



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

**SÍNTESE DE PIRIMIDINAS DERIVADAS DE 7,7,7-
TRIALO-4-METOXI-6-OXO-4-HEPTENOATOS DE
METILA E BI-HÉTEROCCICLOS TRIFLUORMETILADOS**

Dissertação de Mestrado

Juliana Limana Malavolta

**Santa Maria, RS, Brasil
2012**

SINTESE DE PIRIMIDINAS DERIVADAS DE 7,7,7-TRIALO-4-METOXI-6-OXO-4-HEPTENOATOS DE METILA E BI-HETEROCICLOS TRIFLUORMETILADOS

por

Juliana Limana Malavolta

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

Orientador: Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores

**Santa Maria, RS, Brasil
2012**

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

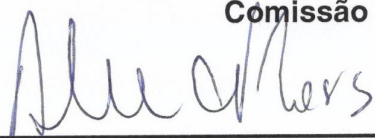
A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**Síntese de Pirimidinas derivadas de 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-
4-heptenoatos de metila e bi-heterociclos trifluormetilados**

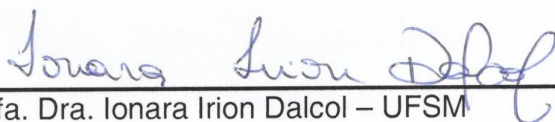
elaborada por
Juliana Limana Malavolta

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

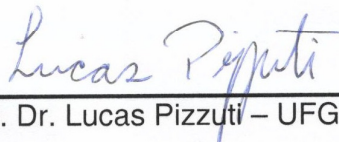
Comissão Examinadora:



Prof. Dr. Alex F. C. Flores – (Presidente/Orientador) – UFSM



Profa. Dra. Ionara Irion Dalcol – UFSM



Prof. Dr. Lucas Pizzuti – UFGD

Santa Maria, 27 de fevereiro de 2012.

*Dedico esta dissertação aos meus pais
Teresinha e Walni, por todo incentivo, amor,
carinho e por terem acreditado junto comigo
que esse sonho seria concretizado.*

*Ao **Prof. Dr. Alex F. C. Flores**, os meus
sinceros agradecimentos e admiração.
Obrigada pela confiança, orientação
e exemplo profissional.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus irmãos **Elizandra** e **Giovane**, muito obrigada pelo apoio, amor e carinho.

À minha pequena e amada sobrinha **Marina** por fazer minha vida mais feliz com seu sincero sorriso e amor.

À **Prof. Dra. Ionara I. Dalcol** e aos **Profs. Drs. Nilo Zanatta e Lucas Pizzuti** pela disponibilidade e colaboração no exame de qualificação e defesa desta dissertação.

À **Dra. Darlene C. Flores**, o meu eterno agradecimento por ter me ensinado a “dar os primeiros passos” dentro do laboratório.

Aos colegas e amigos de laboratório: **Alynne A. Souto, Bruna P. Kuhn, Leandro M. Frigo, Mauro J. Martins, Morgana Doneda, Pauline F. Rosales, Rayane B. Goularte e Rogério F. Blanco** pelos momentos de alegria, respeito e companheirismo compartilhados.

À aluna de iniciação científica **Rayane B. Goularte**, pelo trabalho eficiente e dedicado sem o qual essa dissertação não seria a mesma.

Aos **Profs. Drs. Hélio G. Bonacorso, Marcos A. P. Martins e Nilo Zanatta e seus alunos** pelos empréstimos, essenciais para a execução deste trabalho.

Aos demais alunos e ex-alunos dos **NUQUIMHE** pela convivência agradável e momentos de descontração. Especialmente à **Dra. Luciana A. Piovesan** e ao **Prof. Dr. Lucas Pizzuti** pelos valiosos ensinamentos transmitidos.

Às queridas **Alynne A. Souto** e **Ariéli Pereira** pela convivência, companheirismo e amizade sincera em todos os momentos, agradeço de coração por estarem sempre junto comigo.

À coordenação do curso de Pós-Graduação em Química e aos funcionários **Valéria Velásquez e Ademir Sartori**.

Aos funcionários dos **NAPO** pelas análises de espectrometria de massas.

À **Maria Angélica Lima** pela oportunidade de trabalhar no laboratório de **RMN** e aos demais colegas operadores pelos ensinamentos e colaboração.

Ao **CNPq, CAPES e FAPERGS** pelo suporte financeiro à pesquisa.

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

Síntese de Pirimidinas derivadas de 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila e bi-heterociclos trifluormetilados

AUTOR: Juliana Limana Malavolta
ORIENTADOR: Alex Fabiani Claro Flores

Santa Maria, 27 de fevereiro de 2012.

Este trabalho descreve um método eficiente para a obtenção de pirimidinonas e pirimidinas trialometiladas a partir da reação de ciclocondensação [3+3] dos compostos (7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila com uréia e diferentes amidinas fornecendo a série de pirimidinas e pirimidinonas 6-trifluormetil substituídas e 6-triclorometil substituídas. Alguns compostos da série de pirimidinas trifluormetiladas foram selecionados e levados à reação com monohidrato de hidrazina obtendo-se a série de novas 6-trifluormetilpirimidina-4-propanohidrazida, das quais, duas posteriormente foram levadas à reação de ciclocondensação com uma série de β -alcoxivniltrifluormetil cetonas alquil e aril substituídas dando a nova série de compostos bi-heterocíclicos 4-[(5-(trifluormetil)-5-hidroxi-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-6-(trifluormetil)pirimidinas. As estruturas de todos os compostos sintetizados foram confirmadas por dados de RMN ^1H , ^{13}C e técnicas de RMN bidimensionais como HETCOR e COLOC, além de dados de espectrometria de massas.

Palavras-chave: pirimidinonas, pirimidinas, pirazóis, bi-heterociclos.

ABSTRACT

Master Dissertation
Graduate Program in Chemistry
Universidade Federal de Santa Maria

Synthesis of the Pyrimidines derivatives of methyl 7,7,7-trihalo-4-methoxy-6-oxo-heptenoates and bi-heterocyclic trifluoromethylated

AUTHOR: Juliana Limana Malavolta
ADVISOR: Alex Fabiani Claro Flores

Santa Maria, february 27, 2012.

An efficient method to obtain pyrimidinones and pyrimidines trialomethylated from the cyclocondensation reaction of compounds of methyl 7,7,7-trihalo-4-methoxy-6-oxo-heptenoate with urea and different amidines providing the series of compounds pyrimidines and pyrimidinones trifluoromethylated and trichloromethylated is reported. Some compounds of the series were selected and brought to reaction with hydrazine monohydrate obtaining the series of new 6-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-propanehydrazide, of which two were later brought to reaction with a series of β -alkoxyvinyltrifluoromethyl ketones giving the new series of bis-heterocyclic 4-[(5-(trifluoromethyl)-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-propan-1-one-3-yl]-6-(trifluoromethyl)pyrimidine compounds. The structures of all synthesized compounds were confirmed by ^1H and ^{13}C NMR data, and two-dimensional NMR techniques like HETCOR and COLOC, and mass spectrometry data.

Key words: pyrimidinones, pyrimidines, pyrazoles, bi-heterocyclic.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	vi
RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE TABELAS	vix
LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	xix
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	10
2.1. Síntese de β -alcoxivinil trialometil cetonas e sua aplicação na síntese de heterociclos.....	11
2.2. Síntese de pirimidinas e pirimidinonas derivadas de β -alcoxivinil trialometil cetonas.....	15
2.3. Síntese de 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis derivados de β -alcoxivinil trialometil cetonas.....	22
2.4. Síntese de bi-heterociclos a partir β -alcoxivinil trialometil cetonas.....	31
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	39
3.1. Apresentação dos compostos sintetizados.....	39
3.1.1. Numeração dos compostos sintetizados.....	39
3.1.2. Nomenclatura dos compostos sintetizados.....	40

3.2. Obtenção dos precursores 1, 2 e 6-10	46
3.3. Síntese das pirimidinonas 3,4a	47
3.3.1. <i>Identificação estrutural dos compostos 3,4a</i>	49
3.3.2. <i>Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 3,4a</i>	54
3.4. Síntese das pirimidinas 3b-g e 4d-e, g	56
3.4.1. <i>Identificação estrutural dos compostos 3b-g e 4d-e, g</i>	61
3.4.2. <i>Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 3b-g e 4d-e, g</i>	70
3.5. Síntese das hidrazidas 5d-f	72
3.5.1. <i>Identificação estrutural dos compostos 5d-f</i>	74
3.6. Síntese dos bi-heterociclos 11-20	79
3.6.1. <i>Identificação estrutural dos compostos 11-20</i>	83
3.6.2. <i>Mecanismo proposto para a síntese dos compostos 11-20</i>	94
4. CONCLUSÕES	96
5. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO	98
6. PARTE EXPERIMENTAL	100
6.1. Equipamentos	101
6.1.1. <i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear</i>	101
6.1.2. <i>Ponto de Fusão</i>	102
6.1.3. <i>Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS</i>	102
6.1.4. <i>Análise elementar</i>	102
6.2. Reagentes e Solventes Utilizados	102
6.3. Técnicas de Síntese	103
6.3.1. <i>Procedimento geral para síntese dos precursores 1,2 e 6-10</i>	103

6.3.2. Procedimento geral para síntese das pirimidinonas 3,4a	103
6.3.3. Procedimento geral para a síntese das pirimidinas 3b-g e 4d-e, g	104
6.3.4. Procedimento geral para a síntese das hidrazidas 5d-f	105
6.3.5. Procedimento geral para a síntese dos bis-heterociclos 11-20	105
7. BIBLIOGRAFIA	106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Nomenclatura dos compostos 3a-g	42
Tabela 2.	Nomenclatura dos compostos 4a,d-e,g	43
Tabela 3.	Nomenclatura dos compostos 5d-f	43
Tabela 4.	Nomenclatura dos compostos 11-15	44
Tabela 5.	Nomenclatura dos compostos 16-20	45
Tabela 6.	Condições reacionais para a obtenção do composto 3a	48
Tabela 7.	Análise elementar, rendimento e pontos de fusão dos compostos 3,4a	48
Tabela 8.	Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos 3,4a	53
Tabela 9.	Dados de espectrometria de massas dos compostos 3,4a adquirido por impacto de elétrons de 70 eV.....	53
Tabela 10.	Condições reacionais para a obtenção do composto 3e	58
Tabela 11.	Análise elementar, rendimento e pontos de fusão dos compostos 3b-g	59
Tabela 12.	Análise elementar, rendimento e pontos de fusão dos compostos 4d-e,g	61
Tabela 13.	Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos 3b-g	66
Tabela 14.	Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos 4d-e,g	67
Tabela 15.	Dados de espectrometria de massas dos compostos 3b-g adquirido por impacto de elétrons de 70 eV.....	69

Tabela 16.	Dados de espectrometria de massas dos compostos 4d-e,g adquirido por impacto de elétrons de 70 eV.....	70
Tabela 17.	Condições reacionais para a obtenção do composto 5d	73
Tabela 18.	Análise elementar, rendimento e pontos de fusão dos compostos 5d-f	74
Tabela 19.	Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos 5d-f	77
Tabela 20.	Dados de espectrometria de massas dos compostos 5d-f adquirido por impacto de elétrons de 70 eV.....	79
Tabela 21.	Condições reacionais para a obtenção do composto 12	81
Tabela 22.	Análise elementar, rendimento e pontos de fusão dos compostos 11-15	82
Tabela 23.	Análise elementar, rendimento e pontos de fusão dos compostos 16-20	83
Tabela 24.	Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos 11-15	90
Tabela 25.	Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos 16-20	91
Tabela 26.	Dados de espectrometria de massas dos compostos 11-15	93
Tabela 27.	Dados de espectrometria de massas dos compostos 16-20	93

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Estruturas da Vitamina B ₁ , Celecoxib e Viagra.....	2
Figura 2.	Estruturas de pirimidinas que apresentam atividade biológica comprovada.....	3
Figura 3.	Estruturas da Dipirona e do Fipronil.....	4
Figura 4.	Bi-heterociclos com atividade farmacológica comprovada.....	5
Figura 5.	Centros reativos de carbono das β-alcoxivinil haloalquil cetonas.....	11
Figura 6.	Estrutura de uma pirimidina e uma pirimidinona.....	15
Figura 7.	Estrutura de um pirazol e do seu análogo 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol.....	22
Figura 8.	Complexo ativado e Intermediário catiônico na reação de desidratação do 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol para o correspondente pirazol.	23
Figura 9.	5-Hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-pirazóis estáveis devido à presença de grupos retiradores de elétrons nas posições 1 e 5 do anel.....	24
Figura 10.	Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do compostos 4a	49
Figura 11.	Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do compostos 4a	50
Figura 12.	Espectro de HETCOR em CDCl ₃ do composto 4a	51
Figura 13.	Espectro de COLOC em CDCl ₃ do composto 4a	52
Figura 14.	Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do composto 3d	62
Figura 15.	Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do composto 3d	63
Figura 16.	Espectro de HETCOR em CDCl ₃ do composto 3d	64
Figura 17.	Espectro de COLOC em CDCl ₃ do composto 3d	65

Figura 18.	Espectro de massas do composto 3d	68
Figura 19.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 5d	75
Figura 20.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 5d	76
Figura 21.	Espectro de massas do composto 5d	78
Figura 22.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 12	84
Figura 23.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 expandido do composto 12	85
Figura 24.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 12	86
Figura 25.	Espectro de HETCOR em CDCl_3 do composto 12	87
Figura 26.	Espectro de HETCOR em CDCl_3 expandido do composto 12	88
Figura 27.	Espectro de COLOC em CDCl_3 expandido do composto 12	89
Figura 28.	Espectro de massas do composto 12	93
Figura 29.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 3a	116
Figura 30.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 3a	117
Figura 31.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 4a	118
Figura 32.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 4a	119
Figura 33.	Espectro de HETCOR em CDCl_3 do composto 4a	120
Figura 34.	Espectro de COLOC em CDCl_3 do composto 4a	121
Figura 35.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 3b	122
Figura 36.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 3b	123
Figura 37.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 3c	124
Figura 38.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 3c	125
Figura 39.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 3d	126
Figura 40.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 3d	127
Figura 41.	Espectro de HETCOR em CDCl_3 do composto 3d	128

Figura 42.	Espectro de COLOC em CDCl_3 do composto 3d	129
Figura 43.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 3e	130
Figura 44.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 3e	131
Figura 45.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 3f	132
Figura 46.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 3f	133
Figura 47.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 3g	134
Figura 48.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 3g	135
Figura 49.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 4d	136
Figura 50.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 4d	137
Figura 51.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 4e	138
Figura 52.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 4e	139
Figura 53.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 4f	140
Figura 54.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 4f	141
Figura 55.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 5d	142
Figura 56.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 5d	143
Figura 57.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 5e	144
Figura 58.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 5e	145
Figura 59.	Espectro de RMN ^1H em $\text{DMSO-}d_6$ do composto 5f	146
Figura 60.	Espectro de RMN ^{13}C em $\text{DMSO-}d_6$ do composto 5f	147
Figura 61.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 11	148
Figura 62.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 11	149
Figura 63.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 11	150
Figura 64.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 12	151

Figura 65.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 12	152
Figura 66.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 12	153
Figura 67.	Espectro de RMN HETCOR em CDCl_3 do composto 12	154
Figura 68.	Espectro de RMN HETCOR expandido em CDCl_3 do composto 12 ...	155
Figura 69.	Espectro de RMN COLOC em CDCl_3 do composto 12	156
Figura 70.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 13	157
Figura 71.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 13	158
Figura 72.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 14	159
Figura 73.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 14	160
Figura 74.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 15	161
Figura 75.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 15	162
Figura 76.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 16	163
Figura 77.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 16	164
Figura 78.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 17	165
Figura 79.	Espectro de RMN ^{13}H em CDCl_3 do composto 17	166
Figura 80.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 17	167
Figura 81.	Espectro de RMN HETCOR em CDCl_3 do composto 17	168
Figura 82.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 18	169
Figura 83.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 18	170
Figura 84.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 19	171
Figura 85.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 19	172
Figura 86.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 20	173
Figura 87.	Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 20	174
Figura 88.	Espectro de massas do composto 3a	176

Figura 89.	Espectro de massas do composto 3b	176
Figura 90.	Espectro de massas do composto 3c	177
Figura 91.	Espectro de massas do composto 3d	177
Figura 92.	Espectro de massas do composto 3e	178
Figura 93.	Espectro de massas do composto 3f	178
Figura 94.	Espectro de massas do composto 3g	179
Figura 95.	Espectro de massas do composto 4a	179
Figura 96.	Espectro de massas do composto 4d	180
Figura 97.	Espectro de massas do composto 4e	180
Figura 98.	Espectro de massas do composto 4g	181
Figura 99.	Espectro de massas do composto 5d	181
Figura 100.	Espectro de massas do composto 5e	182
Figura 101.	Espectro de massas do composto 5f	182
Figura 102.	Espectro de massas do composto 11	183
Figura 103.	Espectro de massas do composto 12	183
Figura 104.	Espectro de massas do composto 13	184
Figura 105.	Espectro de massas do composto 14	184
Figura 106.	Espectro de massas do composto 15	184
Figura 107.	Espectro de massas do composto 16	185
Figura 108.	Espectro de massas do composto 17	185
Figura 109.	Espectro de massas do composto 18	185
Figura 110.	Espectro de massas do composto 19	186
Figura 111.	Espectro de massas do composto 20	186

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

MCPBA	Ácido <i>m</i> -cloro Perbenzóico
TsOH	Ácido <i>p</i> -tolueno Sulfônico
<i>J</i>	Constante de acoplamento
CG/MS	Cromatógrafo Gasoso/Espectrômetro de Massas
COLOC	Correlated Long range Coupling
LC/MS	Cromatógrafo Líquido/Espectrômetro de Massas
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
eV	Elétron Volts
Equiv.	Equivalente
EtOH	Etanol
Et ₂ O	Éter Dietílico
Ph	Fenila
Hz	Hertz
HETCOR	Heteronuclear Correlation
LI	Líquido Iônico
i-PrOH	Isopropanol
MeOH	Metanol
Me	Metila
MO	Micro-ondas
Py	Piridina
p.f.	Ponto de Fusão
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
t.a.	Temperatura Ambiente
Et ₃ N	Trietilamina
BF ₃ ·OEt ₂	Trifluoreto de Boro Eterato
)))	Ultrassom

Introdução e Objetivos

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos heterocíclicos constituem uma classe de grande importância para a vida, pois mais da metade de todos os compostos conhecidos são heterociclos, com destaque para fármacos, produtos agroquímicos, vitaminas, princípios ativos em plantas, sendo integrantes de materiais de diversificada aplicabilidade.¹ Extraídos da natureza ou obtidos sinteticamente os compostos heterocíclicos são comuns na Química Orgânica e muitos têm propriedades biológicas definidas.² A vitamina B₁ (Tiamina), o *Celecoxib* (usado como anti-inflamatório), o medicamento *Viagra*[®], são alguns exemplos de compostos que possuem anéis heterocíclicos em sua estrutura (**Figura 1**).

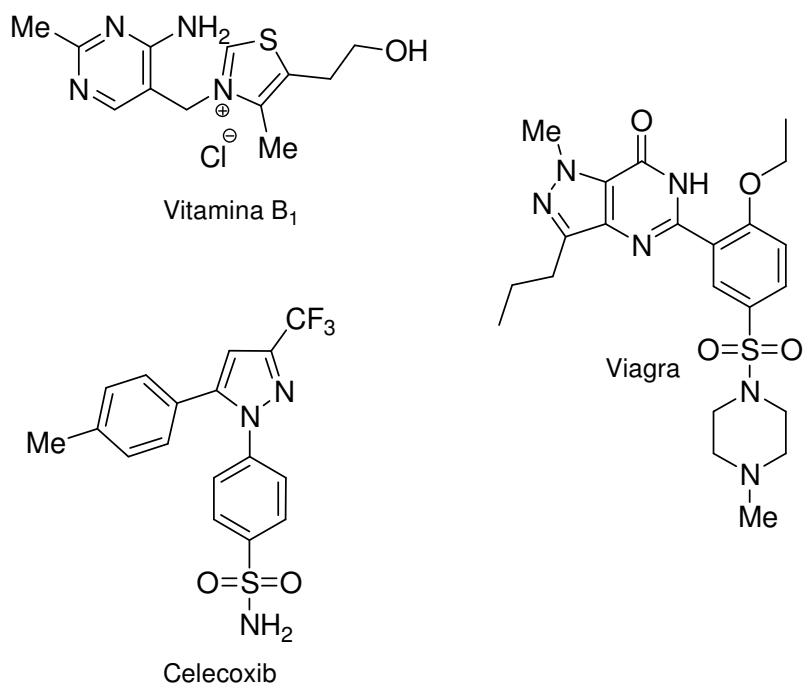


Figura 1. Estruturas da Vitamina B₁, Celecoxib e Viagra.

Na luta contra doenças, alguns dos avanços mais significativos têm sido alcançados devido ao planejamento da síntese e de testes realizados com novas estruturas, muitas das quais são derivados heteroaromáticos. Além disso, um grande número de pesticidas, antibióticos e alcalóides são produtos naturais heterocíclicos de

grande relevância para a saúde humana e animal. Devido a estes fatores, aliados à química de heterociclos ser uma fonte inesgotável de novos compostos, devido às inúmeras combinações possíveis, os pesquisadores têm trabalhado constantemente no desenvolvimento e na produção de fármacos, pesticidas, inseticidas, rodenticidas, baseados em modelos naturais, o que tem proporcionado melhores condições de vida à sociedade. Outras importantes aplicações práticas dos heterociclos são como aditivos e modificadores em uma ampla variedade de indústrias, como na de cosméticos, plásticos, tintas, solventes e antioxidantes, além de possuírem papel fundamental em grande parte dos processos bioquímicos.³ Conseqüentemente, o desenvolvimento de novas metodologias e o emprego estratégico de métodos conhecidos para a síntese de compostos heterocíclicos complexos continuam a dirigir o campo da química orgânica sintética.

Dentre os sistemas heterocíclicos destacam-se as pirimidinas, os pirazóis e seus derivados que atraem interesse de pesquisadores devido a sua importância medicinal e biológica.

No caso das pirimidinas, isso ocorre principalmente porque elas estão presentes em organismos vivos e muitas delas fazem parte de moléculas de ácidos nucleicos, como DNA e RNA, os quais são essenciais na biossíntese de proteínas. Esta bioatividade pode ser modificada ou desativada, dependendo do tipo e da posição de substituintes.^{3a-b} Compostos pirimidínicos têm sido utilizados na medicina como sedativos, hipnóticos, anticonvulsivos, anestésicos e no tratamento do diabetes.^{3a-b,4} Pirimidinas também estão sendo amplamente utilizadas na agricultura como inseticidas e fungicidas.^{5,6} Dentre vários exemplos, podemos citar algumas pirimidinas como o *Darapin*, utilizado como agente antimicrobiano,⁷ o antimetabólico *5-fluor-uracil*,^{8,2a} utilizado no tratamento do câncer, e alguns inseticidas e fungicidas como o *Pyrimethanil*, *Ferizzone* e *Pyrimicarb*^{3a} (**Figura 2**).

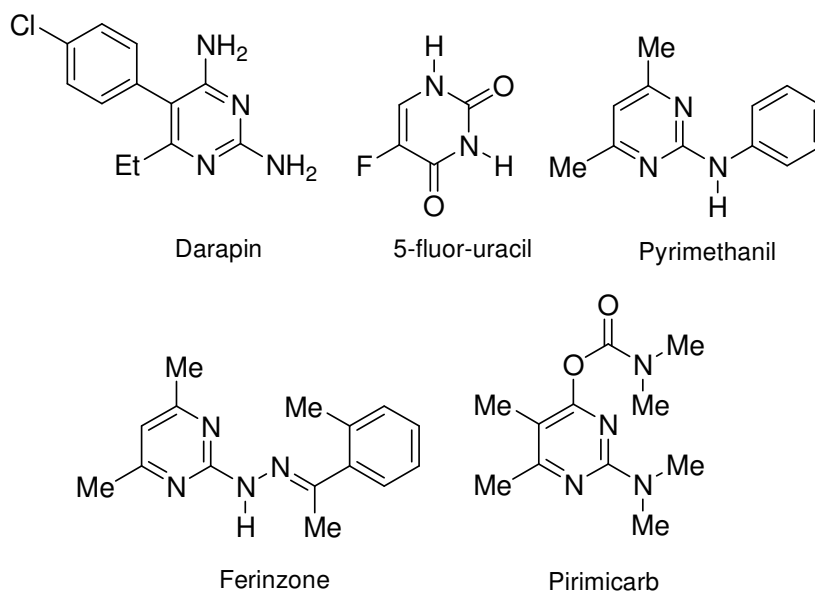


Figura 2. Estruturas de pirimidinas que apresentam atividade biológica comprovada.

Já os núcleos pirazolínicos, devido ao grande número de ligações polarizadas contidas em sua estrutura, apresentam atividade biológica e reatividade química bastante exploradas.^{3a-b} Sendo assim, estes núcleos têm sido empregados como anti-inflamatórios, antipiréticos, analgésicos,⁹ bactericidas, fungicidas,¹⁰ bem como promissores inibidores da monoamino oxidase, para o tratamento de doenças como Parkinson e Alzheimer.¹¹ Como exemplos, podemos citar a *Dipirona*, um dos mais conhecidos analgésicos comercialmente disponíveis, e o *Fipronil*, usado como inseticida (**Figura 3**).¹²

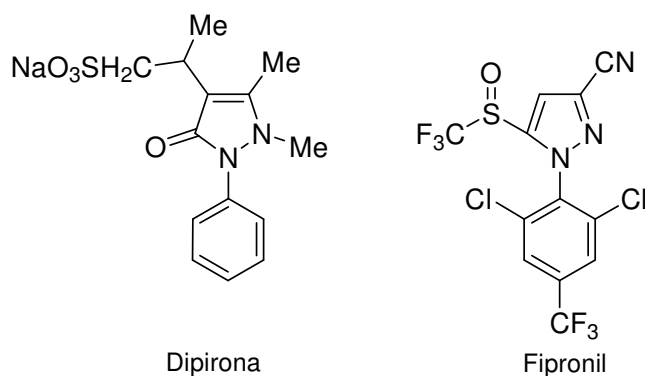


Figura 3. Estruturas da Dipirona e do Fipronil

Compostos bi-heterocíclicos possuem em sua estrutura molecular dois heterociclos ligados através de grupos alquílicos, derivados carbonílicos ou diretamente entre si. Estes compostos são interessantes por apresentarem grande potencial de aplicação como materiais elétricos e eletrônicos, como monômeros, para a síntese de polímeros condutores, com interessantes propriedades fotofísicas e fotoquímicas.^{13,14,15}

Os bi-heterociclos derivados de anéis pirimidínicos e pirazolínicos fazem parte de uma importante classe de compostos com comprovada atividade farmacológica, como agentes contra tumor pulmonar (I) (**Figura 4**).¹⁶⁻¹⁸ Em 1969, pesquisadores japoneses realizaram a síntese e investigação da atividade anti-inflamatória de vários 1- e 2-[pirazolil]pirimidinas. Isto conduziu, em 1973, à descoberta do 4-metóxi-2-[5-metóxi-3-metil-1*H*-pirazol-1-il]-6-metilpirimidina, o *Epirizol*, um fármaco que apresenta atividade anti-inflamatória com baixa toxicidade. Este produto provou inibir lesões gástricas induzidas por AINES (Agentes anti-inflamatórios não esteróides) ácidos (**Figura 4**).^{16,17,19}

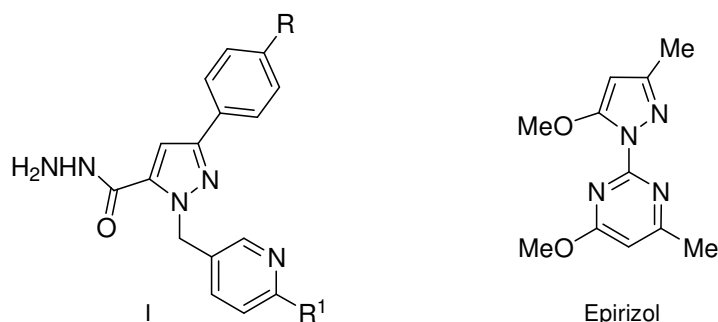


Figura 4. Bi-heterociclos com atividade farmacológica comprovada

As primeiras sínteses de 2-[pirazolil]pirimidinas foram relatadas em 1963. Desde então, novos métodos para obtenção destes importantes compostos tem sido pouco explorados.

Existem muitos métodos para a síntese de compostos heterocíclicos, geralmente estes métodos são complementares, podendo fornecer diferentes tipos de substituintes no composto formado. Reações de ciclocondensação estão entre as importantes transformações sintéticas que possibilitam a obtenção de novos compostos heterocíclicos e a necessidade de aprimorar esta metodologia é evidente.³ Neste contexto, os pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) vêm desenvolvendo e adaptando rotas sintéticas visando à obtenção de heterociclos estrategicamente substituídos com aplicação comprovada ou análogos estruturais de compostos com aplicação conhecida que fornecem, ainda, possibilidades de derivatizações para outras estruturas. Dessa forma, o trabalho de nosso grupo tem sido direcionado à obtenção sistemática de precursores β -alcoxivinil cetonas, através da reação de acilação de enoléteres e acetais com agentes acilantes, principalmente polialogenados.²⁰ Os enoléteres, ao sofrerem reação de substituição no carbono beta com agentes acilantes, fornecem séries de β -alcoxivinil cetonas ou 4-alcoxi-3-alquen-2-onas. Estes blocos precursores 1,3-dieletrofílicos vêm sendo utilizados na obtenção de heterociclos de cinco, seis e sete membros via reações de ciclocondensação com 1,2-, 1,3- e 1,4-dinucleófilos,^{20a,21-23} além de outros compostos alifáticos,²⁴⁻²⁶ os quais, na sua maioria, apresentam o grupo triometila em suas estruturas. Os primeiros estudos visaram à otimização da reação de acilação comparando as acilações de enoléteres, acetais e enaminas com agentes acilantes halogenados para a obtenção de 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas.^{20c} Desde então, estes precursores têm sido aplicados em reações com diferentes dinucleófilos, mostrando uma regioquímica bem definida para fechamento de anéis heterocíclicos.^{3d,27}

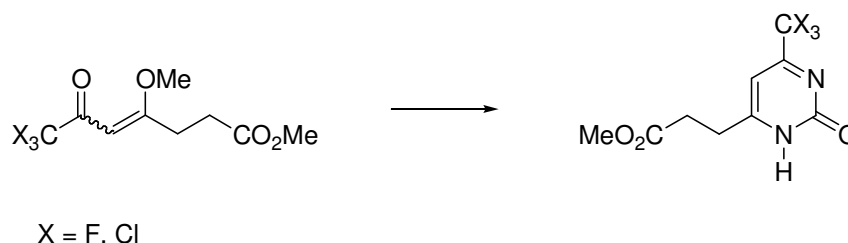
Em relação à síntese de derivados pirazólicos e pirimidínicos, nosso grupo tem utilizado as β -alcoxivinil cetonas em reações com hidrazinas e amidinas, respectivamente, e seus derivados.^{28,33c} Essas duas metodologias são conhecidas por uma rota [3+2] para os pirazóis, e uma rota [3+3] para as pirimidinas.^{3a} Assim, a rota de síntese dos pirazóis pode ser especificada como [CCC+NN], onde o bloco CCC é proveniente da enona e o bloco NN é uma hidrazina, e a rota de síntese das pirimidinas pode ser especificada como [CCC+NCN], onde o bloco CCC, assim como nos pirazóis, é proveniente de uma enona e o bloco NCN é uma amidina.

O trabalho do NUQUIMHE tem possibilitado a introdução de fragmentos halogenados em compostos heterocíclicos, bem como no precursor, possibilitando a solução de problemas sintéticos, além de conferir mudanças nas propriedades físico-químicas destes compostos, como polaridade, lipossolubilidade e polarizabilidade. Também é possível observar o efeito destes substituintes no comportamento químico,

espectroscópico²⁹ e na atividade farmacológica dos compostos obtidos.³⁰ Além disso, o grupo trifluormetil leva a uma acentuada mudança na reatividade do anel. A alta eletronegatividade do flúor capacita o grupo trifluormetil a diminuir a densidade de elétrons e a basicidade da molécula, como também acentuar a eletrofilicidade dos grupos vizinhos. Em muitos sistemas, a substituição do grupo metil por um grupo trifluormetil resulta em um acréscimo de lipofilicidade ($\pi_{CF_3}=1,07$ versus $\pi_{CH_3}=0,5$). Esta lipofilicidade proporciona uma maior permeabilidade nas membranas celulares, o que pode levar a uma maior e mais fácil absorção, facilitando o transporte dessas moléculas dentro do sistema biológico e, portanto melhorar as propriedades farmacocinéticas das drogas. Estas propriedades têm feito com que compostos organo-fluorados sejam muito utilizados na Química Medicinal.^{31,32} Por outro lado, a presença do grupo triclorometila frequentemente confere propriedades tóxicas aos compostos orgânicos, entretanto, este grupo é importante do ponto de vista sintético, devendo ser ressaltada a sua versatilidade como precursor na obtenção de ácidos carboxílicos, ésteres e amidas.³³

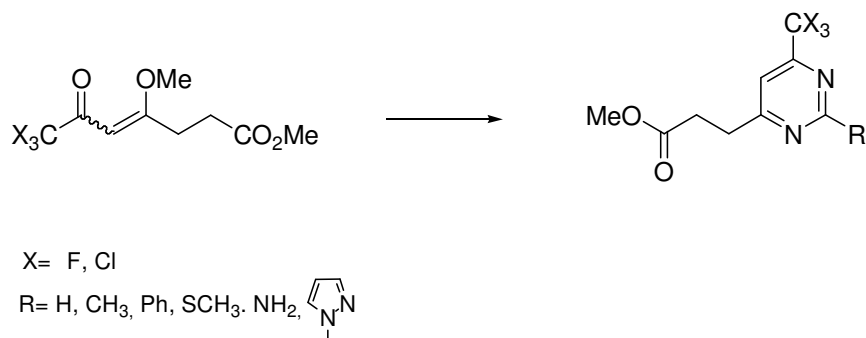
Por conseguinte, considerando as questões descritas e a experiência de nosso grupo na síntese de novos heterociclos polifuncionalizados através da utilização de blocos precursores β -alcoxivinil cetonas, além do interesse na síntese de novos compostos com alto valor agregado, o presente trabalho tem por objetivos:

- (i) Realizar reações de ciclocondensação do tipo [3+3] para a síntese de uma série de pirimidinonas através da reação de 7,7,7-trifluor(cloro)-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila com uréia (**Esquema 1**);



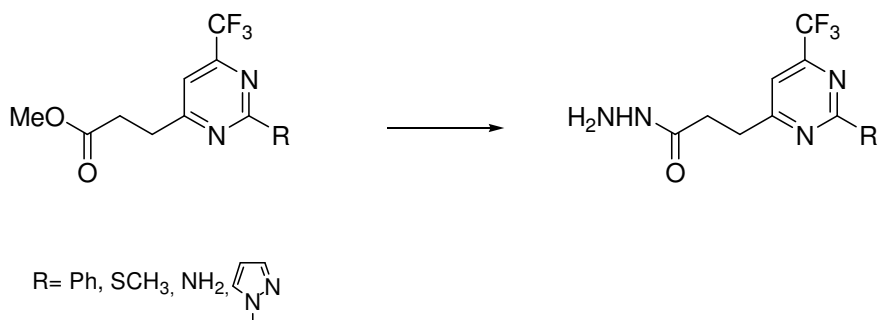
Esquema 1. Síntese de pirimidinonas trialometiladas

- (ii) Realizar reações de ciclocondensação do tipo [3+3] para a síntese de uma série de pirimidinas através da reação de 7,7,7-trifluor(cloro)-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila com uma variedade de amidinas (**Esquema 2**);



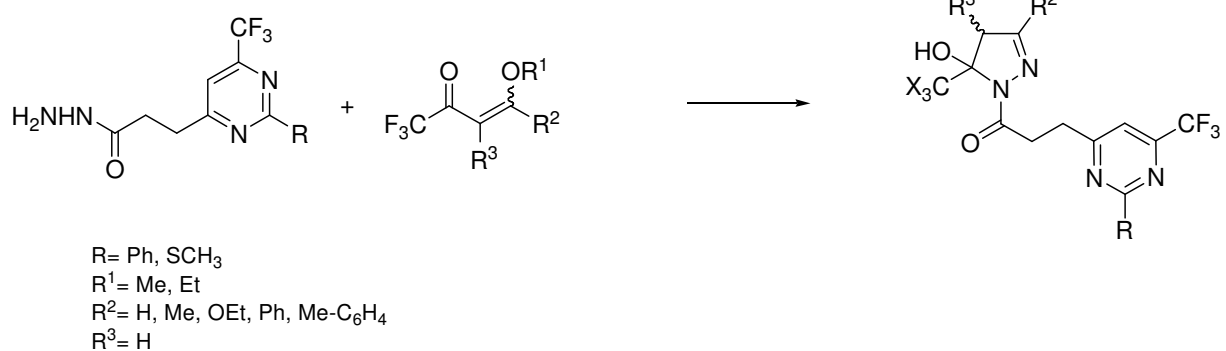
Esquema 2. Síntese de pirimidinas trialometiladas.

- (iii) Sintetizar hidrazidas derivadas de algumas pirimidinas explorando a versatilidade da cadeia lateral funcionalizada do propanoato de metila (**Esquema 3**);



Esquema 3. Síntese de novas hidrazidas.

- (iv) Explorar a reatividade das hidrazidas sintetizadas frente a reações de ciclocondensação do tipo [3+2] com diferentes β -alcoxiviniltrifluormetil cetonas para a síntese de uma série de bi-heterociclos pirazolil-pirimidinas (**Esquema 4**);



Esquema 4. Síntese de pirazolil-pirimidinas.

- (v) Promover a elucidação estrutural dos compostos sintetizados através de ressonância magnética nuclear ^1H e ^{13}C e técnicas bidimensionais, além de espectrometria de massas.

Revisão da Literatura

2. REVISÃO DA LITERATURA

Este capítulo tem por objetivo apresentar referências relacionadas ao trabalho desenvolvido nesta dissertação, a fim de localizá-lo no contexto geral da síntese orgânica. Inicialmente, será apresentada uma breve revisão sobre a síntese de β -alcoxiviniltrialometil cetonas e seu emprego na síntese dos mais diversos heterociclos. Posteriormente, serão abordados os principais trabalhos relacionados à obtenção de pirimidinas, pirazóis e bi-heterociclos derivados especificamente de β -alcoxiviniltrialometil cetonas.

2.1 Síntese de β -alcoxivinil trialometil cetonas e sua aplicação na síntese de heterociclos

A introdução de grupamentos halogenados em moléculas orgânicas contribui para mudanças significativas nas suas propriedades físicas e químicas e, por isso, a síntese destes compostos tem recebido considerável atenção nos últimos anos.^{20a,d,f,e,i,m,34a-d} O método mais eficiente para a inserção de halogênios em compostos orgânicos é através da utilização de blocos precursores que já contenham halogênios. As β -alcoxivinil trialometil cetonas ou 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas têm se mostrado importantes blocos precursores versáteis para a síntese de diferentes compostos heterocíclicos.^{20a,d,f,e,i,m,34a-d} As enonas são compostos análogos aos compostos 1,3-dicarbonílicos e possuem sítios reativos de carbono bastante distintos, uma vez que o carbono carbonílico (C2) e o carbono- β (C4) são os dois centros eletrofílicos, e o carbono- α (C3) é o centro nucleofílico desta molécula (**Figura 5**).

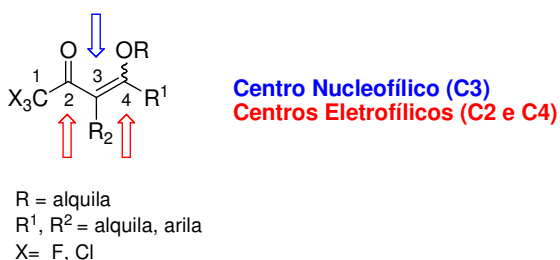
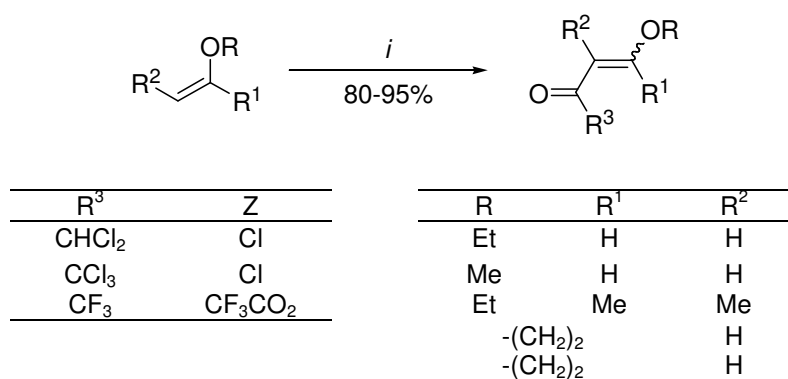


Figura 5. Centros reativos de carbono das β -alcoxivinil haloalquil cetonas

A síntese das β -alcoxivinil trialometil cetonas tem sido realizada através de reações de substituição eletrofílica no carbono- β de enoléteres e acetais com agentes acilantes halogenados, conforme descrito por *Hojo e col.*^{34d,35c-d} e por *Effenberger e col.*^{35c-d}. A partir da década de 90, os pesquisadores do NUQUIMHE têm desenvolvido metodologias para a síntese de β -alcoxivilhalometil cetonas, de forma sistemática, para vários acetais/enoléteres e haloacilantes,^{20a,d,f,e,i,m,34a-d} bem como a sua utilização na obtenção de heterociclos de cinco, seis e sete membros, como pirróis, pirazóis, pirimidinas, diazepinos, entre outros.^{3d-e,20g,j,k,21a,22a-b,33d,36,37}

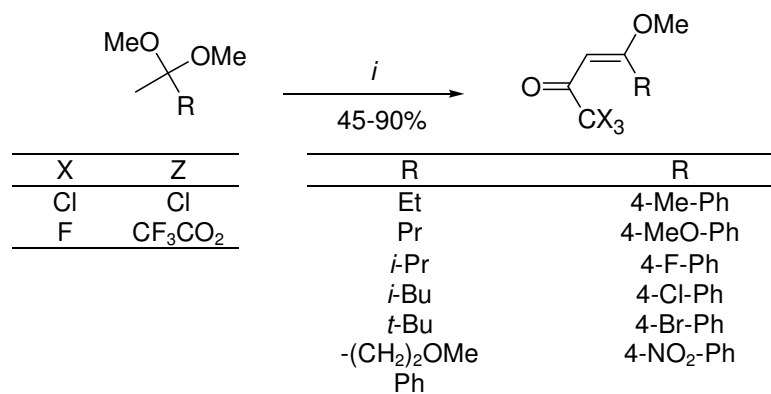
β -alcoxivinilalometil cetonas foram obtidas, em bons rendimentos, a partir da reação de enoléteres com anidrido trifluoroacético, cloreto de tricloroacetila ou cloreto de dicloroacetila (**Esquema 5**). Nas reações de enoléteres com o cloreto de tricloroacetila ou de dicloroacetila, a reação foi realizada usando diclorometano como solvente; e na reação com anidrido trifluoroacético o solvente escolhido foi o éter etílico.^{20a,d}



i: R³COZ, Piridina, -10-25 °C, 16 h

Esquema 5.

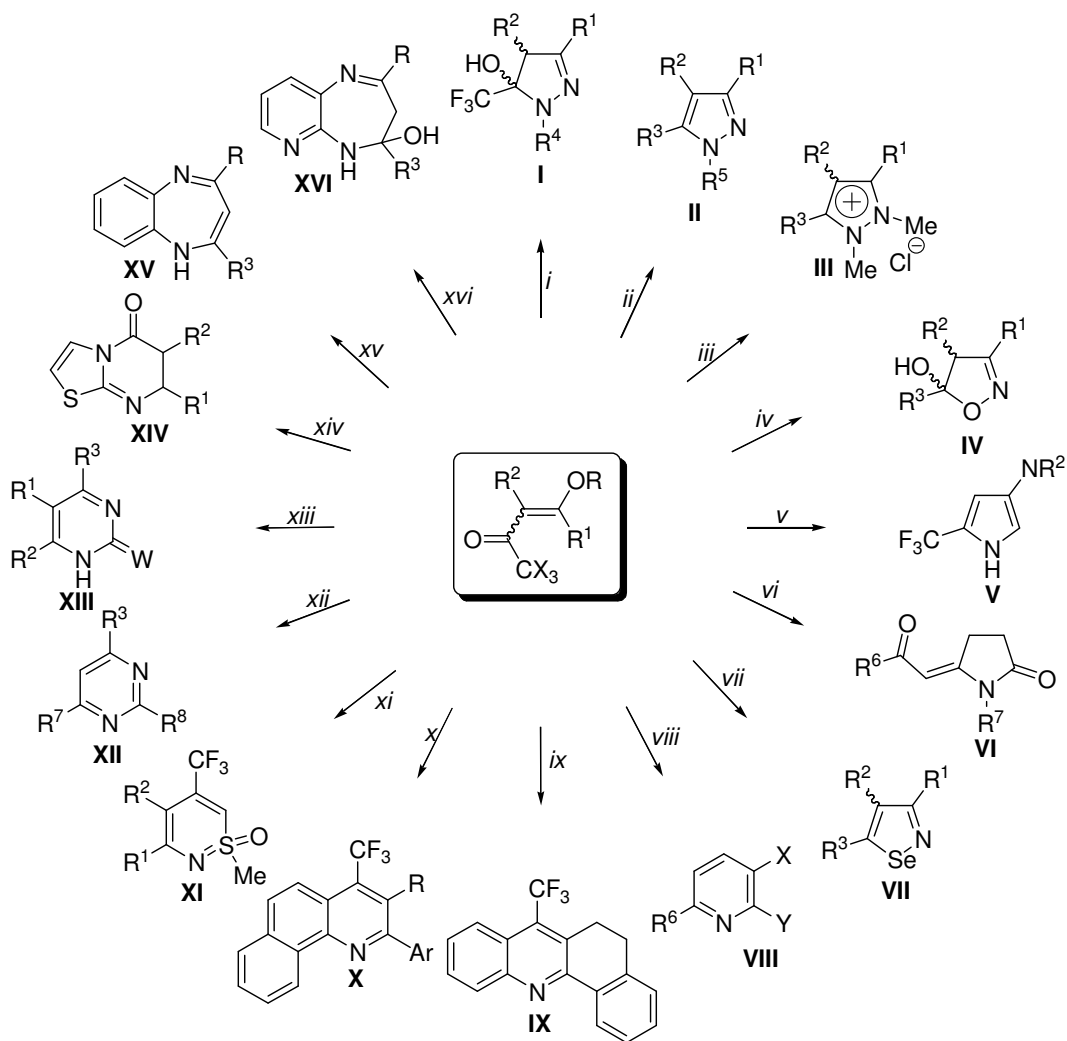
Com base em metodologias desenvolvidas por *Hojo e col.*, os pesquisadores do NUQUIMHE sistematizaram a acilação direta de acetais derivados de acetofenonas^{20b,c} e alquilcetonas^{20e} com rendimento de moderados a bons (**Esquema 6**). Para uma revisão detalhada sobre metodologias de síntese e reatividade das 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas consultar também as referências 20f,i,38,39.



i: CX₃COZ, Piridina, CHCl₃, 0-70 °C, 5-24 h.

Esquema 6.

Os pesquisadores do NUQUIMHE têm explorado o potencial sintético destes importantes blocos precursores 1,3-dieletrofilicos na síntese de uma extensa variedade de compostos heterocíclicos. Estes precursores fornecem uma estratégia importante para a obtenção de compostos heterocíclicos halometil-substituídos, devido a suas promissoras propriedades. Uma infinidade de heterociclos já foram sintetizados pelo NUQUIMHE através de reações destes precursores com os mais variados nucleófilos, sendo que alguns destes foram alvos de grande estudos e evidenciaram resultados tais como : As reações das 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas com hidrazinas substituídas por grupamentos retiradores de elétrons levam ao isolamento de 4,5-diidropirazóis (I) com o grupo –CX₃ ligado diretamente ao anel, enquanto que hidrazinas substituídas por grupamentos doadores de elétrons levam à formação de pirazóis desidratados (II).^{20e,36,37} A reação das enonas com cloridrato de N,N-dimetilidrazina levou a formação de uma série de sais de pirazolíneo (III).⁴⁰ A reação entre cloridrato de hidroxilamina e 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas também foi descrita, e a mesma originou séries de diidroisoxazóis (IV).^{20a,d,21a,33c,37a,b} Além de 4,5-diidropirazóis e 4,5-diidroisoxazóis, outros anéis heterocíclicos, como pirróis (V),^{36b} pirrolidinonas (VI),⁴¹ isoselenazóis (VII),^{20k} piridinas (VIII),⁴² acridinas (IX),^{37m} quinolinas (X),^{37g} tiazinas (XI),^{20g} pirimidinas (XII) e (tio)pirimidinonas (XIII),^{36,43} tiazolopirimidinonas (XIV),^{20j} benzo(pirido)diazepinos (XV e XVI),^{37d,n} também têm sido obtidos a partir de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas (Esquema 7).



i, ii. Ref 20e,36,37

vi. Ref. 41

x. Ref. 37g

xv, xvi. Ref. 37d,n

iii. Ref 40

vii. Ref. 20k

xi. Ref. 20g

iv. Ref 20d,21a,33c,37a-b

viii. Ref. 42

xii, xiii. Ref. 36,43

v. Ref 36b

ix. Ref. 37m

xiv. Ref. 20j

R		X	CO ₂ Me, CN
R	H, Me, Ph	Y	OH, NHNHCOR (R=alquila, arila)
R ¹	H, alquila, CH ₂ N ₃ , arila, heteroarila	W	O, S
R ²	H, alquila	Z	C, N
R ¹ , R ²	-(CH ₂) ₂ -, -(CH ₂) ₃		
R ³	CF ₃ , CCl ₃ , CHCl ₂ , CO ₂ Et		
R ⁴	CHO, CO ₂ Me, CONH ₂ , CSNH ₂ , 2-pirazolil, 2-furoil, 2-tenoil, 2-isonocotinoil, 2-piridil, Ph, Me-4-PhSO ₂		
R ⁵	H, Me, Ph		
R ⁶	CCl ₃ , CF ₃		
R ⁷	n-Pr, CH ₂ Ph, arila		
R ⁸	SMe, Me, arila, NH ₂		

Esquema 7.

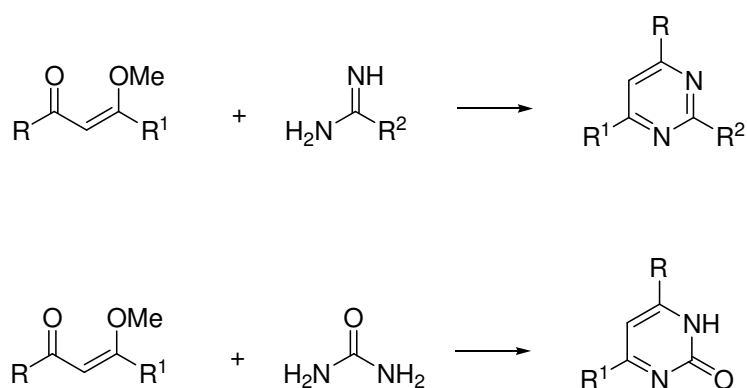
2.2. Síntese de pirimidinas e pirimidinonas derivadas de β -alcoxivinil trialometil cetonas

As pirimidinas e pirimidinonas são compostos heterocíclicos de seis membros os quais possuem quatro átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio nas posições 1,3 do anel (**Figura 6**).



Figura 6. Estrutura de uma pirimidina e uma pirimidinona.

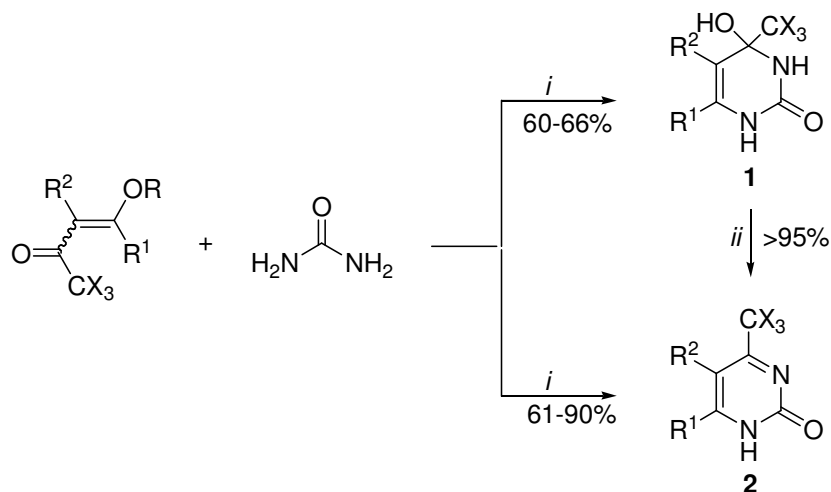
O método mais comum e versátil para a obtenção do sistema pirimidínico envolve reações de ciclização do tipo [3+3] entre precursores 1,3-dieletrófilicos (CCC), como por exemplo β -alcoxivinil cetonas, e precursores 1,3-dinucleofílicos (NCN), como amidinas e uréia (**Esquema 8**). As reações são, geralmente, efetuadas em condições alcalinas ou neutras e com solventes alcoólicos.⁴⁴



Esquema 8.

A primeira síntese de pirimidinonas utilizando como bloco precursor as β -alcoxiviniltrialometil cetonas foi desenvolvida por *Zanatta e col.* em 1991.⁴⁵ Os autores realizaram a reação de ciclocondensação com uréia em meio ácido, obtendo as

pirimidinonas em bons rendimentos (**Esquema 9**). Os autores relatam que quando se tem $R^2=Me$ os produtos isolados são as pirimidinonas **1**, as quais sofrem desidratação na presença de ácido sulfúrico para dar as pirimidinonas **2**.



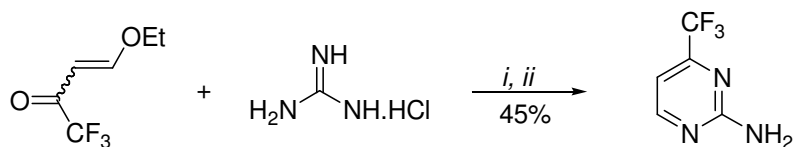
i: MeOH, refluxo, HCl, 20 h.

ii: H₂SO₄ conc.

R	Et	Et	Me
R ¹	H	H	Me
R ²	H	Me	H

Esquema 9.

Em 1992, *Gerus e col.* sintetizaram 4-trifluorometil-2-aminopirimidinas com rendimentos moderados, a partir da reação de 1,1,1-trifluor-4-etóxi-3-buten-2-ona com cloridrato de guanidina em condições básicas (**Esquema 10**).⁴⁶

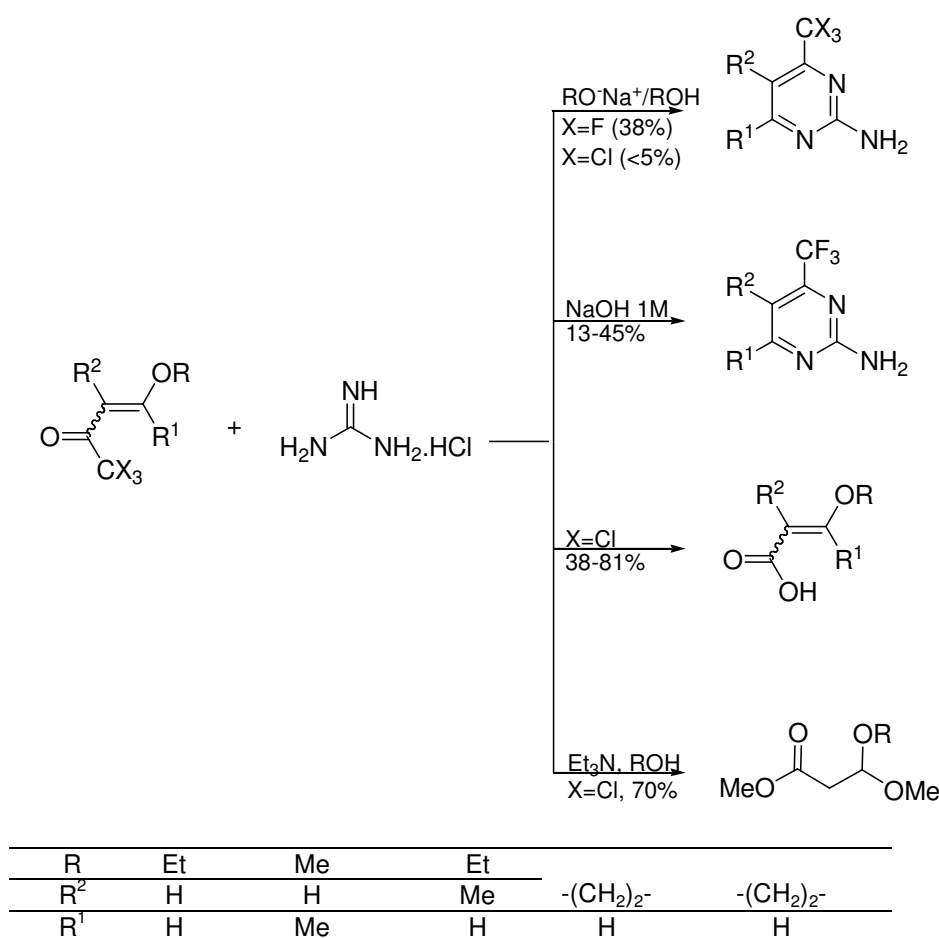


i: EtOH, Na, t.a., 3 h.

ii: EtOH, 60°C, 2 h.

Esquema 10.

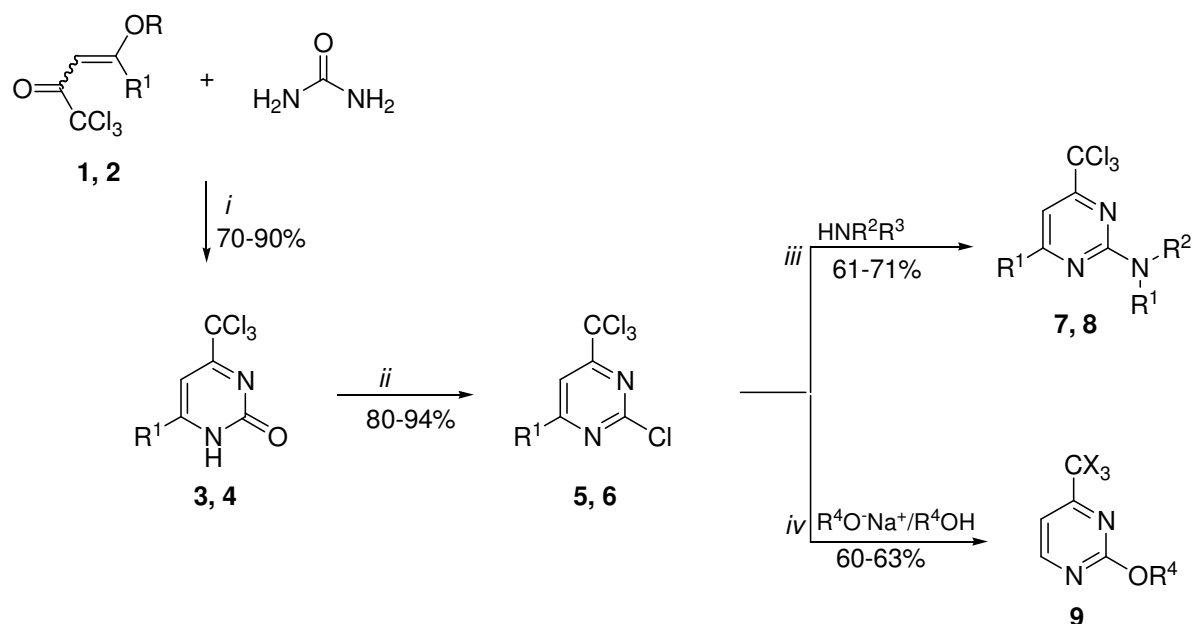
Em 1997, *Zanatta e col.* reportaram a síntese de aminopirimidinas a partir da reação entre β -alcoxiviniltrialometil cetonas e cloridrato de guanidina em meio básico (**Esquema 11**).^{22a} Os autores relatam que dependendo das condições reacionais utilizadas, os compostos triclorados eram levados aos seus respectivos ácidos carboxílicos ou ésteres.



Esquema 11.

No ano de 2001, *Zanatta e col.* sintetizaram uma série de triclorometilpirimidinas através da síntese de pirimidinonas e posterior reação com POCl_3 para das as respectivas pirimidinas (**Esquema 12**).⁴⁷ Os autores relatam ainda, que as pirimidinas

obtidas sofrem reação de substituição nucleofílica na presença de bases, levando aos produtos finais.



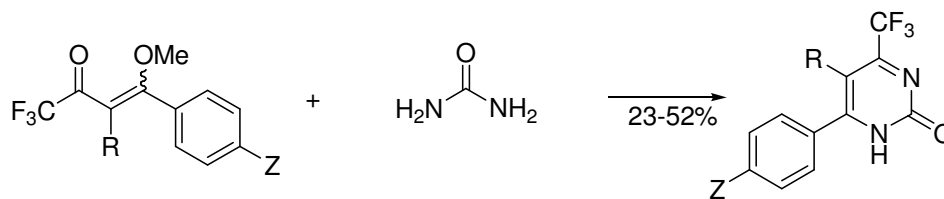
i: MeOH, refluxo, HCl, 20 h.
ii: POCl₃, refluxo, 3 h.
iii: EtOH, refluxo, 16 h.
iv: EtOH ou MeOH, refluxo, 10 h.

1: R = Et; **2**: R = Me
1, 3, 5, 7: R¹ = H
2, 4, 6, 8: R¹ = Me
9: R⁴ = Me, Et

R ²	H	H	Et	H	H	H
R ³	H	Me	Et	Ph	Bn	-C(=NH)NH ₂

Esquema 12.

Em 2003, *Bonacorso e col.* publicaram a síntese de pirimidinonas derivadas de 4-aryl-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (**Esquema 13**).^{36a} Ao explorar a reatividade destes derivados de acetofenonas substituídas com uréia, os autores observaram através dos espectros de RMN ¹H que quando o substituinte R = Me era formada uma mistura de compostos com configuração *Z* e *E* na proporção de 2:1. Já quando o substituinte R = H se observou apenas a formação do composto com configuração *E*.

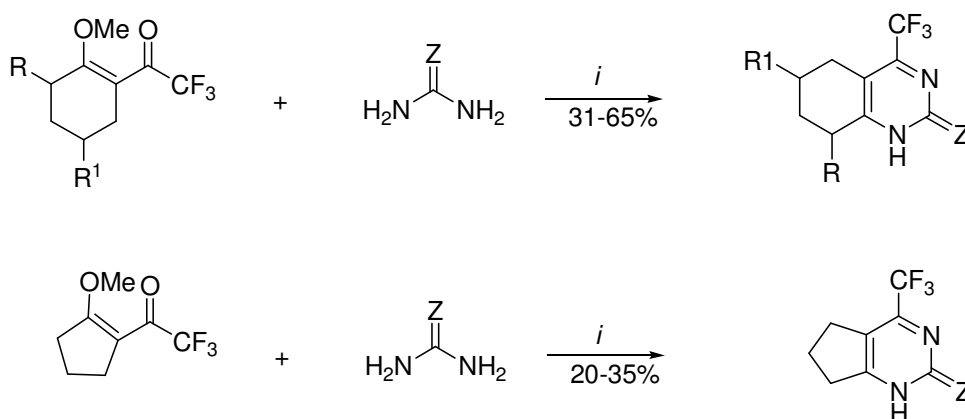


i: MeOH, HCl conc., refluxo, 24-72 h.

Z	H	Me	F	Cl	Br	OMe	H	Me	Cl	Br	OMe
R	H	H	H	H	H	H	Me	Me	Me	Me	Me

Esquema 13.

Bonacorso e col., em 2005 reportaram a utilização, pela primeira vez no NUQUIMHE, do ácido de Lewis trifluoreto de boro eterato como catalisador da reação de ciclocondensação entre trifluoroacetilcicloalquenos com uréia e tiouréia em meio alcoólico para a obtenção de (tio)pirimidinonas (**Esquema 14**).⁴⁸



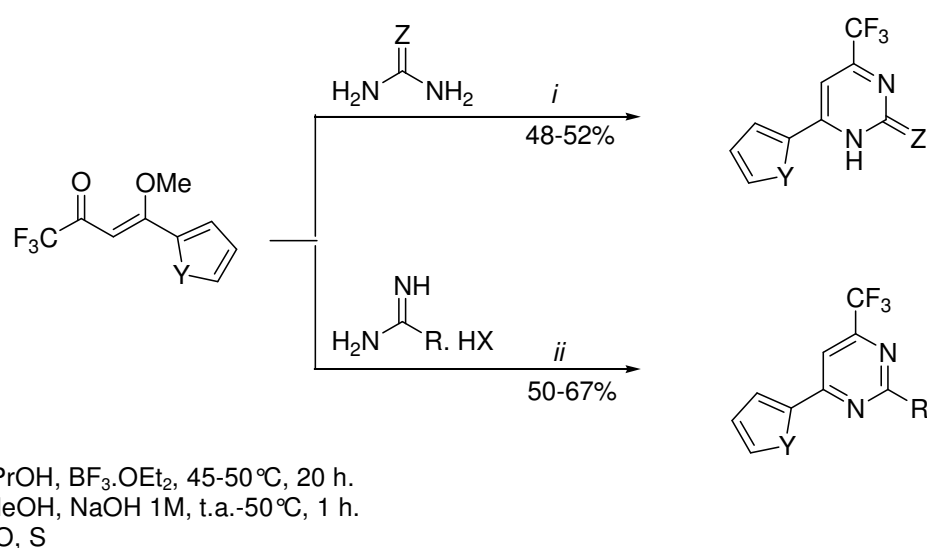
i: *i*-PrOH, BF₃·OEt₂, refluxo, 20 h.
Z = O, S

R	H	Me	H	H
R ¹	H	H	Me	<i>t</i> -Bu

Esquema 14.

Em 2007, *Flores e col.*, demonstraram a síntese de heteroarilpirimidinonas e heteroarilpirimidinas derivadas do furano e tiofeno (**Esquema 15**).⁴³ Os autores relatam que ao utilizar MeOH como solvente e HCl como catalisador para a síntese das pirimidinonas, observou-se formação de material polimerizado, sendo assim optou-se pela utilização da metodologia descrita anteriormente por *Bonacorso e col.*⁴⁸ que utiliza

i-PrOH como solvente e BF₃·OEt₂ como catalisador, a qual levou à formação das pirimidinonas em bons rendimentos. Para a síntese das pirimidinas utilizando-se diferentes amidinas para a reação de ciclocondensação, os autores relatam, que a utilização de MeOH ou *i*-PrOH como solventes, bem como a utilização de HCl ou BF₃OEt₂ como catalisador não foram efetivas para a obtenção das pirimidinas, sendo que a metodologia utilizada então, foi MeOH como solvente e utilizou-se NaOH 1 M, pois as amidinas encontravam-se na forma salina.

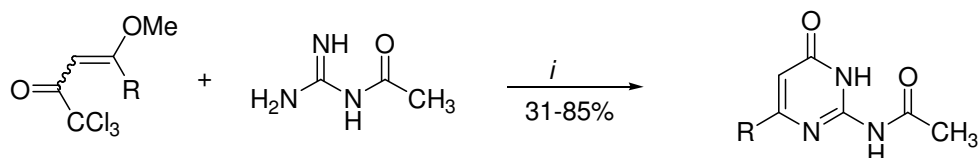


R	Me	Ph	NH ₂	SMe	
---	----	----	-----------------	-----	--

Esquema 15.

No mesmo ano, *Bonacorso e col.* demonstraram a síntese de alquil(aril)-acetaminopirimidinonas (**Esquema 16**) através da reação de β-alcoxiviniltriclorometil cetonas com 1-acetilguanidina em acetonitrila como solvente.⁴⁹ Os autores relatam que os compostos sintetizados geralmente são obtidos por dois passos reacionais (síntese da 2-aminopirimidinona e posterior acetilação do grupamento NH₂) e este trabalho demonstra a síntese em apenas um passo reacional através da utilização da 1-acetilguanidina e compostos 1,3-dieletrofílicos clorados. Ainda no mesmo trabalho, os

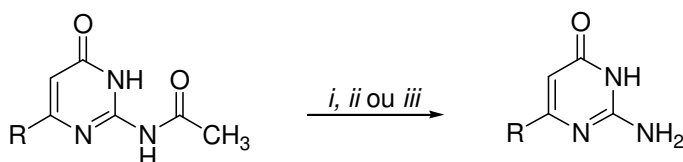
autores demonstram a reação de hidrólise do grupamento acetamida para dar os produtos 2-aminopirimidinonas (**Esquema 17**) em bons rendimentos.



i: CH₃CN, refluxo, 24 h.

R	Me	Ph	4-MeC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄
---	----	----	-----------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------

Esquema 16.



i: Fe(NO₃)₃·9H₂O, MeOH, 40 °C, 24 h (55-69%).

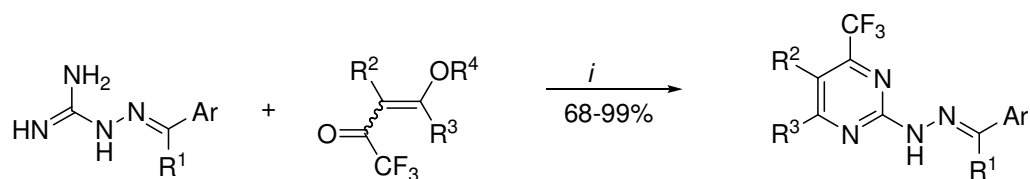
ii: NaOH 1M, EtOH/H₂O, refluxo, 20 h (55-70%).

iii: HCl conc., EtOH, refluxo, 20 h (53-82%).

R	Ph	4-ClC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄
---	----	-----------------------------------	------------------------------------

Esquema 17.

Em 2008, *Zanatta e col.* obtiveram uma série de 2-(*N'*-benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas através da reação entre β-alcoxiviniltrifluormetil cetonas com diferentes *N*-guanidinabenziliminas (**Esquema 18**).⁵⁰



i: EtOH, t.a., 1-24 h.

Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
Ph	H	H	H	Et
2-Me-Ph	H	Me	H	Et
2-OH-Ph	H	H	Me	Me
2-OMe-Ph	H			
4-Me-Ph	H			
4-Cl-Ph	H			
4-OMe-Ph	H			
4-NO ₂ -Ph	H			
Ph	Me			

Esquema 18.

2.3. Síntese de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis derivados de β-alcoxivinil trialometil cetonas

Os pirazóis são compostos heterocíclicos de cinco membros, pertencentes à classe dos azóis, os quais contêm três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio nas posições 1,2 do anel. 4,5-Diidro-1*H*-pirazóis são derivados não aromáticos que possuem uma ligação saturada entre os carbonos C4–C5 do anel. Estes compostos também são conhecidos por 2-pirazolinas ou Δ²-pirazolinas (**Figura 7**).

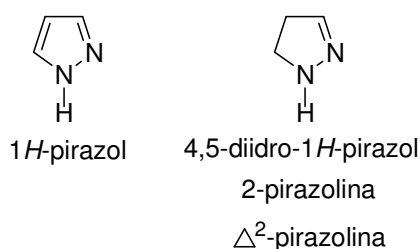
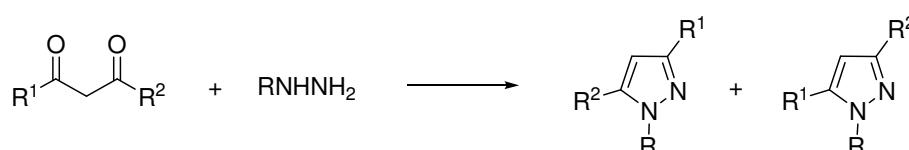


Figura 7. Estrutura de um pirazol e do seu análogo 4,5-diidro-1*H*-pirazol.

Um dos métodos mais utilizados para a síntese de pirazóis geralmente envolve uma reação de ciclocondensação de um composto 1,3-dieletrofílico (cetonas α,β -insaturadas, 1,3-dicarbonílicos, β -cetoésteres) com 1,2-dinucleófilos (hidrazinas substituídas). No caso da reação de compostos 1,3-dicarbonílicos não simétricos ($R^1 \neq R^2$) com hidrazinas para a obtenção de pirazóis, há a formação inicial de 5(3)-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis. Estes compostos, de forma geral, perdem uma molécula de água levando diretamente ao pirazol (**Esquema 19**).



Esquema 19.

Entretanto, na presença de substituintes fortemente retiradores de elétrons ligado ao N-1 ou C-5 do anel pirazolínico, foi possível o isolamento dos 5(3)-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis.^{3b} Segundo *Singh e col.* a reação de desidratação de 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis passa por um intermediário catiônico similar ao de uma reação de eliminação de primeira ordem, *E1* (**Figura 8**).⁵¹ Sendo assim, a presença de grupamentos retiradores de elétrons na posição 1 e 5 do anel desestabilizariam a formação do complexo ativado com caráter catiônico, dificultando a reação de eliminação da hidroxila na forma de H_2O e, conseqüente, aromatização do anel pirazolínico.⁴⁰

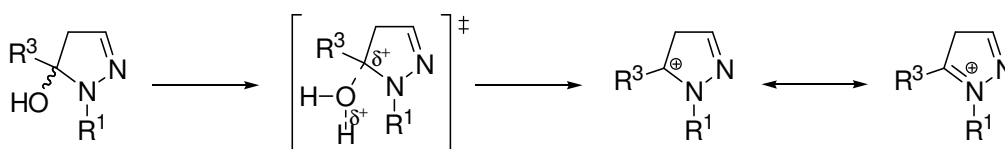


Figura 8. Complexo ativado e Intermediário catiônico na reação de desidratação do 4,5-diidro-1*H*-pirazol para o correspondente pirazol.

Desta forma, o uso de compostos 1,3-dicarbonílicos (ou análogos) contendo substituintes trialometilas e/ou o uso de hidrazinas substituídas com grupos retiradores de elétrons, têm conduzido à obtenção de 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis de forma regioespecífica. Nesses compostos, a presença de dois grupamentos que dificultam a reação de desidratação, torna os compostos 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis bastante estáveis e passíveis de serem isolados (**Figura 9**).

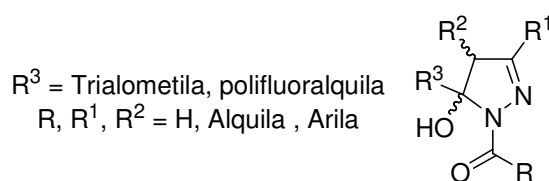
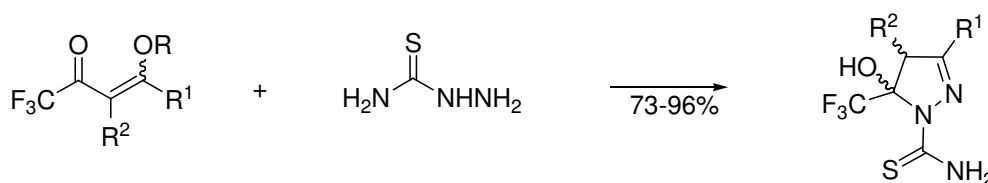


Figura 9. 5-Hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis estáveis devido à presença de grupos retiradores de elétrons nas posições 1 e 5 do anel.

Em 1993, *Martins e col.* sintetizaram uma série de 4,5-diidropirazóis N-substituídos em um único passo reacional e com bons rendimentos, a partir da reação entre tiosemicarbazida e β -alcóxi- β -aril-trifluormetil-cetonas (**Esquema 20**).^{28a} A reação para obtenção destes compostos utilizou metanol como solvente e uma temperatura que variou entre 25-45 °C e tempo reacional de 24 horas, dependendo do substituinte.



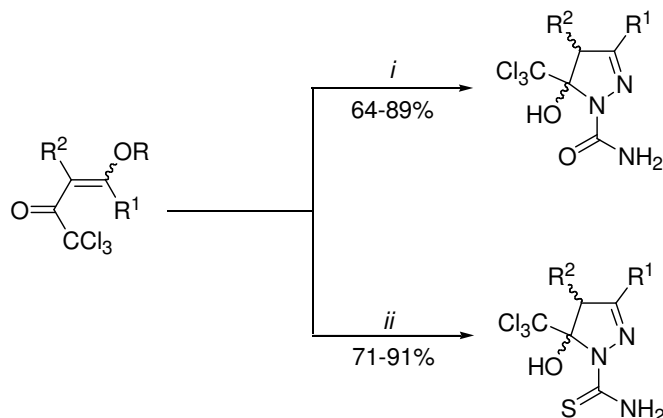
i: MeOH, t.a., 45°C, 20-24 h.

R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R ¹	H	Me	H	C ₆ H ₅	4-MeC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄
R ²	H	H	Me	H	H	H	H

Esquema 20.

Em 1999, *Bonacorso e col.* descreveram a síntese de duas séries de 3-alkuil(aril)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir da reação de 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-alkuen-2-onas com cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida, em uma solução de

metanol/água (3:1) como solvente (**Esquema 21**).^{28b} Os grupos carboxilamida e tiocarboxilamida presentes no nitrogênio 1, atuaram como grupos protetores, impedindo a aromatização do anel pirazolínico.

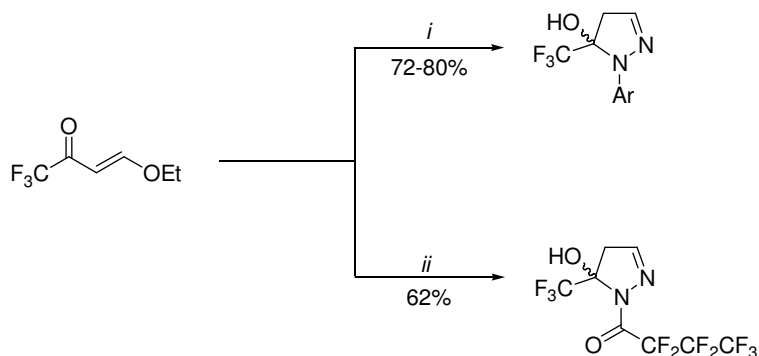


i: $\text{NH}_2\text{NHCONH}_2 \cdot \text{HCl}$, MeOH/ H_2O , 20-85°C, 16-20 h; *ii*: $\text{NH}_2\text{NHCSNH}_2$, MeOH, 20-45°C, 24 h.

R	H	Me	H	Ph	4-MeC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄
R ¹	H	H	Me	H	H	H	H
R ²	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me

Esquema 21.

Em 2001, *Song e col.* publicaram a síntese de 4,5-diidropirazóis a partir de hidrazinas substituídas (tetrafluor- e pentafluorfenil hidrazina) e 4-etóxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona, em refluxo de etanol durante 24 horas (**Esquema 22**).⁵² Os autores também descreveram neste trabalho a reação com a mesma enona e heptafluorbutano hidrazina, onde foi utilizado etanol como solvente, a temperatura ambiente e tempo reacional de 24 horas.

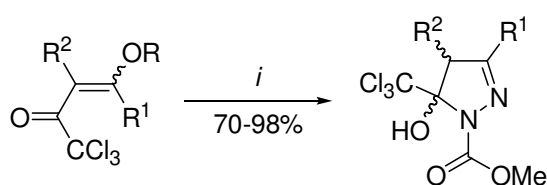


i: EtOH, refluxo, 24 h; *ii*: EtOH, t.a., 24 h.

Esquema 22.

Ar = 4-HC₆F₄, C₆F₅

Martins e col. publicaram em 2006 um trabalho demonstrando a utilização da energia proveniente da irradiação de micro-ondas na síntese de uma série de 5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-carboximetilpirazóis.^{28f} A reação entre as 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-buten-2-onas e carboximetilhidrazina foi realizada em um forno de micro-ondas doméstico sem a necessidade do uso de qualquer tipo de solvente. A mistura foi aquecida por 6 minutos fornecendo os 4,5-diidro-1*H*-1-carboximetilpirazóis em bons rendimentos. O uso desta metodologia reduziu drasticamente o tempo reacional, que no método convencional requeria 24 h em refluxo de metanol, e, além disso, aumentou os rendimentos em aproximadamente 10% (**Esquema 23**).

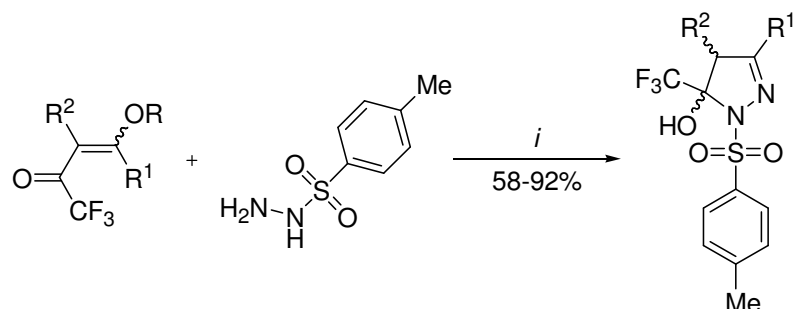


i: NH₂NHCO₂Me, 45 W, 50-55°C, 6 min.

R ¹	H	Me	Et	Pr	<i>i</i> -Pr	<i>ciclo</i> -Pr	Bu	<i>i</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	H	Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄
R ²	H	H	H	H	H	H	H	H	H	Me	H	H
R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Et	Me	Me

Esquema 23.

Em 2006, *Bonacorso e col.* sintetizaram uma série de 4-fenil-3-alkuil(aril)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazóis a partir da ciclocondensação das 1,1,1-trifluoro-4-alcóxi-3-buten-2-onas com *p*-tosilhidrazina, em tolueno como solvente. (**Esquema 24**).^{28g}

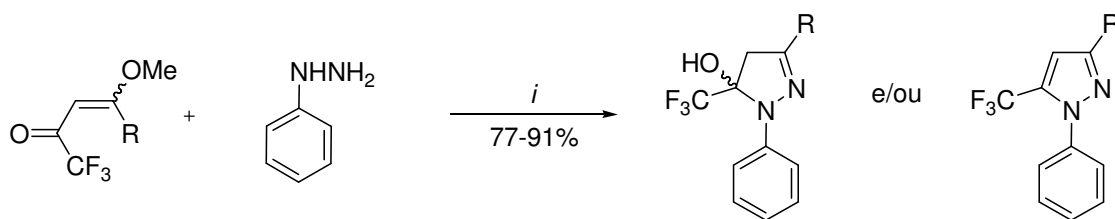


i: Tolueno, refluxo, 4 h.

R ¹	H	Me	Ph	4-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	H
R ²	H	H	H	H	H	H	H	H	Ph
R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me

Esquema 24.

A síntese de trifluormetilpirazóis com o uso de irradiação de micro-ondas foi estudada em 2007 por *Martins e col.*⁵³ A reação descrita foi entre enonas trifluormetiladas e fenilhidrazina utilizando tolueno como solvente (**Esquema 25**). Os autores realizaram também a síntese em método convencional a fim de comparar as duas metodologias, no entanto, utilizando micro-ondas, os rendimentos foram superiores com a drástica diminuição do tempo reacional de 4-5 horas para 3-15 minutos. Houve a formação de mistura dos 4,5-diidropirazóis e pirazóis desidratados em alguns casos.



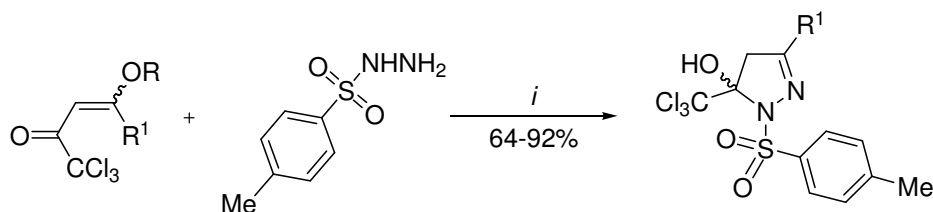
R = H, Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, Ph

i: Tolueno, MO, 3-15 min.

Esquema 25.

Em 2007, *Bonacorso e col.* publicaram uma série de 3-alkil(aril)-5-hidrôxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazóis a partir da reação entre 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas e

p-tosilhidrazina (**Esquema 26**).⁵⁴ A reação foi realizada em duas condições reacionais diferentes de acordo com os substituintes presentes na enona: (i) éter dietílico e temperatura ambiente durante um período de 24 horas para o composto onde R = Et; R¹ = H ou (ii) refluxo de tolueno, durante um período reacional de 4 horas para os outros compostos da série.

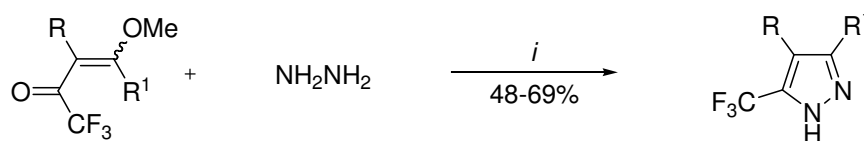


i: Tolueno, refluxo, 4 h ou Et₂O, t.a., 24h (R = Et; R¹ = H).

R ¹	H	Me	C ₆ H ₅	4-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄
R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me

Esquema 26.

Em 2009, *Bonacorso e col.* publicaram a síntese de pirazóis a partir de enonas trifluormetiladas cíclicas (**Esquema 27**).^{28h} Os autores realizaram a síntese entre 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos com cloridrato de hidrazina na presença de piridina. A reação foi realizada a uma temperatura de 80°C durante 8 horas em etanol como solvente.



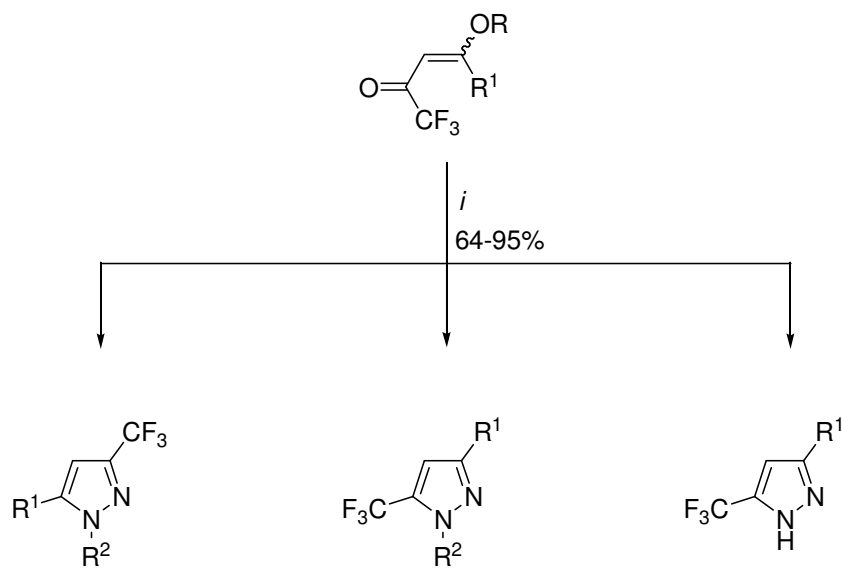
R, R¹ = -(CH₂)_n-, onde n = 5, 6 ou 10

i: Py, EtOH, refluxo, 8h.

Esquema 27.

Em 2010, *Martins e col.* relataram a síntese de pirazóis trifluormetilados utilizando irradiação micro-ondas na ausência de solvente.⁵⁵ Os autores realizaram a

síntese em micro-ondas e fizeram a comparação com o método de aquecimento convencional e com micro-ondas doméstico, e observaram que os rendimentos foram superiores quando se utilizou micro-ondas para síntese. Além disso, os autores relataram que foi observado em alguns casos, dependendo da condição empregada, a formação de diferentes produtos (**Esquema 28**).



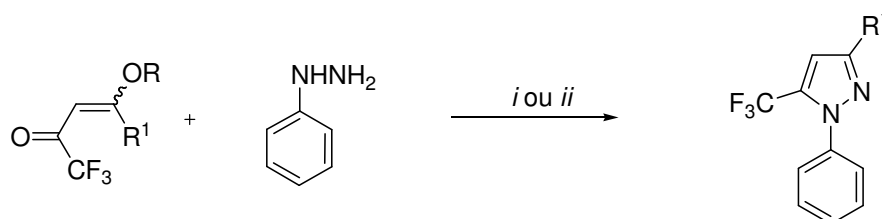
i: NH₂NHR², MO, 50-200 °C, 1-12 min.

R ¹	H	Me	Ph
R ²	CO ₂ Me	Ph	(CH ₂) ₂ OH
R	Et	Me	Me

Esquema 28.

Em 2011, *Martins e col.* decreveram a síntese de trifluormetil pirazóis utilizando irradiação de micro-ondas na presença de líquido iônico [BMIM][BF₄] (**Esquema 29**).⁵⁶ Os autores compararam primeiramente a utilização de LI e solventes moleculares pela metodologia de aquecimento convencional e observaram a redução de tempo reacional e aumento de rendimentos para a obtenção dos compostos na presença de LI. Em um segundo momento os autores compararam a utilização de LI em aquecimento convencional e a utilização de LI utilizando irradiação de micro-ondas, sendo que, observaram diminuição do tempo de reação e aumento dos rendimentos, os quais

foram similares aos resultados obtidos anteriormente quando se utilizou micro-ondas em meio reacional sem solvente.



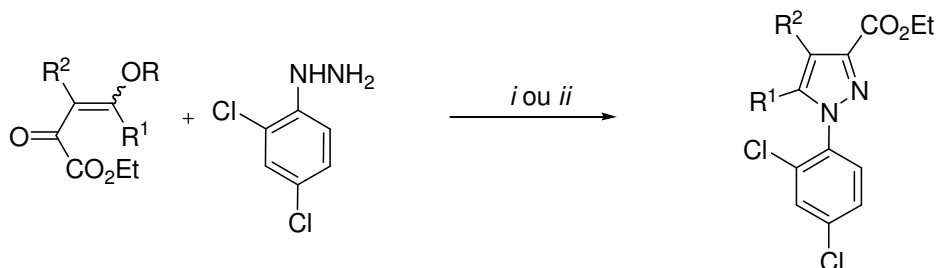
i: [BMIM][BF₄], 25-150 °C, 1-3 h (72-96%).

ii: [BMIM][BF₄], MO, 100-200 °C, 6 min. (56-96%).

R ¹	H	Me	Bu	Ph	4-MeC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	2-Furil
R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me

Esquema 29.

Ainda no mesmo ano, o mesmo grupo publicou a síntese de pirazóis utilizando irradiação de ultrassom (**Esquema 30**).⁵⁷ Os autores compararam os resultados da reação em aquecimento convencional e irradiação ultrassom e relataram os benefícios da utilização de ultrassom como diminuição na proporção de reagentes, alta pureza e regioseletividade, além de diminuição do tempo reacional e rendimentos satisfatórios.



i: EtOH,)), 10-12 min.(71-92%).

ii: EtOH, refluxo, 2,5-3 h.(72-90%).

R	R ¹	R ²	R	R ¹	R ²
Me	Pr	H	Me	4-NO ₂ -Ph	H
Me	Ph	H	H	2-Furil	H
Me	4-MeO-Ph	H	Me	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	
Me	4-Me-Ph	H	Me	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	
Me	4-F-Ph	H	Me	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	
Me	4-Cl-Ph	H	Me	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -	
Me	4-Br-Ph	H	Me		

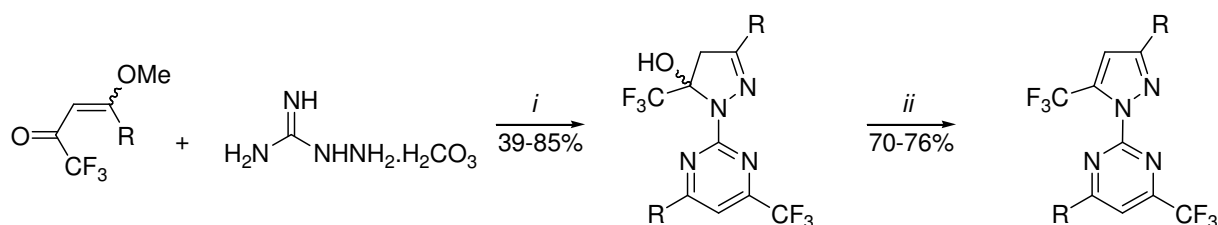
Esquema 30.

2.4. Síntese de bi-heterociclos a partir β -alcoxiviniltrialometil cetonas

Bi-heterociclos possuem em sua estrutura molecular dois heterociclos ligados através de grupos alquílicos, derivados carbonílicos ou diretamente ligados entre si.

Uma rota sintética eficiente para a síntese de bi-heterociclos consiste em reações de ciclocondensação através da utilização de sistemas 1,3-dieletrofílicos como as β -alcoxiviniltrialometil cetonas, a qual é amplamente utilizada pelo NUQUIMHE e será apresentada nesta seção.

No ano de 2001, *Bonacorso e col.* reportaram a síntese de pirazolil-pirimidinas derivadas da reação de β -alcoxiviniltrifluormetil cetonas e bicarbonato de aminoguanidina (**Esquema 31**).²⁸ Os autores relatam que o intermediário formado é passível de ser isolado, provavelmente, devido à presença do substituinte trifluormetil no anel pirazólico. No mesmo trabalho os autores relatam ainda, que foi testada a utilização de β -alcoxivinil cetonas triclорadas, sob as mesmas condições reacionais, no entanto o produto isolado era uma mistura a qual não foi possível identificação.



i: EtOH, refluxo, 4 h.

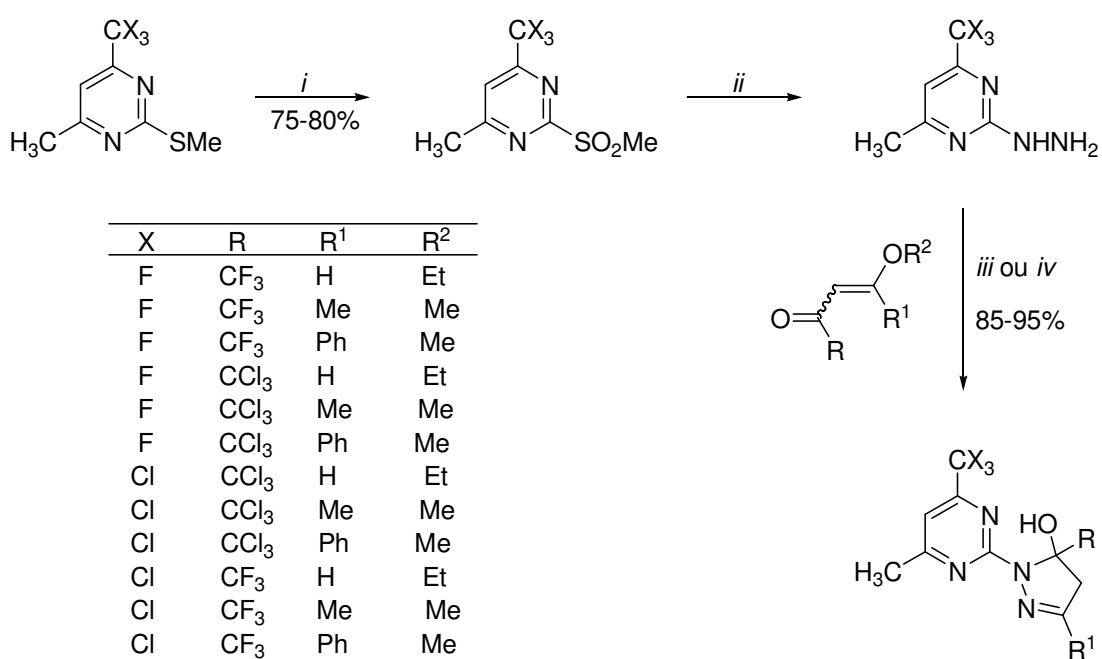
ii: H₂SO₄ conc. CH₂Cl₂, refluxo, 4 h.

R ¹	Me	<i>n</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	Ph	4-MeC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄
----------------	----	--------------	--------------	----	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------

Esquema 31.

Em 2003 *Zanatta e col.* sintetizaram uma nova série de pirazolil-pirimidinas trialometiladas em quatro passos reacionais, sendo que o último envolve a ciclocondensação de 6-trifluor(cloro)metil-2-hidrazino pirimidina com 4-alcóxi-1,1,1-trifluor(cloro)-3-alquen-2-onas. As 4-trifluor(cloro)-2-(5-hidroxi-5-trifluor(cloro)metil-4,5-

diidro-1*H*-pirazol-1-il)-pirimidinas foram obtidas via duas diferentes condições reacionais. Um método utilizando refluxo de metanol com tempo reacional de 4 horas e outro usando clorofórmio com tempo reacional de 24 horas.⁵⁸ As duas condições reacionais levaram aos produtos com bons rendimentos. Este trabalho permitiu uma variação na inclusão dos substituintes trifluor- e triclorometil no pirazol e na pirimidina. Apesar de o estudo abordar substituintes alquílicos e arílicos no anel pirazolínico, o anel pirimidínico foi restringido a substituição única na posição 4 (Me) (**Esquema 32**).



i: MCPBA, CHCl₃, t.a. 24 h.

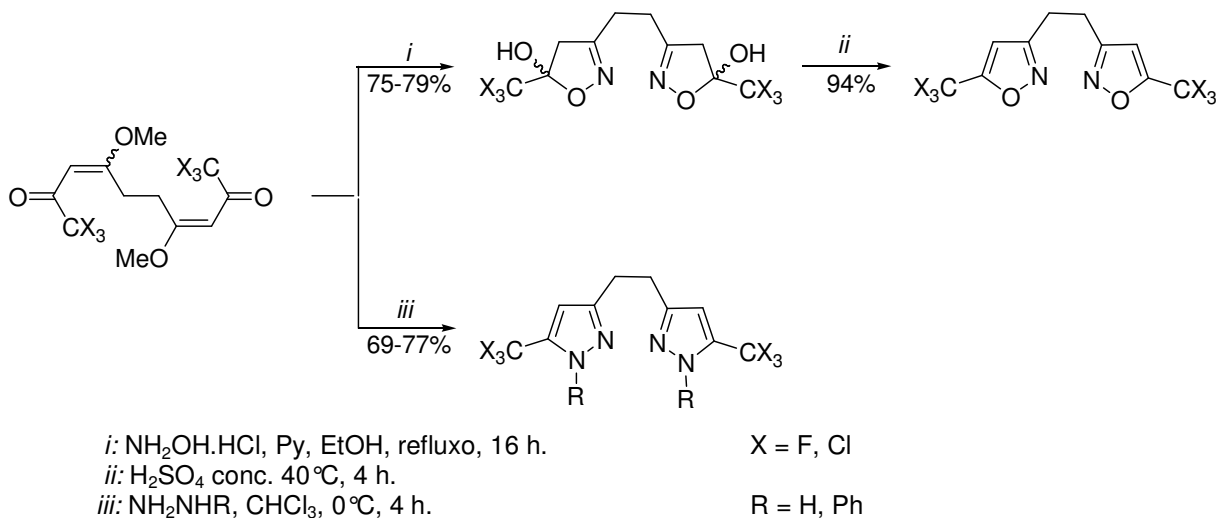
ii: NH₂NH₂·H₂O, EtOH, refluxo, 4 h.

iii: MeOH, refluxo, 4 h.

iv: CHCl₃, refluxo, 24 h.

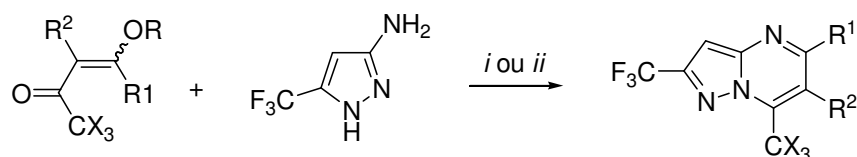
Esquema 32.

Em 2005, *Martins e col.* obtiveram uma série de 1,2-bis(azolil)etanos através da reação de uma dienona com cloridrato de hidroxilamina e hidrazinas (**Esquema 33**).⁵⁹ Os autores relataram que o método utilizado é apropriado para preservar o grupamento triclorometil e, ainda, no caso das reações com hidroxilamina permite o isolamento do intermediário diidroisoxazol que após é desidratado levando aos isoxazóis correspondentes.



Esquema 33.

Em 2006 *Martins e col.* reportaram a síntese de pirazolo-pirimidinas fazendo um comparativo entre utilização de irradiação de micro-ondas e aquecimento convencional (**Esquema 34**).⁶⁰ Os autores relataram que a síntese apresentada neste trabalho é muito regioseletiva, prática e simples e, ainda, que a utilização de irradiação de micro-ondas ao invés da metodologia de aquecimento convencional é um método rápido, devido à drástica diminuição do tempo reacional e proporciona rendimentos similares e/ou superiores à metodologia convencional. Os autores observam ainda, que com a metodologia descrita não ocorre eliminação do grupamento triclorometila via reações de halofórmio.

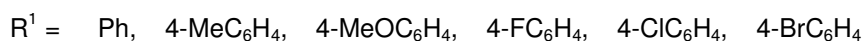
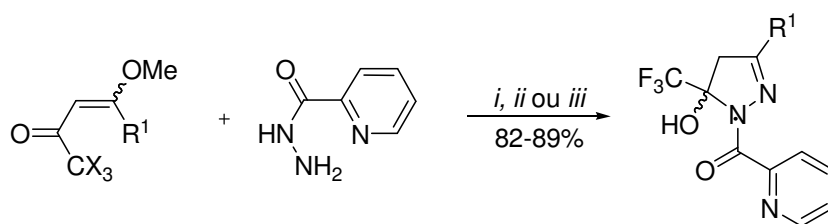


i: MO, tolueno, 6 min. (79-95%).
ii: CH_3CN , 67°C , 24 h. (59-72%).

R	Et	Me	Me	Me	Me	Me
R ¹	H	Me	<i>n</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	H	4-MePh
R ²	H	H	H	H	Me	Me

Esquema 34.

Em 2008, *Bonacorso e col.* sintetizaram uma série de cloretos de 3-aryl-5-trifluor(cloro)metil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazóis em um único passo reacional e com bons rendimentos (82-89%), a partir da reação entre 1,1,1-trifluor(cloro)-4-metóxi-3-buten-2-onas e hidrazina isonicotínica, através de diferentes condições reacionais, dependendo do substituinte (**Esquema 35**).⁶¹



i: MeOH, t.a., 48 h.

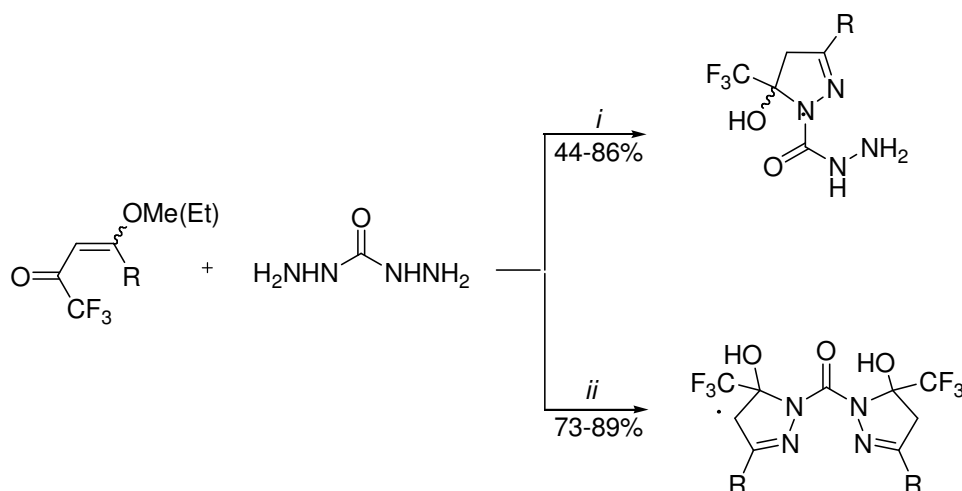
ii: MeOH, refluxo, 16 h.

iii: MeOH, 20-25°C, 24 h.

R	H	Me	C ₆ H ₅	4-MeC ₆ H ₄	2-tienil	2-furil	4-MeC ₆ H ₄	2-tienil	2-furil
X	F	F	F	F	F	F	Cl	Cl	Cl

Esquema 35.

Em 2009, *Bonacorso e col.* obtiveram uma série de bis-pirazóis e pirazolil-carbohidrazidas através da reação de 4-alcoxi-4-aryl(heteroaryl)-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas com carbohidrazida em etanol como solvente (**Esquema 36**).⁶² Os autores observaram que quando utilizava-se a proporção molar de 1:1 da enona:carbohidrazida os produtos isolados eram as pirazolil-carbohidrazidas e quando utilizava-se a proporção molar de 2:1 da enona:carbohidrazida os produtos isolados eram os bis-pirazóis.



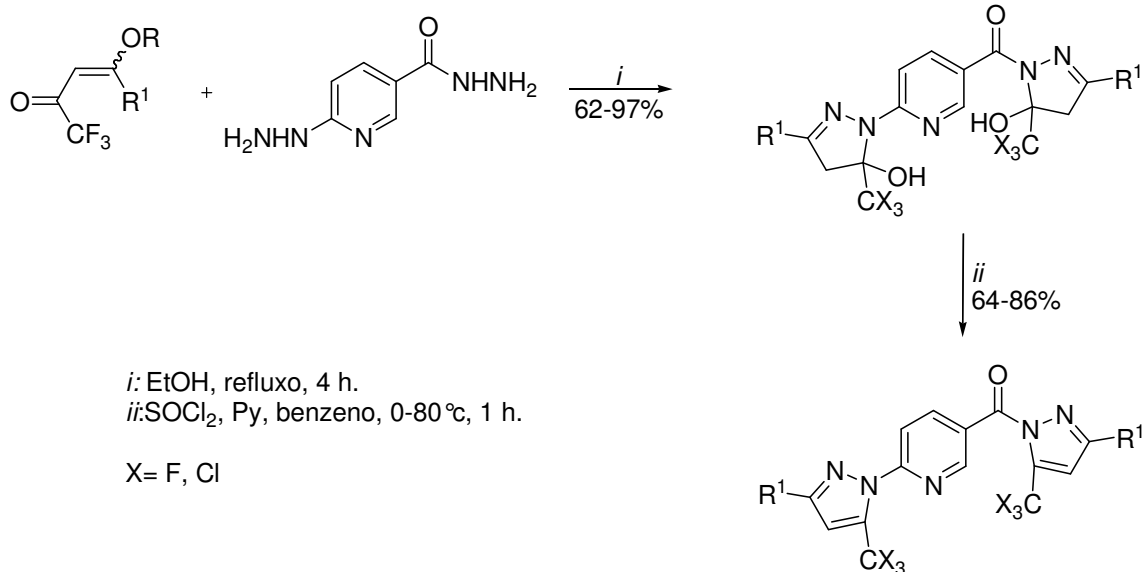
i: EtOH, 0-50 °C, 4 h (1:1 enona:hidrazina).

ii: EtOH, 50 °C, 5-16 h (2:1 enona:hidrazina).

R	H	Me	C ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	4,4'-Bifenil	2-tienil	2-furil
---	---	----	-------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	--------------	----------	---------

Esquema 36.

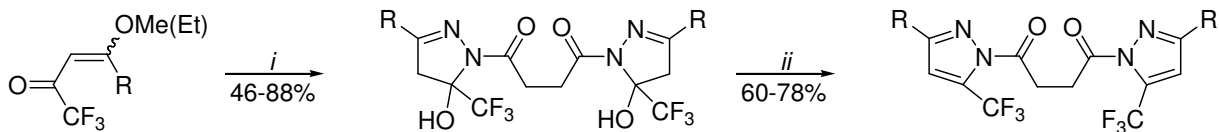
A síntese de 2-(1*H*-pirazolil)-5-(1*H*-pirazolilcarbonil)piridinas não simétricas foi publicada por *Bonacorso e col.* no ano de 2009 (**Esquema 37**) através da reação de ciclocondensação entre 1,1,1-trifluor(cloro)-4-alkuil(aril/heteroaril)-4-alcoxi-3-alkuen-2-onas com hidrazida 6-hidrazinonicotínica na proporção molar de 2:1, respectivamente, na presença de etanol como solvente para dar os diidropirazóis, os quais sofrem subsequente reação de desidratação para obter as respectivas pirazolilpiridinas trifluor(cloro)metiladas.⁶³ Os autores relatam que em sua maioria, as metodologias descritas na literatura para obtenção de piridinas 2,6-dissubstituídas requerem condições drásticas e tempo reacional de 12 horas a 5 dias, além de envolverem muitos passos reacionais e utilizar atmosfera inerte, contudo, a metodologia descrita neste trabalho desenvolve um método simples que possibilita a obtenção de novas piridinas 2,5-dissubstituídas em apenas um passo reacional e com bons rendimentos.



R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R ¹	H	Me	C ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4,4'-BiPh	Naftil	2-tienil	2-furil

Esquema 37.

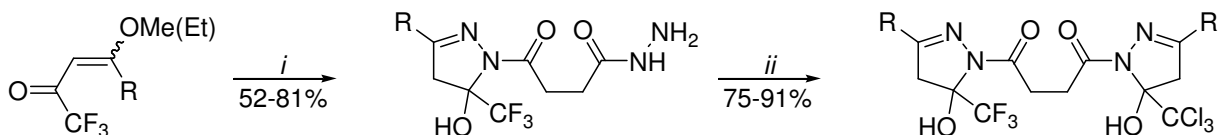
Em 2010 *Bonacorso e col.* reportaram a síntese de bis-pirazóis simétricos e não simétricos utilizando succinildiidrazida e β-alcoxiviniltrifluor(cloro)metil cetonas na proporção de 1:2 respectivamente (**Esquema 38**).⁶⁴ Os autores relatam que a metodologia possibilita variações no substituinte trialometilado na posição 5 do anel pirazolínico formado, devido à utilização de diferentes precursores 1,3-dieletrófilicos, podendo-se inserir em uma mesma molécula um grupamento CF₃ e um grupamento CCl₃, obtendo-se assim, bis-pirazóis simétricos e não simétricos. Os autores demonstram ainda a reação de desidratação dos bis-pirazóis simétricos formados em bons rendimentos.



i: (NH₂NHCOCH₂)₂, EtOH, refluxo, 5-10 h

ii: SOCl₂, Py, Benzeno, 0-80°C, 1 h.

R	H	Me	C ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	2-naftil	2-furil
---	---	----	-------------------------------	------------------------------------	---	----------------------------------	-----------------------------------	----------	---------



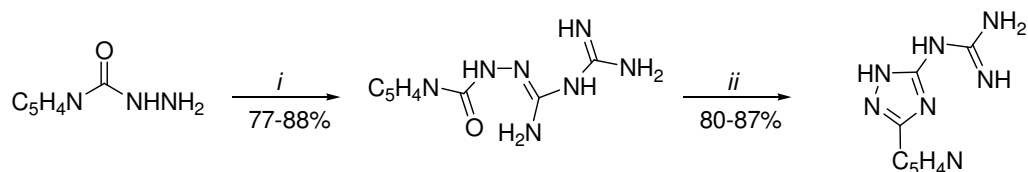
i: (NH₂NHCOCH₂)₂, EtOH, 0-50 °C, 4 h

ii: CCl₃C(O)CH=C(OMe)R, EtOH, 50 °C, 16 h.

R	Me	C ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄
---	----	-------------------------------	------------------------------------	---

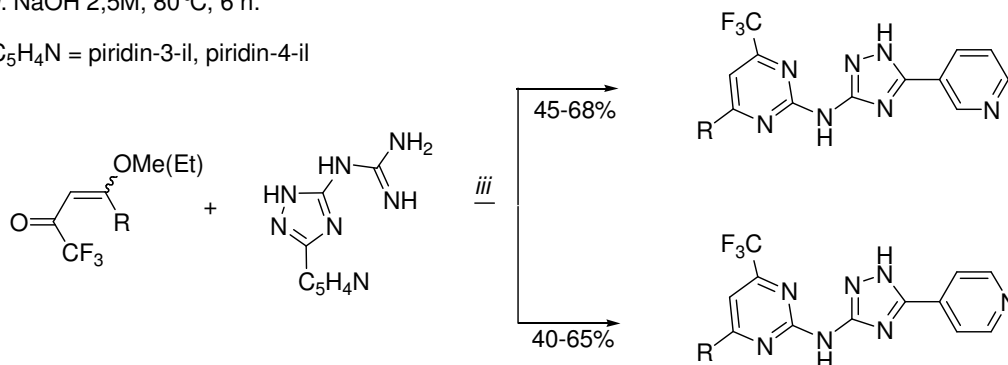
Esquema 38.

Ainda no mesmo ano, *Bonacorso e col.* reportaram a síntese de poli-heterociclos contendo anéis piridina, triazol e pirimidina utilizando β-alcoxivinil cetonas trifluoradas e um novo precursor nucleofílico N-(iso)nicotinamidobiguanidina (**Esquema 39**).⁶⁵ O novo precursor nucleofílico foi sintetizado pelos próprios autores pela reação das hidrazidas derivadas dos ácidos nicotínico e isonicotínico com cianoguanidina, obtendo-se assim dois novos nucleófilos, os quais, posteriormente, foram levados à reação com as β-alcoxiviniltrifluormetil cetonas.



i: cianoguanidina, EtOH, HCl 37%, refluxo, 8 h.
ii: NaOH 2,5M, 80 °C, 6 h.

C₅H₄N = piridin-3-il, piridin-4-il

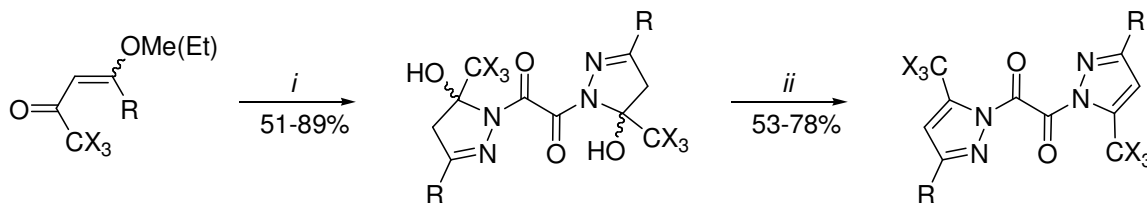


iii: EtOH, refluxo, 18 h

R	H	Me	C ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	2-furil
---	---	----	-------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	---------

Esquema 39.

Em 2011, os mesmos autores obtiveram em apenas um passo reacional uma série de bis-pirazóis trialometilados através da reação de 4-alcoxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor(cloro)-3-alken-2-onas com oxalildiidrazida utilizando etanol/água (20:1 v/v) como solvente (**Esquema 40**).⁶⁶ Os autores relataram que tanto para os compostos trifluorados quanto para os triclorados a reação de desidratação foi possível, obtendo-se os bis-pirazóis aromáticos em bons rendimentos.



i: (NH₂NHCO)₂, EtOH/H₂O, 80 °C, 2-5 h.

ii: SOCl₂, Py, benzeno, 0-80 °C, 1 h.

R	H	Me	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄
---	---	----	-------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------

Esquema 40.

Apresentação e Discussão dos Resultados

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados os resultados obtidos dos compostos sintetizados. Inicialmente, serão apresentadas as estruturas dos materiais de partida e produtos, bem como a sua numeração e nomenclatura. Em seguida, serão discutidos os pontos relativos às metodologias de síntese adotadas, mecanismos e condições reacionais, incluindo-se a identificação estrutural dos compostos sintetizados, sendo os resultados apresentados na forma de tabelas e esquemas.

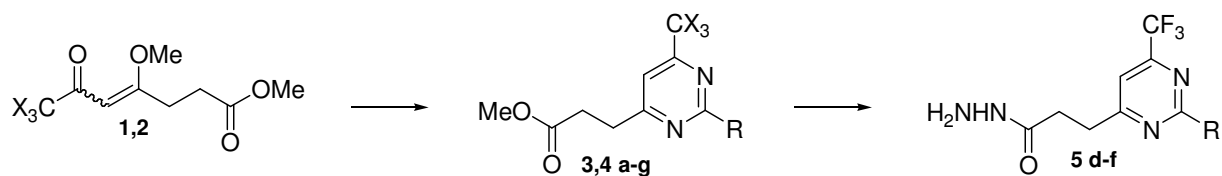
3.1 Apresentação dos compostos sintetizados

3.1.1 Numeração dos compostos

Foram utilizados os seguintes critérios para a numeração dos compostos sintetizados nesta dissertação:

- (a) Sequencia de números: os compostos tiveram sua numeração de 1-20, sendo que para as β -alcoxivinil cetonas e os bi-heterociclos utilizou-se apenas os números para designar cada composto sintetizado e para as pirimidinonas e pirimidinas utilizou-se séries de 3-5.
- (b) Sequencia de letras: referente ao R, sendo que para as pirimidinas e hidrazidas o R é definido pelo substituinte da amidina correspondente utilizada.

O critério geral utilizado para a numeração dos compostos sintetizados está representado no **Esquema 41**.



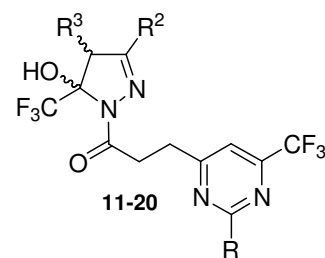
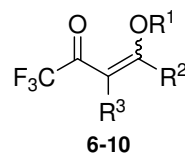
1,3,5-20		2,4
X	F	Cl

	a	b	c	d	e	f	g
R	O	H	Me	Ph	SCH ₃	NH ₂	

	6	7	8	9	10
R ¹	Et	Me	Et	Me	Me
R ²	H	Me	OEt	Ph	4-MePh
R ³	H	H	H	H	H

	11	12	13	14	15
R	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph
R ²	H	Me	OEt	Ph	4-MePh
R ³	H	H	H	H	H

	16	17	18	19	20
R	SMe	SMe	SMe	SMe	SMe
R ²	H	Me	OEt	Ph	4-MePh
R ³	H	H	H	H	H



Esquema 41:

3.1.2 Nomenclatura dos compostos

A nomenclatura dos compostos sintetizados segue as regras designadas pelo *Chemical Abstracts* e é apresentada nas **Tabelas 1-5**.

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos **3a-g**.

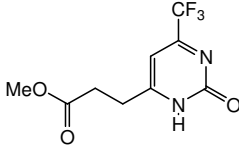
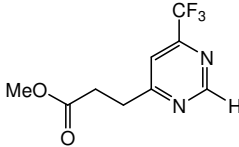
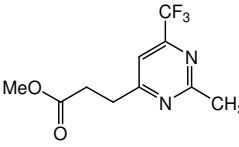
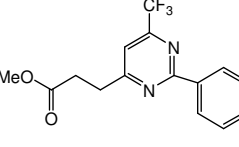
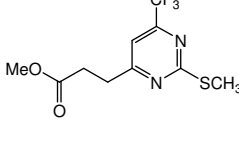
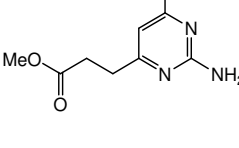
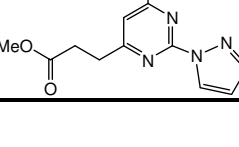
Composto	Numeração	Nomenclatura
	3a	4-(propanoato-3-il de metila)-6-trifluormetil-2(1 <i>H</i>)-pirimidinona
	3b	4-(propanoato-3-il de metila)-6-trifluormetilpirimidina
	3c	2-metil-4-(propanoato-3-il de metila)-6-trifluormetilpirimidina
	3d	2-fenil-4-(propanoato-3-il de metila)-6-trifluormetilpirimidina
	3e	4-(propanoato-3-il de metila)-2-tiometil-6-trifluormetilpirimidina
	3f	2-amino-4-(propanoato-3-il de metila)-6-trifluormetilpirimidina
	3g	2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(propanoato-3-il de metila)-6-trifluormetilpirimidina

Tabela 2: Nomenclatura dos compostos 4a,d-e,g.

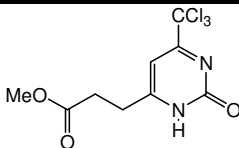
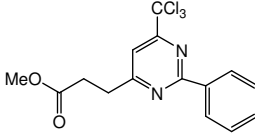
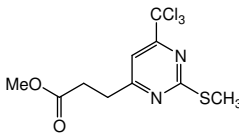
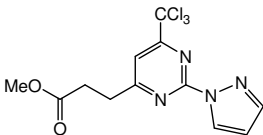
Composto	Numeração	Nomenclatura
	4a	4-(propanoato-3-il de metila)-6-triclorometil-2(1 <i>H</i>)-pirimidinona
	4d	2-fenil-4-(propanoato-3-il de metila)-6-triclorometilpirimidina
	4e	4-(propanoato-3-il de metila)-2-tiometil-6-triclorometilpirimidina
	4g	2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(propanoato-3-il de metila)-6-triclorometilpirimidina

Tabela 3: Nomenclatura dos compostos 5d-f.

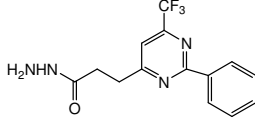
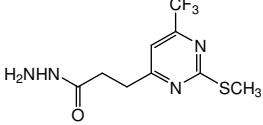
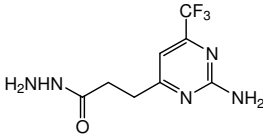
Composto	Numeração	Nomenclatura
	5d	2-fenil-6-trifluormetilpirimidina-4-propanohidrazida
	5e	2-tiometil-6-trifluormetilpirimidina-4-propanohidrazida
	5f	2-amino-6-trifluormetilpirimidina-4-propanohidrazida

Tabela 4: Nomenclatura dos compostos 11-15.

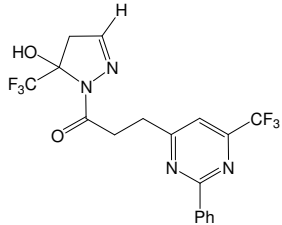
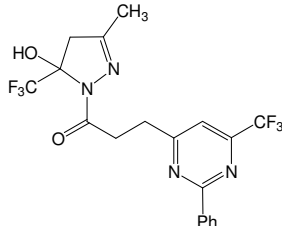
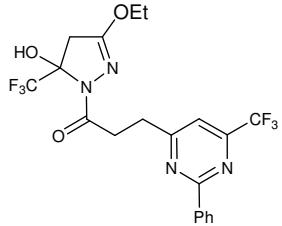
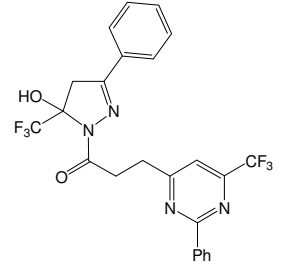
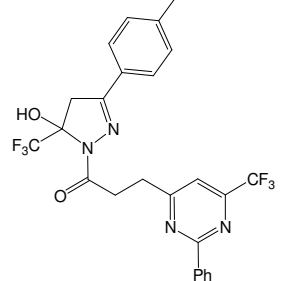
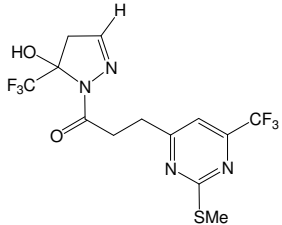
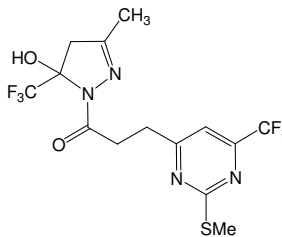
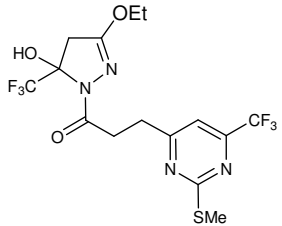
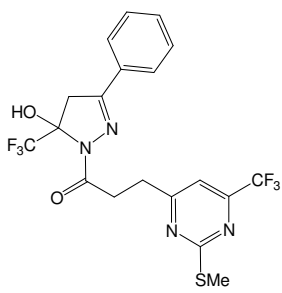
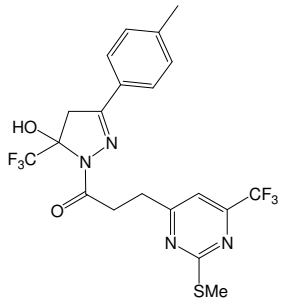
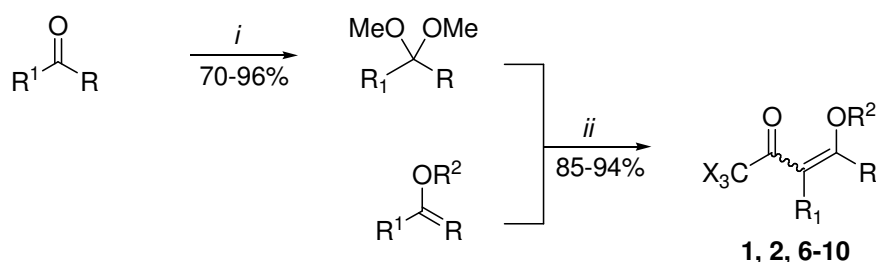
Composto	Numeração	Nomenclatura
	11	4-[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidina
	12	4-[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidina
	13	4-[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-etoxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidina
	14	4-[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidina
	15	4-[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidina

Tabela 5: Nomenclatura dos compostos 16-20.

Composto	Numeração	Nomenclatura
	16	4 -[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-2-tiometil-6-(trifluorometil)pirimidina
	17	4 -[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-2-tiometil-6-(trifluorometil)pirimidina
	18	4 -[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-etoxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-2-tiometil-6-(trifluorometil)pirimidina
	19	4 -[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-2-tiometil-6-(trifluorometil)pirimidina
	20	4 -[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-2-tiometil-6-(trifluorometil)pirimidina

3.2 Obtenção dos precursores 1, 2 e 6-10.

O ácido 4-oxopentanoico ou ácido levulínico foi utilizado como material de partida para a obtenção dos precursores 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila (**1,2**) e os demais precursores **6-10** foram sintetizados utilizando cetonas alquílicas e arílicas através da reação de acetalização da carbonila cetônica, seguida pela acilação do enoléter, gerado *in situ* a partir do acetal, com anidrido trifluoroacético e cloreto de tricloroacetila, e também pela acilação direta de enoléteres conforme procedimentos já estabelecidos em nossos laboratórios e mostrado no **Esquema 42**.^{20a,d,f,e,i,m,34a-d,67} Vale ressaltar que o ácido levulínico é um produto de origem vegetal, originado da hidrólise da celulose, sendo, portanto, oriundo de fonte renovável.



i. CH(OMe)₃, MeOH, *p*-TsOH, t.a., 24 h.

ii. X₃CCOZ (X=F, Z=F₃CCOO ou X=Cl, Z=Cl), piridina, CHCl₃, -10 a 0 °C, 20 h t.a.

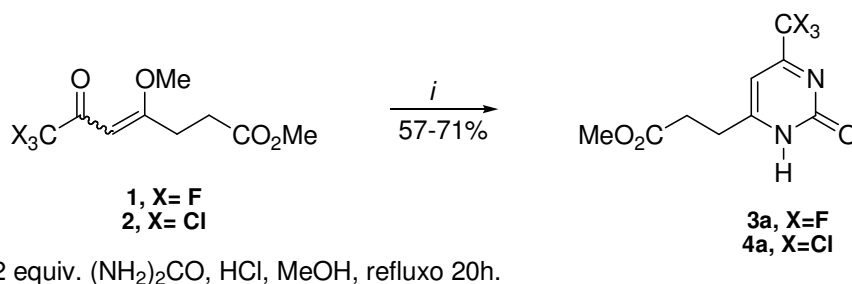
	1	2	6	7	8	9	10
R	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	H	Me	OEt	Ph	4-MePh
R ¹	H	H	H	H	H	H	H
R ²	Me	Me	Et	Me	Et	Me	Me

Esquema 42

3.3 Síntese das pirimidinonas 3,4a

Os compostos **3,4a** foram sintetizados a partir da reação de ciclocondensação das β -alcoxivil trialometil cetonas **1,2** com uréia, utilizando HCl em meio alcoólico. Metodologias desenvolvidas pelo Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) e dados da literatura foram utilizados como base para a síntese destas novas pirimidinonas.^{36a,43,45,48}

As reações de ciclocondensação com as condições reacionais otimizadas para a obtenção das pirimidinonas **3,4a** estão representadas no **Esquema 43**.



Esquema 43

Existem muitas rotas sintéticas descritas na literatura para a obtenção de pirimidinonas envolvendo a utilização de HCl em meio alcoólico^{36a,45} e fazendo uso de um ácido de Lewis (BF₃·OEt₂) também em meio alcoólico.^{43,48}

Foram testadas as duas condições reacionais citadas para a obtenção dos compostos, as quais foram determinadas inicialmente para o composto **3a**, **Tabela 6**, e após estendidas para o composto **4a**. A primeira condição baseou-se na metodologia descrita por *Flores e col.* onde a reação de ciclocondensação ocorreu em isopropanol com a utilização de BF₃·OEt₂ durante 20h a 50 °C, porém o resultado não foi satisfatório.⁴³ Buscou-se então a mudança do solvente, mas os resultados foram igualmente insatisfatórios. Sendo assim, passou-se a testar a segunda condição reacional utilizando HCl como catalisador, descrita por *Zanatta e col.*, a qual demonstrou ser a melhor metodologia para a obtenção dos compostos **3,4a**.^{36a,45}

Tabela 6: Condições reacionais para a obtenção do composto **3a**.

Número	Catalisador	Proporção 1:uréia	Solvente	Temperatura(°C)	Tempo(h)	Rendimento(%)
1	BF ₃ ·OEt ₂	1:2	Isopropanol	50	20	<20
2	BF ₃ ·OEt ₂	1:2	Isopropanol	Refluxo	20	- ^a
3	BF ₃ ·OEt ₂	1:2	Metanol	Refluxo	20	<20
4	HCl	1:2	Isopropanol	Refluxo	20	<30
5	HCl	1:2	Metanol	Refluxo	20	57

^a Material polimerizado

A melhor condição reacional foi alcançada quando se utilizou HCl e metanol. As β-alcoxiviniltrialometil cetonas **1,2** reagiram com uréia em metanol na presença de ácido clorídrico como catalisador mantendo-se a temperatura de refluxo por 20h (ver Técnicas de Síntese). Quando foi utilizado outro solvente o produto final obtido era muito impuro sendo necessário várias recristalizações para purificá-lo, além do rendimento muito baixo.

Os compostos apresentaram rendimentos satisfatórios de 57% para o composto **3a** e 71% para o composto **4a**. Os compostos apresentaram-se como óleos escuros, não sendo necessária purificação. A **Tabela 7** mostra os dados físicos dos compostos.

Tabela 7: Análise elementar, rendimento e pontos de fusão dos compostos **3,4a**.

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Análise Elementar (%)			Rendimento (%) ^{a,b}
		Calculado			
		Experimental			
		C	H	N	
3a	C ₉ H ₉ F ₃ N ₂ O ₃ 250,06	43,21	3,63	1,20	57
4b	C ₉ H ₉ Cl ₃ N ₂ O ₃ 297,97	36,09	3,03	9,35	71

^a Produto obtido na forma de óleo

^b Rendimentos dos compostos isolados.

3.3.1. Identificação estrutural dos compostos 3,4a

A identificação dos compostos **3,4a** foi feita através de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e técnicas bidimensionais, além de espectrometria de massas. A atribuição de sinais foi feita primeiramente para o **4a** baseada em dados contidos na literatura para compostos similares e posteriormente estendida para o compostos **3a**.^{36a,43,45,48}

O espectro de RMN de ^1H para o composto **4a** (**Figura 10**) apresenta um singleto referente ao H5 do anel pirimidínico com deslocamento químico (δ) 6,20 ppm. O espectro também apresenta o singleto referente aos hidrogênios da metoxila do propanoato, com δ 3,71 ppm. Foi observado também o sinal dos hidrogênios das duas metilenas do propanoato, que, como esperado apresentaram-se como dois tripletos com δ 2,78 e 2,69 ppm. O sinal referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio não foi observado no espectro.

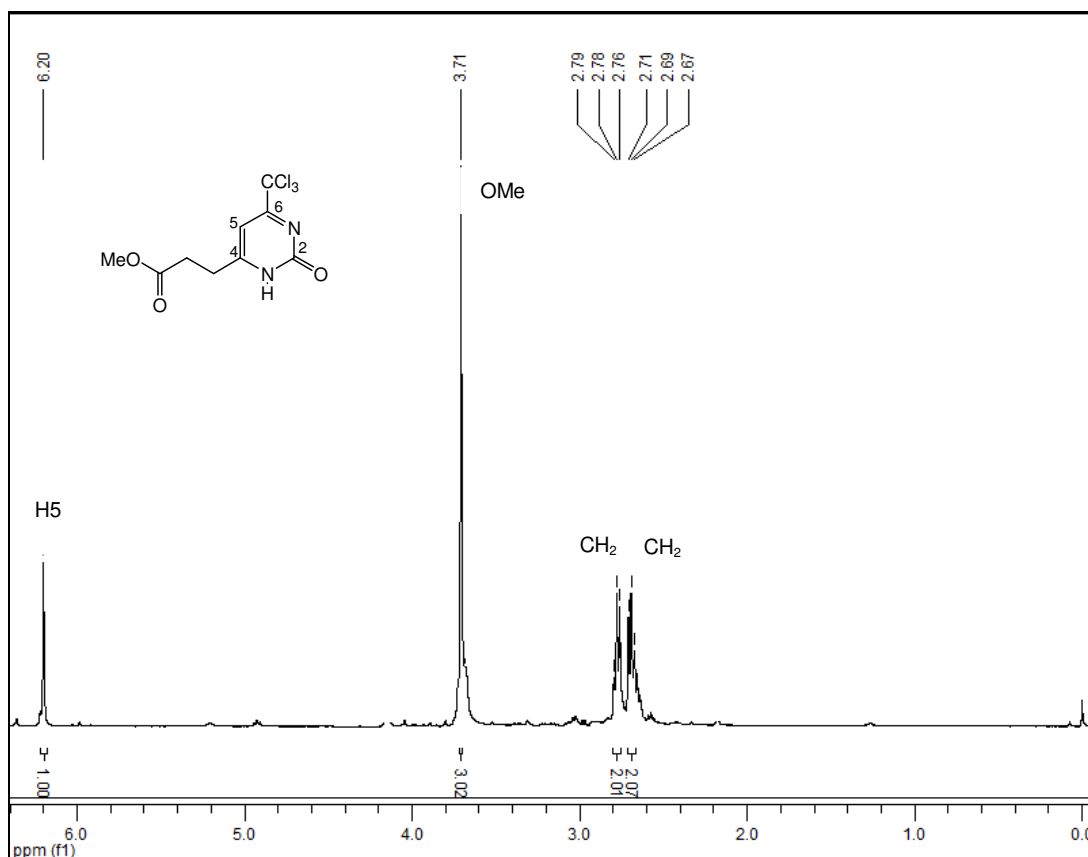


Figura 10. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do compostos **4a**.

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 11) do composto **4a** apresenta os sinais referentes as duas metilenas em 29,5 e 31,8 ppm, o sinal referente à metoxila do grupamento propanoato em 51,9 ppm. O sinal do C5 do anel da pirimidinona e o sinal do grupamento CCl_3 apresentaram-se em 92,8 e 94,3 ppm, respectivamente. O espectro apresenta ainda, em uma região mais desblindada os sinais referentes aos carbonos C6 e C4 do anel em 184,4 ppm e 188,7 ppm, respectivamente. O sinal referente à carbonila do grupamento éster do propanoato apresenta-se com deslocamento químico de 172,1 ppm e, por fim, o sinal referente ao carbono C2 do anel em 175,1 ppm.

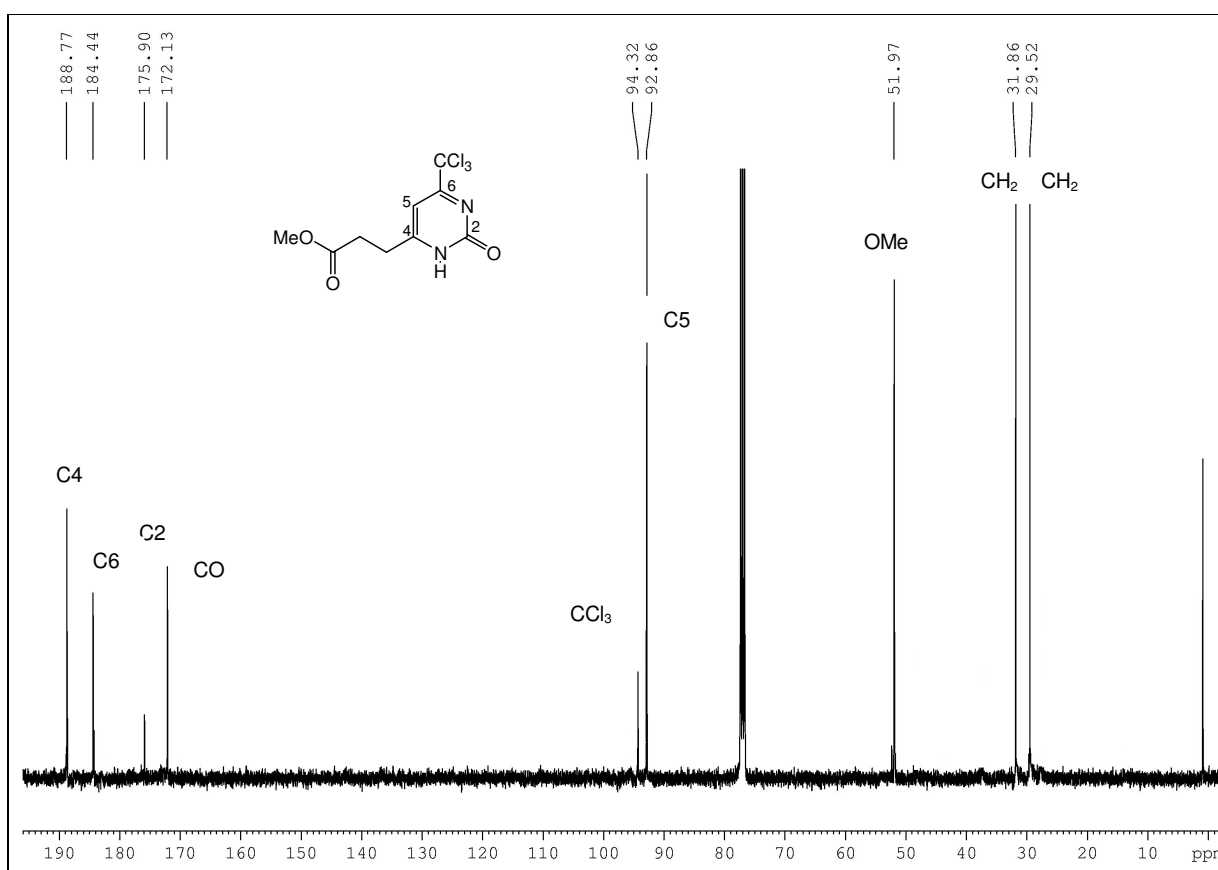


Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do compostos **4a**.

Para a atribuição correta dos sinais de hidrogênios e carbonos dos espectros analisados para o composto **4a**, fez-se uso de técnicas de RMN 2D através de experimentos de HETCOR e COLOC.

O espectro de HETCOR foi o primeiro a ser analisado (**Figura 12**). A análise deste, mostra dois cruzamentos dos hidrogênios dos dois tripletos (2,69 ppm e 2,78 ppm) com os dois carbonos metilênicos (31,8 ppm e 29,4 ppm) da porção propanoato. E ainda, outros dois cruzamentos entre o carbono da metoxila (51,9 ppm) e o singlete em 3,71 ppm e do singlete em 6,20 ppm com o carbono C5 do anel pirimidínico, confirmando assim, a estrutura do composto **4a**.

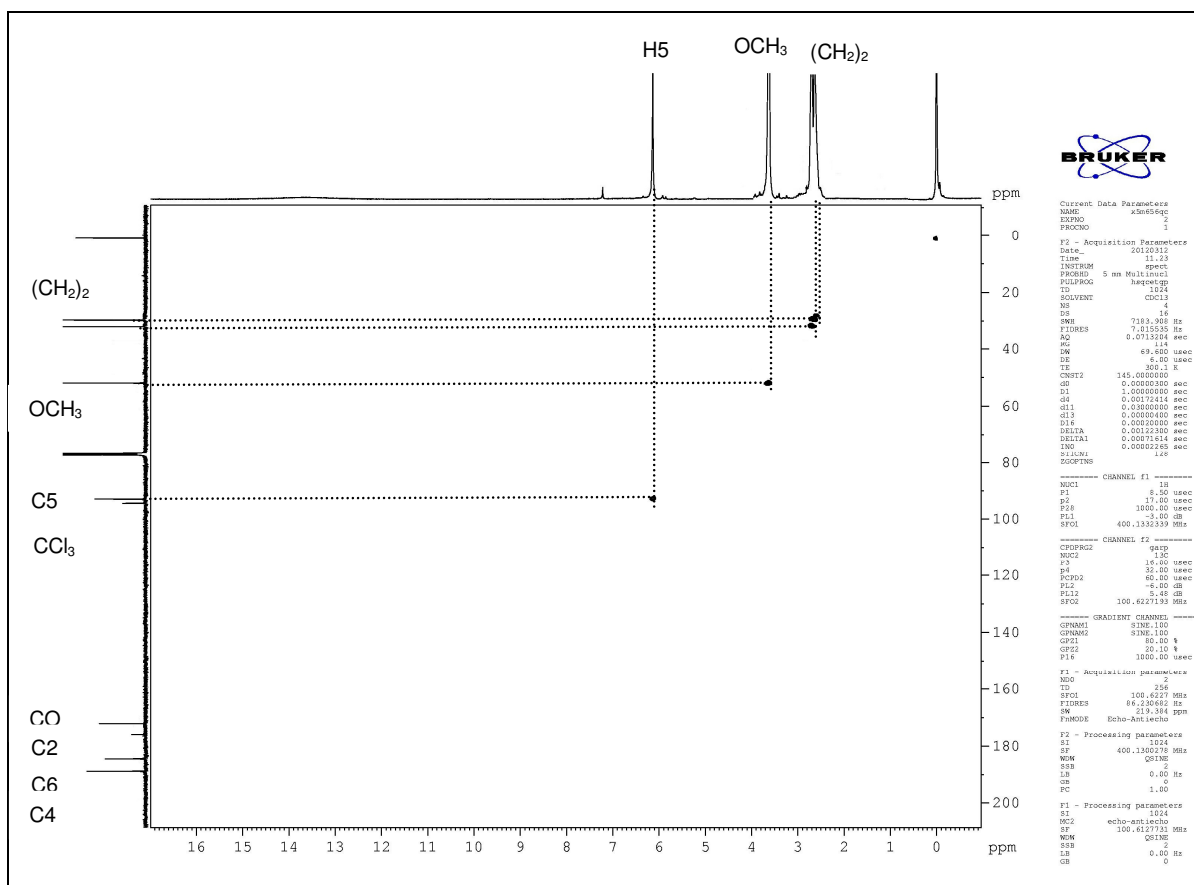


Figura 12. Espectro de HETCOR em CDCl_3 do composto **4a**.

Tendo sido feita a análise do espectro de HETCOR partiu-se para a análise do espectro de COLOC (**Figura 13**) onde se observa os principais cruzamentos entre carbonos e hidrogênios com $J^{2,3}$. Esta análise permite-nos a correta atribuição dos

sinais dos carbonos na região mais desblindada do espectro, já que estes possuem deslocamentos químicos semelhantes. O espectro mostra o cruzamento do hidrogênio metilênico mais próximo à carbonila do grupamento éster com o carbono metilênico vizinho, com o carbono carbonílico e com o carbono C4 do anel pirimidínico. A outra metilena apresenta cruzamentos com o carbono metilênico vizinho, com o carbono carbonílico, com o carbono C4 e com o carbono C5 do anel pirimidínico. O espectro mostra também, como esperado, o cruzamento da metoxila com o carbono carbonílico, sendo que esta análise inicial permite-nos a confirmação da atribuição correta dos sinais do carbono carbonílico e do carbono C4 do anel pirimidínico. O espectro mostra ainda o cruzamento do hidrogênio da posição 5 do anel pirimidínico com o carbono C6 do anel, com o carbono do grupamento CCl_3 , com o carbono C4 do anel e com um dos carbonos metilênicos.

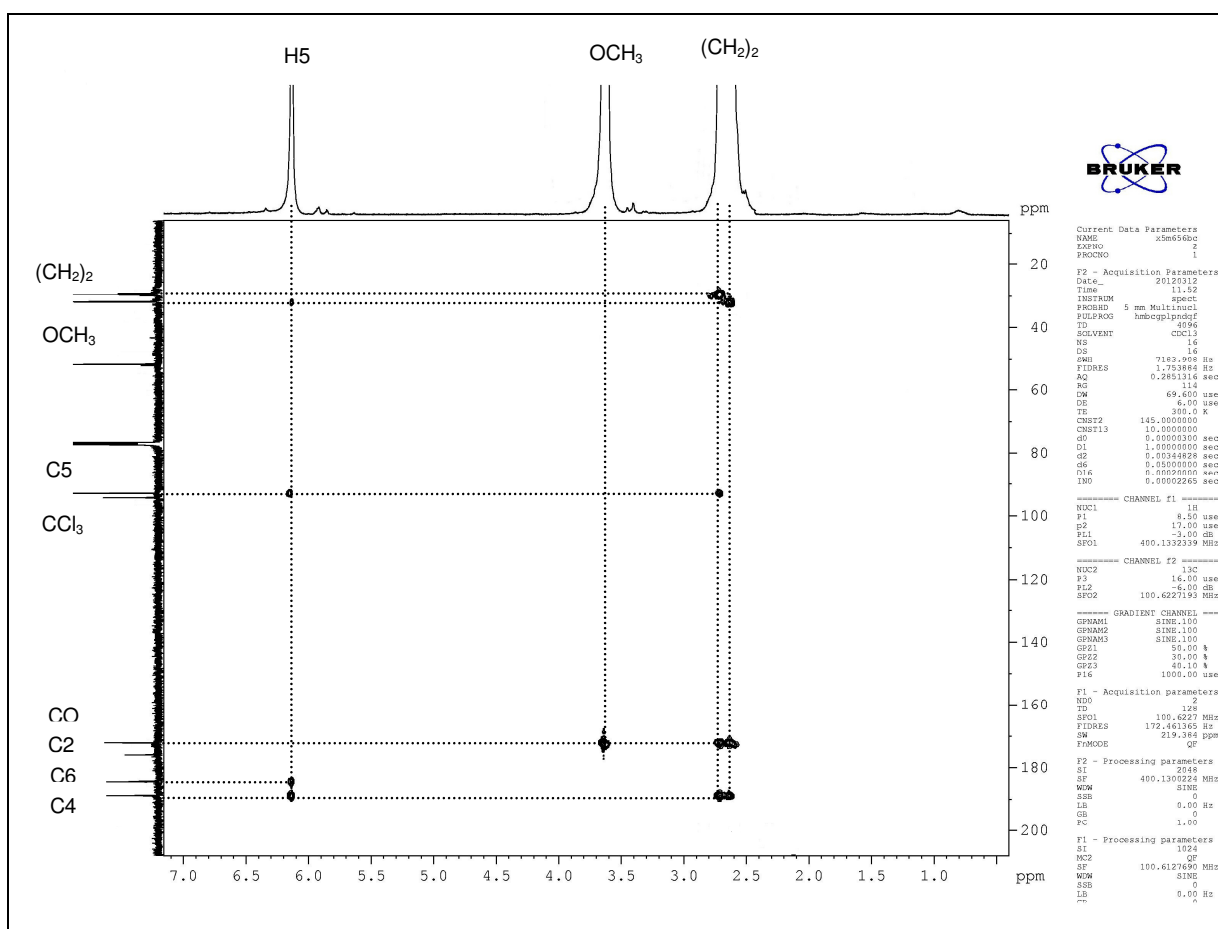
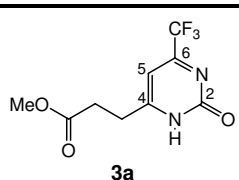
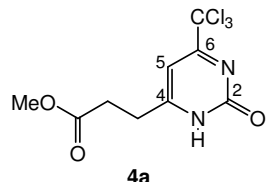


Figura 13. Espectro de COLOC em CDCl_3 do composto **4a**.

Pequenas variações nos deslocamentos químicos foram observadas para o composto **3a**. A **Tabela 8** mostra os dados de RMN ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos **3,4a**.

Tabela 8: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos **3,4a**.

Composto	RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, J_{HH} (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}^a$ δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação)
 <p>3a</p>	6,60 (s, 1H, H5); 3,63 (s, 3H, OCH ₃); 3,00 (t, 2H, CH ₂); 2,78 (t, 2H, CH ₂);	173,1 (CO); 171,4 (C4); 165,7 (C2); 163,4 (q, $J = 35,9$, C6); 119,3 (q, $J = 275,2$, CF ₃) 100,5 (q, $J = 2,7$, C5); 51,9 (MeO); 31,1 (CH ₂); 28,6 (CH ₂)
 <p>4a</p>	6,20 (s, 1H, H5); 3,71 (s, 3H, OCH ₃); 2,78 (t, 2H, CH ₂); 2,69 (t, 2H, CH ₂);	188,8 (CO); 184,4 (C4); 183,0 (C2); 172,1 (C6); 94,3 (CCl ₃); 92,8 (C5); 51,9 (MeO); 31,8 (CH ₂); 29,4 (CH ₂)

^a amostras em CDCl₃.

A **Tabela 9** mostra os dados de espectrometria de massas com os principais fragmentos para os compostos **3, 4a**, sendo que para o composto **3a**, o pico referente ao íon molecular corresponde a massa molecular do composto.

Tabela 9. Dados de espectrometria de massas dos compostos **3,4a** adquirido por impacto de elétrons de 70 eV.

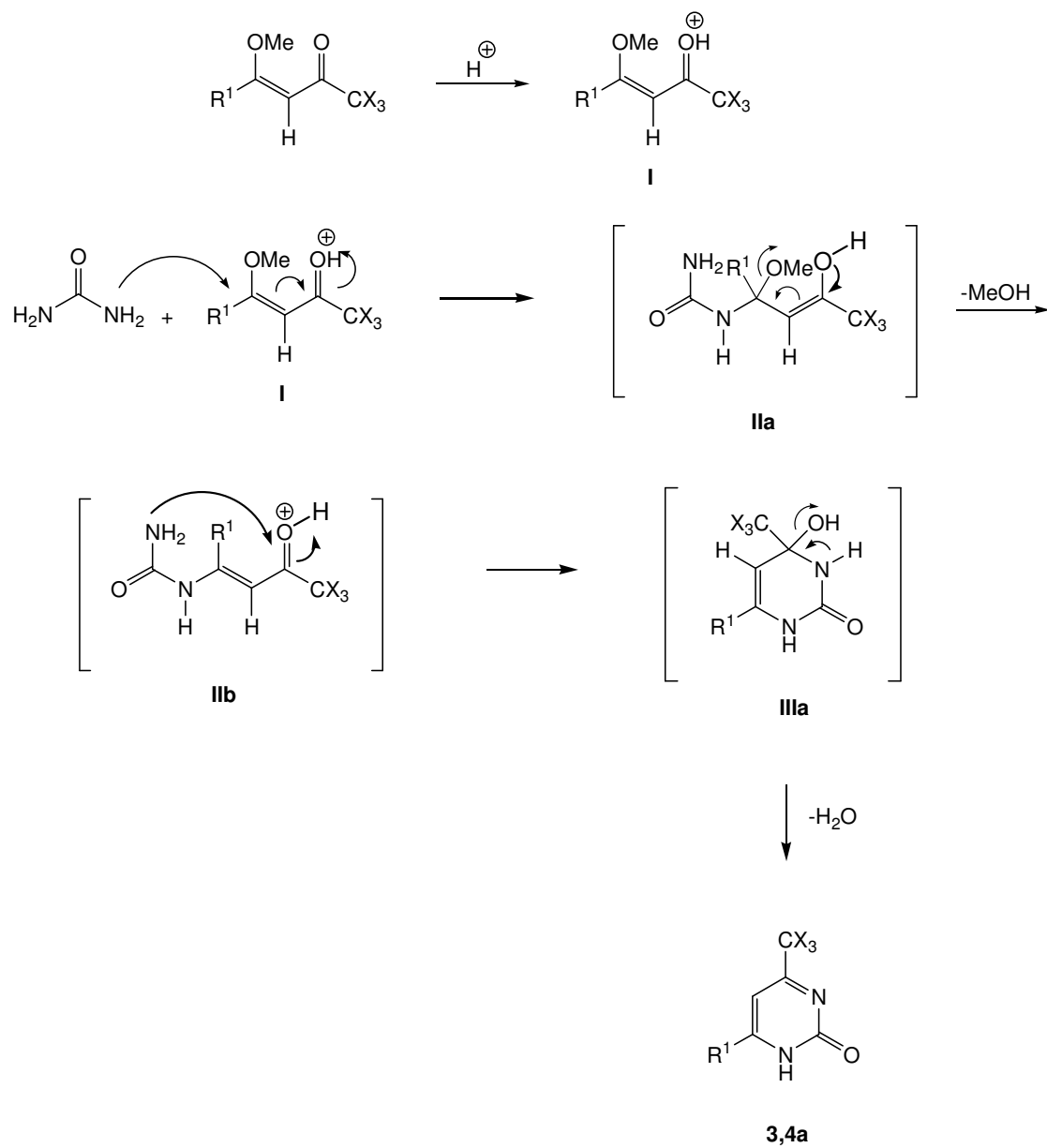
Composto	MS ^a [m/z (%)]
3a	250 (M ⁺ , 20), 231 (>5%), 191 (100), 163 (>5%), 69 (>5%)
4b	243 (M ⁺ , 12), 226 (22), 157 (44), 125 (100), 87 (13), 59 (19)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

3.3.2. Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos **3,4a**.

O mecanismo proposto para a ciclocondensação das β -alcoxivinil trialometil cetonas com uréia está ilustrado no **Esquema 44**.

As β -alcoxivinil trialometil cetonas apresentam dois centros eletrofílicos de reatividades distintas e a uréia apresenta dois centros nucleofílicos de mesma reatividade. Como o meio reacional utiliza ácido clorídrico concentrado como catalisador, o mecanismo reacional parte da estrutura **I** onde a carbonila da β -alcoxivinil trialometil cetona está na forma protonada. Sendo assim, ocorre o ataque nucleofílico de um dos nitrogênios da uréia ao carbono β , formando o intermediário **Ila**. O intermediário **Ila** elimina metanol formando a enaminona intermediária **Ilb**. Ocorre então o ataque nucleofílico do outro nitrogênio da uréia ao carbono carbonílico da β -alcoxivinil trialometil cetona, promovendo a eliminação do catalisador e levando à formação do intermediário **Illa** que elimina água formando as pirimidinonas.



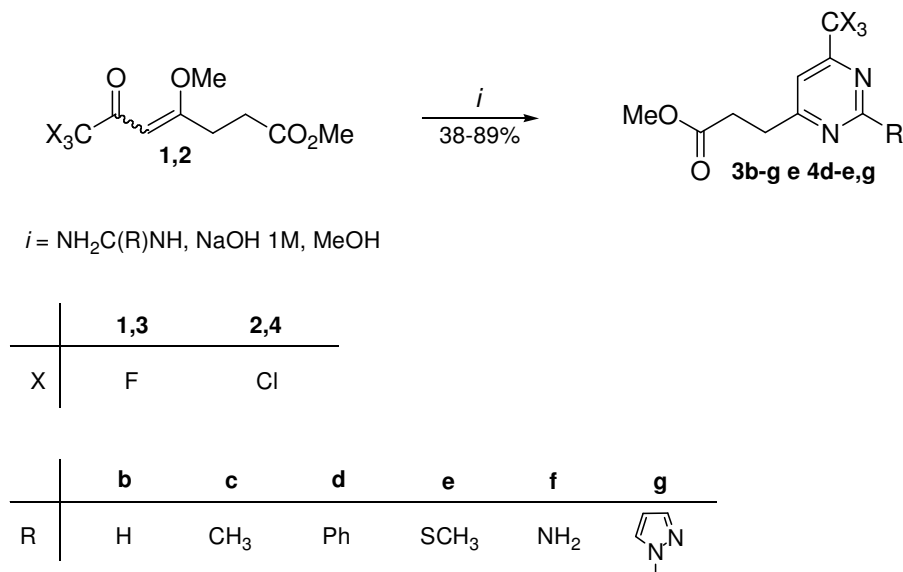
Esquema 44

3.4 Síntese das pirimidinas 3b-g e 4d-e,g.

As séries de pirimidinas fluoradas **3b-g** e cloradas **4d-e,g** obtidas foram sintetizadas através da reação das β-alcoxivinil trialometil cetonas **1,2** com várias amidinas via reações de ciclocondensação do tipo [3+3].

Como descrito anteriormente na revisão da literatura o sistema pirimidínico pode ser preparado através de várias rotas sintéticas, dentre elas o método mais comumente utilizado são as reações de ciclocondensação [3+3], o qual é utilizado nesta dissertação. O NUQUIMHE tem desenvolvido com muito sucesso metodologias para a síntese de pirimidinas. Levando em consideração os trabalhos do NUQUIMHE de síntese de pirimidinas foram obtidas as séries de 6-trialometilpirimidinas 2-substituídas **3b-g** e **4d-e,g** inéditas.^{22a-b,37c,k,43,47,49,50}

O esquema geral das reações de ciclocondensação para a obtenção das pirimidinas **3b-g** e **4d-e,g** está descrito no **Esquema 45**.



Esquema 45

Visto que todas as amidinas utilizadas encontravam-se na forma de sais como cloridrato e sulfato, fez-se necessária utilização de uma base com o objetivo de ativá-las para que houvesse um aumento na reatividade frente ao sistema 1,3-dieletrófilico.

Baseando-se na literatura, encontram-se dois métodos mais utilizados para a síntese de pirimidinas com a utilização dos sais de amidinas citados. O primeiro método utilizava solução aquosa de 1M de hidróxido de sódio e o segundo empregava solução de metóxido ou etóxido de sódio em metanol ou etanol. Como nos trabalhos citados observou-se que o primeiro método foi o que mais se adequou aos substratos utilizados, este foi o utilizado para a síntese dos compostos **3b-g** e **4d-e,g** descritos nesta dissertação com pequenas variações na temperatura e tempo reacional.

As condições reacionais para a síntese dos compostos **3b-g** e **4d-e,g** foram determinadas inicialmente para a reação do composto **1** fluorado com sulfato de 2-metil-2-pseudotiouréia afim da obtenção do composto **3e**, e após então, a metodologia foi estendida para as outras amidinas, bem como para a utilização do substrato **2** tendo algumas particularidades quando utilizadas algumas das outras amidinas.

O precursor **1** reagiu com sulfato de 2-metil-2-pseudotiouréia na presença de solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M utilizando metanol como solvente para dissolução do substrato que se encontrava na forma de um óleo, conforme descrito por *Flores e col.*⁴³ A **Tabela 10** mostra as condições reacionais de otimização para a síntese do composto **3e**.

Em um primeiro momento testou-se a metodologia descrita por *Flores e col.* que utilizava temperatura de 50°C por 1 h.⁴³ Esta condição levou à formação do produto com rendimento moderado. Na tentativa de melhora no rendimento buscou-se mudanças na temperatura e no tempo reacional, testou-se então um aumento no tempo reacional para 24 h a 50°C, o que levou a um pequeno aumento no rendimento, no entanto o produto era muito impuro. Testou-se então manter o tempo reacional de 24 h e diminuir a temperatura, deixando a mistura reacional à temperatura ambiente a qual levou a um aumento no rendimento e obtenção do produto com alto grau de pureza. Concluindo que os substratos reagiram melhor em temperatura ambiente buscou-se então apenas a diminuição do tempo reacional, para 1 h e manter a mistura reacional a 25°C, a qual levou à formação do produto com rendimento similar a quando se utilizou 24 h e manteve-se boa pureza. Levando-se em consideração os resultados obtidos, concluiu-se que a melhor condição reacional a ser utilizada seria de tempo reacional de 1 h à temperatura ambiente.

Tabela 10: Condições reacionais para a obtenção do composto **3e**.

Número	Solvente	Proporção	Temperatura(°C)	Tempo(h)	Rendimento(%) ^a
1	Metanol	1:1	50	1	53
2	Metanol	1:1	50	24	56
3	Metanol	1:1	25	24	68
4	Metanol	1:1	25	1	66

^a Em todas as reações utilizou-se NaOH 1 M em proporção equimolar à amidina.

Tendo estabelecido a melhor condição reacional para a síntese do composto 3-(2-tiometil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoato de metila (**3e**), passou-se a tentativa de obtenção dos compostos da série **3** com outros substituintes. Assim testou-se a utilização do substrato **1** com acetato de formamidina (**b**), cloridrato de acetamidina (**c**), cloridrato de benzamidina (**d**), cloridrato de guanidina (**f**) e cloridrato de 1*H*-pirazol-1-carboxamidina (**g**).

Quando reagiu-se a β -alcoxiltrifluormetil cetona **1** com cloridrato de benzamidina (**d**) e com cloridrato de 1*H*-pirazol-1-carboxamidina (**g**) a reação completou-se em 1 h à temperatura ambiente, da mesma maneira que para o composto **3e**. Com cloridrato de acetamidina (**c**) e cloridrato de guanidina (**f**) a reação completou-se em 1 h à 50°C, pois a utilização de diferentes tempos reacionais à temperatura ambiente levou à mistura de produto e material de partida, da mesma maneira, quando utilizou-se acetato de formamidina (**b**) fez-se necessário 16 h de tempo reacional à 50°C para a obtenção dos produtos em bons rendimentos e pureza satisfatória sem traços de material de partida.

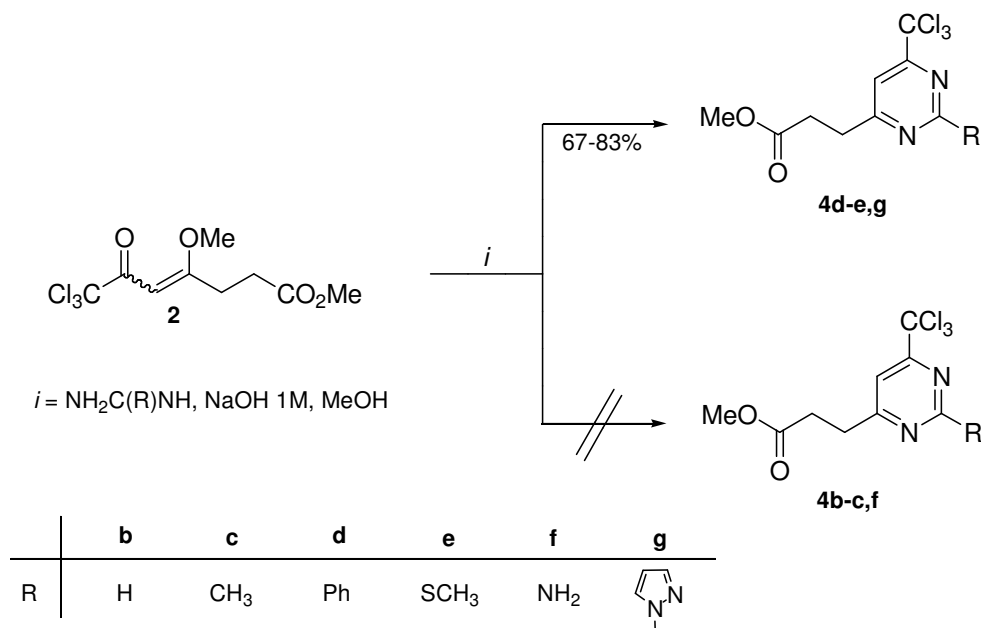
Os compostos **3b-g** apresentaram rendimentos satisfatórios de 38% a 73% e alto grau de pureza. Para os compostos **3d,g** observou-se formação de precipitado durante o tempo reacional e os produtos finais eram sólidos que, quando necessário, foram purificados por recristalização em hexano. Já os compostos **3b-c,e-f** apresentaram-se como óleos e não se fez necessário qualquer tipo de purificação. Alguns dos compostos sintetizados foram selecionados para análise elementar a fim de comprovar sua pureza. Na **Tabela 11** constam os dados de análise elementar, rendimento e ponto de fusão para a série de compostos **3b-g**.

Tabela 11: Análise elementar, rendimento e pontos de fusão dos compostos **3b-g**.

Composto	Tempo (h)	Temperatur a (°C)	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Análise Elementar (%)			p.f. (°C) ^a	Rendimento (%) ^b
				Calculado				
				Experimental	C	H		
3b	16	50	C ₉ H ₉ F ₃ N ₂ O ₂ 234,06	46,16	3,87	11,96	— ^a	38
3c	1	50	C ₁₀ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₂ 248,08	48,39 48,27	4,74 4,59	11,29 11,21	— ^a	47
3d	1	25	C ₁₅ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂ 310,09	58,07 57,53	4,22 4,15	9,03 8,77	58-60	62
3e	1	25	C ₁₀ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₂ S 280,05	42,85	3,96	10,00	— ^a	66
3f	1	50	C ₉ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₂ 249,07	43,38 43,38	4,04 4,03	16,86 16,01	87-88	52
3g	1	50	C ₁₂ H ₁₁ F ₃ N ₄ O ₂ 300,08	48,00 48,16	3,69 3,91	18,66 17,67	95-96	73

^a Produto obtido na forma de óleo^b Rendimentos dos compostos isolados.

Após a síntese da série de compostos fluorados, passou-se à tentativa de síntese da série de compostos clorados **4b-g**. Reagiu-se o substrato β-alcoxivinil triclorometil cetona **2** com as mesmas amidinas utilizadas na síntese dos compostos fluorados. Inicialmente utilizou-se a mesma metodologia utilizada para os compostos fluorados. Reagiu-se o precursor **2** com as amidinas **b-g** em metanol na presença de solução aquosa 1 M de hidróxido de sódio testando-se as mesmas condições de temperatura e tempo reacional (**Esquema 46**).



Esquema 46

Para as reações utilizando-se acetato de formamidina **b**, cloridrato de acetamidina **c** e, cloridrato de guanidina **f** em nenhuma das condições reacionais testadas (variações de tempo, temperatura, proporção de reagentes e solventes) obteve-se o produto desejado. O produto isolado era material polimerizado e/ou mistura de material de partida, não sendo identificada a formação dos compostos **4b-c,f**. Já para as reações utilizando cloridrato de benzamidina **d**, sulfato de 2-metil-2-pseudotiouréia **e** e cloridrato de 1*H*-pirazol-1-carboxamidina **g** os produtos desejados foram isolados em bons rendimentos e alto grau de pureza quando reagiu-se os substratos em metanol na presença de solução aquosa 1 M de hidróxido de sódio durante 16 h a 50 °C para os compostos **4d,g** e por 1 h a temperatura ambiente para o composto **4e** (ver Técnicas de Síntese).

Os compostos **4d,g** apresentaram-se como sólidos com colorações variando entre o amarelo e marrom e foram purificados através de recristalização em hexano, já o composto **4e** apresentou-se como um óleo não sendo necessária purificação.

Na **Tabela 12** constam os dados de análise elementar, rendimento e ponto de fusão para a série de compostos **4d-e,g**.

Tabela 12: Análise elementar, rendimento e pontos de fusão dos compostos **4d-e,g**.

Composto	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Análise Elementar (%)			p.f. (°C) ^a	Rendimento (%) ^b
				Calculado	Experimental			
				C	H	N		
4d	16	50	C ₁₅ H ₁₃ Cl ₃ N ₂ O ₂ 360	50,10	3,64	7,79	71-73	72
4e	1	25	C ₁₀ H ₁₁ Cl ₃ N ₂ O ₂ S 327,96	36,44 38,11	3,36 4,27	8,50 8,03	— ^a	67
4g	16	50	C ₁₂ H ₁₁ Cl ₃ N ₄ O ₂ 347,99	41,23 42,04	3,17 3,56	16,03 16,89	82-84	83

^a Produto obtido na forma de óleo^b Rendimentos dos compostos isolados.

3.4.1. Identificação estrutural dos compostos **3b-g** e **4d-e,g**

A identificação dos compostos **3b-g** e **4d-e,g** foi feita através de RMN ¹H e ¹³C {¹H} e espectrometria de massas, além de técnicas bidimensionais como HETCOR e COLOC. A atribuição de sinais foi definida para o composto **3d** baseada em dados contidos na literatura⁴³ para compostos similares.

O espectro de RMN de ¹H para o composto **3d** (**Figura 14**) apresenta um singlete referente ao H5 do anel pirimidínico com deslocamento químico (δ) 7,36 ppm e um outro singlete referente aos hidrogênios da metoxila do propanoato, com δ 3,69 ppm. Foi observado também o sinal dos hidrogênios das duas metilenas do propanoato, que, como esperado apresentaram-se como dois tripletos com δ 3,24 e 2,94 ppm. Ainda foi observado o multiplete referente aos hidrogênios da fenila na posição 2 do anel pirimidínico com δ 8,50-7,47 ppm.

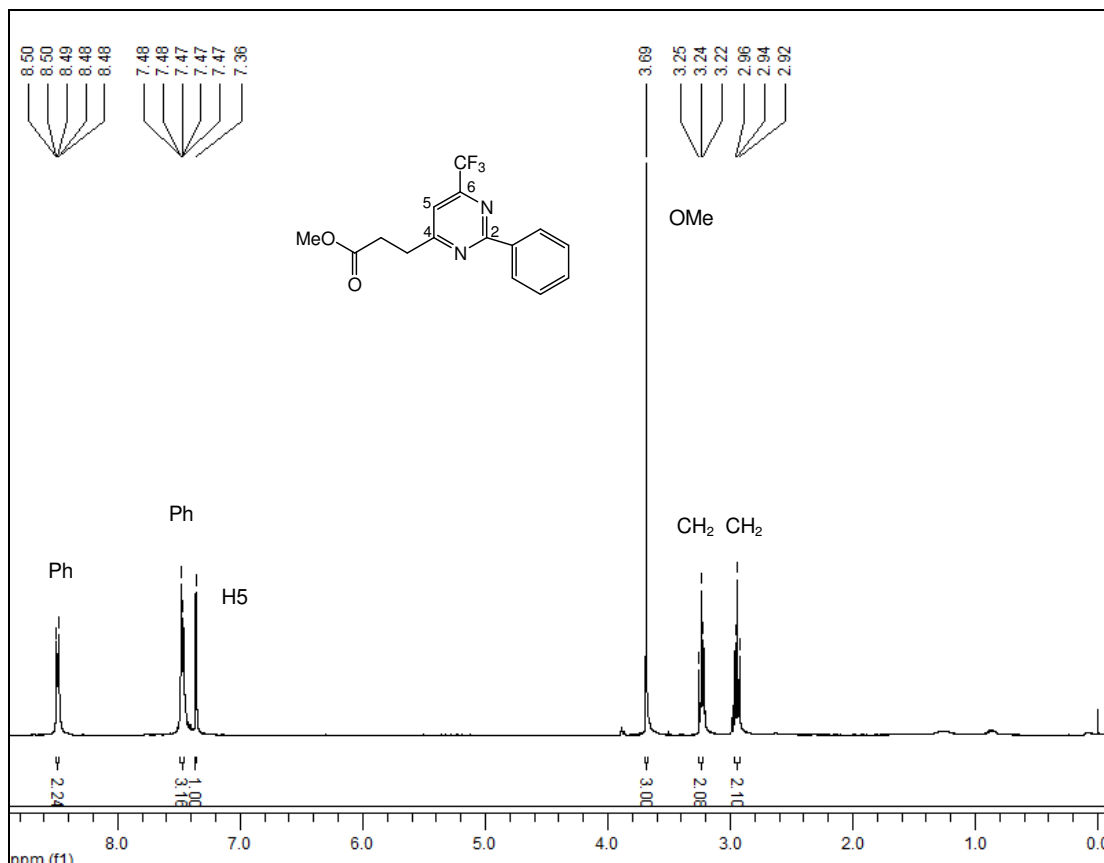


Figura 14. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto **3d**.

No espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **3d** (**Figura 15**) observou-se em uma região de alta blindagem os carbonos referentes às duas metilenas do composto com δ 32,3 e 31,1 ppm e o carbono referente à metoxila δ 51,7 ppm. O carbono do grupamento CF_3 apareceu como um quarteto em 120,7 ppm com $J_{\text{C-F}} = 275,1$ Hz, bem como para o C6 e C5, com δ 155,6 ppm, $J_{\text{C-F}} = 35,7$ Hz e δ 113,1 ppm, $J_{\text{C-F}} = 2,7$ Hz, respectivamente. Os carbonos do substituinte fenila na posição 5 do anel apareceram entre 128,5 e 136,6 ppm. Ainda foi observado em campo mais baixo os sinais referentes ao carbono carbonílico, C4 e C2 com δ 173,0 ppm, δ 171,2 ppm e δ 164,9 ppm, respectivamente.

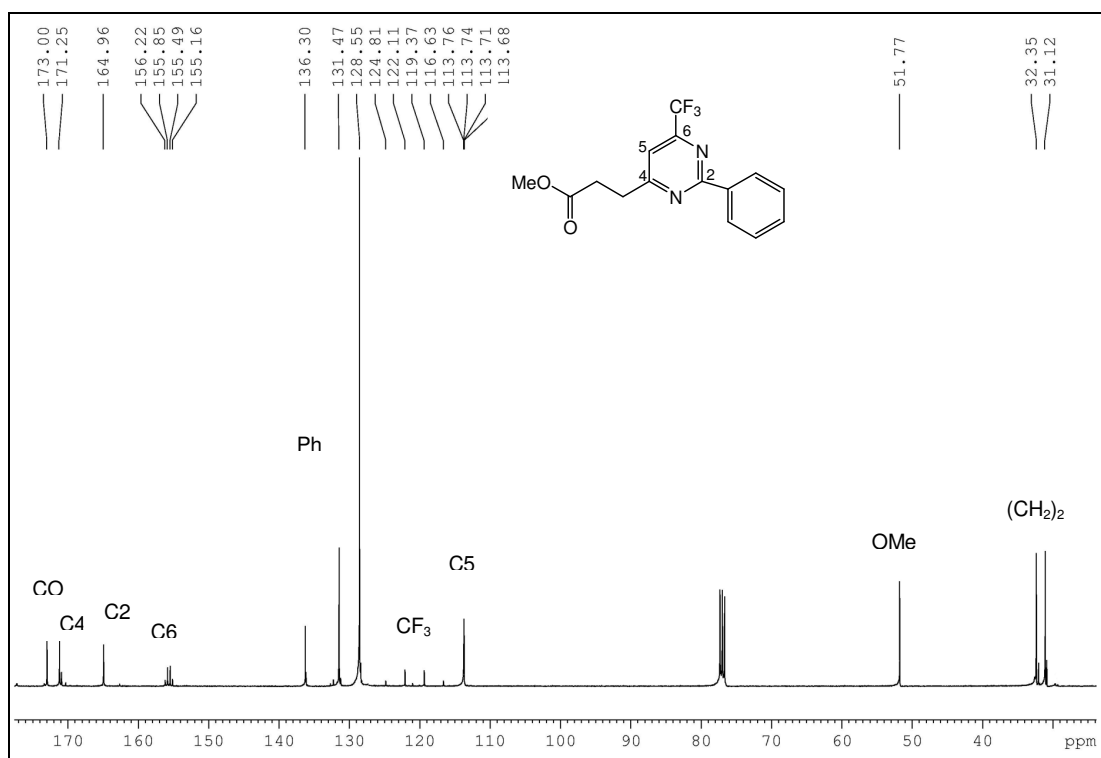


Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto **3d**.

Para a atribuição correta dos sinais de hidrogênios e carbonos dos espectros analisados do composto **3d**, fez-se uso de técnicas de RMN 2D através de experimentos de HETCOR e COLOC.

O espectro de HETCOR foi o primeiro a ser analisado (**Figura 16**). A análise deste, mostra dois cruzamentos dos hidrogênios dos dois tripletos (2,94 ppm e 3,24 ppm) com os dois carbonos metilênicos (31,1 ppm e 32,5 ppm), um cruzamento do singlete referente à metoxila (3,69 ppm) com o carbono em 51,77 ppm. O espectro mostra ainda os cruzamentos da fenila substituinte na posição 2 do anel pirimidínico e do singlete em 7,36 ppm com o carbono C5 do anel pirimidínico (113,7 ppm).

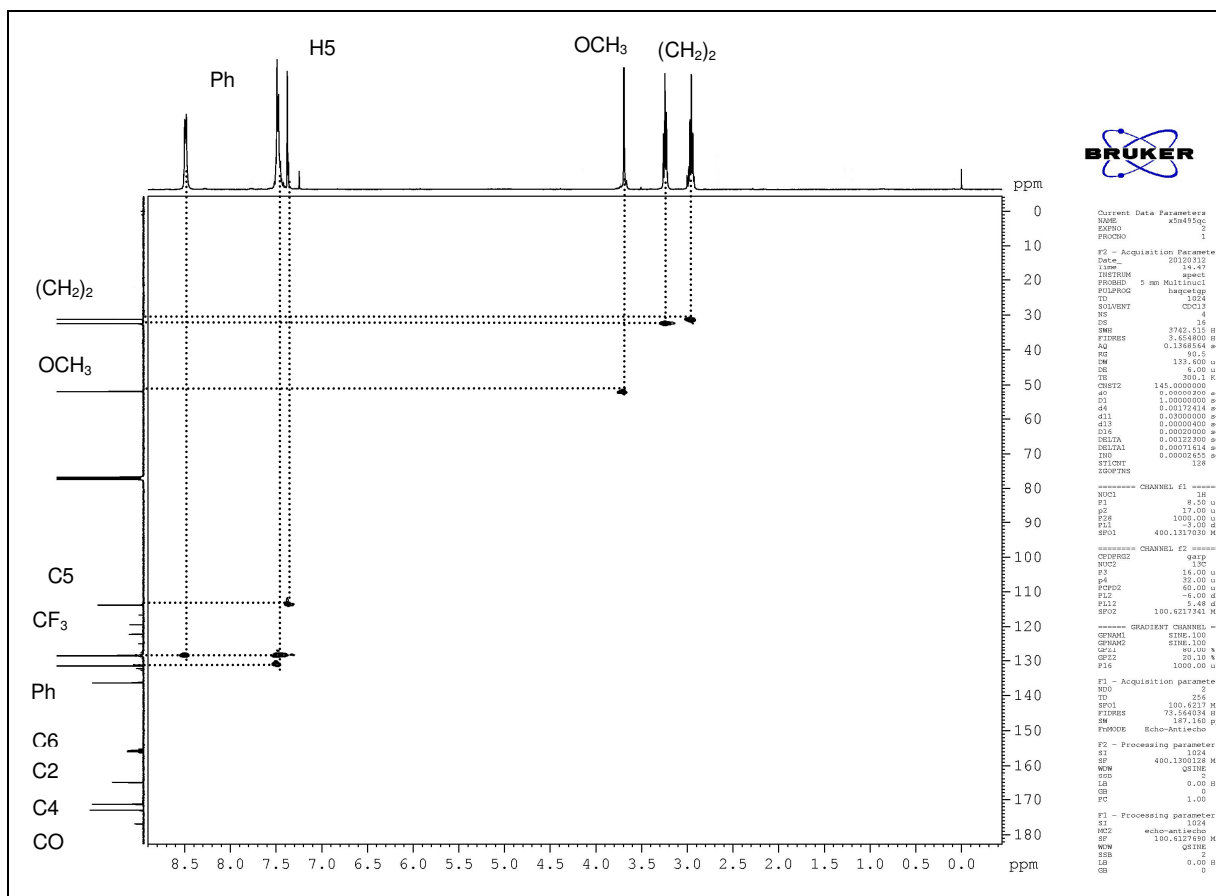


Figura 16. Espectro de HETCOR em CDCl_3 do composto **3d**.

Tendo sido feita a análise do espectro de HETCOR partiu-se para a análise do espectro de COLOC (**Figura 17**) onde se observa os principais cruzamentos entre carbonos e hidrogênios com $J^{2,3}$. O espectro mostra o cruzamento do hidrogênio metilênico mais próximo à carbonila do grupamento éster com o carbono metilênico vizinho, com o carbono carbonílico e com o carbono C4 do anel pirimidínico. A outra metilena apresenta cruzamentos com o carbono metilênico vizinho, com o carbono carbonílico, com o carbono C4 e com o carbono C5 do anel pirimidínico. O espectro mostra também, como esperado, o cruzamento da metoxila com o carbono carbonílico, sendo que esta análise inicial permite-nos a confirmação da atribuição correta dos sinais do carbono carbonílico e do carbono C4 do anel pirimidínico. O espectro mostra ainda o cruzamento do hidrogênio da posição 5 do anel pirimidínico com o carbono C6 do anel, com o carbono do grupamento CF_3 , com o carbono C4 do anel e com um dos

carbonos metilênicos. Além disso, o espectro apresenta ainda os cruzamentos da fenila substituínte na posição 2 do anel pirimidínico com os carbonos da própria fenila e com o carbono C2 do anel pirimidínico.

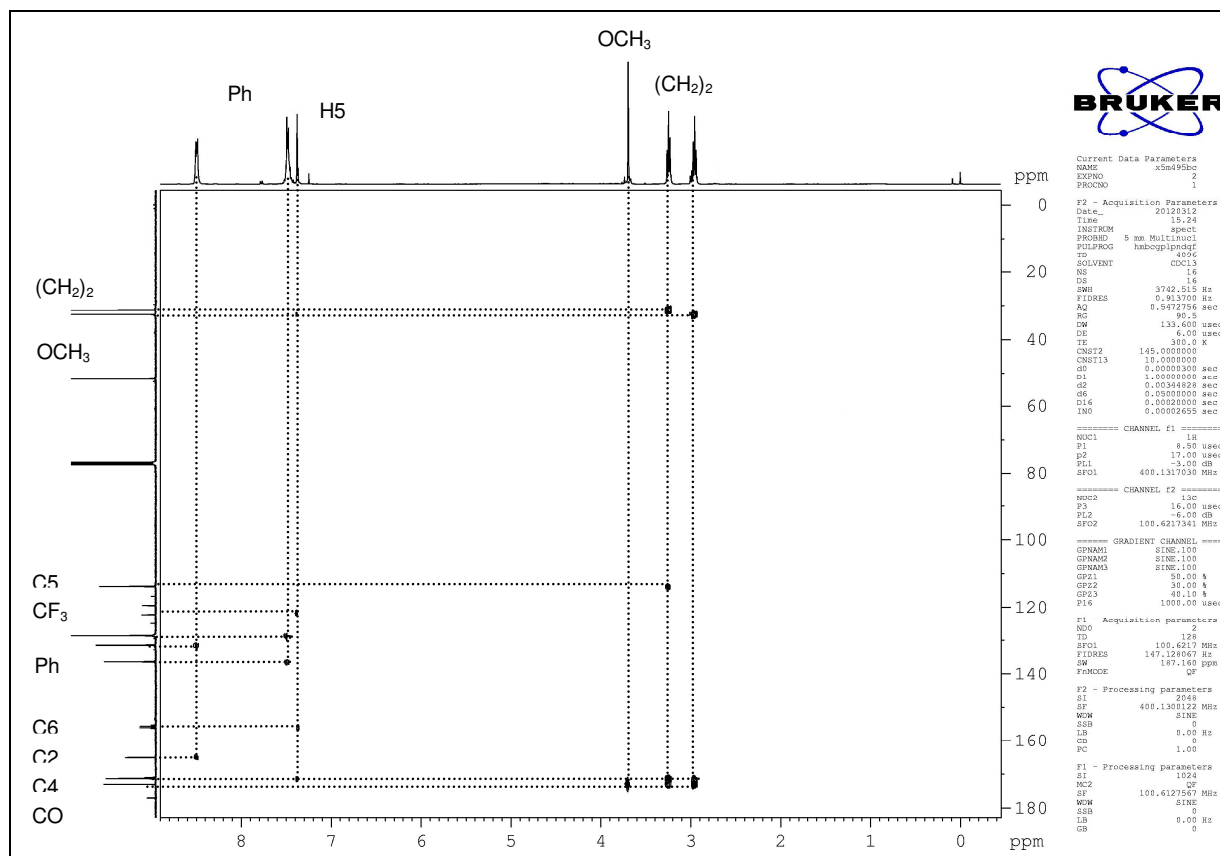
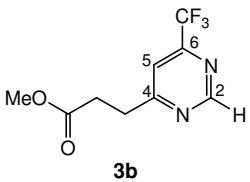
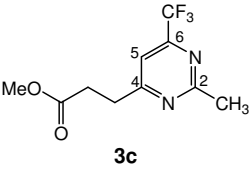
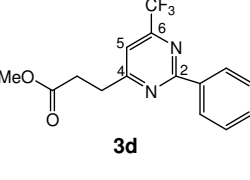
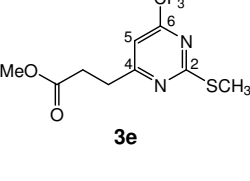
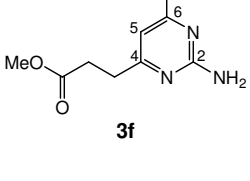
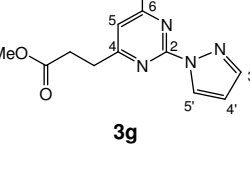


Figura 17. Espectro de COLOC em CDCl_3 do composto **3d**.

Pequenas variações nos deslocamentos químicos foram observadas para os demais compostos das séries **3b-g** e **4d-e,g** devido às diferentes amidinas utilizadas, as quais conferem diferentes substituintes na posição 2 do anel pirimidínico.

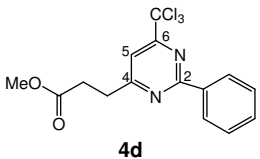
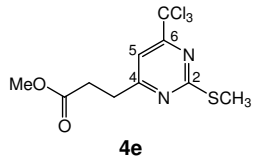
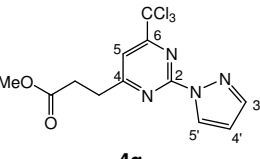
As Tabelas 13 e 14 mostram em detalhes os dados de RMN ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para os demais compostos da série de pirimidinas fluoradas **3b-g** e cloradas **4d-e,g**.

Tabela 13: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos **3b-g**.

Composto	RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, J_{HH} (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}^a$ δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação)
 <p>3b</p>	9,27 (s, 1H, H2); 7,60 (s, 1H, H5); 3,68 (s, 3H, OCH ₃); 3,22 (t, 2H, CH ₂); 2,92 (t, 2H, CH ₂);	172,5 (CO); 171,6 (C4); 158,9 (C2); 155,2 (q, $J = 35,9$, C6); 120,6 (q, $J = 275,2$, CF ₃); 116,4 (q, $J = 2,7$, C5); 51,7 (MeO); 32,2 (CH ₂); 31,1 (CH ₂);
 <p>3c</p>	7,38 (s, 1H, H5); 3,69 (s, 3H, OCH ₃); 3,16 (t, 2H, CH ₂); 2,87 (t, 2H, CH ₂); 2,78 (s, 3H, CH ₃)	172,7 (CO); 171,1 (C4); 169,1 (C2); 155,5 (q, $J = 35,6$, C6); 120,5 (q, $J = 275,2$, CF ₃); 113,1 (q, $J = 2,5$, C5); 51,7 (MeO); 32,0 (CH ₂); 31,2 (CH ₂); 25,6 (CH ₃)
 <p>3d</p>	8,50–7,47 (m, 5H, Ph); 7,36 (s, 1H, H5); 3,69 (s, 3H, OCH ₃); 3,24 (t, 2H, CH ₂); 2,94 (t, 2H, CH ₂)	173,0 (CO); 171,2 (C4); 164,9 (C2); 155,6 (q, $J = 35,7$, C6); 136,6, 131,4, 128,5 (Ph); 120,7 (q, $J = 275,1$, CF ₃); 113,7 (q, $J = 2,7$, C5); 51,7 (MeO); 32,3 (CH ₂); 31,1 (CH ₂)
 <p>3e</p>	7,16 (s, 1H, H5); 3,69 (s, 3H, OCH ₃); 3,13 (t, 2H, CH ₂); 2,86 (t, 3H, CH ₂); 2,57 (s, 3H, SCH ₃)	173,9 (CO); 172,7 (C2); 171,3 (C4); 155,3 (q, $J = 35,9$, C6); 120,3 (q, $J = 275,2$, CF ₃); 111,0 (q, $J = 2,7$, C5); 51,8 (MeO); 32,2 (CH ₂); 31,1 (CH ₂); 14,0 (SCH ₃)
 <p>3f</p>	6,81 (s, 1H, H5); 5,75 (s, 2H, NH ₂); 3,68 (s, 3H, OCH ₃); 3,00 (t, 2H, CH ₂); 2,79 (t, 3H, CH ₂);	173,0 (CO); 163,3 (C2); 173,0 (C4); 156,5 (q, $J = 35,2$, C6); 120,5 (q, $J = 275,2$, CF ₃); 105,7 (q, $J = 2,7$, C5); 51,7 (MeO); 32,2 (CH ₂); 31,7 (CH ₂)
 <p>3g</p>	8,53 (d, 1H, H5'); 7,79(d, 1H, H3'); 7,37 (s, 1H, H5); 6,53 (d,d, 1H, $J_{\text{H3}'\text{-H4}'} = 1,1$ Hz, $J_{\text{H4}'\text{-H5}'} = 2,7$ Hz, H4'); 3,61 (s, 3H, OCH ₃); 3,20 (t, 2H, CH ₂); 2,87 (t, 2H, CH ₂);	174,5 (CO); 172,4 (C4); 157,1 (q, $J = 36,7$ C6); 156,0 (C2); 144,4 (C3'); 129,8 (C5'); 120,1 (q, $J = 275,2$, CF ₃); 113,4 (q, $J = 2,7$, C5); 109,1 (C4'); 51,8 (MeO); 32,5 (CH ₂); 31,4 (CH ₂);

^a Amostras em CDCl₃.

Tabela 14: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos **4d-e,g**

Composto	RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, J_{HH} (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}^a$ δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação)
	8,12–7,46 (m, 5H, Ph); 6,25 (s, 1H, H5); 3,63 (s, 3H, OCH ₃); 2,89 (t, 2H, CH ₂); 2,74 (t, 2H, CH ₂)	134,1 (CO); 167,6 (C4); 164,9 (C6); 156,4 (C2); 132,0, 131,9, 129,0, 127,6 (Ph); 110,6 (C5); 95,8 (CCl ₃); 51,7 (MeO); 32,3 (CH ₂); 31,7 (CH ₂)
	7,46 (s, 1H, H5); 3,69 (s, 3H, OCH ₃); 3,15 (t, 2H, CH ₂); 2,87 (t, 2H, CH ₂); 2,59 (s, 3H, SCH ₃);	172,8 (CO); 172,5 (C2); 171,2 (C4); 165,5 (C6); 109,8 (C5); 95,6 (CCl ₃); 51,7 (MeO); 32,2 (CH ₂); 31,0 (CH ₂); 13,9 (SCH ₃);
	8,65 (d, 1H, H5'); 7,87 (d, 1H, H3'); 7,72 (s, 1H, H5); 6,51 (d,d, 1H, $J_{\text{H3'}-\text{H4'}}=1,1$ Hz, $J_{\text{H4'}-\text{H5'}}=2,7$ Hz, H4'); 3,69 (s, 3H, OCH ₃); 3,29 (t, 2H, CH ₂); 2,95 (t, 2H, CH ₂);	174,4 (CO); 172,5 (C4); 167,5 (C6); 155,4 (C2); 144,4 (C3'); 129,8 (C5'); 112,1 (C5); 109,0 (C4'); 95,05 (CCl ₃); 51,8 (MeO); 32,8 (CH ₂); 31,7 (CH ₂);

^a Amostras em CDCl₃.

A análise dos dados de espectrometria de massas dos compostos **3b-g** e **4d-e,g** confirmou o peso molecular das substâncias, sendo observado seus íons moleculares. A saída do grupamento éster da porção propanoato forneceu o pico base dos espectros de massas das séries de pirimidinas **3b-g** ($M^+ - 59$), sendo assim, foi possível observar o mesmo padrão de fragmentação para a série de compostos fluorados. Já para os compostos clorados **4d-e,g**, alguns dos espectros de massas apresentaram a perda de uma molécula de cloro como o pico base ($M^+ - 35$) e em outros casos o pico base foi fornecido referente a saída do grupamento éster da porção propanoato, assim como nos compostos fluorados, ($M^+ - 59$). Sendo assim, foi possível observar o mesmo padrão de fragmentação para toda a série dos compostos fluorados, o que não ocorreu com os compostos clorados, os quais não seguem o mesmo padrão de fragmentação. As **Tabelas 15** e **16** mostram os dados de espectrometria de massas para os compostos **3b-g** e **4d-e,g** com os principais fragmentos ionizados. A **Figura 18** mostra o

espectro de massas para o composto **3d** e o **Esquema 47** apresenta a proposta de fragmentação para o mesmo com os principais fragmentos eliminados.

Analisando-se a **Figura 18** e o **Esquema 47** observa-se o íon molecular do espectro, o qual corresponde à massa molecular do composto, o fragmento de $m/z = 291$ correspondendo à perda de um átomo de flúor, posteriormente observa-se o fragmento de $m/z = 251$ que corresponde à perda do grupo éster da molécula, o qual é o pico base do espectro. Os demais fragmentos correspondem a rearranjos existentes na molécula.

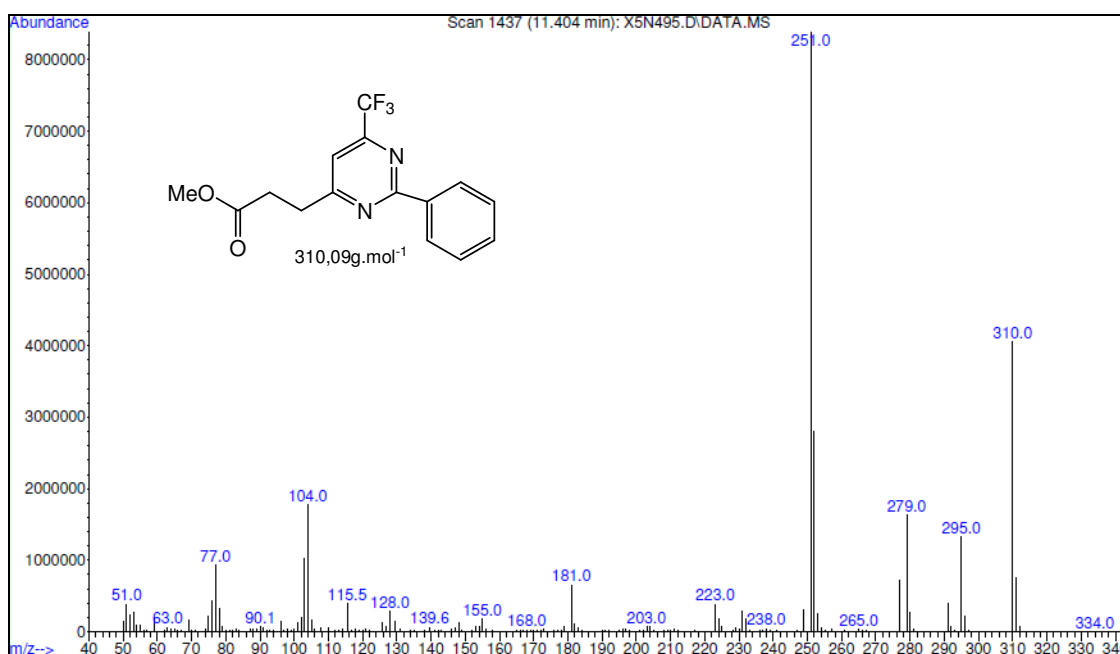
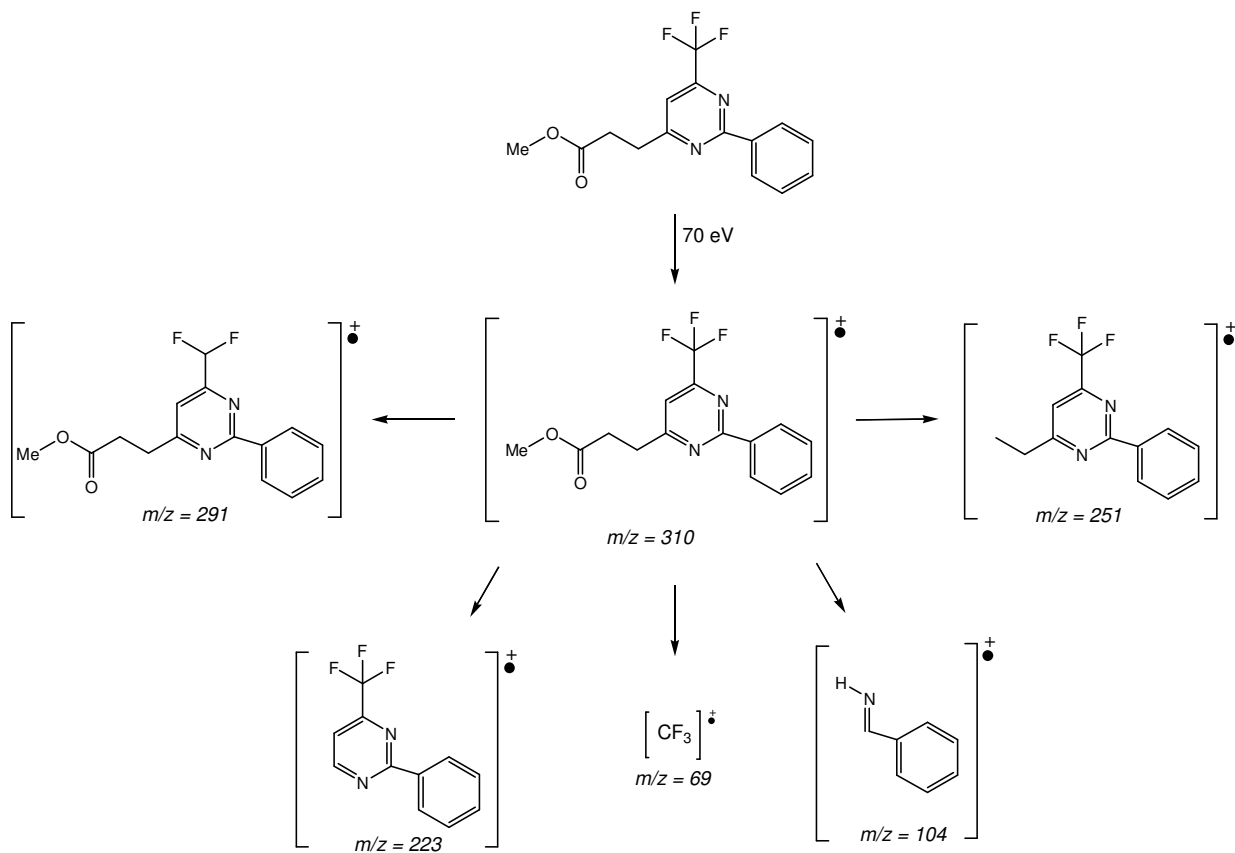


Figura 18. Espectro de massas do composto **3d**



Esquema 47. Proposta de fragmentação do composto **3d**.

Tabela 15. Dados de espectrometria de massas dos compostos **3b-g** adquirido por impacto de elétrons de 70 eV.

Composto	MS ^a [m/z (%)]
3b	234 (M ⁺ , 16), 215 (8), 175 (100), 147 (12), 125 (16), 69 (8)
3c	248 (M ⁺ , 8), 229 (>5), 189 (100), 161 (6), 69 (<5)
3d	310 (M ⁺ , 50), 291 (5), 251 (100), 223 (>5), 104 (21), 69 (>5)
3e	280 (M ⁺ 88), 261 (9), 221 (100), 206 (27), 174 (33), 69 (7)
3f	249 (M ⁺ , 46), 230 (6), 190 (100), 170 (25), 69 (>5)
3g	300 (M ⁺ , 37), 281 (5), 241 (100), 214 (10), 94 (>5), 69 (>5)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

Tabela 16. Dados de espectrometria de massas dos compostos **4d-e,g** adquirido por impacto de elétrons de 70 eV.

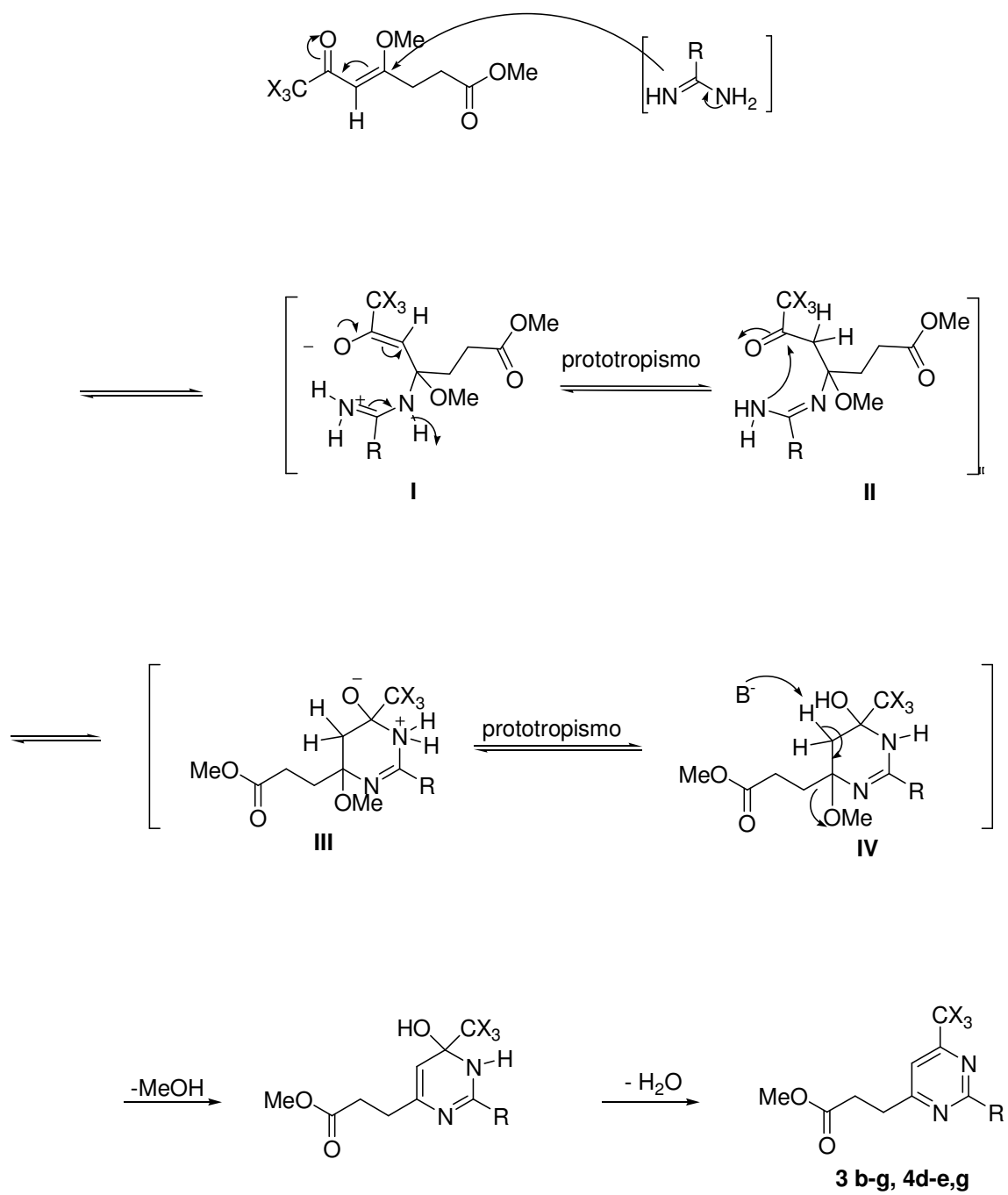
Composto	MS ^a [m/z (%)]
4d	360 (M ⁺ , 11), 324 (>5), 301 (23), 207 (100), 106 (17)
4e	327 (M ⁺ 21), 292 (100), 260 (52), 106 (7)
4g	347 (M ⁺ , 18), 312 (21), 288 (100), 254 (66), 106 (8)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

3.4.2. Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos **3b-g** e **4d-e,g**.

O mecanismo proposto para a ciclocondensação das β -alcoxivinil trialometil cetonas com amidinas está ilustrado no **Esquema 48**.

As β -alcoxivinil trialometil cetonas apresentam dois centros eletrofílicos e as amidinas apresentam dois centros nucleofílicos de reatividades diferenciadas. O mecanismo de reação é semelhante ao descrito para a síntese das pirimidinonas **3,4a**. Sendo assim, ocorre o ataque nucleofílico do nitrogênio mais livre ao carbono β , formando o intermediário **I**. Neste passo reacional ocorre prototropismo, dando origem ao intermediário **II**, ocorre então o ataque nucleofílico do outro nitrogênio da amidina ao carbono carbonílico da β -alcoxiviniltrialometil cetona, levando à formação do intermediário **III**, onde novamente ocorre prototropismo levando ao intermediário **IV** que elimina metanol e no passo seguinte elimina água formando as pirimidinas.

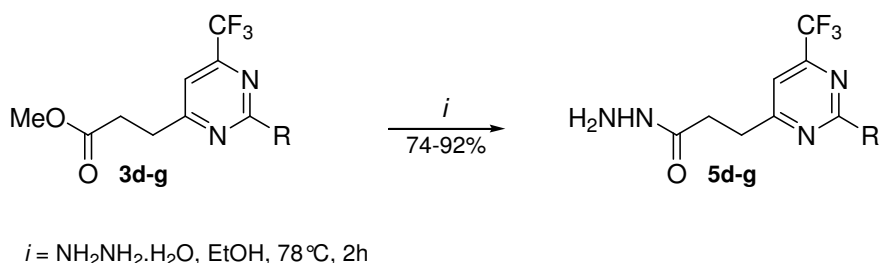


Esquema 48.

3.5 Síntese das hidrazidas 5d-f.

A fim de explorar a reatividade dos compostos pirimidínicos fluorados obtidos, partiu-se para reações de formação de hidrazidas no éster que compõe a estrutura destes compostos. Para a obtenção das hidrazidas **5d-f** utilizou-se metodologias já descritas pelo nosso grupo de pesquisa,⁶⁷ utilizando como material de partida as pirimidinas sintetizadas nesta dissertação.

Para este passo reacional foram selecionadas as pirimidinas **3d-g**, as quais foram submetidas à reação com monohidrato de hidrazina em etanol (**Esquema 48**).



	d	e	f	g
R	Ph	SCH ₃	NH ₂	

Esquema 49

Em um primeiro momento testou-se a metodologia descrita por Martins e col. para a obtenção do composto **5d** e após otimização, a fim de aumento de rendimentos e utilização de condições reacionais mais brandas, a metodologia foi estendida para a síntese dos compostos **5e-g**.⁶⁷

O composto **3d**, foi submetido à reação na presença de monohidrato de hidrazina sob refluxo de etanol durante 5 h, utilizando-se a proporção de 1:2 equivalentes de material de partida e monohidrato de hidrazina, respectivamente, obtendo-se o produto desejado com 94% de rendimento. No intuito de otimizar as condições reacionais, testou-se diminuição na proporção de reagentes pirimidina:monohidrato de hidrazina, tempo reacional e temperatura (**Tabela 17**).

Testou-se então uma diminuição na proporção dos reagentes de 1:2 para 1:1,5 (pirimidina **3d**: monohidrato de hidrazina) e observou-se através de espectros de RMN uma mistura de produto e material de partida na proporção de aproximadamente 1:1, sendo assim, observou-se que para a completa reação entre os reagentes seria necessário manter a proporção inicial de 1:2. Buscou-se então uma diminuição na temperatura, utilizando-se 50°C ao invés de 78°C e mantendo-se o tempo reacional, no entanto, observou-se uma considerável diminuição no rendimento de 94% para 81%. Em uma última tentativa, testou-se manter a temperatura de 78°C e diminuir o tempo reacional, o qual teve condição ótima quando se deixou a mistura reacional sob refluxo durante 2 h, tendo uma diminuição desconsiderável no rendimento, o qual passou de 94 para 92%. Sendo assim, a condição reacional utilizada foi de refluxo durante 2 h utilizando a proporção de reagentes de 1:2 pirimidina:hidrazina.

Tabela 17: Condições reacionais para a obtenção do composto **5d**.

Número	Proporção 3d : NH ₂ NH ₂ .H ₂ O	Solvente	Temperatura(°C)	Tempo(h)	Rendimento(%)
1	1:2	Etanol	Refluxo	5	94
2	1:1,5	Etanol	Refluxo	5	- ^a
3	1:2	Etanol	50	5	81
4	1:2	Etanol	Refluxo	2	92

^a Mistura de produto e material de partida observados por Espectroscopia de RMN.

Tendo estabelecido a melhor condição reacional para a síntese da hidrazida **5d**, passou-se a tentativa de obtenção dos compostos **5e-g**.

Quando se reagiu a pirimidina **3e** nas mesmas condições de obtenção do composto **5d**, obteve-se da mesma maneira o produto desejado **5e** com bom rendimento e pureza satisfatória. Já para o composto **5f**, fez-se necessário aumento no tempo reacional para 16 h de refluxo para que se completasse a reação, pois em menores tempos reacionais obteve-se mistura de produto e material de partida.

Quando se submeteu a pirimidina **3g** à reação com monohidrato de hidrazina na tentativa de obtenção do produto **5g**, este não foi obtido. Quando se utilizou refluxo por

2 h, obteve-se apenas o material de partida, e, um aumento no tempo reacional levou à formação de uma mistura de produtos não identificável.

Os compostos **5d-f** apresentaram rendimentos satisfatórios de 74% a 92% e alto grau de pureza. Todos os compostos obtidos são sólidos com colorações que variam do branco ao amarelo claro e foram, quando necessário, purificados por recristalização em hexano. A pureza dos compostos foi assegurada por análise elementar, sendo que apenas dois dos compostos foram selecionados para tal análise. O composto **5f**, após recristalização apresentou-se na forma de cristais finos. Na **Tabela 18** constam os dados de análise elementar, rendimento e ponto de fusão para a série de compostos **5d-f**.

Tabela 18: Análise elementar, rendimento e pontos de fusão dos compostos **5d-f**.

Composto	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Análise Elementar (%)			p.f. (°C) ^a	Rendimento (%) ^b
				Calculado		Experimental		
				C	H	N		
5d	2	78	C ₁₄ H ₁₃ F ₃ N ₄ O 310,1	54,19	4,22	18,06	73-75	92
5e	2	78	C ₉ H ₁₁ F ₃ N ₄ OS 280,06	38,57 37,93	3,96 3,94	19,99 18,56	113-114	89
5f	16	78	C ₈ H ₁₀ F ₃ N ₅ O 249,08	38,56 39,16	4,04 4,33	28,10 28,52	93-95	74

^a Rendimentos dos compostos isolados.

3.5.1. Identificação estrutural dos compostos **5d-f**

A identificação dos compostos **5d-f** foi feita através de RMN ¹H e ¹³C {¹H} e espectrometria de massas. A atribuição de sinais para os compostos foi baseada no composto **5d** de forma similar aos dados do composto **3d**, sendo que a formação dos compostos **5d-f** é confirmada nos espectros de RMN através do desaparecimento do

sinal referente ao grupamento metoxila das primidnas **3d-f** e aparecimento dos sinais dos hidrogênios ligados aos nitrogênios da hidrazida.

O espectro de RMN de ^1H para o composto **5d** (**Figura 19**) apresenta um singleto referente ao H5 do anel pirimidínico com deslocamento químico (δ) 7,29 ppm. Foi observado também o sinal dos hidrogênios das duas metilenas que, como esperado, apresentaram-se como dois tripletos com δ 3,19 e 2,68 ppm. Ainda foi observado o multipletto referente aos hidrogênios da fenila na posição 2 do anel pirimidínico com δ 8,40-7,39 ppm e, por fim, ainda foi observado os sinais referentes aos hidrogênios ligados aos nitrogênios, que apresentaram-se como sinais alargados em 7,17ppm e 3,35ppm, o que juntamente com a falta do sinal referente à metoxila do propanoato do material de partida, comprovam a formação da hidrazida **5d**.

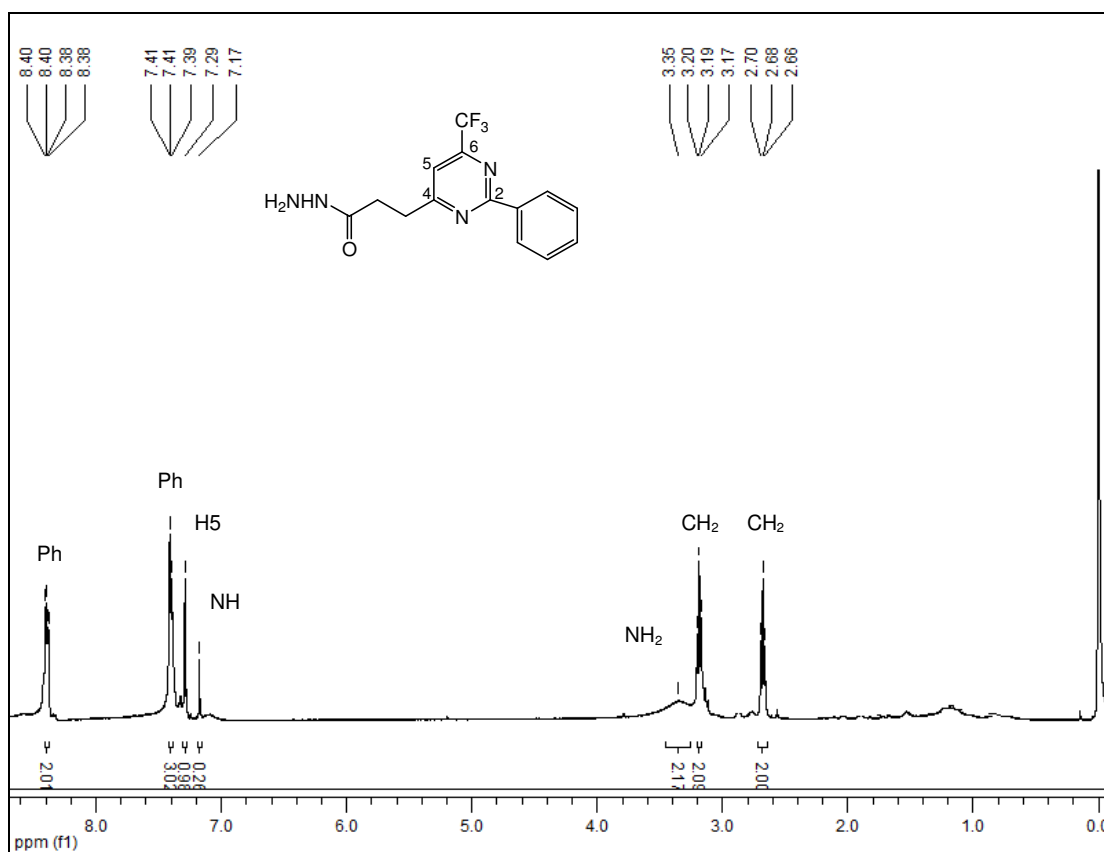


Figura 19. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto **5d**.

No espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **5d** (Figura 20) observou-se em uma região de campo alto os carbonos referentes às duas metilenas do composto com δ 32,7 e 31,4 ppm. O carbono do grupamento CF_3 apareceu como um quarteto em 120,7 ppm com $J_{\text{C-F}} = 275,1$ Hz, bem como para o C6 e C5, com δ 155,9 ppm, $J_{\text{C-F}} = 35,7$ Hz e δ 113,8 ppm, $J_{\text{C-F}} = 2,6$ Hz, respectivamente. Os carbonos do substituinte fenila na posição 5 do anel apareceram entre 128,6 e 136,4 ppm. Ainda foi observado em campo mais baixo os sinais referentes ao carbono carbonílico com δ 172,4 ppm e os carbonos C4 e C2, com δ 171,4 ppm e δ 165,1 ppm, respectivamente.

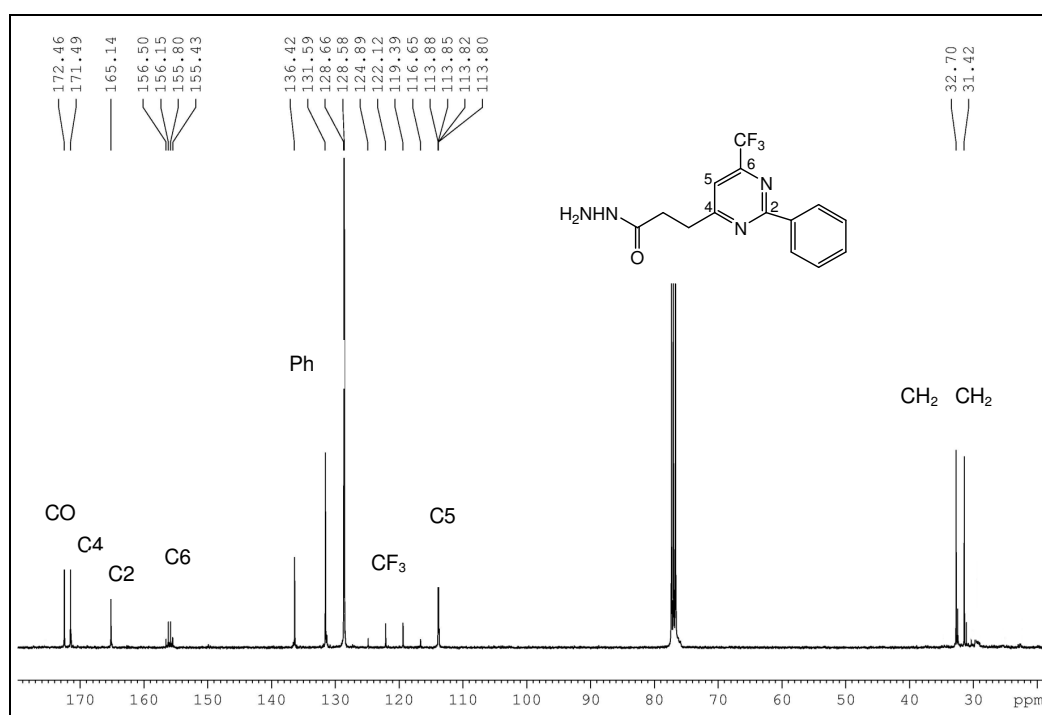
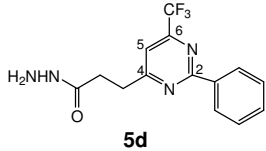
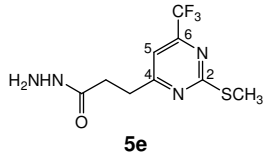
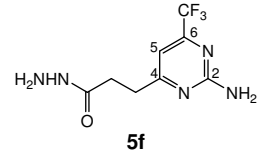


Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto **5d**.

A Tabela 19 mostra os dados de RMN ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para os demais compostos da série, com algumas pequenas variações nos deslocamentos químicos, devido aos diferentes substituintes utilizados.

Tabela 19: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos **5d-f**.

Composto	RMN ^1H δ (ppm) (m, n^{a} H, J_{HH} (Hz), identificação)	RMN ^{13}C δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação)
 5d	8,40–7,39 (m, 5H, Ph); 7,29 (s, 1H, H5); 7,17 (s, 1H, NH); 3,35 (s, 2H, NH ₂); 3,19 (t, 2H, CH ₂); 2,68 (t, 2H, CH ₂)	172,4 (CO); 171,4 (C4); 165,1 (C2); 155,9 (q, $J = 35,6$, C6); 136,4, 131,5, 128,6 (Ph); 120,7 (q, $J = 275,5$, CF ₃); 113,8 (q, $J = 2,6$, C5); 32,7 (CH ₂); 31,4 (CH ₂)
 5e	7,20 (s, 1H, NH); 7,10 (s, 1H, H5); 4,15 (s, 2H, NH ₂); 3,09 (t, 2H, CH ₂); 2,62 (t, 2H, CH ₂) 2,50 (s, 3H, SCH ₃)	174,0 (CO); 172,2 (C2); 171,5 (C4); 155,5 (q, $J = 35,6$, C6); 120,4 (q, $J = 275,3$, CF ₃); 111,2 (q, $J = 2,6$, C5); 32,5 (CH ₂); 31,2 (CH ₂); 14,0 (SCH ₃)
 5f	8,93 (s, 1H, NH); 7,04 (s, 2H, NH ₂); 6,85 (s, 1H, H5); 3,53 (s, 2H, NH ₂); 2,85 (t, 2H, CH ₂); 2,45 (t, 2H, CH ₂)	173,4 (CO); 170,2 (C4); 163,3 (C2); 154,6 (q, $J = 35,6$, C6); 120,6 (q, $J = 275,5$, CF ₃); 103,7 (q, $J = 2,6$, C5); 32,5 (CH ₂); 31,0 (CH ₂)

Para os espectros de massas dos compostos **5d-f** foi possível observar que o pico base corresponde a saída do fragmento NHNH_2 , sendo que para esta série não foi identificado o íon molecular. Assim, foi possível identificar o mesmo padrão de fragmentação para toda a série de compostos **5d-f**. Na **Tabela 20** constam os dados de espectrometria de massas com os principais fragmentos ionizados para os compostos **5d-f**.

A **Figura 21** mostra o espectro de massas do composto **5d** e o **Esquema 50** mostra a proposta de fragmentação com os principais fragmentos para o mesmo, onde observa-se o pico base com $m/z = 279$ correspondendo ao composto sem a porção hidrazina, após observa-se o pico com $m/z = 251,1$, o qual corresponde à perda do grupamento carbonila. Os demais picos observados correspondem a rearranjos e/ou decomposição do composto, os quais aparecem com baixa intensidade.

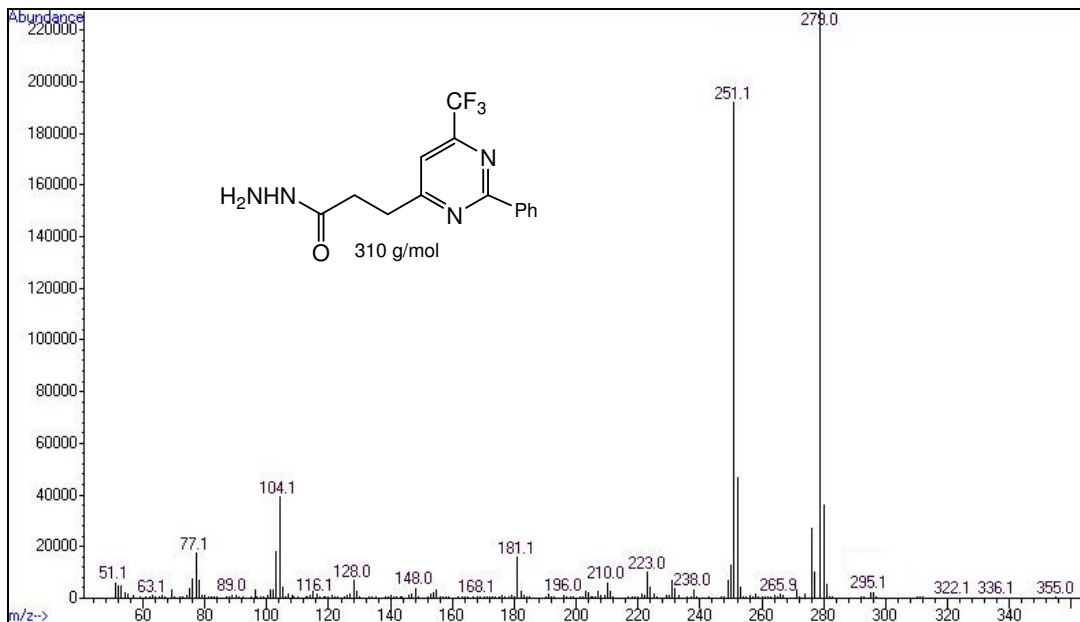
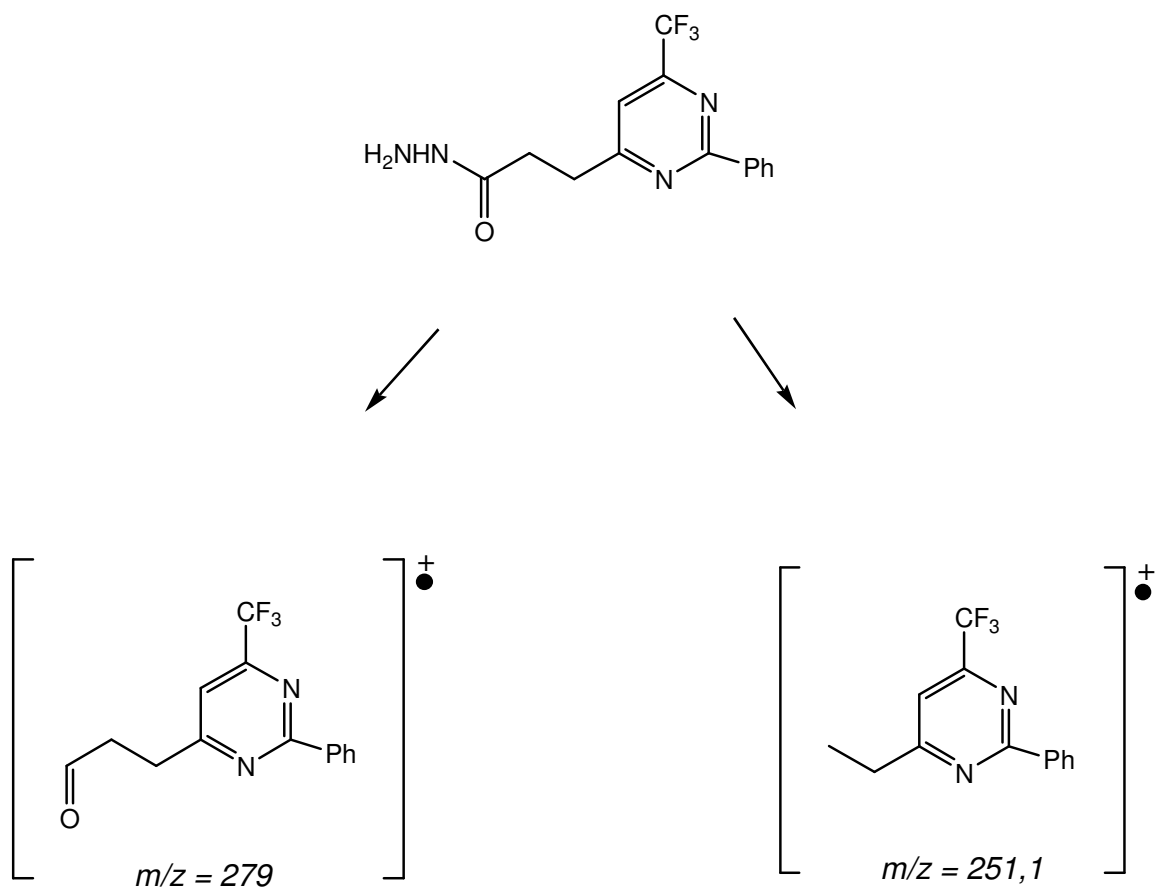


Figura 21. Espectro de massas do composto 5d.



Esquema 50. Proposta de fragmentação do composto **5d**.

Tabela 20. Dados de espectrometria de massas dos compostos **5d-f** adquirido por impacto de elétrons de 70 eV.

Composto	MS ^a [m/z (%)]
5d	279 (100), 251 (82)
5e	248(100), 220 (37)
5f	218 (100), 190 (45), 170 (25)

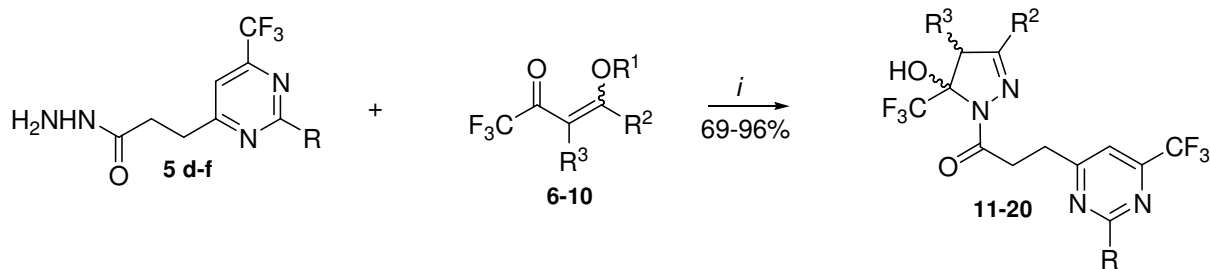
^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

3.6 Síntese dos bi-heterociclos 11-20.

A obtenção de pirazóis e 4,5-diidro-1*H*-pirazóis através de reações de ciclocondensação entre compostos α,β -insaturados halogenados e hidrazinas já é bem conhecida por nosso grupo de pesquisa.^{28,53,54-57,67} Nesses trabalhos a obtenção dos compostos ocorreu de maneira altamente regioseletiva com o grupamento haloalquila presente na posição 5 do anel pirazolínico, e geralmente envolveu o uso de condições brandas como, por exemplo, refluxo de etanol ou metanol.

Seguindo os objetivos desse trabalho em obter compostos bi-heterocíclicos, foi proposta a ciclocondensação entre as novas hidrazidas **5d-e** derivadas de pirimidinas sintetizadas e diferentes enonas triafluormetiladas.

A ciclocondensação das hidrazidas **5d-e** com as 1,1,1-trifluormetil-4-alcoxi-3-alquen-2-onas **6-10** foi realizada em etanol a 50°C por 16 h (**Esquema 51**).



i: EtOH, 50 °C, 16 h.

	6/11	7/12	8/13	9/14	10/15
R	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph
R ¹	Et	Me	Et	Me	Me
R ²	H	Me	OEt	Ph	4-MePh
R ³	H	H	H	H	H

	6/16	7/17	8/18	9/19	10/20
R	SMe	SMe	SMe	SMe	SMe
R ¹	Et	Me	Et	Me	Me
R ²	H	Me	OEt	Ph	4-MePh
R ³	H	H	H	H	H

Esquema 51.

As condições reacionais foram testadas para a reação entre a hidrazida **5d** e a enona **7**, afim de obter o composto bi-heterocíclico **12**, e após extendida para o restante da série.

A otimização das condições reacionais foi feita de acordo com os experimentos relatados na **Tabela 21**.

Os primeiros testes foram realizados em metanol como solvente tendo variações na temperatura e tempo reacional. Quando o composto **5d** e a enona **7** foram agitados por 5-16 h a temperatura ambiente somente foi possível o isolamento dos materiais de partida sem qualquer traço da formação do produto desejado. A partir de 24 h de agitação a temperatura ambiente observou-se a formação do produto desejado, porém, em baixo rendimento, possibilitando o isolamento de uma mistura de produto e

materiais de partida. Testou-se então refluxo de metanol por 16 h, metodologia essa que possibilitou o isolamento do produto desejado em bom rendimento e pureza satisfatória. Sendo assim, testou-se diminuir a proporção de reagentes de 1:1,2 de **7:5d** para 1:1 e ainda, uma pequena diminuição na temperatura de refluxo (65°C) para 50°C o que levou à obtenção do produto **12** com rendimento similar e alto grau de pureza, sendo então esta a melhor metodologia para a síntese dos compostos. Testou-se então a utilização de etanol como solvente e observou-se que tanto metanol quanto etanol foram efetivos na obtenção do composto **12** uma vez que os rendimentos da reação utilizando um ou outro solvente foram praticamente os mesmos (71% e 69% respectivamente). Sendo assim, a metodologia utilizada para o restante da série foi de 16 h a 50°C e o solvente escolhido foi etanol devido este ser atóxico e apresentar resultados similares aos quando utilizado metanol.

Tabela 21: Condições reacionais para a obtenção do composto **12**.

Número	Solvente	Proporção 7:5d	Temperatura(°C)	Tempo(h)	Rendimento(%)
1	Metanol	1:1,2	25	5	_a
2	Metanol	1:1,2	25	16	_a
3	Metanol	1:1,2	25	24	_b
4	Metanol	1:1,2	65	16	76
5	Metanol	1:1	50	16	71
6	Etanol	1:1	50	16	69

^a Recuperação do material de partida

^b Mistura de produto e material de partida

Tendo estabelecido a melhor condição reacional estendeu-se a metodologia para a obtenção dos compostos **11-20** a fim de explorar a influência dos diferentes substituintes utilizados na formação dos bi-heterociclos.

Os compostos foram isolados a partir do tratamento do meio reacional com água que foi então extraído com diclorometano (ver Técnicas de Síntese). Após evaporação do solvente alguns compostos foram obtidos na forma de sólidos e outros na forma de óleos com colorações variando entre o amarelo claro e marrom. A purificação dos

compostos foi feita através de recristalização em hexano a quente e carvão ativo para os compostos sólidos e através de filtração com sílica gel para os compostos na forma de óleo utilizando hexano:diclorometano (10:2 v/v).

Os compostos **11-20** foram obtidos com bons rendimentos e com boa pureza, a qual foi assegurada pela análise elementar de alguns dos produtos.

Nas **Tabelas 22 e 23** constam os dados de análise elementar, rendimento e ponto de fusão para a série de compostos **11-20**.

Tabela 22: Análise elementar, rendimento e pontos de fusão dos compostos **11-15**.

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Análise Elementar (%)			Ponto de fusão (°C)	Rendimento (%) ^a
		Calculado				
		Experimental				
		C	H	N		
11	C ₁₈ H ₁₄ F ₆ N ₄ O ₂ 432,1	50,01	3,26	12,96	63-64	82
12	C ₁₉ H ₁₆ F ₆ N ₄ O ₂ 446,12	51,13 51,73	3,61 4,01	12,55 11,27	79-81	69
13	C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₄ O ₃ 476,13	50,43 50,28	3,81 3,93	11,76 11,83	68-70	89
14	C ₂₄ H ₁₈ F ₆ N ₄ O ₂ 508,13	56,70	3,57	11,02	_b	91
15	C ₂₅ H ₂₀ F ₆ N ₄ O ₂ 522,15	57,47 57,99	3,86 4,06	10,72 11,24	83-85	88

^a Rendimentos dos compostos isolados.

^b Produto obtido na forma de óleo.

Tabela 23: Análise elementar, rendimento e pontos de fusão dos compostos **16-20**.

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Análise Elementar (%)			Ponto de fusão (°C)	Rendimento (%) ^a
		Calculado				
		Experimental				
C	H	N				
16	C ₁₃ H ₁₂ F ₆ N ₄ O ₂ S 402,06	38,81	3,01	13,93	89-90	81
		39,91	3,29	12,87		
17	C ₁₄ H ₁₄ F ₆ N ₄ O ₂ S 416,07	40,39	3,39	13,46	75-76	93
		40,76	3,58	13,79		
18	C ₁₅ H ₁₆ F ₆ N ₄ O ₃ S 446,08	40,36	3,61	12,55	_b	91
		40,53	3,68	12,98		
19	C ₁₉ H ₁₆ F ₆ N ₄ O ₂ S 478,09	47,70	3,37	11,71	_b	96
20	C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₄ O ₂ S 492,11	48,78	3,68	11,38	78-79	96

^a Rendimentos dos compostos isolados.^b Produto obtido na forma de óleo.

3.6.1. Identificação estrutural dos compostos **11-20**

A identificação dos compostos **11-20** foi feita através de técnicas de RMN ¹H e ¹³C {¹H} e espectrometria de massas. A atribuição de sinais para os compostos foi feita a partir do composto **12**, a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico desta classe de compostos.

O espectro de RMN de ¹H para o composto **12** (**Figura 22**) apresenta dois multipletos com deslocamento químico (δ) 8,42-8,40 ppm e δ 7,40-7,37 ppm referentes ao substituinte fenila na posição 2 do anel pirimidínico. Foi observado também um singleto referente ao hidrogênio vinílico H5 do anel pirimidínico com δ 7,32 ppm. Na região entre 3,21-2,97 ppm encontram-se os sinais referentes às duas metilenas que fazem a ligação entre os dois heterociclos, além da metilena diasterotópica na posição 4 do anel pirazolínico, sendo que estes deveriam apresentar-se como dois tripletos para as metilenas e um dubleto para cada hidrogênio da metilena da posição 4 do anel pirazolínico, mas como aqueles apresentam-se em regiões semelhantes os sinais não

apresentam-se bem definidos. O espectro apresenta ainda, o sinal referente ao substituinte metila na posição 3 do anel pirazolínico com δ 1,95 ppm.

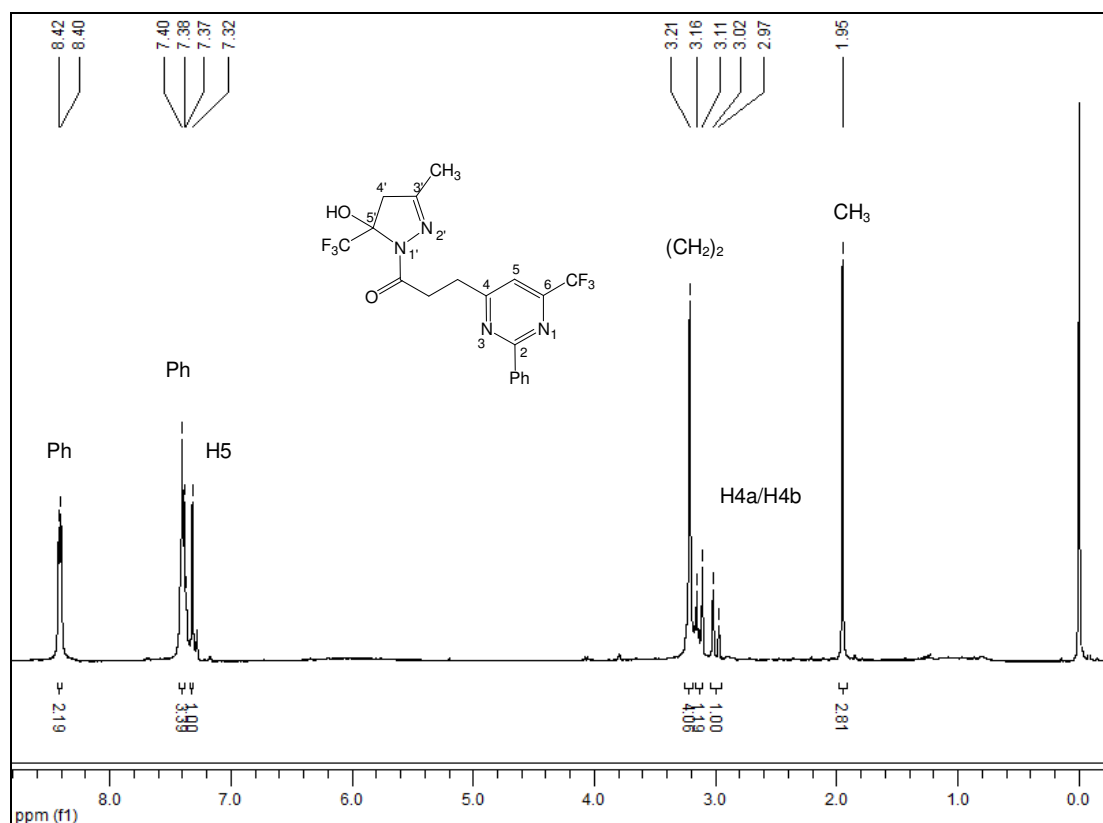


Figura 22. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto **12**.

A expansão da região das metilenas do espectro de RMN ^1H para o composto **12** permite-nos uma melhor visualização destes sinais. Analisando-se a **Figura 23**, observa-se perfeitamente os sinais referentes aos hidrogênios diastereotópicos H4a e H4b presentes na posição 4 do anel pirazolínico. Como esperado, estes sinais apresentam-se como dois dubletos com valores de integração de 1 para cada dubleto e com constante de acoplamento entre os hidrogênios geminais típica de aproximadamente $J_{\text{HaHb}}=19$ Hz. Ainda é possível observar que os sinais referentes aos hidrogênios das duas metilenas que encontram-se entre os dois heterociclos apresentam-se como um singlete, devido à sobreposição destes sinais e não como dois tripletos como esperado e como observados nos espectros dos materiais de partida discutidos no item 3.5.1.

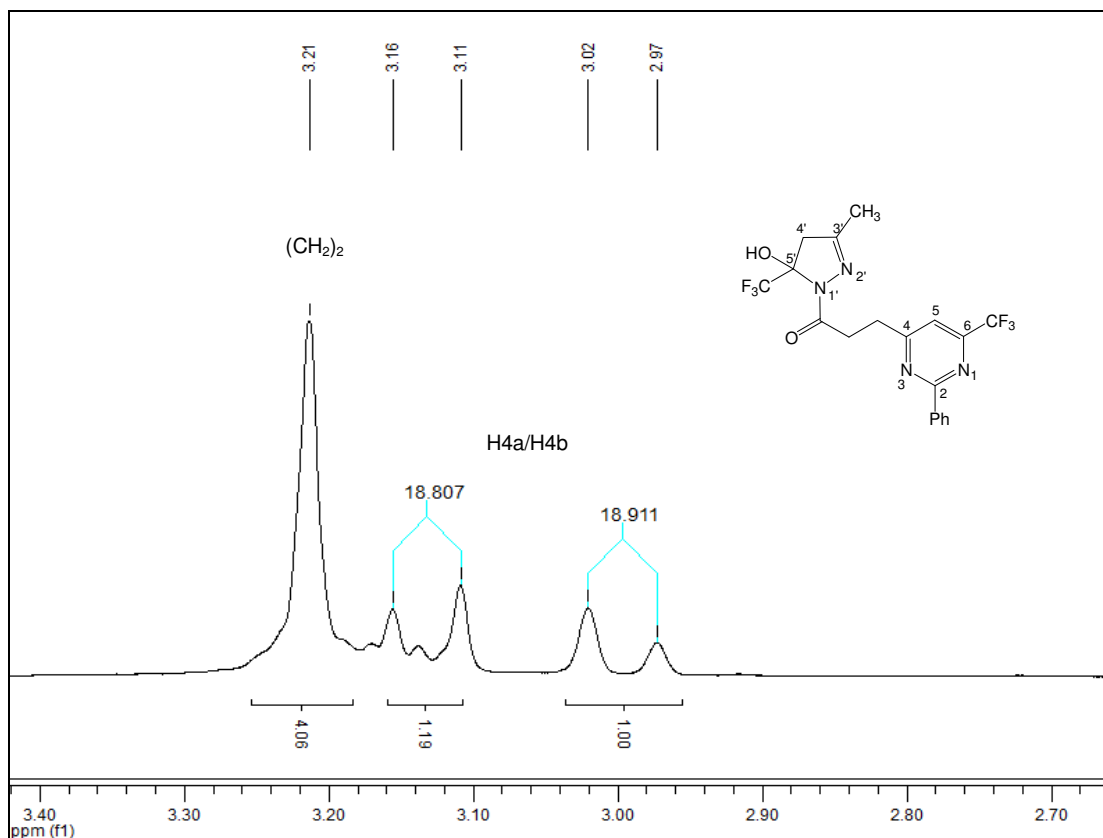


Figura 23. Espectro expandido de RMN ^1H em CDCl_3 do composto **12**.

No espectro de RMN de ^{13}C para o composto **12** (**Figura 24**) foi identificado o sinal referente ao carbono carbonílico e os sinais referentes aos carbonos C-4 e C-2 do anel pirimidínico com δ 173,6 ppm, δ 171,7 ppm e δ 164,9 ppm, respectivamente. Em 155,5 ppm observa-se o quarteto referente ao C-6 do anel pirimidínico com $J_{\text{C-F}} = 35,7$ Hz, ainda nesta mesma região observa-se o sinal referente ao C-3 do anel pirazolínico δ 154,9 ppm. O espectro apresenta ainda os sinais referentes ao substituinte fenila ligado ao C-2 do anel pirimidínico com deslocamento δ 136,3-128,6 ppm. Os dois grupamentos CF_3 apresentam-se como quartetos com δ 123,1 ppm e $J_{\text{C-F}} = 287,1$ Hz para o CF_3 do pirazol e δ 120,7 ppm e $J_{\text{C-F}} = 275,1$ Hz para o CF_3 do anel pirimidínico, além dos sinais referentes ao C-5 do anel pirimidínico e do anel pirazolínico que também apresentam-se como quartetos com deslocamento químico δ 113,7 ppm e $J_{\text{C-F}} = 2,7$ Hz e δ 91,4 ppm e $J_{\text{C-F}} = 34,5$ Hz, respectivamente. A análise do espectro de carbono apresenta ainda o sinal referente ao C-4 do anel pirazolínico δ 46,8 ppm e, finalmente os sinais referentes as duas metilenas que fazem a ligação entre os dois

heterociclos com δ 32,0 ppm e δ 31,8 ppm e, ainda o sinal referente ao substituinte metila do C-3 do anel pirazolínico com δ 15,5 ppm.

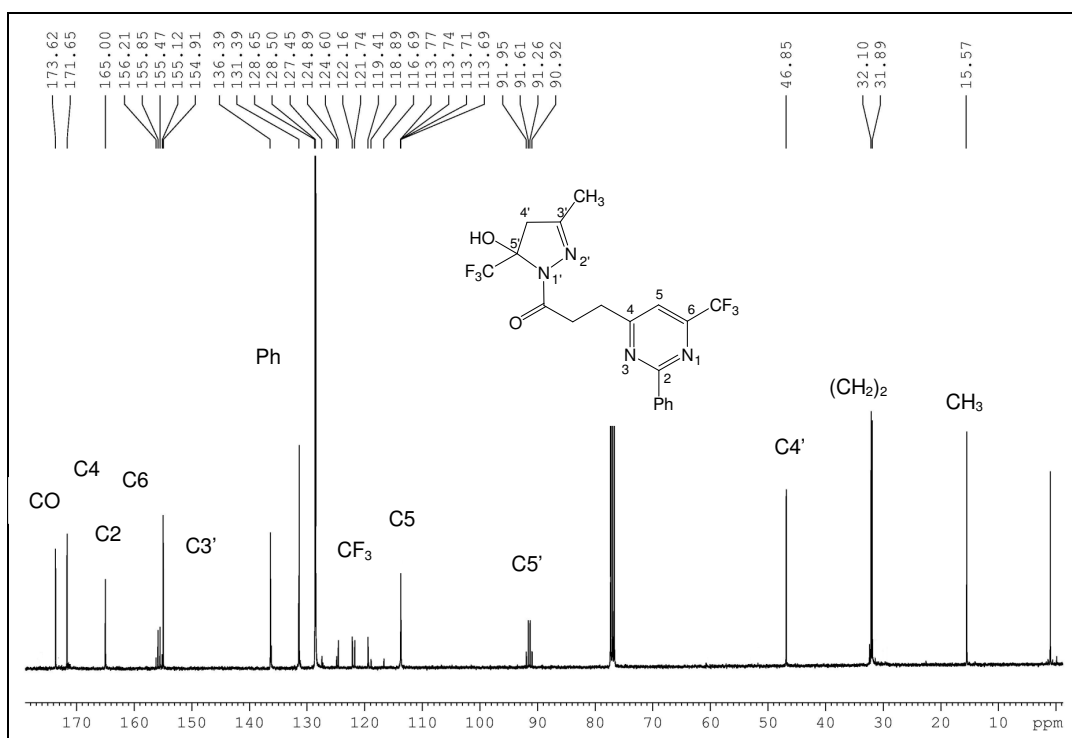


Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto **12**.

Para a atribuição correta dos sinais de hidrogênios e carbonos da região das metilenas e demais sinais dos espectros para o composto **12**, fez-se uso de técnicas de RMN 2D através de experimentos de HETCOR e COLOC.

O espectro de HETCOR foi o primeiro a ser analisado (**Figura 25**). A análise deste, mostra um primeiro sinal referente ao cruzamento da metila com o carbono do grupamento metila substituinte as posição 3 do anel pirazolínico, posteriormente, mostra um cruzamento dos dois carbonos metilênicos (δ 32,1 ppm e δ 31,8 ppm) com os sinais dos hidrogênios da região de 3,21 ppm. E ainda, outros dois cruzamentos entre o carbono C-4 do anel pirazolínico (δ 46,8 ppm) e os hidrogênios H4a e H4b na região de 3,16-2,97 ppm, os quais comprovam a existência dos hidrogênios diastereotópicos e levam à elucidação estrutural e dos sinais atribuídos nos espectros de

RMN ^1H e ^{13}C . A **Figura 26** mostra a expansão desta região no espectro de HETCOR, onde podem ser visualizados melhor os referidos sinais. O espectro mostra ainda o cruzamento do H5 vinílico em 7,32 ppm com o C-5 do anel pirimidínico em 113,7 ppm. Por fim, observa-se os cruzamentos referente aos sinais da fenila como substituinte do C-2 no anel pirimidínico.

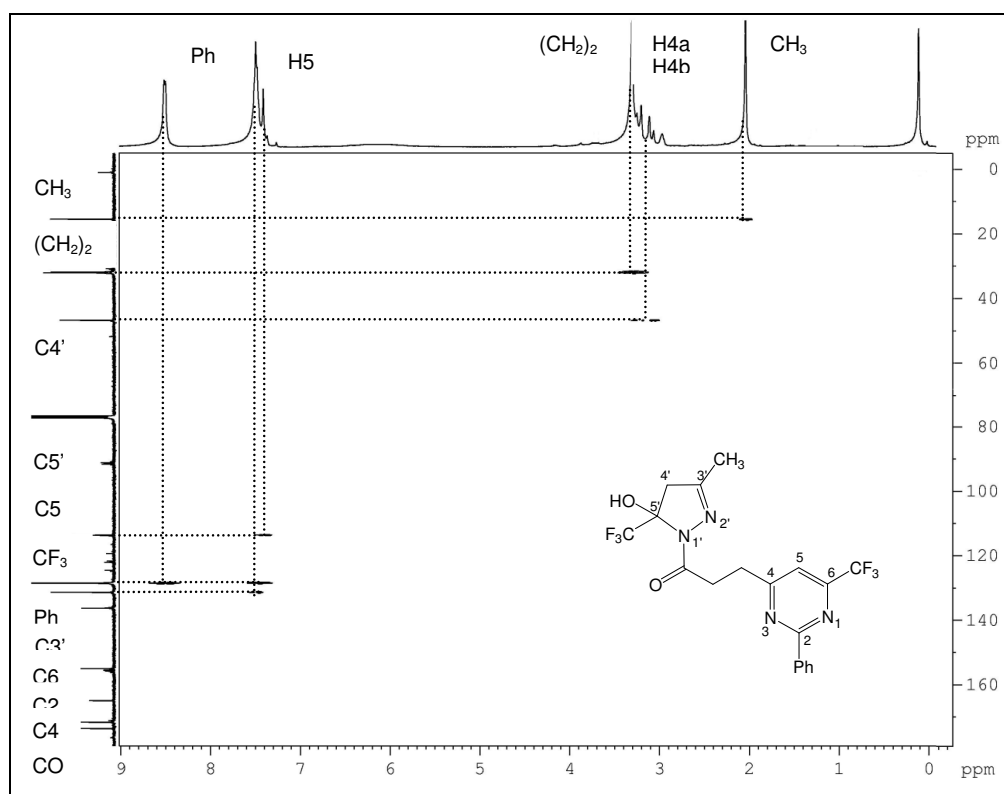


Figura 25. Espectro de HETCOR em CDCl_3 do composto **12**.

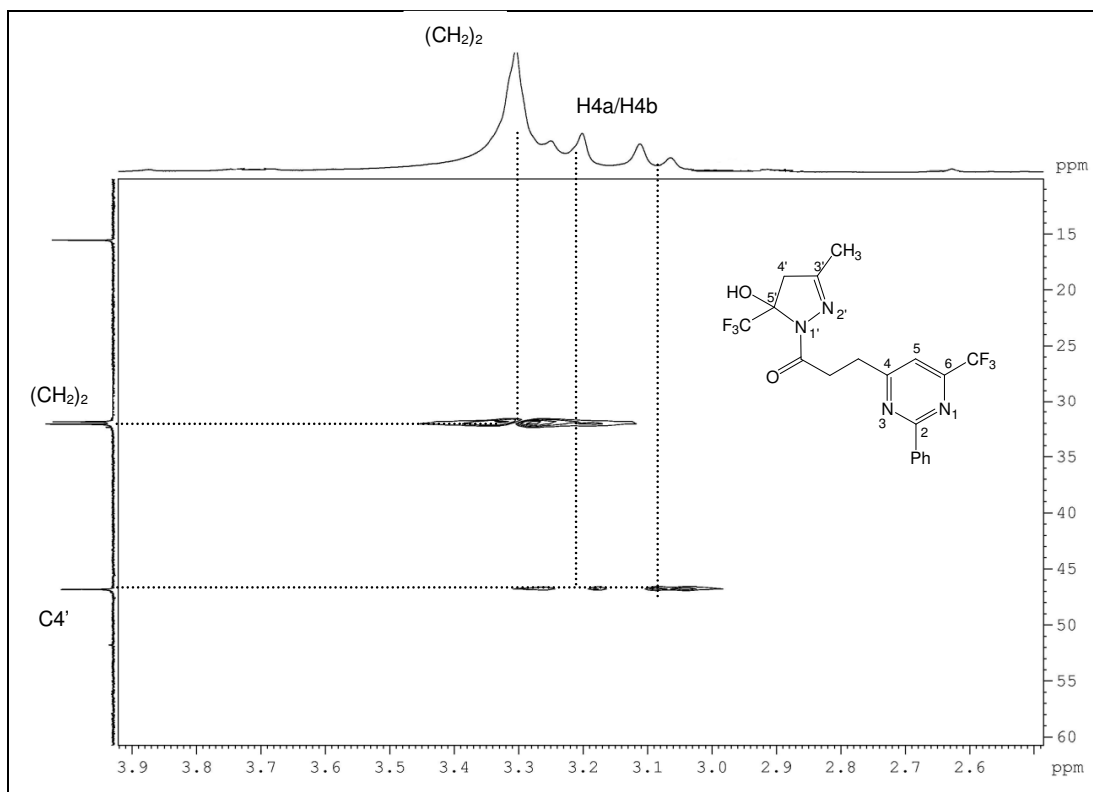


Figura 26. Espectro expandido de HETCOR em CDCl_3 do composto **12**.

Tendo sido feita a análise do espectro de HETCOR partiu-se para a análise do espectro de COLOC (**Figura 27**) onde se observa os principais cruzamentos entre carbonos e hidrogênios com $J^{2,3}$. O espectro mostra o cruzamento dos hidrogênios diastereotópicos do anel pirazolínico com os carbonos C3, C5 e CF_3 do anel. Observa-se ainda, como esperado, o cruzamento da metilena da porção propanona mais próxima à carbonila com os carbonos carbonílico, com a metilena vizinha e com o C4 do anel pirimidínico. A outra metila mostra cruzamentos com os carbonos da metilena vizinha à carbonila e com o C4, C5 do anel pirimidínico e com o carbono carbonílico. O hidrogênio na posição 5 do anel pirimidínico tem cruzamentos com os carbonos C4 e C6 do anel pirimidínico, com uma das metilenas da porção propanona e ainda, com o carbono do grupo CF_3 . O espectro mostra ainda os cruzamentos da metila, substituída na posição 3 do anel pirimidínico com os carbonos C3' e C4' do anel pirimidínico, além dos cruzamentos da fenila na posição 2 do anel pirimidínico provendo assim a elucidação estrutural do composto **12**.

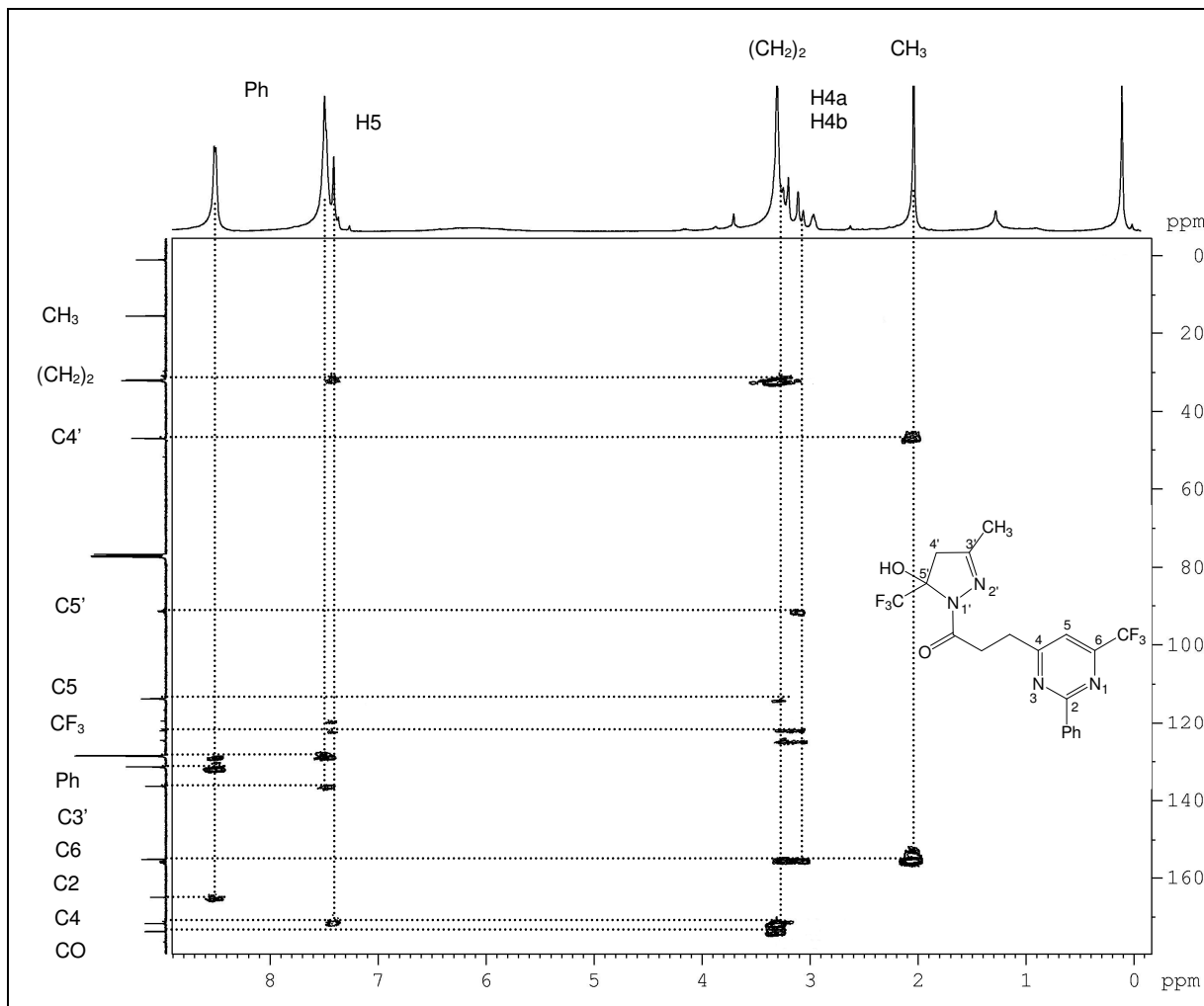
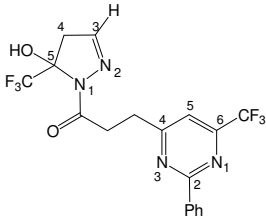
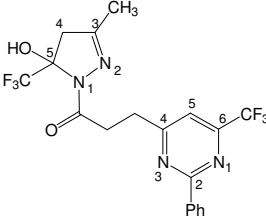
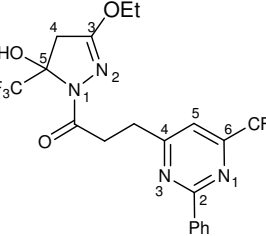
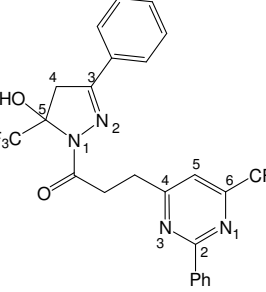


Figura 27. Espectro de COLOC em CDCl_3 do composto **12**.

As **Tabelas 24** e **25** mostram os dados de RMN ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para os demais compostos da série, com algumas pequenas variações nos deslocamentos químicos, devido aos diferentes substituintes utilizados

Tabela 24: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos **11-15**.

Composto	RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n ^o H, J_{HH} (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}^a$ δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação)
 <p>11</p>	Pirazol: 6,85 (t, 1H, H3); 3,27-3,13 (m, 2H, H4a/H4b); Pirimidina: 8,40-7,34 (m, 5H, Ph) 7,29 (s, 1H, H5); 3,27 -3,13 (m, 4H, CH ₂ CH ₂);	Pirazol: 144,9 (C3); 123,2 (q, $J = 283,0$, CF ₃); 90,2 (q, $J = 34,2$, C5); 44,7 (C4); Pirimidina: 171,4 (C4); 165,1 (C2); 155,8 (q, $J = 35,5$, C6); 128,5-136,4 (Ph) 121,1 (q, $J = 275,5$, CF ₃); 113,6 (q, $J = 2,7$, C5); 174,1 (CO); 32,1 (CH ₂); 31,8 (CH ₂);
 <p>12</p>	Pirazol: 3,13/2,19 (dd, 2H, $J=18,9/18,8$ H4a/H4b); 1,95 (s, 3H, CH ₃) Pirimidina: 8,42-7,37 (m, 5H, Ph) 7,32 (s, 1H, H5); 3,21 -3,14 (m, 4H, CH ₂ CH ₂);	Pirazol: 154,9 (C3); 123,1 (q, $J = 287,1$ CF ₃); 91,4 (q, $J = 34,5$ C5); 46,8 (C4); 15,5 (CH ₃) Pirimidina: 171,7 (C4); 164,9 (C2); 155,5 (q, $J = 35,7$, C6); 136,3, 131,3, 128,6 (Ph); 120,7 (q, $J = 275,1$, CF ₃); 113,7 (q, $J = 2,7$, C5); 173,6 (CO); 32,0 (CH ₂); 31,8 (CH ₂)
 <p>13</p>	Pirazol: 3,17-3,29 (m, 2H, H4a/H4b); 4,0 (q, 2H, CH ₂); 1,33 (t, 3H, CH ₃) Pirimidina: 7,42-8,50, m, 5H, Ph) 7,34 (s, 1H, H5); 3,17 -3,29 (m, 4H, CH ₂ CH ₂);	Pirazol: 158,2 (C3); 120,6 (q, $J = 287,1$ CF ₃); 91,9 (q, $J = 34,5$ C5); 40,8 (C4); 67,3 (CH ₂); 14,2 (CH ₃) Pirimidina: 171,8 (C4); 165,0 (C2); 155,7 (q, $J = 35,7$, C6); 136,4, 127,3 (Ph); 119,8 (q, $J = 275,1$, CF ₃); 113,6 (q, $J = 2,7$, C5); 173,2 (CO); 32,3 (CH ₂); 31,9 (CH ₂)
 <p>14</p>	Pirazol: 7,37-8,48 (m, 5H, Ph) 3,20-3,35 (m, 2H, H4a/H4b); Pirimidina: 7,37-8,48, m, 5H, Ph) 7,34 (s, 1H, H5); 3,20 -3,59 (m, 4H, CH ₂ CH ₂);	Pirazol: 153,5 (C3); 125,6-136,4 (Ph) 120,9(q, $J = 282,5$, CF ₃); 92,0 (q, $J = 34,4$, C5); 43,4 (C4) Pirimidina: 171,5 (C4); 165,1 (C2); 155,8 (q, $J = 35,5$, C6); 125,6-136,4 (Ph); 120,1 (q, $J = 275,5$, CF ₃); 113,6 (q, $J = 2,2$, C5); 174,0 (CO); 32,2 (CH ₂); 32,0 (CH ₂)

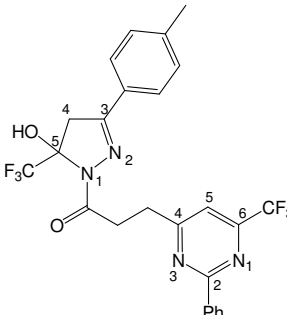
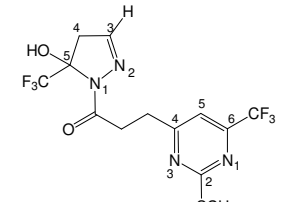
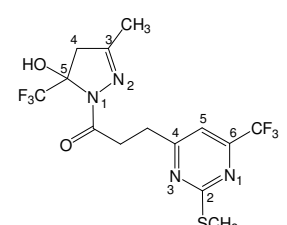
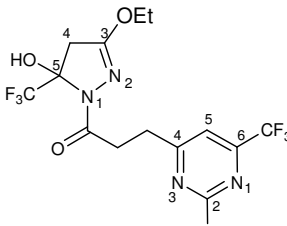
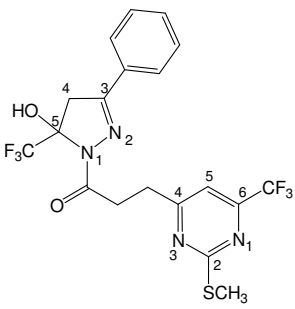
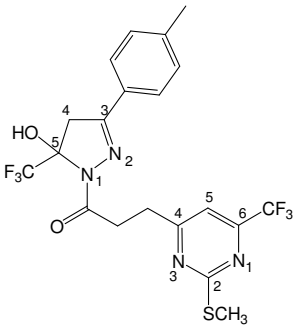
Composto	RMN ¹ H ^a δ (ppm) (m, n ^o H, J _{HH} (Hz), identificação)	RMN ¹³ C ^a δ (ppm) (m, J _{CF} (Hz), identificação)
 <p>15</p>	Pirazol: 7,22-8,37 (m, 5H, Ph) 3,08-3,32 (m, 2H, H4a/H4b); 2,25 (s, 3H, CH ₃ -Ph) Pirimidina: 7,22-837 m, 5H, Ph) 7,09 (s, 1H, H5); 3,08 -3,37 (m, 4H, CH ₂ CH ₂);	Pirazol: 153,5 (C3); 125,4-145,1 (Ph) 121,4(q, J = 282,4, CF ₃); 91,9 (q, J = 34,5, C5); 43,5 (C4); 21,3 (CH ₃ -Ph) Pirimidina: 173,9 (C4); 165,1 (C2); 155,8 (q, J = 35,5, C6); 125,4-145,1 (Ph) 120,2 (q, J = 275,5, CF ₃); 113,6 (q, J = 2,5, C5); 176,2 (CO); 32,2 (CH ₂); 32,0 (CH ₂)

Tabela 25: Dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C{H} dos compostos 16-20.

Composto	RMN ¹ H ^a δ (ppm) (m, n ^o H, J _{HH} (Hz), identificação)	RMN ¹³ C ^a δ (ppm) (m, n ^o H, J _{CF} (Hz), identificação)
 <p>16</p>	Pirazol: 6,90 (t, 1H, H3); 3,08-3,30 (m, 2H, H4a/H4b); Pirimidina: 7,10 (s, 1H, H5); 3,08 -3,30 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 2,49 (s, 3H, SCH ₃)	Pirazol: 145,0 (C3); 123,06 (q, J = 282,5, CF ₃); 90,0 (q, J = 34,2, C5); 44,7 (C4); Pirimidina: 173,9 (C2); 171,4 (C4); 155,4 (q, J = 35,7, C6); 120,3 (q, J = 275,3, CF ₃); 111,0 (q, J = 2,5, C5); 174,0 (CO); 31,9 (CH ₂); 31,6 (CH ₂); 14,1 (SCH ₃)
 <p>17</p>	Pirazol: 3,13-3,25 (m, 2H, H4a/H4b); 2,05 (s, 3H, CH ₃) Pirimidina: 7,17 (s, 1H, H5); 3,13 -3,25 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 2,57 (s, 3H, SCH ₃)	Pirazol: 154,7 (C3); 120,5 (q, J = 281,7, CF ₃); 91,6 (q, J = 34,2, C5); 46,9 (C4); 15,4 (CH ₃) Pirimidina: 173,4 (C2); 171,7 (C4); 155,5 (q, J = 35,9, C6); 120,3 (q, J = 275,4, CF ₃); 110,9 (q, J = 2,7, C5); 174,0 (CO); 32,1 (CH ₂); 31,9 (CH ₂); 13,9 (SCH ₃)
 <p>18</p>	Pirazol: 3,12-3,21 (m, 2H, H4a/H4b); 4,14 (q, 2H, CH ₂); 1,37 (t, 3H, CH ₃) Pirimidina: 7,17 (s, 1H, H5); 3,12 -3,21 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 2,57 (s, 3H, SCH ₃)	Pirazol: 158,3 (C3); 121,5 (q, J = 281,7, CF ₃); 91,8 (q, J = 34,2, C5); 40,7 (C4); 67,1 (CH ₂); 14,2 (CH ₃) Pirimidina: 172,2 (C2); 171,9 (C4); 155,4 (q, J = 35,5, C6); 120,3 (q, J = 275,5, CF ₃); 110,9 (q, J = 2,7, C5); 173,9 (CO); 31,9 (CH ₂); 31,8 (CH ₂); 13,8 (SCH ₃)

Composto	RMN ¹ H ^a δ (ppm) (m, n ^o H, J _{HH} (Hz), identificação)	RMN ¹³ C ^a δ (ppm) (m, n ^o H, J _{CF} (Hz), identificação)
 <p style="text-align: center;">19</p>	Pirazol: 3,11-3,36 (m, 2H, H4a/H4b); 7,41-7,57 (Ph); Pirimidina: 7,17 (s, 1H, H5); 3,11 -3,36 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 2,54 (s, 3H, SCH ₃)	Pirazol: 153,5 (C3); 125,7-131,2 (Ph); 120,6 (q, J = 282,6, CF ₃); 91,9 (q, J = 34,4, C5); 43,6 (C4) Pirimidina: 173,7 (C2); 171,6 (C4); 155,5 (q, J = 35,5, C6); 119,3 (q, J = 275,5, CF ₃); 111,0 (q, J = 2,2, C5); 174,1 (CO); 32,3 (CH ₂); 31,9 (CH ₂); 13,9 (SCH ₃)
 <p style="text-align: center;">20</p>	Pirazol: 2,24 (s, 3H, CH ₃ -Ph); 2,98-3,24 (m, 2H, H4a/H4b); 7,07-7,46 (Ph); Pirimidina: 7,04 (s, 1H, H5); 2,98 -3,24 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 2,41 (s, 3H, SCH ₃)	Pirazol: 153,6 (C3); 125,3-139,4 (Ph); 121,06 (q, J = 282,5, CF ₃); 91,9 (q, J = 34,2, C5); 43,5 (C4); 21,0 (CH ₃ -Ph) Pirimidina: 173,6 (C2); 171,7 (C4); 155,5 (q, J = 35,7, C6); 120,2 (q, J = 275,3, CF ₃); 108,4 (q, J = 2,5, C5); 174,1 (CO); 32,2 (CH ₂); 31,5 (CH ₂); 13,9 (SCH ₃)

As estruturas dos compostos **11-20** não puderam ser confirmadas por espectrometria de massas CG/EM, uma vez que o pico do íon molecular não foi detectado. No intuito de confirmar as estruturas através da visualização de seus íons moleculares foram realizados experimentos de espectrometria de massas LC/MS nos quais podem ser observados os picos referentes aos íons moleculares (M⁺1). **A Figura 28** mostra o espectro do composto **12**. Demais espectros podem ser encontrados no Anexo II. As **Tabelas 26 e 27** apresentam os valores de massas dos compostos.

User Spectra

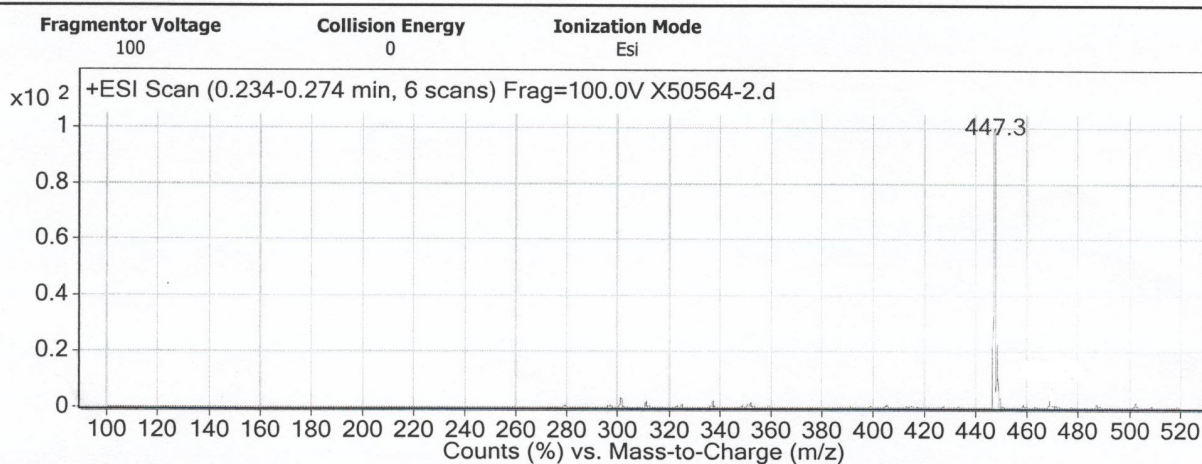


Figura 28. Espectro de massas do composto **12**.

Tabela 26: Massas dos compostos **11-15**.

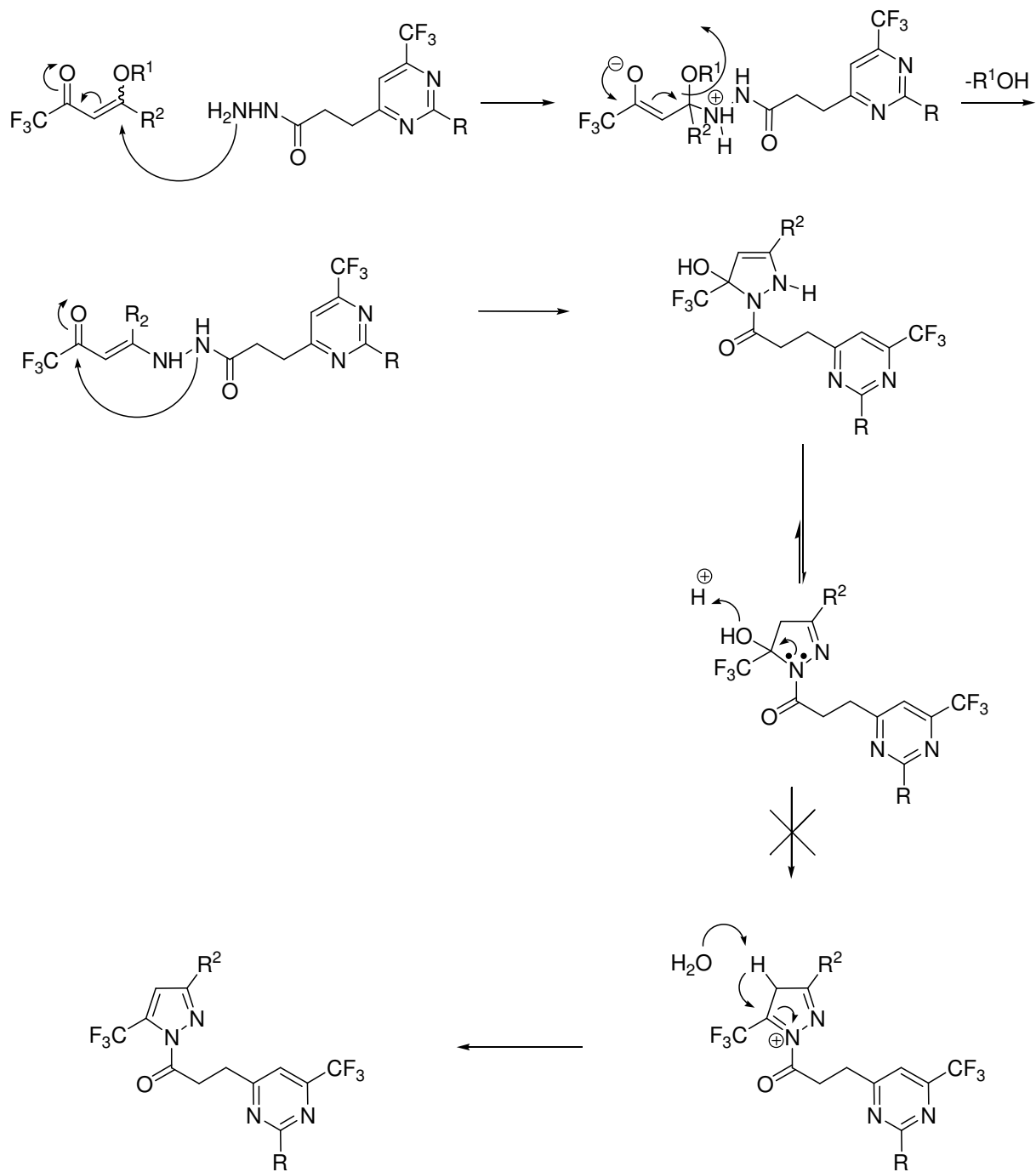
Composto	Massa calc. (g.mol ⁻¹)	Massa exp. (m/z)
11	432,15	433,3 (M ⁺)
12	446,12	447,3 (M ⁺)
13	476,13	477,2 (M ⁺)
14	508,13	509,2 (M ⁺)
15	522,15	523,2 (M ⁺)

Tabela 27: Massas dos compostos **16-20**.

Composto	Massa calc. (g.mol ⁻¹)	Massa exp. (m/z)
16	402,06	403,2 (M ⁺)
17	416,07	417,2 (M ⁺)
18	446,08	447,2 (M ⁺)
19	478,09	479,2 (M ⁺)
20	492,11	493,2 (M ⁺)

3.6.2. Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos **11-20**

A regioquímica dos compostos **11-20** está de acordo com o esperado a partir dos dados da literatura, onde o grupamento CF_3 estabeleceu a regioquímica para o fechamento do anel pirazolínico.^{29,43} Devido às diferentes reatividades existentes nos dois centros nucleofílicos das hidrazinas e nos dois centros eletrofílicos das β -alcoxiviniltrialometil cetonas; o primeiro passo foi o ataque nucleofílico do nitrogênio mais livre ao carbono β com posterior eliminação de metanol formando o intermediário do tipo enamina. A seguir ocorre o ataque nucleofílico intramolecular do segundo nitrogênio ao carbono carbonílico, levando à formação do anel de cinco membros. O grupamento CF_3 na posição 5 do anel pirazolínico ajudou a estabilizar o intermediário 5-diidro-1*H*-pirazol contendo o grupamento hidróxido ligado ao carbono 5 do anel pirazolínico. Além disso, os 4,5-diidro-1*H*-pirazóis intermediários são estabilizados pelo grupamento carbonila presente no nitrogênio 1 do anel. Os efeitos retiradores de elétrons do grupo CF_3 ligado ao C5, e do grupo carbonila ligado ao N1 do anel pirazolínico, tornam difícil a formação do carbocátion, requerido na sequência do mecanismo de reação que levaria ao composto aromático proposto pelo **Esquema 52**.



Esquema 52.

Conclusões

4. CONCLUSÕES

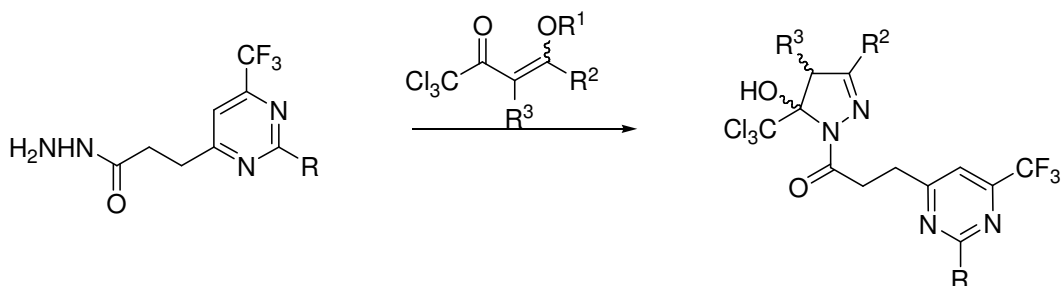
Conforme os objetivos propostos e os resultados obtidos nesta dissertação as seguintes conclusões podem ser apresentadas:

- A metodologia desenvolvida para a síntese das pirimidinonas **3,4a** é um método eficiente fornecendo os produtos em bons rendimentos e alto grau de pureza.
- A metodologia de síntese das pirimidinas é um método rápido e eficiente, fazendo uso de condições reacionais brandas e sendo possível o isolamento de pirimidinas trifluor- e triclorometiladas **3b-g, 4d-e,g** em bons rendimentos.
- As pirimidinas tricloradas derivadas das amidinas formamidina, acetamidina, e guanidina **4b-c,f** não foram isoladas em nenhuma das condições reacionais utilizadas, sendo assim, as reações não foram efetivas para tais substratos.
- A síntese de hidrazidas via reação de ésteres e hidrato de hidrazina é uma forma simples e, relativamente, de baixo custo para obtenção de novos dinucleófilos para serem utilizados na síntese de pirazóis e seus análogos. No entanto, não foi possível a obtenção da hidrazida **5g** em nenhuma das condições reacionais testadas, sendo obtida apenas uma mistura de produtos não identificável.
- A ciclocondensação das novas hidrazidas derivadas de anéis pirimidínicos sintetizadas ocorre em etanol por 16 h a 50°C, sendo um método de fácil acesso e com a utilização de um solvente atóxico, fornecendo de maneira regioespecífica os bi-heterociclos **11-20** em bons rendimentos.
- O grupamento carbonila ligado ao N-1 do anel pirazolínico, além do grupamento CF₃ ligado ao C-5 apresentam efeitos retirador de elétrons capaz de estabilizar o 4,5-diidro-1*H*-pirazol e impedir a formação dos pirazóis desidratados através de eliminação de água.
- As técnicas de identificação utilizadas, como RMN ¹H e ¹³C, além de RMN 2D espectrometria de massas foram suficientes para a elucidação estrutural dos compostos e claras quanto a formação do produtos.

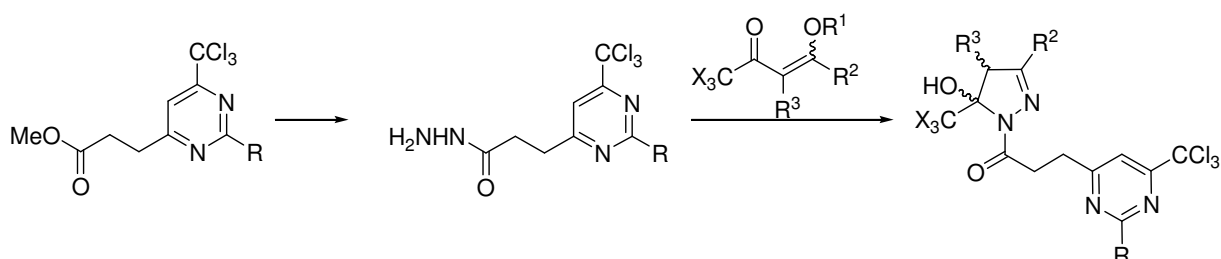
Sugestões para Continuidade do Trabalho

5- SUGESTÕES PARA A CONTINUIDADE DO TRABALHO

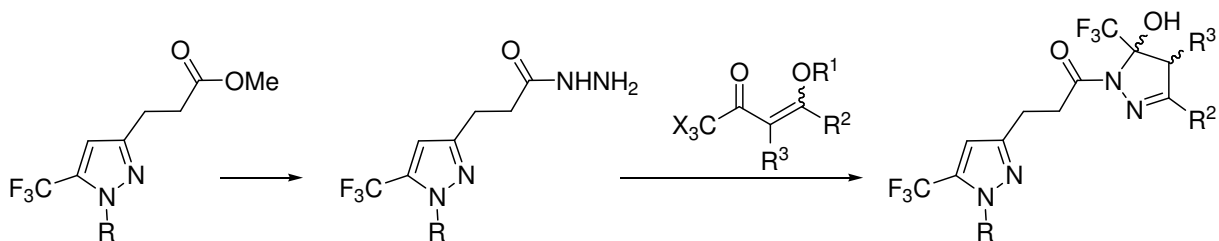
- Sintetizar bi-heterociclos derivados das hidrazidas já sintetizadas utilizando β -alcoxiviniltriclorometil cetonas para a síntese da porção pirazolínica, obtendo-se assim, compostos com o grupamento trifluor- e triclorometil na mesma molécula.



- Utilizar as pirimidinas tricloradas para a síntese de novas hidrazidas a fim de obterem-se novos dinucleófilos clorados e posterior reação com β -alcoxiviniltriclorometil cetonas.



- Explorar a utilização de pirazóis derivados das 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila, já sintetizados em nossos laboratórios, para a síntese de novas hidrazidas e posterior síntese de novos bis-heterociclos.



Parte Experimental

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Equipamentos

6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e técnicas bidimensionais foram registrados em Espectrômetros: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C e/ou BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C .

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M de dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) a 0,1% como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C , *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 9,9 μs para ^1H e 19,5 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 3,9 s para ^1H e 2,8 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz para ^1H e 11500 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para ^1H e 0,17994 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5m de dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) a 0,1% como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C , *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 8,0 μs para ^1H e 13,7 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 6,5 s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C ; janela espectral 4800 Hz para ^1H e 23000 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ^1H e 0,371260 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

6.1.2. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho KOFLER REICHERT-THERMOVAR.

6.1.3. Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso 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 – (30 m x 0,32 mm, 0,25 µm). Fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5,05 psi. Temperatura de injetor 250°C; Seringa de 10 µL, com injeção de 1 µL; Temperatura inicial do forno de 70°C/min e após aquecimento de 12°C/min até 280°C. Para fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

6.1.4. Análise elementar

As amostras para análise elementar dos compostos foram realizadas no Instituto de Química, USP, São Paulo, em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN.

6.2. Reagentes e solventes utilizados

Os reagentes e os solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação foram de qualidade técnica ou P.A. e/ou purificados segundo procedimentos descritos por Perrin e Armarego.⁶⁸

6.3. Técnicas de síntese

6.3.1. Procedimento geral para a síntese dos precursores **1**, **2** e **6-10**.

Método A: A partir de enoléteres

A uma solução do enoléter (30 mmol) e piridina (30 mmol) em clorofórmio (30 mL), em banho de gelo a 0 °C e sob agitação magnética, foi adicionado o agente acilante (30 mmol). A mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas, à temperatura ambiente. A mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e água (1 x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido em rotaevaporador, à pressão reduzida, e os produtos foram purificados através de destilação, sob pressão reduzida.

Método B: A partir de acetais

A uma solução de acetal (30 mmol) e piridina (60 mmol) em clorofórmio (30 mL), em banho de gelo a 0 °C e sob agitação magnética, foi adicionado agente acilante (60 mmol). A mistura foi agitada durante 14 horas, a temperatura ambiente. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e água (1 x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro, o solvente removido em rotaevaporador, à pressão reduzida, e os produtos foram purificados através de destilação sob pressão reduzida.

6.3.2. Procedimento geral para a síntese das pirimidinonas **3a** e **4a**.

Em uma balão de uma boca dissolveu-se a β -alcoxiviniltrialometil cetona (3 mmol, 1 equiv.) em metanol seco (6 mL). Em seguida adicionou-se a uréia (6 mmol, 2 equiv.) e agitou-se até a dissolução completa, então adicionou-se 1 mL de HCl concentrado e manteve-se sob agitação e refluxo por 20h. Após esse tempo, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto solubilizado em diclorometano (30

mL), lavado com água destilada (3 X 30 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. Os produtos foram obtidos na forma de óleos escuros com coloração preta não sendo necessário purificação.

Os dados físicos constam na **Tabela 7** e os dados de RMN ^1H , ^{13}C e Espectrometria de Massas nas **Tabelas 8 e 9**.

*6.3.3. Procedimento geral para a síntese das pirimidinas **3b-g**, **4d-e,g**.*

Em um béquer dissolveu-se o sal da amidina (3 mmol, 1 equiv.) em uma solução 1 M de hidróxido de sódio (3 mL) e adicionou-se sobre a β -alcoxiviltrifluormetil cetona (3 mmol, 1 equiv.) previamente solubilizada em metanol (6 mL). Agitou-se a mistura reacional à temperatura ambiente por 1 h para as pirimidinas **3d-e,g**, à 50°C por 1 h para as pirimidinas **3c,f** e à 50°C por 16 h para as pirimidinas **3b,4d,g**. Para as pirimidinas **3,4d,g** observou-se formação de precipitado durante o tempo de reação. Para a síntese da pirimidina **4e** utilizou-se a mesma condição reacional que para o composto **3e**, porém a proporção de amidina:NaOH 1 M: β -alcoxiviniltriclorometil cetona foi de 2:2:1, respectivamente. Passado o tempo reacional removeu-se o metanol sob pressão reduzida. Então dissolveu-se o composto obtido em diclorometano (30 mL) e lavou-se com solução de HCl 0,1 M (1 X 30 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Os compostos **3,4d,g** apresentaram-se como sólidos e foram recristalizados em hexano à quente quando necessário, já os compostos **3b,c,e-f** apresentaram-se como óleos e não fez-se necessário purificação dos mesmos.

Os dados físicos constam nas **Tabelas 12 e 13** e os dados de RMN ^1H , ^{13}C e Espectrometria de Massas nas **Tabelas 13, 14, 15 e 16**.

6.3.4. Procedimento geral para a síntese das hidrazidas **5d-f**.

A um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se os precursores pirimidínicos **3d-f** (3 mmol, 1 equiv.), monohidrato de hidrazina (6 mmol, 2 equiv.) e etanol (6 mL) e refluxou-se a mistura reacional por 2 h para os compostos **5d,e** e durante 16 h para o composto **5f**. Após o tempo de reação removeu-se o solvente em evaporador rotatório e obtiveram-se as hidrazidas **5d-f**, as quais apresentaram-se como sólidos e após, foram recristalizadas em hexano à quente. O composto **5f** apresentou-se, após recristalização, como cristais finos.

Os dados físicos constam na **Tabela 18** e os dados de RMN ^1H , ^{13}C e Espectrometria de Massas nas **Tabelas 19 e 20**.

6.3.5. Procedimento geral para a síntese dos bi-heterociclos **11-20**.

Em um balão de vidro munido de agitação magnética e acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se 1,1,1-trifluormetil-4-alquil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alquen-2-ona **6-10** (3 mmol, 1 equiv.) e a hidrazida (3 mmol, 1 equiv.) **5d-e** correspondente, previamente sintetizada e etanol seco (10 mL). Aqueceu-se a mistura reacional à 50°C por 16 h. O solvente foi removido em evaporador rotatório e os compostos obtidos solubilizados em diclorometano e lavados com água destilada (1 X 30 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi então removido sob pressão reduzida. Alguns compostos apresentaram-se como sólidos e foram recristalizados em hexano à quente utilizando-se carvão ativo e os que apresentaram-se na forma de óleo foram purificados por filtração com sílica gel utilizando hexano:diclorometano 10:2 como eluente.

Os dados físicos constam nas **Tabelas 22 e 23** e os dados de RMN ^1H , ^{13}C e Espectrometria de Massas nas **Tabelas 24, 25, 26 e 27**.

Bibliografia

7. BIBLIOGRAFIA

1. (a) Cottineau, B.; Toto, P.; Marot.; Pipaud, A.; Chenault, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2105. (b) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6737. (c) Genin, M. J.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Poppe, S. M.; Swaney, S. M.; Tarpley, W. G.; Yagi, Y.; Romero, D.L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1034.
2. (a) Lednecer, D. and Mitcher, L. A. *Organic Chemistry of Drugs Synthesis*, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley e Sons, NY, **1997**, vol. 1-3. (b) Arriba, A. F.; Gómez-Casajús, L. A.; Cavalcante, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *318*, 341.
3. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Ress, C. W.; Eds.; Pergamon Press: NY, **1984**; Vol. 6. (b) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Ress, C. W.; Scriver, E. F. V.; Eds.; Pergamon: NY, **1996**; Vol.1-8. (c) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777. (d) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, *1*, 391. (e) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
4. Ladd, D. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 917.
5. Porter, A. E. A.; *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 4, Sammes, P. G. Ed; Pergamon Press **1979**, 85-141.
6. Brown, D. J. and Weissberger, A. "The Pyrimidines", *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 16, Wiley Interscience Publishers, NY, **1962**, cap IX, p. 306.
7. Brown, D. J. "Pirimidines and Their Benzo Derivatives", *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 3, Pergamon, Oxford, **1984**.
8. Kaneko, K.; Katayama, H.; Wakabayashi, T.; Kumanaka, S. *Synthesis* **1988**, 152.
9. (a) Bekhit, A. A.; Abdel-Aziem, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1935. (b) Selvam, C.; Jachak, S. M.; Thilagavanthi, R.; Charkraborti, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1793.

10. (a) Sing, S. P.; Naithani, R.; Aggarwal, R.; Prakesh, O. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *11*, 27. (b) Djuric, S. W.; Bmaung, N. Y.; Basha, A.; Liu, H.; Luly, J. R.; Madar, D. J.; Sciotti, R. J.; Tu, N. P.; Wagenaar, F. L.; Wiedman, p. E.; Zhou, X.; Ballaron, S.; Bauch, j.; Chen, Y. W.; Chiou, X. G.; Frey, T.; Gauvin, D.; Gubbis, E.; Hsieh, G. C.; Marsch, K. C.; Mollison, K. W.; Warrior, U.; Wegner, C. D.; Carter, G. W. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2975.
11. Chimenti, F.; Maccioni, E.; Secci, D.; Bolasco, A.; Chimenti, P.; Granese, A.; Befani, O.; Turini, P.; Alcaro, S.; Ortuso, F.; Cirilli, R.; la Torre, F.; Cardia, M. C.; Simona, D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7113.
12. Casida, J. E.; Hainzl, D.; Cole, L. M. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 1529.
13. (a) Divekar, P. V.; Read, G.; Vinning, L. C. *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 1215. (b) Whitten, L. C. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 83. (c) Kambara, T.; Koshida, T.; Saito, N.; Kuwajima, I.; Kubata, K.; Yamamoto, T. *Chem. Lett.* **1992**, 583.
14. Yamamoto, T.; Maruyama, T.; Zhou, Z.; Ito, T.; Fukuda, T.; Yoneda, Y.; Begum, F.; Ikeda, T.; Sasaki, S.; Takezoe, H.; Fukuda, A.; Kuboda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4832.
15. (a) Alpha, B.; Anklam, E.; Descenaux, R.; Lehn, J. M.; Pietrakiewicz, M. *Helv. Chim. Acta* **1988**, 1042. (b) Willians, R. M.; De Cola, L. Hartl, F.; Lagref, J. J.; Plainex, J. M.; De Cain, A.; Hosseine, M. W. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *230*, 253.
16. Cullen, E. *J. Pharm. Sci.* **1984**, *73*, 579.
17. Oshima, Y.; Akimoto, T.; Tsukada, W.; Yamasaki, T.; Yamaguchi, K.; Kojima, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 1492.
18. Konish, K.; Kuragano, T.; Matsura, K.; Tokkyo Koho *Chem. Abstr.* **1987**, *106*, 171125.
19. Naito, T.; Yoshikawa, T.; Kitahara, S. I.; Aoki, N. E. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 1467.
20. (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483. (b) Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Química Nova* **1994**, *17*, 24. (c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N. *Química*

- Nova* **1994**, *17*, 298. (d) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739. (e) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177. (f) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309. (g) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 1431. (h) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. *Synthesis*, **2001**, 1959. (i) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701. (j) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315. (k) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2220. (l) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2353. (m) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935.
21. (a) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 1619. (b) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1457. (c) Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5005.
22. (a) Zanatta, N.; Cortelini, M. F.M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 509. (b) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 1213.
23. Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 45.
24. Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Loro, E.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 149.

25. Flores, A. F. C.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1585.
26. Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Cortelini, M. F. M.; Beux, S.; Santos, A. P. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 2404.
27. Martins, M. A. P.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Mini-Rev. Organic Synth.* **2008**, 53.
28. (a) Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1159. (b) Bonacorso, H. G.; Wastowski, N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23. (c) 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. (d) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, 1505. (e) Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1585. (f) Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669. (g) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lourega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Hörner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1066. (h) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Cechinel, C. A.; Sehnem, R. C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 158.
29. (a) Souza, F. R.; Figuera, M. R.; Lima, T. T. F.; Bastiani, J.; Barcellos, I. B.; Almeida, C. E.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. E.; Mello, C. F.; Demello, C. F. *Pharmacol. Biochem. and Beh.* **2001**, *68*, 525. (b) Souza, F. R.; Souza, V. T.; Ratzlaff, V.; Borges, L. P.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Mello, C. F. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *451*, 141.
30. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Magn. Res. Chem.* **2002**, *40*, 182.
31. Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635.
32. Arnone, A.; Barbardi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2809.

33. (a) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491. (b) Martins, M. A. P.; Freitag, R. A.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 217. (c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 293. (d) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. p.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Brondani, S.; Emmerich, D.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 249. (e) Martins, M. A. P.; Emmerich, D.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A.P.; Brondani, S.; Peres, R.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1915.
34. (a) Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 226. (b) Effenberger, F.; Maurier, R.; Schonwalder, K.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1965**, *115*, 2766. (c) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. (d) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, *16*, 2353
35. (a) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766. (b) Effenberger, F.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3270. (c) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013. (d) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis*, **1986**, 1016.
36. (a) Bonacorso, H. g.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29. (b) Zanatta, N.; Schneider, J. M.F.M.; Schneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996.
37. (a) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 731. (b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1223. (c) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 735. (d) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. T.; wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9155. (e) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R. L.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.

- Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7005. (f) Martins, M. A. P.; Neto, M.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 425. (g) Martins, m. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis*, **2002**, 2220. (h) Martins, M. A. P.; Teixeira, M. V. M.; Cunico, W.; Scapin, E.; Mayer, R.; Pereira, C. M. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Peppe, C.; Yuan, Y. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8991. (i) Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodrigues, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1384. (j) Bonacorso, H. G.; Martins, D. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2005**, *5*, 809. (k) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 573. (l) Flores, D. C.; Fiss, G. F.; Wbatuba, L. S.; Martins, M. A. P.; Burrow, R. A.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2006**, *14*, 2349. (m) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lourega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Hörner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1066. (n) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4835.
38. Nenajdenko, V. G.; Sanin, A. V.; Balenkova, E. S. *Molecules* **1997**, *2*, 186.
39. Tietze, L. F.; Meier, H.; Voss, E. *Synthesis* **1988**, 274.
40. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669.
41. Flores, A. F. C.; Flores, D. C.; Oliveira, G.; Pizzuti, L.; Silva, R. M. S.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 184.
42. Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 765.
43. Flores, A. F. C.; Pizzuti, L.; Brondani, S.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1316.
44. Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7753.

45. Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Blanco, I.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **1991**, *2*, 118.
46. Gerus, I. I.; Vdovenko, S. I.; Gobumova, M. G.; Kukhar, V. P. *Chem. Heterocyclic Compounds*, **1991**, *27*, 398.
47. Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Comm.* **2001**, *31*, 1855.
48. Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Lopes, I. S.; Oliveira, M. R.; Drekenner, R. L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synth. Comm.* **2005**, *35*, 3055.
49. Bonacorso, H.; Ferla, A.; Cechinel, C. A.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Letters Org. Chem.* **2007**, *4*, 495.
50. Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Santos, J. M.; Mello, D. L.; Fernandes, L. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Andricopulo, A. D.; Borchhardt, D. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 10236.
51. Singh, S. P.; Kumar, D.; Batra, H.; Naithani, R.; Rozas, I.; Elguero, J. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 1109.
52. Song, L. P.; Zhhu, S. Z. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *111*, 201;
53. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Moura, S.; Frizzo, C. P.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 1195.
54. Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lourega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 233.
55. Martins, M. A. P.; Buriol, L.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Moreira, D. N.; Prola, L. D. T.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 1037.
56. Martins, M. A. P.; Buriol, L.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Moreira, D. N.; Prola, L. D. T.; Scapin, E.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 1130.
57. Martins, M. A. P.; Machado, P.; Lima, G. R.; Rotta, M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Ultrasonics Sonochemistry*, **2011**, *18*, 293.
58. Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2003**, 894.
59. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Siqueira, G. M.; Leidens, V. L.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 275.

60. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Scapin, E.; Emmerich, D. J.; Fiss, G. F.; Rosa, F. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Lett.Org. Chem.* **2006**, *3*, 358.
61. Silva, P. E. A.; Ramos, D. F.; Bonacorso, H. G.; Iglesia, A. I.; Oliveira, M. R.; Coelho, T.; Navarini, J.; Morbidoni, H. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Intern. J. Antimicrobial Agents* **2008**, *32*, 139.
62. Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Deon, E. D.; Sehnem, R. C.; Luz, F. M.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Arkivoc* **2009**, 174.
63. Bonacorso, H. G.; Paim, G. R.; Guerra, C. Z.; Sehnem, R. C.; Cechinel, C. A.; Porte, L. M. F.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 509.
64. Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Pittaluga, E. P.; Ferla, A.; Porte, L. M. F.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 1656.
65. Bonacorso, H. G.; Bortolotto, G. P.; Navarini, J.; Porte, L. M. F.; Wiethan, C. W.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1297.
66. Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Navarini, J.; Andriguetto, R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Monatsh. Chem.* **2011**, *142*, 277.
67. Martins, M. A. P.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossatto, M.; Sant'Anna, G. S.; Sauzem, P. D.; Silva, R. S.; Rubin, M.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Arkivoc*, **2007**, 281.
68. Perrin, D. D; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press:New York, **1996**.

ANEXO I
ESPECTROS DE RMN

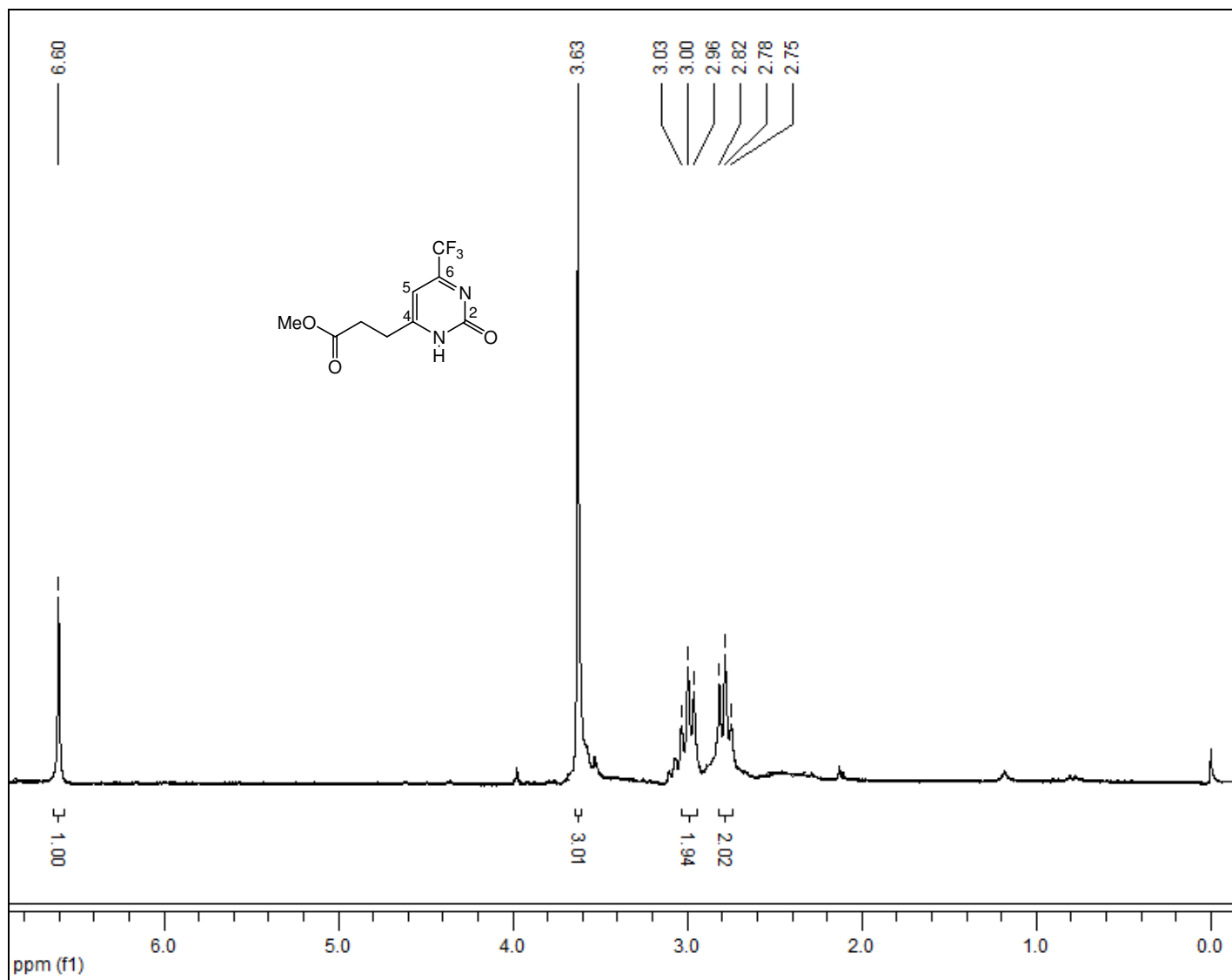
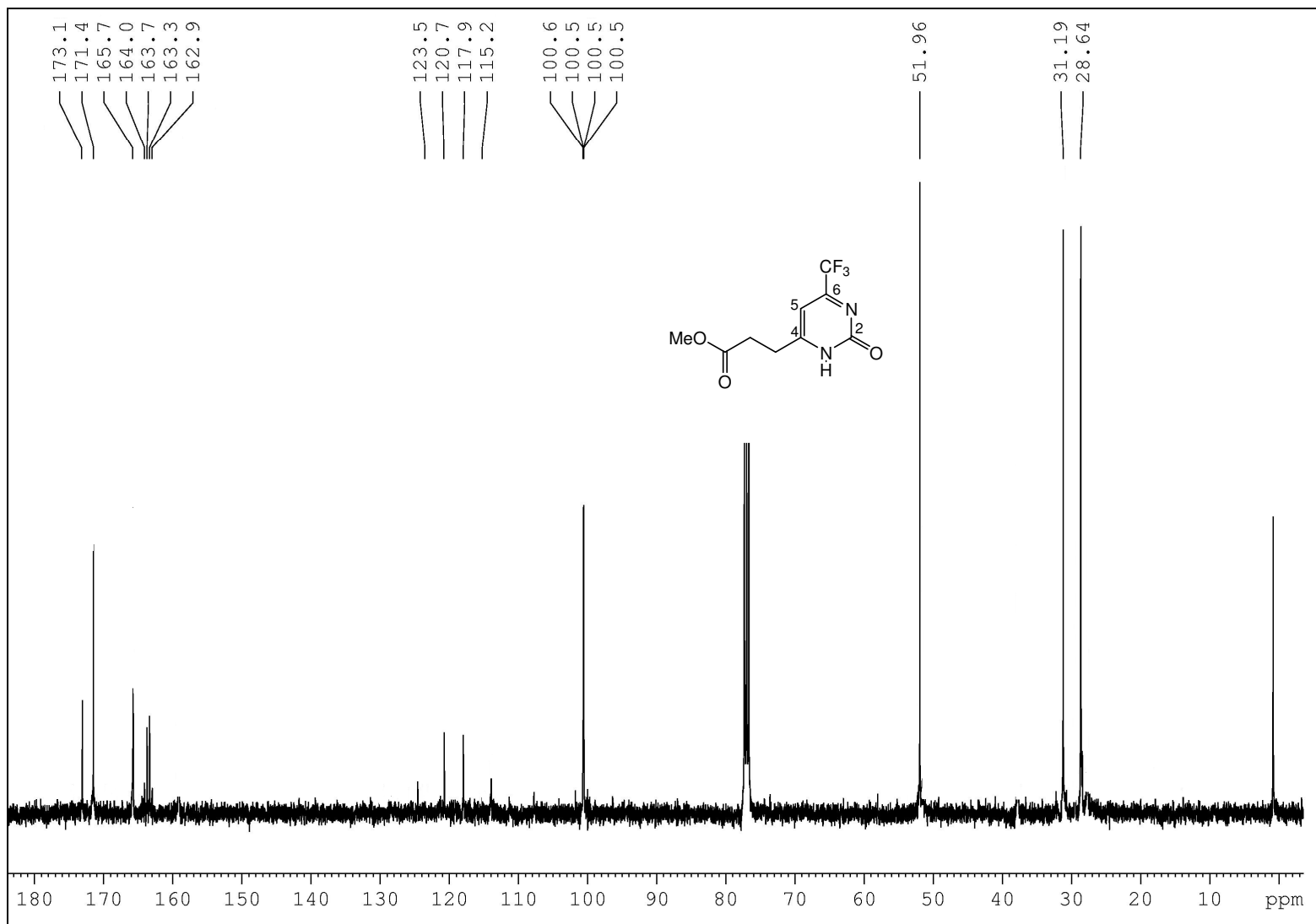


Figura 29. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto **3a**.



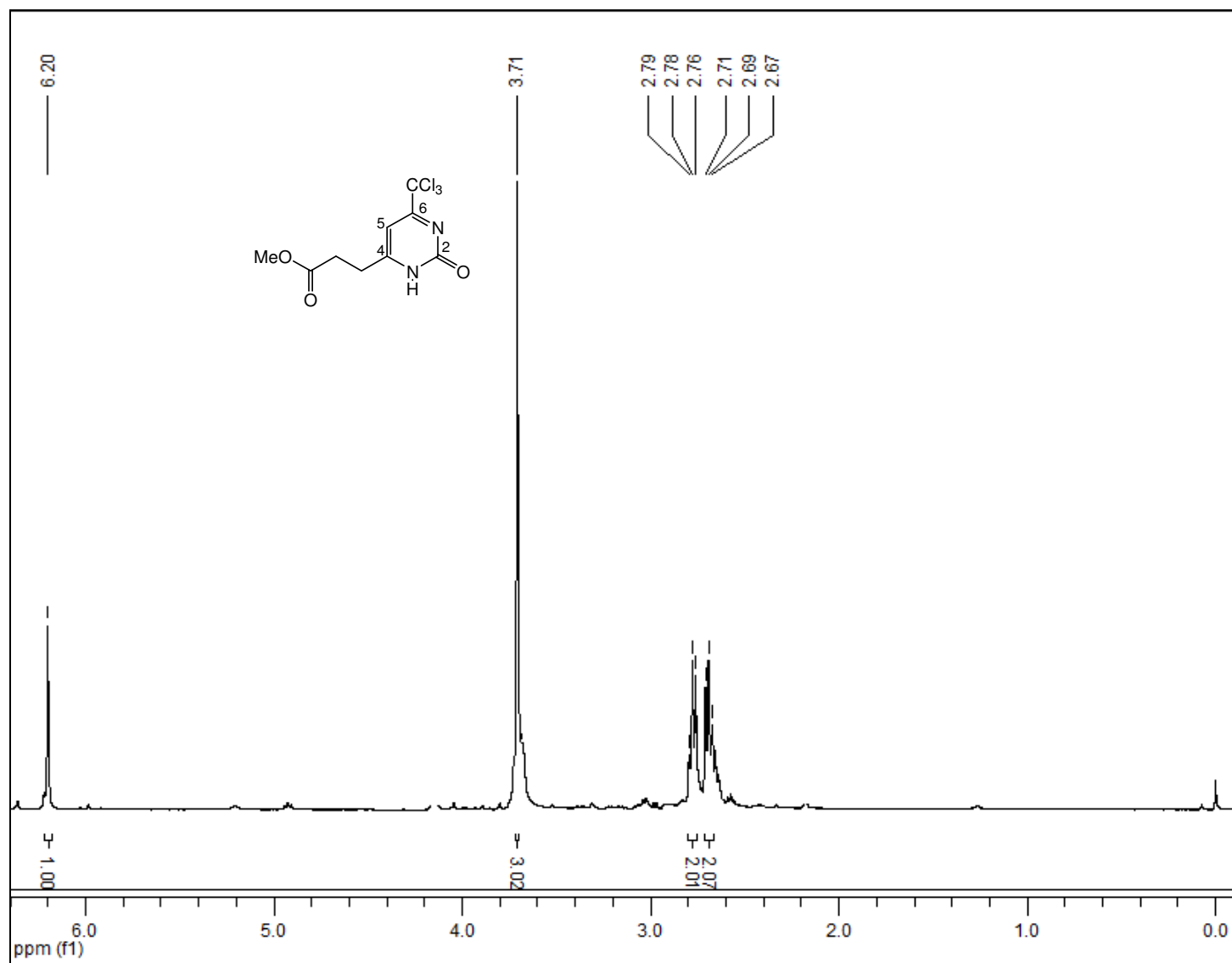


Figura 31. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto **4a**.

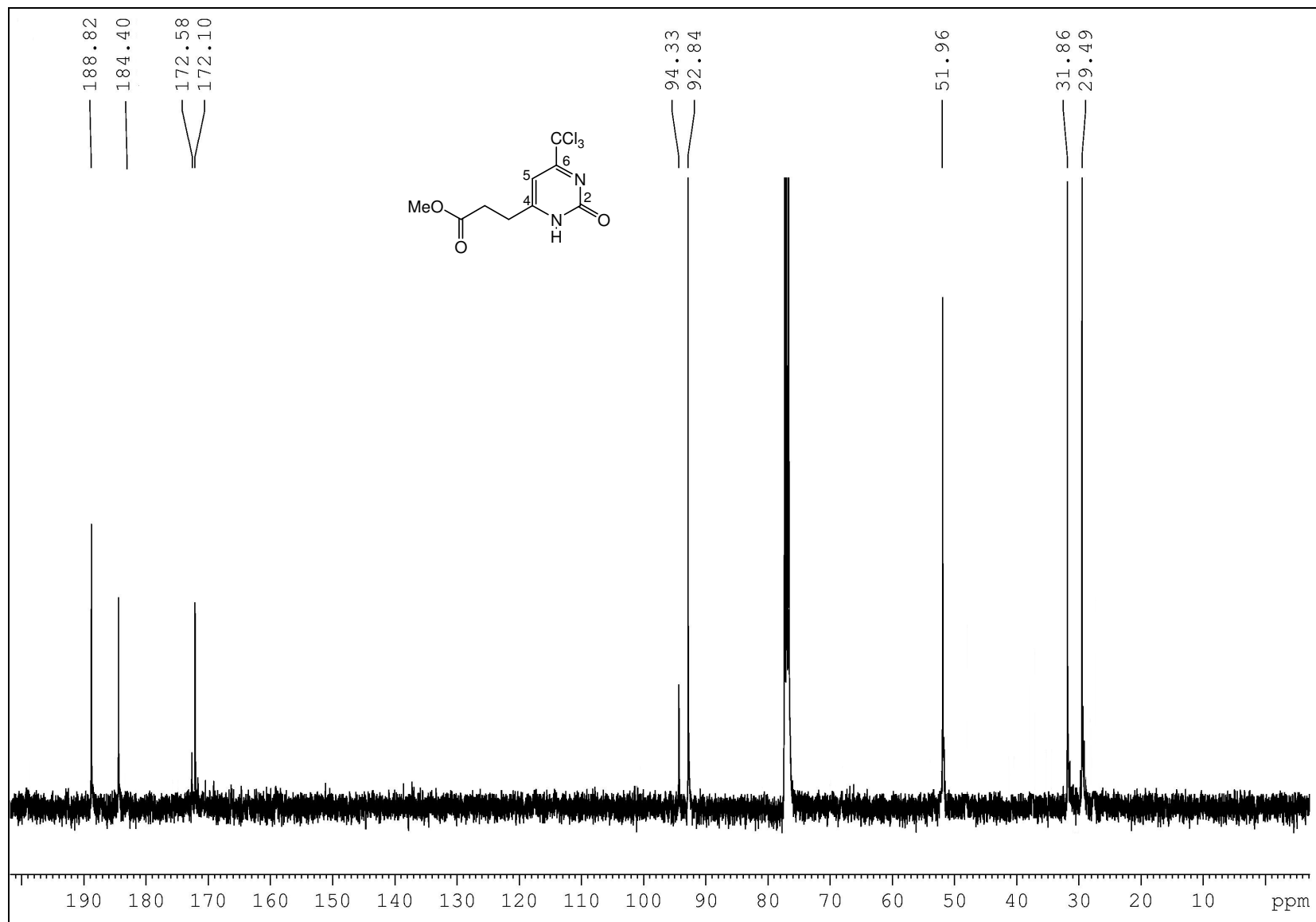


Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto **4a**.

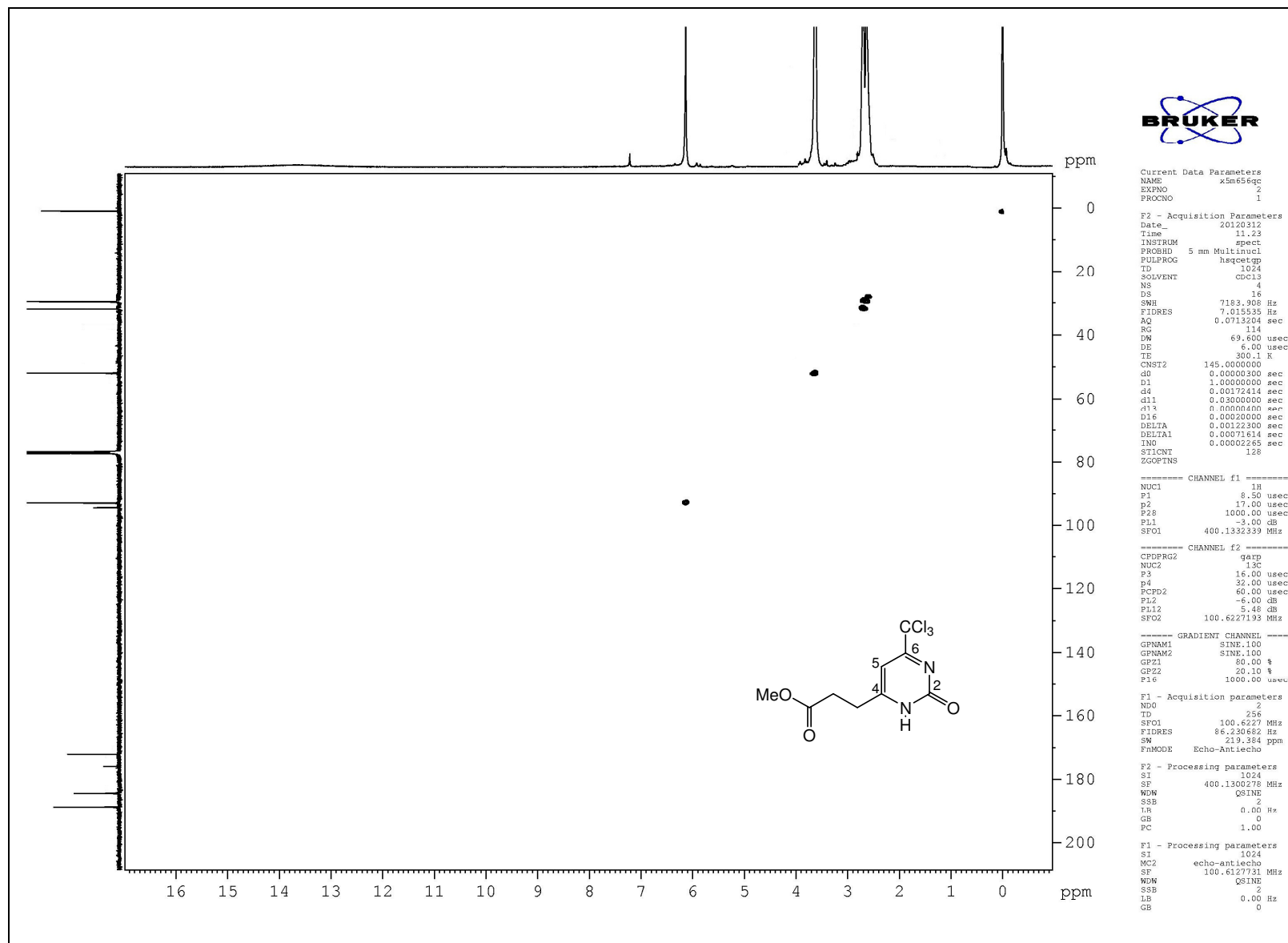


Figura 33. Espectro de HETCOR em CDCl_3 do composto 4a.

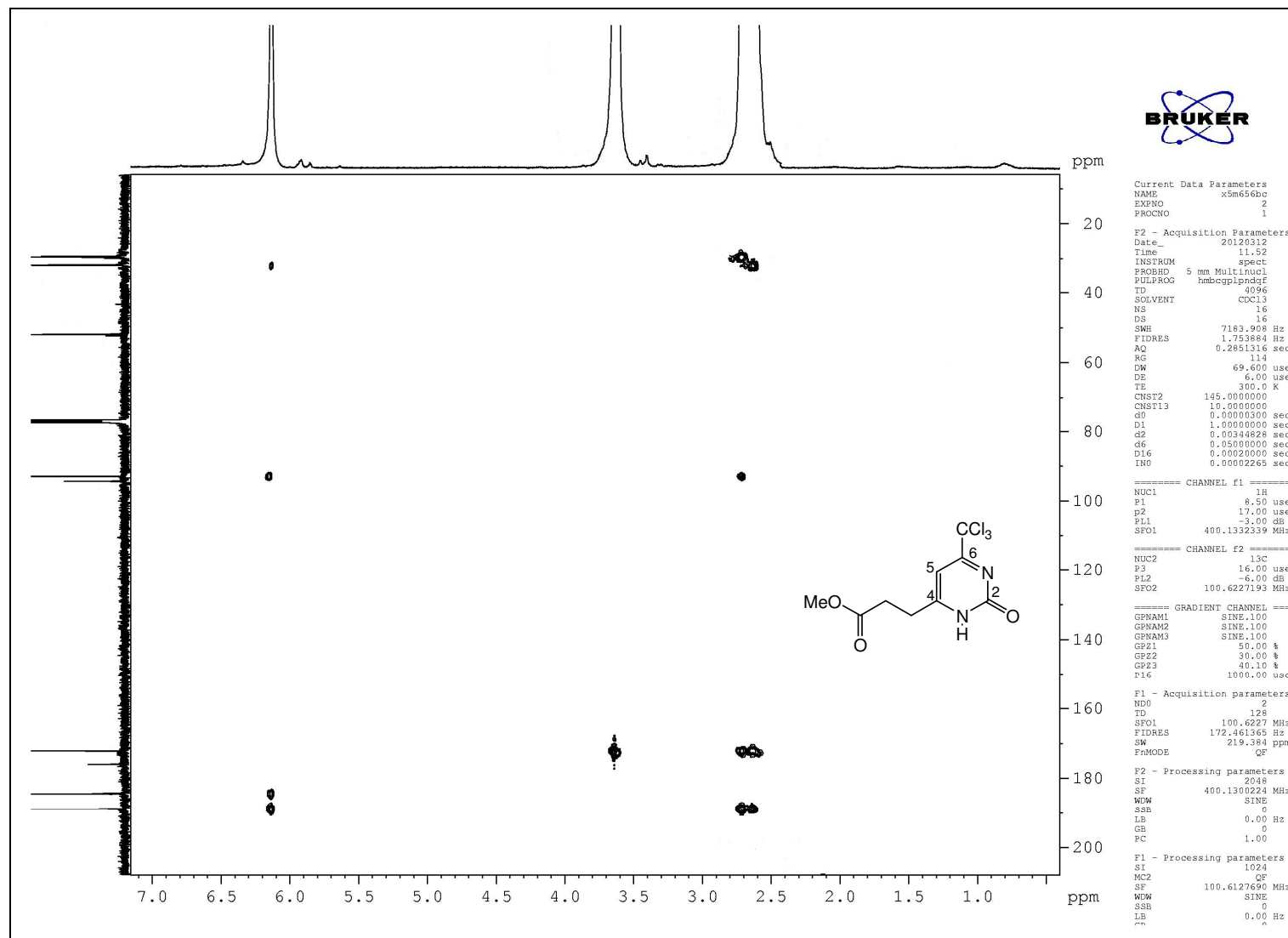


Figura 34. Espectro de COLOC em CDCl₃ do composto 4a.

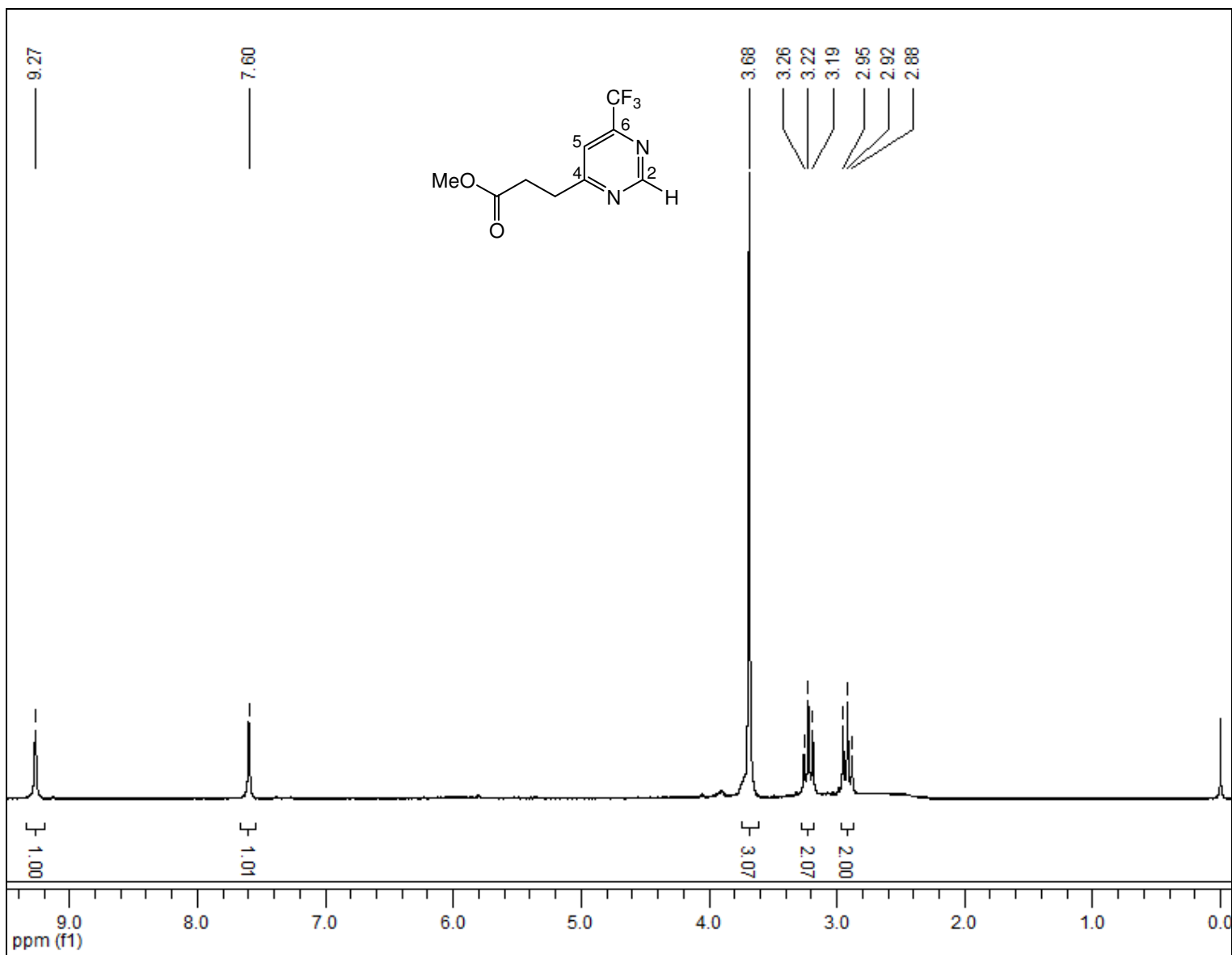


Figura 35. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto **3b**.

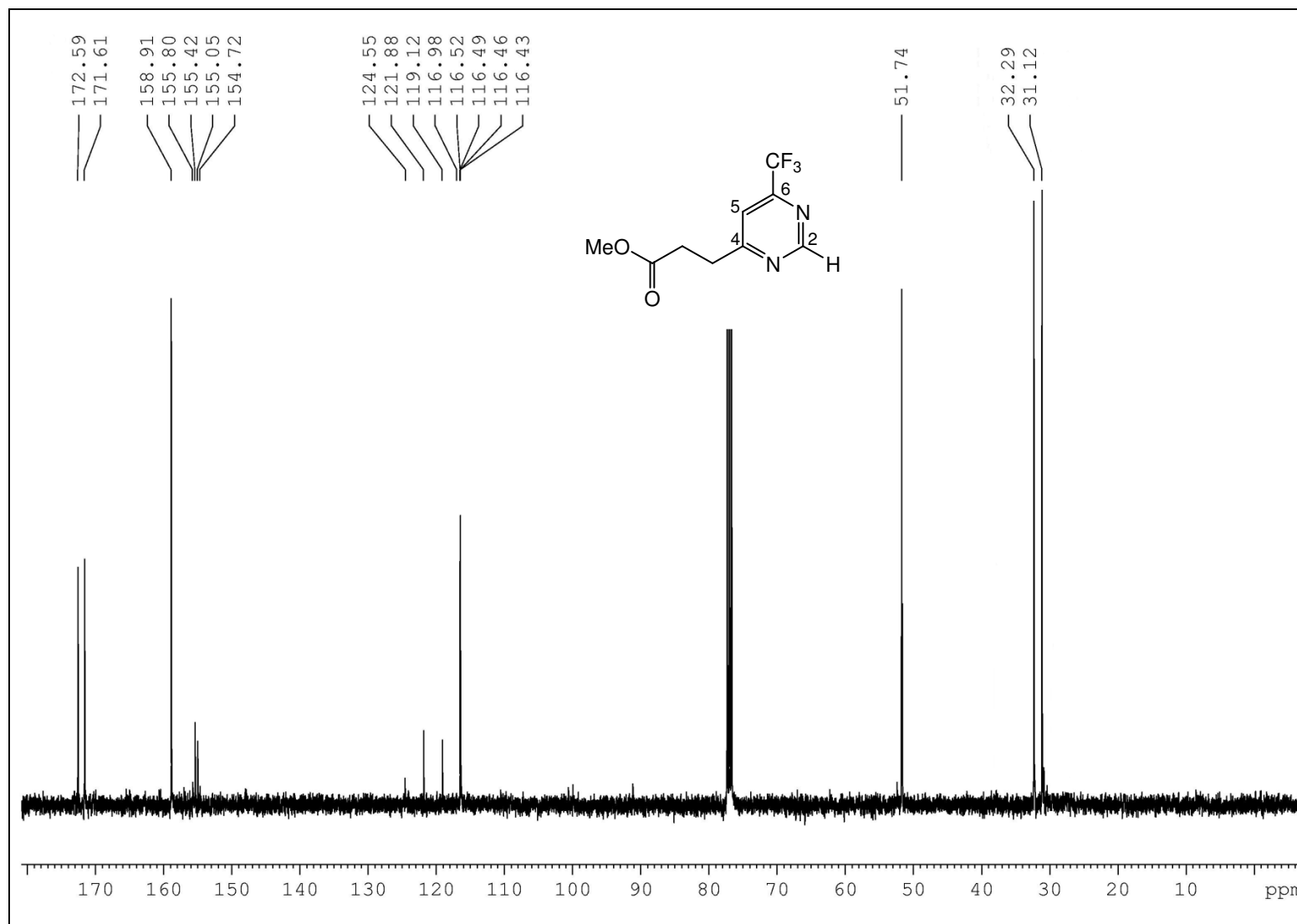


Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto **3b**.

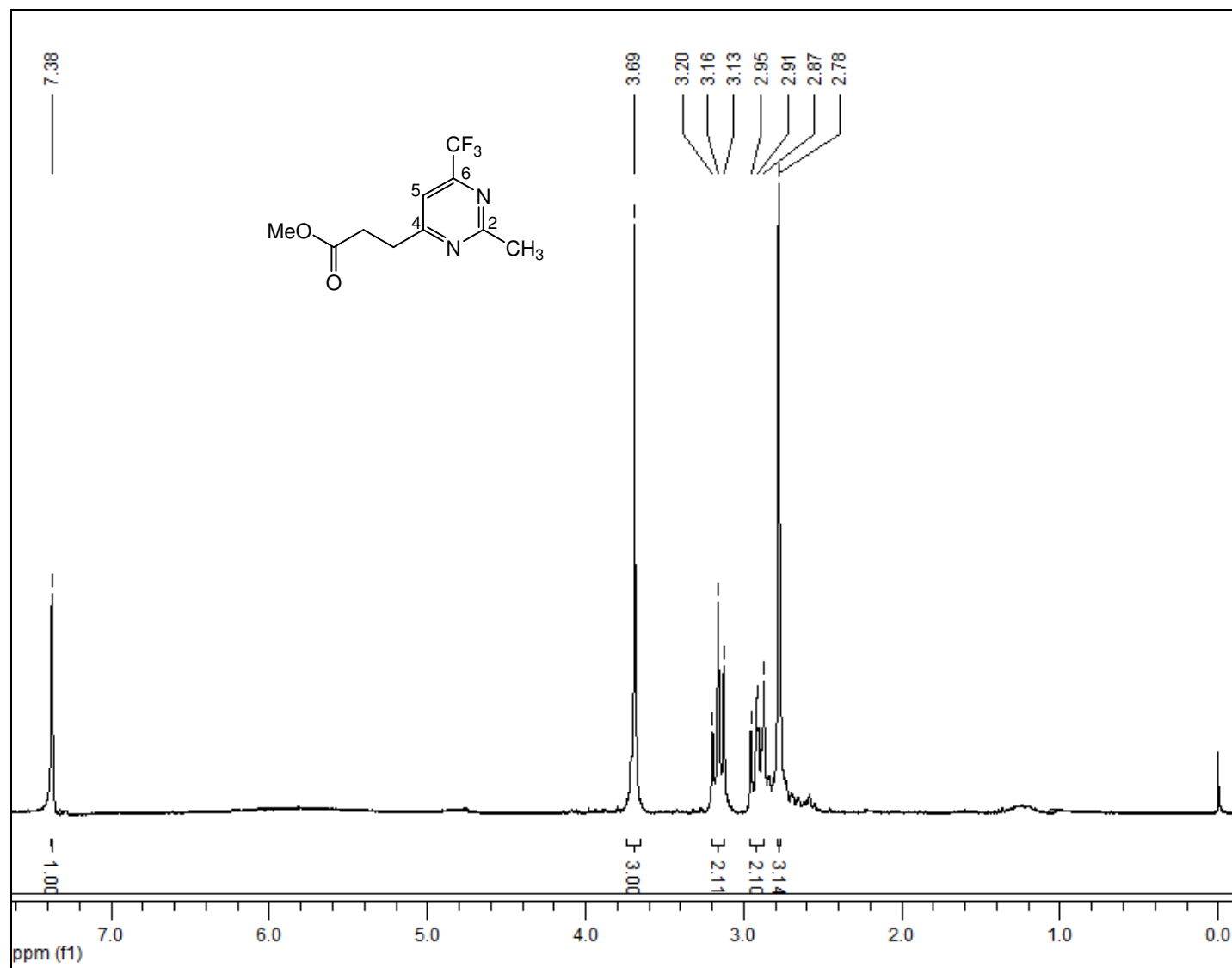


Figura 37. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto **3c**.

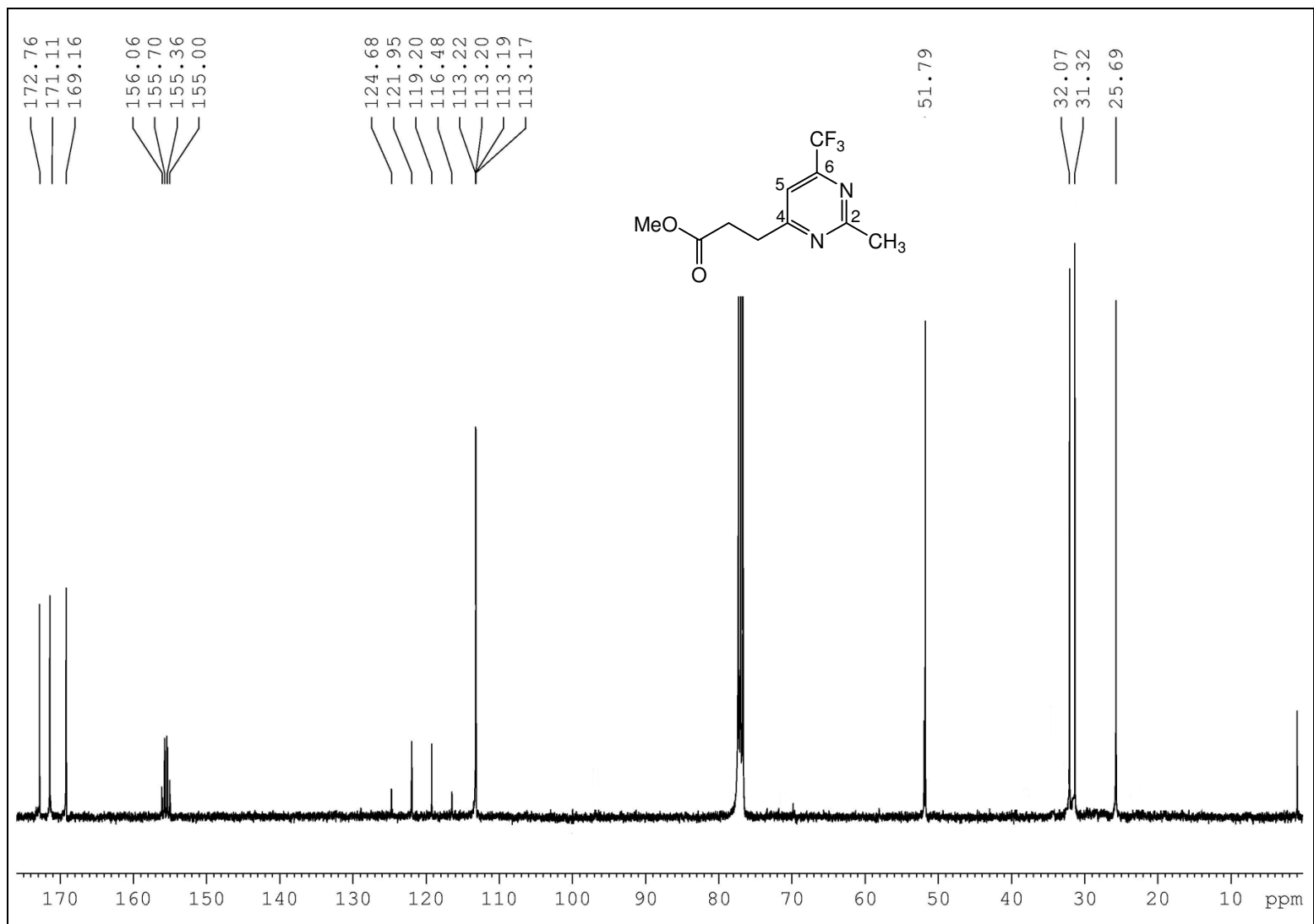


Figura 38. Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto 3c.

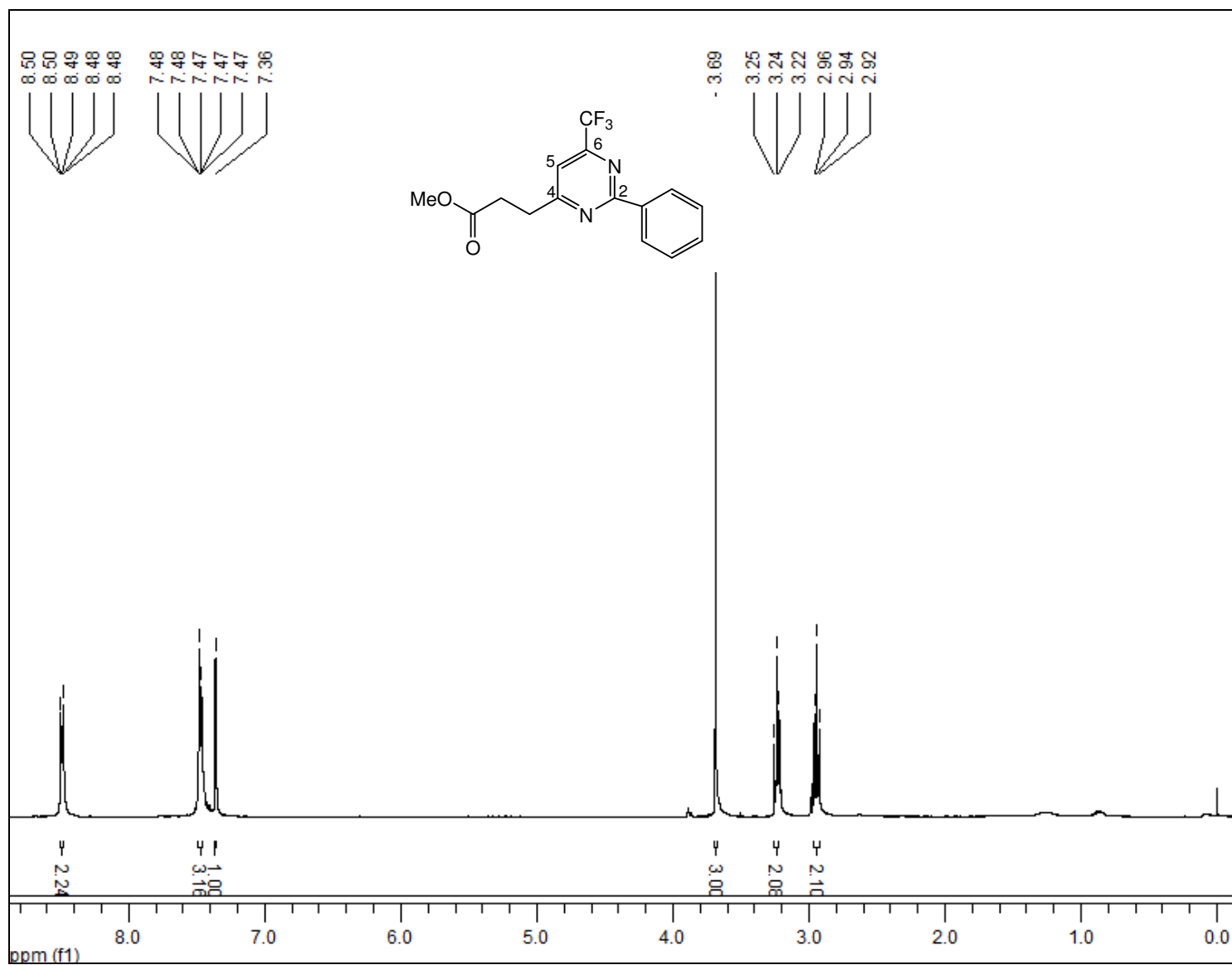


Figura 39. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto 3d.

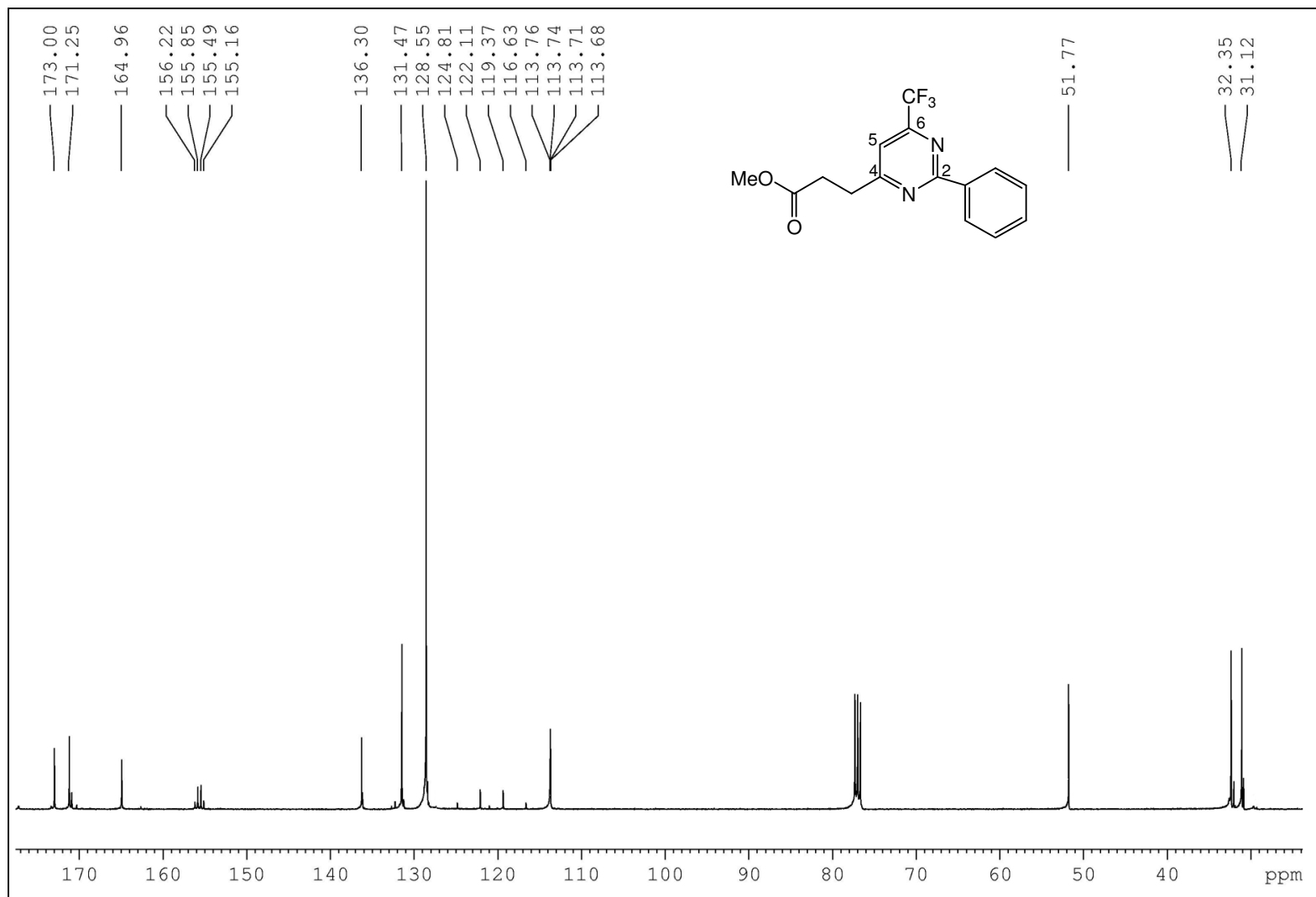


Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto **3d**.

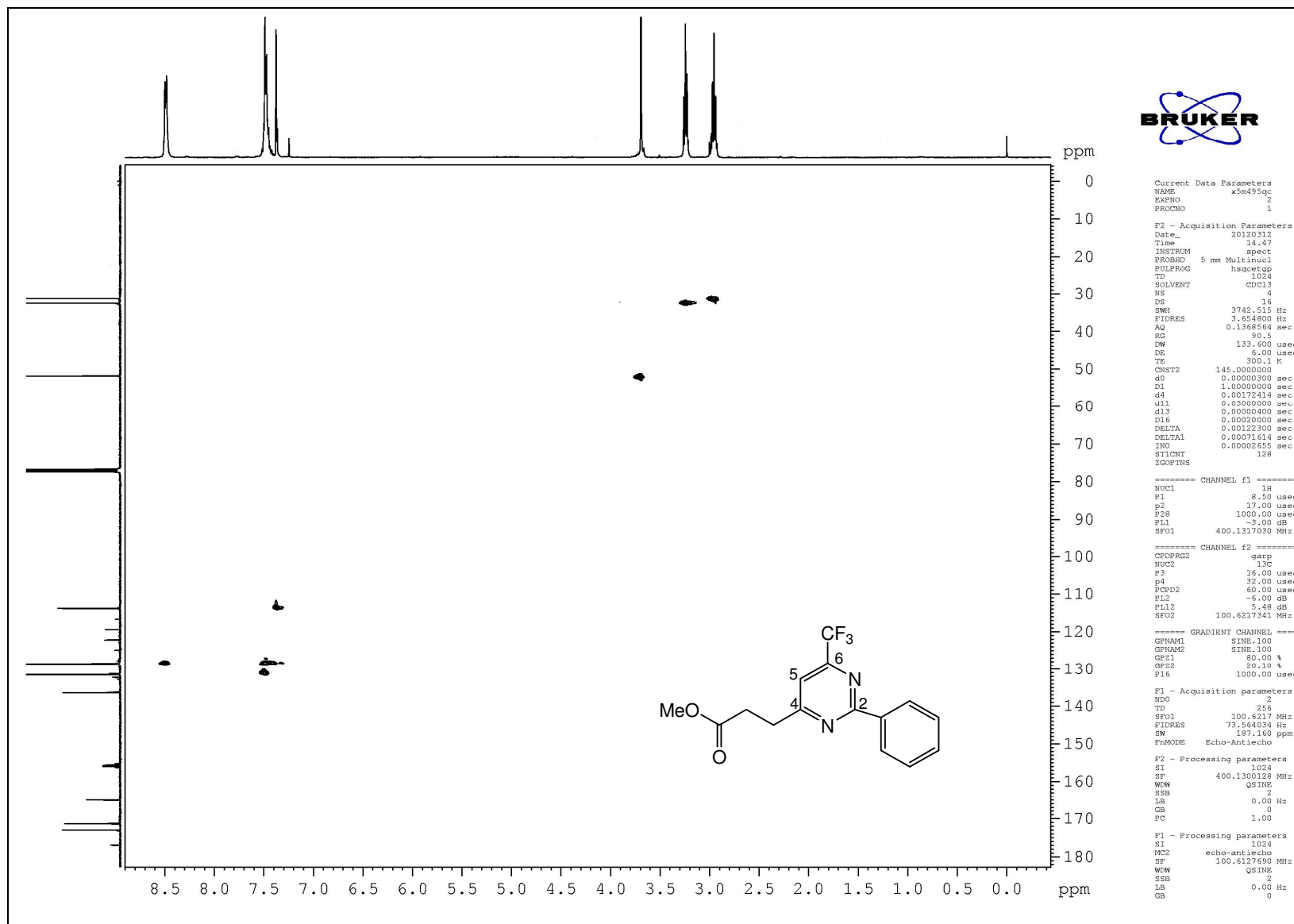


Figura 41. Espectro de HETCOR em CDCl_3 do composto **3d**.

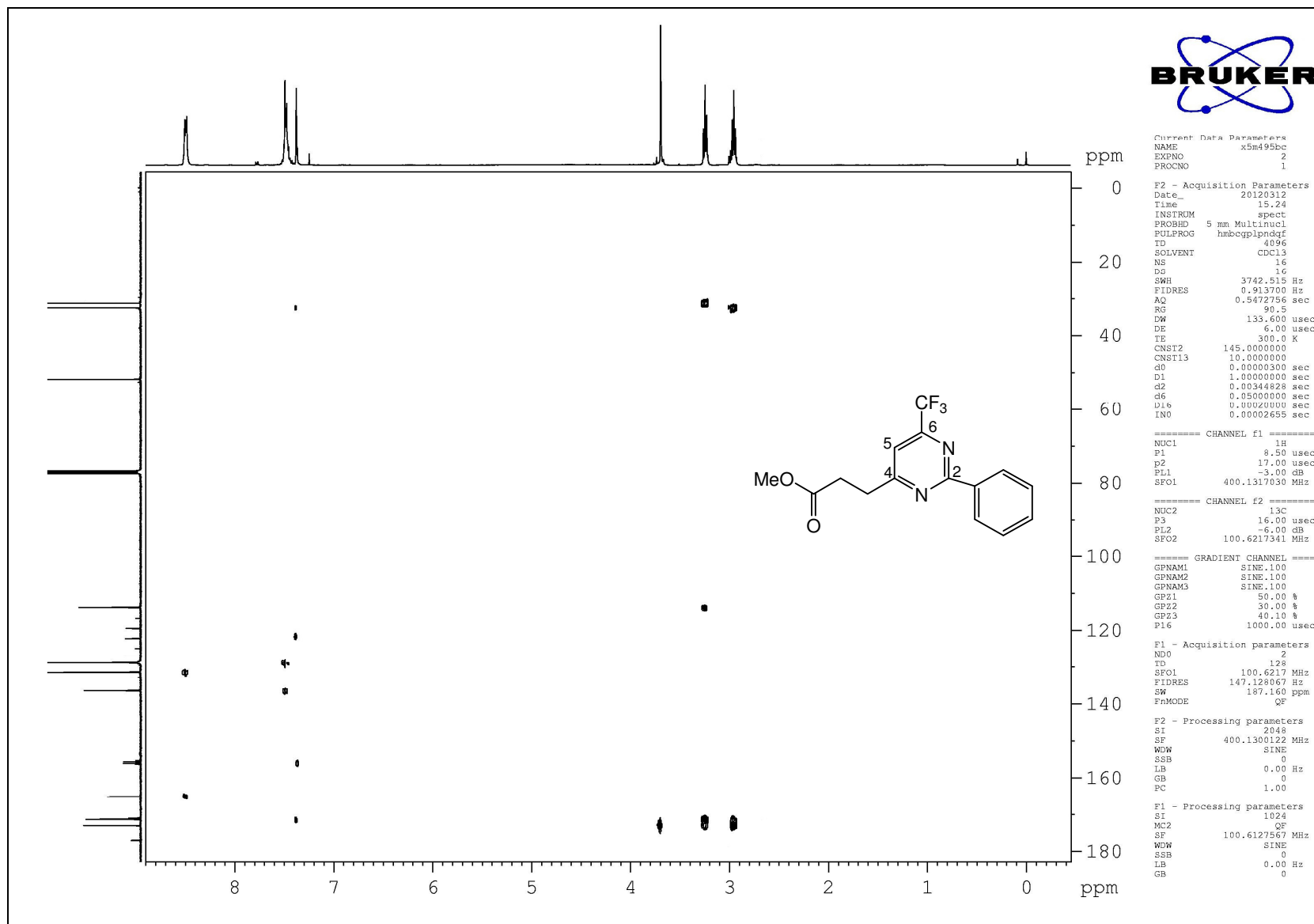


Figura 42. Espectro de COLOC em CDCl_3 do composto 3d.

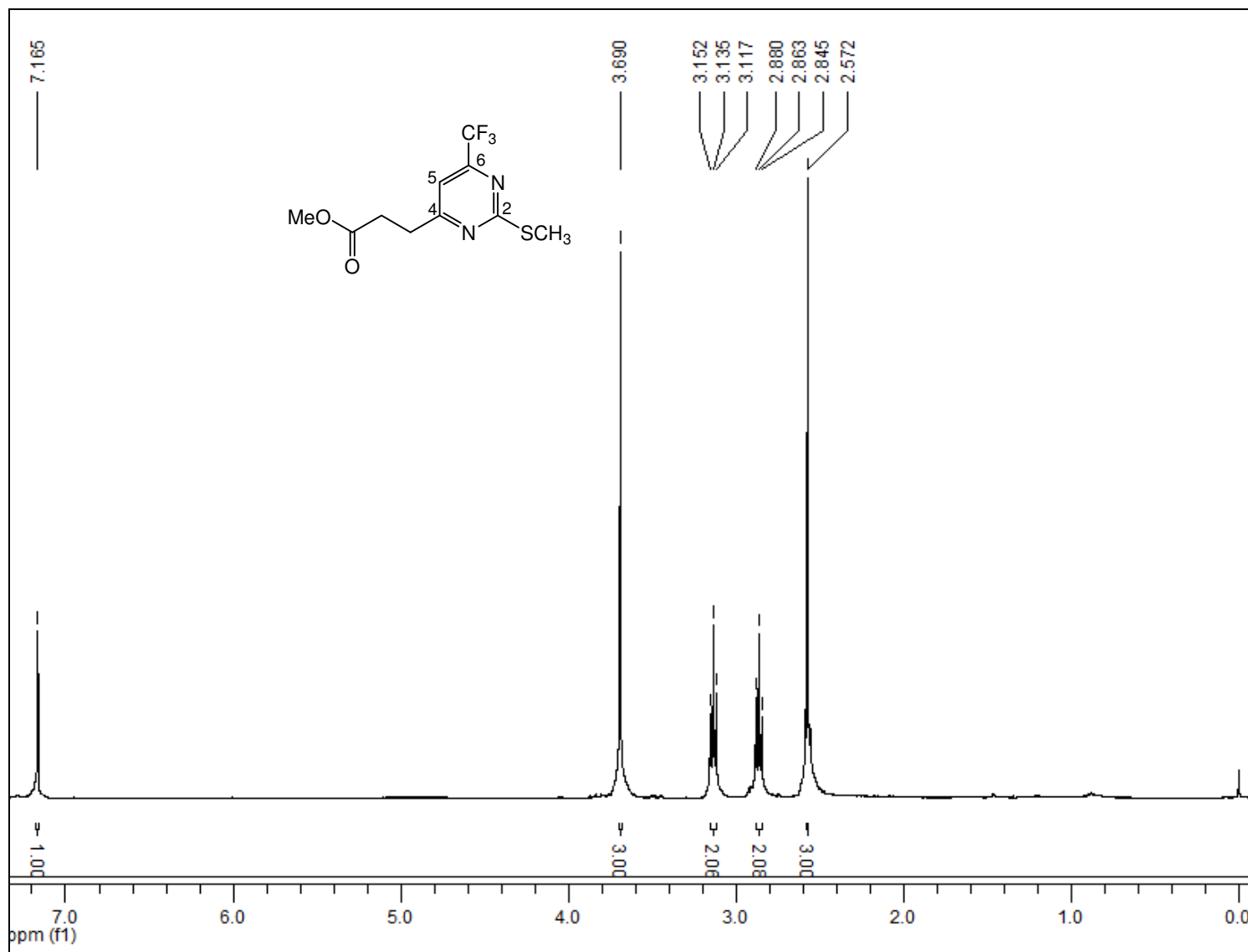


Figura 43. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto **3e**.

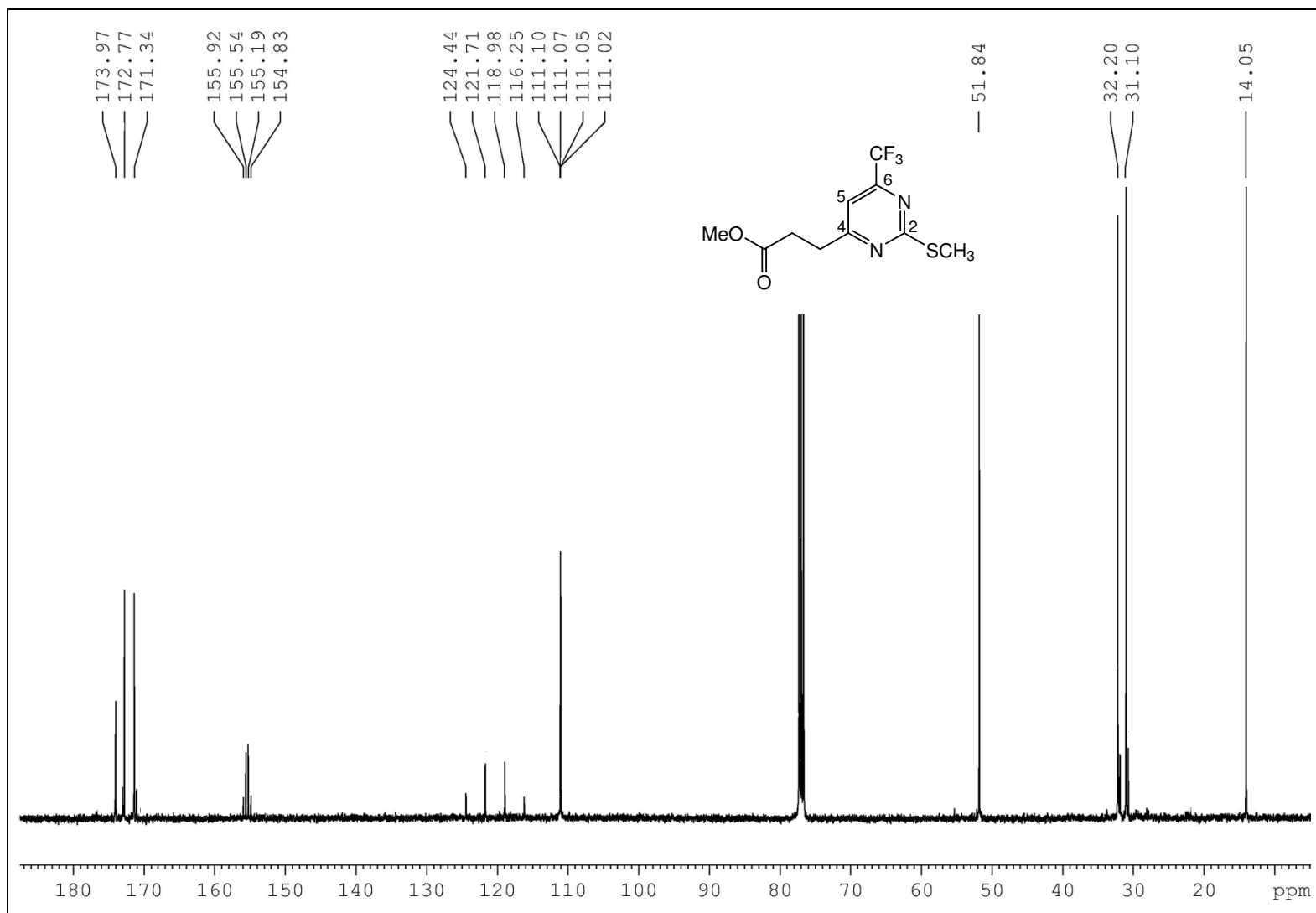


Figura 44. Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto **3e**

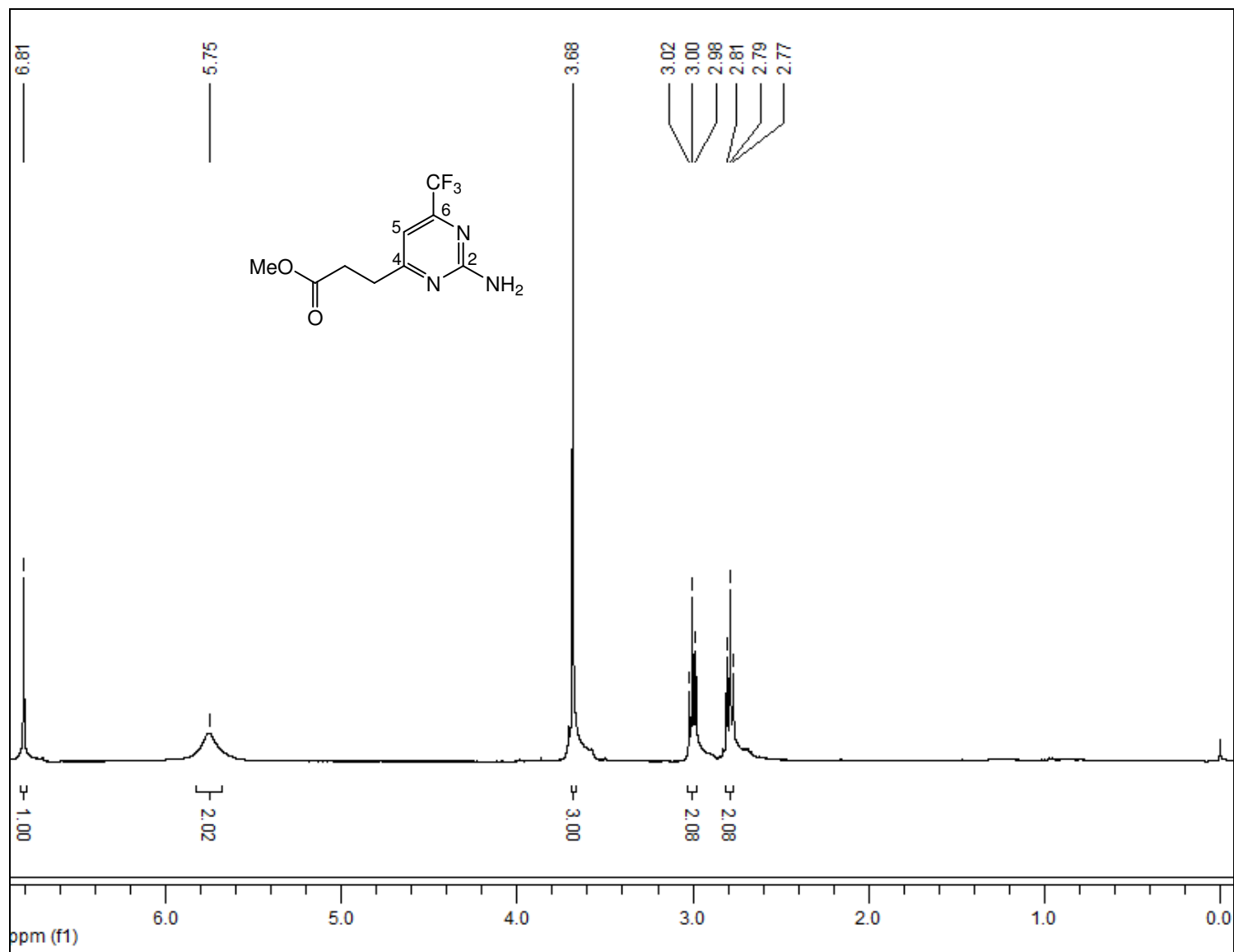


Figura 45. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto 3f

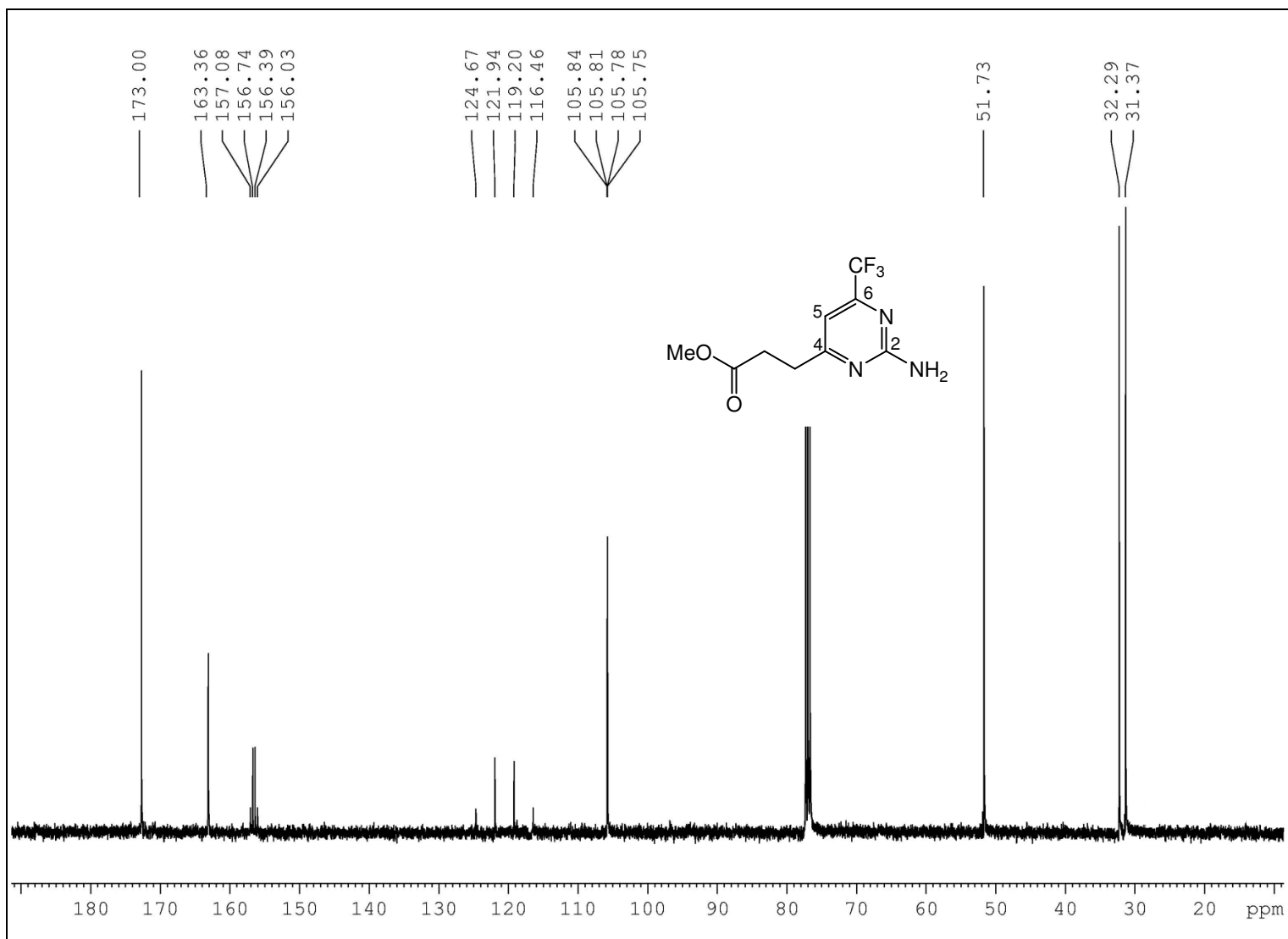


Figura 46. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto **3f**

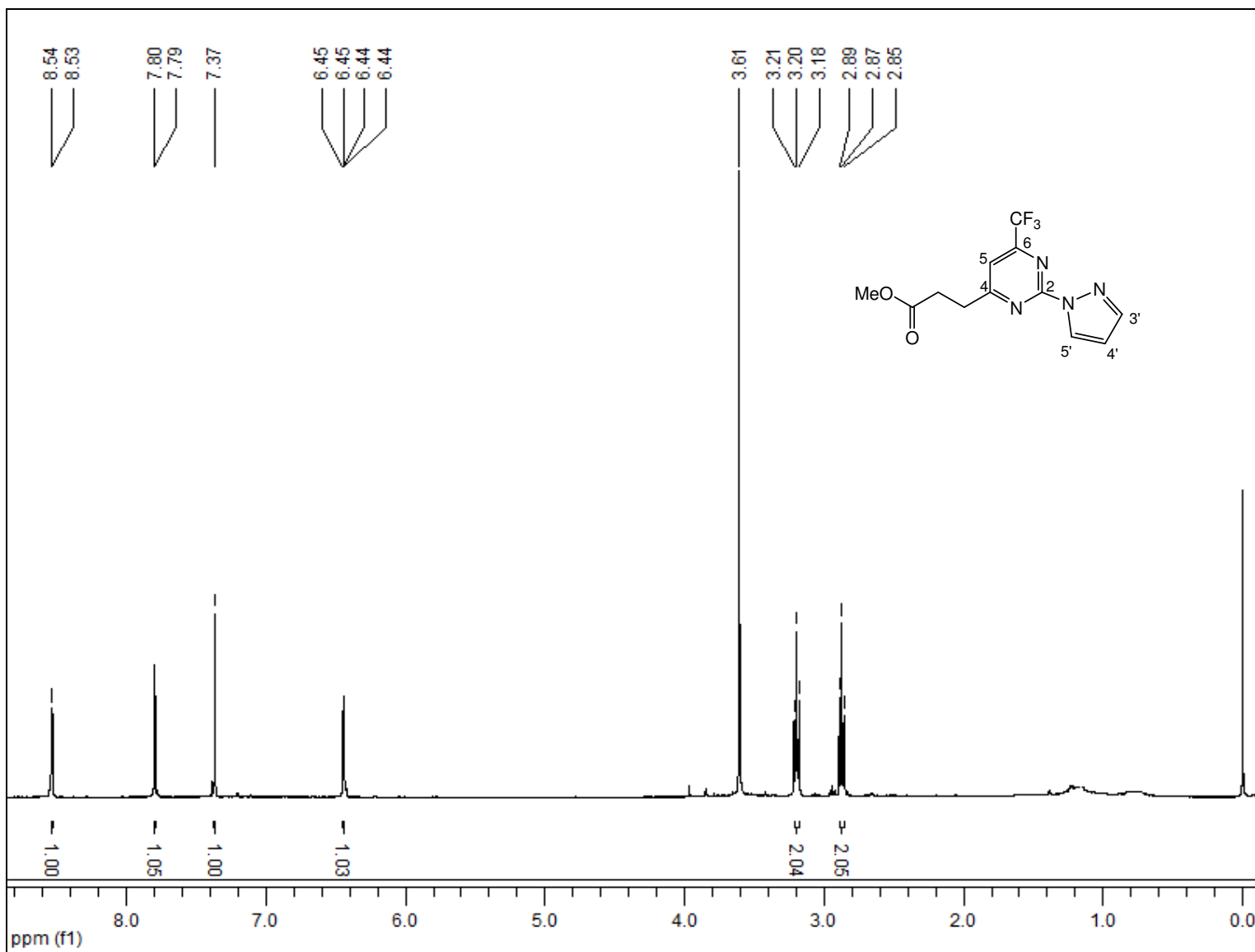


Figura 47. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto **3g**.

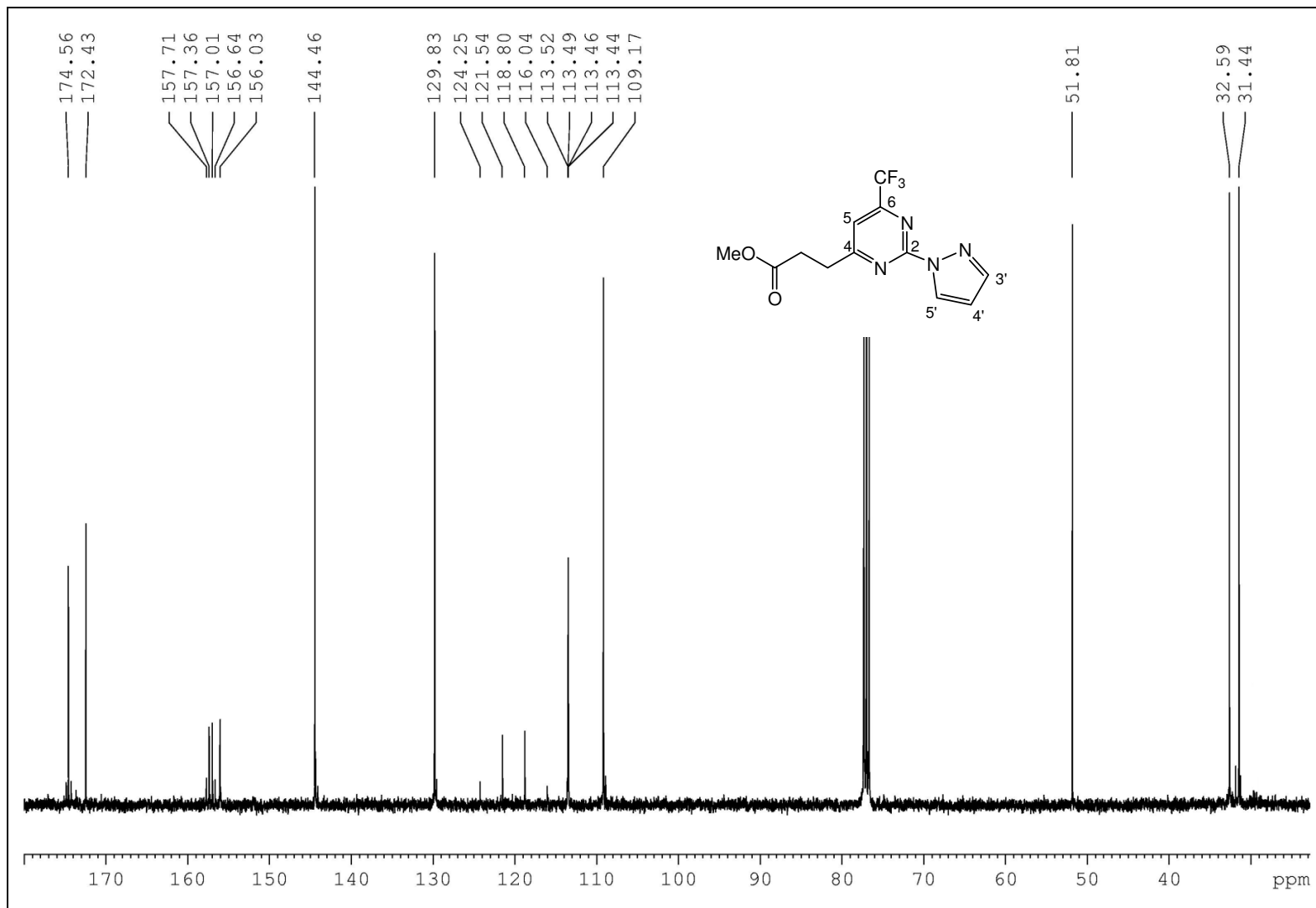


Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto **3g**.

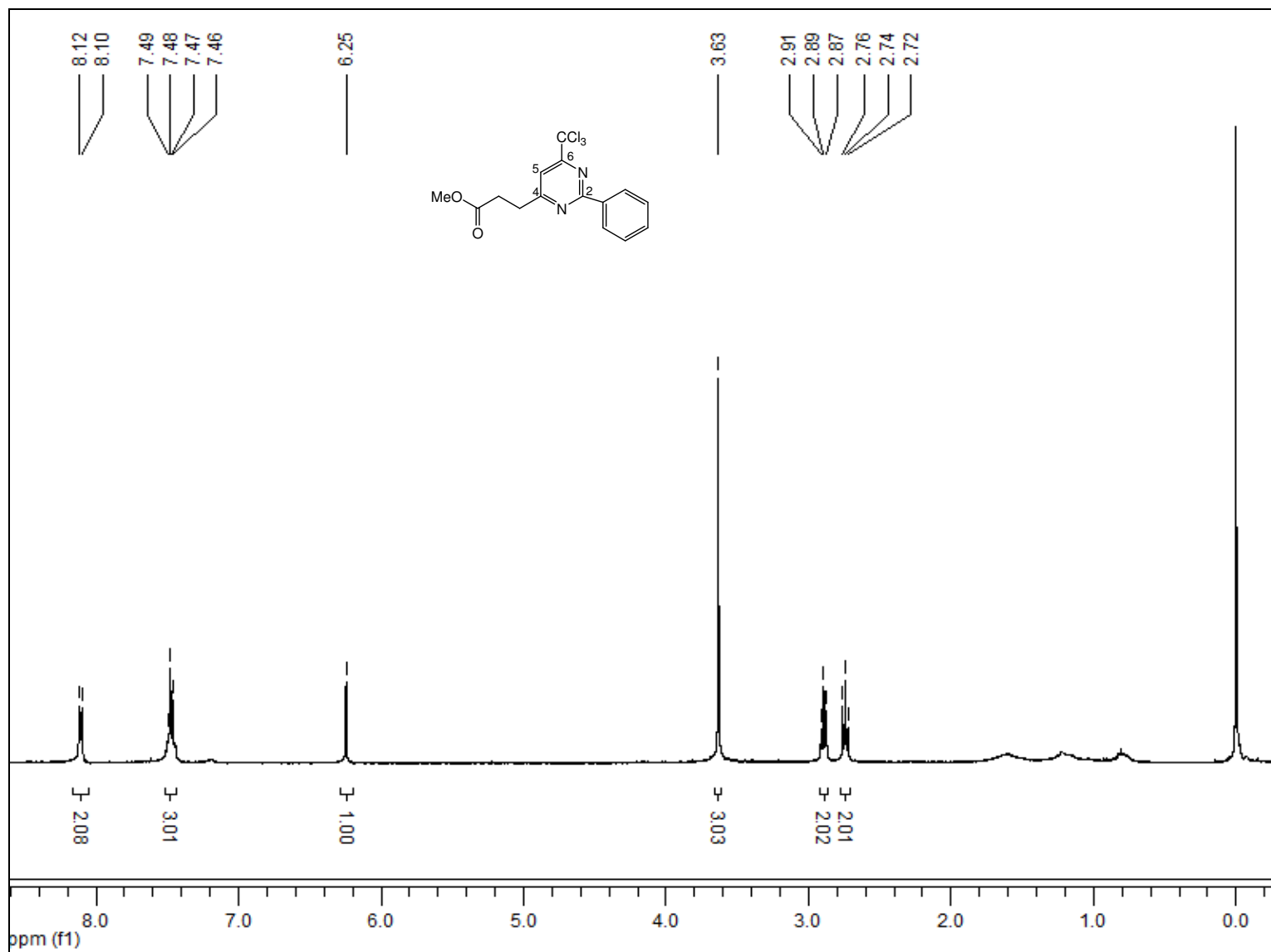


Figura 49. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 4d.

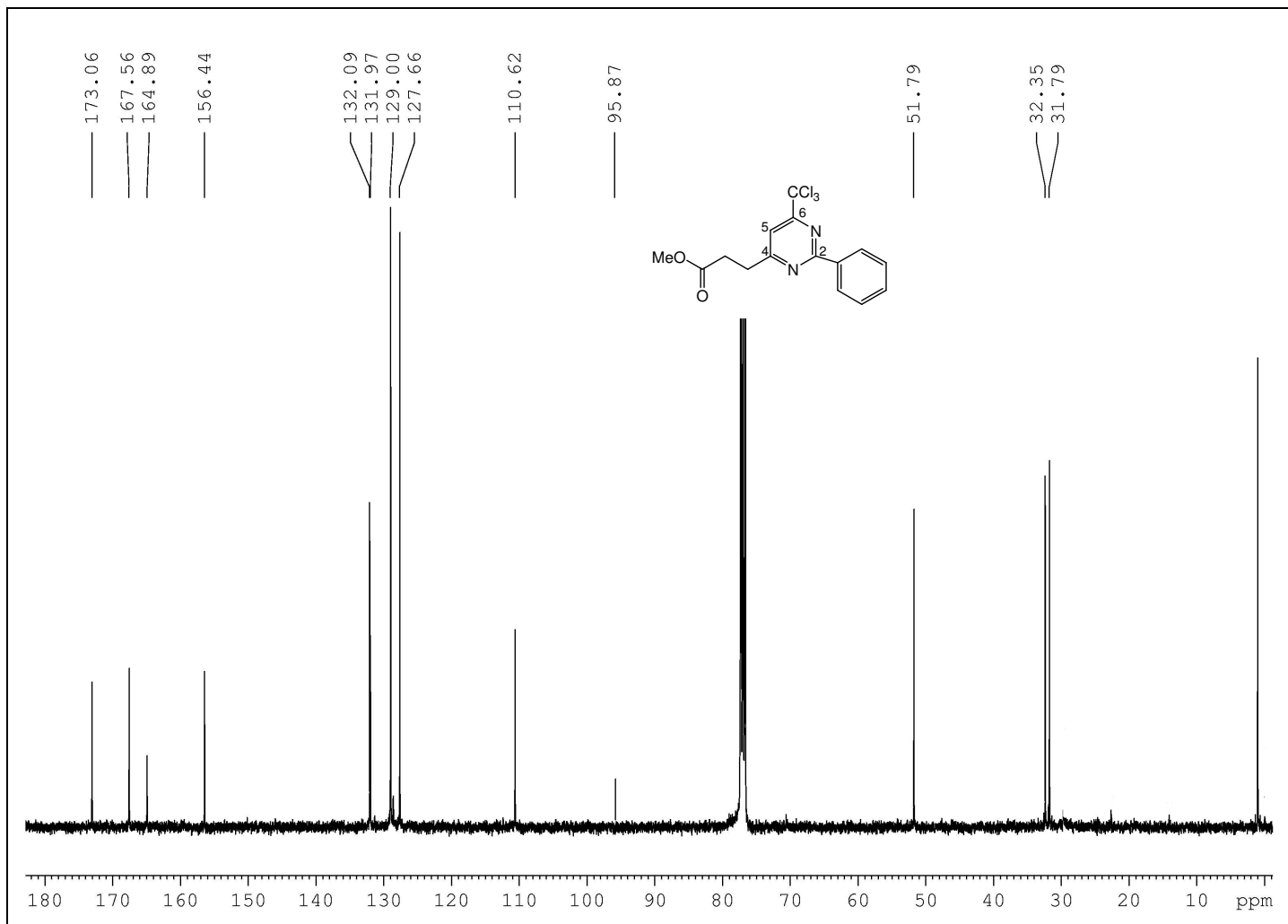


Figura 50. Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto 4d.

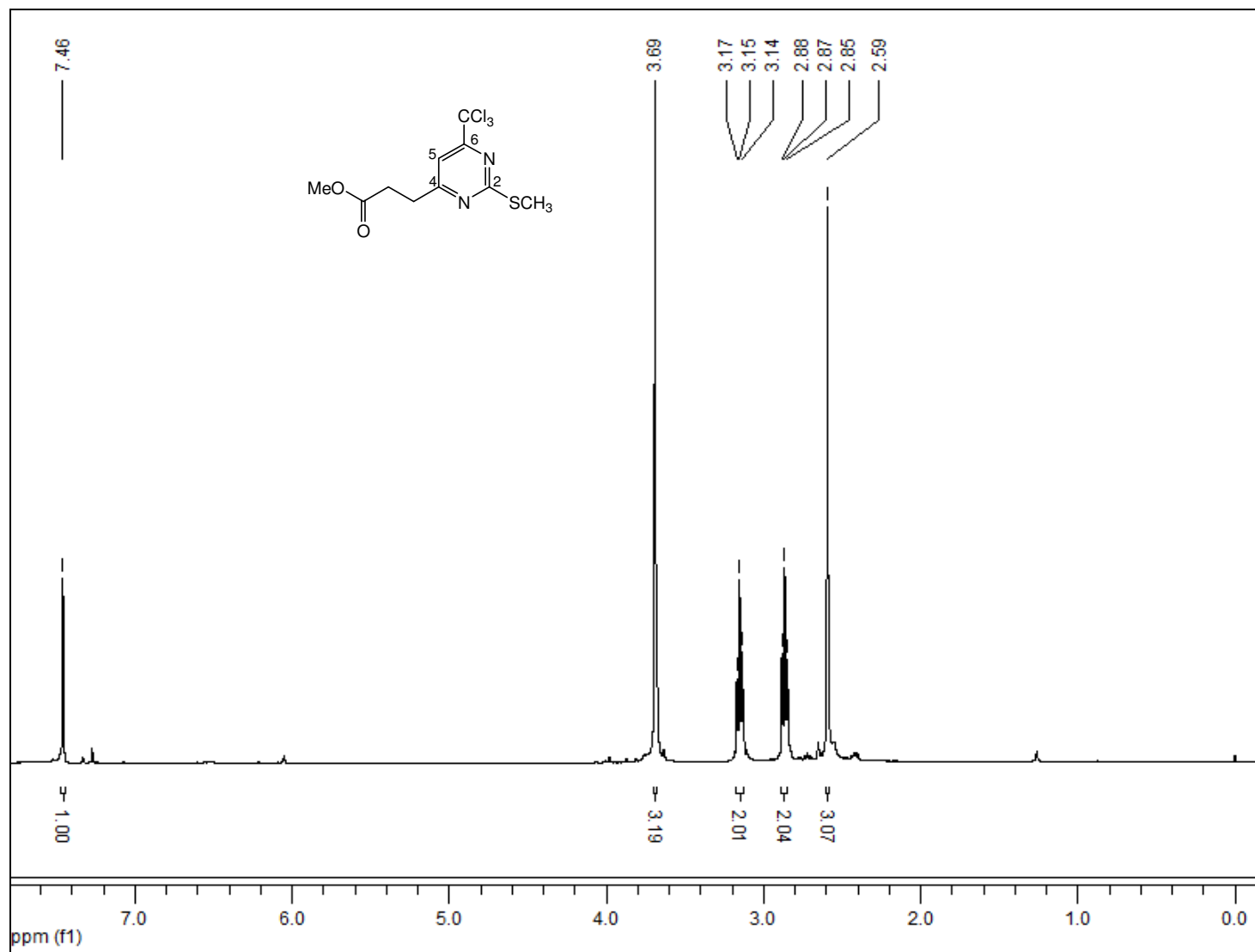


Figura 51. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto 4e.

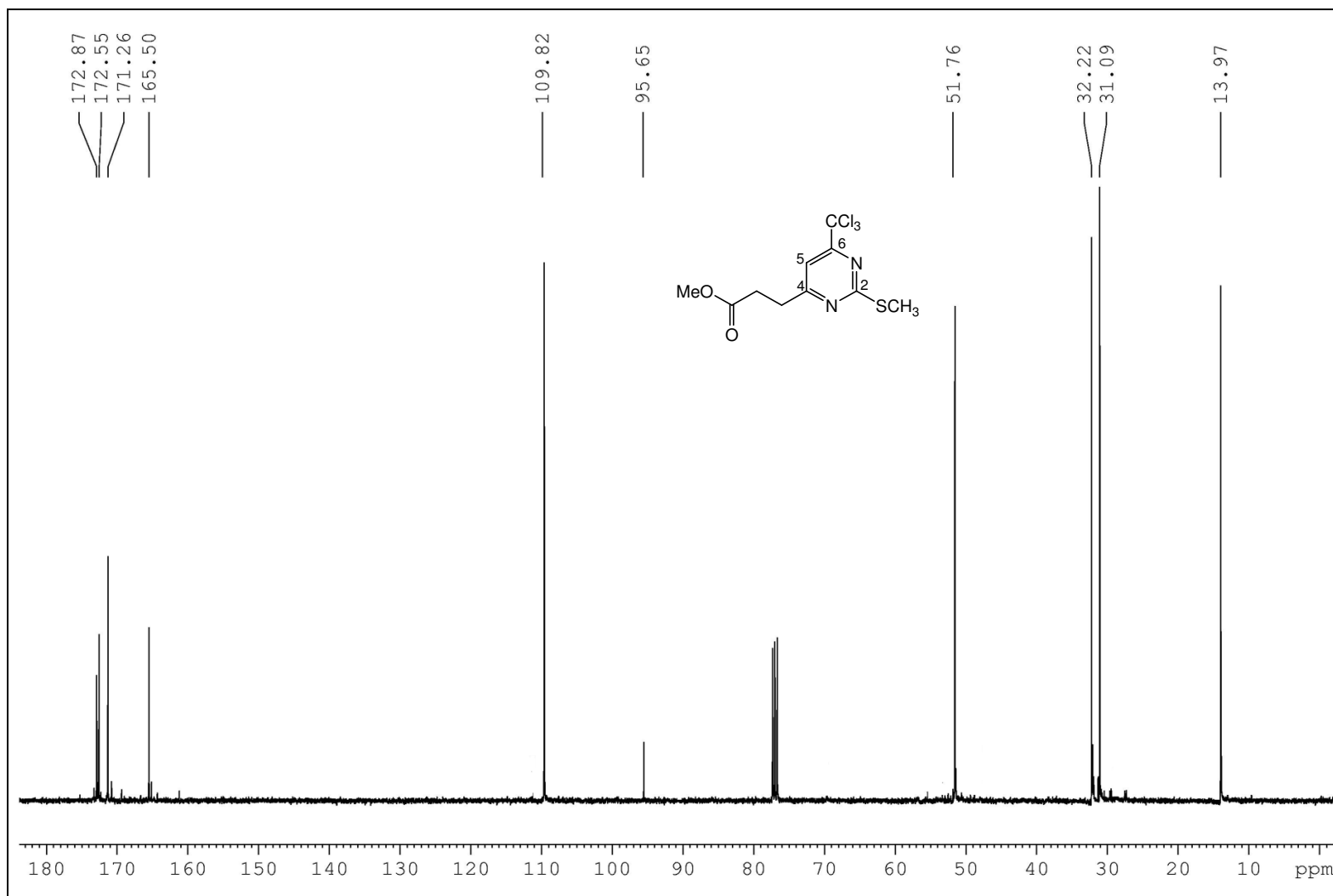


Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 4e.

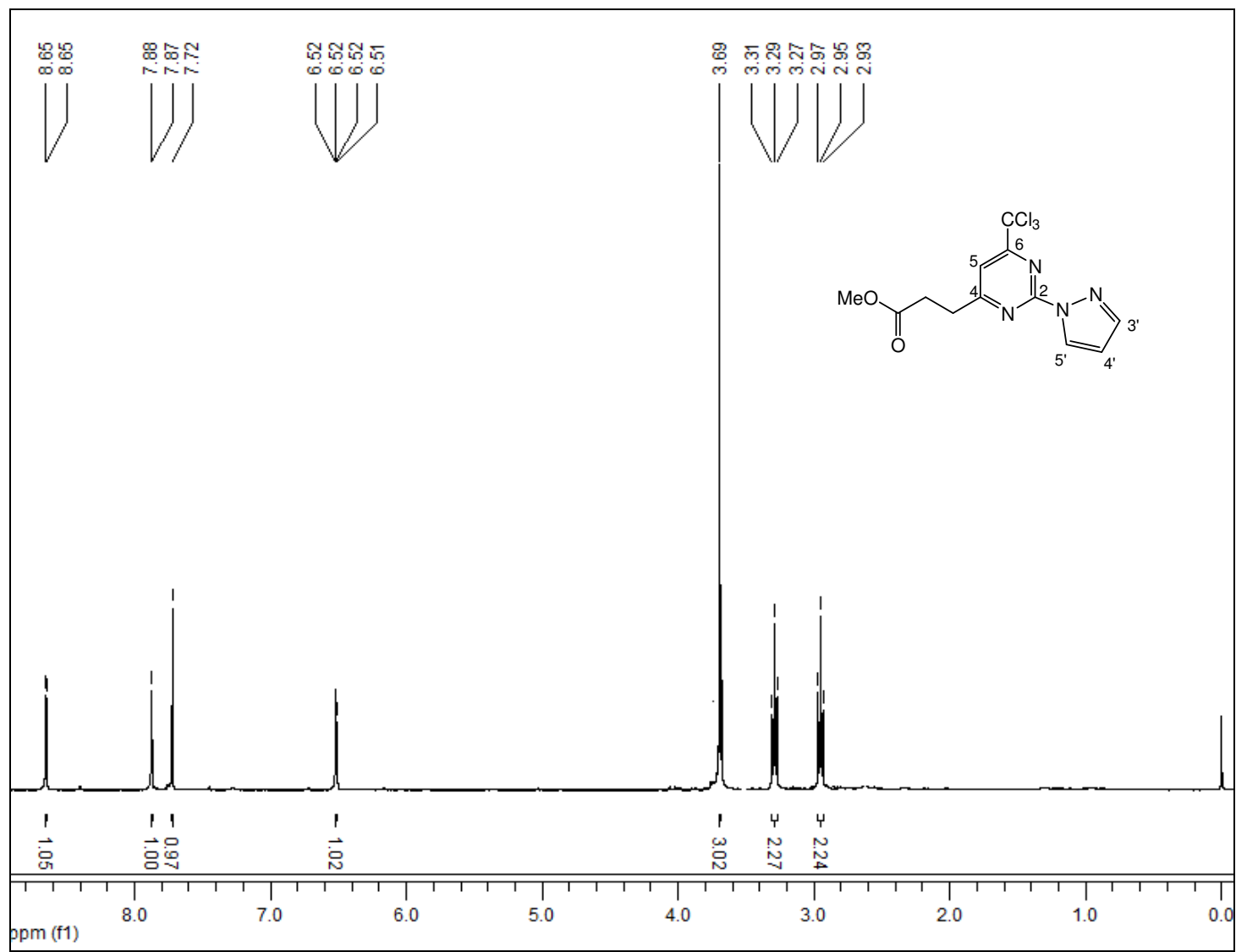


Figura 53. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto 4g.

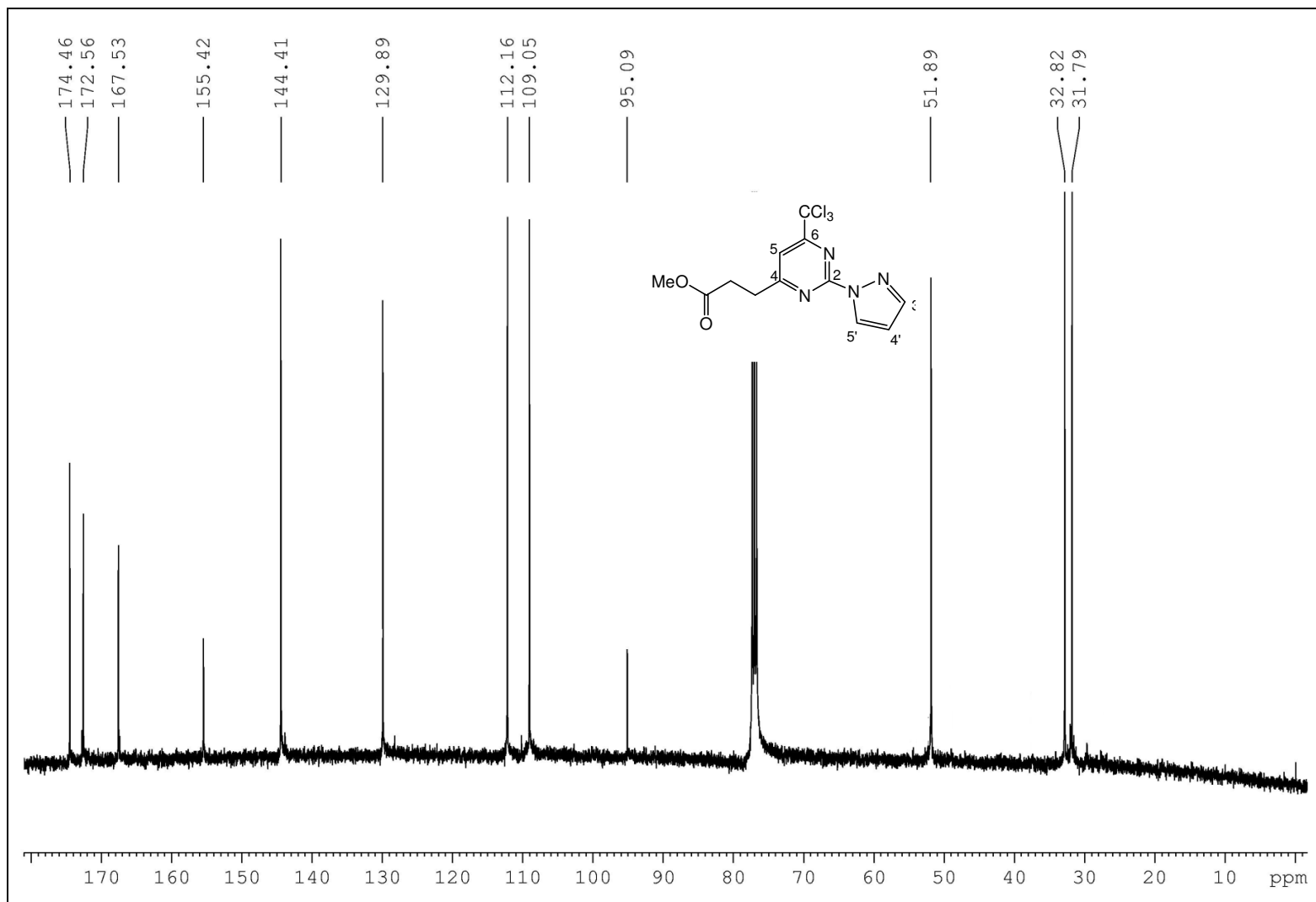


Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto **4g**.

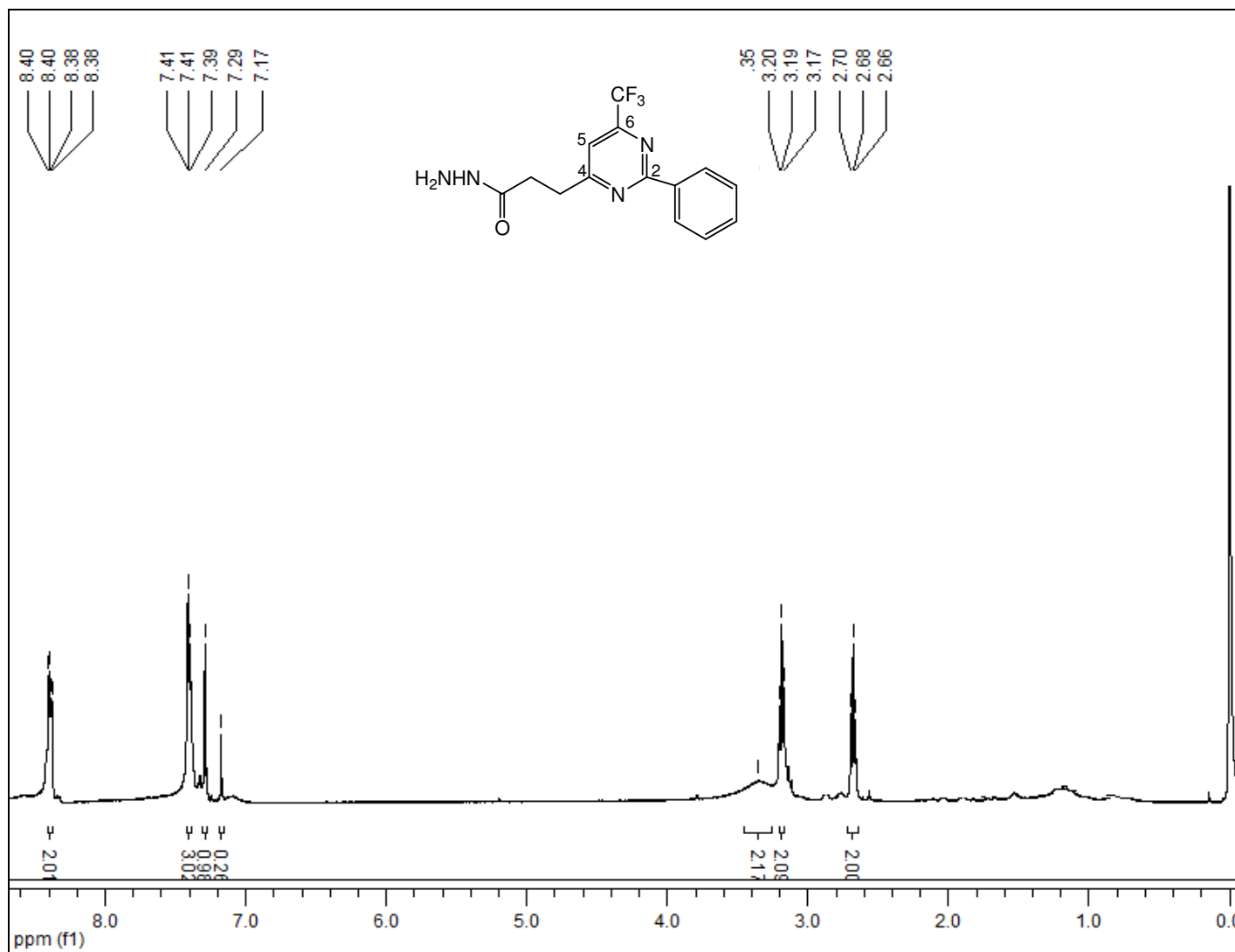


Figura 55. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto 5d.

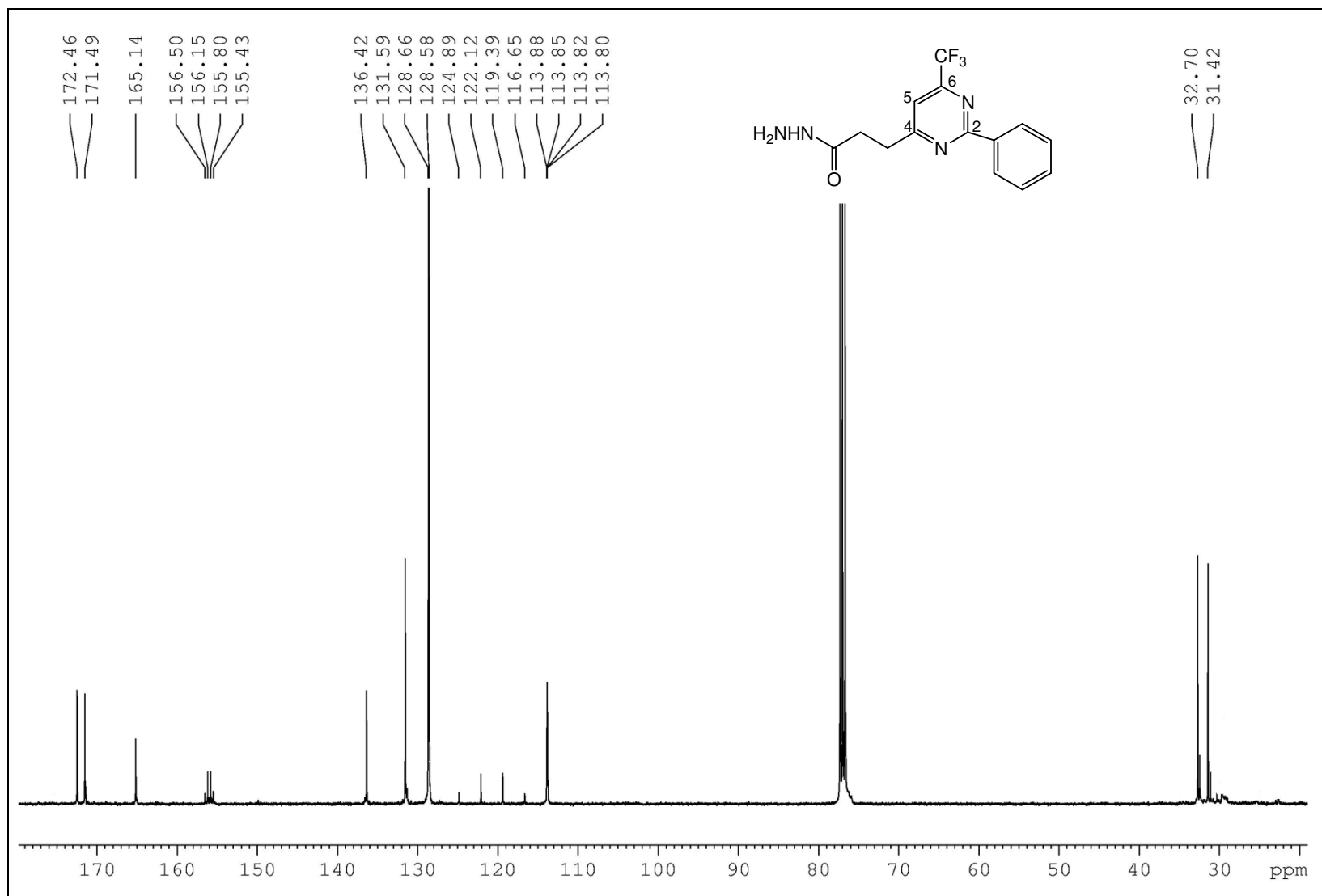


Figura 56. Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto 5d.

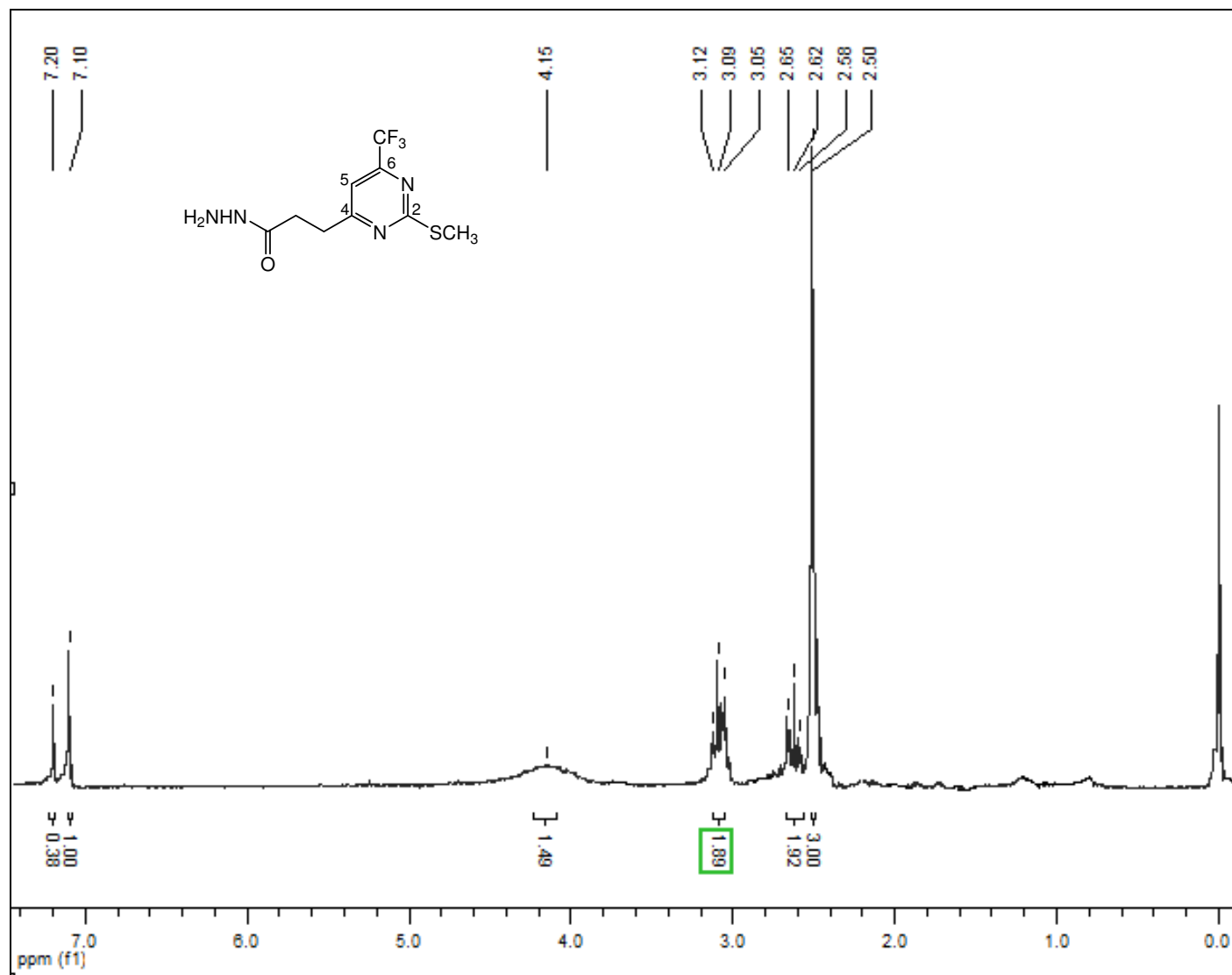


Figura 57. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 5e.

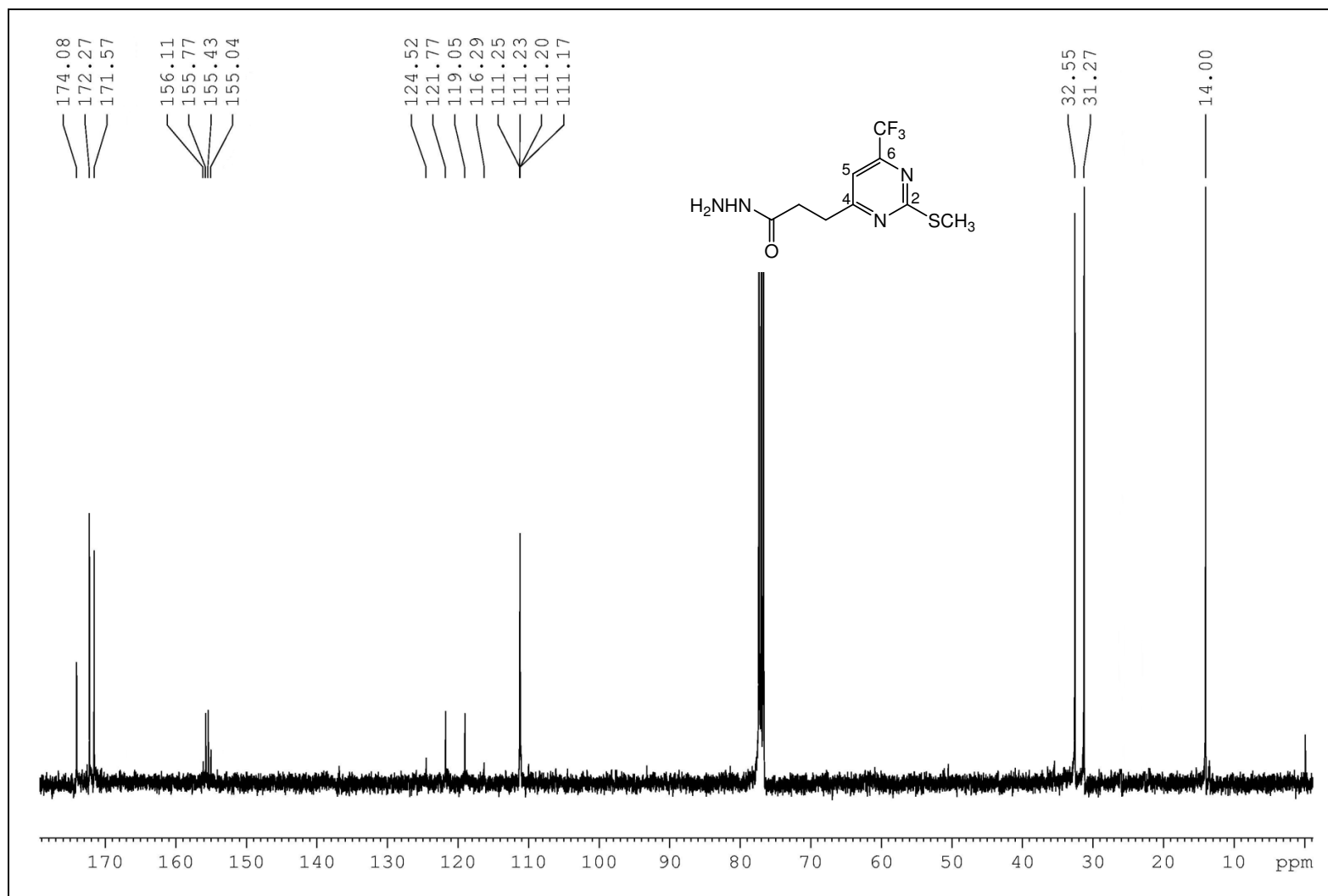


Figura 58. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto **5e**.

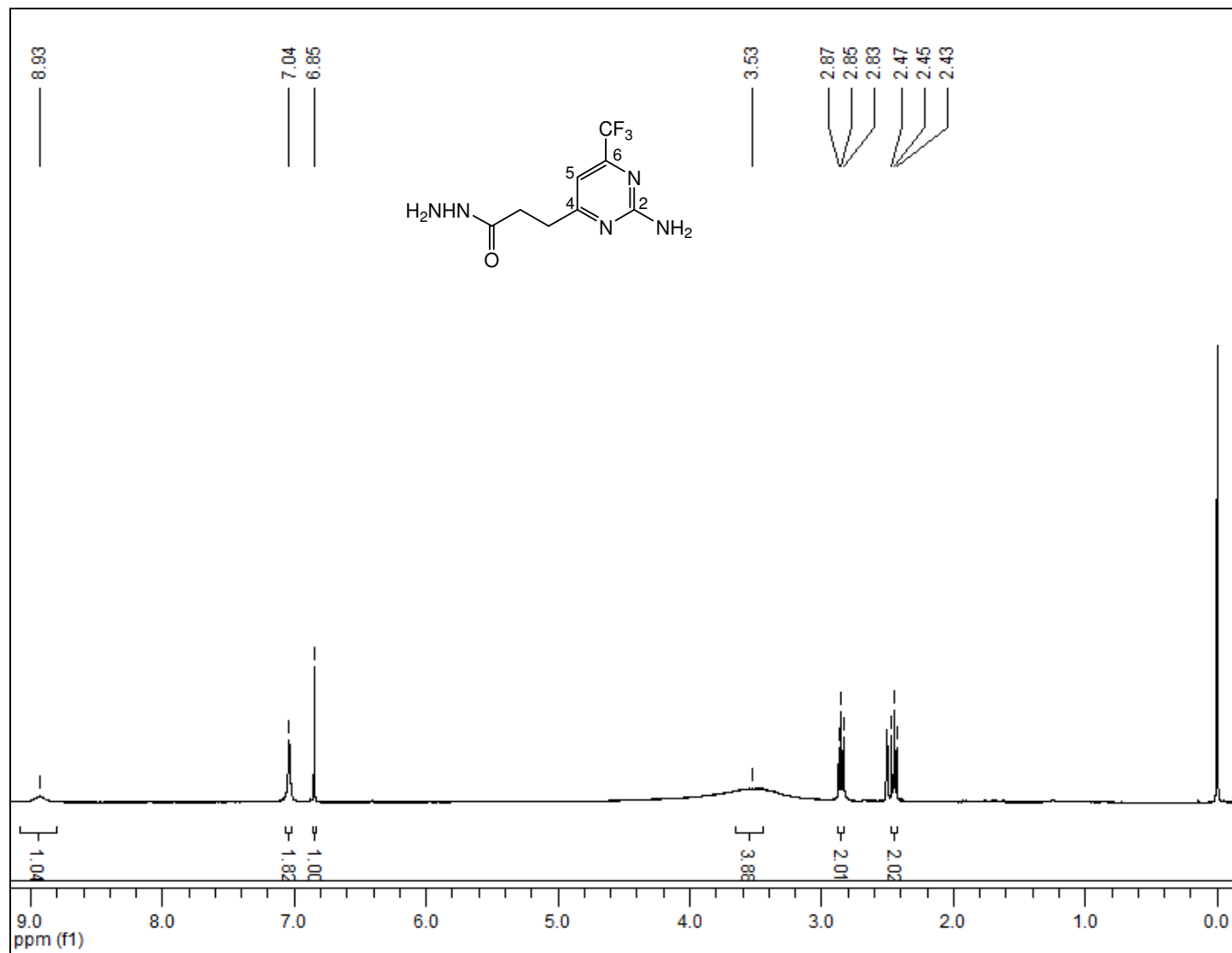


Figura 59. Espectro de RMN ¹H em DMSO-*d*₆ do composto 5f.

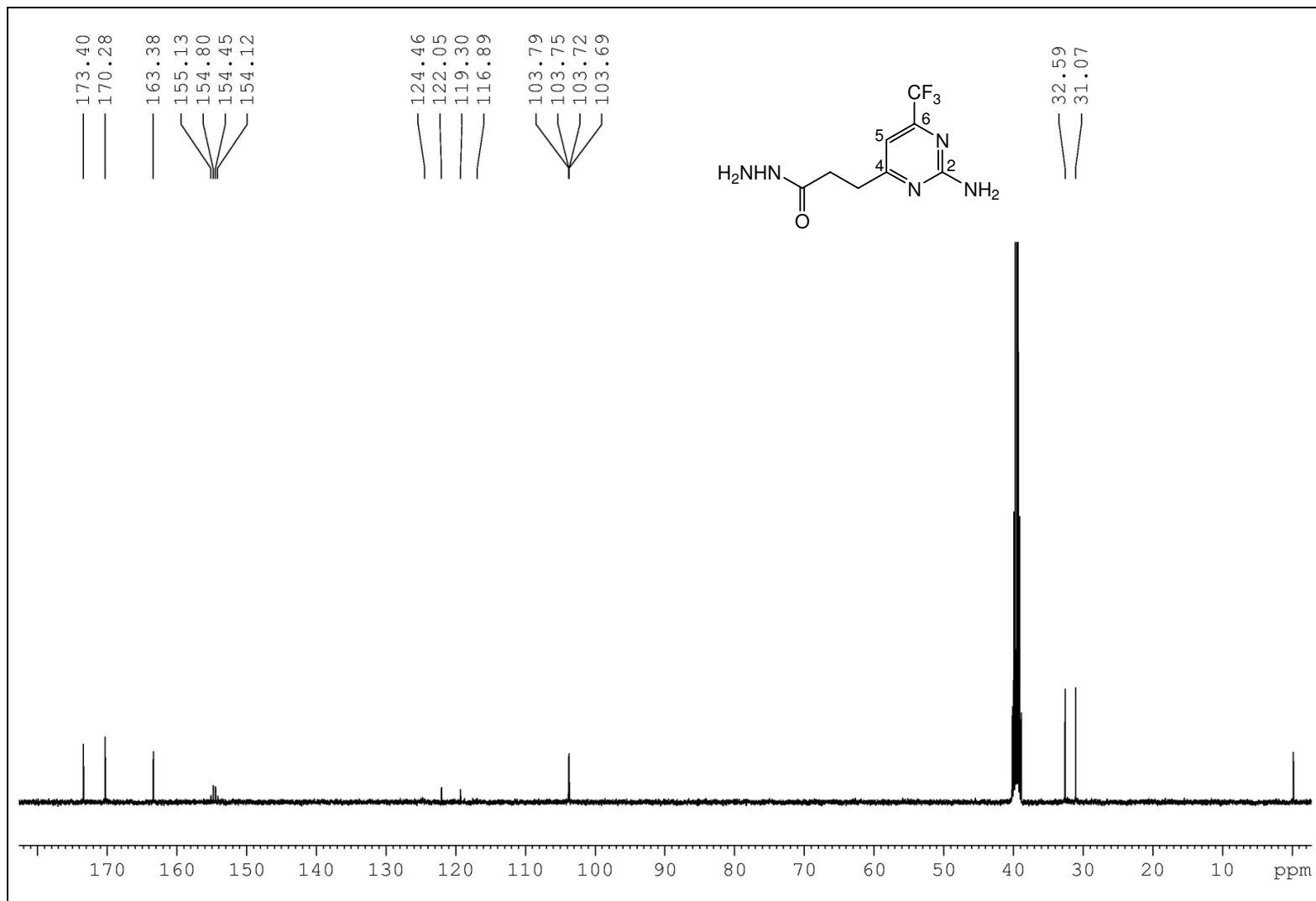


Figura 60. Espectro de RMN ¹³C em DMSO-*d*₆ do composto 5f.

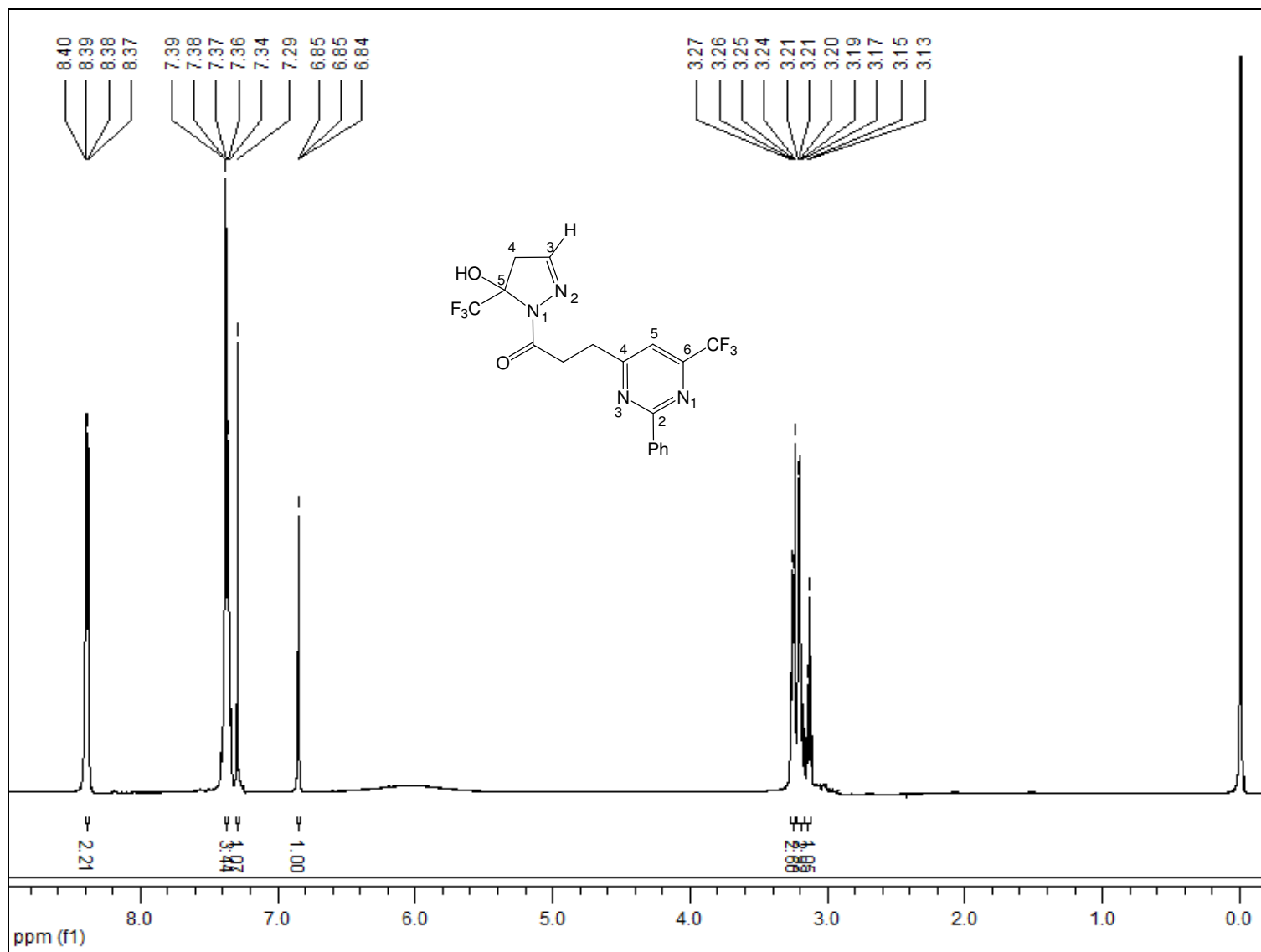


Figura 61. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto 11.

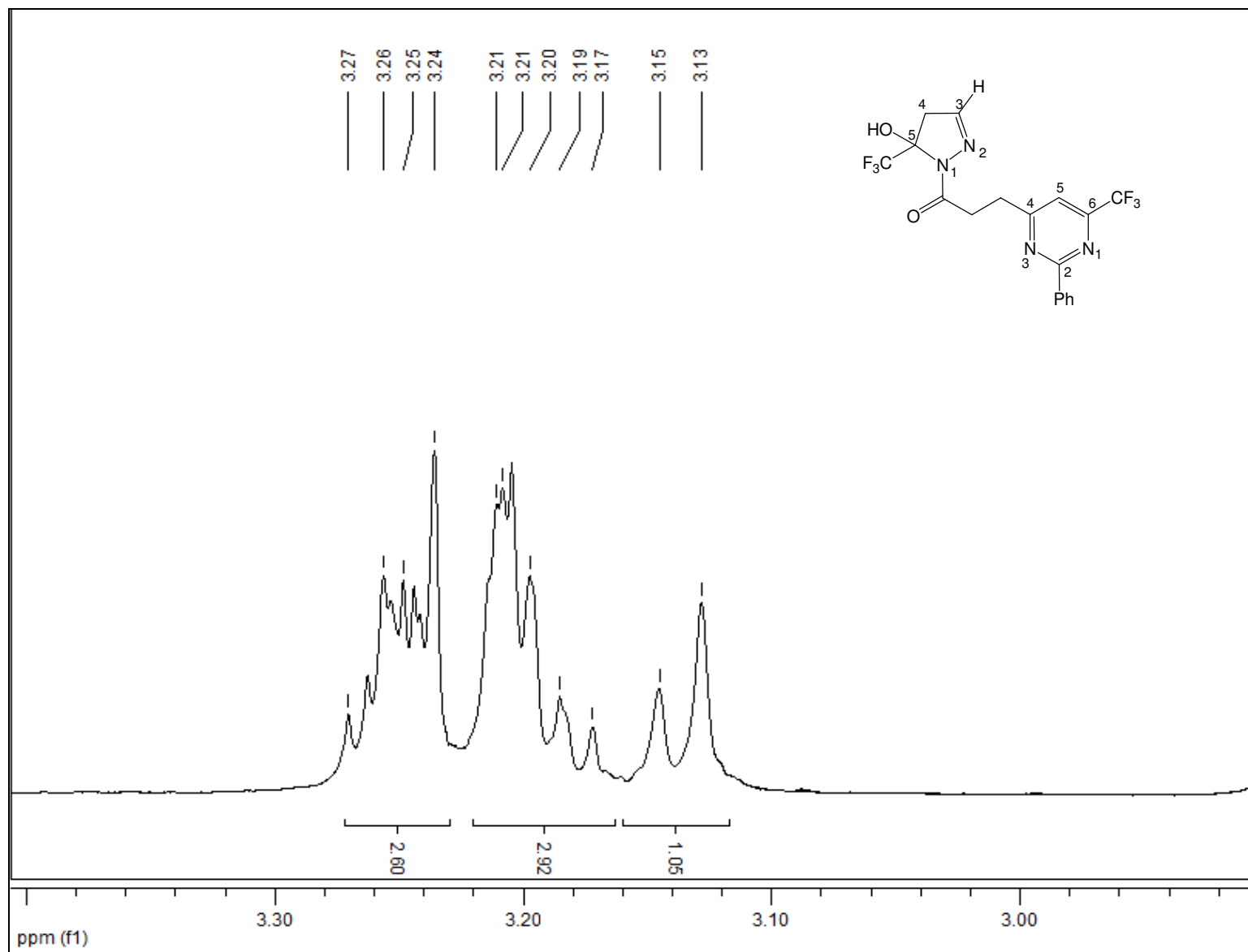


Figura 62. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 11.

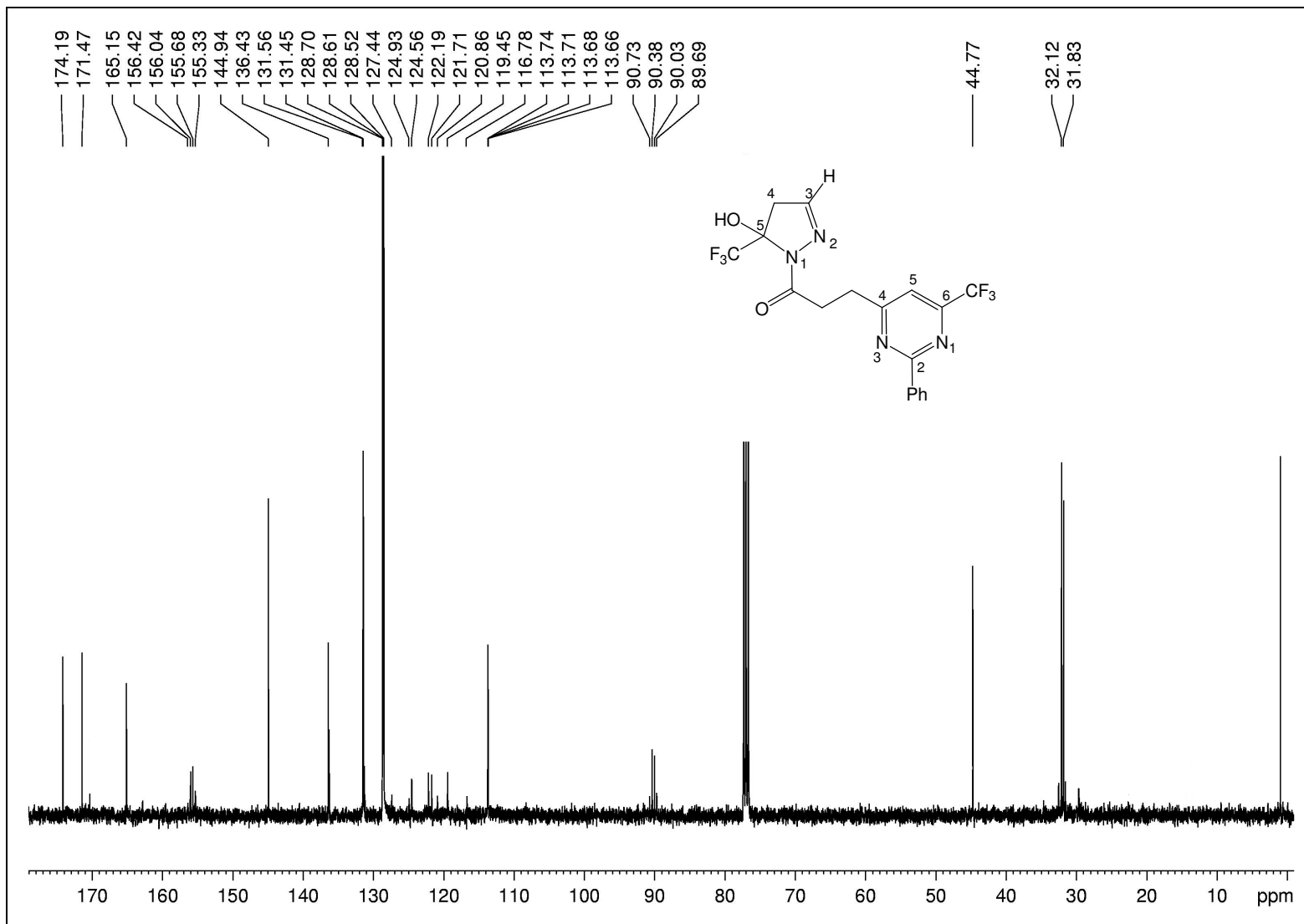


Figura 63. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 11.

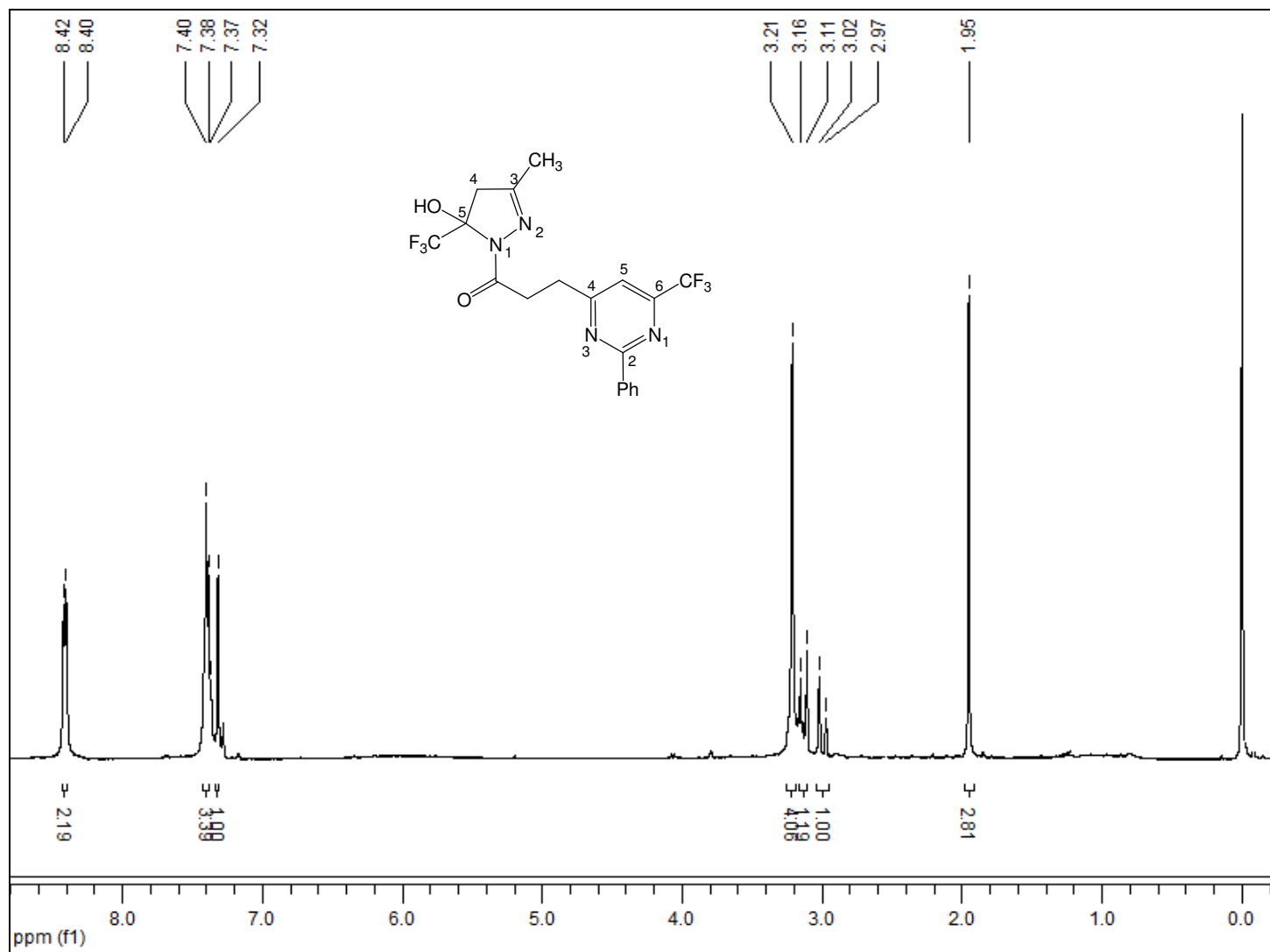


Figura 64. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto 12.

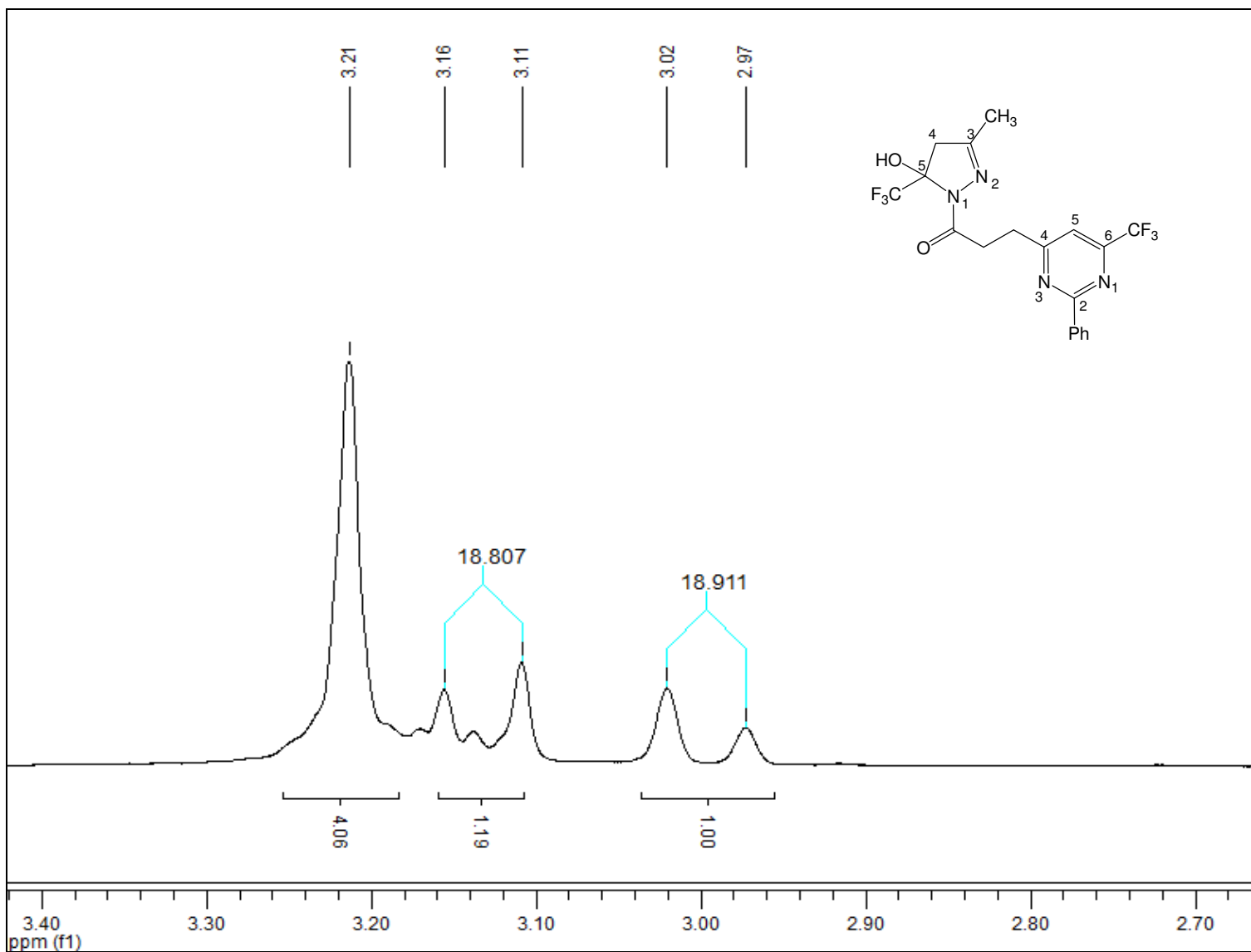


Figura 65. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 12.

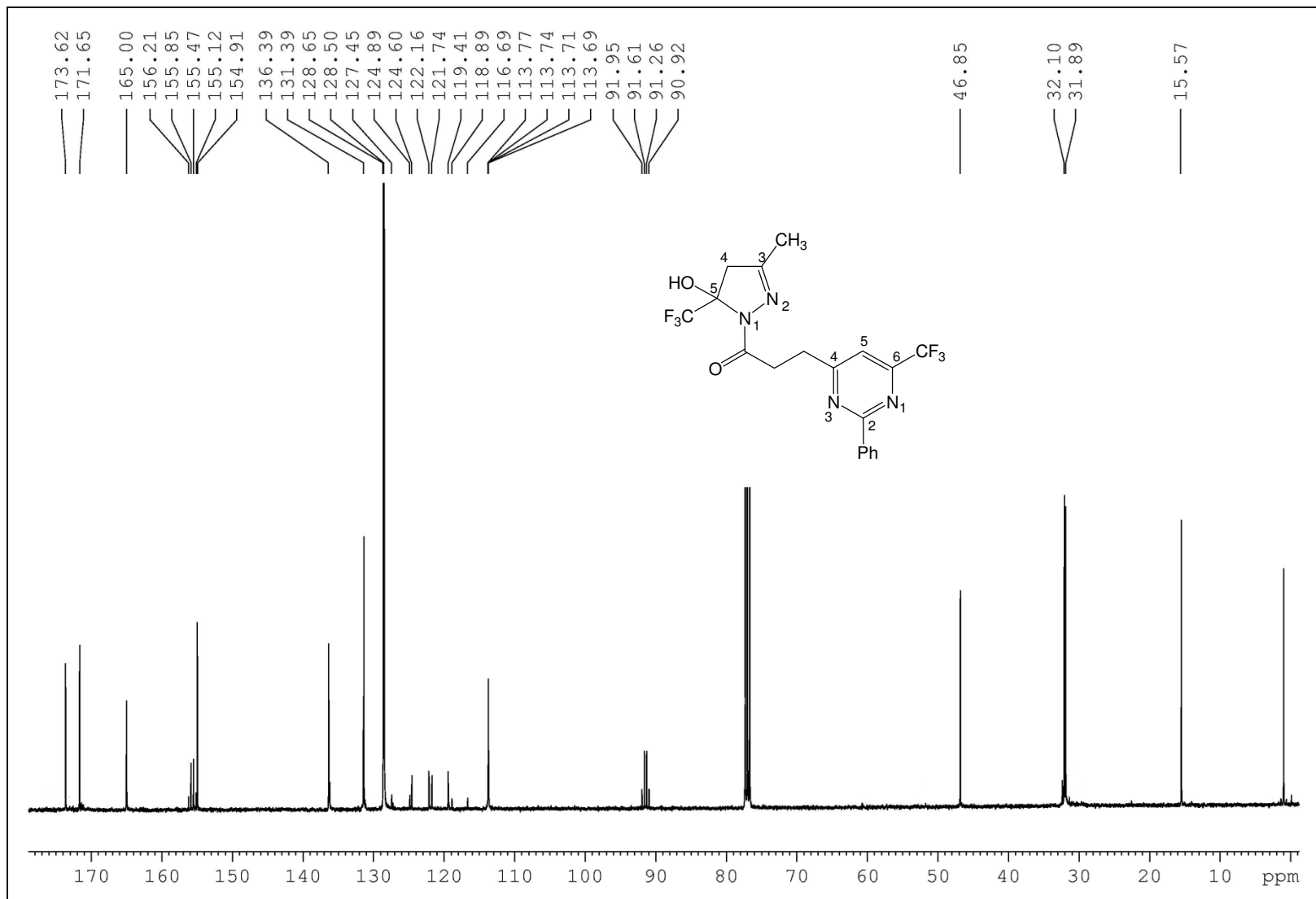


Figura 66. Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto 12.

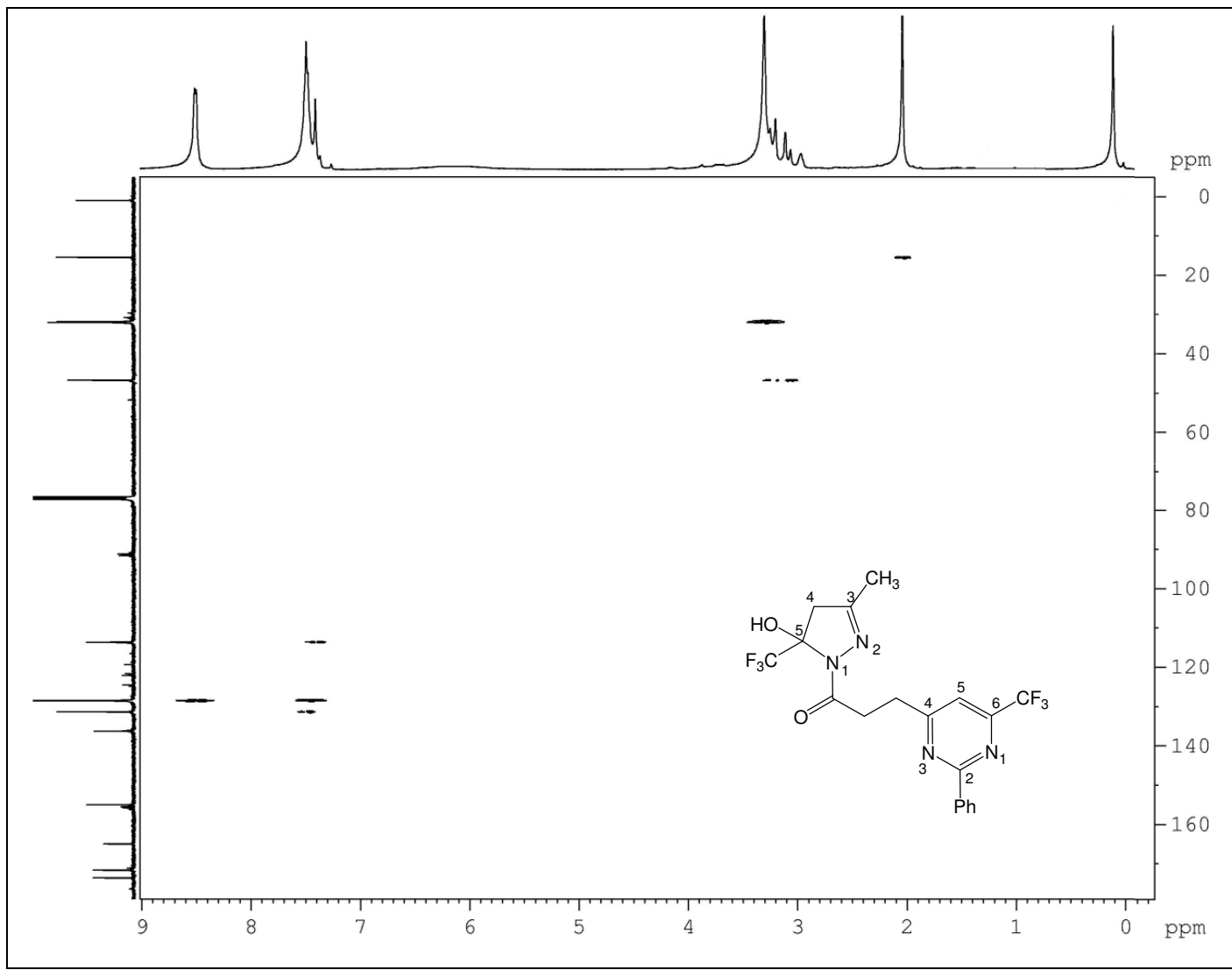
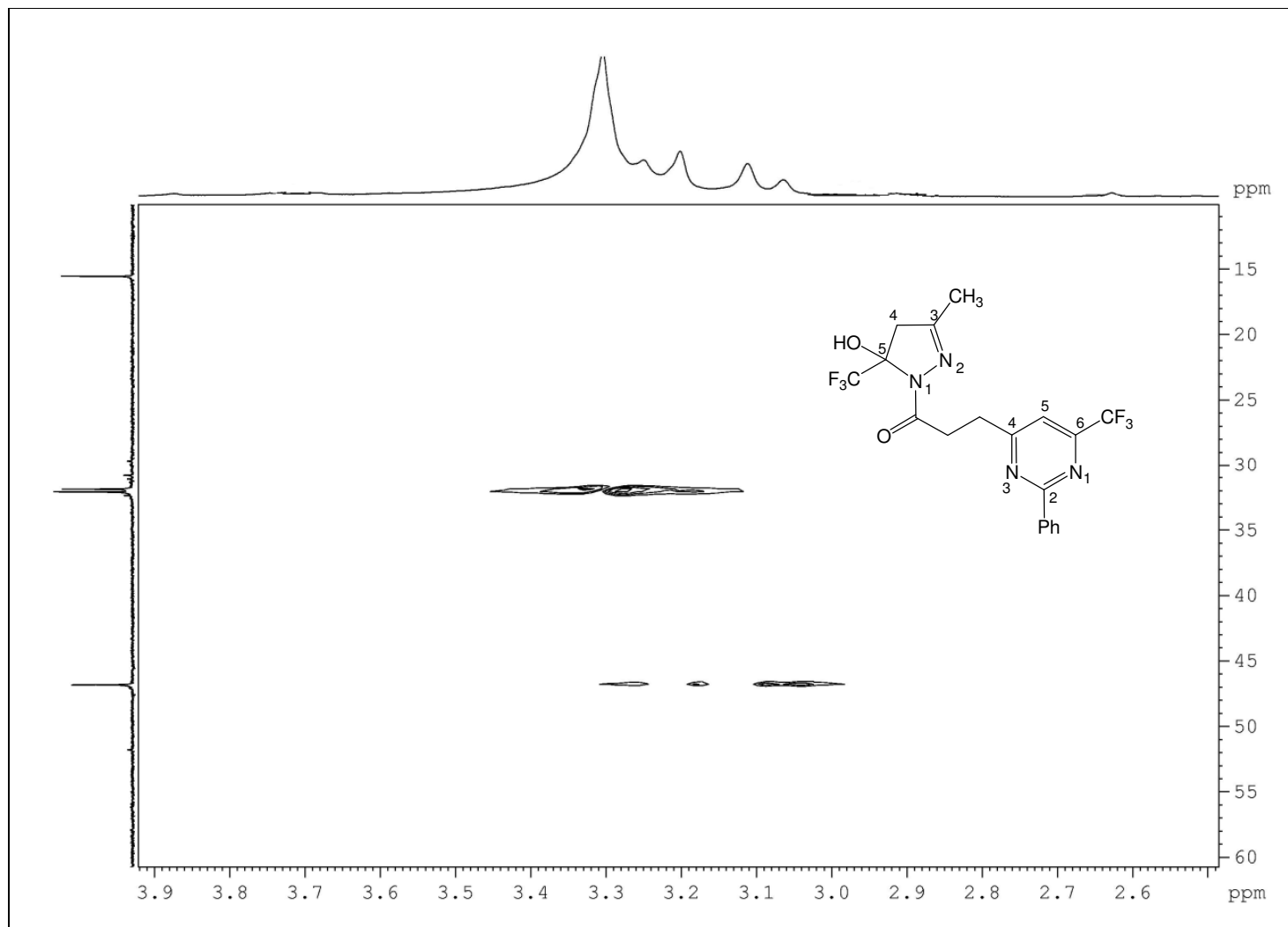


Figura 67. Espectro de RMN HETCOR em CDCl_3 do composto 12.



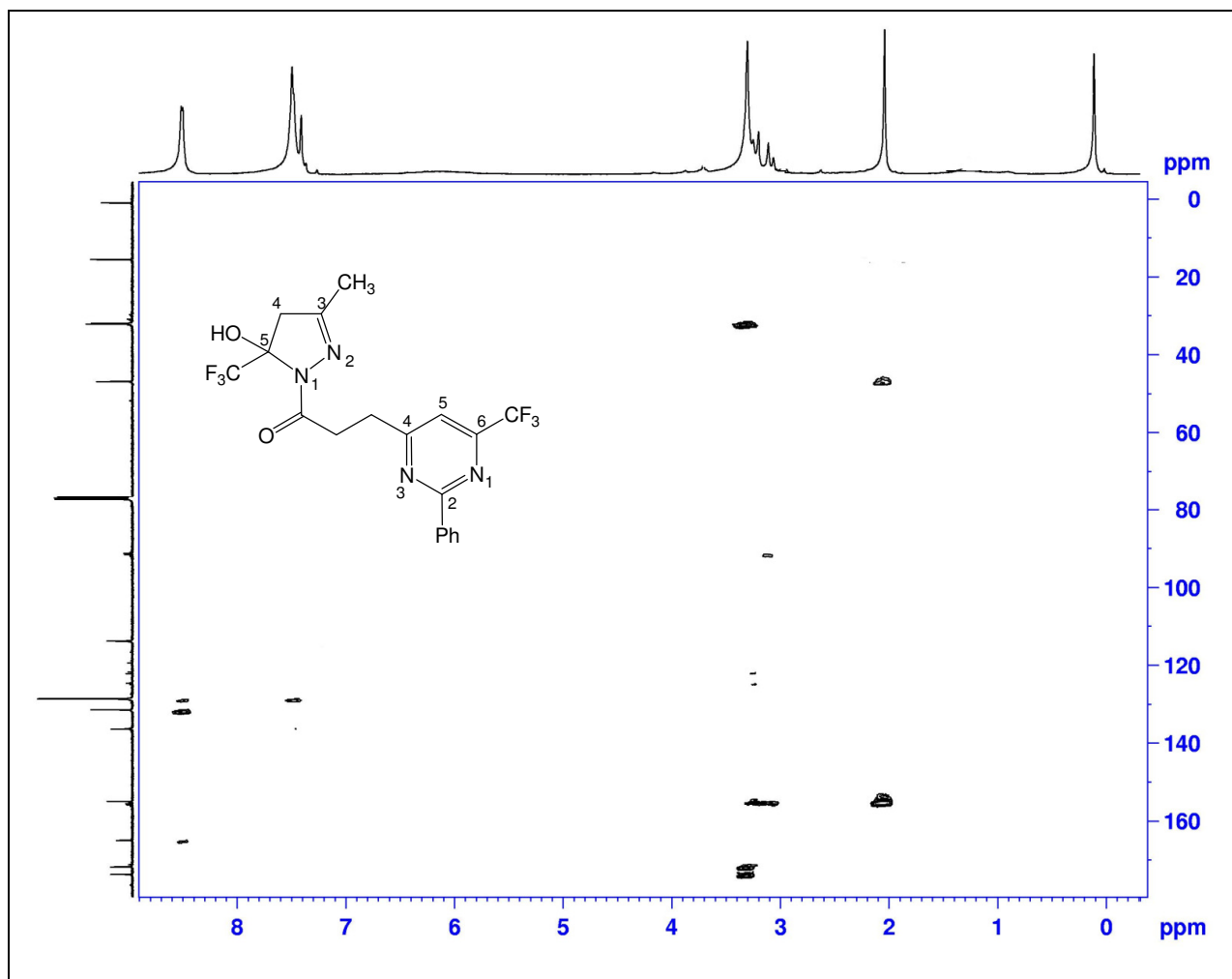
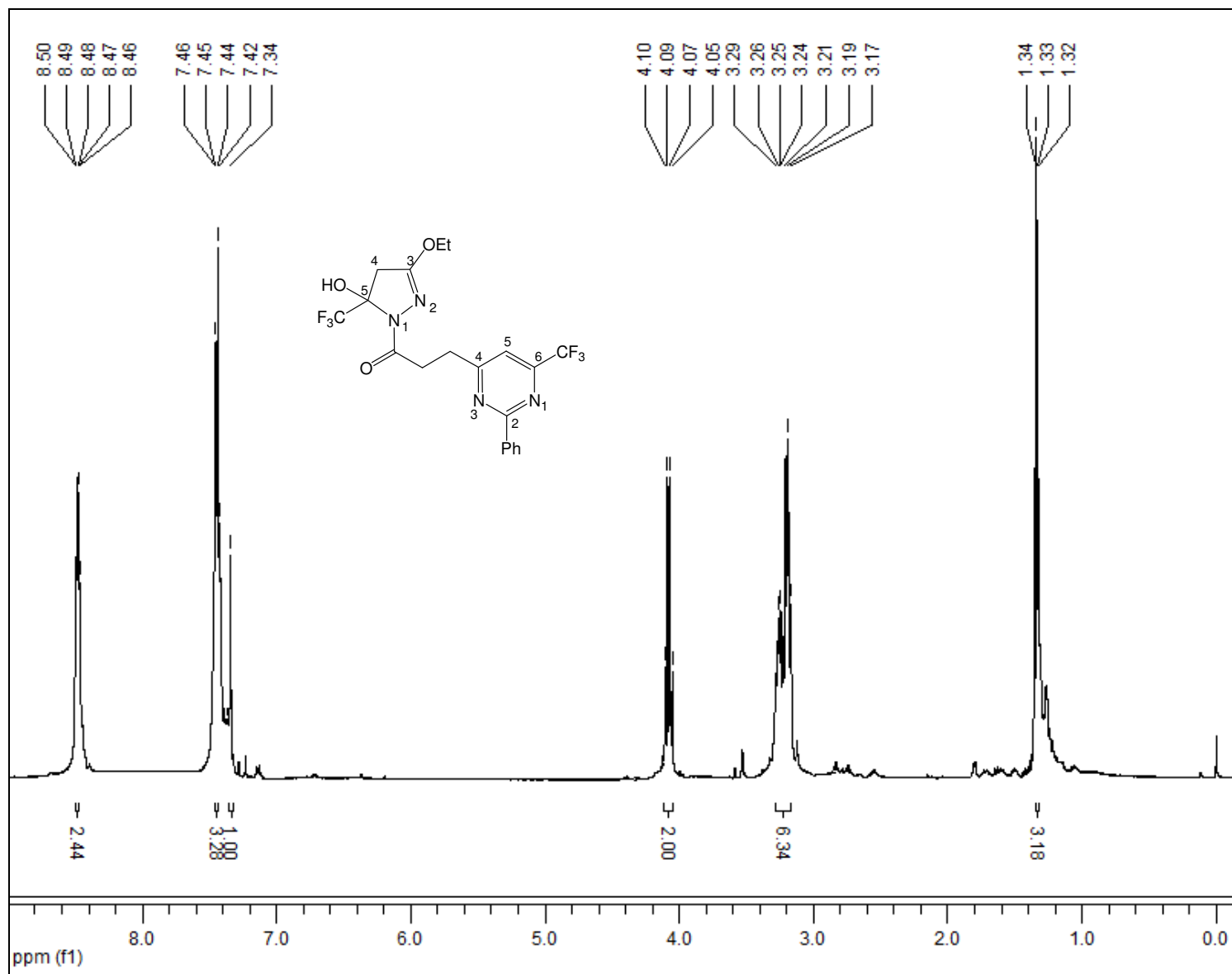


Figura 69. Espectro de RMN COLOC em CDCl₃ do composto 12.



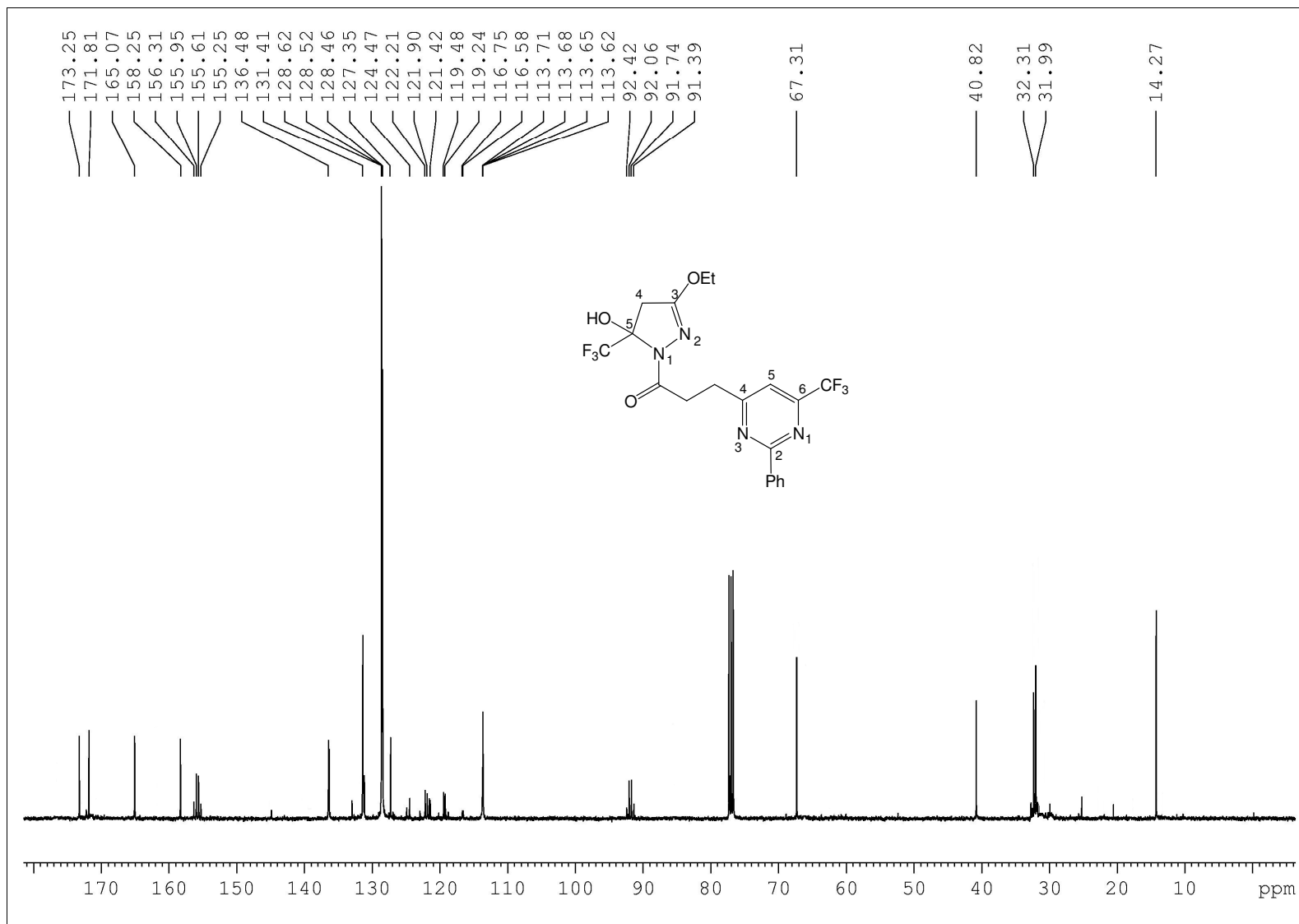


Figura 71. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 13.

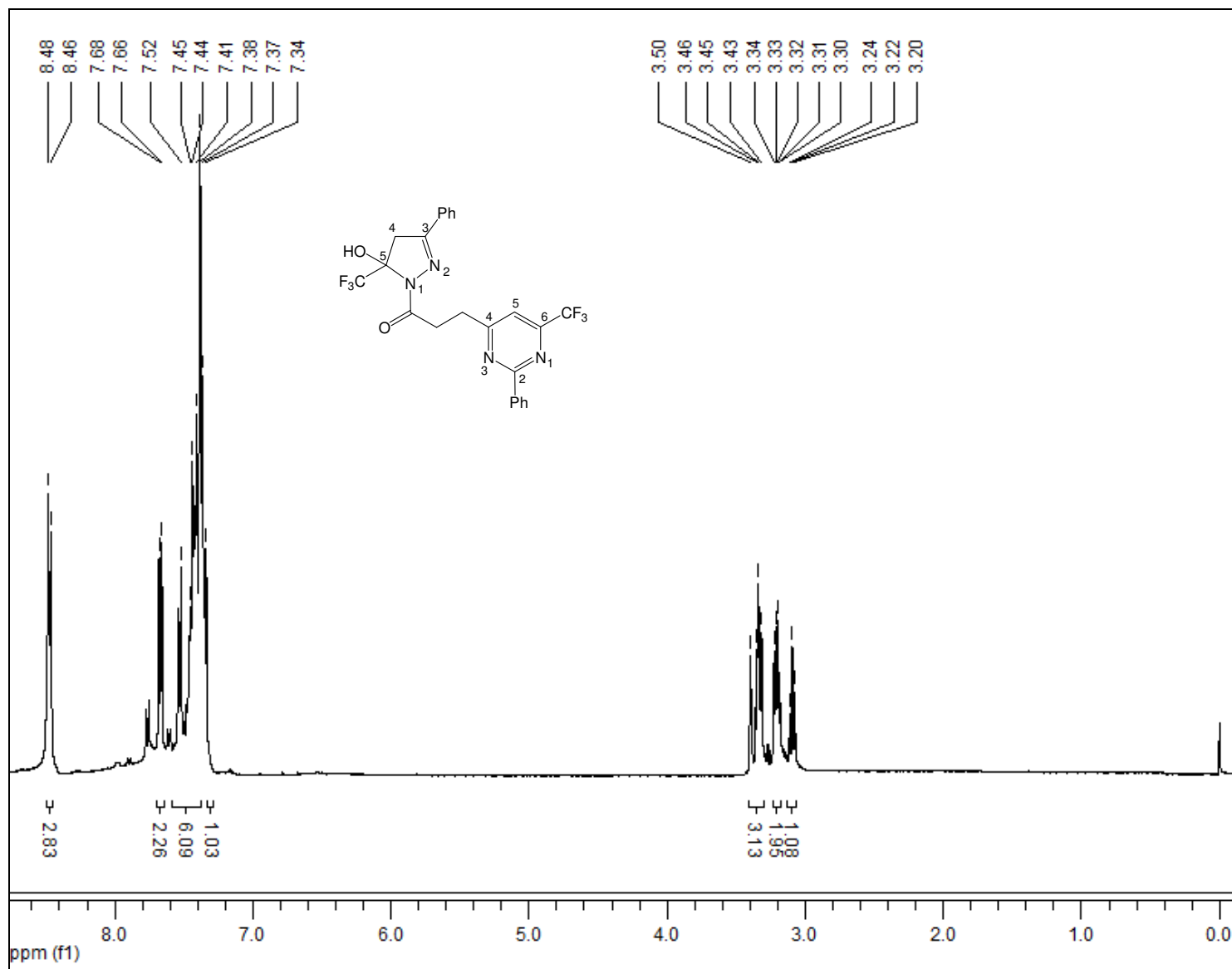


Figura 72. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 14.

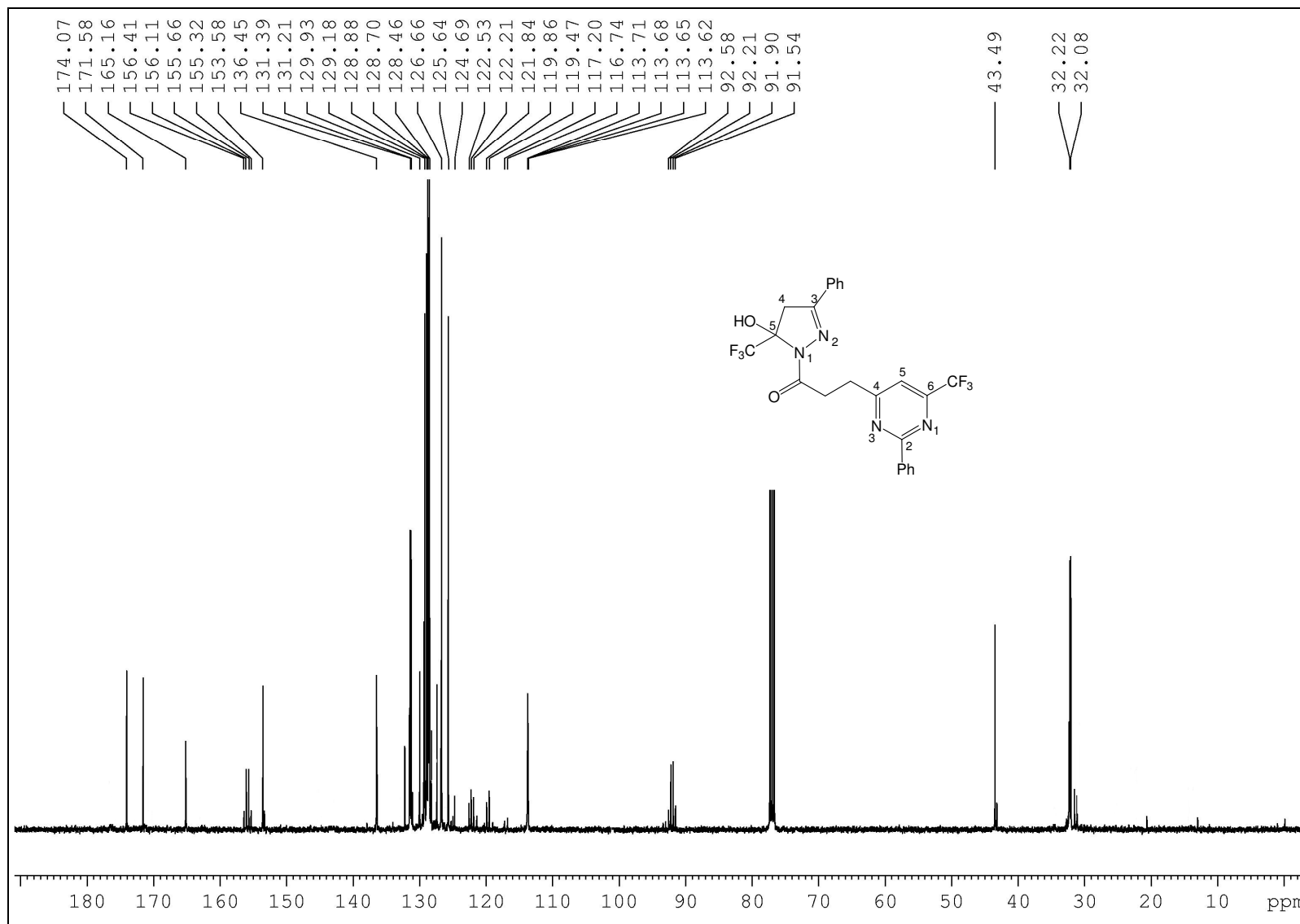


Figura 73. Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto 14.

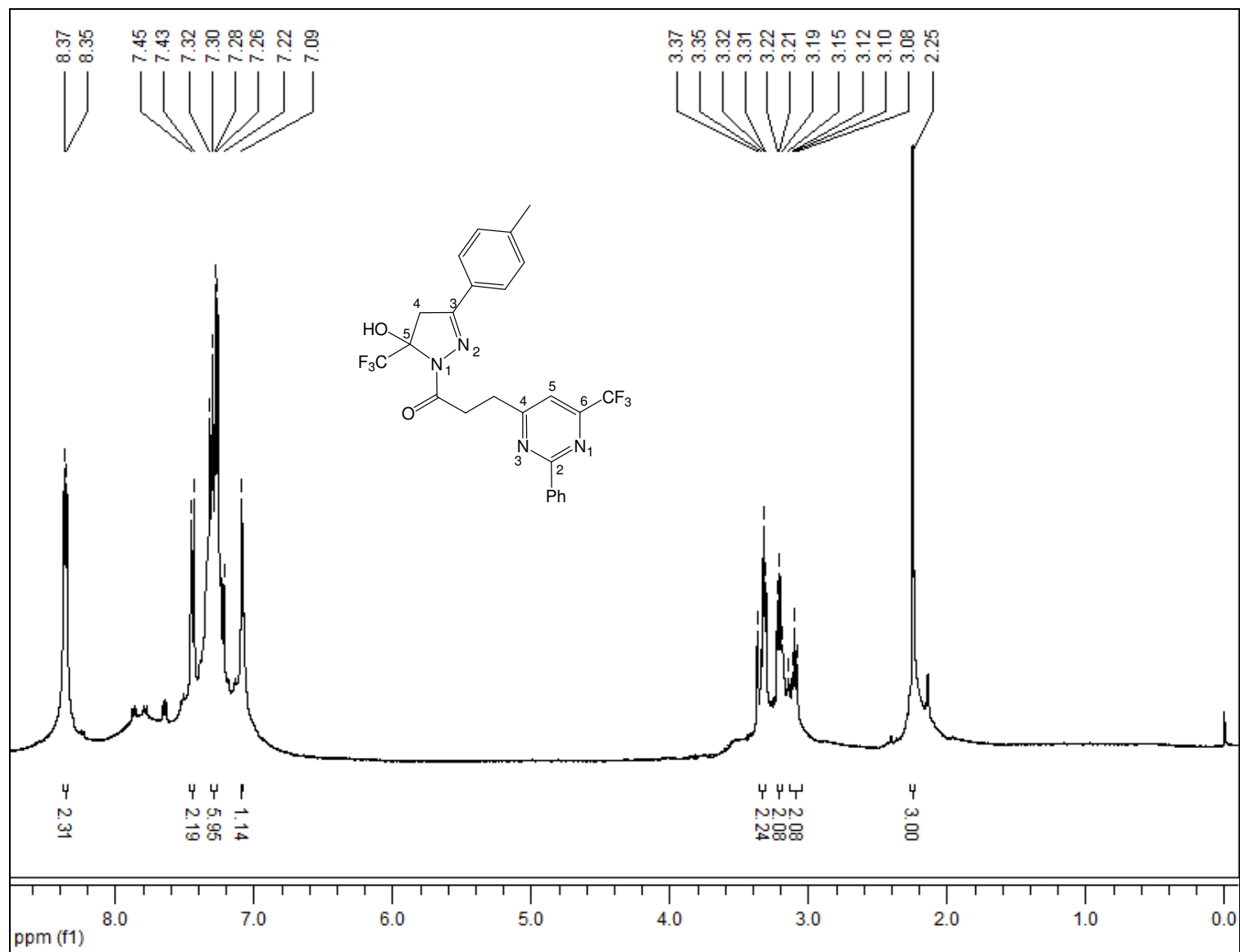


Figura 74. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto 15.

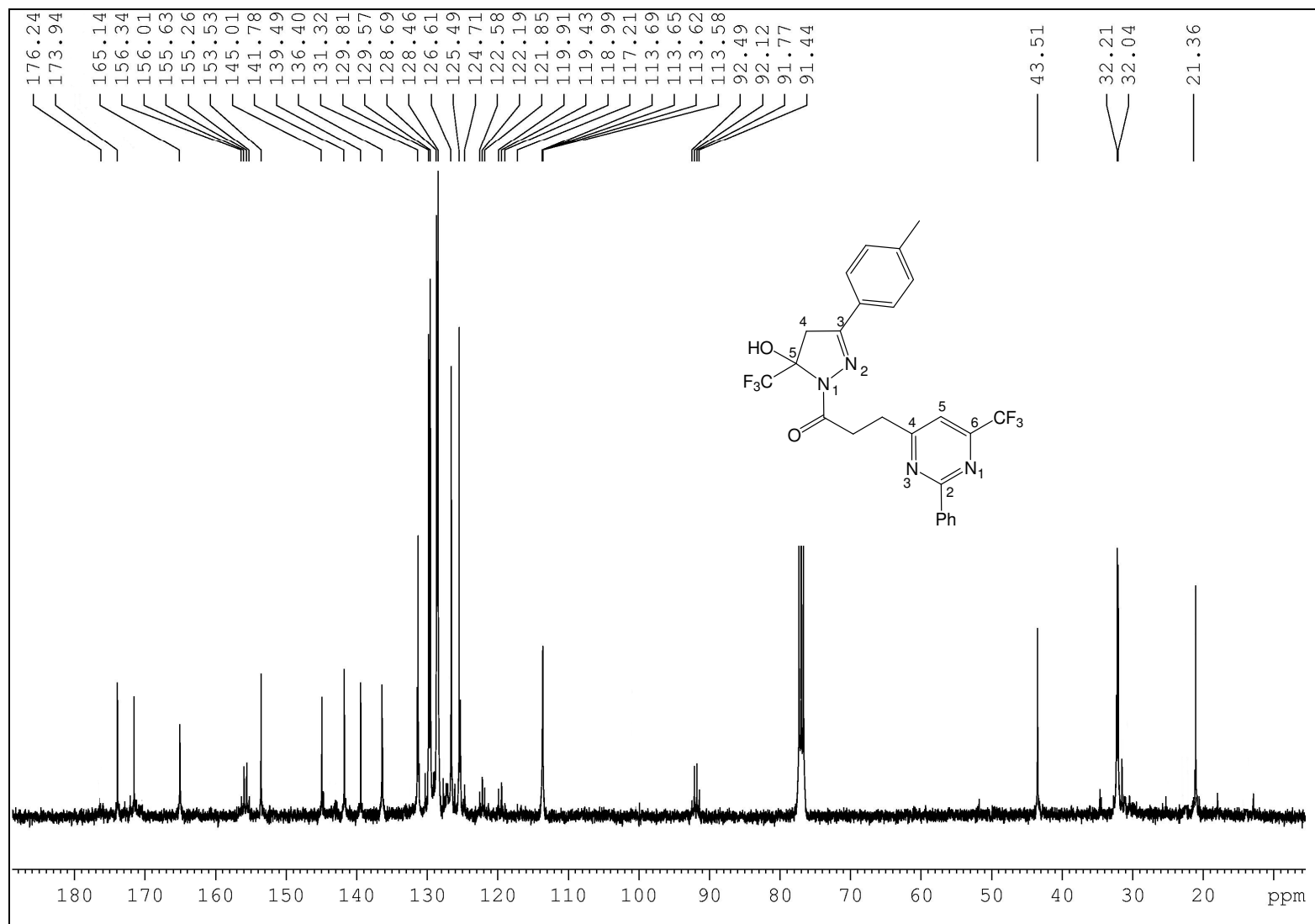


Figura 75. Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto 15.

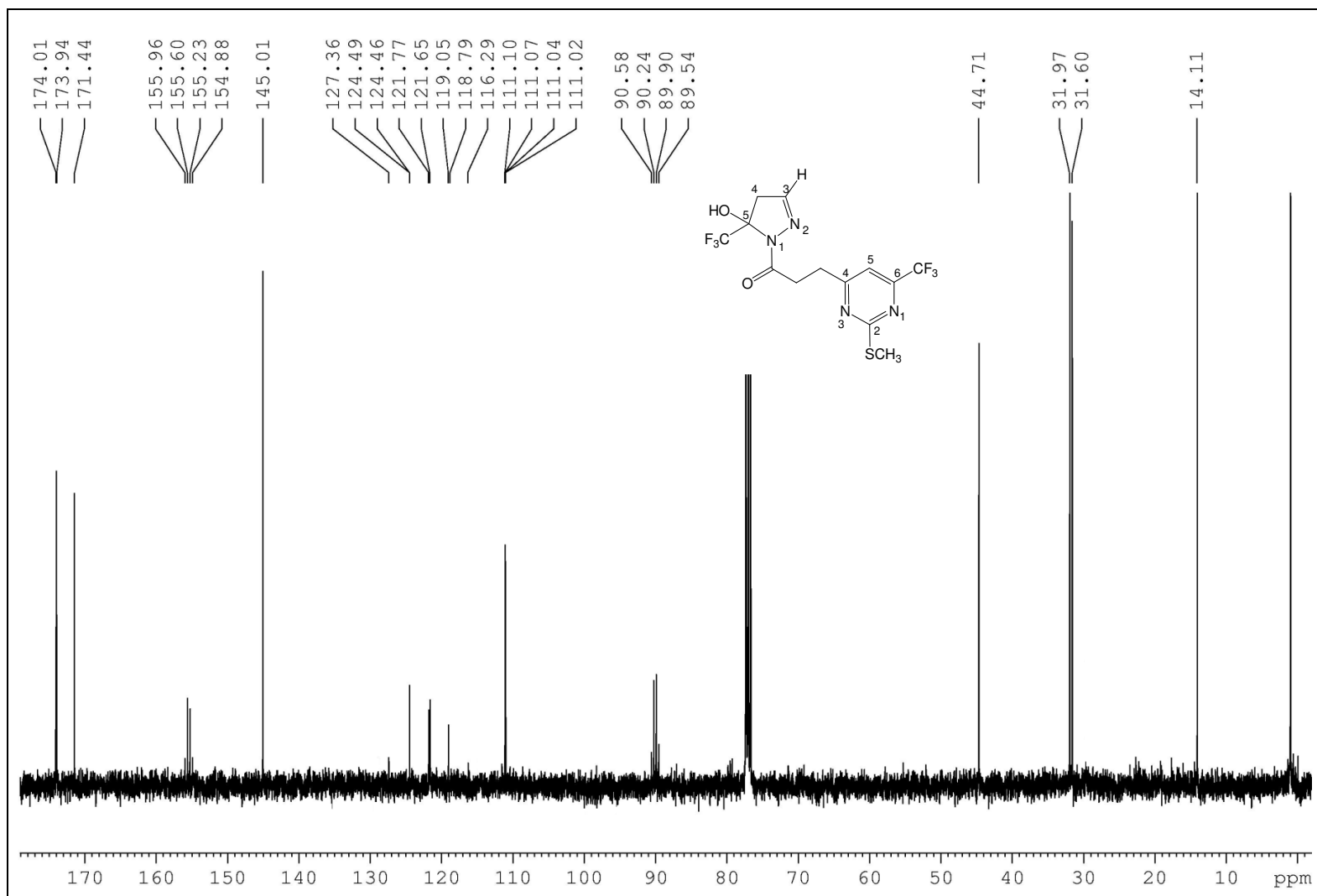


Figura 77. Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto 16.

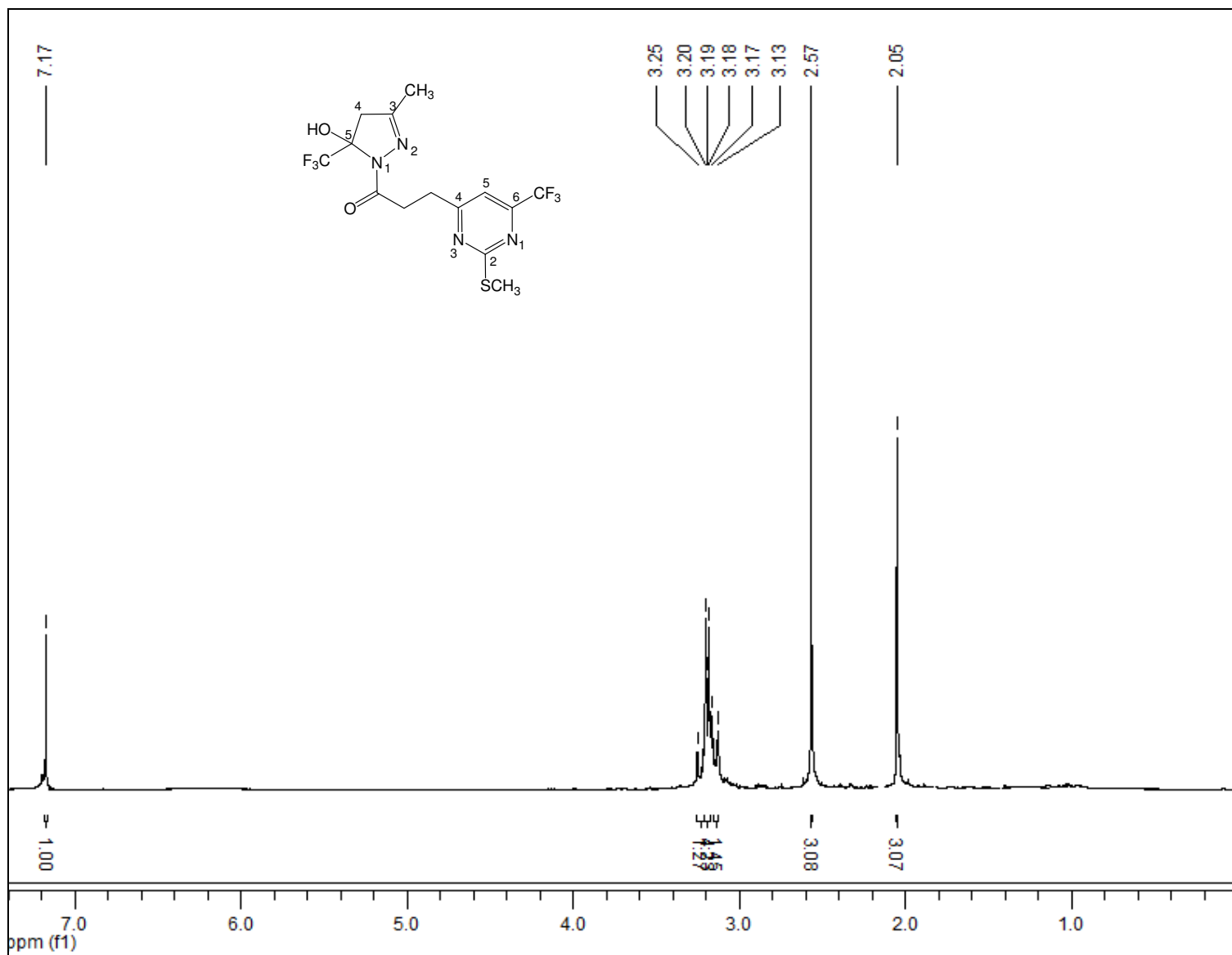


Figura 78. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto 17.

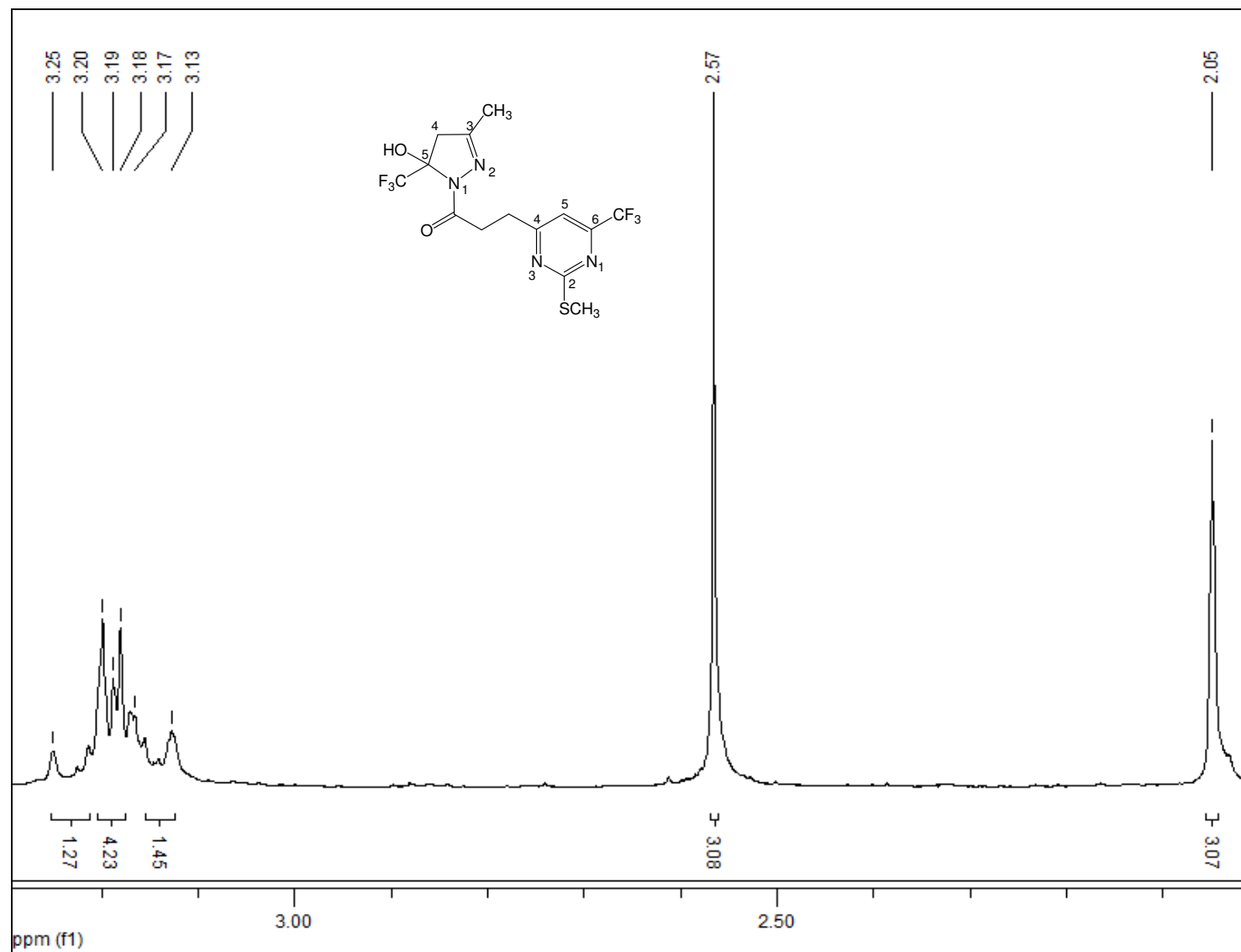


Figura 79. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto 17.

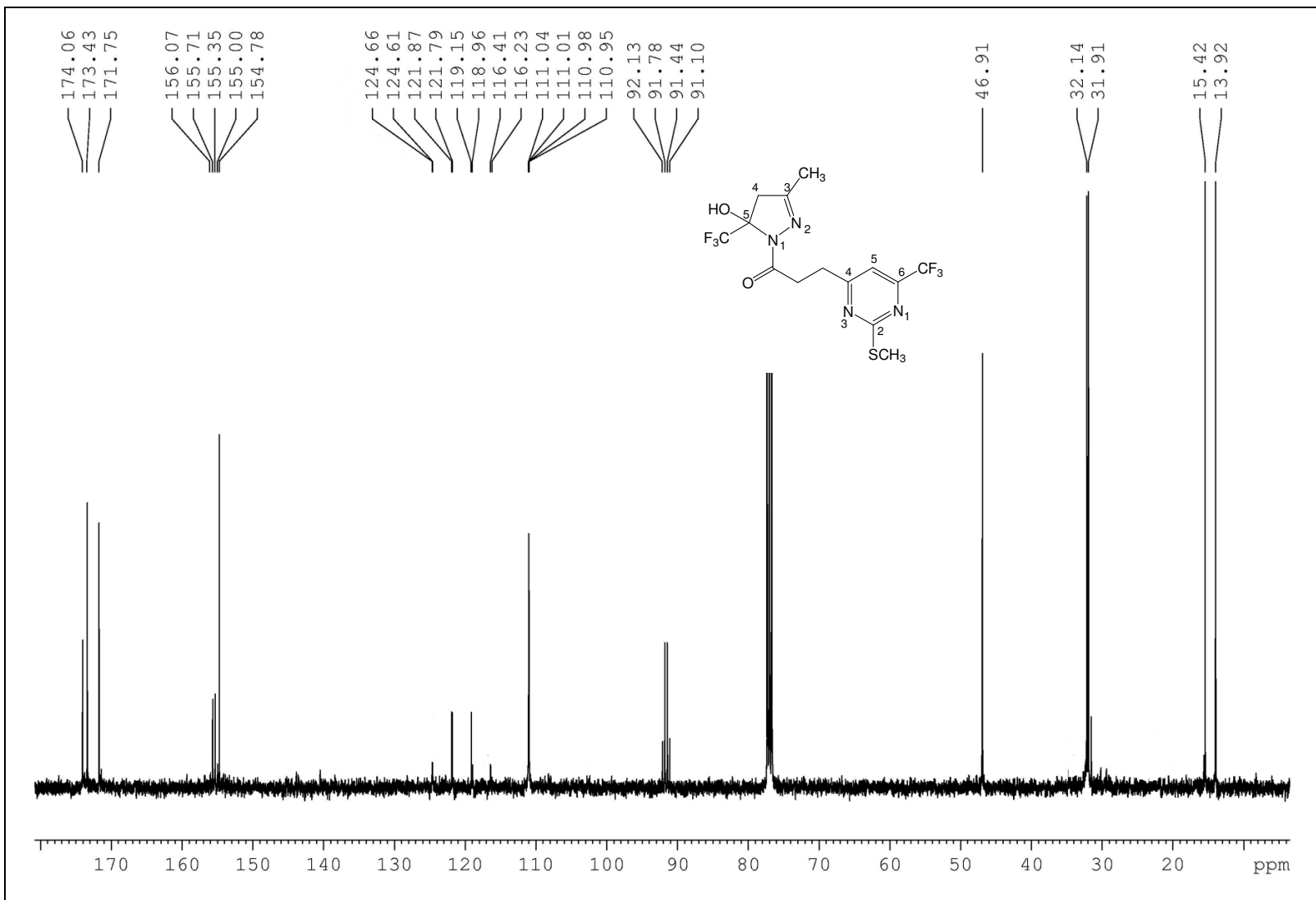


Figura 80. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 17.

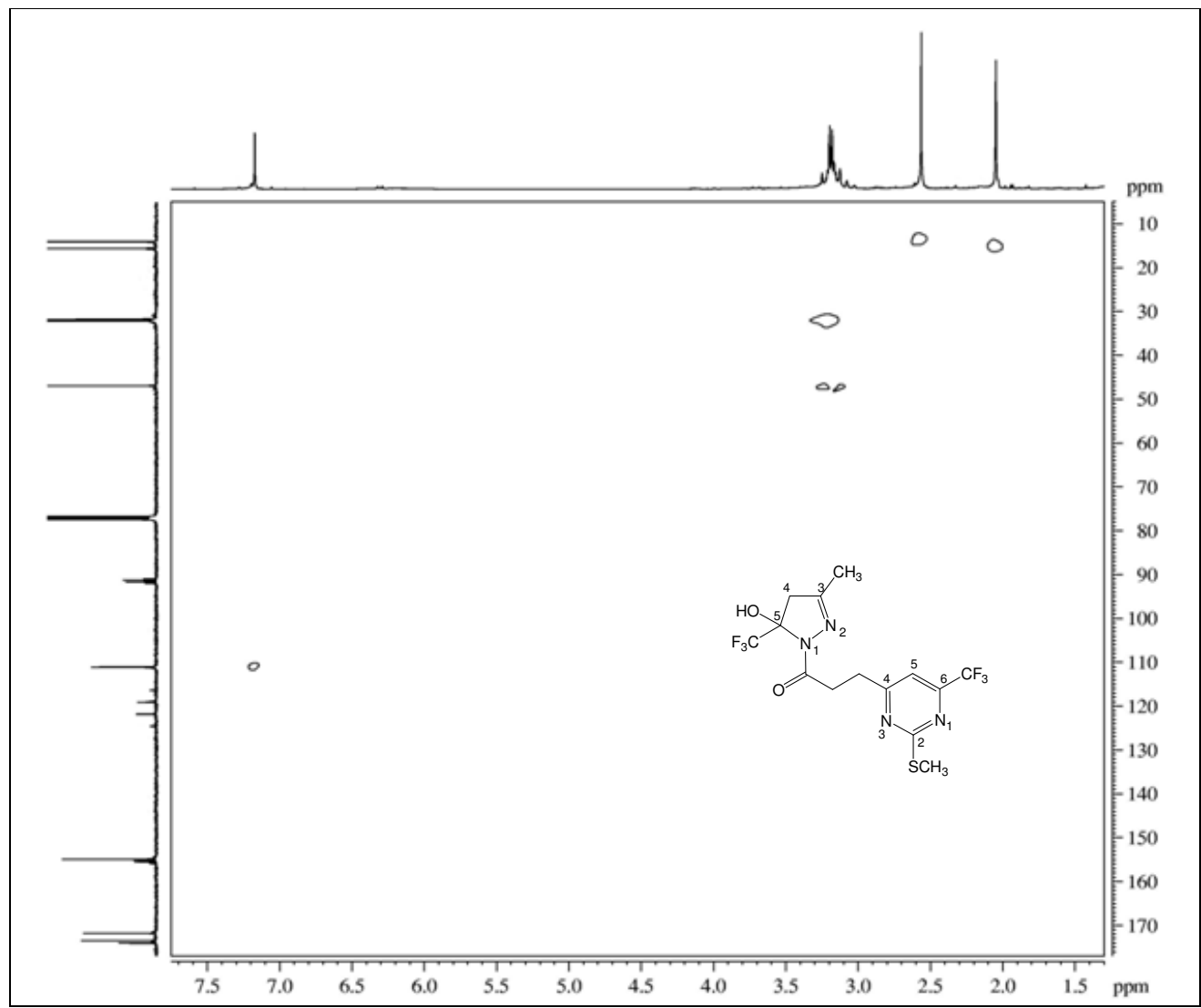


Figura 81. Espectro de RMN HETCOR em CDCl_3 do composto 17.

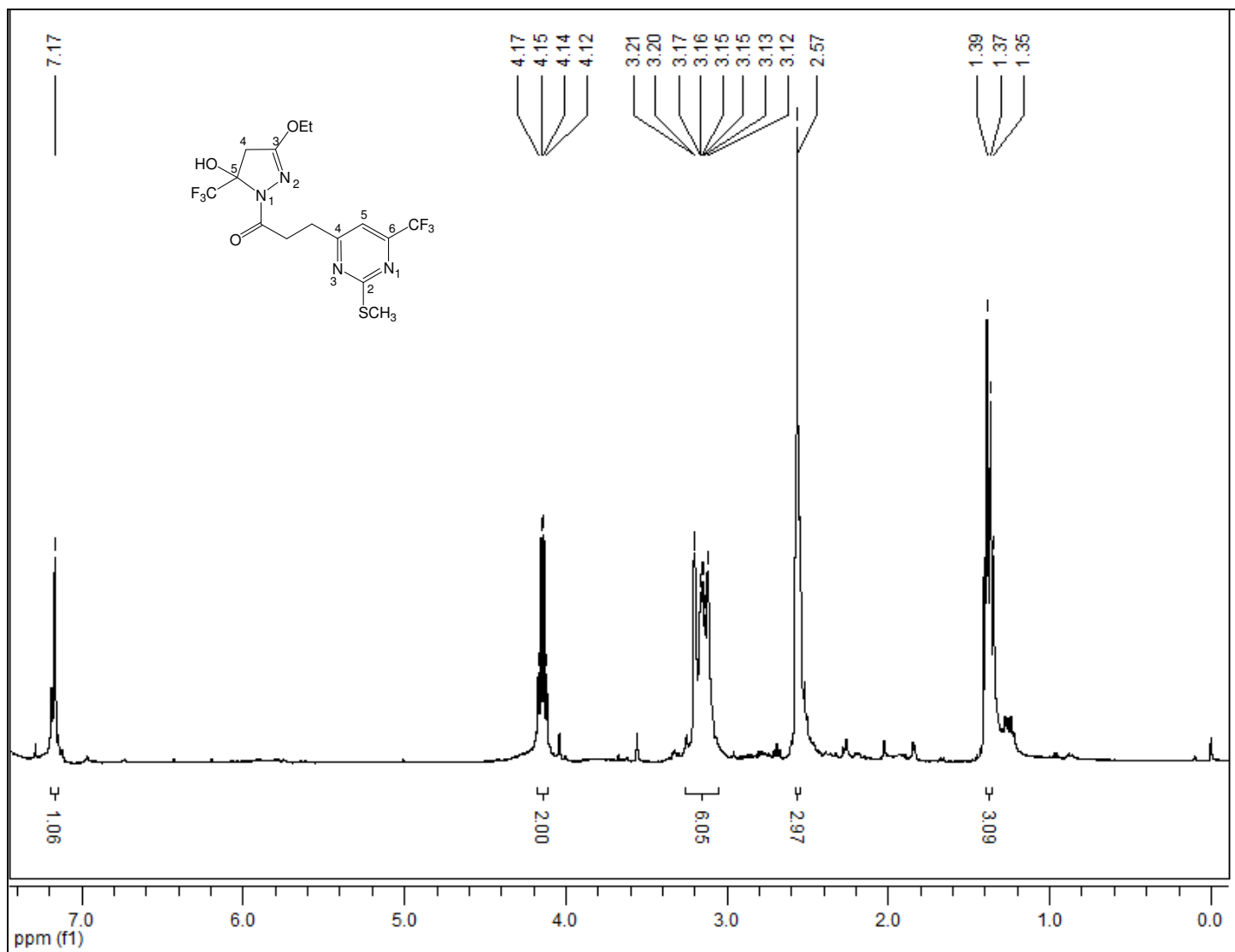


Figura 82. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto 18.

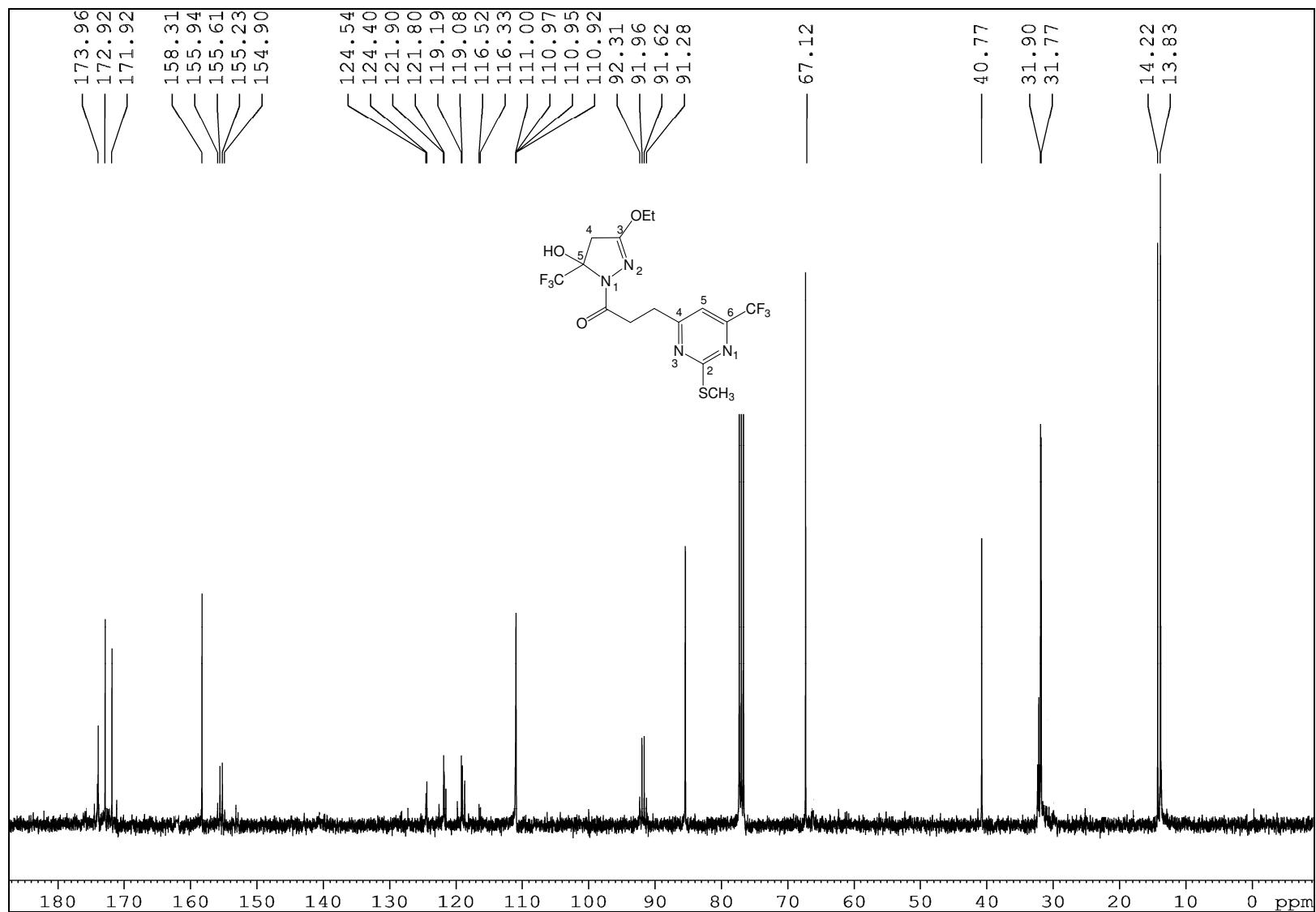


Figura 83. Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto 18.

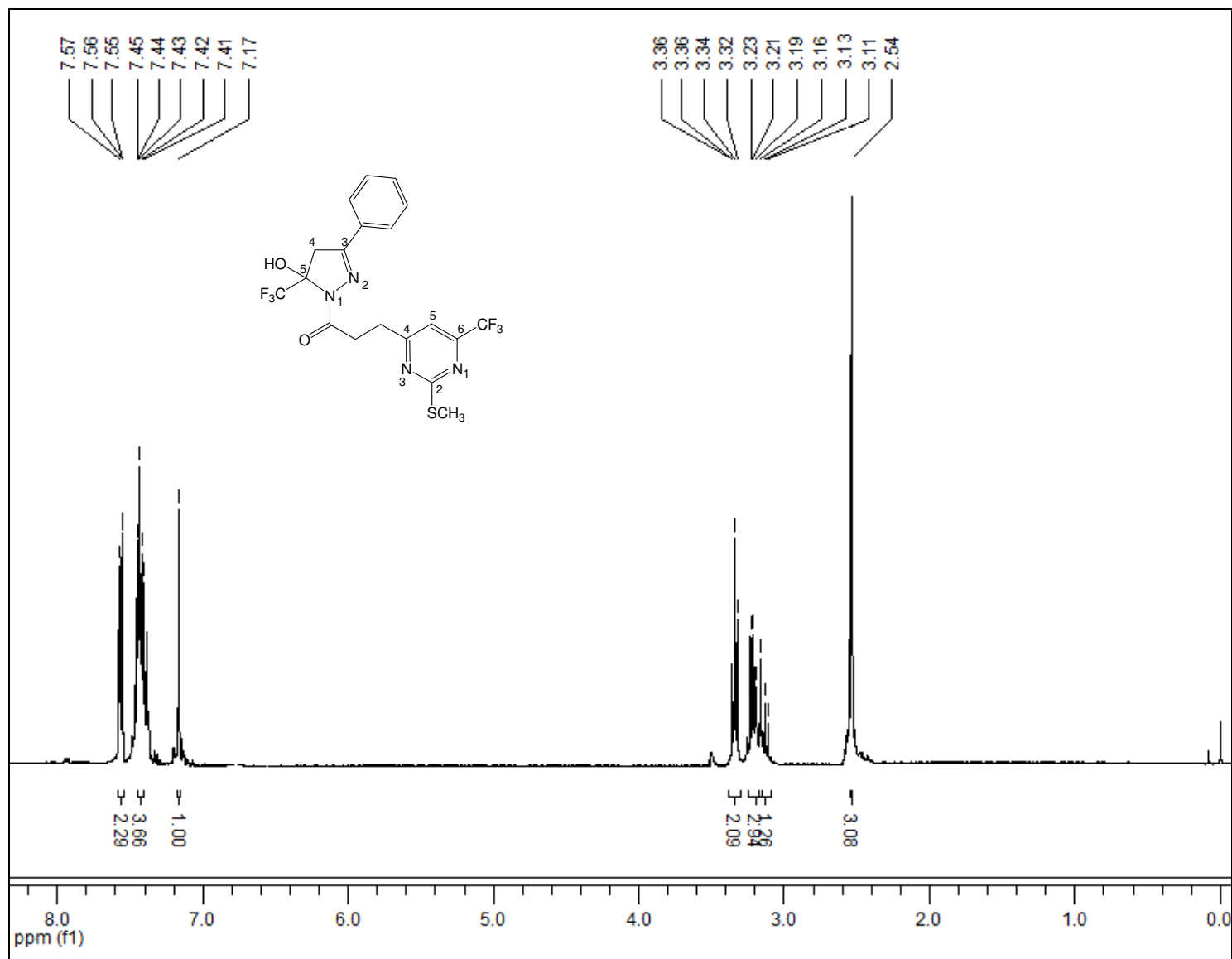


Figura 84. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto 19.

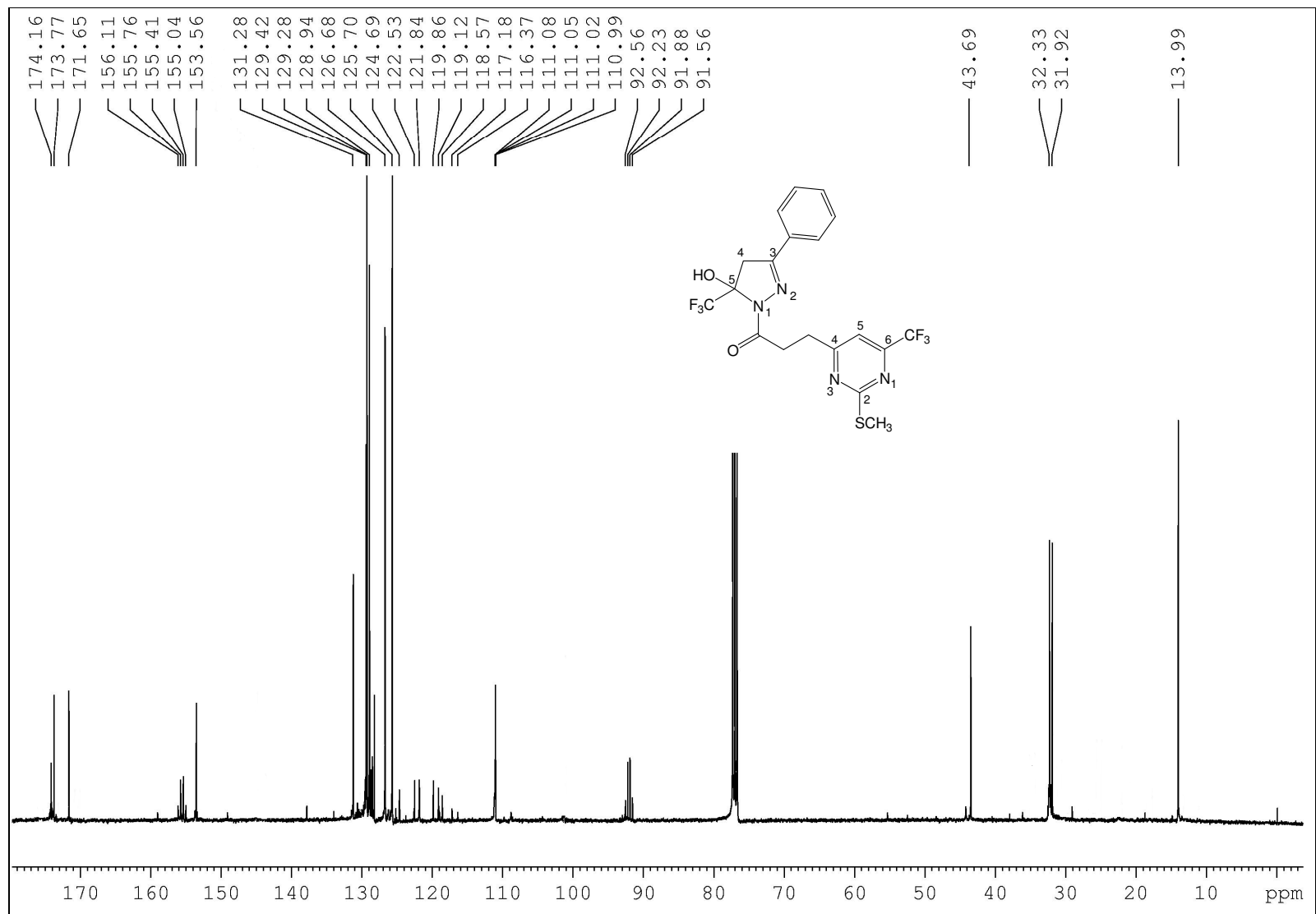


Figura 85. Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto 19.

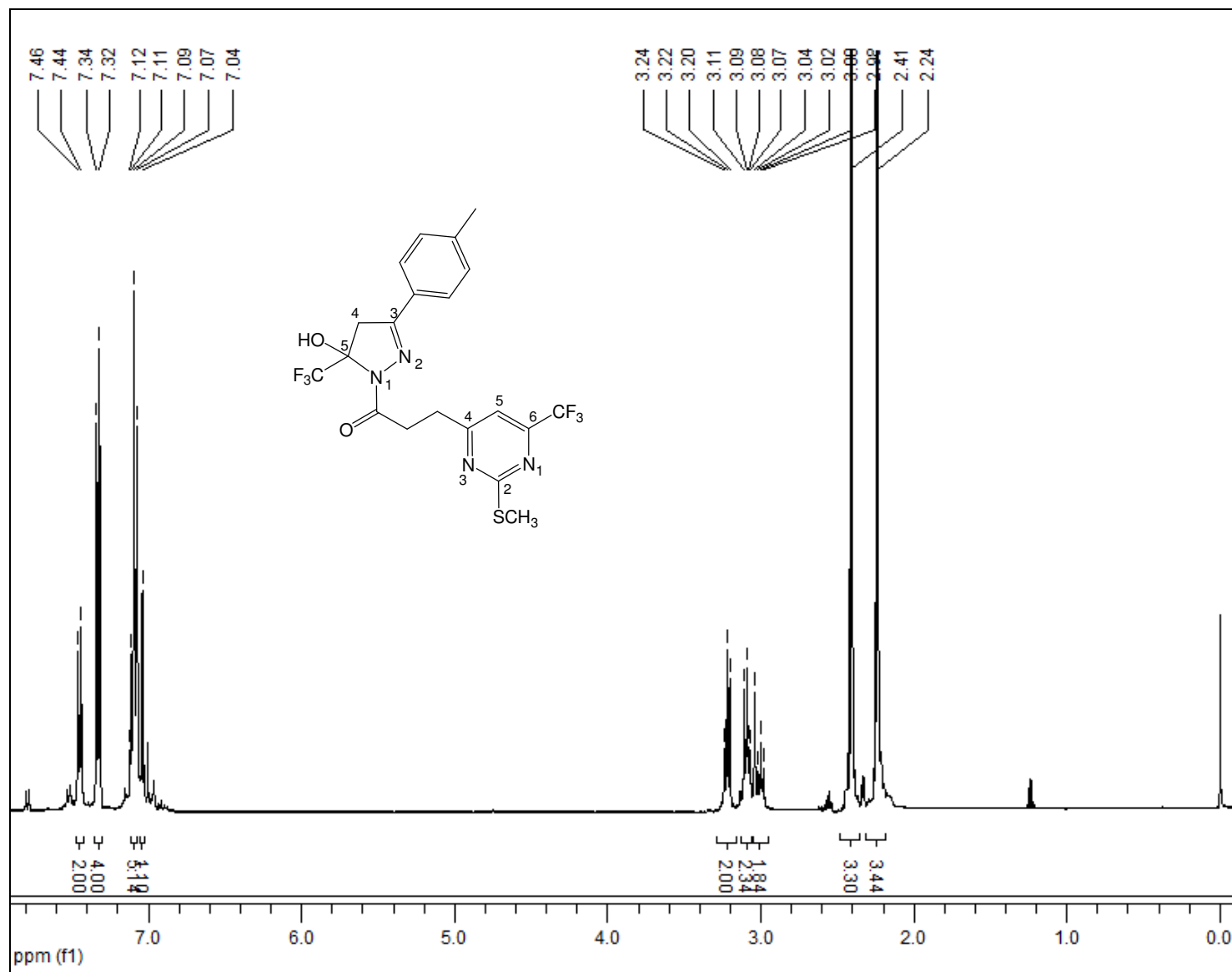


Figura 86. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto 20.

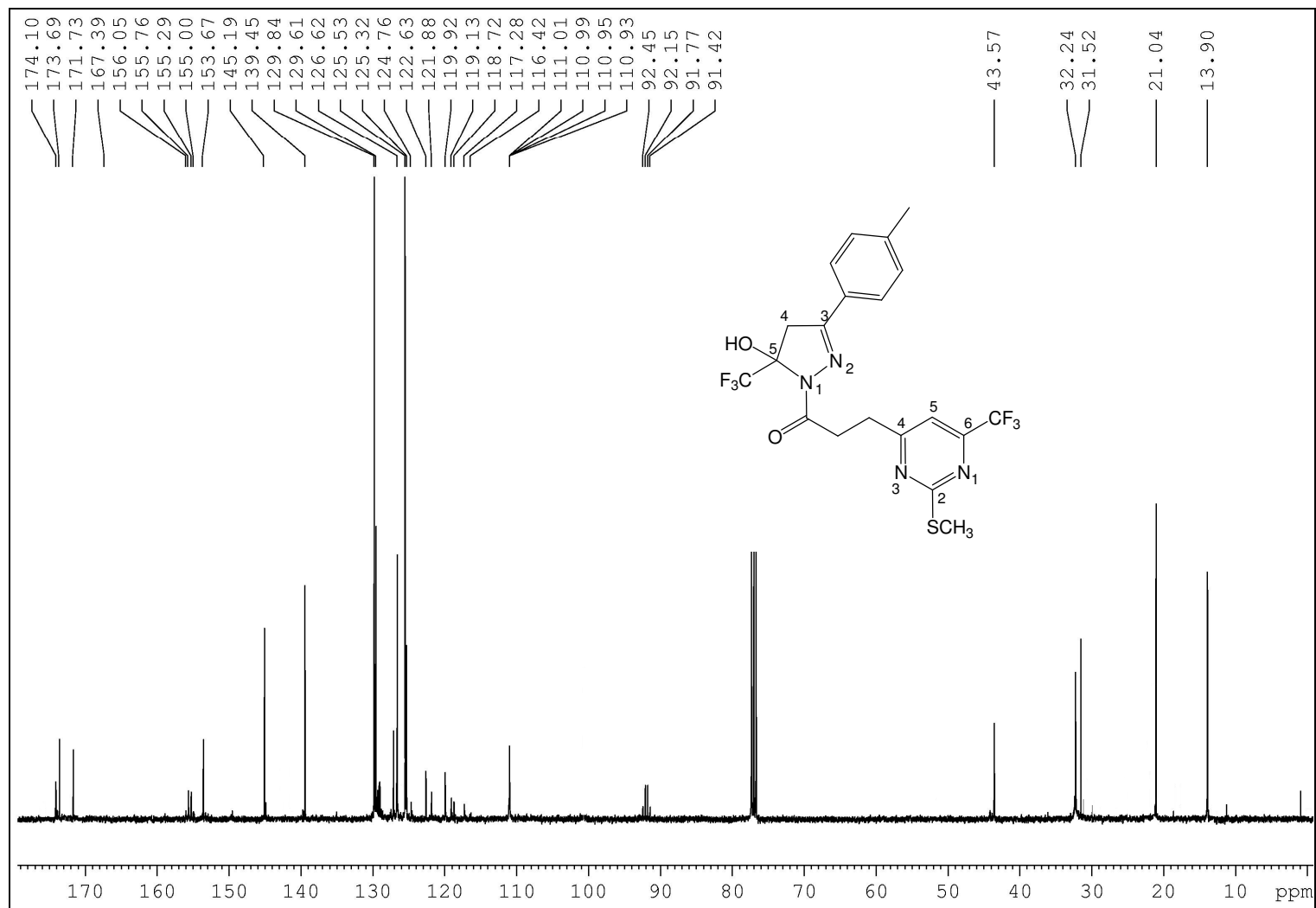


Figura 87. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 20.

ANEXO II
ESPECTROS DE MASSAS

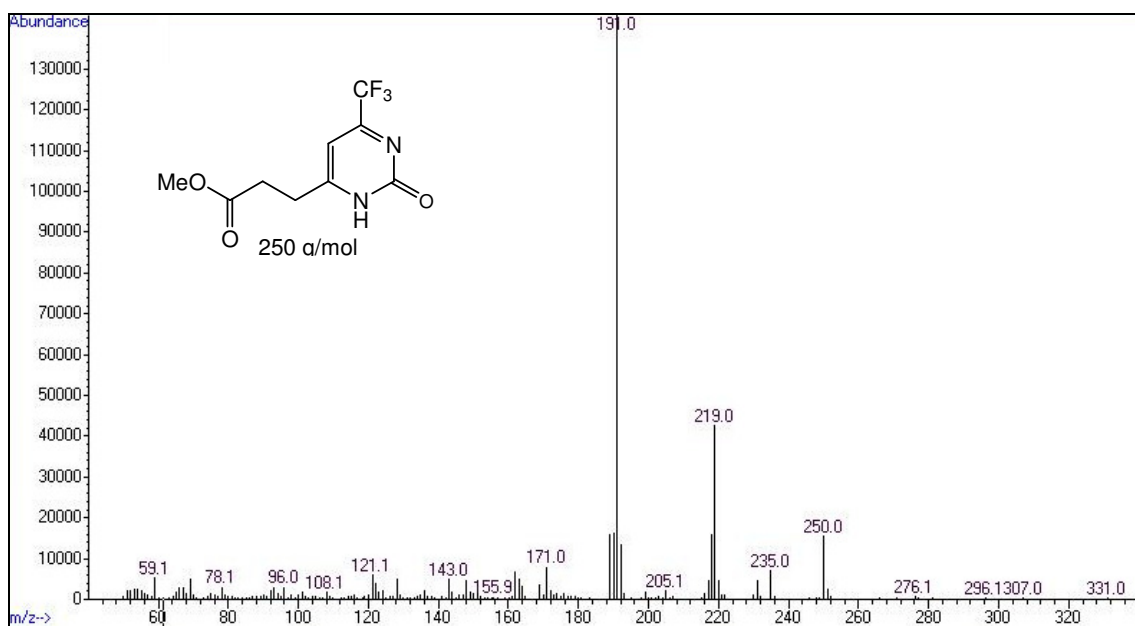


Figura 88. Espectro de massas do composto 3a.

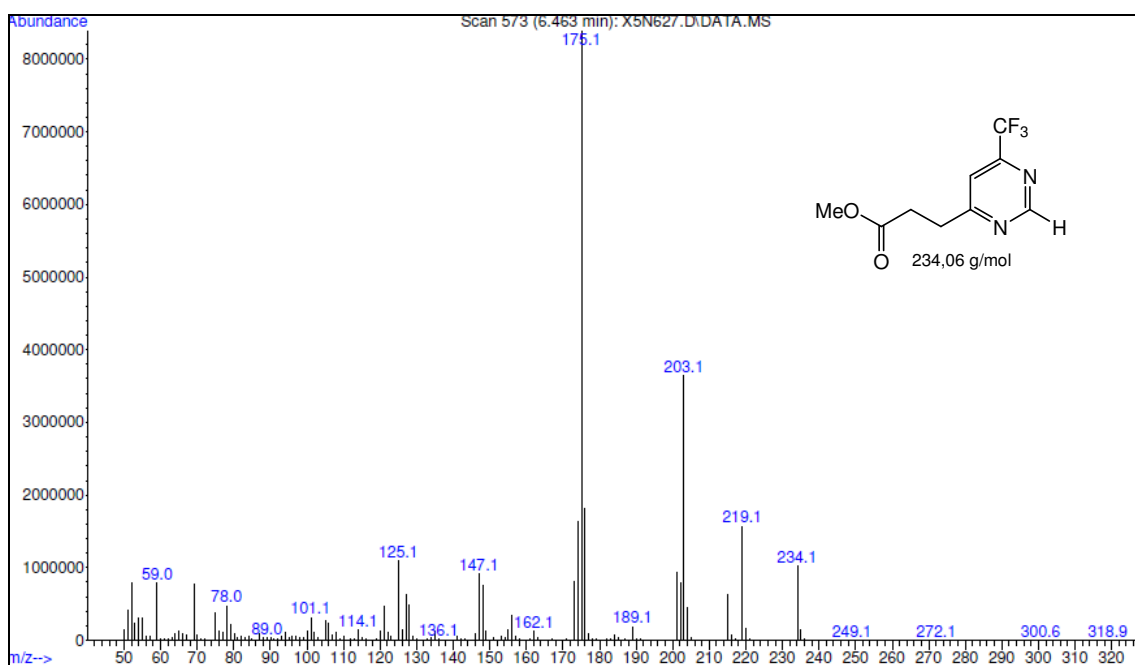


Figura 89. Espectro de massas do composto 3b.

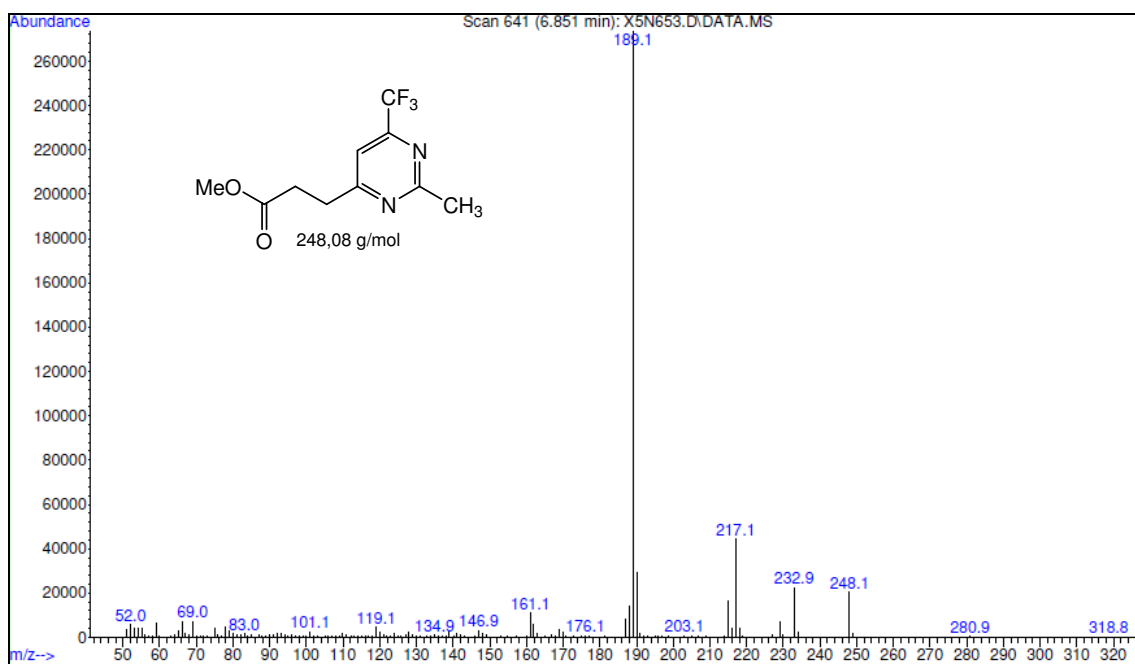


Figura 90. Espectro de massas do composto 3c.

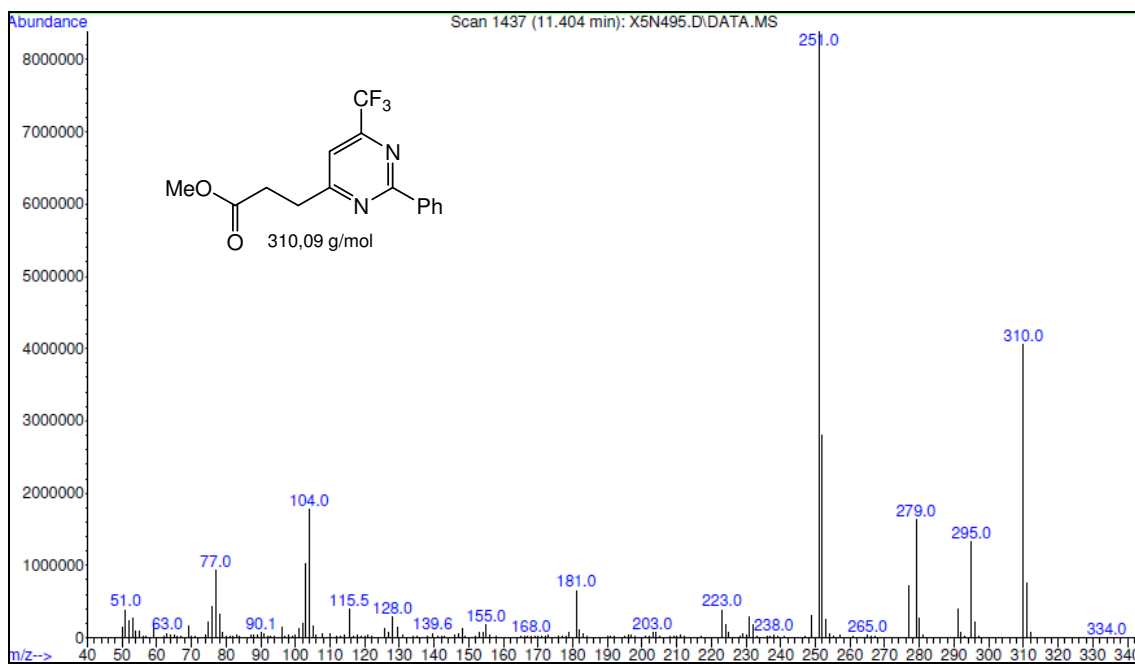


Figura 91. Espectro de massas do composto 3d.

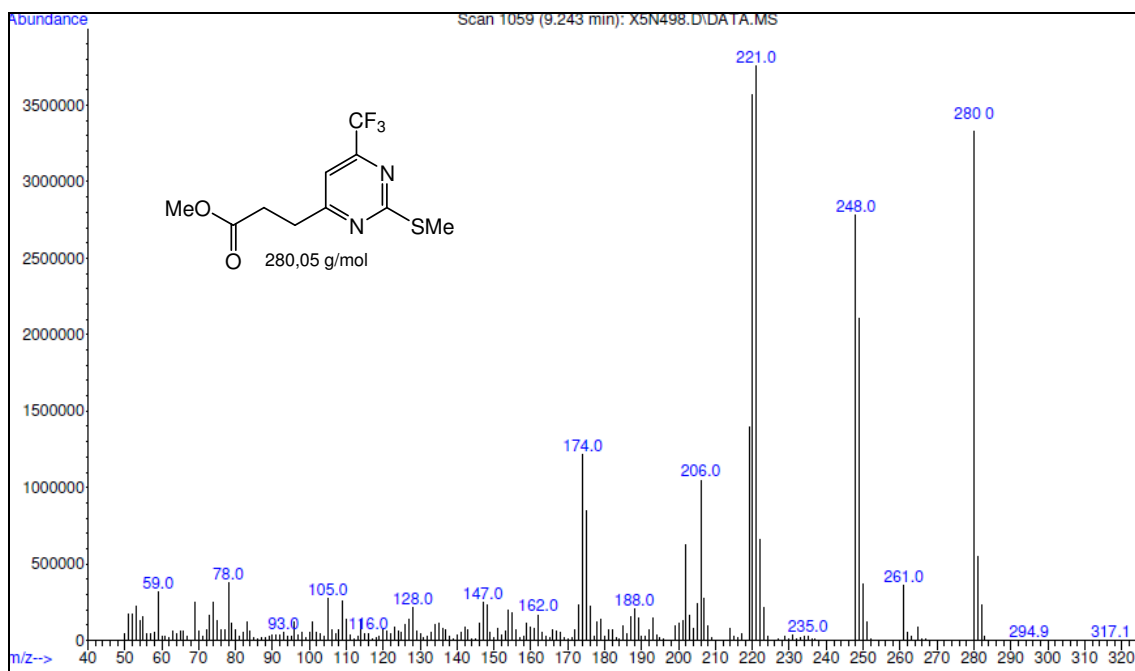


Figura 92. Espectro de massas do composto 3e.

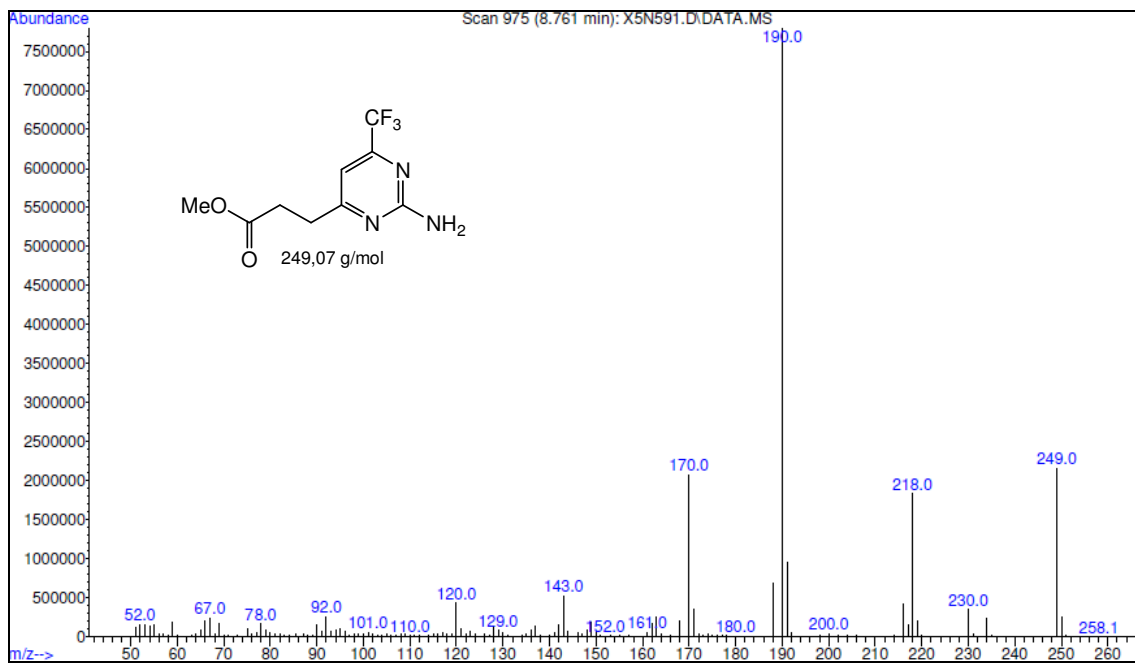


Figura 93. Espectro de massas do composto 3f.

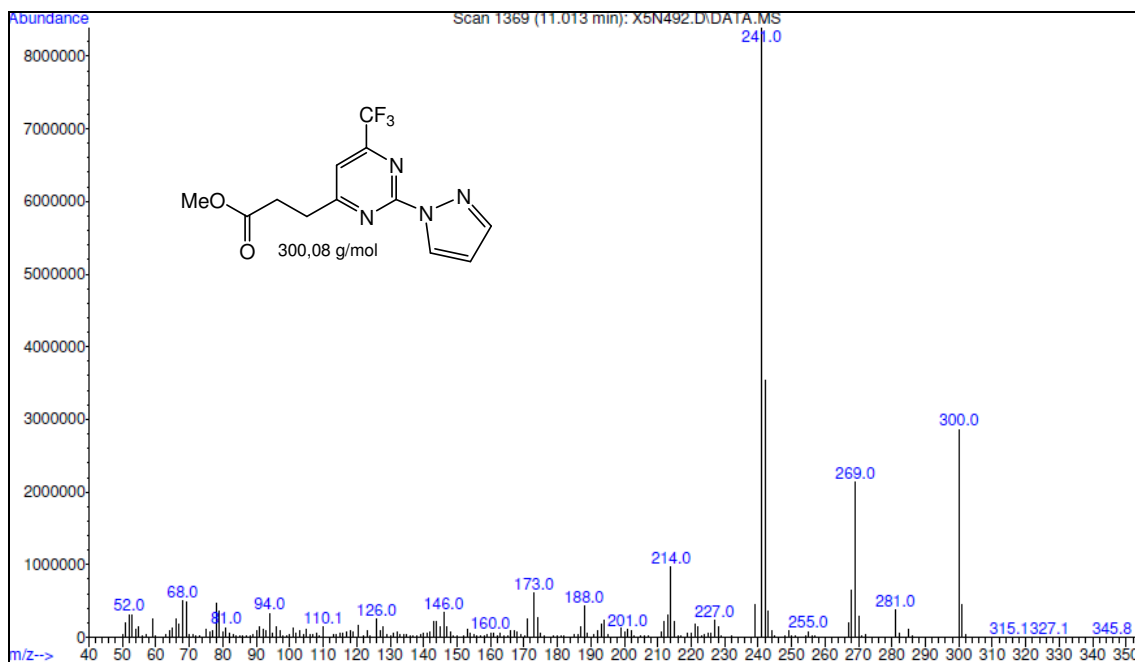


Figura 94. Espectro de massas do composto 3g.

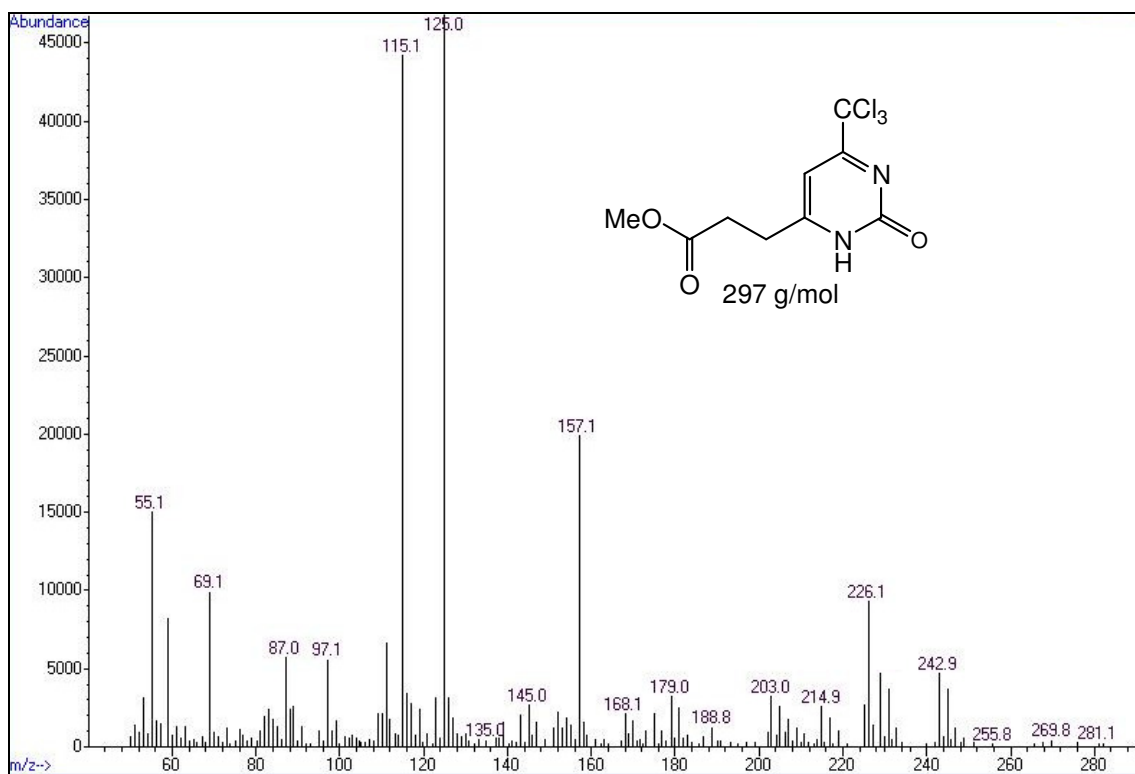


Figura 95. Espectro de massas do composto 4a.

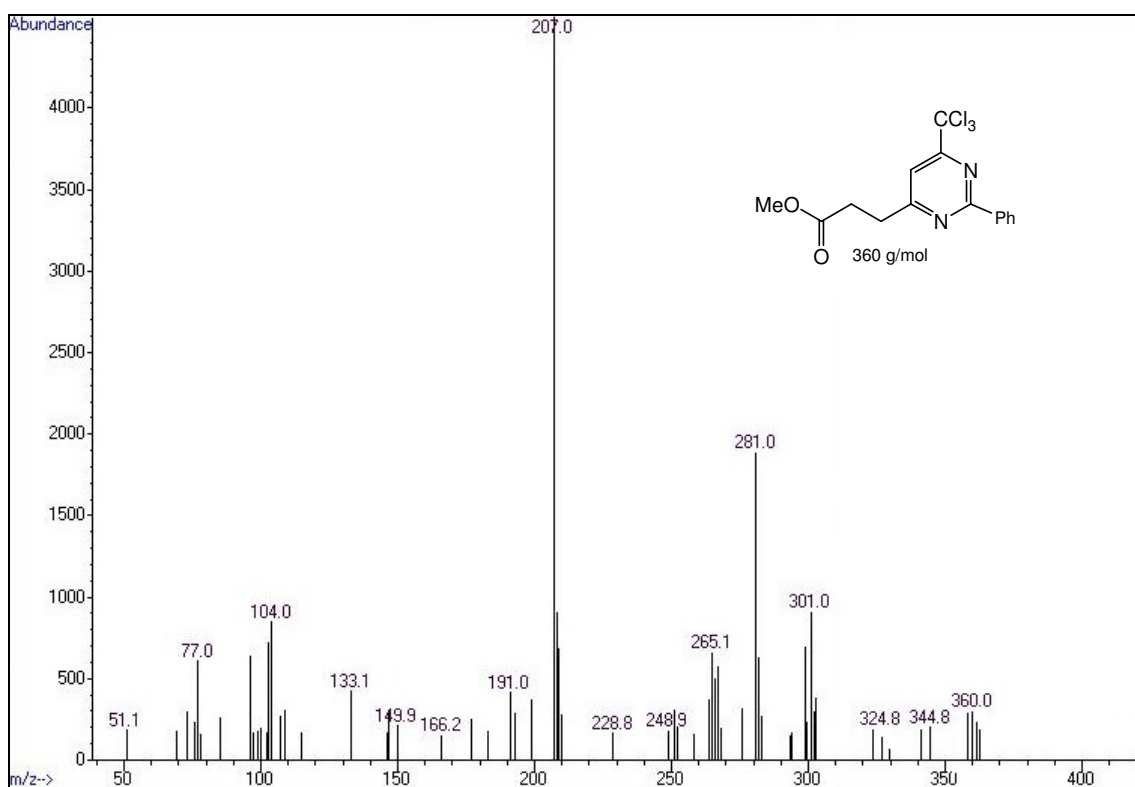


Figura 96. Espectro de massas do composto 4d.

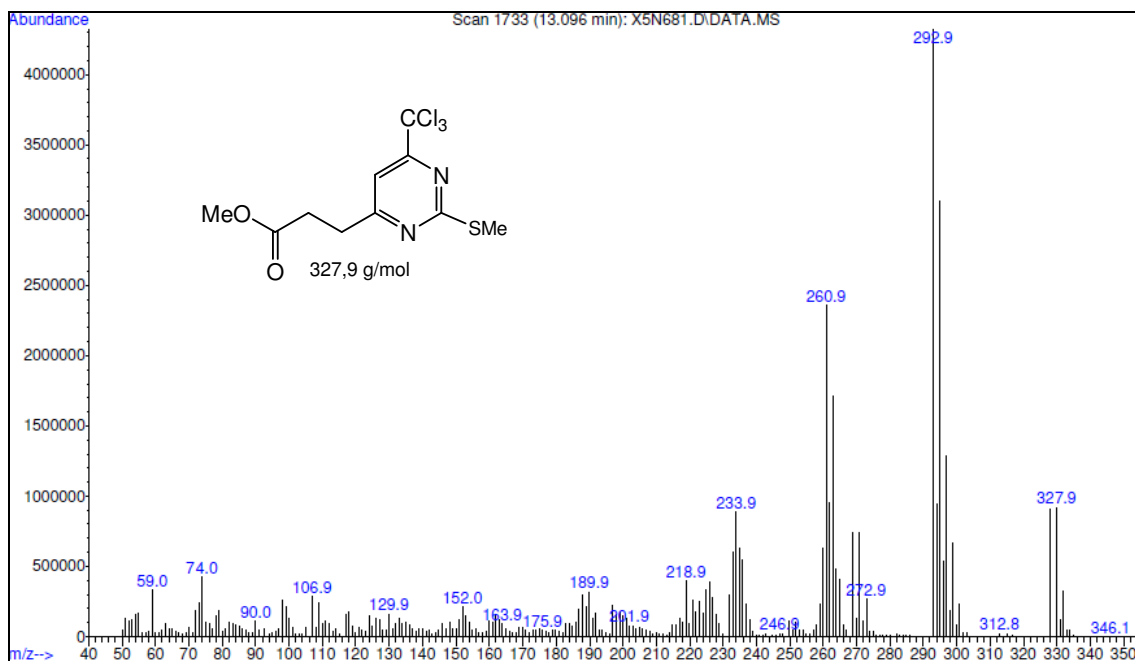


Figura 97. Espectro de massas do composto 4e

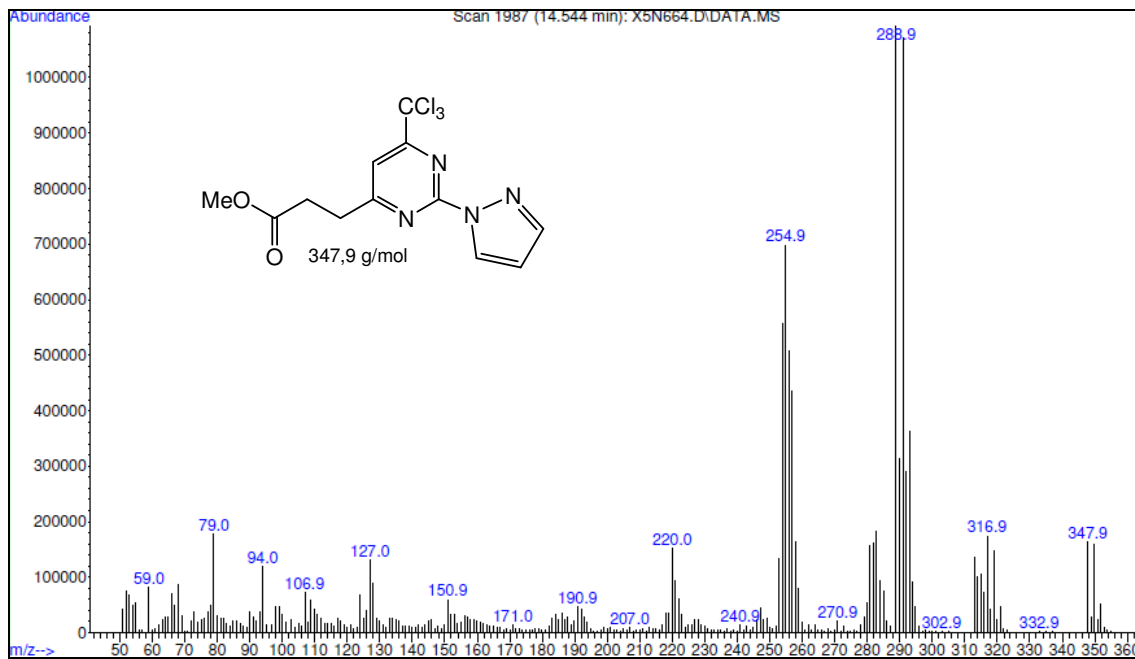


Figura 98. Espectro de massas do composto 4g

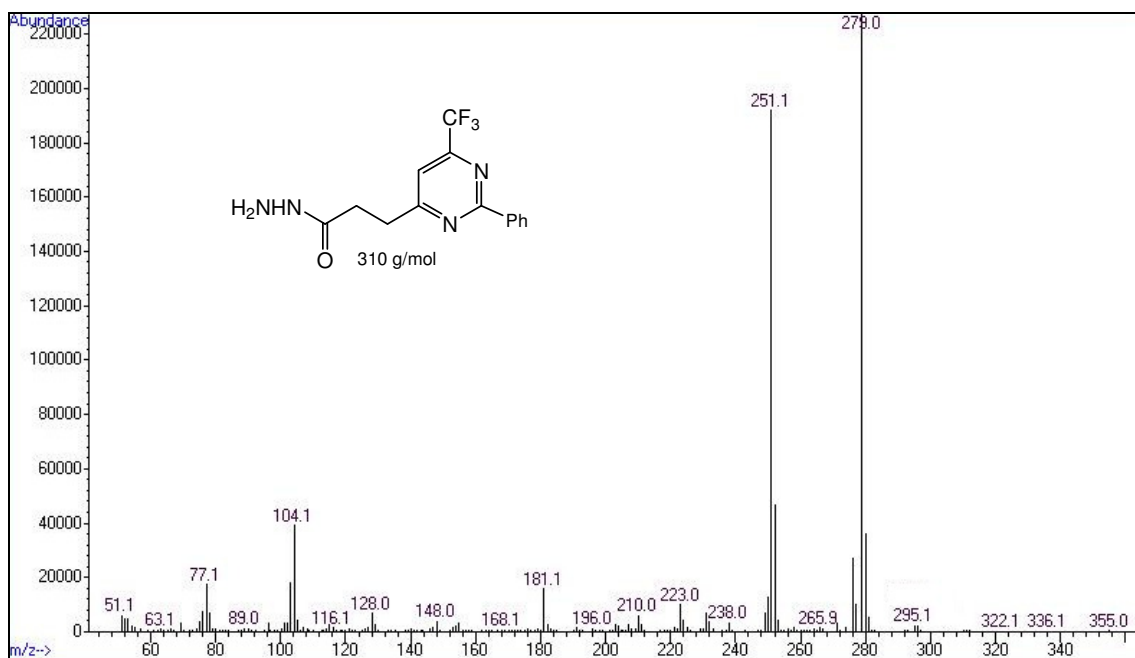


Figura 99. Espectro de massas do composto 5d

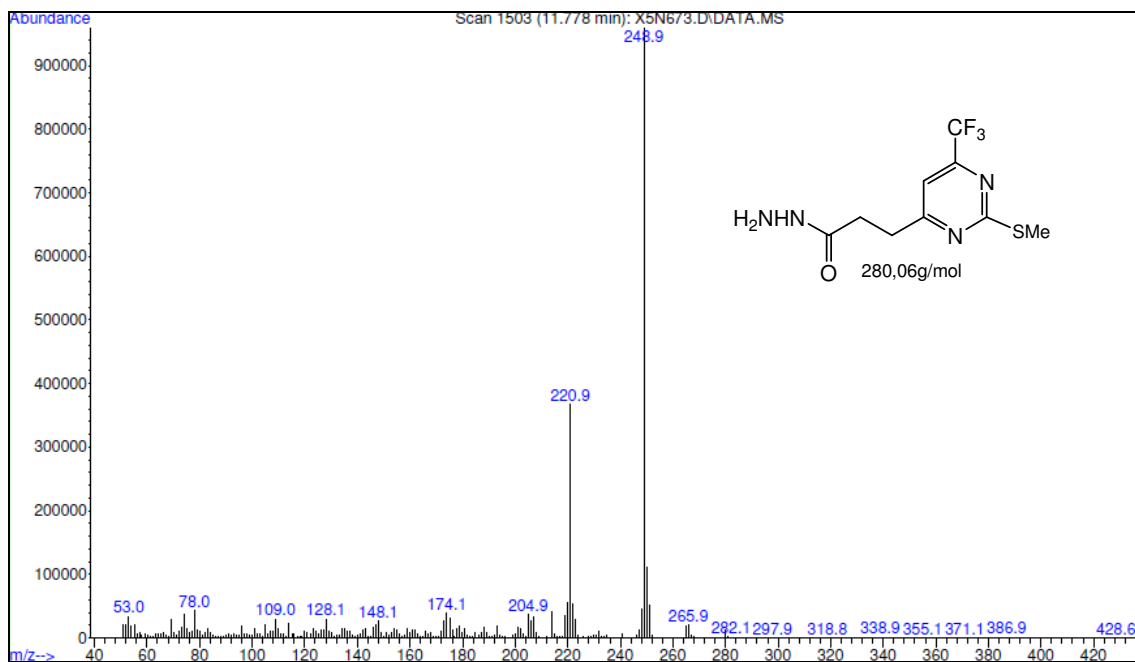


Figura 100. Espectro de massas do composto **5e**

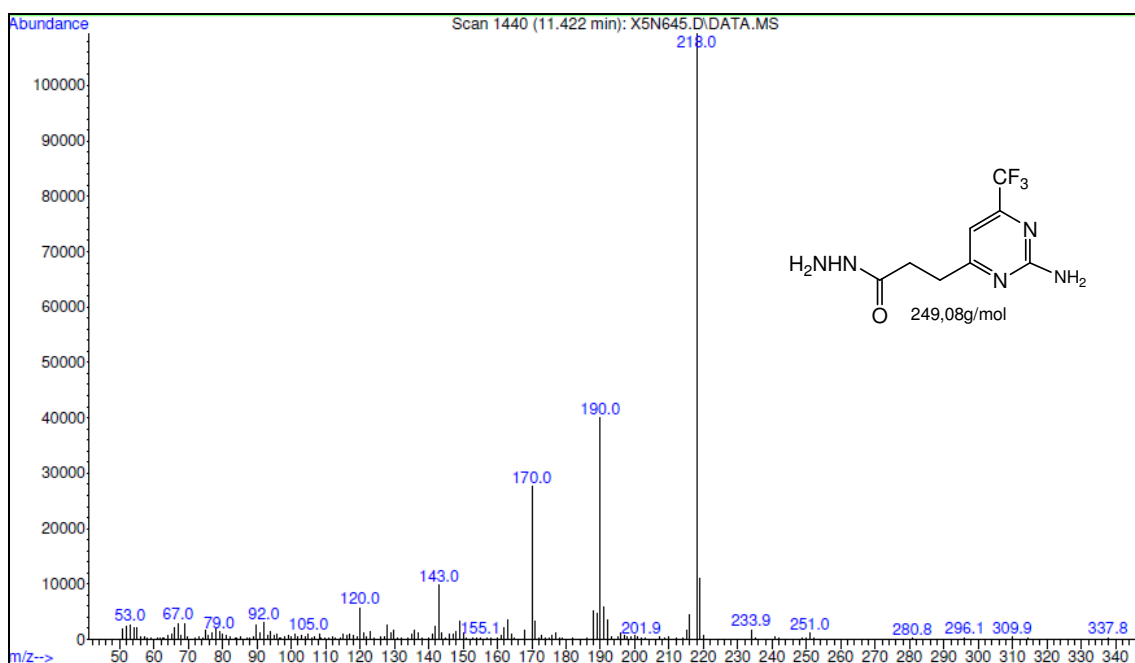


Figura 101. Espectro de massas do composto **5f**

User Spectra

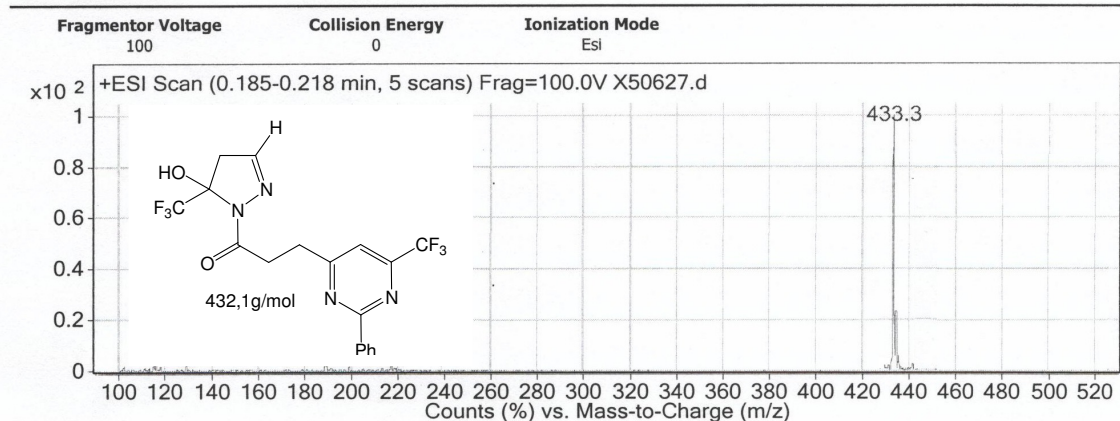


Figura 102. Espectro de massas do composto 11.

User Spectra

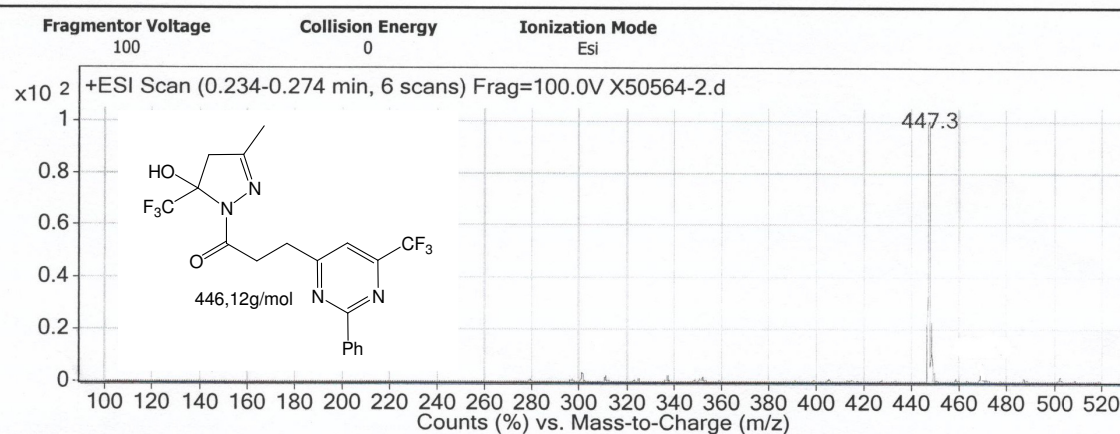


Figura 103. Espectro de massas do composto 12.

User Spectra

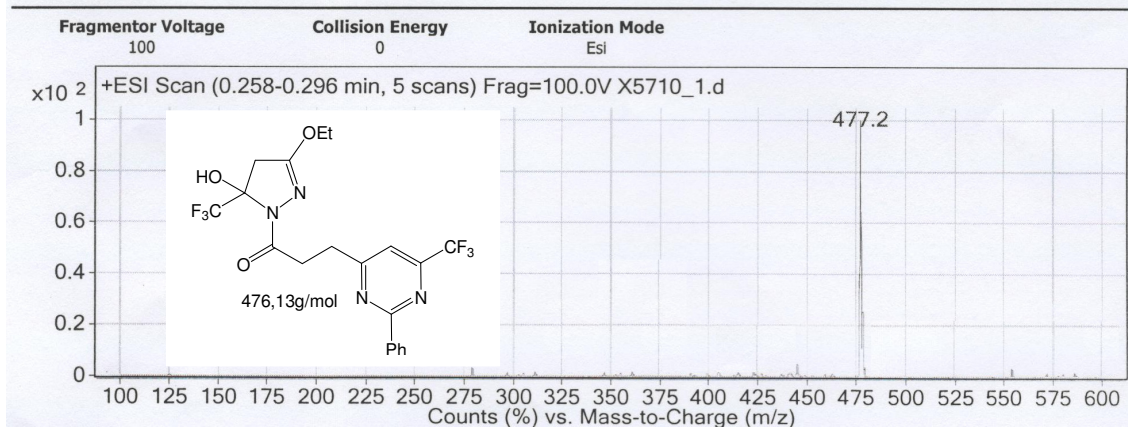


Figura 104. Espectro de massas do composto 13.

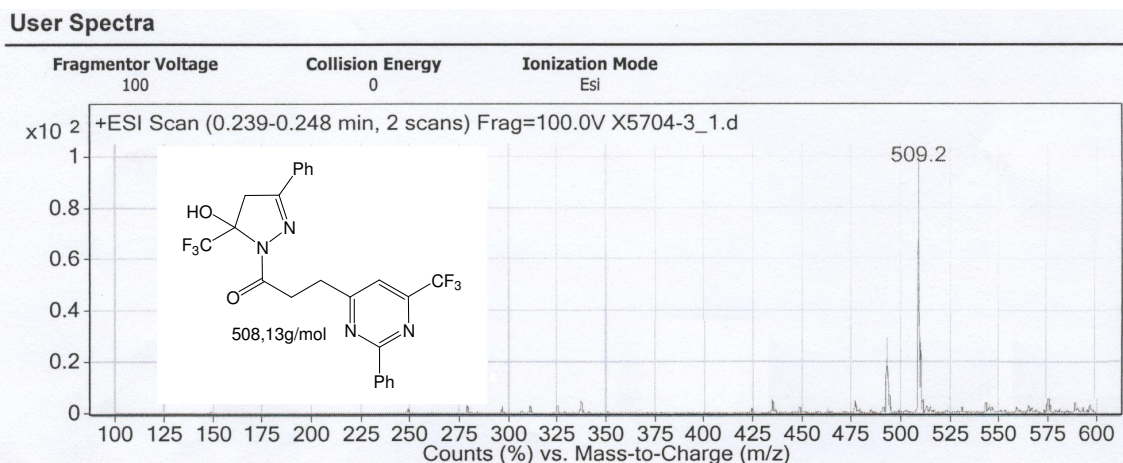


Figura 105. Espectro de massas do composto 14.

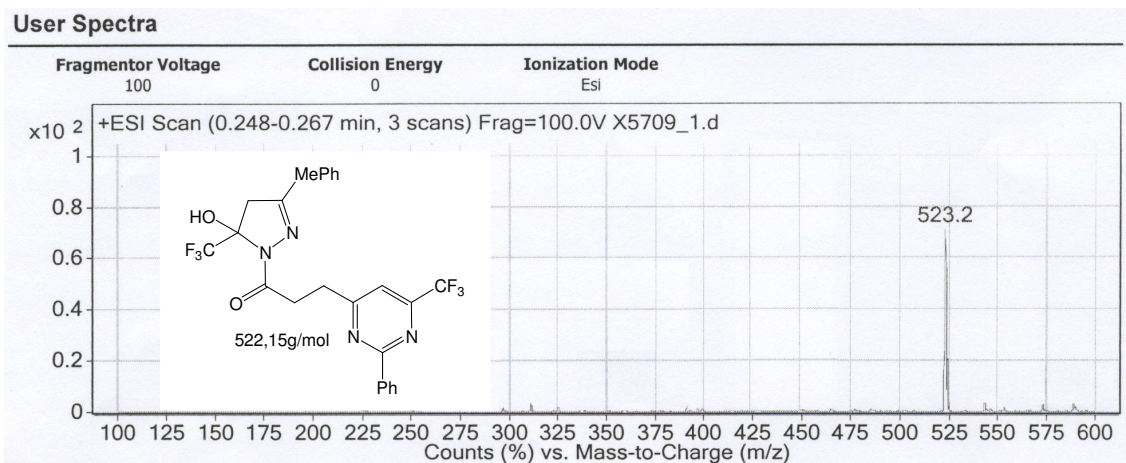


Figura 106. Espectro de massas do composto 15.

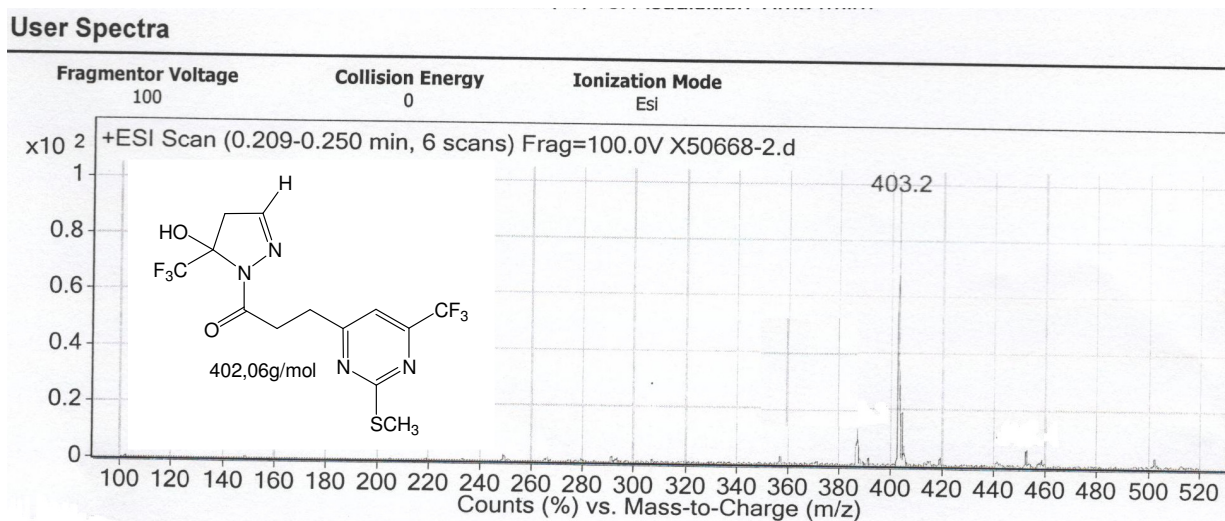


Figura 107. Espectro de massas do composto 16.

User Spectra

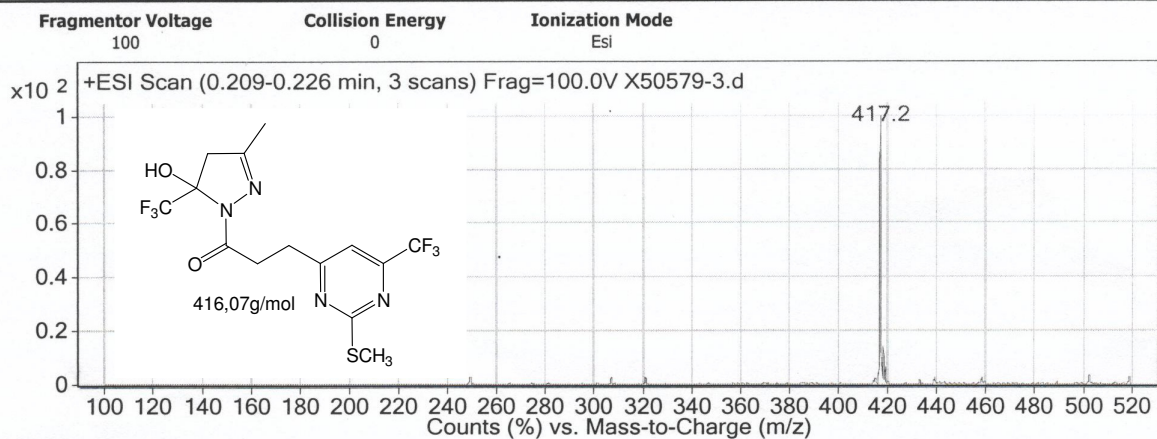


Figura 108. Espectro de massas do composto 17.

User Spectra

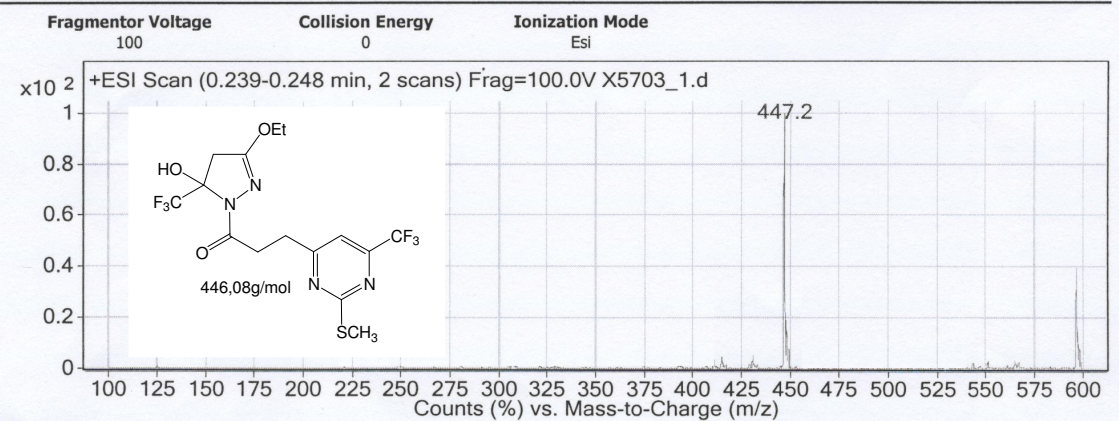


Figura 109. Espectro de massas do composto 18.

User Spectra

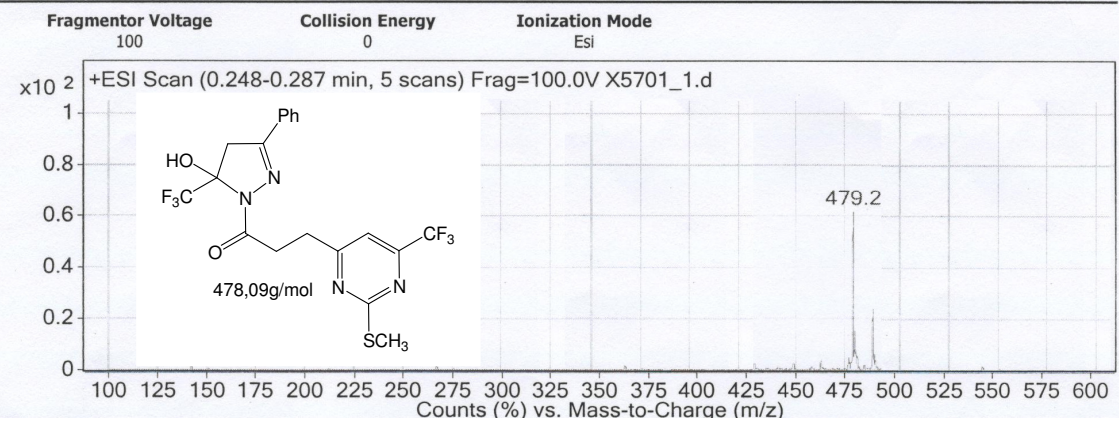


Figura 110. Espectro de massas do composto 19.

User Spectra

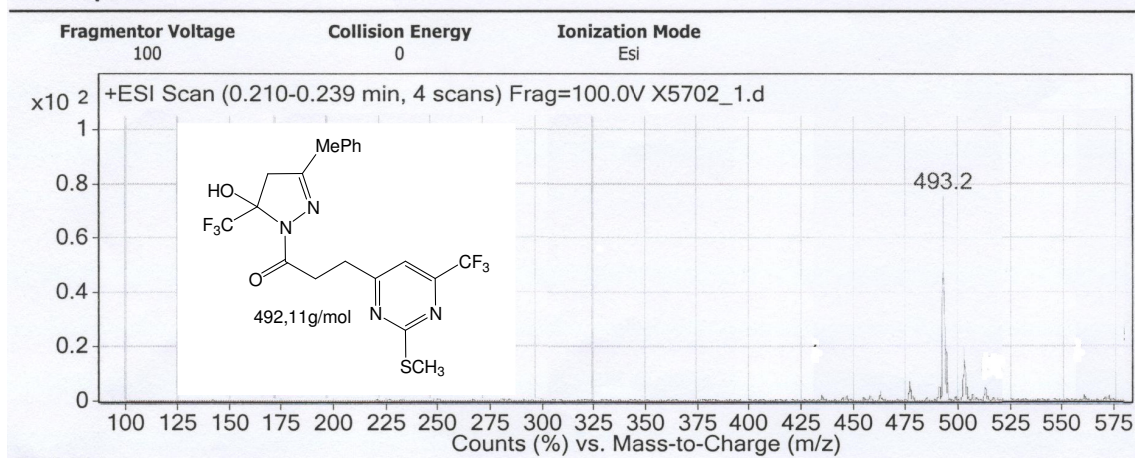


Figura 111 . Espectro de massas do composto **20**.