

UFSM

Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE 3-TRIFLUORMETIL(OXO)-
PIRIMIDO[1,2-*a*]BENZIMIDAZÓIS**

Simone Schneider Amaral

PPGQ

SANTA MARIA, RS, BRASIL

2005

SÍNTESE E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE 3-TRIFLUORMETIL(OXO)-
PIRIMIDO[1,2-*a*]BENZIMIDAZÓIS

Por

Simone Schneider Amaral

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Química, da
Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito Parcial para a
obtenção do grau de MESTRE EM QUÍMICA.

Santa Maria, RS – Brasil

2005

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

A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA, APROVA A
DISSERTAÇÃO

SÍNTESE E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE 3-TRIFLUORMETIL(OXO)-
PIRIMIDO[1,2-*a*]BENZIMIDAZÓIS

ELABORADA POR
SIMONE SCHNEIDER AMARAL

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

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Nilo Zanatta – Orientador UFSM

Profa. Dr. Ionara Dalcol– UFSM

Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores

“Todas as pessoas podem ser grandes porque todas podem servir.

Não é preciso ter um diploma universitário para servir.

Não é preciso fazer concordar o sujeito e o verbo para servir.

Basta um coração cheio de graça. Uma alma gerada do amor.”

Martin Luther King

Para o meu amor, Juliano.

*“Esse imenso e desmedido amor
vai além de seja o que for.*

*Vai além de onde eu for, do que sou,
minha dor, minha linha do equador...*

Se eu tivesse mais alma pra dar eu daria...”

Linha do Equador - Djavan

Para a minha família (pai, mãe e mana)

*“O amor autêntico, o amor ideal, o amor da alma,
é o que deseja a felicidade da pessoa amada
sem lhe exigir em troca a própria felicidade.”*

Autor desconhecido.

Temos, entre nós, um amor autêntico.

*Ao Prof. Dr. Nilo Zanatta
o meu especial agradecimento
pela orientação competente,
e pelo exemplo de postura científica.*

AGRADECIMENTOS

Aos professores, Alex Flores e Hélio Bonacorso, agradeço pela colaboração no exame de qualificação.

Aos funcionários da coordenação da pós-graduação, Ademir e Valéria, pelo serviço competente e eficiente.

Aos colegas de laboratório, agradeço pela amizade e paciência durante os anos de convivência diária: Rosemário, Leonardo, Fabiane, Helena, Adriana, Deise, Juliana, Luciana, Fábio, Liana, Thiago, Ana, Igor e Letícia.

Aos colegas dos laboratórios “vizinhos” pelos empréstimos de material, conversas, companheirismo e momentos de descontração.

À Carla Porto da Silva pela realização dos testes de atividade antimicrobiana e, principalmente, pela amizade e dedicação.

Aos queridos, Darlene e Alex, pela orientação desinteressada, desde os tempos de iniciação científica, amizade e apoio.

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

À aluna de iniciação científica e também amiga, Patrícia Brondani, pelo auxílio sempre bem-disposto sem o qual esse trabalho não seria o mesmo.

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

RESUMO

Título: “Síntese e Atividade Antimicrobiana de 3-trifluormetil(oxo)-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis”

Autora: Simone Schneider Amaral

Orientador: Nilo Zanatta

Este trabalho apresenta a síntese de uma série de 3-trifluormetil(oxo)-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis a partir da reação de ciclocondensação entre o 2-amino-1*H*-benzimidazol e 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas.

A obtenção dos 3-trifluormetil-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis se deu regioespecificamente com rendimentos, de maneira geral, muito bons.

A síntese dos 3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis, em alguns casos, não foi regioespecífica sendo identificada uma mistura de dois regioisômeros por RMN. Entre as pirimidinonas, também foi possível o isolamento de três tetraidropirimidinas.

Esta dissertação também apresenta a derivatização de alguns 3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis através de reações de alquilação do N-4, ou ainda, através da bromação da posição 2 do 3,4-diidro-3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazol.

Finalmente mostra a avaliação da atividade antimicrobiana dos compostos obtidos através de ensaios de bioautografia.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Santa Maria, 15 de fevereiro de 2005.

ABSTRACT

Author: Simone Schneider Amaral

Supervisor: Prof. Dr. Nilo Zanatta

This work presents the synthesis of a series of 3-trifluormethyl(oxo)-pyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles from the cyclocondensation reaction between 2-amino-1*H*-benzimidazol and 4-alcoxy-1,1,1-trihalo-3-alquen-2-ones.

The obtaintion of the 3-trifluormethyl-pyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles were regioespecific and the yields were, in general, very good.

On the other hand, the synthesis of 3-oxo-pyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles were not always regioespecific. In such cases, two regiosiomers could be identified by NMR. From these reactions, three tetrahydropyrimidines were also isolated and identified.

The derivatization of some 3-oxo-pyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles were achieved by alkylation of N-4, or even, by the bromination of position 2 in the 3,4-dihydro-3-oxo-pyrimido[1,2-*a*]benzimidazol.

Finaly, this study shows the evaluation of the antimicrobiane activity of compunds through bioautography essays.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Santa Maria february 15th, 2005.

ÍNDICE

Agradecimentos.....	vii
Resumo.....	viii
Abstract.....	ix
Lista de Tabelas.....	xii
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Siglas, Abrevituras e Símbolos.....	xvii
I - Introdução e Objetivos.....	1
II - Revisão da Literatura.....	4
1. Imidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidinas.....	4
2. Síntese das 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas.....	4
3. Síntese das Imidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidinas.....	5
3.1. Síntese dos pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazóis.....	6
III – Apresentação e Discussão dos Resultados.....	15
1. Nomenclatura dos compostos sintetizados.....	15
2. Obtenção dos 3-trifluormetil-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazóis.....	16
2.1. Mecanismo proposto para a reação de ciclização entre o 2-amino-1 <i>H</i> -benzimidazol e as 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas.....	20
3. Obtenção dos 3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazóis.....	33
3.1. Mecanismo proposto para a reação de ciclização entre o 2-amino-1 <i>H</i> -benzimidazol e as 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas (5a-f).....	39
4. Análise estrutural dos imidazo[1,2- <i>a</i>]benzimidazóis por RMN.....	54
5. Derivatizações do 3,4-diidro-3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (6a) e do 3,4-diidro-2-(propan-1'-ol)-3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (6f).....	59

5.1. Reação de <i>N</i> -alquilação do 3,4-diidro-3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (6a).....	59
5.2. Reação de bromação do 3,4-diidro-3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (6a).....	60
5.3. Reação de <i>N</i> -alquilação do 3,4-diidro-2-(propan-1-ol)-3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (6f).....	60
6. Estudo da atividade antimicrobiana “in vitro” de alguns 3-trifluormetil(oxo)-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazóis.....	62
6.1. Determinação da Atividade Antimicrobiana pelo Método de Bioautografia.....	64
IV – CONCLUSÕES.....	68
V – METODOLOGIA EXPERIMENTAL.....	70
1. Métodos de Identificação e Determinação de Pureza.....	70
1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	70
1.2. Espectroscopia de Massas/Cromatografia Gasosa (HP) – CG/MS..	70
1.3. Ponto de Fusão.....	71
1.4. Análise Elementar.....	71
2. Reagentes e Solventes.....	71
3. Procedimentos Experimentais.....	72
VI - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	84
VII – ANEXOS.....	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Nomenclatura dos 3-trifluormetil(oxo)pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazóis e seus derivados.....	15
Tabela 2- Tempos reacionais utilizando brometo de 2-amino-1 <i>H</i> -benzimidazol (1) e 2-amino-1 <i>H</i> -benzimidazol (2).....	17
Tabela 3- Condições reacionais otimizadas para a síntese dos 3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazóis (4 a-f).....	18
Tabela 4- Propriedades físicas e rendimentos dos compostos 4a-f	19
Tabela 5- Dados de RMN ¹ H e ¹³ C dos compostos 4a-f	23
Tabela 6- Condições reacionais otimizadas para a síntese dos 3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazóis (6-8 a-f).....	33
Tabela 7- Tempos reacionais e rendimentos utilizando brometo de 2-amino-1 <i>H</i> -benzimidazol (1) ou 2-amino-1 <i>H</i> -benzimidazol (2) em tolueno.....	34
Tabela 8- Condições reacionais para a síntese dos compostos 6-8 a-f	36
Tabela 9- Propriedades físicas e rendimentos dos compostos 6-8 a-f	38
Tabela 10- Dados de RMN ¹ H e ¹³ C dos compostos 6-8 a-f	42
Tabela 11- Deslocamento químico de ¹ H e ¹³ C para as posição 9 do sistema 3-trifluormetil(oxo)-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazolínico em relação ao deslocamento químico do 2-amino-1 <i>H</i> -benzimidazol (2).....	55
Tabela 12- Deslocamento químico de ¹ H ¹³ C para a posição 1 do sistema 3-trifluormetil(oxo)-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazolínico em relação ao deslocamento de 2-amino-pirimidinas e tiazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-5-onas.....	56
Tabela 13- Microorganismos utilizados para os ensaios de bioautografia.....	63
Tabela 14- Determinação da atividade inibitória pelo método de Bioautografia.....	64
Tabela 15- Determinação da quantidade mínima inibitória, em µg, dos compostos 6a , 11 e 12 pelo método de Bioautografia.....	66

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura da imidazo[1,2-a]pirimidina e seus análogos.....	1
Figura 2- Estrutura da imidazo[1,2-a]pirimidinae e do pirimido[1,2a]benzimidazol.....	4
Figura 3- Espectro de ^1H do 2-(propan-1-ol)-3-trifluormetil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4f).....	25
Figura 4- Espectro de ^{13}C do 2-(propan-1-ol)-3-trifluormetil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4f).....	27
Figura 5- Espectro de COSY do 2-(propan-1-ol)-3-trifluormetil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4f).....	30
Figura 6- Espectro de HMQC do 2-(propan-1-ol)-3-trifluormetil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4f).....	31
Figura 7- Espectro de HMBC do 2-(propan-1-ol)-3-trifluormetil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4f).....	32
Figura 8- Espectro de ^1H do 3,4-diidro-2-(propan-1-ol)-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (6f).....	44
Figura 9- Espectro de ^{13}C do 3,4-diidro-2-(propan-1-ol)-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (6f).....	46
Figura 10- Espectro de ^1H do 2,3,4,3a,5,11a-hexaidro-4-oxo-furano[2',3':6,5]pirimido[1,2-a]benzimidazol (8f).....	48
Figura 11- Espectro de ^{13}C do 2,3,4,3a,5,11a-hexaidro-4-oxo-furano[2',3':6,5]pirimido[1,2-a]benzimidazol (8f).....	49
Figura 12- Espectro de COSY do 2,3,4,3a,5,11a-hexaidro-4-oxo-furano[2',3':6,5]pirimido[1,2-a]benzimidazol (8f).....	51
Figura 13- Espectro de HMQC do 2,3,4,3a,5,11a-hexaidro-4-oxo-furano[2',3':6,5]pirimido[1,2-a]benzimidazol (8f).....	52
Figura 14- Espectro de HMQC (expansão) do 2,3,4,3a,5,11a-hexaidro-4-oxo-furano[2',3':6,5]pirimido[1,2-a]benzimidazol (8f).....	53

Figura 15- Estruturas dos possíveis regioisômeros formados a partir da ciclocondensação entre o 2-amino-1 <i>H</i> -benzimidazol e compostos 1,3-dieletrofílicos.....	54
Figura 16- Espectro de NOESY do 2-metil-3-trifluormetil-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (4b).....	58
Figura 17- Fotografia da placa de petri revelada referente à análise do potencial inibitório dos compostos frente ao <i>Staphylococcus aureus</i> por bioautografia.....	65
Figura 18- Fotografia da placa de petri revelada referente à análise do potencial inibitório dos compostos frente ao <i>Klebsiella pneumoniae</i> por bioautografia.....	67
Figura 19- Espectro de ¹ H do 3-trifluormetil-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (4a).....	90
Figura 20- Espectro de ¹³ C do 3-trifluormetil-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (4a).....	91
Figura 21- Espectro de ¹⁹ F do 3-trifluormetil-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (4a).....	92
Figura 22- Espectro de ¹ H do 2-metil-3-trifluormetil-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (4b).....	93
Figura 23- Espectro de ¹³ C do 2-metil-3-trifluormetil-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (4b).....	94
Figura 24- Espectro de ¹⁹ F do 2-metil-3-trifluormetil-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (4b).....	95
Figura 25- Espectro de DEPT 135 do 2-(propan-1-ol)-3-trifluormetil-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (4f).....	98
Figura 26- Expansão do espectro de COSY do 2-(propan-1-ol)-3-trifluormetil-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (4f).....	100
Figura 27- Expansão do espectro de COSY do 2-(propan-1-ol)-3-trifluormetil-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (4f).....	101

Figura 28- Expansão do espectro de HMQC do 2-(propan-1-ol)-3-trifluormetil-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (4f).....	103
Figura 29- Expansão do espectro de HMBC do 2-(propan-1-ol)-3-trifluormetil-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (4f).....	105
Figura 30- Espectro de ¹⁹ F do 2-(propan-1-ol)-3-trifluormetil-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (4f).....	106
Figura 31- Espectro de ¹ H do 3,4-diidro-3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (6a).....	107
Figura 32- Espectro de ¹³ C do 3,4-diidro-3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (6a).....	108
Figura 33- Espectro de ¹ H do 3,4-diidro-2-metil-3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (6b).....	109
Figura 34- Espectro de ¹³ C do 3,4-diidro-2-metil-3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (6b).....	110
Figura 35- Espectro de ¹ H da mistura de regioisômeros (6b-7b).....	111
Figura 36- Espectro de DEPT 135 do 3,4-diidro-2-(propan-1-ol)-3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (6f).....	114
Figura 37- Espectro de ¹ H do 1-etoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (8a).....	115
Figura 38- Espectro de ¹³ C do 1-etoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (8a).....	116
Figura 39- Espectro de DEPT 135 do 1-etoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (8a).....	117
Figura 40- Espectro de COSY do 1-etoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (8a).....	118
Figura 41- Expansão do espectro de COSY do 1-etoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (8a).....	119
Figura 42- Expansão do espectro de COSY do 1-etoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (8a).....	120

Figura 43- Expansão do espectro de COSY do 1-etoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro- pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (8a).....	121
Figura 44- Expansão do espectro de COSY do 1-etoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro- pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (8a).....	122
Figura 45- Expansão do espectro de ^{13}C do 3,4,4a,5,6,12a-hexaidro-5-oxo-2 <i>H</i> - pirano[2',3':6,5]pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (8f).....	125
Figura 46- Expansão do espectro de ^{13}C do 3,4,4a,5,6,12a-hexaidro-5-oxo-2 <i>H</i> - pirano[2',3':6,5]pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (8f).....	126
Figura 47- Espectro de DEPT 135 do 3,4,4a,5,6,12a-hexaidro-5-oxo-2 <i>H</i> - pirano[2',3':6,5]pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (8f).....	127
Figura 48- Expansão do espectro de COSY do 3,4,4a,5,6,12a-hexaidro-5-oxo- 2 <i>H</i> -pirano[2',3':6,5]pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (8f).....	129
Figura 49- Expansão do espectro de COSY do 3,4,4a,5,6,12a-hexaidro-5-oxo- 2 <i>H</i> -pirano[2',3':6,5]pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol (8f).....	130

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

RMN ^1H – Ressonância magnética nuclear de prótons

RMN ^{13}C – Ressonância magnética nuclear de carbonos

DMSO - Dimetilsulfóxido

δ - Deslocamento químico

J - Constante de acoplamento

J_{CF} – Constante de acoplamento carbono-fluor

$^2J_{\text{CF}}$ – Constante de acoplamento carbono-fluor a duas ligações de distância

TMS – Trimetil-silano

d – Dublete

t - Triplete

qua – Quarteto

qui – Quinteto

m – Multiplete

t.a. – Temperatura ambiente

MeCN – Acetonitrila

Et₃N – Trietilamina

NBS – *N*-bromosuccinimida

Ts – Grupo Tosil

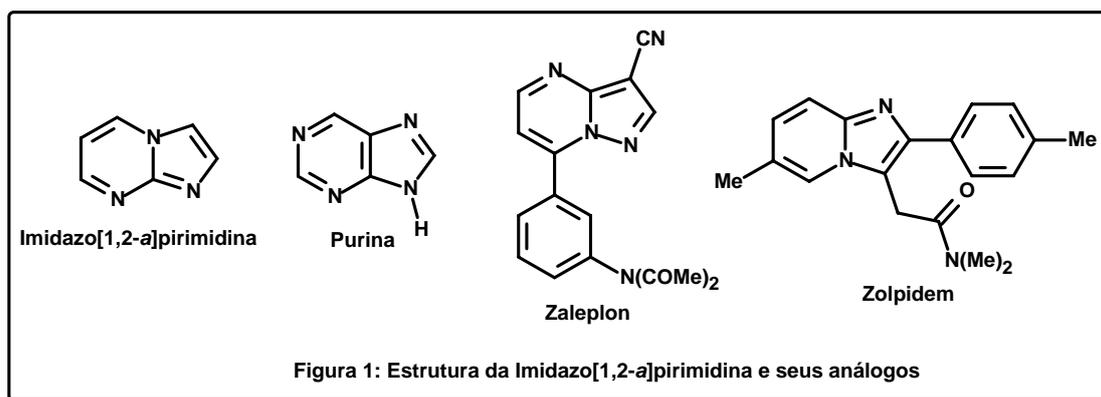
CIM – Concentração inibitória mínima

CG – Cromatografia Gasosa

DMF – Dimetilformamida

I - INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Imidazopirimidinas e seus análogos são compostos bicíclicos nitrogenados muito semelhantes às purinas (heterociclos que constituem o DNA e RNA). Sendo assim, essas substâncias apresentam propriedades biológicas e medicinais importantes. Embora, muitos trabalhos já tenham sido desenvolvidos em relação à síntese e a determinação das diversas atividades biológicas desses compostos, ainda hoje, os mesmos são estudados extensivamente. Medicamentos como o Zaleplon¹ (pirazolopirimidina) e o Zolpidem¹ (imidazopiridina), usados como drogas não-benzodiazepínicas no tratamento da insônia, são dois exemplos recentes de relativo sucesso comercial.



As imidazo[1,2-a]pirimidinas e os pirimido[1,2-a]benzimidazóis, mais especificamente, já foram descritos como agonistas do receptor benzodiazepínico^{2,3}, bloqueadores dos canais de cálcio⁴⁻⁹, agentes antivirais^{10,11}, antitumorais¹²⁻¹⁴, antibacterianos¹⁵⁻¹⁶ e antifúngicos^{15,17}, substâncias diuréticas¹⁸, entre outras atividades¹⁹⁻²². Muitos métodos para a preparação desses compostos já foram desenvolvidos. No entanto, devido a possibilidade de formação de regioisômeros, a identificação correta das estruturas isoladas é difícil e freqüentemente encontra-se, na literatura, artigos que não fornecem dados completos a esse respeito.

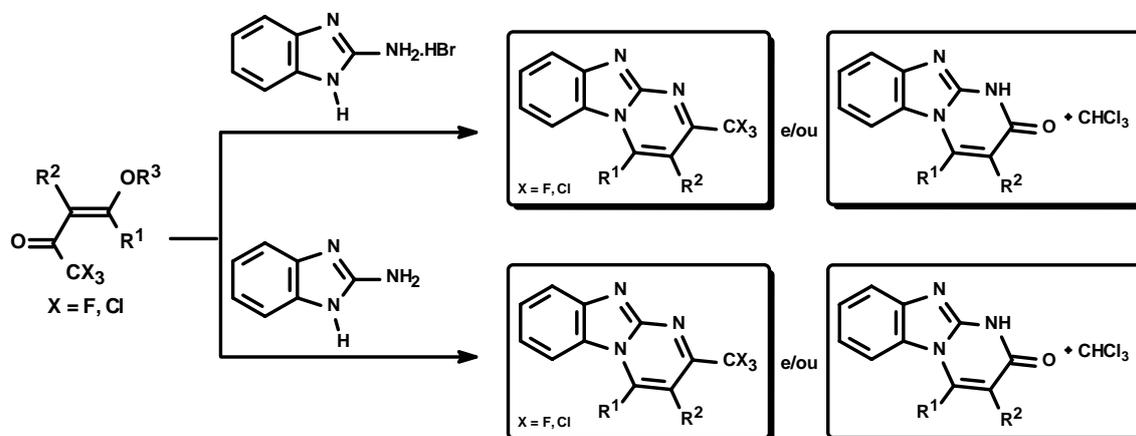
A obtenção de novos heterociclos potencialmente ativos a partir das 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas é uma das áreas de interesse do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE). Esses precursores têm sido

ciclocondensados com dinucleófilos 1,2 (hidrazinas e hidroxilaminas), 1,3 (uréias e amidinas) e 1,4 (fenilenodiamina) para a obtenção de isoxazóis²³⁻³², pirazóis^{31,33-42}, pirimidinas⁴³⁻⁴⁹ e benzodiazepinos⁵⁰⁻⁵², respectivamente. Vários outros heterociclos também foram sintetizados como piridinas⁵³, tiazóis³⁹ e pirrolidinonas^{54,55}.

Até o momento, a síntese de imidazo[1,2-*a*]pirimidinas a partir de β -alcoxivinil trialometil cetonas ainda não foi descrita na literatura. Portanto, dando continuidade aos estudos que vêm sendo desenvolvidos em nossos laboratórios foram estabelecidos os objetivos desta dissertação:

1. Sintetizar novos 3-trialometil(oxo)pirimido-[1,2-*a*]benzimidazóis a partir da ciclocondensação do 2-amino-1*H*-benzimidazol e o seu brometo correspondente com 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas (Esquema 1).

Esquema 1



Reagentes		
R ¹	R ²	R ³
H	H	Et
H	Me	Et
Me	H	Me
Ph	H	Me
H	-(CH ₂) ₂ -	
H	-(CH ₂) ₃ -	

Produtos	
R ¹	R ²
H	H
H	Me
Me	H
Ph	H
H	(CH ₂) ₂ OH
H	(CH ₂) ₃ OH

2. Identificar a estrutura dos compostos sintetizados e a regioquímica das reações de ciclização através da análise dos dados de RMN.

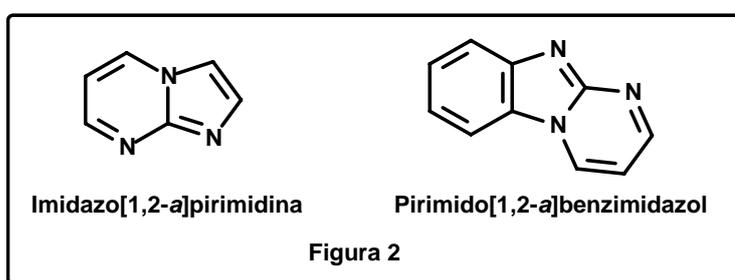
3. Derivatizar alguns pirimido[1,2-a]benzimidazóis sintetizados.

4. Avaliar a atividade antimicrobiana dos 3-trialometil(oxo)-pirimido[1,2-a]benzimidazóis obtidos frente a diferentes cepas de bactérias e fungos.

II - REVISÃO DA LITERATURA

1. Imidazo[1,2-a]pirimidinas⁵⁶

Imidazo[1,2-a]pirimidinas (Figura 2) e pirimido[1,2-a]benzimidazóis são compostos bicíclicos que contêm, pelo menos, dois anéis fundidos: um de cinco e outro de seis membros os quais possuem um átomo de nitrogênio em comum. O anel de cinco membros é um imidazol e o anel de seis membros é uma pirimidina.

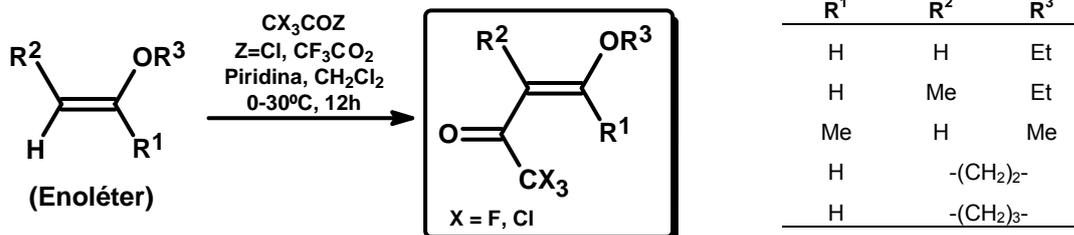


A química desses sistemas conjugados pode ser melhor compreendida se observarmos que esses compostos são formados por um anel heterocíclico de cinco membros que é π excedente fundido a um sistema heterocíclico de seis membros que é π deficiente. Assim, eletrófilos devem reagir com o anel de cinco membros, e os nucleófilos devem reagir com o anel de seis membros.

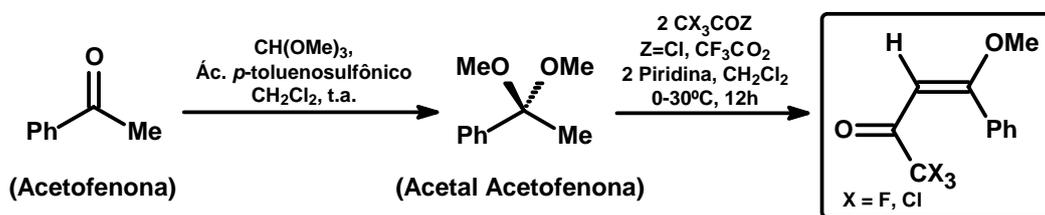
2. Síntese das 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas

Para a obtenção das β -alcoxivinil trialometil cetonas utilizadas foram realizadas reações de acilação de enoléteres e do acetal derivado da acetofenona com anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloro acetila conforme as referências 24 e 57.

Esquema 2



Esquema 3



3. Síntese das Imidazo[1,2-a]pirimidinas

Os métodos para a síntese de imidazo[1,2-a]pirimidinas são muitos, porém os mais comuns na literatura envolvem o fechamento do anel imidazólico por condensação de 2-amino-pirimidinas (blocos NCN) com compostos 1,2-dieletrofilicos (blocos CC: α -halocetonas) ou pelo fechamento do anel pirimidínico por condensação de um 2-amino-imidazol (bloco NCN) com um composto 1,3-dieletrofilico (blocos CCC: β -dicarbonílicos, cetonas α,β -insaturadas,...).

Como essa revisão da literatura pretende mostrar os principais artigos relacionados aos assuntos tratados nesta dissertação serão apresentadas somente metodologias referentes à síntese de pirimido[1,2-a]benzimidazóis.

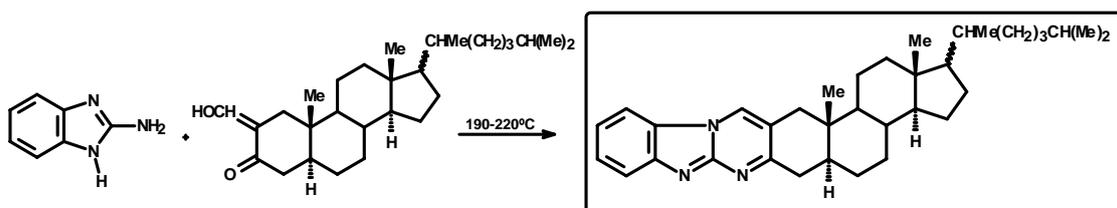
Os trabalhos selecionados envolvem basicamente o fechamento do anel pirimidínico através de reações de ciclocondensação do tipo [3+3]. Nessas metodologias, o 2-amino-1H-benzimidazol sempre é utilizado como bloco precursor NCN, o qual comporta-se de maneira semelhante a uma guanidina. Os blocos CCC são constituídos por compostos 1,3-dieletrofilicos (dicarbonílicos, cetonas α,β -insaturadas, ...).

3.1 Síntese dos pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis

A partir da década de 50 encontra-se, na literatura, artigos que tratam da síntese de pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis. A princípio, o interesse estava voltado para a obtenção de derivados heterocíclicos de esteróides a fim de potencializar os resultados referentes às atividades biológica encontradas nos esteróides de origem natural.⁵⁸⁻⁶⁰

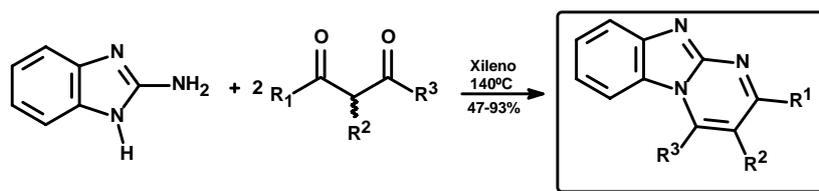
Antaki e Petrow⁵⁸ foram os primeiros a publicar a síntese de um colestano[2',3',4,5]pirimido[1,2-*a*]benzimidazol via ciclocondensação entre o 2-amino-1*H*-benzimidazol e a 2-hidroximetileno-colestan-3-ona em 1951 (Esquema 4).

Esquema 4



Outros compostos 1,3-dicarbonílicos foram utilizados como dieletrófilos em reações com o 2-amino-1*H*-benzimidazol.^{19,61-63} Também impulsionados pelas propriedades biológicas dos pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis, em 1959, Ried e Muller⁶¹ publicaram as primeiras reações de ciclocondensação entre o 2-amino-1*H*-benzimidazol e compostos β -dicarbonílicos (β -dicetonas, β -ceto ésteres, ...) (Esquema 5).

Esquema 5

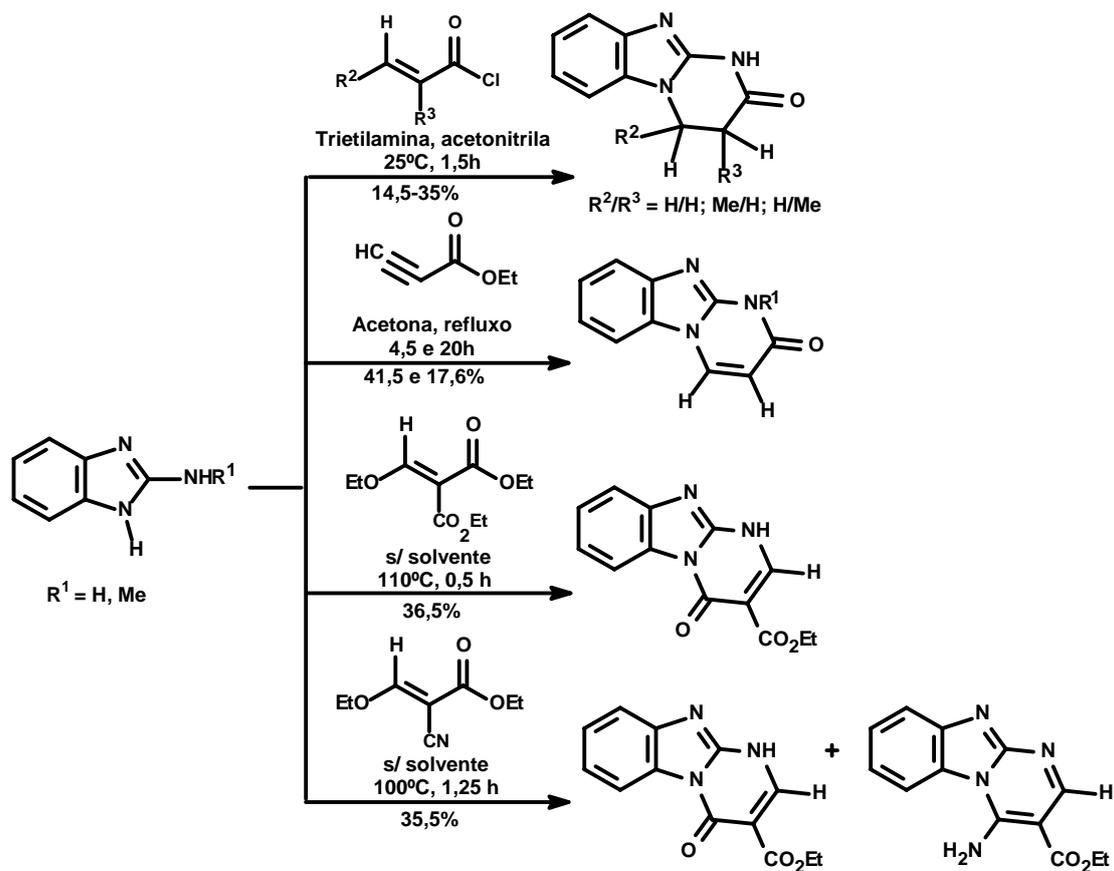


Dicarbonílicos		
R ¹	R ²	R ³
Ph	H	Ph
Me	H	OEt
	-(CH ₂) ₄ -	OEt
Ph	H	H

Produtos		
R ¹	R ²	R ³
Ph	H	Ph
Me	H	OH
	-(CH ₂) ₄ -	OH
Ph	H	H

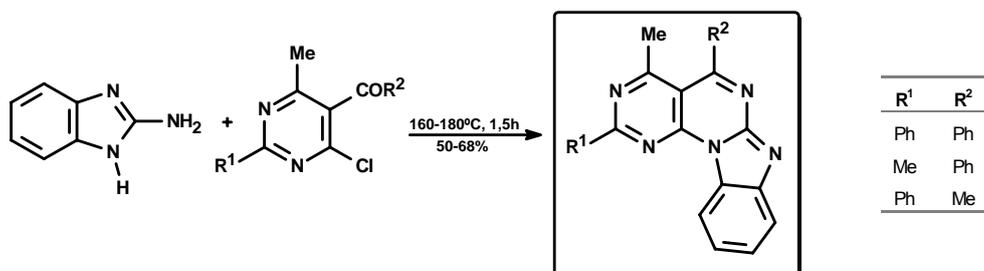
Compostos α,β -insaturados^{3,12,64-70} foram amplamente empregados em reações com o 2-amino-1*H*-benzimidazol a partir de 1973. Chow e col.⁶⁴ obtiveram uma série de pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis utilizando ésteres e cloretos de ácidos carboxílicos α,β -insaturados frente ao 2-amino-1*H*-benzimidazol e ao 2-metilamino-benzimidazol (Esquema 6).

Esquema 6



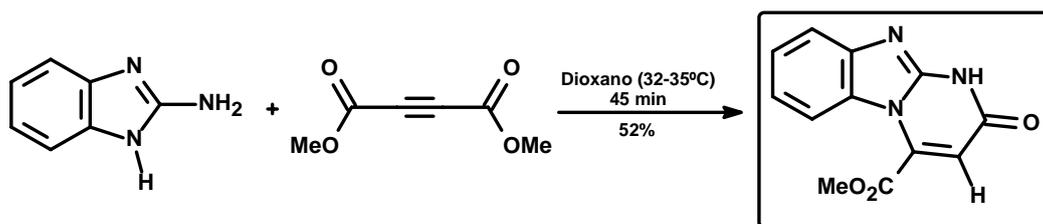
No mesmo ano, Attar e col.⁷¹ sintetizaram uma pirimido[5',4':5,6]pirimido[1,2-*a*]benzimidazol através da reação de ciclocondensação entre o 2-amino-1*H*-benzimidazol e uma 2-cloro-3-carbóxi-pirimidina (Esquema 7).

Esquema 7



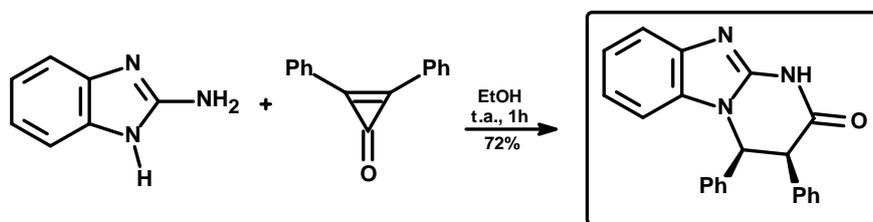
Em 1974, Troxler e Weber⁷² sintetizaram um 1-carboxilato-3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazol utilizando dimetilacetileno dicarboxilato como eletrófilo (Esquema 8). As reações não foram seletivas, pois houve formação de um subproduto não-identificado (6%). O produto puro foi isolado através da solubilização do subproduto em tetraidrofurano (THF).

Esquema 8



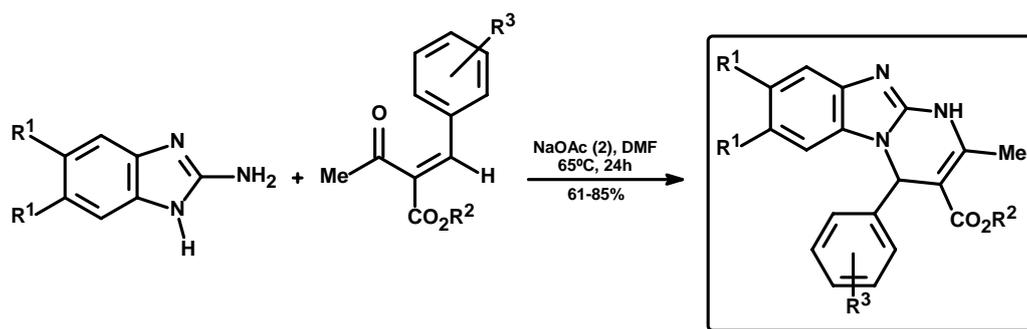
Eicher e Franke⁷³ publicaram, em 1981, reações de difenilciclopropenonas com guanidinas para a síntese de heterociclos. Entre as guanidinas apresentadas está o 2-amino-1*H*-benzimidazol (Esquema 9).

Esquema 9



Outros tipos de cetonas α,β -insaturadas são os benzilidenos, utilizados por Alvarez-Builla e col.⁵ em 1994 (Esquema 10). Dando continuidade à pesquisa de 1,4-diidropirimidinas bloqueadoras dos canais de cálcio foram sintetizados uma série de 3,4-diidro-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis através da reação entre 2-amino-1*H*-benzimidazóis e α -benzilideno- β -ceto-ésteres em presença de acetato de sódio.

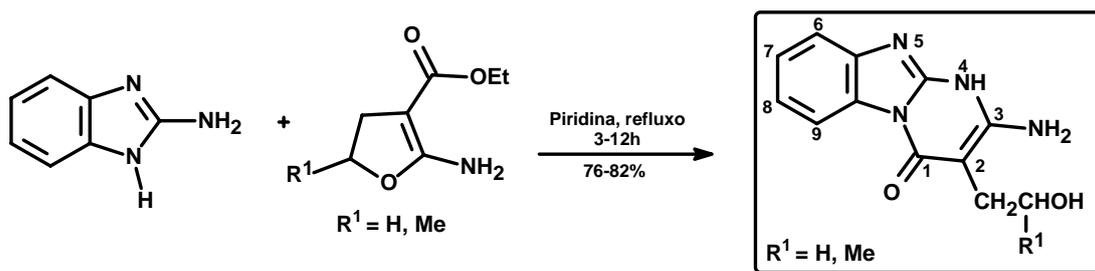
Esquema 10



R ¹	R ²	R ³	Rend. (%)
H	Me	H	74
H	<i>i</i> -Pr	3-NO ₂	78
H	(CH ₂) ₂ OMe	3-NO ₂	68
H	Et	2,6-Cl ₂	61
H	CH ₂ THF	2-NO ₂	77
Me	<i>i</i> -Pr	2-NO ₂	62
Me	Me	2,3-Cl ₂	70
Me	CH ₂ THF	2-NO ₂	85

Em 1981, Elnagdi e Wamhoff⁷⁴ obtiveram dois pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis utilizando um diidrofurano α,β -insaturado (Esquema 11) e uma α -ciano- γ -valerolactona (Esquema 12) como materiais de partida.

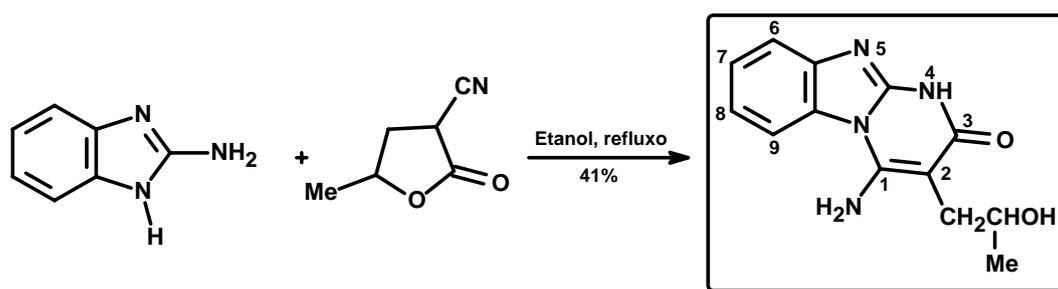
Esquema 11



A regioquímica da reação foi proposta de acordo com os dados de RMN ¹H, uma vez que o H-9 do anel aromático mostrou-se mais desblindado que os outros hidrogênios da porção benzo. Os autores atribuem a desblindagem ao efeito anisotrópico da carbonila (Esquema 11).

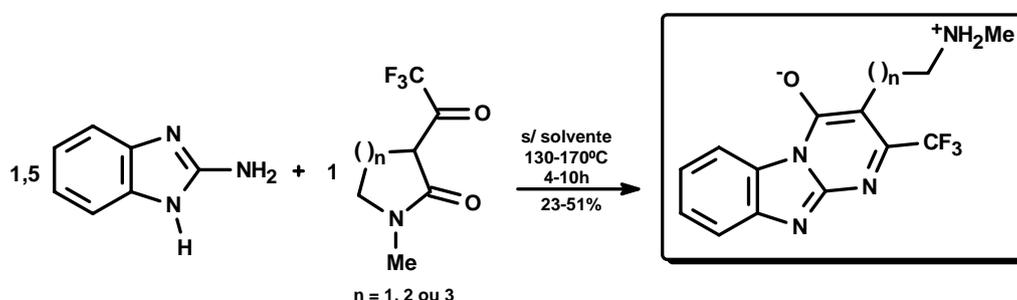
O outro regioisômero foi obtido através da reação com a α -ciano- γ -valerolactona (Esquema 12).

Esquema 12



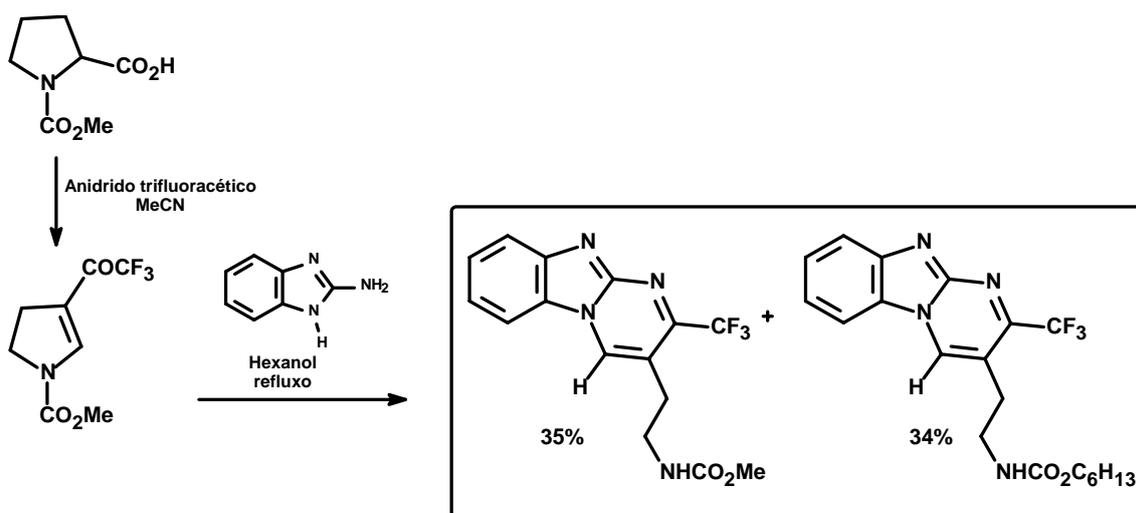
DeClercq e col.⁷⁵ promoveram a heterociclização entre 3-trifluoracetil lactamas e diferentes 1,3-dinucleófilos em 1995 (Esquema 13). Entre os nucleófilos testados, encontra-se o 2-amino-1*H*-benzimidazol que deve estar em leve excesso (0,5 mmol) no meio reacional. A reação se processa em ausência de solvente, com aquecimento entre 130-170°C por 4-10h. Os produtos obtidos encontram-se na forma de sais internos e suas estruturas foram confirmadas por difração de raio-X.

Esquema 13



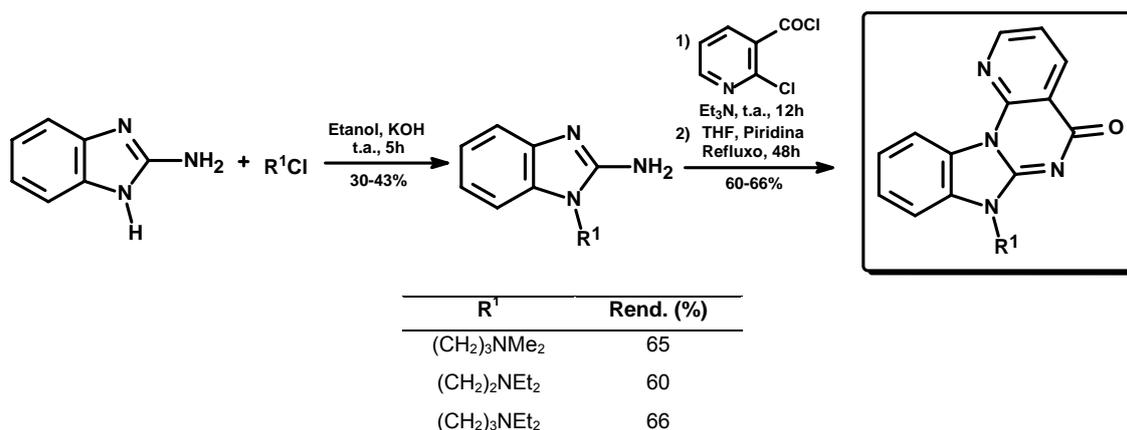
Em 1999, Kawase e col.⁷⁶ testaram a reatividade dos 4-trifluoroacetil-2,3-diidropirróis, sintetizados por eles, frente à hidrazinas e amidinas (Esquema 14). O resultado da reação entre a enamina cíclica e o 2-amino-1*H*-benzimidazol foi a obtenção de uma mistura de dois 3-trifluorometil-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis diferentes, funcionalizados na posição 2 do anel pirimidínico. A mistura de compostos obtida é resultado da adição eletrofílica do hexanol ao carbono carbonílico presente na cadeia lateral do substituinte da posição 2 da pirimidina.

Esquema 14



Em 1998, Da Settimo e col.¹³ obtiveram três 3,5-diidro-3-oxo-pirido[3',2':5,6]pirimido[1,2-a]benzimidazóis substituídos na posição 5 (Esquema 15). A metodologia empregada consiste em três passos: alquilação do nitrogênio 1 do 2-amino-1*H*-benzimidazol com diferentes cloretos de ω -alquildialquilaminas, e posterior fechamento do anel pirimidínico utilizando 2-cloro-3-cloroformil-piridina em duas etapas.

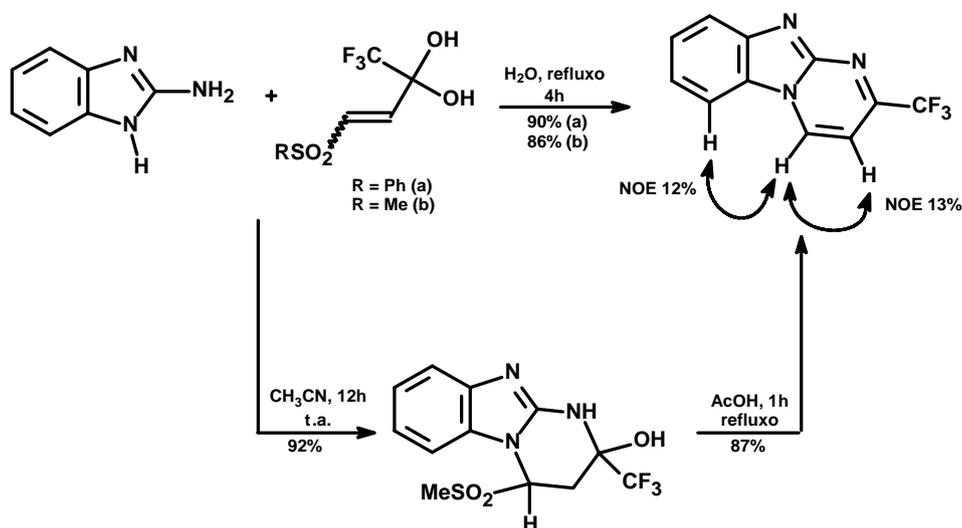
Esquema 15



Balenkova e col.⁷⁷ publicaram um estudo referente às reações entre 2-amino-1*H*-benzimidazol e aminopirazóis com algumas vinilsulfonas trifluormetiladas (Esquema 16).

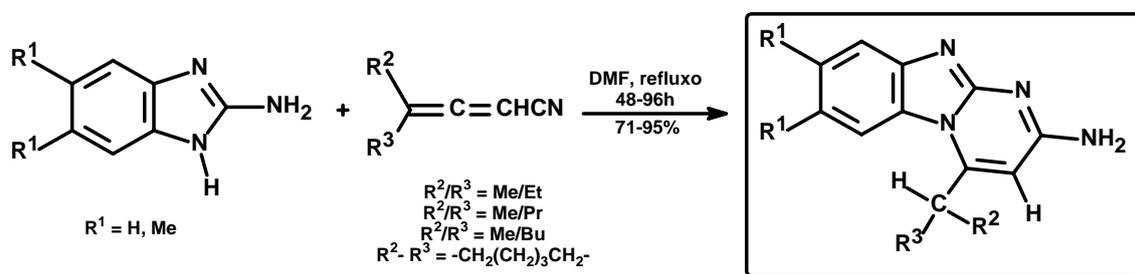
A estrutura do composto e a regioquímica da reação foram confirmadas por experimento de NOE.

Esquema 16



No mesmo ano, Fomum e col.⁷⁸ sintetizaram uma série de 3-amino-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis substituídos na posição 1 através da ciclocondensação do 2-amino-1*H*-benzimidazol com nitrilas alênicas (Esquema 17). As estruturas dos compostos também foram confirmadas por experimentos de NOE.

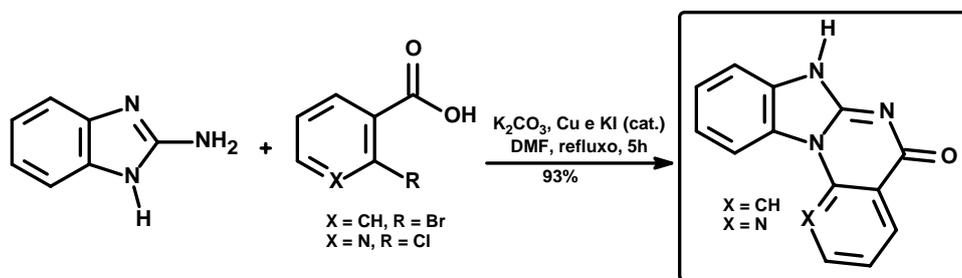
Esquema 17



Da Settimo e col.^{14,79} sintetizaram uma benzimidazo[1,2-*a*]quinazolina-5-(7*H*)-ona e um diidro-5-oxo-pirido[3', 2':5, 6]pirimido[1,2-*a*]benzimidazol a fim de

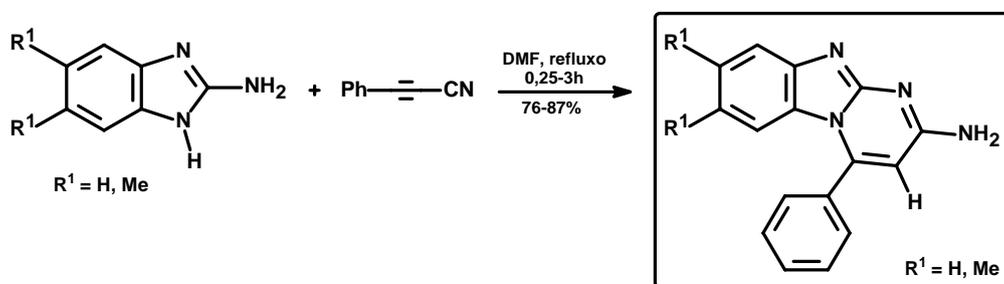
utilizá-los como material de partida para a obtenção de novos triazóis e tetrazóis fundidos. Para a síntese dos compostos foi realizada uma reação de Ullmann entre o 2-amino-1*H*-benzimidazol e um anel aromático *o*-substituído.

Esquema 18

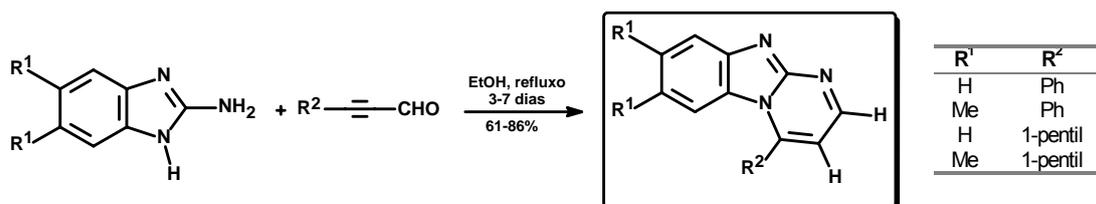


Em 2003, Doepp e col.^{18,80} realizaram a síntese de pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis a partir da reação entre 2-amino-1*H*-benzimidazol e alcinos eletrodeficientes.

Esquema 19



Esquema 20



III – APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

1. Nomenclatura dos compostos sintetizados

Tabela 1: Nomenclatura dos 3-trifluormetil(oxo)pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis e seus derivados^a

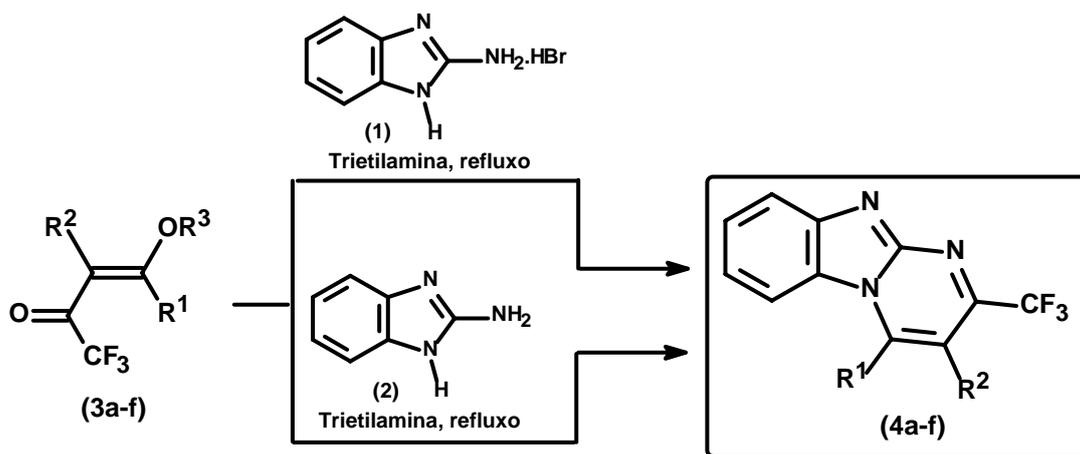
Composto	Nomenclatura
5a	3-trifluormetil-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol
5b	2-metil-3-trifluormetil-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol
5c	1-metil-3-trifluormetil-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol
5d	1-fenil-3-trifluormetil-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol
5e	2-(etan-1-ol)-3-trifluormetil-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol
5f	2-(propan-1-ol)-3-trifluormetil-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol
6a	3,4-diidro-3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol
6b	3,4-diidro-2-metil-3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol
6c	3,4-diidro-1-metil-3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol
6d	3,4-diidro-1-fenil-3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol
6e	3,4-diidro-2-(etan-1-ol)-3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol
6f	3,4-diidro-2-(propan-1-ol)-3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol
7b	1,4-diidro-2-metil-1-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol
7c	1,4-diidro-3-metil-1-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol
7d	1,4-diidro-3-fenil-1-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol
8a	1-etoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol
8e	2,3,4,3a,5,11a-hexaidro-4-oxo-furano[2',3':6,5]pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol
8f	3,4,4a,5,6,12a-hexaidro-5-oxo-2 <i>H</i> -pirano[2',3':6,5]pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol
10	4-(1-etoxi-4,4,4-trifluor-3-oxo-buten-1-il)-3,4-diidro-3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol
11	2-bromo-3,4-diidro-3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol
12	3,4-diidro-2-(propan-1-tosil)-3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol
13	4-(1-etoxi-4,4,4-trifluor-3-oxo-buten-1-il)-3,4-diidro-2-(propan-1-tosil)-3-oxo-pirimido[1,2- <i>a</i>]benzimidazol

^aNomenclatura de Hantzsch-Widman para compostos policíclicos⁸¹

2. Obtenção dos 3-trifluormetil-pirimido[1,2-a]benzimidazóis

Para a obtenção desta série de compostos foram efetuadas reações de ciclondensação dos 2-amino-1*H*-benzimidazóis **1** e **2** frente às 4-alcoxi-3-alquen-2-onas trifluormetiladas (**3a-f**). A base escolhida para promover a liberação do brometo de 2-amino-1*H*-benzimidazol (**1**) foi a trietilamina. O solvente utilizado foi o tolueno, com exceção do composto **4e** onde o uso de acetonitrila apresentou melhores resultados. As reações foram mantidas sob refluxo por 1-72h, conforme a β-alcoxivinil trifluormetil cetona escolhida. As reações foram regioespecíficas, com exceção do composto **4c** que apresentou a formação de 30% do regioisômero minoritário.

Esquema 21



3	R ¹	R ²	R ³
a	H	H	Et
b	H	Me	Et
c	Me	H	Me
d	Ph	H	Me
e	H	-(CH ₂) ₂ -	
f	H	-(CH ₂) ₃ -	

4	R ¹	R ²
a	H	H
b	H	Me
c	Me	H
d	Ph	H
e	H	-(CH ₂) ₂ OH
f	H	-(CH ₂) ₃ OH

Durante o processo de otimização dessas reações foi constatado que o uso de brometo de 2-amino-1*H*-benzimidazol (**1**) promoveu tempos reacionais menores em comparação com as reações que utilizam o reagente na sua forma livre (**2**). Esses dados podem ser visualizados melhor na tabela 2.

Tabela 2: Tempos reacionais utilizando brometo de 2-amino-1*H*-benzimidazol (1) e 2-amino-1*H*-benzimidazol (2):^a

Dieletrófilo	Benzimidazol	Tempo (h)	Produto	Rendimento ^b (%)
3a	1	1	4a	95
3a	2	2	4a	95
3b	1	6	4b	80
3b	2	72	4b	--- ^c
3c	1	10	4c ^d	70
3c	2	72	4c ^d	--- ^c

^aCondições reacionais: tolueno, Et₃N, refluxo

^bRendimento do produto isolado

^cReação incompleta

^dMistura de regioisômeros

O aumento na velocidade das reações através do emprego do brometo de 2-amino-1*H*-benzimidazol e trietilamina deve-se, provavelmente, ao fato de que o sal formado (brometo de trietilamônio) eleva a polaridade do meio fazendo com que haja maior solubilização do 2-amino-1*H*-benzimidazol.

A utilização de um sal quaternário de amônia em reações desse tipo já havia sido explorada por Evans e col.⁶⁵, em 1973, quando este utilizou hidróxido de tetrametil amônio em seus experimentos.

Nesse trabalho, outros sais (brometo de tributilamônio e cloreto de benziltribetilamônio) também foram testados para comprovar seus efeitos. Como referência, foi escolhida a síntese do 2-metil-3-trifluormetil-pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (4b). Em todos os casos houve redução dos tempos reacionais comparativamente com a reação sem sal. No entanto, nenhum teste apresentou melhora com relação à reação de referência (utilizando brometo de trietilamônio) tanto em tempo reacional quanto em rendimento.

A utilização de ácidos de Lewis (AlCl₃, CeCl₃, FeCl₃, Ti(*i*-PrO)₄, BF₃.O(Et)₂, ...) como catalisadores para a obtenção dos 3-trifluormetil-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis (4a-f) não foram bem sucedidas. Foi observada a formação de um sólido branco, provavelmente decorrente da complexação dos

catalisadores com o 2-amino-1*H*-benzimidazol. O material de partida não foi consumido completamente mesmo em tempos reacionais longos (72h).

A escolha do solvente também foi de extrema importância para o desenvolvimento da metodologia de síntese dos compostos **4a-f**. A utilização de etanol, por exemplo, promoveu tempos reacionais maiores para a síntese de **4a-b** (4h para **4a** e 15h para **4b**) e o isolamento de uma mistura de regioisômeros para o composto **4b** (50:50).

No caso do composto **4e**, a utilização de acetonitrila foi essencial para que a reação fosse completa, ou seja, para que todo o material de partida fosse consumido. Portanto, a escolha do solvente foi crucial para a obtenção dos compostos puros e de maneira regioespecífica.

Tabela 3: Condições reacionais otimizadas para a síntese dos compostos **4a-f**

Nº	Reagentes	Solvente	Tempo (h)	Rend. (%)	Produto
1	1+3a+Et ₃ N	Tolueno	1	95	4a
2	1+3b+Et ₃ N	Tolueno	6	80	4b
3	1+3c+Et ₃ N	Tolueno	10	70	4c
4	1+3d+Et ₃ N	Tolueno	24	80	4d
5	1+3e+Et ₃ N	MeCN	72	25	4e
6	1+3f+Et ₃ N	Tolueno	60	65	4f

Tabela 4: Propriedades físicas e rendimentos dos compostos **4a-f**

Composto	Fórmula Molecular (g/mol)	Rendimento (%)^a	Característica	Ponto de Fusão (°C)
4a	C ₁₁ H ₆ F ₃ N ₃ (237,18)	95	Sólido amarelo brilhante	307-308
4b	C ₁₂ H ₈ F ₃ N ₃ (251,21)	80	Sólido amarelo brilhante	299-301
4c^b	C ₁₂ H ₈ F ₃ N ₃ (251,21)	80	Sólido amarelo	--- ^b
4d	C ₁₇ H ₁₀ F ₃ N ₃ (313,28)	65	Sólido amarelo	167-169
4e	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₃ O (281,23)	25	Sólido amarelo	148-151
4f	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O (295,26)	65	Sólido amarelo	83-85

^aRendimento do produto isolado^bMistura de regioisômeros

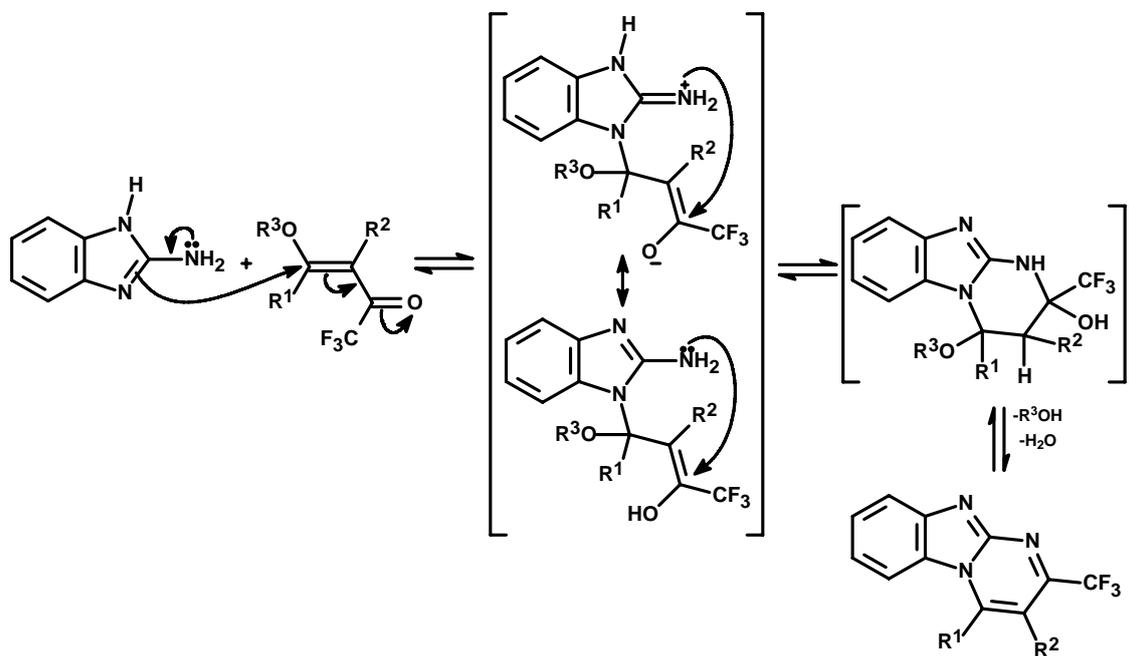
2.1. Mecanismo proposto para a reação de ciclização entre o 2-amino-1*H*-benzimidazol e as 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas

Os compostos **3a-f** são 1,3-dieletrófilos conjugados amplamente utilizados na síntese de heterociclos através de reações de ciclocondensação com dinucleófilos do tipo 1,2 (hidrazinas e hidroxilaminas), 1,3 (uréias, tiouréias e amidinas) e 1,4 (fenilenodiaminas).

O 2-amino-1*H*-benzimidazol é um 1,3-dinucleófilo assimétrico, pois apresenta dois centros nucleofílicos com reatividades diferentes. De uma maneira geral, conforme mostrado na revisão da literatura, o nitrogênio do anel apresenta maior nucleofilicidade e freqüentemente é ele quem ataca os centros eletrofílicos mais reativos. No entanto, existem casos na literatura em que a regioquímica da reação é invertida, ou em que são isoladas misturas de regioisômeros. Isso sugere uma diferença de nucleofilicidade não muito pronunciada entre os dois nitrogênios.

O mecanismo proposto para a ciclocondensação das 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (**3a-f**) e o 2-amino-1*H*-benzimidazol está ilustrado no esquema 22. Primeiramente, ocorre o ataque nucleofílico da dupla ligação da porção imidazólica do benzimidazol ao carbono olefínico β , resultando em um intermediário acíclico não isolado. A seguir, deve haver o ataque nucleofílico do nitrogênio livre do benzimidazol ao carbono do enol com a formação de um anel tetraidropirimidínico o qual também não pôde ser isolado. Os compostos então perdem o grupo alcoxi, na forma de álcool, para gerar os 3-trifluormetil-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis (**4a-f**) desejados.

Esquema 22: Mecanismo proposto para a formação do regioisômero principal



A reação de obtenção do 1-metil-3-trifluormetil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (**4c**) não foi regioseletiva possibilitando o isolamento de uma mistura de regioisômeros em uma proporção de 70:30 entre eles. O ataque do nitrogênio que se encontra no anel benzimidazolínico ao carbono mais eletrofílico do composto **3c** ainda é preferencial, conforme indicam os dados de RMN. No entanto, também é possível observar a formação do produto resultante do ataque nucleofílico do nitrogênio livre ao carbono β do composto **3c**. No esquema 26, está representado o mecanismo para a formação desse regioisômero minoritário (Esquema 23).

Esquema 23: Mecanismo proposto para a formação do regioisômero minoritário (somente composto **4c**)

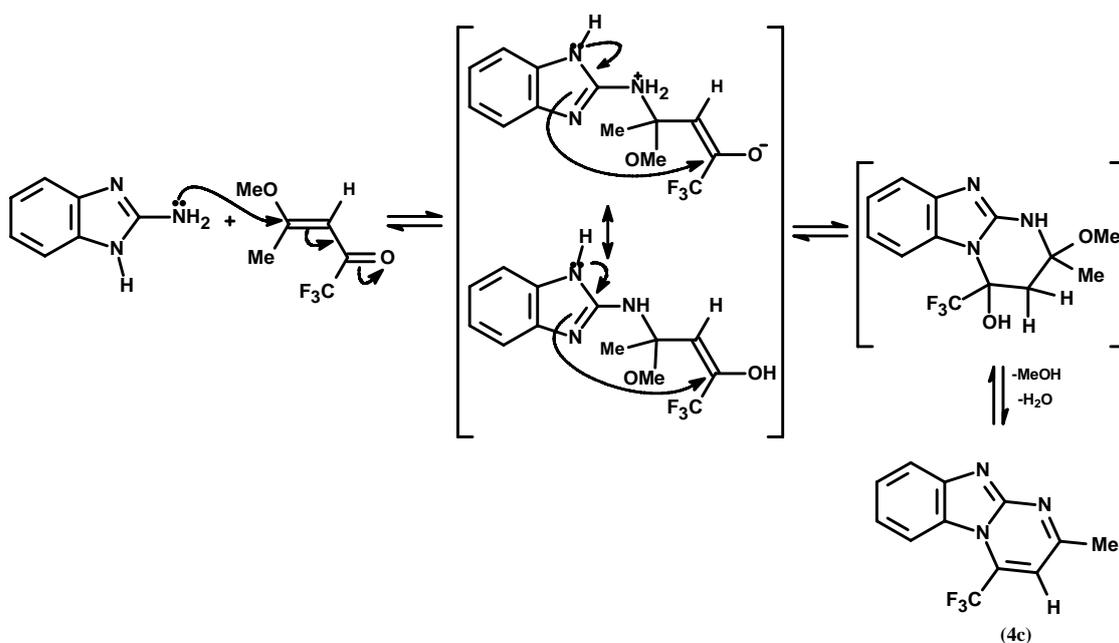
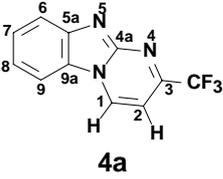
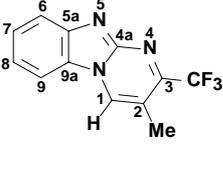
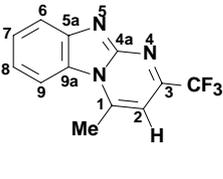
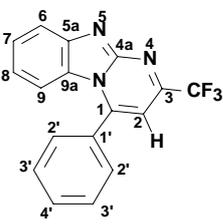
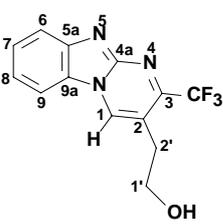
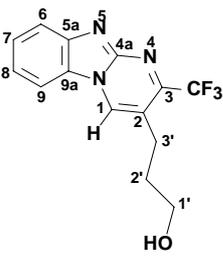


Tabela 5: Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos **4a-f**^a

Composto	RMN ^1H (DMSO/TMS) δ ppm (m, n ^o H, J = Hz, identificação)	RMN ^{13}C (DMSO/TMS) δ ppm (m, J = Hz, identificação)	RMN ^{19}F (DMSO/Fluorb. ^b) δ ppm
 <p>4a</p>	9,79 (d, 1H, J = 7,3Hz, H-1); 8,42 (d, 1H, J = 8,2, H-9); 7,94 (d, 1H, J = 8,2, H-6); 7,77 (d, 1H, J = 7,3, H-2); 7,63 (t, 1H, J = 7,2, H-7); 7,53 (t, 1H, J = 7,3, H-8)	150,8 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 35,7$, C-3); 148,0 (C-4a); 144,5 (C-5a); 139,4 (C-1); 127,2 (C-7); 126,9 (C-9a); 122,6 (C-8); 121,8 (C-6); 120,5 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 274,1$, CF ₃); 113,4 (C-9); 102,0 (C-2)	-66,93
 <p>4b</p>	9,74 (s, 1H, H-1); 8,35 (d, 1H, H-9, J = 8,4); 7,95 (d, 1H, H-6, J = 8,4); 7,64 (t, 1H, H-7, J = 7,2); 7,53 (t, 1H, H-8, J = 7,2); 2,49 (s, 3H, Me)	149,8 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 33,8$, C-3); 147,3 (C-4a); 144,5 (C-5a); 137,8 (C-1); 126,9 (C-7); 126,5 (C-9a); 122,5 (C-8); 119,7 (C-6); 113,1 (C-9); 112,1 (C-2); 14,2 (Me)	-65,58
 <p>4c</p>	8,37 (d, 1H, H-9, J = 8,4); 7,99 (d, 1H, H-6, J = 8,2); 7,68 (t, 1H, H-7, J = 7,1); 7,52 (t+s, 2H, H-8 + H-2); 3,21 (s, 3H, Me)	154,1 (C-4a); 150,2 (C-3, J = 35,0Hz); 159,2 (C-5a); 144,9 (C-1); 127,6 (C-9a); 126,8 (C-7); 122,5 (C-8); 119,6 (C-6); 116,7 (C-9); 102,6 (C-2); 20,7 (Me)	-66,26
 <p>4d</p>	8,44-8,39 (m, 2H, H-6 + H-9); 8,22 (s, 1H, H-2); 8,04-7,95 (m, 2H, H-7 + H-8); 7,67-7,48 (m, 5H, Ph)	159,8 (C-1'); 150,5 (C-4a); 144,8 (C-5a); 135,3 (C-1); 133,8 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 37,1$, C-3); 131,9 (C-4'); 129,0 e 127,8 (C-2' e C-3'); 126,4 (C-7); 125,5 (C-9a); 123,1 (C-8); 120,0 (C-6); 119,8 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 272,4$, CF ₃); 113,9 (C-9); 104,2 (C-2)	----
 <p>4e</p>	9,72 (s, 1H, H-1); 8,45 (d, 1H, J = 8,0, H-9); 7,97 (d, 1H, J = 8,2, H-6); 7,66 (t, 1H, J = 7,1, H-7); 7,50 (t, 1H, J = 7,6, H-8); 3,74 (t, 2H, J = 5,4, H-2'); 2,98 (t, 2H, J = 6,8, H-1')	149,6 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 33,8$, C-3); 147,1 (C-4a); 144,6 (C-5a); 138,7 (C-1); 127,0 (C-7); 126,4 (C-9a); 122,4 (C-8); 120,9 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 275,8$, CF ₃); 119,6 (C-6); 113,7 (C-2); 113,2 (C-9); 60,4 (C-1'); 31,2 (C-2')	----
 <p>4f</p>	9,68 (s, 1H, H-1); 8,42 (d, 1H, J = 8,2, H-9); 7,92 (d, 1H, J = 8,3, H-6); 7,61 (t, 1H, J = 7,3, H-7); 7,50 (t, 1H, J = 7,8, H-8); 4,65 (s, 1H, OH); 3,55 (t, 2H, J = 5,1, H-1'); 2,87 (t, 2H, J = 7,6, H-3'); 1,87 (m, 2H, J = 6,2, H-2')	149,5 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 33,4$, C-3); 147,1 (C-4a); 144,6 (C-5a); 137,8 (C-1); 127,0 (C-7); 126,6 (C-9a); 122,4 (C-8); 119,6 (C-6); 116,8 (C-2); 113,4 (C-9); 59,9 (C-1'); 33,2 (C-2'); 24,5 (C-3')	-63,96

^bEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 com SF 400,13MHz para ¹H, SF 100,62MHz para ¹³C e SF 376,53MHz para ¹⁹F

^bDeslocamento do Fluorbenzeno determinado a partir de CFCI₃ (padrão interno/ δ = 0ppm)

Foram selecionados os espectros de RMN de ¹H e ¹³C do composto **4f**, a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico dessa classe de compostos. No espectro de RMN ¹H (Figura 3) nota-se um singlete com deslocamento de 9,68 ppm e integração correspondente a um hidrogênio. Esse sinal refere-se ao hidrogênio pirimidínico (H-1) que está sob o efeito anisotrópico de desblindagem da porção benzo do triciclo. Na região entre 8,42-7,50 ppm encontram-se dois dubletos e dois tripletos, cada um com integração correspondente a um hidrogênio, que referem-se aos hidrogênios aromáticos (H-6 a H-9). Em 4,65 ppm, encontra-se um singlete alargado que representa o OH. Em 3,55 ppm, região típica de hidrogênios ligados à álcool, com integração de dois hidrogênios, encontra-se o tripleto que representa H-1'. Em 2,87 ppm está o tripleto de H-3' acoplado com H-2'. Finalmente, em 1,87 ppm, encontra-se o quinteto referente ao H-2'.

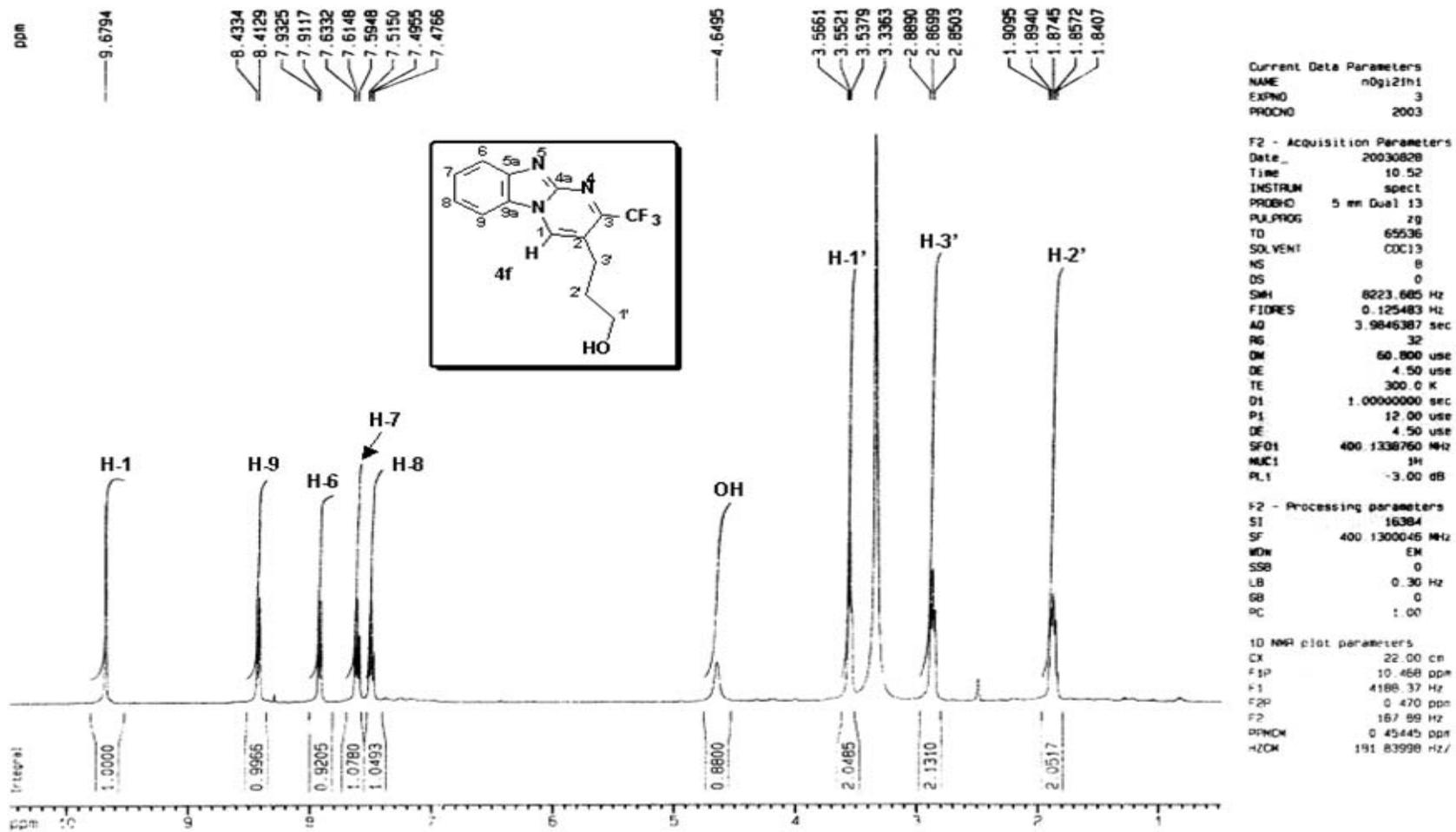


Figura 3- Espectro de ^1H do 2-(propan-1-ol)-3-trifluormetil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (**4f**)

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 4), com deslocamento de 149,5 ppm, observa-se o quarteto ($^2J_{\text{C-F}} = 33,4$ Hz) típico do acoplamento a duas ligações entre C-3 e os átomos de flúor do grupamento CF_3 . Em seguida, aparecem os carbonos aromáticos em uma região que compreende 147,1 a 113,4 ppm. O C-1 (pirimidínico) encontra-se a 137,8 ppm. O C-1' aparece com deslocamento de 59,9 ppm em uma região típica de carbonos de álcool. Em seguida, estão C-2' com deslocamento de 33,2 ppm e C-3' com deslocamento de 24,5 ppm. É interessante ressaltar que o padrão de deslocamento dos hidrogênios não acompanha o padrão dos carbonos. No espectro de ^1H , H-2' é mais blindado que H-3' e no espectro de ^{13}C é o inverso.

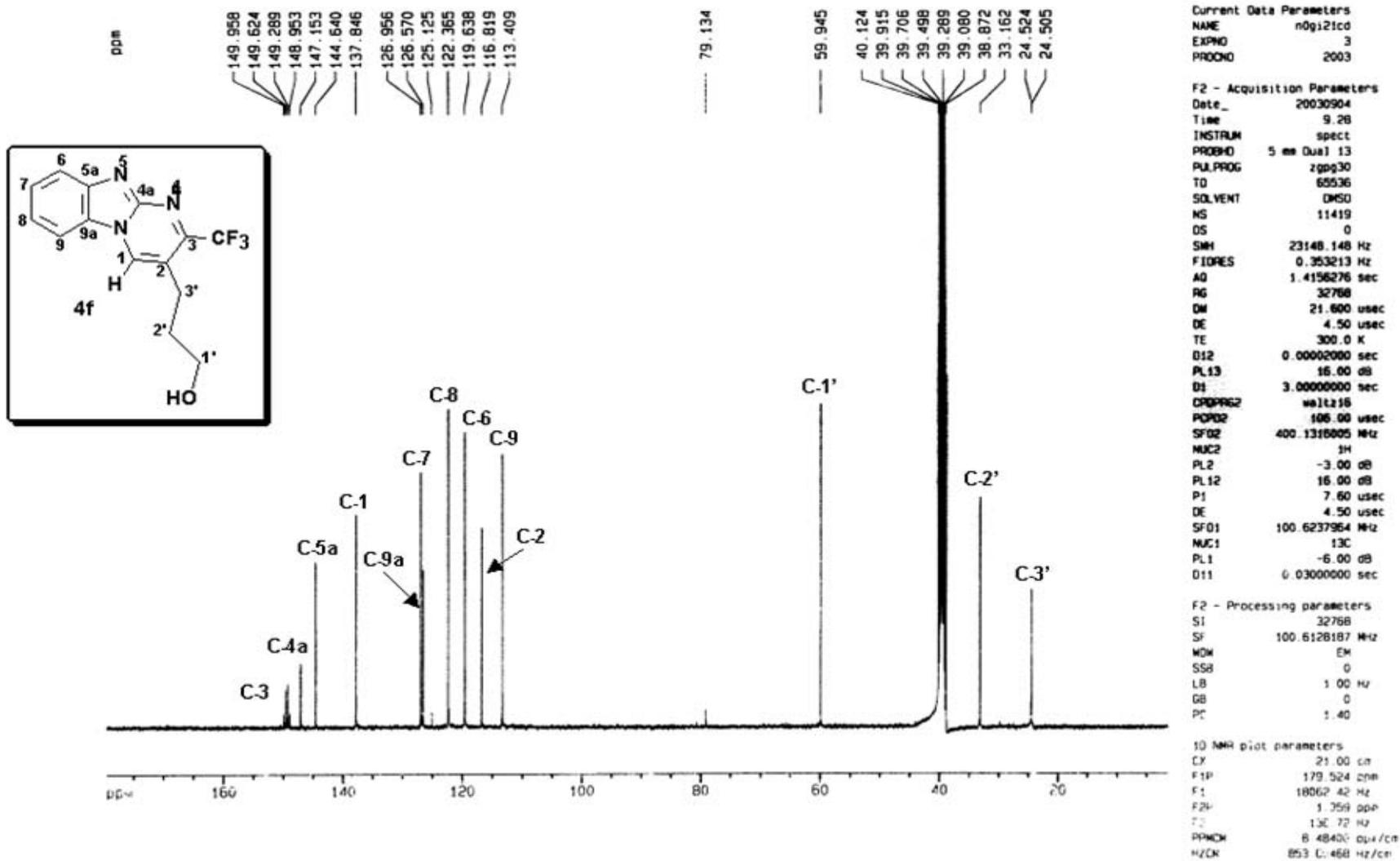


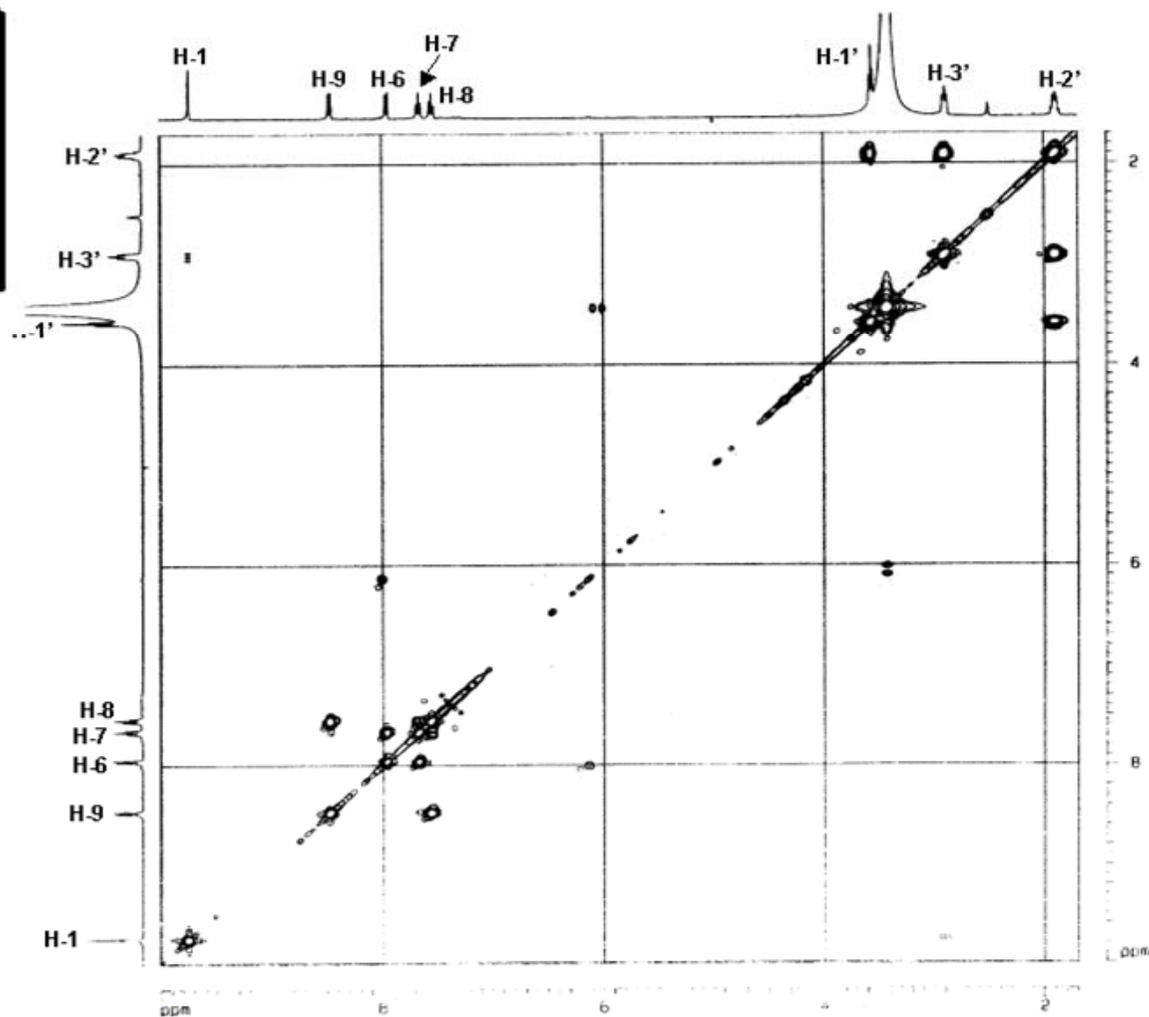
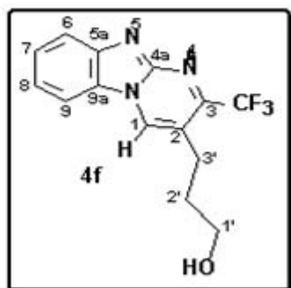
Figura 4- Espectro de ¹³C do 2-(propan-1-ol)-3-trifluorometil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4f)

Para a atribuição correta dos hidrogênios e dos carbonos da região dos aromáticos, bem como, dos carbonos da cadeia lateral realizado com o auxílio de experimentos de RMN COSY, HMQC e HMBC (Figuras 5,6 e 7).

Os hidrogênios da cadeia lateral foram atribuídos previamente, pois esses sinais encontram-se em regiões espectrais específicas e, além disso, também podem ser diferenciados através de suas multiplicidades. H-1 também já era conhecido, pois trata-se do único singlete presente no espectro. A partir desses quatro hidrogênios foi possível atribuir os outros sinais através da análise dos espectros de 2D.

O espectro de HMQC (Figura 6) foi o primeiro a ser analisado. Através dele foi possível reconhecer os carbonos referentes aos hidrogênios elucidados anteriormente. Com essas informações partiu-se para a análise do espectro de HMBC. H-3' tem correlações entre C-2', C-1', C-1 e com um carbono não-hidrogenado em 117,3 ppm. Esse sinal refere-se ao C-2 o qual encontra-se a somente 2 ligações de distância de H-3'. H-1 tem correlação com C-3 (quarteto), com C-2 e com dois carbonos não-hidrogenados em 147,1 ppm e em 126,6 ppm (ver figura 29 – anexo). Esses sinais, provavelmente referem-se ao C-4a e ao C-9a, pois são os carbonos desidrogenados mais próximos à H-1, porém ainda não é possível diferenciar os dois. Ao carbono em 126,6 ppm também estão correlacionados outros dois hidrogênios, um dubleto em 7,92 ppm e um tripleto em 7,50 ppm. O C-4a não pode apresentar correlações com os hidrogênios aromáticos porque está, no mínimo, a quatro ligações de distância entre eles. Conseqüentemente, o sinal em 126,6 ppm deve representar o C-9a enquanto que o sinal em 147,1 ppm deve representar o C-4a. Os hidrogênios relacionados ao C-9a também podem ser atribuídos, trata-se de H-6 (dubleto) e de H-8 (tripleto). A correlação entre esses hidrogênios pode ser confirmada pelo COSY (Figura 5) e, através do HMQC (Figura 6), pode-se verificar os deslocamentos de seus carbonos (119,6 e 122,4 ppm respectivamente). O dubleto e o tripleto restantes agora já podem ser atribuídos como H-9 (d, 8,42 ppm) e H-7 (t, 7,61 ppm). Sua correlação pode ser observada no espectro de COSY e os deslocamentos de seus carbonos podem ser atribuídos através do HMQC (C-9 = 113,4 ppm e C-7 = 127,0 ppm). O carbono restante é o C-5a com deslocamento de 144,6 ppm. Essa atribuição

pode ser confirmada pelo espectro de HMBC (Figura 7) que mostra as correlações de C-5a com H-9 e H-7.



Current Data Parameters

NAME	06u21m
EXPNO	1
PROCNO	2004

F2 - Acquisition Parameters

DATE_	20040624
TIME	18.21
INSTRUM	nmr1
PROBHD	5 mm QNP 1H
PULPROG	zgpg30
TD	1074
SF	400.146
WDW	EM
SSB	0
BURST	320 230 Hz
FIDRES	0.000000 Hz
AQ	0.137756 sec
RG	655
DM	134.400 uM
DE	4.50 uM
TE	300.2 K
D1	1.0000000 sec
P1	13.00 uM
DD	0.0000000 sec
DE	4.50 uM
SFO2	400.132484 MHz
HSC1	0
PL1	-3.00 dB
TD0	0.0000000 sec

F1 - Acquisition parameters

NAME	3
TD	256
SFO1	400.1317 MHz
FIDRES	14.532154 Hz
SR	9.296 cps

F2 - Processing parameters

SI	512
SF	400.1299552 MHz
WDW	SINC
SSB	0
LB	0.00 Hz
GB	0
PC	1.00

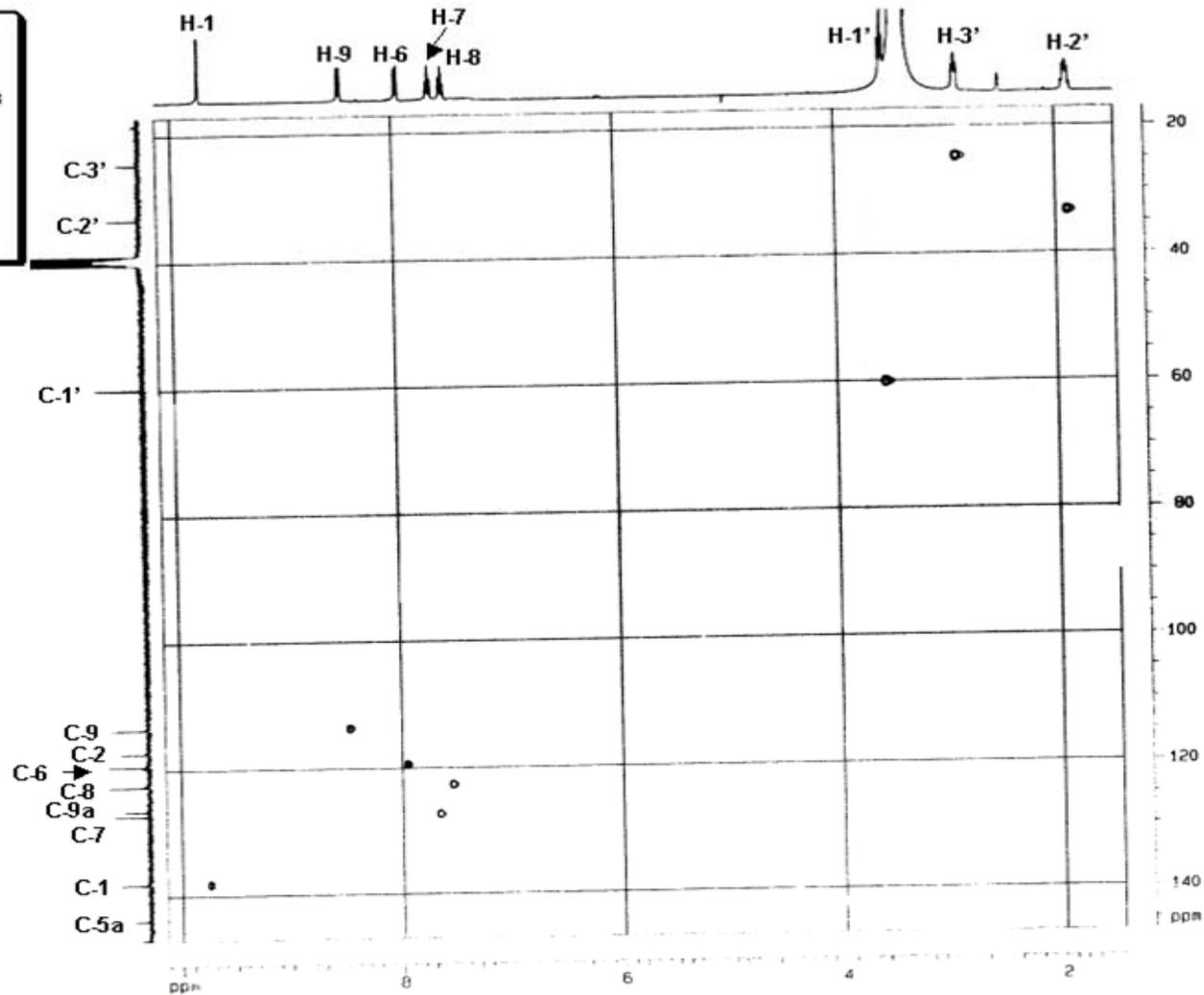
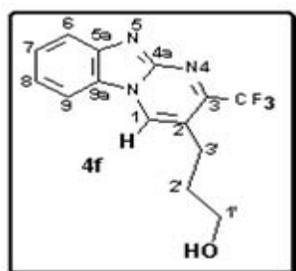
F1 - Processing parameters

SI	512
SF	400.1292330 MHz
WDW	SINC
SSB	0
LB	0.00 Hz
GB	0

F1 - Acquisition parameters

EX1	16.00 cps
EX2	16.00 cps
EX3	16.00 cps
EX4	16.00 cps
EX5	16.00 cps
EX6	16.00 cps
EX7	16.00 cps
EX8	16.00 cps
EX9	16.00 cps
EX10	16.00 cps
EX11	16.00 cps
EX12	16.00 cps
EX13	16.00 cps
EX14	16.00 cps
EX15	16.00 cps
EX16	16.00 cps
EX17	16.00 cps
EX18	16.00 cps
EX19	16.00 cps
EX20	16.00 cps
EX21	16.00 cps
EX22	16.00 cps
EX23	16.00 cps
EX24	16.00 cps
EX25	16.00 cps
EX26	16.00 cps
EX27	16.00 cps
EX28	16.00 cps
EX29	16.00 cps
EX30	16.00 cps
EX31	16.00 cps
EX32	16.00 cps
EX33	16.00 cps
EX34	16.00 cps
EX35	16.00 cps
EX36	16.00 cps
EX37	16.00 cps
EX38	16.00 cps
EX39	16.00 cps
EX40	16.00 cps
EX41	16.00 cps
EX42	16.00 cps
EX43	16.00 cps
EX44	16.00 cps
EX45	16.00 cps
EX46	16.00 cps
EX47	16.00 cps
EX48	16.00 cps
EX49	16.00 cps
EX50	16.00 cps
EX51	16.00 cps
EX52	16.00 cps
EX53	16.00 cps
EX54	16.00 cps
EX55	16.00 cps
EX56	16.00 cps
EX57	16.00 cps
EX58	16.00 cps
EX59	16.00 cps
EX60	16.00 cps
EX61	16.00 cps
EX62	16.00 cps
EX63	16.00 cps
EX64	16.00 cps
EX65	16.00 cps
EX66	16.00 cps
EX67	16.00 cps
EX68	16.00 cps
EX69	16.00 cps
EX70	16.00 cps
EX71	16.00 cps
EX72	16.00 cps
EX73	16.00 cps
EX74	16.00 cps
EX75	16.00 cps
EX76	16.00 cps
EX77	16.00 cps
EX78	16.00 cps
EX79	16.00 cps
EX80	16.00 cps
EX81	16.00 cps
EX82	16.00 cps
EX83	16.00 cps
EX84	16.00 cps
EX85	16.00 cps
EX86	16.00 cps
EX87	16.00 cps
EX88	16.00 cps
EX89	16.00 cps
EX90	16.00 cps
EX91	16.00 cps
EX92	16.00 cps
EX93	16.00 cps
EX94	16.00 cps
EX95	16.00 cps
EX96	16.00 cps
EX97	16.00 cps
EX98	16.00 cps
EX99	16.00 cps
EX100	16.00 cps

Figura 5- Espectro de COSY do 2-(propan-1-ol)-3-trifluormetil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4f)



Current Data Parameters

NAME	4f-13C
EXPNO	1
PROCNO	2004

F2 - Acquisition Parameters

Date_	20040204
Time	8.50
INSTRUM	nmr1
PROBHD	5 mm DNP 1H
PULPROG	zgpg30
TD	1324
SOLVENT	DMSO
NS	30
DS	10
SWH	3700.230 Hz
FIDRES	0.00040 Hz
AQ	0.136756 sec
RG	50 5
DM	134.400 uMm
DE	0.50 uMm
TE	300.0 K
SI	1.0000000000000000
PI	13.00 uMm
PT	0.0000000000000000
PL2	-0.50 dB
P2	20.00 uMm
PL3	0.50 uMm
SFO2	100.6260800 MHz
NUC2	13C
Q2	0.4000000000000000
PD	1.00 uMm
SD	0.0000000000000000
PL12	0.50 dB
SE	0.50 uMm
SFO1	400.1464000 MHz
NUC1	1H
PL1	-0.50 dB
CHRGD	OFF
FORM2	0.00 uMm
SW	0.0000000000000000

F1 - Acquisition Parameters

WDW	EM
SSB	0
SFO1	100.6260800 MHz
FIDRES	0.0000000000000000
SA	100.5760000

F2 - Processing Parameters

SI	32768
SF	400.1464000 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	0.00 Hz
GB	0
PC	1.00

F1 - Processing Parameters

SI	32768
WDW	EM
SF	100.6260800 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	0.00 Hz
GB	0

2D NMR Data Parameters

CR2	00.0000000000000000
CR3	00.0000000000000000
CR4	00.0000000000000000
CR5	00.0000000000000000
CR6	00.0000000000000000
CR7	00.0000000000000000
CR8	00.0000000000000000
CR9	00.0000000000000000
CR10	00.0000000000000000
CR11	00.0000000000000000
CR12	00.0000000000000000
CR13	00.0000000000000000
CR14	00.0000000000000000
CR15	00.0000000000000000
CR16	00.0000000000000000
CR17	00.0000000000000000
CR18	00.0000000000000000
CR19	00.0000000000000000
CR20	00.0000000000000000

Figura 6- Espectro de HMQC do 2-(propan-1-ol)-3-trifluorometil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4f)

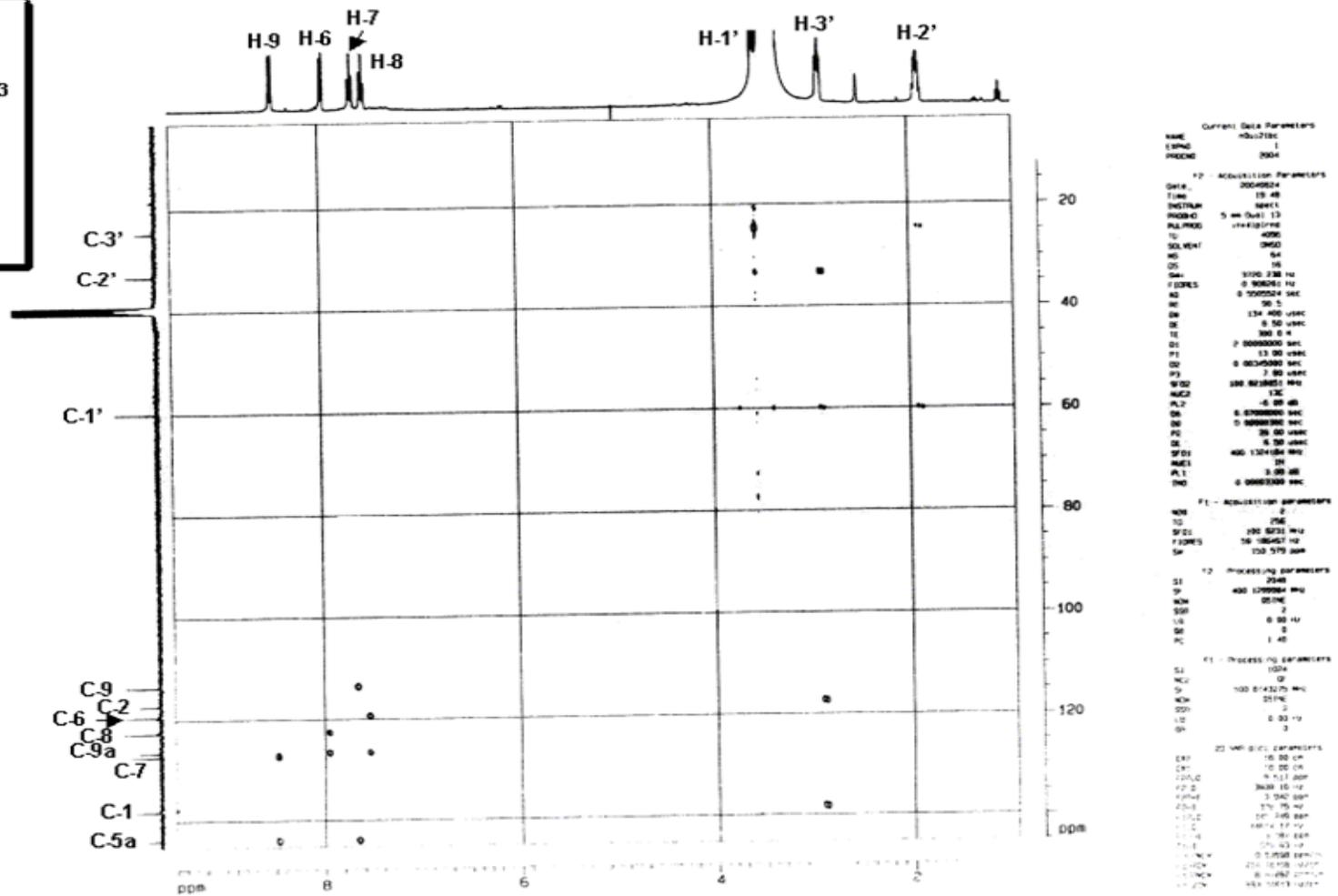
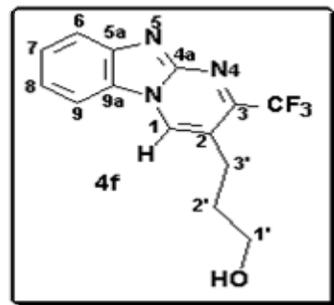


Figura 7- Espectro de HMBC do 2-(propan-1-ol)-3-trifluorometil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (**4f**)

3. Obtenção dos 3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis

Para a síntese dos 3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis foram realizadas reações de ciclocondensação entre o 2-amino-1*H*-benzimidazol (**1** ou **2**) com as 4-alcoxi-3-alquen-2-onas triclorometiladas (**5a-f**) utilizando trietilamina e os solventes indicados na tabela 6.

Todas as reações foram testadas frente ao 2-amino-1*H*-benzimidazol livre (**2**) ou na forma de brometo (**1**). Os resultados variaram de acordo com a 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-ona escolhida e estão demonstrados no esquema 24 e na tabela 6.

Esquema 24

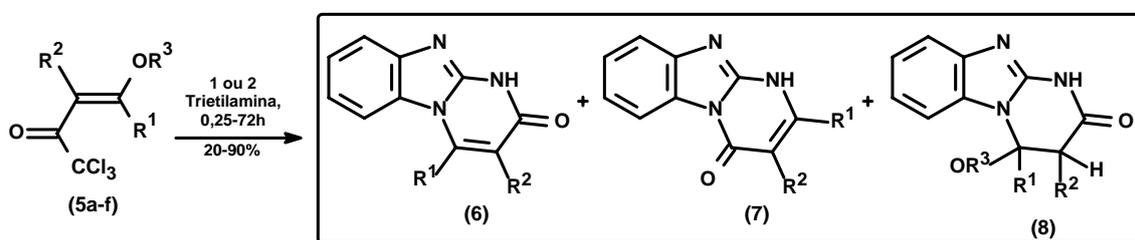


Tabela 6: Condições reacionais otimizadas para a síntese dos 3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis (**6-8 a-f**)

Reação Nº	5	R ¹	R ²	R ³	Benzimi dazol	Condição Reacional ^a	Produto ^b			Rend. ^c (%)
							6	7	8	
1	a	H	H	Et	1	Tolueno, refl., 0,5h	100	-	-	90
2	a	H	H	Et	2	Tolueno, refl., 2h	100	-	-	90
3	a	H	H	Et	1	MeCN, t.a., 0,25h	-	-	100	80
4	a	H	H	Et	2	MeCN, t.a., 0,25h	-	-	100	90
5	b	H	Me	Et	2	Tolueno, refl., 16h	70	30	-	65
6	b	H	Me	Et	2	MeCN, refl., 24h	100	-	-	20
7	c	Me	H	Me	2	Tolueno, refl., 48h	70	30	-	60
8	d	Ph	H	Me	2	Tolueno, refl., 24h	70	30	-	50
9	e	H	-(CH ₂) ₂ -		2	MeCN, refl., 2h	60	-	40	50
10	f	H	-(CH ₂) ₃ -		1	Tolueno, refl., 72h	-	-	100	25
11	f	H	-(CH ₂) ₃ -		2	MeCN, refl., 1h	100	-	-	60

^aProporção molar entre os reagentes => 1:1:1

^bProporção (%) do composto (ou isômero) isolado

^cRendimento do produto isolado

Em tolueno, não há variação apreciável, no tempo reacional, ao utilizar-se a benzimidazolina **1** ou **2**, exceto para o produto **6a**. De maneira geral, no entanto, a benzimidazolina livre (**2**) promoveu a obtenção de rendimentos mais altos (Tabela 7).

Tabela 7: Tempos reacionais e rendimentos utilizando brometo de 2-amino-1*H*-benzimidazol (**1**) ou 2-amino-1*H*-benzimidazol (**2**)

Dieletrófilo	Benzimidazol	Produto	Tempo (h)	Rendimento (%)
5a ^a	1	6a	0,5	90
5a ^a	2	6a	2	90
5b ^a	1	6b+7b (70:30)	24	25
5b ^a	2	6b+7b (70:30)	16	65
5c ^a	1	6c+7c (70:30)	48	25
5c ^a	2	6c+7c (70:30)	48	60
5d ^a	1	6d+7d (70:30)	24	14
5d ^a	2	6d+7d (70:30)	24	50
5e ^b	1	6e+8e (60:40)	48	40
5e ^b	2	6e+8e (60:40)	2	50
5f ^a	1	8f	72	25
5f ^a	2	6f	72	--- ^c
5f ^b	1	8f	8	12
5f ^b	2	6f	1	60

^aCondições Reacionais: tolueno, Et₃N, refluxo

^bCondições Reacionais: MeCN, Et₃N, refluxo

^cReação Incompleta

É importante observar que para a síntese dos 3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis, ao contrário do que foi observado para os compostos

trifluormetilados, o uso do brometo de 2-amino-1*H*-benzimidazol (**1**) não promoveu redução dos tempos reacionais. A presença do sal quaternário de amônio, de maneira geral, resultou em tempos reacionais maiores e rendimentos menores.

Nessas reações, o meio básico tem um papel importante. As experiências do NUQUIMHE na síntese de heterociclos utilizando as 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas mostram que, em meio básico, o grupamento triclorometil é eliminado pela reação do halofórmio.^{31,52,82} Durante esse trabalho foi possível observar que o grupamento $-CCl_3$ sempre é eliminado, independentemente da presença ou não de trietilamina no meio reacional. Isso, provavelmente, se deve ao fato de o 2-amino-1*H*-benzimidazol também ser uma base e, portanto, o próprio nucleófilo deve atuar como catalisador para a saída do grupamento triclorometil na ausência de trietilamina. Ainda assim, a trietilamina foi mantida no meio porque as reações mostraram-se mais limpas, ou seja, houve isolamento de produtos mais puros.

A reação entre **5f** e as duas formas do 2-amino-1*H*-benzimidazol (**1** e **2**) promoveu o isolamento de dois compostos diferentes **6f** e **8f**. O dieletrófilo **5f** frente ao dinucleófilo **1** resultou na obtenção de um composto tetracíclico aonde o pirano encontra-se fundido à pirimidina (composto **8f**). Por outro lado, a reação de **5f** com **2** promoveu a síntese do análogo acíclico de **8f**, o composto **6f**. É necessário ressaltar que, para a obtenção do composto **6f**, a escolha de tolueno como solvente não resulta em consumo total do material de partida após 72h, sendo necessária a utilização de acetonitrila para atingir a condição ideal.

Tabela 8: Condições reacionais testadas para a síntese dos compostos **6-8 a-f**^a

Reação Nº	Reagentes	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)	Produto (Proporção)
1	1+5a+Et ₃ N	Tolueno	110	0,5	90	6a
2	2+5a+Et ₃ N	Tolueno	110	2	90	6a
3	1+5a+Et ₃ N	MeCN	t.a.	0,25	82	8a
4	2+5a+ Et ₃ N	MeCN	t.a.	0,25	90	8a
5	1+5b+Et ₃ N	Tolueno	110	24	25	6b+7b (70:30)
6	2+5b+Et ₃ N	Tolueno	110	16	65	6b+7b (70:30)
7	1+5b+Et ₃ N	MeCN	85	24	20	6b
8	2+5b+Et ₃ N	MeCN	85	24	20	6b
9	1+5c+Et ₃ N	Tolueno	110	48	25	6c+7c (70:30)
10	2+5c+Et ₃ N	Tolueno	110	48	60	6c+7c (70:30)
11	2+5c+Et ₃ N	MeCN	110	48	30	6c+7c (70:30)
12	1+5d+Et ₃ N	Tolueno	110	24	14	6d+7d (70:30)
13	2+5d+Et ₃ N	Tolueno	110	24	50	6d+7d (70:30)
14	2+5d+Et ₃ N	MeCN	85	24	10	6d+7d (70:30)
15	1+5e+Et ₃ N	Tolueno	110	48	40	6e+8e (60:40)
16	2+5e+Et ₃ N	Tolueno	110	72	--- ^b	6e+8e
17	1+5e+Et ₃ N	MeCN	85	48	40	6e+8e (60:40)
18	2+5e+Et ₃ N	MeCN	85	2	50	6e+8e (60:40)
19	1+5f+Et ₃ N	Tolueno	110	72	25	8f
20	2+5f+Et ₃ N	Tolueno	110	72	--- ^b	6f
21	1+5f+Et ₃ N	MeCN	85	8	10	8f
22	2+5f+Et ₃ N	MeCN	85	1	60	6f

^aProporção molar entre os reagentes => 1:1:1

^bReação incompleta

A síntese dos compostos **6-7 b-c**, utilizando tolueno, não permitiu regioespecificidade fornecendo mistura de produtos. Esses isômeros não puderam ser separados por coluna cromatográfica ou por recristalização. No entanto, para a síntese do composto **6b**, a mudança do solvente de tolueno para acetonitrila, promoveu a obtenção de um único regioisômero. Infelizmente o rendimento caiu de 65% (tolueno) para 20% (acetonitrila). A mudança de solvente não resultou em maior seletividade entre os regioisômeros para as outras reações.

A variação do solvente também resultou em obtenção de diferentes produtos. Quando o composto **5a** reagiu com **1** ou **2** em tolueno, sob refluxo, o produto sintetizado foi a diidro-pirimidinona **6a**, por outro lado, quando o solvente foi acetonitrila, mesmo sob refluxo por 72h, o produto isolado foi a tetraidro-pirimidinona **8a**. Esse resultado deve-se, provavelmente, ao fato de que a acetonitrila, por ser mais polar que o tolueno, solvata mais eficientemente a tetraidropirimidina promovendo a estabilização do composto **8a** e permitindo o seu isolamento como único produto da reação.

A reação utilizando o composto **5e** frente a **2** não forneceu somente um produto, mas uma mistura de 60:40 entre os compostos **6e** e **8e**. As tentativas de abertura do anel do composto **8e** para a conversão em seu análogo acíclico em meio ácido (clorofórmio/H₂SO₄/refluxo), conforme experiências anteriores do grupo⁸³, foram frustradas.

Tabela 9: Propriedades físicas e rendimentos dos compostos **6-8 a-f**

Composto	Fórmula Molecular (g/mol)	Rendimento (%)^a	Característica	Ponto de Fusão (°C)
6a	C ₁₀ H ₇ N ₃ O (185,18)	90	Sólido amarelo	254-257
8a	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂ (231,25)	90	Sólido branco	339-342
6b	C ₁₁ H ₉ N ₃ O (199,21)	20	Sólido branco	284-285
6b + 7b	C ₁₁ H ₉ N ₃ O (199,21)	65	Sólido branco	--- ^b
6c + 7c	C ₁₁ H ₉ N ₃ O (199,21)	60	Sólido branco	--- ^b
6d+7d	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O (261,28)	50	Sólido branco	--- ^b
6e + 8e	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O (229,23)	50	Sólido branco	--- ^c
6f	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂ (243,26)	60	Sólido branco	267-270
8f	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂ (243,26)	25	Sólido branco	260-262

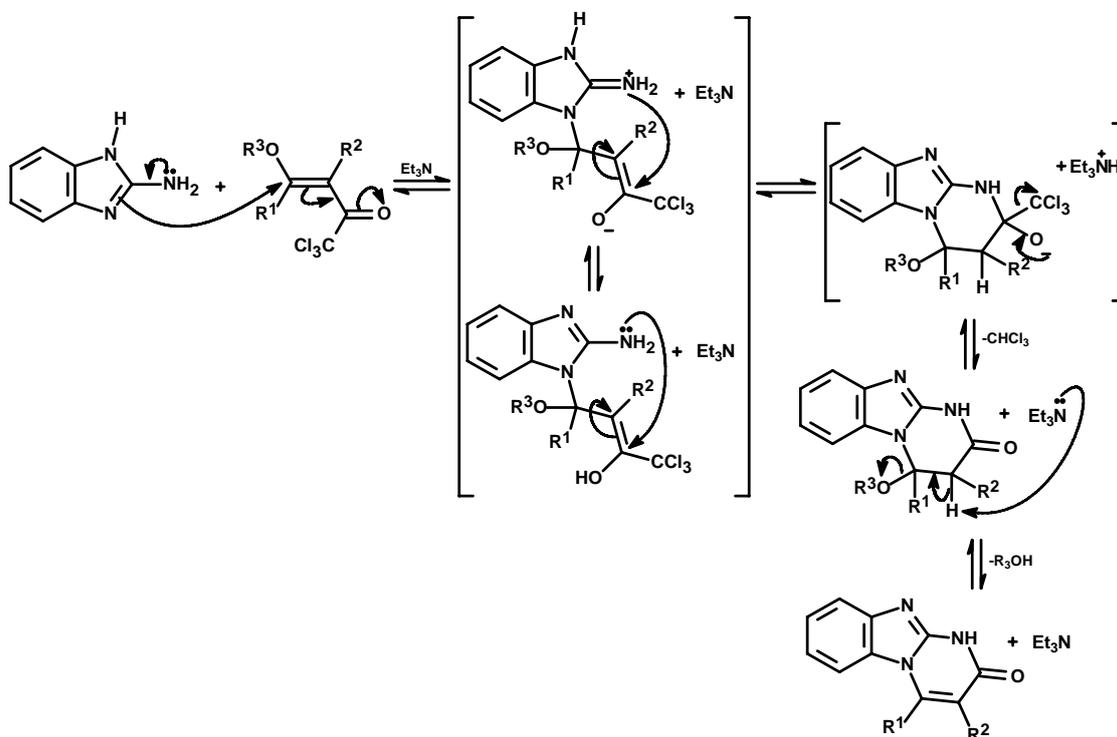
^aRendimento do produto isolado^bMistura de isômeros^cMistura de produtos

3.1. Mecanismo proposto para a reação de ciclização entre o 2-amino-1*H*-benzimidazol e as 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas (5a-f)

O mecanismo proposto para a reação de ciclocondensação entre as 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas (**5a-f**) e o 2-amino-1*H*-benzimidazol, em meio básico, está representado no esquema 25. Primeiramente, ocorre o ataque nucleofílico da dupla ligação da porção imidazólica do benzimidazol ao carbono olefínico β do eletrófilo, resultando em um intermediário acíclico que não pôde ser isolado. A seguir, ocorre o ataque nucleofílico do nitrogênio livre do benzimidazol ao carbono do enol com a formação do anel tetraidropirimidínico triclorometil substituído o qual também não pôde ser isolado. Posteriormente, deve haver a regeneração da carbonila e eliminação do grupamento triclorometil através da reação do halofórmio catalisada por base. Em determinadas condições, algumas tetraidropirimidinonas foram suficientemente estáveis para serem isoladas e analisadas (Tabela 6).

Alternativamente algumas metodologias possibilitaram o isolamento dos 3,4-diidro-3-oxo-piimido[1,2-*a*]benzimidazóis (**6a-f**) sem o isolamento das tetraidropirimidinonas. Portanto, seguindo o mesmo mecanismo as tetraidropirimidinonas não isoladas perdem o grupamento alcoxi, na forma de álcool, para gerar os 3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis (**6a-f**) com a regeneração do meio básico.

Esquema 25: Mecanismo proposto para a formação dos regioisômeros principais



Algumas reações de síntese dos 3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazóis não foram regioseletivas possibilitando o isolamento de regioisômeros em uma proporção de 70:30 entre eles. O ataque do nitrogênio que se encontra no anel benzimidazolínico ao carbono mais eletrofílico das 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-alken-2-onas (**5a-f**) ainda é preferencial, conforme indicam os dados de RMN. No entanto, também é possível observar a formação dos produtos resultantes do ataque nucleofílico do nitrogênio livre ao carbono β de alguns 1,3-dieletrófilos. No esquema 26, está representado o mecanismo para a formação desses regioisômeros minoritários (**7b-d**).

Esquema 26: Mecanismo proposto para a formação dos regioisômeros minoritários

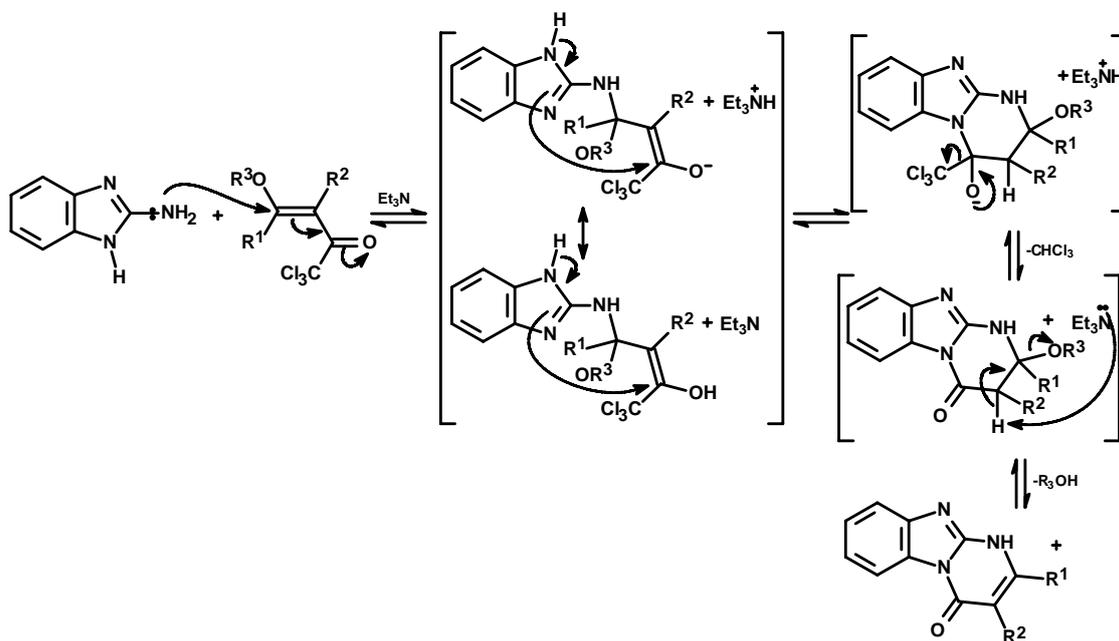
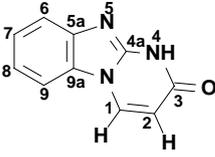
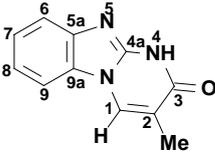
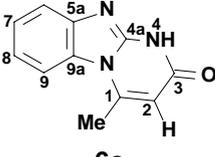
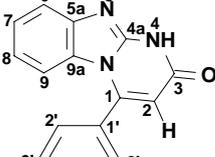
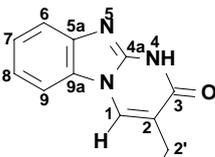
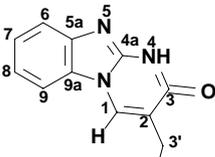
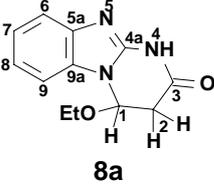
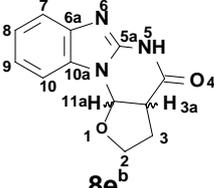
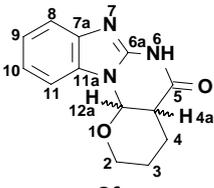


Tabela 10: Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos **6-8 a-f**^a

Composto	RMN ^1H (DMSO/TMS) δ ppm (m, n ^o H, J = Hz, identificação)	RMN ^{13}C (DMSO/TMS) δ ppm (m, J = Hz, identificação)
 <p>6a</p>	9,79 (d, 1H, J = 7,3, H-1); 8,42 (d, 1H, J = 8,2, H-9); 7,94 (d, 1H, J = 8,2, H-6); 7,77 (d, 1H, J = 7,3, H-2); 7,63 (t, 1H, J = 7,2, H-7); 7,53 (t, 1H, J = 7,3, H-8)	161,1 (C-3); 147,2 (C-4a); 143,4 (C-5a); 138,8 (C-1); 127,1 (C-7); 126,8 (C-9a); 123,2 (C-8); 119,1 (C-6); 113,7 (C-9); 102,9 (C-2)
 <p>6b</p>	12,57 (s, 1H, N-H); 8,73 (s, 1H, H-1); 7,85 (d, 1H, J = 7,0, H-9); 7,50 (d, 1H, J = 7,2, H-6); 7,33-7,19 (m, 2H, H-8 + H-7); 2,00 (s, 3H, Me)	162,9 (C-3); 147,1 (C-4a); 140,4 (C-5a); 130,5 (C-1); 128,3 (C-9a); 123,8 (C-7); 120,8 (C-8); 116,8 (C-6); 113,9 (C-2); 109,9 (C-9); 13,2 (Me).
 <p>6c</p>	12,70 (s, 1H, N-H); 8,38 (d, 1H, J = 8,0, H-9); 7,53 (d, 1H, J = 8,0, H-6); 7,43 (t, 1H, J = 7,6, H-8); 7,29 (t, 1H, J = 7,8, H-7); 5,84 (s, 1H, H-2); 2,31 (s, 3H, Me)	159,2 (C-3); 148,2 (C-4a + C-5a); 126,7 (C-9a + C-1); 125,4 (C-7); 121,2 (C-8); 115,0 (C-6); 113,5 (C-9); 98,4 (C-2); 21,6 (Me).
 <p>6d</p>	12,97 (s, 1H, NH); 8,49 (d, 1H, J = 8,0, H-9); 8,15-8,10 (m, 2H, H-6 + H-7); 7,49-7,52 (m, 6H, H-8 + Ph); 6,63 (s, 1H, H-2)	160,6 (C-3); 159,8 (C-1'); 149,5 (C-4a); 137,0 (C-5a); 130,6 (C-1); 130,2 (C-4'); 129,0 + 128,6 + 128,4 127,0 (aromáticos C-2'a, C-2'b, C-3'a e C-3'b); 126,2 (C-7); 125,7 (C-9a); 121,8 (C-8); 115,7 (C-6); 111,0 (C-9); 97,1 (C-2).
 <p>6e^b</p>	7,89 (s, 1H, H-2); 3,62 (t, 2H, H-1'); 2,65 (t, 2H, H-2')	159,4 (C-3); 59,5 (C-1'); 30,2 (C-2').
 <p>6f</p>	11,70 (s, 1H, N-H); 7,80 (s, 1H, H-1); 7,43-7,39 (m, 2H, H-6 + H-9); 7,09-7,04 (m, 2H, H-7 + H-8); 4,04 (t, 2H, J = 4,8, H-1'); 2,31 (t, 2H, J = 6,0, H-3'); 1,84 (qui, 2H, J = 5,0 H-2')	167,2 (C-3); 153,3 (C-1 + C-7); 147,8 (C-4a + C-5a); 120,9 (C-6 + C-8 + C-7 + C-9a); 113,7 (C-9); 108,6 (C-2); 66,1 (C-1'); 20,7 (C-3'); 18,9 (C-2')

 <p>8a</p>	<p>11,63 (s, 1H, N-H); 7,58 (dd, 1H, $J = 3,6\text{Hz}$, H-9); 7,43 (dd, 1H, $J = 3,7\text{Hz}$, H-6); 7,18-7,14 (m, 2H, H-7 e H-8); 6,00 (m, 1H, H-1); 3,71-3,67 (m, 1H, OCH₂); 3,41-3,38 (m, 1H, OCH₂); 3,32-3,27 (m, 1H, H-2); 2,82-2,50 (m, 1H, H-2); 1,02 (t, 3H, $J = 7,0\text{Hz}$, Me)</p>	<p>167,2 (C-3); 147,3 (C-4a); 141,6 (C-5a); 132,9 (C-9a); 122,1 (C-7); 121,4 (C-8); 117,6 (C-6); 109,4 (C-9); 77,6 (C-1); 64,1 (OCH₂); 37,7(C-2); 14,9 (Me)</p>
 <p>8e</p>	<p>6,29 (d, 1H, H-11a); 4,04 (qua, 1H; H-2a); 3,89 (qua, 1H, H-2b); 3,70-3,66 (m, 1H; H-3a); 2,57-2,48 (m, 1H, H-3a); 2,34 (m., 1H, H-3b).</p>	<p>168,7 (C-4); 84,0 (C-11a); 67,0 (C-2); 43,9 (C-3a); 29,4 (C-3).</p>
 <p>8f</p>	<p>11,70 (s, 1H, NH); 7,49 (dd, 1H, $J = 7,6$, H-11); 7,43 (dd, 1H, $J = 7,6$, H-8); 7,15-7,13 (m, 2H, H-9 + H-10); 5,92 (d, 1H, $J = 3,6$, H-12a); 3,86 (m, 1H, H-2); 3,73 (m, 1H, H-2); 3,20 (m, 1H; H-4a); 2,49-2,45 (m, 1H, H-4); 1,81 (m, 1H; H-4); 1,45 (m, 2H, H-3)</p>	<p>168,5 (C-5); 147,4 (C-6a); 141,8 (C-7a); 131,8 (C-11a); 122,1 (C-9); 121,2 (C-10); 117,4 (C-8); 109,1 (C-11); 77,6 (C-12a); 66,5 (C-2); 39,2 (C-4a); 21,6 (C-4); 21,4 (C-3)</p>

^aEspectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 com SF 400,13MHz para ¹H e SF 100,62MHz para ¹³C

^bDados incompletos devido a impossibilidade de atribuição dos sinais da mistura dos compostos

Para análise dos dados de RMN foram selecionados os espectros dos compostos **6f** e **8f**.

Na figura 8, está representado o espectro de ¹H do composto **6f**. Podemos notar um sinal largo com integração um e deslocamento químico de 11,70 ppm referente ao N-H da pirimidinona. Com deslocamento de 7,80 ppm, observa-se o singlete atribuído ao H-1 pirimidínico. Em seguida, observam-se dois multipletos, representando dois hidrogênios cada, na região entre 7,73-7,04 ppm. Esses sinais são atribuídos aos hidrogênios aromáticos da porção benzo do tricyclo. Os hidrogênios da cadeia lateral podem ser encontrados em uma região de campo mais alto. H-1' está localizado em uma região típica de hidrogênios ligados à álcoois como um tripleto de deslocamento igual a 4,04 ppm. H-2' e H-3' aparecem muito próximos, porém com multiplicidades diferentes. H-2' é um quinteto com deslocamento igual a 1,84 ppm e H-3' é um tripleto mais desblindado que aparece na região de 2,31 ppm.

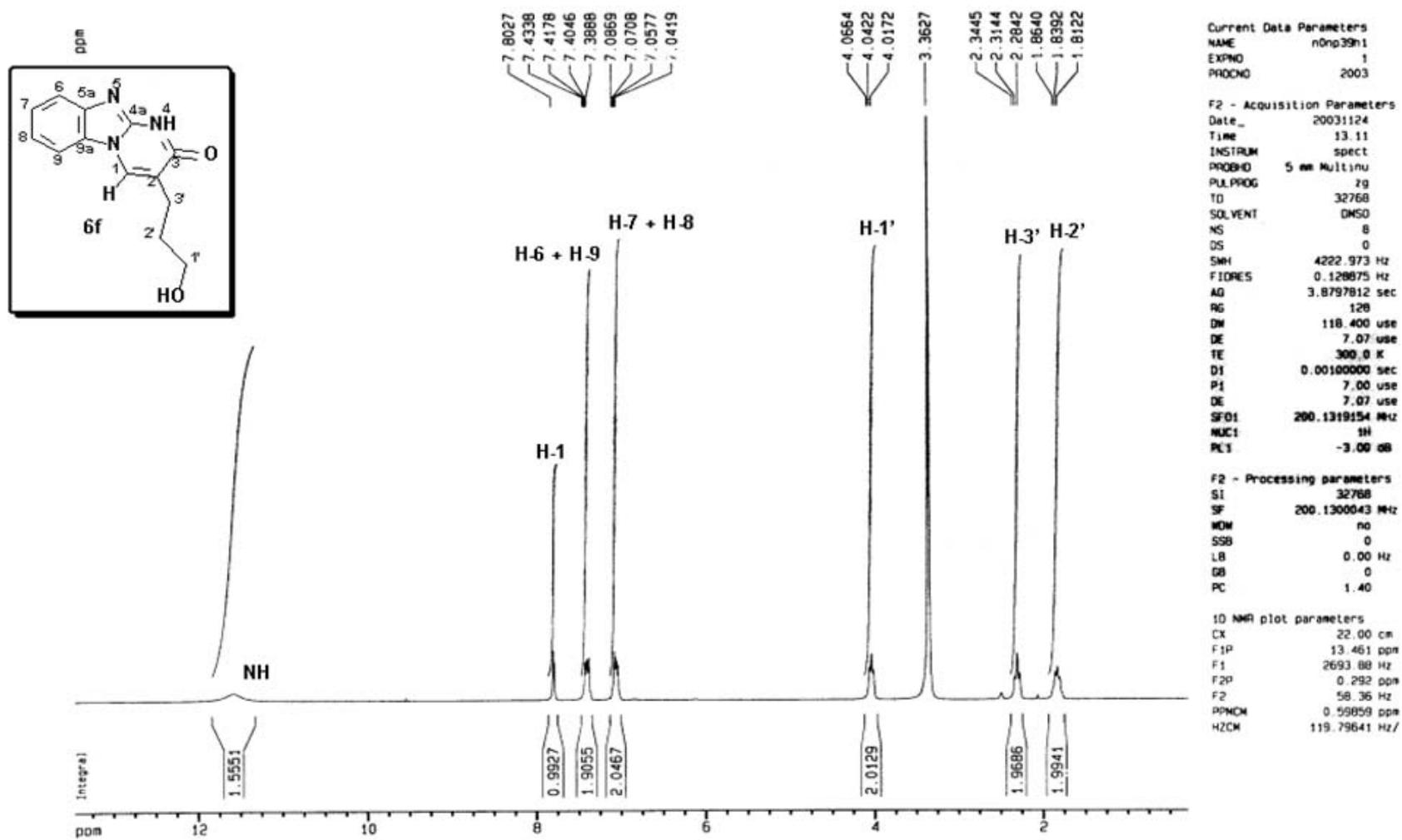


Figura 8- Espectro de ^1H do 3,4-dihidro-2-(propan-1-ol)-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (6f)

Na figura 9, está representado o espectro de ^{13}C do composto **6f**. Seguindo a mesma seqüência de todos os espectros das diidro-pirimidinas foram atribuídos os sinais desse composto. Através da análise do espectro pode-se observar que há uma grande equivalência química entre os carbonos aromáticos. Com deslocamento de 167,2 ppm observa-se o sinal de um carbono não hydrogenado. Esse sinal é referente ao carbono carbonílico, C-3. Na seqüência têm-se os carbonos C-1 e C-7 os quais aparecem com mesmo deslocamento, 153,3 ppm. C-4a e C-5a têm deslocamento de 147,8 ppm. C-6, C-8, C-9 e C-9a são, por coincidência, quimicamente equivalentes, com deslocamento de 120,9 ppm. Outro sinal de carbono desidrogenado aparece em 108,6 ppm representando o C-2. Em campo mais alto estão os carbonos da cadeia lateral. C-1' tem deslocamento de 66,1 ppm, C-3' de 20,7 ppm e C-2' de 18,9 ppm.

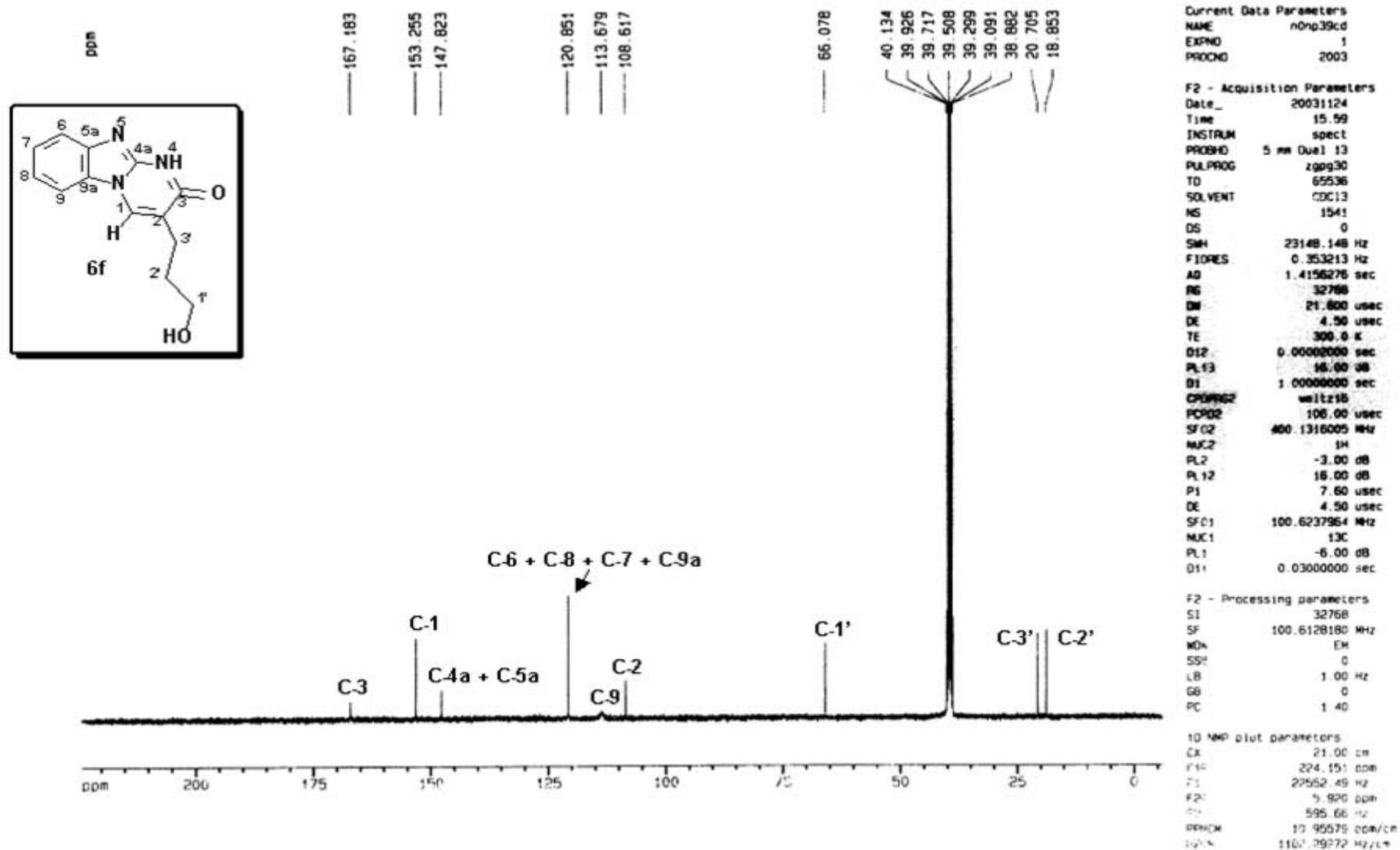


Figura 9-Espectro de ¹³C do 3,4-dihidro-2-(propan-1-ol)-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (6f)

Os espectros de ^1H e ^{13}C do composto **8f** estão apresentados nas figuras 10 e 11 respectivamente. Analisando-se os picos da figura 10 observa-se um sinal alargado em 11,70 ppm. Esse tipo de sinal, alargado e bem desblindado, é típico de N-H. Na região dos aromáticos (7,50-7,13 ppm) encontram-se dois dubletos com integração um e um multipletos com integração igual a dois. A esses sinais estão relacionados os hidrogênios H-11, H-8, H-9 e H-10, respectivamente. Em 5,92 ppm, encontra-se o sinal de H-12a, como um dubleto com constante de acoplamento pequena ($J = 3,8$ Hz). Experiências anteriores dentro do NUQUIMHE⁵² mostram que, para compostos desse tipo, uma constante de acoplamento tão pequena está relacionada ao acoplamento *cis* entre os hidrogênios vizinhos e, portanto, os anéis pirano e pirimidina estão em uma relação *cis* (relação axial-equatorial entre os hidrogênios).

O fato de o composto **8f** apresentar carbonos quirais faz com que os hidrogênios ligados ao mesmo carbono não sejam quimicamente equivalentes, são hidrogênios diastereotópicos. Para atribuir cada sinal ao hidrogênio correspondente foi necessária a realização de um experimento de COSY e HMQC (Figuras 12-14).

O composto **8f** é um análogo cíclico de **6f**, porém os seus dados de RMN são bem distintos. No espectro de ^{13}C do composto **6f**, os sinais dos carbonos aromáticos aparecem sobrepostos, já o composto **8f** tem todos os seus carbonos bem definidos.

O sinal do carbono carbonílico é o mais desblindado dentro do espectro e encontra-se a 168,5 ppm. Os carbonos desidrogenados C-6a, C-7a e C-11a aparecem em seqüência com deslocamentos químicos de 147,4, 141,8 e 131,8 ppm, respectivamente. Os carbonos C-9 e C-10 aparecem muito próximos em 122,1 e 121,2 ppm seguidos dos C-8 e C-11 (117,4 e 109,1 ppm). Os C-12a e C-2 encontram-se na região de éteres, pois estão α ao oxigênio do pirano (77,6 e 66,5 ppm). O C-4a tem deslocamento de 39,2 ppm e encontra-se junto aos sinais do septeto do DMSO. O C-3 e o C-4 estão muito próximos com deslocamento químico de 21,4 e 21,6 ppm respectivamente. A atribuição dos carbonos foi feita através das correlações observadas no COSY e HMQC.

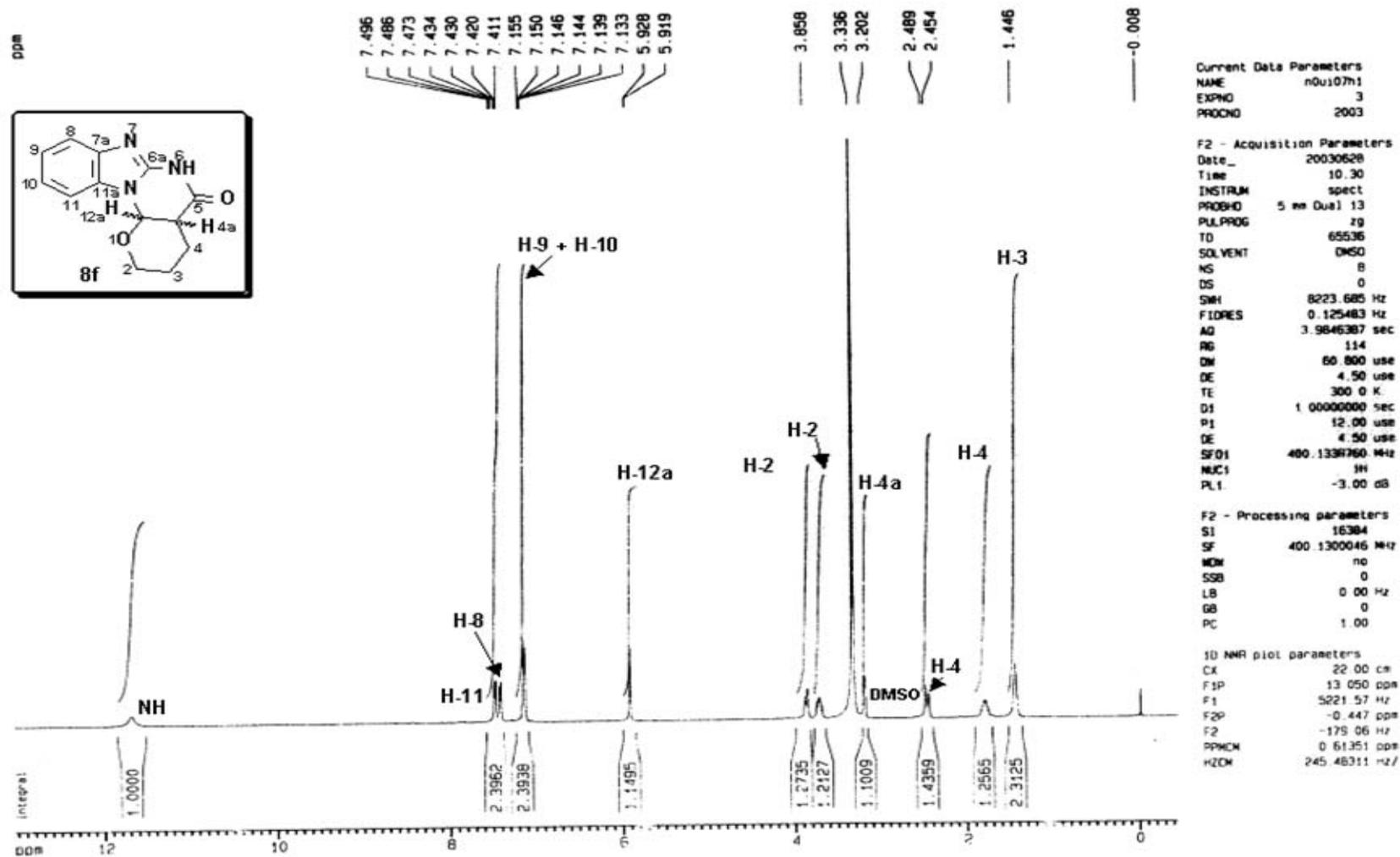


Figura 10- Espectro de ^1H do 1*H*-1,2,3,4-tetraidro-3-oxo-1,2,1',2',3',4'-hexaidropirano[2',3':5,6]pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (**8f**)

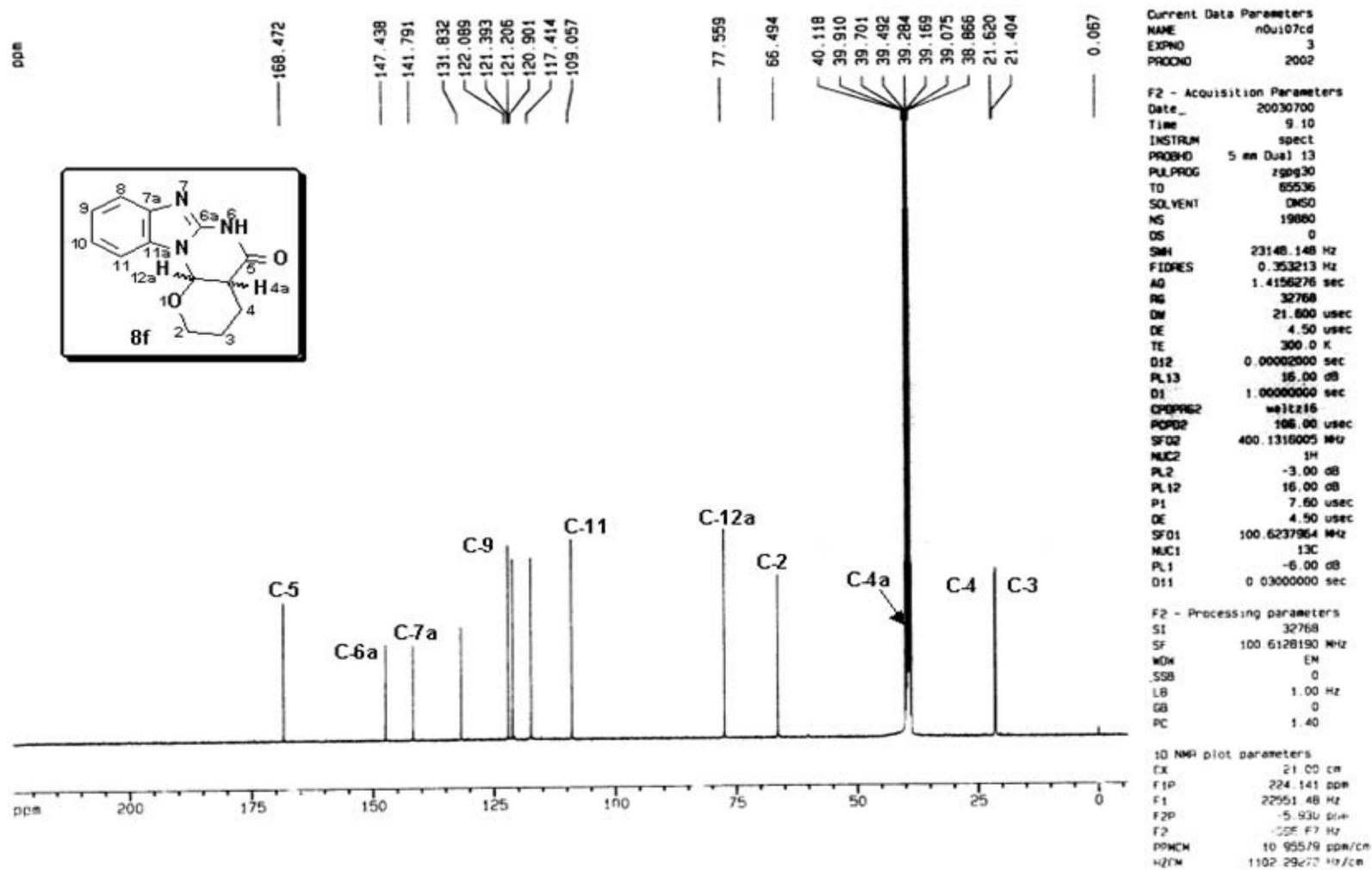


Figura 11- Espectro de ^{13}C do 1*H*-1,2,3,4-tetraidro-3-oxo-1,2,1',2',3',4'-hexaidropirano[2',3':5,6]pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (**8f**)

Utilizando o HMQC (Figuras 13 e 14) foi possível identificar quais os pares de sinais, no espectro de hidrogênio, que representavam os hidrogênios diastereotópicos. Através do experimento de COSY (Figura 12) foi possível identificar as correlações entre os hidrogênios.

Primeiramente foi avaliado o espectro de HMQC. A atribuição dos sinais que representam os hidrogênios diastereotópicos é simples, basta observar quando dois sinais de hidrogênio correlacionam com um sinal de carbono. Isso significa que os hidrogênios estão ligados ao mesmo carbono, mas possuem deslocamentos químicos diferentes, não são quimicamente equivalentes. Os pares de sinais estão a 3,86 e 3,73 ppm e a 2,47 e 1,81 ppm (Figura 13). A partir do experimento de HMQC também foi possível atribuir o deslocamento de C-12a (77,6 ppm), uma vez que, H-12a já havia sido atribuído previamente por ser o único dubleto fora da região dos aromáticos com integração um. Os sinais do anel benzênico foram atribuídos segundo a tendência dos espectros de ^1H dos 3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazóis, H-11 mais desblindado que H-8 e H-9 mais desblindado que H-10. Os sinais dos carbonos referentes a esses hidrogênios foram designados através do HMQC. O espectro de COSY foi observado para que pudessem ser atribuídos os sinais dos CH_2 do pirano e de H-4a. A atribuição de H-4a é simples, pois é o único hidrogênio com o qual H-12a deve estar correlacionado. Portanto, H-4a é um multiplete que se encontra em 3,20 ppm. Além de H-12a, somente H-4 deve acoplar com H-4a. Sendo assim, H-4, desdobrado em dois sinais, tem deslocamentos iguais a 2,47 ppm e 1,81 ppm. H-4 também acopla com H-3 e esses hidrogênios podem ser vistos como um único multiplete em 1,45 ppm, ou seja, os dois hidrogênios de C-3 são quimicamente equivalentes. H-3 deve apresentar correlação com H-2 e dessa forma foi atribuído o deslocamento de 3,86 e 3,73 ppm para os dois sinais de H-2, respectivamente. Os deslocamentos dos carbonos correspondentes aos hidrogênios atribuídos através do COSY foram identificados através do HMQC.

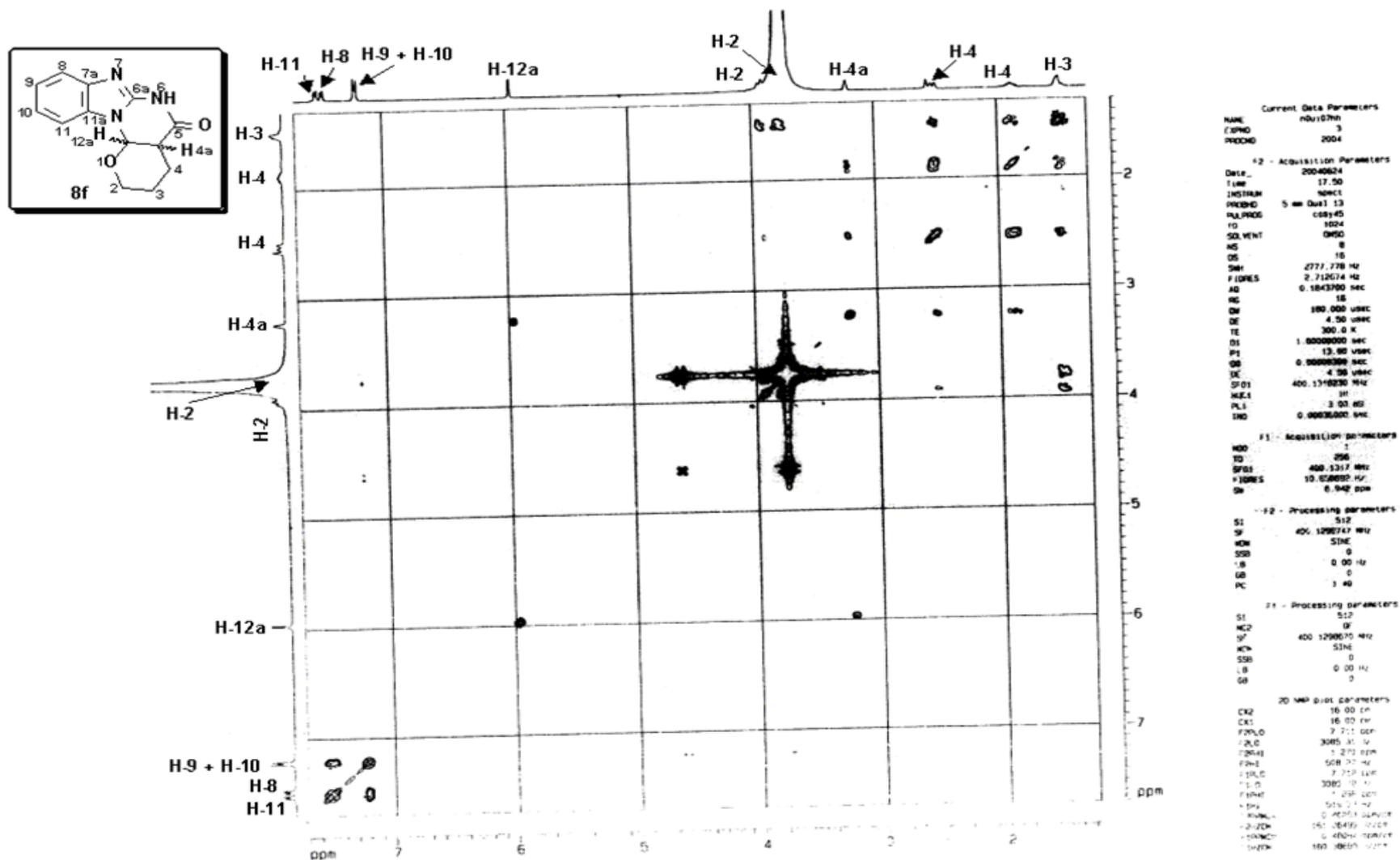


Figura 12- Espectro de COSY do 1H-1,2,3,4-tetraidro-3-oxo-1,2,1',2',3',4'-hexaidropirano[2',3':5,6]pirimido[1,2-a]benzimidazol (8f)

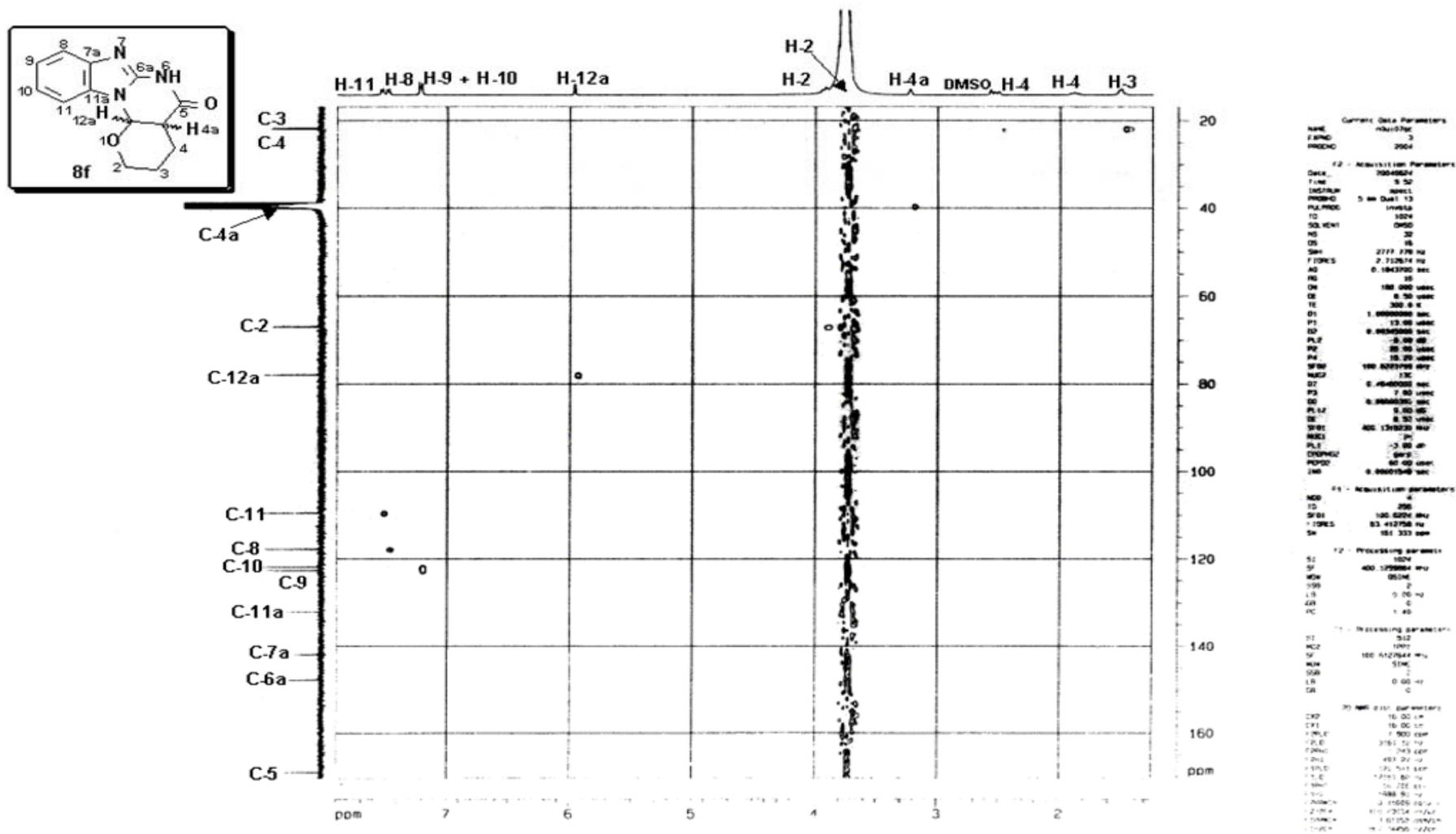


Figura 13- Espectro de HMQC do 1*H*-1,2,3,4-tetraidro-3-oxo-1,2,1',2',3',4'-hexaidropirano[2',3':5,6]pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (**8f**)

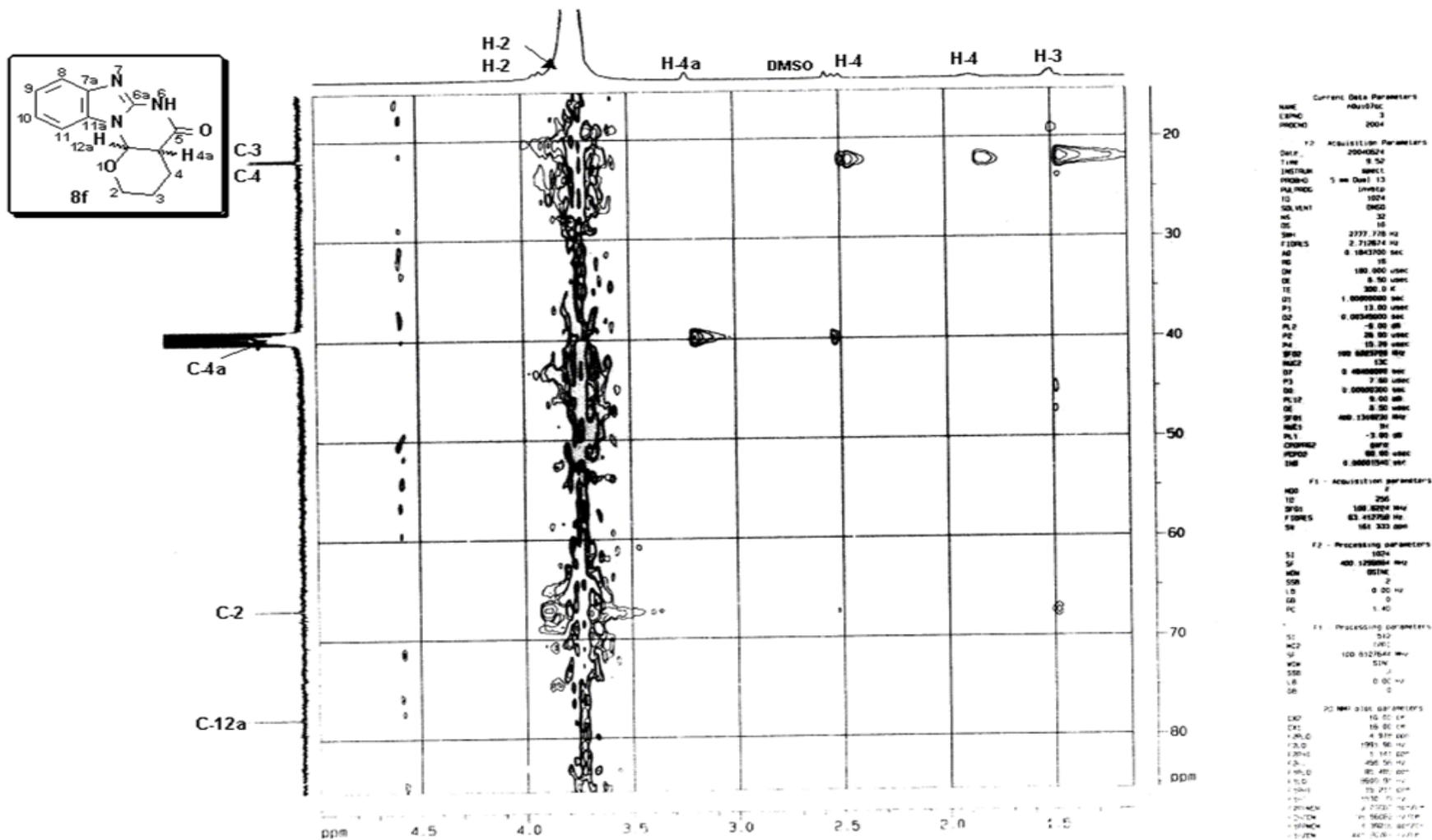


Figura 14- Expansão do espectro de HMQC do 1*H*-1,2,3,4-tetraidro-3-oxo-1,2,1',2',3',4'-hexaidropirano[2',3':5,6]pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (**8f**)

4. Análise estrutural dos pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis por RMN

Os pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis obtidos através da ciclondensação de 2-amino-1*H*-benzimidazol com compostos 1,3-dieletrófilicos podem resultar em dois regioisômeros, I e II (Figura 15).

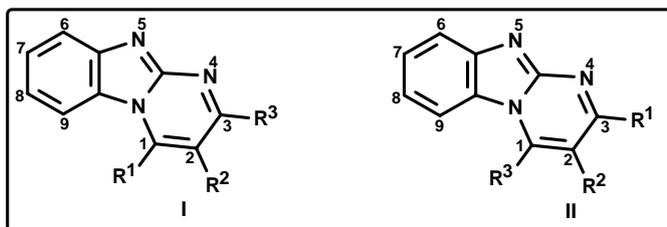


Figura 15: Estruturas dos possíveis regioisômeros formados a partir da ciclocondensação entre o 2-amino-1*H*-benzimidazol e compostos 1,3-dieletrófilicos

Os compostos sintetizados nesse trabalho apresentam a estrutura I como produto exclusivo ou majoritário. Isso pode ser comprovado pelo espectro de RMN de ¹H onde o substituinte R¹ encontra-se mais desblindado do que o esperado. Essa desblindagem pode ser justificada pelo efeito anisotrópico da porção benzo dessas estruturas.¹⁹ Esse efeito é visualizado melhor quando R¹ = H porque o sinal, que deveria estar na região próxima aos aromáticos ($\delta \approx 8,00\text{ppm}$), encontra-se bastante deslocado para campo baixo ($\delta = 9,91\text{ ppm}$ para **4a** e $\delta = 9,79\text{ ppm}$ para **6a**).

O H-9 também encontra-se mais desblindado do que o esperado. Há uma série de autores^{64,65,68,72,74} que justificam o deslocamento de H-9 para campo baixo ao efeito anisotrópico de desblindagem da carbonila para os oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis. Sendo assim, atribuem a estrutura II aos seus compostos. Contudo, não é aconselhável atribuir-se a estrutura definitiva de um composto respaldado por apenas uma evidência. Artigos mais recentes mostram que compostos do tipo I também possuem o H-9 mais desblindado que H-6, H-7 e H-8 baseados em experimentos de NOE.⁷⁶⁻⁷⁸

Outro fenômeno que contribui para a atribuição da estrutura I é o de compressão estérica entre os substituintes R¹ e H-9. Apesar de nenhum

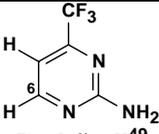
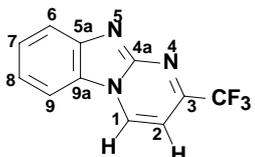
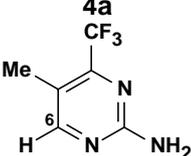
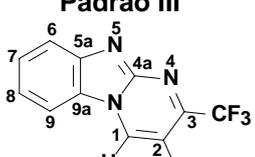
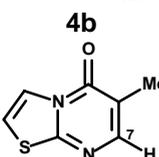
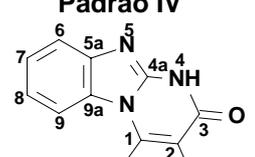
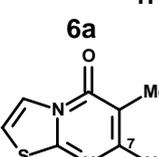
trabalho mencionar esse efeito, ele aparece de forma clara através da desblindagem dos hidrogênios e blindagem dos carbonos envolvidos (posições 1 e 9). Assim, enquanto que, em anéis pirimidínicos, o C-6 (C-1 nos pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis) normalmente apresenta deslocamento de aproximadamente 161,4 ppm (padrão II, tabela 12) no composto **4a**, por exemplo, o deslocamento é de 139,4 ppm. Da mesma forma, o C-9 do composto **4a** é 113,4 ppm, mais blindado que o carbono correspondente do benzimidazol (padrão I, tabela 11).

Tabela 11: Deslocamento químico de ^1H e ^{13}C para as posição 9 do sistema 3-trifluormetil(oxo)-pirimido[1,2-*a*]benzimidazolínico em relação ao deslocamento químico do da posição 7 do 1-metil-2-amino-1*H*-benzimidazol (**Padrão I**)^a

Composto	H-n DMSO/TMS δ ppm	C-n DMSO/TMS δ ppm
<p>Padrão I</p>	7,70 (H-7)	115,4 (C-7)
<p>4a</p>	8,48 (H-9)	113,4 (C-9)
<p>4b</p>	8,35 (H-9)	113,1 (C-9)
<p>6a</p>	8,42 (H-9)	113,7 (C-9)
<p>6b</p>	7,85 (H-9)	109,9 (C-9)

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

Tabela 12: Deslocamento químico de ^1H e ^{13}C para a posição 1 do sistema 3-trifluormetil(oxo)-pirimido[1,2-*a*]benzimidazolínico em relação ao deslocamento correspondente da 2-amino-pirimidina (padrões II e III) e do 6-metil-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona (padrão IV)^a

Composto	H-n DMSO/TMS δ ppm	C-n DMSO/TMS δ ppm
 <p>Padrão II⁴⁹</p>	8,5 (H-6)	161,4 (C-6)
 <p>4a</p>	9,91 (H-1)	139,4 (C-1)
 <p>Padrão III⁴⁹</p>	8,2 (H-6)	161,3 (C-6)
 <p>4b</p>	9,74 (H-1)	137,8 (C-1)
 <p>Padrão IV⁸⁴</p>	7,93 (H-7)	160,6 (C-7)
 <p>6a</p>	9,79 (H-1)	138,8 (C-1)
 <p>Padrão IV⁸⁴</p>	7,93 (H-7)	160,6 (C-7)
 <p>6b</p>	8,73 (H-1)	130,5 (C-1)

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

Em um trabalho recente, Balenkova e col.⁷⁷ sintetizaram o composto **4a** e atribuíram a estrutura **I** ao mesmo através da realização de experimentos de NOE. Os dados de ^1H e ^{13}C conferem com os obtidos nesse trabalho.

Ainda que as justificativas acima indiquem com relativa segurança o regioisômero correto foi feito um experimento de NOESY (Figura 16) do composto **4b** para garantir a atribuição precisa da estrutura dos compostos. A interação entre H-1 e H-9 é clara.

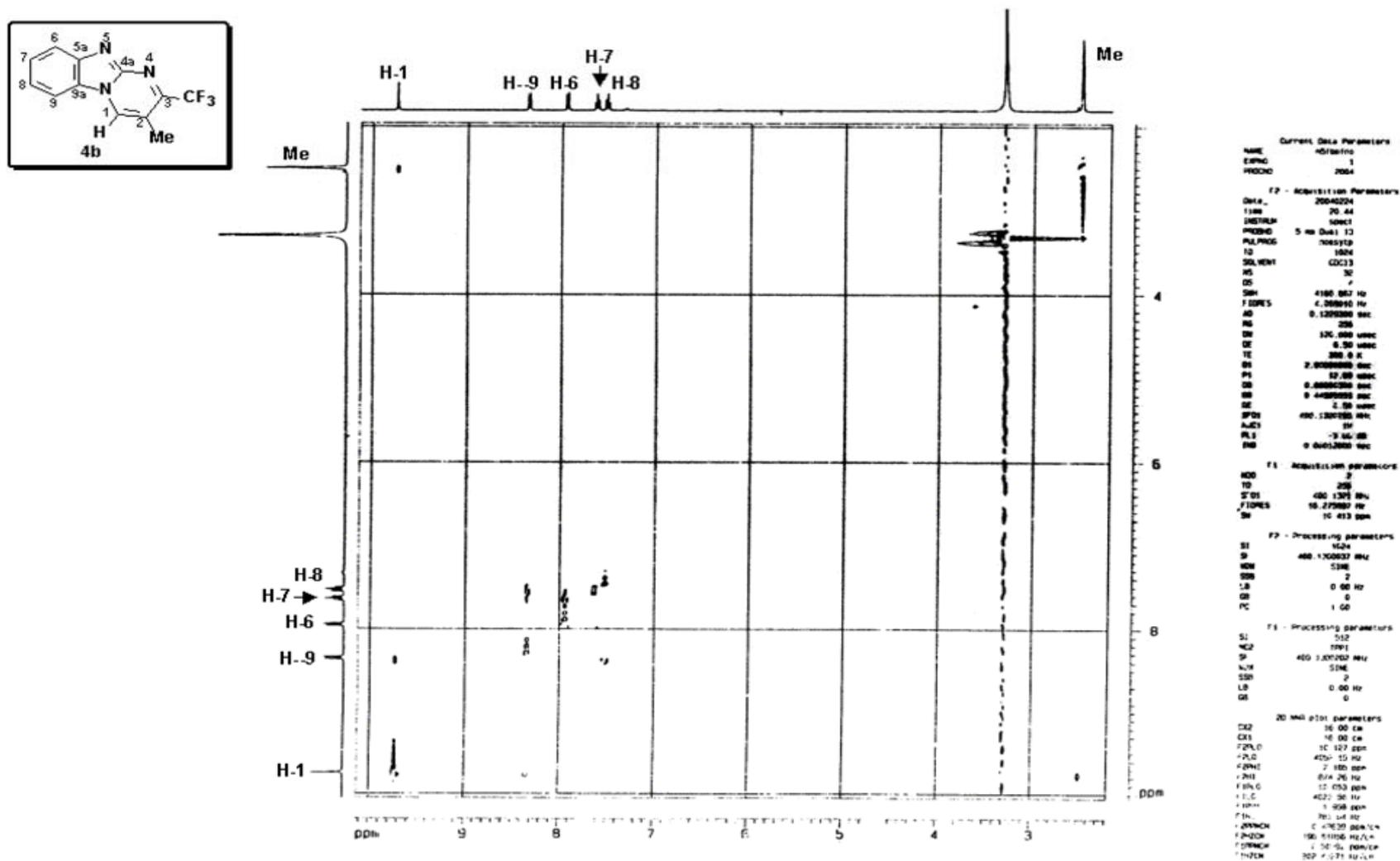


Figura 16- Espectro de NOESY do 2-metil-3-trifluorometil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4b)

5. Derivatizações do 3,4-diidro-3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (6a) e do 3,4-diidro-2-(propan-1-ol)-3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (6f)

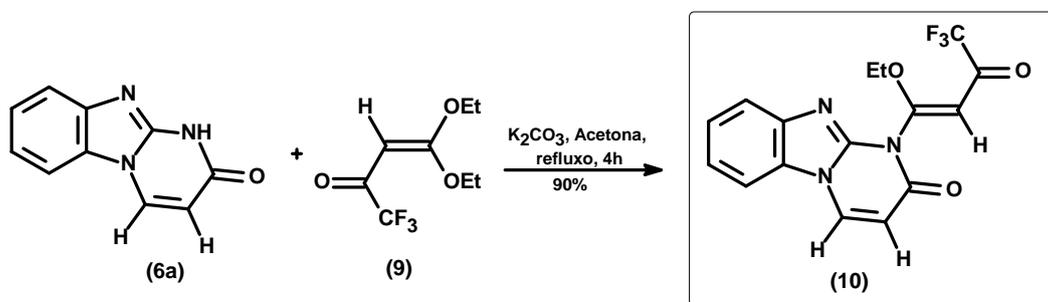
A derivatização de compostos consiste na realização de pequenas modificações na molécula através da inserção de novos grupos funcionais, de reações de oxidação, de redução, ...

Devido à dificuldade de solubilização dos compostos sintetizados nesse trabalho foram realizadas reações de derivatização de alguns deles a fim de promover modificações nas propriedades físicas dos mesmos.

5.1. Reação de *N*-alquilação do 3,4-diidro-3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (6a)

Foi realizada uma reação de *N*-alquilação do 3,4-diidro-3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (6a) frente ao composto 9 (Esquema 27). A inserção do composto 9 na molécula possibilita a realização de reações de ciclização posteriores frente a uma série de dinucleófilos.

Esquema 27

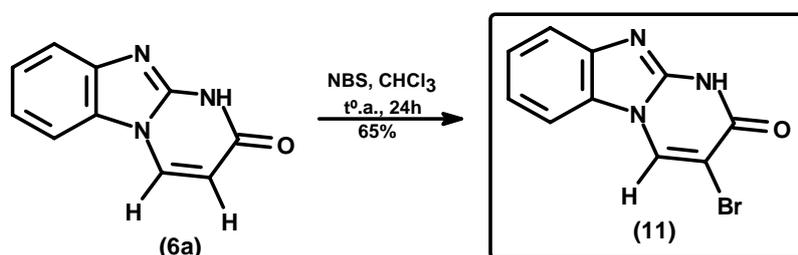


A condição reacional empregada (carbonato de potássio em acetona) foi a mesma utilizada por Correia, em sua tese de doutorado de 2003, para a alquilação das 4-tricloro(fluor)metil-1,2-diidropirimidinonas.⁸⁵

5.2. Reação de bromação do 3,4-diidro-3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (6a)

A bromação do composto **6a** foi realizada com *N*-bromo succinimida (NBS) em clorofórmio por 24h à temperatura ambiente (Esquema 28). Ao término do tempo reacional, o solvente foi evaporado à metade e o sólido residual foi filtrado. O produto foi lavado com água quente a fim de que toda a succinimida fosse eliminada. A pirimidina bromada foi obtida na forma de um sólido amarelo, puro e com bons rendimentos (65%).

Esquema 28

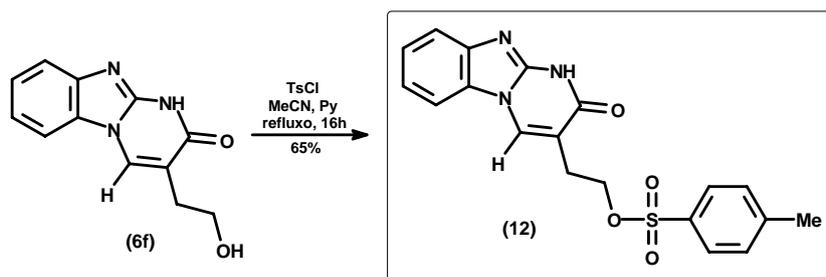


Testes com bromo elementar, em diclorometano, para a bromação da pirimidinona (**6a**) também foram realizados. As reações em pequena escala (1mmol) foram bem-sucedidas, no entanto, quando a quantidade dos reagentes foi aumentada em dez vezes houve o isolamento de uma mistura de material de partida e produto em uma proporção em torno de 1:1 após 72h.

5.3. Reação de *N*-alquilação do 3,4-diidro-2-(propan-1-ol)-3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (6f)

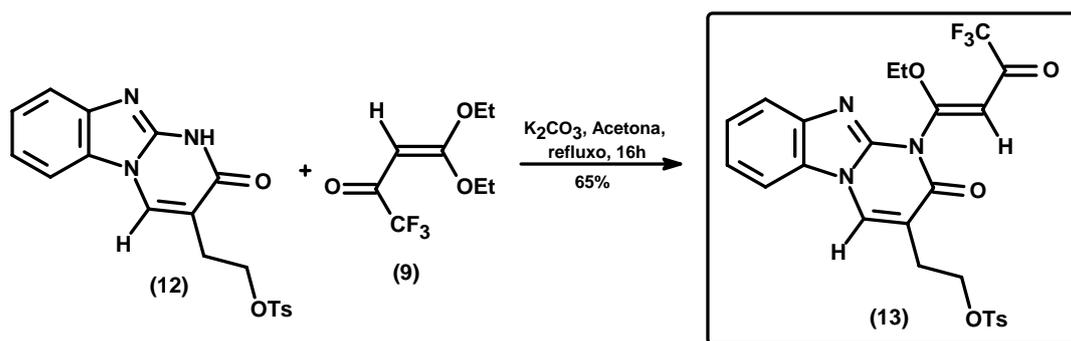
Para a realização das reações de *N*-alquilação do composto **6f** foi necessário derivatizar o oxigênio da posição 1' a fim de serem evitadas reações de *O*-alquilação interferentes. O álcool foi derivatizado através de uma reação de tosilação utilizando cloreto de *p*-toluenosulfonila em quantidade equimolar e um leve excesso (1,1) da base, piridina. O solvente escolhido foi acetonitrila e a temperatura foi mantida a 85°C por 16h (Esquema 29).

Esquema 29



Foi realizada uma reação de *N*-alquilação do 3,4-diidro-2-(propan-1-tosil)-3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (**12**) frente composto **9** (Esquema 30). A inserção do composto **9** na molécula possibilita a realização de reações de ciclização posteriores frente a uma série de dinucleófilos.

Esquema 30



A condição reacional empregada (carbonato de potássio em acetona) foi a mesma utilizada por Correia, em sua tese de doutorado de 2003, para a alquilação das 4-tricloro(fluor)metil-1,2-diidropirimidinonas.⁸⁵

6. Estudo da atividade antimicrobiana “in vitro” de alguns 3-trifluormetil(oxo)-pirimido[1,2-a]benzimidazóis

As metodologias escolhidas para a realização de bioensaios para o estudo da atividade antimicrobiana dos 3-trifluormetil(oxo)-pirimido[1,2-a]benzimidazóis foram as técnicas de bioautografia e CIM (concentração inibitória mínima). Essas formas de análise constituem uma abordagem amplamente consagrada ainda que bastante preliminar (no sentido de não fornecer informações sobre o mecanismo de ação dos compostos testados) para a avaliação dos potenciais antimicrobianos de compostos e também de misturas complexas.⁸⁶⁻⁸⁸ Além disso, devido ao baixo custo dessas análises quando comparado a ensaios mais específicos, a bioautografia e a CIM, quando utilizadas em conjunto, são insuperáveis no contexto de triagem.

A realização de bioensaios de CIM (concentração inibitória mínima) para os 3-trifluormetil(oxo)-pirimido[1,2-a]benzimidazóis foram frustrados devido à problemas de solubilidade dos compostos. As amostras foram devidamente solúveis em DMSO (dimetilsulfóxido), porém quando as soluções entraram em contato com o meio de cultura (aquoso) houve precipitação dos produtos. Dessa forma, não é possível saber em qual concentração a amostra está e conseqüentemente, qual a concentração mínima para inibir os microorganismos. Sendo assim, somente testes utilizando a técnica de bioautografia puderam ser realizados.

A atividade dos compostos foi investigada, utilizando cepas do tipo ATCC (American Type Culture Collection), empregando como controle (padrão) o cloranfenicol para bactérias e a nistatina para fungos.

Tabela 13: Microorganismos utilizados para os ensaios de bioautografia

Bactéria Gram Positivas	
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538p
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 12228
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633
Bactérias Gram Negativas	
<i>Salmonella setúbal</i>	ATCC 19796
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25792
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 10031
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853
Fungos (leveduras)	
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231
<i>Sacharomyces cerevisae</i>	ATCC 2601
<i>Candida dubliniensis</i>	Isolado clínico SM-26
<i>Cryptococcus neoformans</i>	ATCC 28952

Entre as cepas testadas (Tabela 13) estão as *Candidas*, que são parte do grupo das infecções oportunistas, aparecendo freqüentemente em pacientes imunocomprometidos. Muitas vivem como comensais nos humanos, como é o caso da *Candida albicans*, que encontra-se no tubo digestivo do homem e que pode ser patogênica em pacientes com baixa imunidade (por exemplo, pacientes HIV positivos). Também podem causar pequenas infecções nas mucosas ou nos órgãos.

Os *Cryptococcus* causam uma micose habitualmente crônica, conhecida, sobretudo, por sua localização meníngea, após aquisição da infecção por via respiratória. A meningite encefálica provocada por *Cryptococcus neoformans* pode causar a morte na ausência de tratamento.

Nessa triagem, também estão representadas as principais bactérias causadoras de infecções alimentares.

6.1. Determinação da atividade antimicrobiana pelo método de bioautografia

Uma vez que os pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis têm sido descritos como compostos bioativos importantes, foram estudados os potenciais inibitórios de alguns 3-trifluormetil(oxo)-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis sintetizados nesse trabalho frente a diferentes cepas de bactérias e fungos. A seleção das amostras foi realizada conforme as características de solubilidade em acetona. Para que um composto fosse submetido aos testes esse deveria apresentar solubilização de, pelo menos, 5mg de substância por ml de solvente.

Os ensaios de bioautografia foram realizados de acordo com Hamburguer e Hostettmann.^{89,90}

As amostras foram aplicadas em cromatoplasmas em quantidades de 50 µg, sendo que em cada cromatoplasma aplicou-se um padrão de antibiótico, cloranfenicol para bactérias e nistatina para fungos, em concentrações adequadas, de acordo com o microrganismo a ser testado. A tabela 14 ilustra os resultados médios obtidos nos testes realizados em triplicata.

Tabela 14: Determinação da atividade inibitória pelo método de Bioautografia^{a,b}

Microorganismo	4a	4b	4d	4f	6a	6b	6d	11	12	Padrão ^c
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	+	-	-	+	+	0,7 µg
<i>S. epidermidis</i>	-	-	-	-	+	-	-	+	+	0,7 µg
<i>B. subtilis</i>	-	-	-	-	+	-	-	+	+	0,7 µg
<i>E.coli</i>	-	-	-	-	+	-	-	+	+	0,5 µg
<i>S.setubal</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	0,7 µg
<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	0,4 µg
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	+	-	-	+	+	0,7 µg
<i>C. albicans</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,0 µg
<i>S. cerevisiae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,5 µg
<i>C. dublinensis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,5 µg
<i>C. neoformans</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,5 µg

^aAplicações de 50µg de amostra

^b+ (ativo)/ - (não ativo)

^cPadrão: Clorofenicol (bactérias) e Nistatina (fungos) – Concentração inibitória mínima

De acordo com a tabela 14, as pirimidinonas **6a**, **11**, e **12** mostram atividade frente a todas as bactérias testadas. Os pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis trifluormetilados não apresentaram atividade antimicrobiana contra quaisquer bactérias ou fungos testados.

Os compostos **11** e **12** apresentaram potencial inibitório frente a todas as bactérias analisadas. O composto **6a** foi igualmente eficiente na inibição do crescimento dos microorganismos, porém não foi ativa frente a *Salmonella Setúbal* e a *Klebsiella pneumoniae*.

Nenhum dos pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis testados foi capaz de inibir o crescimento dos fungos através da aplicação de 50µg desses compostos.

Na figura 17, é possível visualizar uma placa de petri revelada referente à análise por bioautografia do potencial inibitório dos pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis frente ao *Staphylococcus aureus*.

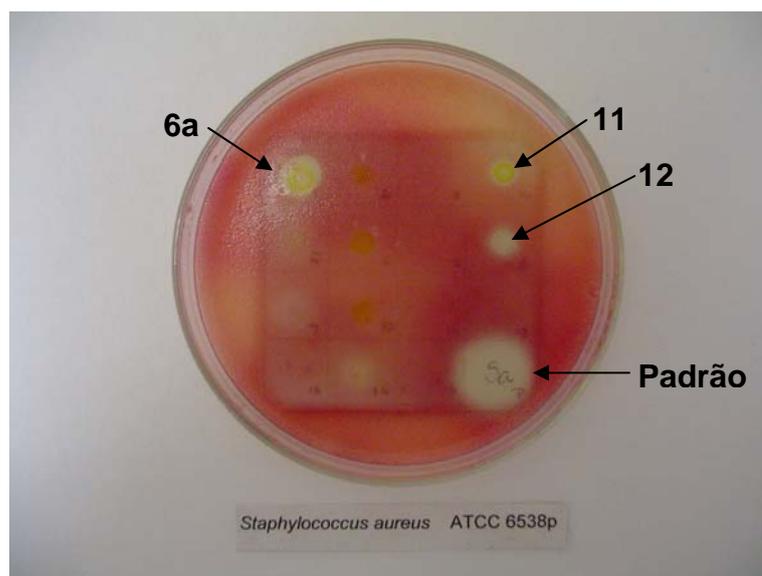


Figura 17: Fotografia da placa de petri revelada referente à análise do potencial inibitório dos compostos frente ao *Staphylococcus aureus* por bioautografia

As pirimidinonas **6a**, **11** e **12** foram analisadas novamente por bioautografia utilizando a mesma metodologia^{89,90} variando-se a quantidade de amostra aplicada em uma faixa de 50-0,78µg. Essa variação foi feita a fim de determinar as quantidades mínimas necessárias para a inibição do crescimento

dos microorganismos pelos compostos. Os resultados podem ser observados na tabela 15.

Tabela 15: Determinação da quantidade mínima inibitória, em μg , dos compostos **6a**, **11** e **12** pelo método de Bioautografia^a

Microorganismo	6a	11	12	Clorofenicol
<i>S. aureus</i>	50	6,25	12,5	0,7
<i>S. epidermidis</i>	50	1,56	12,5	0,7
<i>B. subtilis</i>	50	1,56	12,5	0,7
<i>E.coli</i>	50	3,125	6,25	0,5
<i>S.setúbal</i>	N.A. ^b	3,125	12,5	0,7
<i>K. pneumoniae</i>	N.A. ^b	1,56	6,25	0,4
<i>P. aeruginosa</i>	50	12,5	6,25	0,7

^aAplicações de 50-0,78 μg de amostra

^bN.A. = Não Ativo

Para os compostos **11** e **12**, em todos os casos, as quantidades mínimas inibitórias mostram-se muito boas, sempre abaixo de 50 μg . Por outro lado, a pirimidinona **6a** não apresentou diminuição na quantidade necessária para a inibição de nenhum dos microorganismos avaliados.

A pirimidinona bromada (**11**) apresentou os melhores resultados, pois para três das sete bactérias testadas, *S. Epidermidis*, *B. Subtilis* e *K. Pneumoniae*, a menor quantidade necessária para inibir o crescimento microbiano foi de 1,56 μg .

Na figura 18 é possível visualizar uma placa de petri revelada referente à análise por bioautografia da quantidade mínima inibitória dos pirimido[1,2-a]benzimidazóis **6a**, **11** e **12** frente à *Klebsiella Pneumoniae*.

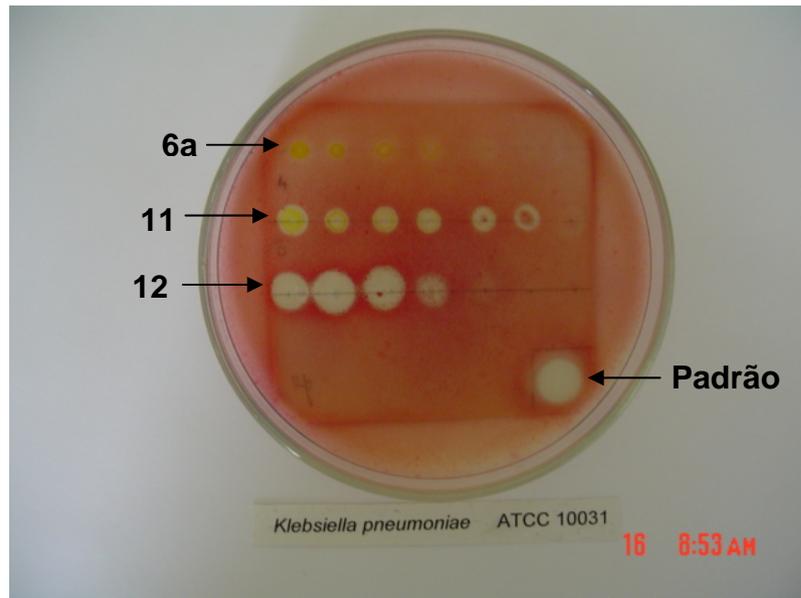


Figura 18: Fotografia da placa de petri revelada referente à análise do potencial inibitório dos compostos frente ao *Klebsiella pneumoniae* por bioautografia

IV – CONCLUSÕES

Com base nos objetivos deste trabalho e na análise da discussão dos resultados conclui-se que:

1. A síntese dos 3-trifluormetil-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis (**4a-f**) foi realizada de forma simples e regioespecífica através da ciclocondensação do brometo de 2-amino-1*H*-benzimidazol (**1**) com as 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (**3a-f**) utilizando trietilamina como base.
2. Não foi possível sintetizar os 3-triclorometil-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis através das reações de ciclocondensação entre os 2-amino-1*H*-benzimidazóis (**1** e **2**) e as 4-alcoxi-3-triclorometil-3-alquen-2-onas (**5a-f**). Em meio básico ou não, sempre houve a eliminação do grupamento $-CCl_3$ através da reação do halofórmio e os produtos isolados foram os 3,4-diidro-3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis (**6-7 a-f**).
3. Alguns oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis foram isolados na forma de regioisômeros e não puderam ser separados por recristalização ou por coluna cromatográfica (compostos **6b-d**). O composto **6b** pôde ser isolado como um único regioisômero quando o solvente foi trocado de tolueno para acetonitrila, porém houve perda significativa de rendimento.
4. A síntese dos pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis (**4, 6-8 a-f**) mostraram-se altamente dependentes das condições reacionais empregadas. Sendo que, em muitos casos, a condição reacional determina a seletividade da reação, os produtos formados, os tempos reacionais, o grau de pureza e os rendimentos.
5. A regioquímica das reações foi determinada através da análise dos dados de RMN 1H e ^{13}C e o efeito de compressão estérica entre os substituintes das posições 1 e 9 pôde ser observado.

Também foi realizado um experimento de NOESY do composto **4b**.

6. O 3,4-diidro-3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (**6a**) foi submetido a reações de *N*-alquilações e de bromação.
7. O 3,4-diidro-2-(propan-1-ol)-3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (**6f**) também foi submetido a reações de *N*-alquilação. No entanto, optou-se pela derivatização da função álcool para que fossem evitadas reações de *O*-alquilação interferentes. A proteção foi feita através da tosilação do oxigênio.
8. Entre os compostos sintetizados, foram selecionados quatro 3-trifluormetil-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis e cinco 3,4-diidro-3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis para que suas propriedades inibitórias fossem testadas frente a sete bactérias e quatro fungos através de ensaios de bioautografia.
9. Nenhum dos 3-trifluormetil-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis testados apresentou atividade antimicrobiana contra quaisquer bactérias ou fungos.
10. Os 3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis **6a**, **11** e **12** apresentaram atividade antibacteriana. Os compostos **11** e **12** inibiram todas as bactérias analisadas e o composto **6a** somente não foi ativo frente a *Salmonella setúbal* e a *Klebsiella pneumoniae*.
11. A pirimidinona bromada (**11**) apresentou os melhores resultados, pois para três das sete bactérias as quais apresentou potencial inibitório, a menor quantidade necessária para inibir o crescimento microbiano foi de 1,56µg.

V – METODOLOGIA EXPERIMENTAL

1. Métodos de Identificação e Determinação de Pureza

1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

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

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

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

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

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

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

1.3. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho KOFLER REICHERT THERMOVAR (termômetro não aferido) para temperaturas menores que 250°C. Para temperaturas acima de 250°C os pontos de fusão foram determinados em aparelho MQAPF-301 (termômetro não aferido).

1.4. Análise Elementar

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

2. Reagentes e Solventes

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo, foram de qualidade técnica ou para análise e, quando necessário, purificados ou secos segundo procedimentos usuais descritos na referência 91.

3. Procedimentos Experimentais

Atividade Antimicrobiana pelo Método de Bioautografia:

Os ensaios de determinação de atividade antimicrobiana pelo método de Bioautografia foram realizados de acordo com Hamburguer e Hostettmann.^{89,90} Todas as amostras foram aplicadas em cromatoplasmas, juntamente com um padrão adequado e, submetidas ao ensaio.

Síntese do Brometo de 2-amino-1*H*-benzimidazol (1):

Uma solução etanólica de 1,2-fenilenodiamina (4,0g, 37,0 mmols) e cianeto de bromo (4,30g, 37,0 mmols) foram agitados a temperatura ambiente por 16h. Ao término do tempo reacional, o solvente foi evaporado e o produto foi obtido na forma de um sólido vermelho. O brometo de 2-amino-1*H*-benzimidazol foi utilizado sem prévia purificação.

2-amino-1*H*-benzimidazol (2):

Adquirido comercialmente.

Síntese das 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas (3 e 5 a-f):

As 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas (3 e 5a-f) foram sintetizadas conforme as metodologias publicadas na literatura.^{24,57}

Síntese de 3-trifluormetil-pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (4a)⁷⁷: (Procedimento Geral)

Ao brometo de 2-amino-1*H*-benzimidazol (1) (0.3g, 1.4 mmols), em tolueno (CH₃CN para 4e) (10ml), foi adicionada a trietilamina (0.2 ml, 1.4 mmols). Após agitação por 15 min., acrescentou-se a 4-alcoxi-3-alquen-2-ona trifluormetilada (3a) (0.24g, 1.4 mmols). A mistura foi mantida sob agitação e refluxo até o término do tempo reacional. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e, ao sólido residual, foi adicionado 10 ml de CHCl₃ e 30 ml de H₂O destilada. A mistura foi agitada por 10 min. O produto foi isolado por filtração à vácuo e, posteriormente, seco em dessecador com CaCl₂ anidro. O produto bruto foi purificado por recristalização em um sistema solvente de CHCl₃/MeOH. Sólido amarelo brilhante.

Tempo Reacional: 1h

Rendimento bruto: 95%

Ponto de fusão: 307-308°C

^1H RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 9,91 (d, 1H, J = 7,0Hz, H-1); 8,48 (d, 1H, J = 7,9Hz, H-9); 7,99 (d, 1H, J = 8,3Hz, H-6); 7,69 (t, 1H, J = 7,2Hz, H-7); 7,64 (d, 1H, J = 7,0Hz, H-2); 7,57 (t, 1H, J = 7,3Hz, H-8).

^{13}C RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 150,8 (qua, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35,7Hz, C-3); 148,0 (C-4a); 144,5 (C-5a); 139,4 (C-1); 127,2 (C-7); 126,9 (C-9a); 122,6 (C-8); 121,8 (C-6); 120,5 (qua, $^1J_{\text{C-F}}$ = 274,1Hz, CF_3); 113,4 (C-9); 102,0 (C-2).

^{19}F RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = -66,93 (CF_3)

Análise Elementar: calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3$ (237,18): C 55,70%; H 2,55%; N 17,72%. Exp.: C 55,78%; H 2,77%; N 17,53%.

2-metil-3-trifluormetil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4b): o produto bruto foi purificado por recristalização em um sistema solvente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$. Sólido amarelo brilhante.

Tempo Reacional: 6h

Rendimento bruto: 80%

Ponto de fusão: 299-301°C

^1H RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 9,74 (s, 1H, H-1); 8,35 (d, 1H, J = 8,4Hz, H-9); 7,95 (d, 1H, J = 8,4Hz, H-6); 7,64 (t, 1H, J = 7,2Hz, H-7); 7,53 (t, 1H, J = 7,2Hz, H-8); 2,49 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 149,8 (qua, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,8Hz, C-3); 147,3 (C-4a); 144,5 (C-5a); 137,8 (C-1); 126,9 (C-7); 126,5 (C-9a); 122,5 (C-8); 119,7 (C-6); 113,1 (C-9); 112,1 (C-2); 14,2 (Me).

^{19}F RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = -65,58 (CF_3).

Análise Elementar: Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3$ (251,21): C 57,37%; H 3,21%; N 16,73%. Exp.: C 57,48%; H 3,36%; N 16,70%.

1-metil-3-trifluormetil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4c) (isômero majoritário): o produto bruto foi purificado por recristalização em um sistema solvente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$. Sólido amarelo.

Tempo Reacional: 10h

Rendimento: 80%

Ponto de Fusão (mistura): 123-128°C e 210-215°C

Proporção entre os isômeros: 70:30

^1H RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 8,37 (d, 1H, J = 8,4Hz, H-9); 7,99 (d, 1H, J = 8,2Hz, H-6); 7,68 (t, 1H, J = 7,1Hz, H-7); 7,52(t +s, 2H, H-8 + H-2); 3,21 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 154,1 (C-4a); 150,2 (C-3, J = 35,0Hz); 159,2 (C-5a); 144,9 (C-1); 127,6 (C-9a); 126,8 (C-7); 122,5 (C-8); 119,6 (C-6); 116,7 (C-9); 102,6 (C-2); 20,7 (Me).

^{19}F RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = -66,26 (CF₃).

1-fenil-3-trifluormetil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4d)⁶³: o produto bruto foi purificado por recristalização em CHCl₃. Sólido amarelo.

Tempo reacional: 24h

Rendimento bruto: 65%

Ponto de fusão: 167-169°C

^1H RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 8,44-8,39 (m, 2H, H-6 + H-9); 8,22 (s, 1H, H-2); 8,04-7,95 (m, 2H, H-7 + H-8); 7,67-7,48 (m, 5H, Ph).

^{13}C RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 159,8 (C-1'); 150,5 (C-4a); 144,8 (C-5a); 135,3 (C-1); 133,8 (qua, $^2J_{\text{C-F}}$ = 37,1Hz, C-3); 131,9 (C-4'); 129,0 e 127,8 (C-2' e C-3'); 126,4 (C-7); 125,5 (C-9a); 123,1 (C-8); 120,0 (C-6); 119,8 (qua, $^1J_{\text{C-F}}$ = 272,4Hz, CF₃); 113,9 (C-9); 104,2 (C-2).

CG/MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 313 (M, 100%), 244 (M-CF₃, 21%), 90 (M-C₁₁H₆F₃N₂, 33%).

2-(etan-1-ol)-3-trifluormetil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4e): o produto bruto foi purificado por recristalização em um sistema solvente de CHCl₃/MeOH. Sólido amarelo.

Tempo reacional: 72h

Rendimento bruto: 25%

Ponto de fusão: 147-151°C

^1H RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 9,72 (s, 1H, H-1); 8,45 (d, 1H, J = 8,0Hz, H-9); 7,97 (d, 1H, J = 8,2Hz, H-6); 7,66 (t, 1H, J = 7,1Hz, H-7); 7,50 (t, 1H, J = 7,6Hz, H-8); 3,74 (t, 2H, J = 5,4Hz, H-2'); 2,98 (t, 2H, J = 6,8Hz, H-1').

^{13}C RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 149,6 (qua, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,8Hz, C-3), 147,1 (C-4a), 144,6 (C-5a), 138,7 (C-1), 127,0 (C-7), 126,4 (C-9a), 122,4 (C-8), 120,9 (qua, $^1J_{\text{C-F}}$ = 275,8Hz, CF_3), 119,6 (C-6), 113,7 (C-2), 113,2 (C-9), 60,4 (C-1'), 31,2 (C-2').

2-(propan-1-ol)-3-trifluormetil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4f): o produto bruto foi purificado por recristalização em um sistema solvente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$. Sólido amarelo.

Tempo reacional: 60h

Rendimento: 65%

Ponto de fusão: 83-85°C

^1H RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 9,68 (s, 1H, H-1); 8,42 (d, 1H, J = 8,2Hz, H-9); 7,92 (d, 1H, J = 8,3Hz, H-6); 7,61 (t, 1H, J = 7,4Hz, H-7); 7,50 (t, 1H, J = 7,8Hz, H-8); 4,65 (s, 1H, OH); 3,55 (t, 2H, J = 5,1Hz, H-1'); 2,87 (t, 2H, J = 7,6Hz, H-3'); 1,87 (m, 2H, J = 6,2Hz, H-2').

^{13}C RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 149,5 (qua, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,4Hz, C-3), 147,1 (C-4a), 144,6 (C-5a), 137,8 (C-1), 127,0 (C-7), 126,6 (C-9a), 122,4 (C-8), 119,6 (C-6), 116,8 (C-2), 113,4 (C-9), 59,9 (C-1'), 33,2 (C-2'), 24,5 (C-3').

^{19}F RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = -63,96 (CF_3).

CG/MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 295 (M^+ , 88%), 250 ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, 100%), 182 ($250-\text{CF}_3$, 16%).

Síntese de 3,4-diidro-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (6a)⁶⁴:

Método A:

Ao brometo de 2-amino-1*H*-benzimidazol (**1**) (0.3g, 1.4 mmols), em tolueno (10ml), foi adicionada a trietilamina (0.2 ml, 1.4 mmols). Após agitação por 15

min., acrescentou-se a 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-ona (**5g**) (0.31g, 1.4 mmols). A mistura foi mantida sob agitação e refluxo até o término do tempo reacional. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e, ao sólido residual, foi adicionado 10 ml de CHCl₃ e 30 ml de H₂O destilada. A mistura foi agitada por 10 min. O produto foi isolado por filtração à vácuo e, posteriormente, seco em dessecador com CaCl₂ anidro. O produto bruto foi purificado por recristalização em um sistema solvente de CHCl₃/MeOH. Sólido amarelo.

Tempo Reacional: 30 minutos

Rendimento: 90%

Método B:

Ao 2-amino-1*H*-benzimidazol (**2**) (0.19g, 1.4mmols), em tolueno (10ml), foi adicionada a trietilamina (0.2 ml, 1.4mmols). Após agitação por 5 min., acrescentou-se a 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-ona (**5a**) (0.31g, 1.4mmols). A mistura foi mantida sob agitação e refluxo até o término do tempo reacional. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e, ao sólido residual, foi adicionado 10 ml de CHCl₃ e 25 ml de H₂O destilada. A mistura foi agitada por 10 min. O produto foi isolado por filtração à vácuo e, posteriormente, seco em dessecador com CaCl₂ anidro. O produto bruto foi purificado por recristalização em um sistema solvente de CHCl₃/MeOH. Sólido amarelo.

Tempo Reacional: 2h

Rendimento: 90%

Ponto de Fusão: 254-257°C (temperatura de decomposição).

¹H RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 9,79 (d, 1H, *J* = 7,3Hz, H-1); 8,42 (d, 1H, *J* = 8,2Hz, H-9); 7,94 (d, 1H, *J* = 8,2Hz, H-6); 7,77 (d, 1H, *J* = 7,3Hz, H-2); 7,63 (t, 1H, *J* = 7,2Hz, H-7); 7,53 (t, 1H, *J* = 7,3Hz, H-8).

¹³C RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 161,1 (C-3); 147,2 (C-4a); 143,4 (C-5a); 138,8 (C-1); 127,1 (C-7); 126,8 (C-9a); 123,2 (C-8); 119,1 (C-6); 113,7 (C-9); 102,9 (C-2).

1-etoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (8a):

Método C:

Ao 2-amino-1*H*-benzimidazol (**2**) (0.19g, 1.4mmols), em CH₃CN (10ml), foi adicionada a trietilamina (0.2 ml, 1.4mmols). Após agitação por 15 min., acrescentou-se a 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-ona (**5a**) (0.31g, 1.4mmols). A mistura foi mantida a temperatura ambiente e sob agitação (refluxo para **6c**, **6-7e** e **6f**) até o término do tempo reacional. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e, ao sólido residual, foi adicionado 10 ml de CHCl₃ e 30 ml de H₂O destilada. A mistura foi agitada por 10 min. O produto foi isolado por filtração à vácuo e, posteriormente, seco em dessecador com CaCl₂ anidro. O produto bruto foi purificado por recristalização em um sistema solvente de CHCl₃/MeOH. Sólido branco.

Tempo reacional: 15 minutos

Rendimento: 90%

Ponto de fusão: 339-342°C

¹H RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 11,63 (s, 1H, N-H); 7,58 (dd, 1H, *J* = 3,6Hz, H-9); 7,43 (dd, 1H, *J* = 3,7Hz, H-6); 7,18-7,14 (m, 2H, H-7 e H-8); 6,00 (m, 1H, H-1); 3,71-3,67 (m, 1H, OCH₂); 3,41-3,38 (m, 1H, OCH₂); 3,32-3,27 (m, 1H, H-2); 2,82-2,50 (m, 1H, H-2); 1,02 (t, 3H, *J* = 7,0Hz, Me).

¹³C RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 167,2 (C-3); 147,3 (C-4a); 141,6 (C-5a); 132,9 (C-9a); 122,1 (C-7); 121,4 (C-8); 117,6 (C-6); 109,4 (C-9); 77,6 (C-1); 64,1 (OCH₂); 37,7(C-2); 14,9 (Me).

3,4-diidro-2-metil-3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (6b+7b): o produto bruto foi purificado por recristalização em um sistema solvente de CHCl₃/MeOH. Sólido branco.

Método B

Tempo reacional: 16h

Rendimento bruto: 65%

Proporção entre os isômeros: 70:30

3,4-diidro-2-metil-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (6b): o produto bruto foi purificado por recristalização em um sistema solvente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$. Sólido branco.

Método C

Tempo Reacional: 24h

Rendimento bruto: 20%

Ponto de fusão: 284-285°C (temperatura de decomposição).

(DPX200) ^1H RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 12,57 (s, 1H, N-H); 8,73 (s, 1H, H-1); 7,85 (d, 1H, $J = 7,0\text{Hz}$, H-9); 7,50 (d, 1H, $J = 7,2\text{Hz}$, H-6); 7,33-7,19 (m, 2H, H-8 + H-7); 2,00 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 162,9 (C-3); 147,1 (C-4a); 140,4 (C-5a); 130,5 (C-1); 128,3 (C-9a); 123,8 (C-7); 120,8 (C-8); 116,8 (C-6); 113,9 (C-2); 109,9 (C-9) 13,2 (Me).

3,4-diidro-1-metil-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (6c+7c): o produto bruto foi purificado por recristalização em um sistema solvente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$. Sólido branco.

Método B:

Tempo reacional: 48h

Rendimento bruto: 60%

Ponto de fusão: 266-267°C

Proporção entre os isômeros: 70:30

(Isômero majoritário) ^1H RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 12,70 (s, 1H, N-H); 8,38 (d, 1H, $J = 8,0\text{Hz}$, H-9); 7,53 (d, 1H, $J = 8,0\text{Hz}$, H-6); 7,43 (t, 1H, $J = 7,6\text{Hz}$, H-8); 7,29 (t, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$, H-7); 5,84 (s, 1H, H-2); 2,31 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 159,2 (C-3); 148,2 (C-4a + C-5a); 126,7 (C-9a + C-1); 125,4 (C-7); 121,2 (C-8); 115,0 (C-6); 113,5 (C-9); 98,4 (C-2); 21,6 (Me).

3,4-diidro-1-fenil-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (6d+7d)⁶⁷: o produto bruto foi purificado por recristalização em um sistema solvente de CHCl₃/MeOH. Sólido branco.

Method B:

Tempo reacional: 24h

Rendimento bruto: 50%

Ponto de fusão (mistura): 298-300°C

Proporção entre os isômeros: 70:30

(Isômero majoritário)¹H RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 12,97 (s, 1H, NH); 8,49 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-9); 8,15-8,10 (m, 2H, H-6 + H-7); 7,49-7,52 (m, 6H, H-8 + Ph); 6,63 (s, 1H, H-2).

¹³C RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 160,6 (C-3); 159,8 (C-1'); 149,5 (C-4a); 137,0 (C-5a); 130,6 (C-1); 130,2 (C-4'); 129,0 + 128,6 + 128,4 + 127,0 (aromáticos C-2'a, C-2'b, C-3'a e C-3'b); 126,2 (C-7); 125,7 (C-9a); 121,8 (C-8); 115,7 (C-6); 111,0 (C-9); 97,1 (C-2).

2,3,4,3a,5,11a-hexaidro-4-oxo-furano[2',3':6,5]pirimido[1,2-a]benzimidazol (6e+8e): o produto bruto foi purificado por recristalização em um sistema solvente de CHCl₃/MeOH. Sólido branco.

Método C:

Tempo reacional: 2h

Rendimento bruto: 50%

Ponto de fusão (mistura): 277-278°C

Proporção entre os isômeros: 50:50

(6e) ¹H RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 7,89 (s, 1H, H-3a); 3,62 (t, 2H, H-2); 2,65 (t, 2H, H-3).

¹³C RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 159,4 (C-4); 59,5 (C-2); 30,2 (C-3).

(8e) ¹H RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 6,29 (d, 1H, H-11a); 4,04 (qua, 1H; H-2a); 3,89 (qua, 1H, H-2b); 3,70-3,66 (m, 1H; H-3a); 2,57-2,48 (m, 1H, H-3a); 2,34 (m., 1H, H-3b).

^{13}C RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 168,7 (C-4); 84,0 (C-11a); 67,0 (C-2); 43,9 (C-3a); 29,4 (C-3).

3,4-diidro-2-(propan-1-ol)-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (6f): o produto bruto foi purificado por recristalização em um sistema solvente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$. Sólido branco.

Método C:

Tempo reacional: 1h

Rendimento bruto: 60%

Ponto de fusão: 269-270°C

(DPX200) ^1H RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 11,70 (s, 1H, N-H); 7,80 (s, 1H, H-1); 7,43-7,39 (m, 2H, H-6 + H-9); 7,09-7,04 (m, 2H, H-7 + H-8); 4,04 (t, 2H, $J = 4,8\text{Hz}$, H-1'); 2,31 (t, 2H, $J = 6,02\text{Hz}$, H-3'); 1,84 (qui, 2H, $J = 4,96\text{Hz}$, H-2').

^{13}C RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 167,2 (C-3); 153,3 (C-1 + C-7); 147,8 (C-4a + C-5a); 120,9 (C-6 + C-8 + C-7 + C-9a); 113,7 (C-9); 108,6 (C-2); 66,1 (C-1'); 20,7 (C-3'); 18,9 (C-2').

CG/MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 243M (M^+ , 18%), 213 (M- CH_2OH , 28%), 111 (M-132, 100%), 83 (M-160, 28%).

Análise Elementar: Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (243,26): C 64,19%; H 5,39%; N 17,27%. Exp.: C 64,19%; H 5,10%; N 17,58%.

3,4,4a,5,6,12a-hexaidro-5-oxo-2H-pirano[2',3':6,5]pirimido[1,2-a]benzimidazol (8f): o produto bruto foi purificado por recristalização em um sistema solvente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$. Sólido branco.

Método A:

Tempo reacional: 72h

Rendimento bruto: 25%

Ponto de fusão: 260-262°C

^1H RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 11,70 (s, 1H, NH); 7,49 (dd, 1H, $J = 4,0\text{Hz}$, H-11); 7,43 (dd, 1H, $J = 4,0\text{Hz}$, H-8); 7,15-7,13 (m, 2H, H-9 + H-10); 5,92 (d, 1H, $J = 3,6\text{Hz}$, H-12a); 3,89-3,87 (m, 1H, H-2); 3,75-3,70 (m, 1H, H-2); 3,23-3,20 (m,

1H; H-4a); 2,49-2,45 (m, 1H, H-4); 1,83-1,77 (m, 1H; H-4); 1,47-1,43 (m, 2H, H-3).

¹³C RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 168,5 (C-5); 147,4 (C-6a); 141,8 (C-7a); 131,8 (C-11a); 122,1 (C-9); 121,2 (C-10); 117,4 (C-8); 109,1 (C-11); 77,6 (C-12a); 66,5 (C-2); 39,2 (C-4a); 21,6 (C-4); 21,4 (C-3).

CG/MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 243M (34%), 213 (M-CH₂OH, 18%), 111 (M-132, 100%), 83 (M-160, 18%).

Análise Elementar: Calc. para C₁₃H₁₃N₃O₂ (243,26): C 64,19%; H 5,39%; N 17,27%. Exp.: C 64,62%; H 5,44%; N 16,91%.

Reações de Derivatização do 3,4-diidro-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (6a) e do 3,4-diidro-2-(propan-1-ol)-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (6f)

Síntese do 4-(1-etoxi-4,4,4-trifluor-3-oxo-buten-1-il)-3,4-diidro-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (10): (Procedimento Geral)

0,185g (1,0mmol) da pirimidinona (**6a**) e 0,138g (1,0mmol) de carbonato de potássio foram parcialmente solubilizados em 15ml de acetona. Essa mistura foi agitada por 15 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente 0,212g (1,0 mmol) de 4-dietoxi-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona (**9**) foi adicionada e a mistura foi mantida sob agitação e aquecimento por 4h. Após o término do tempo reacional, o solvente foi evaporado à metade e o produto foi filtrado. O composto foi purificado por recristalização em um sistema solvente de CHCl₃/MeOH.

Tempo reacional: 4h

Rendimento bruto: 90%

Ponto de fusão: 189-193°C

(DPX200) ¹H RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 9,84 (d, 1H, H-1); 8,44 (d, 1H, H-9); 7,95 (d, 1H, H-6); 7,75 (d, 1H, H-2); 7,64 (t, 1H, H-7); 7,52 (t, 1H, H-8); 4,57 (s, 1H, H-2'); 3,91 (qua, 2H, OCH₂); 1,13 (t, 3H, Me).

¹³C RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 167,9 (C-3); 166,5 (qua, ²J_{C-F} = 27,2Hz, C-3'); 160,5 (C-1') 147,4 (C-4a); 144,5 (C-5a); 138,4 (C-1); 126,9 (C-7); 126,7 (C-

9a); 122,5 (C-8); 119,7 (qua, $^1J_{C-F} = 291,8$ Hz, CF₃); 119,5 (C-6); 113,1 (C-9); 102,2 (C-2); 76,2 (C-2'); 56,1 (OCH₂); 14,7 (Me).

Síntese do 2-bromo-3,4-diidro-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (11):

0,185g (1,0 mmol) da pirimidinona (**6a**) e 0,178g (1,0mmol) de *N*-bromo succinimida (NBS) foram parcialmente solubilizados em 20ml de clorofórmio. Após 24h sob agitação à temperatura ambiente, o solvente foi evaporada parcialmente e ao resíduo foi adicionada água quente para eliminar os resíduos de *N*-bromo succinimida. O produto foi isolado por filtração à vácuo na forma de um sólido amarelo. O produto bruto foi purificado por recristalização em um sistema solvente de CHCl₃/MeOH (95:5).

Tempo reacional: 24h

Rendimento bruto: 65%

Ponto de fusão: 270-274°C

(DPX200) ¹H RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 11,07 (s, 1H, NH); 10,27 (s, 1H, H-1); 8,46 (d, 1H, H-9); 7,96 (d, 1H, H-6); 7,67 (d, 1H, H-7); 7,56 (d, 1H, H-8).

(DPX400) ¹³C RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 161,5 (C-3); 147,9 (C-4a); 144,5 (C-5a); 134,1 (C-1); 128,5 (C-7); 126,4 (C-9a); 124,0 (C-8); 122,1 (C-6); 113,6 (C-9); 111,1 (C-2);

Síntese do 3,4-diidro-2-(propan-1-tosil)-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (12):

0,243g (1,0 mmol) da pirimidinona (**6f**), 0,190g (1,0mmol) do cloreto de *p*-toluenosulfonila e 0,1ml (1,1mmol) de piridina foram misturados em 15ml de acetonitrila. Após 16h de agitação sob refluxo o solvente foi evaporado. Ao sólido residual foi adicionada uma mistura de clorofórmio/H₂O (10/30ml) para a extração do sal de piridina. O produto bruto foi isolado através de filtração à vácuo na forma de um sólido branco. O produto bruto foi purificado por recristalização em um sistema solvente de CHCl₃/MeOH.

Tempo reacional: 16h

Rendimento bruto: 65%

Ponto de fusão: 174-176°C

(DPX200) ^1H RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 12,73 (s, 1H, NH); 7,96 (s, 1H, H-1); 7,69 (d+t, 2H, H-9+H-7); 7,55 (d, 2H, Ph); 7,40 (d+t, 2H, H-6+H-8); 7,14 (d, 2H, Ph); 4,14 (t, 2H, $J = 5,2\text{Hz}$, H-1); 2,34 (t, 2H, $J = 6,4\text{Hz}$, H-3); 2,29 (s, 3H, Me); 1,89 (qui, 2H, $J = 5,6\text{Hz}$, H-2).

(DPX400) ^{13}C RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 165,7 (C-3); 156,1 (C-1); 144,7 (C-4a); 143,8 (C-5a); 138,1 (Ph); 128,5 (C-9a+Ph); 128,1 (C-7+C-8); 125,4 (C-6+C-9); 124,5 (Ph); 113,2 (Ph); 107,6 (C-2); 66,7 (C-1'); 20,6 (Me); 20,3 (C-2'); 18,5 (C-3').

Síntese do 4-(1-etoxi-4,4,4-trifluor-3-oxo-buten-1-il)-3,4-diidro-2-(propan-1-tosil)-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (13): (Procedimento Geral)

0,398g (1,0 mmol) da pirimidinona (**12**) e 0,138g (1,0mmol) de carbonato de potássio foram parcialmente solubilizados em 15ml de acetona. Essa mistura foi agitada por 15 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente 0,212g (1,0 mmol) de 4-dietoxi-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona (**9**) foi adicionada e a mistura foi mantida sob agitação e aquecimento por 4h. Após o término do tempo reacional, o solvente foi evaporado à metade e o produto foi filtrado. O composto foi purificado por recristalização em um sistema solvente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$.

Tempo reacional: 16h

Rendimento bruto: 65%

Ponto de Fusão: 221-224°C

(DPX200) ^1H RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 11,60 (s, 1H, NH); 7,81(s, 1H, H-1); 7,50-7,40 (m, 4H, H-aromáticos); 7,12-7,04 (m, 4H, H-aromáticos); 4,53 (s, 1H, H-2''); 4,04 (t, 2H, H-1'); 3,88 (qua, 2H, OCH_2); 2,29 (s, 5H, H-3'+Me); 1,84 (qui, 2H, H-2'); 1,11 (t, 3H, Me-OEt).

(DPX400) ^{13}C RMN (DMSO/TMS): δ (ppm) = 168,1 (C-3), 167,0 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30,9\text{Hz}$, C-3''), 153,1 (C-1), 147,7 (C-5a), 145,5 (C-6a + C-1''), 137,5 (Ph), 127,9 (C-7 + C-8 + C-10a + Ph), 125,4 (C-6 + C-9 + Ph), 120,7 (Ph), 108,5 (C-2), 76,4 (C-2''), 66,0 (C-1'), 56,2 (OCH_2); 20,6 (C-2' + Me-Tos.); 18,7 (C-3'); 14,6 (Me-OEt).

VI - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mustazza, C.; Del Giudice, M. R.; Borioni, A.; Gatta, F. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 1119.
2. Celments-Jawery, S.; Danswan, G.; Gardner, C. R.; Matharu, S. S.; Murdoch, R.; Tully, W. R.; Westwood, R. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1220.
3. Trapani, G.; Franco, M.; Latrofa, A.; Genchi, G.; Iacobazzi, V.; Ghiani, C. A. Maciocco, E.; Liso, G. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 83.
4. Spitzer, W. A.; Victor, F.; Don Pollock, G.; Hayes, J. S. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1590.
5. Alajarin, R.; Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J.; Casa-Juana, M. F.; Sunkel, C.; Priego, J. G.; Gomez-Sal, P.; Torres, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, *2* (5), 323.
6. Sacchi, A.; Laneri, S.; Arena, F.; Luraschi, E.; Abignente, E.; D'Amico, M.; Berrino, L.; Rossi, F. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 677.
7. Laneri, S.; Sacchi, A.; Gallitelli, M.; Arena, F.; Luraschi, E.; Abignente, E.; Filipelli, W.; Rossi, F. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 163.
8. Atwal, K. S.; Moreland, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1* (6), 291.
9. Almirante, L.; Polo, L.; Mugnani, A.; Provincialli, E.; Rugarli, P.; Gambá, A.; Olivi, A.; Murmann, W. *J. Med. Chem.* **1965**, *9*, 29.
10. Gueiffieri, A.; Blache, Y.; Chapat, J.P.; Elhakmaoui, E.M. Essassi; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Chavignon, O.; Teulade, J. C.; Fauvelle, F. *Nucleosides Nucleotides* **1995**, *14* (3-5), 551.
11. Gueiffier, A.; Lhassani, M.; Elhakmaoui, A.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Chavignon, O.; Teulade, J.C.; Kerbal, A.; Essassi, E. M.; Debousy, J. C.; Witvrouw, M.; Mache, Y.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Capat, J.P. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2856.
12. Da Settimo, A.; Primofiore, G.; Da Settimo, F.; Marini, A. M.; Taliani, S.; Salerno, S.; Dalla Via, L. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 1091.
13. Da Settimo, A.; Da Settimo, F.; Marini, A. M.; Primofiore, G.; Salerno, S.; Viola, G.; Dalla Via, L.; Magno, S. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 685.

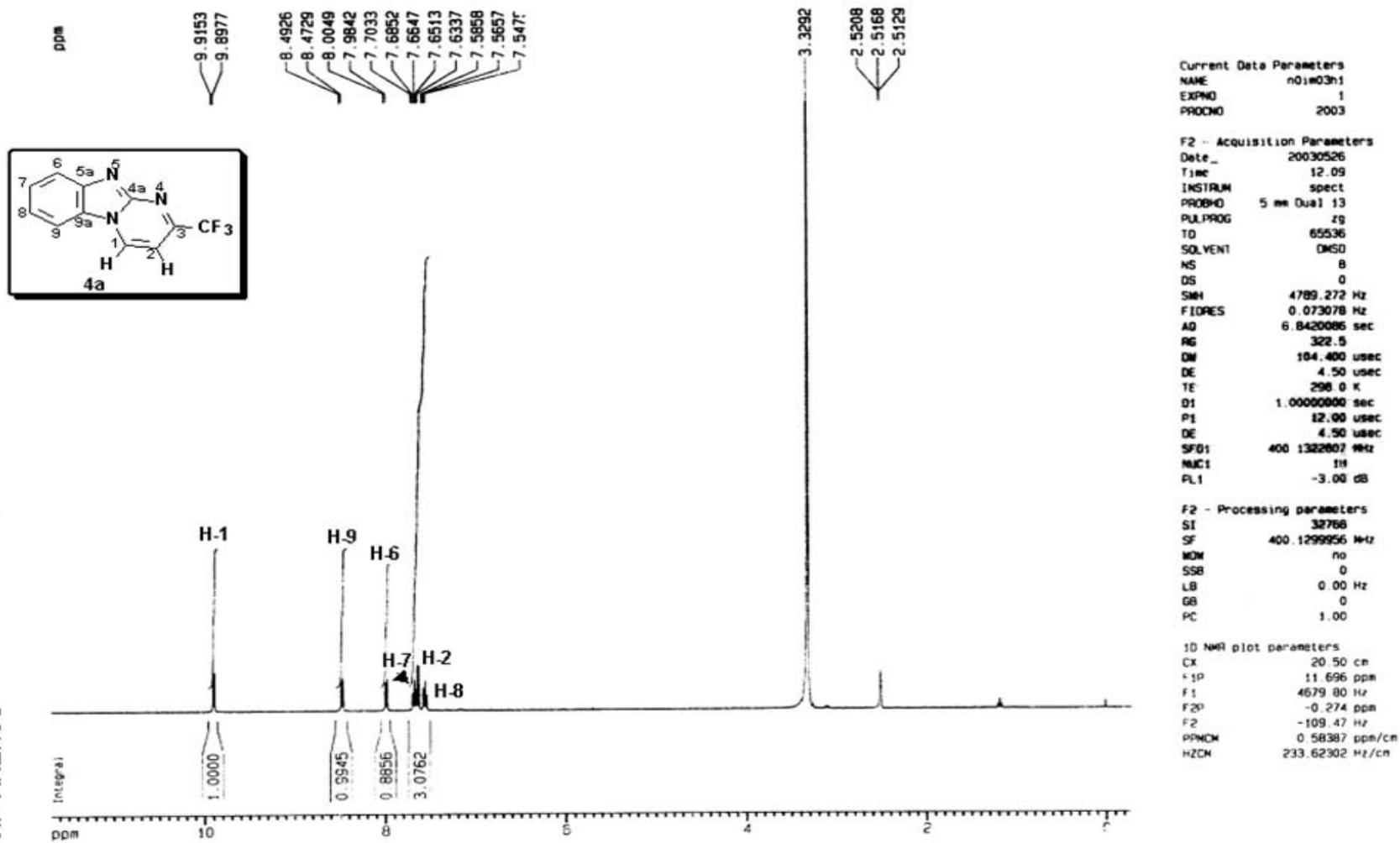
14. Dalla Via L.; Gia O.; Magno S. M.; Da settimo, A.; Marini, A. M.; Primofiore, G.; Da Settimo, F.; Salerno, S. *Il Farmaco* **2001**, 65, 159.
15. Revankar, G. R.; Matthews, T. R.; Kobins, R. K. *J. Med. Chem.* **1975**, 18 (12), 1253.
16. Rival, Y.; Grassy, G.; Michel, G. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40 (5), 1170.
17. Rival, Y.; Grassy, G.; Taudou, A.; Ecalle, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, 26, 13.
18. Wahe, H.; Asobo, P. F.; Cherkasov, R. A.; Nkengfack, A. E.; Folefoc, G. N.; Fomum, Z. T.; Doepp D. *Arkivoc* **2003**, 170.
19. Werbel, L. M.; Curry, A.; Eslager, E. F.; Hess, C. A.; Hutt M. P., Youngstrom C. *J. Heteocyclic Chem.* **1969**, 6, 787.
20. Wilcoxon, K.M.; Zhu Y.; Connors, P. J.; Saunders, J.; Gross, T. D.; Gao, Y.; Reinhart, G. J.; Struthers, R. S.; Chen, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2179.
21. Wilcoxon, K.M.; Zhu Y.; Connors, P. J.; Saunders, J.; Gross, T. D.; Gao, Y.; Reinhart, G. J.; Struthers, R. S.; Chen, C., Guo, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2185.
22. Zhu, Y.; Guo, Z.; Gross, T. D.; Gao, Y.; Connors, P. J.; Struuthers, R. S.; Xie, Q.; Tucci, F. C.; Reinhart, G. J.; Wu, D.; Saunders, J.; Chen, C. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1769.
23. Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmerman, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthesis* **2001**, 1959.
24. Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis* **1991**, 483.
25. Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 1.
26. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 731.
27. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1223.

28. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 293.
29. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 837.
30. Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A.P.; Blanco, R. F.; Peres, R.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7005.
31. Flores, A. C. F.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5005.
32. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2220.
33. Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1159.
34. Martins, M. A. P.; Freitag, R. A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491.
35. Martins, M. A. P.; Freitag, R. A.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 217.
36. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23.
37. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthetic Commun.* **2000**, *30*, 1457.
38. Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345.
39. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Muniz, M. N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 1079.
40. Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthetic Commun.* **2002**, *32*, 1585.
41. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthetic Commun.* **2002**, *32*, 419.

42. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669.
43. Pacholski, I. L.; Blanco, I.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **1991**, *2*, 118.
44. Madruga, C. C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 735.
45. Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1213.
46. Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 509.
47. Zanatta, N.; Fagundes, M. B.; Ellensohn, R., Marques, M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 451.
48. Zanatta, N.; Pacholski, I.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, *31*, 2855.
49. Zanatta, N.; Lopes, E. C. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 943.
50. Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. T.; Wastoeski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9155.
51. Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 45.
52. Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthetic Commun.* **2002**, 3225.
53. Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 765.
54. Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Loro, E.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 149.
55. Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Cortelini, M. F. M.; Beux, S.; Santos, A. P. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 2404.

56. Katritzky and Rees *Comprehensive Heterocycl. Chemistry*, vol. 1-8, Pergamon Press, Oxford, 2^a ed. **1995**.
57. Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Química Nova* **1994**, 17(4), 24.
58. Antaki, H.; Petrow, V. *J. Chem. Soc.* **1951**, 901.
59. Bajwa, J. S.; Sykes, P. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1979**, 3085.
60. Bajwa, J. S.; Sykes, P. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1980**, 1859.
61. Ried, W.; Müller, W. *J. Prakt. Chem.* **1959**, 4 (8), 132.
62. Kreuzberger, A.; Leger, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 1587.
63. Kreuzberger, A.; Leger, M. *J. Fluorine Chem.* **1982**, 20, 777.
64. Chow, A. W.; Jakas, D. R.; Trotter, B. P.; Hall, N. M.; Hoover, J. R. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, 71.
65. Dunwell, D. W., Evans, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1973**, 1588.
66. Ogura, H.; Kawano, M.; Itoh, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, 21 (9), 2019.
67. Al-Jallo, H. N.; Muniem, M. A. *J. Heterocycl. Chem* **1978**, 15, 849.
68. Wade, J. J.; Hegel, R. F.; Toso, C. B. *J. Org. Chem.* **1979**, 44 (11), 1811.
69. Künstlinger, M.; Breitmaier, E. *Synthesis* **1983**, 161.
70. Al-Afaleq, E. I. *Synthetic Commun.* **2000**, 30 (11), 1985.
71. Attar, A.; Wamhoff, H.; Korte, F. *Chem. Ber.* **1973**, 106, 3524.
72. Troxler, F.; Weber, H. P. *Helvetica Chimica Acta* **1974**, 57 (8), 2356.
73. Eicher, T.; Franke, G. *Liebigs Annalen der Chemie* **1981**, 8, 1337.
74. Elnagdi, M.H.; Wamhoff, H. *Chem. Lett.* **1981**, 419.
75. Bouillon, J.; Janousek, Z.; Viehe, H. G.; Tinant, B.; DeClercq, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 2907.
76. Kawase, M.; Hirabayashi, M.; Saito, S.; Yamamoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2541.
77. Krasovsky, A. L.; Hartulyari, A. S.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Synthesis* **2002**, 133.

78. Asobo, P. F.; Wahe, H.; Mbafor, J. T.; Nkengfack, A. E.; Fomum, Z. T.; Sopbue, E. F.; Döpp, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 457.
79. Da Settimo, A.; Primofiore, G.; Da Settimo, F.; Pardi, G.; Simorini, F.; Marini, A. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 1007.
80. Wahe, H.; Asobo, P. F.; Cherkasov, R. A.; Fomum, Z. T.; Doepp D. *Arkivoc* **2004**, 1, 130.
81. Taschenbücher, H. *Die Systematische Nomenklatur der Organischen Chemie*, Ed. Springer-Verlag, Berlin **1978**.
82. Zanatta, N.; Barichello, R.; Pauletto, M. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 961.
83. Madruga, C. C. *Dissertação de Mestrado*, UFSM, **1992**.
84. Bonacorso, H. G.; Lorega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9315.
85. Correia, D. A. *Tese de Doutorado*, UFSM, **2003**.
86. Saxena, G; Farmer, S; Towers, G. H. N.; Hancock, R. E. W. *Phytochemical Analysis* **1995**, 6, 125.
87. Dorman, H. J. D.; Deans, S.G. *Journal of Applied Microbiology* **2000**, 88, 308.
88. Rios, J. L.; Recio, M. C.; Villar, A. *Journal of Ethnopharmacology* **1988**, 23, 127.
89. Hamburguer M; Hostettmann, K. *Phytochemistry* **1991**, 30, 3864.
90. Hamburguer A. L.; Fuchs A. *Journal of Chromatography* **1970**, 51, 327.
91. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals* Butterworth Heinemann Ltda., Great Britain, 3rd ed. **1988**.

Figura 19- Espectro de ^1H do 3-trifluorometil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (**4a**)

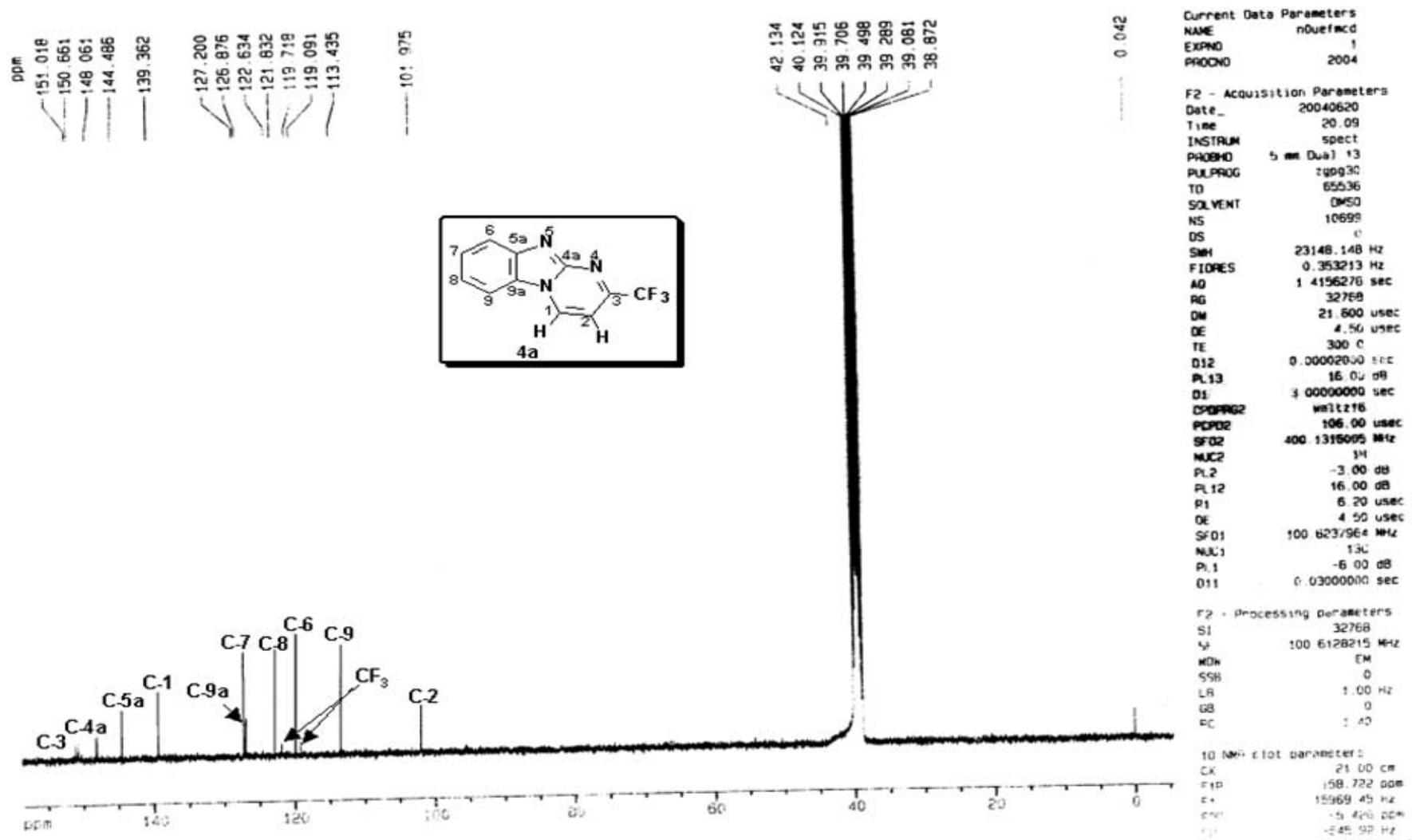
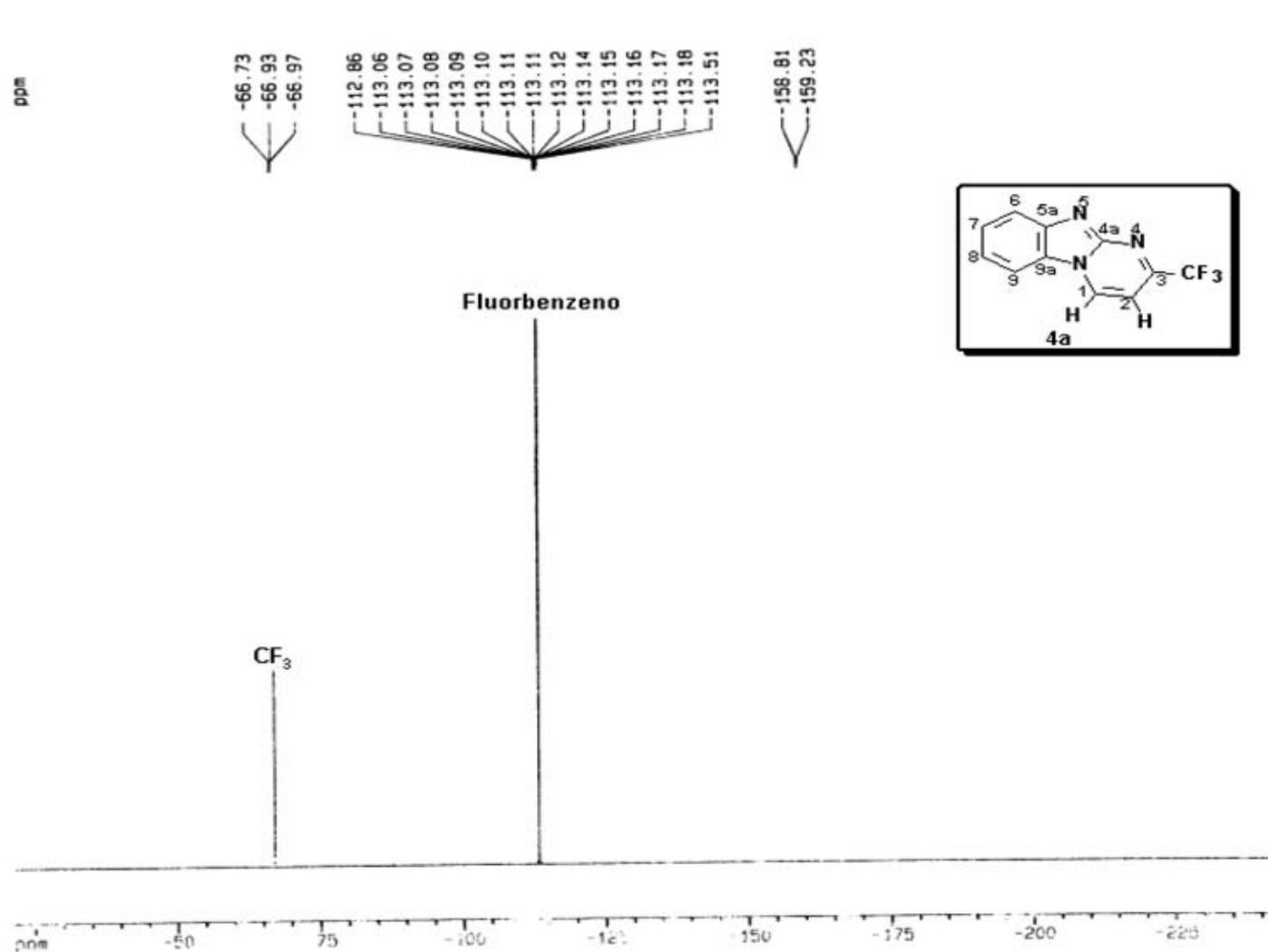


Figura 20- Espectro de ¹³C do 3-trifluormetil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4a)



Current Data Parameters
 NAME n0mef11
 EXPNO 1
 PROCNO 2004

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040332
 Time 10 29
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zgpg30
 TD 131072
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 2
 SWH 83682.008 Hz
 FIDRES 0.638443 Hz
 AQ 0.7832052 sec
 RG 32
 DN 5.975 usec
 DE 8.54 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 P1 7.00 usec
 DE 8.54 usec
 SF01 376.5318950 MHz
 NUC1 19F
 PL1 -4.09 dB

F2 Processing parameters
 SI 65536
 SF 376.5817966 MHz
 MDW no
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P -21.405 ppp
 F1 -8060.57 Hz
 F2P -243.619 ppp
 F2 -91742.58 Hz
 PPNDM 11 11073 ppp/cm
 HZCM 4184.10010 Hz/cm

Figura 21- Espectro de ¹⁹F do 3-trifluormetil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4a)

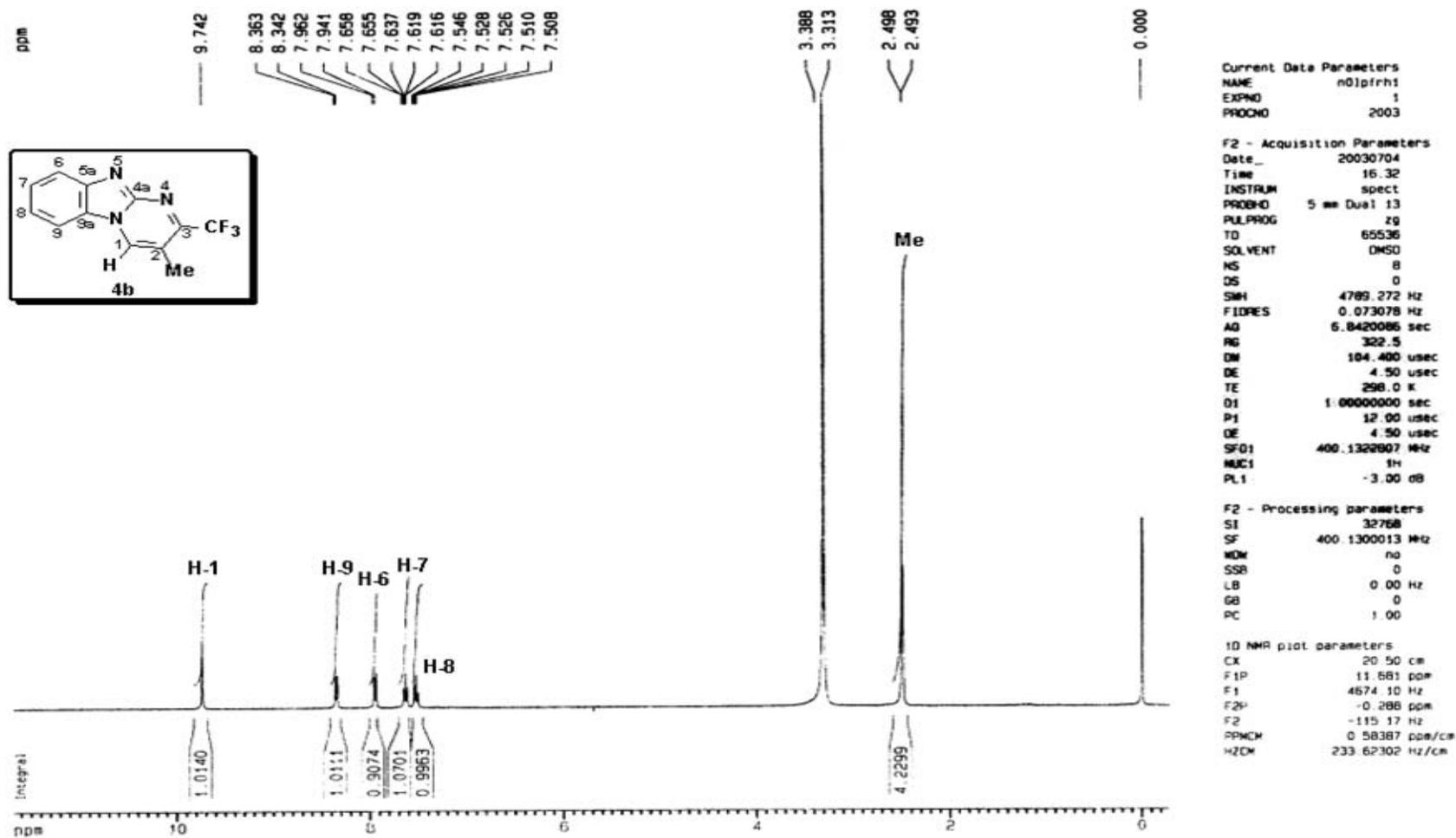


Figura 22- Espectro de ¹H do 2-metil-3-trifluorometil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4b)

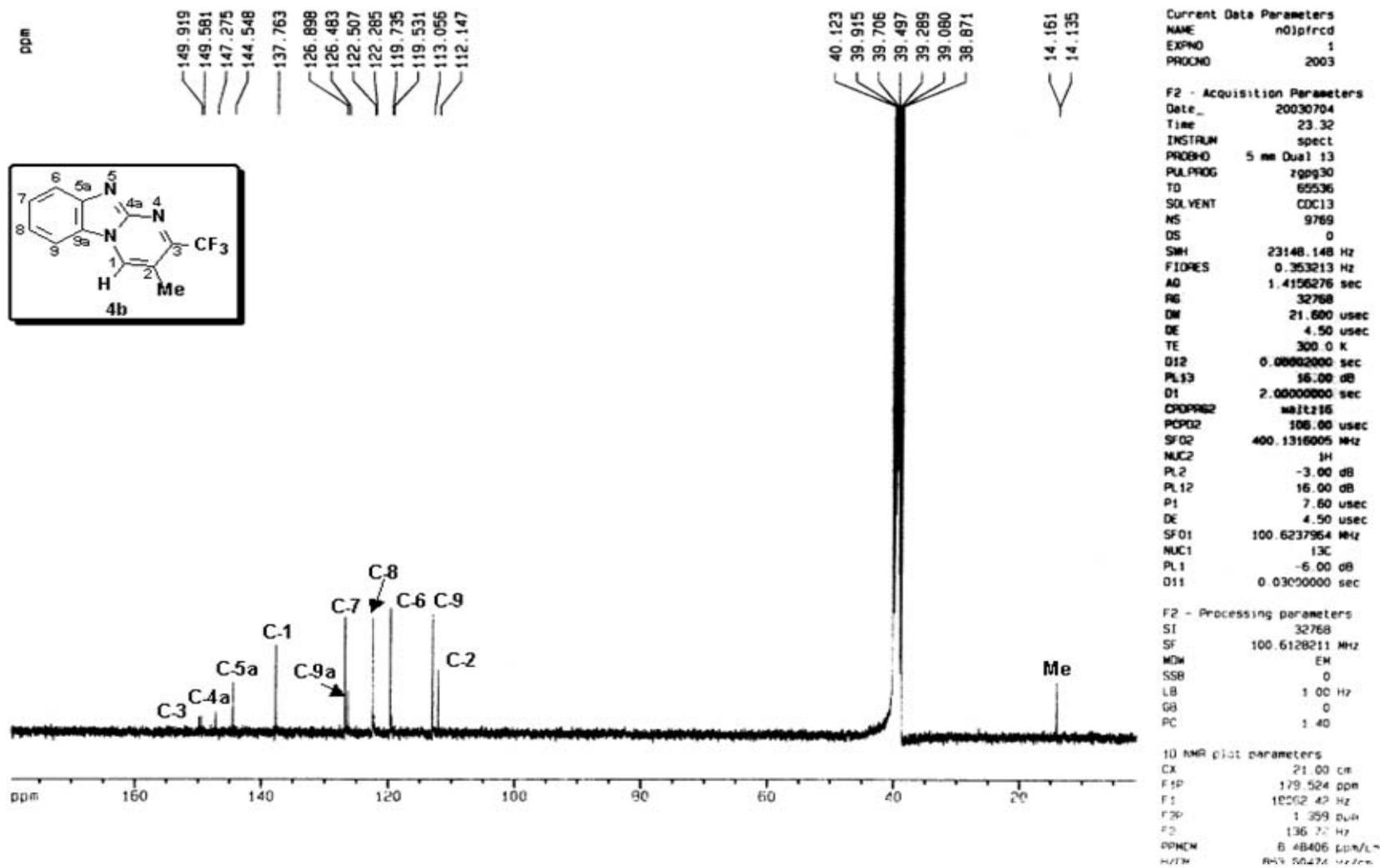


Figura 23- Espectro de ^{13}C do 2-metil-3-trifluormetil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4b)

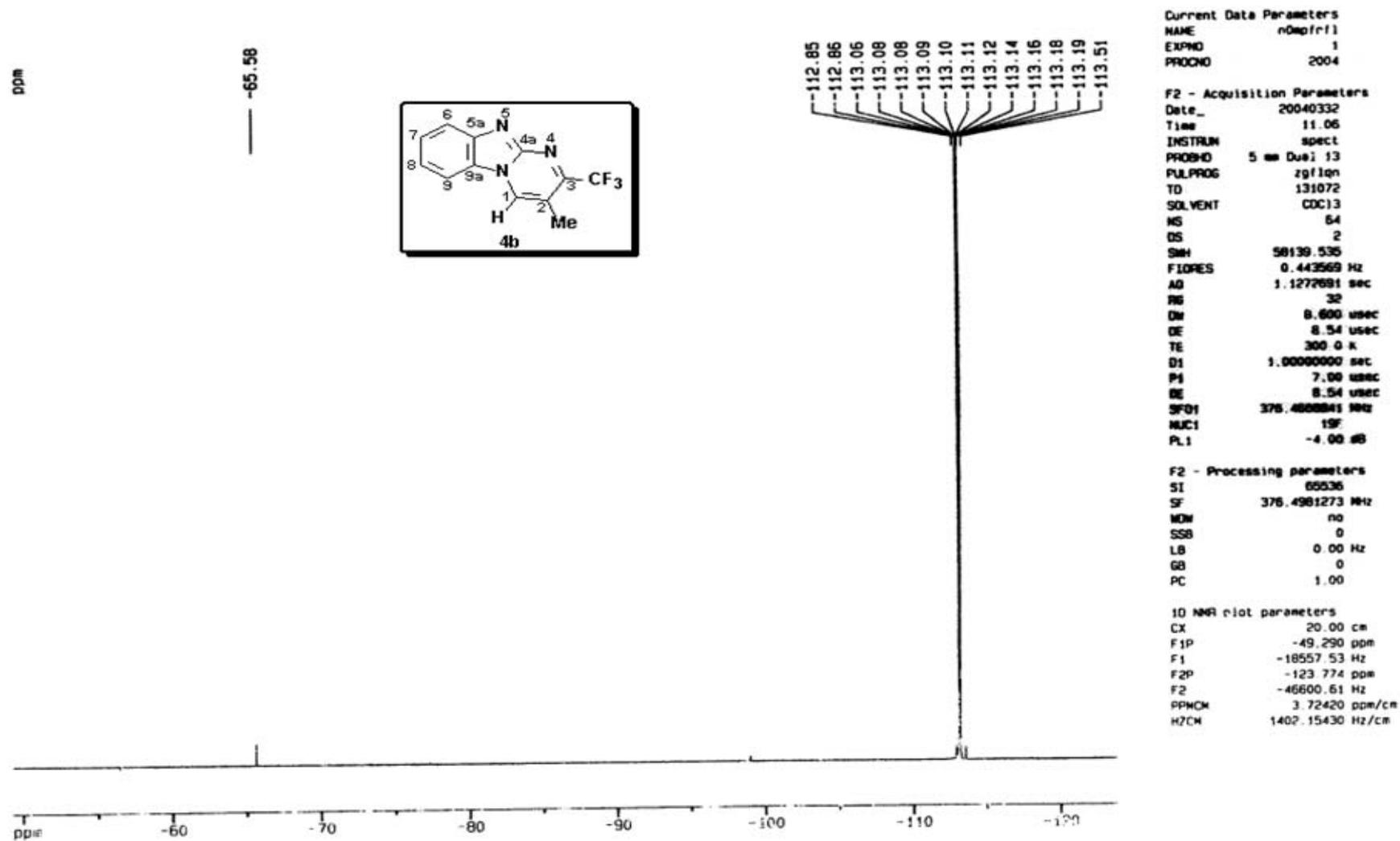


Figura 24- Espectro de ^{19}F do 2-metil-3-trifluormetil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4b)

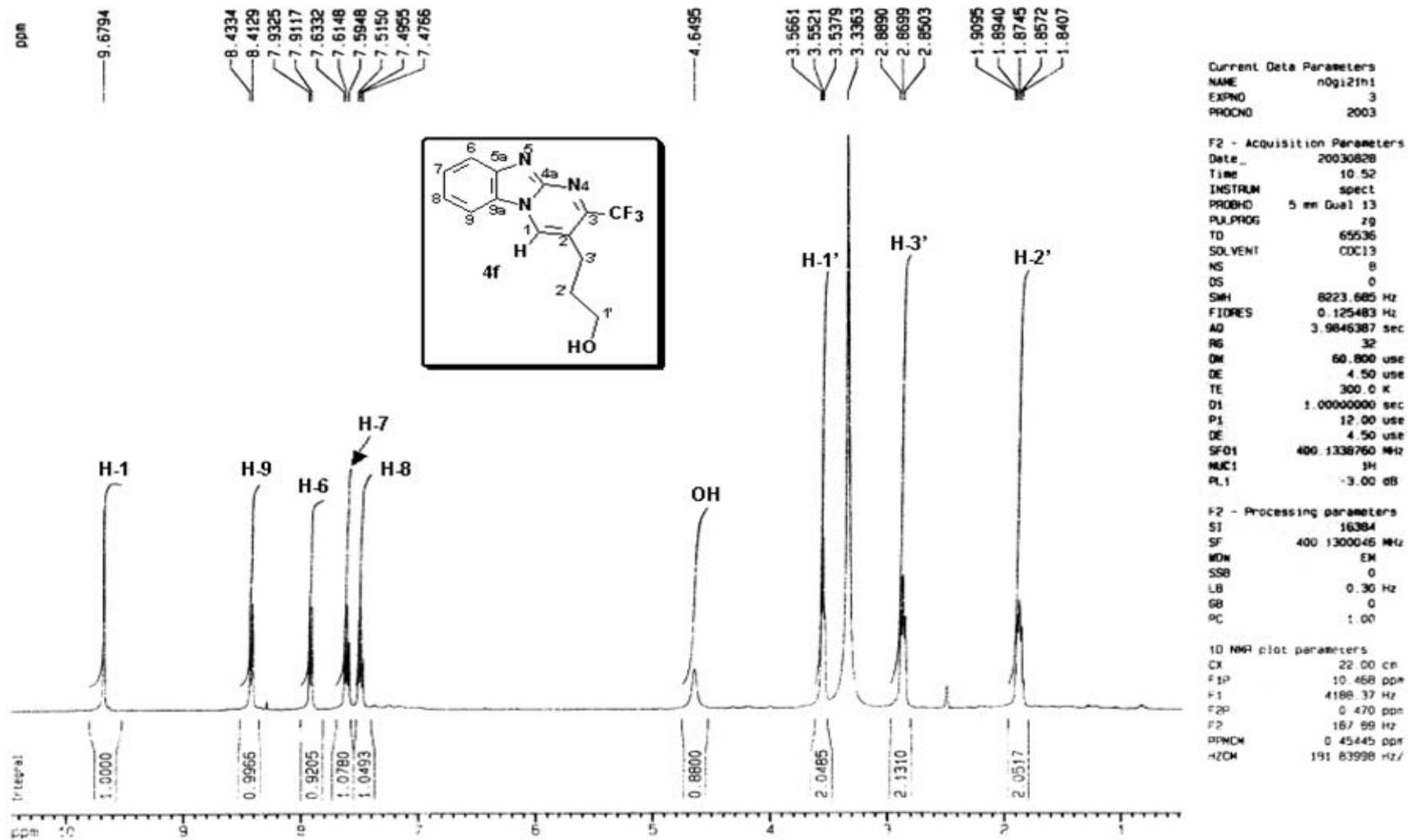


Figura 3-Espectro de ^1H do 2-(propan-1-ol)-3-trifluorometil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (**4f**)

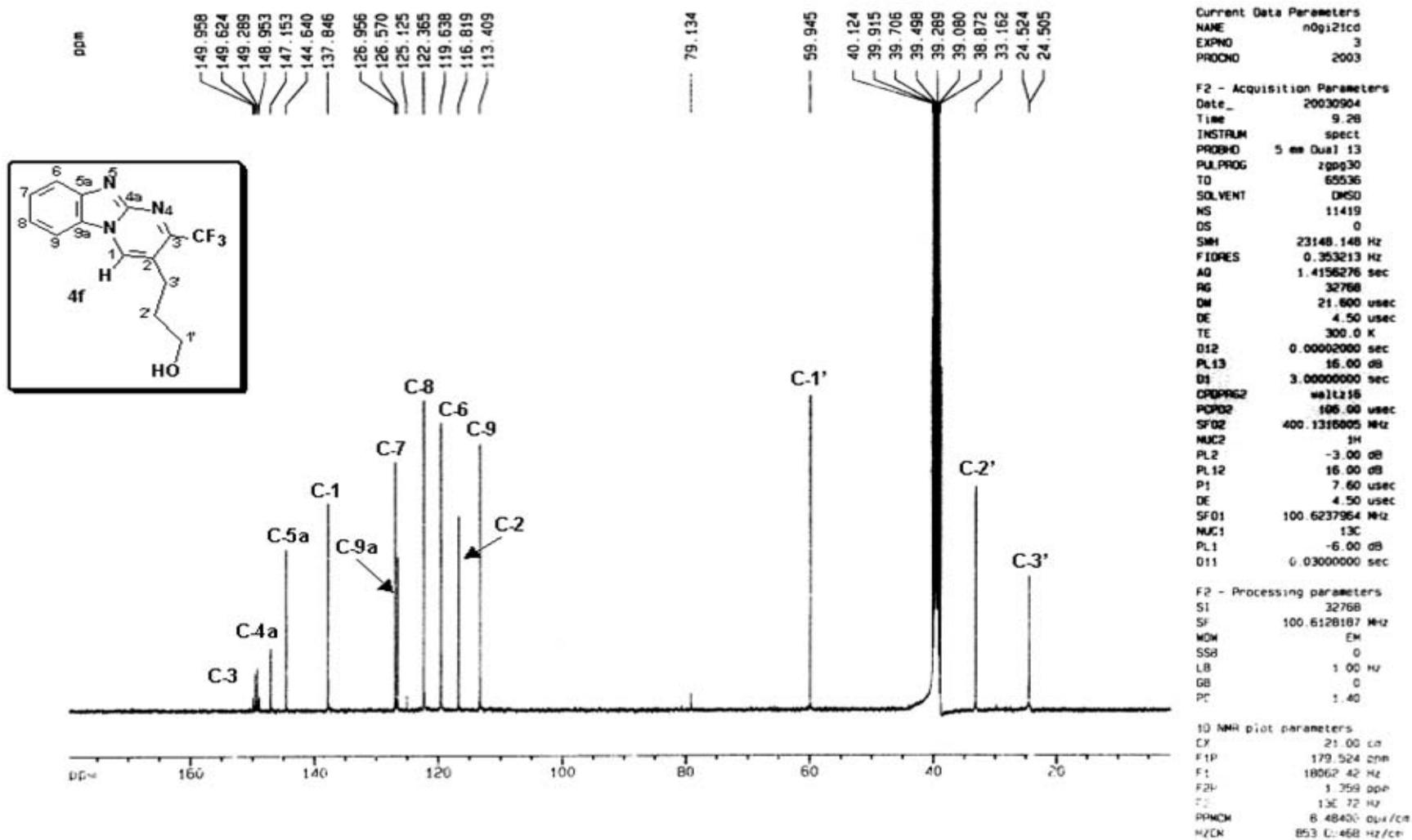


Figura 4-Espectro de ¹³C do 2-(propan-1-ol)-3-trifluorometil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4f)

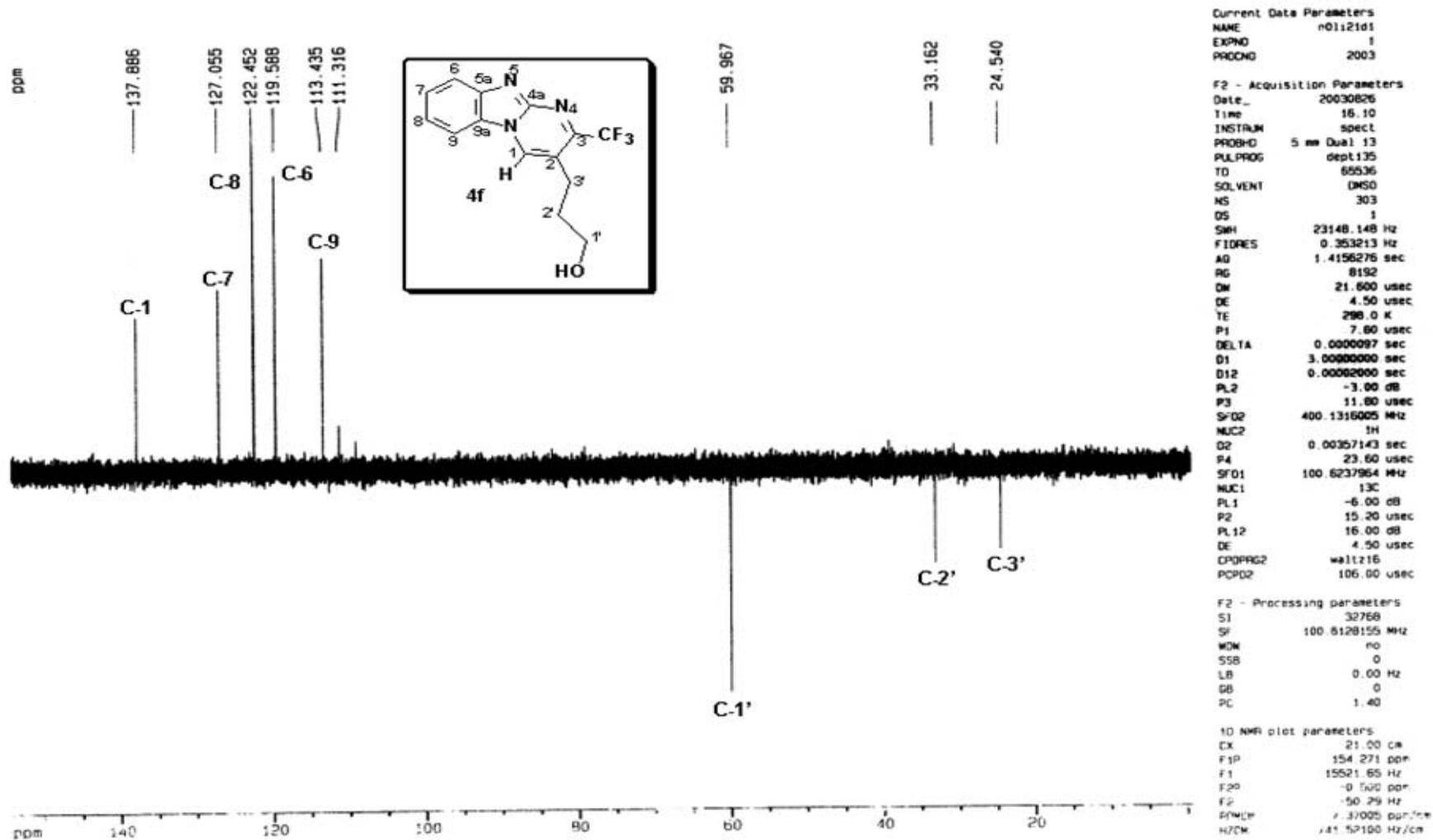
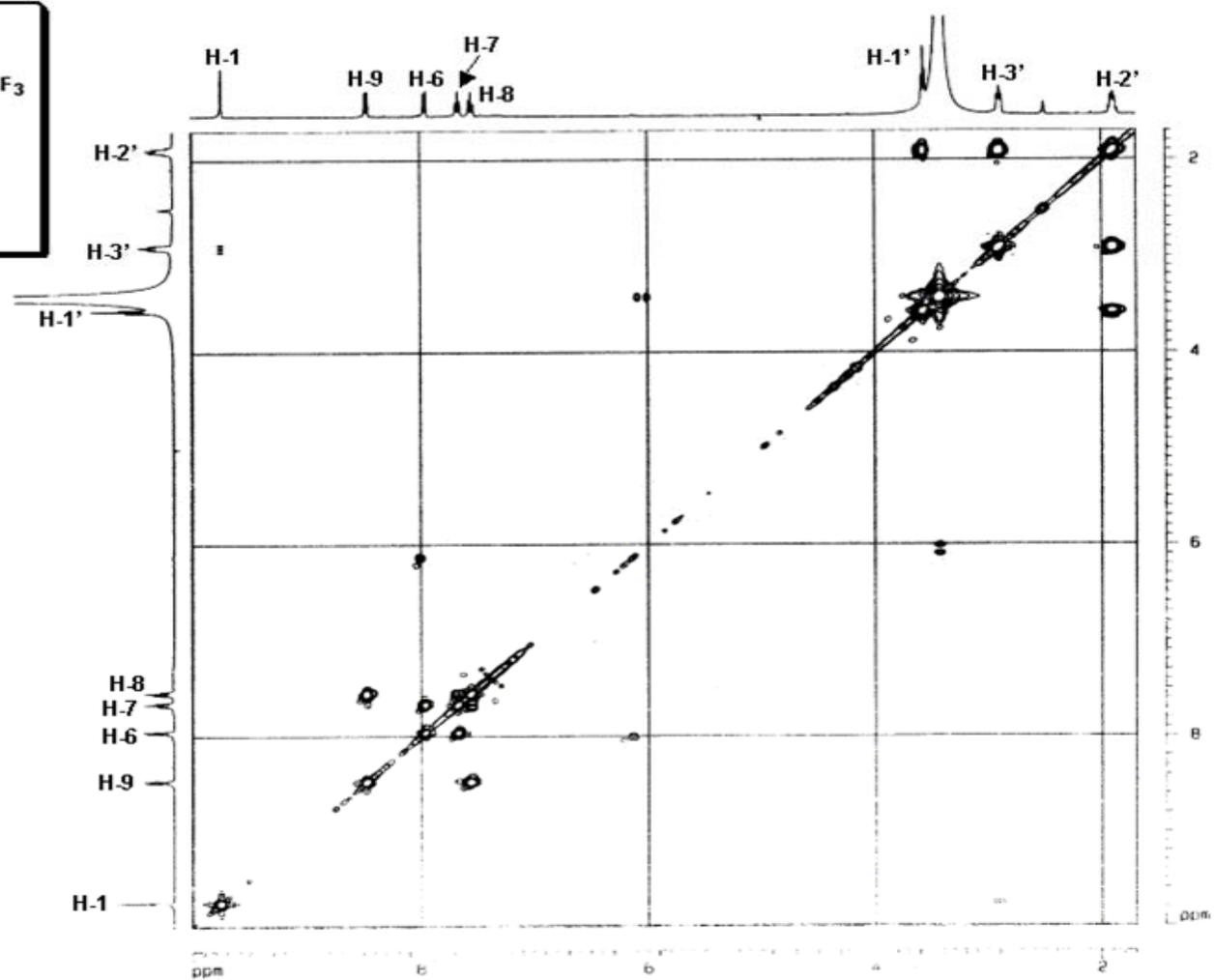
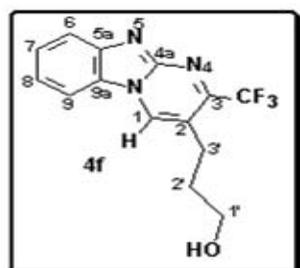


Figura 25-Espectro de DEPT135 do 2-(propan-1-ol)-3-trifluormetil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (**4f**)



```

Current Data Parameters
NAME      nDu129m
EXPNO    1
PROCNO   2004

F2 - Acquisition Parameters
Date_    2004024
Time     18:21
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 13
PULPROG  zgpg30
TD        65536
SOLVENT  DMSO
NS        16
DS        4
SWH       3720.276 Hz
FIDRES    0.1376756 sec
AQ        0.7200000 sec
RG        384
WDW       EM
SSB       0
GB        0
PC        1.0000000
SI        32768
SF        400.1317 MHz
WDW       EM
SSB       0
GB        0
PC        1.0000000
SI        32768
SF        400.1317 MHz
WDW       EM
SSB       0
GB        0
PC        1.0000000

F1 - Acquisition Parameters
NAME      nDu129m
EXPNO    1
PROCNO   2004

F1 - Acquisition Parameters
Date_    2004024
Time     18:21
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 13
PULPROG  zgpg30
TD        65536
SOLVENT  DMSO
NS        16
DS        4
SWH       3720.276 Hz
FIDRES    0.1376756 sec
AQ        0.7200000 sec
RG        384
WDW       EM
SSB       0
GB        0
PC        1.0000000
SI        32768
SF        400.1317 MHz
WDW       EM
SSB       0
GB        0
PC        1.0000000

F2 - Processing Parameters
SI        32768
SF        400.1317 MHz
WDW       EM
SSB       0
GB        0
PC        1.0000000

F1 - Processing Parameters
SI        32768
SF        400.1317 MHz
WDW       EM
SSB       0
GB        0
PC        1.0000000

F1 - 1D 1H NMR Parameters
EX1      16.00 cm
EX2      16.00 cm
EX3      16.00 cm
NUC1     13C
NUC2     1H
NUC3     13C
P1        12.00000000
P2        12.00000000
P3        12.00000000
PC1       1.00000000
PC2       1.00000000
PC3       1.00000000
  
```

Figura 5- Espectro de COSY do 2-(propan-1-ol)-3-trifluormetil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4f)

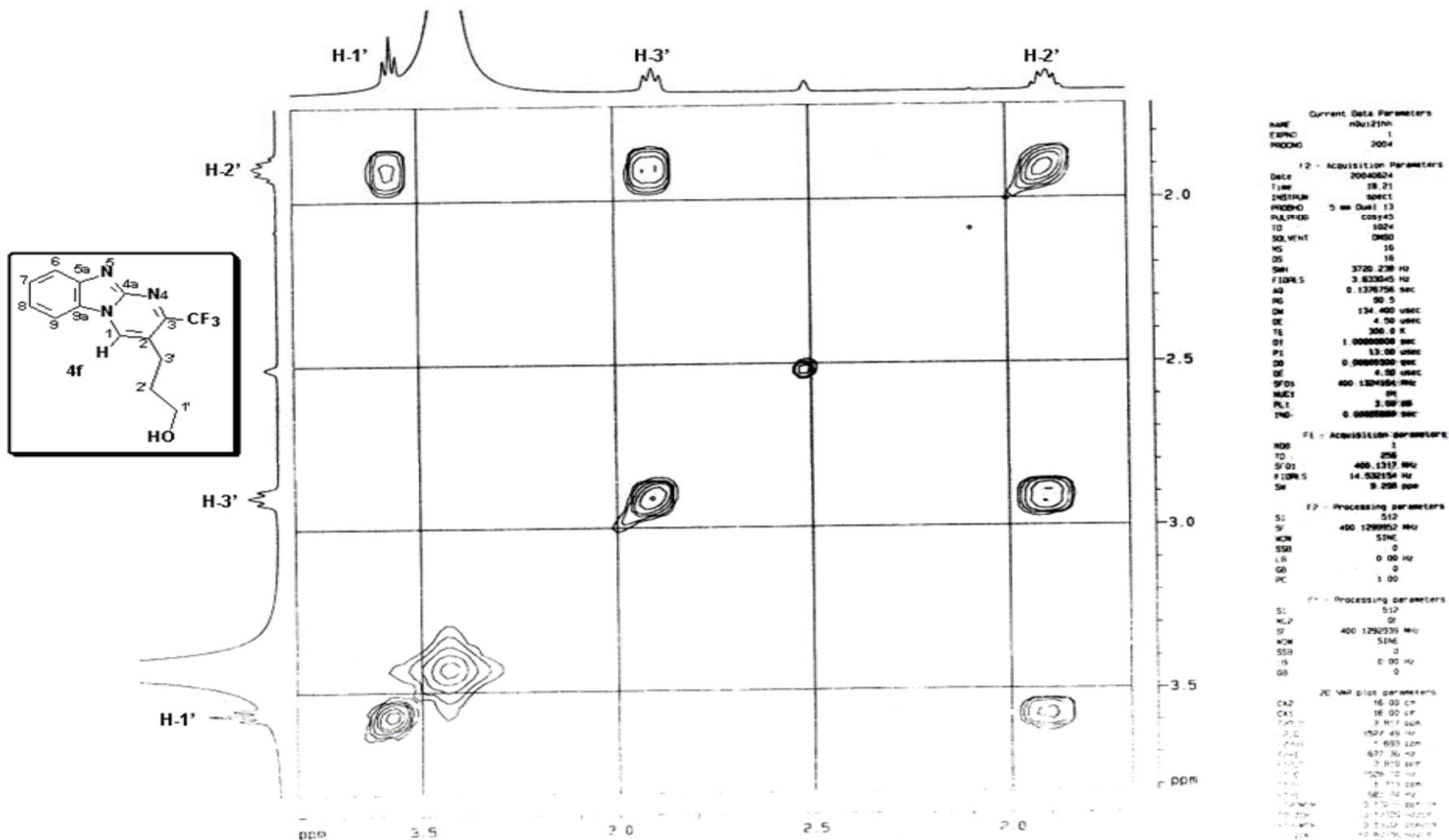
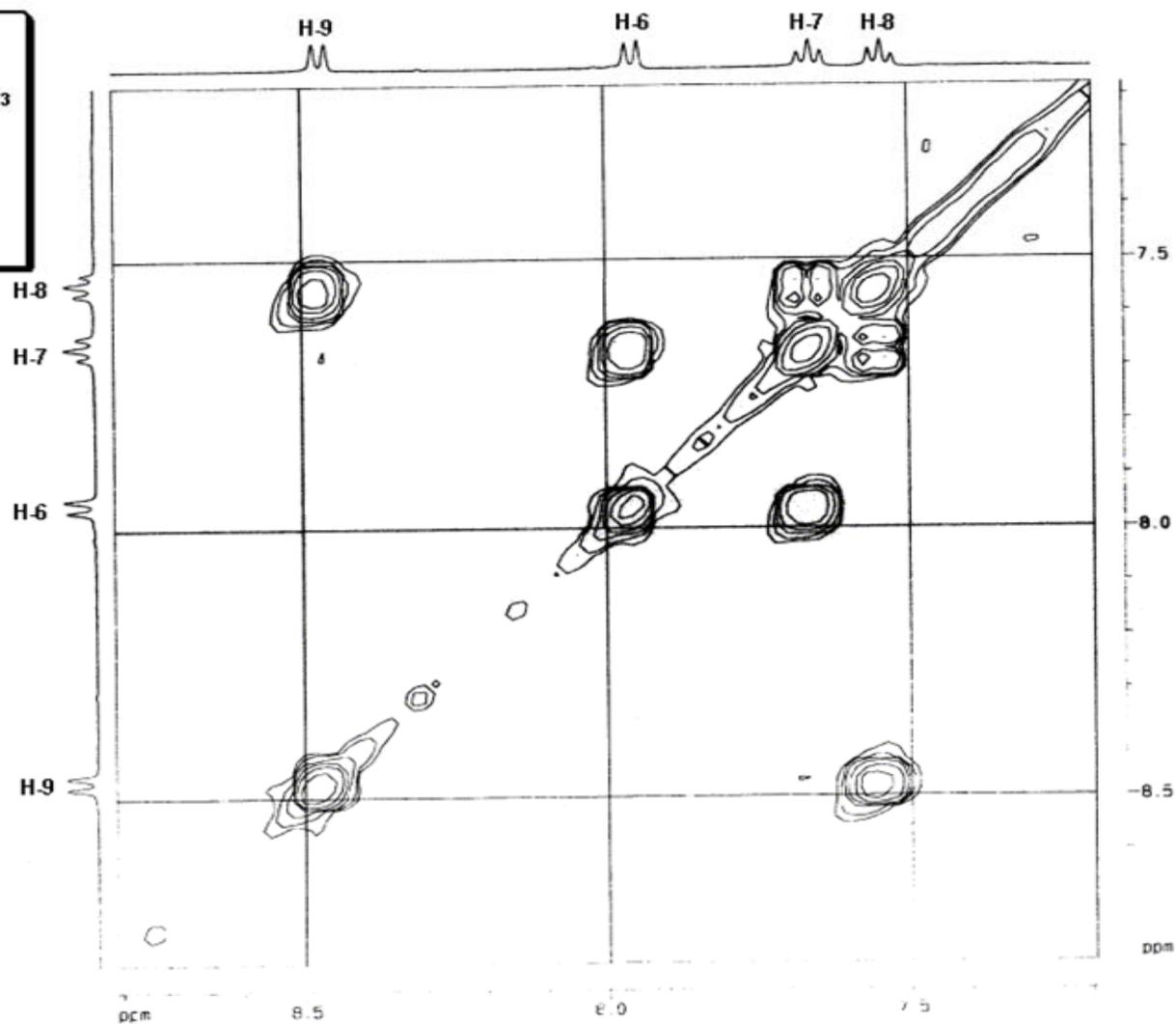
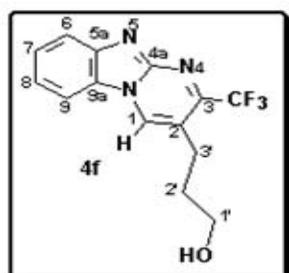


Figura 26- Expansão do espectro de COSY do 2-(propan-1-ol)-3-trifluormetil-pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (**4f**)



Current Data Parameters

NAME nQu25hm
 EXPNO 1
 PROCNO 2004

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20040624
 Time 18.21
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zgpg30
 TD 1024
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 10
 SWH 3720.230 Hz
 FIDRES 3.833045 Hz
 AQ 0.1376796 sec
 RG 80.5
 DW 134.400 usec
 DE 4.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 P1 13.00 usec
 D2 0.00000000 sec
 DE 4.50 usec
 SFO1 400.1304514 MHz
 NUC1 13
 PL1 -3.00 dB
 INO 0.00000000 sec

F1 - Acquisition parameters

TD 256
 SF01 400.1317 MHz
 FIDRES 14.532154 Hz
 SW 5.298 ppm

F2 - Processing parameters

SF 400.1299952 MHz
 WCN SINE
 SSR 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

F1 - Processing parameters

SF 400.1299952 MHz
 WCN SINE
 SSR 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0

2D NMR Parameters

EX2 16.00 cm
 EX1 16.00 cm
 FID2 0.00000000 Hz
 FID1 0.00000000 Hz
 F22 0.00000000 Hz
 F21 0.00000000 Hz
 F12 0.00000000 Hz
 F11 0.00000000 Hz
 F20 0.00000000 Hz
 F10 0.00000000 Hz
 F23 0.00000000 Hz
 F13 0.00000000 Hz
 F24 0.00000000 Hz
 F14 0.00000000 Hz
 F25 0.00000000 Hz
 F15 0.00000000 Hz

Figura 27- Expansão do espectro de COSY do 2-(propan-1-ol)-3-trifluorometil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4f)

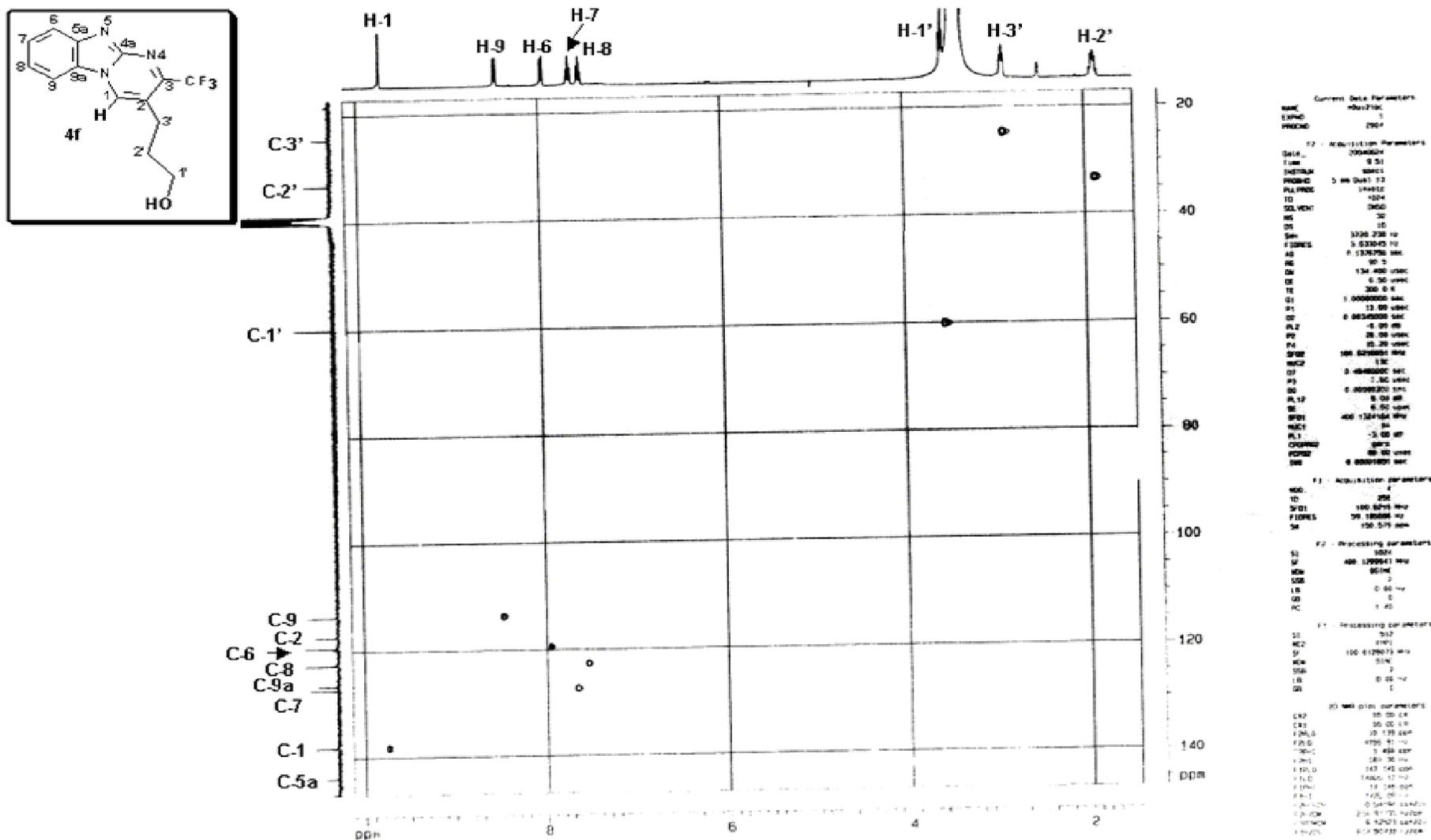


Figura 6- Espectro de HMQC do 2-(propan-1-ol)-3-trifluormetil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (**4f**)

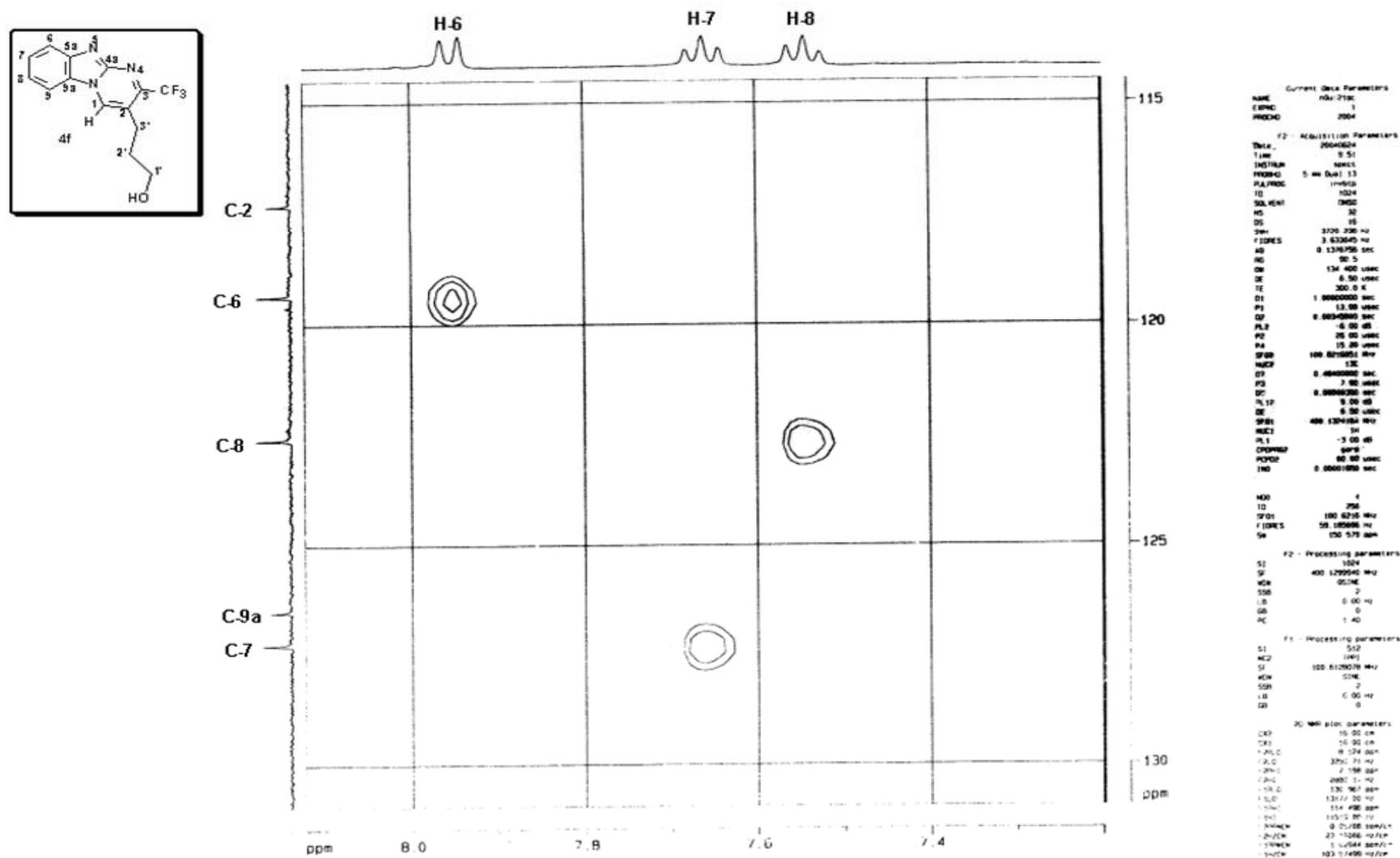
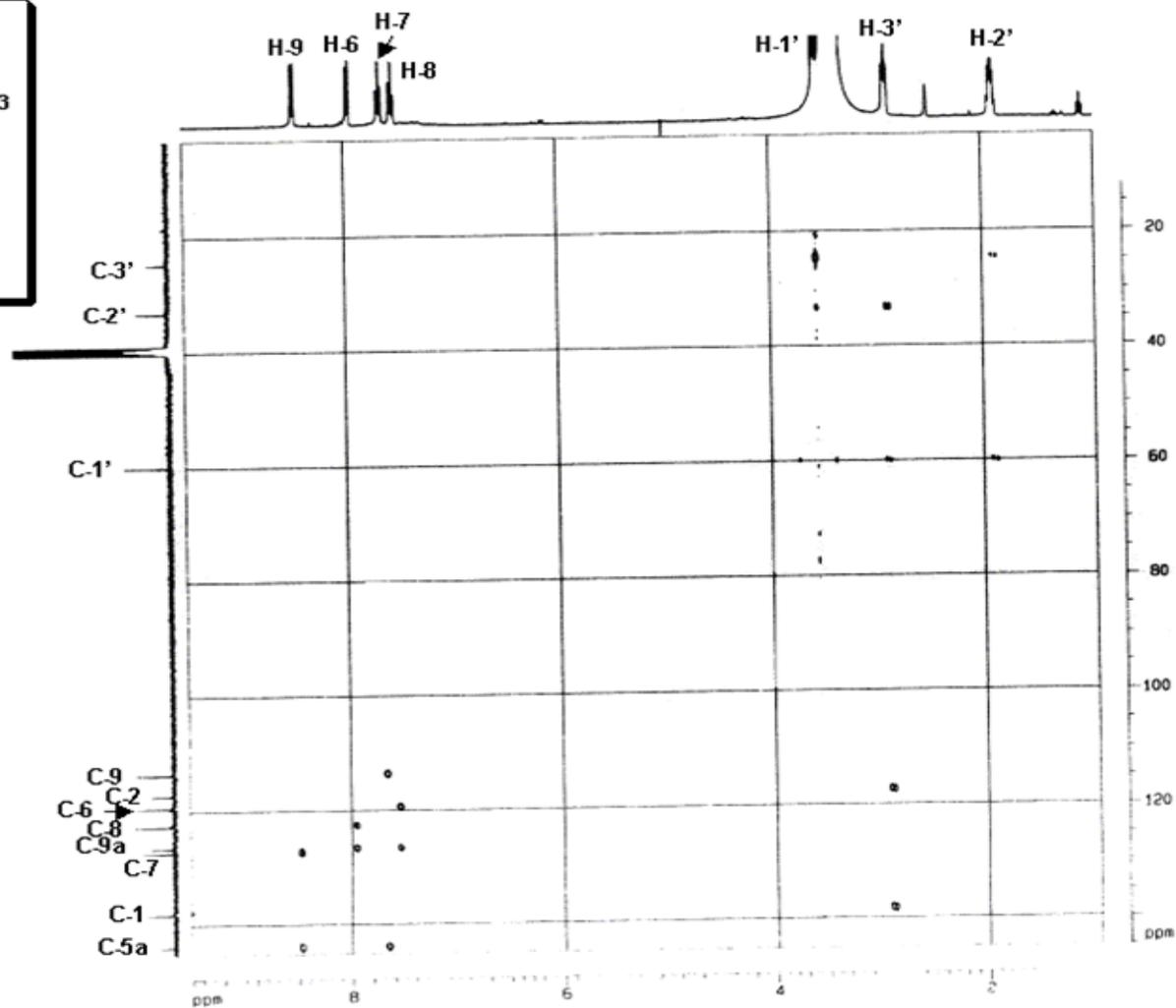
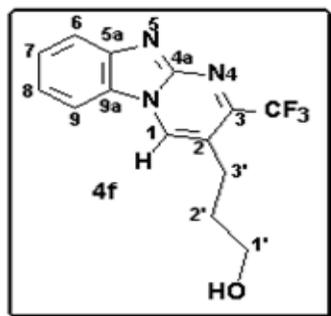


Figura 28-Expansão do espectro de HMQC do 2-(propan-1-ol)-3-trifluorometil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (**4f**)



Current Data Parameters

NAME	4f-13C
EXPNO	1
PROCNO	2004

F2 - Acquisition Parameters

DATE_	20040524
TIME	15 48
INSTRUM	NMX1
PROBHD	5 mm QNP 1H
PULPROG	zgpg30
TD	65536
SOLVENT	DMSO
NS	64
DS	16
SWH	3100.136 Hz
FIDRES	0.000524 Hz
AQ	0.700524 sec
RG	512
DE	134.400 uM
TE	300.2 K
D1	2.0000000 sec
P1	13.00 uM
D2	0.0030000 sec
P2	3.00 uM
WFO2	100.621851 MHz
NUC2	13C
PL2	-1.00 dB
DE	0.0700000 sec
DE	0.0000000 sec
DE	0.00 uM
DE	0.00 uM
SFO1	400.1324184 MHz
NUC1	1H
PL1	0.00 dB
DE	0.0000000 sec

F1 - Acquisition Parameters

NAME	4f-13C
TD	65536
SFO1	100.621851 MHz
FIDRES	0.000524 Hz
DE	134.400 uM

F2 - Processing Parameters

SF	400.1324184 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	0.00 Hz
GB	0
PC	1.40

F1 - Processing Parameters

SF	100.621851 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	0.00 Hz
GB	0
PC	1.40

2D NMR Data Parameters

EX1	10.00 uM
EX2	10.00 uM
EX3	0.10 uM
EX4	3600.10 Hz
EX5	3.00 uM
EX6	3.00 uM
EX7	10.00 uM
EX8	10.00 uM
EX9	0.10 uM
EX10	0.10 uM
EX11	0.10 uM
EX12	0.10 uM
EX13	0.10 uM
EX14	0.10 uM
EX15	0.10 uM
EX16	0.10 uM
EX17	0.10 uM
EX18	0.10 uM
EX19	0.10 uM
EX20	0.10 uM

Figura 7- Espectro de HMBC do 2-(propan-1-ol)-3-trifluorometil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4f)

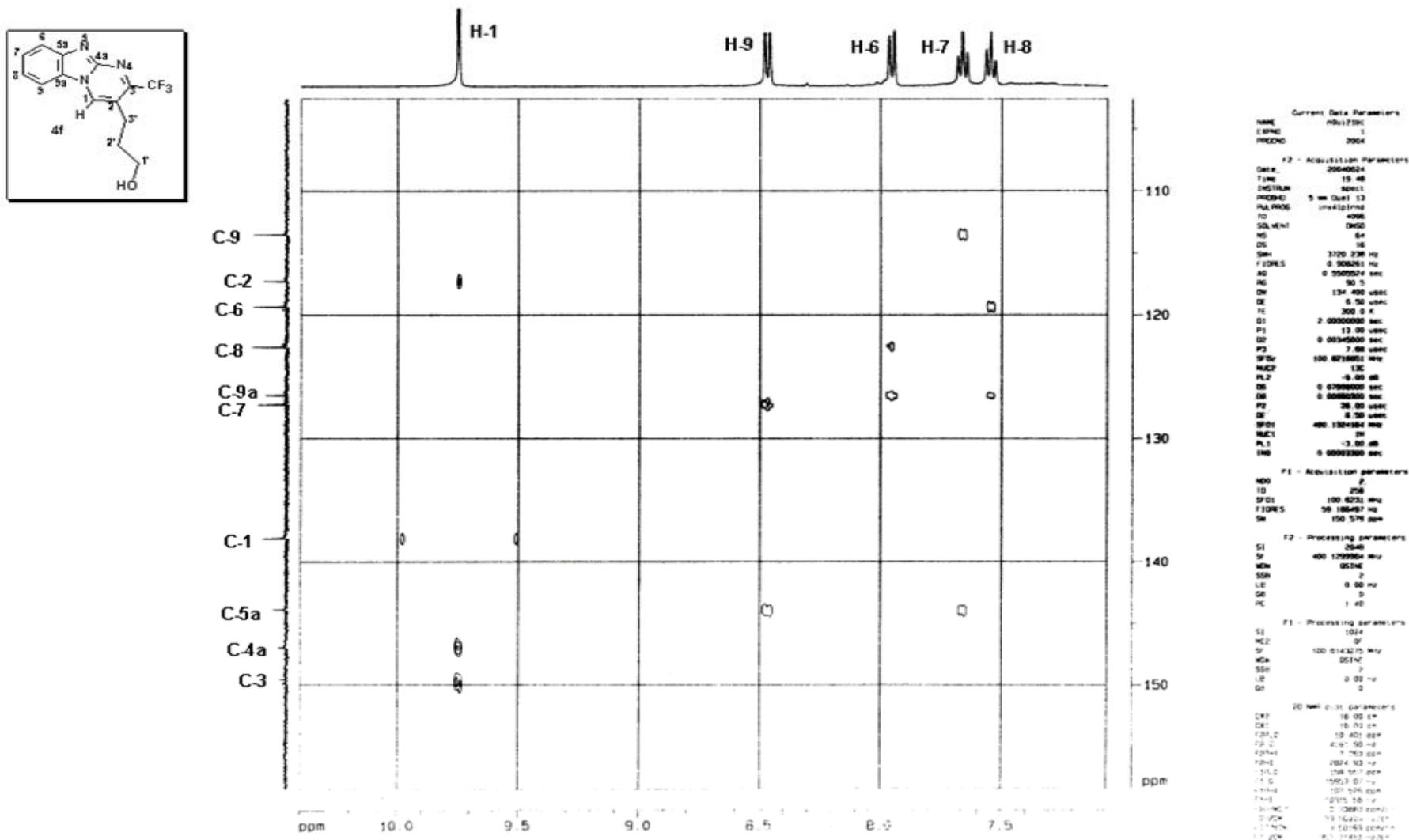


Figura 29- Expansão do espectro de HMBC do 2-(propan-1-ol)-3-trifluorometil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4f)

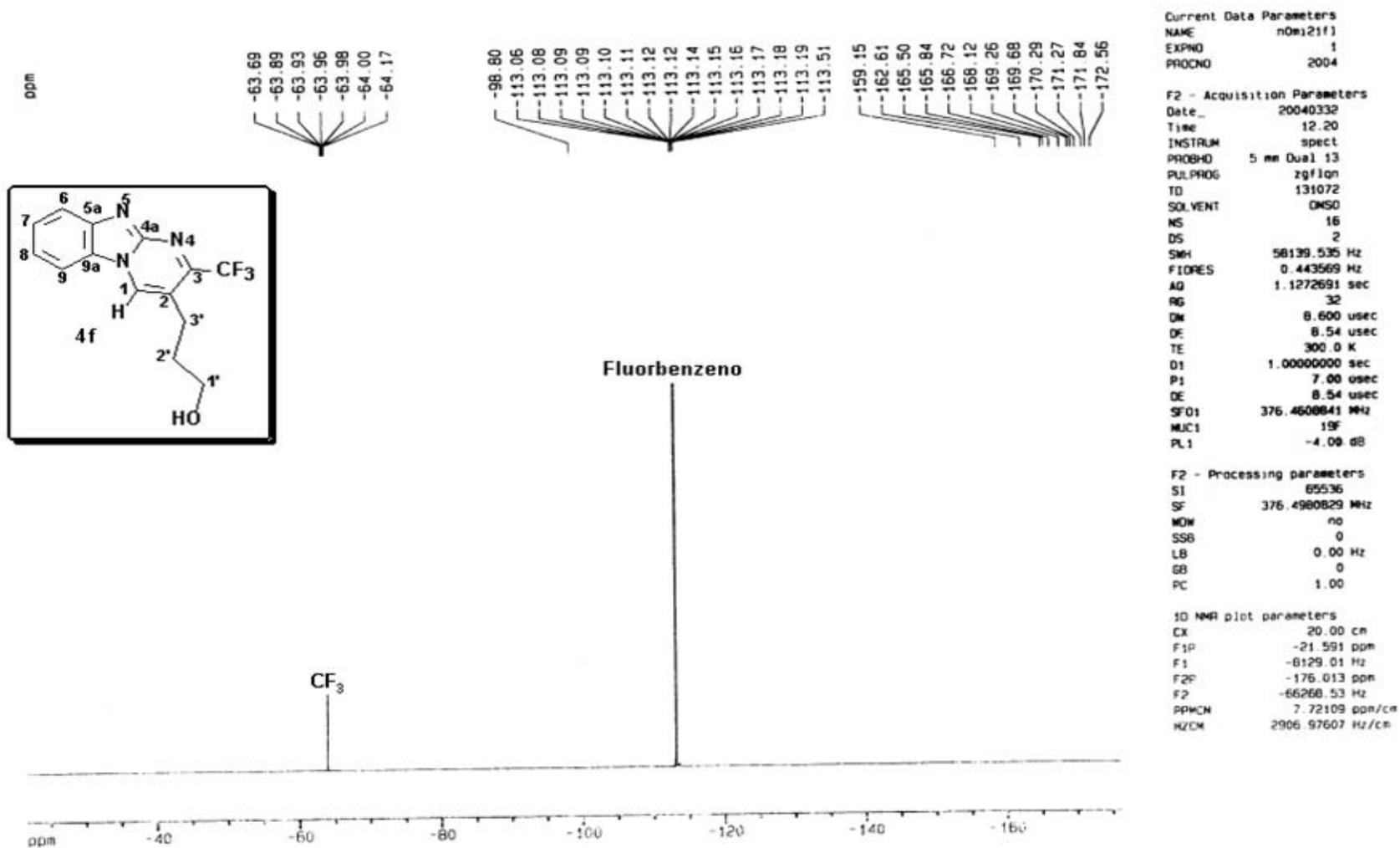
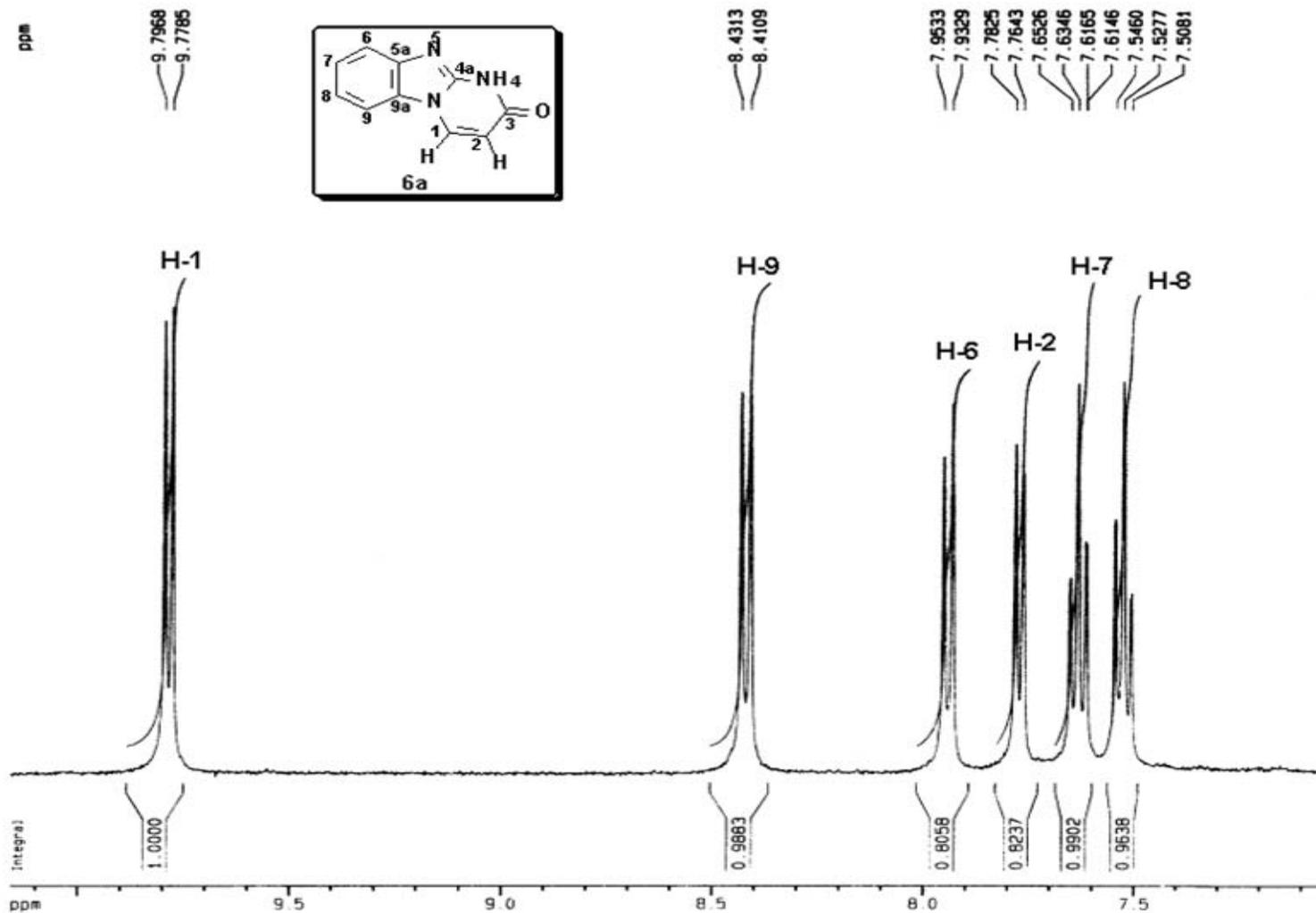


Figura 30- Espectro de ¹⁹F do 2-(propan-1-ol)-3-trifluormetil-pirimido[1,2-a]benzimidazol (4f)



Current Data Parameters

NAME	n0a177h1
EXPNO	2
PROCNO	2003

F2 - Acquisition Parameters

Date_	20030412
Time	19.03
INSTRUM	spect
PROBHD	5 mm Dual 13
PULPROG	zg
TD	65536
SOLVENT	DMSO
NS	8
DS	0
SMH	8223.685 Hz
FIDRES	0.125483 Hz
AD	3.9845387 sec
RG	574.7
DM	60.800 use
DE	4.50 use
TE	300.0 K
D1	1.00000000 sec
P1	12.00 use
DE	4.50 use
SFO1	400.1308760 MHz
NUC1	1H
PL1	-3.00 dB

F2 - Processing parameters

SI	16384
SF	400.1300046 MHz
WDW	no
SSB	0
LB	0.00 Hz
GB	0
PC	1.00

1D NMR plot parameters

CX	22.00 cm
F1P	10.158 ppm
F1	4064.59 Hz
F2P	7.053 ppm
F2	2822.12 Hz
PPMCM	0.14114 ppm
HZCM	56.47563 Hz

Figura 31- Espectro de ¹H do 3,4-diidro-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (6a)

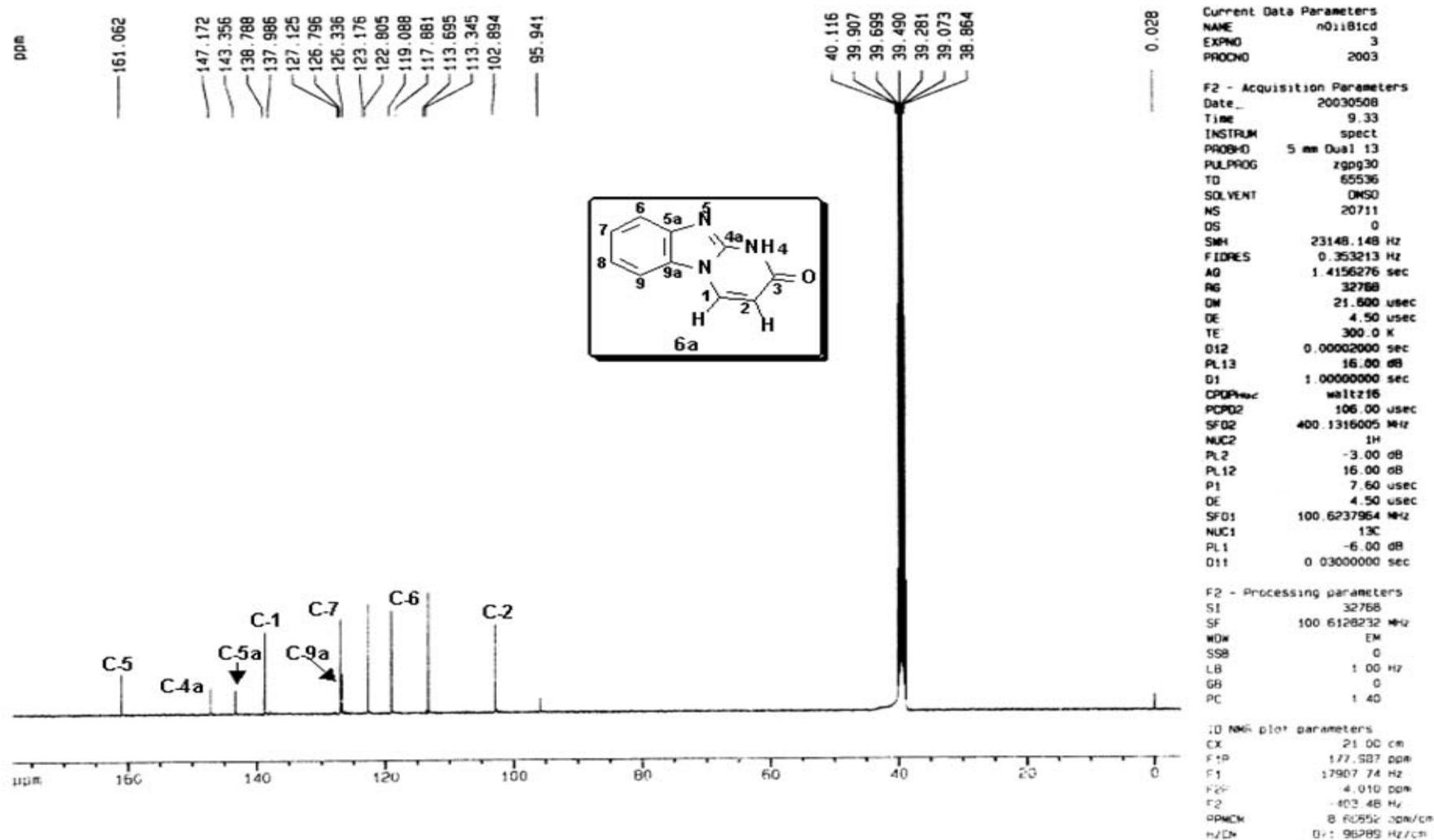


Figura 32- Espectro de ^{13}C do 3,4-diidro-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (6a)

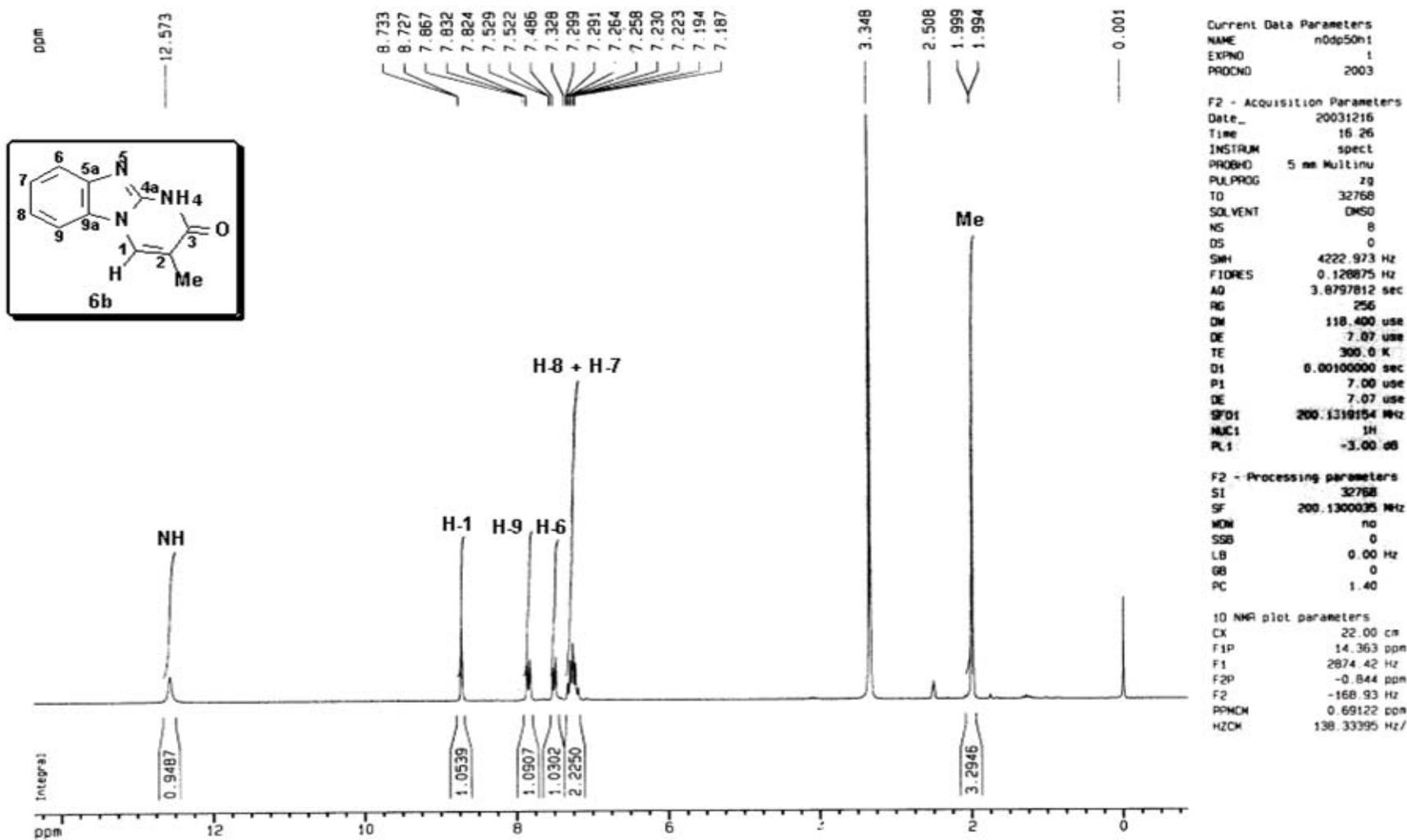


Figura 33- Espectro de ^1H do 3,4-diidro-2-metil-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (6b)

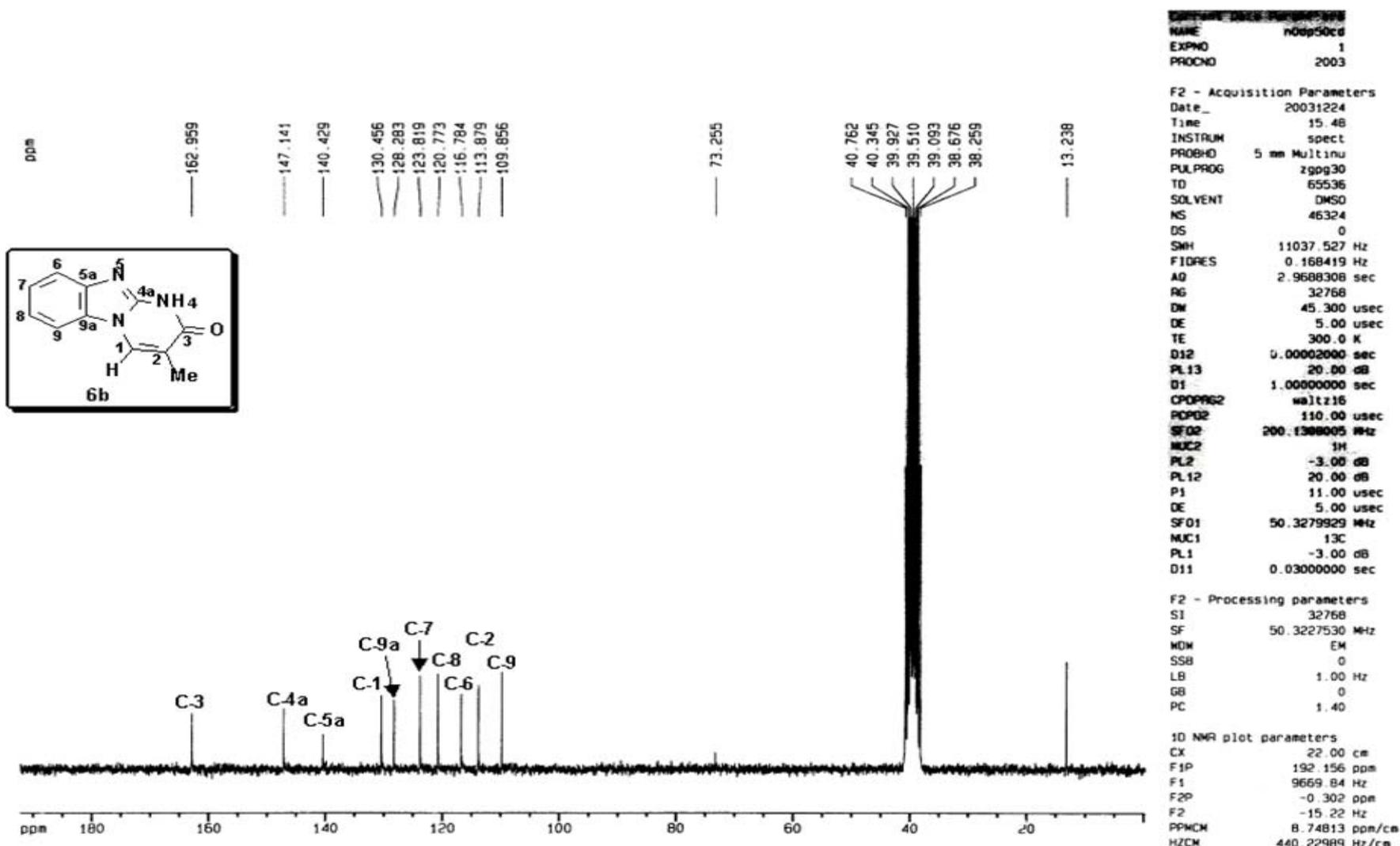


Figura 34- Espectro de ¹³C do 3,4-diidro-2-metil-3-oxo-pirido[1,2-a]benzimidazol (6b)

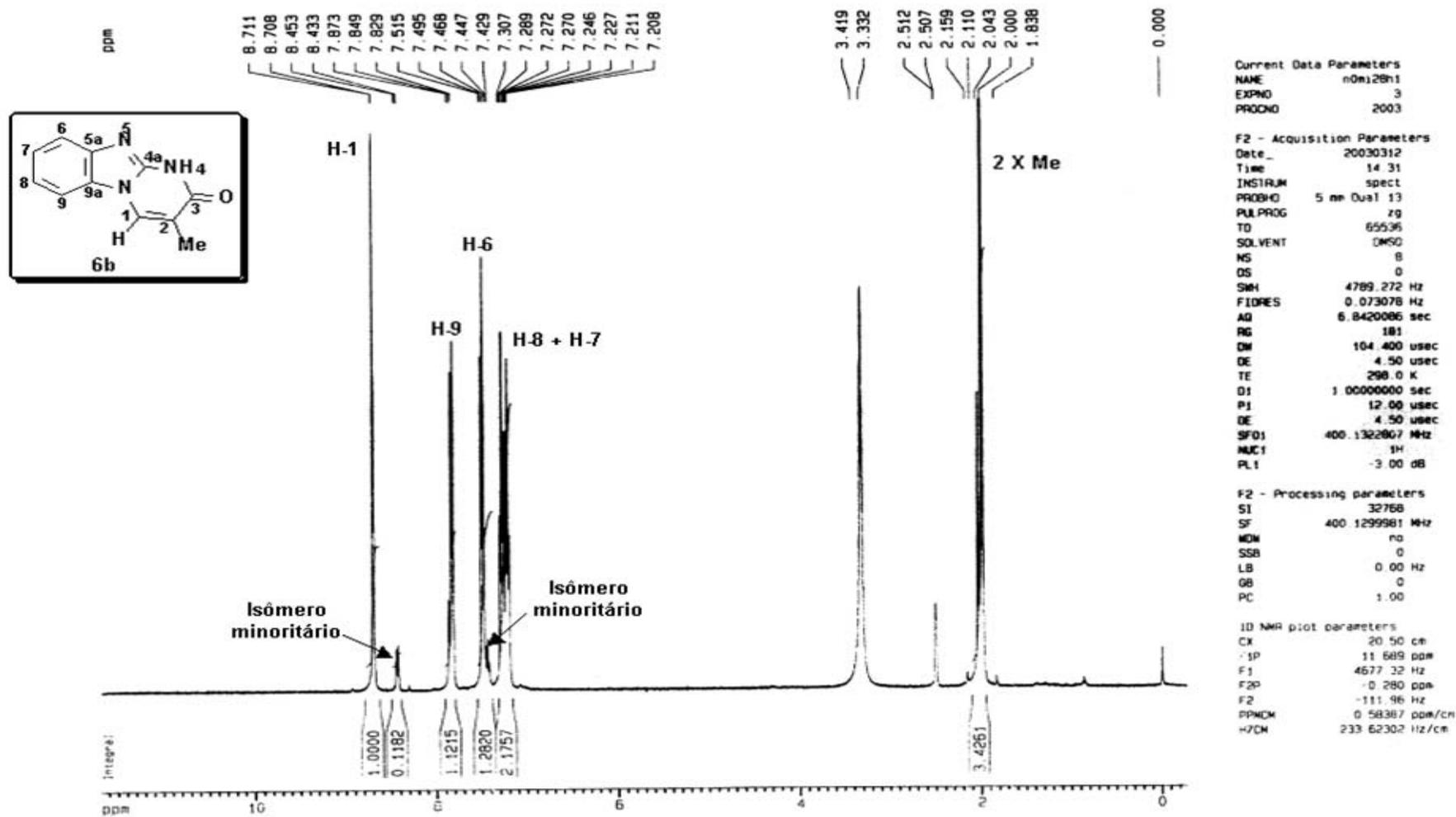


Figura 35- Espectro de ^1H da mistura de regioisômeros (6b-7b)

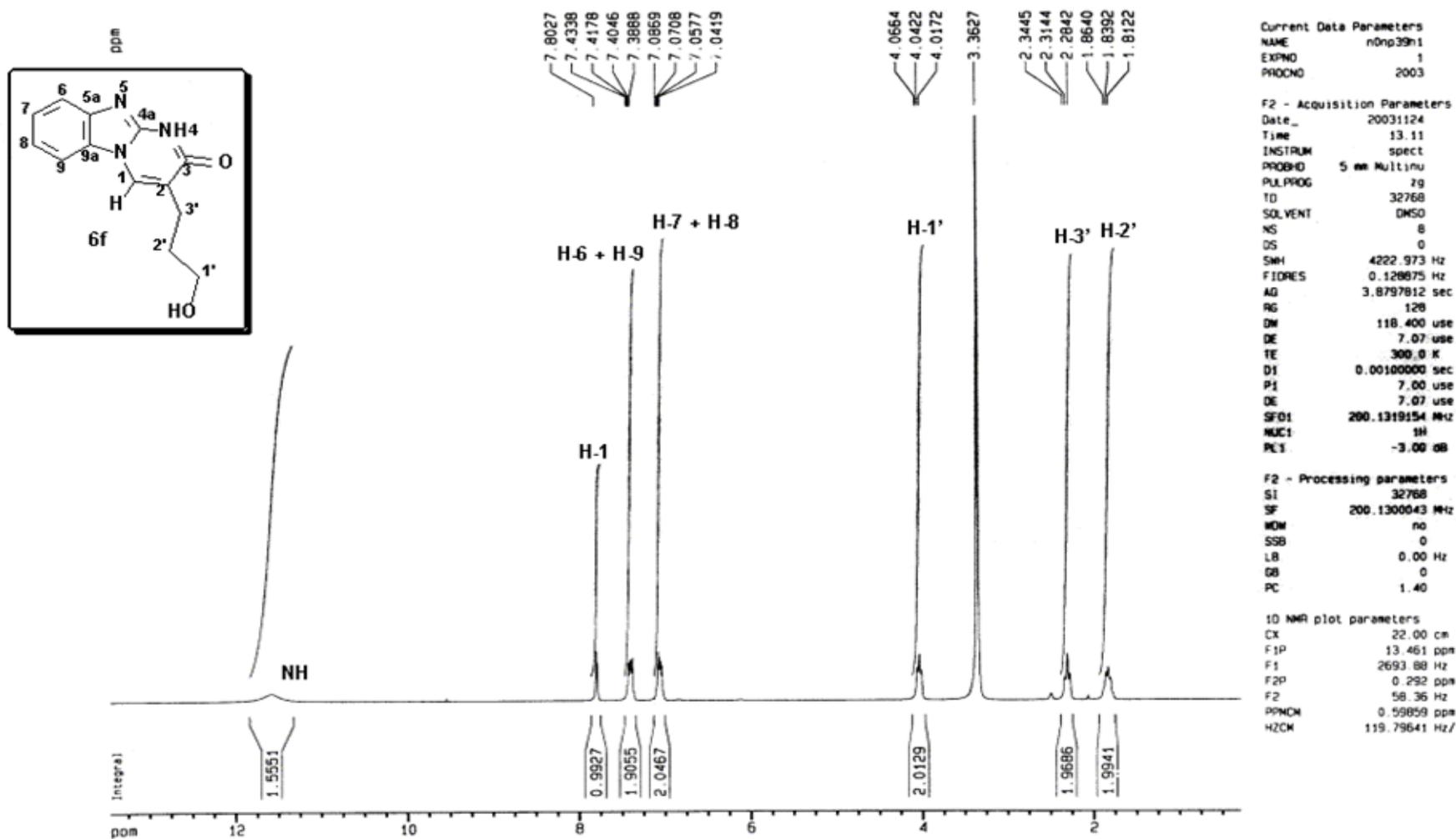


Figura 8- Espectro de ^1H do 3,4-diidro-2-(propan-1-ol)-3-oxo-pirido[1,2-a]benzimidazol (6f)

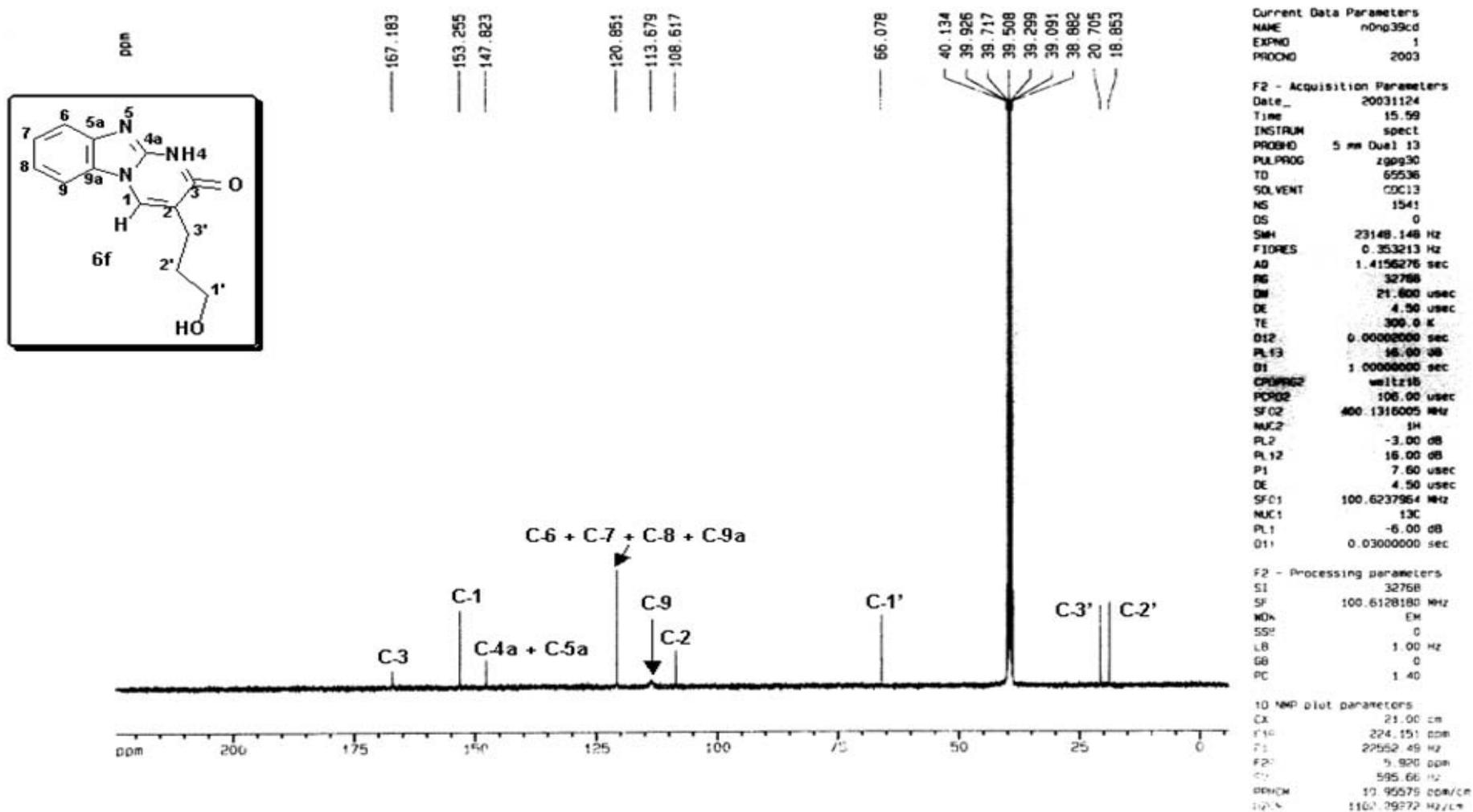


Figura 9-Espectro de ^{13}C do 3,4-diidro-2-(propan-1-ol)-3-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (**6f**)

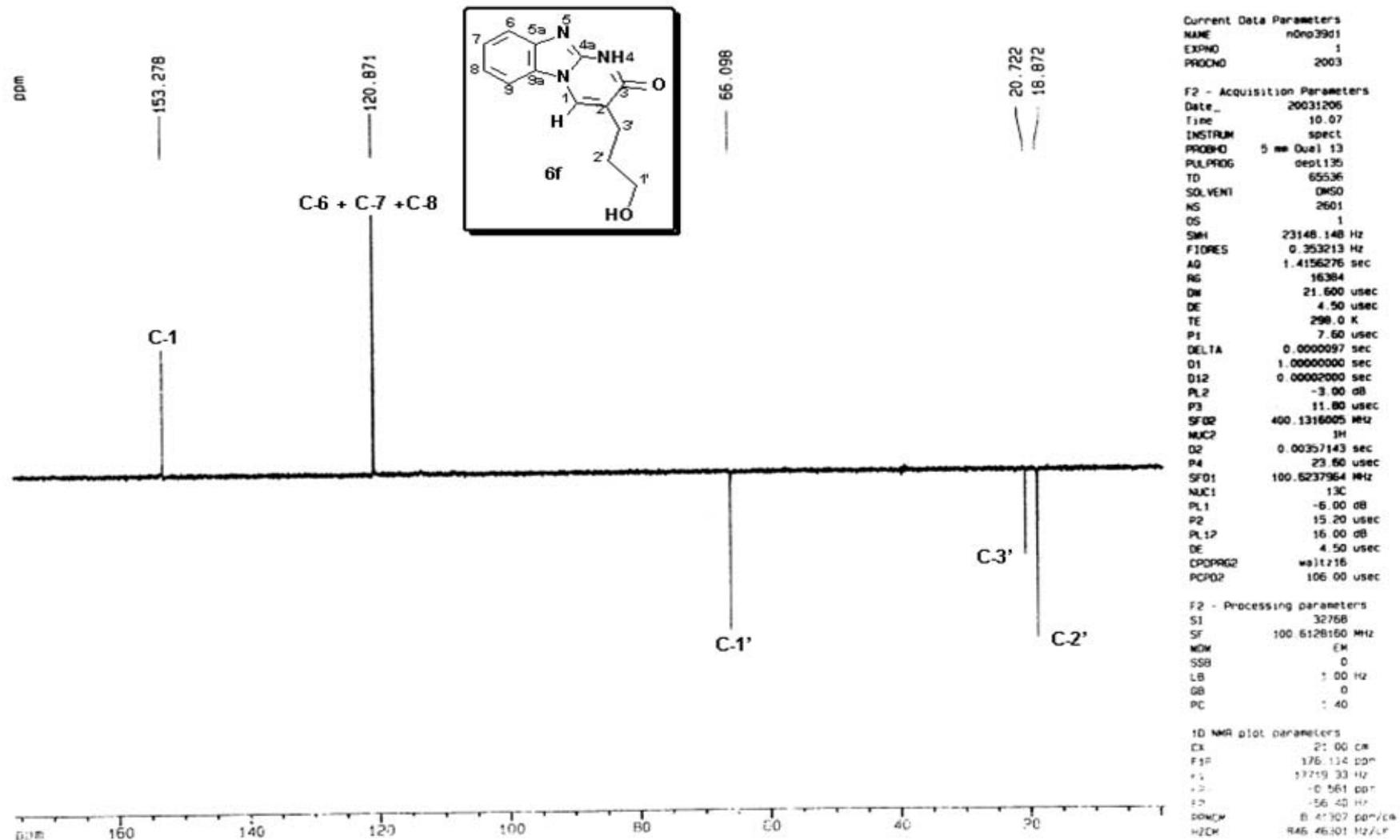


Figura 36- Espectro de DEPT 135 do 3,4-diidro-2-(propan-1-ol)-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (**6f**)

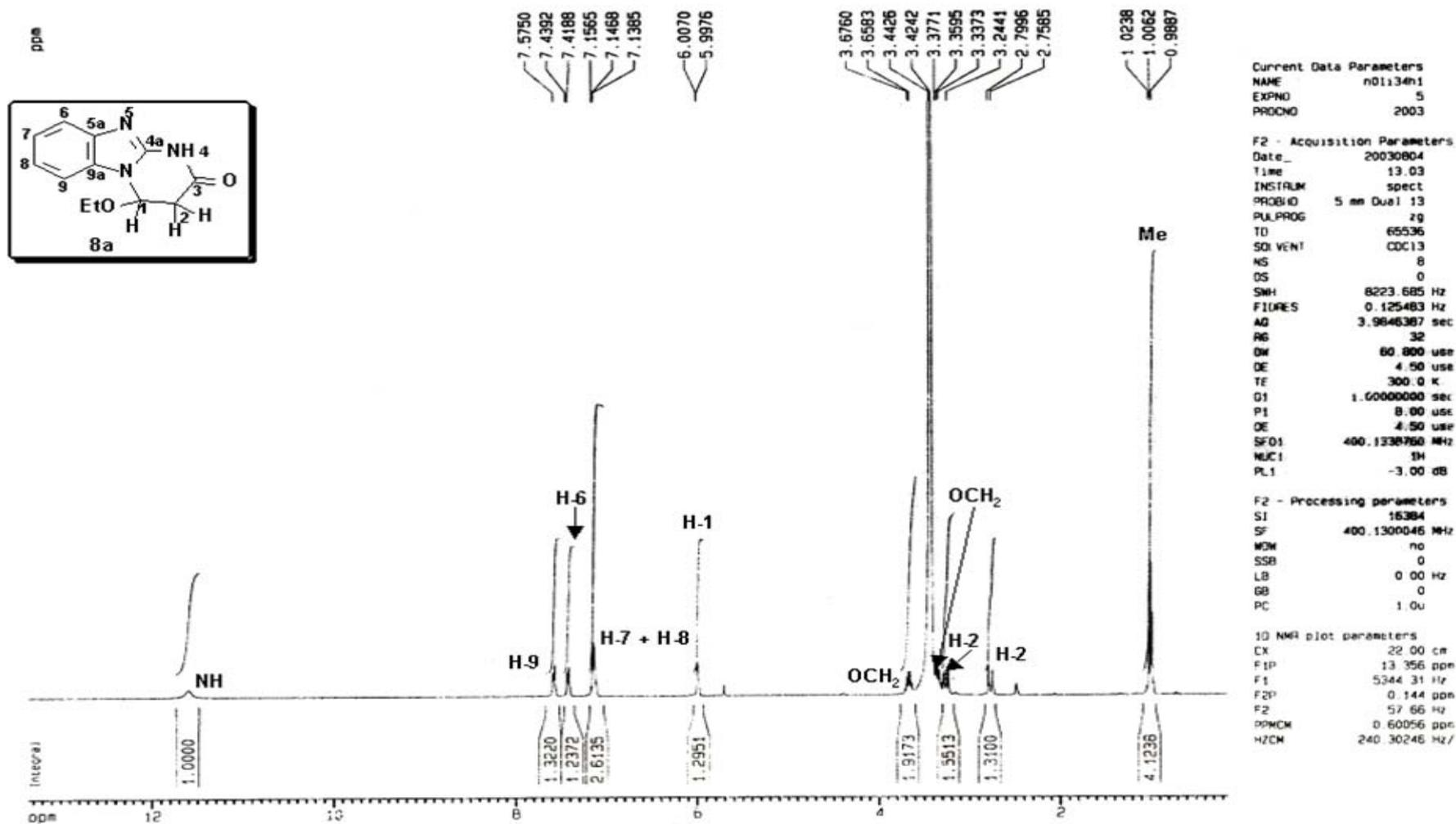


Figura 37- Espectro de ¹H do 1-etoxi-1,2,3,4-tetraidro-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (8a)

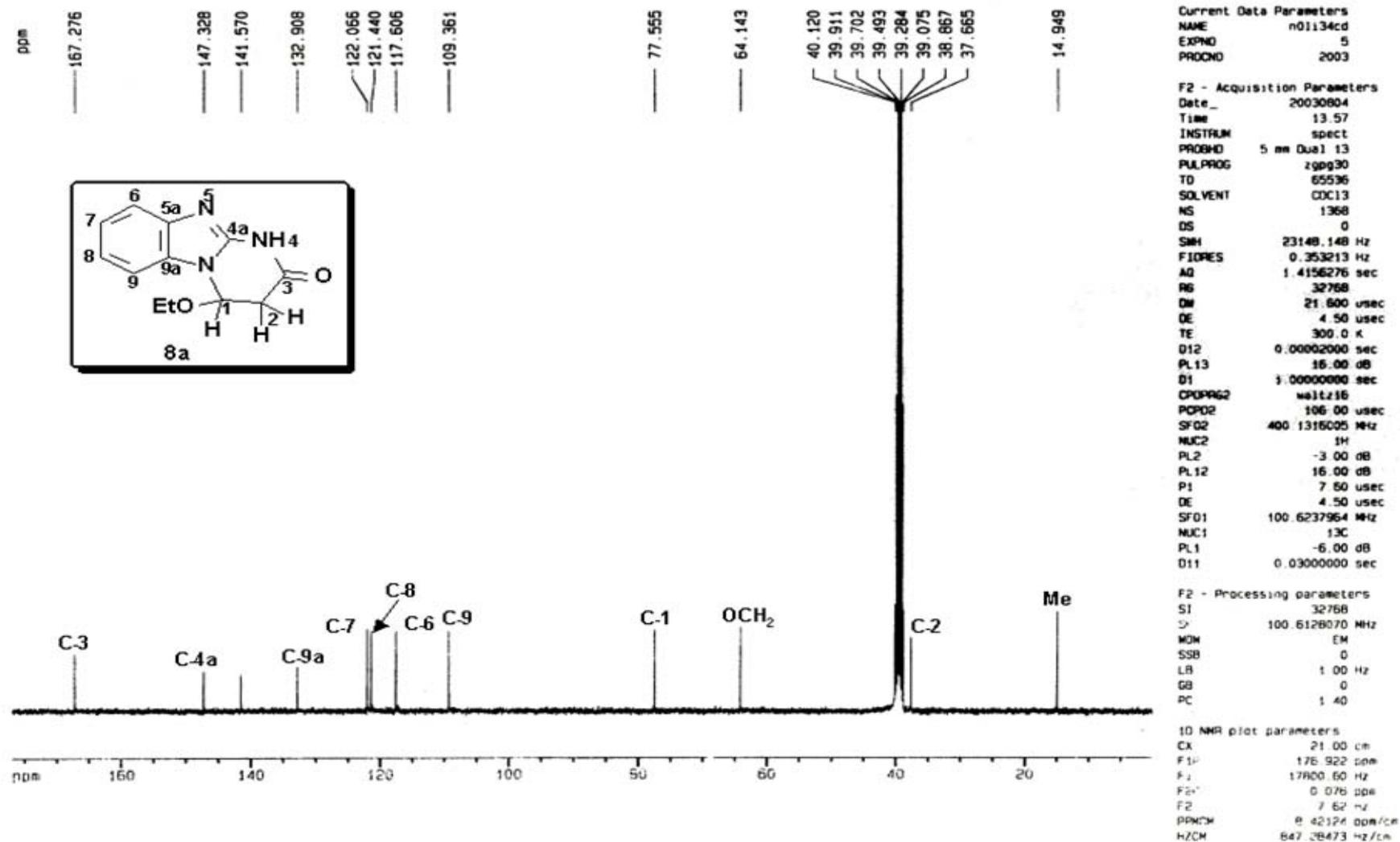


Figura 38- Espectro de ¹³C do 1-etoxi-1,2,3,4-tetraidro-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (8a)

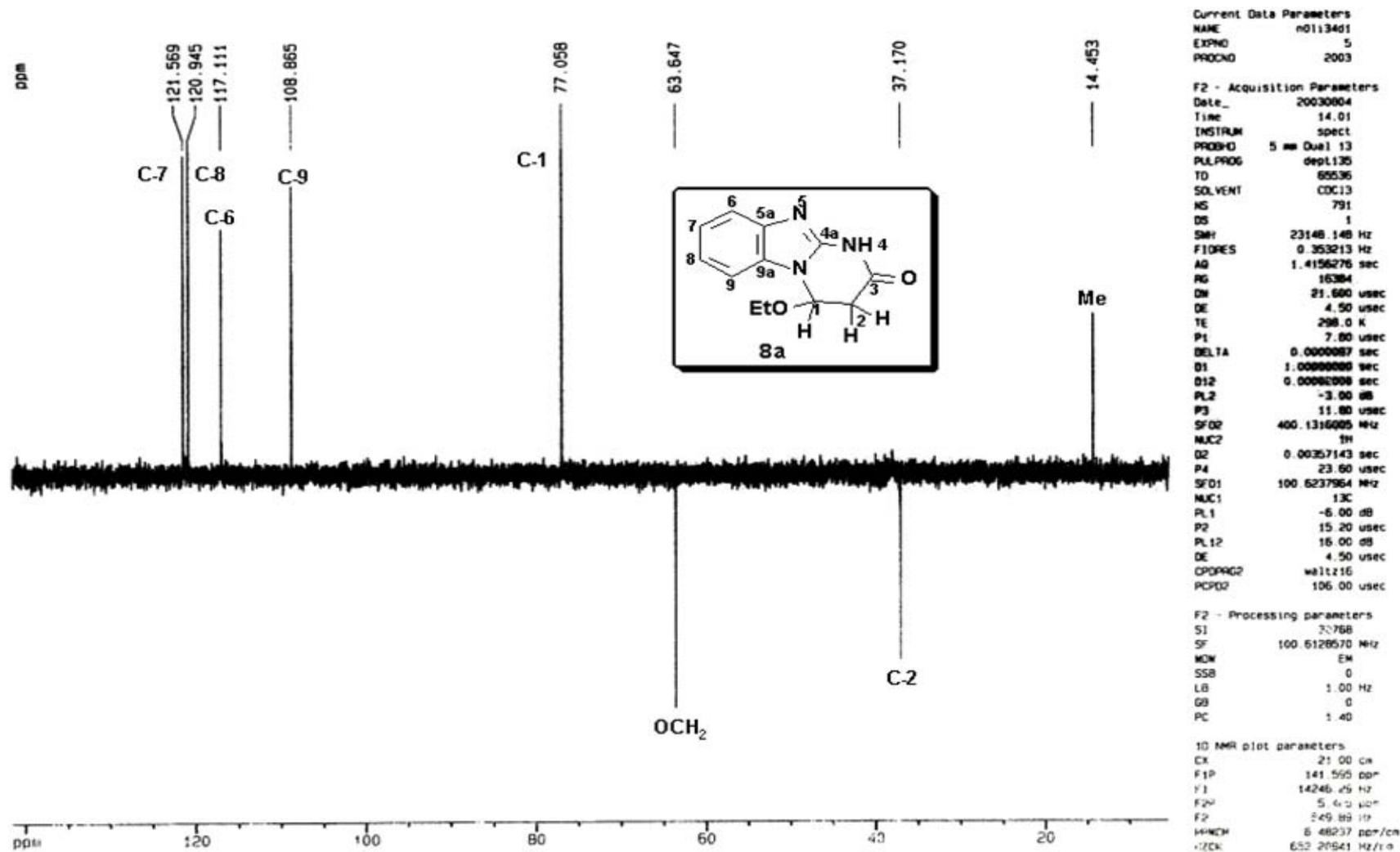
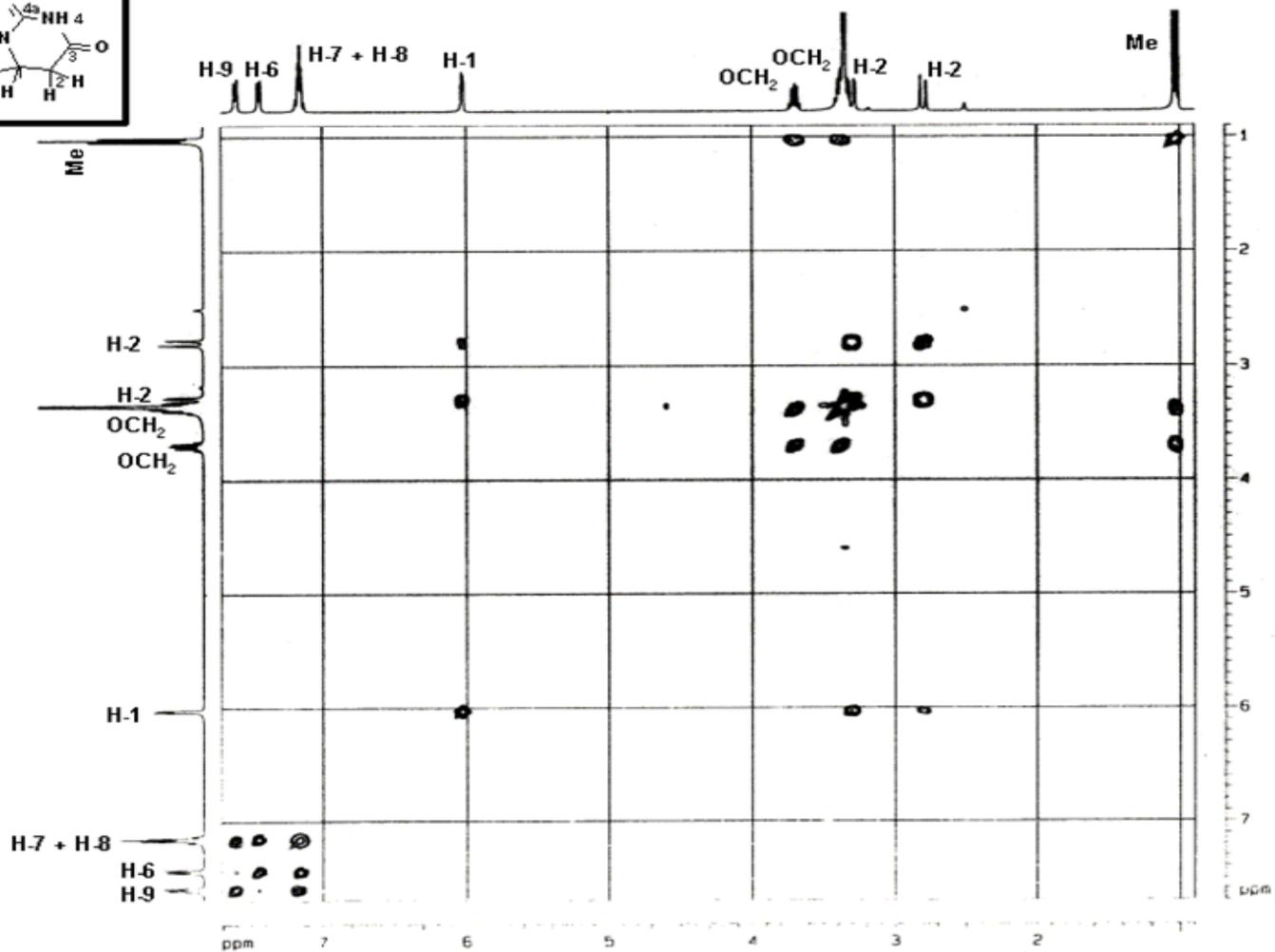
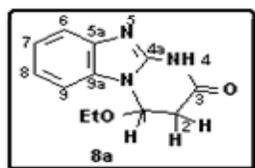


Figura 39- Espectro de DEPT 135 do 1-etoxi-1,2,3,4-tetraidro-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (8a)



```

Current Data Parameters
NAME          subject1
EXPNO        1
PROCNO       2004

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20040624
Time          18.01
INSTRUM      spect
PROBHD       5 mm QNP 1H
PULPROG      zgpg30
TD           1024
SOLVENT      DMSO
NS           16
DS           16
SWH          3100.453 Hz
FIDRES      3.038575 Hz
AQ          0.1647092 sec
RG           64
AQ          150.000 usec
DE          4.50 usec
TE          300.0 K
D1          1.0000000 sec
P1          13.00 usec
D2          0.0000000 sec
DE          4.50 usec
SFO1        400.1318962 MHz
NUC1         15N
PL1         -3.00 dB
RG          0.0000000 sec

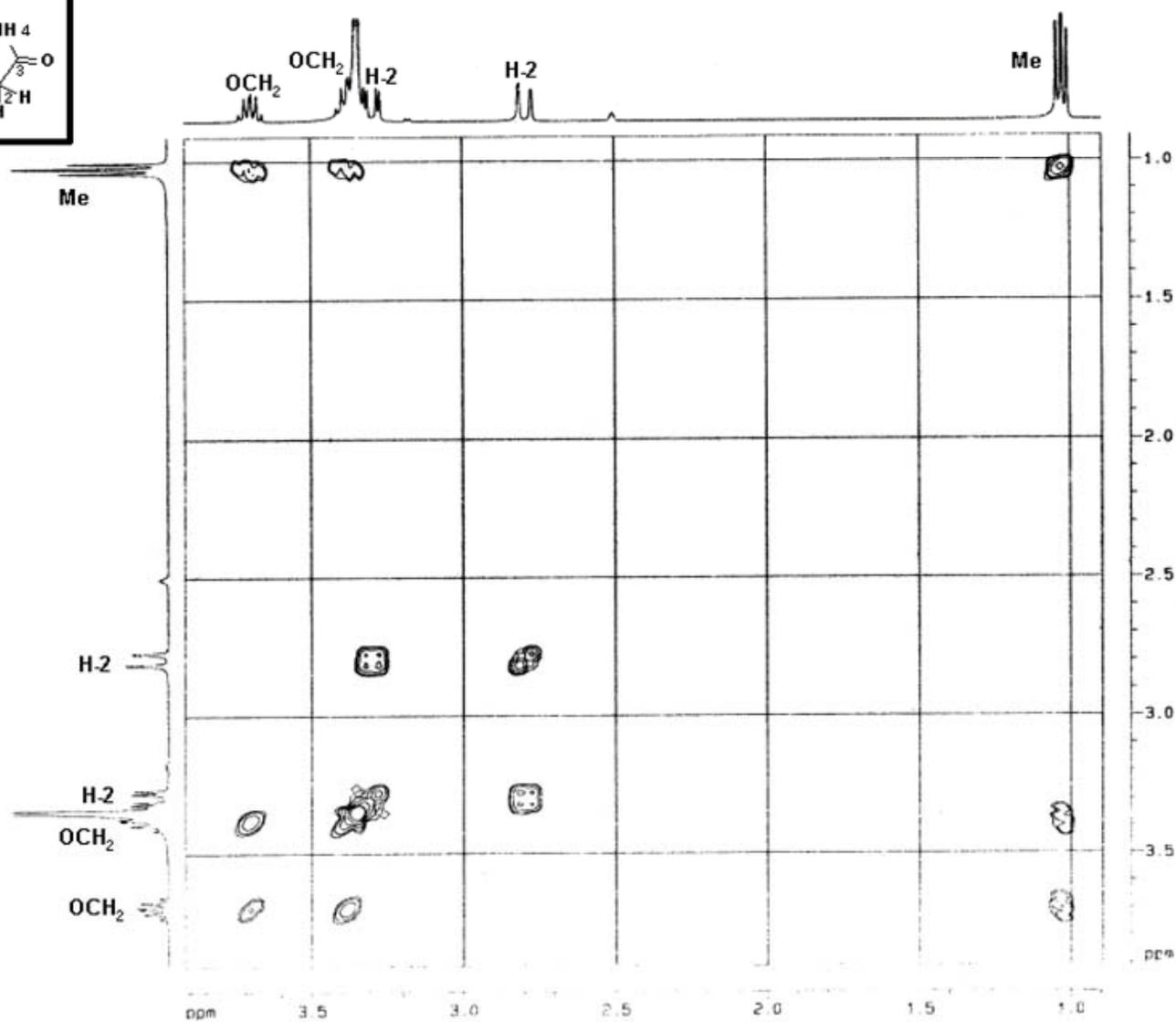
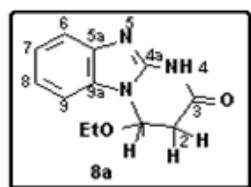
F1 - Acquisition parameters
AQ          256
TD          256
SFO1        400.1318962 MHz
FIDRES      12.148298 Hz
SW          7.771 ppm

F2 - Processing parameters
SI          512
SF          400.1298964 MHz
WDW         SINC
SSB         0
LB          0.00 Hz
GB          0
PC          1.40

F1 - Processing parameters
SI          512
HC2         GF
SF          400.1298967 MHz
WDW         SINC
SSB         0
LB          0.00 Hz
GB          0

DC - Acquisition parameters
CXP         16.00 cm
CX1         10.70 cm
F2P0_0      7.709 ppm
F2P0_1      7.064 ppm
F2P0_2      6.894 ppm
F2P0_3      6.773 ppm
F2P0_4      6.700 ppm
F2P0_5      6.084 ppm
F2P0_6      5.894 ppm
F2P0_7      5.753 ppm
F2P0_8      5.42776 ppm
F2P0_9      5.42593 ppm
F2P0_10     5.42776 ppm
  
```

Figura 40- Espectro de COSY do 1-etoxi-1,2,3,4-tetraidro-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (8a)



Current Data Parameters

NAME nDuvsch
 EXPNO 1
 PROCNO 2004

F2 - Acquisition Parameters

DATE_ 20040524
 TIME 18.01
 INSTRUM spect
 PROBNM 5 ml Dm1 13
 PULPROG zgpg30
 TD 1024
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 16
 SWH 3109.453 Hz
 FIDRES 3.030575 Hz
 AQ 0.1647062 sec
 RG 64
 DW 160.000 usec
 DE 4.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 P1 13.00 usec
 D0 0.00000000 sec
 DE 4.50 usec
 SFO1 400.1318502 MHz
 NUC1 1H
 PL1 -3.00 dB
 LMO 0.00052180 sec

F1 - Acquisition parameters

NO 1
 TD 256
 SFO1 400.1318 MHz
 FIDRES 12.148288 Hz
 SW 7.771 ppm

F2 - Processing parameters

SI 327
 SF 400.1299504 MHz
 WDW SINE
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

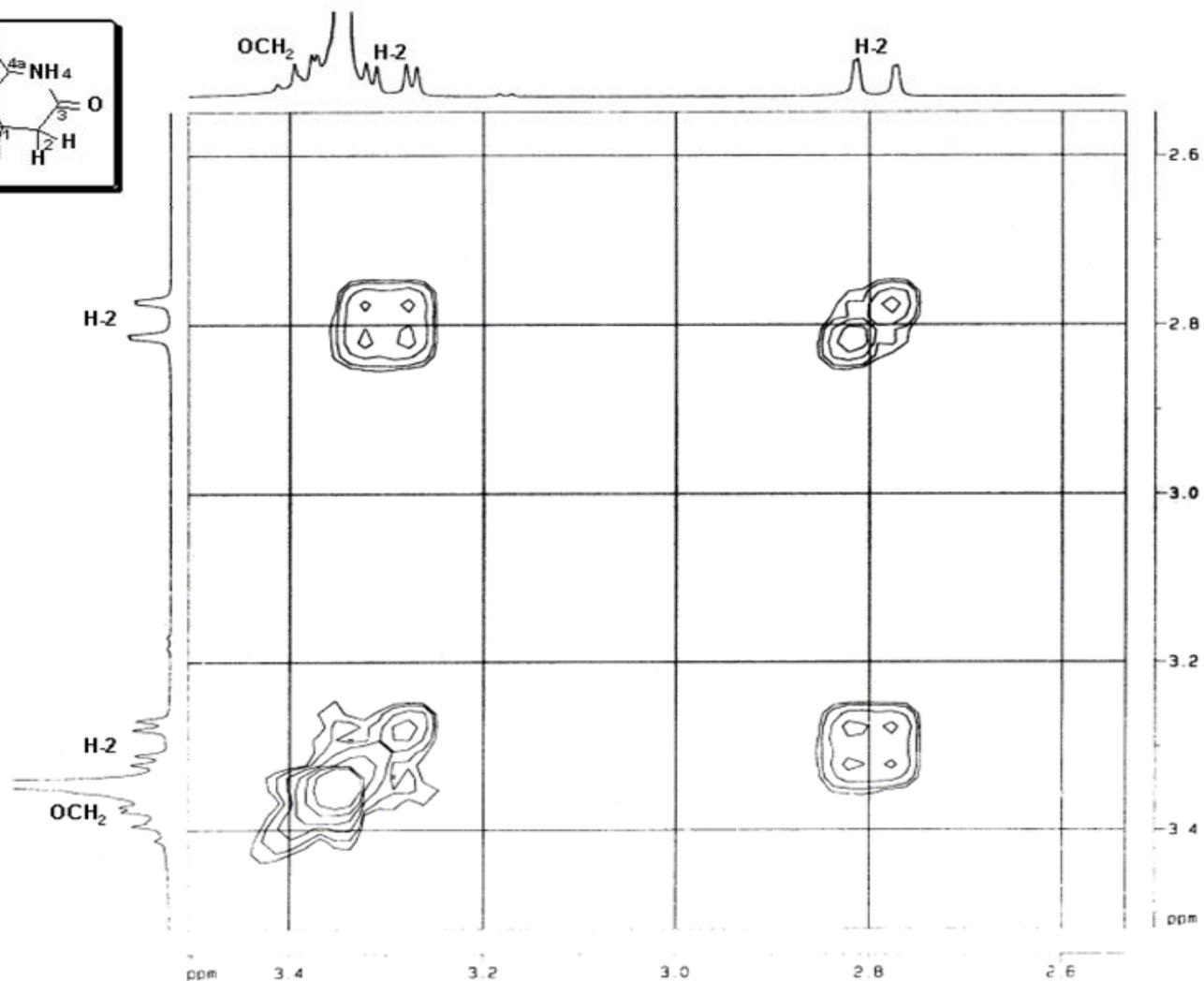
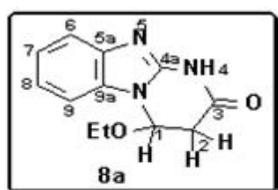
F1 - Processing parameters

SI 327
 SF 400.1299507 MHz
 WDW SINE
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0

F1 - NMR pipe parameters

CA2 16.00 cm
 CA1 16.00 cm
 FID 0.510 cm
 F1L 150.00 Hz
 F2 0.804 cm
 F3 12.37 Hz
 F4 1.514 cm
 F5 156.00 Hz
 F6 1.520 cm
 F7 163.60 Hz
 F8 0.588 cm
 F9 0.588 cm
 F10 0.588 cm
 F11 0.588 cm
 F12 0.588 cm

Figura 41- Expansão do espectro de COSY do 1-etoxi-1,2,3,4-tetraidro-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (8a)



```

Current Data Parameters
NAME      n0uvicm
EXPNO    1
PROCNO   2004

F2 - Acquisition Parameters
Date_    2004024
Time     18.01
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm Dual 13
PULPROG cosy45
TD       1024
SOLVENT  DMSO
NS       16
DS       16
SWH      3109.453 Hz
FIDRES   3.026075 Hz
AQ       0.1647092 sec
RG       64
DM       160.800 usec
DE       4.50 usec
TE       300.0 K
D1       1.0000000 sec
P1       13.00 usec
OP       0.0000000 sec
OE       4.50 usec
SFO1     400.1318202 MHz
NUC1     13
PL1      -3.00 dB
RG       0.0002180 sec

F1 - Acquisition param
NAME      n0uvicm
EXPNO    1
PROCNO   2004
SFO1     400.1318202 MHz
FIDRES   12.140000 Hz
SM       7.771 ppm

F2 - Processing parameters
SI       512
SF       400.1299983 MHz
WDW      SINE
SSB      0
LB       0.00 Hz
GB       0
PC       1.40

F1 - Processing parameters
SI       512
SF       0
WDW      SINE
SSB      0
LB       0.00 Hz
GB       0

2D NMR plot parameters
CX2      16.00 cm
CY1      16.00 cm
F20,0    3.505 ppm
F2,0     1408.50 Hz
F20H1    2.534 ppm
F2H1     1033.60 Hz
-F20,0   3.500 ppm
-F2H1    1408.33 Hz
F10H1    2.548 ppm
F1H1     1037.64 Hz
-10,0    0.26071 ppm/Hz
-10,0H1  21.20260 Hz/Hz
-10,0H1  0.26071 ppm/Hz
-10,0H1  21.20260 Hz/Hz
  
```

Figura 42- Expansão do espectro de COSY do 1-etoxi-1,2,3,4-tetradro-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (8a)

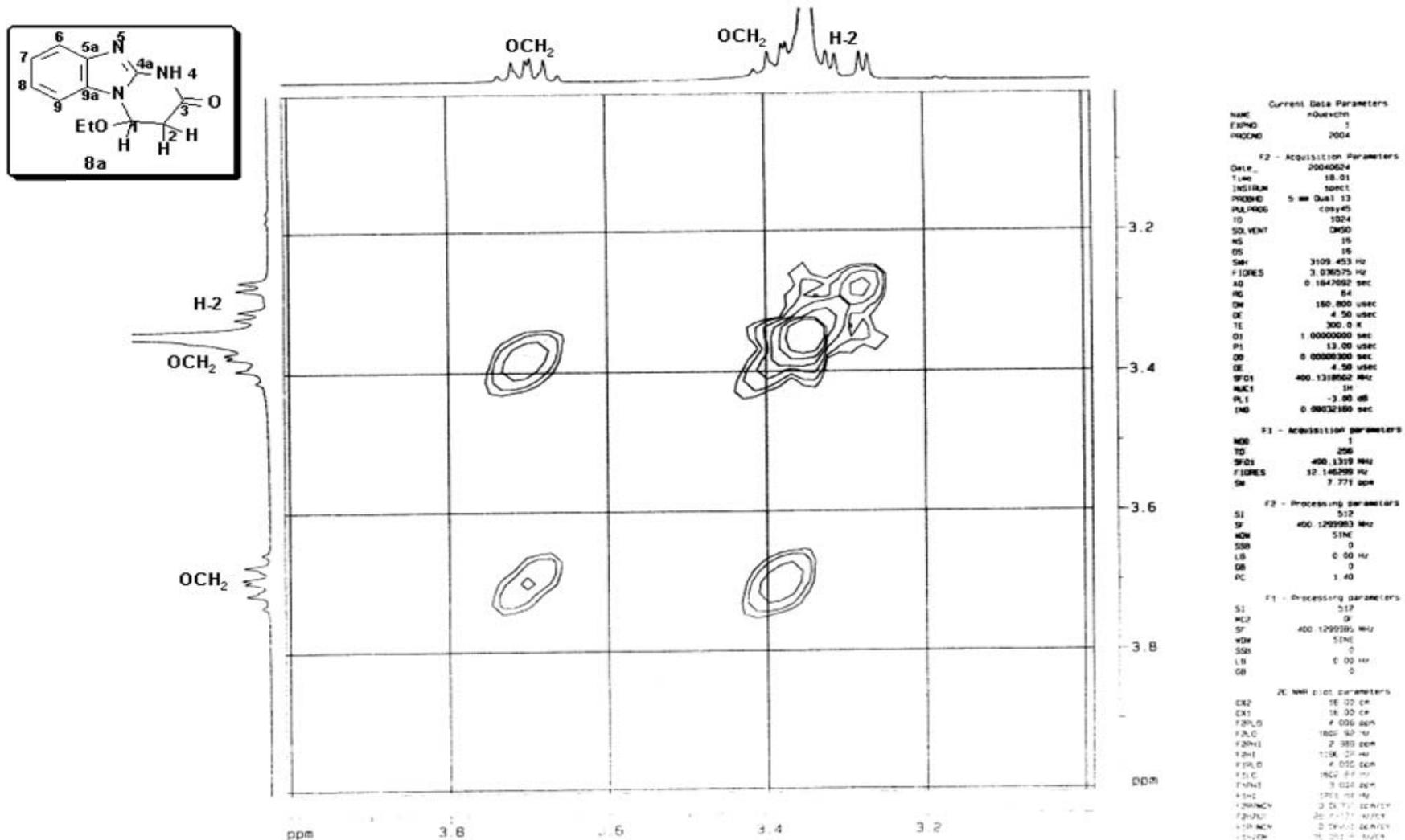


Figura 43- Expansão do espectro de COSY do 1-etoxi-1,2,3,4-tetraidro-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (**8a**)

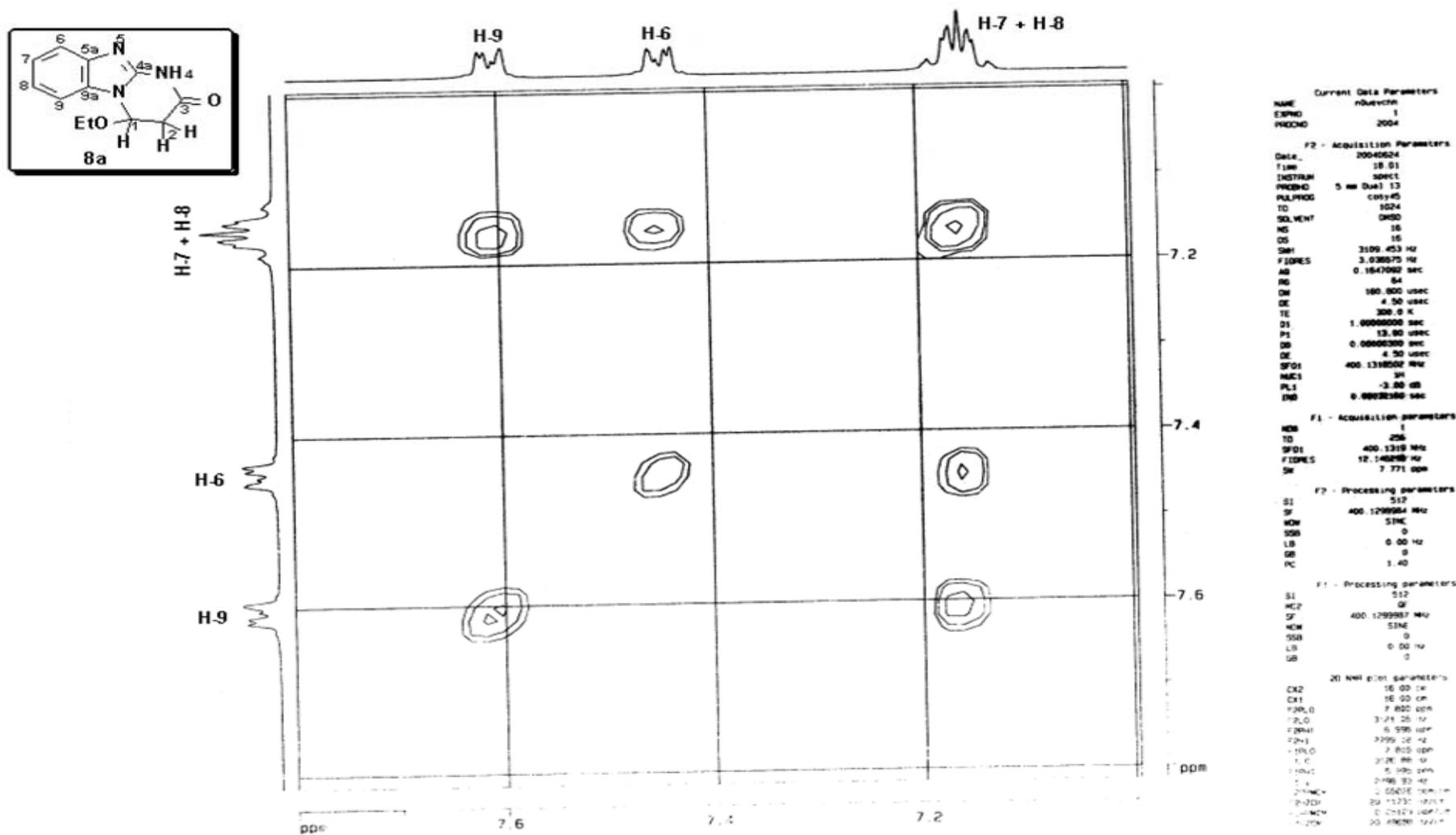


Figura 44- Expansão do espectro de COSY do 1-etoxi-1,2,3,4-tetraidro-3-oxo-pirimido[1,2-a]benzimidazol (8a)

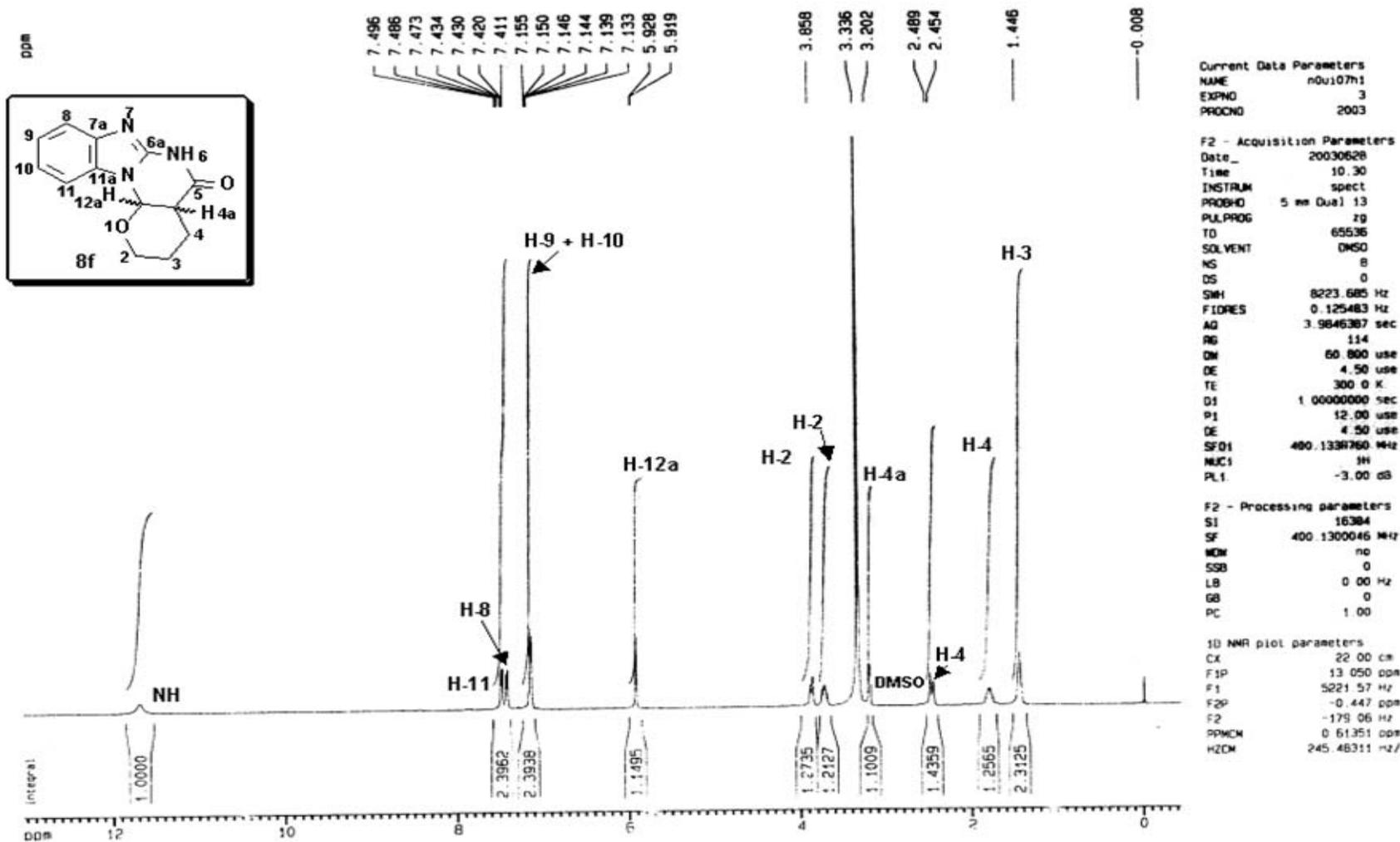


Figura 10- Espectro de ¹H do 1*H*-1,2,3,4-tetraidro-3-oxo-1,2,1',2',3',4'-hexaidropirano[2',3':5,6]pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (**8f**)

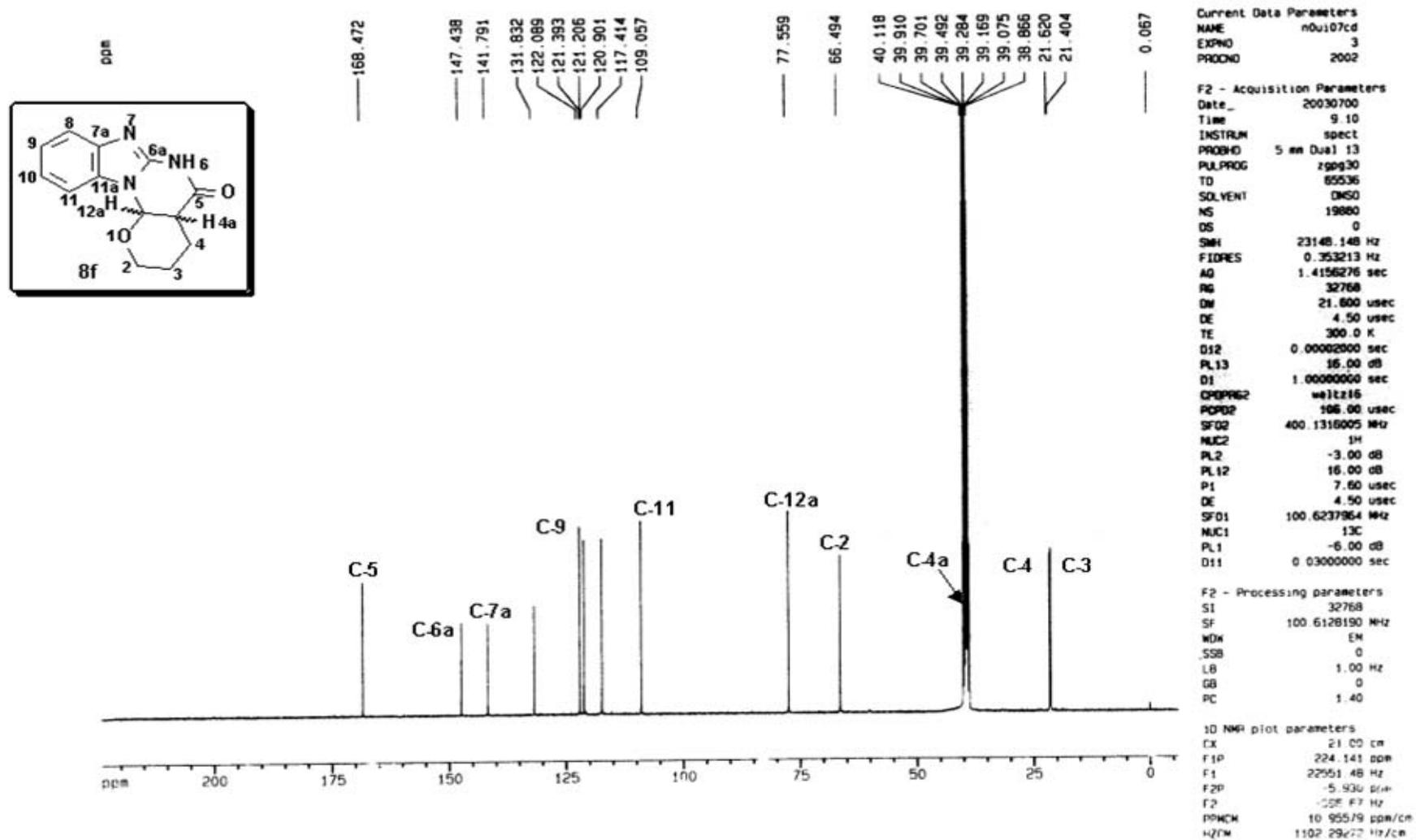


Figura 11- Espectro de ^{13}C do 1*H*-1,2,3,4-tetraidro-3-oxo-1,2,1',2',3',4'-hexaidropirano[2',3':5,6]pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (**8f**)

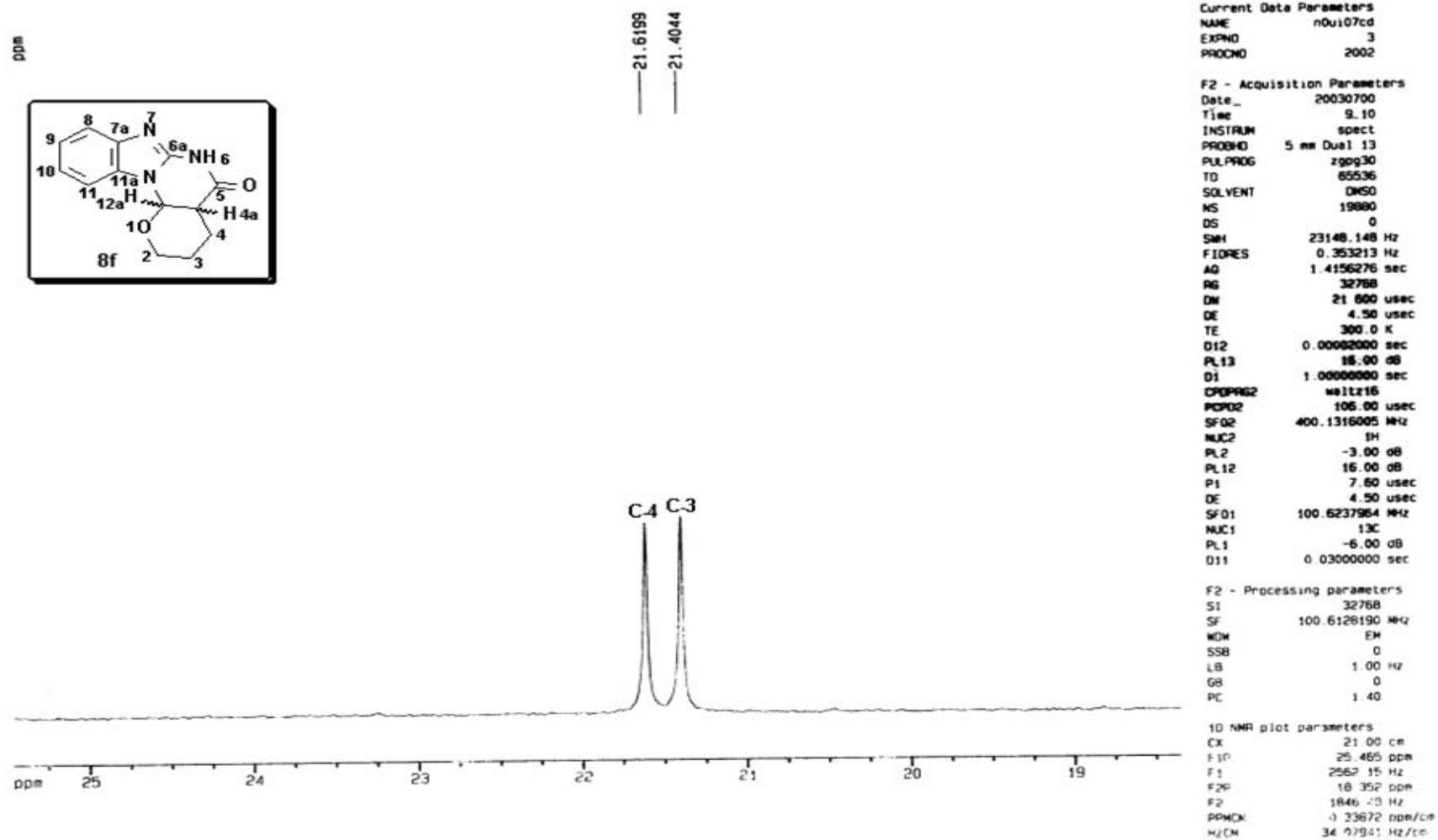


Figura 45- Expansão do espectro de ^{13}C do 1*H*-1,2,3,4-tetraidro-3-oxo-1,2,1',2',3',4'-hexaidropirano[2',3':5,6]pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (**8f**)

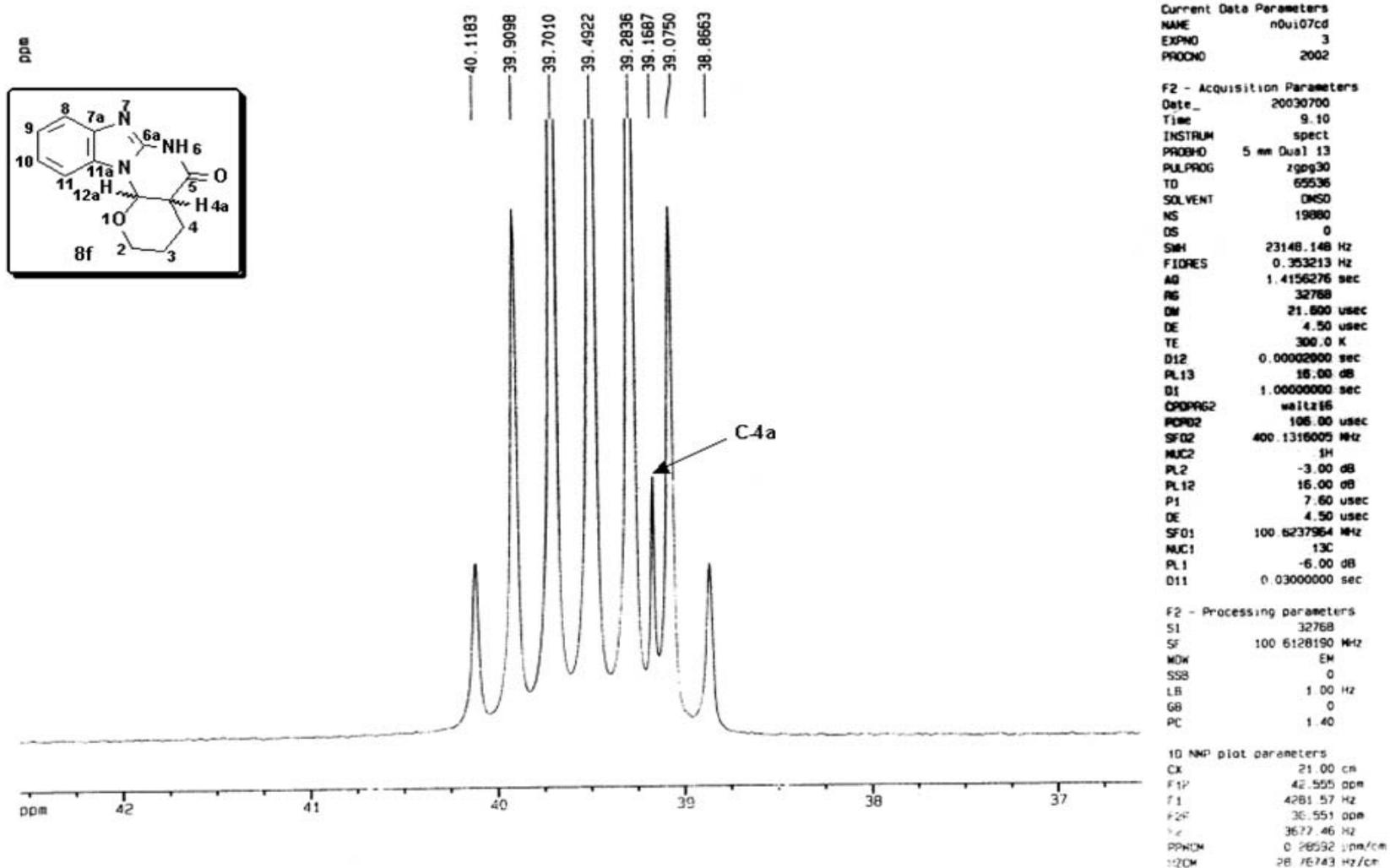


Figura 46- Expansão do espectro de ^{13}C do 1H-1,2,3,4-tetraido-3-oxo-1,2,1',2',3',4'-hexaidropirano[2',3':5,6]pirimido[1,2-a]benzimidazol (8f)

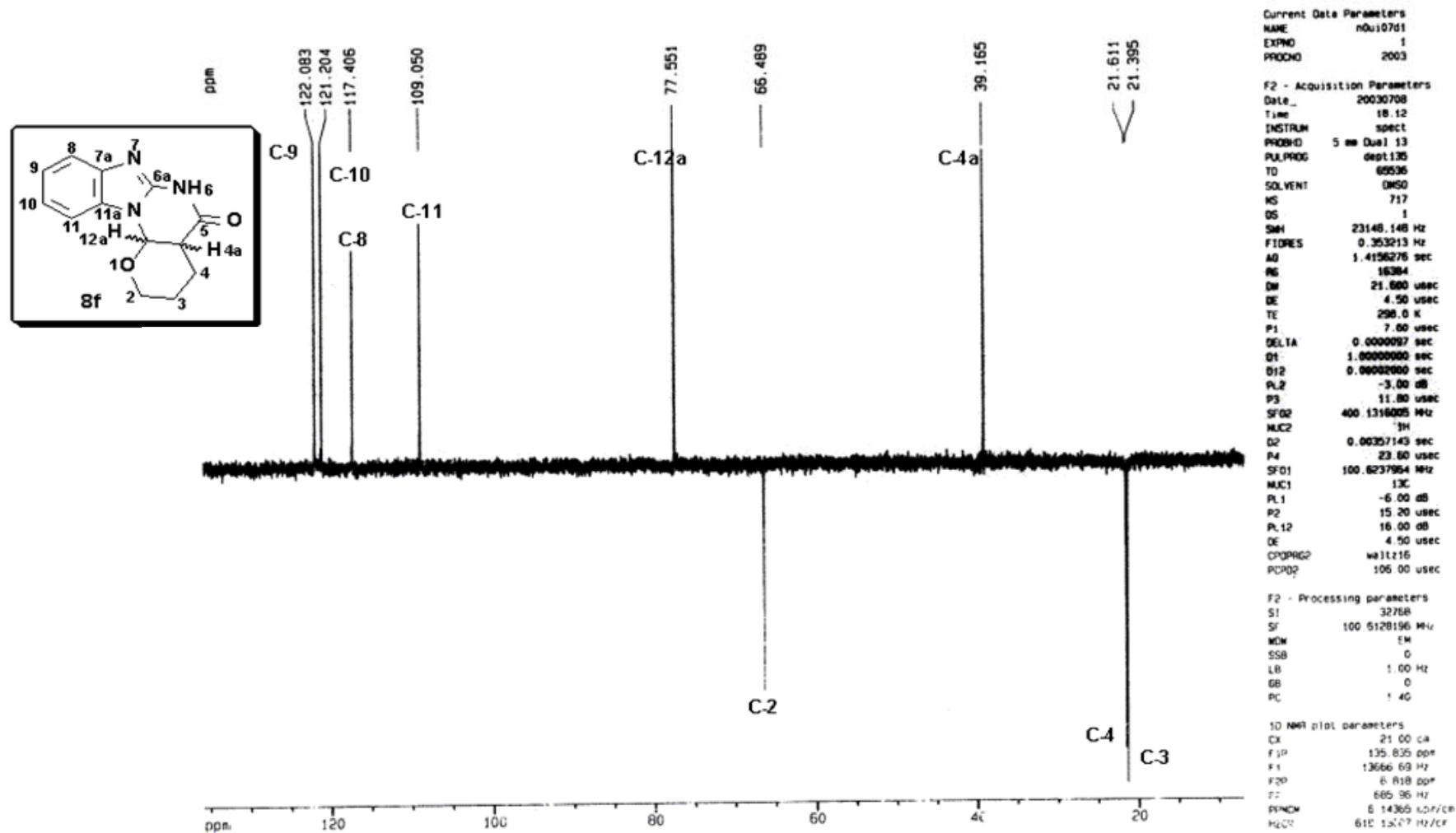


Figura 47- Espectro de DEPT 135 do 1*H*-1,2,3,4-tetraidro-3-oxo-1,2,1',2',3',4'-hexaidropirano[2',3':5,6]pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (**8f**)

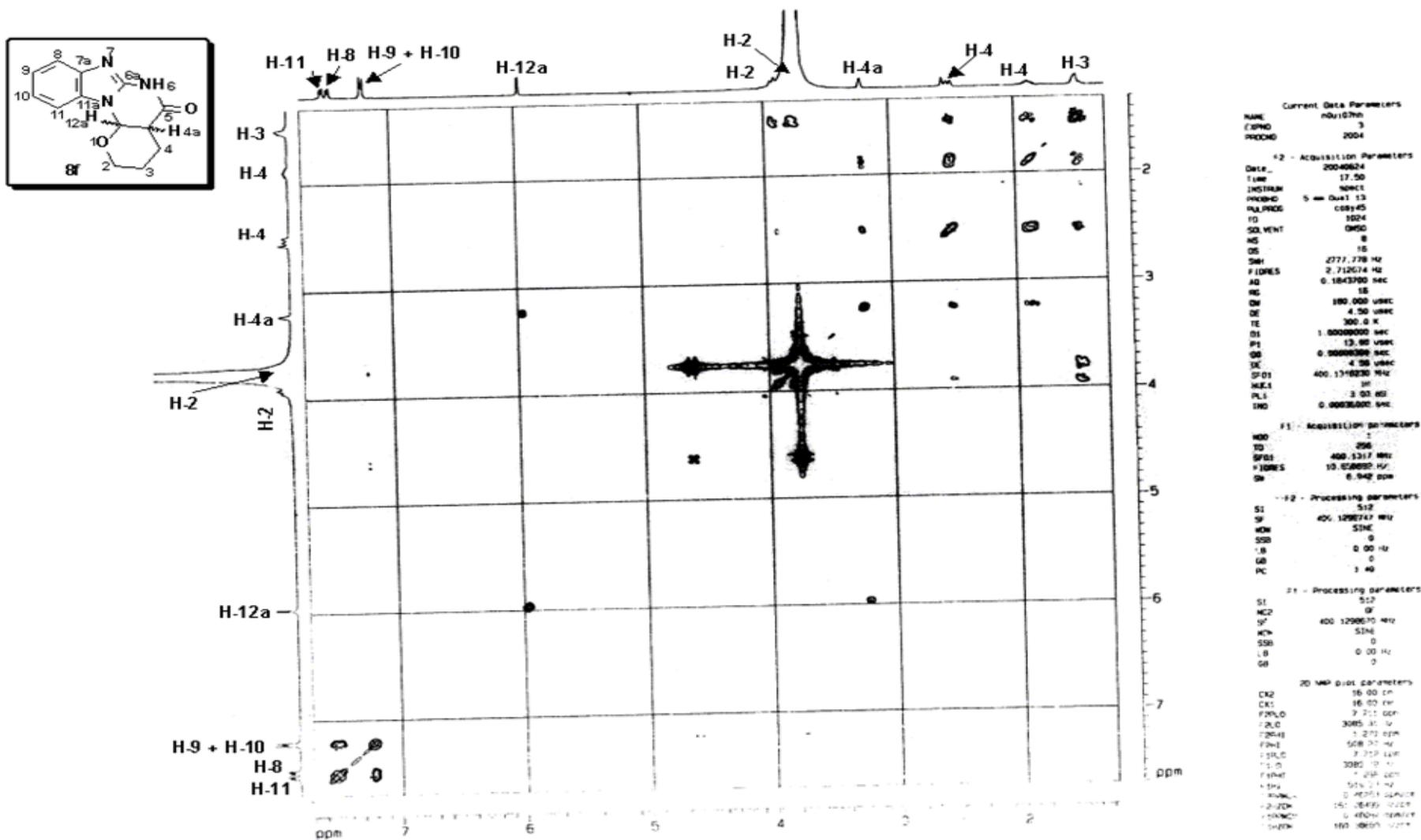
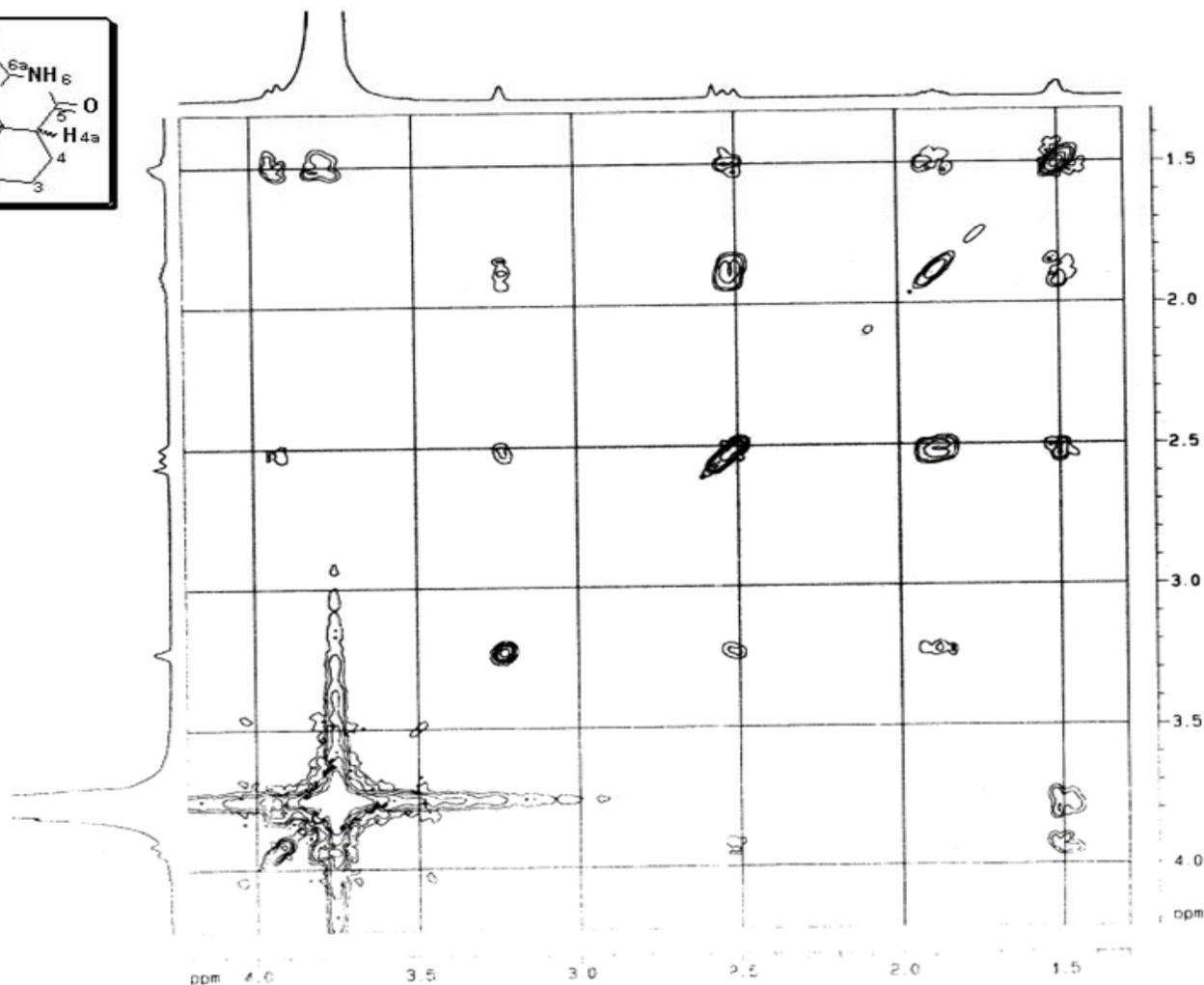
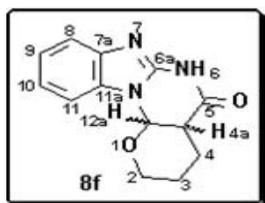


Figura 12- Espectro de COSY do 1H-1,2,3,4-tetraidro-3-oxo-1,2,1',2',3',4'-hexaidropirano[2',3':5,6]pirimido[1,2-a]benzimidazol (**8f**)



```

Current Data Parameters
NAME      m0u107m
EXPNO    3
PROCNO   2004

F2 - Acquisition Parameters
Date_    2006024
Time     17.50
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm Dux1 13
PULPROG  cosy45
TD       1024
SOLVENT  DMSO
NS       8
DS       16
SFR      2777.778 Hz
FIDRES   2.712674 Hz
AQ       0.1843700 sec
RG        16
ON       100.000 usec
DE       4.50 usec
TE       300.2 K
D1       1.0000000 sec
P1       13.00 usec
D2       0.0000300 sec
DE       4.50 usec
SFO1     400.131820 MHz
NUC1     15N
PL1      -3.00 dB
RG1      0.0000000 sec

F5 - Acquisition parameters
TD       1
SF       296
SFO1     408.1337 MHz
FIDRES   0.800000 Hz
SI        8
SI        512
SF       400.129670 MHz
WDW      SINE
SSB      0
LB       0.00 Hz
GB       0
PC       1.40

F2 - Processing parameters
SI        512
SF       400.129670 MHz
WDW      SINE
SSB      0
LB       0.00 Hz
GB       0
PC       1.40

F5 - Processing parameters
SI        512
SF       400.129670 MHz
WDW      SINE
SSB      0
LB       0.00 Hz
GB       0

2D NMR plot parameters
DS2      16.00 cm
CR1      16.00 cm
F2D1_0   4.714 ppm
F2D1_1   1.581 Hz
F2D1_2   1.281 ppm
F2D1_3   0.714 Hz
F2D1_4   4.101 ppm
F2D1_5   1.581 Hz
F2D1_6   1.281 ppm
F2D1_7   0.714 Hz
F2D1_8   4.101 ppm
F2D1_9   1.581 Hz
F2D1_10  1.281 ppm
F2D1_11  0.714 Hz
F2D1_12  4.101 ppm
F2D1_13  1.581 Hz
F2D1_14  1.281 ppm
F2D1_15  0.714 Hz
F2D1_16  4.101 ppm

```

Figura 48- Expansão do espectro de COSY do 1H-1,2,3,4-tetraido-3-oxo-1,2,1',2',3',4'-hexaidropirano[2',3':5,6]pirimido[1,2-a]benzimidazol (8f)

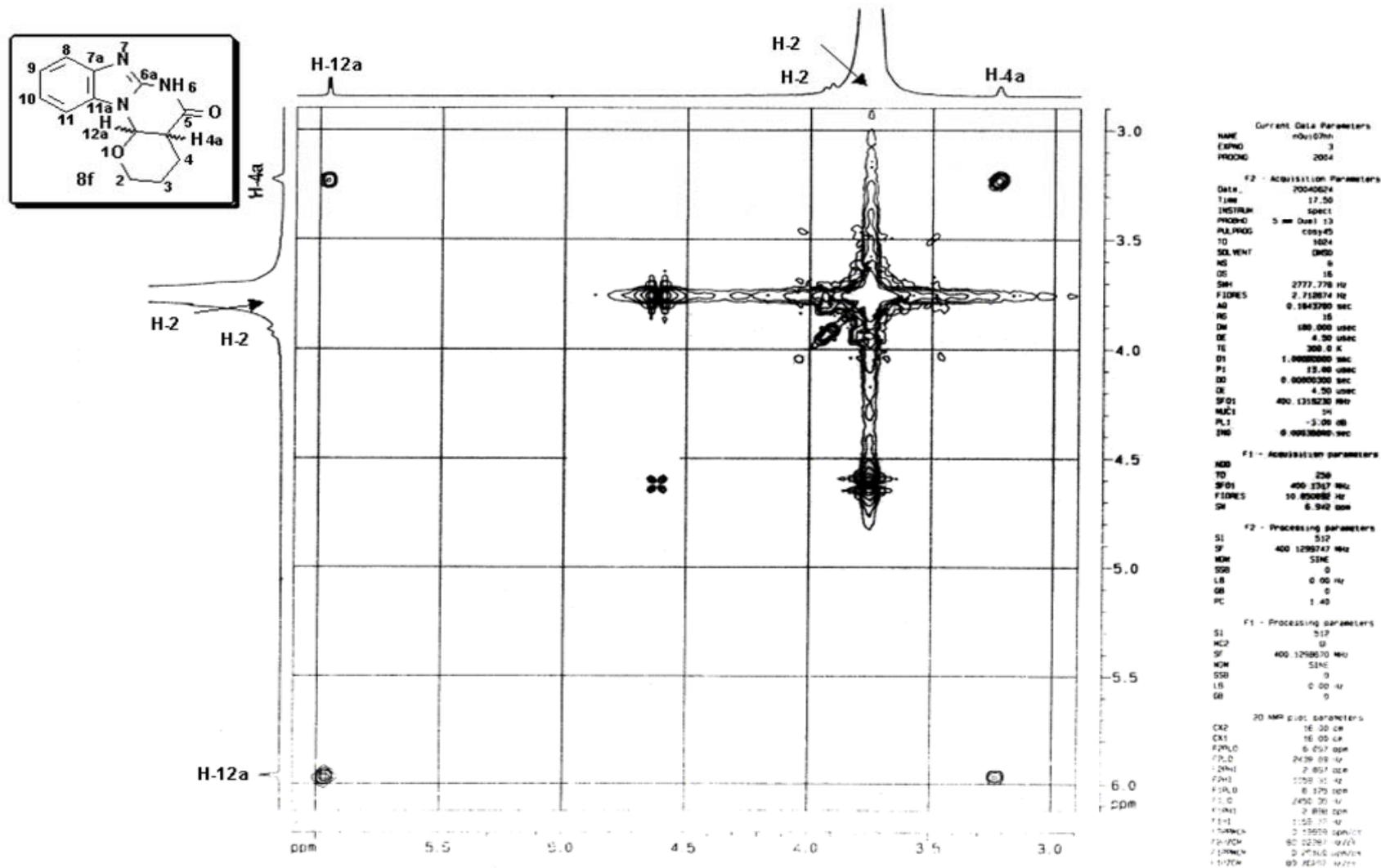


Figura 49- Expansão do espectro de COSY do 1*H*-1,2,3,4-tetraidro-3-oxo-1,2,1',2',3',4'-hexaidropirano[2',3':5,6]pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (**8f**)

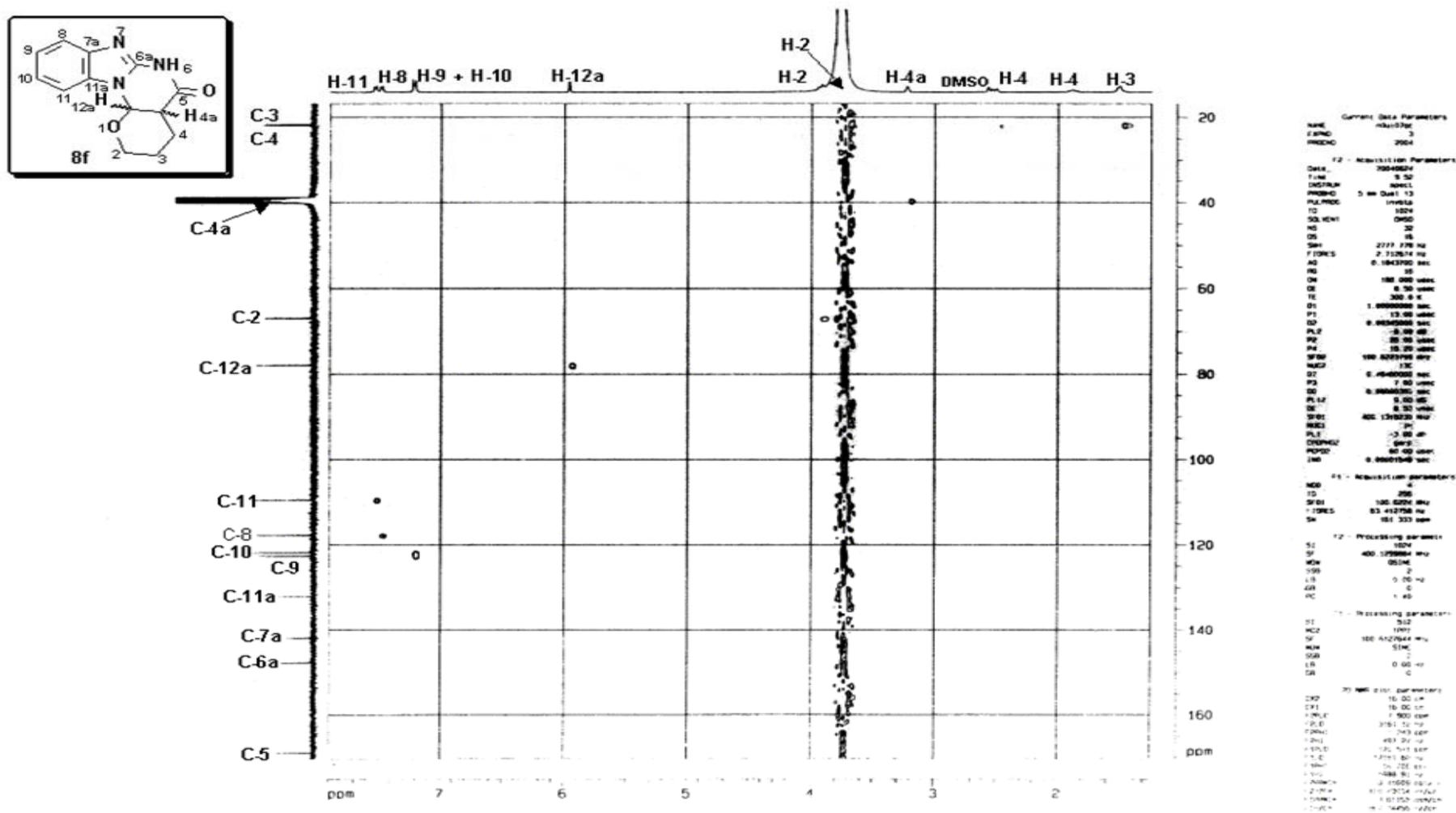


Figura 13- Espectro de HMQC do 1*H*-1,2,3,4-tetraidro-3-oxo-1,2,1',2',3',4'-hexaidropirano[2',3':5,6]pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (**8f**)

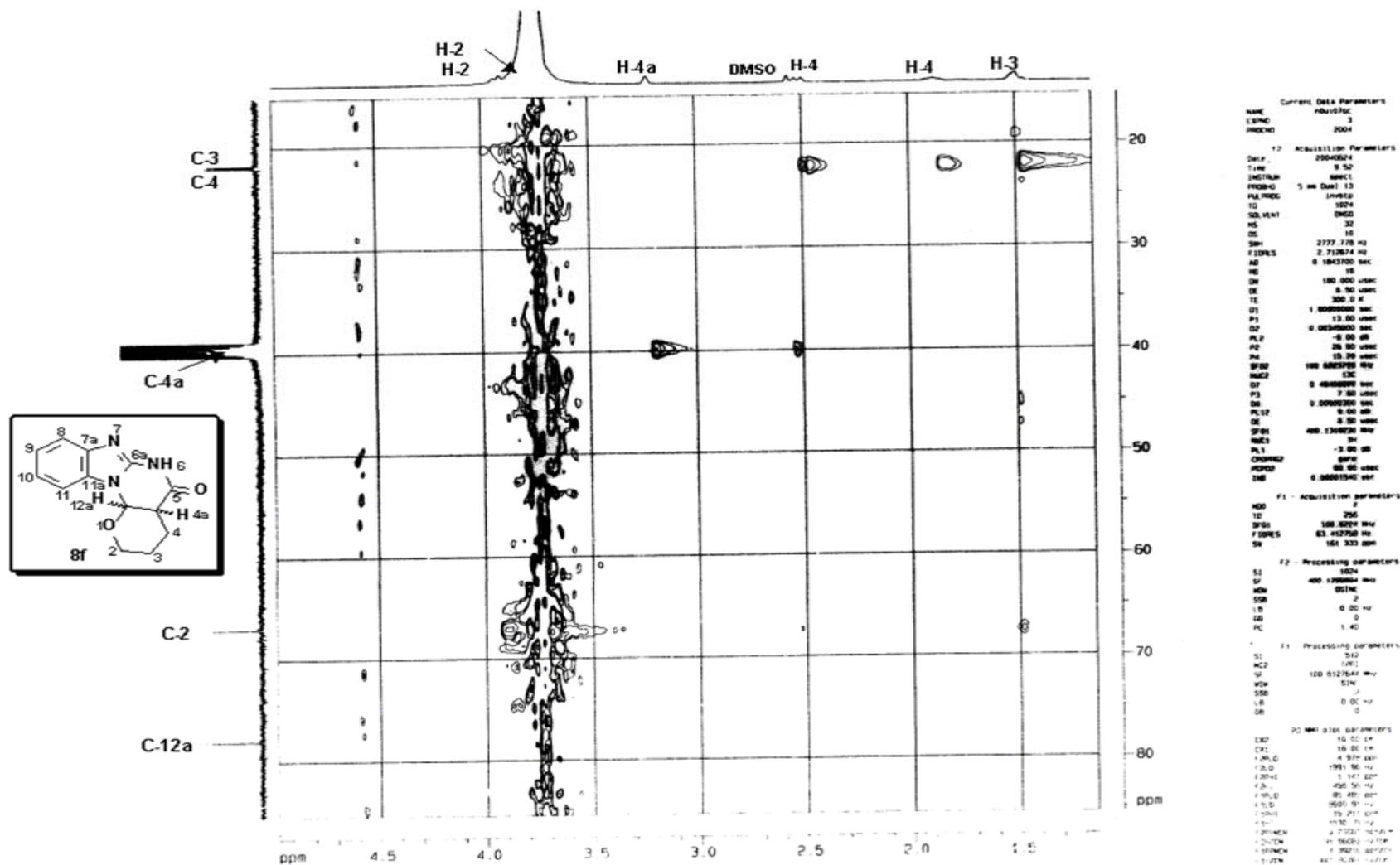


Figura 14- Expansão do espectro de HMQC do 1*H*-1,2,3,4-tetraidro-3-oxo-1,2,1',2',3',4'-hexaidropirano[2',3':5,6]pirimido[1,2-*a*]benzimidazol (**8f**)