

MICHELLE BUDKE COSTA

**SÍNTESE DE TRIFLUORMETIL-CICLOALCA[*d*]-2(1*H*)-
PIRIMIDINONAS E TIOPIRIMIDINONAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

UFSM

Santa Maria, RS-Brasil

2004

SÍNTESE DE TRIFLUORMETIL-CICLOALCA[*d*]-2(1*H*)-PIRIMIDINONAS E
TIOPIRIMIDINONAS

por

Michelle Budke Costa

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

Santa Maria, RS – Brasil.

2004

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

**A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA,
APROVA A DISSERTAÇÃO**

**SÍNTESE DE TRIFLUORMETIL-CICLOALCA[d]-2(1H)-
PIRIMIDINONAS E TIOPIRIMIDINONAS**

Elaborada por

MICHELLE BUDKE COSTA

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

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador – UFSM

Prof. Dr. Alex Claro Flores – UFSM

Prof. Dr. Rosemario Barichello – UDESC

Santa Maria, Julho de 2004.

RESUMO

SÍNTESE DE TRIFLUORMETIL-CICLOALCA[*d*]-2(1*H*)- PIRIMIDINONAS E TIOPIRIMIDINONAS

Autor: Michelle Budke Costa

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Este trabalho descreve a síntese e caracterização de uma série de 4-trifluormetil-cicloalca[*d*]-2(1*H*)-(tio)pirimidinonas, a partir de reações de ciclocondensação de 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos com uréia e tiouréia.

Os 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos foram obtidos a partir de reações de trifluoracetilação de acetais derivados de cicloalcanonas. Dentro deste procedimento oito 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos foram sintetizadas em bons rendimentos (60-70%), sendo que cinco são inéditas na literatura.

As reações de ciclocondensação empregam 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos e uréia ou tiouréia e foram conduzidas sob refluxo em meio alcóolico por 20 horas, catalisado por BF₃.OEt₂, levando a rendimentos entre 10-65%.

A análise estrutural de 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos, bem como de 4-trifluormetil-cicloalca[*d*]-2(1*H*)-(tio)pirimidinonas sintetizados foram caracterizados por RMN de ¹H, ¹³C, CGMS e análise elementar. Além disso foi feito estudos preliminares de ¹⁷O para os 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA

SANTA MARIA, JULHO DE 2004

BRASIL

ABSTRACT

SYNTHESIS OF TRIFLUOROMETHYL-CYCLOALCA[*d*]-2(1*H*)- PYRIMIDINONES AND THIOPYRIMIDINONES

Author: Michelle Budke Costa

Advisor: **Helio Gauze Bonacorso**

This work describes the synthesis and identification of a serie of 4-trifluoromethyl-cycloalca[*d*]-2-(1*H*)-(thio)pyrimidinones, from the cyclocondensation reactions of 2-trifluoroacetylmethoxycycloalkenes with urea and thiurea.

The 2-trifluoroacetylmethoxycycloalkenes were obtained from trifluoroacetylation of acetals derived from cycloalkanones. From this procedure, eight 2-trifluoroacetylmethoxycycloalkenes were obtained in good yields (60-70%), being that five are unpublished in literature.

The cyclocondensation reaction using 2-trifluoroacetylmethoxycycloalkenes and urea or thiurea an carried out in alcoholic half under reflux, for 20 hours, catalysed by $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, leading to the products in 10-65% yields.

The structural analyses of 2-trifluoroacetylmethoxycycloalkenes and 4-trifluoromethyl-cycloalca[*d*]-2-(1*H*)-(thio)pyrimidinones obtained were characterized by NMR ^1H , ^{13}C , CG/MS and elemental analysis. Still, were preliminary studies of NMR ^{17}O for the 2-trifluoroacetylmethoxycycloalkenes.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
POST-GRADUATE COURSE INCHEMISTRY
MASTER DISSERTATION IN CHEMISTRY
SANTA MARIA JULY – 2004
BRAZIL

ÍNDICE

I.	ÍNDICE DE FIGURAS	VIII
II.	ÍNDICE DE TABELAS.....	XII
1.	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2.	REVISÃO DA LITERATURA.....	6
2.1.	Síntese de β -Alcoxivinil Trialometil Cetonas e 1,3 dicetonas e sua Aplicação na Síntese de Heterociclos.....	6
2.2.	Síntese de Pirimidinonas	11
2.3.	Síntese de Quinazolinonas	17
3.	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	20
3.1.	Apresentação dos Compostos	20
	3.1.1. Numeração dos compostos.....	20
	3.1.2. Nomenclatura dos compostos	21
3.2.	Síntese de Acetais (<u>2a-h</u>).....	23
3.3.	Síntese de 2-Trifluoracetilmetoxicicloalquenos (<u>3a-h</u>).....	29
	3.3.1. Identificação dos compostos (<u>3a-h</u>).....	30
	3.3.2. Dados de RMN 17 O de 2-Trifluoracetilmetoxicicloalquenos (<u>3a-h</u>)...34	
3.4.	Reação de Ciclocondensação de 2-Trifluoracetilmetoxicicloalquenos (<u>3a-h</u>) com uréia	37
	3.4.1. Identificação dos compostos (<u>4a-h</u>).....	40
3.5.	Reação de Ciclocondensação de 2-Trifluoracetilmetoxicicloalquenos (<u>3a-h</u>) com Tiouréia.....	44
	3.5.1. Identificação dos compostos (<u>4a-h</u>).....	45
3.6.	Mecanismo Proposto para Reação de Ciclocondensação das 2-Trifluoracetilmetoxicicloalquenos (<u>3a-h</u>).....	50
4.	PARTE EXPERIMENTAL.	51

4.1.	Reagentes e Solventes Utilizados.....	51
4.2.	Aparelhos Utilizados.....	51
	4.2.1. Espectroscopia de RMN.....	51
	4.2.2. Ponto de fusão.....	52
	4.2.3. Cromatografia gasosa-HP-CG/MS.....	52
	4.2.4. Análise elementar.....	52
4.3.	Procedimentos Experimentais.....	53
	4.3.2. Síntese de Acetais.....	53
	4.3.3. Síntese de 2-Trifluoracetilmetoxicicloalquenos (<u>3a-h</u>).....	53
	4.3.4. Síntese de Pirimidinonas.....	53
	4.3.5. Síntese de Tiopirimidinonas.....	54
5.	CONCLUSÃO.....	55
6.	SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO.....	57
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
8.	ANEXO I.....	63
9.	ANEXO II.....	80
10.	ANEXO III.....	113

I - ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Espectro de RMN ^1H do 1,1-dimetoxiciclododecano (2h)	25
Figura 2. Espectro de RMN ^{13}C totalmente desacoplado do 1,1-dimetoxiciclododecano (2h)	26
Figura 3. Espectro de RMN ^1H do 2-trifluoracetilmetoxicicloepeno (3f)	31
Figura 4. Espectro de RMN ^{13}C totalmente desacoplado do 2-trifluoracetilmetoxicicloepeno (3f)	32
Figura 5. Espectro de RMN ^{17}O do do 2-trifluoracetilmetoxicicloepeno (3f).....	35
Figura 6. Gráfico deslocamento químico de RMN de ^{17}O dos compostos <u>3a-h</u>	36
Figura 7. Espectro de RMN ^1H do 4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H) quinazolinona (4a)	40
Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C totalmente desacoplado do 4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H) quinazolinona (4a)	41
Figura 9. Espectro de RMN ^1H o 4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)tioquinazolinona (5a)	46
Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C totalmente desacoplado do 4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)tioquinazolinona (5a)	47
Figura 11. Espectro de massa do 1,1-dimetoxicicloexano (2a) e 2-metil-1,1-dimetoxicicloexano (2b).....	64
Figura 12. Espectro de massa do 4-metil-1,1-dimetoxicicloexano (2c) e 4-terc-butil-1,1-dimetoxicicloexano (2d).....	65
Figura 13. Espectro de massa do 1,1-dimetoxiciclopentano (2e) e 1,1-dimetoxicicloepeno (2f).	66
Figura 14. Espectro de massa do 1,1-dimetoxiciclooctano (2g) e 1,1-dimetoxiciclododecano (2h).	67
Figura 15. Espectro de massa do 2-trifluoracetilmetoxicicloexeno (3a) e 6-metil-2-trifluoracetilmetoxicicloexeno (3b)	68
Figura 16. Espectro de massa do 4-metil-2-trifluoracetilmetoxicicloexeno (3c) e 4-terc-butil-2-trifluoracetilmetoxicicloexeno (3d).	69
Figura 17. Espectro de massa do 2-trifluoracetilmetoxiciclopenteno (3e) e 2-trifluoracetilmetoxicicloepeno (3f).....	70

Figura 18. Espectro de massa do 2-trifluoracetilmetoxicicloocteno (3g) e 2-trifluoracetilmetoxiciclododeceno (3h)	71
Figura 19. Espectro de massa do 4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H) quinazolinona (4a) e 8-Metil-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(<i>IH</i>)quinazolinona (4b).....	72
Figura 20. Espectro de massa do 6-Metil-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(<i>IH</i>)quinazolinona (4c) e 6-(1,1-dimetiletil)-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(<i>IH</i>)quinazolinona (4d).	73
Figura 21. Espectro de massa do 4-Trifluormetil-ciclopenta[<i>d</i>]-2(<i>IH</i>)pirimidinona (4e) e 4-Trifluormetil-ciclohepta[<i>d</i>]-2(<i>IH</i>)pirimidinona (4f)	74
Figura 22. Espectro de massa do 4-Trifluormetil-cicloocta[<i>d</i>]-2(<i>IH</i>)pirimidinona (4g) e 4-Trifluormetil-ciclododeca[<i>d</i>]-2(<i>IH</i>)pirimidinona (4h)	75
Figura 23. Espectro de massa do 4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)tioquinazolinona (5a) e 8-Metil-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(<i>IH</i>)tioquinazolinona (5b).....	76
Figura 24. Espectro de massa do 6-Metil-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(<i>IH</i>)tioquinazolinona (5c) e 6-(1,1-dimetiletil)-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(<i>IH</i>)tioquinazolinona (5d)	77
Figura 25. Espectro de massa do 4-Trifluormetil-ciclopenta[<i>d</i>]-2(<i>IH</i>)tiopirimidinona (5e) e 4-Trifluormetil-ciclohepta[<i>d</i>]-2(<i>IH</i>)tiopirimidinona (5f).....	78
Figura 26. Espectro de massa do 4-Trifluormetil-cicloocta[<i>d</i>]-2(<i>IH</i>)tiopirimidinona (5g) e 4-Trifluormetil-ciclododeca[<i>d</i>]-2(<i>IH</i>)tiopirimidinona (5h).....	79
Figura 27. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 1,1-dimetoxicicloexano (2a)	81
Figura 28. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 2-metil-1,1-dimetoxicicloexano (2b)	82
Figura 29. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 4-metil-1,1-dimetoxicicloexano (2c)	83
Figura 30. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 4-terc-butil-1,1-dimetoxicicloexano (2d)	84
Figura 31. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 1,1-dimetoxiciclopentano (2e)	85
Figura 32. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 1,1-dimetoxicicloheptano (2f)	86

Figura 33. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 1,1-dimetoxiciclooctano (2g)	87
Figura 34. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 1,1-dimetoxiciclododecano (2h)	88
Figura 35. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 2-trifluoracetilmetoxicicloexeno (3a)	89
Figura 36. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 6-metil-2-trifluoracetilmetoxicicloexeno (3b)	90
Figura 37. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 4-metil-2-trifluoracetilmetoxicicloexeno (3c)	91
Figura 38. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 4-terc-butil-2-trifluoracetilmetoxicicloexeno (3d)	92
Figura 39. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 2-trifluoracetilmetoxiciclopenteno (3e)	93
Figura 40. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 2-trifluoracetilmetoxicicloepteno (3f)	94
Figura 41. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 2-trifluoracetilmetoxicicloocteno (3g)	95
Figura 42. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 2-trifluoracetilmetoxiciclododeceno (3h)	96
Figura 43. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)quinazolinona (4a)	97
Figura 44. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 8-Metil-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)quinazolinona (4b)	98
Figura 45. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 6-Metil-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)quinazolinona (4c)	99
Figura 46. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 6-(1,1-dimetiletil)-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)quinazolinona (4d)	100
Figura 47. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 4-Trifluormetil-ciclopenta[<i>d</i>]-2(1H)pirimidinona (4e)	101
Figura 48. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 4-Trifluormetil-ciclohepta[<i>d</i>]-2(1H)pirimidinona (4f)	102

Figura 49. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 4-Trifluormetil-cicloocta[<i>d</i>]-2(<i>IH</i>)pirimidinona (4g)	103
Figura 50. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 4-Trifluormetil-ciclododeca[<i>d</i>]-2(<i>IH</i>)pirimidinona (4h)	104
Figura 51. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(<i>IH</i>)tioquinazolinona (5a)	105
Figura 52. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 8-Metil-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(<i>IH</i>)tioquinazolinona (5b)	106
Figura 53. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 6-Metil-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(<i>IH</i>)tioquinazolinona (5c)	107
Figura 54. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 6-(1,1-dimetil-etil)-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(<i>IH</i>)tioquinazolinona (5d)	108
Figura 55. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 4-Trifluormetil-ciclopenta[<i>d</i>]-2(<i>IH</i>)tiopirimidinona (5e)	109
Figura 56. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 4-Trifluormetil-ciclohepta[<i>d</i>]-2(<i>IH</i>)tiopirimidinona (5f)	110
Figura 57. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 4-Trifluormetil-cicloocta[<i>d</i>]-2(<i>IH</i>)tiopirimidinona (5g)	111
Figura 58. Espectro de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 4-Trifluormetil-ciclododeca[<i>d</i>]-2(<i>IH</i>)tiopirimidinona (5h)	112
Figura 59. Espectro de RMN ^{17}O do 2-trifluoracetilmetoxicicloexeno (3a)	114
Figura 60. Espectro de RMN ^{17}O do 2-metil-2-trifluoracetilmetoxicicloexeno (3b)	114
Figura 61. Espectro de RMN ^{17}O do 4-metil-2-trifluoracetilmetoxicicloexeno (3c)	115
Figura 62. Espectro de RMN ^{17}O do 4-terc-butil-2-trifluoracetilmetoxicicloexeno (3d)	115
Figura 63. Espectro de RMN ^{17}O do 2-trifluoracetilmetoxiciclopenteno (3e)	116
Figura 64. Espectro de RMN ^{17}O do 2-trifluoracetilmetoxiciclohepteno (3f)	116
Figura 65. Espectro de RMN ^{17}O do 2-trifluoracetilmetoxicicloocteno (3g)	117
Figura 66. Espectro de RMN ^{17}O do 2-trifluoracetilmetoxiciclododeceno(3h)	117

II - ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos <u>2a-h</u> ; <u>3a-h</u> ; <u>4a-h</u> ; <u>5a-h</u>	21
Tabela 2. Propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massa dos compostos <u>2a-h</u>	24
Tabela 3. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos <u>2a-h</u>	27
Tabela 4. Propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massa dos compostos <u>3a-h</u>	30
Tabela 5. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos <u>3a-h</u>	33
Tabela 6. Dados experimentais de deslocamento químico em RMN ^{17}O para os compostos <u>3a-h</u>	35
Tabela 7. Condições reacionais otimizadas para a reação de 2-trifluoracetilmetoxicicloexeno com uréia	38
Tabela 8. Propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massa dos compostos <u>4a-h</u>	39
Tabela 9. Dados de análise elementar dos compostos <u>4b-d,f,h</u>	39
Tabela 10. Deslocamentos de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos <u>4a-h</u>	42
Tabela 11. Propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massa dos compostos <u>5a-h</u>	45
Tabela 12. Dados de análise elementar dos compostos <u>5b-d,f</u>	46
Tabela 13. Deslocamentos de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos <u>5a-h</u>	47

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Um vasto número de compostos heterocíclicos são conhecidos atualmente e devido a sua grande variedade e complexidade estrutural, muitos tem encontrado desenvolvimento em campos da química teórica e aplicada. Dessa maneira, os compostos heterocíclicos tem sido alvo de intensas pesquisas, desempenham um importante papel farmacológico e como intermediários sintéticos. Neste contexto, compostos heterocíclicos trifluormetil substituídos têm se destacado nas últimas décadas.

A presença do grupo trifluormetil em compostos heterocíclicos tem aumentado a potência de muitas moléculas bioativas¹ devido ao acréscimo no índice de lipofilicidade^{2,3}. Esta lipofilicidade proporciona uma maior permeabilidade nas membranas celulares, o que pode levar a uma maior e mais fácil absorção e transporte dessas moléculas dentro de sistemas biológicos e, portanto, melhorar as propriedades farmacocinéticas das novas drogas. Essas propriedades tem feito com que vários métodos sintéticos sejam desenvolvidos visando sua introdução em moléculas heterocíclicas⁴.

Desde a década de 60, químicos pertencentes a vários grupos de pesquisa vêm sintetizando 1,1,1-trialo-3-alquil(aril)-4-alcoxi-3-alquen-2-onas e explorando suas possibilidades^{5,6}. As 1,1,1-trialo-3-alquil(aril)-4-alcoxi-3-alquen-2-onas são intermediários sintéticos análogos a compostos 1,3-dicarbonílicos, diferenciando-se por possuírem reatividade diferenciada nos centros eletrofílicos, proporcionando assim reações com uma maior regioseletividade⁵⁻¹³ e regioespecificidade¹⁴⁻³³.

O potencial sintético dessas 1,1,1-trialo-3-alquil(aril)-4-alcoxi-3-alquen-2-onas, também tem sido extensivamente estudado pelo Núcleo de Pesquisa de Heterociclos (NUQUIMHE) do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), o qual tem desenvolvido estratégias para síntese de novos precursores e compostos heterocíclicos trialometilados. Sua obtenção é possível a partir de reações de acilação de acetais³⁶⁻³⁹ e enoléteres^{7,8,22,34,35} frente a agentes acilantes halometilados, como o cloreto de tricloroacetila e anidrido trifluoracético, levando assim, a obtenção de amplas séries de 1,1,1-trialo-3-alquil(aril)-4-alcoxi-3-alquen-2-onas^{30,36-39} ou 1,3 dicetonas^{40,41} cíclicas e acíclicas.

As 1,1,1-trialo-3-alquil(aril)-4-alcoxi-3-alquen-2-onas tem sido utilizadas como blocos dieletrofílicos na obtenção de séries de heterociclos através de reações de

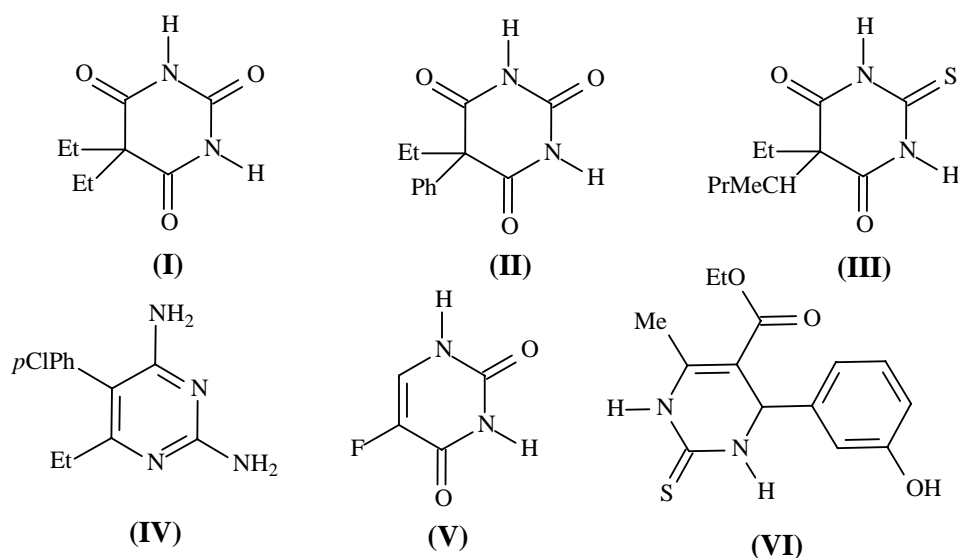
condensação com 1,2, 1,3 e 1,4 dinucleófilos, formando assim anéis de 5, 6 e 7 membros e incluindo isoxazóis^{14-17,22,30,42}, pirazóis^{18-22,43-45}, piridinas²⁶, pirimidinas²²⁻²⁴, pirimidinonas^{25,33} e benzodiazepínicos^{27,28} entre outros.

Assim, dentre os sistemas heterocíclicos, pode-se destacar as pirimidinonas e benzopirimidinonas (quinazolinonas) e seus derivados em geral, os quais atraem o interesse de pesquisadores devido a seu potencial sintético e sua relação com sistemas biológicos.

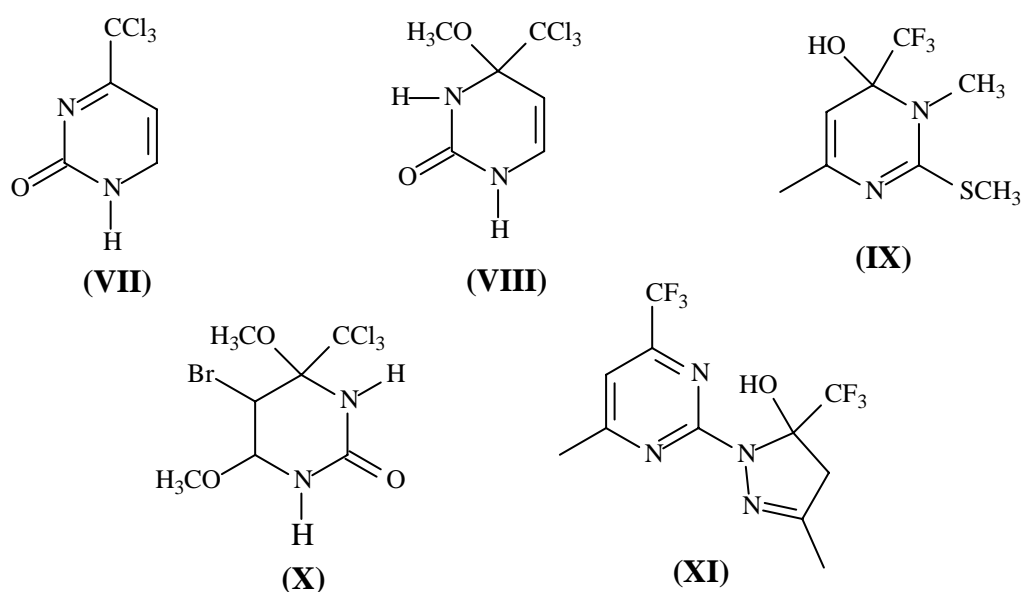
Do ponto de vista sintético, existe um grande interesse em aprimorar e descobrir novos métodos para sua síntese. Além da atividade biológica possível, as pirimidinonas e quinazolinonas podem também servir como blocos intermediários de reações devido à funcionalidade do grupo carbonílico e nitrogênios do anel.

Do ponto de vista biológico, pirimidinonas e quinazolinonas representam uma importante classe de compostos heterocíclicos na química medicinal, pois exibem uma vasta atividade farmacológica, como anticonvulsivantes, bactericidas, hipoglicêmicos, antihipertensivos⁴⁶, moduladores de cálcio^{46,47}, além de atividade antiviral (HIV)⁴⁶ e antitumoral⁴⁸.

Dessa forma, compostos pirimidínicos são muito usados na medicina, como por exemplo o Veronal (**I**), o Luminal (**II**) que são importantes hipnóticos, o Pentotal (**III**) usado como anestésico de ação rápida⁴⁹ e a Pirimetamina (Darapin) (**IV**) é utilizada como agente antimicrobiano na profilaxia da malária⁵⁰. O antimetabólico 5-Fluor-uracil (**V**)^{51,52} e o Monastrol (**VI**)⁵³ são exemplos de pirimidinas utilizadas no tratamento do câncer.



Pirimidinas sintetizadas pelo NUQUIMHE, como a 4-triclorometil-2-pirimidinona (VII) e 4-metoxi-4-triclorometil-3,4-diidro-2-pirimidinona (VIII) tem apresentado atividades biológicas contra algas *Scenedesmus acutus*^{54a} e contra fungos *Botrytis cinérea*^{54b} e 3,6-dimetil-2-metilsulfanil-4-trifluormetil-3,4-diidro-pirimidin-4-ol (IX), 5-bromo-4,6-dimetoxi-4-triclorometil-1,2,3,4-tetraidro-2-pirimidin-2-ona (X), 5-metil-2-(3-metil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-6-trifluormetil-pirimidina (XI) tem se mostrado como potentes inibidores da atividade NTPDase⁵⁵.

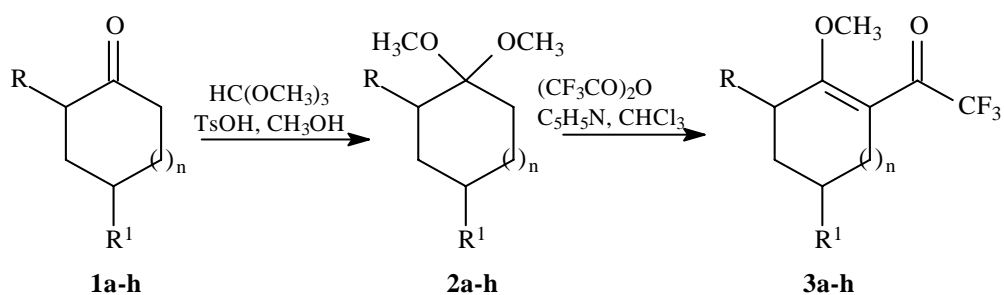


Considerando a atividade biológica e farmacológica e as pesquisas desenvolvidas até o momento sobre estratégias de síntese de compostos heterocíclicos utilizando como precursores as 1,1,1-trialo-3-alquil(aril)-4-alcoxi-3-alquen-2-onas, foi planejado para este trabalho, a obtenção de novas pirimidinas trifluormetiladas. Nesta aplicação sintética, acetais derivados de cicloalcanonas substituídas, sofrem reação de acilação levando a novos 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos (Esquema 1). Estes blocos precursores CCC serão ciclocondensados com dinucleófilos como uréia e tiouréia para fornecer os compostos heterocíclicos trifluormetil substituídos baseando-se em dados descritos na literatura⁴⁸ e em metodologias desenvolvida pelo Núcleo de Química de Heterociclos da UFSM^{33,37,56} (Esquema 2 e 3).

Dessa forma este trabalho tem como objetivos:

- Sintetizar uma série de 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos (**3a-h**) a partir de reações de acilação de acetais (**2a-h**) derivados de cicloalcanonas substituídas (**1a-h**) (Esquema 1).

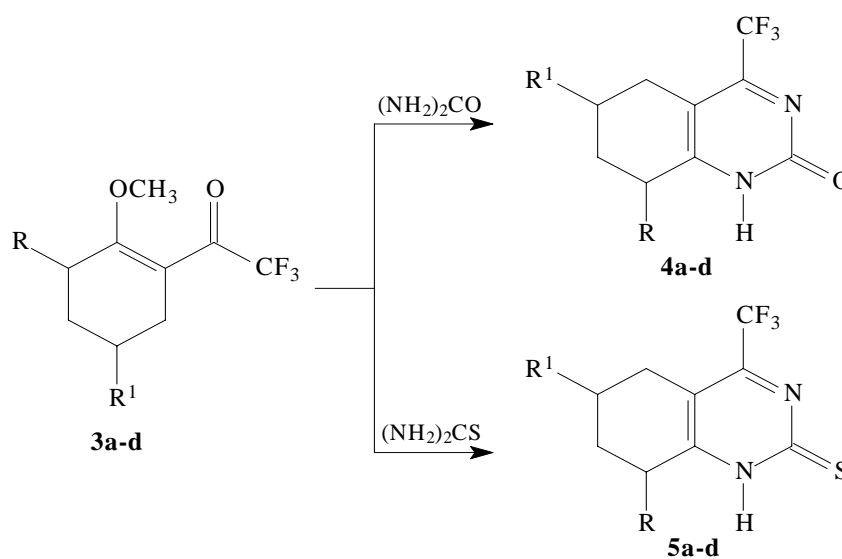
Esquema 1.



	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	CH ₃	H	H	H	H	H	H
R ¹	H	H	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H
n	1	1	1	1	0	2	3	7

- Sintetizar uma série de novas 4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2-(1H)-(tio)quinazolinonas (**4a-d**, **5a-d**) a partir da reação de ciclocondensação de 2-trifluoracetilmetoxicicloexenos (**3a-d**) com uréia e tiouréia (Esquema 2).

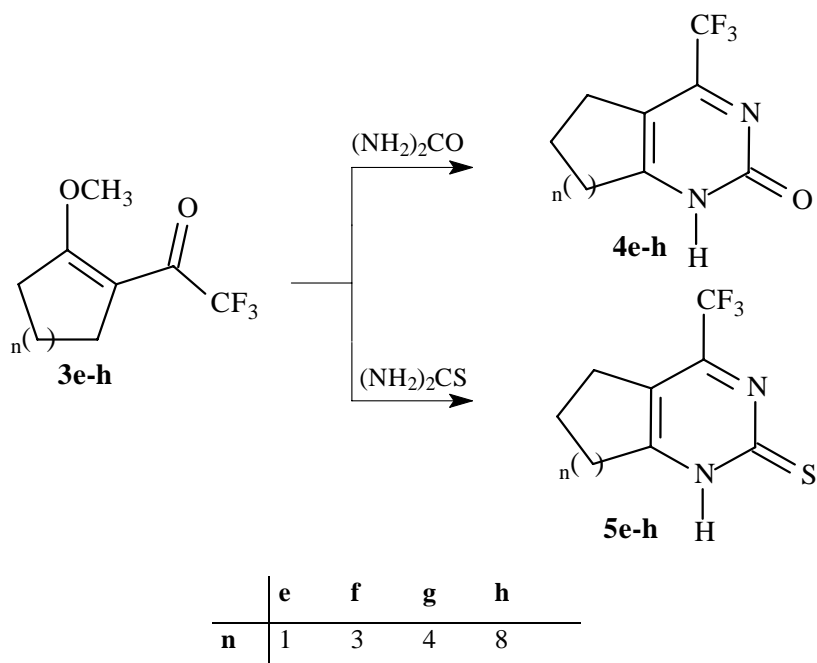
Esquema 2.



	a	b	c	d
R	H	CH ₃	H	H
R ¹	H	H	CH ₃	C(CH ₃) ₃

- Sintetizar série de novas 4-trifluormetil-cicloalca[*d*]-(*1H*)-(tio)pirimidin-2-onas (**4e-h**, **5e-h**) a partir da reação de ciclocondensação de 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos (**3e-h**), com uréia e tiouréia (Esquema 3).

Esquema 3.



- Caracterizar os compostos sintetizados utilizando técnicas de RMN de ^1H , ^{13}C , cromatografia gasosa (HP-CG/MS), análise elementar e estudos preliminares de ^{17}O .

Através destas reações pretende-se avaliar a reatividade destes novos 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos derivados de cicloalcanonas, frente aos 1,3 dinucleófilos utilizados, uréia e tiouréia, obtendo assim, uma série de compostos heterocíclicos trifluorometilados inéditos com possível atividade biológica.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão de literatura tem por objetivo abordar as principais referências que estão relacionadas de maneira específica aos assuntos tratados neste trabalho. Inicialmente serão mostrados trabalhos relacionados à obtenção de β -alcoxivinil trialometil cetonas derivadas de cicloalcanonas e sua utilização. Serão discutidos também, trabalhos relacionados a síntese de heterociclos halosubstituídos, mostrando especificamente trabalhos referentes a síntese de precursores e a respectiva aplicação na obtenção de pirimidinonas trifluormetil substituídas. Finalmente, serão abordados métodos para a obtenção de quinazolinonas (Benzopirimidinonas).

2.1. Síntese de β -Alcoxivinil Trialometil Cetonas e 1,3 Dicetonas e sua Aplicação na Síntese de Heterociclos.

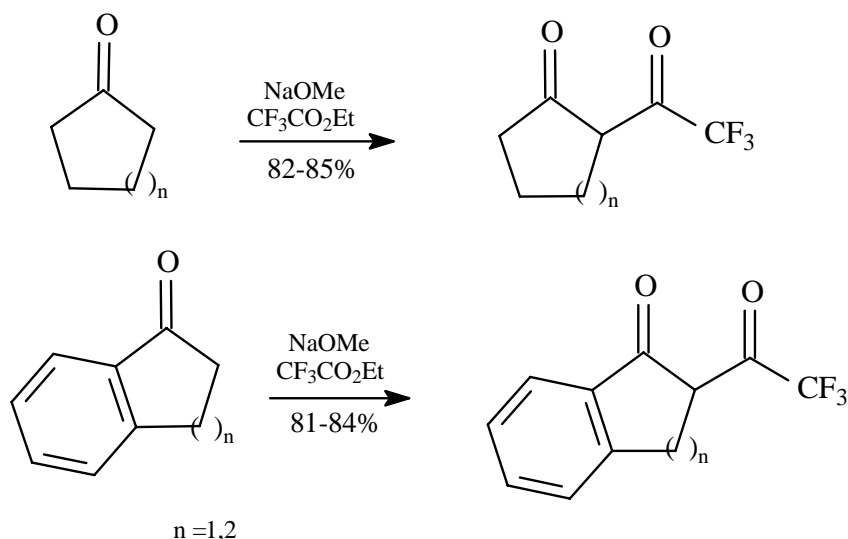
As principais vantagens das 1,1,1-trialo-3-alkil(aril)-4-alcoxi-3-alken-2-onas ou enoléteres halometilacilados em relação a compostos β -dicarbonílicos, para a obtenção de compostos heterocíclicos com anéis de 5, 6 e 7 membros estão na reatividade diferenciada dos dois carbonos eletrofílicos devido a não possibilidade de enolização, levando a reações de condensação com dinucleófilos com regioquímica definida.

A reação de enoléteres e acetais com acilantes derivados de ácidos haloacéticos, foi publicada inicialmente por Effenberger e colaboradores^{34,35} e a seguir por Hojo e colaboradores⁶. A partir da década de 80, pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos vem aplicando de maneira sistemática o método de acilação de acetais e enoléteres para a preparação de 1,1,1-trialo-3-alkil(aril)-4-alcoxi-3-alken-2-onas derivadas de cetonas acíclicas^{22,30,36} e mais recentemente cíclicas^{33,37}, com alto grau de pureza e em quantidades molares.

Síntese de β -alcoxivinil trialometil cetonas derivadas de cetonas cíclicas são raramente encontradas na literatura, apenas alguns derivados de cicloalcanonas tem sido

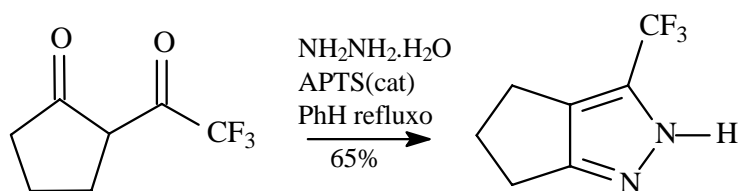
descritos somente na forma de β -dicarbonílicos. Park e colaboradores⁵⁷ sintetizaram uma série de β -dicetonas a partir de cicloalcanonas com trifluoroacetato de etila ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$) na presença de metóxido de sódio, obtendo assim 2-trifluoroacetilcicloalcanonas (Esquema 4).

Esquema 4.



Alguns trabalhos reportando a obtenção de heterociclos trifluormetilados tem sido desenvolvidos a partir de trifluoroacetil cicloalcanonas. Bauillon e colaboradores⁵⁸ mostram a síntese de pirazóis trifluormetil substituídos a partir da reação de trifluoroacetilciclopentanona com hidrazina (Esquema 5).

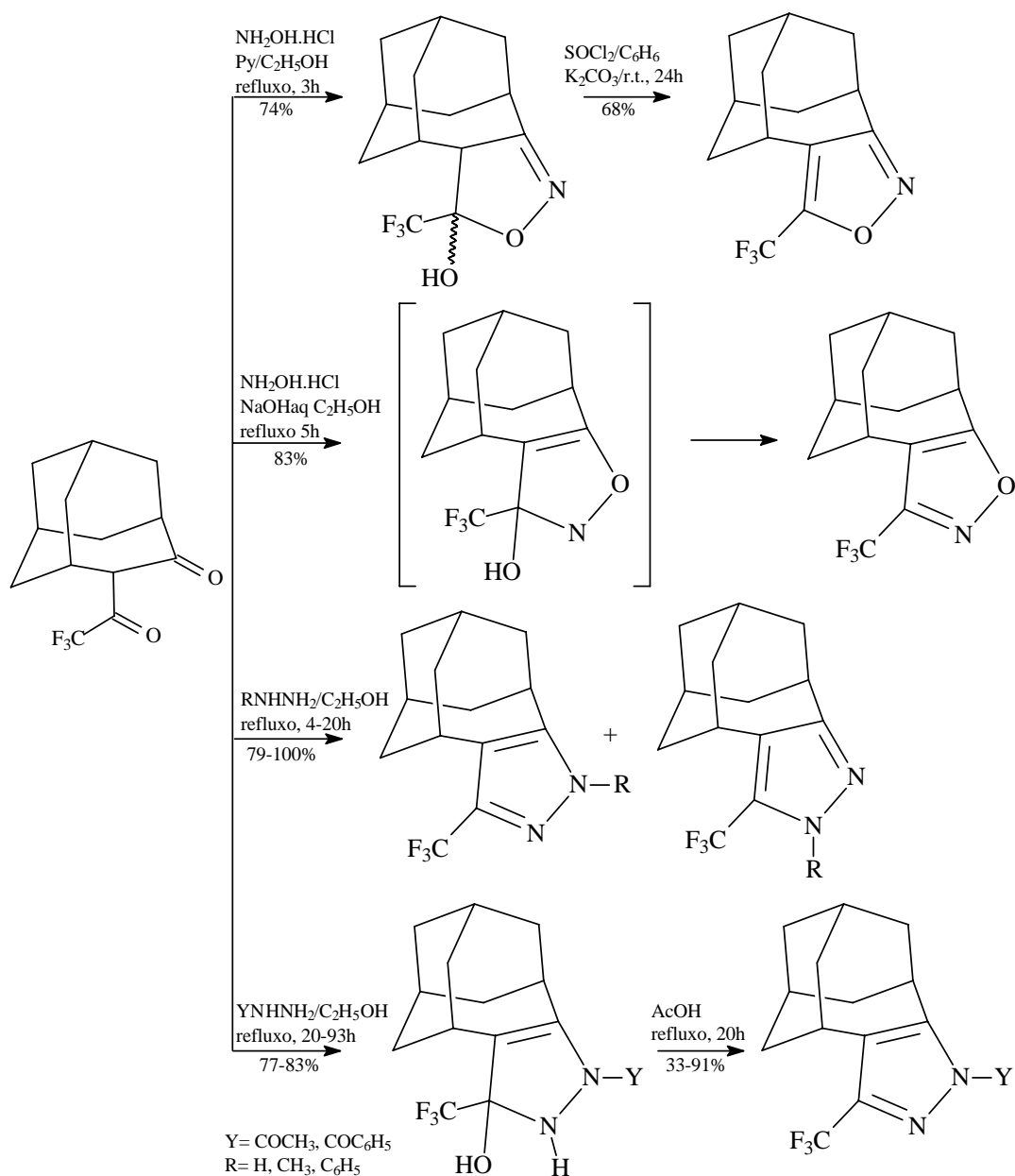
Esquema 5.



Eguchi e colaboradores⁵⁹, sintetizaram a dicetona policíclica 5-trifluoroacetiltriciclo[4.3.1.1]undecan-4-ona com 91% de rendimento, baseando-se na metodologia desenvolvida por Park e colaboradores⁵⁷. A partir dessa dicetona, foram

obtidos isoxazóis e pirazóis (Esquema 6) através de reações com hidroxilamina e hidrazinas.

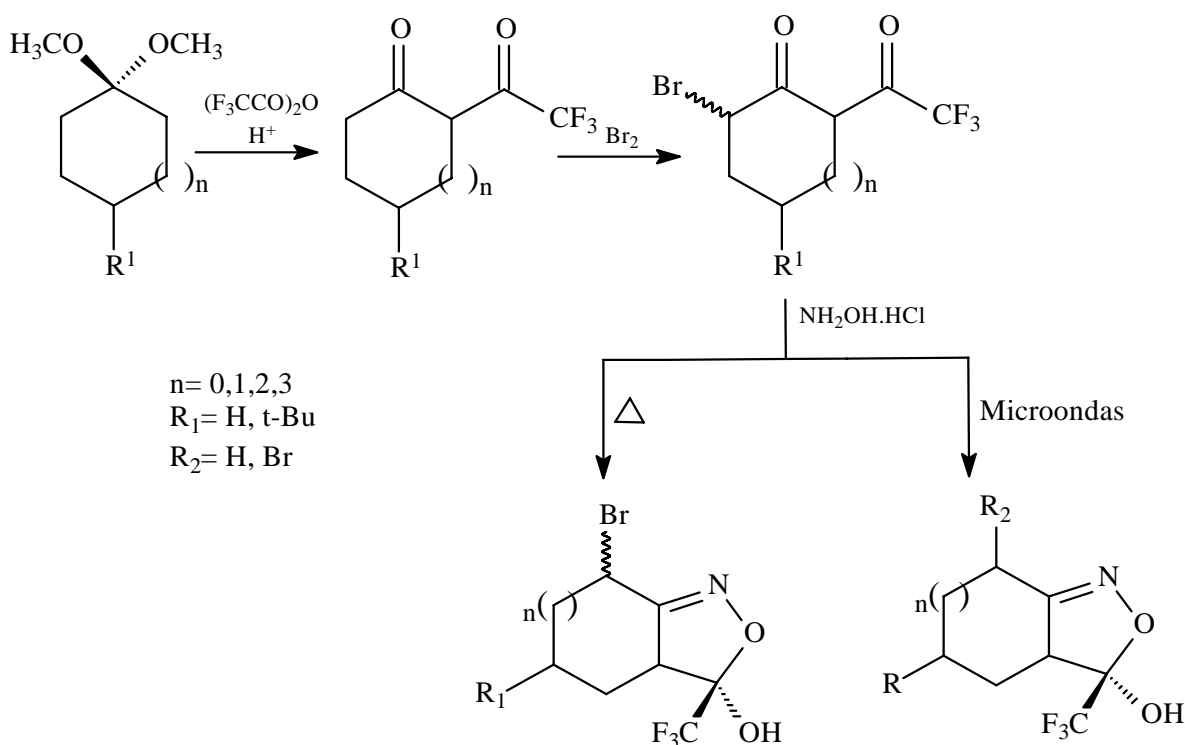
Esquema 6.



Martins e colaboradores⁶⁰, sintetizaram 2-trifluoracetilcicloalcanonas a partir de reação de acilação dos respectivos 1,1-dimetoxicicloalcanos com anidrido trifluoracético em meio ácido. Esses compostos foram bromados via reação com bromo molecular, fornecendo 2-trifluoracetil-bromocicloalcanonas (Esquema 7). Cabe ressaltar que nesse

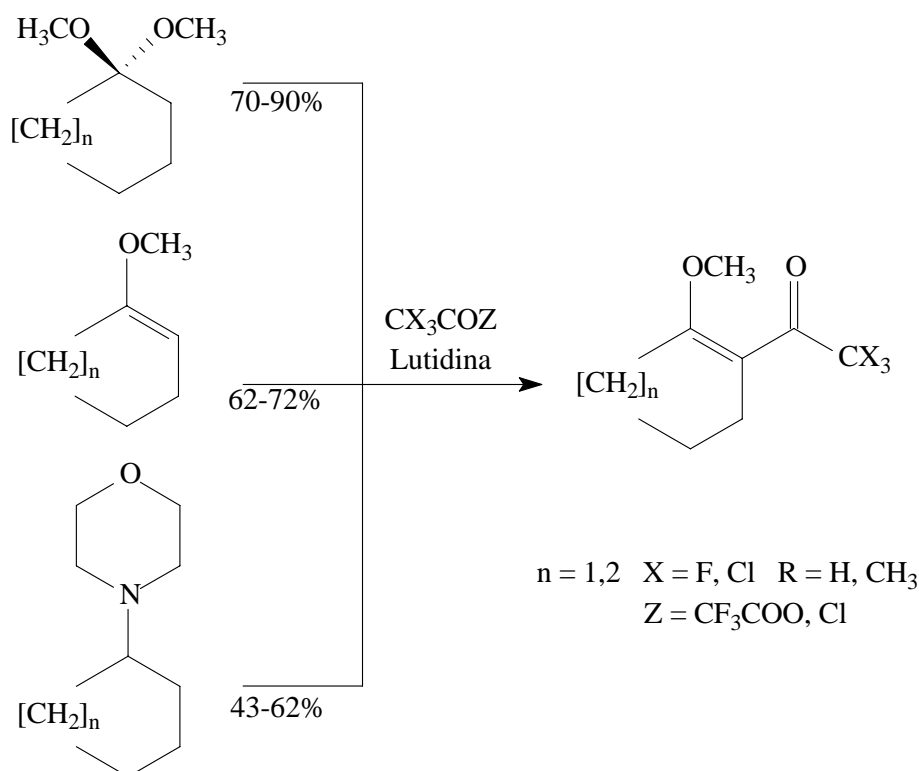
trabalho, apenas foram obtidas β -alcoxivinil trifluormetil cetonas a partir da acilação de acetais derivados somente da ciclopentanona e ciclohexanona, sendo que as demais cetonas cíclicas como 4-*tert*-butil-ciclohexanona, cicloheptanona, ciclooctanona, originaram somente β -dicetonas. A partir disso, foi verificada a regioquímica de reações utilizando esses 1,3 dicarbonílicos com hidroxilamina, levando a uma série de derivados isoxazolinicos.

Esquema 7.



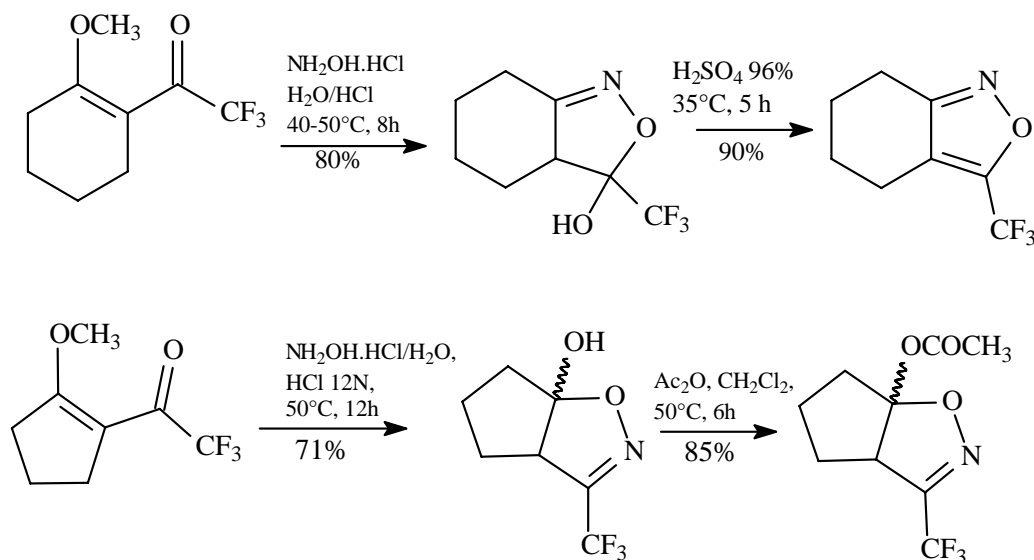
Martins e col.³⁷ desenvolveram estudo comparativo utilizando cicloalcanonas onde foram observados rendimentos de reações de acilação de acetais, enoléteres e enaminas derivados dessas cicloalcanonas (Esquema 8). O melhor método para reações de acilação empregava enoléteres, pois levaram a obtenção de 2-trialoacetilmetoxicicloalquenos de uma maneira mais econômica e com procedimentos experimentais mais simples.

Esquema 8.



Dessa forma a partir da década de 90, as β -alcoxivinil trifluormetil cetonas derivadas de cicloalcanonas começaram a ser extensivamente exploradas para a obtenção regioespecífica de compostos heterocíclicos trialometilados. Nesse sentido, Martins e col.^{14,17} investigaram o efeito do grupo halometil na regioquímica de reações de 2-trifluoracetilmetoxiciclo-penteno e 2-trifluoracetilmetoxicicloexeno com hidroxilamina para formar isoxazóis (Esquema 9). Em comparação ao diidroisoxazol derivado da 2-trifluoracetilmetoxicicloexeno, o isoxazol derivado da 2-trifluoracetilmetoxiciclo-penteno mostrou regioquímica invertida, onde o oxigênio esta diretamente ligado ao carbociclo.

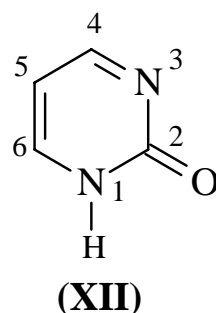
Esquema 9.



2.2. Síntese de Pirimidinonas

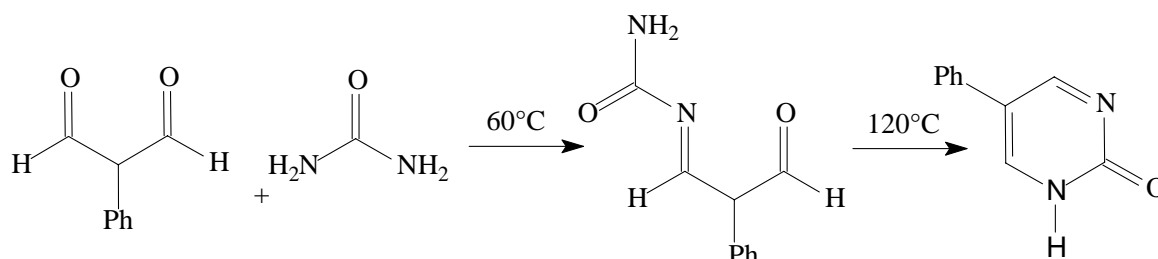
Devido a grande aplicação dos compostos pirimidínicos, reações envolvendo sua síntese e reatividade são constantemente estudadas^{22-26,30,61,62}. Dessa maneira, existem na literatura inúmeras rotas sintéticas que levam a obtenção de pirimidinas e seus derivados. Nessa revisão será abordado apenas algumas sínteses de pirimidinonas, principalmente aquelas que em sua estrutura apresentam o grupamento trifluormetil. Para uma revisão mais abrangente sobre síntese de pirimidinas, recomenda-se a leitura de Katritzky e colaboradores⁶³.

As 2(1*H*)-pirimidinonas (**XII**) são compostos que se apresentam como anéis insaturados de seis membros, dos quais quatro são carbonos e dois são nitrogênios, ambos alternados pelo carbono carbonílico. As posições do oxigênio, N-1, N-3 e do carbono C-5, são suscetíveis a ataques eletrofílicos, enquanto que o C-2, C-4 e C-6 são propensos ao ataque de nucleófilos, podendo assim ser utilizadas como intermediários em reações eletrofílicas^{64,65} e nucleofílicas^{66,67}, respectivamente.



Apesar do sistema pirimidínico poder ser obtido a partir de diversos métodos, o mais prático é aquele no qual o anel é formado a partir de dois compostos, os quais contribuem com duas unidades de três átomos. Esses dois componentes podem ser designados como compostos 1,3 diamino e 1,3 dicarbonílico. Geralmente não se sabe qual é a ordem precisa em que ocorrem estas duas adições nucleofílicas, porém, um interessante intermediário foi isolado no qual ocorreu somente uma das condensações (Esquema 10)⁶⁸. Nessa reação, a partir de um composto 1,3-dicarbonílico reagindo com uréia, obteve-se o composto intermediário acíclico e com posterior aumento da temperatura a pirimidinona correspondente. Tiouréia, amidinas e guanidinas podem ser usadas em vez de uréia, sendo que a reatividade nestas sínteses está relacionada com a nucleofilicidade dos grupos amino.

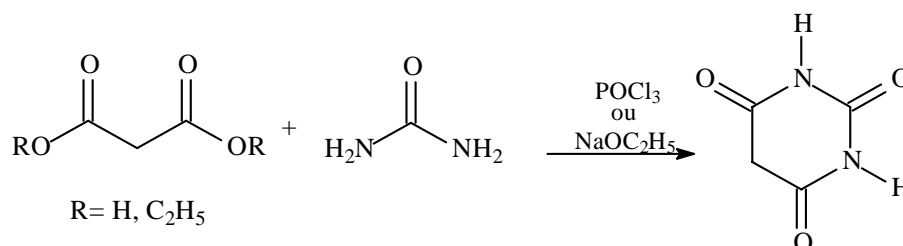
Esquema 10.



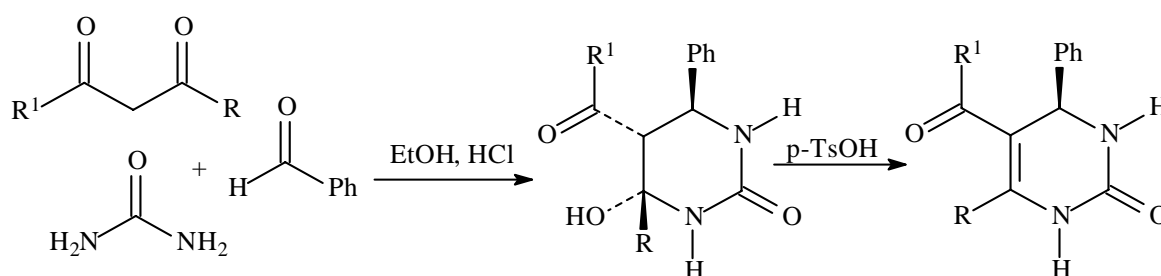
Em 1848, Frankland e Kolbé, realizaram a primeira síntese de pirimidinonas, empregando fragmentos alifáticos (Esquema 11). Desde então, inúmeros métodos sintéticos foram desenvolvidos para a obtenção de pirimidinonas e seus derivados. Um método largamente estudado atualmente por diversos pesquisadores⁶⁹⁻⁷² para a obtenção de pirimidinonas é a reação de Biginelli (1893), que envolve a condensação de cetonas, aldeídos aromáticos com uréia ou tiouréia, em condições ácidas e meio alcoólico. Saloutin

e col.⁶⁹ a partir da reação de Biginelli condensaram 1,3 dicetonas trifluormetiladas com benzaldeído e (tio)uréia resultando na formação diastereoseletiva de uma série de hexaidropirimidinas trifluorsubstituídas (Esquema 12).

Esquema 11.



Esquema 12.

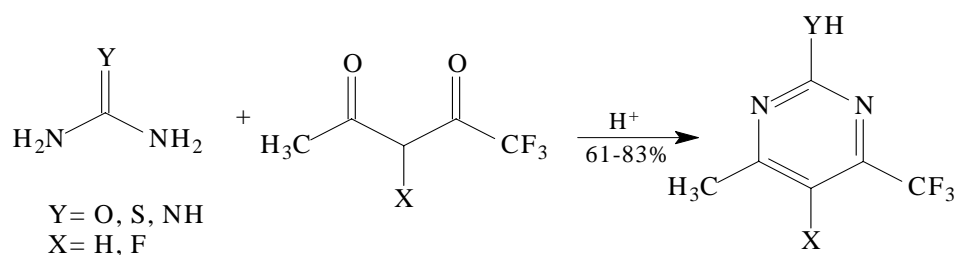


R = CF₃, CHF₂, C₃F₇, C₄F₉

R¹ = CH₃, OCH₃, OC₂H₅, C₆H₅

X = O, S

Tendo em vista que derivados de heterociclos com flúor exibem grande bioatividade, existe interesse na síntese de heterociclos fluorados. Neste sentido, Sloop e col.⁴ mostraram a síntese de uma variedade de pirimidinas obtidas a partir da ciclização de derivados de uréia com 1,3-dicetonas fluoradas (Esquema 13) sob condições ácidas, obtendo rendimentos de 61-83%.

Esquema 13.

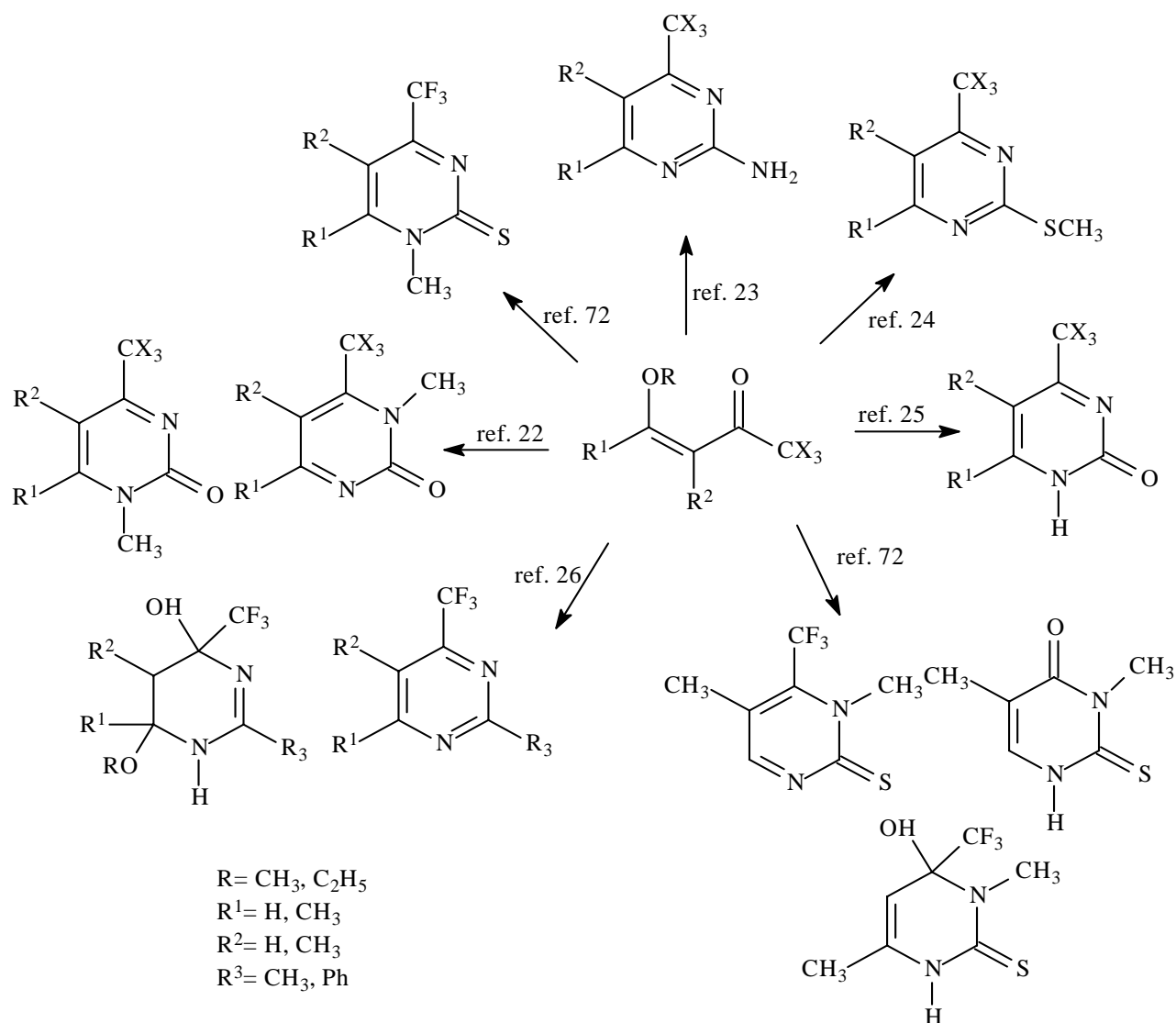
Nas últimas décadas o potencial das 1,1,1-trialo-3-alkil(aril)-4-alcoxi-3-alken-2-onas como blocos 1,3 dieletrofílicos possibilitando a síntese de compostos heterocíclicos trialometilados, tem sido explorado através de reações de ciclocondensação com diferentes dinucleófilos nitrogenados do tipo N-C-N, obtendo assim uma gama de pirimidinonas trialometilados.

A primeira síntese de pirimidinonas utilizando como bloco precursor β -alcoxivinil trialometil cetonas foi desenvolvido por Zanatta e col.²⁵ em 1991, que realizaram um estudo sistemático efetuando reações de ciclocondensação entre 1,1,1-trialo-3-alkil(aril)-4-alcoxi-3-alken-2-onas derivadas de três enoléteres acíclicos e uréia em meio ácido, obtendo uma série de 4-trialometil-2-pirimidinonas.

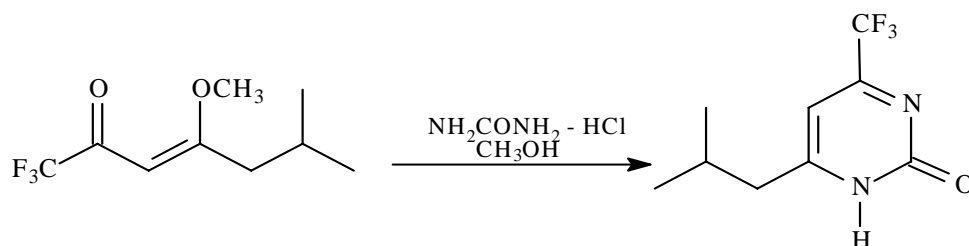
Desde então, buscando aumentar o número de compostos pirimidínicos trialometilados, o nosso grupo de pesquisa desenvolveu várias rotas sintéticas a partir de reações de ciclocondensação entre vinil cetonas acíclicas com diferentes dinucleófilos como uréia²⁵, sulfato de metilpseudotioureia²², cloridrato de guanidina²³, sulfato de isotiouréia²⁴, acetamidina, benzamidina²⁶, metil uréia⁷³, entre outros.

O Esquema 14 mostra de forma sistemática a obtenção de uma série de compostos pirimidínicos trialometilados a partir de 1,1,1-trialo-3-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alken-2-onas desenvolvidos pelo NUQUIMHE.

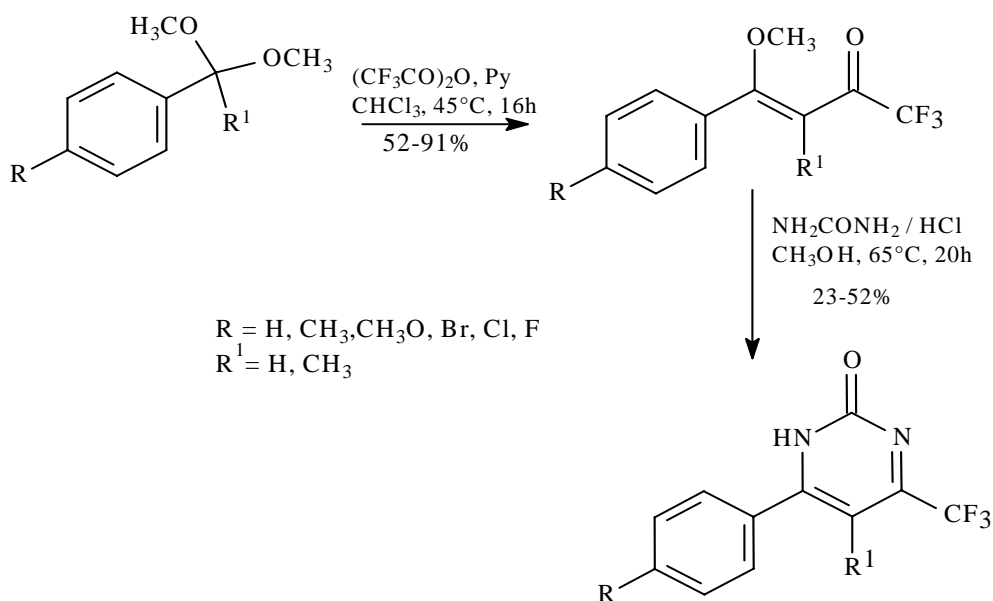
Esquema 14.



Pela primeira vez, Bonacorso e col.³⁹ introduziram uma cadeia lateral ramificada em 4-trifluormetil-2-pirimidinonas a partir da reação de ciclocondensação de 1,1,1-trifluoro-6-metil-4-metoxi-3-hepten-2-ona com uréia, sob condições ácidas, em meio alcóolico, obtendo rendimento de 62% (Esquema 15).

Esquema 15.

Em continuidade ao trabalho desenvolvido por Zanatta e colaboradores²⁵, Bonacorso e col.^{33,56}, introduziram a possibilidade de síntese de pirimidinas aril substituídas usando β-alcoxivinil trifluormetil cetonas derivadas de acetofenonas e propiofenonas (Esquema 16). Foi observada uma queda acentuada dos rendimentos para a síntese de pirimidinonas derivadas de propiofenonas (23-28%) em relação as originadas de acetofenonas (48-52%).

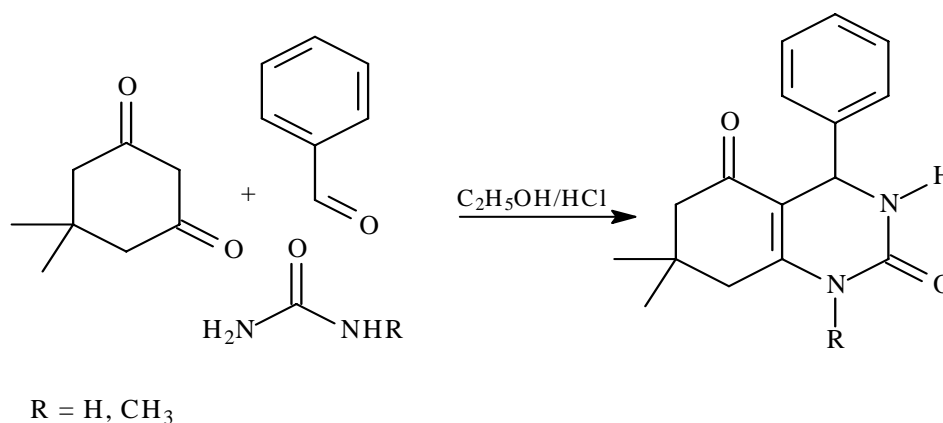
Esquema 16.

2.3. Síntese de Quinazolinonas

Quinazolinonas, (benzo)pirimidinonas e seus derivados parcialmente hidrogenados também tem sido estudadas e a sua ação no tratamento da hipertensão, como antidepressivo, analgésico, bactericida e atividade antiviral (HIV) sido comprovados^{46,74,75}. Esta classe de compostos pirimidínicos tem despertado um grande interesse no desenvolvimento de novos métodos sintéticos. Devido ao largo espectro de atividade biológica, uma variedade de rotas sintéticas estão sendo evidenciadas para a síntese de novas quinazolinonas, uma vez que apenas poucas sínteses tem sido publicadas na literatura.

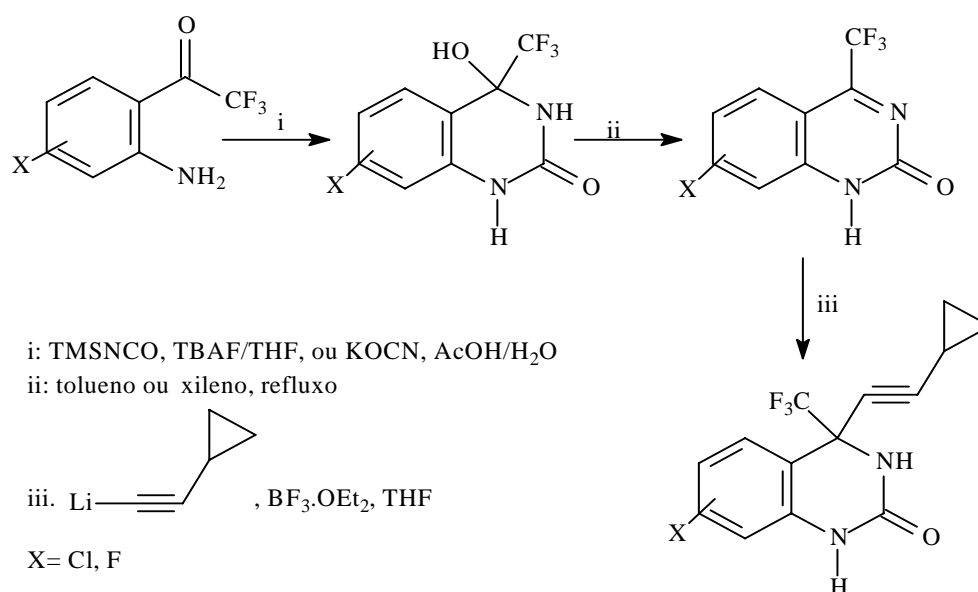
Assim, em 2003⁴⁶, uma série de octaidroquinazolinonas (Esquema 17) foram sintetizadas por condensação de uréia ou *N*-metiluréia com ciclohexanodiona e aldeídos aromáticos a partir de reações de Biginelli.

Esquema 17.



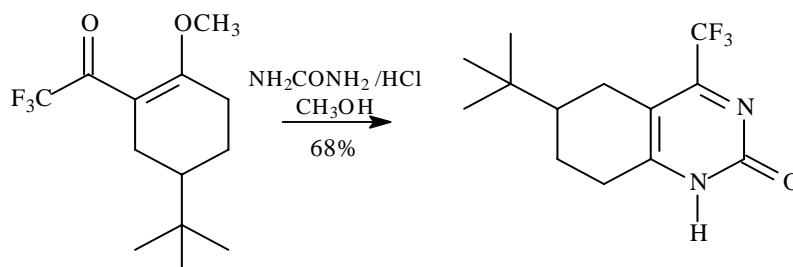
Diversas rotas sintéticas tem sido desenvolvidas para a obtenção de quinazolinonas contendo o grupo trifluormetila em posição estratégica do esqueleto quinazolínico. Dessa forma, Corbett e col.⁷⁵ (Esquema 18) sintetizaram 4-hidroxi-4-trifluormetil-2(1*H*)quinazolinona a partir de amino cetonas. Esses compostos foram desidratados e posteriormente alquilados para obtenção das 4-trifluormetil-2(1*H*)quinazolinonas, as quais apresentaram potente atividade na inibição da transcriptase reversa do Vírus da Imunodeficiência Humana do Tipo 1 (HIV-1).

Esquema 18.



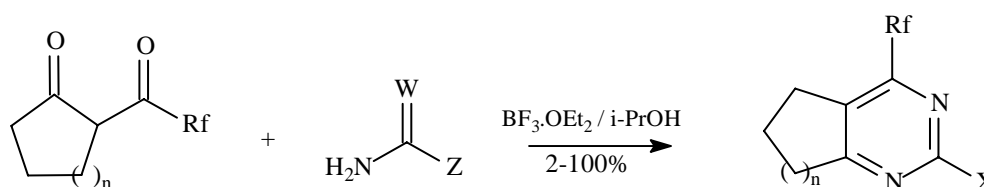
Bonacorso e colaboradores³³ tentando aumentar a gama de β -alcoxivinil trialometil cetonas, sintetizaram 4-*terc*-butil-metoxi-2-trifluoracetilcicloexeno a partir da reação de trifluoracetilação do acetal derivado da 6-*terc*-butilcicloexanona, em presença de piridina e anidrido trifluoracético. A partir dessa nova vinil cetona, foi sintetizado 6-*terc*-butil-4-trifluormetil-2(1*H*)quinazolinona. Esta síntese envolveu a reação de ciclocondensação com uréia em meio alcóolico, sob condições ácidas, obtendo a quinazolinona respectiva com 68% de rendimento (Esquema 19).

Esquema 19.



Sevenard e colaboradores⁴⁸ sintetizaram em 2000, uma série de pirimidinas fluoradas a partir da reação de 2-acilcicloalcanonas contendo grupo polifluoralquil frente a diferentes nucleófilos catalisado por ácido de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) para formar as correspondentes 5,6 oligometileno pirimidinas (Esquema 20). Foram obtidos rendimentos de 2 a 100%, sendo que o decréscimo no rendimento com aumento do substituinte polifluoralquil na 1,3 dicetona foi observada no caso de reagentes com baixa nucleofilicidade como uréia (16-64%) e tiouréia (2-34%).

Esquema 20.



Rf = CF_3 , $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, C_3F_7 , C_2F_5 , C_4F_9 , C_6F_{13}
 n = 1, 2

Z	W	X
NH_2	NH	NH_2
NH_2	O	OH
NH_2	S	SH
SCH_3	NH	SCH_3
NHC(S)NH_2	NH	NHC(S)NH_2

Até o momento, foi encontrado na literatura apenas uma reação de β -alcoxivinil trialometil cetona cíclica com uréia³³. Desta maneira, nesse trabalho serão utilizadas 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos derivados de cicloalcanonas de 5, 6, 7, 8 e 12 membros para obtenção de 4-trifluormetil-poliidro-2(1H)-(tio)pirimidinonas através de reações de ciclocondensação com uréia e tiouréia conforme Esquemas 1, 2 e 3.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Na primeira etapa desta dissertação, uma série de 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos substituídos (**3a-h**) foram sintetizados a partir da reação da acilação direta de acetais (**2a-h**) derivados de cicloalcanonas (**1a-h**) com anidrido trifluoracético. A seguir, séries de 4-trifluormetil-2(1*H*)pirimidinonas (**4a-h**) e 4-trifluormetil-2(1*H*)tiopirimidinonas (**5a-h**) foram obtidas a partir de reações de ciclocondensação entre 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos substituídos (**3a-h**) uréia e tiouréia.

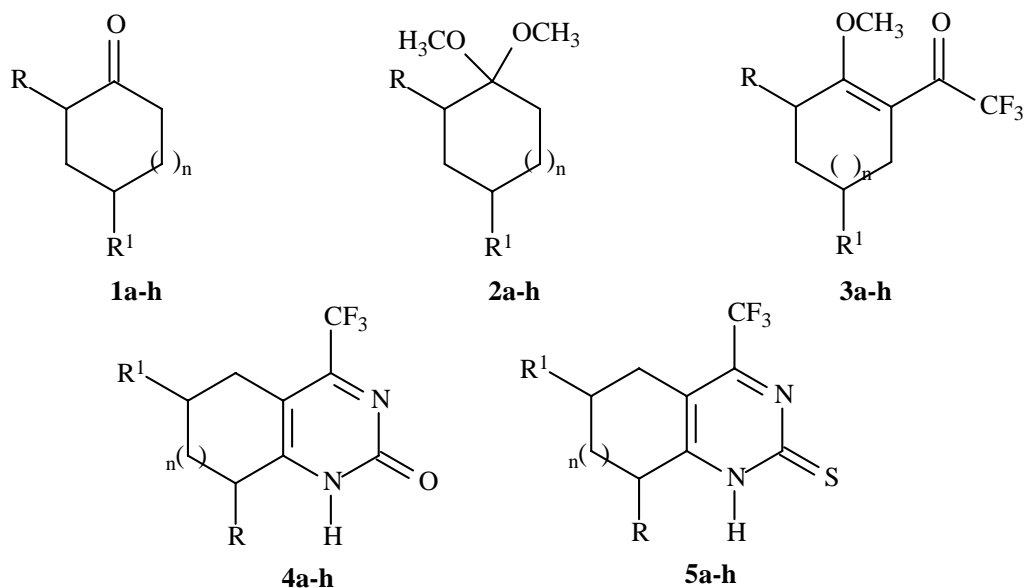
A seguir será apresentado a numeração e a nomenclatura dos compostos sintetizados, bem como a discussão da otimização das condições reacionais, purificação e identificação dos compostos.

3.1. Apresentação dos Compostos

3.1.1. Numeração dos compostos

A numeração dos compostos adotada neste trabalho, está apresentada no Esquema 21.

Esquema 21.



	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	CH ₃	H	H	H	H	H	H
R¹	H	H	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H
n	1	1	1	1	0	2	3	7

3.1.2. Nomenclatura dos compostos

A nomenclatura dos compostos sintetizados, encontra-se descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Nomenclatura dos compostos **2a-h**; **3a-h**; **4a-h**; **5a-h**.

Composto	Nomenclatura
2a	1,1-dimetoxicicloexano
2b	2-metil-1,1-dimetoxicicloexano
2c	4-metil-1,1-dimetoxicicloexano
2d	4-(1,1-dimetiletil)1,1-dimetoxicicloexano
2e	1,1-dimetoxiciclopentano
2f	1,1-dimetoxicicloheptano
2g	1,1-dimetoxiciclooctano
2h	1,1-dimetoxiciclododecano

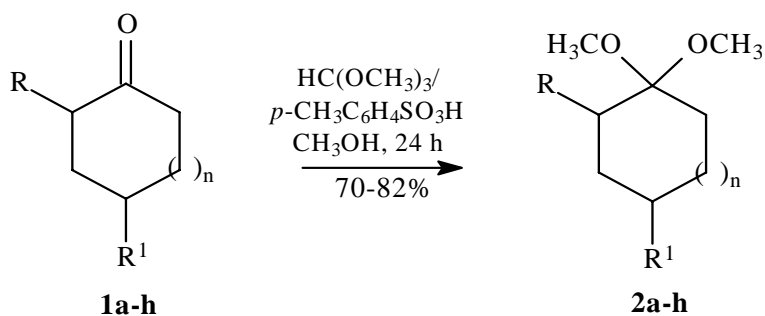
Continuação Tabela 1 - Nomenclatura dos compostos 2a-h; 3a-h; 4a-h; 5a-h.

Composto	Nomenclatura
3a	2-Trifluoracetilmetoxicicloexeno
3b	6-Metil-2-trifluoracetilmetoxicicloexeno
3c	4-Metil-2-trifluoracetilmetoxicicloexeno
3d	4-(1,1-Dimetil-2-trifluoracetilmetoxicicloexeno)
3e	2-Trifluoracetilmetoxiciclopenteno
3f	2-Trifluoracetilmetoxiciclohepteno
3g	2-Trifluoracetilmetoxicicloocteno
3h	2-Trifluoracetilmetoxiciclododeceno
4a	4-Trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)quinazolinona
4b	8-Metil-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)quinazolinona
4c	6-Metil-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)quinazolinona
4d	6-(1,1-Dimetil-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)quinazolinona)
4e	4-Trifluormetil-ciclopenta[d]-2(1H)pirimidinona
4f	4-Trifluormetil-ciclohepta[d]-2(1H)pirimidinona
4g	4-Trifluormetil-cicloocta[d]-2(1H)pirimidinona
4h	4-Trifluormetil-ciclododeca[d]-2(1H)pirimidinona
5a	4-Trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)tioquinazolinona
5b	8-Metil-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)tioquinazolinona
5c	6-Metil-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)tioquinazolinona
5d	6-(1,1-Dimetil-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)tioquinazolinona)
5e	4-Trifluormetil-ciclopenta[d]-2(1H)tiopirimidinona
5f	4-Trifluormetil-ciclohepta[d]-2(1H)tiopirimidinona
5g	4-Trifluormetil-cicloocta[d]-2(1H)tiopirimidinona
5h	4-Trifluormetil-ciclododeca[d]-2(1H)tiopirimidinona

3.2. Síntese dos Acetais (**2a-h**)

Tendo por base metodologias descritas na literatura⁷⁶, as reações de obtenção de acetais foram realizadas a partir das cetonas (**1a-h**) com ortoformiato de trimetila e quantidades catalíticas de ácido *p*-toluenosulfônico em metanol. O tempo de reação é de aproximadamente 24 horas em repouso, à temperatura ambiente (25°C). Após neutralização das reações com carbonato de sódio anidro, os acetais (**2a-h**) foram obtidos na sua forma pura através de destilação a pressão reduzida (Esquema 22).

Esquema 22.



	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	CH ₃	H	H	H	H	H	H
R ¹	H	H	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H
n	1	1	1	1	0	2	3	7

Os compostos **2a-h** foram isolados com bons rendimentos (70-82%), sendo que a identificação destes foi feita por RMN ¹H, ¹³C e por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas. A Tabela 2 mostra os rendimentos, ponto de ebulição e espectrometria de massas dos compostos **2a-h**.

Tabela 2. Propriedades físicas, rendimento e espectrometria de massa dos compostos **2a-h**.

Composto	Rendimento (%)	Ponto de Ebulição °C /mbar	Fórmula Molecular (g/mol)	MS [m/z(%)]
2a	80	35-37/4,5	C ₈ H ₁₆ O ₂ (144,21)	144(M ⁺ ,49), 101(100), 81(93), 55(88)
2b	72	35-36/4,3	C ₉ H ₁₈ O ₂ (158,24)	158(M ⁺ ,70), 127(94), 101(100), 55(87)
2c	80	35-36/2,8	C ₉ H ₁₈ O ₂ (158,24)	158(M ⁺ ,14), 127(93), 101(100), 95(83), 55(59)
2d	82	74-76/3,4	C ₁₂ H ₂₄ O ₂ (200,32)	200(M ⁺ ,1), 169(59), 129(15), 101(100), 57(37)
2e	70	34-36/4,6	C ₇ H ₁₄ O ₂ (130,19)	130 (M ⁺ ,5), 101 (99), 99 (100), 67 (97)
2f	75	43-45/1,7	C ₉ H ₁₈ O ₂ (158,24)	158(M ⁺ ,15), 127(100), 101(93), 55(66)
2g	75	59-61/2,7	C ₁₀ H ₂₀ O ₂ (172,27)	172(M ⁺ ,5), 141(91), 101(100), 55(53)
2h	78	108-110/2,3	C ₁₄ H ₂₈ O ₂ (238,38)	228(M ⁺ ,14), 197(100), 157(33), 101(95), 55(7)

Os espectros de RMN ¹H e ¹³C para os compostos **2a-h** foram registrados em CDCl₃, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A Figura 1 mostra o espectro de RMN ¹H do composto 1,1-dimetoxidodecano (**2h**), derivado da ciclododecanona.

Foi observado na região de 3,2 ppm sinal referente as metoxilas e multipletos nas regiões de 1,59 e 1,35 ppm referente aos CH₂ do cicloalcano. Esses sinais mostraram-se característicos para a série de 1,1-dimetoxicicloalcanos sendo que variações nos deslocamentos químicos dos demais compostos foram atribuídos levando em consideração o efeito dos substituintes e tamanho do carbociclo.

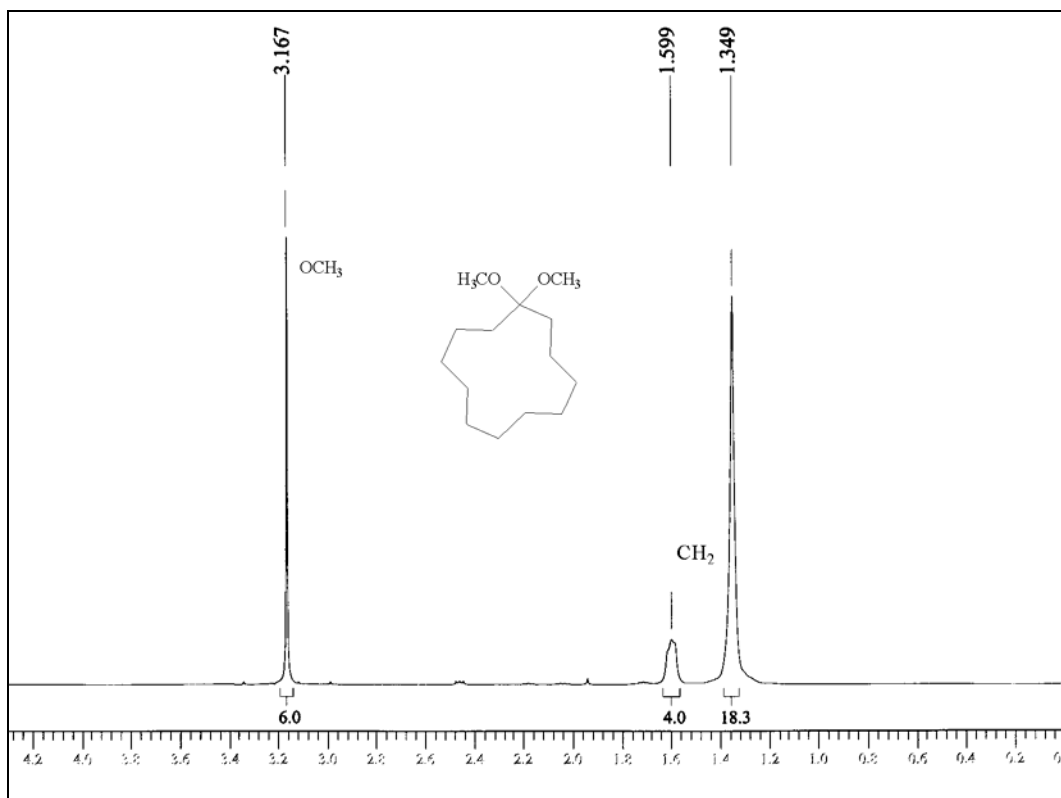


Figura 1. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz registrado em CDCl_3 do composto 1,1-dimetoxiciclododecano (**2h**)

De maneira geral, pode-se observar que os deslocamentos químicos de RMN ^1H foram característicos para esta série de acetais (**2a-h**), a presença do grupamento metoxila na região de 3,1 a 3,4, e multipletos de 1,99 a 0,92 referentes as metilenas carbocíclicas. Não foi observado nenhum deslocamento químico acima de 3,4 ppm para a série de 1,1-dimetoxicicloalcanos (**2a-h**) sintetizados.

A Figura 2 mostra, o espectro de RMN ^{13}C do composto **2h**, derivado da ciclododecanona. No espectro de carbono totalmente desacoplado foi identificado na região de 104,1 ppm um sinal referente ao C-1, na região de 47,6 ppm sinal referente as metoxilas e na região de 29,3, 26,1, 25,9, 22,3, 21,8 e 19,2 ppm os sinais dos CH_2 do cicloalcano correspondente.

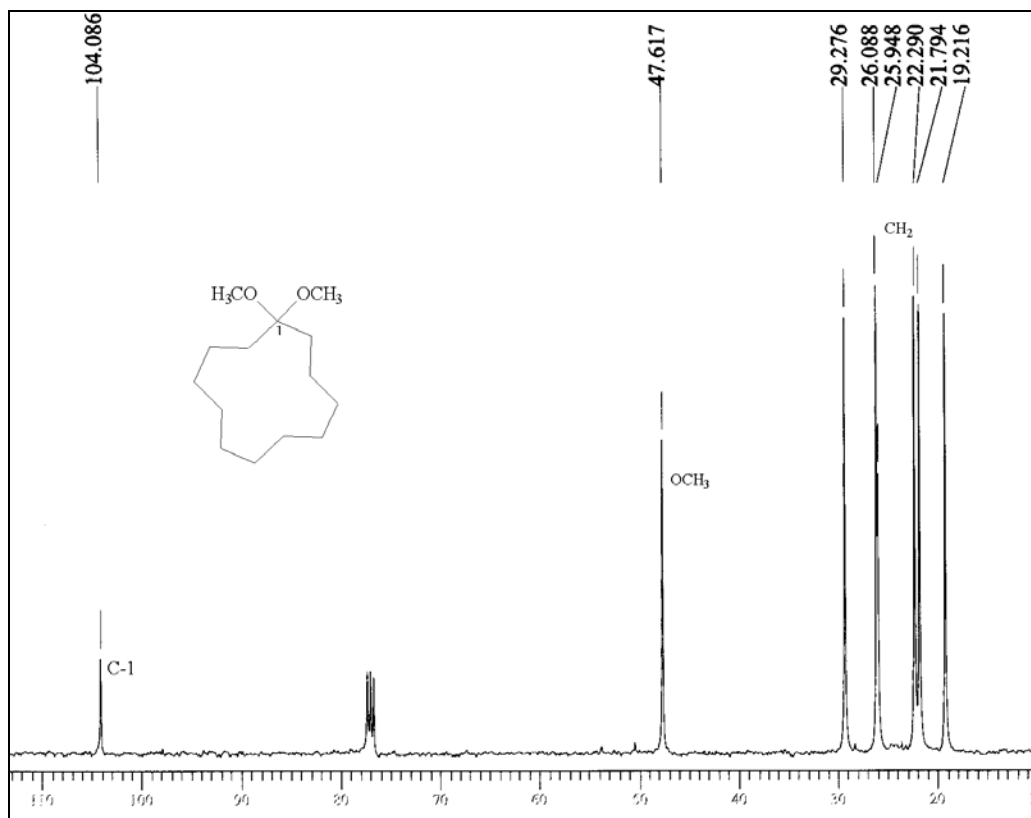
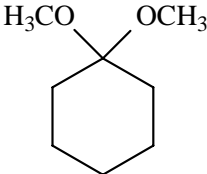
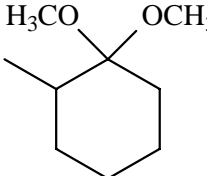
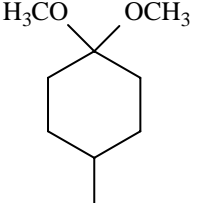
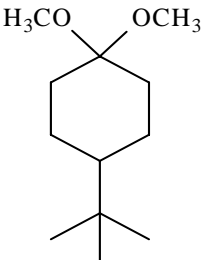
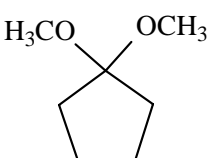
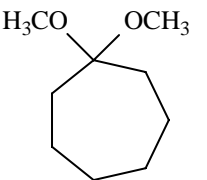


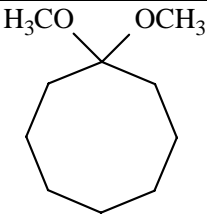
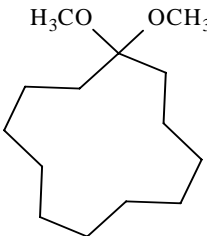
Figura 2. Espectro de RMN ^{13}C a 400 MHz registrado em CDCl_3 do composto 1,1-dimetoxiciclododecano (**2h**)

Os deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para os compostos **2a-h**, apresentaram de maneira geral, na região de 103,9 a 99,5 ppm a presença do C-1, na região de 47,3 a 46,9 ppm sinal referente ao grupamento metoxila e na região de 46,9 a 18,9 ppm sinais referentes ao deslocamento químico dos carbonos carbocíclicos. Não foi observado nenhum deslocamento químico acima de 104,1 ppm para a série de 1,1-dimetoxicicloalcanos (**2a-h**) sintetizados. Os demais espectros dos compostos **2a-h**, encontram-se no Anexo 1 e 2, página 63, 80. A Tabela 3 mostra os deslocamentos químicos compostos **2a-h**.

Tabela 3. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos **2 a-h**.

Composto	^1H NMR		^{13}C NMR	
	δ (ppm)	$J_{\text{H-H}}$ (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
	3,2 (s, 6H, OCH ₃), 1,63-1,60 (m, 4H, CH ₂), 1,51-1,42 (m, 6H, CH ₂)		99,8 (C-1), 47,1 (OCH ₃), 32,5 (CH ₂), 25,5 (CH ₂), 22,7 (CH ₂)	
	3,2 (s, 6H, OCH ₃), 2,05-2,04 (m, 1H, CH ₂), 1,72-1,69 (m, 2H, CH ₂), 1,54-1,52 (m, 1H, CH ₂), 1,40-1,38 (m, 5H, CH ₂), 0,9 (d, 3H, $J = 7,2$, CH ₃)		101,7 (C-1), 46,9 (OCH ₃), 33,2 (CH), 28,9 (CH ₂), 26,7 (CH ₂), 22,3 (CH ₂), 19,5 (CH ₂), 13,6 (CH ₃)	
	3,2 (s, 6H, OCH ₃), 1,99-1,93 (m, 2H, CH ₂), 1,59-1,53 (m, 2H, CH ₂), 1,41-1,19 (m, 3H, CH ₂), 1,14-1,08 (m, 2H, CH ₂), 0,9 (d, 3H, $J = 6,4$, CH ₃)		99,5 (C-1), 46,9 (OCH ₃), 31,7 (CH ₂), 31,4 (CH ₂), 30,7 (CH), 21,2 (CH ₃)	
	3,2 (s, 6H, OCH ₃), 2,07-2,03 (m, 2H, CH ₂), 1,65-1,62 (m, 2H, CH ₂), 1,31-1,24 (m, 2H, CH ₂), 1,21-1,11 (m, 2H, CH ₂), 1,03-1,00 (m, 1H, CH ₂), 0,9 (s, 9H, 3CH ₃)		99,5 (C-1), 47,2 (OCH ₃), 46,9 (CH), 32,4 (CH ₂), 31,8 (CH), 27,2 (3CH ₃), 23,2 (CH ₂)	
	3,2 (s, 6H, OCH ₃), 1,7 (m, 4H, CH ₂), 1,6 (m, 4H, CH ₂)		104,6 (C-1), 47,1 (OCH ₃), 26,1 (CH ₂), 22,2 (CH ₂)	
	3,2 (s, 6H, OCH ₃), 1,79-1,77 (m, 4H, CH ₂), 1,57-1,56 (m, 4H, CH ₂), 1,53-1,51 (m, 4H, CH ₂)		103,9 (C-1), 47,2 (OCH ₃), 35,6 (CH ₂), 28,6 (CH ₂), 21,2 (CH ₂)	

Continuação Tabela 3. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos **2 a-h**.

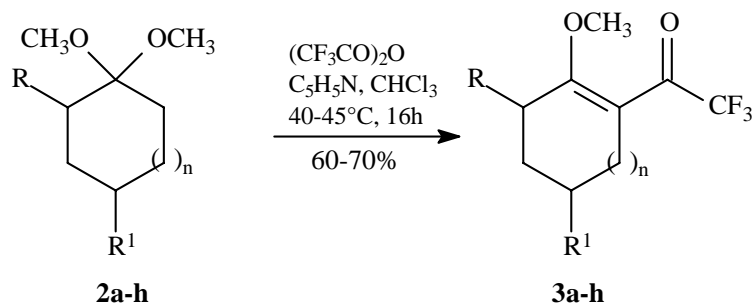
Composto	^1H NMR		^{13}C NMR	
	δ (ppm)	$J_{\text{H-H}}$ (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
	3,1 (s, 6H, OCH_3), 1,5 (m, 10H, CH_2)	1,8 (m, 4H, CH_2)	95,5 (C-1), 52,9 (OCH_3), 29,1 (CH_2), 27,6 (CH_2), 26,7 (CH_2), 23,8 (CH_2), 22,0 (CH_2)	
	3,2 (s, 6H, OCH_3), 1,3 (m, 18H, CH_2)	1,6 (m, 4H, CH_2)	103,8 (C-1), 47,3 (OCH_3), 28,9 (CH_2), 25,8 (CH_2), 25,6 (CH_2), 22 (CH_2), 21,5 (CH_2), 18,9 (CH_2)	

3.3. Síntese de 2-Trifluoracetilmetoxicicloalquenos (**3a-h**)

Os 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos **3a-h** foram sintetizados através de uma reação de acilação direta do 1,1-dimetoxicicloalcano derivado de cicloalcanonas com anidrido trifluoracético, em presença de piridina, conforme metodologia descrita por Hojo e col^{7,34,35}, e sistematizada por Martins e colaboradores para derivados da ciclopentanona e ciclohexanona³⁷.

A reação de acilação foi realizada empregando-se uma mistura de acetal, piridina e clorofórmio seco em um balão sob banho de gelo. Somente então foi adicionado vagarosamente o anidrido trifluoracético. Após a adição, a trifluoracetilação foi mais eficiente quando a reação foi deixada sob agitação por 16h a temperatura de 40-45°C para todos os acetais (Esquema 23).

Esquema 23.



	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	CH ₃	H	H	H	H	H	H
R ¹	H	H	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H
n	1	1	1	1	0	2	3	7

Os compostos obtidos **3a-h** apresentaram-se na forma líquida geralmente de cor amarela e com bons rendimentos (60-70%), os quais foram purificados por destilação a pressão reduzida. A Tabela 4 mostra os resultados destas reações, tais como rendimentos

otimizados, pontos de ebulição dos compostos, bem como espectrometria de massas dos compostos **3a-h**.

Tabela 4. Propriedades físicas, rendimento e espectrometria de massa dos compostos **3a-h**.

Compostos	Rendimento (%)	Ponto de Ebulição °C/ mbar	MS [m/z(%)]
3a	68	43-45/2,8 (106-109/10) ^a	208 (<i>M</i> ⁺ ,42), 139 (100), 79 (66), 69 (31)
3b	60	79-81/3,5	222 (<i>M</i> ⁺ ,24), 153 (100), 93 (33), 69 (15)
3c	60	89-92/3,4	222 (<i>M</i> ⁺ ,8), 153 (9), 69 (9)
3d	70	84-86/1,5	264 (<i>M</i> ⁺ ,21), 249 (66), 111 (50), 57 (100)
3e	65	49-50/3,2 (97-99/10) ^a	194 (<i>M</i> ⁺ ,17), 125 (100), 95 (7), 67 (22)
3f	68	83-85/2,4	222 (<i>M</i> ⁺ ,27), 153 (100), 93 (62), 69 (36)
3g	65	70-71/1,8	246 (<i>M</i> ⁺ ,17), 177 (72), 89 (100), 109 (61), 79 (57)
3h	60	118-120/2,4	292 (<i>M</i> ⁺ ,28), 223 (42), 111 (96), 69 (48), 55 (100)

^a Referência 37

3.3.1. Identificação dos compostos **3a-h**

A identificação dos compostos **3a-h** foi feita por RMN ¹H e ¹³C, onde os espectros foram registrados em CDCl₃ utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os deslocamentos químicos de ¹H e ¹³C mostraram sinais característicos para a série de 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos.

Para a atribuição dos sinais de RMN ¹H e ¹³C foi utilizada dados descritos na literatura³⁷, tendo por base o espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto **3f** (Figura 3 e 4).

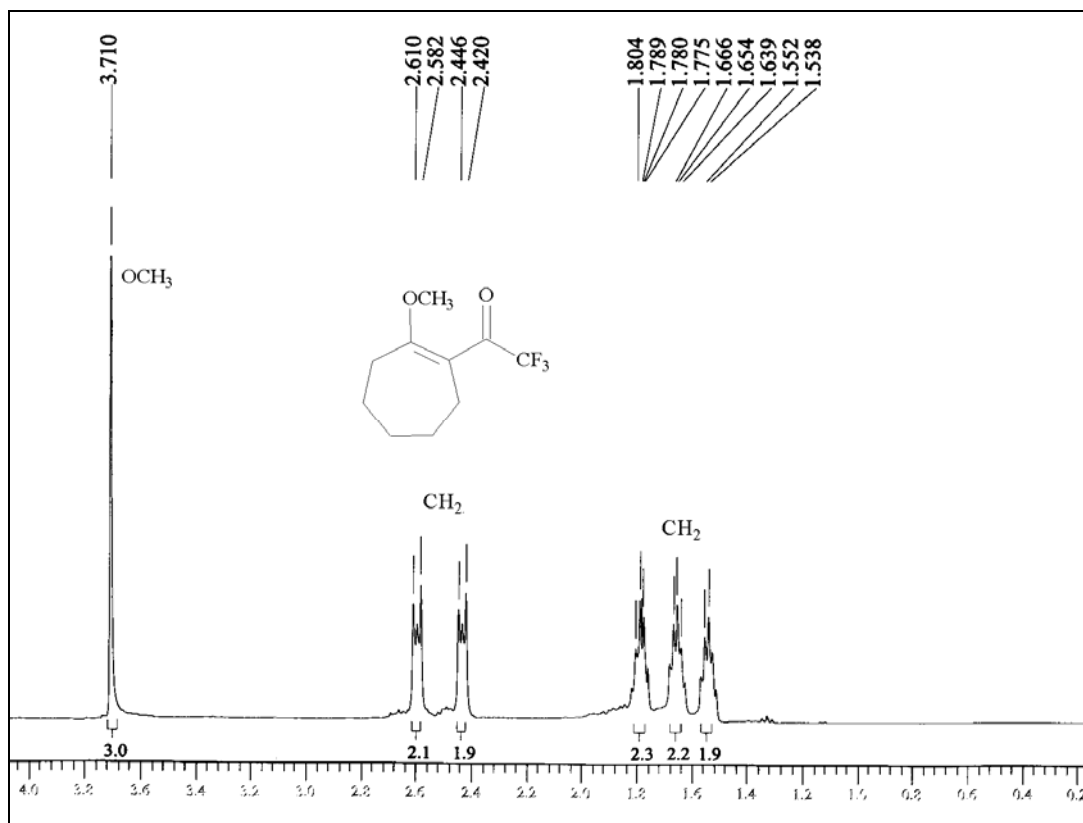


Figura 3. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz registrado em CDCl_3 do composto 2-trifluoroacetilmetoxiciclohepteno (**3f**)

Para o composto **3f** foi observado um sinal na região de 3.7 ppm referente ao deslocamento da metoxila, e multipletos referentes aos CH_2 do carbociclo na região de 2,61-2,58, 2,45-2,42, 1,80-1,77, 1,67-1,55, 1,55-1,53 ppm. De maneira mais geral os deslocamentos químicos de RMN ^1H para todos os compostos **3**, mostraram algumas características como a presença da metoxila na região de 3,7-3,9 e multipletos na região de 2,77 a 0,87 ppm referentes as metilenas carbocíclicas.

Nenhum deslocamento químico foi observado acima de 4 ppm para a série de 2-trifluoroacetilmetoxicicloalquenos.

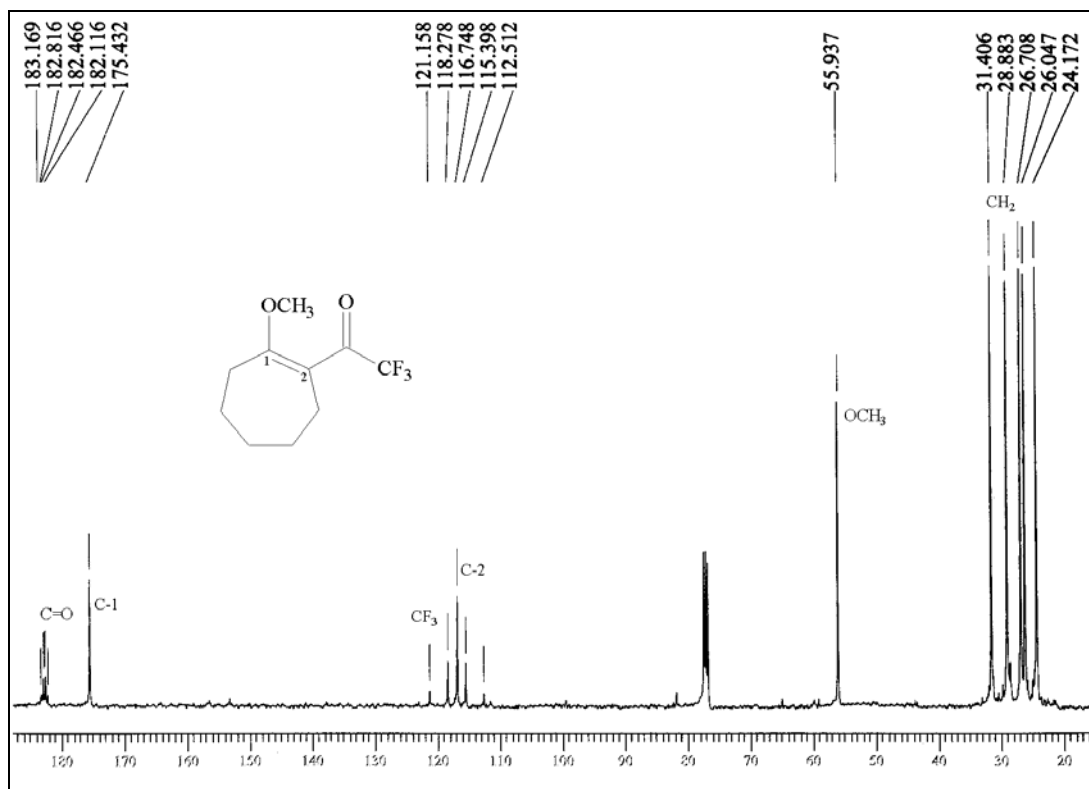


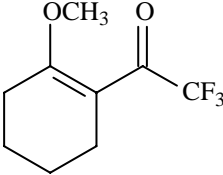
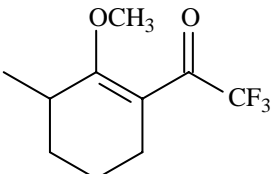
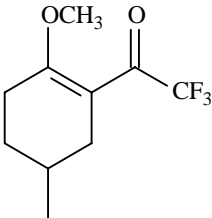
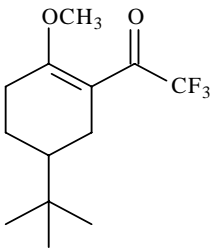
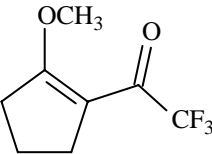
Figura 4. Espectro de RMN de ^{13}C a 400 MHz registrado em CDCl_3 do composto 2-trifluoroacetilmetoxiciclohepteno (**3f**)

Para o espectro totalmente desacoplado de RMN de ^{13}C para compostos **3f**, observou-se um sinal em 182,6 ppm relativo a C=O que se apresenta na forma de um quarteto com $^2J_{\text{CF}} = 35,3$ Hz. O C-1 apresentou um sinal em 175,4 ppm. O CF₃ apresentou-se na forma de um quarteto na região de 116,8 ppm com $^1J_{\text{CF}} = 289,6$ Hz. Em 116,7 ppm, observou-se um sinal relativo ao C-2, e em 55,9 ppm o carbono da metoxila. E finalmente, os sinais em 31,4, 28,9, 26,7, 26,1 e 24,2 ppm referem-se aos 5 CH₂ do carbociclo.

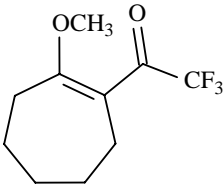
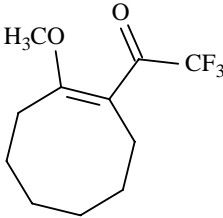
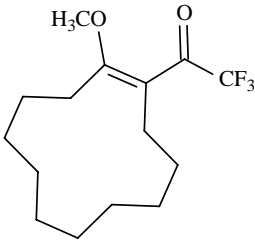
Algumas variações nos deslocamentos químicos dos compostos **3a-h** foi atribuído levando em consideração o efeito do substituinte e aumento do carbociclo. Nesse sentido foi possível observar características gerais para esta série de 2-trifluoroacetilmetoxicicloalquenos tal como a presença da C=O na região 177,4 a 185,5 ppm na forma de quarteto, o grupamento CF₃ também na forma de quarteto na região de 116,8 a 116,5 ppm. A metoxila apresentou-se na região de 58,4 a 54,8 ppm, os C-1 e C-2 nas regiões de 185,5 a 169,9 ppm e 116,7 a 107,9 ppm. Os carbonos referentes ao carbociclo não variaram de 43,5 a 13,8 ppm. Na Tabela 5, esta demonstrado os deslocamentos de

RMN ^1H e ^{13}C , para os compostos **3a-h**. Os demais espectros dos compostos **3a-h**, encontram-se no Anexo 1 e 2, página 63, 80.

Tabela 5. Deslocamentos de RMN ^1H e ^{13}C para compostos **3a-h**

Composto	^1H NMR		^{13}C NMR	
	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{CF} (Hz)
	3,7 (s, 3H, OCH ₃); 2,45-2,42 (m, 2H, CH ₂); 2,33-2,30 (m, 2H, CH ₂); 1,80-1,74 (m, 2H, CH ₂); 1,65-1,59 (m, 2H, CH ₂).		181,4 (C=O, $^2J_{\text{CF}} = 35,3$); 170,1 (C-1, CH ₂); 116,8 (CF ₃ , $^1J_{\text{CF}} = 288,9$); 110,4 (C-2); 54,8 (OCH ₃); 25,9 (CH ₂); 24,1 (CH ₂); 22 (CH ₂); 21,6 (CH ₂).	
	3,7 (s, 3H, OCH ₃), 2,78-2,77 (m, 1H, CH ₂), 2,50-2,45 (m, 1H, CH ₂), 2,14-2,10 (m, 1H, CH ₂), 1,80-1,74 (m, 2H, CH ₂), 1,65-1,62 (m, 2H, CH ₂), 1,2 (d, 3H, $J = 7,1$, CH ₃)		182,9 (C=O, $^2J = 36,7$), 172,7 (C-1, CH ₂), 116,6 (CF ₃ , $^1J = 288,9$), 112,1 (C-2), 55,4 (OCH ₃), 29,7 (CH ₂), 28,9 (CH ₂), 24,4 (CH ₂), 18,2 (CH ₂), 17,6 (CH ₃)	
	3,8 (s, 3H, OCH ₃), 2,57-2,48 (m, 2H, CH ₂), 2,43-2,40 (m, 1H, CH ₂), 1,87-1,80 (m, 2H, CH ₂), 1,66-1,64 (m, 1H, CH ₂), 1,38-1,33 (m, 1H, CH ₂), 1,0 (d, 3H, $J = 6,6$, CH ₃)		181,3 (C=O, $^2J = 35,3$), 169,9 (C-1, CH ₂), 116,8 (CF ₃ , $^1J = 289,6$), 109,8 (C-2), 54,9 (OCH ₃), 32,2 (CH ₂), 29,9 (CH ₂), 27,9 (CH ₂), 25,8 (CH ₂), 20,7 (CH ₃)	
	3,7 (s, 3H, OCH ₃), 2,65-2,49 (m, 2H, CH ₂), 2,39-2,33 (m, 1H, CH ₂), 2,00-1,93 (m, 2H, CH ₂), 1,31-1,21 (m, 2H, CH ₂), 0,9 (s, 9H, 3CH ₃)		181,6 (C=O, $^2J = 35,3$), 170,1 (C-1, CH ₂), 116,8 (CF ₃ , $^1J = 289,6$), 110,3 (C-2), 54,9 (OCH ₃), 43,5 (CH ₂), 32,1 (CH ₂), 27,3 (C _{quaternário}), 27,1 (3CH ₃), 25,5 (CH ₂), 23,3 (CH ₂)	
	3,9 (s, 3H, OCH ₃), 2,80-2,76 (m, 2H, CH ₂), 2,70-2,66 (m, 2H, CH ₂), 1,99-1,91 (m, 2H, CH ₂)		177,4 (C-1), 175,4 (C=O, $^2J = 36$), 116,5 (CF ₃ , $^1J = 290,3$), 107,9 (C-2), 58,4 (OCH ₃), 31,6 (CH ₂), 28,2 (CH ₂), 19,1 (CH ₂)	

Continuação Tabela 5. Deslocamentos de RMN ^1H e ^{13}C para compostos **3a-h**

Composto	^1H NMR		^{13}C NMR	
	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{CF} (Hz)
	3,7 (s, 3H, OCH ₃), 2,45-2,42 (m, 2H, CH ₂), 1,77 (m, 2H, CH ₂), 1,55-1,54 (m, 2H, CH ₂)	2,61-2,58 (m, 2H, CH ₂), 1,80-1,64 (m, 2H, CH ₂)	182,6 (C=O, $^2J = 35,3$), 175,4 (C-1), 116,8 (CF ₃ , $^1J = 289,6$), 116,7 (C-2), 55,9 (OCH ₃), 31,4 (CH ₂), 28,9 (CH ₂), 26,7 (CH ₂), 26,1 (CH ₂), 24,2 (CH ₂)	
	3,8 (s, 3H, OCH ₃), 1,58-1,54 (m, 2H, CH ₂), 1,34 (m, 2H, CH ₂), 0,89-0,87 (m, 2H, CH ₂)	2,82-2,78 (m, 2H, CH ₂), 1,36-1,30 (m, 4H, CH ₂)	185,5 (C-1), 178,3 (C=O, $^2J = 33,2$), 118,3 (C-2), 116,7 (CF ₃ , $^1J = 292,5$), 56,3 (OCH ₃), 33,8 (CH ₂), 31,4 (CH ₂), 28,9 (CH ₂), 26,8 (CH ₂), 22,4 (CH ₂), 13,8 (CH ₂)	
	3,98 (s, 3H, OCH ₃), 1,87-1,72 (m, 4H, CH ₂), 1,3 (m, 14H, CH ₂)	2,50-2,44 (m, 2H, CH ₂)	187,8 (C=O, $^2J = 36$), 178,8 (C-1), 109,5 (C-2), 119,2 (CF ₃ , $^1J = 276,2$), 60 (OCH ₃), 32,36-23,03 (CH ₂)	

3.3.2. Dados de RMN de ^{17}O de 2-Trifluoracetilmetoxicicloalquenos (**3a-h**)

O estudo do deslocamento químico dos oxigênios dos compostos **3a-h** esta demonstrado na Tabela 6. A figura 5, demonstra o deslocamento químico de ^{17}O do composto **3f**, o qual mostrou sinal referente ao oxigênio carbonílico na região de 535,60 ppm e a metoxila na região de 76,89 ppm.

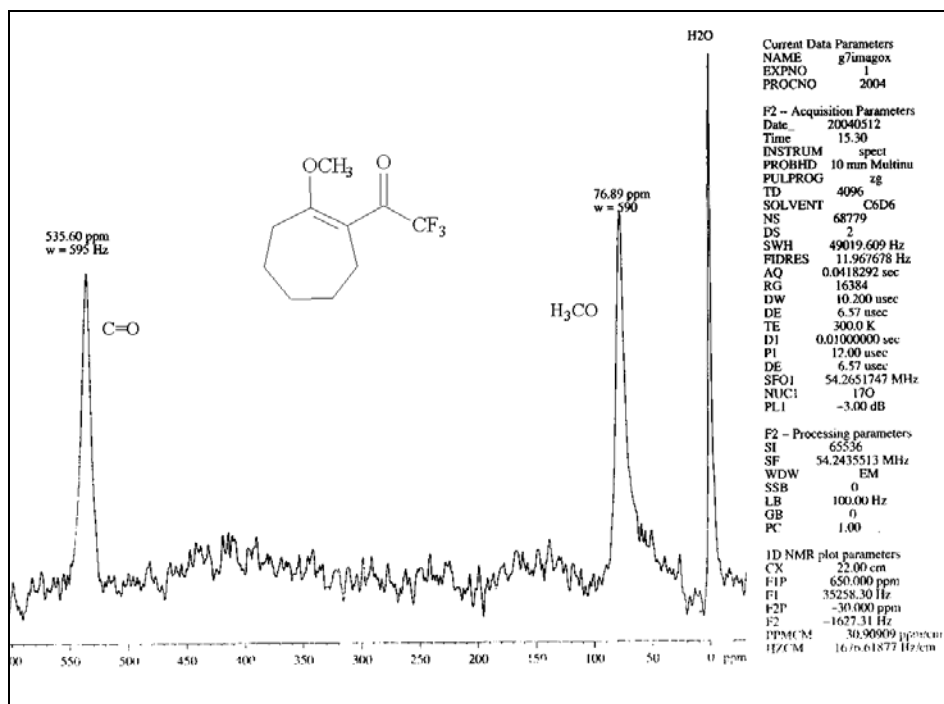


Figura 5. Espectro de RMN de ^{17}O a 400 MHz do composto 4-metil-2-trifluoroacetilmetoxicicloexeno (**3c**)

Tabela 6. Dados experimentais^a de deslocamento químico em RMN de ^{17}O para os compostos **3a-h**

Composto	C=O (ppm)	W $\frac{1}{2}$ (Hz)	OCH ₃ (ppm)	W $\frac{1}{2}$ (Hz)
3a	532	500	80	430
3b	545	590	64,5	470
3c	534,03	710	79,09	560
3d	536,77	900	79,08	820
3e	508,45	550	92,45	410
3f	535,60	595	76,89	590
3g	486,77	630	114,53	520
3h	567	900	55	1700

^a Espectrômetro Bruker DPX-400, 54,24 MHz para ^{17}O

De maneira geral os deslocamentos químicos desta série de compostos (**3a-h**) apresentou-se na região de 486,77 ppm a 536,77 ppm para o oxigênio carbonílico e na região de 76,89 ppm a 114,53 ppm para a metoxila.

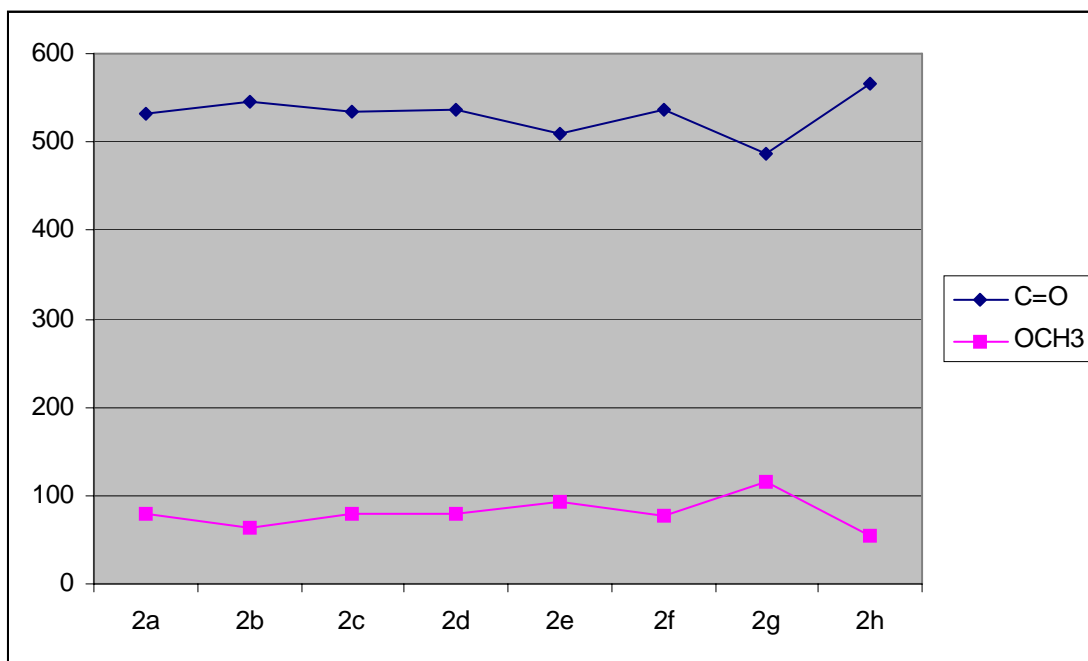


Figura 6: Gráfico dos deslocamentos químicos de ^{17}O para os compostos **3a-h**

Foi possível analisar os valores dos deslocamentos químicos de ^{17}O obtidos para a série de 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos (**3a-h**), a partir da projeção destes dados na forma de gráfico. Dessa forma, esses valores demonstram que os valores referentes ao deslocamento da carbonila são inversamente proporcional aos valores obtidos para a metoxila.

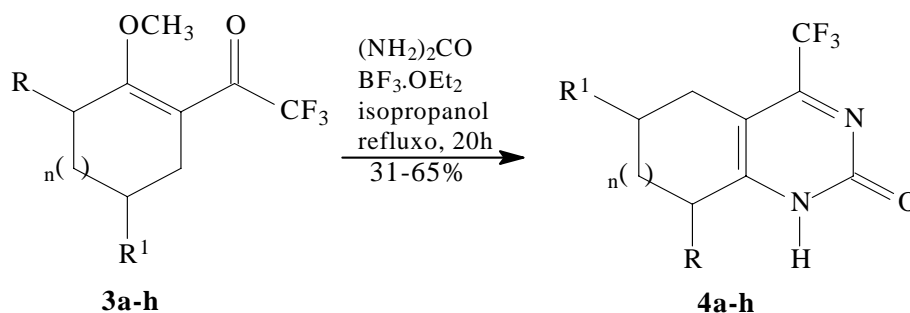
Os compostos **3a-d, f** obtiveram deslocamentos químicos de ^{17}O semelhantes, enquanto que os compostos **3e, g, h** tiveram químicos de ^{17}O fora da seqüência obtida para os demais compostos. A figura 6, mostra o gráfico referente aos deslocamentos químicos de ^{17}O para os compostos **3a-h**.

3.4. Reação de Ciclocondensação de 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos (**3a-h**) com Uréia.

Os compostos **4a-h** foram sintetizados a partir de reação de ciclocondensação das β -alcoxivinil trialometil cetonas **3a-h** com uréia, usando ácido de Lewis como catalisador ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) e isopropanol como solvente. Metodologias desenvolvidas pelo Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE)³³ e dados da literatura⁴⁸ foram usadas como base para a síntese destas novas pirimidinonas.

As reações de ciclocondensação com as condições reacionais otimizadas das 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos com uréia estão representados no Esquema 24.

Esquema 24.



	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	CH ₃	H	H	H	H	H	H
R ¹	H	H	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H
n	1	1	1	1	0	2	3	7

Normalmente as rotas sintéticas descritas na literatura para a obtenção de pirimidinonas envolvem o emprego de HCl em meio alcoólico^{4,22-26,33,39,46,64-69}. O uso de isopropanol como solvente e o emprego de um ácido de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) como catalisador destas reações foi descrita na literatura por Sevenard e colaboradores⁴⁸ usando 1,3 dicetonas.

Neste contexto, utilizando β -alcoxivinil trialometil cetonas **3a-h**, testamos as condições reacionais para a ciclocondensação, as quais foram determinadas inicialmente para o composto **3a** e uréia levando a obtenção de 4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1*H*)quinazolinona (**4a**). A Tabela 7 mostra várias condições reacionais testadas com o objetivo de otimizar esta etapa sintética.

Tabela 7. Condições reacionais otimizadas para reação de 2-trifluoracetilmetoxicicloexeno **3a** com uréia

Número	Solvente ^a	Tempo (h)	Relação Molar ^b	Rendimento (%)	BF ₃ OEt ₂ ^c
1	Isopropanol	20	1:2	60	15
2	Isopropanol	20	1:2	62	10
3	Isopropanol	20	1:1,5	65	2
4	Isopropanol	16	1:1,5	60	2
5	Isopropanol	24	1:1,5	64	2
6	Acetonitrila	20	1:1,5	– ^d	2
7	n-butanol	20	1:1,5	15	2
8	Etanol	20	1:1,5	50	2

^aTemperatura de refluxo. ^bRelação molar na ordem 2-trifluoracetilmetoxicicloexeno **3a** e uréia.

^cRelação de BF₃OEt₂ em gotas por mmol de 2-trifluoracetilmetoxicicloexeno **3a**

^dNão foi possível identificar o produto.

A reação, a qual foi executada em isopropanol seco à temperatura de 80-85⁰C, por 20 horas, demonstrou ser a melhor condição. Quando foi utilizado outro solvente, o produto final obtido era muito impuro e foi necessário várias recristalizações para purificá-lo, além do baixo rendimento obtido.

Além disso, foram testadas reações com diferentes concentrações de BF₃.OEt₂, onde o aumento da quantidade deste ácido de Lewis não teve influência significativa no rendimento da reação. Assim, os compostos **4b-d,f-h**, foram obtidos usando as mesmas condições utilizadas para o composto **4a**, já para o composto **4e** foi necessário uma temperatura de 65⁰C para não ocorrer polimerização.

Os compostos **4a-h** se apresentaram como sólidos estáveis, com coloração variando do branco ao amarelo e com rendimentos de 31-65%. Após o tempo reacional de 20 horas, os produtos foram lavados com água destilada e após recristalizados em etanol (ver Parte Experimental). A Tabela 8 mostra os rendimentos, ponto de fusão e espectrometria de massas dos compostos **4a-h**. A Tabela 9 descreve os dados de análise elementar para esses compostos **4a-f, h**.

Tabela 8. Propriedades físicas, rendimento e espectrometria de massa dos compostos **4a-h**.

Compostos	Rendimento ^a	Ponto de Fusão ^b	MS
	(%)	(°C)	[<i>m/z</i> (%)]
4a	65	208-210 (206-207) ^c	218 (<i>M+</i> , 100), 149 (27), 69 (30)
4b	31	187-189	232 (<i>M+</i> , 49), 217 (100), 163 (3), 69 (8)
4c	40	212-214	232 (<i>M+</i> , 100), 217 (87), 163 (16), 69 (22)
4d	50	229-231	274 (<i>M+</i> , 5), 218 (76), 69 (3), 56(100)
4e	35	183-185	204 (<i>M+</i> , 83), 107 (100), 135 (55)
4f	58	229-230	232 (<i>M+</i> , 100), 163(21), 69 (7)
4g	50	145-147	246 (<i>M+</i> , 40), 217 (100), 177 (18), 69 (30)
4h	51	221-223	302 (<i>M+</i> , 9), 245(20), 233 (100), 192(41), 69 (5)

^a Rendimento do produto isolado ^b Pontos de fusão não corrigido ^c Referência 48

Tabela 9. Dados de análise elementar para compostos **4a-d, f, h**

Composto	Formula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)					
		Calculado			Experimental		
		C	H	N	C	H	N
4b	C ₁₀ H ₁₁ F ₃ N ₂ O (232,21)	51.73	4.77	12.06	51.82	4.47	11.92
4c	C ₁₀ H ₁₁ F ₃ N ₂ O (232,21)	51.73	4.77	12.06	51.96	4.67	12.15
4d	C ₁₃ H ₁₇ F ₃ N ₂ O (274,29)	56.93	6.25	10.21	56.64	6.00	10.31
4f	C ₁₀ H ₁₁ F ₃ N ₂ O (232,21)	51.73	4.77	12.06	51.46	4.74	11.97
4h	C ₁₅ H ₂₁ F ₃ N ₂ O (302,34)	59.59	7.00	9.27	59.61	6.79	9.17

3.4.1. Identificação dos compostos **4a-h**

A identificação dos compostos **4a-h** foi feita a partir de dados de RMN ^1H e ^{13}C . Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C para os compostos **4a-h** foram registrados em $\text{DMSO-}d_6$, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

A atribuição de sinais para RMN ^1H e ^{13}C para os compostos **4a-h** foi baseada em dados registrados na literatura^{33,48} para compostos similares e tomando por base o composto **4a**. O espectro de RMN ^1H do composto **4a** (Figura 7) mostrou um singlete na região de 12,6 ppm referente ao deslocamento do H-1 ligado ao nitrogênio do anel pirimidínico e multipletos centrados a 2,7; 2,5, e 1,7 ppm referentes as metilenas carbocíclicas.

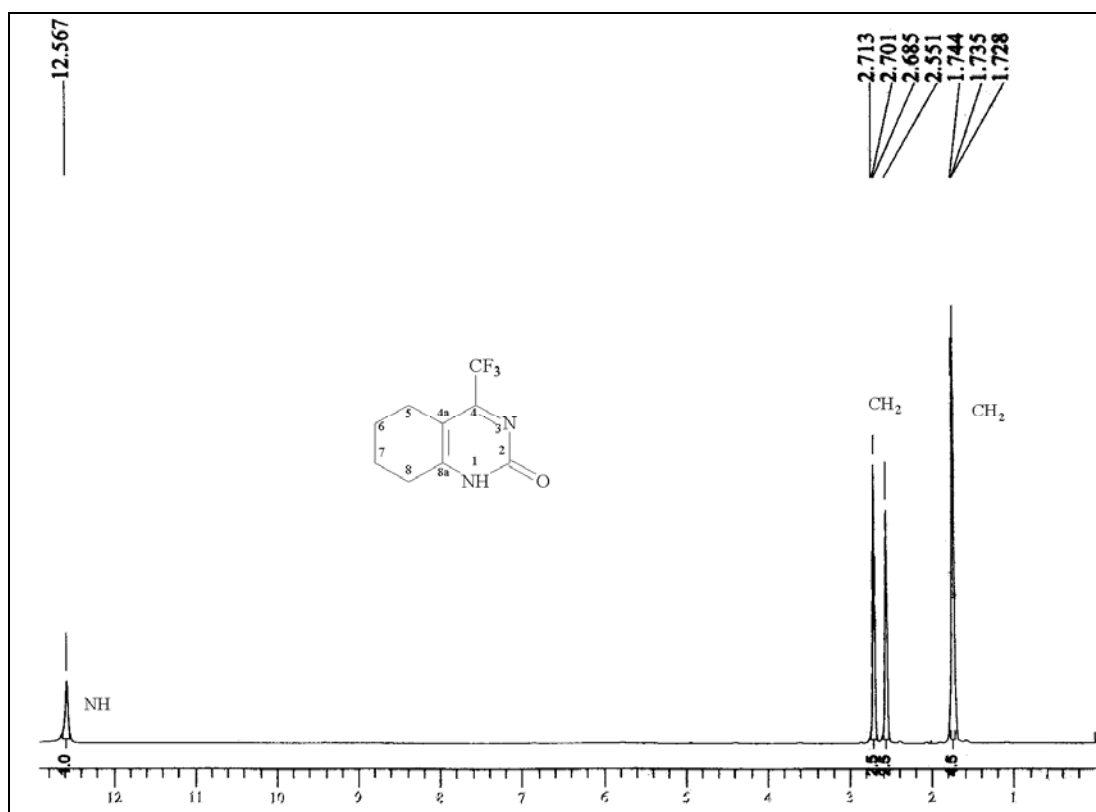


Figura 7. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz registrado em $\text{DMSO-}d_6$ do composto 4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)quinazolinona (**4a**)

De maneira geral pode-se analisar os deslocamentos químicos dos compostos **4a-h**, os quais apresentaram características gerais como a presença do H-1 (NH) na região de 12,8 a 12,5 ppm. As metilenas carbocíclicas apresentaram-se na forma de multipletos na região

de 2,92 a 1,25 ppm. Entre 12,5 a 2,92 ppm, não foi observado nenhum deslocamento químico.

O espectro de RMN ^{13}C totalmente desacoplado do composto **4a** (Figura 8) mostrou um sinal em 162,9 ppm referente ao C-2 (C=O), o C-4 apresentou um quarteto em 158,5 ppm com $^2J_{\text{CF}} = 31,8$ Hz; em 155,9 ppm um sinal referente ao C-8a; o carbono trifluormetilico apresentou um quarteto em 120,6 ppm com um $^1J_{\text{CF}} = 279$ Hz. O C-4a, apresentou sinal na região de 109,4 ppm. As quatro metilenas carbocíclicas apresentaram sinais em 27,6; 21,4; 21,2 e 20,0 ppm.

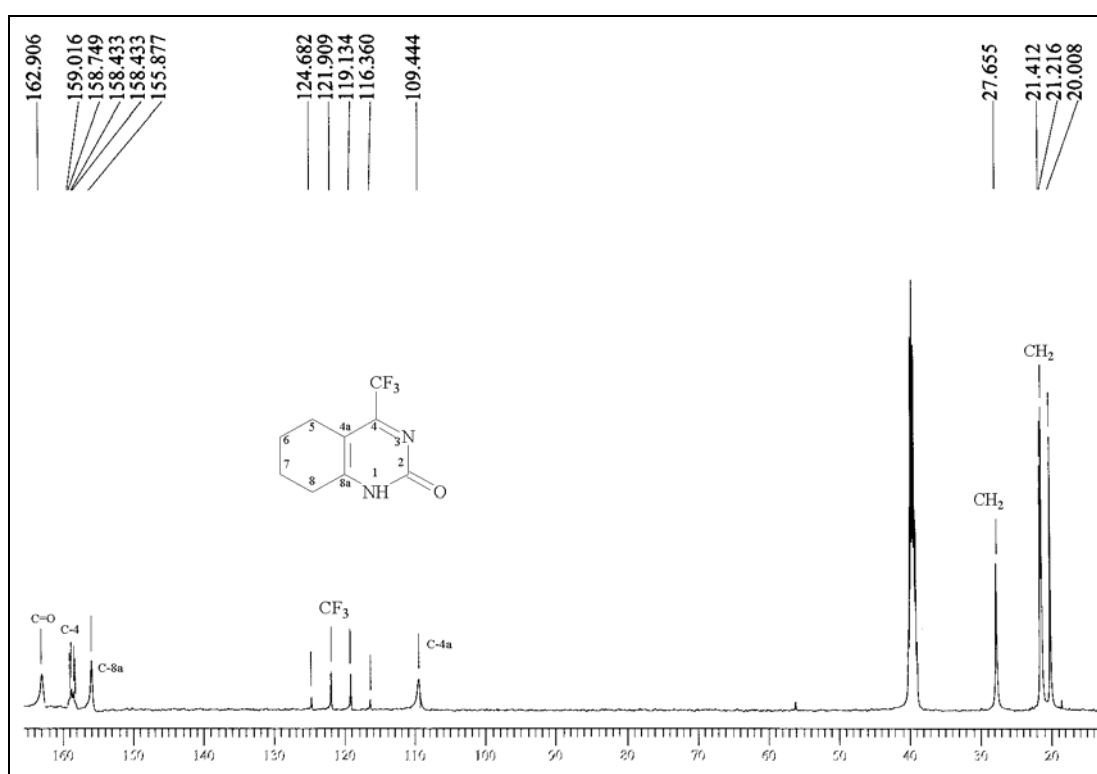


Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C a 400 MHz registrado em DMSO- d_6 do composto 4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)quinazolinona (**4a**)

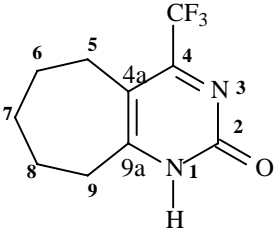
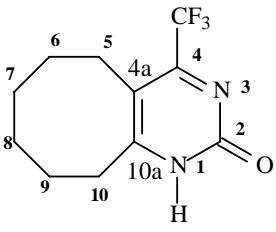
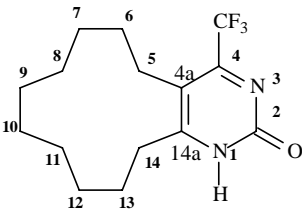
Algumas variações nos deslocamentos químicos dos compostos **4a-h** foram atribuídos levando em consideração o efeito do substituinte e aumento do carbociclo. Nesse sentido foi possível observar características gerais para esta série de compostos **4a-h** tal como a presença da C=O na região 170,7 a 162,5 ppm, o grupamento CF₃ na forma de quarteto na região de 126,4 a 120,4 ppm. O C-4 apresentou-se na região de 168,1 a 158,1 ppm também na forma de um quarteto. O C-4a apresentou-se na região de 116,4 a 108,9 ppm. Os carbonos referentes ao carbociclo não variaram de 48,6 a 18,2 ppm. Os dados de

RMN ^1H e ^{13}C dos compostos estão descritos na Tabela 10. Os demais espectros dos compostos **4a-h**, encontram-se no Anexo 1 e 2, página 63, 80.

Tabela 10. Deslocamentos de RMN ^1H e ^{13}C para compostos **4a-h**

Composto	^1H NMR		^{13}C NMR	
	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{CF} (Hz)
	12,6 (s, 1H, NH), 2,7(m, 2H, CH ₂), 2,5 (m, 2H, CH ₂), 1,7 (m, 4H, CH ₂)		162,9 (C=O), 158,6 (C-4, $^2J=31,8$), 155,9 (C-8a), 120,6 (CF ₃ , $^1J=279$), 109,4 (C-4a), 27,6 (CH ₂), 21,4 (CH ₂), 21,2 (CH ₂), 20 (CH ₂)	
	12,5 (s, 1H, H-1), 2,92-2,84 (m, 1H, CH ₂), 2,62-2,60 (m, 2H, CH ₂), 1,87-1,85 (m, 2H, CH ₂), 1,73-1,66 (m, 2H, CH ₂), 1,3 (d, 3H, CH ₃)		168,1 (C=O), 157,6 (C-4, $^2J=52,3$), 150,9 (C-8a), 120,6 (CF ₃ , $^1J=279$), 110,7 (C-4a), 37,2 (CH ₂), 27,9 (CH ₂), 22,1 (CH ₂), 20,2 (CH ₃), 18,2 (CH ₂)	
	12,5 (s, 1H, H-1), 2,74-2,70 (m, 3H, CH ₂), 2,18-2,05 (m, 1H, CH ₂), 1,80 (m, 2H, CH ₂), 1,42-1,32 (m, 1H, CH), 1,0 (d, 3H, CH ₃)		162,5 (C=O), 158,2 (C-4, $^2J=31,8$), 155,7 (C-8a), 120,4 (CF ₃ , $^1J=279$), 108,9 (C-4a), 29,5 (CH ₂), 27,8 (CH ₂), 27,4 (CH), 20,9 (CH ₃)	
	12,5 (s, 1H, H-1), 2,79-2,75 (m, 1H, CH ₂), 2,67-2,63 (m, 2H, CH ₂), 2,24-2,17 (m, 1H, CH ₂), 1,95-1,93 (m, 1H, CH), 1,38-1,29 (m, 2H, CH ₂), 0,9 (s, 9H, CH ₃)		168,5 (C=O), 164,3 (C-4, $^2J=33,2$), 161,7 (C-8a), 126,4 (CF ₃ , $^1J=279$), 115,4 (C-4a), 48,6 (CH ₂), 37,9 (CH ₂), 34,6 (CH ₂), 32,7 (t-butil), 28,8 (CH ₂), 27,3 (CH ₂)	
	12,6 (s, 1H, NH), 2,93-2,86 (m, 4H, CH ₂), 2,13-2,05 (m, 2H, CH ₂)		176,8 (C=O), 152,7 (C-4, $^2J_{\text{CF}}=31,08$), 160,4 (C-8a), 120,6 (CF ₃ , $^1J=276,2$), 118,2 (C-4a), 32,2 (CH ₂), 27,04 (CH ₂), 21,9 (CH ₂)	

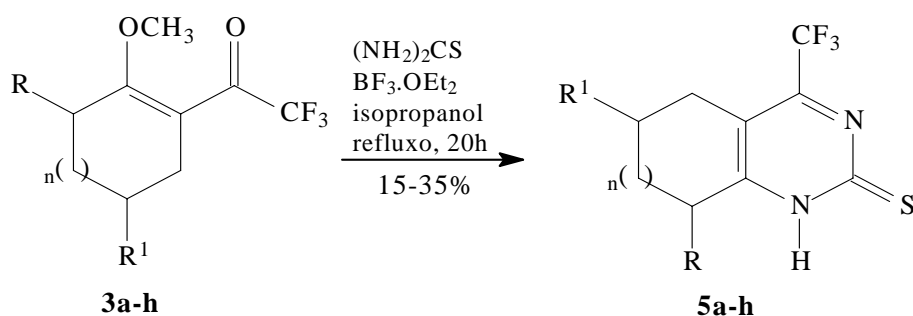
Continuação Tabela 10. Deslocamentos de RMN ^1H e ^{13}C para compostos **4a-h**

Composto	^1H NMR		^{13}C NMR	
	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{CF} (Hz)
	12,5 (s, 1H, H-1), 2,8 (m, 2H, CH ₂), 2,7 (m, 2H, CH ₂), 1,7(m, 2H, CH ₂), 1,6 (m, 2H, CH ₂), 1,5 (m, 2H, CH ₂)		170,7 (C=O), 156,8 (C-4), 156,3 (C-9a), 120,7 (CF ₃ , $^1J= 278,3$), 116,4 (C-4a), 33,7 (CH ₂), 30,8 (CH ₂), 26,4 (CH ₂), 25,2 (CH ₂), 24,7 (CH ₂)	
	2,8 (m, 1H, CH ₂), 2,7 (m, 1H, CH ₂), 2,65-2,61 (m, 2H, CH ₂), 2,4 (m, 1H, CH ₂), 1,63-1,61 (m, 3H, CH ₂), 1,27 (m, 4H, CH ₂)		164,3 (C=O), 158,1 (C-4, $^2J= 28,3$), 156,5 (C-10a), 120,6 (CF ₃ , $^1J= 279,0$), 113,0 (C-4a), 31,2 (CH ₂), 30,4 (CH ₂), 29,8 (CH ₂), 25,2 (CH ₂), 25,3 (CH ₂), 23,2 (CH ₂)	
	12,5 (s, 1H, H-1), 2,69 (m, 2H, CH ₂), 2,6 (m, 2H, CH ₂), 1,79 (m, 2H, CH ₂), 1,50-1,42 (m, 14H, CH ₂)		167,4 (C=O), 158,8 (C-4), 156,5 (C-14a), 120,7 (CF ₃ , $^1J= 278,3$), 114,1 (C-4a), 28,9 (CH ₂), 26,9 (CH ₂), 26,5 (CH ₂), 25,9 (CH ₂), 23,2 (CH ₂), 22,3 (CH ₂), 21,6 (CH ₂)	

3.5. Reação de Ciclocondensação de 2-Trifluoracetilmetoxicicloalquenos **3a-h** com Tiouréia

De acordo com dados obtidos na literatura⁴⁸ e tomando por base as reações de ciclocondensação de 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos com uréia, os compostos **5a-h** foram sintetizados a partir de reação de ciclocondensação das 2-trifluoracetil-1-metoxi-cicloalqueno **3a-h** com tiouréia, usando isopropanol como solvente e ácido de Lewis como catalisador (Esquema 25).

Esquema 25.



	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	CH ₃	H	H	H	H	H	H
R ¹	H	H	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H
n	1	1	1	1	0	2	3	7

As condições reacionais empregadas para a obtenção dos compostos **5a-h** foram semelhantes as condições utilizadas para a obtenção dos compostos **4a-h**. A reação de ciclocondensação do 2-trifluoroacetil-metóxi-cicloexeno **3a** com tiouréia utilizando isopropanol como solvente e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalisador, foi acompanhado por placa cromatográfica. Dessa forma o tempo reacional necessário para esta reação foi de 20 horas, sendo que a temperatura variou de 80-85°C para os compostos **5a-d,f** e de 65°C para os compostos **5e,g,h**.

Os produtos se apresentaram como sólidos amarelos estáveis, com rendimentos de 15 a 35%. Os produtos foram lavados com água destilada e após foram recristalizados em etanol (ver Parte Experimental). Os rendimentos e ponto de fusão dos compostos **5a-h** pode ser observada na Tabela 11.

Tabela 11. Propriedades físicas, rendimento e espectrometria de massa dos compostos **5a-h**.

Compostos	Rendimento ^a (%)	Ponto de Fusão ^b (°C)	MS [m/z(%)]
5a	35	130-132 (123) ^c	234(M+, 100), 165(22), 69 (1)
5b	20	176-178	248(M+, 79), 233(100), 179(17), 69 (9)
5c	18	167-169	248(M+, 100), 233(44), 179(12), 148(31)
5d	25	126-128	290(M+, 49), 234(61), 69 (3), 56(100)
5e	10	138-140 (130-131) ^c	220(M+, 100), 201(8), 151(46), 69 (17)
5f	30	139-141	248(M+, 100), 179(12), 69 (6)
5g	08	121-124	264(M+, 3), 194(100), 207(37), 69 (19),
5h	06	124-126	318(M+, 31), 249(100), 208(46), 55 (26)

^a Rendimento do produto isolado ^b Pontos de fusão não corrigido ^c Referência 48

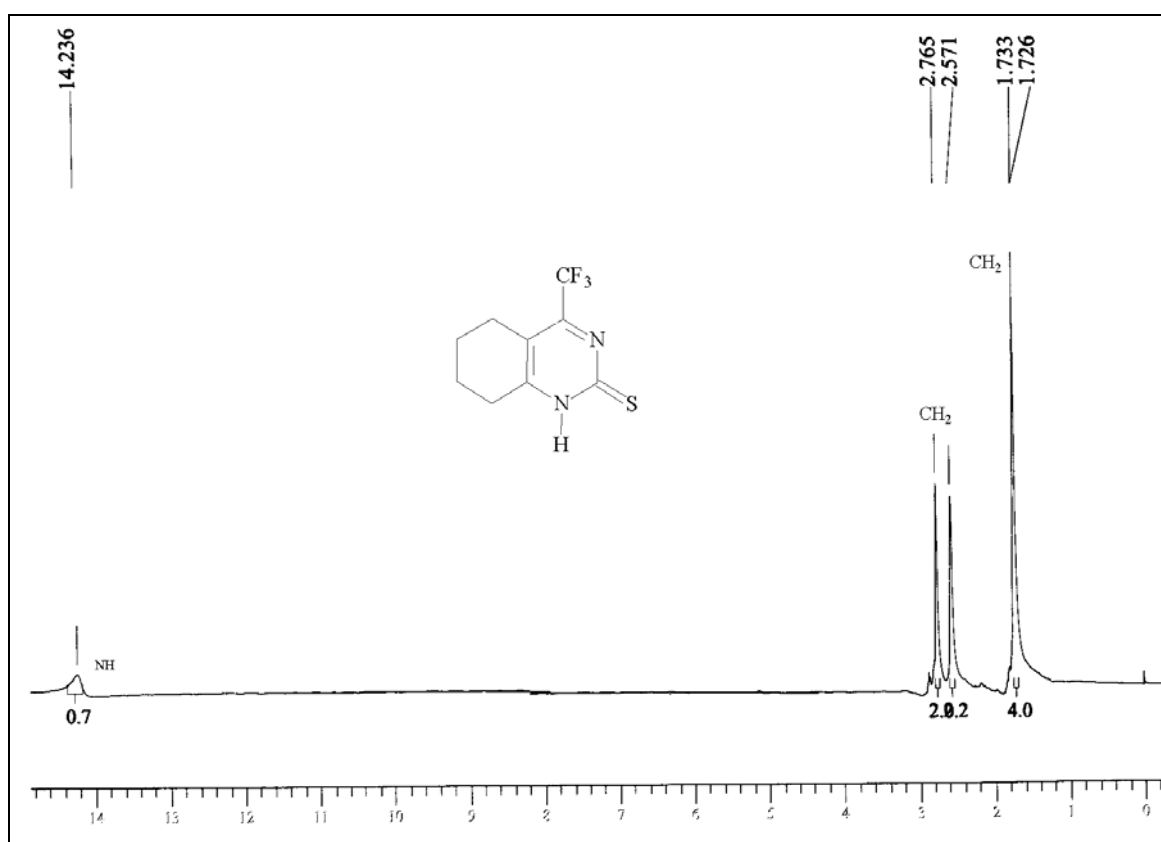
3.5.1. Identificação dos compostos **5a-h**.

Os espectros de RMN ¹H e ¹³C para os compostos **5a,b,c** e **e** foram registrados em DMSO deuterado usando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Já para os compostos **5d, f** foi preciso utilizar mistura de DMSO e acetona deuterada (4:1) devido a baixa solubilidade destes compostos. A Tabela 12 apresenta dados de análise elementar para os compostos **5b-f**.

Tabela 12. Dados de análise elemental para compostos **5a-h**

Composto	Formula Molecular (g/mol)	Análise Elemental (%)					
		Calculado			Encontrado		
		C	H	N	C	H	N
5b	C ₁₀ H ₁₁ F ₁₃ N ₂ S (248,27)	48,38	4,47	11,28	48,63	4,25	11,29
5c	C ₁₀ H ₁₁ F ₁₃ N ₂ S (248,27)	48,38	4,47	11,28	48,66	4,28	11,20
5d	C ₁₃ H ₁₇ F ₃ N ₂ S (290,35)	53,78	5,90	9,65	54,14	5,99	10,02
5f	C ₁₀ H ₁₁ F ₁₃ N ₂ S (248,27)	48,38	4,47	11,28	48,72	4,37	11,04

A atribuição dos sinais de RMN ¹H e ¹³C para os compostos **5a-h** foi baseado em dados da literatura e tomando por base o deslocamento químico dos compostos **4a** (Figura 7 e 8) e **5a** (Figura 9 e 10), uma vez que apresentaram deslocamentos químicos semelhantes.

**Figura 9.** Espectro de RMN ¹H a 400 MHz registrado em DMSO do composto 4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)tioquinazolinona (**5a**)

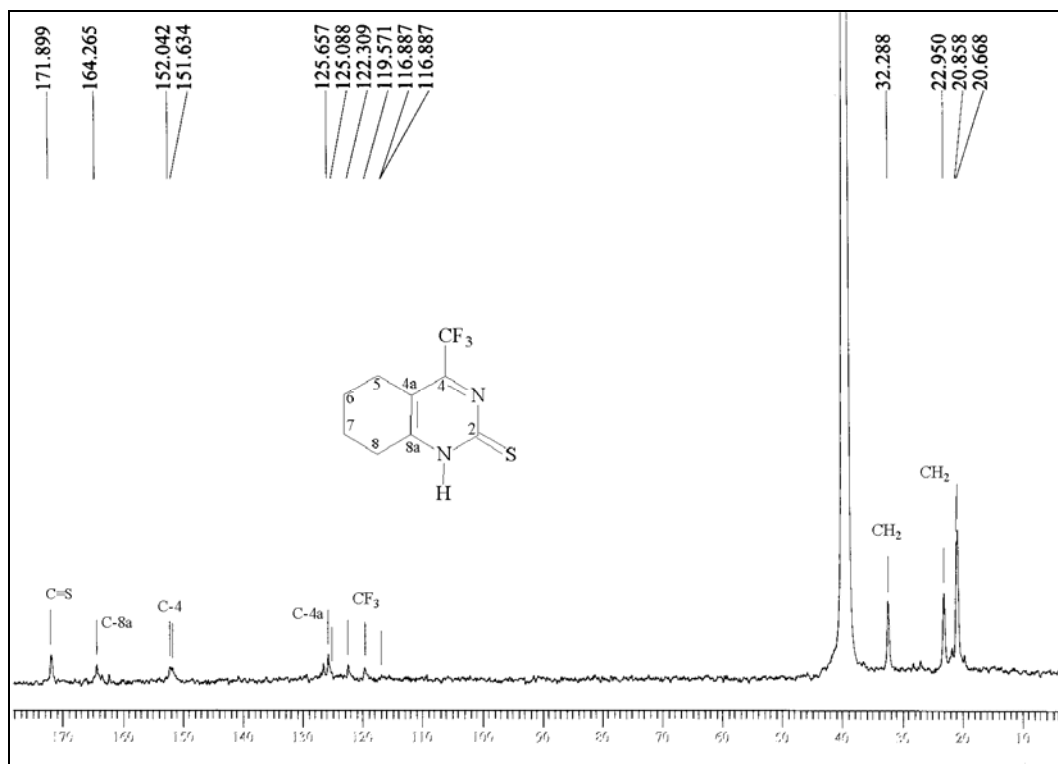


Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C a 400 MHz registrado em DMSO do composto 4-trifluorometil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)tioquinazolinona (**5a**)

O composto **5b** derivado da 2-metilcicloexanona foi o único que apresentou mistura de isômeros conforme anexo.

As variações no deslocamento de RMN ^1H e ^{13}C encontrados para os demais compostos foram atribuídos levando em consideração o efeito do substituinte e do aumento da cadeia carbônica do anel.

A Tabela 13 mostra os deslocamentos de RMN ^1H e ^{13}C para os compostos **5a-h**. Os demais espectros dos compostos **5a-h**, encontram-se no Anexo 1 e 2, página 63, 80.

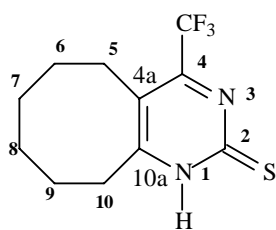
Tabela 13. Deslocamentos de RMN ^1H para compostos **5a-h**

Composto	^1H NMR		^{13}C NMR	
	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{CF} (Hz)
	14,2 (s, 1H, H-1), 2,8 (m, 2H, CH ₂), 2,6 (m, 2H, CH ₂), 1,73-1,72 (m, 4H, CH ₂)		171,9 (C-2), 164,3 (C-8a), 151,8 (C-CH ₂), 2,6 (m, 2H, CH ₂), 1,73-1,72 (m, 4H, CH ₂)	4, $^2J= 40,9$), 120,9 (CF ₃ , $^1J= 275,5$), 125,7 (C-4a), 32,3 (CH ₂), 22,9 (CH ₂), 20,7 (CH ₂), 18,5 (CH ₂)

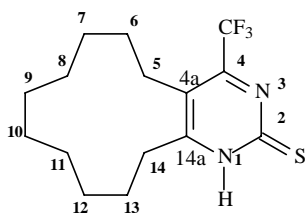
Continuação da Tabela 13. Deslocamentos de RMN ^1H para compostos **5a-h**

Composto	^1H NMR		^{13}C NMR	
	δ (ppm)	J_{HH} (Hz)	δ (ppm)	J_{CF} (Hz)
	2,93-2,89 (m, 2H, CH ₂), 2,88-2,84 (m, 2H, CH ₂), 2,01-1,97 (m, 2H, 4, $^2J=33,2$), 1,87-1,85 (m, 2H, CH ₂), 1,75-1,73 (m, 2H, CH ₂), 1,54-1,48 (m, 2H, CH ₂), 1,40-1,34 (m, 2H, CH ₂), 1,27-1,25 (m, 2H, CH ₂), 1,12(d, 3H, CH ₃), 1,02(d, 3H, CH ₃)		174,9 (C-2), 164,2 (C-8a), 151,8 (C-4), 124,9 (C-4a), 120,8 (CF ₃ , $^1J=276,9$), 35,7 (CH), 28,8 (CH ₂), 23,2 (CH ₂), 19,2 (CH ₃), 18,9 (CH ₂)	
	14,3 (s, 1H, H-1), 2,79-2,64 (m, 3H, CH ₂), 2,19-2,06 (m, 1H, CH ₂), 1,78 (m, 2H, CH ₂), 1,45-1,31 (m, 1H, CH), 1,0 (d, 3H, CH ₃ , $J=5,93$)		171,5 (C-2), 164,3 (C-8a), 153,8 (C-4), $^2J=33,2$, 120,3 (CF ₃ , $^1J=278,3$), 114,9 (C-4a), 29,6 (CH ₂), 27,4 (CH ₂), 26,9 (CH ₂), 26,7 (CH ₃), 20,8 (CH ₂)	
	2,99-2,90 (m, 2H, CH ₂), 2,54 (m, 1H, CH ₂), 2,06-2,05 (m, 1H, CH), 1,54-1,38 (m, 2H, CH ₂), 0,9 (s, 9H)		171,6 (C-2), 163,6 (C-8a), 152,2 (C-4), $^2J=33,2$, 126,4 (C-4a), 121,0 (CF ₃ , $^1J=277,6$), 31,9 (CH ₃), 42,5 (CH), 32,9 (CH ₂), 26,6 (CH ₃), 24,4 (CH ₂), 22,1 (CH ₂)	
	3,07-2,98 (m, 4H, CH ₂), 2,15-2,11 (m, 2H, CH ₂)		181,5 (C-2), 166,3 (C-7a), 148,5 (C-4), $^2J=36$, 129,9 (C-4a), 120,6 (CF ₃ , $^1J=275,5$), 33,4 (CH ₂), 27,4 (CH ₂), 21,6 (CH ₂)	
	3,10-3,03 (m, 2H, CH ₂), 2,93-2,88 (m, 2H, CH ₂), 1,89-1,84 (m, 2H, CH ₂), 1,67-1,62 (m, 4H, CH ₂)		177,3 (C-2), 164,6 (C-9a), 150,6 (C-4), $^2J=34,6$, 131,0 (C-4a), 121,2 (CF ₃ , $^1J=276,9$), 37,8 (CH ₂), 30,9 (CH ₂), 26,4 (CH ₂), 26,1 (CH ₂), 25,0 (CH ₂)	

Continuação da Tabela 13. Deslocamentos de RMN ^1H para compostos **5a-h**



2,08 (m, 1H, CH₂), 2,87 (m, 1H, CH₂), 173,4 (C-2), 168,5 (C-10a), 148,1 (CH₂), 2,75-2,65 (m, 2H, CH₂), 2,5 (C-4, $^2J= 36,3$), 120,9 (CF₃, $^1J=$ (m, 1H, CH₂), 1,82-1,81 (m, 3H, CH₂), 1,5 (m, 4H, CH₂) 30,6 (CH₂), 29,1 (CH₂), 26,4 (CH₂), 25,8 (CH₂), 24,3 (CH₂)



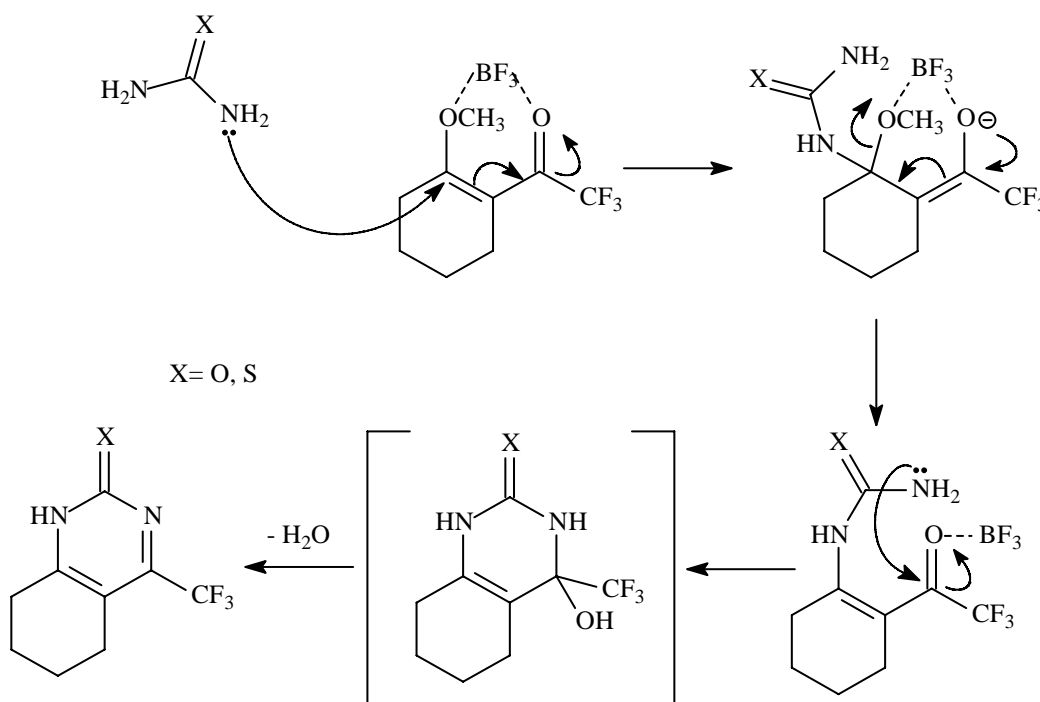
2,93-2,79 (m, 2H, CH₂), 2,52-2,45 (m, 2H, CH₂), 1,85 (m, 1H, CH₂), 1,27-1,11 (m, 15H, CH₂) 178 (C-2), 163,9 (C-14a), 146,2 (C-4, $^2J= 38,2$), 128,3 (C-4a), 118,9 (CF₃, $^1J= 276,2$), 30,6 (CH₂), 28,9 (CH₂), 26,1 (CH₂), 25,1 (CH₂), 24,8 (CH₂), 24,3 (CH₂), 23,8 (CH₂), 22,7 (CH₂), 22,5 (CH₂), 22,4 (CH₂)

3.6. Mecanismo proposto para reação de ciclocondensação das 2-Trifluoracetilmetoxycicloalqueno (3a-h)

Tendo por base dados da literatura, geralmente não se sabe a ordem precisa em que ocorrem as duas adições nucleofílicas e eliminação de água quando parte-se de 1,3 dicetonas. Porém, tratando-se de β -alcoxivinil trialometil cetonas, acredita-se que devido a diferença de eletrofilicidade entre os dois centros eletrofilicos das 2-trifluoracetilmetoxycicloalquenos ocorra primeiramente a condensação no C-1 ligado a metoxila e posterior condensação no carbono carbonílico, ocorrendo então eliminação de água e formando 4-trifluormetil-2(1H)pirimidinonas.

O $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ é um ácido de Lewis capaz de complexar com os oxigênios da β -alcoxivinil trialometil cetonas, aumentando eletrofilicidade desses carbonos e com isso facilitando o ataque nucleofílico da (tio)uréia formando 4-trifluormetil-2(1H)(tio)pirimidinonas. O mecanismo proposto para esta reação de ciclocondensação das 2-trifluormetil-metoxi-cicloalqueno com (tio)uréia está descrito no Esquema 26.

Esquema 26:



4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Reagentes e Solventes Utilizados

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

4.2. Aparelhos Utilizados

4.2.1. Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN ^1H , ^{13}C e foram obtidos em espectrômetros DPX – 200 Bruker e 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 . 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. No espectrometro BRUKER DPX-400 equipado com probe de 10 mm multinuclear operando com SF 54,26MHz para ^{17}O . Os dados de deslocamentos químicos foram determinados usando H_2O como referencia externa, contida em um tubo capilar. Outros dados espectrais foram: janela espectral de 38KHz; LB=

100Hz; RG= 16384; DS= 2, tempo de pré aquisição D1= 0,01 sec; TD= 4096; DW= 10,200µsec; tempo de aquisição AQ= 0,0418sec; DE= 6,57 µsec. Os espectros foram obtidos com uma seqüência RIDE (Ring Down Eliminate)¹⁴⁴ para supressão de sinais acústicos.

4.2.2. 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 aferido.

4.2.3. Cromatografia gasosa-HP-CG/MS

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo gasoso da HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane)- Temperatura máxima de 325°C - (30mx0.32mm., 0.25µm). Fluxo de gás Hélio de 2mL/min, pressão de 5.05psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10µL, com injeção de 1µL; Temperatura inicial do forno de 70 °C por 1min e após aquecimento de 12°C por min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70ev no espectrômetro de Massas.

4.2.4. Análise elementar

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

4.3. Procedimentos Experimentais

4.3.1. Síntese de Acetais (2a-h)

Em um erlenmeyer de 250 ml foi misturado a cetona respectiva (667 mmol), o ortofomato de trimetila (84,8g, 800 mmol) e o ácido p-toluenosulfônico (0,19g, 1 mmol) em 50 ml de metanol seco. Após ter ficado em repouso por 24 h a temperatura ambiente, o meio reacional foi neutralizado com 30g de carbonato de sódio anidro, e filtrado em funil comum. O solvente e o ortofomato foram retirados em rotaevaporador e o produto foi então destilado a pressão reduzida.

4.3.2. Síntese de 2-Trifluoracetilmetoxicicloalqueno (3a-h)

A uma solução de acetal (30 mmol) e piridina (60 mmol) em 30 ml de clorofórmio, em banho de gelo a 0°C sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético (60mmol). A mistura foi deixada 16h sob agitação magnética a 45°C. A seguir, a mistura foi extraída com solução de ácido clorídrico 0,1 M (três vezes) e água (uma vez). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, o solvente foi removido por rota-evaporação e os produtos purificados através de destilação a pressão reduzida.

4.3.3. Síntese de Pirimidinonas (4a-h)

À uma solução de uréia (7 mmol) em 10 ml de isopropanol foi adicionado, sob agitação magnética, 5 mmol da β -alcoxivinil trifluormetil cetona respectiva. À esta mistura foram adicionados 10 gotas de trifluorboro eterato (Sol. 45% em MeOH). A mistura é então refluxada a 85 °C por 20 h para os compostos **4a-d,f-h**, e a 65°C por 20h para o composto **4e**. Após resfriamento da solução em refrigerador, os produtos precipitaram e foram filtrados e então lavados com água destilada para retirar o excesso de uréia e então recristalizados em etanol.

4.3.4. Síntese das Tio-Pirimidinonas (**5a-h**)

À uma solução de tiouréia (7 mmol) em 10 ml de isopropanol foi adicionado, sob agitação magnética, 5 mmol da β -alcoxivinil trifluormetil cetona respectiva. À esta mistura foram adicionados 10 gotas de trifluorboro eterato (Sol. 45% em MeOH). A mistura é então refluxada a 85 °C por 20 h para os compostos **5a-d,f** e a 65°C por 20h para o composto **5e,g, h**. Após resfriamento da solução em refrigerador, os produtos precipitaram, foram filtrados e então lavados com água destilada para retirar o excesso de tiouréia e então recristalizados em etanol.

5. CONCLUSÃO

Com base nos objetivos propostos para esta dissertação e análise da apresentação e discussão dos resultados obtidos, conclui-se que:

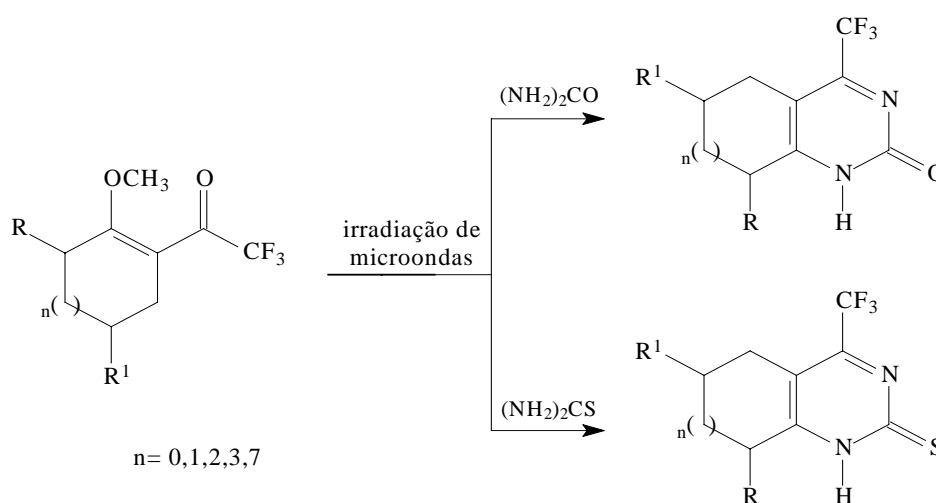
- As reações de trifluoracetilação dos 1,1-dimetoxicicloalcanos (**2a-h**) para a obtenção de uma série de 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos (**3a-h**), mostraram-se viáveis gerando novos precursores 1,3 dieletrófilos inéditos na literatura (**3b,c,d,f,g,h**) com bons rendimentos (60-70%).
- As reações de ciclocondensação entre 2-trifluoracetilmetoxicicloexenos (**3a-d**) e dinucleófilos como uréia e tiouréia levaram a obtenção de uma série de 4-trifluormetil-2(1*H*)quinazolinonas (**3a-d**) e tioquinazolinonas (**3a-d**) com rendimentos de 18-65%, sendo os compostos **3b-d** inéditos na literatura.
- Foi possível a obtenção de 4-trifluormetil-cicloalca[d]-2(1*H*)pirimidinonas (**4e-h**) e tiopirimidinonas (**5e-h**) a partir da ciclocondensação de 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos (**3e-h**) derivados da ciclopentanona, cicloheptanona, ciclooctanona e ciclododecanona com uréia e tiouréia respectivamente, com rendimentos de 10-58%.
- A partir da utilização de técnicas de RMN de ^1H , ^{13}C , CGMS, análise elementar, além de estudos preliminares de ^{17}O , foi possível a análise estrutural dos compostos sintetizados neste trabalho.
- A utilização de ácido de Lewis como catalizador dessas reações de ciclocondensação, mostrou-se eficiente em comparação ao uso de HCl, nas reações utilizando 2-trifluoracetilmetoxicicloalqueno onde os rendimentos eram baixos ou não ocorriam.
- Os rendimentos das reações de ciclocondensação para a obtenção de pirimidinonas utilizando 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos (10-65%),

mostrou-se semelhante aos rendimentos quando utilizado β -dicarbonílicos (2-64%) descrito na literatura.

6. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

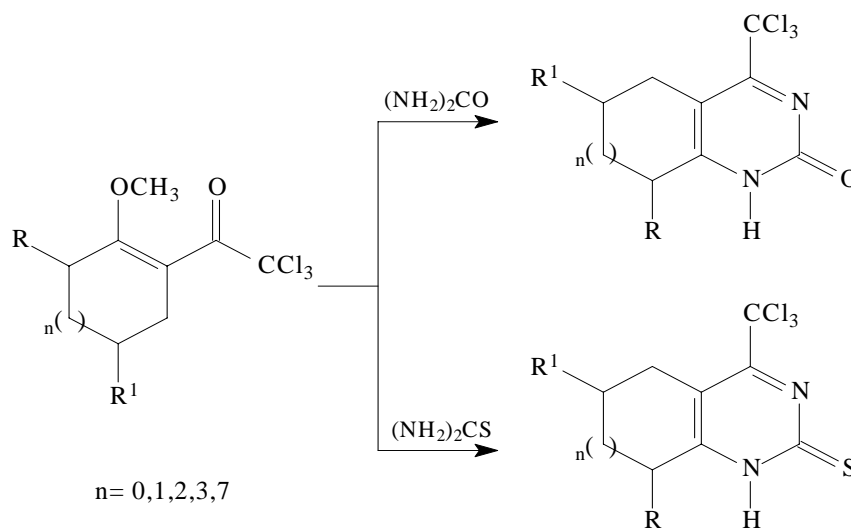
- 1) Reações de ciclocondensação de 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos (**3a-h**) com uréia ou tiouréia, utilizando irradiação de microondas, para a obtenção de 4-trifluormetil-cicloalca[*d*]-2(1*H*)(tio)pirimidinonas, objetivando um aumento do rendimento e diminuição do tempo reacional, conforme Esquema 27.

Esquema 27.



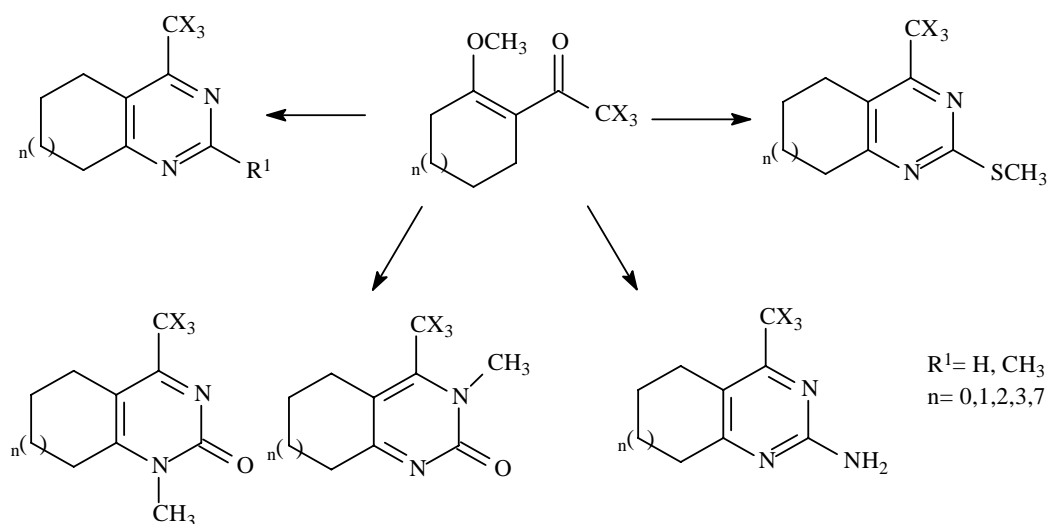
- 2) Reações de ciclocondensação de 2-tricloroacetilmetoxicicloalqueno com (tio)uréia, para a obtenção de 4-triclorometil-cicloalca[*d*]-2(1*H*)(tio)pirimidinonas, conforme Esquema 28.

Esquema 28.



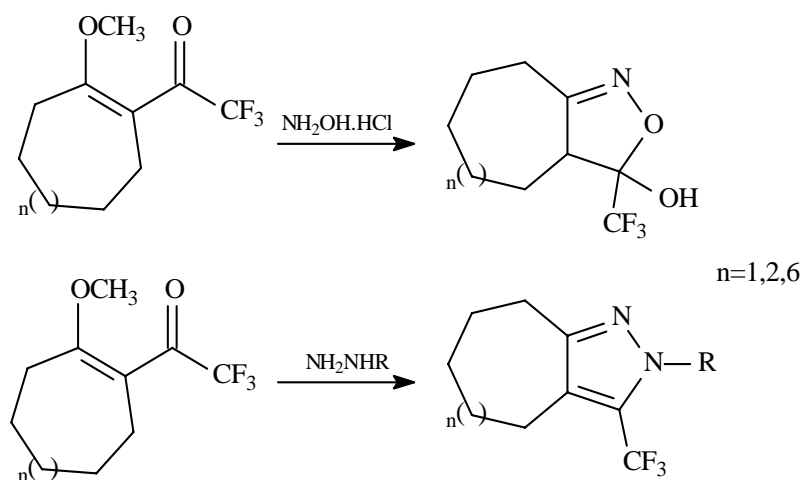
- 3) Reações de ciclocondensação de 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos (**3a-h**) com outros 1,3-dinucleófilos do tipo NCN (sulfato de metilpseudotiourea, cloridrato de guanidina, acetamidina, benzamidina, sulfato de isotiourea entre outros), para a obtenção de série de pirimidinas trifluormetil substituídas, conforme Esquema 29.

Esquema 29.



- 4) Reações de ciclocondensação de 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos (**3f-h**) derivado da cicloheptanona, ciclooctanona, ciclododecanona com hidrazinas e hidroxilaminas e semicarbazidas para a obtenção de uma série de pirazóis e isoxazóis conforme Esquema 30.

Esquema 30.



7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Ohara, S.; Yokoyama, T. *Synthesis*, **1988**, 3, 208.
2. Armone, A.; Barbardi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P.; *Tetrahedron*, **1998**, 54, 2809.
3. Lin P., Jiang J.; *Tetrahedron*, **2000**, 56, 3635.
4. Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; Loehle, W. D. *J. Fluorine Chem.*, **2002**, 118, 135.
5. Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagowa, M. S. *Synthesis*, **1986**, 1016.
6. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, H.; Schioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.*, **1976**, 499.
7. Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuschi, T.; *Synthesis*, **1986**, 340.
8. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, 1013.
9. Okada, E.; Masuda, R.; Hojo, M.; Inoue, R. *Synthesis*, **1992**, 533.
10. Gerus, I.I.; Gorbunova, M. G.; Kukhar, V.P. *J. Fluorine Chem.*, **1994**, 69, 195.
11. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1989**, 215.
12. Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Nakamura, I.; Yamamoto, K. *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, 389.
13. Spiegler, W.; Gota, N. *Synthesis*, **1986**, 69.
14. Martins, M.A.P.; Flores, A.F.C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 32, 731.
15. Martins, M.A.P.; Siqueira, G.M.; Bastos, G.P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, 33, 1619.
16. Martins, M.A.P.; Flores, A.F.C.; Bastos, G.P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, 36, 837.
17. Martins, M.A.P.; Freitag, R.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, 33, 1223.
18. Martins, M.A.P.; Flores, A.F.C.; Freitag, R.; Zanatta, N.; *Synthesis*, **1995**, 1491.
19. Bonacorso, H.G.; Oliveira, M.R.; Wentz, A.P.; Wastowski, A.D.; Oliveira, A.B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 345.
20. Martins, M.A.P.; Braibante, M.E.F.; Clar, G. *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, 30, 1159.

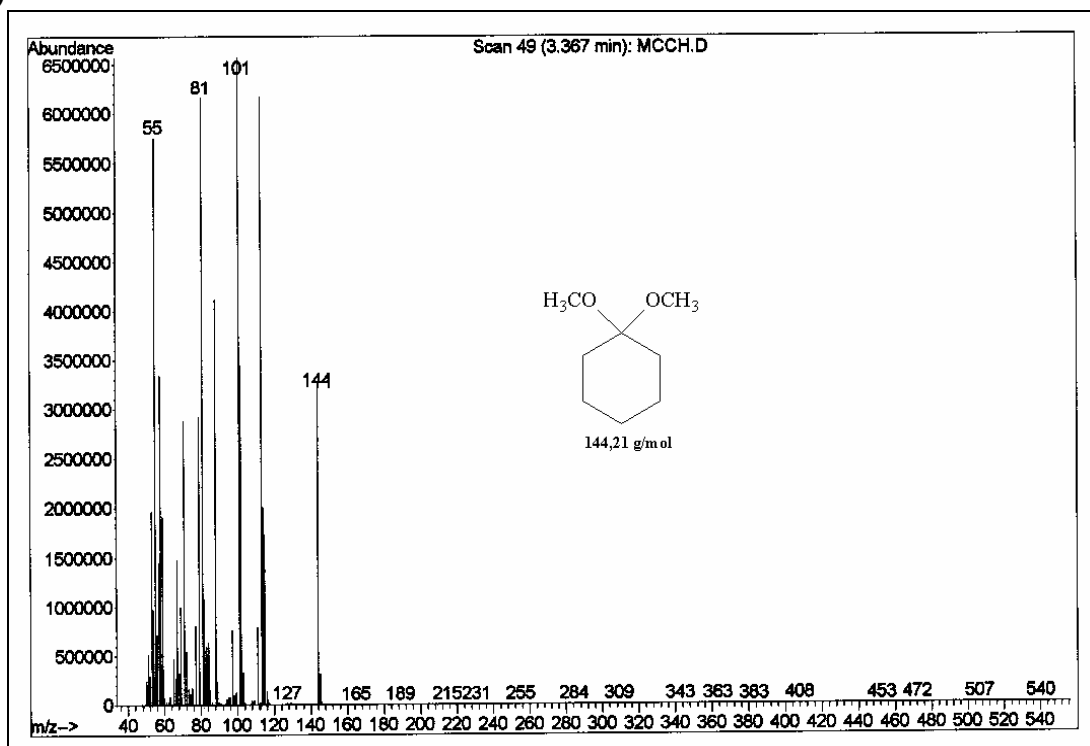
21. Martins, M.A.P.; Freitag, R.; Rosa, A.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, *36*, 217.
22. Zanatta, N.; Madruga, C.C.; Clerici, E.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, *32*, 735.
23. Zanatta, N.; Corteline, M.F.M.; Carpes, M.J.S.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, *34*, 509.
24. Zanatta, N.; Madruga, C.C.; Marisco, P. C.; Flores, A.F.C.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.*, **2000**, *37*, 1213.
25. Zanatta, N.; Pachoski, I.L.; Martins, M.A.P.; Blanco, I. *J. Braz. Chem. Soc.*, **1991**, *2*, 118.
26. Zanatta, N.; Fagundes, M.B.; Ellenshon, R.; Marques, M.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, *35*, 451.
27. Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.R.T.; Wentz, A.P.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 9155.
28. Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.R.T.; Wentz, A.P.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, *36*, 45.
29. Martins, M.A.P.; Zoch, A.N.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, *32*, 739.
30. Martins, M.A.P.; Colla, A.; Clar, G.; Fischer, P.; Krimmer, S. *Synthesis*, **1991**, 483.
31. Bonacorso, H.G.; Wastowski, A.D.; Naue, J. A.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Fluorine Chem.*, **1998**, *92*, 23.
32. Bonacorso, H.G.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Synthesis Comm.*, **2000**, *30*, 145.
33. Lopes, I., *Dissertação de Mestrado*, Departamento de Química, UFSM, Brasil, **2001**.
34. Effenberger, F.; Mayer, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T.; *Chem. Ber.*, **1982**, *115*, 2766.
35. Effenberger, F.; Schonwalder, K. H.; *Chem. Ber.*, **1984**, *117*, 3270.
36. Siqueira, G. M.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; *Química Nova*, **1994**, *17*, 24.
37. Flores, A.F.C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; *Química Nova*, **1994**, *17*, 298.

38. Martins, M.A.P.; Bastos, G. P.; Flores, A.F.C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Siqueira, G. M.; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4309.
39. 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.
40. Martins, M. A. P. ; Bastos, G. P. ; Sinhorin, A. P. ; Flores, A. F. C. ; Bonacorso, H. G. ; Zanatta, N. *Synlett.*, **1999**, 789.
41. Flores, A. F. C.. *Tese de Doutorado*, Departamento de Química, UFSM, Brasil, **1997**.
42. Martins, M.A.P.; Bastos, G.P.; Flores, A.F.C.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Sinhorin, A. P.; *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 293.
43. Freitag, R. *Dissertação de Mestrado*, Departamento de Química, UFSM, Brasil, **1993**.
44. Rosa, A. O. *Dissertação de Mestrado*, Departamento de Química, UFSM, Brasil, **1997**.
45. Zimmermann, N. E. K., *Dissertação de Mestrado*, Departamento de Química, UFSM, Brasil, **1998**.
46. Yarim, M.; Saraç, S.; Erol, K. *IL Farmaco*, **2003**, *58*, 17.
47. Umada A.; Okano, T.; Eguchi, S. *Synthesis*, **1994**, 1457.
48. Roschenthaler, G.V.;Sevenard, D.V.; Khomutov, O.G.; Koryakova, O.V.; Sattarova, V.V.; Stelten, J. Kodess, M.I. *Synthesis*, **2001**, 1738.
49. Acheson, R. M., *An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Wiley-Interscience, N. Y., 3rd Edition, **1976**.
50. Brown, D. J., *Pyrimidines and Their Benzo Derivatives*, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 3, Pergamon, Oxford, **1984**.
51. Kaneko, K. ; Katayama, H. ; Wakabayashi, T. ; Kumanaka, *Synthesis*, **1988**, 152.
52. Lednicer, D. ; Mitscher, L. A., *The Organic Chemistry Drugs Synthesis*, **1988**, *2*, 152.
53. Dondoni, A. ; Massi, M. ; Sabbatini, S. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5913.
54. Meyer, BASF, Ludwigshafen, Germany, *Personal report*, (a)**1990**, (b)**1992**.
55. Cechin, S. R.; Schetinger, M. R. C.; Nilo Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Pacholski, I. L.; Flores, D. C., Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Morsh, V. M. *Chem. Res. Toxicol.*, **2003**, *16*, 1433.

56. Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.*, **2003**, *120*, 29.
57. Park, J. D.; Brown, H. A.; Lacher, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 4753.
58. Bouillon, J. P.; Ates, C.; Janousek, Z.; Viehe, H. G. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5075.
59. Umada A.; Okano, T.; Eguchi, S. *Synthesis*, **1994**, 1457.
60. Rosa, A. O. *Tese de Doutorado*, Departamento de Química, UFSM, Brasil, **2003**.
61. Pacholski, I. L., *Dissertação de Mestrado*, Departamento de Química, UFSM, Brasil, **1990**.
62. Pacholski, I. L., *Tese de Doutorado*, Departamento de Química, UFSM, Brasil, **1998**.
63. Katritzky and Rees, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1-8, Pergamon Press, Oxford, 1st ed. 1984 2nd ed. 1995.
64. Srinivasan, R. et al, *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 1257.
65. Strande, P. Et al, *J. Heterocycl. Chem.*, **1985**, *22*, 1077.
66. Katoh, A. Et al, *J. Heterocycl. Chem.*, **1984**, *21*, 53.
67. Kashima, C. Et al, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *23*, 209.
68. Joule, J. A.; Smith, G. H. *Heterocyclic Chem.*, Garden City Press, London UK, **1972**.
69. Saloutin, V. I. ; Bugart, Ya. V. ; Kuzueva, O. G.; Kappe, C. O.; Chupaklin, O. N., *J. Fluorine Chem.*, **2000**, *103*, 17.
70. Yarim, M.; Saraç, S.; Ertan, M.; Erol, K., *IL Farmaco*, **1999**, *54*, 359.
71. Bigi, F.; Carloni, S.; Frullanti, B.; Maggi, R.; Sartori, G. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 3465.
72. Dondoni, A.; Massi, A. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 7975.
73. Blanco, I. S. *Dissertação de Mestrado*, **1990**. UFSM.
74. Badawey, E. S. A. M.; Ashmawey, I. M. E. *Eur. J. Med. Chem.*, **1998**, *33*, 349.
75. Corbett, J. W.; Ko, S. S.; Rodgers, J. D.; Gearhart, L. A.; Magnus, N. A.; Bachelier, L. T.; Diamond, S. ; Jeffrey, S.; Klabe, R. M.; Cordova, B. C.; Garber, S.; Logue, K.; Trainor, G. L.; Anderson, P. S.; Viitanen, S. K. E. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 2019.
76. Wohl, R. A.; *Synthesis*, **1974**, 38.

ANEXO I

(a)



(b)

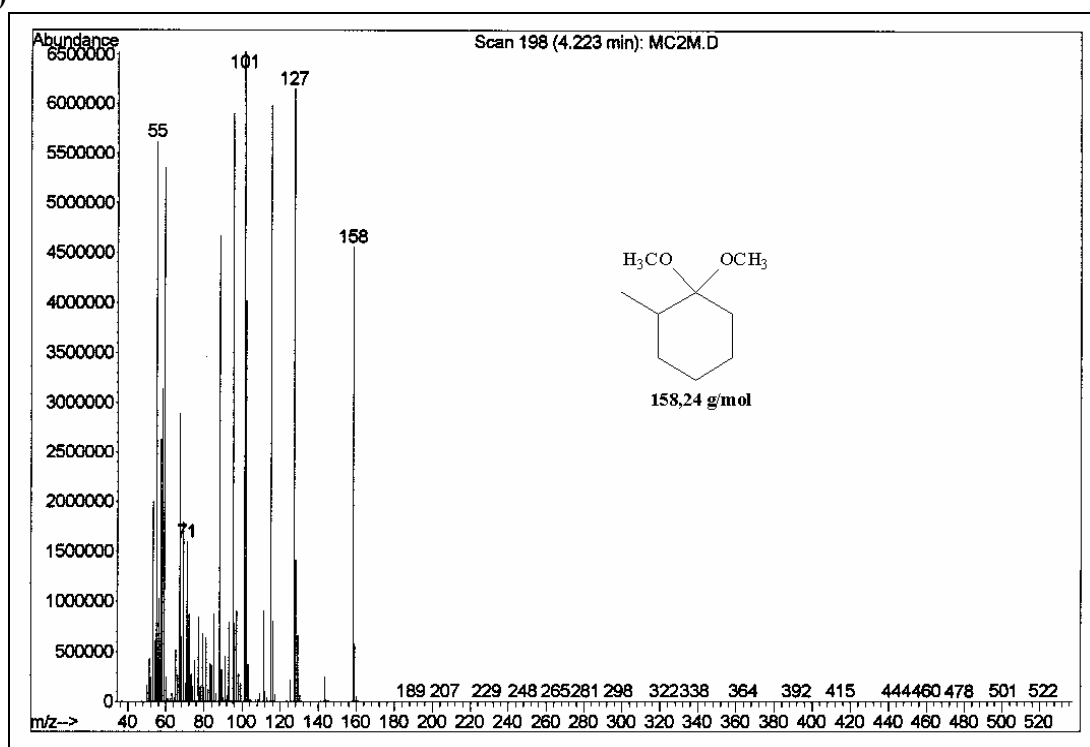


Figura 11 – Espectro de Massas do composto: (a) 1,1-dimetoxicicloexano (2a) e (b) 2-metil-1,1-dimetoxicicloexano (2b). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

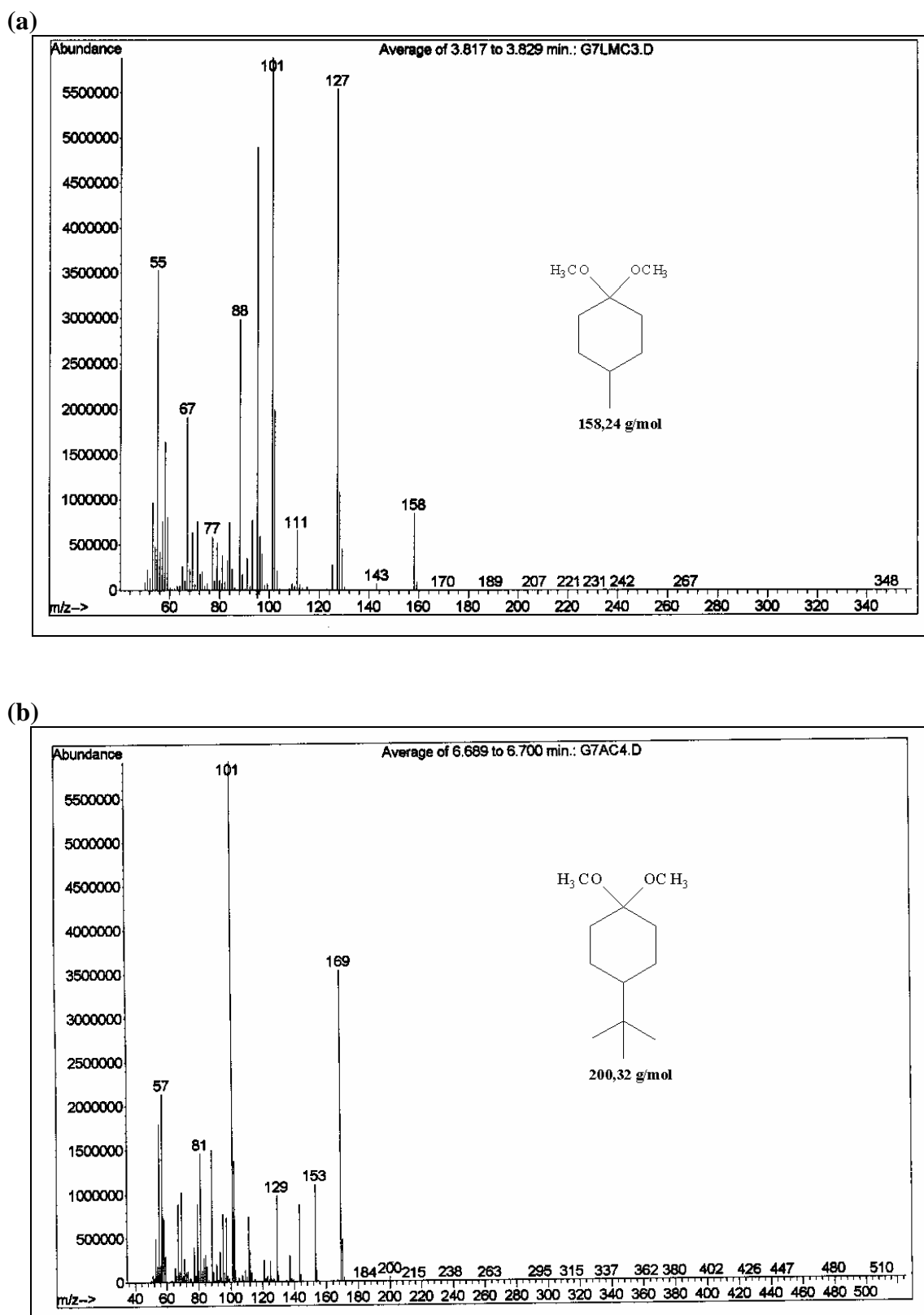


Figura 12 – Espectro de Massas do composto: (a) 4-metil-1,1-dimetoxicicloexano (**2c**) e (b) 4-(1,1-dimetiletil)-1,1-dimetoxicicloexano (**2d**). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

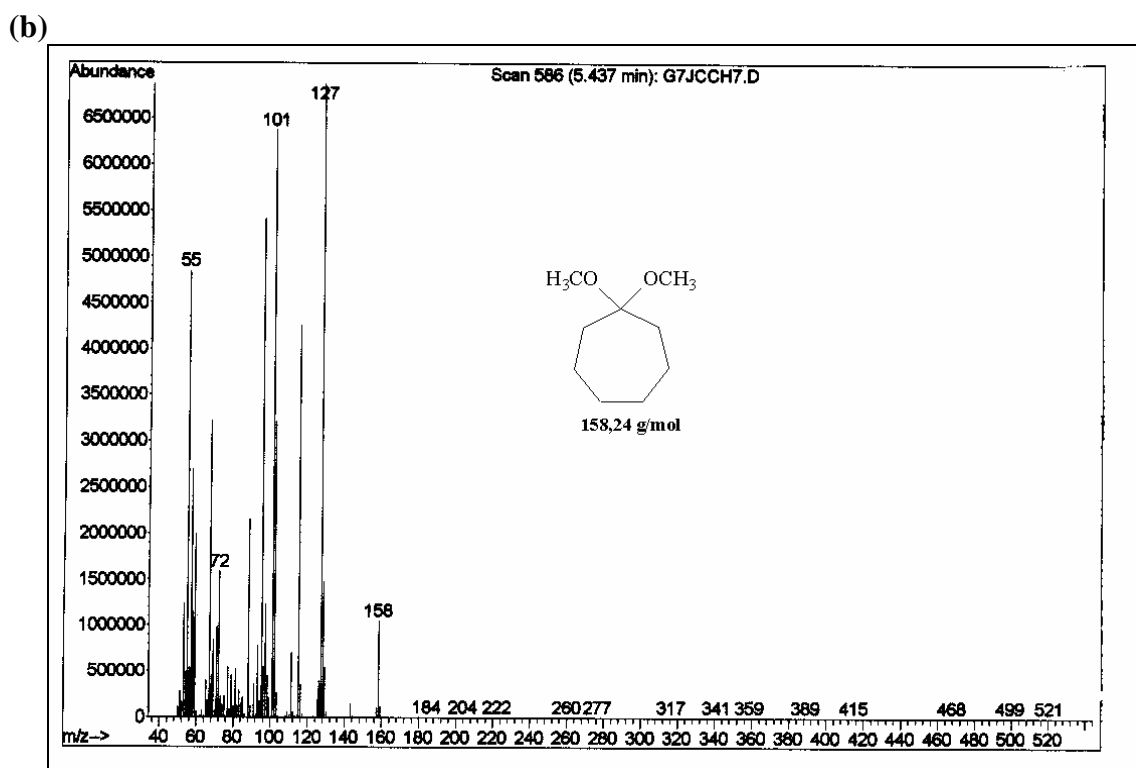
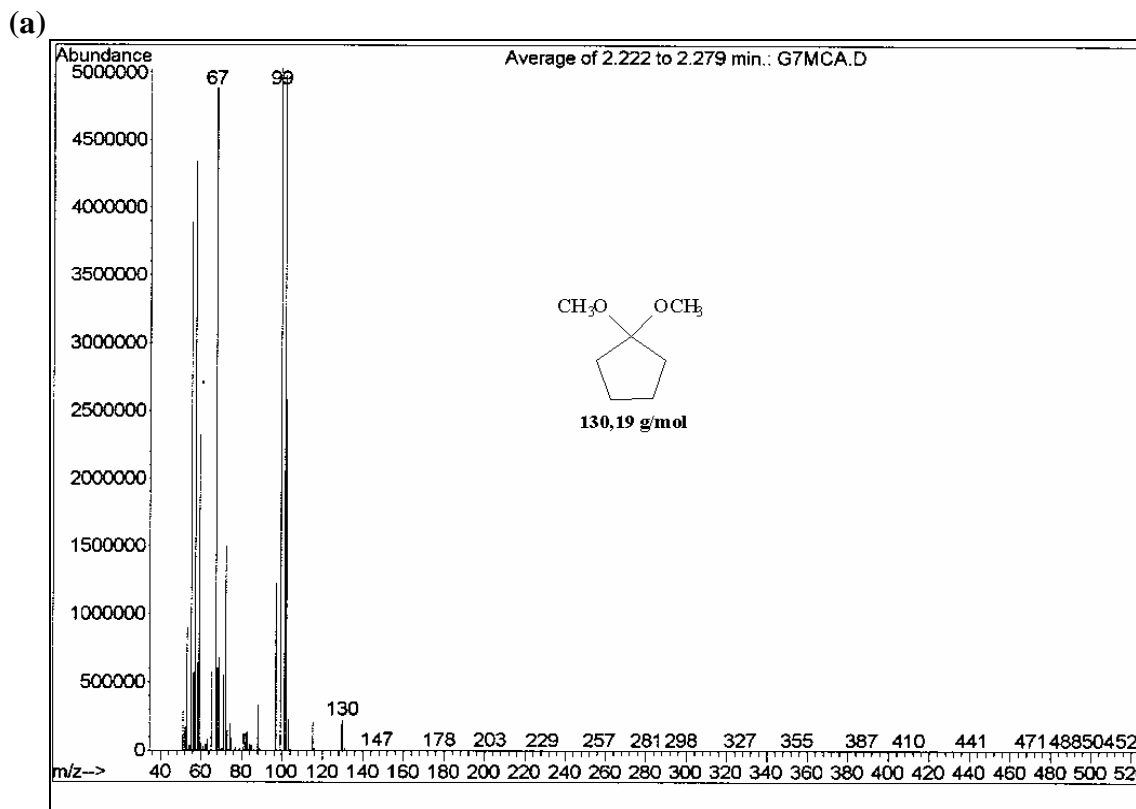


Figura 13 – Espectro de Massas do composto: (a) 1,1-dimetoxiciclopentano (**2e**) e (b) 1,1-dimetoxicicloheptano (**2f**). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

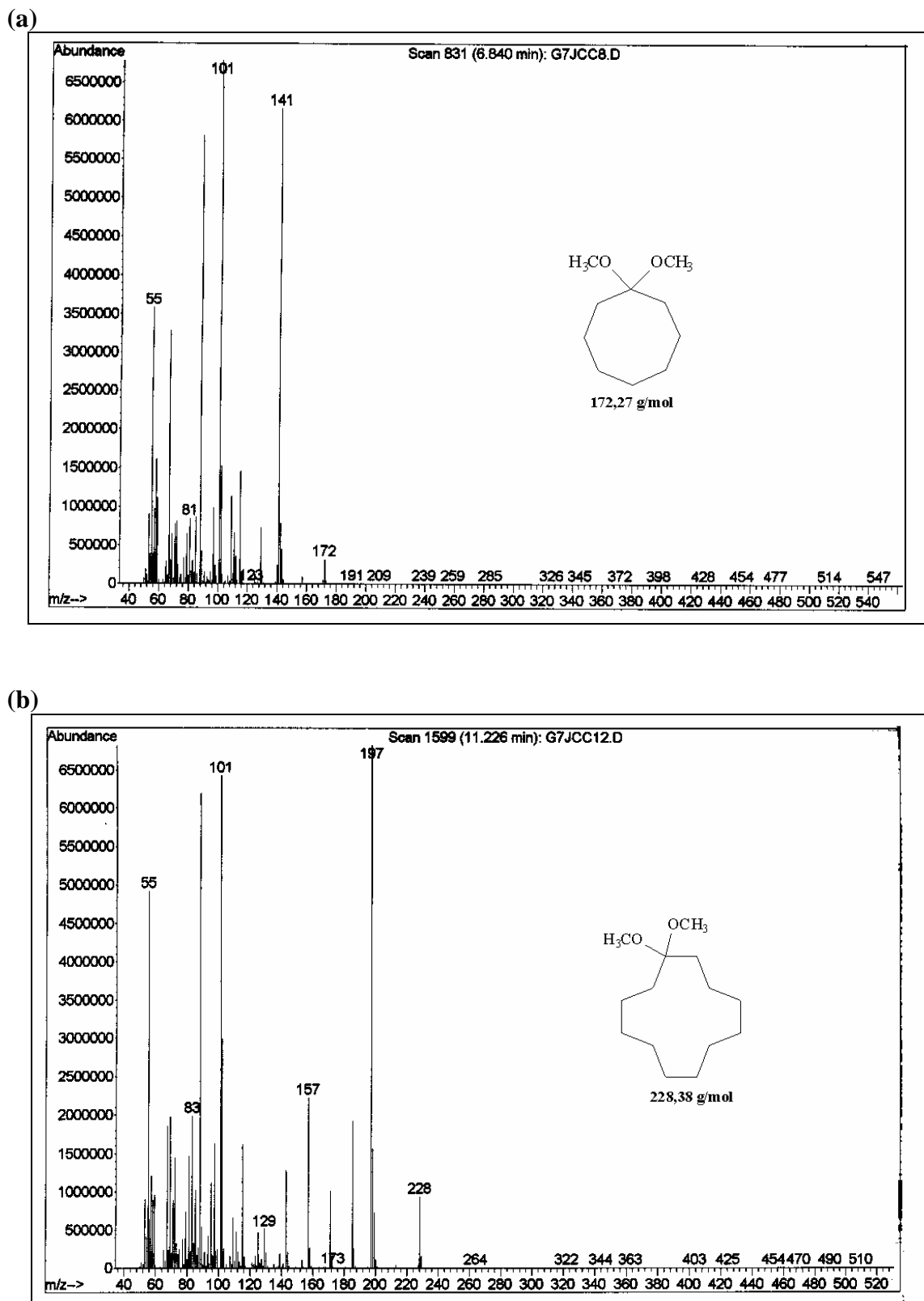
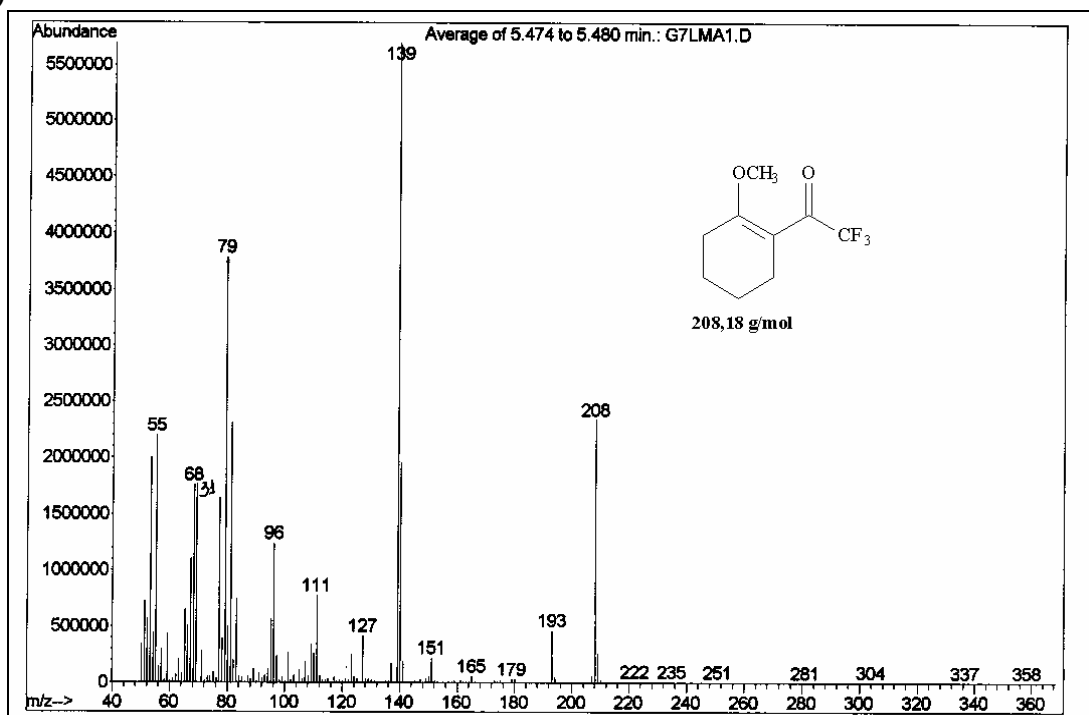


Figura 14 – Espectro de Massas do composto: (a) 1,1-dimetoxiciclooctano (2g) e (b) 1,1-dimetoxiciclododecano (2h). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

(a)



(b)

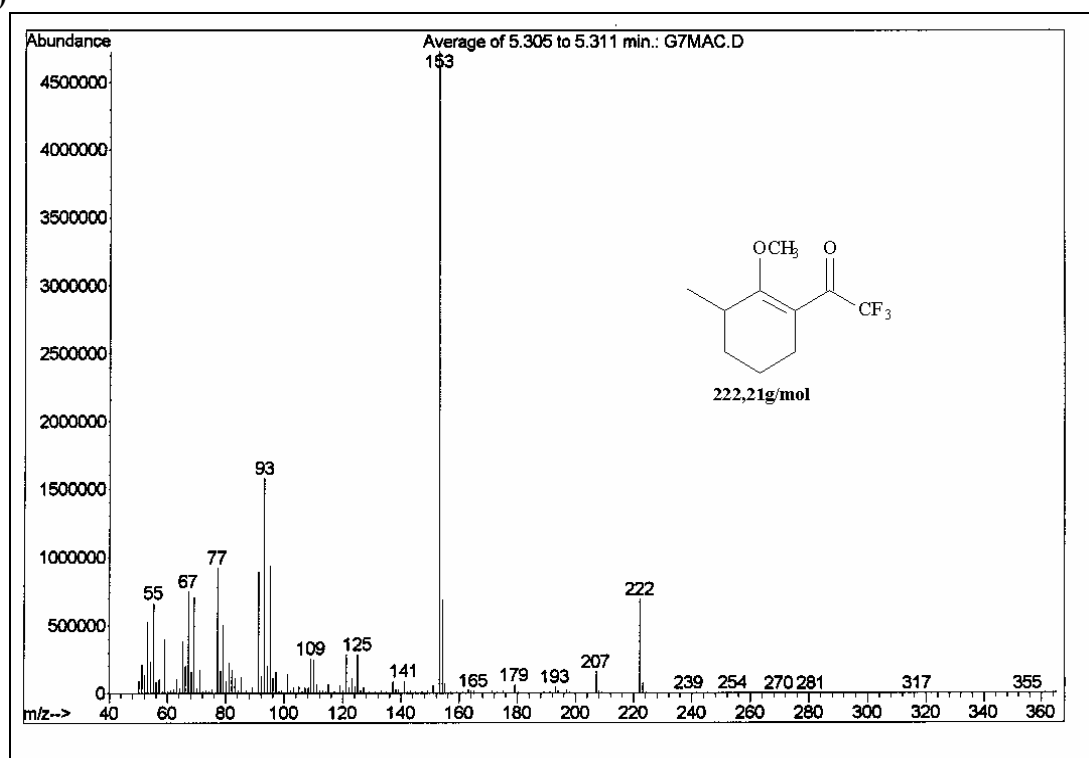
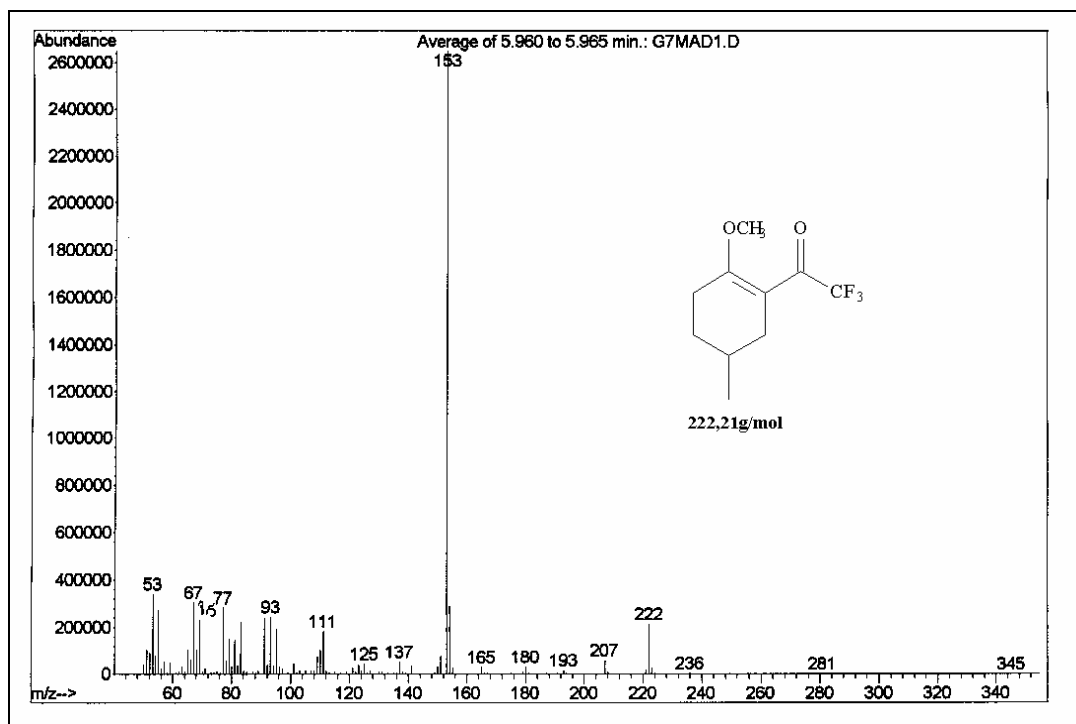


Figura 15 – Espectro de Massas do composto: (a) 2-trifluoroacetilmetoxicicloexeno (**3a**) e (b) 2-metil-2-trifluoroacetilmetoxicicloexeno (**3b**). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

(a)



(b)

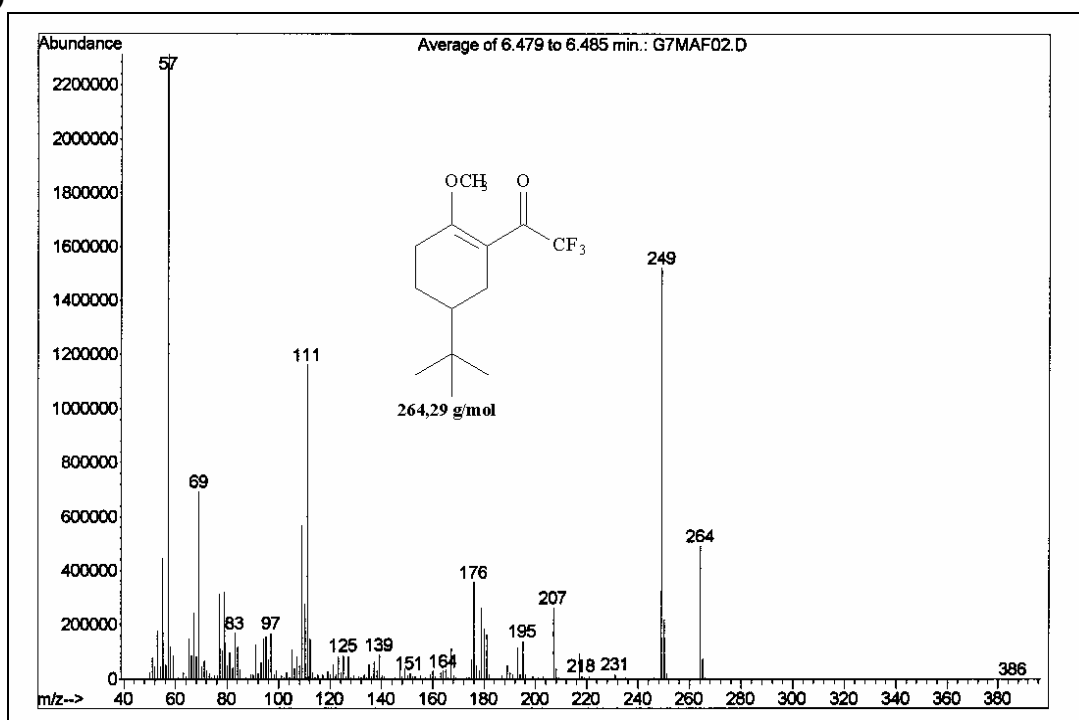
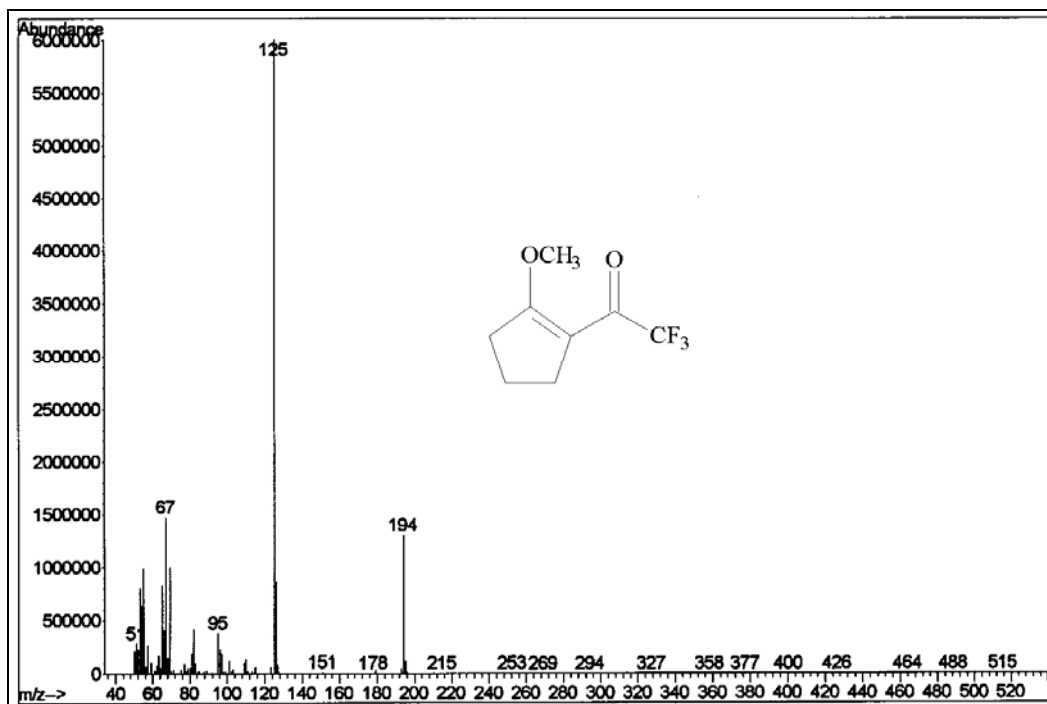


Figura 16 – Espectro de Massas do composto: (a) 4-metil-2-trifluoroacetilmetoxicicloexeno (**3c**) e (b) 4-(1,1-dimetiletil)-2-trifluoroacetilmetoxicicloexeno (**3d**). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

(a)



(b)

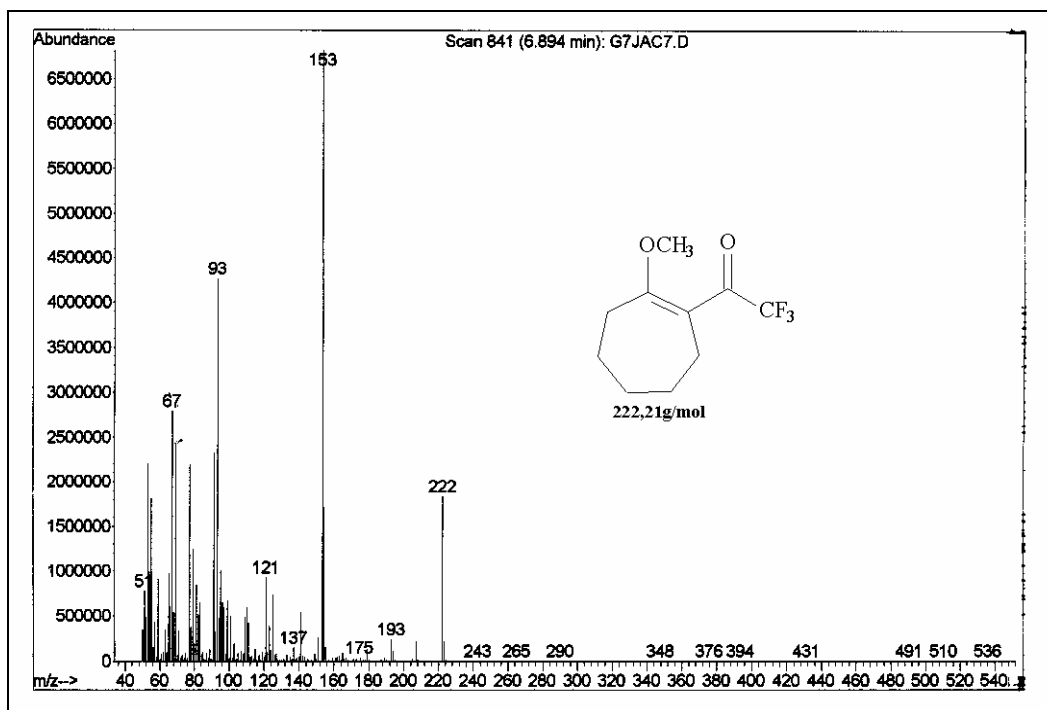
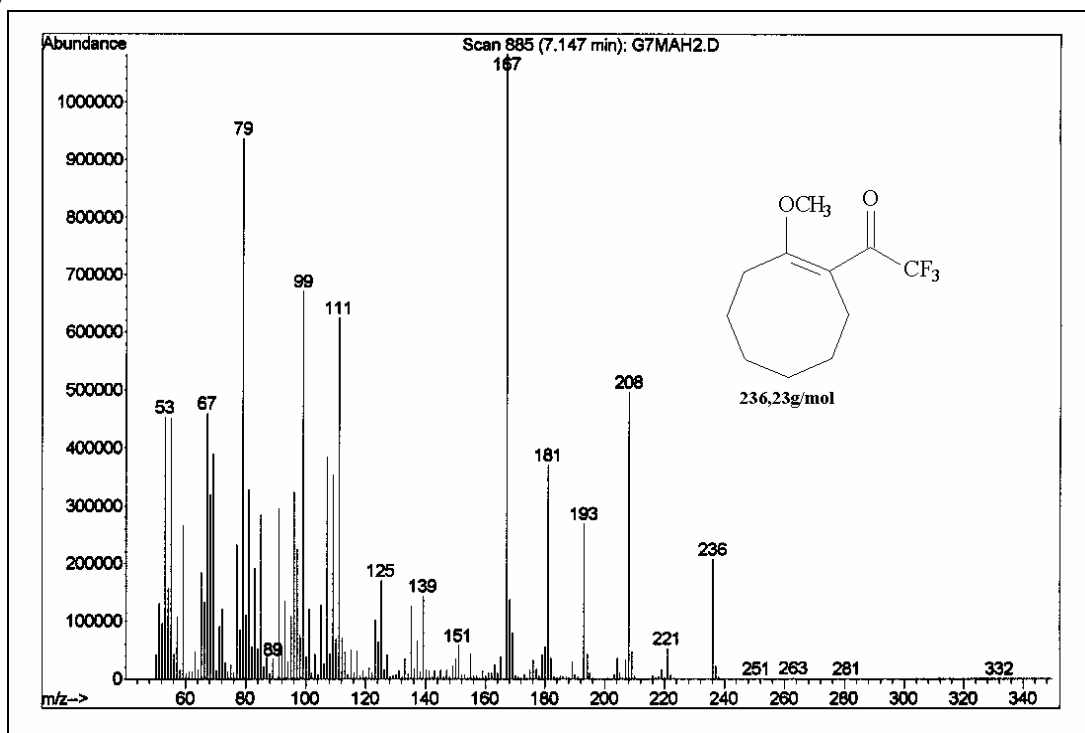


Figura 17 – Espectro de Massas do composto: (a) 2-trifluoroacetilmetoxiciclopenteno (**3e**) e (b) 2-trifluoroacetilmetoxiciclohepteno (**3f**). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

(a)



(b)

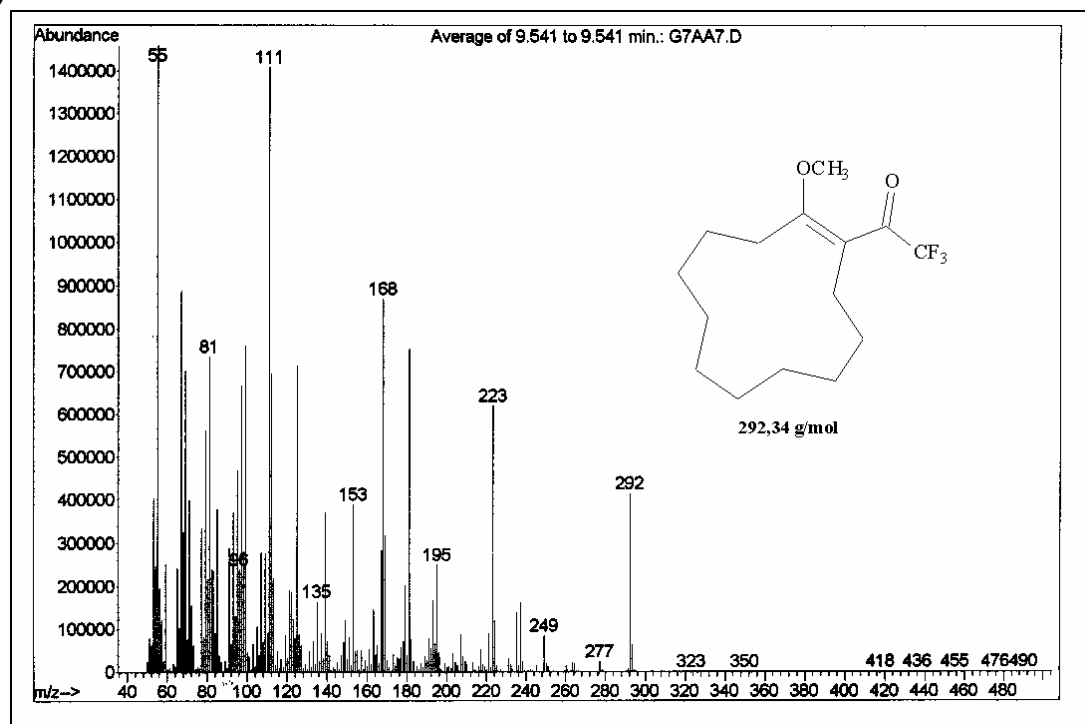
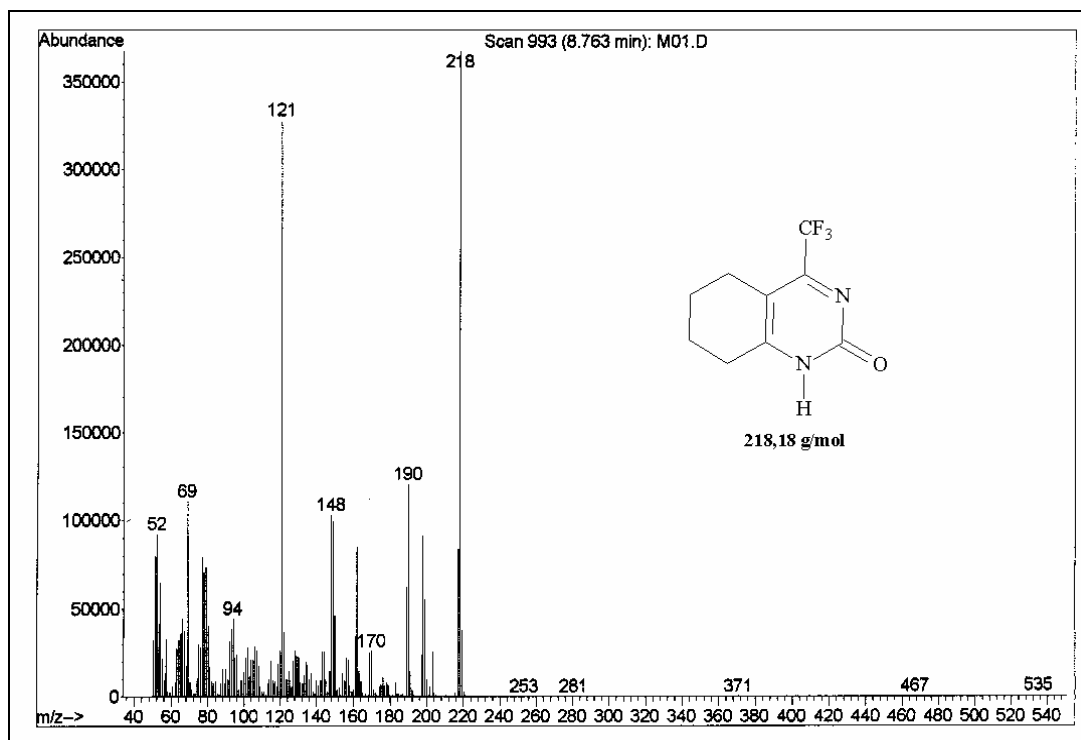


Figura 18 – Espectro de Massas do composto: (a) 2-trifluoroacetilmetoxicicloocteno (**3g**) e (b) 2-trifluoroacetilmetoxiciclododeceno (**3h**). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

(a)



(b)

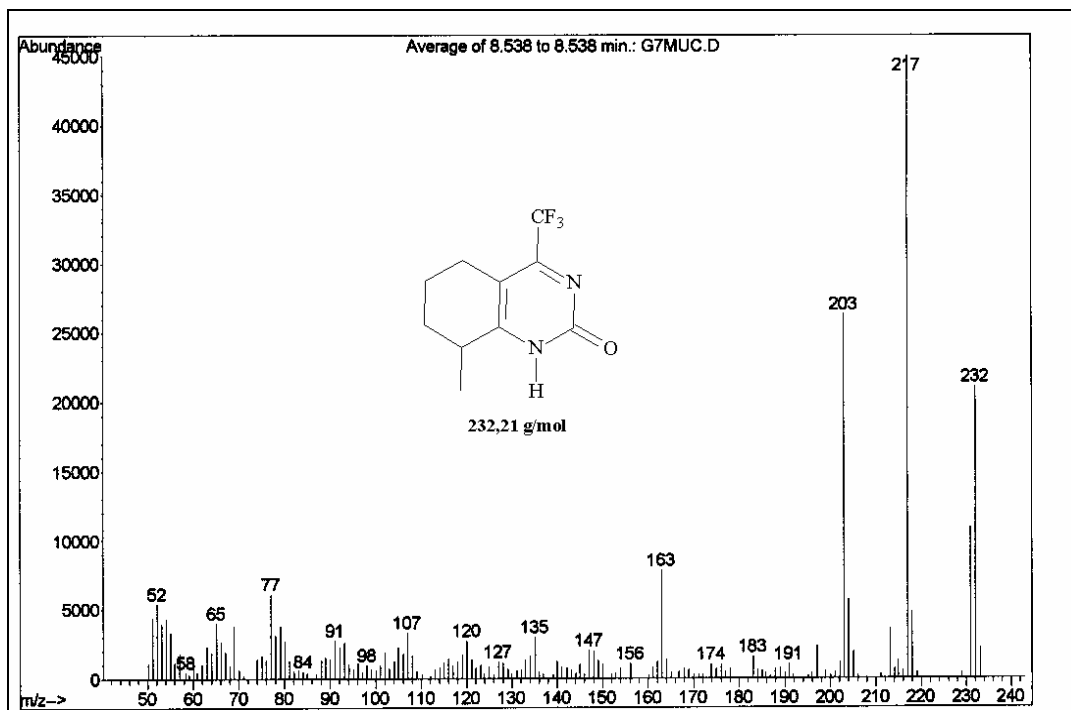
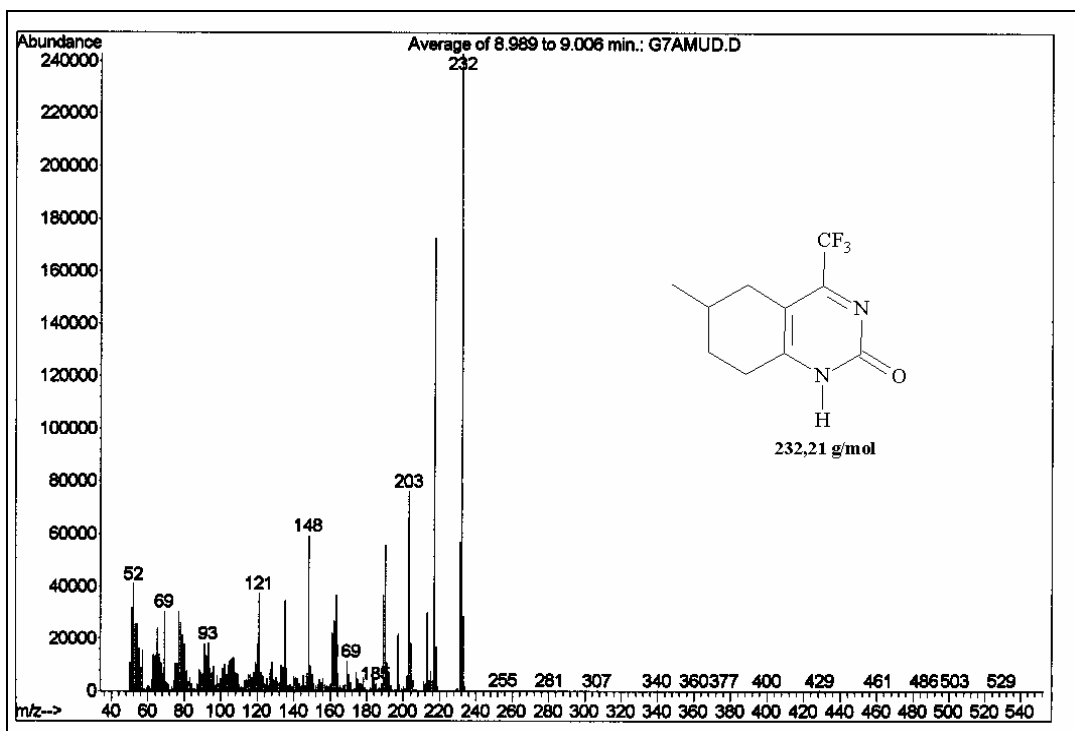


Figura 19 – Espectro de Massas do composto: (a) 4-trifluorometil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)quinazolinona (**4a**) e (b) 8-metil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)quinazolinona (**4b**). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

(a)



(b)

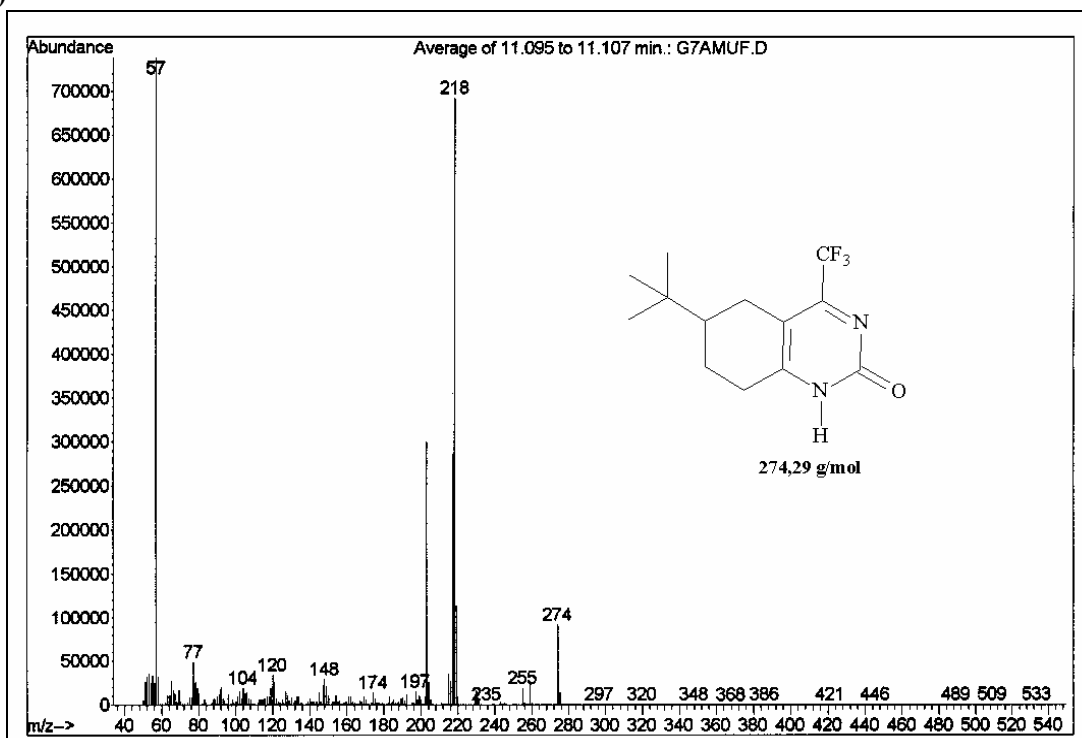
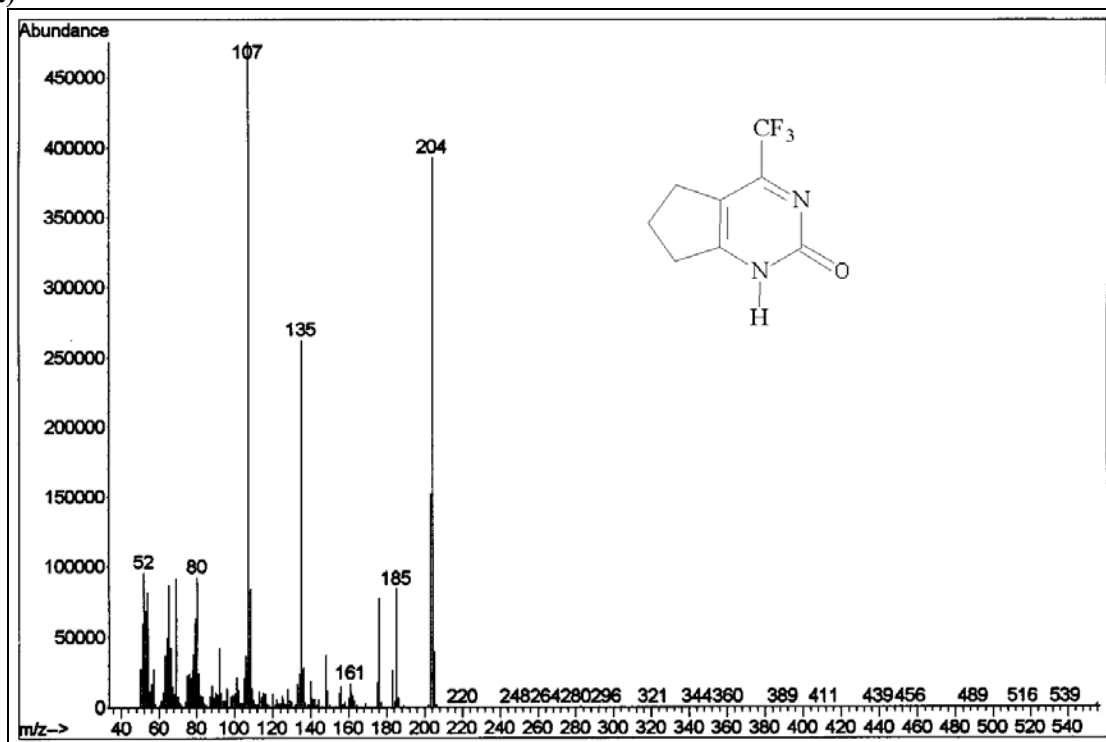


Figura 20 – Espectro de Massas do composto (a) 6-metil-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)quinazolinona (**4c**) e (b) 6-(1,1-dimetiletil)-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)quinazolinona (**4d**). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

(a)



(b)

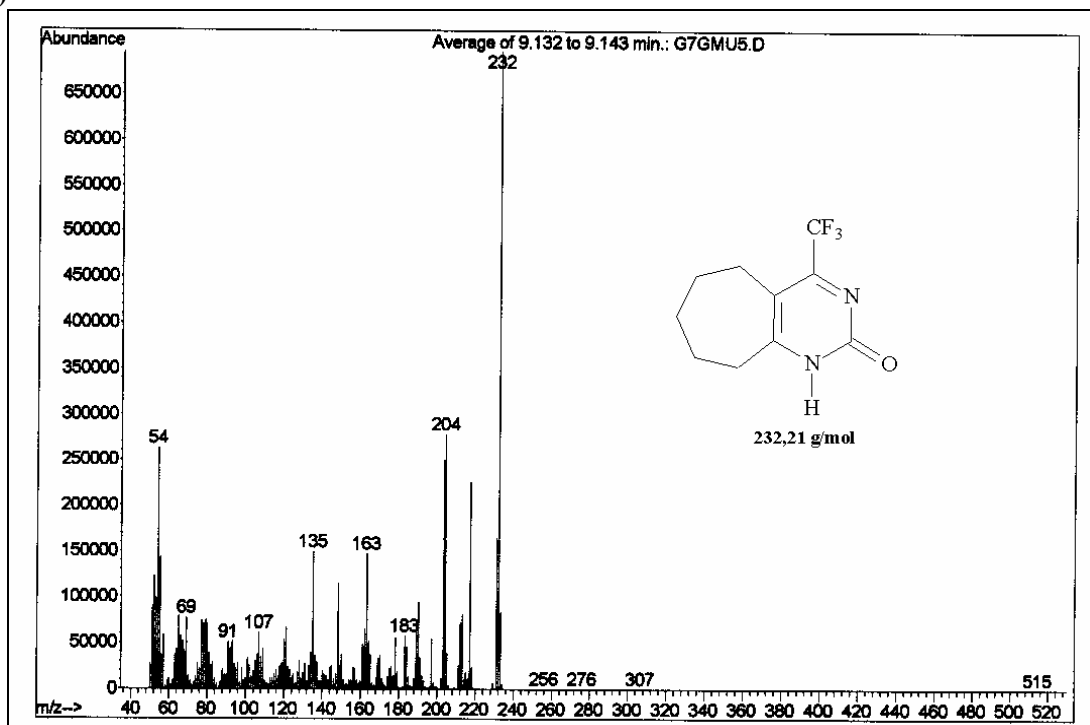
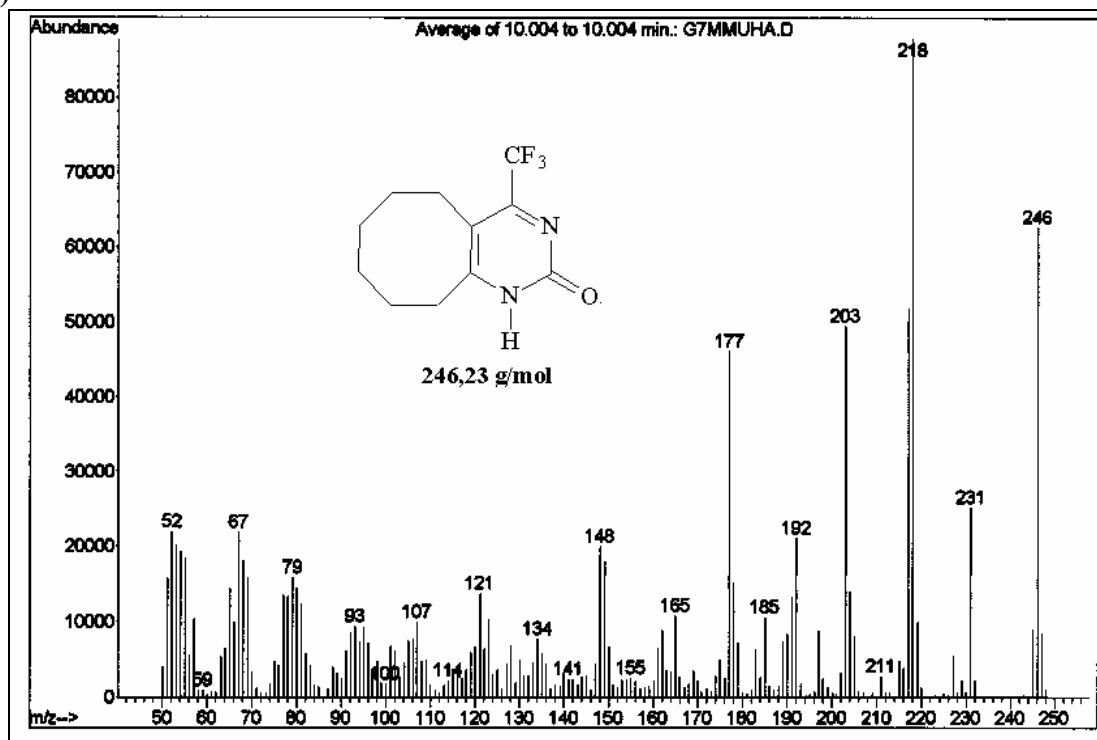


Figura 21 – Espectro de Massas do composto (a) 4-trifluorometil-ciclopenta[d]-2(1H)pirimidinona (4e) e (b) 4-trifluorometil-ciclohepta[d]-2(1H)pirimidinona (4f). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

(a)



(b)

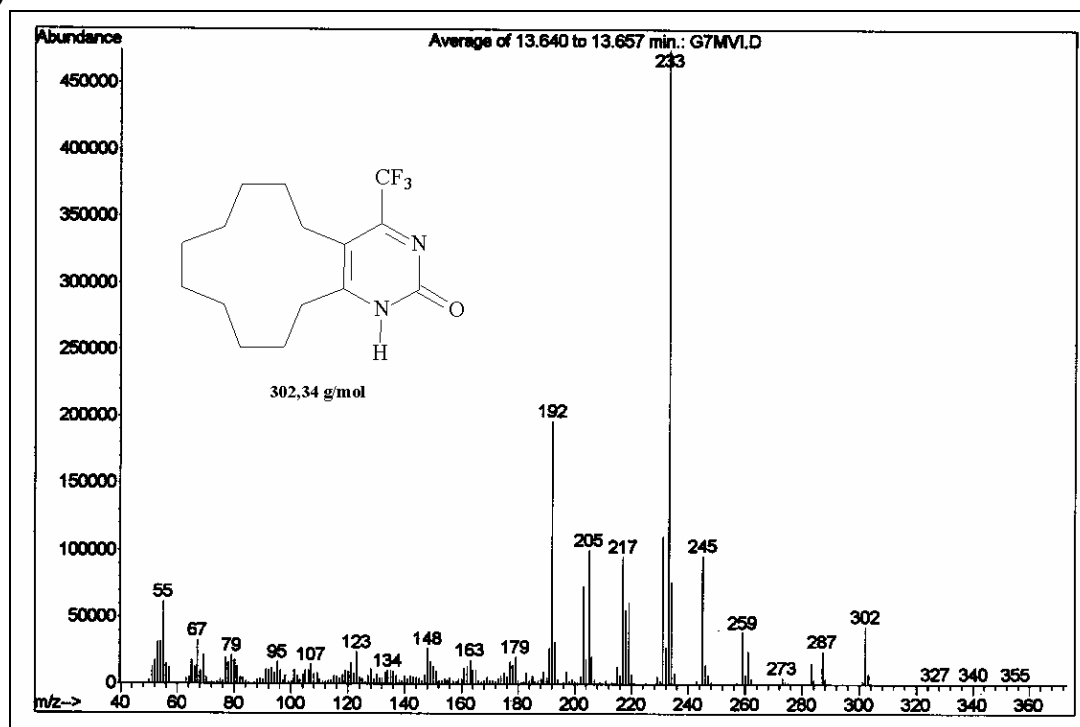


Figura 22 – Espectro de Massas do composto (a) 4-trifluormetil-cicloocta[d]-2(1H)pirimidinona (4g) e (b) 4-trifluormetil-ciclododeca[d]-

2(1*H*)pirimidinona (**4h**). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

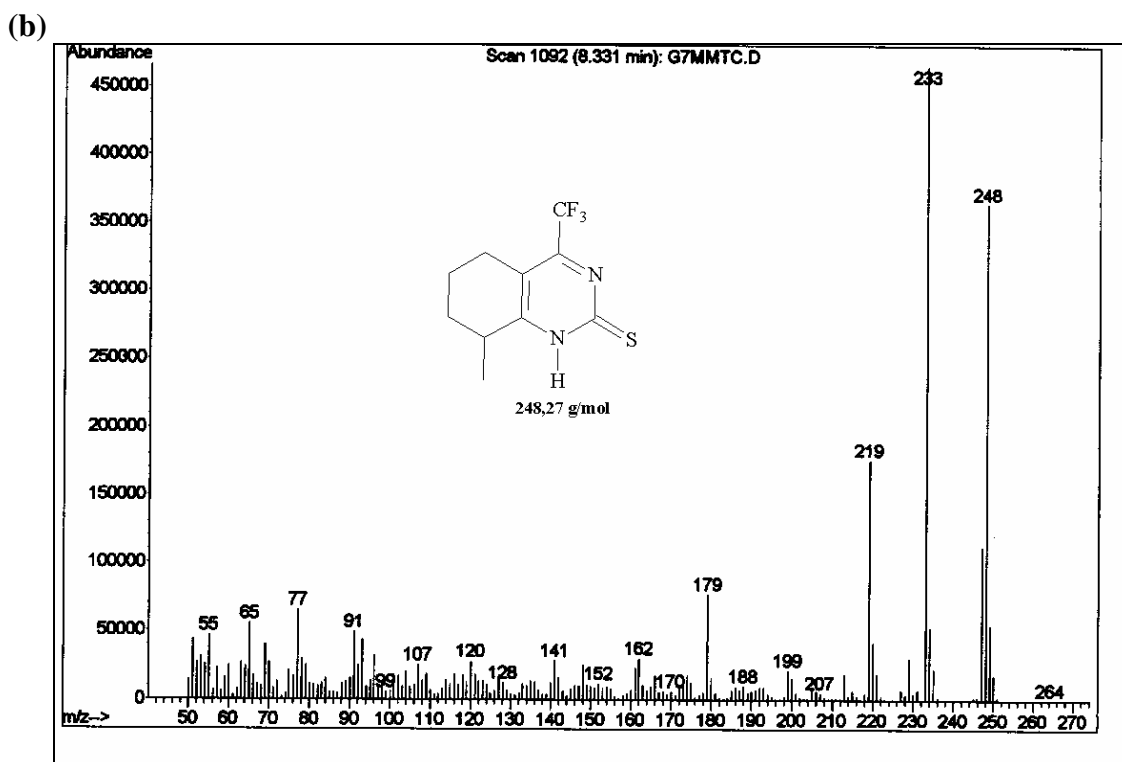
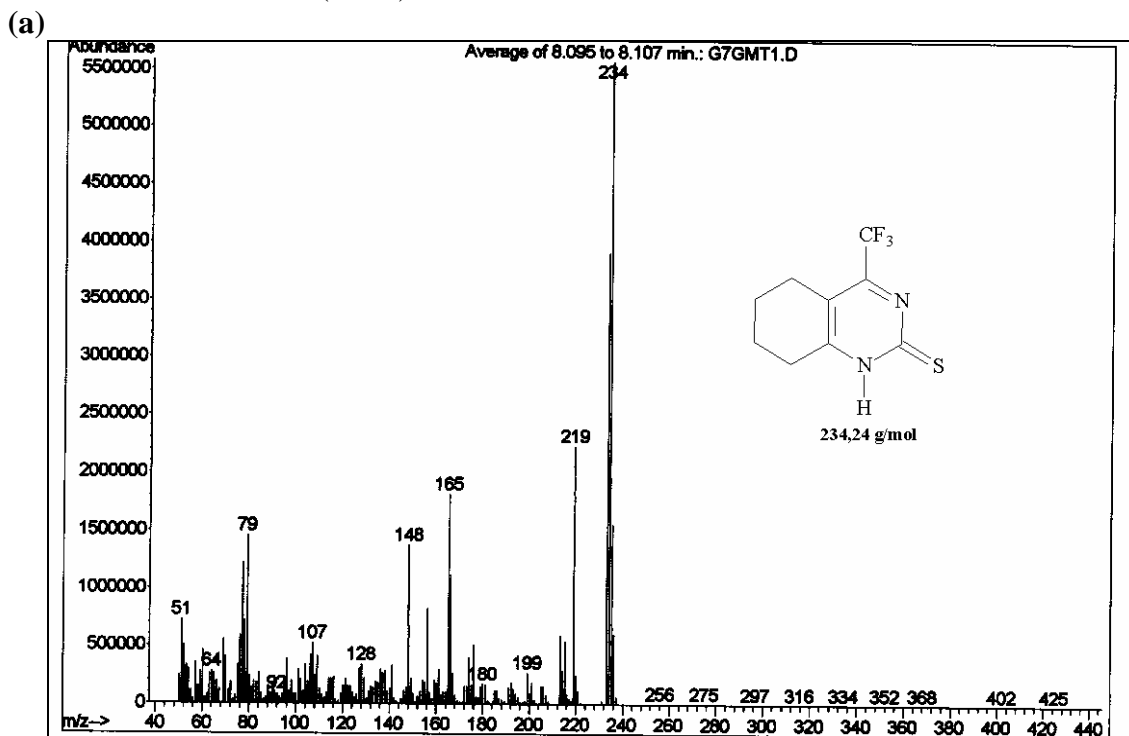


Figura 23 – Espectro de Massas do composto (a) 4-trifluorometil-5,6,7,8-tetraidro-2(1*H*)tioquinazolinona (**5a**) e (b) 8-metil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetraidro-

2(1*H*)tioquinazolinona (**5b**). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

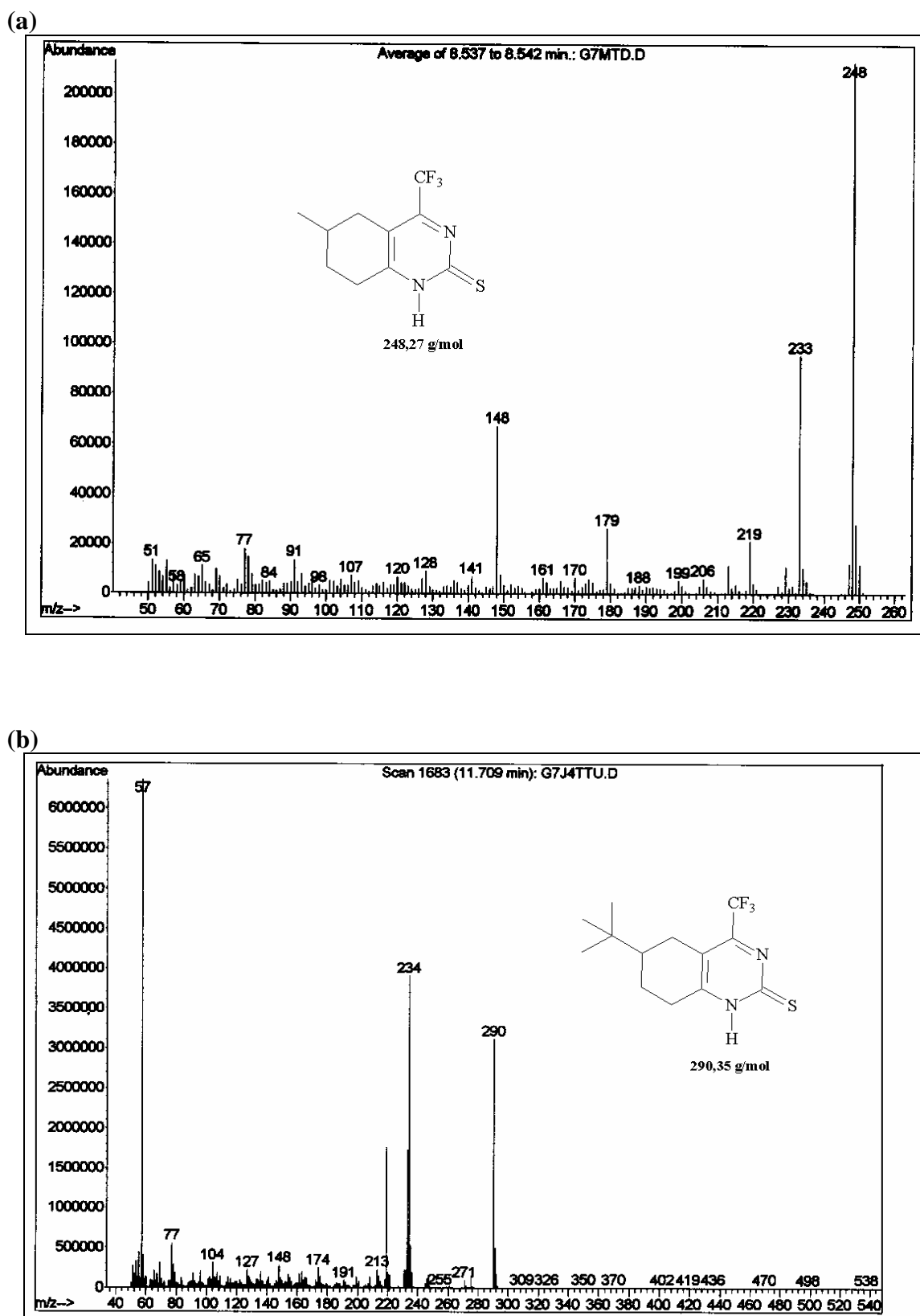
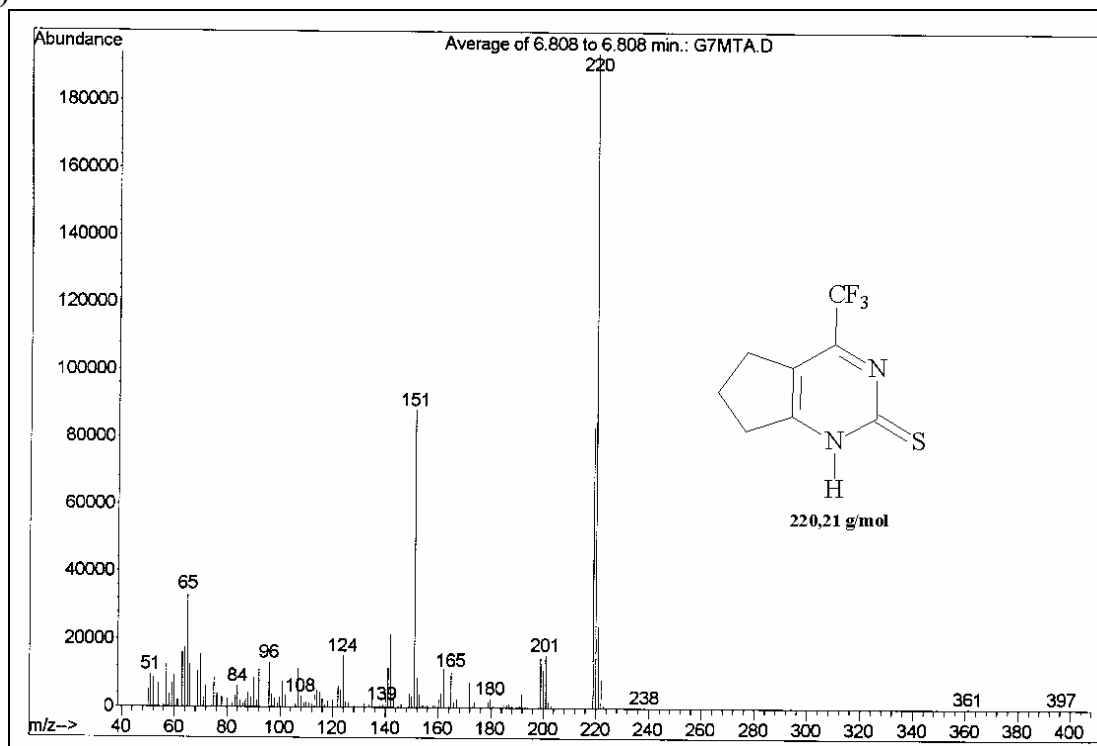


Figura 24 – Espectro de Massas do composto (a) 6-metil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetraidro-2(1*H*)tioquinazolinona (**5c**) e (b) 6-(1,1-dimetiletil)-4-trifluorometil-5,6,7,8-

tetraidro-2(1*H*)tioquinazolinona (**5d**). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

(a)



(b)

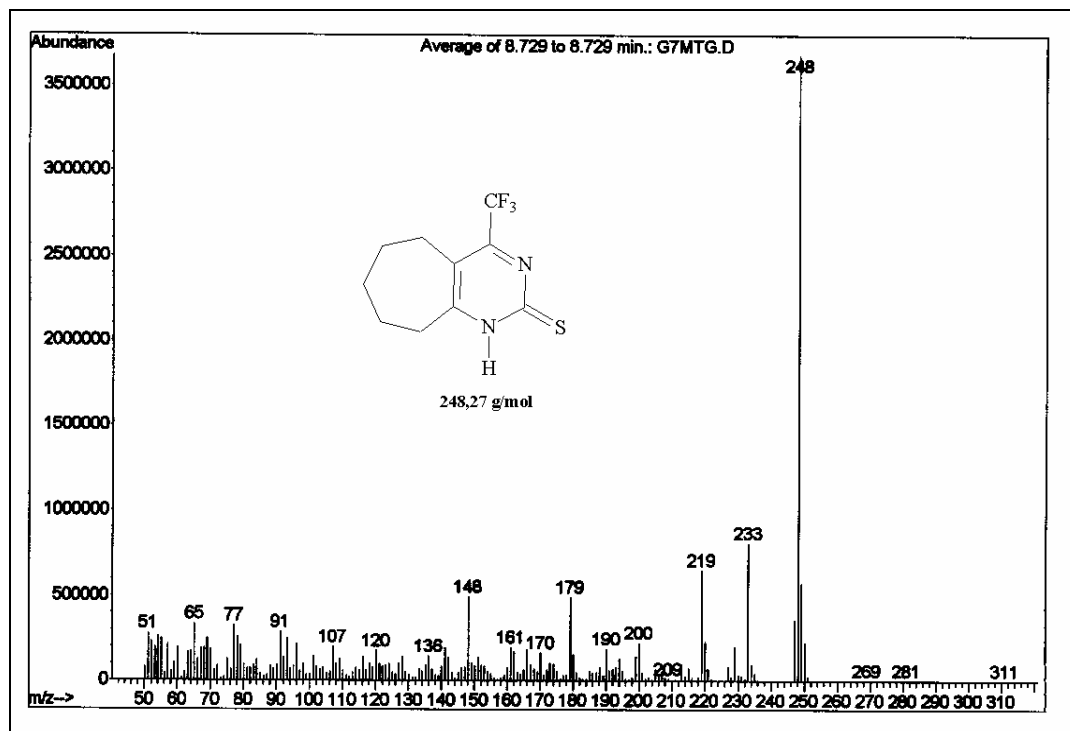
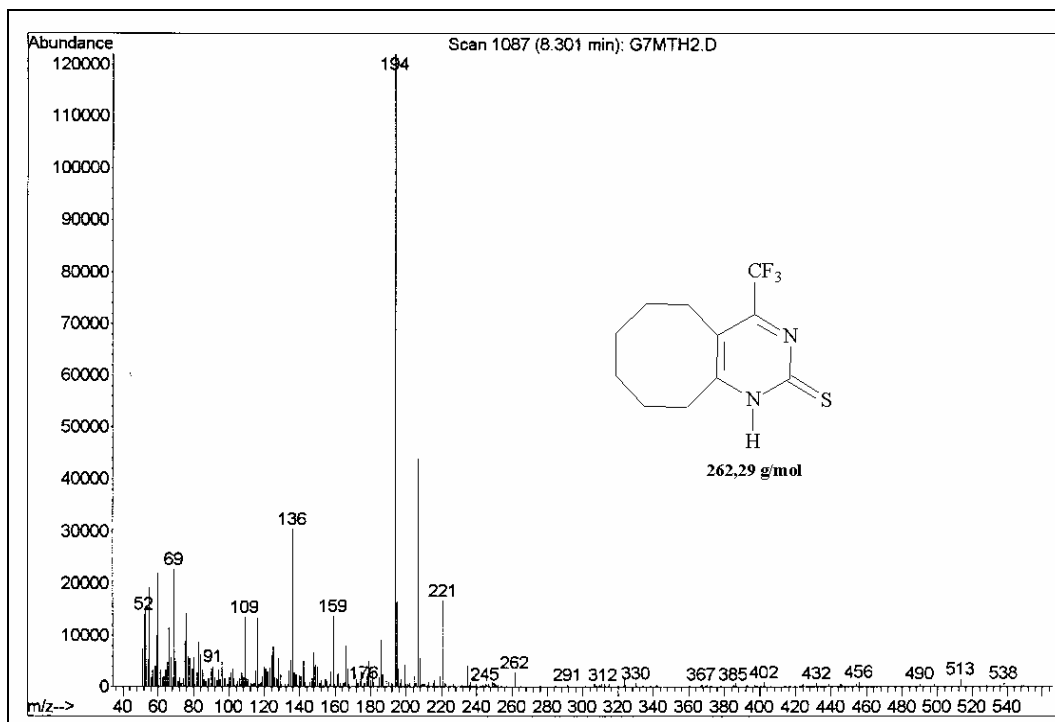


Figura 25 – Espectro de Massas do composto (a) 4-trifluorometil-ciclopenta[d]-2(1*H*)tiopirimidinona (**5e**) e (b) 4-trifluorometil-ciclohepta[d]-

2(1*H*)tiopirimidinona (**5f**). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

(a)



(b)

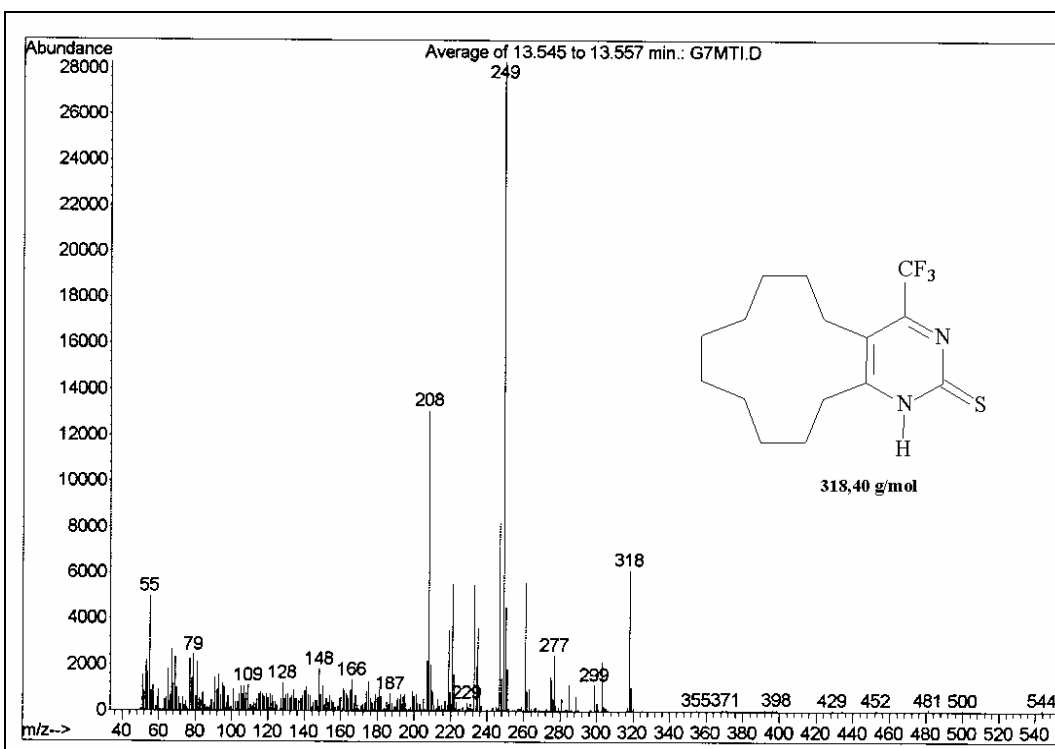


Figura 26 – Espectro de Massas do composto (a) 4-trifluormetil-cicloocta[d]-2(1*H*)tiopirimidinona (**5g**) e (b) 4-trifluormetil-ciclododeca[d]-

2(1*H*)tiopirimidinona (**5h**). Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de Massas (MSD) HP 5973.

ANEXO II

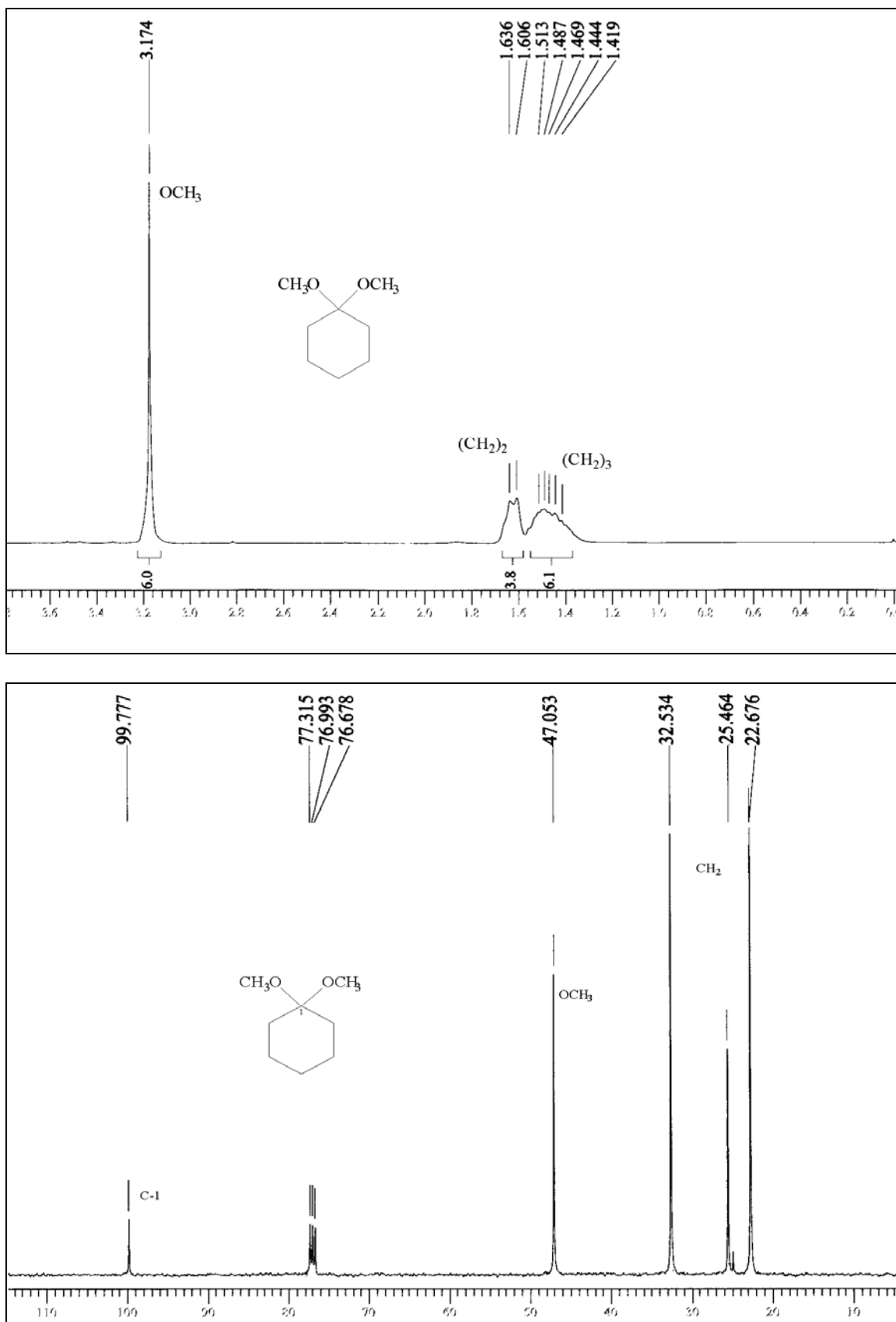


Figura 27 – Espectro de RMN ^1H a 200 MHz e RMN ^{13}C a 400 MHz do composto 1,1-dimetoxicicloexano (**2a**), registrado em CDCl_3 .

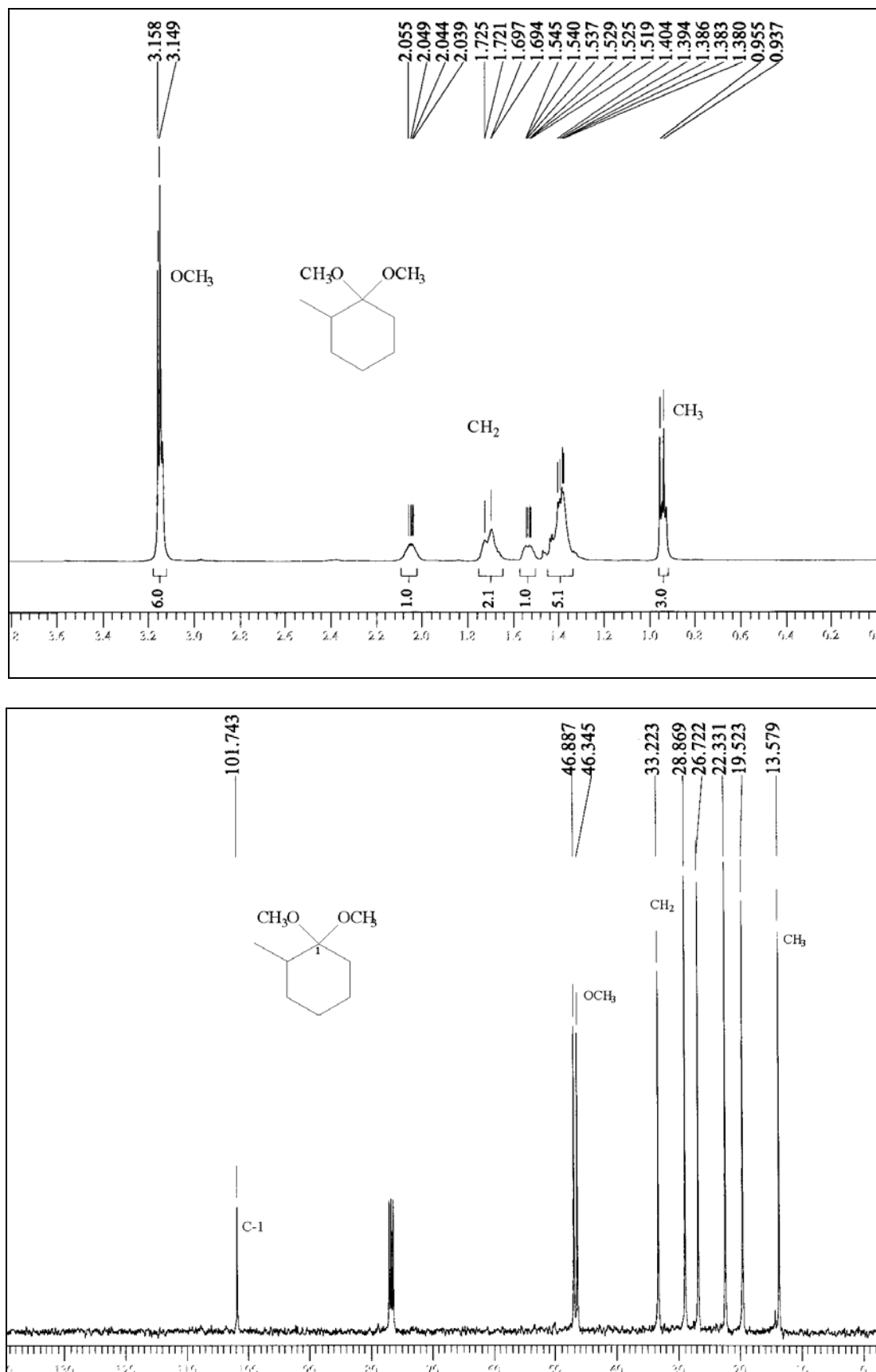


Figura 28 – Espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C a 400 MHz do composto 2-metil-1,1-dimetoxiciclohexano (**2b**), registrado em CDCl_3 .

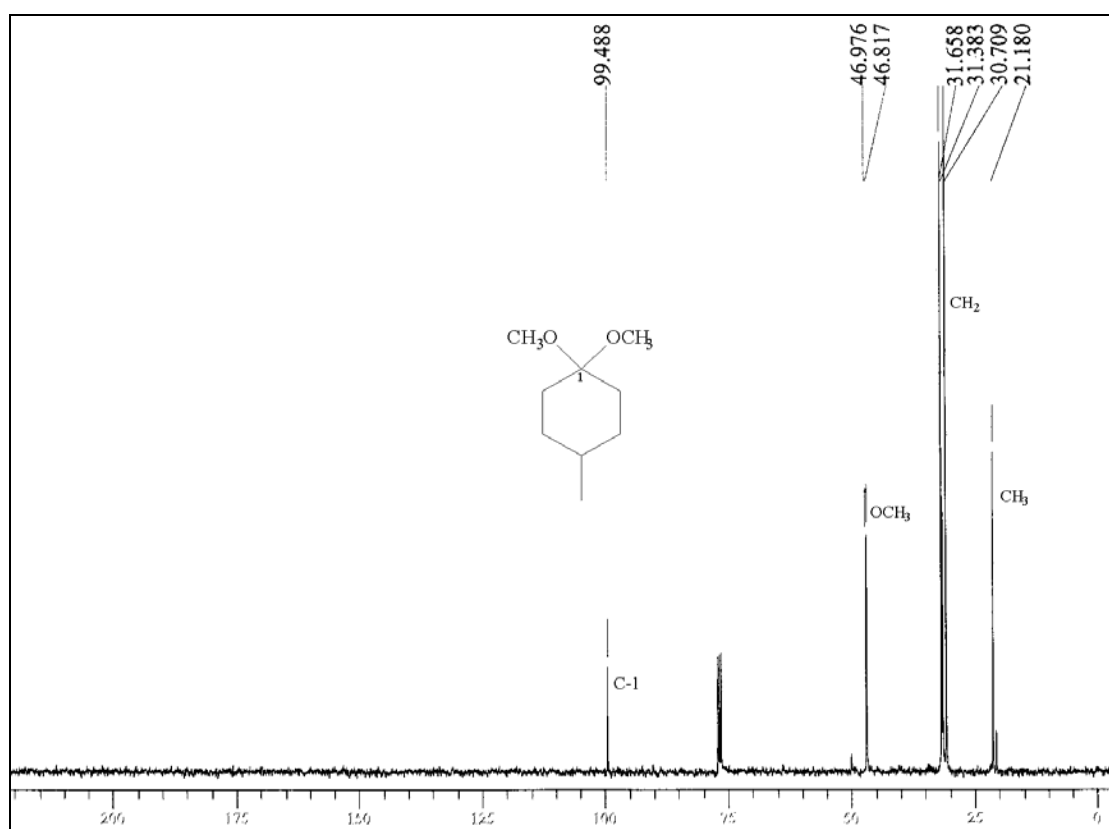
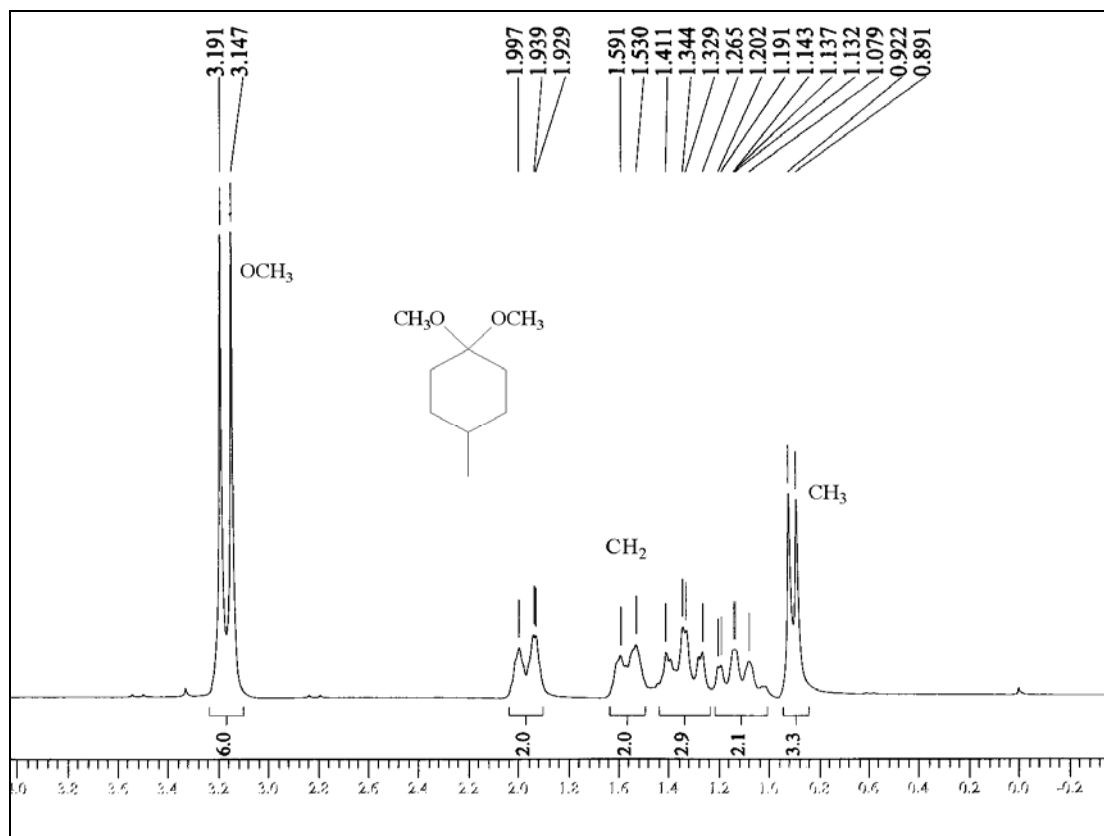


Figura 29 – Espectro de RMN ¹H e RMN ¹³C a 400 MHz do composto 4-metil-1,1-dimetoxicicloexano (**2c**), registrado em CDCl₃.

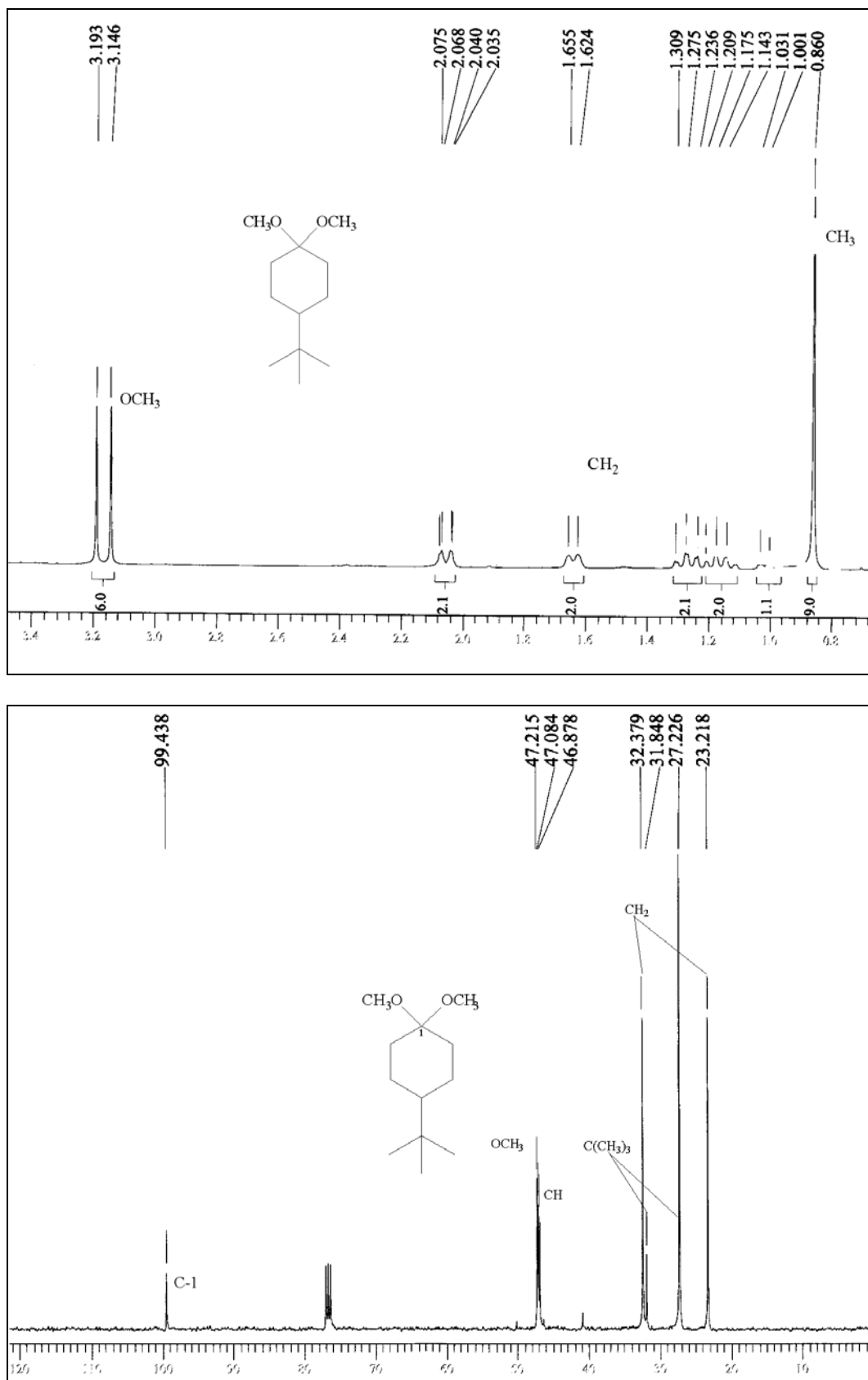


Figura 30 – Espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C a 400 MHz do composto 4-(1,1-dimetil-2,2-dimetoxi)ciclohexano (**2d**), registrado em CDCl_3 .

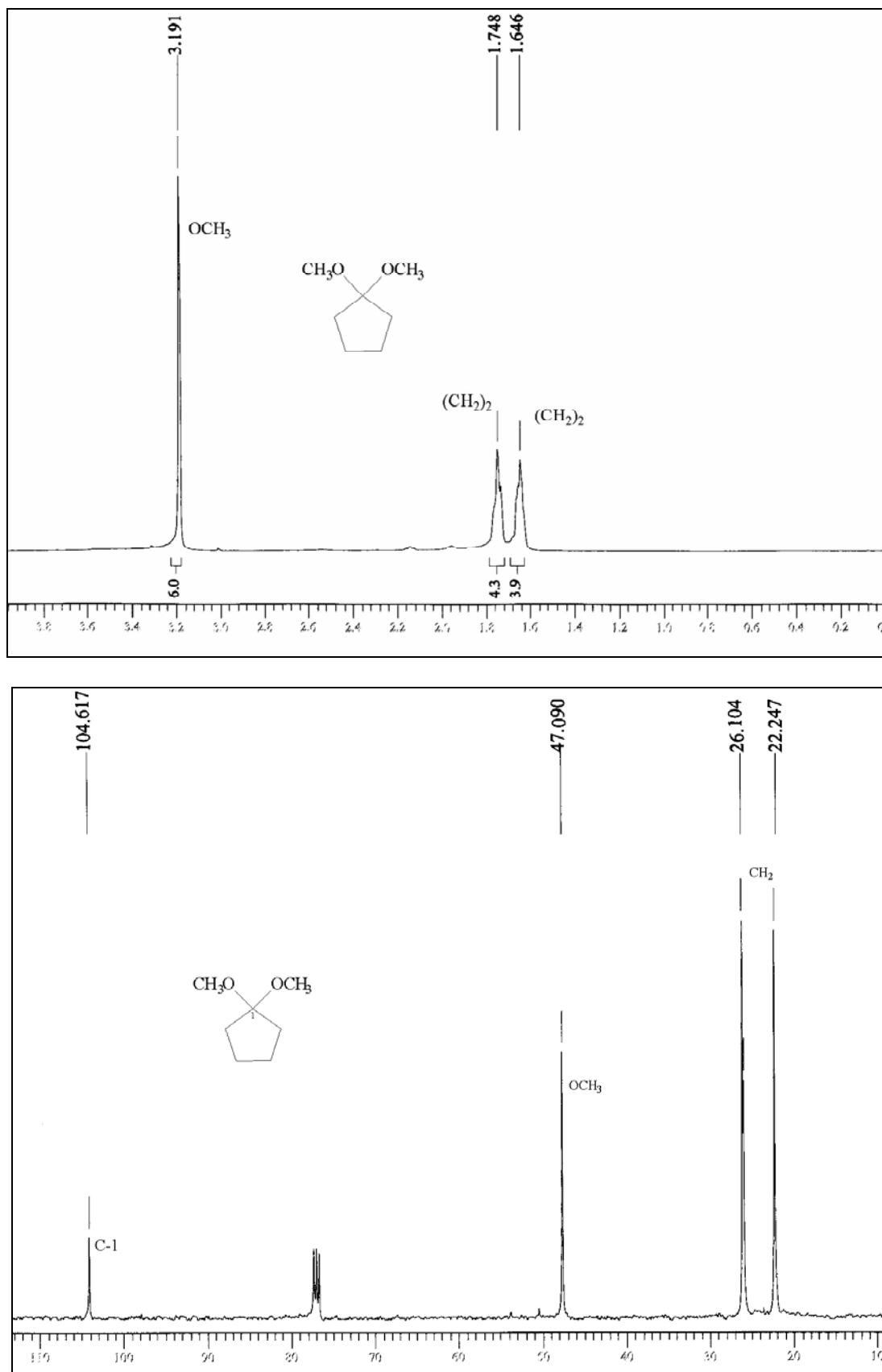


Figura 31 – Espectro de RMN ¹H e RMN ¹³C a 400 MHz do composto 1,1-dimetoxiciclopentano (**2e**), registrado em CDCl₃.

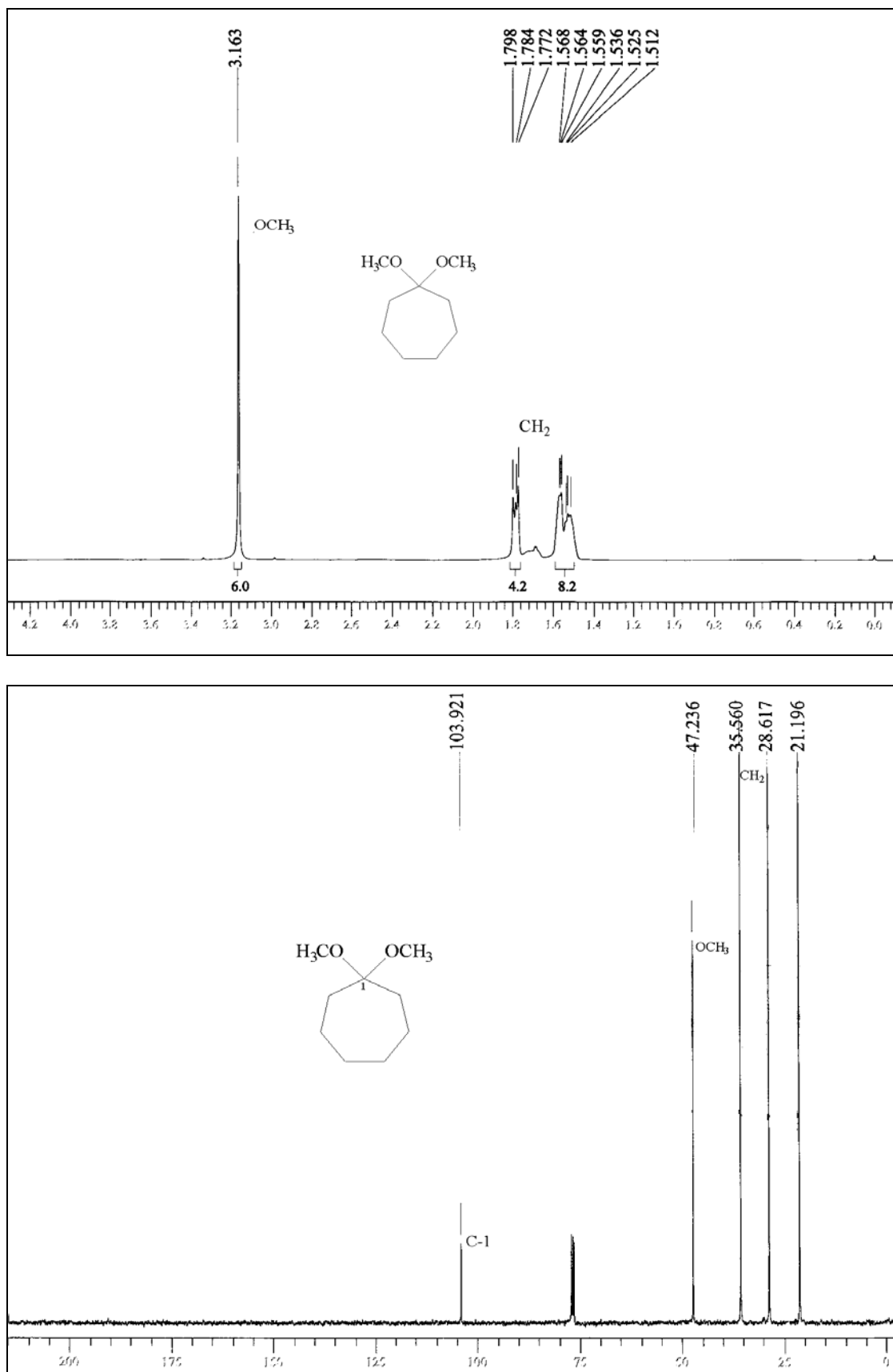


Figura 32 – Espectro de RMN ¹H e RMN ¹³C a 400 MHz do composto 1,1-dimetoxicicloheptano (**2f**), registrado em CDCl₃.

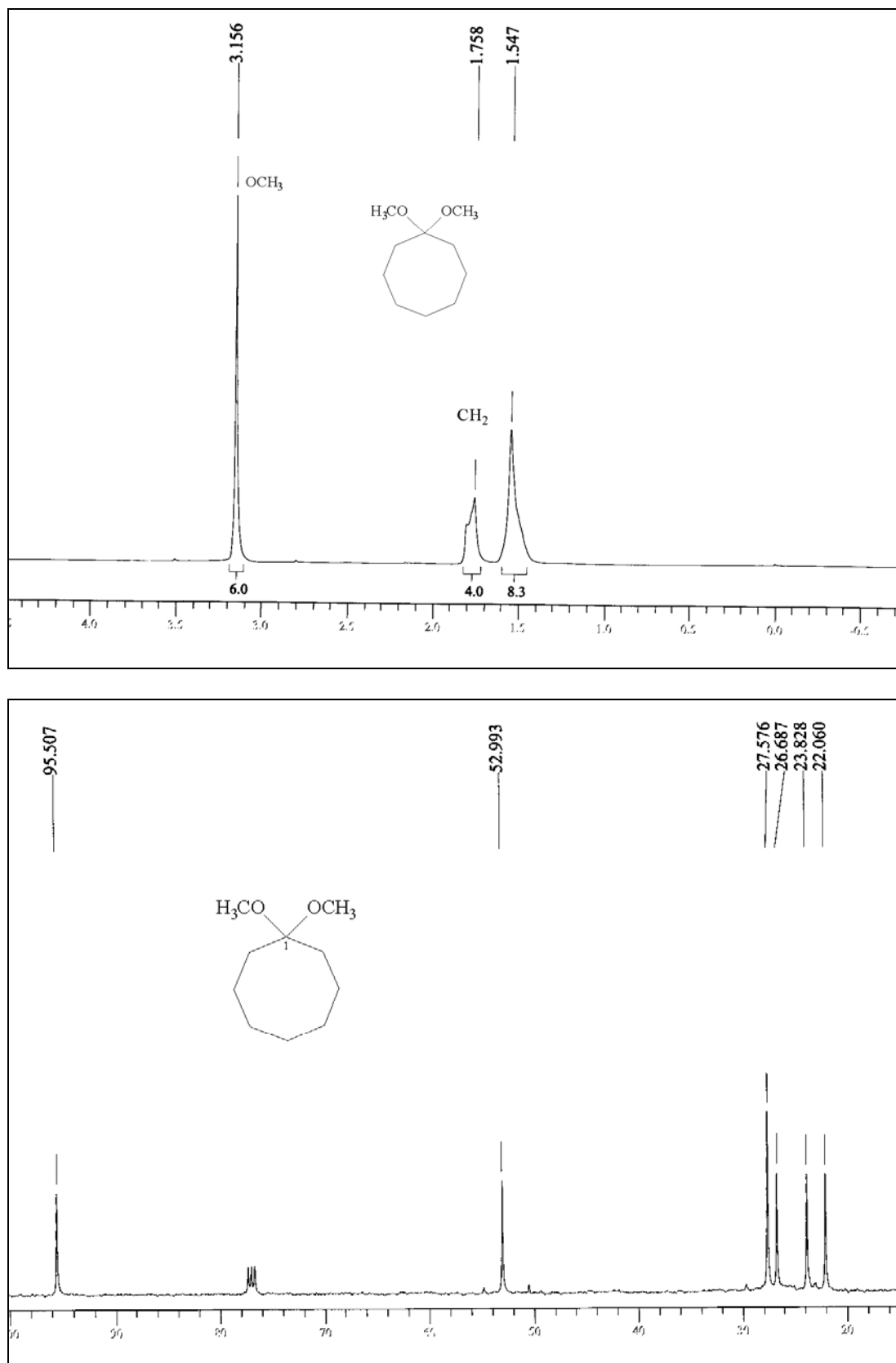


Figura 33 – Espectro de RMN ¹H a 200 MHz e RMN ¹³C a 400 MHz do composto 1,1-dimetoxiciclooctano (**2g**), registrado em CDCl₃.

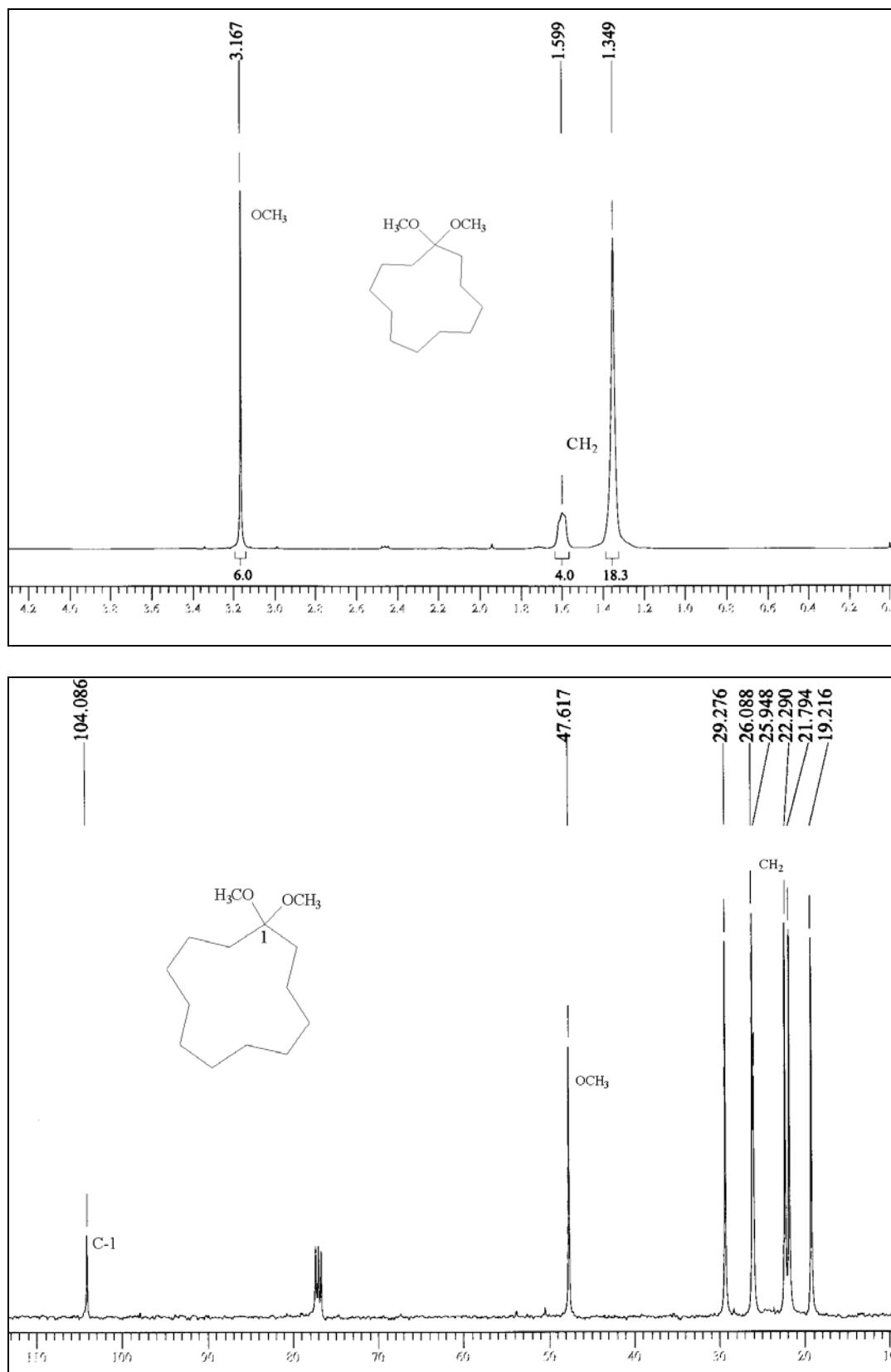


Figura 34 – Espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C a 400 MHz do composto 1,1-dimetoxiciclododecano (**2h**), registrado em CDCl_3 .

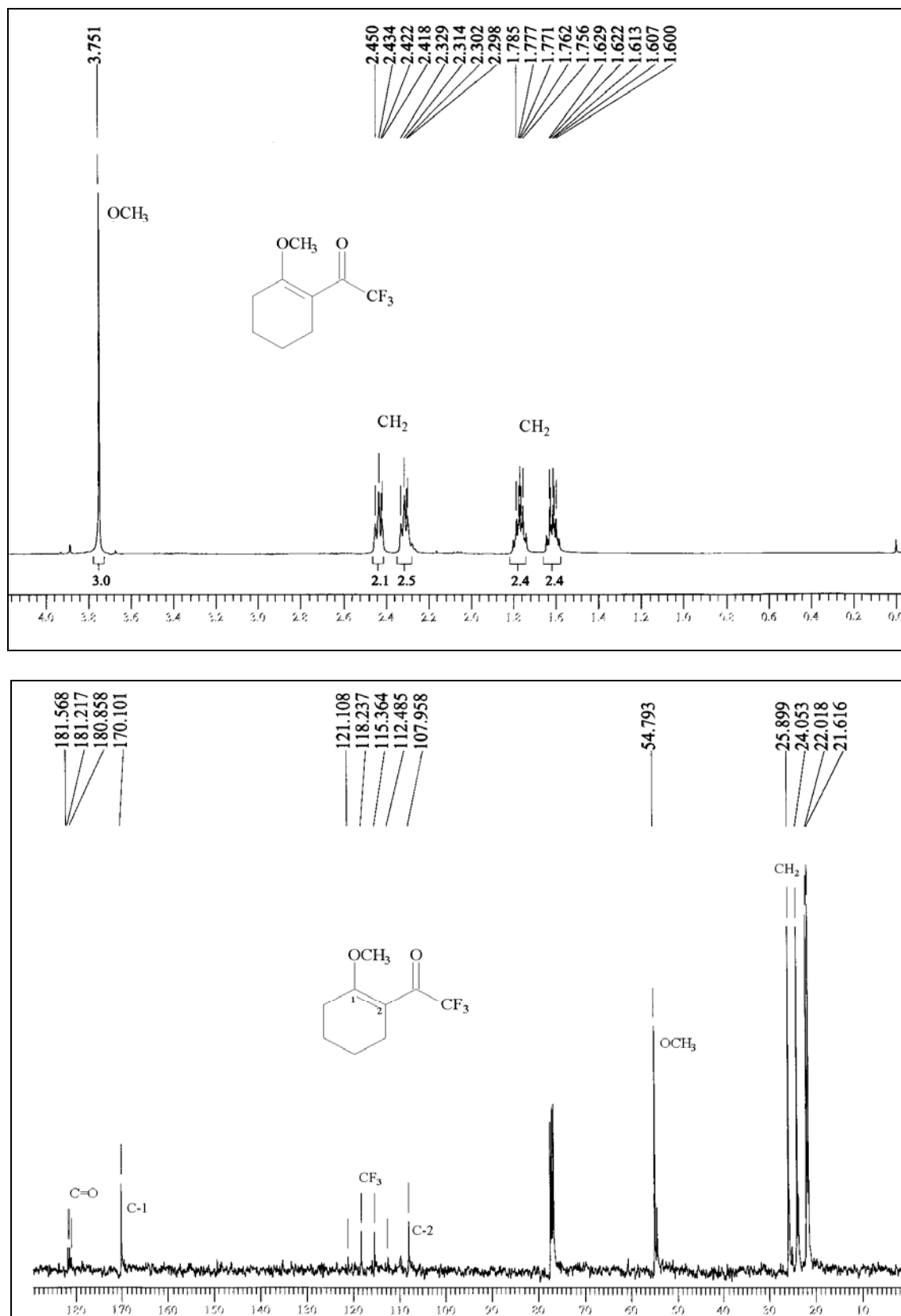


Figura 35 – Espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C a 400 MHz do composto 2-trifluoroacetilmetoxicicloexeno (**3a**), registrado em CDCl_3 .

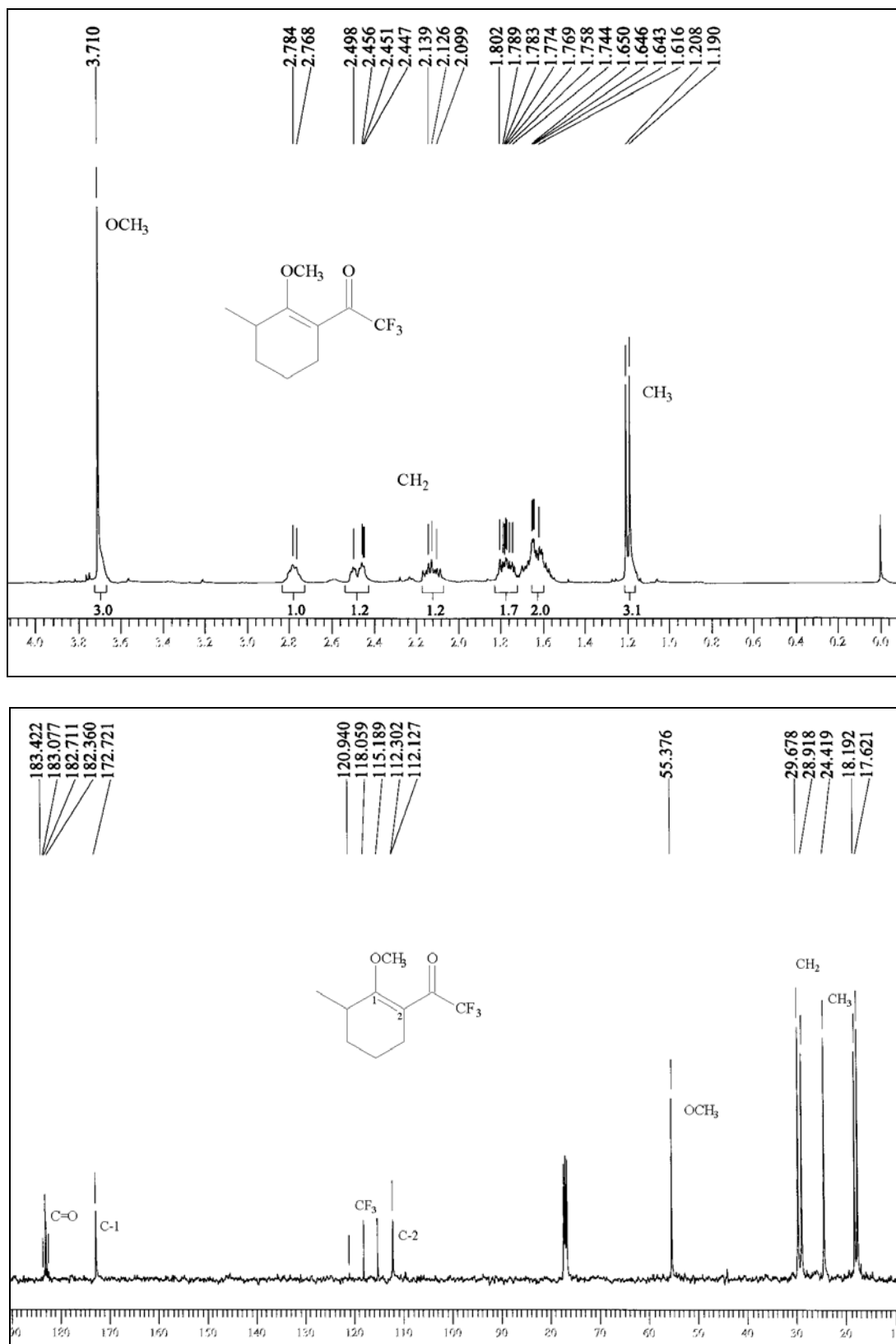


Figura 36 – Espectro de RMN ¹H e RMN ¹³C a 400 MHz do composto 2-metil-2-trifluoroacetilmetoxicicloexeno (**3b**), registrado em CDCl₃.

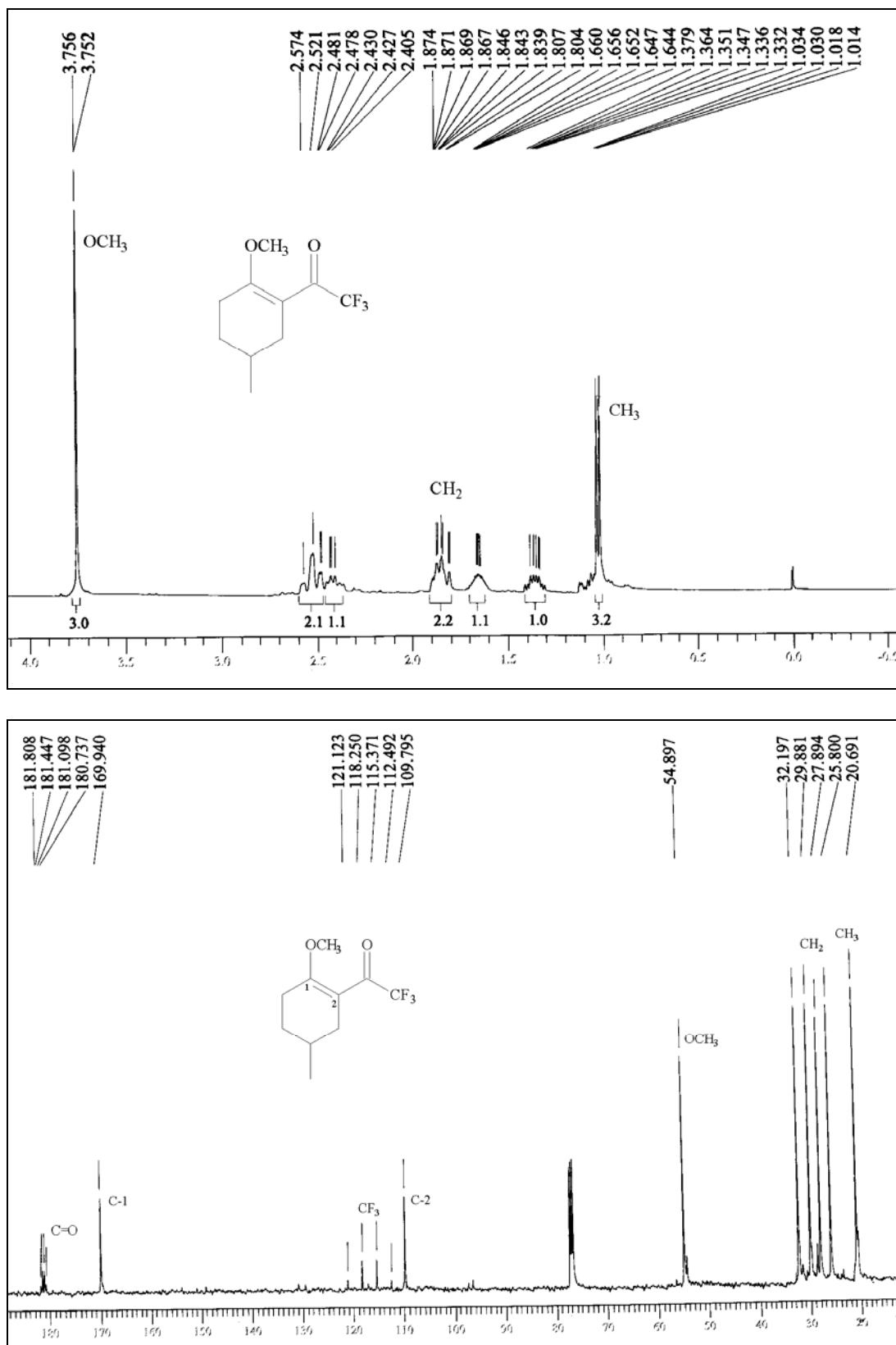


Figura 37 – Espectro de RMN ¹H e RMN ¹³C a 400 MHz do composto 4-metil-2-trifluoroacetilmetoxicicloexeno (**3c**), registrado em CDCl₃.

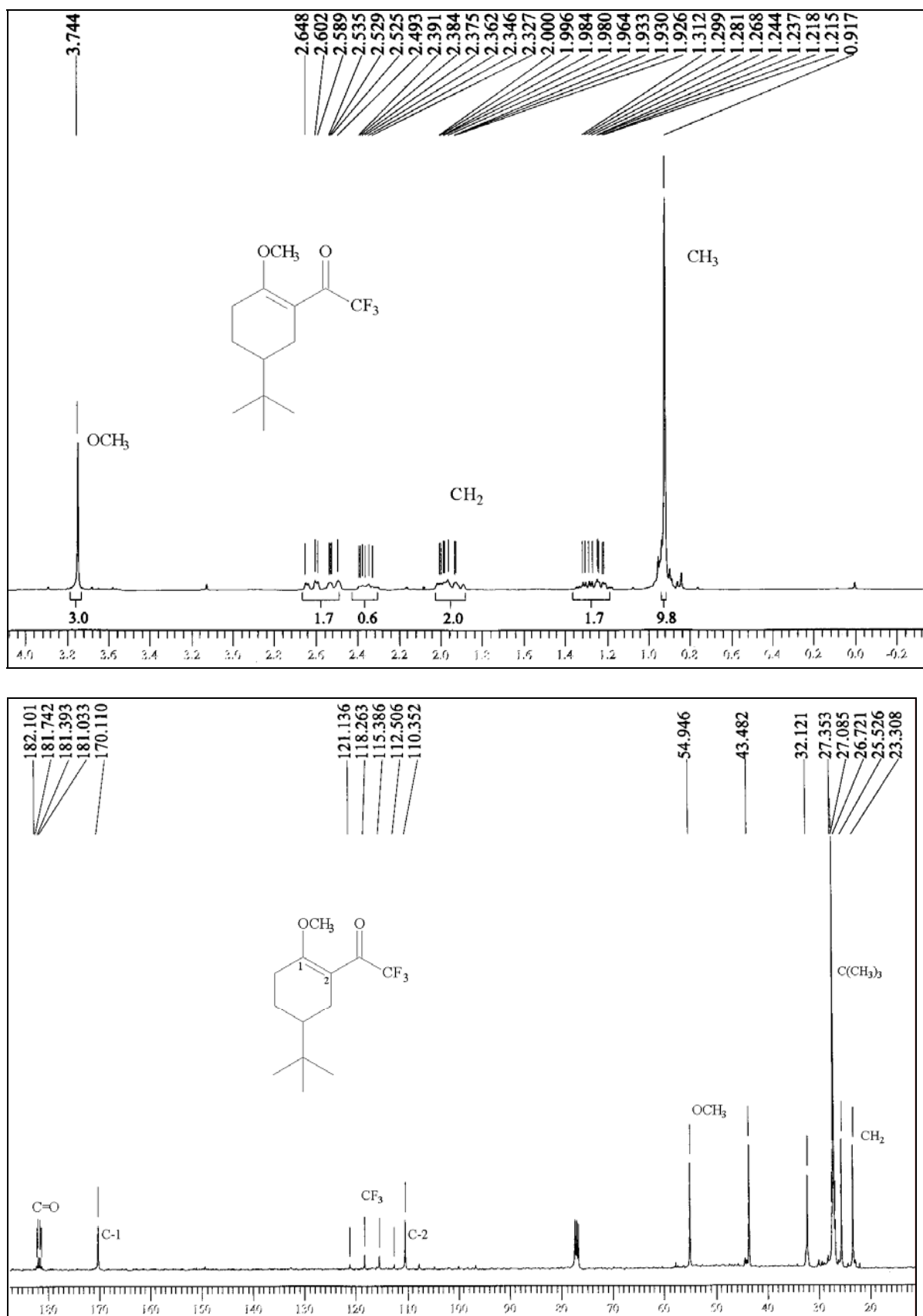


Figura 38 – Espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C a 400 MHz do composto 4-(1,1-dimetiletil)-2-trifluoracetilmetoxicicloexeno (**3d**), registrado em CDCl_3 .

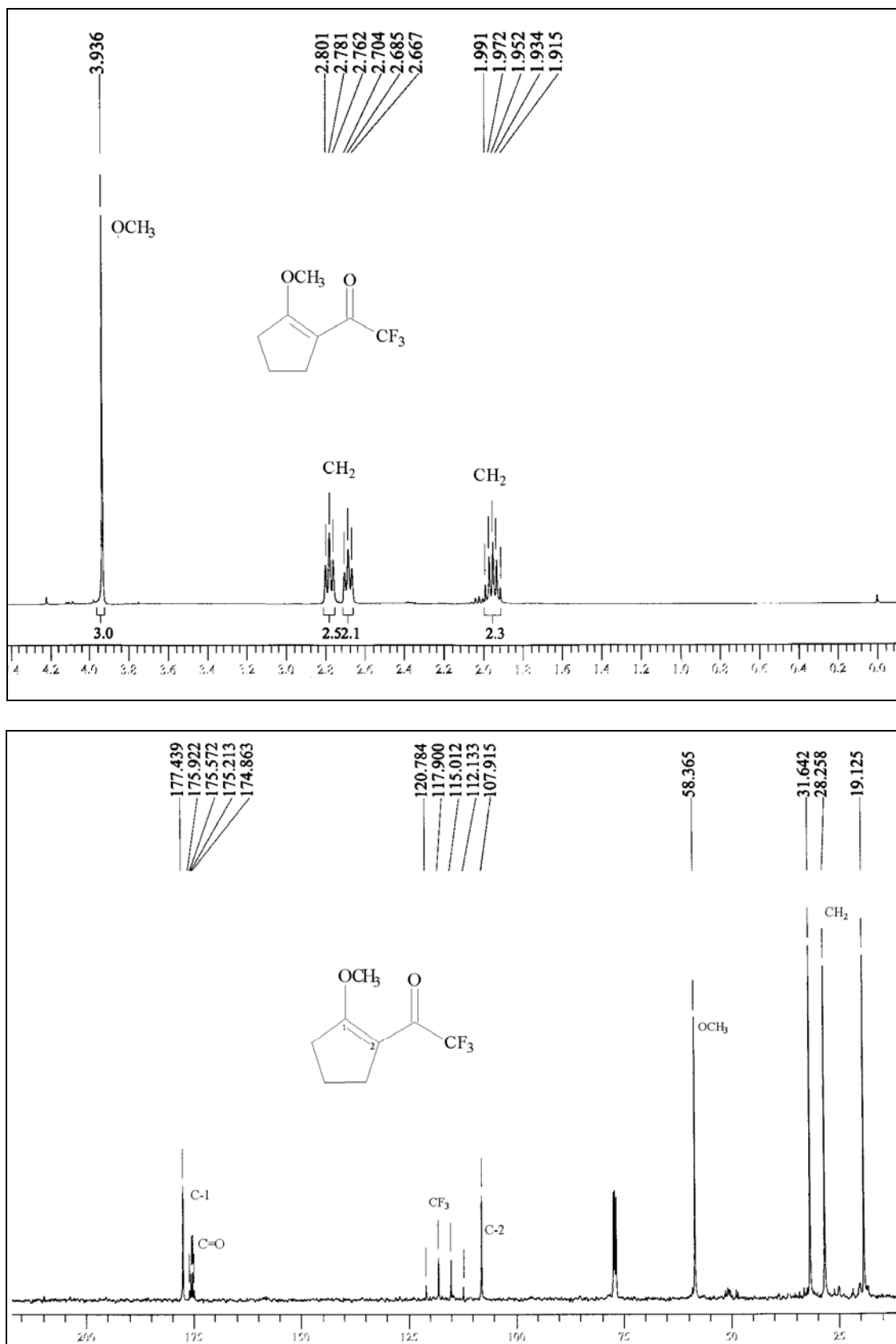


Figura 39 – Espectro de RMN ¹H e RMN ¹³C a 400 MHz do composto 2-trifluoroacetilmetoxiciclopenteno (**3e**), registrado em CDCl₃.

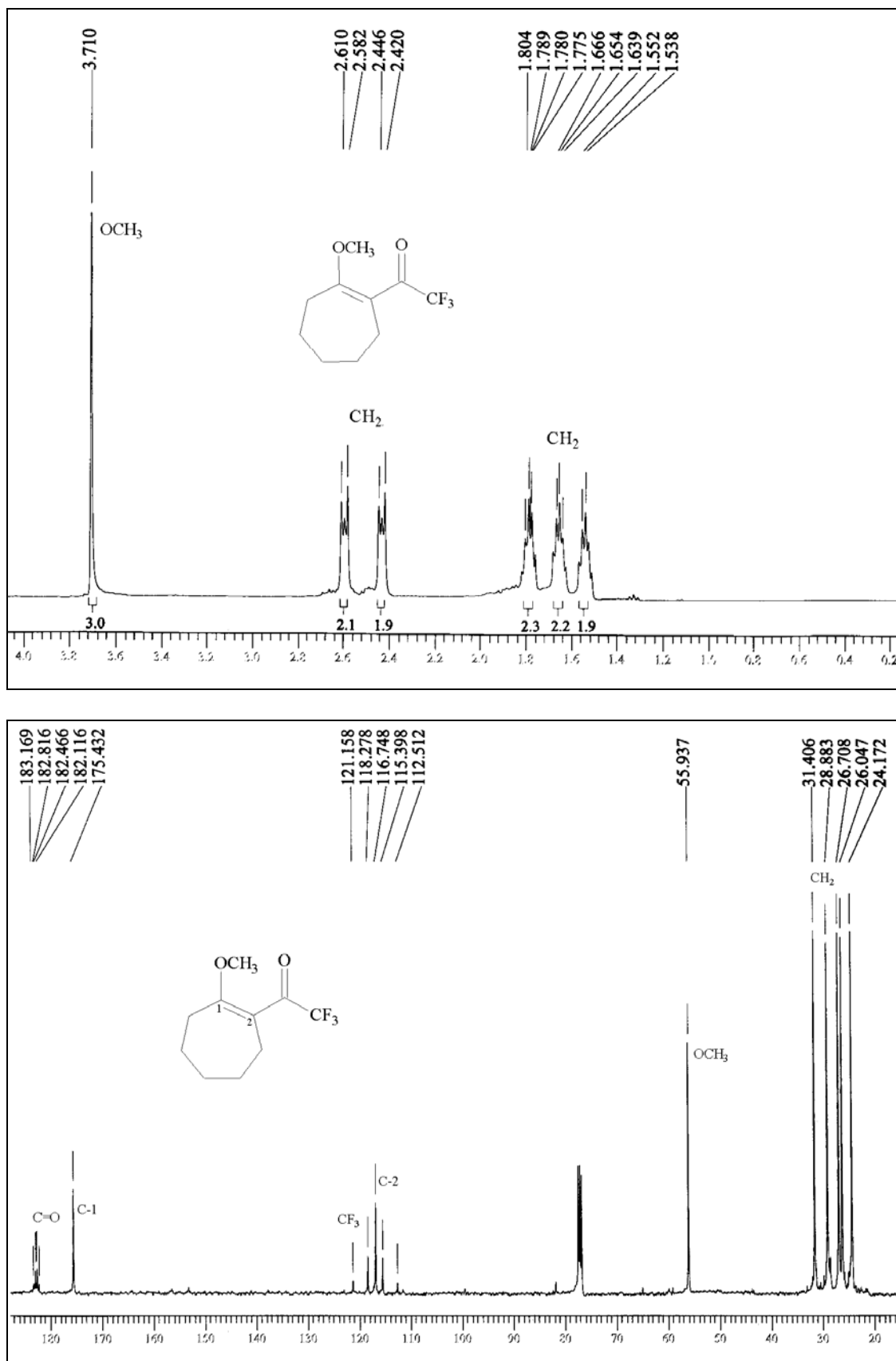


Figura 40– Espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C a 400 MHz do composto 2-trifluoroacetilmetoxiciclopteno (**3f**), registrado em CDCl_3 .

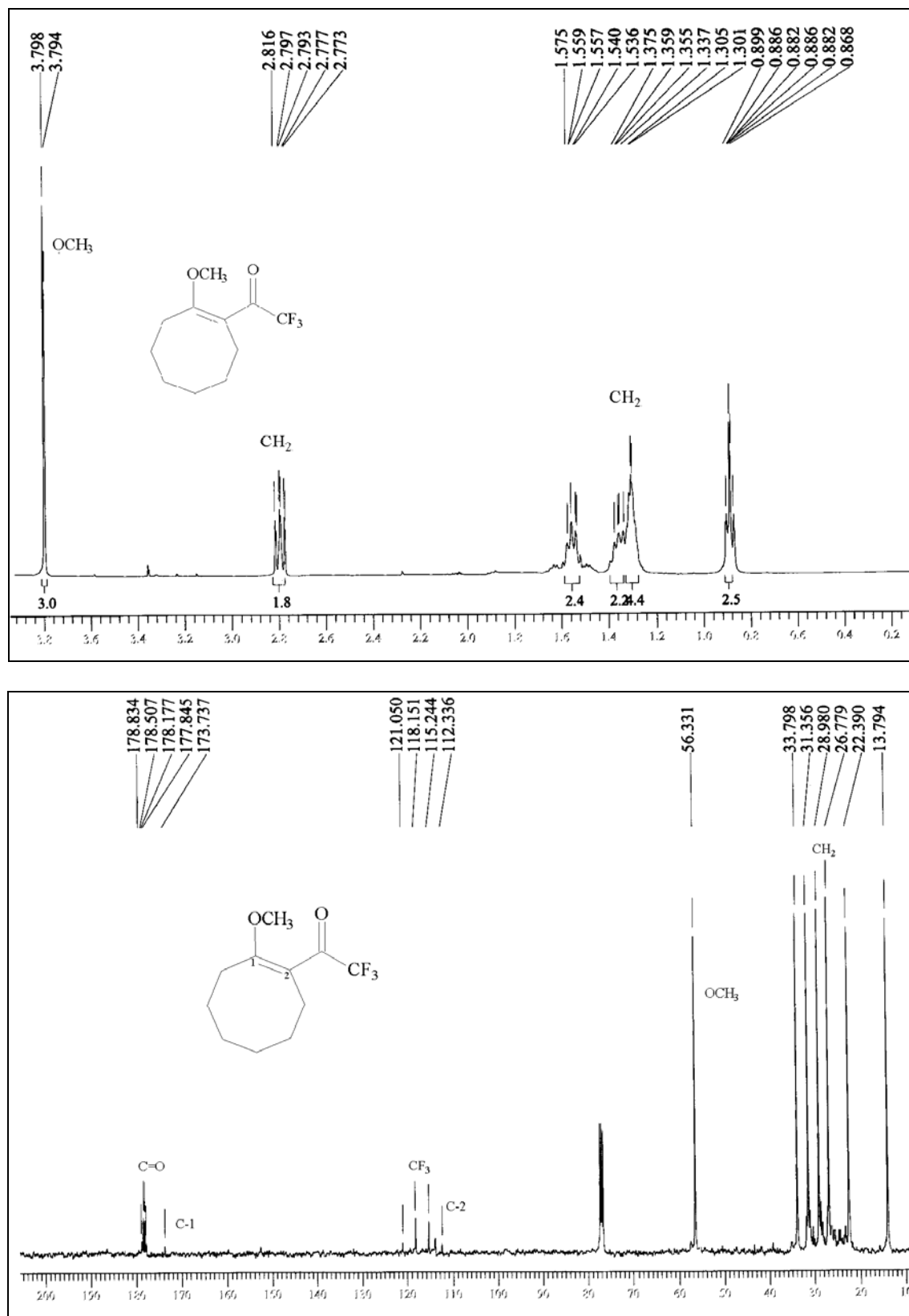


Figura 41 – Espectro de RMN ¹H e RMN ¹³C a 400 MHz do composto 2-trifluoroacetilmetoxicicloocteno (**3g**), registrado em CDCl₃.

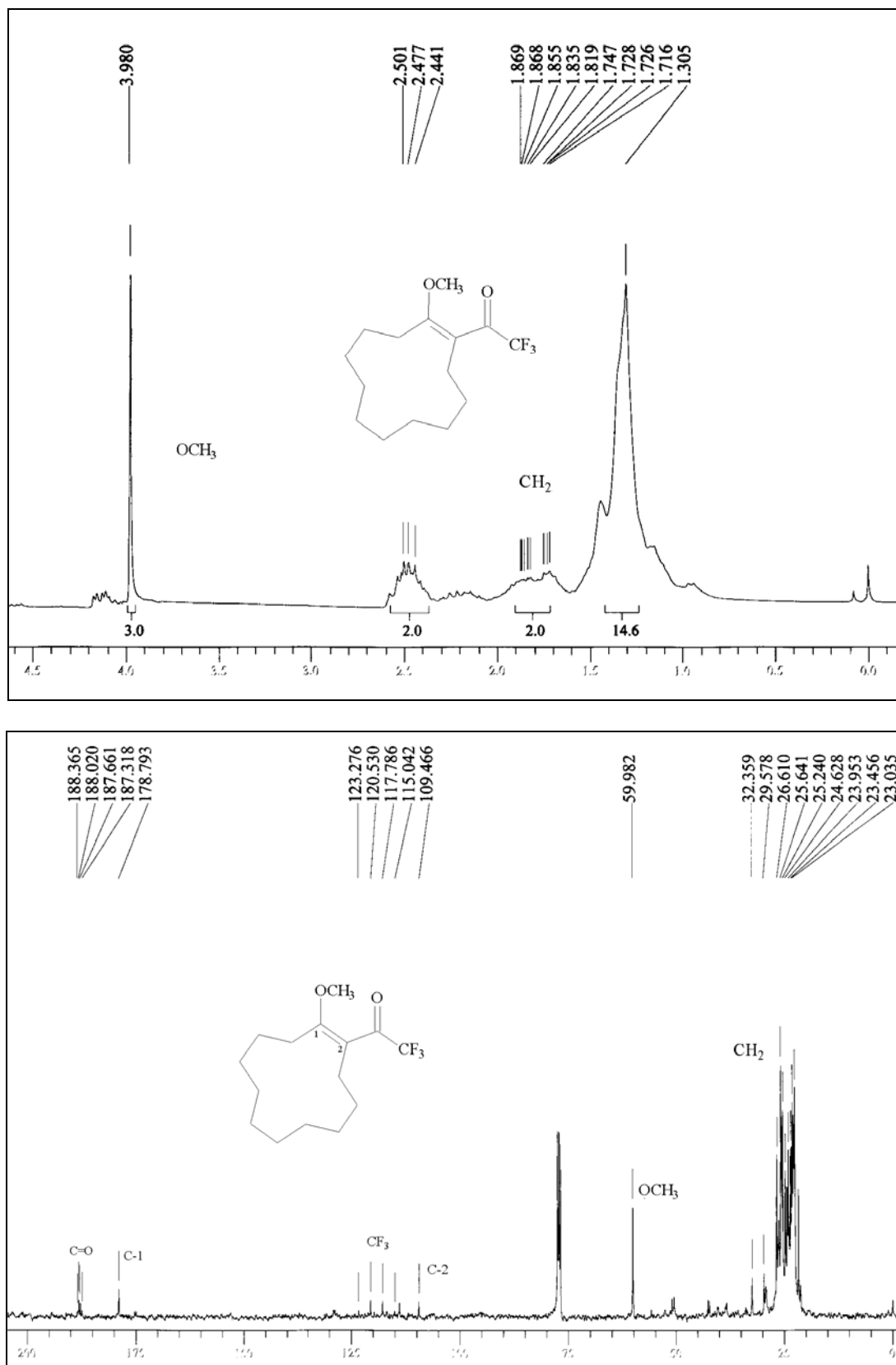


Figura 42 – Espectro de RMN ¹H a 200 MHz e RMN ¹³C a 400 MHz do composto 2-trifluoroacetilmetoxiciclododeceno (**3h**), registrado em CDCl₃.

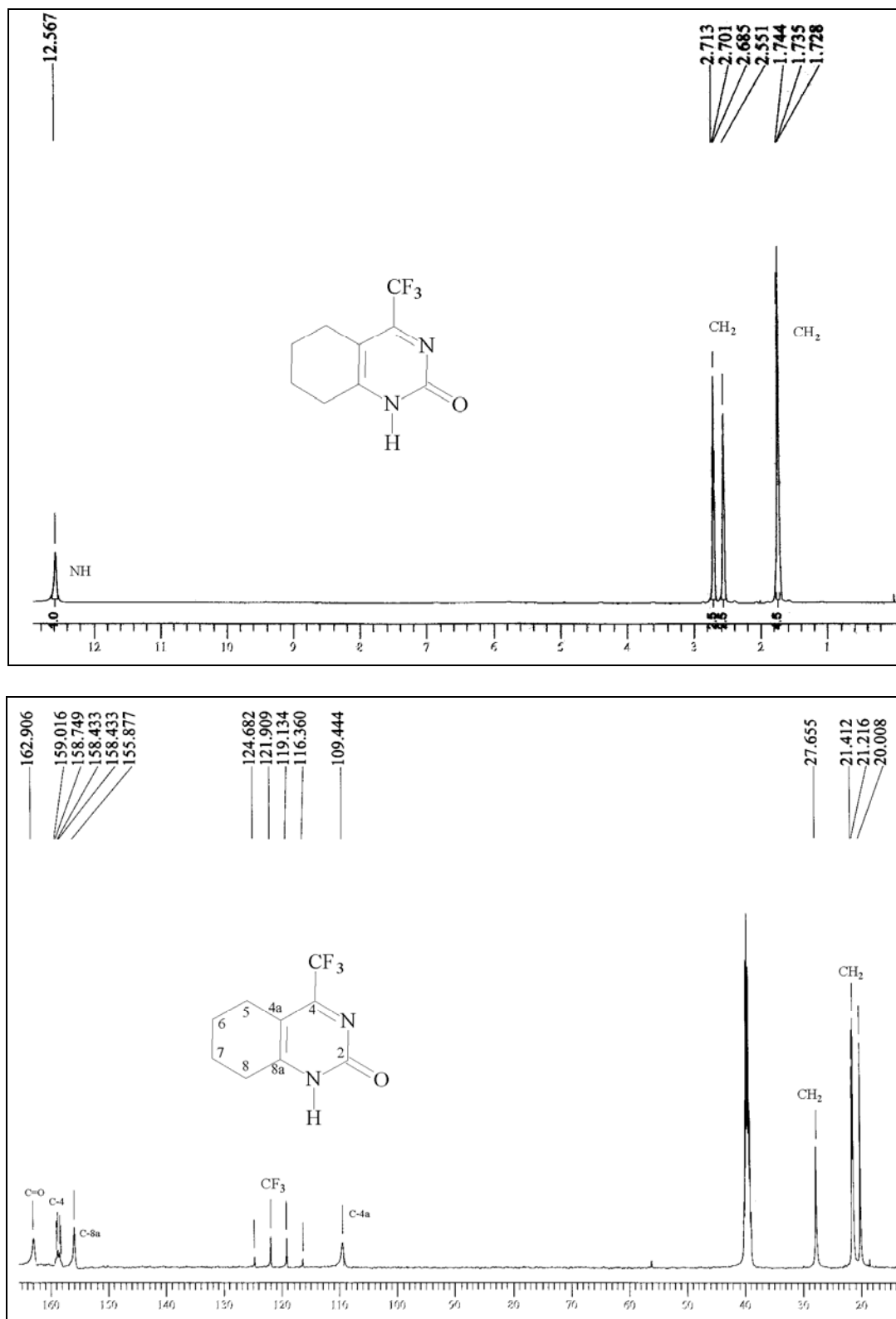


Figura 43 – Espectro de RMN ¹H e RMN ¹³C a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)quinazolinona (**4a**), registrado em DMSO d₆.

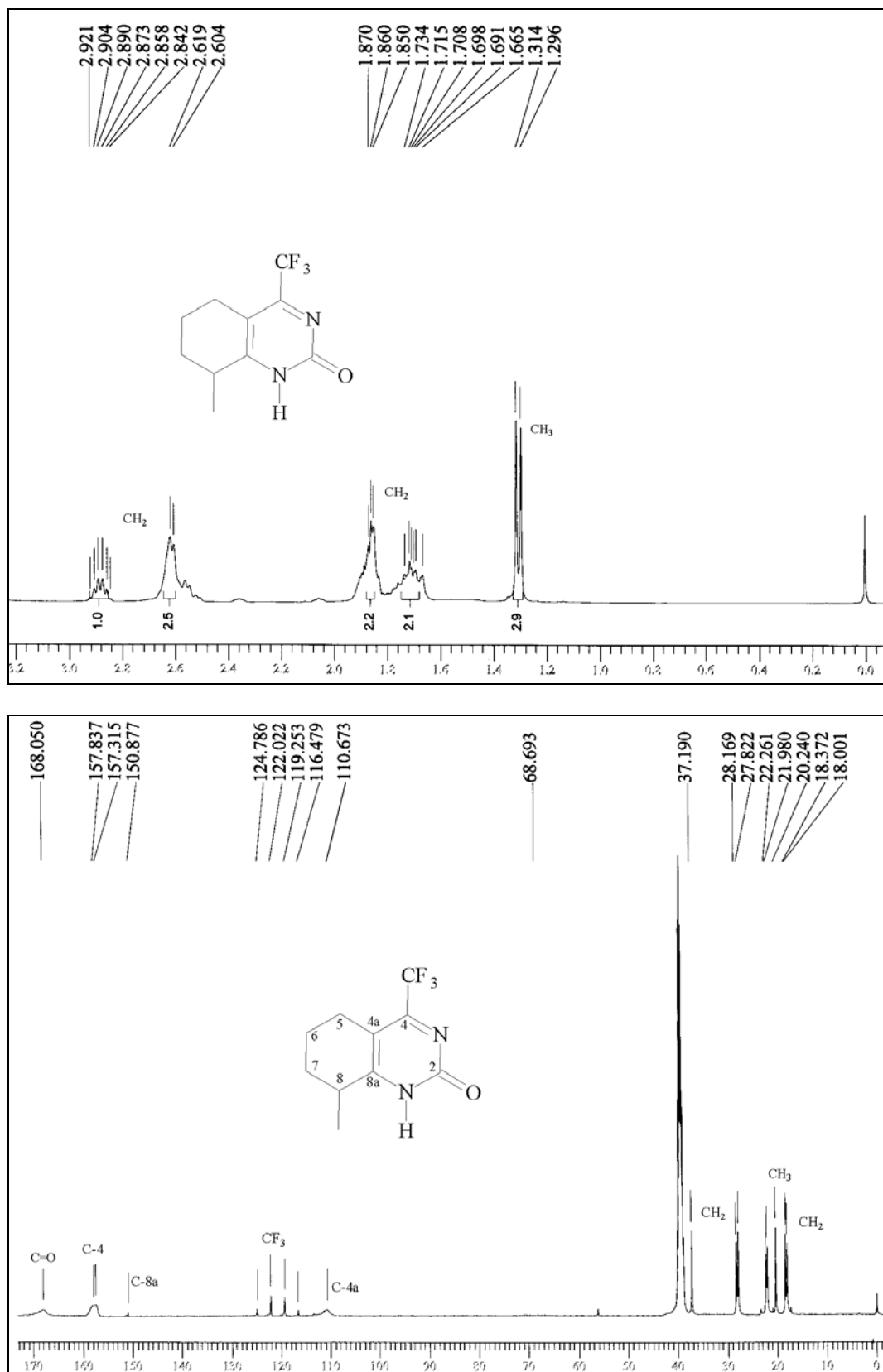


Figura 44 – Espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C a 400 MHz do composto 8-metil-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)quinazolinona (**4b**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

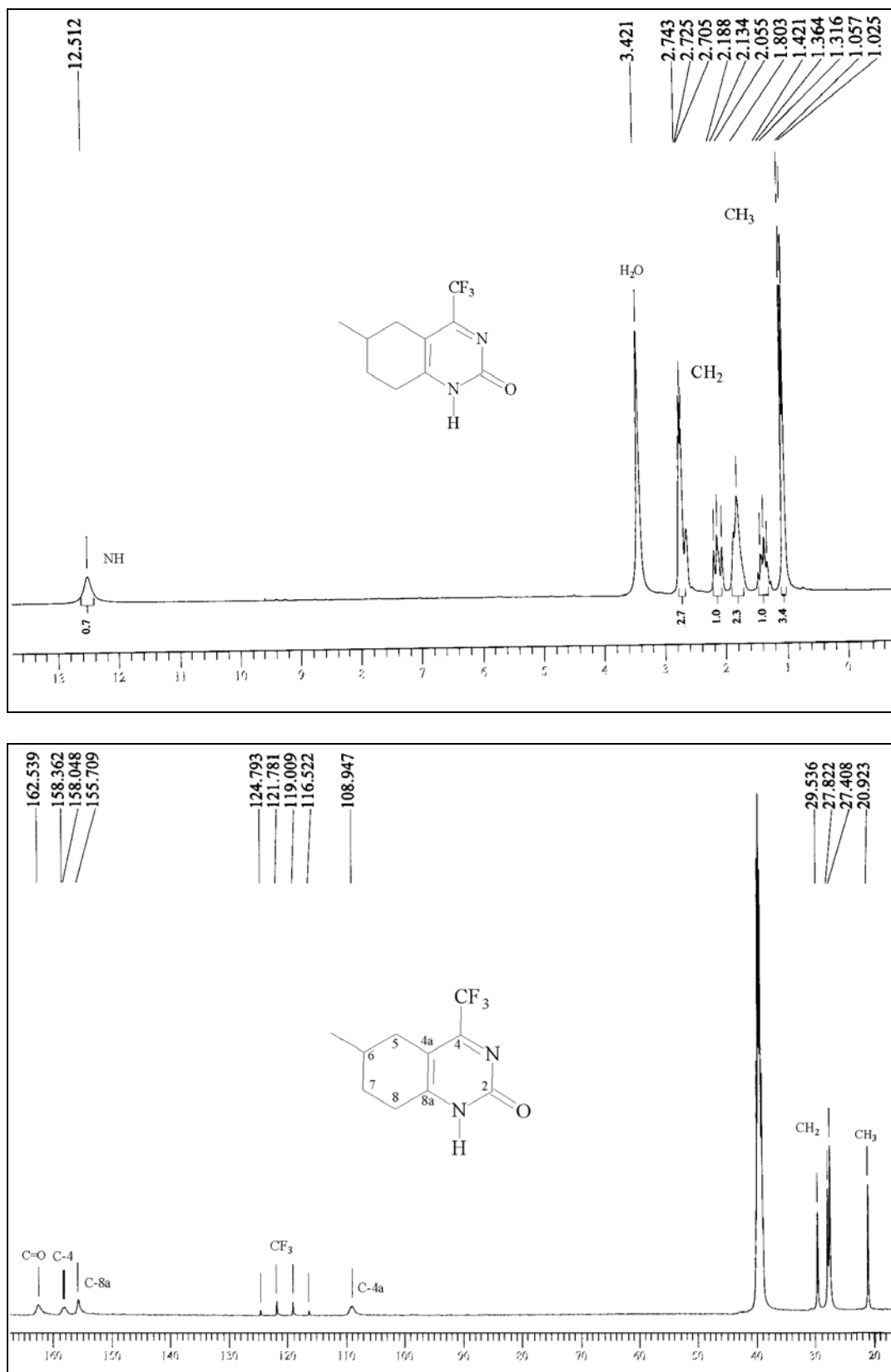


Figura 45 – Espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C a 400 MHz do composto 6-metil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetraido-2(1H)quinazolinona (**4c**), registrado em DMSO d_6 .

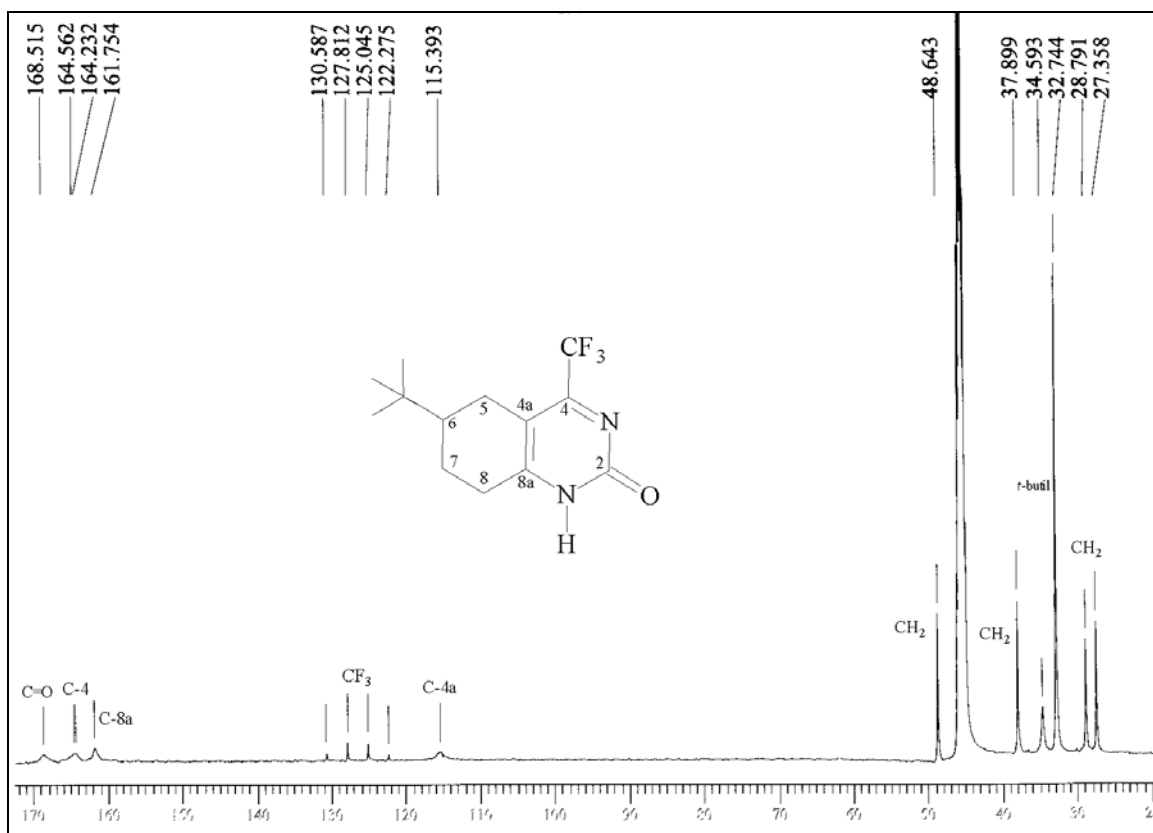
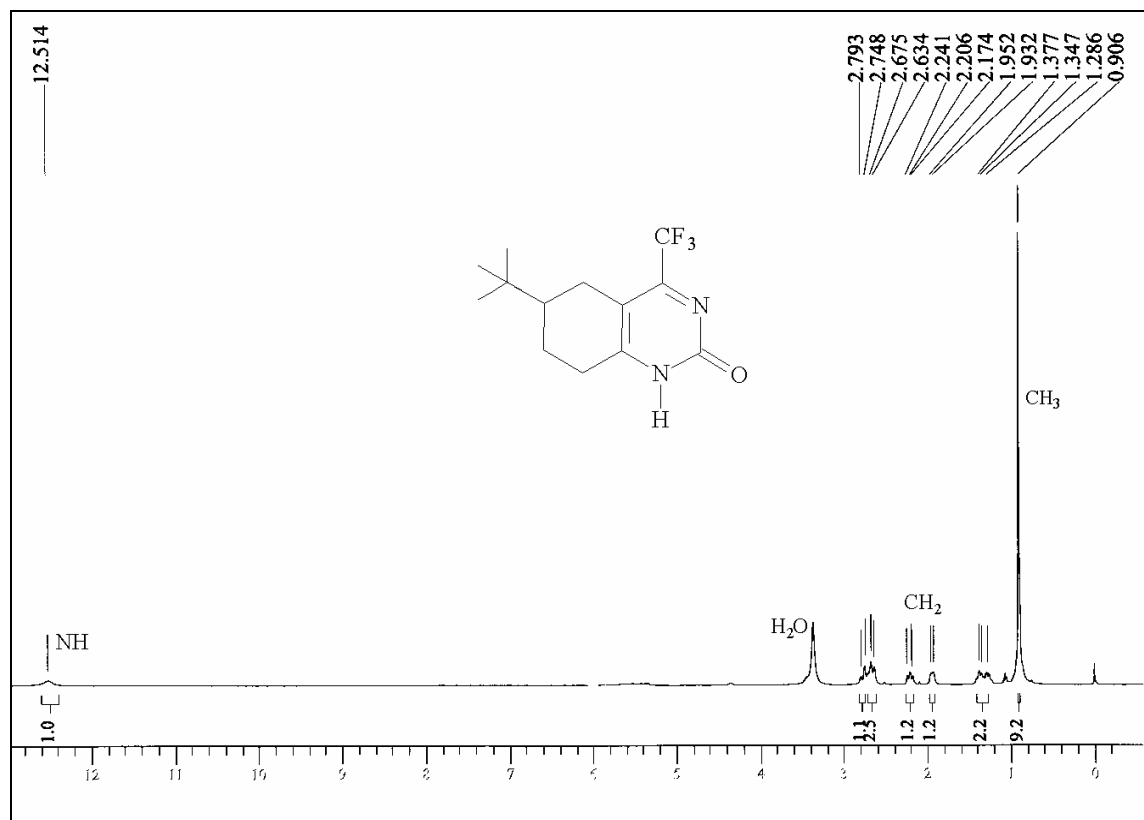


Figura 46 – Espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C a 400 MHz do composto 6-(1,1-dimetil-etil)-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)quinazolinona (**4d**), registrado em $\text{DMSO}-d_6$.

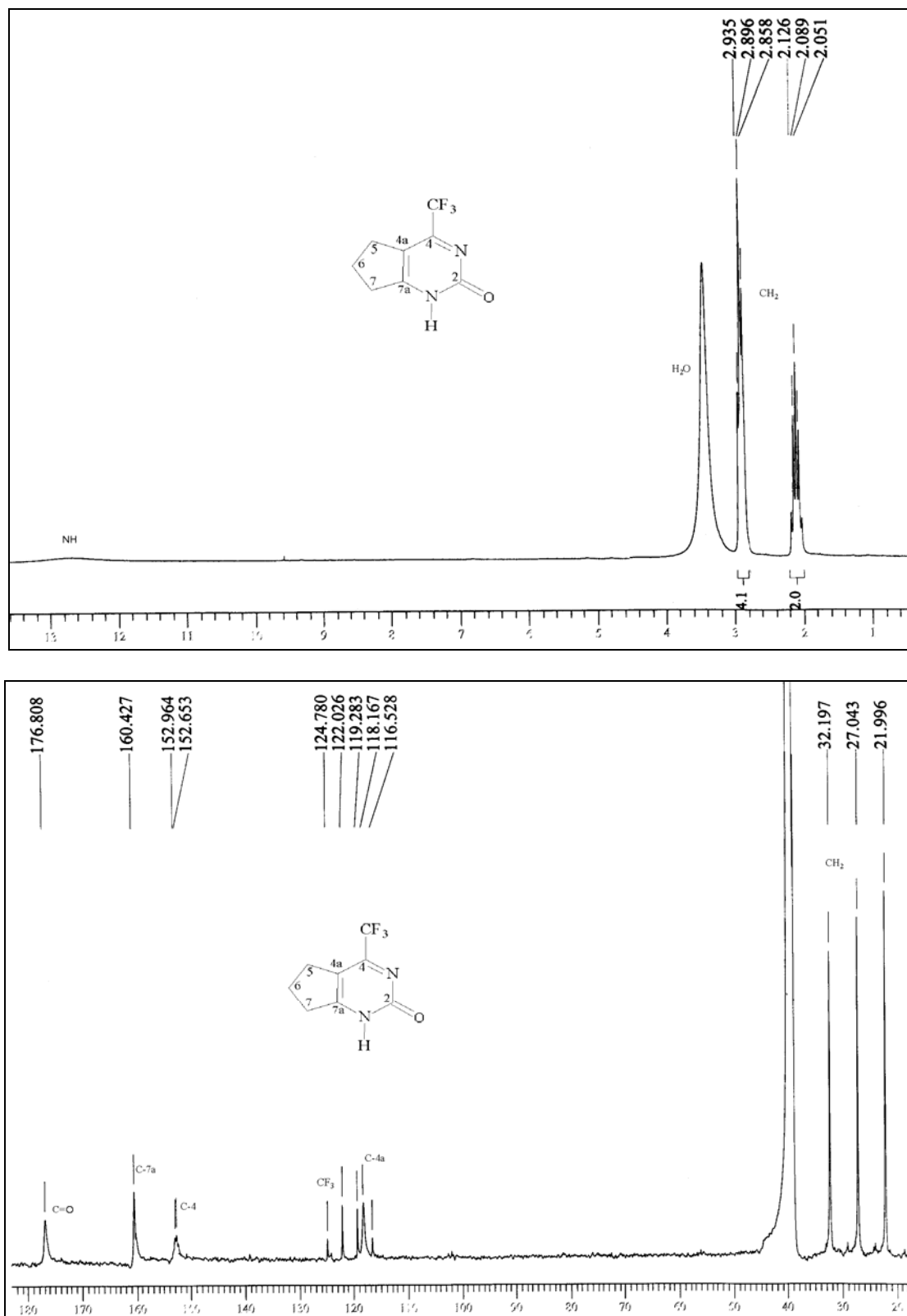


Figura 47 – Espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-ciclopenta[d]-2(1H)pirimidinona (**4e**), registrado em $\text{DMSO } d_6$.

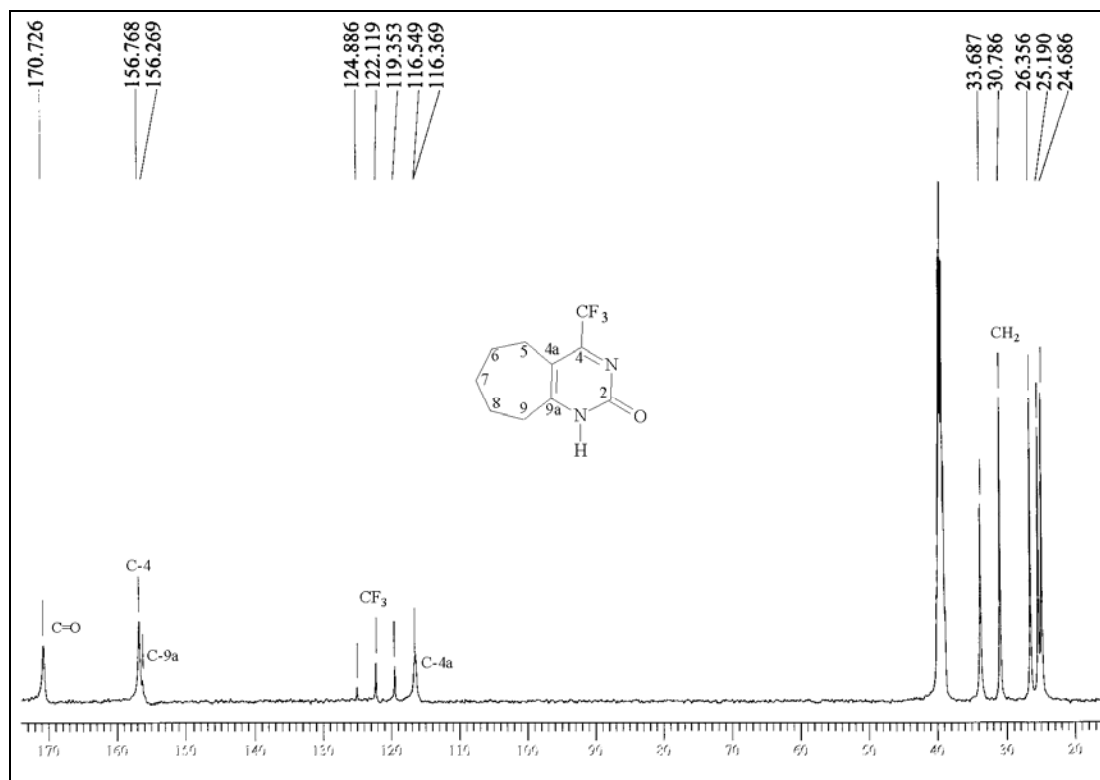
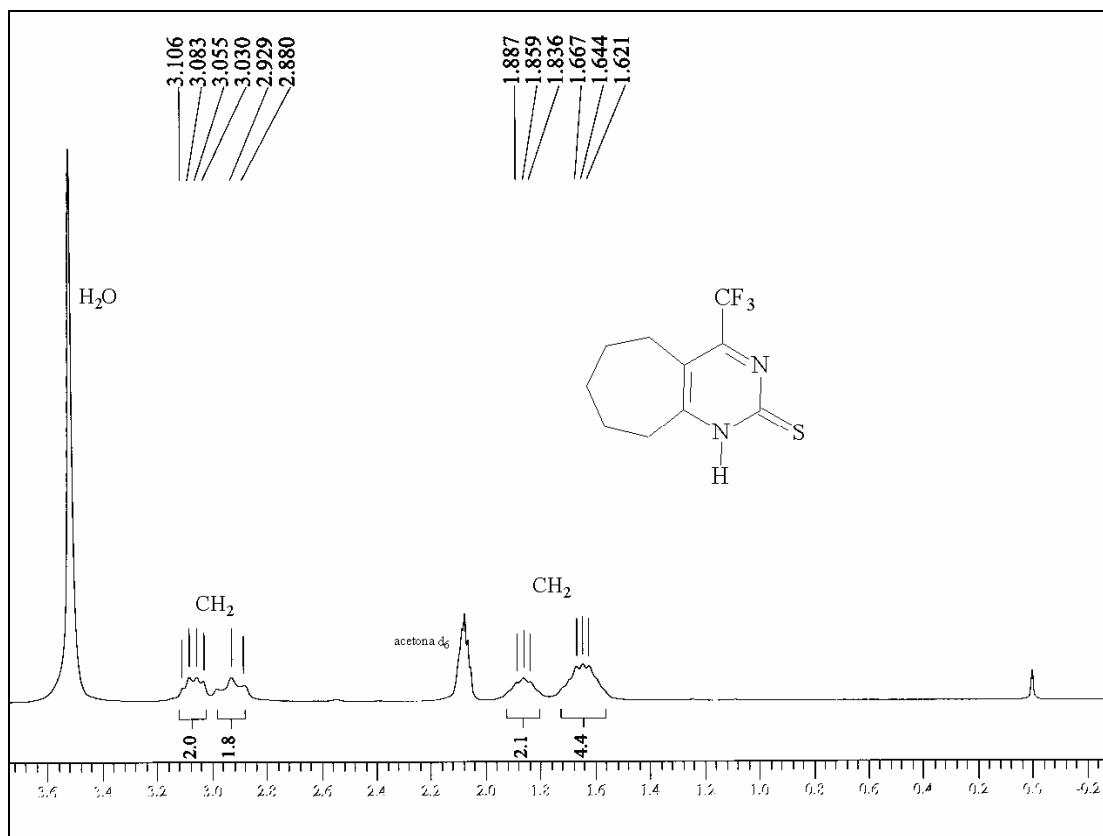


Figura 48 – Espectro de RMN ¹H e RMN ¹³C a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-ciclohepta[d]-2(1H)pirimidinona (**4f**), registrado em DMSO *d*₆.

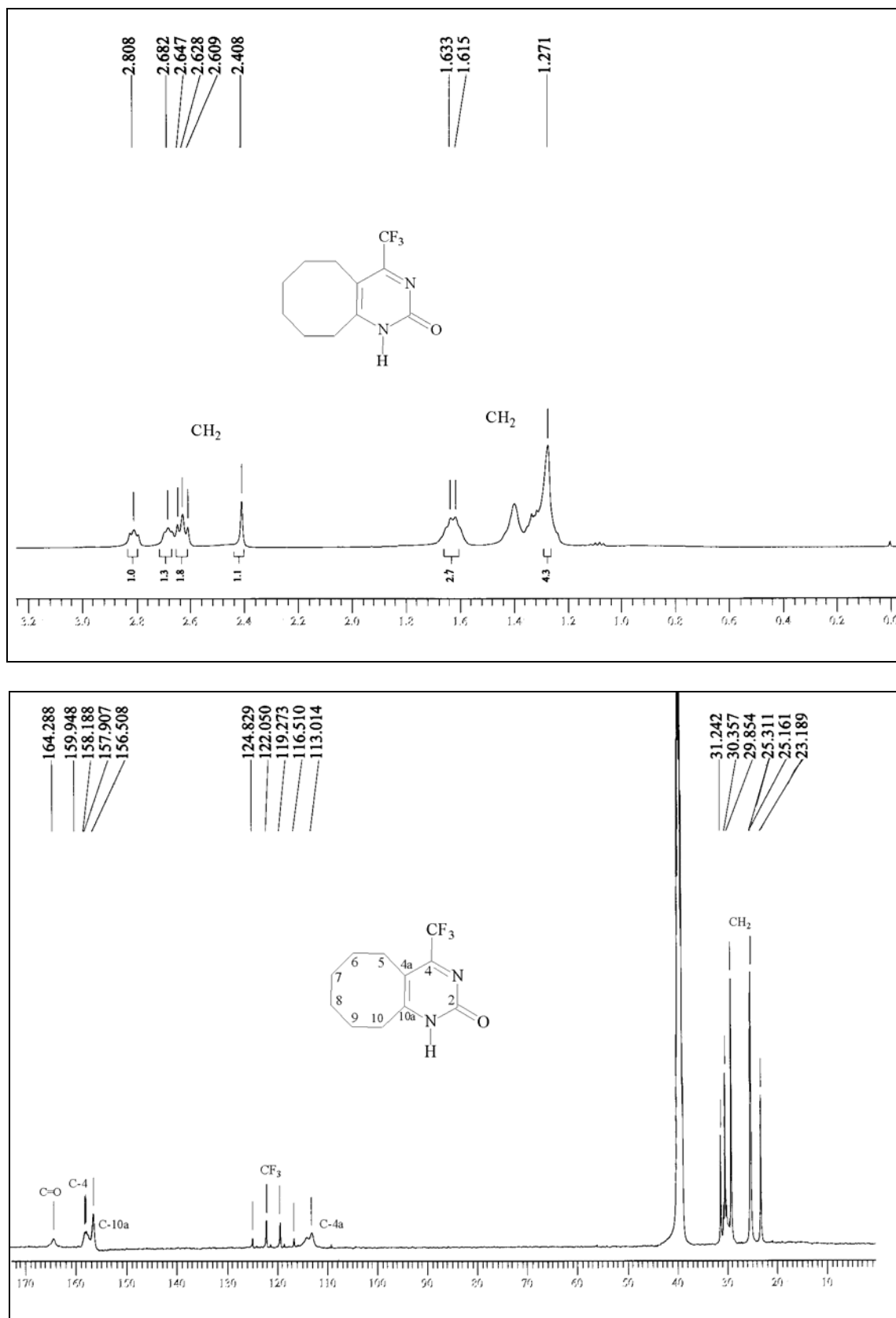


Figura 49 – Espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-cicloocta[d]-2(1H)pirimidinona (**4g**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

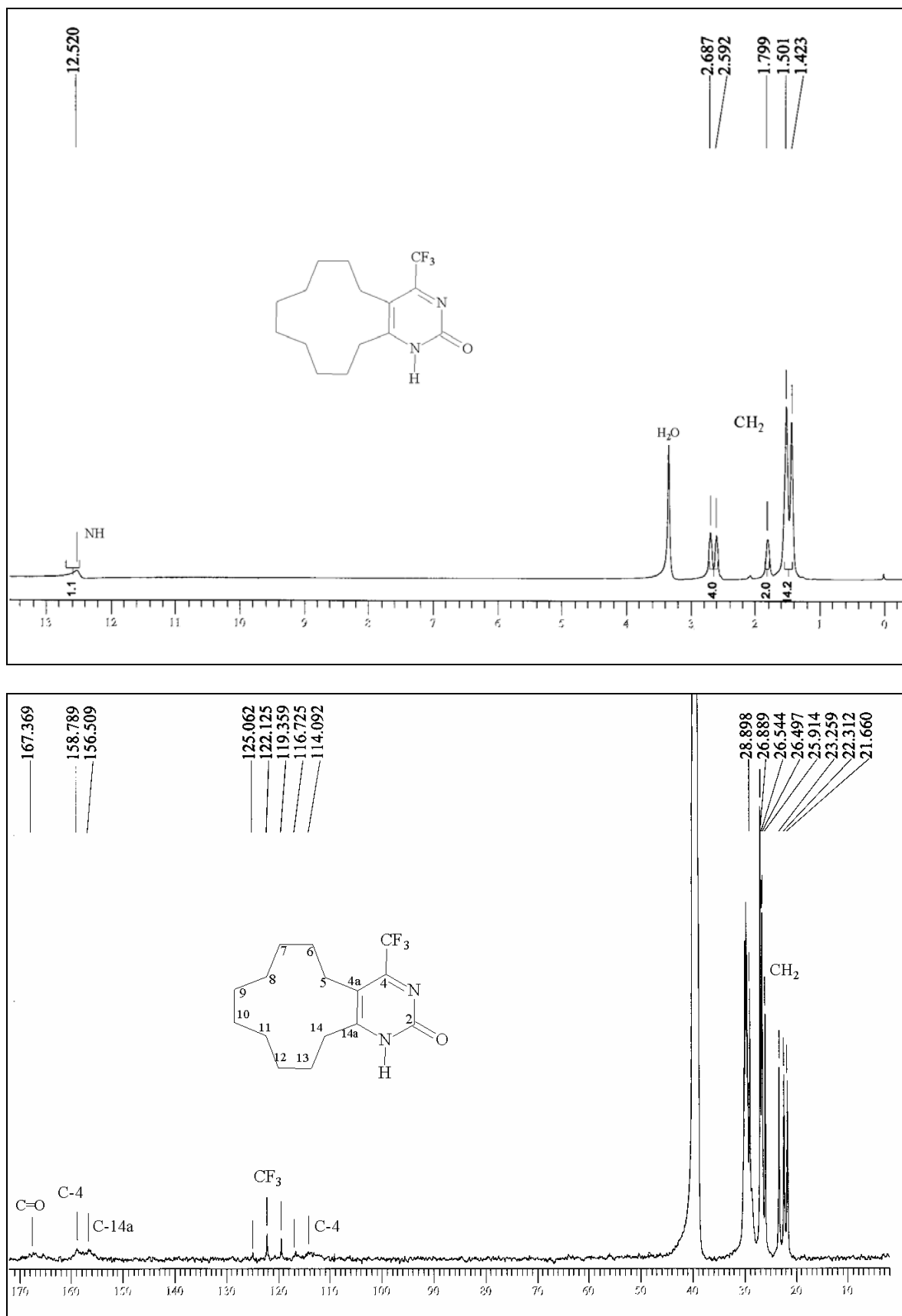


Figura 50 – Espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-ciclododeca[d]-2(1H)pirimidinona (**4h**), registrado em DMSO d_6 .

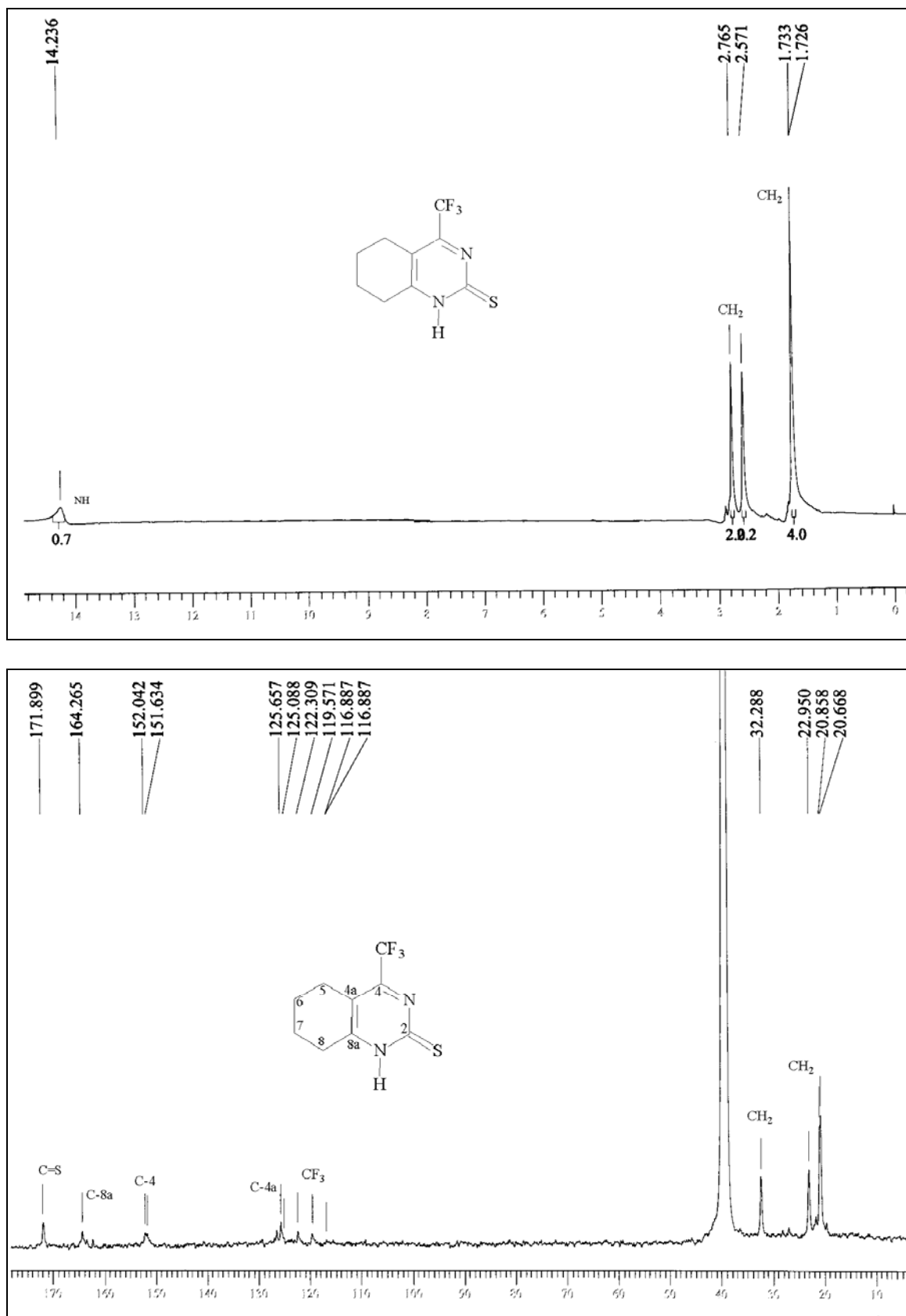


Figura 51– Espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)tioquinazolinona (**5a**), registrado em DMSO d_6 .

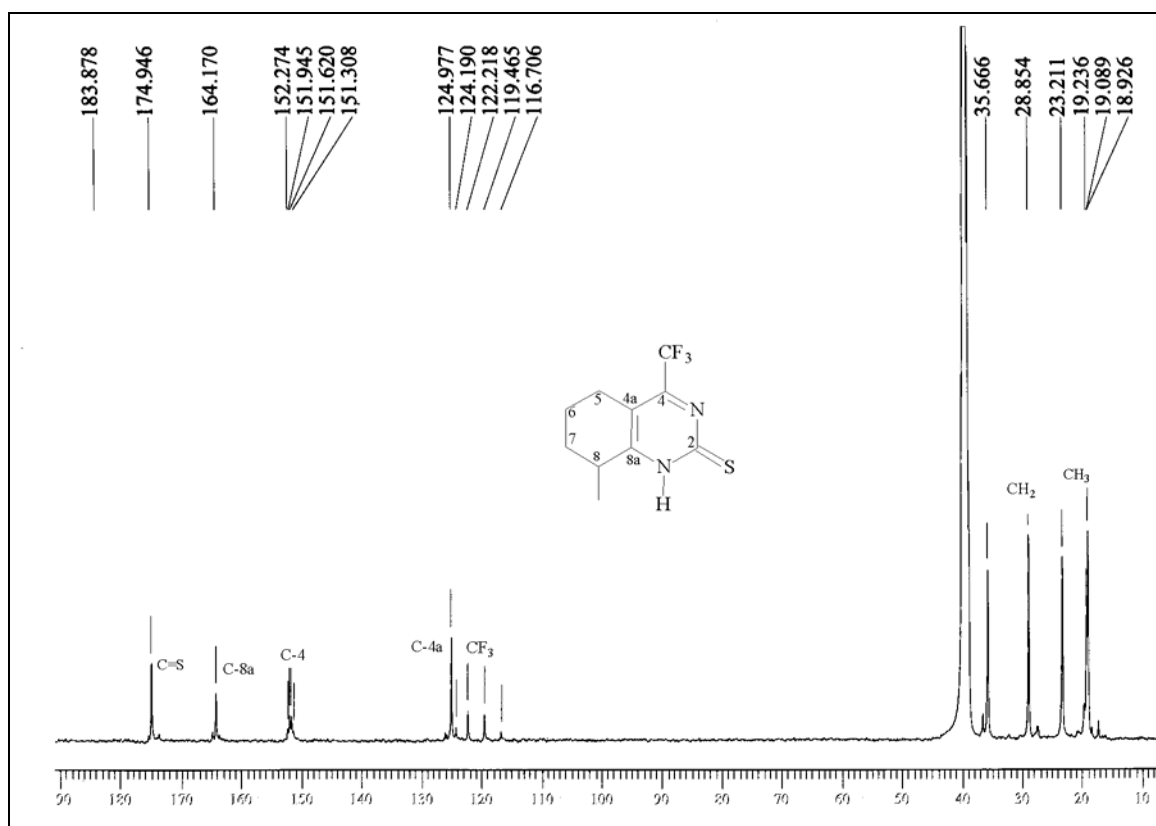
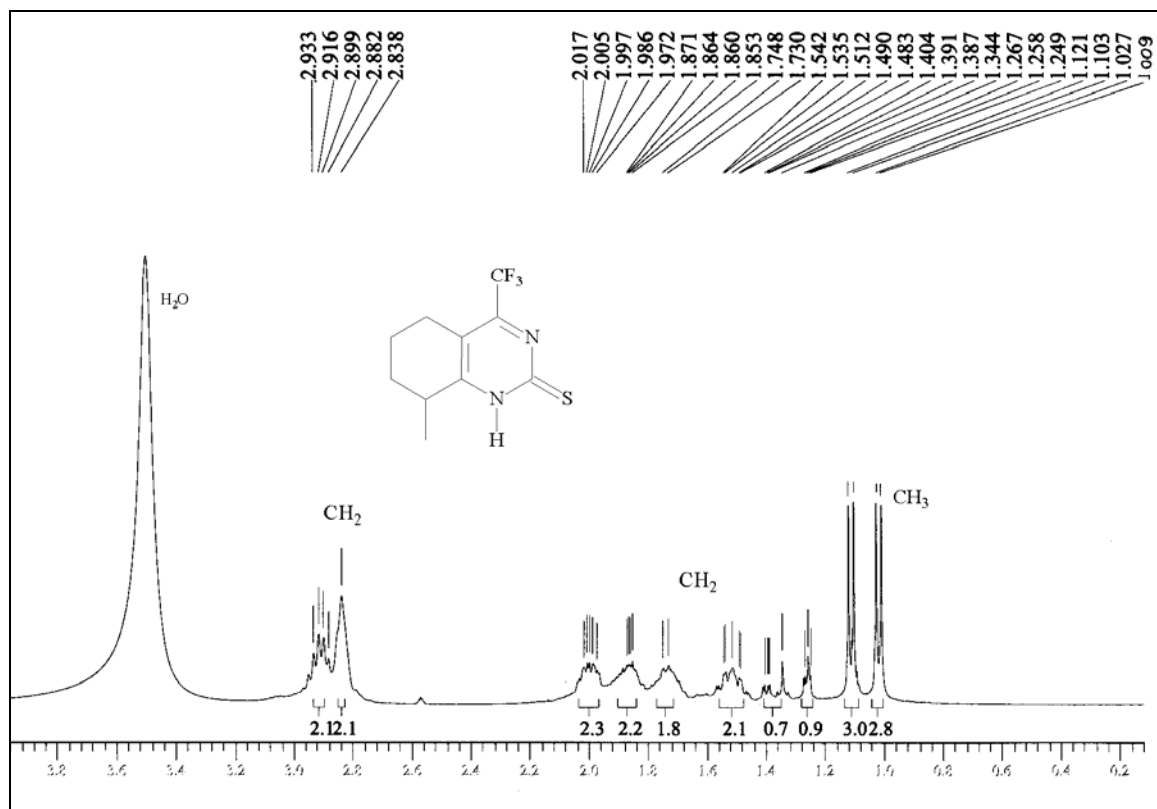


Figura 52 – Espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C a 400 MHz do composto 8-metil-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)tioquinazolinona (5b), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

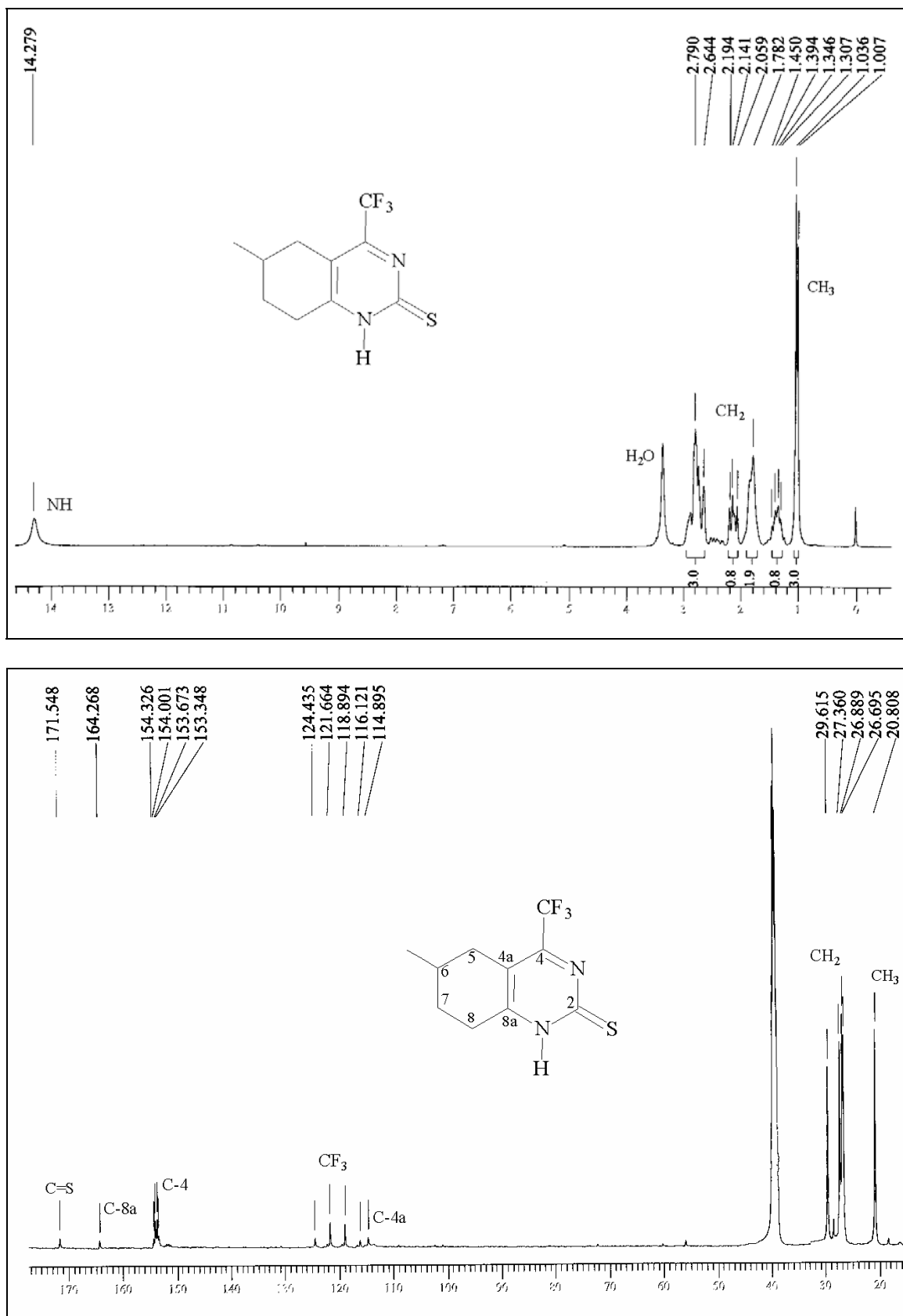


Figura 53 – Espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C a 400 MHz do composto 6-metil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)tioquinazolinona (**5c**), registrado em DMSO d_6 .

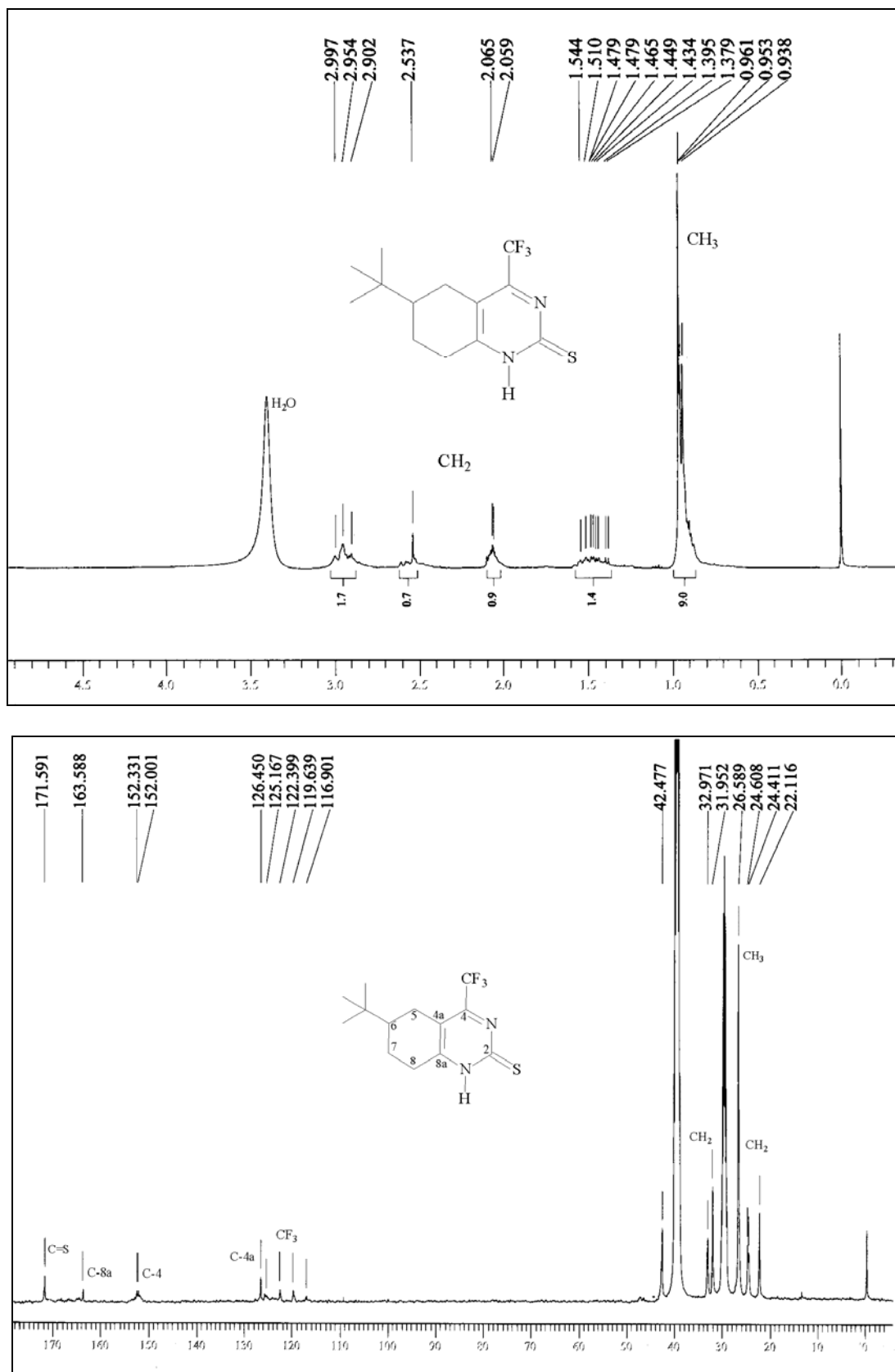


Figura 54 – Espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C a 400 MHz do composto 6-(1,1-dimetiletil)-4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2(1H)tioquinazolinona (**5d**), registrado em DMSO d_6 .

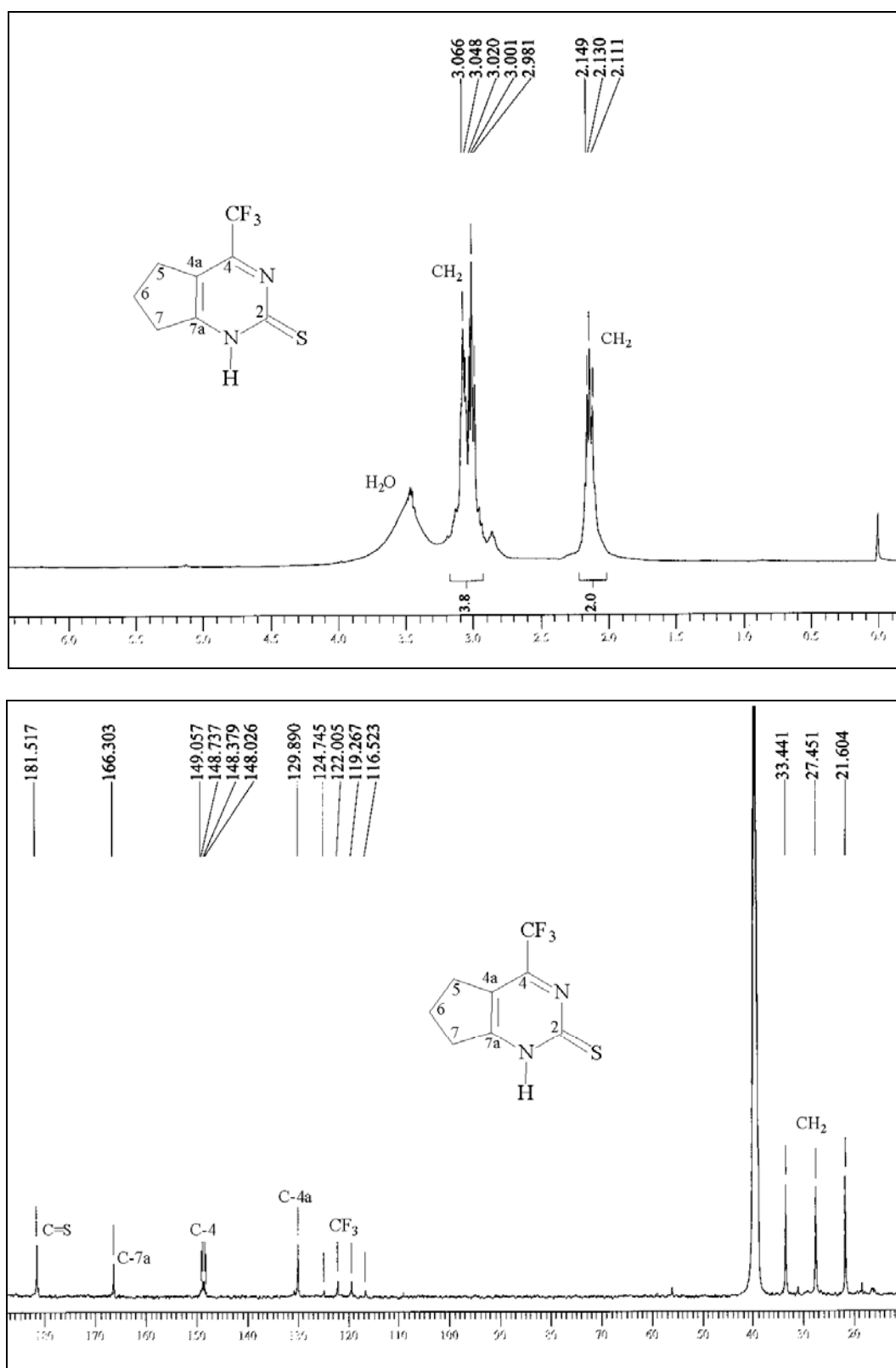


Figura 55 – Espectro de RMN ¹H e RMN ¹³C a 400 MHz do composto 4-trifluorometil-ciclopenta[d]-2(1H)pirimidinona (5e), registrado em DMSO d₆.

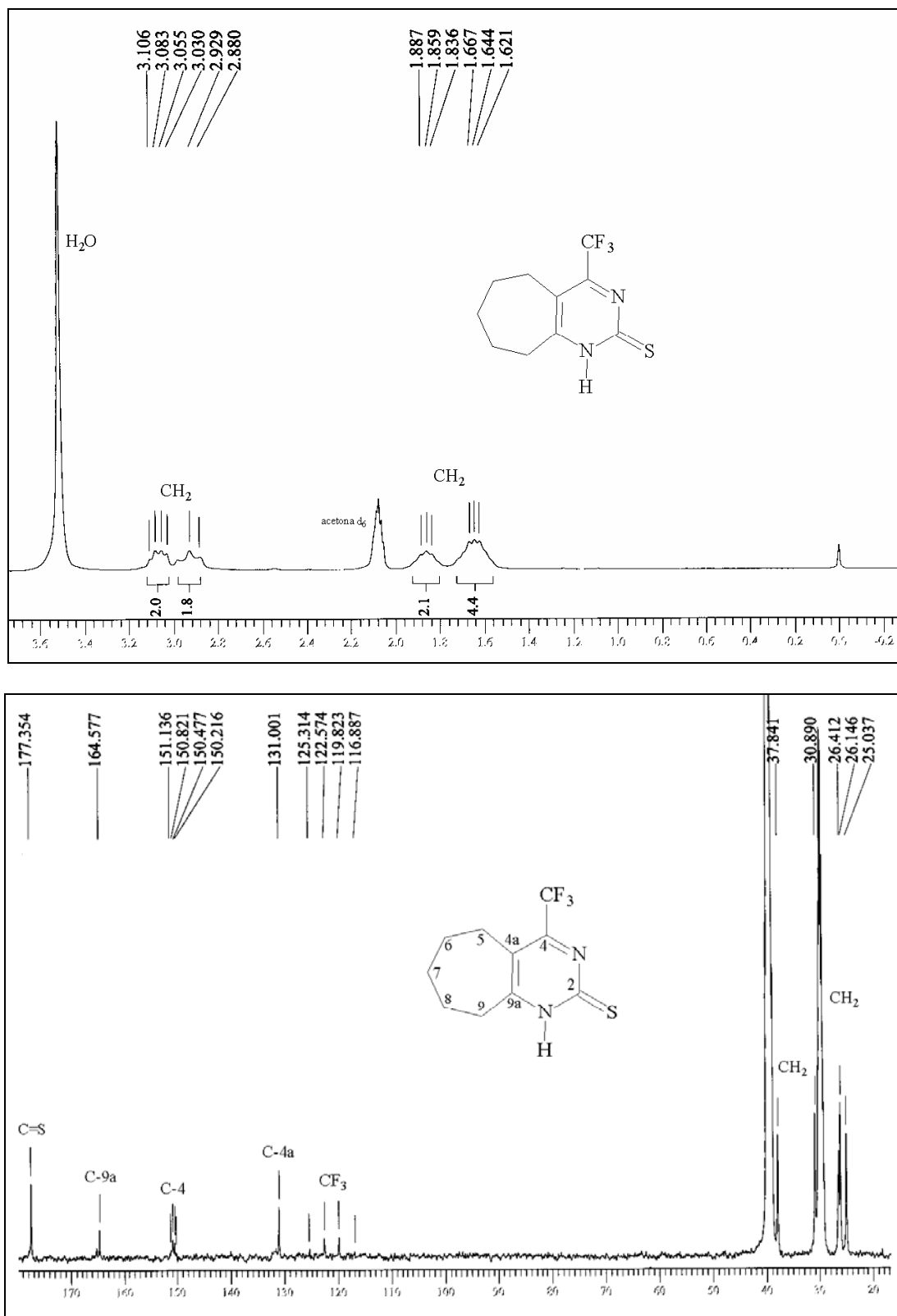


Figura 56 – Espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C a 400 MHz do composto 4-trifluormetilciclopta[d]-2(1H)pirimidinona (**5f**), registrado em DMSO d_6 .

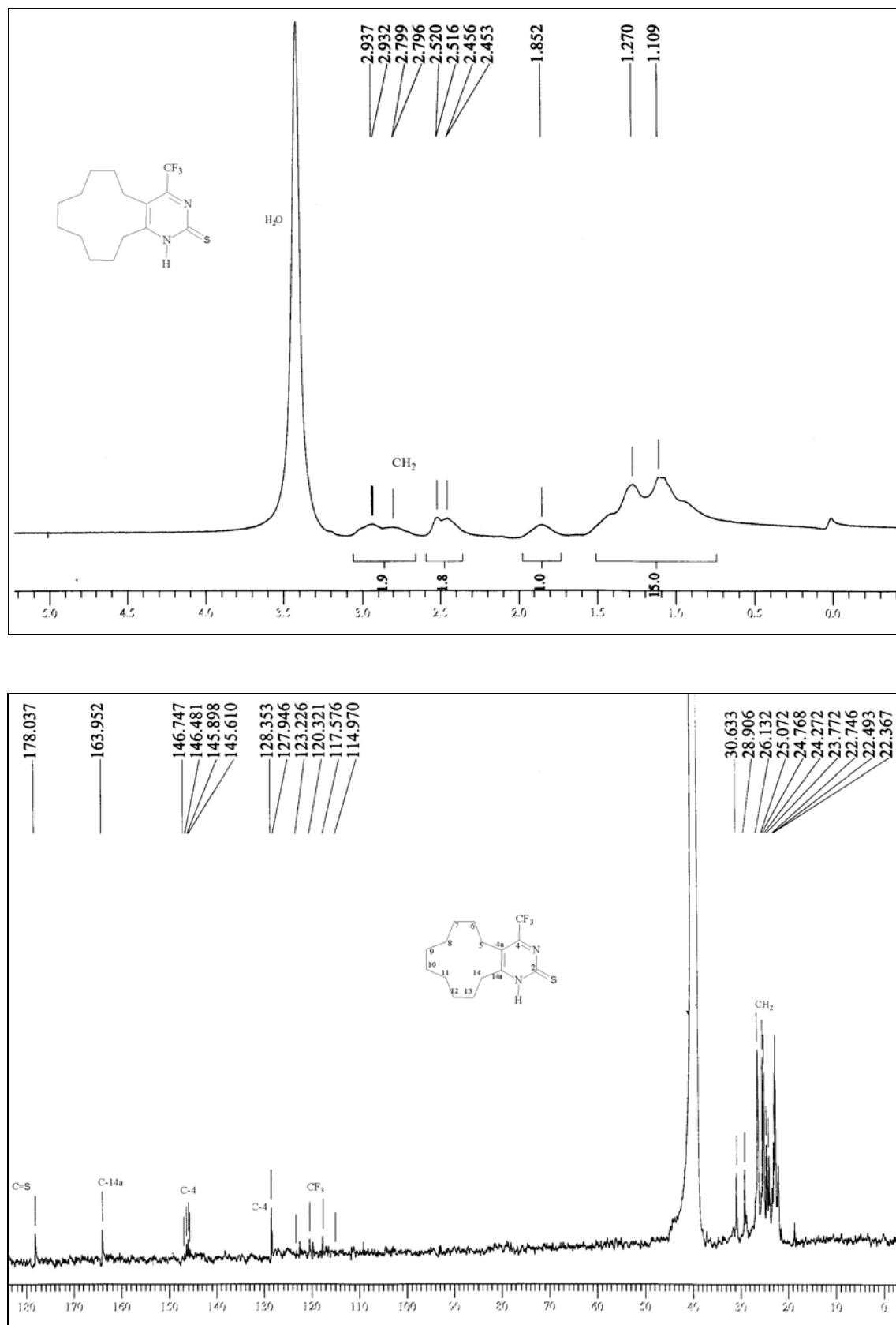


Figura 58 – Espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-ciclododeca[d]-2(1H)pirimidinona (**5h**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

ANEXO III

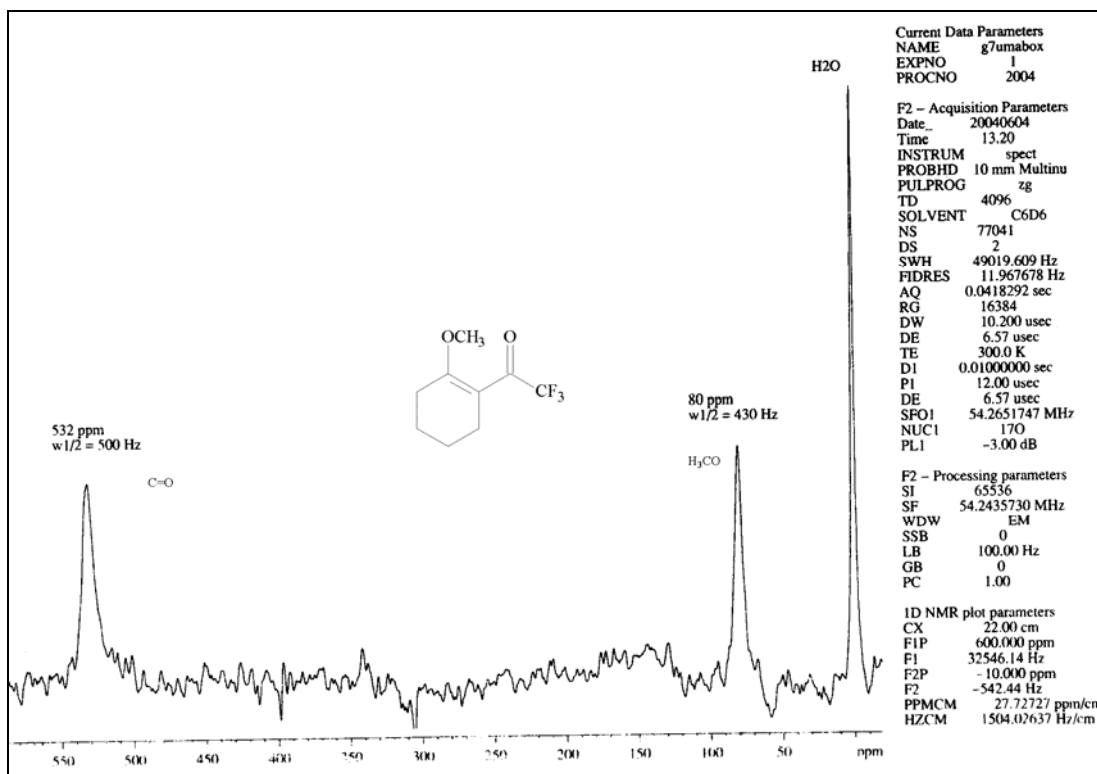


Figura 59 – Espectro de RMN ^{17}O do composto 2-trifluoroacetilmetoxicicloexeno (**3a**)

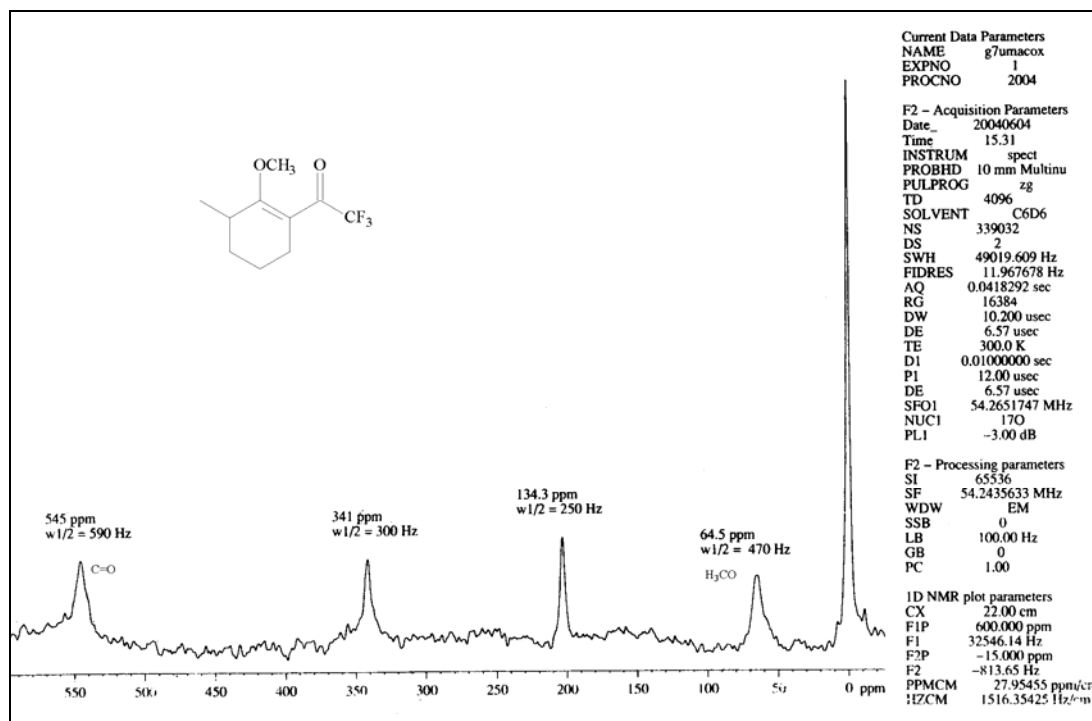


Figura 60 – Espectro de RMN ^{17}O do composto 2-metil-2-trifluoroacetilmetoxicicloexeno (**3b**)

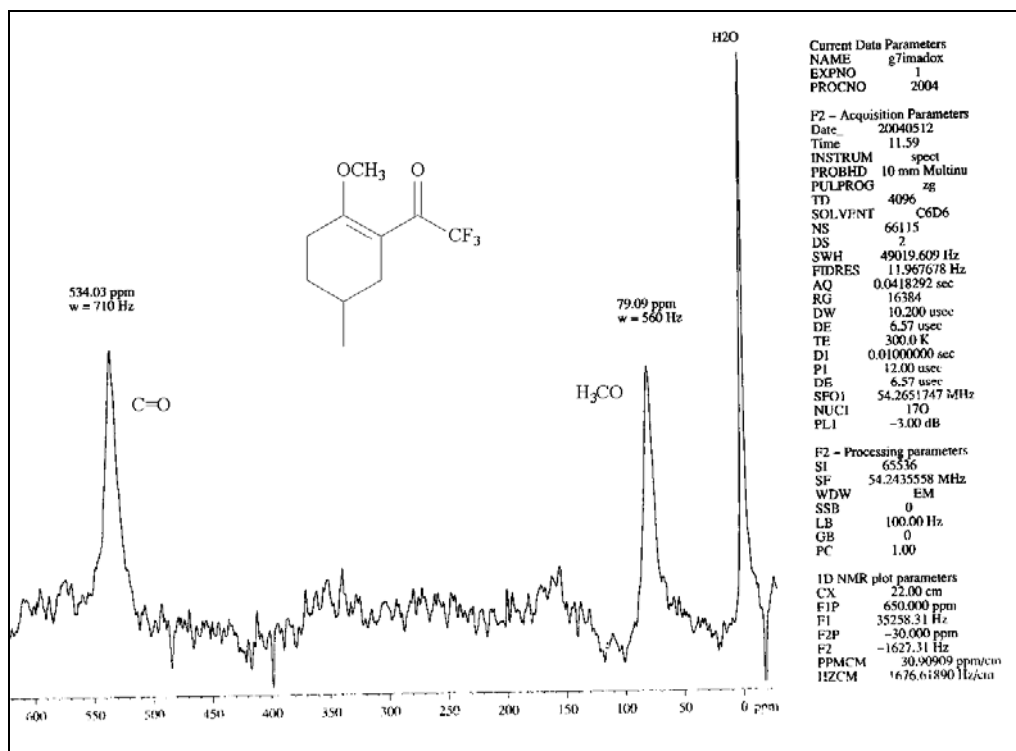


Figura 61 – Espectro de RMN ^{17}O do composto 4-metil-2-trifluoroacetilmetoxicicloexeno (3c)

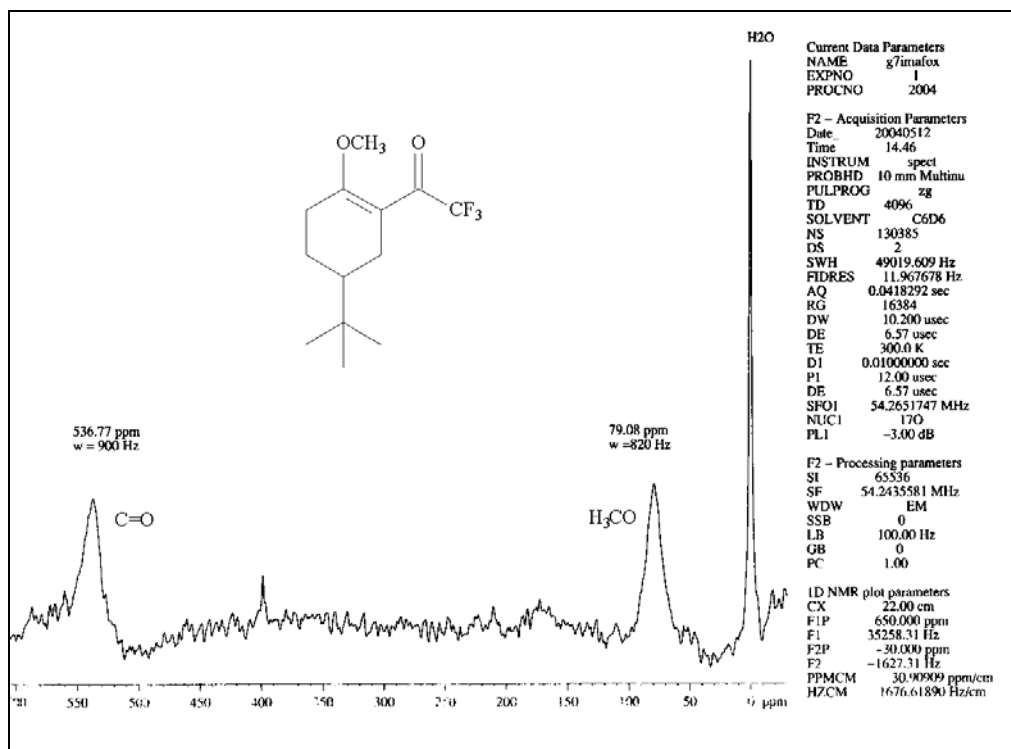


Figura 62 – Espectro de RMN ^{17}O do composto 4-(1,1-dimetiletil)-2-trifluoroacetilmetoxicicloexeno (3d)

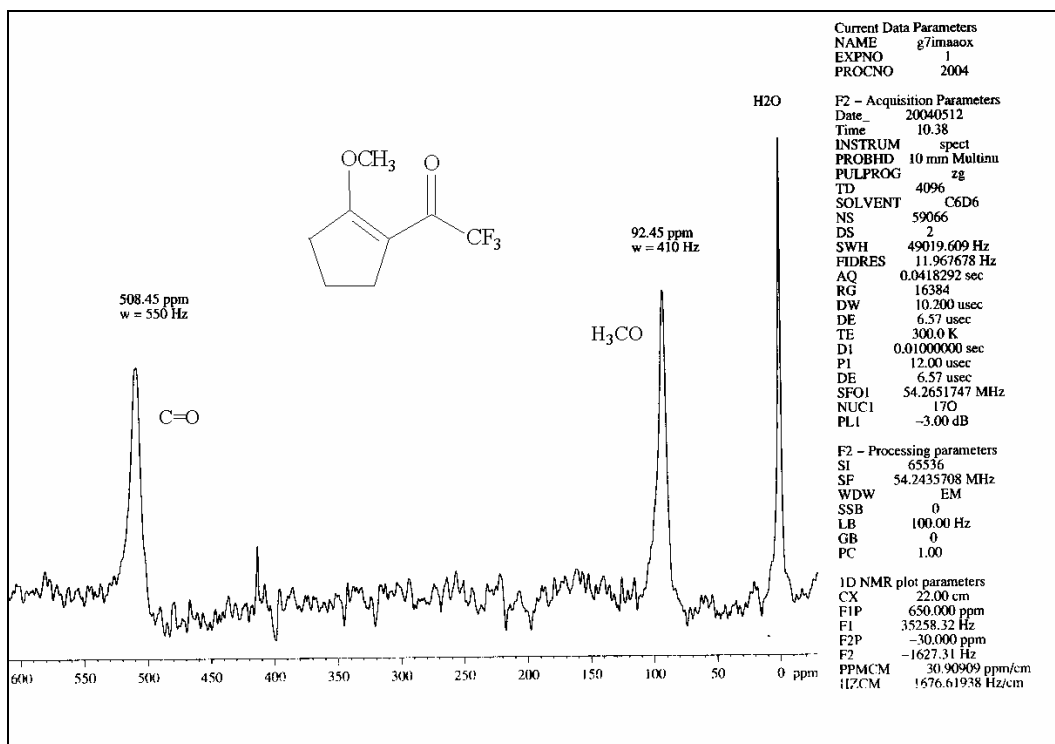


Figura 63 – Espectro de RMN ^{17}O do composto 2-trifluoroacetilmetoxiciclopenteno (**3e**)

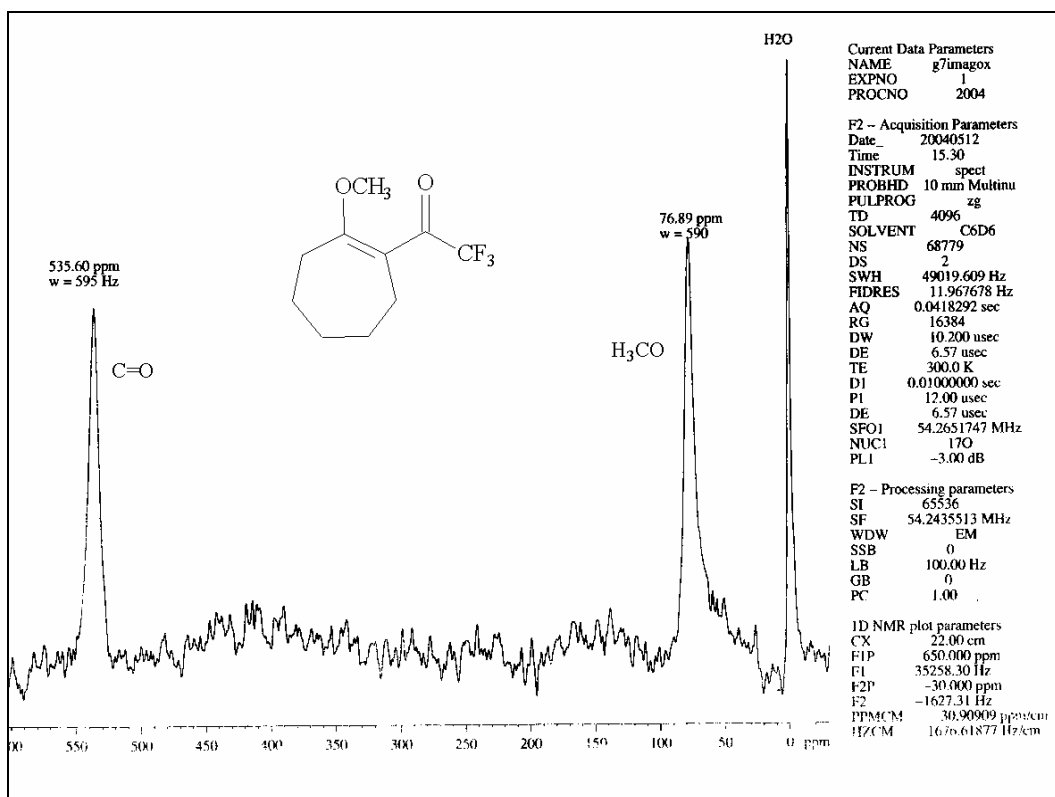


Figura 64 – Espectro de RMN ^{17}O do composto 2-trifluoroacetilmetoxiciclohepteno (**3f**)

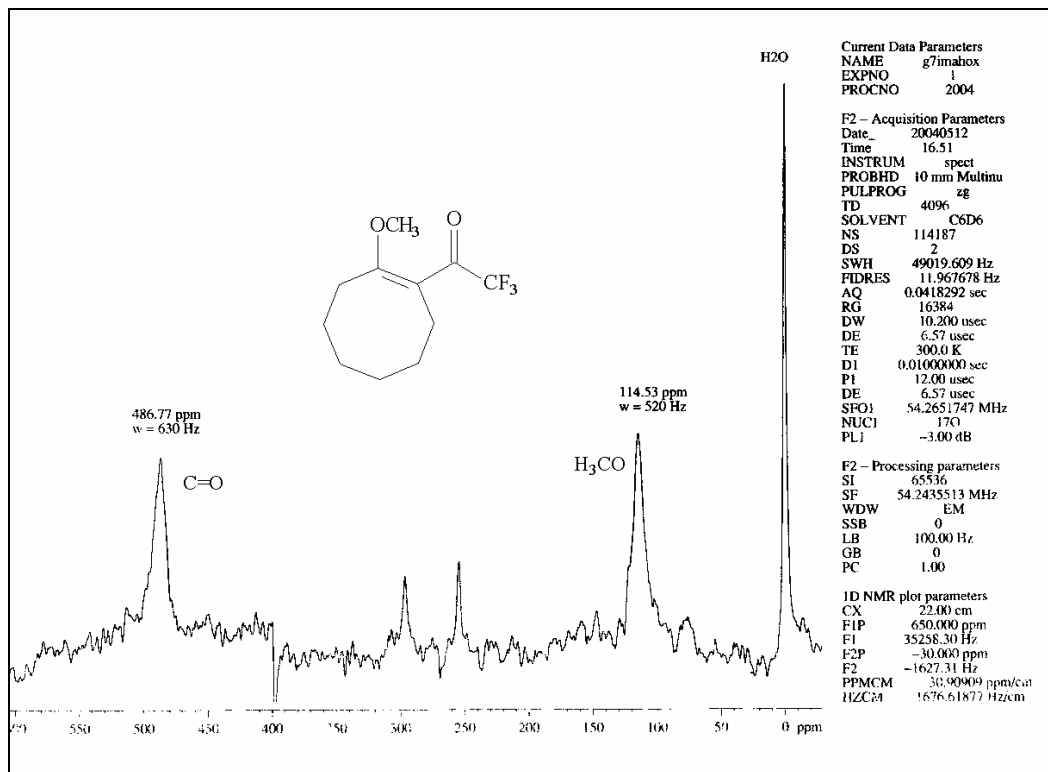


Figura 65 – Espectro de RMN ^{17}O do composto 2-trifluoroacetilmetoxicicloocteno (**3g**)

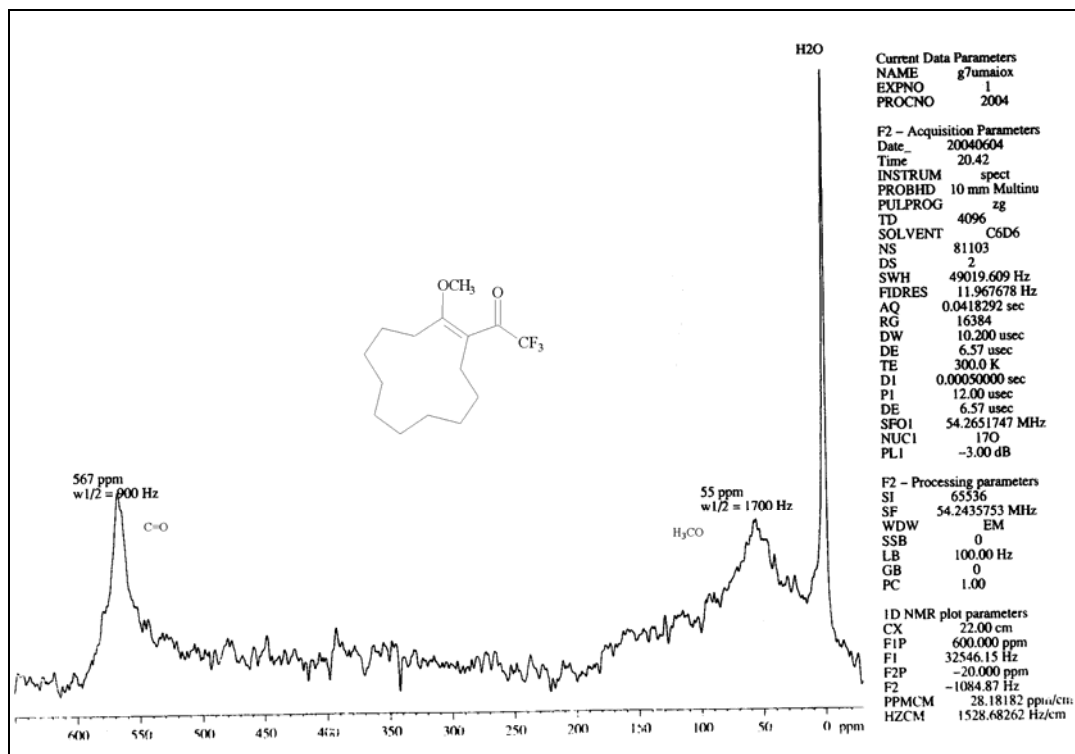


Figura 66 – Espectro de RMN ^{17}O do composto 2-trifluoroacetilmetoxiciclododeceno (**3h**)