



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

**(BENZO[*d*]AZOLIL)GUANIDINAS: REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO COM
TRIFLUORACETIL ENOL ÉTERES NA SÍNTESE DE *N*-(PIRIMIDINIL)-1*H*-
(BENZO[*d*]AZOLIL)AMINAS E *N*-DERIVADOS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

TAINARA PAULUS CALHEIRO

**Santa Maria, RS, Brasil
2014**

**(BENZO[*d*]AZOLIL)GUANIDINAS: REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO COM
TRIFLUORACETIL ENOL ÉTERES NA SÍNTESE DE *N*-(PIRIMIDINIL)-1*H*-
(BENZO[*d*]AZOLIL)AMINAS E *N*-DERIVADOS**

ELABORADA POR

TAINARA PAULUS CALHEIRO

Dissertação apresentada como requisito parcial
à obtenção do Grau de **Mestre em Química** ao
Curso de Mestrado do Programa de Pós-
Graduação em Química da Universidade
Federal de Santa Maria – RS.

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Santa Maria

2014

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

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, **APROVA** a Dissertação de Mestrado

**(BENZO[*d*]AZOLIL)GUANIDINAS: REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO COM
TRIFLUORACETIL ENOL ÉTERES NA SÍNTESE DE *N*-(PIRIMIDINIL)-1*H*-
(BENZO[*d*]AZOLIL)AMINAS E *N*-DERIVADOS**

ELABORADA POR:

TAINARA PAULUS CALHEIRO

Como requisito parcial para a obtenção do Grau de **MESTRE em QUÍMICA**.

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador – UFSM

Prof. Dr. Samuel Rodrigues Mendes – UDESC

Prof. Dra. Clarissa Piccinin Frizzo – UFSM

Santa Maria – RS, Agosto de 2014.

Aos meus pais, Elcio e Elisélia, pelo constante apoio, carinho e amor; minhas conquistas são fruto do apoio e trabalho duro de vocês. Obrigada por sempre me incentivarem a correr atrás dos meus sonhos e a nunca desistir deles. Palavras nunca serão suficientes para expressar minha gratidão e o meu amor por vocês.

Ao meu irmão Cassio, muito obrigada pelo incentivo, carinho, apoio e amizade.

Ao Lethier, meu namorado e melhor amigo, essencial em minha vida. Agradeço pelo suporte e incentivo em todas as horas, mesmo estando à distância sempre consegui sentir teu amor e carinho. Obrigada pela paciência, compreensão e constante força a mim dedicada durante esta caminhada.

Te Amo!!

Ao Prof. Helio Bonacorso, pela orientação, apoio durante o trabalho desenvolvido e pela oportunidade que me concedeu, meu sincero agradecimento.

AGRADECIMENTOS

Aos Prof^ª. Dr. Clarissa Frizzo, Prof. Dr. Samuel Mendes e Prof. Dr. Luciano Dornelles, pela colaboração e participação nos processos de qualificação e defesa.

As minhas amigas, que mesmo distantes se fazem presentes, Itamara Cardoso, Driéli Louzada e Lidiane Mendes, obrigada por todo apoio e pela amizade de muitos anos.

A Francieli Maria (Fran) por toda paciência, acolhida e hospitalidade que me recebeu na minha chegada a Santa Maria, por não medir esforços para me ajudar, muito obrigada.

A Mariele Rodrigues (Mari), que além de amiga, se tornou uma irmã pra mim, obrigada por todo apoio, amizade, companheirismo, por sempre estar disposta a me ajudar, por estar presente em todos os bons e maus momentos.

Aos colegas de laboratório, Everton Pittaluga, Rosália Andriguetto, Maiara Moraes, Carson Wiethan, Letícia Barros, Fábio Dutra, Francieli Maria Líbero, Susiane Meira, Willian Carvalho, Fábio Luz, Melissa Budke, Chaiene Belo, Felipe Stefanello, Andrizia Junges, Gean Dal Forno e Pedro Quintana, por todo apoio e receptividade com que me acolheram. Obrigada pela amizade, pelos momentos de descontração e lazer (de músicas, vídeos e montagens) e pelo convívio diário no laboratório. Obrigado pelo companheirismo e pela história de amizade criada ao longo desses anos, e que ficarão para sempre registradas em nossas memórias.

A Liliane Porte pelo auxílio nas análises de massas e pela disponibilidade prestada ao longo do trabalho.

Aos operadores de RMN, e a Maria Angélica Lima pelos espectros de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$.

A Aniele Tier e a Prof^ª. Clarissa Frizzo pelo auxílio e análises de carbonos no estado sólido.

Aos funcionários do NAPO, pelas análises de GC-MS.

Aos funcionários do Programa de Pós Graduação em Química, Ademir Sartori e Valéria Velásquez pelo competente trabalho.

Às agências financiadoras CNPq, CAPES e FATEC, pelas bolsas e auxílios concedidos.

À Deus, pelo dom da vida, por iluminar meu passos e por todas as oportunidades que apareceram em meu caminho.

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE FIGURAS.....	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xxi
RESUMO.....	xxiii
ABSTRACT.....	xxiv
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	9
2.1 Síntese de 4-Alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas e 2-Trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos.....	9
2.2 Síntese de (Benzo[<i>d</i>]azolil) guanidinas.....	14
2.2.1 Síntese de 1-(1 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)guanidina.....	15
2.2.2 Síntese de 1-(Benzo[<i>d</i>]tiazol-2-il)guanidina.....	15
2.3 Síntese de Derivados Guanidínicos com Aplicações Farmacológicas.....	16
2.4 Síntese de Pirimidinas.....	16
2.5 Síntese de Heteroaril Guanidinas e suas Aplicações Sintéticas.....	17
2.6 Reações de N-Derivatização em Aminas Arílicas.....	24
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	26
3.1 Numeração e Nomenclatura das Aminas Arílicas Secundárias e Terciárias (10-17).....	26
3.2 Síntese de (Benzo[<i>d</i>]azolil)guanidinas.....	28
3.2.1 Síntese de 1-(1 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)guanidina (4).....	28
3.2.2 Síntese de 1-(Benzo[<i>d</i>]tiazol-2-il)guanidina (5).....	29
3.3 Síntese de 4-Alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluoralquen-2-onas e 2-trifluoracetil-1-metoxicicloexeno (9).....	30
3.4 Síntese de <i>N</i> -(4-Trifluormetil-piridin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-aminas (10).....	31
3.5 Síntese de <i>N</i> -(4-trifluormetil-piridin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-aminas (11).....	33
3.6. Purificação das Aminas Arílicas (10a-j e 11a-j).....	35
3.7 Identificação espectroscópica dos compostos (10a-j).....	38
3.7.1 Identificação por RMN ¹ H e ¹³ C.....	38
3.7.2 Análise de RMN ¹³ C { ¹ H} em estado sólido.....	41

3.7 Identificação espectroscópica dos compostos (11a-j).....	43
3.7.3 Identificação por RMN ¹ H e ¹³ C.....	43
3.7.4 Identificação por espectrometria de massas (CG/EM).....	46
3.7.5 Identificação por espectrometria no Infravermelho.....	48
3.8 Estudo Comparativo dos dados de RMN ¹ H e ¹³ C para as Aminas arílicas 10 e 11	50
3.9 Mecanismo geral para a síntese de Pirimidinil benzo[<i>d</i>]azolilaminas.....	54
3.10 Reações de <i>N</i> -Alquilação.....	55
3.10.1 Síntese de <i>N</i> -alquil-Pirimidinil-benzo[<i>d</i>]azolilaminas.....	55
3.11 Síntese de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -pirimidin-2-il-benzo[<i>d</i>]azolilaminas (12,13).....	56
3.12 Síntese de <i>N</i> -alil- <i>N</i> -pirimidinil-benzo[<i>d</i>]azolilaminas (14,15).....	57
3.13 Síntese de <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -pirimidinil-benzo[<i>d</i>]azolilaminas (16,17).....	59
3.14 Purificação das Aminas Terciárias.....	60
3.15 Identificação espectroscópica dos compostos (14,15b,e,f e 16f).....	61
3.15.1 Identificação por RMN ¹ H e ¹³ C.....	62
3.15.2 Identificação por espectrometria de massas (CG/EM).....	67
3.16 Estudo Comparativo dos dados de RMN ¹ H e ¹³ C para as Aminas Terciárias 12-15	70
3.17 Mecanismo Geral para <i>N</i> -alquilação.....	74
4. CONCLUSÃO.....	76
5. MATERIAL E MÉTODOS.....	78
5.1 Reagentes e Solventes Utilizados.....	78
5.1.2 Solventes.....	79
5.2. Equipamentos Utilizados.....	79
5.2.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	79
5.2.2 Cromatografia gasosa- espectrometria de massas (CG- EM).....	80
5.2.3 Ponto de Fusão.....	80
5.2.4 Análise Elementar.....	80
5.2.5 Massas de Alta Resolução.....	80
5.2.6 Espectroscopia no Infravermelho.....	81

5.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos.....	81
5.3.1 Síntese de 1-(1 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)guanidina (4).....	81
5.3.2 Síntese de 1-(Benzo[<i>d</i>]tiazol-2-il)guanidina (5).....	81
5.3.3 Síntese de Acetais (7).....	82
5.3.4 Síntese de 4-alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3- alquen-2-onas (9).....	84
5.3.5 Síntese de <i>N</i> -pirimidin-2-il-benzo[<i>d</i>]imidazol-aminas (10a- j).....	88
5.3.6 Síntese de <i>N</i> -pirimidin-2-il-benzo[<i>d</i>]tiazol-aminas(11a-j)....	93
5.3.7 Síntese de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -pirimidinil-benzo[<i>d</i>]azolilaminas (12- 13b,e,f).....	99
5.3.8 Síntese de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -pirimidinil-benzo[<i>d</i>]azolilaminas (14- 15b,e,f).....	103
5.3.9 Síntese de <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -pirimidinil-benzo[<i>d</i>]azolilaminas (16,17b,e,f).....	107
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	110
7. ANEXO I.....	115
8. ANEXO II.....	150
9. ANEXO III.....	167

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estrutura e nomenclatura genérica das aminas 10-17	27
Tabela 2. Condições reacionais testadas para otimização do solvente e temperatura....	32
Tabela 3. Condições reacionais testadas para otimização da relação molar.....	33
Tabela 4. Condições reacionais testadas para otimização do solvente e temperatura....	34
Tabela 5. Propriedades físicas e rendimentos das aminas arílicas 10a-j	36
Tabela 6. Propriedades físicas e rendimentos das aminas arílicas 11a-j	37
Tabela 7. Valores comparativos entre os deslocamentos químicos dos carbonos.....	42
Tabela 8. Dados de RMN ^1H para os compostos 10a e 11a	51
Tabela 9. Deslocamentos químicos de hidrogênio das aminas 10a-j	51
Tabela 10. Deslocamentos químicos de hidrogênio, das aminas 11a-j	52
Tabela 11. Dados de RMN ^{13}C para os compostos 10a e 11a	52
Tabela 12. Deslocamentos químicos de carbono das aminas 10	53
Tabela 13. Condições reacionais testadas para otimização da relação molar.....	58
Tabela 14. Otimização dos tempos reacionais.....	58
Tabela 15. Propriedades físicas e rendimentos das arilaminas terciárias (12,13b,e,f)...	60
Tabela 16. Propriedades físicas e rendimentos das arilaminas terciárias 14,15b,e,f	61
Tabela 17. Dados comparativos de RMN ^1H para os compostos 13e e 15e	70
Tabela 18. Deslocamentos químicos de hidrogênio, das aminas terciárias 12 e 14	70
Tabela 19. Deslocamentos químicos de hidrogênio, das aminas terciárias 13 e 15	71
Tabela 20. Dados comparativos de RMN ^{13}C para os compostos 13e e 15e	71
Tabela 21. Deslocamentos químicos de carbono das aminas terciárias 12 e 14	72
Tabela 22. Deslocamentos químicos de carbono das aminas terciárias 13 e 15	72

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de compostos heterocíclicos utilizados como fármacos.....	1
Figura 2. Fármacos sintetizados a partir de precursores amino-substituídos.....	2
Figura 3. Estruturas de pirimidinas com atividades biológicas comprovadas.....	3
Figura 4. Estrutura genérica do sistema precursor dieletrófilo e nucleofílico.....	10
Figura 5. Valores de deslocamentos químicos de compostos semelhantes.....	39
Figura 6. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de <i>N</i> -(4-(trifluormetil)pirimidin-2-il)- <i>1H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10a), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	40
Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz de <i>N</i> -(4-(trifluormetil)pirimidin-2-il)- <i>1H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10a), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	41
Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C no estado sólido, realizado a 600 MHz de <i>N</i> -(4-(trifluormetil)pirimidin-2-il)- <i>1H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10a).....	42
Figura 9. Valores dos deslocamentos químicos descritos na literatura utilizados como referência para atribuição das aminas 11a-j	43
Figura 10. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de <i>N</i> -(4-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11a), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	44
Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } a 100,61 MHz, de <i>N</i> -(4-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11a), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	45
Figura 12. Espectro de Massas (GC-EI) do composto 10a	47
Figura 13. Espectro de massas da amina arílica 11a	48
Figura 14. Espectro de Infravermelho de <i>N</i> -(4-(trifluormetil)pirimidin-2-il)- <i>1H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il-amina (10a).....	49
Figura 15. Espectro de Infravermelho de <i>N</i> -(4-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11a).....	49
Figura 16. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz, <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (13e), em CDCl ₃	62
Figura 17. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz, de <i>N</i> -alil- <i>N</i> -(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (15e), registrado em CDCl ₃	63
Figura 18. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz, de <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -(6-(trifluormetil)-4-(metoxifenil)pirimidin-2-il)- <i>1H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (16f), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	64
Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } a 100,61 MHz, de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (13e), em CDCl ₃	65

Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz, de <i>N</i> -alil- <i>N</i> -(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (15e), em CDCl_3	66
Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz, de <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -(6-(trifluormetil)-4-(metoxifenil)pirimidin-2-il)-1- <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (16f), em $\text{DMSO-}d_6$	67
Figura 22. Espectro de massas da amina terciária 13e	68
Figura 23. Espectro de massas da amina terciária 15e	69
Figura 24. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de <i>N</i> -(4-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1- <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10a), registrados em $\text{DMSO-}d_6$	115
Figura 25. Espectro de RMN ^1H registrado a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$, e espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ em estado sólido registrado a 600 MHz, de <i>N</i> -(4-Trifluormetil-5-(metil)pirimidin-2-il)-1- <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10b).....	116
Figura 26. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 125 MHz de <i>N</i> -(6-trifluormetil-4-(metil)pirimidin-2-il)-1- <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10c) registrados em $\text{DMSO-}d_6$	117
Figura 27. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 125 MHz de <i>N</i> -(1- <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-4-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-amina (10d) registrado em $\text{DMSO-}d_6$	118
Figura 28. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 125 MHz de <i>N</i> -(4-Fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1- <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10e) registrado em $\text{DMSO-}d_6$	119
Figura 29. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$, e espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ em estado sólido registrado a 600 MHz, de <i>N</i> -(6-Trifluormetil-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)-1- <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10f).....	120
Figura 30. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$, e espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ em estado sólido registrado a 600 MHz, de <i>N</i> -(6-Trifluormetil-4-(4-tolil)pirimidin-2-il)-1- <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10g).....	121
Figura 31. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz registrado em $\text{DMSO-}d_6$, e espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ em estado sólido registrado a 600 MHz, de <i>N</i> -(4-(4-Bromofenil)-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1- <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10h).....	122
Figura 32. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de <i>N</i> -(4-(4-fluorfenil)-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1- <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina(10i), registrados em $\text{DMSO-}d_6$	123

Figura 33. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz em DMSO- d_6 , e espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ em estado sólido registrado a 600 MHz, de <i>N</i> -(6-trifluormetil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10j).....	124
Figura 34. Espectro de RMN ^1H a 400,13 e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de <i>N</i> -(4-(Trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11a), registrados em DMSO- d_6	125
Figura 35. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz registrado em DMSO- d_6 , e espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ em estado sólido registrado a 600 MHz de <i>N</i> -(4-Trifluormetil-(5-metil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11b).....	126
Figura 36. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de <i>N</i> -(6-trifluormetil-(4-metil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11c), registrado em DMSO- d_6	127
Figura 37. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de <i>N</i> -(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11e), registrado em DMSO- d_6	128
Figura 38. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de <i>N</i> -(4-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina(11d), registrado em DMSO- d_6	129
Figura 39. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em DMSO- d_6 , e espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ em estado sólido registrado a 600 MHz de <i>N</i> -(6-(trifluormetil)-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11f).....	130
Figura 40. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de <i>N</i> -(6-(trifluormetil)-4-(4-tolil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11g), registrado em DMSO- d_6	131
Figura 41. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de <i>N</i> -(4-(4-bromofenil)-6-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11h), registrado em DMSO- d_6	132
Figura 42. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz registrado em DMSO- d_6 , e espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ em estado sólido registrado a 600 MHz, de <i>N</i> -(4-(4-fluorfenil)-6-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11i).....	133
Figura 43. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de <i>N</i> -(6-trifluormetil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il)-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (11j), registrado em DMSO- d_6	134

Figura 44. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -(4-trifluormetil-5-(metil)pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina(12b), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	135
Figura 45. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina(12e), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	136
Figura 46. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -(6-Trifluormetil-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (12f), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	137
Figura 47. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -(4-Trifluormetil-(5-metil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (13b), registrado em CDCl ₃	138
Figura 48. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz, e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (13e), registrado em CDCl ₃	139
Figura 49. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -(6-(trifluormetil)-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina(13f) registrado em CDCl ₃	140
Figura 50. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de <i>N</i> -Alil- <i>N</i> -(4-trifluormetil-5-(metil)pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (14b), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	141
Figura 51. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 125 MHz de <i>N</i> -Alil- <i>N</i> -(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina(14e), registrado em CDCl ₃	142
Figura 52. Espectro de RMN ^1H 400,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ 100, 61 MHz de <i>N</i> -Alil- <i>N</i> -(6-trifluormetil-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina(14f), registrado em CDCl ₃	143
Figura 53. Espectro de RMN ^1H 400,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ 100, 61 MHz de <i>N</i> -Alil- <i>N</i> -(4-trifluormetil-(5-metil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina(15b), registrado em CDCl ₃	144
Figura 54. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ 100, 61 MHz de <i>N</i> -alil- <i>N</i> -(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (15e), registrado em CDCl ₃	145

Figura 55. Espectro de RMN ^1H 400,13 MHz e ^{13}C { ^1H } 100, 61 MHz de <i>N</i> -Alil- <i>N</i> -(6-(trifluormetil)-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (15f), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	146
Figura 56. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e ^{13}C { ^1H } a 100, 61 MHz de <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -(6-(trifluormetil)-4-(metoxifenil)pirimidin-2-il)-1- <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (16f), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	147
Figura 57. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e ^{13}C { ^1H } a 100, 61 MHz de <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -(6-(trifluormetil)-4-(metoxifenil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (17f), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	148
Figura 58. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -(4-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1- <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10a).....	150
Figura 59. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -(4-trifluormetil-5-(metil)pirimidin-2-il)-1- <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10b).....	150
Figura 60. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -(6-trifluormetil-4-(metil)pirimidin-2-il)-1- <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10c).....	151
Figura 61. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -(1- <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-4-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-amina (10d).....	151
Figura 62. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1- <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10e).....	152
Figura 63. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -(6-trifluormetil-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)-1- <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10f).....	152
Figura 64. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -(6-trifluormetil-4-(4-tolil)pirimidin-2-il)-1- <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10g).....	153
Figura 65. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -(4-(4-bromofenil)-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1- <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10h).....	153
Figura 66. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -(4-(4-fluorfenil)-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1- <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10i).....	154
Figura 67. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -(6-trifluormetil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il)-1- <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10j).....	154
Figura 68. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -(4-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11a).....	155
Figura 69. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -(4-trifluormetil-(5-metil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11b).....	155

Figura 70. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -(6-trifluormetil-(4-metil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11c).....	156
Figura 71. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -(4-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11d).....	156
Figura 72. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11e).....	157
Figura 73. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -(6-(trifluormetil)-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina(11f).....	157
Figura 74. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -(6-(trifluormetil)-4-(4-tolil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11g).....	158
Figura 75. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -(4-(4-bromofenil)-6-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11h).....	158
Figura 76. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -(4-(4-fluorfenil)-6-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11i).....	159
Figura 77. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -(4-(2-tienil)-6-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11j).....	159
Figura 78. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -(4-trifluormetil-5-(metil)pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (12b).....	160
Figura 79. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (12e).....	160
Figura 80. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -(6-trifluormetil-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (12f).....	161
Figura 81. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -(4-trifluormetil-(5-metil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (13b).....	161
Figura 82. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (13e).....	162
Figura 83. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -(6-(trifluormetil)-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (13f).....	162
Figura 84. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -Alil- <i>N</i> -(4-Trifluormetil-5-(metil)pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (14b).....	163
Figura 85. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -Alil- <i>N</i> -(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (14e).....	163
Figura 86. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -Alil- <i>N</i> -(6-Trifluormetil-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (14f).....	164

Figura 87. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -Alil- <i>N</i> -(4-trifluormetil-(5-metil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (15b).....	164
Figura 88. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -Alil- <i>N</i> -(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-il-amina (15e).....	165
Figura 89. Espectro de Massas (GC-EI) de <i>N</i> -Alil- <i>N</i> -(6-(trifluormetil)-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (15f).....	165
Figura 90. Espectro de infravermelho de <i>N</i> -(4-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10a).....	167
Figura 91. Espectro de infravermelho de <i>N</i> -(4-trifluormetil-5-(metil)pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10b).....	167
Figura 92. Espectro de infravermelho de <i>N</i> -(6-trifluormetil-4-(metil)pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10c).....	168
Figura 93. Espectro de infravermelho de <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-4-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-amina (10d).....	168
Figura 94. Espectro de infravermelho de <i>N</i> -(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10e).....	169
Figura 95. Espectro de infravermelho de <i>N</i> -(6-trifluormetil-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10f).....	169
Figura 96. Espectro de infravermelho de <i>N</i> -(6-trifluormetil-4-(4-tolil)pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10g).....	170
Figura 97. Espectro de infravermelho de <i>N</i> -(4-(4-bromofenil)-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10h).....	170
Figura 98. Espectro de infravermelho de <i>N</i> -(4-(4-fluorfenil)-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10i).....	171
Figura 99. Espectro de infravermelho de <i>N</i> -(6-trifluormetil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-amina (10j).....	171
Figura 100. Espectro de infravermelho de <i>N</i> -(4-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11a).....	172
Figura 101. Espectro de infravermelho de <i>N</i> -(4-trifluormetil-(5-metil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11b).....	172
Figura 102. Espectro de infravermelho de <i>N</i> -(6-trifluormetil-(4-metil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11c).....	173
Figura 103. Espectro de infravermelho de <i>N</i> -(4-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11d).....	173

Figura 104. Espectro de infravermelho de <i>N</i> -(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11e).....	174
Figura 105. Espectro de infravermelho de <i>N</i> -(6-(trifluormetil)-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11f).....	174
Figura 106. Espectro de infravermelho de <i>N</i> -(6-(trifluormetil)-4-(4-tolil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11f).....	175
Figura 107. Espectro de infravermelho de <i>N</i> -(4-(4-bromofenil)-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11g).....	175
Figura 108. Espectro de infravermelho de <i>N</i> -(4-(4-fluorfenil)-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11h).....	176
Figura 109. Espectro de infravermelho de <i>N</i> -(4-(2-tienil)-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina (11i).....	176

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

δ = Deslocamento químico

[BMIM] [BF₄] = Tetrafluoroborato de 1-Butil-metilimidazol

[BMIM] [PF₆] = Hexafluorofosfato de 1-Butil-metilimidazol

calc. = Calculado

CG/EM = Cromatografia Gasosa Acoplada ao Detector Seletivo de Massas

Col. = Colaboradores

Comp.= Composto

d = Duplete

dd = Duplo duplete

dt = Duplo tripleto

DMF = *N,N*-dimetilformamida

DMSO-*d*₆ = Dimetil sulfóxido deuterado

Dq= Duplete de quartetos

EI = Impacto de elétrons

Et = Etila

exp. = Experimental

g = Gramas

h = Horas

Hz = Hertz

IV = Infravermelho

¹J_{C-F} = Constante de acoplamento carbono-flúor a uma ligação de distância

²J_{C-F} = Constante de acoplamento carbono-flúor a duas ligações de distância

³J_{C-F} = Constante de acoplamento carbono-flúor a três ligações de distância

⁴J_{C-F} = Constante de acoplamento carbono-flúor a quatro ligações de distância

¹J_{H-H} = Constante de acoplamento hidrogênio-hidrogênio a uma ligações de distância

m = Multiplete

Me = Metila

min = Minutos

NUQUIMHE = Núcleo de Química de Heterociclos

Ph = Fenila

p.f. = Ponto de fusão

q= Quarteto

RMN de ¹H = Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ = Ressonância magnética nuclear de carbono

s = Simpleto

t = Tripleto

t.a. = Temperatura ambiente

RESUMO

(BENZO[*d*]AZOLIL)GUANIDINAS: REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO COM TRIFLUORACETIL ENOL ÉTERES NA SÍNTESE DE *N*-(PIRIMIDINIL)-1*H*-(BENZO[*d*]AZOLIL)AMINAS E *N*-DERIVADOS

Autora: Tainara Paulus Calheiro

Orientador: Dr. Helio Gauze Bonacorso

O presente trabalho descreve um procedimento simples e eficiente para sintetizar uma nova série de 20 *N*-(pirimidinil)-1*H*-(benzo[*d*]azolil)aminas a partir de reações de ciclocondensação de (benzo[*d*]azolil)guanidinas com 4-alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alkuen-2-onas ou 2,2,2-trifluór-1-(2-metoxiciclohexen-1-en-1-il) etanona. As (benzo[*d*]azolil)guanidinas precursoras foram obtidas previamente a partir de reações de cianoguanidina com *o*-fenilenodiamina ou 2-aminotiofenol e as vinil cetonas trifluormetiladas a partir de reações de trifluoracetilação de enoléteres ou acetais. As reações de ciclocondensação foram otimizadas para o meio aquoso, sob refluxo e em tempos reacionais de 1 a 24 horas, levaram ao isolamento das respectivas *N*-(pirimidinil)-1*H*-(benzo[*d*]azolil)aminas em rendimentos de 60 – 90 %.

Uma vez que as *N*-(pirimidinil)-1*H*-(benzo[*d*]azolil)aminas apresentaram uma baixa solubilidade na maioria dos solventes orgânicos, foram realizadas reações de *N*-alquilação com a finalidade estudar a reatividade e as mudanças nas suas propriedades físicas e espectroscópicas. Utilizou-se como agentes alquilantes iodometano, brometo de alila e brometo de benzila, os quais levaram a formação de novas heteroaril aminas terciárias *N*-alquiladas com rendimentos de 52 – 82 %.

Finalmente, as estruturas dos compostos foram determinadas com o auxílio e aplicação simultânea de experimentos de RMN de ¹H, ¹³C{¹H}, em estados líquido e sólido, Espectrometria de Massas, Espectroscopia no Infravermelho, e a sua pureza comprovada por Análise Elementar ou por Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA
SANTA MARIA, AGOSTO – 2014

iii

ABSTRACT

(BENZO[*d*]AZOLYL)GUANIDINES: CYCLOCONDENSATION REACTIONS WITH TRIFLUOROACETYL ENOL ETHERS IN THE SYNTHESIS OF *N*-(PYRIMIDINYL)-1*H*-(BENZO[*d*]AZOLYL)AMINES AND *N*-DERIVATIVES

Author: Tainara Paulus Calheiro

Advisor: Dr. Helio Gauze Bonacorso

The present research describes a simple and efficient procedure to synthesize a novel series of twenty *N*-(pyrimidinyl)-1*H*-(benzo[*d*]azolyl)amines, from the cyclocondensation reaction of (benzo[*d*]azolyl)guanidines with 4-alkoxy-4-alkyl(aryl/heteroaryl)-1,1,1-trifluoroalk-3-en-2-ones and 2,2,2-trifluor-1-(2-methoxycyclohexen-1-en-1-yl)ethanone. The (benzo[*d*]azolyl)guanidines precursors were further obtained from reactions of cyanoguanidine with *o*-phenylenediamine or 2-aminothiophenol and the trifluoromethylated vinyl ketones from trifluoroacetylation of enoethers or acetals. The reactions were optimized for water as solvent and when were carried out in under reflux for 1 – 24 h allowed to isolate the respective *N*-(pyrimidinyl)-1*H*-(benzo[*d*]azolyl)amines in 60 to 90 % yields.

Since the *N*-(pyrimidinyl)-1*H*-(benzo[*d*]azolyl)amines had poor solubility in many organic solvents, *N*-alkylation reactions were carried out in order to study the changes in the reactivity and physical properties and spectroscopy. Were used as alkylating agents iodomethane, allyl bromide and benzyl bromide, which led to the formation of new heteroaryl *N*-alkylated tertiary amines in 52 to 82 % yields.

Finally, the structures of compounds were determined with the aid and simultaneous application of ¹H-, ¹³C{1H}- liquid and solid state, Mass Spectrometry, Infrared Espectroscopy, and their purity were proved by Elemental Analysis or High Resolution Mass Spectrometry (HRMS).

**FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA
POST-GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY
MASTER DISSERTATION IN CHEMISTRY
SANTA MARIA, AUGUST– 2014**

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos heterocíclicos constituem uma classe de grande importância e utilização. A maioria dos fármacos e agroquímicos biologicamente ativos possuem heterociclos em sua estrutura.¹ O uso desses compostos em muitos campos da química deve-se a grande variedade e complexidade estrutural dessas moléculas. Contudo, a obtenção de séries ilimitadas de novas estruturas com diferentes propriedades químicas, físicas e biológicas é possível.²

As classes de heterociclos sintéticos têm crescido exponencialmente e a utilização e importância desses compostos têm-se consolidado ao longo dos anos. A presença de compostos heterocíclicos no princípio ativo de grande parte dos fármacos faz com que os químicos sintéticos se interessem pela obtenção de novos compostos com potenciais farmacológicos.

Inúmeros compostos obtidos sinteticamente têm apresentado atividades farmacológicas, tais como: anti-inflamatória, analgésica e antiviral.³ Diversos desses compostos são fármacos comercializados e possuem anéis heterocíclicos em sua estrutura molecular, (Figura 1) como é o caso do Omeprazol[®], fármaco mundialmente conhecido, utilizado no tratamento de úlcera e gastrite. Destaca-se também o Ambien CR[®], que atua no combate a insônia, e o Prevacid[®], também utilizado em tratamentos do sistema digestório.

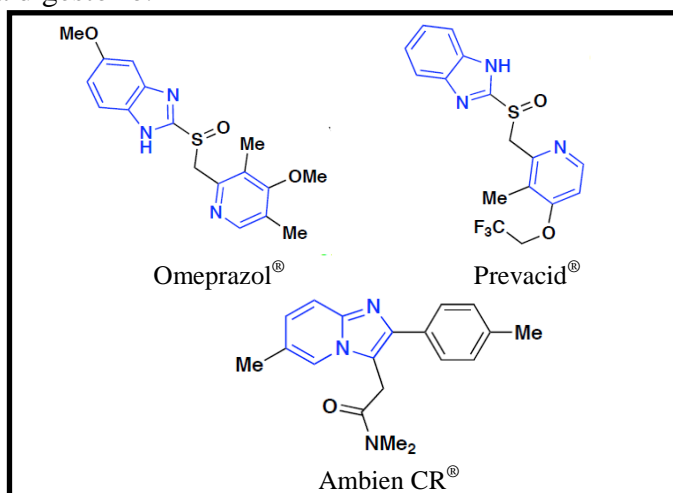


Figura 1. Exemplos de compostos heterocíclicos utilizados como fármacos.

¹ Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive heterocyclic chemistry: structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds*. Pergamon Press, Oxford. **1984**.

² Lednecr, D.; Mitscher, L. A. *Organic Chemistry of Drugs Synthesis*, A Wiley - Interscience Publication, John Wiley e Sons, New York, **1997**.

³ Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. S. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, II, Elsevier Science Ed., New York, **1996**.

Heterociclos contendo grupos 2-aminosubstituídos estão presentes em compostos biologicamente ativos, apresentando diferentes atividades biológicas. São considerados blocos construtores de fármacos, podendo ser obtidos a partir de diferentes reações de substituição nucleofílica aromática. Alguns exemplos de fármacos, como o Gleevec[®] utilizado como inibidor do crescimento de células cancerígenas, e o Crestor[®] que atua no controle do colesterol (Figura 2) são sintetizados a partir de precursores amino-substituídos.⁴

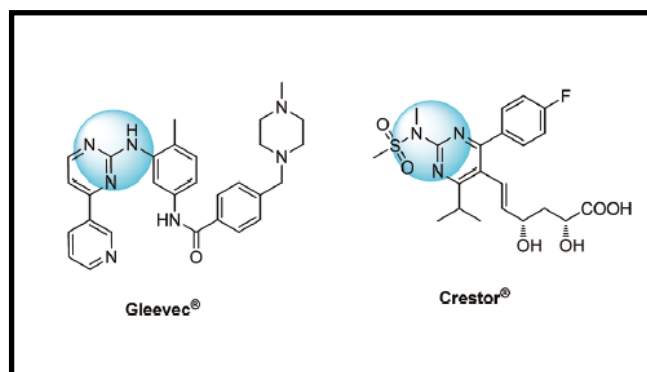


Figura 2. Fármacos sintetizados a partir de precursores amino-substituídos.

Grupamentos guanidínicos conectados a diferentes heterociclos tem se destacado na química orgânica medicinal através de sua aplicação sintética no desenvolvimento de novos fármacos. Este grupo pode ser encontrado tanto como um grupo substituinte terminal ou incluso estruturalmente constituindo sob a forma de heterociclos de cinco ou seis membros.⁵

Devido a sua bioatividade e aplicação medicinal, a classe das pirimidinas tem sido estudada há anos. O sistema pirimidínico está presente em produtos naturais, em constituintes do DNA e RNA,^{5,6} e na medicina tem sido utilizado no tratamento de diabetes,⁷ como anticonvulsivante, sedativos⁸ e anestésicos.⁹

⁴ Deng, X.; Roessler, A.; Brdar, I.; Faessler, R.; Wu, J.; Sales, Z. S.; Mani, S. N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8269.

⁵ Porter, A. E. A. *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 4, Pergamon Press, **1979**.

⁶ Pine, S. *Organic Chemistry*, 3^a ed., Mc Graw-Hill International Editions, **1987**.

⁷ Ladd, D. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 917.

⁸ Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, 2nd **1995**.

⁹ Acheson, R. M. *An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 3^a ed., John Wiley & Sons, **1976**.

Várias 1,3-diazinas também estão presentes em compostos de destaque na agricultura, onde são utilizadas como fungicidas e inseticidas.¹⁰ Os compostos Pirimetanil e Ferinzone apresentam atividade fungicida, enquanto o Pirimicarb é utilizado como inseticida;¹¹ destaca-se também o Darapin, uma aminopirimidina utilizada como agente antimicrobiano.¹² (Figura 3).

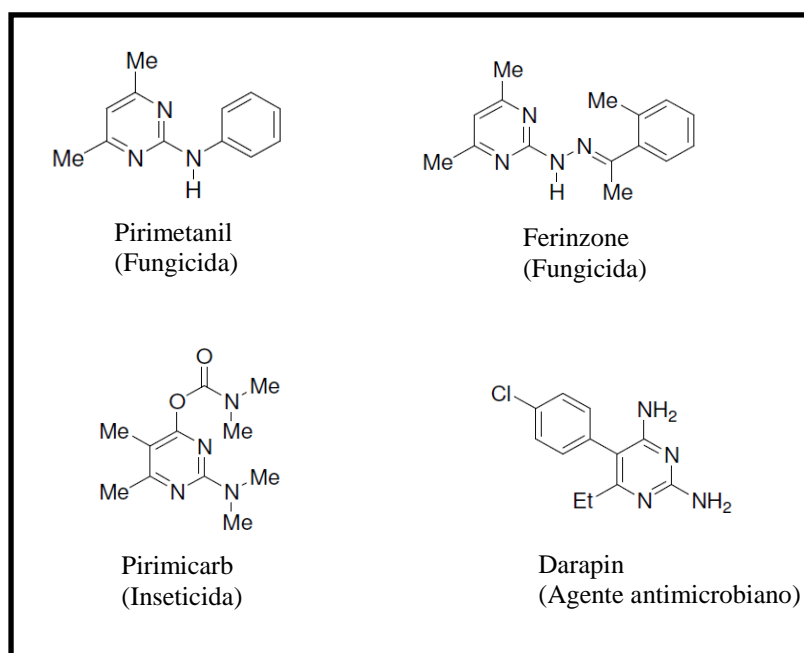


Figura 3. Estruturas de pirimidinas com atividades biológicas comprovadas.

Heterociclos que apresentam grupos trifluormetil (CF_3) e triclorometil (CCl_3) como substituinte, tem demonstrado um importante papel do ponto de vista sintético, atuando como intermediários químicos, como também do ponto de vista biológico, apresentando atividades farmacológicas comprovadas.

A presença do grupo trifluormetil em compostos heterocíclicos tem aumentado o potencial de moléculas bioativas devido a um significativo acréscimo de lipofilicidade e estabilidade.^{13,14} Este aumento na lipofilicidade proporciona uma maior permeabilidade nas membranas celulares, o que pode levar a uma maior e mais fácil absorção e transporte dessas moléculas dentro de sistemas

¹⁰ Brown, D. J.; Weissberg, A. *The Pyrimidines*, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol.16, Wiley Interscience Publishers, New York, **1962**.

¹¹ Tomlin, C. *The Pesticide Manual*, 10^a ed., British Crop Protection Council and Royal Society of Chemistry, **1994**.

¹² Brown, D. J. *Pyrimidines and Their Benzo Derivatives*, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol.3, Pergamon Press, Oxford, **1984**

¹³ Park, B. K.; Kitteringham, N. R.; O'Neill, P. M. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2001**, *41*, 443.

¹⁴ Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3.

biológicos. Os compostos fluorados apresentam grande importância em áreas da medicina, de materiais e da agricultura.^{15,16}

O átomo de flúor compara-se ao átomo de hidrogênio quanto ao tamanho e ao átomo de oxigênio quanto à eletronegatividade. Ele afeta também a reatividade e estabilidade de grupos funcionais vicinais devido ao seu efeito elétron-retirador.¹⁷ O grupo trifluormetila confere mudanças nas propriedades físico-químicas, como polaridade e polarizabilidade. Outra mudança possível de ser observada é o efeito desse substituinte no comportamento químico e espectroscópico desses compostos.¹⁸

Devido à importância desta classe de compostos, vários grupos de pesquisa, entre eles o Núcleo de Pesquisa de Heterociclos (NUQUIMHE), desde a década de 80, vêm desenvolvendo metodologias de inserção de um grupo trifluormetila em heterociclos através de blocos sintéticos previamente trifluormetilados. Estes precursores são obtidos através da reação de acilação de enol éteres ou acetais com o anidrido trifluoroacético.¹⁹⁻²⁹

¹⁵ Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.

¹⁶ O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308.

¹⁷ Filler, R.; *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*. Banks, R.E, London, **1979**. (b) Arnone, A.; Berbaridi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 2809. (c) Amii, H.; Kishikawa, Y.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1109.

¹⁸ 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.

¹⁹ Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 739.

²¹ Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4309.

²² Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 1396.

²³ Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8701.

²⁴ 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**, 2353.

²⁵ 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.

²⁶ (a) Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, 98, 226. (b) Effenberger, F.; Mauier, R.; Schonwalder, K.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, 115, 2766.

²⁷ Elassar, A.-Z. A.; El-Khair, A. A. *Tetrahedron*. **2003**, 59, 8463.

²⁸ (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. (b) Hojo, M. Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*. **1986**, 1016.

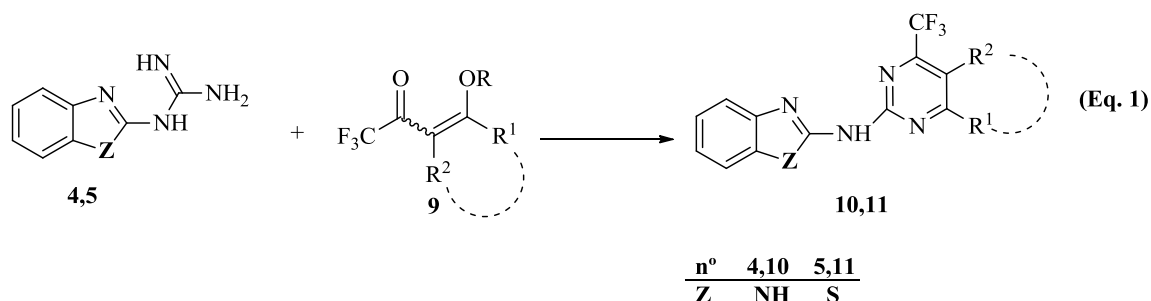
²⁹ Colla, A.; Clar, G.; Martins, M. A. P.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis*. **1991**, 483.

Estes compostos (4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas) são precursores 1,3-dieletrófilos considerados análogos aos 1,3-dicarbonílicos. No entanto, diferenciam-se por apresentar uma reatividade diferenciada nos dois centros eletrofílicos conduzindo, na grande maioria dos casos, a reações de ciclocondensação bastante regioseletivas frente à dinucleófilos.

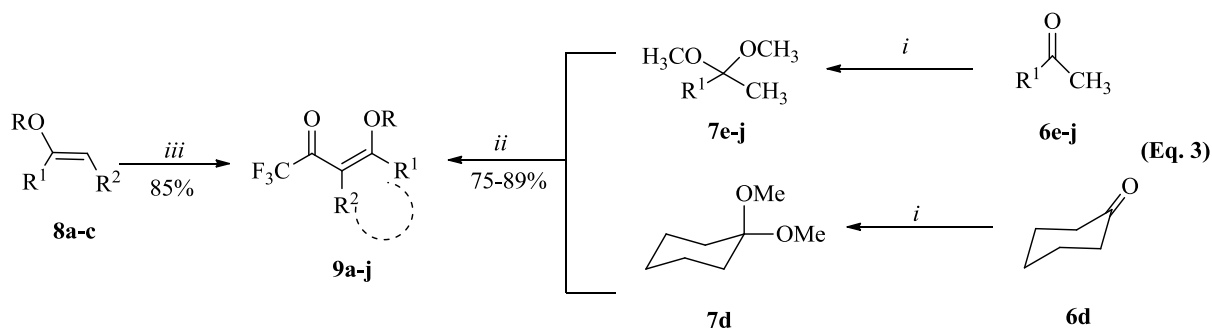
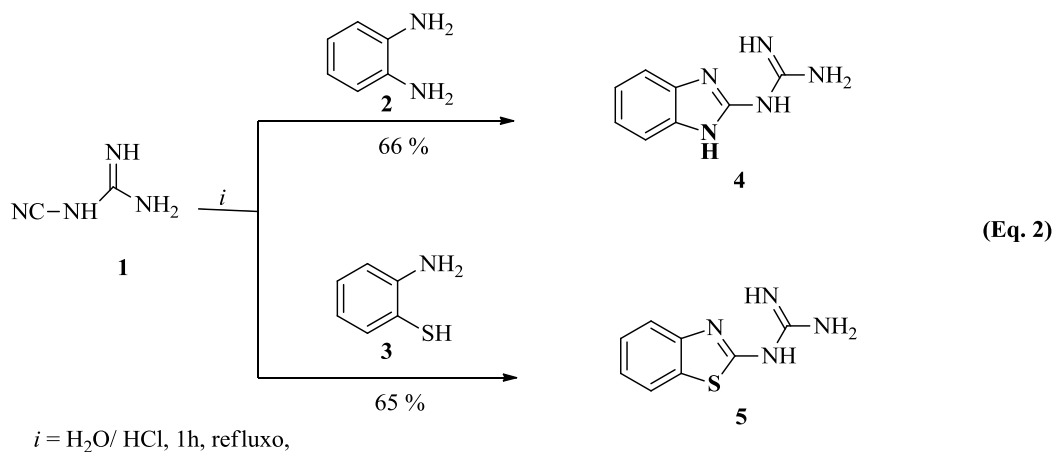
Assim, considerando: (i) a importância biológica e comercial de compostos heterocíclicos estruturalmente similares encontrados na literatura; (ii) a possibilidade de obtenção de novas heteroarilaminas trifluormetil substituídas usando como precursores 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas; e (iii) a similaridade estrutural com compostos com atividade farmacológica conhecida, que podem apresentar potencial aplicação na obtenção de novos fármacos, ou propriedades que sejam utilizáveis no setor agropecuário e/ou industrial, propõe-se os seguintes objetivos para essa dissertação:

- (i) Estudar o comportamento químico de (benzo[*d*]azolil)guanidinas (**4,5**) em reações de ciclocondensação do tipo [3+3] com trifluoracetil enol éteres (**9**) visando a síntese de duas séries de benzoazolil pirimidinil amins (**10,11**) (Eq.1) (Esquema 1). Salienta-se que os precursores guanidínicos (**4,5**) serão obtidos a partir da reação de *orto*-fenilenodiamino (**2**) ou 2-aminofenol (**3**) com cianoguanidina (**1**) (Eq.2). Os precursores trifluormetilados (**9**) serão obtidos a partir de reações de trifluoracetilação do enol éter (**8**) ou dos acetais (**7**) com anidrido trifluoracético (Eq.3). Os acetais, por sua vez, serão obtidos através das reações das cetonas (**6**) com ortoformiato de trimetila, conforme já descrito na literatura e o enól éter (**8**) será obtido comercialmente.

Esquema 1:



R = CH₃, CH₂CH₃; R¹ = H, CH₃, C₆H₅, 4-OCH₃C₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-Tienila; R² = H, CH₃; R¹-R² = -(CH₂)₄-

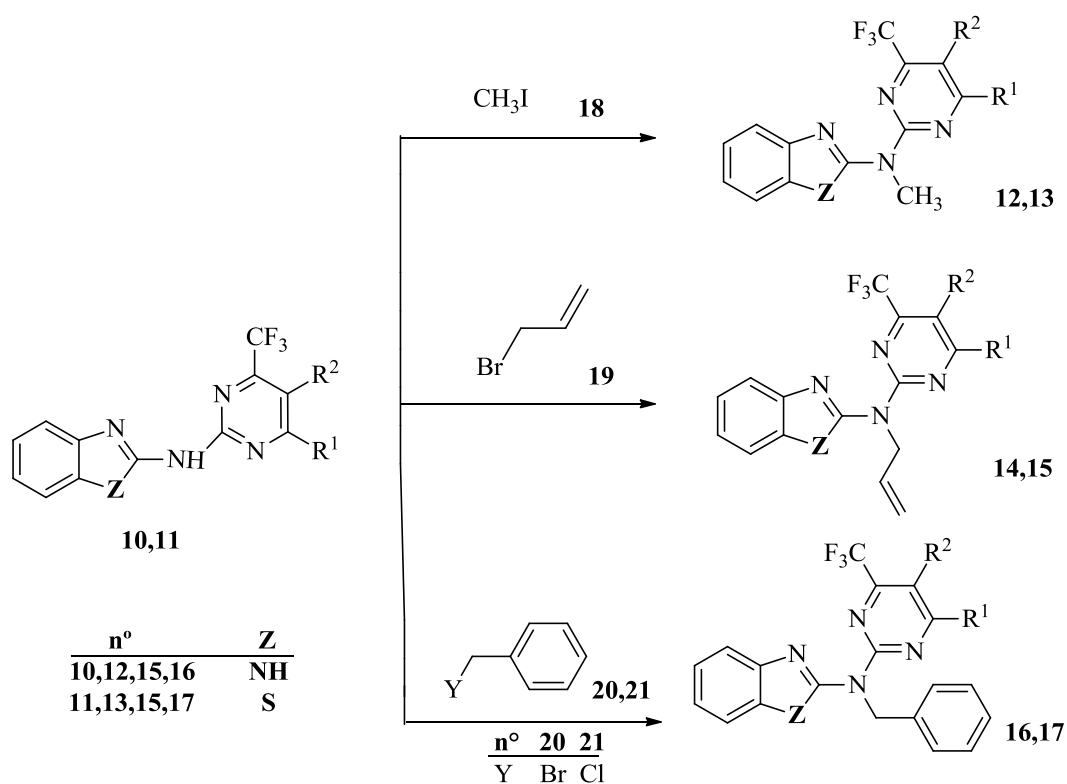


i: HC(OCH₃)₃ (1,2 equiv.), MeOH, Ác. *p*-toluenosulfônico, 25 °C, 24 h
ii: (CF₃CO)₂O (2 equiv.), piridina, CHCl₃, 0 - 45 °C, 16 h
iii: (CF₃CO)₂O (1 equiv.), piridina, CHCl₃, 0 - 25 °C, 24 h

R = CH₃, CH₂CH₃; R¹ = H, CH₃ (**8,9a-c**); R¹ = C₆H₅, 4-OCH₃C₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-Tienila (**6,7,9 e-j**);
R² = H, CH₃; R¹-R² = -(CH₂)₄-

- (ii) Realizar reações de *N*-alquilação nas heteroaril aminas (**10,11**) (Esquema 2) com a finalidade de obter as respectivas aminas terciárias. Bem como, estudar a reatividade em reações de *N*-alquilação e por consequência mudanças em suas propriedades físicas e espectroscópicas. Para estas reações de derivatização serão utilizadas as aminas secundárias (**10,11**) isoladas no objetivo (i) que serão submetidas a diferentes agentes alquilantes como iodo metano (**18**), brometo de alila (**19**), brometo de benzila (**20**) e cloreto de benzila (**21**) (Esquema 2).

Esquema 2:



REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura apresentada a seguir aborda as referências relacionadas com estudos desenvolvidos neste trabalho. Sendo assim, inicialmente serão relatados trabalhos referentes à síntese de 4-alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas e 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos, a partir da acilação de acetais e enol éteres com anidrido trifluoracético.

Na sequência serão descritas as sínteses e metodologias de obtenção dos precursores (benzo[*d*]azolil)guanidinas, abordando também suas propriedades farmacológicas e potencial biológico. Salienta-se também a utilização de cianoguanidinas, empregadas como precursores na síntese de fármacos.

Posteriormente, serão apresentados alguns trabalhos do grupo NUQUIMHE e de outros grupos de pesquisa, relativos à síntese de pirimidinas, como também a síntese de heteroaril guanidinas e suas aplicações sintéticas.

2.1 Síntese de 4-Alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas e 2-Trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos

Desde as últimas quatro décadas, pesquisas referentes a reações de enol éteres e acetais com acilantes derivados de ácidos haloacéticos para a síntese de 4-alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas têm sido publicadas.^{26,28} Desde a década de 80, o grupo NUQUIMHE vêm desenvolvendo a síntese e utilização desses precursores.^{20-25,29}

²⁰ Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739.

²¹ Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309.

²² Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396.

²³ Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.

²⁴ Martins, M. A. P.; Senhorin, 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.

²⁵ 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.

²⁶ (a) Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 226. (b) Effenberger, F.; Mauier, R.; Schonwalder, K.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766.

²⁸ (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*. **1986**, 1016.

²⁹ Colla, A.; Clar, G.; Martins, M. A. P.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis*. **1991**, *6*, 483.

Como também, posteriormente, a síntese de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos.³⁰

O principal benefício da utilização desses sistemas, (Figura 4) é que apresentam grande interesse devido aos centros eletrofílicos (C2 e C4) e nucleofílico (C3) presentes na estrutura destes compostos. São considerados análogos a compostos 1,3-dicarbonílicos, no entanto, sua reatividade é bastante distinta nos dois centros eletrofílicos, devido a diferença de eletrofilicidade entre os carbonos 2 e 4, levando assim a reações regioespecíficas ou regioseletivas.

O potencial sintético desses blocos precursores vem sendo utilizado na síntese de uma vasta gama de compostos heterocíclicos.³¹⁻³³

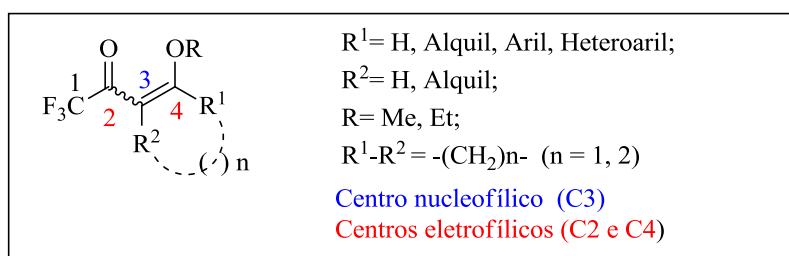


Figura 4. Estrutura genérica do sistema precursor dielectrófilo e nucleofílico.

A utilização desses precursores permite a inserção de átomos de flúor em moléculas, os quais podem modificar propriedades químicas, físicas e biológicas.

A reação de enol éteres com anidrido trifluoracético, realizada inicialmente por Effenberg e col.²⁶ e Hojo e col.²⁸ levou a obtenção de 4-alcóxi-4-alkil-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas com bons rendimentos, conforme Esquema 3.

²⁶ (a) Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, 98, 226. (b) Effenberger, F.; Mauier, R.; Schonwalder, K.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, 115, 2766.

²⁸ (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. (b) Hojo, M. Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis.* **1986**, 1016.

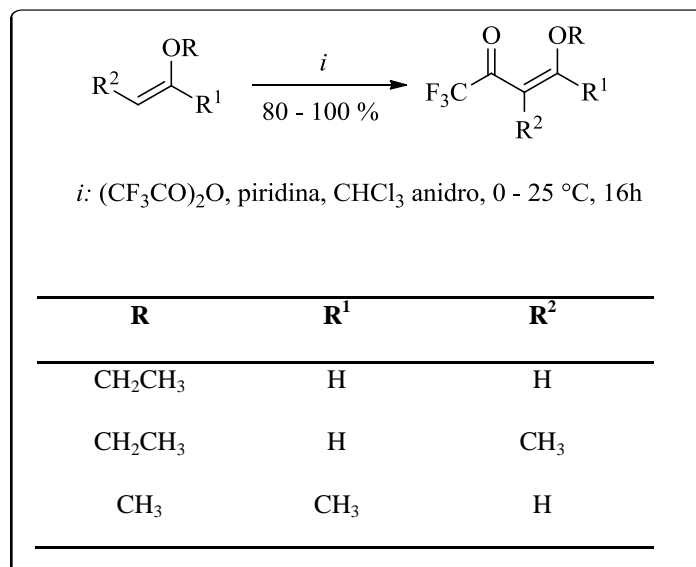
³⁰ Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova.* **1994**, 17, 298.

³¹ Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 739.

³² (a) Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Cechinel, C. A.; Paim, G. R.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1392. (b) Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Paim, G. R.; Luz, F. M.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3759. (c) Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Navarini, J.; Paim, G. R.; Luz, F. M.; Oliveira, L. M.; Whietan, C. W.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3333.

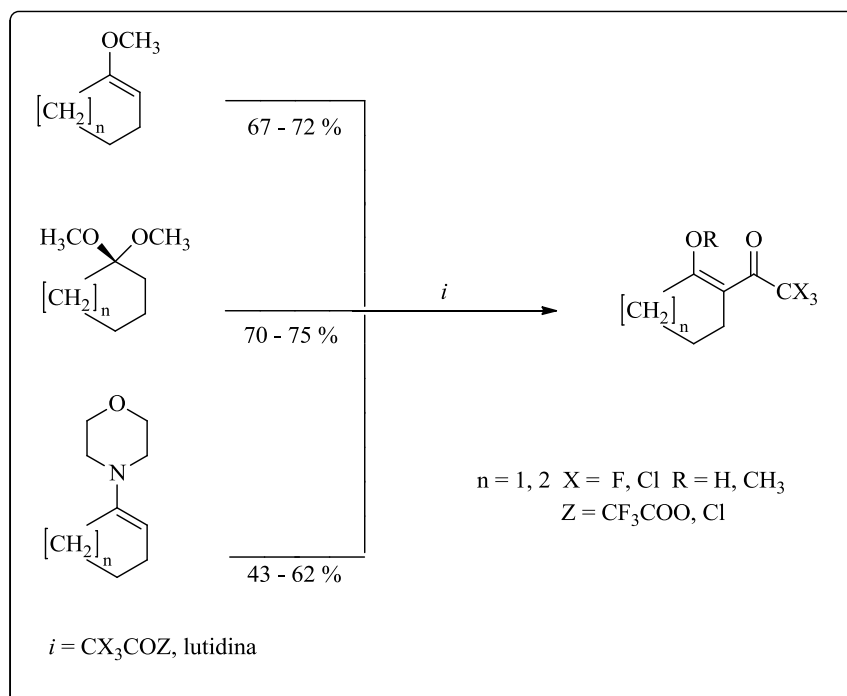
³³ (a) Bonacorso, H. G.; Ferla, A.; Cechinel, C. A.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Lett. Org. Chem.* **2007**, 4, 495. b) Bonacorso, H. G.; Ferla, A.; Cechinel, C. A.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 483.

Esquema 3:



Na década de 90, a obtenção de 2-trialoacetilmetoxicicloalquenos foi relatada pelo grupo NUQUIMHE.³⁰ Para a síntese desses compostos, (Esquema 4) utilizou-se cicloalcanonas e foram realizadas reações de haloacetilação de enol éteres, cetais e enaminas derivados da ciclohexanona e ciclopentanona com cloreto de tricloroacetila e com anidrido trifluoroacético.

Esquema 4:



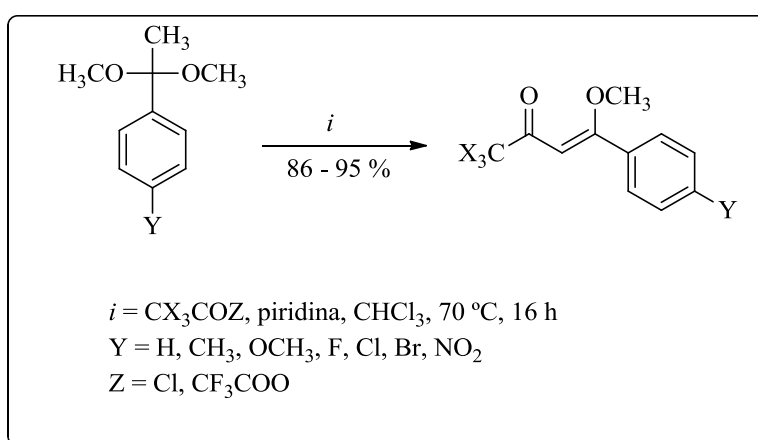
³⁰ Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova.* **1994**, *17*, 298.

Sendo assim, os 2-trialoacetilmetoxicicloalquenos, começaram a ser extensivamente utilizados para a obtenção regioespecífica de compostos heterocíclicos trihalometilados.

A metodologia desenvolvida para a preparação de trifluoracetil enol éteres foi ampliada e sistematizada pelo grupo NUQUIMHE e por outros grupos de pesquisa.³¹ Estes desenvolveram metodologias a partir da acilação, via acilantes halogenados, de enol éteres e acetais derivados de acetofenonas,³² propiofenonas *p*-substituídas²⁹, alquilcetonas e cicloalcanonas.³⁰

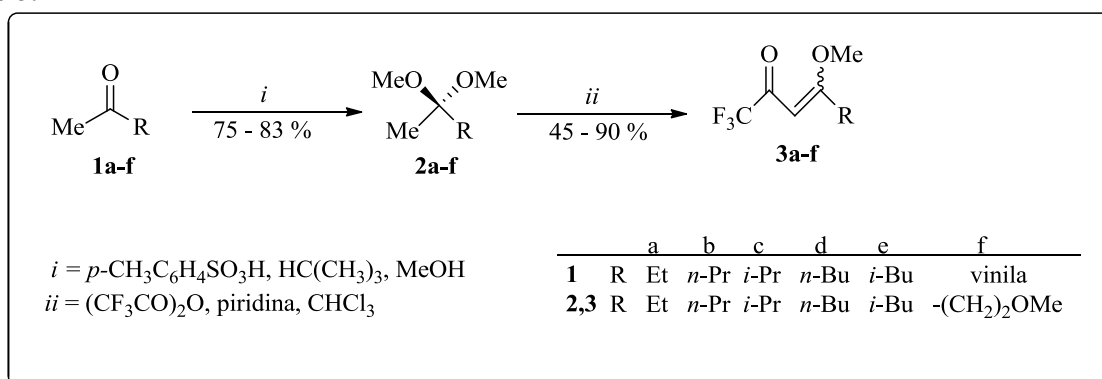
Em 1994 Siqueira e col.³³ realizaram a acilação de acetais com diferentes reatividades através de acilantes halogenados e obtiveram rendimentos de 86 – 95 % (Esquema 5).

Esquema 5:



Em 1999, Bonacorso e col.³⁴ sintetizaram uma nova série de 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alqueno-2-onas, e obtiveram rendimentos de 45 – 90 % (Esquema 6).

Esquema 6:



³¹Druzhinin, S.; Balenkova, E.; Nenajdenko, V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.

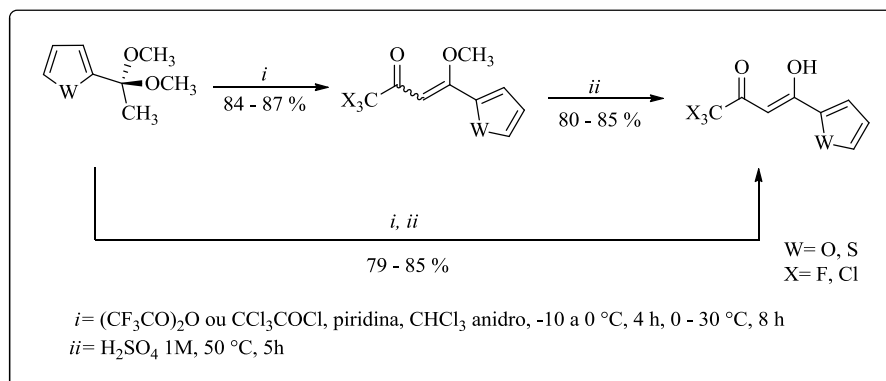
³²(a) Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Cechinel, C. A.; Paim, G. R.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1392. (b) Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Paim, G. R.; Luz, F. M.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3759. (c) Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Navarini, J.; Paim, G. R.; Luz, F. M.; Oliveira, L. M.; Whietan, C. W.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3333.

³³Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova.* **1994**, *17*, 24.

³⁴Bonacorso, 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.

Em 2002, Flores e col.,³⁵ realizaram a acilação de acetais derivados de cetonas contendo grupos heteroaril como substituintes (Esquema 7).

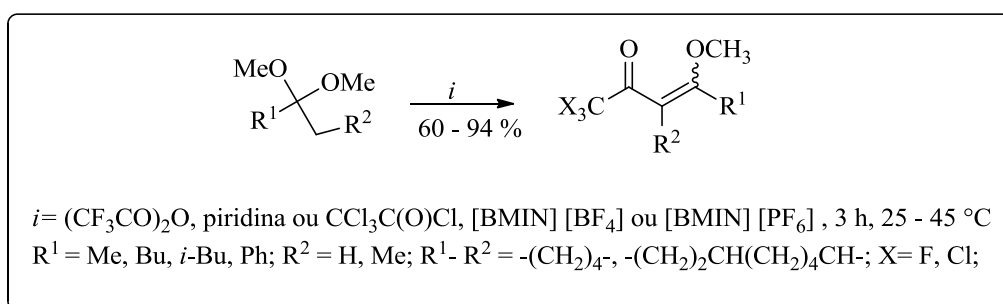
Esquema 7:



Druzhinin e col., em 2007,³¹ publicaram uma revisão referente às diversas metodologias de obtenção de vinil cetonas, bem como suas aplicações na síntese de diversos heterociclos. A partir destes precursores é possível a obtenção de heterociclos de três a sete membros como também de heterociclos condensados.

As metodologias de obtenção de trihaloacetil enol éteres envolvem além dos métodos convencionais, reações utilizando micro-ondas,³⁶ como também através de líquidos iônicos. Dentre as metodologias descritas pelo grupo NUQUIME para estas sínteses, a realizada por Martins e col., em 2009,³⁷ promoveu a síntese de trihaloacetil enol éteres através de acetais e líquidos iônicos como [BMIN] [BF₄] e [BMIN] [PF₆] (Esquema 8). Os trihaloacetil enol éteres foram obtidos com rendimentos de 60 – 94 %.

Esquema 8:



No entanto, o procedimento convencional de obtenção continua sendo o mais utilizado devido à possibilidade de realizar reações em maiores escalas.

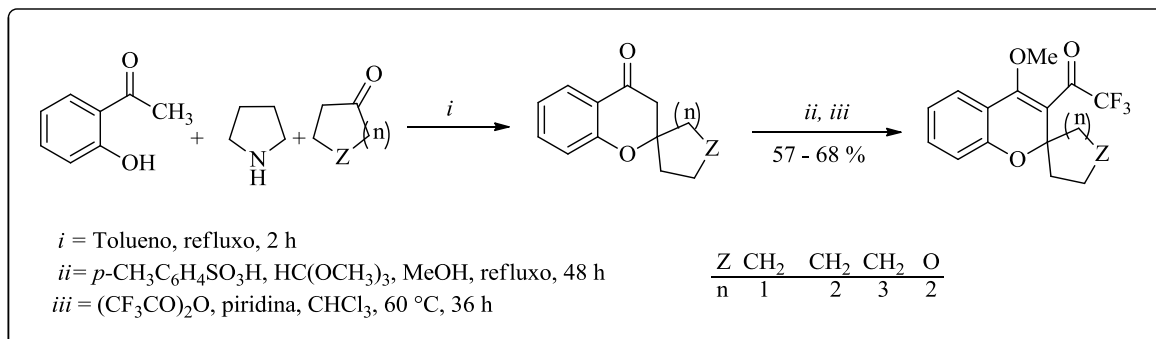
³⁵ Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.

³⁶ Beck, P. H. *Uso de energia de microondas na síntese de enonas e de 4,5-diidropirazóis trihalometil-substituídos*, Tese de Doutorado, Universidade Federal de Santa Maria, **2007**.

³⁷ Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Marzari M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Catal.Lett.* **2009**, *130*, 93.

Recentemente, em 2014, Bonacorso e col.,³⁸ publicaram a síntese de novos derivados trifluormetilados, as espiro trifluormetil cromenonas, com rendimentos de 48 – 61 % (Esquema 9).

Esquema 9:



2.2 Síntese de (Benzo[*d*]azolil) guanidinas

Benzimidazóis e benzotiazóis possuem aplicações em química medicinal devido a sua atividade farmacêutica e biológica. Eles são importantes intermediários na síntese de fármacos e agroquímicos. Parte desses compostos apresentam propriedades farmacológicas como anti-hipertensivo, antiviral, antifúngico, anticâncer, anticoagulante, analgésico entre outras.³⁹

A literatura mostra que os derivados heterocíclicos contendo nitrogênio e enxofre servem de blocos precursores versáteis para a síntese de fármacos.⁴⁰

Benzimidazóis substituídos apresentam atividade biológica contra vários vírus tais como o HIV, Herpes (HVS-1) e vários derivados de influenza. Estes heterociclos funcionalizados também apresentam diversas aplicações, em alguns casos eles agem como ligantes para complexação com metais de transição, que são utilizados para modelar sistemas biológicos em reações orgânicas.³⁹

Sistemas contendo 2-aminobenzotiazóis tem sido estudados como relaxantes musculares e experimentos têm relatado-os como neuroprotetores.⁴¹ Eles são conhecidos também, por possuir promissora atividade anticâncer.⁴²

³⁸ Bonacorso, H. G.; Garcia, F. D.; Belo, C. R.; Tier, A. Z.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. J. *Fluorine Chem.* **2014**, in press, doi.10.1016/j.jfluchem.2014.07.011.

³⁹ Shelkar, R.; Sarode, S.; Nagarkar, J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6986.

⁴⁰ Joseph, J.; Janaki, G. B. *J. Mol. Struct.* **2014**, 1063, 169.

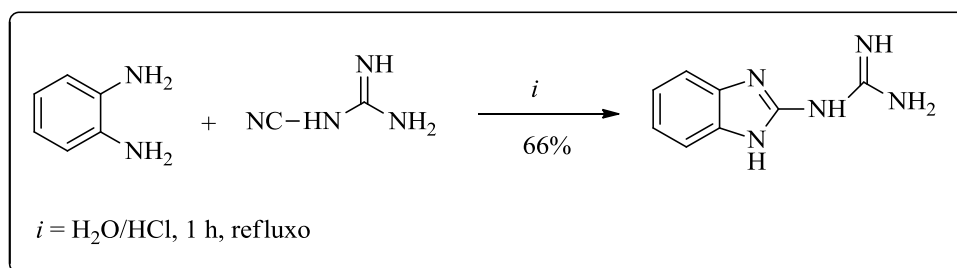
⁴¹ Etaiwa, S. E. H.; Abd El-Aziza, D. M.; Abd El-Zaherb, E. H.; Ali, E. A.. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2011**, 79,1333.

⁴² Kamal, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 3215.

2.2.1 Síntese de 1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)guanidina

Em 1949, King e col.⁴³ promoveram a síntese de 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il) guanidina, (Esquema 10) a partir de cianoguanidina e *orto*-fenilenodiamino. A reação foi realizada em uma solução de água e ácido clorídrico (4:1) por 1 hora a 100 °C. Após arrefecida, a mistura reacional foi neutralizada com uma solução de NaOH 50 % com rendimento de 66 %.

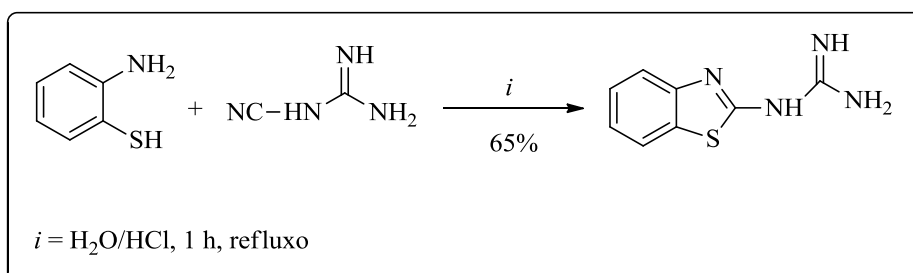
Esquema 10:



2.2.2 Síntese de 1-(Benzo[*d*]tiazol-2-il)guanidina

1-(Benzo[*d*]tiazol-2-il) guanidina foi sintetizada em 1975 por Weiss e colaboradores.⁴⁴ A metodologia utilizada é semelhante a descrita anteriormente por King e col. em 1949. Os precursores, 2-aminotiofenol e cianoguanidina (Esquema 11) foram adicionados a uma solução de água e ácido clorídrico que permaneceu a 80 °C por 1 hora. Após atingir temperatura ambiente, a reação foi neutralizada com uma solução de NaOH 50 %, o produto obtido foi recristalizado em etanol, e apresentou rendimento de 65 %.

Esquema 11:



⁴³ King, F. E.; Acheson, R. M.; Spensley, P. C.; *Chem. Soc.* **1949**, 1396.

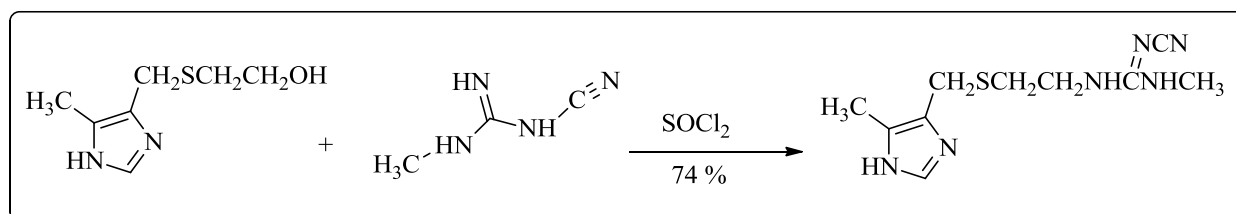
⁴⁴ (a) Weiss, S.; Krommer, H.; Prietzel, H. *Chem-Ztg.* **1975**, *99*, 291 (b) Krommer, H.; Prietzel, H.; Weiss, S. *Chem. Abstr.* **1976**, *84*, 31048.

2.3 Síntese de Derivados Guanidínicos com Aplicações Farmacológicas

Cianoguanidinas têm sido utilizadas há muitos anos na síntese de fármacos. Na década de 70, a síntese da cimetidina representou um marco na história da farmacologia dos agentes que combatem a acidez gástrica. No final de 1978, a cimetidina já estava disponível para uso clínico em 90 países.⁴⁵

Existem diversos processos para a síntese da cimetidina,⁴⁶ entre eles a rota representada no Esquema 12. Nesta síntese foi utilizado um imidazol substituído e um precursor guanidínico, demonstrando assim, um dos potenciais das guanidinas na síntese de fármacos.

Esquema 12:



2.4 Síntese de Pirimidinas

Uma das metodologias mais comuns e versáteis para a síntese de sistemas pirimidínicos envolve reações de ciclização do tipo [3+3]. Dentre as metodologias de síntese desses compostos é possível a utilização de precursores 1,3-dieletrófilicos (C-C-C), provenientes de compostos β-dicarbonílicos e cetonas α-β- insaturadas, e precursores 1,3-dinucleófilos (N-C-N) provenientes da guanidina ou derivados.¹¹

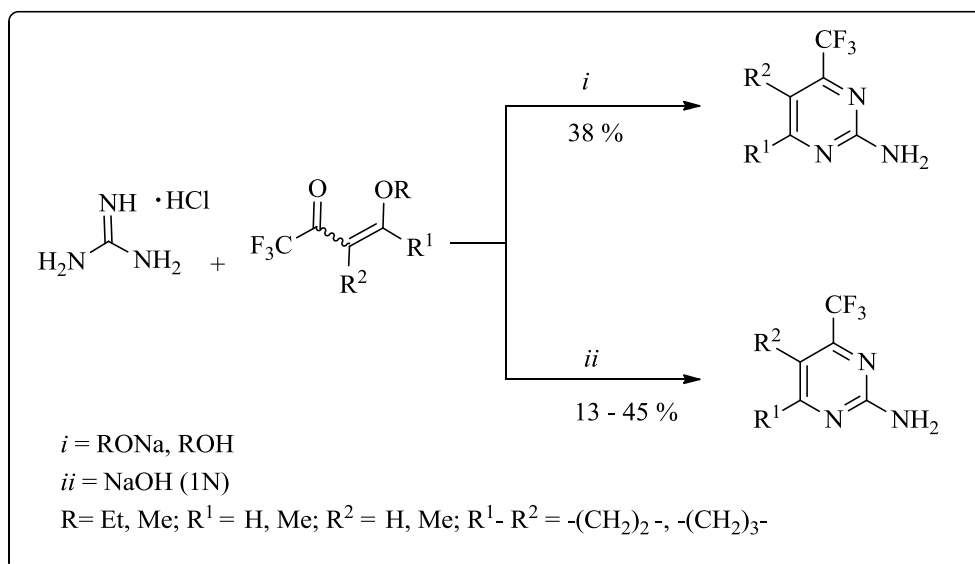
A síntese de pirimidinas trifluorometiladas vem sendo explorada desde a década de 90. A síntese desses compostos desperta interesse devido à grande atividade biológica demonstrada por esses heterociclos.

⁴⁵ Duncan, W. A. M.; Parsons, M. E. *Gastroenterology*, **1960**, 78, 620.

⁴⁶ Villani, A. J.; Petka, L.; Blackburn, D. W.; *J. Labelled Compd Rad.* **1989**, 12, 1395.

Em 1997, Zanatta e col.⁴⁷ sintetizaram 4-trifluormetil-2-aminopirimidinas a partir da reação de ciclocondensação entre 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas e cloridrato de guanidina com rendimentos moderados (Esquema 13).

Esquema 13:



2.5 Síntese de Heteroaril Guanidinas e suas Aplicações Sintéticas

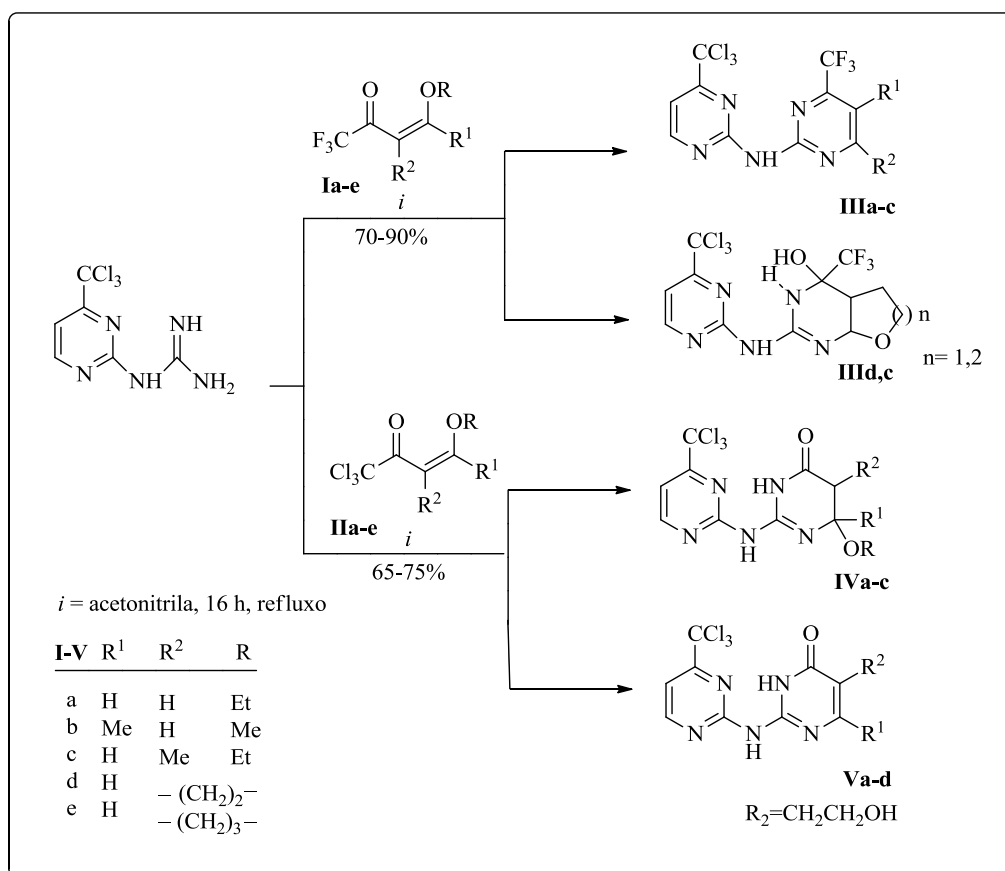
Em 2002, Zanatta e col.⁴⁸ sintetizaram 4-trialometil-dipirimidin-2-il-aminas a partir da reação de ciclocondensação de 4-(triclorometil)-2-guanidinopirimidina com β-álcoxi vinil trialometil cetonas em acetonitrila, obtendo rendimentos de 65 – 90 % (Esquema 14).

A mudança de grupo trifluórmetil para triclorometil levou a formação de diferentes produtos. Visto que, utilizando vinil cetonas triclorometiladas ocorreu a eliminação do grupo CCl₃, diferentemente de quando há a presença de grupo CF₃ na vinil cetona.

⁴⁷ Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl.Chem.* **1997**, *34*, 509.

⁴⁸ Zanatta, N.; Lopes, E. C. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl.Chem.* **2002**, *39*, 943.

Esquema 14:



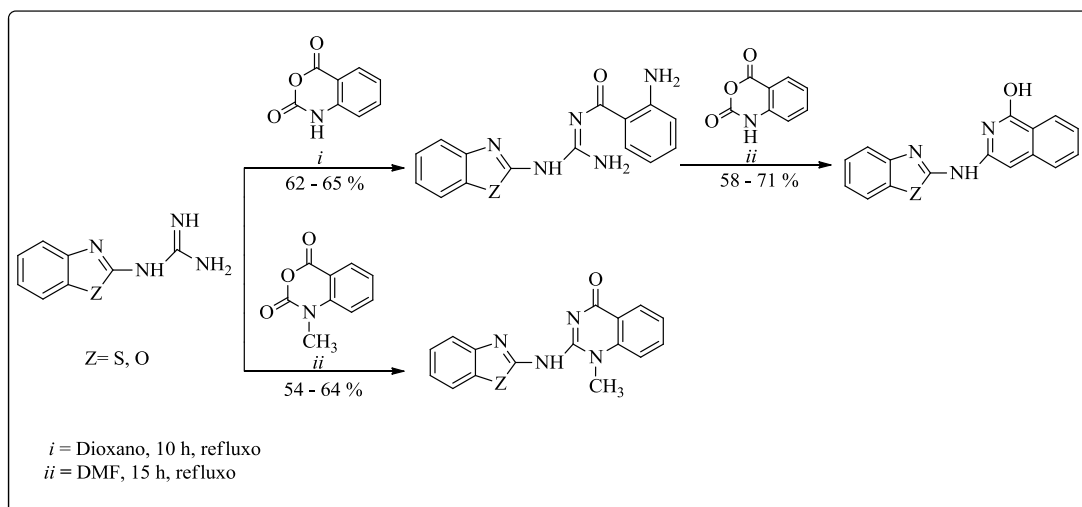
Shikhaliev e col.,⁴⁹ em 2003 realizaram a condensação de heteroarilguanidinas com anidrido isatóico levando a formação de hidroxiquinazolininas e quinazolinonas (Esquema 15).

Os autores realizaram a reação de (benzo[*d*]azolil)guanidinas com anidrido isatóico a fim de obter os produtos intermediários *N*-antraniloil-*N'*-2-(benzo[*d*]azolil)guanidinas, que foram isolados do meio reacional. Essas reações foram realizadas sob refluxo de dioxano por 10 horas com rendimentos de 62 – 65 %. O produto isolado na etapa anterior foi submetido novamente a reação com anidrido isatóico, sob refluxo de DMF por um período de 15 horas e levou a formação de 2-hidroxiquinazolininas com rendimentos de 58 – 71 %.

As quinazolinonas foram obtidas diretamente da reação de (benzo[*d*]azolil)guanidinas com anidrido *N*-metil-isatóico. A reação ocorreu sob refluxo de DMF por um período de 15 horas e levou a formação de produtos com rendimentos de 54 – 64%.

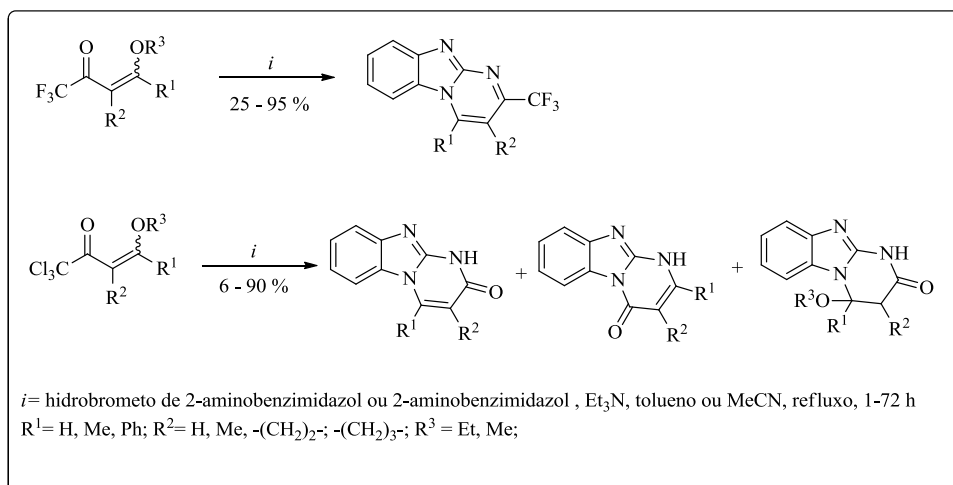
⁴⁹ Shikhaliev, K. S.; Kryl'skii, D. V.; Shestakov, A. S.; Falaleev, A. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2003**, 73, 1216.

Esquema 15:



Mais tarde, em 2006, Zanatta e col,⁵⁰ promoveram a síntese de 2-(trifluorometil)pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis e [1,2-*a*]benzimidazol-2*H*)pirimidinona de interesse biológico, a partir da reação de ciclocondensação de 2-aminobenzimidazol e 4-alcovivinil trialometil cetonas. (Esquema 16). Neste trabalho, os autores observaram que quando foi utilizado o grupo trifluorometila, a reação foi regioespecífica. No entanto, quando utilizaram o precursor contendo o grupo triclorometila, esta não foi seletiva para todos os exemplos realizados. Sendo assim, foram realizadas diferentes otimizações das condições reacionais, e a partir destas, foi possível obter condições específicas de síntese que permitiram alcançar a seletividade. Os autores também demonstram que alguns compostos sintetizados apresentaram atividade inibitória para a enzima topoisomerase-DNA.

Esquema 16:

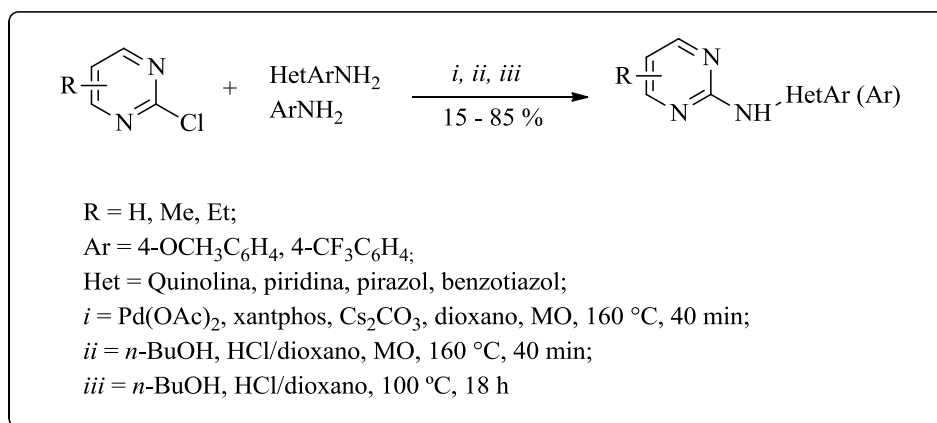


⁴⁹ Shikhaliev, K. S.; Kryl'skii, D. V.; Shestakov, A. S.; Falaleev, A. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2003**, 73, 1216.

⁵⁰ Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Souza, A. E.; Echevarria, A.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*. **2006**, 2305.

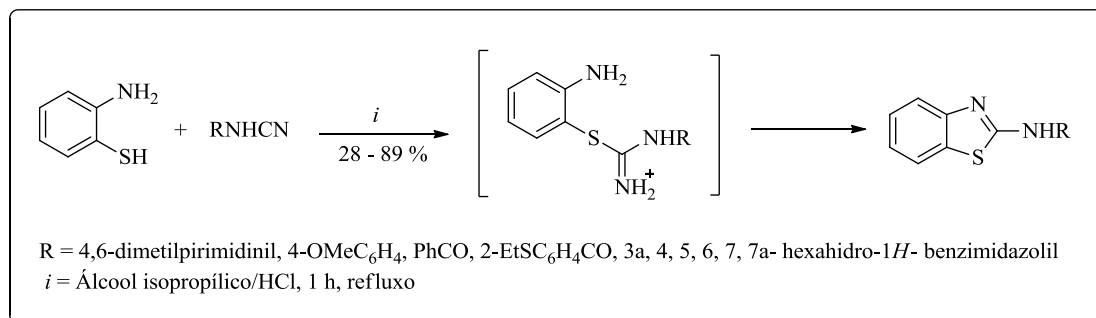
Neste mesmo ano, Zhang e col.,⁵¹ promoveram a síntese de aminopirimidinas 2-heteroaril e 2-aril substituídas (Esquema 17) utilizando catalisadores de paládio e irradiação de micro-ondas. Para obtenção das respectivas aminopirimidinas, foram variadas três diferentes condições reacionais. Os rendimentos variaram de acordo com os respectivos substratos e os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de 15 – 85 %.

Esquema 17:



Em 2007, Shestakov e col.,⁵² realizaram reações de heterociclicização promovendo a formação de aminas secundárias com rendimentos que variaram de 28 – 89 %. As reações de heterociclicização realizadas envolveram a formação de intermediários tiouréias, conforme pode ser visto no Esquema 18.

Esquema 18:

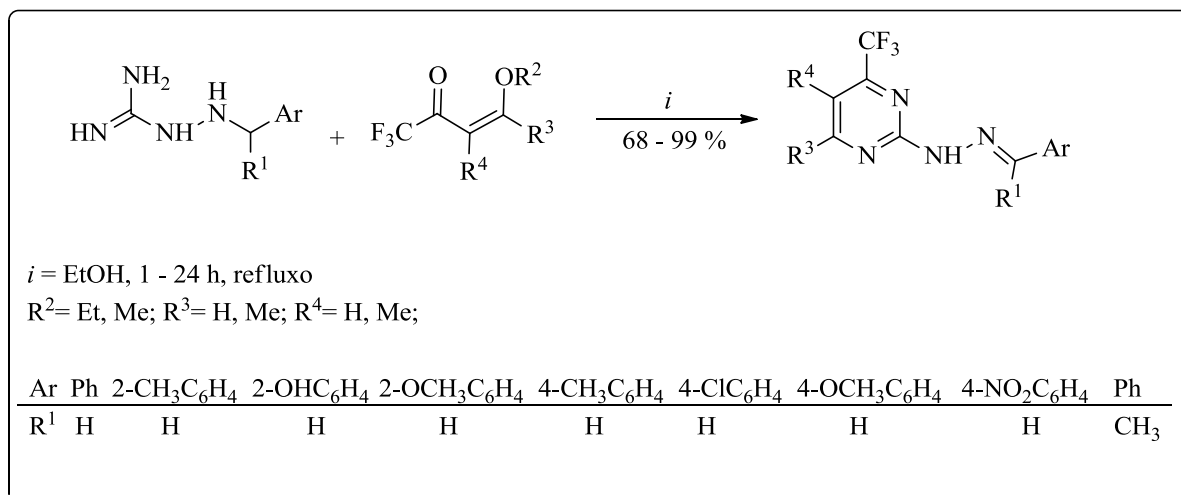


⁵¹ Zhang, H. Q.; Xia, Z.; Vasudevan, A.; Djuric, S. W.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4881

⁵² Shestakov, A. S.; Gusakova, N. V.; Shikhaliev, K. S.; Timoshkina, A. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, 43, 1825.

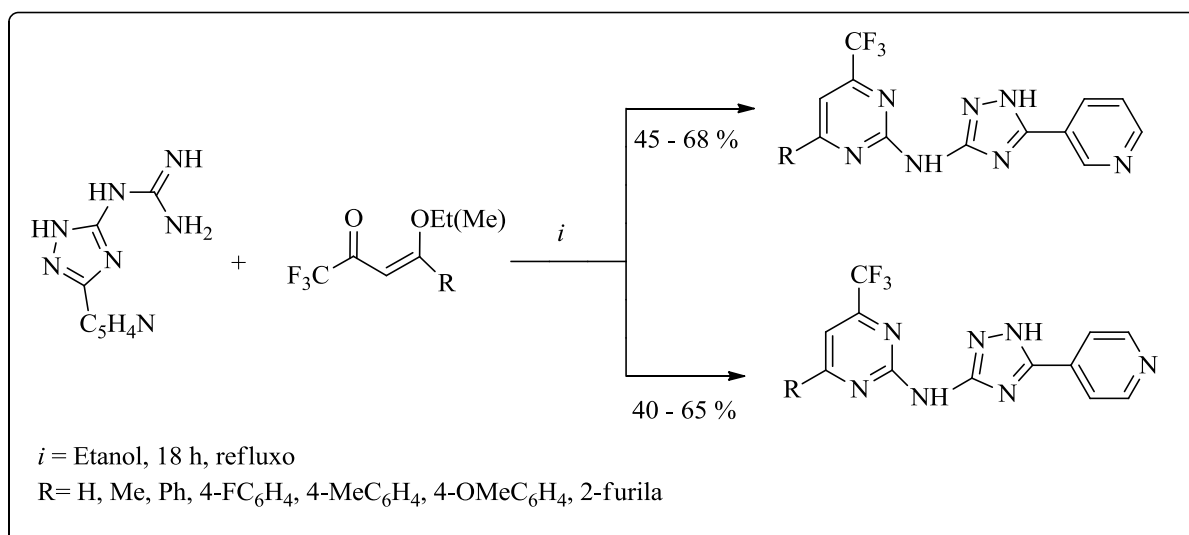
Compostos 2-(*N'*-benzilidenohidrazina)-4-trifluorometil-pirimidinas, com potencial atividade inibidora de *Trypanosoma cruzi* foram sintetizados e testados por Zanatta e col., em 2008.⁵³ Esta síntese foi realizada utilizando *N*-guanidinobenzilimina com trifluoroacetil enol éteres com excelentes rendimentos (Esquema 19).

Esquema 19:



A síntese de *N*-(piridinil-triazolil)pirimidin-2-aminas trifluormetiladas foi realizada por Bonacorso e col. em 2010.⁵⁴ A reação de ciclo condensação procedeu a partir do precursor guanidínico com os respectivos trifluoroacetil enol éteres. A reação foi realizada em refluxo de etanol por 18 h e obteve rendimentos de 40 – 68 % (Esquema 20).

Esquema 20:

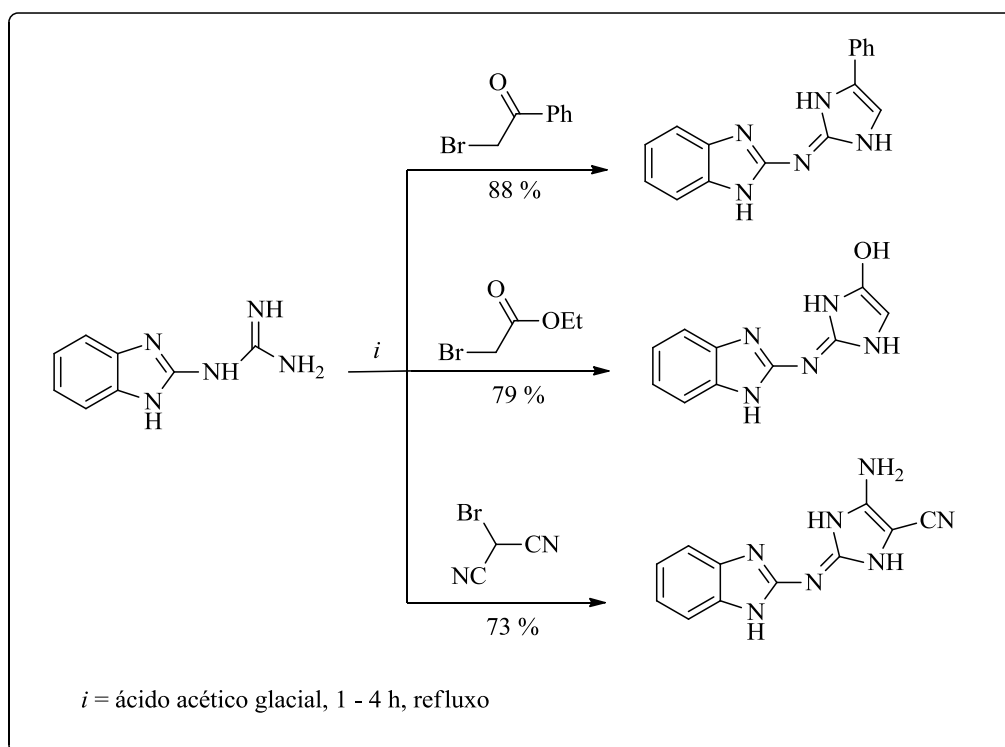


⁵³ Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Santos, J. M.; Mello, D. L.; Fernandes, L. F.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Andricopulo, A. D.; Borchhardt, D. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 10236.

⁵⁴ Bonacorso, H.G.; Bortolotto, G. P.; Navarini, J.; Porte, L. M. F.; Wiethan, C.W.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1301.

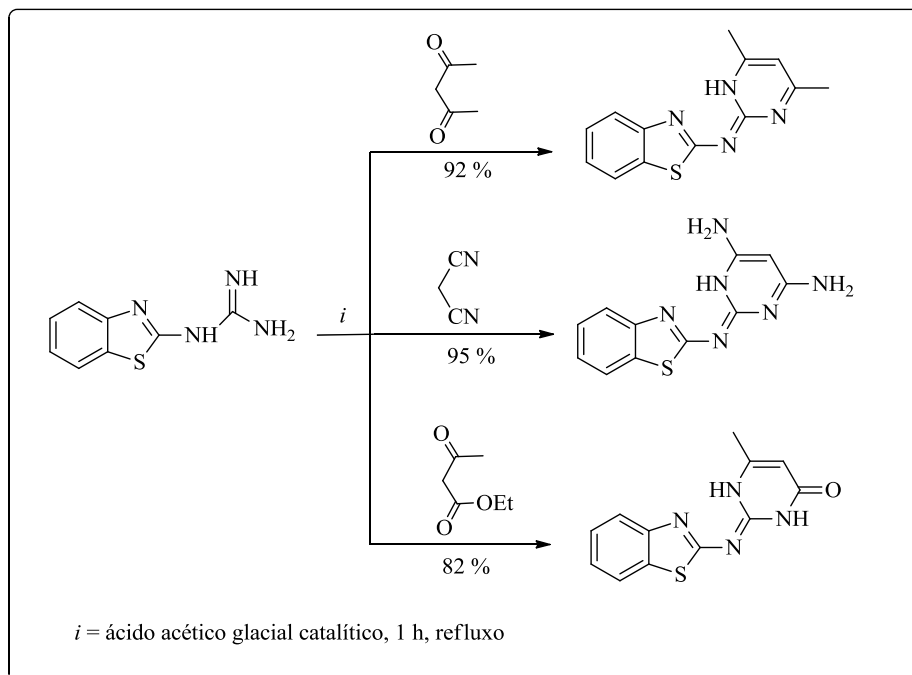
Em 2012 Soliman e col.,⁵⁵ promoveram a síntese de 3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]triazinas e dihidroimidazóis, como também realizaram testes biológicos dos compostos obtidos. As triazinas foram sintetizadas através da reação de heterociclização do tipo [5+1]. Para obtenção destas triazinas, os autores realizaram a reação de 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)guanidina com diferentes cetonas como: ciclopentanona, tiazolidinona, ácido barbitúrico e cânfora. As reações foram realizadas utilizando etanol como solvente na presença de HCl, e levaram a formação dos produtos com rendimentos de 71 – 88 %. Os dihidroimidazóis foram sintetizados através da reação de 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)guanidina com diferentes reagentes como pode ser observado no Esquema 21. A reação foi realizada em ácido acético glacial os produtos formados obtiveram rendimentos de 73 – 88 %. Os dihidroimidazóis sintetizados apresentaram atividade inibitória com diferentes tipos de bactérias testadas.

Esquema 21:



⁵⁵ Soliman, A. M.; Mohamed, S. K.; El-Remaly, A. A.; Abdel-Ghany, H. *Eur J Med Chem.* **2012**, *47*, 138.

Recentemente, em 2014, Soliman e col.,⁵⁶ realizaram a síntese de dihidropirimidinas e dihidropirimidinonas, (Esquema 22) as reações foram realizadas em meio livre de solvente e os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de 82 – 95 %. O respectivo trabalho demonstra também que alguns dos compostos sintetizados apresentaram atividade antibacteriana.

Esquema 22:

⁵⁶ Soliman, A. M.; Mohamed, S. K.; Remaily, A. A.; Ghany, H. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 1202.

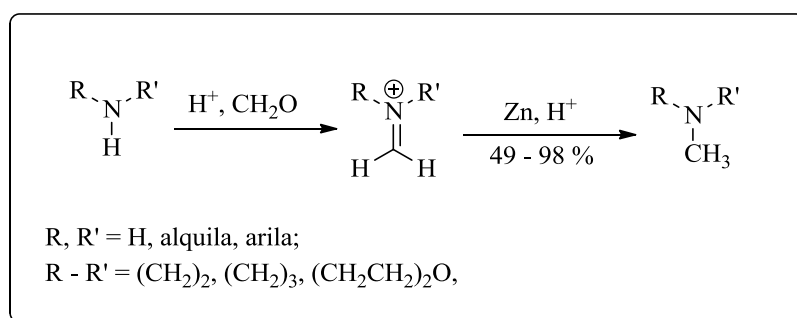
2.6 Reações de *N*-Derivatização em Aminas Arílicas

Reações de *N*-derivatização são amplamente empregadas em síntese orgânica, estas permitem a inserção de diferentes grupos funcionais como também cadeias alquílicas em moléculas. A partir destas técnicas é possível realizar a introdução de grupamentos como nitro a partir de reações de nitração e carbonila por reações de acilação. Dentre os métodos de derivatização, destaca-se também a alquilação que mostra-se como uma técnica simples e versátil para a inserção de cadeias alquílicas em moléculas.

A literatura apresenta diversas metodologias para a inserção de grupamentos alquílicos em moléculas orgânicas. Entre esses procedimentos, os mais utilizados são os que fazem uso de solventes polares apróticos como DMF ou THF, juntamente com de hidreto de sódio ou carbonato de sódio como base.

Também é possível encontrar metodologias diferenciadas para as alquilações, como é o caso da descrita por Silva e col. em 2007,⁵⁷ na qual foi desenvolvida uma metodologia de *N*-alquilação seletiva de aminas primárias, secundárias e aminoácidos utilizando zinco e formaldeído em meio aquoso (Esquema 23). Neste trabalho, os autores relatam que podem ser formados produtos monometilados ou dimetilados, sendo que foi obtida seletividade para somente um deles, não havendo mistura dos dois. Os produtos foram obtidos com rendimentos de 49 – 98 %.

Esquema 23:



⁵⁷ Silva, R. A.; Estevam, I. H. S.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7680.

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesse capítulo serão apresentados os resultados obtidos durante a realização do presente estudo, além da discussão da otimização das condições reacionais e demais considerações acerca do trabalho desenvolvido nesta dissertação.

Inicialmente será descrita a síntese dos dois precursores (benzo[*d*]azolil)guanidinas selecionados para este estudo.

Em seguida, será demonstrada a síntese de uma série de 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas e 2-trifluoracetil-1-metoxicicloexeno a partir da reação de acilação de enól éteres e acetais com anidrido trifluoracético, conforme metodologia descrita por Hojo e col.²⁸ e sistematizada por Martins e col.^{29,30}

Posteriormente, será descrita a síntese de duas novas séries de benzo[*d*]azolil pirimidinil aminas, através da reação de ciclocondensação de 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas e 2-trifluoracetil-1-metoxiciclohexeno, com as respectivas (benzo[*d*]azolil) guanidinas. Após, serão descritas as reações de derivatização das aminas secundárias arílicas com diferentes agentes alkilantes.

A identificação e a elucidação estrutural dos compostos sintetizados foram feitas por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono, Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM), Espectroscopia no Infravermelho e o grau de pureza confirmado através da Análise Elementar (C H N) ou Massas de Alta Resolução.

3.1 Numeração e Nomenclatura das Aminas Arílicas Secundárias e Terciárias (10-17)

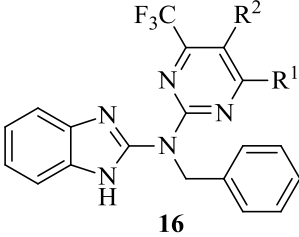
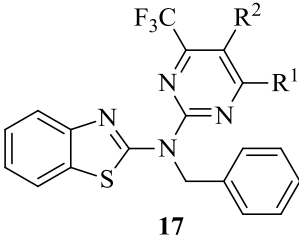
A numeração adotada para os compostos sintetizados neste trabalho está descrita a seguir de forma genérica conforme Tabela 1. A nomenclatura específica consta juntamente com os procedimentos experimentais sintéticos.

Tabela 1. Estrutura e nomenclatura genérica das aminas **10-17**.

Estrutura ^[a]	Nomenclatura (IUPAC)
<p style="text-align: center;">10</p>	<p><i>N</i>-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-aminas</p>
<p style="text-align: center;">11</p>	<p><i>N</i>-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-aminas</p>
<p style="text-align: center;">12</p>	<p><i>N</i>-metil-<i>N</i>-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-aminas</p>
<p style="text-align: center;">13</p>	<p><i>N</i>-metil-<i>N</i>-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-aminas</p>
<p style="text-align: center;">14</p>	<p><i>N</i>-alil-<i>N</i>-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-aminas</p>
<p style="text-align: center;">15</p>	<p><i>N</i>-alil-<i>N</i>-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-aminas</p>

[a] R¹ = H, C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-OCH₃C₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-Tienila; R² = H, CH₃; R¹-R² = -(CH₂)₄-;

Tabela 1. Estrutura e nomenclatura genérica das aminas **10-17** (continuação)

Estrutura ^[a]	Nomenclatura (IUPAC)
 <p style="text-align: center;">16</p>	<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-aminas
 <p style="text-align: center;">17</p>	<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-aminas

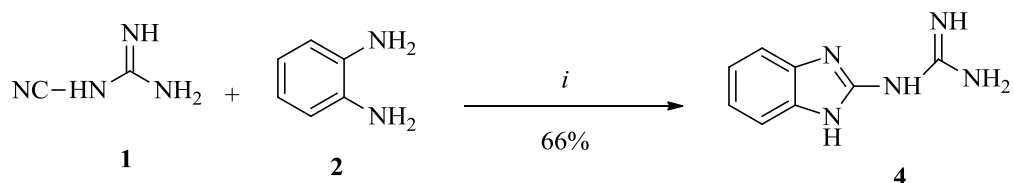
[a] R¹ = H, C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-OCH₃C₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-Tienila; R² = H, CH₃; R¹-R² = -(CH₂)₄-;

3.2 Síntese de (Benzo[*d*]azolil)guanidinas

3.2.1 Síntese de 1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)guanidina (**4**)

A síntese de 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)guanidina (**4**) foi baseada na metodologia de King e col.⁴³ O precursor guanidínico (**4**) foi sintetizado a partir da reação de cianoguanidina (**1**) com *orto*-fenilenodiamino (**2**), na presença de ácido clorídrico (Esquema 24). Após o término do tempo reacional a mistura foi neutralizada com uma solução de NaOH (40%). O precipitado formado foi filtrado e lavado com água e recristalizado em etanol. Com a finalidade de confirmar a estrutura sintetizada realizou-se análises de RMN de hidrogênio e ponto de fusão, e em ambas as análises os valores encontrados estão de acordo com os descritos na literatura.⁴³

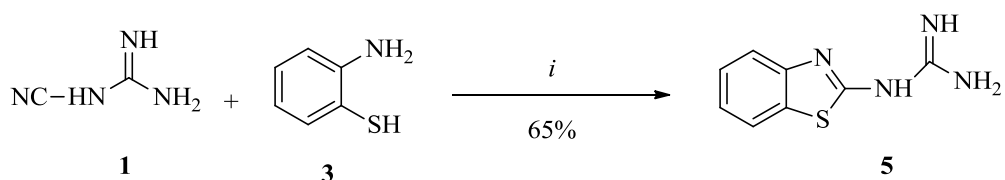
⁴³ King, F. E.; Acheson, R. M.; Spensley, P. C.; *Chem. Soc.* **1949**, 1396.

Esquema 24:

i = H₂O/HCl, refluxo, 1 h

3.2.2 Síntese de 1-(Benzo[d]tiazol-2-il)guanidina (5)

A reação de cianoguanidina (1) com 2-aminotiofenol (3) em meio ácido, leva a formação de 1-(benzo[d]tiazol-2-il)guanidina (5) conforme descrito por Wentz e col.⁴⁴ (Esquema 25). A mistura reacional foi neutralizada com uma de solução de hidróxido de sódio 50 % e observou-se a formação de precipitado, o qual foi filtrado e lavado com água destilada. O produto obtido foi recristalizado em etanol. Após a recristalização foram realizadas análises de RMN de ¹H e ¹³C, como também de ponto de fusão. Os resultados encontrados, bem como o rendimento obtido estão em concordância com os dados descritos na literatura.⁴⁹

Esquema 25:

i = H₂O/HCl, refluxo, 1 h

⁴⁴ (a) Weiss, S.; Krommer, H.; Prietzel, H. *Chem-Ztg.* **1975**, 99, 291 (b) Krommer, H.; Prietzel, H.; Weiss, S. *Chem. Abstr.* **1976**, 84, 31048.

3.3 Síntese de 4-Alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluoralquen-2-onas e 2-trifluoracetil-1-metoxicicloexeno (9)

As reações de acetalização de aldeídos e cetonas e sua posterior acilação, usualmente empregadas pelo grupo de pesquisa NUQUIMHE, são uma sequência reacional para obtenção de blocos 1,3-dieletrofílico. A síntese dos compostos **9a-j** foi baseada nas metodologias descritas por pesquisadores deste grupo, extensivamente discutida na literatura.^{30,35,37}

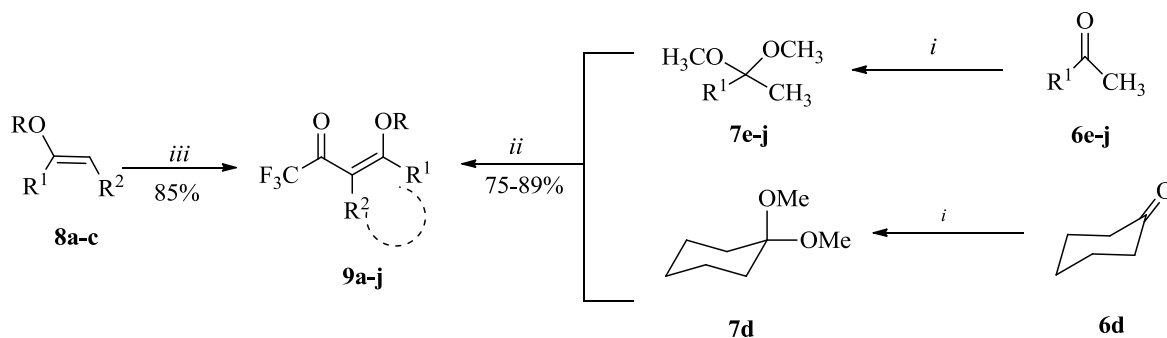
Os compostos precursores **9a-j** foram obtidos através de reações de acilação, adicionando-se anidrido trifluoracético a uma mistura de acetais (**6**) ou de enol éteres (**8**) com piridina e clorofórmio, a reação ocorre em banho de gelo e sob agitação magnética. A reação permaneceu por 16 horas a 45 °C para os acetais derivados de acetofenonas e ciclohexanona, e 24 horas à temperatura ambiente para os enol éteres adquiridos comercialmente. Após o tempo reacional, lavou-se a mistura com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M e, a seguir com água destilada. A fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida em rotaevaporador. Os produtos **9a-j** foram purificados por destilação à pressão reduzida e os compostos foram isolados com rendimentos na faixa de 75 a 89 %. Estes rendimentos são similares com os descritos para os mesmos compostos disponíveis na literatura^{30,35,37} (80 – 94%) (Esquema 26).

³⁰ Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova*. **1994**, *17*, 298.

³⁵ Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova*. **1994**, *17*, 24.

³⁷ Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.

Esquema 26:



i: HC(OCH₃)₃ (1,2 equiv.), MeOH, Ác. *p*-toluenosulfônico, 25 °C, 24 h
ii: (CF₃CO)₂O (2 equiv.), piridina, CHCl₃, 0 - 45 °C, 16 h
iii: (CF₃CO)₂O (1 equiv.), piridina, CHCl₃, 0 - 25 °C, 24 h

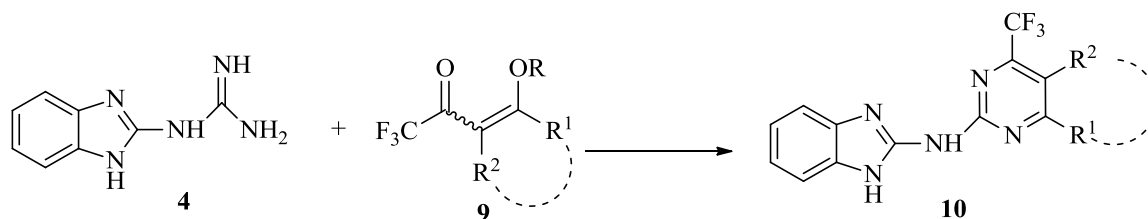
R = CH₃, CH₂CH₃; R¹ (**8,9a-c**) = H, CH₃; R¹ (**6,7,9 e-j**) = C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-OCH₃C₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-Tienila;
 R² = H, CH₃; R¹-R² = -(CH₂)₄-

9	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j
R	Et	Et	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
R ¹	H	H	CH ₃		Ph	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	2-Tienila
				-(CH ₂) ₄ -						
R ²	H	CH ₃	H		H	H	H	H	H	H

3.4 Síntese de *N*-(4-Trifluormetil-piridin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-aminas (**10**)

O Esquema 27 apresenta as reações de ciclocondensação do tipo [3+3] envolvendo 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)guanidina (**4**) e 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (**9**) para a formação de *N*-(pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-aminas (**10**).

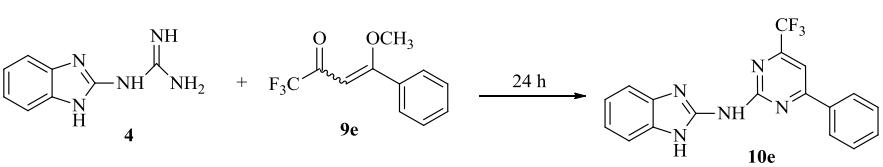
Esquema 27:



Visando determinar as condições reacionais ideais para a obtenção das aminas **10**, optou-se por estudar a síntese do composto **10e**, o qual é derivado da reação de condensação do trifluoracetil enol éter **9e** (R = Me, R¹ = Ph, R² = H) e a guanidina **4**.

Desta forma, diversas condições reacionais foram testadas para a síntese do composto **10e**, as quais são descritas a seguir. Com o objetivo de alcançar a conversão total dos materiais de partida em produtos, foram testadas diferentes condições reacionais, incluindo variações de solventes e temperatura do meio reacional. Primeiramente, foram realizados testes para escolha do solvente mais adequado, utilizando solventes como etanol, água e ainda um meio livre de solvente. Estas escolhas foram baseadas em técnicas descritas na literatura para a síntese de compostos semelhantes.⁴³ Os resultados observados para essa otimização são descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Condições reacionais testadas para otimização do solvente e temperatura.



Reação ^[a]	Solvente	Temperatura (°C)	Rendimento ^[d] (%)
1	Etanol ^[b]	78	55
2	Água ^[b]	100	60
3	[c]	78	38
4	[c]	100	44

[a] Reagentes foram utilizados na relação molar **4:9** = 1:1. [b] Quantidade de solvente = 7 mL. [c] Reação na ausência de solvente. [d] Rendimento do produto isolado.

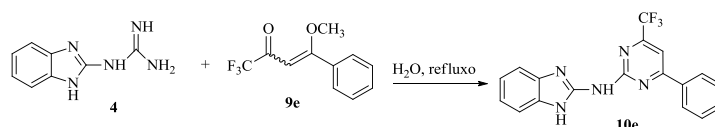
Todas as condições testadas (Testes 1-4, Tabela 2) levaram à formação do produto **10e** com bons rendimentos. A melhor condição foi obtida quando utilizou-se água como solvente no meio reacional (Linha 2, Tabela 2), o qual além de fornecer o melhor rendimento ainda é economicamente viável e ecologicamente correta. A reação em meio livre de solvente também levou a formação de produto, no entanto com menor rendimento.

Assim, visando a aplicação de um dos princípios da química verde,⁵⁹ optou-se pela utilização de solventes e auxiliares mais seguros, como o meio aquoso, estabelecendo a condição da reação número 2 da Tabela 2 como condição padrão para os demais testes.

⁵⁹ Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova.* **2003**, *26*, 129.

A seguir, estudou-se a variação na relação molar dos reagentes para avaliar os efeitos no rendimento final do produto isolado (**10e**). Uma vez que, ao final do tempo reacional, observou-se que ainda restava quantidade razoável do material de partida 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)guanidina (**4**), no etanol resultante da filtração. Sendo assim, testou-se o uso de excesso do precursor 4-metóxi-4-fenil-1,1,1-trifluór-3-buten-2-ona (**9e**) e os resultados obtidos estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3. Condições reacionais testadas para otimização da relação molar.



Reação	Relação Molar (4:9e)	Rendimento (%)
1	1:1	60
2	1:1,5	65
3	1:2	80
4	1:2,5	80

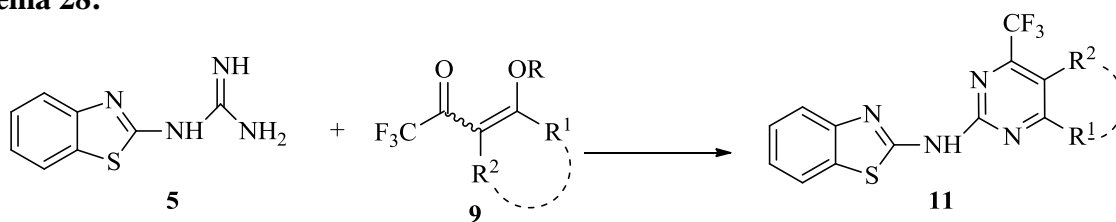
Após a otimização das condições reacionais e determinado o melhor solvente, temperatura e proporção molar mais adequada dos reagentes, estudou-se a variação dos tempos reacionais, os quais foram otimizados individualmente para cada 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**9**) em reação com o precursor 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)guanidina (**4**). Os tempos reacionais variaram de 1 a 24 horas, de acordo com o trifluoracetil enol éter utilizado.

Desta forma, a condição reacional ideal encontrada foi: água como solvente, temperatura de refluxo com uma proporção molar de 1:2 entre **4** e **9**.

3.5 Síntese de *N*-(4-trifluormetil-piridin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-aminas (**11**)

O Esquema 28 mostra as reações de 1-(benzo[*d*]tiazol-2-il)guanidina (**5**) com 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**9**) as quais permitem o isolamento de *N*-(4-trifluormetil-pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11**).

Esquema 28:

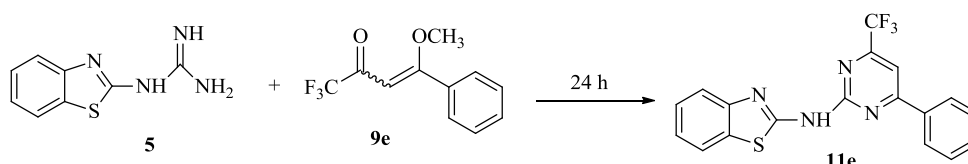


Com a finalidade de determinar as condições reacionais ideais para a obtenção das aminas **11**, optou-se por estudar a síntese do composto **11e**, o qual deriva da reação de condensação do enol éter **9e** ($R = \text{Me}$, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$) e a guanidina **5**.

Foram testadas diferentes condições reacionais, efetuando variações de solventes e temperaturas do meio reacional. As condições reacionais testadas para a síntese das aminas **11** foram baseadas na síntese já realizada anteriormente para os compostos **10a-j**.

Inicialmente testou-se como solvente: etanol e água, realizando a reação em suas respectivas temperaturas de refluxo. As reações também foram feitas em meio livre de solvente, a temperaturas de 70 e 100 °C. Os resultados obtidos podem ser observados na Tabela 4.

Tabela 4. Condições reacionais testadas para otimização do solvente e temperatura.



Reação ^[a]	Solvente	Temperatura (°C)	Rendimento ^[d] (%)
1	Etanol ^[b]	78	72
2	Água ^[b]	100	80
3	[c]	78	56
4	[c]	100	62

[a] Relação Molar **5:9e** = 1:2. [b] Quantidade de solvente= 7 mL. [c] Reação na ausência de solvente. [d] Rendimento do produto isolado.

Todas as condições experimentadas (Reações 1-4, Tabela 4) levaram à formação do produto **11e**. A melhor condição foi obtida quando utilizou-se água como meio reacional (Reação 2, Tabela 4). A proporção molar (2:1) foi testada como anteriormente e demonstrou maior rendimento. Após a otimização das condições reacionais e determinado o melhor solvente, estudou-se a variação dos tempos reacionais, os quais foram otimizados individualmente para cada 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (**9**) em reação frente ao precursor 1-(benzo[*d*]tiazol-2-il)guanidina (**5**). Os tempos reacionais variaram de 8 a 24 horas, de acordo com o trifluoracetil enol éter utilizado.

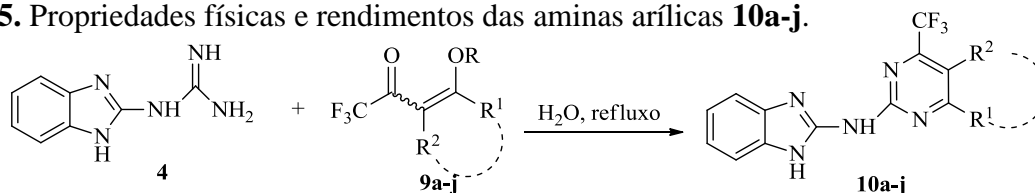
3.6. Purificação das Aminas Arílicas (**10a-j** e **11a-j**)

Após o período reacional adequado a cada reação, os compostos **10a-j** e **11a-j** foram filtrados e lavados com etanol gelado à 0 °C. Utilizou-se solvente gelado a fim de garantir uma melhor purificação dos compostos, visto que, geralmente resfriando a solução ocorre a diminuição da solubilidade do composto sólido, evitando assim perdas e eliminando as impurezas na fase líquida.

Os compostos foram isolados do meio reacional como substâncias sólidas, estáveis ao ar e de alta pureza segundo análise elementar C H N.

A identificação destes compostos foi feita através de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C, cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas, ponto de fusão, análise elementar, massas de alta resolução e espectrometria no infravermelho.

A Tabela 5 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão, análise elementar, e massas de alta resolução dos compostos isolados (**10a-j**)

Tabela 5. Propriedades físicas e rendimentos das aminas arílicas **10a-j**.

Comp.	R ¹	R ²	Rend. (%)	Tempo Reacional (h)	Fórmula/Massa Molecular (g/mol)	Ponto de Fusão (°C)	Análise Elementar (%)		
							Calc.	Experim.	
10a ^[a]	H	H	60	2	C ₁₂ H ₈ F ₃ N ₅ (279,22)	279 - 280	51,62 49,38	2,89 2,93	25,08 23,67
10b	CH ₃	H	80	8	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₅ (293,24)	315 - 316	53,24 53,18	3,44 3,05	23,88 23,88
10c	H	CH ₃	60	1	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₅ (293,24)	263 - 264	53,24 53,13	3,44 3,48	23,88 23,87
10d	-C ₄ H ₈ -		63	24	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₅ (333,12)	320 - 322	57,66 57,42	4,23 4,19	21,01 20,85
10e	C ₆ H ₅	H	80	4	C ₁₈ H ₁₂ F ₃ N ₅ (355,10)	310 - 311	60,85 60,74	3,40 3,28	19,71 19,96
10f	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	H	76	8	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₅ O (285,11)	305 - 306	59,22 58,79	3,66 3,58	18,17 17,94
10g	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	85	16	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₅ (369,12)	314 - 315	61,79 61,40	3,82 3,71	18,96 18,52
10h	4-BrC ₆ H ₄	H	90	4	C ₁₈ H ₁₁ BrF ₃ N ₅ (433,01)	326 - 327	49,79 49,38	2,55 2,55	16,13 15,83
10i	4-FC ₆ H ₄	H	88	2	C ₁₈ H ₁₁ F ₄ N ₅ (373,30)	300 - 301	57,91 57,38	2,97 3,09	18,76 18,95
10j	2-Tienil	H	77	8	C ₁₆ H ₁₀ F ₃ N ₅ S (361,34)	330 - 331	53,18 53,03	2,79 2,59	19,38 19,39

[a] HRMS (ESI): Valor calculado= 280,0773 (M+H⁺); Valor experimental= 280,0814

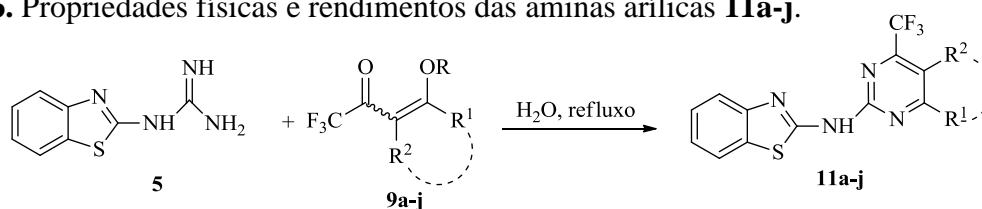
A análise dos dados contidos na Tabela 5 demonstra que as aminas **10** foram obtidas em rendimentos de 60 – 90 %. Observa-se que os rendimentos inferiores foram obtidos para **10a** (R¹, R² = H) 60% e **10c** (R¹ = H; R² = CH₃) 60 %. Os melhores rendimentos foram observados para **10h** (R¹ = 4-BrC₆H₄; R² = H) 90 %, e **10i** (R¹ = 4-FC₆H₄; R² = H) 88 %.

Analisando valores de coeficiente de lumo do carbono 4, conforme descrito por Bonacorso e col.,⁵⁸ observa-se que as vinil cetonas **9a** e **9e** apresentam valores próximos, sendo assim, supõe-se

que as diferenças entre os rendimentos não está relacionada com a nucleofilicidade deste carbono. No entanto, realizando uma comparação entre substituintes alquílicos e arílicos ligados ao carbono 4, supõe-se uma possível influência de efeitos eletrônicos. Sendo que, quando tem-se substituintes alquílicos há a predominância do efeito indutivo, enquanto com substituintes arílicos o efeito de ressonância ou mesomérico é mais pronunciado e assim acarreta maior influência e ocasiona um maior rendimento.

A Tabela 6 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão, análise elementar, e massas de alta resolução dos compostos isolados (**11a-j**).

Tabela 6. Propriedades físicas e rendimentos das aminas arílicas **11a-j**.



Comp.	R ¹	R ²	Rend. (%)	Tempo Reacional (h)	Fórmula/ Massa Molecular (g/mol)	Ponto de Fusão (°C)	Análise Elementar (%)		
							Calc.	Experim.	
							C	H	N
11a	H	H	65	24	C ₁₂ H ₇ F ₃ N ₄ S (296,03)	267 - 268	48,65 48,49	2,38 2,26	18,90 19,29
11b	CH ₃	H	75	24	C ₁₃ H ₁₉ F ₃ N ₄ S (310,29)	285 - 286	50,32 50,13	2,92 2,98	18,06 18,18
11c	H	CH ₃	88	24	C ₁₃ H ₁₉ F ₃ N ₄ S (310,29)	270 - 271	50,32 50,28	2,92 2,97	18,06 18,28
11d	-C ₄ H ₈ -		60	24	C ₁₆ H ₁₃ F ₃ N ₄ S (350,36)	279 - 280	54,85 54,82	3,74 3,74	15,99 15,87
11e	C ₆ H ₅	H	80	24	C ₁₈ H ₁₁ F ₃ N ₄ S (372,36)	275 - 276	58,06 57,97	2,98 3,00	15,05 15,25
11f	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	H	70	24	C ₁₉ H ₁₃ F ₃ N ₄ OS (402,39)	276 - 277	56,71 56,57	3,26 3,06	13,92 14,10
11g	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	60	16	C ₁₉ H ₁₃ F ₃ N ₄ S (386,39)	273 - 274	59,06 58,95	3,39 3,13	14,50 14,75

Tabela 6. Propriedades físicas e rendimentos das aminas arílicas **11a-j** (continuação).

Comp.	R ¹	R ²	Rend. (%)	Tempo Reacional (h)	Fórmula/ Massa Molecular (g/mol)	Ponto de Fusão (°C)	Análise Elementar (%)		
							Calc.	Experim.	
							C	H	N
11h	4-BrC ₆ H ₄	H	80	8	C ₁₈ H ₁₀ BrF ₃ N ₄ S (449,26)	275 - 276	47,91 48,08	2,23 2,22	12,42 12,29
11i	4-FC ₆ H ₄	H	70	8	C ₁₈ H ₁₀ F ₄ N ₄ S (390,35)	269 - 270	55,38 55,35	2,58 2,67	14,35 14,27
11j	2-Tienila	H	60	8	C ₁₆ H ₉ F ₃ N ₅ S ₂ (361,34)	289 - 290	50,79 50,72	2,40 2,40	14,81 14,83

Analisando os dados contidos na Tabela 6 observa-se que as aminas **11** foram obtidas em rendimentos de 60 – 88 %. Verifica-se que os rendimentos inferiores foram obtidos para **11a** (R¹, R² = H) 60 % ; **11d** (R¹-R² = -C₄H₈-) 60 % e **11j** (R¹= H; R² = 2-Tienila) 60 %. O melhor rendimento foi observado para **11b** (R¹= H; R² = CH₃) 88 %.

3.7 Identificação espectroscópica dos compostos (10a-j)

3.7.1 Identificação por RMN ¹H e ¹³C

A identificação dos compostos foi realizada por RMN ¹H e ¹³C. No entanto, devido aos compostos sintetizados apresentarem baixa solubilidade em: CDCl₃, D₂O, CD₃COCD₃ e DMSO-*d*₆, a obtenção de RMN ¹³C {¹H} a partir de amostras líquidas foi possível para as aminas **10a,10c, 10d** e **10i**. Análises de RMN de ¹³C no estado sólido foram realizadas para as demais aminas da série em espectrômetro de 600 MHz a fim de auxiliar na elucidação dessas estruturas. Os espectros realizados podem ser visualizados no anexo I desta dissertação.

Os espectros obtidos a partir de amostras líquidas foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

A atribuição dos sinais para os compostos (**10a-j**) foi baseada a partir da interpretação dos dados do composto (**4**) como também em dados contidos na literatura para compostos similares⁵¹, conforme pode ser observado na Figura 5.

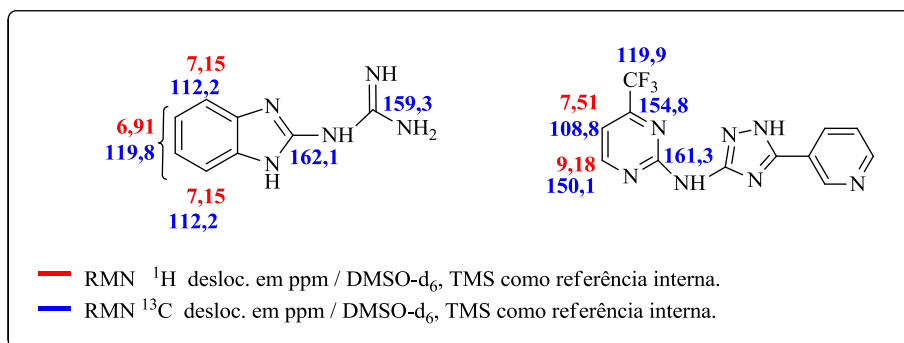


Figura 5. Valores de deslocamentos químicos de compostos semelhantes.

A seguir serão apresentados os dados espectroscópicos, como também a atribuição dos sinais de RMN de hidrogênio e carbono do composto **10a**, como exemplo da série **10**.

O espectro de RMN de hidrogênio do composto **10a** mostrou um simpleto em 11,94 ppm, referente a dois hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênio, um dos hidrogênios ligado ao nitrogênio do anel benzimidazol e o outro ao nitrogênio exocíclico. Em 8,96 ppm observa-se um duplete referente ao hidrogênio H-6' com $J = 5$ Hz, em 7,43 ppm outro duplete, referente ao hidrogênio H-5' com $J = 5$ Hz. Os hidrogênios referentes aos anel aromático do benzimidazol aparecem como multipletos em 7,51 – 7,49 (hidrogênios 4 e 7) e 7,10 – 7,09 ppm (hidrogênios 5 e 6) (Figura 6).

Salienta-se que devido a pequena solubilidade dos compostos sintetizados, algumas análises realizadas para esta série **10a-j** apresentaram uma baixa resolução do espectro.

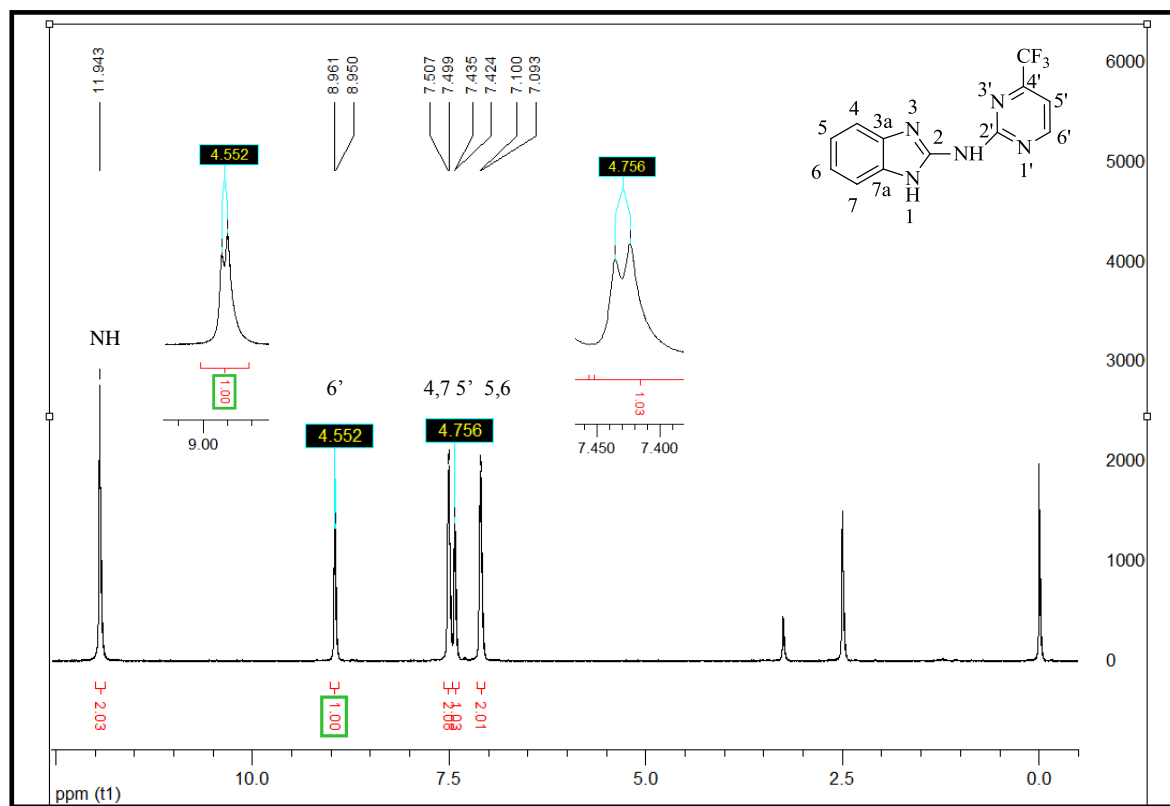


Figura 6. Espectro de RMN ¹H a 400,13 MHz de *N*-(4-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10a**), registrado em DMSO-*d*₆.

O espectro de RMN ¹³C {¹H}, para o composto *N*-(4-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il-amina (**10a**) (Figura 7) apresenta sinal de 161,8 ppm referente ao carbono C-2. O carbono 2' apresenta sinal em 159,9 ppm. O carbono C-6' apresenta sinal em 148,5 ppm. Os demais carbonos aromáticos referentes ao anel benzimidazol exibem sinais em 136,4 ppm referentes aos carbonos 3a e 7a, em 121,5 ppm carbonos 5 e 6 e em 113,9 ppm o sinal referente aos carbonos 4 e 7. O carbono do CF₃, mostra um sinal em forma de um quarteto em 120,9 ppm com ¹J_{C-F} = 275 Hz. O carbono C-4', ligado ao grupo CF₃ outro quarteto em 155,8 ppm com ²J_{C-F} = 34 Hz. O carbono C-5' também apresenta o sinal de um quarteto em 109,2 ppm com ³J_{C-F} = 2 Hz.

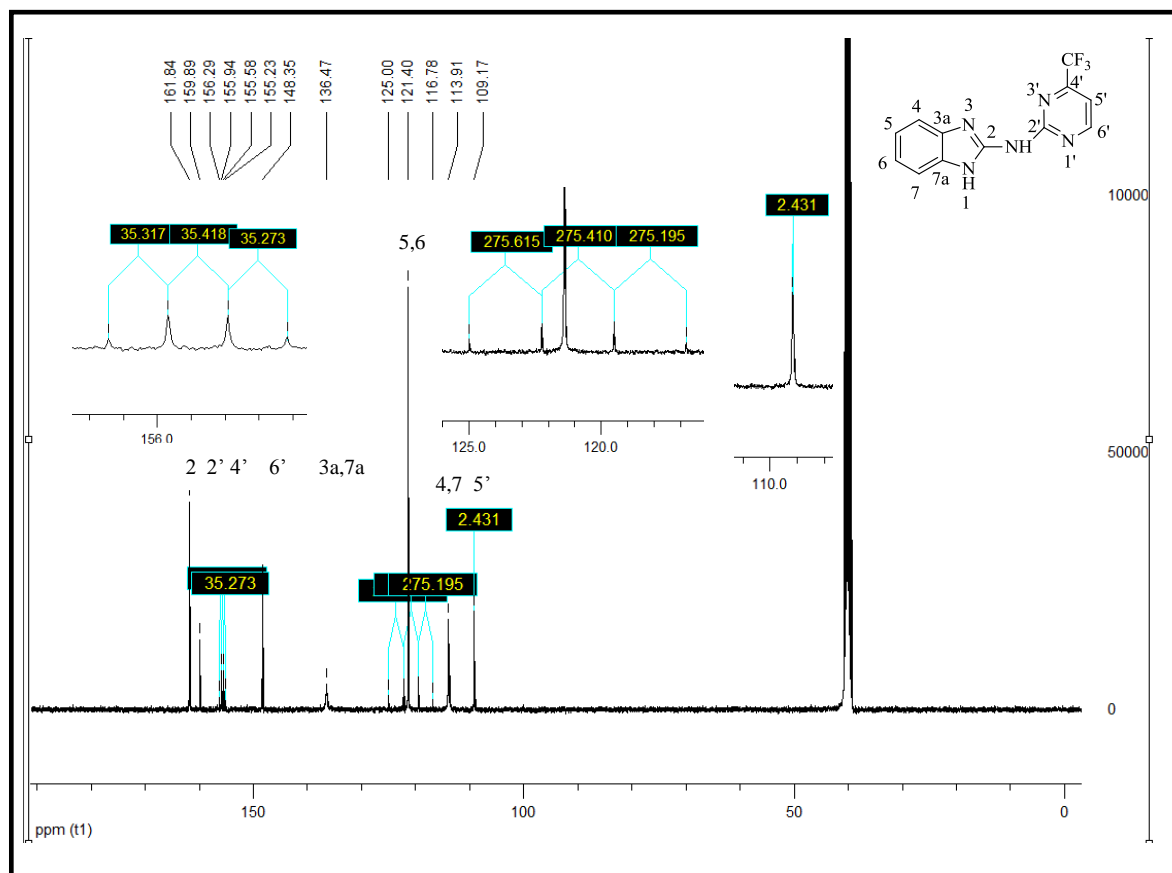


Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz de *N*-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10a**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

3.7.2 Análise de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ em estado sólido

Devido a baixa solubilidade dos compostos sintetizados realizou-se análises de RMN de carbono em estado sólido, as amostras foram realizadas em espectrômetro de 600 MHz. As amostras foram compactadas em rotores de ZrO_2 . Os espectros de ^{13}C foram referenciados utilizando glicina e os deslocamentos químicos foram recalculados para o Me_4Si [para o carbono carbonílico (glicina)] = 176,1 ppm.

Acoplamentos dipolares e efeitos anisotrópicos de blindagem podem fazer com que os sinais dos espectros tornem-se alargados. Estes dois efeitos também ocorrem quando a análise é realizada em solução, no entanto, neste caso, estes efeitos não são observados e não afetam a visualização dos sinais.

Dependendo do composto analisado, se a amostra é girada a uma velocidade menor que a interação anisotrópica, torna-se visível uma variedade de bandas laterais (*side bands*), visto que, em

alguns casos, o limite máximo de giro não é suficiente para eliminar esta interferência e a anisotropia magnética não é totalmente anulada. Diferentemente de análises de RMN em solução, na qual as moléculas reorientam-se rapidamente.

Na Figura 8 encontra-se o espectro de RMN ^{13}C obtido para a amina **10a**. Realizando uma comparação deste, com o espectro de RMN ^{13}C da amina **10a** no estado líquido foi possível realizar a atribuição dos sinais de RMN ^{13}C no estado sólido. Observou-se que alguns sinais apareceram alargados e são referentes a mais de um carbono. No entanto, a sobreposição ocorre devido à uma menor separação de sinais, proveniente da técnica utilizada. Salienta-se também, que não houve variações consideráveis no deslocamento químico dos carbonos entre as duas análises.

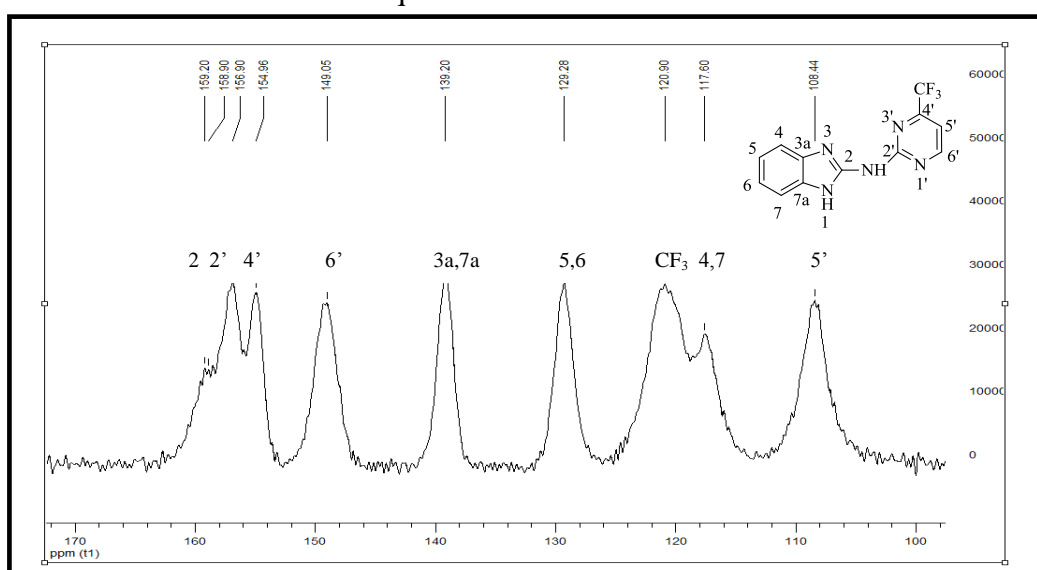


Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C no estado sólido, realizado a 600 MHz de *N*-(4-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10a**).

Na Tabela 7 a seguir é possível observar uma comparação entre os deslocamentos químicos encontrados nas duas diferentes análises.

Tabela 7. Valores comparativos entre os deslocamentos químicos dos carbonos.

Carbono	C-2	C-2'	C-4'	C-6'	C-3a,7a	C-5,6	C-4,7	C-5'	CF ₃
RMN em solução δ (ppm)	161,84	159,9	155,8	148,5	136,4	121,5	113,9	109,2	120,9
RMN sólido δ (ppm)	159,2	158,9	156,9	149,0	139,2	129,2	117,6	108,4	120,9

Analisando os dados contidos na Tabela 7, observa-se pequena diferença entre os valores para os deslocamentos químicos dos carbonos. Uma diferença considerável entre as duas análises, é a largura dos sinais, sendo que, quando a análise é realizada no estado sólido não é possível a visualização dos acoplamentos e dos quartetos referentes ao grupo CF_3 . Os acoplamentos ocorrem da mesma forma que em solução, no entanto, devido a grande anisotropia das amostras e o alargamento dos sinais, não é possível esta visualização. Sendo assim, realizou-se a atribuição deste grupamento por analogia a análise realizada no estado líquido.

3.7.3 Identificação espectroscópica dos compostos (11a-j)

3.7.3.1 Identificação por RMN ^1H e ^{13}C

A identificação dos compostos foi realizada por RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$. Porém, novamente não foi possível a obtenção de análises de ^{13}C para todos os compostos sintetizados, devido a sua baixa solubilidade na maioria dos solventes orgânicos. Desta forma, foram realizadas análises de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ em estado sólido. Os espectros realizados podem ser consultados no anexo I desta dissertação.

Os espectros de RMN obtidos em solução foram registrados em $\text{DMSO-}d_6$, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A atribuição dos sinais para os compostos (11a-j) foi baseada na interpretação dos dados do composto **5** e em dados contidos na literatura para compostos similares,⁵¹ conforme pode ser visto na Figura 9.

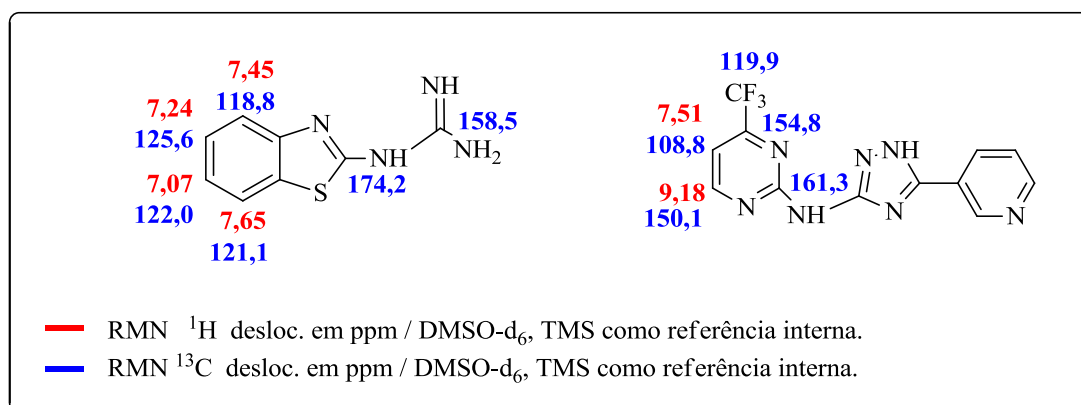


Figura 9. Valores dos deslocamentos químicos descritos na literatura utilizados como referência para atribuição das aminas **11a-j**.

Na sequência serão apresentados os dados espectroscópicos, como também a atribuição dos sinais de RMN de hidrogênio e carbono da amina **11a**, como exemplo da série **11**.

O espectro de RMN de hidrogênio do composto **11a** mostrou um duplete em 9,00 ppm referente ao H-6' com constante de acoplamento $^1J_{\text{H-H}} = 5$ Hz; outro duplete em 7,50 ppm, com $^1J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, referente ao H-5'. Os sinais referentes aos hidrogênios H-7 e H-4 são vistos como dupletos em 7,95 e 7,70 ppm respectivamente, com $J_{\text{H-H}} = 8$ Hz ambos. Os hidrogênios H-5 e H-6 apresentam sinais observados como duplos tripletos em 7,41 e 7,26 ppm, com $^1J_{\text{H-H}} = 7$ Hz e $^2J_{\text{H-H}}$ de 1Hz (Figura 10).

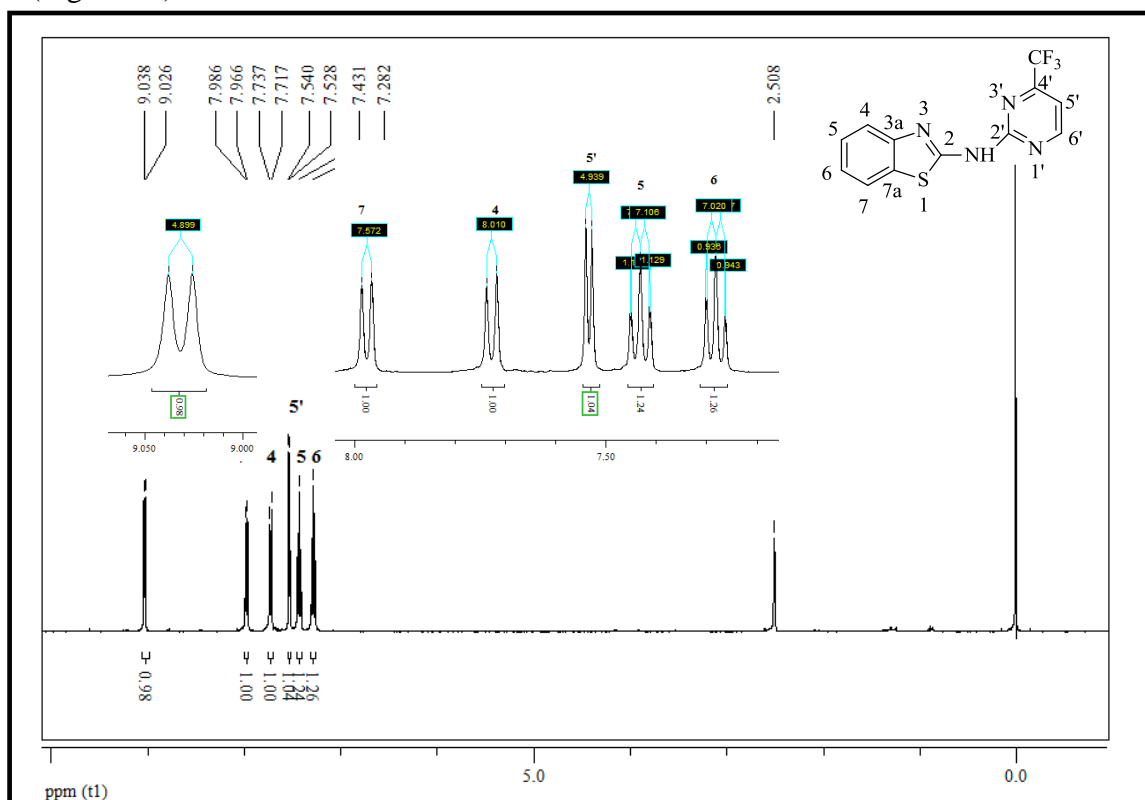


Figura 10. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de *N*-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11a**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

A atribuição do H-6' foi feita devido a sua multiplicidade e principalmente ao seu deslocamento químico, sendo que esse sinal aparece desblindado devido a vizinhança com um átomo de nitrogênio da pirimidina, gerando assim, o sinal em campo mais baixo que os demais hidrogênios. Outro fator contribuinte para essa atribuição é que nos demais exemplos a posição 6' está ocupada por grupos substituintes, fazendo com que este sinal não apareça nos respectivos espectros.

Os hidrogênios H-7 e H-4, foram atribuídos através do desdobramento de sinais, o qual é bem característico, apresentando dupletos, referentes ao acoplamento com o hidrogênio vizinho e com base no deslocamento químico de compostos similares descritos na literatura.

A atribuição dos sinais H-5 e H-6 foi realizada também com referência ao desdobramento de sinais, o qual apresentou duplos tripletos, podendo-se observar os acoplamentos do hidrogênio com dois hidrogênios vizinhos, gerando o sinal com $^1J_{\text{H-H}} = 7$ e o valor referente ao 2J , devido ao acoplamento a longa distância entre os hidrogênios aromáticos $^2J_{\text{H-H}} = 1$.

Observa-se que quando há a presença de substituinte na posição 6' do anel pirimidínico, os compostos apresentam um sinal característico de um simpleto na região de 7 a 8 ppm, e referente à H-5'.

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, para o composto *N*-(4-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-il-amina (**11a**) (Figura 11) apresenta um sinal a 162,3 ppm referente ao carbono C-2. O carbono C-2' aparece em 159,4 ppm. O carbono C-6' apresenta um sinal em 149,5 ppm. Os demais carbonos aromáticos do anel benzotiazol, encontram-se em 132,4; 126,5; 123,4 e 120,3 ppm. O carbono do CF₃, mostra um sinal em forma de um quarteto em 121,4 ppm com $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, e o carbono C4', que está ligado ao grupo CF₃ outro quarteto em 154,9 ppm com $^2J_{\text{C-F}} = 35$ Hz. Também é possível realizar a identificação do C5', que também apresenta-se como um quarteto em 110,2 ppm com $^3J_{\text{C-F}} = 2$ Hz.

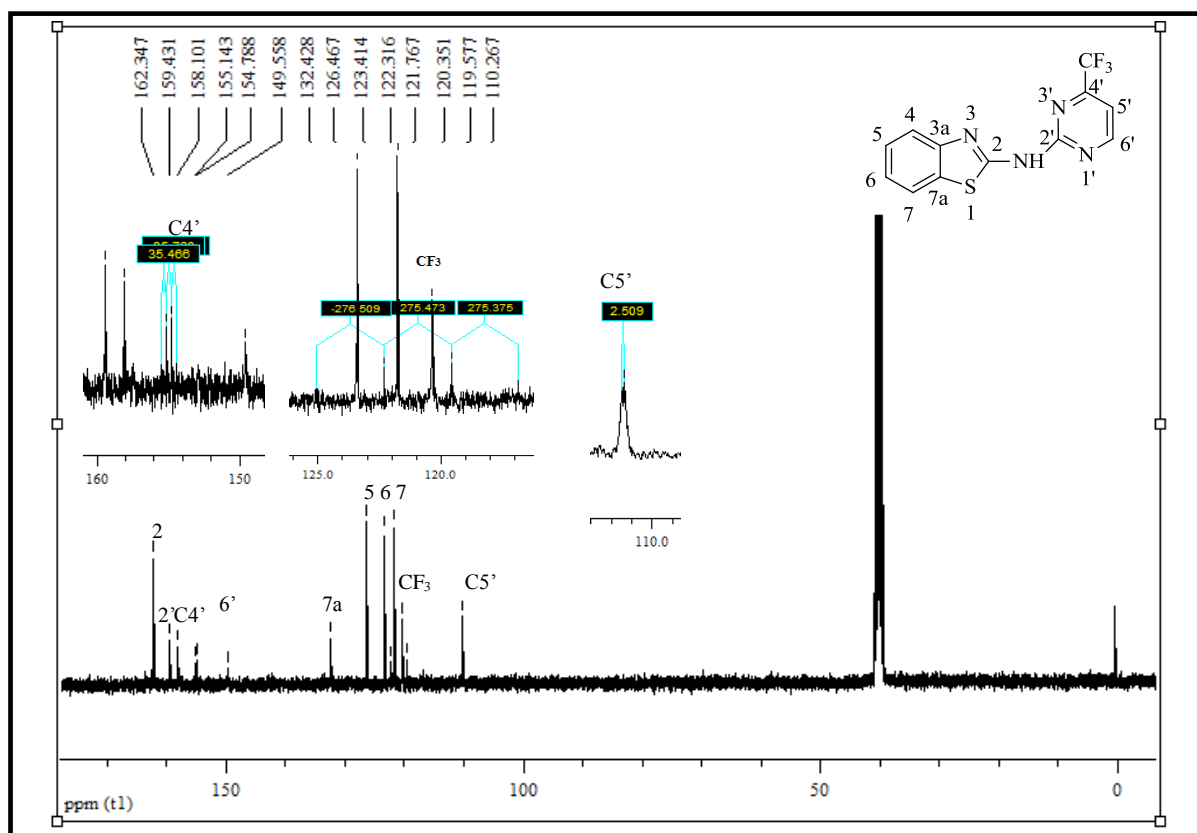


Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz, de *N*-(4-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-il-amina (**11a**), registrado em DMSO-*d*₆.

3.7.4 Identificação por espectrometria de massas (CG/EM)

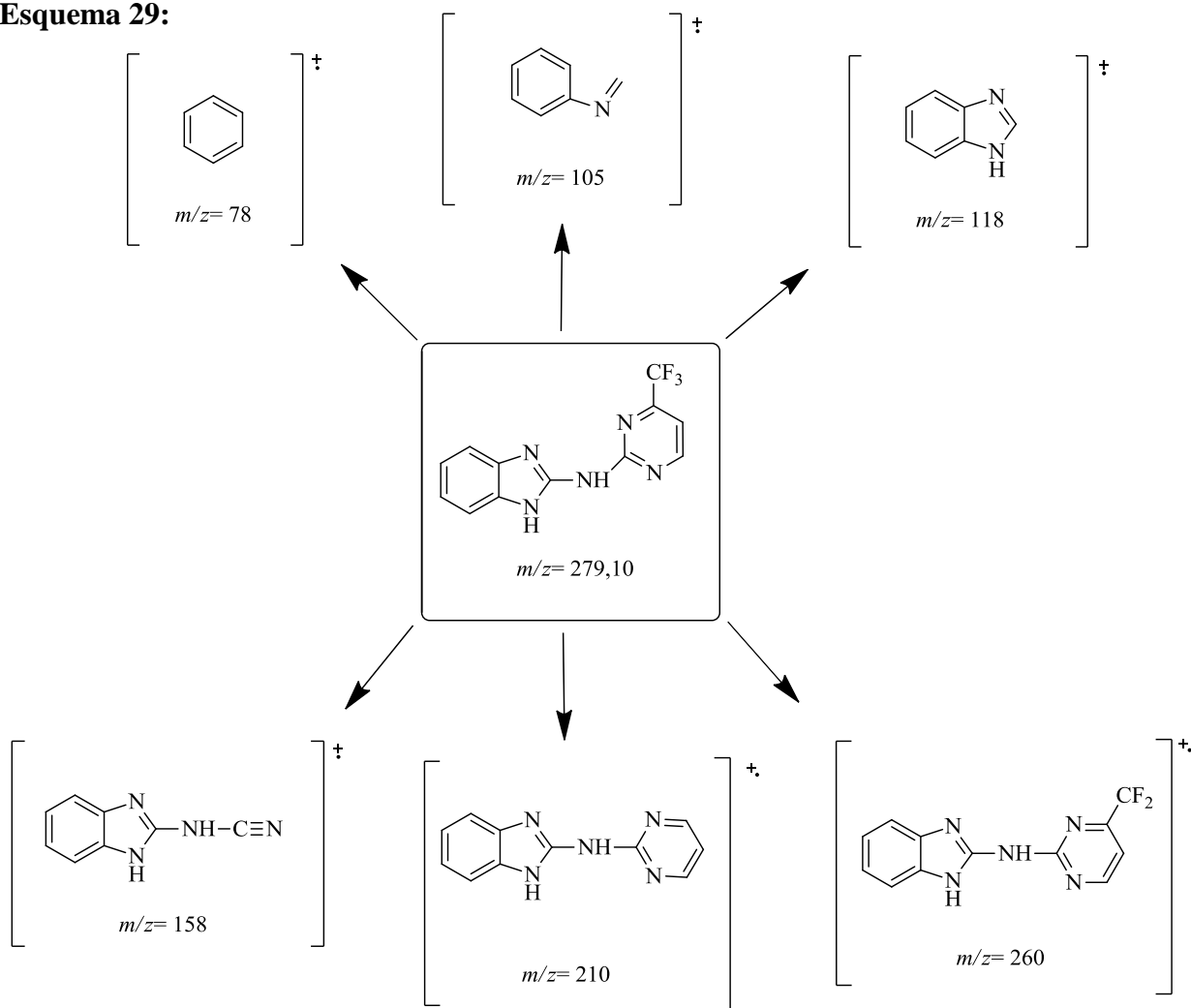
Com a finalidade de demonstrar o mecanismo de fragmentação de massas utilizou-se o composto **10a** e **11a** como exemplos das séries **10** e **11** respectivamente. Os demais espectros encontram-se no Anexo II desta dissertação.

Os espectros de massas apresentaram uma série de fragmentos ionizados, utilizando energia de 70 eV.

O provável mecanismo de fragmentação da amina **10a** está representado no Esquema 29 e Figura 12.

Os principais fragmentos que podem ser observados são: o íon molecular ($m/z = 279$), o fragmento resultante da perda do grupo CF_3 ($m/z = 260$), o fragmento resultante da quebra do anel da pirimidina ($m/z = 158$), o íon relativo ao anel benzimidazol ($m/z = 118$), o fragmento referente à quebra do anel benzimidazol ($m/z = 105$) e o fragmento referente ao anel aromático ($m/z = 78$).

Esquema 29:



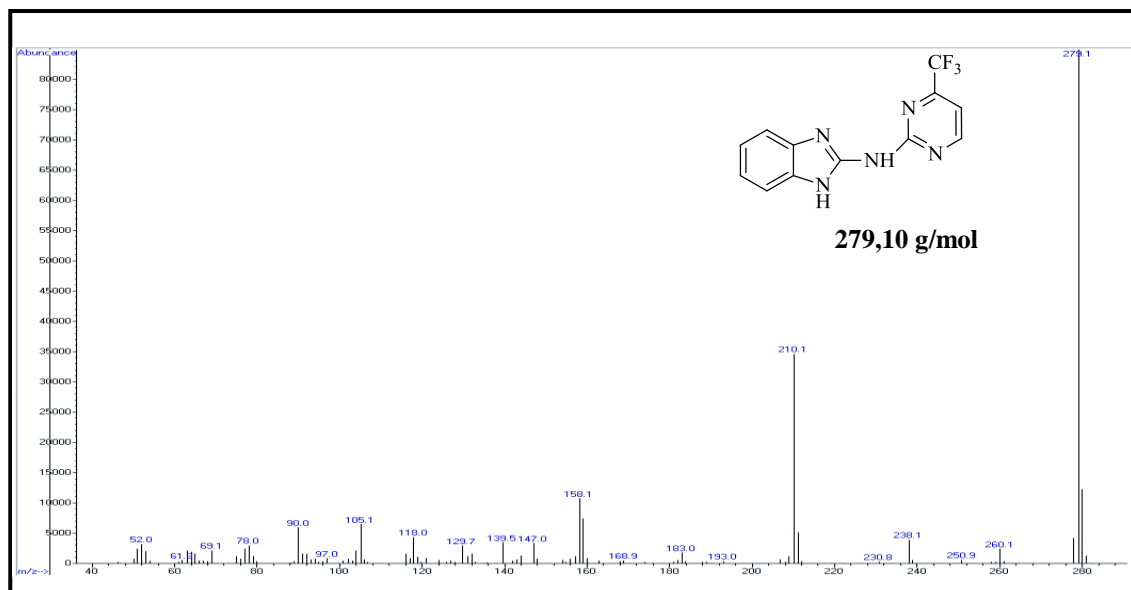
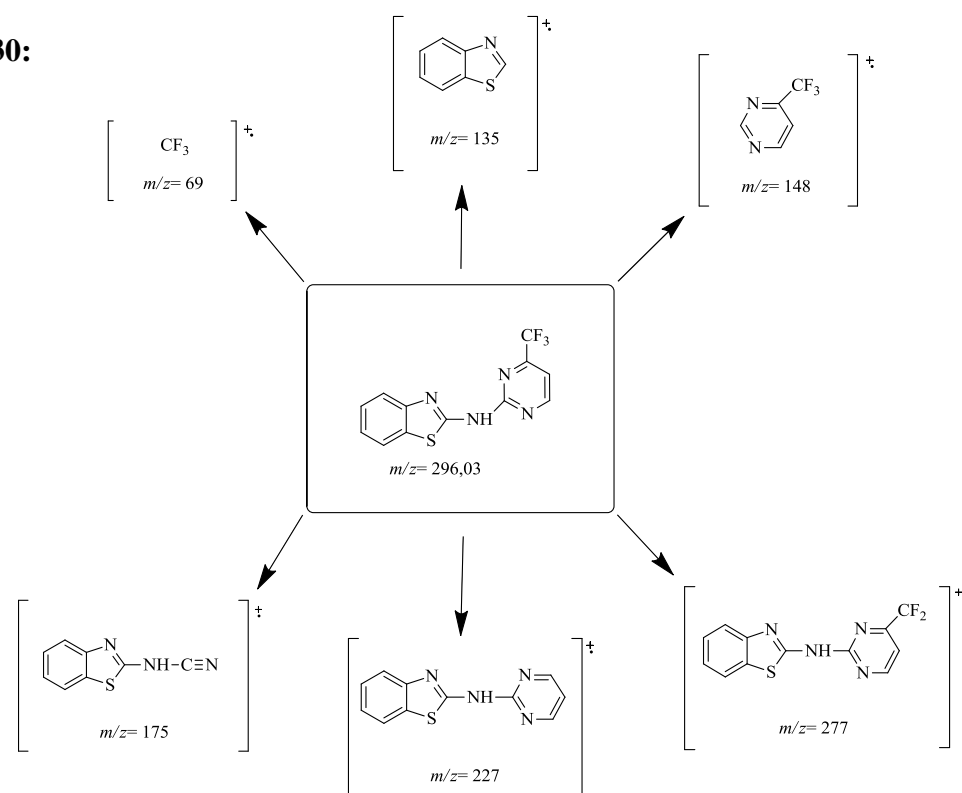


Figura 12. Espectro de Massas (GC-EI) do composto **10a**.

O provável mecanismo de fragmentação do composto **11a** está representado no Esquema 30 e Figura 13. Observando-se este padrão de fragmentações pode-se observar os principais fragmentos que são: o íon molecular ($m/z = 296$), o fragmento resultante da perda de um átomo de flúor ($m/z = 277$), o fragmento resultante da perda do grupo CF_3 ($m/z = 227$), o fragmento resultante da quebra do anel da pirimidina ($m/z = 175$), o íon relativo ao anel da pirimidina contendo o grupo CF_3 ($m/z = 148$), o íon relativo ao anel benzotiazol ($m/z = 135$), e o íon relativo ao grupo CF_3 ($m/z = 69$).

Esquema 30:



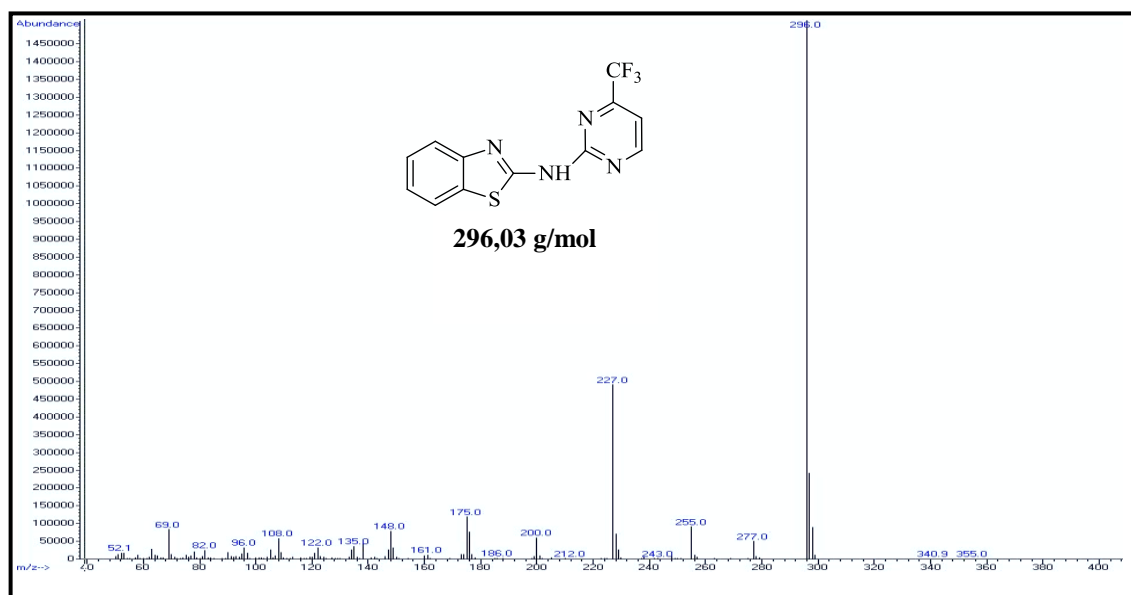


Figura 13. Espectro de massas da amina arílica **11a**.

3.7.5 Identificação por espectrometria no Infravermelho

As aminas **10a-j** e **11a-j** também foram caracterizadas por espectroscopia de infravermelho, e os compostos **10a** e **11a** foram utilizados como representativos destas séries.

Os espectros obtidos apresentaram determinado padrão de bandas, referente aos grupos funcionais presentes nestas estruturas. A atribuição das bandas características foi realizada com base nos valores descritos na literatura.⁶⁰

Analisando-se o espectro do composto **10a** (Figura 14) observa-se as bandas de vibrações referentes ao grupos: NH em 3310 cm^{-1} , C=N em 2830 e 1652 cm^{-1} , e CF_3 em 1141 cm^{-1} .

⁶⁰Silverstein, R.M.; Webster, F.X.; Kiemle, D.J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. John Wiley e Sons, New York, 2005.

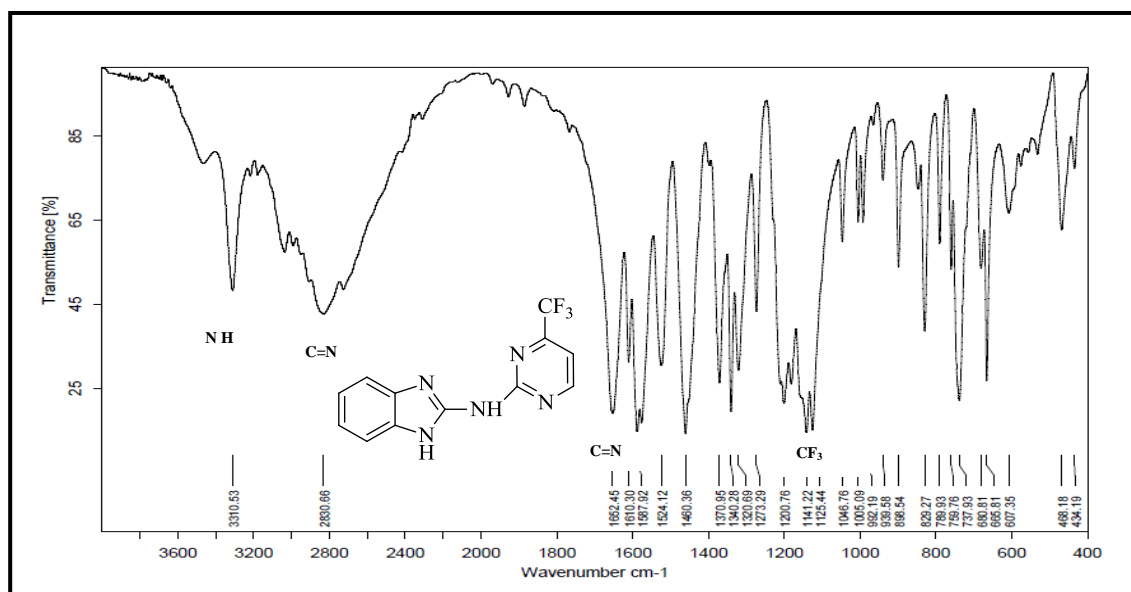


Figura 14. Espectro de Infravermelho de *N*-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10a**).

Analisando-se o espectro do composto **11a** (Figura 15) observa-se os sinais referentes, ao grupo NH em 3060 cm^{-1} , ao grupo C=N em 2922 e 1623 cm^{-1} , ao grupo CF₃ em 1130 cm^{-1} e ao grupo C-S em 755 cm^{-1} .

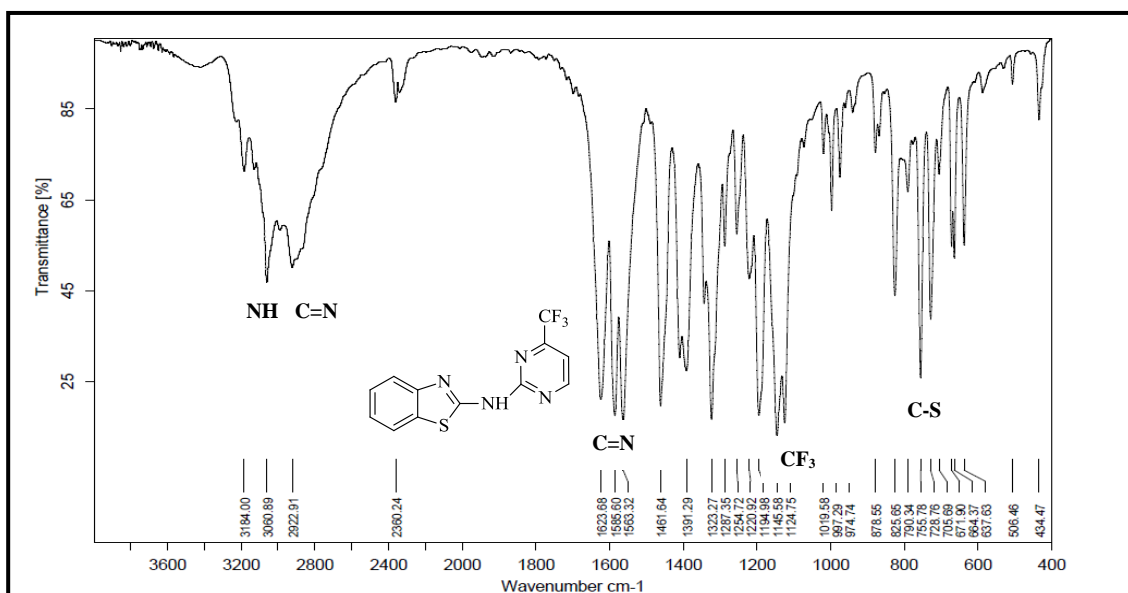


Figura 15. Espectro de Infravermelho de *N*-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11a**).

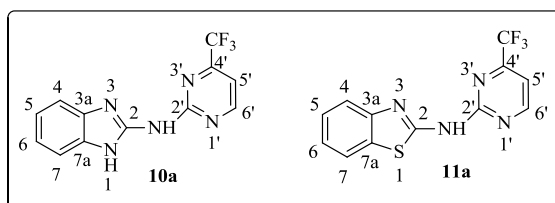
Os dados de infravermelho obtidos para os compostos das séries **10a-j** e **11a-j** apresentaram determinado padrão, sendo que em todos os espectros obtidos observou-se os principais grupos funcionais existentes.

Esta análise foi realizada com a finalidade de complementar as técnicas anteriormente citadas, visto que devido à baixa solubilidade dos compostos obtidos, não foi possível observar em todas as análises por espectroscopia de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, os acoplamentos referentes a presença do grupo CF_3 . Desta forma, a técnica auxilia a evidenciar a presença desse grupamento na molécula.

3.8 Estudo Comparativo dos dados de RMN ^1H e ^{13}C para as Aminas arílicas **10** e **11**.

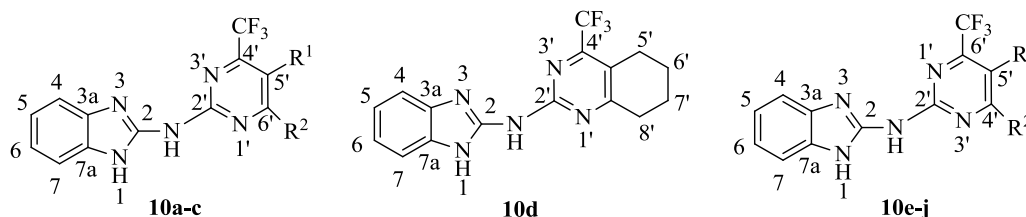
Para efeito de comparações entre os produtos obtidos a partir da imidazolguanidina e da tiazolguanidina foram selecionados como exemplos os produtos **10a** e **11a** já descritos anteriormente. Analisando os deslocamentos químicos encontrados nos espectros de hidrogênio, observou-se que a diferença entre os deslocamentos químicos destes compostos é pequena, sendo os sinais do composto **11a** mais desblindados. Os valores encontrados podem ser observados na Tabela 8. Nota-se que para o composto **11a** os sinais aparecem melhor resolvidos demonstrando desdobramentos dos sinais dos átomos de hidrogênio. Este fato deve-se a melhor solubilidade destes compostos em comparação com os compostos contendo o grupo NH. Observa-se que a presença do grupamento NH influencia na solubilidade destes compostos, visto que quando tem-se a diminuição de um grupo NH, como nos compostos da série **11**, nota-se uma melhor solubilidade dos compostos.

Os hidrogênios das posições 5' e 6' ligados a pirimidina, não apresentam grandes diferenças em seu deslocamento químico. Observa-se uma pequena mudança nos deslocamentos químicos dos hidrogênios 4, 5, 6 e 7 do anel aromático, devido à mudança do heteroátomo presente nessas estruturas.

Tabela 8. Dados de RMN ^1H para os compostos **10a** e **11a**.

Composto	δ (ppm) H-5'	δ (ppm) H-6'	δ (ppm) H-4	δ (ppm) H-5	δ (ppm) H-6	δ (ppm) H-7
10a	7,43	8,96	7,50	7,11	7,11	7,50
11a	7,50	9,00	7,95	7,26	7,41	7,70

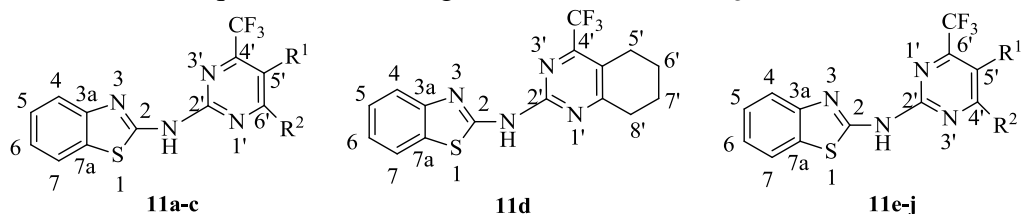
A Tabela 9 demonstra os valores de deslocamentos químicos de hidrogênio obtidos para os compostos da série **10**.

Tabela 9. Deslocamentos químicos de hidrogênio das aminas **10a-j**.

Comp.	R ¹	R ²	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
			NH	H-4 e H-7	H-5 e H-6	H-5'	H-6'
10a	H	H	11,94	7,50 – 7,49	7,10 – 7,09	7,40	8,96
10b	CH ₃	H	11,73	7,46 – 7,45	7,09 – 7,08	-	8,78
10c	H	CH ₃	11,58	7,48 – 7,47	7,10 – 7,09	7,34	-
10d	-C ₄ H ₈ -		-	7,45 – 7,43	7,10 – 7,09	2,80	1,86
10e	C ₆ H ₅	H	-	7,48 – 7,47	7,12 – 7,11	7,94	-
10f	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	H	-	7,50 – 7,49	7,14 – 7,05	7,90	-
10g	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	-	7,47 – 7,46	7,12 – 7,10	7,88	-
10h	4-BrC ₆ H ₄	H	-	7,49 – 7,48	7,14 – 7,12	7,96	-
10i	4-FC ₆ H ₄	H	-	7,51 – 7,43	7,15 – 7,13	7,98	-
10j	2-Tienila	H	-	7,49 – 7,47	7,15 – 7,12	7,89	-

Na Tabela 10 é possível observar os valores de deslocamentos químicos de hidrogênio encontrados para as heteroaril aminas da série **11**

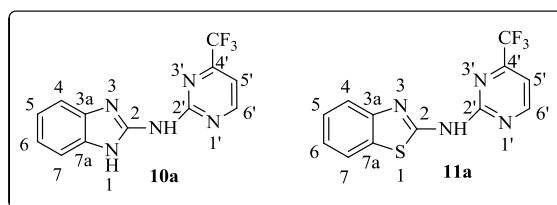
Tabela 10. Deslocamentos químicos de hidrogênio, das aminas **11a-j**.



Comp.	R ¹	R ²	δ	δ	δ	δ	δ	δ	δ
			(ppm) NH	(ppm) H-4	(ppm) H-5	(ppm) H-6	(ppm) H-7	(ppm) H-5'	(ppm) H-6'
11a	H	H	-	7,70	7,41	7,26	7,95	7,50	9,00
11b	CH ₃	H	12,09	7,68	7,39	7,24	7,93	-	8,84
11c	H	CH ₃	12,32	7,71	7,42	7,27	7,98	7,49	-
11d	-C ₄ H ₈ -		12,00	7,68	7,41	7,26	7,93	2,83	1,87
11e	C ₆ H ₅	H	12,49	7,74	7,44	7,30	8,03	8,11	-
11f	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	H	12,21	7,72	7,42	7,28	7,98	7,97	-
11g	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	12,26	7,72	7,44	7,28	7,98	7,43	-
11h	4-BrC ₆ H ₄	H	12,34	7,72	7,42	7,28	7,98	8,06	-
11i	4-FC ₆ H ₄	H	12,33	7,73	7,44	7,28	7,98	8,05	-
11j	2-Tienila	H	12,43	7,74	7,44	7,29	8,03	8,02	-

Observa-se que os deslocamentos químicos dos carbonos (Tabela 11) não apresentaram diferença significativa pela mudança do heteroátomo.

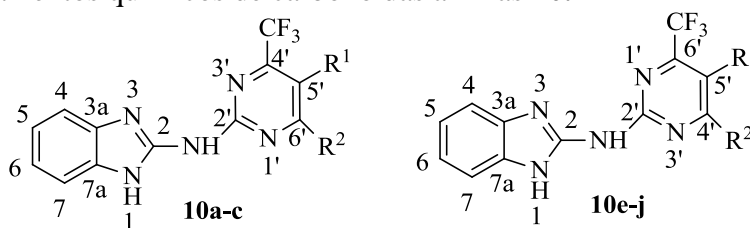
Tabela 11. Dados de RMN ¹³C para os compostos **10a** e **11a**.



Composto	δ (ppm) C-2	δ (ppm) C-2'	δ (ppm) C-5'	δ (ppm) C-6'	δ (ppm) CF ₃
10a	161,8	159,9	109,2	148,5	120,9
11a	162,3	159,4	110,2	149,5	121,4

A Tabela 12 demonstra os valores de deslocamentos químicos de carbono obtidos para as heteroaril aminas da série **10**.

Tabela 12. Deslocamentos químicos de carbono das aminas **10**.



Comp.	R ¹	R ²	δ (ppm) C-2	δ (ppm) C-2'	δ (ppm) C-4'	δ (ppm) C-5'	δ (ppm) C-6'
10a ^[a]	H	H	161,8	159,9	155,8	109,2	148,4
10b ^[b]	CH ₃	H	164,6	160,6	155,4	109,0	148,4
10c ^[a]	H	CH ₃	171,2	158,5	147,2	108,0	154,2
10f ^[b]	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	H	165,4	162,7	148,5	109,0	157,8
10g ^[b]	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	165,0	158,3	149,4	110,0	156,4
10h ^[b]	4-BrC ₆ H ₄	H	168,6	157,8	148,0	110,0	152,3
10i ^[a]	4-FC ₆ H ₄	H	163,8	160,1	147,7	105,5	156,6
10j ^[b]	2-Tienila	H	159,0	159,0	148,8	110,2	155,4

[a] Análise realizada em solução. [b] Análise realizada em estado sólido.

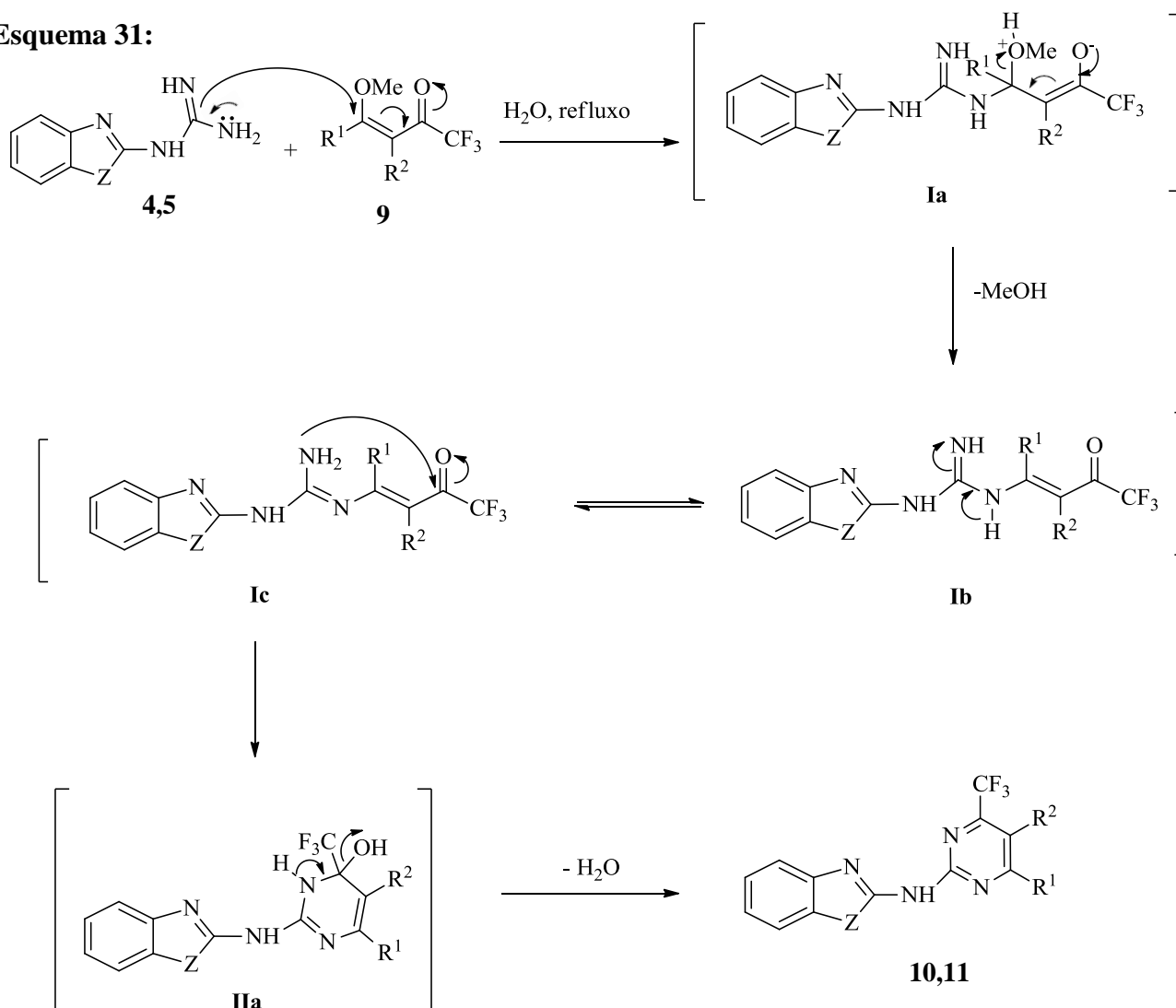
As propriedades físicas desses compostos são semelhantes, sendo todos sólidos estáveis ao ar. No entanto, a série **10a-j** apresentou maiores temperaturas de ponto de fusão (exceto **10c**) em comparação com os valores obtidos para a série **11a-j**. Os tempos reacionais variaram de acordo com os diferentes enol éteres trifluorometilados utilizados.

Observou-se que as fragmentações de massas, seguiram o mesmo padrão para as duas séries sintetizadas.

3.9 Mecanismo geral para a síntese de Pirimidinil-benzo[*d*]azolilaminas

O mecanismo proposto para a síntese dos compostos sintetizados (Esquema 31) sugere, inicialmente o ataque nucleofílico do nitrogênio guanidínico dos precursores (benzo[*d*]azolil)guanidinas **4,5** ao carbono-β de 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (**9**) levando aos intermediários **Ia**. Em seguida, é eliminado o grupo alcóxi na forma de álcool, gerando a enaminona intermediária **Ib-Ic**. Na sequência, ocorre o ataque nucleofílico intramolecular do nitrogênio da enaminona ao carbono carbonílico levando a formação do intermediário **IIa**. Por fim, ocorre a desidratação do intermediário **IIa**, aromatizando a pirimidina e formando como produto final pirimidinil-benzo[*d*]azolilaminas.

Esquema 31:



Z = NH; S; O.

R¹ = C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-OCH₃C₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-Tienil; R¹-R² = -(CH₂)₄-; R² = H, CH₃

3.10 Reações de *N*-alquilação

A utilização de reações de *N*-alquilação tem sido amplamente empregada em diferentes áreas da ciência. Além de sua aplicação no ramo da química, estas reações tem ganhado destaque junto aos pesquisadores da medicina e da bioquímica, visto que, a alquilação é realizada na classe de medicamentos conhecidos como antineoplásicos que são utilizados em tratamentos quimioterápicos contra o câncer.⁶¹

Diversos agentes de alquilação são amplamente utilizados, pois muitas moléculas para tornarem-se biologicamente ativas, necessitam de cadeias alquilicas ligadas a grupos funcionais específicos.

A partir de reações de *N*-alquilação é possível a obtenção de produtos tanto monossobstituídos quanto polissobstituídos.

3.10.1 Síntese de *N*-alquil-Pirimidinil-benzo[*d*]azolilaminas

A síntese das arilaminas secundárias **10,11** utilizadas como precursores nessa etapa do trabalho está descritas anteriormente nos itens 3.4 e 3.5 desse capítulo.

As reações de *N*-alquilação foram realizadas com a finalidade de demonstrar a versatilidade dessas novas moléculas sintetizadas, bem como, uma tentativa de melhorar a solubilidade dos compostos, auxiliando assim, nos experimentos de identificação dessas estruturas.

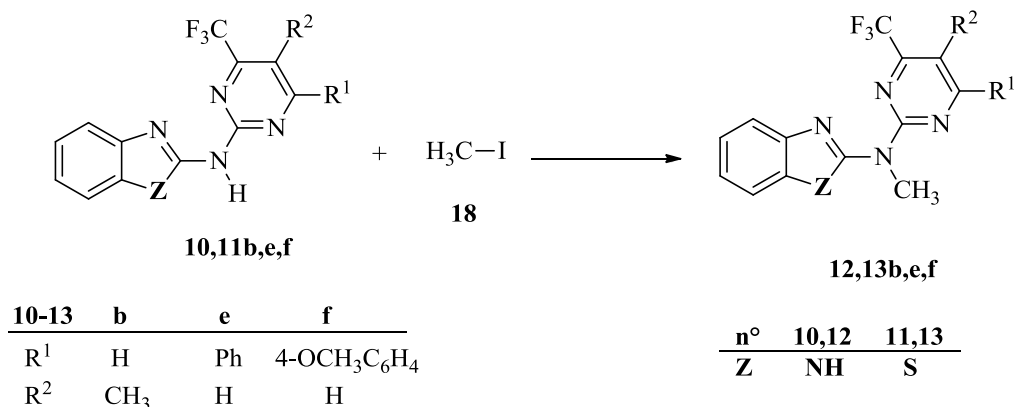
No entanto, para realizar essas reações foram selecionadas somente algumas arilaminas secundárias como também alguns agentes alquilantes. Optou-se por realizar as derivatizações dos compostos que apresentaram menor solubilidade e com dificuldade de identificação por RMN.

⁶¹ Almeida, V.L.; Leitão, A.; Reina, L.C.B; Montanari, C.A.; Donnici, C.L.; *Quim. Nova*, **2005**, 28, 118.

3.11 Síntese de *N*-metil-*N*-pirimidin-2-il-benzo[*d*]azolilaminas (12,13)

O Esquema 32 mostra as reações de pirimidinil-benzo[*d*]azolilaminas (**10,11**) com iodo metano (**18**), as quais permitem o isolamento de *N*-metil-pirimidinil-benzo[*d*]azolilaminas (**12,13**).

Esquema 32:



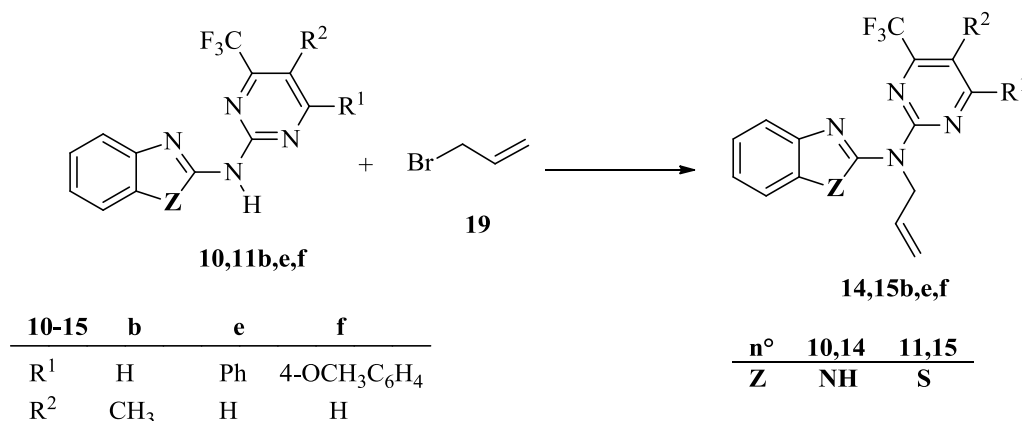
As arilaminas sintetizadas anteriormente (**10b**, **10e**, **10f** e **11b**, **11e** e **11f**) foram submetidas a reação com hidreto de sódio, utilizando DMF anidro como solvente, conforme descrito por Zhou e Yanh.⁶² As reações permaneceram a 0°C por 1 hora, após foi adicionado iodometano à mistura reacional, a qual permaneceu por 16 horas a temperatura ambiente. Utilizando-se esta condição reacional foi possível obter as respectivas aminas terciárias em rendimentos de 60 – 82 %. No entanto, foram feitos testes procurando aumentar o rendimento. Foram variadas diferentes condições, como o aumento das quantidades do reagente iodometano e do tempo reacional. Entretanto como nenhuma das mudanças levou a um aumento significativo dos rendimentos, optou-se por observar mudanças na temperatura reacional. Quando a reação foi executada na temperatura de 45°C houve a formação de uma mistura de produtos não identificável por RMN de ¹H. Portanto, utilizou-se a condição descrita por Zhou e Yanh.⁶² como condição padrão para a síntese das demais aminas terciárias.

⁶²Zhou, Z. Z.; Yanh, G.F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8674.

3.12 Síntese de *N*-alil-*N*-pirimidinil-benzo[*d*]azolilaminas (14,15)

O Esquema 33 mostra as reações de pirimidinil-benzo[*d*]azolilaminas (**10,11**) com brometo de alila (**19**), as quais permitem o isolamento de *N*-alil-pirimidinil-benzo[*d*]azolilaminas (**14,15**).

Esquema 33:



As arilaminas sintetizadas anteriormente (**10b**, **10e**, **10f** e **11b**, **11e** e **11f**) foram inicialmente submetidas a reação com hidreto de sódio, utilizando DMF anidro como solvente, conforme descrito por Zhou e Yanh.⁶² As reações permaneceram a 0 °C por 1 hora, após foi adicionado brometo de alila à mistura reacional, a qual permaneceu por 16 horas a temperatura ambiente. No entanto, após análise do produto obtido, analisado por RMN de hidrogênio, observou-se que havia ocorrido a formação da amina terciária, porém ainda observava-se a presença de material de partida.

Objetivando-se a maior conversão possível dos materiais de partida a produtos, foram testadas diferentes condições reacionais.

As condições reacionais para a realização das reações de *N*-alilação foram testadas inicialmente na síntese do composto **12e**, utilizando a amina secundária **10e**.

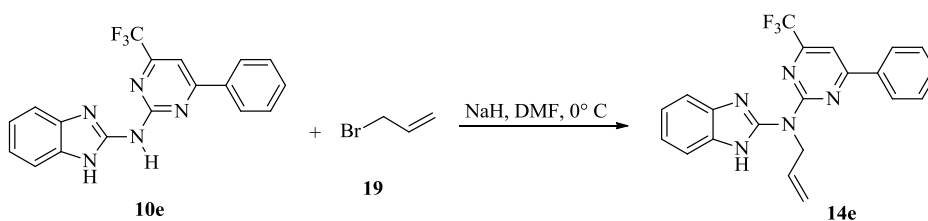
Inicialmente, aumentou-se a proporção de hidreto de sódio, conforme pode ser visto na Tabela 13. Utilizou-se uma quantidade molar de um mmol do reagente pirimidinil-benzo[*d*]azolilamina (**10,11**) em todos os testes e variou-se a quantidade de hidreto de sódio.

Tabela 13. Condições reacionais testadas para otimização da relação molar.

Reação	Relação molar 10e : NaH	Rendimento (%)
1	1: 0,25	[a]
2	1: 0,5	55
3	1:1	55

[a] rendimento não quantificado, obteve-se mistura de produto e material de partida.

Desta forma, passou-se a utilizar a relação molar 1:0,5 (Linha 2, Tabela 13). Assim, visando a obtenção de melhores rendimentos, aumentou-se o tempo da primeira etapa reacional, antes da adição do reagente de alilação. Os tempos reacionais testados para esta otimização podem ser observados na Tabela 14.

Tabela 14. Otimização dos tempos reacionais.


Reação	Tempo da 1ª etapa reacional (h)	Rendimento (%)
1	1	55
2	6	62
3	8	70
4	10	70

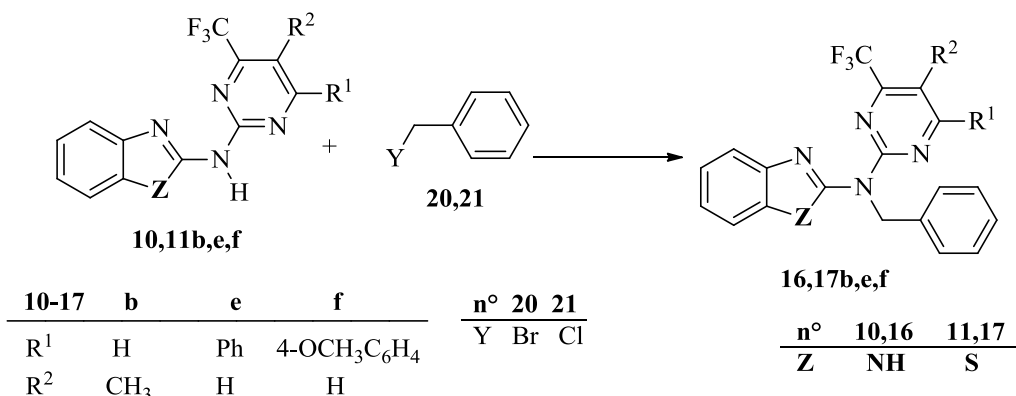
Sendo assim, observou-se que o aumento do tempo da primeira etapa reacional influenciou no rendimento.

Portanto, a condição utilizada foi de 8 h na primeira etapa reacional, após o reagente de alilação foi adicionado e a reação permaneceu à t.a por mais 16 h. A quantidade de hidreto de sódio demonstrou apresentar influência na primeira etapa reacional, sendo utilizada uma proporção de 1:0,5 mmol de reagente para NaH.

3.13 Síntese de *N*-benzil-*N*-pirimidinil-benzo[*d*]azolilaminas (16,17)

O Esquema 34 demonstra as reações de pirimidinil-benzo[*d*]azolilaminas (**10,11**) com cloreto de benzila ou brometo de benzila, as quais levam a formação de *N*-benzil-pirimidinil-benzo[*d*]azolilaminas (**16,17**).

Esquema 34:



Os compostos sintetizados anteriormente **10b**, **10e**, **10f**, e **11b**, **11e** e **11f** foram novamente submetidos a reação com hidreto de sódio, utilizando DMF anidro como solvente e posterior adição de cloreto de benzila.

Para esta síntese, utilizou-se as metodologias anteriormente otimizadas para as reações das aminas terciárias (**12-15**). Porém, após análises de RMN de hidrogênio e ponto de fusão, observou-se que o produto obtido era somente a amina secundária precursora. Sendo assim, com a finalidade de obter o produto desejado realizou-se outras otimizações. Os parâmetros tempo reacional e quantidades molares foram variados separadamente. No entanto, com nenhuma das variações realizadas foi possível a obtenção do produto esperado, sendo que em todas as tentativas realizadas houve a recuperação do material de partida.

Desta forma, resolveu-se testar outro derivado benzílico, (brometo de benzila) com a finalidade de estudar se há influência do grupo abandonador na formação do produto. Uma vez que a reação ocorre via mecanismo SN₂, e a formação deste pode estar relacionada com a natureza do grupo de saída.

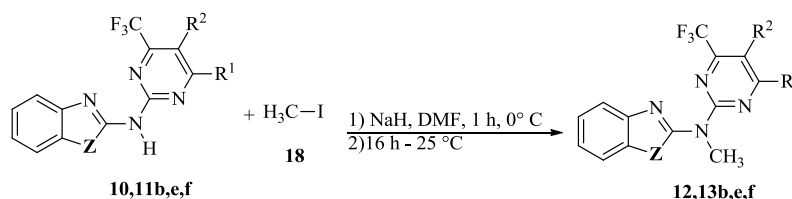
Sendo assim, utilizou-se as mesmas condições empregadas anteriormente para a síntese das heteroaril aminas alílicas (**14,15**) e observou-se que houve a formação da amina terciária (**16f**), comprovando assim, que a natureza do grupo de saída, exerce influência na formação do produto.

3.14 Purificação das Aminas Terciárias

As aminas terciárias sintetizadas foram isoladas do meio reacional na forma sólida através de filtração e lavagem com água. A seguir os produtos foram recristalizados, e obtidos como substâncias sólidas, estáveis ao ar e de alta pureza. A identificação destes compostos foi feita através de RMN de ^1H e ^{13}C , cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas, ponto de fusão e análise elementar.

A Tabela 15 mostra os rendimentos, ponto de fusão e análise elementar.

Tabela 15. Propriedades físicas e rendimentos das arilaminas terciárias (**12,13b,e,f**)

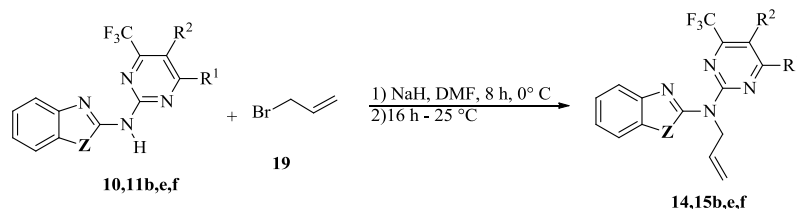


Comp.	Z	R ¹	R ²	Rend. (%)	Fórmula/ Massa Molecular (g/mol)	Ponto de Fusão (°C)	Análise Elementar (%) Calc./Exp		
							C	H	N
12b	NH	H	CH ₃	80	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₅ (307,27)	230 - 232	54,72 54,42	3,94 3,88	22,79 22,33
12e	NH	C ₆ H ₅	H	80	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₅ (369,34)	184 - 186	61,79 61,48	3,82 3,96	18,96 18,53
12f	NH	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	H	70	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₅ O (399,37)	228 - 230	60,15 59,82	4,04 3,68	17,54 17,29
13b	S	H	CH ₃	60	C ₁₄ H ₁₁ F ₃ N ₄ S (324,32)	150 - 152	51,85 51,52	3,42 3,40	17,27 16,83
13e	S	C ₆ H ₅	H	80	C ₁₉ H ₁₃ F ₃ N ₄ S (386,39)	175 - 177	59,06 58,82	3,39 3,44	14,50 14,05
13f	S	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	H	82	C ₂₀ H ₁₅ F ₃ N ₄ SO (416,42)	182 - 184	57,69 57,52	3,63 3,60	13,45 13,49

A análise dos dados contidos na Tabela 15 mostra que as aminas terciárias **12** e **13** foram obtidas em rendimentos de 60 – 82 %. Observa-se que o menor rendimento foi obtido para **13b** (Z=S; R¹=H; R²=CH₃) 60 %. O melhor rendimento foi observado para **13f** (Z=S; R¹= 4-OCH₃C₆H₅; R²=H) 82 %.

A Tabela 16 mostra as propriedades físicas, os rendimentos, ponto de fusão e análise elementar das arilaminas terciárias aliladas.

Tabela 16. Propriedades físicas e rendimentos das arilaminas terciárias **14,15b,e,f**.



Comp.	Z	R ¹	R ²	Rend. (%)	Fórmula/Massa Molecular (g/mol)	Ponto de Fusão (°C)	Análise Elementar (%)		
							Calc./Exp.	C	H
14b	NH	H	CH ₃	52	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₅ (333,31)	105 - 107	57,66 57,32	4,23 4,18	21,01 20,80
14e	NH	C ₆ H ₅	H	70	C ₂₁ H ₁₆ F ₃ N ₅ (395,38)	296 - 298	63,79 63,47	4,08 4,01	17,71 17,29
14f	NH	4-OCH ₃ C ₆ H ₅	H	78	C ₂₂ H ₁₈ F ₃ N ₅ O (425,41)	280 - 282	62,11 61,78	4,26 4,13	16,46 14,12
15b	S	H	CH ₃	74	C ₁₆ H ₁₃ F ₃ N ₄ S (350,36)	154-156	54,85 54,42	3,74 3,66	15,99 15,78
15e	S	C ₆ H ₅	H	54	C ₂₁ H ₁₅ F ₃ N ₄ S (412,13)	136 - 138	61,16 60,74	3,67 3,74	13,58 13,09
15f	S	4-OCH ₃ C ₆ H ₅	H	55	C ₂₂ H ₁₇ F ₃ N ₄ OS (442,46)	148 - 150	59,72 59,48	3,87 3,82	12,66 12,25

A análise dos dados contidos na Tabela 18 demonstra que as aminas terciárias **14** e **15** foram obtidas com rendimentos de 52 – 78 %. Observa-se que o menor rendimento foi obtido para **14b** (Z=NH; R¹=H; R²=CH₃) 52 %. O melhor rendimento foi observado para **15f** (Z=S; R¹= 4-OCH₃C₆H₅; R²=H) 78 %.

3.15 Identificação espectroscópica dos compostos (14,15b,e,f e 16,17f)

3.15.1 Identificação por RMN ^1H e ^{13}C

A identificação dos compostos foi realizada por ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, os espectros foram registrados em $\text{DMSO-}d_6$, utilizando TMS como referência interna.

A atribuição dos sinais para as aminas terciárias (**12,13b,e,f**) foi baseada nos dados dos precursores sintetizados anteriormente (**15b,e,f**). As aminas *N*-alquiladas obtiveram uma melhor solubilidade do que seus precursores pirimidinil-benzo[*d*]azolilaminas.

Os dados espectroscópicos, como também a atribuição dos sinais de RMN de hidrogênio e carbono do composto **13e** será utilizado como exemplo das aminas terciárias **12** e **13**.

O espectro de RMN de hidrogênio do composto **13e** (Figura 16) foi realizado em CDCl_3 utilizando TMS como referência interna.

A análise realizada demonstrou o sinal de multipletos em 8,24 – 8,20 e 7,60 – 7,58 ppm, referente a hidrogênios dos anéis aromáticos. Em 7,82 ppm foi identificado um tripleto com constante de acoplamento $J = 7$ Hz referente a hidrogênios do anel aromático, em 7,42 e 7,26 ppm foram identificados sinais de tripletos, com constante de acoplamento $J = 7$ Hz e $J = 8$ Hz referentes aos hidrogênios 5 e 6 respectivamente. Em 4,16 ppm observou-se o sinal de um simpleto referente ao grupo metila.

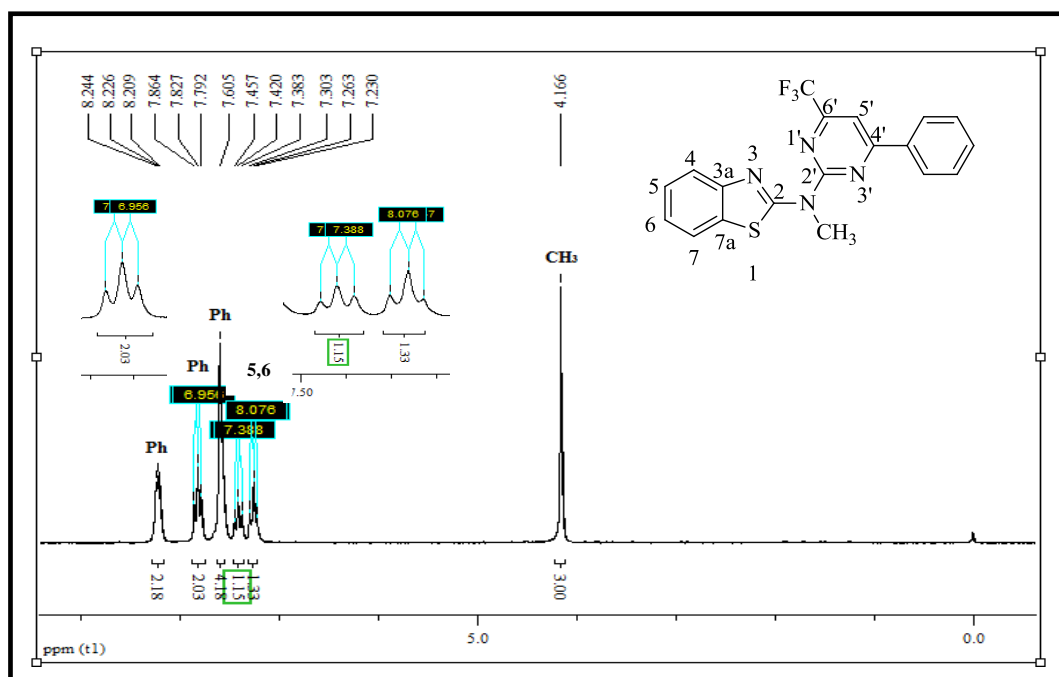


Figura 16. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz, *N*-metil-*N*-(4-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**13e**), em CDCl_3 .

Os dados espectroscópicos, como também a atribuição dos sinais de RMN de hidrogênio e carbono do composto **15e** serão apresentados como exemplo das séries **14** e **15**. As atribuições dos sinais foram feitas com base na amina secundária **11e** sintetizada anteriormente.

O espectro de RMN de hidrogênio do composto **15e** (Figura 17) foi realizado em CDCl_3 utilizando TMS como referência interna.

A análise realizada demonstrou os sinais de multipletos em 8,25 – 8,21; 7,85 – 7,82; 7,64 – 7,59; 7,47 – 7,39 e 7,32 – 7,24 ppm, referente aos hidrogênios do anel benzimidazol e da fenila. Em 6,20 – 6,11 ppm observa-se um multipletto, sinal referente ao hidrogênio H-2''. Em campo mais alto, em 5,50 – 5,37 ppm observa-se um multipletto referente ao hidrogênio H-1'' e em 5,26 – 5,21 ppm outro multipletto referente ao hidrogênio H-3''.

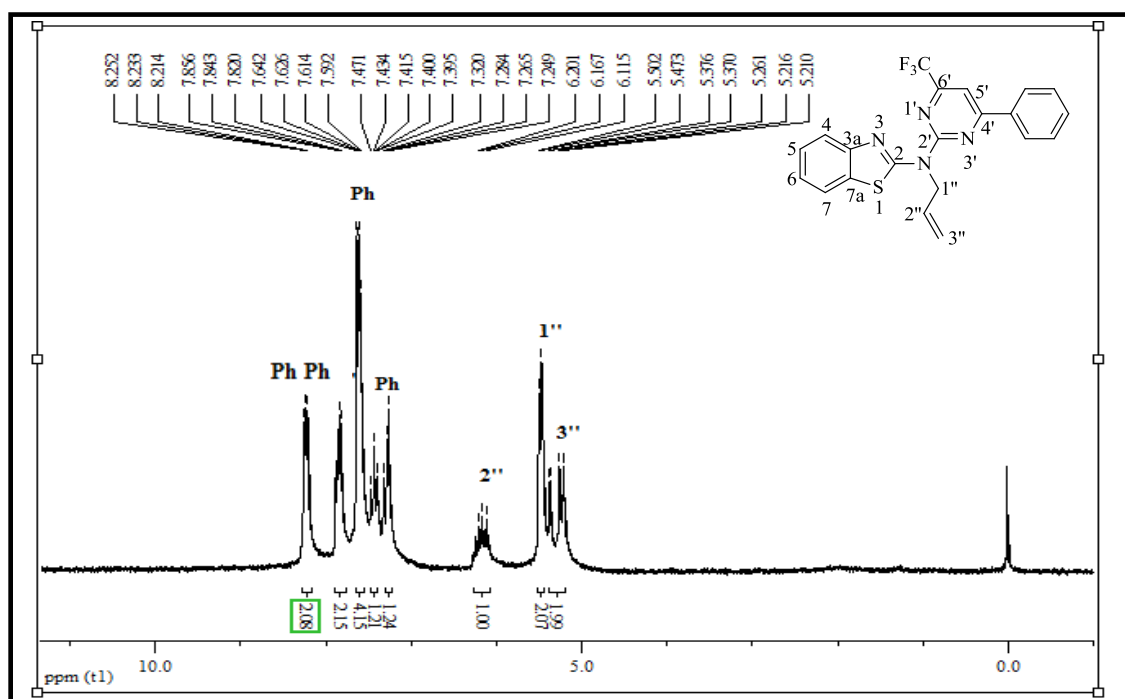


Figura 17. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz, de *N*-alil-*N*-(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**15e**), registrado em CDCl_3 .

Com a finalidade de demonstrar a viabilidade das reações com os derivados benzílicos, realizou-se a reação da amina **10f** com o brometo de benzila (**20**). Os dados espectroscópicos, como também a atribuição dos sinais de RMN de hidrogênio do composto **16f** serão apresentados a seguir, como exemplo representativo desta síntese. As atribuições dos sinais foram feitas com base na amina secundária **10f** sintetizada anteriormente.

O espectro de RMN de hidrogênio do composto **16f** (Figura 18) foi realizado em $\text{DMSO-}d_6$ utilizando TMS como referência interna.

A análise realizada demonstrou um sinal 12,23 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio, em 8,23 ppm apresentou um duplete referente a dois hidrogênios ligados a fenila *p*-substituída, com constante de acoplamento $J_{H-H} = 9$ Hz, em 8,00 ppm apresentou um simpleto referente ao H-5'. Na faixa de 7,50 – 7,44 ppm observou-se um multiplete, em 7,29 ppm observou-se um triplete e em 7,16 – 7,11 ppm outro multiplete, sinais estes referentes a hidrogênios aromáticos. Em 5,68 ppm observou-se um simpleto referente aos hidrogênios H-1'', e em 3,86 ppm outro simpleto referente ao grupo metoxila.

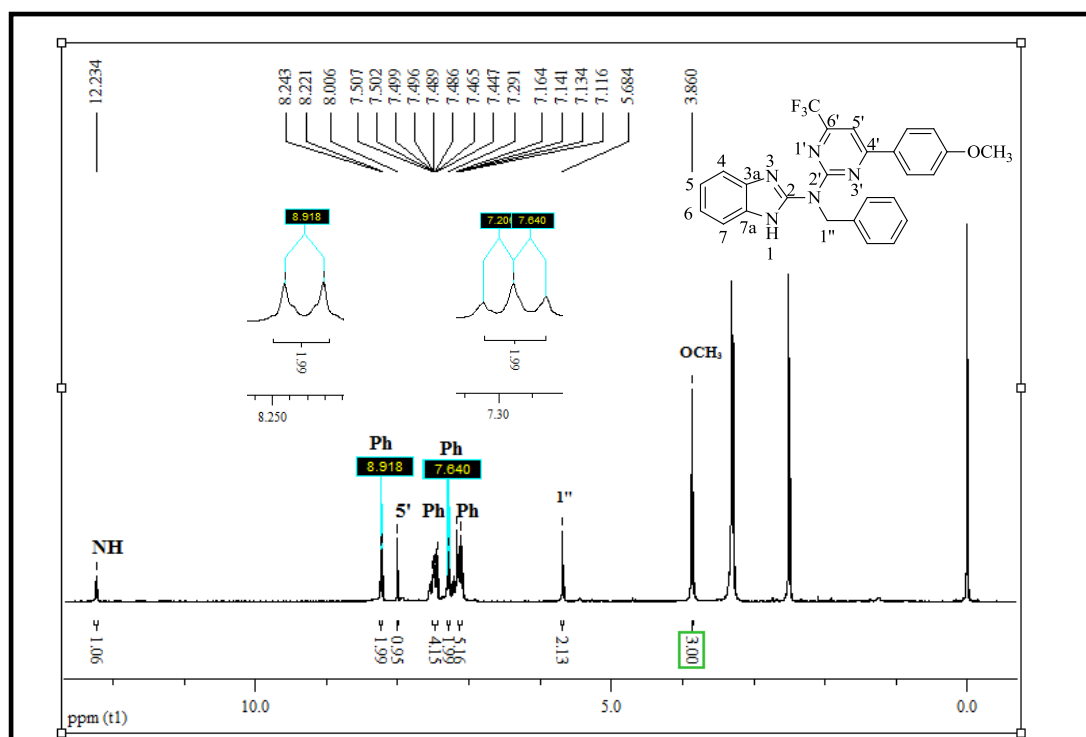


Figura 18. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz, de *N*-benzil-*N*-(6-(trifluorometil)-4-(metoxifenil)pirimidin-2-il)-1-*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**16f**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de RMN ^{13}C (^1H), para o composto *N*-metil-*N*-(4-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-benzo[*d*]tiazol-2-il-amina (**19e**) (Figura 19) apresenta sinal de 167,6 ppm referente ao carbono C-2. O carbono C-2' apresenta sinal em 158,4 ppm. O carbono C-4' apresenta sinal em 148,9 ppm. Os demais carbonos aromáticos exibem sinais em 135,5; 133,6; 132,1; 129,1; 127,8; 125,7; 123,1; 120,8 e 120,6 ppm. O carbono do CF_3 , mostra um sinal em forma de um quarteto em 124,5 ppm com $^1J_{\text{C-F}} = 233$ Hz, e o carbono C6', que está ligado ao grupo CF_3 outro quarteto em 156,6 ppm com $^2J_{\text{C-F}} = 36$ Hz. Também é possível realizar a identificação do C-5' que aparece em 105,0 ppm com $^3J_{\text{C-F}} = 2$ Hz. Em 35,5 ppm observa-se o carbono referente a metila.

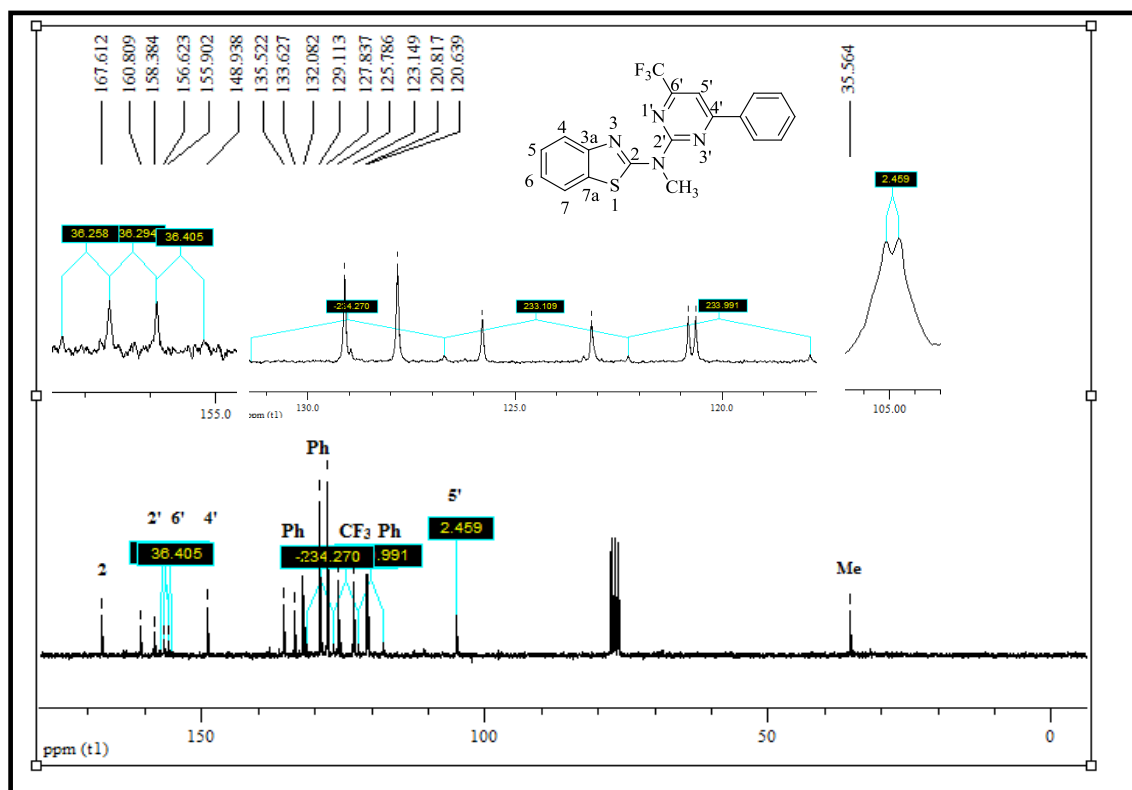


Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz, de *N*-metil-*N*-(4-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**13e**), em CDCl_3 .

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, para o composto *N*-alil-*N*-(4-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]tiazol-2-amina (**15e**) (Figura 20) apresenta sinal de 167,8 ppm referente ao carbono C-2. O carbono C-2' apresenta sinal em 158,0 ppm. O carbono C-4' apresenta sinal em 149,0 ppm. Os demais carbonos aromáticos exibem sinais em 135,6; 133,7; 132,1; 129,2; 127,9; 125,8; 123,2 e 120,7 ppm. O carbono do CF_3 , mostra um sinal em forma de um quarteto em 123,5 ppm com $^1J_{\text{C-F}} = 240$ Hz, e o carbono C6', que está ligado ao grupo CF_3 outro quarteto em 156,4 ppm com $^2J_{\text{C-F}} = 36$ Hz. Também é possível realizar a identificação do C5', que também apresenta o sinal de um quarteto em 105,2 ppm com $^3J_{\text{C-F}} = 3$ Hz. Em 132,4 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C-2'', em 117,8 ppm o carbono referente ao C-3'' e em 49,9 ppm o sinal referente ao carbono C-1''.

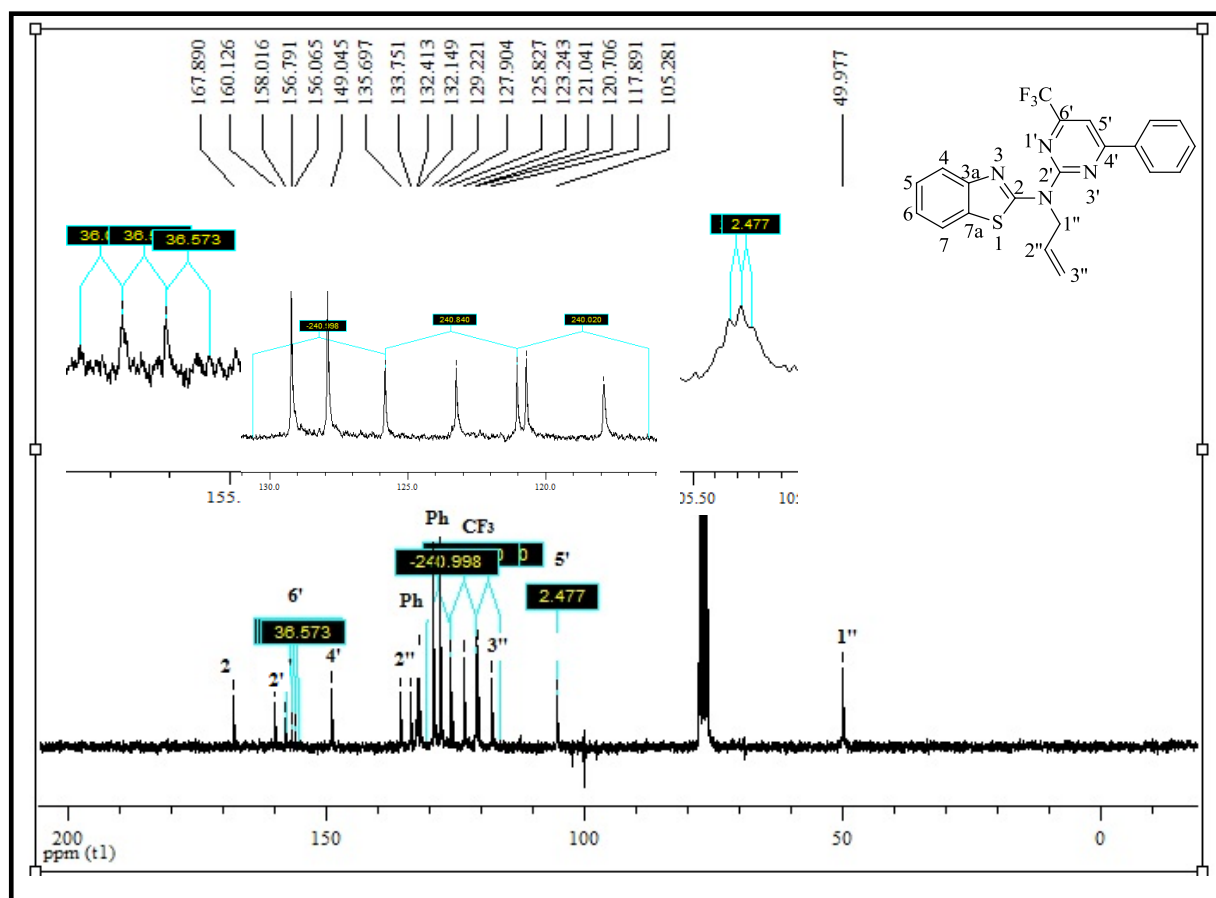


Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz, de *N*-alil-*N*-(4-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**15e**), em CDCl_3 .

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, de *N*-benzil-*N*-(6-(trifluorometil)-4-(metoxifenil)pirimidin-2-il)-1-*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**16f**) (Figura 21), apresenta sinal de 167,6 ppm referente ao carbono C-2. O carbono C-2' apresenta sinal em 163,2 ppm. O carbono C-4' apresenta sinal em 148,1 ppm. Os demais carbonos aromáticos exibem sinais em 138,5; 130,2; 130,1; 128,6; 128,0; 127,9; 127,8; 127,4, 121,4, e 115,0 ppm. O carbono do CF_3 , mostra um sinal em forma de um quarteto em 128,5 ppm com $^1J_{\text{C-F}} = 242$ Hz, e o carbono C6', que está ligado ao grupo CF_3 outro quarteto em 156,0 ppm com $^2J_{\text{C-F}} = 35$ Hz. Também é possível realizar a identificação do C-5' que aparece em 104,6 ppm. Em 56,0 ppm observa-se o sinal referente ao carbono da metoxila e em 51,5 ppm o carbono C-1''.

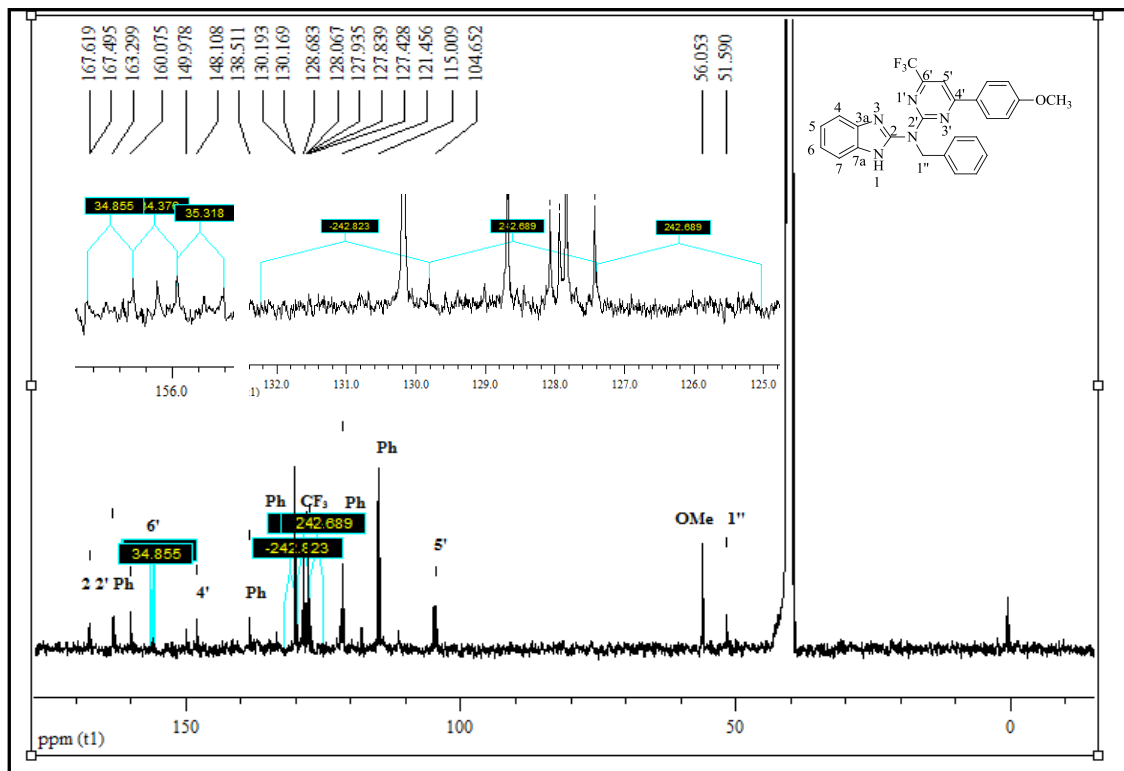


Figura 21. Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz, de *N*-benzil-*N*-(6-(trifluormetil)-4-(metoxifenil)pirimidin-2-il)-1-*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**16f**), em $\text{DMSO-}d_6$.

3.15.2 Identificação por espectrometria de massas (CG/EM)

Com a finalidade de demonstrar o mecanismo de fragmentação de massas utilizou-se o composto **13e** como exemplo das séries **12** e **13**, visto que estes apresentam o mesmo padrão de fragmentação.

O espectro de massas do composto **13e** apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando energia de 70 eV. O provável mecanismo de fragmentação está representado no Esquema 35 e Figura 22.

Observando-se o padrão de fragmentações tendo como exemplo o espectro de massas do composto **13e** pode-se observar os principais fragmentos que são: o íon molecular ($m/z = 386$), o fragmento resultante da perda de um átomo de flúor ($m/z = 367$), o fragmento resultante da perda do grupo CF_3 ($m/z = 317$), o fragmento resultante da quebra da ligação do nitrogênio do grupo amino com o anel benzotiazol ($m/z = 252$), o fragmento resultante da quebra da ligação do grupamento amina com o anel da pirimidina ($m/z = 163$), o íon relativo ao anel benzotiazol ($m/z = 136$) e o íon relativo ao anel aromático ($m/z = 77$).

Destaca-se que a partir das fragmentações observadas nesta análise, foi possível comprovar que em ambas as séries sintetizadas (**12** e **13**), a entrada do grupamento metila ocorreu no nitrogênio exocíclico, e não no nitrogênio endocíclico.

Esquema 35:

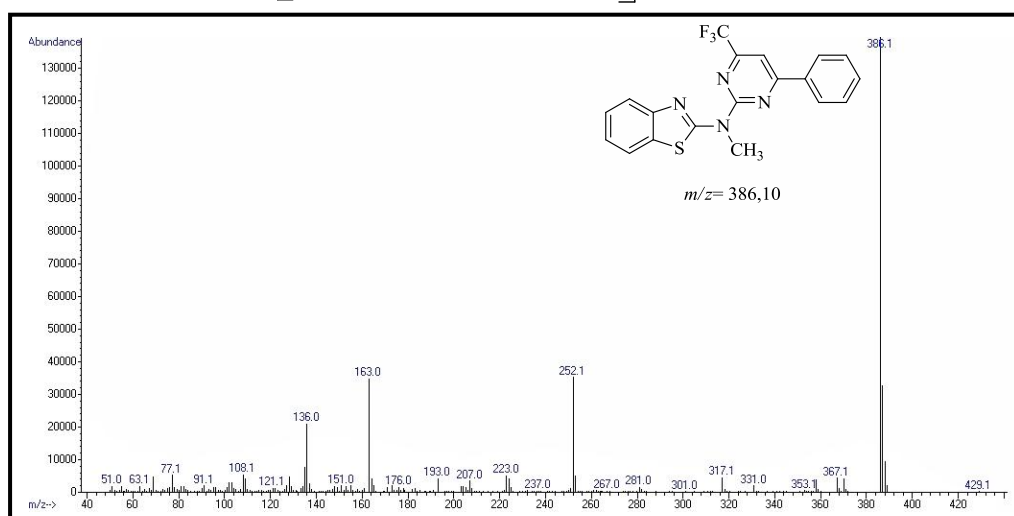
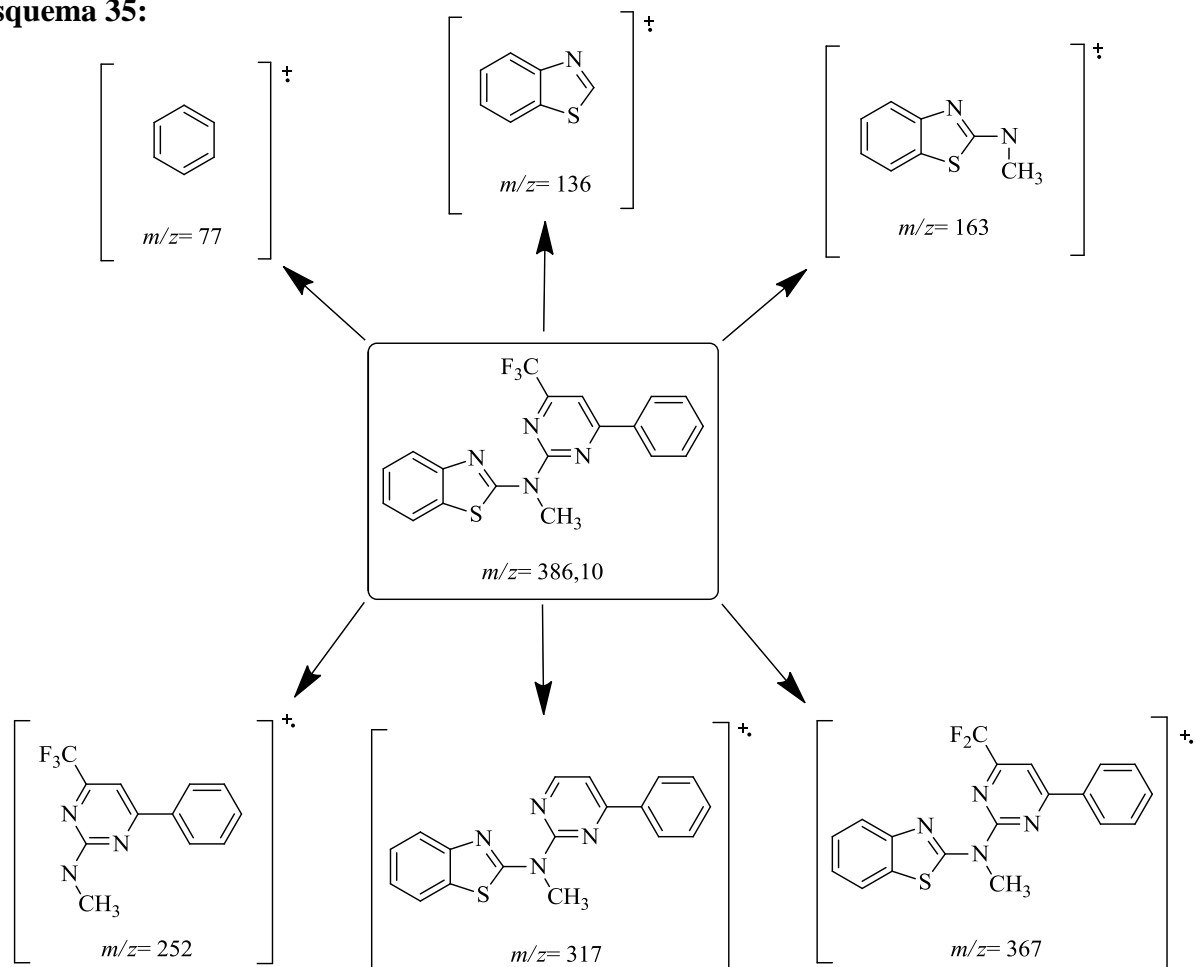
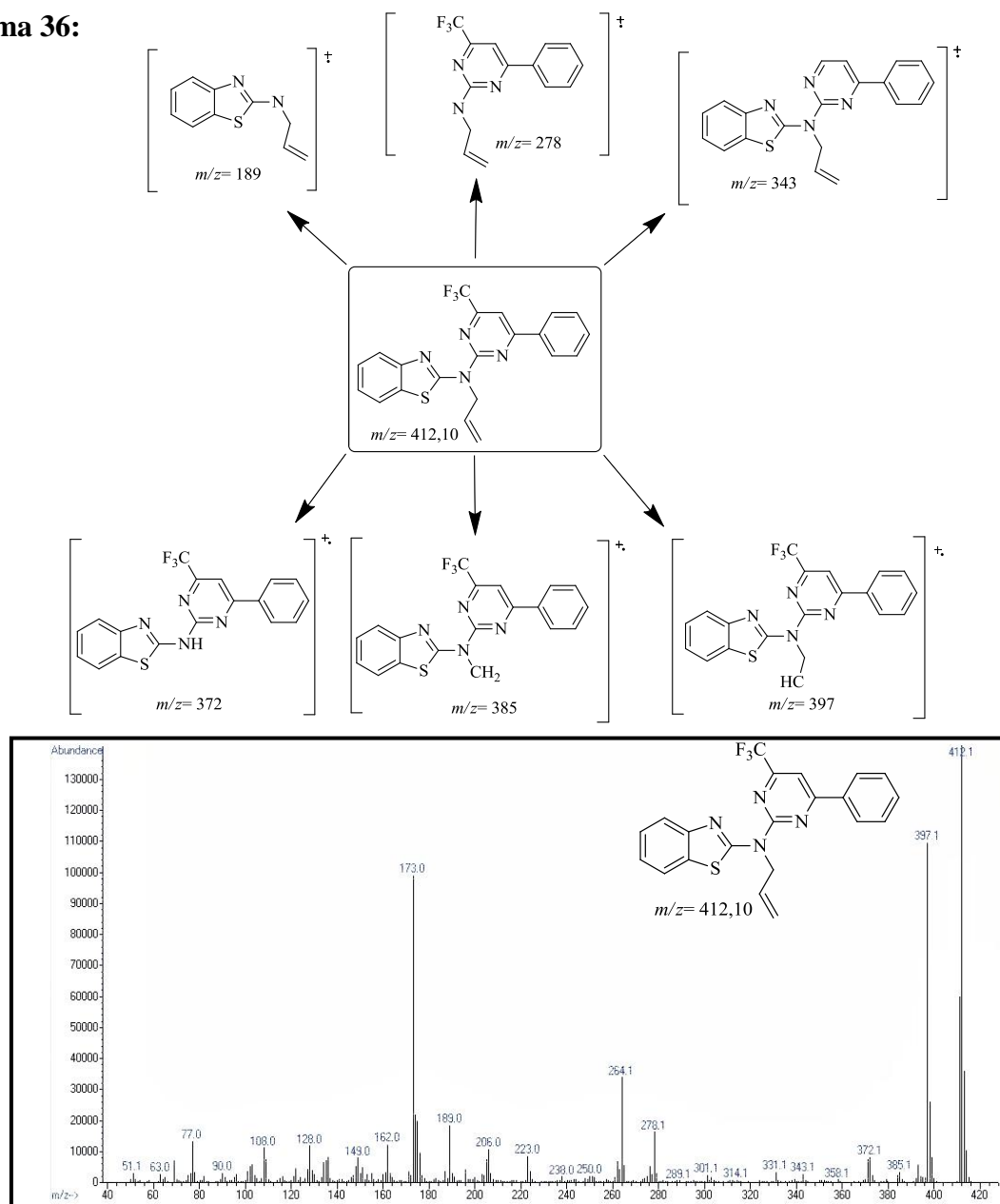


Figura 22. Espectro de massas da amina terciária **13e**.

Analisando o espectro de massas, (Esquema 36 e Figura 23) pode-se observar os principais fragmentos que são: o íon molecular ($m/z = 412$), o fragmento resultante da perda de um grupo metileno ($m/z = 397$), o fragmento resultante da perda de um grupo etileno ($m/z = 385$), o fragmento resultante da perda de um grupo alílico ($m/z = 372$), o fragmento resultante da perda do grupo CF_3 ($m/z = 343$), o fragmento resultante da quebra da ligação do nitrogênio do grupo amina com o anel benzotiazol ($m/z = 278$), e o fragmento resultante da quebra da ligação do grupamento amina com o anel da pirimidina ($m/z = 189$), e o íon relativo ao anel aromático ($m/z = 77$).

Esquema 36:

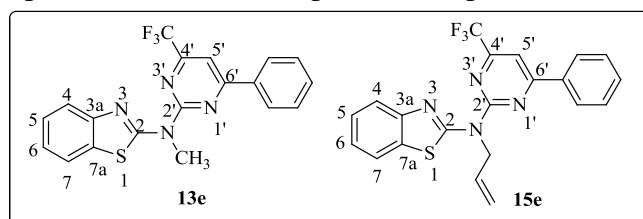
Figura 23. Espectro de massas da amina terciária **15e**.

3.16 Estudo Comparativo dos dados de RMN ^1H e ^{13}C para as Aminas Terciárias 12-15.

Para efeito de comparações entre os produtos obtidos a partir das reações de *N*-alquilação, utilizou-se os exemplos já descritos anteriormente.

A Tabela 17 demonstra os valores comparativos dos deslocamentos químicos encontrados nos espectros de hidrogênio.

Tabela 17. Dados comparativos de RMN ^1H para os compostos **13e** e **15e**.

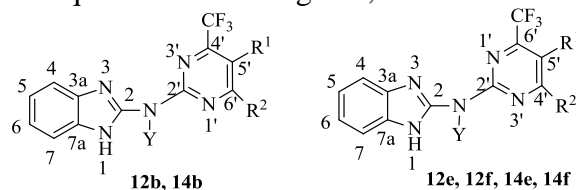


Composto	δ H-Fenila	δ H-Fenila	H- anel benzotiazol	δ H-5	δ H-6
13e	8,24 – 8,20	7,82	7,60 – 7,58	7,42	7,26
15e	8,25 – 8,21	7,85 – 7,82	7,64 – 7,59	7,32 – 7,24	

Analisando os dados contidos na Tabela 17, observa-se que não há diferenças significativas entre os deslocamentos químicos entre os dois compostos. Desta forma, constatou-se que a inserção de grupamento metila ou alila não apresentou influência sobre os valores de deslocamentos químicos dos demais átomos de hidrogênio presentes nestas estruturas.

A Tabela 18 apresenta os valores de deslocamentos químicos de hidrogênio obtidos para os compostos **12** e **14**.

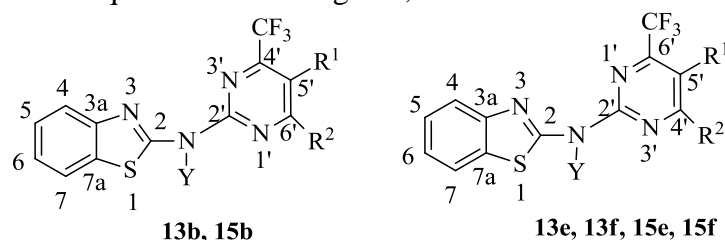
Tabela 18. Deslocamentos químicos de hidrogênio, das aminas terciárias **12** e **14**.



Comp.	Y	R ¹	R ²	δ	δ	δ	δ	δ
				(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
				NH	H-4 e H-7	H-5 e H-6	H-5'	H-6'
12b	Me	Me	H	-	7,46 – 7,35	7,19 – 7,16	-	8,62
12e	Me	H	C ₆ H ₄	12,07	7,64 – 7,61	7,17 – 7,15	8,02	-
12f	Me	H	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	12,09	7,51 – 7,49	7,14 – 7,10	7,98	-
14b	Alila	Me	H	12,30	7,48 – 7,44	7,10 – 7,06	-	8,08
14e	Alila	H	C ₆ H ₄	-	7,64 – 7,60	7,28 – 7,27	7,43	-
14f	Alila	H	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	-	7,52 – 7,51	7,16 – 7,15	8,01	-

Os dados de deslocamentos químicos de hidrogênio dos compostos **13** e **15** podem ser observados na Tabela 19.

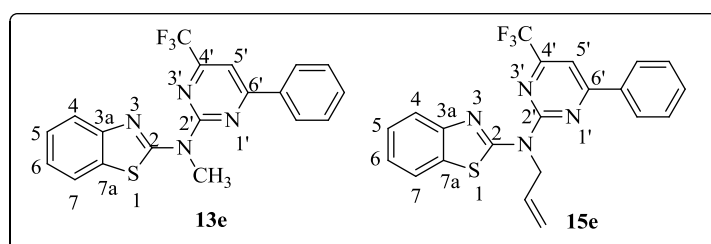
Tabela 19. Deslocamentos químicos de hidrogênio, das aminas terciárias **13** e **15**.



Comp.	Y	R ¹	R ²	δ(ppm)	δ(ppm)	δ(ppm)	δ(ppm)	δ(ppm)	δ(ppm)
				H-4	H-5	H-6	H-7	H-5'	H-6'
13b	Me	Me	H	7,80	7,42	7,28	7,85	-	8,64
13e	Me	H	C ₆ H ₄	7,60	7,42	7,26	7,82	7,60	-
13f	Me	H	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	7,83	7,43	7,29	7,88	7,56	-
15b	Alila	Me	H	7,78	7,39	7,24	7,81	-	8,60
15e	Alila	H	C ₆ H ₄	7,64 – 7,59	7,49- 7,43	7,26	7,85 – 7,82	7,47	-
15f	Alila	H	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	7,79	7,44	7,31	7,98	8,06	-

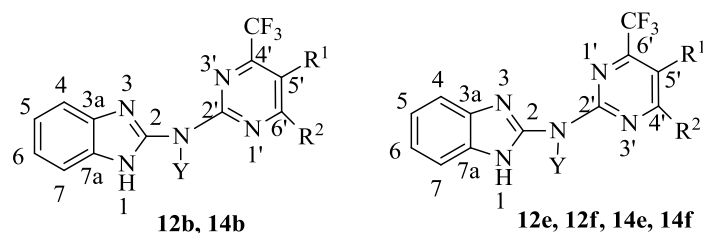
Da mesma forma que os valores de deslocamentos químicos dos hidrogênios, os valores dos carbonos não sofreram influência da presença dos grupamentos adicionados ao nitrogênio. (Tabela 20). Observa-se assim, um padrão de sinais para as duas moléculas devido a similaridade, diferenciando-se apenas pela presença dos sinais do grupo metila (**13e**) em 35,5 ppm ou alíla, (**15e**) em 49,9 ppm C-1'', 132,4 ppm C-2'' e 117,8 ppm C-3''.

Tabela 20. Dados comparativos de RMN ¹³C para os compostos **13e** e **15e**.



Comp.	δ (ppm) C-2	δ (ppm) C-2'	δ (ppm) C-4'	δ (ppm) C5'	δ (ppm) C6'	δ (ppm) CF ₃
13e	167,6	158,3	148,9	105,0	156,6	124,5
15e	167,8	158,0	149,0	105,2	156,4	123,5

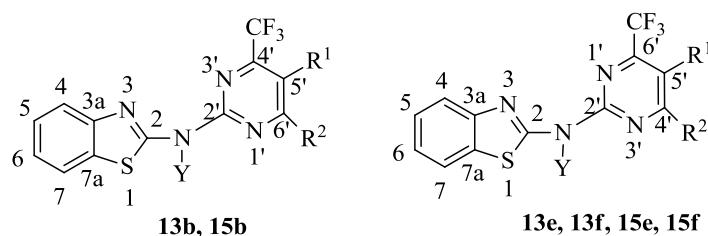
A Tabela 21 apresenta os valores de deslocamentos químicos de carbono dos compostos das séries **12** e **14**.

Tabela 21. Deslocamentos químicos de carbono das aminas terciárias **12** e **14**.

Comp.	Y	R ¹	R ²	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
				C-2	C-2'	C-4'	C-5'	C-6'
12b	Me	Me	H	162,1	[a]	152,8	109,1	144,9
12e	Me	H	C ₆ H ₄	167,8	160,3	150,1	105,4	156,0
12f	Me	H	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	163,1	160,1	150,1	104,7	155,6
14b	Alila	Me	H	163,3	157,2	152,5	111,4	149,5
14e	Alila	H	C ₆ H ₄	168,3	158,9	149,4	105,0	[a]
14f	Alila	H	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	163,2	158,9	149,7	104,0	155,9

[a] Devido à baixa resolução do espectro não foi possível observar o sinal referente a este carbono.

Os valores de deslocamentos químicos de carbono obtidos para os compostos da série **13** e **15** são apresentados na Tabela 22.

Tabela 22. Deslocamentos químicos de carbono das aminas terciárias **13** e **15**.

Comp.	Y	R ¹	R ²	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
				C-2	C-2'	C-4'	C-5'	C-6'
13b	Me	Me	H	161,5	161,2	153,8	109,4	149,1
13e	Me	H	C ₆ H ₄	167,6	160,8	148,9	104,9	156,0
13f	Me	H	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	167,2	163,1	148,8	104,3	156,1
15b	Alila	Me	H	161,6	160,2	153,2	111,0	149,1
15e	Alila	H	C ₆ H ₄	167,8	158,0	149,0	105,2	156,4
15f	Alila	H	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	167,7	163,2	149,0	105,8	155,9

Além das características espectroscópicas, observa-se que as propriedades físicas dos compostos são semelhantes, sendo todos sólidos estáveis ao ar.

Realizando uma comparação dos valores das temperaturas de fusão das aminas precursoras (**10,11**) com as aminas terciárias alquiladas (**12-15**) observou-se que as derivatizadas obtiveram valores menores de temperatura de fusão.

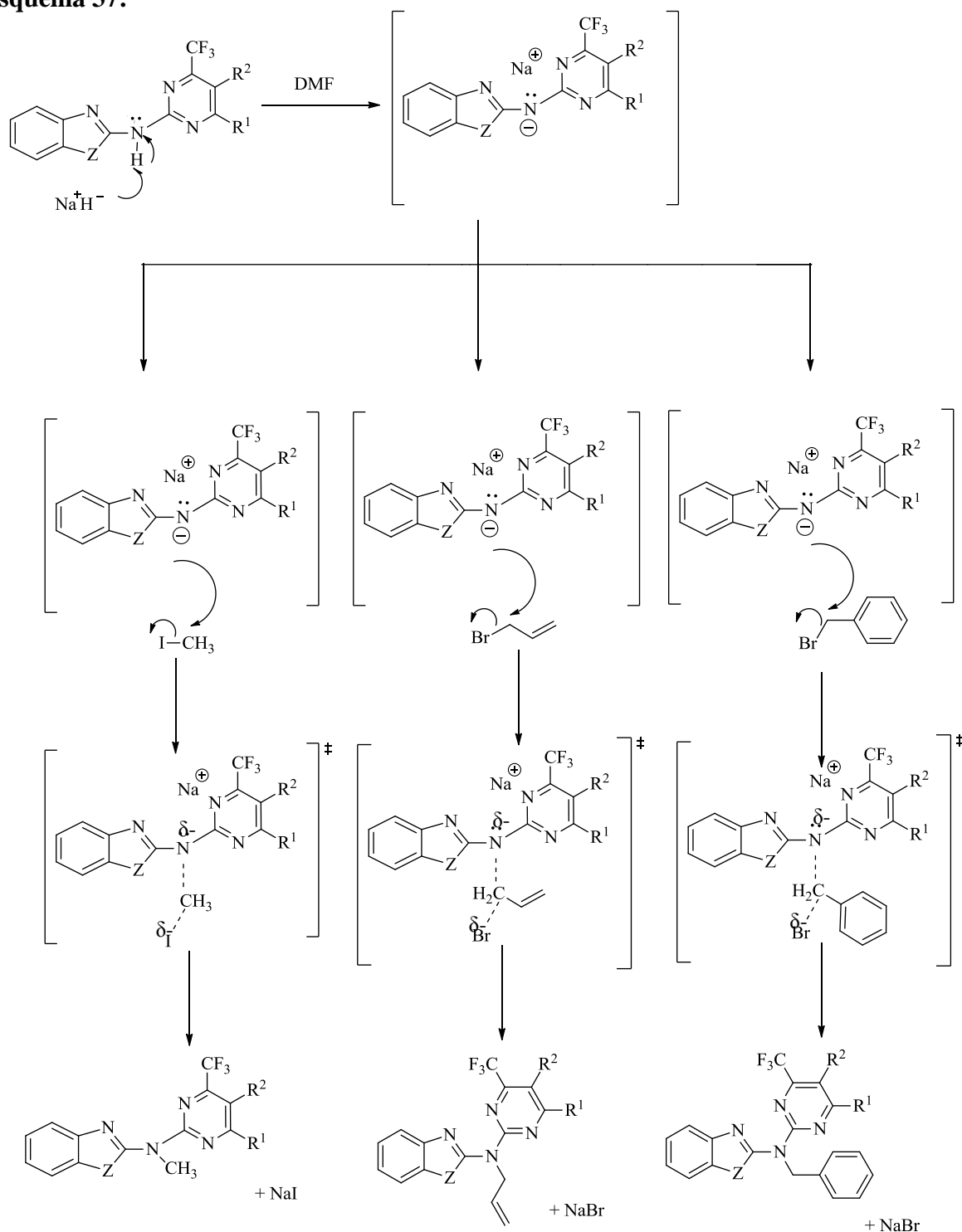
Observou-se que com todos reagentes alquilantes testados, obteve-se uma alquilação seletiva e conforme foi verificado através das análises realizadas, a entrada do grupamento alquílico ocorreu no nitrogênio exocíclico. Constatando-se assim, que há uma maior facilidade da remoção do próton ligado ao nitrogênio do grupamento amina, sendo este o mais ácido, ou seja, o que apresenta uma maior facilidade de ser removido pela base.

Verificou-se que a natureza do grupo abandonador apresentou influência neste sistema, sendo que o bromo é um melhor grupo de saída que o cloro, pois quando é eliminado, torna-se um ânion mais estável, podendo ser visto como uma base fraca, e assim possuindo uma maior capacidade de estabilizar a carga negativa formada. A estabilização desta carga é importante pois estabiliza o estado de transição, diminuindo assim a energia livre de ativação, e conseqüentemente aumentando a velocidade da reação.

3.17 Mecanismo Geral para *N*-alquilação

O mecanismo proposto para a síntese dos compostos sintetizados anteriormente (Esquema 37) sugere inicialmente, a formação do íon amideto através da abstração do hidrogênio ligado ao nitrogênio da amina. Posteriormente ocorre o ataque deste nucléofilo ao carbono eletrofílico do reagente alquilante levando assim a formação do produto alquilado. O mecanismo ocorre via S_N2 .

Esquema 37:



Z= NH, S; R¹= H, Ph, 4-OCH₃Ph; R²= CH₃, H, H.

CONCLUSÕES

4. CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos propostos para a realização deste trabalho, e analisando-se os métodos desenvolvidos e os resultados obtidos, pode-se concluir que:

- i) Desenvolveu-se uma rota simples e eficiente, com a utilização de água como solvente para obtenção de duas séries inéditas de *N*-(pirimidinil)-1*H*-(benzo[*d*]azolil)aminas através da reação de ciclocondensação entre (benzo[*d*]azolil)guanidinas e trifluoracetil enol éteres. As aminas foram obtidas em rendimentos que variaram de 60 – 90 %.

- ii) A partir do desenvolvimento das aminas arílicas foi possível a síntese de novas moléculas, provenientes de diferentes reações de *N*-alquilação. As aminas terciárias obtidas apresentaram melhor solubilidade do que as aminas arílicas precursoras, facilitando a obtenção de análises de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ auxiliando assim, na caracterização e identificação espectrométrica dos compostos obtidos. Através destas reações foi possível observar mudanças nas propriedades físicas destes compostos como também realizar o estudo de reatividade das aminas sintetizadas em reações frente a diferentes agentes alquilantes.

MATERIAL E MÉTODOS

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo apresentam qualidade técnica ou p.a., e/ou foram purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.⁶³ Os reagentes e solventes utilizados estão descritos a seguir:

5.1.1 Reagentes

- 1-Metoxipropeno (Sigma-Aldrich);
- Etil vinil éter;
- Etil 1-propenil éter (Aldrich)
- 2-Acetil-Tiofeno (Sigma-Aldrich);
- *Orto*-fenilenodiamina (Aldrich)
- 2-aminotiofenol (Aldrich)
- 2-aminofenol (Aldrich)
- Cianoguanidina (AcrosOrganics)
- Cetonas;
- Ácido Clorídrico P.A. (Synth);
- Anidrido trifluoracético (Vetec);
- Carbonato de Sódio Anidro (Vetec);
- Sulfato de Sódio Anidro P.A (Vetec);
- Ortoformiato de Trimetila (Sigma Aldrich)
- Ácido *p*-toluenossulfônicodihidratado (Aldrich);
- Piridina (Merck): destilada sob KOH.
- Hidróxido de sódio P.A (Vetec)
- Acetais sintetizados e purificados conforme técnicas descritas
- Pentóxido de Fósforo (Isofar)
- Iodometano (Sigma-Aldrich)
- Brometo de alila (Aldrich)
- Cloreto de benzila (Aldrich)
- Brometo de benzila (Aldrich)

5.1.2 Solventes

- Álcool Etilico (Vetec e Synth);
- Álcool Metílico (Vetec e Synth): destilado sob magnésio e iodo.
- Anidrido Acético (Synth);
- Clorofórmio (Vetec): destilado sobre P₂O₅;
- Água destilada;
- Dimetilformamida (Vetec): destilado sobre KOH

5.2. Equipamentos Utilizados

5.2.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados no Espectrômetro e BRUKER DPX-400 e AVANCE 3 HD (400,13 MHz para ¹H e 100,62 MHz para ¹³C) do Departamento de Química – UFSM, Santa Maria). Os dados de ¹H e ¹³C, verificados no aparelho BRUKER DPX - 400 e AVANCE III, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, em dimetilsulfóxido-deuterado (DMSO-d₆) como solvente, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro foram: SF 400,13 MHz para ¹H e 100,61 MHz para ¹³C; *lock* interno pelo ²D do solvente; largura de pulso 8,0 μs para ¹H e 13,7 μs para ¹³C; tempo de aquisição 6,5 s para ¹H e 7,6 s para ¹³C; janela espectral 2400 Hz para ¹H e 11500 Hz para ¹³C; número de varreduras de 8 a 32 para ¹H e 2000 a 20000 para ¹³C; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ¹H e 0,371260 para ¹³C. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de ±0,01 ppm.

Os dados de RMN ¹³C no estado sólido verificados no aparelho Bruker AVANCE III – 600 MHz foram obtidos com uma sonda DVT com 4 mm de extensão. As amostras foram compactadas em rotores de ZrO₂. Os espectros de ¹³C foram referenciados usando glicina e os deslocamentos químicos foram recalculados para o Me₄Si [para o carbono carbonílico (glicina) = 176,1 ppm]. Parâmetros típicos de aquisição para ¹³C CP-MAS: largura espectral 45 kHz recycle delay 5s, tempo de aquisição 20 ms, tempo de contato 3 ms e velocidade do giro 15kHz.

5.2.2 Cromatografia gasosa- espectrometria de massas (CG-EM)

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo à Gás 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). As condições utilizadas forma: temperatura máxima de 325°C–(30m x 0.32mm, 0.25µm); fluxo de gás hélio de 2mL/min, pressão de 5.05 psi; temperatura do 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 por min até 280°C.

Para a fragmentação dos compostos, foi utilizado impacto de elétrons de 70 eV no espectrômetro de massas. O cromatógrafo está localizado no Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas (NAPO – Prédio 15 – UFSM, Santa Maria)

5.2.3 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho MQAPF-302- aparelho digital de ponto de fusão no prédio 18 do Departamento de Química, UFSM, Santa Maria.

5.2.4 Análise Elementar

As análises elementares foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, Central Analítica, USP, São Paulo.

5.2.5 Massas de Alta Resolução

As análises por espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) foram feitas em um cromatógrafo a líquido com sistema Acquity UPLC e espectrômetro de massa do tipo quadrupolo e tempo de voo, modelo XEVO G2 QTOF (Waters, Milford, MA, USA).

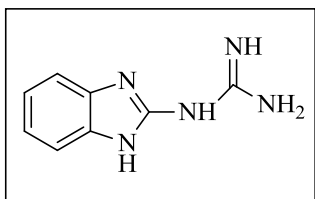
As amostras foram analisadas por infusão direta na probe de eletrospray no modo positivo (ESI⁺), contendo 0,1% (v/v) de ácido fórmico. O controle e aquisição dos dados foram feitos usando o software MassLynx V 4.1. Uma alça de amostragem de 250 µL foi carregada com a amostra. A vazão da infusão foi de 10 µL min⁻¹.

5.2.6 Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram feitos na forma sólida em pastilhas de KBr (2,0 a 3,0 mg do composto para cada 100 mg de KBr). Utilizou-se o aparelho Espectrofotômetro Bruker Tensor – 27, localizado no Departamento de Química da UFSM, com uma janela espectral entre 4000 e 400 cm^{-1} e resolução de 4 cm^{-1} .

5.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos

5.3.1 Síntese de 1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)guanidina (4)



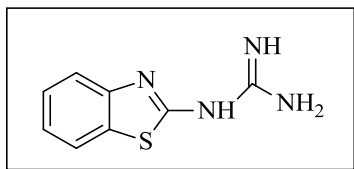
o-Fenilenodiamina (20 mmol; 2,16 g), e cianoguanidina (20 mmol; 1,68 g) foram adicionados a uma solução aquosa ácida (15 mL H_2O , 4 mL HCl). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética por 1h, sob refluxo a 100 °C. Após arrefecimento, adicionou-se lentamente 10 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 40 %. Observou-se a formação de um precipitado, o qual foi lavado com água destilada (50 mL), filtrado a pressão reduzida e recristalizado em etanol.

Sólido marrom. p.f.= 245 - 248 °C. Rendimento 70 %. (Lit 43. p.f. = 245 °C, 66 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,9 (s, 1H, NH); 7,15 (d, $J = 7$ Hz, 2H, Ph); 6,91 (t, $J = 7$ Hz, 2H, Ph).

RMN ^{13}C (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 162,1 (C=NH); 159,3 (C-NH); 148,8 (Ph); 137,3 (Ph); 119,8 (Ph); 112,2 (Ph).

5.3.2 Síntese de 1-(Benzo[*d*]tiazol-2-il)guanidina (5)



A uma solução de aquosa ácida (15 mL H_2O , 4 mL HCl) foram adicionados 2-aminotiofenol (20 mmol; 2,50 g), e cianoguanidina (20 mmol; 1,68 g). O meio reacional foi mantido sob agitação magnética por 1 h, sob refluxo à 100 °C. Em seguida, após a mistura atingir temperatura ambiente, adicionou-se lentamente, 10 mL de solução de hidróxido de sódio 40%. Observou-se a formação de

precipitado, o qual foi lavado com água destilada (50 mL), filtrado a pressão reduzida e em seguida recristalizado em etanol.

Sólido branco, p.f. = 172-173 °C. Rendimento: 67 %. (Lit.44 p.f. = 173 - 176 °C, 65 %).

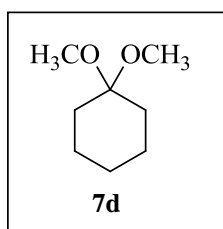
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,90 (d,d *J*=1, *J*=8, 1H); 7,50 (d,d *J* = 1 Hz, *J* = 8 Hz, 1H); 7,25 (d,t *J*=1, *J* = 8 Hz, 1H); 7,02 (d,t *J* = 1 Hz, *J* = 8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 172,2 (C-2); 158,1 (C=NH); 152,0 (C-3a); 130,2 (C-7a); 125,1 (C-5); 121,9 (C-6); 121,5 (C-7); 118,2 (C-4).

5.3.3 Síntese de Acetais (7)

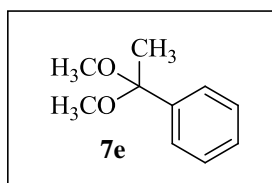
A uma solução da respectiva cetona (50 mmol) e ortoformiato de trimetila (50 mmol; 6,36g) em metanol anidro (30 mL), adicionou-se ácido *p*-toluenossulfônico (1 mmol; 0,19 g). Após permanecer em repouso por 24 horas à temperatura ambiente, o meio reacional foi neutralizado com carbonato de sódio anidro (30 g) e filtrado a pressão ambiente. O excesso de metanol e ortoformiato de trimetila foram retirados em rotaevaporador e o respectivo acetal foi destilado a pressão reduzida.

5.3.3.1 1,1-Dimetóxiciclohexano



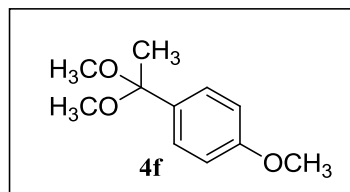
Líquido transparente, temperatura de ebulição: 35 °C - 7 mbar. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,16 (s, 6H-2OCH₃); 1,54 – 1,50 (m, 10H, (CH₂)₅).

5.3.3.2 (1,1-Dimetóxietil)benzeno



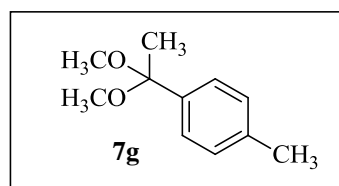
Líquido transparente, temperatura de ebulição: 44 °C – 1 mbar. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,40 – 7,36 (m, 2H, Ph); 7,20 – 7,17 (m, 2H, Ph); 3,08 (s, 6H, 2OCH₃).

5.3.3.3 4-Metóxi-1-(1,1-dimetóxietil)benzeno



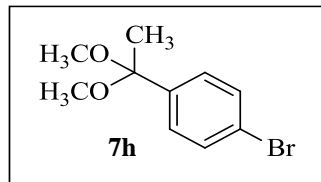
Líquido transparente, temperatura de ebulição: 50 °C - 10 mbar. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,40 (d, $J = 7$ Hz, 2H, Ph); 6,80 (d, $J = 7$ Hz, 2H, Ph); 3,78 (s, 3H, OCH_3); 3,16 (s, 6H, 2 OCH_3); 1,50 (s, 3H, CH_3).

5.3.3.4 4-Metil-(1,1-dimetóxietil)benzeno



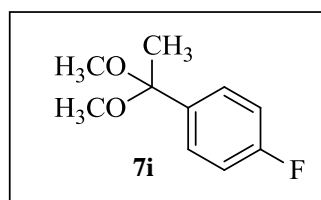
Líquido transparente, temperatura de ebulição: 60 °C - 2,2 mbar. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,28 – 7,25 (m, 2H, Ph); 7,05 – 7,02 (m, 2H, Ph); 3,07 (s, 6H, 2 OCH_3); 2,24 (s, 3H, CH_3); 1,42 (s, 3H, CH_3).

5.3.3.5 1-Bromo-4-(1,1-dimetóxietil)benzeno



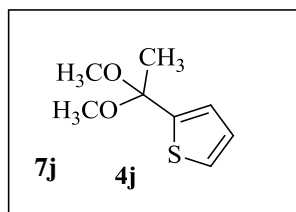
Líquido transparente, temperatura de ebulição: 80 °C - 3,0 mbar. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,30 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ph); 7,25 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ph); 3,05 (s, 6H, 2 OCH_3); 1,39 (s, 3H, CH_3).

5.3.3.6 4-Flúor-1-(1,1-dimetóxietil)benzeno



Líquido transparente, temperatura de ebulição: 70 °C – 6 mbar. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,47 – 7,45 (m, 2H, Ph); 7,06 – 7,03 (m, 2H, Ph); 3,17 (s, 6H, 2 OCH_3); 1,52 (s, 3H, CH_3).

5.3.3.7 2-(1,1-Dimetóxi-2-metil)tiofeno



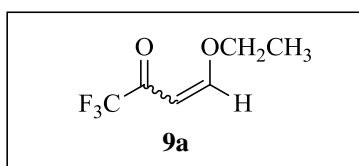
Líquido transparente, temperatura de ebulição: 68 °C – 2 mbar. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,25 (d, $J = 5$ Hz, 1H, tienila); 7,40 - 7,36 (m, 2H, tienila); 3,20 (s, 6H, 2 OCH_3); 1,67 (s, 3H, CH_3).

5.3.4 Síntese de 4-alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (9)

Método A: A partir do enoléter (8)

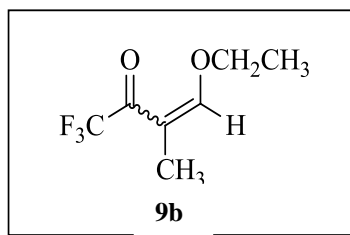
À uma solução de anidrido trifluoracético (60 mmol) em clorofórmio seco (30 mL) sob banho de gelo a 0 °C e agitação magnética, foi adicionado lentamente uma solução contendo o enoléter (60 mmol), piridina seca (60 mmol) e 30 mL de clorofórmio seco. A mistura foi deixada sob agitação à temperatura ambiente por 24 h. Após, a mistura foi extraída com uma solução de ácido clorídrico 0,1 mol/L (3x 15 mL) e água destilada (1x 15 mL). A fase orgânica foi seca utilizando carbonato de sódio anidro. O solvente foi removido em rotaevaporador e os produtos foram purificados através de destilação sob pressão reduzida. Os enol éteres foram obtidos comercialmente.

5.3.4.1 4-Etóxi-1,1,1-trifluór-3-buten-2-ona



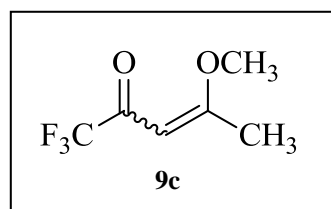
Líquido amarelo, temperatura de ebulição: 33°C – 1 mbar. Rendimento: 80 %. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,90 (d, 1H, H-4); 5,86 (d, 1H, H-3); 4,11 (q, 2H, CH_2); 1,41 (t, 3H, CH_3). (Lit.28 100 %)

5.3.4.2 1,1,1-Trifluor-3-metil-4-metóxi-3-buten-2-ona



Líquido amarelo, temperatura de ebulição: 33° C - 1 mbar. Rendimento: 80 %. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,56 (s, 1H, H-4); 4,23 (q, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂); 1,85 (s, 3H-CH₃); 1,41 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃). (Lit. 28 84 %)

5.3.4.3 1,1,1-Trifluor-4-metóxi-3-penten-2-ona

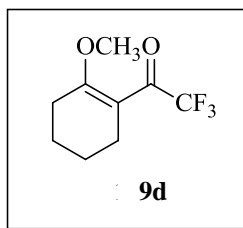


Líquido amarelo, temperatura de ebulição: 35 °C – 1 mbar. Rendimento: 75 %. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 5,68 (s, 1H, H-3); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 2,41 (s, 3H, CH₃). (Lit. 26 80%)

Método B: A partir dos acetais (7)

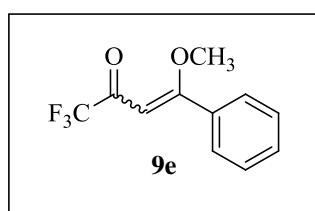
A uma solução de acetal (30 mmol) e piridina (60 mmol; 4,8 mL) em clorofórmio anidro (30 mL), banho de gelo a 0 °C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético (60 mmol; 8,3 mL). A mistura foi agitada durante 16 horas, a 45°C. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 mol/L (3x 15 mL) e água destilada (1x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com carbonato de sódio anidro e o solvente removido em rotaevaporador. Os produtos foram purificados através de destilação sob pressão reduzida. Na literatura não são descritos os dados de temperatura de ebulição das destilações.

5.3.4.4 2,2,2-Trifluor-1-(2-metoxiciclohex-1-en-1-il) etanona



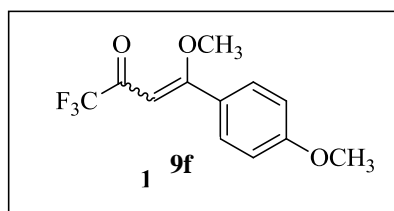
Líquido incolor, temperatura de ebulição: 58 °C – 2 mbar. Rendimento: 65 %. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,76 (s, 3H, OCH₃); 2,36 (m, 4H); 1,70 (m, 4H). (Lit.30 65%)

5.3.4.5 4-Fenil-1,1,1-trifluór-4-metóxi-3-buten-2-ona



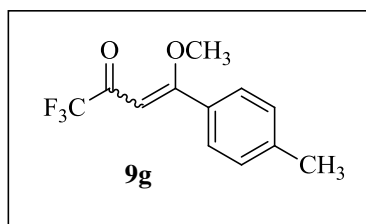
Líquido amarelo, temperatura de ebulição: 57 °C – 3 mbar. Rendimento 85 %. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,45 -7,38 (m, 5H, Ph); 5,82 (s, 1H, H-3); 3,97 (s, 3H, OCH₃). (Lit.33 88%).

5.3.4.6 1,1,1-Trifluór-4-metóxi-4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona



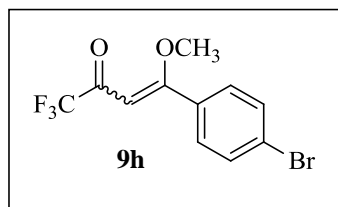
Líquido amarelo, temperatura de ebulição: 85 °C – 2 mbar. Rendimento 78 %. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,54 (d, *J* = 7 Hz, 2H, Ph); 6,91(d, *J* = 7 Hz, 2H, Ph); 5,76 (s, 1H, H3); 3,95 (s, 3H, OCH₃); 3,85 (s, 3H, OCH₃). (Lit.33 80 %).

5.3.4.7 1,1,1-Trifluór-4-(4-metilfenil)-4-metóxi-3-buten-2-ona



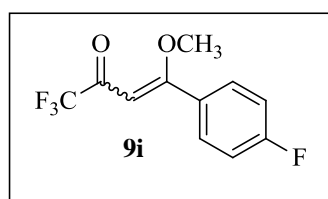
Líquido amarelo, temperatura de ebulição: 111 °C – 1 mbar. Rendimento 85 %. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,28 – 7,25 (m, 2H, Ph); 7,05 – 7,02 (m, 2H, Ph); 3,96 (s, 3H, OCH₃); 2,23 (s, 3H, CH₃). (Lit.33 90 %).

5.3.4.8 4-(4-Bromofenil)-1,1,1-triflúor-4-metóxi-3-buten-2-ona



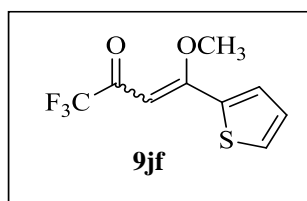
Líquido amarelo claro, temperatura de ebulição: 150 °C - 2 mbar. Rendimento 74 %. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃):δ 7,28 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph); 7,22 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph); 3,99 (s, 3H, OCH₃). (Lit.33 80 %).

5.3.4.9 1,1,1-Triflúor-4-(4-fluorfenil)-4-metóxi-3-buten-2-ona



Líquido amarelo, temperatura de ebulição: 145 °C - 2 mbar. Rendimento 86 %. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃):δ 7,55 – 7,50 (m, 2H, Ph); 7,11 – 7,08 (m, 2H, Ph); 5,88 (s, 3H, OCH₃). (Lit.33 89 %).

5.3.4.10 1,1,1-Triflúor-4-metóxi-4-(2-tienil)-3-buten-2-ona

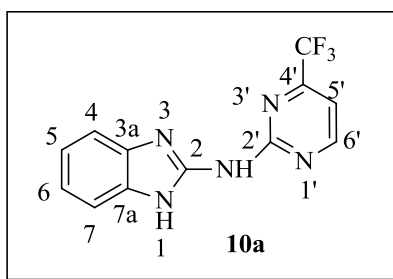


Líquido amarelo, temperatura de ebulição: 155 °C - 3 mbar. Rendimento 78 %. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃):δ 7,22 (d, *J* = 5 Hz, 1H, tienila); 7,38 – 7,34 (m, 2H- tienila); 3,18 (s, 3H, OCH₃); (Lit.35 84 %).

5.3.5 Síntese de *N*-pirimidin-2-il-benzo[*d*]imidazol-aminas (10a-j)

Em um balão de 50 mL de uma boca, equipado com condensador de refluxo, adicionou-se o composto 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)guanidina (**4**) (0,875g; 5 mmol), a respectiva 4-alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (10 mmol), e 25 mL de água destilada. A mistura reacional foi mantida sob refluxo a 100 °C, sob agitação magnética com tempos reacionais que variaram de acordo com a β-alcóxi utilizada, conforme descrito juntamente com os dados espectroscópicos. Após arrefecimento do meio reacional, os compostos (**10a-j**) foram filtrados com etanol gelado. Os sólidos obtidos foram secos sob pressão reduzida (60 – 90 %).

5.3.5.1 *N*-(4-(Trifluormetil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina(10a)



Sólido bege, rendimento 60 %, p.f. = 279 – 280 °C. Tempo reacional 2 h.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,94 (s, 2H, NH); 8,96 (d, *J* = 5 Hz, 1H, H-6'); 7,50 - 7,49 (m, 2H, Ph); 7,42 (d, *J* = 5 Hz, 1H, H-5'); 7,10 – 7,09 (m, 2H, Ph).

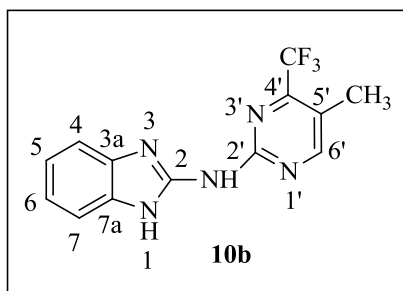
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 161,8 (C-2); 159,9 (C-2'); 155,8 (q, ²*J*_{C-F} = 35 Hz, C-4'); 148,4 (C-6'); 136,5 (Ph); 121,4 (Ph); 120,9 (q, ¹*J*_{C-F} = 275 Hz, CF₃); 113,9 (Ph); 109,2 (q, ³*J*_{C-F} = 2 Hz, C-5').

MS: *m/z* (%); 279 (M⁺, 100); 260 (3); 210 (41); 158 (13); 118 (6); 105 (7); 78(4);

IV: 3310 (NH); 2830 e 1652 (C=N); 1141 (CF₃)

Análise Elementar Calculada para C₁₂H₈F₃N₅ (279,22): C, 51,62; H, 2,89; N, 25,08; Experimental: C, 49,38; H, 2,93; N, 23,67;

HRMS (ESI): Valor calculado: 280,0773 (M+H⁺); Valor experimental: 280,0814.

5.3.5.2 *N*-(4-Trifluormetil-5-(metil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (10b)

Sólido bege, rendimento 60 %, p.f. = 263 – 264 °C. Tempo reacional 8h.

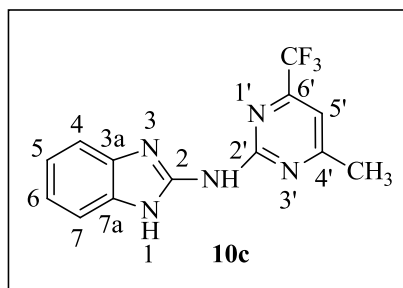
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,73 (s, 2H, NH) 8,78 (s, 1H, H-6') 7,46 – 7,45 (m, 2H, Ph) 7,09 – 7,08 (m, 2H, Ph) 2,37 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (600 MHz): δ 164,7 (C-2); 160,6 (C-2'); 158,1 (Ph); 155,4 (C-4'); 148,4 (C-6); 140,3 (Ph); 130,6 (C-6); 129,1 (C-5); 121,2 (CF₃); 119,2 (C-7); 117,6 (C-4); 109,0 (C-5'); 14,1 (CH₃).

MS: *m/z* (%); 293 (M⁺,100); 274 (3); 224 (38); 158 (22); 105 (6);

IV: 3353 (NH); 2785 e 1651 (C=N); 1129 (CF₃)

Análise Elementar Calculada para C₁₃H₁₀F₃N₅ (293,24): C, 53,24; H, 3,44; N, 23,88; Experimental: C, 53,13; H, 3,48; N, 23,87;

5.3.5.3 *N*-(6-Trifluormetil-4-(metil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (10c)

Sólido bege, rendimento 80 %, p.f. = 315 – 316 °C. Tempo reacional 1h.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,58 (s, 2H, NH); 7,48 – 7,47 (m, 2H, Ph); 7,34 (s, 1H, H-5'); 7,10 – 7,09 (m, 2H, Ph); 2,66 (s, 3H, CH₃).

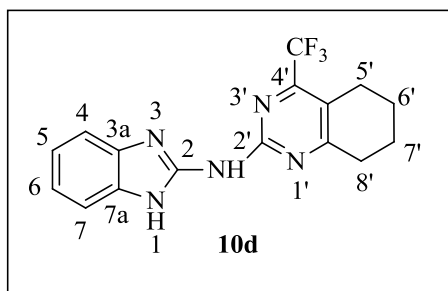
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ 171,7 (C-2); 158,5 (C-2'); 154,2 (q, ²J_{C-F} = 34 Hz, C-6'); 147,2 (C-4'); 120,3 (Ph); 119,1 (q, ¹J_{C-F} = 275 Hz, CF₃); 113,1 (Ph); 108,0 (C-5'); 23,5 (Me).

MS: *m/z* (%); 293 (M⁺,100); 278 (7); 224 (18); 158 (13); 146 (4); 118 (3); 105 (9); 78(3);

IV: 3354 (NH); 2801 e 1648 (C=N); 1142 (CF₃)

Análise Elementar Calculada para C₁₃H₁₀F₃N₅ (293,24): C, 53,24; H, 3,44; N, 23,88; Experimental: C, 53,18; H, 3,05; N, 23,88;

5.3.5.4 *N*-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina (10d)



Sólido amarelo claro, rendimento 63 %, p.f. = 320 - 321 °C. Tempo reacional 24h.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,45 – 7,43 (m, 2H, Ph); 7,10 – 7,09 (m, 2H, Ph); 2,80 – 2,79 (m, 3H, CH₂); 1,86 – 1,85 (m, 5H, CH₂).

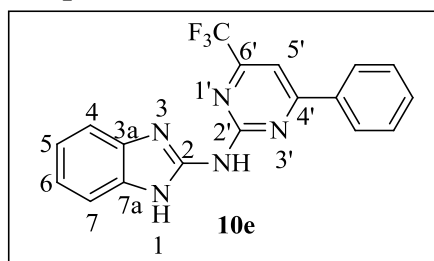
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 170,8 (C-8a'); 123,6 (Ph); 121,7 (Ph); 120,2 (Ph); 118,6 (C-4a'); 31,9 (C-8'); 22,1 (C-5'); 20,9 (C-6'); 20,4 (C-7').

MS: *m/z* (%); 333 (M⁺,100); 314 (4); 264 (10); 158 (10); 147 (3); 118 (4);

IV: 3343 (NH); 2942 e 1643 (C=N); 1125 (CF₃)

Análise Elementar Calculada para C₁₆H₁₀F₃N₅ (329,09): C,57,66; H, 4,23; N, 21,01; Experimental: C, 57,42; H, 4,19; N, 20,85;

5.3.5.5 *N*-(4-Fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (10e)



Sólido amarelo, rendimento 80 %, p.f. = 310 – 311 °C. Tempo reacional 4h.

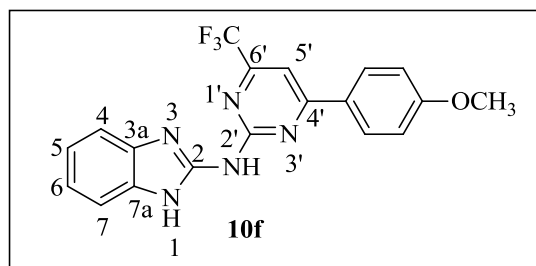
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,31 – 8,30 (m, 2H, Ph); 7,94 (s, 1H, H-5'); 7,63 – 7,59 (m, 3H, Ph); 7,48 – 7,47 (m, 2H, Ph); 7,12 – 7,11 (m, 2H, Ph).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 167,5 (C-2); 161,3 (C-2'); 155,8 (C-6'); 140,3 (C-4'); 137,8 (Ph); 134,3 (Ph); 133,1 (Ph); 126,3 (Ph); 119,4, (Ph); 119,3 (q, ¹J_{C-F} = 239 Hz, CF₃); 110,3 (Ph); 105,6 (C-5').

MS: *m/z* (%); 355 (M⁺,100); 336 (3); 286 (12); 207 (26); 159 (23); 105 (9); 78(8);

IV: 3348 (NH); 2817 e 1643 (C=N); 1127 (CF₃)

Análise Elementar Calculada para C₁₈H₁₂F₃N₅ (355,31): C, 60,85; H, 3,40; N, 19,71; Experimental: C, 60,74; H, 3,28; N, 19,96;

5.3.5.6 *N*-(6-Trifluormetil-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (10f)

Sólido amarelo, rendimento 76 %, p.f. = 305 – 306 °C. Tempo reacional 8h.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,32 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ph); 7,96 – 7,91 (m, 2H, Ph e H-5'); 7,50 – 7,49 (m, 1H, Ph); 7,14 – 7,05 (m, 5H, Ph); 3,90 (s, 3H, OCH₃).

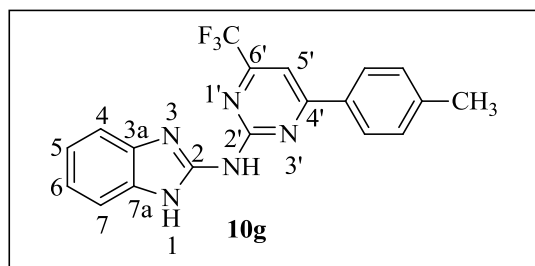
RMN ¹³C (150 MHz): δ 165,4 (C-2); 162,8 (C-2'); 157,9 (C-6'); 148,5 (C-4'); 140,3 (Ph); 130,4 (Ph); 128,2 (Ph); 127,1 (Ph); 120,9 (CF₃); 118,9 (Ph); 109,9 (C-5'); 56,0 (OMe).

MS: *m/z* (%); 385 (M⁺,100); 366 (3); 316 (2); 207 (19); 158 (19); 133 (3); 118 (3); 105 (3);

IV: 3339 (NH); 2767 e 1645 (C=N); 1136 (CF₃)

Análise Elementar Calculada para C₁₉H₁₄F₃N₅O (385,34): C, 59,22; H, 3,66; N, 18,17;

Experimental: C, 58,79; H, 3,58; N, 17,94;

5.3.5.7 *N*-(6-Trifluormetil-4-(4-tolil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (10g)

Sólido amarelo, rendimento 85 %, p.f. = 314 – 315 °C. Tempo reacional 16h.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,20 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph); 7,89 (s, 1H, H-5'); 7,47 – 7,46 (m, 2H, Ph); 7,40 (d, 2H, Ph); 7,12 – 7,10 (m, 2H, Ph); 2,42 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (150 MHz): δ 165,1 (C-2); 158,2 (C-2'); 156,4 (C-6'); 149,4 (C-4'); 142,4 (Ph); 140,5 (Ph); 131,5 (Ph); 130,6 (Ph); 126,1 (Ph); 124,4 (Ph); 121,8 (CF₃); 120,0 (Ph); 110,0 (C-5'); 20,2 (CH₃).

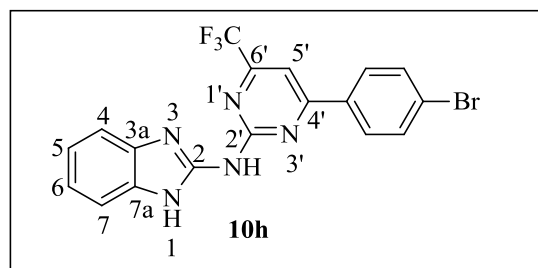
MS: *m/z* (%); 369 (M⁺,100); 350 (4); 300 (7); 207 (19); 105 (9);

IV: 3326 (NH); 2784 e 1664 (C=N); 1190 (CF₃)

Análise Elementar Calculada para C₁₉H₁₄F₃N₅ (369,34): C, 61,79; H, 3,82; N, 18,96; Experimental:

C, 61,40; H, 3,71; N, 18,52;

5.3.5.8 *N*-(4-(4-Bromofenil)-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (10h)



Sólido amarelo, rendimento 90 %, p.f. = 326 – 327 °C. Tempo reacional 4h.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,27 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph); 7,97 (s, 1H, H-5'); 7,80 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph); 7,49 – 7,47 (m, 2H, Ph); 7,14 – 7,12 (m, 2H, Ph).

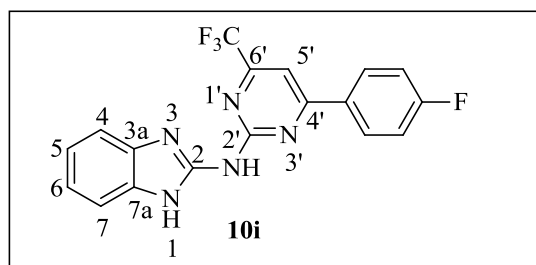
RMN ¹³C (150 MHz): 168,6 (C-2); 157,8 (C-2'); 152,3 (C-6'); 148,0 (C-4'); 138,8 (Ph); 134,5 (Ph); 130,6 (Ph); 121,6 (Ph); 120,6 (CF₃); 110,0 (C-5').

MS: *m/z* (%); 159 (M⁺,100); 435 (96); 207 (52); 105 (28);

IV: 3361 (NH); 2827 e 1639 (C=N); 1139 (CF₃)

Análise Elementar Calculada para C₁₈H₁₁BrF₃N₅ (434,21): C, 49,79; H, 2,55; N, 16,13; Experimental: C, 49,38; H, 2,55; N, 15,83.

5.3.5.9 *N*-(4-(4-Fluorfenil)-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (10i)



Sólido amarelo, rendimento 88 %, p.f. = 300 – 301 °C. Tempo reacional 2h.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,42 – 8,38 (m, 2H, Ph); 7,98 (s, 1H, H-5'); 7,51 – 7,43 (m, 4H, Ph); 7,15 – 7,13 (m, 2H, Ph).

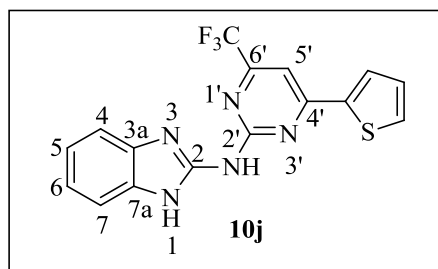
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 163,8 (C-2); 160,1 (C-2'); 156,6 (q, ²*J*_{C-F} = 34 Hz C-6'); 147,8 (C-4'); 136,2 (Ph); 132,2 (Ph); 131,0 (Ph); 130,9 (Ph); 121,7 (Ph); 120,4 (q, ¹*J*_{C-F} = 275 Hz CF₃); 116,5 (Ph); 116,3 (Ph); 114,0 (Ph); 105,5 (q, ³*J*_{C-F} = 2 Hz, C-5').

MS: *m/z* (%); 373 (M⁺,100); 354 (3); 304 (7); 207 (1); 159 (16); 105 (3);

IV: 3351 (NH); 2832 e 1600 (C=N); 1159 (CF₃)

Análise Elementar Calculada para C₁₈H₁₁F₄N₅ (373,30): C, 57,91; H, 2,97; N, 18,76; Experimental: C, 57,38; H, 3,09; N, 18,95;

5.3.5.10 *N*-(6-Trifluormetil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (10j)



Sólido amarelo, rendimento 77 %, p.f. = 330 – 331 °C. Tempo reacional 8h.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,52 (s, 2H, NH); 8,30 (d, *J* = 4 Hz, 1H, tienila); 7,95 (d, *J* = 5 Hz, 1H, tienila); 7,89 (s, 1H, H-5'); 7,49 – 7,47 (m, 2H, Ph); 7,32 (t, *J* = 4 Hz, 1H, tienila); 7,15 – 7,12 (m, 2H, Ph).

RMN ¹³C (125 MHz): δ 159,1 (C-2, C-2'); 155,4 (C-6'); 148,9 (C-4'); 140,8 (Ph); 130,4 (Ph); 127,7 (Ph); 121,6 (CF₃); 110,3 (C-5').

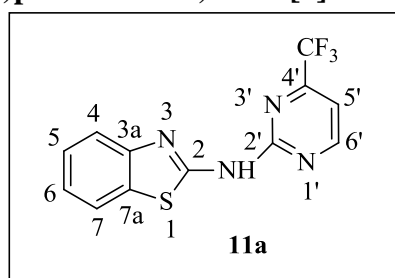
MS: *m/z* (%); 361 (M⁺,100);159 (22); 105(12);

IV: 3344 (NH); 2800 e 1643 (C=N); 1124 (CF₃)

Análise Elementar Calculada para C₁₆H₁₀F₃N₅S (361,34): C, 53,18; H, 2,79; N, 19,38; Experimental: C, 53,03; H, 2,59; N, 19,39;

5.3.6 Síntese de *N*-pirimidin-2-il-benzo[*d*]tiazol-aminas (11a-j)

Em um balão de 50 mL, equipado com condensador de refluxo, adicionou-se o composto 1-(benzo[*d*]tiazol-2-il)guanidina (**5**) (0,960 g; 5 mmol) a respectiva 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (10 mmol), e 25 mL de água destilada. A mistura reacional foi mantida sob refluxo, sob agitação magnética com tempos reacionais que variaram de acordo com a β-alcóxi utilizada, conforme descrito juntamente com os dados espectroscópicos. Após arrefecimento do meio reacional, as arilaminas (**11a-j**) foram filtradas com etanol gelado. Os sólidos obtidos foram secos sob pressão reduzida.

5.3.6.1 *N*-(4-(Trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (11a)

Sólido amarelo, rendimento 65 %, p.f. = 267 – 268 °C. Tempo reacional 24h.

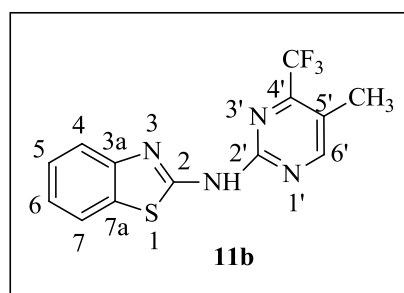
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,03 (d, *J* = 5 Hz, 1H, H-6'); 7,98 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-7); 7,73 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-4); 7,53 (d, *J* = 5 Hz, 1H, H-5'); 7,41 (dt, *J* = 1 Hz, *J* = 7 Hz, 1H, H-5); 7,26 (dt, *J* = 1 Hz, *J* = 7 Hz, 1H, H-6).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 162,3 (C-2); 158,1 (C-2'); 154,9 (q, ²*J*_{C-F} = 35 Hz, C-4'); 149,6 (C-6') 132,4 (Ph); 126,5 (Ph); 123,4 (Ph); 121,8 (Ph); 121,4 (q, ¹*J*_{C-F} = 275 Hz, CF₃); 120,4 (Ph); 110,3 (q, ³*J* = 2 Hz, C-5').

MS: *m/z* (%); 296 (M⁺, 100); 277 (4); 227 (33); 175 (8); 135 (3); 69 (5);

IV: 3060 (NH); 2922 e 1623 (C=N); 1124 (CF₃); 755 (C-S);

Análise Elementar Calculada para C₁₂H₇F₃N₄S (296,27): C, 48,65; H, 2,38; N, 18,91; Experimental: C, 48,49; H, 2,26; N, 19,29;

5.3.6.2 *N*-(4-Trifluormetil-(5-metil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (11b)

Sólido branco, rendimento 88 %, p.f. = 270 – 271 °C. Tempo reacional 24h.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,10 (s, 1H, NH); 8,84 (s, 1H, H-6'); 7,94 (dt, *J* = 1 Hz, *J* = 8 Hz, 1H, H-7); 7,67 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-4); 7,40 (dt, *J* = 1 Hz, *J* = 8 Hz, 1H, H-5); 7,24 (dt, *J* = 1 Hz, *J* = 8 Hz, 1H, H-6); 2,38 (q, ⁵*J*_{H-F} = 2 Hz, 3H, CH₃).

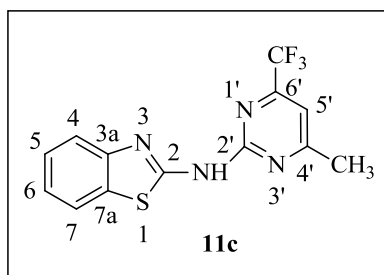
RMN ¹³C (150 MHz): δ 160,6 (C-2); 158,0 (C-2'); 152,5 (C-6'); 148,9 (C-4'); 132,3 (Ph); 130,0 (Ph); 122,5 (Ph); 120,3 (CF₃); 118,5 (Ph); 15,3 (CH₃).

MS: *m/z* (%); 310 (M⁺, 100); 281 (4); 241 (3); 175 (17); 134 (6); 69 (4);

IV: 3172 (NH); 2940 e 1622 (C=N); 1133 (CF₃); 756 (C-S);

Análise Elementar Calculada para $C_{13}H_9F_3N_4S$ (310,29): C, 50,32; H, 2,92; N, 18,06; Experimental: C, 50,28; H, 2,97; N, 18,28;

5.3.6.3 *N*-(6-Trifluormetil-(4-metil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (11c)



Sólido branco, rendimento 75 %, p.f. = 285 – 286 °C. Tempo reacional 24h.

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,32 (s, 1H, NH); 7,98 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-7); 7,71 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-4); 7,49 (s, 1H, H-5'); 7,42 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-5); 7,27 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-6); 2,63 (s, 3H, CH_3).

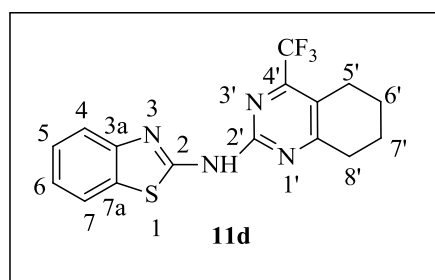
RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6): δ 163,9 (C-2); 159,6 (C-2'); 155,9 (C-6'); 132,3 (Ph); 126,4 (Ph); 123,2 (Ph); 121,8 (Ph); 121,7 (q, $^1J_{C-F} = 277$ Hz, CF_3); 120,9 (Ph); 14,1 (CH_3).

MS: m/z (%); 310 (M^+ , 100); 295 (6); 241 (19); 175 (8); 69 (6);

IV: 3188 (NH); 2898 e 1618 (C=N); 1120 (CF_3); 757 (C-S);

Análise Elementar Calculada para $C_{13}H_9F_3N_4S$ (310,29): C, 50,32; H, 2,92; N, 18,06; Experimental: C, 50,13; H, 2,98; N, 18,18;

5.3.6.4 *N*-(4-(Trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (11d)



Sólido bege, rendimento 60 %, p.f. = 279 – 280 °C. Tempo reacional 24h.

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,00 (s, 1H, NH); 7,93 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-7); 7,68 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-4); 7,41 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H-5); 7,26 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H-6); 2,97 – 2,95 (m, 2H, CH_2); 2,83 – 2,82 (m, 2H, CH_2); 1,87 – 1,86 (m, 4H, CH_2).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 170,9 (C-8a'); 158,7 (C-2); 153,8 (C-2'); 125,3 (Ph); 125,1 (q, $^1J_{C-F} = 249$ Hz, CF_3); 122,1 (Ph); 120,6 (Ph); 119,7 (Ph); 119,2 (C-4a'); 31,7 (C-8'); 22,2 (C-5'); 20,8 (C-6'); 20,4 (C-7');

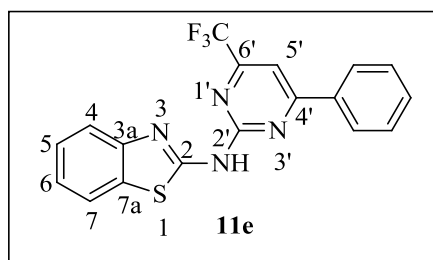
MS: m/z (%); 350 (M^+ ,100); 331 (3); 281 (10); 175 (8); 135 (2);108 (3); 69 (2);

IV: 3161 (NH); 2938 e 1607 (C=N); 1128 (CF_3); 757 (C-S);

Análise Elementar Calculada para $C_{16}H_{13}F_3N_4S$ (350,36): C, 54,85; H, 3,74; N, 15,99;

Experimental: C, 54,82; H, 3,74; N, 15,87;

5.3.6.5 *N*-(4-Fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (11e)



Sólido verde claro, rendimento 80 %, p.f. = 275 – 276 °C. Tempo reacional 24h.

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,49 (s, 1H, NH); 8,48 – 8,45 (m, 2H, Ph); 8,11 (s, 1H, H-5'); 8,02 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-7); 7,74 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-4); 7,72 - 7,67 (m, 3H, Ph); 7,44 (dt, $J = 1$ Hz, $J = 8$ Hz, 1H, H-5); 7,30 (dt, $J = 1$, $J = 8$ Hz, 1H, H-6).

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6): δ 168,1 (C-2); 159,8 (C-2'); 155,9 (C-6'); 135,5 (Ph); 132,9 (Ph); 129,7 (Ph); 129,3 (Ph); 128,6 (Ph); 127,5 (q, $^1J_{C-F} = 240$ Hz, CF_3); 125,9 (Ph); 123,4 (Ph); 122,6 (Ph); 121,9 (Ph); 121,5 (Ph); 106,3 (C-5').

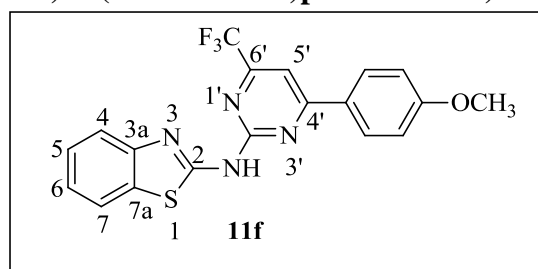
MS: m/z (%); 372 (M^+ ,100); 353 (3); 303 (8); 176 (13); 148 (2);

IV: 3184 (NH); 2893 e 1609 (C=N); 1120 (CF_3); 757 (C-S);

Análise Elementar Calculada para $C_{18}H_{11}F_3N_4S$ (372,36): C, 58,06; H, 2,98; N, 15,05;

Experimental: C, 57,97; H, 3,00; N, 15,25;

5.3.6.6 *N*-(6-(Trifluormetil)-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (11f)



Sólido branco, rendimento 70 %, p.f. = 276 – 277 °C. Tempo reacional 24h.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,21 (s, 1H, NH); 8,43 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ph); 7,98 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-7); 7,97 (s, 1H, H-5'); 7,72 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-4); 7,42 (dt, *J* = 1 Hz, *J* = 8 Hz, 1H, H-5); 7,28 (dt, *J* = 1 Hz, *J* = 8 Hz, 1H, H-6); 7,18 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ph); 3,90 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (150 MHz): δ 166,3 (C-2); 162,1 (C-2'); 159,4 (Ph); 156,3 (C-6'); 149,3 (C-4'); 131,3 (Ph); 128,8 (Ph); 126,3 (Ph); 123,2 (CF₃); 119,7 (Ph); 117,5 (Ph); 113,8 (C-5').

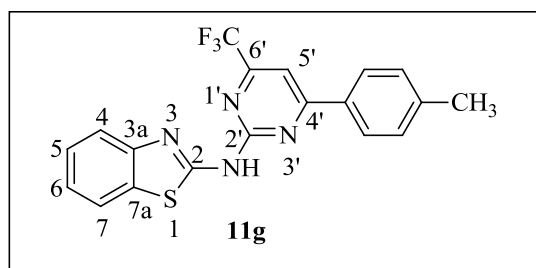
MS: *m/z* (%): 402 (M⁺,100); 383 (2); 333 (4); 149 (2); 69 (4);

IV: 3185 (NH); 1593 (C=N); 1137 (CF₃); 755 (C-S);

Análise Elementar Calculada para C₁₉H₁₃F₃N₄OS (402,39): C, 56,71; H, 3,26; N, 13,92;

Experimental: C, 56,57; H, 3,06; N, 14,10;

5.3.6.7 *N*-(6-(Trifluormetil)-4-(4-tolil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (11g)



Sólido branco, rendimento 60 %, p.f. = 273 – 274 °C. Tempo reacional 16h.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,26 (s, 1H, NH); 8,34 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph); 7,99 – 7,97 (m, 2H, Ph); 7,72 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-4); 7,46 – 7,44 (m, 2H, H-5 e H-5') 7,28 (t, *J* = 8 Hz, 1H, H-6); 2,44 (s, 3H, CH₃).

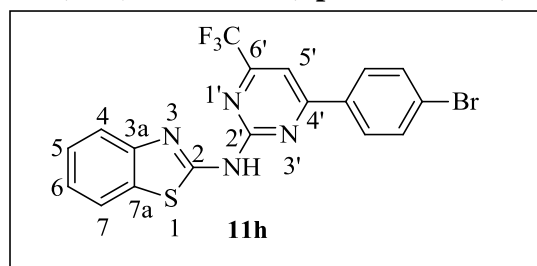
RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ 167,9 (C-2); 159,4 (C-2'); 158,1 (C-6'); 143,2 (C-4'); 132,7 (Ph); 132,4 (Ph); 130,3 (Ph); 128,5 (Ph); 126,5 (Ph); 124,2 (Ph); 123,4 (Ph); 121,9 (Ph); 121,5 (q, ¹*J*_{C-F} = 275 Hz, CF₃); 105,9 (C-5'); 21,6 (CH₃).

MS: *m/z* (%): 386 (M⁺,100); 367 (2); 317 (5); 176 (13); 69 (2);

IV: 3185 (NH); 1609 (C=N); 1135 (CF₃); 751 (C-S);

Análise Elementar Calculada para C₁₉H₁₃F₃N₄S (386,39): C, 59,06; H, 3,39; N, 14,50;

Experimental: C, 58,95; H, 3,13; N, 14,75;

5.3.6.8 *N*-(4-(4-Bromofenil)-6-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (11h)

Sólido amarelo claro, rendimento 80 %, p.f. = 275 – 276 °C. Tempo reacional 8h.

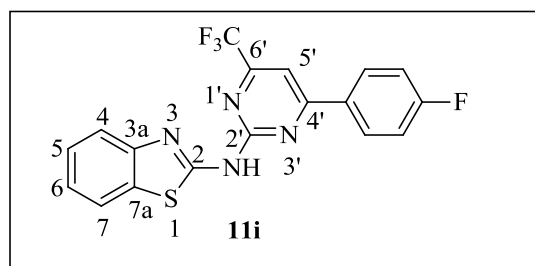
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,34 (s, 1H, NH); 8,36 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ph); 8,06 (s, 1H, H-5'); 7,98 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-7); 7,84 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ph); 7,72 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-4); 7,42 (dt, *J* = 1 Hz, *J* = 8 Hz, 1H, H-5); 7,28 (dt, *J* = 1 Hz, *J* = 7 Hz, 1H, H-6).

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ 167,0 (C-2); 159,3 (Ph); 158,1 (C-2'); 157,5 (C-6'); 136,9 (Ph); 134,7 (Ph); 132,7 (Ph); 131,3 (Ph); 130,5 (Ph); 129,8 (Ph); 127,8 (Ph); 126,6 (Ph); 123,0 (Ph); 121,5 (q, ¹*J*_{C-F} = 275 Hz, CF₃); 120,5 (Ph); 106,3 (C-5').

MS: *m/z* (%): 452 (M⁺,100); 431 (4); 383 (6); 176 (27); 69 (9);

IV: 3185 (NH); 2892 e 1610 (C=N); 1133 (CF₃); 756 (C-S);

Análise Elementar Calculada para C₁₈H₁₀BrF₃N₄S (451,26): C, 47,91; H, 2,23; N, 12,42; Experimental: C, 48,08; H, 2,22; N, 12,29;

5.3.6.9 *N*-(4-(4-Fluorfenil)-6-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina(11i)

Sólido amarelo claro, rendimento 70 %, p.f. = 269 – 270 °C. Tempo reacional 8h.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,33 (s, 1H, NH); 8,53 – 8,49 (m, 2H, Ph); 8,05 (s, 1H, H-5'); 7,98 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-7); 7,74 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-4); 7,48 – 7,41 (m, 3H, H-5 e Ph); 7,28 (dt, *J* = 1 Hz, *J* = 7 Hz, 1H, H-6).

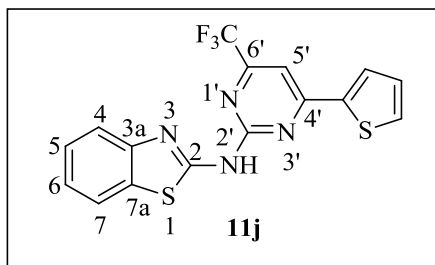
RMN ¹³C (150 MHz): δ 163,1 (C-2); 158,6 (C-2'); 156,2 (C-6'); 147,8 (C-4'); 139,6 (Ph); 131,0 (Ph); 129,4 (Ph); 125,8 (Ph); 121,8 (CF₃); 119,2 (Ph); 116,3 (Ph); 103,2 (C-5');

MS: *m/z* (%): 390 (M⁺,100); 371 (4); 321 (8); 176 (16); 69 (4);

IV: 3104 (NH); 2895 e 1594 (C=N); 1130 (CF₃); 754 (C-S);

Análise Elementar Calculada para $C_{18}H_{10}F_4N_4S$ (390,35): C, 55,38; H, 2,58; N, 14,35; Experimental: C, 55,35; H, 2,67; N, 14,27;

5.3.6.10 *N*-(6-Trifluormetil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il)-benzo[*d*]imidazol-2-amina (11j)



Sólido verde claro, rendimento 60 %, p.f. = 289 - 290 °C. Tempo reacional 8h.

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,43 (s, 1H, NH); 8,40 (d, $J=4$, 1H, tienila); 8,03 – 8,02 (m, 2H, H-7, H-5'); 7,74 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-4); 7,44 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-5); 7,35 (t, $J = 5$ Hz, 1H, tienila); 7,30 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H-6).

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6): δ 162,5 (C-2); 159,3 (C-2'); 157,9 (C-6'); 141,1 (C-4'); 134,0 (Ph); 132,3 (Ph); 129,7 (Ph); 126,6 (Ph); 123,4 (Ph); 122,1 (q, $^1J_{C-F} = 275$ Hz, CF_3); 121,7 (Ph); 104,8 (C-5');

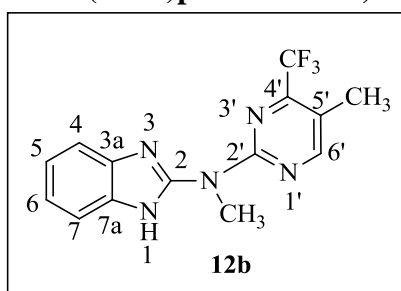
MS: m/z (%): 378 (M^+ ,100); 359 (3); 309 (3); 176 (23); 149 (3); 69 (5);

IV: 3100 (NH); 1692 (C=N); 1126 (CF_3); 759 (C-S);

Análise Elementar Calculada para: $C_{16}H_9F_3N_5S_2$ (361,34): C, 50,79; H, 2,40; N, 14,81; Experimental: C, 50,72; H, 2,40; N, 14,83;

5.3.7 Síntese de *N*-metil-*N*-pirimidinil-benzo[*d*]azolilaminas (12-13b,e,f)

Para a síntese das aminas terciárias metiladas, utilizou-se as arilaminas **10,11b,e,f** sintetizadas anteriormente. Pesou-se 2 mmol das respectivas arilaminas, que foram submetidas a hidreto de sódio, (0,5 mmol 0,012g) utilizando DMF anidro como solvente (10 mL). As reações permaneceram a 0 °C por 1 hora, após foi adicionado iodometano (2,2 mmol, 0,31 g) à mistura reacional, a qual permaneceu por 16 horas a temperatura ambiente. Após o término do tempo reacional adicionou-se água ao sistema e observou-se a formação de um precipitado, que foi filtrado e lavado com água destilada. A seguir, o produto sólido obtido foi recristalizado em etanol e seco a pressão reduzida.

5.3.7.1 *N*-Metil-*N*-(4-trifluormetil-5-(metil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (12b)

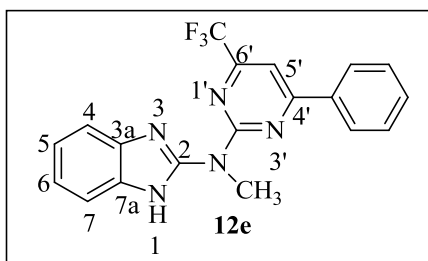
Sólido branco, rendimento 80 %, p.f. = 230 – 232 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,63 (s, 1H, H-6'); 7,46 – 7,36 (m, 2H, Ph); 7,20 – 7,16 (m, 2H, Ph); 3,60 (s, 3H, CH₃); 2,31 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 162,2 (C-2); 152,8 (q, ²*J*_{C-F} = 33 Hz, C-4'); 144,9 (C-6'); 138,2 (Ph); 123,3 (Ph); 122,4 (Ph); 122,1 (Ph); 120,5 (q, ¹*J*_{C-F} = 281 Hz, CF₃); 109,1 (q, ³*J*_{C-F} = 5 Hz, C-5'); 28,6 (CH₃); 13,9 (CH₃).

MS: *m/z* (%); 307 (M⁺, 100); 238 (14); 172 (8); 146 (28); 131(7); 77(4);

Análise Elementar Calculada para C₁₄H₁₂F₃N₅ (307,27): C, 54,72; H, 3,94; N, 22,79; Experimental: C, 54,42; H, 3,88; N, 22,33;

5.3.7.2 *N*-Metil-*N*-(4-Fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (12e)

Sólido amarelo, rendimento 80 %, p.f.= 184 – 186 °C.

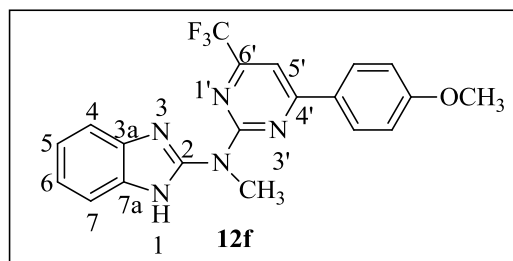
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,07 (s, 1H, NH); 8,31 – 8,29 (m, 2H, Ph); 8,02 (s, 1H- H-5'); 7,64 – 7,51 (m, 5H, Ph); 7,17 – 7,15 (m, 2H, Ph); 3,88 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 167,9 (C-2); 160,3 (C-2'); 156,0 (q, ²*J*_{C-F} = 35 Hz, C-6'); 150,1 (C-4'); 135,6 (Ph); 132,6 (Ph); 129,5 (Ph); 128,2 (Ph); 121,8 (Ph); 121,4 (q, ¹*J*_{C-F} = 275 Hz, CF₃); 111,3 (Ph); 105,5 (q, ³*J* = 2 Hz, C-5'); 35,9 (CH₃).

MS: *m/z* (%); 369 (M⁺, 100); 299 (1); 252 (4); 146 (3); 118 (8).

Análise Elementar Calculada para C₁₉H₁₄F₃N₅ (369,34): C, 61,79; H, 3,82; N, 18,96; Experimental: C, 61,48; H, 3,96; N, 18,53;

5.3.7.3 *N*-Metil-*N*-(6-Trifluormetil-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (12f)



Sólido amarelo, rendimento 70 %, p.f. = 228 – 230 °C.

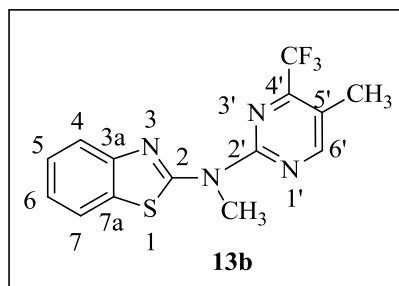
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,09 (s, 1H, NH); 8,29 – 8,27 (m, 2H, Ph); 7,98 (s, 1H- H-5'); 7,51- 7,49 (m, 2H, Ph); 7,14 – 7,10 (m, 4H-Ph); 3,86 (s, 6H, OCH₃ e CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 163,2 (C-2); 160,2 (C-2'); 155,6 (q, ²*J*_{C-F} = 32 Hz, C-6'); 150,2 (C-4'); 141,3 (Ph); 133,3 (Ph); 130,2 (Ph); 121,7 (Ph); 121,4 (q, ¹*J*_{C-F} = 281 Hz, CF₃); 114,9 (Ph); 104,7 (C-5'); 55,9 (OCH₃); 35,9 (CH₃).

MS: *m/z* (%); 399 (M⁺,100); 380 (3); 355 (9); 146 (42); 119 (10).

Análise Elementar Calculada para C₂₀H₁₆F₃N₅O (399,37): C, 60,15; H, 4,04; N, 17,54; Experimental: C, 59,82; H, 3,68; N, 17,29;

5.3.7.4 *N*-Metil-*N*-(4-Trifluormetil-(5-metil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (13b)



Sólido branco, rendimento 60 %, p.f. = 150 – 152 °C.

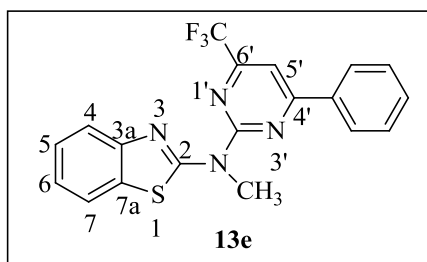
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,64 (s, 1H, H-6'); 7,85 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-7); 7,80 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-4); 7,42 (t, *J* = 8 Hz, 1H, H-5); 7,28 (t, *J* = 8 Hz, 1H, H-6); 4,11 (s, 3H, CH₃); 2,45 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 161,6 (C-2); 161,1 (C-2'); 153,8 (q, ²*J*_{C-F} = 37 Hz, C-4'); 149,1 (C-6'); 133,8 (Ph); 125,7 (Ph); 125,3 (q, ¹*J*_{C-F} = 287 Hz, CF₃); 120,8 (Ph); 120,5 (Ph); 119,9 (Ph); 109,4 (C-5'); 35,3 (CH₃); 13,9 (CH₃).

MS: *m/z* (%); 324 (M⁺,100); 296 (3); 163 (38); 78 (2); 69 (6).

Análise Elementar Calculada para C₁₄H₁₁F₃N₄S (324,32): C, 51,85; H, 3,42; N, 17,27; Experimental: C, 51,52; H, 3,40; N, 16,83;

5.3.7.5 *N*-Metil-*N*-(4-Fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (13e)



Sólido amarelo, rendimento 80 %, p.f. = 175 – 177 °C.

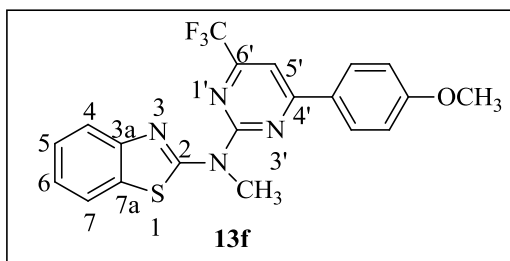
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,24 – 8,20 (m, 2H, Ph); 7,82 (t, *J*=7 Hz, 2H, Ph); 7,60 - 7,58 (m, 4H-Ph); 7,42 (t, *J*=7 Hz, 1H, H-6); 7,26 (t, *J* = 8 Hz, 1H, H-5); 4,17 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 167,6 (C-2); 160,8 (C-2'); 156,0 (q, ²*J*_{C-F} = 36 Hz, C-6'); 148,9 (C-4'); 135,5 (Ph); 133,6 (Ph); 129,1 (Ph); 127,8 (Ph); 126,0 (q, ¹*J*_{C-F} = 241 Hz, CF₃); 123,1 (Ph); 120,6 (Ph); 117,9 (Ph); 110,7 (Ph); 104,9 (C-5'); 35,6 (CH₃).

MS: *m/z* (%); 386 (M⁺,100); 317 (3); 252 (18); 163 (26); 136 (15).

Análise Elementar Calculada para C₁₉H₁₃F₃N₄S (386,39): C, 59,06; H, 3,39; N, 14,50; Experimental: C, 58,82; H, 3,44; N, 14,05;

5.3.7.6 *N*-Metil-*N*-(6-(Trifluormetil)-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (13f)



Sólido branco, rendimento 82 %, p.f. = 182 – 184 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,24 (d, *J*=9 Hz, 2H, Ph); 7,88 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-7); 7,83 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-4); 7,56 (s, 1H, H-5'); 7,43 (t, *J* = 7 Hz, 1H, H-5); 7,29 (t, *J* = 8 Hz, 1H, H-6); 7,10 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ph); 4,19 (s, 3H, CH₃); 3,94 (s, 3H, OCH₃);

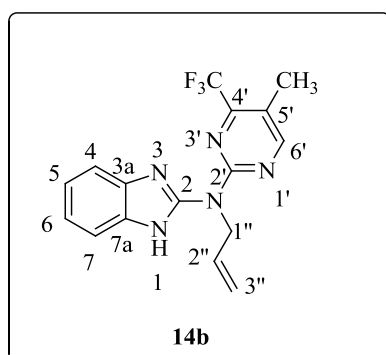
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 167,2 (C-2); 163,1 (C-2'); 161,9 (Ph); 158,5 (Ph); 156,1 (q, ²*J*_{C-F} = 36 Hz, C-6'); 148,8 (C-4'); 133,5 (Ph); 129,6 (Ph); 128,0 (Ph); 125,8 (Ph); 123,2 (Ph); 120,8 (Ph); 120,7 (q, ¹*J*_{C-F} = 275 Hz, CF₃); 120,6 (Ph); 114,6 (Ph); 104,4 (C-5'); 55,5 (OCH₃); 35,7 (CH₃).

Análise Elementar Calculada para C₂₀H₁₅F₃N₄SO (416,42): C, 57,69; H, 3,63; N, 13,45; Experimental: C, 57,52; H, 3,60; N, 13,49;

5.3.8 Síntese de *N*-alil-*N*-pirimidinil-benzo[*d*]azolilaminas (14,15b,e,f)

As aminas terciárias alquílicas foram sintetizadas utilizando-se as arilaminas **10,11b,e,f** sintetizadas anteriormente. Foram utilizados 2 mmol das respectivas arilaminas e hidreto de sódio (1 mmol, 0,024g) utilizando DMF anidro (10 mL) como solvente. A mistura reacional permaneceu 8h a 0 °C, em seguida foi adicionado brometo de alila (2,2 mmol 0,26 g) e a reação permaneceu por 16 h a temperatura ambiente. Após o término do tempo reacional, adicionou-se água ao meio reacional e observou-se a formação de um precipitado, que foi filtrado e lavado com água destilada. A seguir, o produto sólido obtido foi recristalizado em etanol e seco a pressão reduzida.

5.3.8.1 *N*-Alil-*N*-(4-Trifluormetil-5-(metil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (14b)



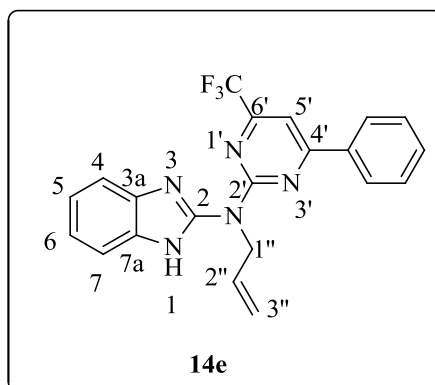
Sólido marrom, rendimento 52 %, p.f. = 105 - 107 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 12,30 (s, 1H, NH); 8,81 (s, 1H, H-6'); 7,49 – 7,44 (m, 2H, H-7, H-4); 7,11 -7,06 (m, 2H, H-5, H-6); 6,05 – 5,91 (m, 2H, H-2''); 5,18 – 5,10 (m, 2H, H-1''); 5,04 – 5,01 (m, 2H, H-3''); 2,35 (s, 3H, CH₃);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 163,3 (C-2); 157,2 (C-2'); 152,5 (q, ²J_{C-F} = 34 Hz, C-4'); 149,5 (C-6'); 133,6 (Ph); 121,6 (Ph); 121,5 (q, ¹J_{C-F} = 277 Hz, CF₃); 120,4 (Ph); 117,2 (C-3''); 111,4 (C-5'); 49,3 (C-1''); 13,9 (CH₃).

MS: *m/z* (%); 333 (M⁺,100); 318 (59); 305 (4); 293 (15); 172 (23); 156 (26); 149 (9); 104 (4); 78 (3).

Análise Elementar Calculada para C₁₆H₁₄F₃N₅ (333,31): C, 57,66; H, 4,23; N, 21,01; Experimental: C, 57,32; H, 4,18; N, 20,80;

5.3.8.2 *N*-Alil-*N*-(4-Fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (14e)

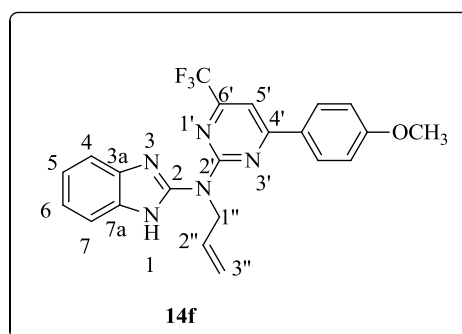
Sólido amarelo, rendimento 70 %, p.f. = 296 – 298 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,22 – 8,14 (m, 2H, Ph); 7,64 – 7,60 (m, 6H, Ph); 7,43 (s, 1H, H-5'); 7,28 – 7,27 (m, 1H, Ph); 6,21- 6,18 (m, 1H, H-2''); 5,47 – 5,00 (m, 4H, H-1'', H-3'').

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 168,3 (C-2); 158,9 (C-2'); 149,4 (C-4'); 135,8 (Ph); 135,7 (Ph); 133,2 (Ph); 132,3 (C-2''); 131,9 (Ph); 128,9 (Ph); 127,9 (Ph); 127,5 (q, ¹J_{C-F} = 280 Hz, CF₃); 125,0 (Ph); 122,0 (Ph); 117,1 (C-3''); 113,2 (Ph); 105,0 (C-5'); 48,9 (C-1'').

MS: *m/z* (%); 395 (M⁺,100); 380 (42); 355 (14); 172 (23); 156 (29); 145 (9); 118 (7).

Análise Elementar Calculada para C₂₁H₁₆F₃N₅ (395,38): C, 63,79; H, 4,08; N, 17,71; Experimental: C, 63,47; H, 4,01; N, 17,29;

5.3.8.3 *N*-Alil-*N*-(6-Trifluormetil-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (14f)

Sólido amarelo, rendimento 78 %, p.f. = 280 – 282 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,29 – 8,27 (m, 2H, Ph); 8,01 (s, 1H, H-5'); 7,52 – 7,51 (m, 2H, Ph); 7,16 – 7,15 (m, 4H, Ph); 6,09- 6,05 (m, 1H, H-2''); 5,15 – 5,06 (m, 3H, H-1'', H-3''); 3,86 (s, 3H, OCH₃);

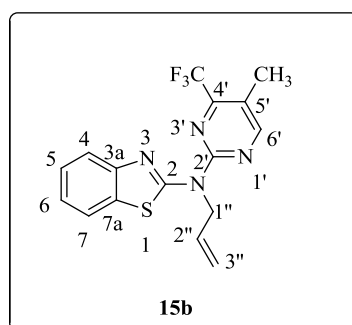
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 163,2 (C-2); 158,9 (C-2'); 155,9 (q, ²J_{C-F} = 33 Hz, C-6'); 149,7 (C-4'); 132,7 (C-2''); 132,0 (Ph); 129,9 (Ph); 129,3 (Ph); 128,1 (Ph); 124,5 (Ph); 122,6 (Ph); 121,8

(Ph); 120,5 (q, $^1J_{C-F} = 276$ Hz, CF₃); 117,4 (C-3''); 114,7 (Ph); 109,6 (Ph); 104,1 (C-5'); 55,5 (OCH₃); 48,8 (C-1'').

MS: m/z (%); 412 (100); 397 (94); 173 (56); 108 (6).

Análise Elementar Calculada para C₂₂H₁₈F₃N₅O (425,41): C, 62,11; H, 4,26; N, 16,46; Experimental: C, 61,78; H, 4,13; N, 14,12;

5.3.8.4 *N*-Alil-*N*-(4-Trifluormetil-(5-metil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (15b)



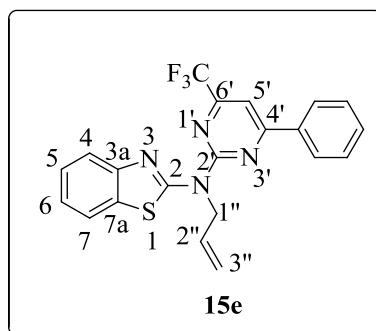
Sólido branco, rendimento 74 %, p.f. = 154 – 156 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,60 (s, 1H, H-6'); 7,81 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-7); 7,78 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-4); 7,39 (dt, $J = 1$ Hz, $J = 8$ Hz, 1H, H-5); 7,24 (dt, $J = 1$ Hz, $J = 8$ Hz, 1H, H-6); 6,14 – 6,05 (m, 1H, H-2''); 5,36 (d, $J = 5$ Hz, 2H, H-1''); 5,30 (dd, $J = 1$ Hz, $J = 17$ Hz, 1H, H-3''); 5,18 (dd, $J = 1$ Hz, $J = 11$ Hz, 1H, H-3''); 2,40 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 161,6 (C-2); 160,2 (C-2'); 155,9 (C-3a); 153,2 (q, $^2J_{C-F} = 34$ Hz, C-4'); 149,2 (C-6'); 133,8 (C-7a); 132,5 (C-2''); 125,7 (C-5); 123,0 (C-6); 121,5 (q, $^1J_{C-F} = 277$ Hz, CF₃); 120,9 (C-7); 120,5 (C-4); 117,5 (C-3''); 111,1 (C-5'); 49,6 (C-1''); 14,0 (CH₃).

MS: m/z (%); 350 (M⁺,100); 335 (1); 173 (4); 135 (13); 69 (6).

Análise Elementar Calculada para C₁₆H₁₃F₃N₄S (350,36): C, 54,85; H, 3,74; N, 15,99; Experimental: C, 54,42; H, 3,66; N, 15,78;

5.3.8.5 *N*-Alil-*N*-(4-Fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-il-amina (15e)

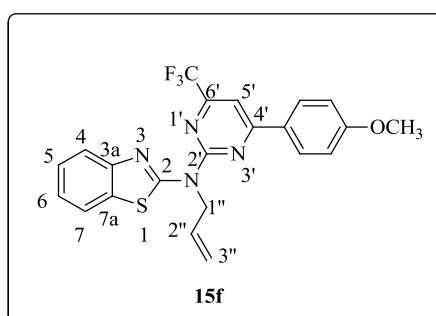
Sólido bege, rendimento 54 %, p.f. = 136 – 138 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,25 – 8,21 (m, 2H, Ph); 7,85 – 7,82 (m, 2H, Ph); 7,64 – 7,59 (m, 4H, Ph); 7,47 (s, 1H, H-5'); 7,43 – 7,40 (m, 2H, Ph); 6,20 – 6,11 (m, 1H, H-2''); 5,50 – 5,37 (m, 2H, H-1''); 5,26 – 5,21 (m, 2H, H-3'').

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 167,8 (C-2); 158,0 (C-2'); 156,4 (q, ²J_{C-F} = 36 Hz, C-6'); 149,0 (C-4'); 135,6 (Ph); 133,7 (Ph); 132,4 (C-2''); 132,1 (Ph); 129,2 (Ph); 127,9 (Ph); 125,8 (Ph); 123,5 (q, ¹J_{C-F} = 240 Hz, CF₃); 123,2 (Ph); 120,7 (Ph); 117,8 (C-3''); 105,2 (C-5'); 49,9 (C-1'').

MS: *m/z* (%); 412 (M⁺, 100); 397 (79); 173 (71); 77 (9).

Análise Elementar Calculada para C₂₁H₁₅F₃N₄S (412,13): C, 61,16; H, 3,67; N, 13,58; Experimental: C, 60,74; H, 3,74; N, 13,09.

5.3.8.6 *N*-Alil-*N*-(6-(Trifluormetil)-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-il-amina (15f)

Sólido amarelo, rendimento 55 %, p.f. = 148 – 150 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,41 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph); 8,06 (s, 1H, H-5'); 7,98 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-7); 7,79 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-4); 7,44 (t, *J* = 7 Hz, 2H, H-5); 7,31 (t, *J* = 7 Hz, 2H, H-6); 7,18 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ph); 6,17 – 6,07 (m, 1H, H-2''); 5,38 (d, *J* = 5 Hz, 2H, H-1''); 5,28 (dd, *J* = 1 Hz, *J* = 17 Hz, 1H, H-3''); 5,21 (dd, *J* = 1 Hz, *J* = 10 Hz, 1H, H-3''); 3,90 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 167,7 (C-2); 163,4 (C-2'); 160,1 (Ph); 157,8 (Ph); 155,9 (q, ²J_{C-F} = 35 Hz, C-6'); 149,0 (C-4'); 137,5 (Ph); 133,4 (Ph); 133,2 (Ph); 131,9 (C-2''); 130,5 (Ph); 127,8

(Ph); 127,5 (q, $^1J_{C-F} = 286$ Hz, CF₃); 126,4 (Ph); 123,8 (Ph); 121,5 (Ph); 121,0 (Ph); 117,4 (C-3''); 115,18 (Ph); 112,3 (Ph); 105,8 (C-5'); 56,0 (OCH₃); 49,9 (C-1'').

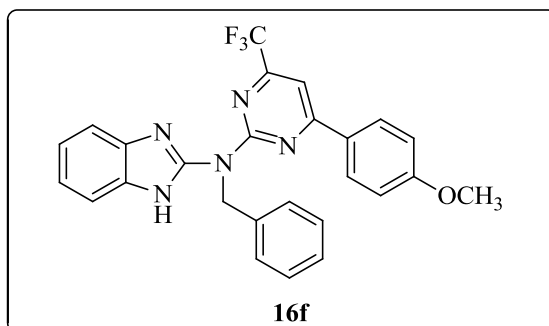
MS: m/z (%); 442 (M⁺,100); 427 (69); 415 (3); 402 (5); 173 (73);77 (5).

Análise Elementar Calculada para C₂₂H₁₇F₃N₄OS (442,46): C, 59,72; H, 3,87; N, 12,66; Experimental: C, 59,48; H, 3,82; N, 12,25.

5.3.9 Síntese de *N*-benzil-*N*-pirimidinil-benzo[*d*]azolilaminas (16f e 17f)

As aminas terciárias benzílicas foram obtidas a partir das arilaminas **10f** e **11f**, sintetizadas anteriormente. Foram utilizados 2 mmol das respectivas arilaminas, hidreto de sódio (1 mmol, 0,024g) e DMF anidro (10 mL) como solvente. A mistura reacional permaneceu 8h a 0 °C, em seguida foi adicionado brometo de benzila (2,2 mmol 0,37 g) e a reação permaneceu por 16 h a temperatura ambiente. Decorrido o tempo reacional, adicionou-se água a mistura reacional e observou-se a formação de um precipitado, que foi filtrado com água destilada. O produto sólido obtido foi recristalizado em etanol e seco a pressão reduzida.

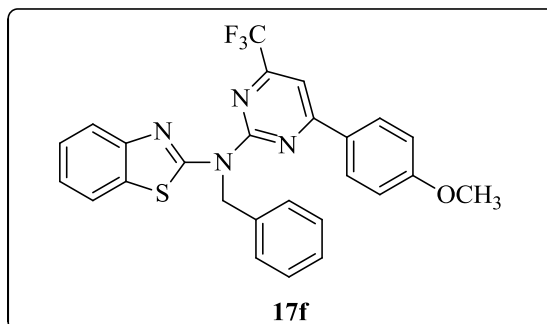
5.3.9.1 *N*-Benzil-*N*-(6-Trifluormetil-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (16f)



Sólido amarelo, rendimento 54 %, p.f. = 281 – 283 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,23 (s, 1H, NH); 8,23 (d, $J = 9$ Hz 2H, Ph); 8,00 (s, 1H, H-5'); 7,50 – 7,44 (m, 4H, Ph); 7,29 (t, $J = 7$ Hz 2H, Ph); 7,16 – 7,11 (m, 5H, Ph); 5,68 (s, 2H, H-1''); 3,86 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 167,6 (C-2); 163,3 (C-2'); 160,1 (Ph); 156,0 (q, $^2J_{C-F} = 35$ Hz, C-6'); 149,1 (C-4'); 138,5 (Ph); 130,2 (Ph); 130,1 (Ph); 128,7 (Ph); 128,5 (q, $^1J_{C-F} = 242$ Hz, CF₃); 128,1 (Ph); 127,9 (Ph); 127,8 (Ph); 127,4 (Ph); 121,5 (Ph); 115,0 (Ph); 104,7 (C-5'); 56,1 (OCH₃); 51,6 (C-1'').

5.3.9.2 N-Benzil-N-(6-Trifluormetil-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)-benzo[d] tiazol-2-amina (17f)

Sólido branco, rendimento 50 %, p.f. = 234 - 236 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,45 (d, *J* = 9 Hz 2H, Ph); 8,01 – 7,97 (m, 2H, Ph); 7,45 – 7,44 (m, 2H, Ph); 7,31 – 7,29 (m, 5H, Ph); 7,21 – 7,19 (m, 3H, Ph); 6,05 (s, 2H, H-1''); 3,92 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 167,7 (C-2); 163,4 (C-2'); 159,5 (Ph); 158,1 (Ph); 156,1 (q, ²*J*_{C-F} = 36 Hz, C-6'); 148,9 (C-4'); 138,1 (Ph); 133,6 (Ph); 132,4 (Ph); 130,6 (Ph); 130,4 (Ph); 128,7 (Ph); 127,9 (Ph); 127,7 (Ph); 127,5 (Ph); 126,5 (Ph); 123,9 (Ph); 123,4 (Ph); 121,8 (Ph); 121,6 (Ph); 121,2 (q, ¹*J*_{C-F} = 276 Hz, CF₃); 121,1 (Ph); 120,4 (Ph); 115,3 (Ph); 105,3 (C-5'); 56,1 (OCH₃); 50,9 (C-1'').

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive heterocyclic chemistry: structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds*. Pergamon Press, Oxford. **1984**.
2. Lednecer, D.; Mitscher, L. A. *Organic Chemistry of Drugs Synthesis*, A Wiley - Interscience Publication, John Wiley e Sons, New York, **1997**.
3. Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. S. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Elsevier Science Ed., New York, **1996**.
4. Deng, X.; Roessler, A.; Brdar, I.; Faessler, R.; Wu, J.; Sales, Z. S.; Mani, S. N. *J. Org.Chem.* **2011**, 76, 8269.
5. Hranjec, M.; Pavlovic, G.; Zamola, G. K. *J. Mol. Struct.* **2012**, 1007, 242.
6. Porter, A. E. A. *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 4, Pergamon Press, **1979**.
7. Pine, S. *Organic Chemistry*, 3^a ed., Mc Graw - Hill International Editions, **1987**.
8. Ladd, D. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 917.
9. Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, 2nd Edition, **1995**.
10. Acheson, R. M. *An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 3^a ed., John Wiley & Sons, **1976**.
11. Brown, D. J.; Weissberg, A. *The Pyrimidines*, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol.16, Wiley Interscience Publishers, New York, **1962**.
12. Tomlin, C. *The Pesticide Manual*, 10^a ed., British Crop Protection Council and Royal Society of Chemistry, **1994**.
13. Brown, D. J. *Pyrimidines and Their Benzo Derivatives*, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol.3, Pergamon Press, Oxford, **1984**
14. Park, B. K.; Kitteringham, N. R.; O'Neill, P. M. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2001**, 41, 443.
15. Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 3.
16. Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.
17. O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308.
18. Filler, R.; *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*. Banks, R. E, London, **1979**. (b) Arnone, A.; Barbardi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus,

- I. I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2809. (c) Amii, H.; Kishikawa, Y.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1109.
19. 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.
20. Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739.
21. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309.
22. Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396.
23. Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.
24. 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**, 2353.
25. 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.
26. (a) Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 226. (b) Effenberger, F.; Mauier, R.; Schonwalder, K.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766.
27. Elassar, A.-Z. A.; El-Khair, A. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8463.
28. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*. **1986**, 1016.
29. Colla, A.; Clar, G.; Martins, M. A. P.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis*. **1991**, *6*, 483.
30. Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova*. **1994**, *17*, 298.
31. Druzhinin, S.; Balenkova, E.; Nenajdenko, V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
32. (a) Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Cechinel, C. A.; Paim, G. R.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1392. (b) Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Paim, G. R.; Luz, F. M.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3759. (c) Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Navarini, J.; Paim, G. R.; Luz, F. M.; Oliveira, L. M.; Whietan, C. W.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3333.

33. Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova*. **1994**, *17*, 24.
34. 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.
35. Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.
36. Beck, P. H. *Uso de energia de microondas na síntese de enonas e de 4,5-diidropirazóis trialometil-substituídos*, Tese de Doutorado, Universidade Federal de Santa Maria, **2007**.
37. Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Marzari M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Catal. Lett.* **2009**, *130*, 93.
38. Bonacorso, H. G.; Garcia, F. D.; Belo, C. R.; Tier, A. Z.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *in press*, doi.10.1016/j.jfluchem.2014.07.011.
39. Shelkar, R.; Sarode, S.; Nagarkar, J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6986.
40. Joseph, J.; Janaki, G. B. *J. Mol. Struct.* **2014**, *1063*, 169.
41. Etaiwa, S. E. H.; Abd El-Aziza, D. M.; Abd El-Zaherb, E. H.; Ali, E. A. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2011**, *79*, 1333.
42. Kamal, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3215.
43. King, F. E.; Acheson, R. M.; Spensley, P. C.; *Chem. Soc.* **1949**, 1396.
44. (a) Weiss, S.; Krommer, H.; Prietzel, H. *Chem-Ztg.* **1975**, *99*, 291 (b) Krommer, H.; Prietzel, H.; Weiss, S. *Chem. Abstr.* **1976**, *84*, 31048.
45. Duncan, W. A. M.; Parsons, M. E. *Gastroenterology*, **1960**, *78*, 620.
46. Villani, A. J.; Petka, L.; Blackburn, D. W.; *J. Labelled Compd Rad.* **1989**, *12*, 1395.
47. Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 509.
48. Zanatta, N.; Lopes, E. C. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 943.
49. Shikhaliev, K. S.; Kryl'skii, D. V.; Shestakov, A. S.; Falaleev, A. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2003**, *73*, 1216.
50. Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Souza, A. E.; Echevarria, A.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*. **2006**, 2305.
51. Zhang, H. Q.; Xia, Z.; Vasudevan, A.; Djuric, S. W.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4881.
52. Shestakov, A. S.; Guskova, N. V.; Shikhaliev, K. S.; Timoshkina, A. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1825.

53. Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Santos, J. M.; Mello, D. L.; Fernandes, L. F.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Andricopulo, A. D.; Borchhardt, D. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 10236.
54. Bonacorso, H. G.; Bortolotto, G. P.; Navarini, J.; Porte, L. M. F.; Wiethan, C.W.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1297.
55. Soliman, A. M.; Mohamed, S. K.; El-Remaily, A. A.; Abdel-Ghany, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 138.
56. Soliman, A. M.; Mohamed, S. K.; El-Remaily, A. A.; Abdel-Ghany, H. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 1202.
57. Silva, R. A.; Estevam, I. H. S.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7680.
58. Bonacorso, H. G.; Moraes, M. C.; Wiethan, C. W.; Luz, F. M.; Meyer, A. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *156*, 112.
59. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova.* **2003**, *26*, 129.
60. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. John Wiley e Sons, New York, **2005**.
61. Almeida, V. L.; Leitão, A.; Reina, L. C. B; Montanari, C. A.; Donnici, C. L. *Quim. Nova.* **2005**, *28*, 118.
62. Zhou, Z. Z.; Yanh, G.F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8674.
63. Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press, New York, **1996**.

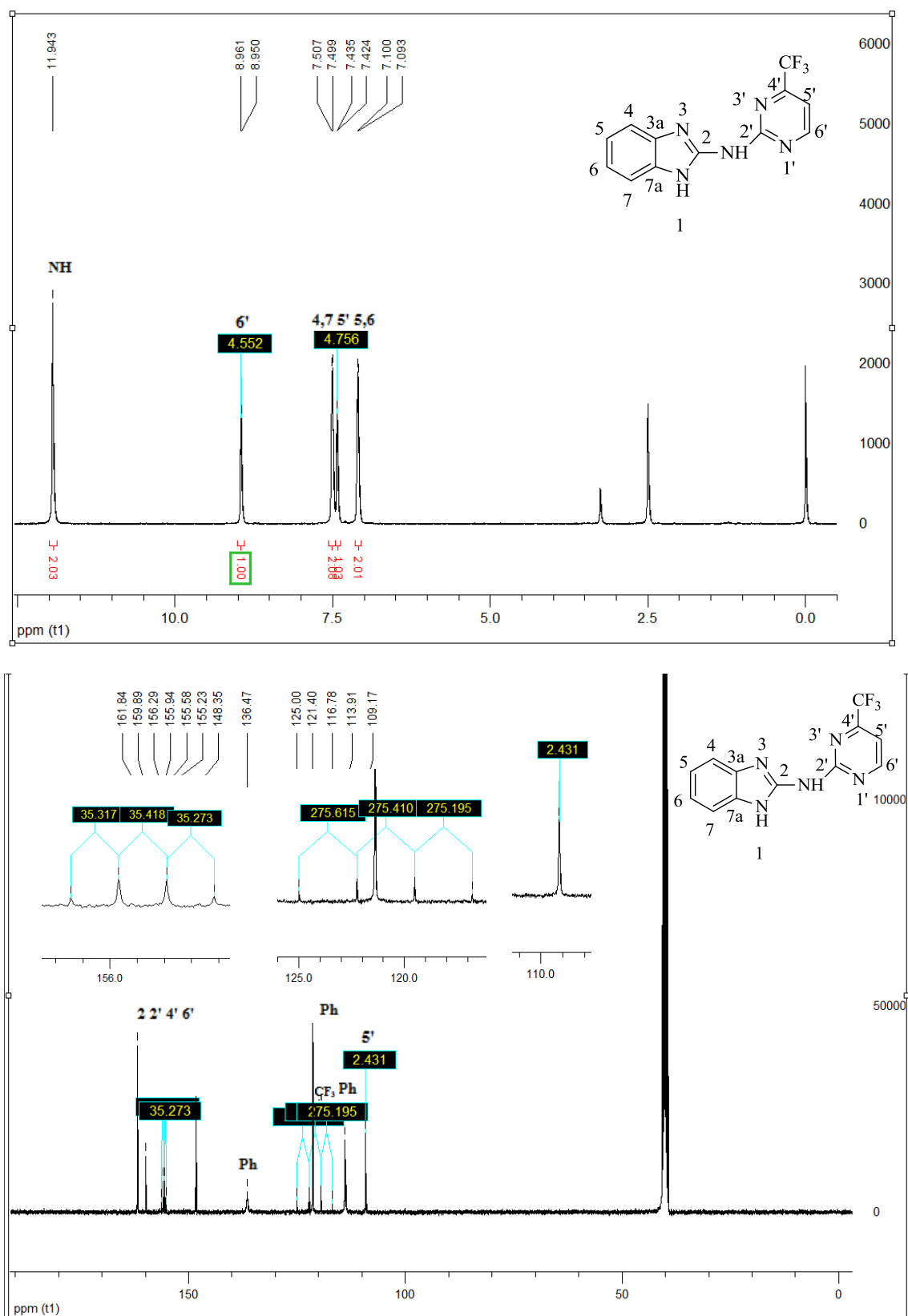


Figura 24. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de *N*-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10a**), registrados em $\text{DMSO-}d_6$.

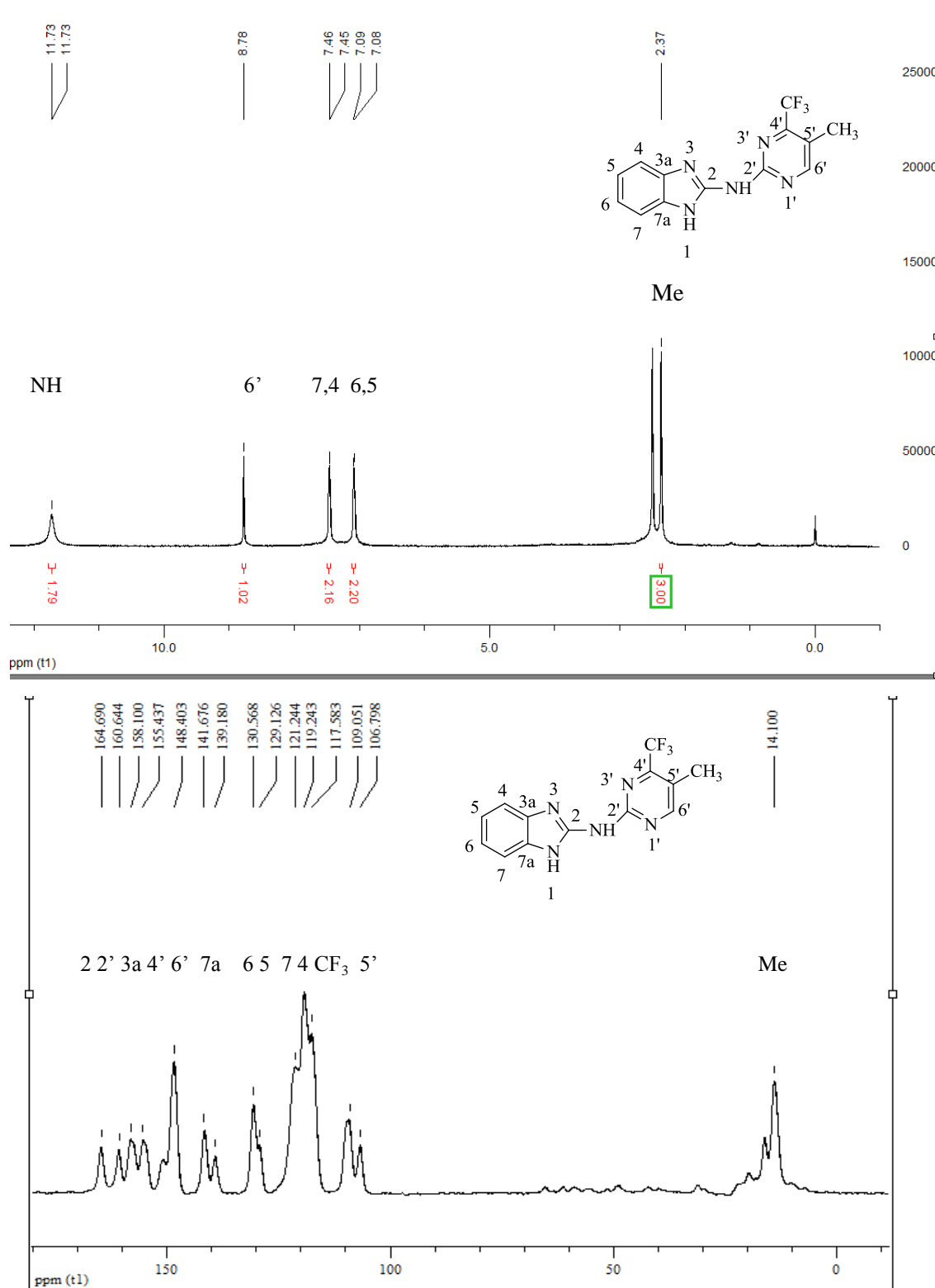


Figura 25. Espectro de RMN ¹H registrado a 400 MHz em DMSO-*d*₆, e espectro de RMN ¹³C {¹H} em estado sólido registrado a 600 MHz, de *N*-(4-Trifluorometil-5-(metil)pirimidin-2-il)-1H-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10b**).

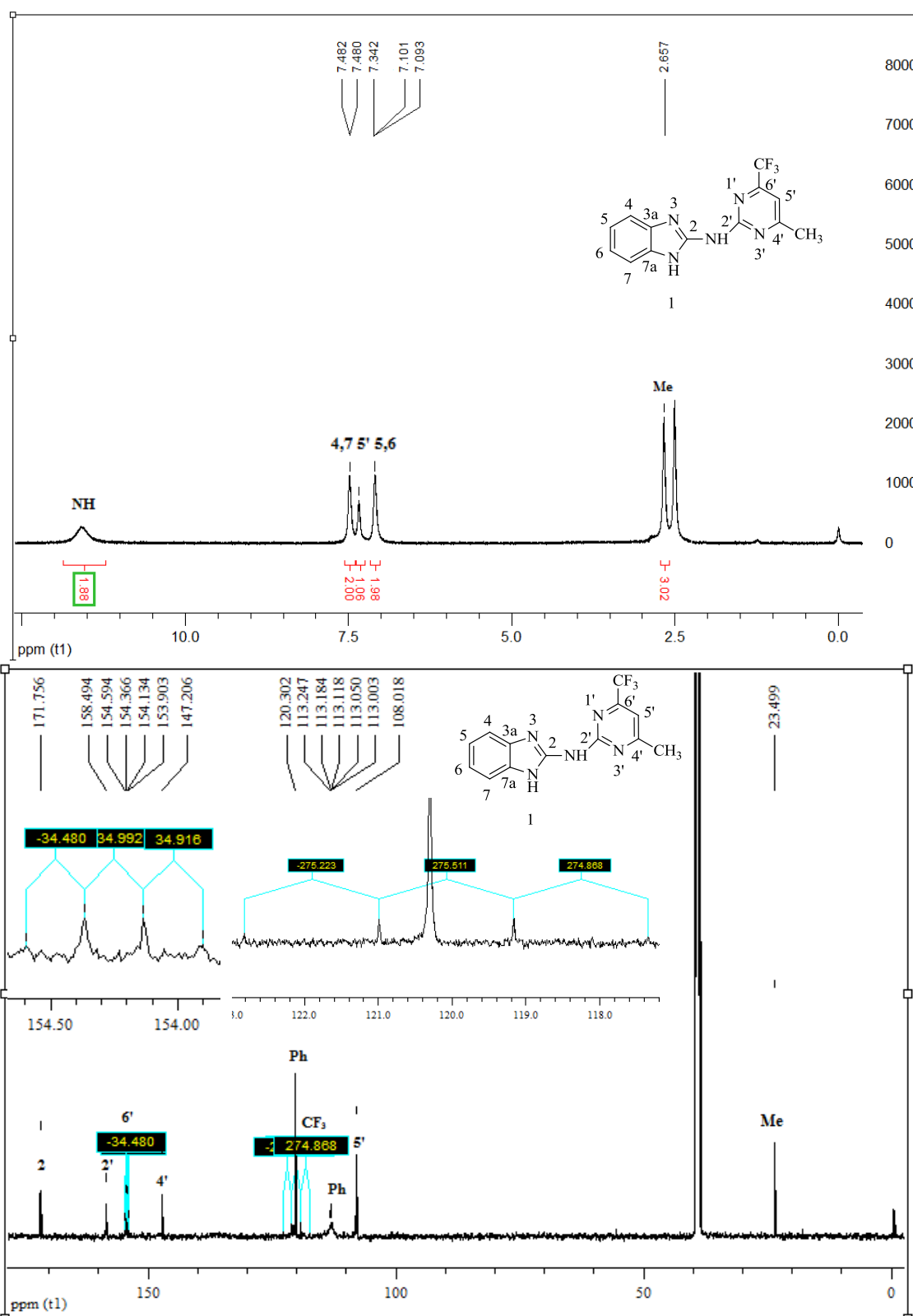


Figura 26. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 125 MHz de *N*-(6-trifluorometil-4-(metil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10c**) registrados em $\text{DMSO-}d_6$.

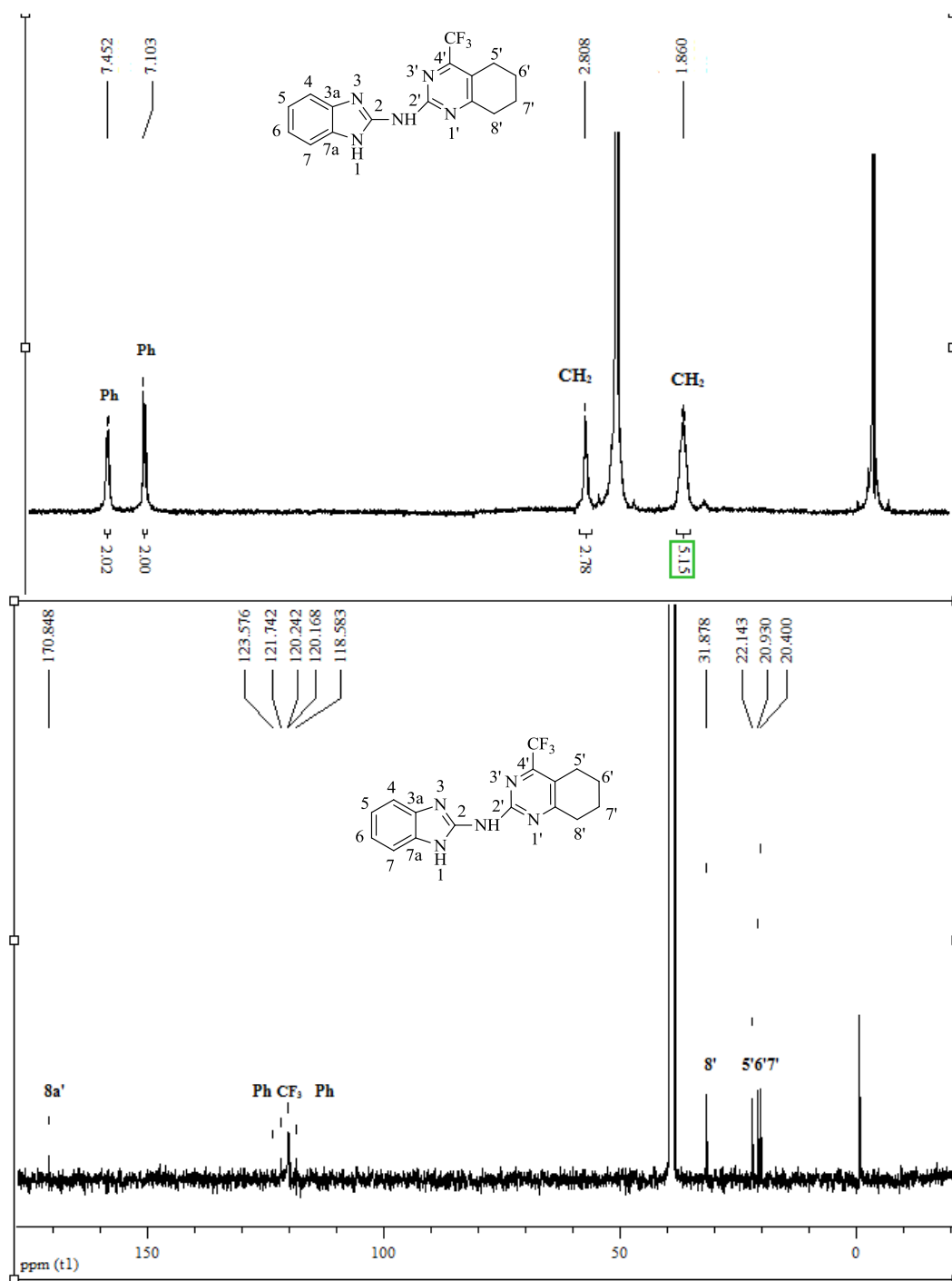


Figura 27. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 125 MHz de *N*-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-amina (**10d**) registrado em DMSO-*d*₆.

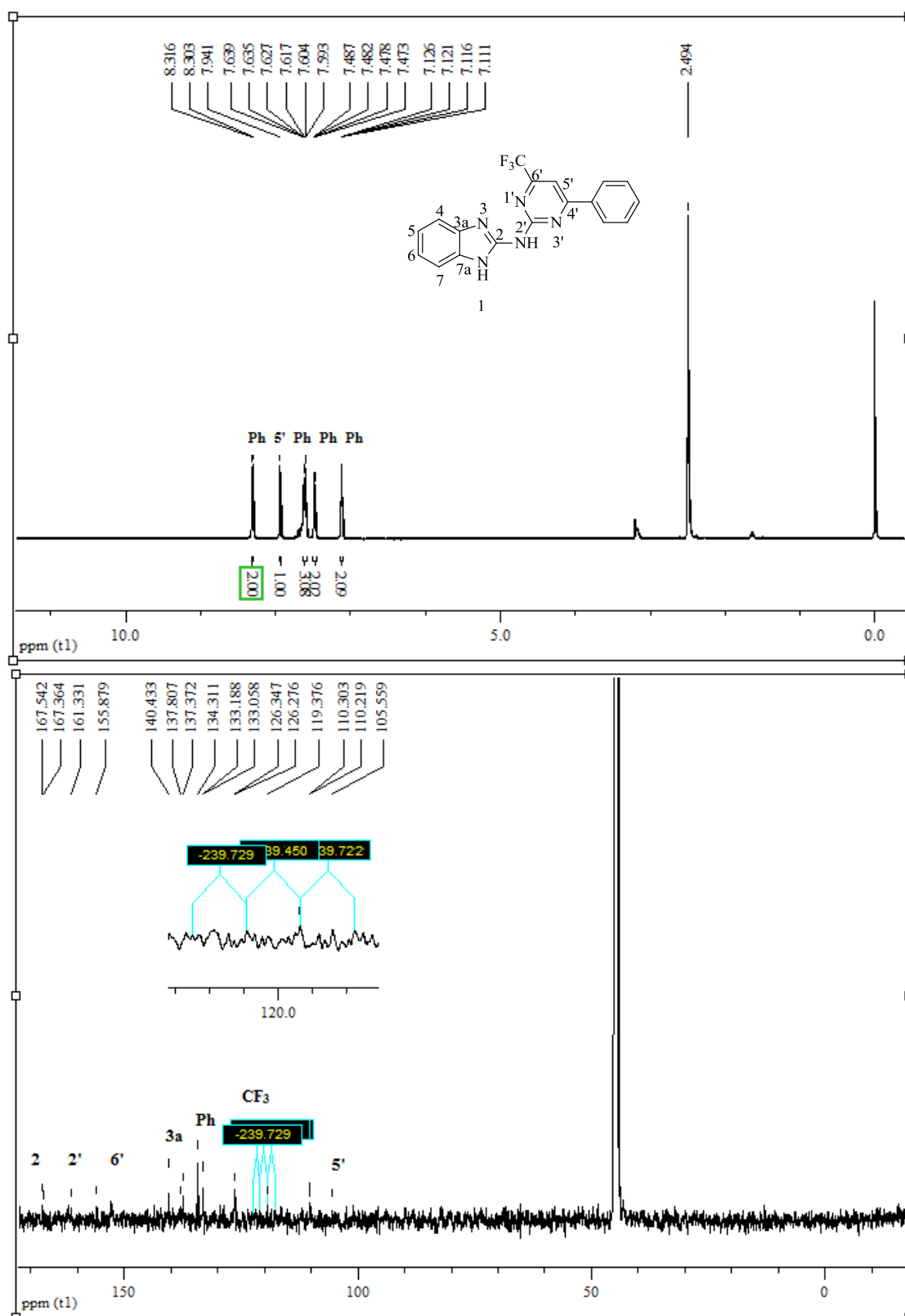


Figura 28. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 125 MHz de *N*-(4-Fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (10e) registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

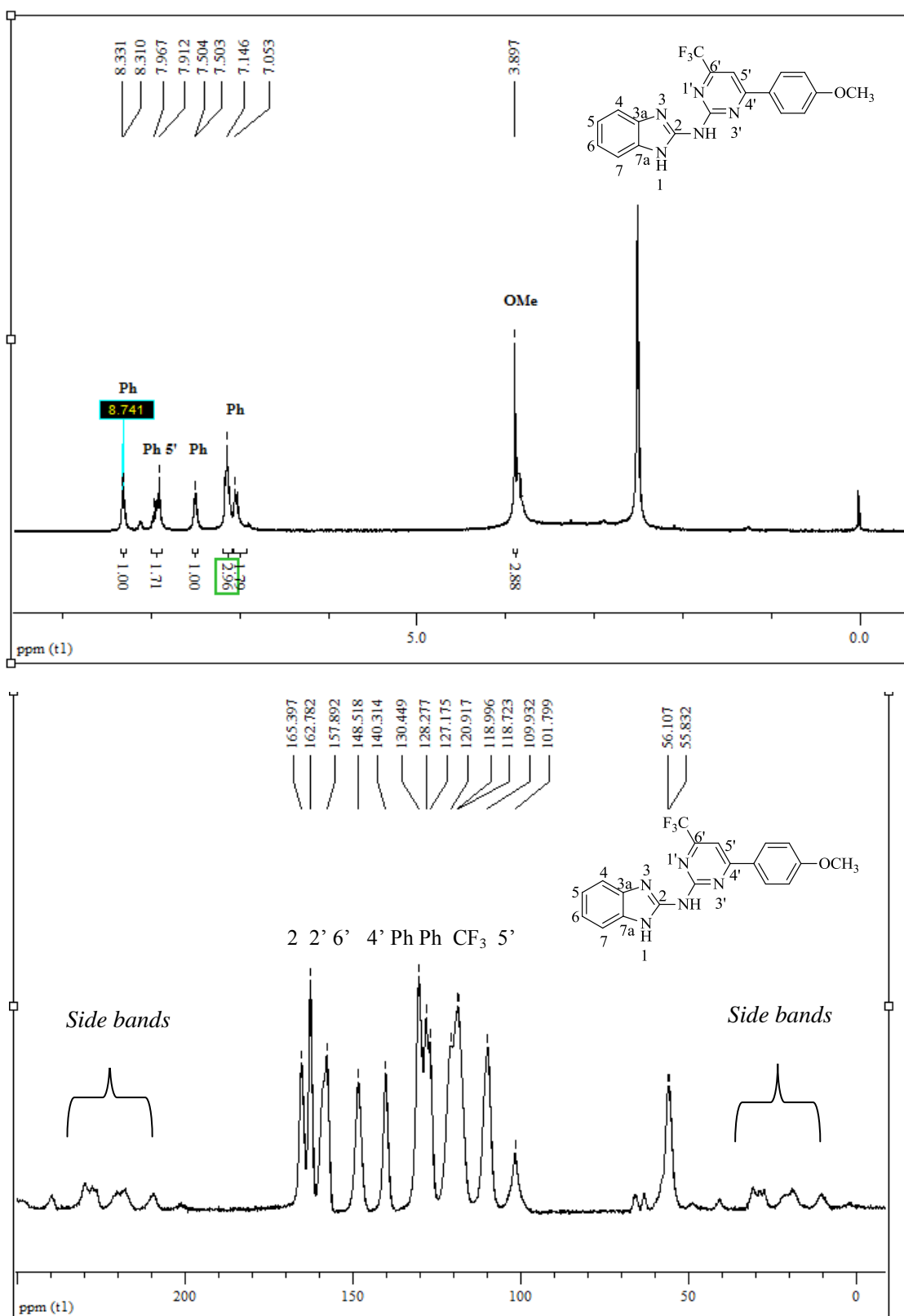


Figura 29. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$, e espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ em estado sólido registrado a 600 MHz, de *N*-(6-Trifluorometil-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10f**).

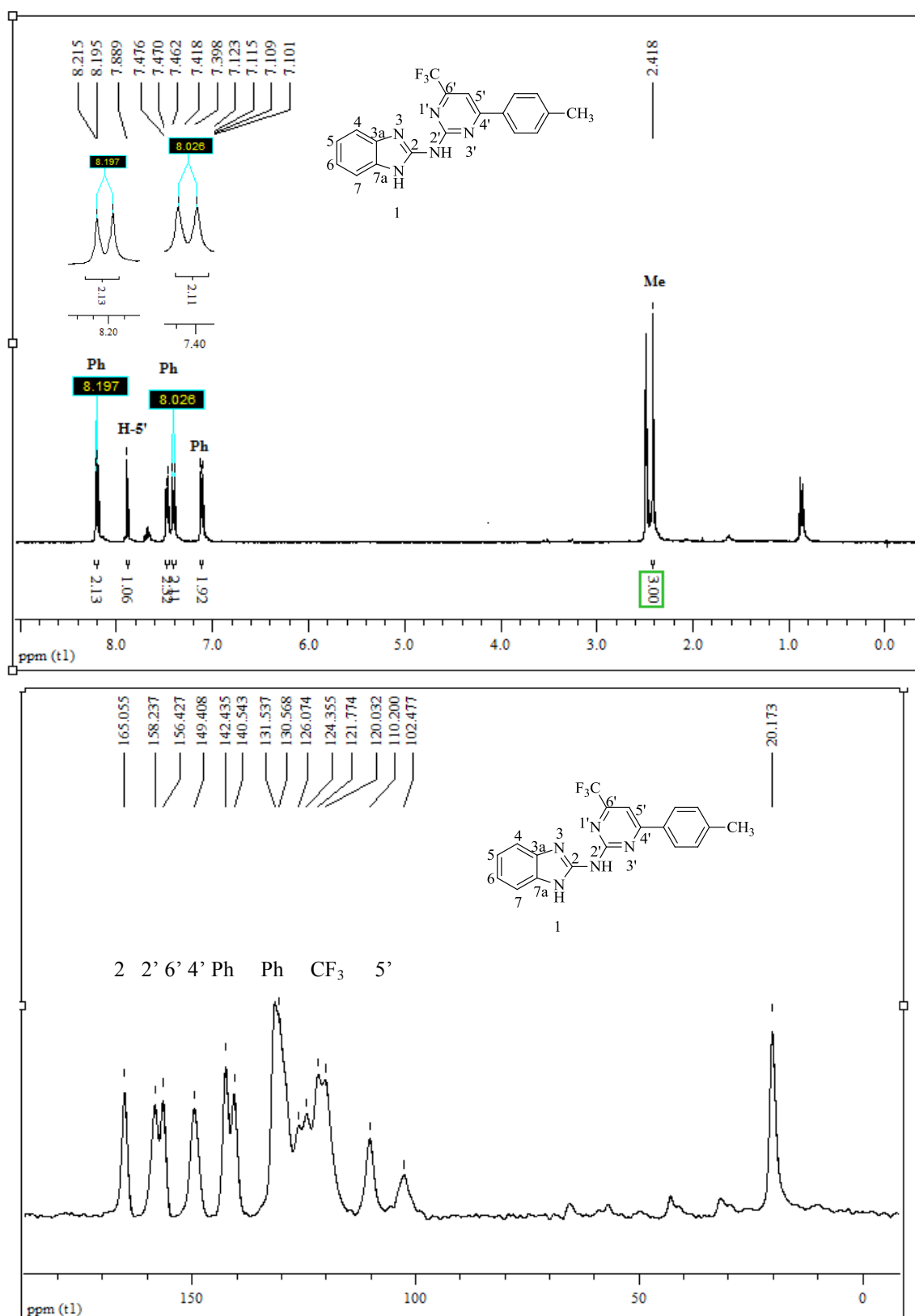


Figura 30. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$, e espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ em estado sólido registrado a 600 MHz, de *N*-(6-Trifluormetil-4-(4-tolil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10g**).

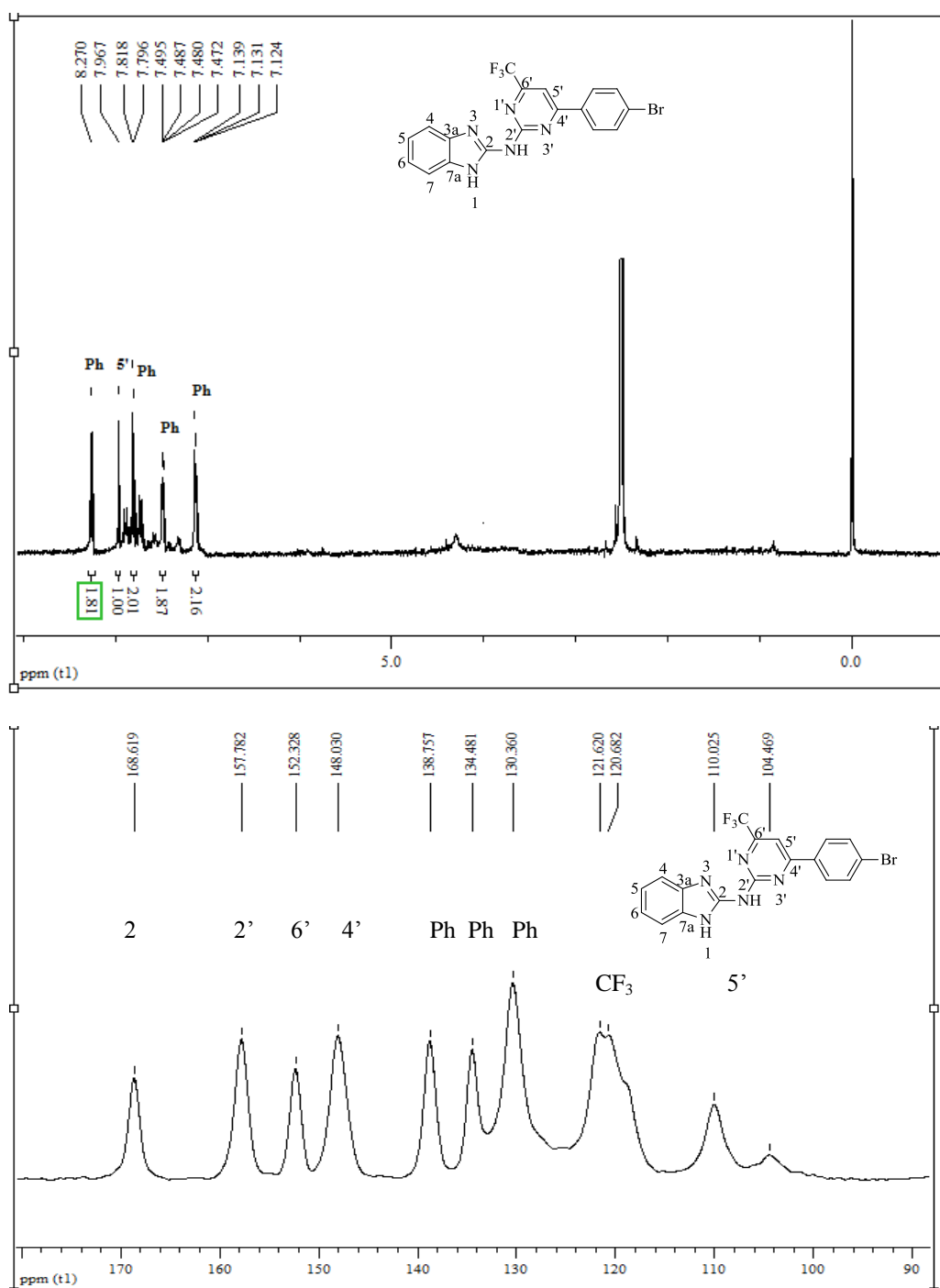


Figura 31. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz registrado em $\text{DMSO-}d_6$, e espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ em estado sólido registrado a 600 MHz, de *N*-(4-(4-Bromofenil)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10h**).

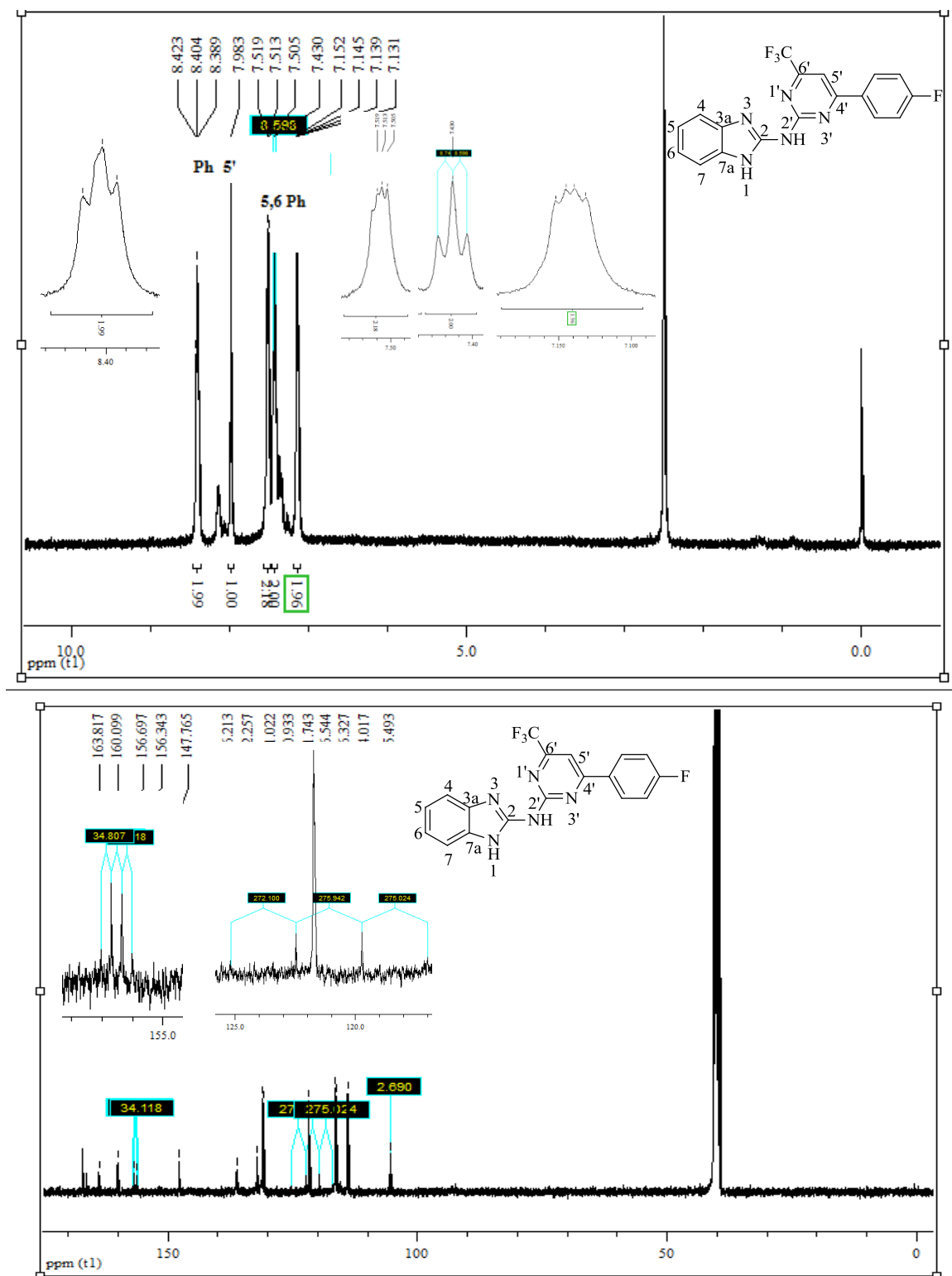


Figura 32. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de *N*-(4-(4-fluorfenil)-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10i**), registrados em $\text{DMSO-}d_6$.

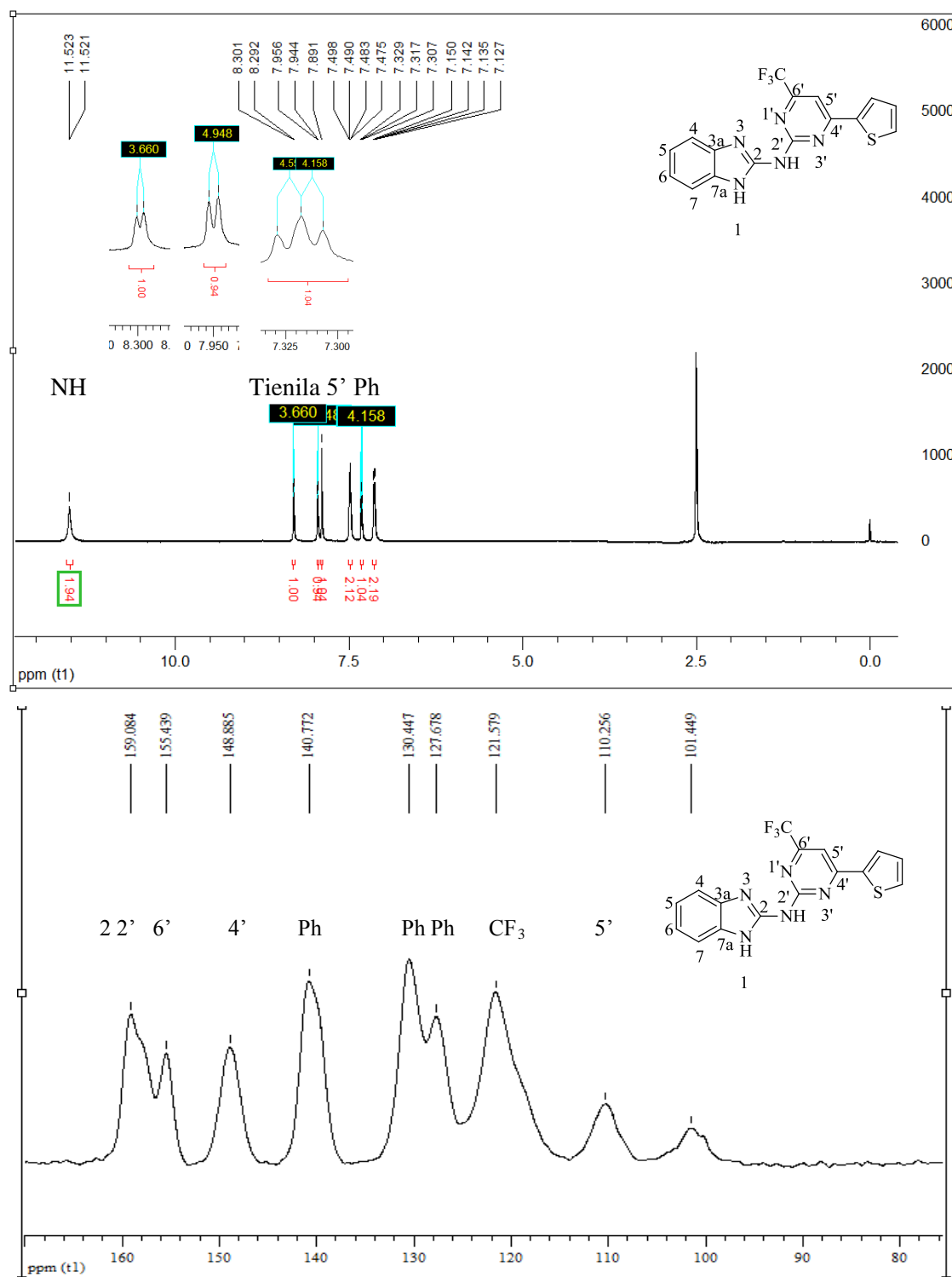


Figura 33. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz em $\text{DMSO-}d_6$, e espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ em estado sólido registrado a 600 MHz, de *N*-(6-trifluorometil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10j**).

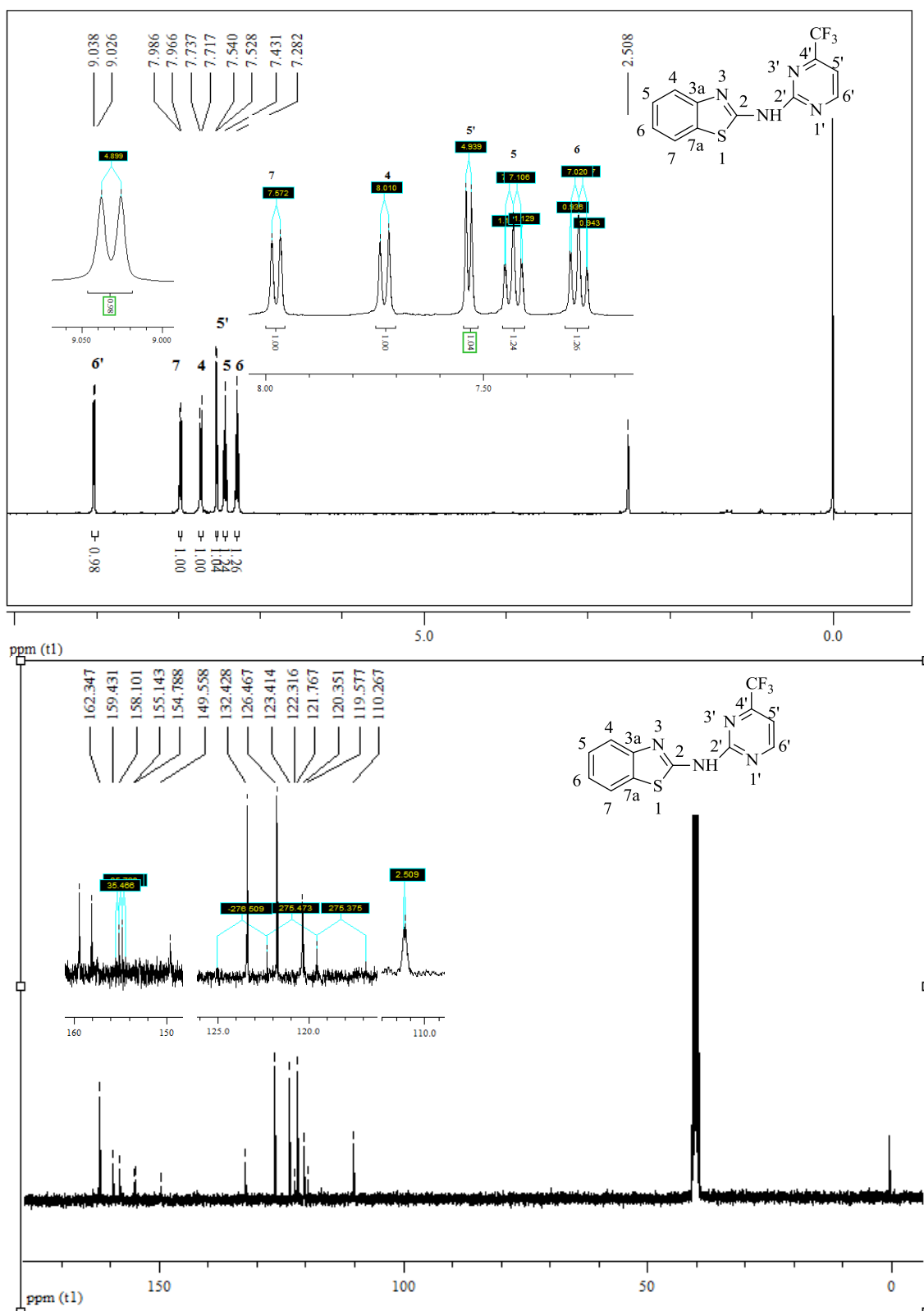


Figura 34. Espectro de RMN ^1H a 400,13 e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de *N*-(4-(Trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11a**), registrados em $\text{DMSO-}d_6$.

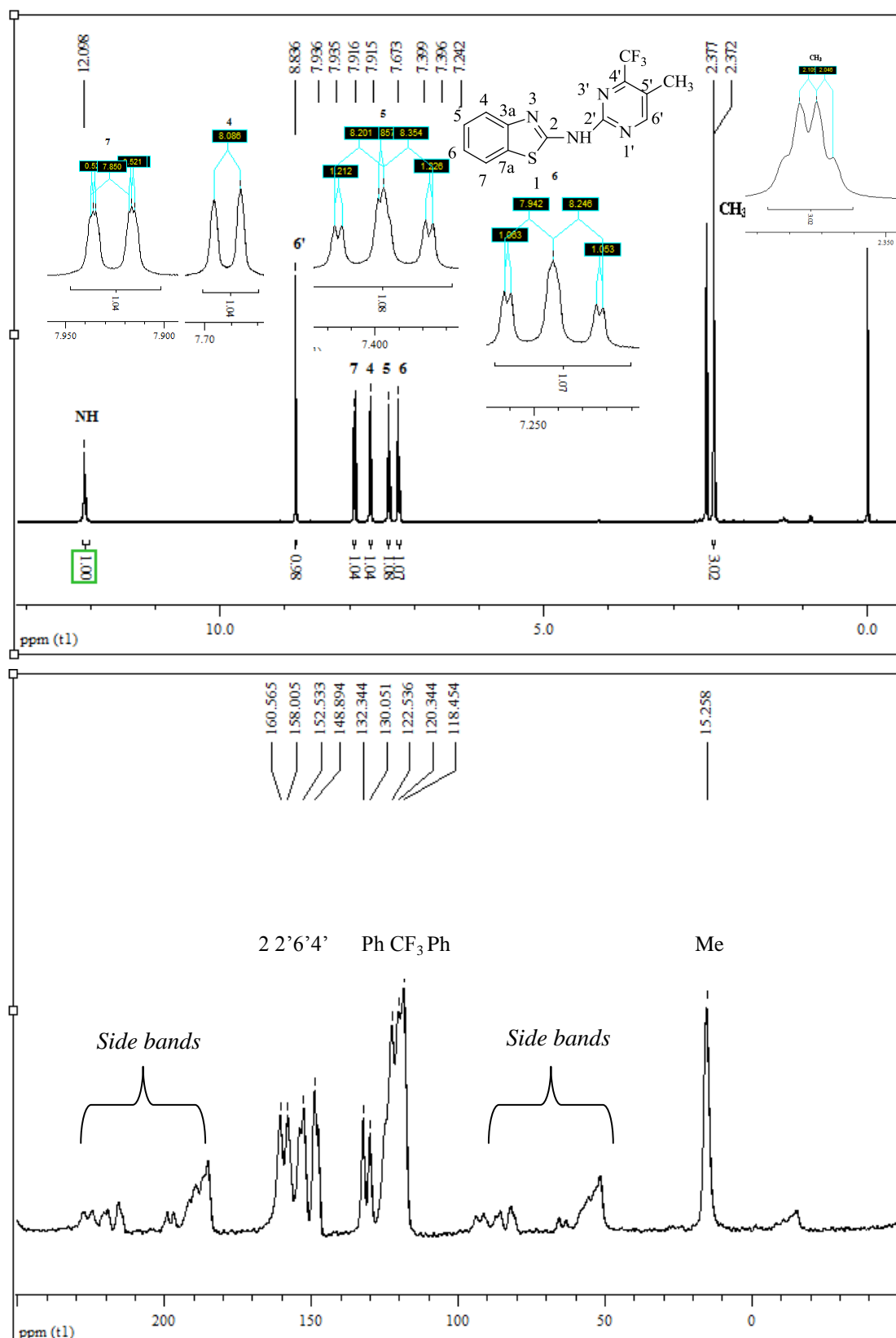


Figura 35. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz registrado em $\text{DMSO-}d_6$, e espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ em estado sólido registrado a 600 MHz de *N*-(4-Trifluorometil-(5-metil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11b**).

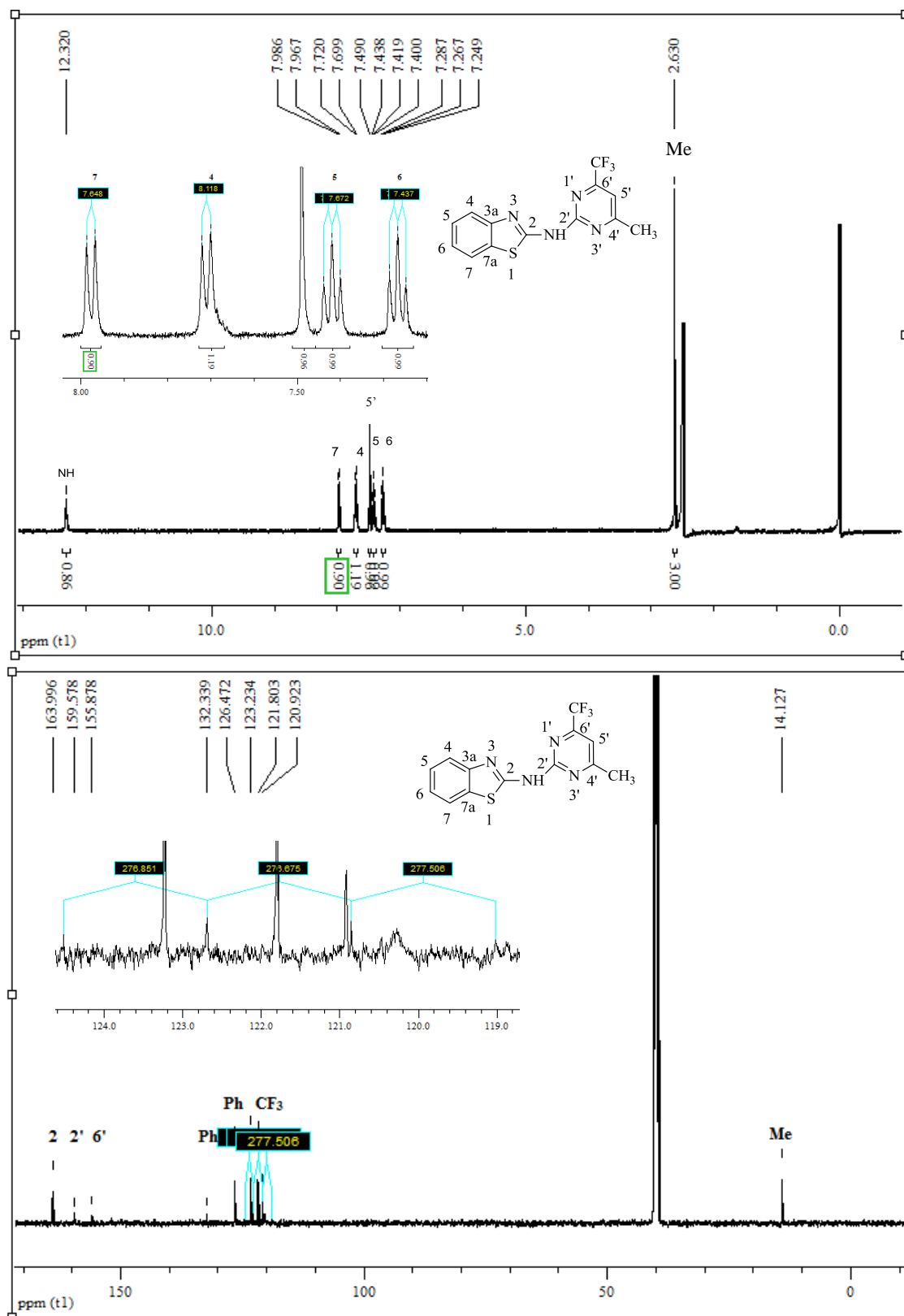


Figura 36. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de *N*-(6-trifluorometil-(4-metil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11c**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

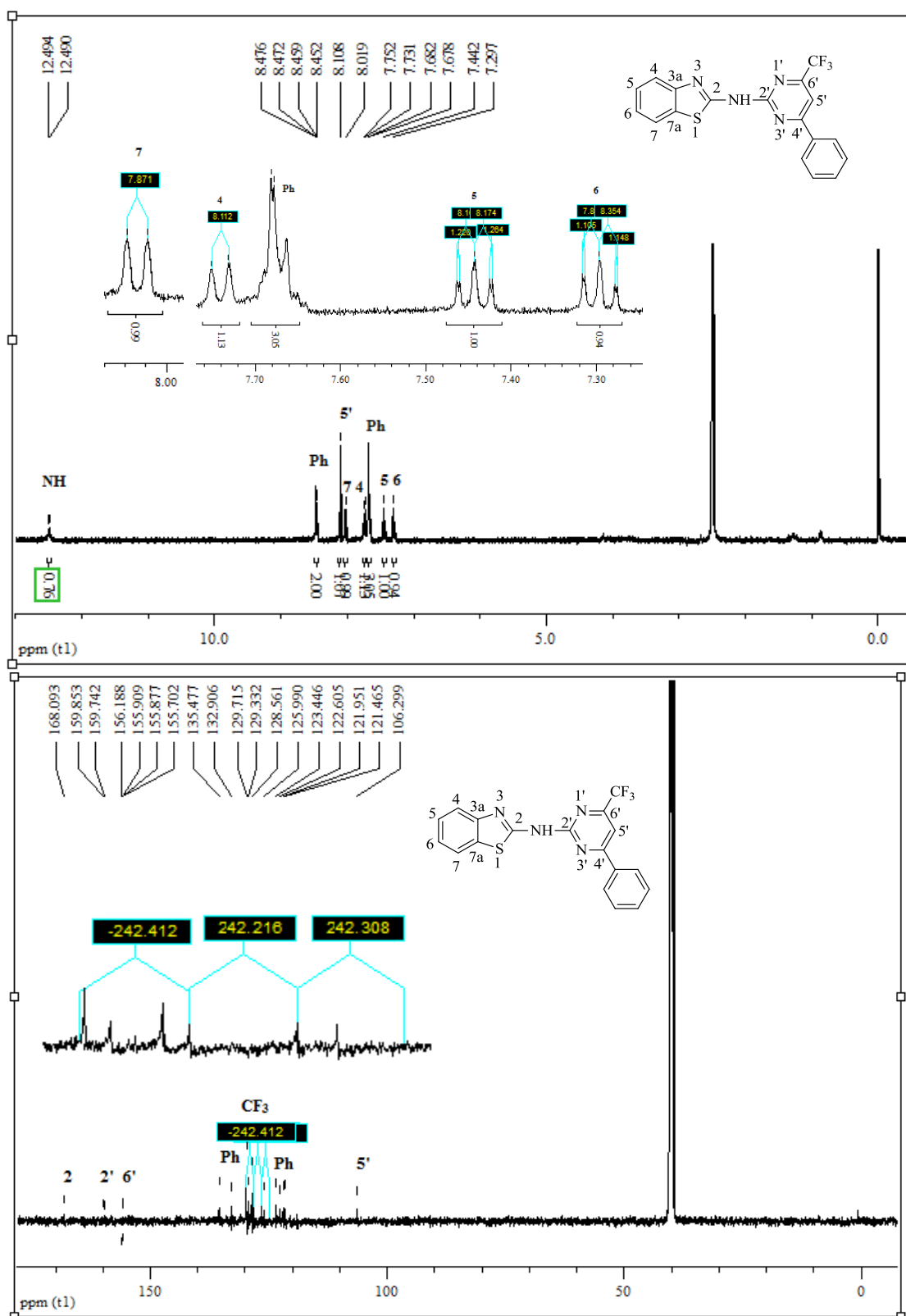


Figura 37. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 150 MHz de *N*-(4-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11e**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

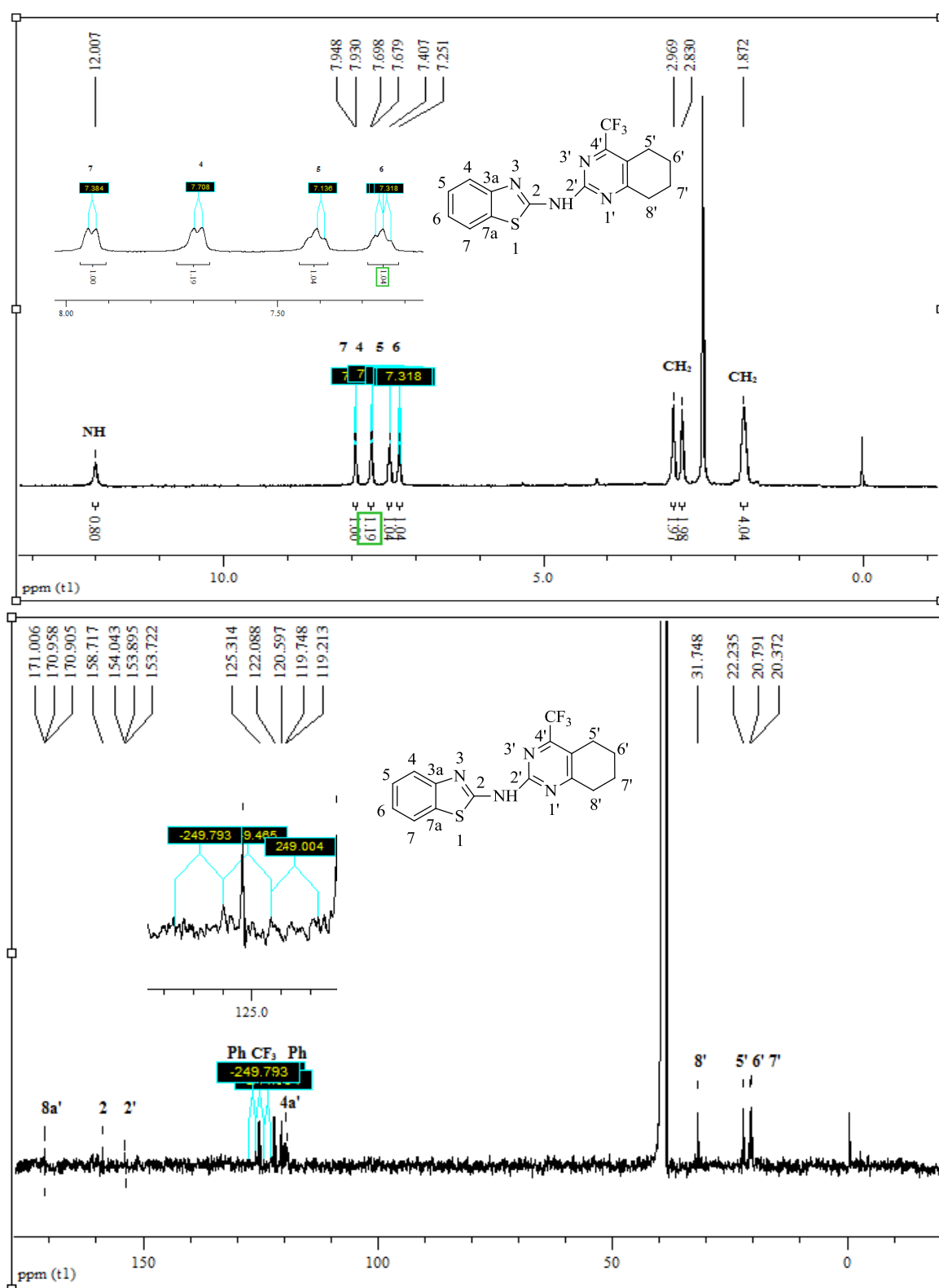


Figura 38. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de *N*-(4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11d**), registrado em DMSO-*d*₆.

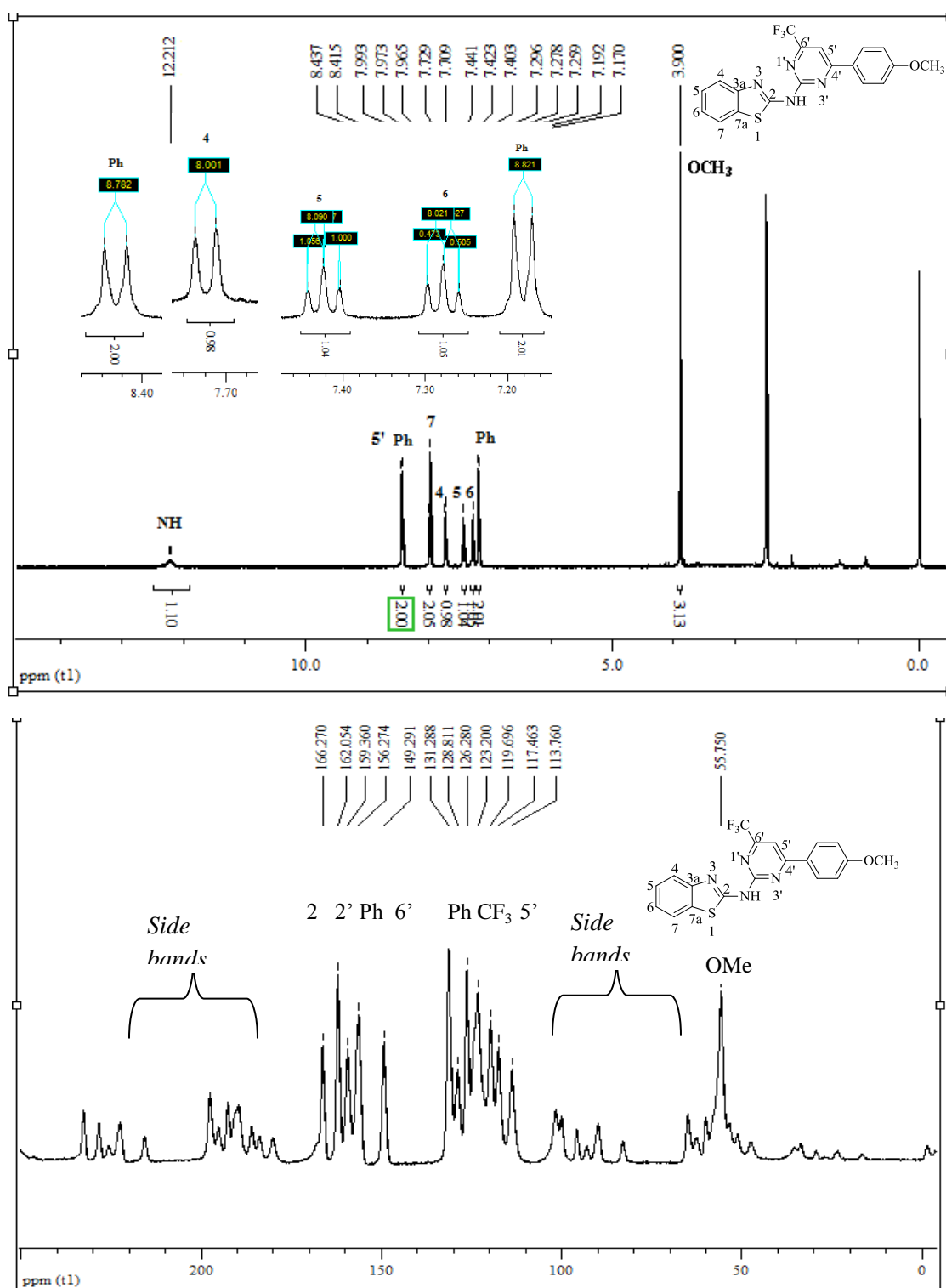


Figura 39. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$, e espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ em estado sólido registrado a 600 MHz de *N*-(6-(trifluorometil)-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11f**).

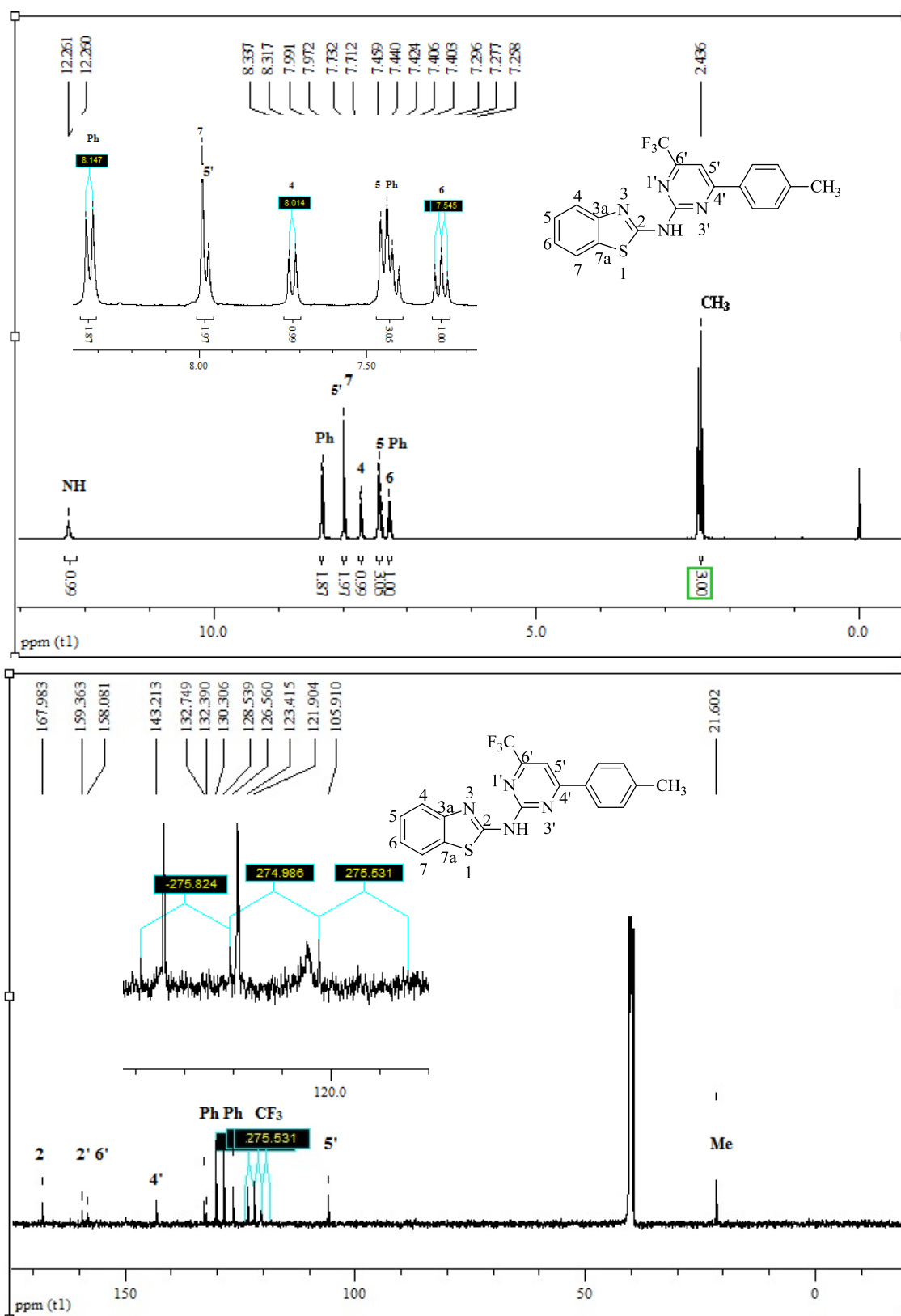


Figura 40. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de *N*-(6-(trifluorometil)-4-(4-tolil)pirimidin-2- il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11g**), registrado em DMSO-*d*₆.

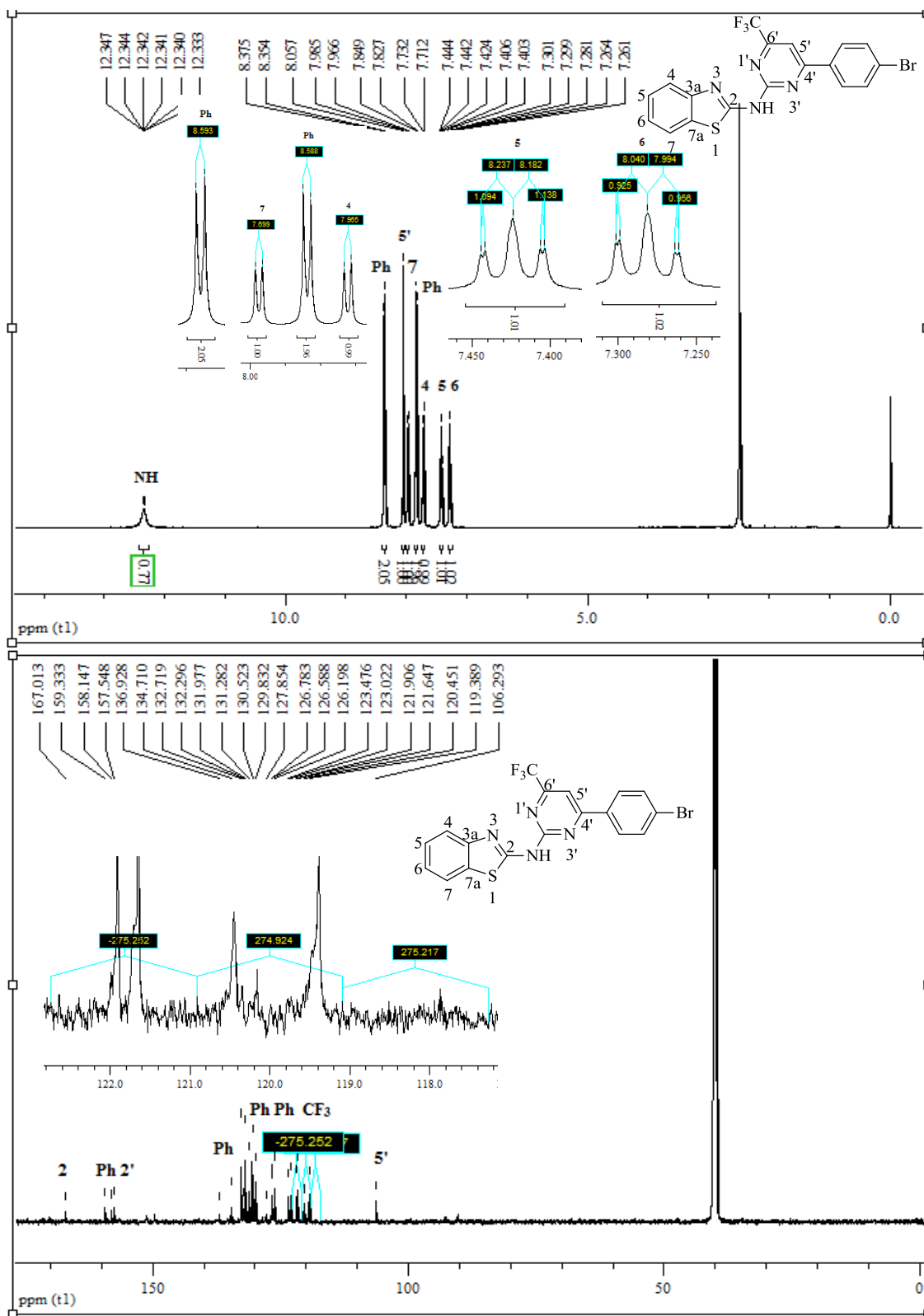


Figura 41. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz e $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de *N*-(4-(4-bromofenil)-6-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11h**), registrado em DMSO- d_6 .

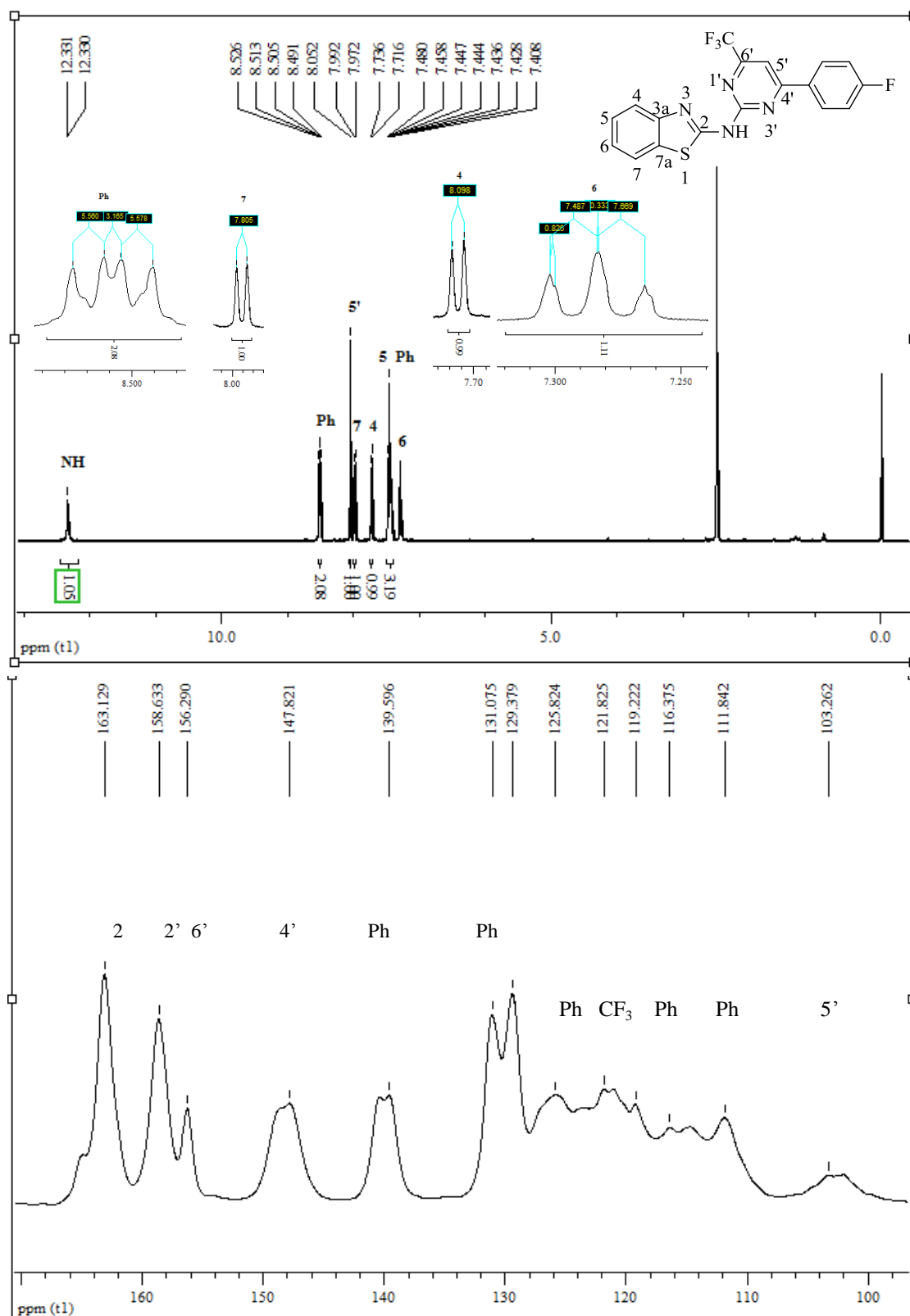


Figura 42. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz registrado em $\text{DMSO-}d_6$, e espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ em estado sólido registrado a 600 MHz, de *N*-(4-(4-fluorfenil)-6-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11i**).

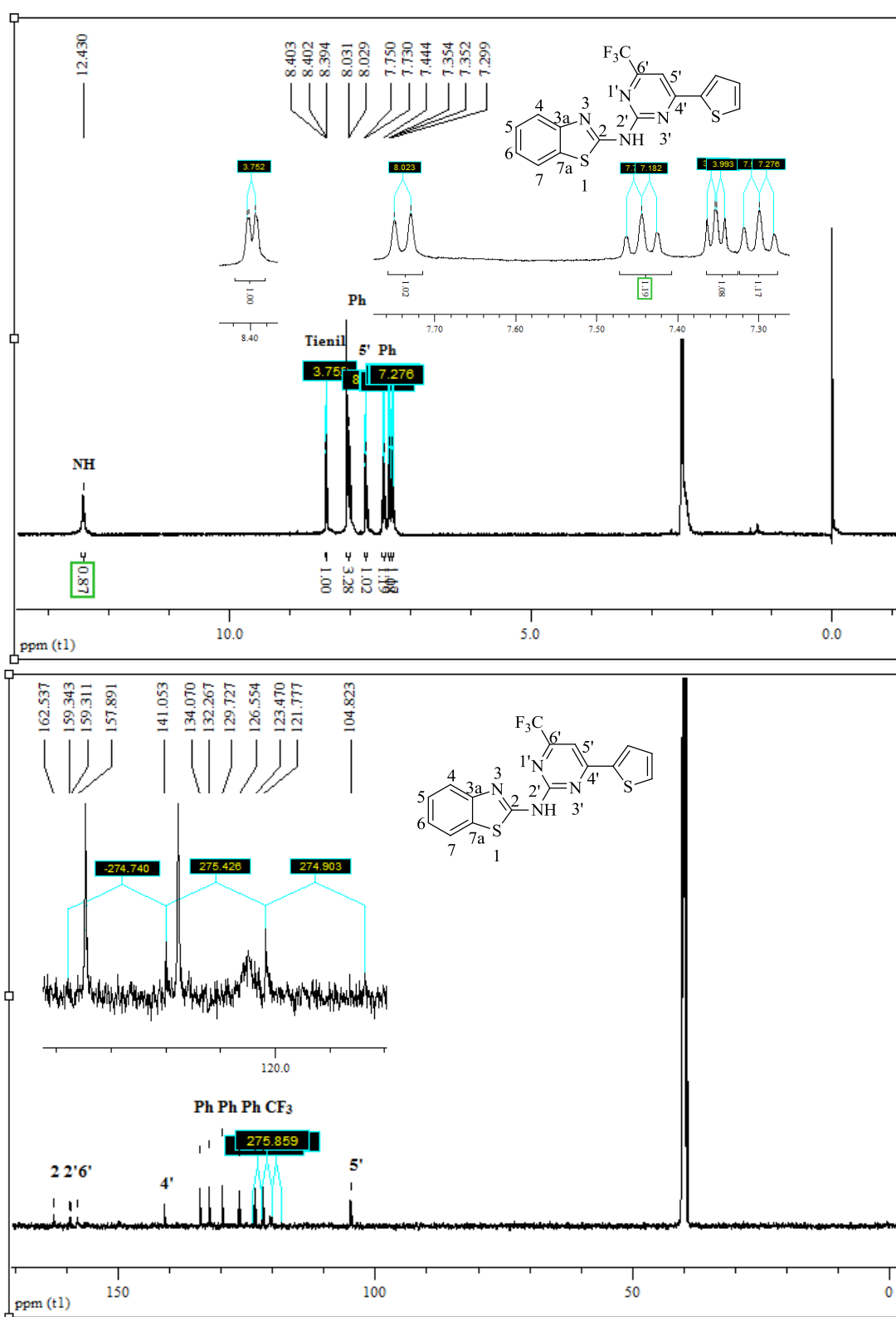


Figura 43. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de *N*-(6-trifluorometil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il)-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**11j**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

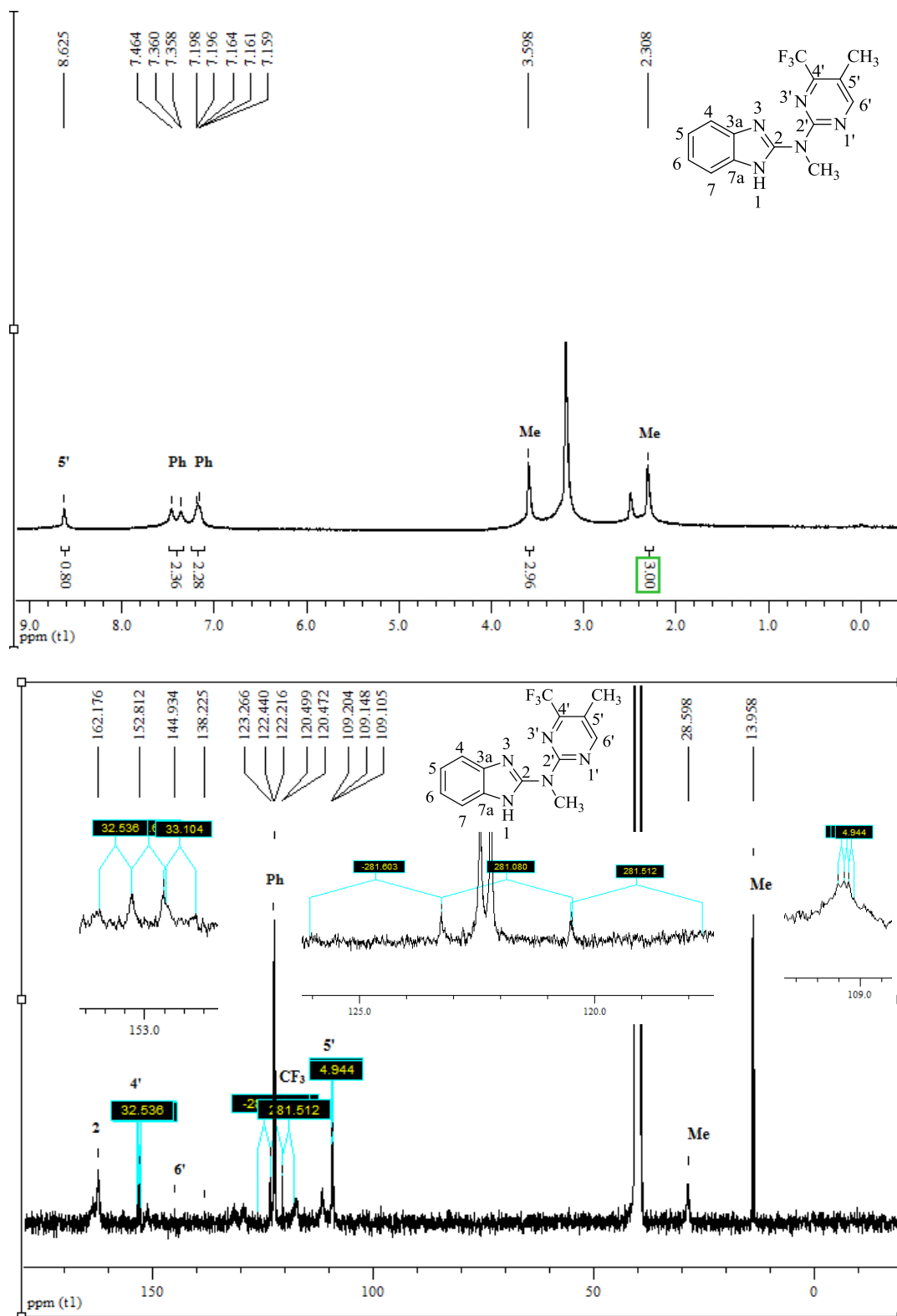


Figura 44. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de *N*-Metil-*N*-(4-trifluormetil-5-(metil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**12b**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

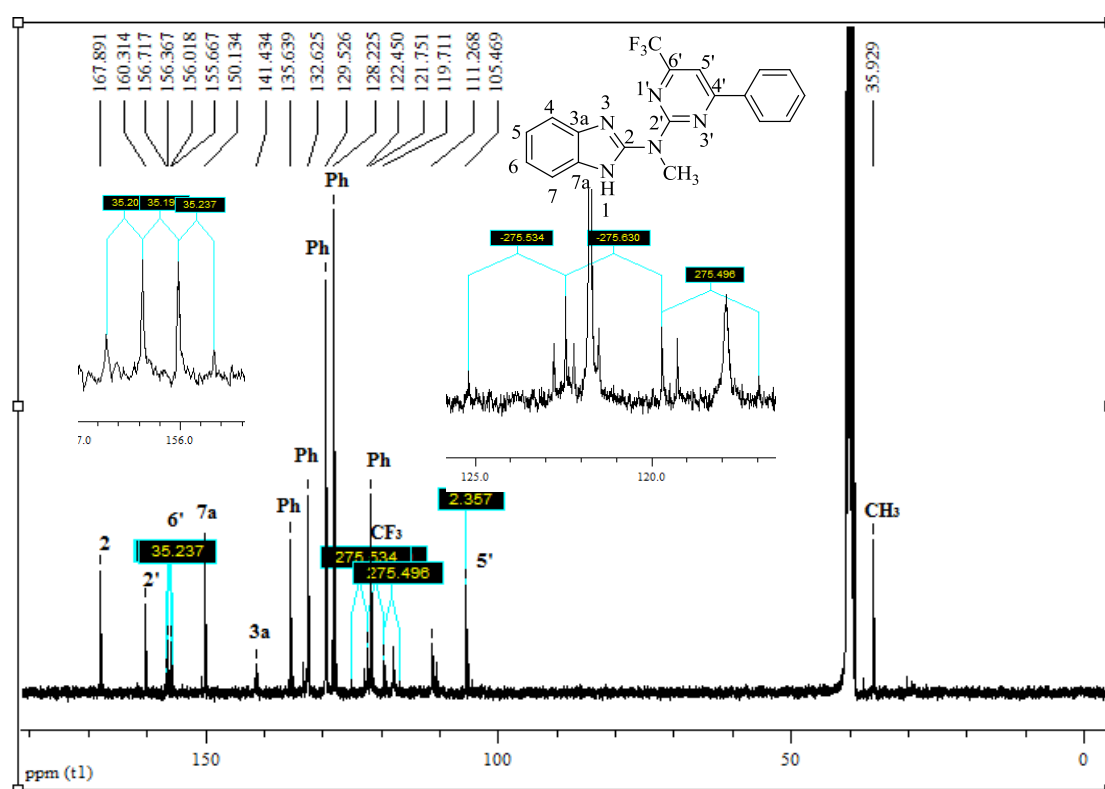
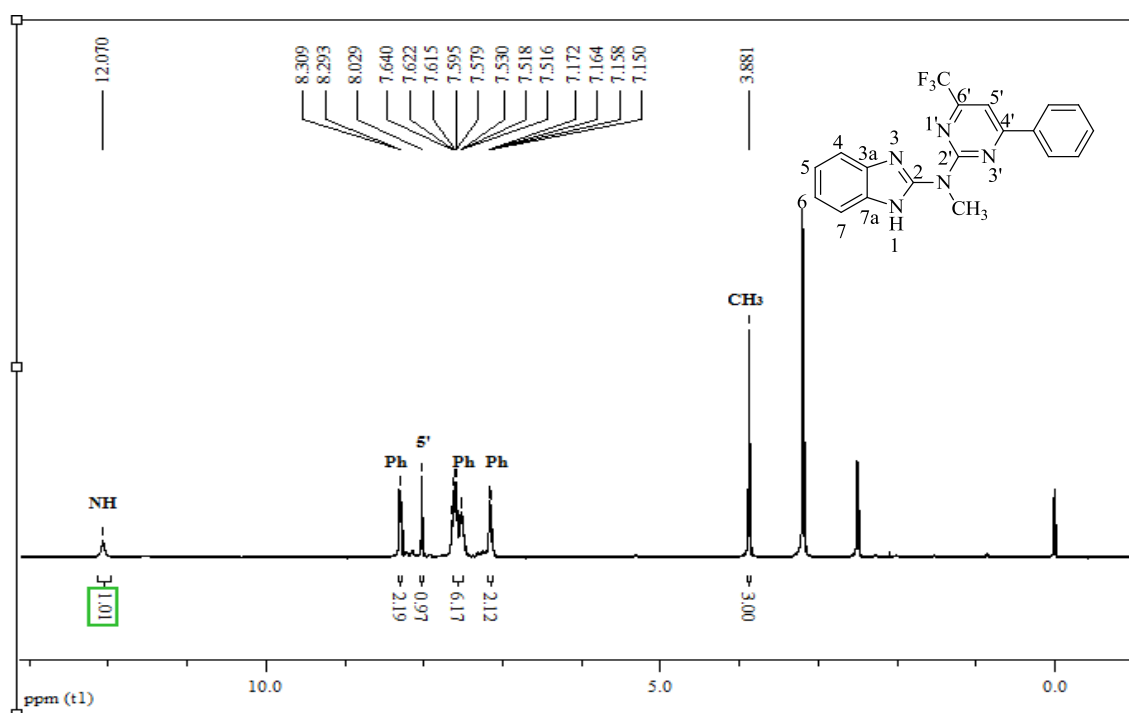


Figura 45. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de *N*-Metil-*N*-(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**12e**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

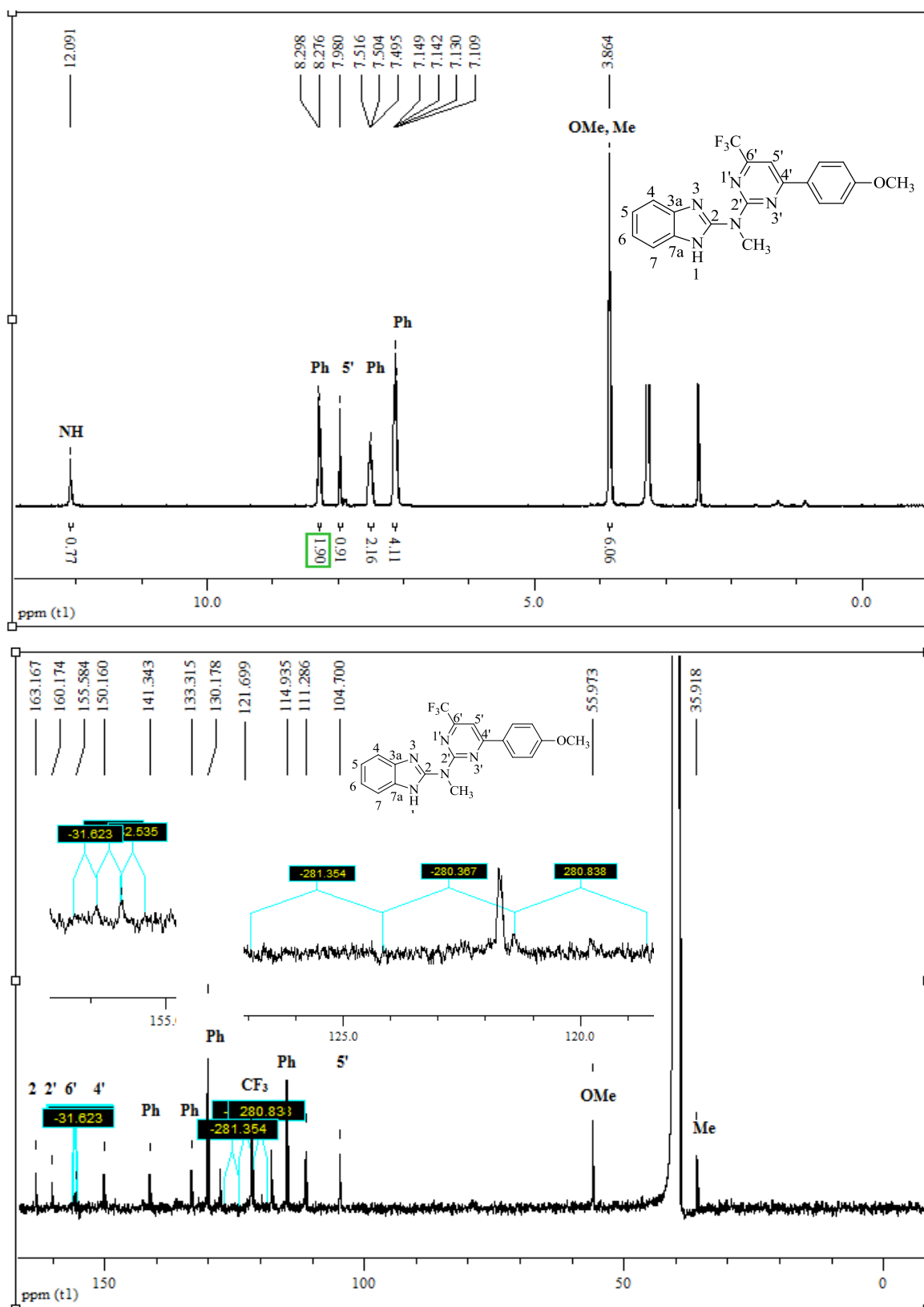


Figura 46. Espectro de RMN ¹H a 400,13 MHz e ¹³C {¹H} a 100, 61 MHz de *N*-Metil-*N*-(6-Trifluormetil-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**12f**), registrado em DMSO-*d*₆.

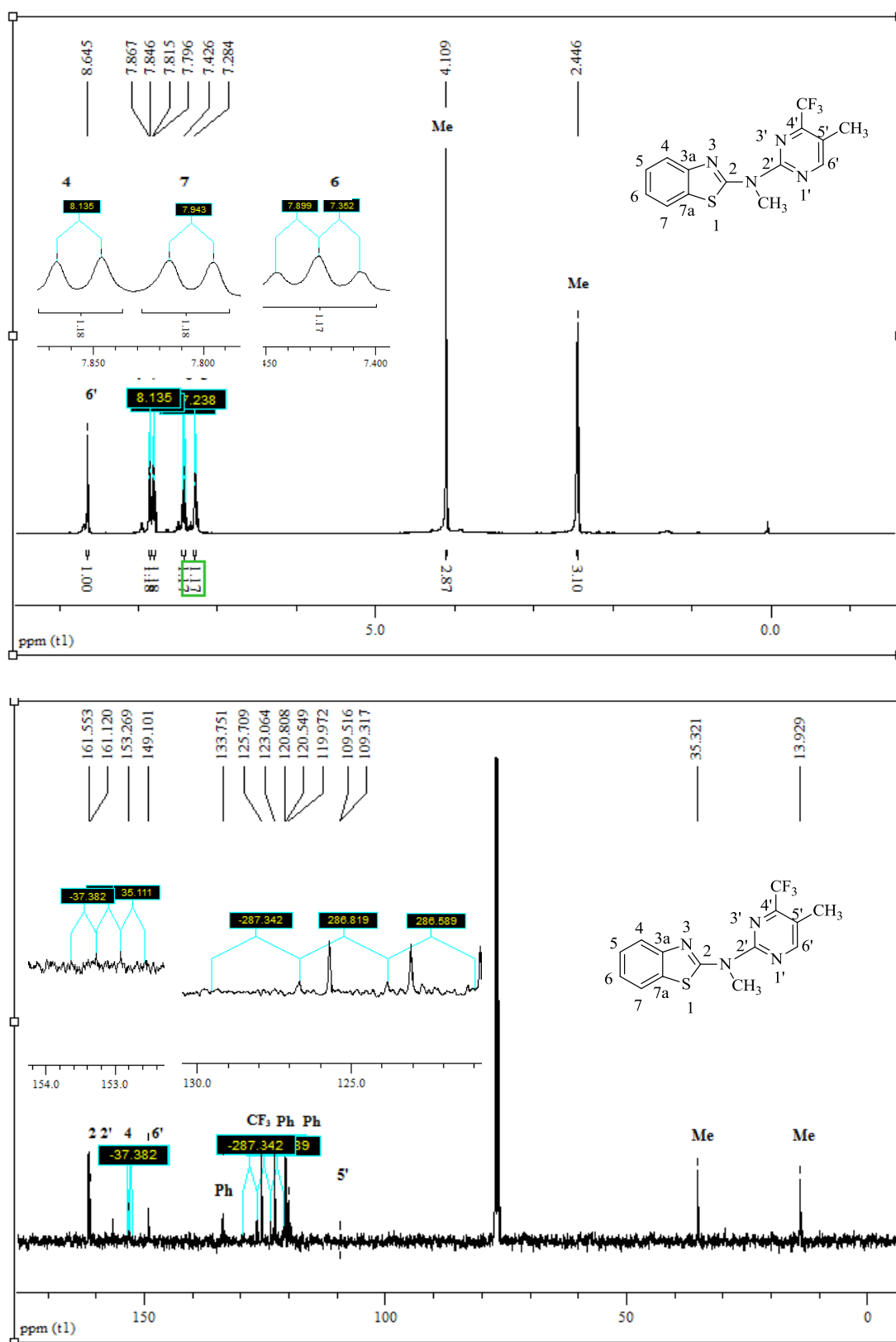


Figura 47. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de *N*-Metil-*N*-(4-Trifluormetil-(5-metil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**13b**), registrado em CDCl_3 .

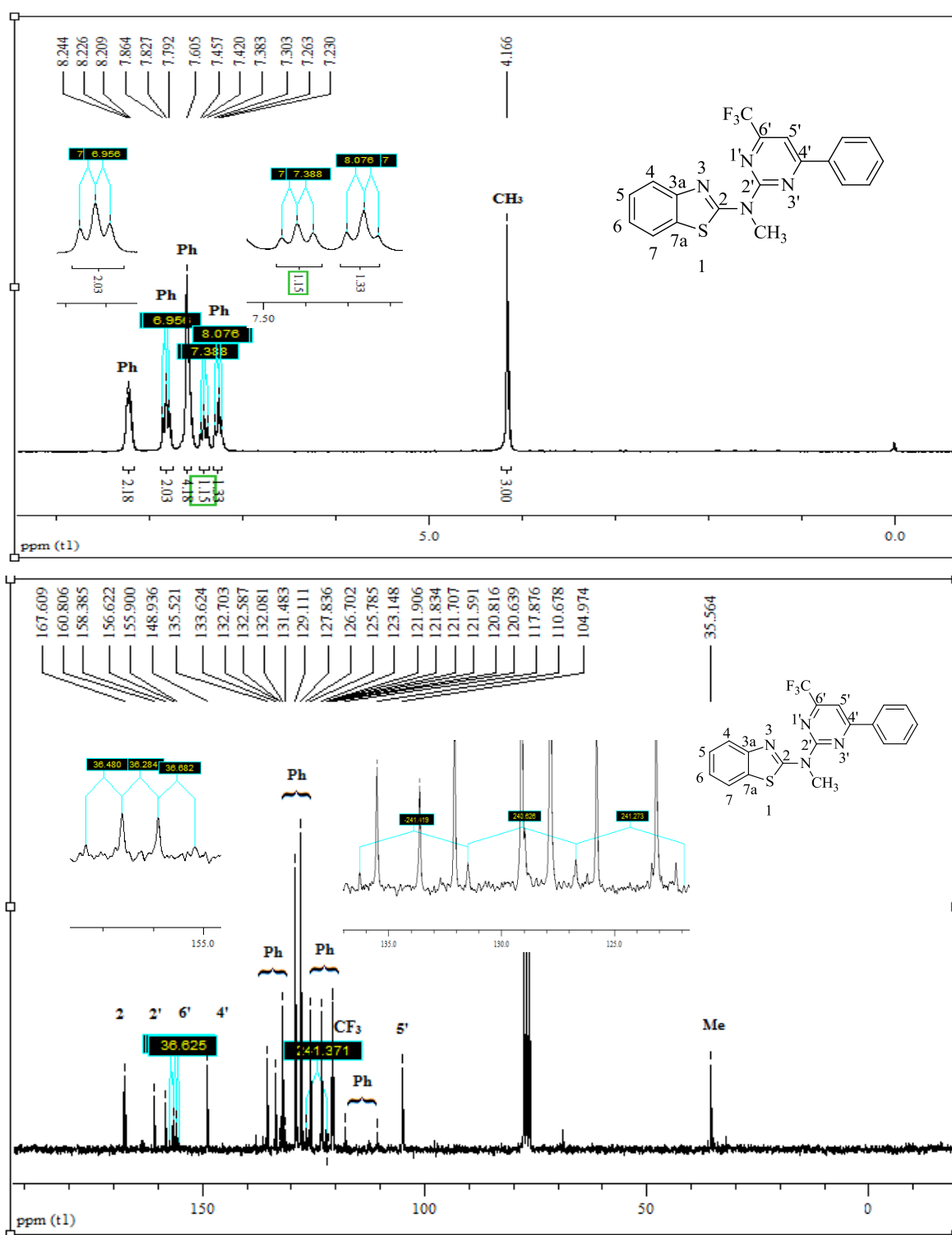
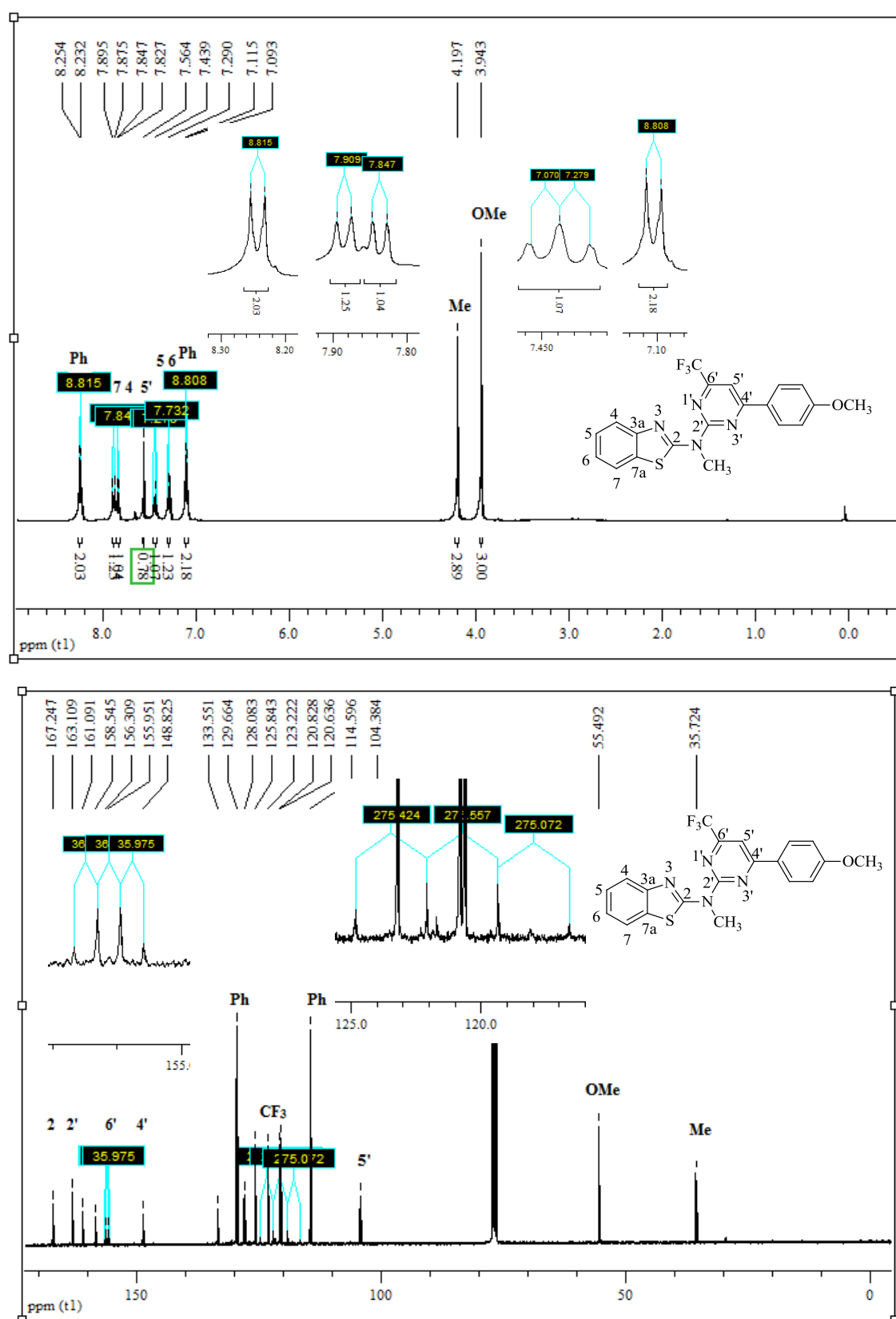


Figura 48. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz, e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz *N*-metil-*N*-(4-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**13e**), registrado em CDCl_3 .



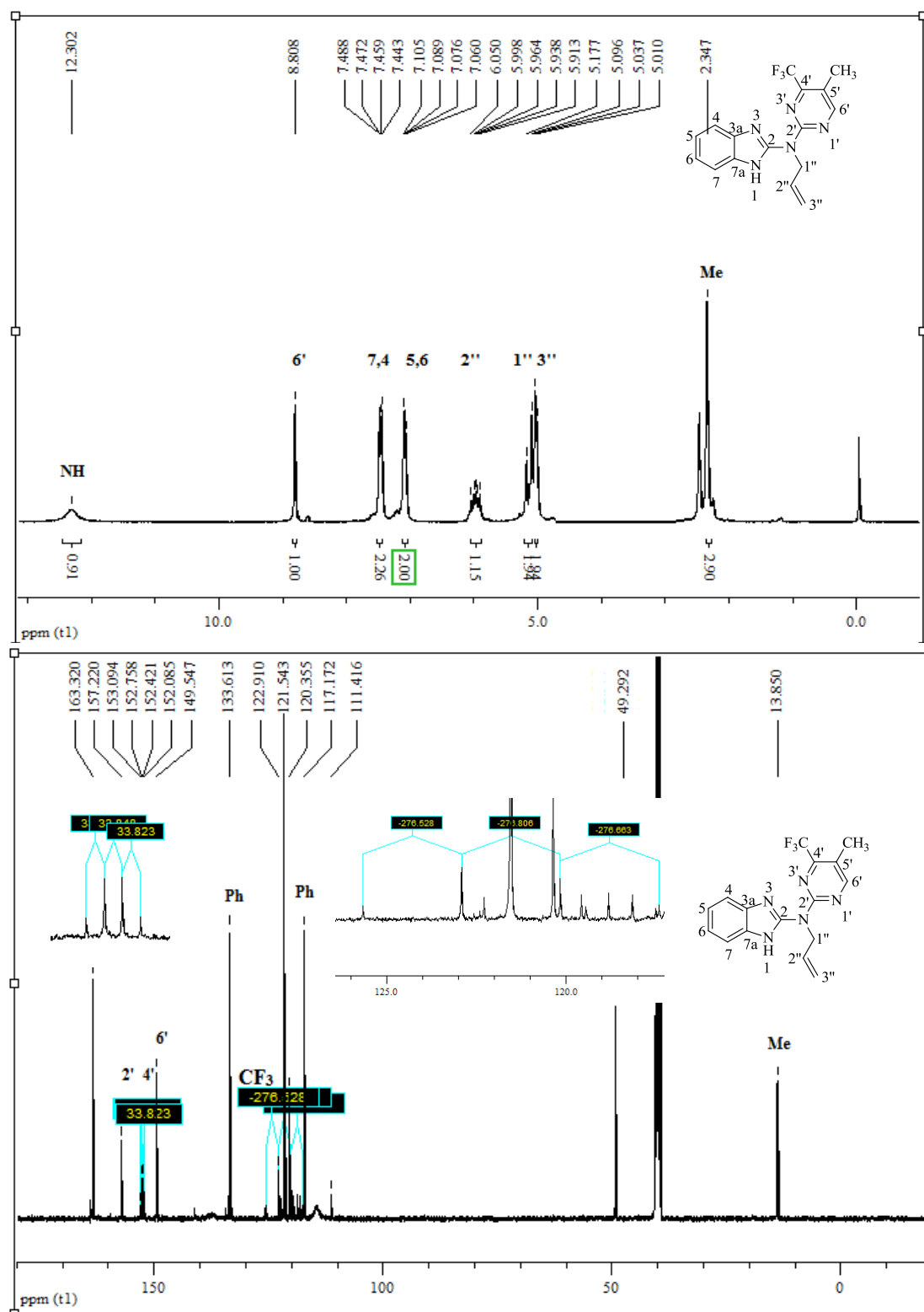


Figura 50. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de *N*-Alil-*N*-(4-trifluorometil-5-(metil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**14b**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

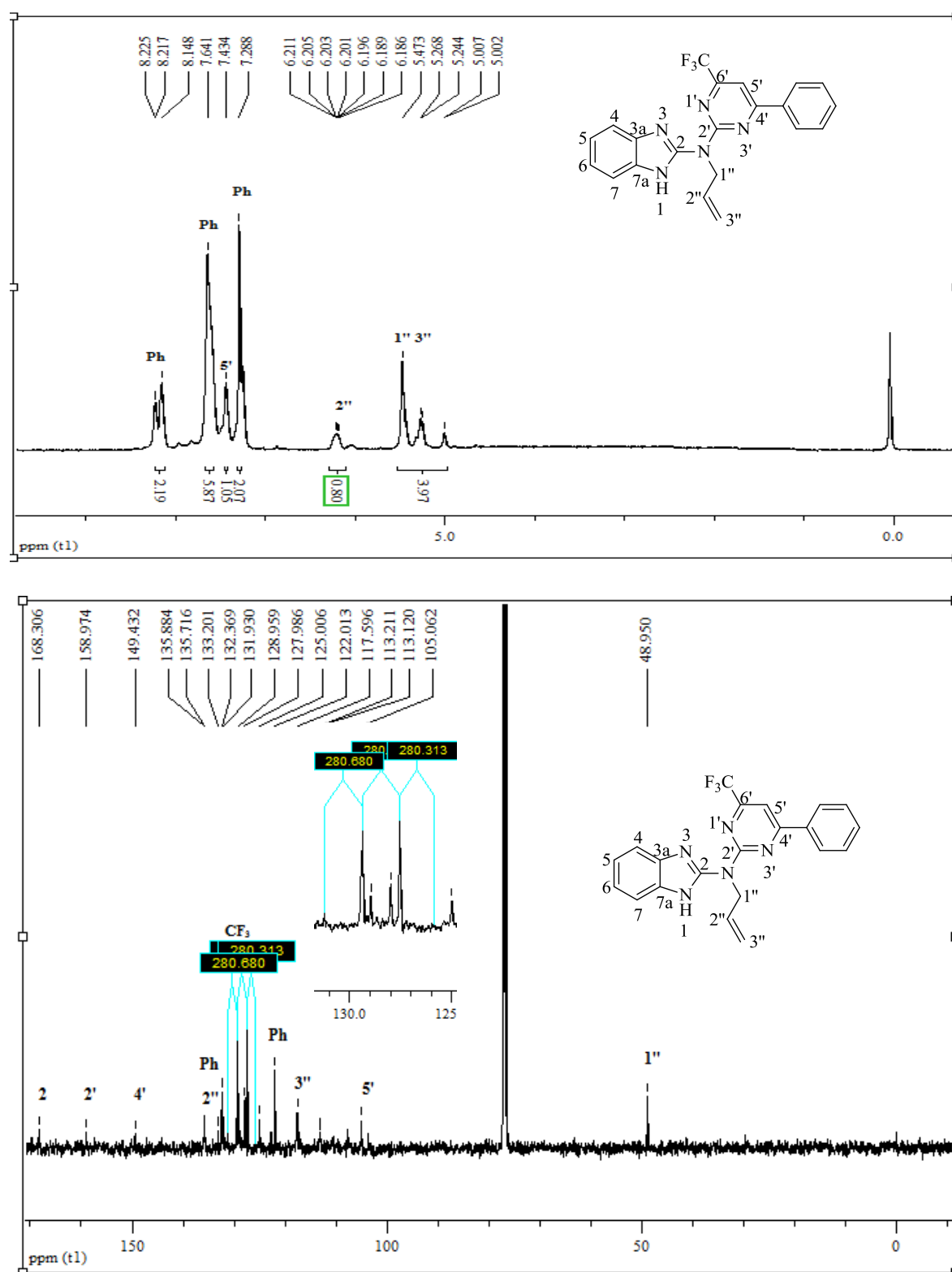


Figura 51. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 125 MHz de *N*-Alil-*N*-(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**14e**), registrado em CDCl_3 .

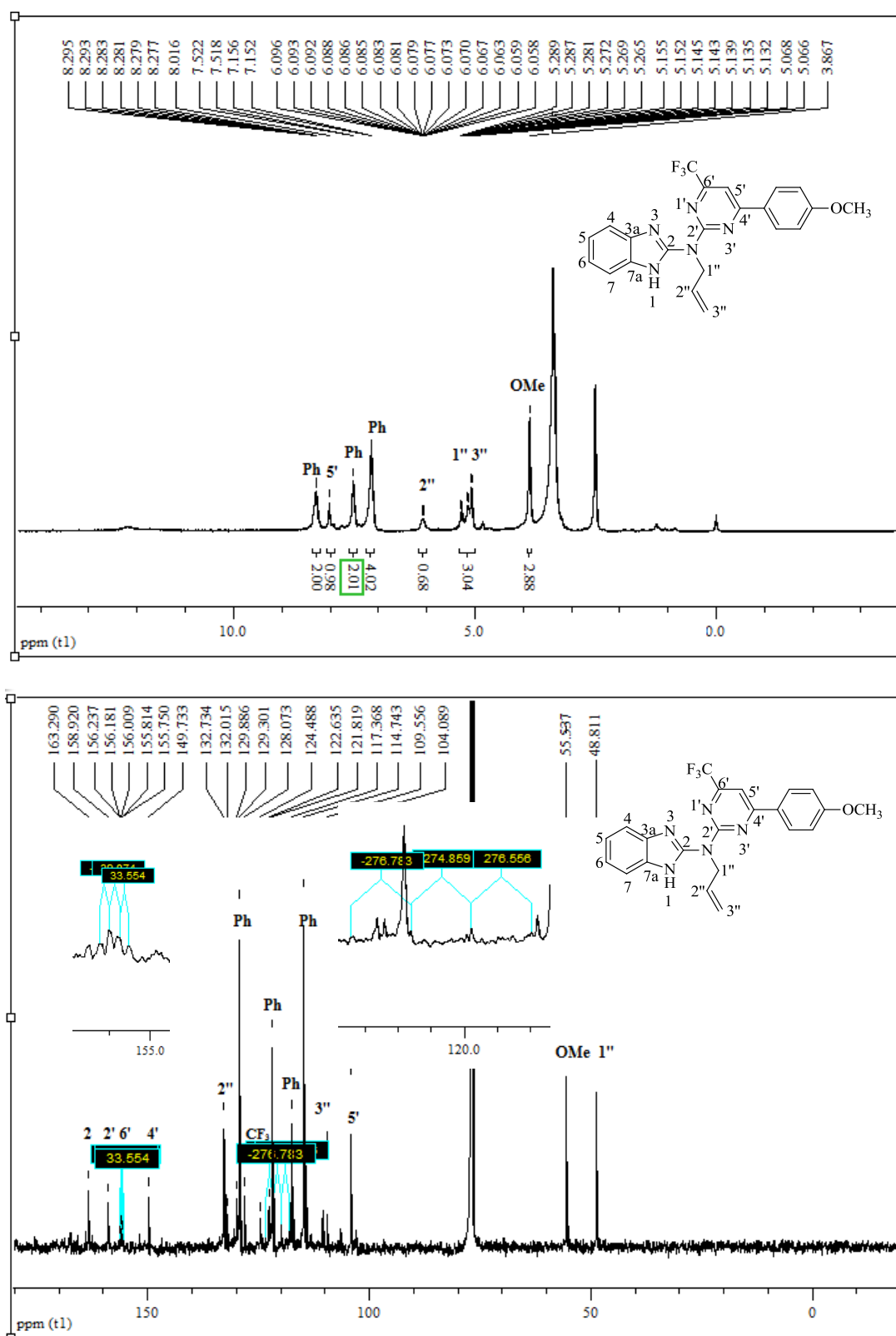


Figura 52. Espectro de RMN ¹H 400,13 MHz e ¹³C {¹H} 100, 61 MHz de *N*-Alil-*N*-(6-trifluorometil-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**14f**), registrado em CDCl₃.

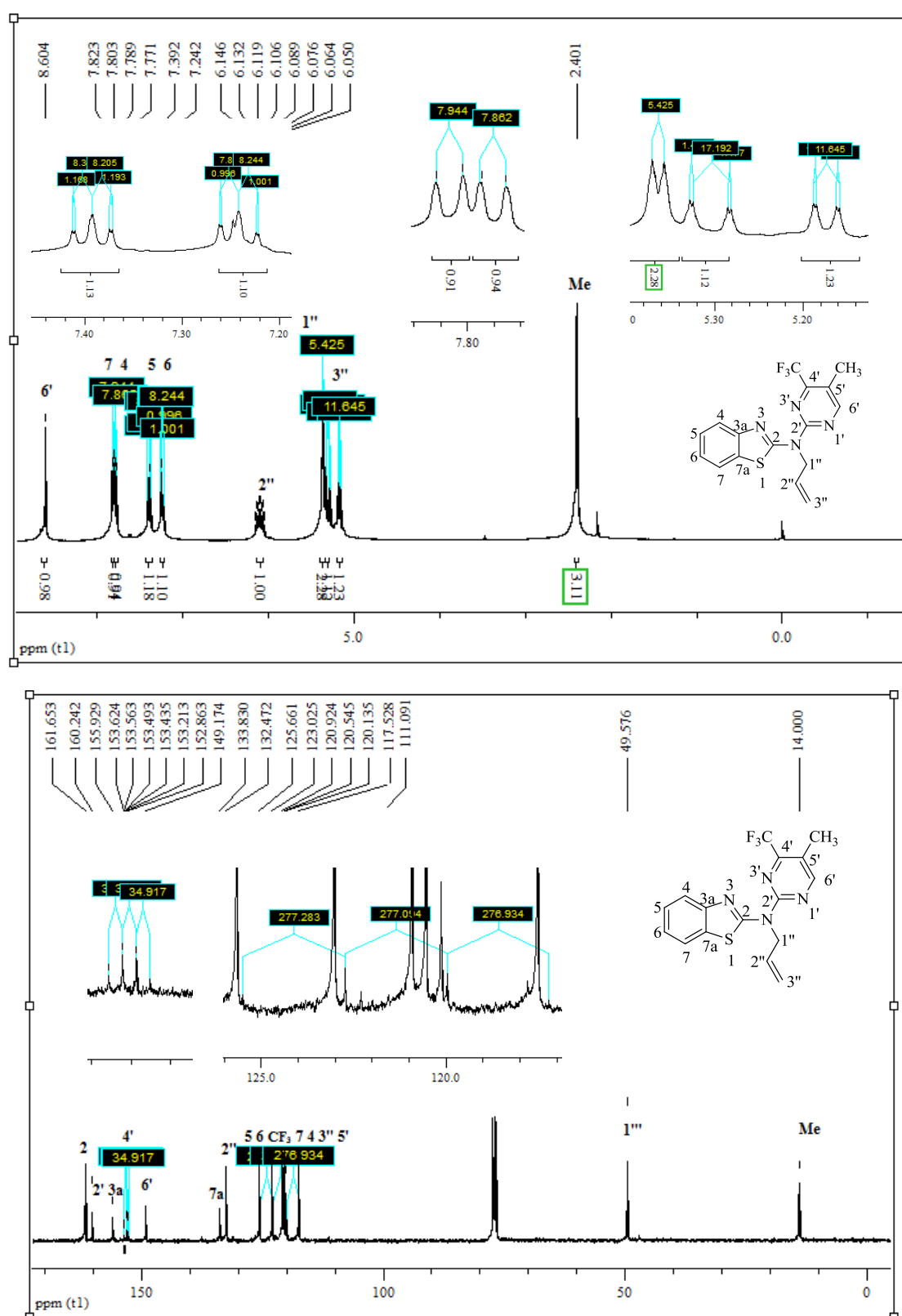


Figura 53. Espectro de RMN ^1H 400,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ 100, 61 MHz de *N*-Alil-*N*-(4-trifluorometil-(5-metil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**15b**), registrado em CDCl_3 .

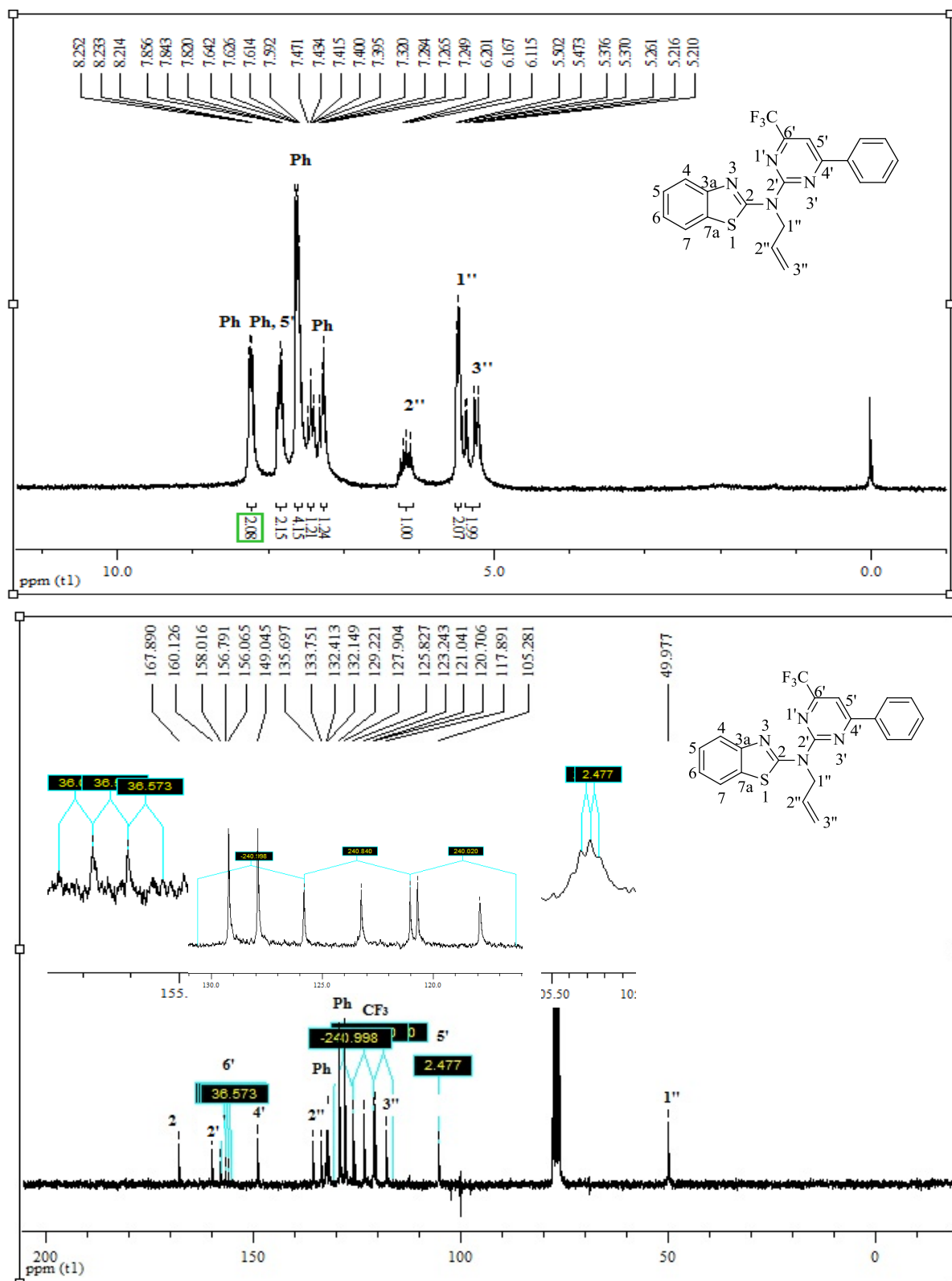


Figura 54. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ 100, 61 MHz de *N*-alil-*N*-(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**15e**), registrado em CDCl_3 .

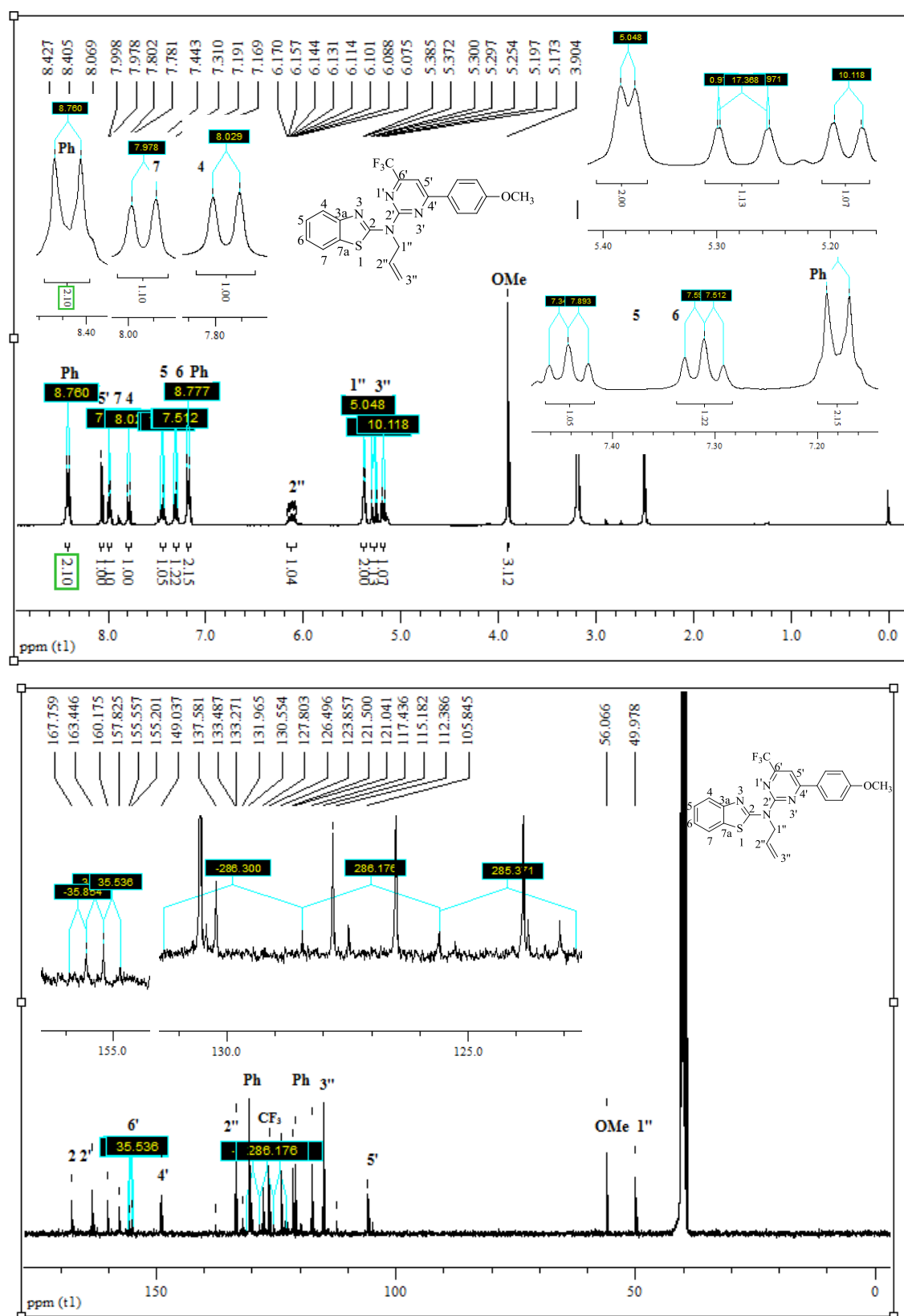


Figura 55. Espectro de RMN ^1H 400,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ 100, 61 MHz de *N*-Alil-*N*-(6-(trifluormetil)-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**15f**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

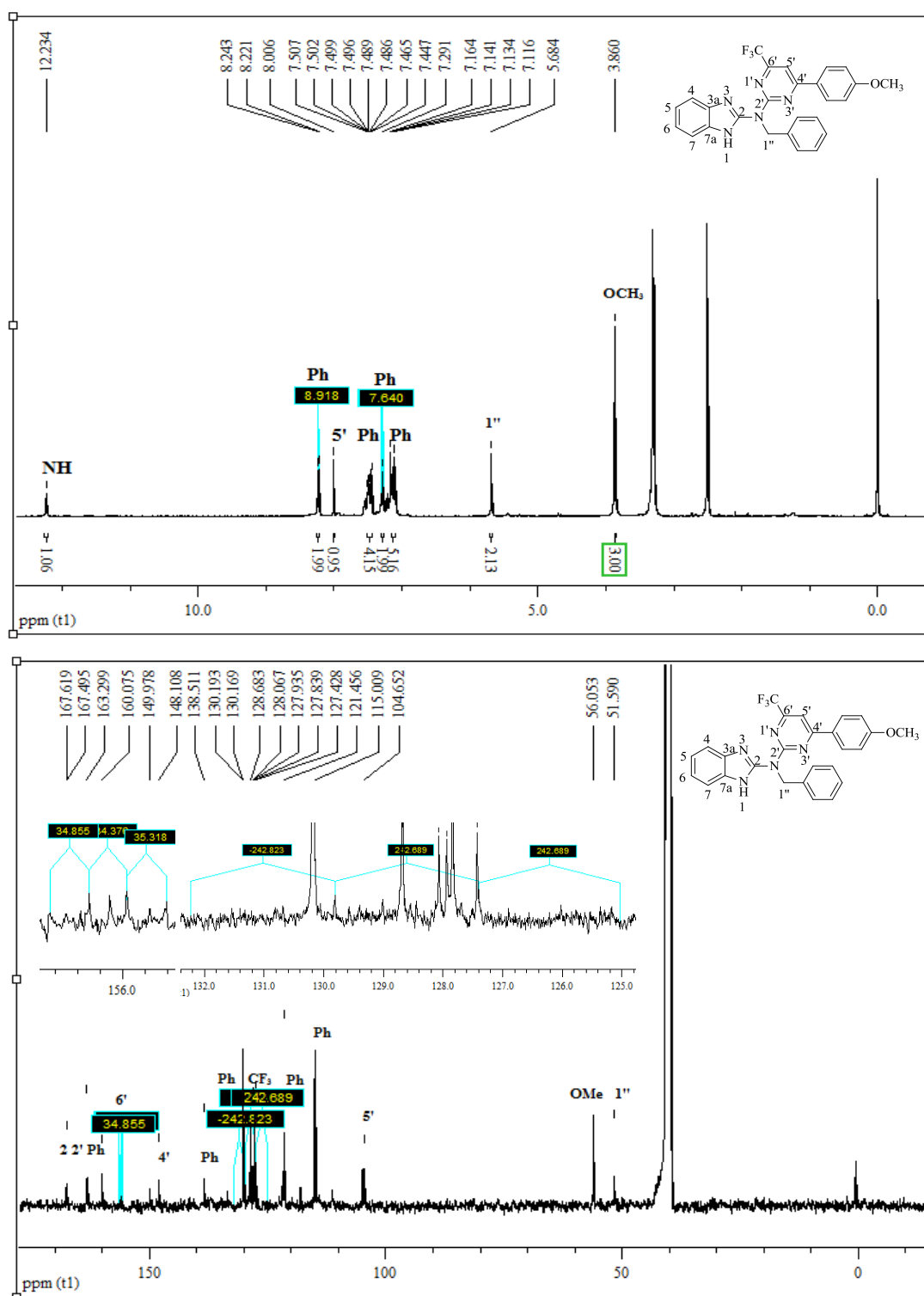


Figura 56. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de *N*-benzil-*N*-(6-(trifluorometil)-4-(metoxifenil)pirimidin-2-il)-1-*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**16f**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

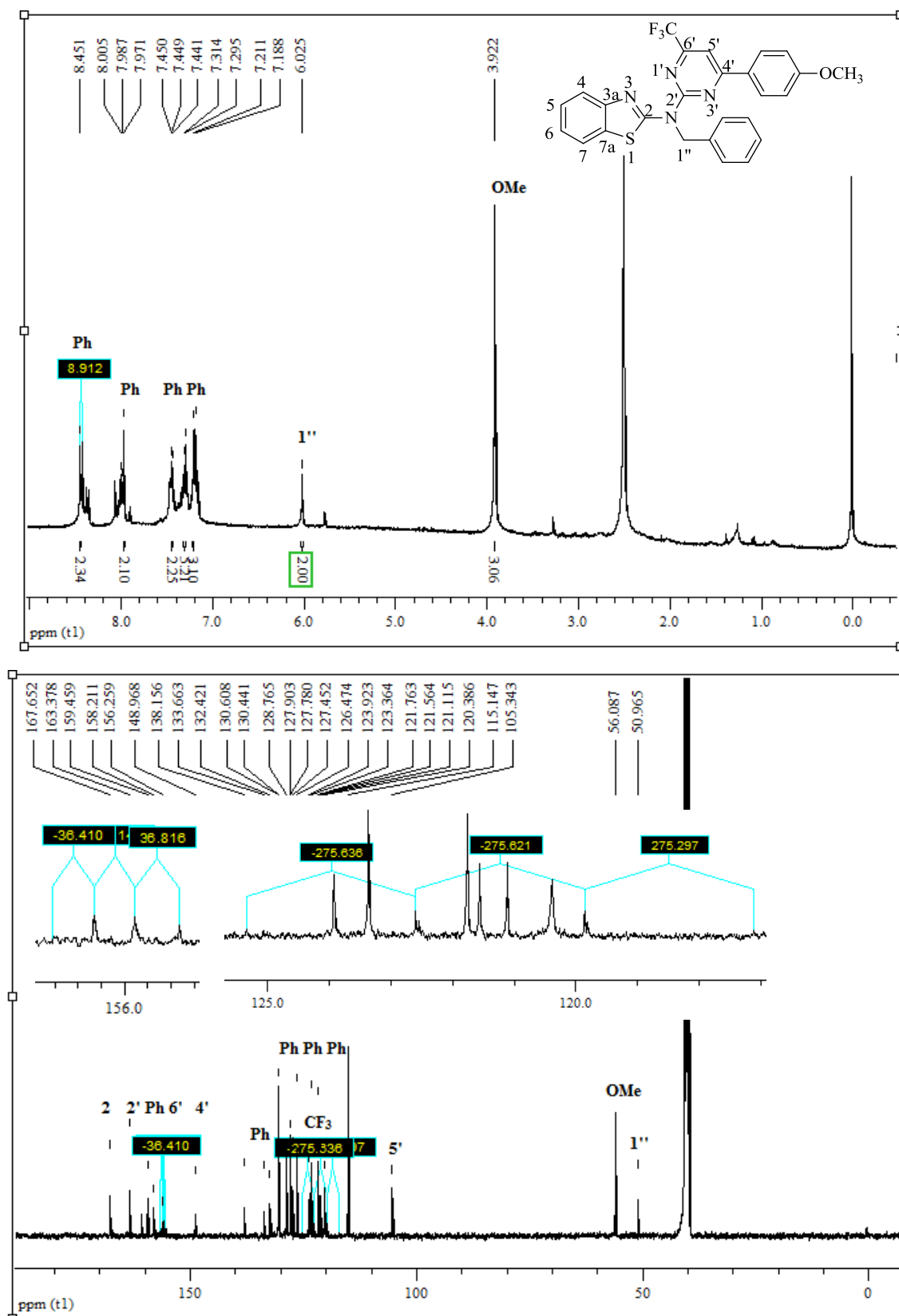


Figura 57. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100, 61 MHz de *N*-benzil-*N*-(6-(trifluorometil)-4-(metoxifenil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**17f**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

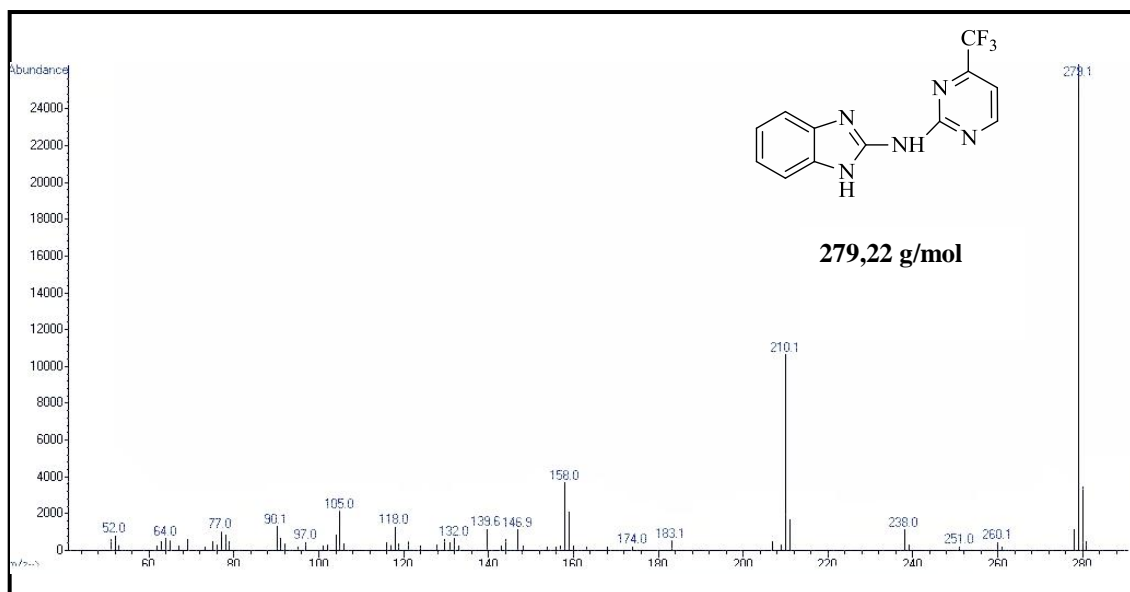


Figura 58. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10a**).

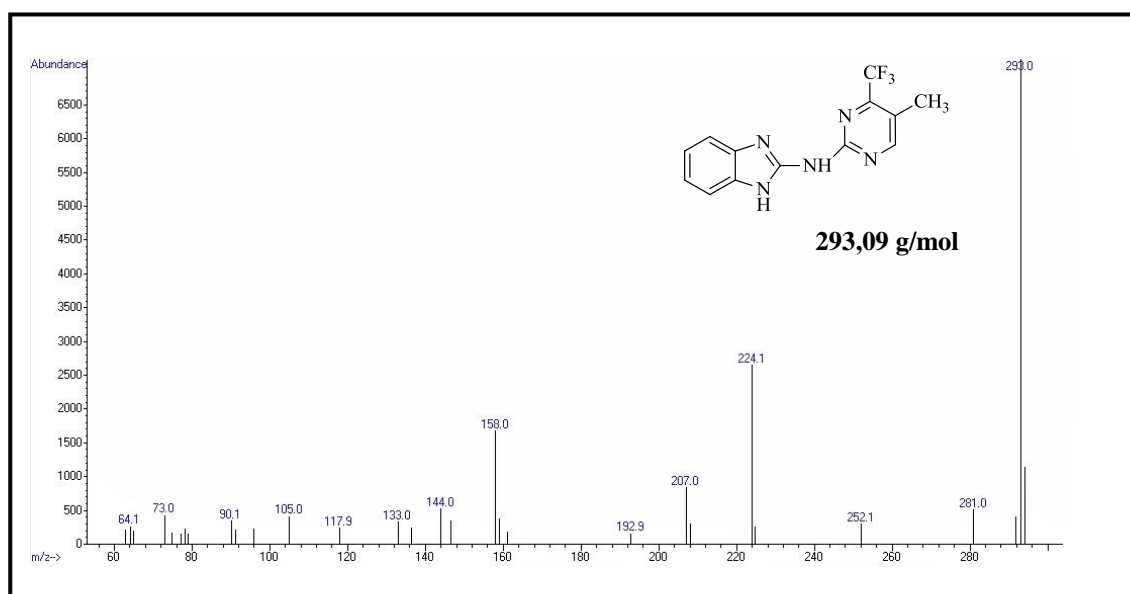


Figura 59. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-(4-trifluorometil-5-(metil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10b**).

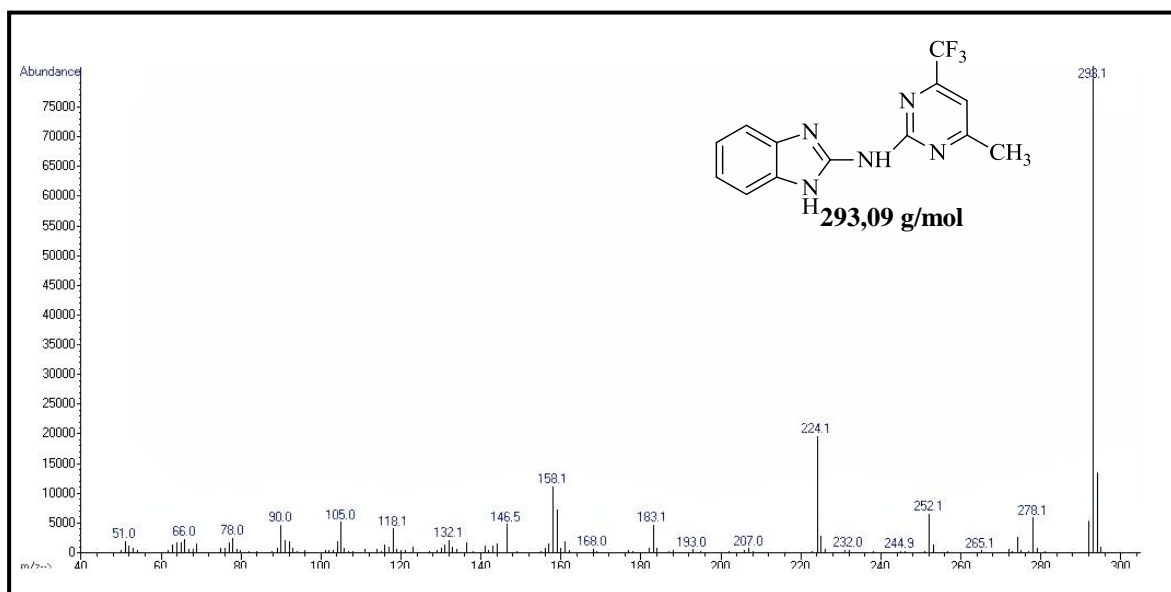


Figura 60. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-(6-trifluorometil-4-(metil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10c**).

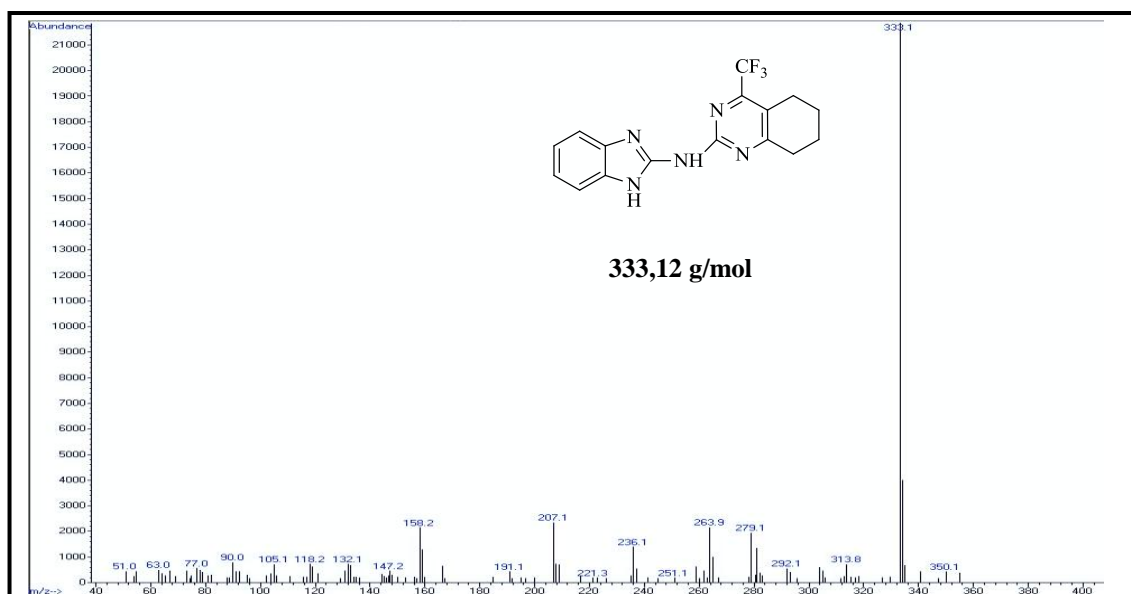


Figura 61. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-amina (**10d**).

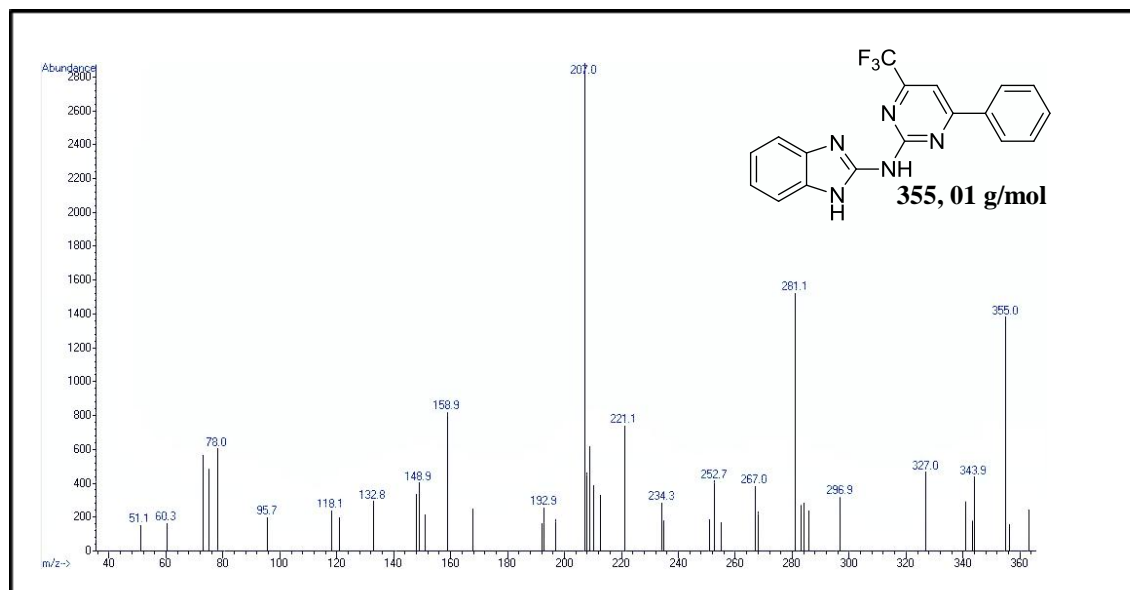


Figura 62. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10e**).

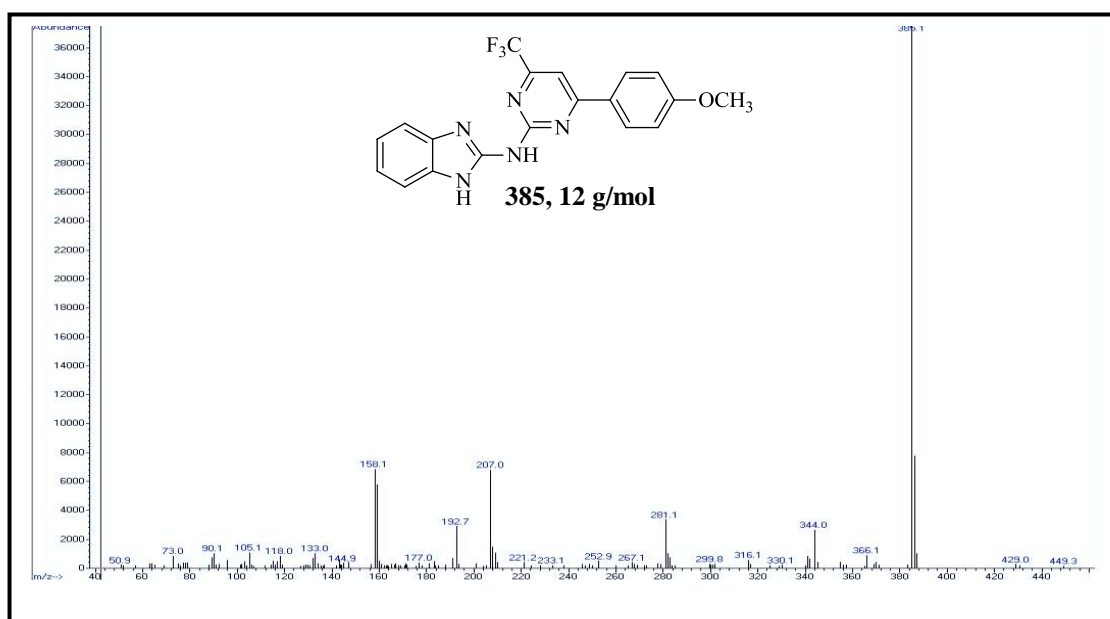


Figura 63. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-(6-trifluormetil-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10f**).

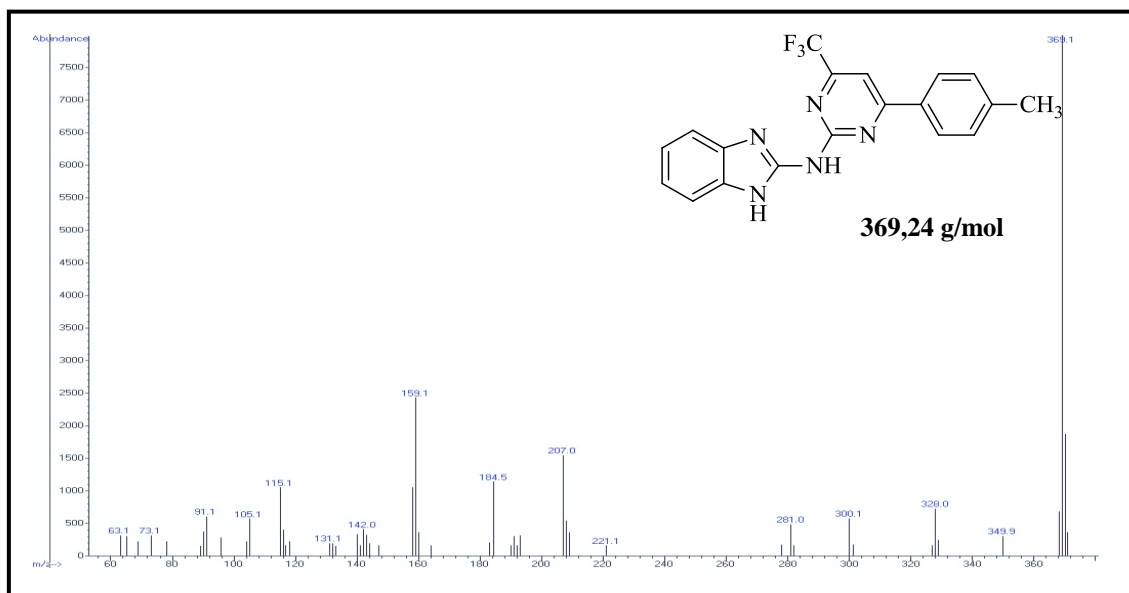


Figura 64. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-(6-trifluorometil-4-(4-tolil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10g**).

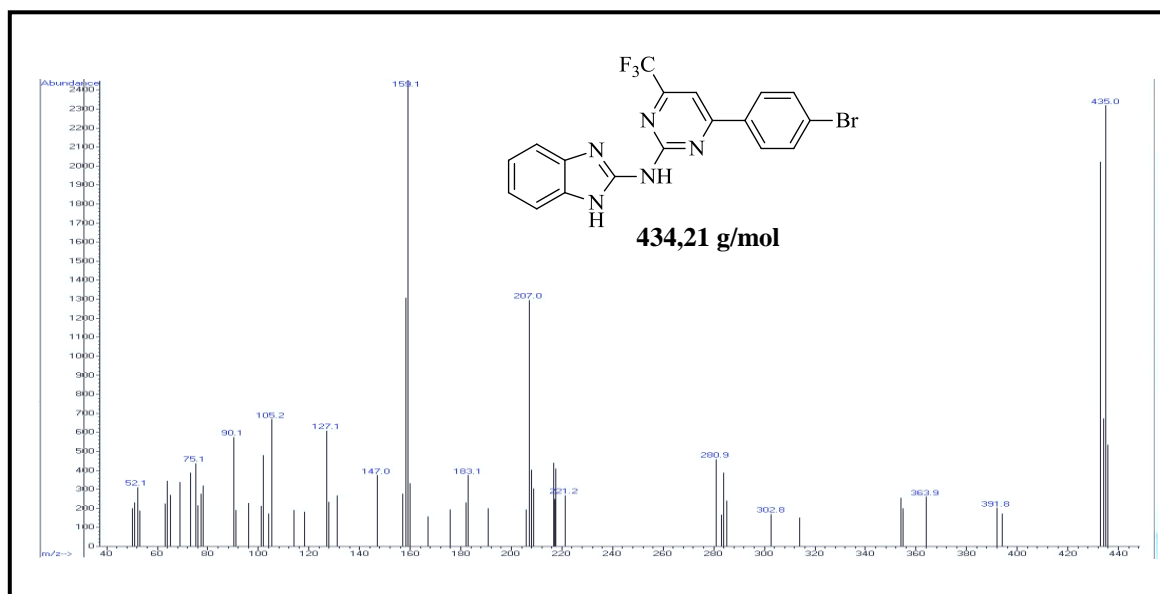


Figura 65. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-(4-(4-bromofenil)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10h**).

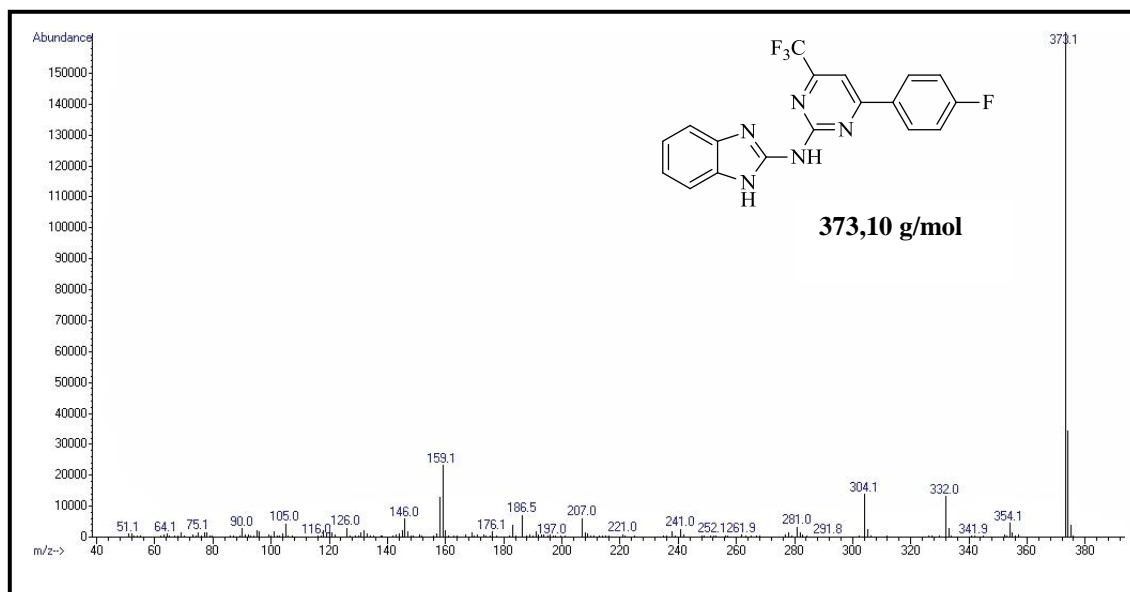


Figura 66. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-(4-(4-fluorfenil)-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10i**).

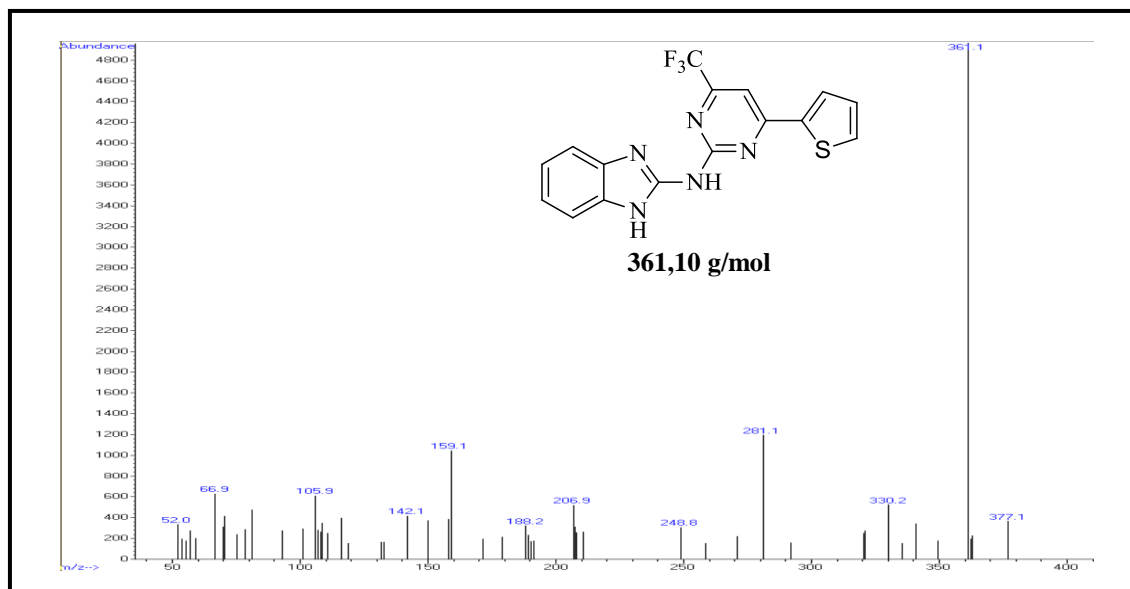


Figura 67. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-(6-trifluormetil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10j**).

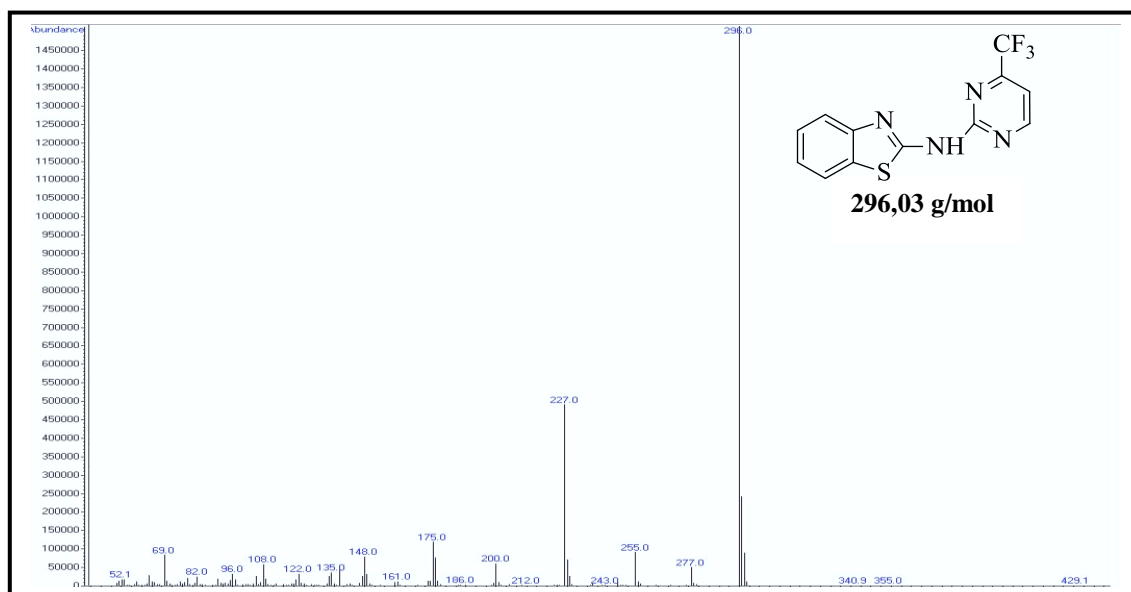


Figura 68. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11a**).

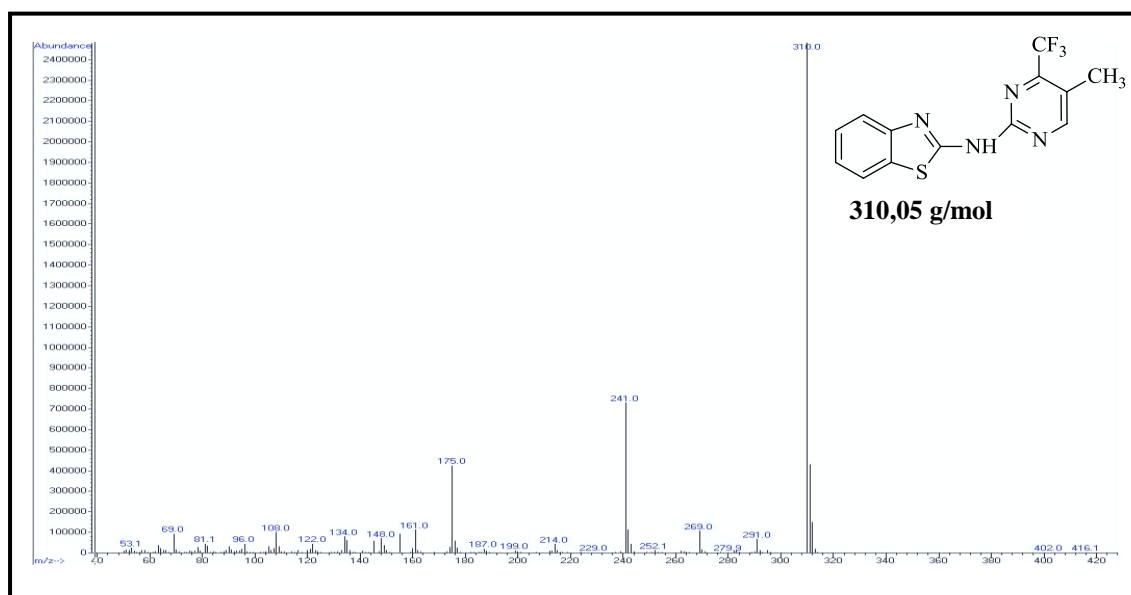


Figura 69. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-(4-(trifluorometil)-(5-metil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11b**).

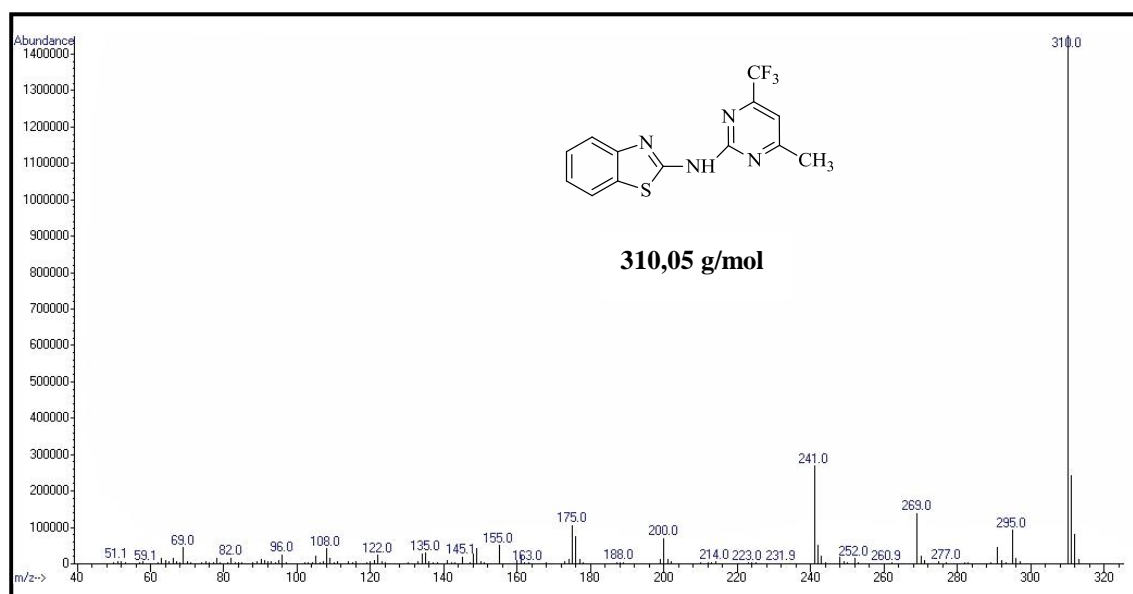


Figura 70. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-(6-trifluormetil-(4-metil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11c**).

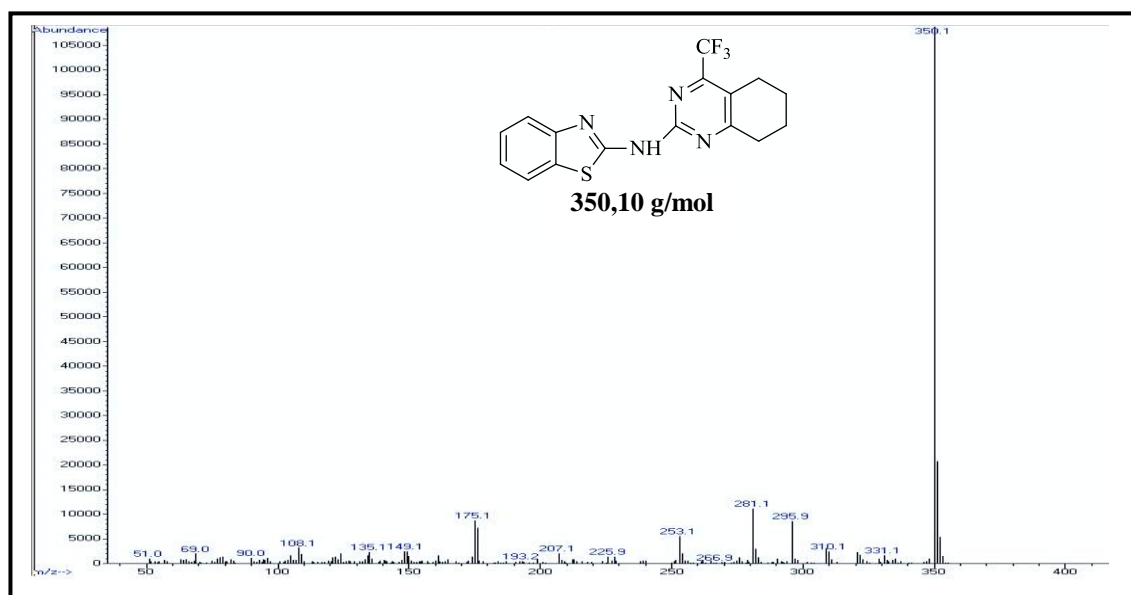


Figura 71. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-(4-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11d**).

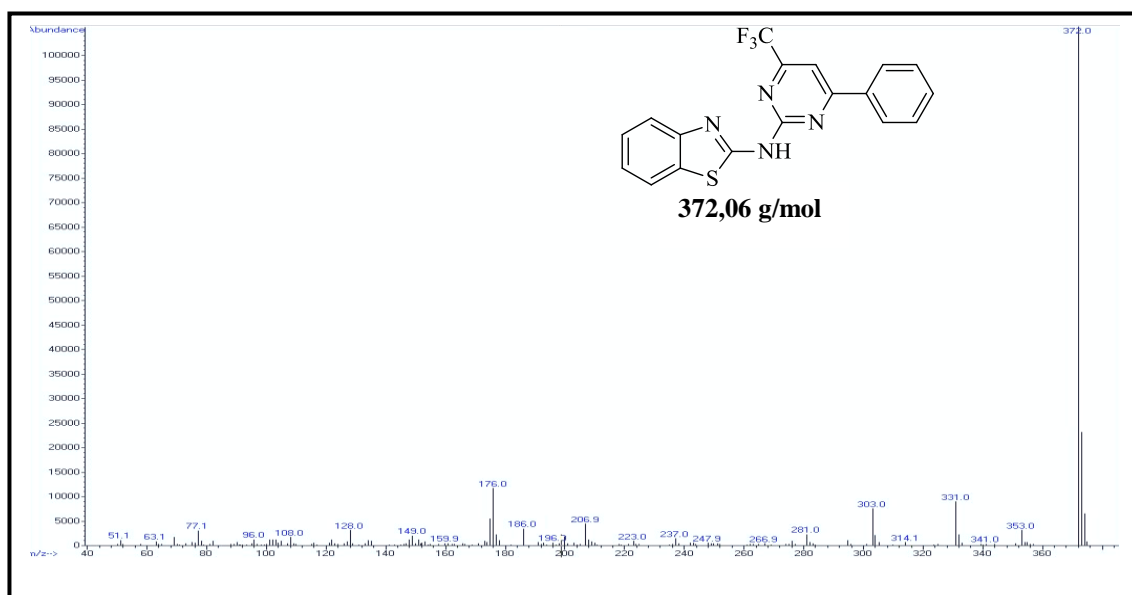


Figura 72. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11e**).

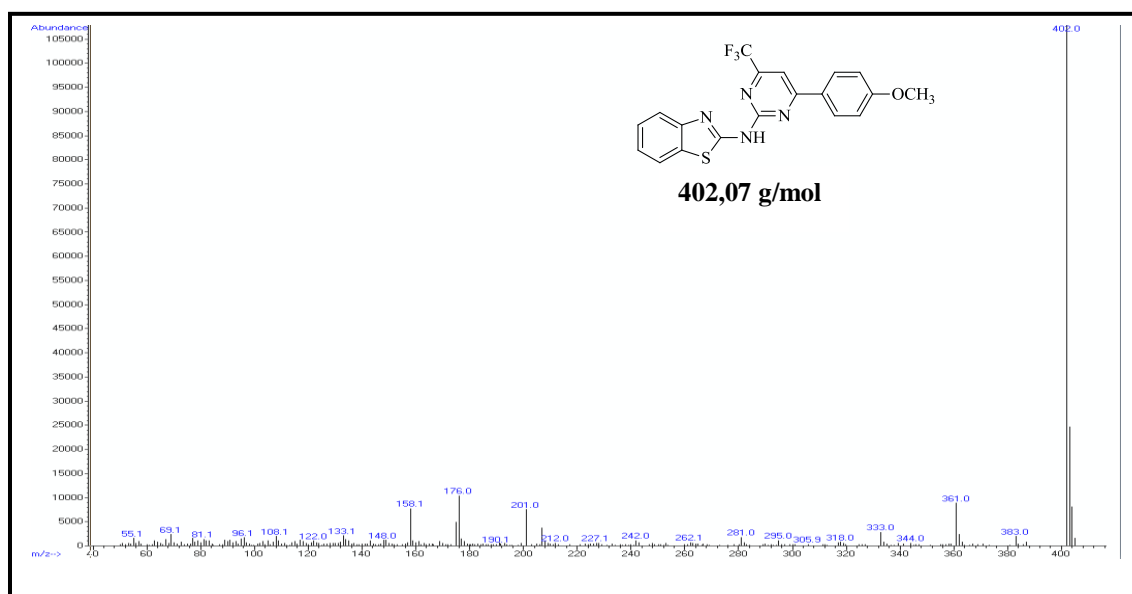


Figura 73. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-(6-(trifluormetil)-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11f**).

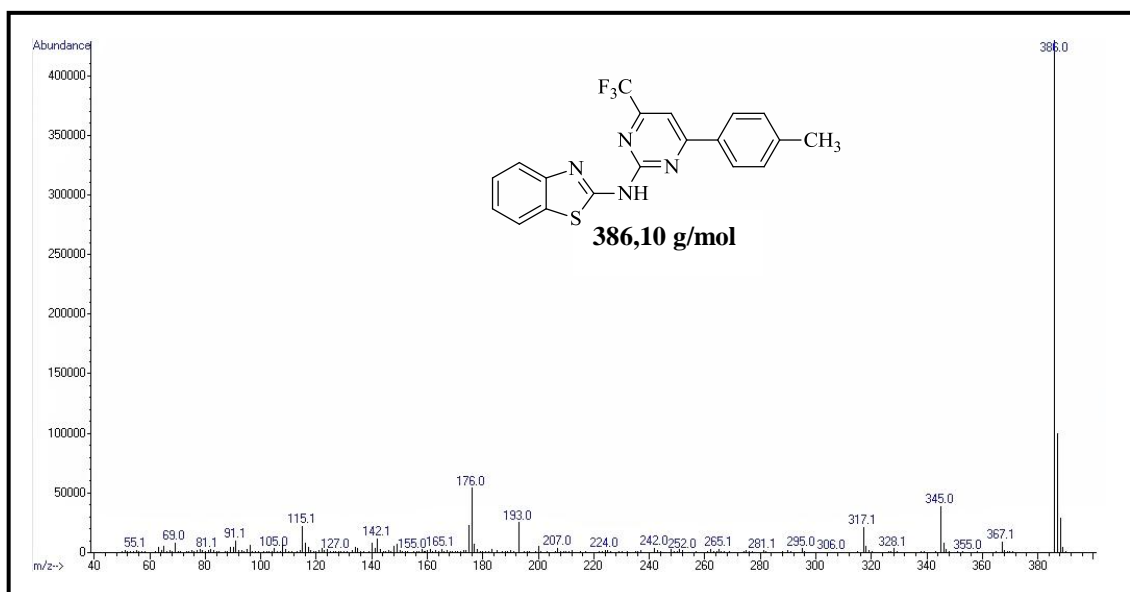


Figura 74. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-(6-(trifluormetil)-4-(4-tolil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11g**).

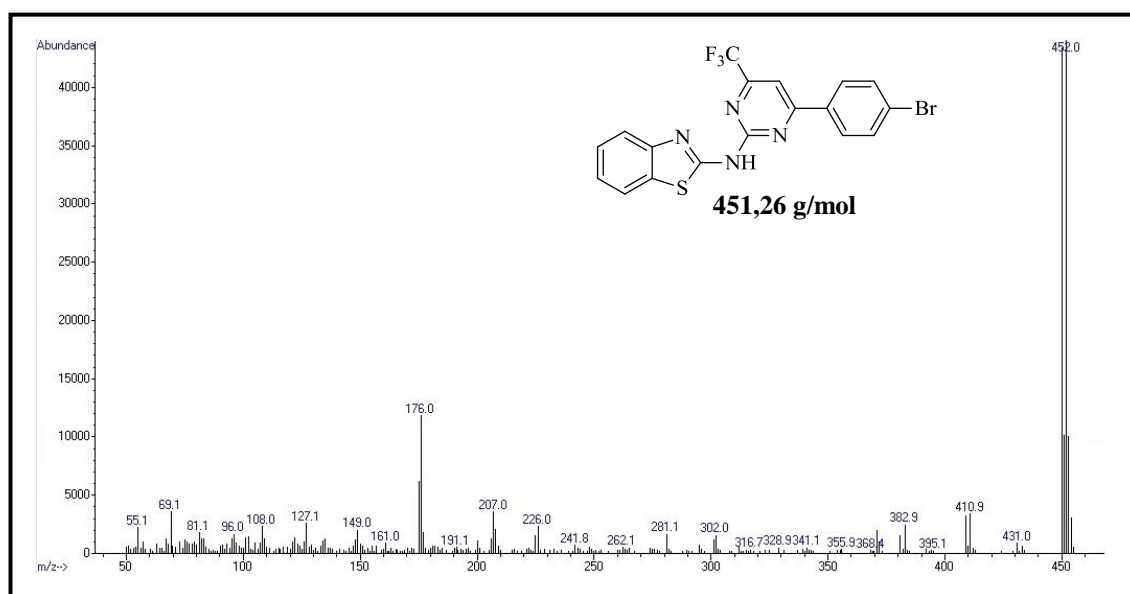


Figura 75. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-(4-(4-bromofenil)-6-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11h**).

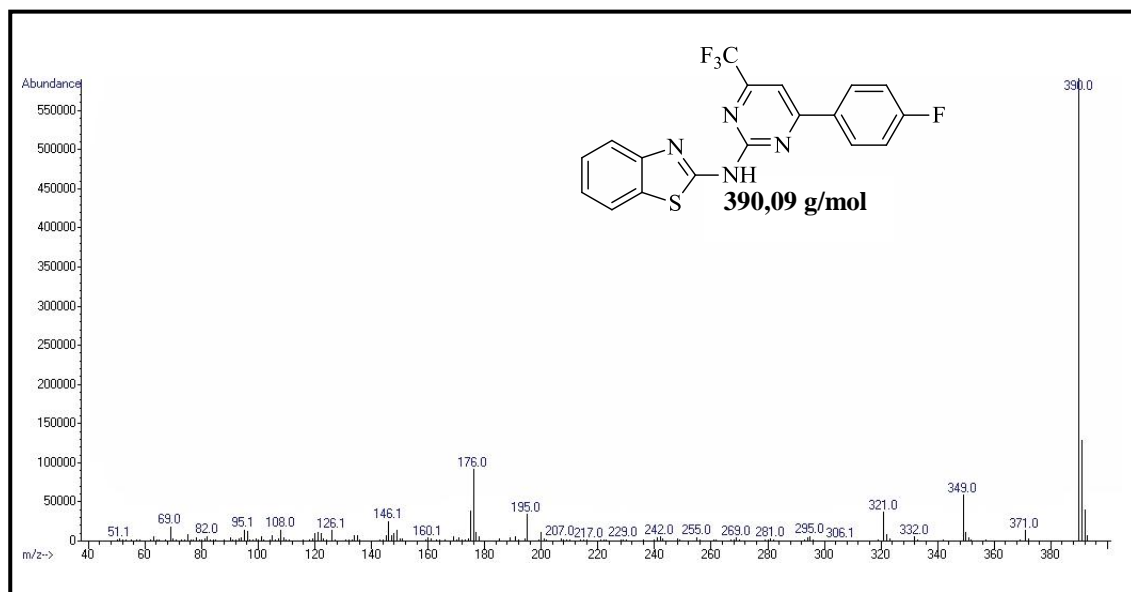


Figura 76. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-(4-(4-fluorfenil)-6-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11i**).

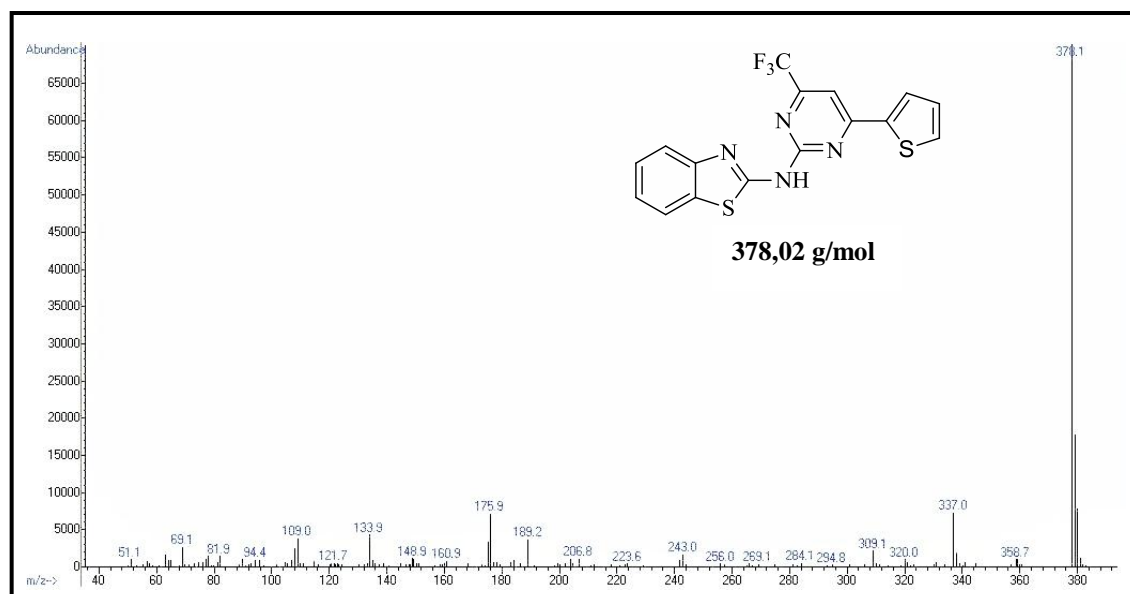


Figura 77. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-(4-(2-tienil)-6-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11j**).

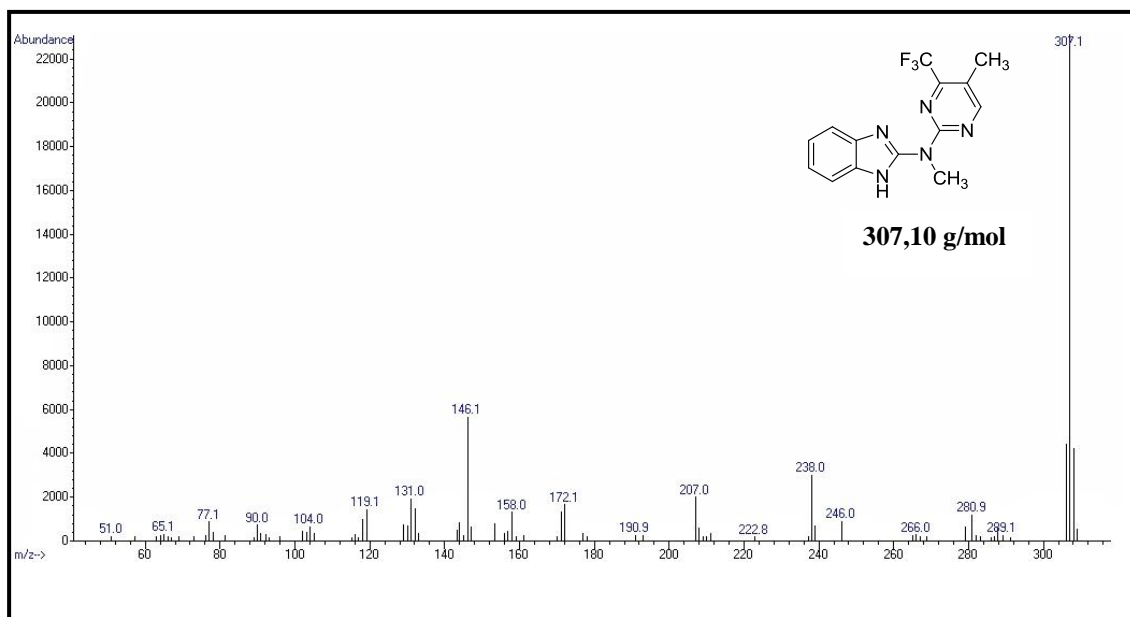


Figura 78. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-Metil-*N*-(4-trifluormetil-5-(metil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**12b**).

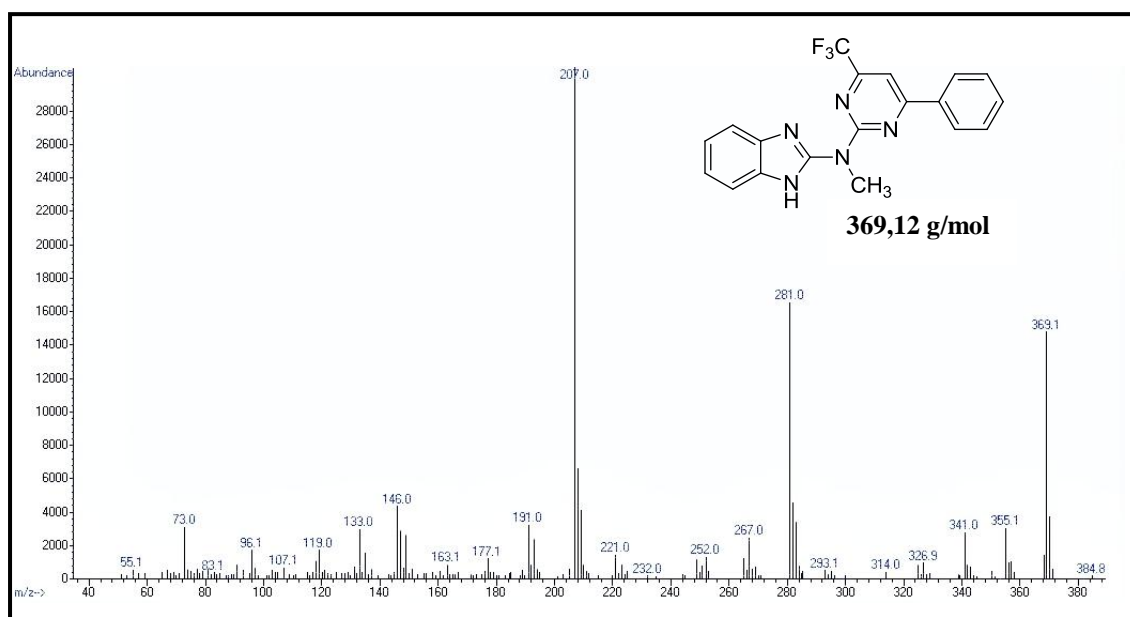


Figura 79. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-metil-*N*-(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**12e**).

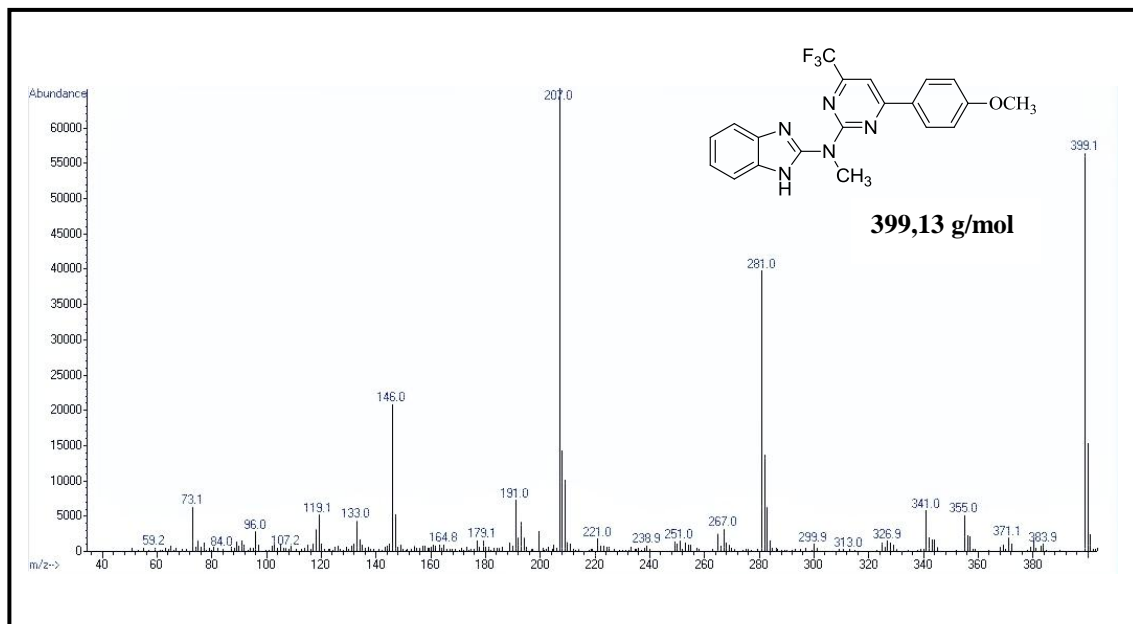


Figura 80. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-Metil-*N*-(6-trifluormetil-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**12f**).

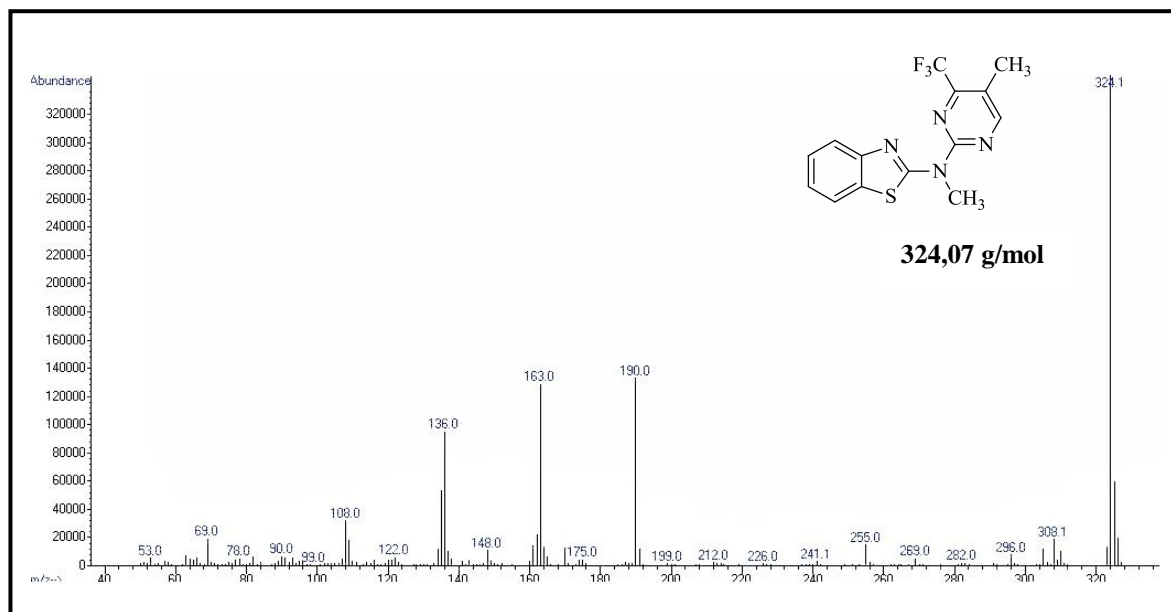


Figura 81. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-Metil-*N*-(4-trifluormetil-(5-metil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**13b**).

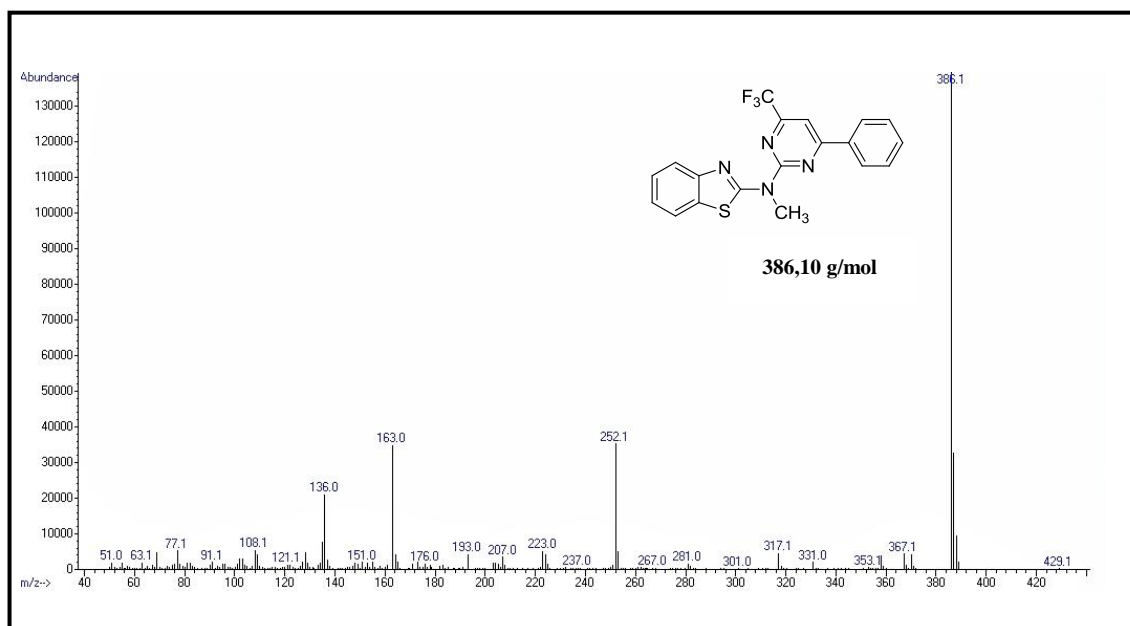


Figura 82. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-Metil-*N*-(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**13e**).

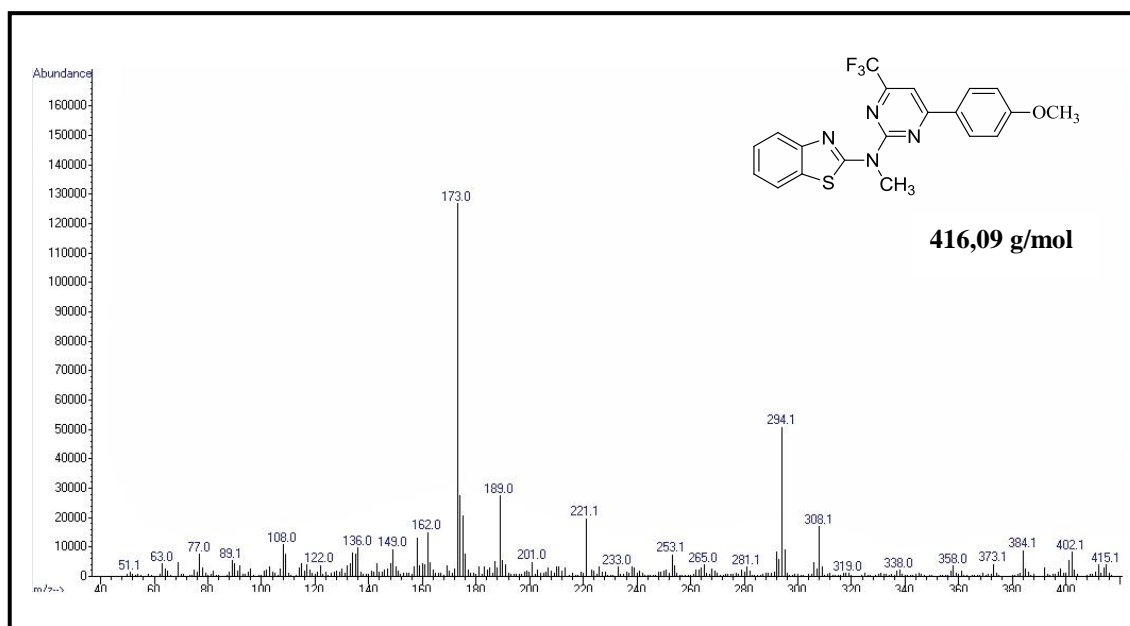


Figura 83. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-Metil-*N*-(6-(trifluormetil)-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**13f**).

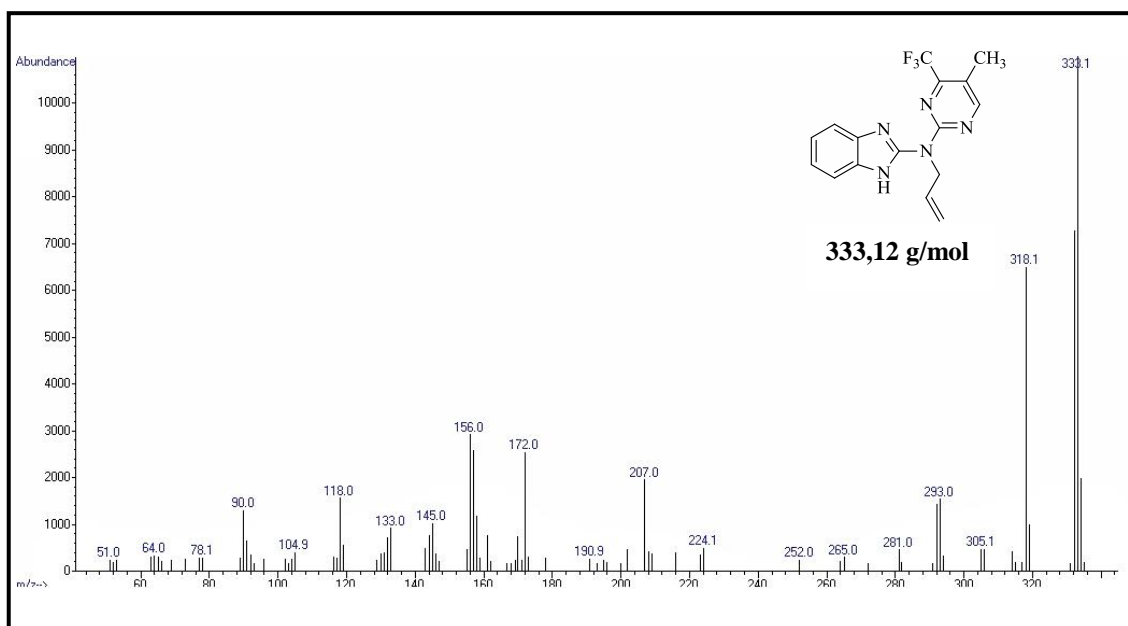


Figura 84. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-Alil-*N*-(4-Trifluormetil-5-(metil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**14b**).

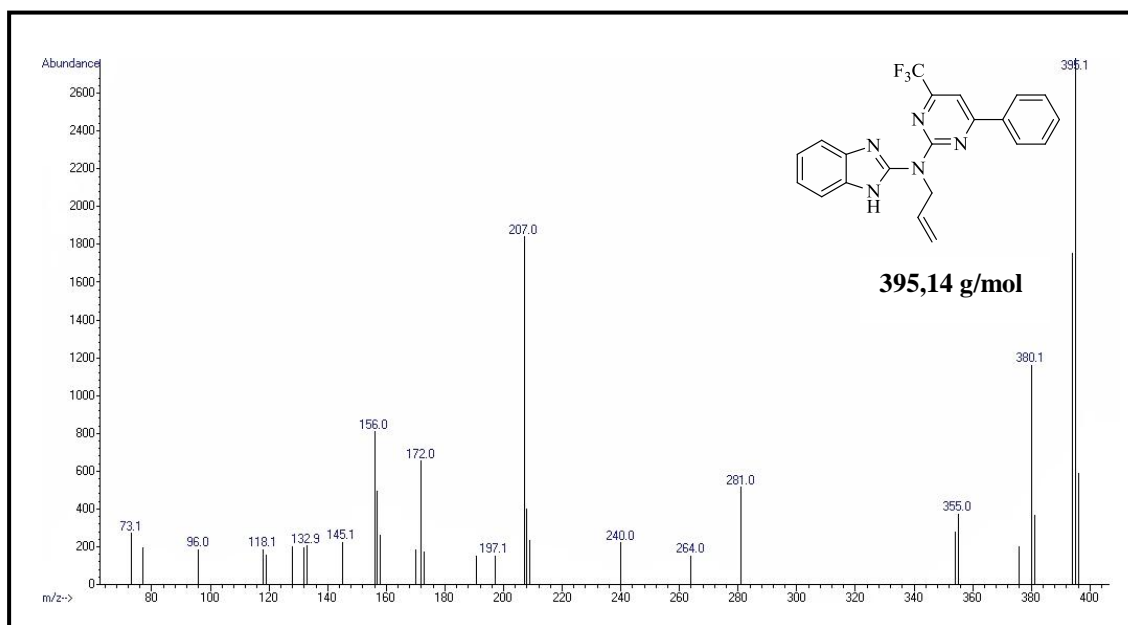


Figura 85. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-Alil-*N*-(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**14e**).

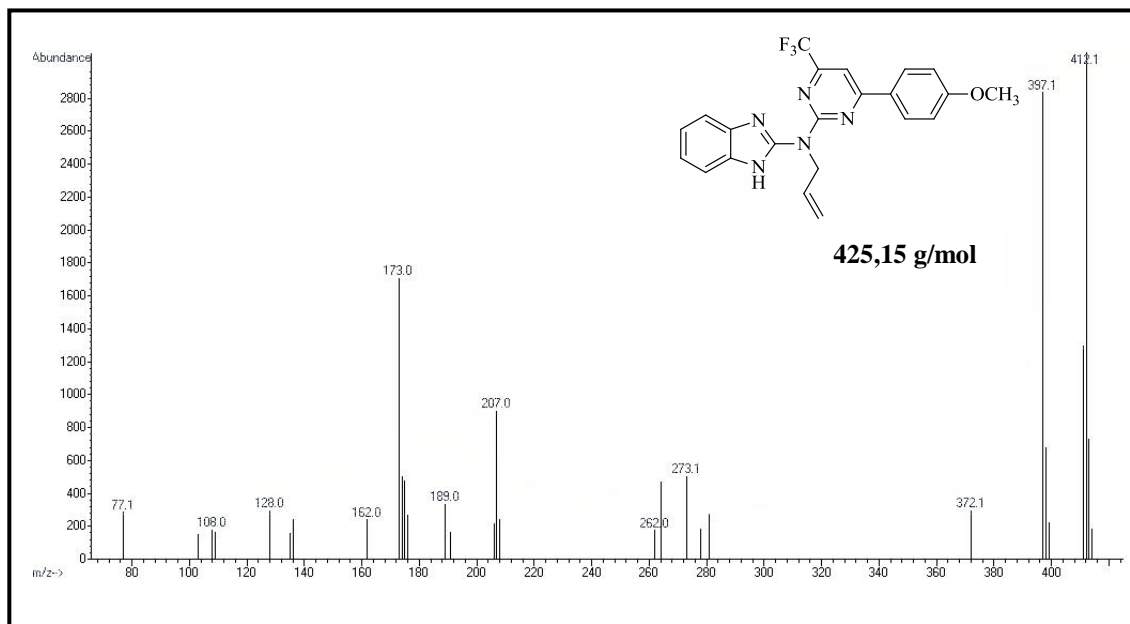


Figura 86. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-Alil-*N*-(6-Trifluorometil-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**14f**).

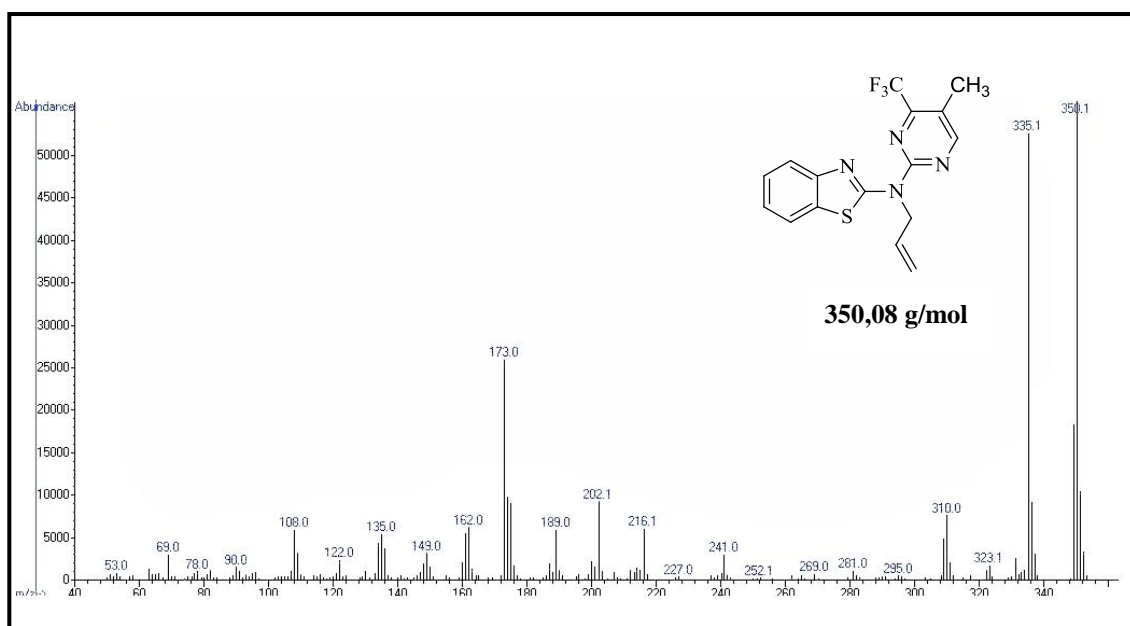


Figura 87. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-Alil-*N*-(4-trifluorometil-(5-metil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**15b**).

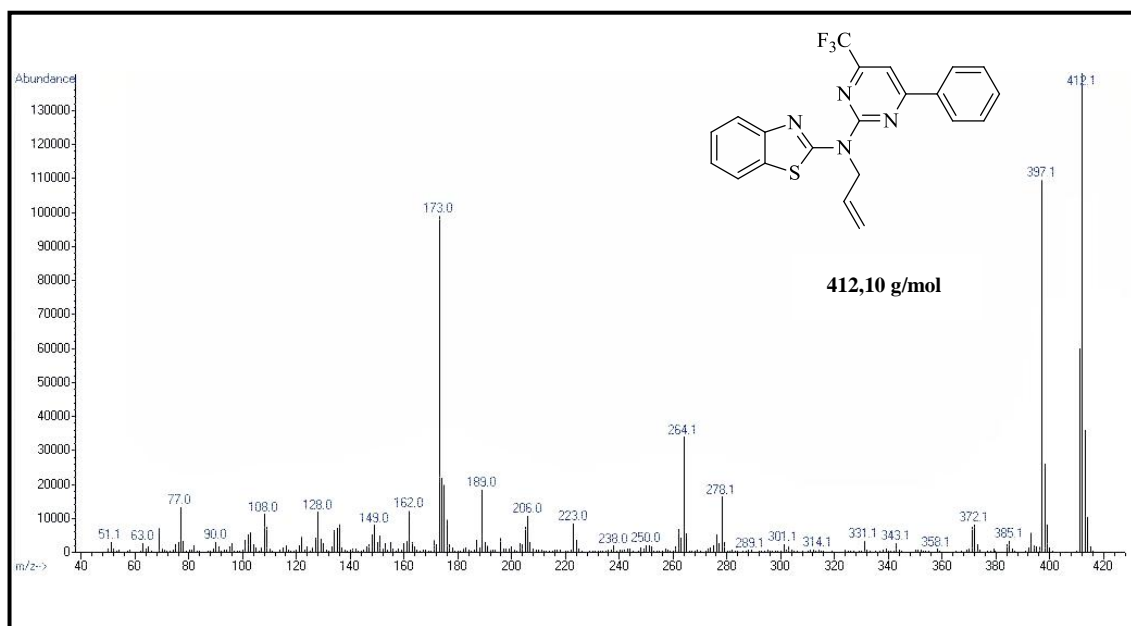


Figura 88. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-Alil-*N*-(4-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-il-amina (**15e**).

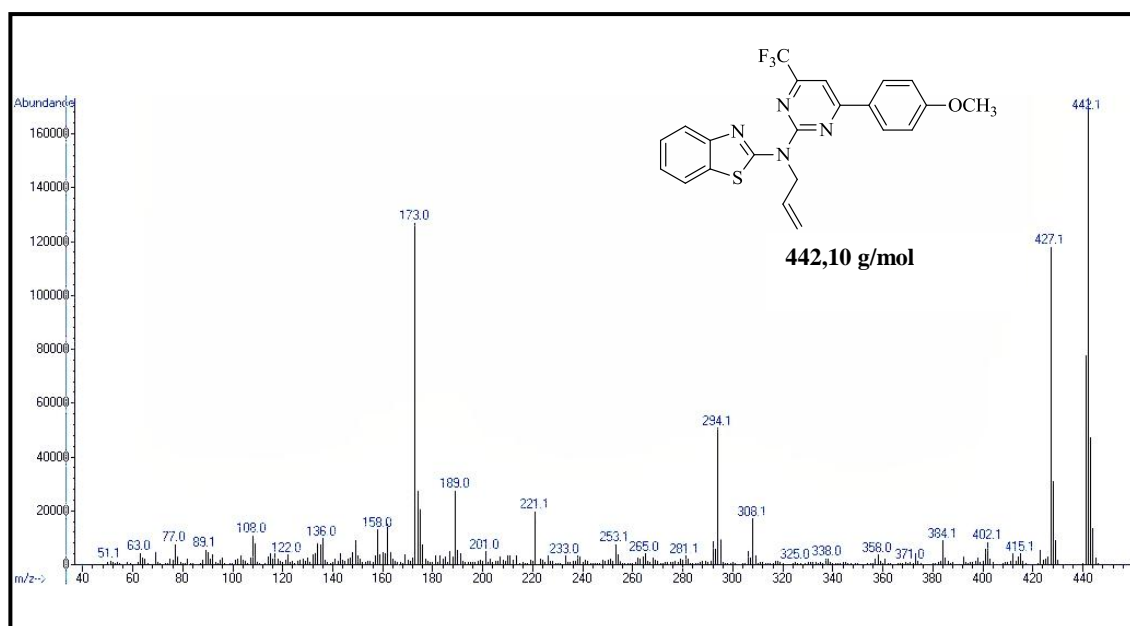


Figura 89. Espectro de Massas (GC-EI) de *N*-Alil-*N*-(6-(trifluorometil)-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-il-amina (**15f**).

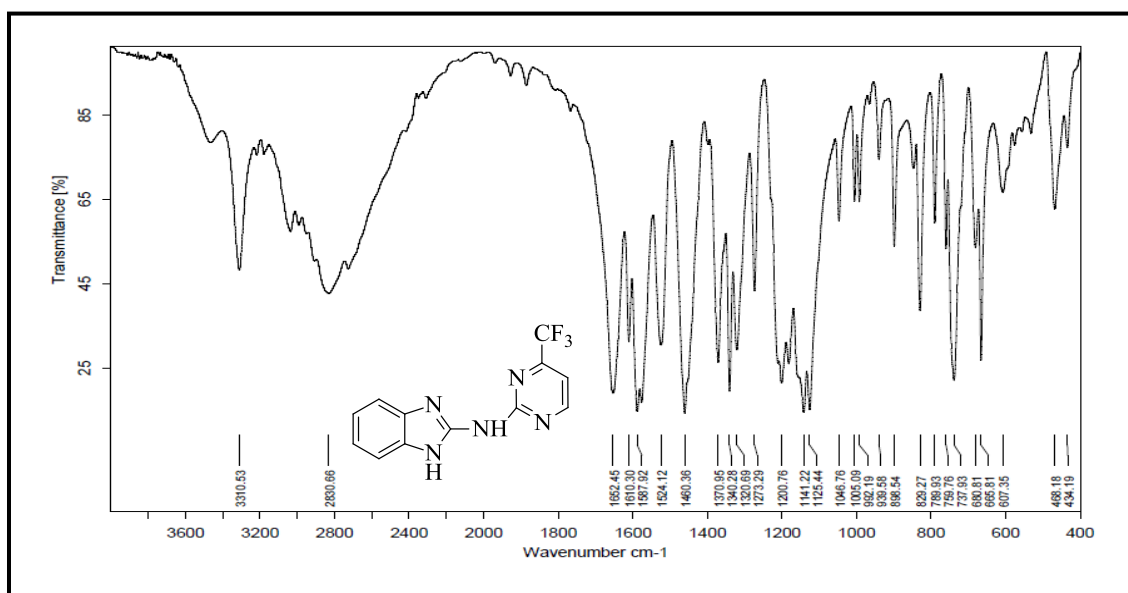


Figura 90. Espectro de infravermelho de *N*-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (10a).

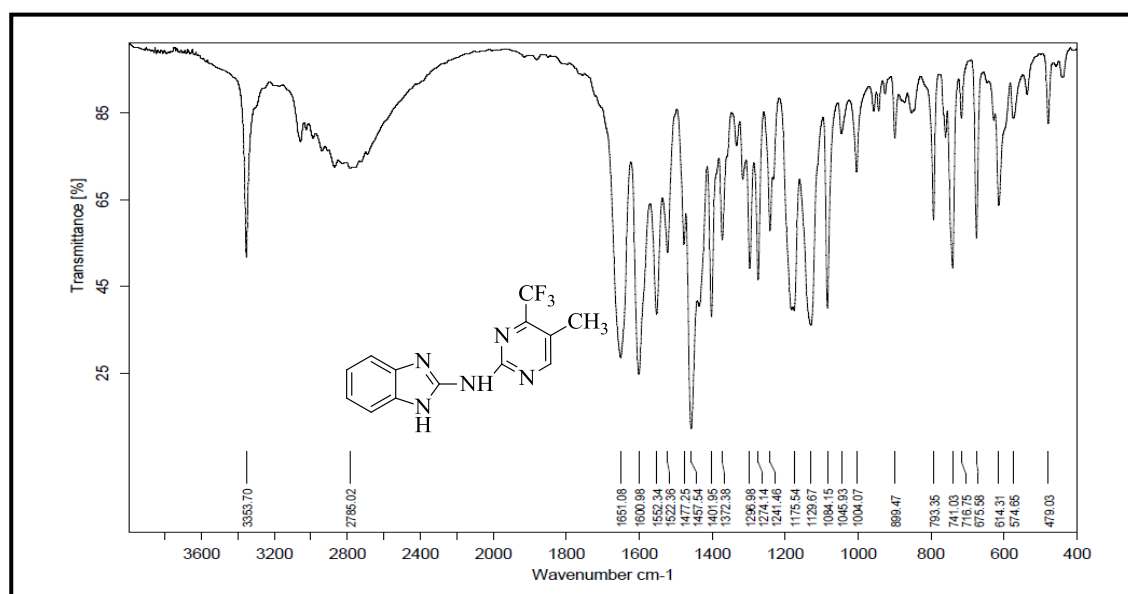


Figura 91. Espectro de infravermelho de *N*-(4-trifluorometil-5-(metil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (10b).

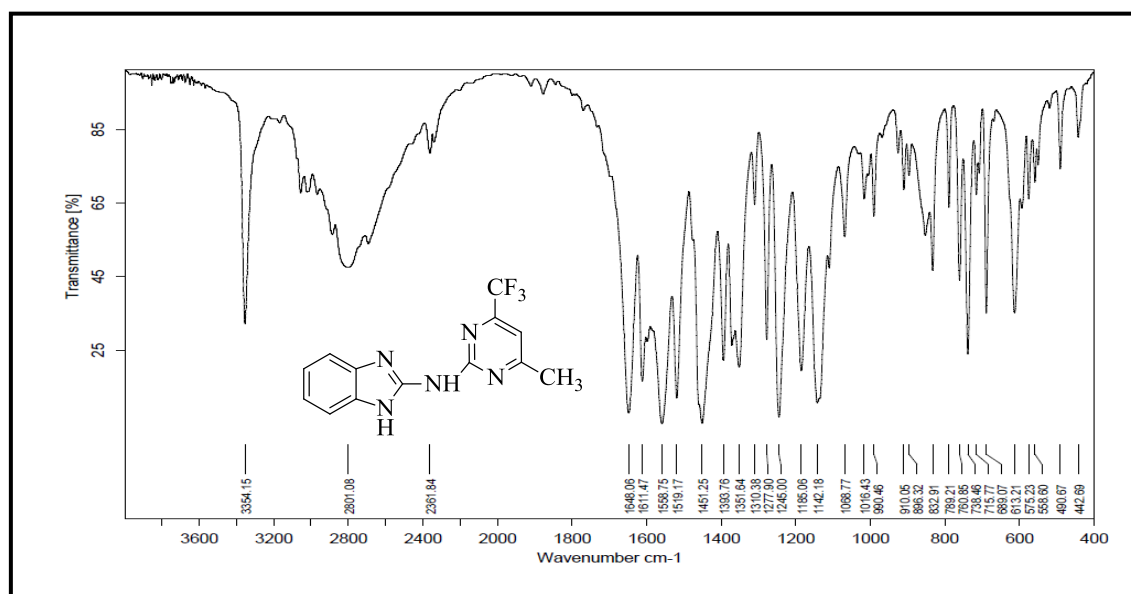


Figura 92. Espectro de infravermelho de *N*-(6-trifluorometil-4-(metil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10c**).

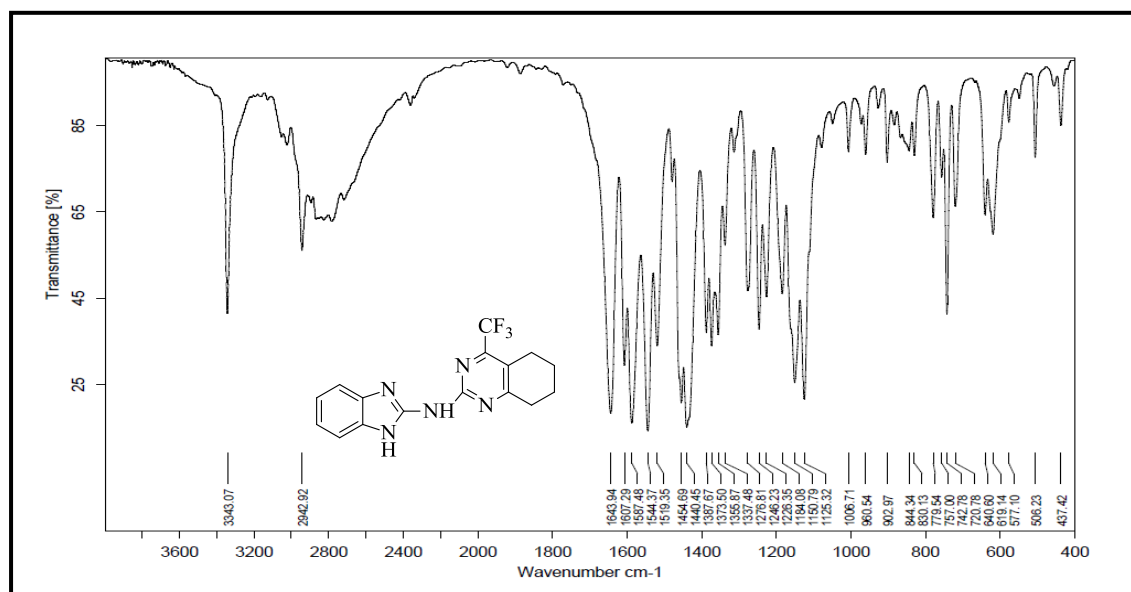


Figura 93. Espectro de infravermelho de *N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-amina (**10d**).

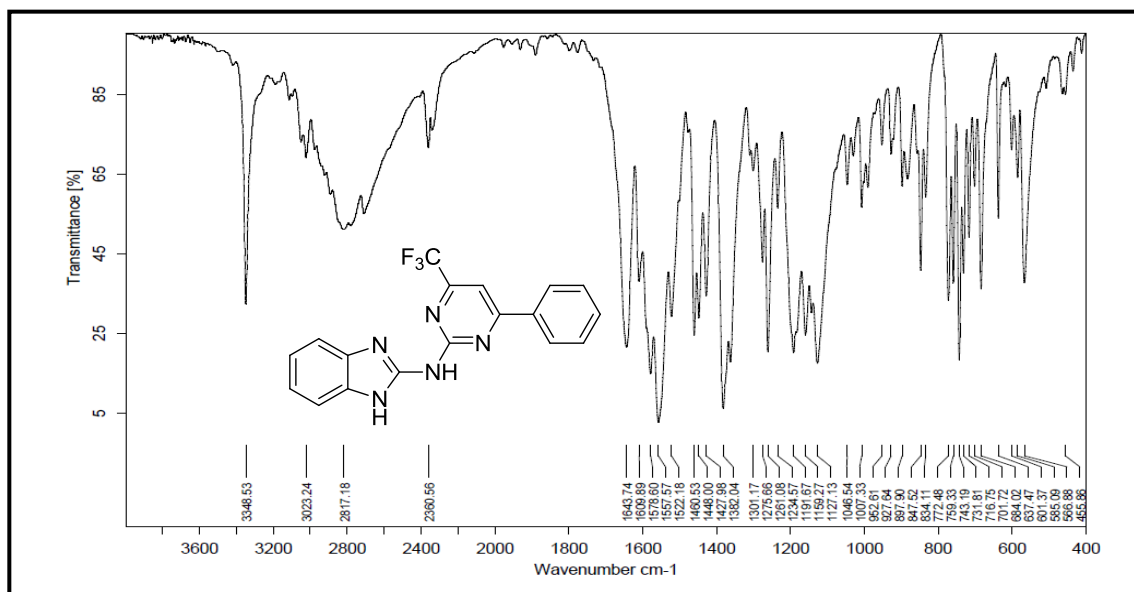


Figura 94. Espectro de infravermelho de *N*-(4-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10e**).

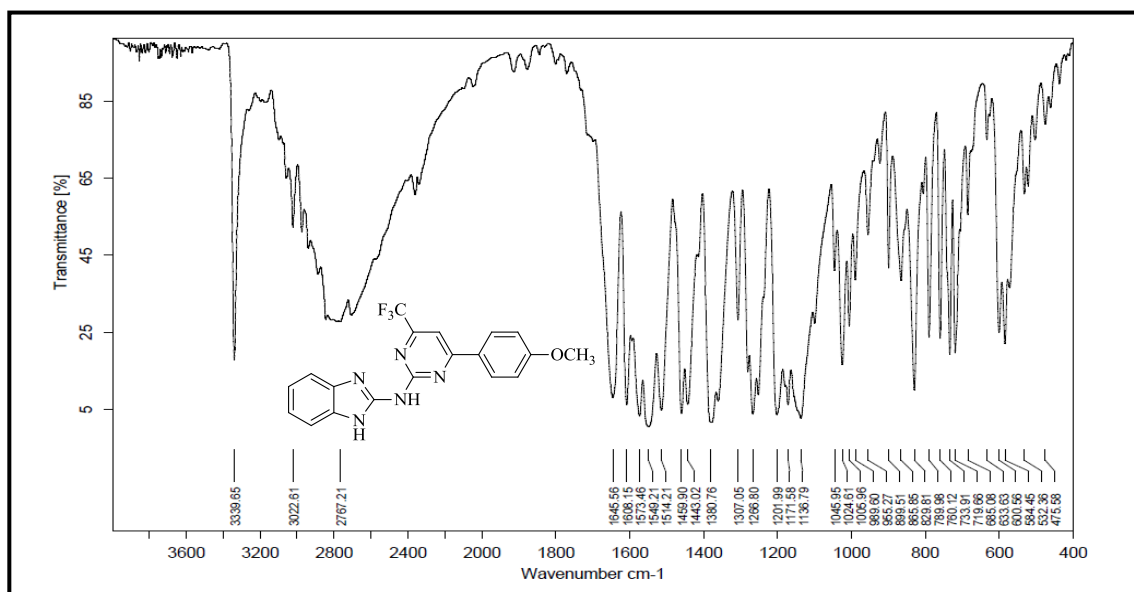


Figura 95. Espectro de infravermelho de *N*-(6-trifluorometil-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10f**).

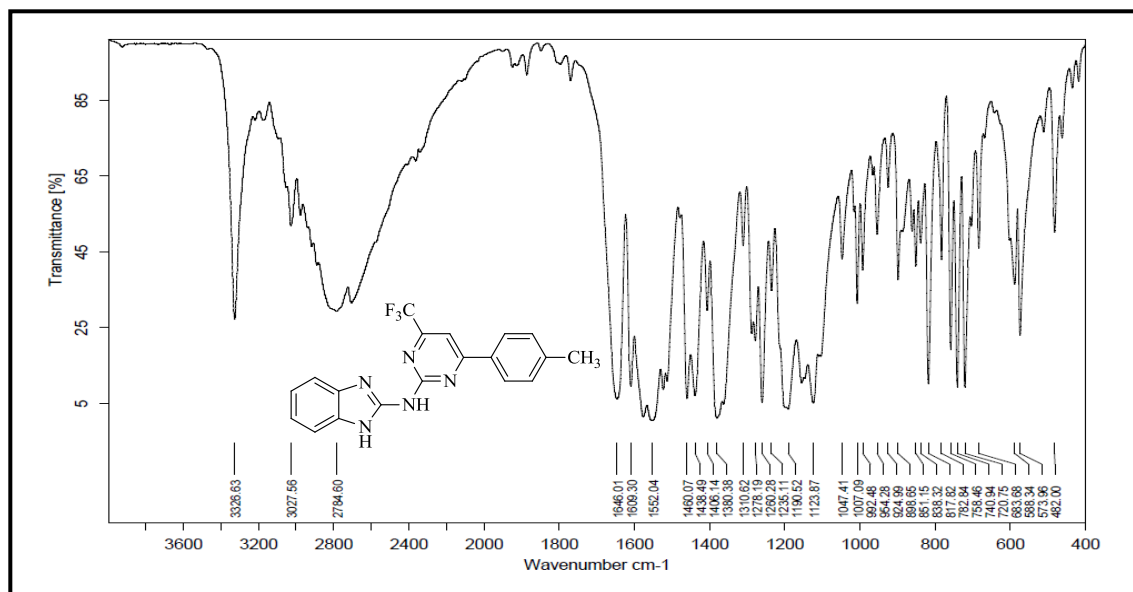


Figura 96. Espectro de infravermelho de *N*-(6-trifluormetil-4-(4-tolil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10g**).

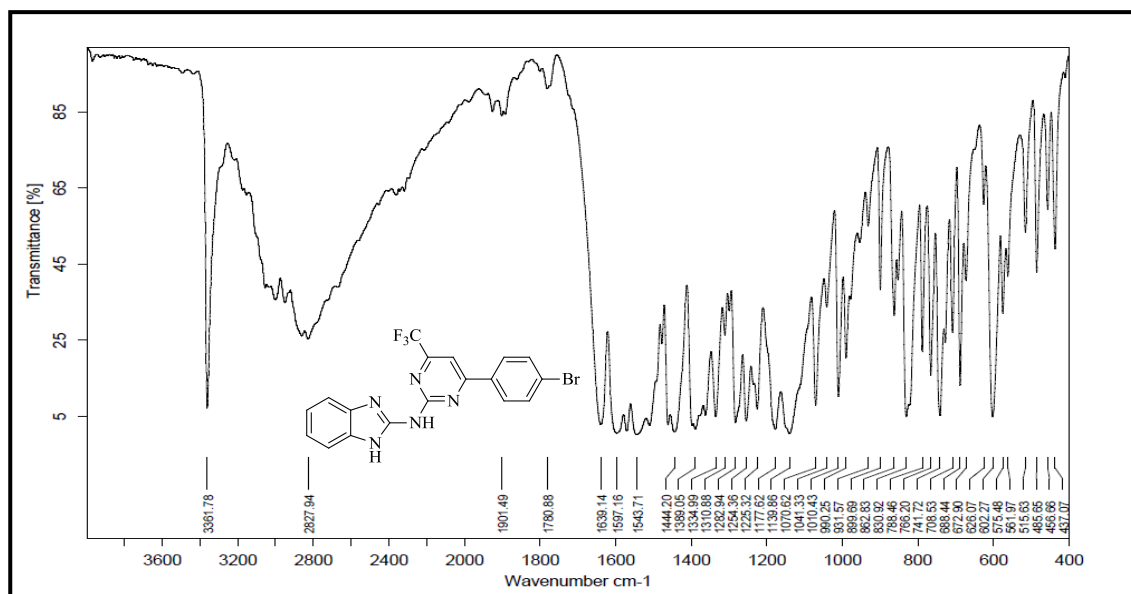


Figura 97. Espectro de infravermelho de *N*-(4-(4-bromofenil)-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10h**).

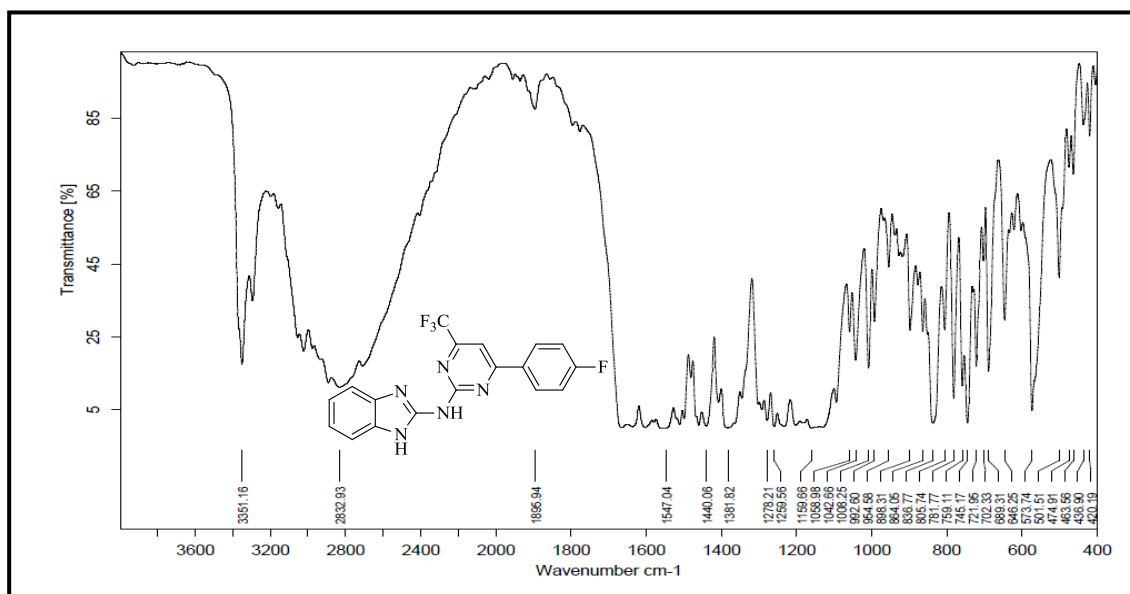


Figura 98. Espectro de infravermelho de *N*-(4-(4-fluorfenil)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10i**).

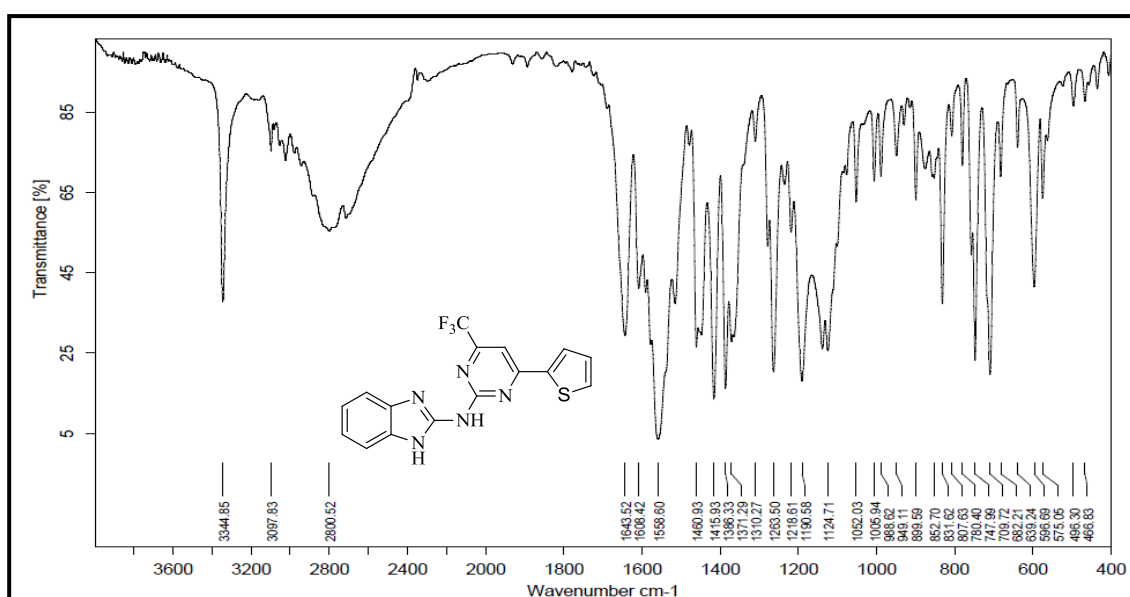


Figura 99. Espectro de infravermelho de *N*-(6-trifluorometil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (**10j**).

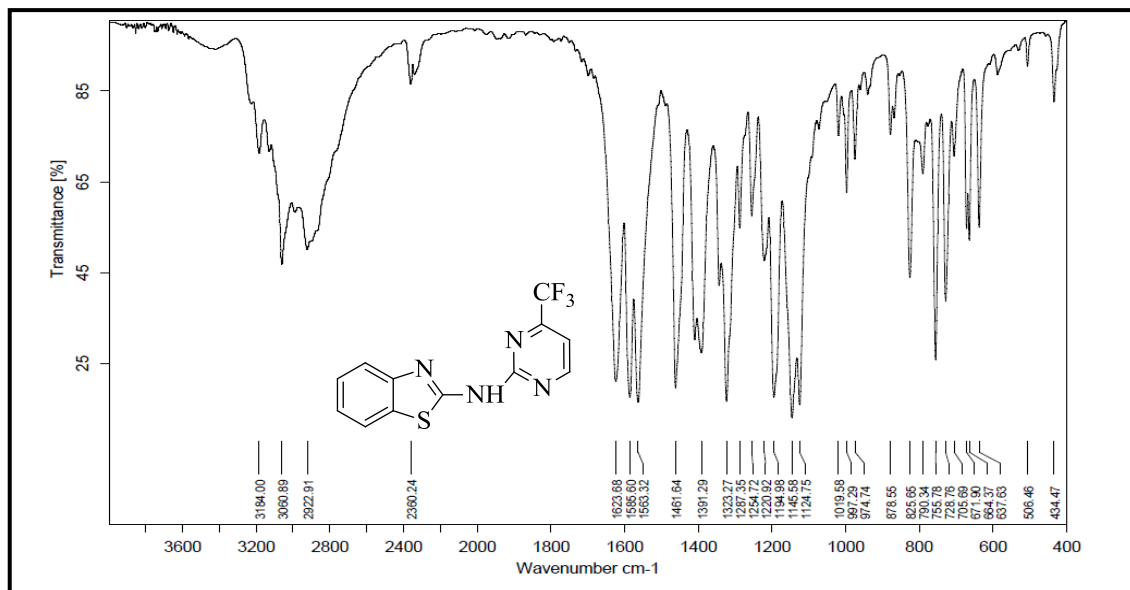


Figura 100. Espectro de infravermelho de *N*-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (11a).

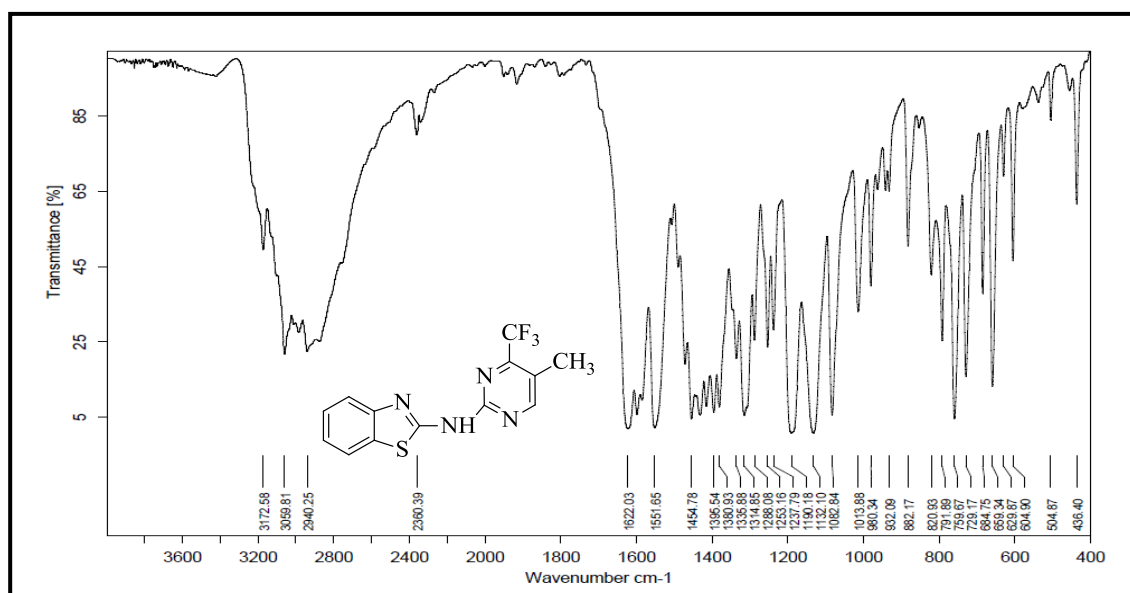


Figura 101. Espectro de infravermelho de *N*-(4-trifluorometil-(5-metil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (11b).

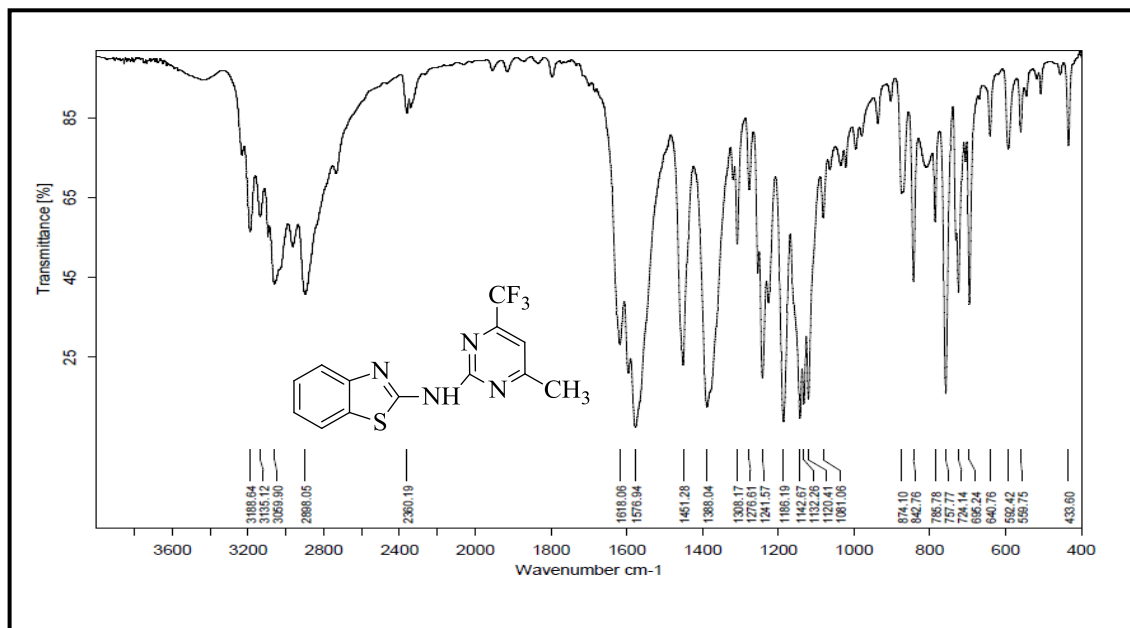


Figura 102. Espectro de infravermelho de *N*-(6-trifluorometil-(4-metil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11c**).

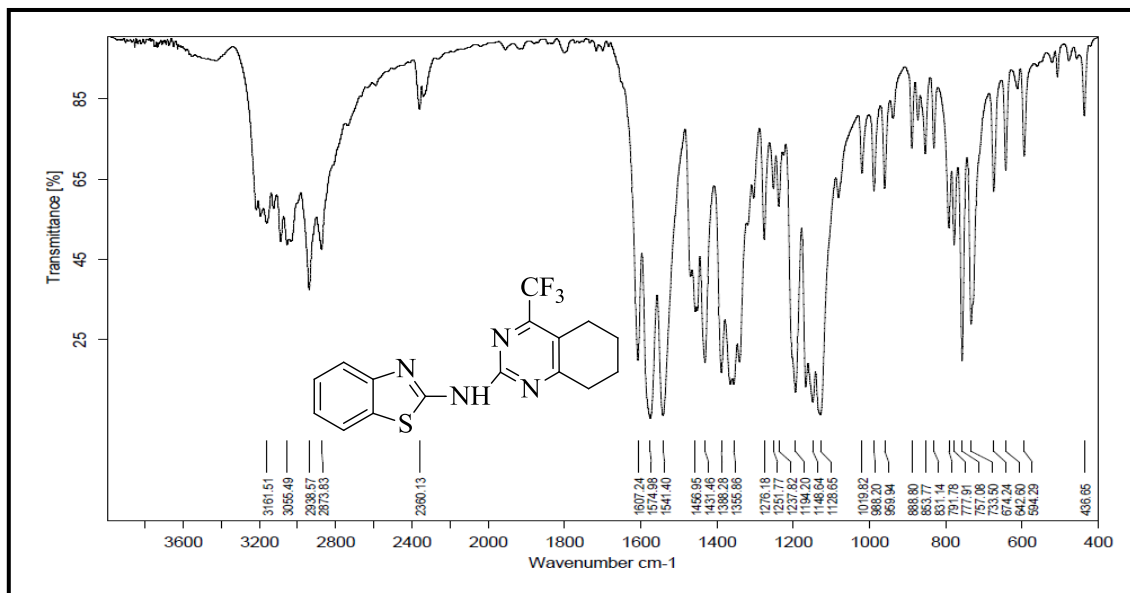


Figura 103. Espectro de infravermelho de *N*-(4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11d**).

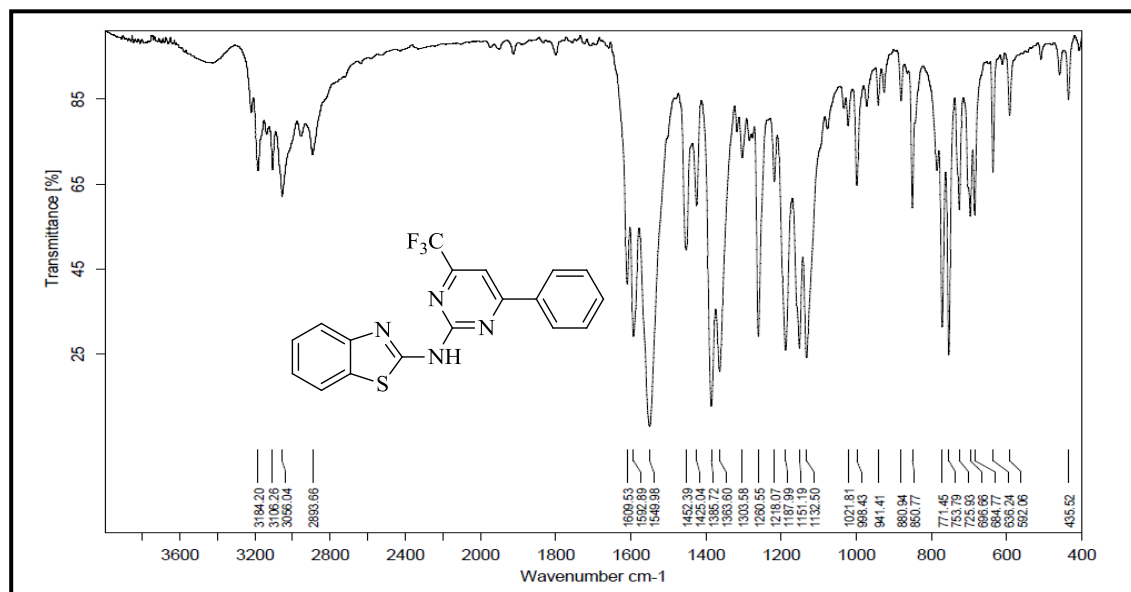


Figura 104. Espectro de infravermelho de *N*-(4-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11e**).

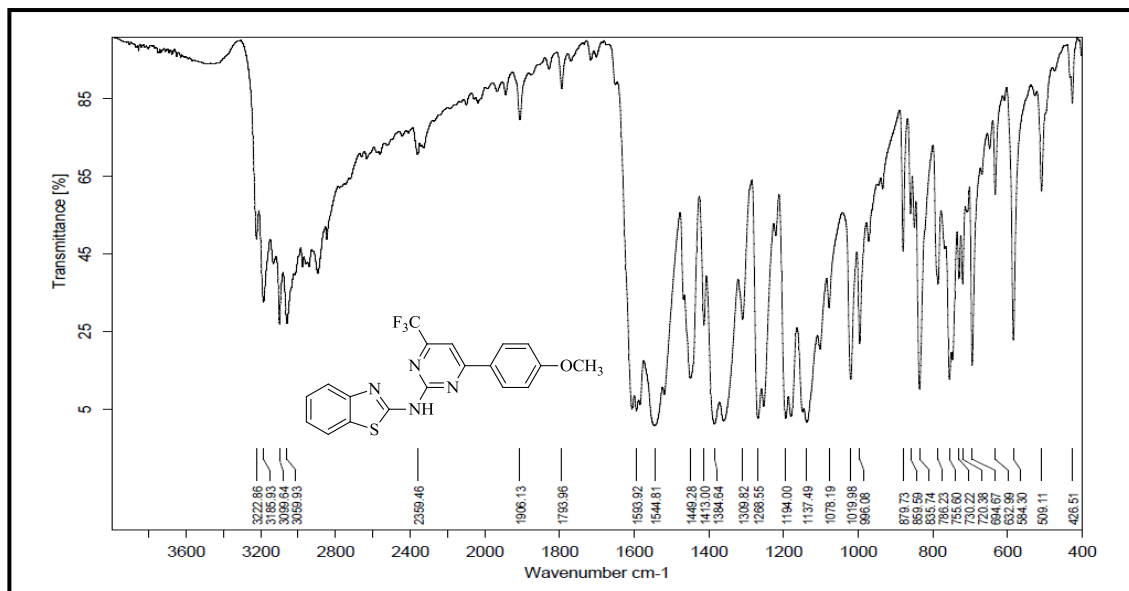


Figura 105. Espectro de infravermelho de *N*-(6-(trifluormetil)-4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11f**).

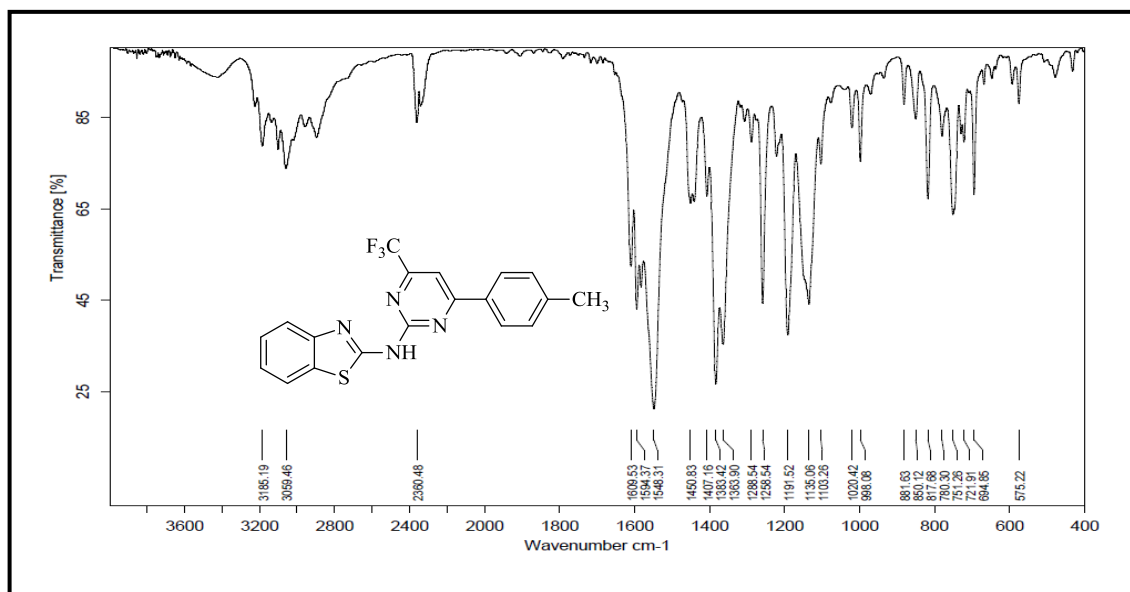


Figura 106. Espectro de infravermelho de *N*-(6-(trifluormetil)-4-(4-tolil)pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11f**).

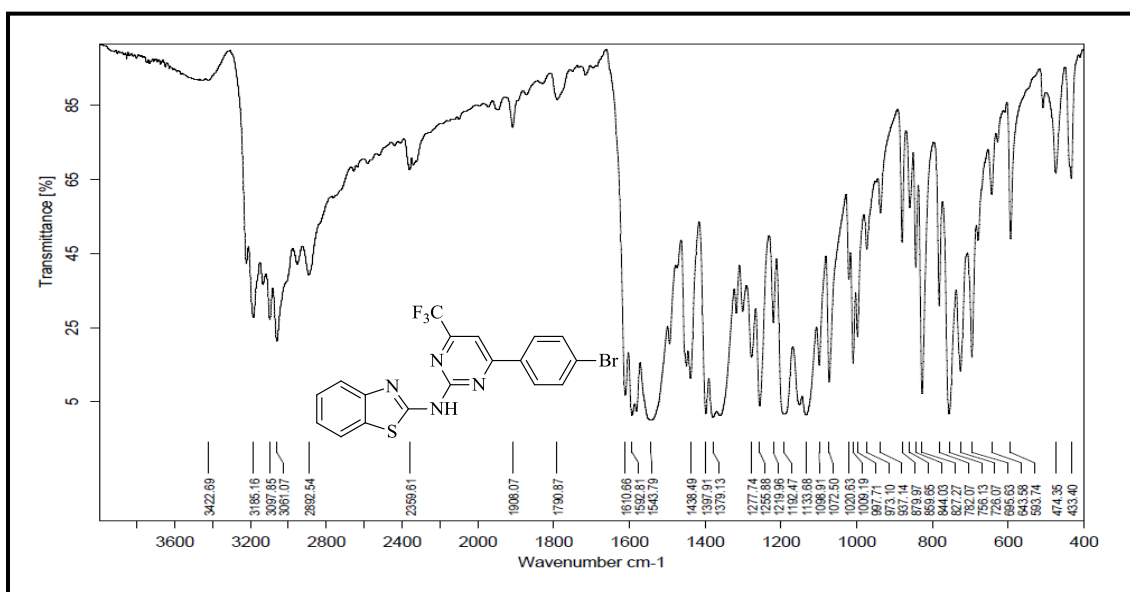


Figura 107. Espectro de infravermelho de *N*-(4-(4-bromofenil)-6-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11g**).

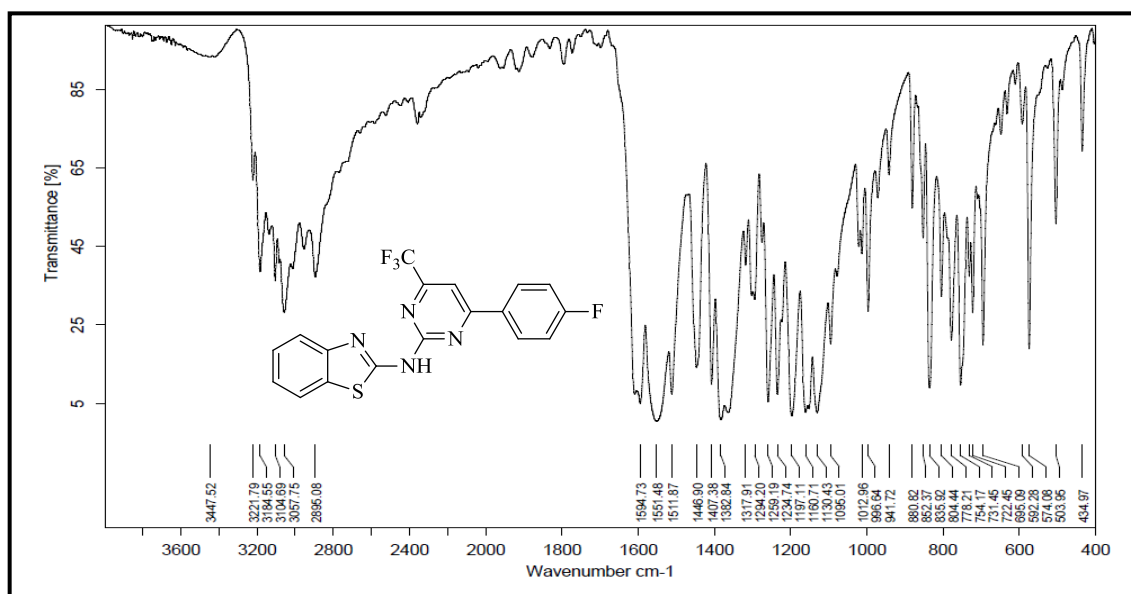


Figura 108. Espectro de infravermelho de *N*-(4-(4-fluorfenil)-6-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11h**).

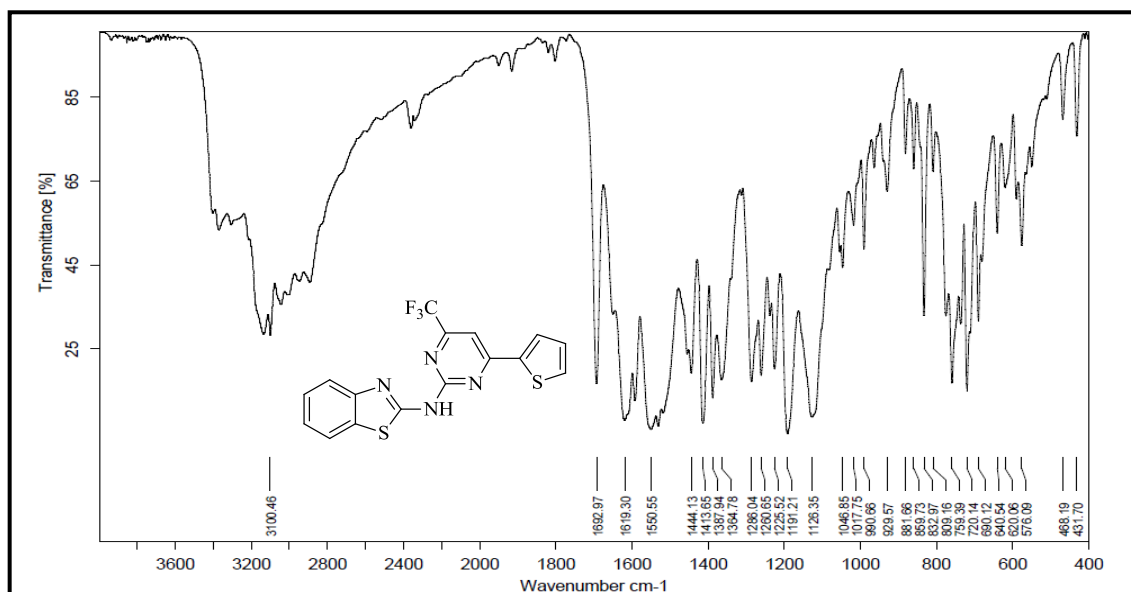


Figura 109. Espectro de infravermelho de *N*-(4-(2-tienil)-6-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11i**).