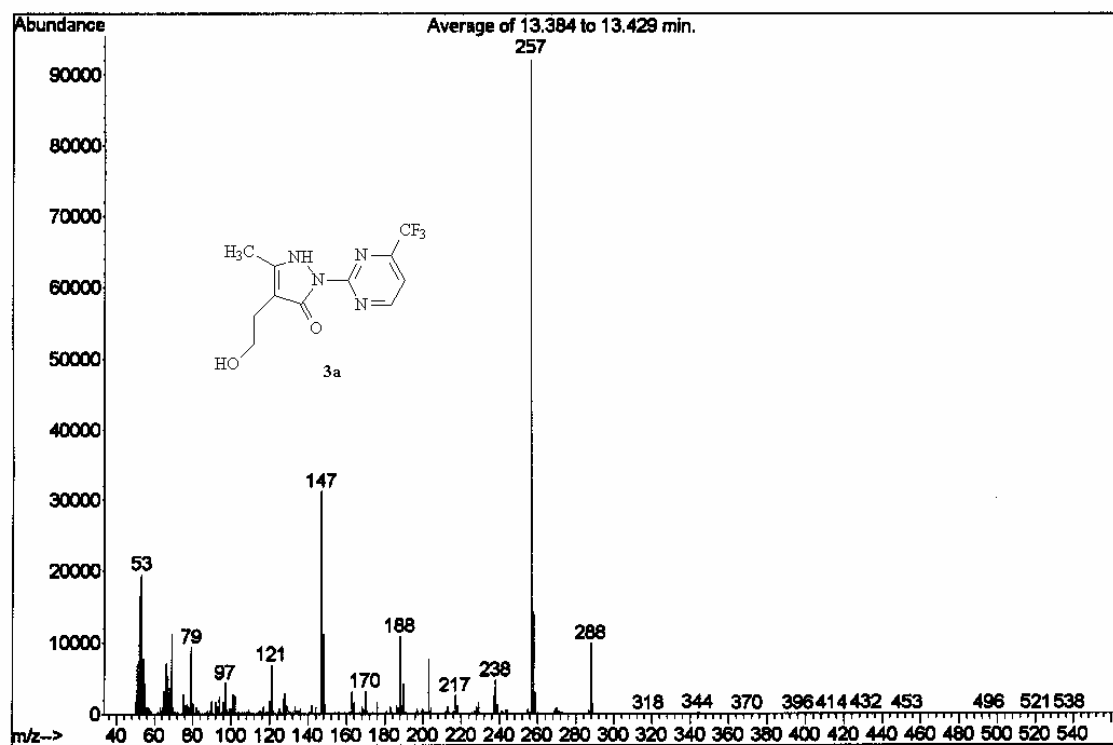


Figura 46 - Espectro de massa do composto **3a** 2-[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]4-trifluorometilpirimidina.

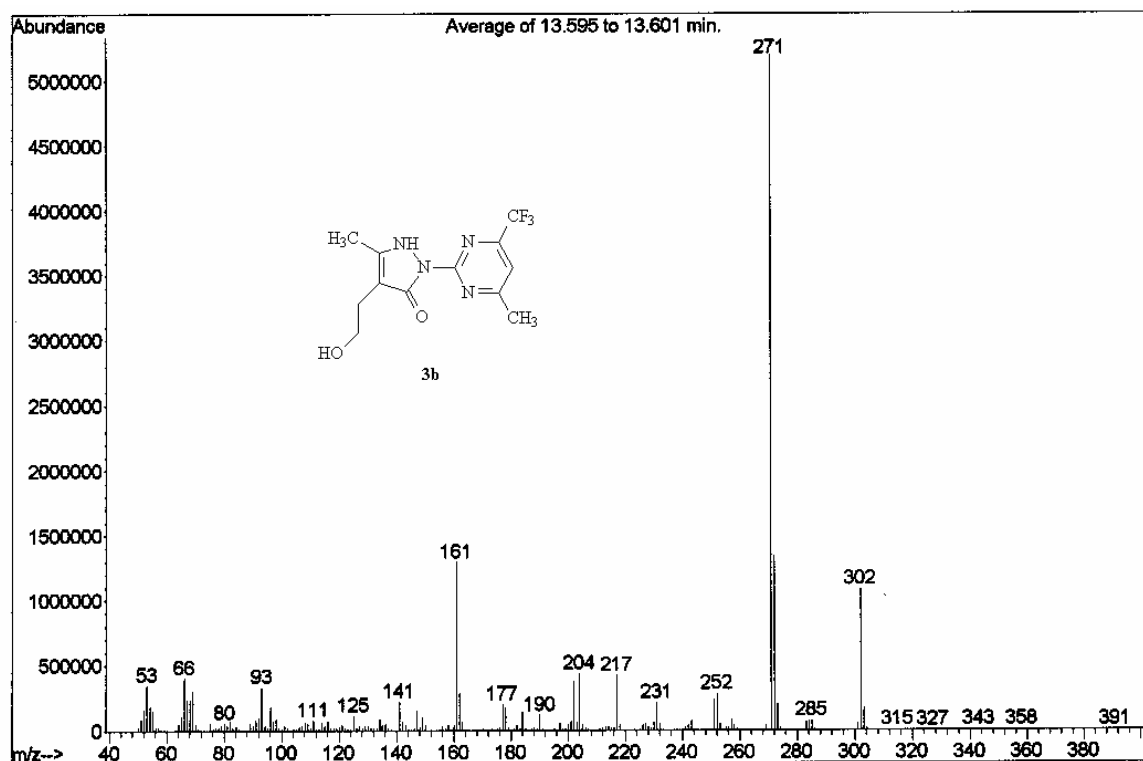


Figura 47 - Espectro de massa do composto **3b** 4-metil-2-[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluorometilpirimidina

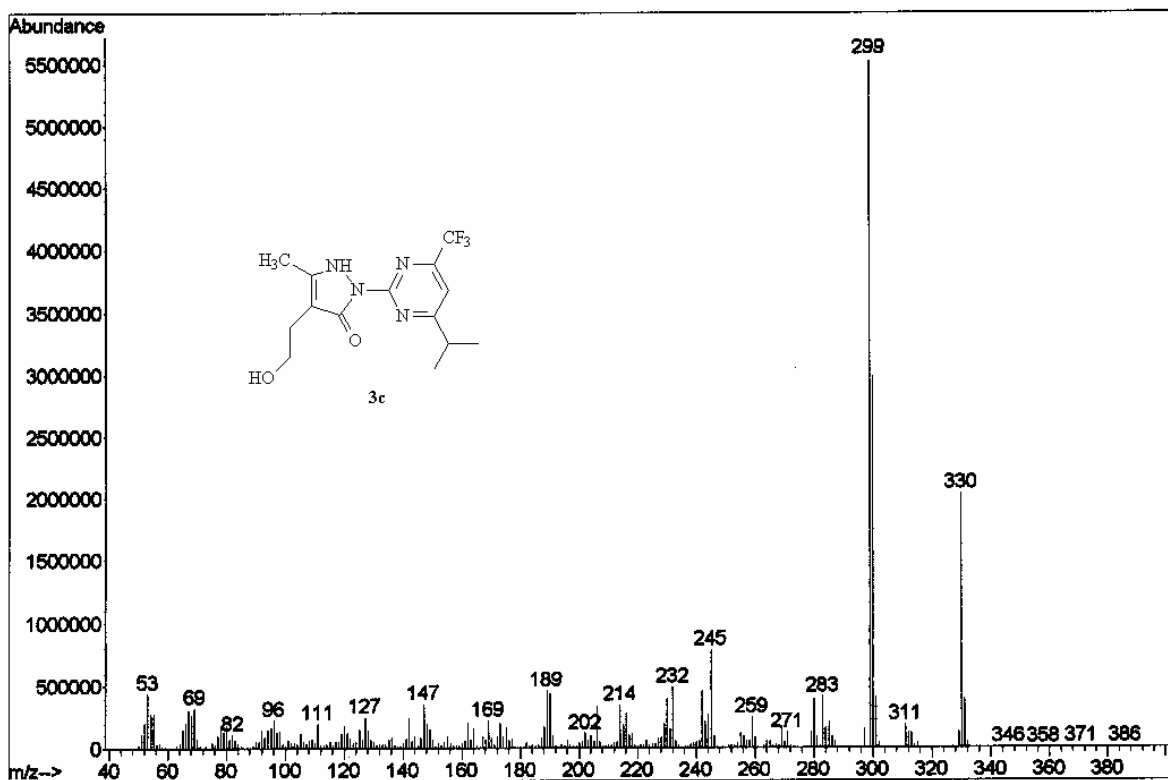


Figura 48 – Espectro de massa do composto **3c** 4-*iso*-Propil-2[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluorometilpirimidina

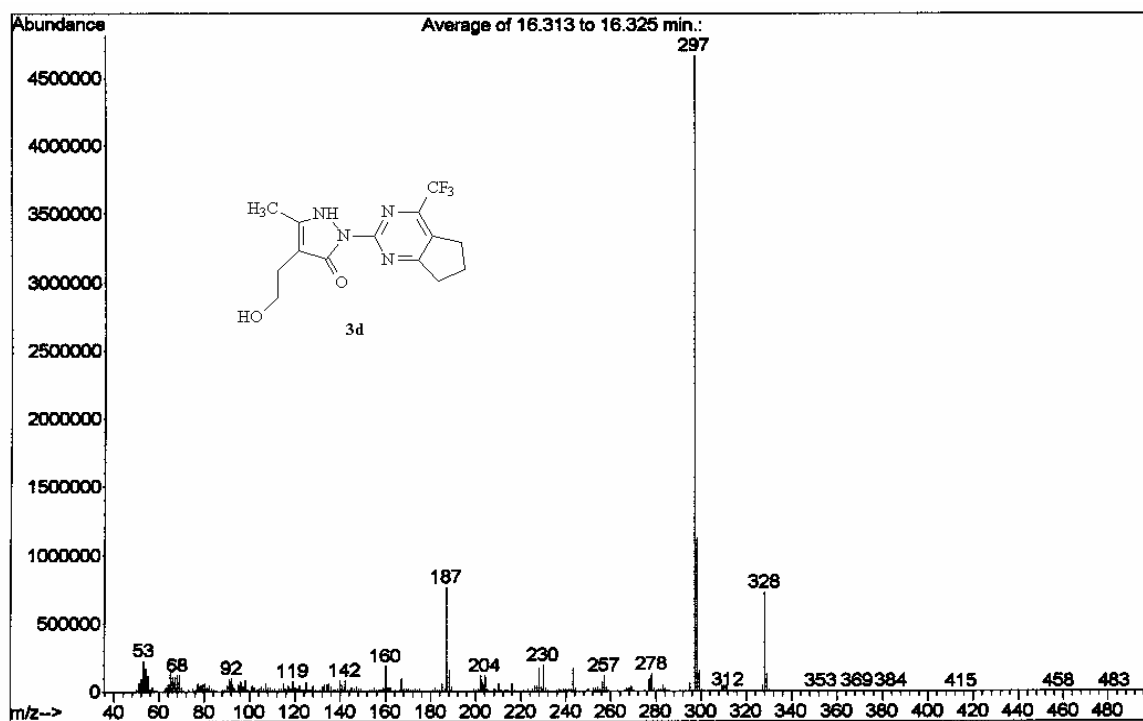


Figura 49 – Espectro de massa do composto **3d** ciclopentano[4,5]-2[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluorometilpirimidina

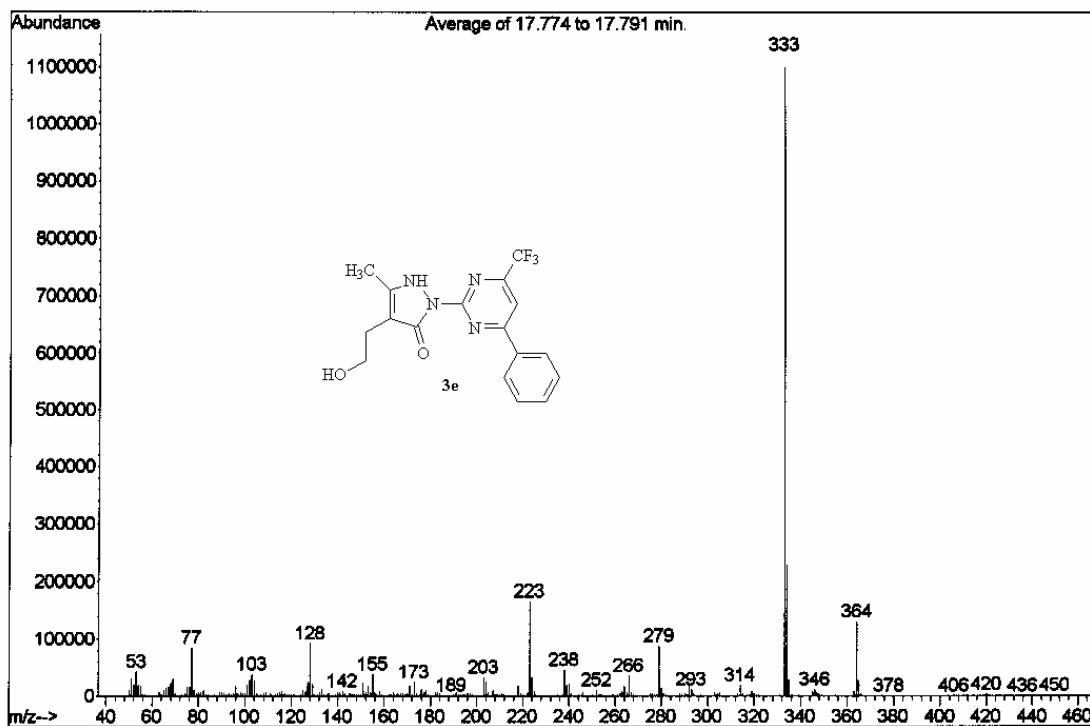


Figura 50 - Espectro de massa do composto **3e** 4-fenil-2-[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-2,3-diidro-1*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina

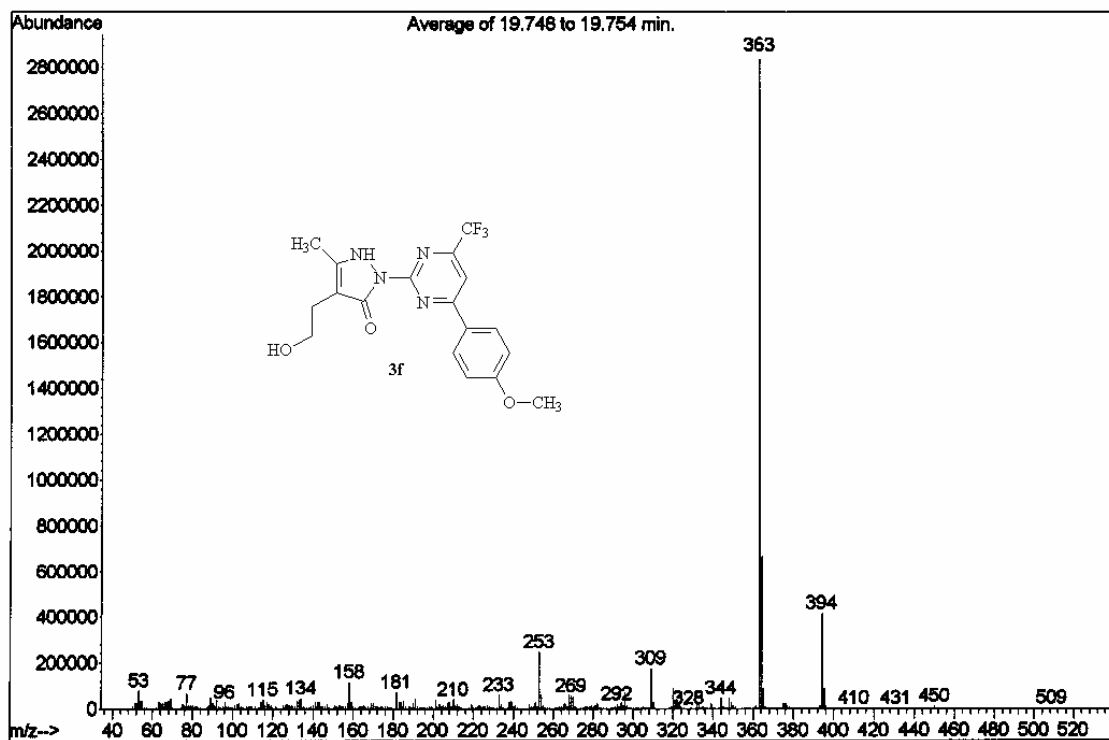


Figura 51 - Espectro de massa do composto **3f** 4-(4-metoxifenil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-2,3-diidro-1*H*-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina

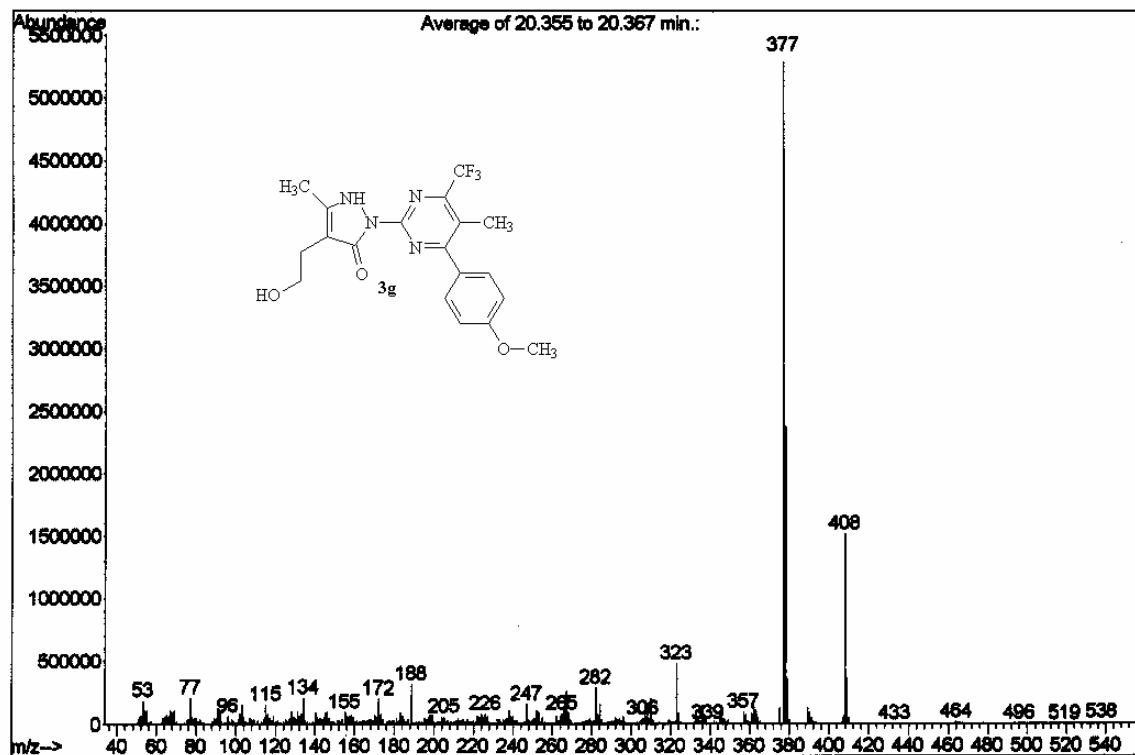


Figura 52 - Espectro de massa do composto **3g** 5-metil-4-(4-metoxifenil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina.

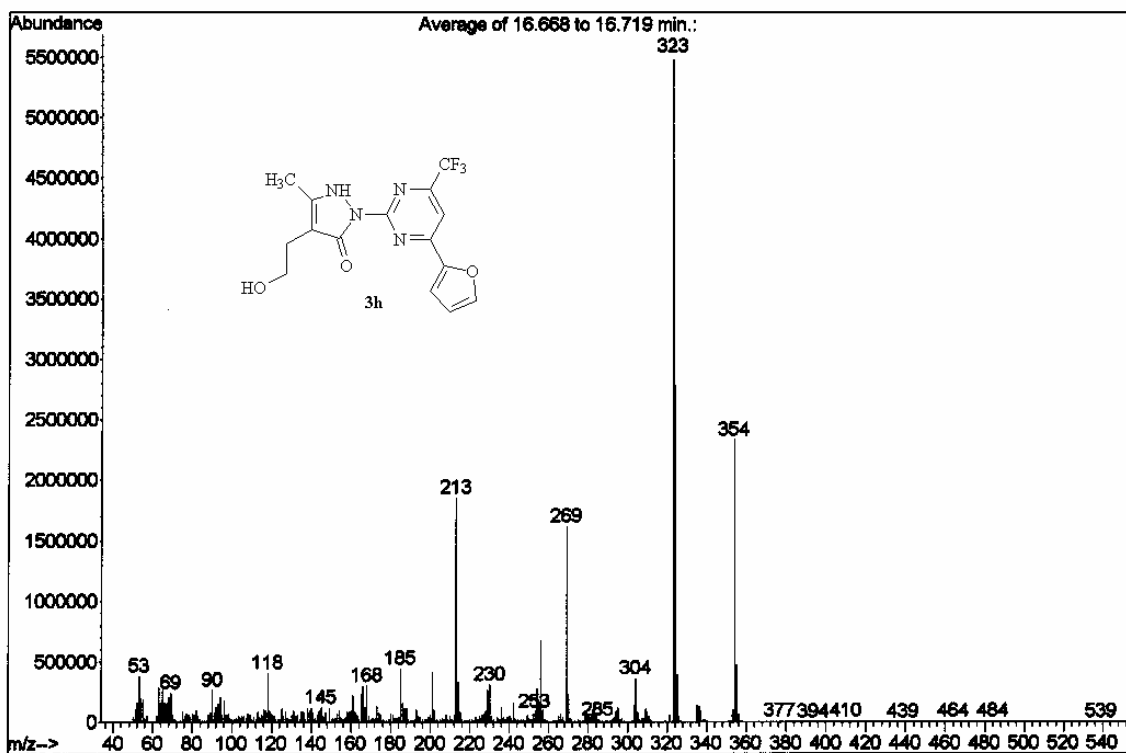


Figura 53 - Espectro de massa do composto **3h** 4-(2-furil)-2-[5-metil-4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina.

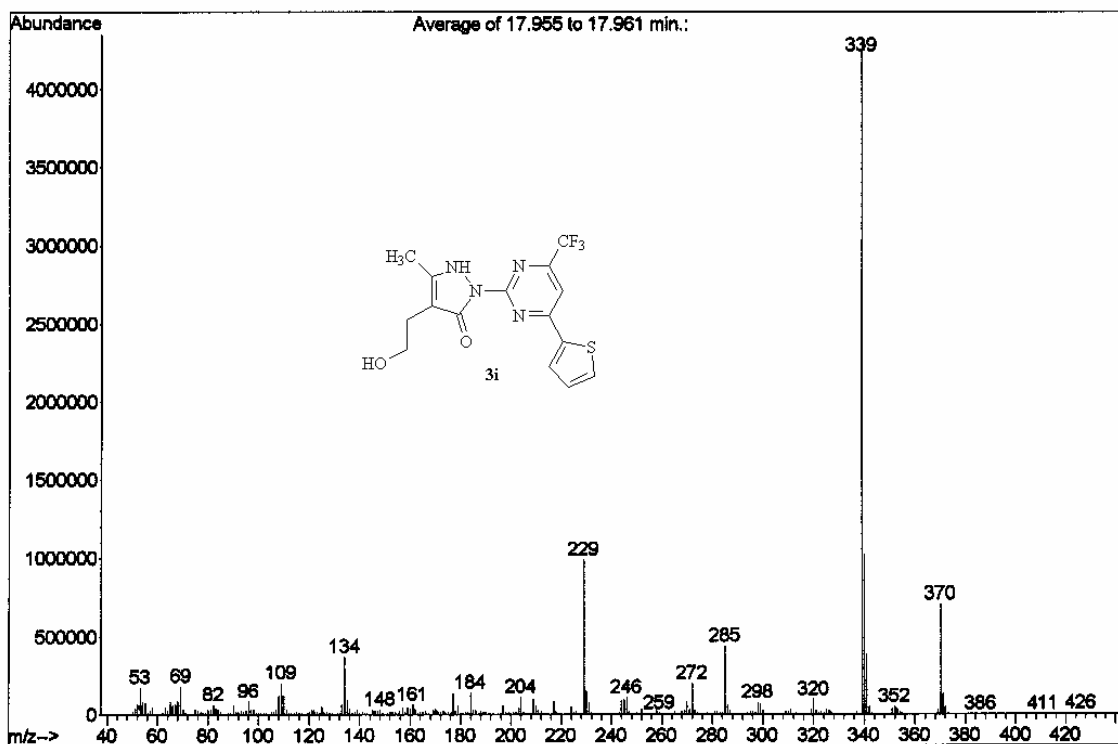


Figura 53- Espectro de massa do composto **3i** 4-(2-tienil)-2[5-metil-4-(2-hidroxietil)3-oxo-2,3-diidro-1H-pirazol-2-il]-6-trifluormetilpirimidina