



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

**APLICAÇÃO DE 5-BROMO-1,1,1-TRIFLUOR-4-
METOXIPENT-3-EN-2-ONA NA SÍNTESE DE PIRRÓIS,
PIRAZÓIS, PIRIMIDINAS E 1,2,3-TRIAZÓIS**

TESE DE DOUTORADO

Estefania da Costa Aquino

SANTA MARIA, RS, BRASIL

2015

APLICAÇÃO DE 5-BROMO-1,1,1-TRIFLUOR-4-METOXIPENT-3-EN-2-ONA NA SÍNTESE DE PIRRÓIS, PIRAZÓIS, PIRIMIDINAS E 1,2,3-TRIAZÓIS

Por

Estefania da Costa Aquino

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

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Santa Maria, RS, Brasil

2015

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Aquino, Estefania da Costa

APLICAÇÃO DE 5-BROMO-1,1,1-TRIFLUOR-4-METOXIPENT-3-EN-2-ONA NA SÍNTESE DE PIRRÓIS, PIRAZÓIS, PIRIMIDINAS E 1,2,3-TRIAZÓIS / Estefania da Costa Aquino.-2015.

278 p.; 30cm

Orientador: Nilo Zanatta

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, RS, 2015

1. Pirróis 2. 1,2,3-Triazóis 3. Pirazolinas 4. Pirimidinas I. Zanatta, Nilo II. Título.

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

A comissão examinadora, abaixo assinada,
Aprova a Tese de Doutorado

APLICAÇÃO DE 5-BROMO-1,1,1-TRIFLUOR-4-METOXIPENT-3-EN-2-ONA NA SÍNTESE DE PIRRÓIS, PIRAZÓIS, PIRIMIDINAS E 1,2,3-TRIAZÓIS

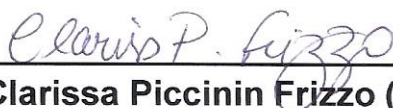
elaborada por
Estefania da Costa Aquino

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

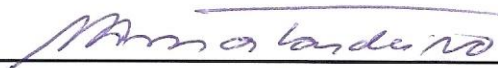
COMISSÃO EXAMINADORA



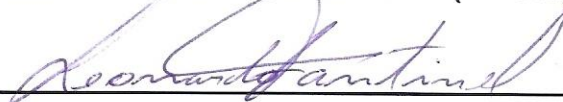
Nilo Zanatta (UFSM)
(Presidente/Orientador)



Clarissa Piccinin Frizzo (UFSM)



Marco Aurelio Mostardeiro (UFSM)



Leonardo Fantinel (UNIFRA)



Diego de Souza (UNISC)

Santa Maria, 30 de outubro de 2015

*“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor,
mas lutei para que o melhor fosse feito.
Não sou o que deveria ser,
mas Graças a Deus,
não sou o que era antes”.*
(Marthin Luther King)

Dedico esta tese
aos meus pais, irmãos e também
ao meu eterno amor Fabricio.
Obrigada por tudo!

AGRADECIMENTOS

Agradeço...

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a elaboração deste trabalho.

A Deus, por eu ter conseguido concluir mais esta etapa importante da minha caminhada profissional. Por iluminar meu caminho, me dar força e coragem, pela minha saúde, por minha família e amigos.

Aos professores Diogo S. Lüdtke, Leonardo Fantinel e Helio G. Bonacorso e à professora Clarissa P. Frizzo pela colaboração e participação no processo de qualificação desta tese.

Aos professores Leonardo Fantinel, Diego de Souza, Marco Aurelio Mostardeiros e à professora Clarissa P. Frizzo por aceitarem meu convite para compor a banca de avaliação desta tese.

Ao meu orientador, Nilo Zanatta, pela orientação, paciência e apoio durante o trabalho desenvolvido. Por sempre estar disposto aos questionamentos e conversas.

Aos funcionários da coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química, em especial ao Ademir e Valéria pela competência nos serviços prestados e amizade, por sempre estarem disponíveis para solucionar os nossos problemas com relação ao curso. Agradeço também, à Maria Angelica, técnica responsável pelo RMN, pela oportunidade de ser operadora dos aparelhos e por todo o aprendizado adquirido sobre os mesmos, pelos momentos de conversa e almoços conjuntos. Aos funcionários do NAPO pela realização das análises de espectrometria de massas. A Aniele Tier e Caroline Bender pelas realizações das análises de Raio-X e experimentos bidimensionais de RMN no aparelho de 600 MHz.

Agradeço aos colegas de laboratório, foram 9 anos e muitas pessoas passaram por lá, em especial a Andréia, Alessandra, Josiane, Lucas, Mário, Adriano, Valquíria, Laura e Carlos pela amizade, coleguismo e momentos de descontração proporcionados. Agradeço em especial ao Marcio por estar sempre disposto a ajudar, conversar, pelo apoio e colaboração para a finalização desta tese, muito sucesso na tua vida profissional, tu mereces.

Aos meus alunos de iniciação científica Vanessa e Guilherme por terem me proporcionado essa oportunidade, pelas conversas, por terem me aguentado, por todo comprometimento que tiveram na execução do trabalho e pela dedicação em aprender.

Aos colegas dos demais laboratórios do prédio 18, foram muitos os que ajudaram emprestando reagentes. Aos colegas de laboratório do RMN, em que passamos manhãs ou tardes intermináveis realizando experimentos, mas com muitos momentos de descontração, em especial a Letícia V. e a Elisiane.

Aos meus pais pelo apoio sentimental, afetivo e financeiro, que sem eles nada seria possível, foi em vocês que eu busquei inspiração para chegar até aqui. Ao Fabricio, meu namorado, que sempre fez tudo por mim, me apoiou, incentivou e que sem ele não teria sido possível chegar até o fim, amo vocês.

Aos meus irmãos, que mesmo sendo chatos e sempre brigarem comigo, são muito importantes na minha vida. A Rosa, minha eterna mãe preta, por sempre apoiar e torcer pelo meu sucesso. A minha madrinha, Marlene, por sempre me ajudar aqui em Santa Maria. A minha vó, que nos deixou nos últimos dias, por tudo que ela me proporcionou nesta vida. Aos demais familiares, tios, sogros e cunhadas pela união, amor, carinho e apoio concedidos, pelos momentos maravilhosos que passamos juntos e que continuaremos a passar.

RESUMO

APLICAÇÃO DE 5-BROMO-1,1,1-TRIFLUOR-4-METOXIPENT-3-EN-2-ONA NA SÍNTESE DE PIRRÓIS, PIRAZÓIS, PIRIMIDINAS E 1,2,3-TRIAZÓIS

Autor: Estefania da Costa Aquino

Orientador: Nilo Zanatta

Esta tese apresenta a síntese de várias séries de heterociclos nitrogenados trifluormetil substituídos, tais como pirróis, pirazóis, pirimidinas e 1,2,3-triazóis, explorando-se a versatilidade sintética de 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona em reações com nucleófilos nitrogenados. Dessa forma, a síntese de uma série inédita de 4-amino-3-trifluormetil-1*H*-pirróis *N*-substituídos foi realizada através de duas etapas reacionais. Na primeira etapa ocorre uma reação de adição de amina primária ou secundária na posição-4 da 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona para a formação de 4-amino-5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona. Na segunda etapa ocorre a substituição nucleofílica do bromo por uma amina primária e consequente ciclocondensação intramolecular para a formação dos pirróis com rendimentos entre 50 a 98%.

Através da reação da 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona com azida de sódio, obteve-se a 5-azido-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona, a qual, pela reação de cicloadição [3+2] com alcinos terminais possibilitou a síntese de uma série inédita de 1,1,1-trifluor-4-metóxi-5-(4-alkil/aryl-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-pent-3-en-2-ona (I), com bons rendimentos (74-90%). Por intermédio destes compostos foi obtida uma vasta gama de bi-heterociclos. Por exemplo, a reação do composto I com sulfato de 2-metilisotiureias possibilitou a obtenção da série de 4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil-6-trifluormetil pirimidinas (72-79%). Em uma segunda etapa, o grupamento SCH₃ destas pirimidinas foi oxidado a SO₂CH₃ e, posteriormente substituído por aminas primárias e secundárias, obtendo-se, assim, uma série de 2-aminopirimidinas derivadas com rendimentos de 70-93%. Além disso, a reação com os sulfatos de 2-metilisotiureia *N*1-substituídos levou a obtenção de dois produtos: uma 4-pirimidinona e uma 1,4-diidropirimidina, dependendo da condição reacional empregada. A partir da reação do composto I com hidrazinas e hidrazidas proporcionou a obtenção de uma série de 4-[(4-alkil/aryl-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil]-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol com rendimentos de 77-90%.

Os produtos obtidos neste trabalho foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono-13, Espectrometria de Massas, Espectrometria de Massas de Alta Resolução, Análise Elementar e Difratoimetria de Raio-X.

Palavras-chave: 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona, 5-bromo-4-enaminocetona, 4-amino-3-trifluormetil-1*H*-pirróis *N*-substituídos, 1,2,3-triazol, pirimidina, pirazolininas, bi-heterociclos.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Tese de Doutorado
Santa Maria, 2015

ABSTRACT

APPLICATION OF 5-BROMO-1,1,1-TRIFLUORO-4-METHOXPENT-3-EN-2-ONE IN THE SYNTHESIS OF PYRROLES, PYRAZOLES, PYRIMIDINES AND 1,2,3-TRIAZOLES

Author: Estefania da Costa Aquino

Advisor: Nilo Zanatta

This thesis reports the synthesis of various series of trifluoromethyl substituted nitrogenated heterocycles, such as pyrroles, pyrazoles, pyrimidines and 1,2,3-triazoles, exploiting the synthetic versatility of 5-bromo-1,1,1-trifluoro-4-methoxypent-3-en-2-one in reactions with nitrogenated nucleophiles. In this way, synthesis of a novel series of 4-amino-3-trifluoromethyl-1*H*-*N*-substituted pyrroles was performed through two reaction steps. In the first stage is an addition reaction of primary or secondary amine in the 4-position of 5-bromo-1,1,1-trifluoro-4-methoxy-3-penten-2-one furnishing 4-amino-5-bromo-1,1,1-trifluoropent-3-en-2-one. The second stage is a nucleophilic substitution of the bromine by a primary amine followed by an intramolecular cyclocondensation reaction resulting in the formation of pyrroles with yields from 50 to 98%.

Through the reaction of 5-bromo-1,1,1-trifluoro-4-methoxypent-3-en-2-one with sodium azide, 5-azido-1,1,1-trifluoro-4-methoxypent-3-en-2-one was obtained. This compound was subjected to cycloaddition reaction [3 + 2] with terminal alkynes, allowing the synthesis of a novel series of 1,1,1-trifluoro-4-methoxy-5-(4-alkyl/aryl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-pent-3-en-2-one (**I**) in good yields (74-90%). Through this reaction a wide range of bi-heterocycle compounds was obtained. For example, the reaction of compound **I** with 2-methylisothiurea sulfate gave a series of 4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-methyl-6-trifluoromethyl pyrimidine (72-79%). In a second step, the SCH₃ group of these pyrimidines was oxidized to SO₂CH₃ and subsequently substituted by primary and secondary amines to give a series of 2-aminopyrimidines derivatives in yields of 70-93%. Furthermore, the reaction with *N*1-substituted 2-methylisothiurea sulphates furnished two products: a 4-pyrimidinone and 1,4-dihydropyrimidine derivatives, depending on the reaction conditions employed. From the reaction of compound **I** with hydrazines and hydrazides a series of 4-[(4-alkyl/aryl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole, in yields of 77-90%, was obtained.

The products obtained in this study were characterized by ¹H- and ¹³C-NMR, mass spectrometry, high resolution mass spectrometry, elemental analysis, and X-ray diffraction.

Keywords: 5-bromo-1,1,1-trifluoro-4-methoxypent-3-en-2-one, 5-bromo-4-enaminoketone, 4-amino-3-trifluoromethyl-1*H*-pyrroles *N*-substituted, 1,2,3-triazole, pyrimidine, pyrazolines, bi-heterocycles.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
GRADUATE PROGRAM IN CHEMISTRY
Doctoral Thesis
Santa Maria, oct 30, 2015.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Substituintes dos principais materiais de partida utilizados nesta tese	42
Tabela 2: Condições reacionais testadas para o Método A.....	47
Tabela 3: Condições reacionais testadas para Método B.....	49
Tabela 4: Rendimentos obtidos para a série de 4-amino-2-trifluormetil pirróis N-substituídos 6a-e(m) e 6f(h-s) sintetizados através dos Métodos A e B.....	51
Tabela 5: Características físicas, dados de CG-EM e EMAR dos compostos 6a-e(m) e 6f(h-s)	53
Tabela 6: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos pirróis 6a-e(m) e 6f(h-s)	57
Tabela 7: Condições reacionais testadas para formação do composto 7g e 8g	59
Tabela 8: Condições reacionais testadas para obtenção do composto 7m	65
Tabela 9: Anilinas utilizadas, rendimentos e dados de EMAR dos compostos 7m,q-t	66
Tabela 10: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos pirróis 7m,q-t	71
Tabela 11: Condições reacionais testadas para formação do triazol 10	72
Tabela 12: Características físicas dos compostos 10-15	75
Tabela 13: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos triazóis 10-13	78
Tabela 14: Condições reacionais para obtenção do composto 16	82
Tabela 15: Características físicas dos compostos 16-19	83
Tabela 16: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das pirimidinas 15-19	85
Tabela 17: Condições reacionais para oxidação da pirimidina 16	88
Tabela 18: Características físicas dos compostos 20-21	89
Tabela 19: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das sulfonas 20-21	93
Tabela 20: Características físicas dos compostos 22-23	94
Tabela 21: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das 2-aminopirimidinas 22-23	98
Tabela 22: Condições reacionais testadas para a reação do composto 10 com sulfato de 1-metil-2-metilisotioureia.....	101
Tabela 23: Características físicas, metodologia utilizada e rendimentos dos compostos 24-27	103
Tabela 24: Características físicas, rendimentos e dados de Análise Elementar ou EMAR dos compostos 29-30(u-x)	114
Tabela 25: Dados de RMN de ^1H das pirazolinias 29-30	121
Tabela 26: Dados de RMN de ^{13}C das pirazolinias 29-30	121
Tabela 27: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 10	249
Tabela 28: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 25	250

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Exemplo de pirróis com importância biológica.	3
Figura 2: Exemplos de pirimidinas com atividade biológica comprovada.....	4
Figura 3: Exemplos de fármacos contendo o núcleo triazólico.....	4
Figura 4: Estruturas de derivados pirazolínicos utilizados na indústria farmacêutica e na agricultura.	5
Figura 5: Representação estrutural das 4-alcoxivinil trifluormetil cetonas.	10
Figura 6: Tipos de anéis triazólicos.	22
Figura 7: Numeração dos compostos utilizados e sintetizados neste trabalho.	41
Figura 8: Nomenclatura adotada para os compostos 5 e 6	42
Figura 9: Nomenclatura adotada para os compostos sintetizados.	43
Figura 10: Espectro de RMN de ^1H do composto 6f(m) , em CDCl_3 a 400 MHz.	55
Figura 11: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6f(m) , em CDCl_3 a 100 MHz.	56
Figura 12: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 6f(m)	58
Figura 13: Cromatograma de íons totais para os compostos 7g e 8g	61
Figura 14: Espectro de massas (IE-70 eV) do composto 7g	61
Figura 15: Espectro de massas (IE-70 eV) do composto 8g	62
Figura 16: Espectro de RMN de ^1H do composto 7g , em CDCl_3 a 400 MHz. .	62
Figura 17: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7g , em CDCl_3 a 100 MHz. .	63
Figura 18: Espectro de RMN de ^1H do composto 8g , em CDCl_3 a 200 MHz. .	64
Figura 19: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 8g , em CDCl_3 a 100 MHz. .	64
Figura 20: Cromatograma de íons totais para os compostos 7s	68
Figura 21: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 7s	68
Figura 22: Espectro de RMN de ^1H do composto 7s , em CDCl_3 a 400 MHz... .	69
Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7s , em CDCl_3 a 100 MHz. .	70
Figura 24: Espectro de RMN de ^1H do composto 10 , em CDCl_3 a 400 MHz... .	76
Figura 25: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 10 , em CDCl_3 a 100 MHz. .	77
Figura 26: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 10	78
Figura 27: ORTEP do composto 10 , com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.....	79
Figura 28: Espectro de RMN de ^1H do composto 16 , em CDCl_3 a 400 MHz... .	84
Figura 29: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 16 , em CDCl_3 a 100 MHz. .	85
Figura 30: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 16	86
Figura 31: Espectro de RMN de ^1H do composto 21 , em CDCl_3 a 400 MHz... .	90
Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 21 , em CDCl_3 a 100 MHz. .	91
Figura 33: Espectro de HMBC expandido (3,3 – 7,8 ppm) para o composto 21 , em CDCl_3 a 151 MHz.	92
Figura 34: Espectro de HMBC expandido (0 – 3,0 ppm) para o composto 21 , em CDCl_3 a 151 MHz.	92
Figura 35: Espectro de RMN de ^1H do composto 22b , em CDCl_3 a 400 MHz. .	96

Figura 36: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 22b , em CDCl_3 a 100 MHz.	97
Figura 37: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 22b .	98
Figura 38: Espectro de RMN de ^1H do composto 24 , em CDCl_3 a 600 MHz.	105
Figura 39: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 24 , em CDCl_3 a 151 MHz.	106
Figura 40: Espectro de HMQC para o composto 24 , em CDCl_3 a 151 MHz.	107
Figura 41: Espectro de HMBC para o composto 24 , em CDCl_3 a 151 MHz.	107
Figura 42: Espectro de HMBC expandido para o composto 24 , em CDCl_3 a 151 MHz.	108
Figura 43: Espectro de RMN de ^1H do composto 25 , em CDCl_3 a 600 MHz.	109
Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 25 , em CDCl_3 a 151 MHz.	110
Figura 45: Espectro de HMQC para o composto 25 , em CDCl_3 a 151 MHz.	111
Figura 46: Espectro de HMBC para o composto 25 , em CDCl_3 a 151 MHz.	111
Figura 47: ORTEP do composto 25 , com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.	112
Figura 48: Espectro de RMN de ^1H do composto 29w a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$.	117
Figura 49: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 29w a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$.	118
Figura 50: Espectro expandido de HMQC do composto 29w , registrado em $\text{DMSO-}d_6$ a 151 MHz.	119
Figura 51: Espectro de HMBC do composto 29w , registrado em $\text{DMSO-}d_6$ a 151 MHz.	120
Figura 52: Espectro expandido de HMBC do composto 29w , registrado em $\text{DMSO-}d_6$ a 151 MHz.	120
Figura 53: Espectro de RMN de ^1H do composto 4a , em CDCl_3 a 200 MHz.	157
Figura 54: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4a , em CDCl_3 a 100 MHz.	157
Figura 55: Espectro de RMN de ^1H do composto 4b , em CDCl_3 a 400 MHz.	158
Figura 56: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4b , em CDCl_3 a 100 MHz.	158
Figura 57: Espectro de RMN de ^1H do composto 4c , em CDCl_3 a 200 MHz.	159
Figura 58: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4c , em CDCl_3 a 100 MHz.	159
Figura 59: Espectro de RMN de ^1H do composto 4d , em CDCl_3 a 200 MHz.	160
Figura 60: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4d , em CDCl_3 a 100 MHz.	160
Figura 61: Espectro de RMN de ^1H do composto 4e , em CDCl_3 a 400 MHz.	161
Figura 62: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4e , em CDCl_3 a 100 MHz.	161
Figura 63: Espectro de RMN de ^1H do composto 4f , em CDCl_3 a 200 MHz.	162
Figura 64: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4f , em CDCl_3 a 100 MHz.	162

Figura 65: Espectro de RMN de ^1H do composto 6a(m) , em CDCl_3 a 400 MHz.	163
Figura 66: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6a(m) , em CDCl_3 a 100 MHz.	163
Figura 67: Espectro de RMN de ^1H do composto 6b(m) , em CDCl_3 a 400 MHz.	164
Figura 68: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6b(m) , em CDCl_3 a 100 MHz.	164
Figura 69: Espectro de RMN de ^1H do composto 6c(m) , em CDCl_3 a 400 MHz.	165
Figura 70: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6c(m) , em CDCl_3 a 100 MHz.	165
Figura 71: Espectro de RMN de ^1H do composto 6d(m) , em CDCl_3 a 400 MHz.	166
Figura 72: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6d(m) , em CDCl_3 a 100 MHz.	166
Figura 73: Espectro de RMN de ^1H do composto 6e(m) , em CDCl_3 a 400 MHz.	167
Figura 74: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6e(m) , em CDCl_3 a 100 MHz.	167
Figura 75: Espectro de RMN de ^1H do composto 6f(m) , em CDCl_3 a 400 MHz.	168
Figura 76: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6f(m) , em CDCl_3 a 100 MHz.	168
Figura 77: Espectro de RMN de ^1H do composto 6f(h) , em CDCl_3 a 400 MHz.	169
Figura 78: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6f(h) , em CDCl_3 a 100 MHz.	169
Figura 79: Espectro de RMN de ^1H do composto 6f(i) , em CDCl_3 a 400 MHz.	170
Figura 80: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6f(i) , em CDCl_3 a 100 MHz.	170
Figura 81: Espectro de RMN de ^1H do composto 6f(j) , em CDCl_3 a 400 MHz.	171
Figura 82: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6f(j) , em CDCl_3 a 100 MHz.	171
Figura 83: Espectro de RMN de ^1H do composto 6f(k) , em CDCl_3 a 400 MHz.	172
Figura 84: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6f(k) , em CDCl_3 a 100 MHz.	172
Figura 85: Espectro de RMN de ^1H do composto 6f(l) , em CDCl_3 a 400 MHz.	173
Figura 86: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6f(l) , em CDCl_3 a 100 MHz.	173

Figura 87: Espectro de RMN de ^1H do composto 6f(n) , em CDCl_3 a 400 MHz.	174
Figura 88: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6f(n) , em CDCl_3 a 100 MHz.	174
Figura 89: Espectro de RMN de ^1H do composto 6f(o) , em CDCl_3 a 400 MHz.	175
Figura 90: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6f(o) , em CDCl_3 a 100 MHz.	175
Figura 91: Espectro de RMN de ^1H do composto 6f(p) , em CDCl_3 a 400 MHz.	176
Figura 92: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6f(p) , em CDCl_3 a 100 MHz.	176
Figura 93: Espectro de RMN de ^1H do composto 6f(q) , em CDCl_3 a 400 MHz.	177
Figura 94: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6f(q) , em CDCl_3 a 100 MHz.	177
Figura 95: Espectro de RMN de ^1H do composto 6f(r) , em CDCl_3 a 400 MHz.	178
Figura 96: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6f(r) , em CDCl_3 a 100 MHz.	178
Figura 97: Espectro de RMN de ^1H do composto 6f(s) , em CDCl_3 a 400 MHz.	179
Figura 98: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6f(s) , em CDCl_3 a 100 MHz.	179
Figura 99: Espectro de RMN de ^1H do composto 7g , em CDCl_3 a 400 MHz.	180
Figura 100: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7g , em CDCl_3 a 100 MHz.	180
Figura 101: Espectro de RMN de ^1H do composto 8g , em CDCl_3 a 200 MHz.	181
Figura 102: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 8g , em CDCl_3 a 100 MHz.	181
Figura 103: Espectro de RMN de ^1H do composto 7m , em CDCl_3 a 400 MHz.	182
Figura 104: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7m , em CDCl_3 a 100 MHz.	182
Figura 105: Espectro de RMN de ^1H do composto 7q , em CDCl_3 a 400 MHz.	183
Figura 106: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7q , em CDCl_3 a 100 MHz.	183
Figura 107: Espectro de RMN de ^1H do composto 7r , em CDCl_3 a 400 MHz.	184
Figura 108: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7r , em CDCl_3 a 100 MHz.	184

Figura 109: Espectro de RMN de ^1H do composto 7s , em CDCl_3 a 400 MHz.	185
Figura 110: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7s , em CDCl_3 a 100 MHz.	185
Figura 111: Espectro de RMN de ^1H do composto 7t , em CDCl_3 a 200 MHz.	186
Figura 112: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7t , em CDCl_3 a 100 MHz.	186
Figura 113: Espectro de RMN de ^1H do composto 10 , em CDCl_3 a 400 MHz.	187
Figura 114: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 10 , em CDCl_3 a 100 MHz.	187
Figura 115: Espectro de RMN de ^1H do composto 11 , em CDCl_3 a 400 MHz.	188
Figura 116: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 11 , em CDCl_3 a 100 MHz.	188
Figura 117: Espectro de RMN de ^1H do composto 12 , em CDCl_3 a 400 MHz.	189
Figura 118: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 12 , em CDCl_3 a 100 MHz.	189
Figura 119: Espectro de RMN de ^1H do composto 13 , em CDCl_3 a 400 MHz.	190
Figura 120: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13 , em CDCl_3 a 100 MHz.	190
Figura 121: Espectro de RMN de ^1H do composto 14 , em CDCl_3 a 400 MHz.	191
Figura 122: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 14 , em CDCl_3 a 100 MHz.	191
Figura 123: Espectro de RMN de ^1H do composto 15 , em CDCl_3 a 400 MHz.	192
Figura 124: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 15 , em CDCl_3 a 100 MHz.	192
Figura 125: Espectro de RMN de ^1H do composto 16 , em CDCl_3 a 400 MHz.	193
Figura 126: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 16 , em CDCl_3 a 100 MHz.	193
Figura 127: Espectro de RMN de ^1H do composto 17 , em CDCl_3 a 400 MHz.	194
Figura 128: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 17 , em CDCl_3 a 100 MHz.	194
Figura 129: Espectro de RMN de ^1H do composto 18 , em CDCl_3 a 400 MHz.	195
Figura 130: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 18 , em CDCl_3 a 100 MHz.	195

Figura 131: Espectro de RMN de ^1H do composto 19 , em CDCl_3 a 400 MHz.	196
Figura 132: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 19 , em CDCl_3 a 100 MHz.	196
Figura 133: Espectro de RMN de ^1H do composto 20 , em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.	197
Figura 134: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 20 , em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.	197
Figura 135: Espectro de RMN de ^1H do composto 21 , em CDCl_3 a 400 MHz.	198
Figura 136: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 21 , em CDCl_3 a 100 MHz.	198
Figura 137: Espectro de HMBC expandido (3,3 – 7,8 ppm) para o composto 21 , em CDCl_3 a 151 MHz.	199
Figura 138: Espectro de HMBC expandido (0 – 3,0 ppm) para o composto 21 , em CDCl_3 a 151 MHz.	199
Figura 139: Espectro de RMN de ^1H do composto 22b , em CDCl_3 a 400 MHz.	200
Figura 140: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 22b , em CDCl_3 a 100 MHz.	200
Figura 141: Espectro de RMN de ^1H do composto 22h , em CDCl_3 a 400 MHz.	201
Figura 142: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 22h , em CDCl_3 a 100 MHz.	201
Figura 143: Espectro de RMN de ^1H do composto 22k , em CDCl_3 a 400 MHz.	202
Figura 144: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 22k , em CDCl_3 a 100 MHz.	202
Figura 145: Espectro de RMN de ^1H do composto 22l , em CDCl_3 a 400 MHz.	203
Figura 146: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 22l , em CDCl_3 a 100 MHz.	203
Figura 147: Espectro de RMN de ^1H do composto 22s , em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.	204
Figura 148: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 22s , em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.	204
Figura 149: Espectro de RMN de ^1H do composto 23b , em CDCl_3 a 400 MHz.	205
Figura 150: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 23b , em CDCl_3 a 100 MHz.	205
Figura 151: Espectro de RMN de ^1H do composto 23h , em CDCl_3 a 400 MHz.	206
Figura 152: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 23h , em CDCl_3 a 100 MHz.	206

Figura 153: Espectro de RMN de ^1H do composto 23k , em CDCl_3 a 400 MHz.	207
Figura 154: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 23k , em CDCl_3 a 100 MHz.	207
Figura 155: Espectro de RMN de ^1H do composto 23l , em CDCl_3 a 400 MHz.	208
Figura 156: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 23l , em CDCl_3 a 100 MHz.	208
Figura 157: Espectro de RMN de ^1H do composto 23s , em CDCl_3 a 400 MHz.	209
Figura 158: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 23s , em CDCl_3 a 100 MHz.	209
Figura 159: Espectro de RMN de ^1H do composto 24 , em CDCl_3 a 600 MHz.	210
Figura 160: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 24 , em CDCl_3 a 151 MHz.	210
Figura 161: Espectro de HMQC para o composto 24 , em CDCl_3 a 151 MHz.	211
Figura 162: Espectro de HMBC para o composto 24 , em CDCl_3 a 151 MHz.	211
Figura 163: Espectro de HMBC expandido para o composto 24 , em CDCl_3 a 151 MHz.	212
Figura 164: Espectro de RMN de ^1H do composto 25 , em CDCl_3 a 600 MHz.	212
Figura 165: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 25 , em CDCl_3 a 151 MHz.	213
Figura 166: Espectro de HMQC para o composto 25 , em CDCl_3 a 151 MHz.	213
Figura 167: Espectro de HMBC para o composto 25 , em CDCl_3 a 151 MHz.	214
Figura 168: Espectro de RMN de ^1H do composto 26 , em CDCl_3 a 400 MHz.	214
Figura 169: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 26 , em CDCl_3 a 100 MHz.	215
Figura 170: Espectro de RMN de ^1H do composto 27 , em CDCl_3 a 600 MHz.	215
Figura 171: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 27 , em CDCl a 151 MHz.	216
Figura 172: Espectro de HMQC expandido para o composto 27 , em CDCl_3 a 151 MHz.	216
Figura 173: Espectro de HMBC para o composto 27 , em CDCl_3 a 151 MHz.	217
Figura 174: Espectro de HMBC expandido para o composto 27 , em CDCl_3 a 151 MHz.	217
Figura 175: Espectro de RMN de ^1H do composto 29u , em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.	218

Figura 176: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 29u , em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.....	218
Figura 177: Espectro de RMN de ^1H do composto 29v , em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.....	219
Figura 178: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 29v , em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.....	219
Figura 179: Espectro de RMN de ^1H do composto 29w , em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.....	220
Figura 180: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 29w , em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.....	220
Figura 181: Espectro expandido de HMQC do composto 29w , registrado em $\text{DMSO-}d_6$ a 151 MHz.....	221
Figura 182: Espectro de HMBC do composto 29w , registrado em $\text{DMSO-}d_6$ a 151 MHz.....	221
Figura 183: Espectro expandido de HMBC do composto 29w , registrado em $\text{DMSO-}d_6$ a 151 MHz.....	222
Figura 184: Espectro de RMN de ^1H do composto 29x , em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.....	222
Figura 185: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 29x , em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.....	223
Figura 186: Espectro de RMN de ^1H do composto 30u , em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.....	223
Figura 187: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 30u , em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.....	224
Figura 188: Espectro de RMN de ^1H do composto 30v , em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.....	224
Figura 189: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 30v , em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.....	225
Figura 190: Espectro de HMQC do composto 30v , registrado em $\text{DMSO-}d_6$ a 151 MHz.....	225
Figura 191: Espectro expandido de HMBC do composto 30v , registrado em $\text{DMSO-}d_6$ a 151 MHz.....	226
Figura 192: Espectro de RMN de ^1H do composto 30w , em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.....	226
Figura 193: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 30w , em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.....	227
Figura 194: Espectro de RMN de ^1H do composto 30x , em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.....	227
Figura 195: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 30x , em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.....	228
Figura 196: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 19a	230
Figura 197: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 20a	230
Figura 198: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 16a	231
Figura 199: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 17a	231

Figura 200: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 18a	232
Figura 201: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21a	232
Figura 202: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21b	233
Figura 203: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21c	233
Figura 204: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21l	234
Figura 205: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21j	234
Figura 206: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21k	235
Figura 207: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21h	235
Figura 208: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21i	236
Figura 209: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21d	236
Figura 210: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21e	237
Figura 211: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21f	237
Figura 212: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21g	238
Figura 213: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 22m	238
Figura 214: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 23m	239
Figura 215: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 10	239
Figura 216: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 11	239
Figura 217: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 12	240
Figura 218: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 13	240
Figura 219: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 14	240
Figura 220: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 15	241
Figura 221: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 16	241
Figura 222: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 17	241
Figura 223: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 18	242
Figura 224: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 19	242
Figura 225: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 20	242
Figura 226: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 21	243
Figura 227: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 22b	243
Figura 228: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 22h	243
Figura 229: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 22k	244
Figura 230: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 22l	244
Figura 231: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 22s	244
Figura 232: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 23b	245
Figura 233: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 23h	245
Figura 234: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 23k	245
Figura 235: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 23l	246
Figura 236: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 23s	246
Figura 237: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 24	246
Figura 238: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 25	247
Figura 239: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 26	247
Figura 240: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 27	247

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

- ATFA – Anidrido trifluoracético
- Calc – Calculado
- CCD – Cromatografia em Camada Delgada
- CG-EM – Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas
- CL-EM – Cromatografia Líquida acoplada a Espectrometria de Massas
- DIPEA – *N,N*-diisopropylethylamine (*N,N*-diisopropiletilamina)
- DME – 1,2-Dimetoxietano
- DMF – Dimetilformamida
- DMG - Diglima
- DNA – Deoxyribonucleic acid (Ácido desoxirribonucleico)
- Equiv. – Equivalente
- EMAR – Espectrometria de Massas de Alta Resolução
- eV – Elétron-Volt
- GABA – Gamma-Amino Butyric Acid (Ácido gama-amino butírico)
- IE – Impacto de elétrons
- ORTEP - Oak Ridge Thermall-Ellipsoid Plot Program (Programa de plotagem das elipsóides térmicas Oak Ridge)
- RNA – Ribonucleic acid (Ácido ribonucleico)
- THF – Tetrahidrofurano
- ppm – partes por milhão
- δ – Deslocamento químico (delta)
- J – Constante de acoplamento
- J_{C-F} – Constante de acoplamento carbono-flúor
- M^+ – Íon molecular
- sa – sinal alargado
- s – simpleto
- d – duplete
- t – tripleto
- q – quarteto
- qui – quinteto
- m – multiplete

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	iii
RESUMO.....	v
ABSTRACT	vi
LISTA DE TABELAS	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xvii
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	9
2.1. Síntese e derivatização da 1,1,1-Trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona ...	9
2.2. Síntese de Pirróis.....	14
2.2.1. Síntese de Pirróis trifluormetil substituídos	16
2.2.2. Síntese de Pirróis a partir de cetonas 5-halo-3,4-insaturadas.....	19
2.3. Síntese de Triazóis	22
2.4. Síntese de 2-Metiltiopirimidinas trifluormetiladas	27
2.4.1. Reações de derivatizações do grupo SMe no anel pirimidínico	31
2.5. Síntese de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazóis	33
2.6. Síntese de Bi-heterociclos	37
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	41
3.1. Numeração e nomenclatura dos compostos sintetizados	41
3.2. Síntese dos precursores empregados nas reações	44
3.2.1. Síntese da 1,1,1-Trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona 1	44
3.2.2. Síntese da 5-Bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona 2	44
3.2.3. Síntese das 4-Amino-5-bromo-1,1,1-trifluoropent-3-en-2-onas 4a-f .	45
3.3. Síntese de 4-Amino-2-trifluormetil-pirróis N-substituídos	46
3.3.1. Síntese dos Pirróis 6a-e(m) e 6f(h-s)	47
3.3.1.1. Mecanismo proposto para síntese dos pirróis da série 6	52
3.3.1.2. Caracterização e identificação dos pirróis da série 6	52

3.4. Síntese de Triazóis	71
3.4.1. Caracterização e identificação dos compostos 10-15	76
3.4.2. Mecanismo proposto para formação dos triazóis	79
3.5. Síntese dos Bi-heterociclos	81
3.5.1. Síntese de Pirimidinas Trifluormetiladas	81
3.5.1.1. Caracterização e identificação dos compostos 16-19	83
3.5.1.2. Mecanismo proposto para formação dos compostos 16-19	86
3.5.2. Derivatização no anel pirimidínico dos compostos 16 e 19	87
3.5.2.1. Obtenção das sulfonas 20 e 21	87
3.5.2.2. Obtenção das 2-aminopirimidinas 22 e 23	93
3.5.3. Reações do composto 10 com sulfatos de 2-metilisotioureias 1- substituídos	99
3.5.3.1. Mecanismo proposto para obtenção dos compostos 24-27 ...	103
3.5.3.2. Identificação estrutural dos compostos 24-27	104
3.5.4. Síntese das Pirazolinas (4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis) 29-30(u-x)	112
3.5.4.1. Mecanismo proposto para obtenção dos compostos 29-30(u-x)	114
3.5.4.2. Identificação estrutural dos compostos 29-30(u-x)	116
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	119
5. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO	121
6. PARTE EXPERIMENTAL	122
6.1. Equipamentos	122
6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	122
6.1.2. Espectrometria de Massas/Cromatografia Gasosa (HP) – CG/EM	122
6.1.3. Espectrometria de Massas/Cromatografia Líquida (LC/MS/MS)...	123
6.1.4. Espectrometria de Massas de Alta Resolução	123
6.1.5. Pontos de Fusão	123
6.1.6. Análise elementar.....	123
6.1.7. Difractometria de Raios-X	124
6.2. Reagentes e Solventes	124
6.3. Procedimentos Experimentais	125
6.3.1. Síntese da 1,1,1-Trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona (1):.....	125

6.3.2. Reação da 1,1,1-Trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona com Br ₂ (2):....	125
6.3.3. Preparação das 4-Amino-5-bromo-1,1,1-trifluor-pent-3-en-2-onas (4a-f):.....	126
6.3.4. Síntese dos 4-Amino-3-trifluormetilpirróis N-substituídos (6a-e(m) e 6f(h-s)):	128
6.3.5. Síntese de 4-amino-3-trifluormetil pirróis N-aril substituídos 7m,q-t :	136
6.3.6. Síntese de 5-Azido-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona 9 :	138
6.3.7. Síntese de 1,1,1-Trifluor-4-metóxi-5-(4-alkil/fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-pent-3-en-2-ona 10-13	139
6.3.8. Síntese de 4-(Azidometil)-2-(metiltio)-6-(trifluormetil)pirimidina 14 :	141
6.3.9. Síntese de (1-((2-(Metiltio)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metanol 15 :.....	142
6.3.10. Síntese de 4-[(4-alkil/fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil]-6-trifluormetil)-2-metiltio-pirimidinas 16-19	142
6.3.11. Síntese de 4-[(4-Alquil/fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil]-6-(trifluormetil)-2-(metilsulfonil)-pirimidinas 20-21	144
6.3.12. Síntese de 2-amino-4-[(4-Alquil/fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil]-6-(trifluormetil)-pirimidinas 22-23b,h,k,l,s	145
6.3.13. Síntese das 1,4-diidropirimidina (24,27) e pirimidin-4(3 <i>H</i>)-ona (25,26).....	150
6.3.14. Síntese das Pirazolinias (4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis) 29-30(u-x)	152
APÊNDICE A	156
APÊNDICE B	229
ANEXOS	248

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Heterociclos formam a maior das divisões clássicas da química orgânica e são de grande importância biológica e industrial.¹ Estes compostos são largamente distribuídos na natureza e essenciais à vida em muitos aspectos, pois constituem muitos dos açúcares, vitaminas, aminoácidos e outros produtos naturais. Do mesmo modo, muitos compostos heterocíclicos sintéticos apresentam propriedades como agentes quimioterapêuticos, corantes, polímeros, herbicidas, fungicidas, dentre outras.² Além disso, a química de heterociclos é um recurso inesgotável para a formação de novos compostos. Combinações quase ilimitadas de carbono, hidrogênio e heteroátomos podem ser projetados, tornando compostos disponíveis com as mais diversas propriedades biológicas, físicas e químicas.³

Um crescente interesse em heterociclos trifluormetil substituídos tem se observado, principalmente como agroquímicos e fármacos, ilustrando a necessidade de novas estratégias sintéticas para a obtenção destas substâncias.⁴ Além disso, é sabido que a inserção de átomos de flúor ou grupamentos fluorados (como o grupo trifluormetila) em moléculas orgânicas tem mostrado um papel importante, tanto do ponto de vista sintético, atuando como intermediários; como do ponto de vista biológico, pois promovem mudanças significativas em suas características físicas e bioquímicas.⁵

Dentre as inúmeras classes de heterociclos, os pirróis, as pirimidinas, os pirazóis e os triazóis destacam-se por suas propriedades biológicas interessantes. Esses compostos têm sido amplamente empregados em áreas como agricultura⁶, microbiologia⁷ e medicina.⁸

¹ Dua, R.; Shrivastava, S.; Sonwane, S. K.; Srivastava, S. K. *Advan. Biol. Res.* **2011**, 5, 3, 120.

² (a) Sainsbury M. *Heterocyclic Chemistry*. Cambridge: Royal Society of Chemistry, **2001**, vol. 8; (b) Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles – Structure, Reactions, Synthesis, and Applications*, 2^a ed. Weinheim: Wiley-VHC, **2003**.

³ Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2777.

⁴ (a) Wiehn, M. S.; Vinogradova, E. V.; Togni, A. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 951. (b) Bonacorso, H. G.; Navarini, J.; Luz, F. M.; Whietan, C. W.; Junges, A. F.; Cavinatto, S.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2013**, 146, 53.

⁵ (a) Filler, R.; Kobayashi, Y.; Yagupolski, L. M.; *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*, **1993**; (b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320; (c) Nie, J.; Guo, H.-C.; Cahard, D.; Ma, J.-A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 455.

⁶ (a) Fesenko, A. A.; Shutalev, A. D. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1190; (b) Zanatta, N.; Faoro, D.; Fernandes, L.; da S.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins,

Os pirróis devido a sua ampla distribuição na natureza como componente de uma série de produtos naturais, e também de produtos sintéticos com importantes atividades farmacológicas, são considerados um dos sistemas heterocíclicos mais importantes. Os pirróis 2- ou 5-substituídos são facilmente sintetizados por substituição eletrofílica aromática, no entanto a síntese dos pirróis 3- ou 4-substituídos é menos acessível.⁹ Além disso, pirróis substituídos com grupos doadores de elétrons não são muito estáveis e, devido a isso, existem poucos exemplos na literatura.¹⁰ Portanto, é importante notar que há uma necessidade clara para o desenvolvimento de estratégias reacionais simples para obtenção destes compostos.

Muitos métodos para a obtenção de pirróis C-substituídos¹¹ têm sido descritos, contudo, são encontrados poucos métodos para a produção de pirróis N-substituídos.¹² No NUQUIMHE (Núcleo de Química de Heterociclos, Universidade Federal de Santa Maria), uma metodologia para a obtenção de pirróis 2-trifluormetil substituídos foi descrita por Zanatta e col.¹³ em 2006, porém estes pirróis não apresentavam substituintes na posição 1. Devido a

M. A. P. Eur. *J. Org. Chem.* **2008**, 5832; (c) Fang, J.-X.; Dai, H., Li, Y.-Q., Du, D., Qin, X.; Zhang, X.; Yu, H.-B. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 10805; (d) Khedar, P.; Pericherla, K.; Kumar, A. *Synlett* **2012**, 23, 2609.

⁷ (a) Estéves, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4402. (b) Anbhule, P.V.; Deshmukh, M.B.; Salunkhe, S.M.; Patil, D.R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 2651. (c) Azami, H.; Barrett, D.; Tanaka, A.; Sasaki, H.; Matsuda, K.; Sakurai, M.; Terasawa, T.; Shirai, F.; Chiba, T.; Matsumoto, Y.; Tawara, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 961. (d) Verbrugghen, T.; Vandurm, P.; Pouyez, J.; Maes, L.; Wouters, J.; Calenbergh, S. V. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 376.

⁸ (a) Nigst, T. A.; Westermaier, M.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2369. (b) Foote, K. M.; Blades, K.; Cronin, A.; Fillery, S.; Guichard, S. S.; Hassal, L.; Hickson, I.; Jacq, X.; Jewsbury, P. J.; McGuire, T. M.; Nissink, J. W. M.; Odedra, R.; Page, K.; Perkins, P.; Suleman, A.; Tam, K.; Thommes, P.; Broadhurst, R.; Wood, C. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 4264. (c) Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossato, M.; Sant'Anna, G. da S.; Sauzem, P. D.; Silva, R. M. S. da; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Arkivoc* **2007**, 281. (d) Tripathi, R. P.; Yadav, A. K.; Ajay, A.; Bisht, S. S.; Chaturvedi, V.; Sinha, S. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 142.

⁹ (a) Jones, R. A.; Bean, G. P. *In The Chemistry of Pyrroles*. London: Academic Press, **1977**; (b) Pavri, N. P.; Trudell, M. L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2649.

¹⁰ (a) Montforts, F. P.; Schwartz, U. M.; Maib, P.; Mai, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1037. (b) Breuil-Desvergnès, V.; Compain, P.; Vatière, J.-M.; Goré, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8789.

¹¹ (a) Das, B.; Chowdhury, N.; Damodar, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2867; (b) Misra, N. C.; Panda, K.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1246; (c) McLeod, M.; Boudreault, N.; Leblanc, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1180; (d) Huang, X.; Shen, R.; Zhang, T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1534.

¹² (a) Binder, J.; Kirsch, F. S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2151; (b) Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Segá, A.; Taddei, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5277; (c) Dieter, R. K.; Yu, H. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2283.

¹³ Zanatta, N.; Schneider, J. M. F. M.; Schneider, P. H.; Wouters, A. D.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6996.

isso, muita atenção tem sido direcionada ao desenvolvimento de metodologias eficientes para preparação desses compostos.

Pirróis contendo o grupo CF_3 são de grande interesse, como o Clorfenapir, o qual tem um grupo CF_3 na posição 2 e é utilizado como um inseticida na agricultura há mais de 15 anos.¹⁴ Assim como o Pirrolilmetil crisantemato que apresenta atividade inseticida,¹⁵ indutor de anestesia geral (2-Trifluormetil melatonina - MLTD) (Figura 1),¹⁶ e muitos outros.¹⁷

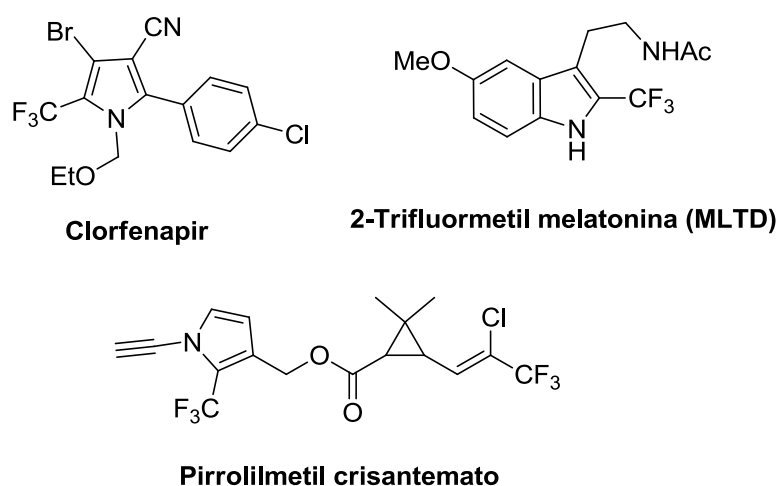


Figura 1: Exemplo de pirróis com importância biológica.

O núcleo pirimidínico encontra-se presente em organismos vivos e como parte de moléculas de ácidos nucleicos, como DNA e RNA,¹⁸ em substâncias utilizadas como sedativos, anti-convulsivantes, anestésicos, entre outros.¹⁹ Pirimidinas também estão sendo utilizadas na agricultura como inseticidas e fungicidas, dos quais podemos citar o Pirimetanil, Ferinzone e Pirimicarbo (Figura 2).^{19a-b}

¹⁴ Fesenko, A. A.; Shutalev, A. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1190.

¹⁵ Benoit, M.; Demasse, J.; Demoute, J. P.; Tessier, J. **1992**. *Preparation of pyrrolylmethyl chrysanthemates as pesticides*. US5164409A [*Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 6773].

¹⁶ (a) Chen, Y.; Wang, Y. J.; Su, Z. M.; Ma, D. W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 625. (b) Akanmu, M. A.; Songkram, C.; Kagechika, H.; Honda, K. *Neurosci. Lett.* **2004**, *364*, 199.

¹⁷ (a) Bovy, P. R.; Reitz, D. B.; Collins, J. T.; Chamberlain, T. S.; Olins, G. M.; Corpus, V. M.; McMahon, E. G.; Palomo, M. A.; Koepke, J. P.; Smits, G. J.; McGraw, D. E.; Gaw, J. F. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 101; (b) Liu, C.; Chen, Q.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3680.

¹⁸ (a) Porter, A. E. A., *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 4, Sammes, P. G. Ed; Pergamon Press, **1979**, 85; (b) Pine, S. H., *Organic Chemistry*, 3^a ed., McGraw-Hill International Editions, **1987**, 849.

¹⁹ (a) Katritzky and Rees, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 1st ed. Nova York: Pergamon Press, **1984**, vol.6; (b) Acheson, R. M., *An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 3^a ed., John Wiley & Sons, **1976**, 392-407; (c) Ladd, D. L. *J. Heterocycl. Chem.*

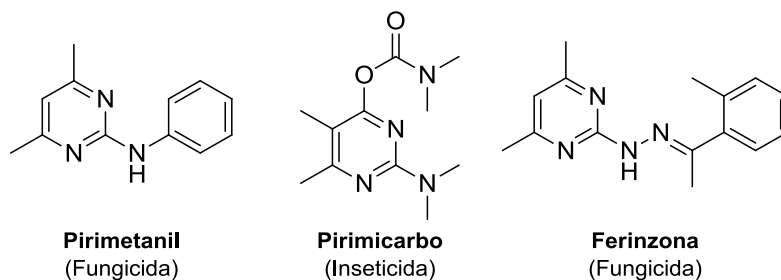


Figura 2: Exemplos de pirimidinas com atividade biológica comprovada.

Em especial, os compostos triazólicos têm despertado muito interesse pelo fato de possuírem um vasto campo de aplicações, que vão desde usos como explosivos, até como agroquímicos e fármacos.²⁰ 1,2,3-Triazóis são exclusivamente de origem sintética pois é muito difícil para sistemas bioquímicos produzir moléculas com três átomos de nitrogênio vizinhos em um arranjo cíclico.²¹ Estes compostos são atraentes como unidades ligantes, pois ao conectar dois farmacóforos podem gerar novos medicamentos bifuncionais. Assim, 1,2,3-triazóis têm se tornado cada vez mais importante e úteis na construção de moléculas bioativas.²² Alguns exemplos de fármacos contendo em sua estrutura um anel triazólico podem ver observados na Figura 3.

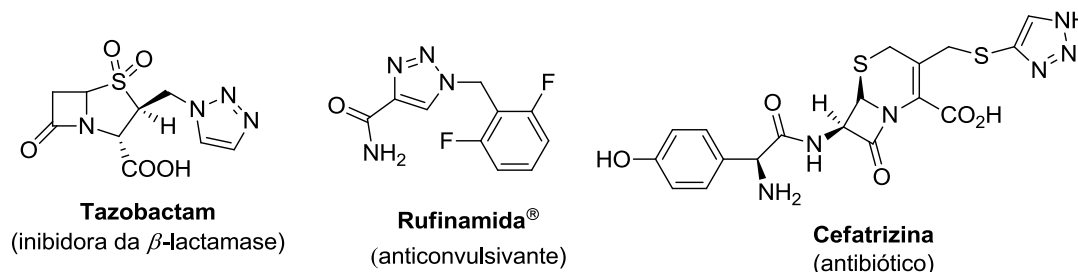


Figura 3: Exemplos de fármacos contendo o núcleo triazólico.

O núcleo pirazólinico devido ao grande número de ligações polarizadas contidas em sua estrutura apresenta a sua síntese, reatividade química e bioatividade bastante exploradas.^{19a,23} No entanto, metodologias para obtenção de 1H-pirazóis parcialmente saturados (pirazolininas ou diidropirazóis) são

1982, 19, 917; (d) Skulnik, H. I.; Ludens, J. H.; Wendling, M. G.; Glenn, E. M.; Rohloff, N. A.; Smith, R. J.; Wierenga, W. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1499; (e) Magnus, A.; Confalone, P. N.; Storace, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3015.

²⁰ Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V. de; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. *Quim. Nova*, **2006**, 29, 569.

²¹ Peng, W.; Zhu, S. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 4395.

²² Wang, Z.-L.; Wan, K.; Zhou, C.-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 4631.

²³ Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, 1, 391.

menos relatadas.²⁴ Muitos derivados pirazolínicos são empregados como anti-inflamatórios,²⁵ antipiréticos, analgésicos,²⁶ inseticidas²⁷ (Figura 4).

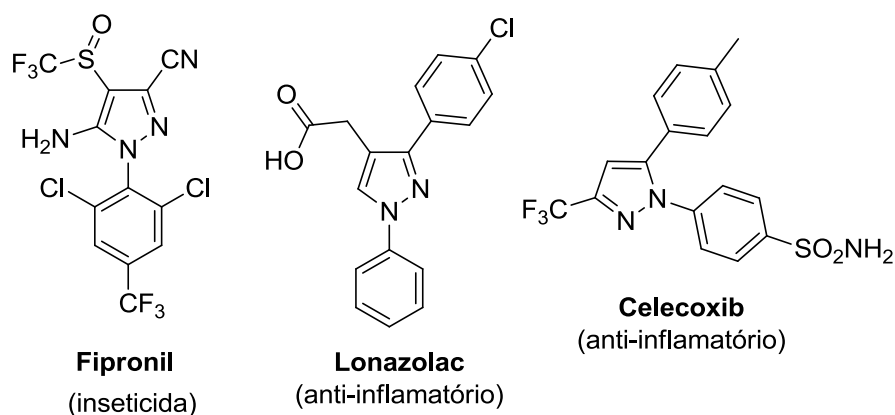


Figura 4: Estruturas de derivados pirazolínicos utilizados na indústria farmacêutica e na agricultura.

Além dos sistemas mono-heterociclos, os sistemas bi-heterociclos têm demonstrado altíssimo potencial para aplicação em diversas áreas. Atualmente, muita atenção tem sido direcionada para a síntese desses compostos que apresentam papel significativo na farmacologia, na atividade biológica, atuando como antimicrobianos ou antibactericidas, com efeito terapêutico e no crescimento de plantas.²⁸ Além disso, eles também podem atuar como potentes quelantes, formando polímeros de coordenação estáveis e complexos com vários metais de transição.²⁹

²⁴ (a) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*, Porto Alegre: Artmed; **2001**; (b) Zelenin, K. N. *Org. Prep. Proc. Int.* **1995**, *25*, 519.

²⁵ (a) Di Penta, A.; Chiba, A.; Alloza, I.; Wyssenbach, A.; Yamamura, T.; Villoslada, P.; Miyake, S.; Vandenbroeck, K. *PLOS ONE*, **2013**, *8*, 1; (b) Abdellatif, K. R. A.; Chowdhury, M. A.; Dong, Y.; Velázquez, C.; Das, D.; Suresh, M. R.; Knaus, E. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9698; (c) Park, H.-J.; Lee, K.; Park, S.-J.; Ahn, B.; Lee, J.-C.; Cho, H.-Y.; Lee, K.-I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3307.

²⁶ (a) Çaliskan, B.; Yilmaz, A.; Evren I.; Menevse, S. Uludag, O.; Banoglu, E. *Med Chem Res*, **2013**, *22*, 782; (b) Milano, J.; Oliveira, S. M.; Rossato, M. F.; Sauzem, P. D.; Machado, P.; Beck, P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Mello, C. F.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G. *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, *581*, 86; (c) Godoy, M. C. M.; Figuera, M. R.; Souza, F. R.; Flores, A. E.; Rubin, M. A.; Oliveira, M. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Mello, C. F. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *496*, 93; (d) Habeeb, A. G.; Rao, P. N. P.; Knaus, E. E. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3039.

²⁷ Casida, J. E.; Hainzl, D.; Cole, L. M. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 1529.

²⁸ Al-Maydama, H. M.; Al-Ansi, T. E. Y.; Jamil, Y. M.; Ali, A. H. *Eclat. Quim.* **2008**, *33*, 29.

²⁹ (a) Thakur, p.; Chakravorty, V.; Dash, K. C. *Polyhedron* **1997**, *16*, 1417; (b) Zhu, X.; Zhang, Y. M.; Li, B. L.; Zhang, Y. *J. Coord. Chem.* **2006**, *59*, 513.

Neste aspecto, há trinta anos, os pesquisadores do NUQUIMHE vêm aperfeiçoando e desenvolvendo rotas para a obtenção de uma vasta gama de sistemas heterociclos trifluormetilados, através do uso de 4-alcóxi-1,1,1-trifluormetil-3-alquen-2-onas, que são excelentes blocos precursores.³⁰ Do mesmo modo, a 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona (enona bromada) vem sendo utilizada pelo nosso grupo na síntese dos mais variados heterociclos dentre eles os pirazóis,³¹ pirróis¹³ e pirimidinas.³² Além disso, outros grupos de pesquisa internacionais como, Tarasenko e col. utilizaram este material de partida para a síntese de pirazol, isoxazol, oxi- e tiopirimidina,³³ demonstrando assim o seu grande potencial sintético.

Tendo em vista a importância química e biológica dos compostos heterocíclicos nitrogenados citados no decorrer do texto e também a importância de se obter compostos contendo o grupo trifluormetila, este trabalho tem como objetivo central investigar a versatilidade sintética da 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona derivada de 1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona como precursora na síntese de pirróis, pirazóis, triazóis e pirimidinas quando submetida a reação com diferentes nucleófilos de nitrogênio. Como forma de desenvolver este objetivo, propomos a realização das rotas sintéticas apresentadas nos Esquemas 1, as quais detalham os objetivos específicos deste trabalho:

1. Sintetizar uma série inédita de 4-amino-2-trifluormetil-1*H*-pirróis *N*-substituídos (**6,7** e **8**) a partir da reação de substituição nucleofílica seguida de ciclocondensação da 4-amino-5-bromo-1,1,1-trifluoropent-3-en-2-ona (**4**) ou 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona (**2**) com aminas primárias (etapa 1);

³⁰ (a) Koldobskii, A. B.; Solodova, E. V.; Godovikov, I. A.; Verteletskii, P. V.; Kalinin, V. N. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 873; (b) Tarasenko, K. V.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P.; Polovinkp, V. V. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2009**, *74*, 335; (c) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C.M.P.; Senhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, *1*, 391; (d) Balenkova, E.; Druzhinin, S.; Nenajdenko, V. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7753; (e) Nenajdenko, V.G.; Balenkova, E.S. *Arkivoc* **2011**, 246.

³¹ (a) Martins, M. A. P.; Senhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, *16*, 2353. (b) Martins, M. A. P.; Senhorin, A. P.; Frizzo, C. P.; Buriol, L.; Scapin, E.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **2013**, *50*, 71.

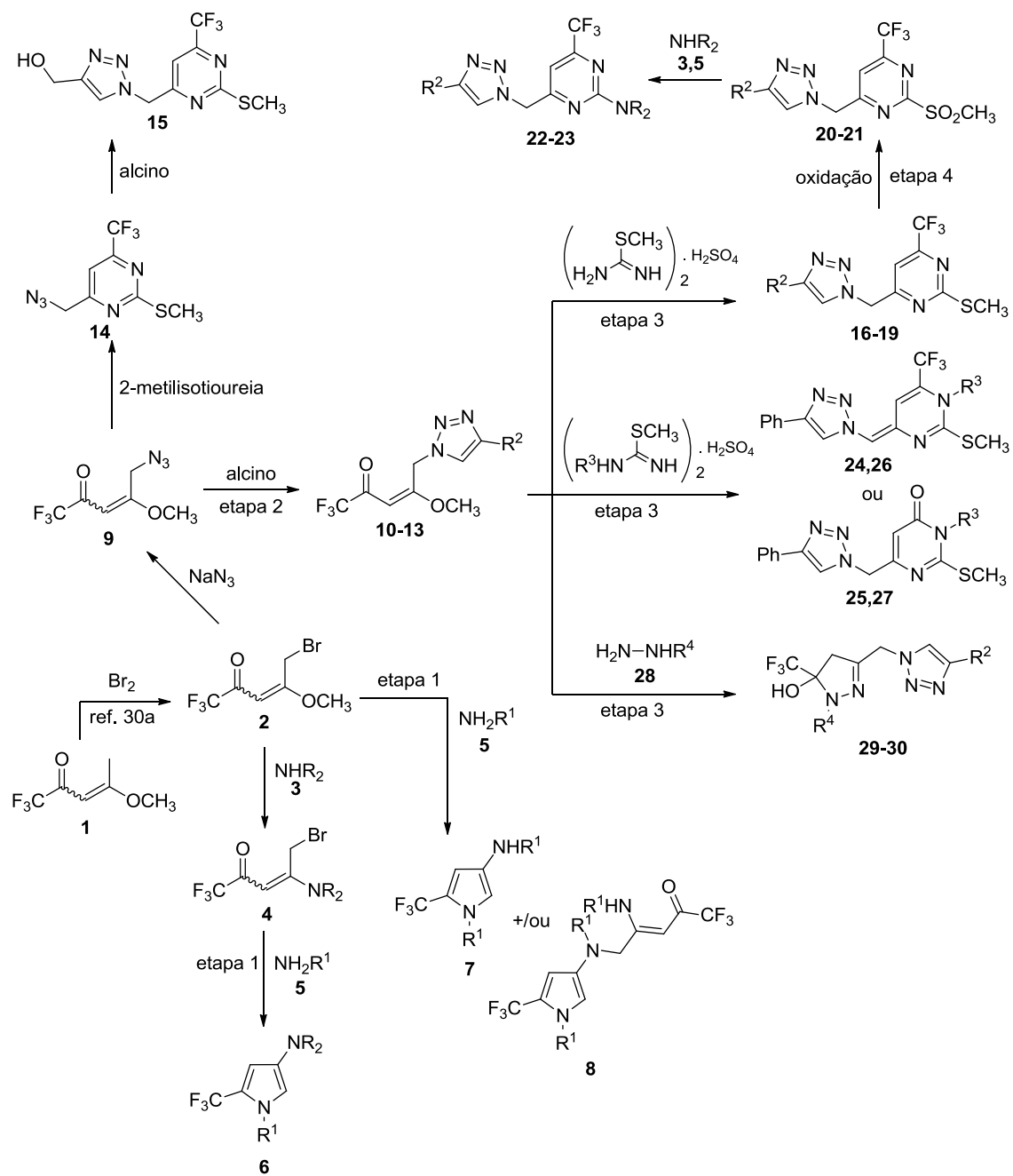
³² Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 573.

³³ Tarasenko, K. V.; Manoylenko, O. V.; Kukhar, V. P.; Röschenthaler, G.-V.; Gerus, I. I. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4623.

2. Sintetizar uma série inédita de 1,1,1-trifluor-4-metóxi-5-(4-alkil/aryl-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-pent-3-en-2-onas (**10-13**) a partir da azida orgânica (**9**) derivada da 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona via reações de cicloadição [3 + 2] entre a azida e alcinos terminais (etapa 2);

3. Com o objetivo de demonstrar a versatilidade da 1,1,1-trifluor-4-metóxi-5-(4-alkil/aryl-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-pent-3-en-2-ona na obtenção de bi-heterociclos, promover reações de ciclocondensações com dinucleófilos, tais como sulfatos de 2-metil-2-pseudotioureia e 2-metilisotioureia 1-substituídos, hidrazinas e hidrazidas, (etapa 3);

4. A partir do bi-heterociclo contendo o anel pirimidínico, realizar reações de derivatização neste anel como, a oxidação do grupamento SMe e posterior substituição por aminas (etapa 4).



Esquema 1.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A revisão bibliográfica apresentada a seguir abordará trabalhos publicados pela comunidade científica que estejam relacionados com esta Tese. Em um primeiro momento, serão feitas algumas considerações sobre a utilização da 1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona e suas derivatizações na obtenção de heterociclos. Posteriormente, serão descritas a síntese clássica de pirróis assim como, a utilização de halo-cetonas- α,β -insaturadas na síntese dos mesmos e metodologias para obtenção de pirróis trifluormetil substituídos. Por fim, será feita uma breve revisão sobre a síntese de triazóis, pirimidinas, pirazolininas e bi-heterociclos.

2.1. Síntese e derivatização da 1,1,1-Trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona

Compostos contendo o grupo trifluormetil em sua estrutura despertam grande interesse dos químicos sintéticos, nas áreas da química dos materiais e farmacêutica. A introdução de um grupo CF_3 em compostos orgânicos pode causar mudanças notáveis nos aspectos físicos e nas propriedades químicas e biológicas, como reforço na ligação hidrofóbica, aumento da permeabilidade da membrana, estabilidade metabólica, reatividade seletiva, influência na polaridade e solubilidade.³⁴

Nas últimas quatro décadas, vários trabalhos referente à síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trifluormetil-3-alquen-2-onas (Figura 5), também denominadas de 4-alcoxivinil trifluormetil cetonas, têm sido publicados. Estes compostos têm sem mostrado importantes precursores versáteis para a obtenção de diferentes heterociclos.³⁵ Esse sistema, análogo ao dos compostos 1,3-dicarbonílicos,

³⁴ (a) Obinata, R.; Kawasaki-Takasuka, T.; Yamazaki, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4316; (b) Zhu, L.; Miao, Z.; Sheng, C.; Yao, J.; Zhuang, C.; Zhang, W. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 800; (c) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 15, 4359; (d) Mitsudera, H.; Li, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1898; (e) Büttner, S.; Riahi, A.; Hussain, I.; Yawer, M. A.; Lubbe, M.; Villinger, A.; Reinke, H.; Fischer, C.; Langer, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2124.

³⁵ (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483; (b) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 739; (c) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309; (d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177; (e) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701; (f) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935.

apresenta uma reatividade bastante distinta nos seus dois centros eletrofílicos: o carbono carbonílico e o carbono- β . Essa diferença de reatividade tem conduzido, a reações regioseletivas de ciclocondensação com diferentes dinucleófilos. A presença do grupo trifluormetil nestas enonas aumenta a eletrofílicidade do átomo de carbono da carbonila devido ao efeito retirador de elétrons do grupo CF_3 .

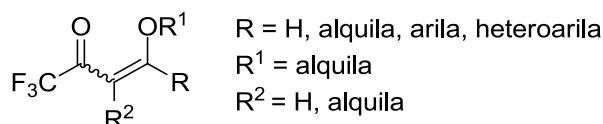


Figura 5: Representação estrutural das 4-alcovinil trifluormetil cetonas.

A síntese das 4-alcóxi-1,1,1-trifluormetil-3-alquen-2-onas foi inicialmente descrita por Effenberger e col.³⁶ e Hojo e col.³⁷ por volta de 1980, a partir da reação de acilação de enoléteres e acetais, com acilantes derivados de ácidos haloacéticos. Desde então, o NUQUIMHE e outros grupos nacionais e internacionais têm aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres e acetais via acilantes halogenados.

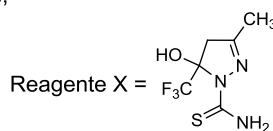
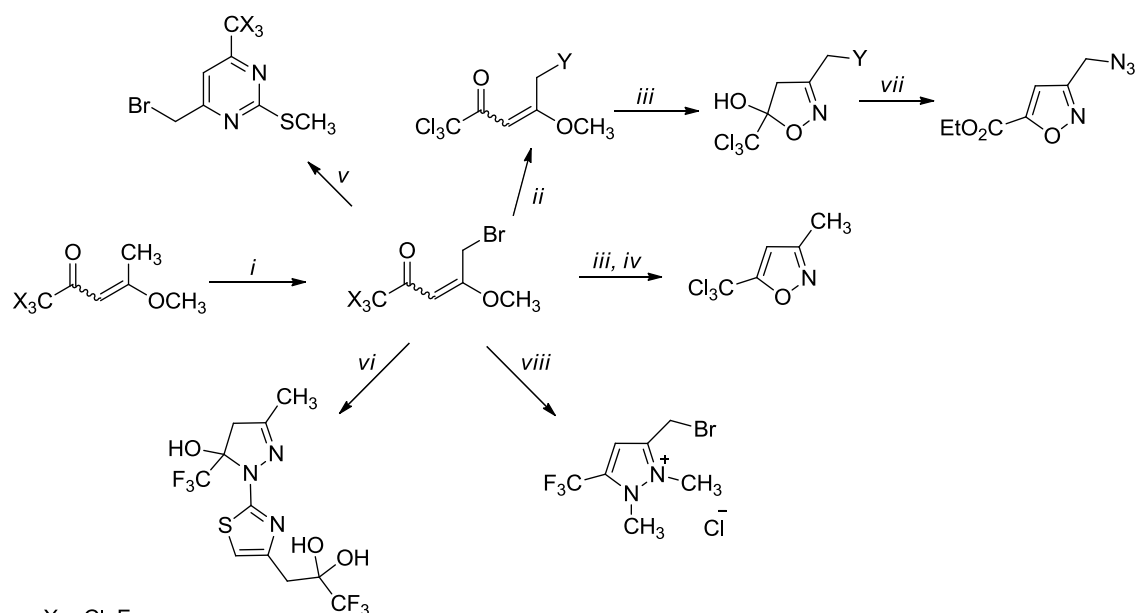
Uma revisão detalhada sobre as metodologias de síntese, reatividade das 4-alcóxi-1,1,1-trifluormetil-3-alquen-2-onas e sua aplicação na síntese de compostos heterocíclicos podem ser consultadas em três artigos de revisão publicados por Martins e col.,^{30c} Druzhinin e col.^{30d} e Nenajdenko e Balenkova^{30e} nos anos de 2004, 2007 e 2011, respectivamente.

Apesar dos extensos estudos sobre a aplicação de 4-alcóxi-1,1,1-trifluormetil-3-alquen-2-ona na química de heterociclos, 5-heteroalquil-4-alcóxi-1,1,1-trifluormetil-3-alquen-2-onas e a sua utilidade na síntese destes compostos têm sido menos explorada. Estes compostos são intermediários altamente funcionalizados, que podem ser utilizados em outras conversões sintéticas.

³⁶ (a) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766; (b) Effenberger, F.; Schonwalder, K. H. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3270.

³⁷ (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1013; (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, 1016; (c) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuchi, T.; Nishigaki, T. *Synthesis* **1986**, 340; (d) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 1013.

Em 2001, Martins e col.³⁸ relataram a síntese de 5-bromo-1,1,1-tricloro-4-metoxipent-3-en-2-onas, em elevado grau de pureza, a partir da reação de 1,1,1-tricloro-4-metoxipent-3-en-2-onas com bromo na presença de piridina. A utilização destes importantes 1,3,4-trieletrófilos na síntese de outros 1,1,1-tricloro-5-heteroalquilo-4-metoxipent-3-en-2-onas por substituição nucleofílica do bromo, assim como, suas aplicações na síntese de sistemas heterocíclicos isoxazólicos (Esquema 2) também foram descritas. Em 2002, os mesmos autores, realizaram uma abordagem sintética eficiente para a preparação de uma série de 5-bromo[5,5-dibromo]-1,1,1-trialo-4-metóxi-3-alquen-2-onas com elevada pureza e bons rendimentos,^{31a} descreveram o uso de 5-bromo-1,1,1-trialo-4-metoxipent-3-en-2-onas na síntese de diversos heterociclos, tais como cátion pirazolinium,³⁹ 4,5-diidropirazóis,^{31a} e tiopirimidinas^{31a} (Esquema 2).

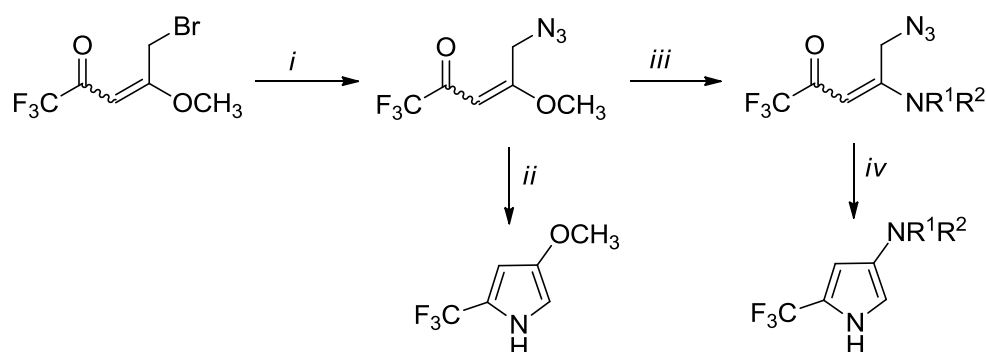


Esquema 2.

³⁸ Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. *Synthesis* **2001**, 1959.

³⁹ Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthetic Commun* **2002**, 32, 419.

Em 2006, Zanatta e col.¹³ publicaram a síntese de pirróis trifluormetil substituídos a partir da 5-azida-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona, derivada da 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona. Além disso, esta azida teve seu substituinte alcóxi substituído por aminas secundárias e dessa forma, foi possível a obtenção dos 4-amino pirróis (Esquema 3).



$R^1/R^2 = \text{Me, Et, }-(\text{CH}_2)_4-, -(\text{CH}_2)_5-, -(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-, \text{Bn}$

i: NaN_3 , acetona, 25 °C, 4 h, 95%;

ii: PPh_3 , THF, 25°C, 8 h, 59%;

iii: NHR^1R^2 , CH_3CN , 0° - 25 °C, 1 h, 76-92%;

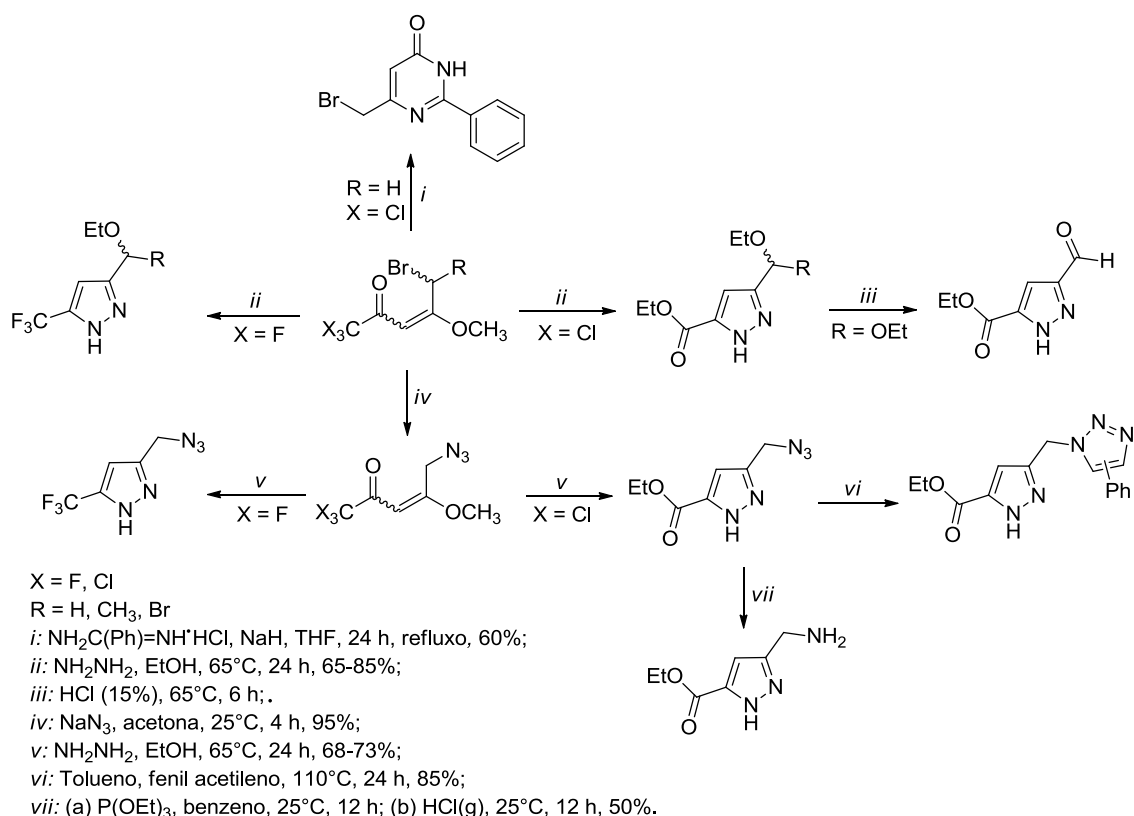
iv: PMe_3 , THF, 0° - 25°C, 8 h, 61-68%.

Esquema 3.

Em 2008, Zanatta e col.⁴⁰ desenvolveram um procedimento *one-pot* para a síntese de 6-(bromometil)-2-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona a partir da 5-bromo-1,1,1-tricloro-4-metóxi-pent-3-en-2-ona com cloridrato de benzamidina (Esquema 4).

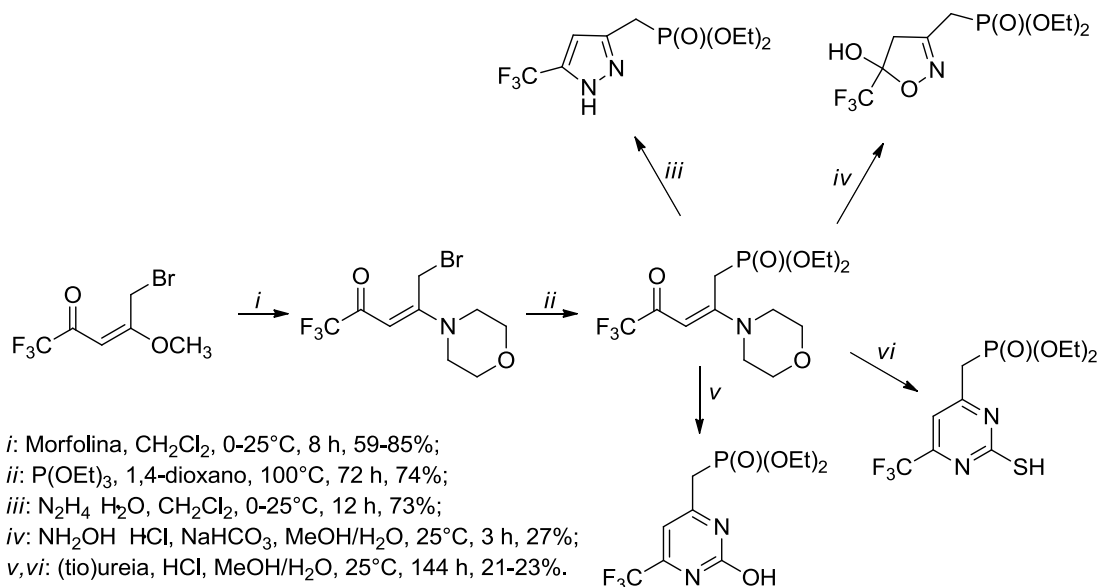
Em 2013, Martins e col.,^{31b} relataram o uso de 5-bromo(5,5-dibromo)-1,1,1-trialo-4-metóxi-3-alquen-2-onas como precursores na síntese de 3(5)-etóximetil-5(3)trialometil-1*H*-pirazóis a partir da reação de ciclocondensação destes materiais de partida bromados com monidrato de hidrazina. Os autores também demonstraram a síntese de bi-heterociclos, através do 3-azidometilpirazol com fenil acetileno (Esquema 4).

⁴⁰ Zanatta, N.; Fantinel, L. Lourega, R. V.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2008**, 3, 358.



Esquema 4.

Tarasenko e col.,³³ em 2010, sintetizaram fosfonatos com polialogenoalquil contendo um núcleo enaminona, a partir da reação de aminação da 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona e posterior reação de Arbuzov. Este fosfonato foi utilizado para a síntese de heterociclos de cinco e seis membros, contendo o grupo trifluormetila e metilenofosfonato (Esquema 5).



Esquema 5.

2.2. Síntese de Pirróis

Os pirróis constituem uma classe importante de compostos heteroaromáticos, que não só servem como precursores úteis na síntese de moléculas bioativas,⁴¹ mas também como principais unidades estruturais em numerosos produtos naturais,⁴² produtos farmacêuticos,⁴³ e materiais funcionais.⁴⁴ Por estas razões, um grande número de metodologias têm sido desenvolvidas para a sua síntese. Eles podem ser preparados através de metodologias clássicas, como as reações de Paal-Knorr, Hantzsch e Knorr. Estas reações geralmente apresentam limitações em alguns padrões de substituição do substrato.

A síntese de Paal-Knorr é o caminho sintético mais conhecido para obtenção de pirróis substituídos. Descrita em 1884, esta rota utiliza compostos 1,4-dicarbonílicos como intermediários-chave e amônia ou aminas primárias, sob catálise ácida ou básica (Esquema 6).⁴⁵ A síntese de pirróis é realizada via ciclização do tipo (4+1). A ciclização ocorre com ataques sucessivos do nitrogênio ao carbono carbonílico, seguindo-se de desidratação para a aromatização do sistema.⁴⁶ Um fator limitante desta reação é o alto custo do material de partida (1,4-dicarbonílicos) e condições drásticas de reações.

⁴¹ (a) Jefford, C. W. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 205; (b) Banwell, M. G.; Beck, D. A. S.; Stanislawski, P. C.; Sydnes, M. O.; Taylor, R. M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1589; (c) Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T.; Hu, J.-F. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 264.

⁴² (a) Furstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582; (b) Young, I. S.; Thornton, P. D.; Thompson, A. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1801.

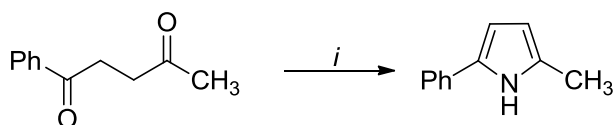
⁴³ (a) Biava, M.; Porretta, G. C.; Poce, G.; De Logu, A.; Saddi, M.; Meleddu, R.; Manetti, F.; De Rossi, E.; Botta, M. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3644; (b) Artico, M.; Di Santo, R.; Costi, R.; Massa, S.; Retico, A.; Artico, M.; Apuzzo, G.; Simonetti, G.; Strippoli, V. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4223.

⁴⁴ Curran, D.; Grimshaw, J.; Perera, S. D. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 391.

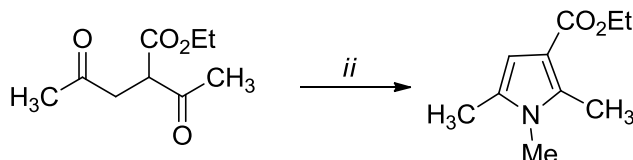
⁴⁵ Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. London: Elsevier Academic Press, **2005**, p. 328.

⁴⁶ Estéves, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4402.

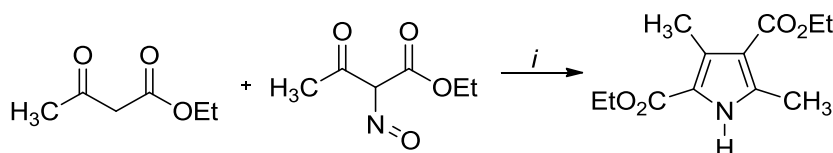
Paal (1884):



Knorr (1884):

*i*: NH₃/H₂O ou NH₄OAc/AcOH;*ii*: MeNH₂, H₂O, calor.**Esquema 6.**

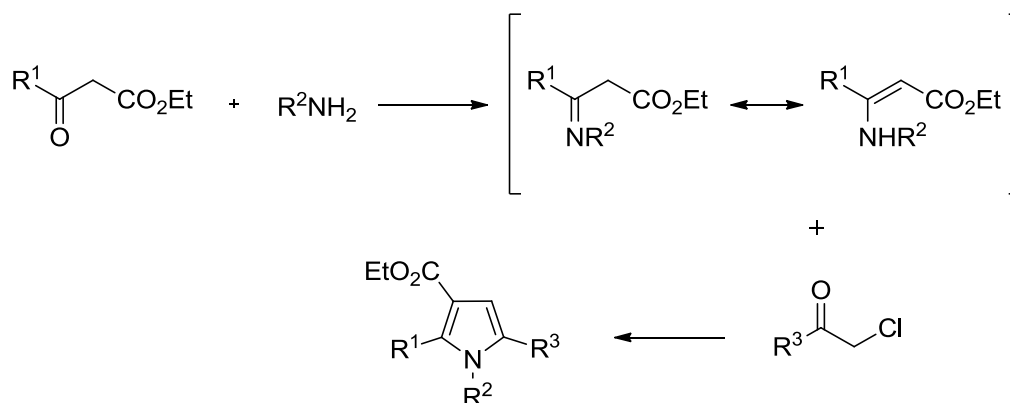
Em 1886, L. Knorr relatou que o aquecimento de uma mistura de α -nitroso-acetoacetato de etila e acetoacetato de etila em ácido acético glacial com zinco em pó, gerava um pirrol tetrasubstituído (Esquema 7). Sob tais condições o grupo nitro é reduzido, gerando um α -amino- β -cetoéster que reage com o acetoacetato de etila para produzir um pirrol altamente substituído.⁴⁷ A síntese de Knorr é um exemplo clássico de ciclização do tipo (3+2), e tem como esquema geral a condensação de uma α -aminocetona e um β -dicarbonílico.

*i*: Ácido acético glacial, zinco em pó, refluxo.**Esquema 7.**

A síntese de Hantzsch, publicada em 1890, consiste na reação de alquilação-ciclocondensação do tipo (2+2+1) que ocorre entre uma enamina (formada a partir de um β -cetoéster e uma amina), e uma α -halocetona ou α -haloaldeído, resultando na formação do anel pirrólico conforme Esquema 8.⁴⁸

⁴⁷ Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; London: Elsevier Academic Press, **2005**, p. 244.

⁴⁸ (a) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474; (b) Trautwein, A. W.; Sübmuth, R. D.; Jung, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2381.



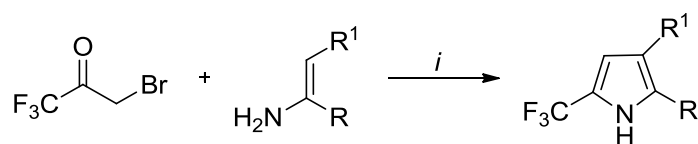
Esquema 8.

Atualmente, uma grande variedade de métodos para a obtenção de pirróis são encontrados na literatura, tanto com variações das reações citadas anteriormente, como novas metodologias, o que pode ser visto em dois artigos de revisão publicados em 2010 e 2001, respectivamente.^{46,49}

2.2.1. Síntese de Pirróis trifluormetil substituídos

A seguir serão apresentados exemplos de síntese de pirróis trifluormetil substituídos, que não necessariamente envolvem os mecanismos citados acima, mas que estão relacionados com o presente estudo.

Kameswaran e Jiang,⁵⁰ em 1997, relataram um procedimento para síntese eficiente e regioespecífica de pirróis trifluormetil substituídos, via reação de Hantzsch modificada. Onde reagiram a 3-bromo-1,1,1-trifluorpropanona com enaminas em refluxo de 1,2-dimetoxietano (DME) ou diglima (DGM) conforme Esquema 9, gerando os pirróis com rendimentos de moderados a bons.



R = CH₃, C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄

R¹ = CN, CO₂CH₃

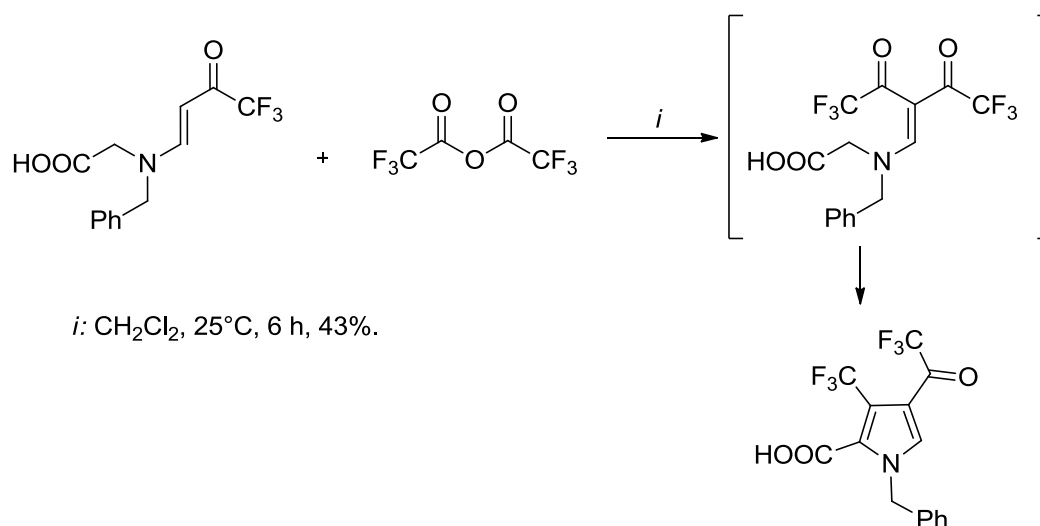
i: DME ou DMG, 87-140°C, 2-24 h, 60-70%

Esquema 9.

⁴⁹ Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Ferreira, M. L. G. *Org. Prep. Proced.* **2001**, 33, 411.

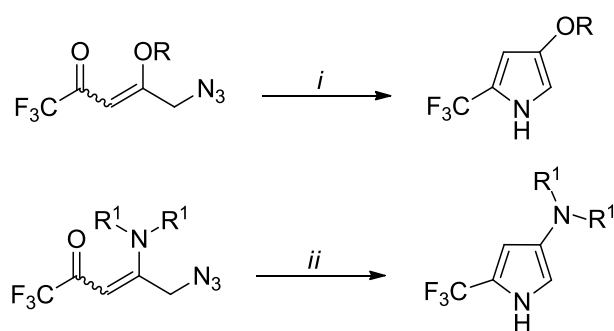
⁵⁰ Kameswaran, V.; Jiang, B. *Synthesis* **1997**, 530.

Em 2000, Mellor e col.⁵¹ apresentaram o uso de 4-etóxi-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona na síntese de pirróis trifluormetil substituídos. O procedimento é baseado na reação de um α -aminoácido com uma 4-alcovinil cetona gerando uma enaminona. Esta enaminona é acilada com anidrido trifluoracético, a temperatura ambiente, em diclorometano e, posteriormente, ocorre a ciclização intramolecular resultando no pirróil trifluormetilado, conforme Esquema 10.



Esquema 10.

Em 2006, Zanatta e col.¹³ demonstraram uma metodologia simples e regioespecífica para obtenção de 4-alcóxi(amino)-2-trifluormetil-1*H*-pirróis, através da reação de 5-azido-4-alcóxi(amino)-1,1,1-trifluorpent-3-en-2-onas com trifenil ou trimetil fosfina, via ciclização intramolecular do tipo aza-Wittig, conforme Esquema 11.



R = Me, Et, *i*-Pr, *n*-Bu

R¹ = Me, Et, Bn, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂

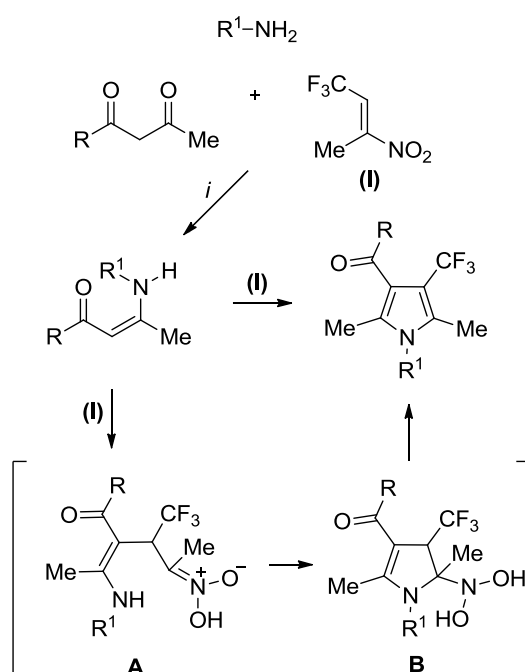
i: Ph₃P, THF, 25°C, 8 h, 59-77%;

ii: Me₃P, THF, 0-25°C, 8 h, 61-81%.

Esquema 11.

⁵¹ Mellor, J. M.; Andrew, R. J. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 7267.

Korotaev e col.⁵², em 2012, sintetizaram facilmente uma variedade de pirróis β -(trifluormetil) substituídos, com bons rendimentos, em um procedimento *one-pot*, via ciclização de Grob de 1,1,1-trifluor-3-nitrobut-2-eno (composto **I**) com 1,3-dicarbonílicos (acetoacetato de etila, acetilacetona, benzoilacetona) na presença de amônia ou aminas primárias alifáticas (Esquema 12). Esta metodologia prossegue sobre condições suaves e os materiais de partida são facilmente obtidos. Os autores relataram que tanto os substituintes no metileno ativo como o substituinte da amina (R^1) não resultaram grande efeito sobre o curso reacional. Com isso foi possível a obtenção de pirróis com diferentes substituintes retiradores de elétrons na posição 3.



R = OEt, Me, Ph

R^1 = H, Me, Et, HO(CH₂)₂, Bn, Ph(CH₂)₂, 3,4-(MeO)₂C₆H₃(CH₂)₂

i: EtOH, refluxo, 1 h, 24-75%.

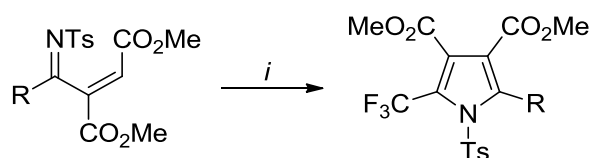
Esquema 12.

Em 2014, Tang e col.⁵³ demonstraram um procedimento simples e rápido para obtenção de pirróis, através da reação do anidrido trifluoracético (ATFA) com o precursor dimetil-2-(tosilimino)metilfumarato, mediado por

⁵² Korotaev, V. Y.; Barkov, A. Y.; Kotovich, I. V.; Sosnovskikh, V. Y. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *138*, 42.

⁵³ Tang, D.-D.; Wang, Y.; Wang, J.-R.; Xu, P.-F. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4133.

trifenilfosfina (PPh₃), conforme Esquema 13. A presença da base de Lewis, PPh₃, gera um intermediário zwitteriônico altamente reativo que na presença de ATFA sofre uma reação de Wittig intramolecular. Os autores ainda constataram que os grupamentos R dos compostos utilizados como materiais de partida foram bem tolerados, com rendimentos satisfatórios, incluindo tanto grupos retiradores como doadores.



R = aril, 2-naftil, 2-furil, 2-tienil

i: TFAA (1,5 equiv), PPh₃, CH₂Cl₂, N₂, 25°C, 1 min, 65-99%

Esquema 13.

Outro método para obtenção de pirróis trifluormetil substituídos é através da trifluormetilação do anel pirrólico. Vários processos para incorporação do grupo CF₃ utilizando reagentes nucleofílicos, eletrofílicos e radicais livres têm sido relatados.⁵⁴ Recentemente, Nenajdenko e col.⁵⁵ publicaram um livro, no qual relatam diversas metodologias para obtenção de pirróis trifluormetil substituídos.

2.2.2. Síntese de Pirróis a partir de cetonas 5-halo-3,4-insaturadas

Haloenonas são valiosos intermediários para a construção de heterociclos de nitrogênio.⁵⁶ Cetonas insaturadas γ -halo substituídas são compostos altamente reativos, são equivalentes sintéticos de síntons 1,4-dieletrofílicos, estes compostos foram predominantemente utilizados para a produção de pirróis em reações com aminas primárias.⁵⁷

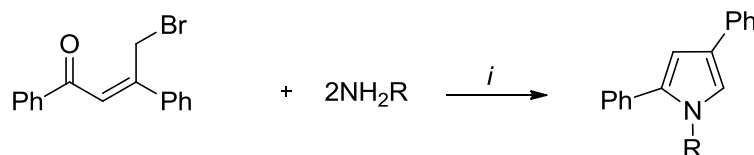
⁵⁴ (a) Adams, D. J.; Clark, J. H. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 225; (b) Ma, J. A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6119; (c) Ma, J. A.; Cahard, D. *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 975; (d) Prakash, G. K. S.; Chacko, S. *Curr. Opin. Drug Disc. Dev.* **2008**, 11, 793; (e) Yamada, S.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 2215.

⁵⁵ Nenajdenko, V.; Muzalevskiy V. M.; Serdyuk, O. V. *Chemistry of Fluorinated Pyrroles*. In: Nenajdenko, V. Fluorine in Heterocyclic Chemistry Volume 1: 5-Membered Heterocycles and Macrocycles. Switzerland: Springer, **2014**, p. 55-115.

⁵⁶ Aydogan, F.; Demir, A. S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 3019.

⁵⁷ Potikha, L. M.; Turelik, A. R.; Kovtunencko, V. A. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2012**, 47, 1436.

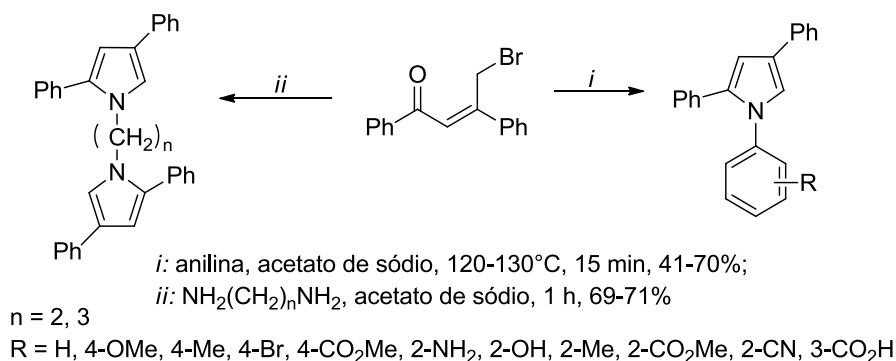
Em 1967, Rodebaugh e col.⁵⁸ demonstraram uma metodologia para obtenção de uma série de 1-alkil-2,4-difenilpirróis, conforme Esquema 14. Os autores utilizaram como material de partida a β -bromometilchalcona, dois equivalentes de amina primária e, éter etílico como solvente.



i: Éter etílico, 25°C, 24 h, 49-77%.
R = Me, *tert*-butil, ciclohexil

Esquema 14.

Potikha e col.⁵⁹ sintetizaram uma série de 1-aryl-2,4-difenilpirróis a partir da reação de 4-bromo-1,3-difenil-but-2-en-1-ona (γ -bromodifenona) com anilinas substituídas na presença de acetato de sódio (Esquema 15). Na reação com di- e trimetilenodiaminas ocorreu a formação dos correspondentes 1,2- e 1,3-di(*N*-pirril)alcanos. Os autores relatam que as anilinas que continham grupos retiradores de elétrons apresentaram um menor rendimento quando comparado as que possuíam grupos doadores. A reação com anilinas *o*-substituídas formou os respectivos pirróis com elevados rendimentos.



Esquema 15.

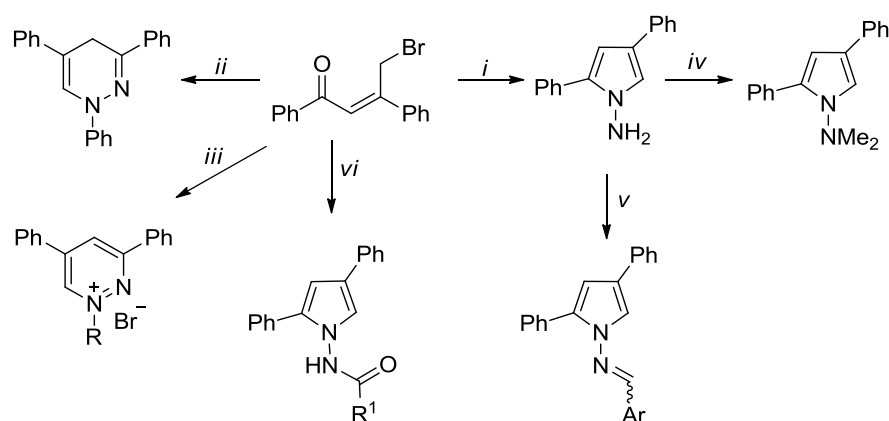
Os mesmos autores em 2009 sintetizaram uma série de derivados do 1-amino-2,4-difenil-1*H*-pirrol.⁶⁰ Os autores relatam que o sentido da reação de 4-bromo-1,3-difenil-but-2-en-1-ona (γ -bromodifenona) com hidrazinas depende da natureza do substituinte que elas contêm (Esquema 16). A reação com

⁵⁸ Rodebaugh, R. M.; Cromwell, N. H. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *30*, 2859.

⁵⁹ Potikha, L. M.; Kovtunencko, V. A. *Chem. Heterocycl Chem.* **2006**, *42*, 741.

⁶⁰ Potikha, L. M.; Kovtunencko, V. A.; Turov, A. V.; Palamarchuk, G. V.; Zubatyuk, R. I.; Shishkin, O. V. *Chem. Heterocycl Comp.* **2009**, *45*, 327.

hidrazina hidratada formou o 1-amino pirrol. No entanto quando foi utilizada aril hidrazina ou metil hidrazina ocorreu a formação de outros produtos, diidropiridazina ou brometo de piridazínio. Além disso, os autores realizaram a alquilação do 1-amino pirrol com iodo metano, mas a reação não parou na mono-alquilação, ouve a formação do *N,N*-dimetilamino pirrol e, a condensação do 1-amino pirrol com aldeídos aromáticos. Também sintetizaram *N*-(2,4-difenil-1*H*-pirrol-1-il)amidas a partir da reação da γ -bromodifenona com hidrazidas sob refluxo de etanol.



R = Me, 2-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄

R¹ = Ph, 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, CH₂Ph, CH₂CN

Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄

X = Cl, SO₄

i: NH₂NH₂.H₂O, EtOH, 25°C, 10 h, 61%;

ii: NH₂NHPh, EtOH, refluxo, 15 min, 61%;

iii: NH₂NHR.HX, NaHCO₃, EtOH, refluxo, 10 min, 40-45%;

iv: MeI, MeCN, refluxo, 1 h, 41%;

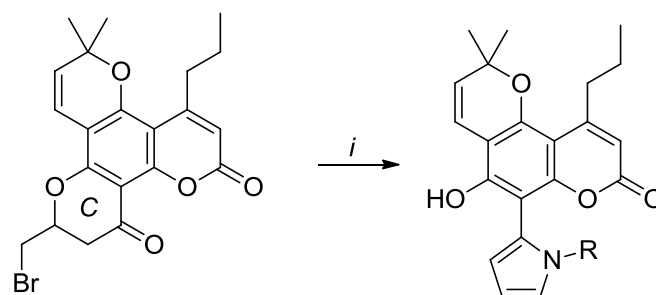
v: ArCHO, EtOH, refluxo, 30 min, 75-76%;

vi: RCONHNH₂, EtOH, refluxo, 3 h, 50-68%.

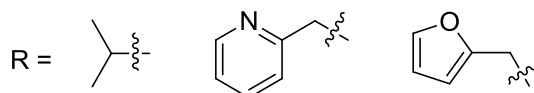
Esquema 16.

Em 2010, Xue e col.⁶¹ sintetizaram de forma inesperada pirróis *N*-substituídos. Os autores relatam que a intenção era realizar uma reação de substituição nucleofílica do bromo por amina, mas acabou resultando na formação do pirrol quando foram utilizadas aminas primárias (Esquema 17). Isso se deve às condições básicas que favorecem a abertura do anel C gerando uma cetona γ -bromo- α,β -insaturada e esses compostos são ótimos precursores para a obtenção de pirróis.

⁶¹ Xue, H.; Ma, T; Wang, L.; Liu, G. *Chinese Chem. Lett.* **2010**, 21, 1291.



i: amina (2 eqv), THF, refluxo, overnight, 50-60%.



Esquema 17.

2.3. Síntese de Triazóis

Triazóis são anéis de cinco membros contendo três átomos de nitrogênio. Há dois tipos de anéis triazólicos, dependendo da posição dos átomos de nitrogênio: os 1,2,3-triazóis e 1,2,4-triazóis conforme Figura 6.⁶² Esse anel heterocíclico tem a vantagem de possuir um baixo peso molecular, alta densidade de nitrogênio, e ainda boa estabilidade térmica.⁶³

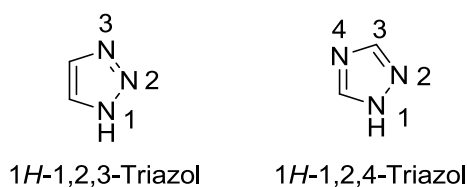


Figura 6: Tipos de anéis triazólicos.

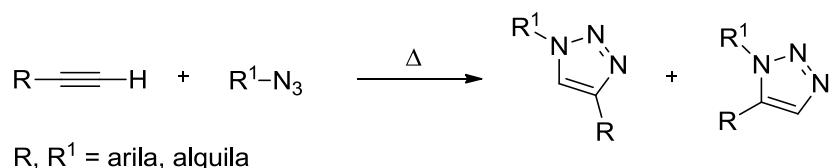
Os 1,2,3-triazóis podem ser sintetizados através de várias metodologias, sendo um dos métodos clássicos a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida (1,3-dipolo) e um alcino (dipolarófilo), através de um mecanismo concertado.⁶⁴ Porém estas reações apresentavam vários problemas, como a necessidade de longos tempos reacionais e de altas temperaturas, além de

⁶² Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. *Quim. Nova*, **2006**, 29, 569.

⁶³ Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic chemistry: Five-membered rings with O, S or two or more N atoms*, 1ª ed., Vol. 4, Pergamon Press, **1984**.

⁶⁴ Huisgen, R.; Szemies, G.; Mobius, L. *Chem. Ber.* **1967**, 100, 2494.

apresentarem baixos rendimentos e formação de uma mistura de regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos como demonstrado no Esquema 18.⁶⁵



Esquema 18.

Outros métodos para a síntese desses compostos são a ciclização [2N+1N] (onde um reagente contendo dois átomos de nitrogênio se combina com outro que contém um átomo de nitrogênio), ciclização intramolecular de bis-hidrazonas ou bis-semicarbazidas, adição de enolatos em azidas, ciclização de triazeno, ou ainda a partir da modificação de outros heterocíclicos.²⁰

Estudos mais recentes revelaram que sais de Cu(I) catalisam reações de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos terminais, levando a formação de triazóis 1,4-dissubstituídos de forma regioseletiva. A regioseletividade é atribuída ao Cu(I) que catalisa a reação através da formação de acetiletos de cobre.⁶⁶

As metodologias utilizando cobre como catalisador leva a um aumento de aproximadamente 10⁷ vezes na velocidade da reação. Outra vantagem destacada é a tolerância a diferentes substituintes no acetileno terminal e na azida orgânica.⁶⁷

Exemplos de fonte direta de íons cuprosos, os sais de Cu(I) (iodeto, brometo, cloreto ou acetato) e complexos de coordenação como [Cu(CH₃CN)₄]PF₆ e [Cu(CH₃CN)₄]OTf têm sido utilizados. No entanto, estas reações, geralmente, necessitam de acetonitrila como co-solvente e um equivalente de base, como 2,6-lutidina, trietilamina, diisopropiletilamina ou piridina, para diminuir a formação de subprodutos indesejados, como diacetilenos ou bistriazóis, que ocorrem com frequência.⁶⁸

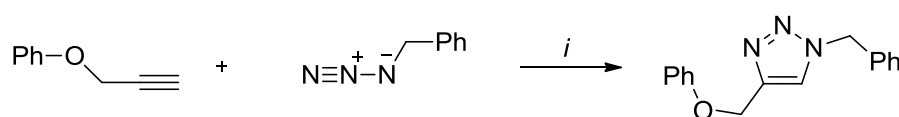
⁶⁵ Freitas, L. B. O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; Freitas, R. P.; Santos, L. J. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 1791.

⁶⁶ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

⁶⁷ Gonzalez, S. D. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 166.

⁶⁸ (a) Fazio, F.; Bryan, M. C.; Blixt, O.; Paulson, J. C.; Wong, C. -H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14397; (b) Horne, W. S.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9372;

Uma alternativa, é a geração da espécie de Cu(I) *in situ*, através da utilização de sais de Cu(II), como sulfato de cobre pentaidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) ou o acetato de Cu(II), na presença de um agente redutor fraco como o ascorbato de sódio.⁶⁵ Essa metodologia tem sido a mais aplicada, e apresenta algumas vantagens como a tolerância ao ar e umidade, minimiza a obtenção de sub-produtos e não exige a presença de um ligante nitrogenado para estabilizar a espécie de cobre gerada.⁶⁹ Em 2002, Sharpless e col.⁶⁶ relataram que diferentes fontes de Cu (I) e solventes podem ser utilizados, sendo que as melhores condições de reação foram a geração de Cu (I) *in situ* através do uso de um sal de Cu (II) e um redutor como ascorbato de sódio, a temperatura ambiente e com a combinação de água e *tert*-butanol como solvente (Esquema 19). Enquanto que para a reação apresentada no esquema, os autores obtiveram exclusivamente 91% do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído, a mesma reação sob condições de aquecimento (sem solvente, 92°C, 18 h) forma ambos os regioisômeros 1,4- e 1,5-dissubstituídos, numa relação de 1,6:1, respectivamente.



i: $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (1mol%), ascorbato de sódio (5mol%), $\text{H}_2\text{O}/t\text{BuOH}$, 2:1, 25°C, 8 h, 91%.

Esquema 19.

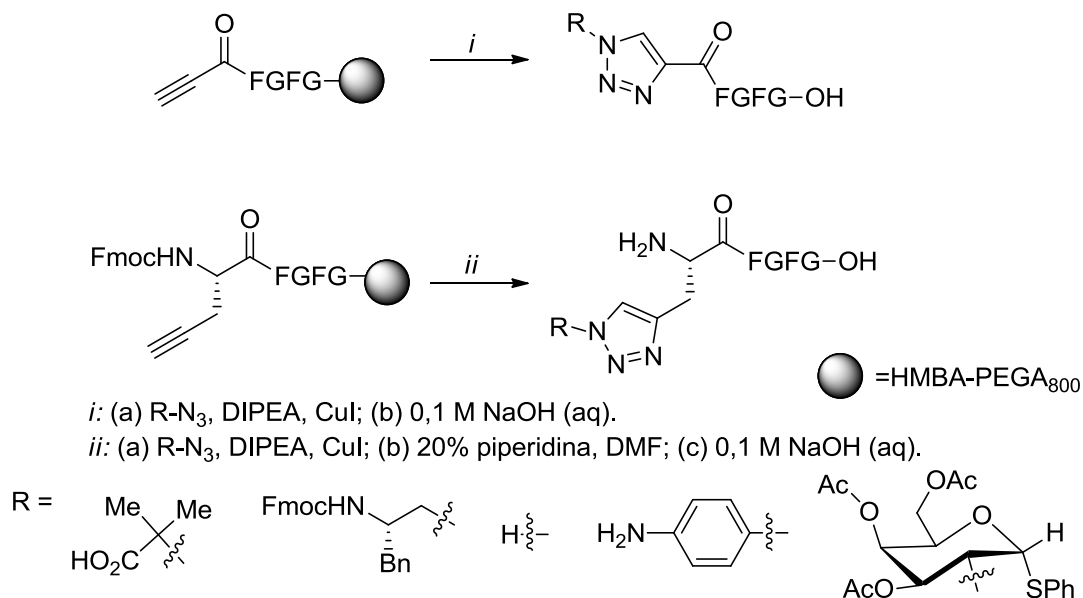
No mesmo ano, Meldal e col.⁷⁰ também relataram um procedimento regioespecífico para a síntese de peptidotriazóis em fase sólida. Os autores obtiveram excelentes resultados utilizando resinas funcionalizadas com ligação tripla e azidas alifáticas, aromática e derivadas de um glicosídeo, obtendo a classe de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos em conversão total e rendimento de 75 a 99%, utilizando CuI em quantidade catalítica (Esquema 20). Foi observado

(c) Horne, W. S.; Yadav, M. K.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15366.

⁶⁹ (a) Rodinov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210; (b) Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Fréchet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3928; (c) Taylor, M. S.; Zalatan, D. N.; Lerchner, A. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1313.

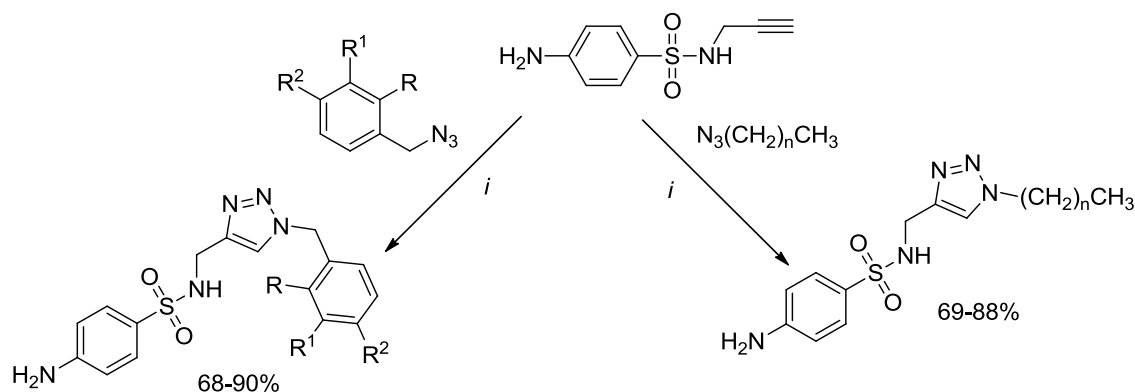
⁷⁰ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

que a reação não ocorre na ausência de Cu(I) e com alcinos internos, além de apresentar maior sensibilidade a azidas bastante impedidas.



Esquema 20.

Em 2010, Wang e col.²² sintetizaram uma nova série de compostos 1,2,3-triazólicos, derivados da sulfanilamida, em excelentes rendimentos através da cicloadição 1,3-dipolar, utilizando CuSO₄.5H₂O e ascorbato de sódio, conforme Esquema 21. Todos os compostos foram testados *in vitro* quanto à suas atividades antibacterianas e antifúngicas. Os resultados preliminares indicaram que alguns compostos alvos exibiram promissor potencial antibacteriano. Especialmente, 4-amino-*N*-((1-dodecil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)benzenosulfonamida, *N*-((1-(2,4-diclorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-aminobenzenosulfonamida e 4-amino-*N*-((1-(2,4-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)benzenosulfonamida que demonstraram ser os compostos mais potentes contra todas as cepas testadas, exceto para a *Cândida albicans* (ATCC76615) e *Cândida mycoderma* (ATCC96918).



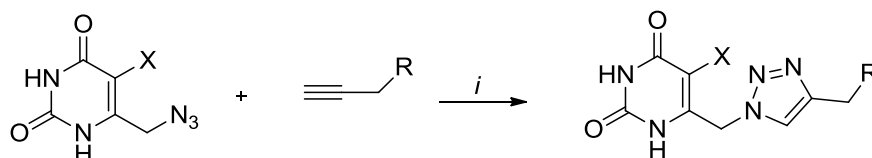
i: ascorbato de sódio (0,2 equiv.), CuSO₄·5H₂O (0,1 equiv.) tBuOH/H₂O (1/1, V/V), 60°C.

n = 4, 5, 7, 9, 11, 15

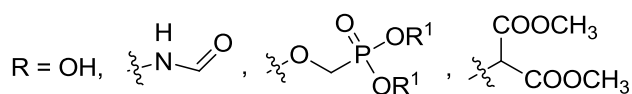
R/R¹/R² = H, H/CH₃/H, H/H/NO₂, Cl/H/H, H/Cl/H, H/H/Cl, Cl/H/Cl, H/H/F, F/H/F

Esquema 21.

Jansa e col.⁷¹ em 2011 descreveram a preparação de vários análogos triazolo nucleosídeos e triazolo nucleotídeos conforme Esquema 22. A metodologia sintética foi desenvolvida em apenas um passo reacional através da reação “click” de um alcino e uma azida, sob catálise de cobre (I), temperatura ambiente e um curto tempo reacional. Como congêneres de TPI (*Taiho pharmaceutical inhibitor*), os compostos preparados foram testados como potenciais inibidores da timidina fosforilase humana, mas não foi observada atividade inibidora.



i: DMF, CuI, 25°C, 10 min, 76-93%.



R¹ = *i*Pr

X = H, Cl

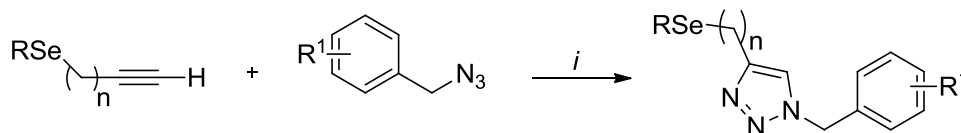
Esquema 22.

Em 2012, Alves e col.⁷² demonstraram um procedimento para obtenção de [(arilselanil)alquil]-1,2,3-triazóis onde, vários (arilselanil) alcinos foram submetidos a cicloadição 1,3-dipolar, na presença de quantidades catalíticas

⁷¹ Jansa, P.; Spacek, P; Votruba, I.; Brehová, P.; Dracínský, M.; Klepetárová, B.; Janeba, Z. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2011**, *76*, 1121.

⁷² Alves, D.; Saraiva, M. T.; Seus, N.; Souza, D.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. Perin, G. *Synthesis* **2012**, *44*, 1997.

de sais de cobre e ascorbato de sódio, com uma gama de benzil azidas contendo grupos doadores e retiradores de elétrons (Esquema 23). Segundo os autores, as reações foram insensíveis aos efeitos eletrônicos no anel aromático da azida, tanto grupos doadores (Me ou OMe) como retiradores (Cl ou CF₃) resultaram nos triazóis com excelentes rendimentos.



R = aril, heteroaril

R¹ = H, Me, OMe, Cl, CF₃

n = 0, 1, 2, 3

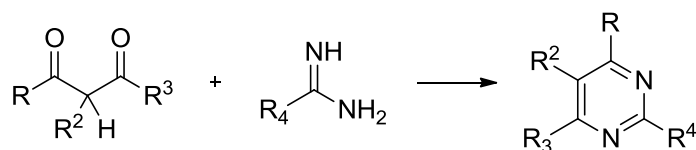
i: Cu(OAc)₂·H₂O (3mol%), ascorbato de sódio (6mol%), CH₂Cl₂/H₂O (1:1), 25°C, 12 h, 74-96%.

Esquema 23.

2.4. Síntese de 2-Metiltiopirimidinas trifluormetiladas

As pirimidinas são heterociclos de seis membros, contento em sua estrutura quatro átomos de carbono e dois de nitrogênio na posição 1,3 do anel.

O método mais comum para a preparação do esqueleto pirimidínico é através da ciclização do tipo [3+3] envolvendo um precursor 1,3-dieletrófilico (CCC), como compostos 1,3-dicarbonílico ou carbonil α,β -insaturados, e um 1,3-dinucleofílico (NCN), como amidinas (Esquema 24), ureia (gerando 2-pirimidonas), guanidina (gerando 2-aminopirimidinas) e tioureias (2-tiopirimidinas) sem a necessidade de um passo de oxidação.⁷³

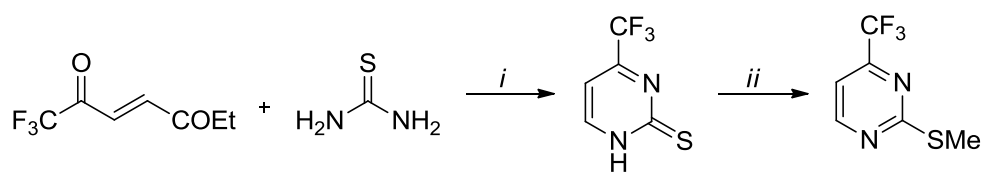


Esquema 24.

Dessa forma, a revisão bibliográfica a seguir abordará a síntese de 2-metiltiopirimidinas trifluormetiladas pois, posteriormente será realizada a derivatização do grupamento metiltio (-SMe).

⁷³ Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 5ªed, United Kingdom:Wiley, 2010, p.252.

Em 1991, Gerus e col.⁷⁴ demonstraram que 4-alcoxivinil trifluormetil cetonas são reagentes convenientes para a síntese de 4-trifluormetil-2-metiltiopirimidinas (Esquema 25). A obtenção deste composto foi realizada em duas etapas onde, primeiramente realizaram reações de ciclocondensação entre a 1,1,1-trifluormetil-4-etoxibut-3-en-2-ona com tiourea, obtendo como intermediários as 4-trifluormetil-2-tiopirimidinas, as quais foram, na etapa seguinte, metiladas com diazometano para fornecer as 2-metiltiopirimidinas com rendimentos inferiores a 50%.

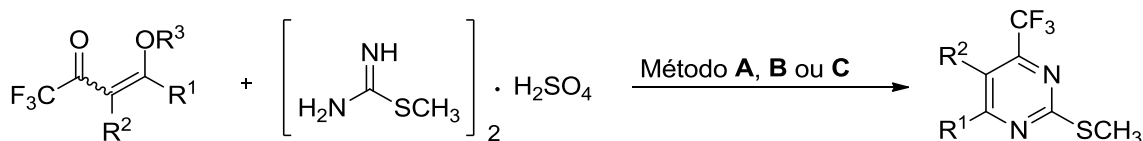


i: HCl, EtOH, 20°C, 2 dias.

ii: Diazometano, éter etílico, 0-22°C, 10 h.

Esquema 25.

Um dos primeiros relatos do NUQUIMHE para a obtenção de 4-trifluormetil-2-metiltiopirimidinas foi descrito por Zanatta e col.⁷⁵ em 1995. Os autores sintetizaram as pirimidinas em apenas um passo reacional, através da reação de ciclocondensação de diferentes 4-alcoxivinil trifluormetil cetonas com sulfato de 2-metil-2-pseudotiourea com rendimentos de 34-94% (Esquema 26). Para a obtenção das 2-metiltiopirimidinas foram empregados três métodos distintos, sendo as condições reacionais otimizadas para cada enona empregada.



Métodos: **A**: H₂O, Py, 18-36 h, 83-94%;

B: MeOH, H₂O, Py, 24-79 h, 70%;

C: MeOH, HCl, Py, 24 h, 34%.

R¹ = H, Me

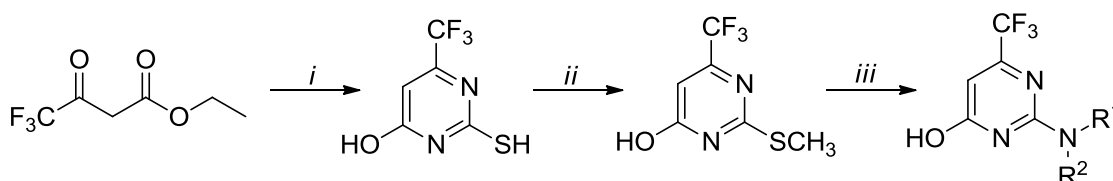
R²/R³ = H/Et, H/Me, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-

Esquema 26.

⁷⁴ Gerus, I. I.; Vdovenko, S. I.; Gorbunova, M. G.; Kukhar, V. P. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1991**, 398.

⁷⁵ Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Clereci, E.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 735.

Em 2004, Ringom e col.⁷⁶ desenvolveram uma metodologia para obtenção de 2-aminopirimidinas trifluormetiladas (uma nova classe de inibidores seletivos da proteína A-FABP em seres humanos), em três etapas reacionais (Esquema 27). Primeiramente os autores realizaram a reação de ciclização entre o 4,4,4-trifluor-3-oxobutanoato de etila e tioureia, produzindo uma 2-tiopirimidina. Esta foi posteriormente alquilada, empregando iodeto de metila, e reagida com algumas aminas para formar as 2-aminopirimidinas trifluormetiladas.



i: Tioureia, NaOMe, MeOH, refluxo, 18 h;

ii: MeI, THF, 25°C, 3 h;

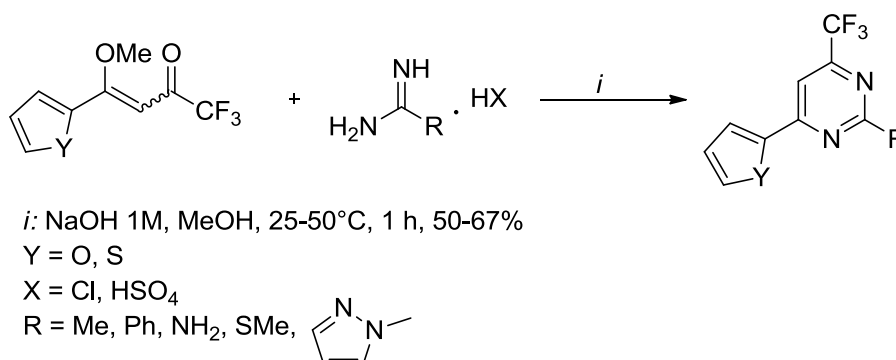
iii: NHR¹R² (3 equiv), 130°C, 18 h.

R¹ = H, Me

R² = Bn, 4-MeBn, 4-OMeBn, 2-CIBn, 3-CIBn, 4-CIBn

Esquema 27.

Flores e col.⁷⁷ relataram em 2007, a síntese de um novo sistema bi-heterociclo, uma série de 6-(2-heteroaril)-4-trifluormetilpirimidinas a partir da ciclocondensação de 1,1,1-trifluor-4-(2-heteroaril)-4-metoxibut-3-en-2-onas com amidinas em metanol, utilizando solução 1M de NaOH como base e aquecimento de 50°C (Esquema 28). As pirimidinas foram obtidas com bons rendimentos (50-67%).



i: NaOH 1M, MeOH, 25-50°C, 1 h, 50-67%

Y = O, S

X = Cl, HSO₄

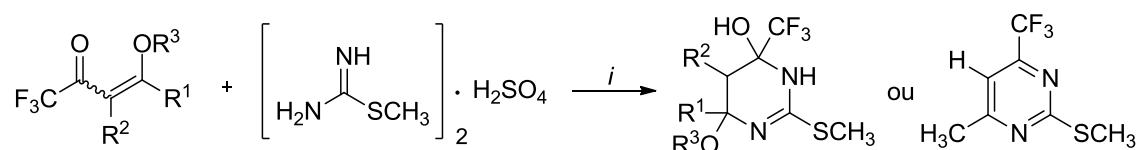
R = Me, Ph, NH₂, SMe,

Esquema 28.

⁷⁶ Ringom, R.; Axen, E.; Uppenberg, J.; Lundback, T.; Rondahl, L.; Barf, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4449.

⁷⁷ Flores, A. F. C.; Pizzuti, L.; Brondani, S.; Rosato, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1316.

Em 2008, Zanatta e col.⁷⁸ descreveram a síntese de uma nova série de 2-metilsulfanil tetrahidropirimidinas e 2-metilsulfanilpirimidinas, a partir da reação de ciclocondensação de 4-alcovinil trifluormetil cetonas com sulfato de 2-metil-2-pseudotioureia, com bons rendimentos (Esquema 29). Quando os autores partiram de enonas com o substituinte R¹ sendo uma metila (R¹=CH₃) foram obtidas as pirimidinas trifluormetiladas desejadas, porém quando a reação foi realizada com as enonas que apresentaram substituintes R¹ diferentes (R¹≠CH₃), foram obtidas as tetraidropirimidinas.



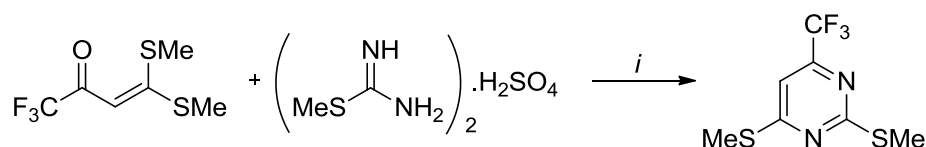
i: NaOH 1M, 25°C, 59-87%.

R¹ = H, Me

R²/R³ = H/Et, H/Me, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-

Esquema 29.

Em 2012, Barabanov e col.⁷⁹ utilizaram um ditioacetal fluorado como precursor para obtenção de pirimidinas trifluormetiladas. A metodologia consiste na reação entre o ditioacetal e sulfato de 2-metil-2-pseudotioureia na presença de carbonato de potássio em refluxo de acetonitrila conforme Esquema 30. A pirimidina foi obtida com rendimento de 33%.



i: K₂CO₃, acetonitrila, refluxo, 16 h, 33%.

Esquema 30.

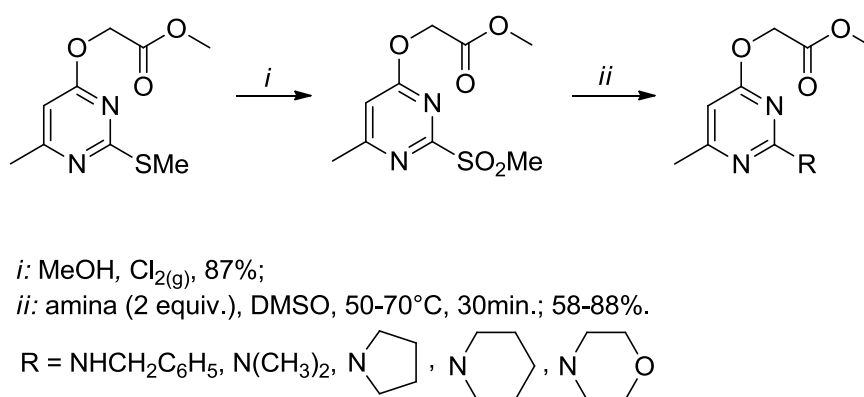
⁷⁸ Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Fernandes L. S.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 221.

⁷⁹ Barabanov, M. A.; Sevenard, D. V.; Sosnovskikh, V. Ya. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, *61*, 1646.

2.4.1. Reações de derivatizações do grupo SMe no anel pirimidínico

Reações de substituição nucleofílica aromática (S_NAr) são habitualmente aplicadas na transformação de pirimidinas. Com grupos de saída apropriados, é possível a formação de ligações C-N, C-O, C-S e C-C nas pirimidinas.⁸⁰

Em 2003, Jakubkien e col.⁸¹ sintetizaram 2-aminopirimidinas, a partir da oxidação do grupamento SMe com cloro gasoso e metanol, conforme Esquema 31. Posteriormente realizaram a substituição da sulfona por aminas, utilizando DMSO como solvente e temperatura de 50-70°C por 30 minutos.



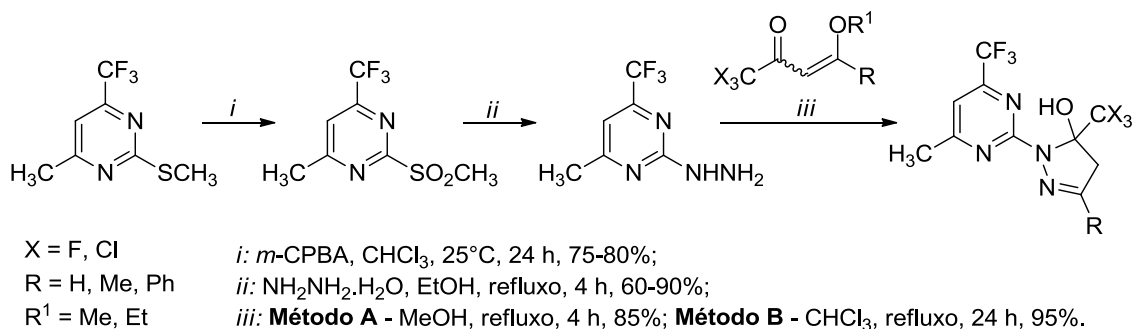
Esquema 31.

No NUQUIMHE, Zanatta e col.⁸² em 2003, realizaram a síntese de pirazolilpirimidinas substituídas, a partir da reação de ciclização entre a 2-hidrazinilpirimidinas trifluormetiladas e 4-alcoxivinil trialometil cetonas. Para obtenção deste produto primeiramente foi realizada a oxidação do grupamento SMe com ácido *m*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) para formar as sulfonas. Estas sulfonas foram convertidas em 2-hidrazinilpirimidinas, através da reação com hidrazina hidratada e etanol. Finalmente, as hidrazinilpirimidinas foram reagidas com as 4-alcoxivinil trialometil cetonas empregando os métodos A e B apresentados no Esquema 32. As duas condições reacionais levaram aos produtos com bons rendimentos.

⁸⁰ Gribble, G. W.; Gilchrist, T. L. *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Oxford: Pergamon, **2002**, vol. 14, p.282.

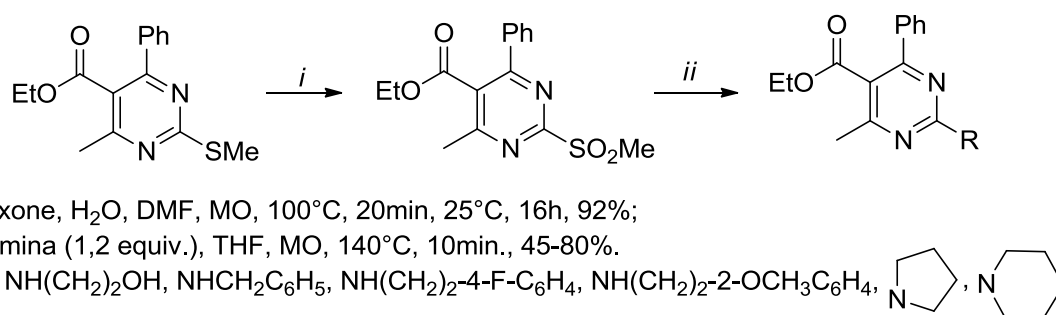
⁸¹ Jakubkien, V.; Burbuliene, M. M.; Mekuskiene, G.; Udrenaitė, E.; Gaidelis, P.; Vainilavicius P. *Il Farmaco* **2003**, *58*, 323.

⁸² Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C.C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2003**, *6*, 894.



Esquema 32.

Em 2007, Matloobi e col.⁸³ demonstraram a síntese de 2-amino-4-aryl-pirimidinas (Esquema 33). Os autores realizaram a oxidação do grupamento SMe com oxone, água e DMF sob irradiação de micro-ondas a 100°C por 20 minutos para proporcionar a 2-metilsulfonilpirimidina. Esta sulfona foi reagida com aminas primárias e secundárias, em THF, sob irradiação de micro-ondas a 140°C por 10 minutos, possibilitando a obtenção das 2-amino-4-aryl-pirimidinas com rendimentos de 45-80%.

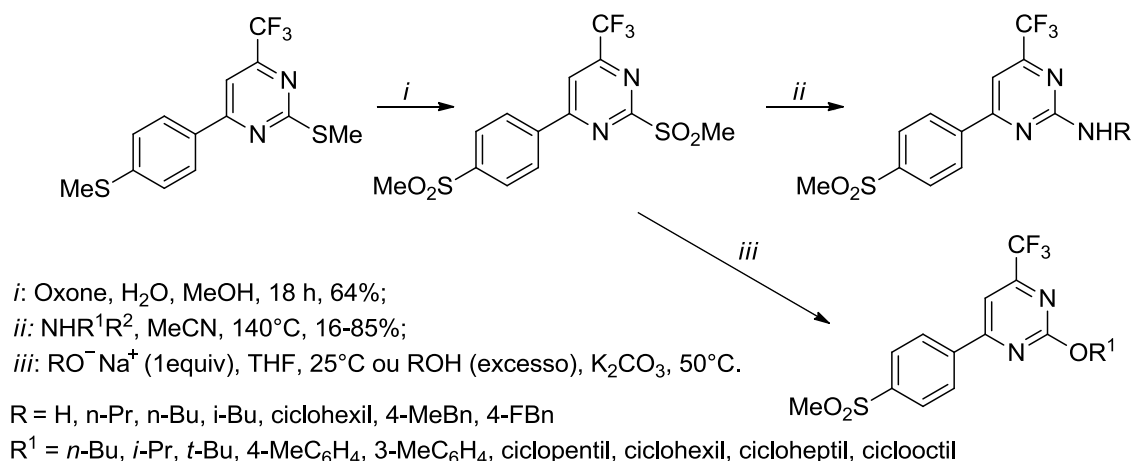


Esquema 33.

Swarbrick e col.⁸⁴ relataram em 2009 uma série de [4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluormetil)-2-pirimidinil] aminas e éteres como potentes e seletivos inibidores da enzima cicloxigenase-2 (COX-2). Os autores partiram da metiltiopirimidina trifluormetilada na qual realizaram a oxidação do SMe com oxone, em uma mistura de H₂O/MeOH por 18 horas a temperatura ambiente. Posteriormente realizaram reações de substituição da sulfona por aminas e alcóxidos como demonstrado no Esquema 34.

⁸³ Matloobi, M.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 275.

⁸⁴ Swarbrick, M. E. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4504.



Esquema 34.

2.5. Síntese de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazóis

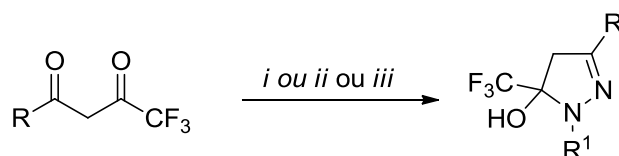
Os 1,2-azóis são uma classe de heterociclos amplamente utilizada em várias áreas tecnológicas. Dentre essa categoria, destacam-se os pirazóis, anéis de cinco membros que contem três átomos de carbono e dois de nitrogênio e que se denominam 4,5-diidro-1H-pirazóis quando possuem uma ligação saturada entre os carbonos C4-C5 do anel. Esses compostos também são conhecidos como 2-pirazolininas.

A síntese de derivados pirazolínicos, em sua grande maioria, vem sendo realizada através de reações de ciclocondensações do tipo [3 + 2], entre um bloco [CCC] como as β-dicetonas ou cetonas α,β-insaturadas e um bloco [NM] como as hidrazinas ou hidrazidas.⁸⁵

Singh e col.⁸⁶ demonstraram em 1999, uma metodologia para a obtenção de 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazóis a partir da reação de β-dicetonas trifluormetiladas e hidrazinas, em etanol a temperatura ambiente, dependendo do substituinte da β-dicetonas algumas alterações foram realizadas no procedimento. Quando o substituinte é piridina ou tiofeno o solvente utilizado é o éter etílico, quando é o grupamento trifluormetil o meio reacional necessita de aquecimento (Esquema 35).

⁸⁵ Nenajdenko, V. G.; Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7753.

⁸⁶ Singh, S. P.; Kumar, D.; Jones, B. G.; Threadgill, M. D. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 94, 199.



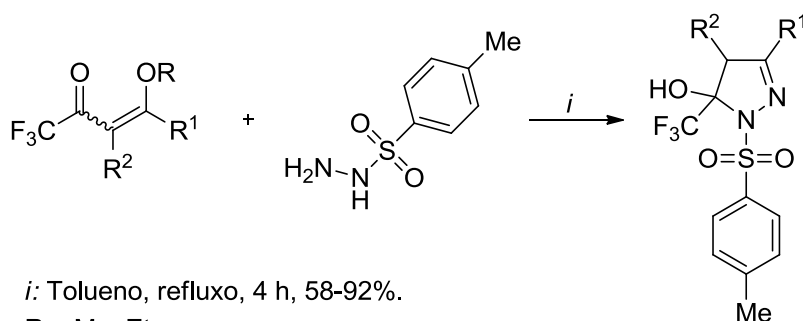
i: N₂H₄, EtOH, 25°C, 2 h; *ii*: N₂H₄, Et₂O, 25°C, 3,5 h; *iii*: R¹NHNH₂, EtOH, refluxo, 5 h. 72-84%

R = arila, heteroarila, CF₃

R¹ = H, arila

Esquema 35.

Em 2006, Bonacorso e col.⁸⁷ sintetizaram uma série de 4-fenil-3-alkuil(aril)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazóis a partir da ciclocondensação das 1,1,1-trifluór-4-alcoxibut-3-en-2-onas com *p*-toluenosulfonil hidrazina, utilizando tolueno como solvente (Esquema 36).



i: Tolueno, refluxo, 4 h, 58-92%.

R = Me, Et

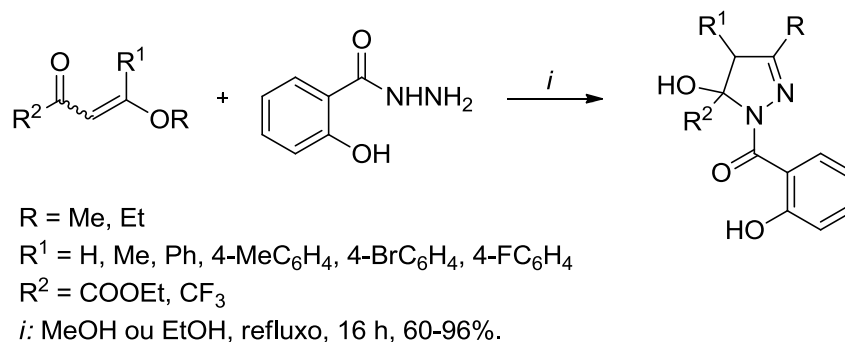
R¹ = H, Me, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄

R² = H, Ph

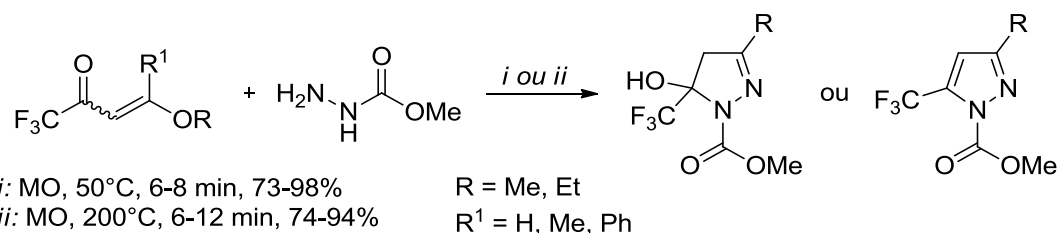
Esquema 36.

Uma série de 3-alkuil(aril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-carboxiamido pirazóis foi relatada em 2007 por Martins e col.^{8c}, a partir da ciclocondensação regioespecífica de ésteres 4-alcóxi-2-oxo-but-3-enoato de etila e seu análogo trifluormetilado com salicil hidrazina, utilizando etanol ou metanol como solvente, a temperatura de refluxo durante 16 horas, conforme Esquema 37. Os autores relataram que alguns compostos quando administrados oralmente em ratos, apresentaram efeitos analgésicos e antipiréticos significativos e comparáveis à atividade da aspirina.

⁸⁷ Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lourega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Höerner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 1066.

**Esquema 37.**

Em 2010, Martins e col.⁸⁸ descreveram a síntese de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis pela reação de ciclocondensação de hidrazinas com 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas sob irradiação de micro-ondas e em condição livre de solvente. Os produtos foram obtidos com bons rendimentos em um intervalo de tempo pequeno. Além disso, foi demonstrado que a temperatura da reação alterou a formação dos produtos, como pode ser observado no Esquema 38, onde o uso de condições moderadas de temperatura favoreceu a formação do diidropirazol, já em condições drásticas, a obtenção do pirazol aromático foi favorecida.

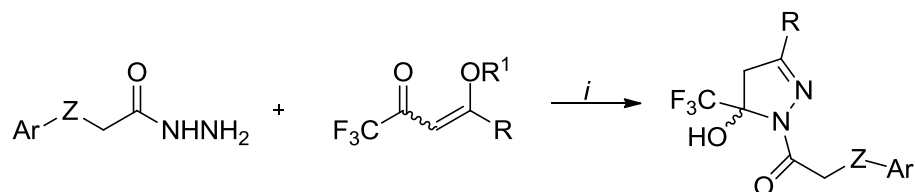
**Esquema 38.**

Bonacorso e col.⁸⁹ descreveram uma estratégia eficiente para a síntese regioseletiva de uma nova série de 1-ariloxi(tio)acetil e 1-(fenilamino)acetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis com rendimentos de 34–96%, a partir da reação de ciclocondensação de 4-alcóxi-4-alkil-(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas com diferentes acetohidrazidas substituídas conforme Esquema 39. Os autores relataram que a partir de testes antimicrobianos os fungos *C. albicans* provaram ser particularmente suscetíveis a ação dos derivados 1-(fenilamino)acetil-substituído 3-alkil-2-pirazolininas; no entanto, os

⁸⁸ Buriol, L.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Moreira, D. N.; Prola, L. D. T.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 1037.

⁸⁹ Bonacorso, H. G.; Pittaluga, E. P.; Alves, S. H.; Schaffer, L. F.; Cavinatto, S.; Porte, L. M. F.; Paim, G. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Arkivoc* **2012**, *viii*, 62.

primeiros resultados são poucos expressivos quando comparados com drogas-padrão.



i: MeOH, refluxo, 16 h, 34-96%.

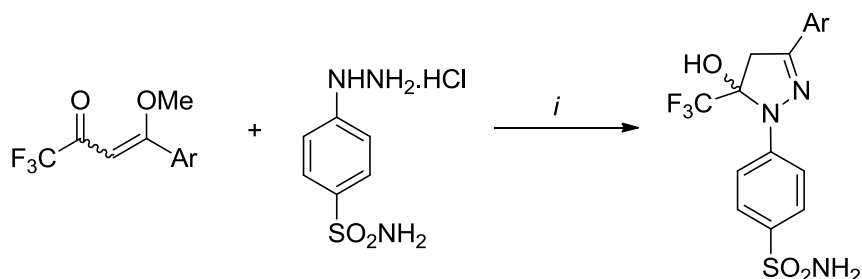
ArZ = 2-naftilO, PhO, PhS, PhNH;

R = H, Me, Ph, 2-furil, 1-naftil;

R¹ = Et, Me.

Esquema 39.

Em 2015, Lobo e col.⁹⁰ relataram a síntese de uma nova série de 4-(3-aryl-5-trifluormetil-hidróxi-4,5-diidropirazol-1-il)benzenosulfonamidas, a partir da reação de ciclocondensação das 4-aryl-1,1,1-trifluor-4-metoxibut-3-en-2-onas com 4-hidrazinilbenzenosulfonamida, utilizando metanol como solvente e temperatura ambiente, conforme Esquema 40. Os compostos foram testados quanto ao seu efeito sobre um modelo de dor artrítica em ratos, os compostos com Ar = C₆H₅, 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄ apresentaram ação anti-hiperalgésica, enquanto os com Ar = C₆H₅, 4-OMeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, Fur-2-il apresentaram efeitos antiedematogênico, sem causar perturbações na locomoção de animais, tornando-os assim comparáveis ao Celecoxib.



i: MeOH, Na₂CO₃, 25°C, 3h, 75-97%.

Ar = C₆H₅, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, Fur-2-il

Esquema 40.

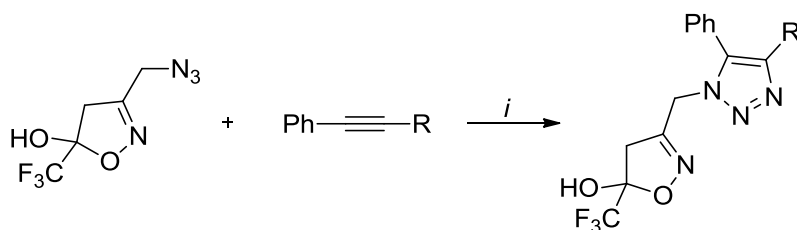
⁹⁰ Lobo, M. M.; Oliveira, S. M.; Brusco, I.; Machado, P.; Timmers, L. F. S. M.; de Souza, O. N.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; dos Santos, J. M.; Canova, B.; da Silva, T. V. F.; Zanatta, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 143.

2.6. Síntese de Bi-heterociclos

Compostos bi-heterocíclicos possuem em sua estrutura molecular dois heterociclos ligados através de grupos alquílicos, derivados carboxílicos ou diretamente entre si. Estes compostos são interessantes por apresentarem grande variedade de aplicações como em materiais elétricos e eletrônicos, monômeros, para a síntese de polímeros condutores, com interessantes propriedades fotofísicas e fotoquímicas.⁹¹

Uma rota sintética eficiente para a obtenção de bi-heterociclos consiste em reações de ciclocondensação, através da utilização de sistemas 1,3-dieletrófilicos como as 4-alcoxivinil trialometil cetonas, a qual é amplamente utilizada pelo NUQUIMHE. Como podem ser observados nas seções anteriores dessa revisão, alguns trabalhos contendo bi-heterociclos já foram citados. A seguir, serão apresentados mais alguns trabalhos publicados pelo nosso grupo os quais apresentam heterociclos similares aos que serão sintetizados nesta tese.

Em 2008, Martins e col.⁹² demonstraram um método conveniente para obtenção de uma série de bi-heterociclos contendo anéis triazol e diidroisoxazol, através da cicloadição regioespecífica de fenil acetilenos com azido-diidroisoxazóis, tendo como solvente tolueno ou acetonitrila, conforme Esquema 41.



i: Tolueno, 110°C, 36-48 h, 70-80% ou acetonitrila, 80°C, 52 h, 57-80%.

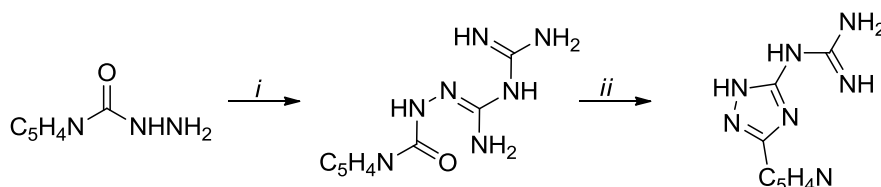
R = C(O)CCl₃, C(O)CHCl₂, C(OH)₂CF₃, CCl₃, 3-metilisoxazolo-5-carbonil

Esquema 41.

⁹¹ (a) Kambara, T.; Koshida, T.; Saito, N.; Kuwajima, I.; Kubata, K.; Yamamoto, T. *Chem. Lett.* **1992**, 583; (b) Yamamoto, T.; Maruyama, T.; Zhou, Z.; Ito, T.; Fukuda, T.; Yoneda, Y.; Begum, F.; Ikeda, T.; Sasaki, S.; Takezoe, H.; Fukuda, A.; Kuboda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4832; (c) Willians, R. M.; De Cola, L.; Hartl, F.; Lagref, J. J.; Plainex, J. M.; De Cain, A.; Hosseine, M. W. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 230, 253.

⁹² Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Senhorin, A. P.; Rossatto, M.; Frizzo, C. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Arkivoc* **2008**, ix, 140.

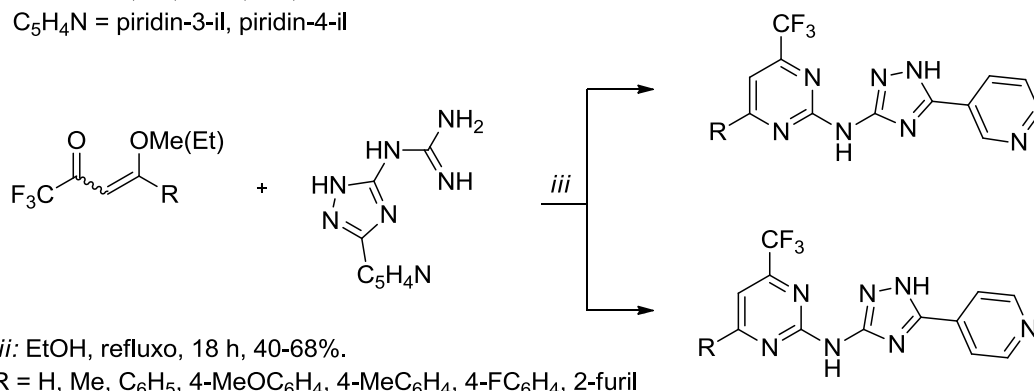
Em 2010, Bonacorso e col.⁹³ relataram a síntese de poli-heterociclos contendo anéis piridina, triazol e pirimidina utilizando 4-alcovinil trifluormetil cetonas e um novo precursor nucleofílico *N*-(piridil-triazolil)guanidina conforme Esquema 42. Esse novo precursor foi sintetizado pelos autores através da reação de cianoguanidinas com as hidrazidas derivadas do ácido nicotínico e isonicotínico.



i: cianoguanidina, EtOH, HCl 37%, refluxo, 8 h, 77-88%;

ii: NaOH 2,5M, 80°C, 6 h, 80-87%.

C₅H₄N = piridin-3-il, piridin-4-il

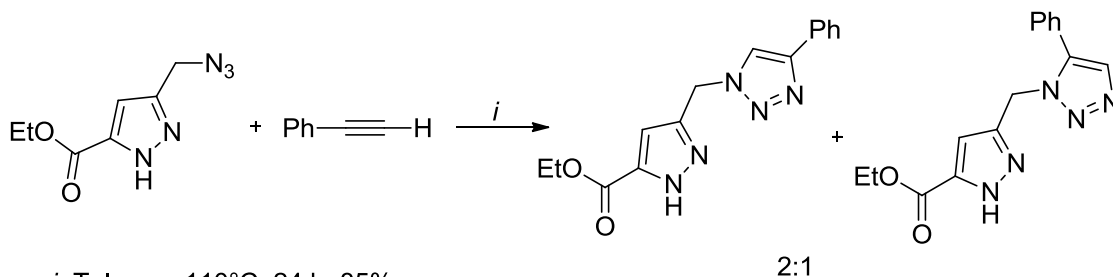


iii: EtOH, refluxo, 18 h, 40-68%.

R = H, Me, C₆H₅, 4-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-furil

Esquema 42.

Em 2013, Martins e col.^{31b} demonstraram a síntese de um bi-heterociclo contendo um pirazol e um triazol, a partir da reação de cicloadição do azido-pirazol com fenil acetileno (Esquema 43). A melhor condição encontrada pelos autores foi o uso de tolueno a 110°C durante 24 horas, com rendimento de 85%. No entanto, foi obtida uma mistura de triazóis 1,4 e 1,5-dissubstituído numa proporção de 2:1 do 1,4 com relação ao 1,5.



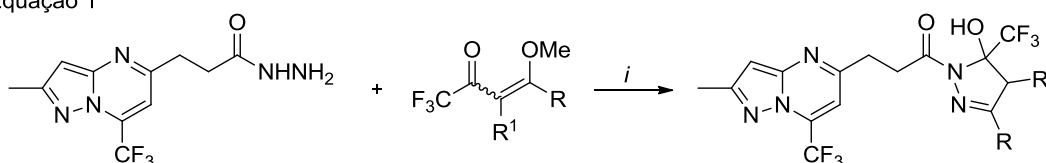
i: Tolueno, 110°C, 24 h, 85%.

Esquema 43.

⁹³ Bonacorso, H. G.; Bortolotto, G. P.; Navarini, J.; Porte, L. M. F.; Wiethan, C. W.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1297.

Em 2014, Flores e col. publicaram dois artigos relatando a síntese de bi-heterociclos onde, sintetizaram compostos contendo pirazolil pirazolopirimidinas⁹⁴ (Equação 1) e pirazolilpirimidinas⁹⁵ (Equação 2), conforme Esquema 44. O procedimento para obtenção dos compostos foi realizado através da ciclocondensação da hidrazida (previamente sintetizadas pelos autores) com 1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-alquen-2-onas em refluxo de etanol por 16 horas.

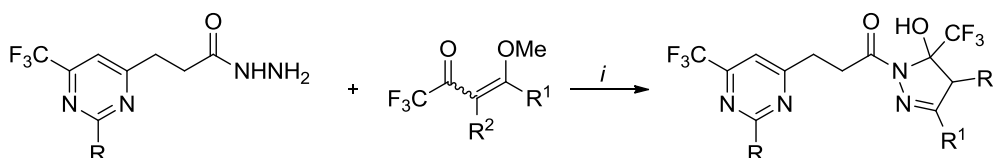
Equação 1



i: EtOH, 50°C, 16 h, 60-95%.

R/R¹ = H/H, Me/H, -(CH₂)₂CHC(Me)₂/H, -(CH₂)₂Ph/H, -(CH₂)₂CO₂Me/H, Ph/H, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, OEt/H, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, Ph/Me.

Equação 2



i: EtOH, 50°C, 16 h, 69-96%.

R = Ph, SMe;

R¹/R² = H/H, Me/H, -(CH₂)₂CHC(Me)₂/H, -(CH₂)₂Ph/H, -(CH₂)₂CO₂Me/H, Ph/H, 4-MeC₆H₄, OEt/H, -(CH₂)₅-.

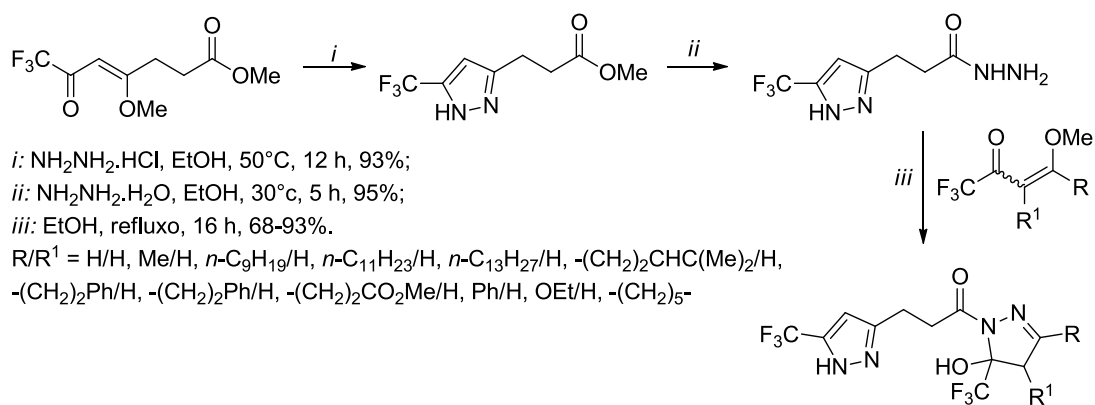
Esquema 44.

Em 2015, os mesmos autores desenvolveram um método eficiente para sintetizar compostos bi-heterociclos propionil-espaçados,⁹⁶ conforme Esquema 45. A metodologia consiste na ciclocondensação de 3-(5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il) propanoilhidrazida, obtida a partir do ácido levulínico, com 1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-alquen-2-onas obtendo de forma regioespecífica os derivados 1-[(3-alkil/aril-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-3-(5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)propan-1-ona. A reação foi conduzida sob refluxo de etanol durante 16 horas, os compostos foram obtidos com rendimentos de 68-93%.

⁹⁴ Flores, A. F. C.; Rosales, P. F.; Malavolta, J. L.; Flores, D. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 1439.

⁹⁵ Malavolta, J. L.; Souto, A. A.; de Mello, D. L.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *158*, 16.

⁹⁶ Flores, A. F. C.; Malavolta, J. L.; Frigo, L. M.; Doneda, M.; Flores, D. C. *Synthetic Commun.* **2015**, *1*.



Esquema 45.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesse capítulo, serão apresentados os principais resultados sintéticos obtidos nesse trabalho. A fim de organizar melhor as apresentações e discussões, este capítulo será subdividido em cinco capítulos independentes. Em um primeiro momento, os compostos serão apresentados, numerados e nomeados. Posteriormente serão apresentadas as metodologias dos precursores utilizados neste trabalho. A seguir os resultados obtidos para a síntese dos 4-amino-2-trifluorometil pirróis N-substituídos. Consecutivamente, serão discutidos os resultados obtidos para a síntese dos triazóis. E por fim a síntese dos bi-heterociclos, demonstrando a síntese das pirimidinas e as derivatizações no seu anel, e a síntese de pirazóis.

3.1. Numeração e nomenclatura dos compostos sintetizados

A numeração adotada para identificação dos compostos sintetizados nesta tese está apresentada Figura 7.

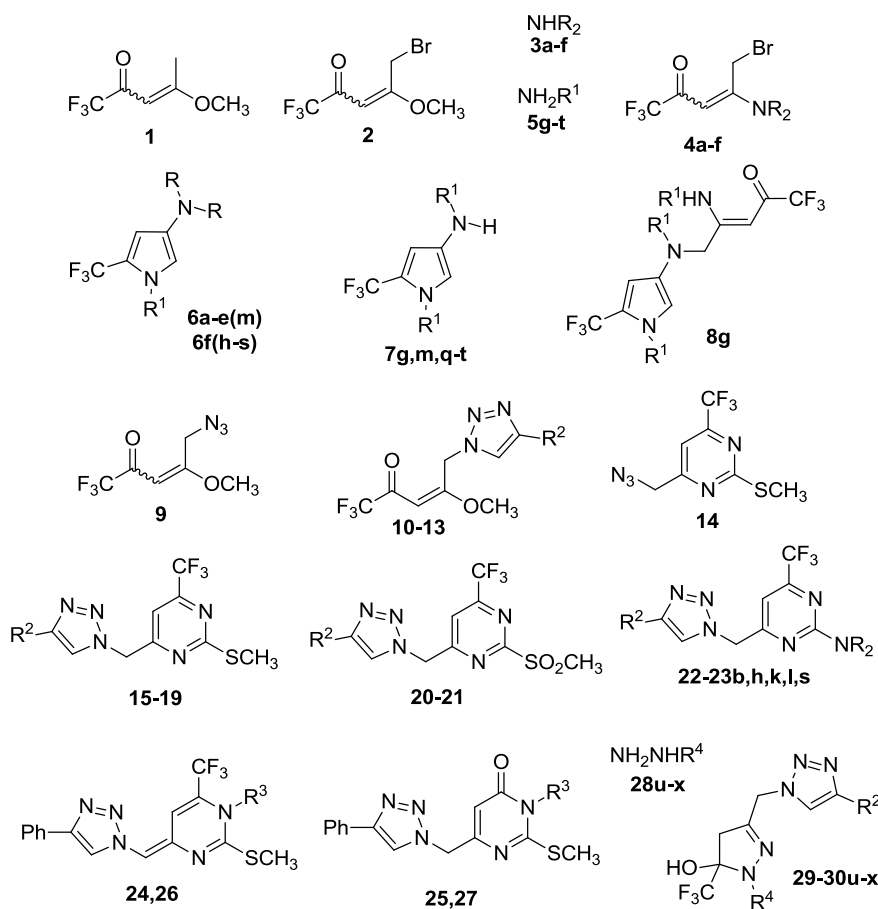


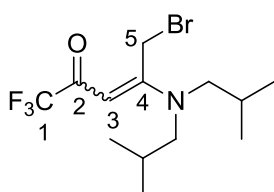
Figura 7: Numeração dos compostos utilizados e sintetizados neste trabalho.

Para melhor compreensão, a tabela abaixo apresenta um detalhamento dos substituintes dos principais materiais de partida utilizados nesta tese. Os demais compostos se originarão dos compostos descritos na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Substituintes dos principais materiais de partida utilizados nesta tese

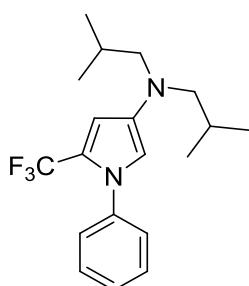
NHR ₂		NH ₂ R ¹		NH ₂ NHR ⁴			
3	R	5	R ¹	5	R ¹	28	R ⁴
a	-(CH ₂) ₄ -	g	CH ₂ CH ₂ CH ₃	n	4-NO ₂ C ₆ H ₄	u	C ₆ H ₅
b	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	h	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	o	2-ClC ₆ H ₄	v	4-SO ₂ NH ₂ C ₆ H ₄
c	CH ₃	i	CH ₂ CH=CH ₂	p	2-FC ₆ H ₄	w	4-(CH ₃)SO ₂ C ₆ H ₄
d	CH ₂ CH ₃	j	-(CH ₂) ₂ -	q	3-FC ₆ H ₄	x	CO ₂ CH ₃
e	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	k	CH ₂ C ₆ H ₅	r	4-FC ₆ H ₄		
f	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	l	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	s	4-OCH ₃ C ₆ H ₄		
		m	C ₆ H ₅	t	4-CH ₃ C ₆ H ₄		

A nomenclatura adotada para os compostos sintetizados nesta tese seguiram as normas da IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada). Para os pirróis foi apresentada outra possibilidade de nomenclatura a qual, leva em consideração que o núcleo pirrólico é o mais importante na molécula. Com o intuito de exemplificar a nomenclatura de cada um dos compostos, escolheu-se um composto de cada série e foram agrupados nas Figuras 8 e 9. A nomenclatura de todos os compostos pode ser verificada na parte experimental.



5f

5-Bromo-4-(diisobutilamino)-1,1,1-trifluorpent-3-en-2-ona



6f(m)

4-Diisobutilamino-1-fenil-2-trifluormetil-1H-pirrol

N,N-diisobutil-[1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il]-amina (IUPAC)

Figura 8: Nomenclatura adotada para os compostos **5** e **6**.

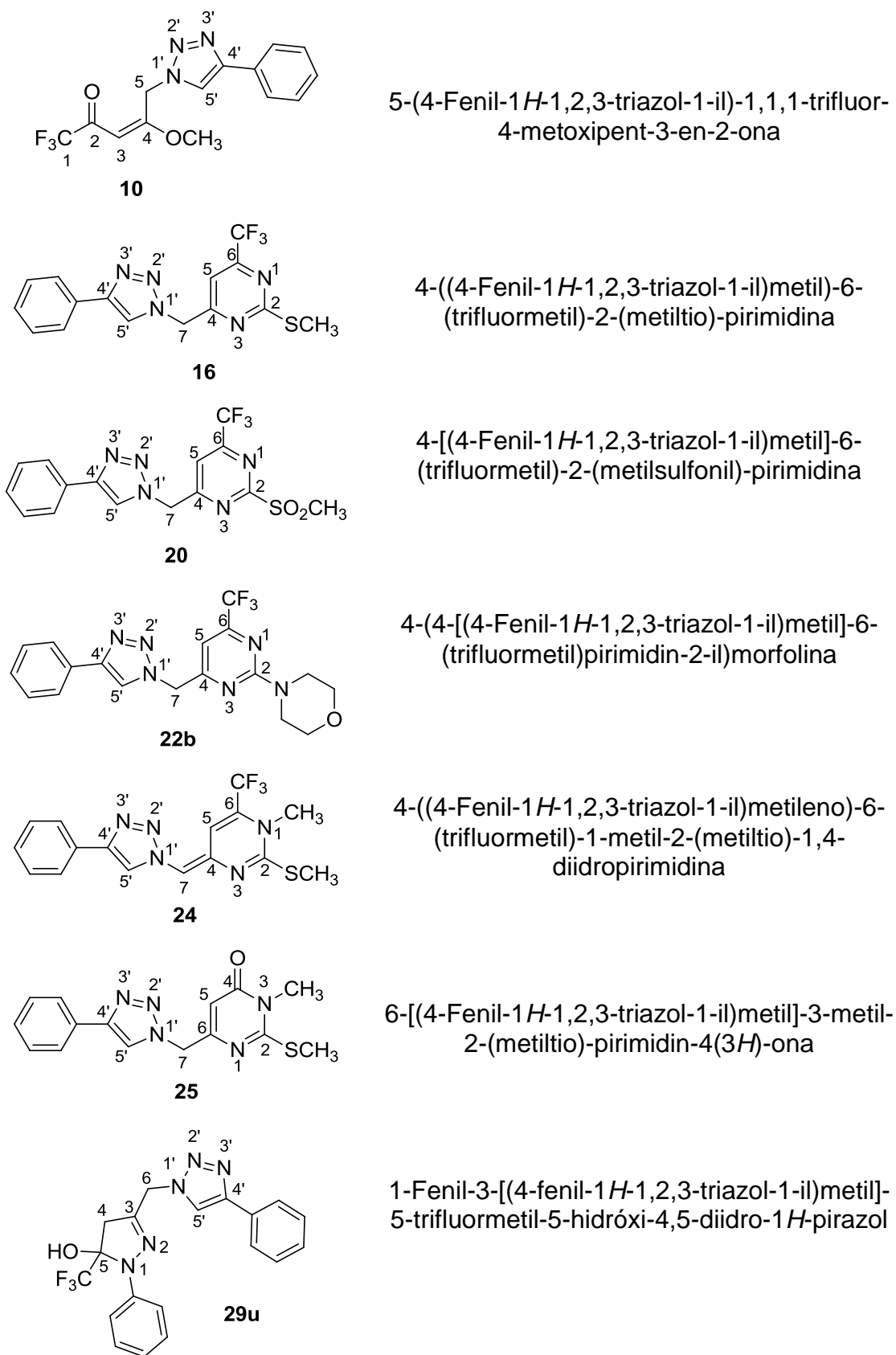
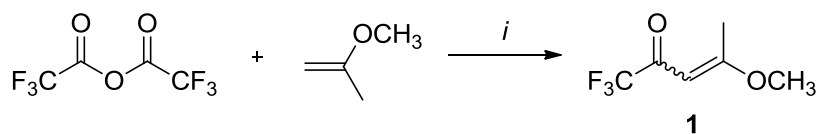


Figura 9: Nomenclatura adotada para os compostos sintetizados.

3.2. Síntese dos precursores empregados nas reações

3.2.1. Síntese da 1,1,1-Trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona **1**

A 1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona **1** utilizada como reagente de partida foi obtida através da acilação do enoléter 2-metoxipropeno com anidrido trifluoroacético conforme as condições reacionais desenvolvidas por Martins e col.^{35a} e Hojo e col.³⁷, e é amplamente utilizada em nosso grupo de pesquisa desde 1995 (Esquema 46).



i: Piridina, CH₂Cl₂, 0°C - 25°C, 16 h, 75%.

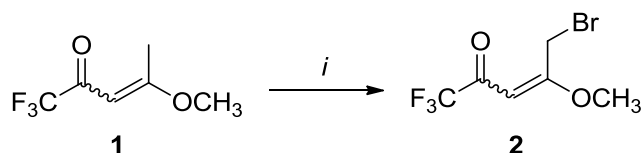
Esquema 46.

Para este procedimento deve-se utilizar vidraria seca em estufa ou flambada e os solventes utilizados devem estar purificados e secos. Nossos experimentos, seguindo a metodologia descrita por Martins e col.^{35a} conduziu a formação da enona na forma de um óleo amarelo claro, com rendimento de 75% após a purificação por destilação a pressão reduzida. A pureza da enona foi analisada através de RMN de ¹H.

3.2.2. Síntese da 5-Bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona **2**

A enona **2** foi obtida através da reação de bromação da enona **1** como apresenta no Esquema 47. A reação foi realizada conforme metodologia descrita por Martins e col.^{31a} e Gerus e col.⁹⁷. Resumidamente, esse composto foi sintetizado através da adição lenta de uma solução de bromo molecular dissolvido em diclorometano à uma solução da enona **1** também diluída em diclorometano à 0°C. Após 2 horas, a piridina é adicionada ao meio reacional, permanecendo este sob agitação por mais 1 hora. O produto foi obtido na forma de óleo com rendimento de 90%, coloração marrom clara e, pode ser utilizado sem a necessidade de purificação.

⁹⁷ Gerus, I. I.; Kacharova, L. M.; Vdovenko, S. I. *Synthesis* **2001**, 3, 431.

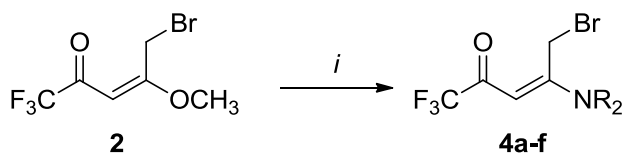


i: (a) Br₂, CH₂Cl₂, 0°C - 25°C, 2 h; (b) Py, 0°C - 25°C, 1 h, 90%.

Esquema 47.

3.2.3. Síntese das 4-Amino-5-bromo-1,1,1-trifluorpent-3-en-2-onas **4a-f**

Para síntese dos pirróis da série **6**, primeiramente foi realizada a formação das enaminonas **4a-f** que foram utilizadas como material de partida. Estas foram obtidas conforme metodologia descrita por Tarasenko e col.,^{30b,33} como demonstrado no Esquema 48, onde ocorre uma reação de adição conjugada seguida de eliminação. Resumidamente, uma solução de amina em diclorometano é adicionada lentamente sobre uma solução da enona bromada **2** em diclorometano a 0°C a qual permanece sobre agitação a 25°C por 10 horas. Os compostos **4a-f** foram isolados mediante extração com diclorometano e água destilada e, foram obtidos na forma de óleo com coloração de amarelo a marrom, apenas o composto **4f** foi obtido na forma de um sólido marrom, os rendimentos variaram entre 58 e 90%. Quando necessário, os produtos foram purificados através de coluna cromatográfica em gel de sílica utilizando uma mistura de 1:4 de acetato de etila em hexano.



i: NHR₂ (**3a-f**), CH₂Cl₂, 0°C - 25°C, 10 h., 58-90%.

Amina	R	Composto	Rend.%
3a	-(CH ₂) ₄ -	4a	85
3b	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	4b	80
3c	CH ₃	4c	58
3d	CH ₂ CH ₃	4d	72
3e	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	4e	86
3f	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4f	90

Esquema 48.

Quando se utilizou a difenilamina e diisopropilamina para formação da enaminona, não foi observada a formação do produto, mas apenas sinais dos reagentes de partida foram detectados nos espectros de RMN de ^1H . Esse fato pode ter ocorrido devido ao volume dos substituintes da amina, dificultando a reação de adição conjugada na posição β da enona, além disso, a baixa nucleofilicidade dessas aminas para esse tipo de reação.

Entre os compostos obtidos **4a-f** apenas o **4b** está descrito na literatura^{30b} os demais são inéditos, eles foram identificados através de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de próton (^1H) e carbono 13 (^{13}C) e também através de Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR). Uma vez que o padrão de deslocamento químico encontrado para as enaminonas **4a,c-f** inéditas corresponderam ao padrão relatado na literatura,^{30b} não faz-se necessário demonstrá-lo nesse capítulo. Sendo assim, os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C encontram-se nos apêndices desta tese. O mecanismo para formação destes compostos será demonstrado juntamente com o mecanismo para obtenção dos pirróis (Esquema 49, página 52).

3.3. Síntese de 4-Amino-2-trifluormetil-pirróis N-substituídos

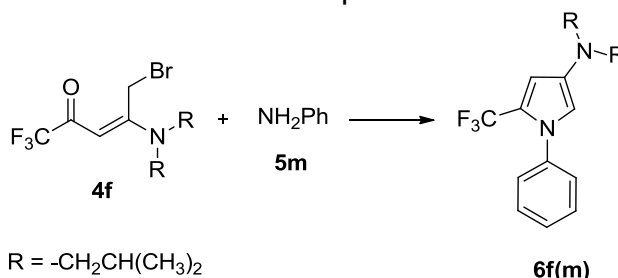
Nesta secção será apresentado um estudo para obtenção de pirróis a partir do uso da 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona (**2**) ou 4-amino-5-bromo-1,1,1-trifluorpent-3-en-2-onas (**4a-f**) como precursores reacionais. Esta será subdividida em duas partes onde serão abordados os resultados obtidos para a formação do pirrol através da utilização da enaminona bromada (**4a-f**) e, em um segundo momento a utilização da enona bromada **2** para a obtenção dos pirróis.

3.3.1. Síntese dos Pirróis **6a-e(m)** e **6f(h-s)**

Considerando alguns procedimentos de substituição nucleofílica alifática,⁵⁸⁻⁶¹ foi realizado um estudo de otimização para encontrar a melhor condição, e através disso foi possível o desenvolvimento de dois métodos para obtenção destes compostos. Em ambos os métodos os testes preliminares foram realizados com a enaminona bromada **4f** (5-bromo-4-diisobutilamino-1,1,1-trifluorpent-3-en-2-ona), pois ela foi obtida com o melhor rendimento (90%) dentre as demais. Além disso, é sólida, o que facilitou o seu manuseio na realização do procedimento.

O Método A, foi baseado em procedimentos convencionais como: reação em refluxo ou temperatura ambiente, utilização de base, etc. Os resultados obtidos para a otimização do Método A encontram-se na Tabela 2. Para estes experimentos, como já citado acima, foram utilizado apenas o material de partida **4f** e a anilina (**5m**) como amina primária.

Tabela 2: Condições reacionais testadas para o Método A.^[a]



Ensaio	Amina 5m (mmol)	Base	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend.(%) ^[b]
1	1	-	Éter etílico	25	24	[c]
2	2	-	Éter etílico	25	24	[c]
3	1	-	Éter etílico	Refluxo	24	[c]
4	2	-	Éter etílico	Refluxo	6	60
5	1	Na ₂ CO ₃	Éter etílico	Refluxo	6	[d]
6	1	Et ₃ N	Éter etílico	Refluxo	6	[d]
7	1	Acetato de sódio	Éter etílico	Refluxo	6	73
8	1	Acetato de sódio	THF	Refluxo	3	81

^[a]Condições reacionais: 1mmol do composto **4f**, 5 mL do solvente, quando utilizado base a relação foi equimolar; ^[b]Rendimento do produto isolado; ^[c]Material de partida e produto; ^[d]Formação do produto com muitas impurezas no espectro de RMN de ¹H.

Como pode ser observado na tabela acima, foram utilizadas diferentes condições reacionais como: diferentes solventes, excesso de amina ou uso de base. As reações foram acompanhadas através de cromatografia em camada

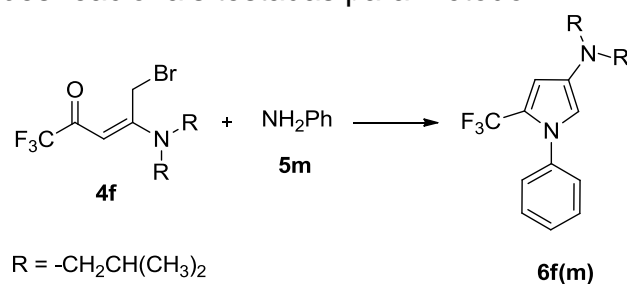
delgada (CCD), onde observou-se o consumo do material de partida, foi utilizado uma mistura de hexano e diclorometano (1:1) como eluente. Nos ensaios 1, 2 e 3, observou-se a formação do pirrol, mas com presença de material de partida. Nos ensaios 5 a 7 foram utilizadas diferentes bases no meio reacional, sendo que nos dois primeiros ensaios verificou-se a formação do produto **6f(m)**, mas com muitas impurezas. No ensaio 4, utilizou-se 2 equivalentes de amina, para que um equivalente possa atuar como base. Dessa forma, nos ensaios 4 e 7 observou-se a formação do pirrol, no entanto ao serem realizados testes com as demais enaminonas houve sobra de material de partida. Pode se verificar ainda que tanto a utilização de excesso de amina como acetato de sódio resultou na formação do pirrol, optou-se por utilizar o acetato de sódio, pois é mais barato, de fácil remoção comparada à amina e também apresentou maior rendimento. Por este motivo, no ensaio 8 foi utilizado THF, para promover uma temperatura de refluxo mais alta do que o éter etílico e, assim favorecer o consumo total dos precursores. Esta condição mostrou-se satisfatória, reagindo na metade do tempo, com um bom rendimento, o tempo reacional foi acompanhado por CCD (através do consumo total do material de partida). O isolamento reacional foi realizado através da evaporação do solvente e extração com clorofórmio, na qual foi utilizado uma solução de HCl 3% (v/v) e água destilada.

Com a melhor condição selecionada (ensaio 8), reação em refluxo de THF com acetato de sódio, em um primeiro momento, reagiu-se as diferentes enaminonas com a anilina e verificou-se que a enaminona **4f** apresentou melhor resultado (Tabela 4, entradas 1 a 6). Fixou-se essa enaminona e variaram-se as aminas primárias, os resultados obtidos podem ser verificados na Tabela 4, entradas 7 a 17. Contudo, quando foram utilizadas as aril aminas 2-substituídas (Tabela 4, entradas 13 e 14), verificou-se que não ocorreu à formação do pirrol e sim de um produto de cadeia aberta. Com o aumento do tempo reacional de 3 horas para 24 horas foi possível a obtenção dos pirróis desejados, mas com baixos rendimentos. Pressupõe-se que o baixo rendimento encontrado deva-se ao impedimento estérico que o substituinte na posição 2 da aril amina ocasiona, dificultando assim a ciclização intramolecular. Além disso, com a 4-nitro-anilina (Tabela 4, entrada 12), não foi verificada a

formação do pirrol devido esta amina ser pouco reativa para a reação em questão. Os rendimentos obtidos para este método variaram de 60 a 88%.

Com o intuito de obter os pirróis desejados, um novo procedimento (Método B) foi desenvolvido com base no trabalho descrito por Potikha e col.,⁵⁹ onde os autores realizaram a fusão da 4-bromo-1,3-difenil-2-buten-1-ona, amina e acetato de sódio a 120-130°C por 15 minutos e obtiveram uma série de 1-aryl-2,4-difenilpirróis com rendimentos de 41-70%. Assim, o Método B foi proposto a partir de um procedimento sem solvente, utilizando tubo selado, para o aquecimento do tubo foi utilizado banho de areia. Para este método também foi realizado um estudo de condições reacionais onde os resultados podem ser vistos na Tabela 3. Também foi utilizado para esses testes a enaminona **4f** e a anilina (**5m**).

Tabela 3: Condições reacionais testadas para Método B.^[a]



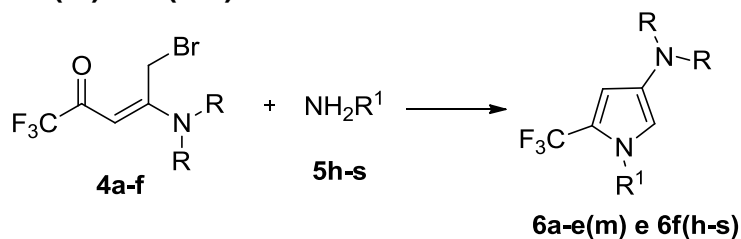
Ensaio	Tempo (min.)	Temperatura (°C)	Rend. (%) ^[b]
1	5	120	[c]
2	10	120	82
3	15	120	98
4	20	120	93
5	30	120	92
6	15	80	[c]
7	15	100	[c]
8	15	150	89
9 ^[d]	15	120	79
10 ^[e]	15	120	74

^[a]Condições reacionais: 1 mmol de **4f**, 1 mmol de amina **5m** em tubo selado; ^[b]Rendimento do produto isolado; ^[c]Formação do produto e material partida; ^[d]Utilizou-se 1 mmol de acetato de sódio; ^[e]Utilizou-se excesso de amina (2 mmol).

Como observado na tabela 3, foram realizados testes com diferentes tempos reacionais (ensaios 1, 2, 3, 4, 5), temperaturas (ensaios 6, 7, 8), utilização de base (ensaio 9) ou excesso de amina (ensaio 10). Análise dos resultados foi feita com base nos espectros de RMN de ^1H e CG-EM. Em alguns ensaios houve a formação do pirrol, mas também foram detectados sinais de materiais de partida nos espectros de RMN de ^1H (ensaios 1, 6 e 7). Através da utilização de base ou excesso de amina também foi possível a obtenção do pirrol, no entanto o rendimento foi inferior a quando não se utilizou ambos. Devido a isso, o melhor resultado obtido foi para o ensaio 3 onde se obteve o produto **6f(m)** com rendimento de 98%, com a condição de 120°C por 15 minutos.

Assim como para o Método A, no Método B após realizar a reação das enaminonas (**4a-f**) com a anilina (**5m**), verificou-se que a enaminona **4f** (com substituinte diisobutila) apresentou melhor resultado (Tabela 4, entradas 1 a 6). Também fixou-se a enaminona **4f** e variaram-se as aminas, foram utilizadas as mesmas aminas primárias para haver uma comparação entre os métodos. Estes pirróis foram sintetizados pela fusão da enaminona com a amina em um tubo selado, a 120 °C por 15 minutos, apenas para a 4-nitroanilina (composto **6f(n)**) o tempo reacional teve que ser de 30 minutos para que fosse possível a obtenção deste composto. O isolamento dos pirróis foi realizado a partir da solubilização da mistura reacional em clorofórmio e posterior extração, na qual foi utilizada uma solução de HCl 3% (v/v) e água destilada. Em ambos os métodos, quando necessário os pirróis foram purificados através de coluna cromatográfica em gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de 1:9 de clorofórmio em hexano. Os pirróis da série **6** foram obtidos na forma de óleos e armazenados sob refrigeração, com rendimentos que variaram de 50 a 98%.

Tabela 4: Rendimentos obtidos para a série de 4-amino-2-trifluormetil pirróis N-substituídos **6a-e(m)** e **6f(h-s)** sintetizados através dos Métodos A e B.



Entrada	Reagentes	R	R ¹	Prod.	Rend. (%) ^[a]	
					MétodoA ^[b]	MétodoB ^[c]
1	4a + 5m	-(CH ₂) ₄ -	-C ₆ H ₅	6a(m)	70	85
2	4b + 5m	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	-C ₆ H ₅	6b(m)	77	86
3	4c + 5m	-CH ₃	-C ₆ H ₅	6c(m)	70	90
4	4d + 5m	-CH ₂ CH ₃	-C ₆ H ₅	6d(m)	69	97
5	4e + 5m	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	-C ₆ H ₅	6e(m)	74	88
6	4f + 5m	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅	6f(m)	81	98
7	4f + 5h	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-Butil	6f(h)	76	93
8	4f + 5i	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-Alil	6f(i)	88	94
9	4f + 5j	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ -	6f(j)	80	89
10	4f + 5k	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -C ₆ H ₅	6f(k)	69	89
11	4f + 5l	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	6f(l)	60	95
12	4f + 5n	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-4-NO ₂ -C ₆ H ₄	6f(n)	-	50 ^[d]
13	4f + 5o	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-2-Cl-C ₆ H ₄	6f(o)	-	80
14	4f + 5p	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-2-F-C ₆ H ₄	6f(p)	-	88
15	4f + 5q	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-3-F-C ₆ H ₄	6f(q)	79	90
16	4f + 5r	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-4-F-C ₆ H ₄	6f(r)	80	96
17	4f + 5s	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	6f(s)	85	93

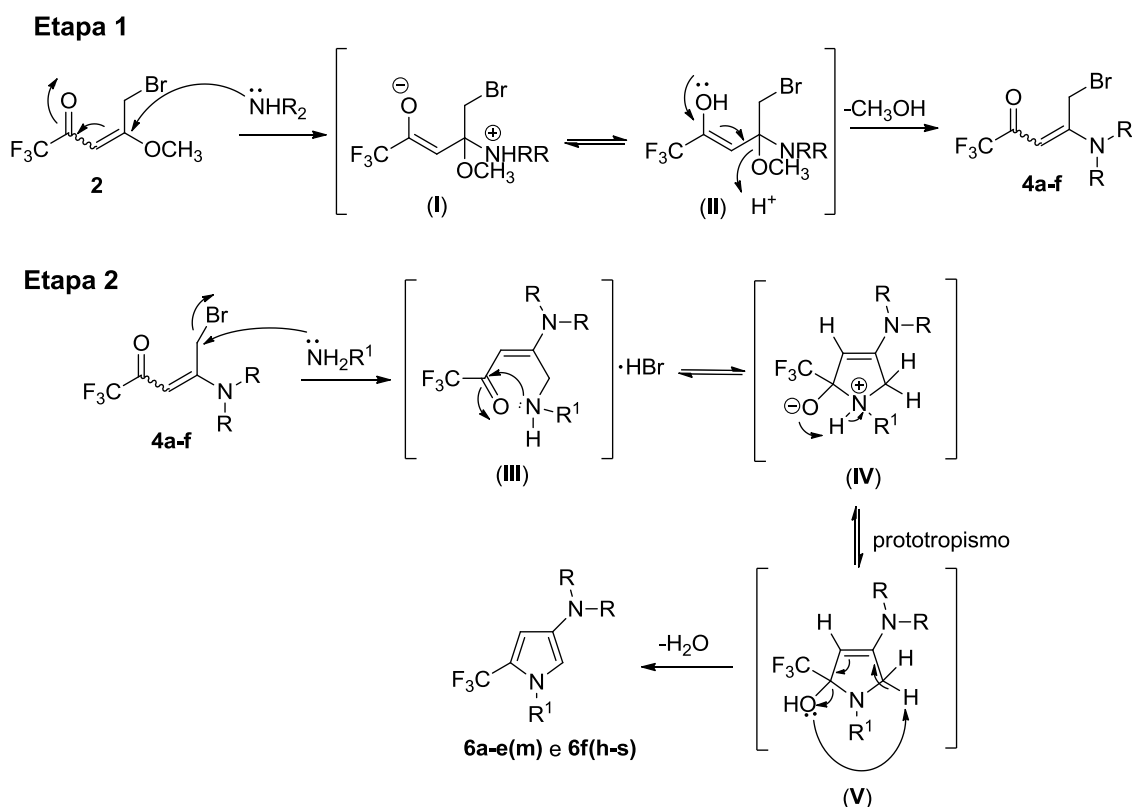
^[a]Rendimento do produto isolado; ^[b]**Método A:** 1 mmol de enaminona, 1 mmol de amina, 1 mmol de acetato de sódio, 10 mL de THF seco, refluxo, 3 h.; ^[c]**Método B:** 1 mmol de enaminona, 1 mmol de amina em tubo selado, 120 °C, 15 min.; ^[d]Tempo reacional de 30 min.

O Método B mostrou ser mais vantajoso, pois foram isolados pirróis com ótimos rendimentos em um procedimento simples, rápido e sem solvente. Além disso, foi possível a obtenção de uma vasta série de pirróis com diferentes aminas, demonstrando que a reação não foi sensível aos fatores estéricos e eletrônicos. Os rendimentos também não apresentaram grandes diferenças de acordo com o substituinte da amina, apenas para o pirrol **6f(n)**, o qual foi obtido com a 4-nitroanilina, apresentou um rendimento inferior aos demais devido a esta amina ser pouco reativa. Com isso foi possível à obtenção dos pirróis com as aril aminas 2-substituídas e com a 4-nitroanilina, até então não relatados por Zanatta e col.⁹⁸

⁹⁸ (a) Zanatta, N.; Aquino, E. da C.; Silva, F. M. da; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2012**, *44*, 3477; (b) Zanatta, N.; Wouters, A. D.; Fantinel, L.; Da Silva, F. M.; Barichello, R.; Da Silva, P. E. A.; Ramos, D. F.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synlett* **2009**, *5*, 755.

3.3.1.1. Mecanismo proposto para síntese dos pirróis da série 6

A proposta do mecanismo para formação dos pirróis **6a-e(m)** e **6f(h-s)** está representada no Esquema 49. Na 1ª etapa, demonstra o mecanismo para formação das enamionas **4a-f** através da reação de adição da amina secundária ao carbono-4 da enona **2**, formando o intermediário (I) que com a deslocalização das cargas elimina uma molécula de metanol gerando as enamionas bromadas **4a-f**. A formação do pirrol, na 2ª etapa, acontece a partir da reação da enamionona bromada com amina primária, onde ocorre a reação de substituição nucleofílica alílica da amina ao carbono-5 ocasionando a eliminação de HBr e formação do intermediário (III). A presença de um centro eletrofílico na molécula e uma conformação apropriada do intermediário (III) favorece a ciclocondensação intramolecular através do ataque do nitrogênio da amina ao carbono da carbonila formando o intermediário (IV) que sofrerá prototropismo e posteriormente eliminação de uma molécula de água para formar os pirróis desejados.



Esquema 49.

3.3.1.2. Caracterização e identificação dos pirróis da série 6

Os compostos foram identificados através de técnicas de espectrometria de RMN de H^1 e C^{13} , CG-EM e EMAR. Na tabela 5, estão listadas as características físicas, dados de CG-EM e EMAR. Os dados de RMN estão listados na parte experimental.

Tabela 5: Características físicas, dados de CG-EM e EMAR dos compostos **6a-e(m)** e **6f(h-s)**.

Produto	Aspecto	CG-EM IE ^[a] 70eV [m/z (%)]	EMAR-ESI (m/z)
6a(m)	Óleo marrom	280 (M ⁺ , 100); 261 (6); 251 (13); 237 (19); 224 (9); 203 (9); 77 (9).	Calc. para C ₁₅ H ₁₅ F ₃ N ₂ : [M+H] ⁺ 281,1266 Encontrado: 281,1251
6b(m)	Óleo marrom	296 (M ⁺ , 100); 281 (6); 238 (96); 217 (14); 77 (14),	Calc. para C ₁₅ H ₁₅ F ₃ N ₂ O: [M+H] ⁺ 297,1215 Encontrado: 297,1194
6c(m)	Óleo marrom	254 (M ⁺ , 100); 239 (23); 224 (5); 170 (9); 77 (12).	Calc. para C ₁₃ H ₁₃ F ₃ N ₂ : [M+H] ⁺ 255,1109 Encontrado: 255,1100
6d(m)	Óleo marrom	282 (M ⁺ , 46); 267 (100); 237 (12).	Calc. para C ₁₅ H ₁₇ F ₃ N ₂ : [M+H] ⁺ 283,1423 Encontrado: 283,1397
6e(m)	Óleo marrom	338 (M ⁺ , 44); 319 (6); 295 (94); 258 (100); 239 (28).	Calc. para C ₁₉ H ₂₅ F ₃ N ₂ : [M+H] ⁺ 339,2048 Encontrado: 339,2033
6f(m)	Óleo marrom	338 (M ⁺ , 20); 319 (13); 295 (100); 253 (9); 239 (52).	Calc. para C ₁₉ H ₂₅ F ₃ N ₂ : [M+H] ⁺ 339,2048 Encontrado: 339,2033
6f(h)	Óleo amarelo	318 (M ⁺ , 21); 299 (4); 275 (100); 233 (13); 219 (51); 57 (9).	Calc. para C ₁₇ H ₂₉ F ₃ N ₂ : [M+H] ⁺ 319,2362 Encontrado: 319,2347
6f(i)	Óleo amarelo	302 (M ⁺ , 24); 283 (4); 259 (100); 217 (16); 203 (60); 57 (9).	Calc. para C ₁₆ H ₂₅ F ₃ N ₂ : [M+H] ⁺ 303,2049 Encontrado: 303,2029
6f(j)	Óleo marrom	550 (M ⁺ , 22); 507 (100); 407 (11); 232 (28); 57 (22).	Calc. para C ₂₈ H ₄₄ F ₆ N ₄ : [M+H] ⁺ 551,3548 Encontrado: 551,3559
6f(k)	Óleo marrom	352 (M ⁺ , 39); 333 (6); 309 (100); 267 (15); 253 (49); 91 (44).	Calc. para C ₂₀ H ₂₇ F ₃ N ₂ : [M+H] ⁺ 353,2205 Encontrado: 353,2189
6f(l)	Óleo marrom	366 (M ⁺ , 23); 347 (3); 323 (100); 281 (12); 267 (32); 105 (22).	Calc. para C ₂₁ H ₂₉ F ₃ N ₂ : [M+H] ⁺ 367,2362 Encontrado: 367,2349
6f(n)	Óleo vermelho	383 (M ⁺ , 14); 364 (2); 340 (100); 284 (59); 238 (20); 57 (29).	Calc. Para C ₁₉ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ : [M+H] ⁺ 384,1900 Encontrado: 384,1884
6f(o)	Óleo marrom	372 (M ⁺ , 17); 353 (2); 329 (100); 287 (11); 273 (62); 237 (6).	Calc. para C ₁₉ H ₂₄ ClF ₃ N ₂ : [M+H] ⁺ 373,1658 Encontrado: 373,1670
6f(p)	Óleo marrom	356 (M ⁺ , 18); 337 (4); 313 (100); 271 (12); 257 (78); 57 (8).	Calc. para C ₁₉ H ₂₄ F ₄ N ₂ : [M+H] ⁺ 357,1955 Encontrado: 357,1938

^[a]IE: Impacto de elétrons.

Tabela 5: Características físicas, dados de CG-EM e EMAR dos compostos **6a-e(m)** e **6f(h-s)** (continuação).

Produto	Aspecto	CG-EM IE ^[a] 70eV [m/z (%)]	EMAR-ESI (m/z)
6f(q)	Óleo marrom	356 (M ⁺ , 20); 337 (4); 313 (100); 271 (14); 257 (65); 57 (8).	Calc. para C ₁₉ H ₂₄ F ₄ N ₂ : [M+H] ⁺ 357,1955 Encontrado: 357,1940
6f(r)	Óleo marrom	356 (M ⁺ , 21); 337 (4); 313 (100); 271 (13); 257 (66); 57 (11).	Calc. para C ₁₉ H ₂₄ F ₄ N ₂ : [M+H] ⁺ 357,1955 Encontrado: 357,1938
6f(s)	Óleo marrom	368 (M ⁺ , 22); 349 (2); 325 (100); 283 (12); 269 (56); 57 (6).	Calc. para C ₂₀ H ₂₇ F ₃ N ₂ O: [M+H] ⁺ 369,2154 Encontrado: 369,2150

^[a]IE: Impacto de elétrons.

Na Figura 10, tem-se o espectro de RMN de ¹H do composto **6f(m)**, escolhido para análise. Com deslocamento de 7,39–7,33 ppm pode se observar a presença de um multipeto com integração correspondente a 5 hidrogênios, o sinal é referente aos hidrogênios do anel aromático monossustituído. Em 6,29 ppm e em 6,19 ppm dois dupletos com integração de 1 hidrogênio cada, característicos do anel pirrolínico, onde o sinal mais desblindado é referente ao H5 e o outro sinal é referente ao H3, estes hidrogênios acomplam entre si com uma constante de acoplamento (*J*) de 1,9 Hz. Os demais sinais são do grupamento diisobutila onde, em 2,82 ppm pode se observar um dupleto com integração referente a 4 hidrogênios, com *J*_{H-H} = 7,2 Hz, relativo ao H6, em 2,02–1,92 ppm um multipeto com integração de 2 hidrogênios, referente ao H7 e em 0,91 ppm um dupleto com integração de 12 hidrogênios e *J*_{H-H} = 6,6 Hz, referente ao H8 das metilas.

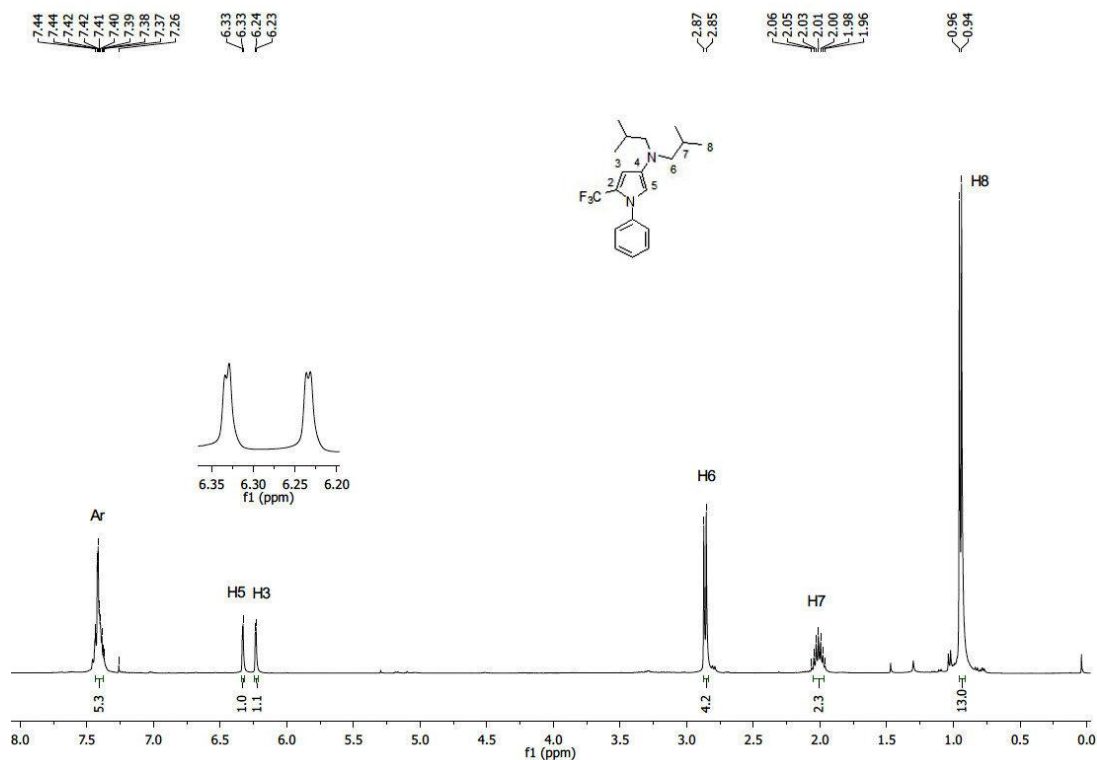


Figura 10: Espectro de RMN de ^1H do composto **6f(m)**, em CDCl_3 a 400 MHz.

No espectro de RMN de ^{13}C desacoplado do composto **6f(m)** (Figura 11) observa-se o sinal do C4 do anel pirrolínico ligado ao nitrogênio com deslocamento de 139,7 ppm. Na região de 138,7 a 126,3 ppm, encontram-se os sinais de carbonos referentes ao anel aromático. Os quartetos relativos aos carbonos do grupo trifluormetil (CF_3) e do carbono quartenário (C2) vizinho a esse grupamento aparecem na mesma região 121,2 e 119,9 ppm respectivamente. Estes carbonos apresentam-se na forma de quartetos devido ao acoplamento dos átomos de carbono com os átomos de flúor. O carbono (CF_3) apresenta uma constante de acoplamento $^1J_{\text{C-F}} = 266,8$ Hz, assim como o C2 com $^2J_{\text{C-F}} = 37,8$ Hz. Os sinais dos carbonos C5 e C3 também são observados na forma de um quarteto em 110,3 e 102,7 ppm respectivamente, o C5 com $^4J_{\text{C-F}} = 2,7$ Hz e o C3 com $^3J_{\text{C-F}} = 3,2$ Hz. Os demais sinais de carbono são relativos ao grupamento diisobutila onde, 62,6; 26,8 e 20,6 ppm são respectivamente o C6, C7 e C8.

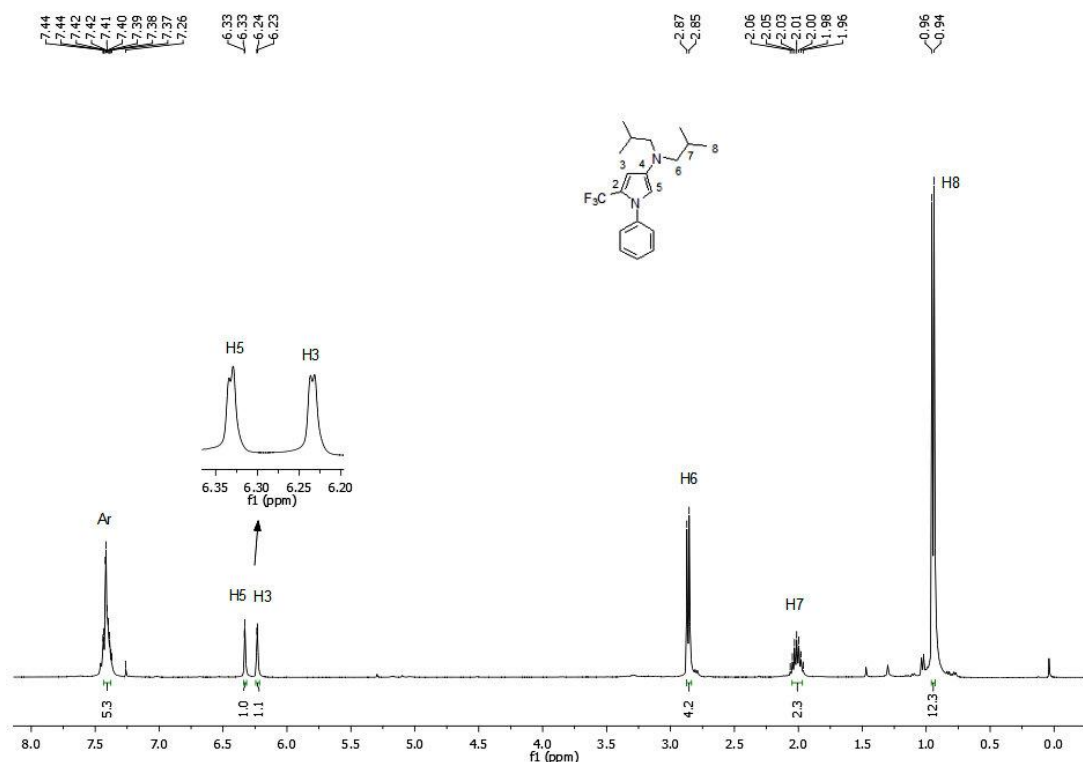
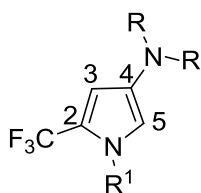


Figura 11: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6f(m)**, em CDCl_3 a 100 MHz.

Na Tabela 6 estão demonstrados os deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos do anel pirrólico dos compostos da série **6**, os efeitos de blindagem e desblindagem não foram tão pronunciados de acordo com os substituintes ligados ao pirrol. Percebeu-se que o substituinte arila na posição 1 provocou uma desblindagem de 2 ppm no C2 quando comparado a um grupo alquil na mesma posição. No C3, observou-se uma desblindagem quando o substituinte arila da posição 1 possuía o grupo nitro **6f(n)**, no entanto, o grupamento alquil na mesma posição provocou a blindagem do C3. O substituinte morfolina na posição 4 ocasionou neste carbono uma sutil desblindagem.

Tabela 6: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos pirróis **6a-e(m)** e **6f(h-s)**.

Composto	H3	H5	C2	C3	C4	C5	CF_3
6a(m)	6,27	6,32	120,4	102,2	139,6	109,7	121,2
6b(m)	6,39	6,44	120,9	102,9	139,3	112,0	120,9
6c(m)	6,32	6,41	120,7	102,9	140,2	111,2	121,1
6d(m)	6,32	6,39	120,4	103,3	139,6	111,9	121,2
6e(m)	6,27	6,36	120,2	102,7	139,4	110,8	121,2
6f(h)	6,07	6,08	118,4	100,8	138,1	109,2	121,7
6f(i)	6,06	6,09	118,6	100,0	138,1	108,8	121,5
6f(j)	5,79	6,09	118,5	101,7	138,7	108,8	121,5
6f(k)	6,01	6,15	119,3	101,3	138,6	109,5	121,6
6f(l)	5,83	6,09	118,2	101,5	138,3	110,0	121,8
6f(m)	6,23	6,33	119,9	102,7	139,7	110,3	121,2
6f(n)	6,19	6,38	120,1	105,1	139,7	108,8	121,0
6f(o)	6,10	6,31	120,3	102,4	138,6	110,8	121,0
6f(p)	6,13	6,31	120,5	102,7	138,7	110,6	121,0
6f(q)	6,17	6,29	119,8	103,3	138,8	109,7	121,1
6f(r)	6,14	6,27	120,1	102,6	138,7	110,3	121,1
6f(s)	6,19	6,29	120,0	102,1	138,4	110,7	121,2

Os experimentos de espectrometria de massas, realizados com ionização por impacto de elétrons, confirmaram a estrutura dos compostos, sendo possível a visualização do íon molecular (M^+). Na Figura 12, tem-se o espectro de massas para o composto **6f(m)**. O espectro apresentou como fragmentos principais o pico representativo ao íon molecular com razão massa carga (m/z 338), o pico base de relação m/z 295 referente a perda do fragmento isopropila e o pico de relação m/z 239 a perda de um fragmento isopropila e um isobutileno. Os demais pirróis apresentaram fragmentações muito semelhantes, onde geralmente ocorreu a fragmentação do grupo amino do pirrol. Os principais fragmentos ionizados obtidos para o composto **6f(m)** estão demonstrados no Esquema 50.

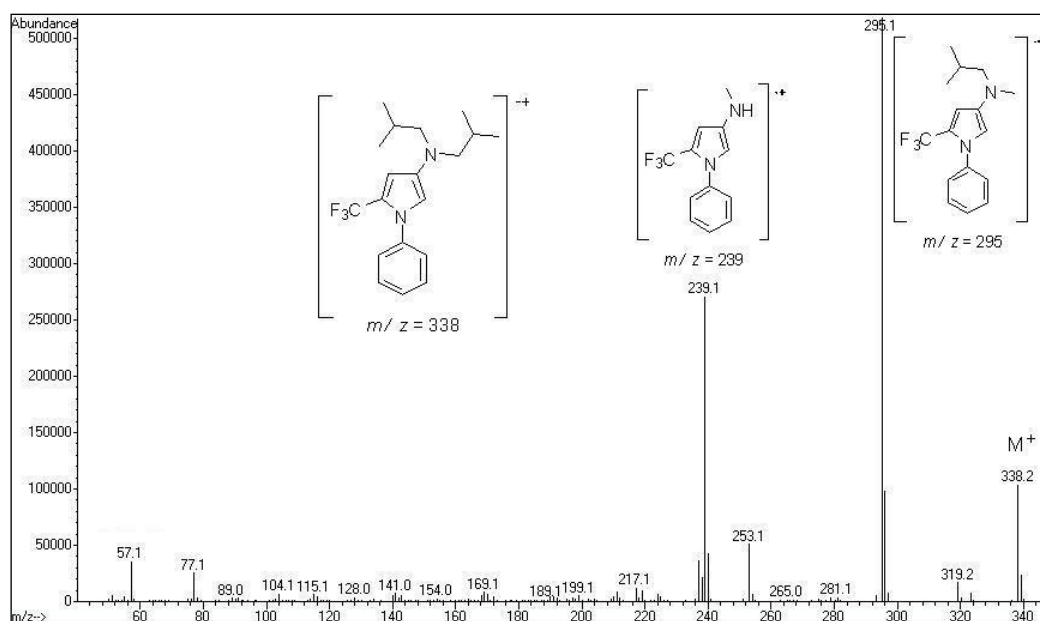
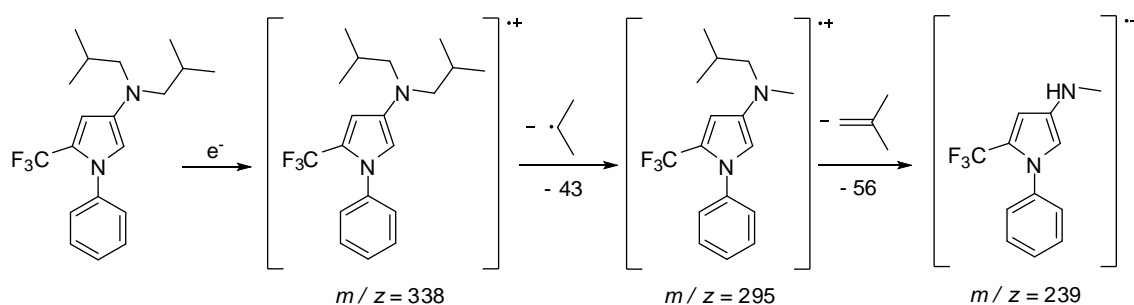


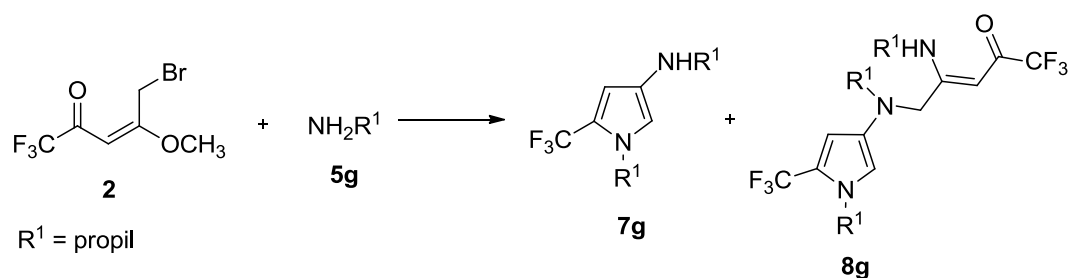
Figura 12: Espectro de massas (EI-70 ev) do composto **6f(m)**.



Esquema 50.

3.3.2. Síntese dos Pirróis **7** e **8**

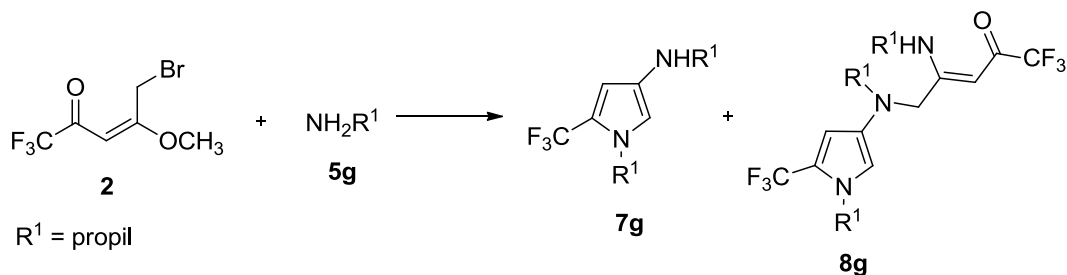
Para a formação dos pirróis **7** e **8** foi realizado a reação da enona bromada **2** com aminas primárias. Em um primeiro momento, reagiu-se a enona bromada **2** com a propilamina **5g** e observou-se a formação de dois produtos, o pirrol **7g** e o enamino pirrol **8g**, como demonstrado no Esquema 51. A identificação dessa mistura foi possível através das análises dos dados obtidos nos espectros de RMN de ^1H e CG-EM.



Esquema 51.

Considerando a formação dos dois produtos, condições reacionais foram testadas a fim de otimizar a formação de cada um dos produtos. Os resultados obtidos estão descritos na Tabela 7. Nas reações foram utilizadas a enona bromada **2** e a propilamina (**5g**).

Tabela 7: Condições reacionais testadas para formação do composto **7g** e **8g**.^[a]



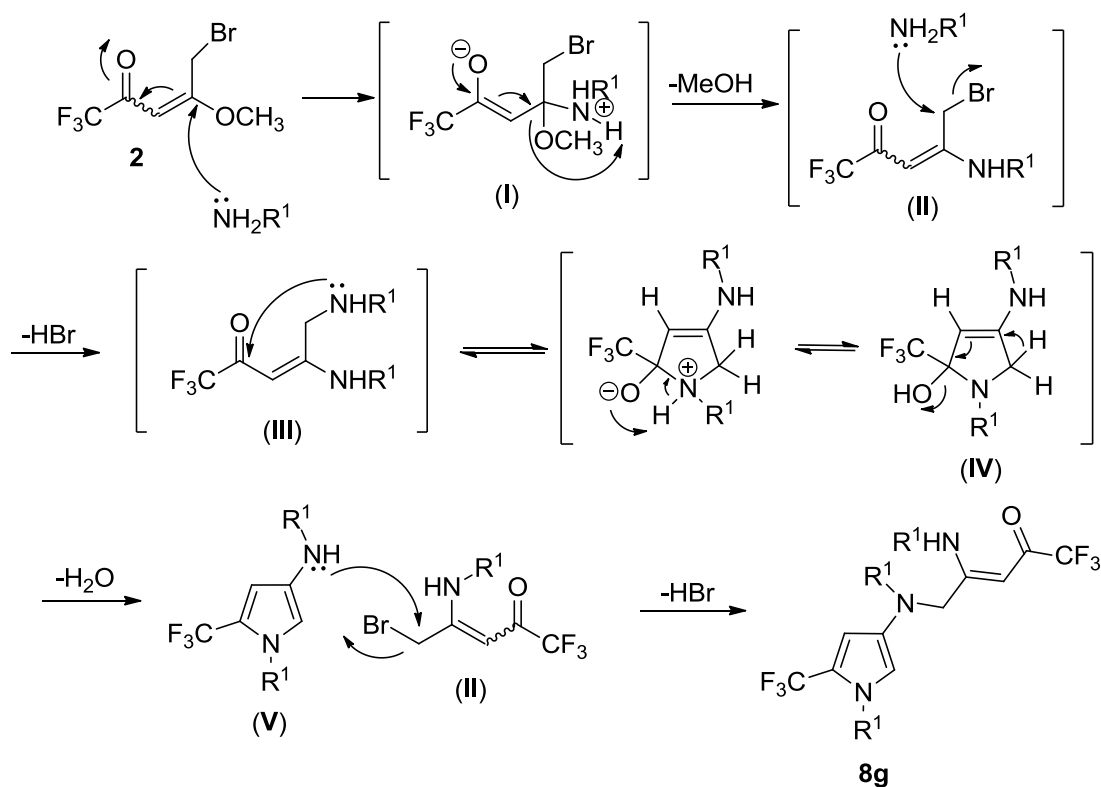
Ensaio	Amina (mmol)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo	% Prod. ^[b] 7g / 8g
1	1	CH ₂ Cl ₂	30	4h	^[c]
2	1,5	CH ₂ Cl ₂	Refluxo	4h	12 / 24
3	1,5	-	120 ^[d]	15min	3 / 87
4	2	CH ₂ Cl ₂	30	4h	16 / 84
5	2	CH ₂ Cl ₂	Refluxo	4h	49 / 48
6	2	-	120 ^[d]	15min	8 / 84
7	3	CH ₂ Cl ₂	30	4h	68 / 20
8	3	-	120 ^[d]	15min	14 / 50
9	4	CH ₂ Cl ₂	30	4h	88 / 11
10	4	CH ₂ Cl ₂	Refluxo	2h	83 / 17
11	4	-	120 ^[d]	15	65 / 19

^[a]Condições reacionais: Enona bromada **2** (1 mmol), 5 mL solvente; ^[b]Porcentagem dos compostos calculada por cromatografia gasosa, o valor que falta para completar 100% são de impurezas e subprodutos; ^[c]Formação de uma enamina instável e subprodutos; ^[d] Reação em tubo selado e aquecimento com banho de areia.

Considerando os dados da Tabela 7, observa-se que foram testadas diferentes quantidades molares de amina, com ou sem solvente e, a temperatura. Pode-se observar que sempre ocorreu a formação dos 2 produtos, apenas conseguiu-se favorecer a formação de um deles dependendo das condições empregadas. O uso de um grande excesso de amina (4 equivalentes) favoreceu o pirrol **7g**, enquanto que ao utilizar um pequeno excesso (1,5 equivalentes) favoreceu o produto **8g**. Como a mistura é obtida na forma de óleo, algumas tentativas de separação através de coluna

cromatográfica foram realizadas, todavia não foi possível a separação ou purificação.

A proposta do mecanismo para formação do composto **7g** será discutido posteriormente com o mecanismo dos pirróis da série **7m,q-t** (Esquema 53, página 66). Um possível mecanismo para formação do composto **8g** foi proposto, conforme o Esquema 52, onde ocorre primeiro uma reação de adição da amina primária ao carbono-4 da enona bromada (**2**) formando o intermediário (**I**) que, com a deslocalização das cargas, elimina uma molécula de metanol, formando o intermediário (**II**). Nesse momento sobram 0,5 equivalentes de amina que irá reagir com o intermediário **II**, substituindo o bromo, para formar 0,5 equivalentes do intermediário **III**. Devido à presença de um centro eletrofílico na molécula, ocorre a ciclocondensação intramolecular através do ataque do nitrogênio da amina ao carbono da carbonila formando o intermediário (**IV**) que após eliminação de uma molécula de água gera o pirrói (**V**). Finalizada essa etapa, ainda sobra no meio reacional 0,5 equivalentes do intermediário **II**, que por sua vez, pode sofrer ataque nucleofílico do nitrogênio do substituinte da posição 3 do pirrói, substituindo o bromo para formar o composto **8g**.



Para demonstrar o padrão espectral dos produtos, foram escolhidos os resultados dos ensaios 3 e 9. Na Figura 13 apresenta os cromatogramas de íons totais para os dois compostos, assim como na Figura 14 e 15 os espectros de massas de ambos.

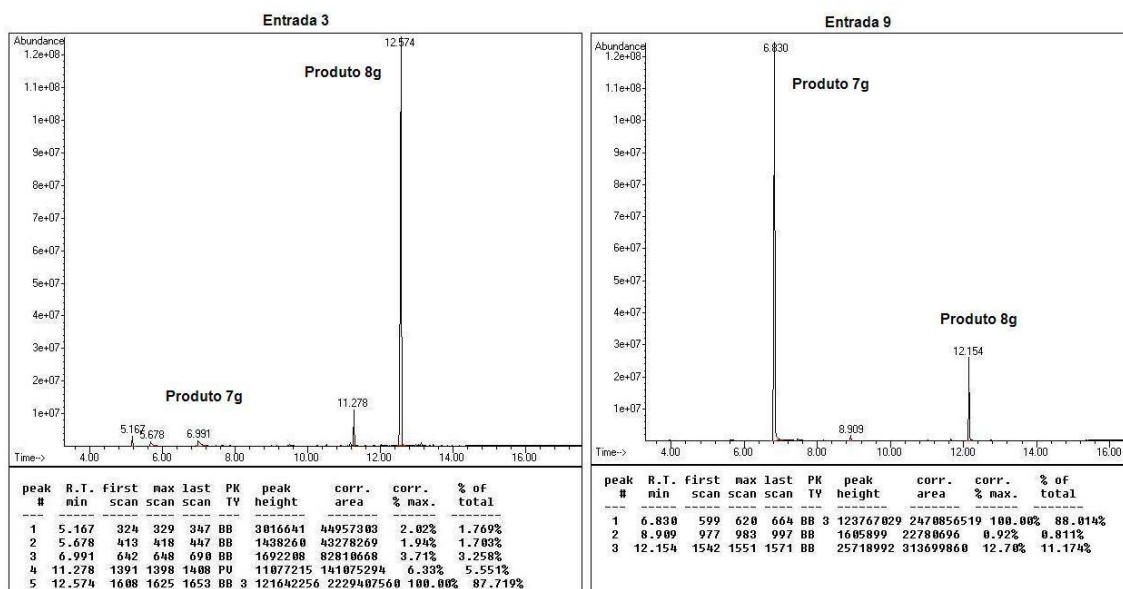


Figura 13: Cromatograma de íons totais para os compostos 7g e 8g.

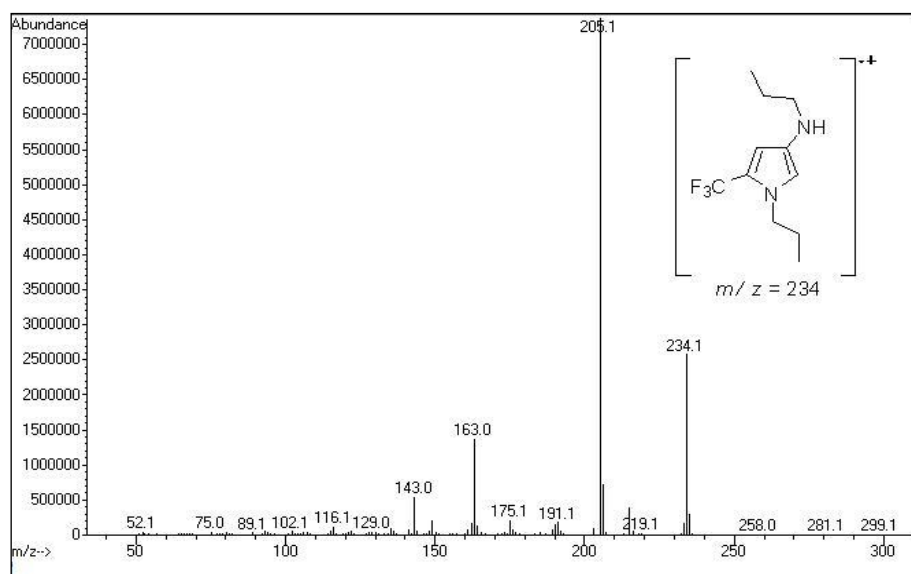


Figura 14: Espectro de massas (IE-70 eV) do composto 7g.

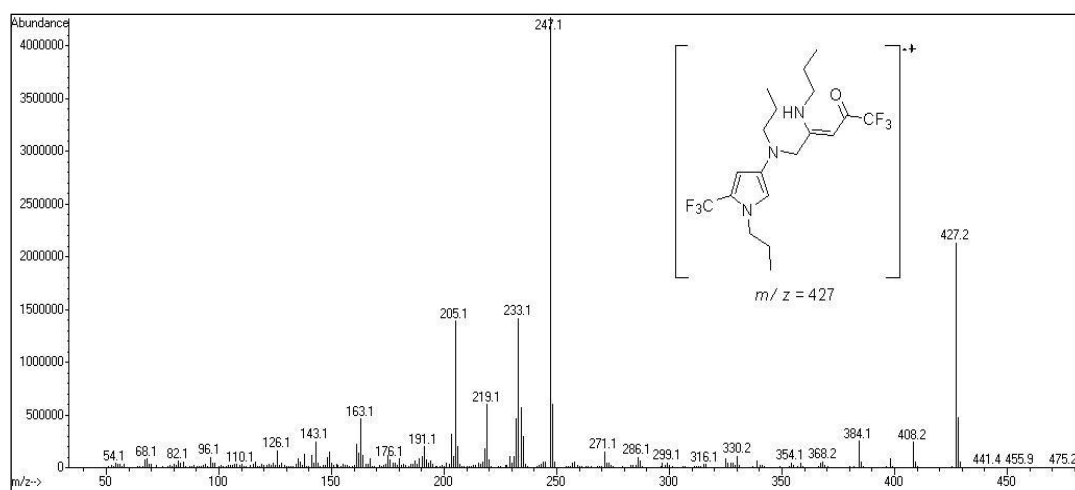


Figura 15: Espectro de massas (IE-70 eV) do composto **8g**.

O espectro de RMN de ^1H para o composto **7g** pode ser observado na Figura 16. Na região de 6,22 e 6,09 ppm, os dois dupletos característicos do anel pirrólico, com constante de acoplamento (J) de 2,1 Hz e integração de 1 hidrogênio, sendo o mais desblindado o H5 e, o mais blindado o H3. Os demais sinais são característicos do substituinte alquila, as atribuições deles foram realizadas com base no pirrol **6f(h)** que possui o substituinte butila ligado ao nitrogênio do núcleo pirrólico.

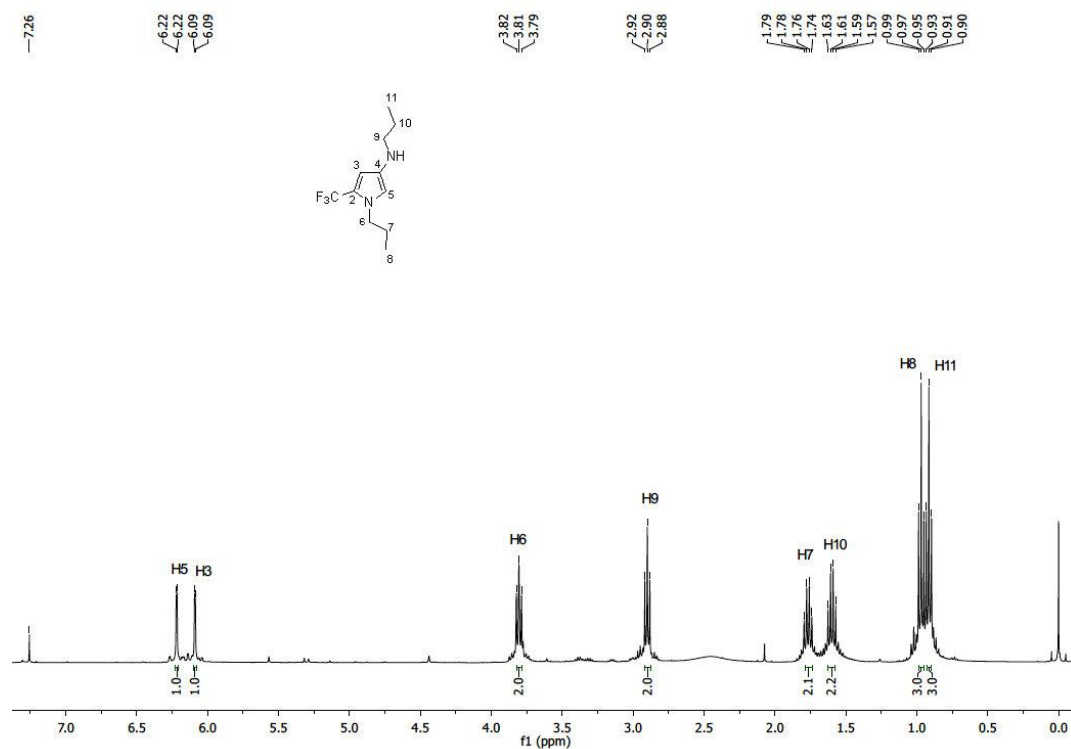


Figura 16: Espectro de RMN de ^1H do composto **7g**, em CDCl_3 a 400 MHz.

Na Figura 17, o espectro de RMN de ^{13}C totalmente desacoplado para o composto **7g**. Em 134,8 ppm o carbono C4 do anel. Os quartetos referentes ao CF_3 e C2 em 121,5 e 118,9 ppm respectivamente, com $^1J_{\text{C-F}} = 266,4$ Hz para o CF_3 e $^2J_{\text{C-F}} = 37,9$ Hz para o C2. O C5 e C3 também são observados na forma de quarteto, em 109,3 e 101,3 ppm respectivamente, com $^4J_{\text{C-F}} = 2,2$ Hz para o C5 e $^3J_{\text{C-F}} = 3,5$ Hz para o C3. Na região de 49,5 a 11,1 ppm os carbonos alquílicos.

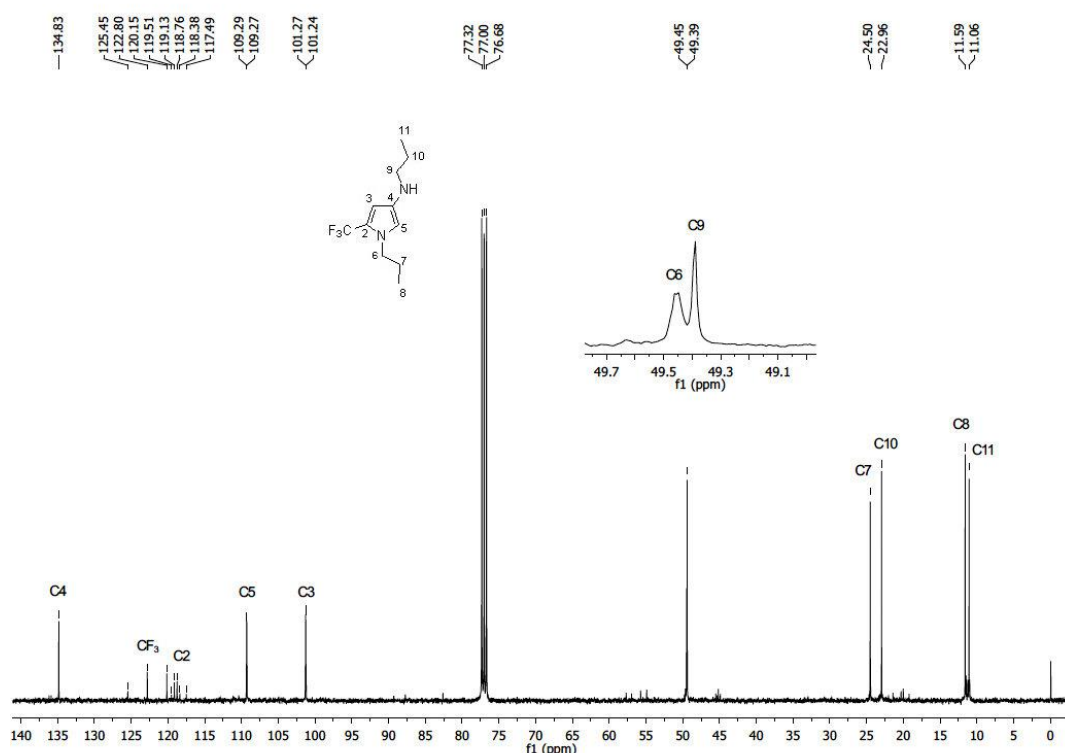


Figura 17: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **7g**, em CDCl_3 a 100 MHz.

Nas Figuras 18 e 19, mostram os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C totalmente desacoplado para o composto **8g**. Pode-se observar que os sinais do composto aparecem duplicados, isso porque ocorre a formação dos isômeros *E* e *Z* na porção vinílica da estrutura. A identificação dos sinais não foi realizada, apenas apresentou-se o padrão espectral para este produto. Para identificação correta dos sinais são necessários experimentos bidimensionais de RMN.

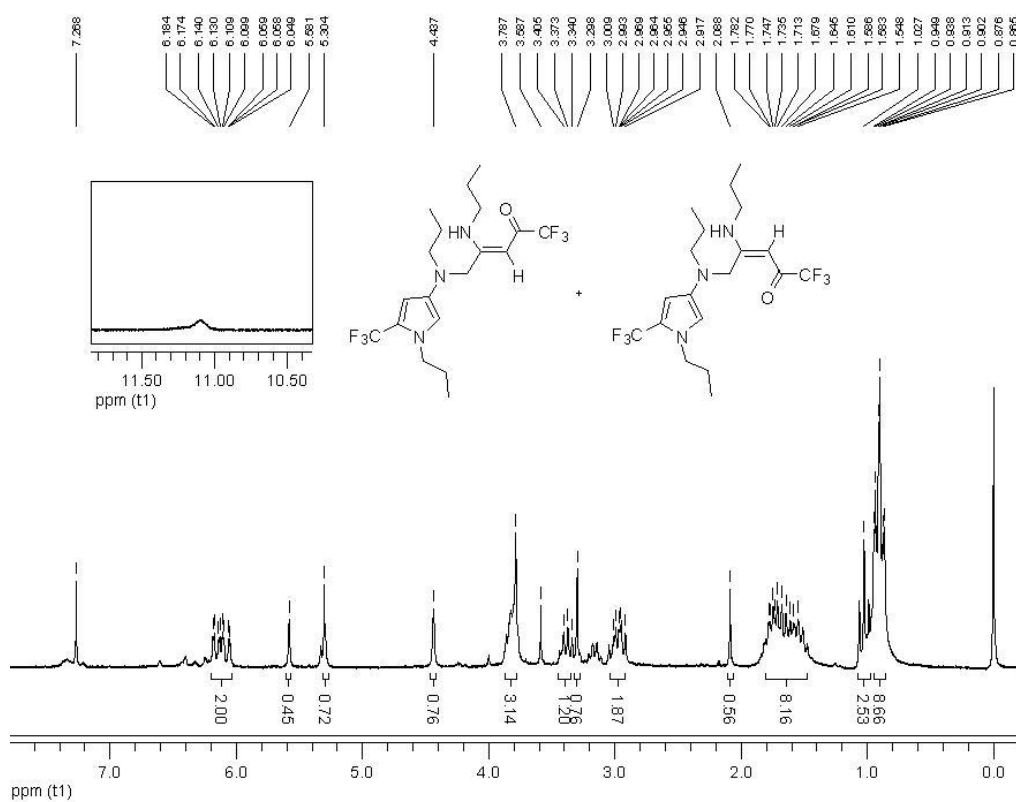


Figura 18: Espectro de RMN de ¹H do composto 8g, em CDCl₃ a 200 MHz.

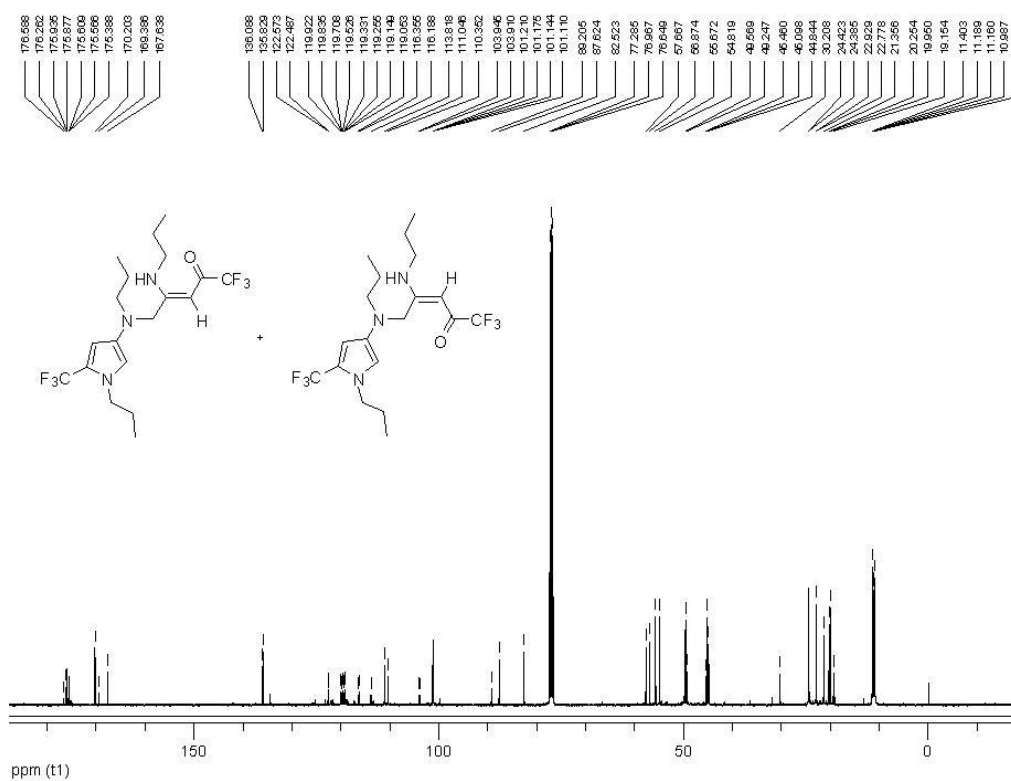
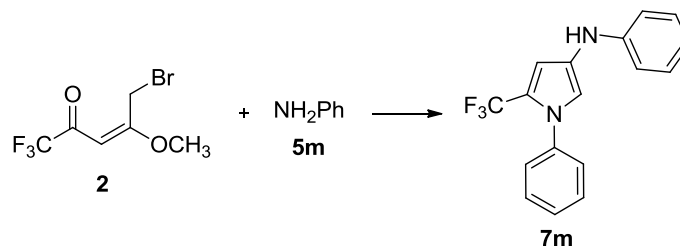


Figura 19: Espectro de RMN de ¹³C do composto 8g, em CDCl₃ a 100 MHz.

Tendo em vista que a utilização de aminas alquílicas ocasionou a formação de dois produtos, verificou-se o uso das aril aminas e constatou-se que não ocorreu a formação do composto **8**. Alguns testes foram realizados utilizando a enona bromada **2** e a anilina **5m** para se encontrar a melhor condição, os resultados estão listados na Tabela 8.

Tabela 8: Condições reacionais testadas para obtenção do composto **7m**.^[a]



Ensaio	Amina (mmol)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo	Rend. (%) ^[b]
1	2	CH ₂ Cl ₂	30	4h	[c]
2	2	-	30	30min	[d]
3	2	-	120 ^[e]	15min	[d]
4	4	CH ₂ Cl ₂	30	4h	[c]
5	4	CH ₂ Cl ₂	refluxo	4h	70
6	4	-	120 ^[e]	15min	88

^[a]Condições reacionais: 1mmol da enona **2**, 5 mL do solvente quando utilizado; ^[b]Rendimento do produto isolado; ^[c]Formação de um composto inidentificável; ^[d]Formação do produto e uma mistura complexa de produtos; ^[e] Reação em tubo selado e aquecimento em banho de areia.

Como pode se observar na tabela acima, variaram-se a quantidade molar da amina, com e sem solvente e, a temperatura. Nos ensaios 1 e 4 observou-se a formação de um produto o qual não pôde ser identificado. Assim como, nos ensaios 2 e 3 o produto foi obtido, mas houve a formação de uma mistura complexa de produtos que foram detectados nos espectros de RMN de ¹H e CG-EM. Nos ensaios 5 e 6, o pirrol **7m** foi obtido, a melhor condição foi o ensaio 6, a qual a reação foi realizada em tubo selado, com 4 equivalentes de amina, em 15 minutos e com um rendimento de 88%, rendimento superior ao obtido no ensaio 5.

Após escolhida a melhor condição, realizou-se a reação com as demais aril aminas, as quais estão listadas na Tabela 9. O isolamento do produto foi

realizado através da solubilização da mistura reacional em clorofórmio e extração com uma solução de HCl 3% (v/v) e água destilada. Os produtos não foram purificados, algumas tentativas de colunas cromatográficas foram realizadas, mas os espectros ficavam piores do que antes da coluna.

Os pirróis foram obtidos na forma de óleo e armazenados sob refrigeração. Quando se utilizou a 4-nitroanilina e 2-cloroanilina não foi possível a obtenção do pirrol, pois ocorreu a formação de uma mistura complexa de produtos. Na Tabela 9, além das aril aminas utilizadas, também estão listados os rendimentos e dados de EMAR.

Tabela 9: Anilinas utilizadas, rendimentos e dados de EMAR dos compostos **7m,q-t**.^[a]

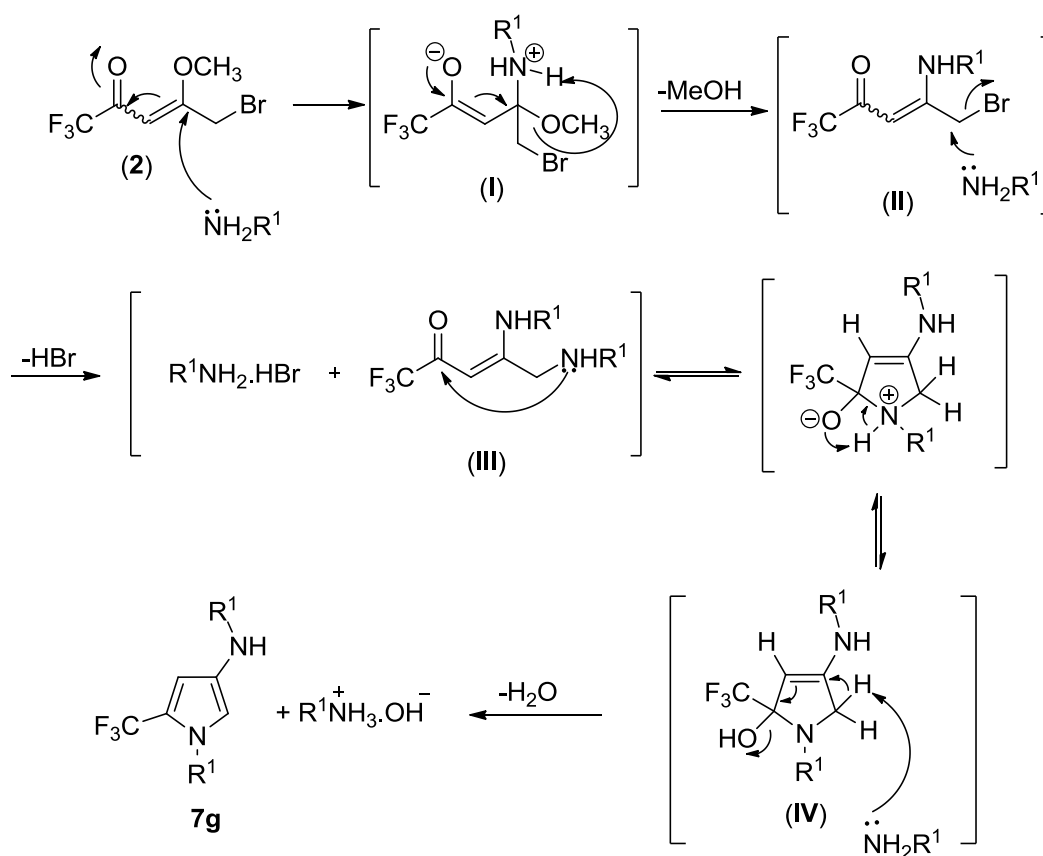
Aril amina	R ¹	Produto	Rend. (%) ^[b]	Aspecto	EMAR-ESI (m/z)
5m	C ₆ H ₆	7m	88	Óleo marrom	Calc. para C ₁₇ H ₁₃ F ₃ N ₂ : [M+H] ⁺ 303,1109 Encontrado: 303,1110
5q	3-FC ₆ H ₄	7q	93	Óleo marrom	Calc. para C ₁₇ H ₁₁ F ₅ N ₂ : [M+H] ⁺ 339,0920 Encontrado: 339,0925
5r	4-FC ₆ H ₄	7r	95	Óleo marrom	Calc. para C ₁₇ H ₁₁ F ₅ N ₂ : [M+H] ⁺ 339,0920 Encontrado: 339,0923
5s	4-OMeC ₆ H ₄	7s	90	Óleo marrom	Calc. para C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₂ : [M+H] ⁺ 363,1320 Encontrado: 363,1322
5t	4-MeC ₆ H ₄	7t	86	Óleo marrom	Calc. para C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₂ : [M+H] ⁺ 331,1422 Encontrado: 331,1427

^[a]Condições reacionais: 1mmol da enona, 4mmol de aril amina, 120°C, 15 min.;

^[b]Rendimento do produto isolado.

O mecanismo para formação dos pirróis **7m,q-t** e para o **7g** demonstrado anteriormente procede da mesma forma e a proposta para o mesmo está apresentado no Esquema 53, onde ocorre primeiro uma reação de adição da amina primária ao carbono-4 da enona bromada (**2**) formando o intermediário (**I**) que com a deslocalização das cargas elimina uma molécula de metanol formando o intermediário (**II**). Devido a presença de excesso de amina, ocorre a reação de substituição nucleofílica alifática da amina ao carbono-5 ocorrendo a eliminação de HBr e formação do intermediário (**III**). A presença de

um centro eletrofílico na molécula favorece a ciclocondensação intramolecular através do ataque do nitrogênio da amina ao carbono da carbonila formando o intermediário (IV) que após eliminação de uma molécula de água gera os pirróis da série 7. É necessário utilizar um excesso de 4 equivalentes nestas reações em razão da possibilidade de uma parte da amina ser transformada em sal com a liberação do HBr e também para ajudar na abstração do próton para aromatização do pirrol, sendo assim, 2 equivalentes da amina atuam como base. Para comprovar que a utilização de 2 equivalentes de base no meio reacional é importante, realizou-se a reação da enona bromada **2** (1 equiv.), anilina **5m** (2 equiv.) e trietilamina (2 equiv.) e ocorreu a formação do pirrol esperado.



Esquema 53.

Os compostos foram identificados através de técnicas de espectrometria de RMN de H^1 e C^{13} , CG-EM e EMAR. Os dados de RMN e CG-EM estão listados na parte experimental. Para exemplificar um composto da série, escolheu-se o pirrol **7s**. Na Figura 20 pode se observar o cromatograma de íons totais para o composto **7s**, mostrando que não houve a formação do produto secundário como aconteceu com as aminas alquílicas.

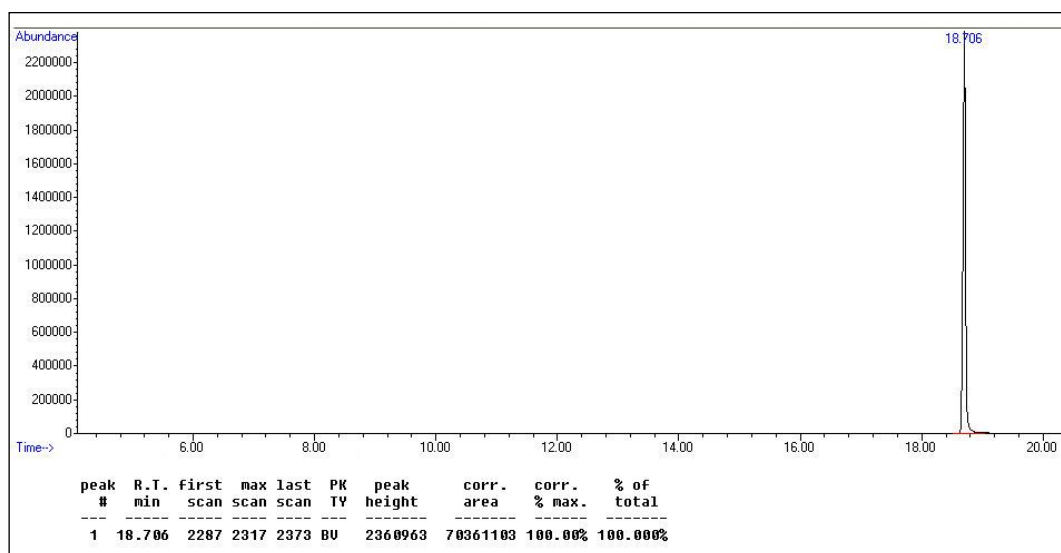


Figura 20: Cromatograma de íons totais para os compostos **7s**.

Os experimentos de espectrometria de massas, realizados sob impacto de elétrons, confirmaram a estrutura dos compostos, onde foi possível a visualização do íon molecular (M^+). Na Figura 21, tem-se o espectro de massas para o composto **7s**, pode se observar o íon molecular (M^+) com razão massa-carga (m/z 362) como pico base. Os espectros apresentaram poucas fragmentações e algumas não foram identificadas.

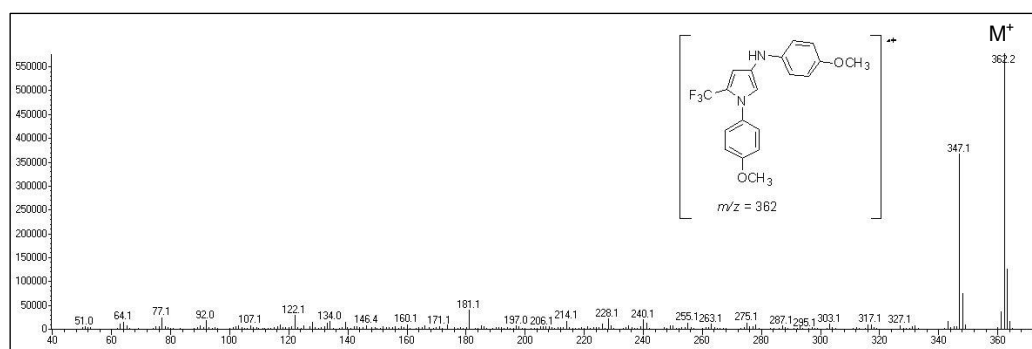


Figura 21: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **7s**.

No espectro de RMN de ^1H , na Figura 22, pode se observar os sinais referentes ao anel aromático na região de 7,30–6,79 ppm, com a característica do anel *p*-substituído na forma de dois dupletos com $J_{\text{H-H}} = 8,9$ Hz. Um duplete em 6,68 ppm com $J_{\text{H-H}} = 2,1$ Hz referente ao H5 do anel pirrólico assim como, o H3 em 6,54 ppm com $J_{\text{H-H}} = 1,7$ Hz também na forma de um duplete, é característico destes heterociclos apresentarem uma pequena constante de acoplamento. Em 4,98 ppm um simpleto alargado referente ao NH, esse sinal não foi observado em alguns compostos dessa série. Em 3,84 e 3,76 ppm, dois simpletos com integração 3, referentes as metoxilas.

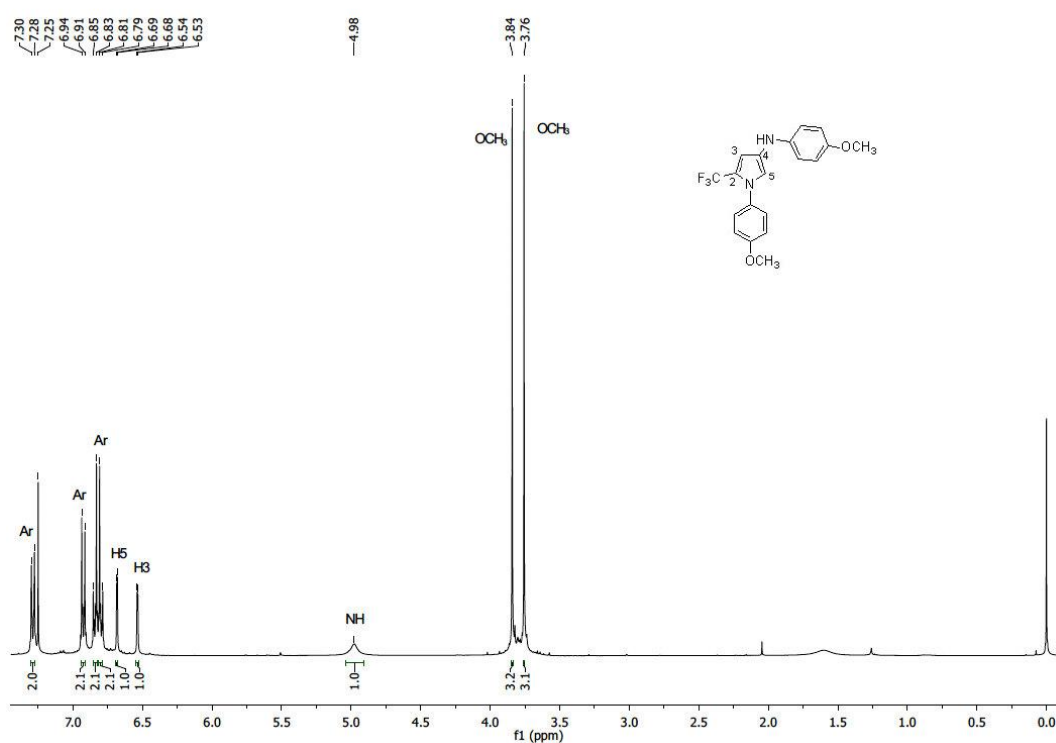


Figura 22: Espectro de RMN de ^1H do composto **7s**, em CDCl_3 a 400 MHz.

No espectro de ^{13}C do composto **7s**, Figura 23, pode-se observar os sinais referentes ao anel aromático na região de 160–114 ppm. O C4 do anel do pirrólo aparece em 140 ppm. Os quartetos dos carbonos do grupo trifluormetila (CF_3) e do carbono quaternário (C2) vizinho a esse grupamento aparecem na mesma região 120,9 e 120,8 ppm respectivamente, estes carbonos apresentam-se na forma de quarteto devido ao acoplamento do átomo de carbono com os átomos de flúor. O carbono (CF_3) apresenta uma

constante de acoplamento $^1J_{C-F} = 267$ Hz, assim como o C2 com $^2J_{C-F} = 38,2$ Hz. Os carbonos hidrogenados do anel pirrólico também foram observados na forma de quartetos, mas com constantes de acoplamento muito pequenas, o C5 em 118,5 ppm com $^5J_{C-F} = 2,2$ Hz e o C3 em 107,5 ppm com $^3J_{C-F} = 3,3$ Hz. O carbono referente as metoxilas em 55,7 e 55,5 ppm.

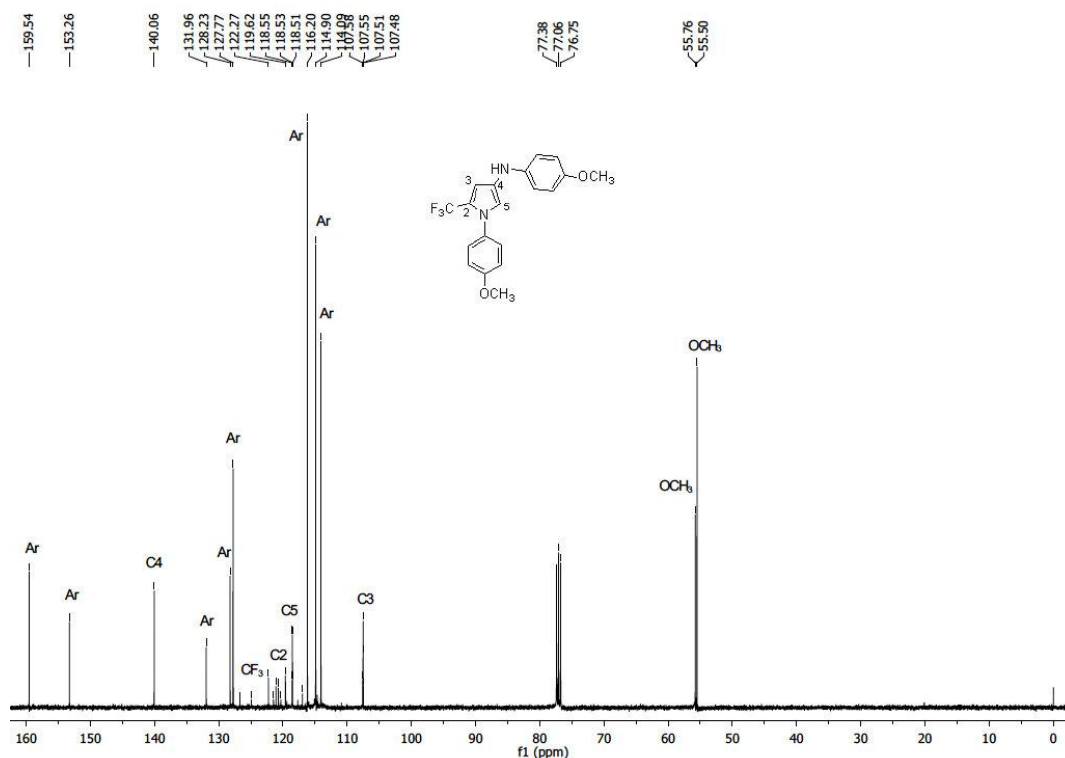
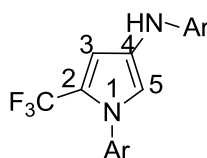


Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **7s**, em $CDCl_3$ a 100 MHz.

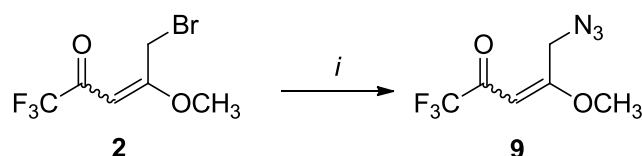
Na Tabela 10 estão demonstrados os deslocamentos químicos para os hidrogênios e carbonos do anel pirrólico dos compostos da série **7**. Pode se observar que o substituinte flúor na posição *meta* do anel aromático ocasionou na desblindagem do C3 e blindagem do C4. Quando o átomo de flúor estava na posição *para* também provocou a blindagem do C4, no entanto, o substituinte metóxi na mesma posição desblindou este carbono e provocou a blindagem do C3 e C5.

Tabela 10: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos pirróis **7m,q-t**.

Composto	H3	H5	C2	C3	C4	C5	CF ₃
7m	6,62	6,80	120,9	108,9	139,1	119,6	120,9
7q	6,64	6,81	121,2	109,7	126,3	120,0	120,7
7r	6,58	6,72	121,3	108,6	127,6	119,3	120,8
7s	6,54	6,69	120,9	107,5	140,1	118,6	121,0
7t	6,58	6,75	120,8	108,3	136,6	119,1	121,0

3.4. Síntese de Triazóis

Um dos métodos de obtenção de triazóis é a cicliadição [3+2] entre uma azida e um alcino. Com isso, para a síntese dos triazóis é necessária a obtenção da azida derivada da enona bromada. Em nosso grupo de pesquisa, Martins e col.³⁸ desenvolveram um procedimento para a obtenção desta azida. A metodologia consiste na reação da enona bromada **2** com azida de sódio, em acetona a temperatura ambiente, conforme demonstrado no Esquema 54. A mistura reacional ficou sob agitação por 4 horas e, posteriormente foi filtrada e o solvente evaporado. O isolamento foi realizado através da extração utilizando diclorometano e água. A azida **9** foi obtida na forma de óleo alaranjado, com rendimento de 90% e, não necessitou de purificação.

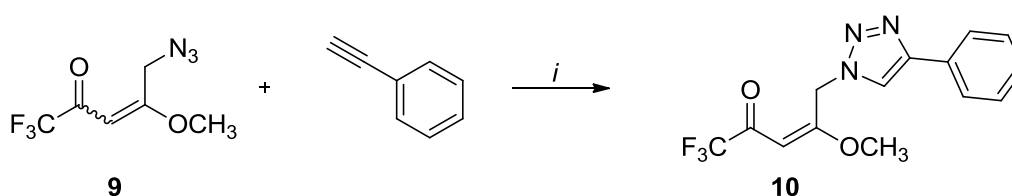


i: NaN_3 , acetona, 25°C , 4 h., 90%.

Esquema 54.

Tendo em vista o que foi dito na revisão da literatura sobre os catalisadores utilizados nas reações para obtenção de triazóis, optou-se em realizar a reação com Cu(II) e ascorbato de sódio. A metodologia foi baseada em um procedimento descrito na literatura onde, os autores sintetizaram triazóis, utilizando como catalisador acetato de cobre ($\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) (3mol%) e ascorbato de sódio (6mol%), em uma mistura de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), 12 horas a temperatura ambiente.⁷²

Inicialmente, realizou-se a reação da azida **9** com fenil acetileno em presença de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3mol%) e ascorbato de sódio (6mol%), com tempo reacional de 12 horas e temperatura ambiente e, observou-se a formação do triazol 1,4-dissubstituído **10** com rendimento de 70%. Investigou-se o uso de sulfato de cobre pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), nas mesmas condições reacionais testadas anteriormente e o composto **10** foi obtido com 89% (Esquema 55). Devido a isso, optou-se em utilizar como catalisador o $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Avaliou-se algumas modificações nas condições reacionais para verificar a formação do produto e as mesmas estão listadas na Tabela 11.



i: $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, ascorbato de sódio, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), 25°C, 12 h, 89%.

Esquema 55.

Tabela 11: Condições reacionais testadas para formação do triazol **10**.^[a]

Ensaio	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (mol%)	Ascorbato de sódio (mol%)	Tempo (h)	Temp. (°C)	Rend. % ^[b]
1	3	6	12	25	89
2	3	6	6	25	[c]
3	3	-	12	25	[d]
4	1	3	12	25	[c]

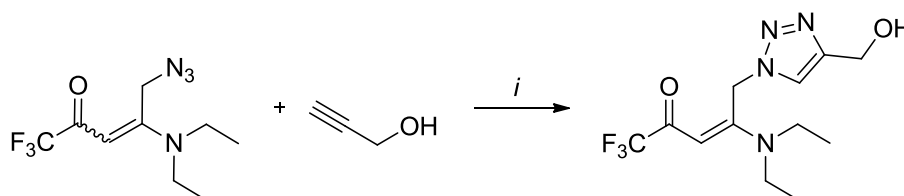
^[a]Condições Reacionais: 1mmol da azida **9**, 1,1 mmol de fenilacetileno, 6 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (1:1); ^[b]Rendimento do produto isolado; ^[c] Produto e material de partida; ^[d] Material de partida.

Conforme a Tabela 11, no ensaio 2, foi avaliada a possibilidade de realização da reação em um menor tempo (6 horas), mas observou-se a recuperação do material de partida e apenas 10% de produto. Avaliou-se a realização da reação com menor quantidade de catalisador (ensaio 4), porém houve recuperação do material de partida e formação do produto inferior a 10%. Verificou-se a possibilidade da reação ocorrer sem a presença do ascorbato de sódio (ensaio 3), mas como era esperado não foi evidenciada a formação do produto, sabe-se que a espécie reativa de cobre é o $\text{Cu}(\text{I})$.⁶⁶⁻⁶⁸

O procedimento consiste na adição do fenilacetileno a uma solução da azida **9** em diclorometano, posteriormente uma solução de ascorbato de sódio (6 mol%) e $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (3 mol%) em água foi adicionada a mistura. A reação permaneceu sobre agitação a temperatura ambiente por 12 horas. O triazol foi isolado mediante extração com diclorometano, solução de cloreto de sódio (salmoura) e com água destilada.

A reação foi estendida a outros alcinos, como o hexino, 1-etinil-4-metoxibenzeno, 4-etinilbenzonitrila e álcool propargílico. Dentre os quatro alcinos citados anteriormente, apenas com o álcool propargílico não ocorreu a formação do triazol esperado utilizando essa metodologia. Os triazóis (**10-12**) foram obtidos na forma sólida, apenas o triazol **13** derivado do hexino foi obtido na forma de óleo. Os sólidos foram purificados por recristalização com uma mistura de clorofórmio em hexano (1:1), o óleo por meio de coluna cromatográfica com gel de sílica utilizando uma mistura de acetato de etila em hexano (2:8) como eluente. Os triazóis foram obtidos com bons rendimentos 74-90%.

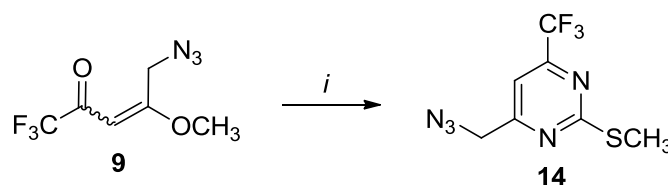
Visando a obtenção do triazol com o álcool propargílico, realizou-se outro procedimento²² utilizando *t*-BuOH como solvente e aquecimento de 70°C, porém não foi possível a formação do produto. Supõe-se que o álcool propargílico esteja reagindo também na metoxila e, gerando subprodutos devido a complexidade dos sinais no espectro de RMN de ^1H . Para confirmar essa hipótese, realizou-se um teste com uma azida, a qual teve o grupamento metoxila substituído por um grupamento amina, conforme Esquema 56, e o triazol foi obtido.



i: $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (3mol%), ascorbato de sódio (6mol%), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), 30°C., 12 h, 75%.

Esquema 56.

Devido a isso, optou-se por sintetizar o triazol com álcool propargílico por outro caminho reacional, utilizando a azida **14**. Esta azida foi obtida a partir da reação da azida **9** com sulfato de 2-metil-2-pseudotioureia na presença de solução 1 mol/L de Na₂CO₃, a temperatura ambiente, conforme Esquema 57.



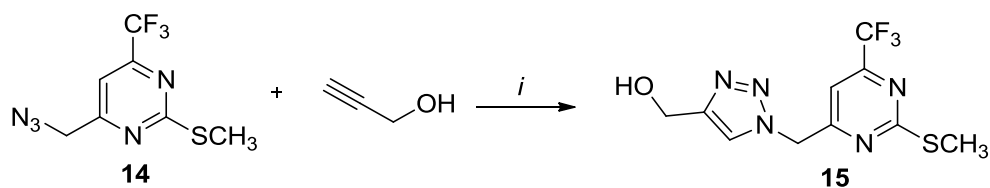
i: Sulfato de 2-metil-2-pseudotioureia (2 equiv), sol. 1 mol/L Na₂CO₃, 25°C, 3 h, 75%.

Esquema 57.

O composto **14** é inédito sendo que a metodologia utilizada se baseou em um trabalho descrito por Zanatta e col.,⁹⁹ no qual realizaram a reação de ciclocondensação da enona bromada com sulfato de 2-metil-2-pseudotioureia. Algumas modificações foram necessárias como: o uso de base ao invés de ácido, a temperatura e um tempo reacional de 3 horas para total consumo da azida **9**. O composto foi isolado com extração utilizando como solvente clorofórmio e água destilada e, foi purificado através de coluna cromatográfica com gel de sílica e uma mistura de acetato de sódio em hexano (1:9) como eluente. A azida **14** foi obtida na forma de óleo com coloração marrom claro, com rendimento de 75%.

A seguir realizou-se a reação de cicloadição entre a azida **14** e o álcool propargílico utilizando a mesma metodologia para obtenção da série **10-13**. Porém não houve formação do produto, apenas sinais dos materiais de partida no espectro de RMN de ¹H. Outro sistema de solvente muito utilizado nestas reações é a mistura *t*-BuOH/H₂O, realizou-se a reação nesta mistura, com uma temperatura de aquecimento de 70-80°C (Esquema 58), e assim foi possível a obtenção do produto desejado. O composto **15** foi purificado por coluna cromatográfica com gel de sílica e uma mistura de acetato de etila e hexano (3:7) como eluente, e obtido na forma de sólido amarelo com rendimento de 74%.

⁹⁹ Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 573.



i: CuSO₄·5H₂O (3mol%), ascorbato de sódio (6mol%), *t*-BuOH/H₂O (1:1), 70-80°C., 12 h, 74%.

Esquema 58.

Não se utilizou este caminho reacional para obtenção das pirimidinas que serão discutidas na próxima seção, em razão de que ao realizar o procedimento para a obtenção da azida **14** em maiores quantidades, o rendimento reacional foi inferior a 50%.

As características físicas dos compostos **10-15**, os rendimentos e dados de EMAR ou Análise Elementar podem ser analisados na Tabela 12.

Tabela 12: Características físicas dos compostos **10-15**.

Produto	R ²	Aspecto	Rend. (%)	P. F. (°C)	A.E. (%) ou EMAR Calc./Exp.
10-13					
10	C ₆ H ₆	Sólido marrom	89	109 – 111	Calc. Para C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₂ : [M+H] ⁺ 312,0960 Encontrado: 312,0964
11	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	Sólido amarelo claro	90	114 – 116	C 52,79; H 4,13; N 12,31 C 52,58; H 4,39; N 12,49
12	4-CNC ₆ H ₄	Sólido amarelo	81	155 – 157	C 53,58; H 3,30; N 16,66 C 53,09; H 3,43; N 16,26
13	C ₄ H ₉	Óleo marrom	74	-	Calc. Para C ₁₂ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂ : [M+H] ⁺ 292,1273 Encontrado: 292,1274
14	-	Óleo marrom claro	75	-	Calc. Para C ₇ H ₆ F ₃ N ₅ S: [M+H] ⁺ 250,0374 Encontrado: 250,0375
15	-	Sólido amarelo	74	83 – 86	Calc. Para C ₁₀ H ₁₀ F ₃ N ₅ OS: [M+H] ⁺ 306,0636 Encontrado: 306,0639

3.4.1. Caracterização e identificação dos compostos **10-15**

Os compostos foram identificados através de técnicas de RMN de ^1H e ^{13}C , CG-EM, EMAR e Análise Elementar. Ponto de fusão quando obtidos na forma de sólido, além de difração de raios-x de monocristal para o composto **10**.

Selecionaram-se os espectros do composto **10** para exemplificar o padrão espectral dos compostos triazólicos. O padrão da azida **14** pode ser observado na parte experimental e nos apêndices desta tese e, o padrão para o produto **15** será discutido na seção seguinte, na obtenção das pirimidinas.

Nas Figuras 24, 25 estão apresentados os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto **10**. No espectro de RMN de ^1H pode se observar em 7,89 ppm um simpleto com integração de 1 hidrogênio correspondente ao hidrogênio triazólico H6. Em 7,83, 7,42 e 7,32 ppm, um duplete e dois tripletos referente aos hidrogênios do anel aromático, H9, H10 e H11 respectivamente, com $J = 7,2, 7,1$ e $7,0$ Hz. Em 5,86, 5,71 e 3,82 ppm três simpletos com integrações de 1, 2 e 3 hidrogênios referente aos H3, H5 e OCH_3 respectivamente.

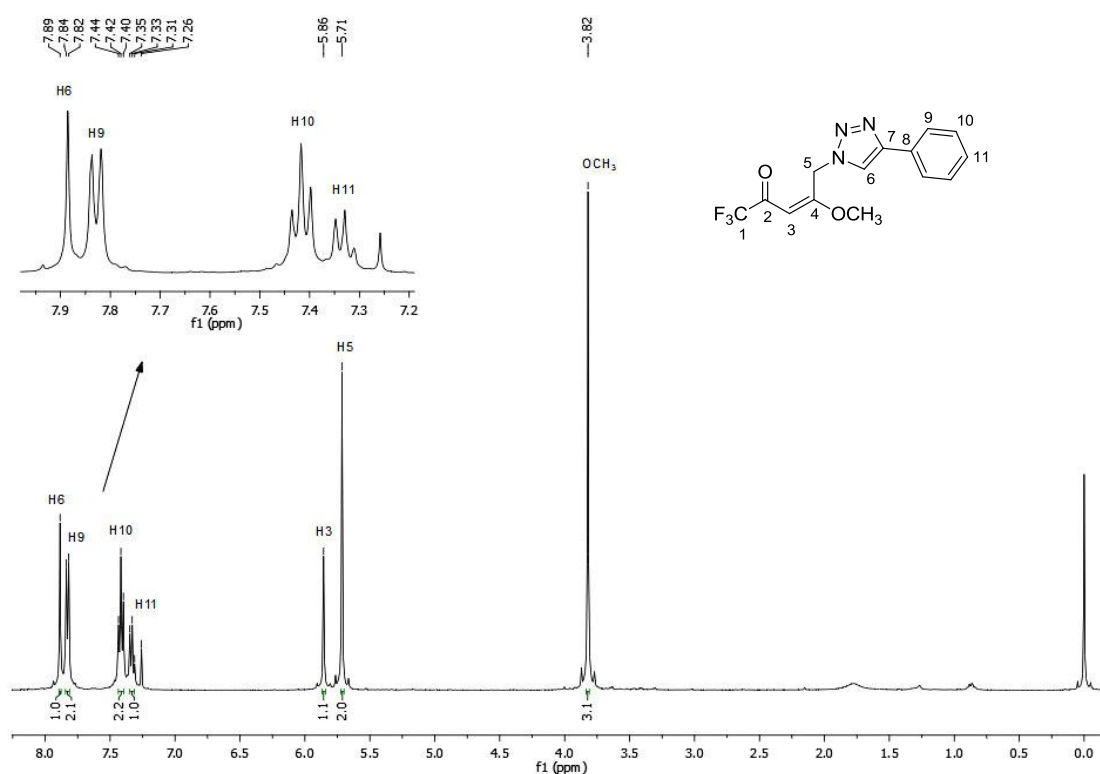


Figura 24: Espectro de RMN de ^1H do composto **10**, em CDCl_3 a 400 MHz.

No espectro de ^{13}C totalmente desacoplado, pode se observar um quarteto em 179,1 ppm referente ao carbono carbonílico C2 com $^2J_{\text{C-F}} = 35,1$ Hz. Em 173,1 ppm o carbono vinílico ligado ao grupamento alcóxi (C4). Em 147,8 ppm o carbono quartenário do triazol (C7). Em 130,3, 128,7, 128,2 e 125,6 os carbonos do anel aromático, referentes ao C8, C10, C11 e C9 respectivamente. Em 121,0 ppm o carbono hidrogenado do triazol (C6). Em 116,1 ppm, um quarteto referente ao grupamento CF_3 (C1) com $^1J_{\text{C-F}} = 291,2$ Hz. Em 93,1 ppm o carbono vinílico ligado a carbonila (C3). Em 57,6 e 50,4 ppm, a metoxila e o C5 respectivamente.

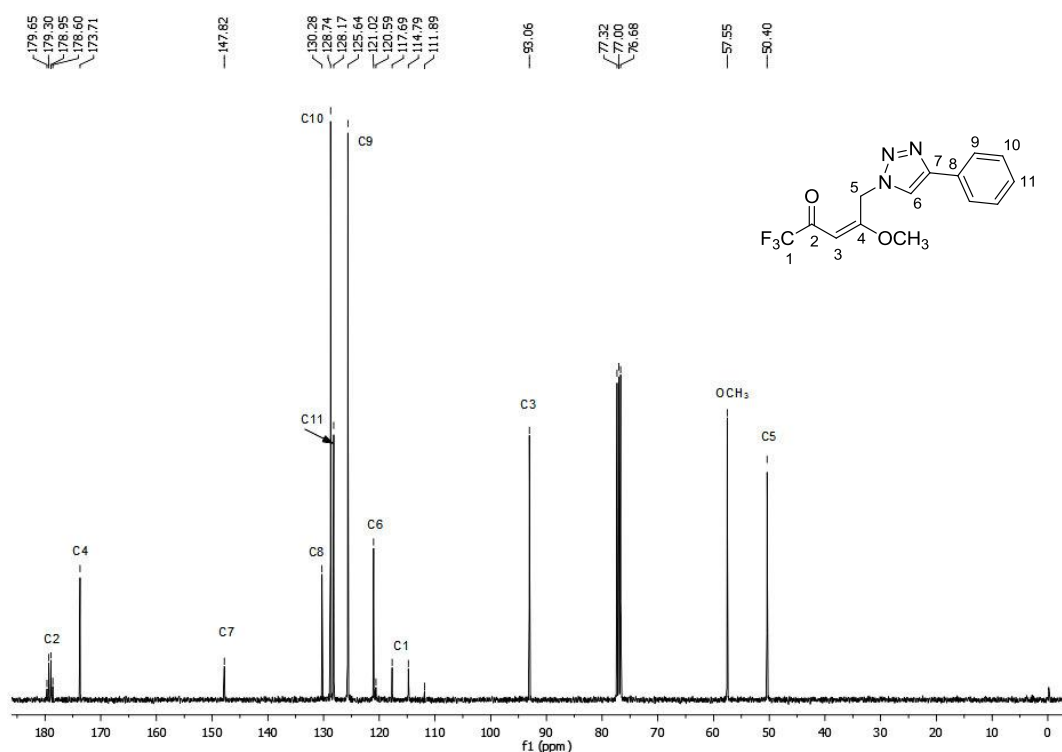
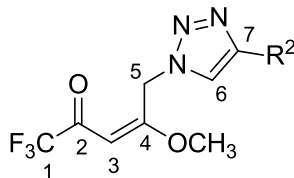


Figura 25: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **10**, em CDCl_3 a 100 MHz.

Na Tabela 13 estão demonstrados os deslocamentos químicos para os hidrogênios e carbonos dos compostos **10-13**. No hidrogênio, observou-se que quando anel aromático do triazol possui o substituinte nitrila (**12**), o hidrogênio do triazol desblindou, apareceu na região de 8 ppm. No carbono este substituinte provocou a blindagem do C7. Além disso, o grupamento alquil (**13**) ligado ao triazol ocasionou a desblindagem do C7 em 3 ppm. Para o C6

verificou-se que o substituinte metóxi ligado a fenila (**11**) blindou este carbono ao contrario da nitrila (**12**) que desblindou o mesmo.

Tabela 13: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos triazóis **10-13**.



Composto	H3	H5	H6	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7
10	5,86	5,71	7,89	116,2	179,1	93,1	173,7	50,4	121,0	147,8
11	5,85	5,70	7,80	116,3	179,1	93,0	173,8	50,4	120,2	147,7
12	5,89	5,73	8,01	116,3	179,5	93,6	173,3	50,7	122,2	146,2
13	5,83	5,64	7,40	116,3	179,1	93,0	174,0	50,2	122,2	149,0

O espectro de massas do composto **10** (Figura 26), apresentou uma série de fragmentos ionizados sob impacto de elétrons a 70 eV. No qual, foi possível a visualização do íon molecular (M^+ , $m/z = 311$), confirmando assim a estrutura do composto. Além disso, o espectro apresentou como fragmentos principais o pico com relação massa-carga (m/z 283) referente a perda de uma molécula de N_2 , o pico base com m/z 116 referente a azirina formada com a perda de N_2 , esses principais fragmentos podem ser observados no Esquema 59.

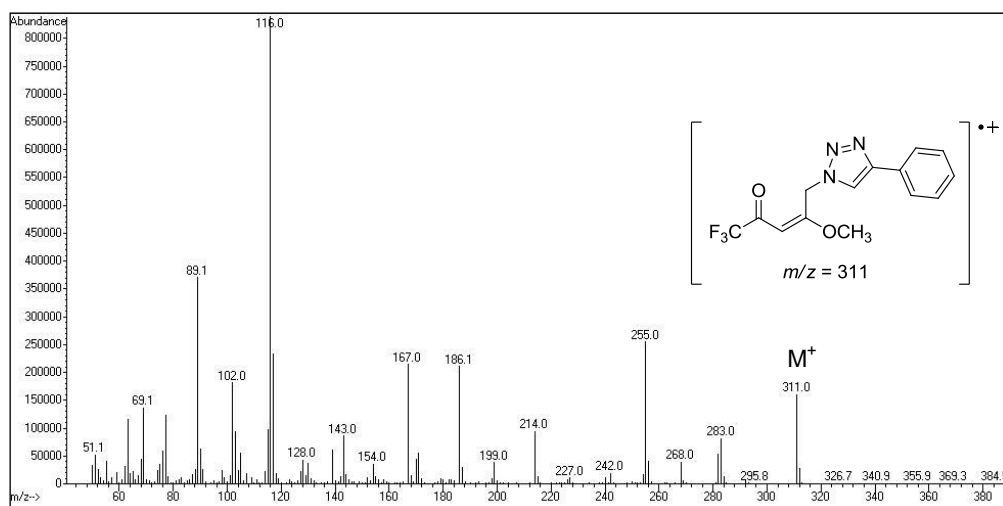
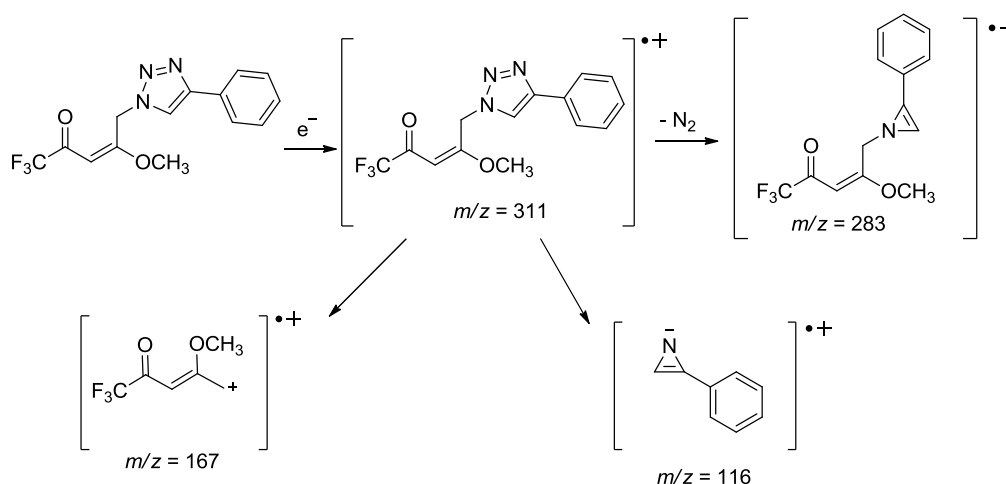


Figura 26: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **10**.



Esquema 59.

A Figura 27 mostra a estrutura gerada pelo experimento de Difração de Raios-X (ORTEP)¹⁰⁰ do composto **10**, confirmando a sua estrutura.

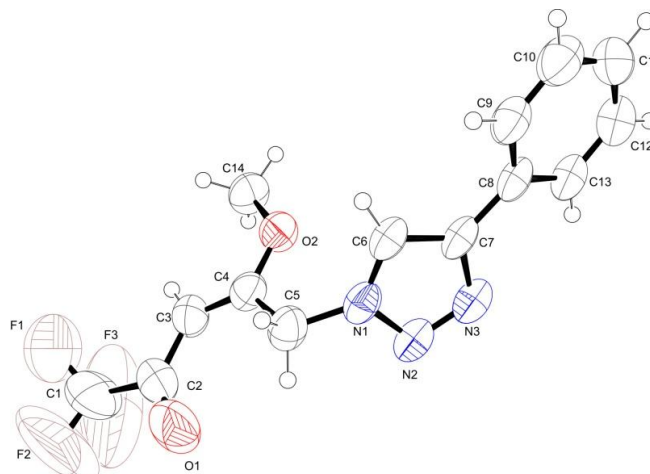


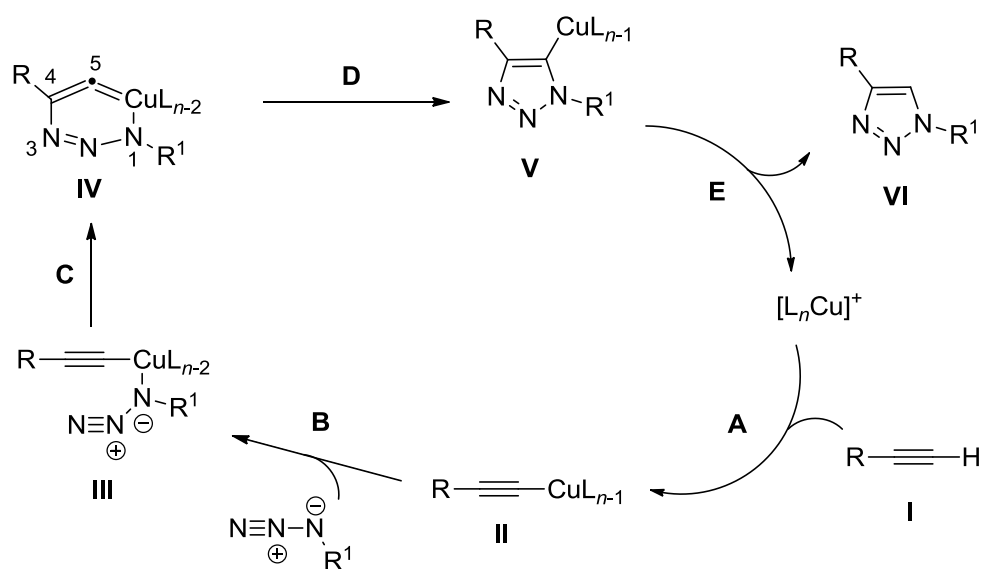
Figura 27: ORTEP do composto **10**, com elipsoides térmicos elaborados em 50% de probabilidade.

3.4.2. Mecanismo proposto para formação dos triazóis

O mecanismo para a formação dos triazóis sobre catálise de cobre vem sendo discutido nos últimos anos e algumas propostas foram publicadas através de análise de cálculos teóricos e experimentos (ex: infravermelho) durante a reação. Cálculos teóricos indicam que a complexação π entre o Cu (I) e o alcino terminal diminui o pKa do hidrogênio para 9,8 unidades, o que possibilita a desprotonação em um sistema aquoso sem a necessidade de se adicionar base, facilitando a formação do acetileno de cobre.⁶⁵ O Esquema 60

¹⁰⁰ ORTEP 3 – Program for ellipsoid of crystal structures - L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1997**, 30.

mostra o mecanismo proposto por Sharpless e col.,^{66,101} onde inicialmente ocorre a formação de um acetileno de cobre (I) (estrutura II), que se complexa com a azida, gerando o complexo azida-acetileno (estrutura III). Neste intermediário o cobre tem um efeito sinérgico nos sítios reativos, tornando o nitrogênio terminal da azida mais eletrofílico e o carbono do tipo β -vinilidênico mais nucleofílico, o que favorece o ataque para formação do metalociclo (estrutura IV). Em seguida, ocorre a contração do anel por uma associação transanular do par de elétrons não ligantes do N-1 com o orbital antiligante de C-5 fornecendo o triazolila de cobre (estrutura V). Na última etapa ocorre a protonação do intermediário V com formação do produto final (estrutura VI) e regeneração do catalisador.



Esquema 60.

¹⁰¹ Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B., Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.

3.5. Síntese dos Bi-heterociclos

3.5.1. Síntese de Pirimidinas Trifluormetiladas

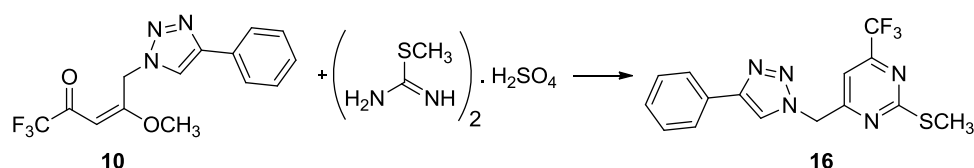
Nosso grupo de pesquisas vem demonstrando nos últimos anos, estratégias para a síntese de pirimidinas e derivados.^{6b,75,77,78,82,93-95,99,102} Devido a este grande interesse verificou-se o potencial sintético dos compostos **10-13** na obtenção das pirimidinas, com base em algumas adaptações nos procedimentos descritos pelo nosso grupo.^{77-78,103,104}

Como descrito na revisão bibliográfica, uma das metodologias empregadas para a síntese de pirimidinas consiste na reação de ciclocondensação [3 + 3] entre 4-alcoxivinil trifluormetil cetonas e sulfato de 2-metil-2-pseudotioureia empregando meio básico. Assim avaliou-se a reação do composto **10** com sulfato de 2-metil-2-pseudotioureia e solução 1 mol/L Na₂CO₃ para formação da pirimidina **16**, condições reacionais foram testadas conforme demonstrado na Tabela 14.

¹⁰² (a) Zanatta, N.; Pachoski, I.L; Blanco, I; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **1991**, *2*, 118; (b) Zanatta, N.; Corteline, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 509; (c) Zanatta, N.; Fagundes, M. B.; Ellensohn, R.; Marques, M; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 451; (d) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 1213; (e) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, *10*, 1505; (f) Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29; (g) Bonacorso, H. G.; Martins, D. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; *Synthesis* **2005**, *5*, 809.

¹⁰³ Silva, A, M. P. W. Dissertação de mestrado (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Santa Maria – UFSM, **2012**.

¹⁰⁴ Santos, J. M. Tese de doutorado (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Santa Maria – UFSM, **2014**.

Tabela 14: Condições reacionais para obtenção do composto **16**.^[a]

Ensaio	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^[b]
1	-	25	1	[c]
2	CHCl ₃	25	1	[d]
3	MeOH	25	1	44
4	MeOH	50	1	79

^[a]Condições reacionais: 1 mmol do composto **10**, 2 mmol do sulfato de 2-metil-2-pseudotioureia, 2 mL de solução 1 mol/L Na₂CO₃, 5 mL solvente; ^[b]Rendimento do produto isolado; ^[c]Material de partida, intermediário e produto; ^[d]Formação do produto com muitas impurezas no espectro de RMN de ¹H.

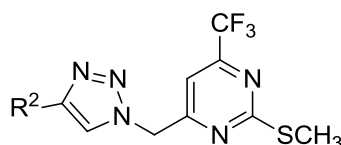
Como observado na tabela acima, no primeiro ensaio realizou-se a reação apenas utilizando a solução básica além dos reagentes, verificou-se sobra de material de partida, assim como a formação da pirimidina desejada e de um intermediário (tetrahidropirimidinol). Devido a pouca solubilidade do material de partida **10** em água, avaliou-se a utilização de solvente para dissolução do mesmo, clorofórmio e metanol foram testados (ensaio 2 e 3) e em ambos observamos a formação do produto, o metanol apresentou melhores resultados e o rendimento foi de 44%. A fim de melhorar o resultado obtido, foi avaliado o efeito da temperatura no rendimento da reação. Dessa forma, a reação foi realizada em metanol e aquecimento de 50 °C (ensaio 4) e, a pirimidina **16** foi obtida com 79% de rendimento. A escolha da base, no caso o Na₂CO₃, foi baseada na literatura.^{103,104}

Com isso, o procedimento realizado consiste, em um primeiro momento, na solubilização do composto **10** em metanol, após foi adicionada uma solução 1M de carbonato de sódio (Na₂CO₃) e o sulfato de 2-metil-2-pseudotioureia, a proporção do composto **10**, pseudotioureia e base foi de 1:2:2. A reação foi mantida sobre forte agitação, a temperatura de 50 °C por 1 hora. O isolamento do produto foi realizado através da evaporação do metanol e posterior extração com clorofórmio, solução 1 mol/L de HCl e água destilada.

A reação foi realizada com os demais compostos **11-13** para obtenção das respectivas pirimidinas **17-19**. Os compostos **16-19** foram obtidos na forma

sólida e purificados através de coluna cromatográfica com gel de sílica utilizando uma mistura de acetato de etila em hexano (2:8). As pirimidinas foram obtidas com bons rendimentos entre 72-78%. As características físicas dos compostos **16-19**, os rendimentos e dados de EMAR ou Análise Elementar podem ser analisados na Tabela 15.

Tabela 15: Características físicas dos compostos **16-19**.



16-19

Produto	R ²	Aspecto	Rend. (%)	P. F. (°C)	A.E. (%) ou EMAR Calc./Exp.
16	C ₆ H ₆	Sólido marrom	79	94 – 96	Calc. Para C ₁₅ H ₁₂ F ₃ N ₅ S: [M+H] ⁺ 352,0844 Encontrado: 352,0848
17	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	Sólido amarelo pálido	78	103 – 105	C 50,39; H 3,70; N 18,36 C 50,75; H 3,86; N 18,06
18	4-CNC ₆ H ₄	Sólido marrom claro	72	152 – 154	C 51,06; H 2,95; N 22,33 C 51,93; H 3,31; N 21,17
19	C ₄ H ₉	Sólido laranja	76	60 – 62	Calc. Para C ₁₃ H ₁₆ F ₃ N ₅ S: [M+H] ⁺ 332,1157 Encontrado: 332,1164

3.5.1.1. Caracterização e identificação dos compostos **16-19**

Os compostos **16-19** foram identificados e caracterizados através de técnicas de RMN de ¹H e ¹³C, CG-EM ou CL-EM, EMAR ou Análise Elementar e ponto de fusão. A pirimidina **16** foi escolhida para apresentar o padrão espectral da série. No espectro de RMN de ¹H do composto **16**, na Figura 28, pode se observar em 7,93 ppm um simpleto com integração de 1 hidrogênio referente ao hidrogênio triazólico. Na região de 7,83-7,32 ppm os sinais referentes a fenila ligada ao triazol sendo, um duplete e dois tripletos, integrações de 2H, 2H e 1H, com constante de acoplamento *J* = 7,3, 7,5 e 7,4 Hz, referente aos hidrogênios H11, H12 e H13 respectivamente. Em 7,05 ppm um simpleto, com integração de 1 hidrogênio referente ao H5 da pirimidina. Em

5,67 ppm um simpleto com integração de 2 hidrogênios referente ao H7 (CH₂ que liga os dois heterociclos) e em 2,55 ppm um simpleto, com integração de 3 hidrogênios referente ao SCH₃.

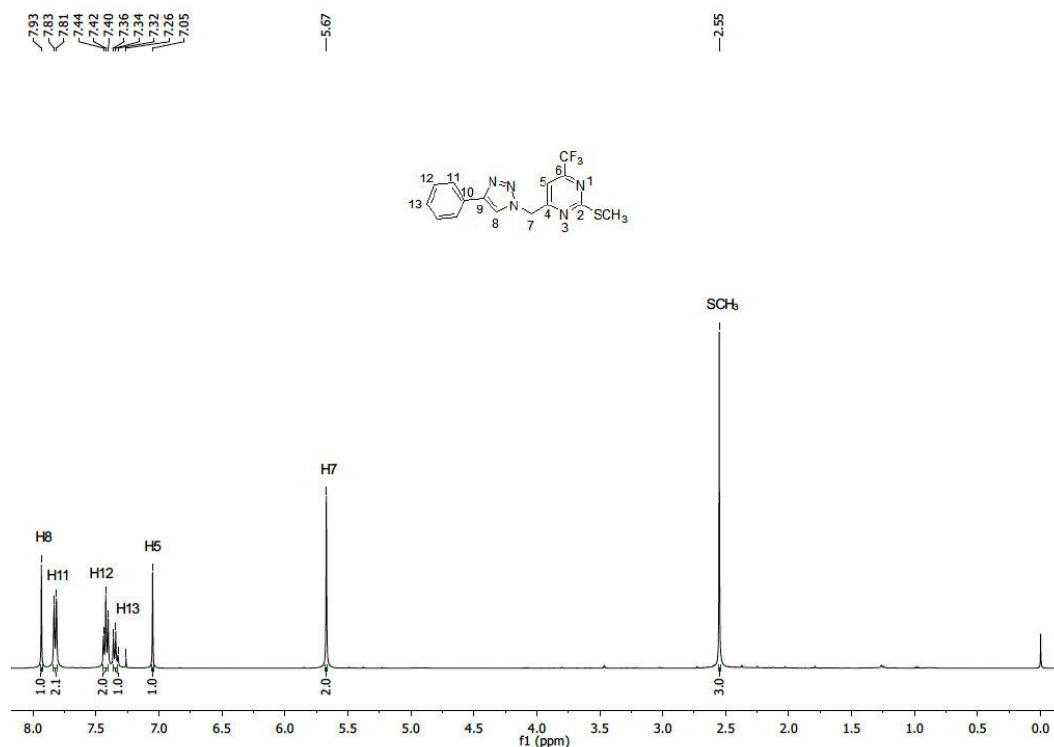


Figura 28: Espectro de RMN de ¹H do composto **16**, em CDCl₃ a 400 MHz.

No espectro de RMN de ¹³C totalmente desacoplado, na Figura 29, pode se observar os sinais característicos do anel triazólico e pirimidínico. Em 175,0 ppm o sinal referente ao C2 da pirimidina, em 165,7 ppm o C4 da pirimidina, em 156,8 ppm um quarteto referente ao C6 com ²J_{C-F} = 36,6 Hz, devido ao acoplamento do átomo de carbono com os átomos de flúor. Em 148,6 e 120,6 ppm os carbonos triazólicos sendo o mais desblindado o ligado ao substituinte fenila (C9) e o outro o carbono hidrogenado (C8). Os sinais relativos ao anel aromático apareceram na faixa de 130,0–125,8 ppm. Em 119,9 e 109,1 ppm pode se observar dois quartetos referentes ao CF₃ (¹J_{C-F} = 275,7 Hz) e C5 (³J_{C-F} = 2,6 Hz) respectivamente. Em 54,2 ppm o C7 e 14,2 ppm o SCH₃.

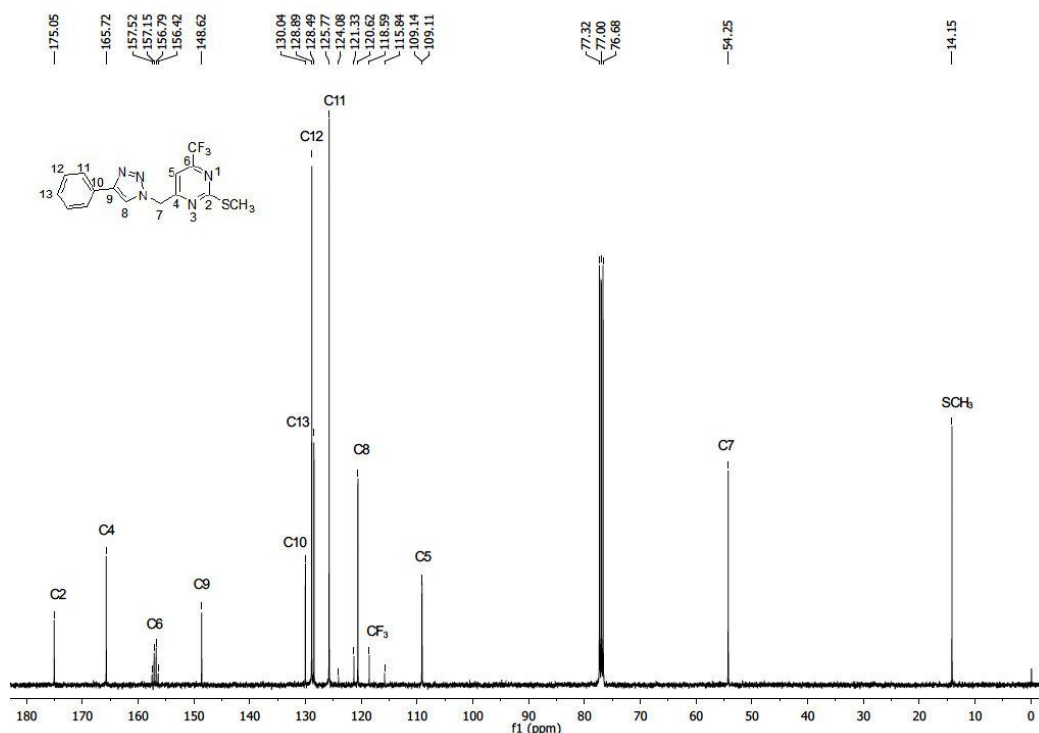
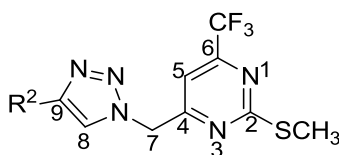


Figura 29: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **16**, em CDCl_3 a 100 MHz.

Na Tabela 16 estão demonstrados os deslocamentos químicos para os hidrogênios e carbonos dos compostos **15-19**. Os efeitos no H e C do anel triazólico são os mesmos discutidos na Tabela 13, não se observou mudanças notórias. O substituinte do triazol ocasionou pouca variação nos deslocamentos do anel pirimidínico, por exemplo, observou-se que grupo alquil (**19**) blinda o C2, C5, C6, porém desblinda o C4.

Tabela 16: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das pirimidinas **15-19**.^[a]



Comp.	H5	H7	H8	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C9	CF ₃
15	7,02	5,63	7,71	174,7	165,6	109,1	156,6	55,5	123,4	148,3	119,8
16	7,05	5,67	7,93	175,1	165,7	109,1	157,0	54,3	120,6	148,6	120,0
17	7,05	5,65	7,79	175,0	165,9	109,1	157,0	54,3	119,7	148,5	120,0
18	7,12	5,72	8,08	175,3	165,2	109,3	157,1	54,4	122,0	146,8	120,0
19	6,93	5,61	7,45	174,8	166,2	108,9	156,8	54,0	121,7	149,3	119,9

^[a] R² = CH₂OH (**15**), C₆H₅ (**16**), 4-OCH₃C₆H₄ (**17**), 4-CNC₆H₄ (**18**), C₄H₉ (**19**).

No espectro de massas, no modo impacto de elétrons (EI), pode ser observado na Figura 30. Onde foi possível a visualização do íon molecular com razão massa-carga (m/z 351), o pico base com m/z 308 referente a perda ($M^+ - 43$). As demais fragmentações acontecem no núcleo triazólico e já foram demonstradas no Esquema 59.

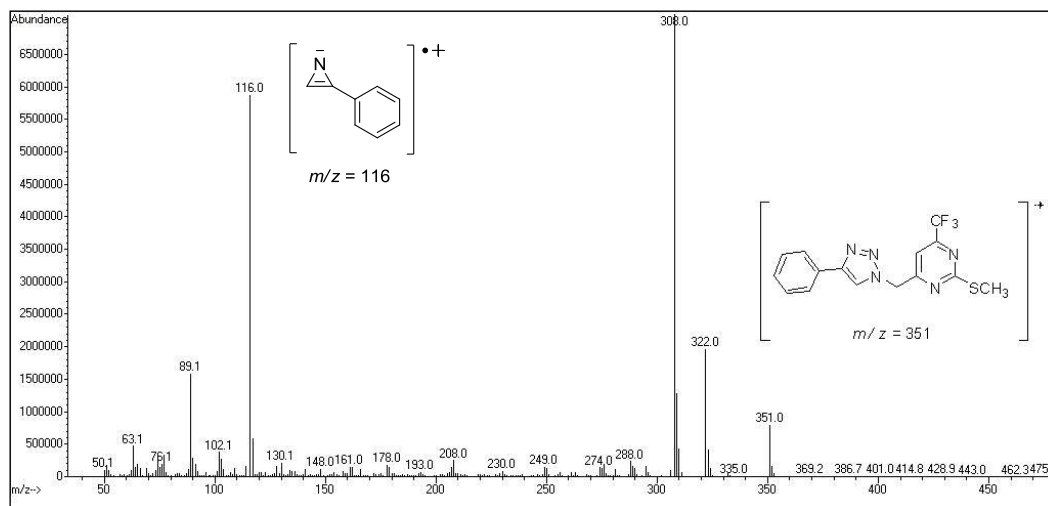
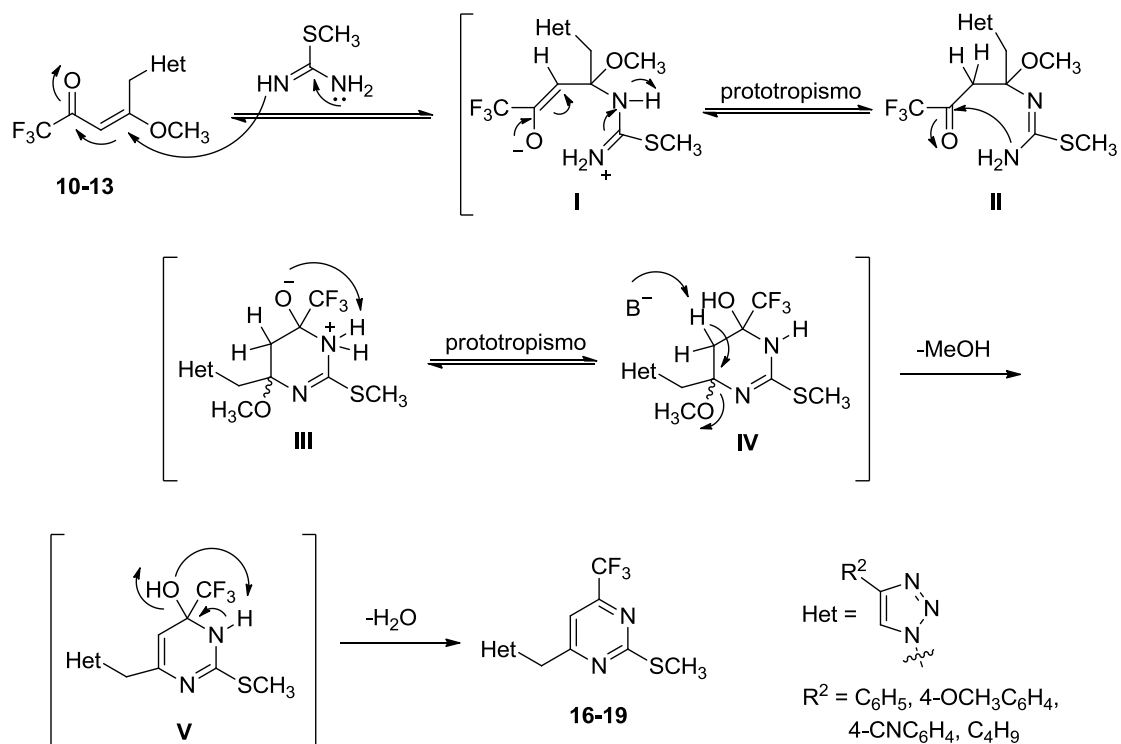


Figura 30: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **16**.

3.5.1.2. Mecanismo proposto para formação dos compostos **16-19**

O mecanismo para formação dos compostos **16-19** foi proposto com base em artigos científicos publicados por Zanatta e col.^{6b} Conforme ilustra o Esquema 61, o mecanismo possivelmente teria início com o ataque nucleofílico do nitrogênio (N-H) ao carbono-4 do composto **10-13**, resultando na formação dos intermediários de cadeia aberta **I** e **II**. Em seguida, o intermediário **II** sofreria uma ciclização intramolecular, com o ataque do nitrogênio a carbonila vizinha ao grupo -CF₃, proporcionando a formação do intermediário de cadeia fechada **III** que através do prototropismo gera o tetraidropirimidinol **IV**. Devido às condições básicas ocorre a eliminação de metanol e água e consequentemente a formação das pirimidinas **16-19**.



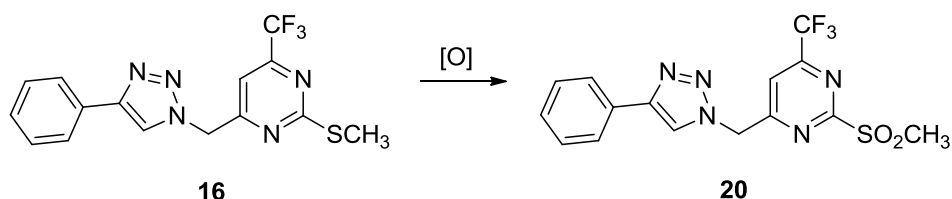
Esquema 61.

3.5.2. Derivatização no anel pirimidínico dos compostos **16** e **19**

3.5.2.1. Obtenção das sulfonas **20** e **21**

As pirimidinas **16** e **19** (com o substituinte no triazol fenil e butil respectivamente) foram escolhidas para serem utilizadas em reações de oxidação do grupamento SCH_3 . Entre os agentes oxidantes mais utilizados para a oxidação encontram-se o ácido *m*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA),⁸² Oxone[®] ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$)^{83,84} e peróxido de hidrogênio (H_2O_2).¹⁰⁵ Realizou-se a oxidação da pirimidina **16** com *m*-CPBA e Oxone em diferentes condições reacionais, a fim de verificar o melhor método, esses dados podem ser observados na Tabela 17.

¹⁰⁵ Ahern, T. P.; Fong, H. O.; Langler, R. F.; Mason, P. M. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 878.

Tabela 17: Condições reacionais para oxidação da pirimidina **16**.^[a]

Ensaio	Oxidante	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^[b]
1	<i>m</i> -CPBA	CHCl ₃	30	8	44
2	<i>m</i> -CPBA	CHCl ₃	30	16	70 ^[c]
3	Oxone	CHCl ₃ / H ₂ O	30	16	^[d]
4	Oxone	CHCl ₃ / H ₂ O	Refluxo	16	57 ^{[c],[d]}
5	Oxone	MeOH/ H ₂ O	30	8	60 ^[c]
6	Oxone	MeOH/H ₂ O	30	16	82
7	Oxone	MeOH/H ₂ O	Refluxo	16	66 ^[c]

^[a]Condições reacionais: 1 mmol do composto **16**, quando utilizado *m*-CPBA (3 mmol) e Oxone (2 mmol); ^[b]Rendimento do produto isolado; ^[c]Formação de subprodutos; ^[d]Material de partida.

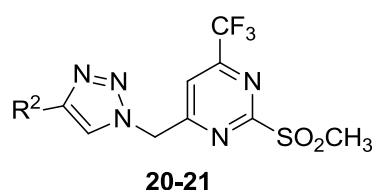
Pode se observar na tabela acima que ocorreu a formação da sulfona com os dois agentes oxidantes, porém em alguns casos ocorreu a formação de subprodutos ou sobra do material de partida. O uso do *m*-CPBA requer que o solvente utilizado seja anidro, e os processos de isolamento e extração necessitam de cuidados para que o *m*-CPBA seja totalmente removido. Na reação com Oxone, a utilização de água no meio reacional é necessária para solubilizar o agente oxidante, que é um sal e pouco solúvel em solventes de baixa polaridade.

Com base no trabalho de Swarbrick e col.,⁸⁴ os quais realizaram a oxidação do grupamento metiltio com Oxone em uma mistura de MeOH/H₂O (1:1) por 16 horas a temperatura ambiente. Realizou-se esse procedimento e como pode ser observado na tabela acima, foi o melhor resultado encontrado para obtenção da sulfona **20**. Posteriormente, testamos o mesmo experimento para a obtenção da sulfona **21** (substituinte no triazol igual a butil) e a mesma foi obtida com sucesso e bom rendimento.

A metodologia para obtenção das sulfonas **20-21** ocorre primeiramente com a solubilização da pirimidina de partida em metanol, em um segundo momento é adicionado a água e 2 equivalentes de Oxone, a reação permanece

sob agitação constante a temperatura ambiente por 16 horas. O isolamento do produto é realizado mediante evaporação do metanol e extração com clorofórmio e água. Os produtos foram obtidos na forma sólida, a sulfona **20** foi recristalizada com uma mistura de clorofórmio/hexano (1:1) e, a sulfona **21** através de coluna cromatográfica com gel de sílica utilizando uma mistura de acetato de etila e hexano (1:1). Na Tabela 18, estão listadas as características físicas, rendimentos e dados de Análise Elementar.

Tabela 18: Características físicas dos compostos **20-21**.



Produto	R ²	Aspecto	Rend. (%)	P. F. (°C)	A.E. (%) Calc./Exp.
20	C ₆ H ₅	Sólido bege	82	140 – 141	C 47,00; H 3,16; N 18,27
21	C ₄ H ₉	Sólido marrom claro	79	84 – 86	C 42,97; H 4,44; N 19,27 C 43,68; H 4,65; N 18,03

Os compostos **20-21** foram identificados e caracterizados através de técnicas de RMN de ¹H e ¹³C, CL-EM, Análise Elementar e ponto de fusão. A sulfona **21** foi escolhida para apresentar o padrão espectral da série. Na Figura 31, tem-se o espectro de RMN de ¹H onde pode se observar em 7,53 ppm, um simpleto com integração de um hidrogênio referente ao hidrogênio triazólico (H8). Em 7,48 ppm, um simpleto com integração igual a um, referente ao hidrogênio do anel pirimidínico (H5). O CH₂ (H7) que liga os dois heterociclos, aparece como um simpleto, em 5,85 ppm. O sinal referente a metila ligada a sulfona (SO₂CH₃), aparece em 3,41 ppm, na forma de um simpleto com integração de três hidrogênios, mais desblindado com relação ao SMe que aparecia em 2,54 ppm. Os sinais da butila ligada ao anel triazólico aparecem na região de 2,79–0,93, onde em 2,77 ppm tem se um tripleto, com *J* = 7,7 Hz e integração de dois hidrogênios, referente ao H10. Dois multipletos são observados na região de 1,73–1,65 ppm e 1,43–1,37 ppm, com integração de dois hidrogênios cada, referentes ao H11 e H12 respectivamente e, em 0,95

ppm, um tripleto com $J = 7,3$ Hz e integração de três hidrogênios, referente ao H13.

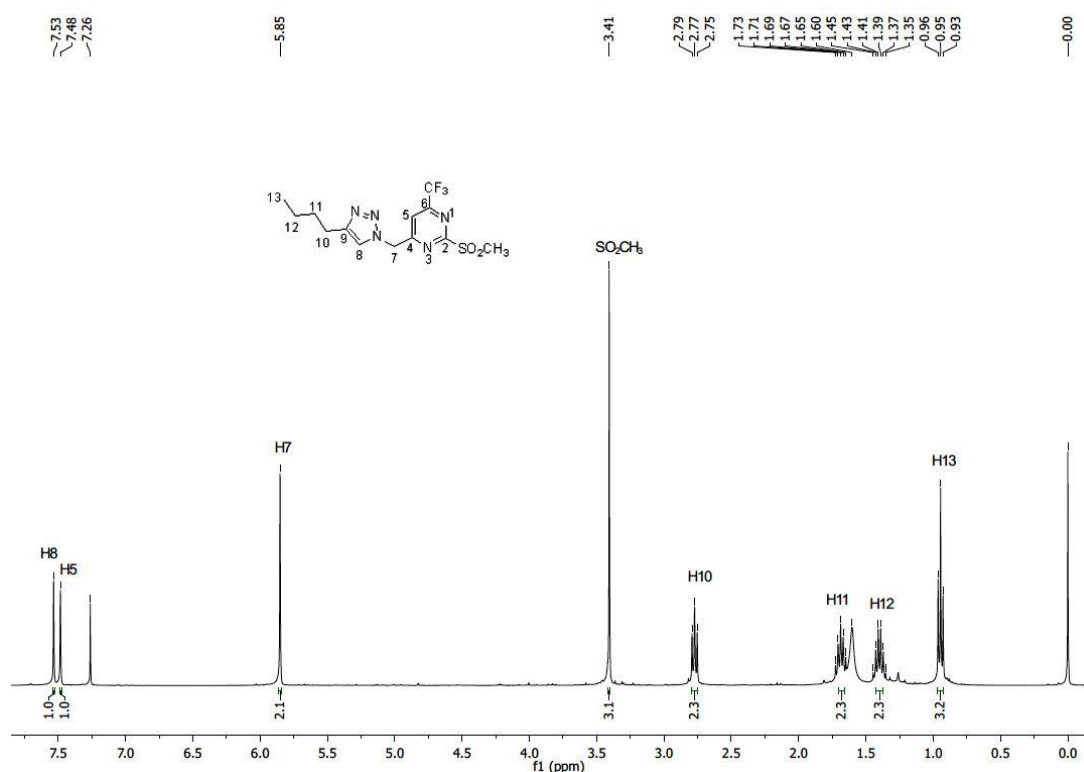


Figura 31: Espectro de RMN de ^1H do composto **21**, em CDCl_3 a 400 MHz.

No espectro de RMN de ^{13}C totalmente desacoplado, na Figura 32, pode se observar em 170 ppm o sinal referente ao C4 da pirimidina, em 166,3 ppm o C2 da pirimidina, em 157,9 ppm um quarteto referente ao C6 com $^2J_{\text{C-F}} = 38$ Hz, devido ao acoplamento do átomo de carbono com os átomos de flúor. Em 149,7 e 122,0 ppm os carbonos triazólicos sendo o mais desblindado o ligado ao substituinte butila (C9) e o outro o carbono hidrogenado (C8). Em 119,4 nota-se um quarteto referente ao CF_3 com $^1J_{\text{C-F}} = 275,7$ Hz. O C5 aparece em 117,4 ppm e o CH_2 (C7) que liga os dois heterociclos em 53,8 ppm. Em 39 ppm o sinal da metila ligada a sulfona e na região de 31,1–13,6 ppm os carbonos alquílicos do substituinte butila do triazol.

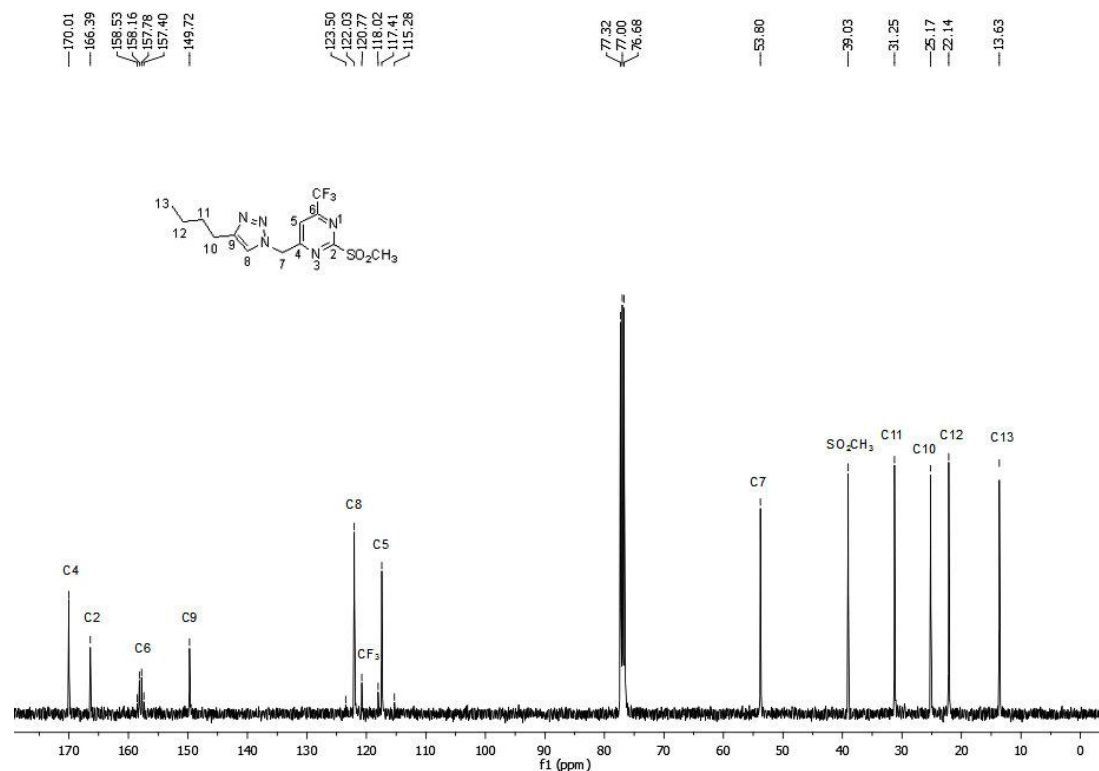


Figura 32: Espectro de RMN de ¹³C do composto **21**, em CDCl₃ a 100 MHz.

Para atribuição correta do C-2 e C-4 do anel pirimidínico, foi utilizada a técnica bidimensional de HMBC (Figura 33). A atribuição do C2 foi realizada a partir da correlação com a metila ligada a sulfona. O C4 foi atribuído de acordo com a sua correlação com o H7 e H5. Através do HMBC verificou-se que o C10 do substituinte butil blindou com relação ao C11. E as atribuições destes carbonos foram realizadas pelas correlações do C10 com H11 e H12, e o C11 com H10, H12 e H13 (Figura 34).

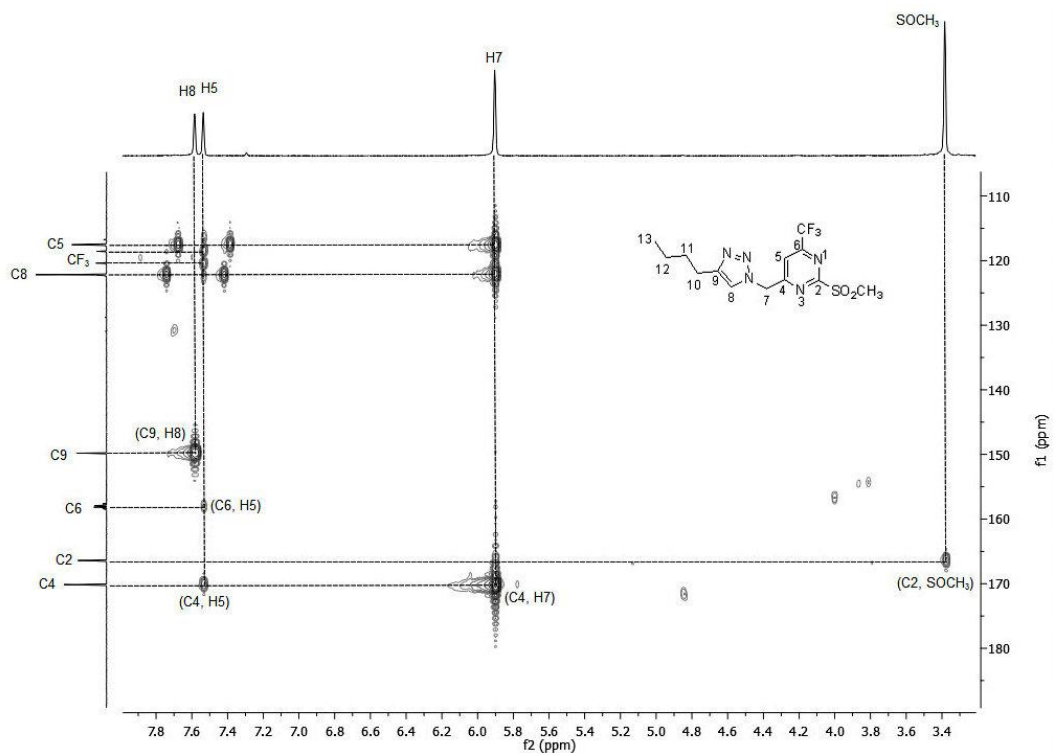


Figura 33: Espectro de HMBC expandido (3,3 – 7,8 ppm) para o composto **21**, em CDCl₃ a 151 MHz.

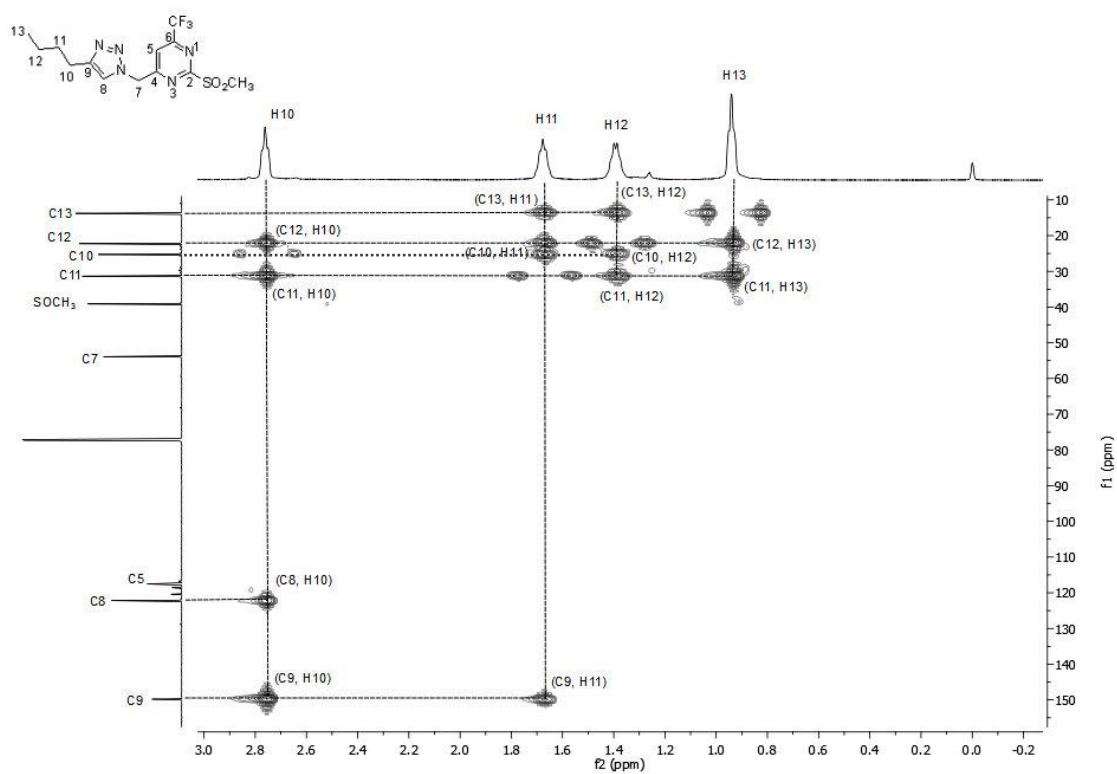


Figura 34: Espectro de HMBC expandido (0 – 3,0 ppm) para o composto **21**, em CDCl₃ a 151 MHz.

Na Tabela 19 estão demonstrados os deslocamentos químicos para os hidrogênios e carbonos dos compostos **20-21**. As diferenças de deslocamento observadas entre os dois compostos deve-se ao fato que a amostra do composto **20** foi preparada em DMSO- d_6 .

Tabela 19: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das sulfonas **20-21**.

Comp.	H5	H7	H8	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C9	CF ₃
20	8,32	6,13	8,66	165,7	169,8	119,1	155,5	53,2	122,9	146,7	119,9
21	7,48	5,85	7,52	166,4	170,0	117,4	158,0	53,8	122,0	149,7	119,4

^[a]R² = C₆H₅ (**20**), C₄H₉ (**21**)

3.5.2.2. Obtenção das 2-aminopirimidinas **22** e **23**

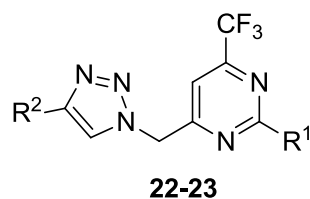
Pirimidinas com grupos de saída apropriados e com grupos retiradores de elétrons para estabilizar o intermediário, podem sofrer reações de substituição nucleofílica aromática (S_NAr). Assim, o grupamento metil sulfonil presente na posição 2 das pirimidinas **20** e **21**, é um bom grupo de saída, e pode ser facilmente substituído por aminas gerando 2-aminopirimidinas. Com base no trabalho de Swarbrick e col.⁸⁴, os quais realizaram a substituição deste grupamento por aminas, utilizando 5 equivalentes da amina, acetonitrila como solvente e temperatura de 140°C em um período de 2-6 horas. Realizou-se algumas modificações como: uso de 3 equivalentes da amina e temperatura de 100°C e com isso obteve-se o produto desejado. O tempo reacional foi acompanhado através de CCD.

Foram utilizadas diferentes aminas, primária e secundária e, diferentes substituintes, as mesmas podem ser verificadas na Tabela 20. Observou-se que para a maioria das aminas utilizadas, foi necessário um curto tempo reacional de 2 horas. No entanto, quando foi utilizada a *p*-anisidina, o tempo foi de 5 horas. Ao utilizar a anilina e a 4-cloroanilina não se observou a substituição, nem a utilização de trietilamina como base acarretou na formação da 2-aminopirimidina esperada, isso ocorre devido às aril aminas apresentarem uma menor basicidade e nucleofilicidade quando comparada as alquilaminas.

O procedimento para a obtenção das 2-aminopirimidinas foi realizado através da solubilização da sulfona de partida em acetonitrila e posterior adição de 3 equivalentes de amina. A reação foi aquecida a 100°C por 2 ou 5h, dependendo da amina utilizada. Decorrido o tempo reacional, o isolamento do

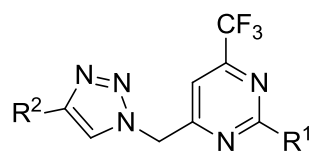
produto foi realizado a partir da evaporação do solvente e extração com clorofórmio, solução 1 mol/L de HCl e água destilada. Os produtos da série **22**, com substituinte fenila no triazol, foram purificados por recristalização com uma solução de clorofórmio e hexano (1:1) e todos foram obtidos na forma sólida. Os produtos da série **23**, com substituinte butila no triazol, foram purificados com coluna cromatográfica com gel de sílica utilizando uma mistura de acetato de etila e hexano (3:7) como eluente, alguns produtos foram obtidos na forma sólida e outros na forma de óleo como pode ser observado na Tabela 20. Para ambas as séries **22** e **23** foram obtidos bons rendimentos, no entanto, quando foi utilizada a *p*-anisidina o rendimento foi menor, 72 e 70% respectivamente, isso é devido a essas aminas serem menos reativas que as demais utilizadas. As características físicas, rendimentos e dados de Análise elementar ou EMAR podem ser verificados na Tabela 20.

Tabela 20: Características físicas dos compostos **22-23**.^[a]



Produto	Amina (R ¹)	Aspecto	Rend. (%)	P. F. (°C)	A.E. (%) ou EMAR Calc./Exp.
22b	Morfolina	Sólido branco	79	178 – 180	C 55,38; H 4,39; N 21,53
22h	Butilamina	Sólido marrom claro	93	106 – 108	C 57,44; H 5,09; N 22,33 C 57,01; H 4,90; N 22,26
22k	Benzilamina	Sólido branco	90	144 – 145	C 61,46; H 4,18; N 20,48 C 60,00; H 3,97; N 19,62
22l	Fenetilamina	Sólido amarelo	88	149 – 150	C 62,26; H 4,51; N 19,80 C 60,16; H 4,50; N 19,76
22s	<i>p</i> -Anisidina	Sólido marrom	72	176 – 178	C 59,15; H 4,02; N 19,71 C 58,19; H 4,20; N 19,15

^[a] R² = C₆H₅ (**22**), C₄H₉ (**23**).

Tabela 20: Características físicas dos compostos **22-23** (continuação).^[a]**22-23**

Produto	Amina (R ¹)	Aspecto	Rend. (%)	P. F. (°C)	A.E. (%) ou EMAR Calc./Exp.
23b	Morfolina	Sólido marrom claro	80	84 – 85	C 51,89; H 5,71; N 22,69 C 51,51; 5,93; N 21,28
23h	Butilamina	Óleo amarelo	94	-	Calc. Para C ₁₆ H ₂₃ F ₃ N ₆ : [M+H] ⁺ 357,2014 Encontrado: 357,2005
23k	Benzilamina	Óleo amarelo	90	-	Calc. Para C ₁₉ H ₂₁ F ₃ N ₆ : [M+H] ⁺ 391,1858 Encontrado: 391,1862
23l	Fenetilamina	Sólido amarelo	86	69 – 70	C 59,40; H 5,73; N 20,78 C 59,93; H 5,27; N 19,86
23s	<i>p</i> -Anisidina	Sólido marrom	70	97 – 99	C 56,15; H 5,21; N 20,68 C 56,83; H 5,03; N 21,48

^[a] R² = C₆H₅ (**22**), C₄H₉ (**23**).

Os compostos **22-23** foram identificados e caracterizados através de técnicas de RMN de ¹H e ¹³C, CG-EM ou CL-EM, Análise Elementar ou EMAR e ponto de fusão quando obtido na forma sólida. A 2-aminopirimidina **22b** foi escolhida para apresentar o padrão espectral da série. No espectro de RMN de ¹H, na Figura 35, pode se observar o hidrogênio triazólico (H8) em 7,86 ppm na forma de um simpleto. Na região de 7,85–7,33 ppm, os sinais da fenila ligada ao triazol, os quais apresentam-se na forma de um duplete e dois tripletos, com integração de 1, 2 e 2 hidrogênios e *J* = 7,3, 7,6 e 7,4 Hz, referentes aos H11, H12 e H13 respectivamente. O hidrogênio do anel pirimidínico (H5), na forma de um simpleto e integração de 1 hidrogênio, em 6,59 ppm. Em 5,54 ppm um simpleto com integração de 2 hidrogênios, referente ao CH₂ (H7) que liga os dois heterociclos. E os sinais da morfolina podem ser observados na forma de 2 tripletos em 3,83 e 3,73 ppm, com *J* = 4,4 Hz, os H14 e H15 respectivamente.

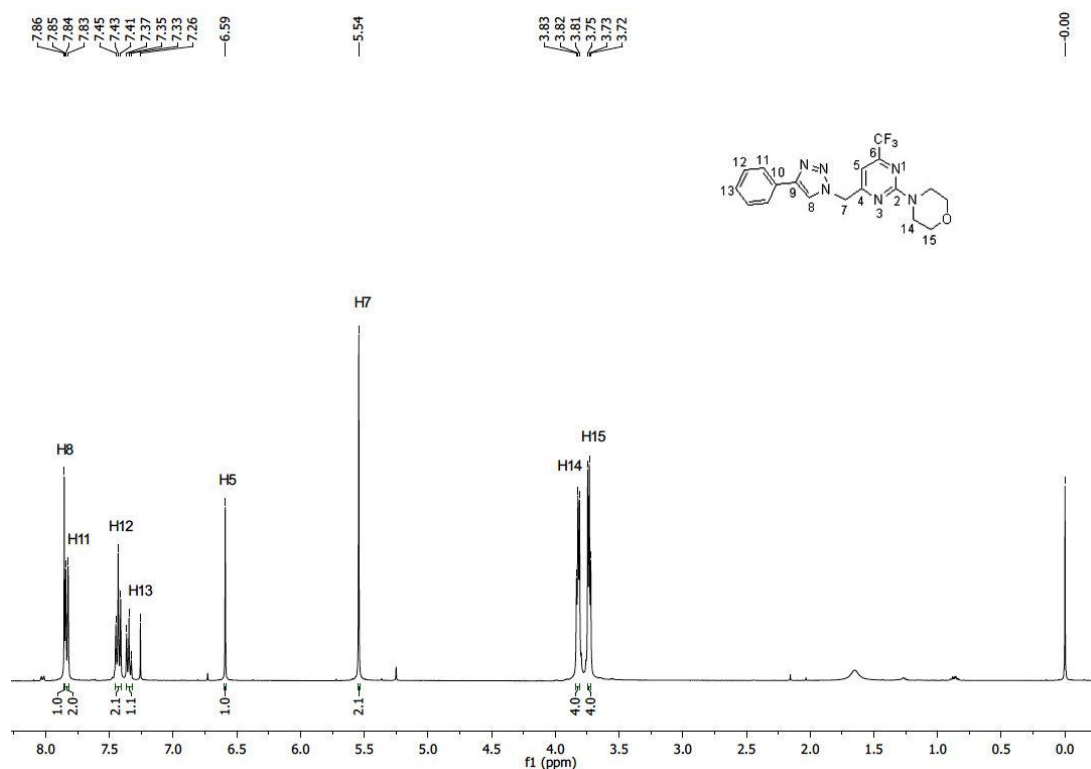


Figura 35: Espectro de RMN de ¹H do composto **22b**, em CDCl₃ a 400 MHz.

Na Figura 36, tem-se o espectro de RMN de ¹³C totalmente desacoplado, onde pode se observar em 166,1 ppm o sinal referente ao C4 da pirimidina, em 161,4 ppm o C2 da pirimidina, em 157,8 ppm um quarteto referente ao C6 com ²J_{C-F} = 35,9 Hz, devido ao acoplamento do átomo de carbono com os átomos de flúor. Em 148,7 e 120,4 ppm os carbonos triazólicos sendo o mais desblindado o ligado ao substituinte fenila (C9) e o outro o carbono hidrogenado (C8). Os carbonos da fenila são observados em 130,30, 128,91, 128,42, 125,80 ppm, referentes ao C10, C12, C13 e C11 respectivamente. Dois quartetos podem ser verificados em 120,3 e 102,0 ppm, com ¹J_{C-F} = 275,5 Hz e ³J_{C-F} = 2,5 Hz, referentes ao CF₃ e C5. O CH₂ (C7) que liga os dois heterociclos em 54,6 ppm. E os carbonos da morfolina em 65,5 ppm o C15 e 44,2 ppm o C14.

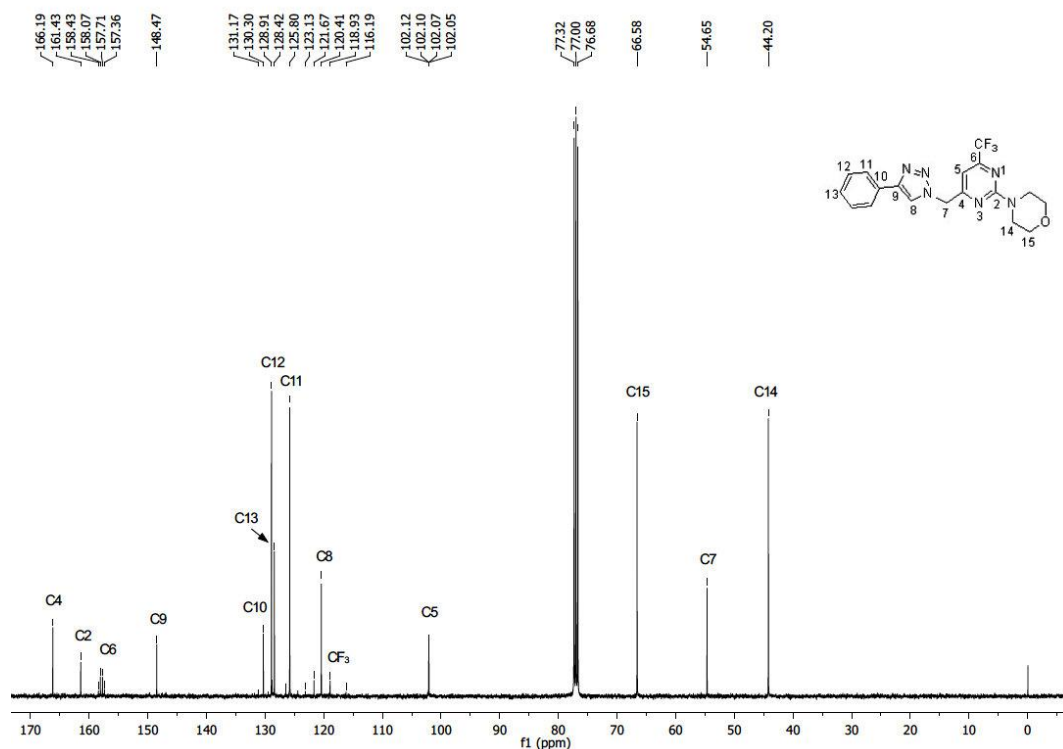
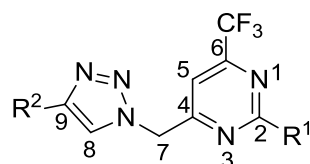


Figura 36: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **22b**, em CDCl_3 a 100 MHz.

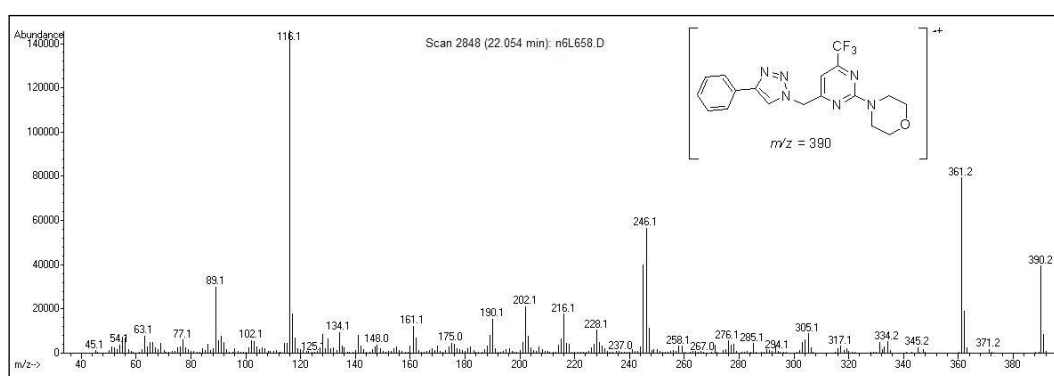
Na Tabela 21 estão demonstrados os deslocamentos químicos para os hidrogênios e carbonos dos compostos **22-23**. As variações nos deslocamentos observados para o composto **22s** devem-se ao fato que a amostra foi preparada em $\text{DMSO}-d_6$. Além disso, os efeitos da mudança do substituinte do triazol não causaram muitos efeitos. Os substituintes na posição 2 da pirimidina ocasionaram algumas alterações no deslocamento, por exemplo, o grupo butil provocou a desblindagem do C2. O substituinte aril (*p*-anisidina) acarretou na blindagem do C2 e desblindagem do C5. O substituinte morfolina afetou na desblindagem da C2.

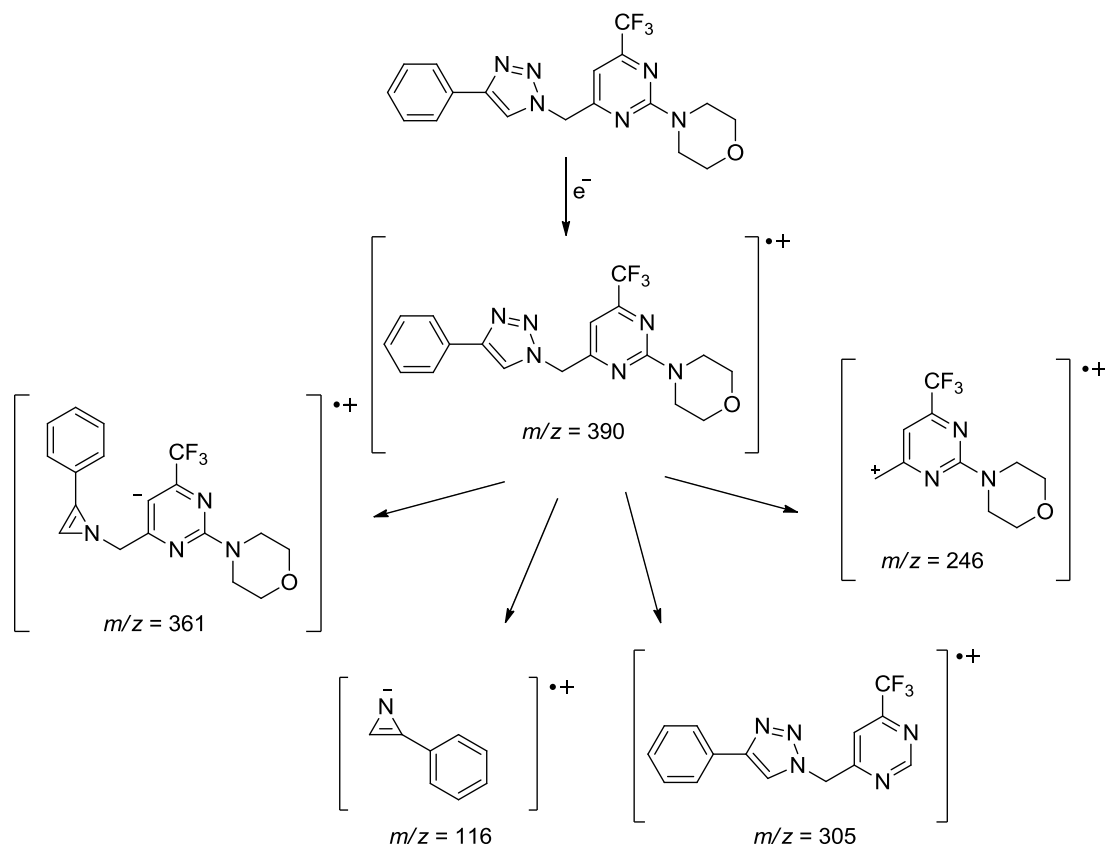
Tabela 21: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das 2-aminopirimidinas **22-23**.^[a]

Comp.	H5	H7	H8	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C9	CF ₃
22b	6,59	5,54	7,86	161,4	166,2	102,1	157,9	54,7	120,4	148,5	120,3
22h	6,61	5,52	7,89	162,6	166,3	102,6	158,0	54,6	120,7	148,4	120,4
22k	6,68	5,51	7,81	162,4	166,5	103,4	158,2	54,5	120,6	148,5	120,3
22l	6,61	5,49	7,87	162,4	166,4	102,9	158,0	54,5	120,7	148,4	120,3
22s	7,16	5,84	8,65	158,8	167,9	103,9	155,5	54,9	120,9	146,6	120,5
23b	6,49	5,46	7,36	161,2	166,6	101,9	157,5	54,3	121,8	149,0	120,3
23h	6,49	5,48	7,43	162,4	167,0	102,3	157,8	54,4	121,8	149,2	120,3
23k	6,55	5,44	7,31	162,3	167,0	103,2	158,0	54,4	121,6	149,2	120,3
23l	6,51	5,44	7,37	162,4	167,0	102,9	158,0	54,4	121,6	149,3	120,3
23s	6,67	5,51	7,39	160,3	167,1	104,3	157,9	55,4	121,8	149,3	120,3

^[a] R¹ = morfolina (**b**), butilamina (**h**), benzilamina (**k**), fenetilamina (**l**), *p*-anisidina (**s**);
R² = C₆H₅ (**22**), C₄H₉ (**23**).

O espectro de massas do composto **22b**, na Figura 37, apresentou uma série de fragmentos ionizados sob impacto de elétrons a 70 eV. No qual, foi possível a visualização do íon molecular (M⁺, $m/z = 390$), confirmando a estrutura do composto. Além disso, o espectro apresentou como fragmentos principais um pico com relação m/z referente a perda de N₂ no anel triazólico, um pico com relação m/z 305 referente a perda do substituinte amina (morfolina) e um pico base com relação m/z 116 referente a azirina. No Esquema 62 pode se observar as principais fragmentações.

**Figura 37:** Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **22b**.



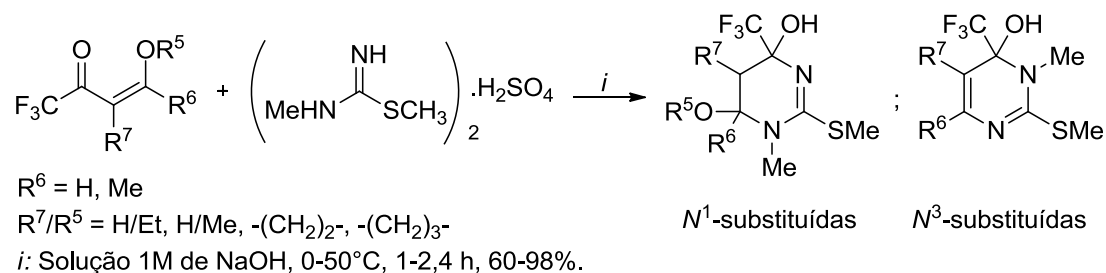
Esquema 62.

3.5.3. Reações do composto **10** com sulfatos de 2-metilisotiureias 1-substituídos

Em 2010, Zanatta e col.¹⁰⁶ relataram a reação de ciclocondensação de enonas trifluormetiladas com o dinucleófilo sulfato de 1-metil-2-metilisotiureia na presença de solução 1 mol/L de NaOH, conforme Esquema 63. Onde, os autores observaram que os substituintes das enonas (R , R^1 e R^2) tiveram grande influência na formação dos produtos N^1 e N^3 -metilados, da seguinte maneira: quando a reação foi realizada empregando as 4-alcoxivinil trifluormetil cetonas que apresentaram $R^1 = H$ foram obtidas somente as tetraidropirimidinas N^1 -metiladas. Entretanto, quando a reação foi realizada utilizando a enona em que $R^1 = Me$, foi obtida somente a diidropirimidina N^3 -metilada. Com base neste trabalho, resolvemos investigar a reação entre o composto **10** e 2-metilisotiureias 1-substituídas. Os sulfatos de 2-metilisotiureia 1-substituídos

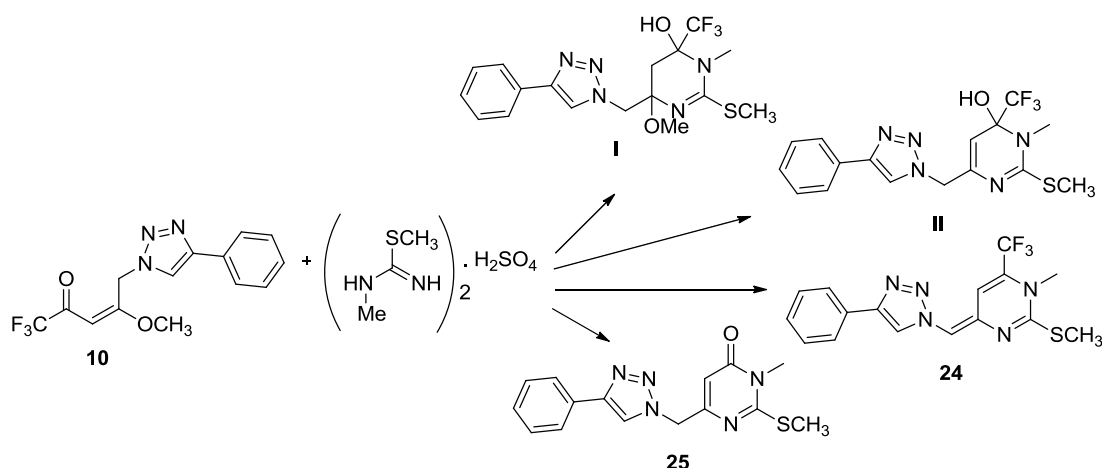
¹⁰⁶ Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Silva, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 1234.

foram obtidos a partir da reação de S-metilação da tioureia correspondente (comercial) por dimetilsulfato.¹⁰⁷



Esquema 63.

Em um primeiro momento, realizou-se a reação do composto **10** com o sulfato de 1-metil-2-metilisotiureia, solução 1 mol/L de Na_2CO_3 , em uma proporção 1:2:2 respectivamente, por 1 hora a temperatura ambiente. Esta condição empregada foi baseada em um trabalho recente do nosso grupo de pesquisas.¹⁰³ Através dela, observou-se que o material de partida não havia sido consumido em sua totalidade além disso, verificou-se a formação do composto **I**, o 3,4,5,6-tetraidropirimidin-4-ol, em uma proporção (1:1) no espectro de RMN de ^1H , conforme Esquema 64. Realizou-se uma variedade de testes reacionais, os quais podem ser analisados na Tabela 22, e observou que além do composto **I** ocorreram a formação de mais 3 produtos diferentes, 3,4-diidropirimidin-4-ol (**II**), 1,4-diidropirimidina (**24**) e 4-pirimidinona (**25**) como demonstrado no Esquema 64.



Esquema 64.

¹⁰⁷ Blatt, A. H. *Organic Synthesis*, New York, **1943**, vol. II, p. 411.

Tabela 22: Condições reacionais testadas para a reação do composto **10** com sulfato de 1-metil-2-metilisotioureia.^[a]

Ensaio	Base	Solvente ^[b]	Tempo (h)	Temp. (°C)	Produto ^[c]	Rend. ^[d] (%)
1	Na ₂ CO ₃	-	1	30	10 + I	1:1 ^[c]
2	Na ₂ CO ₃	-	3	30	II + 24	1:0,3 ^[c]
3	NaOH	-	3	30	II + 24^[e]	1:0,3 ^[c]
4	Na ₂ CO ₃	MeOH	1	30	I	77
5	Na ₂ CO ₃	CHCl ₃	3	Refluxo	II	83
6	Na ₂ CO ₃	EtOH	3	Refluxo	24 + 25	0,4:1 ^[c]
7	Na ₂ CO ₃	CH ₃ CN	3	Refluxo	25	70
8	Na ₂ CO ₃	-	3	60	24 + 25	1:0,2 ^[c]
9	Na ₂ CO ₃	-	3	100	24 + 25	1:0,2 ^[c]
10	Na ₂ CO ₃	-	3	150	24^[e]	70
11	NaOH	-	3	150	24	79

^[a]**Condições reacionais:** 0,5 mmol do composto **10**, 1 mmol do sulfato de 1-metil-2-metilisotioureia, 1 mL de solução 1 mol/L da base; ^[b]Volume de solvente 1 mL (ensaio 4), 4 mL (ensaios 5, 6 e 7); ^[c] Proporção dos produtos obtidos e determinados por RMN de ¹H, através da integração dos sinais; ^[d]Rendimento do produto isolado; ^[e]Muitas impurezas no espectro de RMN de ¹H.

Após verificar que no ensaio 1 houve recuperação do material de partida, como citado anteriormente, utilizou-se uma pequena quantidade de solvente (1 mL) para solubilização do composto **10** (ensaio 4) e novamente observou-se a formação do composto **I**. Além do metanol, também foram testados acetona e clorofórmio, mas os resultados foram similares. Após alguns dias observou-se que a coloração e aspecto do produto **I** haviam alterado, verificou-se no espectro de RMN de ¹H o desaparecimento dos sinais do composto **I** e surgimento de uma mistura de sinais do composto **II** e **24**. Realizou-se a reação com um tempo reacional de 3 horas, sem solvente, utilizando NaOH e Na₂CO₃ como base (ensaios 2 e 3) e, constatou-se que nos dois ensaios ocorreu a formação do composto **II** e **24**, em uma proporção 1:0,3, sendo que ao utilizar Na₂CO₃ o espectro de ¹H apresentou menos impurezas.

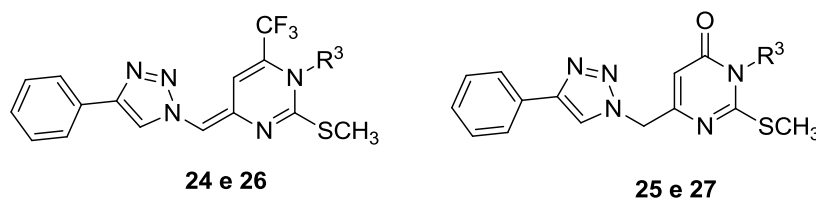
Procedeu-se a reação com diferentes solventes em temperatura de refluxo, onde o clorofórmio favoreceu o composto **II** (ensaio 5), o etanol a formação da mistura dos compostos **24** e **25** em uma proporção 0,4:1 (ensaio 6) e a acetonitrila o composto **25** (ensaio 7). O composto **II** apresentou a mesma característica averiguada para o **I**, onde se observou a mudança de cor do produto, também foi verificado que ao tentar purificar o composto **II** através

de coluna cromatográfica ou recristalização, o produto obtido após esses processos era o composto **24**. Dessa forma, concluiu-se que os compostos **I** e **II** são instáveis. Avaliou-se o aquecimento reacional, sem solvente orgânico, 3 temperaturas diferentes foram testadas (ensaios 8, 9 e 10), nas quais pode se observar que o aquecimento de 60 ou 100°C acarretou na formação da mistura dos compostos **24** e **25** em uma proporção (1:0,2). O aquecimento de 150°C favoreceu o produto **24**, no entanto ao utilizar Na₂CO₃ nesta temperatura foram observadas muitas impurezas no espectro de ¹H, que com a utilização de NaOH foram amenizadas (ensaio 11).

Dessa forma, após a análise da tabela acima, foi estabelecido que para obtenção do composto **24** a reação deve ser realizada com NaOH e aquecimento de 150°C (Método A) e, para o composto **25** refluxo de acetonitrila com Na₂CO₃ (Método B). O isolamento dos produtos foi realizado mediante extração com acetato de etila, solução de HCl 3% (v/v) e água destilada, quando utilizado solvente no meio reacional o mesmo foi evaporado antes de realizar a extração.

Verificou-se a reação do composto **10** com os sulfatos de 1-alil-2-metilisotioureia e 1-fenil-2-metilisotioureia. Quando se utilizou a tioureia com R³=alil, constatou-se a formação da 4-pirimidinona **27**, tanto no método A e B. Contudo, quando R³=fenil, observou-se a formação da 1,4-diidropirimidina **26**, tanto pelo método A como pelo método B, porém, o Método B apresentou melhor resultado que o A.

Estes compostos são de difícil purificação, tentativas de coluna cromatográfica e recristalização foram avaliadas, mas sempre alguma pequena impureza apareceu nos espectros de RMN de ¹H. Na Tabela 23, estão listados os produtos obtidos, assim como a metodologia utilizada, rendimentos e características físicas.

Tabela 23: Características físicas, metodologia utilizada e rendimentos dos compostos **24-27**.^[a]

Produto	R ³	Método ^[a]	Rend. (%)	Aspecto	P.F. (°C)	A.E. (%) ou EMAR Calc./Exp.
24	Me	A	79	Sólido verde	162 – 164	C 52,60; H 3,86; N 19,17 C 52,29; H 4,21; N 18,99
25	Me	B	70	Sólido marrom	138 – 140	C 57,49; H 4,82; N 22,35 C 56,98; H 4,98; N 21,67
26	Fenil	A e B^[b]	69	Sólido marrom	210 – 212	C 59,01; H 3,77; N 16,38 C 58,98; H 3,89; N 16,57
27	Alil	A e B^[b]	77	Óleo marrom	-	Calc. Para C ₁₇ H ₁₇ N ₅ OS: [M+H] ⁺ 340,1232 Encontrado: 340,1227

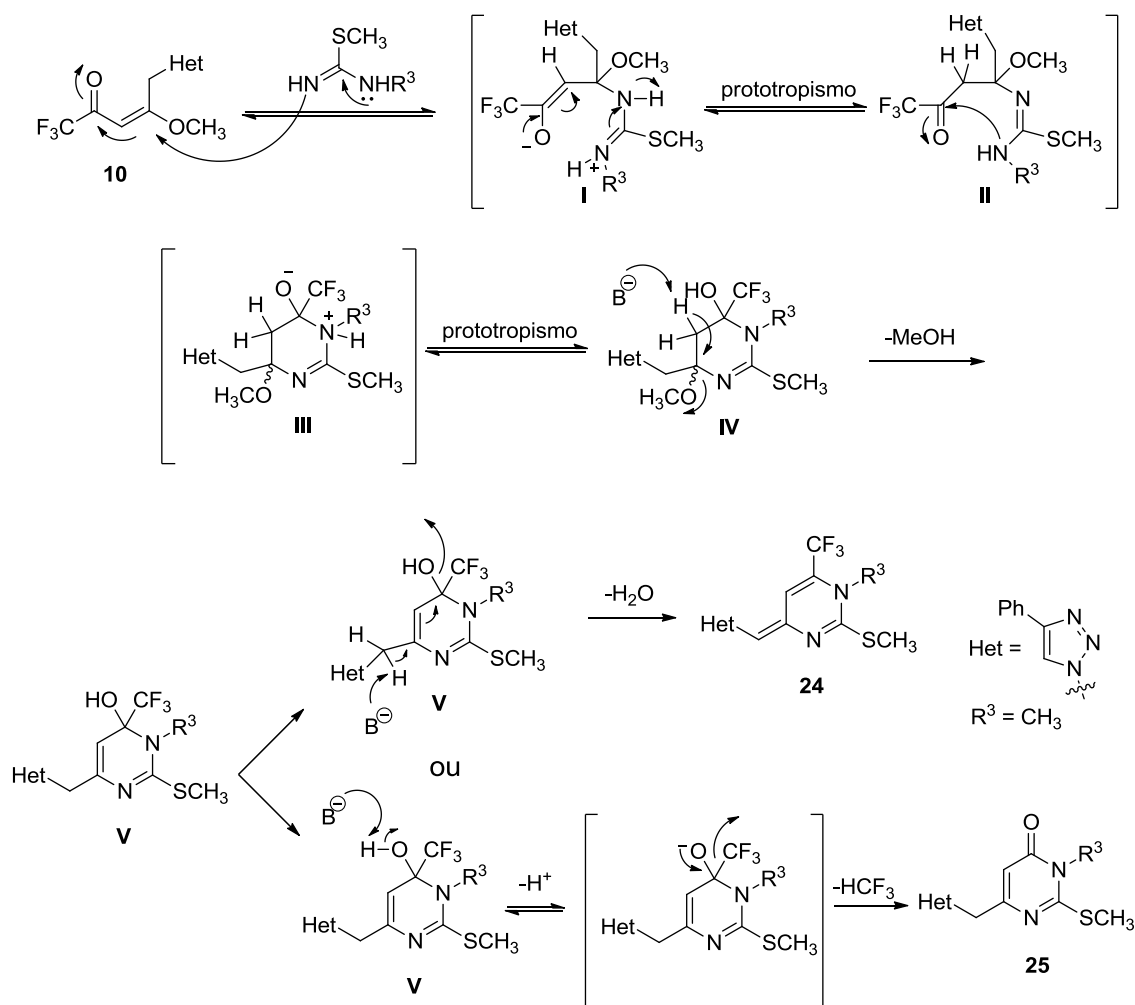
^[a] **Condições reacionais:** 0,5 mmol do composto **10**, 1 mmol do sulfato de 2-metilisotiureia 1-substituído, 1 mL da base; (**A**) sol. 1 mol/L NaOH, 150°C, 3h; (**B**) 4 mL CH₃CN, sol. 1 mol/L Na₂CO₃, refluxo, 3h; ^[b] Apresentou melhor resultado.

3.5.3.1. Mecanismo proposto para obtenção dos compostos **24-27**

Os mecanismos para a formação dos compostos **24,26** e **25,27** possuem as mesmas etapas iniciais. A proposta mecanística foi baseada em artigos científicos publicados por Zanatta e col.¹⁰⁸ conforme ilustra o Esquema 65, o mecanismo possivelmente tem início com o ataque nucleofílico do nitrogênio (N-H) ao carbono β do composto **10**, resultando na formação dos intermediários de cadeia aberta **I** e **II**. Em seguida, o intermediário **II** sofre uma ciclização intramolecular, com ataque do nitrogênio (N-R) a carbonila vizinha ao grupo -CF₃, proporcionando a formação do intermediário **III** de cadeia fechada o tetraidropirimidinol N³-substituído. No próximo passo do mecanismo, a base retira um dos hidrogênios ligado ao C-5 promovendo, por conseguinte, a eliminação do substituinte metóxido localizado no carbono 6 do anel pirimidínico, proporcionando a formação do intermediário 3,4-diidropirimidinol

¹⁰⁸ Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Silva, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 1234.

V, como relatado anteriormente esse intermediário não é estável. Devido a isso, através da abstração de um hidrogênio ácido entre os dois heterociclos do intermediário **V** e posterior deslocalização das cargas, ocorre a eliminação de uma molécula de água e formação do composto **24**. Outra proposta seria a abstração do hidrogênio ligado ao oxigênio, gerando um ânion, que a partir da deslocalização da carga acarreta na eliminação do CF_3 , o ânion CF_3 seria protonado para formação de HCF_3 , e assim ocorrendo a formação do composto **25**.



Esquema 65.

3.5.3.2. Identificação estrutural dos compostos **24-27**

A identificação espectroscópica dos compostos **24** e **26** foi feita através das técnicas de RMN de ¹H e ¹³C. Para exemplificar o padrão apresentando, escolheu-se os espectros do composto **24**, registrados em CDCl₃. Na Figura 38, tem se o espectro de ¹H, onde se pode observar em 8,95 ppm, um

simpleto, com integração de um hidrogênio, referente ao hidrogênio triazólico (H8). Os hidrogênios da fenila ligada ao triazol podem ser observados na forma de um duplete e dois tripletos, em 7,78, 7,39 e 7,29 ppm, com integração de 2, 2 e 1 hidrogênio e $J = 7,1, 7,9$ e $7,4$ Hz, referente aos H11, H12 e H13 respectivamente. Em 6,61 ppm, um simpleto com integração de um hidrogênio, referente ao H7. O hidrogênio da pirimidina pode ser observado em 6,05 ppm, na forma de um simpleto com integração de um hidrogênio. Por fim, dois simpletos, em 3,28 e 2,53 ppm, com integração de 3 hidrogênio cada, referente ao NCH_3 e SCH_3 respectivamente. Neste espectro realizado a 600 MHz, não se observou o acoplamento dos átomos de flúor do CF_3 com os átomos de hidrogênio da metila ligada ao nitrogênio, quando a mesma amostra foi analisada a 400 MHz, o acoplamento na forma de quarteto foi visualizado, com $^5J_{\text{H-F}} = 0,8$ Hz.

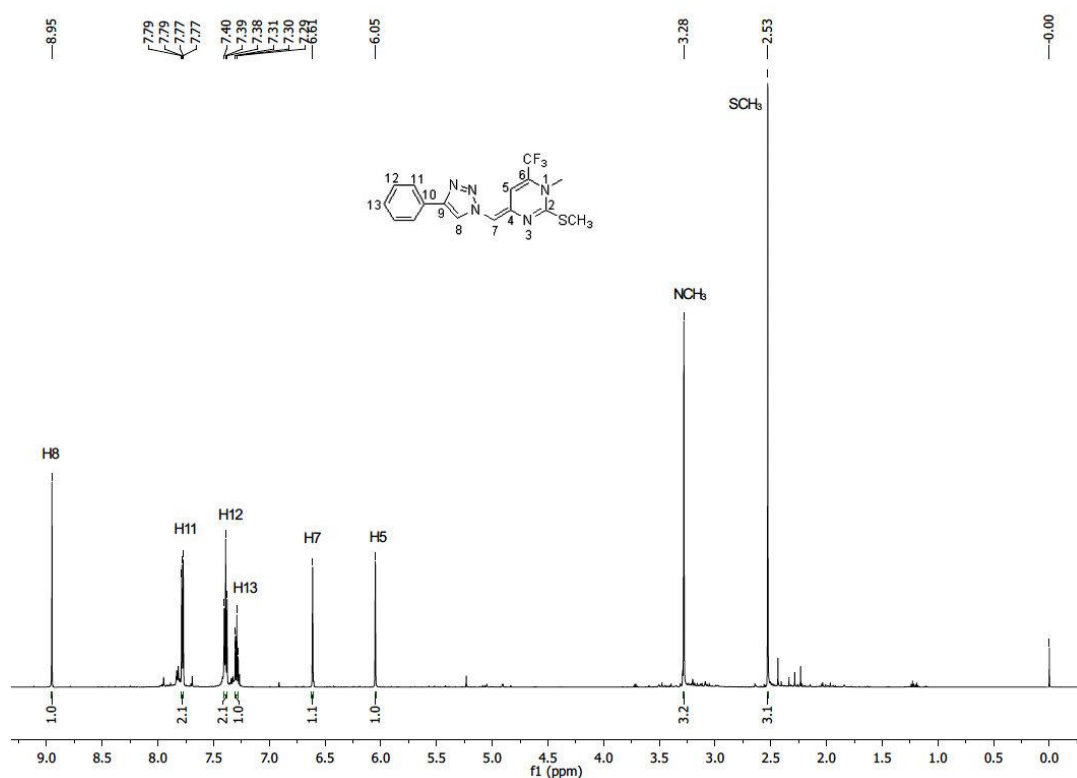


Figura 38: Espectro de RMN de ^1H do composto **24**, em CDCl_3 a 600 MHz.

O espectro de ^{13}C pode ser observado na Figura 39, o C2 do anel pirimidínico, é observado em 160,9 ppm. O carbono quartenário do anel triazólico (C9), pode ser visualizado em 146,3 ppm assim como, o C10 em 130,8 ppm, o C4 em 130,3 ppm. Um quarteto é observado em 130,6 ppm, com $^2J_{\text{C-F}} = 33,4$ Hz, devido ao acoplamento do átomo de carbono com os de flúor,

referente ao C6 da pirimidina. Em 128,7, 127,8 e 125,3 ppm, os carbonos hidrogenados do substituinte fenila, C12, C13 e C11 respectivamente. O carbono hidrogenado do anel triazólico (C8) aparece em 119,2 ppm. Dois quartetos são observados em 119,7 e 109,3 ppm, com $^1J_{C-F} = 272,7$ Hz e $^4J_{C-F} = 6,4$ Hz, referente ao CF₃ e C5 respectivamente. Em 105,5 ppm, pode se visualizar o C7 do mesmo modo, em 34,2 ppm, observa-se um quarteto com $^5J_{C-F} = 3,9$ Hz, referente a metila ligada ao N, o fato dessa metila ser visualizado na forma de um quarteto confirma a posição dela no anel pirimidínico, ou seja, no N-1. Por fim, em 15,2 ppm a metila, do substituinte SCH₃.

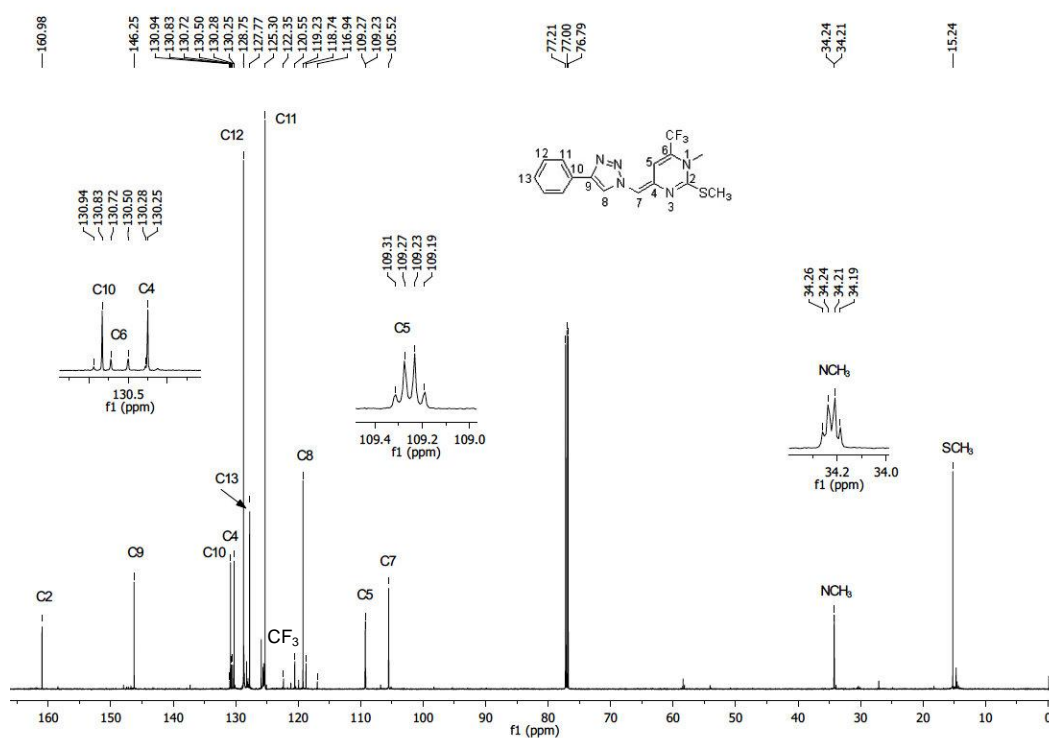


Figura 39: Espectro de RMN de ¹³C do composto **24**, em CDCl₃ a 151 MHz.

Para atribuição correta do H7 e H5, assim como dos seus respectivos carbonos e, dos demais carbonos quaternários, foram realizados experimentos bidimensionais de HMQC e HMBC. Na Figura 40, está apresentado o espectro de HMQC, onde pôde ser feita a atribuição dos carbonos hidrogenados C5 e C7. Visto que o C5 por estar acoplado com os átomos de flúor do CF₃ apresenta-se na forma de quarteto e assim observou-se que o hidrogênio referente a ele seria o mais blindado no espectro de ¹H. Nas Figuras 41 e 42, no espectro de HMBC, o C10 foi atribuído a partir da correlação com o H12 da

mesma forma que, o C4 foi atribuído através das correlações com o H7 e H5. A metila ligada ao nitrogênio teve a sua posição N-1 confirmada pela correlação com o C2 e C6.

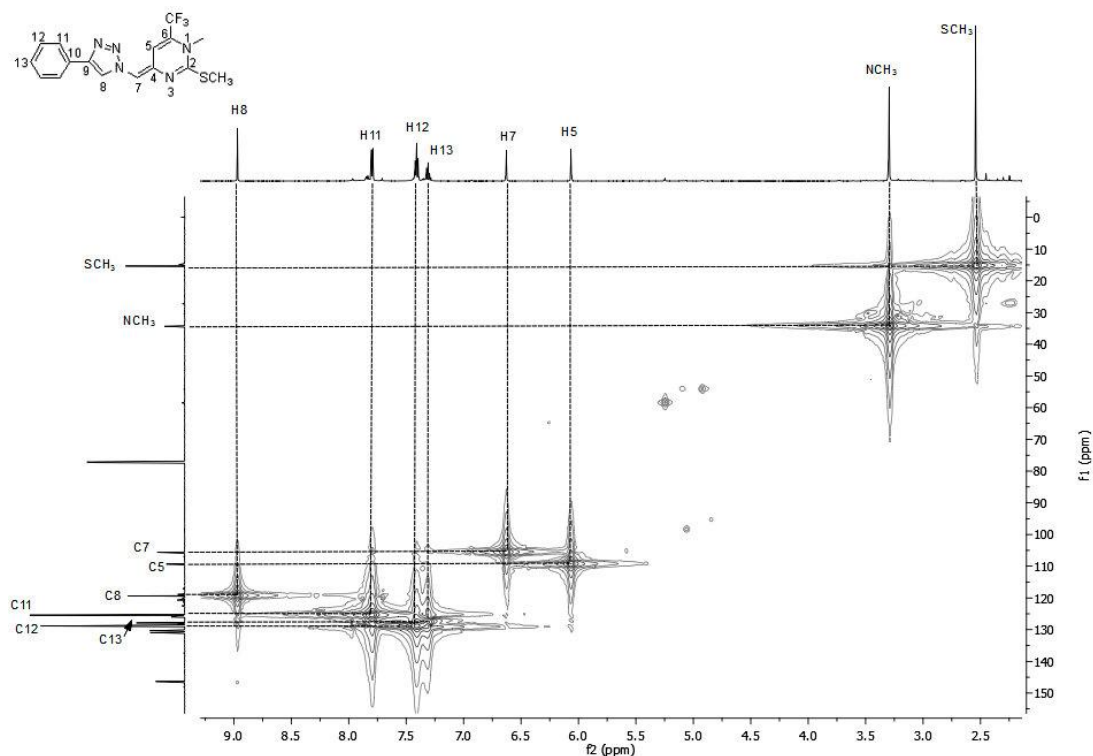


Figura 40: Espectro de HMQC para o composto **24**, em CDCl_3 a 151 MHz.

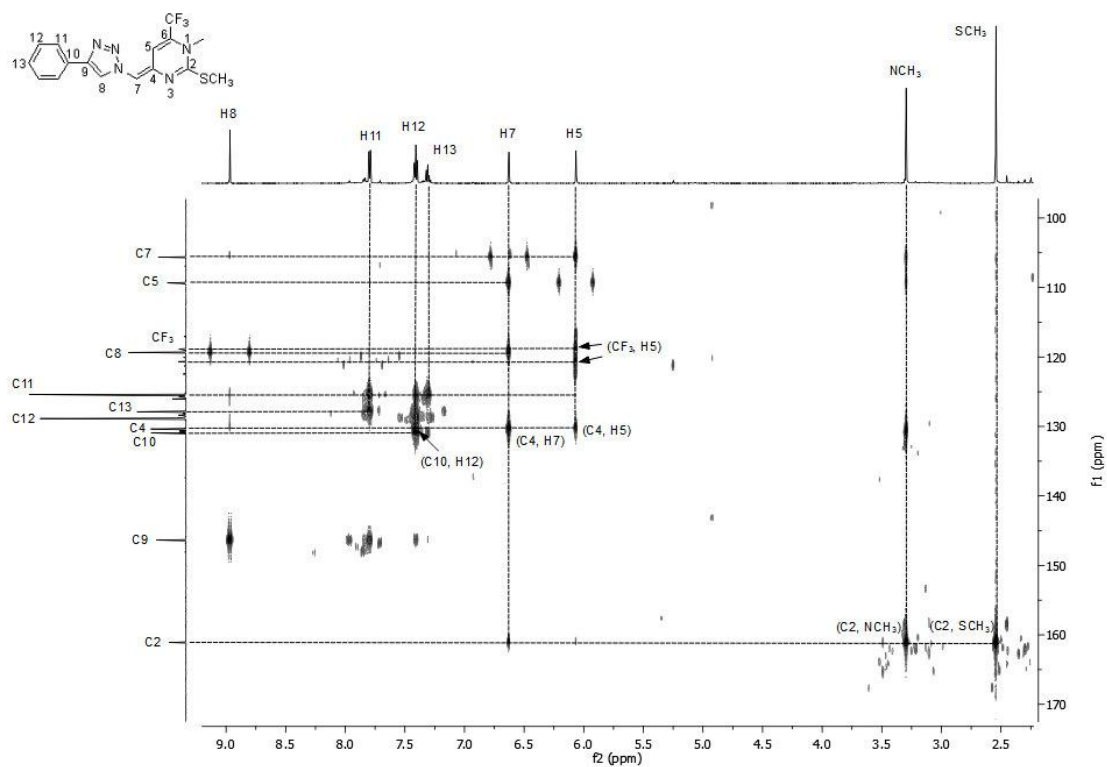


Figura 41: Espectro de HMBC para o composto **24**, em CDCl_3 a 151 MHz.

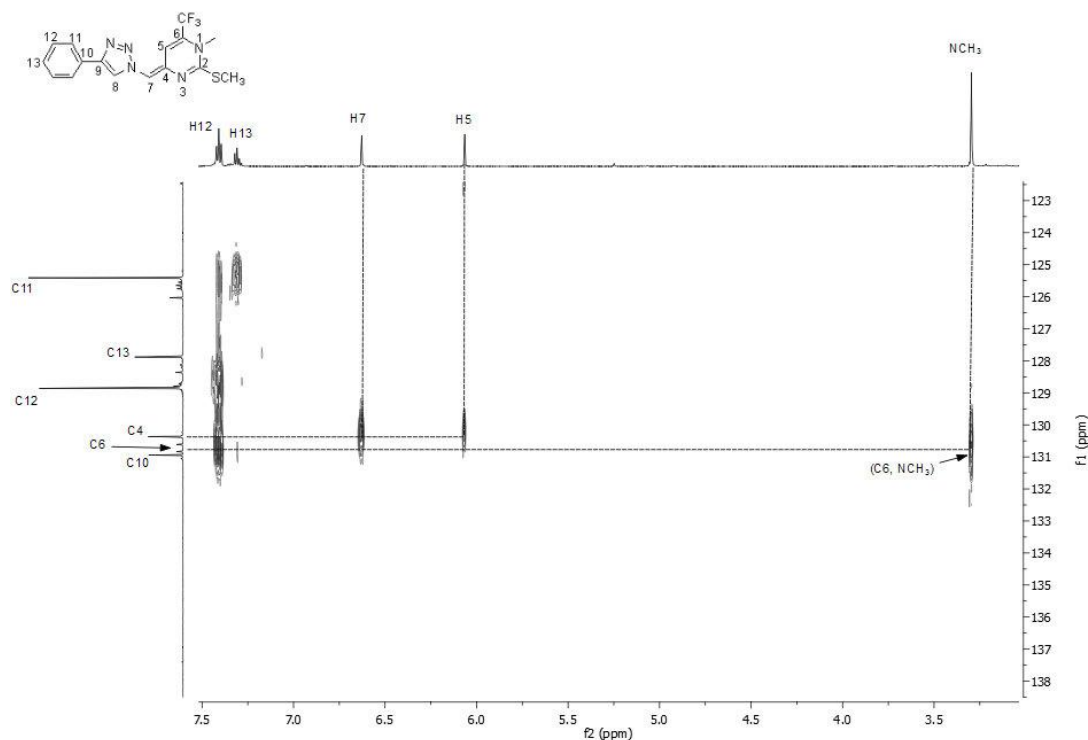


Figura 42: Espectro de HMBC expandido para o composto **24**, em CDCl_3 a 151 MHz.

Os compostos **25** e **27** também foram identificados através de técnicas de RMN de ^1H e ^{13}C , ponto de fusão quando obtidos na forma de sólido, além de difração de raios-x de monocristal para o composto **25**. No espectro de ^1H para o composto **25**, na Figura 43, em 7,88 ppm observa-se um simpleto, com integração de um hidrogênio, referente ao hidrogênio triazólico (H8). Os hidrogênios da fenila são visualizados na forma de um duplete e dois tripletos, em 7,82, 7,43 e 7,34 ppm, com $J = 7,5, 7,3$ e $7,3$ Hz e integração de 2, 2 e 1 hidrogênios, referente aos H11, H12 e H13 respectivamente. Em 6,03 e 5,38 ppm, observa-se dois simpletos, com integração de 1 e 2 hidrogênios, referentes ao H5 do anel pirimidínico e H7 respectivamente. Por fim, mais dois simpletos são observados em 3,48 e 2,48 ppm, com integração de 3 hidrogênios cada, referentes a metila ligada ao nitrogênio da pirimidina e a metila ligada do substituinte SCH_3 respectivamente.

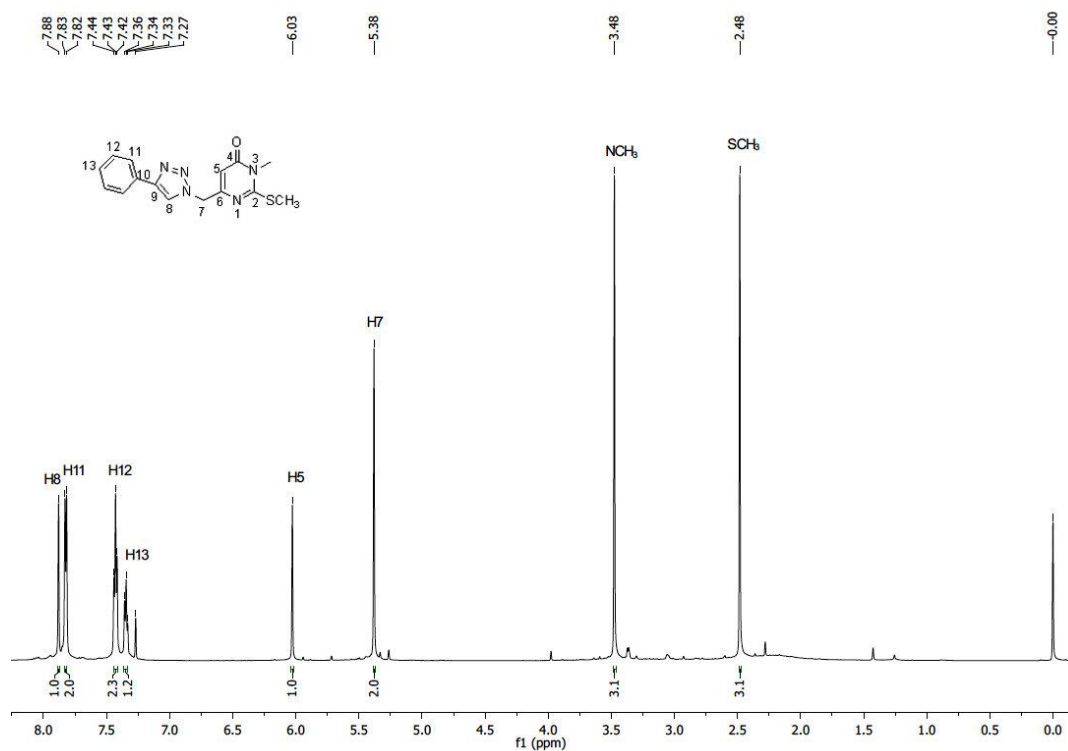


Figura 43: Espectro de RMN de ^1H do composto **25**, em CDCl_3 a 600 MHz.

O espectro de ^{13}C , na Figura 44, observa-se que não existem evidências da presença de um CF_3 na molécula. Em 164,4 ppm é visualizado o C2 ligado ao SCH_3 . Em 157,6 e 157,6 ppm observa-se os C4 e C6 da pirimidinona respectivamente, da mesma forma em 148,1 ppm o carbono quartenário do triazol (C9). Os carbonos da fenila são visualizados na região de 130,3 – 125,7 ppm. O carbono hidrogenado do triazol é observado em 120,5 ppm assim como, o C5 da pirimidinona em 106,7 ppm. O CH_2 que liga os dois heterociclos (C7) é observado em 53,87 ppm. Por fim, a metila ligada ao nitrogênio da pirimidinona em 30,2 ppm e a metila do substituinte SCH_3 em 15,1 ppm.

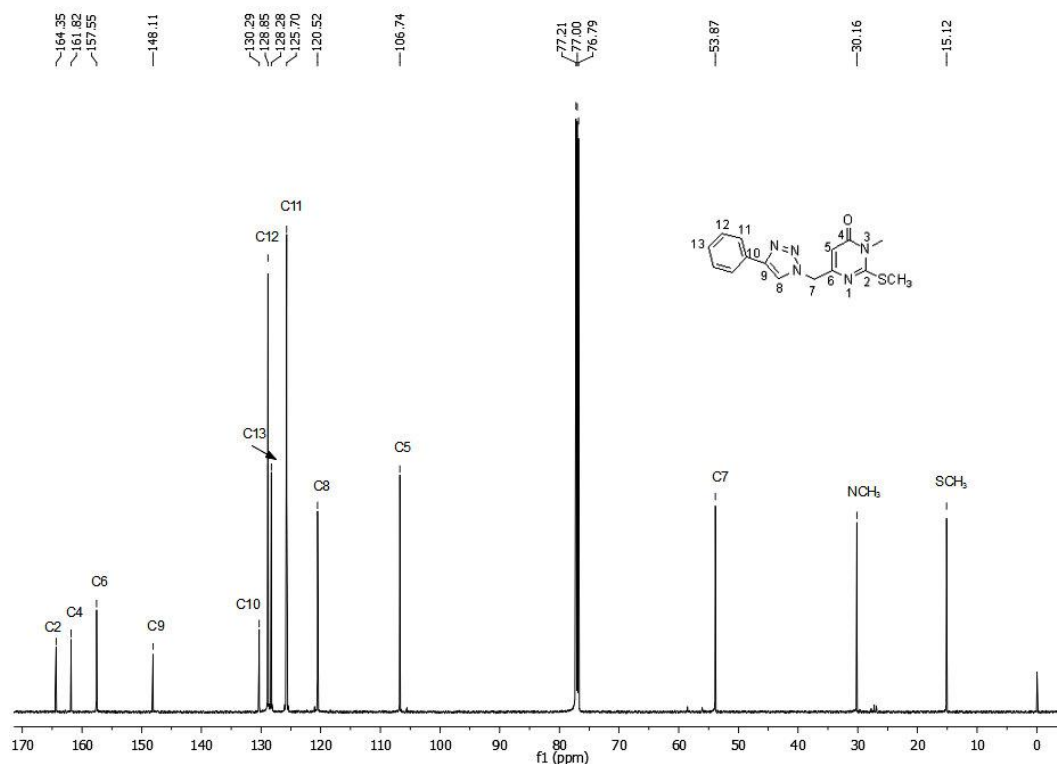


Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25**, em CDCl_3 a 151 MHz.

Para atribuição correta dos carbonos quaternários e confirmação da posição correta da metila ligada ao nitrogênio, foram realizados experimentos bidimensionais de HMQC e HMBC. Na Figura 45, está apresentado o espectro de HMQC, onde pôde ser feita a atribuição do carbono hidrogenado C5 e dos carbonos do substituinte fenila ligado ao triazol. Na Figura 46, no espectro de HMBC, o C2 foi atribuído a partir das correlações com as metilas do NCH_3 e SCH_3 da mesma forma que, a carbonila (C4) foi atribuída através das correlações com o H5 e NCH_3 . O C6 teve sua atribuição através da correlação com o H5 e H7. O carbono quaternário do triazol (C9) foi atribuído pelas correlações com o H8 e H11. A metila ligada ao nitrogênio teve a sua posição N-1 confirmada pela correlação com o C2 e C4.

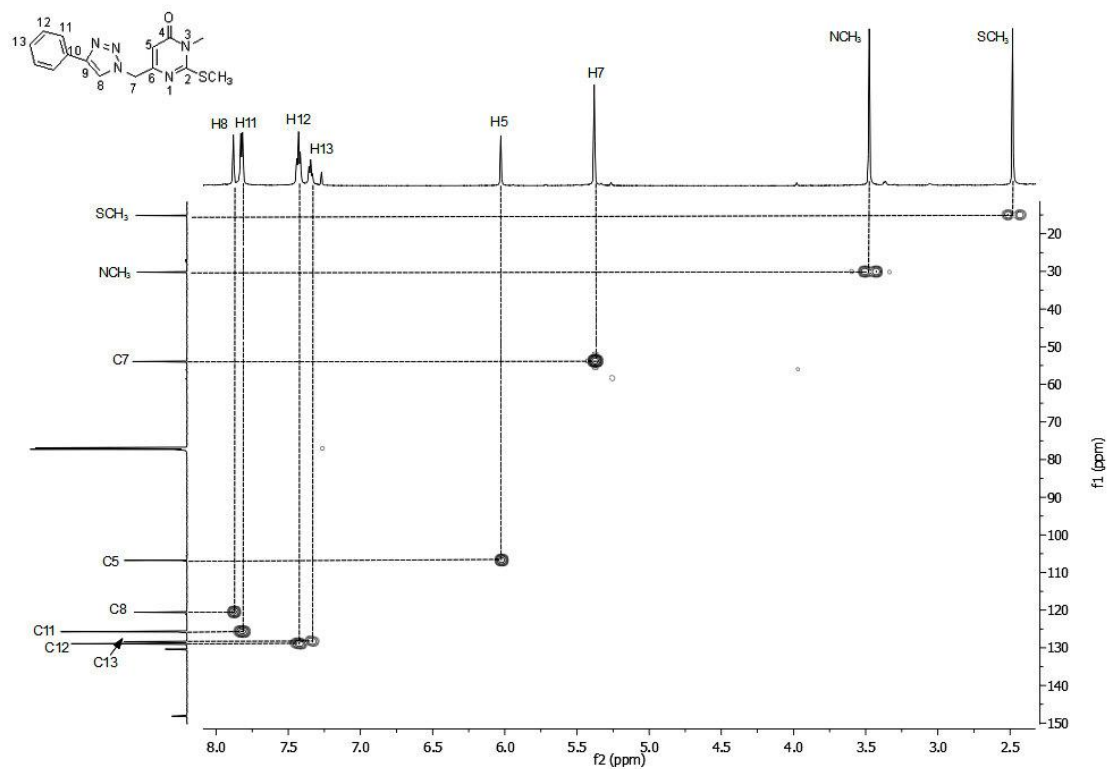


Figura 45: Espectro de HMQC para o composto **25**, em CDCl_3 a 151 MHz.

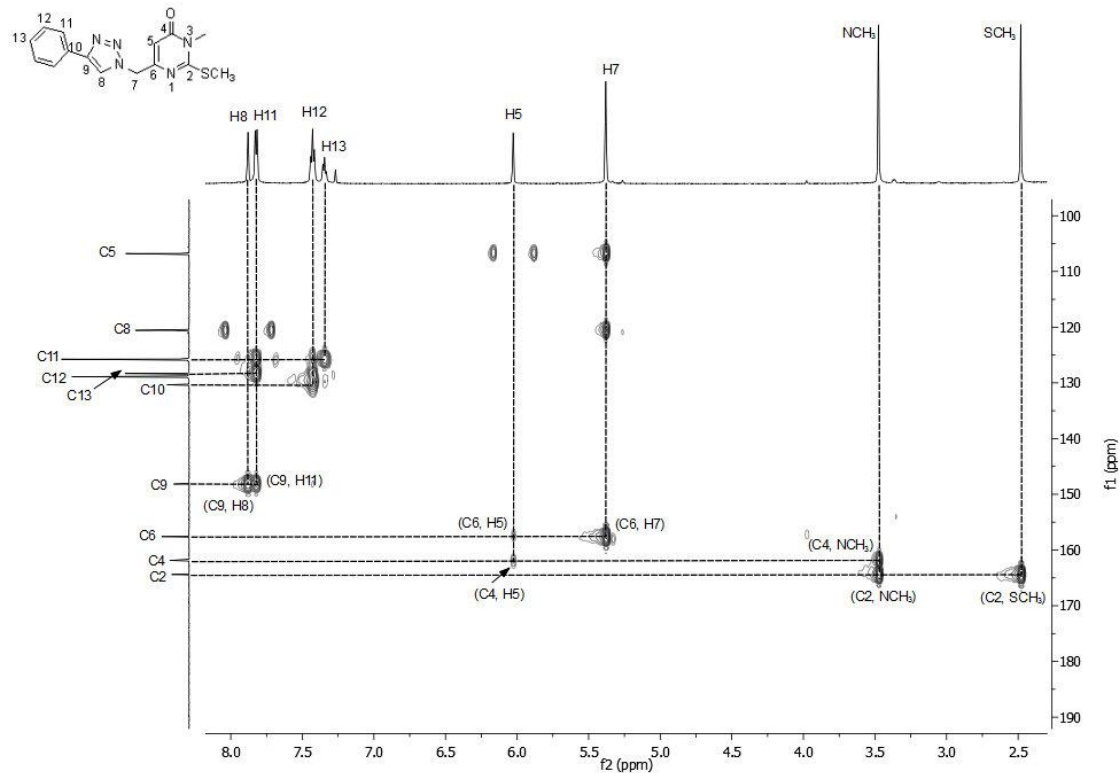


Figura 46: Espectro de HMBC para o composto **25**, em CDCl_3 a 151 MHz.

A Figura 47 mostra a estrutura gerada pelo experimento de Difração de Raios-X (ORTEP) do composto **25**, confirmando a sua estrutura.

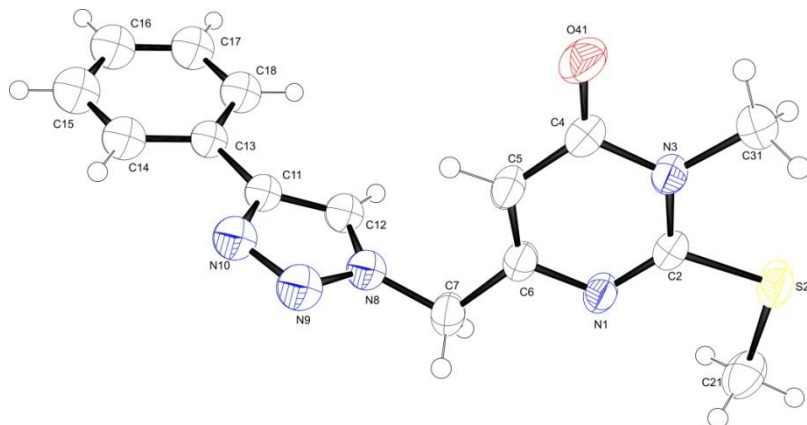
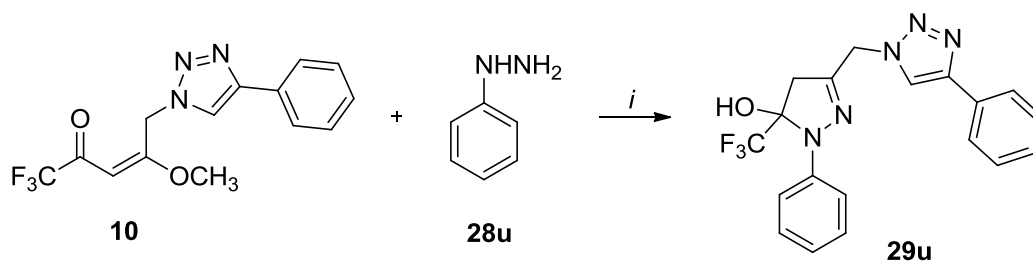


Figura 47: ORTEP do composto **25**, com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.

3.5.4. Síntese das Pirazolininas (4,5-diidro-1*H*-pirazóis) **29-30(u-x)**

A obtenção de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis através da reação de ciclocondensação entre as 4-alcoxivinil trialometil cetonas e hidrazinas ou hidrazidas já é bem conhecida em nosso grupo de pesquisa.

Visando a obtenção de bi-heterociclos contendo o núcleo triazólico e pirazolinico, realizou-se a reação entre o composto **10** com fenilhidrazina, como geralmente essas reações são realizadas em solventes alcoólicos (EtOH ou MeOH), optou-se em utilizar o metanol. Em um primeiro ensaio, procedendo a reação a temperatura ambiente e quantidade equimolar dos reagentes, observou-se através do acompanhamento com CCD, que após 4 horas reacionais ocorreu a formação da pirazolina, conforme Esquema 66.



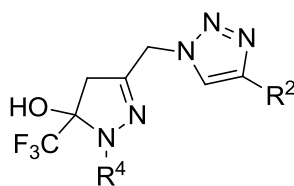
i: MeOH, 25°C, 4 h, 87%

Esquema 66.

Avaliaram-se outras hidrazidas e hidrazina como: cloridrato de 4-hidrazinilbenzenosulfonamida (**28v**), *p*-toluenosulfonil hidrazida (**28w**) e carboximetilhidrazina (**28x**). Observou-se que para as hidrazidas **28w** e **28x** foram necessários tempos reacionais de 16 horas para total consumo do composto **10**. Este fator foi associado a menor reatividade destes compostos, pois apresentam grupos retiradores de elétrons que diminuem a nucleofilicidade dos nitrogênios. Para a hidrazina **28v**, que encontra-se na forma de cloridrato, foi utilizada solução 1M de Na₂CO₃ em quantidade equimolar a hidrazina. Analisou-se também o composto **13** (triazol com substituinte butila) frente aos mesmos reagentes **28u-x** e obteve-se a série de pirazolininas **30**. As duas séries, **29** e **30**, resultaram em bons rendimentos reacionais 77-90%.

Os produtos foram isolados através da evaporação do solvente reacional, e extração com acetato de etila e água destilada. Eles foram obtidos na forma sólida, apenas o composto **30x** foi obtido como óleo. A pirazolinina **29u** foi recristalizada em etanol. As demais foram purificadas através de coluna cromatográfica com sílica gel utilizando uma mistura de acetato de etila e hexano.

Na Tabela 24, estão listados os substituintes das hidrazinas ou hidrazidas utilizadas, assim como as características físicas, rendimentos e dados de Análise Elementar ou EMAR.

Tabela 24: Características físicas, rendimentos e dados de Análise Elementar ou EMAR dos compostos **29-30(u-x)**.^[a]**29-30**

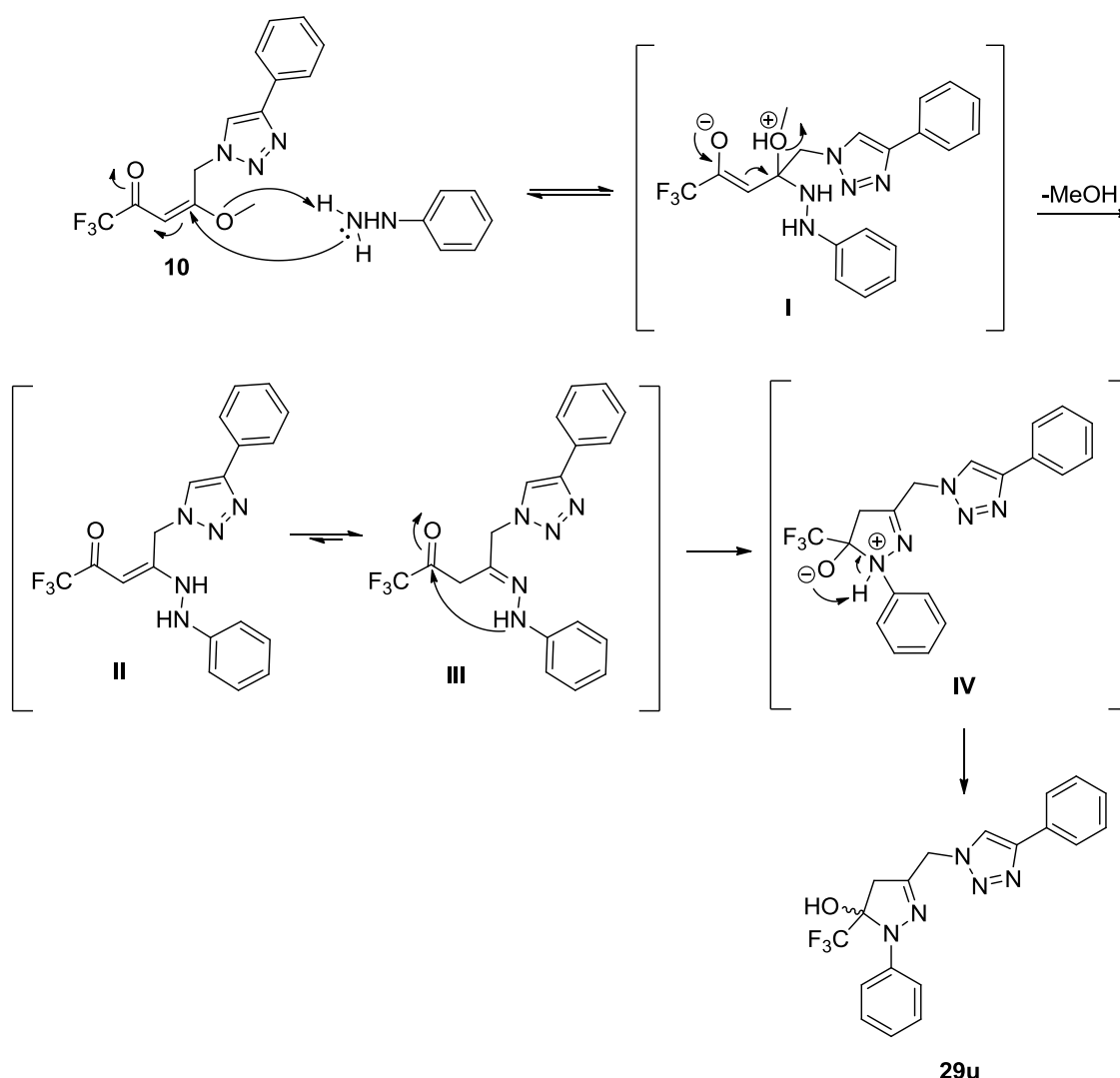
Produto	R ⁴	Aspecto	Rend. (%)	P. F. (°C)	A.E. (%) ou EMAR Calc./Exp.
29u	C ₆ H ₅	Sólido bege	87	178 – 180	Calc. Para C ₁₉ H ₁₆ F ₃ N ₅ O: [M+H] ⁺ 388,1385 Encontrado: 388,1385
29v	4-SO ₂ NH ₂ C ₆ H ₄	Sólido amarelo pálido	90	124 – 126	C 48,92; H 3,67; N 18,02 C 47,09; H 5,20; N 18,13
29w	4-(CH ₃)SO ₂ C ₆ H ₄	Sólido bege	89	180 – 181	Calc. Para C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₃ S: [M+H] ⁺ 466,1160 Encontrado: 466,1159
29x	CO ₂ CH ₃	Sólido bege	88	127 – 128	Calc. Para C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₅ O ₃ : [M+H] ⁺ 370,1127 Encontrado: 370,1133
30u	C ₆ H ₅	Sólido marrom	88	110 – 112	C 55,58; H 5,49; N 19,06 C 55,72; H 5,56; N 17,43
30v	4-SO ₂ NH ₂ C ₆ H ₄	Sólido amarelo	89	169 – 170	C 45,73; H 4,74; N 18,82 C 45,54; H 3,70; N 17,18
30w	4-(CH ₃)SO ₂ C ₆ H ₄	Sólido amarelo pálido	77	171 – 173	C 48,53; H 4,98; N 15,72 C 49,46; H 5,31; N 14,37
30x	CO ₂ CH ₃	Óleo marrom	84	–	Calc. Para C ₁₃ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₃ : [M+H] ⁺ 350,1440 Encontrado: 350,1454

^[a] R² = C₆H₅ (**29**), C₄H₉ (**30**).

3.5.4.1. Mecanismo proposto para obtenção dos compostos **29-30(u-x)**

A regioquímica dos compostos **29-30** está de acordo com o esperado a partir dos dados da literatura, onde o grupamento CF₃ estabeleceu a regioquímica para o fechamento do anel pirazolínico. Para exemplificar o mecanismo (Esquema 67), escolheu-se a reação entre o composto **10** e a fenilhidrazina, o primeiro passo é o ataque nucleofílico do par de elétrons *n* do NH₂ da hidrazina livre ao carbono C-4 da enona. Ocorre, então, a

deslocalização de cargas e formação do intermediário não isolado **I**. A enamionona **II**, em equilíbrio com o intermediário **III**, é formada após a restituição da dupla ligação e eliminação de uma molécula de metanol. O intermediário **III** sofrerá uma reação de ciclização intramolecular, a partir do ataque nucleofílico do par de elétrons n do segundo átomo de nitrogênio à carbonila da cetona, gerando o intermediário **IV**, menos estável que, através de uma reação espontânea se transforma no produto **29u** desejado. O efeito retirador de elétrons do grupo CF_3 ligado ao C5 estabiliza o composto **29u**, o qual possui o grupo hidróxido ligado ao C5 (pirazolina) e dessa forma não ocorre a eliminação de água e aromatização do sistema.



Esquema 67.

3.5.4.2. Identificação estrutural dos compostos **29-30(u-x)**

Para exemplificação do padrão espectral dos compostos, foi selecionado o composto **29w**. Nas Figuras 48 e 49 estão demonstrados os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C respectivamente. Para atribuição correta do H7 e OH assim como, do carbono C-3 do anel pirazolínico e dos carbonos e hidrogênios dos substituintes aromáticos, foram utilizadas as técnicas bidimensionais HMQC e HMBC.

No espectro de RMN de ^1H , registrado em $\text{DMSO-}d_6$, pode se observar em 8,42 ppm um simpleto com integração de 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio triazólico. Em 8,31 ppm, um simpleto com integração de um hidrogênio, referente a hidroxila da pirazolina. Assim, em 7,87 ppm, pode-se observar um duplete com constante $J = 7,5$ Hz e integração de 2 hidrogênios, atribuído ao H10 da fenila ligada ao triazol. Outro duplete é observado em 7,67 ppm, com $J = 8,0$ Hz e integração de 2 hidrogênios, referente ao H14 do substituinte na posição N-1 do anel pirazolínico. Em 7,49 e 7,37 ppm, dois tripletos com integrações de 2 hidrogênios cada, e constante $J = 7,5$ Hz e $J = 7,3$ Hz, referentes aos H11 e H12 respectivamente. Um duplete em 7,31 ppm, com constante $J = 7,9$ Hz e integração de 2 hidrogênios, atribuído ao H15. Já em 5,41 ppm, um simpleto com integração de 2 hidrogênios, referentes ao CH_2 que liga os dois heterociclos (H6). Os hidrogênios metilênicos diastereotópicos H-4 aparecem sob a forma de um par de dupletos, sendo que o primeiro duplete aparece centrado na região de 3,49 ppm com constante de acoplamento $J = 19,2$ Hz e o segundo está centrado na região de 3,12 ppm com $J = 19,4$ Hz. A metila ligada ao substituinte aromático do N-1 do anel pirazólico, pode ser observada na forma de simpleto em 2,33 ppm e integração de 3 hidrogênios.

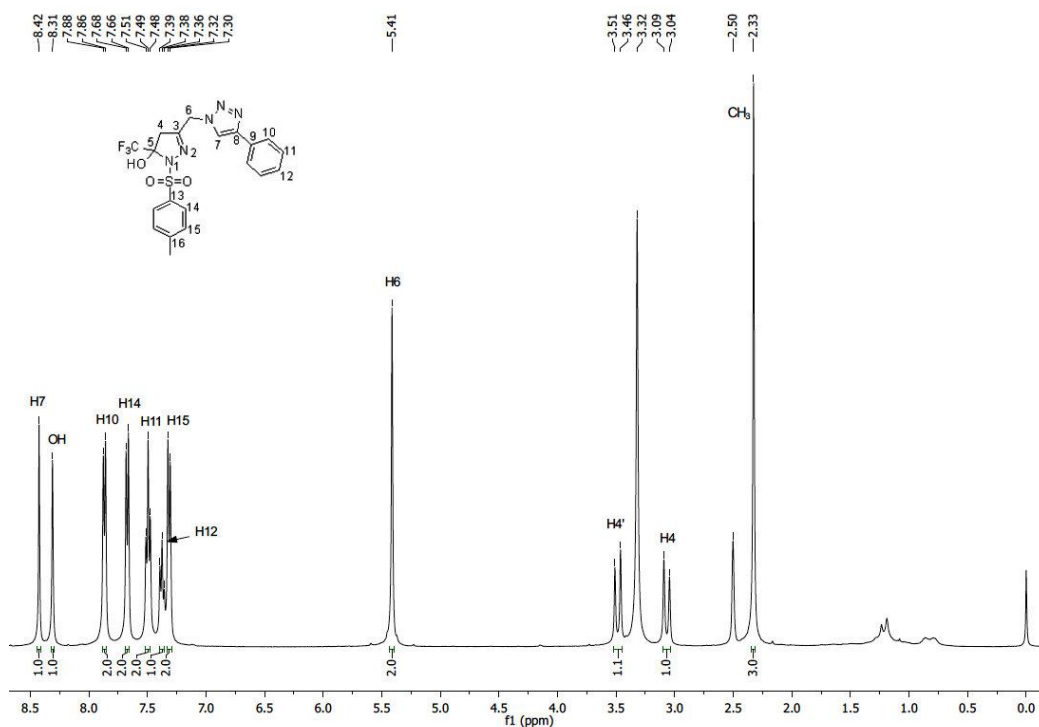


Figura 48: Espectro de RMN de ^1H do composto **29w** a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$.

No espectro de RMN de ^{13}C , pode se observar em 152,8 ppm o C3 da pirazolina. Em 146,5 ppm, o carbono quartenário do anel triazólico. Em seguida, na faixa de 143,9 a 125,2 ppm, são observados os carbonos aromáticos, dos substituintes das posições N-1 da pirazolina e C-8 do anel triazólico. O carbono do grupo trifluormetil aparece sob a forma de um quarteto, com constante de acoplamento $^1J_{\text{C-F}} = 284,0$ Hz, centrado em 122,5 ppm. Em 122,1 ppm, aparece o carbono hidrogenado do anel triazólico (C7), seguido do carbono do centro assimétrico C-5, centrado em 93,9 ppm. Este carbono é observado sob a forma de um quarteto, uma vez que este acopla com os átomos de flúor do grupo trifluormetila, a uma distância de duas ligações, com constante de acoplamento $^2J_{\text{C-F}} = 33,4$ Hz. Por fim, em 47,8, 45,3 e 20,9 ppm, aparecem os sinais referentes ao C6, carbono metilênico C4 e a metila do substituinte fenila respectivamente.

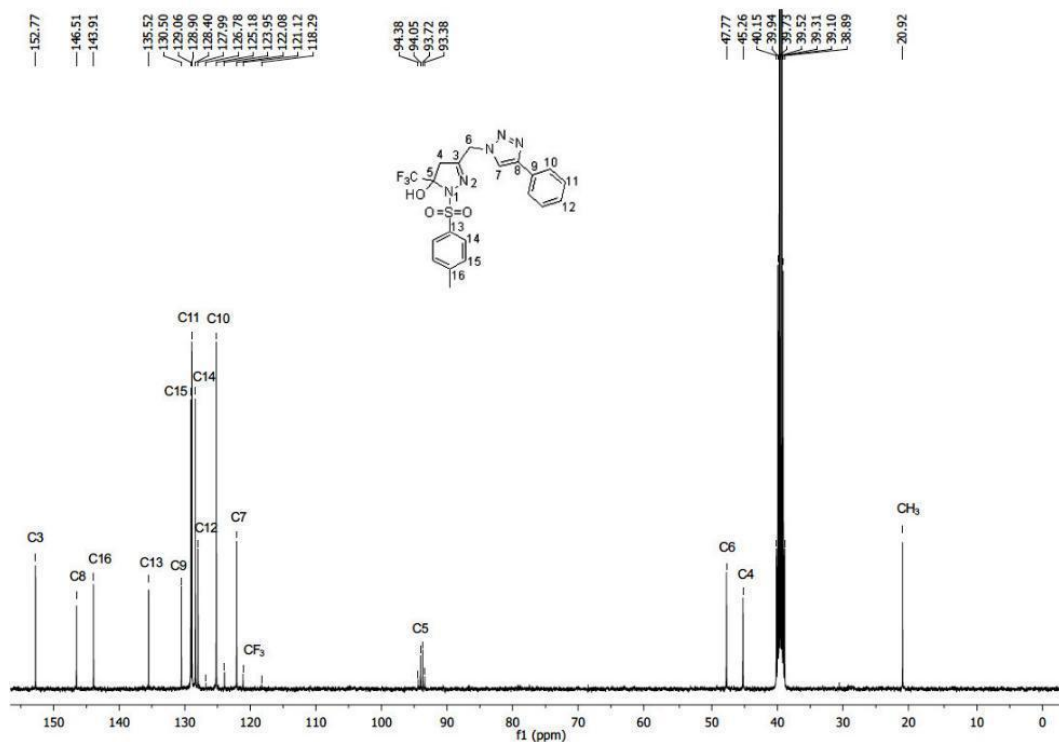


Figura 49: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **29w** a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$.

Na Figura 50, está apresentado o espectro de HMQC (correlação $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ a uma ligação) do composto **29w**. Através desta técnica foi possível a atribuição correta do H7 do triazol e OH da pirazolina e, também auxiliou atribuição dos carbonos hidrogenados das fenilas substituintes das posições N-1 do anel pirazolínico e C8 do anel triazolínico.

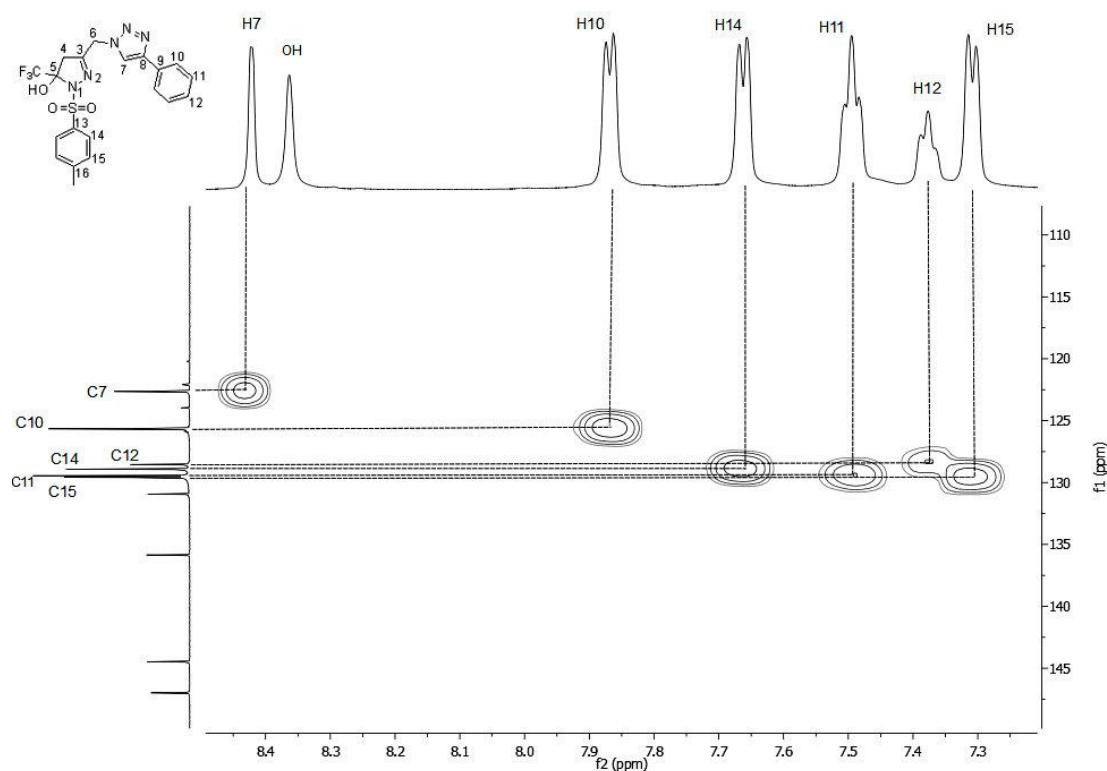


Figura 50: Espectro expandido de HMQC do composto **29w**, registrado em DMSO- d_6 a 151 MHz.

Nas Figuras 51 e 52, estão apresentados o espectro de HMBC e a expansão que compreende a região de 7,95–7,20 ppm para o composto **29w**, onde pode-se observar, na Figura 51, as correlações entre os hidrogênios H6 e H4 com o carbono C3 da pirazolina. O carbono não hydrogenado C8 do triazol foi atribuído a partir das correlações com o H7 e H10. A partir das correlações com os hidrogênios da metila ligada ao anel aromático, o carbono quartenário do anel (C16) pode ser atribuído e, também foi possível a confirmação do C15. O carbono quartenário da fenila ligada ao triazol (C9) foi atribuído através da correlação com H11 e, o carbono quartenário ligado ao SO₂ do substituinte do anel pirazolínico (C13) foi atribuído a partir da correlação com o H14 e H15.

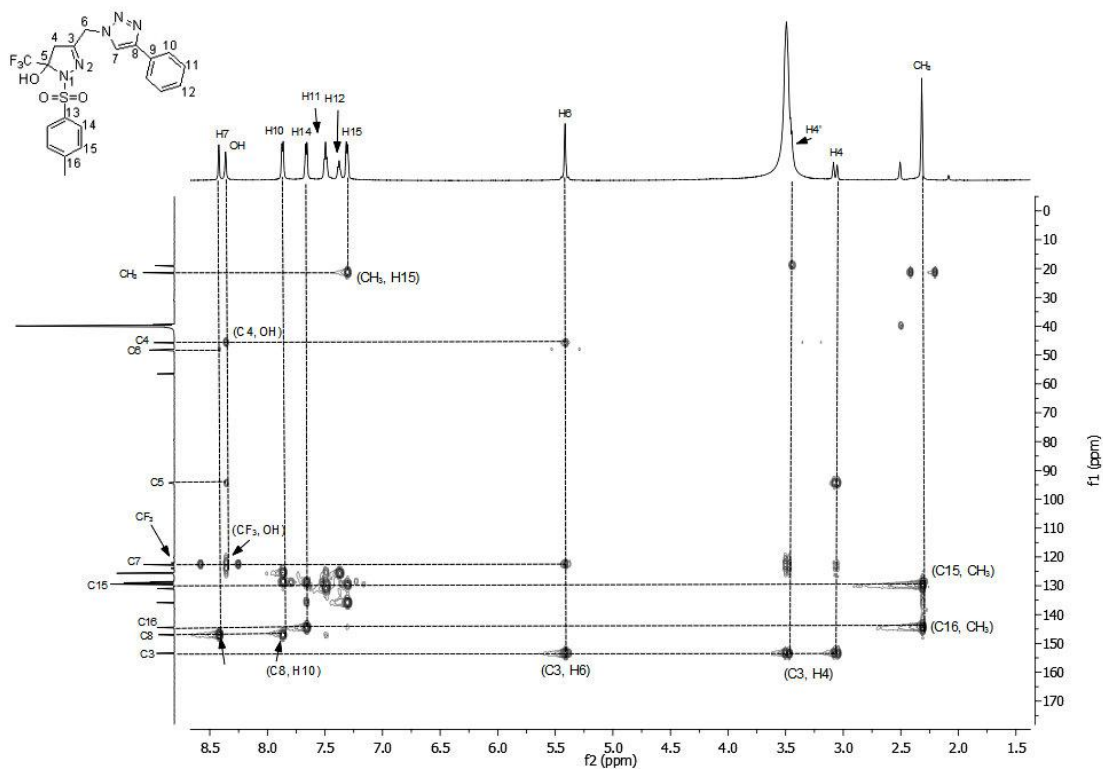


Figura 51: Espectro de HMBC do composto **29w**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$ a 151 MHz.

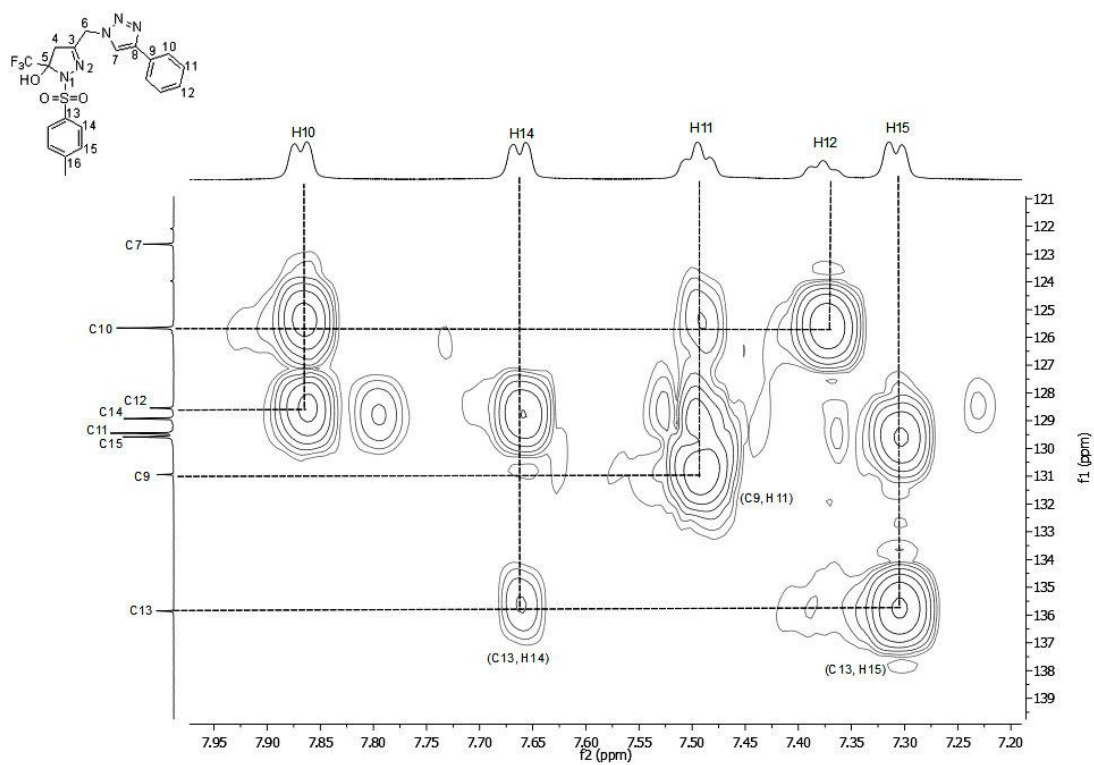
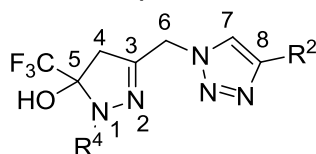


Figura 52: Espectro expandido de HMBC do composto **29w**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$ a 151 MHz.

Nas Tabelas 25 e 26 estão demonstrados os deslocamentos químicos para os hidrogênios e carbonos dos compostos **29,30u-x**. Na Tabela 25, pode-se observar que o hidrogênio do triazol (H7) teve efeito substituinte ligado ao C8, quando o substituinte é butil o H7 blinda e aparece na região de 7 ppm, no entanto o substituinte fenila desblinda e o sinal do H7 na região de 8 ppm. Dessa forma, para os compostos da série **30** verificou-se que a hidroxila desblindou mais que o H7, diferente do que ocorre para a série 29, na qual o H7 aparece mais desblindado que a hidroxila. Na Tabela 26, pode-se observar que o C3 sofreu efeito de desblindagem de aproximadamente 5 ppm quando o substituinte no N1 do anel pirazólico era originário de hidrazida, o mesmo efeito mas em pequena proporção foi verificado no C4 com. O grupo carboxilato provocou uma blindagem no C5 de 2 ppm. A presença de um substituinte fenila no N1 da pirazolina e no triazol ocasionou na blindagem do CF₃.

Tabela 25: Dados de RMN de ¹H das pirazolininas **29-30**.



Comp.	R ²	R ⁴	H4	H4'	H6	H7	OH
29u	C ₆ H ₆	C ₆ H ₆	3,47	3,19	5,47	8,63	8,06
29v	C ₆ H ₆	4-SO ₂ NH ₂ C ₆ H ₄	3,54	3,24	5,51	8,64	8,43
29w	C ₆ H ₆	4-(CH ₃)SO ₂ C ₆ H ₄	3,49	3,07	5,41	8,42	8,31
29x	C ₆ H ₆	CO ₂ CH ₃	3,49	3,12	5,48	8,65	8,15
30u	C ₄ H ₉	C ₆ H ₆	3,37	3,11	5,36	7,93	8,14
30v	C ₄ H ₉	4-SO ₂ NH ₂ C ₆ H ₄	3,44	3,20	5,39	7,92	8,44
30w	C ₄ H ₉	4-(CH ₃)SO ₂ C ₆ H ₄	3,38	3,00	5,30	7,72	8,31
30x	C ₄ H ₉	CO ₂ CH ₃	3,35	3,03	5,34	7,87	8,01

Tabela 26: Dados de RMN de ¹³C das pirazolininas **29-30**.

Comp.	R ²	R ⁴	C3	C4	C5	C6	C7	C8	CF ₃
29u	C ₆ H ₆	C ₆ H ₆	146,5	44,6	93,1	48,3	122,4	145,3	120,9
29v	C ₆ H ₆	4-SO ₂ NH ₂ C ₆ H ₄	147,1	44,7	93,0	48,2	122,0	146,7	123,7
29w	C ₆ H ₆	4-(CH ₃)SO ₂ C ₆ H ₄	152,8	45,3	93,9	47,8	122,1	146,5	122,5
29x	C ₆ H ₆	CO ₂ CH ₃	151,5	45,2	91,2	47,9	122,2	146,6	122,9
30u	C ₄ H ₉	C ₆ H ₆	147,3	44,6	93,1	48,1	122,6	145,8	123,9
30v	C ₄ H ₉	4-SO ₂ NH ₂ C ₆ H ₄	147,3	44,6	93,0	47,8	122,4	147,2	123,6
30w	C ₄ H ₉	4-(CH ₃)SO ₂ C ₆ H ₄	153,1	45,3	93,7	47,5	122,6	147,1	122,6
30x	C ₄ H ₉	CO ₂ CH ₃	151,6	45,3	91,2	47,7	122,9	147,4	123,1

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os objetivos propostos para a realização deste trabalho, e analisando os resultados obtidos para as rotas sintéticas inicialmente propostas, pode-se concluir que:

O objetivo principal de investigar a versatilidade sintética da 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona como precursora para a obtenção de heterociclos nitrogenados trifluormetilados, foi atingido com êxito, visto que através da realização das rotas reacionais propostas, foi obtida uma grande variedade de pirróis, 1,2,3-triazóis, pirazolininas e pirimidinas.

Foi possível a obtenção de uma série inédita de 4-amino-2-trifluormetil-1*H*-pirróis *N*-substituídos **6a-e(m)** e **6f(h-s)** através da reação de substituição nucleofílica seguida de ciclocondensação da 4-amino-5-bromo-1,1,1-trifluor-pent-3-en-2-ona **4a-f** com diferentes aminas primárias, onde duas metodologias foram propostas sendo que uma se mostrou mais vantajosa devido aos bons rendimentos, curto tempo reacional, sem solvente e os fatores estéricos das aminas não afetaram na obtenção dos pirróis. Através da reação da 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona **2** com propilamina foi possível a obtenção de dois produtos, 2-trifluormetil-*N*,3-dipropil-1*H*-pirrol **7g** e pirrol enaminocetônico **8g**. A formação de cada um deles depende das condições reacionais empregadas onde, um pequeno excesso de 1,5 equivalentes de amina favorece o produto **8g**, entretanto o uso de 4 equivalentes favorece o produto **7g**. Porém, estes compostos sempre foram obtidos na forma de mistura e a separação ou purificação não foi possível. Apesar disso, quando foram utilizadas aril aminas apenas o pirrol **7** foi obtido, com isso foi possível a obtenção de uma série de pirróis **7m,q-t**, com bons rendimentos.

A partir da substituição nucleofílica do átomo de bromo da 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona **2** por azida gerando a 5-azida-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona **9** foi possível a obtenção de uma série de 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituídos **10-13**, com elevado grau de pureza e bons rendimentos. Por meio da reação de cicloadição [3 + 2] entre a azida orgânica **9** com alcinos terminais em presença de sulfato de cobre pentahidratado e

ascorbato de sódio. Contudo este procedimento não pode ser aplicado ao álcool propargílico, pois a reação acarretou em uma mistura de subprodutos. A alternativa apresentada para obtenção do triazol contendo o grupamento CH₂OH foi através da obtenção da pirimidina azida **14**, a qual foi posteriormente ciclizada com o álcool propargílico formando o composto **15**, com elevado grau de pureza e bom rendimento.

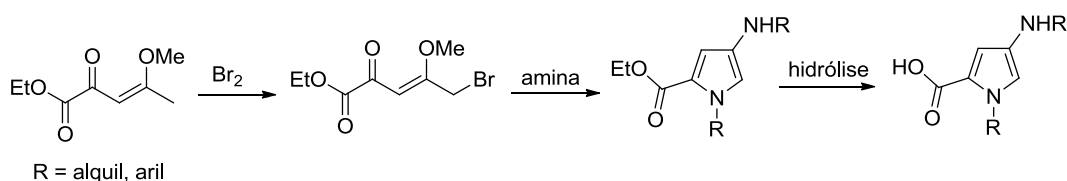
A 1,1,1-trifluor-4-metóxi-5-(4-alkuil/aril-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-pent-3-en-2-ona mostrou-se um excelente precursor reacional para a obtenção de biheterociclos. A partir da reação de ciclocondensação do composto **10-13** com sulfato de 2-metilisotioureia, foi possível a obtenção de uma série de pirimidinas **16-19**, com bons rendimentos. Este procedimento de síntese procedeu-se de forma rápida e em condições reacionais brandas. As pirimidinas **16** e **19** tiveram o seu grupamento SCH₃ oxidado com o agente oxidante Oxone onde, promoveu a formação das 2-sulfonilpirimidinas **20-21**, que posteriormente foram submetidas a reações de substituição nucleofílica aromática com aminas primárias e secundárias ocasionando a formação das 2-aminopirimidinas **22-23b,h,k,l,s** com bons rendimentos. A reação com os sulfatos de 2-metilisotiureias 1-substituídos ocorreu de forma regioseletiva, formando apenas um regioisômero, o qual foi ciclizado pelo ataque do NH-R ao carbono carbonílico ligado ao CF₃. Estas reações conduziram a formação de dois produtos de acordo com a condição reacional utilizada, uma 1,4-diidropirimidina (**24,26**) e uma 4-pirimidinona (**25,27**).

As reações de ciclocondensação envolvendo o composto **10** e **13** com hidrazinas e hidrazidas ocorreu de forma regioseletiva possibilitando a obtenção de uma série de pirazolininas **29,30u-x** com bons rendimentos. A metodologia empregada foi de fácil acesso, em condições brandas.

5. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

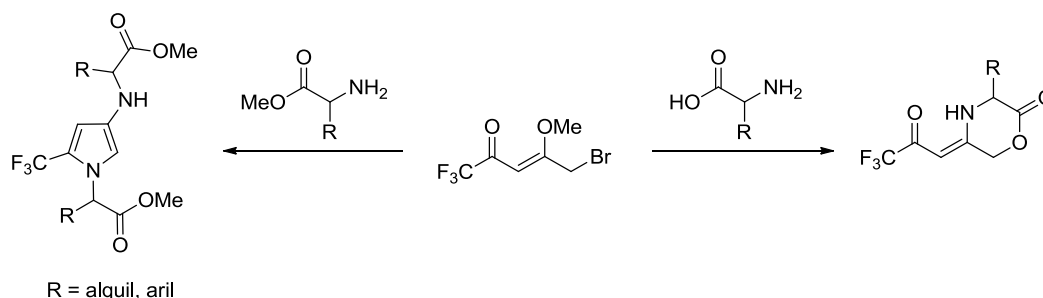
Para continuidade dos projetos desenvolvidos nesta tese, fica sugerido:

- Desenvolver uma metodologia de bromação da 4-metóxi-2-oxo-3-pentenoato de etila. Posteriormente realizar a síntese de pirróis a partir da reação com aminas e dessa forma estes pirróis poderiam ser transformados em análogos GABA através da hidrólise do grupamento éster (Esquema 68).



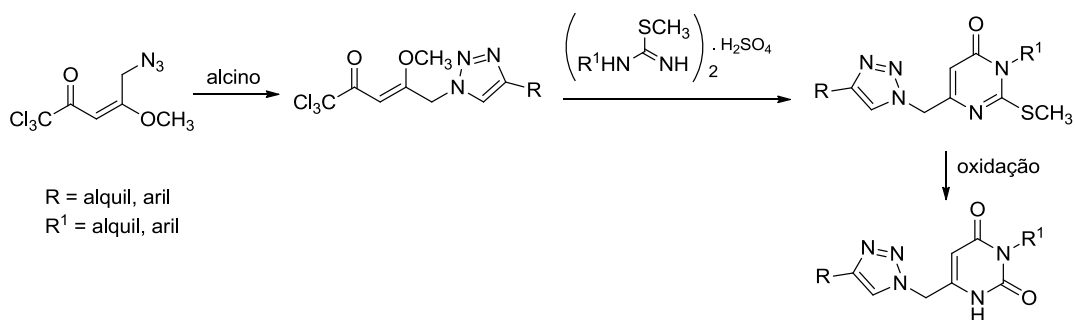
Esquema 68.

- Avaliar o potencial sintético da 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona frente a aminoácidos e aminoésteres (Esquema 69).



Esquema 69.

- Estudar a regiosseletividade das reações de ciclocondensação entre a 1,1,1-tricloro-4-metóxi-5-(4-alquil/aril-1H-1,2,3-triazol-1-il)-pent-3-en-2-ona e os sulfatos de 2-metilisotiureia 1-substituídos assimétricos na obtenção de 2-metilpirimidin-4(3H)-onas substituídas, as quais podem ser transformadas em análogos triazolo nucleosídeos (Esquema 70).



Esquema 70.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Equipamentos

6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C e os espectros de RMN bidimensionais HMBC, HMQC foram registrados em espectrômetros Bruker (DPX-200, Avance III 400 e Avance III 600) em tubos de 5 mm, temperatura de 300K, concentração de 0,05 mol/L, utilizando como solvente deuterado clorofórmio (CDCl_3) ou dimetilsulfóxido ($\text{DMSO-}d_6$). Os deslocamentos químicos (δ) foram relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno.

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

- Espectrômetro Bruker DPX-200: SF 200,13 MHz para espectros de ^1H e 50,32 MHz para espectros de ^{13}C . Janela espectral de 4000 Hz (20 ppm) para os experimentos de ^1H e 12000 Hz (240 ppm) para os espectros de ^{13}C ; com número de varreduras 2-8 para ^1H e 2000-10000 para ^{13}C .
- Espectrômetro Bruker Avance III 400: SF 400,13 MHz para espectros de ^1H e 100,62 MHz para espectros de ^{13}C . Janela espectral de 8000 Hz (20 ppm) para os experimentos de ^1H e 24000 Hz (240 ppm) para os espectros de ^{13}C ; com número de varreduras 2-8 para ^1H e 2000-10000 para ^{13}C .
- Espectrômetro Bruker Avance III 600: SF 600,13 MHz para espectros de ^1H e 150,92 MHz para espectros de ^{13}C . Janela espectral de 12000 Hz (20 ppm) para os experimentos de ^1H e 36000 Hz (240 ppm) para os espectros de ^{13}C ; com número de varreduras 2-8 para ^1H e 2000-10000 para ^{13}C .

6.1.2. Espectrometria de Massas/Cromatografia Gasosa (HP) – CG/EM

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/EM), com injetor automático HP 6890. Coluna HP-5Ms (Crosslinked 5% de Ph ME Siloxane) – Temperatura Máxima de 325 °C (30 m x 0,30 mm,

0,25 μm). Fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5,0 psi. Temperatura do injetor 250 °C. Seringa de 10 μL com injeção de 1 μL . Temperatura inicial do forno 70 °C por 1 minuto e, posteriormente, aquecimento de 12 °C por minuto até 280 °C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

6.1.3. Espectrometria de Massas/Cromatografia Líquida (LC/MS/MS)

As análises por cromatografia líquida foram realizadas em um cromatógrafo líquido acoplado a um detector de massas em série (LC-MS/MS), modelo Agilent QQQ6460, com ionização por eletrospray (ESI). O espectrômetro de massas foi operado no modo positivo de ionização. Nitrogênio foi utilizado na nebulização (*jetstream*) e também na cela de colisão (CID). A voltagem do capilar foi mantida em + 3500 V. A temperatura da fonte foi de 300 °C com um fluxo de 5 L/min. A temperatura do *jetstream* foi de 250 °C com um fluxo de 11 L/min. Todas as amostras foram injetadas com amostrador automático, em volume de 1 μL . Os dados foram adquiridos no modo scan, na faixa m/z 50-500 e no modo íon produto (*product ion*) MS/MS.

6.1.4. Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram registrados em dois equipamentos. Um equipamento UPLC-SYNAPT G2Si Waters com fonte no modo ESI positivo, e o outro um cromatógrafo a líquido com sistema Acquity UPLC e espectrômetro de massa do tipo quadrupolo e tempo de voo, modelo XEVO G2 Q-TOF (Waters, Milford, MA, USA).

6.1.5. Pontos de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho MqAPF-302 – Aparelho Digital de Ponto de Fusão – Microquímica Equip.

6.1.6. Análise elementar

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

6.1.7. Difractometria de Raios-X

A análise de difração de Raios-X foi realizada em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área BrukerKappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) instalado no Departamento de Química da UFSM. Solução e refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97.¹⁰⁹

As estruturas foram resolvidas empregando-se métodos diretos. 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 foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos.

As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram calculadas com base na geometria da molécula completa após o refinamento anisotrópico de todos os átomos não hidrogenóides. Os átomos de hidrogênio foram então refinados isotropicamente, na forma de grupos vinculados aos respectivos átomos não hidrogenóides. As projeções gráficas foram executadas utilizando os programas ORTEP3,¹⁰⁰ DIAMOND¹¹⁰ e Mercury.¹¹¹

6.2. Reagentes e Solventes

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo, foram de qualidade técnica ou para análise (P.A.) e, quando necessário, purificados ou secos segundo os procedimentos usuais.¹¹² Os reagentes comerciais foram convenientemente purificados, quando se fazia necessário.

¹⁰⁹ Sheldrick, G. M. SHELX-97, Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, **1997**.

¹¹⁰ Branderburg, K., **DIAMOND** – Informations system für Kristall strukturen, Version 2.1c. for Windows 98, Germany **1995**.

¹¹¹ Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler, M.; van der Streek, J. *J. Appl. Cryst.* **2006**, *39*, 453.

¹¹² Perrin, D. D. & Armarego, L. F. Purification of Laboratory Chemicals, New York: Pergamon Press, 1996, 3rd Edition.

Foram utilizadas cromatofolhas de sílica gel sobre folhas de alumínio para cromatografia em camada delgada, com indicador F-254, marca Silicycle. Como métodos de revelação foram utilizados cuba de iodo e luz ultravioleta.

As colunas cromatográficas para purificação dos compostos obtidos foram realizadas com sílica gel 40-63 μm (230-400 mesh), marca Macherey-Nagel.

6.3. Procedimentos Experimentais

6.3.1. Síntese da 1,1,1-Trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona (**1**):

Importante ressaltar que todo material utilizado foi cuidadosamente seco em estufa por várias horas, ou flambado para evitar a formação de vapores ácidos que induzem a polimerização.

Uma mistura do enoléter, nesse caso, 2-metoxipropeno (9,6 mL, 100 mmol), com piridina (8,1 mL, 100 mmol) e CH_2Cl_2 seco (30 mL) foi adicionada lentamente sobre uma mistura do anidrido trifluoracético (14,2 mL, 100 mmol) em CH_2Cl_2 seco (80 mL), resfriada a 0°C com banho de gelo, e sob forte agitação. Após o término da adição, a reação foi deixada sobre agitação por 16 horas. Adicionou-se água ácida (3% HCl) (3 x 50 mL) a mistura reacional. As fases foram separadas em funil de extração, sendo que se lavou a fase orgânica com água destilada (3 x 50 mL). As fases aquosas foram extraídas com diclorometano (2 x 50 mL). Esta última foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente retirado em rotaevaporador. A 1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona foi purificada por destilação sob pressão reduzida (50°C , 2,5 mbar), obtendo-se 12,6 g do produto como um óleo amarelo claro.

1,1,1-Trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona (1): Rendimento: 75%

6.3.2. Reação da 1,1,1-Trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona com Br_2 (**2**):

Em um balão contendo a 1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona **1** (5,04 g, 30 mmol) dissolvida em CH_2Cl_2 (40 mL) e resfriada a 0°C com banho de gelo, foi adicionado vagorosamente, com auxílio de um funil de adição, bromo elementar (1,58 mL, 30 mmol) dissolvido em CH_2Cl_2 (25 mL). Após o término da adição, retirou-se o banho de gelo e deixou-se a reação sob agitação à

temperatura ambiente por 2h. Resfriou-se novamente o sistema reacional a 0 °C, e piridina (2,44 mL, 30 mmol) foi então adicionada sobre a mistura. A reação ficou sobre agitação por mais 1 h. Adicionou-se água ácida (3% HCl) (3 x 50 mL) a mistura reacional. As fases foram separadas em funil de extração, sendo que se lavou a fase orgânica com água destilada (3 x 50 mL). As fases aquosas foram extraídas com diclorometano (2 x 50 mL). Esta última foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente retirado em rotaevaporador. O produto pode ser utilizado sem necessidade de purificação, sendo óleo marrom claro.

5-Bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona (2): óleo marrom claro, rendimento: 90%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 5,75 (s, 1 H, H3); 4,45 (s, 2 H, H5); 3,90 (s, 3 H, OMe).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 178,2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34,4$ Hz, C2); 176,2 (C4); 116,2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291,1$ Hz, C1); 92,2 (C3); 57,2 (OMe); 25,5 (C5).

6.3.3. Preparação das 4-Amino-5-bromo-1,1,1-trifluorpent-3-en-2-onas (**4a-f**):

Uma solução da amina **3** (5 mmol) em CH_2Cl_2 seco (10 mL) foi adicionada lentamente sob uma solução de 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona **2** (1,24 g, 5 mmol) em CH_2Cl_2 seco (10 mL) a 0 °C. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 10 h. Após, a mistura foi lavada com H_2O (3 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente retirado em rotaevaporador. Quando necessário os produtos foram purificados através de coluna cromatográfica em gel de sílica usando como eluente uma mistura de 1:4 de acetato de etila e hexano.

5-Bromo-1,1,1-trifluor-4-(pirrolidin-1-il)-pent-3-en-2-ona (4a): óleo amarelo, rendimento: 96%.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5,11 (s, 1H, H3), 4,79 (sa, 2H, H5), 3,72 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, H6), 3,37 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, H6'), 2,05 (qui, $J = 6,6$ Hz, 4H, H7).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 174,94 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,2$ Hz, C2), 161,97 (C4), 117,61 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 292,0$ Hz, C1), 87,06 (C3), 49,71 (C6), 47,77 (C6'), 25,06 (C7), 24,44 (C7'), 24,37 (C5).

HRMS (ESI) m/z calc para $C_9H_{11}BrF_3NO$ $[M + H]^+$ 286,0054, encontrado 286,0050.

5-Bromo-1,1,1-trifluor-4-(morfolin-4-il)-pent-3-en-2-ona (4b): óleo amarelo, rendimento: 96%.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,37 (s, 1H, H3), 4,86 (sa, 2H, H5), 3,83 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H, H7), 3,56 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H, H6).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 176,1 (q, $^2J_{C-F} = 32,7$ Hz, C2), 163,4 (C4), 117,3 (q, $^1J_{C-F} = 292,0$ Hz, C1), 87,34 (C3), 65,90 (C7), 47,14 (C6), 22,45 (C5).

5-Bromo-1,1,1-trifluor-4-dimetilamino-pent-3-en-2-ona (4c): óleo amarelo, rendimento: 79%.

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 5,19 (s, 1H, H3), 4,84 (sa, 2H, H5), 3,27 (s, 3H, H6), 3,08 (s, 3H, H6').

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175,16 (q, $^2J_{C-F} = 31,6$ Hz, C2), 164,33 (C4), 117,52 (q, $^1J_{C-F} = 292,0$ Hz, C1), 86,71 (C3), 41,22 (C6), 39,50 (C6'), 22,96 (C5).

HRMS (ESI) m/z calc para $C_7H_9BrF_3NO$ $[M + H]^+$ 259,9898, encontrado 259,9893.

5-Bromo-4-dietilamino-1,1,1-trifluoropent-3-en-2-ona (4d): óleo laranja, rendimento: 95%.

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 5,25 (s, 1H, H3), 4,81 (sa, 2H, H5), 3,55 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, H6), 3,42 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, H6'), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, H7), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H, H7').

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175,18 (q, $^2J_{C-F} = 31,5$ Hz, C2), 163,00 (C4), 117,67 (q, $^1J_{C-F} = 292,2$ Hz, C1), 86,19 (C3), 45,22 (C6), 44,64 (C6'), 22,93 (C5), 14,33 (C7), 10,59 (C7').

HRMS (ESI) m/z calc para $C_9H_{13}BrF_3NO$ $[M + H]^+$ 288,0211, encontrado 288,0211.

5-Bromo-4-dibutilamino-1,1,1-trifluoropent-3-en-2-ona (4e): sólido marrom escuro, rendimento: 94%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,23 (s, 1H, H3), 4,80 (sa, 2H, H5), 3,44 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, H6), 3,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, H6'), 1,65 (qui, $J = 7,9$ Hz, 4H, H7), 1,41–1,35 (m, 4H, H8), 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H, H9).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 174,99 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,5$ Hz, C2), 163,26 (C4), 117,66 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 292,1$ Hz, C1), 86,42 (C3), 50,91 (C6), 50,48 (C6'), 31,30 (C7), 27,30 (C7'), 22,99 (C5), 19,96 (C8), 13,55 (C9), 13,50 (C9').

HRMS (ESI) m/z calc para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{BrF}_3\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 344,0837, encontrado 344,0823.

5-Bromo-4-diisobutilamino-1,1,1-trifluorpent-3-en-2-ona (4f): sólido amarelo claro, rendimento: 97%, PF: 79–82.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5,26 (s, 1H, H3), 4,86 (sa, 1H, H5), 3,34 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz, H6), 3,18 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz, H6'), 2,34–2,21 (m, 1H, H7), 2,03–1,90 (m, 1H, H7'), 0,95 (d, 12H, $J = 6,7$ Hz, H8).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 175,11 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,5$ Hz, C2), 163,99 (C4), 117,65 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 292,1$ Hz, C1), 87,89 (C3), 58,98 (C6), 29,02 (C7), 25,09 (C7'), 23,14 (C5), 20,09 (C8), 20,01 (C8').

HRMS (ESI) m/z calc para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{BrF}_3\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 344,0837, encontrado 344,0837.

6.3.4. Síntese dos 4-Amino-3-trifluormetilpirróis N-substituídos (**6a-e(m)** e **6f(h-s)**):

Método A – Em um balão foi adicionado a 4-amino-5-bromo-1,1,1-trifluorpent-3-en-2-onas **4a-f** (1 mmol), a qual foi solubilizada em 10 mL de THF anidro, após adicionou-se o acetato de sódio (1 mmol) e a amina primária **5h-s** (1 mmol). Foi adaptado um condensador de refluxo e a reação foi conduzida a uma temperatura de 80 °C, com vigorosa agitação por 3 horas. Decorrido o tempo reacional, o THF foi evaporado e o produto foi solubilizado em CHCl_3 e lavado com uma solução de HCl 3% (v/v) (1 x 15 mL) e água destilada (2 x 15 mL). As fases aquosas foram extraídas com CHCl_3 (1 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente retirado em rotaevaporador.

Método B - Em um tubo selado foi adicionado a 4-amino-5-bromo-1,1,1-trifluorpent-3-en-2-onas **4a-f** (1 mmol) juntamente a amina primária **5h-s** (1

mmol), a mistura reacional foi deixada sob aquecimento em banho de areia a 115 °C, pelo período de 15 min sob agitação constante, apenas para a amina 4-nitro anilina o tempo foi de 30 min. A mistura reacional foi solubilizada em CHCl_3 (15 mL) e lavada com solução de HCl 3% (v/v) (1 x 15 mL) e água destilada (2 x 15 mL). As fases aquosas foram extraídas com CHCl_3 (1 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente retirado em rotaevaporador.

Quando necessário os produtos foram purificados através de coluna cromatográfica com gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de 1:9 de clorofórmio em hexano.

1-Fenil-2-trifluormetil-4-(pirrolidin-1-il)-1H-pirrol (6a(m)): óleo marrom.

Rendimento: 85%.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 7,44–7,37 (m, 5H, Ar), 6,32 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H5), 6,27 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H3), 3,11 (t, 4H, $J = 6,5$ Hz, H6), 1,98 (qui, 4H, $J = 6,5$ Hz, H7).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 139,61 (C4), 137,50 (Ar), 128,87 (Ar), 127,92 (Ar), 126,36 (Ar), 121,16 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 267,1$ Hz, CF_3), 120,36 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38,0$ Hz, C2), 109,71 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2,0$ Hz, C5), 102,15 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,4$ Hz, C3), 50,50 (C6), 24,91 (C7).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 280 (100) [M^+], 261 (6), 251 (13), 237 (19), 224 (9), 203 (9), 77 (9).

HRMS (ESI) m/z calc para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 281,1266, encontrado 281,1251.

4-(1-Fenil-2-trifluormetil-1H-pirrol-4-il)-morfolina (6b(m)): óleo marrom.

Rendimento: 86%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43–7,36 (m, 5H, Ar), 6,44 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H5), 6,39 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, H3), 3,84 (t, 4H, $J = 4,8$ Hz, H7), 2,96 (t, 4H, $J = 4,8$ Hz, H6).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 139,27 (C4), 139,18 (Ar), 128,89 (Ar), 128,17 (Ar), 126,33 (Ar), 120,94 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 267,0$ Hz, CF_3), 120,87 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 37,9$ Hz, C2), 111,97 (C5), 102,88 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, C3), 66,53 (C6), 50,91 (C7).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 296 (100) [M^+], 281 (6), 238 (96), 217 (14), 77 (14).

HRMS (ESI) m/z calc para $C_{15}H_{15}F_3N_2O$ [$M + H$]⁺ 297,1215, encontrado 297,1194.

1-Fenil-2-trifluormetil-*N,N*-dimetil-1*H*-pirrol-4-amina (6c(m)): óleo marrom.
Rendimento: 90%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43–7,38 (m, 5H), 6,41 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, H5), 6,32 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H3), 2,73 (s, 6H, H6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 140,2 (C4), 139,5 (Ar), 128,9 (Ar), 128,0 (Ar), 126,4 (Ar), 121,1 (q, $^1J_{C-F} = 267,1$ Hz, CF₃), 120,7 (q, $^2J_{C-F} = 38,0$ Hz, C2), 111,2 (q, $^4J_{C-F} = 2,1$ Hz, C5), 102,9 (q, $^3J_{C-F} = 3,5$ Hz, C3), 42,7 (C6).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 254 (100) [M^+], 239 (23), 224 (5), 170 (9), 77 (12).

HRMS (ESI) m/z calc para $C_{13}H_{13}F_3N_2$ [$M + H$]⁺ 255,1109, encontrado 255,1100.

***N,N*-Dietil-1-fenil-2-trifluormetil-1*H*-pirrol-4-amina (6d(m))**: óleo marrom.
Rendimento: 97%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44–7,37 (m, 5H, Ar), 6,39 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H5), 6,32 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H3), 3,11 (q, 4H, $J = 7,1$ Hz, H6), 1,13 (t, 6H, $J = 7,1$ Hz, H7).

RMN ¹³C (100, MHz, CDCl₃) δ 139,61 (C4), 137,14 (Ar), 128,86 (Ar), 127,88 (Ar), 126,31 (Ar), 121,15 (q, $^1J_{C-F} = 267,1$ Hz, CF₃), 120,38 (q, $^2J_{C-F} = 37,8$ Hz, C2), 111,87 (q, $^4J_{C-F} = 2,1$ Hz, C5), 103,26 (q, $^3J_{C-F} = 3,5$ Hz, C3), 45,54 (C6), 11,84 (C7).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 282 (46) [M^+], 267 (100), 237 (12).

HRMS (ESI) m/z calc para $C_{15}H_{17}F_3N_2$ [$M + H$]⁺ 283,1423, encontrado 283,1397.

***N,N*-Dibutil-1-fenil-2-trifluormetil-1*H*-pirrol-4-amina (6e(m))**: óleo marrom.
Rendimento: 88%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45–7,36 (m, 5H, Ar), 6,35 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H5), 6,27 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H3), 3,02 (t, 4H, $J = 7,6$ Hz, H6), 1,59–1,53 (m, 5H, H7), 1,40–1,34 (m, 6H, H8), 0,95 (t, 6H, $J = 7,3$ Hz, H9).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 139,70 (C2), 138,07 (Ar), 128,85 (Ar), 127,81 (Ar), 126,32 (Ar), 121,20 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 267,0$ Hz, CF_3), 120,22 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38,0$ Hz, C2), 110,77 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2,2$ Hz, C5), 102,71 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,4$ Hz, C3), 59,26 (C6), 29,17 (C7), 20,46 (C8), 13,98 (C9).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 338 (44) [M^+], 319 (6), 295 (94), 258 (100), 239 (28).

HRMS (ESI) m/z calc para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 339,2048, encontrado 339,2033.

***N,N*-Diisobutil-1-fenil-2-trifluormetil-1*H*-pirrol-4-amina (6f(m))**: óleo marrom.

Rendimento: 98%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44–7,37 (m, 5H, Ar), 6,33 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz, H5), 6,23 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz, H3), 2,86 (d, 4H, $J = 7,2$ Hz, H6), 2,06–1,96 (m, 2H, H7), 0,95 (d, 12H, $J = 6,6$ Hz, H8).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 139,70 (C4), 138,65 (Ar), 128,86 (Ar), 127,77 (Ar), 126,28 (Ar), 121,22 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 266,8$ Hz, CF_3), 119,85 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 37,8$ Hz, C2), 110,29 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2,3$ Hz, C5), 102,68 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,2$ Hz, C3), 62,61 (C6), 26,83 (C7), 20,61 (C8).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 238 (20) [M^+], 319 (13), 295 (100), 253 (9), 239 (52).

HRMS (ESI) m/z calc para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 339,2048, encontrado 339,2033.

1-Butil-*N,N*-diisobutil-2-trifluormetil-1*H*-pirrol-4-amina (6f(h)): óleo amarelo.

Rendimento: 93%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,08 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H5), 6,07 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, H3), 3,85 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, H9), 2,75 (d, 4H, $J = 7,2$ Hz, H6), 1,96–1,85 (m, 2H, H7), 1,78–1,70 (m, 2H, H10), 1,40–1,31 (m, 2H, H11), 0,94 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, H12), 0,89 (d, 12H, $J = 6,6$ Hz, H8).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 138,11 (C4), 121,65 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 266,4$ Hz, CF_3), 118,42 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 37,5$ Hz, C2), 109,18 (C5), 100,79 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,4$ Hz, C3),

62,96 (C6), 47,66 (C9), 33,36 (C10), 26,85 (C7), 20,57 (C8), 19,90 (C11), 13,55 (C12).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 318 (21) [M^+], 299 (4), 275 (100), 233 (13), 219 (51), 57 (9).

HRMS (ESI) m/z calc para $C_{17}H_{29}F_3N_2$ [$M + H$]⁺ 319,2362, encontrado 319,2347.

1-Alil-*N,N*-diisobutil-2-trifluormetil-1*H*-pirrol-4-amina (6f(i)): óleo amarelo.

Rendimento: 94%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,09 (s, 1H, H5), 6,06 (s, 1H, H3), 5,99–5,89 (m, 1H, H10), 5,20–5,08 (m, 2H, H11), 4,46 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz, H9), 2,76 (d, 4H, $J = 7,2$ Hz, H6), 1,96–1,86 (m, 2H, H7), 0,88 (d, 12H, $J = 6,6$ Hz, H8).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 138,11 (C2), 133,97 (C10), 121,51 (q, $^1J_{C-F} = 266,6$ Hz, CF₃), 118,61 (q, $^2J_{C-F} = 37,7$ Hz, C2), 117,27 (C11), 108,83 (q, $^4J_{C-F} = 2,5$ Hz, C5), 100,01 (q, $^3J_{C-F} = 3,5$ Hz, C3), 62,74 (C6), 50,17 (C9), 26,84 (C7), 20,58 (C8).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 302 (24) [M^+], 283 (4), 259 (100), 217 (16), 203 (60), 57 (9).

HRMS (ESI) m/z calc para $C_{16}H_{25}F_3N_2$ [$M + H$]⁺ 303,2049, encontrado 303,2029.

1,2-Bis(*N,N*-diisobutil-2-trifluormetil-1*H*-pirrol-4-amina-1-il)etano (6f(j)):

óleo marrom. Rendimento: 89%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,09 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, H5), 5,79 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, H3), 4,14 (s, 2H, H9), 2,72 (d, 4H, $J = 7,2$ Hz, H6), 1,92–1,82 (m, 2H, H7), 0,87 (d, 12H, $J = 6,6$ Hz, H8).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 138,74 (C4), 121,53 (q, $^1J_{C-F} = 266,4$ Hz, CF₃), 118,51 (q, $^2J_{C-F} = 37,7$ Hz, C2), 108,83 (C5), 101,71 (q, $^3J_{C-F} = 2,7$ Hz, C3), 62,69 (C6), 48,51 (C9), 26,84 (C7), 20,60 (C8).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 550 (22) [M^+], 507 (100), 407 (11), 232 (28), 57 (22).

HRMS (ESI) m/z calc para $C_{28}H_{44}F_6N_4$ [$M + H$]⁺ 551,3548, encontrado 551,3559.

1-Benzil-*N,N*-diisobutil-2-trifluormetil-1*H*-pirrol-4-amina (6f(k)): óleo

marrom. Rendimento: 89%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33–7,25 (m, 3H, Ar), 7,08–7,06 (m, 2H, Ar), 6,15 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H5), 6,01 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H3), 5,05 (s, 2H, H9), 2,74 (d, 4H, $J = 7,2$ Hz, H6), 1,94–1,84 (m, 2H, H7), 0,86 (d, 12H, $J = 6,7$ Hz, H8).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 138,57 (C4), 137,74 (Ar), 128,59 (Ar), 127,55 (Ar), 126,67 (Ar), 121,58 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 266,8$ Hz, CF_3), 119,27 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 37,9$ Hz, C2), 109,53 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2,4$ Hz, C5), 101,32 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,5$ Hz, C3), 62,62 (C6), 51,24 (C9), 26,87 (C7), 20,60 (C8).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 252 (39) [M^+], 333 (6), 309 (100), 287 (11), 273 (62), 237 (6).

HRMS (ESI) m/z calc para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 353,2205, encontrado 353,2189.

***N,N*-Diisobutil-1-fenetil-2-trifluormetil-1*H*-pirrol-4-amina (6f(l)):** óleo

marrom. Rendimento: 95%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28–7,20 (m, 3H, Ar), 7,12–7,09 (m, 2H, Ar), 6,09 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, H5), 5,83 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, H3), 4,07 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz, H9), 3,01 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, H10), 2,69 (d, 4H, $J = 7,2$ Hz, H6), 1,85–1,76 (m, 2H, H7), 0,85 (d, 12H, $J = 6,6$ Hz, H8).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 138,28 (C4), 137,89 (Ar), 128,81 (Ar), 128,58 (Ar), 126,62 (Ar), 121,78 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 266,4$ Hz, CF_3), 118,17 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 37,5$ Hz, C2), 109,98 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2,6$ Hz, C5), 101,52 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,5$ Hz, C3), 62,97 (C6), 49,61 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 1,3$ Hz, C9), 38,08 (C10), 26,80 (C7), 20,59 (C8).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 366 (23) [M^+], 347 (3), 323 (100), 281 (12), 267 (32), 105 (22).

HRMS (ESI) m/z calc para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 367,2362, encontrado 367,2349.

***N,N*-Diisobutil-1-2-trifluormetil-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-4-amina (6f(n)):** óleo

vermelho. Rendimento: 50%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, Ar), 7,54 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, Ar), 6,38 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, H5), 6,19 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, H3), 2,87 (d, 4H, $J = 7,3$ Hz, H6), 2,04–1,95 (m, 2H, H7), 0,91 (d, 12H, $J = 6,6$ Hz, H8).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 146,43 (Ar), 144,96 (Ar), 139,65 (C4), 126,00 (Ar), 124,96 (Ar), 120,98 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 267,0$ Hz, CF_3), 120,10 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38,1$ Hz, C2), 108,78 (C5), 105,08 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,3$ Hz, C3), 62,02 (C6), 26,84 (C7), 20,52 (C8).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 383 (14) [M^+], 364 (2), 340 (100), 284 (59), 238 (20), 57 (29).

HRMS (ESI) m/z calc para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 384,1900, encontrado 384,1884.

1-(2-Clorofenil)-*N,N*-diisobutil-2-trifluormetil-1*H*-pirrol-4-amina (6f(o)): óleo marrom. Rendimento: 80%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46–7,40 (m, 2H, Ar), 7,35–7,27 (m, 2H, Ar), 6,31 (s, 1H, H5), 6,10 (s, 1H, H3), 2,82 (t, 4H, $J = 7,5$ Hz, H6), 2,02–1,92 (m, 2H, H7), 0,90 (d, 12H, $J = 6,7$ Hz, C8).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 138,61 (C4), 137,03 (Ar), 133,44 (Ar), 130,15 (Ar), 129,96 (Ar), 129,93 (Ar), 126,96 (Ar), 121,02 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 267,1$ Hz, CF_3), 120,25 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 37,8$ Hz, C2), 110,84 (C5), 102,44 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,1$ Hz, C3), 62,62 (C6), 26,85 (C7), 20,63 (C8).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 372 (17) [M^+], 353 (2), 329 (100), 287 (11), 273 (62), 237 (6).

HRMS (ESI) m/z calc para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 373,1658, encontrado 373,1670.

***N,N*-Diisobutil-1-(2-fluorfenil)-2-trifluormetil-1*H*-pirrol-4-amina (6f(p)):** óleo marrom. Rendimento: 88%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40–7,37 (m, 2H, Ar), 7,21–7,17 (m, 2H, Ar), 6,31 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H5), 6,13 (s, 1H, H3), 2,82 (d, 4H, $J = 7,2$ Hz, H6), 2,02–1,92 (m, 2H, H7), 0,91 (d, 12H, $J = 6,6$ Hz, H8).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 157,99 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 252,3$ Hz, Ar), 138,72 (C4), 130,11 (d, $J_{\text{C-F}} = 7,6$ Hz, Ar), 129,77 (Ar), 127,19 (d, $J_{\text{C-F}} = 12,7$ Hz, Ar), 124,05 (d, $J_{\text{C-F}} = 4,1$ Hz, Ar), 121,00 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 267,0$ Hz, CF_3), 120,54 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38,0$ Hz, C2), 116,27 (d, $J_{\text{C-F}} = 19,9$ Hz, Ar), 110,63 (C5), 102,68 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,2$ Hz, C3), 62,58 (C6), 26,79 (C7), 20,59 (C8).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 356 (18) [M^+], 337 (4), 313 (100), 271 (12), 257 (78), 57 (8).

HRMS (ESI) m/z calc para $C_{19}H_{24}F_4N_2$ [$M + H$] $^+$ 357,1955, encontrado 357,1938.

***N,N*-Diisobutil-1-(3-fluorfenil)-2-trifluormetil-1*H*-pirrol-4-amina (6f(q))**: óleo marrom. Rendimento: 90%.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40–7,34 (m, 2H, Ar), 7,19–7,17 (m, 1H, Ar), 7,13–7,05 (m, 2H, Ar), 6,29 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H5), 6,17 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz, H3), 2,83 (d, 4H, $J = 7,3$ Hz), 2,00–1,93 (m, 2H, H7), 0,91 (d, 12H, $J = 6,6$ Hz, H8).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 162,47 (d, $^1J_{C-F} = 247,9$ Hz, Ar), 140,99 (d, $^3J_{C-F} = 9,9$ Hz, Ar), 138,83 (C2), 130,03 (d, $^3J_{C-F} = 9,3$ Hz, Ar), 121,86 (Ar), 121,08 (q, $^1J_{C-F} = 266,9$ Hz, CF_3), 119,84 (q, $^2J_{C-F} = 38,3$ Hz, C2), 114,72 (d, $^2J_{C-F} = 20,7$ Hz, Ar), 113,68 (d, $^2J_{C-F} = 23,6$ Hz, Ar), 109,71 (C5), 103,29 (q, $^3J_{C-F} = 2,7$ Hz, C3), 62,39 (C6), 26,80 (C7), 20,56 (C8).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 356 (20) [M^+], 337 (4), 313 (100), 271 (14), 257 (65), 57 (8).

HRMS (ESI) m/z calc para $C_{19}H_{24}F_4N_2$ [$M + H$] $^+$ 357,1955, encontrado 357,1940.

***N,N*-Diisobutil-1-(4-fluorfenil)-2-trifluormetil-1*H*-pirrol-4-amina (6f(r))**: óleo marrom. Rendimento: 96%.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38–7,32 (m, 2H, Ar), 7,12–7,07 (m, 2H, Ar), 6,27 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H5), 6,14 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, H3), 2,82 (d, 4H, $J = 7,3$ Hz, H6), 2,00–1,93 (m, 2H, H7), 0,91 (d, 12H, $J = 6,6$ Hz, H8).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 161,93 (d, $^1J_{C-F} = 247,5$ Hz, Ar), 138,67 (C2), 135,66 (d, $^4J_{C-F} = 2,9$ Hz, Ar), 128,17 (d, $^3J_{C-F} = 8,5$ Hz, Ar), 121,12 (q, $^1J_{C-F} = 266,9$ Hz, CF_3), 120,10 (q, $^2J_{C-F} = 37,7$ Hz, C2), 115,69 (d, $^2J_{C-F} = 22,8$ Hz, Ar), 110,27 (q, $^4J_{C-F} = 1,7$ Hz, C5), 102,59 (q, $^3J_{C-F} = 3,3$ Hz, C3), 62,49 (C6), 26,79 (C7), 20,57 (C8).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 356 (21) [M^+], 337 (4), 313 (100), 271 (13), 257 (66), 57 (11).

HRMS (ESI): m/z calc para $C_{19}H_{24}F_4N_2$ [$M + H$] $^+$ 357,1955, encontrado 357,1938.

***N,N*-Diisobutil-2-trifluormetil-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-4-amina (6f(s)):**

óleo marrom. Rendimento: 93%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Ar), 6,94 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, Ar), 6,29 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz, H5), 6,19 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz, H3), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 2,85 (d, 4H, *J* = 7,2 Hz, H6), 2,05–1,95 (m, 2H, H7), 0,94 (d, 12H, *J* = 6,7 Hz, H8).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 159,07 (Ar), 138,40 (C4), 132,56 (Ar), 127,65 (Ar), 121,23 (q, ¹*J*_{C-F} = 266,9 Hz, CF₃), 120,01 (q, ²*J*_{C-F} = 37,7 Hz, C2), 113,86 (Ar), 110,69 (q, ⁴*J*_{C-F} = 2,5 Hz, C5), 102,06 (q, ³*J*_{C-F} = 3,3 Hz, C3), 62,67 (C6), 55,38 (OCH₃), 26,81 (C7), 20,59 (C8).

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 368 (22) [M⁺], 349 (2), 325 (100), 283 (12), 269 (56), 57 (6).

HRMS (ESI) *m/z* calc para C₂₀H₂₇F₃N₂O [M + H]⁺ 369,2154, encontrado 369,2150.

6.3.5. Síntese de 4-amino-3-trifluormetil pirróis *N*-aril substituídos 7m,q-t:

Em um tubo selado foi adicionado a 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona **2** (0,5 mmol) juntamente a aril amina **5m,q-t** (2 mmol), a mistura reacional foi deixada sob aquecimento em banho de areia a 115 °C, pelo período de 15 min sob agitação constante. A mistura reacional foi solubilizada em CHCl₃ (15 mL) e lavada com solução de HCl 3% (v/v) (1 x 15 mL) e água destilada (2 x 15 mL). As fases aquosas foram extraídas com CHCl₃ (1 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em rotaevaporador.

***N*,1-difenil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirrol-3-amina (7m):** Óleo marrom.

Rendimento: 88%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44–7,38 (m, 5H, Ar), 7,23–7,18 (m, 2H, Ar), 6,85 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H, Ar), 6,80 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, Ar), 6,80 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, H5), 6,62 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, H3), 5,18 (sa, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 146,29 (Ar), 139,05 (C4), 129,35 (Ar), 129,08 (Ar), 128,50 (Ar), 126,79 (Ar), 126,47 (Ar), 120,90 (q, ¹*J*_{C-F} = 267,0 Hz, CF₃), 120,90 (q, ²*J*_{C-F} = 38,4 Hz, C2), 119,62 (q, ⁴*J*_{C-F} = 1,9 Hz, C5), 118,90 (Ar), 114,14 (Ar), 108,92 (q, ³*J*_{C-F} = 3,4 Hz, C3).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 302 (100) [M^+], 281 (7), 198 (18), 77 (18).

HRMS (ESI) m/z calc para $C_{17}H_{13}F_3N_2$ [$M + H$]⁺ 303,1109, encontrado 303,1110.

N,1-bis(3-fluorfenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-amina (7q): Óleo marrom.

Rendimento: 93%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45–7,40 (m, 1H, Ar), 7,21–7,12 (m, 4H, Ar), 6,81 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H5), 6,64 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, H3), 6,60–6,52 (m, 2H, Ar), 6,50–6,45 (m, 2H, Ar), 5,28 (sa, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 164,12 (d, $^1J_{C-F} = 243,3$ Hz, Ar), 162,58 (d, $^1J_{C-F} = 248,7$ Hz, Ar), 148,14 (d, $^3J_{C-F} = 10,6$ Hz, Ar), 140,15 (d, $^3J_{C-F} = 9,9$ Hz, Ar), 130,52 (d, $^3J_{C-F} = 10,3$ Hz, Ar), 130,41 (d, $^3J_{C-F} = 9,5$ Hz, Ar), 126,26 (C4), 122,25 (d, $^4J_{C-F} = 1,9$ Hz, Ar), 121,19 (q, $^2J_{C-F} = 38,8$ Hz, C2), 120,69 (q, $^1J_{C-F} = 267,6$ Hz, CF₃), 120,00 (q, $^4J_{C-F} = 1,58$ Hz, C5), 115,80 (d, $^2J_{C-F} = 20,9$ Hz, Ar), 114,12 (d, $^2J_{C-F} = 23,9$ Hz, Ar), 109,68 (q, $^3J_{C-F} = 3,2$ Hz, C3), 105,4 (d, $^2J_{C-F} = 21,5$ Hz, Ar), 100,8 (d, $^2J_{C-F} = 25,7$ Hz, Ar).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 338 (100) [M^+], 317 (8), 216 (16).

HRMS (ESI) m/z calc para $C_{17}H_{11}F_5N_2$ [$M + H$]⁺ 339,0920, encontrado 339,0925.

N,1-bis(4-fluorfenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-amina (7r): Óleo marrom.

Rendimento: 95%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37–7,34 (m, 2H, Ar), 7,14–7,10 (m, 2H, Ar), 6,93–6,89 (m, 2H, Ar), 6,81–6,79 (m, 2H, Ar), 6,72 (d, $J = 2,1$ Hz, H5), 6,58 (d, $J = 1,8$ Hz, H3), 5,1 (sa, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 162,45 (d, $^1J_{C-F} = 248,8$ Hz, Ar), 156,73 (d, $^1J_{C-F} = 236,9$ Hz, Ar), 142,46 (d, $^4J_{C-F} = 2,0$ Hz, Ar), 134,98 (d, $^4J_{C-F} = 3,1$ Hz, Ar), 128,42 (d, $^3J_{C-F} = 8,8$ Hz, Ar), 127,63 (C4), 121,28 (q, $^2J_{C-F} = 38,5$ Hz, C2), 120,79 (q, $^1J_{C-F} = 267,4$ Hz, CF₃), 119,27 (q, $^4J_{C-F} = 1,9$ Hz, C5), 116,05 (d, $^2J_{C-F} = 21,2$ Hz, Ar), 115,82 (d, $^2J_{C-F} = 20,8$ Hz, Ar), 115,53 (d, $^3J_{C-F} = 7,6$ Hz, Ar), 108,55 (q, $^3J_{C-F} = 3,1$ Hz, C3).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 338 (100) [M^+], 317 (7), 216 (20).

HRMS (ESI) m/z calc para $C_{17}H_{11}F_5N_2$ [$M + H$]⁺ 339,0920, encontrado 339,0923.

N,1-bis(4-metoxifenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-amina (7s): Óleo marrom.

Rendimento: 90%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 6,93 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, Ar), 6,85 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, Ar), 6,80 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H, Ar), 6,69 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H5), 6,54 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, H3), 4,99 (sa, 1H, NH), 3,85 (s, 3H, OCH_3), 3,76 (s, 3H, OCH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 159,55 (Ar), 153,27 (Ar), 140,07 (C4), 131,97 (Ar), 128,24 (Ar), 127,78 (Ar), 120,95 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 267,0$ Hz, CF_3), 120,91 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38,2$ Hz, C2), 118,55 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2,2$ Hz, C5), 116,21 (Ar), 114,91 (Ar), 114,10 (Ar), 107,54 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,2$ Hz, C3), 55,77 (OCH_3), 55,51 (OCH_3).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 362 (100) [M^+], 347 (63), 181 (7).

HRMS (ESI) m/z calc para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 363,1320, encontrado 363,1322.

N,1-bis(4-metilfenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-amina (7t): Óleo marrom.

Rendimento: 86%.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (s, 4H, Ar), 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, Ar), 6,80–6,74 (m, 3H, Ar e H5), 6,58 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, H3), 5,01 (sa, 1H, NH), 2,41 (s, 3H, CH_3), 2,26 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 143,90 (Ar), 138,46 (Ar), 136,63 (C4), 129,84 (Ar), 129,63 (Ar), 128,25 (Ar), 127,46 (Ar), 126,27 (Ar), 121,01 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 267,2$ Hz, CF_3), 120,76 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38,8$ Hz, C2), 119,06 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 1,9$ Hz, C5), 114,57 (Ar), 108,30 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,4$ Hz, C3), 21,05 (CH_3), 20,45 (CH_3).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 330 (100) [M^+], 212 (9), 198 (6), 91 (10).

HRMS (ESI) m/z calc para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 331,1422, encontrado 331,1427.

6.3.6. Síntese de 5-Azido-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona **9**:

Em um balão, foi dissolvida a 5-Bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona **2** (20 mmol) em acetona (40 mL), posteriormente adicionou-se a azida de sódio (24 mmol). A mistura ficou sob agitação a temperatura ambiente por 4 horas. Decorrido o tempo reacional, filtrou-se e o solvente foi evaporado. O óleo resultante foi dissolvido em diclorometano e extraído com água destilada (3 x 30 mL). A fase orgânica foi adicionado sulfato de sódio anidro e filtrada. O

solvente foi removido através de evaporador rotatório à pressão reduzida. Quando necessário o produto foi purificado através de coluna cromatográfica com sílica gel utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila em hexano (5:95).

5-Azido-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona (9): óleo alaranjado.

Rendimento: 90%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 5,77 (s, 1 H, H3); 4,46 (s, 2 H, H-5); 3,91 (s, 3 H, OMe).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 178,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34,7$ Hz, C2); 176,1 (C4); 116,2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 290,8$ Hz, C1); 92,5 (C3); 57,3 (OMe); 50,6 (C5).

6.3.7. Síntese de 1,1,1-Trifluor-4-metóxi-5-(4-alkuil/fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-pent-3-en-2-ona **10-13**.

Em um balão foi adicionado a azida **9** (1 mmol), a qual foi solubilizada em 3 mL de diclorometano, após adicionou-se o alcino (1,1 mmol) e uma solução de ascorbato de sódio (6 mol%) e $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (3 mol%) em água (3 mL) a mistura reacional. A reação permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 12 horas. A mistura reacional foi lavada com uma solução de cloreto de sódio (salmoura) (1 x 15 mL) e com água destilada (2 x 15 mL). A fase orgânica foi adicionado sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi removido através de evaporador rotatório à pressão reduzida.

Os produtos sólidos foram purificados através de recristalização utilizando clorofórmio e hexano em uma proporção 1:1. O produto **13**, obtido na forma de óleo foi purificado através de coluna cromatográfica com gel de sílica utilizando uma mistura de acetato de etila em hexano (2:8) como eluente.

1,1,1-Trifluor-4-metóxi-5-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-pent-3-en-2-ona 10: sólido marrom, 89%, P. F. 109–111 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (s, 1H, H6), 7,83 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, H9), 7,43 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, H10), 7,34 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H11), 5,86 (s, 1H, H3), 5,71 (s, 2H, H5), 3,82 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 179,12 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35,1$ Hz, C2), 173,71 (C4), 147,82 (C7), 130,28 (C8), 128,74 (C10), 128,17 (C11), 125,64 (C9), 121,02 (C6), 116,24 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291,2$ Hz, C1), 93,06 (C3), 57,55 (OCH_3), 50,40 (C5).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 311 (20) [M^+], 283 (10), 255 (31), 214 (11), 186 (25), 167 (25), 116 (100).

HRMS (ESI) m/z calc para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 312,0960, encontrado 312,0964.

1,1,1-Trifluor-4-metóxi-5-(4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-pent-3-en-2-ona 11: sólido amarelo claro, 90%, P. F. 114–116 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (s, 1H, H6), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H9), 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H10), 5,85 (s, 1H, H3), 5,70 (s, 2H, H5), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 3,83 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 179,12 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34,9$ Hz, C2), 173,83 (C4), 159,68 (C11), 147,72 (C7), 126,97 (C9), 123,01 (C8), 120,16 (C6), 116,25 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291,3$ Hz, C1), 114,21 (C10), 93,04 (C3), 57,55 (OCH_3), 55,20 (OCH_3), 50,36 (C5).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 341 (20) [M^+], 285 (28), 216 (100), 207 (25), 146 (75).

Análise Elementar calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: C, 52,79; H, 4,13; N, 12,31%. Encontrado: C, 52,58; H, 4,39; N, 12,46%.

5-(4-(4-Cianofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona 12: sólido amarelo, 81%, P.F. 155–157 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H, H6), 7,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H9), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H10), 5,89 (s, 1H, H3), 5,73 (s, 2H, H5), 3,86 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 179,46 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35,2$ Hz, C2), 173,33 (C4), 146,18 (C7), 134,77 (C8), 132,77 (C10), 126,21 (C9), 122,21 (C6), 118,72 (CN), 116,32 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291,3$ Hz, C1), 111,72 (C11), 93,56 (C3), 57,84 (OCH_3), 50,68 (C5).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 336 (8) [M^+], 280 (8), 211 (10), 167 (10), 141 (100).

Análise Elementar calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$: C, 53,58; H, 3,30; N, 16,66%. Encontrado: C, 53,09; H, 3,43; N, 16,26%.

5-(4-Butil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona 13:

óleo marrom, 74%.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (s, 1H, H6), 5,83 (s, 1H, H3), 5,64 (s, 2H, H5), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 2,71 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, H8), 1,69–1,62 (m, 2H, H9), 1,43–1,34 (m, 2H, H10), 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, H11).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 179,12 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35,0$ Hz, C2), 173,95 (C4), 148,95 (C7), 122,21 (C6), 116,25 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291,2$ Hz, C1), 93,00 (C3), 57,52 (OCH_3), 50,23 (C5), 31,29 (C9), 25,16 (C8), 22,15 (C10), 13,61 (C11).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 291 (>5) [M^+], 248 (10), 166 (100), 139 (26).

HRMS (ESI) m/z calc para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 292,1273, encontrado 292,1274.

6.3.8. Síntese de 4-(Azidometil)-2-(metiltio)-6-(trifluormetil)pirimidina 14:

Em um balão, contendo a azida **9** (3 mmol) foram adicionados o sulfato de 2-metil-2-pseudotioureia (6 mmol) e uma solução 1 mol/L de Na_2CO_3 (6 mL) a temperatura ambiente sob agitação vigorosa por 3 horas. O produto foi isolado do meio reacional através de uma extração com clorofórmio, solução de HCl 3% (v/v) (1 x 20 mL) e água destilada (3 x 20 mL). A fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. O composto **14** foi obtido na forma de óleo e foi purificado através de coluna cromatográfica com gel de sílica e uma mistura de acetato de sódio em hexano (1:9) como eluente.

4-(Azidometil)-2-(metiltio)-6-(trifluormetil)pirimidina: óleo laranja, 75%.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (s, 1H, H5), 4,50 (s, 2H, H7), 2,61 (s, 3H, SCH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 174,64 (C2), 167,65 (C4), 156,58 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36,6$ Hz, C6), 120,19 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,7$ Hz, CF_3), 108,95 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2,5$ Hz, C5), 54,29 (C7), 14,09 (SCH_3).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 249 (100) [M^+], 220 (32), 206 (26), 193 (32).

HRMS (ESI) m/z calc para $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_5\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 250,0374, encontrado 250,0375.

6.3.9. Síntese de (1-((2-(Metiltio)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol **15**:

Em um balão foi adicionado a azida **14** (1 mmol), a qual foi solubilizada em 3 mL de *t*-butanol, após adicionou-se o álcool propargílico (1,1 mmol) e uma solução de ascorbato de sódio (6 mol%) e CuSO₄.5H₂O (3 mol%) em água (3 mL) a mistura reacional. A reação foi aquecida a 70–80 °C e permaneceu sob agitação por 12 horas. Terminado o tempo reacional, o solvente foi evaporado, a mistura reacional foi dissolvida em acetato de etila e lavada com uma solução de cloreto de sódio (salmoura) (1 x 15 mL) e com água destilada (2 x 15 mL). A fase orgânica foi adicionado sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi removido através de evaporador rotatório à pressão reduzida. O produto **15** foi purificado através de coluna cromatográfica com gel de sílica utilizando uma mistura de acetato de etila em hexano (3:7) como eluente.

(1-((2-(Metiltio)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol 15: sólido amarelo, 74%, P.F. 83–86 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (s, 1H, H8), 7,02 (s, 1H, H5), 5,63 (s, 2H, H7), 4,83 (s, 2H, H10), 2,57 (s, 3H, SCH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 174,71 (C2), 165,61 (C4), 156,56 (q, ²J_{C-F} = 36,6 Hz, C6), 148,32 (C9), 123,37 (C8), 119,82 (q, ¹J_{C-F} = 275,8 Hz, CF₃), 109,14 (q, ³J_{C-F} = 2,6 Hz, C5), 55,54 (C7), 53,95 (C10), 13,95 (SCH₃).

LC/MS (ESI) *m/z* [(M + H)⁺, 306,1].

HRMS (ESI) *m/z* calc para C₁₀H₁₀F₃N₅OS [M + H]⁺ 306,0636, encontrado 306,0639.

6.3.10. Síntese de 4-[(4-alquil/fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil]-(6-trifluormetil)-2-metiltio-pirimidinas **16-19**.

Em um balão, contendo o respectivo composto **10-13** (1 mmol) e metanol (5 mL), foram adicionadas uma solução 1 mol/L de carbonato de sódio (Na₂CO₃) (2 mL) e o sulfato de 2-metil-2-pseudotioureia (2 mmol). A reação foi aquecida a uma temperatura de 50 °C e, mantida sobre forte agitação por 1 hora. Depois de decorrido o tempo reacional, o solvente foi evaporado e a mistura reacional dissolvida em clorofórmio (30 mL) e lavada com solução 1

mol/L de HCl (1 x 20 mL) e água destilada (3 x 20 mL). A fase orgânica foi adicionado sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi removido através de evaporador rotatório à pressão reduzida. Os produtos foram purificados através de coluna cromatográfica com gel de sílica utilizando uma mistura de acetato de etila em hexano (2:8) como eluente.

4-((4-Fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-(trifluormetil)-2-(metiltio)-pirimidina

16: sólido marrom, 80%, P.F. 94–96 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (s, 1H, H8), 7,82 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, H11), 7,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, H12), 7,35 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, H13), 7,05 (s, 1H, H5), 5,67 (s, 2H, H7), 2,55 (s, 3H, SCH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 175,05 (C2), 165,72 (C4), 156,97 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36,7$ Hz, C6), 148,62 (C9), 130,04 (C10), 128,89 (C12), 128,49 (C13), 125,77 (C11), 120,62 (C8), 119,96 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,7$ Hz, CF_3), 109,13 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2,6$ Hz, C5), 54,25 (C7), 14,15 (SCH_3).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 351 (11) [M^+], 322 (28), 308 (100), 116 (82).

HRMS (ESI) m/z calc para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 352,0844, encontrado 352,0848.

6-(Trifluormetil)-2-(metiltio)-[4-((4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)]-pirimidina 17: sólido amarelo pálido, 78%, P.F. 103–105 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (s, 1H, H8), 7,75 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H11), 7,05 (s, 1H, H5), 6,96 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H12), 5,65 (s, 2H, H7), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 2,57 (s, 3H, SCH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 175,02 (C2), 165,88 (C4), 159,94 (C13), 156,98 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36,7$ Hz, C6), 148,54 (C9), 127,11 (C11), 122,77 (C10), 119,98 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,5$ Hz, CF_3), 119,73 (C8), 114,38 (C12), 109,12 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2,0$ Hz, C5), 55,30 (OCH_3), 54,26 (C7), 14,15 (SCH_3).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 381 (23) [M^+], 352 (15), 338 (100), 146 (100).

Análise Elementar calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$: C, 50,39; H, 3,70; N, 18,36%. Encontrado: C, 50,75; H, 3,86; N, 18,06%.

4-[(4-(4-Cianofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-6-(trifluormetil)-2-(metiltio)-pirimidina 18: sólido marrom claro, 72%, P.F. 152–154 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (s, 1H, H8), 7,96 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, H11), 7,72 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, H12), 7,12 (s, 1H, H5), 5,72 (s, 2H, H7), 2,56 (s, 3H, SCH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 175,32 (C2), 165,22 (C4), 157,12 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36,7$ Hz, C6), 146,79 (C9), 134,51 (C10), 132,83 (C12), 126,25 (C11), 121,92 (C8), 120,00 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,5$ Hz, CF_3), 118,64 (CN), 111,93 (C13), 109,33 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2,4$ Hz, C5), 54,44 (C7), 14,21 (SCH_3).

LC/MS (ESI) m/z [(M + H) $^+$, 377,2], [(M + Na) $^+$, 399,4].

Análise Elementar calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_6\text{S}$: C, 51,06; H, 2,95; N, 22,33%.
Encontrado: C, 51,93; H, 3,31; N, 21,17%.

4-((4-Butil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-(trifluormetil)-2-(metiltio)-pirimidina

19: sólido laranja, 76%, P.F. 60–62 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (s, 1H, H8), 6,93 (s, 1H, H5), 5,61 (s, 2H, H7), 2,72 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H10), 2,54 (s, 3H, SCH_3), 1,67–1,63 (m, 2H, H11), 1,40–1,34 (m, 2H, H12), 0,90 (t, $J = 7,3$ Hz, H13).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 174,79 (C2), 166,19 (C4), 156,77 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36,6$ Hz, C6), 149,30 (C9), 121,69 (C8), 119,90 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,7$ Hz, CF_3), 108,92 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2,5$ Hz, C5), 53,99 (C7), 31,27 (C11), 25,16 (C10), 22,09 (C12), 14,06 (SCH_3), 13,59 (C13).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 331 (>5) [M^+], 288 (100), 260 (24), 208 (32).

HRMS (ESI) m/z calc para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 332,1157, encontrado 332,1164.

6.3.11. Síntese de 4-[(4-Alquil/fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-(trifluormetil)-2-(metilsulfonil)-pirimidinas **20-21**.

Em uma solução da 2-metiltiopirimidina **16** ou **19** (1 mmol) em metanol (5 mL), foi adicionado o agente oxidante Oxone (2 mmol) já dissolvido em 5 mL de H_2O . A mistura reacional foi mantida sob agitação em temperatura de ambiente durante 16 horas. Depois de decorrido o tempo reacional, o solvente foi evaporado e o produto extraído com clorofórmio e água destilada (3 x 20 mL). A fase orgânica foi adicionado sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi removido através de evaporador rotatório à pressão reduzida. Os produtos foram obtidos na forma sólida, a sulfona **20** foi recristalizada com uma

mistura de clorofórmio/hexano (1:1) e, a sulfona **21** através de coluna cromatográfica com gel de sílica utilizando uma mistura de acetato de etila e hexano (1:1).

4-[(4-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil]-6-(trifluormetil)-2-(metilsulfonil)-pirimidina 20: sólido bege, 82%, P.F. 140–141 °C.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ 8,66 (s, 1H, H7), 8,32 (s, 1H, H5), 7,86 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, H10), 7,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, H11), 7,36 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H12), 6,13 (s, 2H, H7), 3,36 (s, 3H, SO₂CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ 169,75 (C4), 165,68 (C2), 155,50 (q, ²*J*_{C-F} = 37,1 Hz, C6), 146,69 (C9), 130,47 (C10), 128,89 (C12), 127,98 (C13), 125,22 (C11), 122,85 (C8), 119,89 (q, ¹*J*_{C-F} = 275,7 Hz, CF₃), 119,05 (C5), 53,24 (C7), 38,93 (SO₂CH₃).

LC/MS (ESI) *m/z* [(M + Na)⁺, 406,1], [(M + K)⁺, 422,1].

4-[(4-Butil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil]-6-(trifluormetil)-2-(metilsulfonil)-pirimidina 21: sólido marrom claro, 79 %, P.F. 84–86 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (s, 1H, H8), 7,48 (s, 1H, H5), 5,85 (s, 2H, H7), 3,41 (s, 3H, SO₂CH₃), 2,77 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H, H10), 1,73–1,65 (m, 2H, H11), 1,43–1,37 (m, 2H, H12), 0,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, H13).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170,01 (C4), 166,39 (C2), 157,97 (q, ²*J*_{C-F} = 38,0 Hz, C6), 149,72 (C9), 122,03 (C8), 119,40 (q, ¹*J*_{C-F} = 276,0 Hz, CF₃), 117,41 (C5), 53,80 (C7), 39,03 (SO₂CH₃), 31,25 (C11), 25,17 (C10), 22,14 (C12), 13,63 (C13).

LC/MS (ESI) *m/z* [(M + H)⁺, 364,2], [(M + Na)⁺, 386,2].

Análise Elementar calc. para C₁₃H₁₆F₃N₅O₂S: C, 42,97; H, 4,44; N, 19,02%. Encontrado: C, 43,68; H, 4,65; N, 18,03%.

6.3.12. Síntese de 2-amino-4-[(4-Alquil/fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil]-6-(trifluormetil)-pirimidinas **22-23b,h,k,l,s**.

Em uma solução da 2-(metilsulfonil)-pirimidina **20** ou **21** (1 mmol) em acetonitrila (12 mL), foi adicionada a amina (3 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 2-5 horas dependendo da amina. Decorrido o tempo reacional, o solvente foi evaporado e o produto extraído com clorofórmio,

solução 1 mol/L de HCl (1 x 20 mL) e água destilada (3 x 20 mL). A fase orgânica foi adicionado sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi removido através de evaporador rotatório à pressão reduzida. Os produtos da série **22**, com substituinte fenila no triazol, foram purificados por recristalização com uma solução de clorofórmio e hexano (1:1) e todos foram obtidos na forma sólida. Os produtos da série **23**, com substituinte butila no triazol, foram purificados com coluna cromatográfica com gel de sílica utilizando uma mistura de acetato de etila e hexano (3:7) como eluente.

4-(4-((4-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)morfolina **22b:** sólido branco, 79%, P.F. 178–180 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (s, 1H, H8), 7.83 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, H11), 7.43 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H12), 7.35 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, H13), 6.59 (s, 1H, H5), 5.54 (s, 2H, H7), 3.83 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H, H14), 3.73 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H, H15).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 166,19 (C4), 161,43 (C2), 157,89 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35,9$ Hz, C6), 148,47 (C9), 130,30 (C10), 128,91 (C12), 128,42 (C13), 125,80 (C11), 120,41 (C8), 120,30 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,5$ Hz, CF_3), 102,08 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2,5$ Hz, C5), 66,58 (C15), 54,65 (C7), 44,20 (C14).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 390 (28) [M^+], 361 (53), 246 (40), 116 (100).

***N*-Butil-4-((4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-(trifluormetil)-pirimidin-2-amina **22h**:** sólido marrom claro, 93%, P.F. 176–178 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (s, 1H, H8), 7.84 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, H11), 7.41 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, H12), 7.34 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, H13), 6.61 (s, 1H, H5), 5.52 (s, 2H, H7), 5.47 (sa, 1H, NH), 3.41 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, H14), 1.59–1.53 (m, 2H, H15), 1.40–1.34 (m, 2H, H16), 0.91 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H, H17).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 166,33 (C4), 162,64 (C2), 158,01 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35,8$ Hz, C6), 148,44 (C9), 130,44 (C10), 128,93 (C12), 128,41 (C13), 125,86 (C11), 120,70 (C8), 120,39 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,8$ Hz, CF_3), 102,64 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2,2$ Hz, C5), 54,56 (C7), 41,34 (C14), 31,44 (C15), 20,01 (C16), 13,69 (C17).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 376 (30) [M^+], 347 (30), 319 (26), 305 (40), 189 (28), 116 (100).

Análise Elementar calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6$: C, 57,44; H, 5,09; N, 22,33%. Encontrado: C, 57,01; H, 4,90; N, 22,26%.

***N*-Benzil-4-((4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-(trifluormetil)-pirimidin-2-amina 22k:** sólido branco, 90%, P.F. 144–145 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81–7,79 (m, 3H, H8 e H11), 7,40 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H, H12), 7,34 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H13), 7,28–7,25 (m, 5H, Ar), 6,68 (s, 1H, H5), 5,84 (sa, 1H, NH), 5,51 (s, 2H, H7), 4,61 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, H14).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 166,49 (C4), 162,41 (C2), 158,16 (q, ²*J*_{C-F} = 35,7 Hz, C6), 148,51 (C9), 138,11 (Ar), 130,40 (C10), 128,91 (C12), 128,75 (Ar), 128,41 (C13), 127,63 (Ar), 125,91 (C11), 120,56 (C8), 120,34 (q, ¹*J*_{C-F} = 275,2 Hz, CF₃), 103,42 (q, ³*J*_{C-F} = 2,4 Hz, C5), 54,53 (C7), 45,68 (C14).

LC/MS (ESI) *m/z* [(M + Na)⁺, 433,2], [(M + K)⁺, 449,2].

Análise Elementar calc. para C₂₁H₁₇F₃N₆: C, 61,46; H, 4,18; N, 20,48%.
Encontrado: C, 60,00; H, 3,97; N, 19,62%.

***N*-Fenetil-4-((4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-(trifluormetil)-pirimidin-2-amina 22l:** sólido amarelo, 88%, P.F. 149–150 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (s, 1H, H8), 7,82 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, H11), 7,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H12), 7,33 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H13), 7,27–7,24 (m, 2H, Ar), 7,21–7,16 (m, 3H, Ar), 6,61 (s, 1H, H5), 5,59 (sa, 1H, NH), 5,49 (s, 2H, H7), 3,67 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H, H14), 2,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, H15).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 166,40 (C4), 162,43 (C2), 157,98 (q, ²*J*_{C-F} = 35,8 Hz, C6), 148,43 (C9), 138,68 (Ar), 130,34 (C10), 128,93 (C12), 128,77 (Ar), 128,66 (Ar), 128,41 (C13), 126,57 (Ar), 125,83 (C11), 120,66 (C8), 120,33 (q, ¹*J*_{C-F} = 275,8 Hz, CF₃), 102,92 (C5), 54,48 (C7), 42,80 (C14), 35,50 (C15).

LC/MS (ESI) [(M + H)⁺, 425,3], [(M + Na)⁺, 447,3], [(M + K)⁺, 463,3].

Análise Elementar calc. para C₂₂H₁₉F₃N₆: C, 62,26; H, 4,51; N, 19,80%.
Encontrado: C, 60,16; H, 4,50; N, 19,76%.

4-((4-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-(trifluormetil)-*N*-(4-metoxifenil)-pirimidin-2-amina 22s: sólido marrom, 72%, P.F. 176–178 °C.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) δ 9,94 (s, 1H, NH), 8,65 (s, 1H, H8), 7,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, H11), 7,48 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H12), 7,40–7,33 (m, 3H, H13 e H15), 7,16 (s, 1H, H5), 6,65 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, H16), 5,84 (s, 2H, H7), 3,57 (s, 3H, OCH₃).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 167,90 (C4), 159,80 (C2), 155,47 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34,9$ Hz, C6), 154,77 (C17), 146,55 (C9), 132,21 (C14), 130,78 (C10), 128,90 (C12), 127,88 (C13), 125,17 (C11), 123,09 (C15), 120,91 (C8), 120,52 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,4$ Hz, CF₃), 113,52 (C16), 103,92 (C5), 54,92 (C7), 53,23 (OCH₃).

LC/MS (ESI) [(M + H)⁺, 427,3], [(M + K)⁺, 465,2].

Análise Elementar calc. para C₂₁H₁₇F₃N₆O: C, 59,15; H, 4,02; N, 19,71%.
Encontrado: C, 58,19; H, 4,20; N, 19,15%.

4-[4-((4-Butil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-(trifluormetil)-pirimidin-2-il]-morfolina 23b: sólido marrom claro, 80%, P.F. 84–85 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (s, 1H, H8), 6,49 (s, 1H, H5), 5,46 (s, 2H, H7), 3,81 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H, H14), 3,74 (d, $J = 4,7$ Hz, 4H, H15), 2,75 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H10), 1,70–1,65 (m, 2H, H11), 1,43–1,34 (m, 2H, H12), 0,94 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H, H13).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 166,63 (C4), 161,23 (C2), 157,48 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35,5$ Hz, C6), 148,96 (C9), 121,80 (C8), 120,27 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,7$ Hz, CF₃), 101,85 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2,4$ Hz, C5), 66,50 (C15), 54,28 (C7), 44,01 (C14), 31,43 (C11), 25,19 (C10), 22,11 (C12), 13,71 (C13).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 370 (22) [M⁺], 285 (51), 245 (100).

Análise Elementar calc. para C₁₆H₂₁F₃N₆O: C, 51,89; H, 5,71; N, 22,69%.
Encontrado: C, 51,51; H, 5,93; N, 21,28%.

N-Butil-4-((4-butil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-(trifluormetil)-pirimidin-2-amina 23h: óleo amarelo, 94%.

^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (s, 1H, H8), 6,49 (s, 1H, H5), 5,56 (br s, 1H, NH), 5,48 (s, 2H, H7), 3,43 (sa, 2H, H14), 2,77 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H10), 1,72–1,64 (m, 2H, H11), 1,61–1,54 (m, 2H, H15), 1,44–1,35 (m, 4H, H12 e H16), 0,97–0,92 (m, 6H, H13 e H17).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 166,99 (C4), 162,43 (C2), 157,77 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35,4$ Hz, C6), 149,16 (C9), 121,80 (C8), 120,33 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,5$ Hz, CF₃), 102,30 (C5), 54,37 (C7), 41,24 (C14), 31,49 (C15), 31,37 (C11), 25,36 (C10), 22,29 (C12), 20,00 (C16), 13,82 (C13), 13,77 (C17).

LC/MS (ESI) m/z [(M + H)⁺, 357,3], [(M + Na)⁺, 379,3].

HRMS (ESI) m/z calc para $C_{16}H_{23}F_3N_6$ $[M+H]^+$ 357,2014, encontrado 357,2005.

***N*-Benzil-4-((4-butil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-(trifluormetil)-pirimidin-2-amina 23k:** óleo amarelo, 90%.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33–7,29 (m, 6H, H8, Ar), 6,55 (s, 1H, H5), 5,93 (s, 1H, NH), 5,44 (s, 2H, H7), 4,62 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, H14), 2,72 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, H10), 1,67–1,61 (m, 2H, H11), 1,40–1,35 (m, 2H, H12), 0,91 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H, H13).

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167,01 (C4), 162,31 (C2), 158,00 (q, $^2J_{C-F} = 35,8$ Hz, C6), 149,21 (C9), 138,19 (Ar), 128,72 (Ar), 127,60 (Ar), 121,64 (C8), 120,33 (q, $^1J_{C-F} = 275,2$ Hz, CF_3), 103,24 (C5), 54,36 (C7), 45,61 (C14), 31,47 (C11), 25,35 (C10), 22,29 (C12), 13,77 (C13).

LC/MS (ESI) m/z $[(M + H)^+, 391,3]$, $[(M + Na)^+, 413,3]$.

HRMS (ESI) m/z calc para $C_{19}H_{21}F_3N_6$ $[M+H]^+$ 391,1858, encontrado 391,1862.

4-((4-Butil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-*N*-fenetil-6-(trifluormetil)-pirimidin-2-amina 23l: sólido amarelo, 86%, P.F. 69–70 °C.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37 (s, 1H, H8), 7,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, Ar), 7,23–7,20 (m, 3H, Ar), 6,51 (s, 1H, H5), 5,44 (s, 3H, NH e H7), 3,70 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H, H14), 2,89 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H, H15), 2,74 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H10), 1,69–1,63 (m, 2H, H11), 1,41–1,36 (m, 2H, H12), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, H13).

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166,96 (C4), 162,41 (C2), 157,97 (q, $^2J_{C-F} = 35,9$ Hz, C6), 149,25 (C9), 138,74 (Ar), 128,81 (Ar), 128,70 (Ar), 124,09 (Ar), 121,61 (C8), 120,34 (q, $^1J_{C-F} = 274,4$ Hz, CF_3), 102,85 (C5), 54,40 (C7), 42,80 (C14), 35,54 (C15), 31,47 (C11), 25,37 (C10), 22,28 (C12), 13,76 (C13).

LC/MS (ESI) m/z $[(M + H)^+, 405,3]$, $[(M + Na)^+, 427,3]$.

Análise Elementar calc. para $C_{20}H_{23}F_3N_6$: C, 59,40; H, 5,73; N, 20,78%.
Encontrado: C, 59,93; H, 5,27; N, 19,86%.

4-((4-Butil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-(trifluormetil)-*N*-(4-metoxifenil)-pirimidin-2-amina 23s: sólido marrom, 70%, P.F. 97–99 °C.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H15), 7,39 (s, 1H, H8), 7,27 (sa, 1H, NH), 6,89 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H16), 6,67 (s, 1H, H5), 5,51 (s, 2H, H7), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 2,76 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, H10), 1,71–1,64 (m, 2H, H11), 1,44–1,35 (m, 2H, H12), 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, H13).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 167,13 (C4), 160,33 (C2), 157,86 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35,9$ Hz, C6), 156,31 (C17) 149,28 (C9), 131,30 (C14), 121,84 (C8 e C15), 120, 28 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275,4$ Hz, CF_3), 114,28 (C16), 104,25 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2,2$ Hz, C5), 55,54 (C7), 54,24 (OCH_3), 31,46 (C11), 25,40 (C10), 22,31 (C12), 13,77 (C13).

LC/MS (ESI) m/z [(M + H) $^+$, 357,3], [(M + Na) $^+$, 373,3].

Análise Elementar calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$: C, 56,15; H, 5,21; N, 20,68%.
Encontrado: C, 56,83; H, 5,03; N, 21,48%.

6.3.13. Síntese das 1,4-diidropirimidina (**24,27**) e pirimidin-4(3*H*)-ona (**25,26**)

Para obtenção da 1,4-diidropirimidina **24** foi utilizado o método A, para as demais o método B.

Método A: Em um balão, contendo o composto **10** (1 mmol) foi adicionado o sulfato de 1-metil-2-metilisotioureia (2 mmol) dissolvido em uma solução 1M de NaOH (2 mL). A mistura reacional foi aquecida a 150°C durante 3 horas. Terminado o tempo reacional, o produto **24** foi isolado por extração com acetato de etila, solução de HCl 3% (v/v) (1 x 15 mL) e água destilada (3 x 15 mL). A fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto foi purificado por recristalização, utilizando uma mistura de clorofórmio e hexano (1:1).

Método B: Em um balão, contendo uma solução do composto **10** (1 mmol) em acetonitrila (8 mL), foi adicionado o correspondente sulfato de 2-metilisotioureia 1-substituído (2 mmol) dissolvido em uma solução 1M de Na_2CO_3 (2 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação, a temperatura de refluxo por 3 horas. Terminado o tempo reacional, evaporou-se o solvente e os produtos foram isolados por extração com acetato de etila, solução de HCl 3% (v/v) (1 x 15 mL) e água destilada (3 x 15 mL). A fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Os produtos **24-26** foram purificados por recristalização, utilizando uma mistura de clorofórmio e hexano (1:1) para o **24** e **26**, éter de petróleo para o produto **25**. O produto **27** foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando uma mistura de acetato de etila em hexano (1:1) como eluente.

4-[(4-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metileno]-6-(trifluormetil)-1-metil-2-(metiltio)-1,4-diidropirimidina **24**: sólido verde, 79%, P. F. 162–164 °C.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (s, 1H, H8), 7,78 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, H11), 7,39 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H12), 7,29 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, H13), 6,61 (s, 1H, H7), 6,05 (s, 1H, H5), 3,28 (s, 3H, NCH_3), 2,53 (s, 3H, SCH_3).

^{13}C RMN (151 MHz, CDCl_3) δ 160,98 (C2), 146,25 (C9), 130,83 (C10), 130,61 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,4$ Hz, C6), 130,25 (C4), 128,75 (C12), 127,77 (C13), 125,30 (C11), 119,65 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272,7$ Hz, CF_3), 119,23 (C8), 109,25 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 6,4$ Hz, C5), 105,52 (C7), 34,22 (q, $^5J_{\text{C-F}} = 3,9$ Hz, NCH_3), 15,24 (SCH_3).

LC/MS (ESI) m/z [(M + H) $^+$, 366,2].

Análise Elementar calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}$: C, 52,60; H, 3,86; N, 19,17%.
Encontrado: C, 52,29; H, 4,21; N, 18,99%.

6-[(4-Fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-3-metil-2-(metiltio)-pirimidin-4(3H)-ona 25: sólido marrom, 70%, P. F. 138–140 °C.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (s, 1H, H8), 7,82 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, H11), 7,43 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, H12), 7,34 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H13), 6,03 (s, 1H, H5), 5,38 (s, 2H, H7), 3,48 (s, 3H, NCH_3), 2,48 (s, 3H, SCH_3).

^{13}C RMN (151 MHz, CDCl_3) δ 164,35 (C2), 161,82 (C4), 157,55 (C6), 148,11 (C9), 130,29 (C10), 128,85 (C12), 128,28 (C13), 125,70 (C11), 120,52 (C8), 106,74 (C5), 53,87 (C7), 30,16 (NCH_3), 15,12 (SCH_3).

LC/MS (ESI) m/z [(M + H) $^+$, 314,2], [(M + Na) $^+$, 336,2].

Análise Elementar calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}$: C, 57,49; H, 4,82; N, 22,35%.
Encontrado: C, 56,98; H, 4,98; N, 21,67%.

1-Fenil-4-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metileno)-6-(trifluormetil)-2-(metiltio)-1,4-diidropirimidina 26: sólido marrom, 69%, P.F. 210–212 °C.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9,10 (s, 1H, H8), 7,82 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, H11), 7,53 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H, H17), 7,49 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, H16), 7,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, H12), 7,37 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, H15), 7,33 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H13), 6,81 (s, 1H, H7), 6,22 (s, 1H, H5), 2,47 (s, 3H, SCH_3).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 161,51 (C2), 146,48 (C9), 136,01 (C14), 131,43 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,4$ Hz, C6), 130,85 (C15), 130,76 (C17), 130,18 (C4), 129,37 (C16), 128,98 (C10), 128,92 (C12), 128,01 (C13), 125,58 (C11), 119,62 (C8), 119,34 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272,7$ Hz, CF_3), 108,52 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 5,6$ Hz, C5), 106,74 (C7), 15,78 (SCH_3).

LC/MS (ESI) m/z [(M + H)⁺, 428,2], [(M + Na)⁺, 450,2], [(M + K)⁺, 466,2].

Análise Elementar calc. para C₂₁H₁₆F₃N₅S: C, 59,01; H, 3,77; N, 16,38%.

Encontrado: C, 58,98; H, 3,89; N, 16,57%.

3-Alil-6-[(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil]-2-(metiltio)-pirimidin-4(3*H*)-ona

27: óleo marrom, 77%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (s, 1H, H8), 7,82 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, H11), 7,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H, H12), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H13), 6,03 (s, 1H, H5), 5,89–5,79 (m, 1H, H15), 5,38 (s, 2H, H7), 5,28–5,24 (m, 2H, H16), 4,64 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H, H14), 2,47 (s, 3H, SCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163,83 (C2), 161,33 (C4), 157,69 (C6), 147,92 (C9), 130,17 (C10), 129,43 (C15), 128,75 (C12), 128,16 (C13), 125,56 (C11), 120,66 (C8), 119,12 (C16), 106,90 (C5), 53,67 (C7), 46,16 (C14), 15,03 (SCH₃).

LC/MS (ESI) m/z [(M + H)⁺, 340,2], [(M + Na)⁺, 362,2].

HRMS (ESI) m/z calc para C₁₇H₁₇N₅OS [M+H]⁺ 340,1232, encontrado 340,1227.

6.3.14. Síntese das Pirazolinas (4,5-diidro-1*H*-pirazóis) **29-30(u-x)**

Em uma solução do composto **10,13** (1 mmol) em metanol (5 mL), foi adicionada a hidrazina ou hidrazida correspondente (1 mmol). A mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente por 4 horas (reagentes **28-u-v**) ou 16 horas (reagentes **28w-x**), para a hidrazina **28v** foi utilizado 1 mL de solução 1M de Na₂CO₃. Terminado o tempo reacional, evaporou-se o solvente e os produtos foram isolados por extração com acetato de etila e água destilada (3 x 15 mL). A fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto **29u** foi purificado por recristalização em etanol, os demais foram purificados através de coluna cromatográfica em gel de sílica e misturas de acetato de etila e hexano como eluente.

1-Fenil-3-[(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil]-5-(trifluormetil)-5-hidróxi-4,5-

diidro-1*H*-pirazol 29u: sólido bege, 87%, P.F. 178–180 °C, recristalização em etanol.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 8,63 (s, 1H, H7), 8,06 (s, 1H, OH), 7,89 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, H10), 7,46 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H11), 7,37–7,32 (m, 3H, H12 e H14), 7,27 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, H15), 6,99 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, H16), 5,47 (s, 2H, H6), 3,47 (d, $J = 19,0$ Hz, 1H, H4'), 3,19 (d, $J = 19,2$ Hz, 1H, H4).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 146,56 (C3), 145,25 (C8), 142,17 (C13), 130,54 (C9), 128,82 (C11), 128,20 (C15), 127,88 (C12), 125,18 (C10), 122,38 (C7), 121,91 (C16), 120,88 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 286,8$ Hz, CF_3), 119,20 (C14), 93,08 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,4$ Hz, C5), 48,29 (C6), 44,56 (C4).

HRMS (ESI) m/z calc para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 388,1385, encontrado 388,1385.

4-(3-((4-Fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-(trifluormetil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)benzenosulfonamida 29v: sólido amarelo pálido, 90%, P.F. 124–126 °C, (acetato de etila:hexano 4:6).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 8,64 (s, 1H, H7), 8,43 (s, 1H, OH), 7,88 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H10), 7,71 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H15), 7,48–7,45 (m, 4H, H14 e H11), 7,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, H12), 7,12 (s, 2H, NH_2), 5,51 (s, 2H, H6), 3,54 (d, $J = 19,4$ Hz, 1H, H4'), 3,24 (d, $J = 19,2$ Hz, 1H, H4).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 147,12 (C3), 146,65 (C8), 144,76 (C13), 136,41 (C16), 130,52 (C9), 128,88 (C11), 127,98 (C12), 126,45 (C15), 125,24 (C10), 123,73 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 287,9$ Hz, CF_3), 122,04 (C7), 116,33 (C14), 93,01 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,9$ Hz, C5), 48,24 (C6), 44,69 (C4).

Análise Elementar calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: C, 48,92; H, 3,67; N, 18,02%. Encontrado: C, 47,09; H, 5,20; N, 18,13%.

3-((4-Fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-tosil-5-(trifluormetil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 29w: sólido bege, 89%, P.F. 180–181 °C, (acetato de etila:hexano 1:1).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 8,42 (s, 1H, H7), 8,31 (s, 1H, OH), 7,87 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, H10), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H14), 7,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, H11), 7,37 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H12), 7,31 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H15), 5,41 (s, 2H, H6), 3,49 (d, $J = 19,0$ Hz, 1H, H4'), 3,07 (d, $J = 19,1$ Hz, 1H, H4), 2,33 (s, 3H, CH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 152,77 (C3), 146,51 (C8), 143,91 (C16), 135,52 (C13), 130,50 (C9), 129,06 (C15), 128,90 (C11), 128,40 (C14), 127,99 (C12), 125,18 (C10), 122,54 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 284,0$ Hz, CF_3), 122,08 (C7), 93,88 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,4$ Hz, C5), 47,77 (C6), 45,26 (C4), 20,92 (CH_3).

HRMS (ESI) m/z calc para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 466,1160, encontrado 466,1159.

3-[(4-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil]-5-(trifluormetil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxilato de metila 29x: sólido bege, 88%, P.F. 127–128 °C, (acetato de etila:hexano 1:1).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 8,65 (s, 1H, H7), 8,15 (s, 1H, OH), 7,89 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, H10), 7,48 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, H11), 7,37 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, H12), 5,48 (s, 2H, H6), 3,71 (s, 3H, OCH_3), 3,49 (d, $J = 19,2$ Hz, 1H, H4'), 3,12 (d, $J = 19,4$ Hz, 1H, H4).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 151,52 (C3), 150,25 (C=O), 146,60 (C8), 130,45 (C9), 128,83 (C11), 127,93 (C12), 125,19 (C10), 122,92 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 285,5$ Hz, CF_3), 122,16 (C7), 91,19 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,7$ Hz, C5), 52,80 (OCH_3), 47,91 (C6), 45,22 (C4).

HRMS (ESI) m/z calc para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 370,1127, encontrado 370,1133.

3-((4-Butil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-fenil-5-(trifluormetil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol 30u: sólido marrom, 88%, P.F. 110–112 °C, (acetato de etila:hexano 3:7)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 8,14 (s, 1H, OH), 7,93 (s, 1H, H7), 7,31–7,23 (m, 4H, H14 e H15), 6,98 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H, H16), 5,36 (s, 2H, H6), 3,37 (d, $J = 19,0$ Hz, 1H, H4'), 3,11 (d, $J = 19,1$ Hz, 1H, H4), 2,64 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 1,61–1,55 (m, 2H, H10), 1,35–1,29 (m, 2H, H11), 0,88 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H, H12).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 147,27 (C3), 145,78 (C8), 142,32 (C13), 128,36 (C15), 123,88 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 286,8$ Hz, CF_3), 122,56 (C7), 122,31 (C16), 118,98 (C14), 93,11 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,4$ Hz, C5), 48,06 (C6), 44,64 (C4), 31,15 (C10), 24,69 (C9), 21,64 (C11), 13,73 (C12).

Análise Elementar calc. para $C_{17}H_{20}F_3N_5O$: C, 55,58; H, 5,49; N, 19,06%.
Encontrado: C, 55,72; H, 5,56; N, 17,43%.

4-(3-((4-Butil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-(trifluormetil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)benzenosulfonamida 30v: sólido amarelo, 89%, P.F. 169–170°C, (acetato de etila:hexano 1:1)

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 8,44 (s, 1H, OH), 7,92 (s, 1H, H7), 7,69 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H15), 7,43 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H14), 7,13 (s, 2H, NH₂), 5,39 (s, 2H, H6), 3,44 (d, $J = 19,2$ Hz, 1H, H4'), 3,20 (d, $J = 19,3$ Hz, 1H, H4), 2,65 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H9), 1,63–1,56 (m, 2H, H10), 1,37–1,30 (m, 2H, H11), 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, H12).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 147,30 (C3), 147,17 (C8), 144,67 (C13), 136,25 (C16), 126,30 (C15), 123,62 (q, $^1J_{C-F} = 287,4$ Hz, CF₃), 122,38 (C7), 116,08 (C14), 92,87 (q, $^2J_{C-F} = 32,0$ Hz, C5), 47,79 (C6), 44,57 (C4), 30,88 (C10), 24,45 (C9), 21,36 (C11), 13,44 (C12).

Análise Elementar calc. para $C_{17}H_{21}F_3N_6O_3S$: C, 45,73; H, 4,74; N, 18,82%.
Encontrado: C, 45,54; H, 3,70; N, 17,18%.

3-((4-Butil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-tosil-5-(trifluorometil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 30w: sólido amarelo pálido, 77%, P.F. 171–173 °C, (acetato de etila:hexano 1:1)

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 8,31 (s, 1H, OH), 7,72 (s, 1H, H7), 7,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H14), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H15), 5,30 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H, H6), 3,38 (d, $J = 19,1$ Hz, 1H, H4'), 3,00 (d, $J = 19,0$ Hz, 1H, H4), 2,64 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, H9), 2,40 (s, 3H, CH₃), 1,62–1,56 (m, 2H, H10), 1,39–1,30 (m, 2H, H11), 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, H12).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 153,05 (C3), 147,09 (C8), 143,99 (16), 135,53 (C13), 129,13 (C15), 128,45 (C14), 122,61 (C7), 122,56 (q, $^1J_{C-F} = 284,6$ Hz, CF₃), 93,73 (q, $^2J_{C-F} = 33,3$ Hz, C5), 47,50 (C6), 45,25 (C4), 31,05 (C10), 24,59 (C9), 21,58 (C11), 21,03 (CH₃), 13,65 (C12).

Análise Elementar calc. para $C_{18}H_{22}F_3N_5O_3S$: C, 48,53; H, 4,98; N, 15,72%.
Encontrado: C, 49,46; H, 5,31; N, 14,37%.

3-[(4-butil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-5-(trifluormetil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxilato de metila 30x: óleo marrom, 84%, (acetato de etila:hexano 1:1).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 8,01 (s, 1H, OH), 7,87 (s, 1H, H7), 5,34 (s, 2H, H6), 3,71 (s, 3H, OCH₃), 3,35 (d, $J = 19,2$ Hz, 1H, H4'), 3,03 (d, $J = 19,3$ Hz, 1H, H4), 2,63 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, H9), 1,62–1,56 (m, 2H, H10), 1,35–1,31 (m, 2H, H11), 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, H12).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 /TMS) δ 151,64 (C3), 150,68 (C=O), 147,39 (C8), 123,05 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 285,4$ Hz, CF₃), 122,85 (C7), 91,17 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,6$ Hz, C5), 52,99 (OCH₃), 47,68 (C6), 45,28 (C4), 31,10 (C10), 24,68 (C9), 21,67 (C11), 13,75 (C12).

HRMS (ESI) m/z calc para C₁₃H₁₈F₃N₅O₃ [M+H]⁺ 350,1440, encontrado 350,1454.

APÊNDICE A

ESPECTROS DE RMN DE ^1H E ^{13}C DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

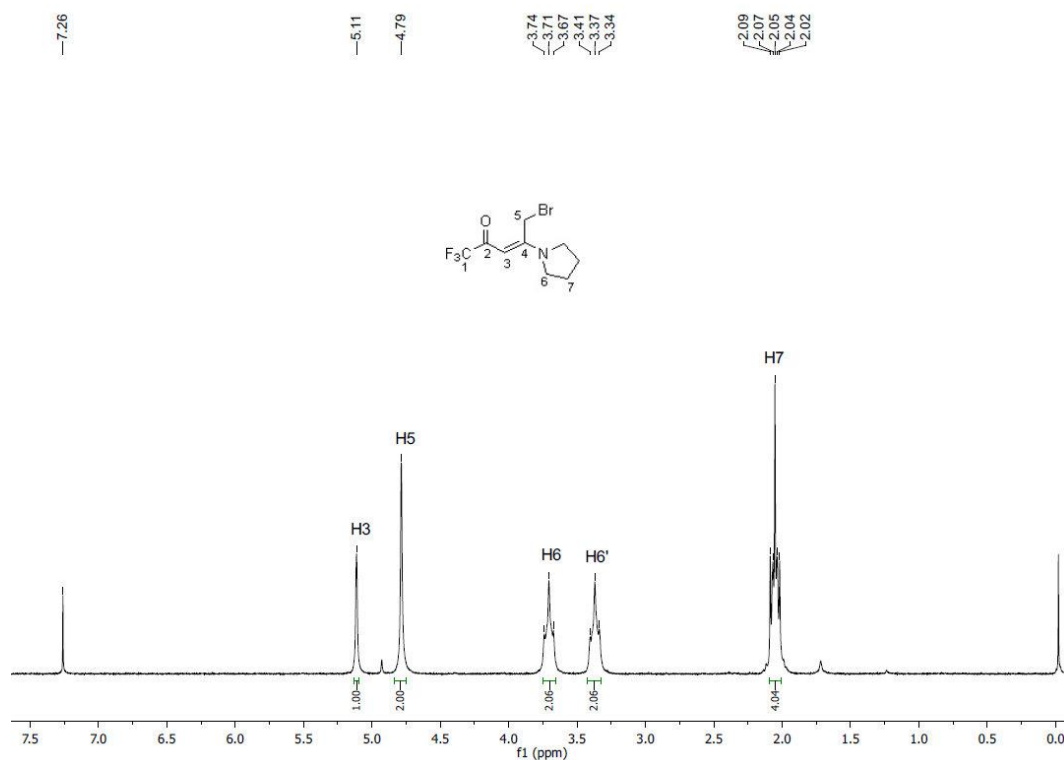


Figura 53: Espectro de RMN de ^1H do composto **4a**, em CDCl_3 a 200 MHz.

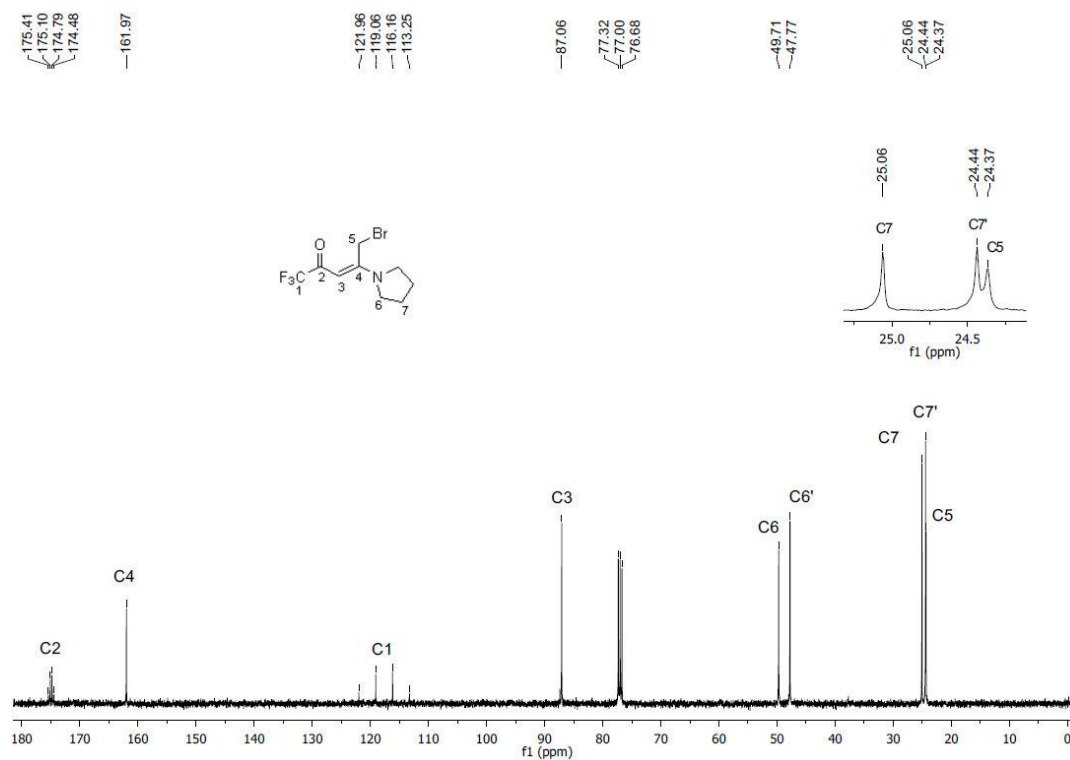


Figura 54: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4a**, em CDCl_3 a 100 MHz.

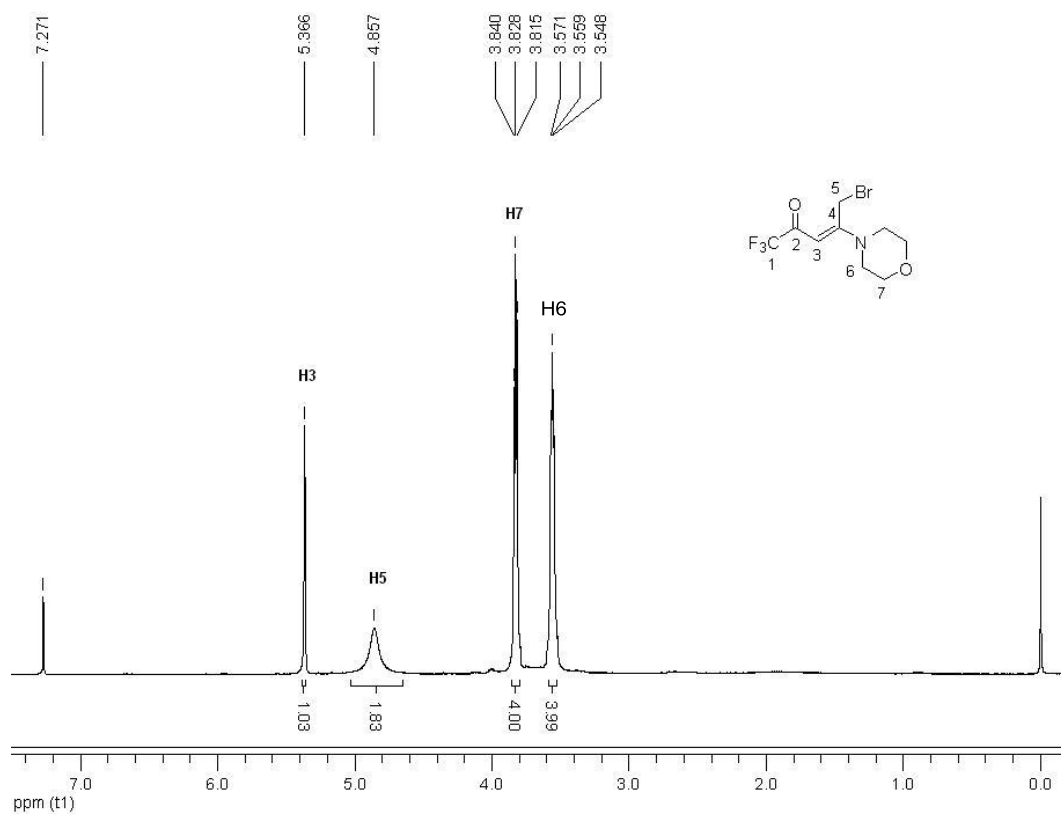


Figura 55: Espectro de RMN de ^1H do composto **4b**, em CDCl_3 a 400 MHz.

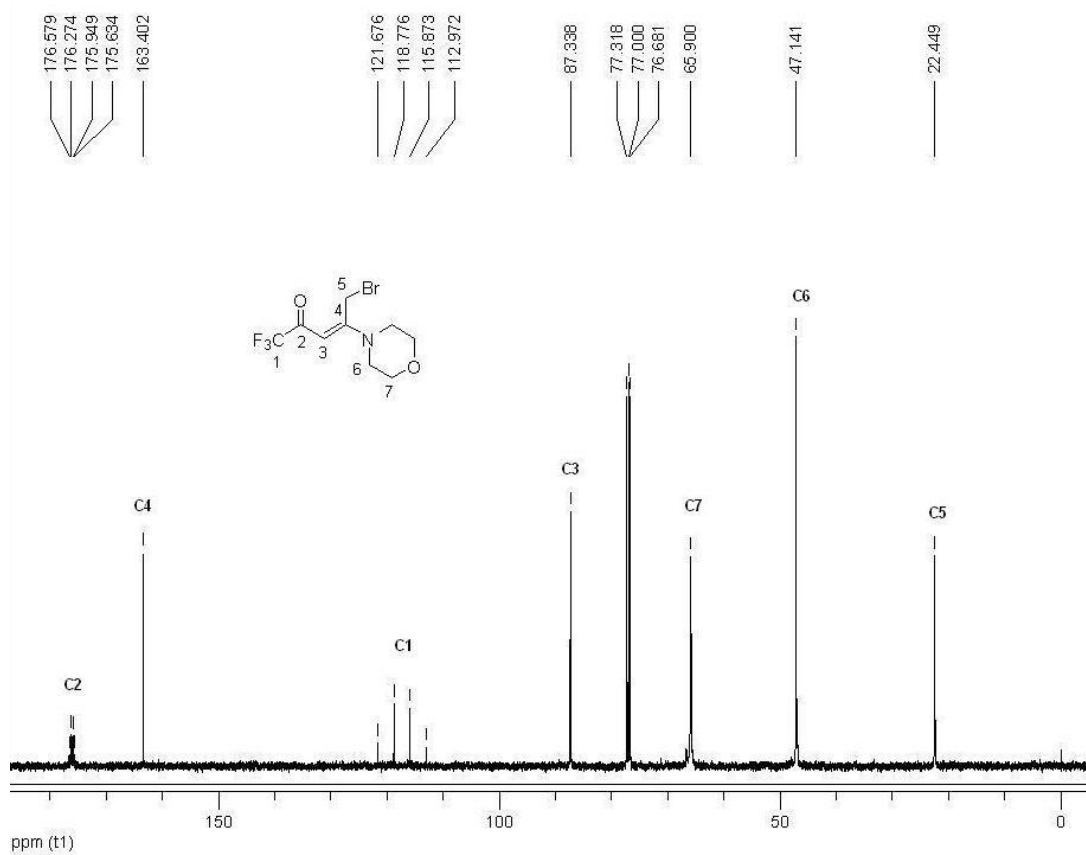


Figura 56: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4b**, em CDCl_3 a 100 MHz.

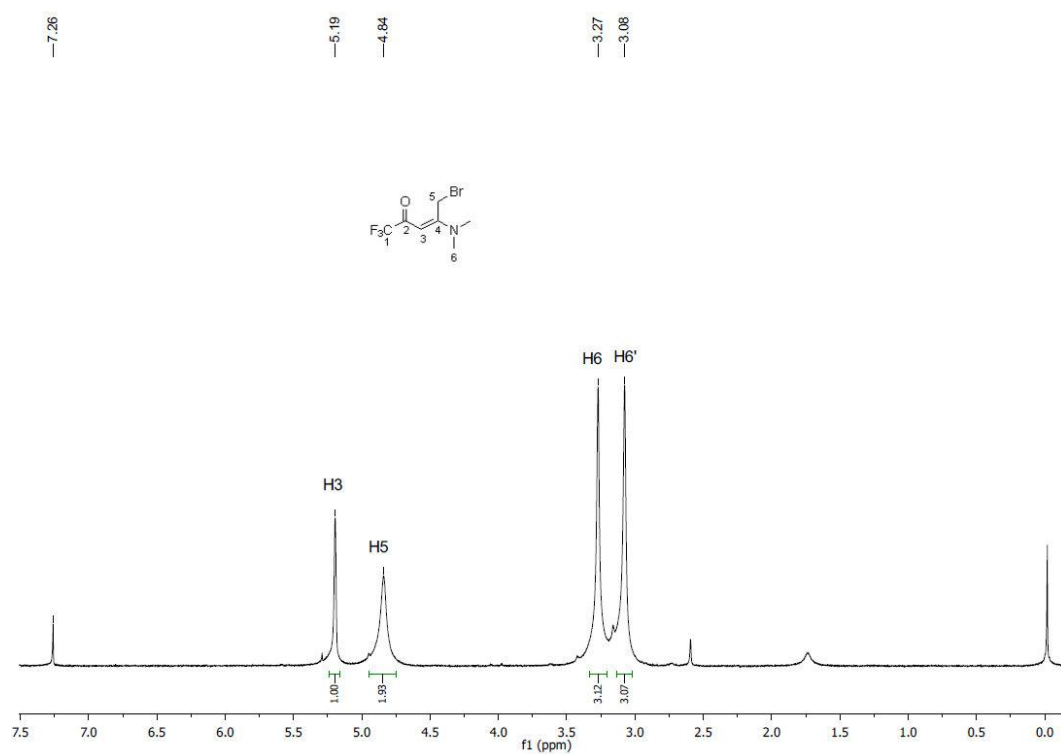


Figura 57: Espectro de RMN de ¹H do composto **4c**, em CDCl₃ a 200 MHz.

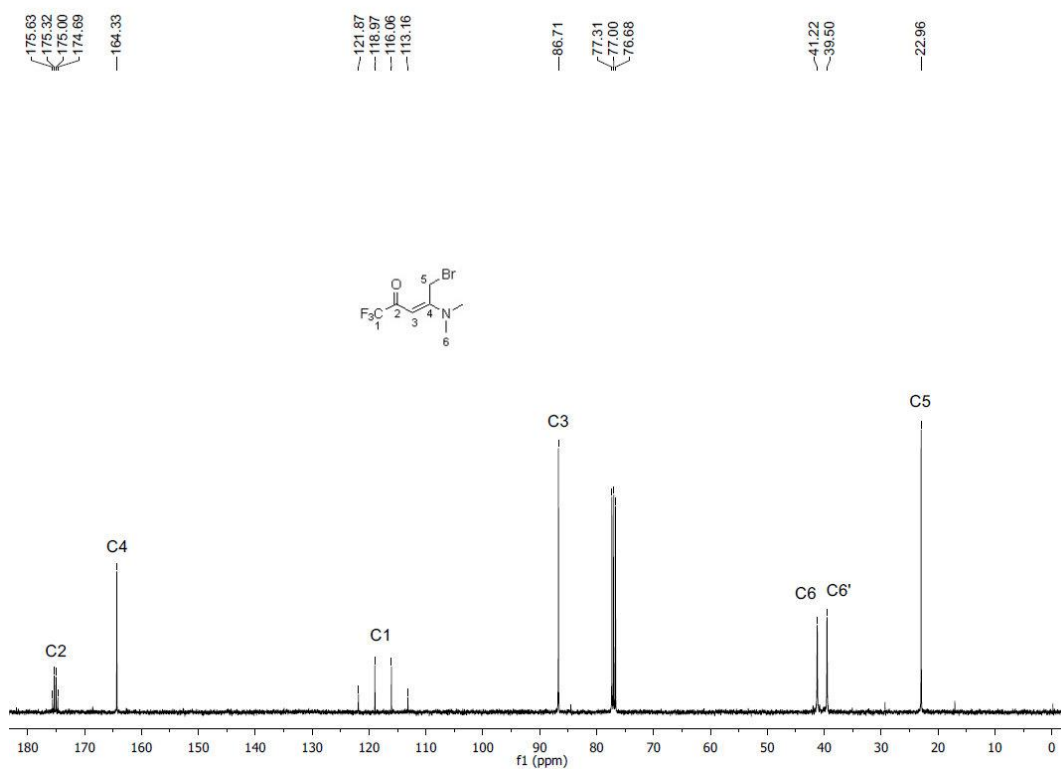


Figura 58: Espectro de RMN de ¹³C do composto **4c**, em CDCl₃ a 100 MHz.

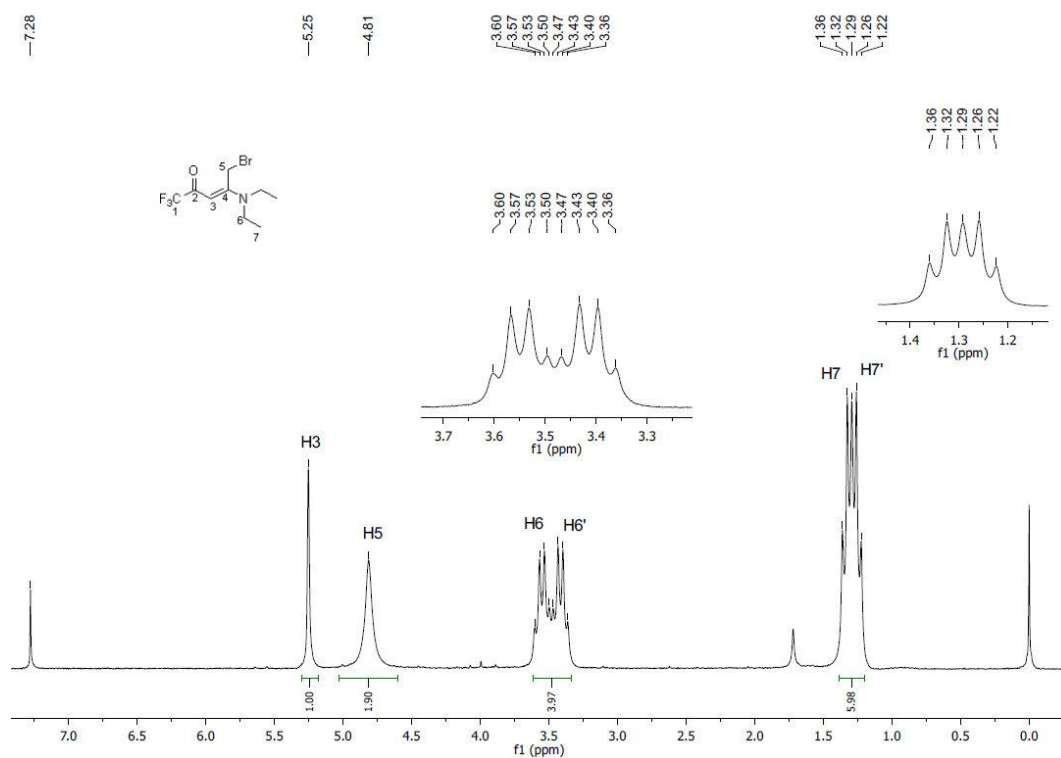


Figura 59: Espectro de RMN de ^1H do composto 4d, em CDCl_3 a 200 MHz.

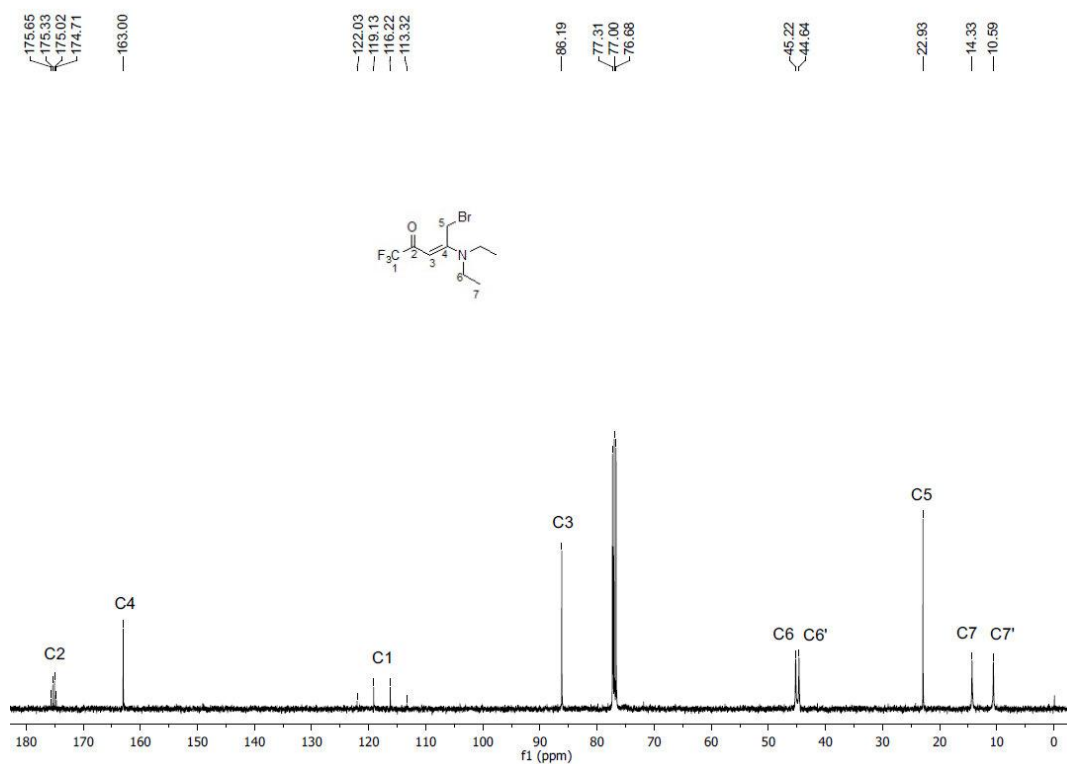


Figura 60: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4d, em CDCl_3 a 100 MHz.

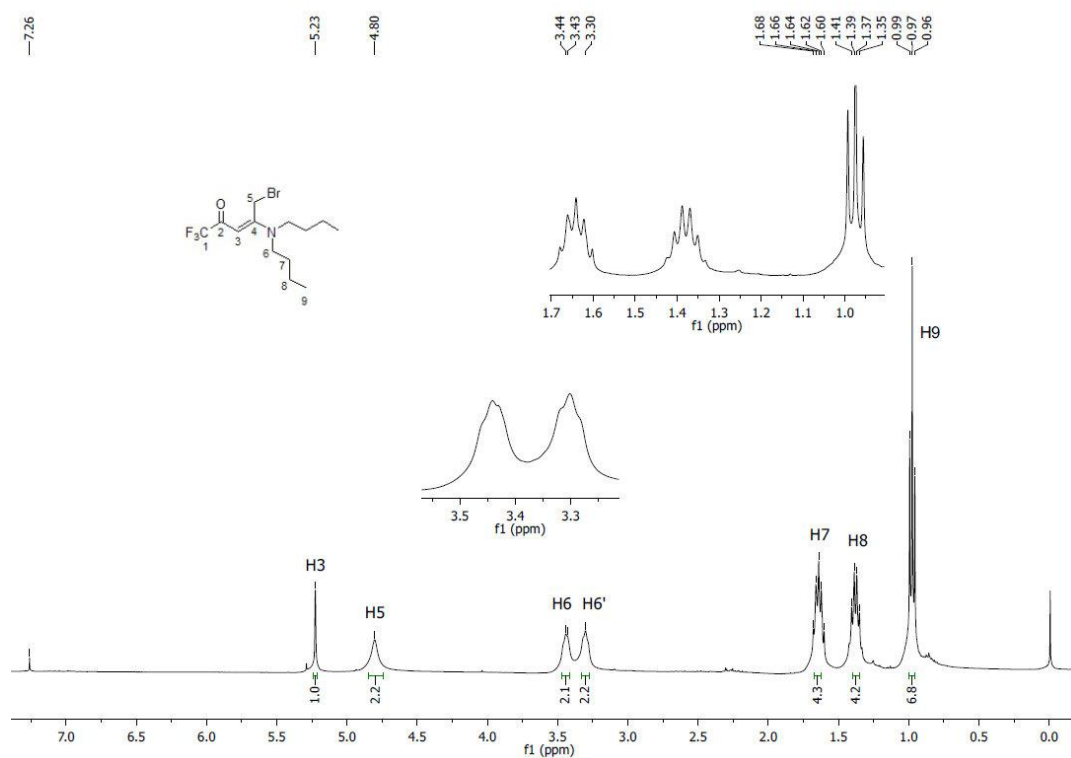


Figura 61: Espectro de RMN de ^1H do composto **4e**, em CDCl_3 a 400 MHz.

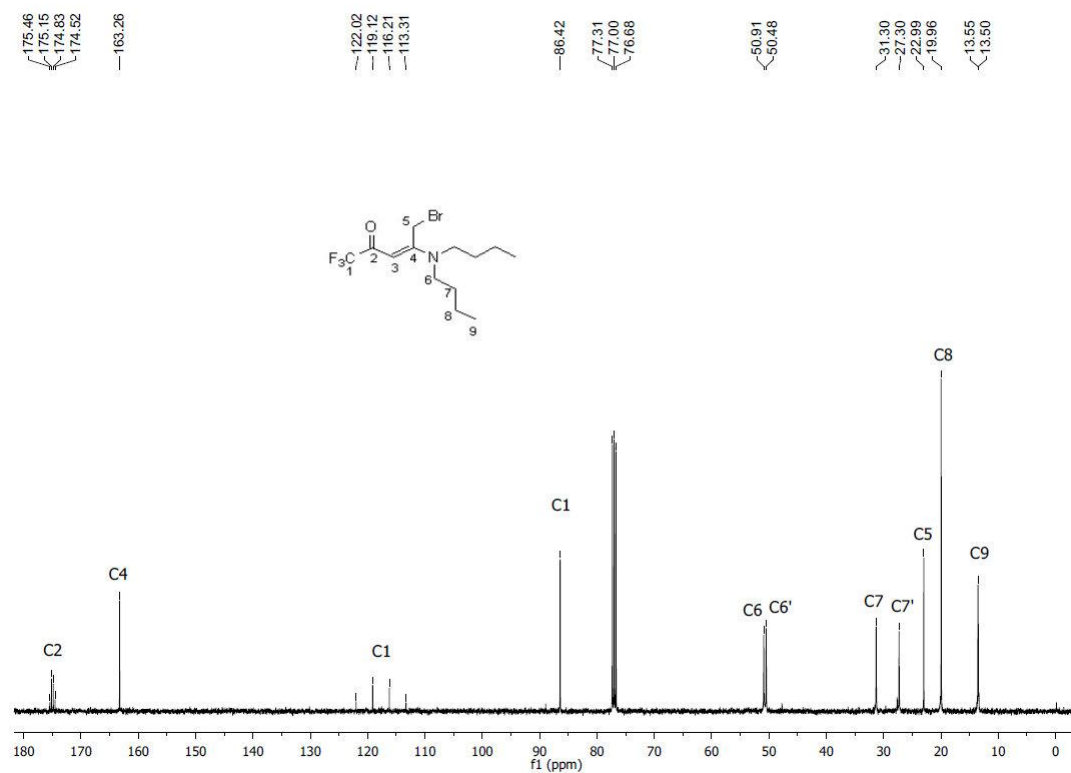


Figura 62: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4e**, em CDCl_3 a 100 MHz.

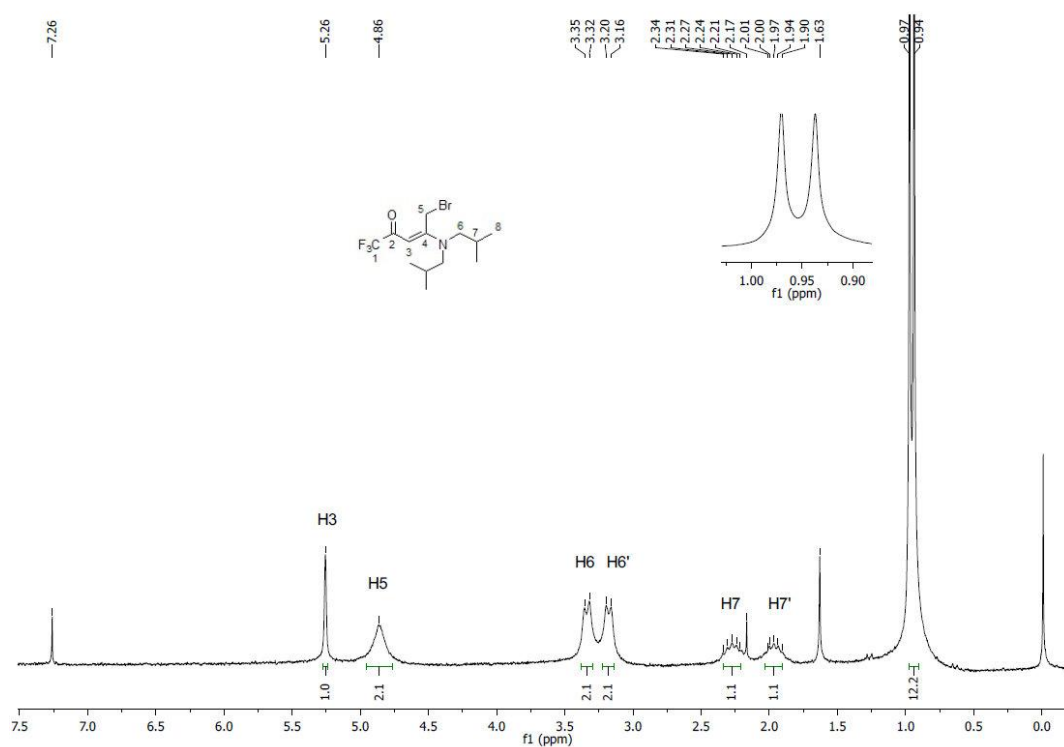


Figura 63: Espectro de RMN de ^1H do composto **4f**, em CDCl_3 a 200 MHz.

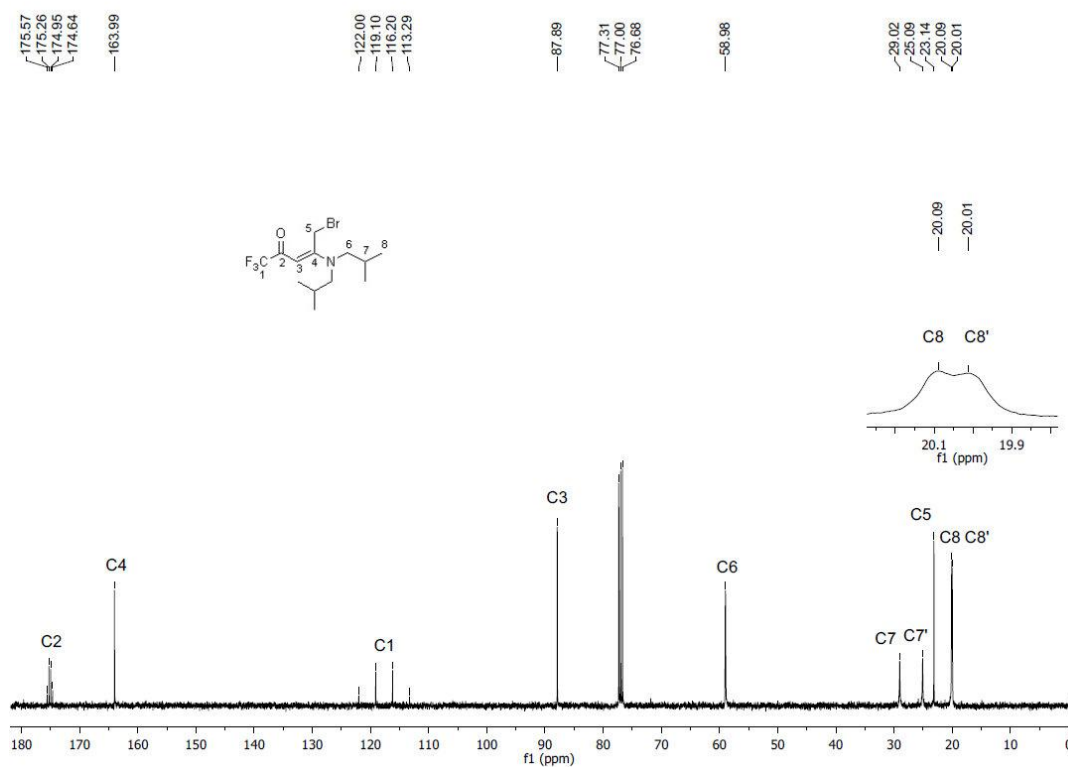
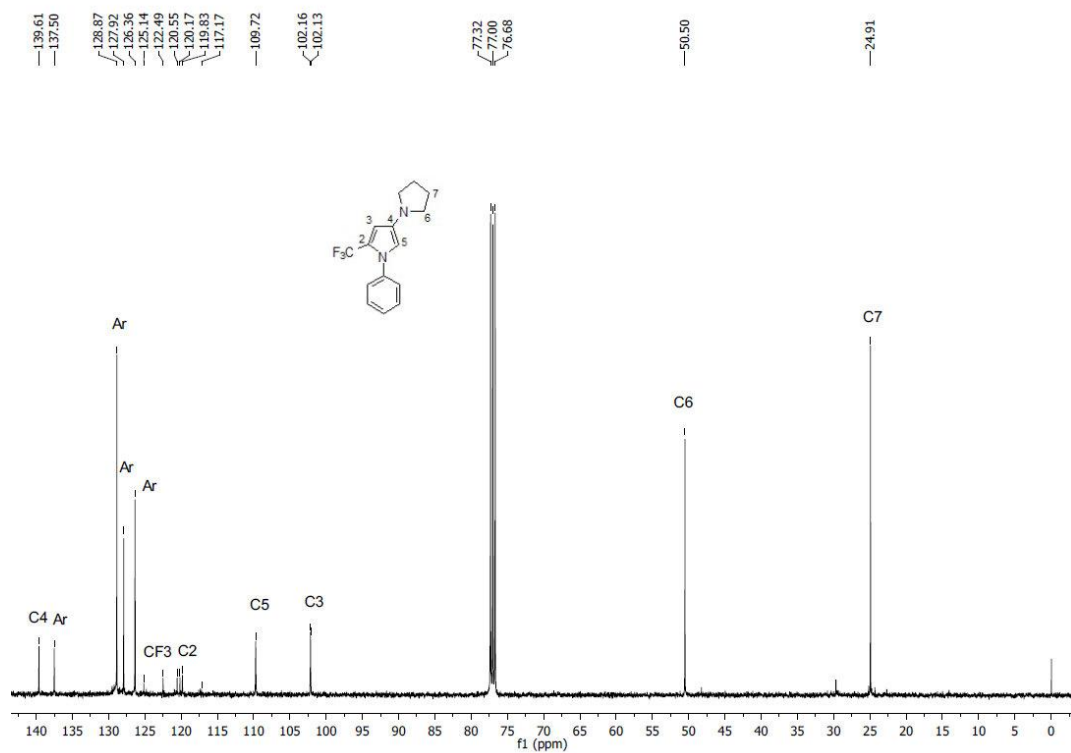
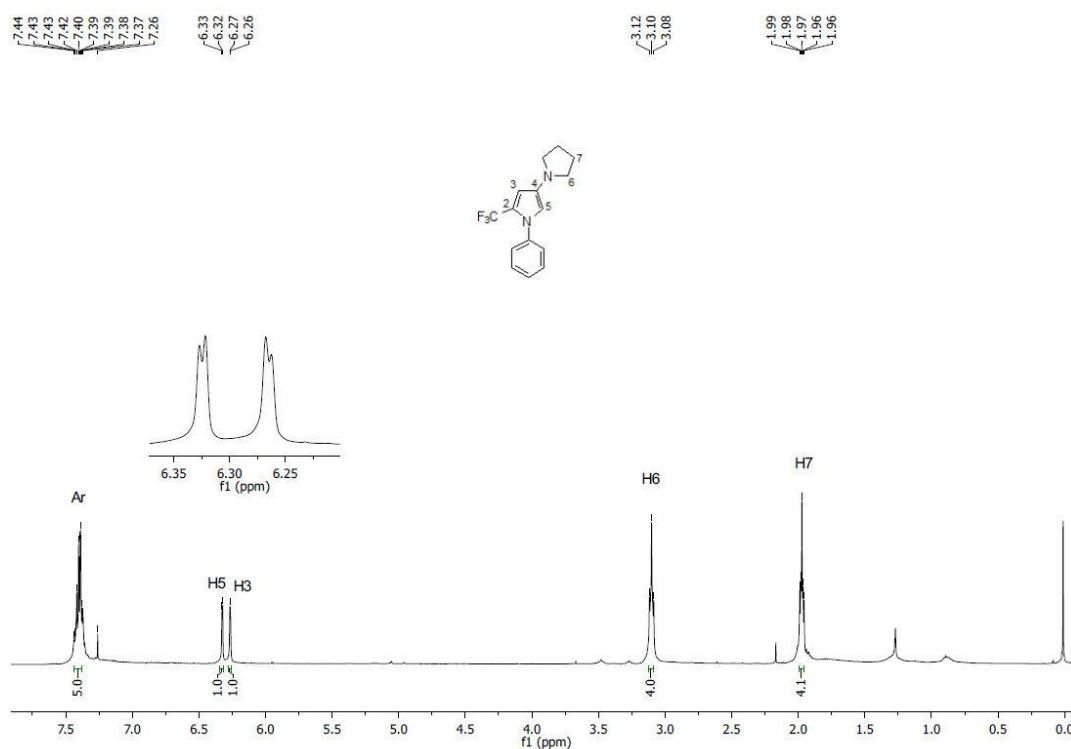


Figura 64: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4f**, em CDCl_3 a 100 MHz.



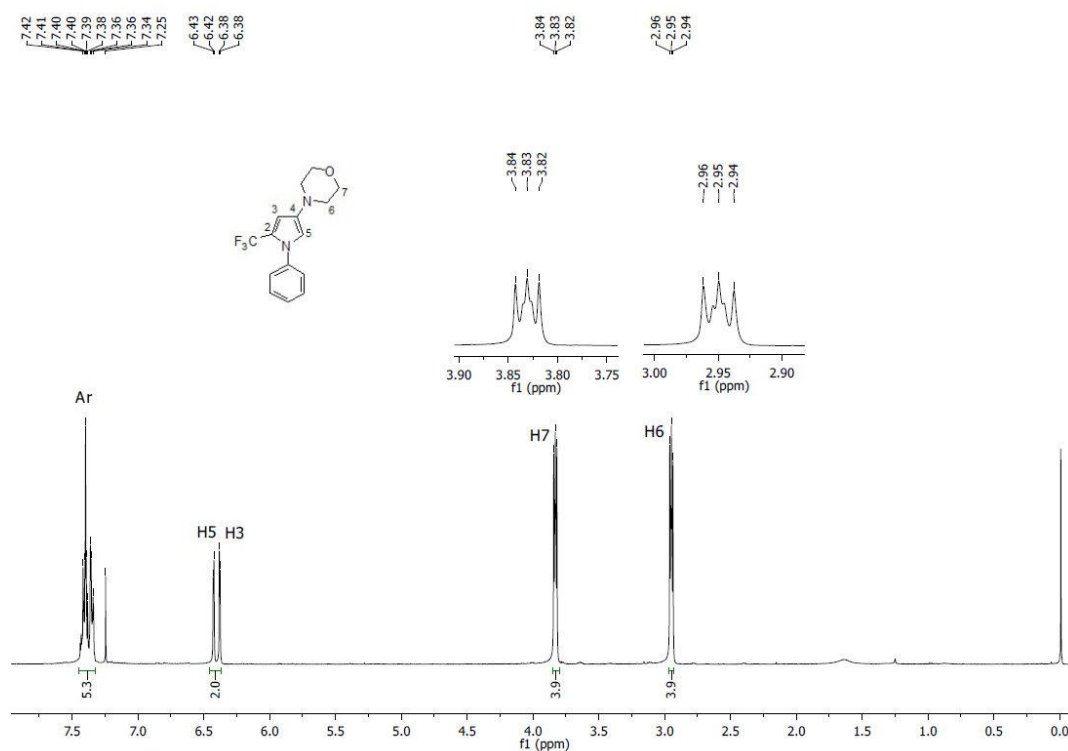


Figura 67: Espectro de RMN de ^1H do composto **6b(m)**, em CDCl_3 a 400 MHz.

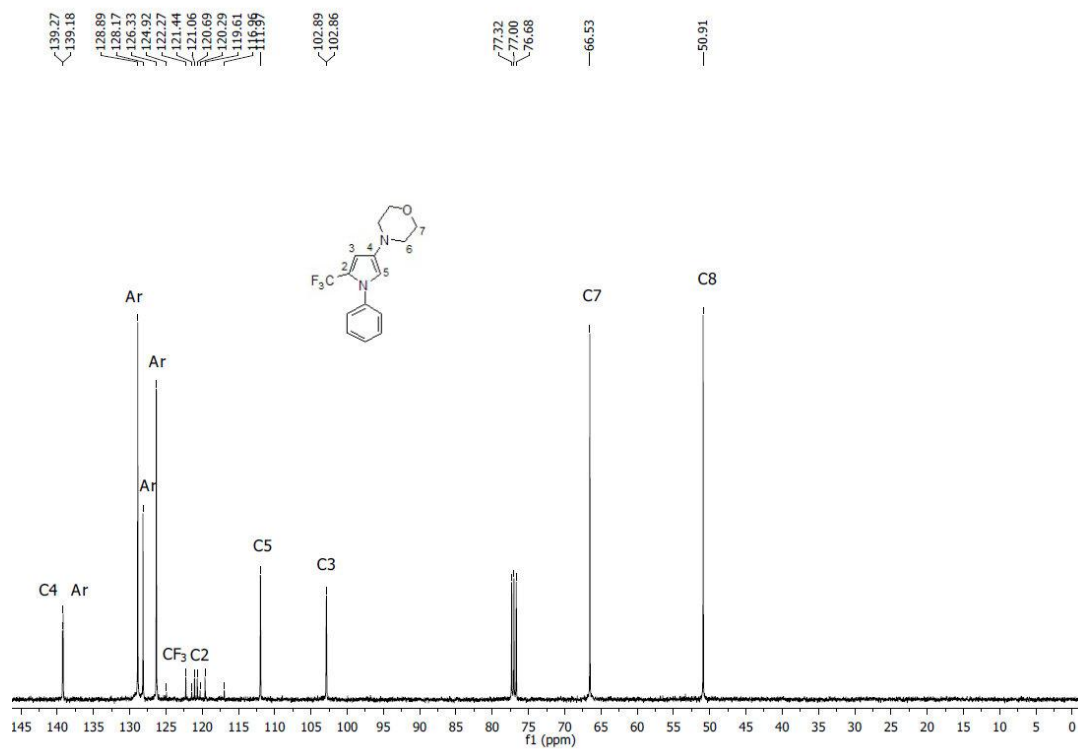


Figura 68: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6b(m)**, em CDCl_3 a 100 MHz.

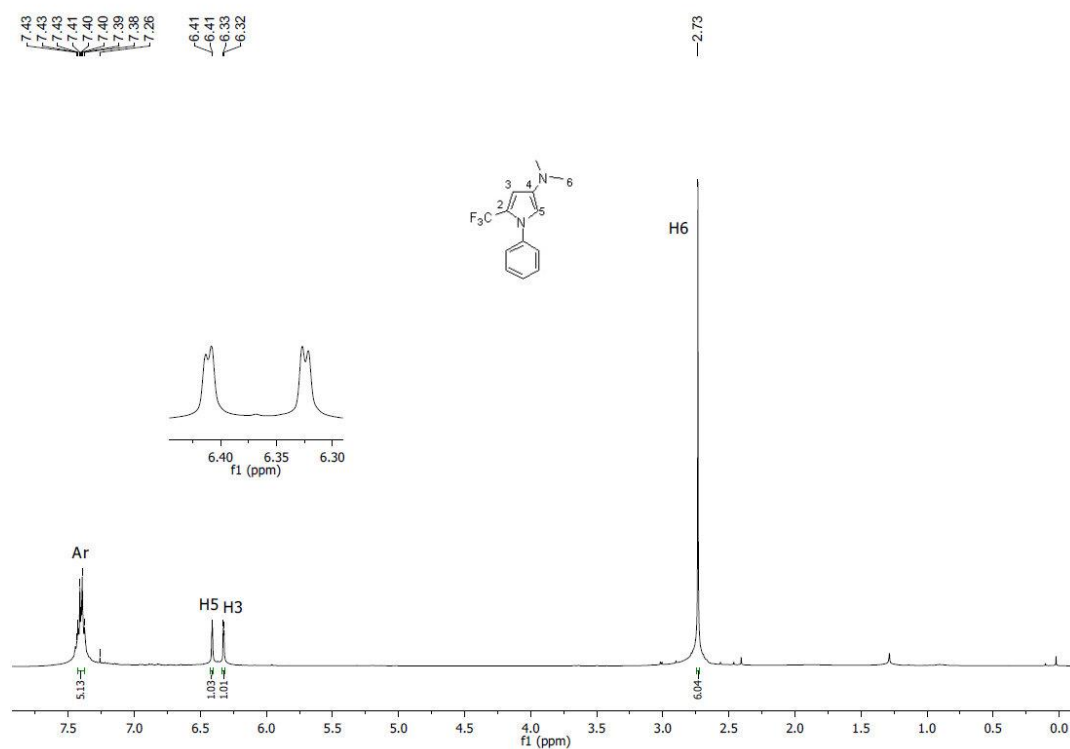


Figura 69: Espectro de RMN de ¹H do composto **6c(m)**, em CDCl₃ a 400 MHz.

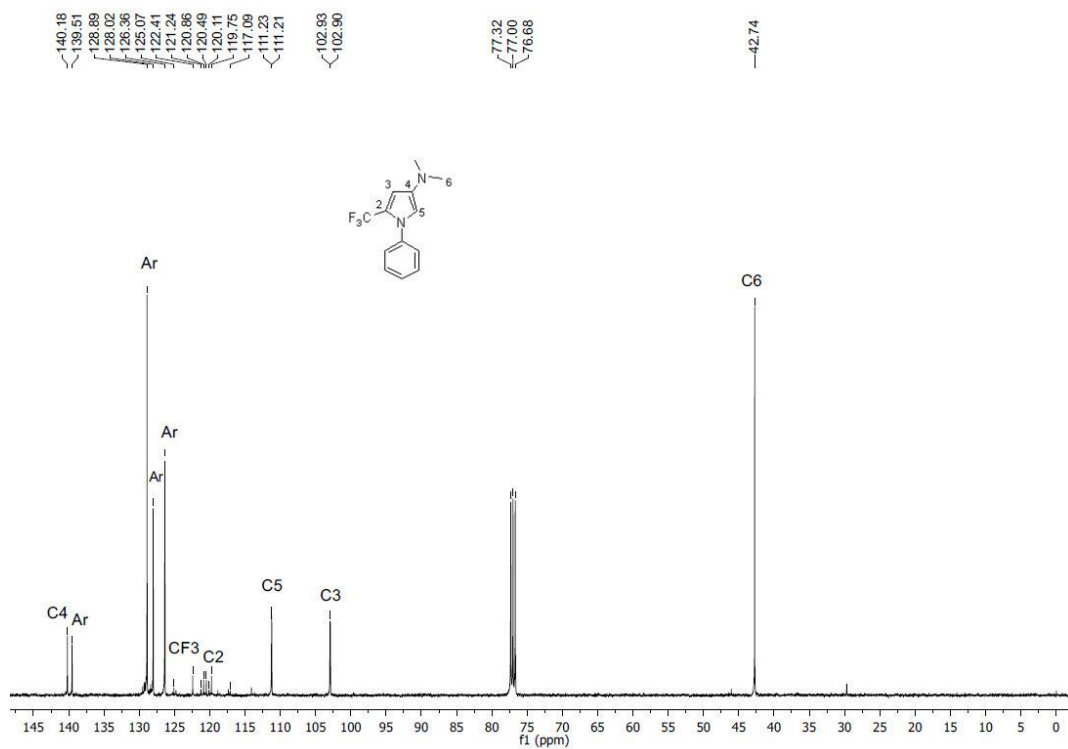


Figura 70: Espectro de RMN de ¹³C do composto **6c(m)**, em CDCl₃ a 100 MHz.

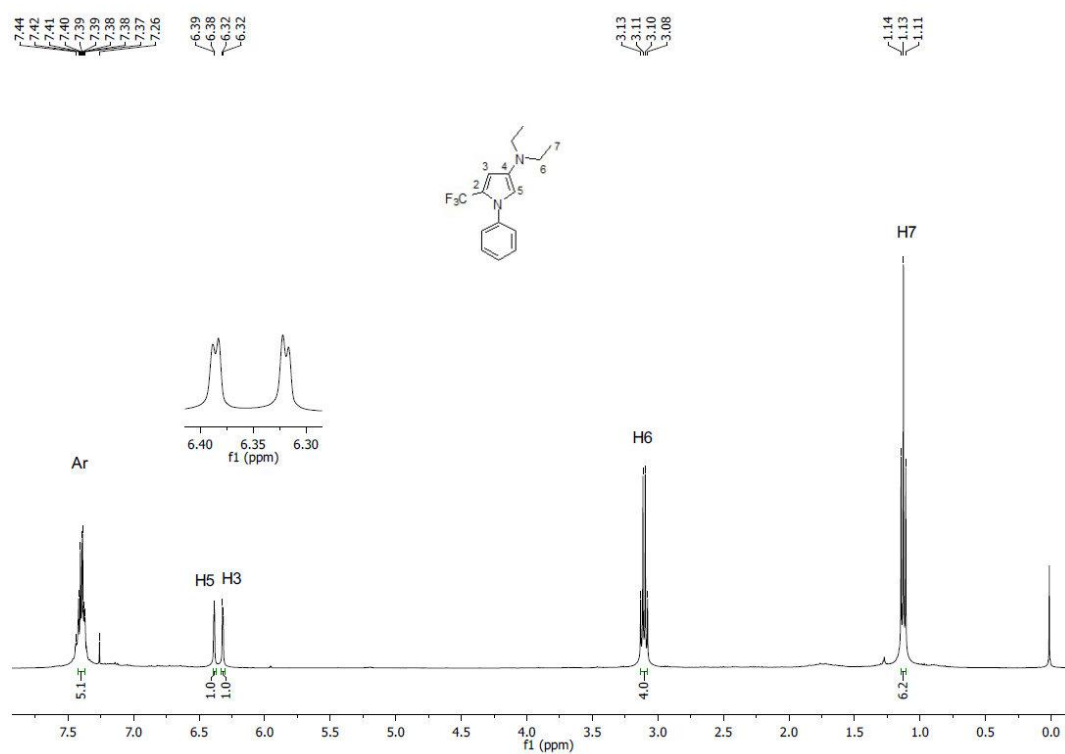


Figura 71: Espectro de RMN de ^1H do composto **6d(m)**, em CDCl_3 a 400 MHz.

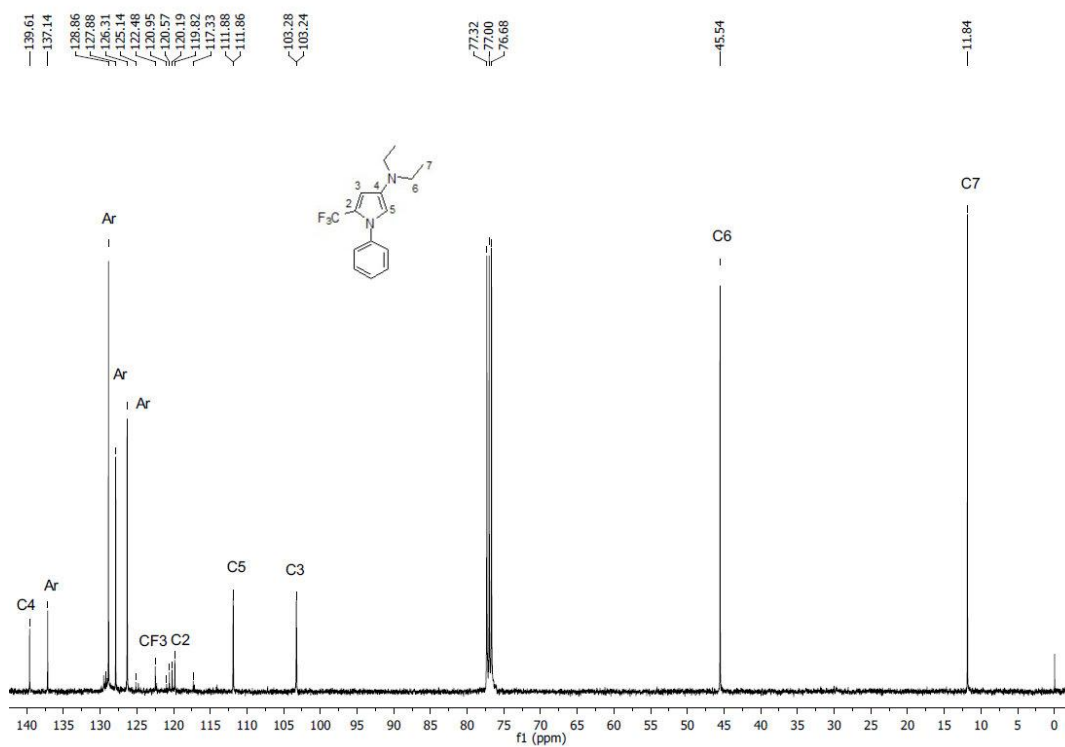


Figura 72 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6d(m)**, em CDCl_3 a 100 MHz.

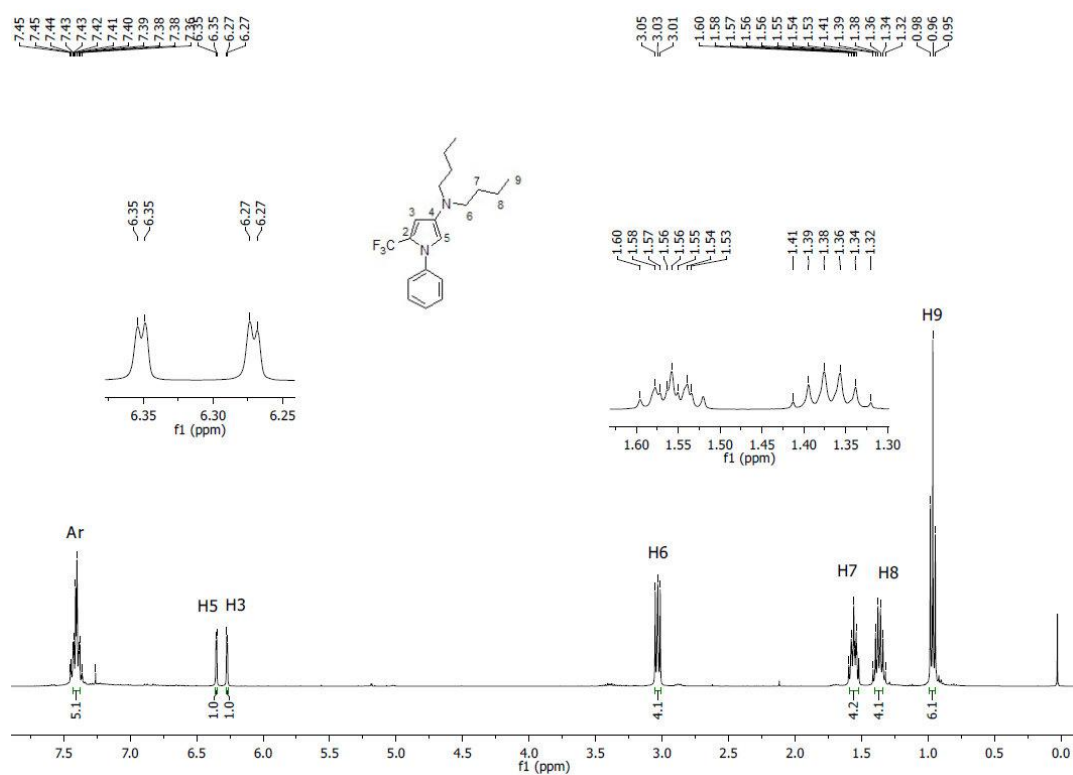


Figura 73: Espectro de RMN de ^1H do composto **6e(m)**, em CDCl_3 a 400 MHz.

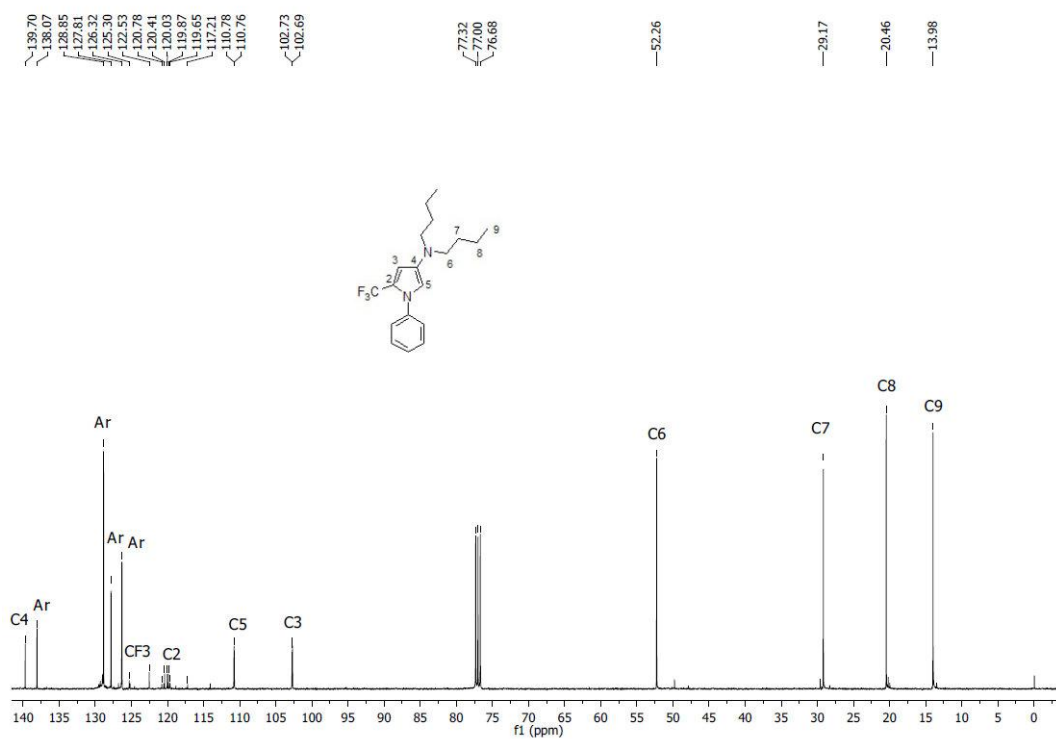


Figura 74: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6e(m)**, em CDCl_3 a 100 MHz.

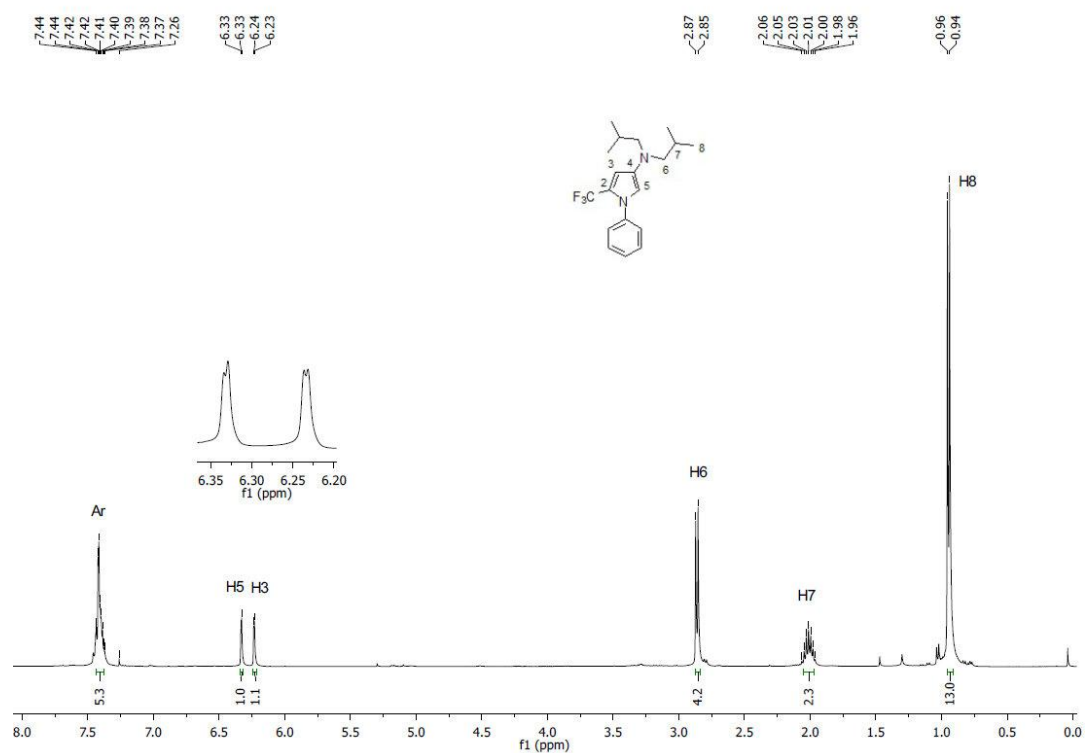


Figura 75: Espectro de RMN de ^1H do composto **6f(m)**, em CDCl_3 a 400 MHz.

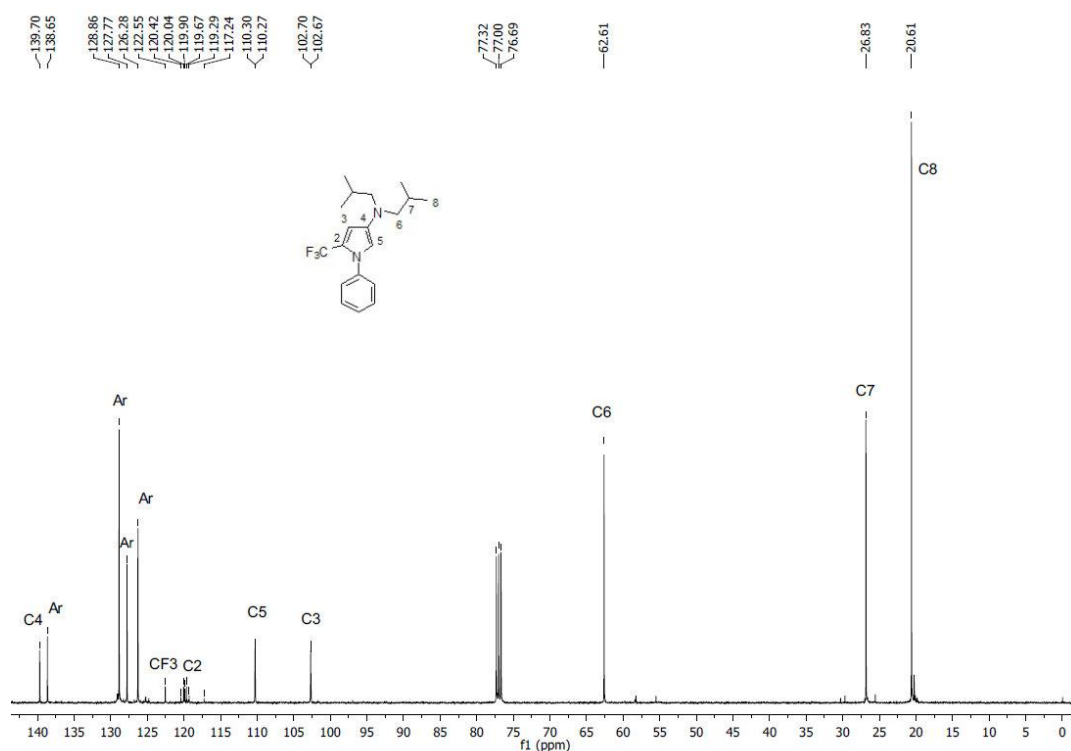


Figura 76: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6f(m)**, em CDCl_3 a 100 MHz.

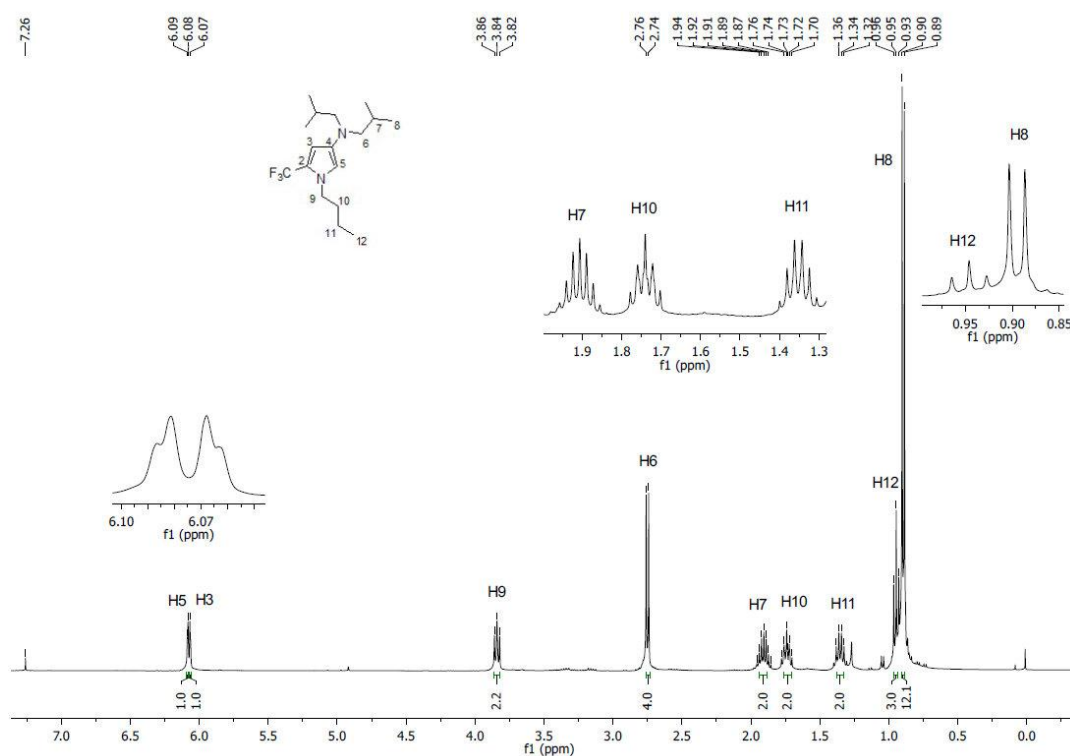


Figura 77: Espectro de RMN de ^1H do composto **6f(h)**, em CDCl_3 a 400 MHz.

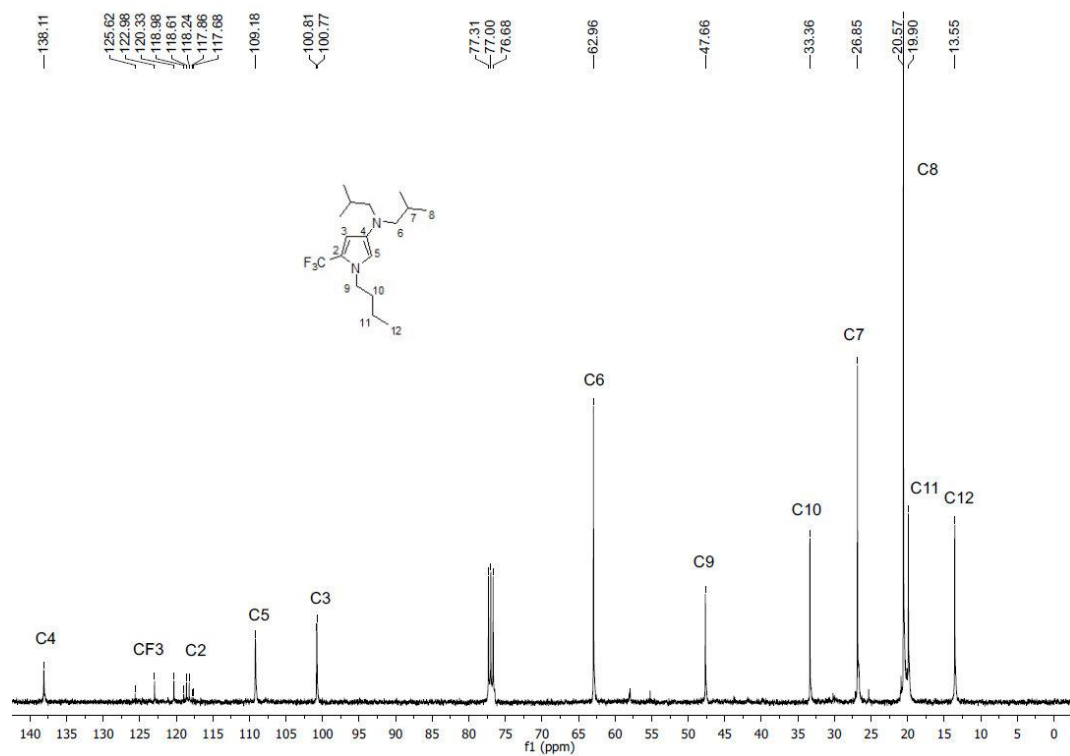


Figura 78: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6f(h)**, em CDCl_3 a 100 MHz.

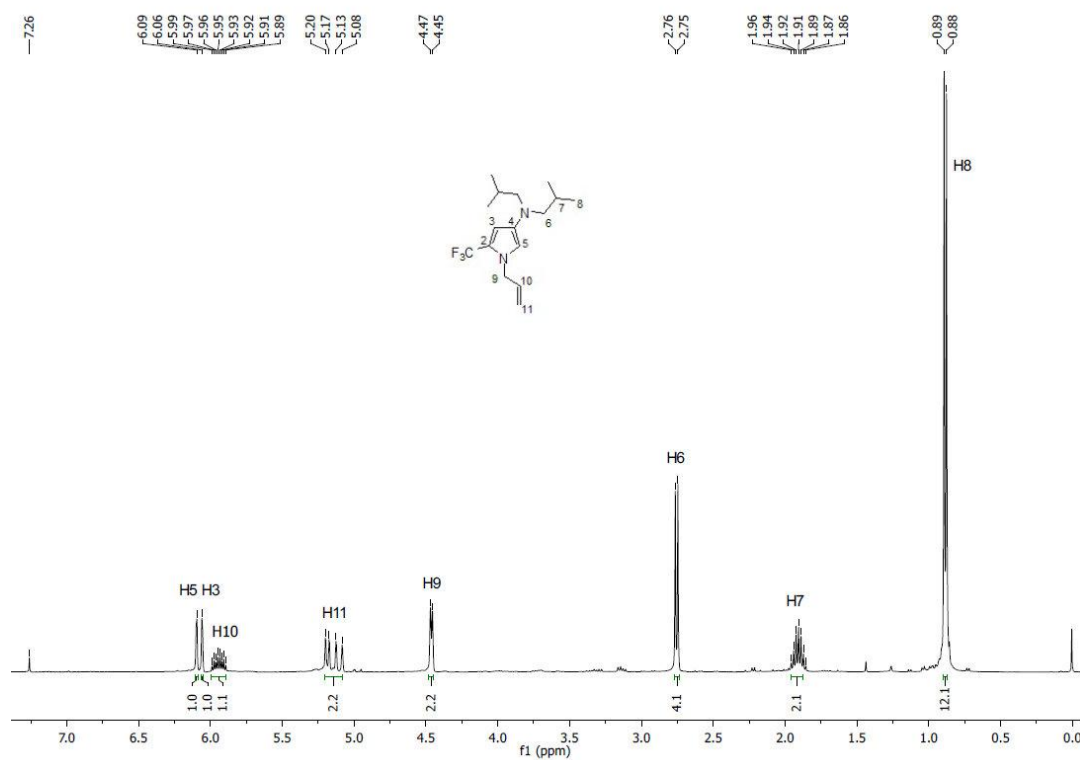


Figura 79: Espectro de RMN de ^1H do composto **6f(i)**, em CDCl_3 a 400 MHz.

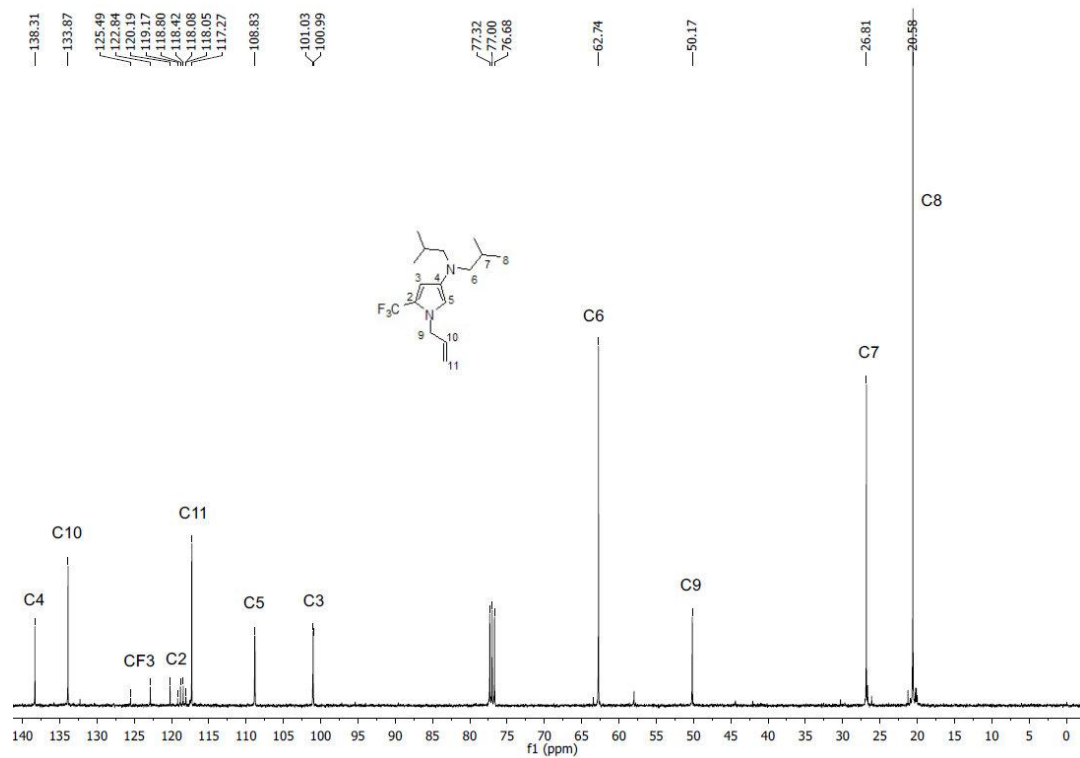


Figura 80: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6f(i)**, em CDCl_3 a 100 MHz.

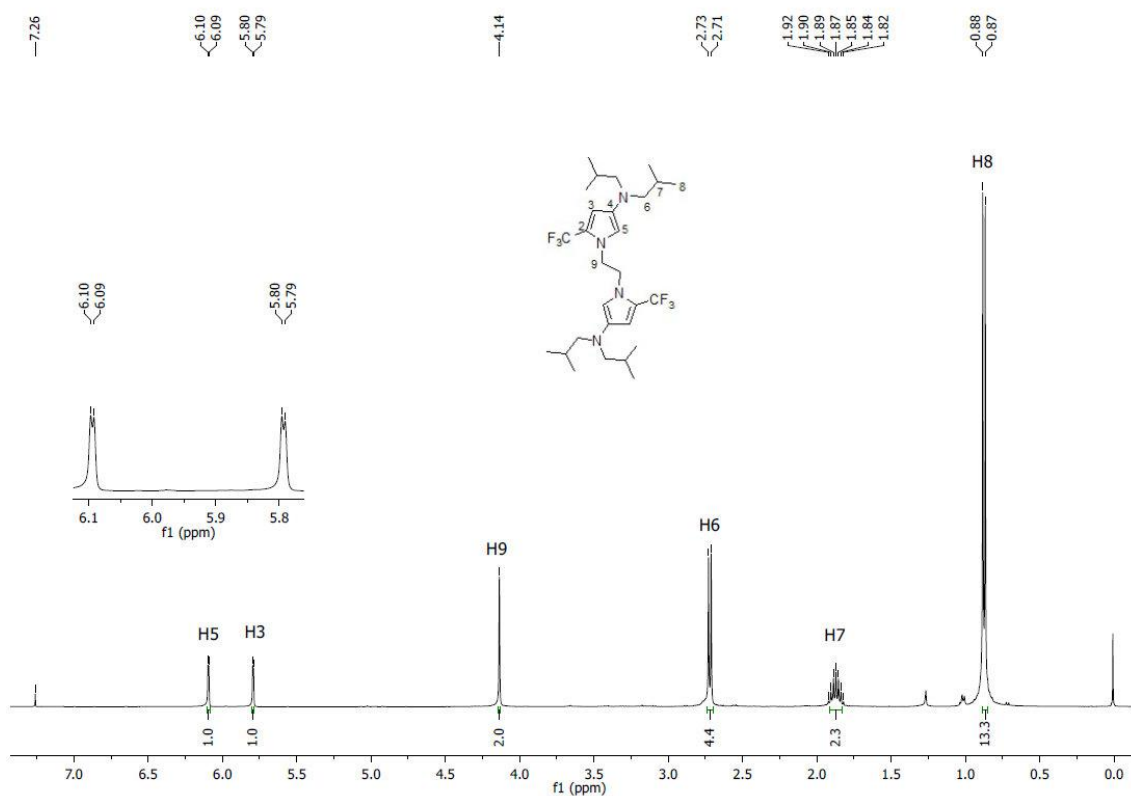


Figura 81: Espectro de RMN de ^1H do composto **6f(j)**, em CDCl_3 a 400 MHz.

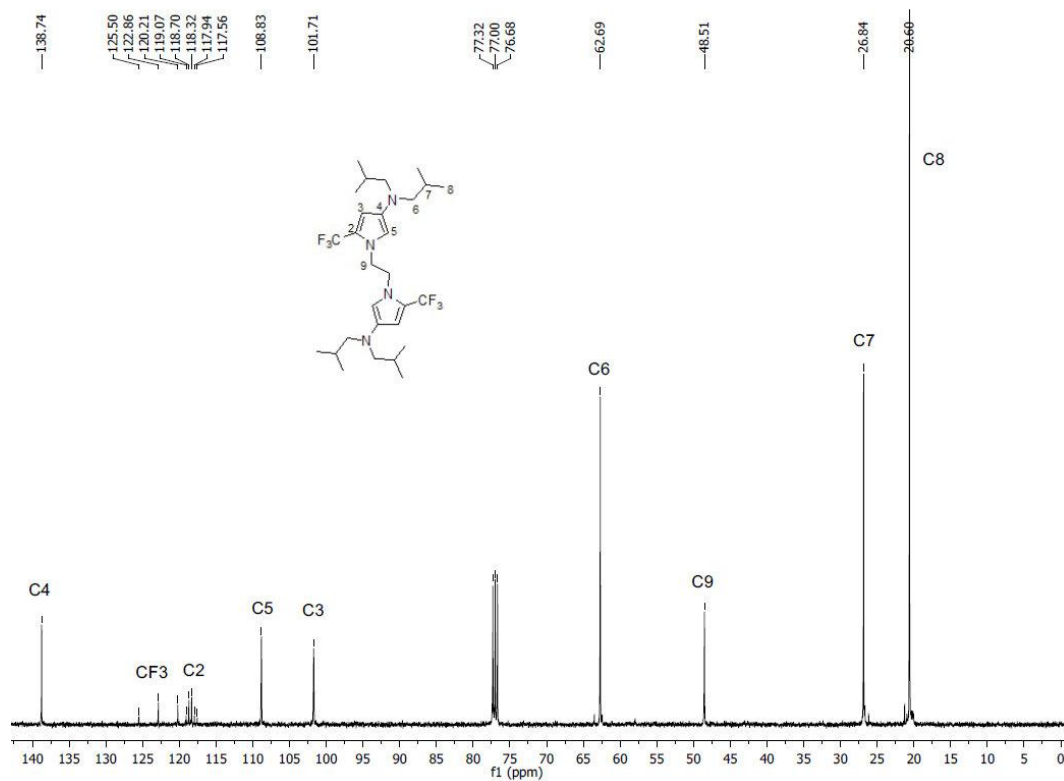


Figura 82: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6f(j)**, em CDCl_3 a 100 MHz.

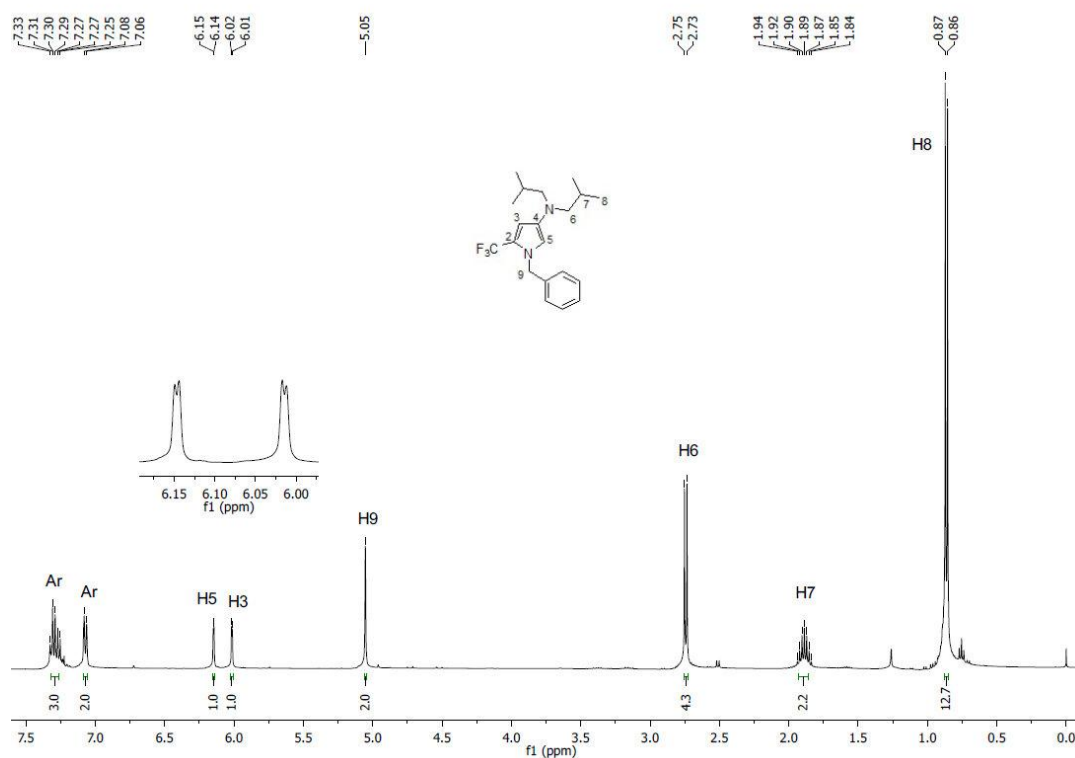


Figura 83: Espectro de RMN de ^1H do composto **6f(k)**, em CDCl_3 a 400 MHz.

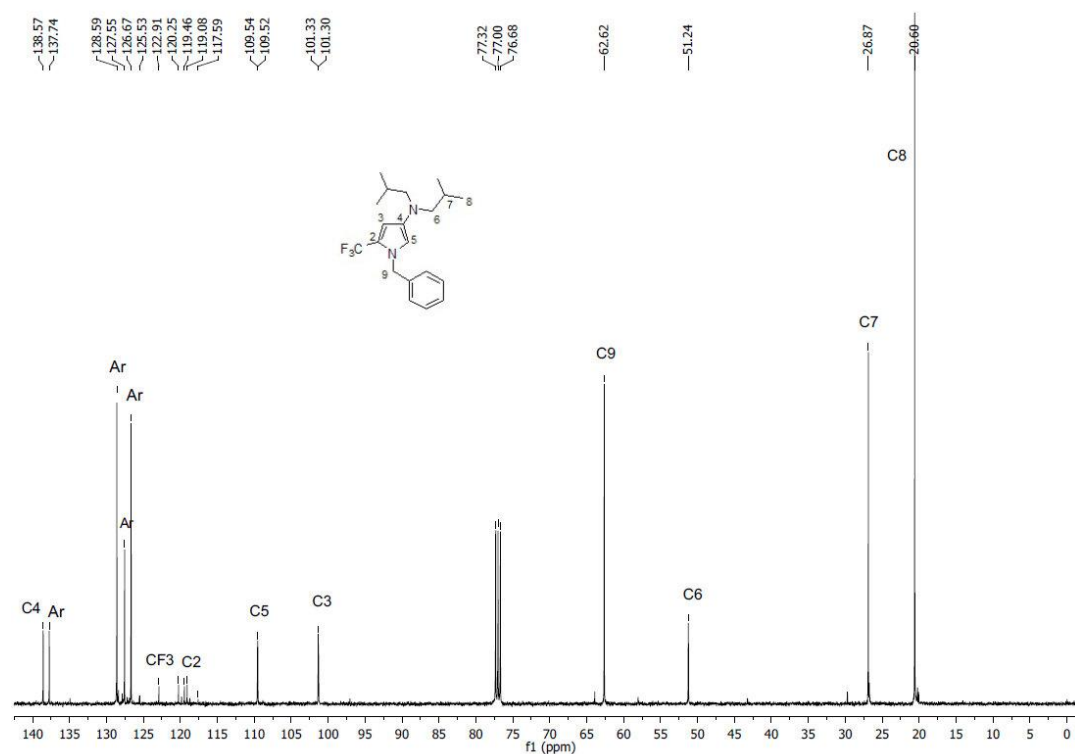


Figura 84: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6f(k)**, em CDCl_3 a 100 MHz.

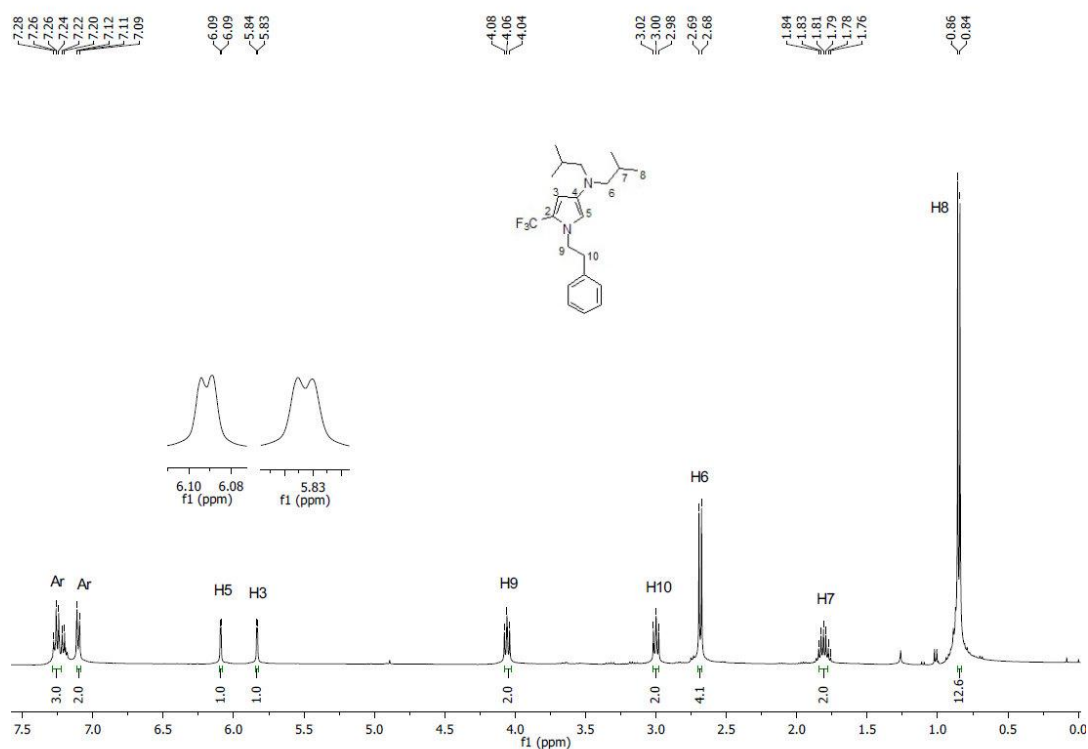


Figura 85: Espectro de RMN de ^1H do composto **6f(I)**, em CDCl_3 a 400 MHz.

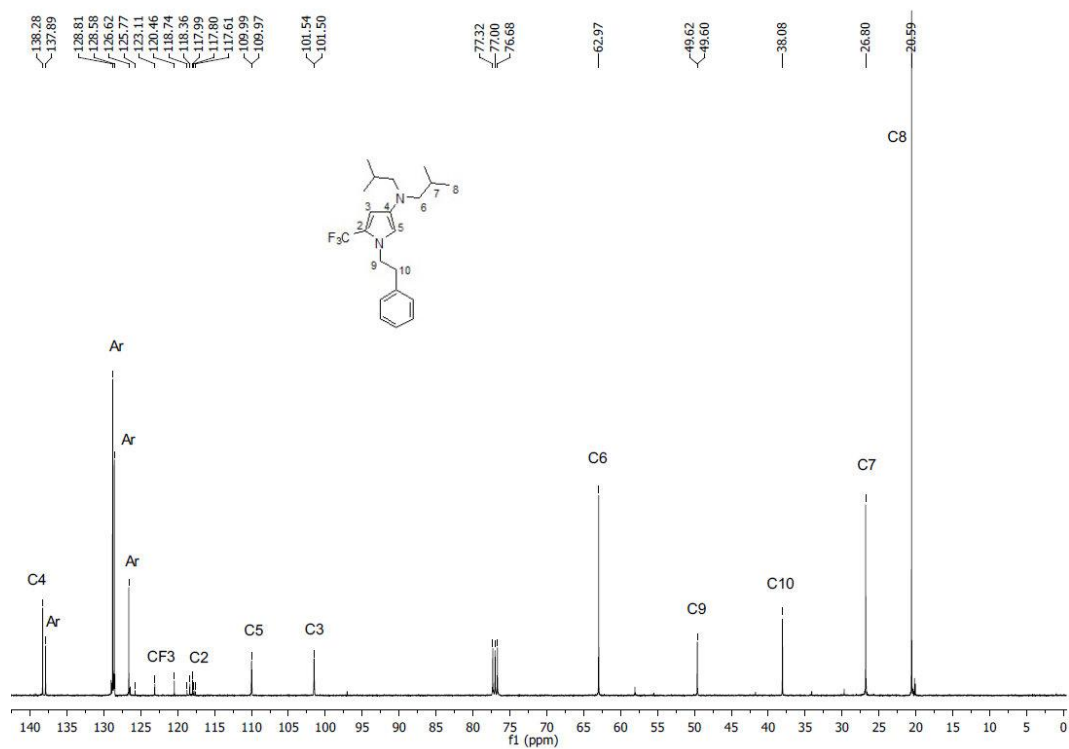


Figura 86: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6f(I)**, em CDCl_3 a 100 MHz.

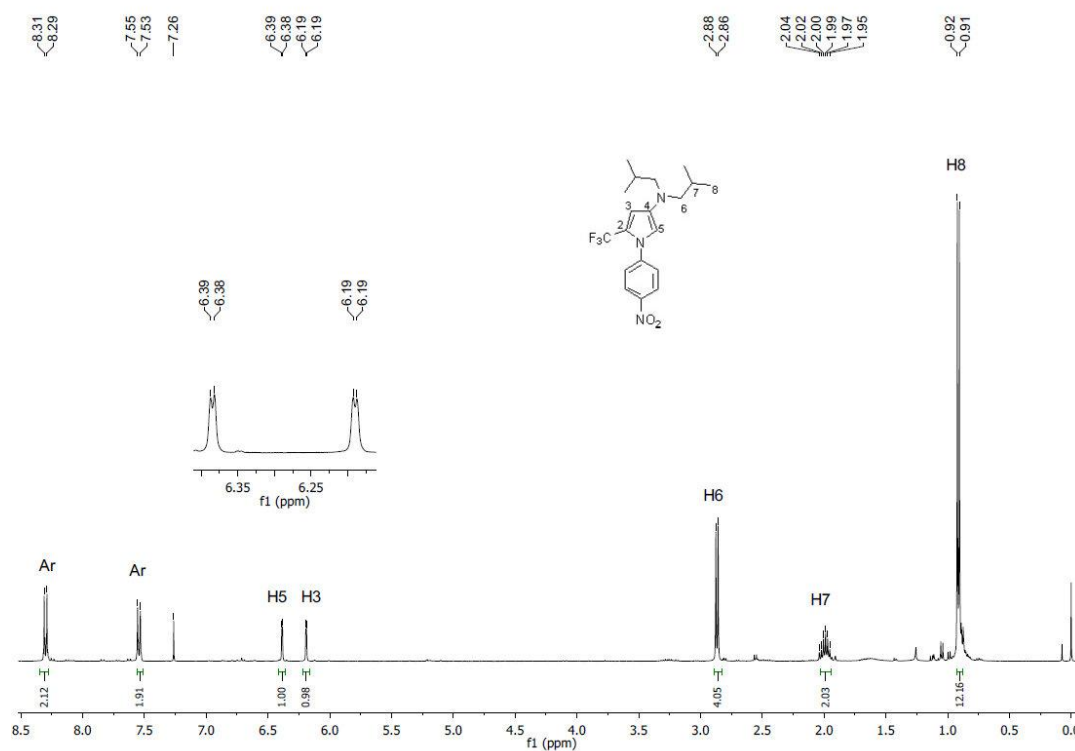


Figura 87: Espectro de RMN de ¹H do composto **6f(n)**, em CDCl₃ a 400 MHz.

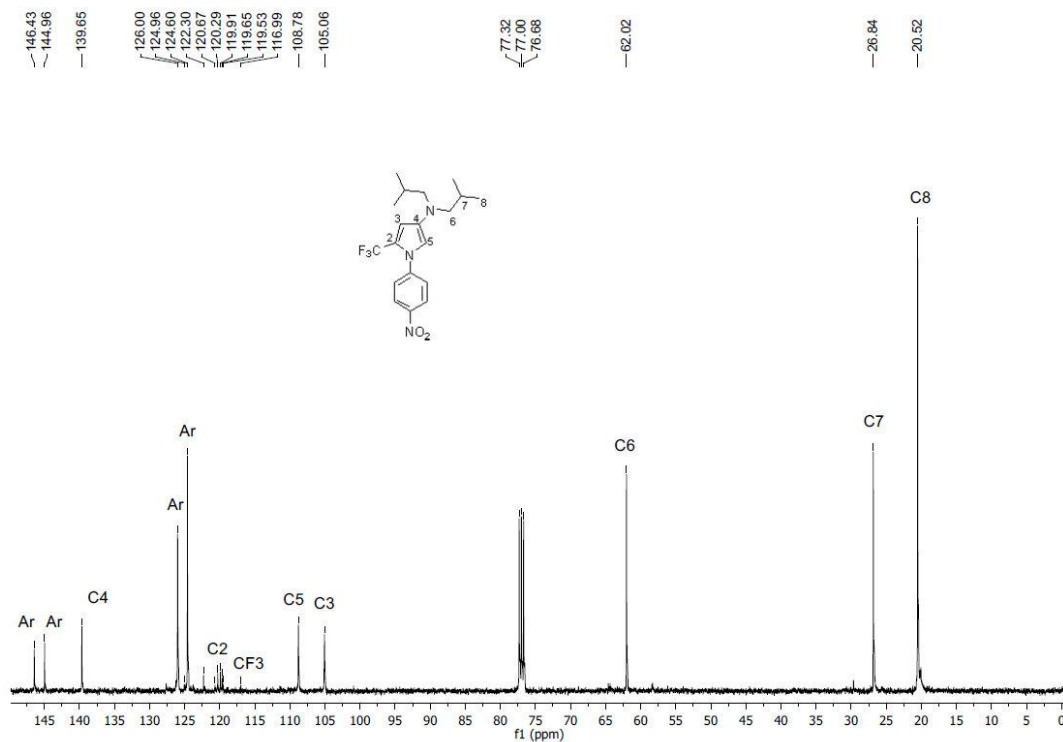


Figura 88: Espectro de RMN de ¹³C do composto **6f(n)**, em CDCl₃ a 100 MHz.

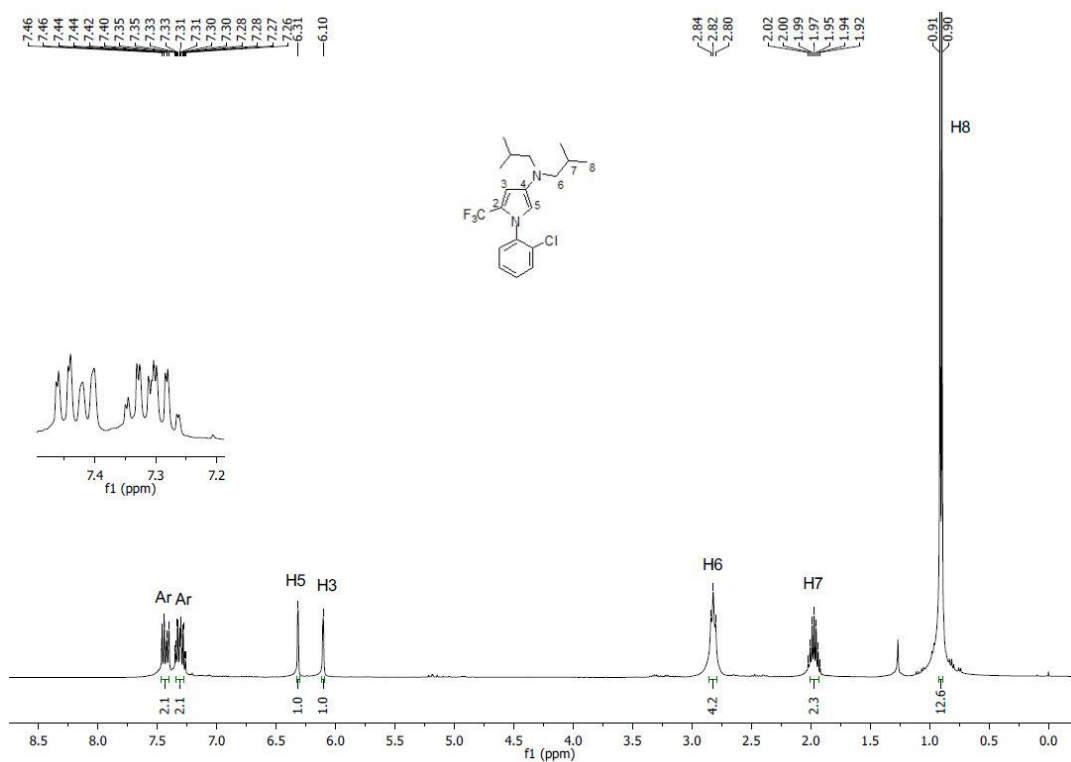


Figura 89: Espectro de RMN de ¹H do composto **6f(o)**, em CDCl₃ a 400 MHz.

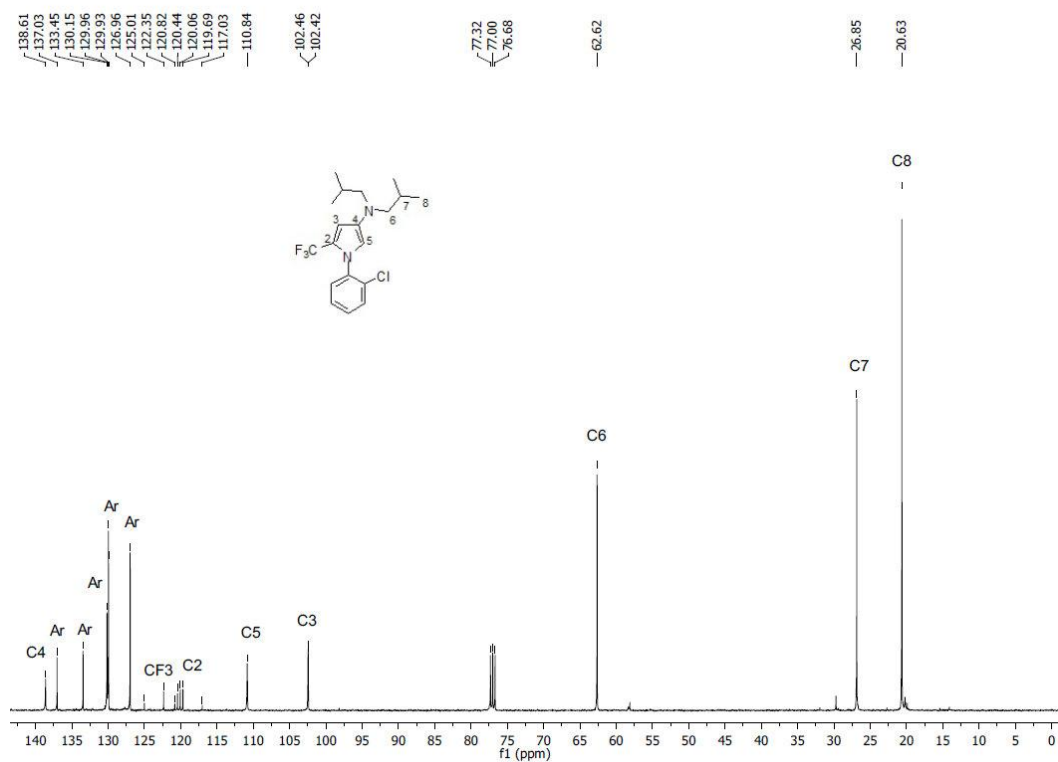


Figura 90: Espectro de RMN de ¹³C do composto **6f(o)**, em CDCl₃ a 100 MHz.

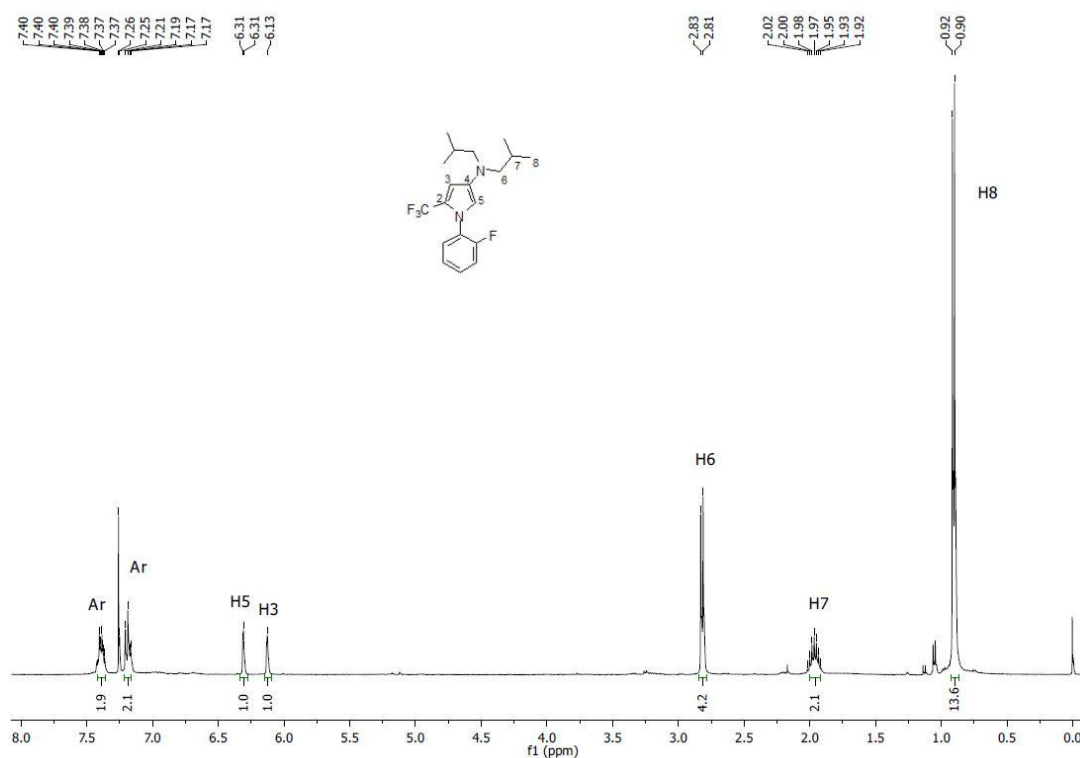


Figura 91: Espectro de RMN de ^1H do composto **6f(p)**, em CDCl_3 a 400 MHz.

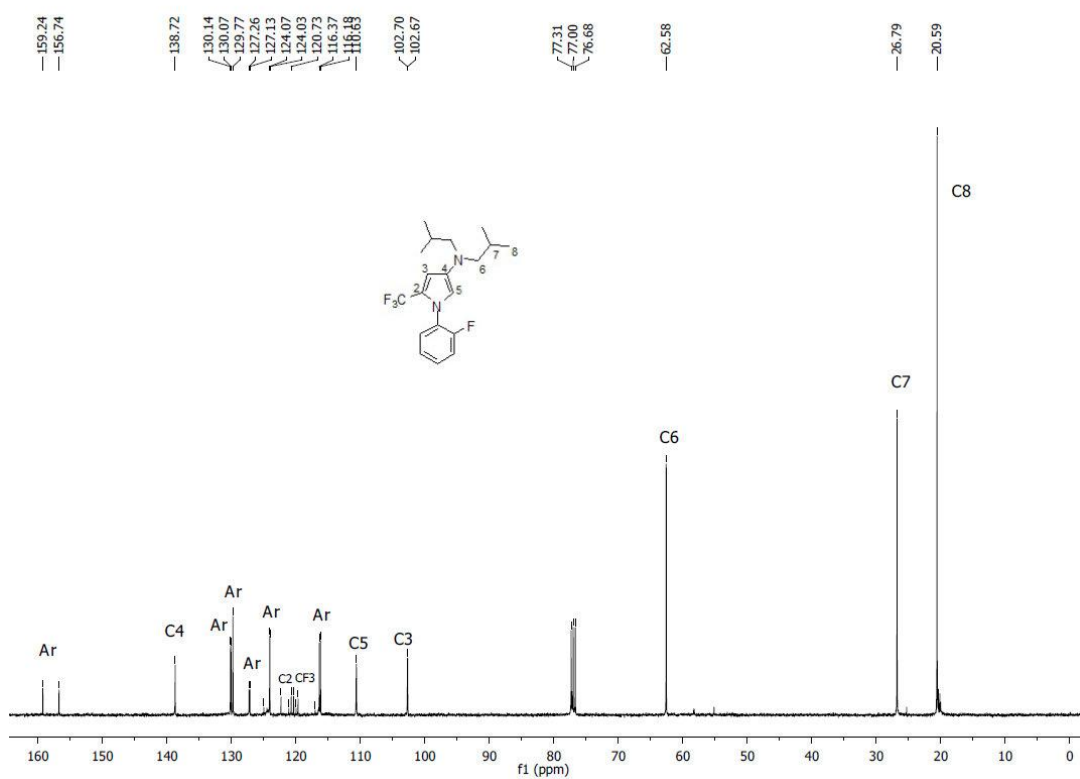


Figura 92: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6f(p)**, em CDCl_3 a 100 MHz.

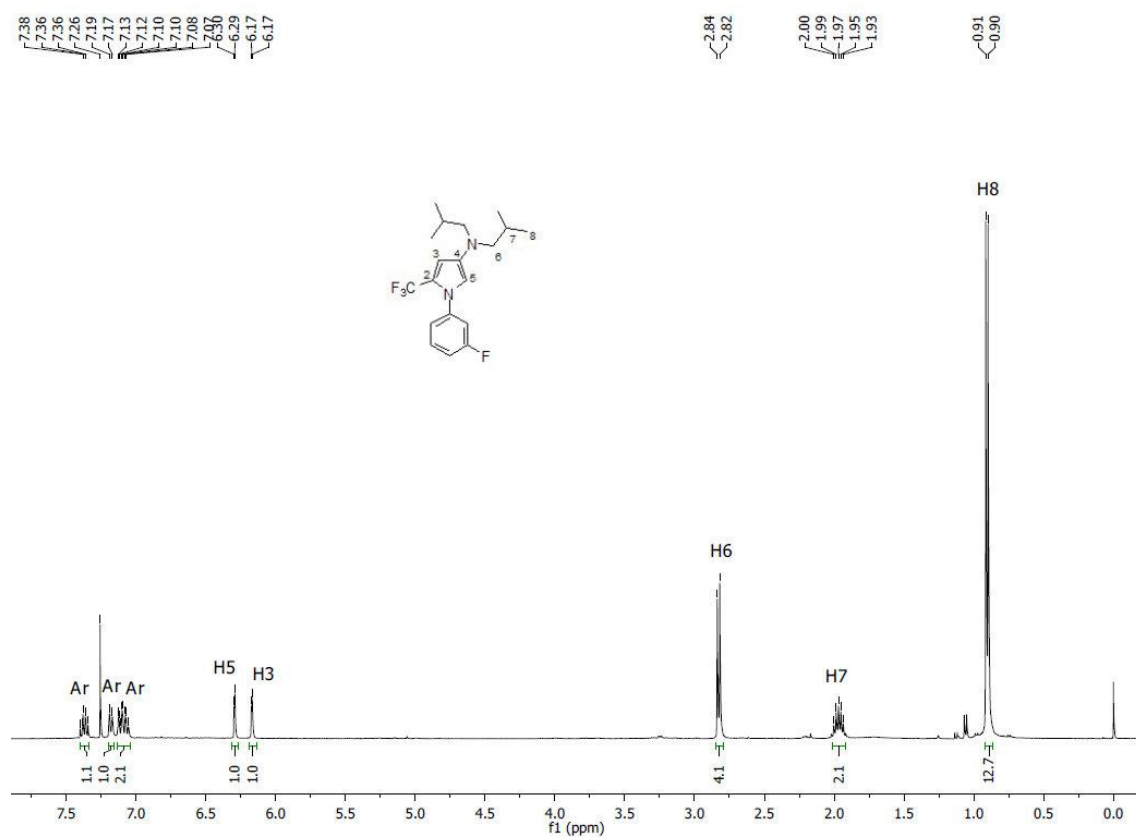


Figura 93: Espectro de RMN de ^1H do composto **6f(q)**, em CDCl_3 a 400 MHz.

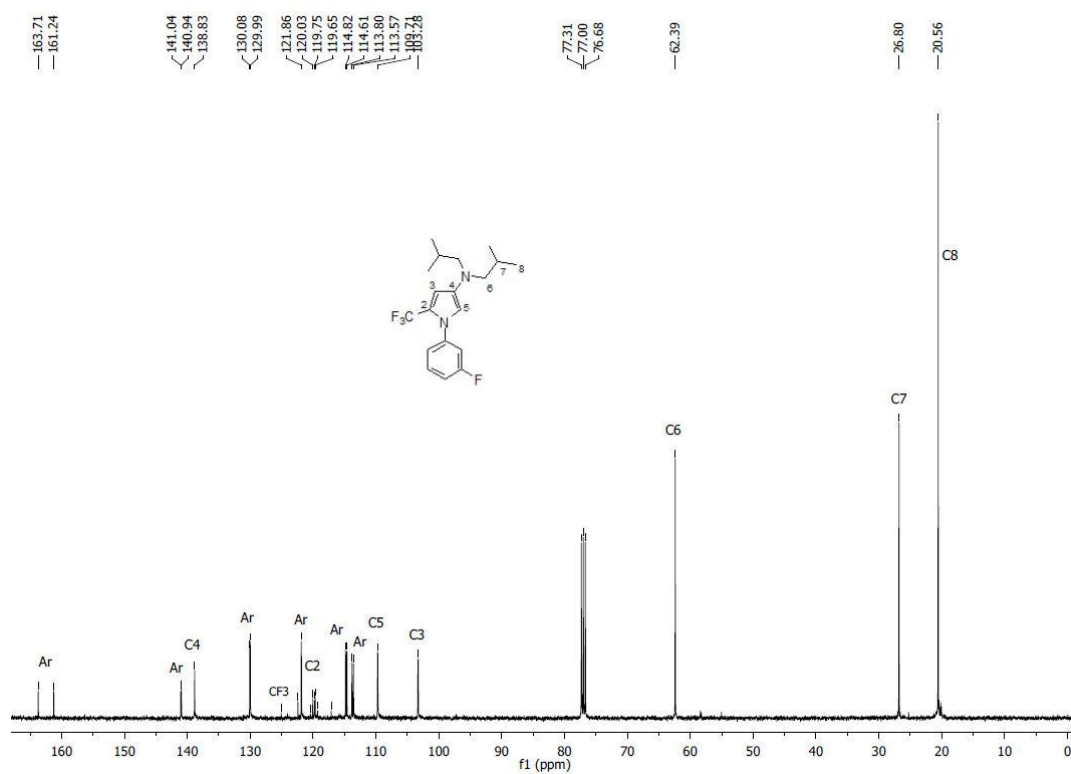


Figura 94: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6f(q)**, em CDCl_3 a 100 MHz.

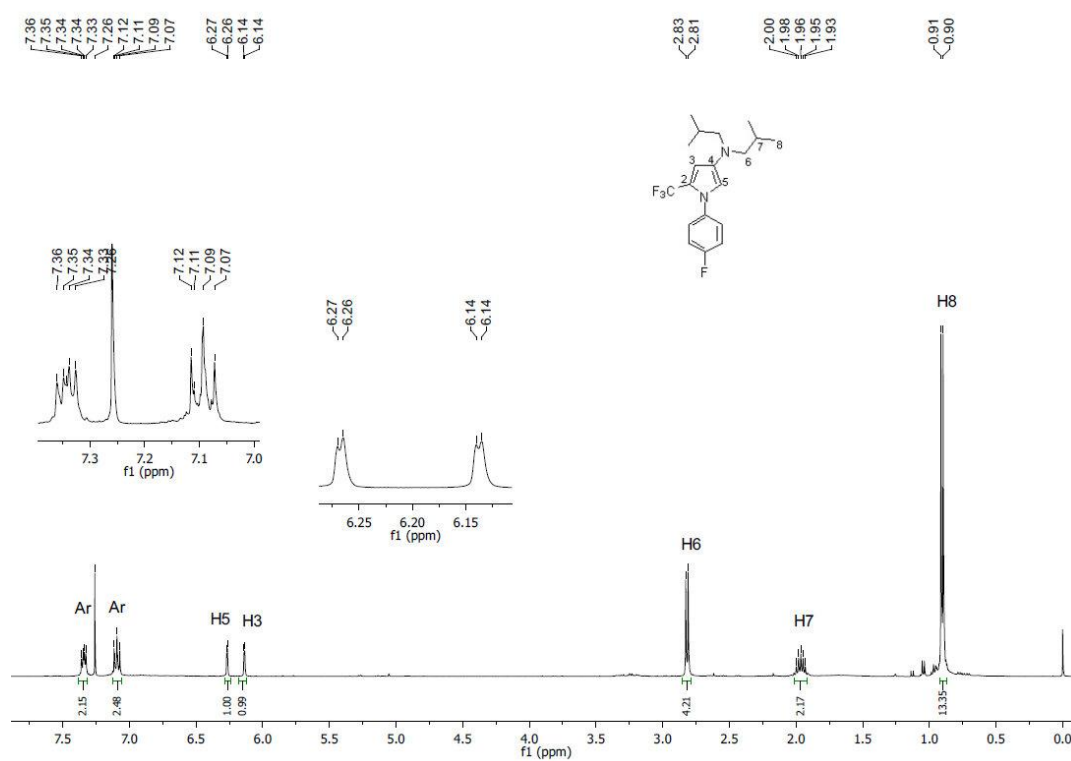


Figura 95: Espectro de RMN de ^1H do composto **6f(r)**, em CDCl_3 a 400 MHz.

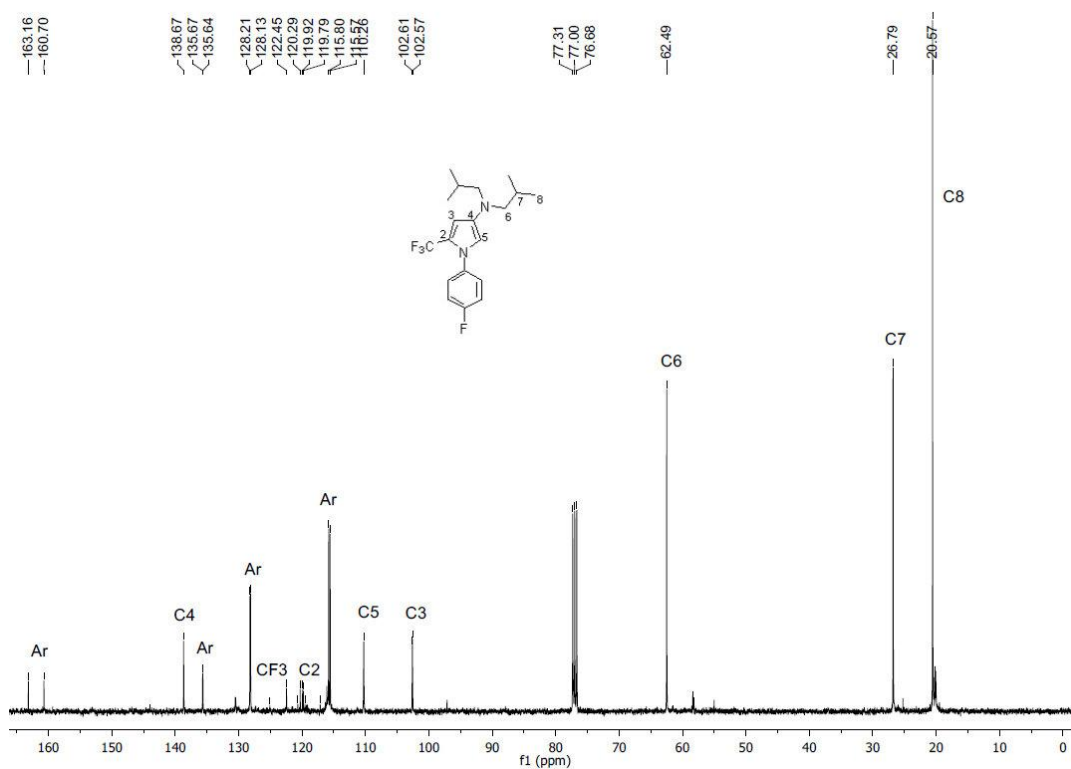


Figura 96: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6f(r)**, em CDCl_3 a 100 MHz.

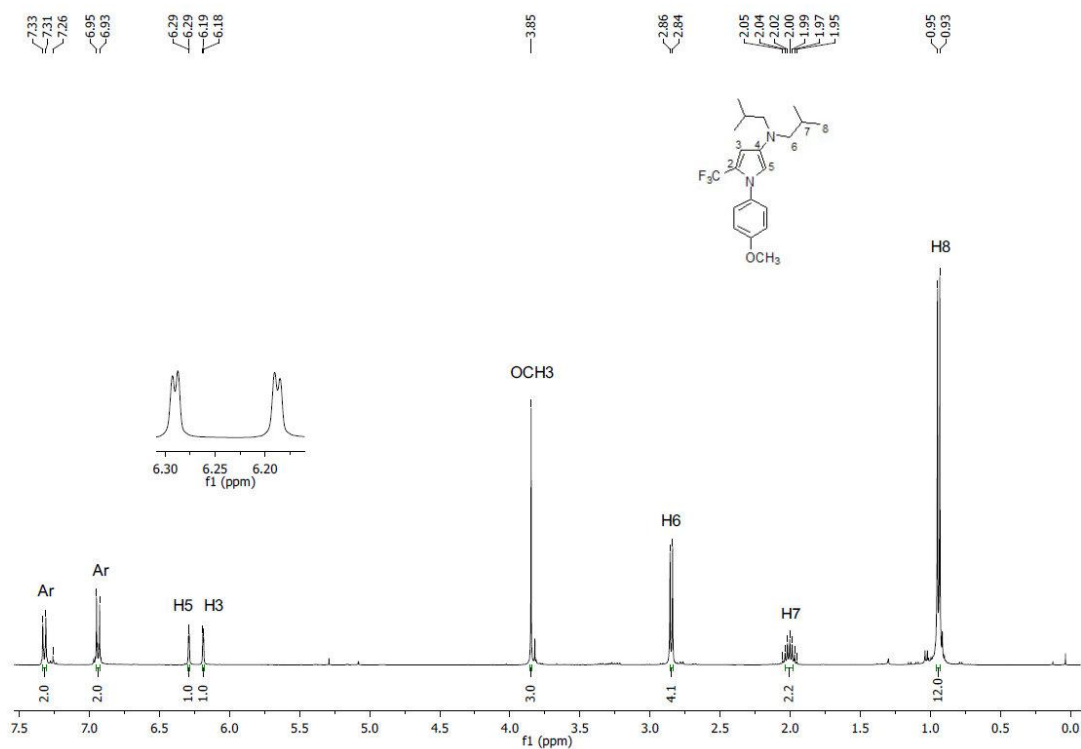


Figura 97: Espectro de RMN de ¹H do composto **6f(s)**, em CDCl₃ a 400 MHz.

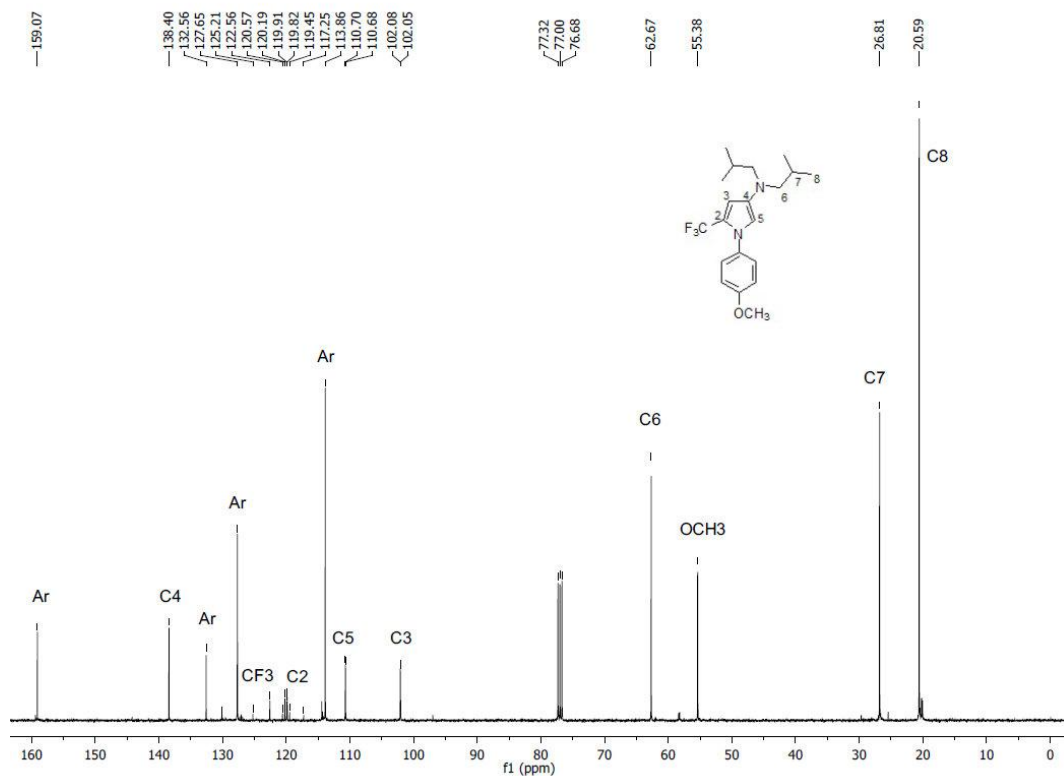


Figura 98: Espectro de RMN de ¹³C do composto **6f(s)**, em CDCl₃ a 100 MHz.

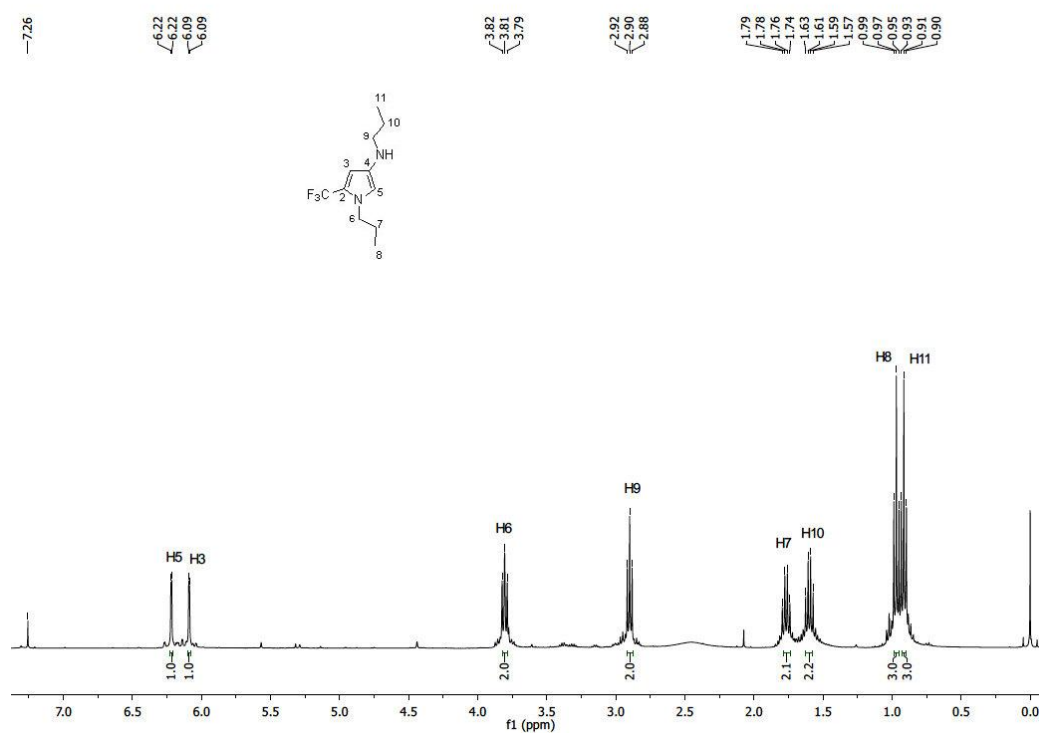


Figura 99: Espectro de RMN de ^1H do composto **7g**, em CDCl_3 a 400 MHz.

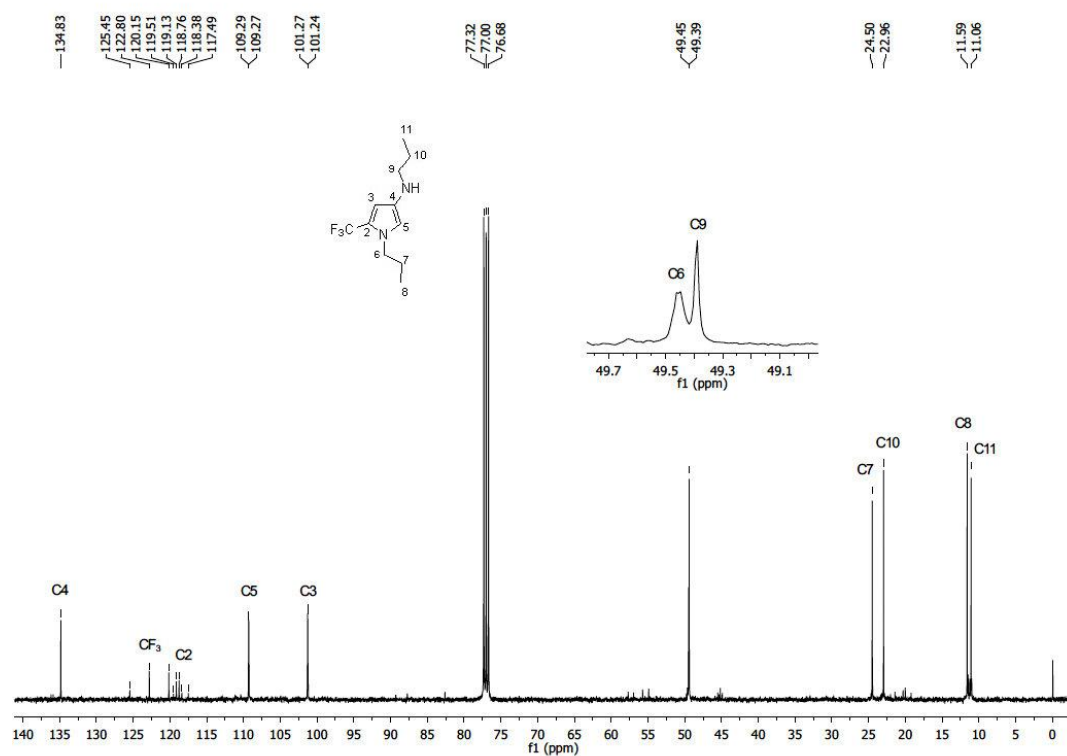


Figura 100: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **7g**, em CDCl_3 a 100 MHz.

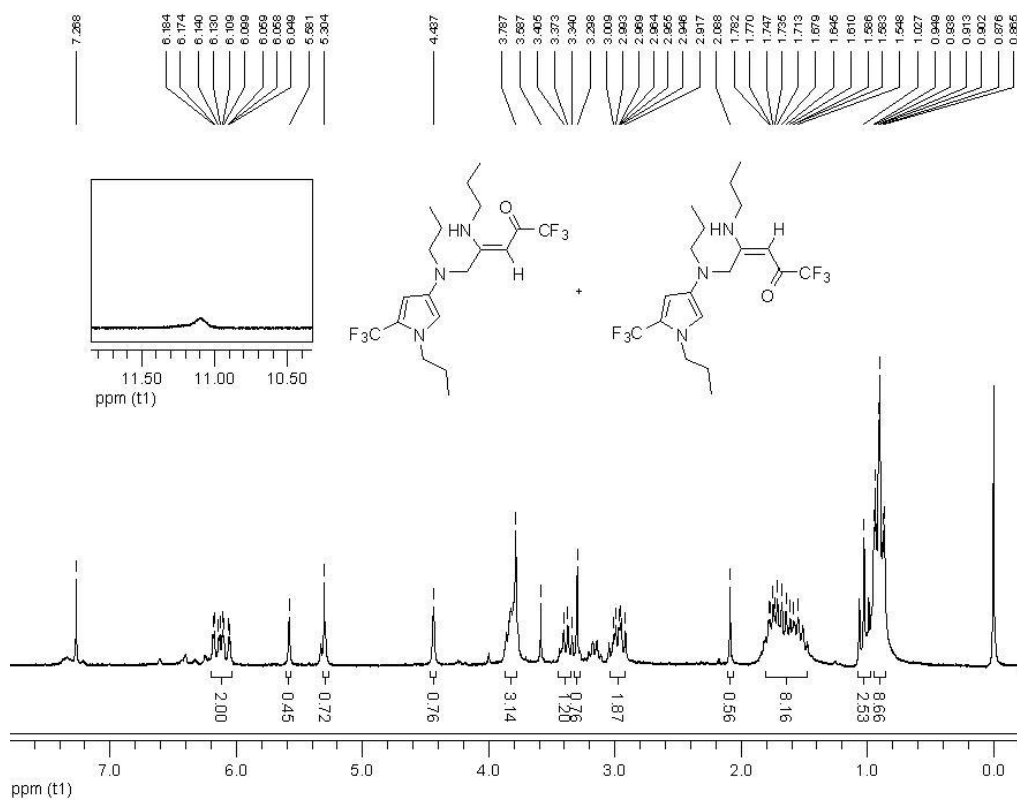


Figura 101: Espectro de RMN de ^1H do composto **8g**, em CDCl_3 a 200 MHz.

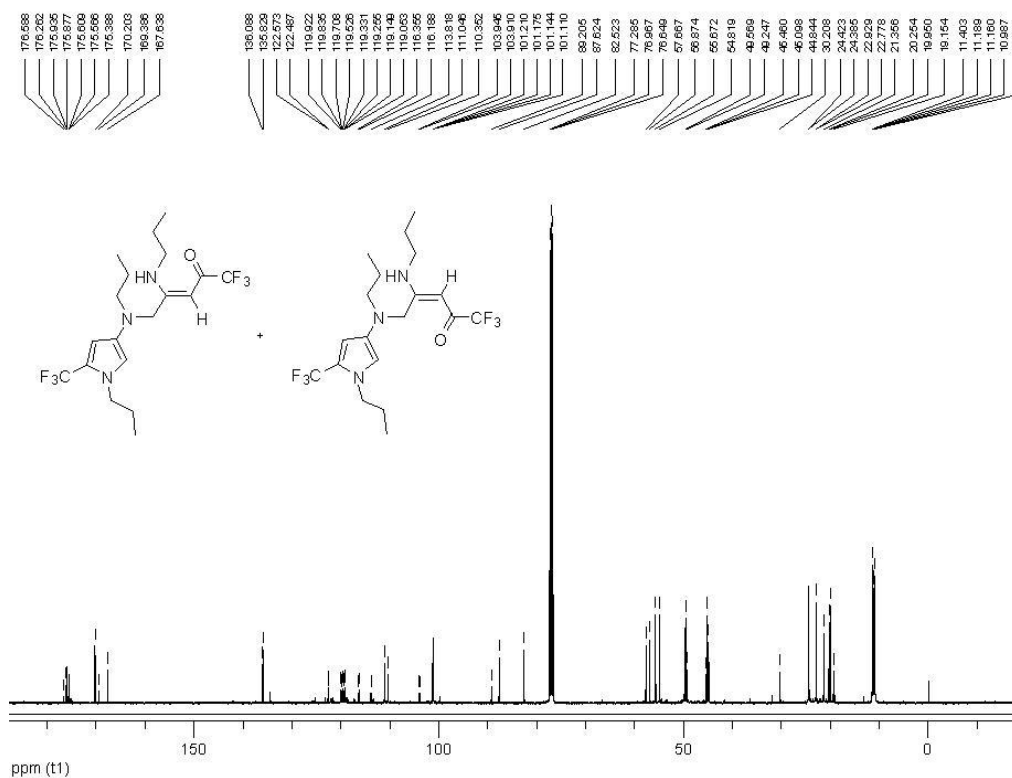


Figura 102: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **8g**, em CDCl_3 a 100 MHz.

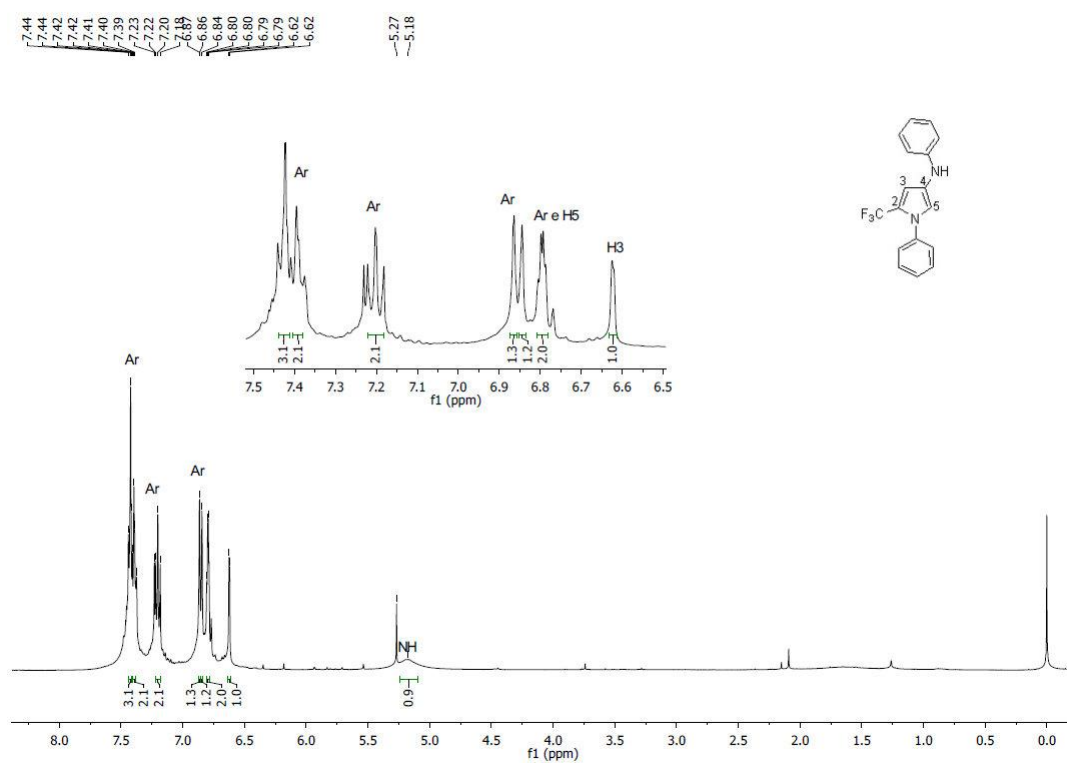


Figura 103: Espectro de RMN de ^1H do composto **7m**, em CDCl_3 a 400 MHz.

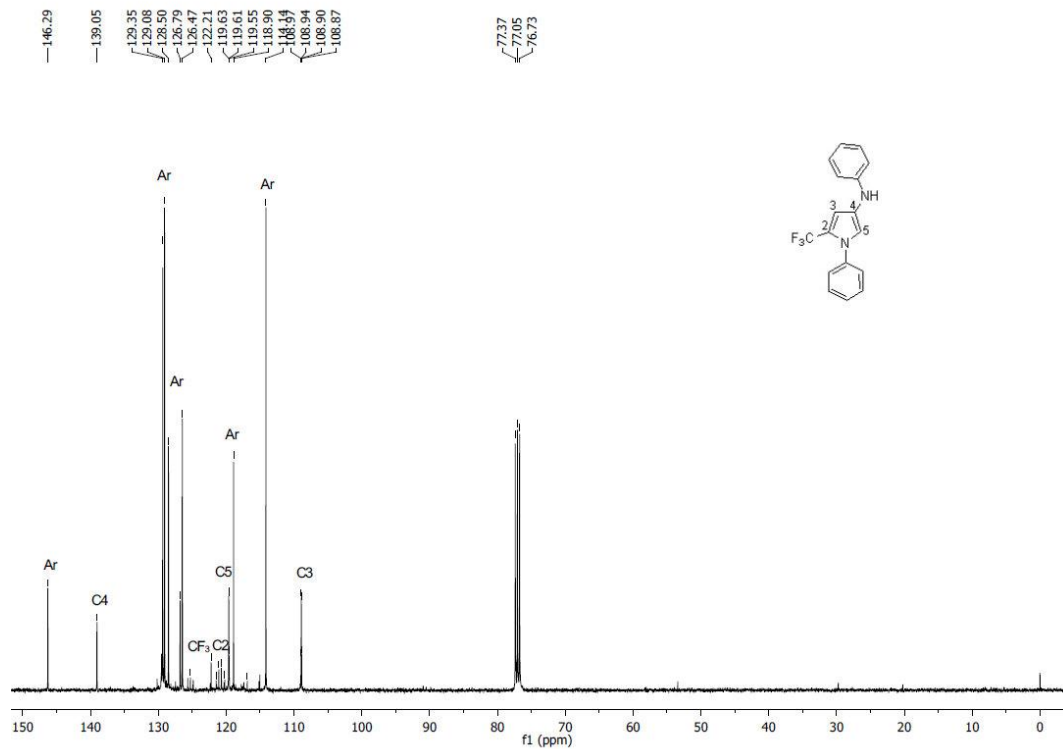


Figura 104: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **7m**, em CDCl_3 a 100 MHz.

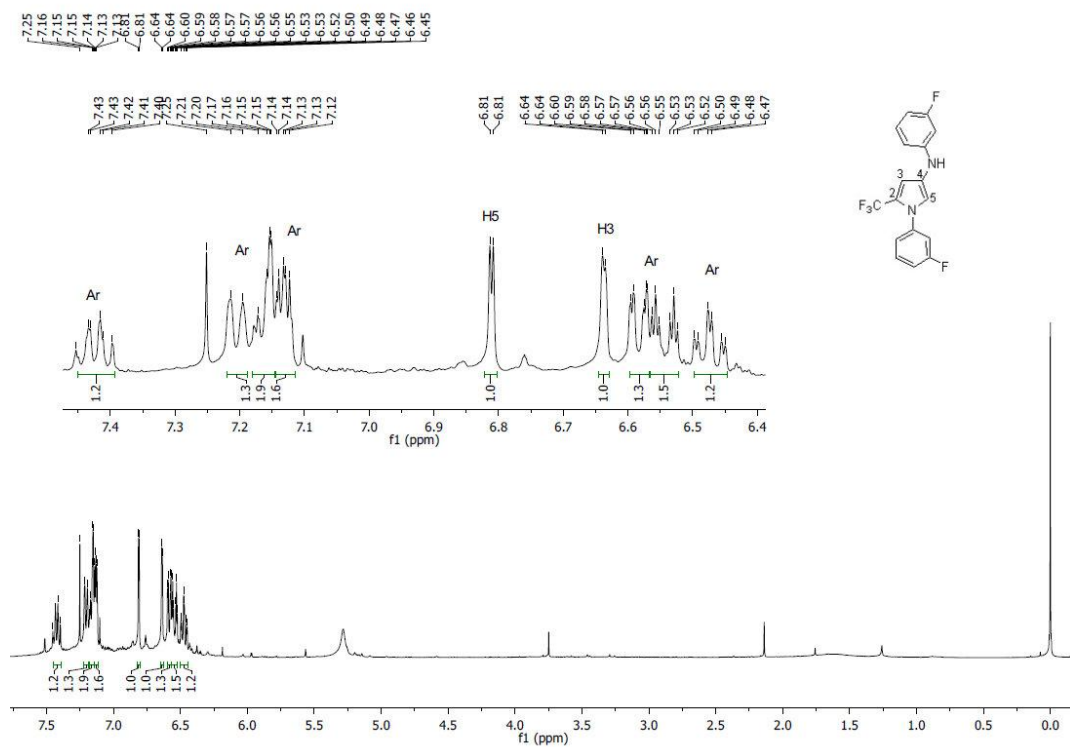


Figura 105: Espectro de RMN de ^1H do composto **7q**, em CDCl_3 a 400 MHz.

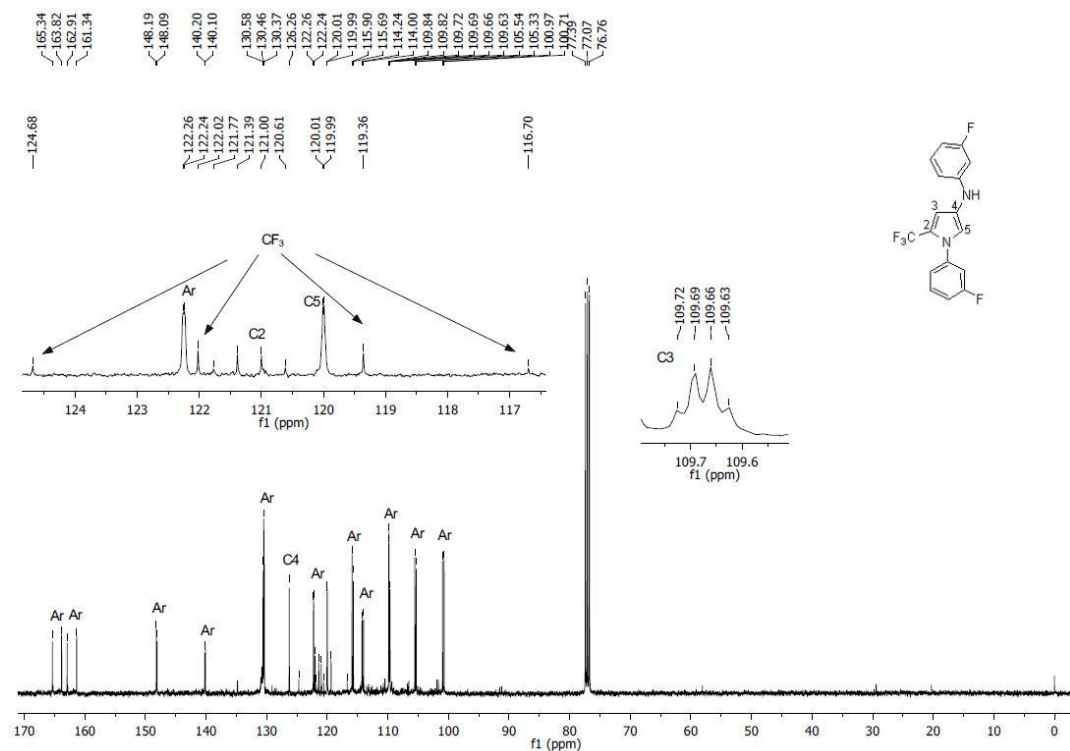


Figura 106: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **7q**, em CDCl_3 a 100 MHz.

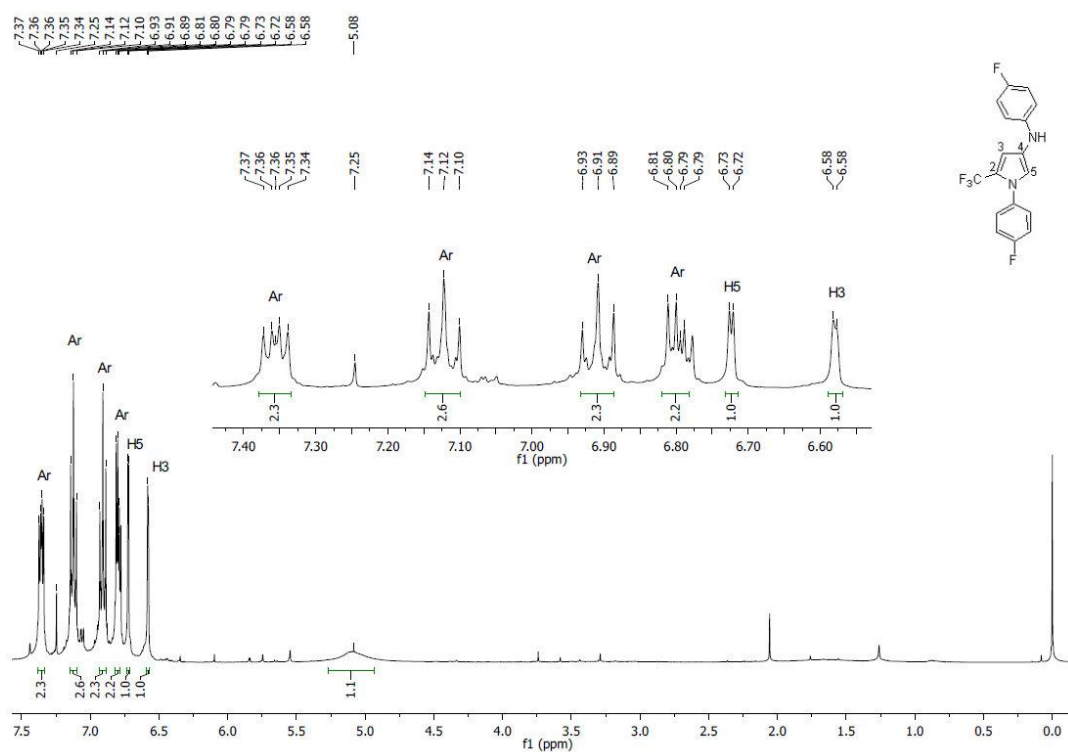


Figura 107: Espectro de RMN de ¹H do composto **7r**, em CDCl₃ a 400 MHz.

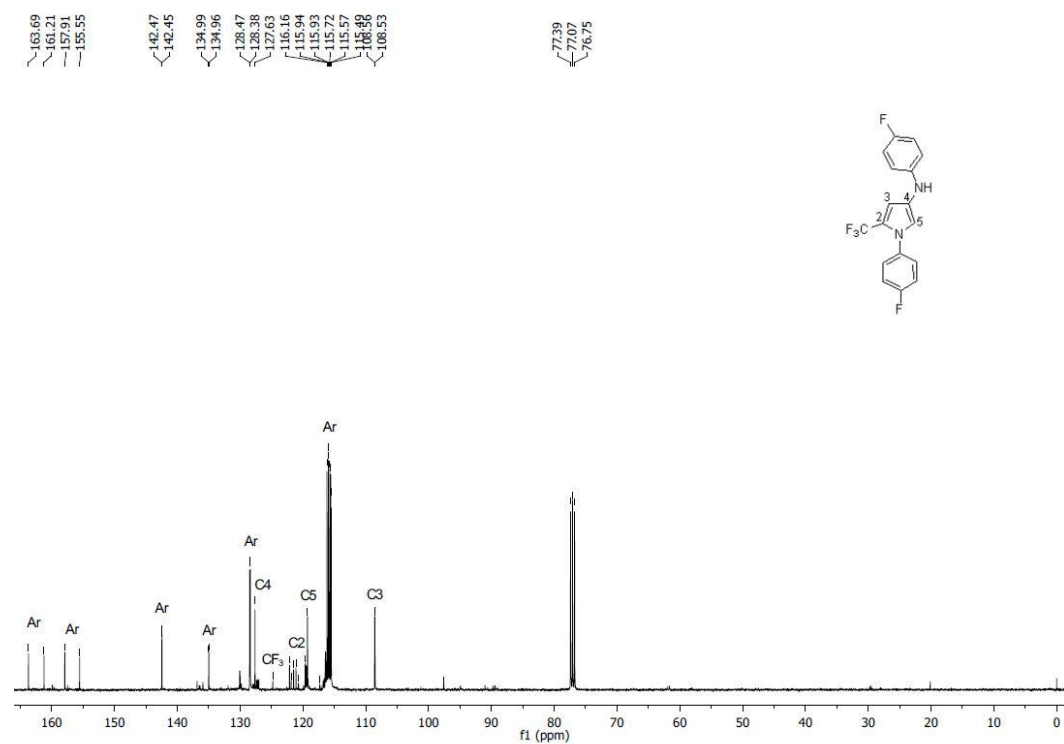


Figura 108: Espectro de RMN de ¹³C do composto **7r**, em CDCl₃ a 100 MHz.

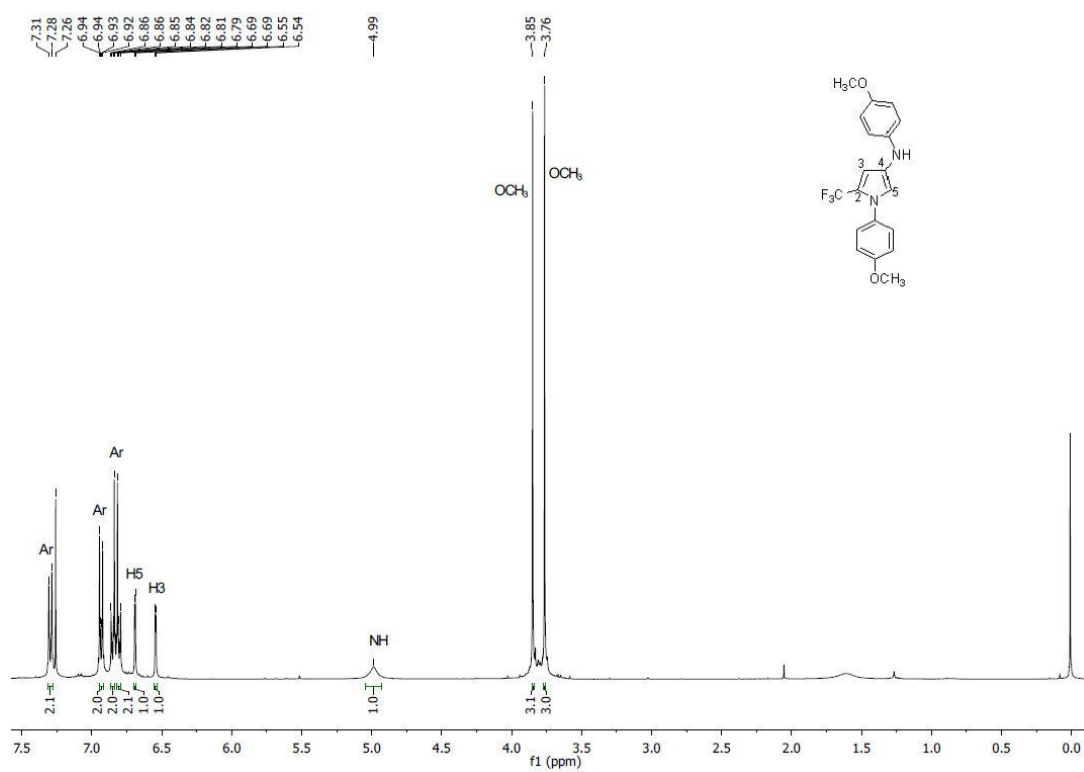


Figura 109: Espectro de RMN de ^1H do composto **7s**, em CDCl_3 a 400 MHz.

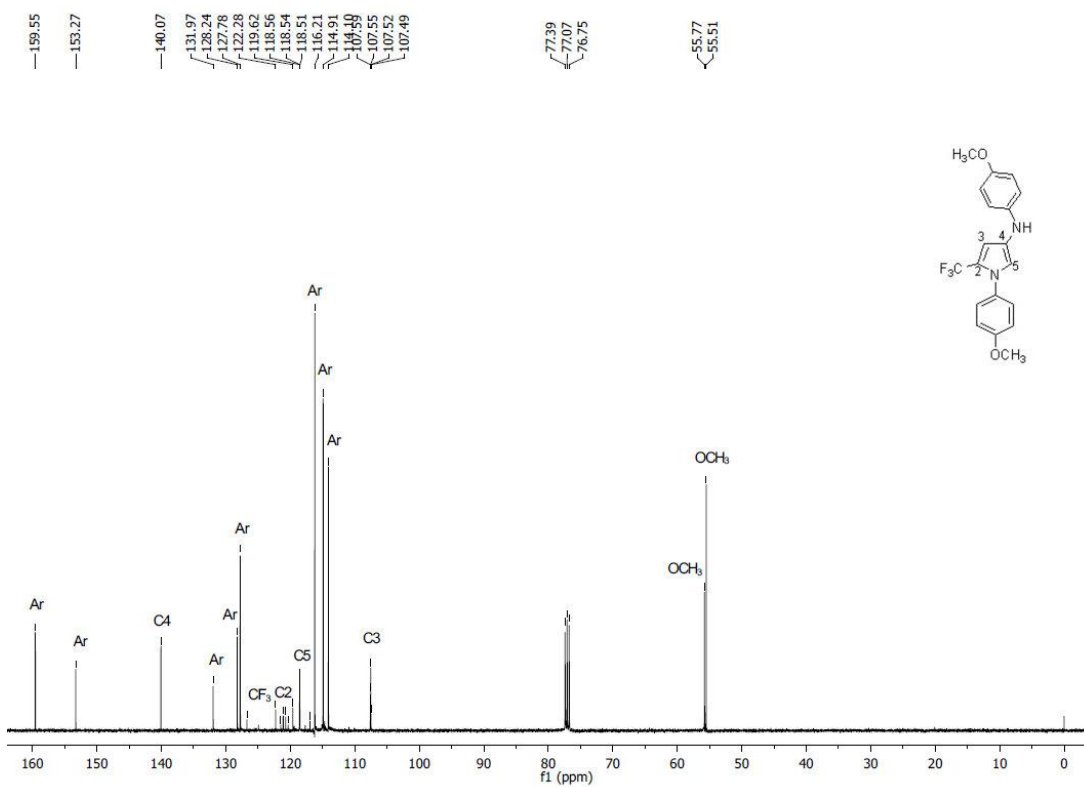


Figura 110: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **7s**, em CDCl_3 a 100 MHz.

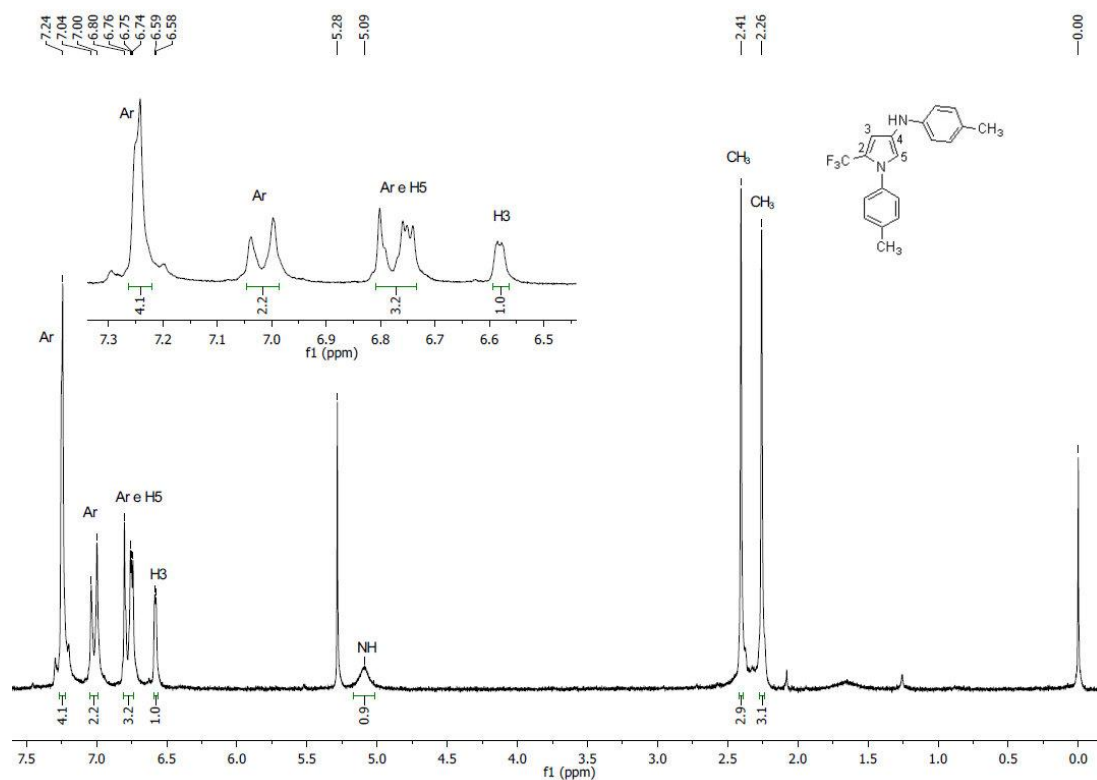


Figura 111: Espectro de RMN de ^1H do composto **7t**, em CDCl_3 a 200 MHz.

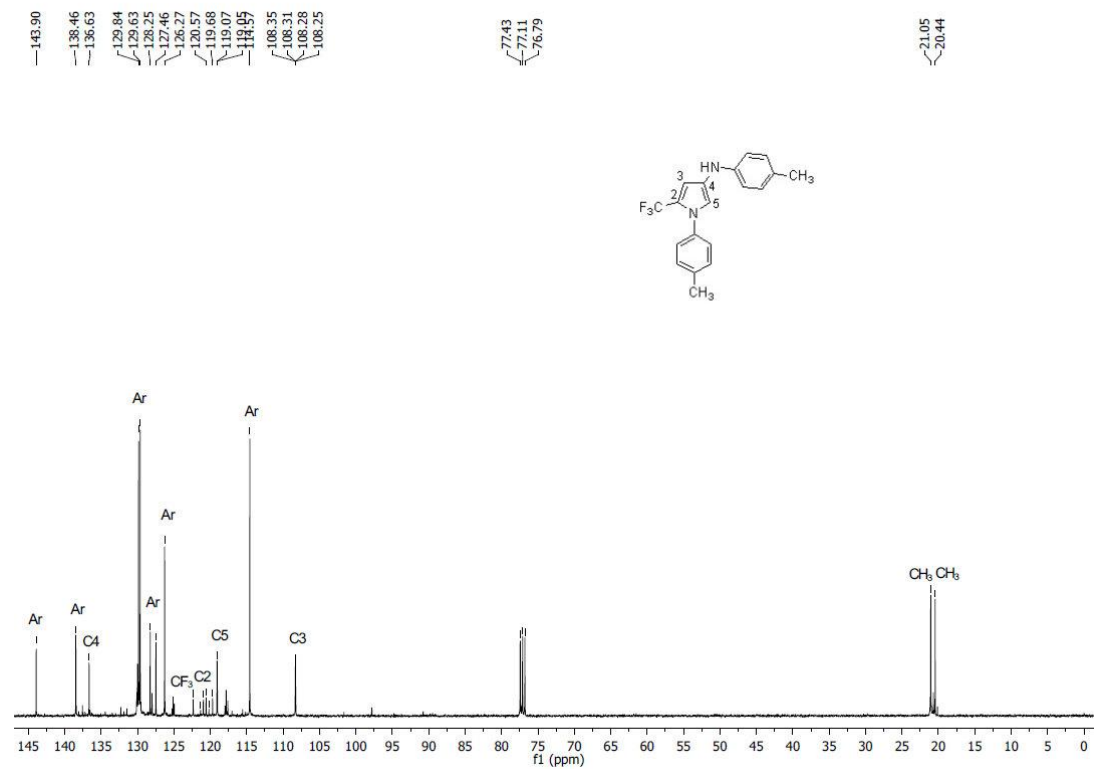


Figura 112: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **7t**, em CDCl_3 a 100 MHz.

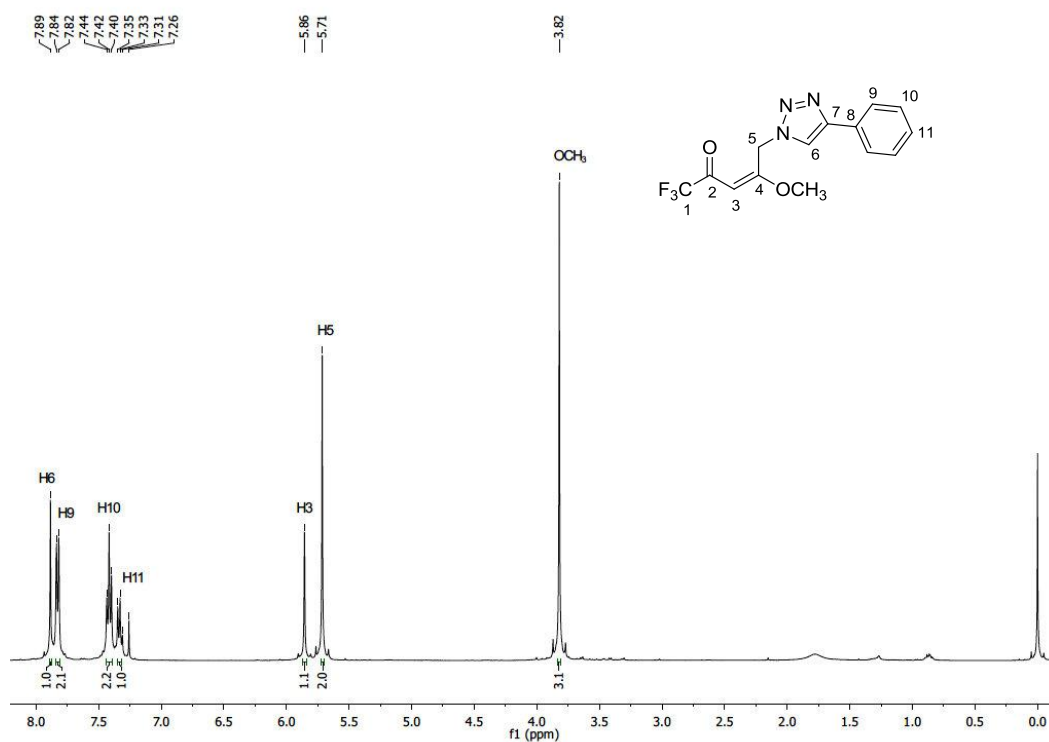


Figura 113: Espectro de RMN de ^1H do composto 10, em CDCl_3 a 400 MHz.

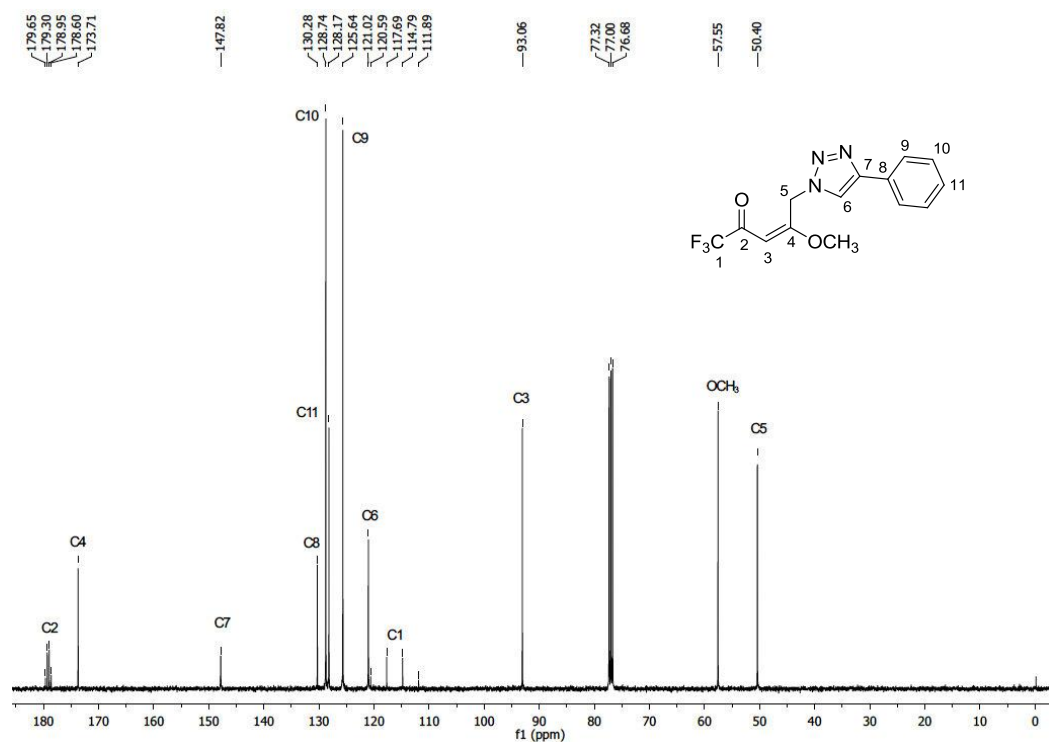


Figura 114: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 10, em CDCl_3 a 100 MHz.

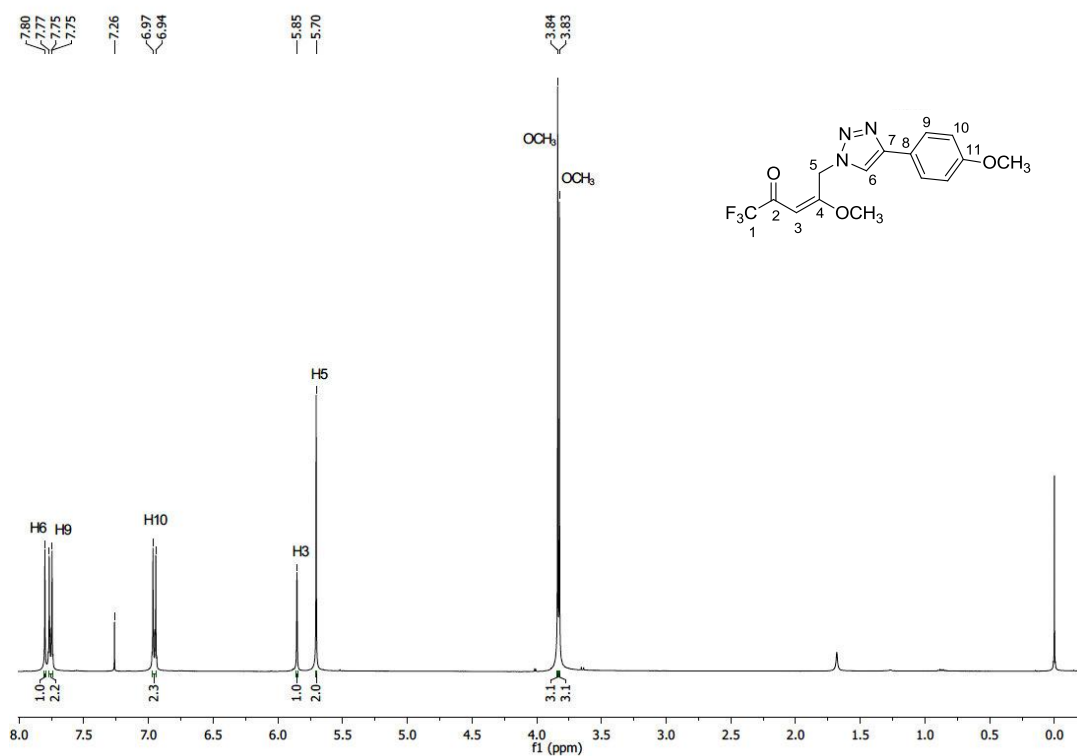


Figura 115: Espectro de RMN de ^1H do composto 11, em CDCl_3 a 400 MHz.

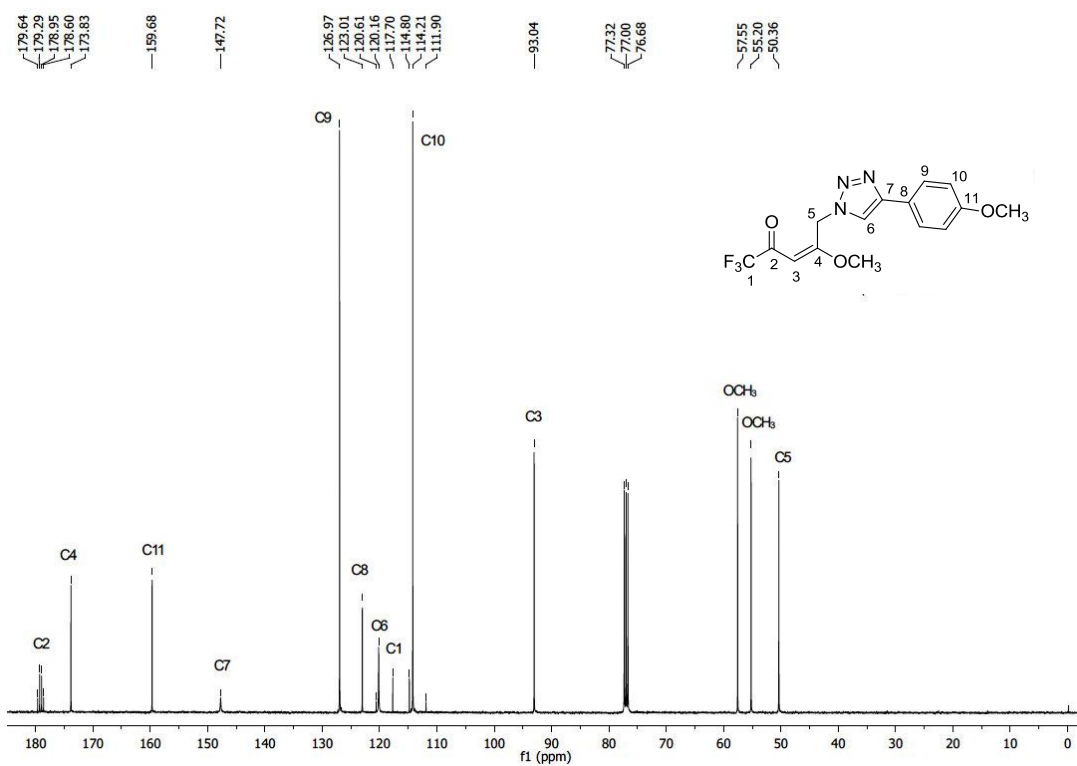


Figura 116: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 11, em CDCl_3 a 100 MHz.

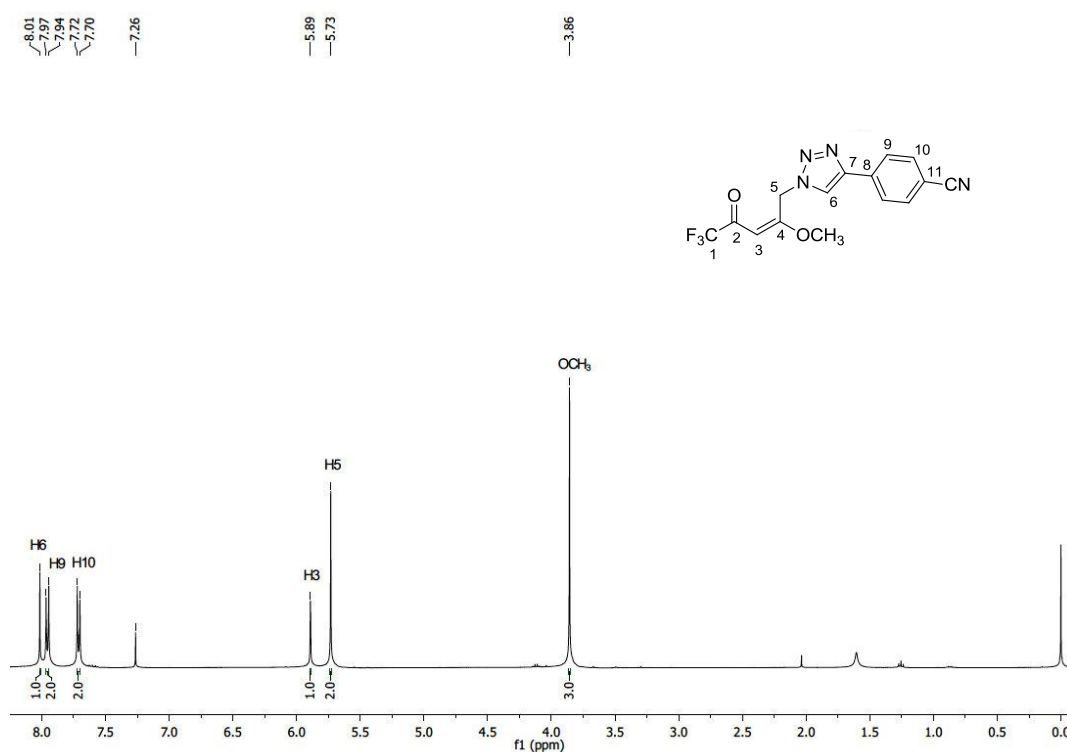


Figura 117: Espectro de RMN de ¹H do composto 12, em CDCl₃ a 400 MHz.

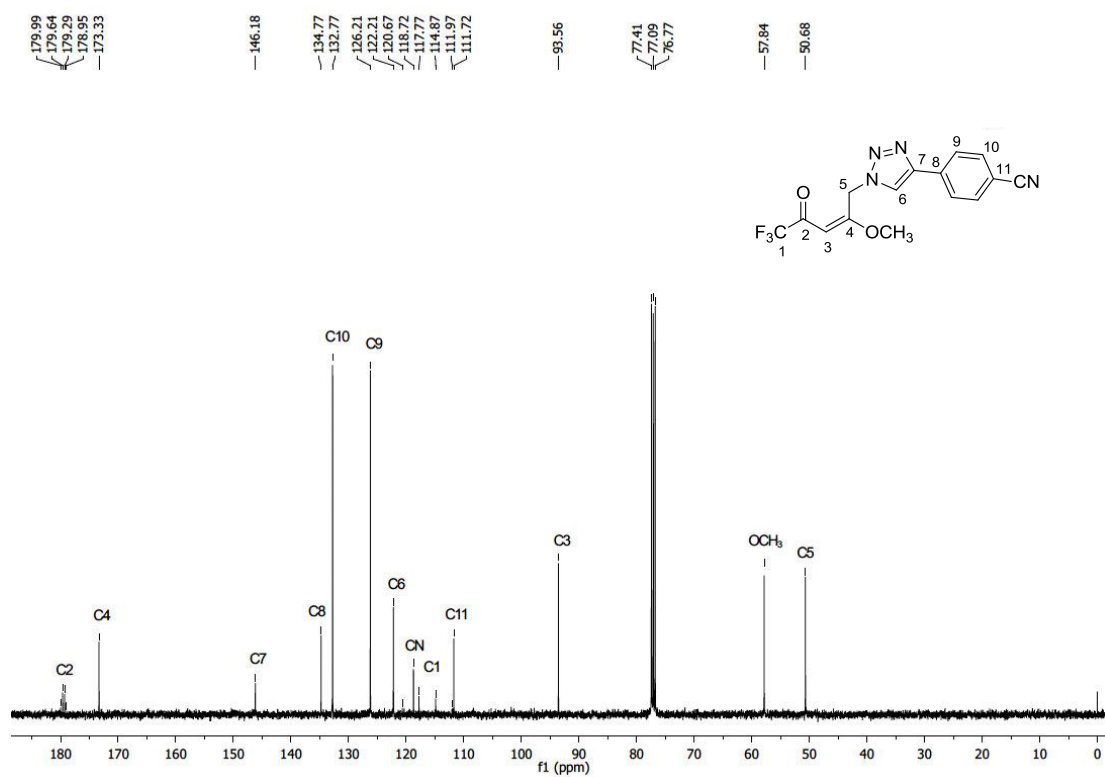


Figura 118: Espectro de RMN de ¹³C do composto 12, em CDCl₃ a 100 MHz.

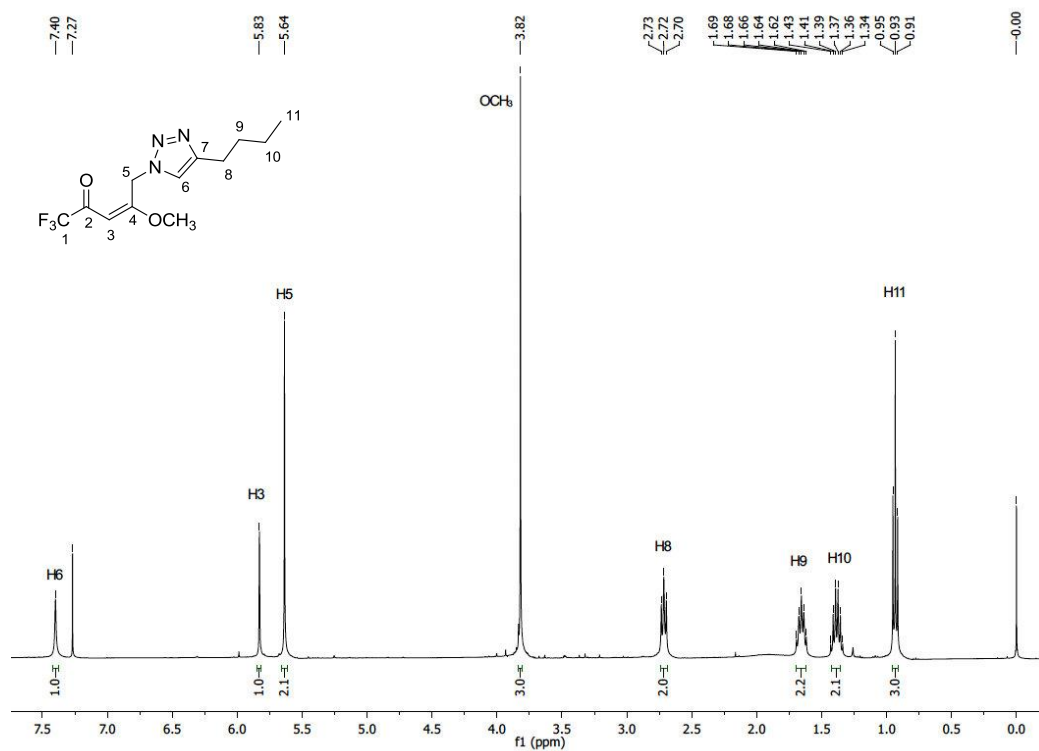


Figura 119: Espectro de RMN de ¹H do composto 13, em CDCl₃ a 400 MHz.

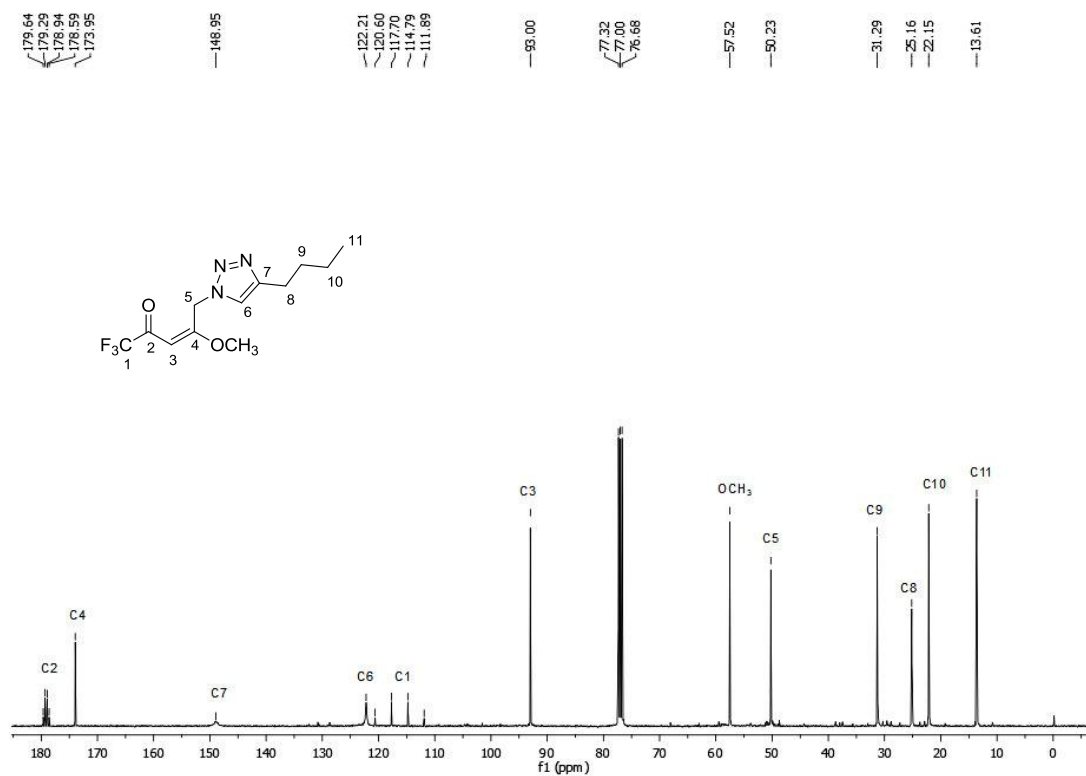


Figura 120: Espectro de RMN de ¹³C do composto 13, em CDCl₃ a 100 MHz.

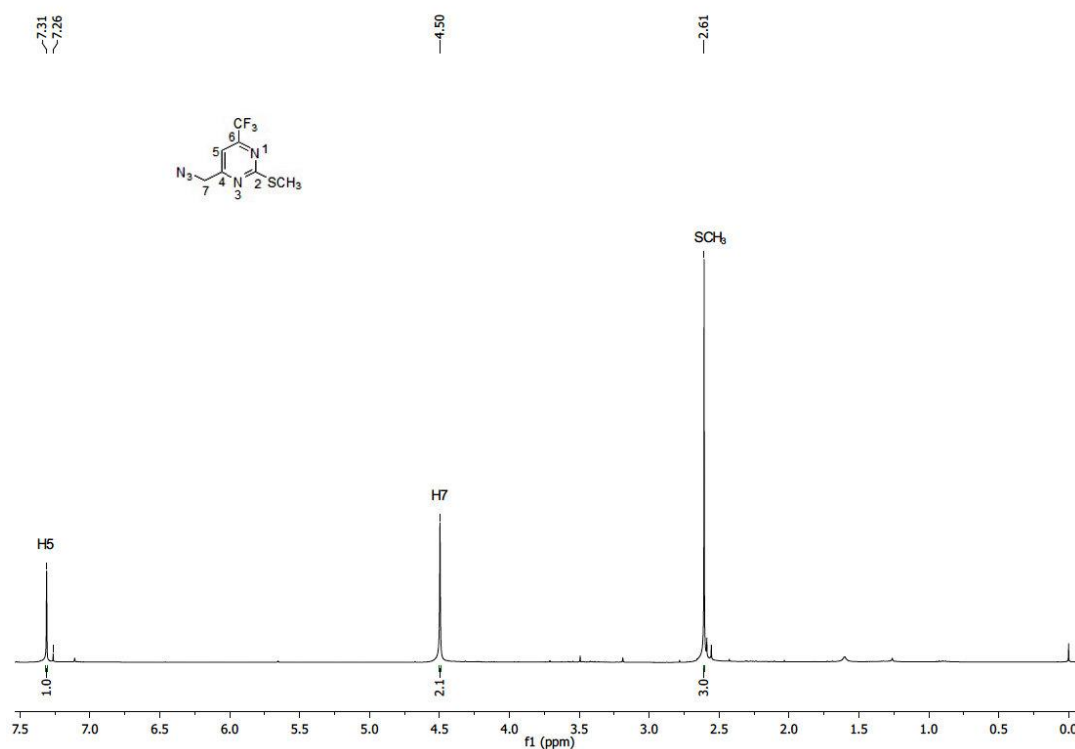


Figura 121: Espectro de RMN de ^1H do composto 14, em CDCl_3 a 400 MHz.

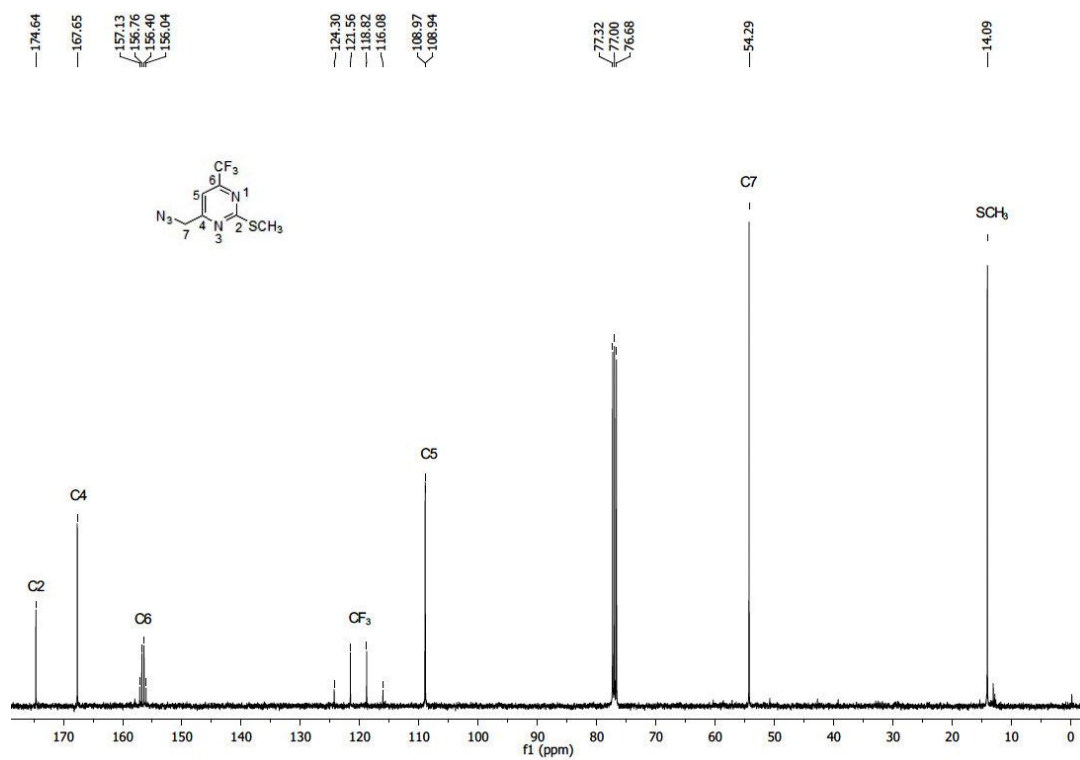


Figura 122: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 14, em CDCl_3 a 100 MHz.

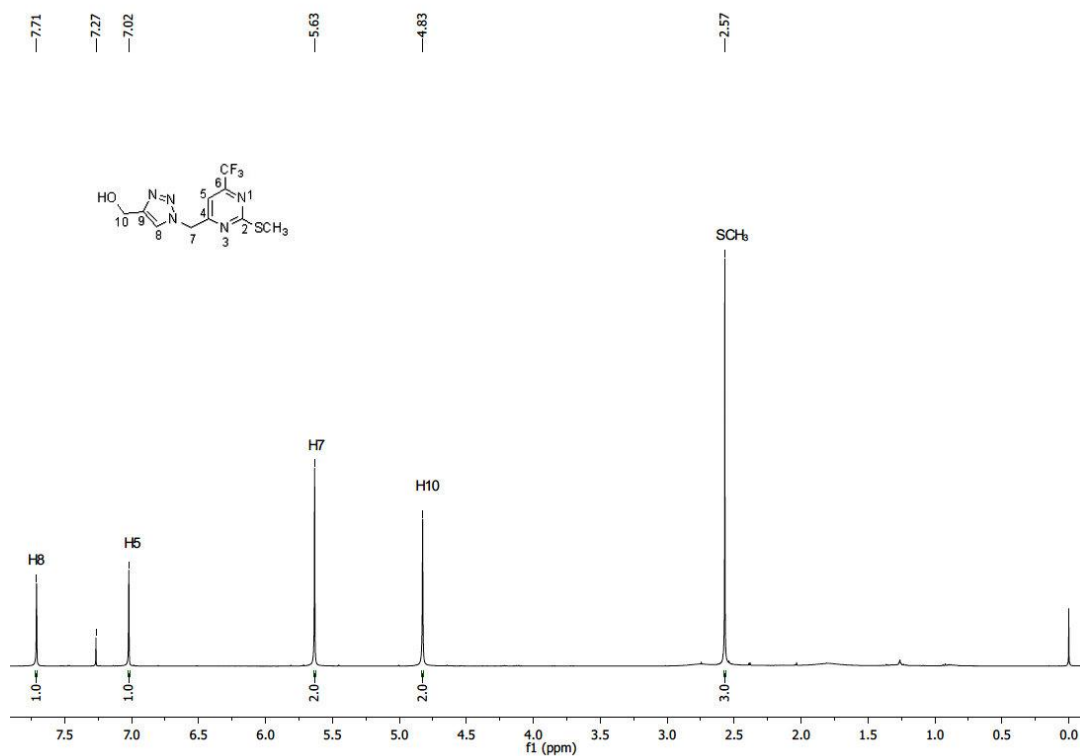


Figura 123: Espectro de RMN de ^1H do composto **15**, em CDCl_3 a 400 MHz.

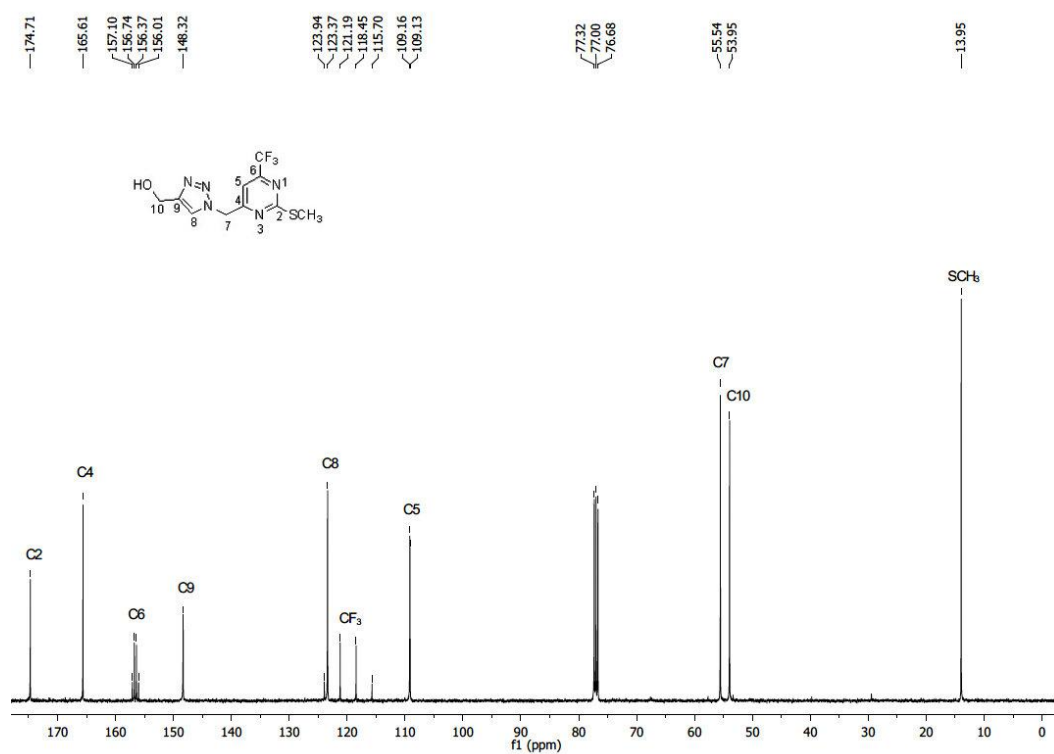


Figura 124: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **15**, em CDCl_3 a 100 MHz.

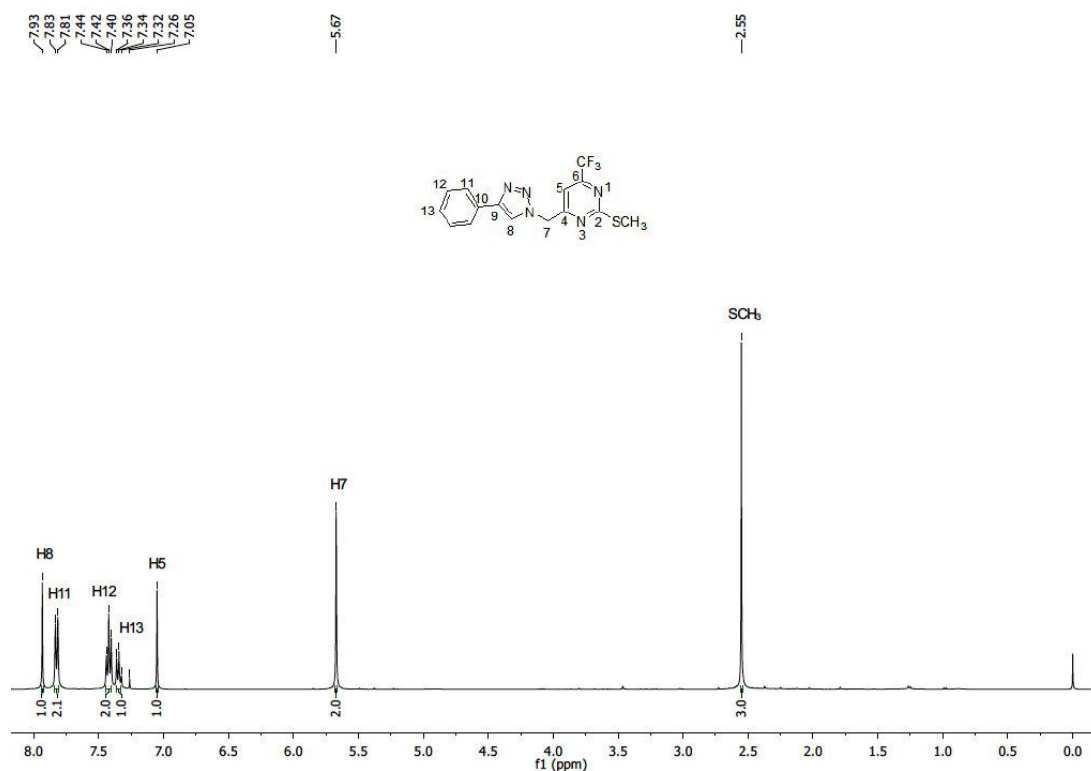


Figura 125: Espectro de RMN de ¹H do composto **16**, em CDCl₃ a 400 MHz.

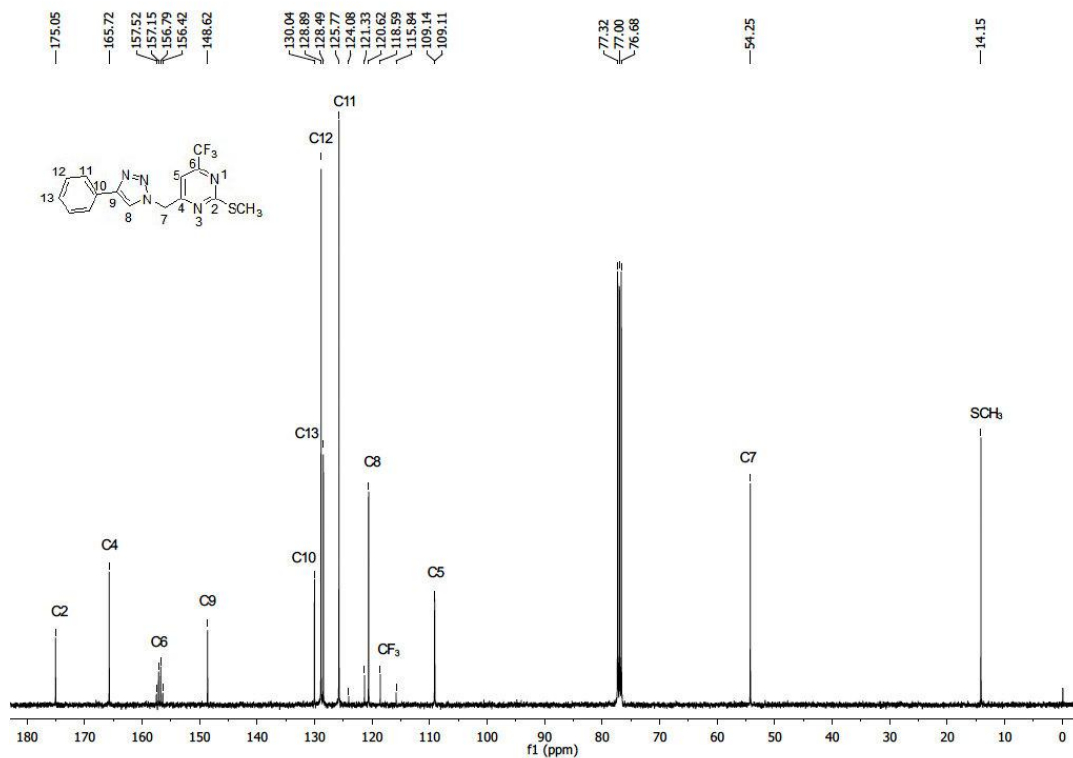


Figura 126: Espectro de RMN de ¹³C do composto **16**, em CDCl₃ a 100 MHz.

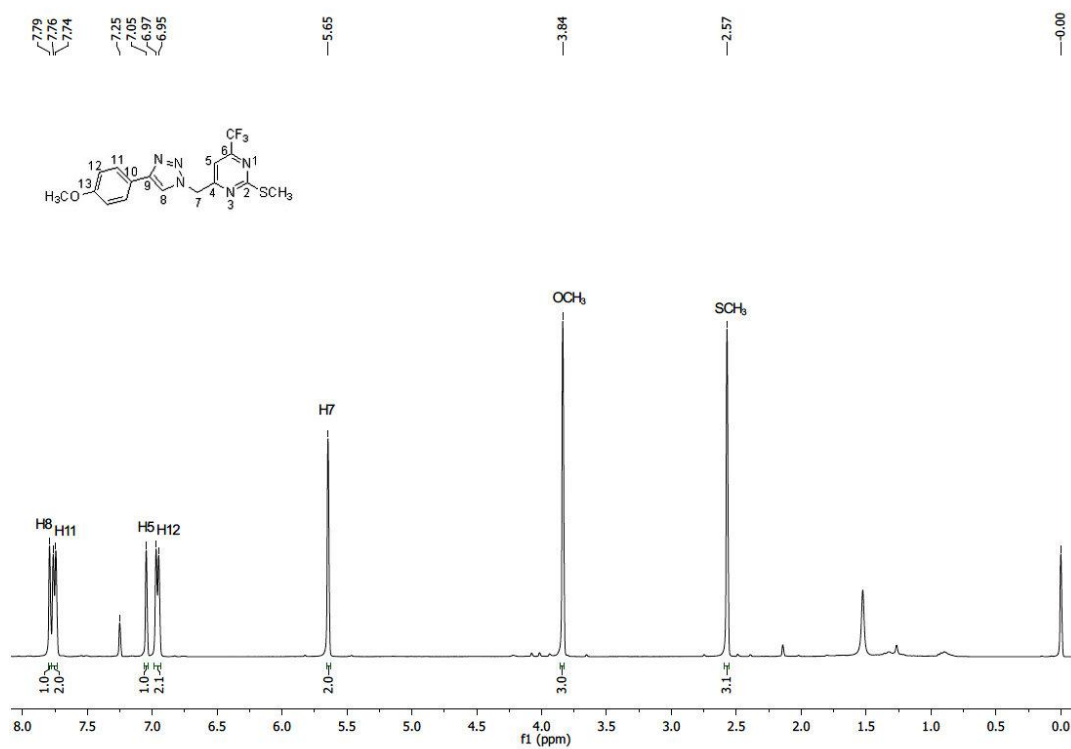


Figura 127: Espectro de RMN de ^1H do composto 17, em CDCl₃ a 400 MHz.

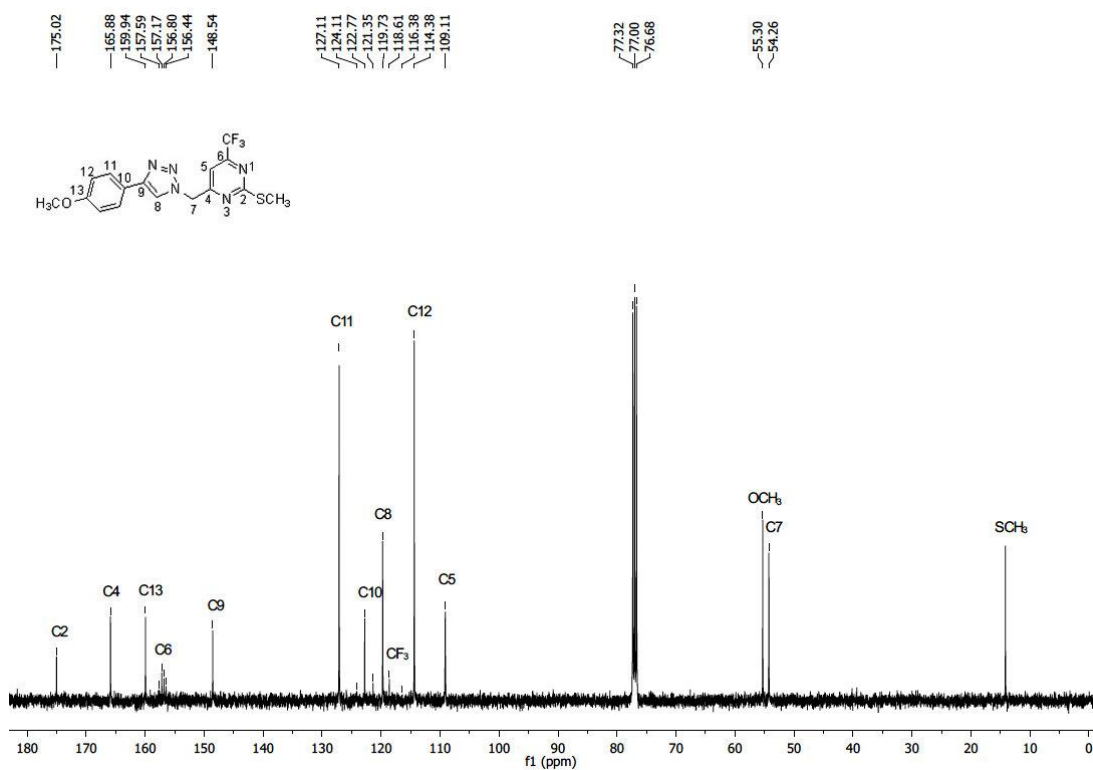


Figura 128: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 17, em CDCl₃ a 100 MHz.

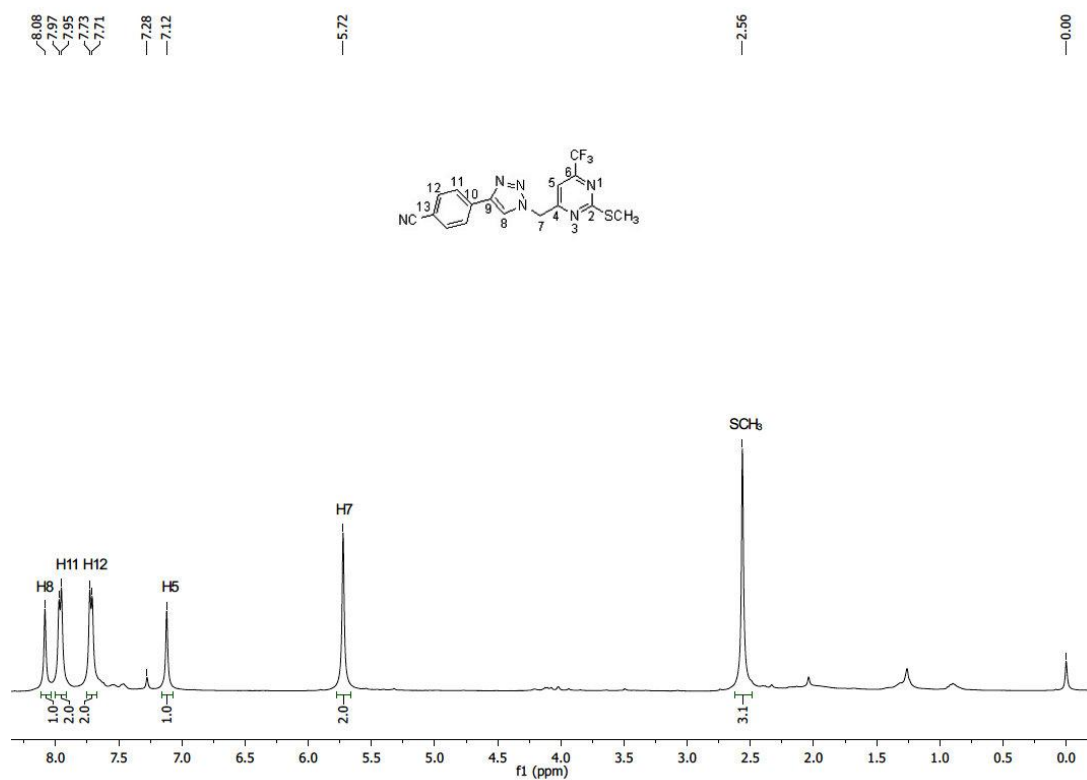


Figura 129: Espectro de RMN de ¹H do composto **18**, em CDCl₃ a 400 MHz.

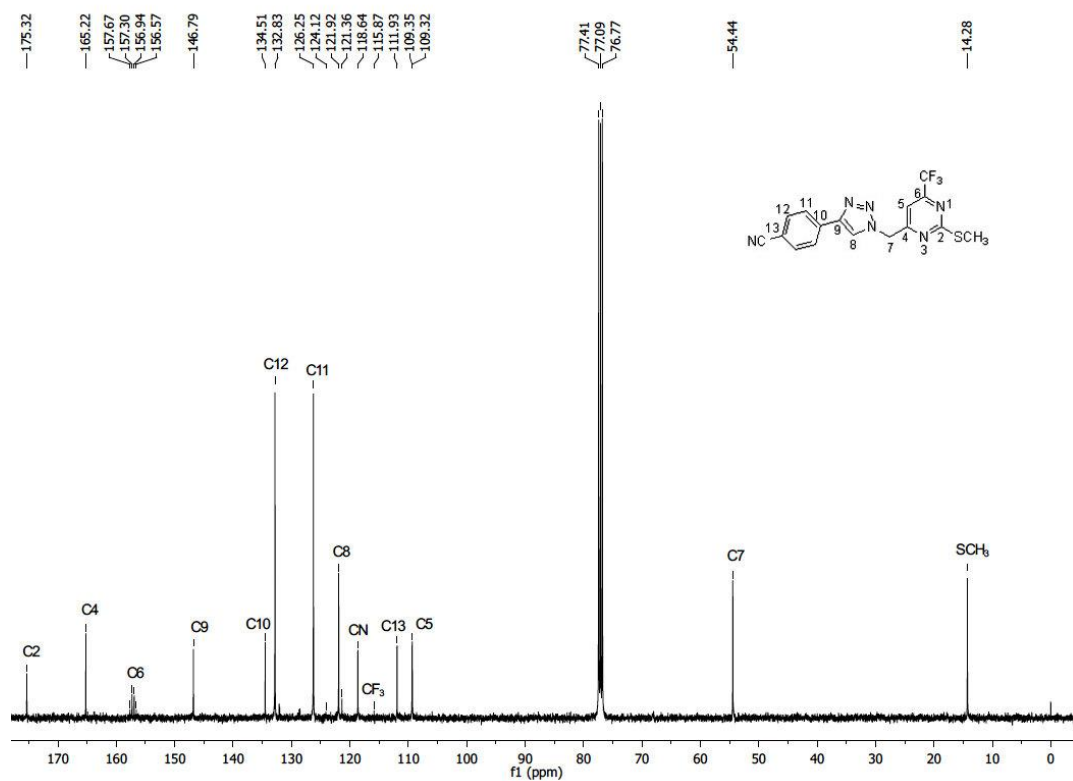


Figura 130: Espectro de RMN de ¹³C do composto **18**, em CDCl₃ a 100 MHz.

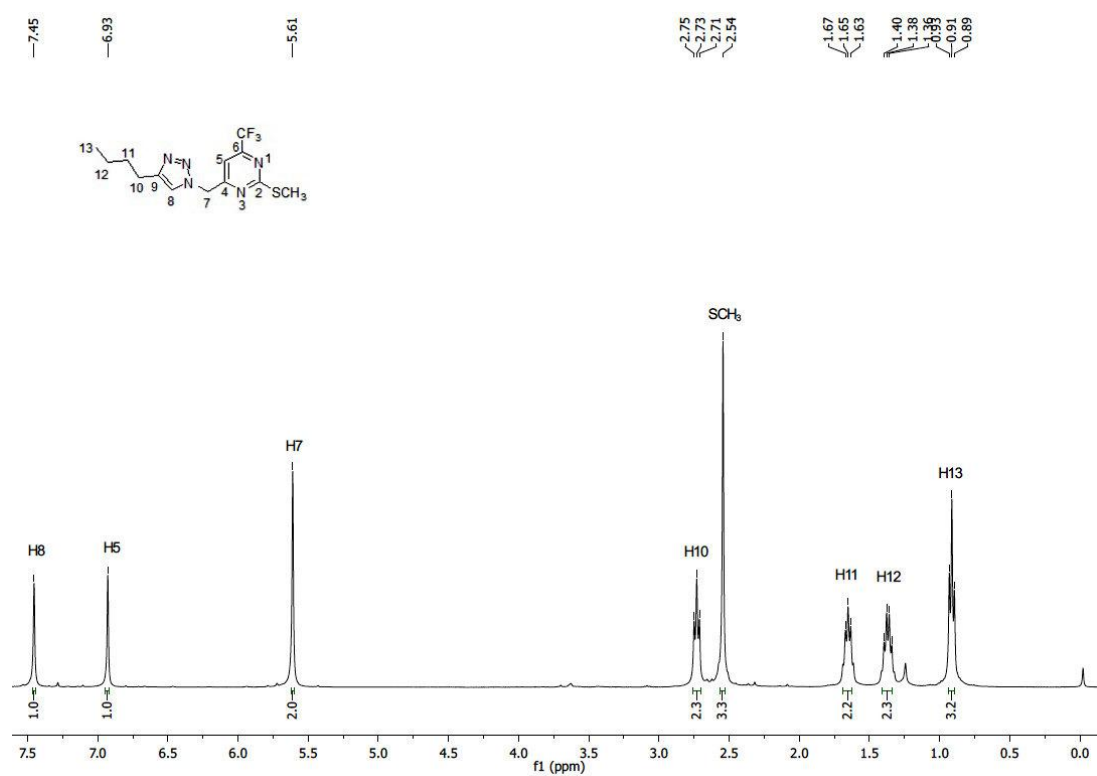


Figura 131: Espectro de RMN de ^1H do composto **19**, em CDCl_3 a 400 MHz.

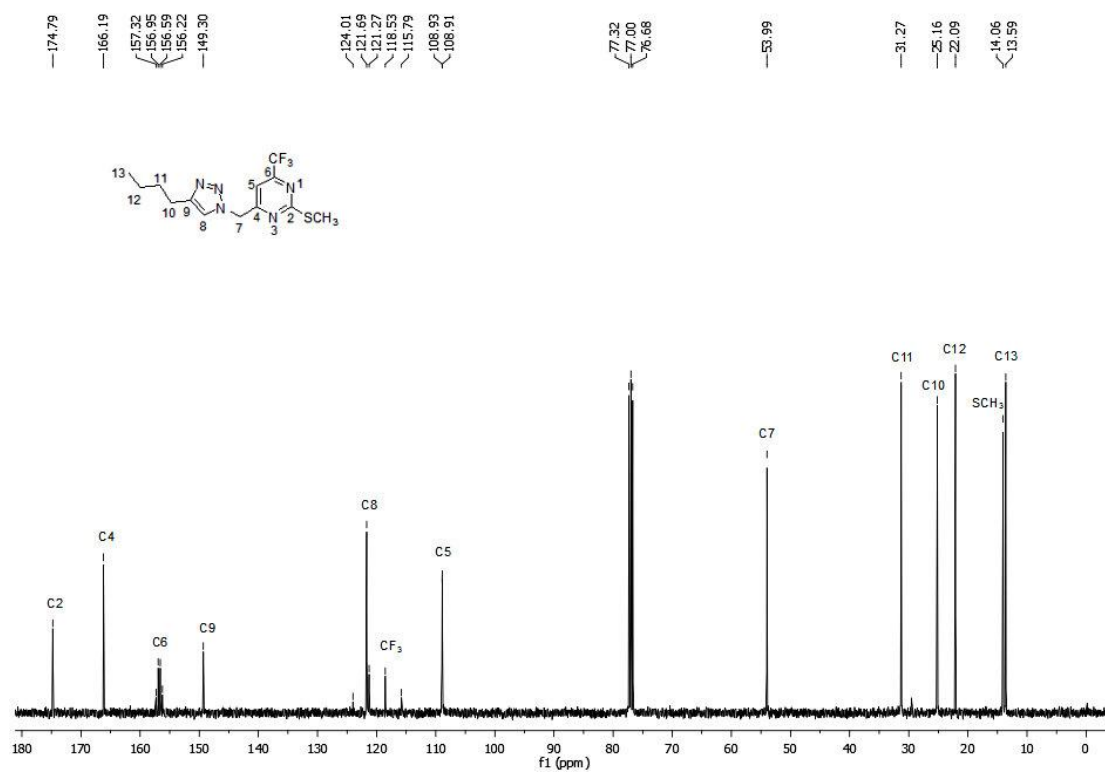


Figura 132: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **19**, em CDCl_3 a 100 MHz.

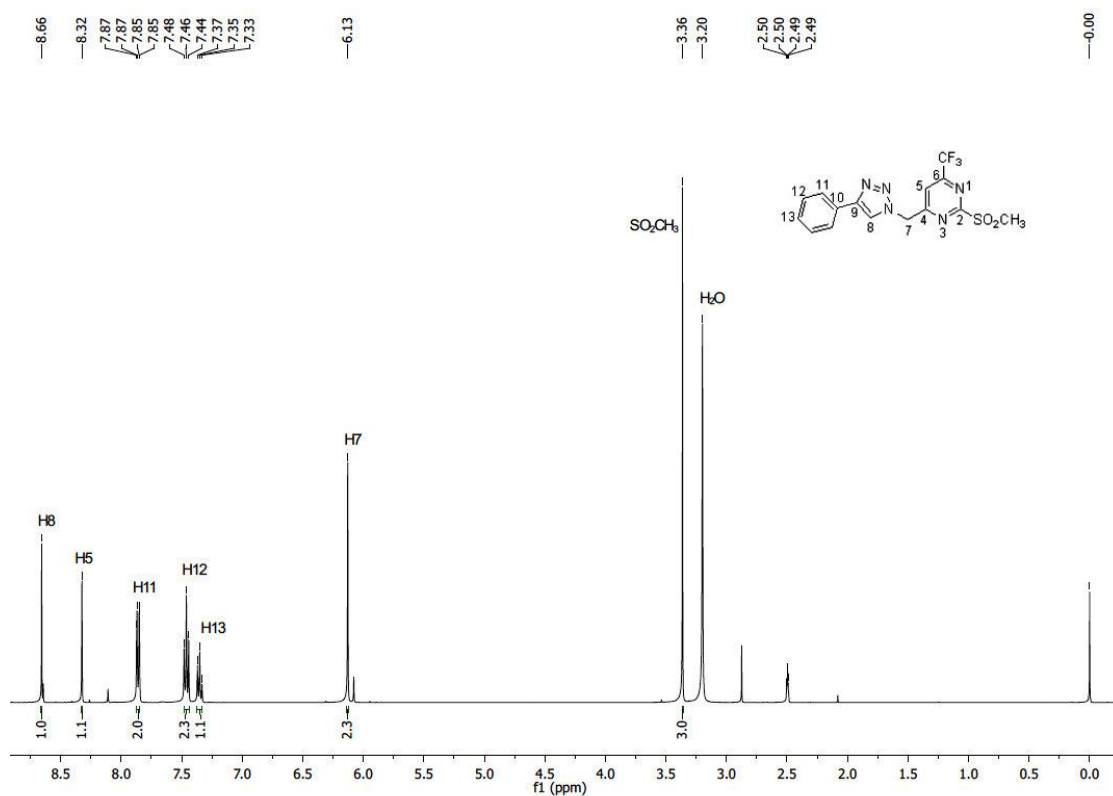


Figura 133: Espectro de RMN de ^1H do composto **20**, em $\text{DMSO}-d_6$ a 400 MHz.

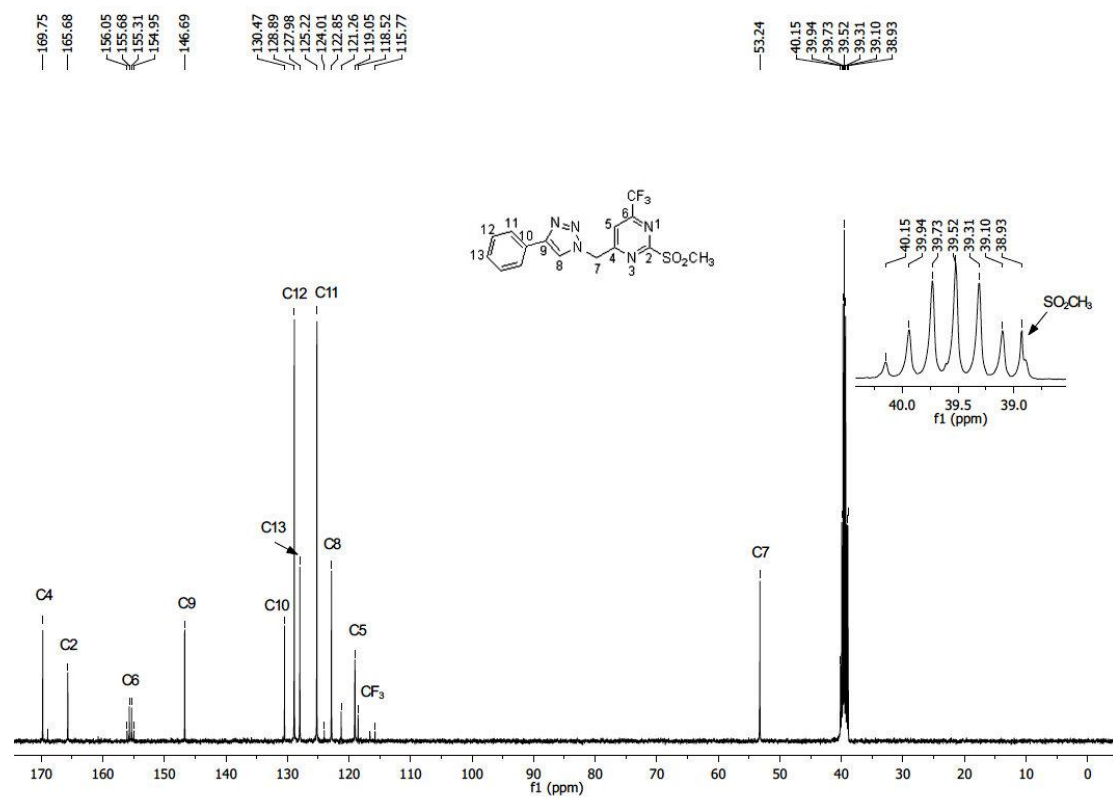


Figura 134: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **20**, em $\text{DMSO}-d_6$ a 100 MHz.

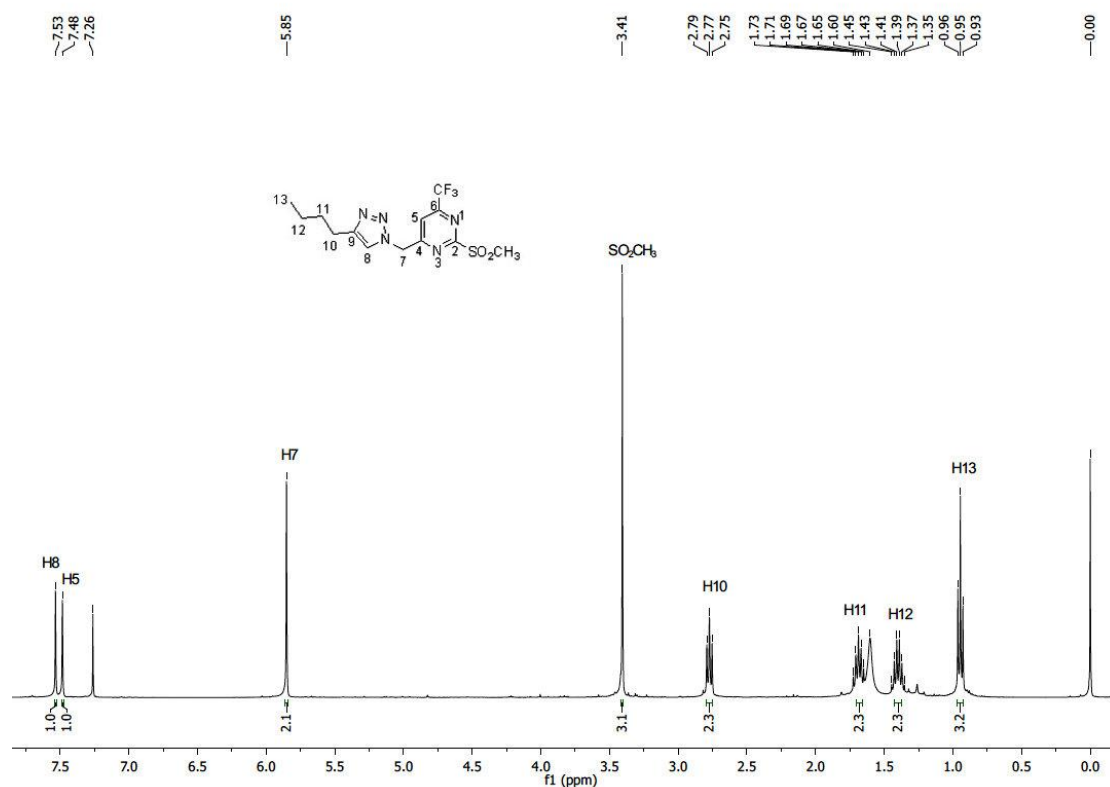


Figura 135: Espectro de RMN de ¹H do composto 21, em CDCl₃ a 400 MHz.

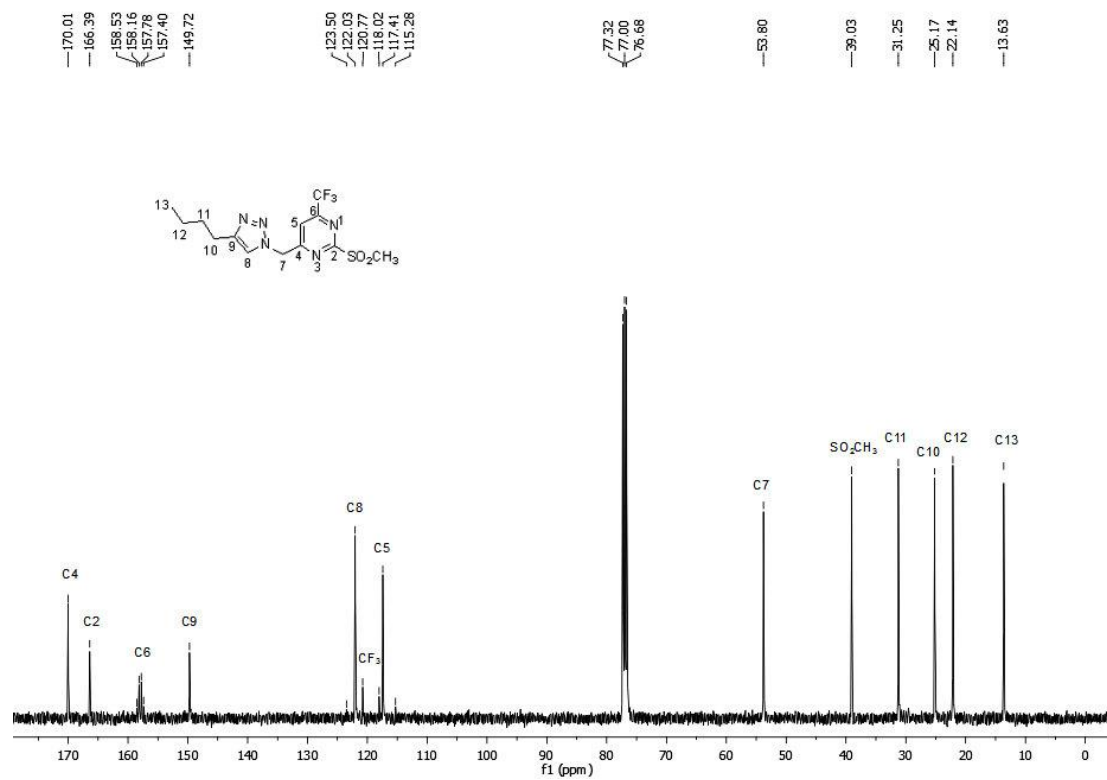


Figura 136: Espectro de RMN de ¹³C do composto 21, em CDCl₃ a 100 MHz.

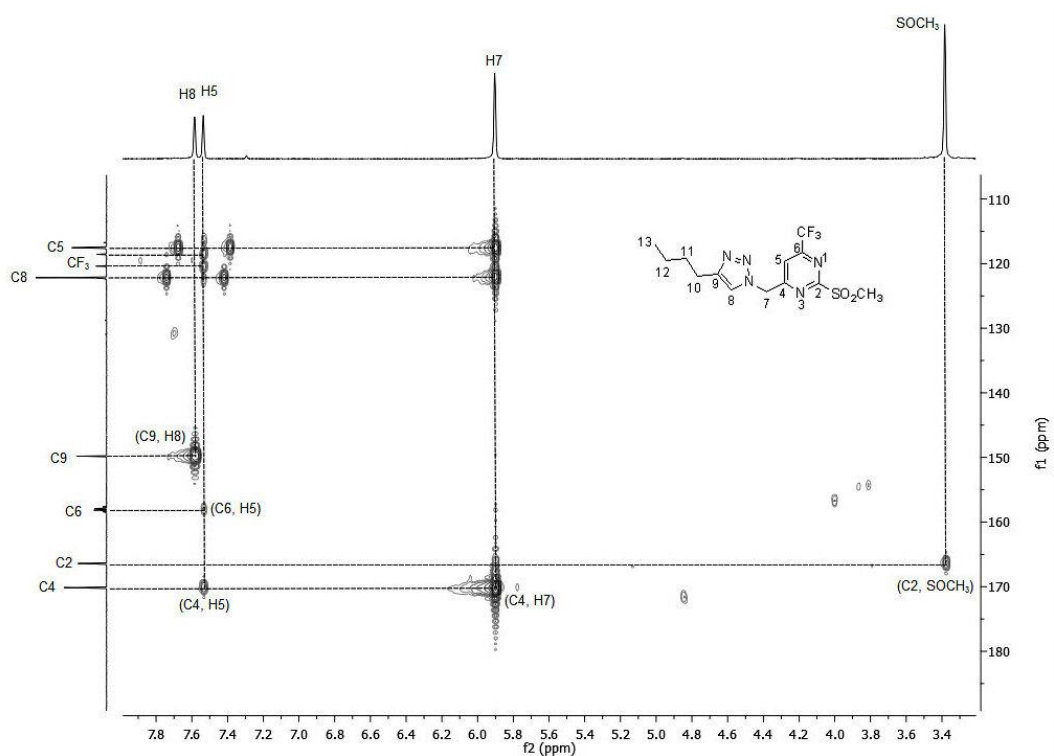


Figura 137: Espectro de HMBC expandido (3,3 – 7,8 ppm) para o composto **21**, em CDCl₃ a 151 MHz.

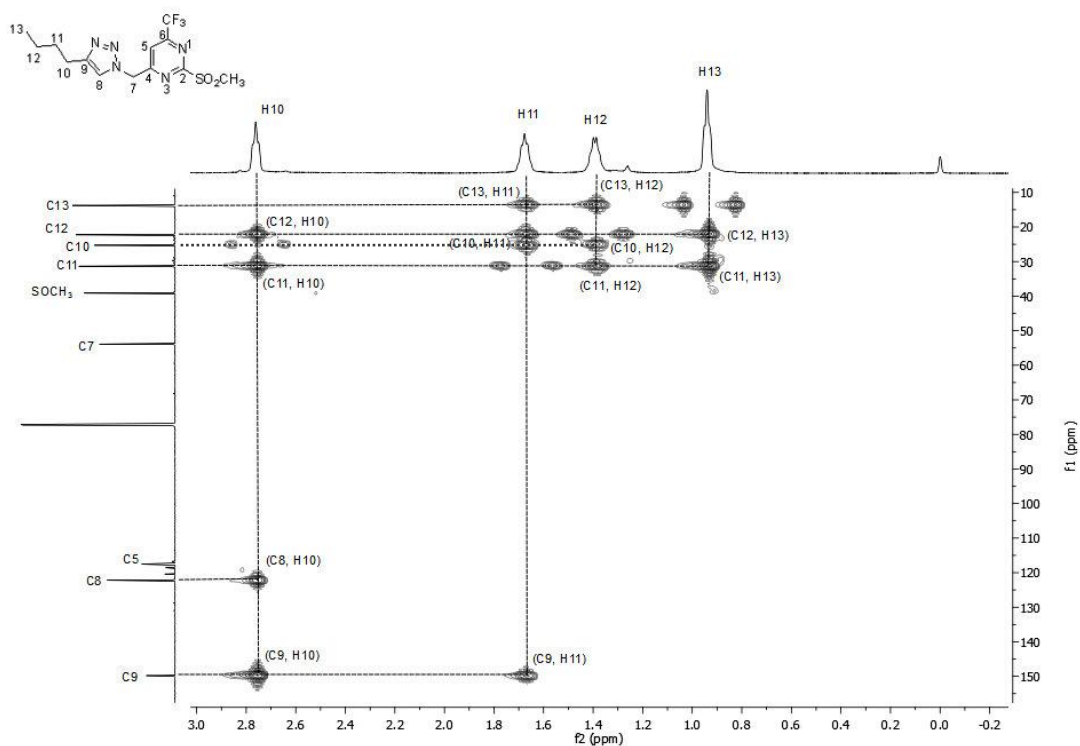


Figura 138: Espectro de HMBC expandido (0 – 3,0 ppm) para o composto **21**, em CDCl₃ a 151 MHz.

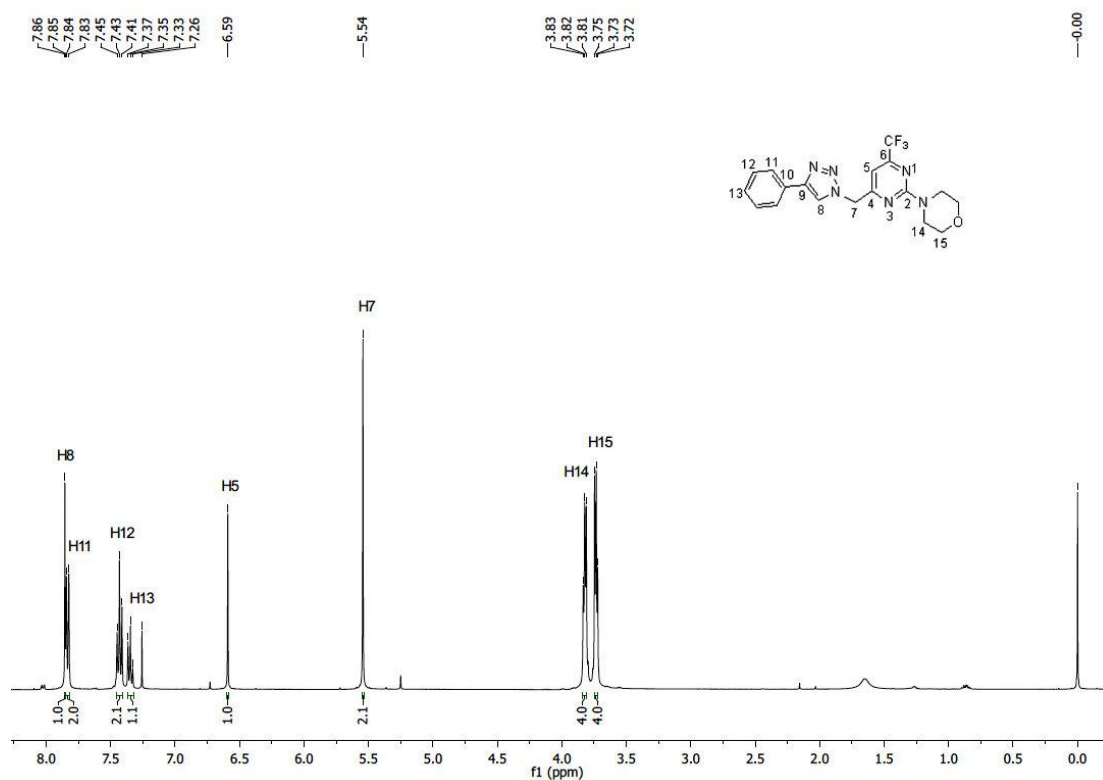


Figura 139: Espectro de RMN de ^1H do composto **22b**, em CDCl_3 a 400 MHz.

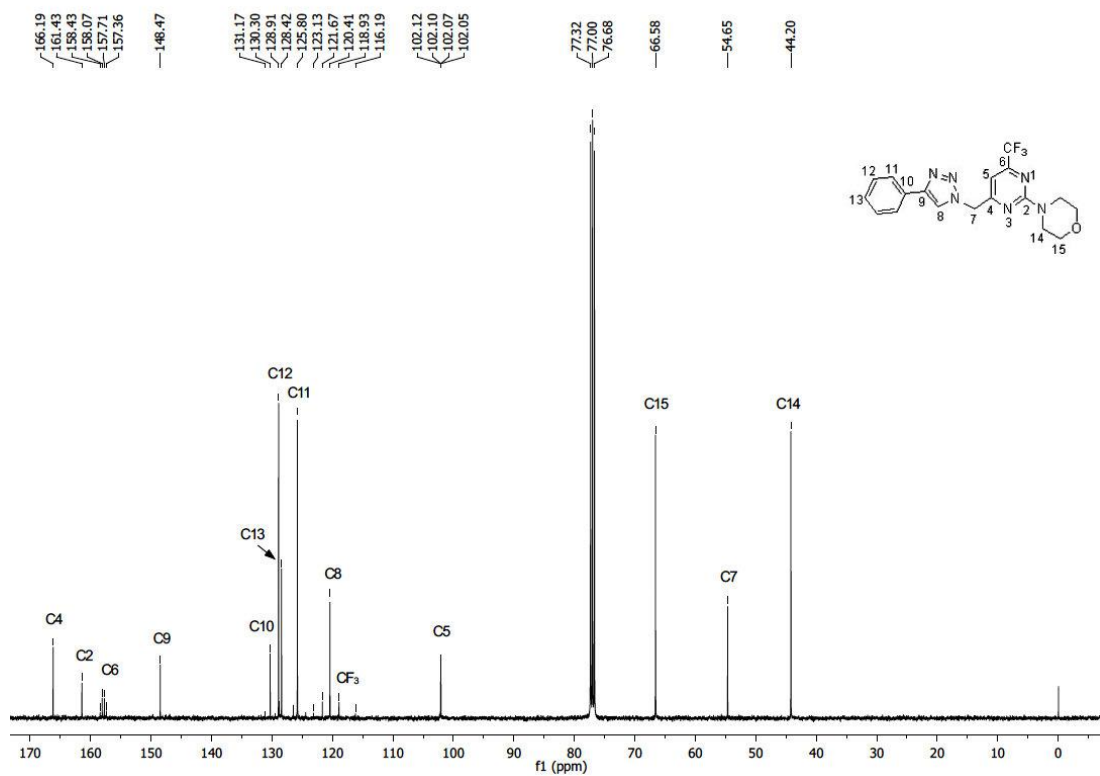


Figura 140: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **22b**, em CDCl_3 a 100 MHz.

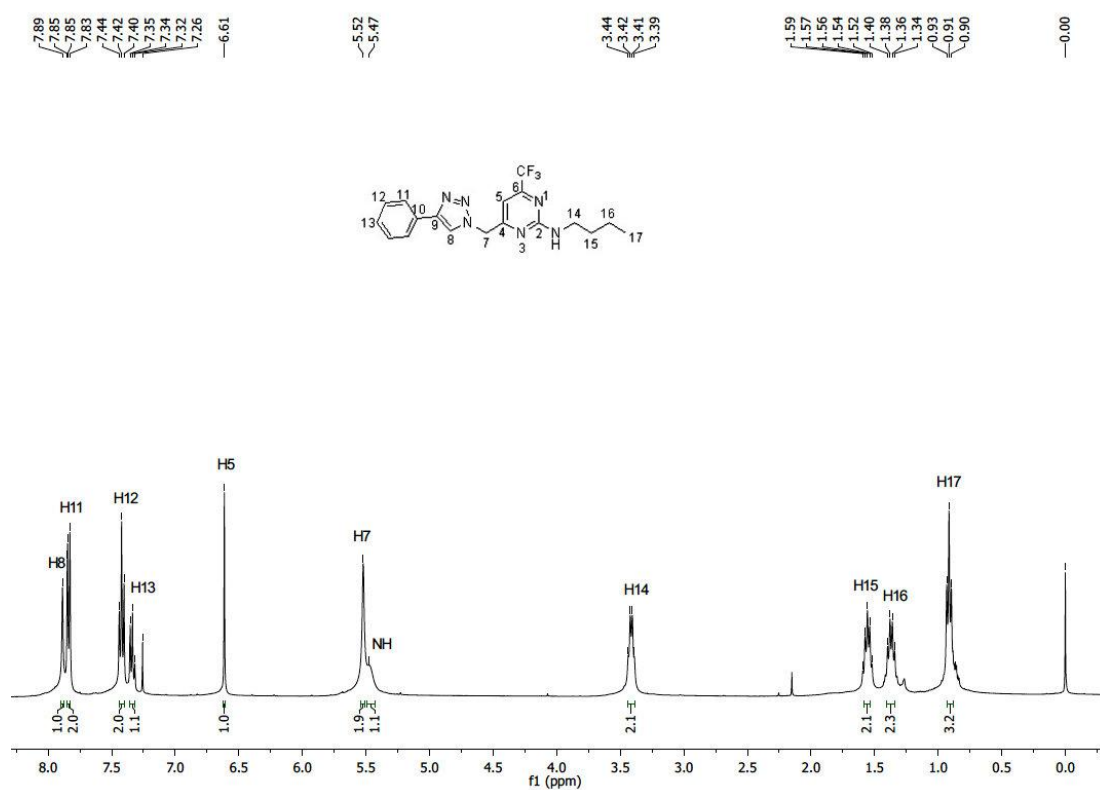


Figura 141: Espectro de RMN de ^1H do composto **22h**, em CDCl_3 a 400 MHz.

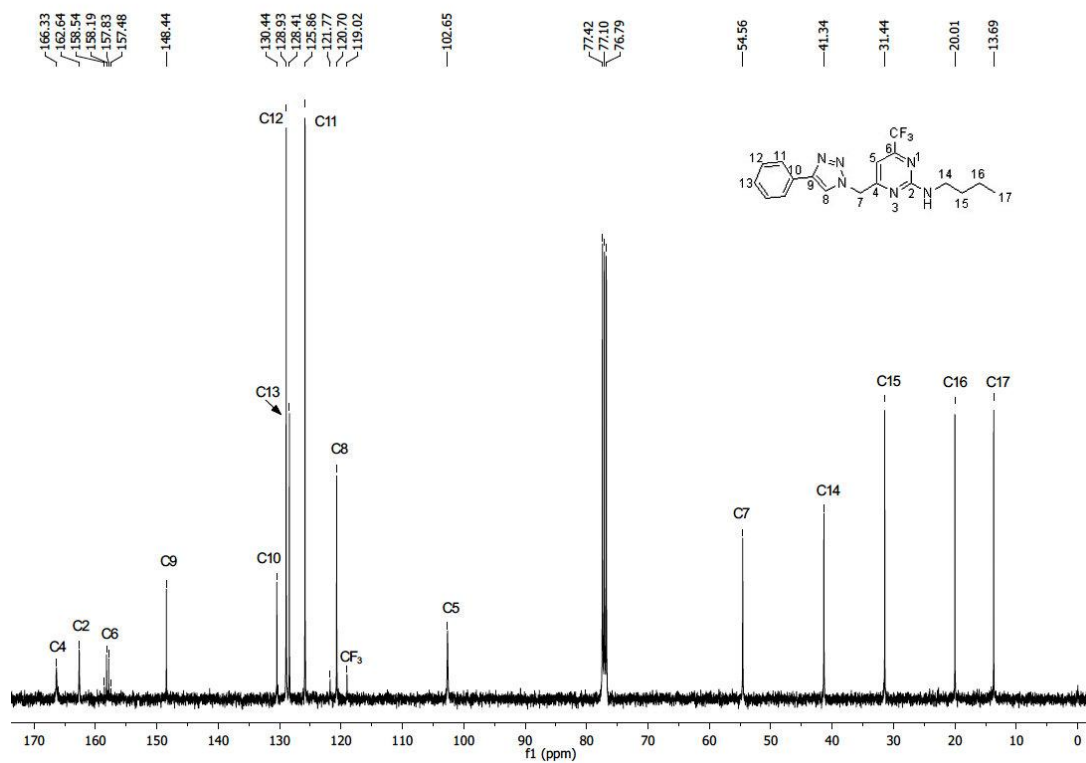


Figura 142: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **22h**, em CDCl_3 a 100 MHz.

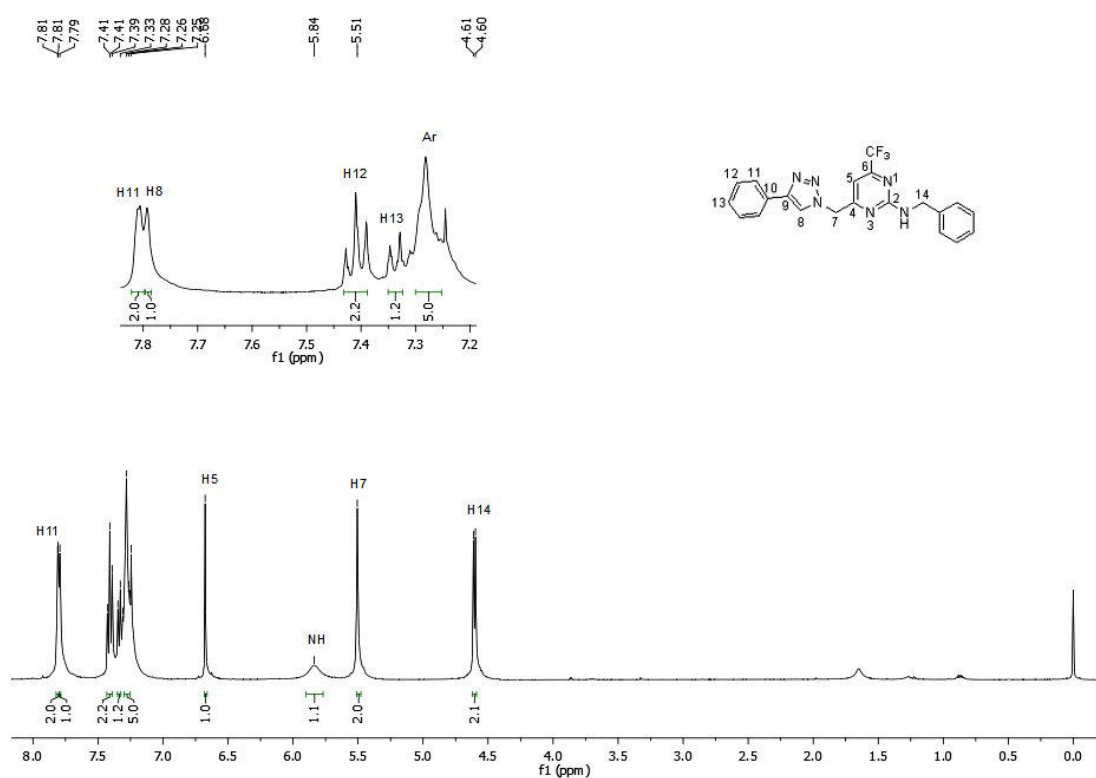


Figura 143: Espectro de RMN de ^1H do composto **22k**, em CDCl_3 a 400 MHz.

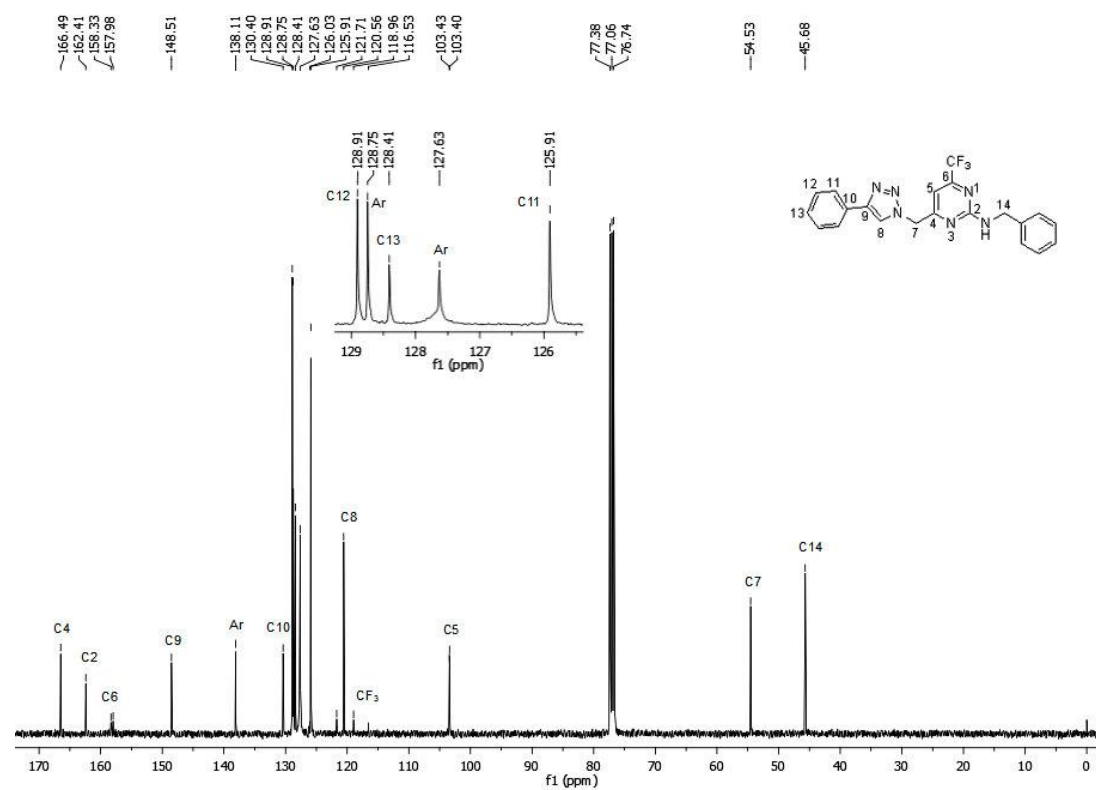


Figura 144: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **22k**, em CDCl_3 a 100 MHz.

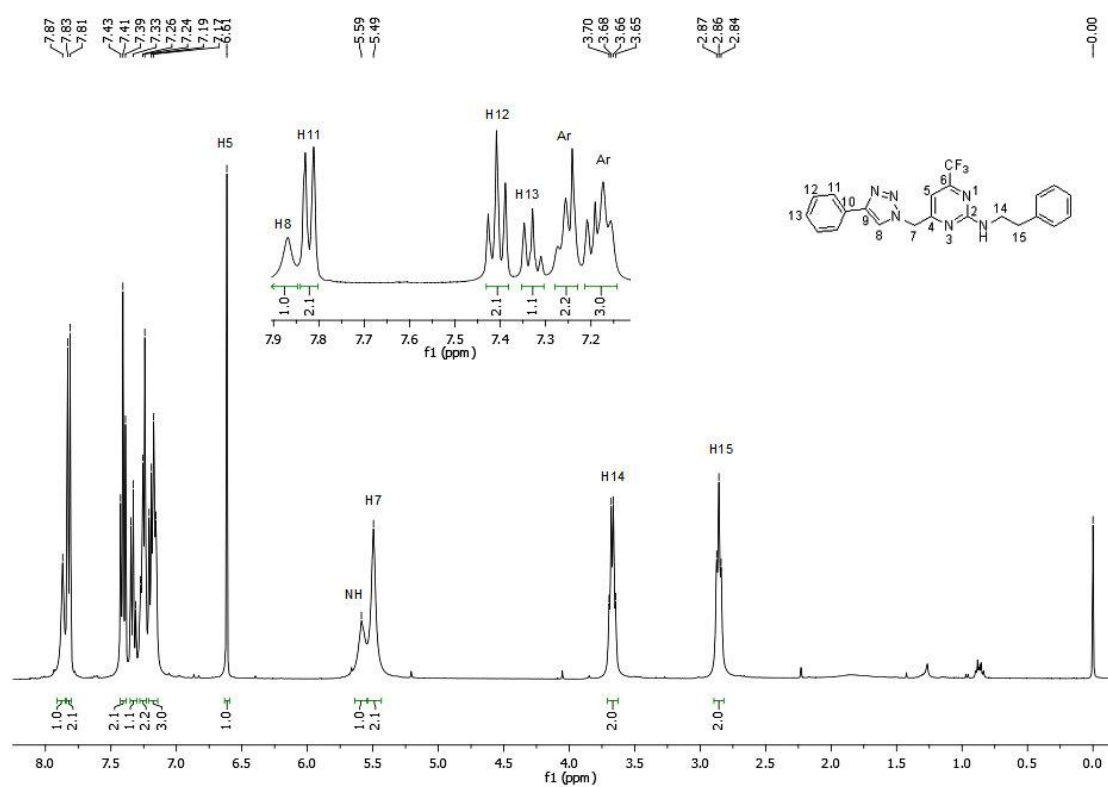


Figura 145: Espectro de RMN de ^1H do composto 22I, em CDCl_3 a 400 MHz.

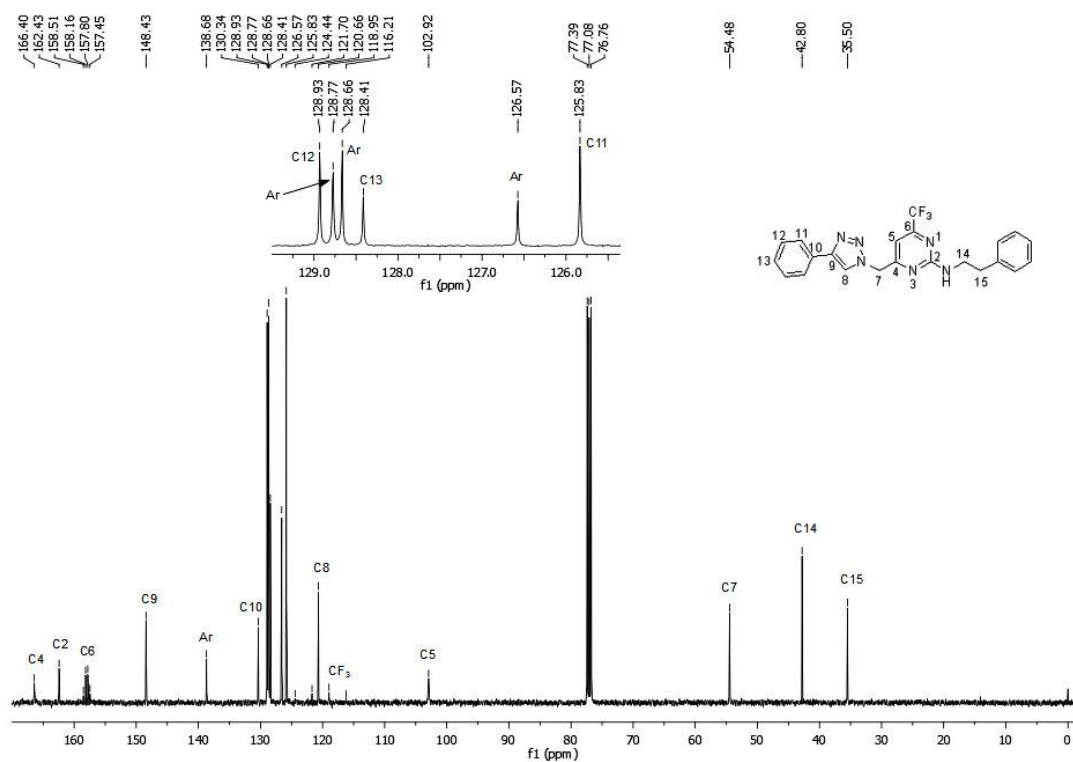


Figura 146: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 22I, em CDCl_3 a 100 MHz.

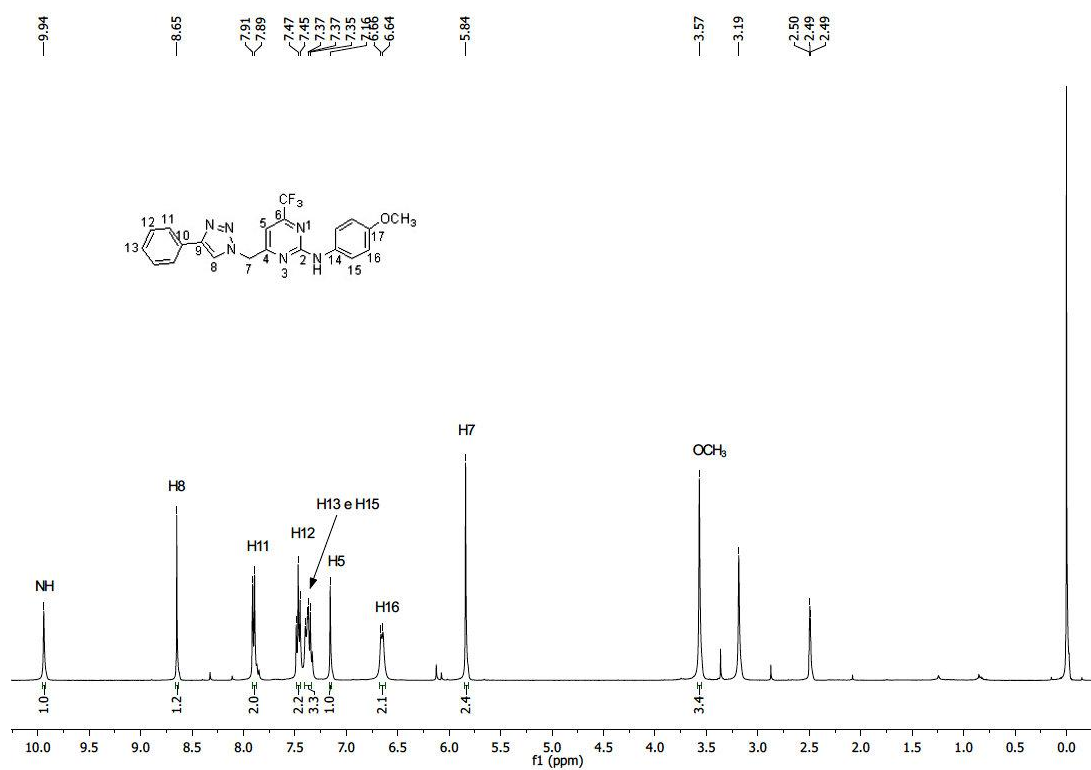


Figura 147: Espectro de RMN de ^1H do composto **22s**, em DMSO- d_6 a 400 MHz.

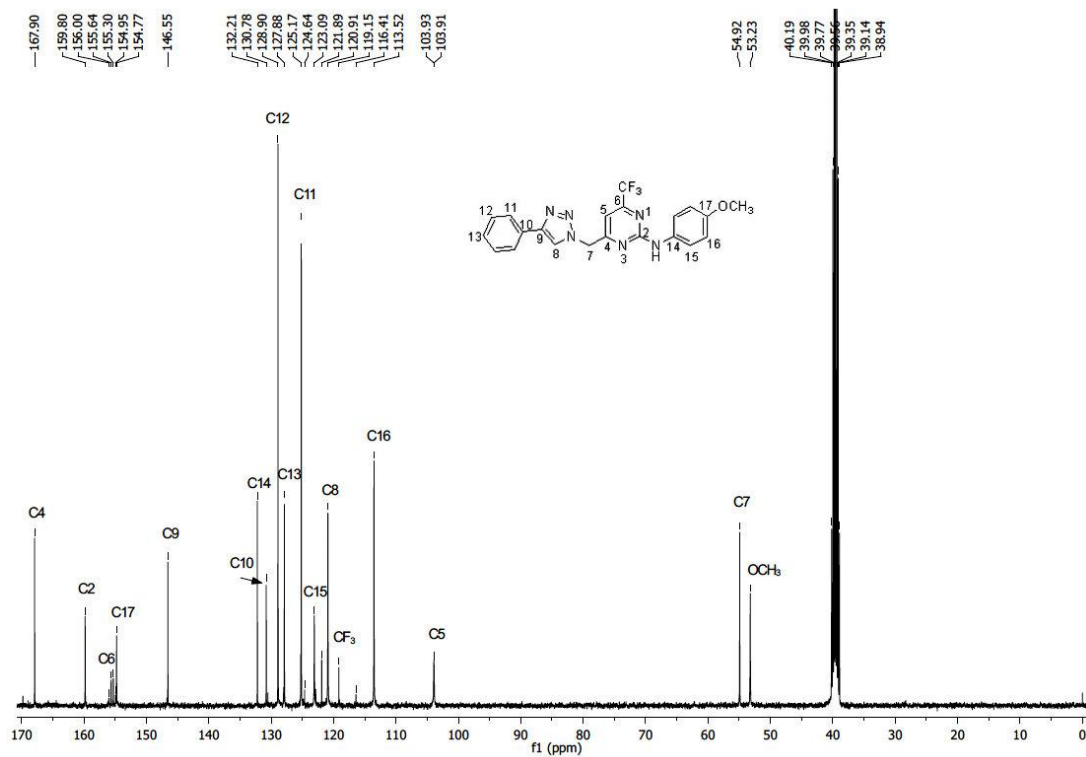


Figura 148: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **22s**, em DMSO- d_6 a 100 MHz.

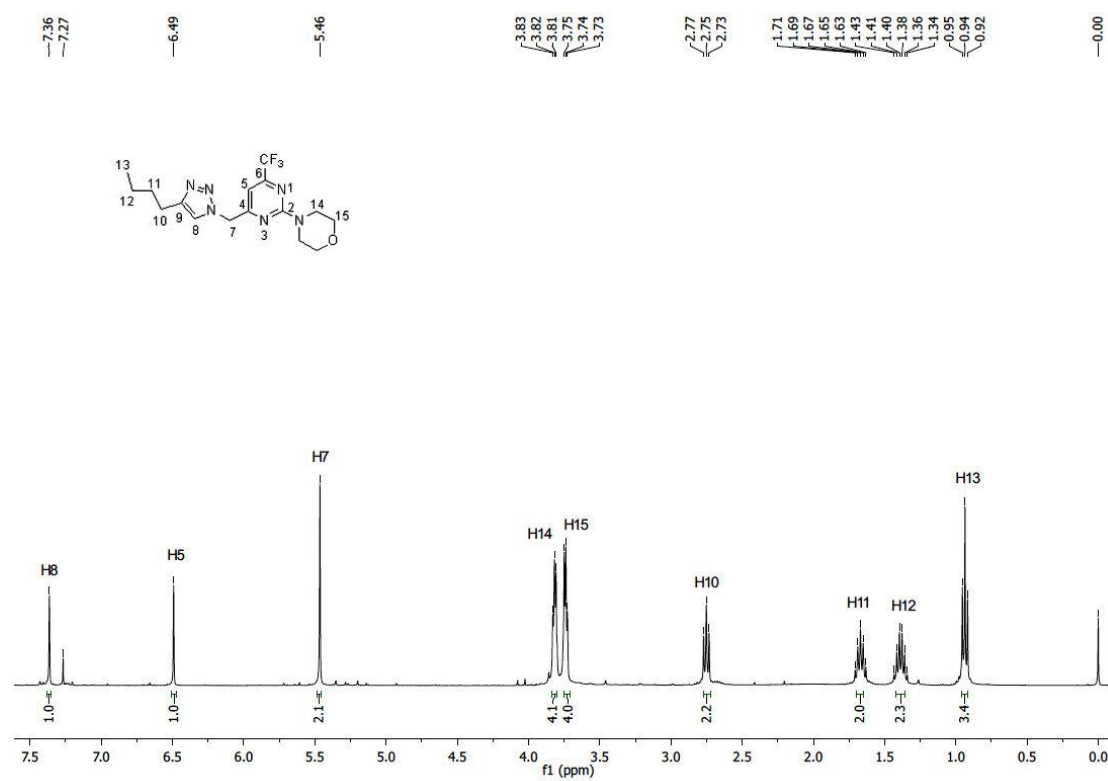


Figura 149: Espectro de RMN de ^1H do composto **23b**, em CDCl_3 a 400 MHz.

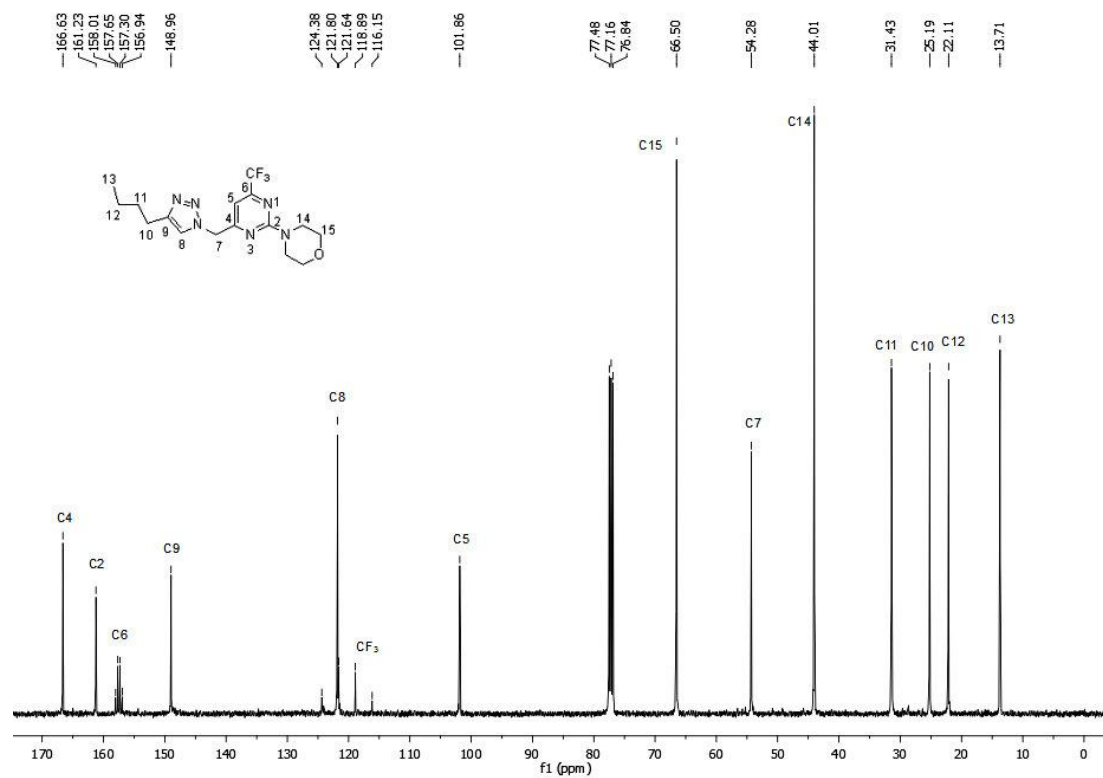


Figura 150: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **23b**, em CDCl_3 a 100 MHz.

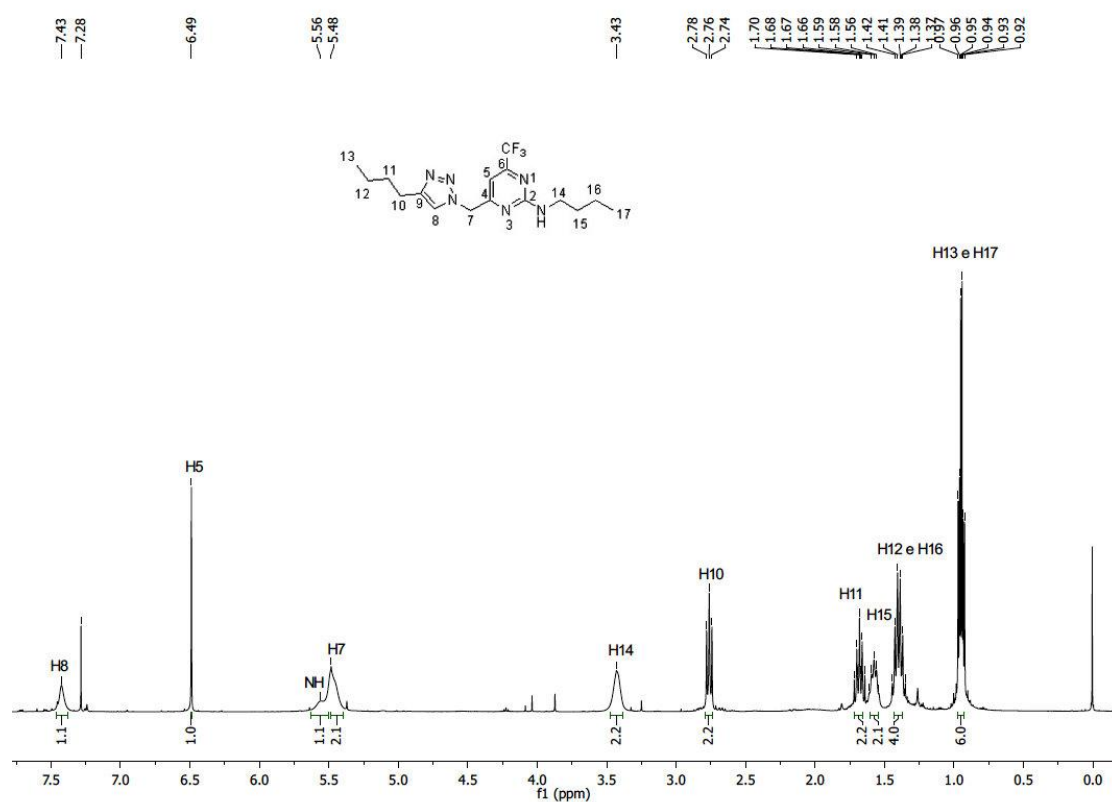


Figura 151: Espectro de RMN de ^1H do composto **23h**, em CDCl_3 a 400 MHz.

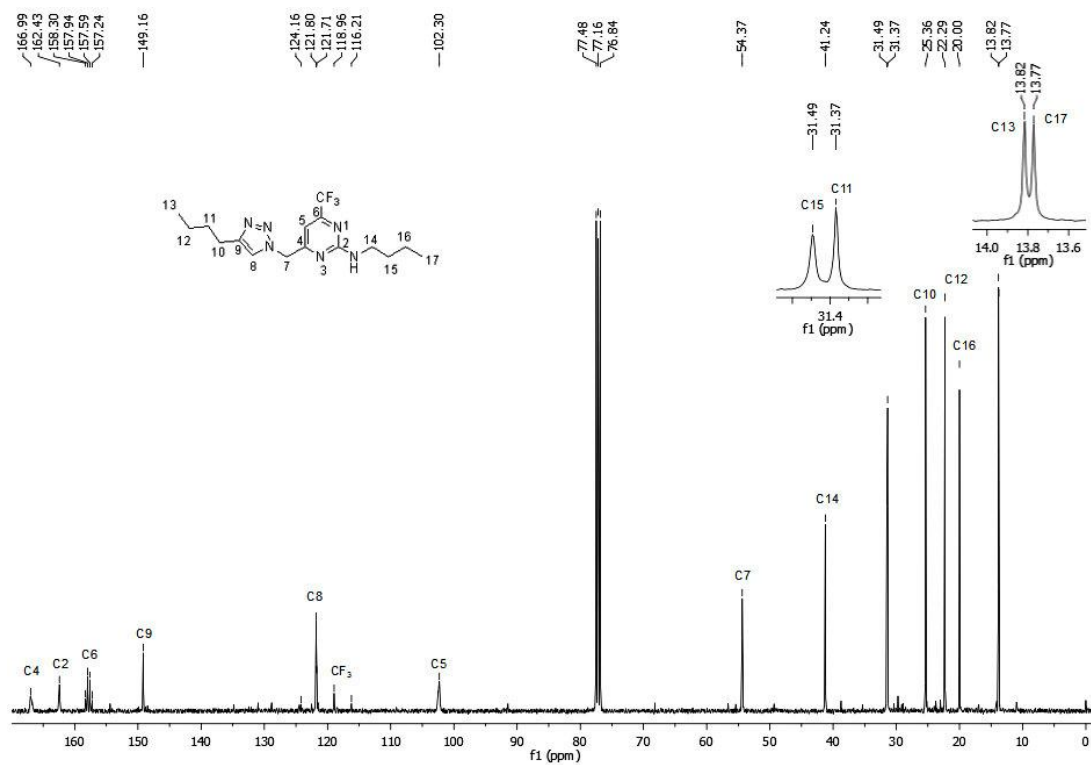


Figura 152: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **23h**, em CDCl_3 a 100 MHz.

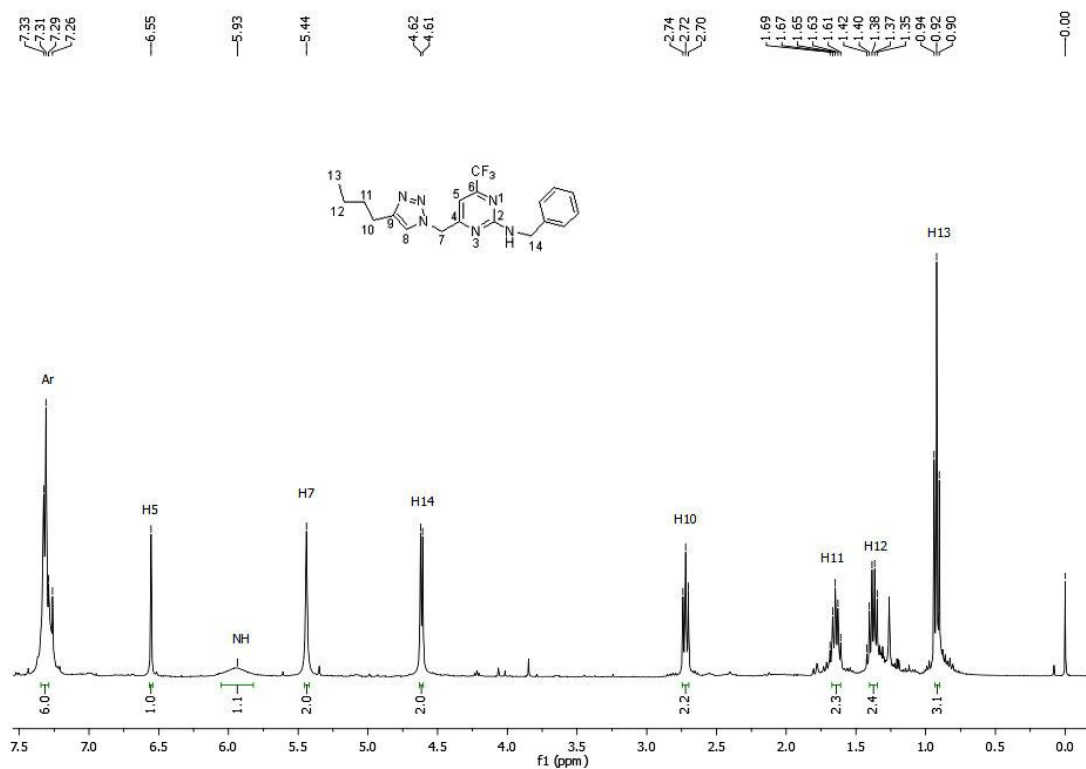


Figura 153: Espectro de RMN de ¹H do composto **23k**, em CDCl₃ a 400 MHz.

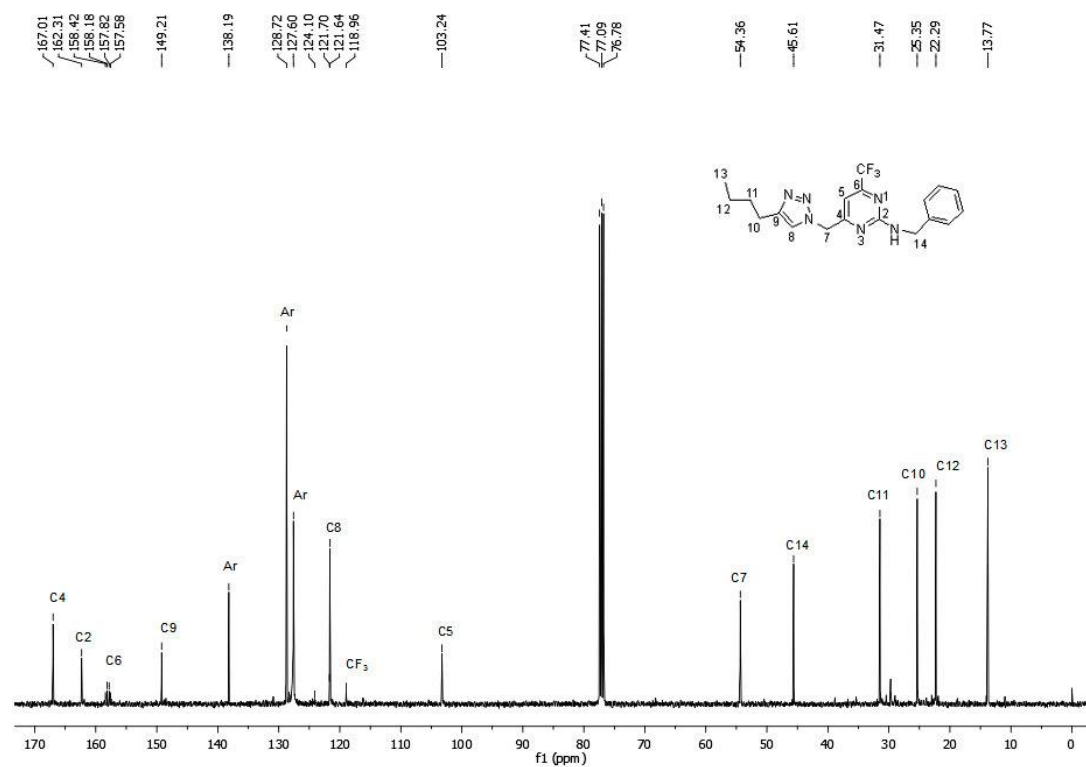


Figura 154: Espectro de RMN de ¹³C do composto **23k**, em CDCl₃ a 100 MHz.

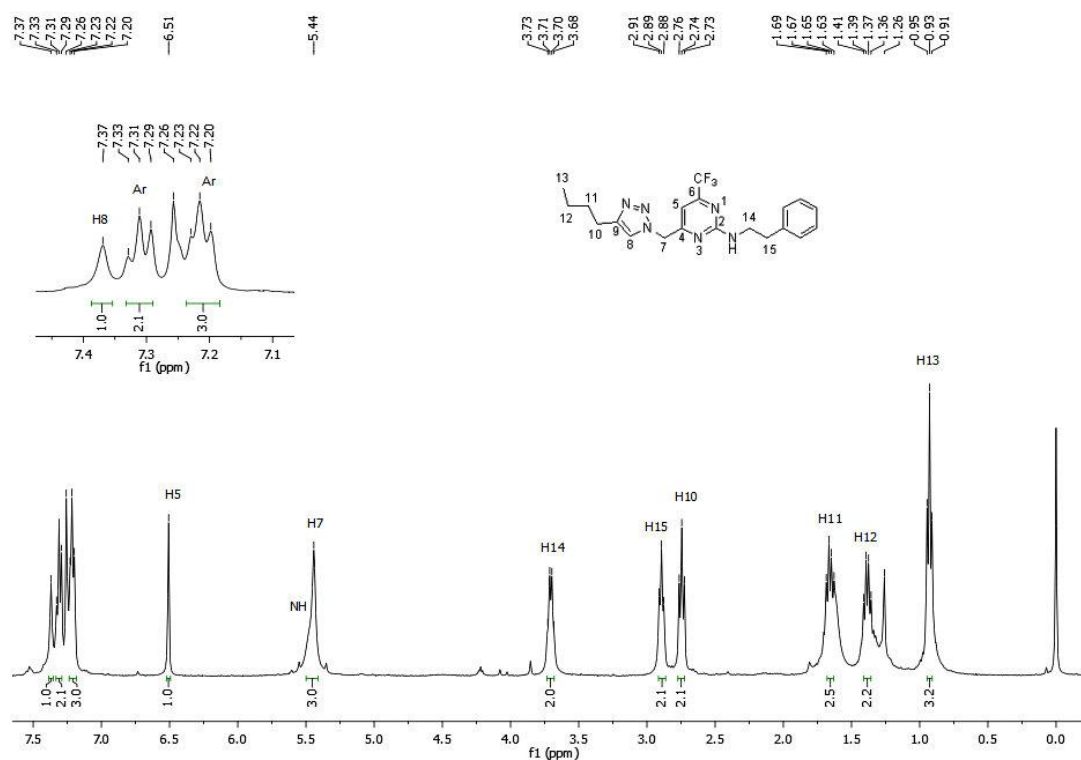


Figura 155: Espectro de RMN de ^1H do composto 23I, em CDCl_3 a 400 MHz.

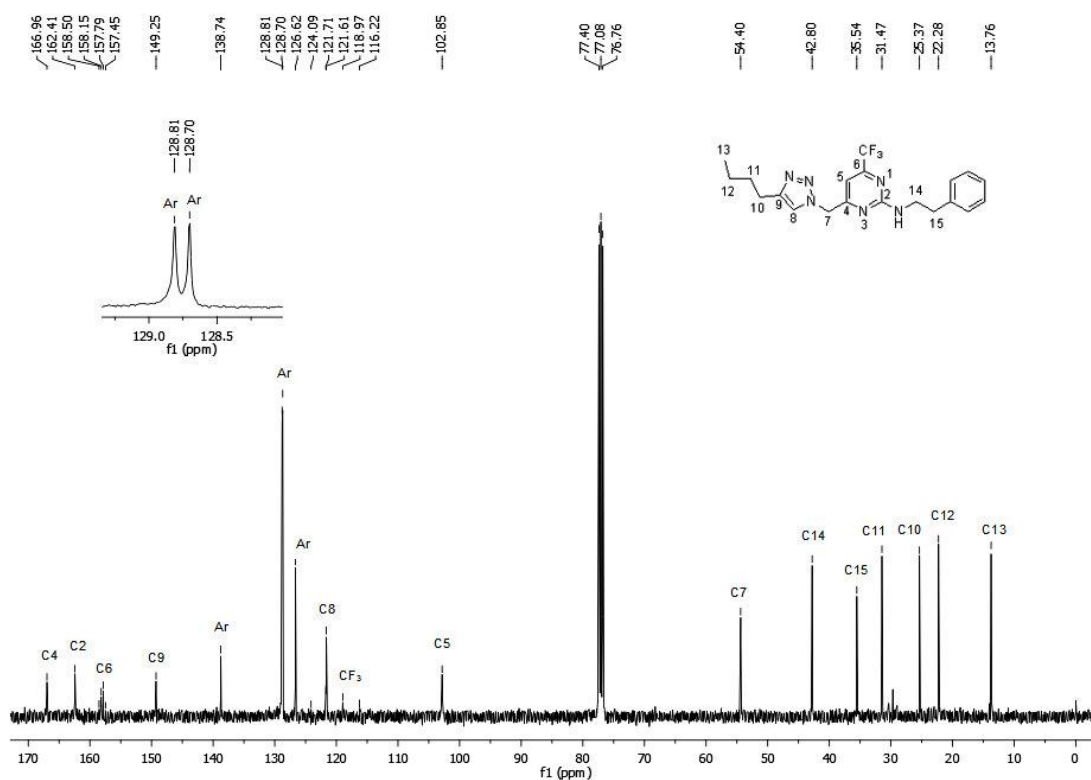


Figura 156: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 23I, em CDCl_3 a 100 MHz.

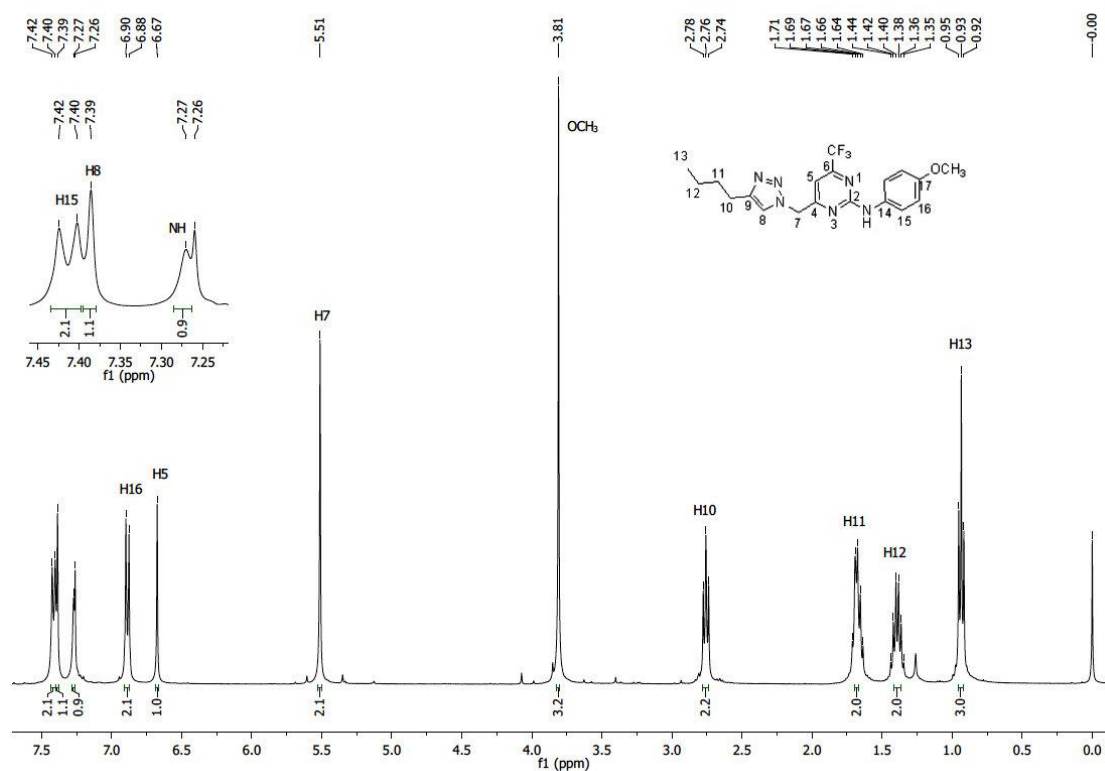


Figura 157: Espectro de RMN de ^1H do composto 23s, em CDCl_3 a 400 MHz.

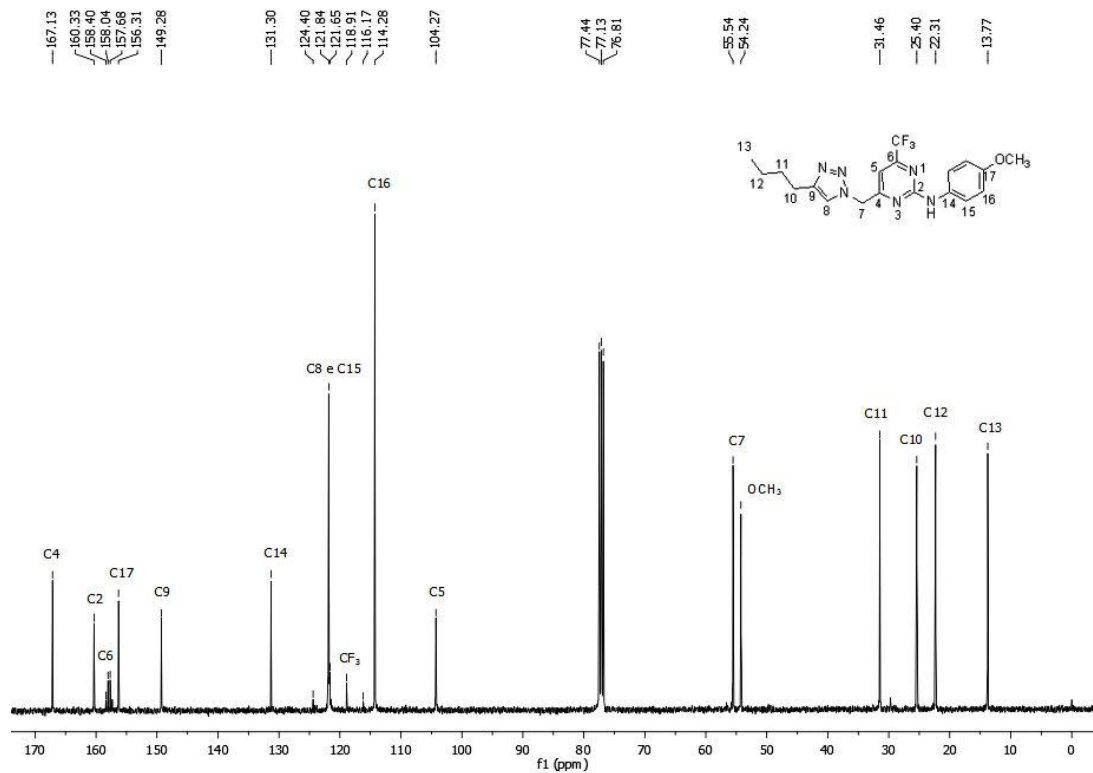


Figura 158: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 23s, em CDCl_3 a 100 MHz.

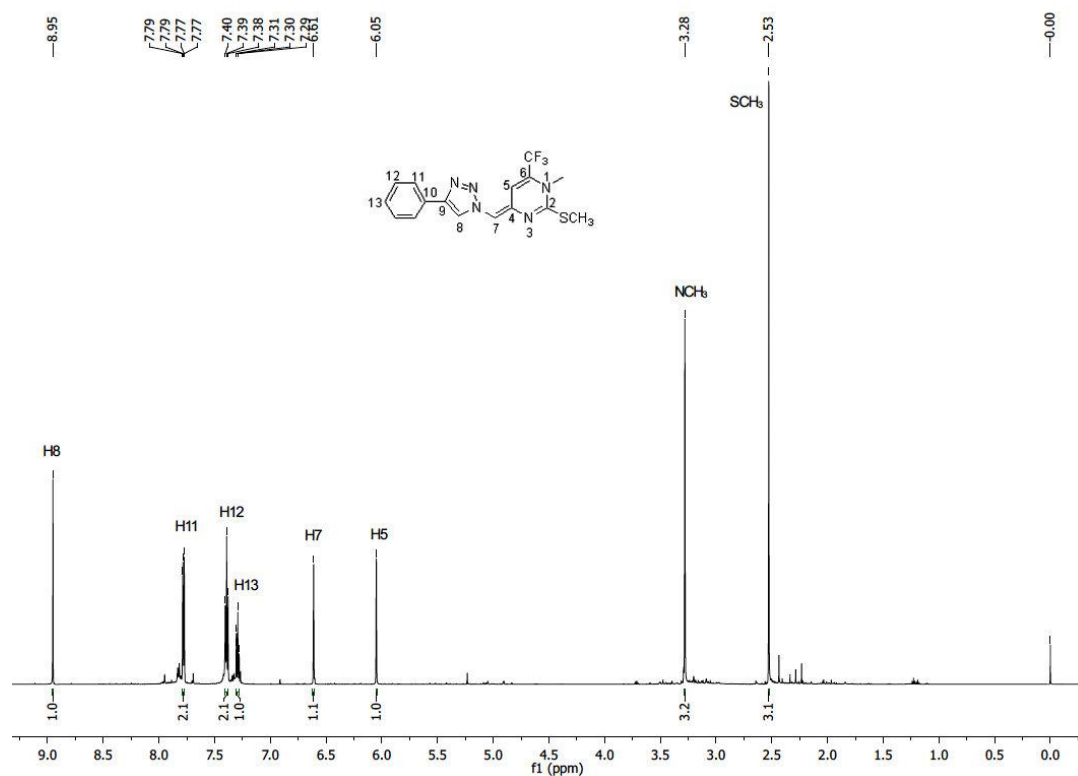


Figura 159: Espectro de RMN de ¹H do composto 24, em CDCl₃ a 600 MHz.

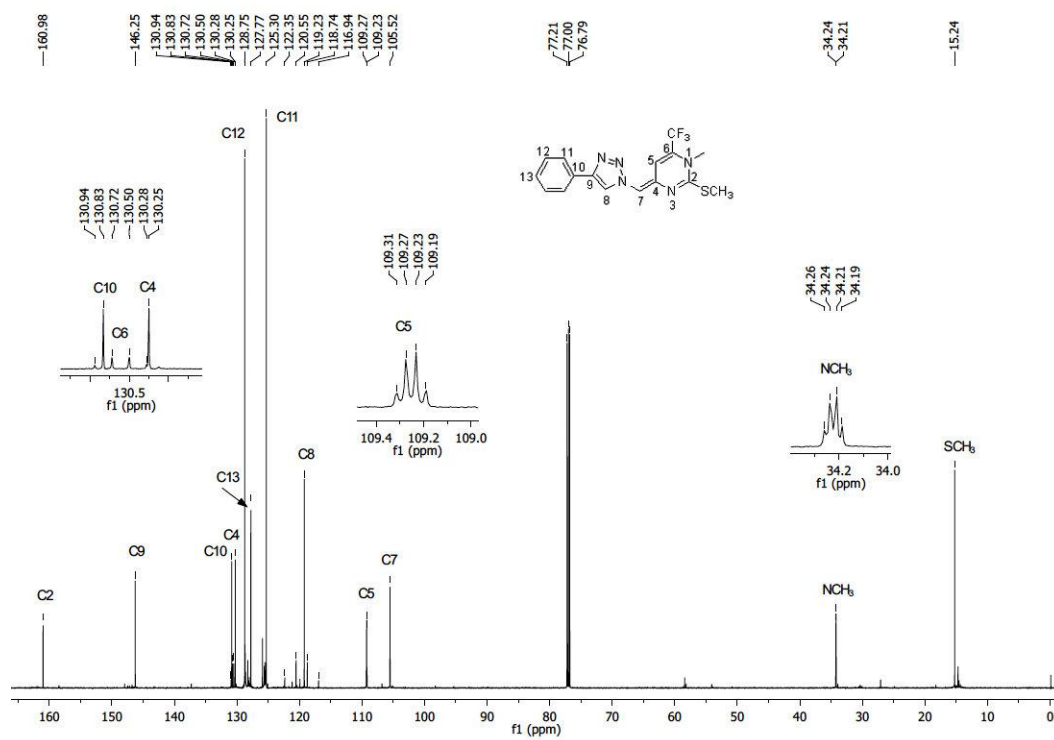


Figura 160: Espectro de RMN de ¹³C do composto 24, em CDCl₃ a 151 MHz.

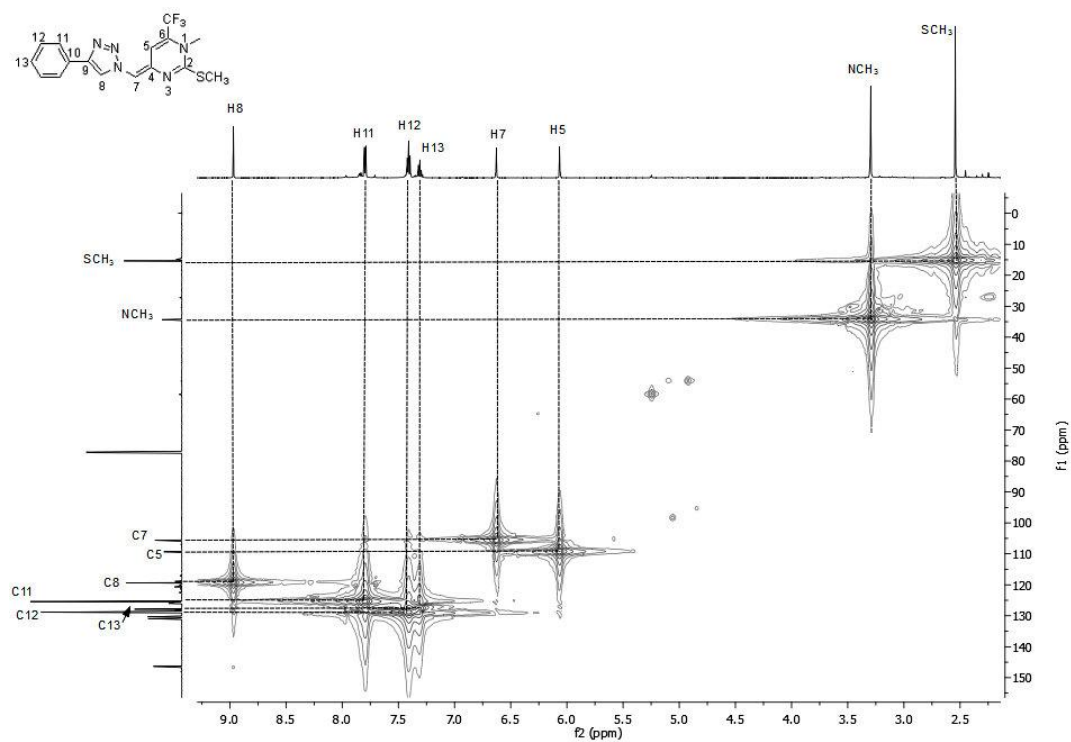


Figura 161: Espectro de HMBC para o composto **24**, em CDCl_3 a 151 MHz.

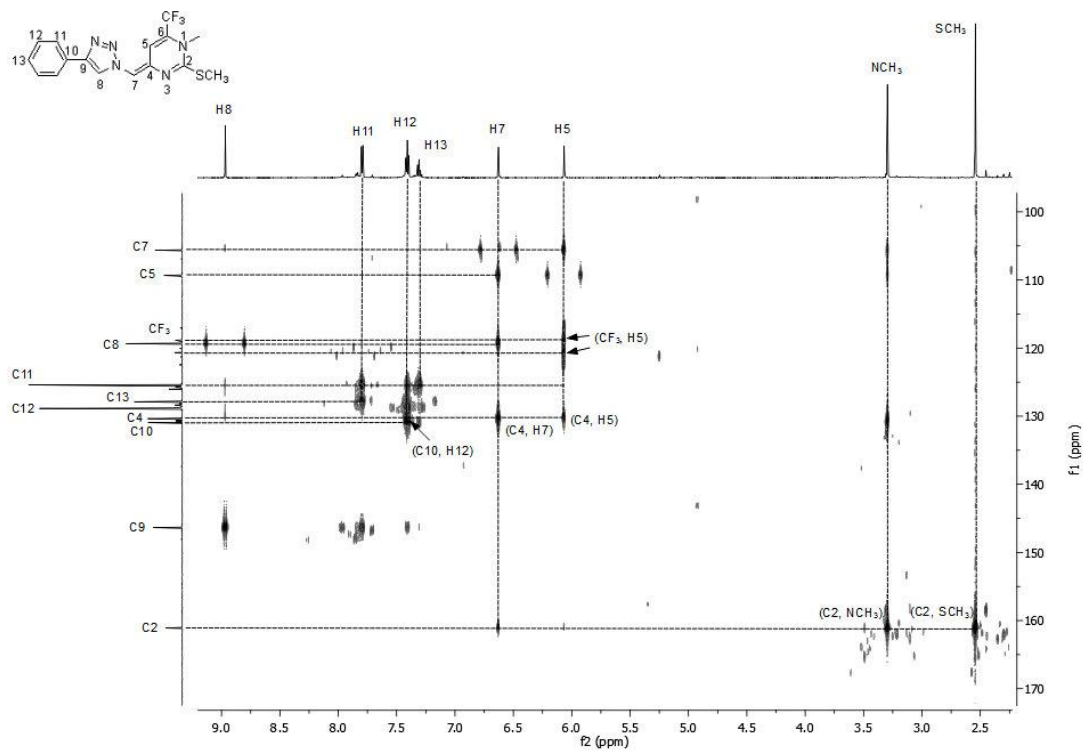


Figura 162: Espectro de HMBC para o composto **24**, em CDCl_3 a 151 MHz.

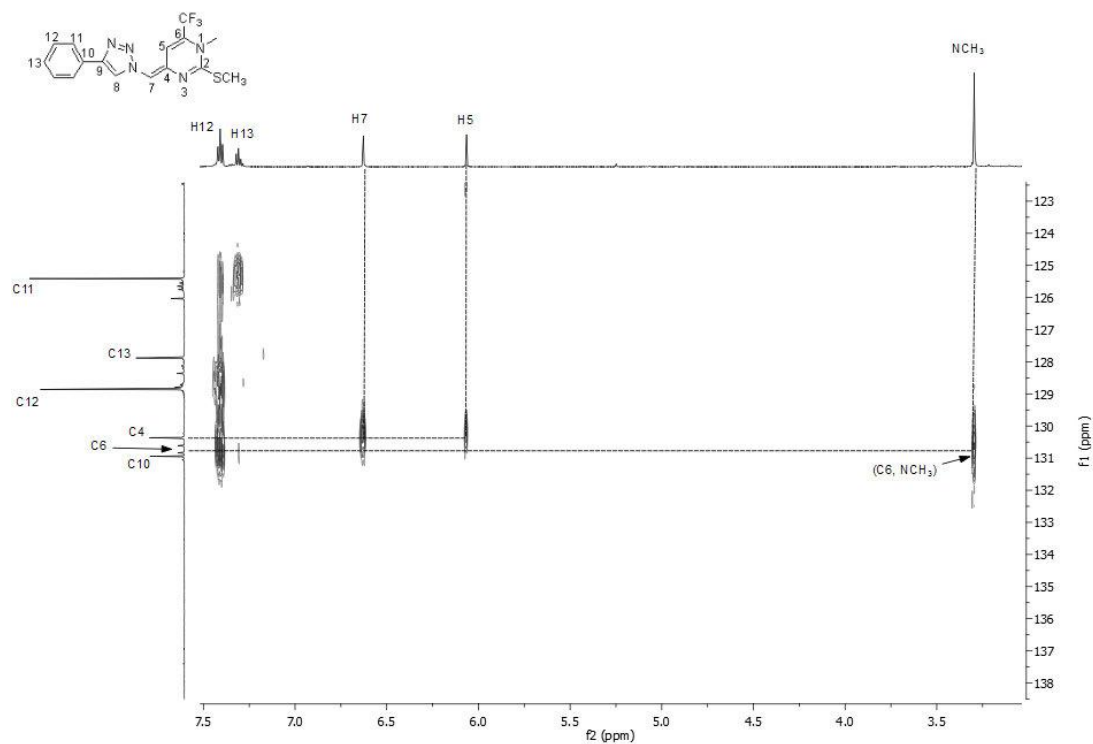


Figura 163: Espectro de HMBC expandido para o composto **24**, em CDCl_3 a 151 MHz.

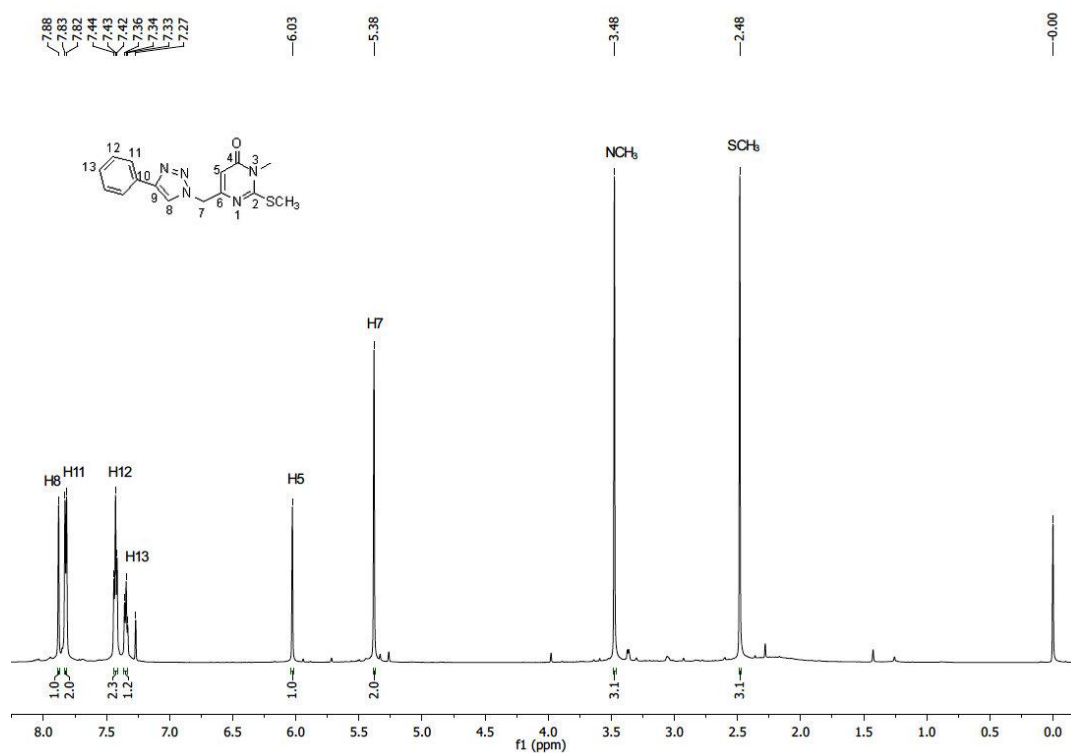


Figura 164: Espectro de RMN de ^1H do composto **25**, em CDCl_3 a 600 MHz.

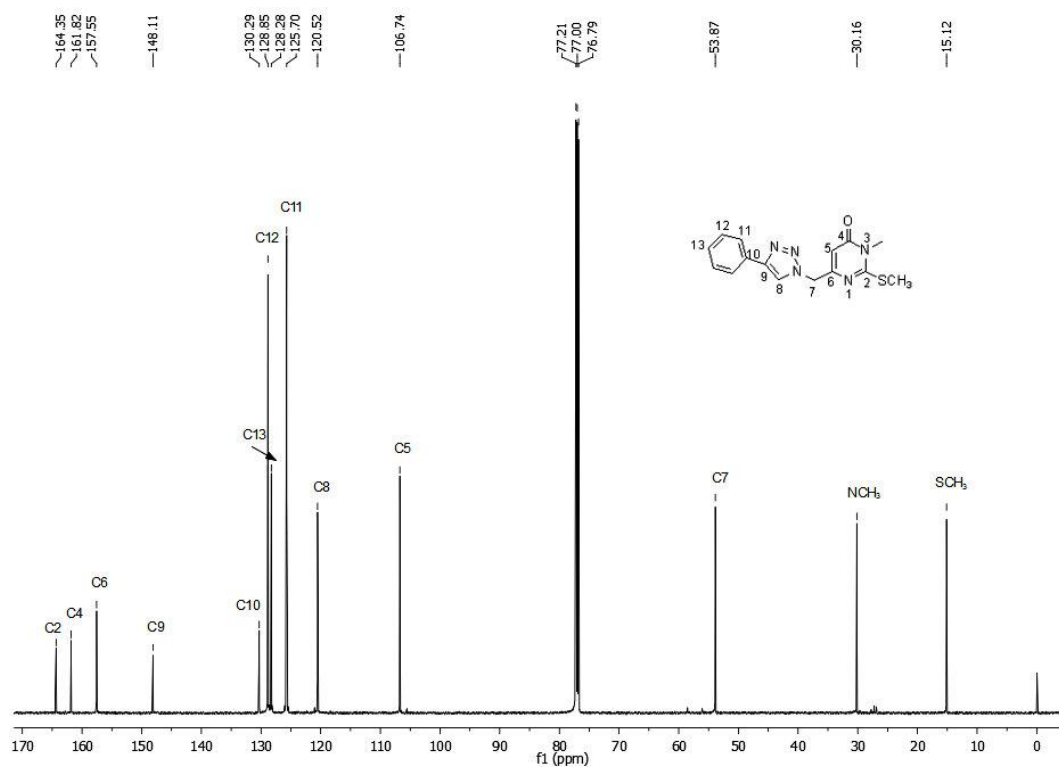


Figura 165: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25**, em CDCl_3 a 151 MHz.

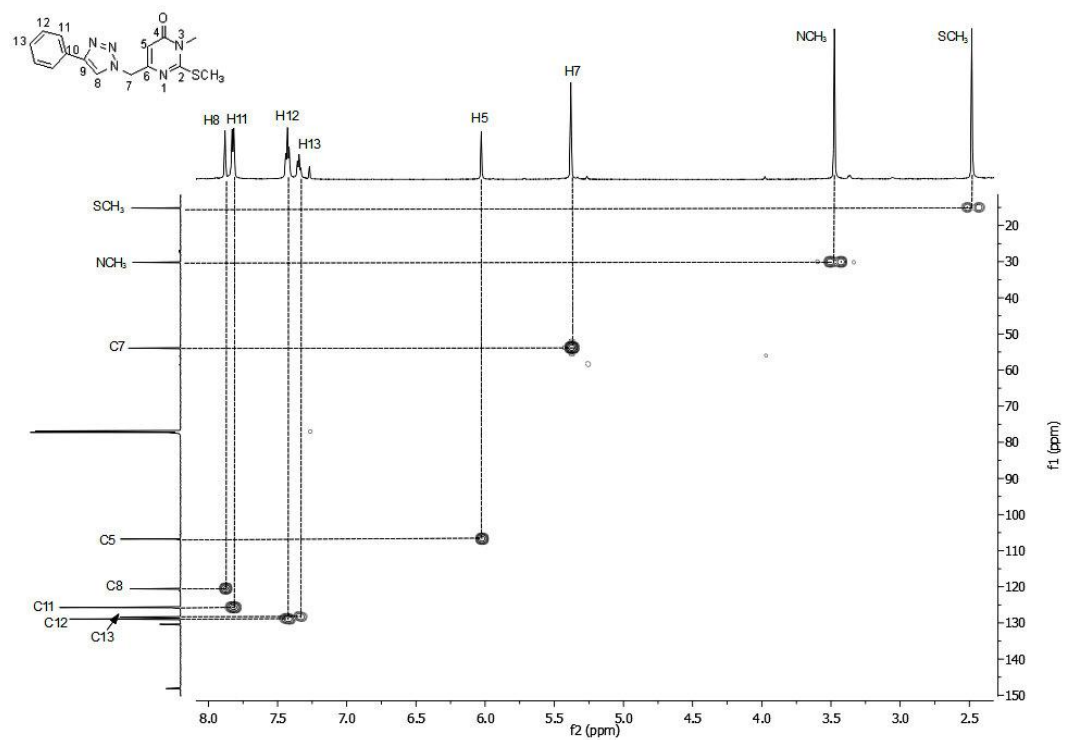


Figura 166: Espectro de HMBC para o composto **25**, em CDCl_3 a 151 MHz.

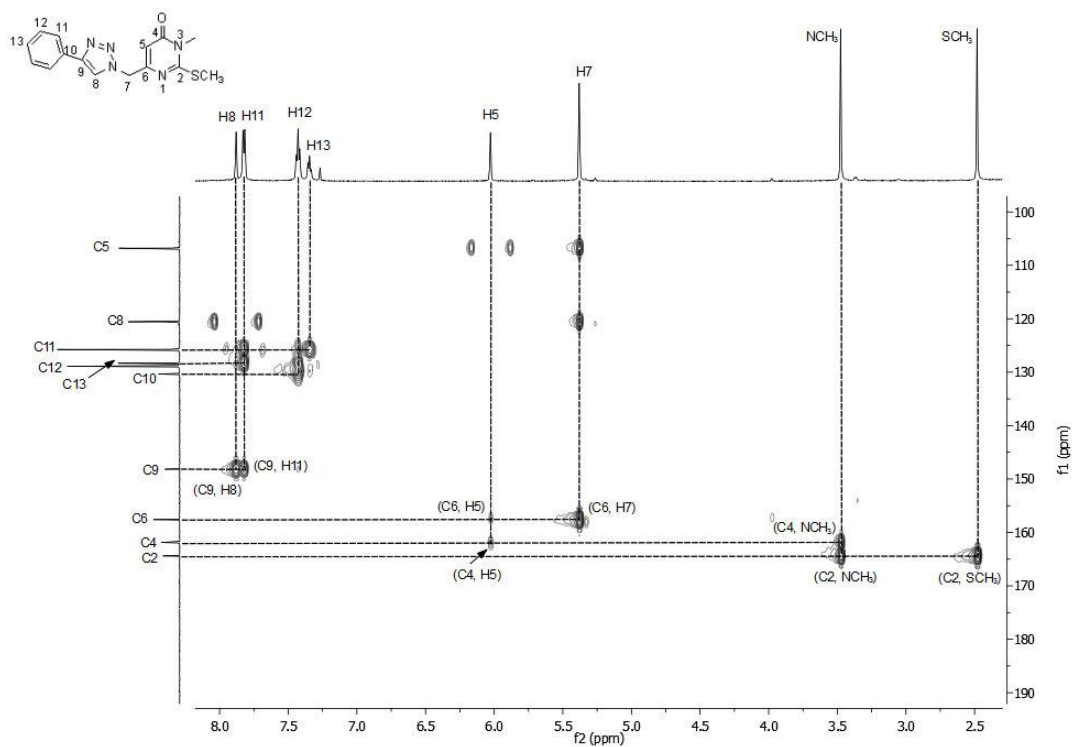


Figura 167: Espectro de HMBC para o composto **25**, em CDCl₃ a 151 MHz.

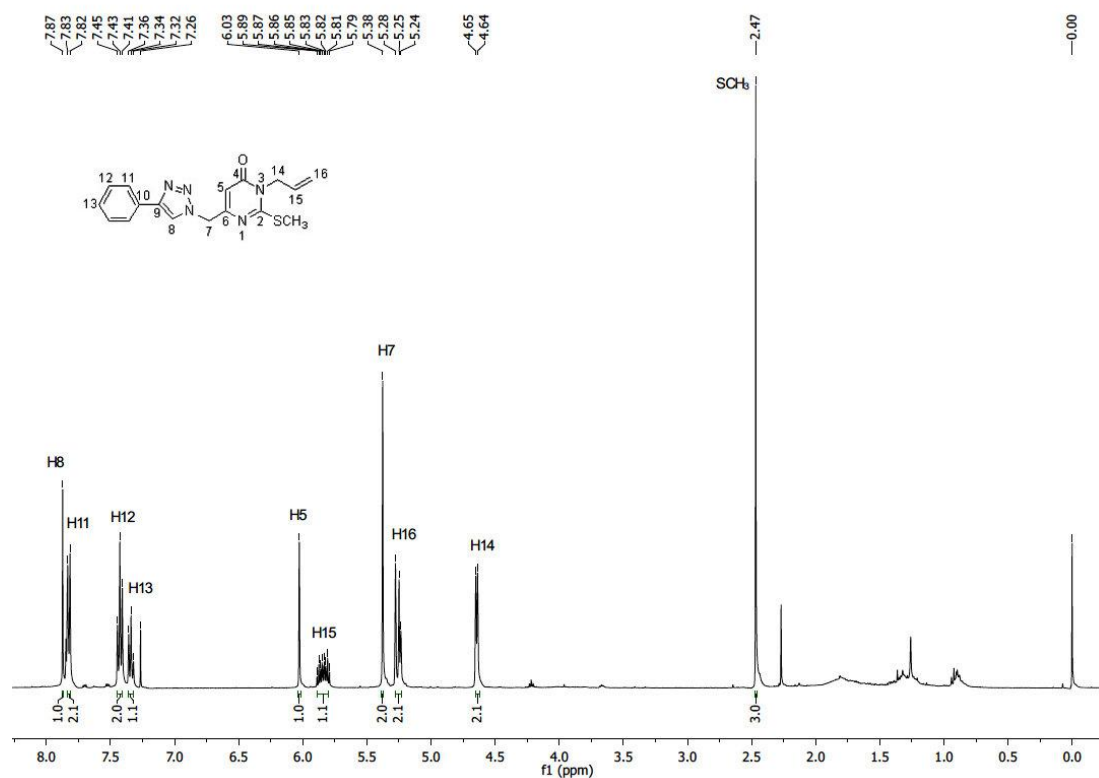


Figura 168: Espectro de RMN de ¹H do composto **26**, em CDCl₃ a 400 MHz.

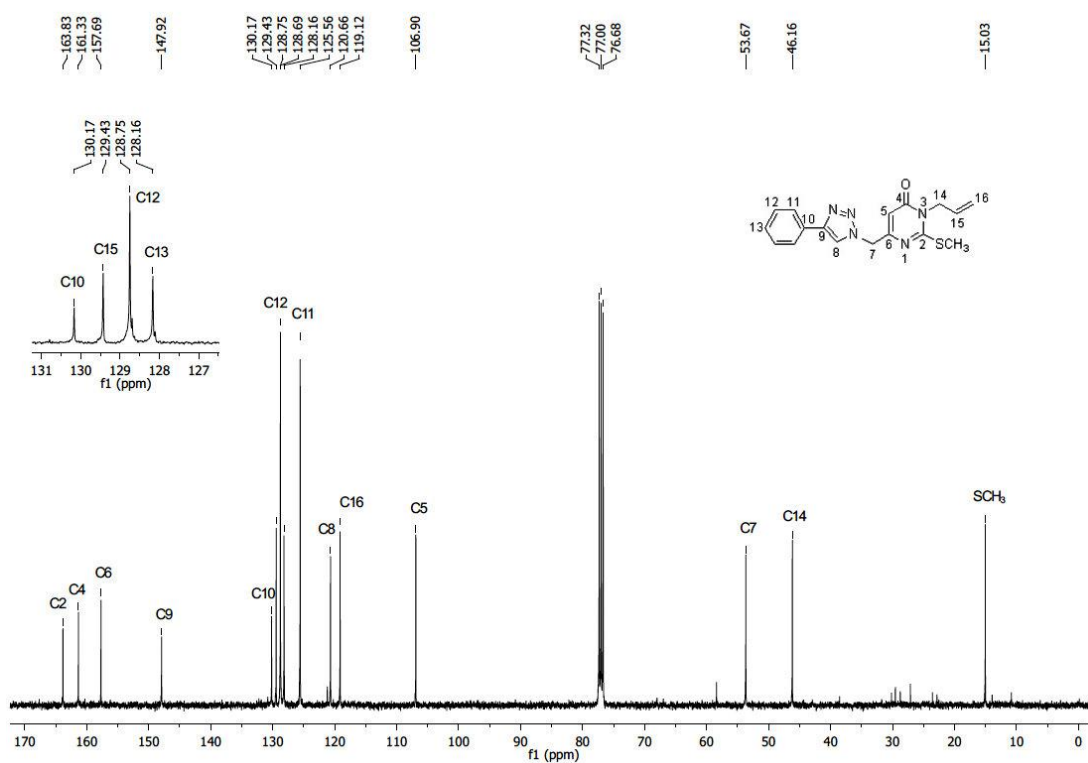


Figura 169: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **26**, em CDCl_3 a 100 MHz.

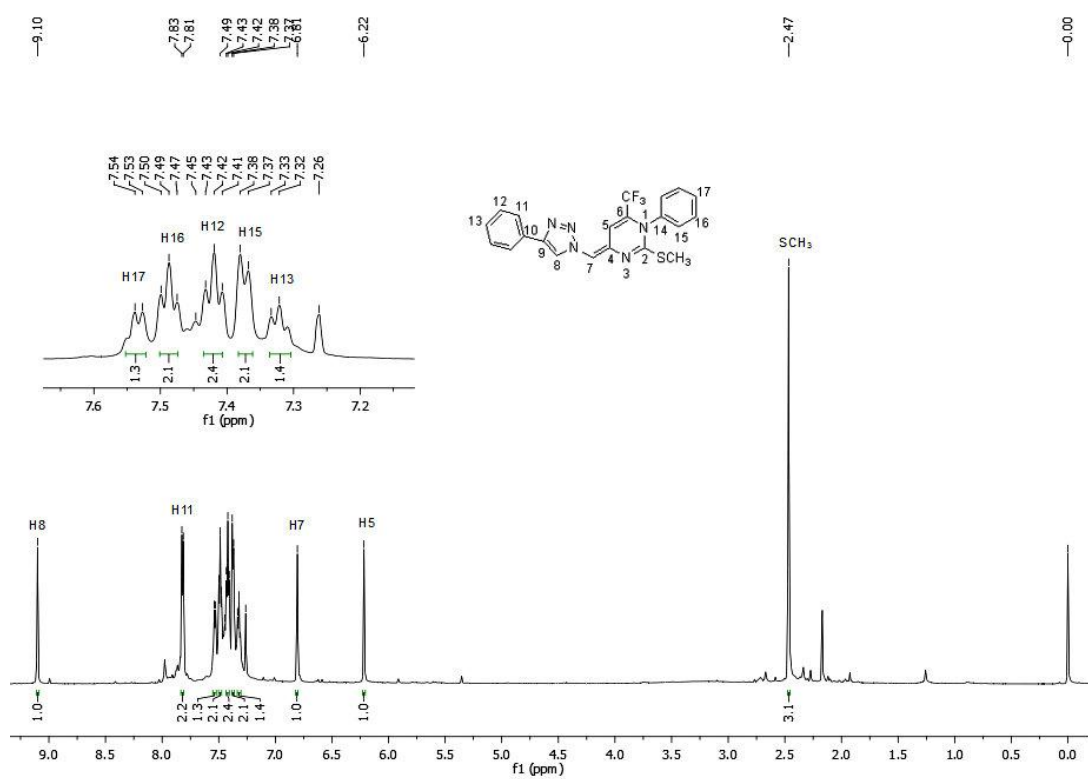


Figura 170: Espectro de RMN de ^1H do composto **27**, em CDCl_3 a 600 MHz.

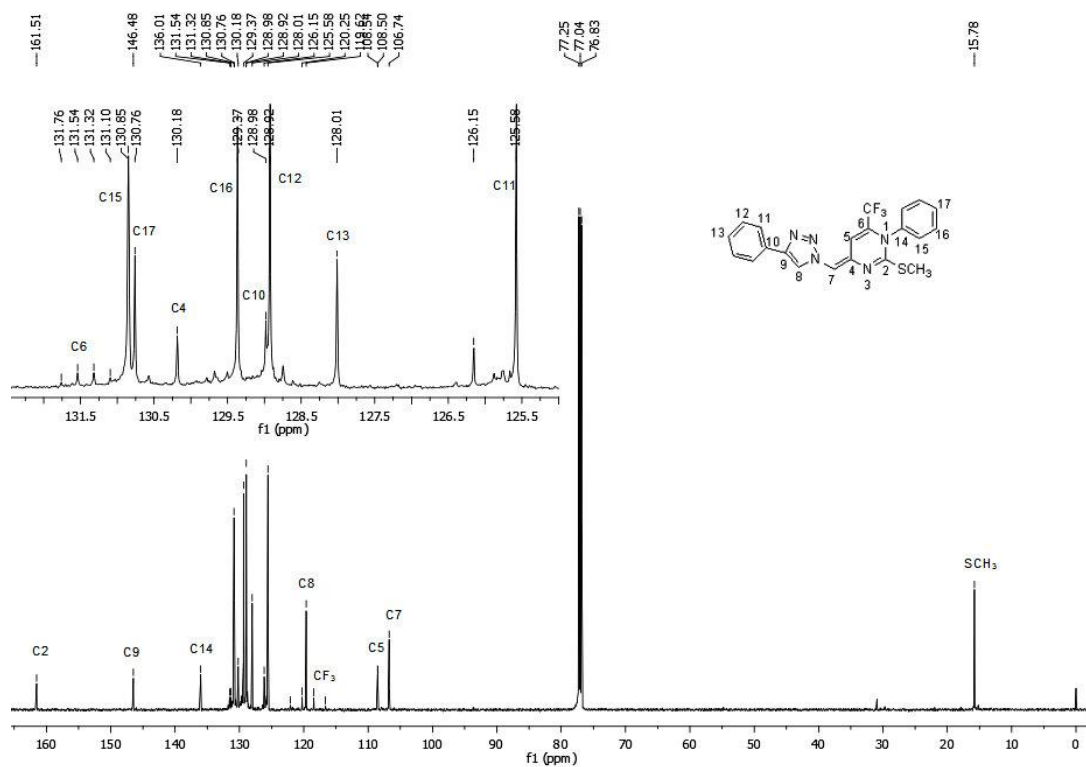


Figura 171: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **27**, em CDCl_3 a 151 MHz.

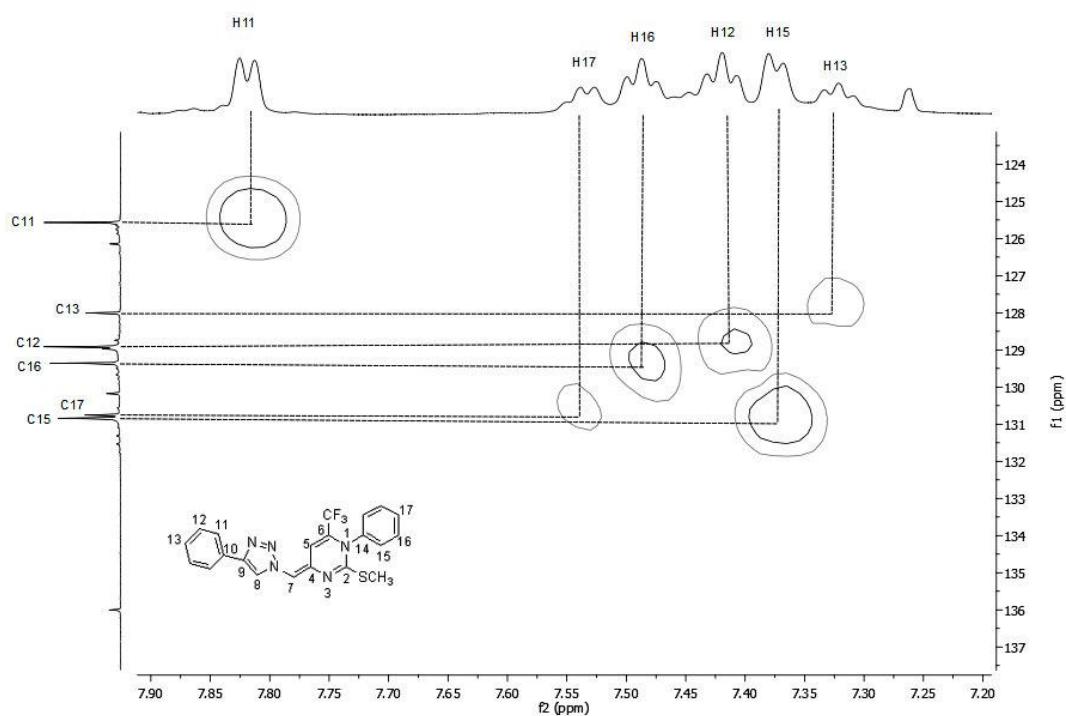


Figura 172: Espectro de HMQC expandido para o composto **27**, em CDCl_3 a 151 MHz.

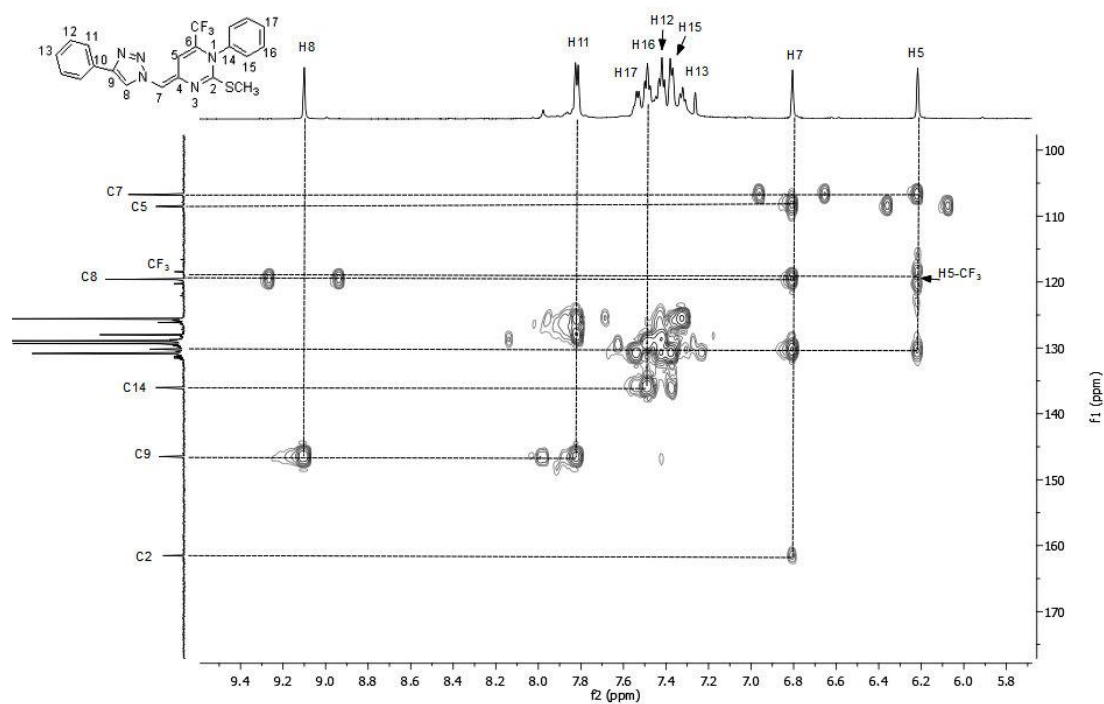


Figura 173: Espectro de HMBC para o composto 27, em CDCl₃ a 151 MHz.

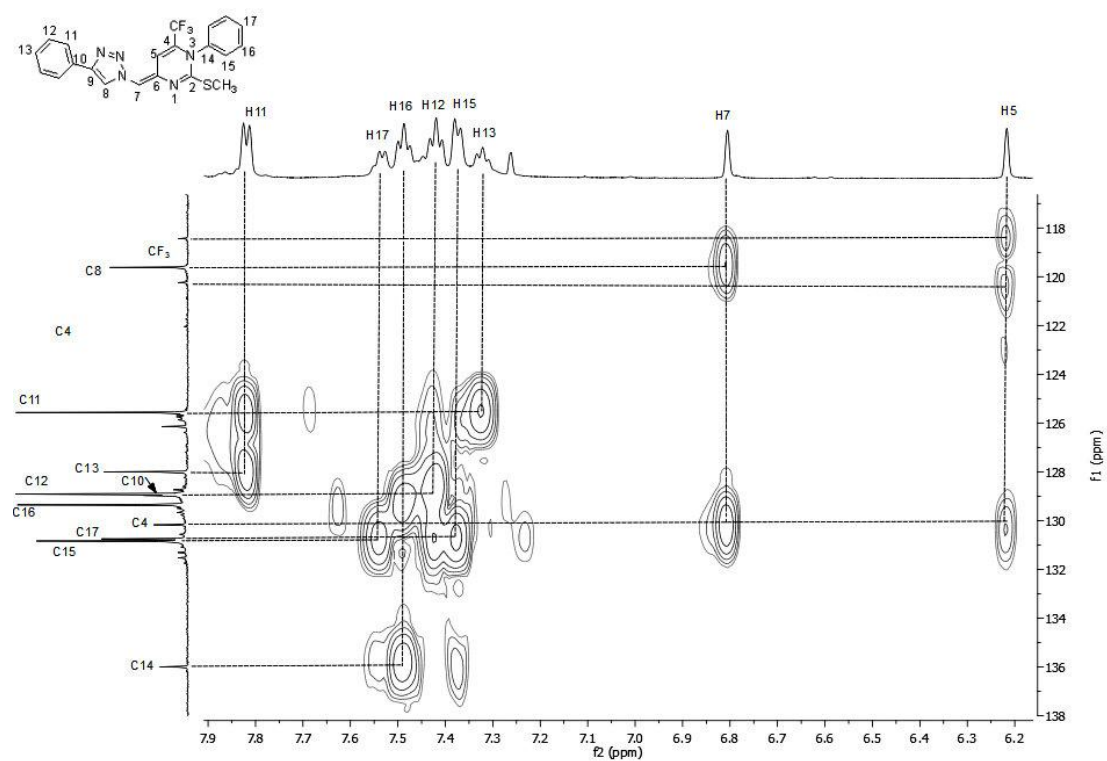


Figura 174: Espectro de HMBC expandido para o composto 27, em CDCl₃ a 151 MHz.

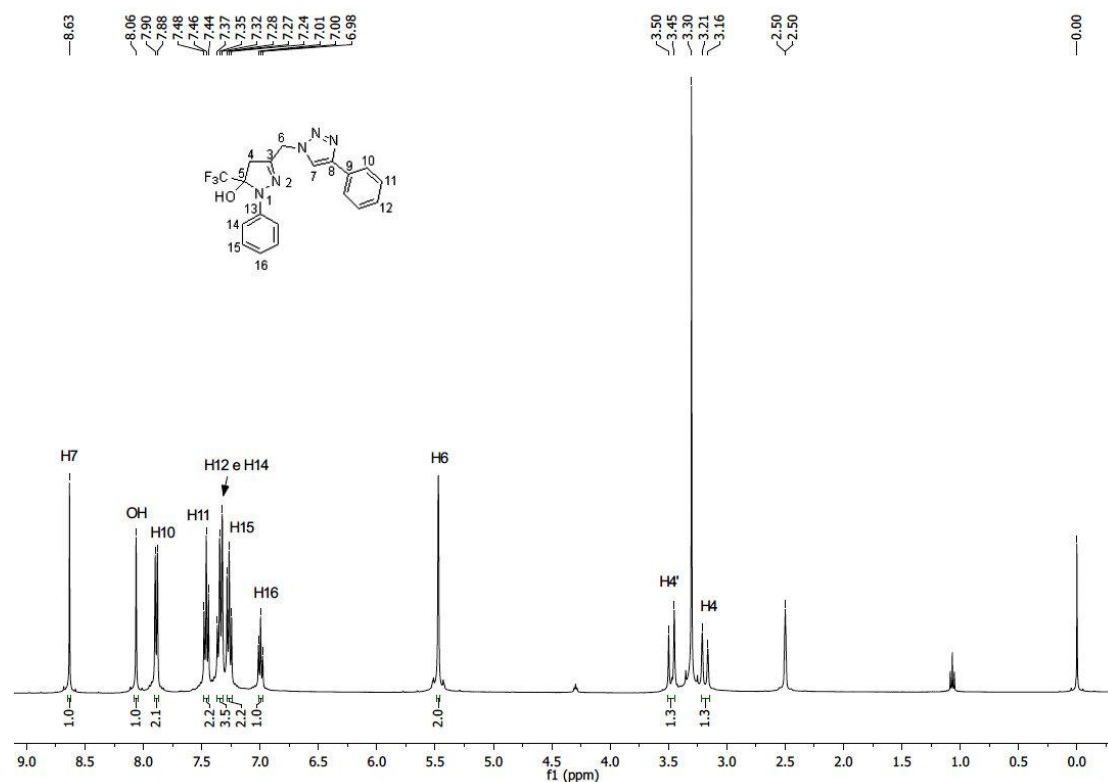


Figura 175: Espectro de RMN de ^1H do composto **29u**, em $\text{DMSO}-d_6$ a 400 MHz.

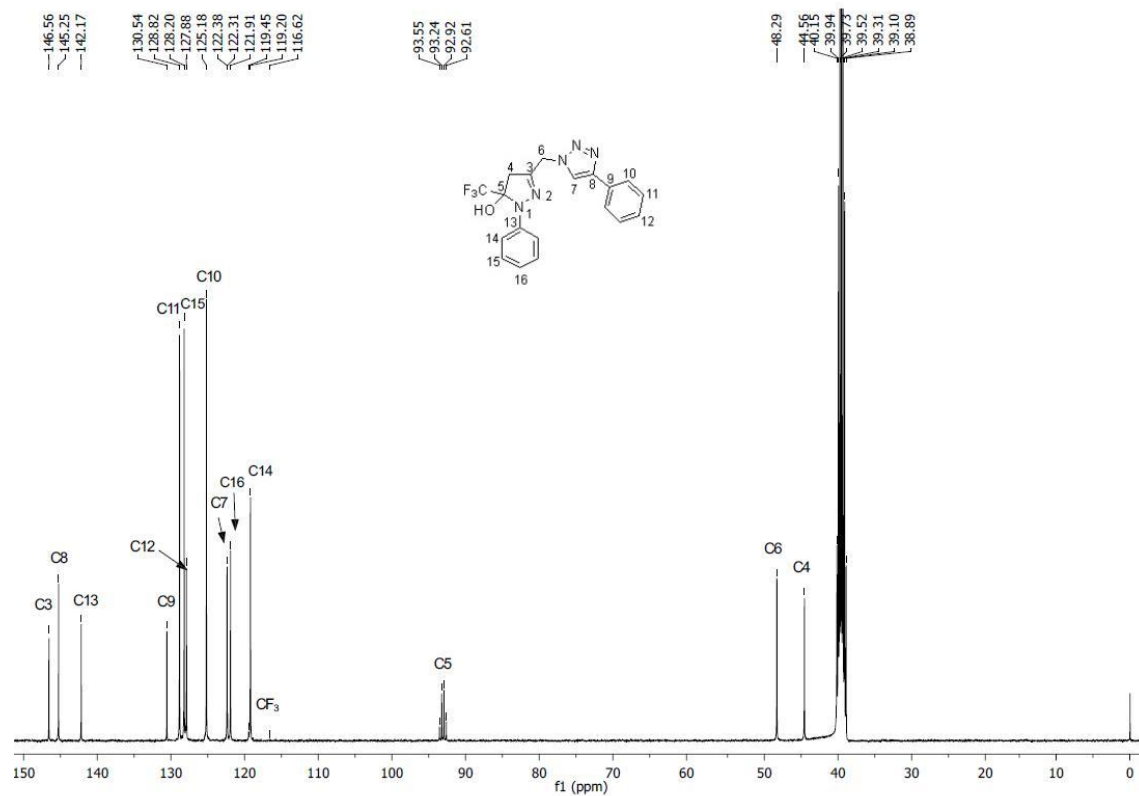


Figura 176: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **29u**, em $\text{DMSO}-d_6$ a 100 MHz.

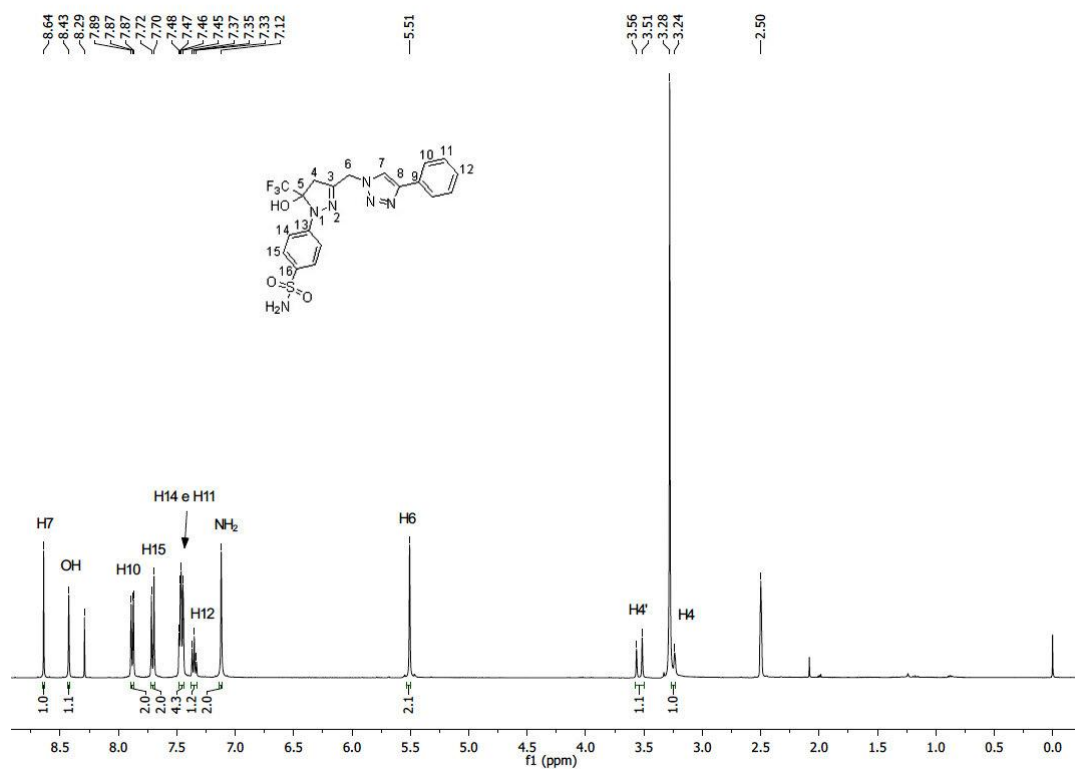


Figura 177: Espectro de RMN de ¹H do composto **29v**, em DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

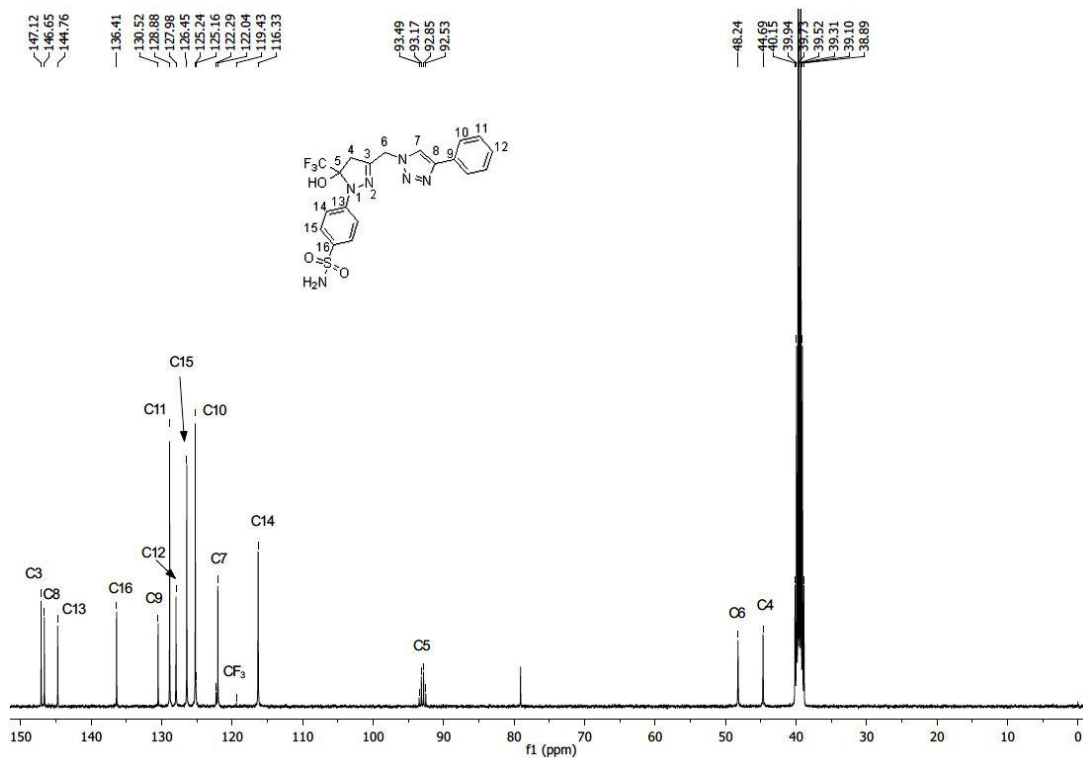


Figura 178: Espectro de RMN de ¹³C do composto **29v**, em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.

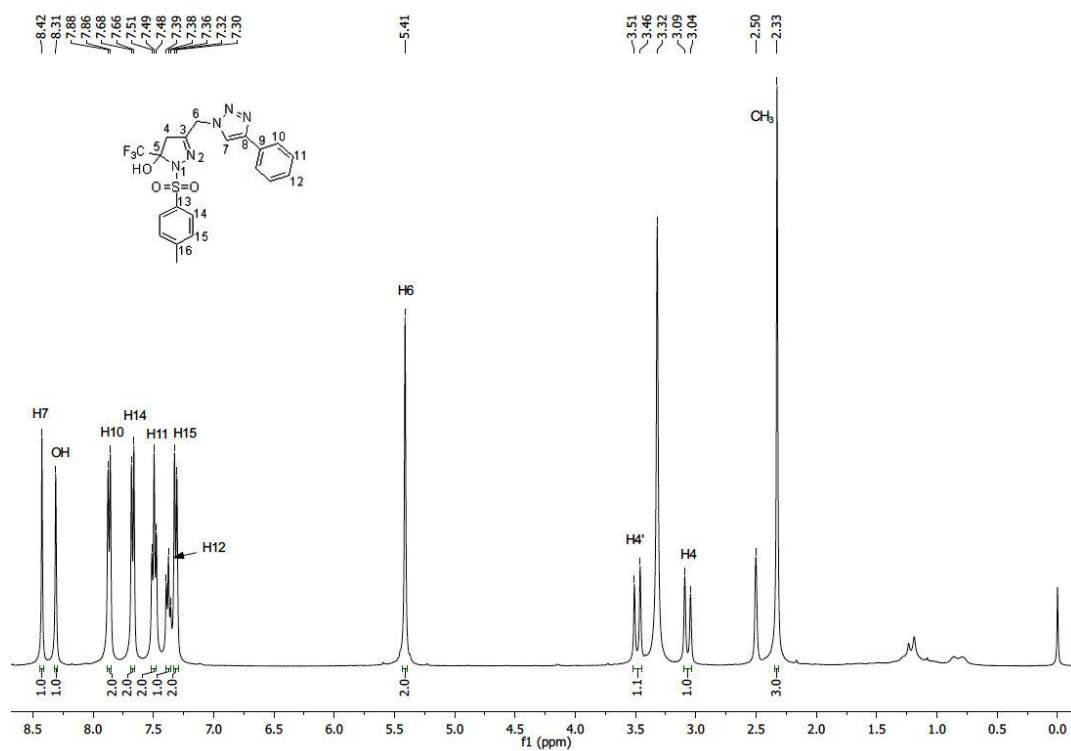


Figura 179: Espectro de RMN de ^1H do composto **29w**, em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

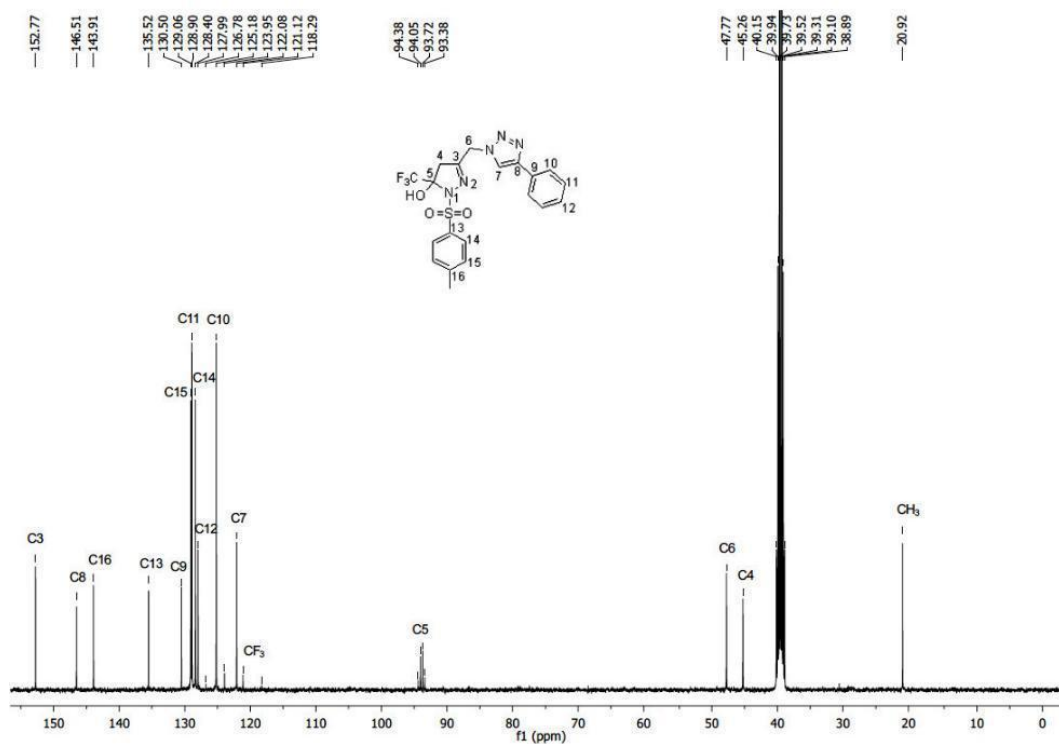


Figura 180: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **29w**, em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

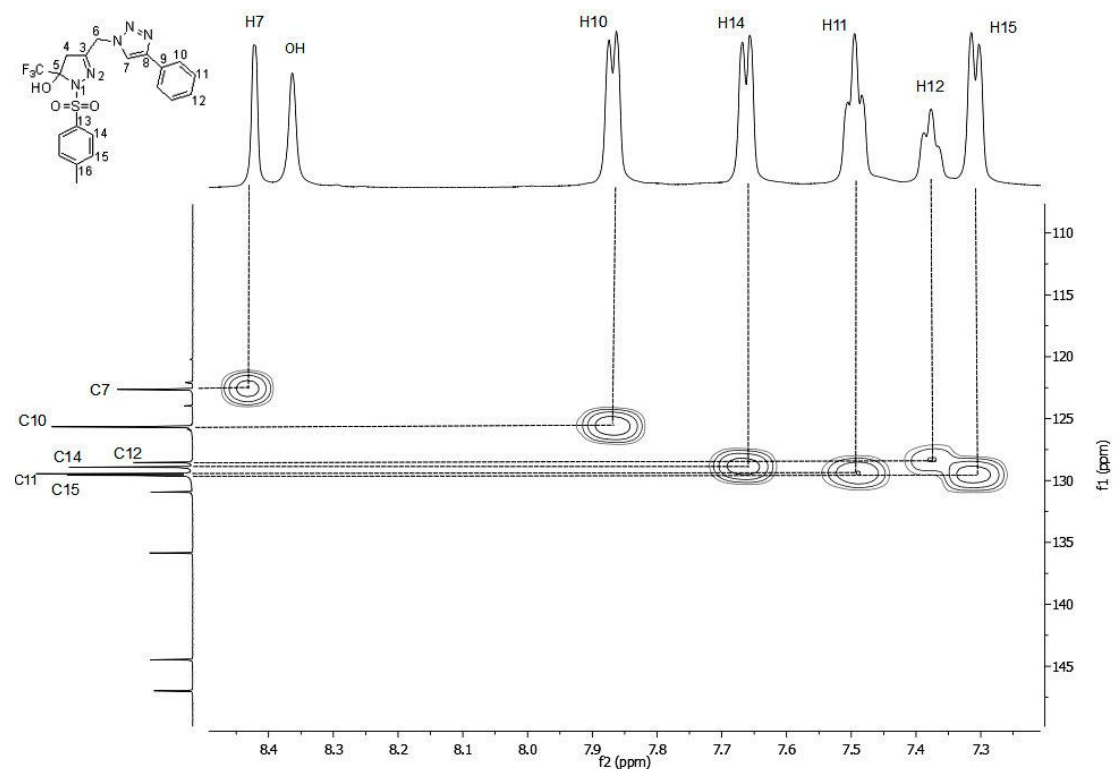


Figura 181: Espectro expandido de HMQC do composto **29w**, registrado em DMSO- d_6 a 151 MHz.

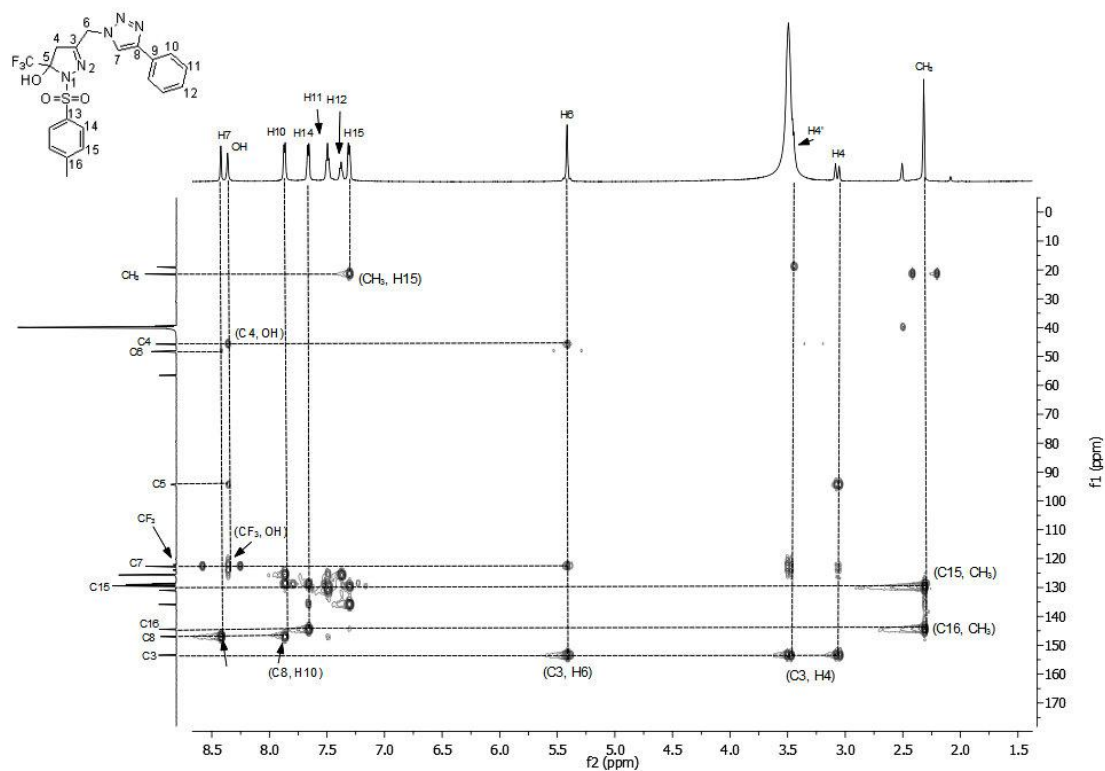


Figura 182: Espectro de HMBC do composto **29w**, registrado em DMSO- d_6 a 151 MHz.

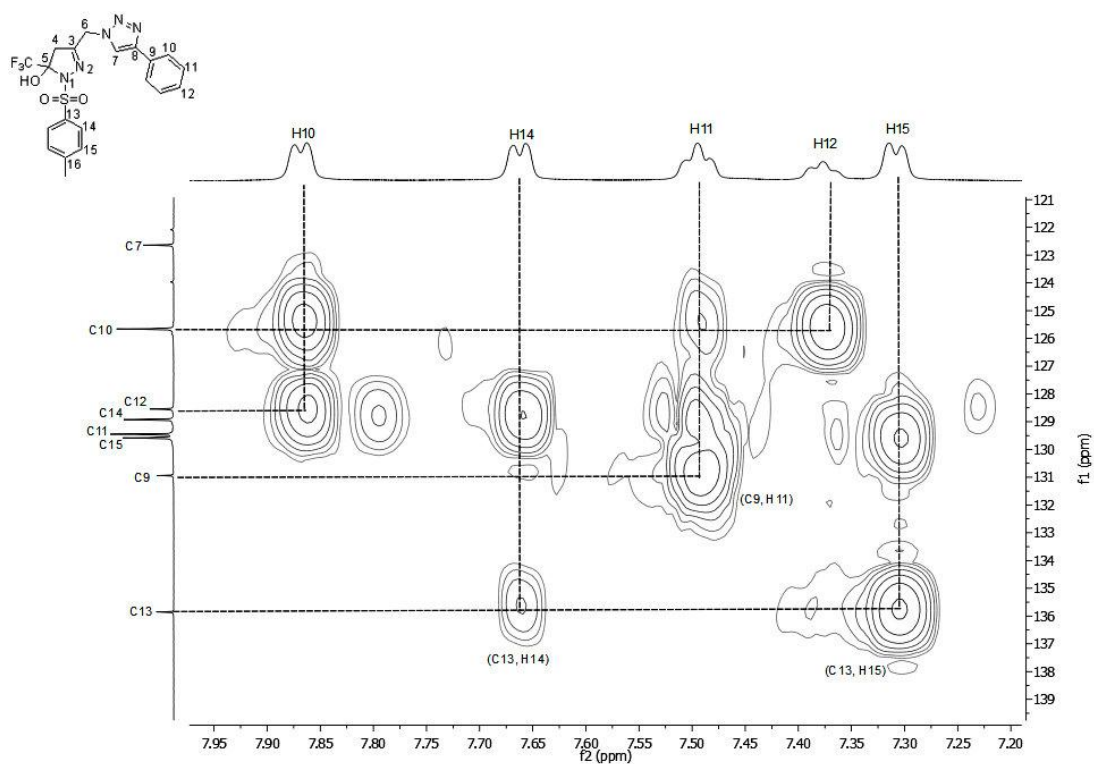


Figura 183: Espectro expandido de HMBC do composto **29w**, registrado em DMSO- d_6 a 151 MHz.

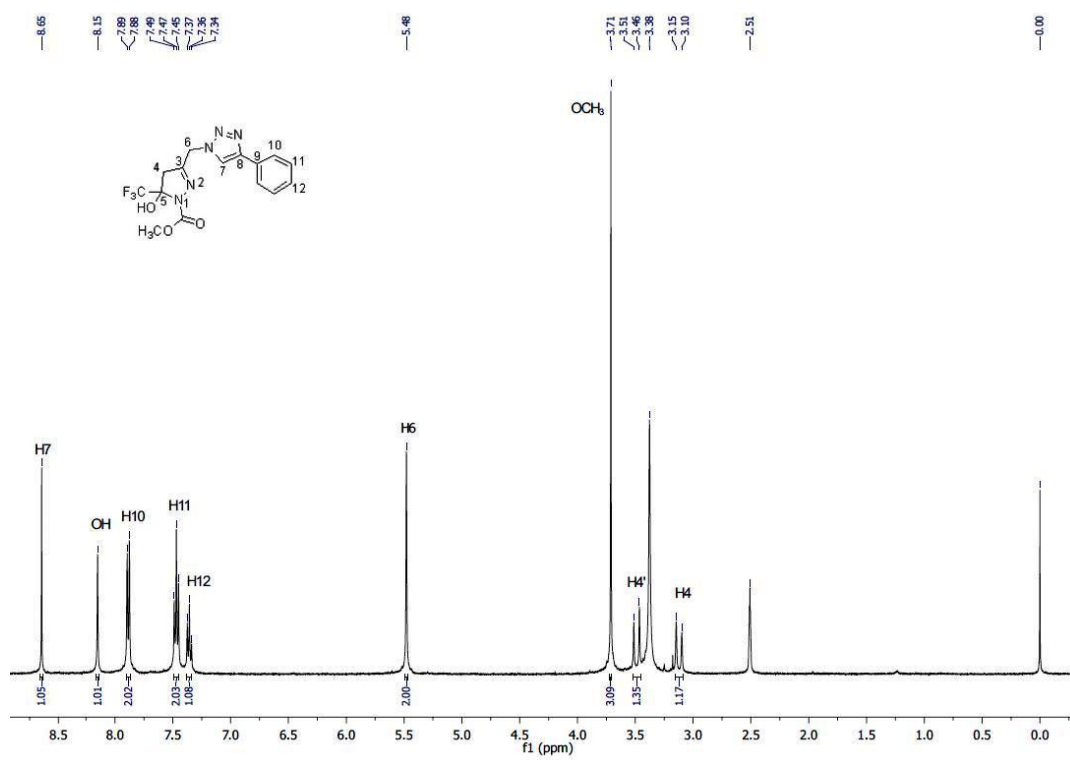


Figura 184: Espectro de RMN de ^1H do composto **29x**, em DMSO- d_6 a 400 MHz.

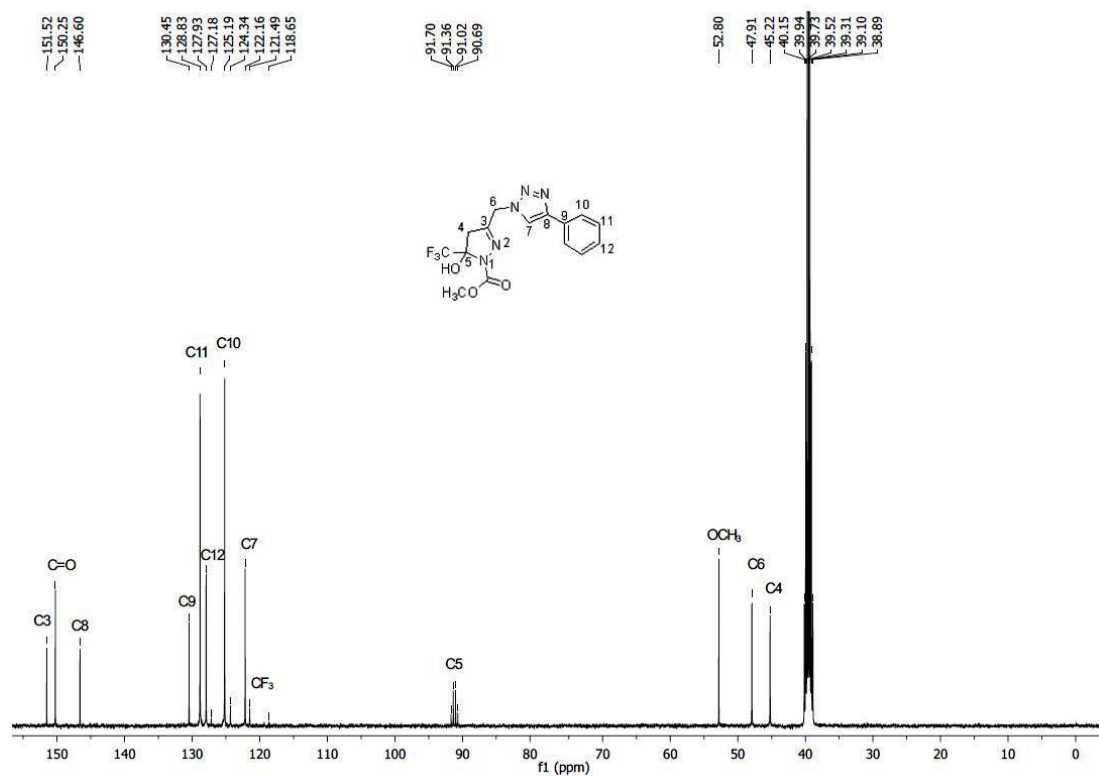


Figura 185: Espectro de RMN de ¹³C do composto 29x, em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.

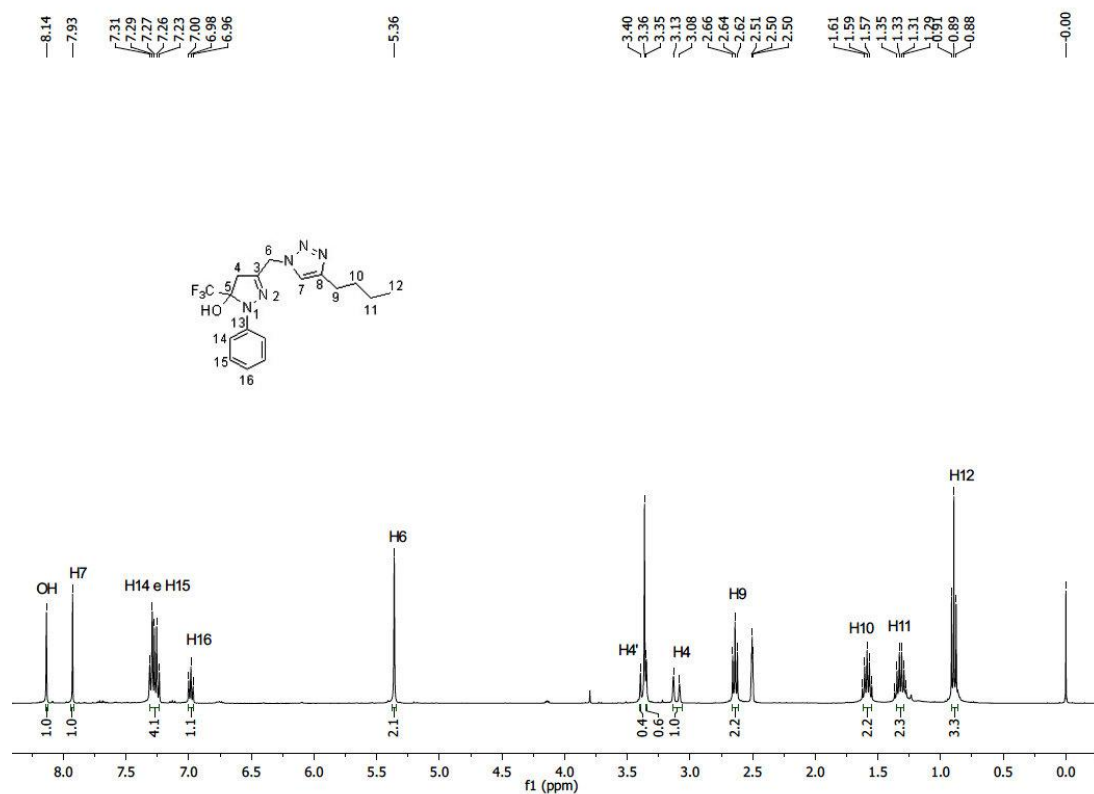


Figura 186: Espectro de RMN de ¹H do composto 30u, em DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

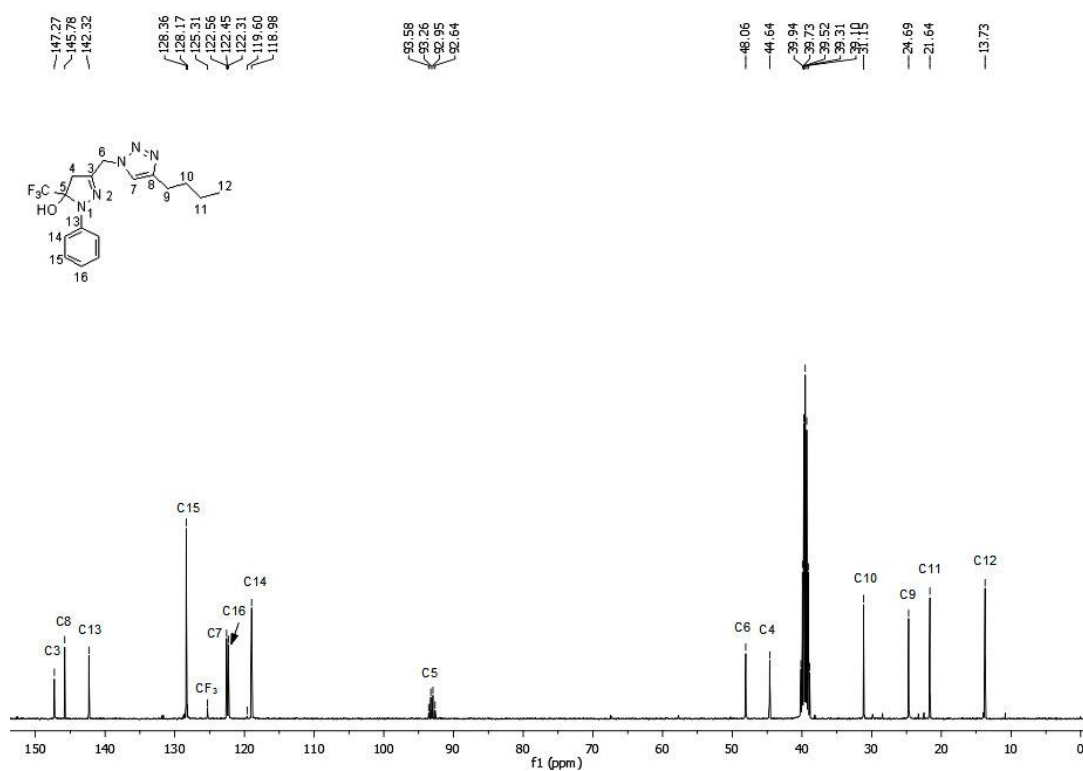


Figura 187: Espectro de RMN de ¹³C do composto 30u, em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.

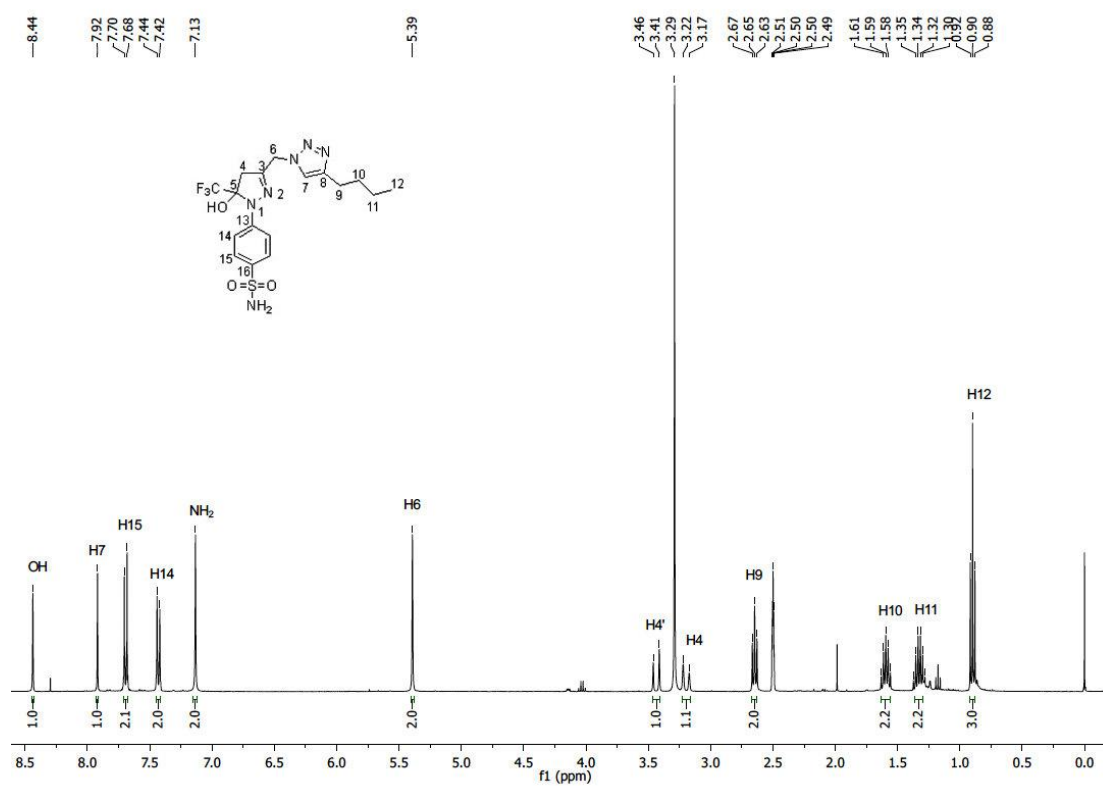


Figura 188: Espectro de RMN de ¹H do composto 30v, em DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

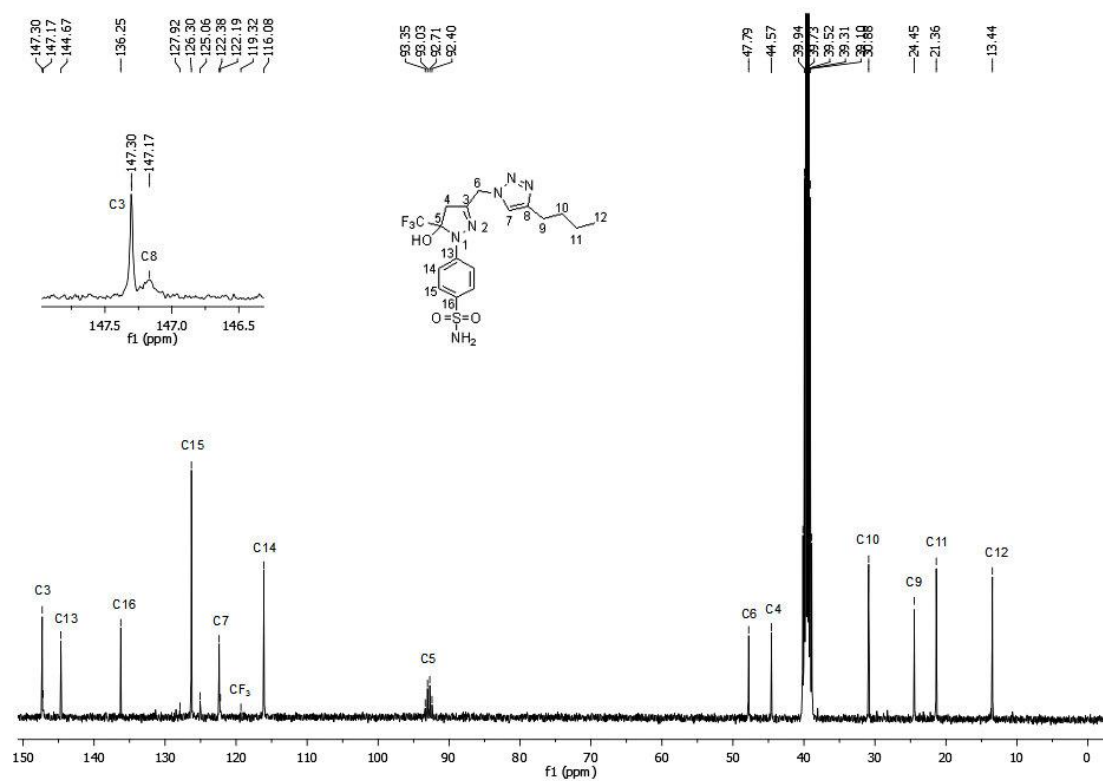


Figura 189: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 30v, em DMSO- d_6 a 100 MHz.

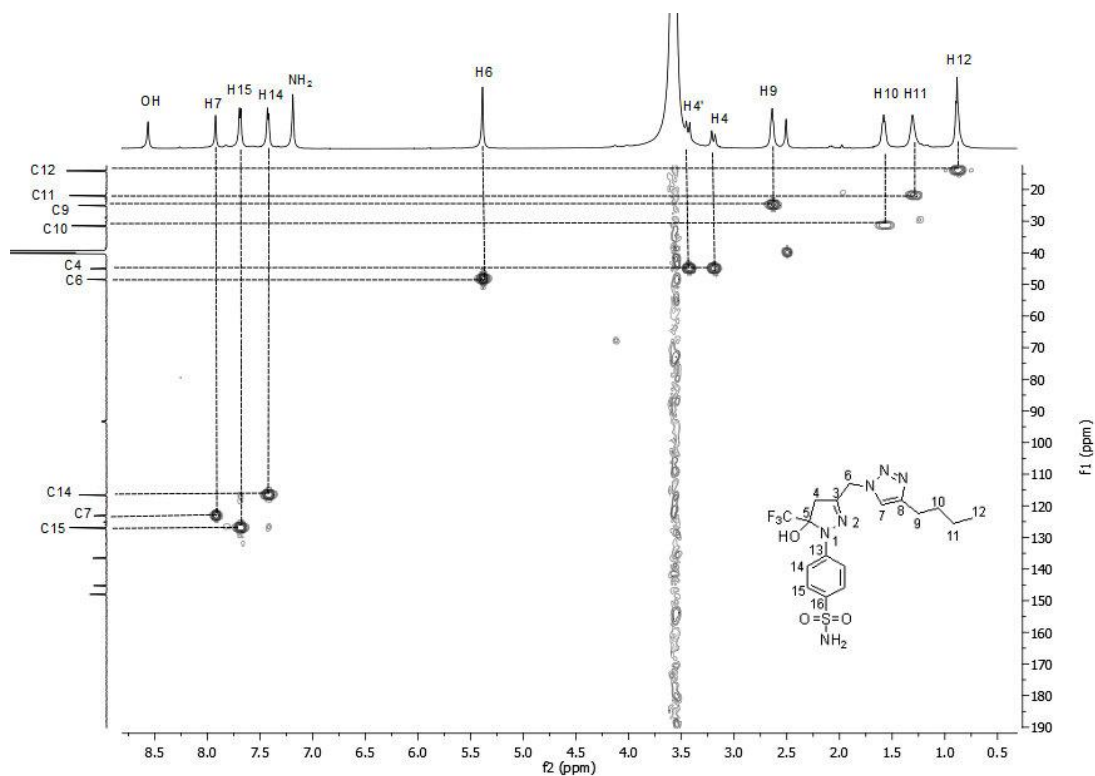


Figura 190: Espectro de HMQC do composto 30v, registrado em DMSO- d_6 a 151 MHz.

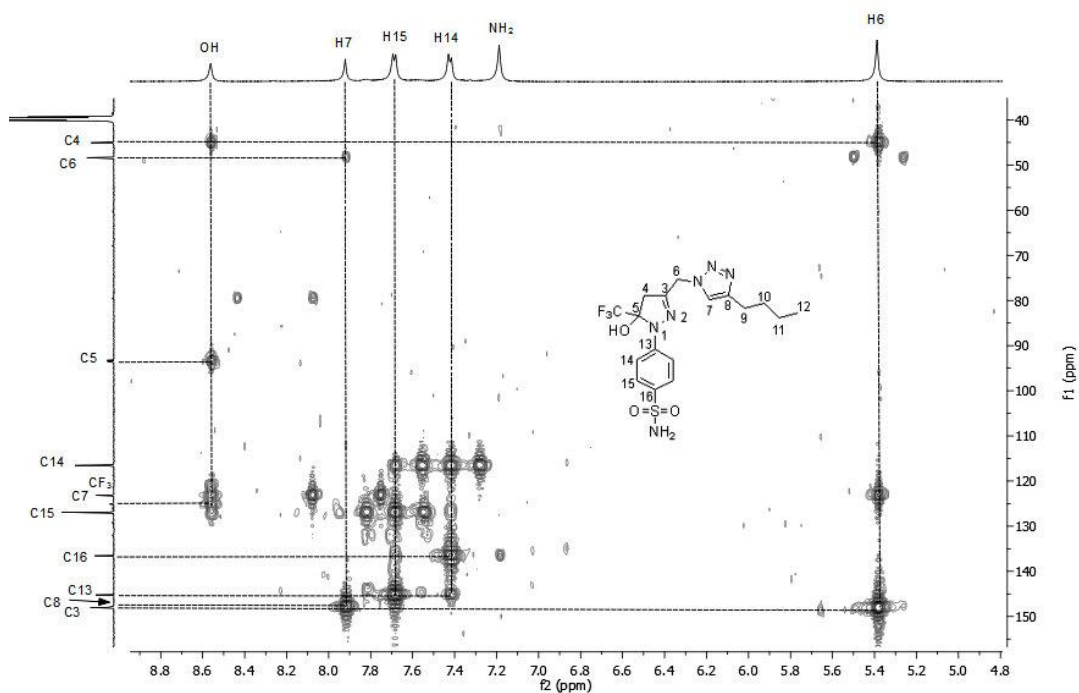


Figura 191: Espectro expandido de HMBC do composto **30v**, registrado em DMSO- d_6 a 151 MHz.

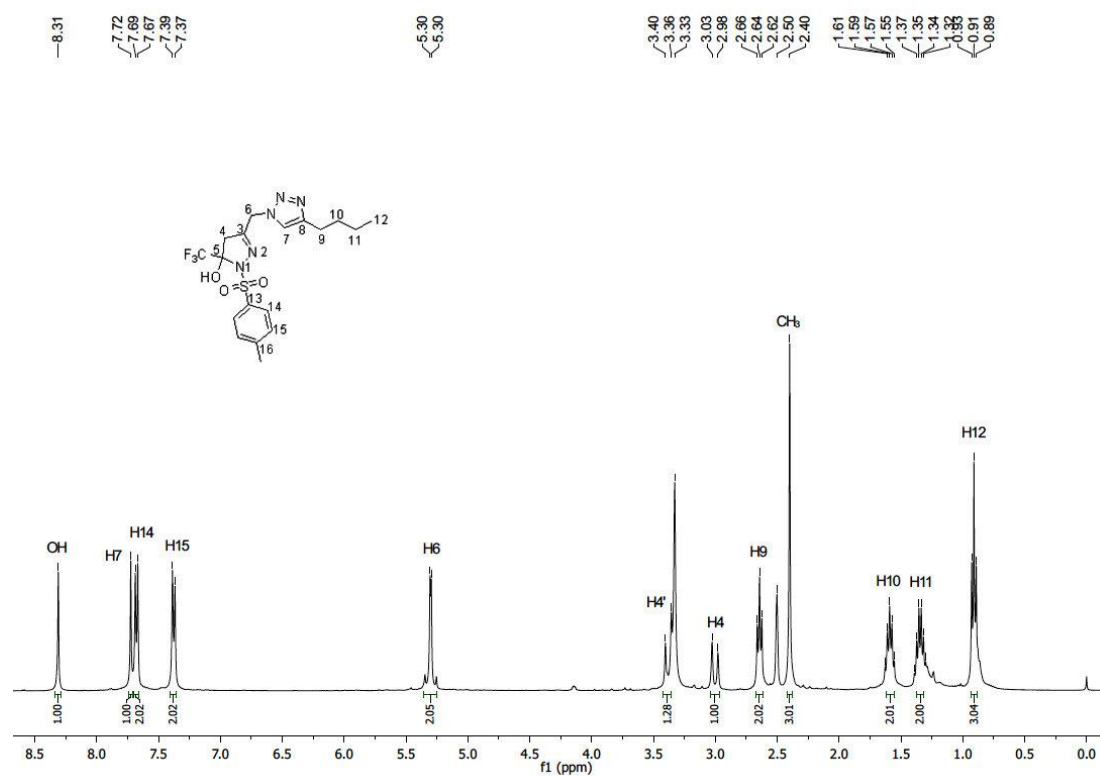


Figura 192: Espectro de RMN de ^1H do composto **30w**, em DMSO- d_6 a 400 MHz.

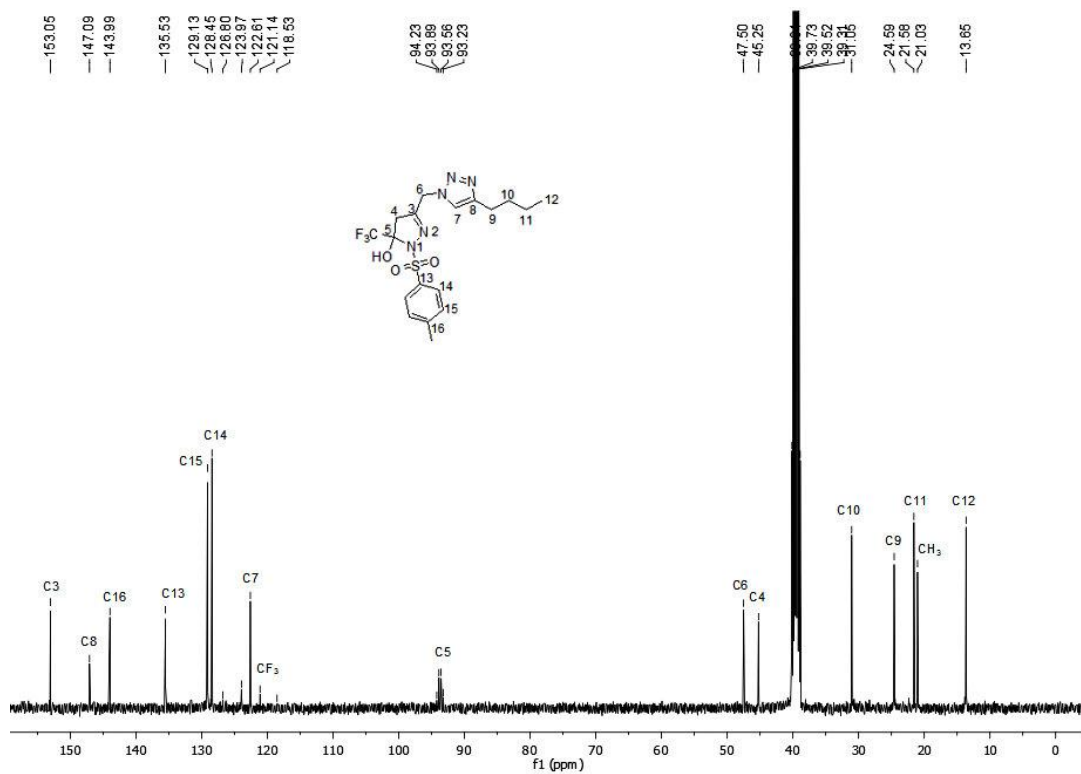


Figura 193: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 30w, em DMSO- d_6 a 100 MHz.

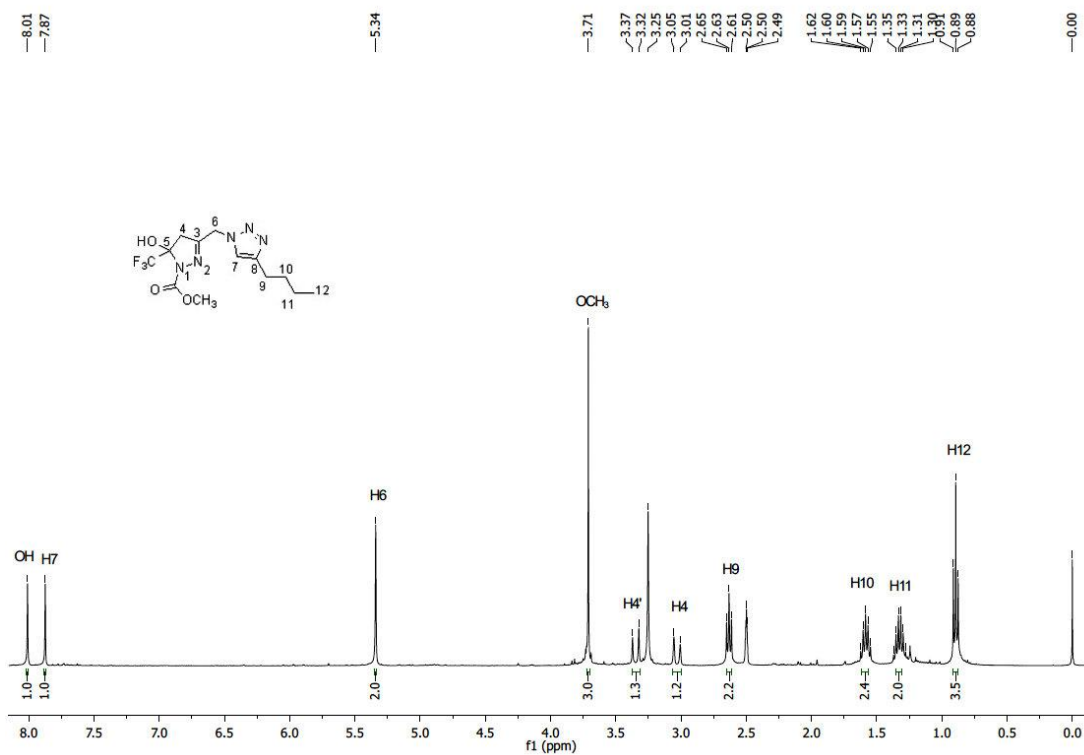


Figura 194: Espectro de RMN de ^1H do composto 30x, em DMSO- d_6 a 400 MHz.

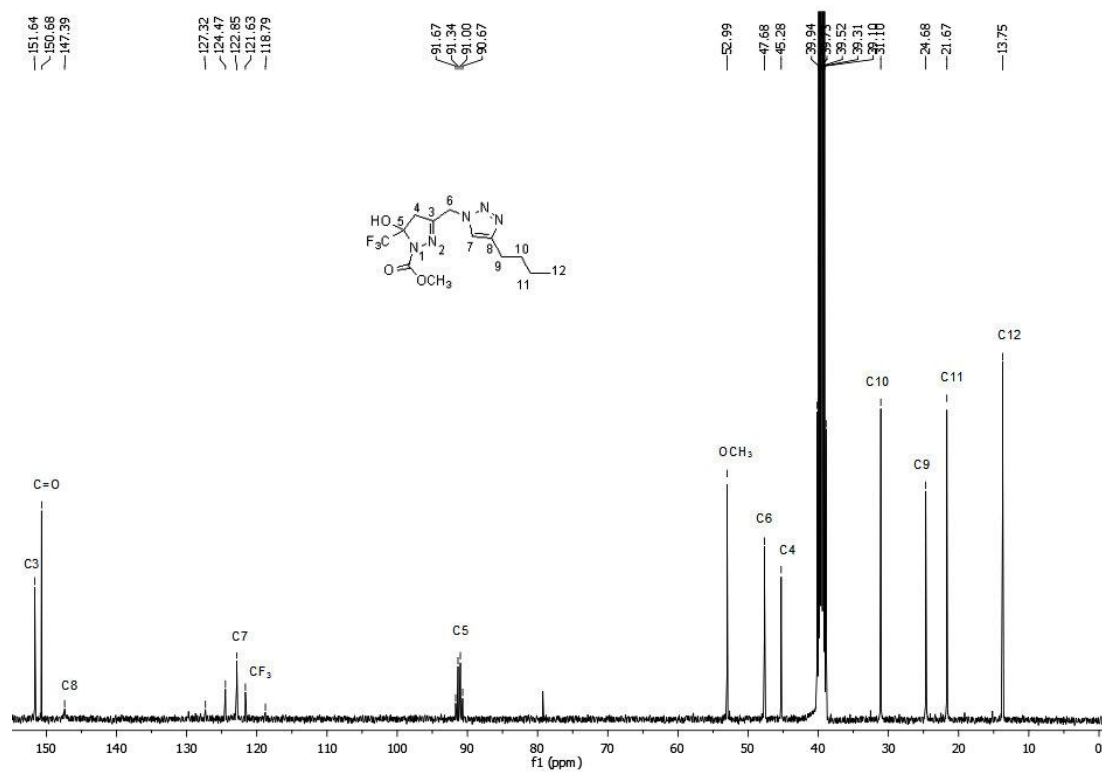


Figura 195: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **30x**, em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

APÊNDICE B

ESPECTROS DE MASSAS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

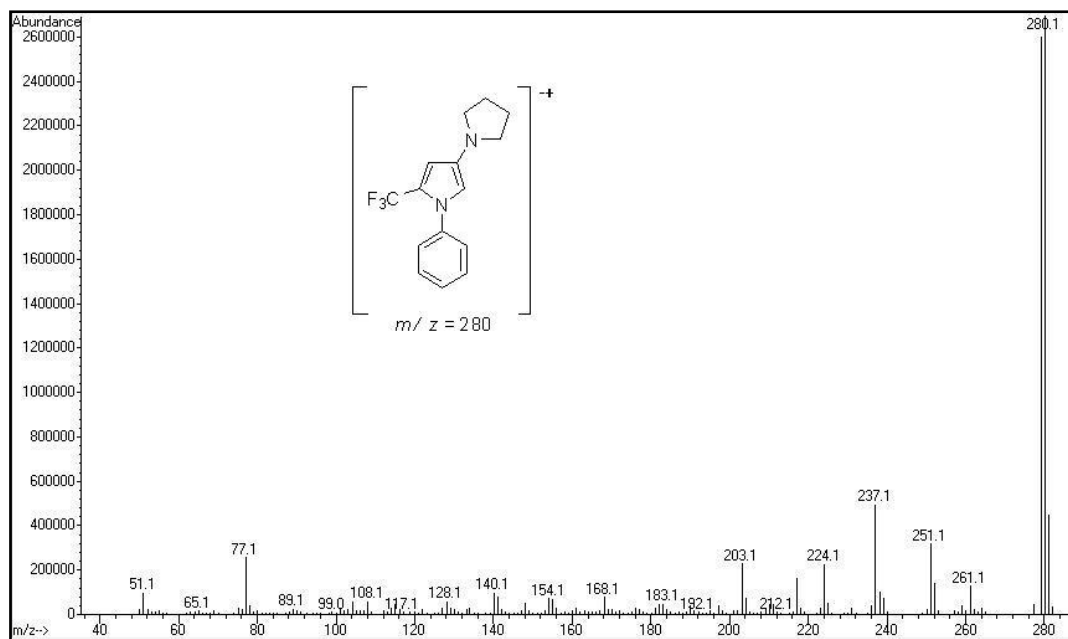


Figura 196 - Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 19a.

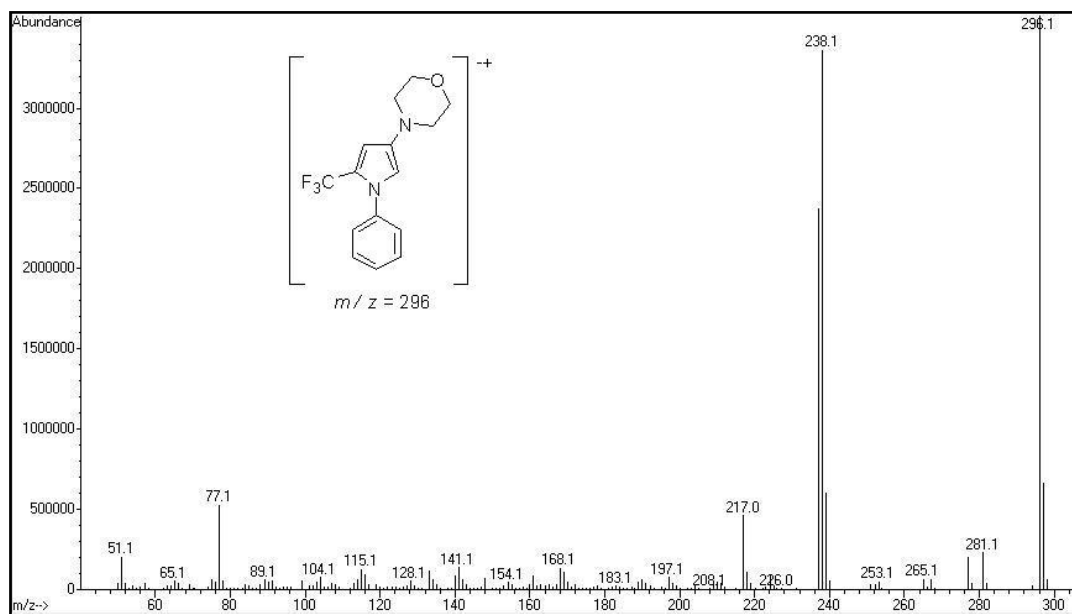


Figura 197 - Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 20a.

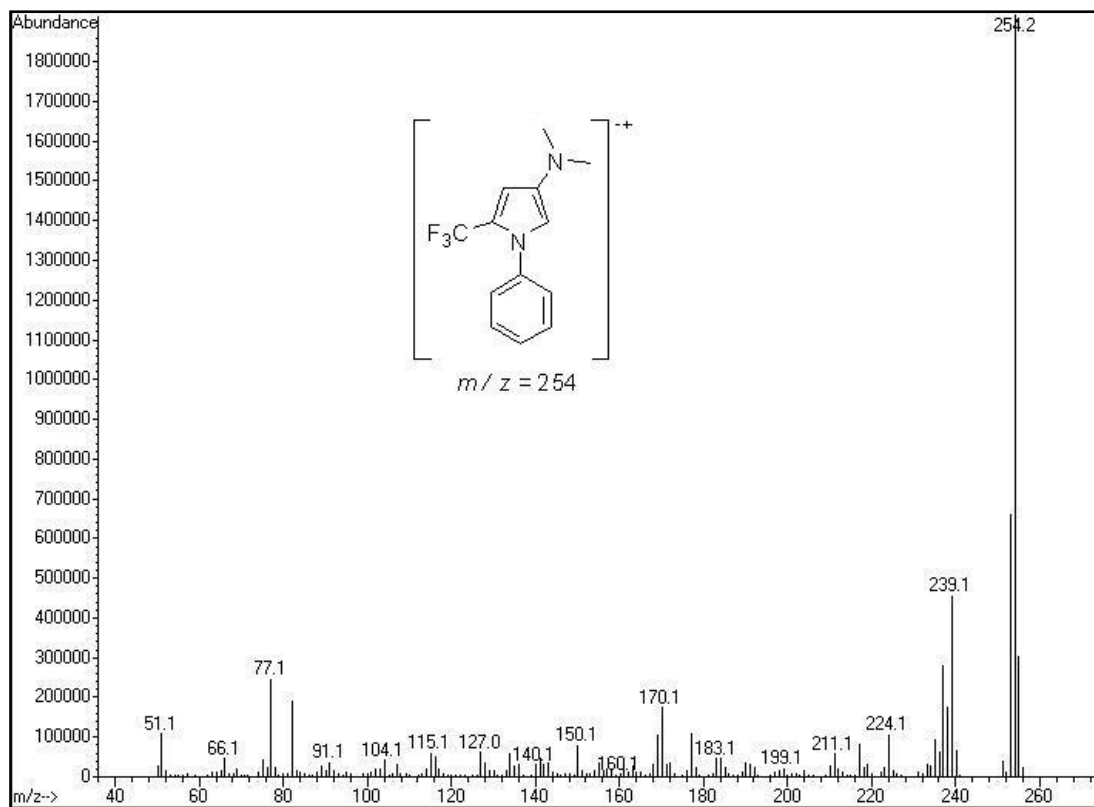


Figura 198 - Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 16a.

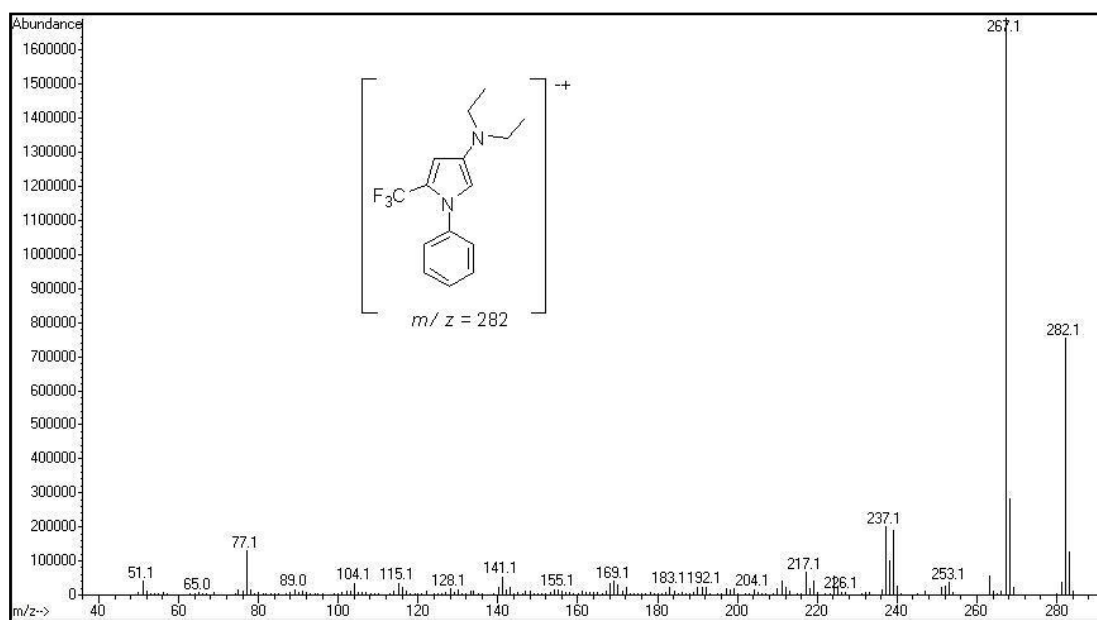


Figura 199 - Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 17a.

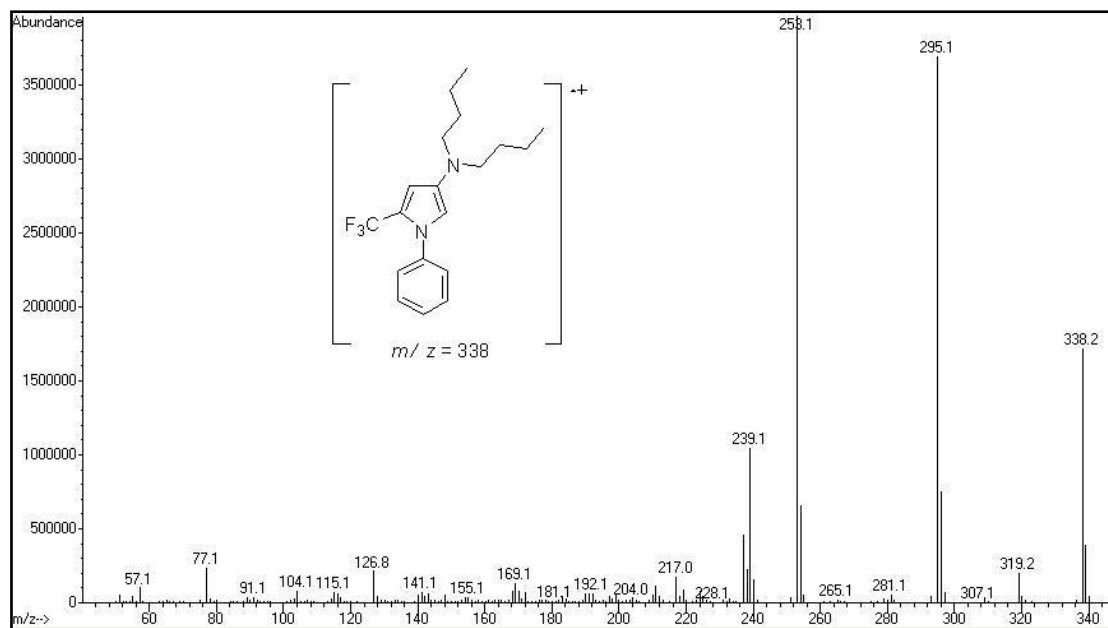


Figura 200 - Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 18a.

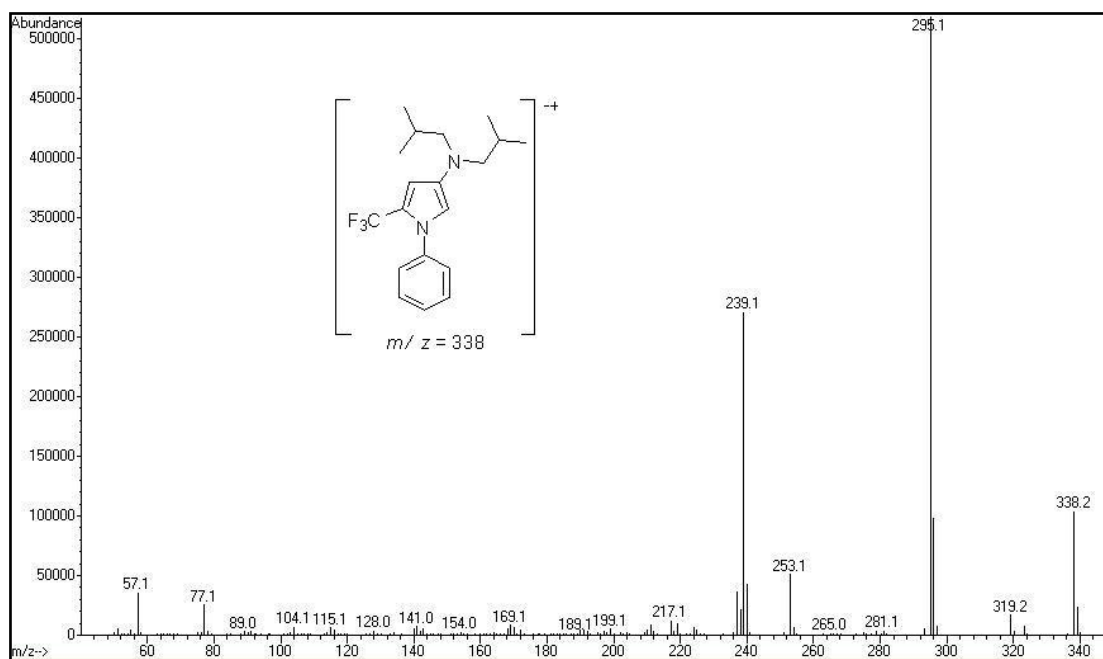


Figura 201 - Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21a.

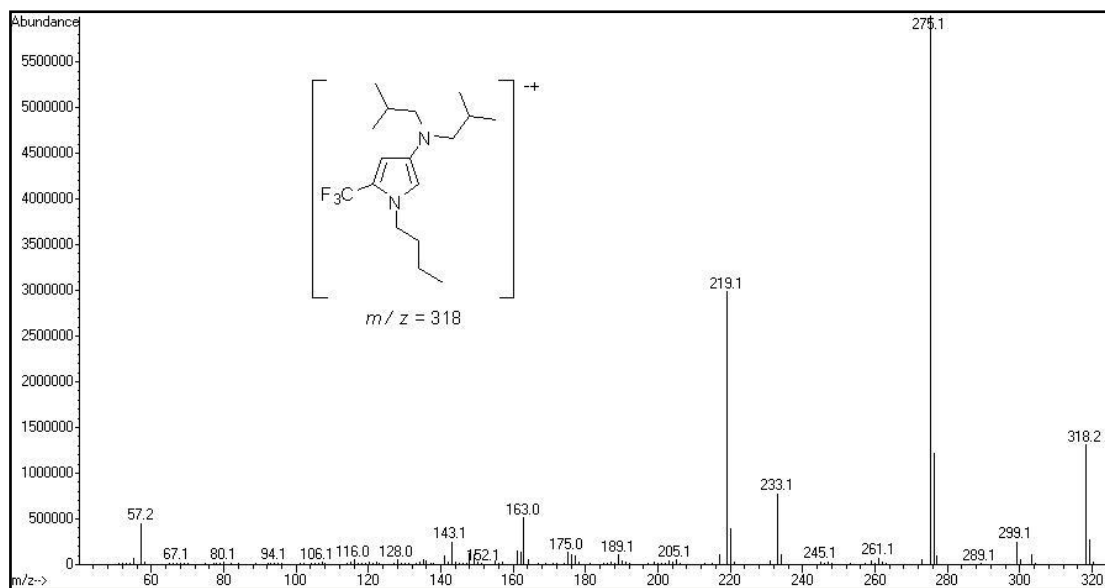


Figura 202 - Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21b.

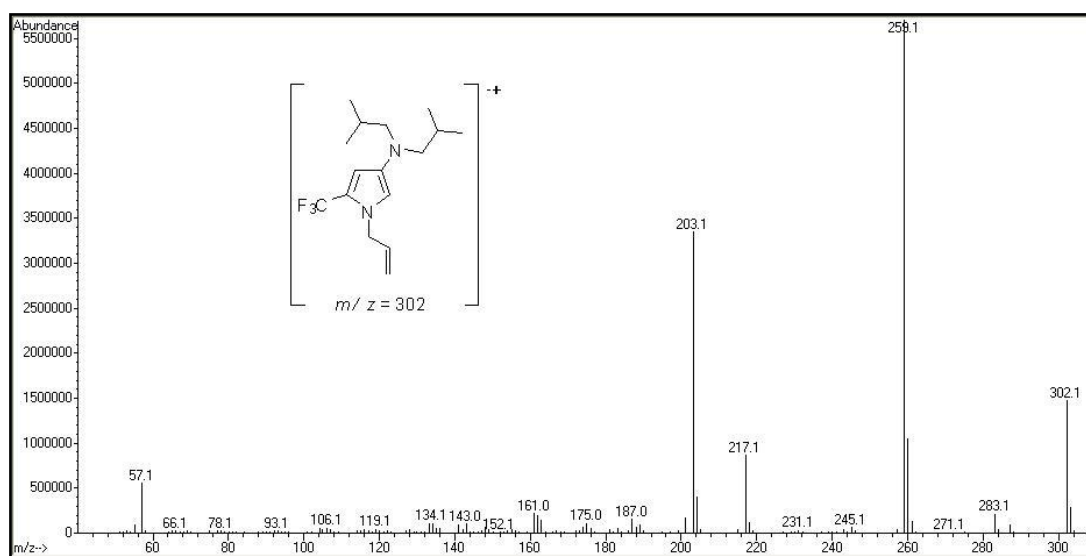


Figura 203 - Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21c.

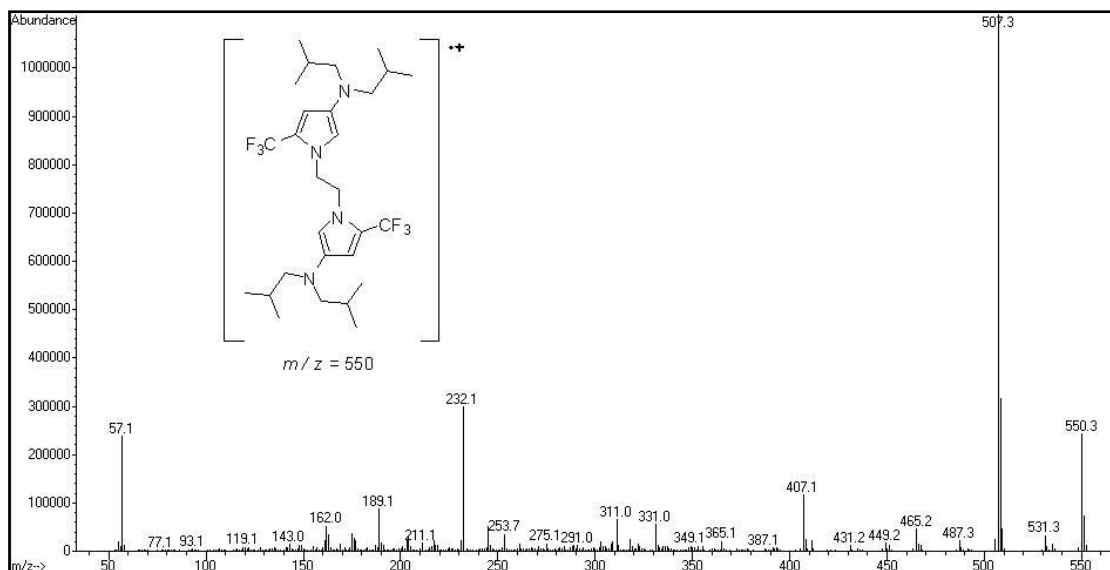


Figura 204 - Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21i.

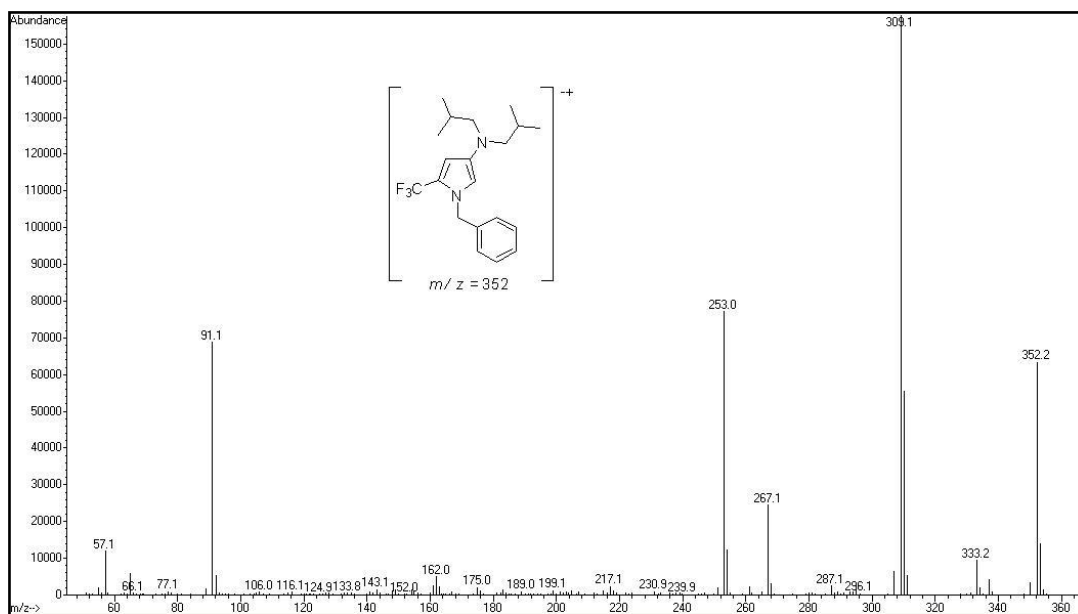


Figura 205 - Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21j.

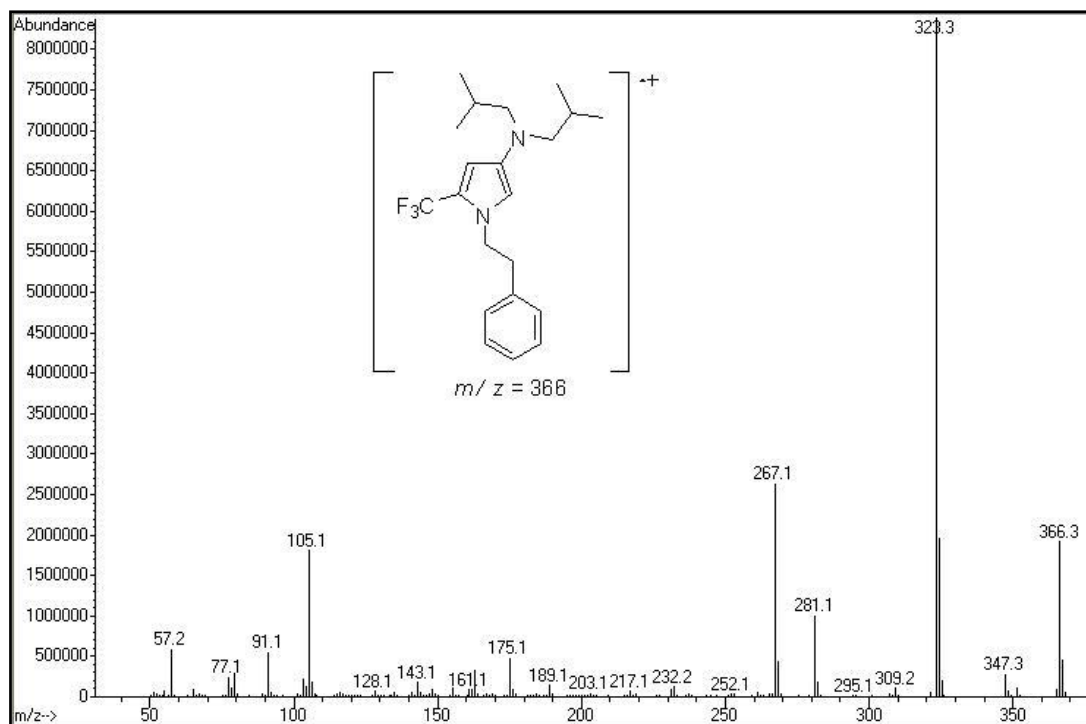


Figura 206 - Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21k.

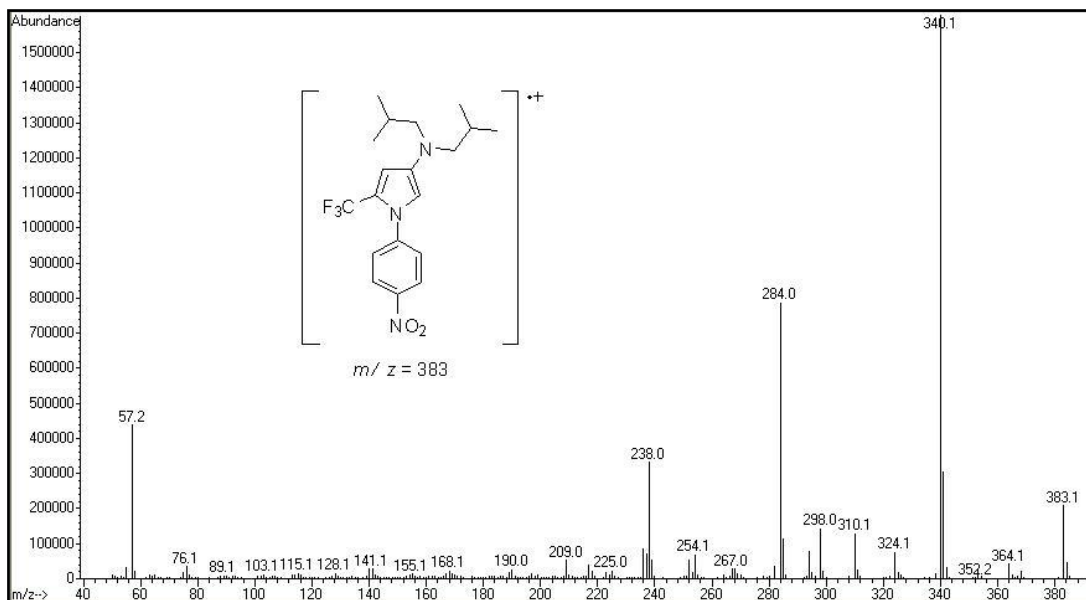


Figura 207 - Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21h.

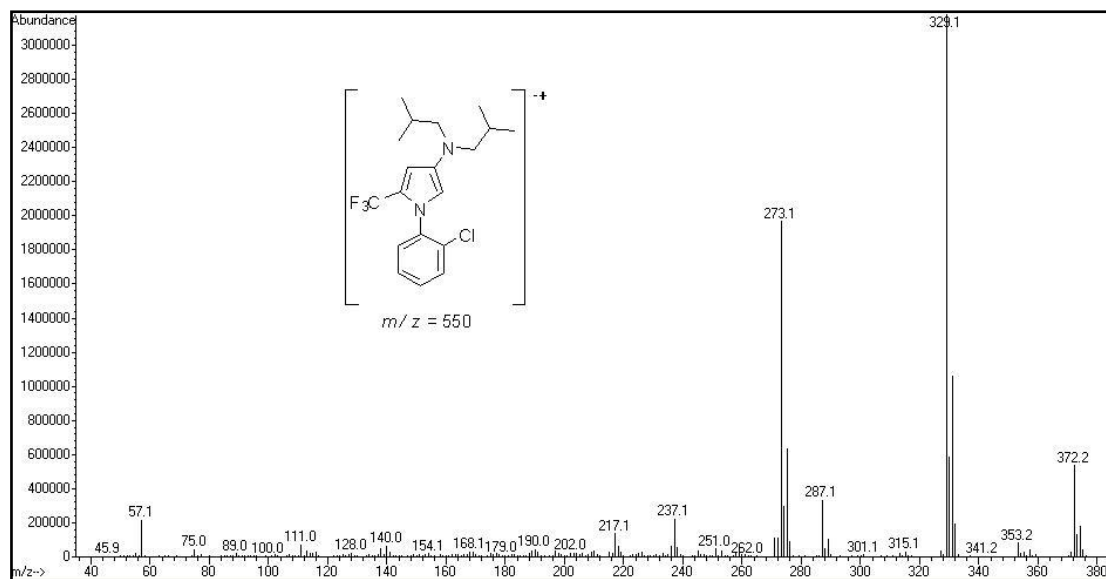


Figura 208 - Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21i.

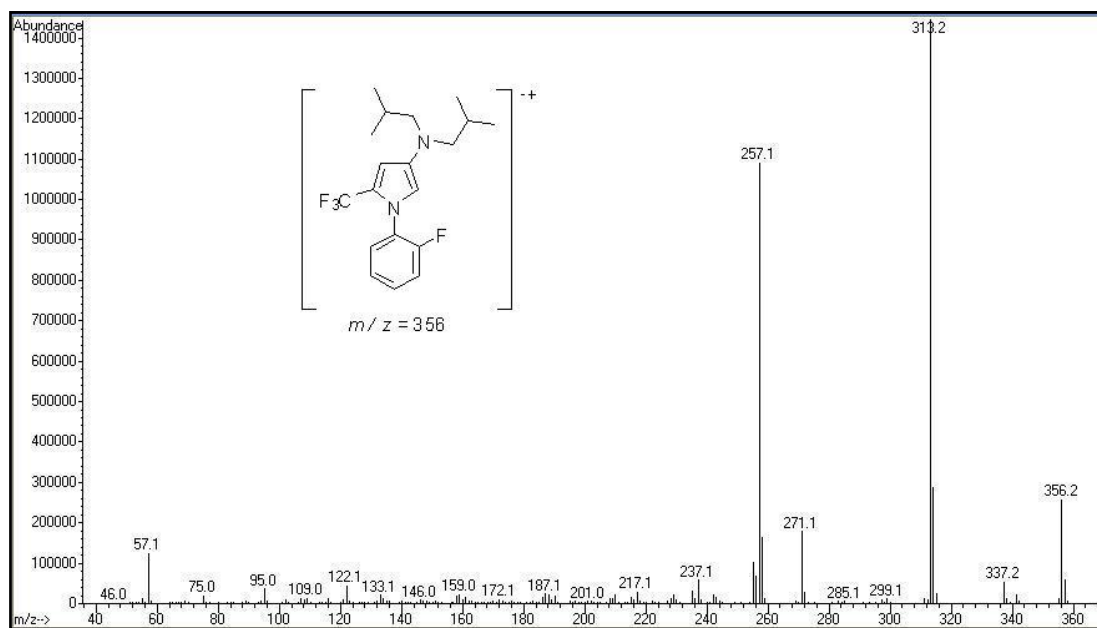


Figura 209 - Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21d.

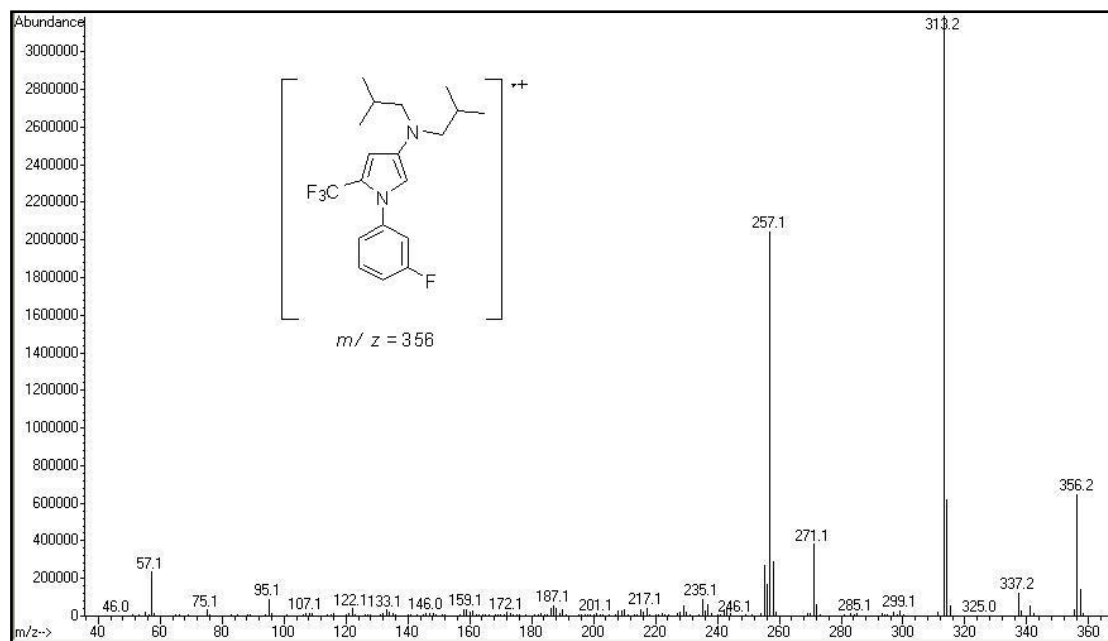


Figura 210 - Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21e.

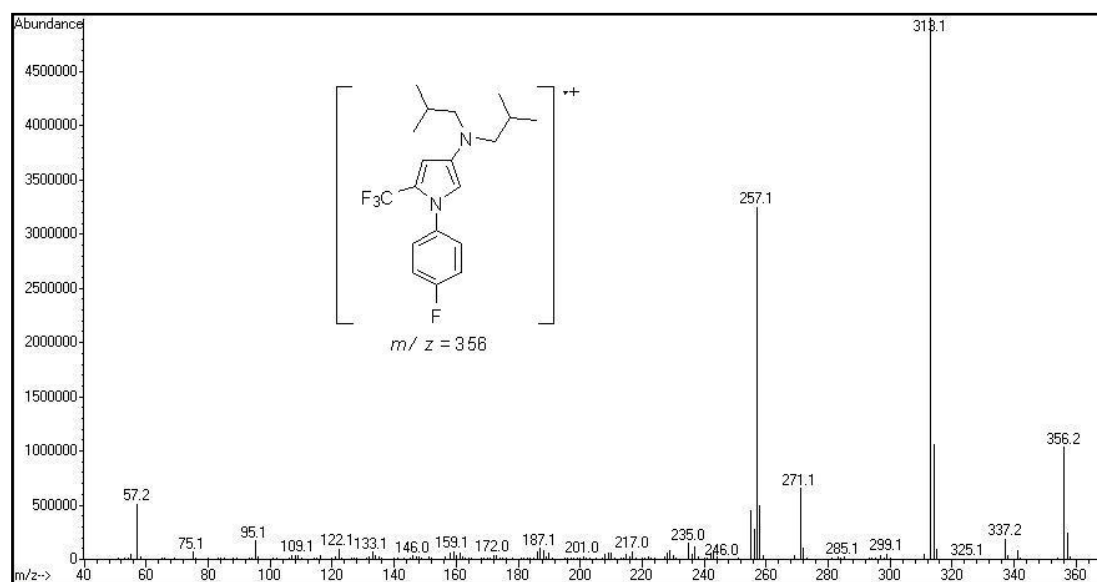


Figura 211 - Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21f.

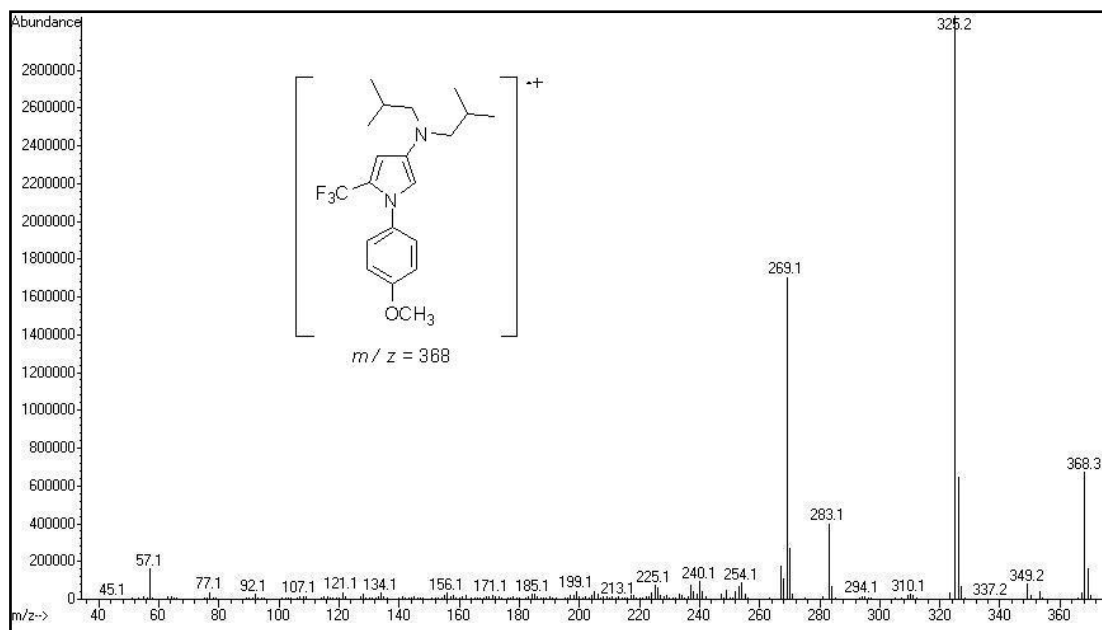


Figura 212 - Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 21g.

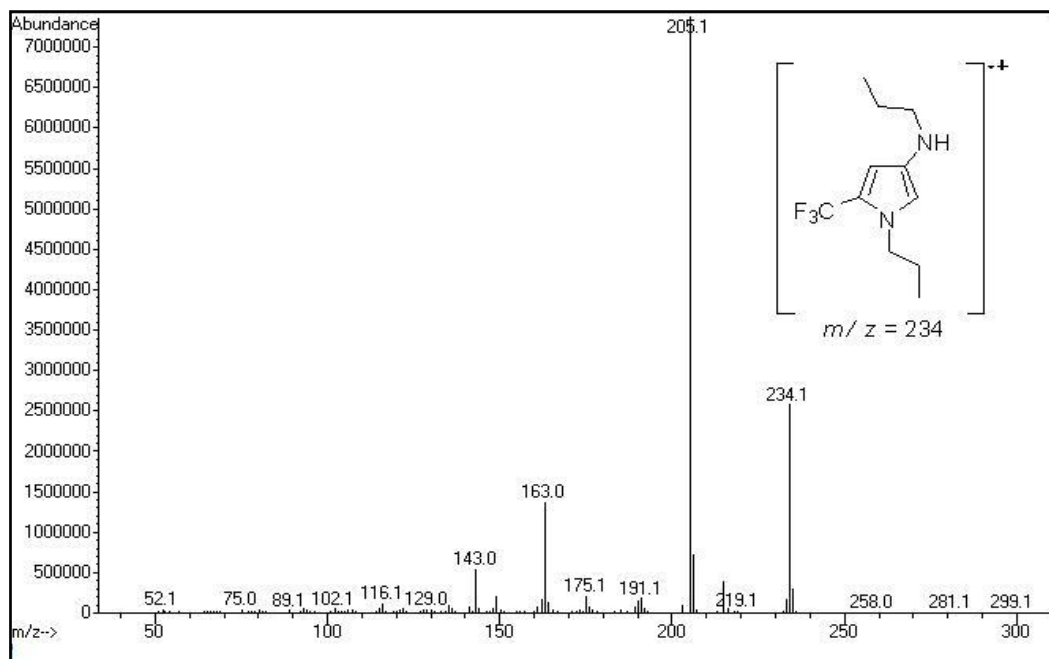


Figura 213 - Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 22m.

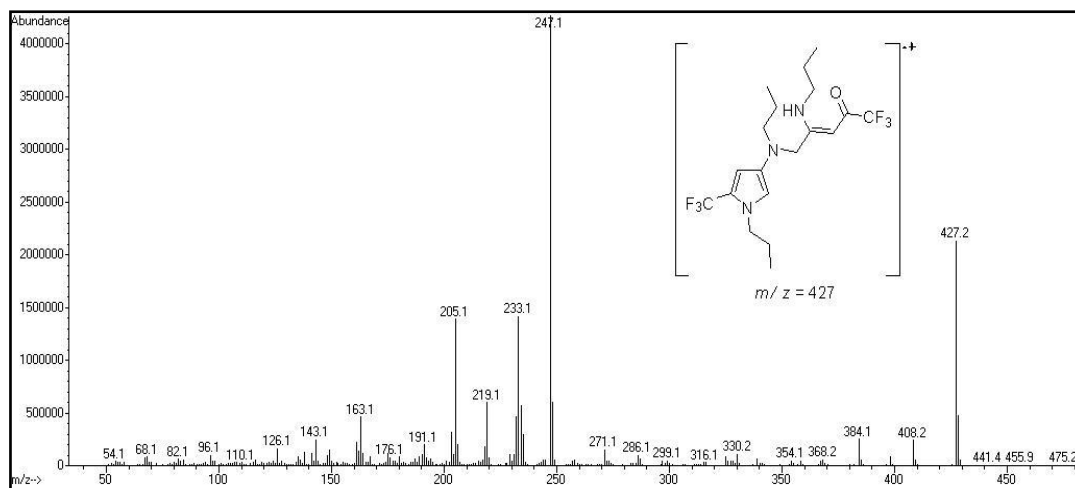


Figura 214 - Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 23m.

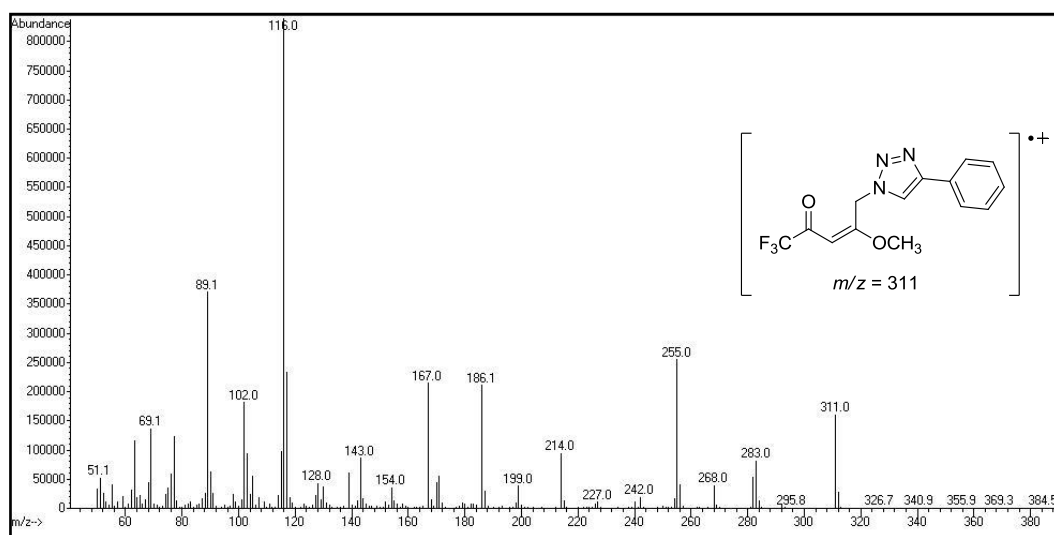


Figura 215 - Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 10.

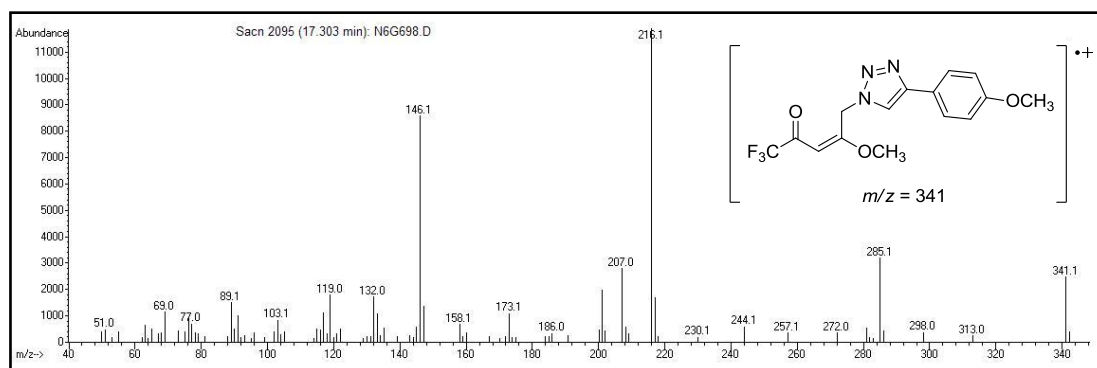


Figura 216: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 11.

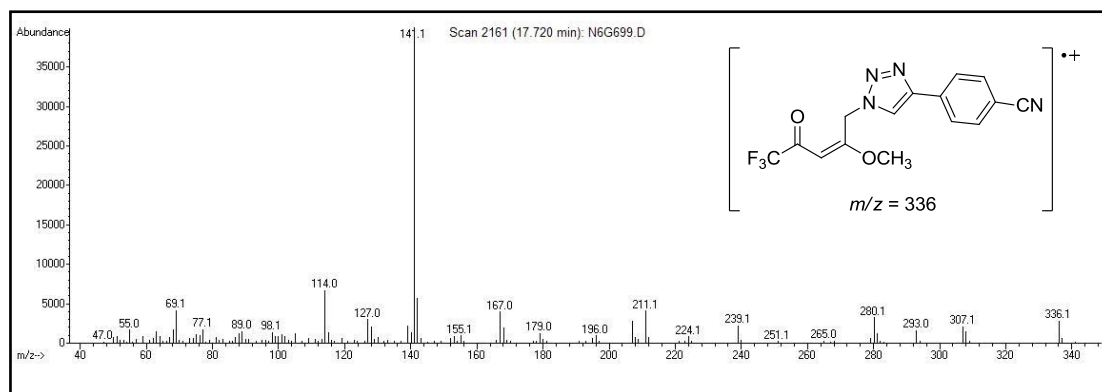


Figura 217: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 12.

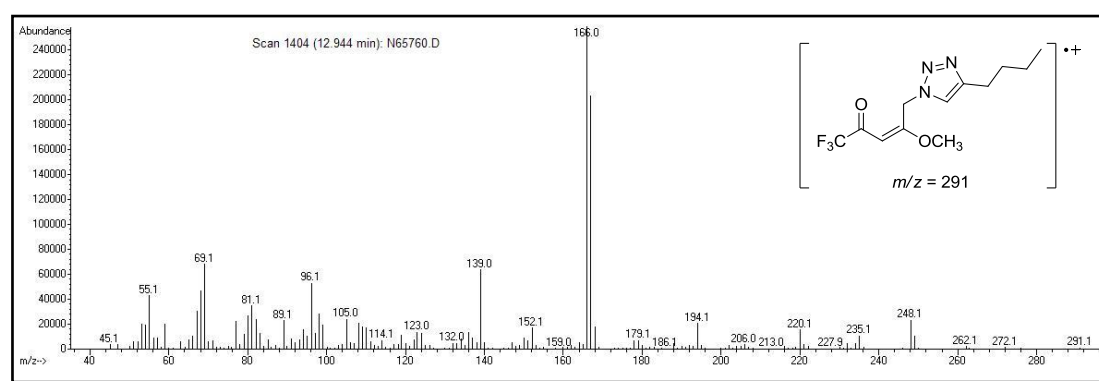


Figura 218: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 13.

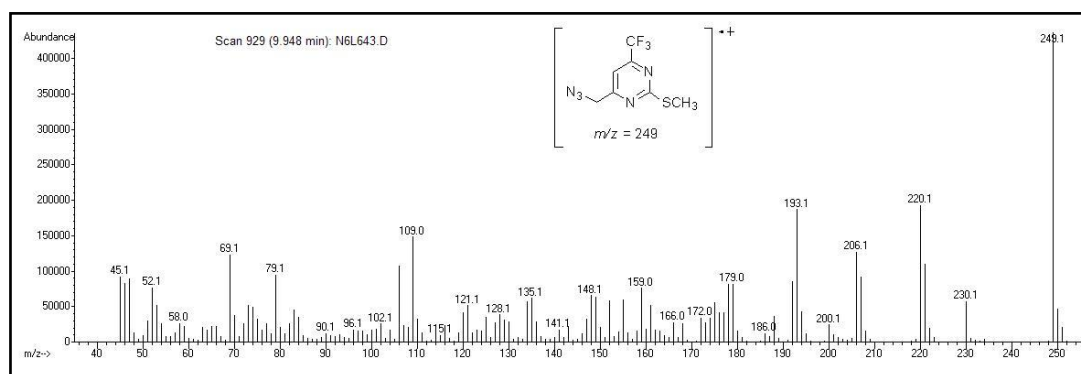


Figura 219: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 14.

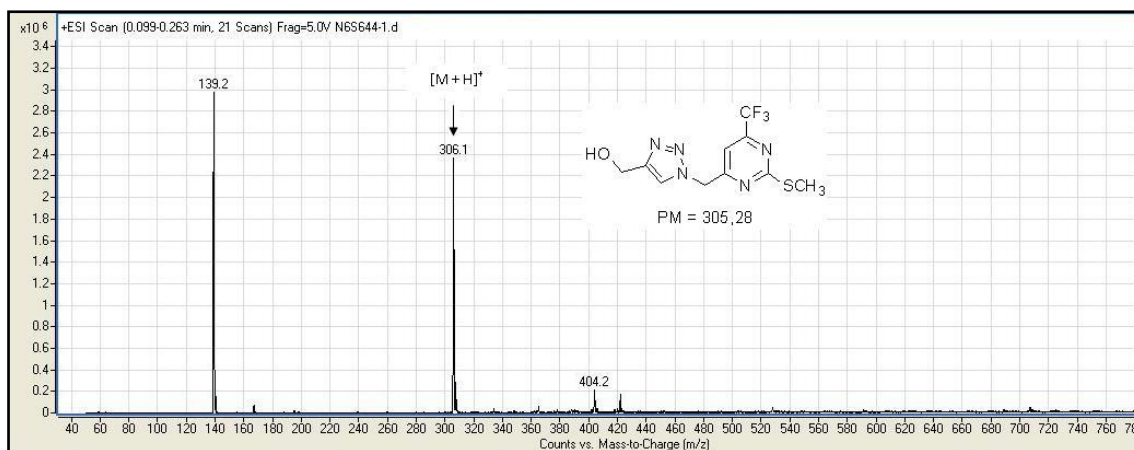


Figura 220: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 15.

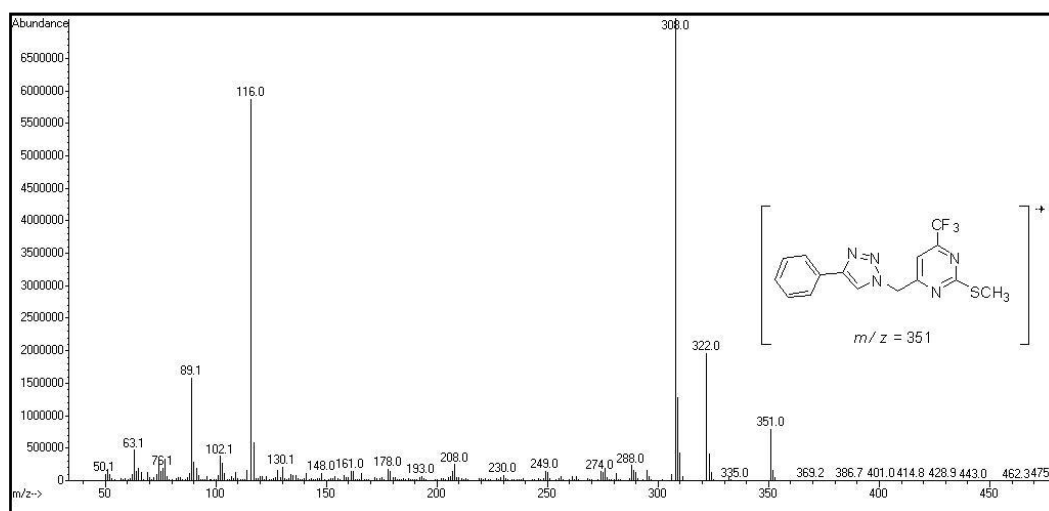


Figura 221 - Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 16.

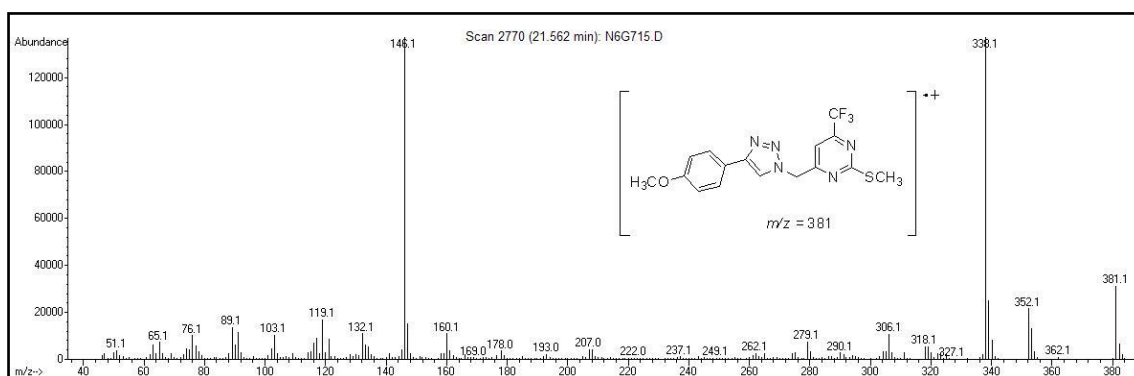


Figura 222: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 17.

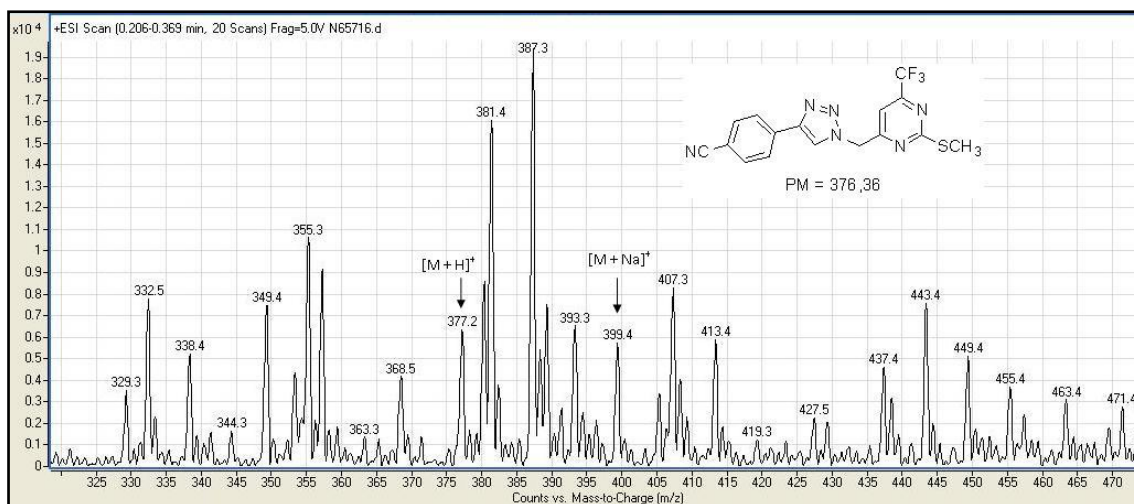


Figura 223: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 18.

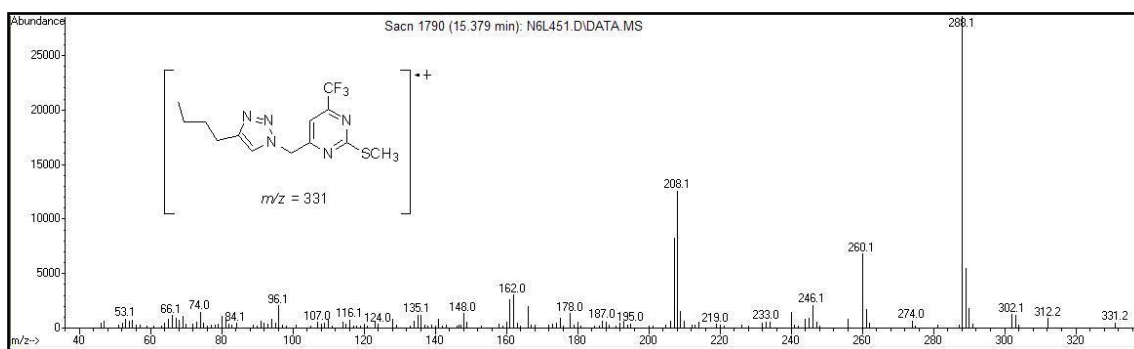


Figura 224: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 19.

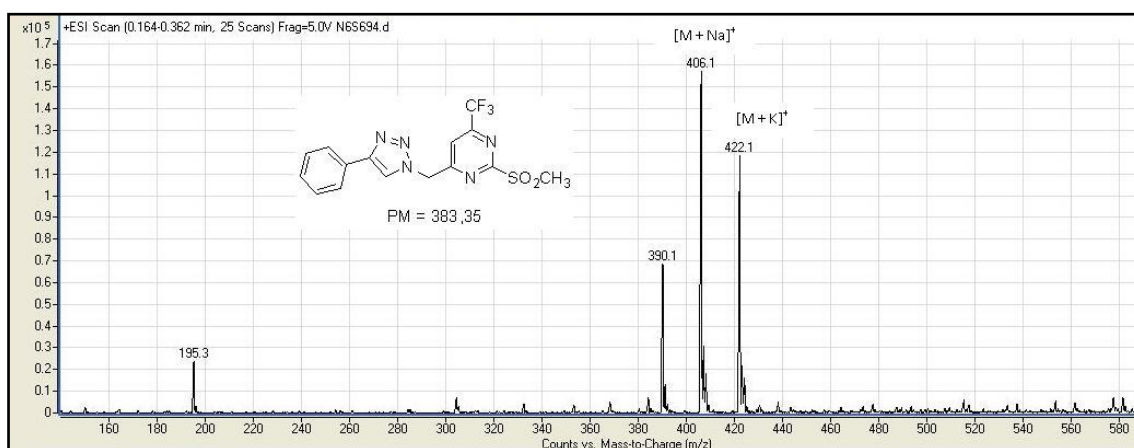


Figura 225: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 20.

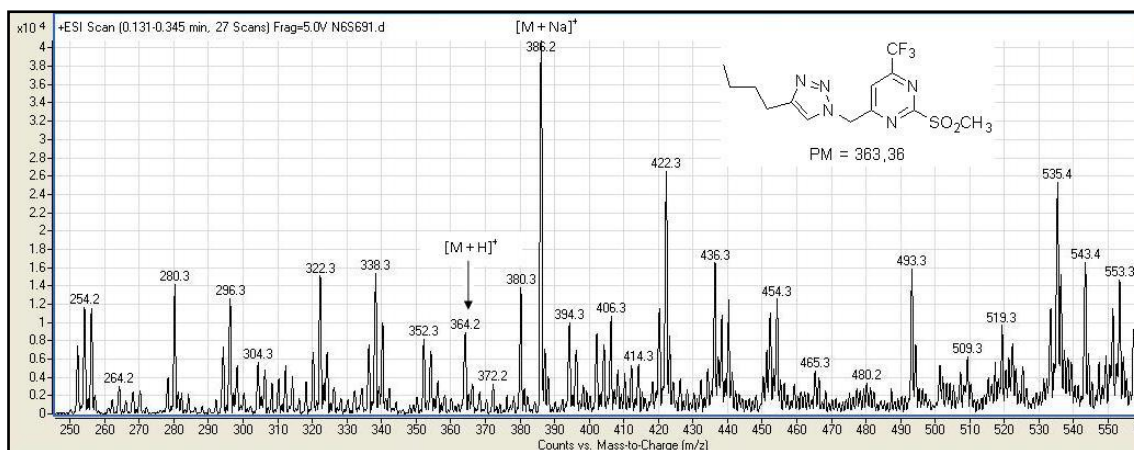


Figura 226: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 21.

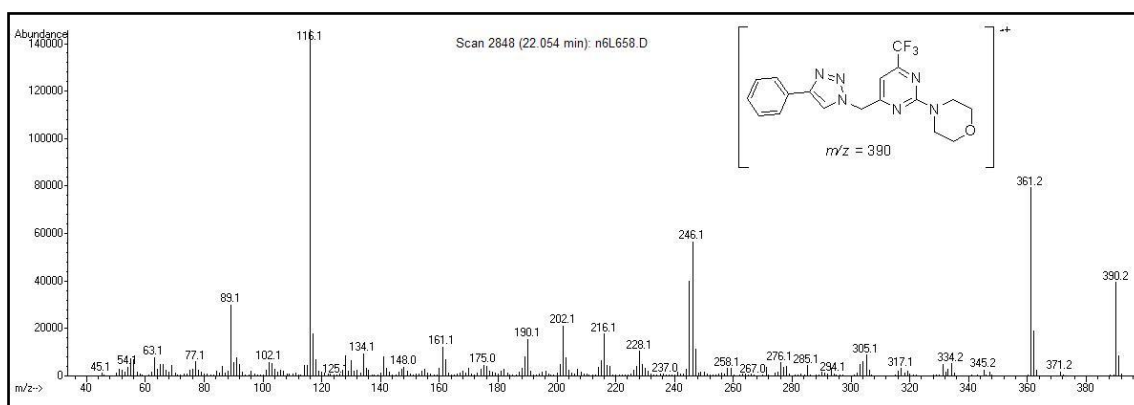


Figura 227: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 22b.

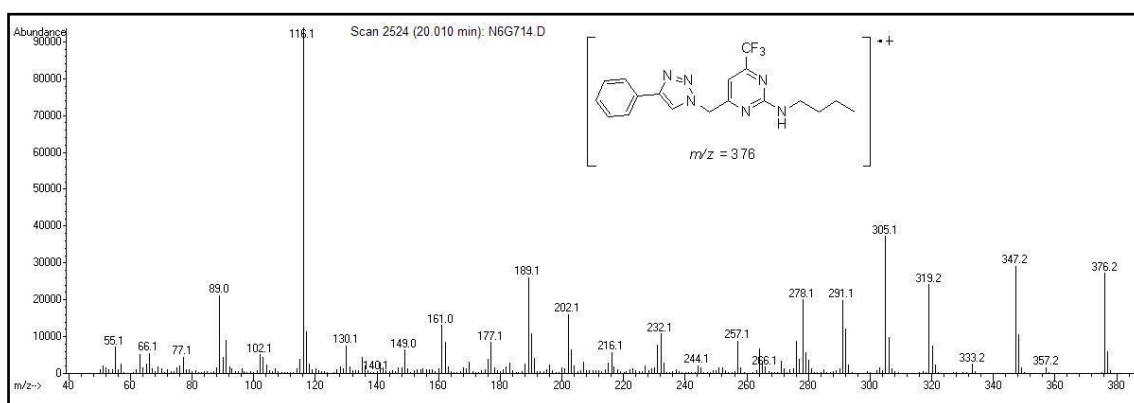


Figura 228: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 22h.

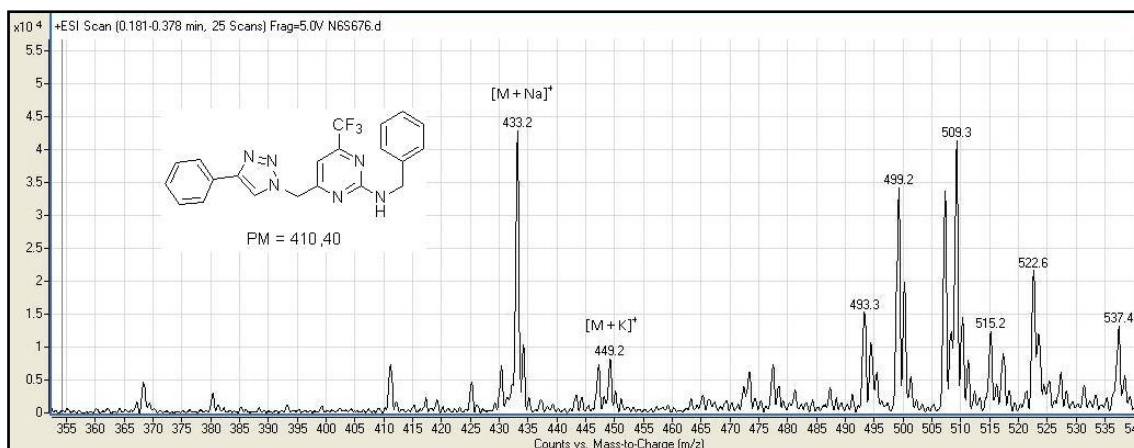


Figura 229: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 22k.

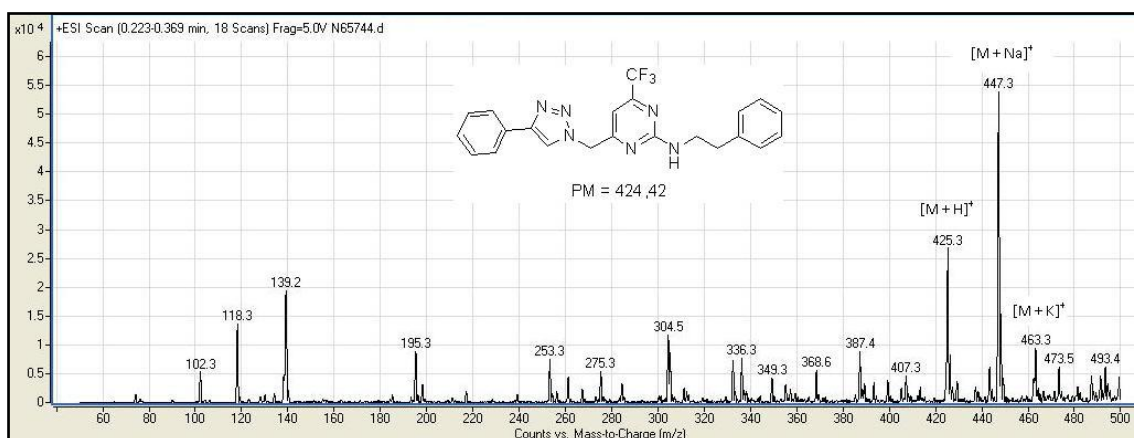


Figura 230: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 22i.

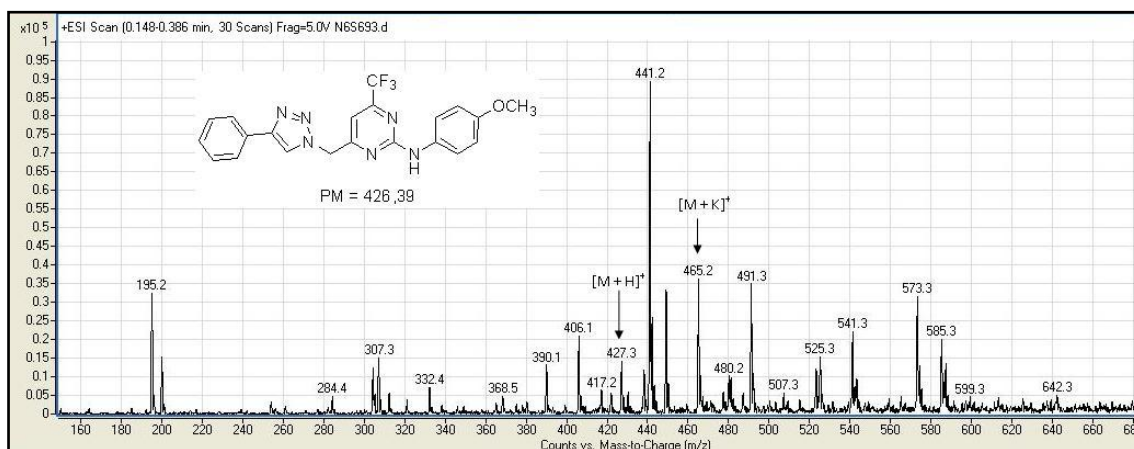


Figura 231: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 22s.

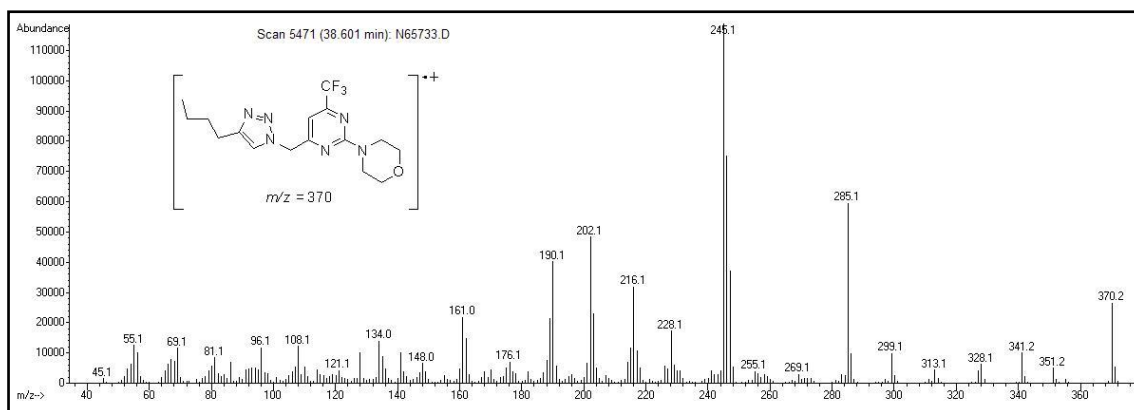


Figura 232: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 23b.

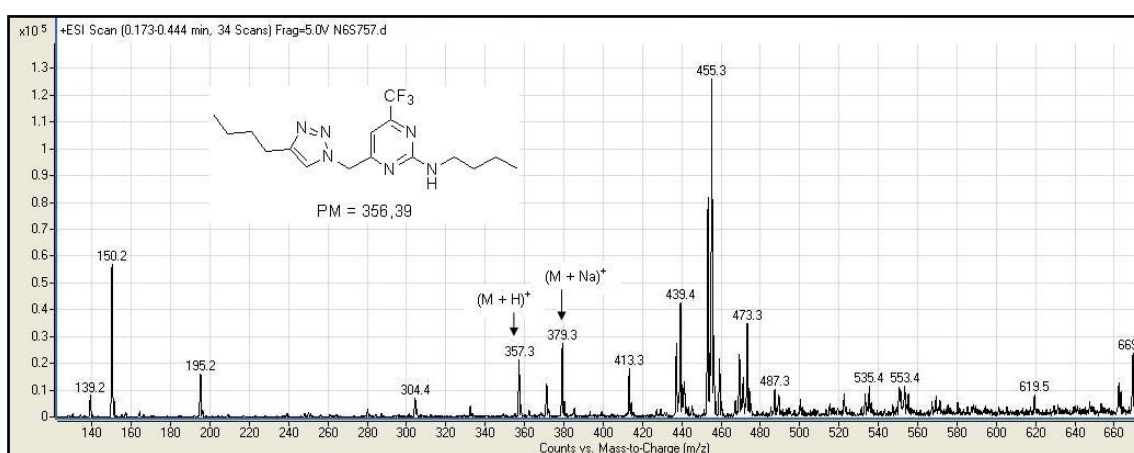


Figura 233: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 23h.

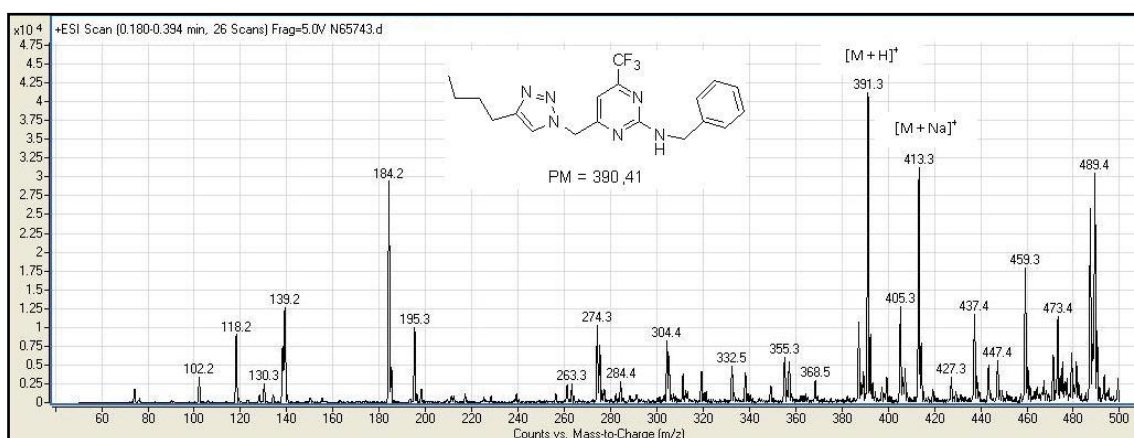


Figura 234: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 23k.

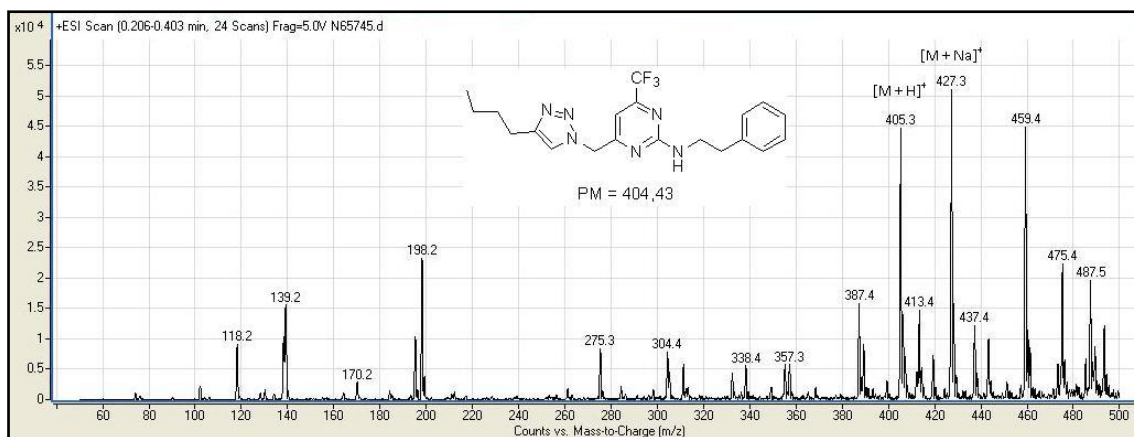


Figura 235: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 23i.

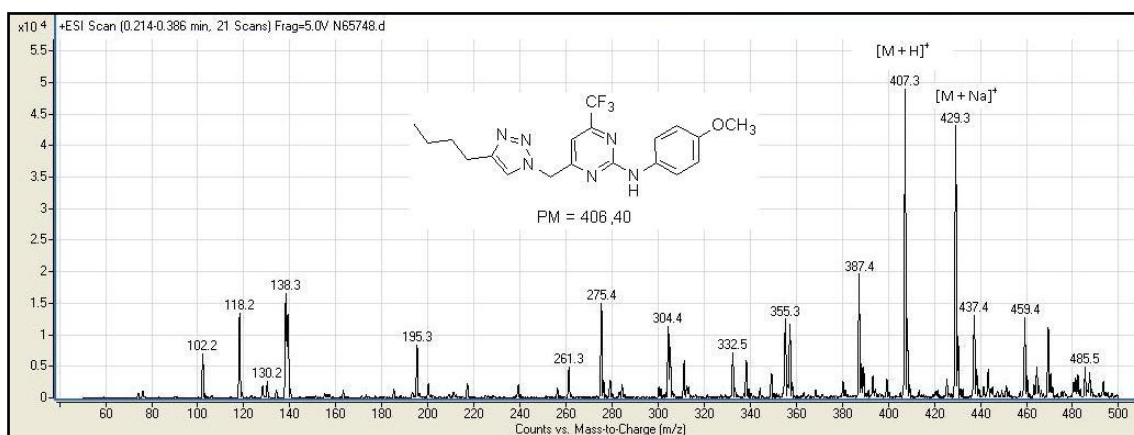


Figura 236: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 23s.

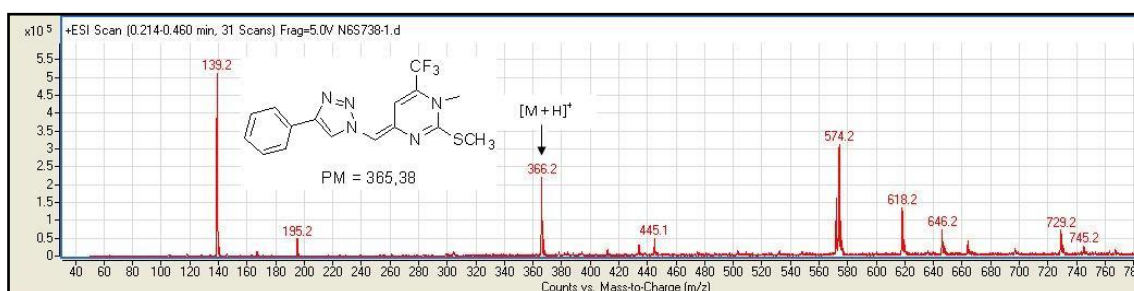


Figura 237: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 24.

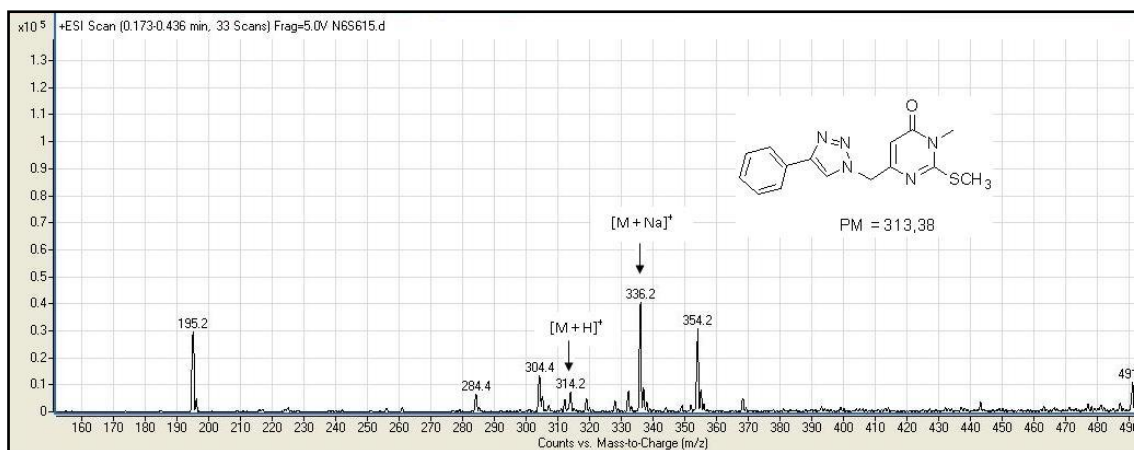


Figura 238: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 25.

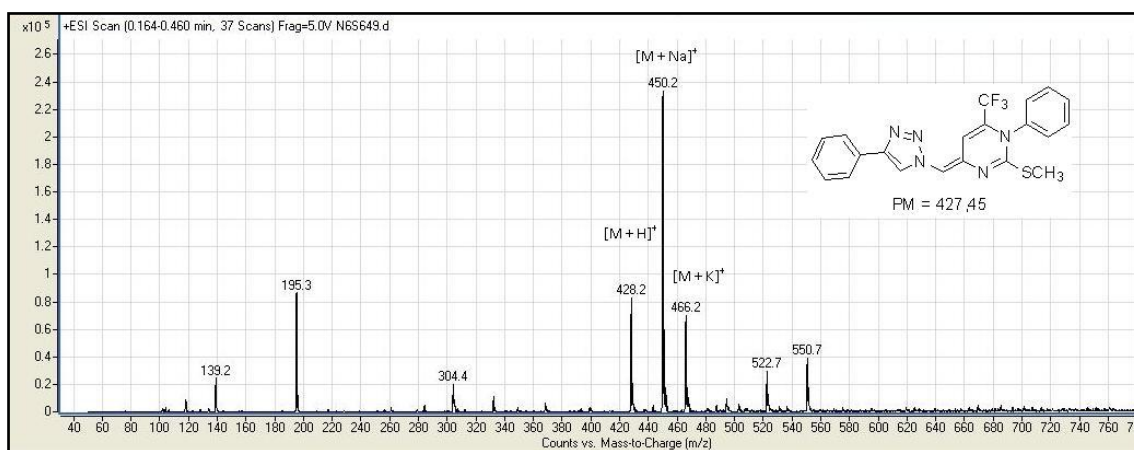


Figura 239: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 26.

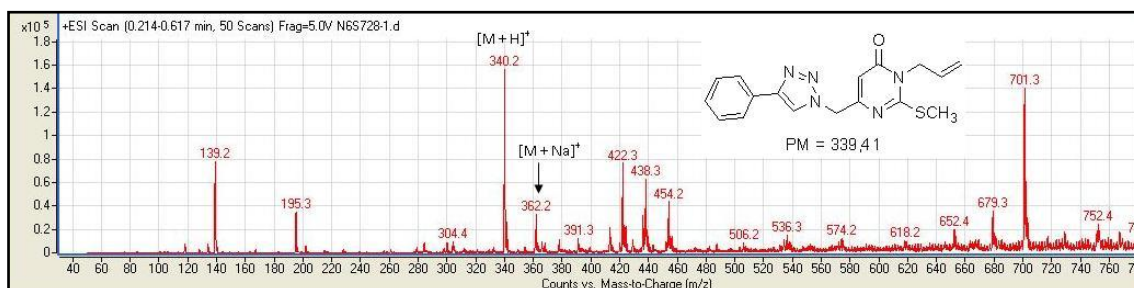


Figura 240: Espectro de massas (LC-ESI-MS/MS) do composto 27.

ANEXOS

Dados de Difração de Raios-X

Tabela 27: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto **10**

Identification code	10
Empirical formula	$C_{14}H_{12}F_3N_3O_2$
Formula weight	311.27
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P12/c
Unit cell dimensions	a = 13.7611(9) Å α = 90 deg. b = 10.2293(5) Å β = 100.154(4) deg. c = 10.3806(7) Å γ = 90 deg.
Volume	1438.35(15)
Z	4
Calculated density	1.437 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.124 mm ⁻¹
F(000)	640
Crystal size	0.72 x 0.44 x 0.21 mm
Theta range for data collection	2.5 to 27.15 deg.
Limiting indices	-17 ≤ h ≤ 17, -9 ≤ k ≤ 13, -12 ≤ l ≤ 13
Reflections collected/ unique	18135 / 3129 [R(int) = 0.0308]
Completeness to theta = 27.15	98.4%
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.9793 and 0.9314
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/ restraints/ parameters	3129 / 0 / 199
Goodness-of-fit on F ²	1.035
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.1195, wR2 = 0.2243
R indices (all data)	R1 = 0.0694, wR2 = 0.1904
Extinction coefficient	None
Largest diff. Peak and hole	0.329 and -0.399

Tabela 28: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto **25**

Identification code	25
Empirical formula	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ OS
Formula weight	313.39
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P12/c
Unit cell dimensions	a = 14.2875(6) Å α = 90 deg. b = 10.3215(4) Å β = 107.488(2) deg. c = 10.7811(4) Å γ = 90 deg.
Volume	1516.39(10)
Z	6
Calculated density	1.373 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.223 mm ⁻¹
F(000)	656
Crystal size	0.481 x 0.306 x 0.231 mm
Theta range for data collection	1.49 to 27.19 deg.
Limiting indices	-18 ≤ h ≤ 18, -13 ≤ k ≤ 13, -13 ≤ l ≤ 11
Reflections collected/ unique	21012 / 3366 [R(int) = 0.0212]
Completeness to theta = 27.19	99.9%
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.9964 and 0.9953
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/ restraints/ parameters	3366 / 0 / 199
Goodness-of-fit on F ²	1.028
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0542, wR2 = 0.1065
R indices (all data)	R1 = 0.0366, wR2 = 0.0946
Extinction coefficient	None
Largest diff. Peak and hole	0.254 and -0.199