



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

**SÍNTESE DE ESPIRO[CROMENO[4,3-*d*]PIRIMIDINAS-5,1'-CICLOALCANO] E 5,6-
DIIDROBENZO[*h*]QUINAZOLINAS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS**

Dissertação de Mestrado

WILIAN CARVALHO DA ROSA

SANTA MARIA-RS, BRASIL, 2016

SÍNTESE DE ESPIRO[CROMENO[4,3-*d*]PIRIMIDINAS-5,1'-CICLOALCANO]
E 5,6-DIIDROBENZO[*h*]QUINAZOLINAS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS

ELABORADA POR

WILIAN CARVALHO DA ROSA

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

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

SANTA MARIA-RS, BRASIL, 2016

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

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

SÍNTESE DE ESPIRO[CROMENO[4,3-*d*]PIRIMIDINAS-5,1'-CICLOALCANO]
E 5,6-DIIDROBENZO[*h*]QUINAZOLINAS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS

ELABORADA POR:

WILIAN CARVALHO DA ROSA

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

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso - Orientador - UFSM

Prof. Dr. Gilson Rogério Zeni - UFSM

Prof. Dr. Wolmar Alípio Severo Filho - UNISC

Santa Maria-RS, Brasil, 2016

À minha mãe Eneida e ao Ubirajara, um agradecimento mais que especial por sempre acreditarem que podemos ter um futuro melhor. A dedicação e persistência de vocês foram fundamentais para na minha caminhada, por isso, dedico esta conquista a vocês.

Dedico também ao meu pai Gibair, que apesar do pouco convívio, sempre foi um forte torcedor e incentivador do meu futuro.

Dedico a meu orientador professor Helio Bonacorso pela disponibilidade e paciência na orientação ao longo desses dois anos. Suas contribuições foram fundamentais na minha formação profissional bem como na construção deste trabalho.

Agradecimentos

Às minhas irmãs Pamela e Simone, ao meu compadre Neir e minha afilhada Clara um agradecimento muito especial pelo apoio e incentivo desde o início da minha caminhada, minhas conquistas serão sempre compartilhadas com vocês.

À minha namorada Ana, um agradecimento especial por sempre estar ao meu lado me ajudando e incentivando em todos os momentos.

Aos colegas do “Lab. 2113 e 2114” que ao longo desses dois anos foram fundamentais na construção deste trabalho, também um agradecimento especial pelas horas de descontração.

Aos demais professores e colegas dos outros laboratórios integrantes do Grupo NUQUIMHE.

Aos colegas operadores do RMN pelo desempenho no desenvolvimento dos espectros.

Aos colegas do LabSelen NanoBio, onde iniciei minha caminhada na pesquisa, um agradecimento especial ao Lucas Wolf e a Natália Quoos.

Aos colegas do laboratório do professor Gilson Zeni.

À professora Sara Oliveira e suas alunas pela disponibilidade do seu laboratório, Laboratório de Neurotoxicidade e Psicofarmacologia, nos estudos biológicos desenvolvidos.

Aos professores Oscar Dorneles, Gilson Zeni e Wolmar Severo Filho pela contribuição nas correções e sugestões a este trabalho.

Aos funcionários do PPGQ pela disponibilidade em ajudar sempre que necessário.

Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES e FATEC, pelo auxílio financeiro e concessão da bolsa de mestrado.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	23
2. REVISÃO DA LITERATURA	31
2.1 Compostos 1,3-dieletrófilos cicloalcanos trialometil substituídos derivados de cetonas cíclicas	31
2.2 Síntese de 5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolinas.....	35
2.3 Síntese de cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidinas	39
3. RESULTADO E DISCUSSÕES	44
3.1 Apresentação dos compostos sintetizados	46
3.2 Síntese da 1-metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno (1) ⁴⁰	47
3.3 Síntese das 2,2,2-trifluór-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcano]-3-il)etanonas (2a-c) ⁴¹	48
3.4 Síntese das 4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolinas (4a-e)	49
3.4.1 Identificação espectroscópica dos compostos 4a-e	53
3.4.1.1 RMN ¹ H e ¹³ C	54
3.4.1.2 Espectrometria de Massas dos compostos 4a-e	62
3.4.1.3 Difração de Raios-X do composto 4d	63
3.5 Síntese das 4-trifluormetil-espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (5-7b-d)	64
3.5.1 Identificação espectroscópica dos compostos (5-7b-d)	70
3.5.1.1 RMN ¹ H e ¹³ C	71
3.5.1.2 Espectrometria de Massas dos compostos 5-7b-d	80
3.5.1.3 Difração de Raios-X do composto 7d	81
3.6 Síntese dos sistemas 2-(1 <i>H</i> -pirrol-il)-4-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina e 2-(1 <i>H</i> -pirrol-il)-4-trifluormetil-espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (10a-d)	82

3.6.1 Identificação espectroscópica dos compostos 2-(1 <i>H</i> -pirrol-il)-4-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina e 2-(1 <i>H</i> -pirrol-il)-4-trifluormetil-espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (10a-d).....	85
3.6.1.1 RMN ¹ H e ¹³ C	86
3.6.1.2 Espectrometria de Massas dos compostos 10a-d	88
3.7 Mecanismo geral proposto para a obtenção das 4-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolinas (4a-e) e 4-trifluormetil-espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (5-7b-d).....	90
3.8 Avaliação do potencial biológico dos compostos	92
4. MATERIAIS E MÉTODOS	93
4.1 Reagentes e Solventes Utilizados.....	93
4.1.1 Reagentes	93
4.1.2 Solventes.....	94
4.2 Aparelhos Utilizados.....	94
4.2.1 Espectroscopia de RMN.....	94
4.2.2 Ponto de Fusão	95
4.2.3 Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massas (CG-EM).....	95
4.2.4 Análise elementar.....	95
4.2.5 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HMRS)	95
4.2.6 Difração de Raios-X	96
4.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos	96
4.3.1 Procedimento geral para a síntese de 1-metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidroneftaleno (1) ⁴⁰	96
4.3.2 Procedimento geral para a síntese de espiro-croman-4-onas.....	97
4.3.3 Procedimento geral para a síntese de 2,2,2-trifluór-1-[4-metóxi-espiro(2 <i>H</i> -cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]jetanonas (2a-c) ⁴¹	97
4.3.4 Procedimento geral para a síntese de 5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolinas (4a-e)..	98

4.3.5 Procedimento geral para a síntese de espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (5-7b-d)	101
4.3.6 Procedimento geral para a síntese dos sistemas 2-(1 <i>H</i> -pirrol-il) 5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina e espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (10a-d).....	109
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	114
6. REFERÊNCIAS	118
7. ANEXOS	125
7.1 Espectros de RMN ¹ H, ¹³ C dos compostos 4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolínicos (4a-e).....	125
7.2. Espectros de RMN ¹ H, ¹³ C dos compostos 4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (5-7b-d)	131
7.3 Espectros de RMN ¹ H, ¹³ C dos compostos 2-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina e 2-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)-espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (10a-d).....	141
7.4 Espectros de Massas dos compostos 4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolínicos (4a-e).....	146
7.5 Espectros de Massas dos compostos 4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidinas-5,1'-cicloalcano (5-7b-d)	148
7.6 Espectros de Massas dos compostos 2-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina e 2-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)-espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (10a-d).....	152
7.7 Espectros de HMRS.....	154
7.8 Relatório de invecção (Patente).....	157
7.9 Resultados dos experimentos biológicos	158
7.10 Difração de Raios-x.....	172

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de algumas classes de compostos aza-heterociclos.	23
Figura 2. Estrutura dos núcleos 5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina e cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina.	24
Figura 3. Medicamentos já comercializados que possuem grupos trifluormetila ou flúor ligados a anéis (hetero)aromáticos.	26
Figura 4. Estrutura genérica dos 1,3-dieletrófilos trifluórmetil substituídos.	31
Figura 5. Estrutura dos materiais de partida.	46
Figura 6. Estruturas dos compostos 4-10 sintetizados.	47
Figura 7. Espectro de RMN ¹ H à 400 MHz de 2-amino-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (4d), em CDCl ₃	54
Figura 8. Espectro de RMN ¹³ C à 100 MHz de 2-amino-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (4d), em CDCl ₃	55
Figura 9. Espectro de 2D COSY à 600 MHz de 2-amino-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (4d), em CDCl ₃	56
Figura 10. Expansão da região dos ¹ H aromáticos do espectro de 2D COSY à 600 MHz de 2-amino-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (4d), em CDCl ₃	57
Figura 11. Espectro de 2D HMBC à 600 MHz de 2-amino-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (4d), em CDCl ₃	58
Figura 12. Expansão da região dos ¹ H e ¹³ C aromáticos do espectro de 2D HMBC à 600 MHz de 2-amino-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (4d), em CDCl ₃	59
Figura 13. Expansão da região dos ¹³ C aromáticos e ¹ H alquílicos do espectro de 2D HMBC à 600 MHz de 2-amino-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (4d), em CDCl ₃	60

Figura 14. Espectro CG/MS-EI de 2-amino-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (4d).	63
Figura 15. ORTEP obtido a partir do cristal da estrutura do composto 2-amino-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (4d) (CCDC 1420773).	64
Figura 16. Estruturas canônicas das 2,2,2-trifluór-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcanos]-3-il)etanona (2a-c).	68
Figura 17. Espectro de RMN ¹ H à 400 MHz de 2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (7c), em CDCl ₃ .72	
Figura 18. Espectro de RMN ¹³ C à 100 MHz de 2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (7c), em CDCl ₃ .73	
Figura 19. Espectro de 2D COSY à 600 MHz de 2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (7c), em CDCl ₃ .74	
Figura 20. Expansão da região dos ¹ H aromáticos do espectro de 2D COSY à 600 MHz de 2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (7c), em CDCl ₃	75
Figura 21. Espectro de 2D HMBC à 600 MHz de 2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (7c), em CDCl ₃ .76	
Figura 22. Expansão da região dos ¹ H e ¹³ C aromáticos do espectro de 2D HMBC à 600 MHz de 2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (7c), em CDCl ₃	77
Figura 23. Espectro CG/MS-EI de 2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (7c).....	80
Figura 24. ORTEP obtido a partir do cristal da estrutura do composto 2-amino-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (7d) (CCDC 1420775).	82
Figura 25. Espectro de RMN ¹ H à 400 MHz de 2-(1 <i>H</i> -pirrol-il)-4-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (10a), em CDCl ₃	87

Figura 26. Espectro de RMN ¹³ C à 100 MHz de 2-(1 <i>H</i> -pirrol-il)-4-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (10a), em CDCl ₃	88
Figura 27. Espectro CG/MS-EI de 2-(1 <i>H</i> -pirrol-il)-4-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (10a).	89
Figura 28. Espectro de RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (4a) registrado em CDCl ₃	126
Figura 29. Espectro de RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 2-metil-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (4b) registrado em CDCl ₃	127
Figura 30. Espectro de RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 2-fenil-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (4c) registrado em CDCl ₃	128
Figura 31. Espectro de RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 2-amino-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (4d) registrado em CDCl ₃	129
Figura 32. Espectro de RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 2-metiltio-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (4e) registrado em CDCl ₃	130
Figura 33. Espectro de RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 2-metil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-ciclopentano] (5b) registrado em CDCl ₃	132
Figura 34. Espectro de RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-ciclopentano] (5c) registrado em CDCl ₃	133
Figura 35. Espectro de RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 2-amino-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-ciclopentano] (5d) registrado em CDCl ₃	134
Figura 36. Espectro de RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 2-metil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-ciclohexano] (6b) registrado em CDCl ₃	135

Figura 37. Espectro de RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-ciclohexano] (6c) registrado em CDCl_3	136
Figura 38. Espectro de RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 2-amino-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-ciclohexano] (6d) registrado em CDCl_3	137
Figura 39. Espectro de RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 2-metil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (7b) registrado em CDCl_3	138
Figura 40. Espectro de RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (7c) registrado em CDCl_3	139
Figura 41. Espectro de RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 2-metil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (7d) registrado em CDCl_3	140
Figura 42. Espectro de RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 2-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (10a) registrado em CDCl_3	142
Figura 43. Espectro de RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 2-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-ciclopentano] (10b) registrado em CDCl_3	143
Figura 44. Espectro de RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 2-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-ciclohexano] (10c) registrado em CDCl_3	144
Figura 45. Espectro de RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 2-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (10d) registrado em CDCl_3	145
Figura 46. Espectro CG/MS-EI de 4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (4a).	146

Figura 47. Espectro	CG/MS-EI	de	2-metil-4-(trifluormetil)-5,6- diidrobenczo[h]quinazolina (4b).	146
Figura 48. Espectro	CG/MS-EI	de	2-fenil-4-(trifluormetil)-5,6- diidrobenczo[h]quinazolina (4c).	146
Figura 49. Espectro	CG/MS-EI	de	2-amino-4-(trifluormetil)-5,6- diidrobenczo[h]quinazolina (4d).	147
Figura 50. Espectro	CG/MS-EI	de	2-metiltio-4-(trifluormetil)-5,6- diidrobenczo[h]quinazolina (4e).	147
Figura 51. Espectro	CG/MS-EI	de	2-metil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- d]pirimidina-5,1'-ciclopentano] (5b).	148
Figura 52. Espectro	CG/MS-EI	de	2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- d]pirimidina-5,1'-ciclopentano] (5c).	148
Figura 53. Espectro	CG/MS-EI	de	2-amino-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- d]pirimidina-5,1'-ciclopentano] (5d).	149
Figura 54. Espectro	CG/MS-EI	de	2-metil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- d]pirimidina-5,1'-ciclohexano] (6b).	149
Figura 55. Espectro	CG/MS-EI	de	2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- d]pirimidina-5,1'-ciclohexano] (6c).	149
Figura 56. Espectro	CG/MS-EI	de	2-amino-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- d]pirimidina-5,1'-ciclohexano] (6d).	150
Figura 57. Espectro	CG/MS-EI	de	2-metil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- d]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (7b).	150
Figura 58. Espectro	CG/MS-EI	de	2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- d]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (7c).	150
Figura 59. Espectro	CG/MS-EI	de	2-amino-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- d]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (7d).	151

Figura 60. Espectro CG/MS-EI de 2-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)-4-(trifluorometil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (10a).	152
Figura 61. Espectro CG/MS-EI de 2-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)-4-(trifluorometil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-ciclopentano] (10b).....	152
Figura 62. Espectro CG/MS-EI de 2-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)-4-(trifluorometil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-ciclohexano] (10c).....	153
Figura 63. Espectro CG/MS-EI de 2-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)-4-(trifluorometil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (10d).....	153
Figura 64. Espectro HMRS de 4-(trifluorometil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (4a).	154
Figura 65. Espectro HMRS de 2-metil-4-(trifluorometil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (4a).....	154
Figura 66. Espectro HMRS de 2-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)-4-(trifluorometil)-5,6-diidrobenzo[<i>h</i>]quinazolina (10a).	155
Figura 67. Espectro HMRS de 2-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)-4-(trifluorometil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-ciclopentano] (10b).	156
Figura 68. Espectro HMRS de 2-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)-4-(trifluorometil)espiro[cromeno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-5,1'-ciclohexano] (10c).....	156

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	28
Esquema 2	29
Esquema 3	30
Esquema 4	32
Esquema 5	33
Esquema 6	33
Esquema 7	34
Esquema 8	34
Esquema 9	35
Esquema 10	36
Esquema 11	36
Esquema 12	37
Esquema 13	38
Esquema 14	38
Esquema 15	39
Esquema 16	40
Esquema 17	40
Esquema 18	41
Esquema 19	42
Esquema 20	43
Esquema 21	43
Esquema 22	48
Esquema 23	49
Esquema 25	63
Esquema 27	81
Esquema 28	83
Esquema 29	90
Esquema 30	91
Esquema 31	114
Esquema 32	115
Esquema 33	116

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Condições reacionais testadas para a obtenção do composto 4d	50
Tabela 2. Condição otimizada e propriedades físicas dos compostos 4a-e	53
Tabela 3. Comparação entre os valores de deslocamento químico (δ ppm) entre os sinais de ^1H dos compostos 4a-e	61
Tabela 4. Comparação entre os valores de deslocamento químico (δ ppm) entre os sinais de ^{13}C dos compostos 4a-e	62
Tabela 5. Condições reacionais testadas para a obtenção do composto 6d	65
Tabela 6. Condição otimizada e propriedades físicas dos compostos 5-7b-d	70
Tabela 7. Comparação entre os valores de deslocamento químico (δ ppm) entre os sinais de ^1H dos compostos 5-7b-d	78
Tabela 8. Comparação entre os valores de deslocamento químico (δ ppm) entre os sinais de ^{13}C dos compostos 5-7b-d	79
Tabela 9. Propriedades Físicas dos compostos 10a-d	85

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG/MS	Cromatografia Gasosa/Espectrometria de Massas
HMRS	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
EI	Impacto de Elétrons
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
δ	Deslocamento Químico
TMS	Tetrametilsilano
NAPO	Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas
NUQUIMHE	Núcleo de Química de Heterociclo
t.a.	Temperatura Ambiente (20 – 25 °C)
h	Hora
p.f.	Ponto de Fusão
ppm	Partes por milhão
Rend.	Rendimento
Cat.	Catalisador
Cal.	Calculado
Py	Piridina
Exp.	Experimental

RESUMO

SÍNTESE DE ESPIRO[CROMENO[4,3-*d*]PIRIMIDINAS-5,1'-CICLOALCANO] E 5,6-DIIDROBENZO[*h*]QUINAZOLINAS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS

Autor: Wilian Carvalho da Rosa

Orientador: Dr. Helio Gauze Bonacorso

A presente dissertação descreve, inicialmente, metodologias para a síntese de sistemas espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] e 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolinas, ambos trifluormetil-substituídos. Reações de ciclocondensação do tipo [3+3] entre 1-metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidro-naftaleno e diferentes amidinas conduziu à síntese de uma série de cinco 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolinas 2-substituídas (40-70 %), onde 2-substituinte = H, Metila, Fenila, NH₂ e SCH₃. Na sequência, obteve-se uma série de nove espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (73-95 %) a partir de reações de ciclocondensação do tipo [3+3] envolvendo 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas e amidinas. Estas estruturas espiro-heterocíclicas apresentam substituintes metila, fenila e NH₂ na posição 2 e um espiro-cicloalcano de 5, 6 ou 7 carbonos na posição 5.

Finalmente, descreve-se reações de *N*-derivatização de 2-amino-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina e 2-amino-4-(trifluormetil)-espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] com 2,5-dimetoxitetrahydrofurano em meio ácido acético (Reação de Clauson-Kaas) por dois métodos. O primeiro método em duas etapas (35-55%) e o segundo na forma “*one pot*” (45-55%). O método “*one pot*” foi o mais vantajoso em vários aspectos experimentais, porém ambos permitiram a inserção do substituinte 1*H*-pirrol-1-ila e a obtenção de quatro moléculas heterocíclicas 2-(1*H*-pirrol-il)-substituídas.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA
SANTA MARIA FEVEREIRO – 2016.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF SPIRO[CHROMENE[4,3-*d*]PYRIMIDINES-5,1'-CYCLOALKANE] AND 5,6-DIHYDROBENZO[*h*]QUINAZOLINES TRIFLUOROMETHYL SUBSTITUTED

Author: Wilian Carvalho da Rosa

Advisor: Dr. Helio Gauze Bonacorso

The present dissertation initially describes new methods for the synthesis of 4-(trifluoromethyl)-5,6-dihydrobenzo[*h*]quinazolines and 4-(trifluoromethyl)spiro[chromeno[4,3-*d*]pyrimidines-5,1'-cycloalkane], as new trifluoromethyl substituted heterocyclic systems. Cyclocondensation reactions type [3 + 3] involving 2,2,2-trifluoro-1-(1-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethanone and five amidines [NH₂-(C=NH)R] conducted to the synthesis of a new series of five examples of 2-substituted 4-(trifluoromethyl)-5,6-dihydrobenzo[*h*]quinazolines in 40-70% yield, where R = 2-substituent = H, methyl, phenyl, NH₂ or SCH₃. In sequence, a new series of nine unpublished 4-(trifluoromethyl)spiro[chromeno[4,3-*d*]pyrimidines-5,1'-cycloalkane] were obtained in 73-95% yield from cyclocondensation reactions type [3 + 3] involving 2,2,2-trifluoro-1-(4-methoxyspiro[chromene-2,1'-cycloalkane]-3-yl)ethanones and some amidines. These new spiro-heterocyclic structures have a methyl, phenyl or NH₂ substituent attached to the position-2 and a 5-, 6- or 7-membered cycloalkane at the spiroposition-5, simultaneously.

Finally, to demonstrate the synthetic utility of the 2-amino substituent attached to the obtained heterocycles, *N*-derivatization reactions of 4-(trifluoromethyl)-5,6-dihydrobenzo[*h*]quinazolin-2-amine and 4-(trifluoromethyl)spiro[chromeno[4,3-*d*]pyrimidine-5,1'-cyclopentan]-2-amines employing 2,5-dimethoxytetrahydrofuran in acetic acid medium (Clason-Kaas reaction) by two methods are described. The first method followed a two-step reaction procedure (35-55%) and the second an "one pot" method (45-55%). The "one-pot" method was the most advantageous by some experimental aspects. However, both methods allowed an efficient conversion of the

2-amino group into the 2-(1*H*-pyrrol-1-yl) substituent and the obtainment of four new examples of 2- (1*H*-pyrrol-yl)-substituted heterocyclic molecules.

**FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA
POST-GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY
MASTER DISSERTATION IN CHEMISTRY
SANTA MARIA, FEBRUARY – 2016**

1 INTRODUÇÃO

As moléculas cíclicas que contêm pelo menos um heteroatomo representam aproximadamente 55% das publicações científicas em Química Orgânica, devido, principalmente, estarem presentes nas estruturas constituintes dos organismos vivos, dos fármacos¹ e de novos materiais para a indústria.² Extraídos da natureza ou obtidos sinteticamente, o largo uso desses compostos deve-se a sua grande variedade e complexidade estrutural. Isso tem levado a uma série ilimitada de novas estruturas com largas faixas de propriedades físicas, químicas e biológicas, com amplo espectro de estabilidade e reatividade.³

Dentre as mais variadas classes de compostos heterocíclicos, podemos destacar os aza-heterociclos, que são estruturas que apresentam pelo menos um ou mais átomos de nitrogênio. Pirróis, piridinas, pirimidinas, quinolinas e quinazolinas (Figura 1) são alguns exemplos de aza-heterociclos que apresentam amplo espectro de aplicação dentro da Química, com inúmeras propriedades na química medicinal,⁴ na agricultura⁵ e na indústria.⁶

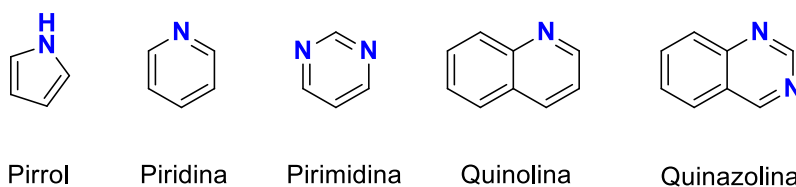


Figura 1. Exemplos de algumas classes de compostos aza-heterociclos.

Ressalta-se aqui o núcleo heterocíclico pirimidina, que ao longo dos anos vem ganhando destaque na Química Medicinal, pois seu núcleo está presente em diversos produtos naturais, como nas estruturas químicas das bases nitrogenadas constituintes do DNA e do RNA uracila e timina, além de outras moléculas com importante apelo biológico. Além disso, o núcleo pirimidínico se destaca ainda mais quando fundido com outros anéis, formando moléculas mais complexas. Esses sistemas mostram propriedades

farmacodinâmicas e farmacocinéticas diferenciadas e de grande interesse para os químicos medicinais,⁷ devido a suas importantes propriedades biológicas, como atividade antibacteriana,⁸ antimicrobial,⁹ antiviral,¹⁰ anticancerígena,¹¹ antitumoral,¹² e anti-inflamatória.¹³

Dentro deste contexto, as 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolininas e as cromeno[4,3-*d*]pirimidinas (Figura 2) surgem como um importante campo para exploração de novos compostos orgânicos, visto que, na literatura a respeito, encontram-se poucos estudos de metodologia para as suas sínteses, sendo que as estruturas já descritas apresentam resultados promissores nas propriedades biológicas. As 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolininas são formadas por um núcleo pirimidínico condensado em um anel 5,6-diidronaftalênico, fragmento que faz parte de diversas moléculas com importantes propriedades biológicas, como por exemplo, atividade antitumoral.¹⁴ Já as cromeno[4,3-*d*]pirimidinas possuem um núcleo cromano condensado no anel pirimidínico, outro importante bloco heterocíclico que aparece em diversos sistemas com uma gama de atividades biológicas, como por exemplo, antiproliferativa de células cancerígenas¹⁵ e cardioprotetiva.¹⁶

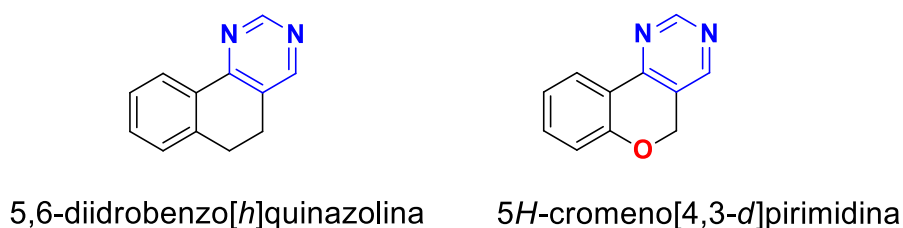


Figura 2. Estrutura dos núcleos 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina e cromeno[4,3-*d*]pirimidina.

Na literatura, já são conhecidas metodologias para a realização da síntese de 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolininas. Na sua grande maioria, as reações envolvem a ciclocondensação da cetona α -tetralona com compostos carbonílicos e dinucleófilos que apresentam o bloco [NCN] como centro reativo. Essa estrutura heterocíclica dinitrogenada, juntamente com seus derivados,

atrai o interesse de químicos sintéticos e medicinais, por exibir importantes propriedades biológicas, tais como anti-HIV, anticâncer¹⁷ e, principalmente, pelo seu potencial efeito analgésico, anti-inflamatório, antiflogístico.⁷ Quanto a isso, os pesquisadores estudam a influência de diferentes substituintes nas posições 2 e 4 do anel 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolínico.

Da mesma forma, a classe das cromeno[4,3-*d*]pirimidinas vem ganhando destaque, uma vez que seus derivados exibem interessantes atividades antiplaquetárias,¹⁸ anti-inflamatórias, antiflogísticas¹⁹ e antitrombóticas,²⁰ sem apresentar lesões gástricas, como úlceras. Há diversas metodologias para a síntese de cromeno[4,3-*d*]pirimidinas, nas quais as reações envolvem a ciclocondesação da cetona 4-cromenona ou 2-hidróxi-acetofenona com compostos carbonílicos e dinucleófilos com centro reativo do tipo [NCN]. Na literatura dos últimos anos, não se tem observado novas metodologias para a síntese de cromeno[4,3-*d*]pirimidinas; entretanto, pesquisadores têm explorado reações de derivatização deste núcleo, em que diversos substituintes são inseridos nas posições 2, 4 e 5, tendo como objetivo principal potencializar seu efeito contra a inflamação, sem causar lesões gástricas.

Paralelamente a isso, destaca-se, na literatura, a inserção de átomos de flúor em compostos orgânicos, devido, principalmente, às suas características diferenciadas que conferem à molécula uma variedade de alterações nas suas propriedades estruturais, reativas e físicas. Ademais, o destaque principal se deve ao fato de a força da ligação carbono-flúor ser acentuada, levando a estrutura a ter uma maior estabilidade em ciclos metabólicos. Assim, análogos fluorados podem percorrer os meios biológicos com maior tempo de meia-vida, prolongando o efeito do fármaco.²¹ Atualmente, há muitos medicamentos comercializados, como o anti-inflamatório Celebrex[®], o antimalárico Lariam[®] e o antiemético Emend[®], que apresentam átomos de flúor em suas estruturas, um ou mais grupos trifluormetilas ligados a anéis aromáticos e/ou heteroaromáticos (Figura 3).²²

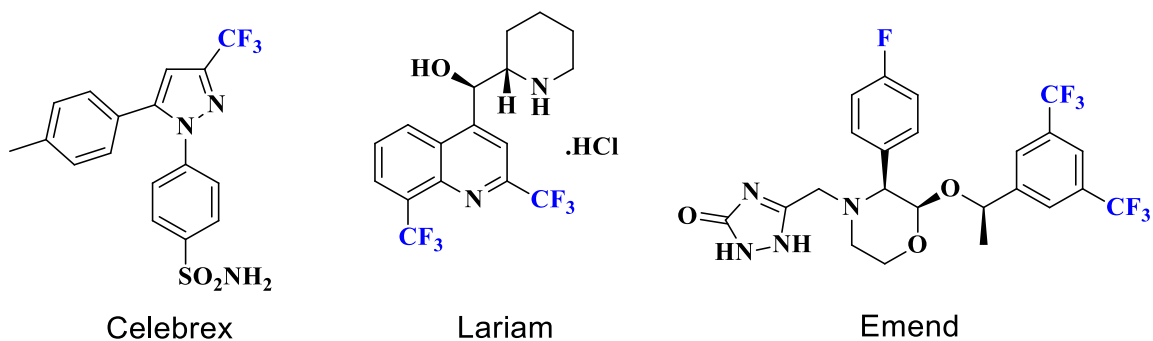


Figura 3. Medicamentos já comercializados que possuem grupos trifluormetila ou flúor ligados a anéis (hetero)aromáticos.

Os compostos organofluorados, podem ser preparados a partir de duas vias: a) pela inserção de um grupo já contendo ligações C-F na molécula, ou seja, por meio dos chamados blocos precursores fluorados, ou b) pela criação de novas ligações C-F, realizadas por meio de reagentes fluorantes, em moléculas pré-finalizadas. Os reagentes de fluoração apresentam-se divididos em dois grupos, os de incorporação eletrofílica de flúor e os que se procedem pelo ataque nucleofílico.²³

Moléculas que apresentam, em sua estrutura básica, pelo menos um grupo trifluormetila substituído têm suas propriedades físico-químicas, biológicas e farmacológicas alteradas, devido ao fato de o grupo trifluormetila aumentar a lipofilicidade de fármacos e ainda melhorar suas habilidades de permeabilidade entre as membranas celulares. Por essa razão, tal porção estrutural é de extrema importância, a ponto de já ser comum em diversas classes de moléculas orgânicas bioativas, incluindo séries de fármacos e de agroquímicos, secantes e polímeros de uso industrial.^{22,24}

Tendo isso em vista, há pelo menos três décadas o grupo de pesquisa do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) tem desenvolvido metodologias para a síntese de anéis heterocíclicos trialometil substituídos de cinco,²⁵ seis²⁶ e sete membros,²⁷ geminados ou não.²⁸ Para isso, o grupo utiliza os mais variados métodos de síntese, tais como: aquecimento convencional, irradiação de micro-ondas,²⁹ ultrassom,³⁰ gridding,³¹ e líquidos iônicos,³² a partir de um importante bloco precursor 1,3-dieletrófilo trialometil substituído. Esse bloco é originário da haloacilação de enoléteres e/ou acetais.³³ Além disso,

tem-se explorado o potencial biológico dos sistemas heterocíclicos desenvolvidos, cujos resultados obtidos mostram promissoras atividades biológicas, como antinoceptiva,³⁴ antioxidante e antimicrobiana,³⁵ antipirética,³⁶ antitumoral,³⁷ antiproliferativa³⁸ e anti-hiperalgesia.³⁹

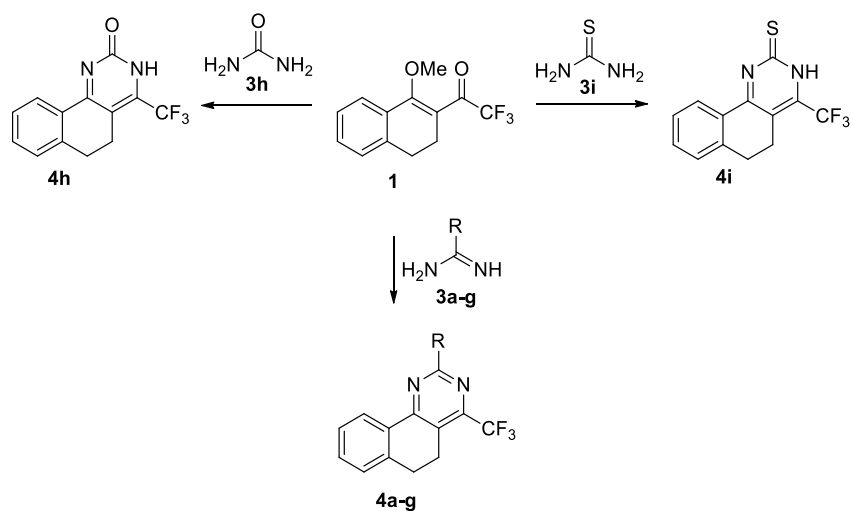
Com relação aos blocos 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos, destacam-se dois, desenvolvidos por Bonacorso e colaboradores (2005; 2014). Em 2005, por meio da acilação de uma mistura acetal/enoléter, derivados da α -tetralona, obteve-se o 1-metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidro-naftaleno.⁴⁰ Já em 2014, após a acilação de uma mistura acetal/enoléter, derivados dos adutos de Kabbe,⁴¹ obteve-se uma série inédita de 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3- il]etanonas.⁴²

Neste último trabalho, de 2014, pode-se inserir uma porção espirocarbocíclica, fragmento este que apresenta propriedades estruturais únicas, muito comuns em compostos naturais com uma gama de atividades biológicas.⁴³ Os métodos de síntese para a construção de novos compostos espirocíclicos representam um desafio importante na química orgânica, na sintética e na medicinal.⁴⁴

Assim, considerando a importância do desenvolvimento de sistemas heterocíclicos trifluormetil substituídos bem como a busca por estruturas que poderão apresentar propriedades farmacológicas interessantes ou ainda serem utilizadas no setor agropecuário e/ou industrial, o objetivo geral deste trabalho consiste em: a) ampliar o estudo da reatividade de dois sistemas 1,3-dieletrófilicos polianelares, selecionados mediante diferentes dinucleófilos do tipo [NCN], sob condições reacionais de aquecimento térmico convencional em solvente orgânico; e b) estudar possíveis *N*-derivatizações posteriores. A partir disso, o trabalho apresenta os seguintes objetivos específicos:

1. Estudar a reatividade química de 2,2,2-trifluor-1-(1-metóxi-3,4-diidronaftalen-2-il)etanona (**1**) em reações de ciclocondensação do tipo [3+3] frente a sete amidinas substituídas (**3a-g**), ureia (**3h**) e tioureia (**3i**), visando à obtenção de uma série de 4-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolin-2(3*H*)-ona (**4a-g**), 4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolin-2(3*H*)-ona (**4h**) e 4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolin-2(3*H*)-tionea (**4i**) (Esquema 1).

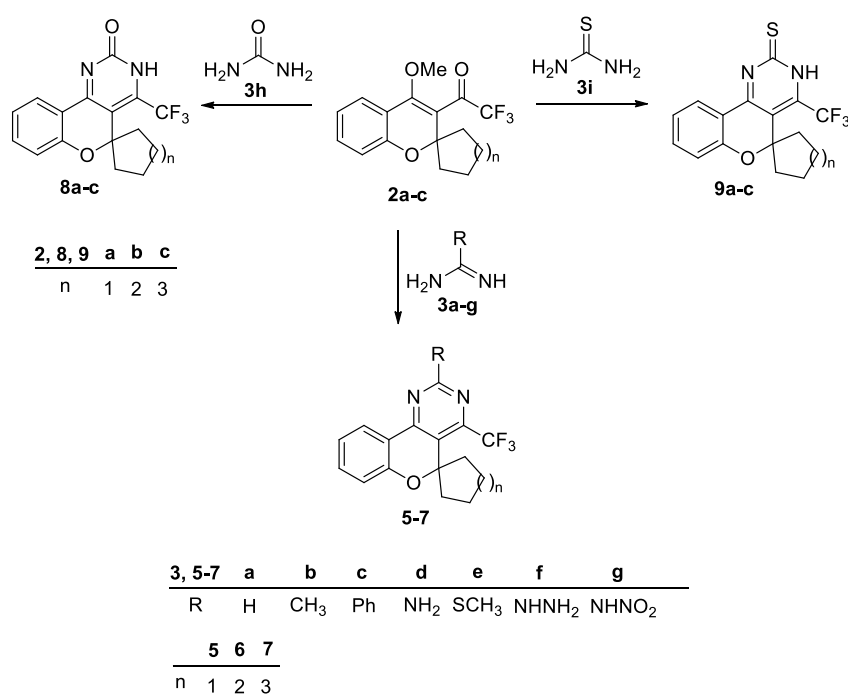
Esquema 1.



3, 4	a	b	c	d	e	f	g
R	H	CH ₃	Ph	NH ₂	SCH ₃	NHNH ₂	NHNO ₂

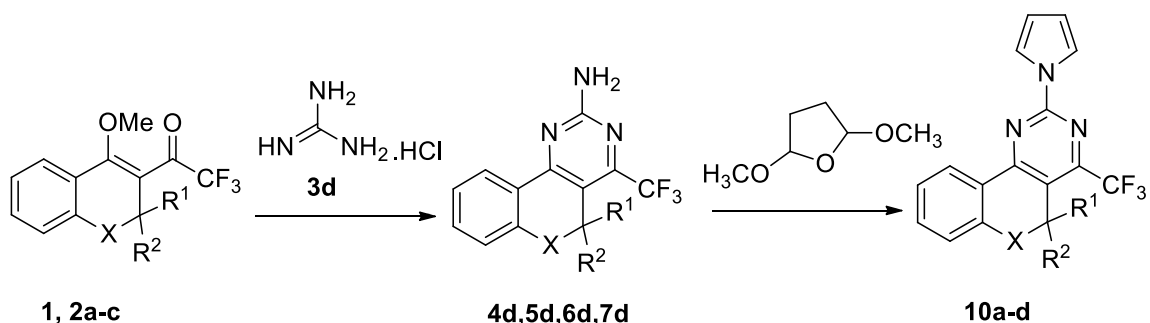
2. Da mesma forma, avaliar a reatividade química das 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas (**2a-c**) frente a sete amidinas substituídas (**3a-g**), ureia (**3h**) e tioureia (**3i**), em reações de ciclocondensação do tipo [3+3], com a finalidade de obter uma série de 4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (**5-7a-g**), 4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-cicloalcano]-2(3*H*)-onas (**8a-c**) e 4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-cicloalcano]-2(3*H*)-tionas (**9a-c**) (Esquema 2).

Esquema 2.



3. Realizar reações de *N*-derivatização de 4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolin-2-amina (**4d**) e 2-amino-4-(trifluormetil)-espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (**5-7d**) com 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (Reação de Clauson-Kaas), visando à inserção do substituinte 1*H*-pirrol-1-ila e, com isso, a possibilidade de obtenção de moléculas heterocíclicas 2-(1*H*-pirrol-il)-substituídas (**10a-d**) (Esquema 3).

Esquema 3.



	1, 4d	2a, 5d	2b, 6d	2c, 7d
X	CH ₂	O	O	O
R ¹	H	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₆ -
R ²	H			

10	a	b	c	d
X	CH ₂	O	O	O
R ¹	H	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₆ -
R ²	H			

2 REVISÃO DA LITERATURA

Neste capítulo, será apresentada uma revisão da literatura com referências relacionadas aos temas abordados no trabalho. Dessa forma, em um primeiro momento, a revisão estará direcionada para a discussão de metodologias de síntese e aplicação de 1,3-dieletrófilos cicloalcanos substituídos derivados de cetonas cíclicas, visto que os materiais de partida se enquadram neste tema. Em seguida, serão relatadas as metodologias de síntese do núcleo 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolínico. Por fim, serão abordadas as metodologias de síntese da classe cromeno[4,3-*d*]pirimidinas.

2.1 Compostos 1,3-dieletrófilos cicloalcanos trialometil substituídos derivados de cetonas cíclicas

Compostos 1,3-dieletrófilos vinilcetonas trialometil substituídas (Figura 4) são análogos de 1,3-dicarbonílicos. No entanto, sua reatividade é bastante diferenciada visto que seus dois centros eletrofílicos apresentam reatividades distintas devido principalmente à polarização dos elétrons π da dupla ligação no sentido da carbonila ser acentuada, levando a uma maior reatividade do carbono β -olefínico em relação ao carbono carbonílico, o que faz com que possam conduzir reações de ciclocondensação regioseletivamente. Além dos dois centros eletrofílicos, esses compostos apresentam um centro nucleofílico. Esse bloco precursor é obtido a partir da reação entre acetais e/ou enol éteres, com agentes acilantes trifluormetil substituídos. Os acetais e/ou enol éteres podem ser originários de cetonas acíclicas^{33d,45,46} e/ou cíclicas.^{47,48}

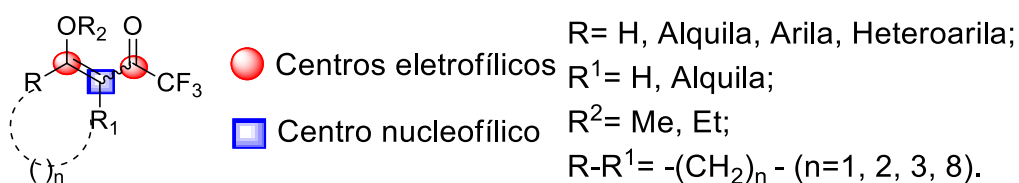
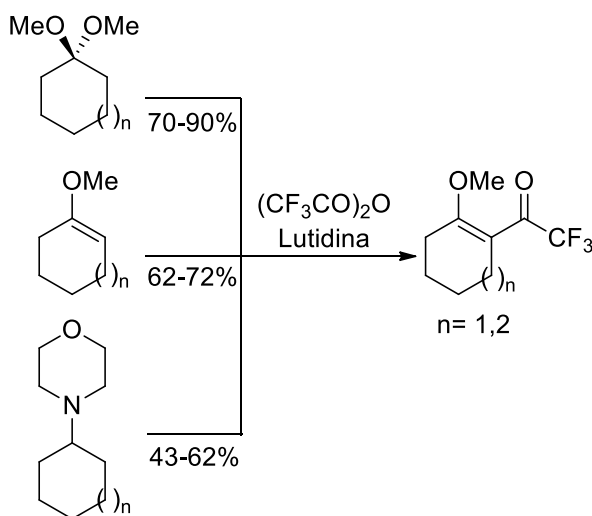


Figura 4. Estrutura genérica de 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos.

Nos últimos anos houve um aumento na exploração dos 1,3-dielectrófilos vinilcetonas trialometil substituídas derivadas de cetonas cíclicas, pelo fato de serem utilizadas na síntese de sistemas heterocíclicos condensados mais complexos. Primeiramente, Flores e colaboradores, em 1994, conduziram um estudo avaliando qual seria o melhor precursor para a síntese das vinilcetonas trialometil substituídas cíclicas, comparando reações de trifluoracilação de acetais, enol éteres e enaminas, derivados de cicloalcanonas (Esquema 4). Como resultado, os autores estabeleceram que o melhor método para reações de acilação é quando enol éteres são os precursores, pois os procedimentos são mais brandos e econômicos devido ao fato de a reação necessitar de apenas um equivalente de anidrido trifluoracético, enquanto que para o acetal são usados dois.⁴⁶

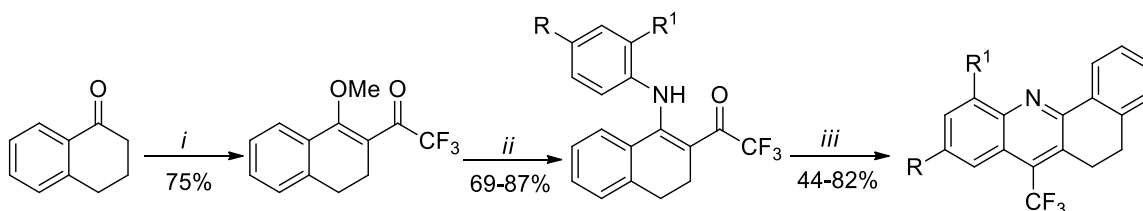
Esquema 4



Em 2005, Bonacorso e colaboradores realizaram a acilação de uma mistura de acetal e enol éter derivados da cetona α -tetralona (Esquema 5). Como resultado, obtiveram a 1-metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidro-naftaleno com rendimento de 75%. O 1-metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidro-naftaleno pode ser empregado para na síntese de *N*-aril-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftalenos, que após sofrer uma reação de ciclização intramolecular, catalisada por ácido

polifosfórico (PPA), levou a uma série inédita de 7-trifluorometil-5,6-diidrobenzo[*c*]acridinas.⁴⁰

Esquema 5



i = 1. CH(CH₃O)₃, *p*-TsOH, MeOH; 2. (CF₃CO)₂O, Py, CHCl₃.

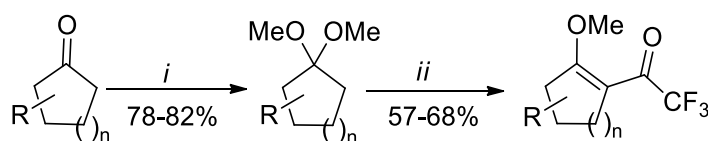
ii = Arilaminas, CH₃CN, refluxo 6 h.

iii = PPA, 90-110° C, 24 h.

R	H	H	CH ₃	H	Br	H	H	H	OH	H
R ¹	H	CH ₃	H	Br	H	Cl	F	NO ₂	H	OCH ₃

Também em 2005, em outro trabalho, Bonacorso e colaboradores sintetizaram uma série inédita de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos, a partir da acilação de novos acetais cíclicos derivados de diferentes cicloalcanonas substituídas (Esquema 6).⁴⁹

Esquema 6



i = CH(CH₃O)₃, *p*-TsOH, MeOH.

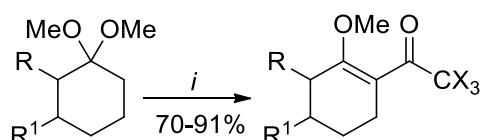
ii = (CF₃CO)₂O, Py, CHCl₃.

R	H	H	6-CH ₃	4- <i>t</i> -Bu	H	H	H	H
n	1	2	2	2	2	3	4	6

Metodologias alternativas também foram desenvolvidas para a acilação de acetais cíclicos, utilizando-se líquidos iônicos. Em 2009, Martins e

colaboradores obtiveram uma série de quatorze 4-alcóxi-1,1,1-trifluór(cloro)-3-alcuen-2-onas, a partir da reação de acilação de acetais cíclicos e acíclicos, com cloretos de tricloroacetila ou anidrido trifluoracético na presença equimolar de piridina e líquido iônico ([BMIM] [BF₄] ou [BMIM] [PF₆]) como solvente (Esquema 7).⁵⁰

Esquema 7



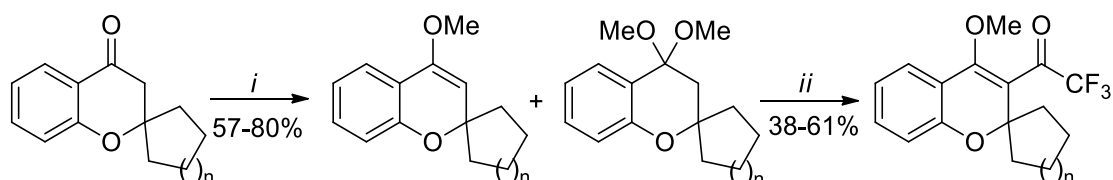
i = (CF₃CO)₂O ou CCl₃C(O)Cl, Py, líquido iônico, 25-45 °C 3 h.

X = F, Cl

R = R¹ = H, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₂CH(CH₂)CH-.

Mais recentemente, em 2014, Bonacorso e colaboradores sintetizaram uma série inédita de novas 2,2,2-trifluór-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3- il]etanonas, a partir acilação de uma mistura acetal/enol éter, derivados dos adutos de Kabbe (Esquema 8).⁴¹ A partir desse novo sistema, é possível sintetizar uma série inédita 1(2)-metil(fenil)-3-(trifluormetil)-1,4(2,4)-diidro-espiro(cromen[4,3-*c*]pirazóis-4,*n*'-cicloalcanos).⁴² Este bloco 1,3-dieletrófilo foi alvo de um grande interesse, devido à possibilidade de desenvolvimento de heterociclos condensados, além de apresentar uma porção espirocarbocíclica, o que confere às moléculas características estruturais importantes aos químicos medicinais.

Esquema 8



n = 1,2,3

i = CH(OCH₃)₃, *p*-TsOH, MeOH, 60-80 °C, 48 h.

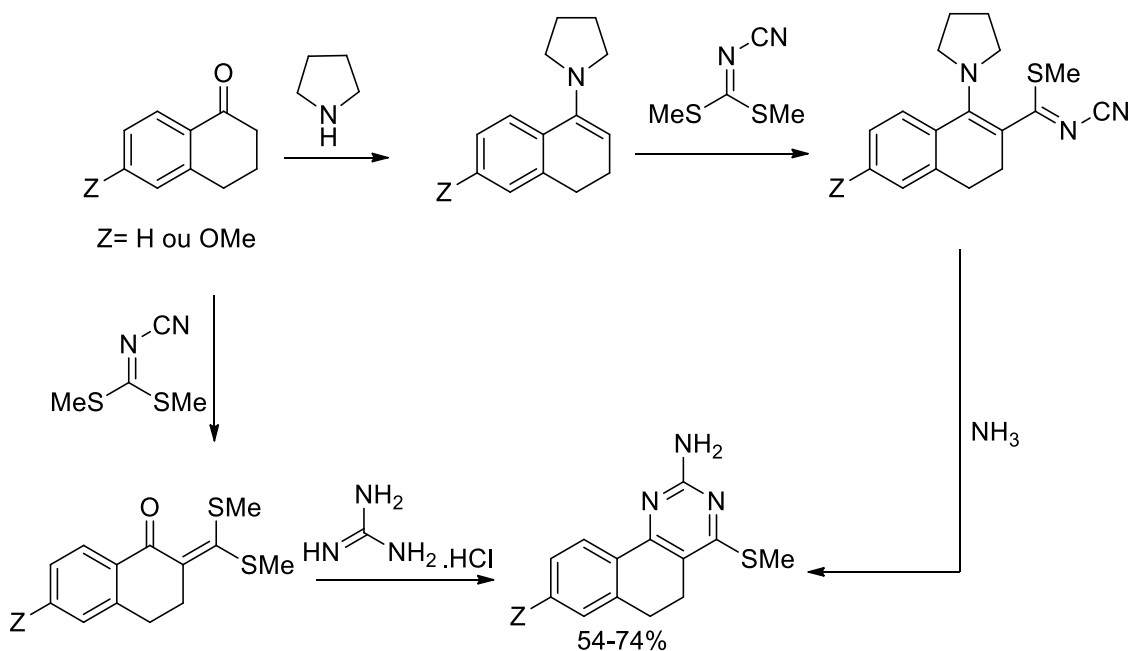
ii = (CF₃CO)₂O, Py, CHCl₃, 0 °C, 60-80 °C, 48 h.

2.2 Síntese de 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolininas

A classe denominada como 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina é formada pelo núcleo 5,6-diidronaftalenênico condensado a um anel pirimidínico. Existem diversas metodologias descritas na literatura para a obtenção do núcleo 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolínico, apresentando diferentes substituintes nas posições 2 e 4. A partir de uma pesquisa na literatura, podemos perceber que as metodologias de síntese envolvem, majoritariamente, reações que utilizam a cetona α -tetralona como precursor.

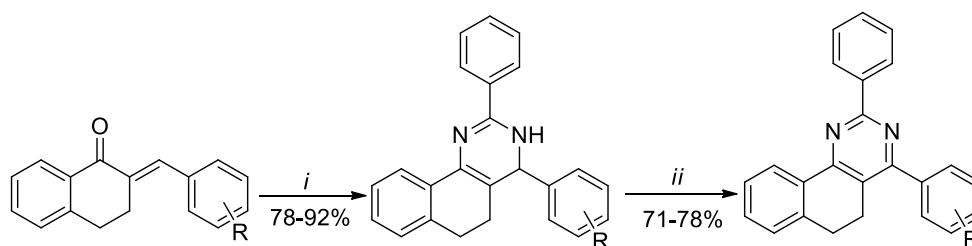
Em 1976, Chauhan e colaboradores descreveram a obtenção de uma série de 5,6-diidronbenzo[*h*]quinazolininas (Esquema 9). O objetivo dos autores foi o estudo da reatividade de diferentes α -ceto *S,S*-acetal e α -cianoaceto *S,S*-acetal derivados da cetona α -tetralona, frente ao cloridrato de guanidina ou à amônia. As 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolininas foram obtidas por duas vias em rendimentos que variaram de 54-74%.⁵¹

Esquema 9



Em 1993, Perjési e colaboradores sintetizaram uma série de 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolinas, a partir de diferentes compostos α,β -insaturados com cloridrato de benzamidina na presença de etóxido de sódio em etanol (Esquema 10). Primeiramente, os autores obtiveram uma série de tetraidrobenzo[*h*]quinazolinas 3,4,5,6-substituídas, que em uma segunda etapa, foram aromatizadas na presença de hidróxido de potássio e ferrocianeto de potássio e em uma mistura de água e benzeno como solvente, levando à obtenção de 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolinas, com rendimentos que variaram de 71-78%.⁵²

Esquema 10



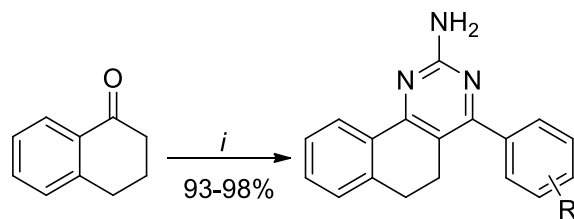
i = $\text{NH}_2\text{C}=\text{NHPPh}\cdot\text{HCl}$, NaOC_2H_5 , EtOH.

ii = $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, KOH, $\text{H}_2\text{O}/\text{benzeno}$.

R = H, 4-MeO, 3-MeO, 4-Me, 4-Cl, 3-Cl, 2-Cl

Na literatura também podem ser encontradas metodologias mais brandas para síntese do núcleo 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina. Em 2009, Rong e colaboradores desenvolveram um método *one-pot* para a síntese de pirimidinas e 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolinas, no qual reagiram cetonas; entre elas a α -tetralona com diferentes arilaldeídos, carbonato de guanidina e hidróxido de sódio, em meio livre de solvente (Esquema 11). Os autores obtiveram os compostos de interesse com rendimentos que variaram de 93-98%.⁵³

Esquema 11

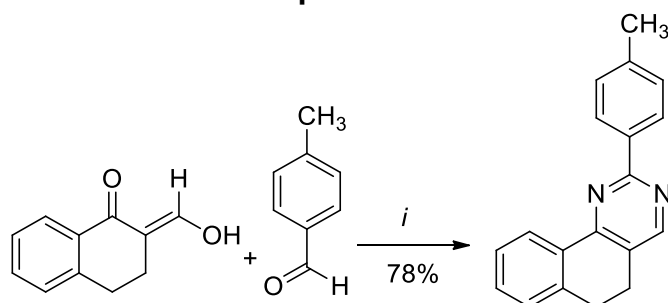


i = Arilaldeídos, $\text{NHC}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{CO}_3$, NaOH , 70°C .

R = H , 4-CH_3 , $4\text{-CH}_3\text{O}$, $3,4\text{-(CH}_3)_2$, $3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2$, 4-F , 4-Br , 4-Cl , $3,4\text{-(Cl)}_2$.

Também em 2009, Barthkur e colaboradores, da mesma forma, desenvolveram um método alternativo para a síntese de pirimidinas fundidas a esteroides a partir de uma reação química multicomponente (RMC) em fase sólida e sob irradiação de micro-ondas (Esquema 12). Quando a reação envolveu os compostos 2-hidroxi-2-metileno-3,4-diidronaftalen-1-(2*H*)-ona, derivado da α -tetralona, 4-toluil-benzaldeído e acetato de amônio em sílica gel (60–120 mesh), o produto 2-toluil-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina pode ser obtido com um rendimento de 78%.⁵⁴

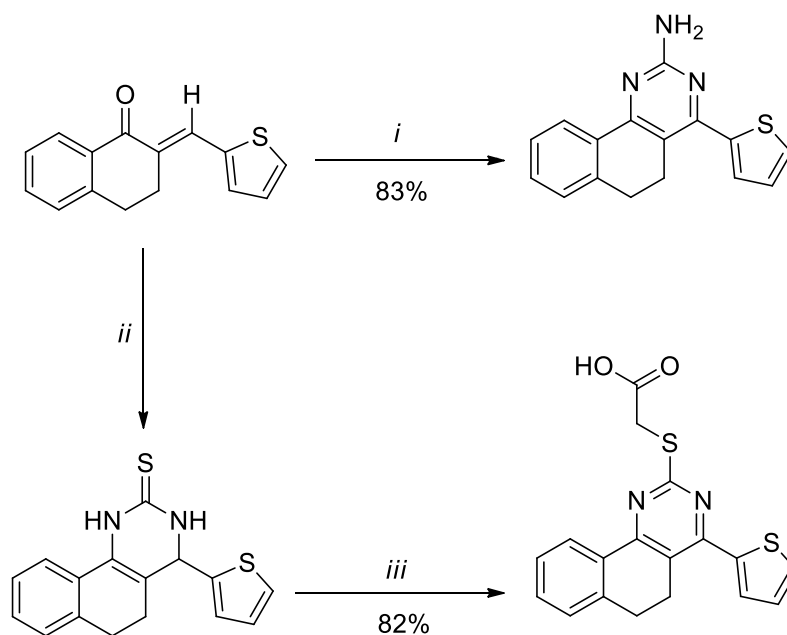
Esquema 12



i = NH_4OAc , sílica gel, MW 120°C , 300W, 6 minutos.

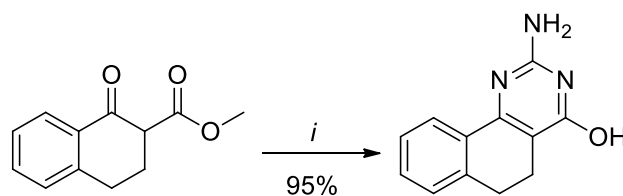
Ainda em 2009, Mohamed e colaboradores desenvolveram uma metodologia para síntese de 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolininas a partir do produto da condensação aldólica entre a α -tetralona, tiofeno-2-carbaldeído e cloridrato de guanidina ou tioureia (Esquema 13). O derivado da reação com tiouréia e 2-(tienil-2-metileno)-3,4-diidronaftalen-1-(2*H*)-ona ainda necessitou de mais uma etapa reacional para chegar ao ácido 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazoliníco 2-tioacético derivado.⁵⁵

Esquema 13



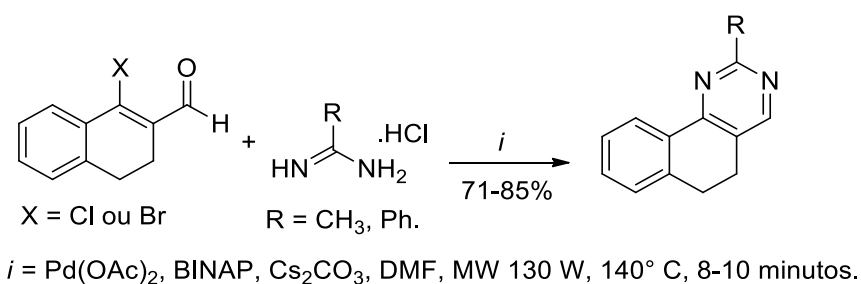
Em 2012, Brullo e colaboradores desenvolveram uma metodologia para a síntese de 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolininas. Os autores reagiram o β -cetoéster derivado da α -tetralona com cloridrato de guanidina em etanol sob refluxo por 20 horas, obtendo a 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolinina respectiva, com rendimento de 95% (Esquema 14).⁵⁶

Esquema 14



Mais recentemente, em 2013, Gogoi e colaboradores desenvolveram uma nova metodologia para a obtenção do núcleo 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina catalisada por paládio (Esquema 15). A reação parte de um aldeído-β-halo-α,β-insaturado e diferentes amidinas, acetato de paládio, BINAP como ligante, carbonato de cério e dimetilformamida como solventes. A reação química é assistida por irradiação de micro-ondas, com 130 W de potência. Os derivados 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolininas foram sintetizados nessas condições por 8 e 10 minutos, a 140 °C de temperatura e com rendimentos que variaram de 71-85%.⁵⁷

Esquema 15



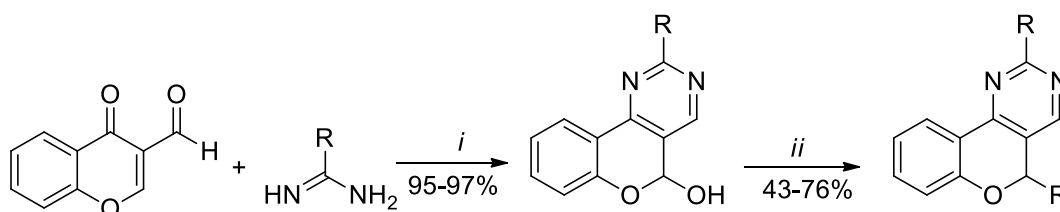
2.3 Síntese de cromeno[4,3-*d*]pirimidinas

Nos últimos anos, os pesquisadores têm voltado sua atenção para o estudo da síntese, da caracterização e, principalmente, da avaliação do potencial farmacológico de cromeno[4,3-*d*]pirimidinas. As modificações estruturais nas posições 2 e 5 (principalmente) tem sido realizadas com o objetivo de avaliar o potencial antiplaquetário destas moléculas heterocíclicas.

Resultados biológicos notáveis foram obtidos por Bruno e colaboradores, em 2001 e em 2002, quando sintetizaram derivados de cromeno[4,3-*d*]pirimidinas com 2,5-dicicloaminas (Esquema 16) e 2-metóxi-5-aminas (Esquema 17). As moléculas obtidas em 2001 foram testadas para avaliar os efeitos analgésico, anti-inflamatório e antipirético *in vivo* e *in vitro*. Como resultados, os autores relatam que os compostos apresentaram uma excelente atividade antiplaquetária e a substituição de um dos grupos amina ou metila por

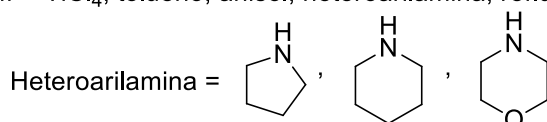
cicloaminas produziu uma atividade antiplaquetária mais potente. Em particular, os derivados de 2-morfolina foram os mais eficazes contra a agregação plaquetária.¹⁸ Já no trabalho de 2002, os autores obtiveram uma série de 2-metóxi-5*H*-benzopirano[4,3-*d*]pirimidinas e investigaram quanto à sua atividade antiplaquetária *in vitro*. Dois compostos com os substituintes 1-piperidinila e 1-morfolinila na posição 5 apresentaram elevada atividade antiplaquetária.⁵⁸

Esquema 16

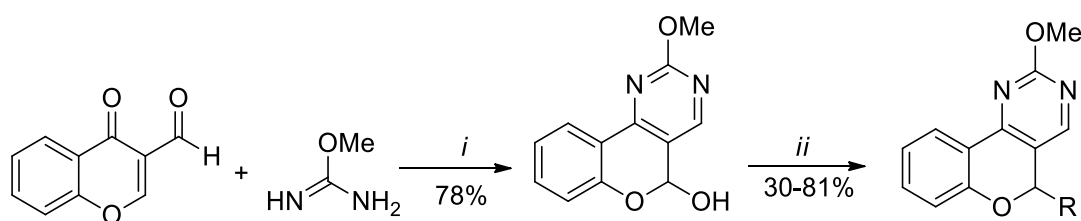


i = EtONa, EtOH, refluxo, 3h ou NaOH 1M, H₂O, Et₃N, 70–80 °C, 3 h.

ii = TiCl₄, tolueno, anisol, heteroarilamina, refluxo, 6 h.

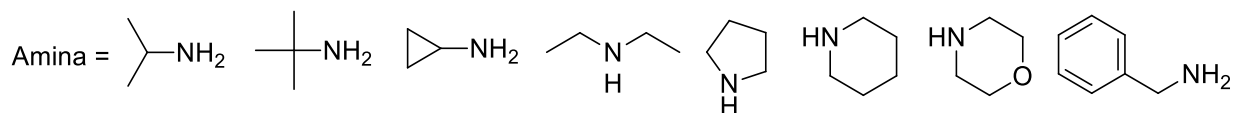


Esquema 17



i = H₂O, 70–80 °C, 5 h.

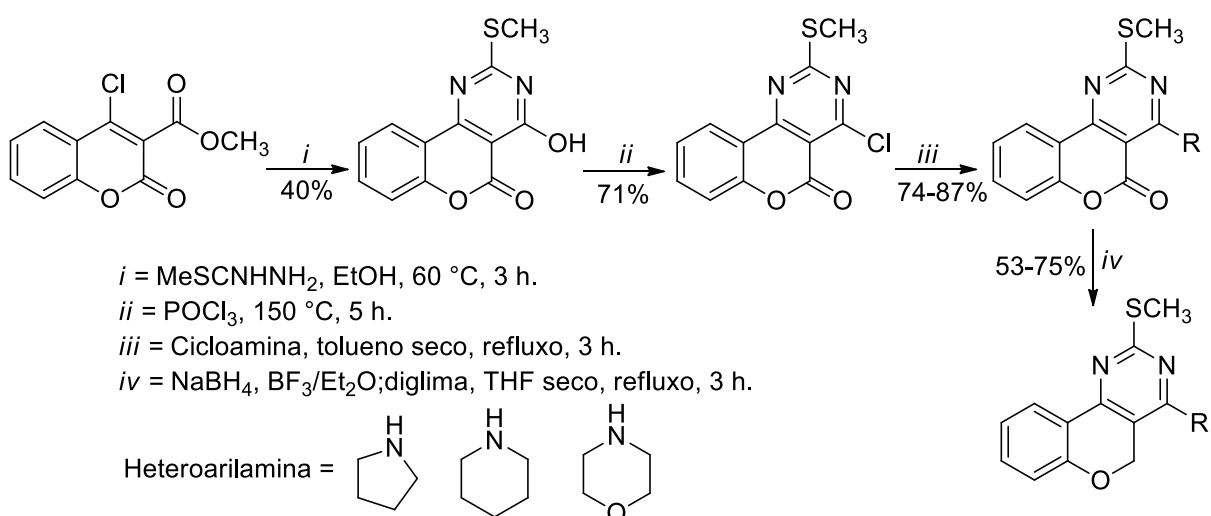
ii = TiCl₄, tolueno, Amina, refluxo, 6 h.



Mais tarde, em 2006, Bruno e colaboradores, percebendo a crescente busca por novas moléculas com atividade anti-inflamatória, analgésica e, em particular, antiplaquetária, realizaram a síntese de novas cromeno[4,3-

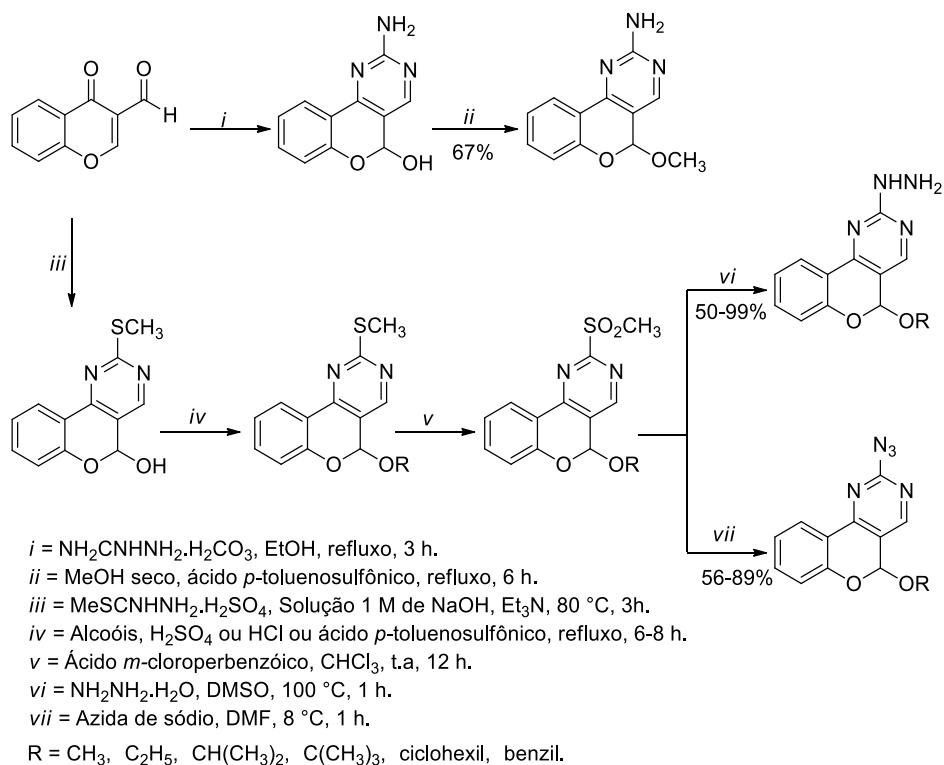
d]pirimidinas, com diferentes cicloaminas na posição 4, visto que anteriormente já haviam estudado as posições 2 e 5 (Esquema 18). Alguns compostos testados apresentaram uma atividade antiplaquetária *in vitro*, além disso, os compostos mostraram ser mais potentes do que a aspirina como antitrombótico *in vivo*.⁵⁹

Esquema 18



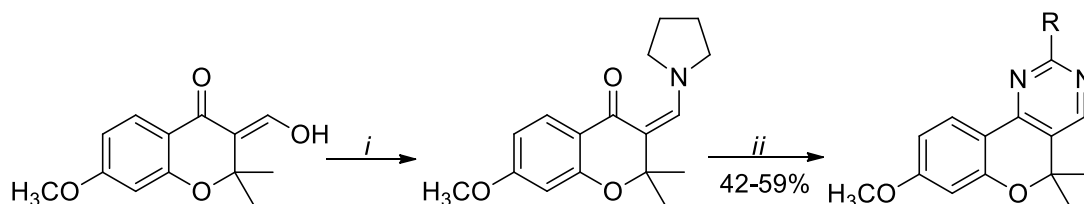
Dando continuidade aos estudos, em 2007, Bruno e colaboradores, com o objetivo de potencializar o efeito analgésico e antiflogístico em relação aos descritos anteriormente desenvolveram uma nova série de derivados cromeno[4,3-*d*]pirimidinas com diferentes substituintes nitrogenados na posição 2. Os derivados 2-hidrazina exibiram uma boa atividade analgésica no teste de convulsão sem afetar a atividade locomotora espontânea em ratos. Estes derivados mostraram atividade muito semelhante à aspirina com uma forte inibição da agregação de plaquetas sem causar danos gástricos em ratos após administração por via oral. (Esquema 19).⁶⁰

Esquema 19



Em 2008, An e colaboradores desenvolveram uma estratégia para síntese de heterociclos fundidos a um anel cromeno. Três *s-cis*-enonas, ou seja, a 3-metileno-cromen-4-ona, a 3-hidroximetileno-cromen-4-ona, e a 3-pirrolidinilmetileno-cromen-4-ona foram sintetizadas e identificadas como intermediários versáteis para a síntese de piridinas, pirazóis, pirazolopirimidinas e pirimidinas condensadas a estrutura do anel cromeno. Quando os autores reagiram a 3-pirrolidinilmetileno-cromen-4-ona com diferentes amidinas em etanol e hidróxido de sódio obtiveram cromeno[4,3-*d*]pirimidinas em rendimentos que variaram de 42-59% (Esquema 20).⁶¹

Esquema 20



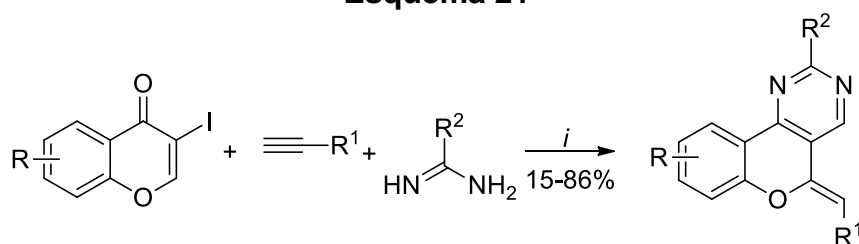
i = Pirrolidina, tolueno, t.a, 3 h.

ii = NH_2CNHR , NaOH, EtOH, 80 °C, 5 h.

R = Ph, 4-Me-Ph, 4-Cl-Ph, 4-MeO-Ph, Me, NH_2 , *t*-But.

Mais recentemente, em 2010, Li e colaboradores desenvolveram uma metodologia para a síntese de cromeno[4,3-*d*]pirimidinas a partir de uma reação *one-pot* (Esquema 21). A reação envolve iodocromano, alcinos e amidinas que reagem por meio de um acoplamento de Sonogashira, condensação e cicloadição.⁶²

Esquema 21



i = $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI, DIPEA/ K_2CO_3 , DMF, 1° 2 h à t.a 2° 6 h 60 °C.

R = H, CH_3 , MeO, NO_2 , Br.

R^1 = Ph, 4- CF_3 -Ph, 4-MeO-Ph, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CN}$.

R^2 = CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, Ph, 4- NH_2 -Ph, 4-Cl-Ph, OCH₃, SCH₃.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo, serão apresentados: a numeração dos compostos obtidos, a discussão da otimização das condições reacionais, a identificação dos compostos e os mecanismos propostos.

Na primeira parte deste capítulo, será apresentada a síntese dos materiais de partida, a 2,2,2-trifluor-1-(1-metóxi-3,4-diidronaftalen-2-il)etanona (**1**) e as 2,2,2-trifluor-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcanos]-3-il)etanonas (**2a-c**), ambas derivadas da reação de acilação da mistura de enoléteres e acetais derivados da α -tetralona e dos adutos de Kabbe, respectivamente, com anidrido trifluoracético, conforme metodologias desenvolvidas por Bonacorso e colaboradores^{40,42}. Em uma segunda parte, serão discutidos os compostos 4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolininas (**4a-e**) e 4-(trifluormetil)-espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (**5-7b-d**). Na terceira etapa, serão apresentados os resultados da reação de *N*-derivatização dos sistemas 2-amino-4-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina (**4d**) e 2-amino-4-trifluormetil-espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-cicloalcano] (**5-7d**) para sistemas 2-(1*H*-pirrol-1-il)-4-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina (**10a**) e 2-(1*H*-pirrol-1-il)-4-trifluormetil-espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (**10b-d**). Na quarta e última parte, é apresentada uma proposta de mecanismo para as reações de ciclocondensação dos compostos (**4a-e**) e (**5-7b-d**).

Dentre os 1,3 dieletrófilos trialometil substituídos desenvolvidos pelo NUQUIMHE ao longo dos 30 anos, pode-se destacar o 1-metóxi-2-trifluormetilacetil-3,4-diidronaftaleno, descrito por Bonacorso e colaboradores em 2005. Nesse estudo, foi desenvolvida uma metodologia para a síntese de uma série de 7-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[*c*]acridinas, por meio de uma reação de ciclização intramolecular de *N*-aril-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilaminas, catalisada por ácido polifosfórico (PPA). As *N*-aril-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftilaminas foram sintetizadas a partir da reação entre arilaminas e 1-metóxi-2-trifluormetilacetil-3,4-diidronaftaleno.⁴⁰ Da mesma forma, em 2014, Bonacorso e colaboradores desenvolveram um método eficaz

e regioseletivo para a síntese de uma nova série de 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcano)-3-il]etanonas, derivados de espiro[cromano-2,1'-cicloalcan]-4-onas (adutos de Kabbe).⁴¹ Posteriormente, quando os respectivos adutos Kabbe trifluoracetilados reagiram com metil-hidrazina ou fenil-hidrazina, obteve-se uma nova série de sete exemplos de um novo sistema heterocíclico espiro-condensado, cujo nome é 1(2)-metil(fenil)-3-(trifluormetil)-1,4(2,4)-diidro-espiro(cromen[4,3-*c*]pirazol-4,*n'*-cicloalcanos).⁴²

Para dar continuidade aos estudos de reatividade desses dois importantes blocos 1,3-dieletrófilos, no presente trabalho optamos por investigar a reatividade para reações de ciclocondensação do tipo [3+3], frente a diferentes sais de amidinas substituídas (**3a-g**) ureia (**3h**) e tioureia (**3i**). A partir dessa reação, obtêm-se sistemas 4-trifluormetil-5,6-diidrobenczo[*h*]quinazolininas e 4-trifluormetil-espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] inéditos. A elucidação estrutural dos compostos foi feita por Cromatografia Gasosa, acoplada à Espectroscopia de Massas (GC-MS) e/ou Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HMRS), Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ¹H, ¹³C e Difração de Raios-X. Suas purezas comprovadas por Análise Elementar CHN. Na Figura 5, apresentam-se as estruturas dos materiais de partida.

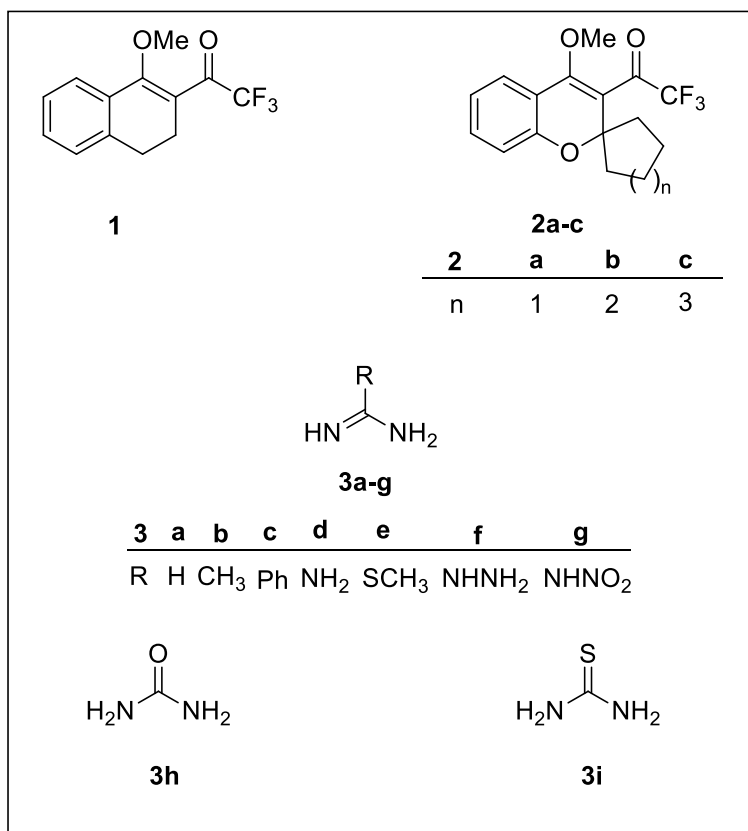


Figura 5. Estrutura dos materiais de partida.

3.1 Apresentação dos Compostos Sintetizados

A numeração dos compostos sintetizados adotados neste trabalho está apresentada na Figura 6, e as nomenclaturas, segundo a IUPAC, para as principais séries, estão descritas de forma genérica: 4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolininas (**4a-e**), 4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (**5-7b-d**), 2-(1*H*-pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina (**10a**) e 2-(1*H*-pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)-espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (**10b-d**). A nomenclatura específica de cada composto consta com os procedimentos experimentais sintéticos.

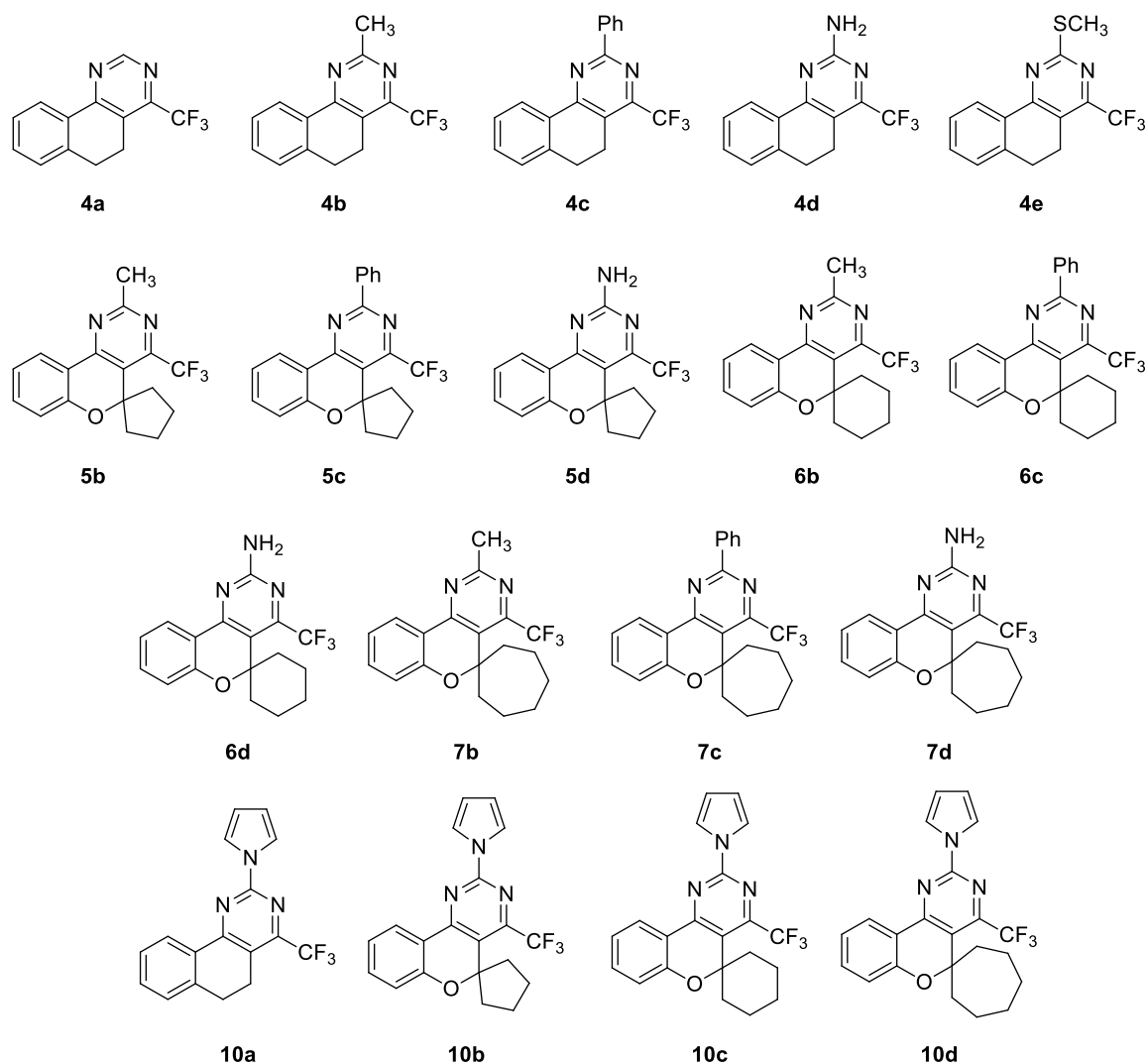


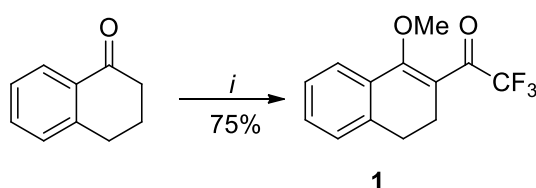
Figura 6. Estruturas dos compostos **4-10** sintetizados.

3.2 Síntese de 1-Metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno (**1**)⁴⁰

O precursor **1** foi sintetizado de acordo com a metodologia estabelecida por Bonacorso e colaboradores, em 2005. Primeiramente, a reação de acilação foi realizada adicionando-se anidrido trifluoracético a uma mistura de acetal e enoléter, em piridina e clorofórmio anidro sob-banho de gelo e agitação magnética. Para fins de cálculo, considerou-se tudo como acetal, uma vez que ele necessita de uma relação molar de 1:2 com o agente acilante anidrido trifluoracético. Após a adição do agente acilante, a mistura permaneceu durante 48 horas em uma temperatura ambiente e sob agitação magnética a 45

°C. Posteriormente, lavou-se a mistura com uma solução de ácido clorídrico 10% e, em seguida, com água destilada. A fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro, e o solvente removido no evaporador rotatório. O produto **1** foi purificado por destilação à pressão reduzida. O rendimento obtido foi próximo ao descrito na literatura, 75% (Esquema 22).⁴⁰

Esquema 22.



i = (1) CH(CH₃O)₃, MeOH, cat. TsOH, 60 °C, 24 h;
(2) (CF₃CO)₂O, Py, CHCl₃, 0-48 °C, 48 h.

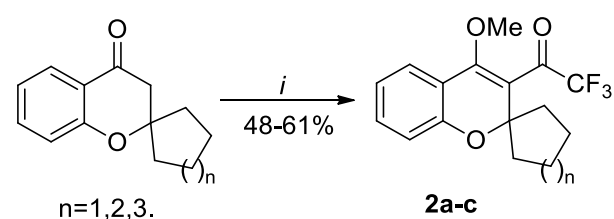
3.3. Síntese das 2,2,2-Trifluor-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcano]-3-il)etanonas (**2a-c**)⁴¹

Da mesma forma que o precursor vinilcetônico **1**, as espirocetonas precursoras **2a-c** foram obtidas através da metodologia descrita por Bonacorso e colaboradores em 2014.⁴¹ As misturas de acetais e enoléteres resultantes das reações de acetalização dos adutos de Kabbe não puderam ser separadas, e as reações de trifluoracetilação com anidrido trifluoacético foram conduzidas a partir das misturas.

A reação foi realizada adicionando-se, lentamente, anidrido trifluoracético à mistura de acetal e enoléter, piridina e clorofórmio seco sob-banho de gelo. Semelhantemente à metodologia anterior, para fins de cálculo, considerou-se tudo como acetal, uma vez que ele necessita de uma relação molar de 1:2 com o agente acilante anidrido trifluoracético. Após a adição do anidrido, o meio reacional permaneceu sob agitação a uma temperatura de 50°C por um período de 48 horas, para obtenção das 2,2,2-trifluor-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-3-il)etanonas (**2a-c**). Após, lavou-se a mistura com uma solução de ácido clorídrico 10% e, em seguida, com água destilada.

A fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro e o solvente removido no evaporador rotatório. As 2,2,2-trifluor-1-[4-metil-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas sintetizadas foram purificadas por meio de coluna cromatográfica preenchida com sílica gel 60, usando *n*-hexano e acetato de etila 95:5 v/v como eluente. Os rendimentos obtidos foram próximos aos descritos na literatura, 48-61% (Esquema 23).

Esquema 23



i = (1) CH(CH₃O)₃, MeOH, cat. TsOH, 60-80 °C, 48 h;
 (2) (CF₃CO)₂O, Py, CHCl₃, 60-80 °C, 48 h.

3.4 Síntese das 4-(Trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolinas

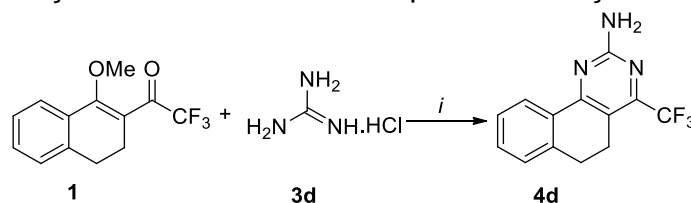
Neste item serão abordados e discutidos os resultados referentes ao primeiro objetivo do trabalho.

Inicialmente, a reação de ciclocondensação de 1-metóxi-2-trifluoroacetil-3,4-diidronaftaleno (**1**) com cloridrato de guanidina (**3d**) foi conduzida em metanol na proporção estequiométrica de 1:1 entre os materiais de partida, utilizando KOH como base (1 equivalente). Como resultado, obteve-se o respectivo produto 2-amino-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina (**4d**) isolado com 30% de rendimento. Então, na busca por um melhor rendimento para a reação, foram testadas algumas condições reacionais, observando as já descritas na literatura para este tipo de reação.⁶³⁻⁶⁶

Com base em reações semelhantes a esse sistema, selecionamos diferentes solventes além do metanol, tais como: etanol, água, acetonitrila, tolueno, 1,4-dioxano e DMSO. Da mesma forma, outras bases foram testadas, a exemplo de hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, carbonato de sódio, carbonato de potássio e trietilamina. A proporção estequiométrica entre os

materiais de partida **1** e **3d** também foi avaliada, testando-se a reação nas proporções de 1:1; 1:1,5; 1:2 e 1:2,5. O tempo reacional foi de 24 horas, à temperatura de refluxo dos solventes. Na Tabela 1, podemos observar os resultados obtidos na otimização.

Tabela 1. Condições reacionais testadas para o obtenção do composto **4d**:



i = Base, Solvente, Refluxo, 24 h.

Reação ^[a]	Proporção 1:3d:base (mmol)	Solvente	Base	Rend. % ^[c]
1	1:1:1	MeOH	KOH	30
2	1:1:1	EtOH	KOH	36
3	1:1:1	H ₂ O	KOH	[b]
4	1:1:1	MeCN	KOH	45
5	1:1:1	MeCN	NaOH	52
6	1:1:1	MeCN	Na ₂ CO ₃	[b]
7	1:1:1	MeCN	K ₂ CO ₃	[b]
8	1:1:1	MeCN	Et ₃ N	[b]
9	1:1:1	MeCN	-	[b]
10	1:1,5:1,5	MeCN	NaOH	63
11	1:2:2	MeCN	NaOH	70
12	1:2,5:2,5	MeCN	NaOH	68
13	1:2:2	Tolueno	NaOH	Traços
14	1:2:2	1,4-Dioxano	NaOH	Traços
15	1:2:2	DMSO ^[e]	NaOH	54
16	1:2:2	DMSO ^[d]	NaOH	35

^[a] As reações foram realizadas em 24 horas e na temperatura de refluxo do solvente. ^[b] Recuperação dos materiais de partida. ^[c] Rendimentos obtidos a partir dos produtos isolados por coluna cromatográfica. ^[d] Reação realizada a temperatura ambiente. ^[e] Reação realizada a 100 °C.

Analisando os dados demonstrados na tabela 1, pode-se perceber que a reação 11 foi a que apresentou o melhor resultado. Quando a reação foi procedida em acetonitrila como solvente, na temperatura de 82 °C, por um período de 24 horas, tendo hidróxido de sódio como base e na proporção molar dos reagentes **1:3d**:base de 1:2:2, o rendimento atingiu 70% em relação às demais condições. Na ausência de base, não se observou a formação do produto. Provavelmente, a manutenção da guanidina na forma de seu cloridrato, torne-a menos nucleofílica (reação 9).

Em água, não se obteve sucesso na condução da reação ao produto, devido ao fato de o material de partida 1-metóxi-2-trifluoroacetil-3,4-dihidronaftaleno (**1**) não ser solúvel (reação 3). Nos demais solventes, apesar da obtenção do produto, uma explicação para os baixos rendimentos é a possibilidade de esses solventes polares próticos solvatarem os materiais de partida, diminuindo, conseqüentemente, a sua reatividade.

Em solventes com maior temperatura de refluxo, como tolueno (reação 13) e 1,4-dioxano (reação 14), houve apenas a formação de traços do produto **4d** e muitos subprodutos resultantes da degradação dos materiais de partida. Outra dificuldade enfrentada nessas duas reações foi a pouca solubilidade do cloridrato de guanidina, além da difícil extração e purificação do produto final. Em DMSO a 100 °C, também houve degradação dos materiais de partida, e o rendimento obtido foi de 54% (reação 15). Tentando contornar o problema da formação de subprodutos, a reação foi realizada em DMSO, à temperatura ambiente; entretanto, obteve-se somente 35% de rendimento (reação 16).

Após a otimização da melhor condição reacional, expandimos a metodologia para as demais amidinas substituídas **3a-g**, além de ureia **3h** e tioureia **3i**. Para as amidinas, aminoguanidina **3f** e nitroguanidina **3g**, houve apenas a recuperação dos materiais de partida. Como alternativa e com base em trabalhos anteriores desenvolvidos pelo grupo de pesquisa NUQUIMHE para sistemas semelhantes⁴³⁻⁴⁶, realizamos, mais uma vez, a reação em etanol e metanol; no entanto, não se obteve sucesso. Para a ureia **3h** e tioureia **3i**, da mesma forma, não obtivemos os respectivos produtos, havendo apenas a recuperação do material de partida. Sugere-se que a baixa reatividade da ureia

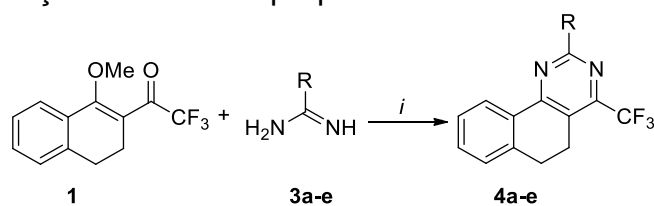
e tioureria esteja relacionada à possibilidade de conjugação do par de elétrons π do nitrogênio com a carbonila e a tiocarbonila.

Os compostos **4a-e** foram isolados sob a forma de sólidos, por intermédio de coluna cromatográfica preenchida com sílica gel 60, usando misturas variáveis de *n*-hexano e acetato de etila como eluente, dependendo de cada composto (ver parte experimental). Após os processos cromatográficos, os compostos sintetizados apresentaram alto grau de pureza e com rendimentos de 40-70%.

Na Tabela 2, podemos observar a melhor condição estabelecida bem como os dados de rendimentos, os pontos de fusão e a análise elementar ou massa de alta resolução desses compostos. Cabe ressaltar que os compostos **4a-e** são inéditos na literatura, comprovando a eficiência da metodologia adotada. Além disso, essa metodologia permite, pela primeira vez na literatura, a possibilidade de sintetizar sistemas 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolínicos 4-trifluormetil substituídos.

A partir dos dados de rendimentos obtidos e apresentados na tabela 2, pode-se observar que quando se tem substituintes doadores de elétrons nas amidinas, os rendimentos obtidos são maiores do que quando se têm substituintes retiradores ou hidrogênio. Os substituintes que doam elétrons pelos efeitos mesomérico e indutivo positivos, como os grupos metila, amina e tiometoxila, deixam os pares de elétrons dos nitrogênios das amidinas mais nucleofílicos. Já os grupos retiradores de elétrons, ao contrário, comprometem os pares de elétrons dos nitrogênios, diminuindo sua reatividade. Isso pode ser uma explicação plausível para a não formação dos produtos quando os substituintes são carbonila e tiocarbonila na uréia e tiouréia, respectivamente.

Tabela 2. Condição otimizada e propriedades físicas dos compostos **4a-e**:



i = NaOH, MeCN, Refluxo, 24 h.

Nº	R	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Análise Elementar Calc./Exp.			HRMS Calc. / Exp.
				C	H	N	
4a	H	46	115-116	-	-	-	251.0796 / 251.0803
4b	CH ₃	58	116-117	-	-	-	265.0953 / 265.0956
4c	Ph	40	154-155	69,93	4,02	8,58	-
				69,93	4,07	8,21	
4d	NH ₂	70	120-123	58,87	3,80	5,87	-
				58,75	3,78	15,61	
4e	SCH ₃	56	140-141	56,75	3,74	9,45	-
				56,78	3,79	9,15	

^[a] Rendimento dos compostos isolados por coluna cromatográfica.

3.4.1 Identificação espectroscópica dos compostos **4a-e**

A identificação dos compostos **4a-e** foi realizada por RMN ¹H e ¹³C, Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas. Os espectros de RMN foram registrados em CDCl₃, utilizando TMS como referência interna. A título de exemplo, serão abordados os dados espectrais de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (¹H) e carbono (¹³C) do composto **4d**. A numeração utilizada segue uma ordem arbitrária e a descrição dos sinais, partindo do campo baixo, menor blindagem, no sentido a campo alto, maior blindagem em relação ao TMS.

3.4.1.1 RMN ^1H e ^{13}C

O espectro de RMN ^1H do composto 2-amino-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina **4d** (Figura 7) apresenta: a) um duplete de constante de acoplamento $J = 7,53$ Hz em 8,23 ppm, referente ao hidrogênio aromático na posição 10 do anel fenilênico; b) um tripleto de constante de acoplamento $J = 6,61$ em 7,40 ppm, referente ao hidrogênio aromático 8 do anel fenilênico; c) um tripleto de constante de acoplamento $J = 7,28$ Hz em 7,34 ppm, referente ao hidrogênio 9 do anel fenilênico; d) um duplete de constante de acoplamento $J = 7,54$ Hz em 7,23 ppm, referente ao hidrogênio 7 do anel fenilênico; e) um simpleto em 5,53 ppm, referente aos dois hidrogênios do NH_2 ; e f) um multipletto entre 2,94-2,88 com 4 hidrogênios referente aos dois CH_2 5 e 6.

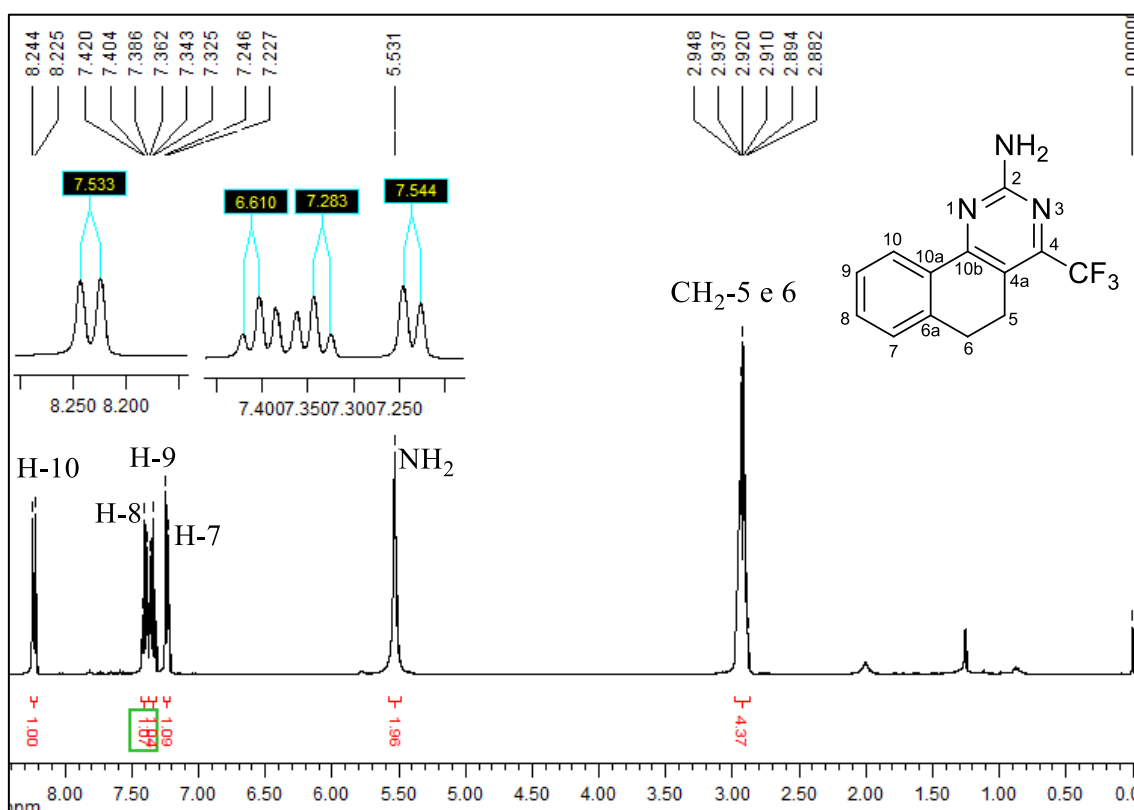


Figura 7. Espectro de RMN ^1H à 400 MHz de 2-amino-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina (**4d**), em CDCl_3 .

O espectro de RMN ^{13}C , para o composto 2-amino-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina (**4d**) (Figura 8), apresenta dois sinais em 163,48 e

161,44 ppm referente aos carbonos 10b e 2 respectivamente; em 152,87 ppm um quarteto referente ao carbono 4 com constante de acoplamento de ${}^2J_{C-F} = 33,24$ Hz; em 139,72 e 131,90 ppm podemos observar os sinais referentes aos carbonos 6a e 10a; em 131,44, 127,88, 127,19 e 125,87 ppm podemos observar os sinais referentes aos carbonos 9, 7, 10 e 8 respectivamente, referentes aos carbonos do anel fenilênico; em 121,51 ppm um quarteto referente ao CF_3 com constante de acoplamento de $J_{C-F} = 276,79$ Hz; em 115,87 ppm podemos observar um sinal referente ao carbono 4a; em 27,33 e 21,77 ppm podemos observar os sinais referentes os carbonos 6 e 5 respectivamente.

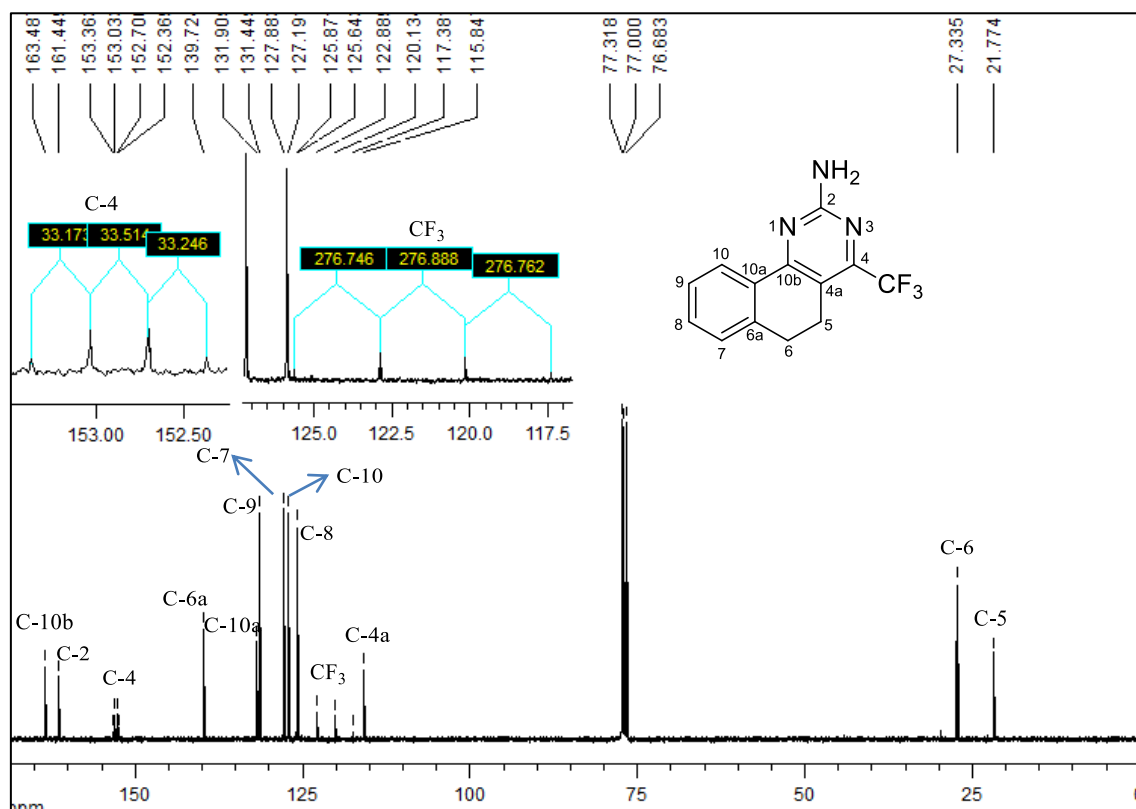


Figura 8. Espectro de RMN ${}^{13}C$ à 100 MHz de 2-amino-4-(trifluorometil)-5,6-diidrobenzo[h]quinazolina (**4d**), em $CDCl_3$.

Para realizar corretamente a atribuição dos sinais, realizamos experimentos de ressonância magnética nuclear em duas dimensões: COSY e HMBC. Dessa forma, na Figura 9 e na Figura 10, apresentamos,

respectivamente, o espectro de COSY e uma expansão da região dos ^1H aromático do composto **4d**. Na Figura 11, o espectro de HMBC do composto **4d** é apresentado, bem como suas expansões nas Figuras 12 e 13.

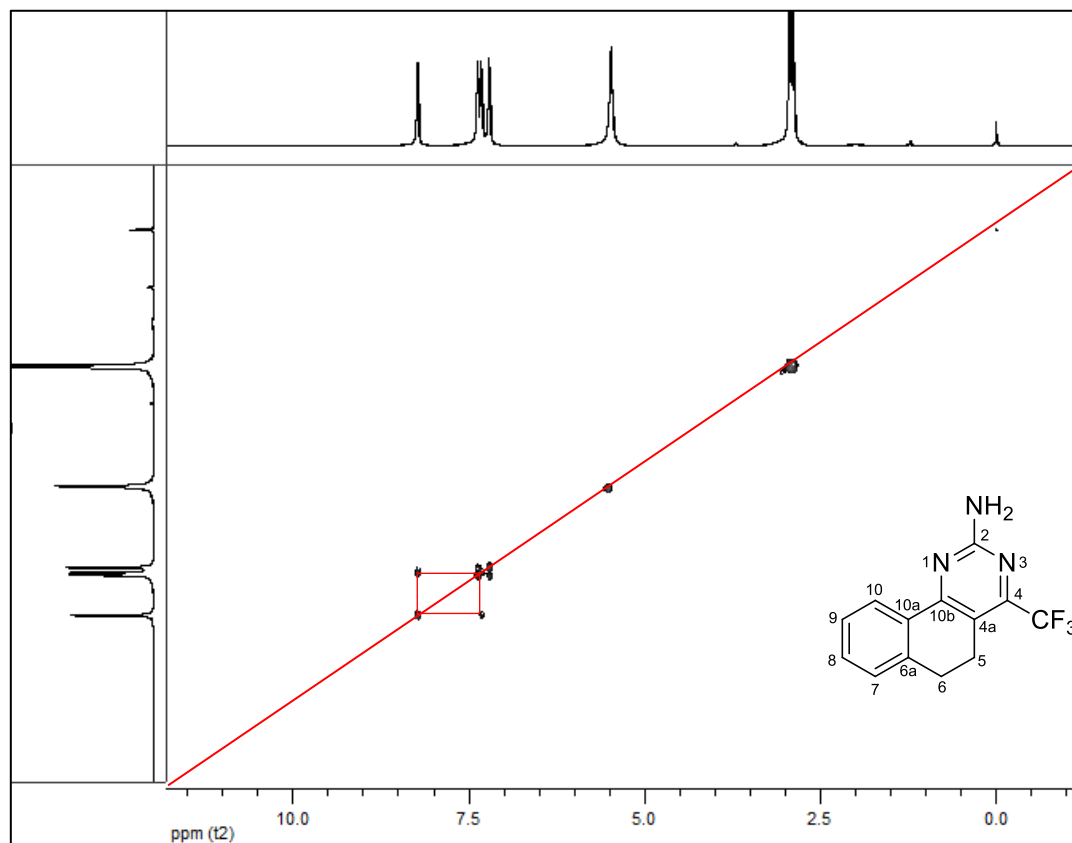


Figura 9. Espectro de 2D COSY à 600 MHz de 2-amino-4-(trifluorometil)-5,6-diidrobenzo[h]quinazolina (**4d**), em CDCl_3 .

Na expansão da região dos sinais aromáticos do espectro de COSY, podemos atribuir os H-7, H-8, H-9 e H-10. O Hidrogênio H-10 aparece mais desblindado no espectro devido sofrer o efeito de campo elétrico exercido pelo par de elétrons do N-1 do anel pirimidínico. Com isso, podemos observar o acoplamento do H-10 com o H-9. Por exclusão, como temos dois dupletos e dois tripletos, o outro duplete é referente ao H-7 e o outro triplete referente ao H-8.

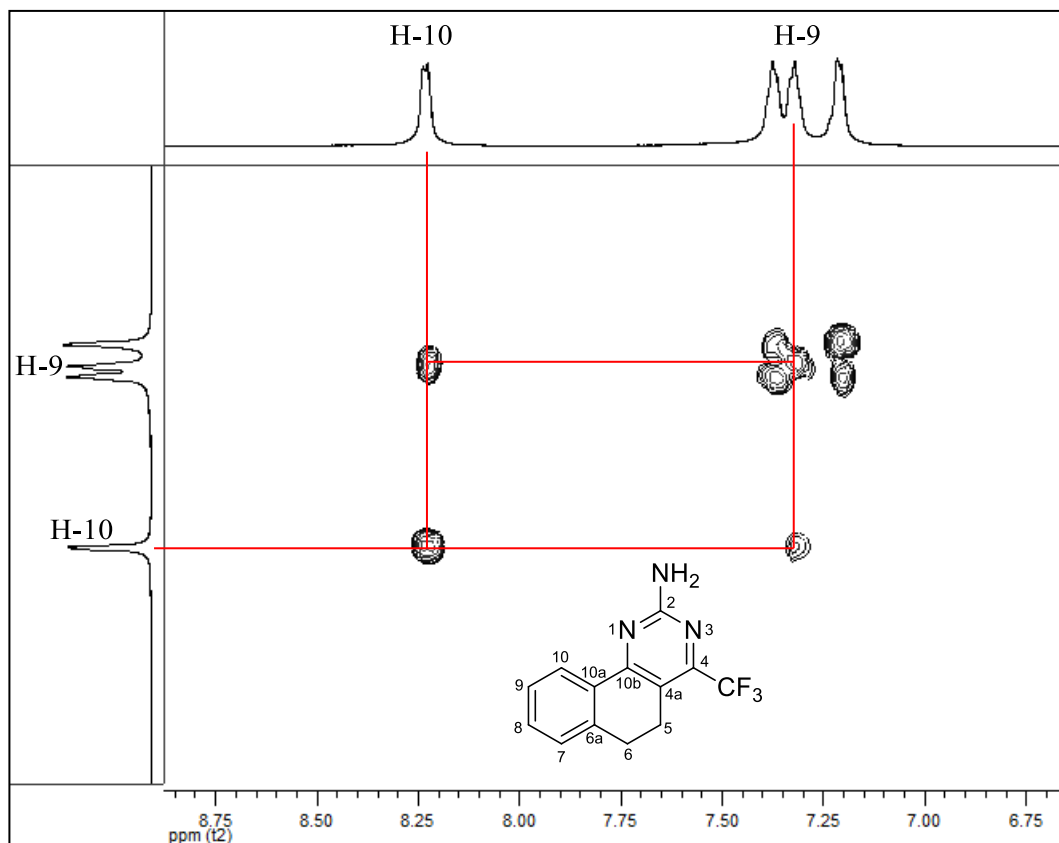


Figura 10. Expansão da região dos ^1H aromáticos do espectro de 2D COSY à 600 MHz de 2-amino-4-(trifluorometil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina (**4d**), em CDCl_3 .

Já para a atribuição do ^{13}C , foi necessária a realização de um experimento de HMBC, que nos mostra o acoplamento entre ^1H e ^{13}C a duas e três ligações. Na Figura 11, podemos observar o espectro obtido para o composto **4d**. Na Figura 12, temos a expansão da região dos hidrogênios e carbonos aromáticos. Já na Figura 13, é apresentada a expansão da região dos hidrogênios alquílicos com os carbonos aromáticos.

No espectro de duas dimensões HMBC do composto **4d**, observaremos acoplamentos a duas e a três ligações entre hidrogênios e carbonos. Já no espectro da Figura 11, podemos atribuir o C-2, pois não há acoplamento com nenhum hidrogênio. Também verifica-se a ausência de acoplamentos entre os hidrogênios da porção amina.

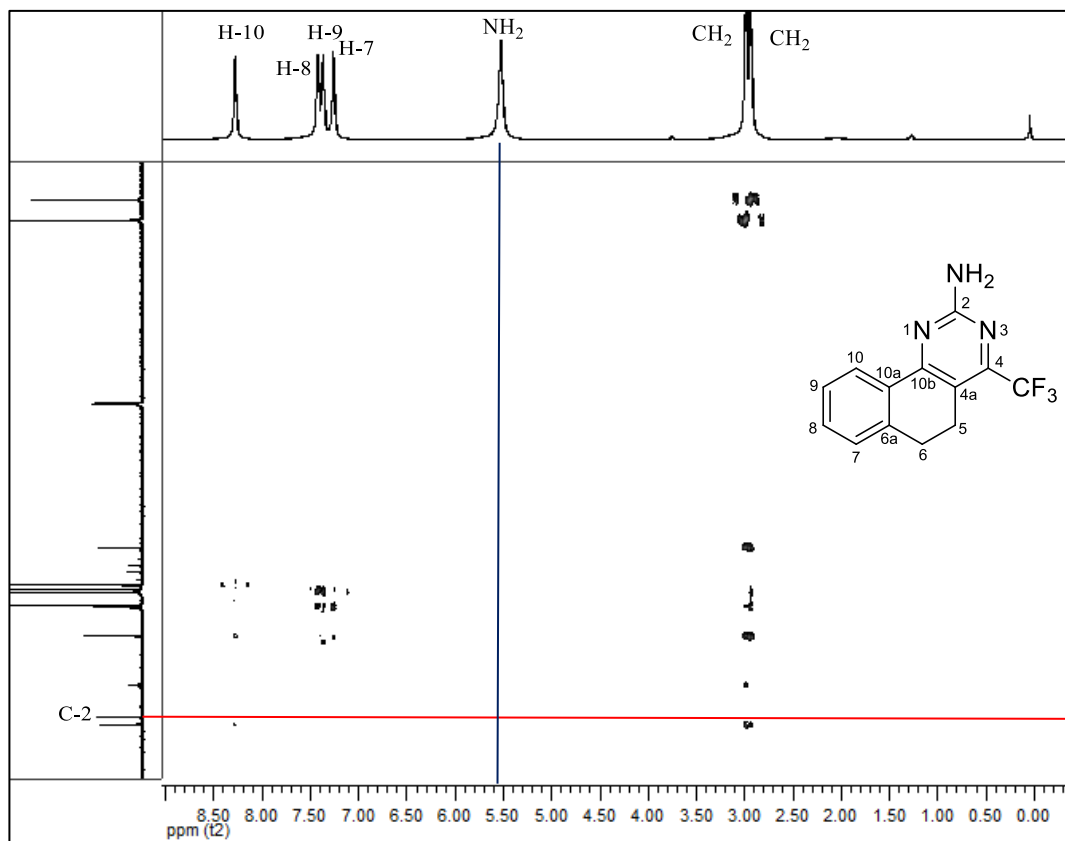


Figura 11. Espectro de 2D HMBC à 600 MHz de 2-amino-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina (**4d**), em CDCl₃.

Podemos observar, na expansão da Figura 12, que há acoplamentos a três ligações entre o H-10 e os carbonos C-10b, 6a e 8. Ainda, é possível observar o acoplamento a três ligações entre o H-8 e o carbono C-10 e acoplamentos a três ligações entre o H-9 com o carbono C-7. O H-7 mostra dois acoplamentos a três ligações com os carbonos C-9 e C-10a.

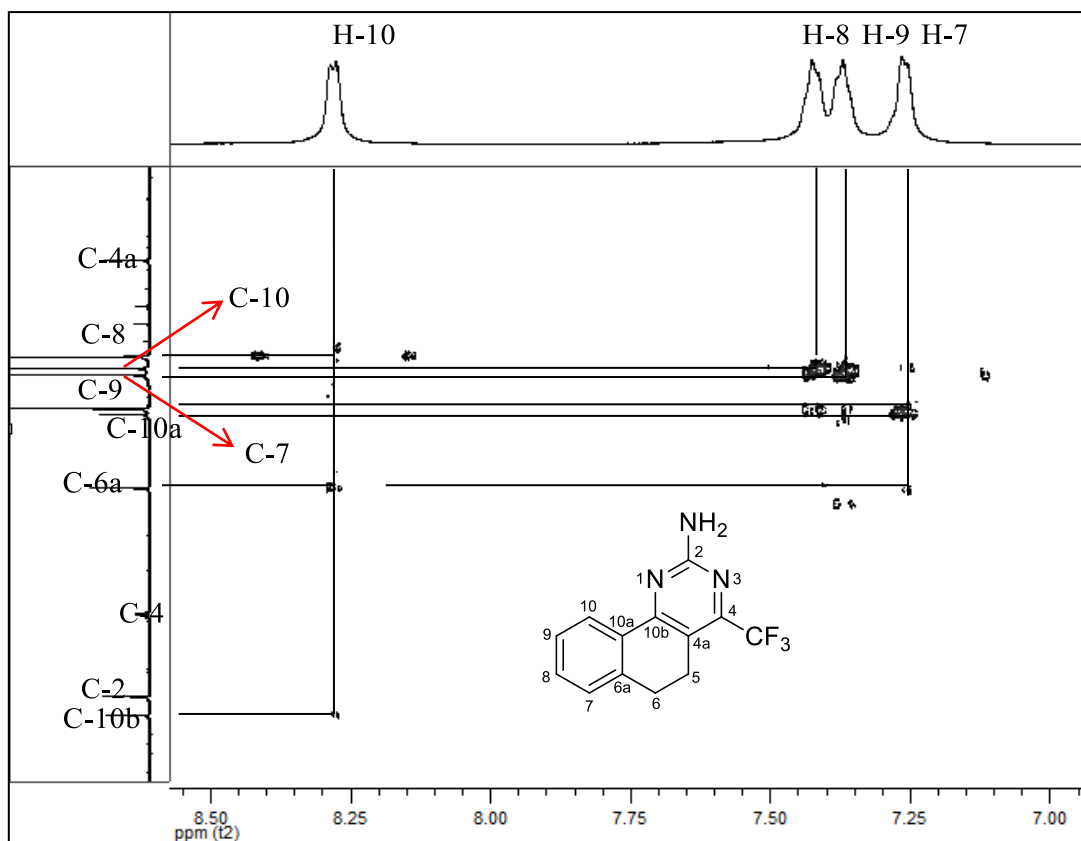


Figura 12. Expansão da região dos ^1H e ^{13}C aromáticos do espectro de 2D HMBC à 600 MHz de 2-amino-4-(trifluorometil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina (**4d**), em CDCl_3 .

Na expansão da Figura 13, podemos observar o acoplamento a 3 ligações entre o sinal dos hidrogênios 5 com os carbonos C-10b, C-6a e C-4. Como o não há possibilidade de acoplamento entre o C-4 e os hidrogênios 6, pode-se facilmente determinar que os hidrogênios 6 ficam mais blindados que os hidrogênios 5.

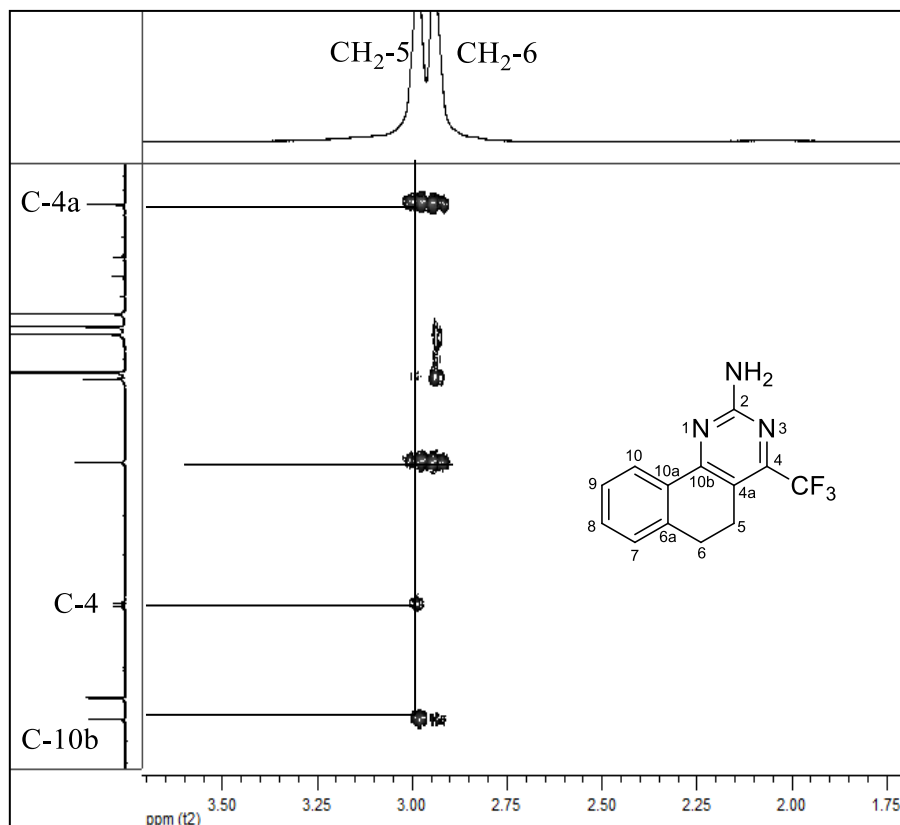


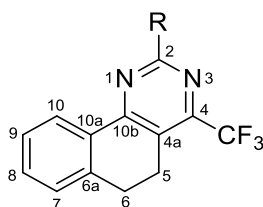
Figura 13. Expansão da região dos ^{13}C aromáticos e ^1H alquílicos do espectro de 2D HMBC à 600 MHz de 2-amino-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina (**4d**), em CDCl_3 .

Com o objetivo de verificar se algum dos substituintes, na posição 2, influencia significativamente no deslocamento químico de algum sinal, a ponto de deslocar um grande valor em ppm, realizamos uma comparação entre os valores de deslocamento químico entre os sinais de ^1H comuns aos compostos **4a-e** e os ^{13}C das posições C-2, C-4, C-4a, C-6a, C-10a e C-10b nas Tabelas 3 e 4. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo 7.1 desta dissertação.

Como podemos verificar na Tabela 3, os valores de deslocamento químico dos sinais dos hidrogênios não são alterados significativamente quando se alteram os substituintes na posição 2, pois os valores observados ficam numa faixa muito próxima. Já na Tabela 4, para os deslocamentos químicos dos sinais dos carbonos, podemos verificar que apenas os carbonos C-2 e C-10b são afetados quando se variam os substituintes. Quando o substituinte é hidrogênio, ou seja, sem nenhum efeito eletrônico, o valor do

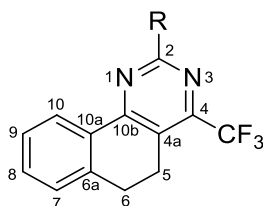
deslocamento químico dos carbonos C-2 e C-10b é de 156,5 e 162,3 respectivamente. Já quando se tem os grupos NH₂ e SCH₃, os valores dos deslocamentos químicos dos carbonos C-2 e C-10b são deslocados para campo mais baixo, devido aos efeitos indutivo negativo do nitrogênio e mesomérico negativo do enxofre, que pode receber um par de elétrons em um de seus orbitais d vazios.

Tabela 3. Comparação entre os valores de deslocamento químico (δ ppm) entre os sinais de ¹H dos compostos **4a-e**:



Comp.	R	CH ₂ -5	CH ₂ -6	H-7 _{Ph}	H-8 _{Ph}	H-9 _{Ph}	H-10 _{Ph}
4a	H	3,14	2,99	7,28	7,46	6,93	8,37
4b	CH ₃	3,07	2,94	7,24	7,42	7,37	8,36
4c	Ph	3,15	3,01	7,29-7,27	7,46-7,43	7,46-7,43	8,56-8,54
4d	NH ₂	2,94-2,88	2,94-2,88	7,23	7,40	7,34	8,23
4e	SCH ₃	3,03	2,94	7,24	7,42	7,35	8,33

Tabela 4. Comparação entre os valores de deslocamento químico (δ ppm) entre os sinais de ^{13}C dos compostos **4a-e**:



Comp.	R	C-2	C-4	C-4a	C-6a	C-10a	C-10b
4a	H	156,5	152,1	126,6	139,2	131,6	162,3
4b	CH ₃	162,2	152,1	123,0	139,2	131,8	166,2
4c	Ph	162,3	152,6	123,8	139,3	132,2	162,4
4d	NH ₂	161,4	152,9	115,8	139,7	131,9	163,5
4e	SCH ₃	162,3	152,3	119,2	139,5	131,5	170,5

3.4.1.2 Espectrometria de Massas dos compostos 4a-e

O espectro de massas (Figura 14) do composto **4d** apresenta uma série de fragmentos ionizados por impacto de elétrons, utilizando uma energia de 70 eV. No Esquema 25, sugerimos um provável mecanismo de fragmentação para o composto **4d**. Os principais fragmentos que podem ser observados são: o íon molecular ($m/z = 265$), o fragmento resultante da perda do íon flúor ($m/z = 246$), os fragmentos resultantes de quebras no anel pirimidínico ($m/z = 179, 140$), os fragmentos resultantes da quebra da porção 1,2,3,4-tetrahidronaftalênico ($m/z = 128$). Também podemos observar a quebra do grupo CF₃ ($m/z = 196$) e o fragmento resultante da porção fenilênica ($m/z = 77$). Os espectros dos demais compostos encontram-se no Anexo 7.4 desta dissertação.

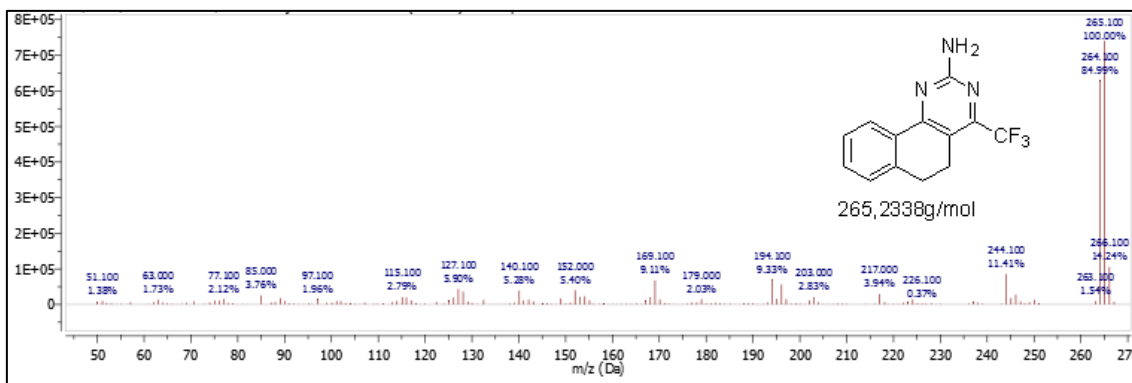
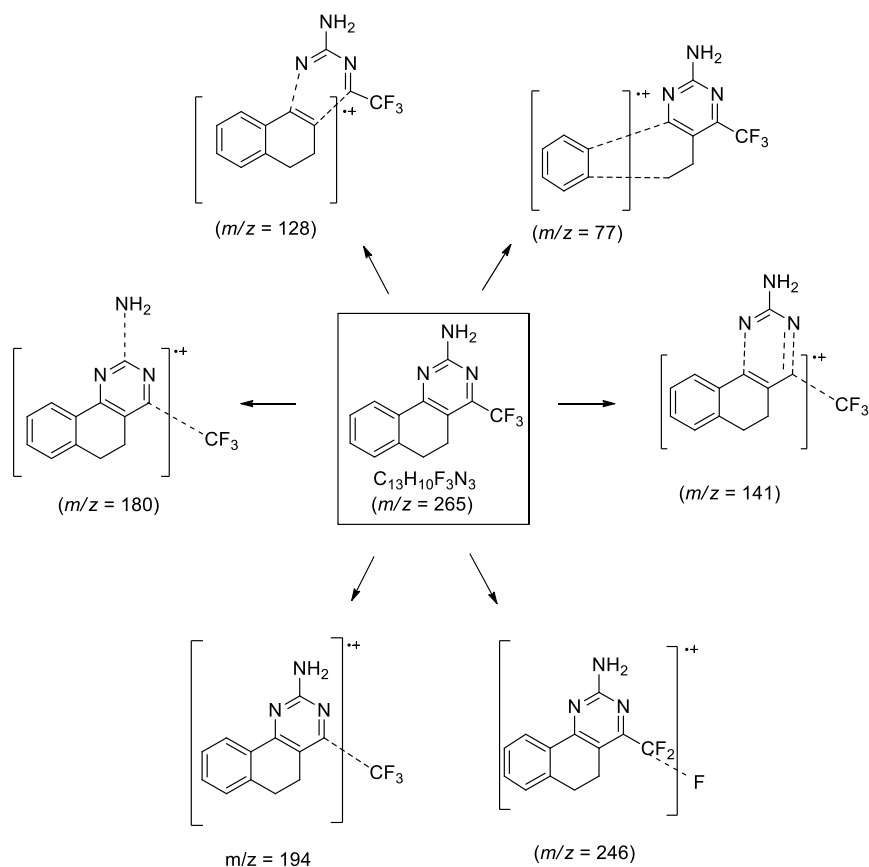


Figura 14. Espectro CG/MS-EI de 2-amino-4-(trifluorometil)-5,6-diidrobenzo[h]quinazolina (**4d**).

Esquema 24



3.4.1.3 Difração de Raios-X do composto 2d

Complementando a caracterização do composto **4d**, realizou-se a determinação estrutural por difração de Raios-X em monocristal. O ORTEP relativo ao composto é mostrado na Figura 15.

No ORTEP pode-se observar os dois nitrogênios do núcleo pirimidínico, o grupo amina na posição 2, o trifluorometil na posição 4 bem como o grupo naftalênico condensado ao pirimidínico nas posições 5 e 6. A análise do ângulo diedro formado entre os átomos C10-C10a-C10b-N1 determina um valor de 14,92°. Este valor aponta para um sistema quase coplanar, o qual é composto pelos três ciclos geminados.

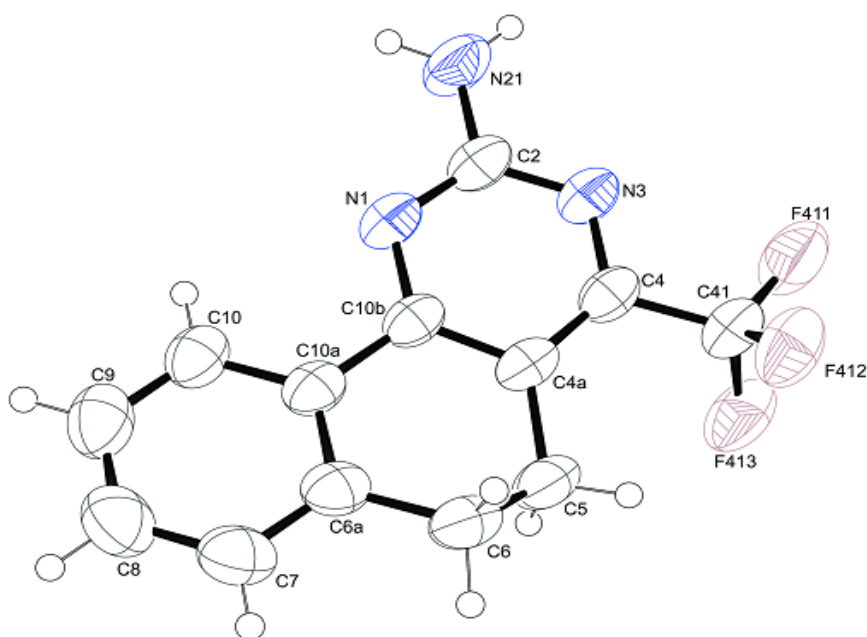


Figura 15. ORTEP obtido a partir do cristal da estrutura do composto 2-amino-4-(trifluorometil)-5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolina (**4d**) (CCDC 1420773).

3.5 Síntese das 4-trifluorometil-espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (5-7b-d)

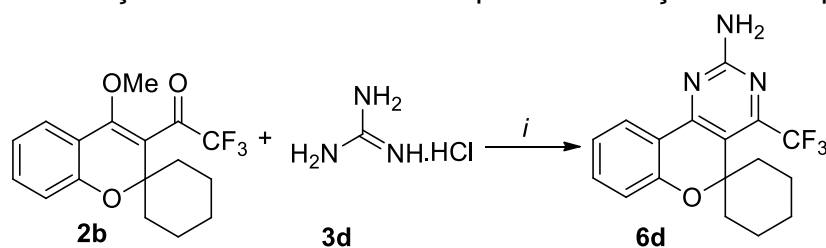
Neste item serão abordados e discutidos os resultados referentes ao segundo objetivo deste trabalho.

Para as reações que envolvem os dieletrófilos 2,2,2-trifluor-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcanos]-3-il)etanonas (**2a-c**), inicialmente reagimos, da mesma forma, a 2,2,2-trifluor-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-ciclohexano]-3-il)etanona (**2b**) e o cloridrato de guanidina (**3d**) em metanol, na proporção

estequiométrica de 1:1 entre os materiais de partida. Para isso, utilizamos KOH como base e o resultado obtido foi o produto 2-amino-4-(trifluormetil)-espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-ciclohexono] isolado com 28% de rendimento. Então, na busca por um melhor rendimento para a reação, foram testadas algumas condições reacionais, observando as já existentes para esse tipo de centros reativos.⁶³⁻⁶⁶

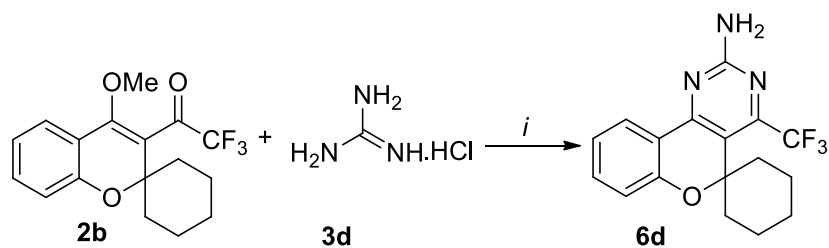
A reação foi testada em diferentes solventes como metanol, etanol, água e acetonitrila. Da mesma forma, outras bases foram testadas, entre as quais estão hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, carbonato de sódio, carbonato de potássio e trietilamina. A proporção estequiométrica entre os materiais de partida **2b** e **3d** também foi avaliada nas proporções de 1:1, 1:1,5, 1:2 e 1:2,5. Manteve-se o tempo reacional de 24 horas na temperatura de refluxo dos solventes, como já descrito para as reações anteriores. Na Tabela 5, podemos observar os resultados obtidos com a otimização.

Tabela 5. Condições reacionais testadas para a obtenção do composto **6d**:



i = Base, Solvente, Refluxo, 24 h.

Reação ^[a]	Proporção 2d:3b:base (mmol)	Solvente	Base	Rend. % ^[c]
1	1:1:1	MeOH	KOH sol 1 M	[b]
2	1:1:1	MeOH	KOH	28
3	1:1:1	EtOH	KOH	34
4	1:1:1	H ₂ O	KOH	[b]
5	1:1:1	MeCN	KOH	48
6	1:1:1	MeCN	NaOH	56
7	1:1:1	MeCN	Na ₂ CO ₃	[b]
8	1:1:1	MeCN	K ₂ CO ₃	[b]
9	1:1:1	MeCN	Et ₃ N	[b]



i = Base, Solvente, Refluxo, 24 h.

Reação ^[a]	Proporção 2d:3b:base (mmol)	Solvente	Base	Rend. % ^[c]
10	1:1:1	MeCN	-	[b]
11	1:1,5:1,5	MeCN	NaOH	70
12	1:2:2	MeCN	NaOH	95
13	1:2,5:2,5	MeCN	NaOH	93

^[a] Todas as reações foram realizadas em 24 horas na temperatura de refluxo do solvente. ^[b] Recuperação dos materiais de partida. ^[c] Rendimentos obtidos a partir dos produtos isolados por coluna cromatográfica.

A partir dos dados demonstrados na Tabela 5, a reação 12 foi a que apresentou o melhor resultado. Quando se utiliza acetonitrila como solvente, na temperatura de refluxo por 24 horas, e hidróxido de sódio como base, o rendimento se eleva a 95%. Esta condição otimizada foi utilizada para a síntese da série dos compostos **5-7a-g**. Podemos observar que, igualmente às reações anteriores, na ausência de base, reação 10, não ocorreu a formação do produto, provavelmente pelo mesmo motivo: a baixa reatividade da guanidina na forma de cloridrato.

Devido a não solubilidade do material de partida 2,2,2-trifluoro-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-ciclohexano]-3-il)etanona (**2b**) em água, não obtive-se sucesso na reação 4. Nos demais solventes, metanol e etanol, apesar da obtenção do produto **6b**, o baixo rendimento pode estar vinculado à solvatação dos materiais de partida, diminuindo, conseqüentemente, a reatividade dos reagentes.

Após a otimização da condição reacional, expandimos a metodologia para os demais 1,3 dieletrófilos 2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcano]-3-il)etanonas (**2a-c**) frente a 6 diferentes amidinas substituídas (**3a-**

g), além de ureia (**3h**) e tioureia (**3i**). Essa metodologia foi eficiente para apenas 3 amidinas, acetamidina (**3b**), benzamidina (**3c**) e guanidina (**3d**), ou seja: apenas as amidinas que possuem grupos doadores de elétrons como substituintes. Nas demais, houve apenas a recuperação dos materiais de partida.

Nas amidinas, formamidina (**3a**), 2-metil-2-pseudotioureia (**3e**), aminoguanidina (**3f**) e nitroguanidina (**3g**), apenas houve a recuperação dos materiais de partida. O que se pode perceber é que essa metodologia é eficiente apenas quando se tem grupos doadores de elétrons nas amidinas. Os efeitos eletrônicos retiradores de elétrons, como, por exemplo, efeito indutivo e mesomérico negativo do grupo nitro na nitroguanidina (**3g**), efeito indutivo negativo do nitrogênio na aminoguanidina (**3f**) e efeito mesomérico negativo na 2-metil-2-pseudotioureia (**3e**), são responsáveis pela baixa reatividade destes dinucleófilos. Em relação à ureia e à tioureia, da mesma forma, não houve a conversão nos respectivos produtos, mas apenas a recuperação dos materiais de partida. Devido à possibilidade de conjugação dos pares de elétrons dos nitrogênios com a carbonila e tiocarbonila, explicaria a baixa reatividade e a não formação dos produtos.

Outra possível justificativa para a ocorrência de reação química de apenas três amidinas frente aos 1,3-dieletrófilos **2a-c** pode estar relacionada aos efeitos estéricos presentes nas espiroetonas **2a-c**. Essa baixa reatividade seria atribuída ao efeito estérico da porção espirocarbocíclica, a qual afetaria a eficiência da conjugação do sistema MeO-C=C-C=O em 2,2,2-trifluór-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcano]-3-il)etanonas. Isso faria com que ocorresse uma alteração na coplanaridade deste sistema, deslocando o grupo trifluoracetil do plano do anel cromano, na medida em que aumentasse o tamanho do anel espirocarbocíclico, e conseqüentemente, diminuindo a possibilidade de conjugação entre os pares de elétrons π da porção enólica com o grupo trifluoracetila e com isso diminuindo a reatividade das espiroetonas (**2a-c**). Na Figura 16, podemos observar as estruturas canônicas possíveis do sistema 2,2,2-trifluór-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-

3-il)etanonas, bem como um possível efeito estérico da porção espirocarbocíclica sobre o grupo trifluoracetila.

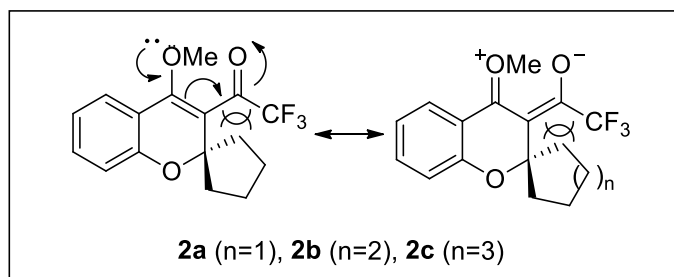


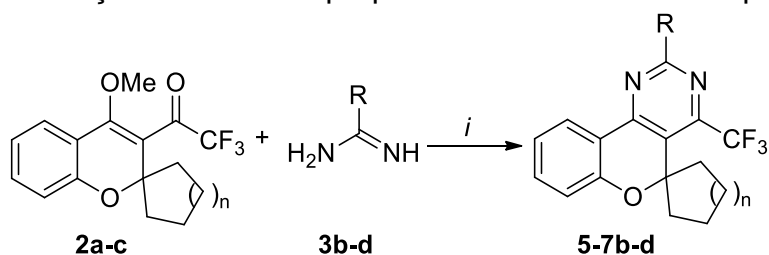
Figura 16. Estruturas canônicas das 2,2,2-trifluór-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-3-il)etanonas (**2a-c**).

Na Tabela 6, podemos observar a melhor condição estabelecida bem como os dados de rendimentos, os pontos de fusão, a análise elementar ou Massa de Alta Resolução desses compostos. Cabe ressaltar que a série **5-7b-d** são inéditos na literatura, comprovando a eficiência da metodologia adotada. Além disso, a partir dessa metodologia, pela primeira vez na literatura, pode-se sintetizar sistemas cromeno[4,3-*d*]pirimidinas substituídos diretamente por um grupo trifluormetila na posição 4 e uma porção espirocarbocíclica na posição 5, com rendimentos que variaram de 60-95%

Como podemos observar, a 2,2,2-trifluór-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-ciclohexano]-3-il)etanona (**2b**) mostrou-se mais eficiente, pois a obtenção dos produtos foi em maior rendimento. Esse fato pode estar vinculado à possibilidade da porção espirocarbocíclica formada por um anel de 6 membros ter um maior número de conformações possíveis, diminuindo a rigidez do sistema, o que faz com que a molécula possa optar pelas conformações menos energéticas e, conseqüentemente, mais reativas. A 2,2,2-trifluór-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-ciclopentano]-3-il)etanona (**2a**) mostrou-se menos reativa que a 2,2,2-trifluór-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-ciclohexano]-3-il)etanona (**2b**) devido ao fato de a porção ciclopentano ser um sistema mais rígido com menos possibilidades de conformações; entretanto, possui menor efeito estérico que a 2,2,2-trifluór-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloheptano]-3-il)etanona (**2c**), a qual mostrou os menores rendimentos em média.

Devido ao forte efeito indutivo e mesomérico positivos da porção amina, o cloridrato de guanidina (**3d**) mostrou-se a amidina mais reativa, levando a bons rendimentos dos produtos. Já para os cloridratos de acetamidina e benzamidina, em função de esses efeitos doadores serem menos acentuados, os rendimentos foram menores. Grupos retiradores de elétrons não levaram a formação dos produtos, pois comprometeram a nucleofilicidade das amidinas.

Tabela 6. Condição otimizada e propriedades físicas dos compostos **5-7b-d**:



i = NaOH, MeCN, Refluxo, 24 h.

Cetonas	Produto	R	n	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Análise Elementar		
						Calc./Exp.	C	H
2a	5b	CH ₃	1	82	107-109	63,75	4,72	8,75
						64,11	4,79	8,66
2a	5c	Ph	1	60	124-125	69,10	4,48	7,33
						69,06	4,73	6,88
2a	5d	NH ₂	1	90	155-157	59,81	4,39	13,08
						69,06	4,73	6,88
2b	6b	CH ₃	2	89	142-143	64,66	5,13	8,38
						64,89	5,17	8,33
2b	6c	Ph	2	86	149-151	69,69	4,83	7,07
						69,90	4,80	7,01
2b	6d	NH ₂	2	95	165-166	60,89	4,81	12,53
						61,06	4,84	12,49
2c	7b	CH ₃	3	77	114-116	65,51	5,50	8,04
						65,51	5,47	7,65
2c	7c	Ph	3	73	110-112	70,23	5,16	6,83
						70,15	5,29	6,36
2c	7d	NH ₂	3	84	164-166	61,88	5,19	12,03
						61,98	5,19	11,72

^[a] Rendimento dos compostos isolados por coluna cromatográfica.

3.5.1 Identificação espectroscópica dos compostos (5-7d-b)

A identificação dos compostos **5-7d-b** foi realizada por RMN ^1H e ^{13}C e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas. Os espectros de RMN foram registrados em CDCl_3 utilizando TMS como referência interna. A título de exemplo, serão abordados os dados espectrais de ressonância magnética nuclear de hidrogênio ^1H e carbono ^{13}C do composto **7c**. A numeração utilizada segue a mesma ordem arbitrária, e a descrição dos sinais partindo do campo baixo, menor blindagem, no sentido a campo alto, maior blindagem em relação ao TMS.

3.5.1.1 RMN ^1H e ^{13}C

O espectro de RMN ^1H do composto 2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (**7c**), (Figura 17) mostra: um duplete de constante de acoplamento $J = 3,40$ Hz em 8,55 ppm referente aos hidrogênios aromático na posição 2b e 2b'; um duplete de constante de acoplamento $J = 6,90$ Hz em 8,33 ppm referente ao hidrogênio aromático da posição 10; um multiplete com integral de 3 em 7,48 ppm referente aos hidrogênios 2c, 2c' e 2d; um tripleto de constante de acoplamento $J = 7,34$ em 7,41 ppm referente ao hidrogênio aromático 8; um tripleto de constante de acoplamento $J = 7,33$ Hz em 7,10 ppm referente ao hidrogênio 9; um duplete de constante de acoplamento $J = 78,02$ Hz em 7,98 ppm referente ao hidrogênio 7; os multipletos que aparecem nas faixas de 2,33-2,30, 2,24-2,18, 1,97-1,95, 1,80 e 1,62, são referentes aos CH_2 do anel cicloheptano.

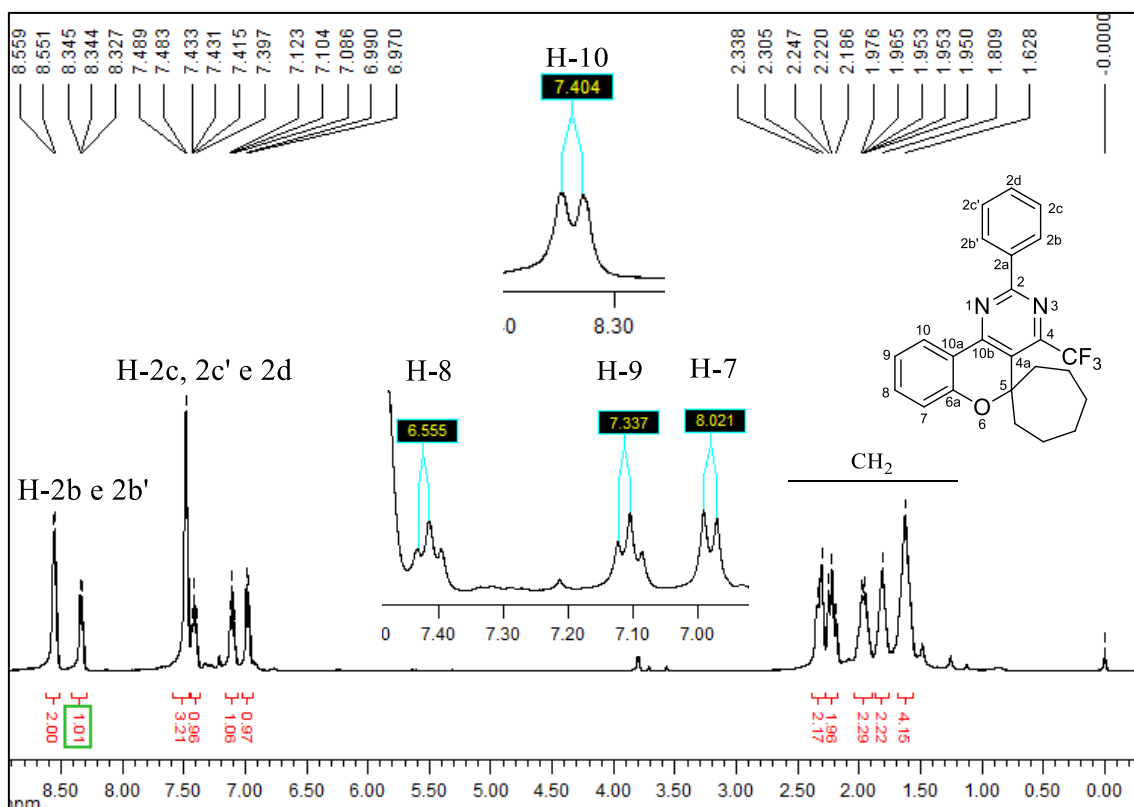


Figura 17. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz de 2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (**7c**), em CDCl_3 .

O espectro de RMN ^{13}C , para o composto 2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (**7c**) (Figura 18), apresenta três sinais em 162,11, 158,43 e 155,03 ppm, referentes aos carbonos 2, 10b e 6a respectivamente; em 149,92 ppm, um quarteto referente ao carbono 4 com constante de acoplamento de $^2J_{\text{C-F}} = 34,75$ Hz; em 136,31, 131,31, 129,75 e 121,49 ppm, podemos observar os sinais referentes aos carbonos 2a, 2d, 4a e 10a respectivamente; em 133,77, 126,06, 122,24 e 117,87 ppm podemos observar os sinais referentes aos carbonos 9, 7, 10 e 8 respectivamente; em 121,60 ppm um quarteto referente ao CF_3 com constante de acoplamento de $J_{\text{C-F}} = 275$ Hz; em 83,16 ppm podemos observar um sinal referente ao carbono 5; por fim, em 37,58, 37,55, 27,18 e 22,28 ppm, podemos observar os sinais referentes os carbonos da porção cicloheptano.

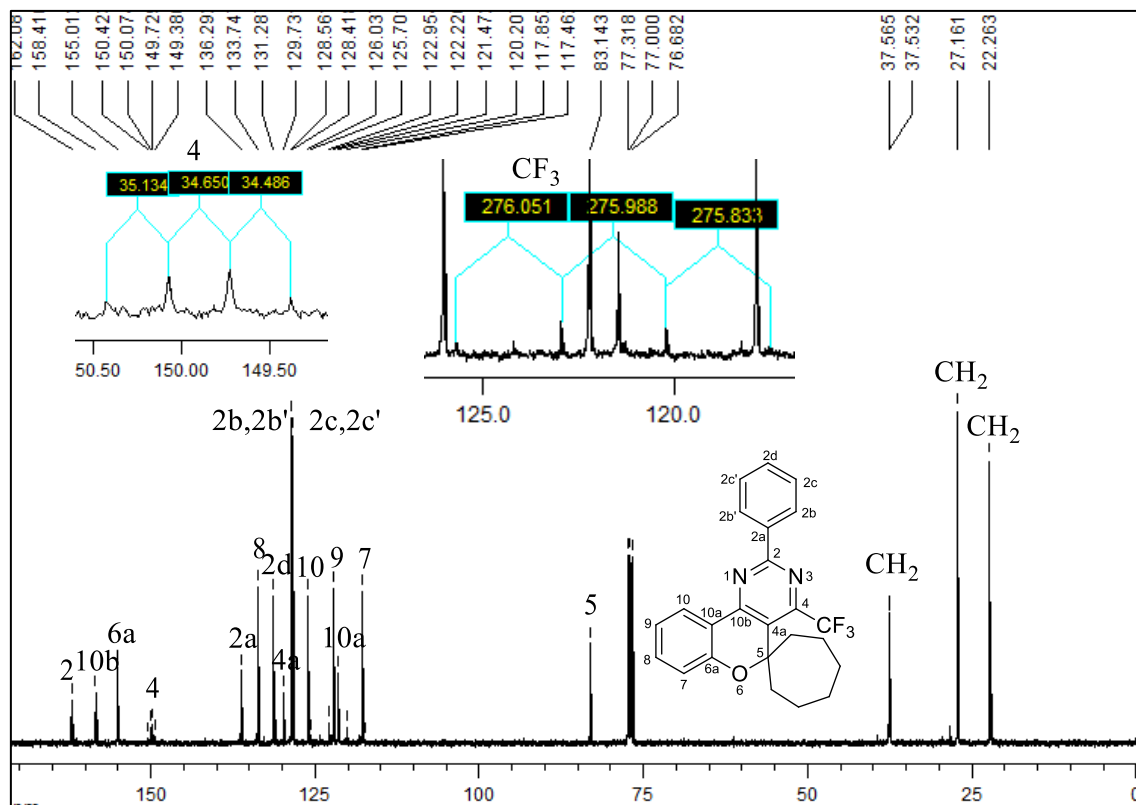


Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz de 2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-d]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (**7c**), em CDCl_3 .

Foi possível a correta atribuição dos sinais de ^1H e ^{13}C , por meio de experimentos de ressonância magnética nuclear em duas dimensões: COSY e HMBC. Assim, na Figura 19 e na Figura 20, apresentamos, respectivamente, o espectro de COSY e uma expansão da região dos ^1H aromático do composto **7c**. Logo abaixo, nas Figuras 21 e 22, são apresentados o espectro de HMBC do composto **7c** e a expansão da região dos aromáticos respectivamente.

Através do experimento de COSY, foi possível realizar a atribuição, com maior certeza, dos hidrogênios das posições 7, 8, 9 e 10, comuns a todas as moléculas na série. No entanto, não foi possível a discriminação dos sinais referentes aos hidrogênios do anel cicloheptano. Para uma melhor visualização, foi necessária a expansão da região dos aromáticos no espectro.

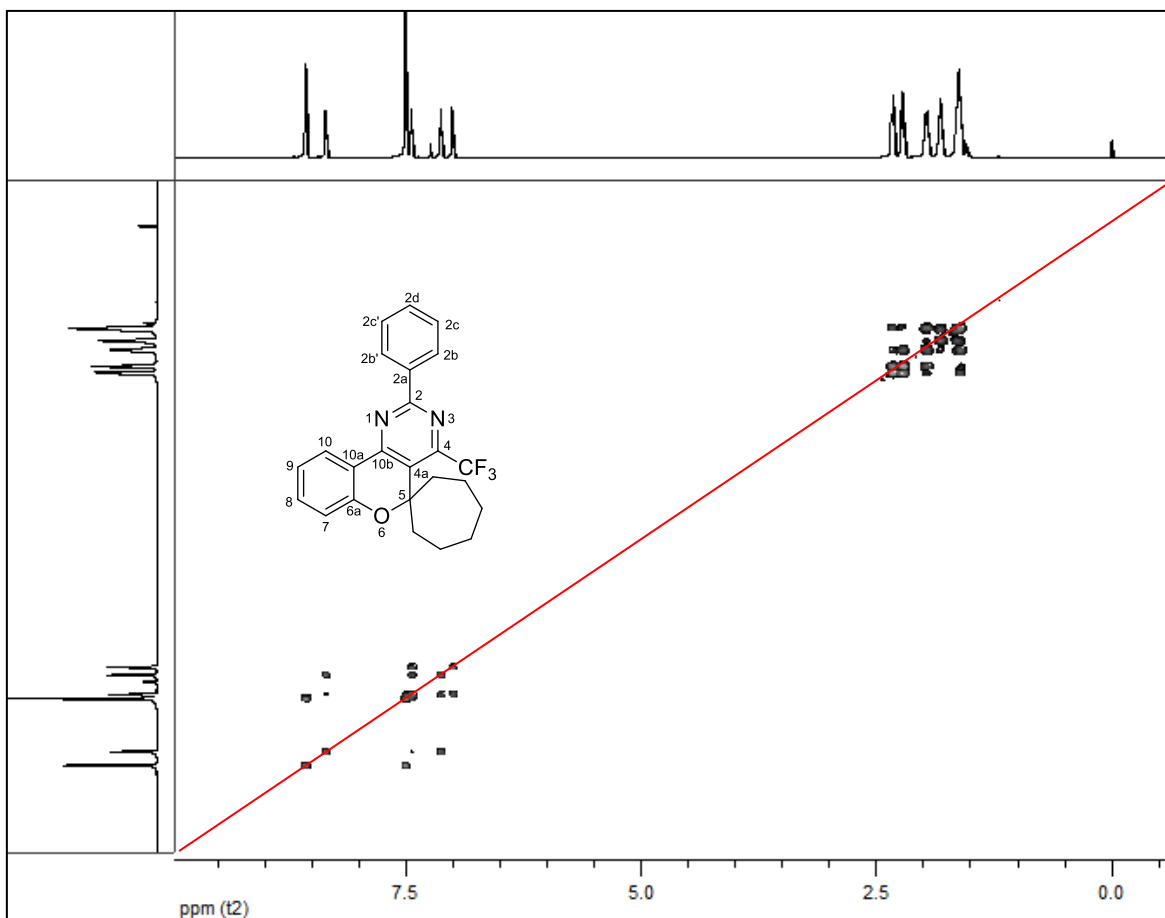


Figura 19. Espectro de 2D COSY à 600 MHz de 2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-d]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (**7c**), em CDCl_3 .

Na expansão da região dos sinais aromáticos do espectro de COSY (Figura 20), podemos atribuir os H-7, H-8, H-9 e H-10. O ponto de partida para a atribuição é o sinal do H-10, pois devido sofrer o efeito do campo elétrico exercido pelo par de elétrons do N-1 da porção pirimidínica, aparece como o sinal mais desblindado. Com isso, claramente podemos observar o acoplamento do H-10 com o H-9, o acoplamento do H-9 com o H-8 e o acoplamento do H-8 com o H-7. Os hidrogênios H-2b e H-2b' aparecem como um duplete mais desblindado, sendo possível observar o acoplamento entre eles, com o multiplete referente aos hidrogênios H-2c, H-2c' e H-2d sobrepostos.

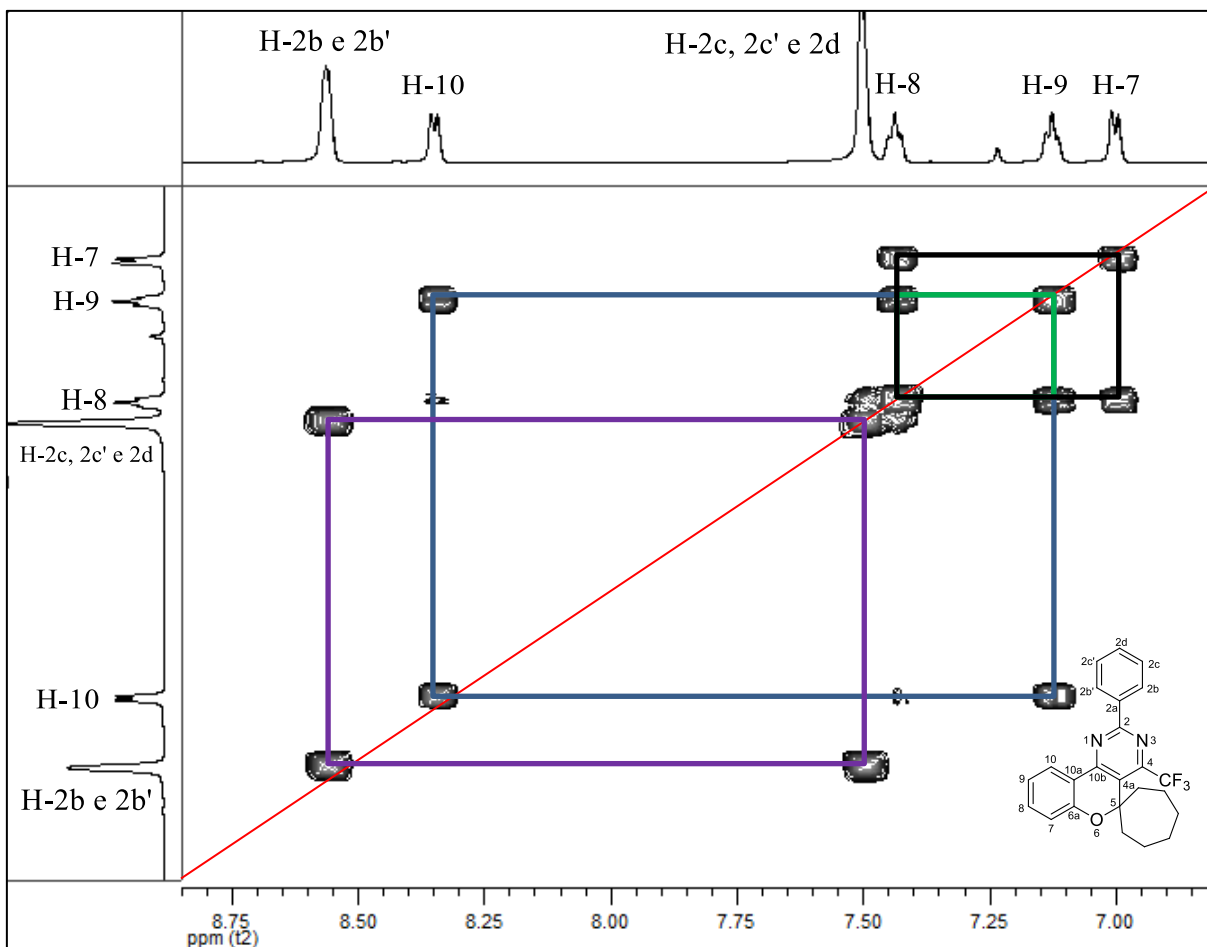


Figura 20. Expansão da região dos ^1H aromáticos do espectro de 2D COSY à 600 MHz de 2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (**7c**), em CDCl_3 .

No espectro de HMBC (Figura 21), podemos atribuir primeiramente o carbono espiro na posição 5, pois claramente podemos observar o acoplamento dos hidrogênios do anel cicloheptano com o C-5. Quanto aos demais carbonos, apenas é possível a atribuição por meio de uma expansão da região dos aromáticos. Os carbonos do anel cicloalcano não serão atribuídos.

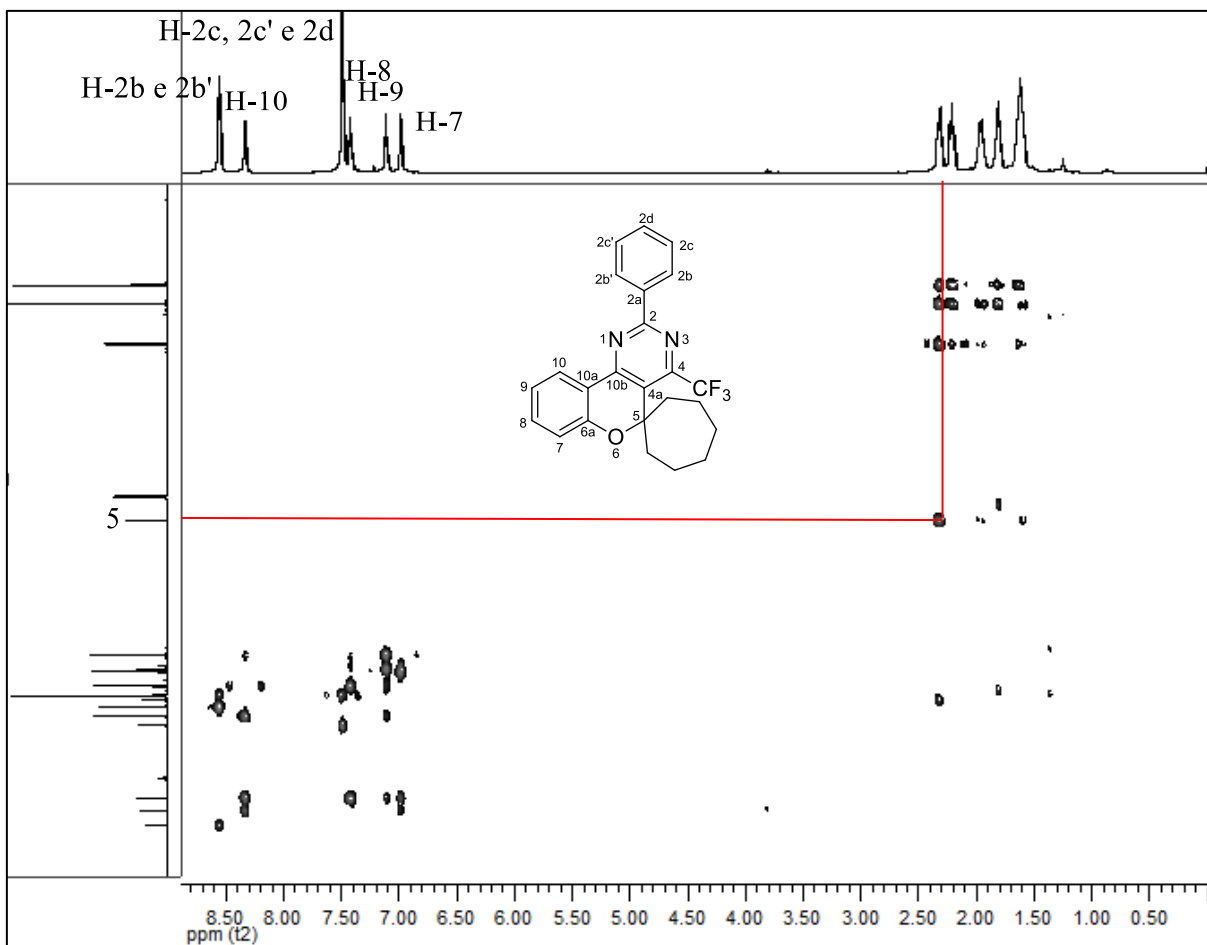


Figura 21. Espectro de 2D HMBC à 600 MHz de 2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-d]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (**7c**), em CDCl_3 .

Na expansão do espectro de HMBC (Figura 22), podemos observar que os hidrogênios H-2b e H2b' acoplam-se com os carbonos 2, 2d e com eles mesmos 2b; o hidrogênio H-10 acopla-se com os carbonos 10b, 6a, e 8; os hidrogênios H-2c,2c' e 2d acoplam-se com os carbonos 2a e com 2c e 2c'; o hidrogênio H-8 acopla-se com os carbonos 6a e 10; o hidrogênio H-9 acopla-se com os carbonos 10a, 7; e, por último, podemos observar o acoplamento do hidrogênio H-7 com os carbonos 10a e 9.

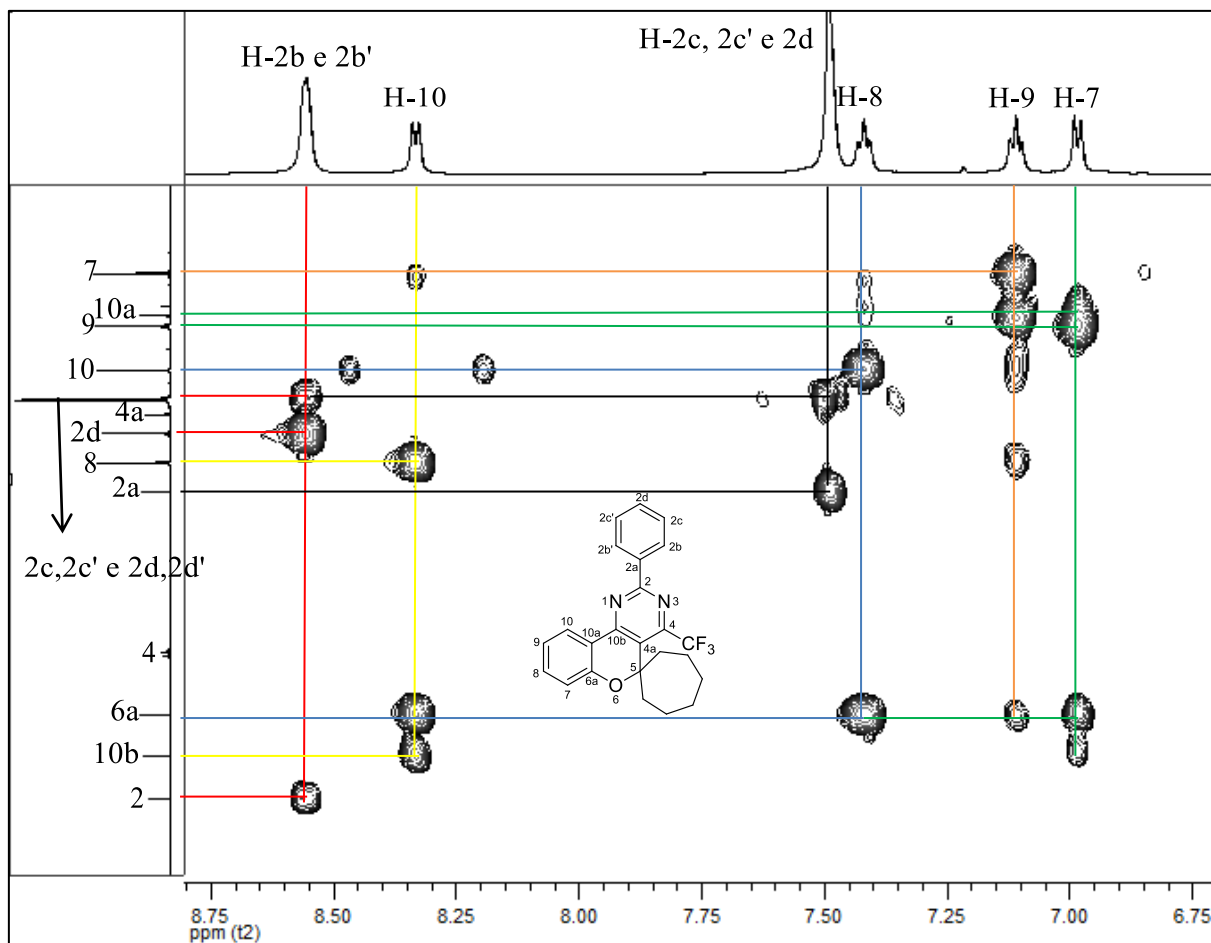
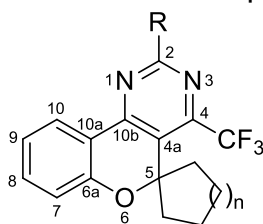


Figura 22. Expansão da região dos ^1H e ^{13}C aromáticos do espectro de 2D HMBC à 600 MHz de 2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (**7c**), em CDCl_3 .

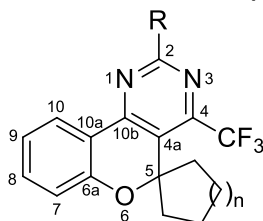
Da mesma forma que com as 4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolininas **4a-e**, a fim de verificar se os substituintes da posição 2 influenciam no deslocamento químico de algum sinal, a ponto de deslocar um grande valor em ppm, realizamos uma comparação entre os valores de deslocamento químico entre os sinais de ^1H comuns aos compostos **5-7b-d** e os ^{13}C das posições 2, 4, 4a, 6a, 10a e 10b. Os valores estão descritos nas Tabelas 7 e 8. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo 7.2 desta dissertação.

Tabela 7. Comparação entre os valores de deslocamento químico (δ ppm) entre os sinais de ^1H dos compostos **5-7b-d**:



Comp.	R	n	H-7 _{Ph}	H-8 _{Ph}	H-9 _{Ph}	H-10 _{Ph}
5b	CH ₃	1	6,90	7,39	7,08	8,20
5c	Ph	1	6,91	7,40	7,11	8,36
5d	NH ₂	1	6,89	7,37	7,05	8,07
6b	CH ₃	2	6,99	7,41	7,08	8,21
6c	Ph	2	6,98	7,41	7,10	8,35
6d	NH ₂	2	6,98	7,39	7,05	8,08
7b	CH ₃	3	6,98	7,41	7,08	8,17
7c	Ph	3	6,98	7,41	7,10	8,33
7d	NH ₂	3	6,96	7,38	7,03	8,05

Tabela 8. Comparação entre os valores de deslocamento químico (δ ppm) de entre os sinais de ^{13}C dos compostos **5-7b-d**:



Comp.	R	n	C-2	C-4	C-5	C-4a	C-6 ^a	C-10	C-10a	C-10b
5b	CH ₃	1	166,37	148,95	89,34	125,32	155,41	125,96	121,33	159,20
5c	Ph	1	162,37	149,47	89,51	125,88	155,51	126,12	121,64	159,48
5d	NH ₂	1	160,97	150,10	89,50	121,40	155,58	125,69	118,57	160,70
6b	CH ₃	2	166,18	149,38	79,93	127,28	154,97	126,02	121,59	159,02
6c	Ph	2	161,91	149,71	79,96	127,79	154,93	126,09	121,76	159,19
6d	NH ₂	2	160,75	150,54	79,91	121,58	155,12	125,74	120,90	160,51
7b	CH ₃	3	166,11	149,60	83,04	129,20	154,96	125,91	121,22	158,15
7c	Ph	3	162,08	149,90	83,14	129,73	155,01	126,03	121,47	158,41
7d	NH ₂	3	160,75	150,56	83,06	122,90	155,14	125,62	121,27	159,70

Podemos observar, na Tabela 5, que os valores de deslocamento químico dos hidrogênios H-7, H-8, H-9 e H-10 não sofrem influências dos substituintes da posição 2, nem dos cicloalcanos na posição 5, pois seus valores se mantiveram muito próximos. Para os valores de deslocamento químico de carbono, pode-se notar que o carbono C-2 é mais desblindado, primeiramente, pela metila, em seguida, pela fenila e, por fim, pelo grupo amino. Isso porque o efeito elétron doador do grupo amino se sobrepõe ao efeito indutivo do nitrogênio. O carbono C-2 não sofre nenhum efeito dos grupos cicloalcanos e o carbono C-5, não sofre influência dos substituintes na posição 2; todavia, se quando muda o cicloalcano, altera-se o deslocamento químico: para o ciclopentano os sinais foram mais desblindados e, para o

ciclohexano, os sinais foram mais blindados. Os carbonos 4, 4a, 6a, 10, 10a, 10b não sofrem grandes variações nos deslocamentos químicos, independentemente dos substituintes na posição 2 e na posição 5.

3.5.1.2 Espectrometria de Massas dos compostos 5-7b-d

O espectro de massas (Figura 23) do composto 5h apresenta uma série de fragmentos ionizados por impacto de elétrons, utilizando uma energia de 70 eV. Um provável mecanismo de fragmentação para o composto 5h é sugerido no Esquema 25. Os principais fragmentos que podem ser observados são: o íon molecular ($m/z = 410$), o fragmento resultante da perda do íon flúor ($m/z = 393$), a quebra do grupo CF_3 ($m/z = 341$) e o fragmento resultante da porção fenilênica ($m/z = 77$). A porção cicloheptano quebra e mostra os fragmentos ($m/z = 367, 353, 313$). Ademais, há uma quebra resultante da separação entre o anel pirimídico e o anel espiro-cromano ($m/z = 227$).

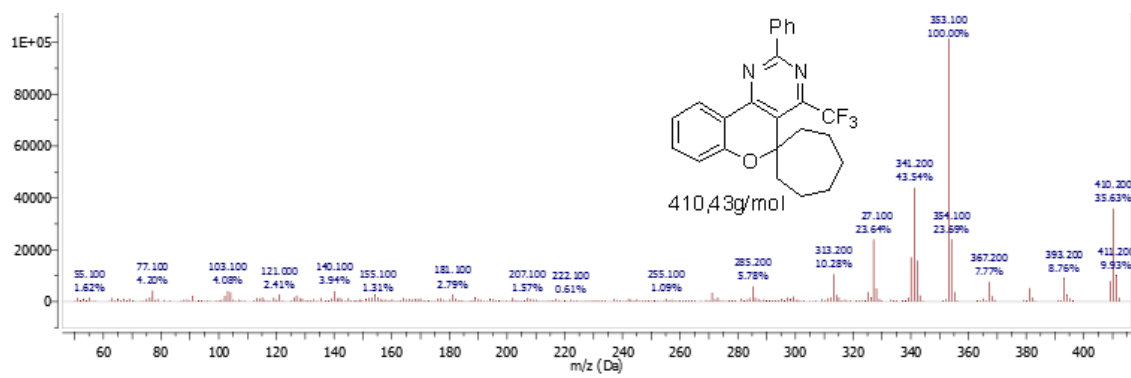
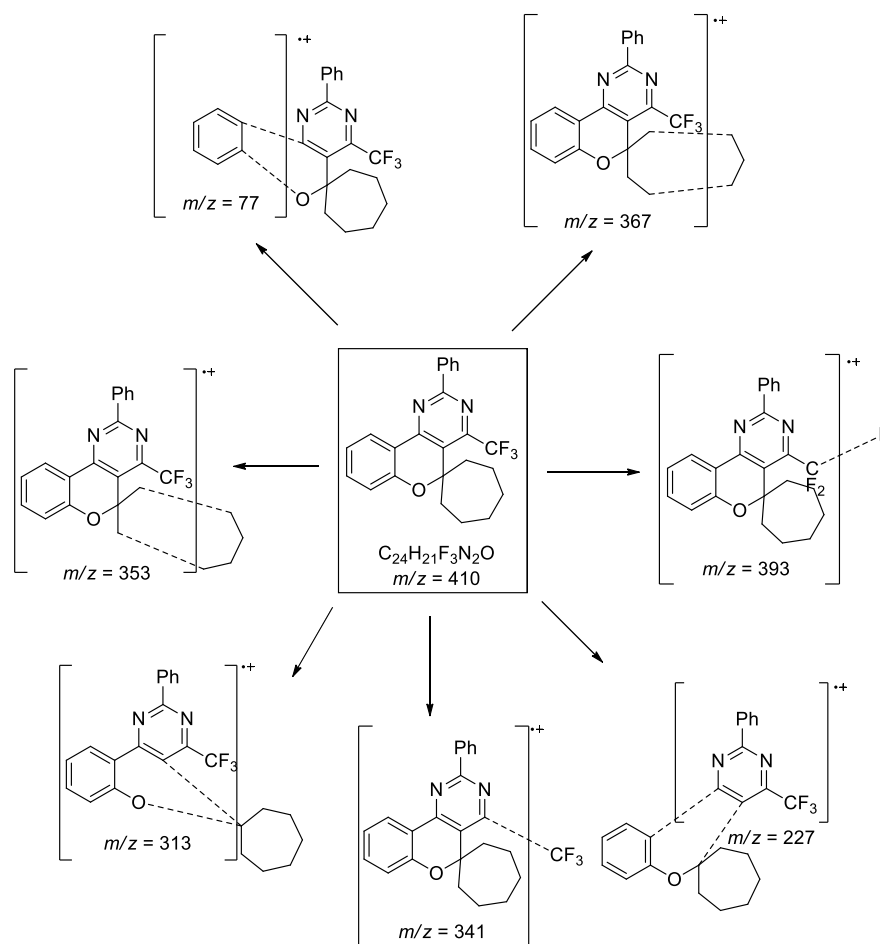


Figura 23. Espectro CG/MS-EI de 2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-d]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (**7c**).

Esquema 25.



3.5.1.3 Difração de Raios-X do composto **7d**

Para complementar a caracterização do composto **7d**, realizou-se a determinação estrutural por difração de Raios-X em monocristal. O ORTEP referente ao composto é apresentado na Figura 24.

No ORTEP do composto **7d** podemos observar claramente os dois nitrogênios do núcleo pirimidínico e substituinte amina na posição 2. O substituinte trifluormetil na posição 4. Claramente também se observa que o substituinte espirocarbocíclico na posição 5 está fora do plano do anel cromeno[4,3-*d*]pirimidina. Com relação a análise do ângulo diedro formado entre os átomos C10-C10a-C10b-N1 determina um valor de 14,30°. Este valor

aponta para um sistema quase coplanar, o qual é composto pelos três ciclos geminados.

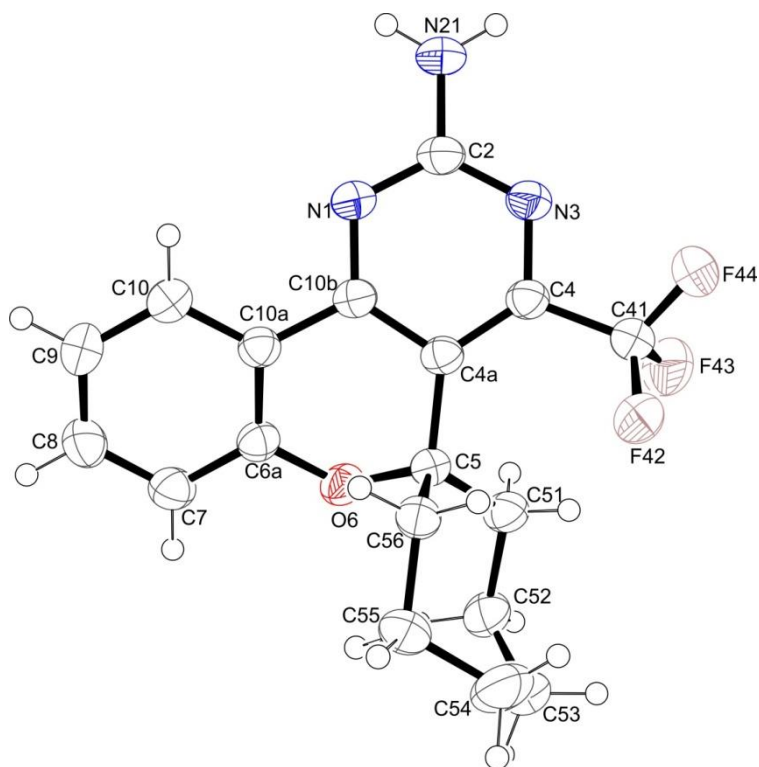


Figura 24. ORTEP obtido a partir do cristal da estrutura do composto 2-amino-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (**7d**) (CCDC 1420775).

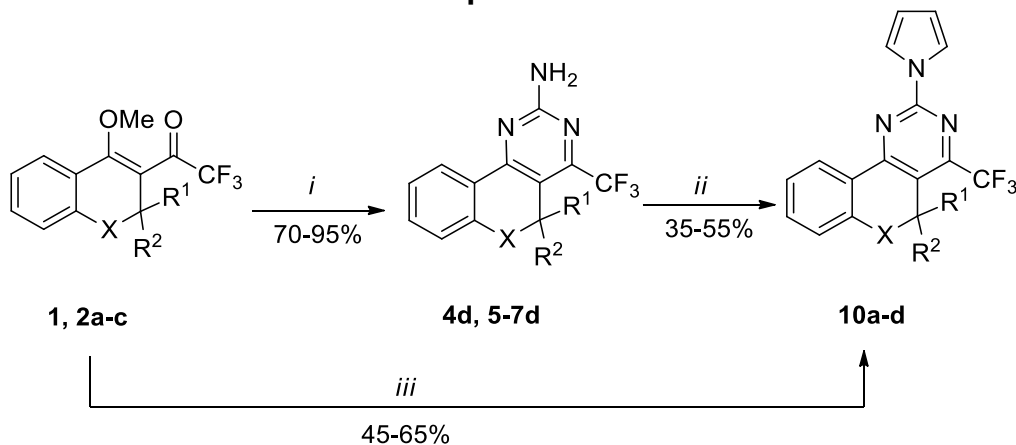
3.6 Síntese dos sistemas 2-(1*H*-pirrol-il)-4-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina e 2-(1*H*-pirrol-il)-4-trifluormetil-espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (**10a-d**)

Neste item, serão abordados e discutidos os resultados referentes ao objetivo terceiro objetivo desta dissertação.

Após a realização da síntese do sistema 2-amino-4-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina (**4d**) e dos 2-amino-4-trifluormetil-espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (**5-7d**), efetuou-se a reação de derivatização para obtenção dos sistemas 2-(1*H*-pirrol-il)-4-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina (**10a**) e 2-(1*H*-pirrol-il)-4-trifluormetil-espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (**10b-d**). Esta reação foi

realizada através do procedimento desenvolvido por Clauson e colaboradores.⁶⁷ Realizou-se a reação por dois métodos, ambos utilizando ácido acético. O primeiro método se deu em duas etapas; no segundo método, o mais vantajoso, realizou-se a reação *one pot*, como pode-se ver no Esquema 26.

Esquema 26.



	1,4d	2a,5d	2b,6d	2c,7d	10	a	b	c	d
X	CH ₂	O	O	O	X	CH ₂	O	O	O
R ¹	H	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₆ -	R ¹	H	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₆ -
R ²	H				R ²	H			

i = NH₂CNHNH₂, NaOH, MeCN, 80°C, 24h.

ii = 2,5-Dimetoxitetrahydrofurano, CH₃COOH, 90°C, 24h.

iii = 1) NH₂CNHNH₂.HCl, NaOH, MeCN, 80°C;

2) 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, CH₃COOH, 90°C, 24 h.

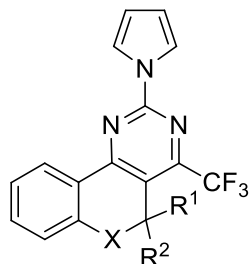
No primeiro método, após o isolamento dos compostos 2-amino-4-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina (**4d**) e 2-amino-4-trifluormetil-espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (**5-7d**), reagiu-se 1 mmol dos compostos amino-substituídos com 2 mmols de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano e 5 mL de ácido acético. Essa mistura foi agitada por 24 horas na temperatura de 90 °C. Posteriormente, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e a mistura resultante foi solubilizada em acetato de etila, tendo sido extraída três vezes com 20 mL de água, a fase orgânica secou-se com carbonato de sódio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e os produtos foram purificados

por cromatografia em coluna de sílica gel, usando hexano/acetato de etila como eluentes. Os compostos **10a-d** foram isolados com rendimentos que variaram de 35-55%.

Para o segundo método, primeiramente, agitaram-se 2 mmols de cloridrato de guanidina e 2 mmols de hidróxido de sódio à temperatura ambiente, por 45 minutos, em 15 mL de acetonitrila. Em seguida, a essa mistura adicionou-se 1 mmol de 2,2,2-triflúor-1-(1-metoxi-3,4-dihidronaftalen-2-il)etanona (**1**) ou 2,2,2-triflúor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas (**2a-c**). Essa mistura reacional foi lavada à temperatura de refluxo por 4 horas. Decorridas às 4 horas, adicionaram-se 2 mmols de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano e 5 mL de ácido acético glacial. Deixou-se essa mistura reagir por 20 horas, a 90 °C. Após, evaporou-se o solvente à pressão reduzida e a mistura resultante foi solubilizada em acetato de etila. Esta solução foi lavada três vezes com 20 mL de água, a fase orgânica secou-se com carbonato de sódio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel, usando hexano/acetato de etila como eluentes. Por meio deste procedimento, os compostos **10a-d** foram isolados com rendimentos que variaram de 45-65%.

Na Tabela 9, podemos observar os dados de rendimentos obtidos por meio dos dois métodos, os pontos de fusão, a análise elementar ou Massa de Alta Resolução desses compostos.

Tabela 9. Propriedades Físicas dos compostos **10a-d**:



10	X	R ¹	R ²	Rend. (%) ^[a] *	Rend. (%) ^[b] *	P.F. (°C)	Análise Elementar Calc./Exp.			HRMS Calc./Exp.
							C	H	N	
A	CH ₂	H	H	35	45	135-137	-	-	-	316,1062/316,1062
B	O	-(CH ₂) ₄ -		55	40	142-144	-	-	-	372,1324/372,1326
C	O	-(CH ₂) ₅ -		40	65	110-112	-	-	-	386,1484/386,1482
D	O	-(CH ₂) ₆ -		50	50	140-141	66,16	5,05	10,52	-
							66,46	5,17	10,34	

^[a] Rendimentos em duas etapas. ^[b] Rendimentos *one pot*. * Rendimentos dos compostos isolados por coluna cromatográfica.

3.6.1 Identificação espectroscópica dos compostos 2-(1*H*-pirrol-il)-4-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina e 2-(1*H*-pirrol-il)-4-trifluormetil-espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (10a-d)

A identificação dos compostos **10a-d**, da mesma forma, foi realizada por RMN ¹H e ¹³C e Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas. Os espectros de RMN foram registrados em CDCl₃, utilizando TMS como referência interna. A título de exemplo, serão abordados apenas os dados espectrais de ressonância magnética nuclear de hidrogênio ¹H e carbono ¹³C do composto **10a**, pois os demais seguem o mesmo padrão espectral. A numeração utilizada segue a mesma ordem arbitrária das séries anteriores e a descrição dos sinais, partindo do campo baixo, menor blindagem, no sentido a campo alto, maior blindagem em relação ao TMS.

3.6.1.1 RMN ^1H e ^{13}C

Para a interpretação e discussão dos espectros de ^1H e ^{13}C , referentes aos compostos derivatizados **10a-d**, serão abordados apenas os dados obtidos para o composto **10a**, visto que não houve variação significativa de sinais, nem de deslocamentos químicos. A diferença entre os espectros de ^1H e ^{13}C dos materiais de partida **4d**, **5-7d** e os compostos derivatizados **10a-d** é apenas o surgimento dos sinais referentes aos hidrogênios e aos carbonos do anel pirrolínicos.

No espectro de ^1H , observaram-se dois tripletos com integral para dois hidrogênios cada, um menos blindado, referente aos hidrogênios 2a e 2a', devido ao efeito indutivo exercido pelo nitrogênio, e o outro mais blindado 2b e 2b'. No espectro de ^{13}C , da mesma forma, observou-se o surgimento de dois sinais mais intensos em relação aos outros, devido à soma de dois carbonos em um mesmo ambiente químico, sendo um menos blindado 2a e 2a', devido ao efeito indutivo do nitrogênio, e o outro mais blindado 2b e 2b'.

O espectro de RMN ^1H do composto 2-(1*H*-pirrol-il)-4-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina (**10a**), (Figura 25) apresenta: um duplete de duplete constantes de acoplamento $^3J = 7,69$ Hz e $^4J = 1,22$ em 8,35 ppm, referente ao hidrogênio aromático na posição 10 do anel fenilênico; um triplete com constante de acoplamento de $^3J = 2,27$ Hz em 7,84 ppm, referente aos dois hidrogênios 2a e 2a' do pirrol; um triplete de duplete com constantes de acoplamento $^3J = 7,40$ Hz e $^4J = 1,51$ Hz em 7,40 ppm, referente ao hidrogênio aromático 8 do anel fenilênico; outro triplete de duplete com constante de acoplamento $^3J = 7,43$ Hz e $^4J = 1,49$ Hz em 7,41 ppm, referente ao hidrogênio 9 do anel fenilênico; um duplete de constante de acoplamento $^3J = 7,33$ Hz em 7,22 ppm, referente ao hidrogênio 7 do anel fenilênico; um triplete de constante de acoplamento $^3J = 2,28$ em 6,33 ppm, referente aos dois hidrogênios 2b e 2b' do pirrol; um triplete de constante de acoplamento $^3J = 6,80$ Hz em 3,05 ppm, referente aos dois hidrogênios do CH_2 5; e um triplete de constante de

acoplamento $^3J = 6,53$ Hz em 2,94 ppm, referente aos dois hidrogênios do CH₂ 6.

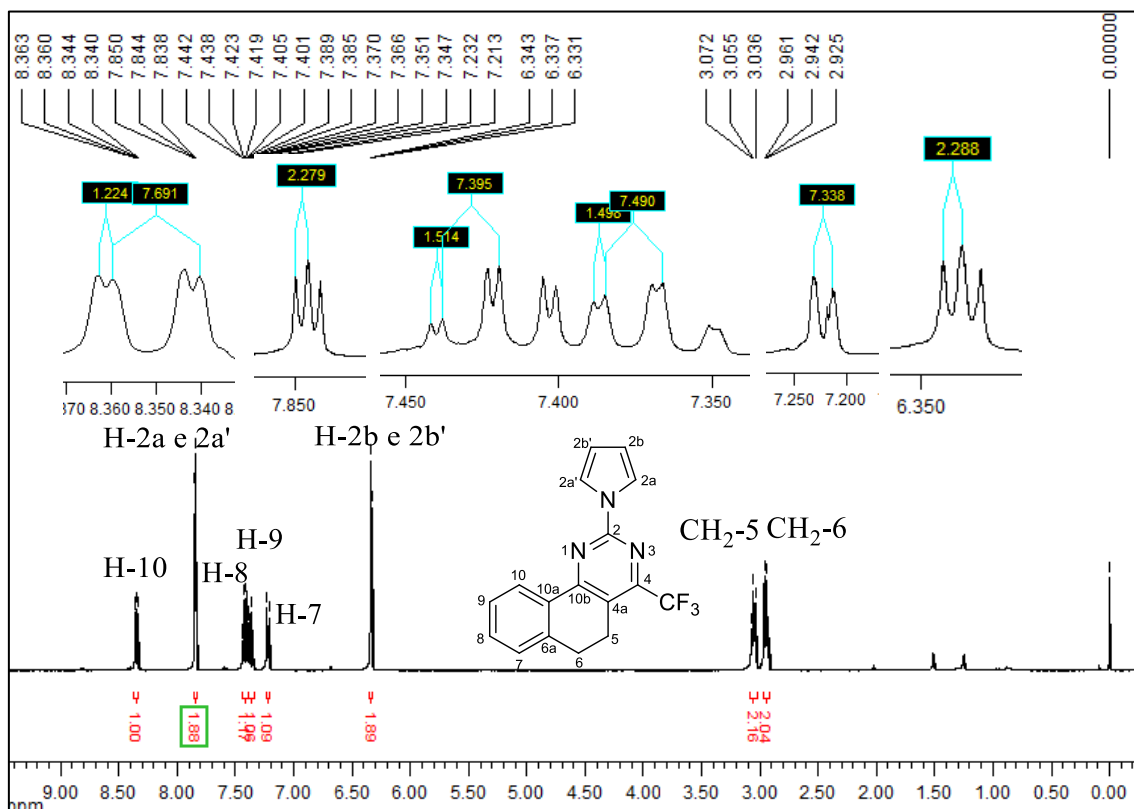


Figura 25. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz de 2-(1*H*-pirrol)-4-trifluorometil-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina (**10a**), em CDCl_3 .

O espectro de RMN ^{13}C , para o composto 2-(1*H*-pirrol-il)-4-trifluorometil-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina (**10a**) (Figura 26) apresenta dois sinais em 163,77 e 154,33 ppm, referentes aos carbonos 10b e 2, respectivamente; em 153,18 ppm, apresenta um quarteto referente ao carbono 4 com constante de acoplamento de $^2J_{\text{C-F}} = 34,45$ Hz; em 139,49 e em 131,41 ppm podemos observar os sinais referentes aos carbonos 6a e 10a; em 132,11, 127,98, 127,42 e 126,22 ppm, pode-se verificar os sinais referentes aos carbonos 9, 7, 10 e 8 respectivamente, referentes aos carbonos do anel fenilênico; em 121,20 ppm, um quarteto referente ao CF_3 , com constante de acoplamento de $J_{\text{C-F}} = 276,75$ Hz; em 121,59 ppm, podemos observar um sinal referente ao carbono 4a; em 119,15 ppm, os carbonos 2a e 2a', e em 112,07 ppm os carbonos 2b e

2b' ppm, ambos do anel pirrolínico; por fim, em 26,81 e 22,06 ppm, podemos observar os sinais referentes os carbonos 6 e 5, respectivamente.

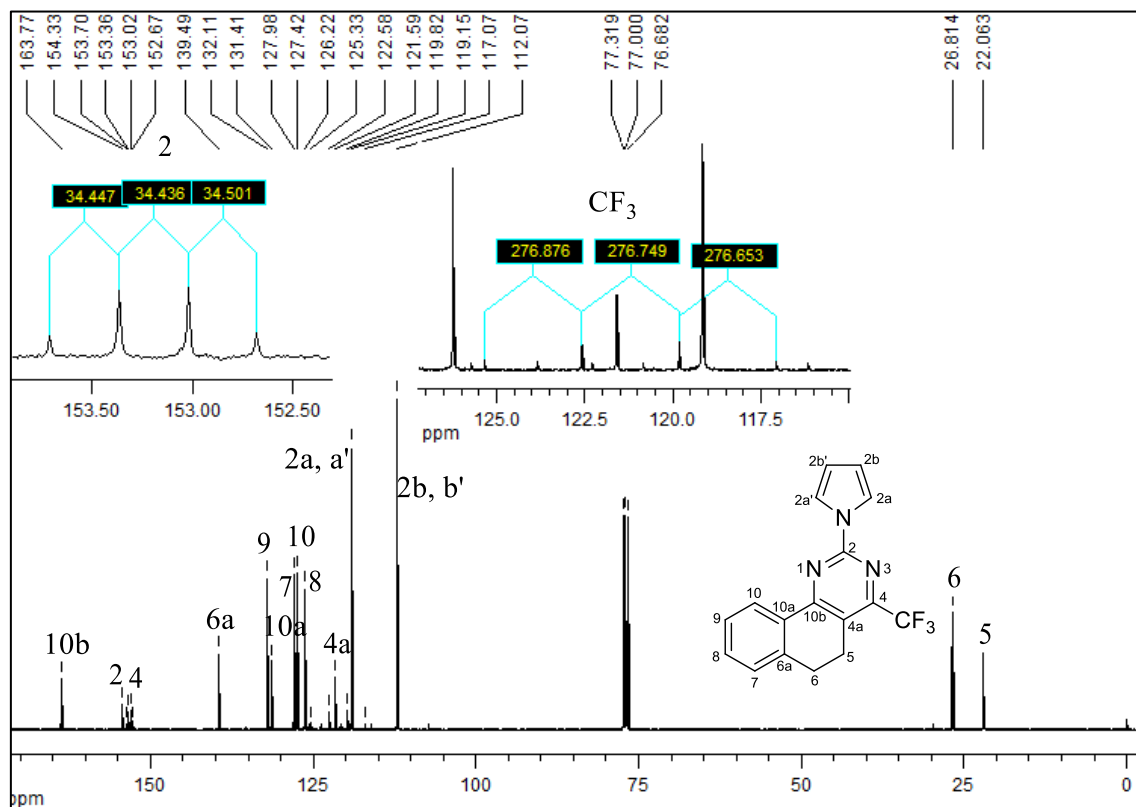


Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz de 2-(1H-pirrol)-4-trifluorometil-5,6-diidrobenzo[h]quinazolina (**10a**), em CDCl_3 .

3.6.1.2 Espectrometria de Massas dos compostos 10a-d

O espectro de massas (Figura 27) do composto **10a** apresenta uma série de fragmentos ionizados por impacto de elétrons, utilizando uma energia de 70 eV. Um provável mecanismo de fragmentação para o composto **10a** é sugerido no Esquema 27. Os principais fragmentos que podem ser observados são: o íon molecular ($m/z = 315$), o fragmento resultante da quebra do anel pirimidínico ($m/z = 207$), o fragmento resultante da quebra das ligações entre o anel pirrolínico e o grupo CF_3 ($m/z = 179$) e o fragmento resultante da quebra da porção $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ($m/z = 288$). Também podemos observar a quebra do grupo CF_3 ($m/z = 244$) e o fragmento resultante da porção fenilênica ($m/z = 77$).

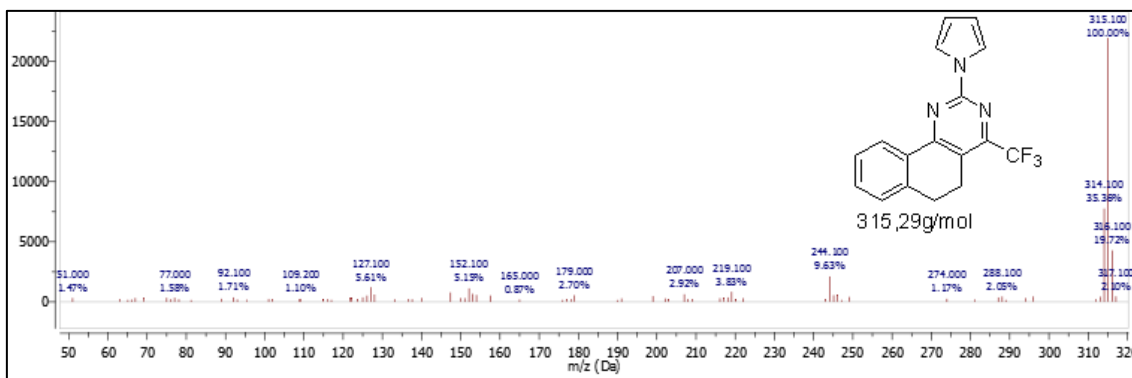
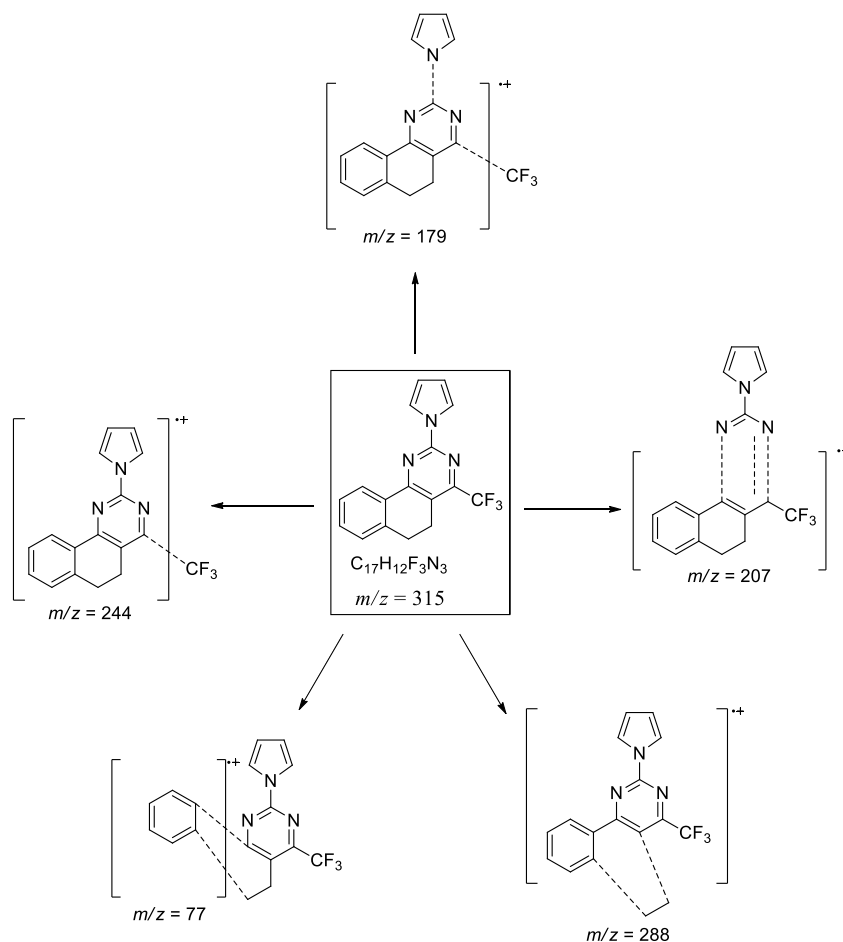


Figura 27. Espectro CG/MS-EI de 2-(1*H*-pirrol)-4-trifluorometil-5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolina (**10a**).

Esquema 27.

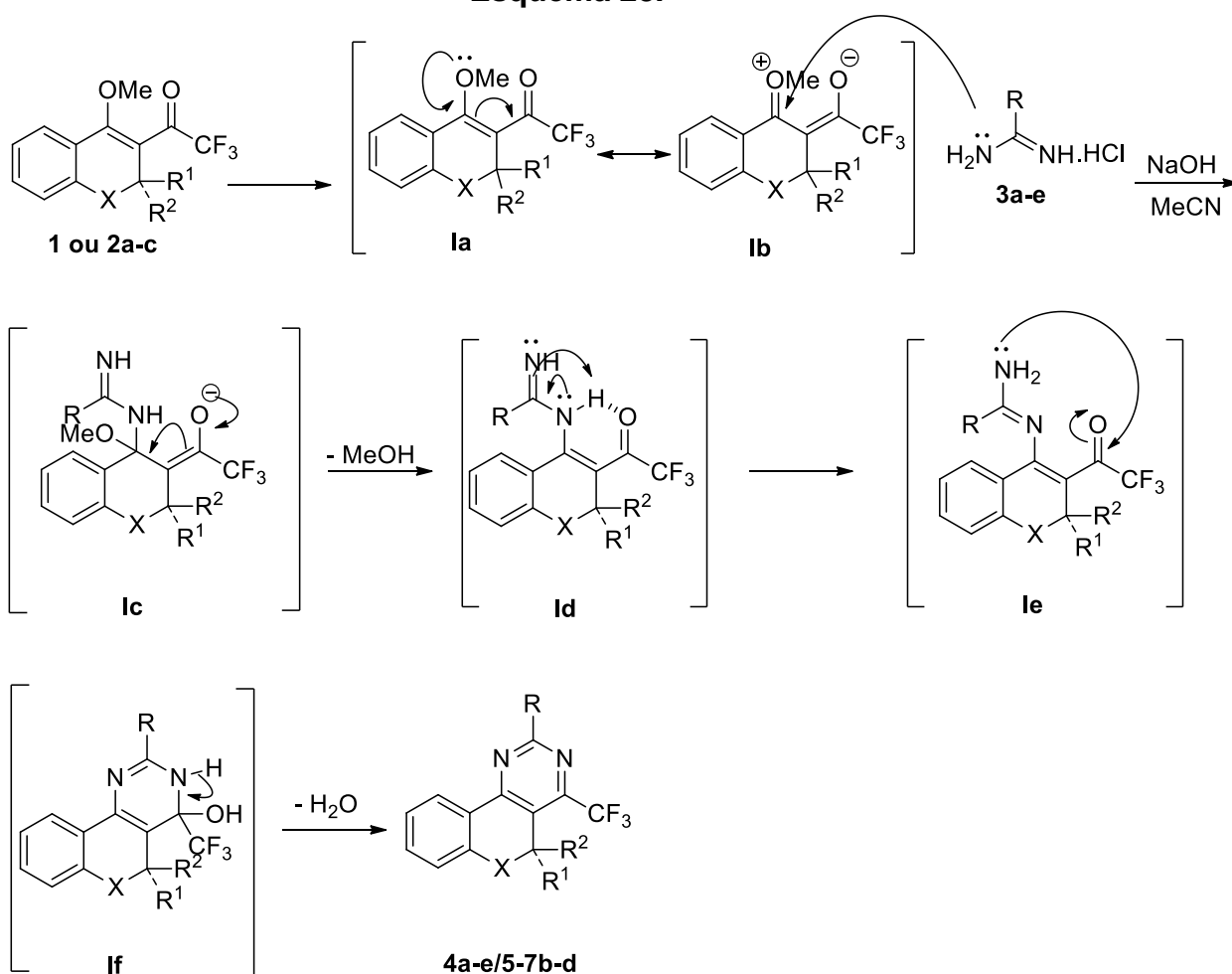


3.7. Mecanismo geral proposto para a obtenção das 4-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[h]quinazolinas (4a-e) e 4-trifluormetil-espiro[cromeno[4,3-d]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (5-7b-d)

Para a formação dos núcleos 4-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[h]quinazolinas (4a-e) e 4-trifluormetil-espiro[cromeno[4,3-d]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (5-7bd), propomos o mesmo mecanismo, pois os centros reativos envolvidos, tanto os 1,3 dieletrófilos, quanto os 1,3-dinucleófilos, são os mesmos. Ambos os materiais de partida possuem dois centros eletrofílicos, sendo que o carbono olefínico é mais reativo que o carbonílico. Já as amidinas apresentam dois centros nucleofílicos de mesma reatividade, pelo fato de serem simétricos (Esquema 28).

Na primeira etapa do mecanismo, ocorre um ataque nucleofílico de um nitrogênio no carbono β -olefínico (adição de Michael). Este ataque ocorre neste carbono devido à polarização dos elétrons π da dupla ligação no sentido da carbonila (**1a** e **1b**), levando à formação do intermediário **1c** que, após uma deslocalização de cargas, leva a eliminação do grupamento metoxila. Em uma segunda etapa, ocorre um ataque intramolecular do outro nitrogênio na carbonila, levando a formação do intermediário **1f** que, pela perda de uma molécula de água, aromatiza o sistema.

Esquema 28.



X= CH₂, O

R= H, Me, Ph, NH₂, SMe

R¹=R²= H ou CH₂

3.8. Avaliação do potencial biológico dos compostos

Em colaboração com o grupo de pesquisa do Laboratório de Neurotoxicidade e Psicofarmacologia do Departamento de Bioquímica Toxicológica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), a professora Sara Marchesan de Oliveira e suas alunas de pós-graduação, Indiará Brusco e Camila Camponogara Dalla Pozza, realizaram estudos do potencial efeito analgésico dos novos sistemas heterocíclicos sintetizados em um modelo de dor patológica em animais de laboratório.

Os experimentos biológicos foram realizados apenas para os compostos **4b**, **4c**, **4d**, **4e**, **5-7c-d** e **10a-d**, em virtude de os demais compostos não apresentarem uma solubilidade satisfatória em DMSO – os dados completos do estudo podem ser encontrados no anexo 7.9 desta dissertação. A partir dos bons resultados apresentados pelo composto **4c**, foi possível submeter esses dados na forma de uma solicitação de depósito de patente protocolada no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), no ano de 2015, sob o número BR 10 2015 020925 8 (Anexo 7.8).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes empregados para a síntese dos compostos em estudo apresentam qualidade técnica ou P.A., e/ou foram purificados segundo metodologias usuais de laboratório.⁶⁸ Os reagentes e solventes utilizados estão descritos a seguir:

4.1.1 Reagentes

- Ácido 4-toluenosulfônico hidratado;
- Ácido acético glacial;
- Ácido clorídrico 37% P.A.;
- α -Tetralona;
- Ciclopentanona;
- Ciclohexanona;
- Cilcoheptanona;
- 2-Hidroxiacetofenona;
- Carbonato de potássio anidro;
- Carbonato de sódio anidro;
- Hidróxido de potássio;
- Hidróxido de sódio;
- Pirrolidina;
- Piridina;
- Trietilamina;
- Anidrido trifluoracético;
- Ortoformiato de trimetila;
- Cloridrato de formamidina;
- Cloridrato de acetamidina;
- Cloridrato de benzamidina;
- Cloridrato de guanidina;

- Sulfato de 2-metil-2-tiopseudouréia;
- Hidrogenocarbonato de aminoguanidina;
- Cloridrato de nitroguanidina;
- 2,5-Dimetóxitetrahidrofurano.

4.1.2 Solventes

- Água destilada;
- Álcool Etílico absoluto P.A.;
- Álcool Metílico destilado sob magnésio e iodo;
- Metanol P.A.;
- Acetato de Etila;
- Acetonitrila;
- Clorofórmio P.A.;
- Clorofórmio destilado sob P_2O_5 ;
- Piridina destilada sob hidróxido de potássio;
- Clorofórmio deuterado;
- Hexano;
- Tetrametilsilano.

4.2 Aparelhos Utilizados

4.2.1 Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN de 1H , ^{13}C , foram registrados em um espectrômetro BRUKER DPX-400 e/ou BRUKER AVANCE III DPX-600, realizados no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear – Lab. RMN, anexo ao prédio 18 e Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas – NAPO, prédio 15 ambos do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil.

Os dados de 1H , ^{13}C , registrados no aparelho BRUKER DPX-400 ou BRUKER AVANCE III DPX-600, foram obtidos em tubos de 5 mm na

temperatura de 298 – 323 K, em clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

4.2.2 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho digital MQAPF-302, marca Micro Química Equipamentos Ltda.

4.2.3 Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massas (CG-EM)

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo a gás HP 6890, acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890 Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane). As condições utilizadas foram as seguintes: temperatura máxima de 325 °C (30 m x 0.32 mm, 0,25 μm); fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5,05 psi; temperatura do injetor 250 °C; seringa de 10 μL , com injeção de 1 μL ; temperatura inicial do forno de 70 °C por 1 min e após aquecimento de 12 °C por min até 280 °C, realizadas no prédio 15 do NAPO da Universidade Federal de Santa Maria, RS.

Para a fragmentação dos compostos, foi utilizado impacto de elétrons de 70 eV no espectrômetro de massas.

4.2.4 Análise elementar

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

4.2.5 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HMRS)

As análises por espectrometria de massas de alta resolução foram efetuadas em um espectrômetro de massa Waters SYNAPT G2-Si Source no modo ESI positivo.

4.2.6 Difração de Raios-X

A análise de difração de raios-X dos compostos foi realizada em monocristal em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$)⁶⁹ instalado no Departamento de Química da UFSM. A solução e o refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELXS-97.⁷⁰ Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento, baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides restantes foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos.⁷¹ As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram, então, localizadas a partir das densidades encontradas no mapa de Fourier. As projeções gráficas foram construídas utilizando-se o programa *Ortep3 for Windows*.⁷²

4.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos

4.3.1 Procedimento geral para a síntese de 1-metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidroneftaleno (1)⁴⁰

A um balão de 100 mL foi adicionado à temperatura ambiente α -tetralona (100 mmol, 14,62 g), ortoformiato de trimetila (150 mmol, 15,92 g), metanol anidro (30 mL) e quantidades catalíticas de ácido *p*-toluenosulfônico a t.a. A mistura reacional foi aquecida a 60 °C. Após 48 horas, o meio reacional foi neutralizado com 1 g de carbonato de sódio, e em seguida, filtrado e evaporado o solvente a pressão reduzida. O óleo resultante foi destilado a

pressão reduzida a 85 °C, a 2,2 mbar. Depois, 30 mmol desse óleo (5,77 g) foram agitados em um balão de 100 mL de duas bocas a temperatura ambiente com piridina anidra (66 mmol, 5,33 mL) e clorofórmio anidro (20-30 mL), a esse sistema gotejou-se anidrido trifluoracético (66 mmol, 9,18 mL). Após a adição levou-se o sistema a 45 °C por 16 horas. Finalizada às 16 horas, a mistura reacional foi lavada com solução de HCl 10% (3x30mL). Após a secagem com carbonato de sódio anidro e filtração, o solvente foi removido a pressão reduzida. O óleo resultante foi destilado a uma temperatura de 110 °C, a uma pressão de 1,5 mbar. O produto obtido foi um óleo amarelo com rendimento de 75%.

4.3.2 Procedimento geral para a síntese de espiro-croman-4-onas

Conforme descrita inicialmente por Kabbe⁴² os compostos espiro-croman-4-onas procederam-se da seguinte maneira: em um balão de 100 ml adicionou-se 50 mmol de 2-hidroxiacetofenona, 50 mmol da cetona cíclica 50 mmol de pirrolidina. A mistura resultante foi mantida sob agitação por 4 horas na temperatura de 110 °C. Após as 4 horas, removeu-se a pirrolidina em rota- evaporador. O óleo resultante foi destilado a pressão reduzida e as espiro-croman-4-onas apresentaram-se na forma de óleos.

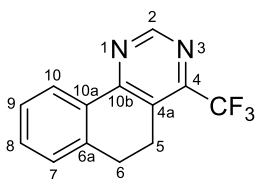
4.3.3 Procedimento geral para a síntese de 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas (2a-c)⁴¹

Ortoformiato de trimetila (50 mmol) e ácido *p*-toluenosulfônico (0,01 mmol) em metanol anidro (30 ml), foram adicionados a um Erlenmeyer de 250 ml contendo a 25 mmol de espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ona à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida à 60 °C durante 48 horas. Após às 48 horas resfriou-se o sistemas até a temperatura ambiente e neutralizou-se a mistura com carbonato de sódio e então filtrou-se. O solvente foi removido sob pressão reduzida, resultando em um óleo com a mistura acetal e enol éter. Em seguida, o óleo resultante foi solubilizado em piridina (55 mmol, 4.43mL) e clorofórmio

anidro (30 ml) e mantido a 0 °C, após, anidrido trifluoracético (55 mmol, 7,61 mL) foi adicionado lentamente. Depois de completar a adição, a mistura foi agitada a 50 °C durante 36 horas. Após a reação voltar à temperatura ambiente, a mistura foi extraída com 50 ml de uma solução 10% de ácido clorídrico (três vezes) e 50 ml de água (uma vez). A fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro, e após foi filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e os produtos **2a-c** foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel, usando hexano e acetato de etila 95:5 v/v como eluentes.

4.3.4 Procedimento geral para a síntese de 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolininas (4a-e)

Em um balão de duas bocas de 50 mL munido de agitação magnéticas e condensador de refluxo adicionou-se a amidinas (2 mmols) e hidróxido de sódio (2 mmols) em acetonitrila (15 mL), deixou-se então sob agitação a t.a. por 45 minutos. Após adicionou-se a 2,2,2-trifluor-1-(1-metoxi-3,4-diidronaftalen-2-il)etanona (1 mmol) e levou-se o sistema a temperatura de refluxo por 24 horas. Após, evaporou-se o solvente a pressão reduzida e a mistura resultante solubilizou-se em acetato de etila, esta solução lavou-se com água (3x 20 mL) e a fase orgânica secou-se com carbonato de sódio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel, usando hexano/acetato de etila como eluentes.



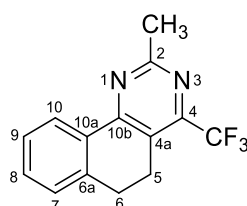
4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolinina (4a)

Filtrado em sílica gel com hexano. Sólido amarelo, rendimento 46%, p.f 115-116 °C.

RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 9,18 (s, 1 H, 2); 8,37 (d, $^3J = 7,52$, H-10); 7,46 (td, $^3J = 7,38$ Hz e $^4J = 1,40$ Hz, H-8); 7,40 (t, $^3J = 6,93$ Hz, H-9); 7,28 (d, $^3J = 7,30$ Hz, H-7); 3,15 (t, $^3J = 6,70$ Hz, CH_2 -5); 2,99 (t, $^3J = 6,71$ Hz, CH_2 -6).

RMN ^{13}C , CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$: 162,3 (C-10b); 156,5 (C-2); 152,1 (q, $^2J = 34$ Hz, C-4); 139,2 (C-6a); 132,0 (C-9); 131,6 (C-10a); 128,0 (C-7); 127,6 (C-10); 126,5 (C-4a); 126,2 (C-8); 121,5 (q, $J = 277$ Hz, CF_3); 26,5 (C-6); 22,5 (C-5).

HRMS (ESI): Valor calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2$: 251,0796 ($\text{M}+\text{H}^+$), experimental: 251,0803.



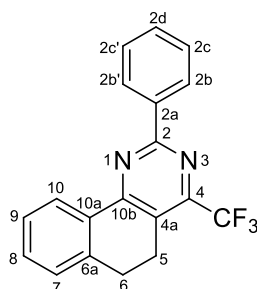
2-metil-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[h]quinazolina (4b)

Purificado em sílica gel e eluído em hexano/acetato de etila (98:2). Sólido branco, rendimento 58%, p.f 116-117 °C.

RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,36 (dd, $^3J = 8,01$ Hz, $^4J = 1,14$ Hz, H-10); 7,42 (td, $^3J = 7,39$ Hz, $^4J = 1,55$ Hz, H-8); 7,37 (td, $^3J = 7,45$ Hz, $^4J = 1,67$ Hz, H-9); 7,24 (dd, $^3J = 7,16$ Hz, H-7); 3,07 (t, $^3J = 6,54$ Hz, CH_2 -5); 2,94 (t, $^3J = 6,65$ Hz, CH_2 -6); 2,80 (s, CH_3).

RMN ^{13}C , CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$: 166,18 (C-10b); 162,16 (C-2); 152,55 (q, $^2J = 34$ Hz, C-4); 139,25 (6a); 131,82 (10a); 131,70 (C-9); 127,91 (C-7); 127,46 (C-10); 126,16 (C-8); 122,97 (4a); 121,60 (q, $J = 276$ Hz, CF_3); 26,78 (C-6); 25,75 (CH_3); 22,21 (C-5).

HRMS (ESI): Valor calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2$ (265,0953): ($\text{M}+\text{H}^+$), experimental: 265,0956.



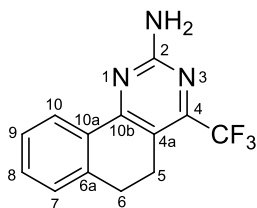
2-fenil-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina (4c)

Filtrado em sílica gel com hexano. Sólido branco, rendimento 40%, p.f 154-155 °C.

RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm): 8,60-8,58 (m, 2H, 2b e 2b'); 8,56-8,54 (m, H-10); 7,52-7,59 (m, 3H, 2c, 2c' e 2d); 7,46-7,43 (m, 2 H-8 e 9); 7,29-7,27 (m, H-7); 3,15 (t, ³J = 6,99 Hz, CH₂-5); 3,01 (t, ³J = 6,65 Hz, CH₂-6).

RMN ¹³C, CDCl₃, δ(ppm): 162,43 (10b); 162,27 (C-2); 152,04 (q, ²J = 34 Hz, C-4); 139,28 (C-6a); 136,30 (C-2a); 132,13 (C-10a); 131,74 (C-9); 130,98 (C-2d); 128,55 (C-2c); 128,33 (C-2b); 127,96 (C-7); 127,49 (C-10); 126,31 (C-8); 123,79 (C-4a); 121,69 (q, J = 277 Hz, CF₃); 26,84 (C-6); 22,43 (C-5).

Análise Elementar Calculada para C₁₉H₁₃F₃N₂ (326,31): C, 69,93; H, 4,02; N, 8,58; Experimental: C, 63,93; H, 4,07; N, 8,21%.

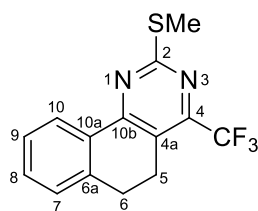


4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolin-2-amina (4d)

Purificado em sílica gel e eluído em hexano/acetato de etila (95:5). Sólido amarelo, rendimento 70%, p.f 120-123 °C.

RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm): 8,23 (d, ³J = 7,53 Hz, H-10); 7,40 (t, ³J = 6,61 Hz, H-8); 7,34 (t, ³J = 7,28 Hz, H-9); 7,23 (d, ³J = 7,54 Hz, H-7); 5,53 (s, NH₂); 2,94-2,88 (m, CH₂-5 e 6). RMN ¹³C, CDCl₃, δ(ppm): 163,53 (C-10b); 161,49 (C-2); 152,90 (q, ²J = 33 Hz, C-4); 139,76 (C-6a); 131,94 (C-10a); 131,48 (C-9); 127,92 (C-7); 127,23 (C-10); 125,91 (C-8); 121,55 (q, J = 276 Hz, CF₃); 115,89 (C-4a); 27,38 (C-6); 21,82 (C-5).

Análise Elementar Calculada para C₁₃H₁₀F₃N₃ (265,23): C, 58,87; H, 3,80; N, 15,87; Experimental: C, 58,75; H, 3,78; N, 15,61%.



2-(metiltio)-4-(trifluorometil)-5,6-diidrobenzo[h]quinazolina (4e)

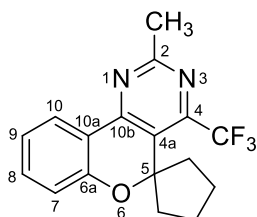
Filtrado em sílica gel com hexano. Sólido branco, rendimento 56%, p.f 140-141 °C.

RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 8,33 (dd, $^3J = 7,71$ Hz, $^4J = 1,39$ Hz, H-10); 7,42 (td, $^3J = 7,41$ Hz, $^4J = 1,46$ Hz, H-8); 7,35 (td, $^3J = 7,54$ Hz, $^4J = 1,26$ Hz, H-9); 7,28 (d, $^3J = 7,41$ Hz, H-7); 3,03 (t, $^3J = 6,66$ Hz, CH_2 -5); 2,94 (t, $^3J = 6,40$ Hz, CH_2 -6); 2,64 (s, CH_3). RMN ^{13}C , CDCl_3 , δ (ppm): 170,54 (C-10b); 162,31 (C-2); 152,31 (q, $^2J = 34$ Hz, C-4); 139,51 (C-6a); 131,95 (C-9); 131,51 (C-10a); 127,97 (C-7); 127,41 (C-10); 126,29 (C-8); 121,33 (q, $J = 277$ Hz, CF_3); 120,95 (C-4a); 26,83 (C-6); 22,05 (C-5); 14,24 (CH_3).

Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$ (296,31): C, 56.75; H, 3.74; N, 9.45; Experimental: C, 56.78; H, 3.79; N, 16, 9.15%.

4.3.5 Procedimento geral para a síntese de espiro[cromeno[4,3-d]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (5-7b-d)

Em um balão de duas bocas de 50 mL munido de agitação magnética e condensador de refluxo adicionou-se à temperatura ambiente o sal das amidinas (2 mmols) e hidróxido de sódio (2 mmols) em acetonitrila (15 mL), deixou-se então sob agitação por 45 minutos. Após adicionou-se as 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2H-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas (1 mmol) e levou-se o sistema à temperatura de refluxo por 24 horas. A seguir, evaporou-se o solvente a pressão reduzida e mistura resultante solubilizou-se em acetato de etila, esta solução lavou-se com água (3x 20 mL) e a fase orgânica secou-se com carbonato de sódio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel, usando hexano/acetato de etila como o eluentes.



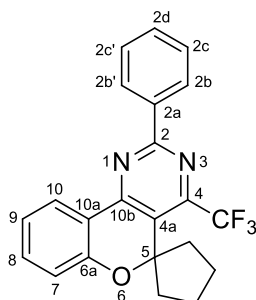
**2-metil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-ciclopentano]
(5b)**

Purificado em sílica gel e eluído em hexano/acetato de etila (98:2). Sólido branco, rendimento 82%, p.f 107-109 °C.

RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm): 8,20 (dd, ³J = 7,80 Hz, ⁴J = 1,33 Hz, H-10); 7,39 (td, ³J = 8,10 Hz, ⁴J = 1,67 Hz, H-8); 7,08 (td, ³J = 7,33 Hz, ⁴J = 1,09 Hz, H-9); 6,90 (dd, ³J = 8,13 Hz, ⁴J = 0,65 Hz, H-7); 2,78 (s, 3H, CH₃); 2,34-2,29 (m, 2H, CH₂); 2,17-2,10 (m, 2H, CH₂); 2,03-1,95 (m, 2H, CH₂); 1,88-1,82 (m, 2H, CH₂).

RMN ¹³C, CDCl₃, δ(ppm): 166,4 (C-2); 159,2 (C-10b); 155,4 (C-6a); 149,0 (q, ²J_{C-F} = 35 Hz, C-4); 133,7 (C-8); 126,0 (C-10); 125,3 (C-4a); 122,4 (C-9); 121,3 (q, ¹J_{C-F} = 276 Hz, CF₃); 121,4 (C10a) 117,9 (C-7); 89,4 (C-5); 38,1 (CH₂); 38,0 (CH₂); 25,5 (CH₂); 23,9 (CH₂ e CH₃).

Análise Elementar Calculada para C₁₇H₁₅F₃N₂O (320,30): C, 63,75; H, 4,72; N, 8,75; Experimental: C, 64,11; H, 4,79; N, 8,66%.



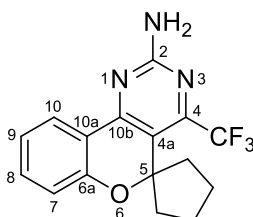
**2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-ciclopentano]
(5c)**

Purificado em sílica gel e eluído em hexano/acetato de etila (98:2). Sólido amarelo, rendimento 60%, p.f 124-125 °C.

RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,57-8,55 (m, 2H, 2b e 2b'); 8,36 (dd, $^3J = 7,76$ Hz, $^4J = 1,70$ Hz, H-10); 7,51-7,47 (m, H-2c, 2c' e 2d); 7,40 (td, $^3J = 8,12$ Hz, $^4J = 1,69$ Hz, H-8); 7,11 (td, $^3J = 7,75$ Hz, $^4J = 1,12$ Hz, H-9); 6,91 (dd, $^3J = 8,14$ Hz, $^4J = 1,08$ Hz, H-7); 2,38-2,32 (m, 2H, CH_2); 2,22-2,15 (m, 2H, CH_2); 2,05-1,98 (m, 2H, CH_2); 1,90-1,82 (m, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C , CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$: 162,4 (C-2); 159,5 (C-10b); 155,5 (6a); 149,48 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35$ Hz, C-4); 136,3 (C-2a); 133,7 (C-2d); 131,3 (C-8); 128,6 (C-2c e 2c'); 128,5 (C-2d e 2d'); 126,1 (C-10); 125,9 (C-4a); 122,3 (C-9); 121,6 (C-10a); 121,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 276$ Hz, CF_3); 117,9 (C-7); 89,5 (C-5); 38,2 (CH_2); 38,1 (CH_2); 23,9 (2 CH_2).

Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (382,37): C, 69,10; H, 4,48; N, 7,33; Experimental: C, 69,06; H, 4,73; N, 6,88%.



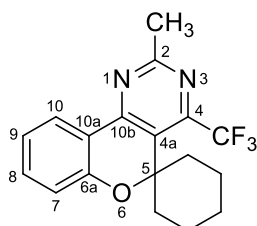
2-amino-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-d]pirimidina-5,1'-ciclopentano] (5d)

Purificado em sílica gel e eluído em hexano/acetato de etila (95:5). Sólido branco, rendimento 90%, p.f 155-157 °C.

RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,07 (dd, $^3J = 7,78$ Hz, $^4J = 1,44$ Hz, H-10); 7,37-7,39 (m, H-8); 7,05 (t, $^3J = 7,26$ Hz, H-9); 6,89 (d, $^3J = 8,05$ Hz, H-7); 5,55 (s, 2H, NH_2); 2,26-2,22 (m, 2H, CH_2); 2,12-2,05 (m, 2H, CH_2); 2,01-1,94 (m, 2H, CH_2); 1,85-1,77 (m, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C , CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$: 161,0 (C-2); 160,7 (C-10b); 155,6 (C-6a); 150,0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35$ Hz, C-4); 133,4 (C-8); 125,3 (C-10); 122,0 (C-9); 121,4 (C-4a); 121,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 276$ Hz, CF_3); 118,6 (C-10a); 117,9 (C-7); 89,54 (C-5); 38,2 (CH_2); 38,14 (CH_2); 23,88 (2 CH_2).

Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ (321,2971): C, 59,81; H, 4,39; N, 13,08; Experimental: C, 60,29; H, 4,61; N, 12,61%.



2-metil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-ciclohexano]

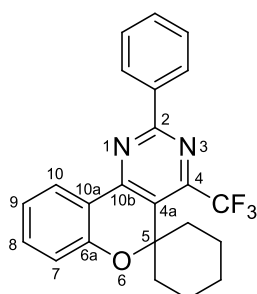
(6b)

Filtrado em sílica gel com hexano. Sólido branco, rendimento 89%, p.f 142-143 °C.

RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 8,21 (dd, $^3J = 7,82$ Hz, $^4J = 1,95$ Hz, H-10); 7,43-7,39 (m, H-8); 7,08 (td, $^3J = 7,33$ Hz, $^4J = 1,10$ Hz, H-9); 6,99 (dd, $^3J = 8,14$ Hz, $^4J = 0,69$ Hz, H-7); 2,77 (s, 3H, Me); 2,16-2,13 (m, 2H, CH_2); 2,05-1,98 (m, 2H, CH_2); 1,90-1,77 (m, 3H); 1,64-1,58 (m, 2H, CH_2); 1,39-1,28 (m, 1H).

RMN ^{13}C : CDCl_3 , δ (ppm): 166,17 (C-2); 159,01 (C-10b); 154,96 (C-6a); 149,37 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35$ Hz, C-4); 133,68 (C-8); 126,01 (C-10); 122,28 (C-9); 117,59 (C-7); 127,27 (C-4a); 121,58 (C-10a); 121,49 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF_3); 79,92 (C-5); 33,15 (CH_2); 33,13 (CH_2); 25,49 (CH_3); 24,60 (CH_2); 21,56 (2 CH_2).

Análise Elemental Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (334,33): C, 64,66; H, 5,13; N, 8,38; Experimental: C, 64,89; H, 5,17; N, 8,33%.



2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-ciclohexano]

(6c)

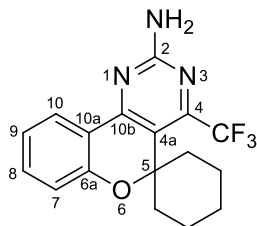
Filtrado em sílica gel com hexano. Sólido branco, rendimento 86%, p.f 149-151 °C.

RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 8,56-8,54 (m, 2H, 2b e 2b'); 8,35 (d, $^3J = 7,74$ Hz, H-10); 7,48-7,47 (m, H-2c, 2c', 2d); 7,41 (t, $^3J = 8,01$ Hz, H-8); 7,10 (t,

$^3J = 7,62$ Hz, H-9); 6,98 (d, $^3J = 8,10$ Hz, H-7); 2,19-2,16 (m, 2H, CH₂); 2,07-2,00 (m, 2H, CH₂); 1,90-1,77 (m, 3H, CH₂); 1,62-1,58 (m, 2H, CH₂); 1,38-1,27 (m, 1H, CH₂).

RMN ¹³C, CDCl₃, δ(ppm): 162,06 (C-2); 159,25 (C-10b); 154,99 (C-6a); 149,77 (q, $^2J_{C-F} = 35$ Hz, C-4); 136,30 (C-2a); 133,37(C-2d)131,36 (C-8); 128,61 (C-2c, 2c'); 128,54 (C-2b, 2b'); 127,85 (C-4a); 121,83 (C-10a); 121,65 (q, $^1J_{C-F} = 276$ Hz, CF₃); 117,65 (C-7); 80,02 (C-5); 33,23 (CH₂); 33,19 (CH₂); 24,68 (CH₂); 21,62 (2CH₂).

Análise Elementar Calculada para C₂₃H₁₉F₃N₂O (396,40): C, 69,69; H, 4,83; N, 7,07; Experimental: C, 69,90; H, 4,80; N, 7,01%.



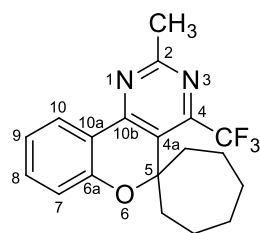
**2-amino-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-ciclohexano]
(6d)**

Purificado em sílica gel e eluido em hexano/acetato de etila (95:5). Sólido branco, rendimento 95%, p.f 165-166 °C.

RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm): 8,12 (dd, ³J = 7,80 Hz, ⁴J = 1,60 Hz, 1H, H-10); 7,43 (dt, ³J = 7,35 Hz, ⁴J = 1,67 Hz, 1H, H-8); 7,09 (dt, ³J = 7,45 Hz, ⁴J = 1,66 Hz, 1H, H-9); 7,02 (d, ³J = 8,13 Hz 1H, H-7); 5,57 (s, 2H, NH₂); 2,15-128 (m, 10H).

RMN ¹³C, CDCl₃, δ(ppm): 160,78 (C-2); 160,64 (C-10b); 155,15 (C-6a); 150,58 (q, ²J_{C-F} = 34 Hz, C-4); 133,48 (C-8), 125,78 (C-10); 121,99 (C-9); 117,65 (C-7); 121,62 (C-4a); 120,93 (C-10a); 121,43 (q, ¹J_{C-F} = 276 Hz, CF₃); 79,94 (C-5); 33,55 (CH₂); 33,52 (CH₂); 24,67 (CH₂); 21,73 (2CH₂).

Análise Elementar Calculada para C₁₇H₁₆F₃N₃O (335,12): C, 60,89; H, 4,81; N, 12,53; Experimental: C, 61,06; H, 4,84; N, 12,49%.



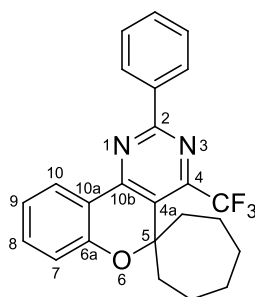
**2-metil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-cicloheptano]
(7b)**

Filtrado em sílica gel com hexano. Sólido amarelo, rendimento 77%, p.f 114-116 °C.

RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm): 8,17 (dd, ³J = 7,79 Hz, ⁴J = 1,39 Hz, H-10); 7,44-7,39 (m, H-8); 7,08 (td, ³J = 7,36 Hz, ⁴J = 1,08 Hz, H-9); 6,98 (dd, ³J = 8,15 Hz, ⁴J = 0,67 Hz, H-7); 2,77 (s, 3H, Me); 2,31-2,26 (m, 2H, CH₂); 2,21-2,14 (m, 2H, CH₂); 1,99-1,90 (m, 2H, CH₂); 1,82-1,77 (m, 2H, CH₂); 1,66-1,56 (m, 2H, 2 CH₂).

RMN ¹³C, CDCl₃, δ(ppm): 166,11 (C-2); 158,16 (C-10b); 154,96 (C-6a); 149,43 (q, ²J_{C-F} = 34 Hz, C-4); 133,73 (C-8); 129,20 (C-4a); 125,91 (C-10); 122,28 (C-9); 121,43 (q, ¹J_{C-F} = 276 Hz, CF₃); 121,22 (C-10a); 117,86 (C-7); 83,04 (C-5); 37,51 (CH₂); 37,47 (CH₂); 27,13 (2 CH₂); 25,46 (CH₃); 22,28 (2 CH₂).

Análise Elemental Calculada para C₁₉H₁₉F₃N₂O (348,36): C, 65,51; H, 5,50; N, 8,04; Experimental: C, 65,51; H, 5,47; N, 7,65%.



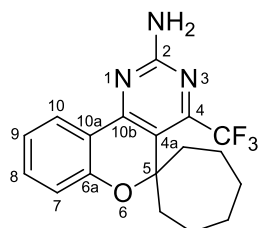
**2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-cicloheptano]
(7c)**

Filtrado em sílica gel com hexano. Sólido amarelo, rendimento 73%, p.f 110-112 °C.

RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,559-8,551 (m, H-2b, 2b'); 8,33 (d, $^3J = 7,40$ Hz, H-10); 7,55 (m, 3H, 2c, 2c', 2d); 7,489-7,483 (m, H-2c, 2c', 2d); 7,41 (t, $^3J = 6,55$ Hz, H-8); 7,10 (t, $^3J = 7,33$ Hz, H-9); 7,98 (d, $^3J = 8,02$ Hz, H-7); 2,33-2,30 (m, 2H, CH_2); 2,24-2,18 (m, 2H, CH_2); 1,97-1,95 (m, 2H, CH_2); 1,80 (m, 2H, CH_2); 1,62 (m, 2H, 2 CH_2).

RMN ^{13}C , CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$: 162,11 (C-2); 158,43 (C-10b); 155,03 (C6a); 149,92 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34$ Hz, C-4); 136,31 (C-2a); 133,77 (C-8); 131,31 (C-2d); 129,75 (C-4a); 128,56 (C-2b, 2b'); 128,44 (C-2c, 2c'); 126,06 (C-10); 122,25 (C-9); 121,60 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 276$ Hz, CF_3); 121,49 (C-10a); 117,87 (C-7); 83,36 (C-5); 37,58 (C- CH_2); 37,55 (C- CH_2); 27,18 (C- 2 CH_2); 22,28 (C- 2 CH_2).

Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (410,43): C, 70,23; H, 5,16; N, 6,83; Experimental: C, 70,15; H, 5,29; N, 6,36%.



2-amino-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-d]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (7d)

Purificado em sílica gel e eluído em hexano/acetato de etila (95:5). Sólido branco, rendimento 84%, p.f 164-166 °C.

RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,05 (dd, $^3J = 7,80$ Hz, $^4J = 1,54$ Hz, H-10); 7,40-7,36 (m, H-8); 7,03 (td, $^3J = 7,38$ Hz, $^4J = 1,07$ Hz, H-9); 6,96 (dd, $^3J = 8,15$ Hz, $^4J = 0,71$ Hz, H-7); 5,48 (s, NH_2); 2,27-2,21 (m, 2H, CH_2); 2,17-2,10 (m, 2H, CH_2); 1,94-1,88 (m, 2H, CH_2); 1,80-1,76 (m, 2H, CH_2); 1,63-1,53 (m, 4H, 2 CH_2).

RMN ^{13}C , CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$: 160,77 (C-2); 159,71 (C-10b); 155,15 (C-6a); 150,58 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35$ Hz, C-4); 133,48 (C-8); 125,64 (C-10); 121,93 (C-9); 117,85 (C-7); 121,37 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 276$ Hz, CF_3); 122,91 (C-4a); 121,29 (C-10a); 83,07 (C-5); 37,90 (CH_2); 37,87 (CH_2); 27,13 (2 CH_2); 22,17 (2 CH_2).

Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ (349,14): C, 58,74; H, 4,23; N, 16,31; Experimental: C, 61,98; H, 4,84; N, 12,49%.

4.3.6 Procedimento geral para a síntese dos sistemas 2-(1*H*-pirrol-il) 5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina e espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (10a-d)

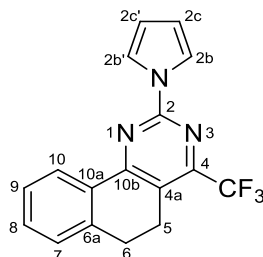
Método A

Para uma solução de 4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolin-2-amina (1 mmol) e/ou 4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-cicloalcano]-2-amino foi adicionado 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (2 mmol) e ácido acético (5 mL). A mistura foi agitada por 24 horas na temperatura de 90 °C. Após, evaporou-se o solvente a pressão reduzida e a mistura resultante, solubilizou-se em acetato de etila, esta solução lavou-se com água (3x 20 mL) e a fase orgânica secou-se com carbonato de sódio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel, usando hexano/acetato de etila como o eluentes.

Método B

Para uma solução de cloridrato de guanidina (2 mmol) em acetonitrila (15 ml), adicionou-se hidróxido de sódio (2 mmol), essa mistura manteve-se então sob agitação à temperaturas ambiente por 45 minutos. Depois adicionou-se a 2,2,2-triflúor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas ou 2,2,2-triflúor-1-(1-metoxi-3,4-diidronaftalen-2-il)etanona (1 mmol) e levou-se o sistema a temperatura de refluxo por 4 horas. Depois, foi adicionado 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (2 mmol) e ácido acético (5 mL). Deixou-se essa mistura reagir por 20 horas a 90 °C. Após, evaporou-se o solvente a pressão reduzida e a mistura resultante, solubilizou-se em acetato de etila, esta solução lavou-se com água (3x 20 mL) e a fase orgânica secou-se com carbonato de sódio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e os produtos

foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel, usando hexano/acetato de etila como o eluentes.



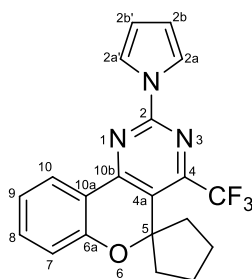
2-(1*H*-pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina (10a)

Purificado em sílica gel e eluído em hexano/acetato de etila (98:2). Sólido branco p.f 135-137 °C. Rendimento pelo método A: 35%. Rendimento pelo método B: 45%

RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm): RMN ¹³C, CDCl₃, δ(ppm): 8,35 (dd ⁴J = 7,69 Hz, ³J = 1,22 Hz, 1H, H-10); 7,84 (t, J = 2,27 Hz, 2 H, H-2b e 2b'); 7,42 (td, ³J = 7,39 Hz, ⁴J = 1,51 Hz, 1 H, H-8); 7,36 (td, ³J = 7,49 Hz, ⁴J = 1,49 Hz, 1 H, H-9); 7,22 (d, ³J = 7,33 Hz, 1H, H-7); 6,33 (t, J = 2,26 Hz, 2 H, H-2c e 2c'); 3,13-3,10 (m, CH₂, 6); 3,02-2,99 (m, CH₂, 5).

RMN ¹³C, CDCl₃, δ(ppm): 163,8 (C-10b); 154,4 (C-2); 153,2 (q, ²J = 34 Hz, C-4); 139,5 (C-6a); 132,2 (C-9); 131,5 (10a); 128,0 (C-7); 127,5 (C-10); 126,3 (C-8); 121,2 (q, J = 277 Hz, CF₃); 121,6 (C-4a); 119,2 (C-2b e 2b'); 112,1 (C-2c e 2c'); 26,9 (CH₂, 6); 22,1 (CH₂, 5).

HRMS (ESI): Valor calculado para C₁₇H₁₂F₃N₃: 316,1062 (M+H⁺), experimental: 316,1062.

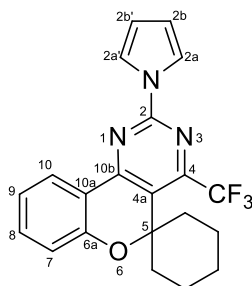


2-(1*H*-pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-ciclopentano] (10b)

Purificado em sílica gel e eluído em hexano/acetato de etila (98:2). Sólido branco p.f 142-144 °C. Rendimento pelo método A: 55%. Rendimento pelo método B: 40%

RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm): 8,27 (dd ³*J* = 7,82 Hz, ⁴*J* = 1,35Hz, 1H, H-10); 7,87 (t, ³*J* = 2,36 Hz, ⁴*J* = 2,33 Hz, 2H, H-2a e 2a'); 7,46 (td ³*J* = 8,13 Hz, ⁴*J* = 1,66 Hz, 1H, H-8); 7,14 (td, ³*J* = 7,36 Hz, ⁴*J* = 1,06 Hz, 1H, H-9); 6,95 (dd, ³*J* = 8,17 Hz, ⁴*J* = 0,64 Hz, 1H, H-7); 6,39 (t, ³*J* = 2,37 Hz, ⁴*J* = 2,30 Hz, 2H, H-2b e 2b'); 2,34-2,28 (m, 2H, CH₂); 2,18-2,11 (m, 2H, CH₂); 2,02-1,95 (m, 2H, CH₂); 1,88-1,81 (m, 2H, CH₂). RMN ¹³C, CDCl₃, δ(ppm): 161,3 (C-2); 155,7 (C-10b); 154,2 (C-6a); 150,4 (q, ²*J*_{C-F}=35,6 Hz, C-4); 134,2 (C-8); 126,1 (C-10); 123,8 (C-4a); 122,3 (C-9); 121,0 (C-10a); 120,7 (q, *J*_{C-F} = 275,9 Hz, CF₃); 119,2 (C-2a e 2a'); 118,0 (C-7); 112,4 (C-2b e 2b'); 89,5 (C-5); 38,2 (CH₂); 38,1 (CH₂); 23,9 (2 CH₂).

HRMS (ESI): Valor calculado para C₂₀H₁₆F₃N₃O: 372,1324 (M+H⁺), experimental: 372,1326.

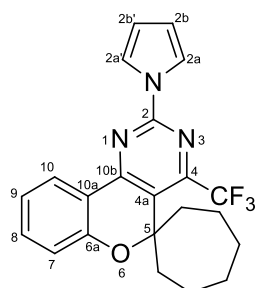


2-(1*H*-pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-cyclohexano] (10c)

Purificado em sílica gel e eluído em hexano/acetato de etila (98:2). Sólido branco, p.f 110-112 °C. Rendimento pelo método A: 40%. Rendimento pelo método B: 65%.

RMN ¹H: CDCl₃, 400MHz, δ(ppm): 8,22 (dd ³J = 9 Hz, ⁴J = 1Hz, 1H, H-10); 7,81 (t, ³J = 9 Hz, 2H, H-2a, 2a'); 7,42 (t, ³J = 8 Hz, 1H, H-8); 7,10 (t, ³J = 8 Hz, 1H, H-9); 6,99 (d, ³J = 8 Hz, ⁴J = 1 Hz, 1H, H-7); 6,33 (t, ³J = 2,23 Hz, 2H, H-2b, 2b'); 2,38-2,33 (m, 2H, CH₂); 2,27-2,20 (m, 2H, CH₂); 2,02-1,96 (m, 2H, CH₂); 2,22-1,79 (m, 8H, 4CH₂); 1,66 (m, 2H, CH₂). RMN¹³C, CDCl₃, δ(ppm): 161,1 (C-2); 155,2 (C-10b); 153,9 (C-6a); 150,8 (q, ²J_{C-F} = 35 Hz, C-4); 134,2 (C-8); 126,1 (C-10); 125,9 (C-10a); 122,2 (C-9); 121,2 (C-4a); 121,2 (q, J_{C-F} = 275,6 Hz, CF₃); 119,2 (C-2a e 2a'); 117,6 (C-7); 112,4 (C-2b e 2b'); 80,0 (C-5); 33,4 (CH₂); 33,3 (CH₂); 24,6 (CH₂); 21,6 (2 CH₂).

HRMS (ESI): Valor calculado para C₂₁H₁₈F₃N₃O: 386,1484 (M+H⁺), experimental: 386,1482.



2-(1H-pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-d]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (10d)

Purificado em sílica gel e eluído em hexano/acetato de etila (95:5). Sólido branco p.f 140-141 °C. Rendimento pelo método A: 50%. Rendimento pelo método B: 50%.

RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm): 8,20 (dd ³J = 7,78 Hz, ⁴J = 1,51 Hz, 1H, H-10); 7,81 (t, ³J = 2,28 Hz, 2H, H-2a, 2a'); 7,43 (td ³J = 7,33 Hz, ⁴J = 1,55 Hz, 1H, H-8); 7,08 (t ³J = 7,57 Hz, 1H, H-9); 6,97 (d ³J = 7,99 Hz, 1H, H-7); 6,33 (t, ³J = 2,29 Hz, 2H, H-2b, 2b'); 2,32-2,27 (m, 2H, CH₂); 2,21-2,14 (m, 2H, CH₂); 1,99-1,90 (m, 2H, CH₂); 1,81-1,79 (m, 2H, CH₂); 1,63-1,58 (m, 4H, 2CH₂). RMN ¹³C, CDCl₃, δ(ppm): 160,03 (C-2); 155,2 (C-10b); 154,0 (C-6a); 150,0 (q, ²J_{C-F} = 35,3 Hz, C-4); 134,3 (C-8); 127,8 (C-4a); 126,0 (C-10); 122,2 (C-9); 121,1 (q,

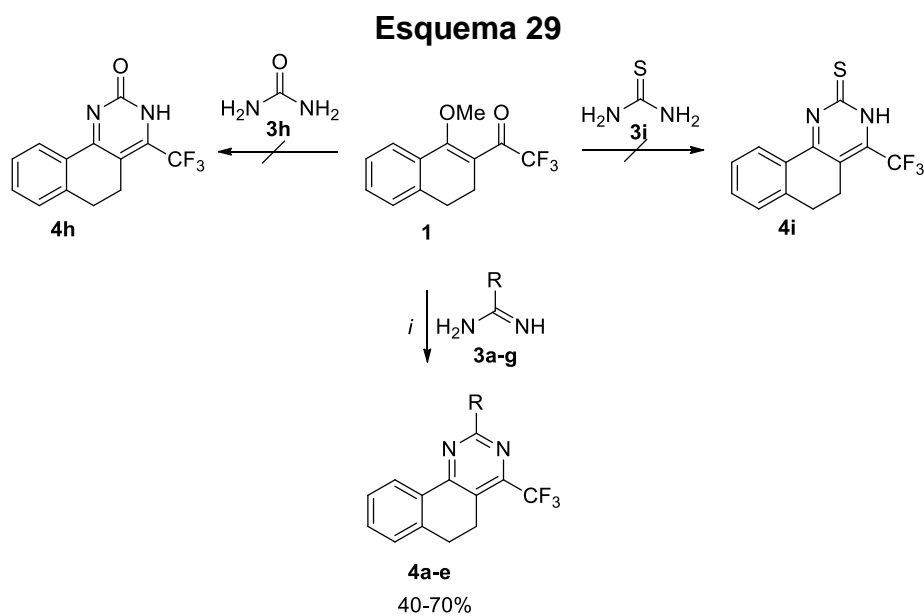
$J_{C-F} = 276,1$ Hz, CF_3); 120,9 (C-10a); 119,2 (C-2a e 2a'); 117,9 (C-7); 112,4 (C-2b e 2b'); 83,2 (C-5); 37,7 (CH_2); 37,6 (CH_2); 27,1 (2 CH_2); 22,2 (2 CH_2).

Análise Elementar Calculada para $C_{22}H_{20}F_3N_3O$ (399,40): C, 66,16; H, 5,05; N, 10,52; Experimental: C, 66,46; H, 5,17; N, 10,34%.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os objetivos propostos para este trabalho e com base nos resultados obtidos, pode-se concluir que:

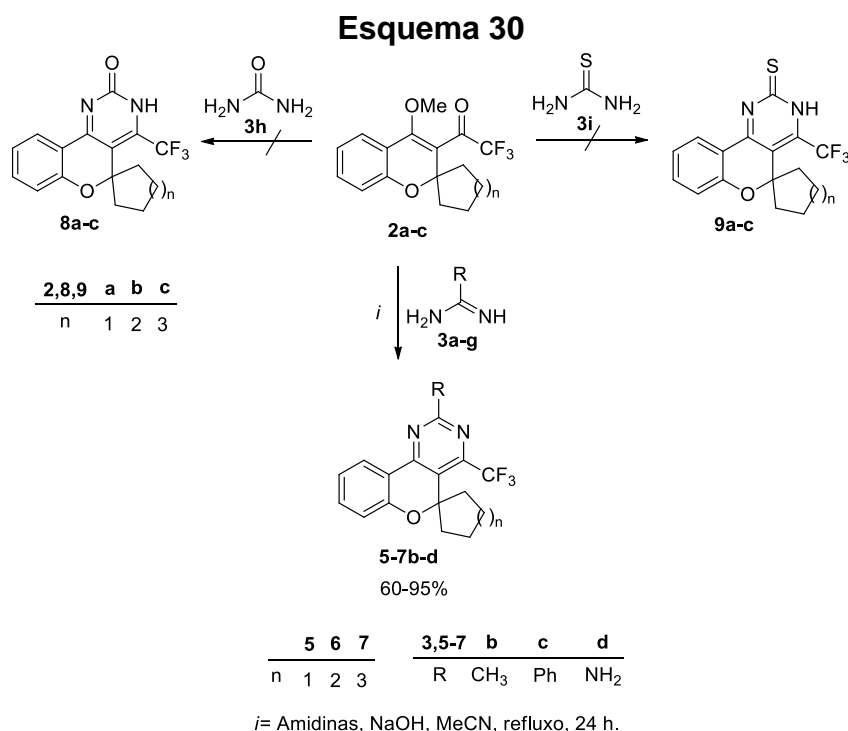
- I. Com relação ao comportamento químico do 1,3 dieletrófilo 1-metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidro-naftaleno (**1**) frente aos dinucleófilos amidinas substituídas, ureia e tioureia, apenas houve a reação de ciclização com 5 amidinas substituídas, levando a formação de cinco 4-trifluormetil-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolininas (**4a-e**) inéditas. Para amidinas com grupos elétron retiradores: aminoguanidina, nitroguanidina, ureia e tioureia, não se observou a formação dos produtos **4**.



3,4	a	b	c	d	e
R	H	CH ₃	Ph	NH ₂	SCH ₃

i= Amidinas, NaOH, MeCN, refluxo, 24 h.

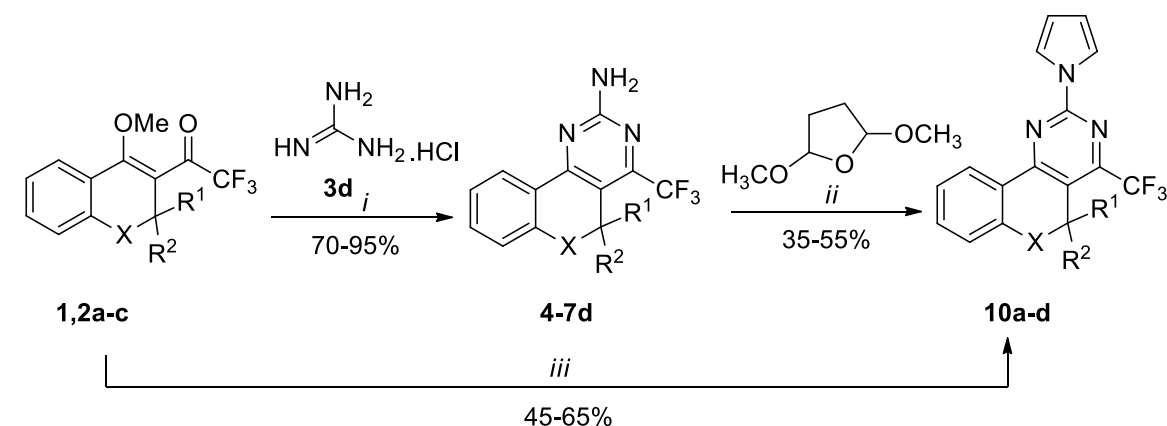
- ii. Da mesma forma, as 2,2,2-trifluór-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3- il]etanonas (**2a-c**) apenas reagiram com as amidinas mais reativas, levando à formação de uma série inédita de nove 4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (**5-7b-d**). Com as amidinas formamidina, 2-metil-2-pseudotioureia, aminoguanidina e nitroguanidina, ureia e tioureia, não conduziram a formação dos produtos esperados devido os efeitos elétron retirador dos substituintes.



- iii. Com relação às reações de *N*-derivatização da 4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolin-2-amina (**4d**) e das 2-amino-4-(trifluormetil)-espiro-[cromeno[4,3-*d*]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (**5-7d**) com 2,5-dimetoxitetrahydrofurano em meio ácido acético (Reação de Clauson-Kaas) foram sintetizadas quatro novos sistemas heterocíclicos através de dois métodos. O primeiro método em duas etapas (35-55%) e o segundo na forma “one pot” (45-55%). O método “one-pot” foi o mais vantajoso em vários aspectos experimentais, porém ambos permitiram a

inserção do substituinte 1*H*-pirrol-1-ila e a obtenção de quatro moléculas heterocíclicas 2-(1*H*-pirrol-il)-substituídas.

Esquema 31



	1,4d	2a,5d	2b,6d	2c,7d
X	CH ₂	O	O	O
R ¹	H	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₆ -
R ²	H			

10	a	b	c	d
X	CH ₂	O	O	O
R ¹	H	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₆ -
R ²	H			

i = Cloridrato de guanidina, NaOH, MeCN, 80°C, 24h.

ii = 2,5-Dimetoxitetrahydrofurano, CH₃COOH, 90°C, 24h.

iii = 1) Cloridrato de guanidina, NaOH, MeCN, 80°C, 4 h;

2) 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, CH₃COOH, 90°C, 20h.

IV. Os resultados dos experimentos biológicos, realizados no Laboratório de Neurotoxicidade e Psicofarmacologia, do Programa de Pósgraduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Maria, sob responsabilidade da professora Sara Marchezan de Oliveira, mostraram que os compostos testados no estudo, da mesma forma que o cetoprofeno (padrão utilizado), apresentaram efeitos antinociceptivos nos testes da capsaicina, especialmente o composto **4c** e o **10c**. Além disso, composto **4c** e **10c** demonstraram um efeito anti-hiperalgésico o qual foi tão eficaz quanto o cetoprofeno (controle positivo) no modelo de dor

patológica e sem causar nenhuma mudança na atividade locomotora dos animais. Com isso, os resultados obtidos inferem que esses compostos podem ser um interessante protótipo de fármacos analgésicos para o tratamento da dor patológica como a dor artrítica. Todos os testes com seus respectivos procedimentos e resultados são encontrados no Anexo 7.9 desta dissertação.

6. REFERÊNCIAS

1. Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C. *Quím. Nova* **2006**, *29*, 569.
2. Talapaneni, S. N.; Buyukcakir, O.; Je, S. H.; Srinivasan, S.; Seo, Y.; Polychronopoulou, K.; Coskun, A. *Chem. Mat.* **2015**, *27*, 6818.
3. (a) Cottineau, B.; Toto, P.; Marot.; Pipaud, A.; Chenault, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2105. (b) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6737. (c) Li, C.; Xiao, C.; Li, Y.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 682. (d) Trose, M.; Lazreg, F.; Lesieur, M.; Cazin, C. S. J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9910. (e) Pontius, A.; Krick, A.; Kehraus, S.; Brun, R.; Konig, G. M. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1579.
4. Kancharla, P.; Kelly, J. X.; Reynolds, K. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 7286.
5. Dekeyser, M. A.; McDonald, P. T.; Angle, W. J. *J. Agric. Food Chem.* **1996**, *44*, 1177.
6. Naumann, S.; Epple, S.; Bonten, C.; Buchmeiser, M. R. *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 609.
7. Brullo, C.; Rocca, M.; Fossa, P.; Cichero, H.; Barocelli, E.; Ballabeni, V.; Flammini, L.; Giorgio, C.; Sacconi, F.; Domenichini, G.; Bruno, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1125.
8. Khera, M. K.; Cliffe, I. A.; Mathur, T.; Prakash, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2887.
9. (a) Panchamukhi, S. I.; Mulla, J. A.; Shetty, N. S.; Khazi, M. I.; Khan, A. Y.; Kalashetti, M. B.; Khazi, I. A. *Archiv der Pharmazie* **2011**, *334*, 358. (b) Aggarwal, R.; Sumran, G.; Garg, N.; Aggarwal, A.; *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3038.
- 10.(a) Rashad, A.; Ali, M. *Nucleos. Nucleot. Nucl.* **2006**, *25*, 17. (b) De Clercq E. *Nucleos. Analog.* **2003**, *23*, 253.
- 11.(a) Kurumurthy, C.; Sambasiva, R. P.; Veera, S. B.; Santhosh, K. G.; Narsaiah, B.; Velatooru, L. R.; Pamanji, R.; Venkateswara R. J. *Eur. J.*

- Med. Chem.* **2011**, *46*, 3462. (b) El-Nassan H. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2031.
12. Rashad, A. E.; Mahmoud, A. E.; Ali, M. M.; *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1019.
13. (a) Cowart, M. D.; Altenbach, R. J.; Liu, H.; Hsieh, G. C.; Drizin, I.; Milicic, I.; Miller, T. R.; Witte, D. G.; Wishart, N.; Fix-Stenzel, S. R.; McPherson, M. J.; Adair, R. M.; Wetter, J. M.; Bettencourt, B. M.; Marsh, K. C.; Sullivan, J. P.; Honore, P.; Esbenshade, T. A.; Brioni, D. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6547. (b) Martin, M. W.; Newcomb, J.; Nunes, J. J.; Boucher, C.; Chai, L.; Epstein, L. F.; Faust, T.; Flores, S.; Gallant, P.; Gore, A.; Gu, Y.; Hsieh, F.; Huang, X.; Kim, J. L.; Middleton, S.; Morgenstern, K.; Santos, A. O.; Patel, V. F.; Powers, D.; Rose, P.; Tudor, Y.; Turci, SM.; Welcher, A. A.; Zack, D.; Zhao, H.; Zhu, L.; Zhu, X.; Ghiron, C.; Ermann, M.; Johnston, D.; Saluste, C. G. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1637.
14. Gould, A. E.; Adams, R.; Adhikari, S.; Aertgeets, K.; Afroze, R.; Blackurn, C.; *et al.* *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1836.
15. Seifert, T.; Malo, M.; Kokkola, T.; Engen, K.; Fridén-Saxin, M.; Wallén, E. A. A.; Lahtela-Kakkonen, M.; Jarho, E. M.; Luthman K. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 9870.
16. Coi, A.; Bianucci, A. M.; Calderone, V.; Testai, L.; Digiacomo, M.; Rapposelli, S.; Balsamo, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5565.
17. Cocco, M. T.; Congiu, C.; Onnis, V.; Morelli, M.; Cauli, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 513.
18. Bruno, O.; Brullo, C.; Ranise, A.; Schenone, S.; Bondavalli, F.; Barocelli, E.; Ballabeni, V.; Chiavarini, M.; Tognolini, M.; Impicciatore M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1397.
19. Bruno, O.; Schenone, S.; Ranise, A.; Bondavalli, F.; Filippelli, W.; Falcone, G.; Motola, G.; Mazzeo F. *Il Farmaco* **1999**, *54*, 95.

20. Bruno, O.; Brullo, C.; Schenone, S.; Bondavalli, F.; Ranise, A.; Tognolini, M.; Impicciatore, M.; Ballabeni, V.; Barocelli, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 121.
21. Ritter, S. *K. C & EN* **2012**, *90*, 10.
22. Roy, S.; Gregg, B. T.; Gribble, G. W., Le, V. D., Roy, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2161.
23. Kirk, K. L. *Org. Process. Res. Dev.* **2008**, *12*, 305
24. (a) Dinoiu, V. *Rev. Roum. Chim.* **2007**, *52*, 219. (b) McClinton, M. A.; McClinton, D. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555.
25. (a) Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Santos, J. M.; Silva, A. M. P. W.; Schneider, J. M. F. M.; Fernandes, L. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4076. (b) Bonacorso, H. G.; Moraes, M. C.; Luz, F. M.; Quintana, P. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 441.
26. (a) Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Bender, C. R.; Gindri, I. M.; Trindade, J.; Buriol, L.; Caleffi, G. S.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Monatsh. Chem.* **2014**, *145*, 797. (b) Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Krüger, N.; Navarini, J.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, E193.
27. Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3225.
28. (a) Bonacorso, H. G.; Paim, G. R.; Porte, L. M. F.; Pittaluga, E. P.; Cavinatto, S.; Meyer, A. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 1171. (b) Bonacorso, H. G.; Garcia, F. D.; Belo, C. R.; Tier, A. Z.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *166*, 44.
29. (a) Prola, L. D. T.; Buriol, L.; Frizzo, C. P.; Caleffi, G. S.; Marzari, M. R.; Moreira, B. D. N.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 1663. (b) Buriol, L.; Frizzo, C. P.; Prola, L. D. T.; Moreira, D. N.; Marzari, M. R. B.; Scapin, E.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 1130.

- 30.(a) Machado, P.; Lima, G. R.; Rotta, M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 293. (b) Buriol, L.; München, T. S.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Ultrason. Sonochem.* **2013**, *20*, 1139.
31. Longhi, K.; Moreira, D. N.; Marzari, M. R. B.; Floss, V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3193.
- 32.(a) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015. (b) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Tier, A. Z.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, PR1.
- 33.(a) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396. (b) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701. (c) Martins, M. A. P.; Sinhoin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A.D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, *16*, 2353. d) Colla, A.; Clar, G.; Martins, M. A. P.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis* **1991**, *6*, 483.
34. Trevisan, G.; Rossato, M. F.; Walker, C. I. B.; Oliveira, S. M.; Rosa, F.; Tonello, R.; Silva, C. R.; Machado, P.; Boligon, A. A.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Athayde, M. L.; Rubin, M. A.; Calixto, J. B.; Ferreira, J. *Neuropharmacology* **2013**, *73*, 261.
35. Bonacorso, H. G.; Cavinatto, S.; Campos, P. T.; Porte, L. M. F.; Navarini, J.; Paim G. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Stuker, C. Z. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *135*, 303.
36. Pasin, J. S. M.; Ferreira, A. P. O.; Saraiva, A. L. L.; Ratzlaff, V.; Andrighetto, R.; Machado, P.; Marchesan, S.; Zanette, R. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Ferreira J.; Mello, C. F. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2010**, *43*, 1193.
37. Winter, E.; Dal Pizzol, C.; Filippin-Monteiro, F. B.; Brondani, P.; Silva, A. M. P. W.; Silva, A. H.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Creczynski-Pasa, T.B. *Chem. Res. Toxicol.* **2014**, *27*, 1040.

38. Lobo, M. M.; Viau, C. M.; Santos, J. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Amaral, S. S.; Saffi, J.; Zanatta, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *101*, 836.
39. Lobo, M. M.; Oliveira, S. M.; Brusco, I.; Machado, P.; Timmers, L. F. S. M.; Souza, O. N.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Santos, J. M.; Canova, B.; Silva, T. V. F.; Zanatta, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 143.
40. Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodrigues, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1384.
41. Kabbe, H. J. *Synthesis* **1978**, 886.
42. Bonacorso, H. G.; Garcia, F. D.; Belo, C. R.; Tier, A. Z.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *166*, 44.
43. Jin, T.; Himuro, M.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem.* **2009**, *48*, 5893.
44. Rios, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1060.
45. Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Clereci, E.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 735.
46. Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 24.
47. Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, A. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 298.
48. Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Cechinel, C. A.; Sehnem, R. C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 158.
49. Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Lopes, I. S.; Oliveira, M. R.; Drekenner, R. L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 3055.
50. Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Catal. Lett.* **2009**, *130*, 93.
51. Chauhan, S. M. S.; Junjappa, H. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1779.
52. Perjési, P.; Foldesi, A.; Tomás, J. *Monatsh. Chem.* **1993**, *124*, 167.
53. Rong, L.; Han, H.; Wang, H.; Jiang, H.; Tu, S.; Shi, D. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 152.

54. Barthkur, M. G.; Gogoi, S.; Dutta, M. I.; Boruah, R. C. *Steroids* **2009**, *74*, 730.
55. Mohamed, S. F.; Thabet, H. K.; Mustafa, E. S. E.; Abdalla, M.; Shafik, S. *World J. of Chem.* **2009**, *4*, 100.
56. Brullo, C.; Rocca, M.; Fossa, P.; Cichero, H.; Barocelli, E.; Ballabeni, V.; Flammini, L.; Giorgio, C.; Sacconi, F.; Domenichini, G.; Bruno, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1125.
57. Gogoi, J.; Gogoi, P.; Bezbaruah, P.; Romesh C. Boruah, R.C. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 7136.
58. Bruno, O.; Brullo, C.; Schenone, S.; Ranise, A.; Bondavalli, F.; Barocelli, E.; Tognolini, M.; Magnanini, F.; Ballabeni, V. *Il Farmaco* **2002**, *57*, 753.
59. Bruno, B.; Brullo, C.; Schenone, S.; Bondavalli, F.; Ranise, A.; Tognolini, M.; Impicciatore, M.; Ballabenib, V.; Barocellib, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 121.
60. Bruno, O.; Brullo, C.; Bondavalli, F.; Ranise, A.; Schenone, S.; Tognoline, M.; Ballabeni, V.; Barocelli, E. *Med. Chem.* **2007**, *3*, 127.
61. An, H.; Eum, S. J.; Koh, M.; Lee, S. K.; Park, S. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1752.
62. Li, D.; Duan, S.; Hu, Y. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 895.
63. Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *35*, 509.
64. Zanatta, N.; Fagundes, M. B.; Ellesohn, R.; Marques, M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *35*, 451.
65. Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, *10*, 1505.
66. Zanatta, N.; Lopes, E. C. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 943.
67. (a) Clauson-Kaas, N.; Tyle, Z. *Acta Chem. Scand.* **1952**, *6*, 667. (b) Elming, N.; Clauson-Kaas, N. *Acta Chem. Scand.* **1952**, *6*, 867.
68. Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Ed., Pergamon Press: New York, **1996**.

69. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA. **2006**. APEX2 (Versão 2.1), COSMO (Versão 1.56), BIS (Versão 2.0.1.9), SAINT (Versão 7.3A), SADABS (Versão 2004/1), XPREP (Versão 2005/4).
70. Sheldrick, G. M. SHELX-97, *Programs for solution and Refinement of Crystal Structures*, University of Göttingen, Germany, **1997**.
71. Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1274.
72. Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.

7. ANEXOS

7.1 Espectros de RMN ^1H , ^{13}C dos compostos 4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolínicos (4a-e)

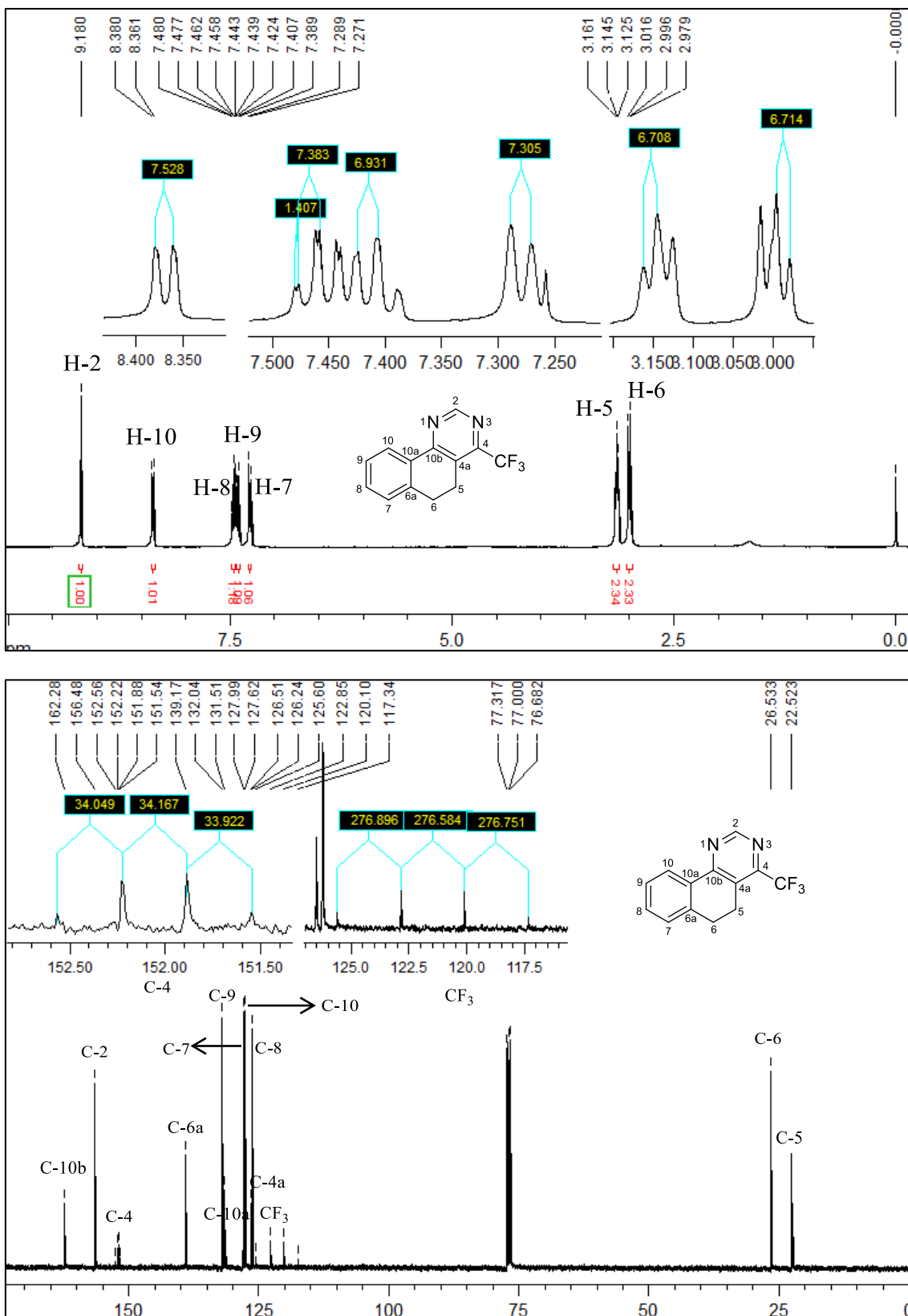


Figura 28. Espectro de RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 4-(trifluorometil)-5,6-diidrobenzo[h]quinazolin-2-one (**4a**) registrado em CDCl_3 .

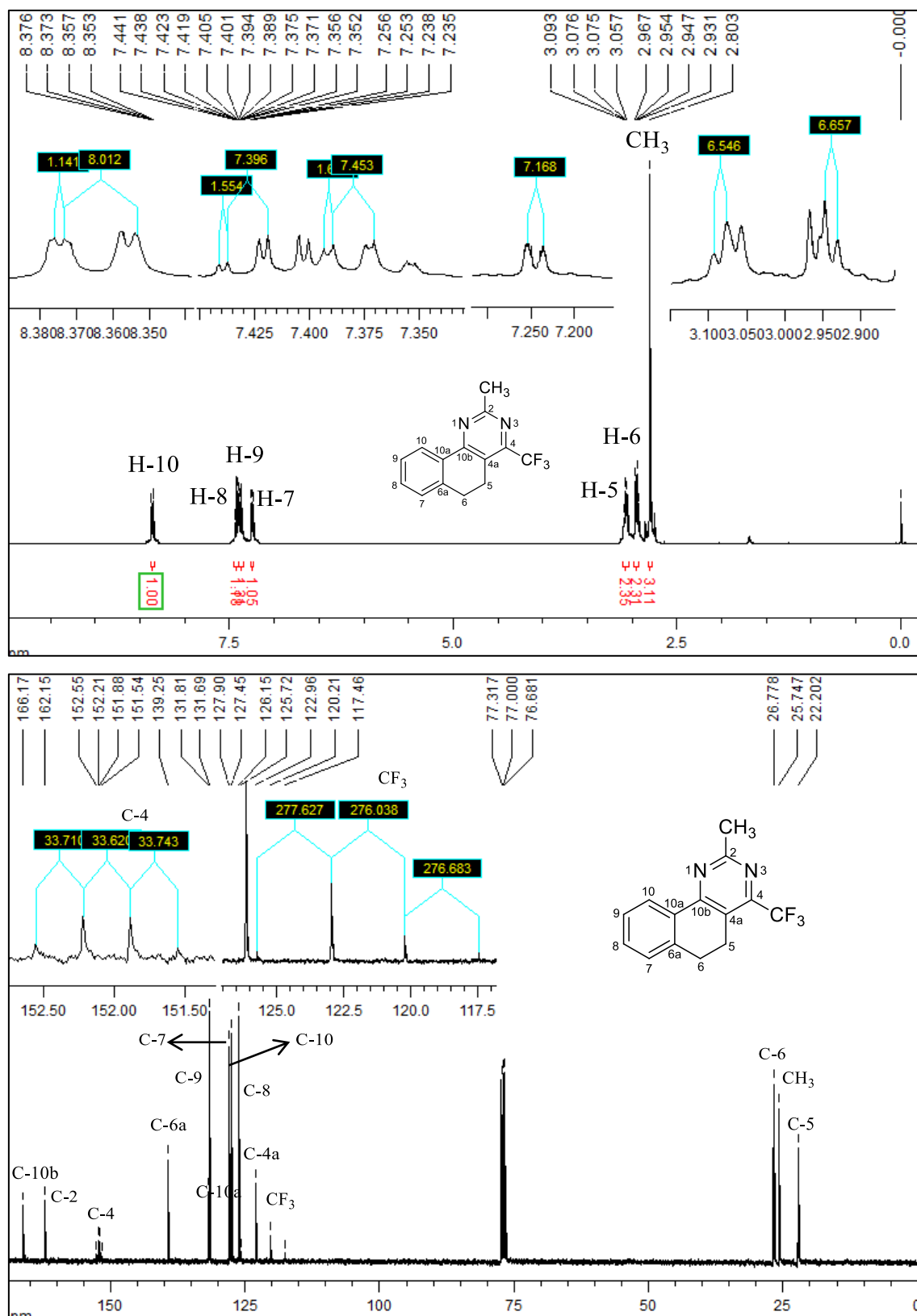


Figura 29. Espectro de RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 2-metil-4-(trifluorometil)-5,6-diidrobenczo[h]quinazolina (**4b**) registrado em CDCl_3 .

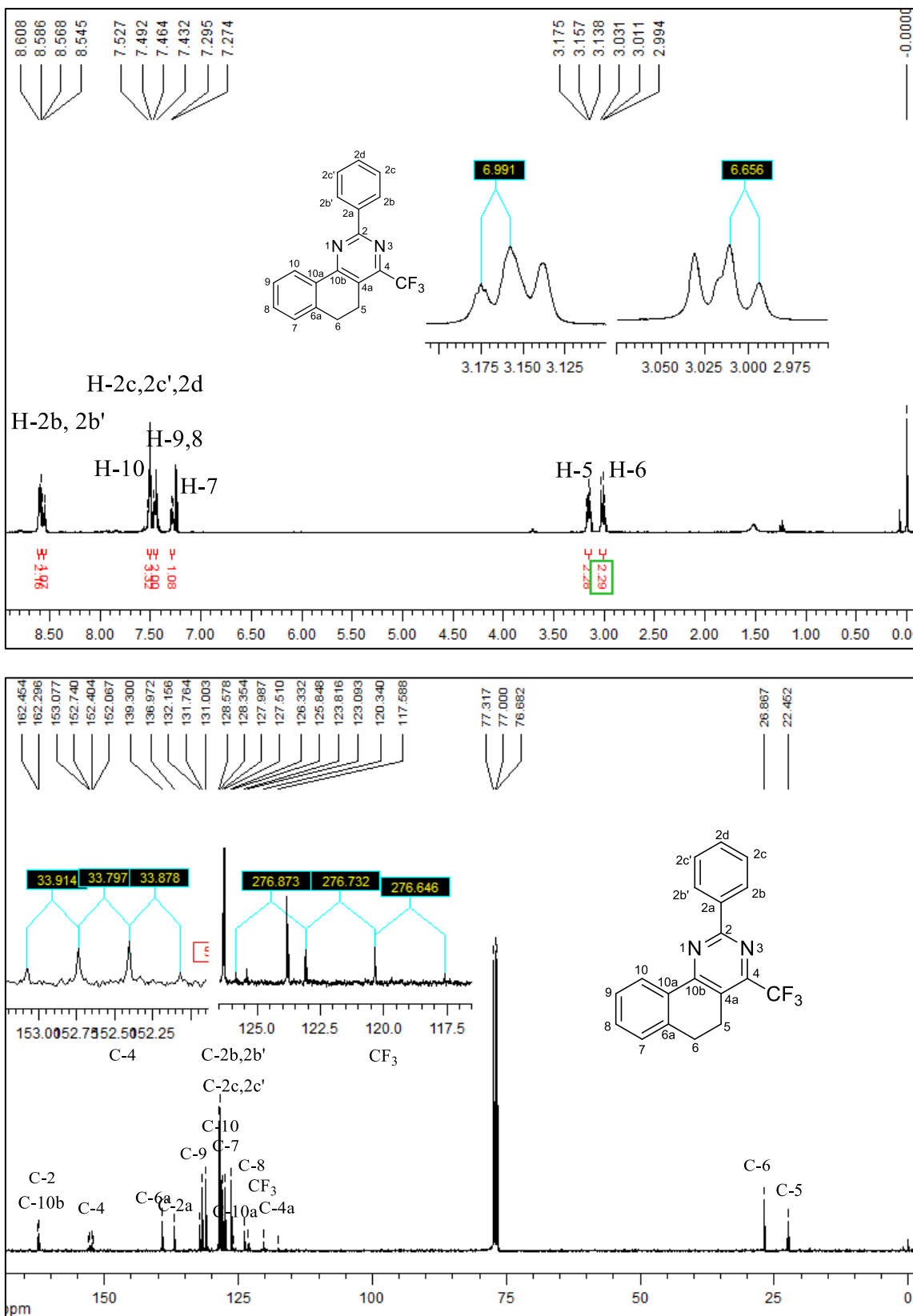


Figura 30. Espectro de RMN ¹H à 400 MHz e RMN ¹³C à 100 MHz de 2-fenil-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[h]quinazolina (**4c**) registrado em CDCl₃.

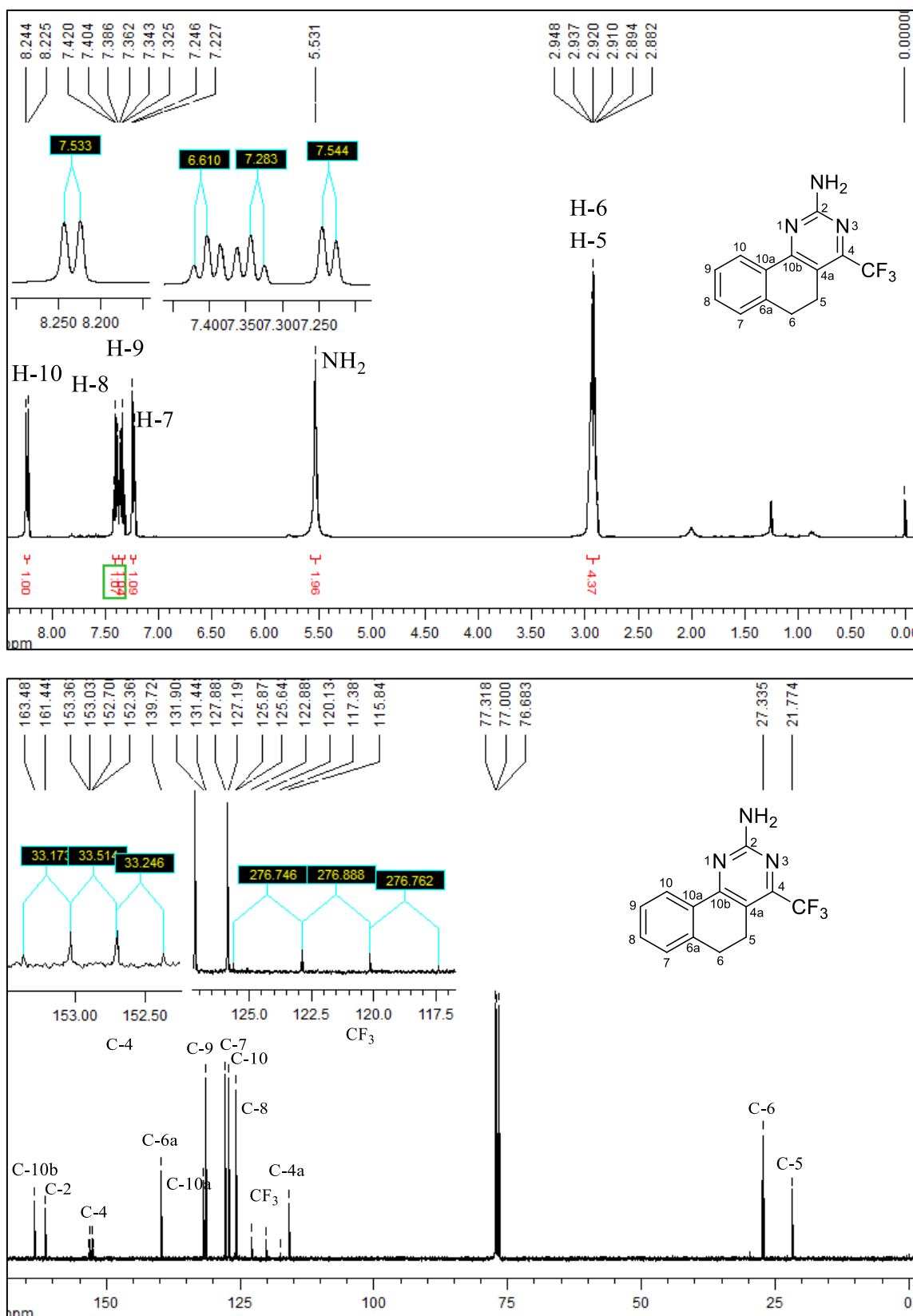


Figura 31. Espectro de RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 2-amino-4-(trifluorometil)-5,6-diidrobenzo[h]quinazolina (**4d**) registrado em CDCl_3 .

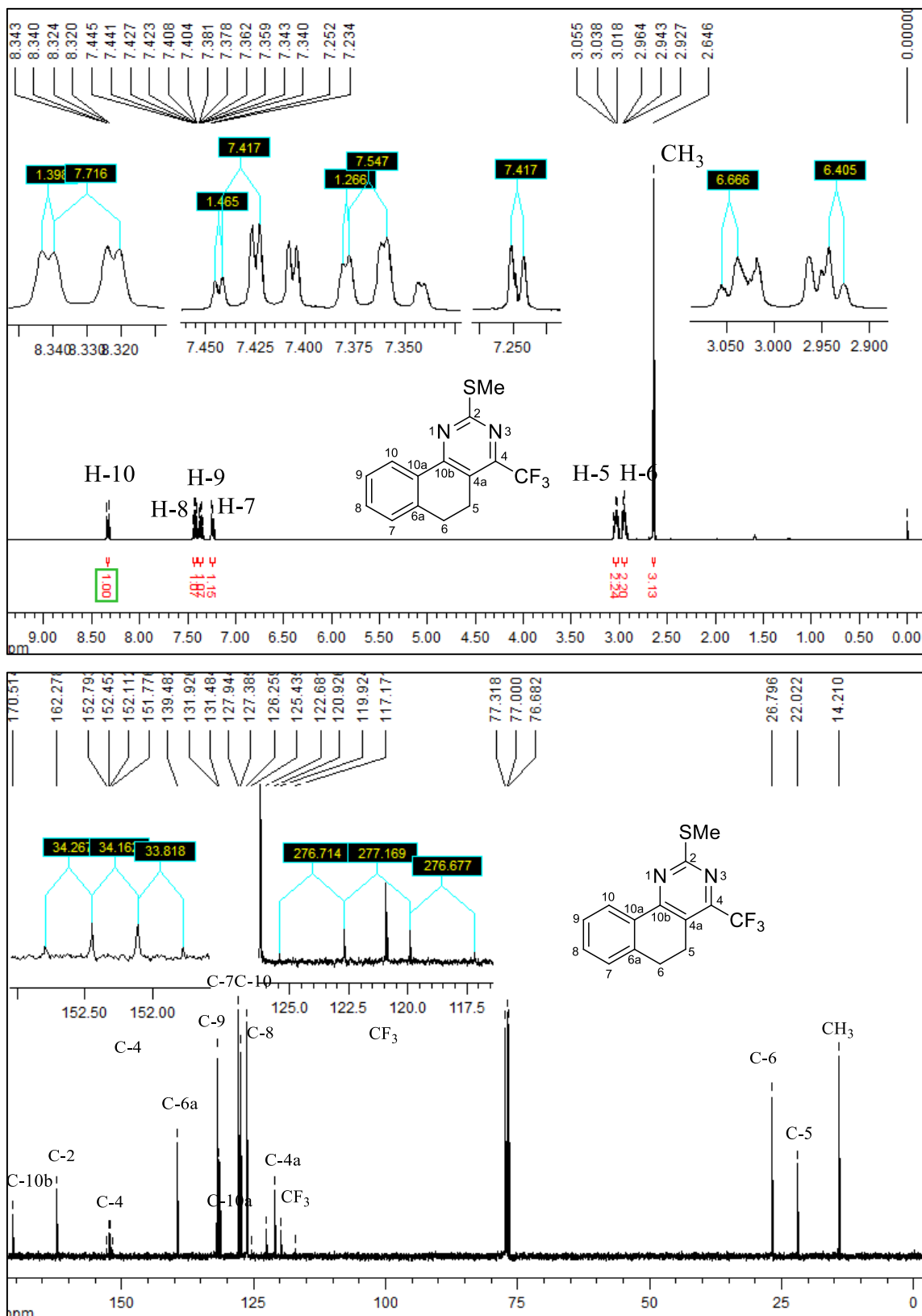
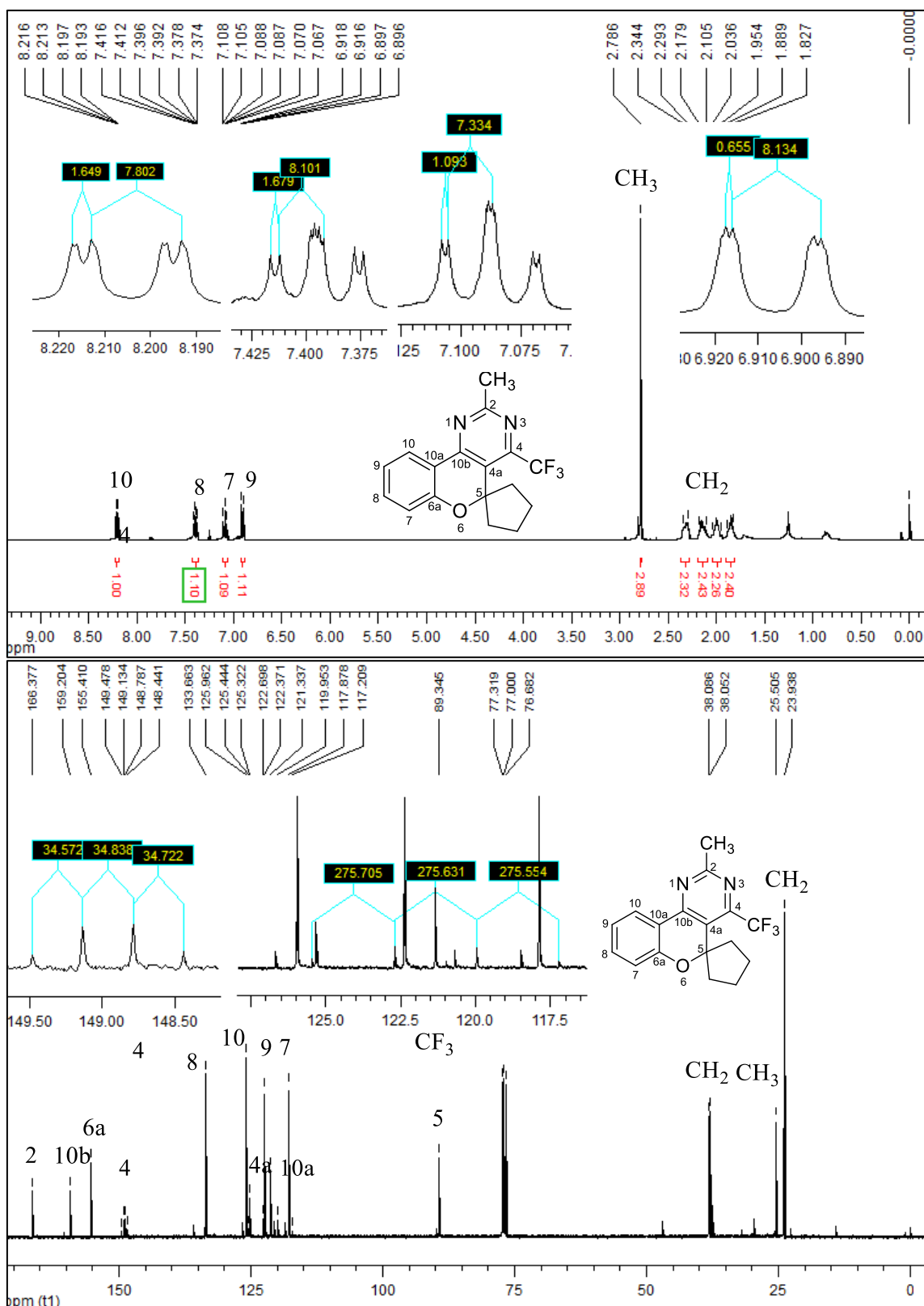
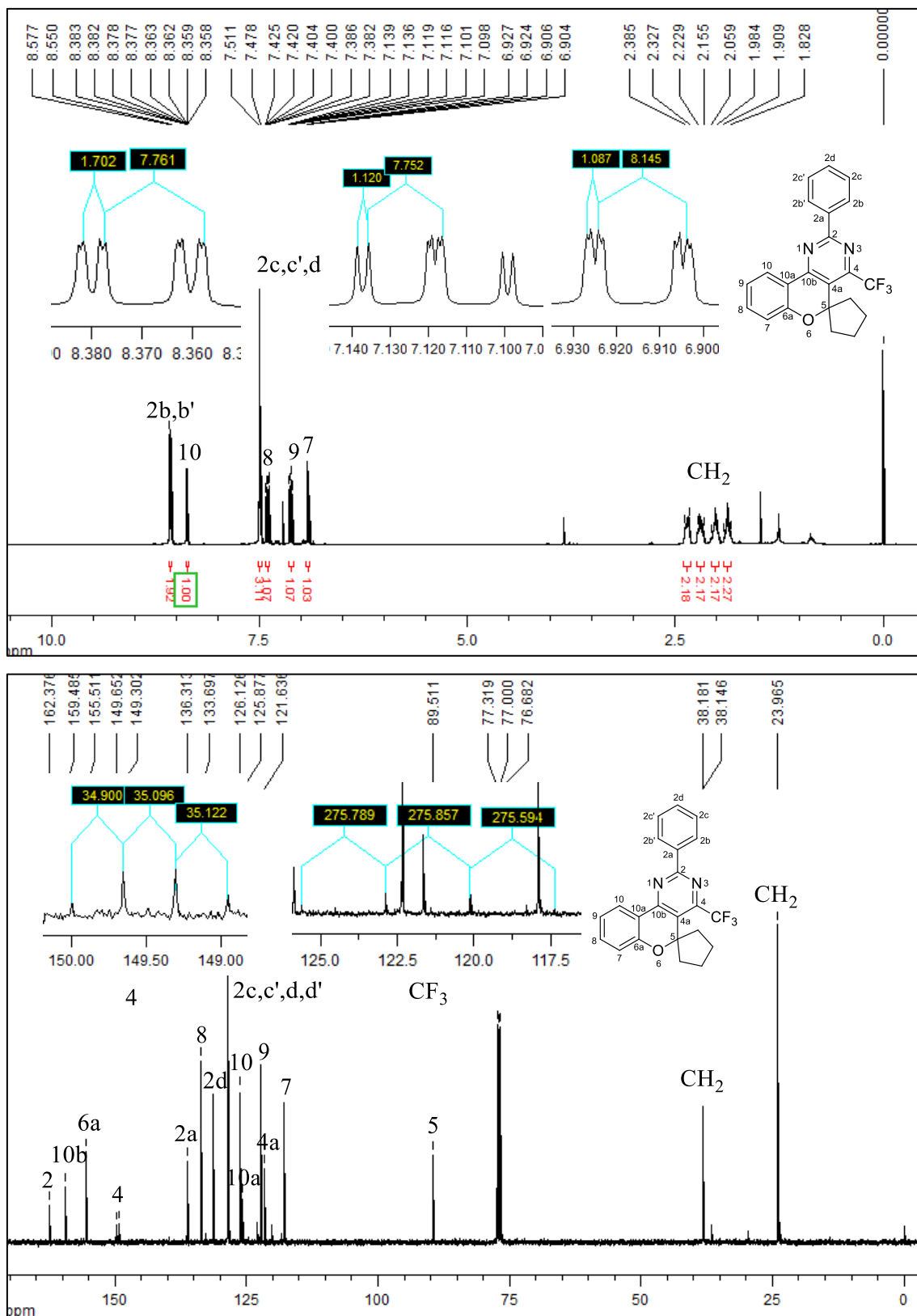


Figura 32. Espectro de RMN ¹H à 400 MHz e RMN ¹³C à 100 MHz de 2-metilto-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina (**4e**) registrado em CDCl₃.

7.2. Espectros de RMN ^1H , ^{13}C dos compostos 4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidinas-5,1'-cicloalcano (5-7b-d)





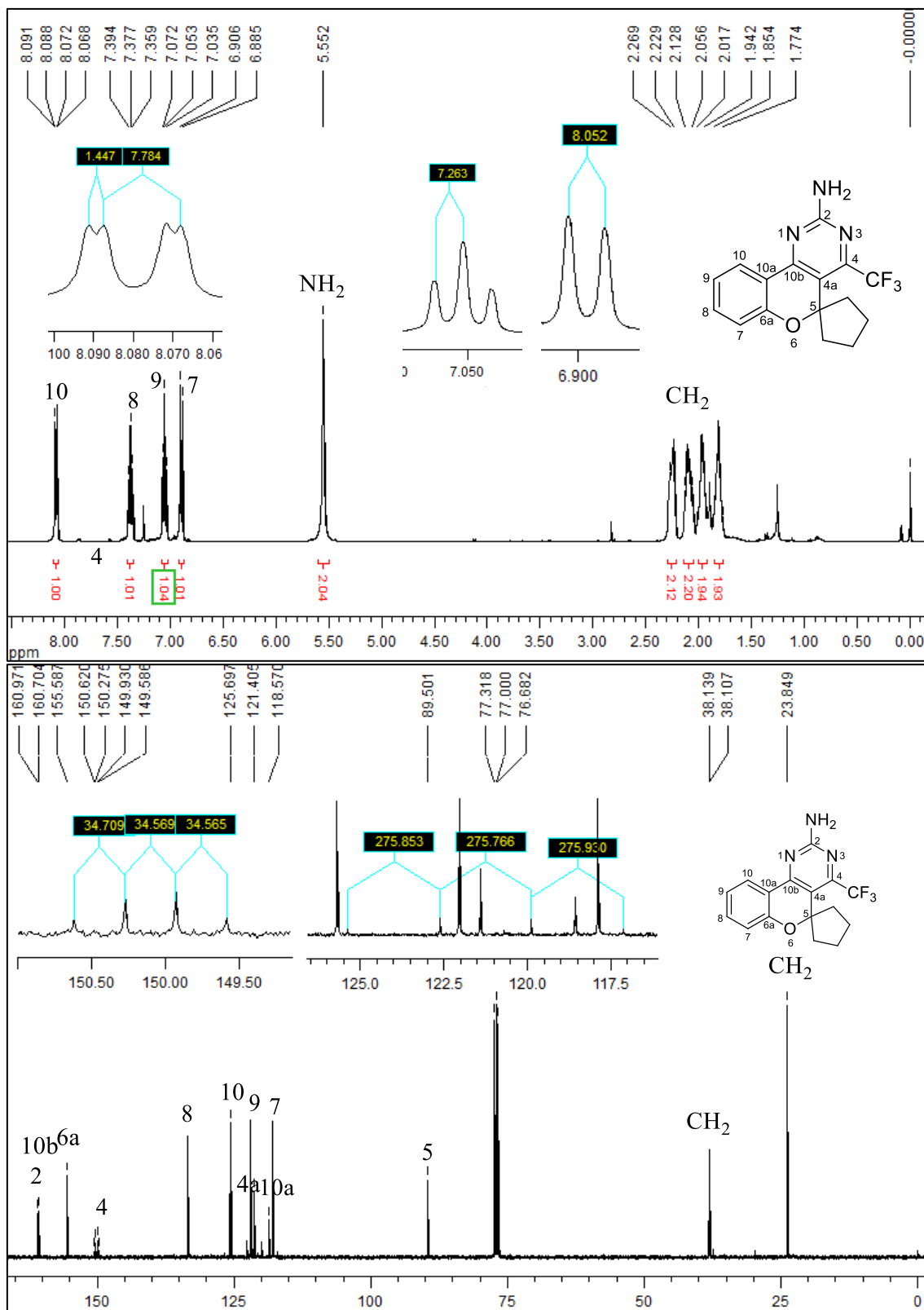
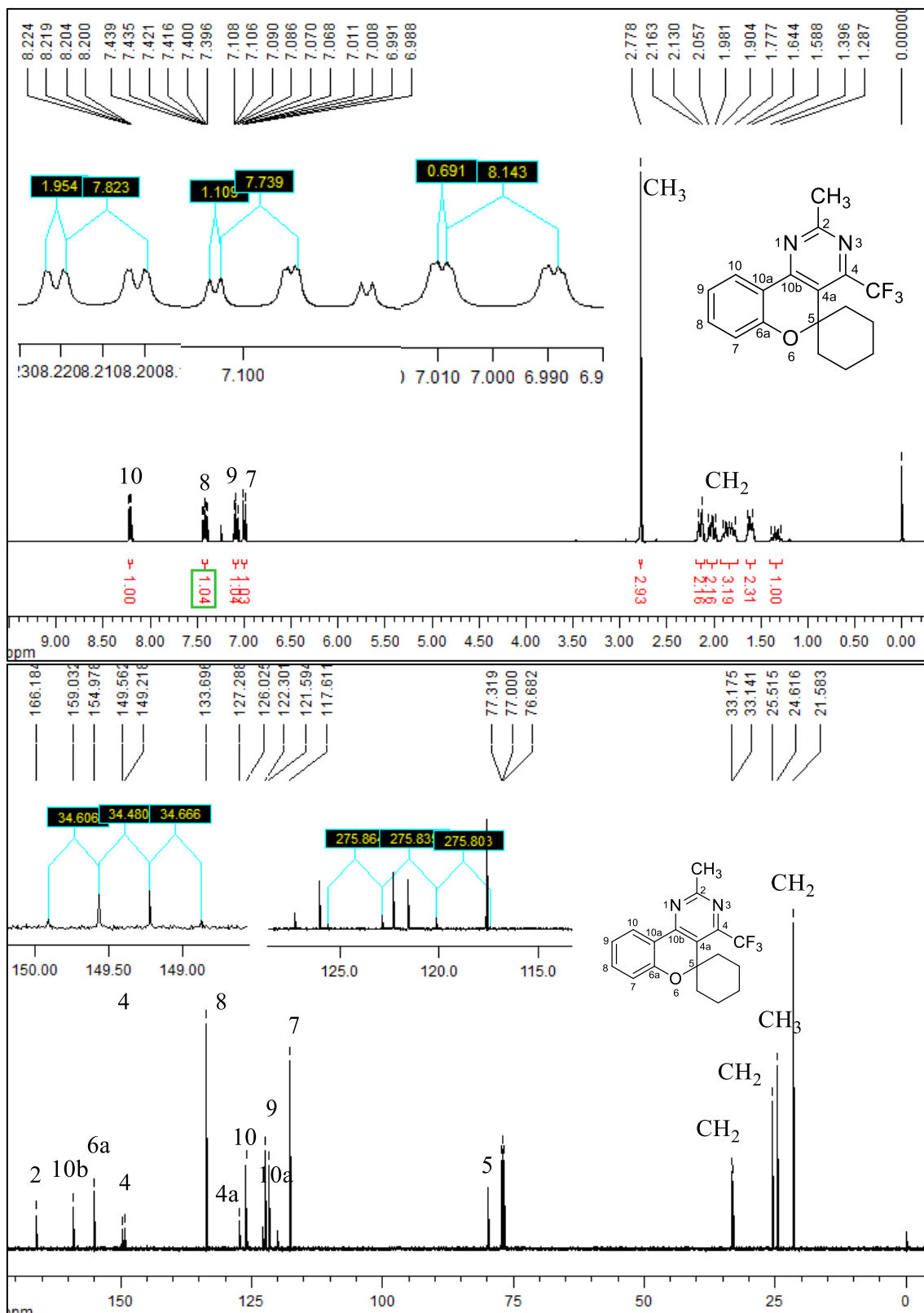


Figura 35. Espectro de RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 2-amino-4-(trifluorometil)espiro[cromeno[4,3-d]pirimidina-5,1'-ciclopentano] (**5d**) registrado em CDCl_3 .



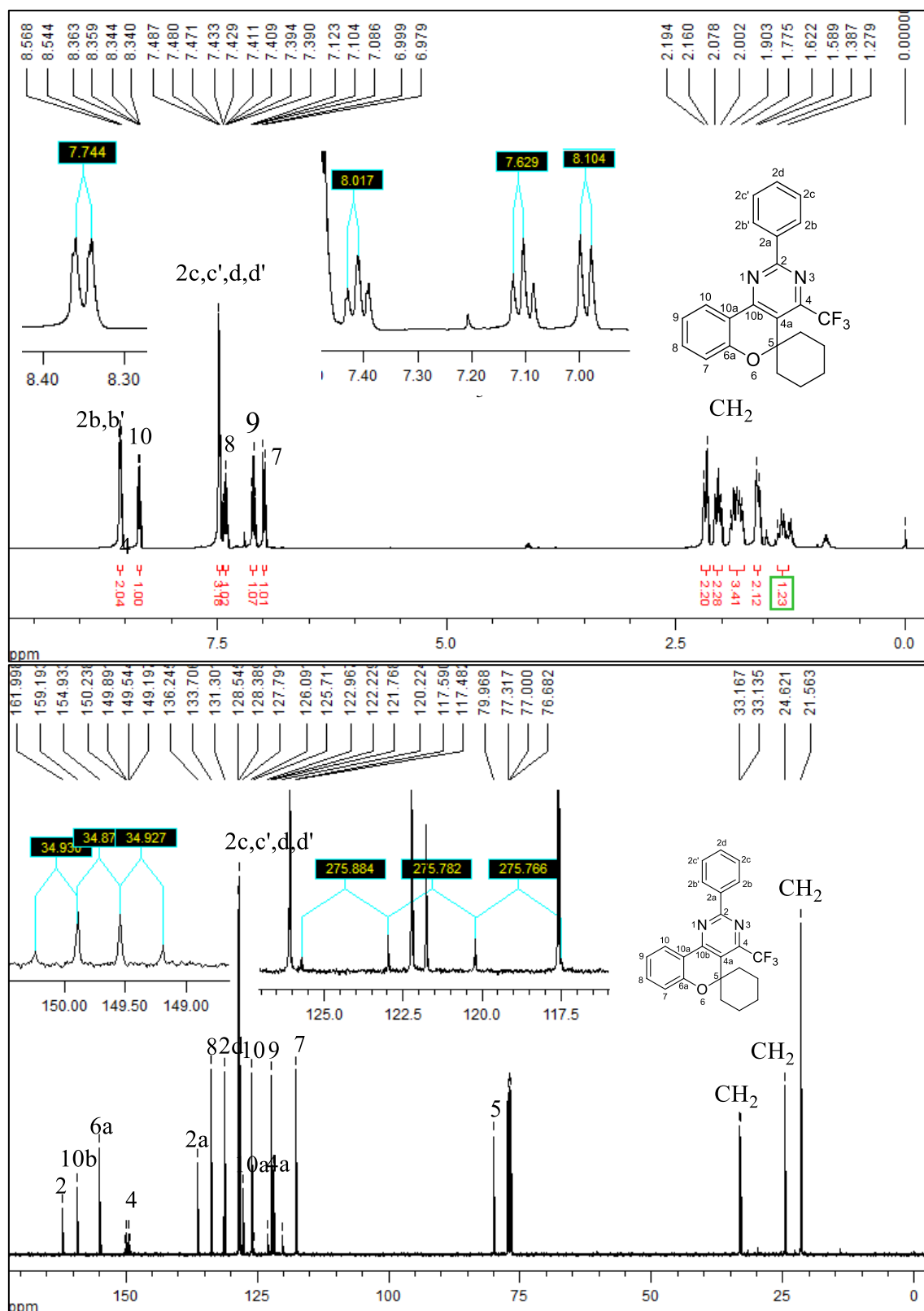
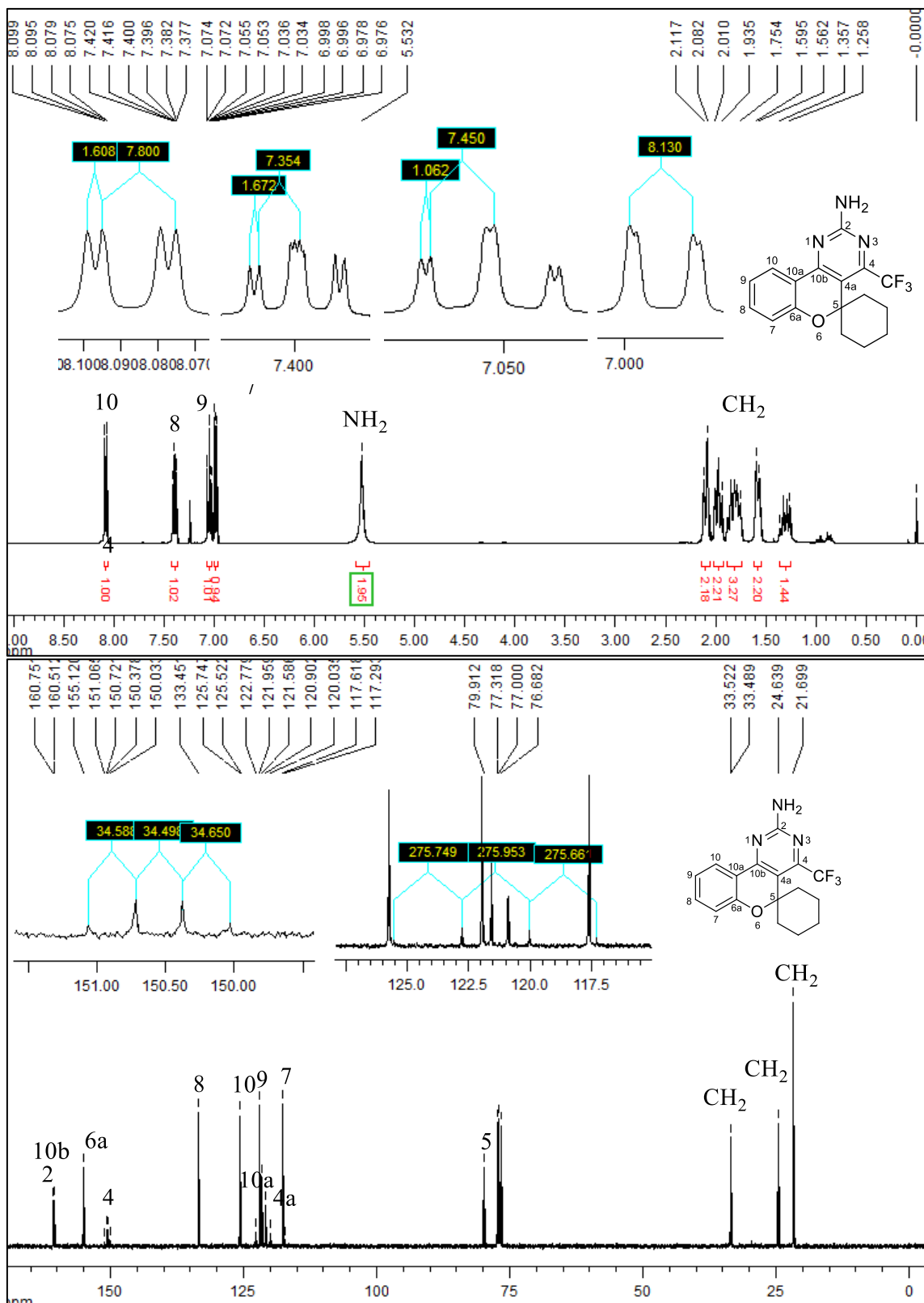
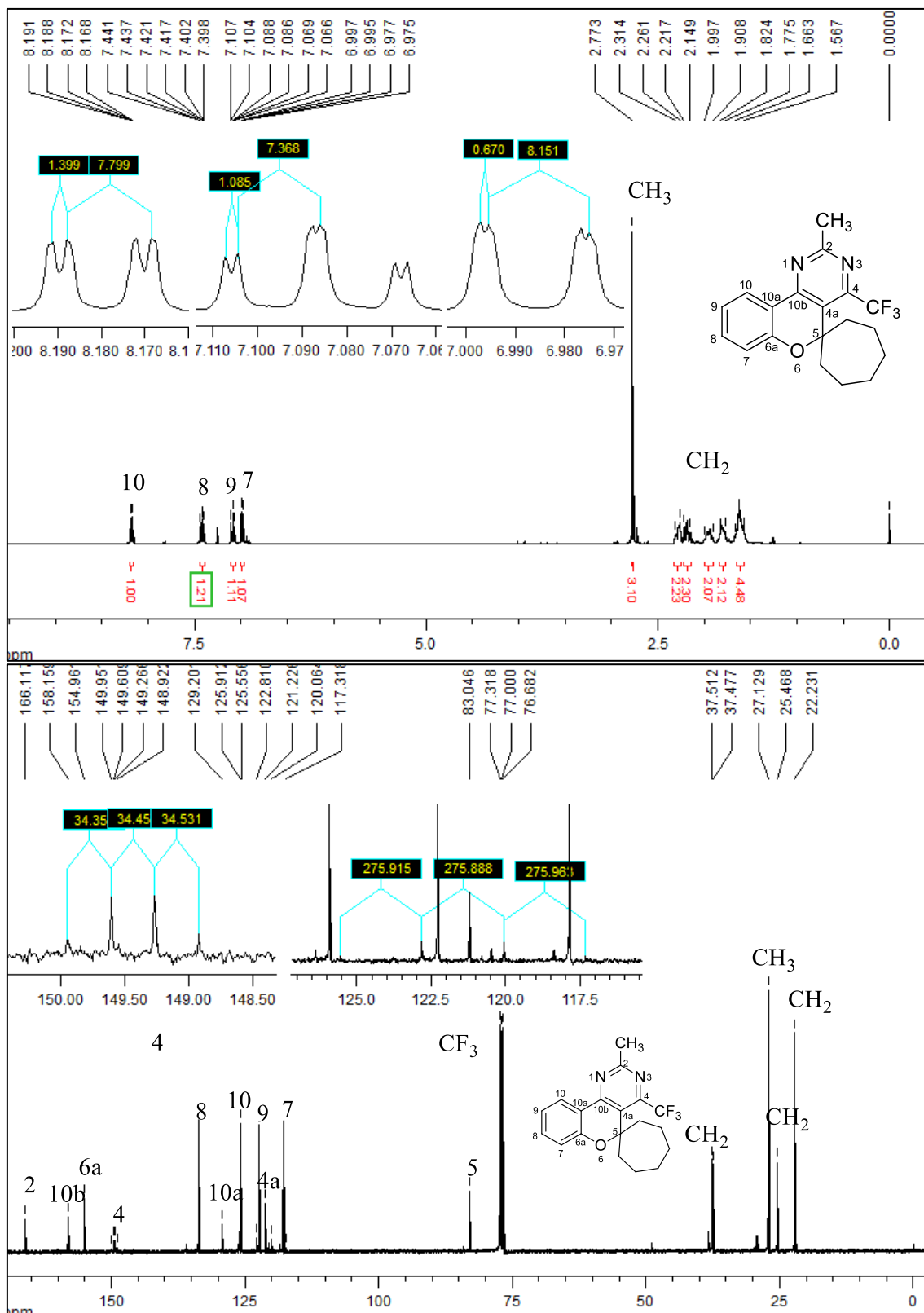


Figura 37. Espectro de RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-ciclohexano] (**6c**) registrado em CDCl_3 .





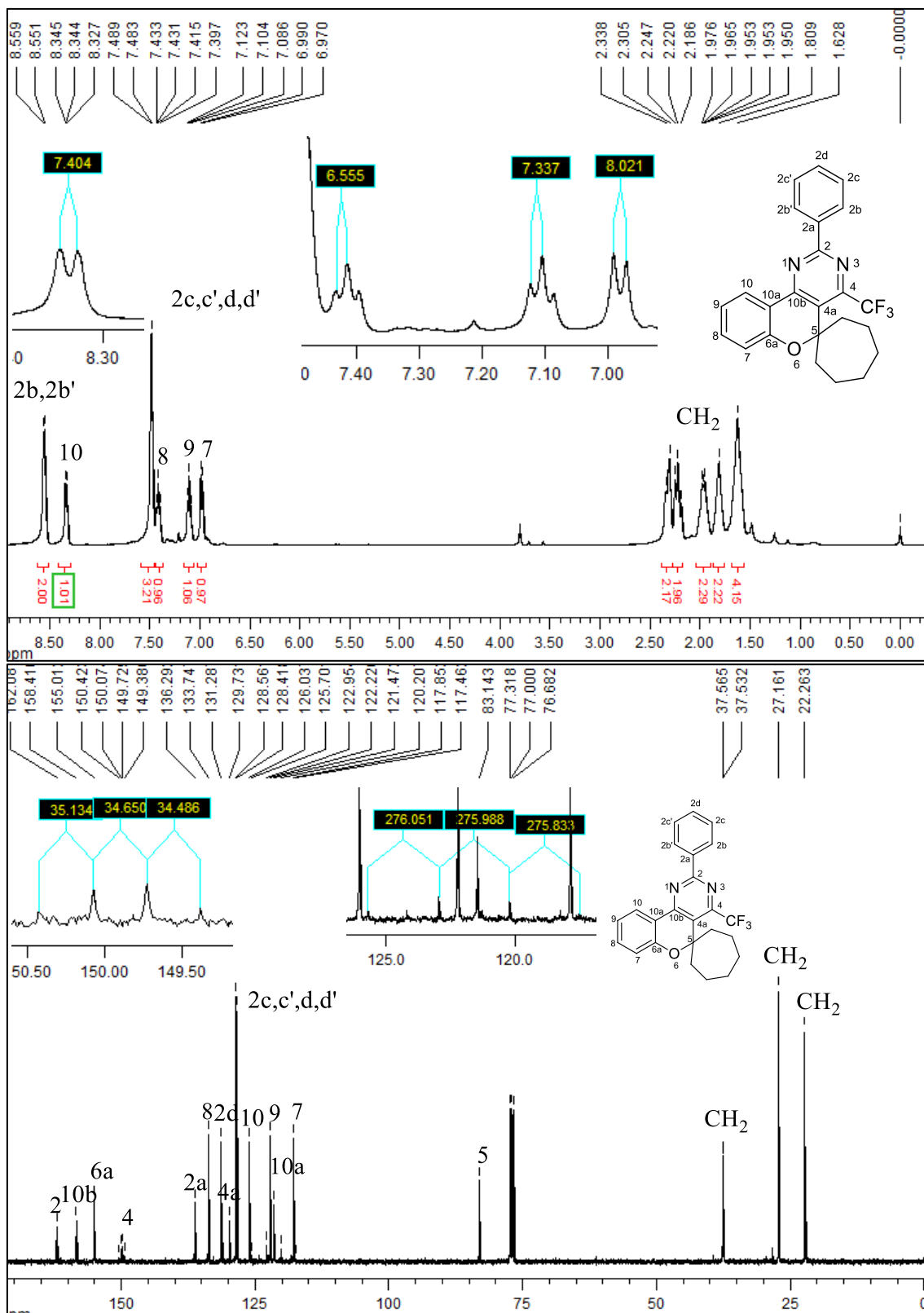


Figura 40. Espectro de RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (**7c**) registrado em CDCl_3 .

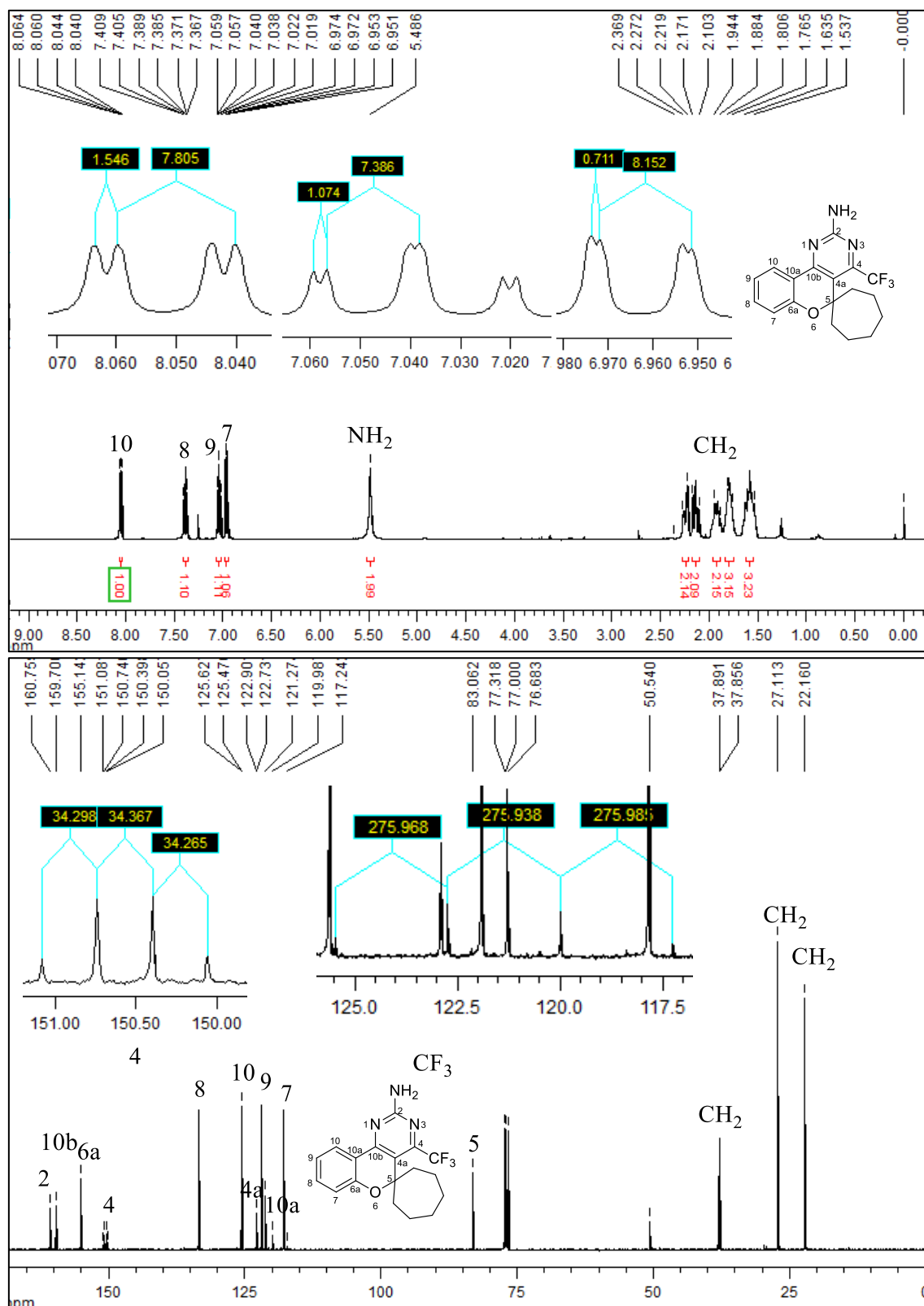


Figura 41. Espectro de RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 2-amino-4-(trifluorometil)espiro[cromeno[4,3-d]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (**7d**) registrado em CDCl_3 .

7.3 Espectros dos 2-(1*H*-pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina e 2-(1*H*-pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)-espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (10a-d)

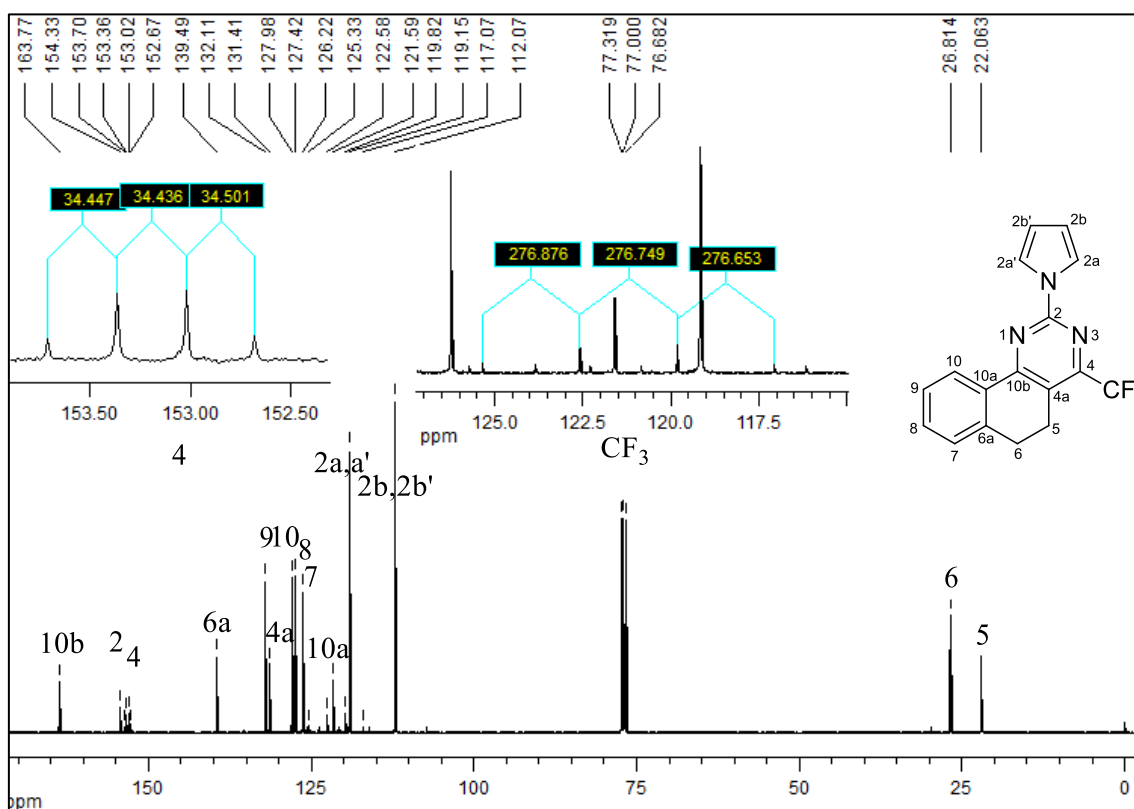
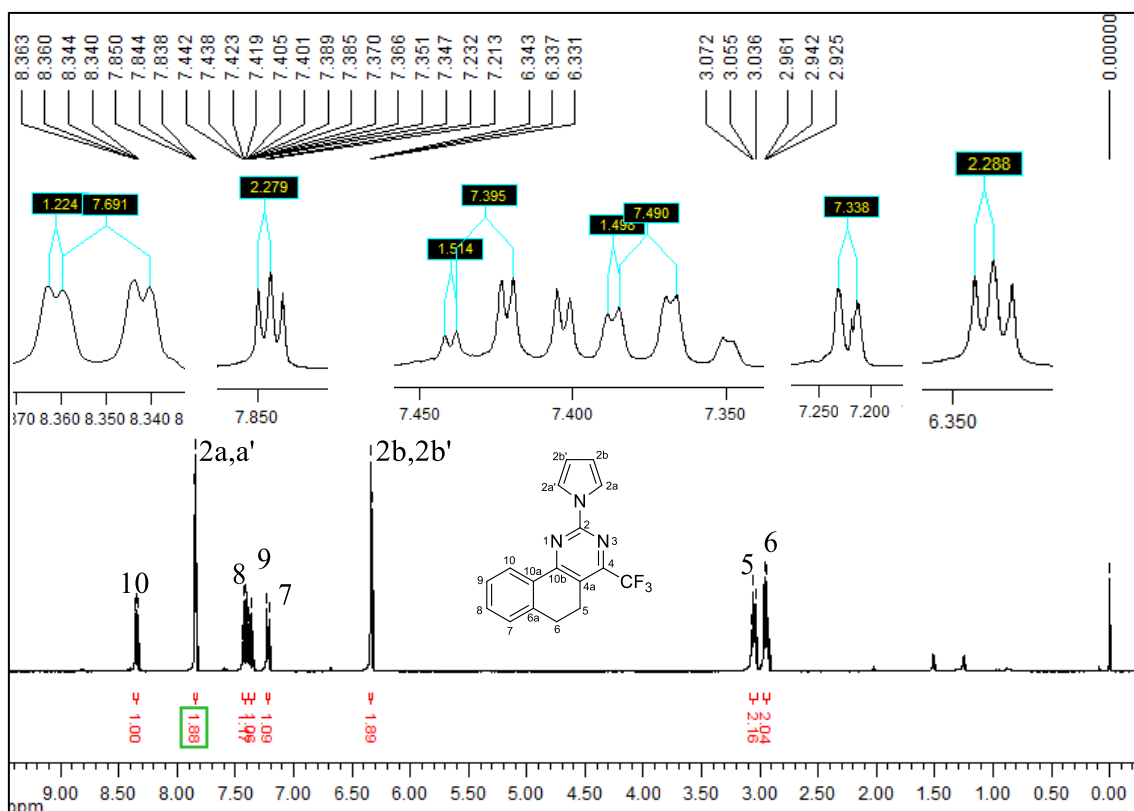


Figura 42. Espectro de RMN ¹H à 400 MHz e RMN ¹³C à 100 MHz de 2-(1H-pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[h]quinazolina (**10a**) registrado em CDCl₃.

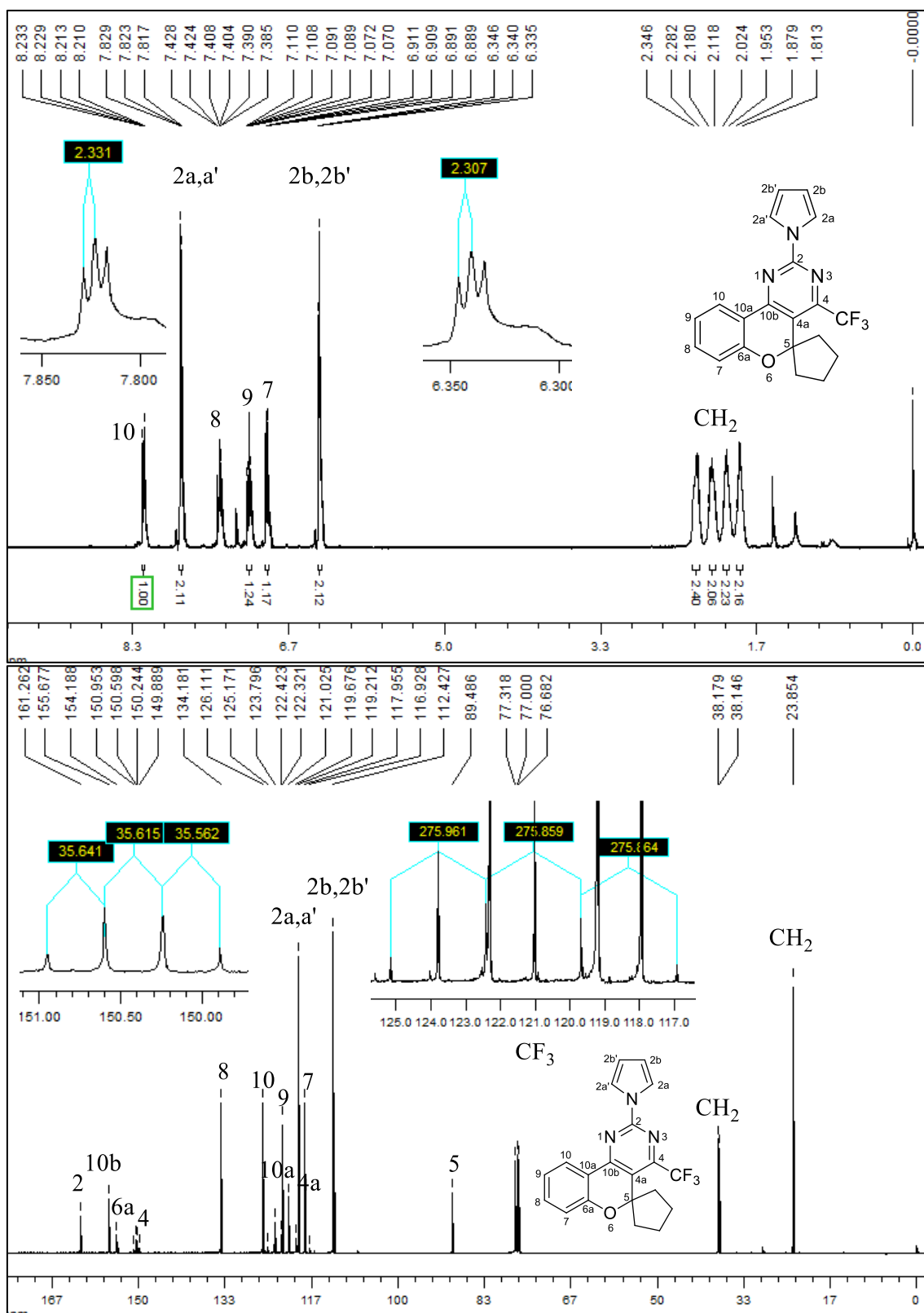


Figura 43. Espectro de RMN ¹H à 400 MHz e RMN ¹³C à 100 MHz de 2-(1*H*-pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-ciclopentano] (**10b**) registrado em CDCl₃.

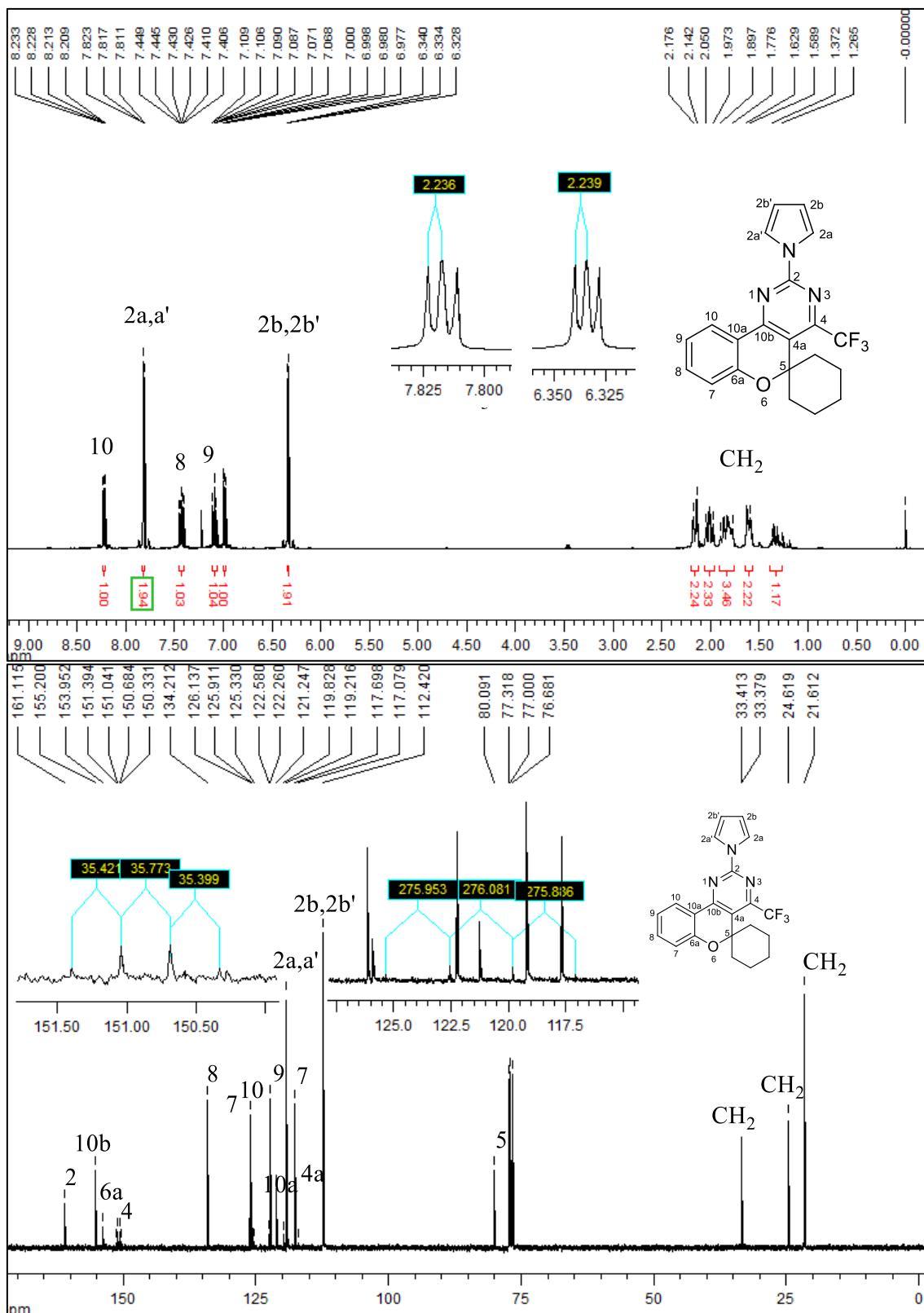
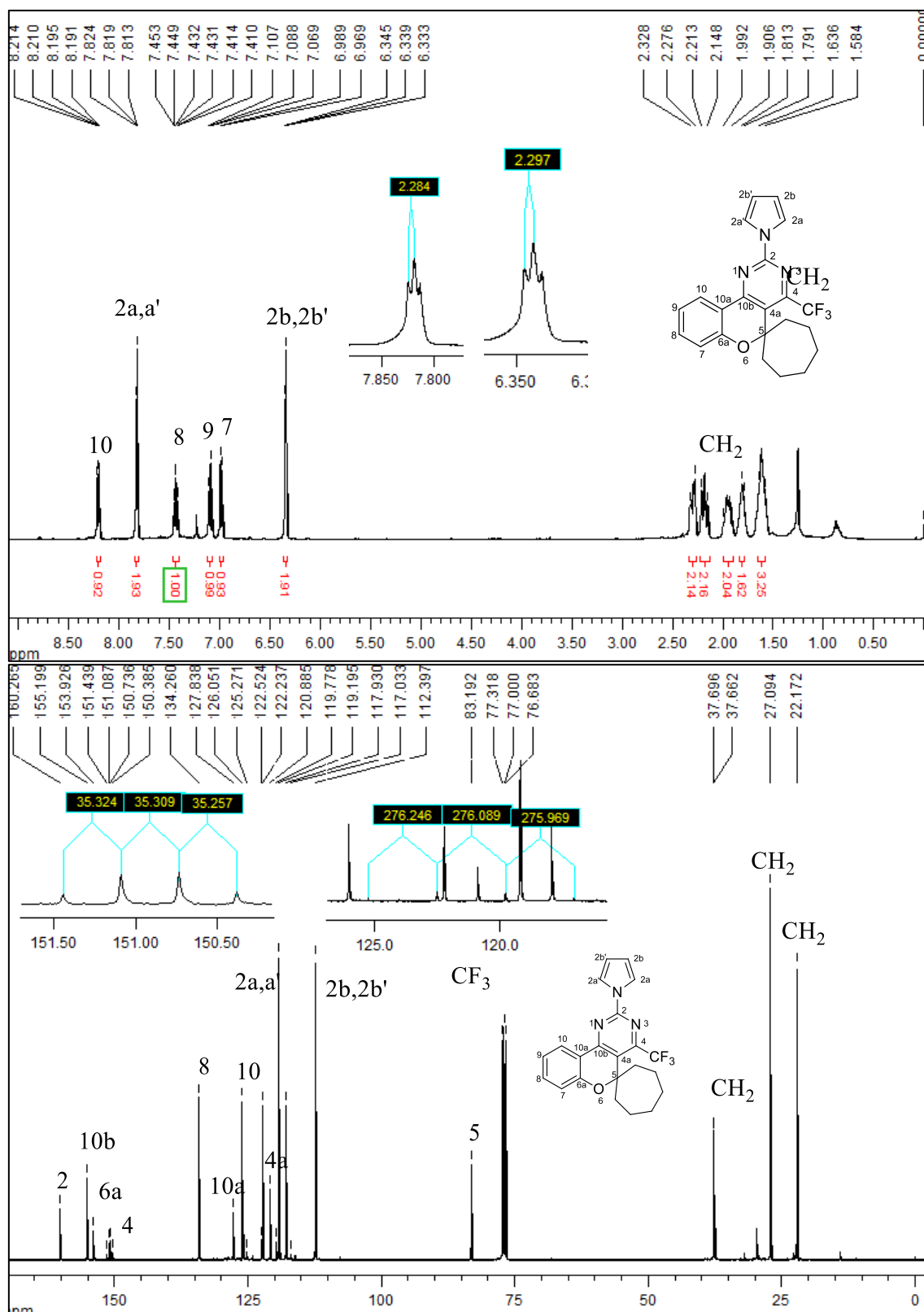


Figura 44. Espectro de RMN ¹H à 400 MHz e RMN ¹³C à 100 MHz de 2-(1*H*-pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-ciclohexano] (**10c**) registrado em CDCl₃.



7.4 Espectros de Massas dos compostos 4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[h]quinazolínicos (4a-e)

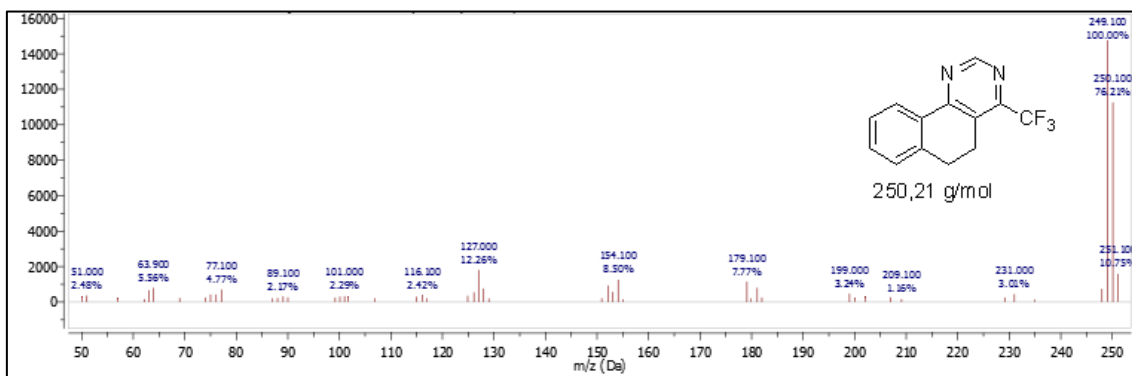


Figura 46. Espectro CG/MS-EI de 4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[h]quinazolina (4a).

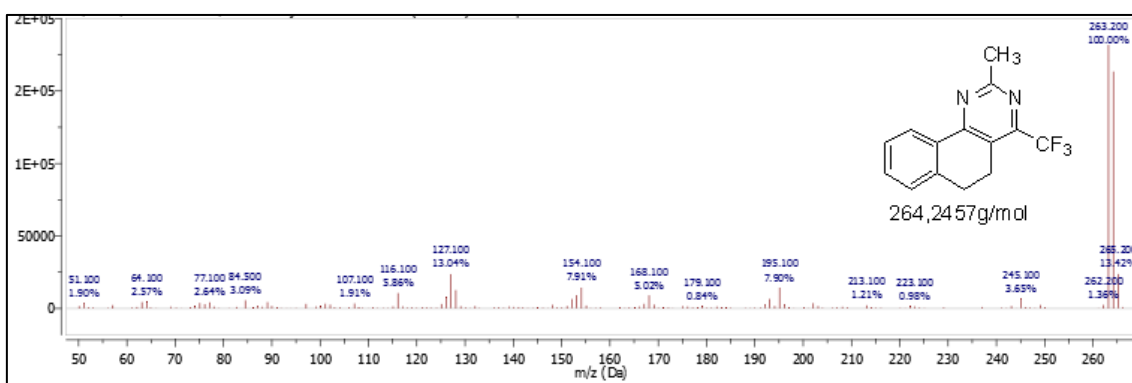


Figura 47. Espectro CG/MS-EI de 2-metil-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[h]quinazolina (4b).

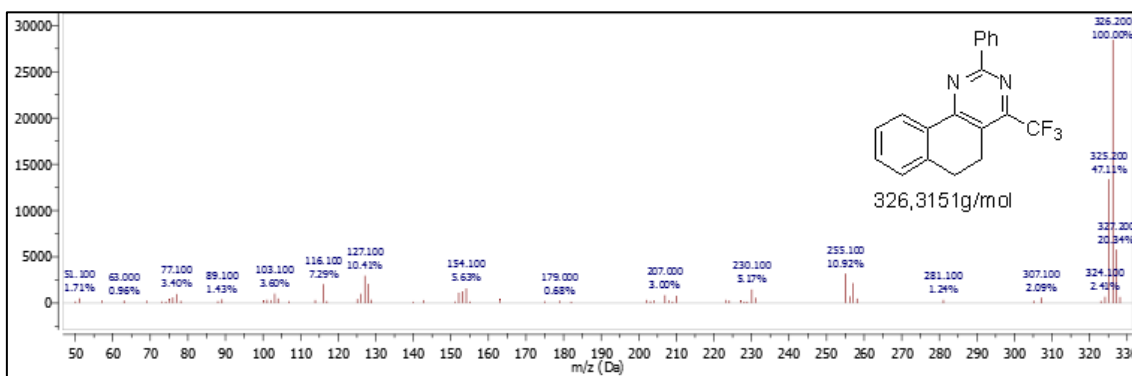


Figura 48. Espectro CG/MS-EI de 2-fenil-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[h]quinazolina (4c).

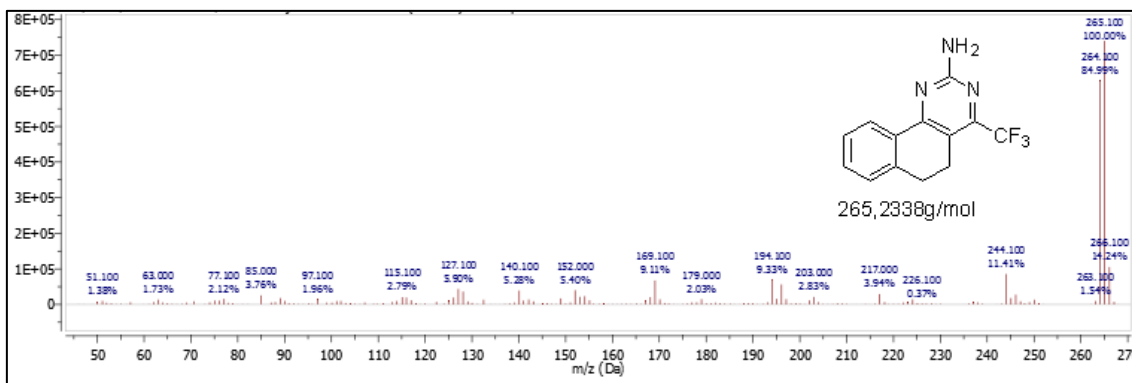


Figura 49. Espectro CG/MS-EI de 2-amino-4-(trifluorometil)-5,6-diidrobenzo[h]quinazolina (**4d**).

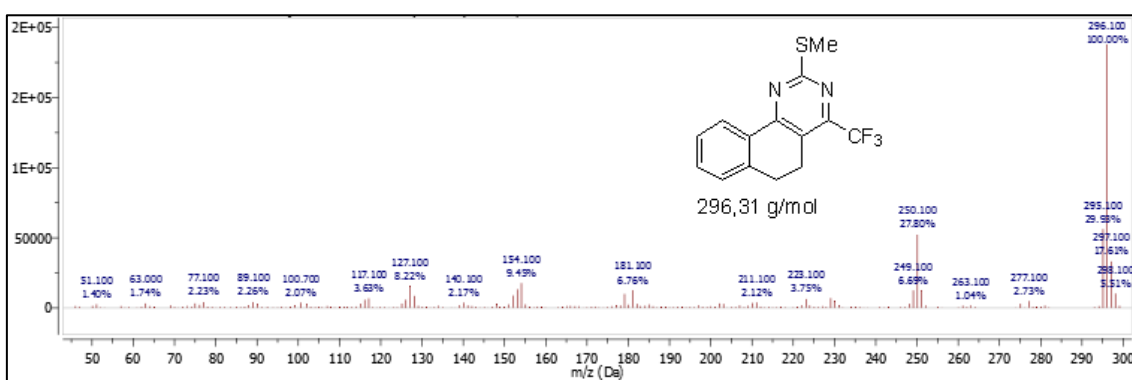


Figura 50. Espectro CG/MS-EI de 2-metiltio-4-(trifluorometil)-5,6-diidrobenzo[h]quinazolina (**4e**).

7.5 Espectros de Massas dos compostos 4- (trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-d]pirimidinas-5,1'-cicloalcano (5-7b-d)

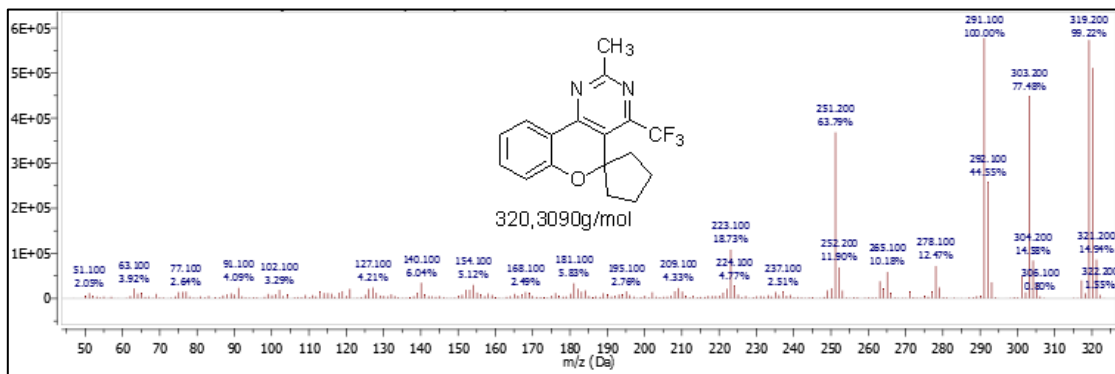


Figura 51. Espectro CG/MS-EI de 2-metil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-d]pirimidina-5,1'-ciclopentano] (**5b**).

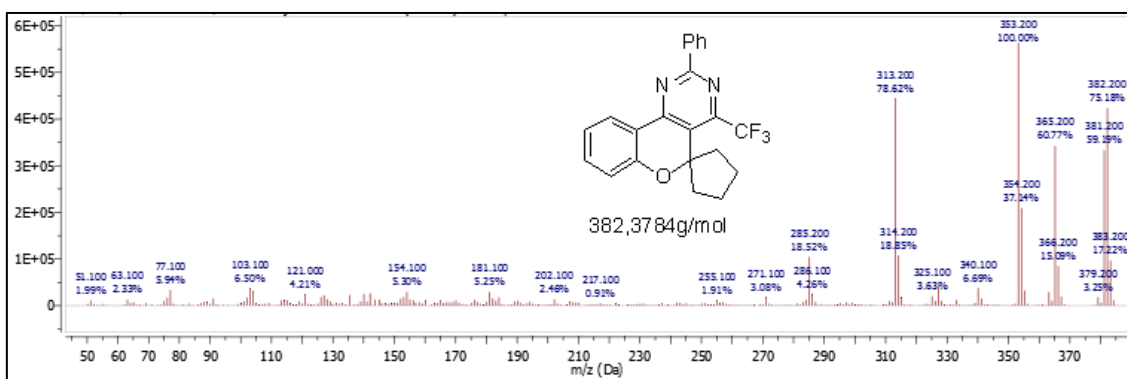


Figura 52. Espectro CG/MS-EI de 2-fenil-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-d]pirimidina-5,1'-ciclopentano] (**5c**).

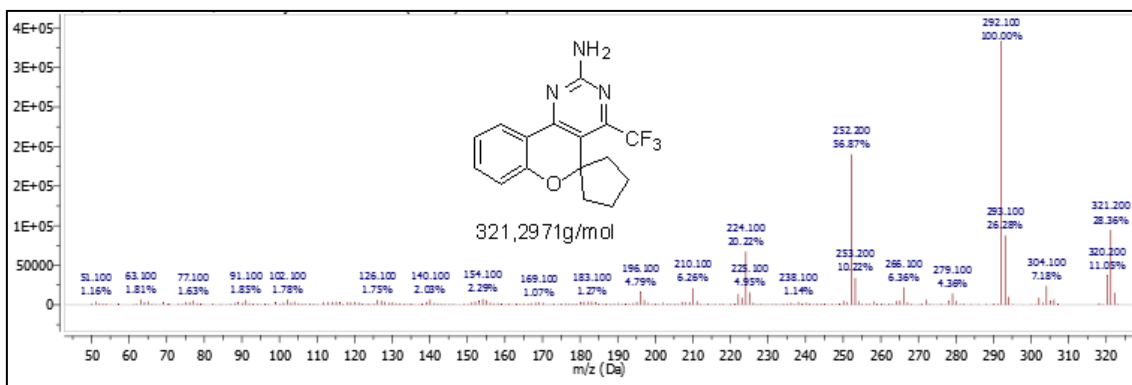


Figura 53. Espectro CG/MS-EI de 2-amino-4-(trifluorometil)espiro[cromeno[4,3-d]pirimidina-5,1'-ciclopentano] (**5d**).

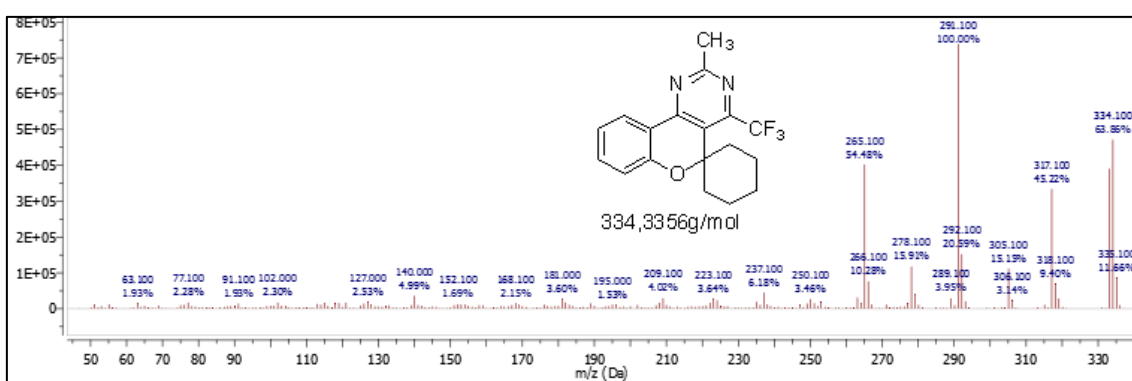


Figura 54. Espectro CG/MS-EI de 2-metil-4-(trifluorometil)espiro[cromeno[4,3-d]pirimidina-5,1'-ciclohexano] (**6b**).

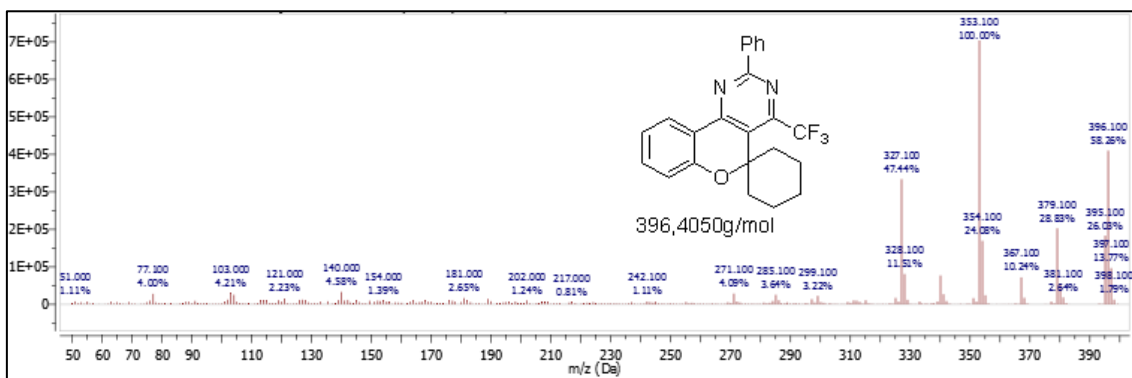


Figura 55. Espectro CG/MS-EI de 2-fenil-4-(trifluorometil)espiro[cromeno[4,3-d]pirimidina-5,1'-ciclohexano] (**6c**).

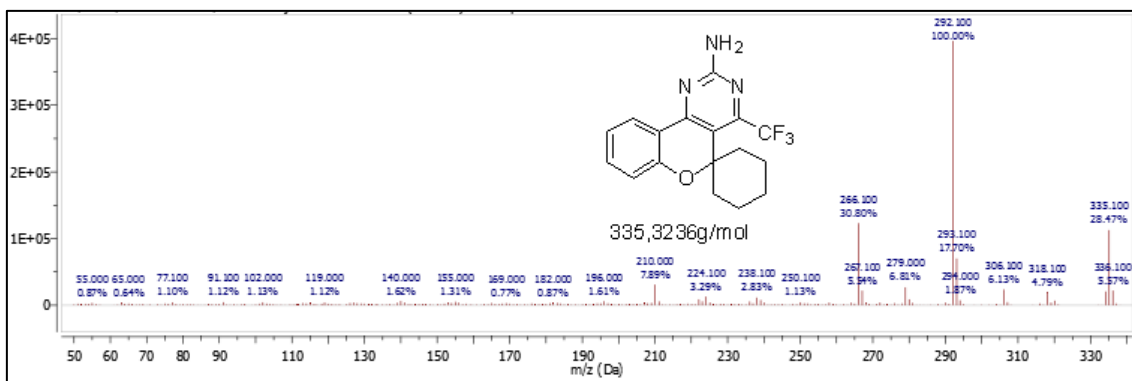


Figura 56. Espectro CG/MS-EI de 2-amino-4-(trifluorometil)espiro[cromeno[4,3-d]pyrimidine-5,1'-ciclohexano] (**6d**).

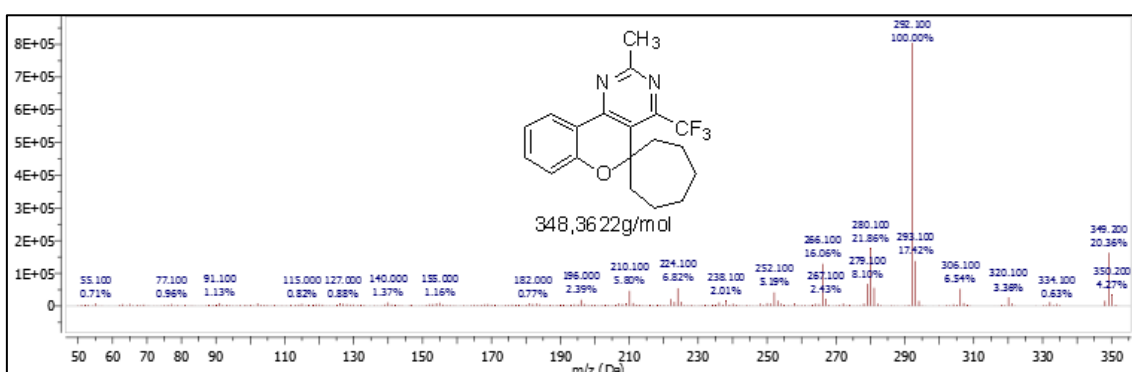


Figura 57. Espectro CG/MS-EI de 2-metil-4-(trifluorometil)espiro[cromeno[4,3-d]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (**7b**).

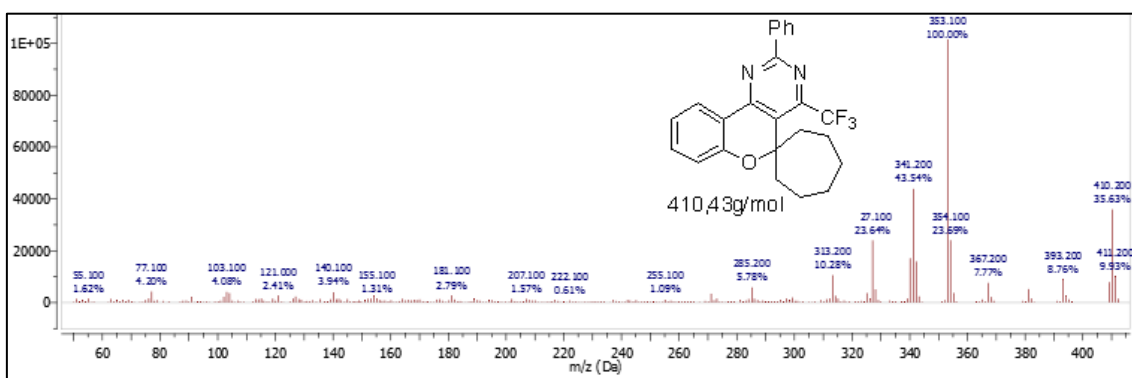


Figura 58. Espectro CG/MS-EI de 2-fenil-4-(trifluorometil)espiro[cromeno[4,3-d]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (**7c**).

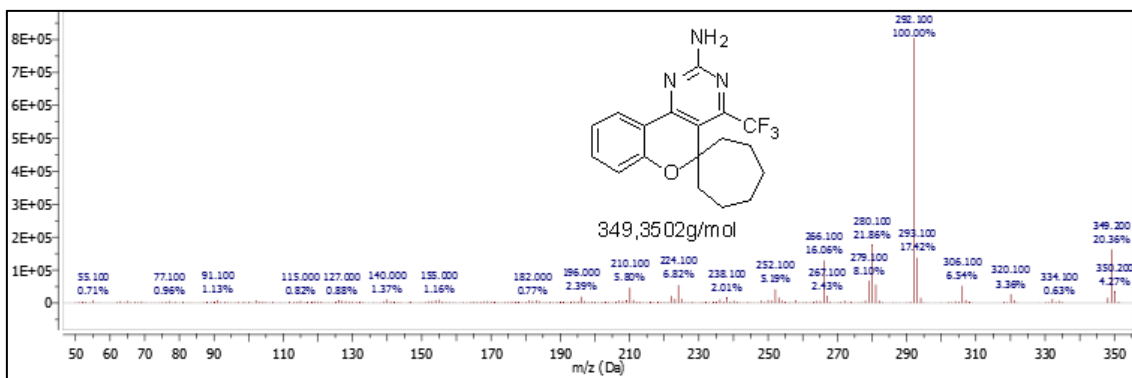


Figura 59. Espectro CG/MS-EI de 2-amino-4-(trifluorometil)espiro[cromeno[4,3-d]pirimidina-5,1'-cicloheptano] (**7d**).

7.6 Espectros de Massas dos compostos 2-(1H-pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[h]quinazolina e 2-(1H-pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)-espiro[cromeno[4,3-d]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] (10a-d)

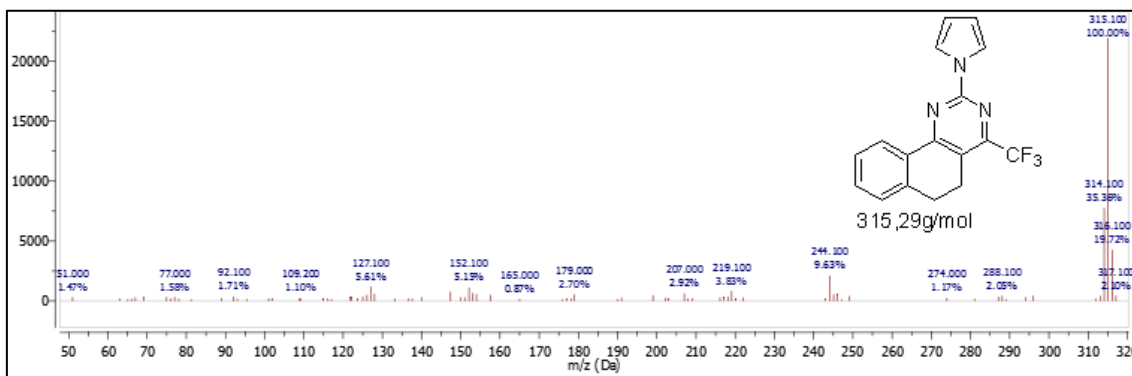


Figura 60. Espectro CG/MS-EI de 2-(1H-pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)-5,6-diidrobenzo[h]quinazolina (**10a**).

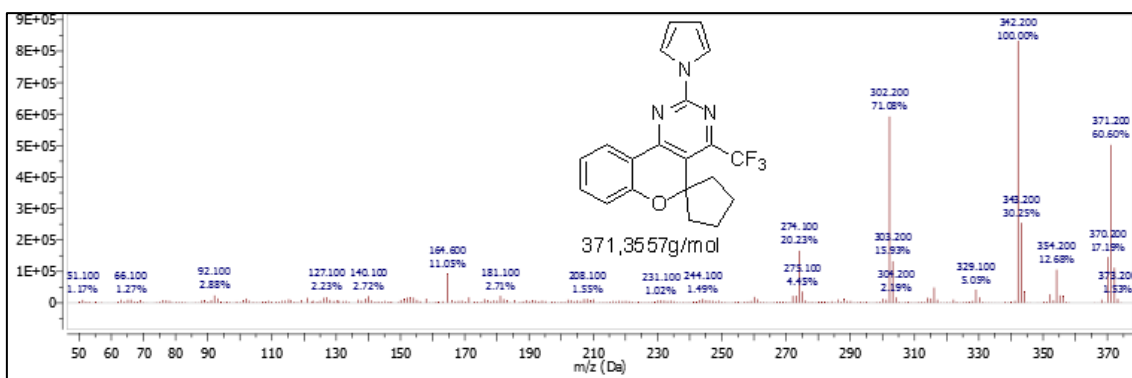


Figura 61. Espectro CG/MS-EI de 2-(1H-pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-d]pirimidina-5,1'-ciclopentano] (**10b**).

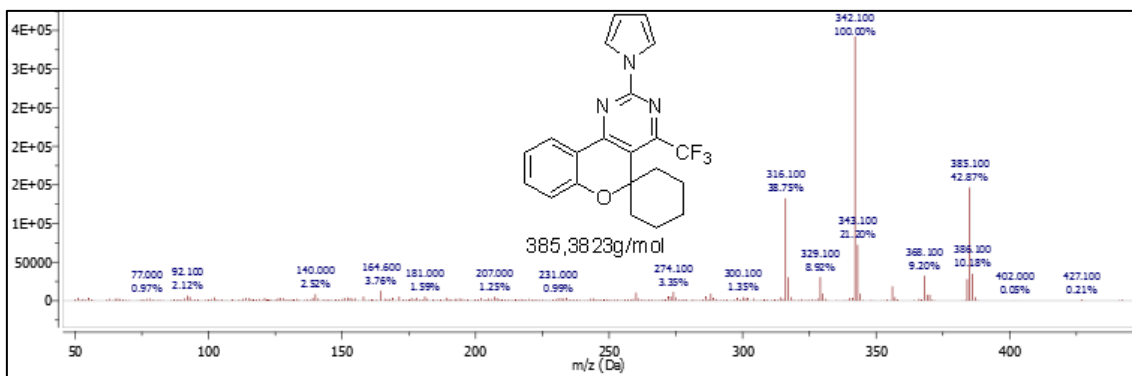


Figura 62. Espectro CG/MS-EI de 2-(1*H*-pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-ciclohexano] (**10c**).

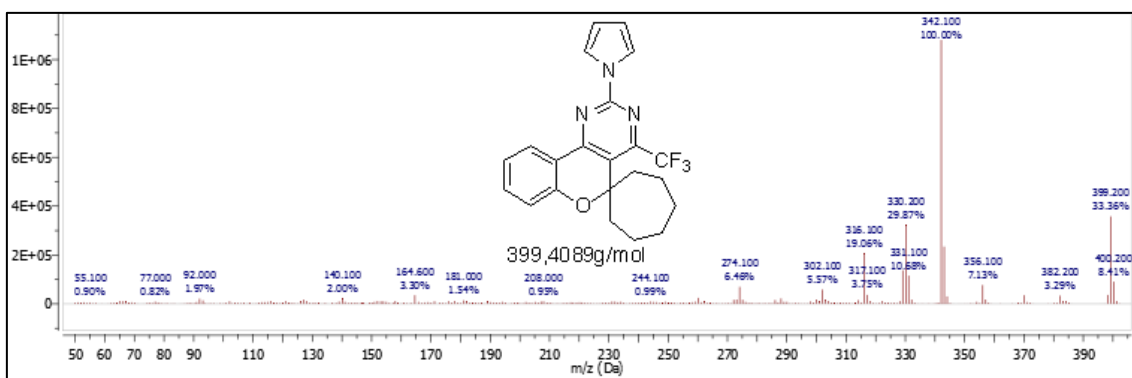


Figura 63. Espectro CG/MS-EI de 2-(1*H*-pirrol-1-il)-4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-ciclohexano] (**10d**).

7.7 Espectros de HMRS

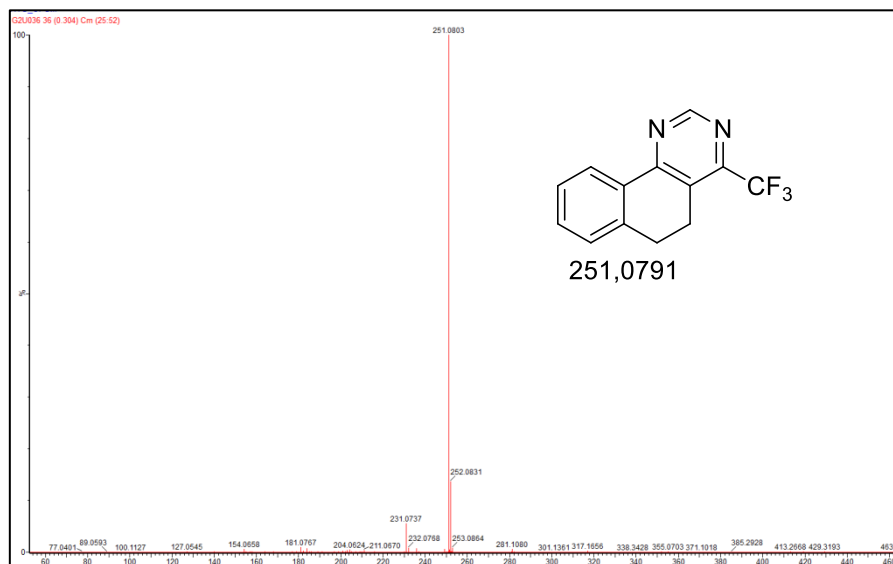


Figura 64. Espectro HMRS de 4-(trifluorometil)-5,6-diidrobenzo[h]quinazolina (4a).

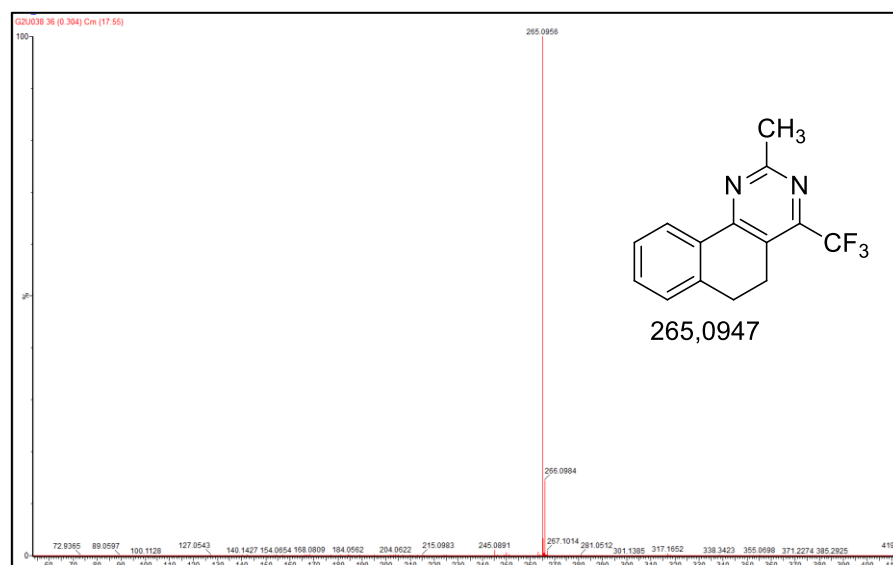


Figura 65. Espectro HMRS de 2-metil-4-(trifluorometil)-5,6-diidrobenzo[h]quinazolina (4b).

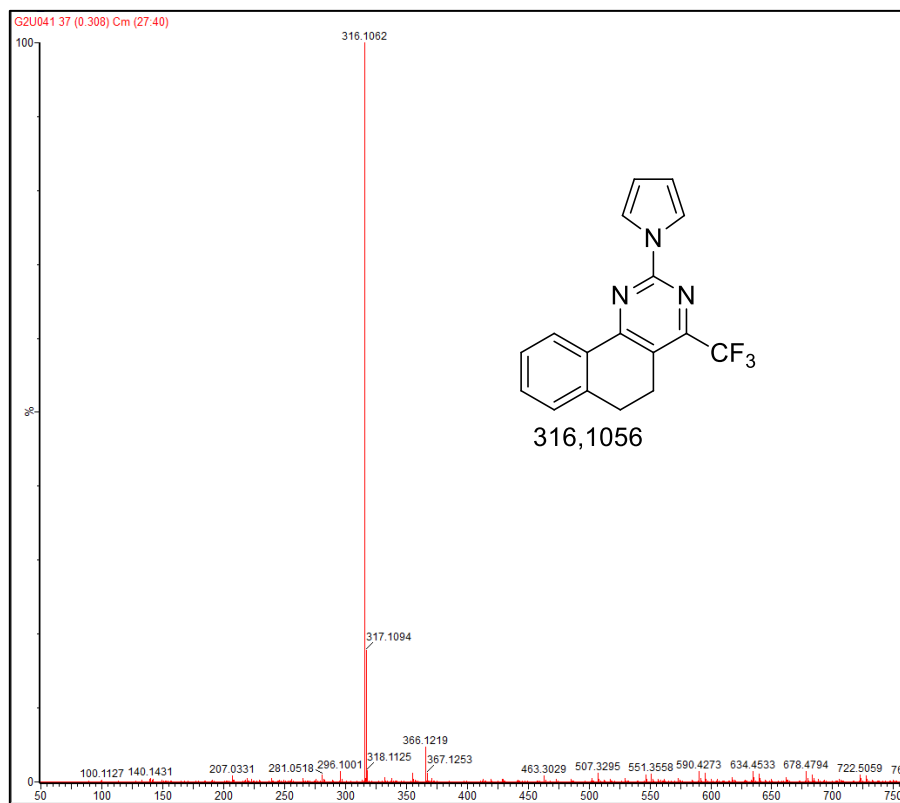


Figura 66. Espectro HMRS de 2-(1*H*-pirrol-1-il)-4-(trifluorometil)-5,6-diidrobenzo[*h*]quinazolina (**10a**).

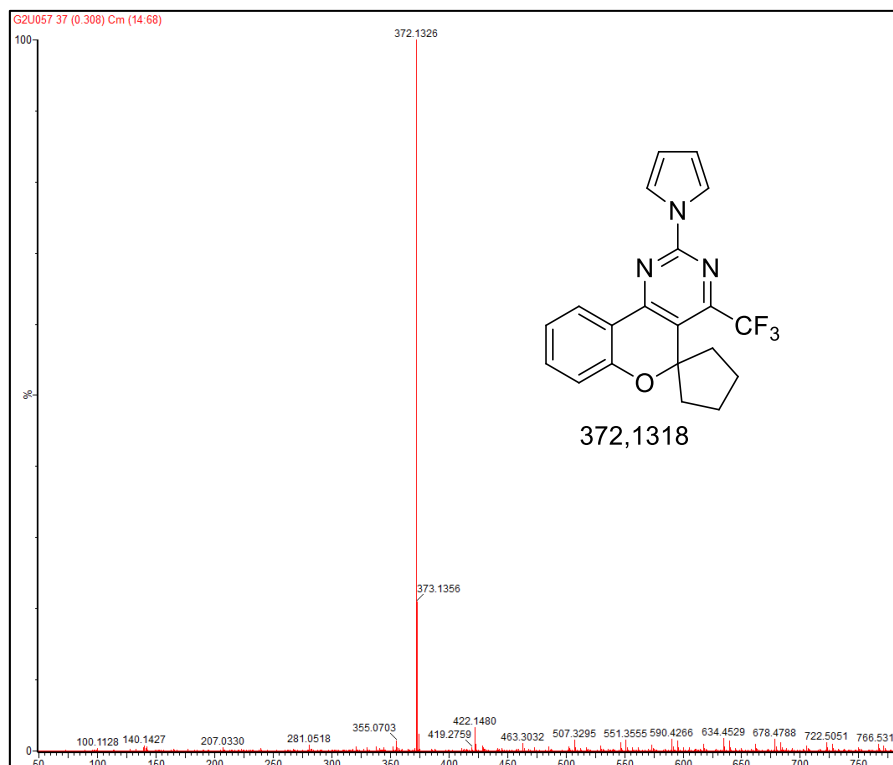


Figura 67. Espectro HMRS de 2-(1*H*-pirrol-1-il)-4-(trifluorometil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-ciclopentano] (**10b**).

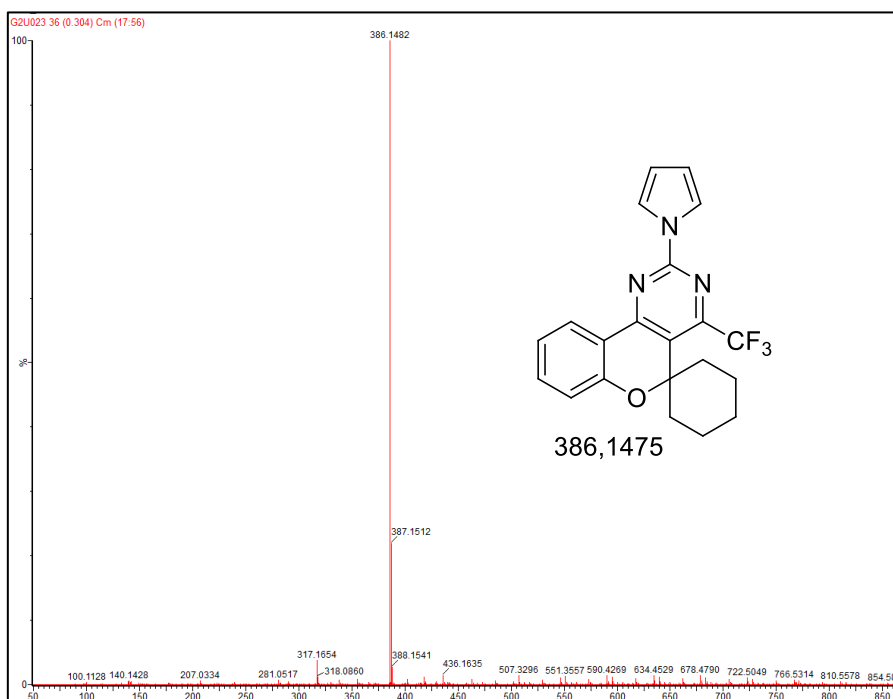


Figura 68. Espectro HMRS de 2-(1*H*-pirrol-1-il)-4-(trifluorometil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-ciclohexano] (**10c**).

7.8 Relatório de invenção (Patente)

“Composto Benzo[h]quinazolínico, composição farmacêutica, processo de preparo do composto e uso”

Protocolada no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) no ano de 2015, sob o número BR 10 2015 020925 8.

< Uso exclusivo do INPI >

 INSTITUTO NACIONAL DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL INSTITUTO GERAL VERIFICADO 28/08/2015 16:16 DERS 016150001203  BR 10 2015 020925 8		Espaço reservado para a etiqueta	Espaço reservado para o código QR
---	--	----------------------------------	-----------------------------------

Espaço reservado para o protocolo

 INPI INSTITUTO NACIONAL DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL	INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL Sistema de Gestão da Qualidade Diretoria de Patentes
--	--

DIRPA	Tipo de Documento: Formulário	DIRPA	Página: 1/3
Título do Documento:	Depósito de Pedido de Patente		Código: FQ001
		Versão: 2	Procedimento: DIRPA-PQ006

Ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial:

O requerente solicita a concessão de um privilégio na natureza e nas condições abaixo indicadas:

1. Depositante (71):

- 1.1 Nome: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
- 1.2 Qualificação: INSTITUIÇÃO FEDERAL DE ENSINO SUPERIOR
- 1.3 CNPJ/CPF: 95.591.764/0001-05
- 1.4 Endereço Completo: Av. RORAIMA, 1000. CIDADE UNIVERSITÁRIA. SANTA MARIA - RS
- 1.5 CEP: 97105-900
- 1.6 Telefone: 55 3220 8887
- 1.7 Fax:
- 1.8 E-mail: agittec.pi@ufsm.br

continua em folha anexa

- 2. Natureza:** Invenção Modelo de Utilidade Certificado de Adição

3. Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54):

COMPOSTO BENZO[h]QUINAZOLÍNICO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO DE PREPARO DO COMPOSTO E USO

7.9 Resultados dos experimentos biológicos

Os experimentos biológicos foram realizados apenas para os compostos **4b**, **4c**, **4d**, **4e**, **5-7c-d**, **10a-d** no Laboratório de Neurotoxicidade e Psicofarmacologia, do Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Maria. Os demais compostos não foram utilizados para os testes, devido necessitar de um volume maior de DMSO para a sua solubilidade, com isso, poderia ocorrer de o DMSO estar atuando junto com o composto na atividade, então foram excluídos dos testes.

1. Estudos Farmacológicos

1.1. Animais

Para este estudo foram utilizados camundongos *Swiss* albinos machos, pesando aproximadamente 25-30 g, todos obtidos do Biotério Central da UFSM. Os animais foram mantidos em uma sala com temperatura controlada ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$), sob um ciclo claro-escuro de 12 h com livre acesso a água e comida. Os mesmos foram aclimatados no laboratório por cerca de 2 horas antes da realização dos experimentos, sendo estes realizados entre 8:00 e 17:00 h. Os experimentos foram realizados de acordo com as diretrizes éticas estabelecidas para investigações de dor experimental em animais conscientes e foram aprovados pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Maria (158/2014). O número de animais e a intensidade de estímulos nocivos foram o mínimo necessário para demonstrar os efeitos consistentes dos tratamentos.

1.2. Drogas

Todos os compostos testados, como os novos compostos quinazolínicos (**4c**; Composto **4d**; Composto **4e**; Composto **10a**), os novos compostos cromeno[4,3-*d*]pirimidínicos (Composto **5c**; Composto **5d**; Composto **6c**; Composto **6d**; Composto **7c**; Composto **7d**; Composto **10b**; Composto **10c**; Composto **10d**) e o cetoprofeno, utilizado como controle positivo, foram diluídos em dimetil sulfóxido (DMSO) (5%), tween 80 (5%) e solução fisiológica (0.9% NaCl, 90%) e administrados (10 mL/kg) por via oral (v.o.) por gavagem. O Adjuvante Completo de Freund (CFA) (1 mg/mL de *Mycobacterium tuberculosis* inativado pelo calor em 85% de óleo de parafina e 15% de monooleato de manida), a capsaicina e o cetoprofeno foram comprados da Sigma (St. Louis, MO, EUA).

1.3 Nocicepção espontânea induzida por capsaicina

A nocicepção espontânea induzida pela administração intraplantar de capsaicina foi realizada como descrito anteriormente (Oliveira et al., 2009; Trevisan et al., 2012). Os animais foram aclimatados durante 20 minutos antes

dos experimentos no local de observação que consistia de uma câmara de vidro transparente. Depois da habituação, os animais foram tratados por via oral com o veículo (5% Tween 80, 5% DMSO, 90% solução fisiológica 0.9%; 10 mL/kg, v.o.); 10 mL/kg, v.o.), cetoprofeno (100 mg/kg, v.o.) ou com os compostos quinazolínicos ou cromeno[4,3-*d*]pirimidínicos (100 mg/kg, v.o.) e após 1 hora foi realizada a injeção de 20 µL de capsaicina (1 nmol/pata) na pata traseira direita (intraplantar; i.pl.) destes animais. O tempo total gasto pelos animais lambendo a pata injetada foi registrado durante 5 minutos e foi considerado como um índice de nocicepção.

1.4. Avaliação da hiperalgesia mecânica

A medida do limiar de retirada da pata dos animais frente ao estímulo mecânico foi realizada através do paradigma de “Sobe-e-Desce”, conforme descrito previamente por Oliveira et al. (2011). O limiar de retirada da pata 50% (PWT) foi avaliado antes e após os tratamentos e calculado conforme Dixon (1980). Uma redução significativa no PWT em comparação com os valores basais (B) foi considerada como hiperalgesia mecânica.

1.5. Modelo de dor artrítica

Para indução do processo doloroso, os animais foram anestesiados por via inalatória com isoflurano 2% e após a anestesia eles receberam injeções subcutâneas de 20 µL de CFA na superfície plantar (i.pl.) da pata traseira direita. Após 48 horas da injeção de CFA foi avaliado o desenvolvimento da hiperalgesia mecânica (sensibilidade dolorosa aumentada) nos mesmos animais (Tempo 0). Os animais que desenvolveram hiperalgesia mecânica foram imediatamente tratados com veículo (10 mL/kg, v.o.), cetoprofeno (100 mg/kg, v.o.), com o novo derivado quinazolínico (**4c**; 100 mg/kg, v.o.) ou com o derivado cromeno[4,3-*d*]pirimidínico (**10c**; 100 mg/kg, v.o.) os quais apresentaram melhor efeito na nocicepção espontânea induzida por capsaicina. O limiar de retirada de pata frente ao estímulo mecânico foi avaliado a partir de 0,5 horas até 24 horas após os tratamentos. Esse efeito foi

também avaliado em diferentes doses (30-300 mg/kg, v.o.) decorridos 2 h das administrações.

1.6. Avaliação da atividade locomotora

Para avaliar o possível efeito relaxante muscular ou sedativo inespecífico causado pela administração dos diferentes tratamentos nos animais, examinou-se a atividade locomotora espontânea ou forçada dos mesmos utilizando o teste do campo aberto e do cilindro giratório, respectivamente, conforme Trevisan et al. (2012). Para avaliar a atividade locomotora espontânea dos animais, foi utilizada uma caixa de vidro medindo 40 × 60 × 50 cm com o chão dividido em 12 quadrados iguais. Para avaliar a atividade locomotora forçada, foi utilizado o teste do cilindro giratório (3,7 cm de diâmetro, 8 rpm) no qual os animais foram treinados até poderem permanecer no aparelho durante 60 s sem cair. Os camundongos foram tratados com veículo (10 mL/kg, v.o.), cetoprofeno (100 mg/kg v.o.) ou com os compostos quinazolínicos (100 mg/kg v.o.) ou cromeno[4,3-*d*]pirimidínicos (100 mg/kg v.o.), e 1 h após as administrações foi avaliada a atividade locomotora espontânea ou forçada dos animais. Os resultados foram expressos como o número de áreas cruzadas durante 5 min no teste de campo aberto e como o número de quedas durante 4 min no teste do cilindro giratório.

1.7 Análise Estatística

Os resultados foram apresentados como média ± erro padrão da média (SEM), exceto para os valores da dose inibitória 50% (DI₅₀) (dose dos compostos ou cetoprofeno que reduz 50% da hiperalgesia mecânica em relação ao grupo veículo), que foram apresentados como a média geométrica acompanhados de seus respectivos intervalos de confiança de 95%. A significância das diferenças entre os grupos foi avaliada com análise de uma ou de duas vias de variância (ANOVA) seguida por teste de Tukey. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software GraphPadPrism 6.0. Valores de P menores que 0.05 (P<0.05) foram considerados estatisticamente significativos.

2. Ensaio Farmacológicos

2.1 Efeitos dos tratamentos na nocicepção induzida por capsaicina

A dor é uma das condições mais prevalentes que limita a produtividade e diminui a qualidade de vida dos pacientes. Até o momento, muitos dos fármacos disponíveis para tratamento da dor tornam-se parcialmente eficazes, uma vez que seu uso ao longo prazo é acompanhado do aparecimento de efeitos adversos (Langford, 2006). Dentre os medicamentos mais utilizados estão os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) que, apesar de sua comprovada efetividade, geram efeitos adversos que limitam seu uso (Woodcock et al., 2007; Unzueta et al., 2013). Muitos modelos animais utilizados para avaliar a dor patológica são descritos. Um deles é o teste da capsaicina o qual é usado como um teste de triagem para compostos com potencial atividade antinociceptiva, uma vez que a capsaicina é um seletivo agonista do receptor de potencial transitório vaniloide do tipo 1 (TRPV1), sendo capaz de induzir nocicepção em modelos experimentais e humanos (Moran et al., 2011; Trevisan et al., 2012; Andrade et al., 2012).

Baseado nisso, primeiramente, demonstramos que a administração intraplantar de capsaicina promoveu um comportamento doloroso, caracterizado como nocicepção espontânea. O tratamento dos animais com cetoprofeno (100 mg/kg, v.o), com os novos derivados quinazolínicos (compostos **4c**, **4d**, **4e** e **10a**; 100 mg/kg, v.o.) ou com os novos derivados cromeno[4,3-d]pirimidínicos (compostos **5-7c-d**, **10b** e **10c**; 100 mg/kg, v.o.) foram capazes de prevenir a nocicepção induzida pela capsaicina em 1 hora após suas administrações quando comparado com os animais tratados com veículo (Fig. 1) com inibições máximas de $81\pm 4\%$, $67\pm 6\%$, $65\pm 4\%$ e $83\pm 5\%$ para cetoprofeno, **10a**, **4c** e **10c**, respectivamente. Os compostos **4c**, **10a** e composto **10c** foram mais efetivos em prevenir a nocicepção espontânea do que os demais compostos de suas classes. Entretanto, com relação às suas propriedades químicas, o composto **4c** apresentou melhor solubilidade que o composto de sua mesma classe, o composto **10a**. Dessa forma, o composto **4c** (composto quinazolínico) juntamente com o composto **10c** (composto

cromeno[4,3-*d*]pirimidínico) foram escolhidos para a execução dos testes experimentais subsequentes (modelo de dor clinicamente relevante).

2.2 Efeito dos tratamentos no modelo de dor artrítica

Enquanto o teste de nocicepção induzido por capsaicina é um modelo de triagem para a busca de novos analgésicos, outros modelos são testados a fim de mimetizar estados patológicos. Um desses modelos é o modelo de dor artrítica (dor inflamatória crônica) o qual pode ser induzido em animais experimentais através da injeção intraplantar de CFA. Este modelo é uma importante causa de sensibilidade a dor inflamatória patológica por um estímulo mecânico, uma vez que *M. tuberculosis* produz artrite em humanos (Hogan, 2002; Nagakura et al., 2003). Estudos anteriores demonstram que os AINES clássicos ou inibidores seletivos da COX-2 são capazes de reduzir o desenvolvimento de hiperalgesia induzida por CFA. O cetoprofeno é usado para o tratamento de dor aguda e alguns tipos de dor crônica. Este fármaco também está envolvido na terapia de dor inflamatória assim como a osteoartrite e artrite reumatoide uma vez que inibe as duas isoformas da enzima ciclo-oxigenase (COX-1 e COX-2) (Hur et al, 2006; Sarzi-Puttini et al., 2010).

Conforme dados já relatados na literatura, aqui nós demonstramos que os animais que receberam uma injeção intraplantar de CFA apresentaram uma redução no limiar de retirada de pata mecânico em 48 h após sua administração (Basal 2; tempo 0) quando comparado aos valores basais (Basal 1; ponto B) caracterizando o desenvolvimento de hiperalgesia mecânica (Fig. 2). O tratamento dos animais com cetoprofeno (100 mg/kg, v.o.), **4c** (100 mg/kg, v.o.) ou composto **10c** (100 mg/kg, v.o.) foram capazes de reduzir a hiperalgesia mecânica induzida pelo CFA com uma inibição máxima de 70±6%, 64±7% e 65±5%, respectivamente, em 2 h após suas administrações quando comparado aos animais tratados com veículo. O **4c** e o composto **10c** reduziram a hiperalgesia mecânica a partir de 0,5 até 2 h ou até 6 h após suas administrações, respectivamente. Já o fármaco cetoprofeno, utilizado clinicamente para o tratamento da artrite reumatóide e aqui utilizado como um

controle positivo foi capaz de reduzir a hiperalgesia mecânica a partir de 0,5 até 4 h após sua administração (Fig. 2).

Visto que, no tempo de 2 h foi observada uma maior inibição da resposta de nocicepção pelos compostos, este tempo foi escolhido para realizar uma curva dose-resposta (30-300 mg/kg, v.o.). Assim, o efeito anti-hiperalgésico do pós-tratamento ocorreu nas doses de 30, 100 e 300 mg/kg para o composto **4c** e nas doses de 100 e 300 mg/kg para o composto **10d**. Além disso, o valor da dose inibitória 50% (DI₅₀) calculado foi de 241,4 (58-1003) mg/kg com uma inibição máxima (I_{max}) de 71±8% em 100 mg/kg para o composto **4c**, enquanto o valor da DI₅₀ e a I_{max} para o composto **10c** foi de 422,3 (113-1577) mg/kg e 66±8% (300 mg/kg), respectivamente, em 2 h após as administrações dos compostos (Fig. 3B; 3C). Já o efeito anti-hiperalgésico do pós-tratamento com cetoprofeno ocorreu nas doses de 100 e 300 mg/kg e o valor de sua DI₅₀ foi de 144,2 (65-303) mg/kg com uma I_{max} de 75±13% (300 mg/kg) em 2 h após sua administração (Fig. 3A).

2.3 Efeito dos tratamentos na atividade locomotora

O tratamento dos animais com os novos derivados quinazolínicos e pirimidínicos (100 mg/kg, v.o.) ou cetoprofeno (100 mg/kg, v.o.) não alterou a atividade locomotora espontânea, avaliada pelo teste de campo aberto (Tabela 1), nem a atividade locomotora forçada, avaliada no cilindro giratório (dados não mostrados) quando comparado ao grupo veículo. Estes resultados indicam que o efeito anti-hiperalgésico apresentado pelos novos compostos quinazolínicos e pirimidínicos não está relacionado ao desenvolvimento de deficiência motora visto que, a locomoção dos animais não foi alterada.

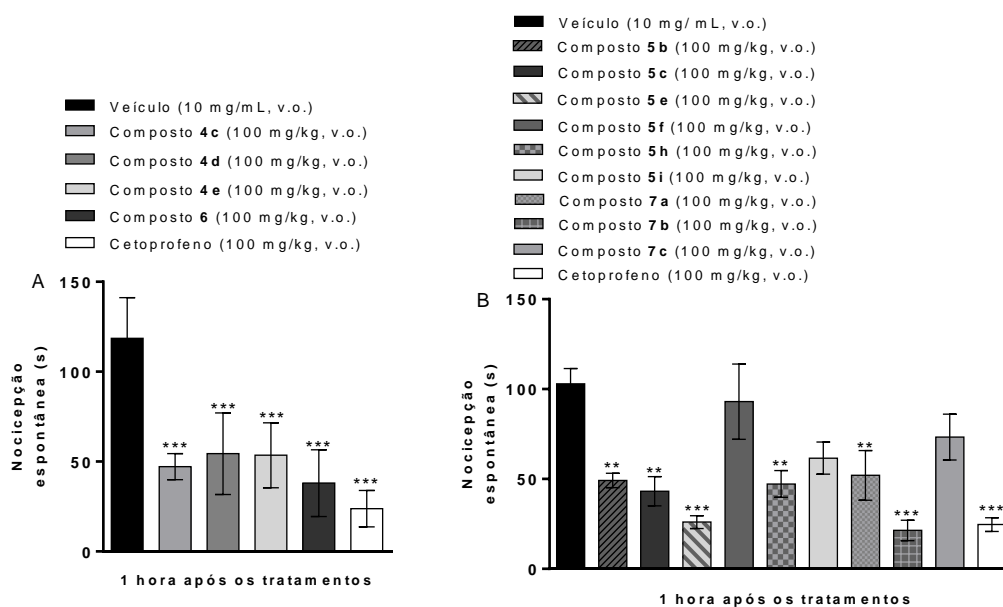


Figura 1. Efeito antinociceptivo do cetoprofeno, dos compostos quinazolínicos (A) ou dos compostos pirimidínicos (B) sobre a nociceção espontânea induzida pela administração intraplantar de capsaicina (1 nmol/pata, i.pl.). O efeito antinociceptivo foi avaliado 1 h após o tratamento com cetoprofeno, compostos quinazolínicos ou pirimidínicos, todos na dose de 100 mg/kg (v.o.) ou veículo (10 mL/kg, v.o.). Os dados foram expressos como a média \pm SEM para 5-7 animais por grupo. ** $P < 0,01$ e *** $P < 0,001$ quando comparado com o grupo veículo; ANOVA de uma via seguida pelo teste de post hoc de Tukey.

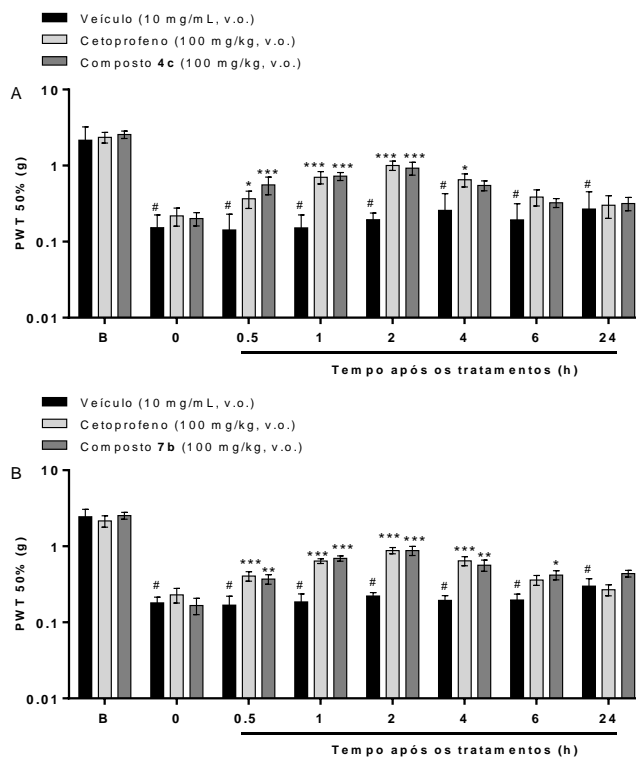


Figura 2. Curva de tempo-resposta para o efeito antinociceptivo do cetoprofeno, do composto **4c** (A) ou do Composto **10c** (B) sobre a hiperalgesia mecânica induzida por CFA em camundongos. O efeito antinociceptivo foi avaliado a partir de 0,5 até 24 horas após os tratamentos com cetoprofeno, compostos quinazolínicos ou pirimidínicos, todos na dose de 100 mg/kg (v.o.) ou veículo (10 mL/kg, v.o.). As barras verticais representam a média \pm S.E.M. para 6-8 animais por grupo. # $P < 0,01$ quando comparado com o limiar basal (B); ANOVA de uma via seguida pelo teste de post hoc de Tukey. O ponto 0 no eixo x representa a hiperalgesia mecânica avaliada imediatamente antes dos tratamentos com as drogas e 48 h após a injeção de CFA. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ e *** $P < 0,001$ quando comparado com o grupo veículo; ANOVA de duas vias seguido pelo teste de post hoc de Tukey.

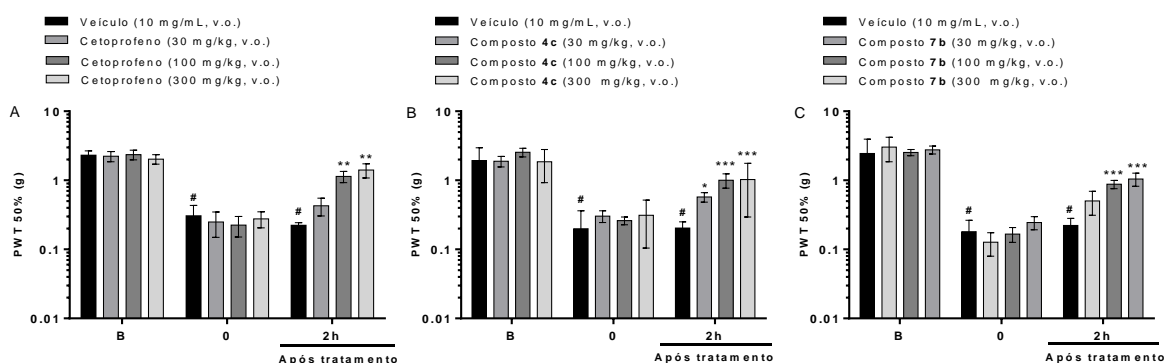


Figura 3. Curva dose-resposta para o efeito antinociceptivo do cetoprofeno (100 mg/kg, v.o.) (A), do composto **4c** (100 mg/kg, v.o.) (B) ou do composto **10c** (100 mg/kg, v.o.) (C) sobre a hiperalgesia mecânica induzida por CFA em 2 h após os tratamentos em camundongos. As barras verticais representam a média \pm S.E.M. de 6-8 animais por grupo. # $P < 0,001$ quando comparado com o limiar basal (B); ANOVA de uma via seguida pelo teste de post hoc de Tukey. O ponto 0 no eixo x representa a hiperalgesia mecânica avaliada imediatamente antes do tratamento com as drogas e 48 h após a injeção de CFA. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ e *** $P < 0,001$ quando comparado com o grupo veículo; ANOVA de duas vias seguido pelo teste de post hoc de Tukey.

Tabela 1 - Efeito do veículo (10 mL/kg, v.o.), cetoprofeno, compostos quinazolínicos ou pirimidínicos, todos na dose de 100 mg/kg (v.o.) na atividade locomotora espontânea dos animais em 1 h após os tratamentos.

Tratamentos (100 mg/kg, v.o.)	Função Motora Número de cruzamentos
Veículo (10 mL/kg, v.o.)	27 \pm 6
Cetoprofeno	38 \pm 7
4c	25 \pm 3
4d	22 \pm 5
4e	23 \pm 6
5c	36 \pm 5
5d	38 \pm 9

6c	27 ± 3
6d	19 ± 7
7c	45 ± 6
7d	33 ± 7
10a	23 ± 3
10b	36 ± 6
10c	19 ± 2
10d	36 ± 1

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (ANOVA de uma via, seguida pelo teste de Tukey). Os dados representam a média ± S.E.M. de 5 animais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora exista uma gama de analgésicos efetivos e largamente utilizados para o alívio de processos dolorosos, existe também uma grande preocupação quanto a sua segurança, efetividade e potencial de abuso, o que torna sua utilização em longo prazo bastante limitada (Hur et al., 2006; Unzueta et al., 2013).

Na pesquisa por novas substâncias com promissora atividade antinociceptiva, os compostos contendo núcleo quinazolínico e pirimidínico têm atraído bastante atenção, uma vez que vários estudos têm mostrado uma ampla gama de atividades biológicas e farmacêuticas, dentre elas os efeitos anti-inflamatório e analgésico (Alagarsamy et al., 2009; Saranavan et al., 2010; Safinaz et al., 2012; Khalifa et al., 2015).

Dessa maneira, os compostos testados no estudo, bem como o cetoprofeno, apresentaram efeito antinociceptivo no teste da capsaicina, especialmente o composto quinazolínico **4c** e o composto pirimidínico **10c**. Além disso, o **4c** e composto **10c** demonstraram um efeito anti-hiperalgésico no qual foi tão eficaz quanto o controle positivo cetoprofeno no modelo de dor patológica sem causar nenhuma mudança na atividade locomotora do animal. Os resultados obtidos inferem que esses compostos são um interessante

protótipo de fármacos analgésicos para o tratamento da dor patológica como a dor artrítica.

Referências bibliográficas

ALAGARSAMY, V., SOLOMON, V.R., SHEOREY, R.V., JAYAKUMAR, R. Synthesis of 3-(3-ethylphenyl)-2-substituted amino-3H-quinazolin-4-ones as novel class of analgesic and anti-inflammatory agents, **Chem. Biol. Drug Des.** v. 73, p. 471-479, 2009.

ANDRADE, E. L., MEOTTI, F.C., CALIXTO, J.B. TRPA1 antagonists as potential analgesic drugs, **Pharmacology & Therapeutics**, v.133, p.189–204, 2012.

DIXON, W.J. Efficient Analysis of Experimental Observations. **Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.** v.20, p.441-462, 1980.

HOGAN, Q. Animal pain model, **Reg. Anesth. Pain. Med.** v.27, p. 385–401, 2002.

HUR, C., CHAN, A.T., TRAMONTANO, A.C., GAZELLE, G.S. Coxibs versus combination NSAID and PPI therapy for chronic pain: an exploration of this risks, benefits, and costs. **Ann Pharmacother.** v. 40, p. 1052-1063, 2006.

KHALIFA, N.M., AL-OMAR, M.A., AMR , AEL-G., BAIUOMY, A.R., ABDEL-RAHMAN, R.F. Synthesis and biological evaluation of some novel fused thiazolo[3,2a]pyrimidines as potential analgesic and anti-inflammatory agents. **Bioorg Khim.** 41, 218-226, 2015.

LANGFORD, R.M. Pain management today e what have we learned? **Clin. Rheumatol.**, v. 25, 2006.

MORAN, M.M., MCALEXANDER, M.A., BIRO, T., SZALLASI, A. Transient receptor potential channels as therapeutic targets. **Nature Reviews Drug Discovery**, v.10, p. 601-620, 2011.

NAGAKURA, Y., OKADA, M., KOHARA, A., KISO, T., TOYA, T., IWAI, A. Hyperalgesia and hyperalgesia in adjuvant-induced arthritic rats: time course of progression and efficacy of analgesics, **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 306, p 490–497, 2003.

OLIVEIRA, S.M., GEWEHR, C., DALMOLIN, G.D., CECHINEL, C.A., WENTZ, A., LOUREGA, R.V., SEHNEM, R.C., ZANATTA, N., MARTINS, M.A., RUBIN, M.A., BONACORSO, H.G., FERREIRA, J. Antinociceptive effect of a novel tosylpyrazole compound in mice. **Basic Clin Pharmacol Toxicol.** v. 104, p. 122-129. 2009.

OLIVEIRA, S.M., DREWES, C.C., SILVA, C.R., TREVISAN, G., BOSCHEN, S.L., MOREIRA, C.G., CABRINI, A.D., CUNHA, C., FERREIRA, J. Involvement of mast cells in a mouse model of postoperative pain. **Eur. J. Pharmacol.** v. 672, p.88–95, 2011.

SAFINAZ, E., ABBAS, A., FADI, M., AWADALLAH, A., NASHWA, A., IBRAHIN, B., EMAN, G., SAID, B., GIHAN, M. KAMEL. New quinazolinoneeypyrimidinehybrids: Synthesis, anti-inflammatory, and ulcerogenicity studies, **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, p.141-149, 2012.

SARANAVAN, G., PANNERSELVAM, P., PRAKASH, C.R. "Synthesis, analgesic and anti-inflammatory screening of novel Schiff bases of 3-amino-2-methyl quinazoline 4-(3H)-one", **Der Pharmacia Lettre**, vol. 2, p. 216–226, 2010.

SARZI-PUTTINI, P., ATZENI, F., LANATA, L., BAGNASCO, M., COLOMBO, M., FISCHER, F., D'IMPORZANO, M. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? **Reumatismo**, v. 62, p. 172–188, 2010.

TREVISAN, G., ROSSATO, M.F., WALKER, C.I., KLAFKE, J.F., ROSA, F., OLIVEIRA, S.M., TONELLO, R., GERRA, G.P., BOLIGON, A.A., ZANON, R.B., ATHAYDE, M.L., FERREIRA, J. Identification of the plant steroid α -spinasterol as a novel transient receptor potential vanilloid 1 antagonist with antinociceptive properties, **J. Pharmacol. Exp. Ther.** v.343, p.258–269, 2012.

UNZUETA, A., VARGAS, H.E. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. **Clin Liver Dis**, v.17, p.643–56, 2013.

WOODCOCK, J.;WITTER, J.;DIONNE, R. A. Stimulating the development of mechanism-based, individualized pain therapies. **Nat Rev Drug Discov**, v.6, p.703-710. 2007.

7.10 Difração de raios-x

Como já mencionado, foi realizado difração de raios-x para os compostos 4d e 7d. Abaixo seguem as tabelas com os respectivos dados de cada molécula.

Tabela 1. Dados cristalográficos do composto **4d**:

Table 1. Crystal data and structure refinement for p21c.

Identification code	p21c
Empirical formula	C6.50 H5 F1.50 N1.50
Formula weight	132.62
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P21/c
Unit cell dimensions	a = 11.1550(5) Å alpha = 90 deg. b = 12.6517(6) Å beta = 110.566(2) deg. c = 8.9839(4) Å gamma = 90 deg.
Volume	1187.09(9) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.484 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.124 mm ⁻¹
F(000)	544
Crystal size	0.514 x 0.426 x 0.332 mm
Theta range for data collection	1.95 to 28.00 deg.
Limiting indices	-14 ≤ h ≤ 14, -16 ≤ k ≤ 16, - 11 ≤ l ≤ 11
Reflections collected / unique	17988 / 2856 [R(int) = 0.0235]
Completeness to theta = 28.00	99.4 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.99865 and 0.99771
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2856 / 0 / 172
Goodness-of-fit on F ²	0.704
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0433, wR2 = 0.1448
R indices (all data)	R1 = 0.0634, wR2 = 0.1843
Extinction coefficient	none

Largest diff. peak and hole

0.169 and -0.232 e.A⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for p21c.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(10B)	1005(2)	841(1)	2158(2)	46(1)
N(3)	3616(2)	726(1)	3310(2)	52(1)
N(1)	1570(2)	115(1)	3252(2)	52(1)
F(413)	3650(2)	3170(1)	1804(2)	85(1)
F(412)	3755(1)	1975(1)	191(1)	80(1)
C(4A)	1701(2)	1560(1)	1579(2)	48(1)
C(4)	3012(2)	1448(1)	2227(2)	49(1)
C(10A)	-407(2)	872(1)	1538(2)	48(1)
C(6A)	-1044(2)	1427(1)	134(2)	53(1)
C(2)	2857(2)	85(1)	3780(2)	53(1)
C(10)	-1122(2)	345(2)	2316(2)	59(1)
C(6)	-279(2)	1960(2)	-732(2)	60(1)
N(21)	3429(2)	-670(2)	4850(2)	74(1)
C(41)	3888(2)	2150(2)	1704(2)	59(1)
C(5)	979(2)	2393(2)	395(2)	61(1)
F(411)	5111(1)	2011(1)	2545(2)	102(1)
C(9)	-2442(2)	365(2)	1697(3)	74(1)
C(7)	-2369(2)	1432(2)	-463(3)	68(1)
C(8)	-3063(2)	907(2)	312(3)	77(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for p21c.

C(10B)-N(1)	1.332(2)
C(10B)-C(4A)	1.409(2)
C(10B)-C(10A)	1.475(3)
N(3)-C(4)	1.332(2)
N(3)-C(2)	1.343(2)
N(1)-C(2)	1.345(2)
F(413)-C(41)	1.327(2)
F(412)-C(41)	1.333(2)
C(4A)-C(4)	1.379(3)
C(4A)-C(5)	1.512(2)
C(4)-C(41)	1.512(2)
C(10A)-C(10)	1.400(2)
C(10A)-C(6A)	1.400(2)
C(6A)-C(7)	1.384(3)
C(6A)-C(6)	1.502(3)
C(2)-N(21)	1.346(2)
C(10)-C(9)	1.380(3)
C(6)-C(5)	1.516(3)
C(41)-F(411)	1.319(2)
C(9)-C(8)	1.375(4)
C(7)-C(8)	1.380(3)
N(1)-C(10B)-C(4A)	122.58(16)
N(1)-C(10B)-C(10A)	117.57(14)
C(4A)-C(10B)-C(10A)	119.84(14)
C(4)-N(3)-C(2)	115.53(16)
C(10B)-N(1)-C(2)	116.76(14)
C(4)-C(4A)-C(10B)	114.71(14)
C(4)-C(4A)-C(5)	126.34(15)
C(10B)-C(4A)-C(5)	118.89(17)
N(3)-C(4)-C(4A)	124.64(15)

N(3)-C(4)-C(41)	114.47(16)
C(4A)-C(4)-C(41)	120.89(15)
C(10)-C(10A)-C(6A)	119.42(18)
C(10)-C(10A)-C(10B)	121.24(16)
C(6A)-C(10A)-C(10B)	119.33(15)
C(7)-C(6A)-C(10A)	119.08(17)
C(7)-C(6A)-C(6)	121.44(17)
C(10A)-C(6A)-C(6)	119.41(17)
N(3)-C(2)-N(1)	125.77(15)
N(3)-C(2)-N(21)	117.37(17)
N(1)-C(2)-N(21)	116.84(16)
C(9)-C(10)-C(10A)	120.27(19)
C(6A)-C(6)-C(5)	112.17(15)
F(413)-C(41)-F(411)	106.43(17)
F(413)-C(41)-F(412)	106.08(15)
F(411)-C(41)-F(412)	106.47(17)
F(413)-C(41)-C(4)	112.59(17)
F(411)-C(41)-C(4)	113.26(15)
F(412)-C(41)-C(4)	111.52(16)
C(4A)-C(5)-C(6)	110.90(15)
C(10)-C(9)-C(8)	120.1(2)
C(6A)-C(7)-C(8)	121.0(2)
C(9)-C(8)-C(7)	120.2(2)

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for p21c. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(10B)	64(1)	35(1)	40(1)	-2(1)	21(1)	-4(1)
N(3)	63(1)	48(1)	42(1)	4(1)	15(1)	-8(1)
N(1)	66(1)	45(1)	44(1)	6(1)	18(1)	-7(1)
F(413)	122(1)	47(1)	99(1)	-1(1)	56(1)	-21(1)
F(412)	109(1)	84(1)	63(1)	3(1)	49(1)	-13(1)
C(4A)	67(1)	36(1)	41(1)	2(1)	21(1)	-3(1)
C(4)	67(1)	41(1)	39(1)	-1(1)	19(1)	-7(1)
C(10A)	64(1)	35(1)	50(1)	-4(1)	26(1)	1(1)
C(6A)	65(1)	41(1)	57(1)	-2(1)	25(1)	9(1)
C(2)	68(1)	47(1)	42(1)	6(1)	15(1)	-6(1)
C(10)	73(1)	49(1)	62(1)	-3(1)	34(1)	-4(1)
C(6)	73(1)	50(1)	55(1)	13(1)	22(1)	10(1)
N(21)	72(1)	73(1)	69(1)	34(1)	12(1)	-7(1)
C(41)	71(1)	56(1)	52(1)	9(1)	23(1)	-9(1)
C(5)	78(1)	43(1)	66(1)	15(1)	29(1)	2(1)
F(411)	69(1)	116(1)	105(1)	52(1)	13(1)	-23(1)
C(9)	81(2)	66(1)	92(2)	-8(1)	53(1)	-6(1)
C(7)	69(1)	61(1)	74(1)	4(1)	26(1)	17(1)
C(8)	64(1)	78(1)	95(2)	-5(1)	36(1)	9(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for p21c.

	x	y	z	U(eq)
H(10)	-705	-21	3254	70
H(6A)	-778	2534	-1370	72
H(6B)	-107	1456	-1447	72
H(21A)	4249	-728	5179	89
H(21B)	2974	-1095	-208	89
H(5A)	1499	2630	960	73
H(5B)	814	2997	2217	73
H(9)	-2913	13	-1401	88
H(7)	-2798	1793	-103	82
H(8)	-3953	919		92

Tabela 2. Dados cristalográficos do composto **7d**:

checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. [CIF dictionary](#) [Interpreting this report](#)

Datablock: dfb1

Bond precision: C-C = 0.0021 A Wavelength=0.71073

Cell: a=18.7317 (5) b=9.4331 (3) c=18.3932 (5)
 alpha=90 beta=99.707 (1) gamma=90

Temperature: 293 K

	Calculated	Reported
Volume	3203.51 (16)	3203.51 (16)
Space group	C 2/c	C2/c
Hall group	-C 2yc	-C2yc
Moiety formula	C18 H18 F3 N3 O	C18 H18 F3 N3 O
Sum formula	C18 H18 F3 N3 O	C18 H18 F3 N3 O
Mr	349.35	349.35
Dx, g cm-3	1.449	1.449
Z	8	8
Mu (mm-1)	0.116	0.116
F000	1456.0	1456.0
F000'	1456.84	
h, k, lmax	24, 12, 23	24, 12, 23
Nref	3558	3555
Tmin, Tmax	0.959, 0.973	0.961, 0.987
Tmin'	0.906	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.961 Tmax=0.987
AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 0.999 Theta (max)= 27.160

R(reflections)= 0.0380 (2733) wR2 (reflections)= 0.1063 (3555)

S = 1.021 Npar= 226

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
test-name_ALERT_alert-type_alert-level.
Click on the hyperlinks for more details of the test.

Table 1. Crystal data and structure refinement for dfb1.

Identification code	dfb1
Empirical formula	C ₁₈ H ₁₈ F ₃ N ₃ O
Formula weight	349.35
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, C2/c
Unit cell dimensions	a = 18.7317(5) Å alpha = 90 deg. b = 9.4331(3) Å beta = 99.7070(10) deg. c = 18.3932(5) Å gamma = 90 deg.
Volume	3203.51(16) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.449 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.116 mm ⁻¹
F(000)	1456
Crystal size	0.850 x 0.302 x 0.236 mm
Theta range for data collection	2.25 to 27.16 deg.
Limiting indices	-17 ≤ h ≤ 24, -12 ≤ k ≤ 12, -23 ≤ l ≤ 23
Reflections collected / unique	24330 / 3555 [R(int) = 0.0326]
Completeness to theta = 27.16	99.9 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.98738 and 0.96127
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3555 / 0 / 226
Goodness-of-fit on F ²	1.021
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0380, wR2 = 0.0955
R indices (all data)	R1 = 0.0539, wR2 = 0.1063
Extinction coefficient	constr
Largest diff. peak and hole	0.215 and -0.221 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for dfb1. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(6)	266(1)	6184(1)	1043(1)	39(1)
F(42)	1418(1)	9510(1)	-148(1)	59(1)
N(1)	-891(1)	7078(1)	-964(1)	39(1)
N(3)	153(1)	7871(1)	-1421(1)	39(1)
C(10B)	-505(1)	7056(1)	-287(1)	33(1)
C(4A)	238(1)	7434(1)	-117(1)	32(1)
F(44)	1267(1)	9386(2)	-1314(1)	78(1)
F(43)	1789(1)	7683(1)	-671(1)	69(1)
C(10A)	-886(1)	6611(2)	306(1)	35(1)
C(4)	517(1)	7916(2)	-729(1)	35(1)
C(6A)	-470(1)	6174(1)	-729(1)	35(1)
C(5)	605(1)	7341(1)	696(1)	32(1)
N(21)	-894(1)	7296(2)	-2204(1)	54(1)
C(7)	-790(1)	5633(2)	1529(1)	45(1)
C(2)	-533(1)	7412(2)	-1508(1)	39(1)
C(56)	475(1)	8717(2)	1096(1)	38(1)
C(51)	1395(1)	6846(2)	800(1)	41(1)
C(9)	-1961(1)	6001(2)	790(1)	51(1)
C(52)	1739(1)	6469(2)	1588(1)	49(1)
C(41)	1251(1)	8620(2)	-713(1)	47(1)
C(10)	-1640(1)	6517(2)	225(1)	44(1)
C(8)	-1535(1)	5556(2)	1437(1)	50(1)
C(53)	2081(1)	7710(2)	2041(1)	58(1)
C(55)	800(1)	8802(2)	1912(1)	50(1)
C(54)	1618(1)	9025(2)	2051(1)	69(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for dfb1.

O(6)-C(6A)	1.3621(16)
O(6)-C(5)	1.4630(16)
F(42)-C(41)	1.3322(18)
N(1)-C(10B)	1.3295(17)
N(1)-C(2)	1.3343(19)
N(3)-C(2)	1.3388(18)
N(3)-C(4)	1.3390(17)
C(10B)-C(4A)	1.4203(18)
C(10B)-C(10A)	1.4619(19)
C(4A)-C(4)	1.3940(19)
C(4A)-C(5)	1.5393(18)
F(44)-C(41)	1.3252(19)
F(43)-C(41)	1.332(2)
C(10A)-C(6A)	1.3867(19)
C(10A)-C(10)	1.3963(19)
C(4)-C(41)	1.524(2)
C(6A)-C(7)	1.382(2)
C(5)-C(56)	1.5310(19)
C(5)-C(51)	1.5325(18)
N(21)-C(2)	1.3472(18)
C(7)-C(8)	1.379(2)
C(56)-C(55)	1.524(2)
C(51)-C(52)	1.525(2)
C(9)-C(10)	1.375(2)
C(9)-C(8)	1.382(2)
C(52)-C(53)	1.515(3)
C(53)-C(54)	1.516(3)
C(55)-C(54)	1.525(2)
C(6A)-O(6)-C(5)	117.70(10)
C(10B)-N(1)-C(2)	116.39(12)
C(2)-N(3)-C(4)	116.64(12)

N(1)-C(10B)-C(4A)	124.02(13)
N(1)-C(10B)-C(10A)	116.50(12)
C(4A)-C(10B)-C(10A)	119.48(12)
C(4)-C(4A)-C(10B)	112.99(12)
C(4)-C(4A)-C(5)	129.51(12)
C(10B)-C(4A)-C(5)	117.40(12)
C(6A)-C(10A)-C(10)	118.91(13)
C(6A)-C(10A)-C(10B)	117.55(12)
C(10)-C(10A)-C(10B)	123.39(13)
N(3)-C(4)-C(4A)	123.88(13)
N(3)-C(4)-C(41)	110.17(12)
C(4A)-C(4)-C(41)	125.91(12)
O(6)-C(6A)-C(7)	118.75(12)
O(6)-C(6A)-C(10A)	120.12(12)
C(7)-C(6A)-C(10A)	120.99(13)
O(6)-C(5)-C(56)	107.84(11)
O(6)-C(5)-C(51)	101.48(11)
C(56)-C(5)-C(51)	115.31(11)
O(6)-C(5)-C(4A)	108.11(10)
C(56)-C(5)-C(4A)	109.71(11)
C(51)-C(5)-C(4A)	113.70(11)
C(8)-C(7)-C(6A)	119.03(14)
N(1)-C(2)-N(3)	125.41(13)
N(1)-C(2)-N(21)	117.30(13)
N(3)-C(2)-N(21)	117.28(13)
C(55)-C(56)-C(5)	116.63(12)
C(52)-C(51)-C(5)	115.71(12)
C(10)-C(9)-C(8)	119.75(15)
C(53)-C(52)-C(51)	114.52(14)
F(44)-C(41)-F(42)	105.78(14)
F(44)-C(41)-F(43)	106.74(13)
F(42)-C(41)-F(43)	107.25(12)

F(44)-C(41)-C(4)	111.63(12)
F(42)-C(41)-C(4)	112.44(12)
F(43)-C(41)-C(4)	112.58(14)
C(9)-C(10)-C(10A)	120.34(14)
C(7)-C(8)-C(9)	120.96(15)
C(52)-C(53)-C(54)	116.72(13)
C(56)-C(55)-C(54)	113.35(14)
C(53)-C(54)-C(55)	116.46(16)

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for dfb1. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(6)	34(1)	39(1)	40(1)	7(1)	-1(1)	-1(1)
F(42)	57(1)	69(1)	51(1)	-9(1)	6(1)	-25(1)
N(1)	35(1)	47(1)	32(1)	-1(1)	0(1)	-2(1)
N(3)	39(1)	48(1)	30(1)	-4(1)	4(1)	0(1)
C(10B)	32(1)	34(1)	32(1)	-3(1)	2(1)	3(1)
C(4A)	32(1)	32(1)	30(1)	-5(1)	4(1)	2(1)
F(44)	66(1)	118(1)	48(1)	24(1)	4(1)	2(1)
F(43)	38(1)	102(1)	70(1)	-10(1)	18(1)	4(1)
C(10A)	35(1)	35(1)	34(1)	-3(1)	5(1)	-1(1)
C(4)	34(1)	40(1)	31(1)	-4(1)	5(1)	2(1)
C(6A)	36(1)	32(1)	35(1)	-2(1)	3(1)	-3(1)
C(5)	30(1)	35(1)	30(1)	-1(1)	3(1)	-1(1)
N(21)	48(1)	82(1)	29(1)	-3(1)	-2(1)	-12(1)
C(7)	49(1)	47(1)	37(1)	5(1)	2(1)	-8(1)
C(2)	40(1)	44(1)	30(1)	-4(1)	0(1)	2(1)
C(56)	39(1)	39(1)	35(1)	-5(1)	7(1)	-2(1)
C(51)	33(1)	51(1)	37(1)	-4(1)	3(1)	5(1)
C(9)	36(1)	63(1)	55(1)	0(1)	11(1)	-7(1)
C(52)	35(1)	61(1)	48(1)	9(1)	-2(1)	3(1)
C(41)	41(1)	67(1)	34(1)	-1(1)	6(1)	-8(1)
C(10)	35(1)	54(1)	41(1)	2(1)	3(1)	0(1)
C(8)	52(1)	55(1)	44(1)	2(1)	14(1)	-13(1)
C(53)	41(1)	87(1)	43(1)	3(1)	-3(1)	-13(1)
C(55)	55(1)	60(1)	36(1)	-13(1)	11(1)	-3(1)
C(54)	58(1)	83(1)	61(1)	-26(1)	-4(1)	-14(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for dfb1.

	X	y	z	U(eq)
H(21A)	-1337	7015	-2282	65
H(21B)	-681	7502	-2570	65
H(7)	-507	5324	1965	54
H(56A)	667	9496	844	45
H(56B)	-44	8859	1047	45
H(51A)	1421	6020	491	49
H(51B)	1682	7588	625	49
H(9)	-2463	5951	736	61
H(52A)	1371	6056	1835	59
H(52B)	2107	5753	1570	59
H(10)	-1925	6804	-214	52
H(8)	-1754	5201	1817	60
H(53A)	2518	7975	1858	70
H(53B)	2225	7390	5446	70
H(55A)	690	7933	2152	60
H(55B)	573	9578	2134	60
H(54A)	1736	9678	1682	83
H(54B)	1751	9480	2528	83