



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

**SÍNTESE DE 4-TRIFLUORMETIL-2-ACETILAMINOPIRIMIDINAS E  
2-ACETILAMINO-4(3H)-PIRIMIDINONAS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**ADRIANA FERLA**

Santa Maria-RS, Brasil

2006

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**ADRIANA FERLA**

**SÍNTESE DE 4-TRIFLUORMETIL-2-ACETILAMINOPIRIMIDINAS E  
2-ACETILAMINO-4(3*H*)-PIRIMIDINONAS**

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

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

**SANTA MARIA**

**2006**

# TERMO DE APROVAÇÃO

ADRIANA FERLA

## SÍNTESE DE 4-TRIFLUORMETIL-2-ACETILAMINOPIRIMIDINAS E 2-ACETILAMINO-4(3*H*)-PIRIMIDINONAS

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção do Grau de Mestre em Química apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Maria – RS, pela seguinte banca examinadora:

---

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador / UFSM

---

Prof. Dr. Nilo Zanatta / UFSM

---

Prof. Dr. Alex F. C. Flores / UFSM.

Santa Maria, 20 de dezembro de 2006

Dedico este trabalho à minha família, em especial aos meus pais Bernardino e Nely que muitas vezes deixaram de realizar seus sonhos em função dos meus e ao meu irmão Bernardo, pelo incentivo e amor dedicado sempre. Ao meu noivo Luciano pelo amor e paciência nessas horas, dias e meses de espera, encontros e desencontros. A vocês amores da minha vida o meu muito obrigado.

## AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Helio Gauze Bonacorso pela orientação, incentivo, paciência e apoio durante todo o trabalho desenvolvido.

Aos colegas e amigos de laboratório nas pessoas de Cleber, Michelle, Rogério, Renata, Tatiana, Gisele, Liliane, Jussara, Everton, Ronan e Carolina pelo apoio, dedicação e amizade.

Aos colegas e amigos dos outros laboratórios integrantes do NUQUIMHE.

Em especial ao amigo Cleber pela companhia, paciência, amizade e colaboração na elaboração desta dissertação e as amigas Flávia e Caroline pela companhia e amizade ao longo deste período.

A todo o corpo docente da pós-graduação, em especial ao Prof. Dr. Nilo Zanatta, Prof<sup>a</sup> Dra. Ionara Irion Dacol e Prof. Dr. Alex F. C. Flores pelas sugestões e pela participação no desenvolvimento deste trabalho.

A coordenação do curso de Pós-Graduação em Química e aos funcionários: Ademir Sartori e secretária Valéria Velásquez.

Aos funcionários do RMN pelo esforço e paciência quando do desenvolvimento dos meus espectros.

Ao Departamento de Química, ao Setor de Química e a entidade financiadora CAPES.

A todos os amigos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Que eu tenha energia para mudar aquilo que pode ser mudado, a humildade e serenidade para aceitar aquilo que não pode ser mudado e a sabedoria de conseguir diferenciar os dois.

(Reinold Niebulk)

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	xi
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	xvii
<b>RESUMO</b>	xviii
<b>ABSTRACT</b>	xx
<b>1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	1
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	7
2.1 SÍNTESE DE 1,1,1-TRIALO-4-ALQUIL[HETEROARIL]-4-ALCOXI-3-ALQUEN-2-ONAS.....	7
2.2 SÍNTESE DE AMINOPYRIMIDINAS .....	12
2.2.1 Síntese de pirimidinas a partir de 1,1,1-trialo-4-alquil(aril)-3-alquen-2-onas.....	13
2.2.2 Síntese de pirimidinas a partir de outros 1,3-dieletrófilos.....	20
2.2.3 SÍNTESE DE PYRIMIDIN-4-(3 <i>H</i> )-ONAS.....	22
2.2.4 SÍNTESE DE 4-TRIFLUORMETIL-6-ALQUIL(ARIL)-PYRIMIDINAS <i>N</i> <sup>1</sup> -ÓXIDO.....	26
<b>3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	28
3.1 APRESENTAÇÃO E NUMERAÇÃO DOS COMPOSTOS .....	29
3.1.1 Numeração dos Compostos .....	29



3.1.2	Nomenclatura dos Compostos .....	30
3.2	SÍNTESE DE ACETAIS .....	32
3.3	SÍNTESE DE 1,1,1-TRIALO-4-METOXI-3-ALQUEN-2-ONAS <b>4a-p</b> , <b>5a-g</b> .....	33
3.4	REAÇÃO DE CICLOCONDENSAÇÃO DE 1,1,1-TRIALO-4- ALQUIL(ARIL)-4-METOXI-3-ALQUEN-2-ONAS COM 1- ACETILGUANIDINA .....	34
3.4.1	Reação de Ciclocondensação de 1,1,1-trifluor-4-alquil(aril)-3-alquen- 2-onas <b>4a-p</b> com 1-acetilguanidina .....	35
3.4.1.1	Purificação dos Compostos <b>6a-p</b> .....	37
3.4.1.2	Identificação Espectroscópica dos Compostos <b>6a-p</b> .....	39
3.4.1.2.1	RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H}.....	39
3.4.1.2.2	Espectroscopia de Massas.....	48
3.4.1.3	Mecanismo Proposto para a Obtenção de 4-trifluormetil-6-alquil(aril)- 2-acetilamonopirimidinas <b>6a-p</b> .....	49
3.4.2	Síntese de 4-trifluormetil-6(4-cloro-3-nitrofenil)-2- acetilaminopirimidina.....	50
3.4.3	Síntese de 4-trifluormetil-6-alquil(aril)-2- aminopirimidina.....	54
3.4.3.1	RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H}.....	56
3.4.3.1	Espectroscopia de Massas.....	60
3.4.4	Síntese de 4-trifluormetil-6-alquil(aril)-2-aminopirimidina <i>N</i> <sup>1</sup> - óxido.....	61
3.4.5	Reação de Ciclocondensação de 1,1,1-tricloro-4-alquil(aril)-4-metoxi- 3-alquen-2-onas <b>5a-g</b> com 1-acetilguanidina .....	67

3.4.5.1	Purificação dos Compostos <b>7a-g</b> .....	69
3.4.5.2	Identificação Espectroscópica dos Compostos <b>7a-g</b> .....	70
3.4.5.2.1	RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H}.....	70
3.4.5.2.2	Espectroscopia de Massas.....	74
3.4.5.3	Mecanismo Proposto para a Obtenção de 6-alkil(aril)-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona <b>7a-g</b> .....	76
3.4.6	Síntese de 6-aryl-2-amino-4-(3 <i>H</i> )-pirimidinona.....	77
3.4.7	Considerações Gerais sobre a Síntese de Acetilaminopirimidinas e Acetilaminopirimidinonas.....	83
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>86</b>
4.1	REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS .....	86
4.1.1	Reagentes.....	86
4.1.2	Solventes .....	86
4.2	APARELHOS UTILIZADOS .....	87
4.2.1	Espectroscopia de RMN .....	88
4.2.2	Ponto de Fusão .....	88
4.2.3	Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS.....	88
4.2.4	Análise Elementar.....	88

4.3	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS SINTÉTICOS.....	89
4.3.1	Síntese de Acetais <b>3b-p</b> .....	89
4.3.2	Síntese das 1,1,1-trialometil-4-alquil(aril)-4-metoxi-3-alquen-2-ona <b>4a-p, 5a-g</b> .....	89
4.3.3	Síntese de 6-alquil(aril)-4-trifluormetil-2-acetilaminopirimidinas <b>6a-p</b> .....	90
4.3.4	Síntese de 6-alquil(aril)-4(3 <i>H</i> )-2-acetilaminopirimidinas <b>7a-g</b> .....	90
4.3.5	Síntese de 4-trifluormetil-6-alquil(aril)-2-aminopirimidinas <b>8a,b, 8e, 8g</b> e 6-alquil(aril)-2-amino-4(3 <i>H</i> )pirimidinonas <b>9b, 9e, 9g</b> .....	91
4.3.6	Síntese de 4-trifluormetil-2-acetilamino-6(4-cloro-3-nitrofenil)-pirimidina <b>10e</b> .....	92
4.3.7	Síntese de 6-alquil(aril)-4-trifluormetil pirimidinas <i>N</i> <sup>1</sup> -óxido <b>11a,b</b> .....	92
4.3.8	Acetilação de 4-trifluormetil-6-fenil-2-aminopirimidina <b>8b</b> .....	92
4.3.9	Acetilação de 4-trifluormetil-6-fenil-2-aminopirimidina <b>9b</b> .....	92
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	93
<b>6</b>	<b>ANEXO I</b> .....	94
<b>7</b>	<b>ANEXO II</b> .....	122

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 01</b>	– Exemplos de pirimidinas com atividade biológica.....	2
<b>Figura 02</b>	– Exemplos de pirimidinonas com atividade biológica.....	3
<b>Figura 03</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz do composto 4-trifluormetil-6-fenil-2-acetilaminopirimidina <b>6b</b> , registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	39
<b>Figura 04</b>	– Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-6-fenil-2-acetilaminopirimidina <b>6b</b> , registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	41
<b>Figura 05</b>	– Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-fenil-2-acetilaminopirimidina <b>6b</b> .....	49
<b>Figura 06</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz do composto 4-trifluormetil-6-(4-cloro-3-nitrofenil)-2-acetilaminopirimidina <b>10e</b> , registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	52
<b>Figura 07</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 200 MHz do composto 4-trifluormetil-6-(4-cloro-3-nitrofenil)-2-acetilaminopirimidina <b>10e</b> , registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	53
<b>Figura 08</b>	– Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-(4-cloro-3-nitrofenil)-2-acetilaminopirimidina <b>10e</b> .....	55
<b>Figura 09</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz do composto 4-trifluormetil-6-fenil-2-aminopirimidina <b>8b</b> , registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	57
<b>Figura 10</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 200 MHz do composto 4-trifluormetil-6-fenil-2-aminopirimidina <b>8b</b> , registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	58
<b>Figura 11</b>	– Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-fenil-2-acetilaminopirimidina <b>8b</b> .....	61
<b>Figura 12</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz do composto 4-trifluormetil-6-fenil-2-aminopirimidina- $N^7$ -óxido <b>11b</b> , registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	64
<b>Figura 13</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-6-fenil-2-aminopirimidina- $N^7$ -óxido <b>11b</b> , registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	65

<b>Figura 14</b> –	Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-fenil-2-aminopirimidina- <i>N</i> <sup>1</sup> -óxido <b>11b</b> .....	67
<b>Figura 15</b> –	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200 MHz do composto 6-fenil-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona <b>7b</b> , registrado em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	70
<b>Figura 16</b> –	Espectro de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 200 MHz do composto 6-fenil-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona <b>7b</b> , registrado em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	71
<b>Figura 17</b> –	Espectro de Massas do composto 6-fenil-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona <b>7b</b> .....	75
<b>Figura 18</b> –	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200 MHz do composto 6-fenil-2-amino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona <b>9b</b> , registrado em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	80
<b>Figura 19</b> –	Espectro de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 200 MHz do composto 6-fenil-2-amino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona <b>9b</b> , registrado em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	81
<b>Figura 20</b> –	Espectro de Massas do composto 6-fenil-2-amino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona <b>9b</b> .....	83
<b>Figura 21</b> –	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 200 MHz do composto 4-trifluormetil-6-metil-2-acetilaminopirimidina <b>6a</b> registrado em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	95
<b>Figura 22</b> –	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-6-(4-metilfenil)-2-acetilaminopirimidina <b>6c</b> registrado em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	96
<b>Figura 23</b> –	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-6-(4-fluorfenil)-2-acetilaminopirimidina <b>6d</b> registrado em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	97
<b>Figura 24</b> –	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-6-(4-clorofenil)-2-acetilaminopirimidina <b>6e</b> registrado em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	98
<b>Figura 25</b> –	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-6-(4-bromofenil)-2-acetilaminopirimidina <b>6f</b> registrado em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	99
<b>Figura 26</b> –	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-6-(4-metoxifenil)-2-acetilaminopirimidina <b>6g</b> registrado em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	100

<b>Figura 27</b> –	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-6-(4-nitrofenil)-2-acetilaminopirimidina <b>6h</b> registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	101
<b>Figura 28</b> –	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-5-metil-6-(4-clorofenil)-2-acetilaminopirimidina <b>6i</b> registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	102
<b>Figura 29</b> –	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-5-metil-6-(4-metoxifenil)-2-acetilaminopirimidina <b>6j</b> registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	103
<b>Figura 30</b> –	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-6-(bifenil)-2-acetilaminopirimidina <b>6k</b> registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	104
<b>Figura 31</b> –	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-6-(4-naftil)-2-acetilaminopirimidina <b>6l</b> registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	105
<b>Figura 32</b> –	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-6-(tienil)-2-acetilaminopirimidina <b>6m</b> registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	106
<b>Figura 33</b> –	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-6-(4-furil)-2-acetilaminopirimidina <b>6n</b> registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	107
<b>Figura 34</b> –	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2-acetilaminopirimidina <b>6o</b> registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	108
<b>Figura 35</b> –	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-6,7,8,9-tetraidro-5H-ciclohepta[ <i>d</i> ]-2-acetilaminopirimidina <b>6p</b> registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	109
<b>Figura 36</b> –	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz e RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 200 MHz do composto 6-metil-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona <b>7a</b> registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	110
<b>Figura 37</b> –	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz e RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 200 MHz do composto 6-(4-metilfenil)-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona <b>7c</b> registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	111
<b>Figura 38</b> –	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz e RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 200 MHz do composto 6-(4-fluorfenil)-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona <b>7d</b> registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	112

<b>Figura 39</b> –	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz e RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 200 MHz do composto 6-(4-clorofenil)-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona <b>7e</b> registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	113
<b>Figura 40</b> –	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz e RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 200 MHz do composto 6-(4-bromofenil)-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona <b>7f</b> registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	114
<b>Figura 41</b> –	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz e RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 200 MHz do composto 6-(4-metoxifenil)-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona <b>7g</b> registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	115
<b>Figura 42</b> –	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-6-metil-2-aminopirimidina <b>8a</b> registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	116
<b>Figura 43</b> –	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-6-(4-clorofenil)-2-aminopirimidina <b>8e</b> registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	117
<b>Figura 44</b> –	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 400 MHz do composto 4-trifluormetil-6-(4-metoxifenil)-2-aminopirimidina <b>8g</b> registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	118
<b>Figura 45</b> –	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz e RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 200 MHz do composto 6-(4-clorofenil)-2-amino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona <b>9e</b> registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	119
<b>Figura 46</b> –	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz e RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 200 MHz do composto 6-(4-metoxifenil)-2-amino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona <b>9g</b> registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	120
<b>Figura 47</b> –	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200 MHz e $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 200 MHz do composto 4-trifluormetil-6-metil-2-aminopirimidina- <i>N</i> <sup>7</sup> -óxido <b>11a</b> registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .....	121
<b>Figura 48</b> –	Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-metil-2-acetilaminopirimidina <b>6a</b> .....	122
<b>Figura 49</b> –	Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-(4-metilfenil)-2-acetilaminopirimidina <b>6c</b> .....	123
<b>Figura 50</b> –	Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-(4-fluorfenil)-2-acetilaminopirimidina <b>6d</b> .....	124
<b>Figura 51</b> –	Espectro de Massas do composto (a) 4-trifluormetil-6-(4-clorofenil)-2-acetilaminopirimidina <b>6e</b> .....	124

<b>Figura 52</b> –	Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-(4-bromofenil)-2-acetilaminopirimidina <b>6f</b> .....	125
<b>Figura 53</b> –	Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-(4-metoxifenil)-2-acetilaminopirimidina <b>6g</b> .....	125
<b>Figura 54</b> –	Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-(4-nitrofenil)-2-acetilaminopirimidina <b>6h</b> .....	126
<b>Figura 55</b> –	Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-5-metil-6-(4-clorofenil)-2-acetilaminopirimidina <b>6i</b> .....	126
<b>Figura 56</b> –	Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-5-metil-6-(4-metoxifenil)-2-acetilaminopirimidina <b>6j</b> .....	127
<b>Figura 57</b> –	Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-(bifenil)-2-acetilaminopirimidina <b>6k</b> .....	127
<b>Figura 58</b> –	Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-5-metil-6-(naftil)-2-acetilaminopirimidina <b>6l</b> .....	128
<b>Figura 59</b> –	Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-(2-tienil)-2-acetilaminopirimidina <b>6m</b> .....	128
<b>Figura 60</b> –	Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-(2-furil)-2-acetilaminopirimidina <b>6n</b> .....	129
<b>Figura 61</b> –	Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-5,6,7,8-tetrahidro-2-acetilaminopirimidina <b>6o</b> .....	129
<b>Figura 62</b> –	Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6,7,8,9-tetraidro-5 <i>H</i> -ciclohepta[ <i>d</i> ]-2-acetilaminopirimidina <b>6p</b> .....	130
<b>Figura 63</b> –	Espectro de Massas do composto 6-metil-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona <b>7a</b> .....	130
<b>Figura 64</b> –	Espectro de Massas do composto 6-(4-metilfenil)-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona <b>7c</b> .....	131
<b>Figura 65</b> –	Espectro de Massas do composto 6-(4-fluorfenil)-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona <b>7d</b> .....	131
<b>Figura 66</b> –	Espectro de Massas do composto 6-(4-clorofenil)-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona <b>7e</b> .....	132
<b>Figura 67</b> –	Espectro de Massas do composto 6-(4-bromofenil)-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona <b>7f</b> .....	132



<b>Figura 68</b> –	Espectro de Massas do composto 6-(4-metoxifenil)-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona <b>7g</b> .....	133
<b>Figura 69</b> –	Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-metil-2-aminopirimidina <b>8a</b> .....	133
<b>Figura 70</b> –	Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-(4-clorofenil)-2-aminopirimidina <b>8e</b> .....	134
<b>Figura 71</b> –	Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-(4-metoxifenil)-2-aminopirimidina <b>8g</b> .....	134
<b>Figura 72</b> –	Espectro de Massas do composto 6-(4-clorofenil)-2-aminopirimidin-4-ona <b>9e</b> .....	135
<b>Figura 73</b> –	Espectro de Massas do composto 6-(4-metoxifenil)-2-aminopirimidin-4-ona <b>9g</b> .....	135
<b>Figura 74</b> –	Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-metil-2-amino pirimidina <i>N</i> <sup>1</sup> -óxido <b>11a</b> .....	136

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01</b>	Nomenclatura dos compostos <b>1-11</b> .....	30
<b>Tabela 02</b>	Otimização de síntese de 4-trifluormetil-6-fenil-2-acetilaminopirimidina <b>6b</b> .....	36
<b>Tabela 03</b>	Propriedades físicas, rendimentos, fórmula molecular e análise elemental dos compostos <b>6a-p</b> .....	37
<b>Tabela 04</b>	Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ dos compostos <b>6a-p</b> .....	42
<b>Tabela 05</b>	Propriedades físicas, rendimento, fórmula molecular e análise elemental do composto <b>10e</b> .....	52
<b>Tabela 06</b>	Propriedades físicas, rendimentos, fórmula molecular e análise elemental dos compostos <b>8a,b,e,g</b> .....	56
<b>Tabela 07</b>	Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ dos compostos <b>8a,b,e,g</b> .....	59
<b>Tabela 08</b>	Condições reacionais de síntese de 4-trifluormetil-6-fenil-2-aminopirimidina- $N^7$ -óxido <b>11b</b> .....	62
<b>Tabela 09</b>	Propriedades físicas, rendimentos, fórmula molecular e análise elemental dos compostos..... <b>11a,b</b>	63
<b>Tabela 10</b>	Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ dos compostos <b>11a,b</b> .....	66
<b>Tabela 11</b>	Propriedades físicas, rendimentos, fórmula molecular e análise elemental dos compostos <b>7a-g</b> .....	69
<b>Tabela 12</b>	Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ dos compostos <b>7a-g</b> .....	72
<b>Tabela 13</b>	Propriedades físicas, rendimentos, fórmula molecular e análise elemental do composto <b>9b,e,g</b> .....	79
<b>Tabela 14</b>	Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ dos compostos <b>9b,e,g</b> .....	82

## RESUMO

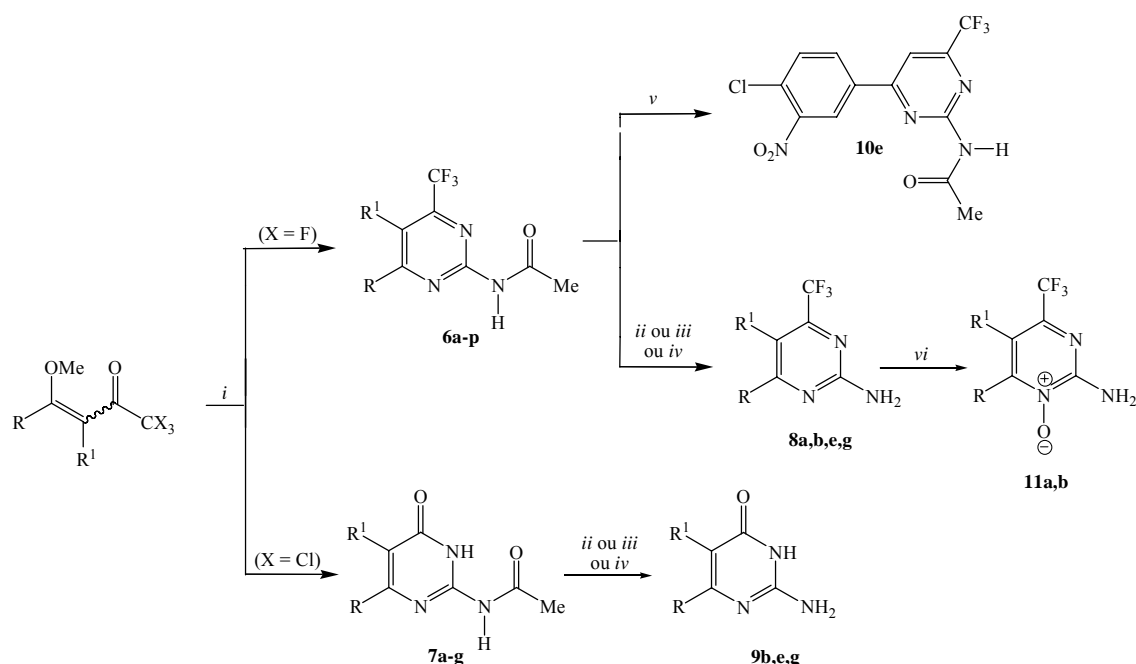
### SÍNTESE DE 4-TRIFLUORMETIL-2-ACETILAMINOPIRIMIDINAS E 2-ACETILAMINO-4(3H)-PIRIMIDINONAS

**Autora: Adriana Ferla**

**Orientador: Helio Gauze Bonacorso**

A presente dissertação descreve a síntese de uma série de 4-trifluormetil-6-alkil(aril)-2-acetilaminopirimidinas (**6**) e 6-alkil(aril)-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinonas (**7**) a partir de reações de ciclocondensação das cetonas **4**, **5** com 1-acetilguanidina, como também reações visando a obtenção de derivados. (Esquema I)

#### Esquema I:



R = alquil, aril, heteroaril  
R<sup>1</sup> = H, alquil  
R - R<sup>1</sup> = cicloalquil  
X = F, Cl

i: NH<sub>2</sub>CNNHCOMe, CH<sub>3</sub>CN, 24hs, refluxo (**6a-n**);

NH<sub>2</sub>CNNHCOMe, *i*-PrOH, 24hs, refluxo (**6o-p**).

ii: Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> · 9H<sub>2</sub>O, MeOH, 40°C, 24h.

iii: EtOH, HCl, 100°C, 20h.

iv: EtOH, H<sub>2</sub>O, NaOH 1N, 100°C, 20h.

v: HNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, -5-0°C, 1h.

vi: m-CPBA, CHCl<sub>3</sub>, 24-48hs, t.a.

1-11	a	b	c	d	e	f	g
R	Me	Ph	4-MePh	4-FPh	4-ClPh	4-BrPh	4-OMePh
R <sup>1</sup>	H	H	H	H	H	H	H

1-11	h	i	j	k	l
R	4-NO <sub>2</sub> Ph	4-ClPh	4-OMePh	4-Bifenil	1-Naftil
R <sup>1</sup>	H	Me	Me	H	H

1-11	m	n	o	p
R	2-Tienil	2-Furil	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -
R <sup>1</sup>	H	H		

As reações de ciclocondensação empregando 1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-buten-2-onas **4** e 1-acetilguanidina, e 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-buten-2-onas **5** e 1-acetilguanidina, em relação molar de 1:1, foram realizadas sob refluxo de acetonitrila por 24 horas, levando a formação de 4-trifluormetil-6-alquil(aril)-2-acetilaminopirimidinas **6**, com rendimentos de 35-85% e 6-alquil(aril)-2-acetilamino-4(3*H*)-pirimidinona **7** por uma reação tipo halofórmica com eliminação de  $\text{CHCl}_3$ , com rendimentos de 31-80%.

A reação de nitração de 4-trifluormetil-6-alquil(aril)-2-acetilaminopirimidinas **6** com ácido nítrico em ácido sulfúrico por 1 hora, a temperatura de  $-5-0^\circ\text{C}$ , levou a nitração do anel fenílico substituinte com rendimento de 75% e não de uma nitropirimidina.

Numa etapa subsequente, demonstra-se a hidrólise das 4-trifluormetil-6-alquil(aril)-2-acetilaminopirimidinas **6** e 6-aril-2-acetilamino-4(3*H*)-pirimidinonas **7** para obtenção de 4-trifluormetil-6-alquil(aril)-2-aminopirimidinas **8** e 6-aril-2-amino-4(3*H*)-pirimidinonas **9**, a partir da reação com  $\text{HCl}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  com bons rendimentos (58 - 92%).

A síntese de pirimidinas *N*<sup>1</sup>-óxido derivadas **11**, a partir das 4-trifluormetil-6-alquil(aril)-2-aminopirimidinas **8** com *m*-CPBA levaram a obtenção de 4-trifluormetil-6-alquil(aril)-2-aminopirimidinas *N*<sup>1</sup>-óxido com baixos rendimentos (12 - 52%).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA  
SANTA MARIA, DEZEMBRO-2006

## ABSTRACT

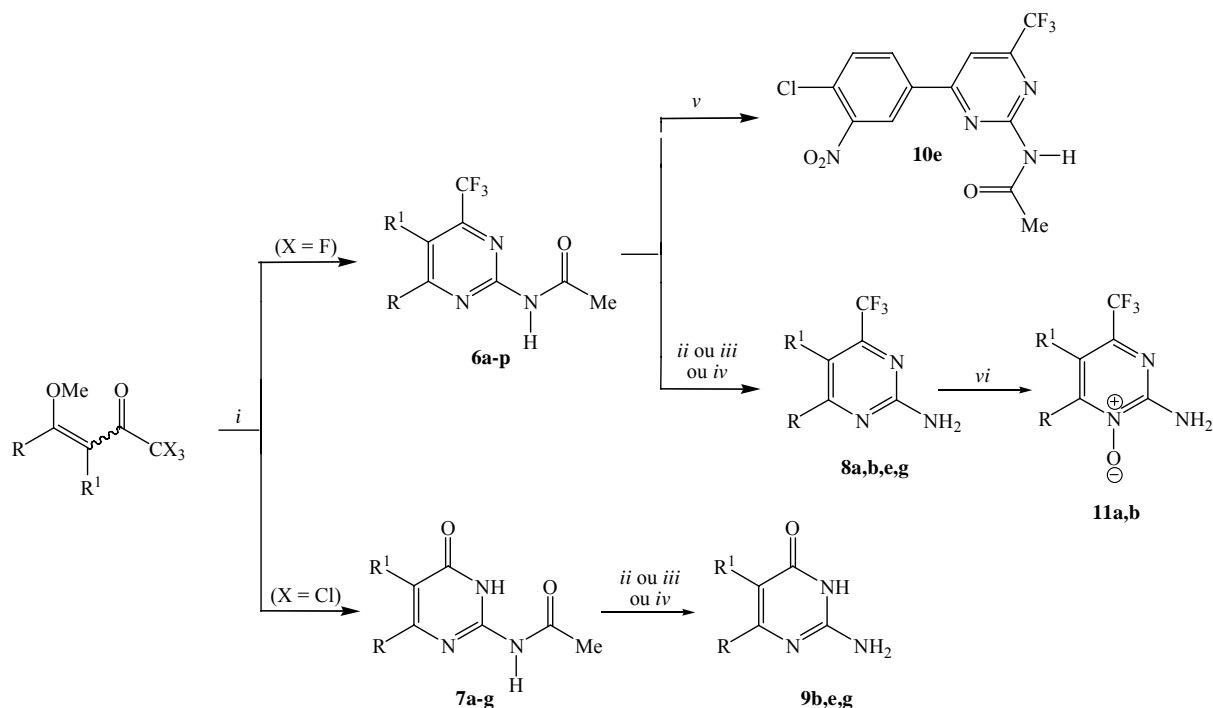
### SYNTHESIS OF 4-TRIFLUOROMETHYL-2-ACETYLAMINOPYRIMIDINES E 2-ACETYLAMINO-4-(3*H*)-PYRIMIDINONES

**Author: Adriana Ferla**

**Advisor: Helio Gauze Bonacorso**

This work describes the synthesis of a series of 4-trifluoromethyl-6-alkyl(aryl)-2-acetylamino-pyrimidines **6** and 6-alkyl(aryl)-2-acetylamino-4(3*H*)-pyrimidinones **7** from the cyclocondensation reactions of ketones **4**, **5** and 1-acetylguanidine as well as reaction leading to obtaining derivatives there of. (Scheme I)

#### Scheme I:



R = alkyl, aryl, heteroaryl

R<sup>1</sup> = H, alkyl

R - R<sup>1</sup> = cicloalkil

X = F, Cl

*i*: NH<sub>2</sub>CNNHCOMe, CH<sub>3</sub>CN, 24hs, reflux (**6a-n**);

NH<sub>2</sub>CNNHCOMe, *i*-PrOH, 24hs, reflux (**6o-p**).

*ii*: Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> · 9H<sub>2</sub>O, MeOH, 40°C, 24h.

*iii*: EtOH, HCl, 100°C, 20h.

*iv*: EtOH, H<sub>2</sub>O, NaOH 1N, 100°C, 20h.

*v*: HNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, -5-0°C, 1h.

*vi*: m-CPBA, CHCl<sub>3</sub>, 24-48hs, t.a.

1-11	A	b	c	d	e	f	g
R	Me	Ph	4-MePh	4-FPh	4-ClPh	4-BrPh	4-OMePh
R <sup>1</sup>	H	H	H	H	H	H	H

1-11	H	i	j	k	l
R	4-NO <sub>2</sub> Ph	4-ClPh	4-OMePh	4-Biphenyl	1-Nafthyl
R <sup>1</sup>	H	Me	Me	H	H

1-11	M	n	o	p
R	2-Thienyl	2-Furyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -
R <sup>1</sup>	H	H		

The cyclocondensation reaction using 1,1,1-trifluoro-4-methoxy-3-buten-2-ones **4** and 1-acetylguanidine and 1,1,1-tricloro-4-methoxy-3-buten-2-ones **5** and 1-acetylguanidine, in 1:1 molar ratio, were carried out in acetonitrile under reflux, for 24 hours, leading to the formation of 4-trifluoromethyl-6-alkyl(aryl)-2-acetylaminopyrimidines **6**, in 35-85% yield and 6-alkyl(aryl)-2-acetyl-amino-4(3*H*)-pyrimidinones **7** for the haloform reaction with elimination of the CHCl<sub>3</sub>, in 31-80% yields.

The nitration reaction of 4-trifluoromethyl-6-alkyl(aryl)-2-acetylaminopyrimidines **6**, was carried out with nitric acid in sulfuric acid, for 1 hour, at -5–0°C, leading to the formation of **10** with 75% yield.

In a subsequent step, the hydrolysis of 4-trifluoromethyl-6-alkyl(aryl)-2-acetylaminopyrimidines **6** and 6-alkyl(aryl)-2-acetyl-amino-4(3*H*)-pyrimidinones **7** was carried out to obtain 4-trifluoromethyl-6-alkyl(aryl)-2-aminopyrimidines **8** and 6-alkyl(aryl)-2-amino-4(3*H*)-pyrimidinones **9**, through the reaction in HCl, NaOH, Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O, in good yields (58-92%).

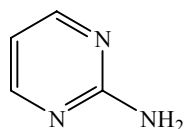
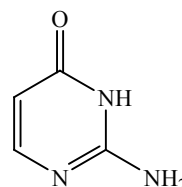
The synthesis of pyrimidines *N*<sup>l</sup>-oxide **11**, using 4-trifluoromethyl-6-alkyl(aryl)-2-aminopyrimidine **8** with *m*-CPBA furnished 4-trifluoromethyl-6-alkyl(aryl)-2-aminopyrimidine *N*<sup>l</sup>-oxide **11**, in poor yields (12-52%).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
POST-GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY  
MASTER DISSERTATION IN CHEMISTRY  
SANTA MARIA, DECEMBER–2006

## 1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A síntese de compostos heterocíclicos, entre eles ciclos nitrogenados, constitui-se como um segmento da Química Orgânica de grande importância por possuir aplicabilidade em diversos campos da Química Moderna. Neste contexto, pirimidinas há anos tem sido estudadas por apresentarem aplicação medicinal e biológica.

As pirimidinas estão presentes em organismos vivos, e muitas delas fazem parte de moléculas de ácidos nucleicos, como DNA e RNA<sup>1,2</sup>, os quais são essenciais na biossíntese das proteínas. Dentre a variedade de pirimidinas existentes 2-aminopirimidinas (**I**) e 2-aminopirimidin-4-onas (**II**) tem atraído considerável atenção devido a atividade biológica que alguns desses compostos exibem e por serem constituintes de compostos de origem natural<sup>3,4</sup>.

**(I)****(II)**

Algumas 2-aminopirimidinas ou derivados como Pirimetanil, Ferimzone, Pirimicarb<sup>5</sup> e a acetilpirimidina<sup>6</sup> (Figura 01) são utilizadas na agricultura como inseticidas e fungicidas, já compostos 2-aminopirimidínicos extraídos da planta *Heterostemma browni* tem emprego na medicina popular no tratamento de tumores<sup>7</sup> e a pirimetamina (Derapin) como agente antimicrobiano no tratamento da malária<sup>8</sup>.

<sup>1</sup> Porter, A. E. A.; *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 4, Sammes, p. G. (ed) Pergamon Press, **1979**, 85-141.

<sup>2</sup> Pine, S. H., *Organic Chemistry*, 3<sup>ed.</sup>, McGraw-Hill International Editions, **1987**, 849.

<sup>3</sup> Whitlock, B.J.; Lipton, S.H.; Strong, F.M. *J. Org. Chem.* 1965, 30, 115.

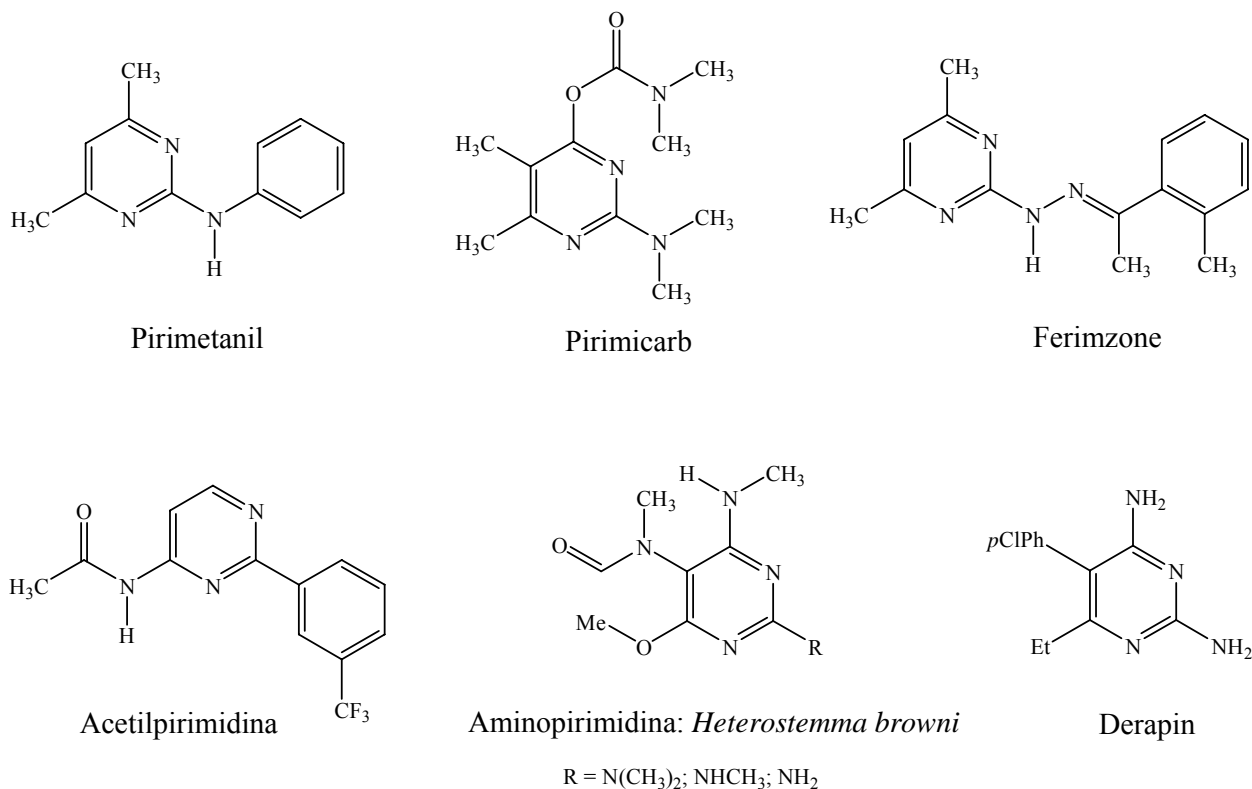
<sup>4</sup> Lin, Y.; Huang, R. *J.Nat. Prod.* **1997**, 60, 982.

<sup>5</sup> Katrizky and Rees. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1 1-8, Pergamon Press, Oxford, 1<sup>st</sup> ed. 1984, 2<sup>nd</sup> ed. 1995.

<sup>6</sup> Morgans, D. J.; Morgan, J.; Bradley, P.; Tomasi, A.; Wang, J. *PCT Int. Appl* (2005), 84.

<sup>7</sup> Brown, D. J. and Weissberger, A., "The Pyrimidinas", *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 16, Wiley Interscience Publisher, New York, **1962**, cap. IX, p. 306.

<sup>8</sup> Brown, D. J. *Pyrimidinas and Their Benzo Derivatives*, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 3, Pergamon, Oxford, **1984**.

**Figura 01:****Figura 01:** Exemplos de pirimidinas com atividade biológica.

As pirimidinonas representam uma classe importante na Química Medicinal por apresentarem atividade anticonvulsiva, bactericida, hiperglicêmica, antihipertensiva<sup>9</sup> moduladora de cálcio<sup>9,10</sup> e pela atividade antiviral (HIV)<sup>9</sup> e antitumoral<sup>11</sup>. De acordo com as propriedades farmacológicas que as pirimidinas apresentam, são utilizadas como hipnóticos (Veronal e Luminal) e anestésico de ação rápida<sup>12</sup> (Pentotal). Os antimetabólicos 5-flúor-uracil<sup>13,14</sup> e Monastrol<sup>15</sup> são exemplos de pirimidinonas usadas no tratamento do câncer. (Figura 02)

<sup>9</sup> Yarim, M.; Saraç, S.; Erol, K. *IL Farmaco*, **2003**, 58, 17.

<sup>10</sup> Umada, A.; Okano, T.; Euguchi, S. *Synthesis*, **1994**, 1457.

<sup>11</sup> Rosenthaler, G. V.; Sevenard, D. V.; Khomutov, O. G.; Koryakova, O. V.; Sattarova, V. V.; Stelten, J.; Kodess, M. I. *Synthesis*, **2001**, 1738.

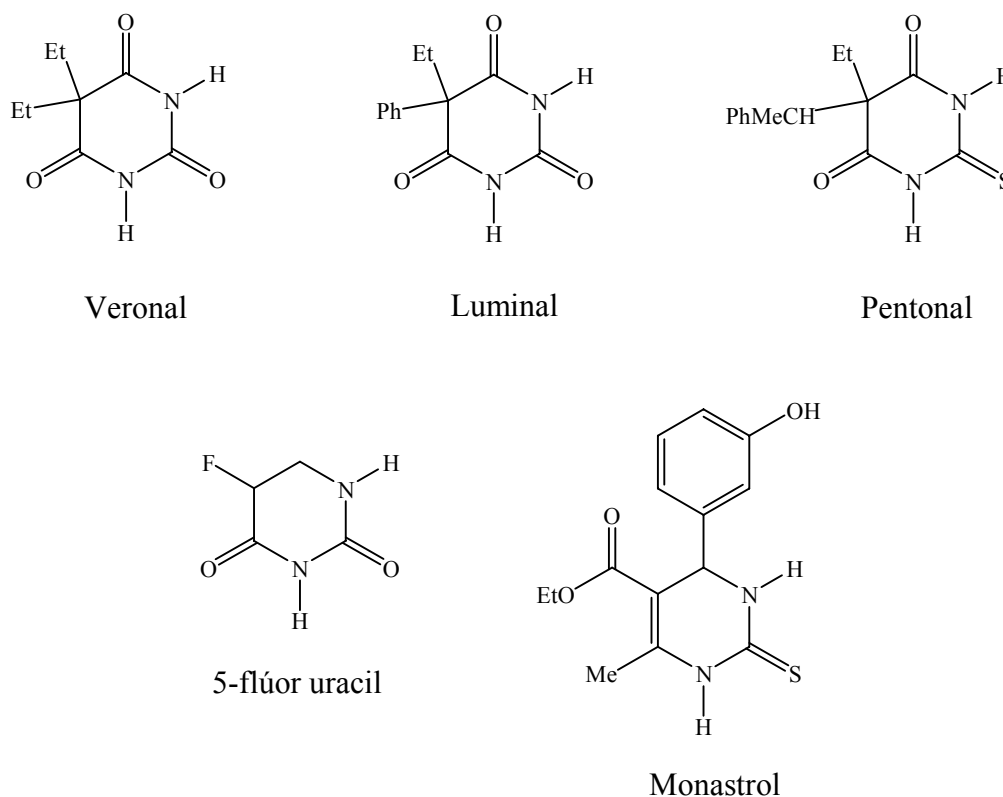
<sup>12</sup> Acheson, R. M., *An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 3<sup>a</sup>ed., John Wiley & Sons, **1976**, 392-407.

<sup>13</sup> Kaneko, K.; Katayama, H.; Wakabayashi, T.; Kumanaka, *Synthesis*, **1988**, 152.

<sup>14</sup> Lednicer, D.; Mitscher, L. A. *The Organic Chemistry Drugs Synthesis*, **1988**, 2, 152.

<sup>15</sup> Dondoni, A.; Massi, M.; Sabbini, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5913.



**Figura 02:****Figura 02:** Exemplos de pirimidinonas com atividade biológica.

Tanto 2-aminopirimidinas como 2-aminopirimidin-4-onas podem ser obtidas via reação de ciclocondensação entre 1,3-dieletrófilos (CCC) com 1,3-dinucleófilos (NCN), ou seja, reações de ciclização de blocos de átomos [3 + 3]. Os precursores 1,3-dieletrófilos trialometil substituídos são obtidos a partir da haloacilação de enoléteres e acetais<sup>16-25</sup>.

<sup>16</sup> Martins, M.A.P.; Zoch, A.N.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocyclic Chem.*, **1995**, 32, 739.

<sup>17</sup> Effenberg, F.; Maier, R.; Schonwalder, K.H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.*, **1982**, 115, 2766.

<sup>18</sup> Effenberg, F.; Schonwalder, K.H. *Chem. Ber.*, **1984**, 117, 3270.

<sup>19</sup> Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuschi, T. *Synthesis*, **1986**, 4, 340

<sup>20</sup> Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, 12, 1013.

<sup>21</sup> Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.*, **1976**, 499.

<sup>22</sup> Siqueira, G.M.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Química Nova*, **1994**, 17, 24.

<sup>23</sup> Martins, M.A.P.; Bastos, G.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C.; Siqueira, G.M. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4309.

<sup>24</sup> 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.

<sup>25</sup> Flores, A.F.C.; Siqueira, G.M.; Freitag, A.R.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Química Nova*, **1994**, 17, 298.

Estes precursores 1,3-dieletrófilos trialometil substituídos tem sido empregados na obtenção de heterociclos de 5, 6 e 7 membros, por exemplo, isoxasóis<sup>16,26-32</sup>, pirazóis<sup>33-41</sup>, pirimidinas<sup>42-45</sup>, pirimidinonas<sup>46</sup>, piridinas<sup>47,48</sup> e benzodiazepinos<sup>49,50</sup> entre outros.

Pesquisas realizadas pelo Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) apontam que a presença de grupos halometílicos em precursores tem conduzido a reações regioespecíficas<sup>16,26,28-30,34,35,42-49</sup>.

- 
- <sup>26</sup> Colla, A.; Clar, G.; Martins, M.A.P.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis*, **1991**, 6, 483.
- <sup>27</sup> Martins, M. A. P., Freitag, R., Flores, A. F. C., Zanatta, N. J., *Heterocyclic Chem.*, **1995**, 32, 731.
- <sup>28</sup> Martins, M. A. P., Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. B.; Zanatta, N. J., *Heterocyclic Chem.*, **1996**, 33, 1619.
- <sup>29</sup> Martins, M.A.P.; Flores, A.F.C.; Bastos, G.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Heterocyclic Chem.*; **1999**, 41, 293.
- <sup>30</sup> Martins, M.A.P.; Freitag, R.; Flores, A.F.C.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.*, **1996**, 33, 1223.
- <sup>31</sup> Grünanger, P.; Vita-Finzi, P. in Weinsberger and Taylor. *The Chemistry of Heterocyclic compounds, Isoxazoles, Part 1*, Wiley-Interscience, New York, **1991**.
- <sup>32</sup> Martins, M.A.P.; Flores, A.F.C.; Bastos, G.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Sinhorin. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 293.
- <sup>33</sup> Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis*, **1995**, 12, 1491.
- <sup>34</sup> Bonacorso, H.G.; Oliveira, M. R.; Wastowski, A.D.; Wentz, A.P.; Oliveira, A. B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 345.
- <sup>35</sup> Braibante, M.E.F.; Clar, G.; Martins, M.A.P.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1993**, 30, 1159
- <sup>36</sup> Freitag, R.A. *Dissertação de Mestrado*, **1993**, Departamento de Química, UFSM, Brasil.
- <sup>37</sup> Rosa, A.O. *Dissertação de Mestrado*, **1997**, Departamento de Química, UFSM, Brasil.
- <sup>38</sup> Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Vdovenko, S. I.; Vagupolskii, Y. I.; Kukhour, V. P. *Zh. Organicheskoi Khimii*, **1990**, 26, 1877. (versão em inglês **1991**, 1623).
- <sup>39</sup> Zimmermann, N. E. K., *Dissertação de Mestrado*, **1998**, Departamento de Química, UFSM, Brasil.
- <sup>40</sup> Martins. M.A.P.; Freitag, R.A.; Rosa, A.; Flores, A.F.C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocyclic Chem.*; **1999**, 36, 217.
- <sup>41</sup> Cf. Brown, et al, *Chem. Abstr.*, **46**, 2055.
- <sup>42</sup> Zanatta, N.; Madruga, C.C.; Clereci, E.; Martins, M.A.P. *J. Heterocyclic Chem.*, **1995**, 32, 735.
- <sup>43</sup> Zanatta, N.; Cortelini, M.F.M.; Carpes, M.J.S.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocyclic Chem.*, **1997**, 34, 509.
- <sup>44</sup> Zanatta, N.; Madruga, C.C.; Marisco, P.C.; Flores, D.C.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocyclic Chem.*, **2000**, 37, 1213.
- <sup>45</sup> Zanatta, N.; Pachoski, I. L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthetic Communication.*; **1991**, 31, 8, 355.
- <sup>46</sup> Pascholski, I.L.; Blanco, I.S.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Braz. Chem. Soc.*; **1991**, 2, 118.
- <sup>47</sup> Fagundes, M. B.; Ellenshon, R.; Marques, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.*, **1998**, 35, 451.
- <sup>48</sup> Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *Synthesis*, **1999**, 765.
- <sup>49</sup> Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.T.; Wastowski, A.D.; Wentz, A.P.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 9155.
- <sup>50</sup> Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.T.; Wastowski, A.D.; Wentz, A.P.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Heterocyclic Chem.*, **1999**, 36, 45

Especificamente, para o grupo trifluormetil estudos mostram que o átomo de flúor imita o átomo de hidrogênio quanto ao tamanho e átomo de oxigênio quanto a eletronegatividade. Ele também afeta a reatividade e estabilidade de grupos funcionais devido ao seu efeito retirador de elétrons. A troca do átomo de hidrogênio por flúor sugere uma mudança nas características químicas da molécula sem perturbar a geometria da mesma, assim, o análogo fluorado seria estericamente indistinguível para o sítio ativo da enzima, podendo agir como antimetabólico. O grupo trifluormetil tem também aumentado a potência de muitas moléculas bioativas devido ao acréscimo no índice de lipofilicidade, que resulta em maior permeabilidade celular<sup>51-55</sup>.

Neste contexto as pirimidinas trifluormetiladas e as pirimidinonas são importantes compostos heterocíclicos promissores para o estudo da bioatividade. Assim, esta dissertação apresenta os seguintes objetivos (Esquema 01):

1. Sintetizar séries de 4-trifluormetil-6-alquil(aril)-2-acetilaminopirimidinas (**6**) e 6-alquil(aril)-2-acetilamino-4(3*H*)-pirimidinona (**7**) a partir de reações de ciclocondensação envolvendo as triclorometilcetonas **4**, **5** e 1-acetilguanidina.
2. Observar a estabilidade química do grupo acetilamino frente a reações de substituição eletrofílicas aromáticas para o sistema 4-trifluormetil-6-alquil(aril)-2-acetilaminopirimidinas (**6**).
3. Avaliar metodologias de desproteção do grupo amino para os compostos **6** e **7** visando a obtenção de 4-trifluormetil-6-alquil(aril)-2-aminopirimidinas (**8**) e 6-aril-2-amino-4(3*H*)-pirimidinonas (**9**).
4. Sintetizar pirimidinas *N*<sup>1</sup>-óxido derivadas **11** a partir das 4-trifluormetil-6-alquil(aril)-2-aminopirimidinas **8** via reação de oxidação seletiva empregando ácido *meta*-cloroperbenzóico.

<sup>51</sup> Filler, R.; *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, Banks, R.E. (ed), Ellis Horwood, London, **1979**.

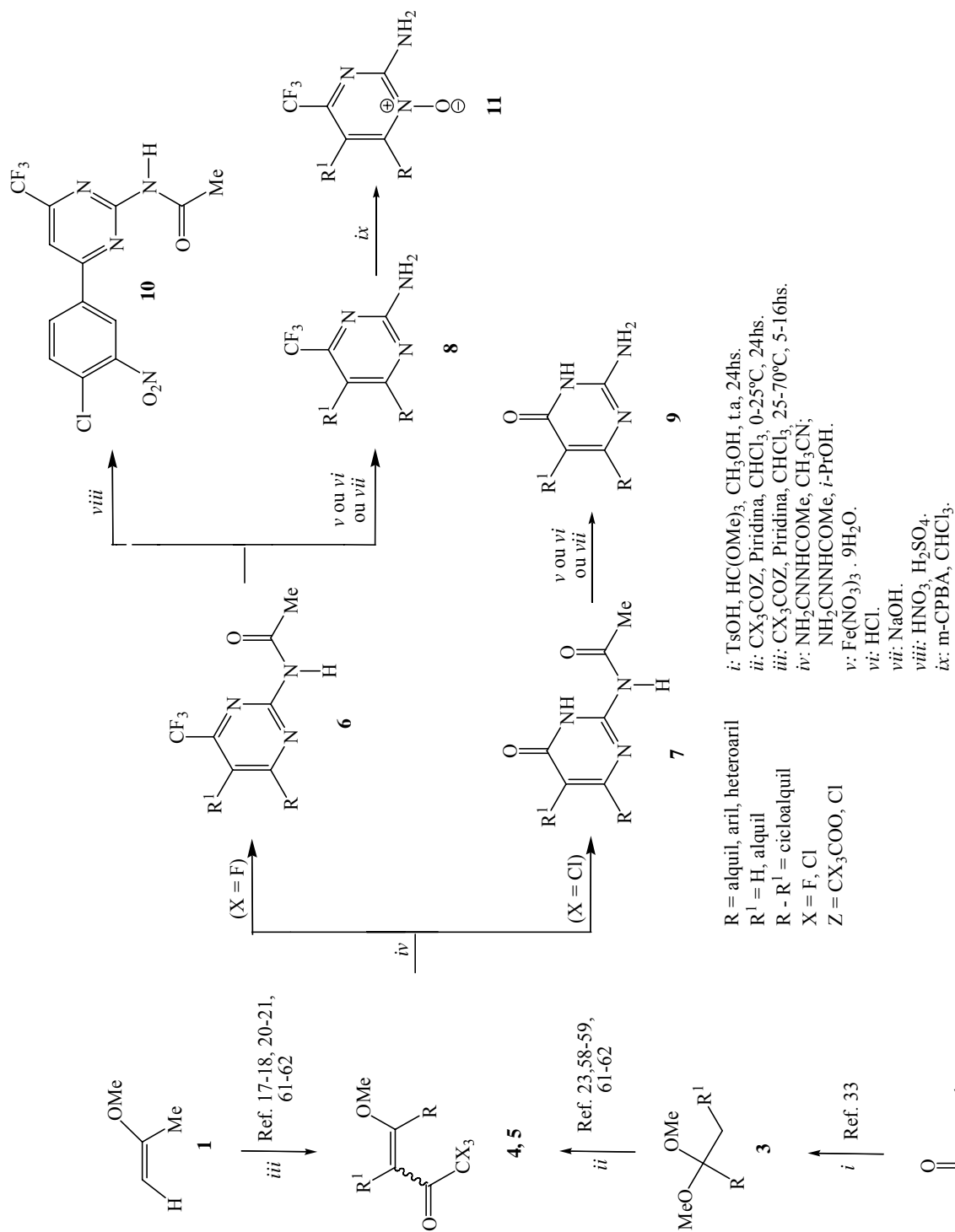
<sup>52</sup> Arnone, A.; Berardi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I.I.; Kukhar, V.P. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 2809.

<sup>53</sup> Lin P., Jiang J. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3635.

<sup>54</sup> Schetinger, M. R.C.; Porto, N.M.; Moretto, M. B. *Neurochem. Research*. **2000**, *25*, 919.

<sup>55</sup> Amii, H.; Kishikawa, Y.; Uneyama, K. *Organic Lett.*, **2001**, *3*, 1109-1112.

Esquema 01:



## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura aborda de maneira específica referências relacionadas com a pesquisa desenvolvida. Desta forma, inicialmente, serão mostrados trabalhos do grupo NUQUIMHE relacionados à síntese de 1,1,1-trialo-4-alquil[aril(heteroaril)]-4-alcoxi-3-alquen-2-onas a partir da acilação de acetais e enoléteres. Posteriormente, serão tratadas reações via ciclocondensação de anéis pirimidínicos para obtenção de acetilaminopirimidinas, sendo elas pirimidinas trifluormetil substituídas e 4-(3*H*)-pirimidinonas. Além de reações de *N*-oxidação de pirimidinas, a partir de aminopirimidinas trifluormetil substituídas.

### 2.1 SÍNTESE DE 1,1,1-TRIALO-4-ALQUIL[ARIL(HETEROARIL)]-4-ALCOXI-3-ALQUEN-2-ONAS

Desde a década de 60, pesquisas têm sido publicadas referentes à síntese de 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas. A reação de enoléteres e acetais com acilantes derivados de ácidos haloacéticos foi publicada inicialmente por Effenberger *et al.*<sup>17,18</sup> e a seguir por Hojo *et al.*<sup>20,21</sup>.

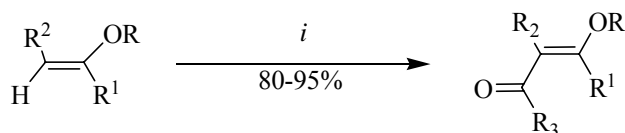
A partir da década de 80, o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria e outros grupos de pesquisa internacionais têm aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres via acilantes halogenados. Reações de acilação de enoléteres foram otimizadas para preparação de 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas com alto grau de pureza, em quantidades molares. A vantagem da utilização de 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas, consideradas análogas a compostos 1,3-dicarbonílicos, é apresentar uma reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos, conduzindo desta forma, a reações regioseletivas ou regioespecíficas.

Assim, foram obtidas 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas com altos rendimentos, reagindo uma série de enoléteres com anidrido trifluoracético ou com cloreto de tricloroacetila<sup>56</sup> (Esquema 02). A mesma série de enoléteres foi acilada com cloreto de dicloroacetila<sup>16</sup>.

<sup>56</sup> Martins, M. A. P.; Colla, A.; Clar, G.; Fischer, P.; Krimmer, S. *Synthesis.*; **1991**, 483.

Porém, com este agente acilante foram necessárias condições mais drásticas, sendo que alguns enoléteres não formaram as 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas previstas.

### Esquema 02:

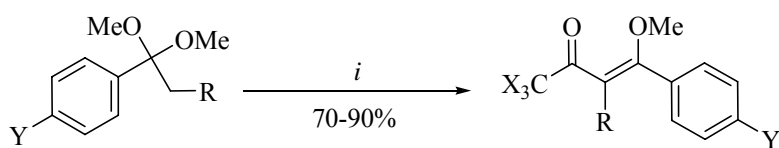


*i*: R<sup>3</sup>COZ, 0-25 °C, 16h

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
Et	H	H	CCl <sub>3</sub>	Cl
Me	H	H	CHCl <sub>2</sub>	Cl
Et	Me	Me	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub> COO
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H		
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H		

A metodologia desenvolvida por Hojo *et al.*<sup>20,21</sup> foi ampliada e sistematizada pelo NUQUIMHE a partir da acilação direta de acetais derivados de acetofenonas<sup>22</sup> e propiofenonas *p*-substituídas<sup>57</sup> com excelentes rendimentos dos produtos isolados (Esquema 03).

### Esquema 03:



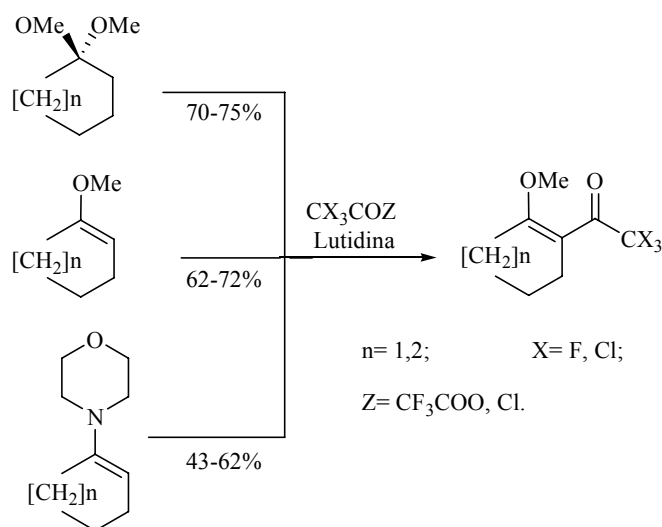
*i*: CX<sub>3</sub>COZ, Piridina, CHCl<sub>3</sub>, 25-70 °C, 5-16h

R= H, Me;      Z= CF<sub>3</sub>COO, Cl;      Y= H, Me, OMe, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>  
X= F, Cl;

<sup>57</sup> Bonacorso, H.G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Fluorine Chem.*, **2003**, *120*, 29.

Em trabalho sistemático de acilação de enoléteres foram usados também acetais derivados da ciclohexanona e da ciclopentanona<sup>22</sup>. Foram comparados os rendimentos de reação de acilação de enaminas, enoléteres e acetais derivados das cicloalcanonas (Esquema 04). Onde se constatou que o melhor método é a utilização do enoléter, que levou aos produtos de uma maneira mais econômica e procedimento experimental mais simples.

**Esquema 04:**

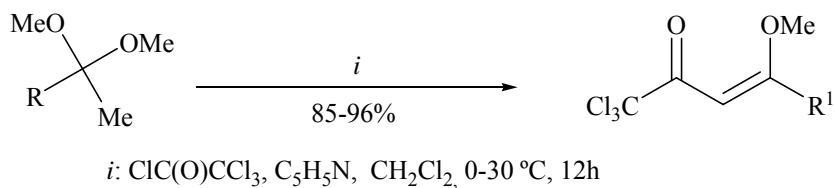


Os trabalhos mais recentes publicados pelo nosso grupo de pesquisa (NUQUIMHE) foram à obtenção de 1,1,1-trialo-4-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-buten-2-onas a partir de acetais obtidos de alkil cetonas.

Martins *et al.*<sup>23</sup> obtiveram 1,1,1-tricloro-4-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-buten-2-onas (Esquema 05) e Bonacorso *et al.*<sup>58</sup> obtiveram 1,1,1-trifluor-4-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-buten-2-onas (Esquema 06).

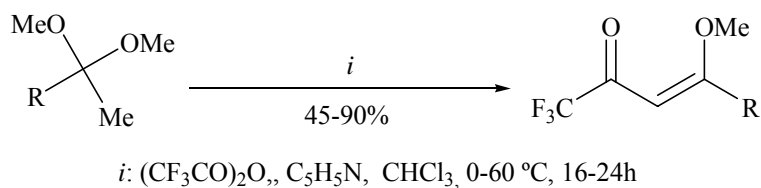
<sup>58</sup> Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.R.T.; Lourega, R.V.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C.; *J. Fluorine Chem.*, **1999**, *99*, 177.

## Esquema 05:



	a	b	c	d	e
<b>R</b>				$-(\text{CH}_2)_2\text{C(OMe)}_2\text{Me}$	
	Et	<i>n</i> -Bu	<i>i</i> -Pr		$-(\text{CH}_2)_5\text{CO}_2\text{Me}$
<b>R<sup>1</sup></b>				$-(\text{CH}_2)_2\text{C(OMe)=CHC(O)CCl}_3$	

## Esquema 06:

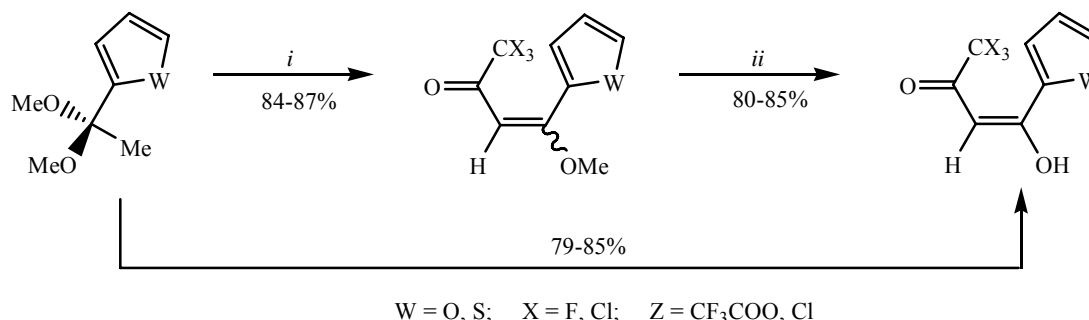


	a	b	c	d	e	f
<b>R</b>	Et	<i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	$\text{H}_2\text{C=CH}_2$
<b>R<sup>1</sup></b>	Et	<i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	$-(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$

Recentemente, foram realizadas acilações regioespecíficas de acetais derivados de heteroaril cetonas (Esquema 07) para obtenção de 1,1,1-trialo-4(2-heteroaril)-4-metoxi-3-buten-2-onas, derivadas do 2-acetiltofeno e 2-acetilfurano<sup>59</sup>.

<sup>59</sup> Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, Adriano; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8701.

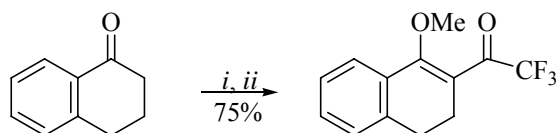


**Esquema 07:**

*i*: CX<sub>3</sub>COz, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, CHCl<sub>3</sub>, -10-30°C, 12h

*ii*: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1M, 50°C, 5h

Bonacorso *et al.*<sup>60</sup> em 2005, obtiveram o 1-metoxi-2-trifluoracetil-3,4-diidro-naftaleno, através da acilação da  $\alpha$ -tetralona, sem isolar o acetal, com rendimento de 75% (Esquema 08). Neste mesmo ano, mais dois trabalhos do grupo envolvendo acilação de novos acetais foram publicados, um demonstra a acilação de uma série de cicloalcanonas<sup>61</sup> (Esquema 09) e outro a acilação de 4-acetilbifenil e 1-acetilnaftaleno<sup>62</sup> (Esquema 10), com anidrido trifluoracético.

**Esquema 08:**

*i*: (CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>CH, MeOH, Cat. TsOH, 60°C, 24h.

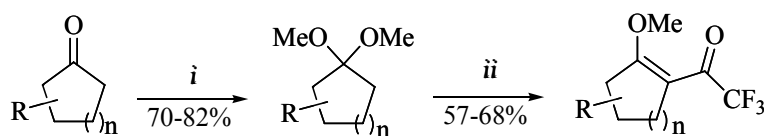
*ii*: (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Piridina, CHCl<sub>3</sub>, 0-50°C, 48h.

<sup>60</sup> Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodríguez, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.*, **2005**, *126*, 1384.

<sup>61</sup> Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.*, **2005**, *126*, 1396.

<sup>62</sup> Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Costa, M. B.; Oliveira, M. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocyclic Chem.*, **2005**, *42*, 1055.

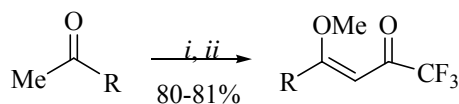
## Esquema 09:



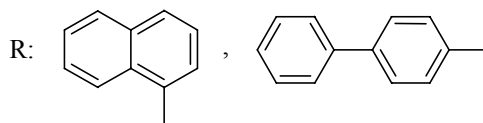
i:  $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{CH}$ , MeOH, Cat. TsOH, t. a., 24h.  
 ii:  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ , Piridina,  $\text{CHCl}_3$ , 0-45°C, 16h.

	a	b	c	d	e	f	g	h
<b>R</b>	H	H	6-Me	4-Me	4- <i>t</i> -Bu	H	H	H
<b>n</b>	1	2	2	2	2	3	4	8

## Esquema 10:



i:  $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{CH}$ , MeOH, Cat. TsOH, t. a., 24h.  
 ii:  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ , Piridina,  $\text{CHCl}_3$ , 0-45°C, 16h.



## 2.2 SÍNTESE DE AMINOPYRIMIDINAS

Na literatura são encontrados inúmeros trabalhos que relatam a síntese e reatividade dos compostos pirimidínicos<sup>42-46</sup>, uma vez que são de grande importância e aplicabilidade nos diversos ramos da química.

Brown<sup>7,63</sup> apresenta uma ampla revisão sobre a síntese de aminopirimidinas envolvendo os diversos blocos precursores 1,3-dieletrófilos. Estes podem ser provenientes de aldeídos, ésteres, grupos nitrila ou imina,  $\beta$ -dialdeídos ou seus equivalentes como  $\beta$ -cetoaldeídos,  $\beta$ -cetoésteres, éster malônico,  $\beta$ -aldeído-nitrila,  $\beta$ -cetonitrila e muitas outras combinações destes grupos com guanidina e derivados.

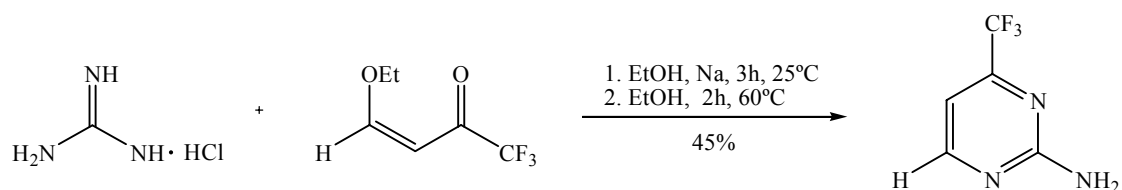
<sup>63</sup> Brown, D. J. "The Pyrimidines", The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 52, Wiley Interscience Publishers, New York, 1993.

No entanto, esta revisão abordará somente rotas sintéticas de pirimidinas polihalogenadas que envolvem reações de 1,3-dieletrófilos polihaloalquilsustituídos (CCC) com 1,3-dinuceófilos (átomos NCN), ou seja, reações de ciclização de blocos de átomos [3 + 3]. Para uma revisão mais abrangente do assunto, recomenda-se a referência 3.

### 2.2.1 Síntese de pirimidinas a partir de 1,1,1-trialo-4-alquil(aril)-3-alquen-2-onas

A síntese de heterociclos fluorados desperta interesse devido a grande atividade biológica demonstrada por estes compostos. Gerus *et al.*<sup>64</sup> sintetizaram em 1992 4-trifluorometil-2-aminopirimidinas com rendimentos moderados, a partir da reação de 1,1,1-trifluorometil-4-etoxi-3-buten-2-ona com guanidina cloridrato em condições básicas (Esquema 11).

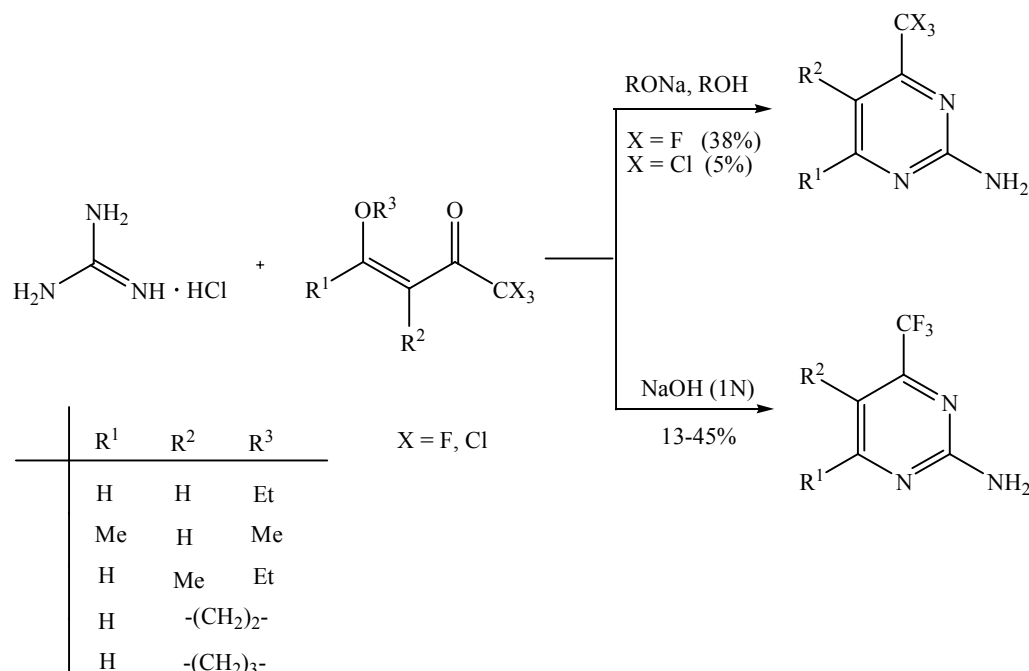
#### Esquema 11:



Em 1997, pela primeira vez no NUQUIMHE Zanatta *et al.*<sup>43</sup> obtiveram 4-trialometil-2-aminopirimidinas (Esquema 12) a partir da reação de ciclocondensação entre 1,1,1-trialo-4-alquil-3-alquen-2-onas e cloridrato de guanidina em meio básico, com rendimentos de 13-45%.

<sup>64</sup> Gerus, I. I.; Vdovenko, S. I. Gubernova, M. G.; Kukhar, V.P. *Chem. Heterocyclic Compounds*. **1992**, 398.

## Esquema 12:



Nosso grupo de pesquisa visando não somente aumentar o número de compostos pirimidínicos trialometilados, mas também realizar o estudo sistemático de reatividade e regioseletividade de reações de ciclocondensação entre vinil cetonas acíclicas e cíclicas com diferentes dinucleófilos desenvolveu várias rotas sintéticas com uréia<sup>46,58,65-67</sup>, sulfato de metilpseudotiouréia<sup>42,67</sup>, cloridrato de guanidina<sup>43</sup>, sulfato de isotiouréia<sup>47</sup>, acetamidina, benzamidina<sup>47,67</sup>, 1-*H*-pirazolil-1-carboxamidina<sup>67</sup>, metiluréia<sup>67</sup>, entre outros<sup>68</sup>. (Esquema 13)

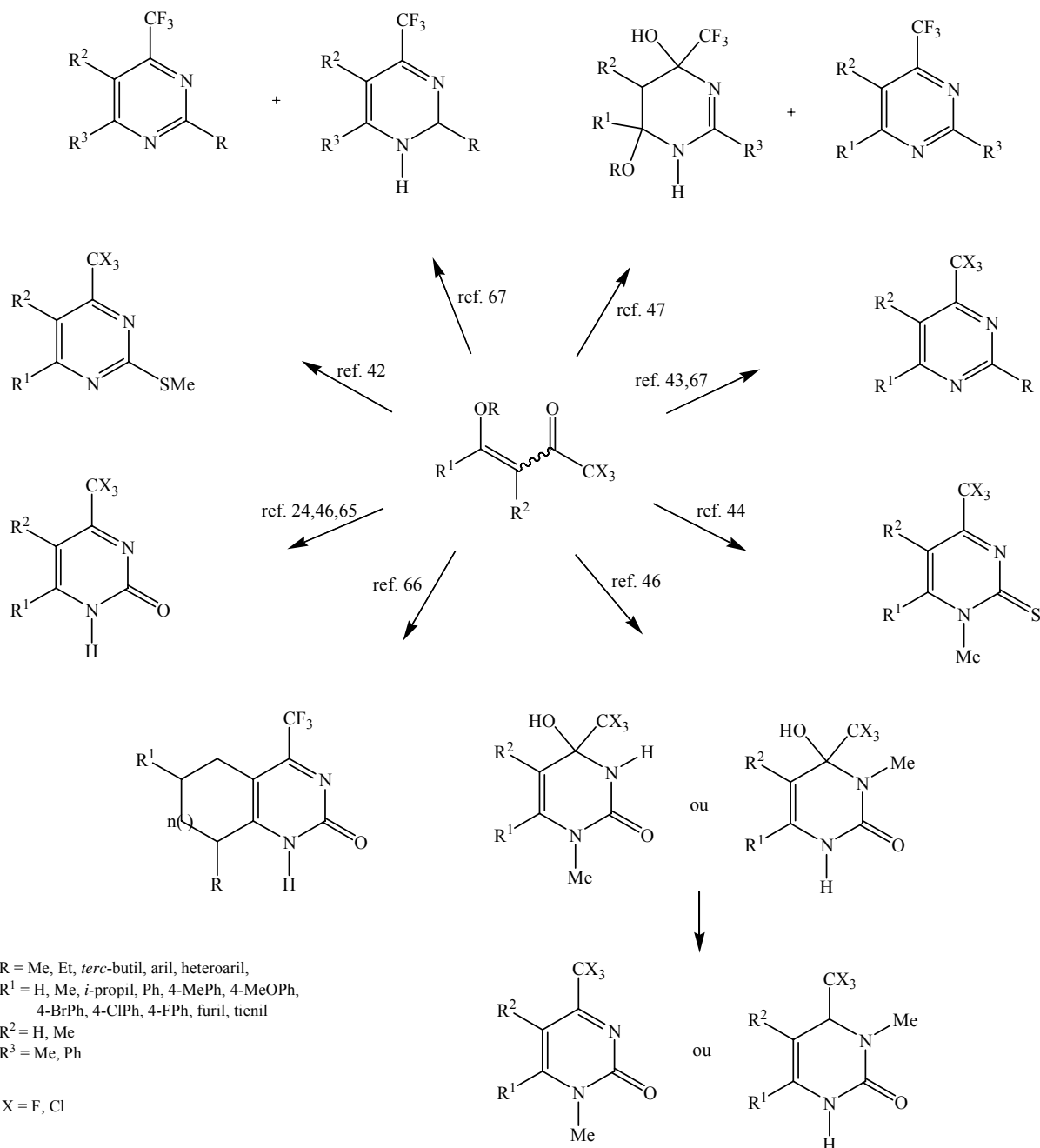
<sup>65</sup> Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29.

<sup>66</sup> Bonacorso, H. G.; Costa, M.; Lopes, I. S.; Oliveira, M. R.; Drekenner, R. L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C. *Synthetic Comm.* **2005**, 3055-3061.

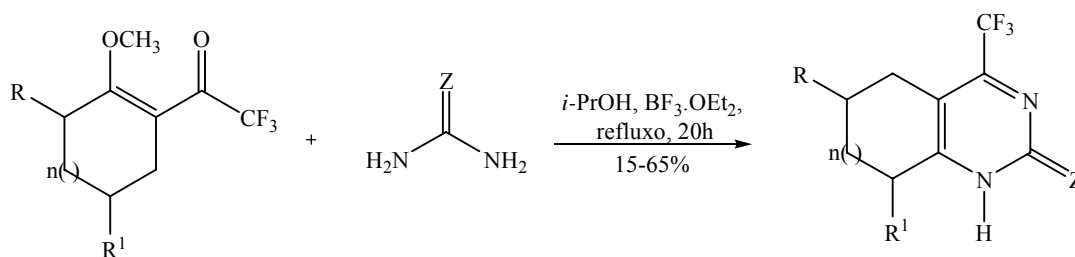
<sup>67</sup> Pizzuti, L. *Dissertação de Mestrado em Química*, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil, **2005**.

<sup>68</sup> Zanatta, N.; Blanco, I.; Pacholski, I. L.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova* **1993**, *16*, 15.

## Esquema 13:



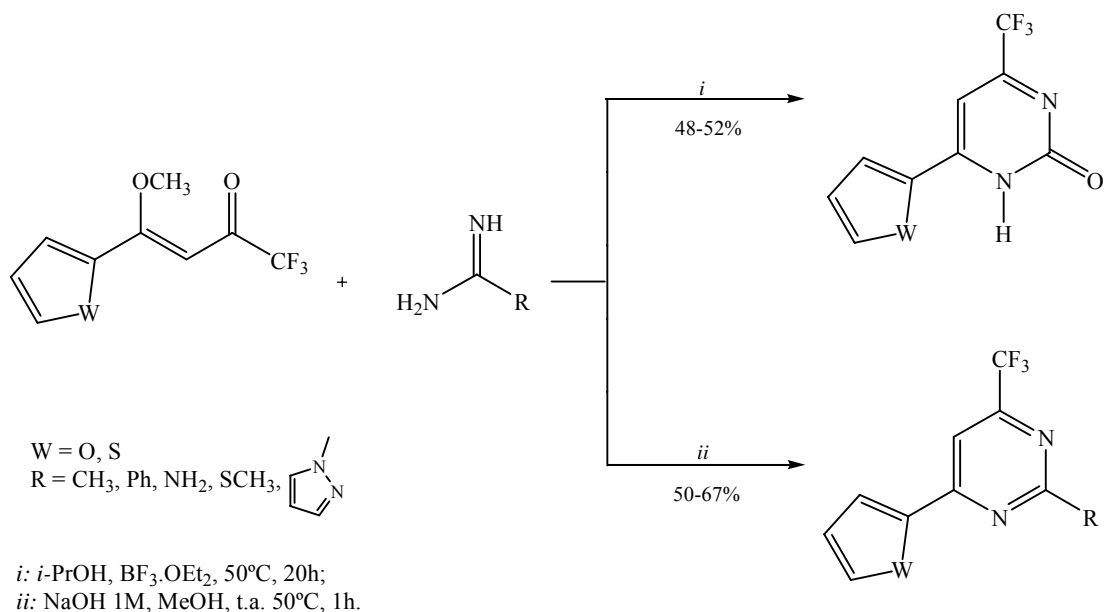
Bonacorso *et al.*<sup>66</sup> em 2004, publicaram pela primeira vez a utilização do ácido de Lewis trifluorboro eterato (BF<sub>3</sub>.ETO<sub>2</sub>) como catalisador da reação de ciclocondensação entre trifluoracetilmetoxicicloalquenos e tiouréia ou uréia, em meio alcoólico, para obtenção de (tio)pirimidinonas com rendimentos de 10-65%. (Esquema 14)

**Esquema 14:**

Z = O, S  
 R = H, CH<sub>3</sub>  
 R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>  
 n = 0, 1, 2, 3, 7

Pizzuti<sup>67</sup> em 2005 relatou em sua dissertação de mestrado a síntese e o isolamento de 4-(2-heteroaryl)-6-trifluorometilpirimidinas e uma série de 4-(2-heteroaryl)-6-trifluorometilpirimidinas, a partir da ciclondensação de 1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-(2-heteroaryl)-3-buten-2-onas com uréia e amidinas (acetamidina, benzamidina, guanidina, 1-*H*-pirazolil-1-carboxamidina e 2-metil-2-tiopseudouréia). Este procedimento, utiliza como catalisador o ácido de Lewis trifluorboro eterato em condições básicas, com rendimento de 48-67%. (Esquema 15)

## Esquema 15:



Sistemas bis-heterocíclicos também foram sintetizados utilizando como precursores 4-alkil-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas. (Esquema 16). Esses sistemas têm atraído interesse de pesquisadores devido a sua atividade farmacológica.

Em 2001 Bonarcorso *et al.*<sup>69</sup> realizaram a síntese de uma série de 2-[3-alkil(aril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-trifluormetilpirimidinas e 2-[3-alkil(aril)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il]-4-trifluormetilpirimidinas 6-alkil(aril) substituídas a partir de dois equivalentes do precursor e 1,1,1-trialo-4-alkil-4-metoxi-3-alquen-2-onas e bicarbonato de guanidina em etanol (Esquema 16, *i*)

Em 2002 Zanatta *et al.*<sup>70</sup> sintetizaram uma série de novas pirimidinonas pela reação de 1,1,1-tricloro-4-alkil-4-alcoxi-3-alquen-2-onas com 4-triclorometil-2-guanidinapirimidina em acetonitrila. (Esquema 16, *ii*)

Novamente, em 2003 Zanatta *et al.*<sup>71</sup> desenvolveram a síntese de 4-triclorometil-2-[5-trifluor(cloro)metil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-il]pirimidinas a partir de 1,1,1-tricloro-4-alkil-4-alcoxi-3-alquen-2-onas com 6-trifluor[cloro]metil-2-hidrazino pirimidinas em metanol ou clorofórmio como solvente. (Esquema 16, *iii*)

<sup>69</sup> Bonarcorso, H. G.; Wentz, A. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Synthesis*. **2001**, 10, 1505.

<sup>70</sup> Zanatta, N.; Lopes, E. C. S.; Fantinel, L.; Bonarcorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Heterocyclic Chem.* **2002**, 39, 943.

<sup>71</sup> Zanatta, N.; Flores D. C.; Madruga, C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonarcorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*. **2005**, 809.

Em 2005, Bonacorso *et al.*<sup>72</sup> realizaram a reação de 1-amidino-4-(2-hidroxietil)-3-metil-3-pirazolin-5-ona com 1,1,1-trifluor-4-alquil-4-alcoxi-3-alquen-2-onas e obtiveram uma série de 2-[4-(2-hidroxietil)-5-metil-3-oxo-2,3-diidro-1*H*-pirazol-2-il]-6(4)-trifluormetil pirimidinas substituídas em carbonato de potássio anidro e acetonitrila. (Esquema 16, *iv*)

Em 2006 Flores *et al.*<sup>73</sup> sintetizaram uma série de 2-(5-*aril*-3-estiril)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)-4-trifluormetil)pirimidinas a partir da reação de ciclocondensação de 5-*aril*-1-carboxamido-3-estiril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol com 1,1,1-trifluor-4-alquil-4-alcoxi-3-alquen-2-onas catalisada por Ti(*Oi-Pr*)<sub>4</sub> ou BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>. (Esquema 16*v*)

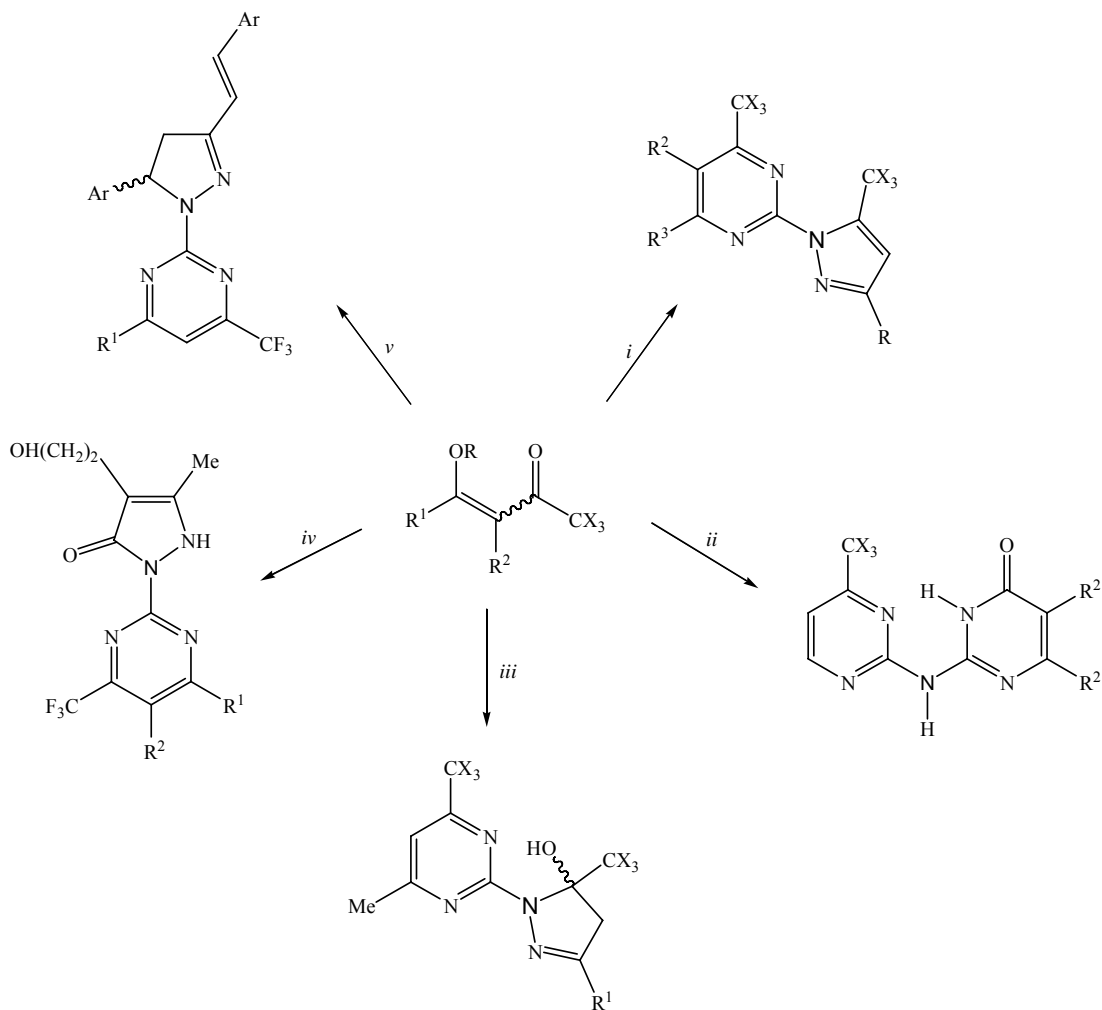
---

<sup>72</sup> Bonacorso, H. G.; Martins, D. B. Martins, M. A. P.; Zanatta, N. Flores, A. F. C. *Synthesis*. **2005**, 809.

<sup>73</sup> Flores D, C.; Fiss, G. F.; Wbatuba, L. S.; Martins, M. A. P.; Burrow, R. A.; Flores, A. F. C. *Synthesis*. **2006**, 2349.



## Esquema 16:



*i* a =  $\text{NH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{CO}_3$ , EtOH, refluxo, 4h. (39-85%)  
b =  $\text{H}_2\text{SO}_4\text{conc.}$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , refluxo, 4h. (70-76%)

*ii* a = 4-(triclorometil)-2-guanidinopirimidina, MeCN, refluxo, 16h. (65-90%)  
b =  $\text{H}_2\text{SO}_4\text{conc.}$   $\text{CH}_3\text{Cl}$ , t.a, 4h.

*iii* a = *m*-CPBA,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ , t., 24h.  
b =  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , EtOH, refluxo, 4h.  
c = Método A: MeOH, refluxo, 4h. Metodo B:  $\text{CH}_3\text{Cl}$ , refluxo, 24h.

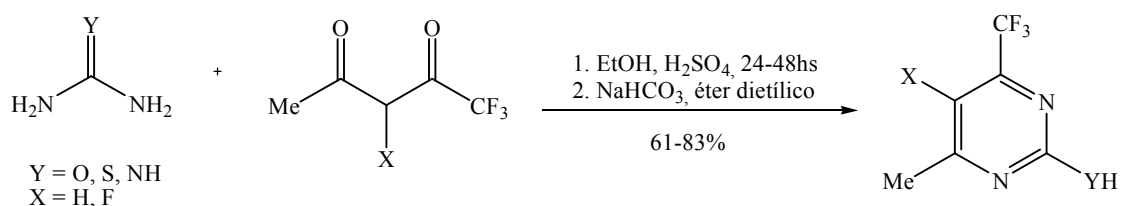
*iv* a =  $\text{NH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ , EtOH, refluxo, 15h. (45-64%)  
b =  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeCN, refluxo, 4h; HCl, 5-10°C, 30min. (35-80%)

*v* a = 1,5-diarilpenta-1,4-dien-3-onas,  $\text{NH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$   $\text{Et}_3\text{N}$ , EtOH, refluxo, 24h. (60-80%)  
b =  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  ou  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (cat), EtOH, 15-30 min, 25°C. (60-90%)

R	Me Et
R <sup>1</sup>	H Me $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{R}$ <i>i</i> -Pr Ph 4-MePh 4-ClPh 4-BrPh 4-OMePh 2-furil 2-tienil
R <sup>2</sup>	H $-(\text{CH}_2)_2-$ $-(\text{CH}_2)_3-$
Ar	Ph 4-MePh 2-MePh 4-OMePh 3,4-(MeO) <sub>2</sub> Ph 3,4,5-(MeO) <sub>3</sub> Ph
X	F Cl

## 2.2.2 Síntese de Pirimidinas a partir de outros 1,3-dieletrófilos

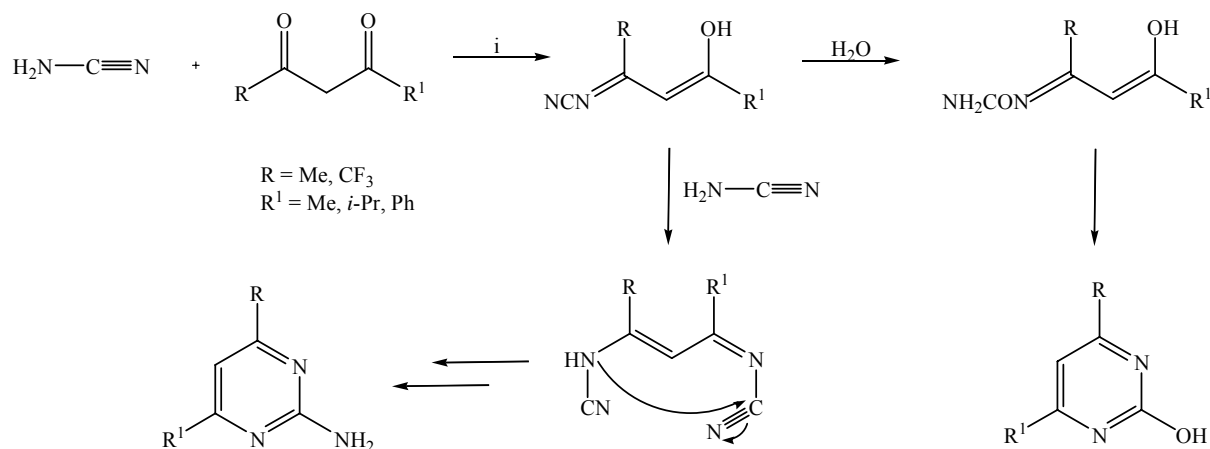
Sloop *et al.*<sup>74</sup> mostraram a síntese de uma variedade de pirimidinas obtidas a partir da ciclização de derivados de uréia com 1,1,1-trifluormetil-3-flúor-2,4-dicetonas (Esquema 17) em condições ácidas, obtendo rendimentos de 61-83%.

**Esquema 17:**

Em 1984 Miller *et al.*<sup>75</sup> obtiveram 2-aminopirimidinas trifluormetil substituídas a partir da ciclização de 1,1,1-trifluorpentano-2,4-diona com cianoamida (Esquema 18). A reação foi realizada em metanol/água, a temperatura ambiente por quatro dias. Além do inconveniente do longo tempo reacional o produto foi obtido como uma mistura de 4-trifluormetil-6-metil-2-aminopirimidina (68%) e 4-trifluormetil-6-metil-2-hidroxipirimidina (19%), com recristalização de até 7 dias.

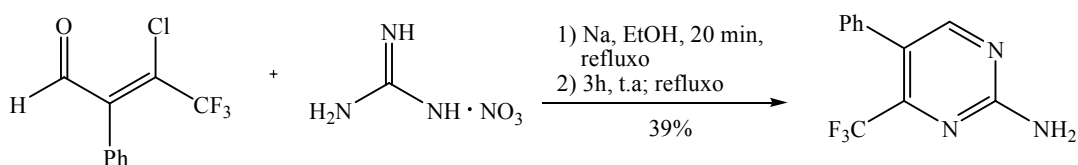
<sup>74</sup> Sloop, J. C.; Bumgardner, s.; Loehle, W. D. *J. Fluorine Chem.*, **2002**, 118, 135.

<sup>75</sup> Miller, A.J. *Org.Chem.* **1984**, 49, 4072.

**Esquema 18:**

i: MeOH/H<sub>2</sub>O, t.a, 4 dias, 19-68%

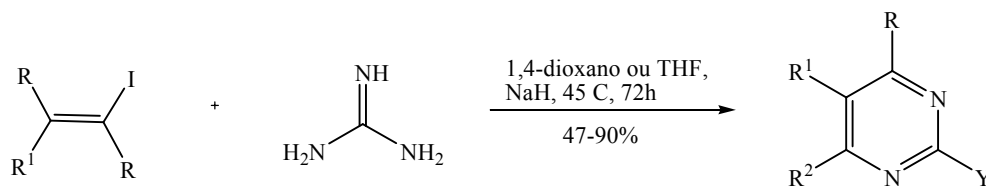
Greif *et al.*<sup>76</sup> publicaram em 1999 a reação de β-cloro-β-trifluormetilvinilaldeído com nitrato de guanidina em etóxido de sódio, etanol e refluxo, (Esquema 19). obtendo 4-trifluormetil-5-fenil-2-aminopirimidina com rendimento de 39%.

**Esquema 19:**

Em 1997 Guan *et al.*<sup>77</sup> publicaram a síntese de heterociclos trifluormetil substituídos entre eles pirimidinas, pela reação de 1-fluoralquil-2-iodoalqueno (preparado pela adição de iodeto de fluoralquil a 1 ou 2-alquinos) com hidrazinas, hidroxilaminas e amidinas (Esquema 20). A reação foi realizada em dioxano ou THF na presença de hidreto de sódio a 45°C por longo período, de 72h com rendimentos de 47-90%.

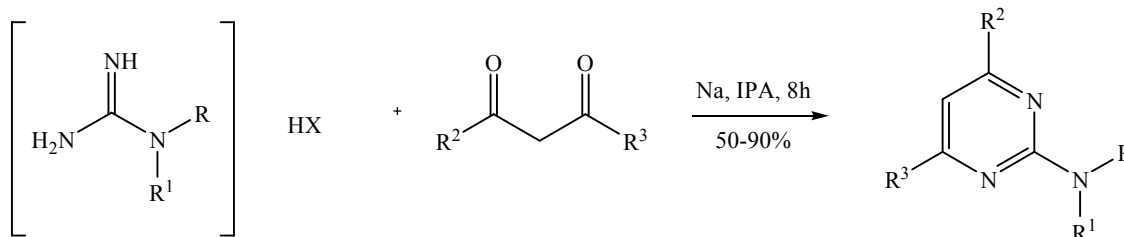
<sup>76</sup> Greif, D.; Eilitz, U.; Pulst, M.; Riedel, D.; Weeks, M. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 94, 91.

<sup>77</sup> Guan, H. P.; Tang, X. Q.; Luo, B. H.; Hu, C. M. *Synthesis.* **1997**, 12, 1489.

**Esquema 20**

Y = Me, Ph, NH<sub>2</sub>  
 R = CF<sub>3</sub>, Cl(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, F(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, ClCF<sub>2</sub>  
 R<sup>1</sup> = H  
 R<sup>2</sup> = Me, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, CH<sub>2</sub>OTHP, Ph

Kucerovy *et al.*<sup>78</sup> em 1990 publicaram a síntese de 2-aminopirimidinas trifluormetil substituídas pela reação de β-dicetonas com sais de guanidina em isopropóxido de sódio, isopropanol sob refluxo, com rendimentos de 50-90%. (Esquema 21)

**Esquema 21:**

X = Cl, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>  
 R, R<sup>1</sup> = H, Me, Et  
 R<sup>2</sup> = H, Me, Ph, CF<sub>3</sub>, 4-FPh, *i*-Pr, 2-tienil  
 R<sup>3</sup> = Me, *i*-Pr, CF<sub>3</sub>

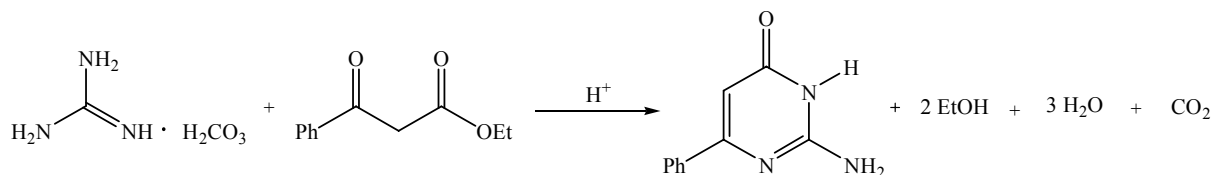
**2.2.3 SÍNTESE DE 4(3H)-PIRIMIDINONAS**

Nas últimas décadas numerosas pirimidin-4-onas tem sido preparadas e sua atividade biológica avaliada. Entre elas 2-amino-4(3H)-pirimidinonas têm exibido atividade bactericida, fúngica e antiviral<sup>7</sup>.

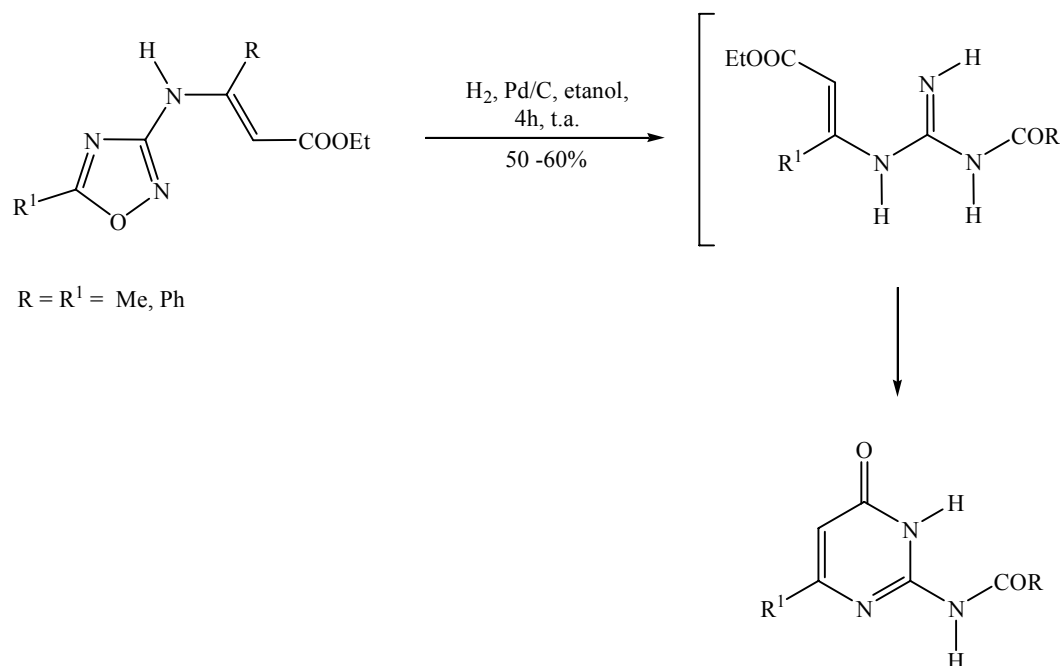
Jaeger<sup>79</sup> observou em 1891 que guanidina carbonato e etil benzoilacetato reagem lentamente em solução alcoólica, isolando 2-amino-6-fenil-4(3H)-pirimidinona. (Esquema 22)

<sup>78</sup> Kucerovy, A.; Mattner, P. G.; Hathaway, J. S; Repic, O. *Synth. Communications*, **1990**, 20 (6), 913.

<sup>79</sup> Ann., 262, 372, in Johnson, B.; Hill, A. *J.Am. Chem. Soc.* **1914**, 1201.

**Esquema 22:**

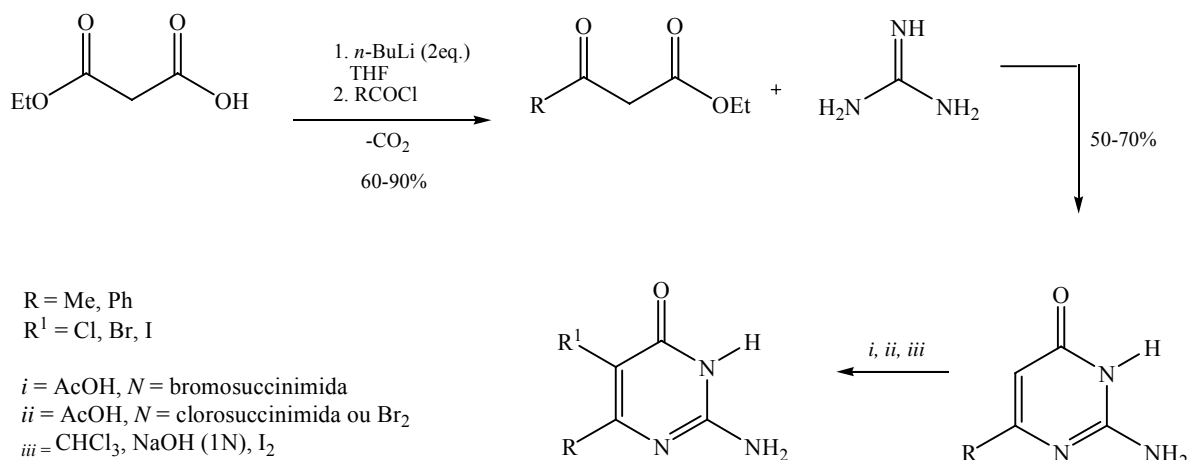
Acetilamino pirimidinonas foram obtidas em 1974 por Ruccia *et al.*<sup>80</sup> a partir da reação de *N*-(1,2,4-oxadiazol-3-il) β-enamino éster com Pd/C, em etanol com rendimentos satisfatórios. (Esquema 23)

**Esquema 23:**

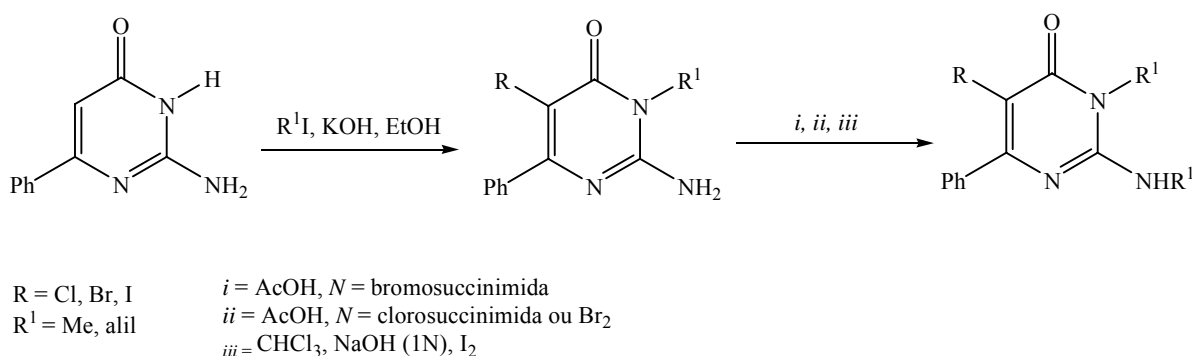
Em 1980 Wierenga *et al.*<sup>81</sup> (Esquema 24) publicaram o estudo sobre a atividade antiviral e indução de interferon de 2-amino-6-fenil-4(3*H*)-pirimidinonas 5-halossubstituídas.

<sup>80</sup> Ruccia, M.; Vivona, N.; Cusmano, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, 11, 829.

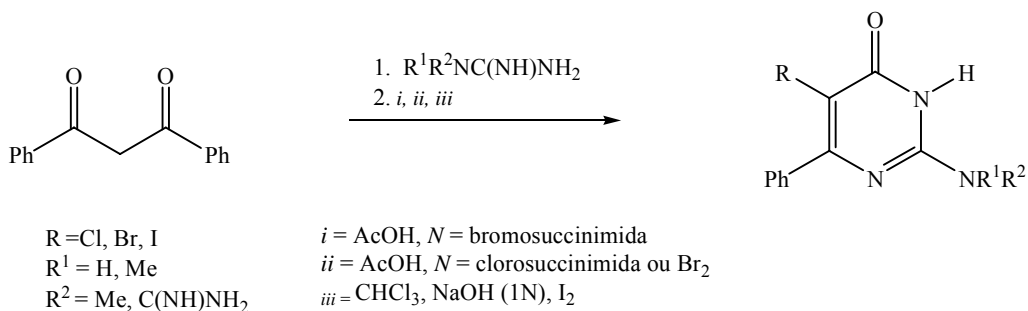
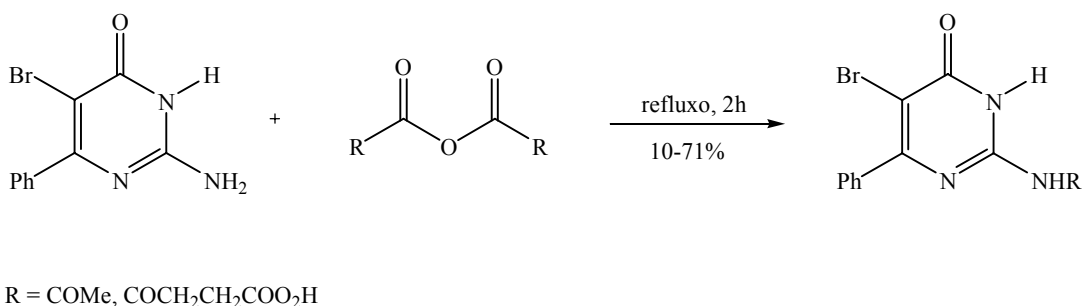
<sup>81</sup> Wierenga, W.; Skulnick, H. I. *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 237.

**Esquema 24:**

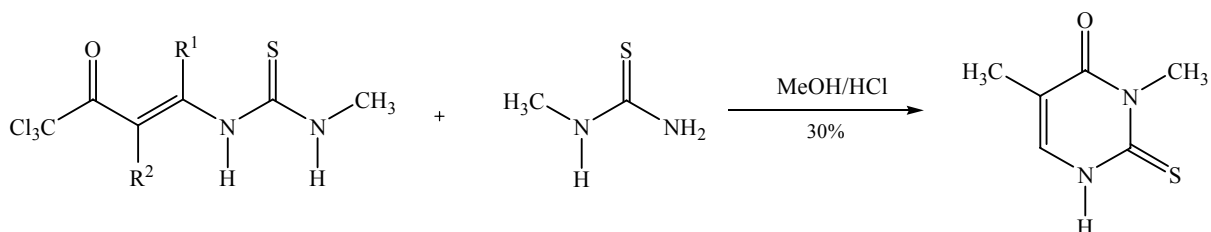
Em 1986 Skulnick *et al.*<sup>82</sup> publicaram a síntese de 6-fenilpirimidinonas com atividade diurética e antiinflamatória. Estas pirimidinonas halogenadas foram obtidas a partir da halogenação direta de 6-fenil-2-amino-4(3*H*)-pirimidinona (Esquema 25) ou pela reação de ciclocondensação de benzoilacetato de etila com guanidina (Esquema 26). Ainda, pela acetilação e succinilação (Esquema 27) foram obtidas 2-acetil e 2-succinil 4(3*H*)-pirimidinonas.

**Esquema 25:**

<sup>82</sup> Skulnick, H. I. *et al. J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1499.

**Esquema 26:****Esquema 27:**

Em nosso grupo de pesquisa (dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-2-pirimidiona) (Esquema 28) foi obtida por Zanatta *et al.*<sup>44</sup> partir da reação de sulfato de isotiourea com 1,1,1-tricloro-4-metoxi-4-alquen-3-ona em metanol e ácido clorídrico. Neste caso observou-se uma reação tipo halofórmica com eliminação do grupamento  $CCl_3$  uma vez que este é um bom grupo abandonador.

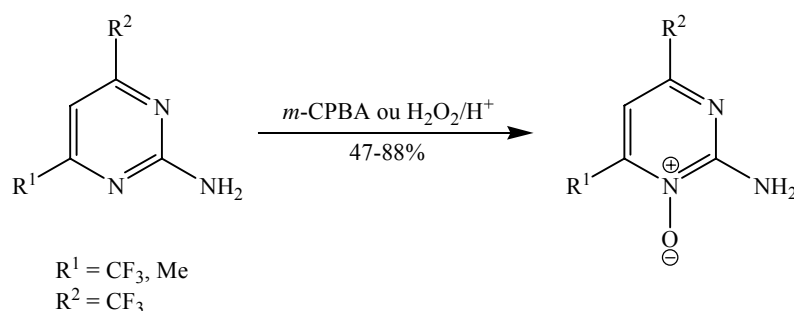
**Esquema 28:**

### 2.2.4 SÍNTESE DE 4-TRIFLUORMETIL-6-ALQUIL(ARIL)-2-AMINOPIRIMIDINAS $N^1$ -ÓXIDO

As 2-amino-pirimidinas- $N$ -óxido tem sido usadas na síntese de outros sistemas heterocíclicos<sup>83</sup> e compostos com atividade herbicidas<sup>84</sup>, reguladores de crescimento<sup>84</sup>, antidermatites<sup>85</sup> e em medicamentos contra queda de cabelo<sup>86</sup>.

Em 2006 Buscemi *et al.*<sup>87</sup> publicaram a  $N$ -oxidação de 4-trifluormetil-6-metil-2-aminopirimidina (Esquema 29) utilizando ácido meta cloroperbenzóico (*m*-CPBA) em clorofórmio, temperatura ambiente por 24 horas com rendimento de 88% e com peróxido de hidrogênio em ácido acético 50-60°C, por 5 horas com rendimento de 43%.

#### Esquema 29:



Aminopirimidinas  $N$ -óxido<sup>87</sup> (Esquema 30) foram obtidas pela reação de 3-aminoxadiazol com 2,4-dicetonas. Pelo ataque do grupo 3-amino do oxadiazol a dicetona é obtida a enamino cetona intermediária que por rearranjo intramolecular forma o sal azolopirimidínico. Após reação com água tem-se a abertura do anel produzindo acilaminopirimidina  $N$ -óxido, que seguida de hidrólise leva formação do aminopirimidina- $N$ -óxido.

<sup>83</sup> Yamanaka, H.; Sakamoto, T.; Niitsuma, S. *Heterocycles*, **1990**, 31, 923.

<sup>84</sup> Tseng, C.P.U.S. Patent 4, 411, 690, 1983; *Chem. Abstr.* **1984**, 100, 34561.

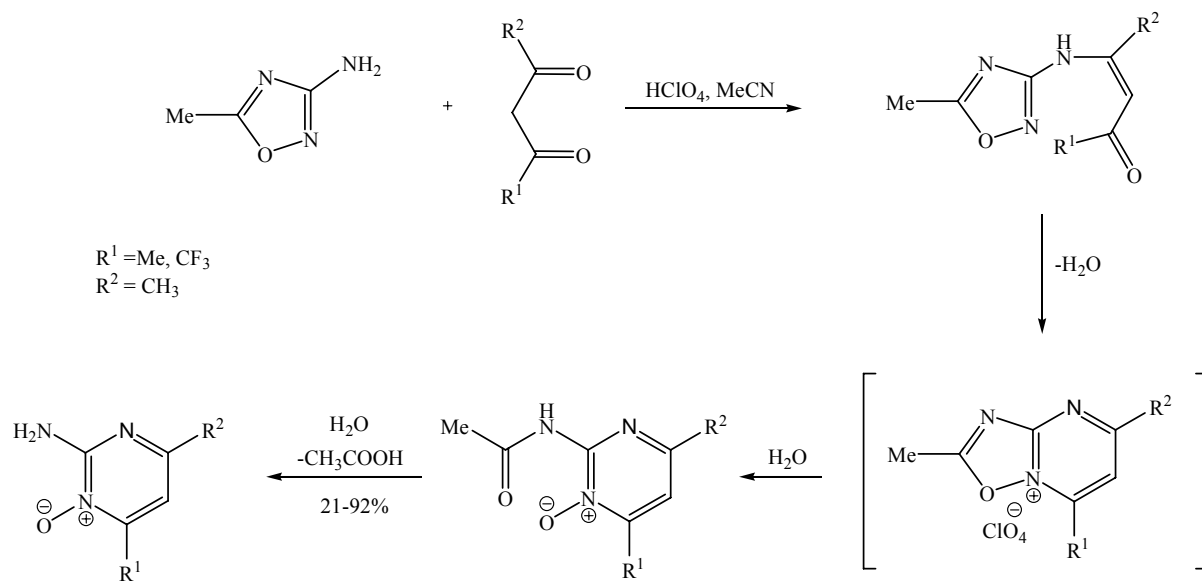
<sup>85</sup> Tuloup, R.; Junino, A.; Hocquaux, M.; Dumats, J.; Gaetano, Q. European Patent Application 408, 442, 1991; *Chem. Abstr.* **1991**, 114, 228942.

<sup>86</sup> Dufetel, D.; Estradier, F.; Hocquaux, M. European Patent Application 459, 890, 1991; *Chem. Abstr.* **1992**, 116, 135998.

<sup>87</sup> Buscemi, S. *et al. Tetrahedron*, **2006**, 62, 1158.



Esquema 30:



### 3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesse capítulo será apresentado a numeração e a nomenclatura dos compostos sintetizados, bem como a discussão da otimização das condições reacionais.

A identificação dos compostos foi feita por Cromatografia Gasosa acoplada a espectrometria de Massas (MS) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN)  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e suas purezas comprovadas por Análise Elementar.

Na primeira etapa deste capítulo será descrita a síntese de uma série de 1,1,1-trifluoro-4- alquil(aril)-4-metoxi-3-alquen-2-onas **4a-p** e 1,1,1-tricloro-4-alkil(aril)-4-metoxi-3-alquen-2-onas **5a-g** a partir da reação de acilação de acetais e enoléteres, conforme metodologia desenvolvida por Hojo *et al.*<sup>20,21</sup> e sistematizada por Martins *et al.*<sup>22</sup>.

Em seqüência, apresenta-se a síntese de uma série de 4-trifluormetil-6-alkil(aril)-2-acetilaminopirimidinas **6a-p** e 6-alkil(aril)-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinona **7a-g** a partir da reação de ciclocondensação das cetonas **4a-p**, **5a-g** e 1-acetilguanidina.

Numa etapa subsequente, demonstra-se a hidrólise das 4-trifluormetil-6-alkil(aril)-2-acetilaminopirimidinas **6a,b,e,g** e 6-aryl-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinonas **7b,e,g** para obtenção de 4-trifluormetil-6-alkil(aril)-2-aminopirimidinas **8a,b,e,g** e 6-aryl-2-amino-4(3H)-pirimidinonas **9b,e,g**, a partir da reação com HCl, NaOH,  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ .

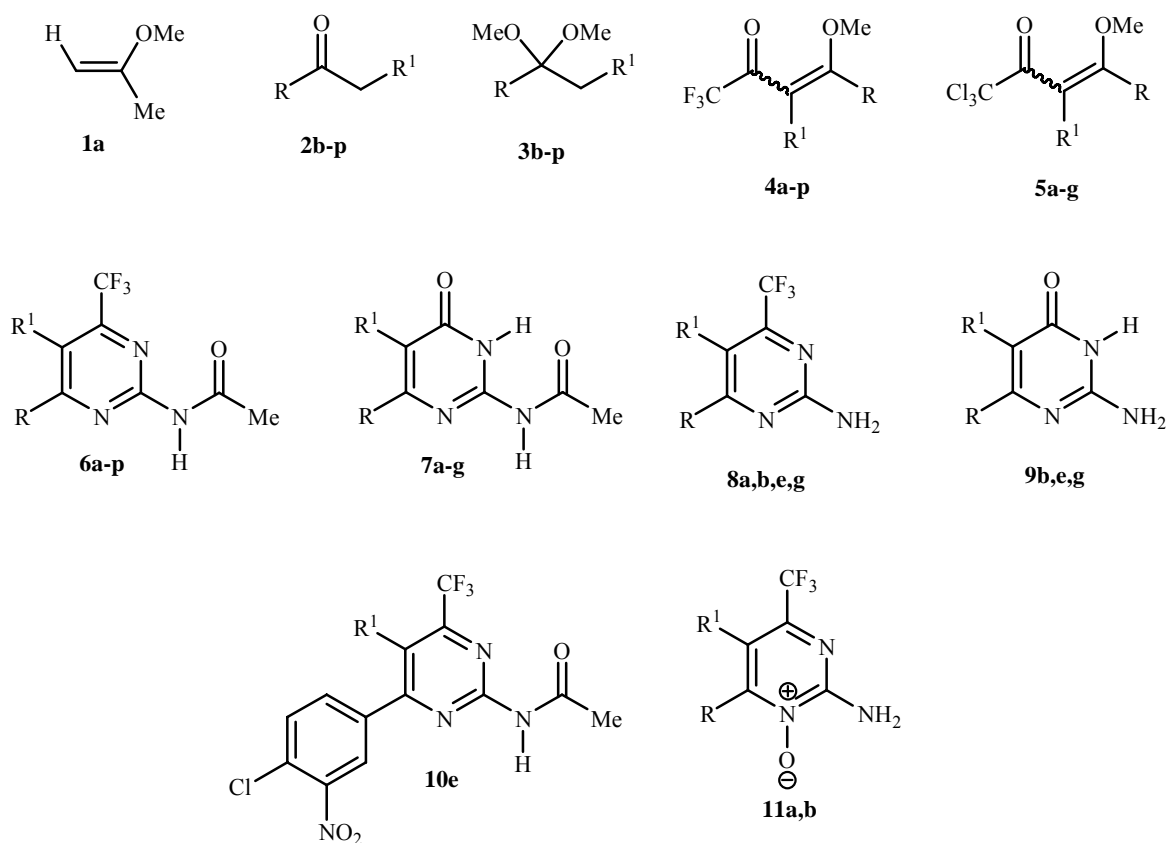
Finalmente, serão apresentados os resultados de reação de nitração do anel pirimidínico para 4-trifluormetil-6-(aril)-2-acetilaminopirimidina **6e** e a síntese de pirimidinas  $N^1$ -óxido derivadas **11a,b**, a partir das 4-trifluormetil-6-alkil(aril)-2-aminopirimidinas **8a,b**.

## 3.1 APRESENTAÇÃO E NUMERAÇÃO DOS COMPOSTOS

## 3.1.1 Numeração dos Compostos

A numeração dos compostos adotada neste trabalho está representada no Esquema 31:

Esquema 31:



<b>1-11</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>
<b>R</b>	Me	Ph	4-MePh	4-FPh	4-ClPh	4-BrPh	4-OMePh
<b>R<sup>1</sup></b>	H	H	H	H	H	H	H
<b>1-11</b>	<b>h</b>	<b>i</b>	<b>j</b>	<b>k</b>	<b>l</b>		
<b>R</b>	4-NO <sub>2</sub> Ph	4-ClPh	4-OMePh	4-Bifenil	1-Naftil		
<b>R<sup>1</sup></b>	H	Me	Me	H	H		
<b>1-11</b>	<b>m</b>	<b>n</b>	<b>o</b>	<b>p</b>			
<b>R</b>	2-Tienil	2-Furil	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -			
<b>R<sup>1</sup></b>	H	H					

## 3.1.2 Nomenclatura dos Compostos

A nomenclatura dos compostos segundo o *Chemical Abstract*, está representada na Tabela 01.

**Tabela 01** – Nomenclatura dos compostos **1-11**.

<b>Compostos</b>	<b>Nomenclatura</b>
<b>1a</b>	2-metoxipropeno
<b>2b</b>	Acetofenona
<b>2c</b>	4-metilacetofenona
<b>2d</b>	4-fluoracetofenona
<b>2e</b>	4-cloroacetofenona
<b>2f</b>	4-bromoacetofenona
<b>2g</b>	4-metoxiacetofenona
<b>2h</b>	4-nitroacetofenona
<b>2i</b>	4-cloropropiofenona
<b>2j</b>	4-metoxipropiofenona
<b>2k</b>	4-acetilbifenil
<b>2l</b>	1-acetilnaftaleno
<b>2m</b>	2-acetiltiofeno
<b>2n</b>	2-acetilfurano
<b>2o</b>	Cicloexanona
<b>2p</b>	Cicloeptanona
<b>3b</b>	2,2-dimetoxi-2-feniletano
<b>3c</b>	2,2-dimetoxi-2-(4-metilfenil)-etano
<b>3d</b>	2,2-dimetoxi-2-(4-fluorfenil)-etano
<b>3e</b>	2,2-dimetoxi-2-(4-clorofenil)-etano
<b>3f</b>	2,2-dimetoxi-2-(4-bromofenil)-etano
<b>3g</b>	2,2-dimetoxi-2-(4-metoxifenil)-etano
<b>3h</b>	2,2-dimetoxi-2-(4-nitrofenil)-etano
<b>3i</b>	2,2-dimetoxi-2-(4-clorofenil)-propano
<b>3j</b>	2,2-dimetoxi-2-(4-metoxifenil)-propano
<b>3k</b>	2,2-dimetoxi-2-(4-bifenil)-etano
<b>3l</b>	2,2-dimetoxi-2-(1-naftil)-etano
<b>3m</b>	2,2-dimetoxi-2-(2-tienil)-etano
<b>3n</b>	2,2-dimetoxi-2-(2-furil)-etano
<b>3o</b>	1,1-dimetoxicicloexano
<b>3p</b>	1,1-dimetoxicicloeptano

**Tabela 01** – Nomenclatura dos compostos **1-11**. Continuação.

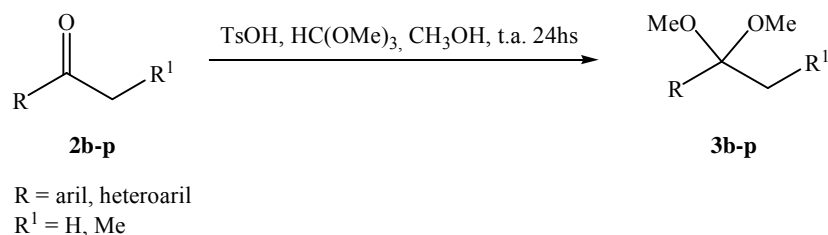
<b>Compostos</b>	<b>Nomenclatura</b>
<b>4a</b>	1,1,1-trifluor-4-metil-4-metoxi-3-alquen-2-ona
<b>4b</b>	1,1,1-trifluor-4-fenil-4-metoxi-3-alquen-2-ona
<b>4c</b>	1,1,1-trifluor-4-(4-metilfenil)-4-metoxi-3-alquen-2-ona
<b>4d</b>	1,1,1-trifluor-4-(4-fluorfenil)-4-metoxi-3-alquen-2-ona
<b>4e</b>	1,1,1-trifluor-4-(4-clorofenil)-4-metoxi-3-alquen-2-ona
<b>4f</b>	1,1,1-trifluor-4-(4-bromofenil)-4-metoxi-3-alquen-2-ona
<b>4g</b>	1,1,1-trifluor-4-(4-metoxifenil)-4-metoxi-3-alquen-2-ona
<b>4h</b>	1,1,1-trifluor-4-(4-nitrofenil)-4-metoxi-3-alquen-2-ona
<b>4i</b>	1,1,1-trifluor-4-(4-clorofenil)-4-metoxi-3-metil-3-buten-2-ona
<b>4j</b>	1,1,1-trifluor-4-(4-metoxifenil)-4-metoxi-3-metil-3-buten-2-ona
<b>4k</b>	1,1,1-trifluor-4-(4-bifenil)-4-metoxi-3-alquen-2-ona
<b>4l</b>	1,1,1-trifluor-4-(1-naftil)-4-metoxi-3-alquen-2-ona
<b>4m</b>	1,1,1-trifluor-4-(2-tienil)-4-metoxi-3-alquen-2-ona
<b>4n</b>	1,1,1-trifluor-4-(2-furil)-4-metoxi-3-alquen-2-ona
<b>4o</b>	2-trifluoracetilmetoxicicloexeno
<b>4p</b>	2-trifluoracetilmetoxicicloeptano
<b>5o</b>	1,1,1-tricloro-4-metil-4-metoxi-3-alquen-2-ona
<b>5b</b>	1,1,1-tricloro -4-fenil-4-metoxi-3-alquen-2-ona
<b>5c</b>	1,1,1-tricloro -4-(4-metilfenil)-4-metoxi-3-alquen-2-ona
<b>5d</b>	1,1,1-tricloro-4-(4-fluorfenil)-4-metoxi-3-alquen-2-ona
<b>5e</b>	1,1,1-tricloro-4-(4-clorofenil)-4-metoxi-3-alquen-2-ona
<b>5f</b>	1,1,1-tricloro-4-(4-bromofenil)-4-metoxi-3-alquen-2-ona
<b>5g</b>	1,1,1-tricloro-4-(4-metoxifenil)-4-metoxi-3-alquen-2-ona
<b>6a</b>	4-trifluormetil-6-metil-2-acetilaminopirimidina
<b>6b</b>	4-trifluormetil-6-fenil-2-acetilaminopirimidina
<b>6c</b>	4-trifluormetil-6-(4-metilfenil)-2-acetilaminopirimidina
<b>6d</b>	4-trifluormetil-6-(4-fluorfenil)-2-acetilaminopirimidina
<b>6e</b>	4-trifluormetil-6-(4-clorofenil)-2-acetilaminopirimidina
<b>6f</b>	4-trifluormetil-6-(4-bromofenil)-2-acetilaminopirimidina
<b>6g</b>	4-trifluormetil-6-(4-metoxifenil)-2-acetilaminopirimidina
<b>6h</b>	4-trifluormetil-6-(4-nitrofenil)-2-acetilaminopirimidina
<b>6i</b>	4-trifluormetil-5-metil-6-(4-clorofenil)-2-acetilaminopirimidina
<b>6j</b>	4-trifluormetil-5-metil-6-(4-metoxifenil)-2-acetilaminopirimidina
<b>6k</b>	4-trifluormetil-6-(bifenil)-2-acetilaminopirimidina
<b>6l</b>	4-trifluormetil-6-(naftil)-2-acetilaminopirimidina
<b>6m</b>	4-trifluormetil-6-(2-tienil)-2-acetilaminopirimidina
<b>6n</b>	4-trifluormetil-6-(2-furil)-2-acetilaminopirimidina
<b>6o</b>	4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2-acetilaminoquinazolina
<b>6p</b>	4-trifluormetil-7,7,8,9-tetraidro-5 <i>H</i> -ciclohepta[ <i>d</i> ]-2-Acetilaminopirimidina

**Tabela 01** – Nomenclatura dos compostos **1-11**. Continuação.

<b>Compostos</b>	<b>Nomenclatura</b>
<b>7a</b>	6-metil-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona
<b>7b</b>	6-fenil-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona
<b>7c</b>	6-(4-metilfenil)-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona
<b>7d</b>	6-(4-fluorfenil)-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona
<b>7e</b>	6-(4-clorofenil)-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona
<b>7f</b>	6-(4-bromofenil)-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona
<b>7g</b>	6-(4-metoxifenil)-2-acetilamino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona
<b>8a</b>	4-trifluormetil-6-metil-2-aminopirimidina
<b>8b</b>	4-trifluormetil-6-fenil-2-aminopirimidina
<b>8e</b>	4-trifluormetil-6-(4-clorofenil)-2-aminopirimidina
<b>8g</b>	4-trifluormetil-6-(4-metoxifenil)-2-acetilaminopirimidina
<b>9b</b>	6-fenil-2-amino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona
<b>9e</b>	6-(4-clorofenil)-2-amino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona
<b>9g</b>	6-(4-metoxifenil)-2-amino-4(3 <i>H</i> )-pirimidinona
<b>10e</b>	4-trifluormetil-6-(4-cloro-3-nitrofenil)-2-acetilaminopirimidina
<b>11a</b>	4-trifluormetil-6-metil-2-aminopirimidina <i>N</i> <sup>1</sup> -óxido
<b>11b</b>	4-trifluormetil-6-fenil-2-aminopirimidina <i>N</i> <sup>1</sup> -óxido

### 3.2 SÍNTESE DE ACETAIS

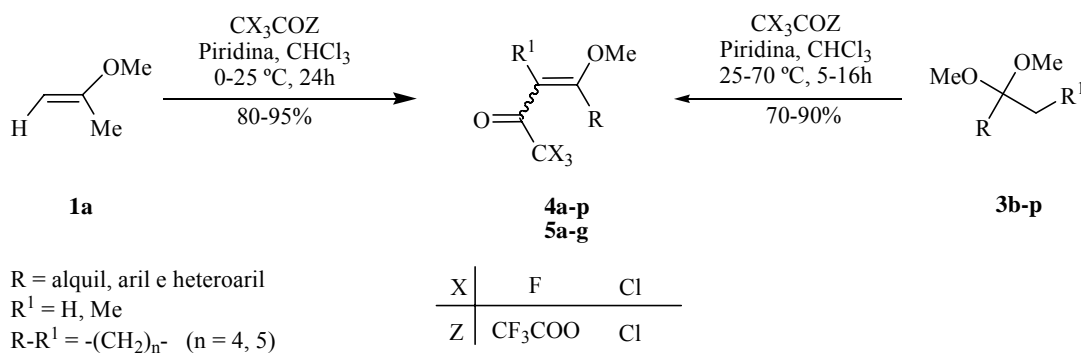
A reação de obtenção dos acetais Esquema 32 foi realizada de acordo com técnica descrita por Martins *et al.*<sup>33</sup>, a partir de cetonas **2b-p** com ortoformiato de trimetila e quantidades catalíticas de ácido *p*-tolueno sulfônico, em metanol anidro. O tempo de reação é de 24 horas em repouso, à temperatura ambiente de (25°C). Após neutralização com carbonato de sódio anidro, os acetais **3b-p** foram obtidos na sua forma pura através de destilação a pressão reduzida. Os pontos de ebulição e fusão encontrados, bem como os rendimentos estão de acordo com dados da literatura<sup>17-18,20-21,61-62</sup>.

**Esquema 32:**

### 3.3 SÍNTESE DE 1,1,1-TRIALO-4-METOXI-3-ALQUEN-2-ONAS SUBSTITUÍDAS<sup>22,58,59,61-62</sup> **4a-p, 5a-g**

A síntese dos compostos **4a-p, 5a-g** está baseada na metodologia desenvolvida pelos pesquisadores do NUQUIME.

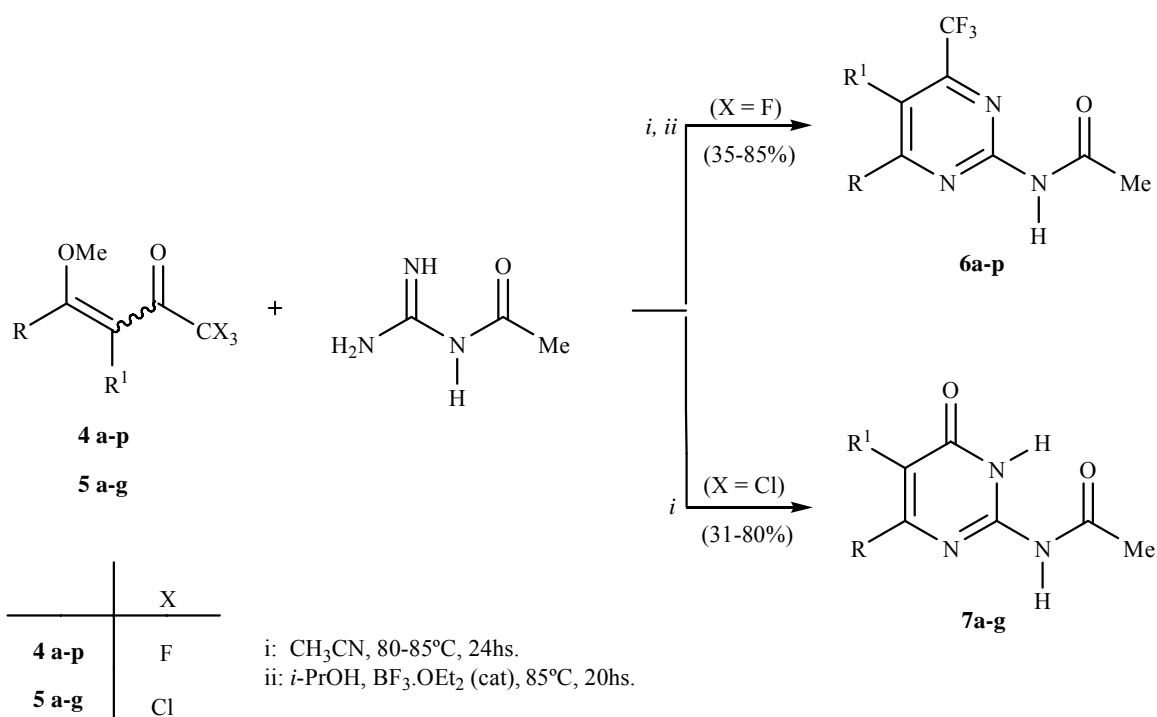
A reação de acilação foi realizada adicionando-se anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloroacetila a uma mistura de acetal ou enoléter, piridina em clorofórmio anidro em banho de gelo e sob agitação magnética. A mistura foi deixada durante 16 horas, a 45° C para os derivados dos acetais de acetofenonas, e 24 horas a temperatura ambiente para o enoléter. A mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico (0,1M). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, o solvente foi removido por rota-evaporação e os produtos purificados por meio de destilação à pressão reduzida **4a-g, 4i-j, 4o-p, 5a** ou recristalização em metanol **4h, 4k-l, 5b-g**. A literatura cita rendimentos, na faixa de 80 a 94%, nossos trabalhos levaram a rendimentos similares aos descritos (70-90%) Esquema 33.

**Esquema 33:**

## 3.4 REAÇÃO DE CICLOCONDENSAÇÃO DE 1,1,1-TRIALO-4-ALQUIL(ARIL)-3-ALQUEN-2-ONAS COM 1-ACETILGUANIDINA

Neste tópico será relatada a síntese para a obtenção de uma nova série de 4-trifluormetil-6-alkil(aryl)-2-acetilaminopirimidinas **6a-p** e 6-alkil(aryl)-2-acetilamino-4(3*H*)-pirimidinonas **7a-g**, através da reação de 1,1,1-trifluor(tricloro)-4-alkil(aryl)-4-metoxi-3-alken-2-onas **4a-p**, **5a-g** com 1-acetilguanidina, representada no Esquema 34.

Esquema 34:



4-7	a	b	c	d	e	f	g
<b>R</b>	Me	Ph	4-MePh	4-FPh	4-ClPh	4-BrPh	4-OMePh
<b>R<sup>1</sup></b>	H	H	H	H	H	H	H

4-7	h	i	j	k	l
<b>R</b>	4-NO <sub>2</sub> Ph	4-ClPh	4-OMePh	4-Bifenil	1-Naftil
<b>R<sup>1</sup></b>	H	Me	Me	H	H

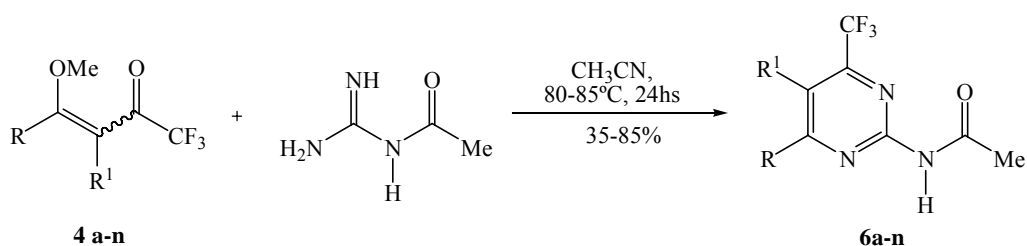
4-7	m	n	o	p
<b>R</b>	2-Tienil	2-Furil	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -
<b>R<sup>1</sup></b>	H	H		



### 3.4.1 Reação de Ciclocondensação de 1,1,1-trifluor-4-alkil(aril)-4-metoxi-3-alquen-2-onas **4a-p** com 1-acetilguanidina.

As reações de ciclocondensação das 1,1,1-trifluor-4-alkil(aril)-4-metoxi-3-alquen-2-onas **4a-n** com 1-acetilguanidina estão descritas no Esquema 35:

#### Esquema 35:



<b>4-6</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>
<b>R</b>	Me	Ph	4-MePh	4-FPh	4-ClPh	4-BrPh	4-OMePh
<b>R<sup>1</sup></b>	H	H	H	H	H	H	H
<b>4-6</b>	<b>h</b>	<b>i</b>	<b>j</b>	<b>k</b>	<b>l</b>		
<b>R</b>	4-NO <sub>2</sub> Ph	4-ClPh	4-OMePh	4-Bifenil	1-Naftil		
<b>R<sup>1</sup></b>	H	Me	Me	H	H		
<b>4-6</b>	<b>m</b>	<b>n</b>					
<b>R</b>	2-Tienil	2-Furil					
<b>R<sup>1</sup></b>	H	H					

Utilizando como precursor sintético as 1,1,1-trifluor-4-alkil(aril)-4-metoxi-3-alquen-2-onas **4a-n**, foi possível isolar 4-trifluormetil-6-alkil(aril)-2-acetilaminopirimidina **6a-n** sendo estas pirimidinas totalmente aromatizadas com o grupo CF<sub>3</sub> na posição 4 do anel pirimidínico.

As condições reacionais foram determinadas inicialmente para o composto **4b** e 1-acetilguanidina, levando deste modo a formação de 4-trifluormetil-6-fenil-2-acetilpirimidina **6b** (Esquema 35). Com o objetivo de otimização de rendimentos para esta etapa sintética, foram testadas várias condições reacionais (Tabela 02). A reação número **5**, a qual foi realizada em acetonitrila anidra como solvente, à temperatura de 80-85°C, durante 24 horas, demonstrou ser a melhor condição, apresentando o melhor rendimento e o produto final obtido com ótima pureza.

Por meio de Cromatografia em Camada Delgada (CCD) determinou-se, que a melhor condição reacional foi em quantidades equimolares, por 24 horas, à temperatura de 80-85°C.

A tabela abaixo mostra as condições de otimização da síntese da 4-trifluormetil-6-fenil-2-acetilaminopirimidina **6b**.

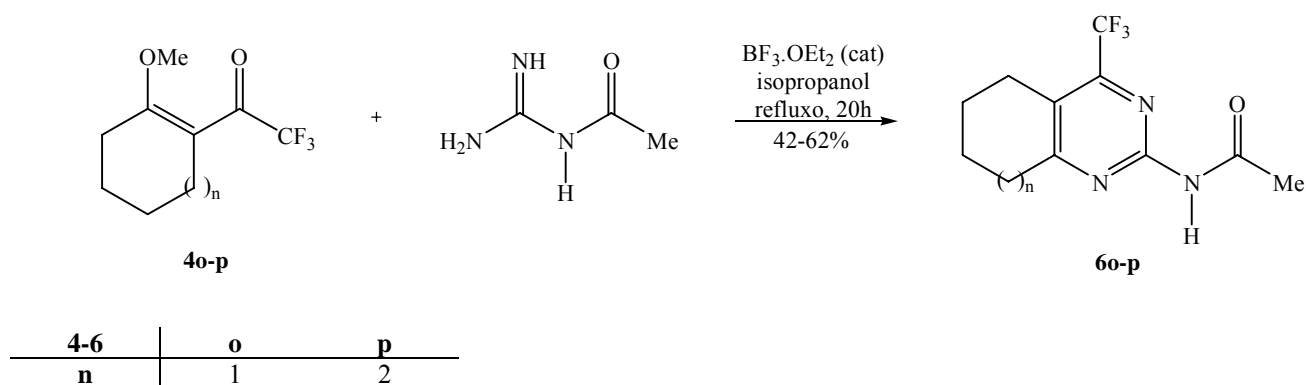
**Tabela 02** – Otimização de síntese de 4-trifluormetil-6-fenil-2-acetilaminopirimidina **6b**.

Número	Solvente	Tempo (h)	Relação	Rendimento
		[a]	Molar[b]	(%)
1	Etanol	20	1:1	40
2	Etanol	24	1:1	55
3	Etanol	24	1:2	55
4	Acetonitrila	20	1:1	60
<b>5</b>	<b>Acetonitrila</b>	<b>24</b>	<b>1:1</b>	<b>80</b>
6	Acetonitrila	24	1:2	76

[a] Temperatura de refluxo do solvente. [b] **4b** e 1-acetilguanidina respectivamente.

As reações de ciclocondensação das 2-trifluoracetilmetoxicicloalquenos **4o-p** com 1-acetilguanidina estão descritas no Esquema 36:

**Esquema 36:**



As condições reacionais empregadas para a síntese dos compostos **6o-p** foram descritas por Bonacorso *et al.*<sup>61</sup> para a reação de ciclocondensação das 2-

trifluoroacetilmetoxicicloalquenos com uréia e tiouréia. Onde observou-se que a utilização de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  como catalisador aumenta significativamente o rendimento da reação. Os rendimentos descritos são semelhantes aos obtidos para os compostos **60-p** deste trabalho.

#### 3.4.1.1 Purificação dos Compostos **6a-p**

Os compostos **6a-p** se apresentaram como sólidos estáveis, com coloração variando de branco ao amarelo e com rendimentos de 35-85%. Após tempo reacional de 24 horas, os produtos **6a-n** foram filtrados e lavados com acetonitrila gelada e recristalizados em acetato de etila. Os compostos **6o-p** foram isolados após 20 horas filtrados e recristalizados em etanol. A Tabela 03 mostra rendimentos otimizados, os pontos de fusão e os dados de análise elementar para os compostos de **6a-p**.

**Tabela 03** – Propriedades físicas, rendimentos, fórmula molecular e análise elementar dos compostos **6a-p**.

Composto	Rend. (%) [a]	P.F. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar		
				C	H	N
<b>6a</b>	67	117-119	$\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ (219,06)	43,84	3,68	19,17
				43,41	3,59	19,07
<b>6b</b>	80	134-136	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ (281,08)	55,52	3,58	14,94
				55,56	3,61	15,09
<b>6c</b>	72	159-161	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ (295,09)	56,95	4,10	14,23
				56,72	3,84	14,24
<b>6d</b>	55	154-156	$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$ (299,07)	52,18	3,03	14,04
				51,95	2,85	13,76
<b>6e</b>	80	161-163	$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$ (315,04)	49,46	2,87	13,31
				49,36	2,88	13,11

[a] Rendimentos dos compostos isolados considerando reações executadas em MeCN. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

**Tabela 03** – Propriedades físicas, rendimentos, fórmula molecular e análise elementar dos compostos **6a-p**. Continuação.

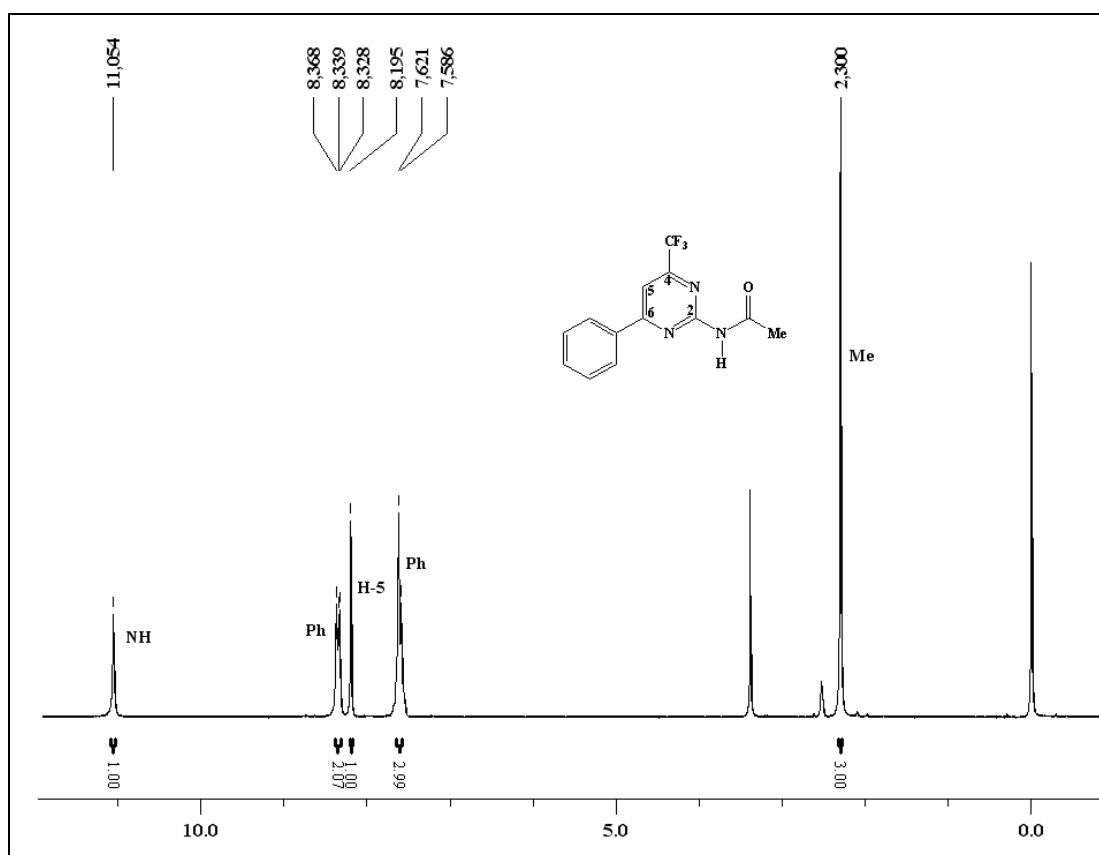
Composto	Rend. (%) [a]	P.F. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
				C	H	N
<b>6f</b>	85	168-170	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O (359,49)	43,36	2,52	15,83
				43,06	2,40	11,49
<b>6g</b>	85	133-135	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (311,09)	54,02	3,89	13,50
				54,10	3,41	13,25
<b>6h</b>	53	184-186	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> (326,06)	47,86	2,78	17,17
				47,76	2,46	17,02
<b>6i</b>	39	158-160	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (329,11)	51,00	3,36	12,74
				50,88	2,99	12,69
<b>6j</b>	36	145-147	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (325,29)	55,39	4,34	12,92
				55,23	4,33	12,90
<b>6k</b>	70	186-188	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O (357,11)	63,86	3,95	11,76
				63,43	3,97	11,70
<b>6l</b>	35	127-128	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O (331,29)	61,63	3,65	12,68
				61,87	3,68	12,87
<b>6m</b>	48	143-145	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> SF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O (287,03)	45,99	2,81	14,63
				45,90	2,53	14,60
<b>6n</b>	52	126-128	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (271,08)	48,72	2,97	15,49
				48,96	3,01	15,66
<b>6o</b>	42	152-154	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O (259,23)	50,97	4,67	16,21
				51,07	4,71	16,30
<b>6p</b>	62	167-169	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O (273,25)	52,75	5,16	15,38
				52,69	5,12	15,62

[a] Rendimentos dos compostos isolados considerando reações executadas em MeCN. [b] Pontos de fusão não corrigidos. [c] Análise elementar em aquisição.

3.4.1.2 Identificação Espectroscópica dos Compostos **6a-p**3.4.1.2.1 RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ 

A identificação dos compostos **6a-p** foi realizada por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ , Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas e também, por analogia a dados da literatura<sup>43,66,67</sup>. As pequenas variações encontradas para deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  devem-se aos efeitos de substituintes. Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  foram registrados em DMSO- $d_6$  utilizando (TMS) como referência interna.

A atribuição de sinais para RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  para os compostos **6a-p** foi baseada a partir da interpretação dos dados do composto **6b**. O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6b** (Figura 03) mostrou um singlete na região de 11,05 ppm referente ao deslocamento do hidrogênio ligado ao nitrogênio e dois multipletos, um em 8,34-8,37 ppm referente a dois hidrogênios, e outro em 7,59-7,62 referente a três hidrogênios do anel fenílico. Em 8,19 ppm observa-se o sinal correspondente ao H-5 do anel pirimidínico e em 2,30 ppm um singlete referente a três hidrogênios que correspondem a metila pertencente ao grupo acetilamino.



**Figura 03** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz do composto 4-trifluormetil-6-fenil-2-acetilaminopirimidina **6b**, registrado em DMSO- $d_6$ .

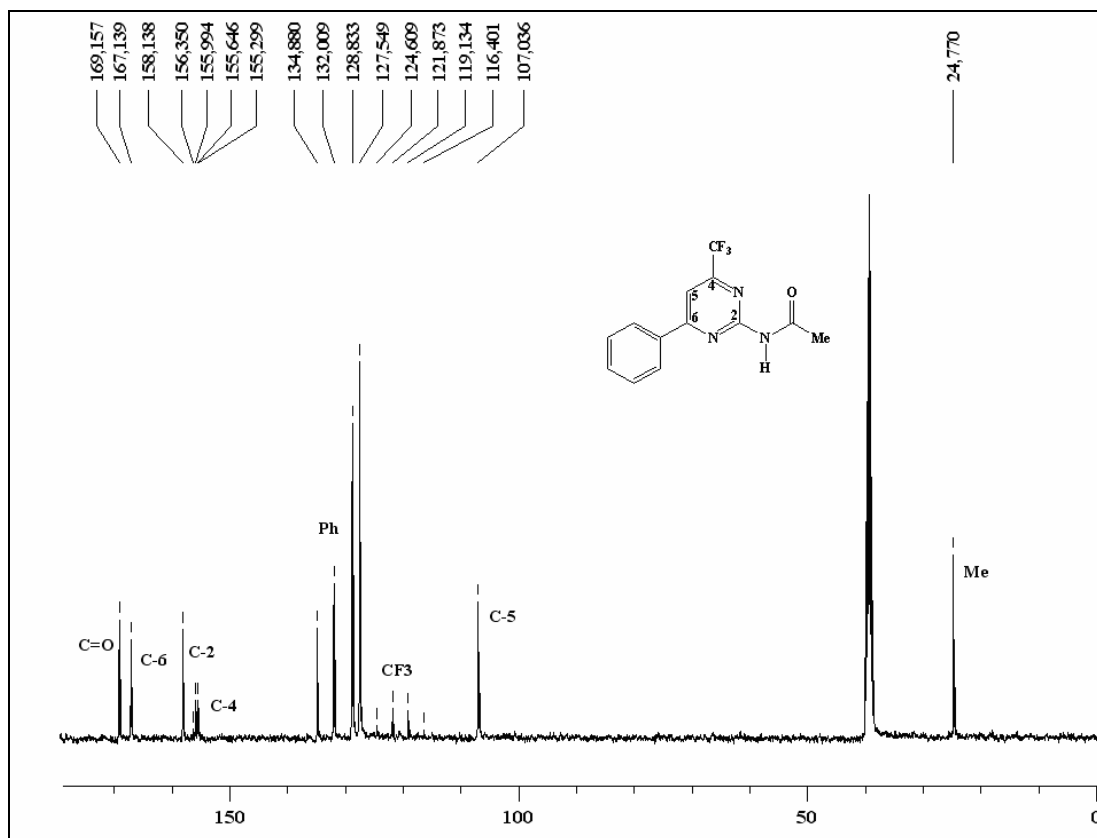
De maneira geral os deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$  para a série de compostos **6a-p** podem ser analisados em três grupos distintos **6a-h**, **6k-n**; **6i-j**; **6o-p** sendo de acordo com as características estruturais dos compostos.

Para os compostos **6a-h**, **6k-n** temos a presença de um hidrogênio ligado ao nitrogênio na região de 10,89 a 11,16 ppm e a presença de um hidrogênio H-5 do anel pirimidínico na região de 7,56 a 8,42 ppm e o sinal da metila pertencente ao grupo acetilamino aparece na região de 2,21 a 2,31 ppm.

Os compostos **6i-j** apresentam o sinal do hidrogênio ligado ao nitrogênio na região de 10,84 a 10,95 ppm e o sinal da metila pertencente ao grupo acetilamino em 2,21 ppm.

Para os compostos **6o-p** temos a presença de um hidrogênio ligado ao nitrogênio em 10,75 ppm e o sinal da metila pertencente ao grupo acetilamino em 2,18 ppm.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  totalmente desacoplado do composto **6b** (Figura 04) mostrou um sinal em 169,2 ppm referente a carbonila C=O do grupo acetilamino, os carbonos C-6 e C-2 do anel pirimidínico apresentaram deslocamentos em 167,2 ppm e 158,2 ppm, respectivamente. O carbono C-4 também do anel pirimidínico apresentou-se na forma de quarteto em 155,7 ppm com  $^2J_{\text{C-F}} = 35,1$  Hz. Em 134,9; 132,0; 128,8 e 127,6 ppm temos os sinais referentes aos seis carbonos fenílicos. O carbono trifluormetílico apresentou um quarteto em 120,5 ppm com  $^1J_{\text{C-F}} = 275,3$  Hz. Em 107,0 ppm temos um sinal referente ao C-5 do anel pirimidínico e em 24,8 ppm o sinal referente ao carbono metílico.



**Figura 04** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 4-trifluormetil-6-fenil-2-acetilaminopirimidina **6b**, registrado em  $\text{DMSO-d}_6$ .

Para os deslocamentos químicos de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos **6a-p** também observou-se características gerais que foram analisadas para os três grupos de compostos **6a-h**, **6k-n**; **6i-j**; **6o-p**.

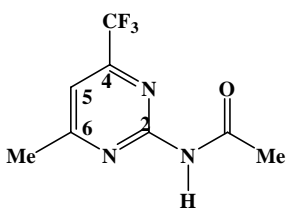
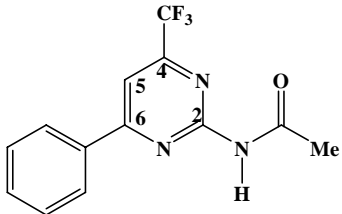
Observou-se para os compostos **6a-h**, **6k-n** a presença do carbono carbonílico ( $\text{C}=\text{O}$ ) na região de 169,0 a 172,3 ppm, o C-4 na região de 154,3 a 156,4 ppm na forma de quarteto e o grupamento  $\text{CF}_3$  na forma de quarteto na região de 118,8 a 120,3 ppm. O C-6 aparece na região de 158,5-169,1 ppm. Para C-5 do anel pirimidínico observou-se o sinal em 105,7 a 111,9 ppm e o sinal do carbono metílico do grupo acetilamino aparece na região de 23,9 a 25,0 ppm. Para o composto **6d** observou-se desdobramento nos sinais dos carbonos fenílicos devido a acoplamentos com o átomo de flúor na posição 4 do anel aromático.

Para os compostos **6i-j** o carbono carbonílico ( $\text{C}=\text{O}$ ) aparece em 169,0; o C-4 na região de 153,4 ppm na forma de quarteto e o grupamento  $\text{CF}_3$  na forma de quarteto na região de 121,4-123,1 ppm. O C-6 aparece na região de 169,1 ppm. Para C-5 do anel pirimidínico observou-se o sinal em 118,3 a 119,8 ppm e o sinal do carbono metílico do grupo acetilamino aparece na região de 24,5 ppm.

Para os compostos **6a-p** o carbono carbonílico (C=O) aparece em 171,3-177,0 ppm; o C-4 na região de 150,2-151,8 ppm na forma de quarteto e o grupamento CF<sub>3</sub> na forma de quarteto na região de 121,4 ppm. O C-6 aparece na região de 169,2 ppm. Para C-5 do anel pirimidínico observou-se o sinal em 127,6 ppm e o sinal do carbono metílico do grupo acetilamino aparece na região de 24,9 ppm.

Os dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos compostos **6a-p** estão descrito na Tabela 04. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta dissertação.

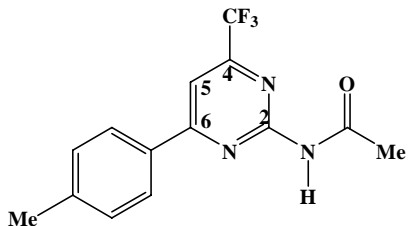
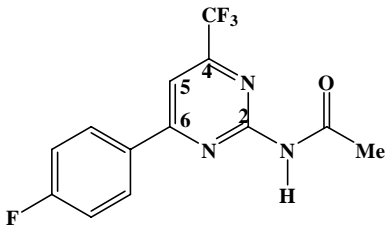
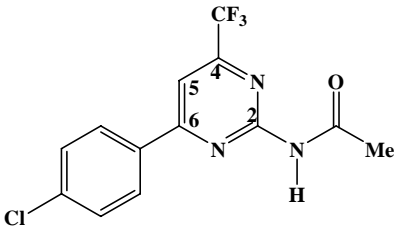
**Tabela 04:** Dados de RMN<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos compostos **6a-p**.

Composto	RMN- <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)/
	RMN- <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)
<b>6a</b> 	10,89 (s, 1H, NH); 7,56 (s, 1H, H-5); 2,55 (s, 3H, Me); 2,21 (s, 3H, Me) 172,3 (C=O); 169,1 (C-6); 157,8 (C-2); 154,3 (q, <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> = 35,0; C-4); 120,5 (q, <sup>1</sup> J <sub>C-F</sub> = 275,1; CF <sub>3</sub> ); 111,3 (C-5); 24,6 (Me); 23,9 (Me)
<b>6b</b> 	11,05 (s, 1H, NH); 8,33-8,37 (m, 2H, ArH); 8,19 (s, 1H, H-5); 7,59-7,62 (m, 2H, ArH); 2,30 (s, 3H, Me) 169,2 (C=O); 167,2 (C-6); 158,2 (C-2); 155,8 (q, <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> = 35,1; C-4); 134,9; 132,0; 128,8; 127,6; (6C, Fenila) 120,5 (q, <sup>1</sup> J <sub>C-F</sub> = 275,3; CF <sub>3</sub> ); 107,0 (C-5); 24,8 (Me)

<sup>a</sup>Espectros de RMN à 50 MHz e 100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> como solvente e TMS como referência interna.

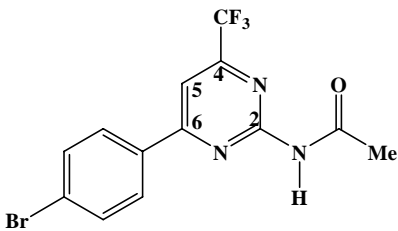
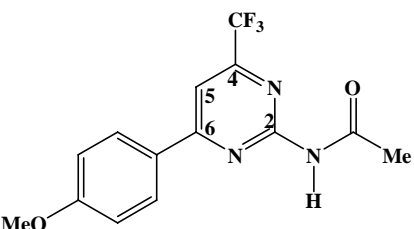
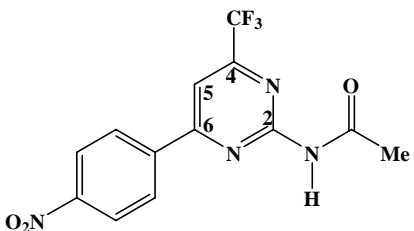


**Tabela 04:** Dados de RMN<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos compostos **6a-p**. Continuação.

Composto	RMN-1H, $\delta$ (ppm), J (Hz)/ RMN-13C, $\delta$ (ppm), J (Hz)
<b>6c</b> 	11,01 (s, 1H, NH); 8,25 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}=8,2$ ); 8,14 (s, 1H, H-5); 7,39 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}=8,2$ ); 2,41 (s, 3H, Me); 2,28 (s, 3H, Me) 169,2 (C=O); 167,0 (C-6); 158,1 (C-2); 155,7 (q, $^2J_{C-F} = 35,1$ ; C-4); 142,3; 132,1; 129,4; 127,5; (6C, Fenila); 120,5 (q, $^1J_{C-F} = 275,3$ ; CF <sub>3</sub> ); 106,6 (C-5); 24,7 (Me); 20,9 (Me)
<b>6d</b> 	10,99 (s, 1H, NH); 8,39-8,43 (m, 2H, ArH); 8,17 (s, 1H, H-5); 7,39-7,44 (m, 2H, ArH); 2,29 (s, 3H, Me) 169,1 (C=O); 166,0 (C-6); 164,5 (d, $J_{C-F} = 250,7$ ; 1C, Fenila); 158,04 (C-2); 155,9 (q, $^2J_{C-F} = 35,1$ ; C-4); 131,4 (1C, Fenila); 130,2 (d, $J_{C-F} = 8,4$ ; 2C, Fenila); 116,1 (d, $J_{C-F} = 21,9$ ; 2C, Fenila); 127,5 (q, $^1J_{C-F} = 275,5$ ; CF <sub>3</sub> ); 106,9 (C-5); 24,7 (Me)
<b>6e</b> 	11,07 (s, 1H, NH), 8,37 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}=8,3$ ), 8,21 (s, 1H, H-5), 7,65 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}=7,5$ ), 2,28 (s, 3H, Me) 169,1 (C=O); 165,9 (C-6); 158,1 (C-2); 155,9 (q, $^2J_{C-F} = 35,3$ ; C-4); 137,0; 133,7; 129,3; 128,9; (6C, Fenila); 119,8 (q, $^1J_{C-F} = 275,5$ ; CF <sub>3</sub> ); 107,0 (C-5); 24,7 (Me)

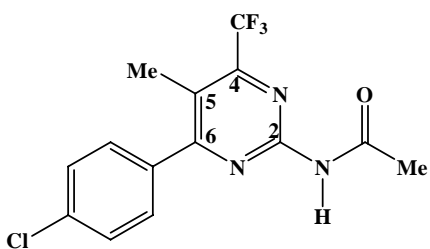
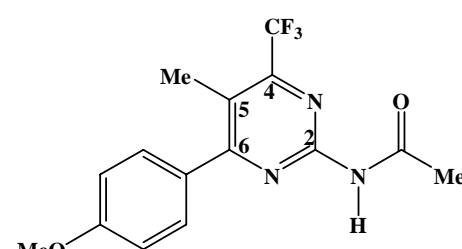
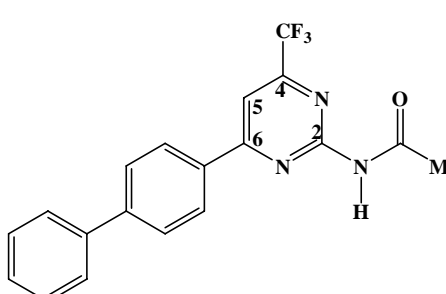
<sup>a</sup>Espectros de RMN à 50 MHz e 100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> como solvente e TMS como referência interna.

**Tabela 04:** Dados de RMN<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos compostos **6a-p**. Continuação.

Composto	RMN- <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)/ RMN- <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)
<b>6f</b> 	11,08 (s, 1H, NH); 8,30 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}=8,8$ ); 8,2 (s, 1H, H-5), 7,80 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}=8,8$ ); 2,27 (s, 3H, Me) 169,0 (C=O); 166,0 (C-6); 158,1 (C-2); 155,9 (q, $^2J_{C-F} = 35,3$ ; C-4); 134,0; 131,9; 129,5; 126,0; (6C, Fenila); 120,4 (q, $^1J_{C-F} = 275,5$ ; CF <sub>3</sub> ); 107,0 (C-5); 24,7 (Me)
<b>6g</b> 	10,94 (s, 1H, NH); 8,33 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}=8,8$ ); 8,10 (s, 1H, H-5); 7,12 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}=9,0$ ); 3,87 (s, 3H, OMe); 2,28 (s, 3H, Me) 169,4 (C=O); 166,7 (C-6); 162,6 (1C-Fenila); 158,1 (C-2); 155,6 (q, $^2J_{C-F} = 34,9$ ; C-4); 129,5; 128,9; 114,3; (6C, Fenila); 120,7 (q, $^1J_{C-F} = 275,5$ ; CF <sub>3</sub> ); 106,2 (C-5); 55,4 (OMe); 24,9 (Me)
<b>6h</b> 	11,16 (s, 1H, NH); 8,57 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}=8,8$ ); 8,57 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}=8,8$ ); 8,42 (s, 1H, H-5); 2,28 (s, 3H, Me) 169,0 (C=O); 164,8 (C-6); 158,1 (C-2); 156,4 (q, $^2J_{C-F} = 35,3$ ; C-4); 149,2; 140,5; 128,8; 123,7; (6C, Fenila); 120,3 (q, $^1J_{C-F} = 275,5$ ; CF <sub>3</sub> ); 108,0 (C-5); 24,7 (Me)

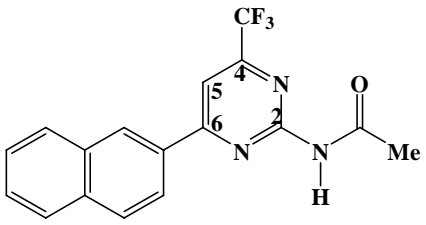
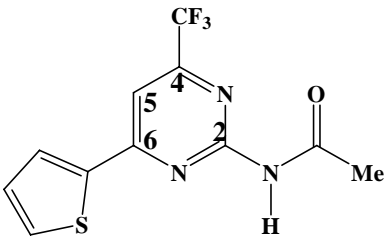
<sup>a</sup>Espectros de RMN à 50 MHz e 100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> como solvente e TMS como referência interna.

**Tabela 04:** Dados de RMN<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos compostos **6a-p**. Continuação.

Composto	RMN- <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)/ RMN- <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)
<b>6i</b> 	10,95 (s, 1H, NH); 7,70 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}=8,8$ ); 7,62 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}=8,8$ ); 2,33 (s, 3H, Me), 2,21 (s, 3H, Me) 169,2 (C=O); 169,0 (C-6); 155,0 (C-2); 153,4 (q, $^2J_{C-F} = 33,1$ ; C-4); 135,6; 134,8; 131,1; 128,4; (6C, Fenila); 123,1 (q, $^1J_{C-F} = 276,9$ ; CF <sub>3</sub> ); 118,3 (C-5); 24,6 (Me); 13,8 (Me)
<b>6j</b> 	10,84 (s, 1H, NH); 7,66 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}=8,6$ ); 7,9 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}=8,8$ ); 2,33 (s, 3H, Me), 2,21 (s, 3H, Me) 169,5 (C=O); 169,2 (C-6); 160,0 (1C-Fenila); 155,2 (C-2); 153,2 (q, $^2J_{C-F} = 33,8$ ; C-4); 131,0; 128,9; 119,8; (6C, Fenila); 121,4 (q, $^1J_{C-F} = 276,9$ ; CF <sub>3</sub> ); 119,8 (C-5); 55,2 (OMe); 24,5 (Me); 13,9 (Me)
<b>6k</b> 	11,06 (s, 1H, NH); 8,43-8,47 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}=8,5$ ); 8,25 (s, 1H, H-5); 7,88-7,92 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}=8,5$ ); 7,78-7,83 (m, 4H, ArH); 7,74-7,57 (m, 3H, ArH); 2,30 (s, 3H, Me) 169,2 (C=O); 166,7 (C-6); 158,1 (C-2); 155,0 (q, $^2J_{C-F} = 35,1$ ; C-4); 143,6; 138,8; 133,8; 128,9; 128,2; 128,1; 127,0; 126,7; 126,7; (12C, Bifenila); 120,7 (q, $^1J_{C-F} = 275,1$ ; CF <sub>3</sub> ); 107,0 (C-5); 24,8 (Me)

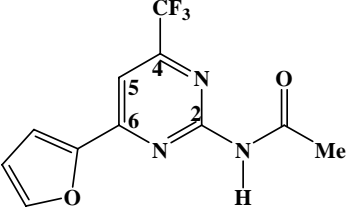
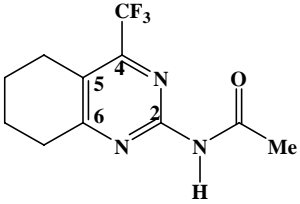
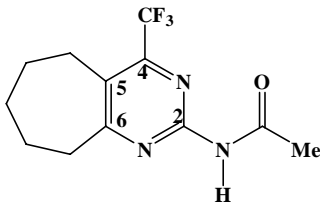
<sup>a</sup>Espectros de RMN à 50 MHz e 100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> como solvente e TMS como referência interna.

**Tabela 04:** Dados de RMN<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos compostos **6a-p**. Continuação.

Composto	RMN- <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)/ RMN- <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)
<b>6l</b> 	11,13 (s, 1H, NH); 8,50-8,52 (m, 1H, ArH); 8,12-8,14 (d, 1H, ArH, $J_{H-H}=8,3$ ); 8,03-8,05 (m, 1H, ArH); 7,89 (s, 1H, H-5); 7,86-7,88 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}=8,0$ ); 7,65-7,67 (d, H, ArH, $J_{H-H}=7,6$ ); 7,59-7,67 (m, 2H, ArH); 2,31 (s, 3H, Me) 170,1 (C=O); 169,2 (C-6); 157,8 (C-2); 155,4 (q, $^2J_{C-F} = 35,1$ ; C-4); 134,0; 133,4; 131,0; 129,8; 128,9; 128,4; 127,2; 126,9; 125,8; 125,2 (10C, Naftila); 120,3 (q, $^1J_{C-F} = 275,3$ ; CF <sub>3</sub> ); 111,9 (C-5); 24,7 (Me)
<b>6m</b> 	8,34 (d, 1H, ArH, $J_{H-H}=3,9$ ); 8,13 (s, 1H, H-5); 7,95 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}=4,9$ ); 7,30 (t, 1H, ArH, $J_{H-H}=4,4$ ); 2,29 (s, 3H, Me) 169,5 (C=O); 162,2 (C-6); 158,1 (C-2); 155,5 (q, $^2J_{C-F} = 35,2$ ; C-4); 128,9; 130,9; 132,9; 140,7; (4C, Tienil); 120,5 (q, $^1J_{C-F} = 275,3$ ; CF <sub>3</sub> ); 105,7 (C-5); 24,6 (Me); 24,9 (Me)

<sup>a</sup>Espectros de RMN à 50 MHz e 100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> como solvente e TMS como referência interna.

**Tabela 04:** Dados de RMN<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos compostos **6a-p**. Continuação.

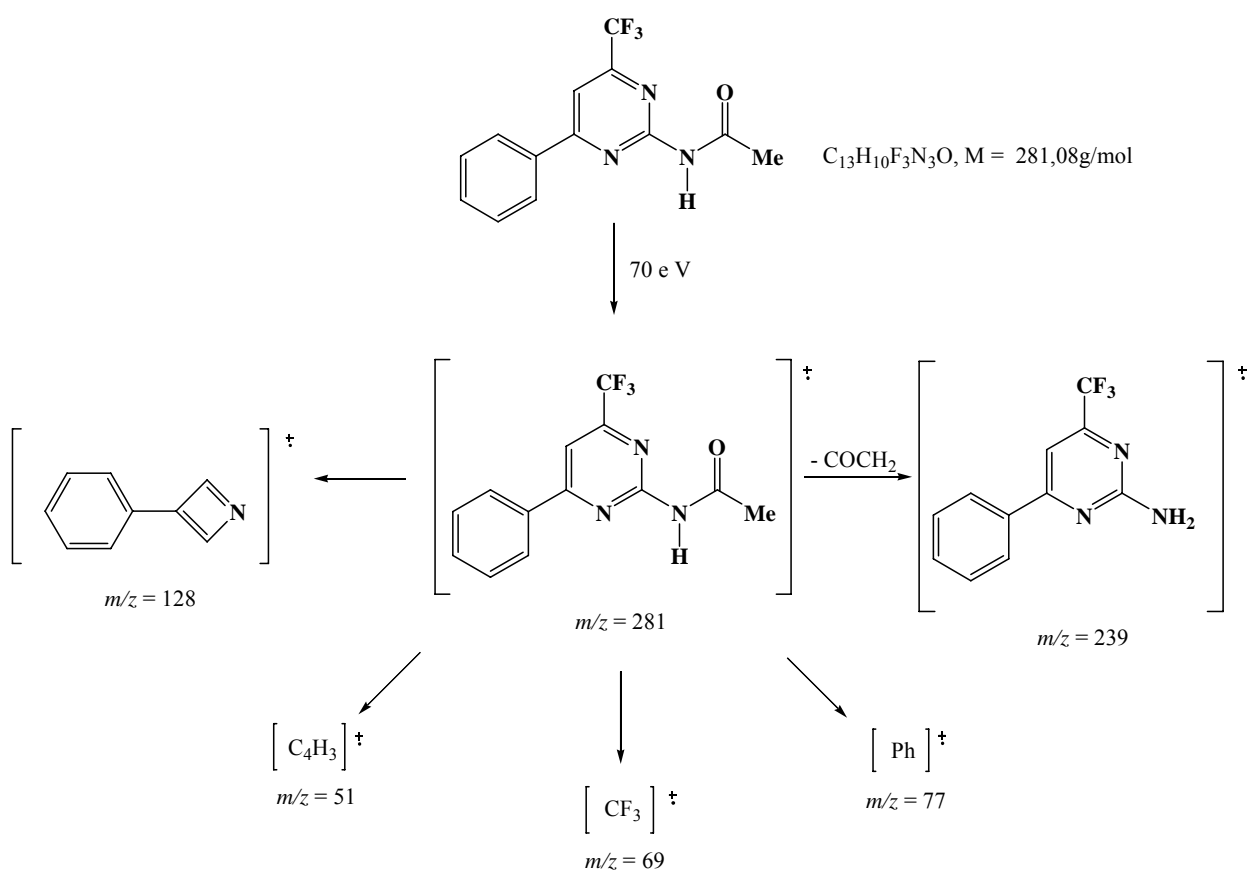
Composto	RMN- <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)/ RMN- <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)
<b>6n</b> 	8,07 (s, 1H, ArH); 7,79 (s, 1H, H-5); 7,60 (d, 1H, ArH, $J_{H-H}=2,5$ ); 6,82 (t, 1H, ArH, $J_{H-H}=1,8$ ); 2,28 (s, 3H, Me) 170,0 (C=O); 158,5 (C-6); 158,3 (C-2); 155,5 (q, $^2J_{C-F} = 35,2$ ; C-4); 150,2; 147,7; 115,7; 113,5 (4C, Fúril); 120,5 (q, $^1J_{C-F} = 275,3$ ; CF <sub>3</sub> ); 105,3 (C-5); 25,0 (Me)
<b>6o</b> 	10,74 (s, 1H, NH); 2,82 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ); 2,18 (s, 3H, Me); 1,81 (s, 4H, CH <sub>2</sub> ) 171,3 (C=O); 169,2 (C-6); 154,8 (C-2); 151,8 (q, $^2J_{C-F} = 33,0$ ; C-4); 121,4 (q, $^1J_{C-F} = 277,3$ ; CF <sub>3</sub> ); 127,6 (C-5); 31,0 (CH <sub>2</sub> ); 26,5 (CH <sub>2</sub> ); 26,3 (CH <sub>2</sub> ); 25,4 (CH <sub>2</sub> ); 25,1 (CH <sub>2</sub> ); 24,9 (Me)
<b>6p</b> 	10,75 (s, 1H, NH); 3,05 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,84 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,19 (s, 3H, Me); 1,82 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ); 1,64 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ); 1,61 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ) 177,0 (C=O); 169,2 (C-6); 154,8 (C-2); 150,2 (q, $^2J_{C-F} = 35,2$ ; C-4); 121,5 (q, $^1J_{C-F} = 275,3$ ; CF <sub>3</sub> ); 127,6 (C-5); 31,0 (CH <sub>2</sub> ); 26,5 (CH <sub>2</sub> ); 26,3 (CH <sub>2</sub> ); 25,4 (CH <sub>2</sub> ); 25,1 (CH <sub>2</sub> ); 24,9 (Me)

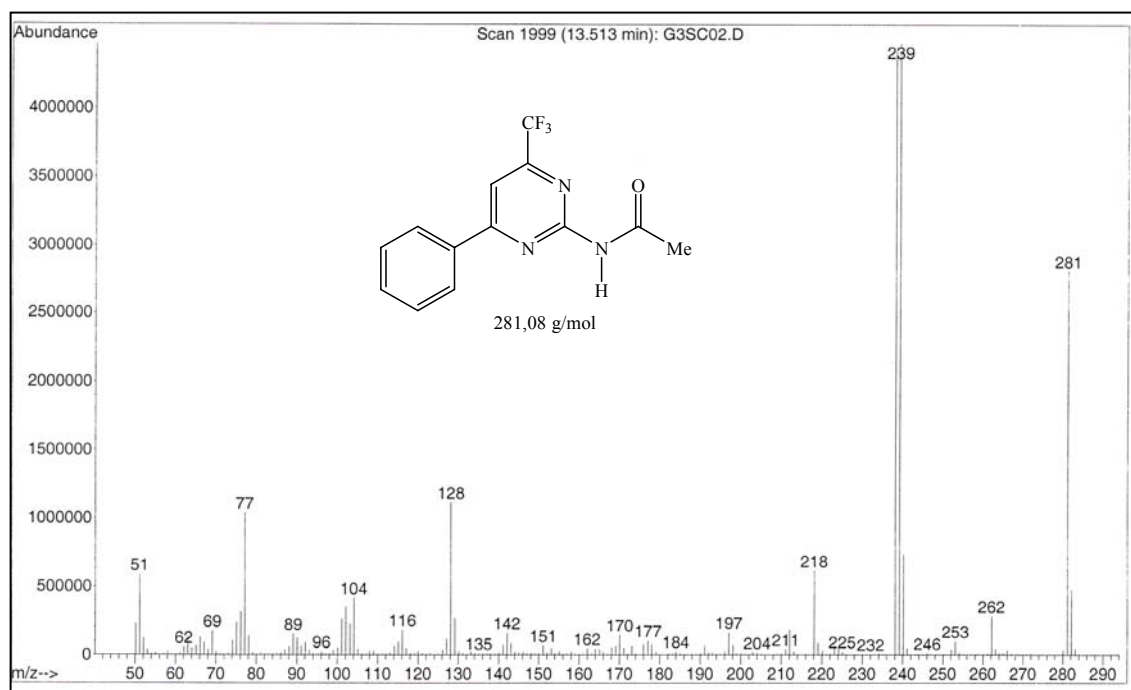
<sup>a</sup>Espectros de RMN à 50 MHz e 100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> como solvente e TMS como referência interna.

## 3.4.1.2.2 Espectrometria de Massas

O espectro de massas dos compostos **6a-p** (Anexo II), apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados para a série de compostos **6a-p** são: o íon molecular e o sinal relativo a massa do composto não acetilado com perda de COMe ( $M^+ - 43$ ). O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **6a-p** está representado no Esquema 37 e Figura 05, observado como exemplo o composto **6b**, onde temos o sinal do íon molecular ( $m/z = 281$ ), o sinal relativo a massa do composto não acetilado ( $m/z = 239$ ), o sinal do substituinte fenila ( $m/z = 77$ ) e o sinal do grupo  $CF_3$  ( $m/z = 69$ ).

## Esquema 37:

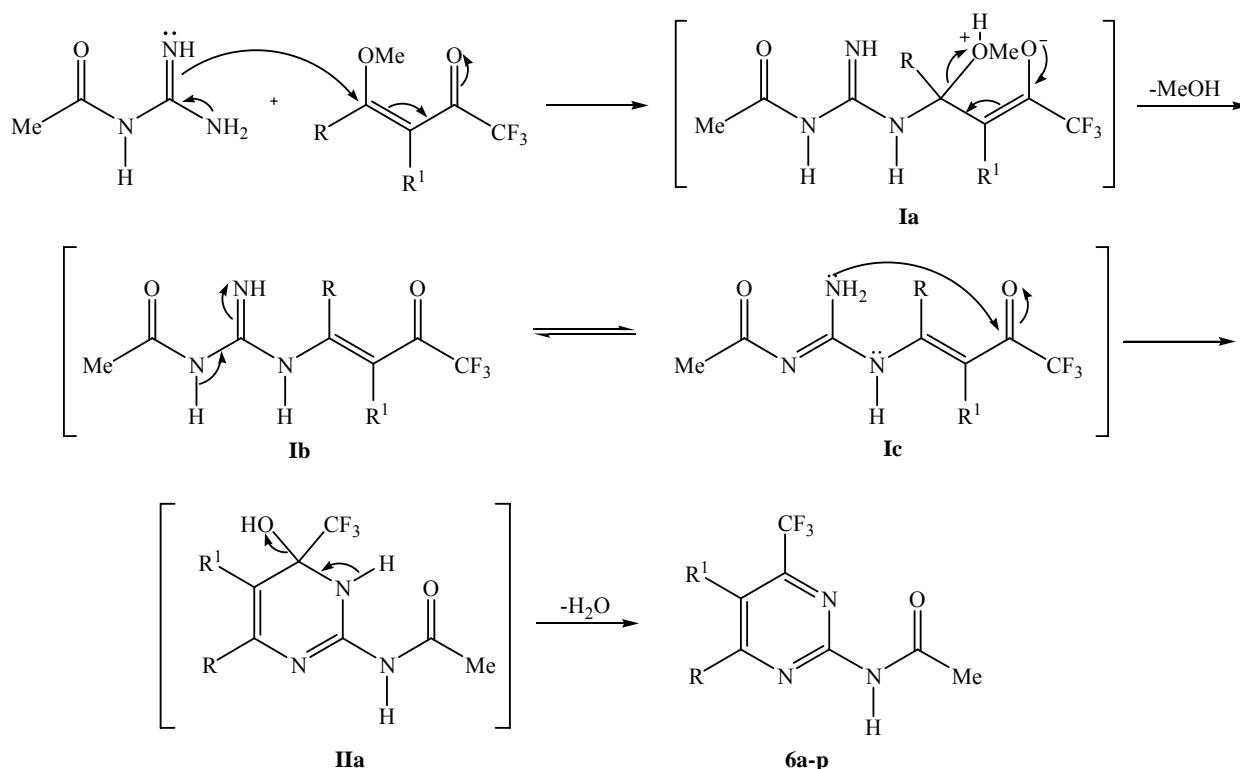




**Figura 05** – Espectro de Massas do composto 4-trifluorometil-6-fenil-2-acetilaminopirimidina **6b**.

#### 3.4.1.3 Mecanismo Proposto para a Obtenção de 4-trifluorometil-6-alkil(aril)-2-acetilaminopirimidinas **6a-p**

O mecanismo proposto para a síntese de 4-trifluorometil-6-alkil(aril)-2-acetilaminopirimidina **6a-p** (Esquema 38) sugere inicialmente, o ataque nucleofílico do nitrogênio da 1-acetilguanidina ao carbono  $\beta$  de 1,1,1-trifluor-4-alkil(aril)-4-metoxi-3-alken-2-onas, levando ao intermediário **Ia**. O intermediário **Ia** elimina o grupo alcoxi gerando a enaminona intermediária **Ib**. Ocorre então, o ataque nucleofílico intramolecular do segundo nitrogênio da enaminona derivada da 1-acetilguanidina ao carbono carbonílico, com a formação do intermediário **IIa**. Finalmente, ocorre desidratação levando ao isolamento de acetilpirimidinas aromáticas **6a-p**.

**Esquema 38:**

## 3.4.2 Síntese de 4-trifluormetil-6(4-cloro-3-nitrofenil)-2-acetilaminopirimidina

Buscando-se estudar reações que introduzissem o grupo nitro no anel pirimidínico e na seqüência reações com este grupo, fez-se a reação de nitração do anel pirimidínico. As pirimidinas **6** possuem o grupo amino protegido (pelo grupo acetil), assim esperava-se que a nitração ocorresse na posição 5 do anel e como o grupo amino encontrasse protegido evitaria-se a formação de sal.

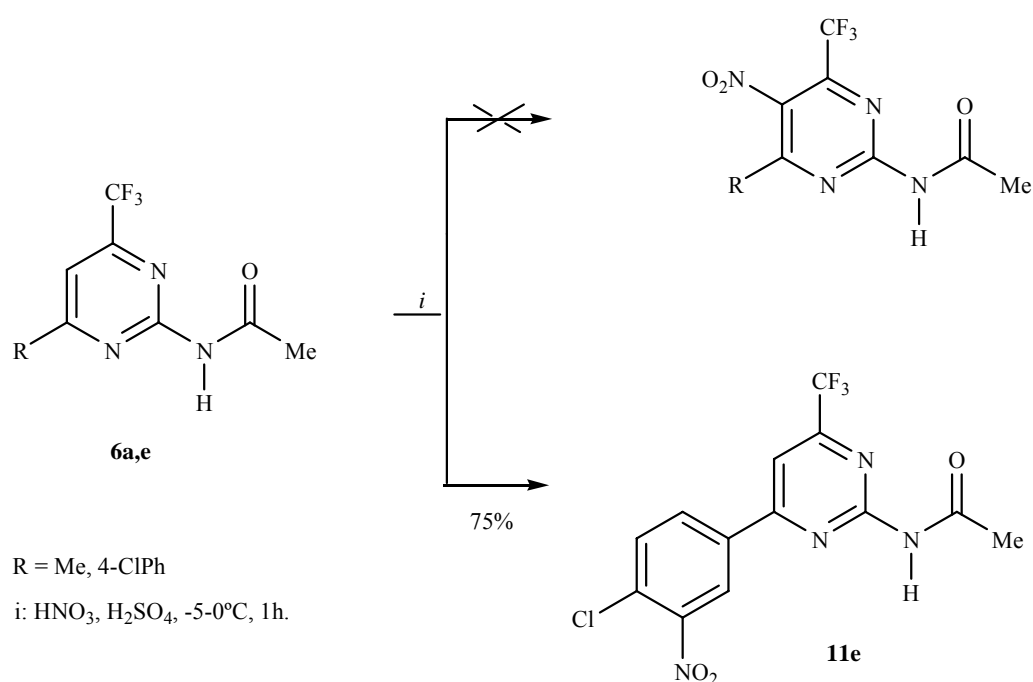
As pirimidinas são consideradas heterociclos  $\pi$  deficientes devido a eletronegatividade dos átomos de nitrogênio. Consequentemente a densidade de elétrons nas posições 2, 5 e 6 são diminuídas, e estas posições tornam-se altamente eletrofílicas. A densidade eletrônica na posição 5 é pouco diminuída, logo o anel possui propriedades eletrônicas similares ao benzeno nessa posição<sup>3</sup>, podendo sofrer reações eletrofílicas aromáticas como nitração nesta posição.

Após o procedimento experimental<sup>88</sup> descrito na seção 4.3.6 para nitração dos compostos **6a,e** obteve-se como produto 4-trifluormetil-6-(4-cloro-3-nitrofenil)-2-acetilaminopirimidina **10e** na forma de cristais e com rendimento de 75%.



Assim, ficou demonstrado que o grupo amino continuou protegido após a reação de nitração (estável quimicamente ao meio ácido) e, que embora, a posição 5 destas pirimidinas possua propriedades eletrônicas semelhantes ao benzeno, a presença de um substituinte fenílico faz com que a reação de nitração ocorra nele e não na posição 5 do anel pirimidínico como suposto inicialmente, assim nem o composto **6a** nem o **6e** sofrem nitração. (Esquema 39)

### Esquema 39:



A Tabela 05 mostra rendimento, o ponto de fusão e os dados de análise elementar para o composto **10e**.

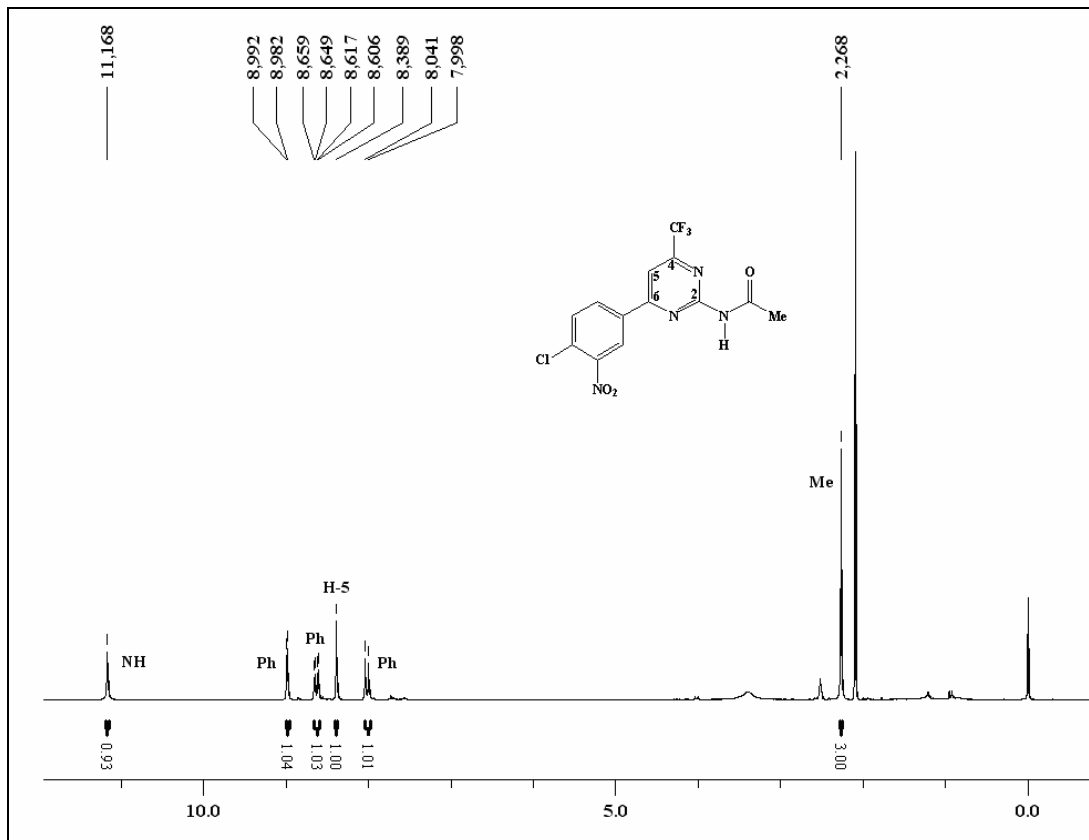
<sup>88</sup> Soares, B. G. *Química Orgânica – Teoria e Técnicas de Preparação, Purificação e Identificação de Compostos Orgânicos*, Editora Guanabara S.A., Rio de Janeiro, **1988**.

**Tabela 05** – Propriedades físicas, rendimento, fórmula molecular e análise elementar do composto **10e**.

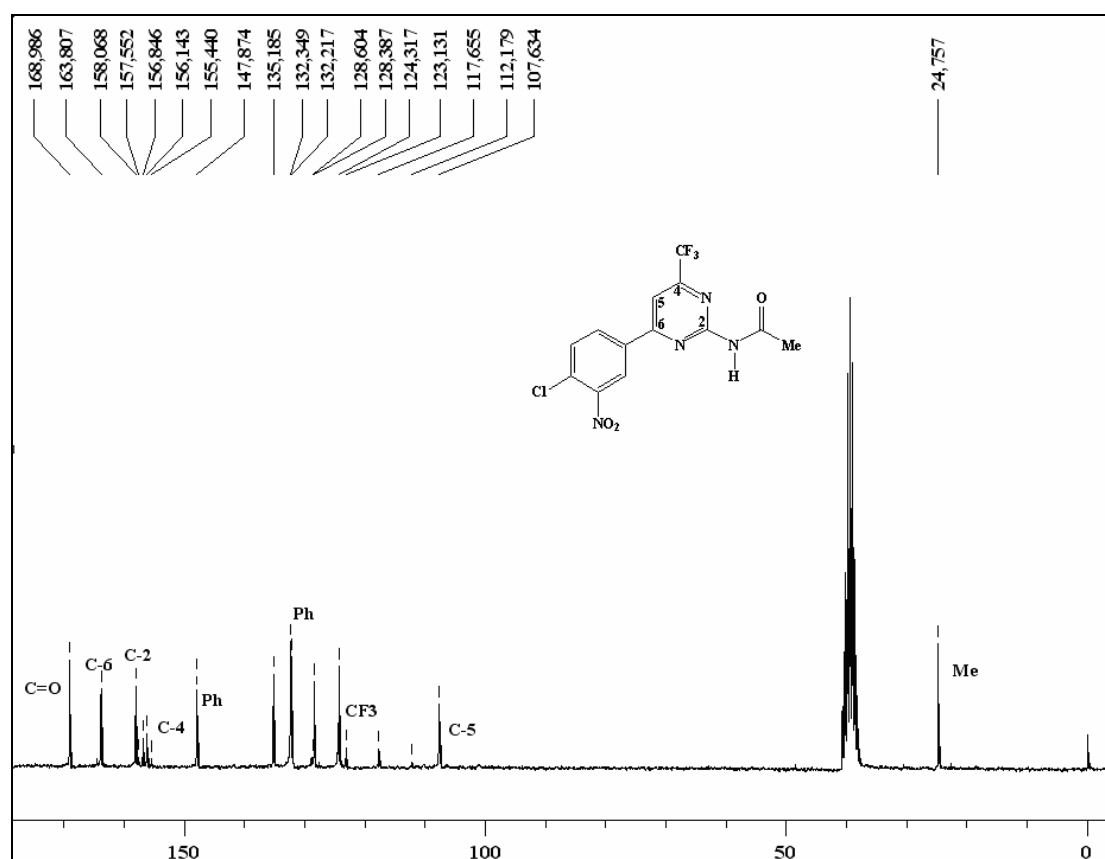
Composto	Rend. (%) [a]	P.F. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
				C	H	N
<b>10e</b>	75	117-119	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> (360,02)	43,29	2,24	15,53
				43,41	2,14	15,76

[a] Rendimentos dos compostos isolados considerando reações executadas em MeCN. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

O composto **10e** foi identificado por espectroscopia de RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} e massas. O espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **6b** (Figura 06) mostrou um singlete na região de 11,17 ppm referente ao deslocamento de um hidrogênio ligado ao nitrogênio e três multipletos, m em 8,98-8,99; 8,61-8,66 e em 7,99-8,04 referentes a um hidrogênio do anel aromático cada. Em 8,39 ppm observa-se o sinal correspondente a um hidrogênio (H-5) do anel pirimidínico e em 2,26 ppm um singlete referente a três hidrogênios da metila pertencente ao grupo acetilamino.

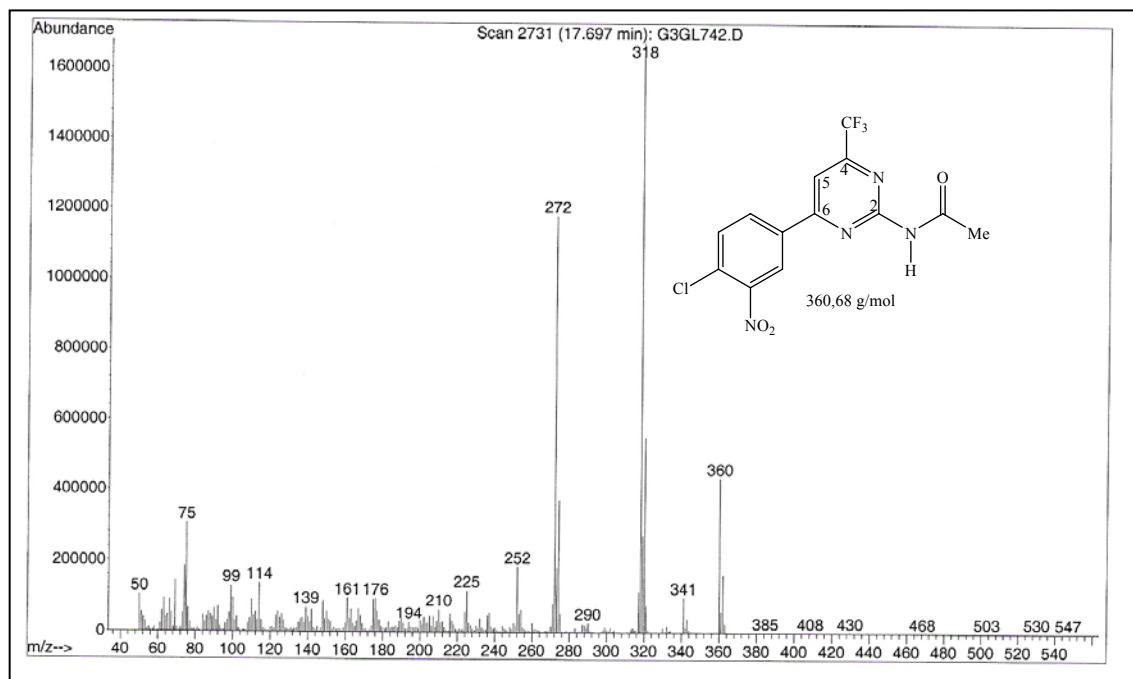
**Figura 06** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 50 MHz do composto 4-trifluormetil-6-(4-cloro-3-nitrofenil)-2-acetilaminopirimidina **10e**, registrado em DMSO-d<sub>6</sub>.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  totalmente desacoplado do composto **10e** (Figura 07) mostrou um sinal em 169,0 ppm referente ao carbono carbonílico (C=O) do grupo acetilamino, os carbonos C-6 e C-2 do anel pirimidínico apresentaram deslocamentos em 163,8 ppm e 158,1 ppm respectivamente. O carbono C-4 também do anel pirimidínico apresentou-se na forma de quarteto em 156,5 ppm com  $^2J_{\text{C-F}} = 35,1$  Hz. Em 147,9 ppm temos o sinal do carbono ligado ao grupo nitro e em 135,2; 132,3; 132,2; 128,4; 124,3 ppm têm-se os sinais referentes aos outros cinco carbonos da Fenila. O carbono trifluormetílico apresentou um quarteto em 120,4 com  $^1J_{\text{C-F}} = 275,3$  Hz. Em 107,6 ppm temos um sinal referente ao C-5 do anel pirimidínico e em 24,7 ppm o sinal do carbono metílico.



**Figura 07** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 4-trifluormetil-6-(4-cloro-3-nitrofenil)-2-acetilaminopirimidina **10e**, registrado em DMSO- $d_6$ .

O espectro de massas do composto **10e** (Anexo II), apresentou uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos são: o íon molecular, o pico relativo a massa do composto hidrolisado ( $M^+ - 43$ ) e o pico do composto hidrolisado pela perda do substituinte nitro ( $M^+ - 89$ ) (Figura 08).



**Figura 08** – Espectro de Massas do 4-trifluormetil-6-(4-cloro-3-nitrofenil)-2-acetilaminopirimidina **10e**.

Como pode se observar nos espectros, não existe sinal algum da nitração na posição 5 do anel pirimidínico, mostrando que a reação ocorre unicamente no substituinte *para*-clorofenílico.

### 3.4.3 Síntese de 4-trifluormetil-6-alkil(aril)-2-aminopirimidina

A necessidade de proteção de aminas é descrita na síntese orgânica e vários grupos são avaliados para esta finalidade<sup>3</sup>. A proteção de aminas é feita quando se quer evitar a retirada do hidrogênio por uma base ou reação com um eletrófilo.

Para obtenção dos compostos 4-trifluormetil-6-alkil(aril)-2-aminopirimidinas **8a,b,e,g** fez-se a hidrólise das 4-trifluormetil-6-alkil(aril)-2-acetilaminopirimidinas **6a,b,e,g**; utilizando-se três metodologias descritas na literatura. Embora as metodologias<sup>89-91</sup> tenham sido empregadas na hidrólise do grupo 2,2-dimetil-pivalamida, estas mostraram-se eficientes para a hidrólise do grupo acetil.

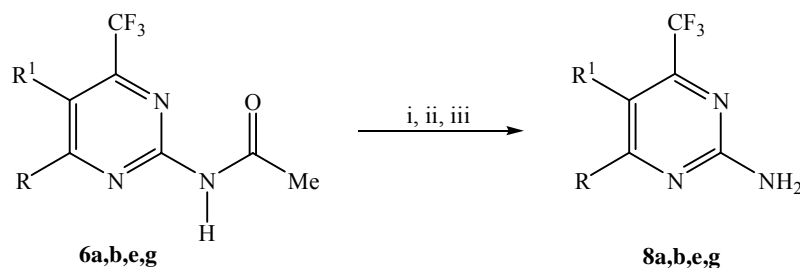
<sup>89</sup> Bavetsias, V.; Anderson, E. A.; McDonald, E. *Tetrahedron Letters.*, **2004**, 45, 5643-5644.

<sup>90</sup> Akama, T. *et al. J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 3461-3469.

<sup>91</sup> Jones, T. R. *et al. J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 1468-1476.

Assim, as 4-trifluormetil-6-alkuil(aril)-2-aminopirimidinas **8a,b,e,g** foram obtidas pelas três metodologias com bons. (Esquema 40):

**Esquema 40:**



R = alkyl, aryl  
R<sup>1</sup> = H

i: Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> · 9H<sub>2</sub>O, MeOH, 40°C, 24h.  
ii: EtOH, HCl, 100°C, 20h.  
iii: EtOH, H<sub>2</sub>O, NaOH 1N, 100°C, 20h.

Após os procedimentos experimentais descritos na seção 4.3.5 para obtenção das 2-amino-6-alkuil(aril)-4-trifluormetilpirimidinas **8a,b,e,g**, os compostos se apresentaram como sólidos estáveis, com coloração branca e com rendimentos de 58-92%.

Das três metodologias utilizadas para hidrólise dos compostos a que emprega catálise metálica Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O mostrou-se mais interessante pela facilidade de manipulação, condição branda em que é realizada e fácil purificação.

Os compostos **8a,b,e,g** foram recristalizados em etanol, a Tabela 06 mostra os respectivos rendimentos, pontos de fusão e os dados de análise elementar para os compostos.

**Tabela 06** – Propriedades físicas, rendimentos, fórmula molecular e análise elementar dos compostos **8a,b,e,g**.

Composto	Rend.(%) [a]			P.F. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
	<i>i</i>	<i>ii</i>	<i>iii</i>			C	H	N
<b>8a</b>	58	62	73	127-129 129 <sup>[c]</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> 177,05g/mol	40,69	3,41	23,72
<b>8b</b>	90	84	76	130-132 133-133,5 <sup>[c]</sup>	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> 239,07 g/mol	55,23	3,37	17,57
<b>8f</b>	86	92	88	181-183	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> 273,03 g/mol	48,28	2,58	15,36
<b>8g</b>	81	86	83	192-193	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O 269,08 g/mol	53,54	3,74	15,61

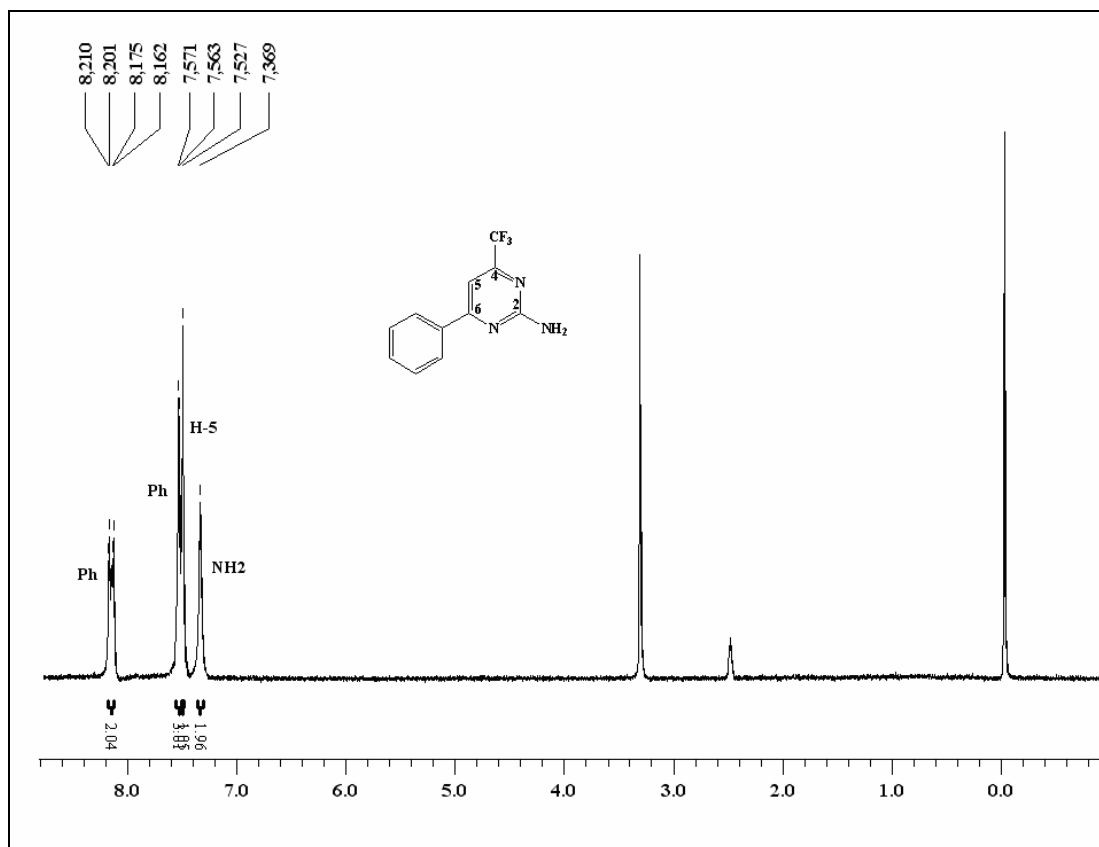
[a] Rendimentos dos compostos isolados considerando reações executadas conforme condições *i*: Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.9H<sub>2</sub>O, MeOH, 40°C, 24h.; *ii*: EtOH, HCl, 100°C, 20h.; *iii*: EtOH, H<sub>2</sub>O, NaOH 1N, 100°C, 20h. [b] Pontos de fusão não corrigidos. [c] Compostos publicados na literatura<sup>92</sup>.

#### 3.4.3.1 RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}

Os espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} para os compostos **8a,b,e,g** foram registrados em DMSO-d<sub>6</sub>, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos estão citados na Tabela 07, e foram baseados nos deslocamentos químicos pertinentes aos compostos (**8a,b**) citado na literatura<sup>77,78,92</sup>.

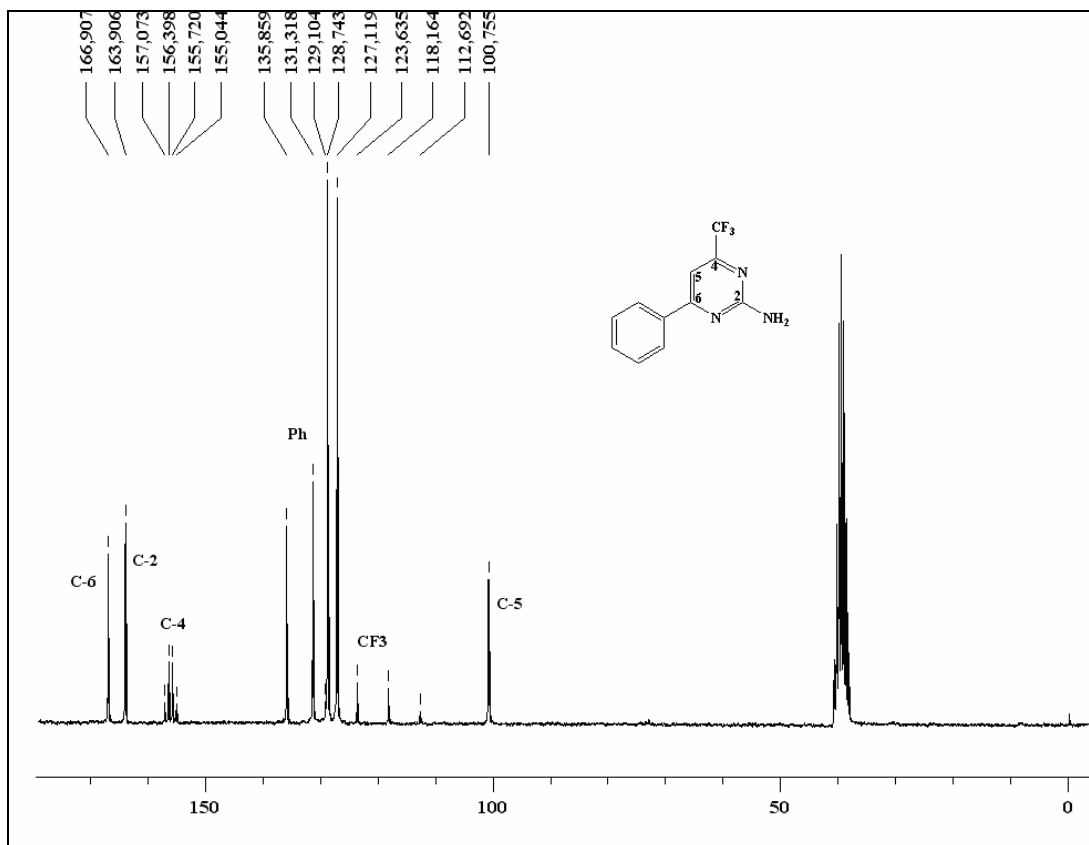
O espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **8b** (Figura 09) apresentou dois multipletos referentes ao anel aromático, um em 8,16-8,21 ppm referente a dois hidrogênios e outro em 7,56-7,57 referente a três hidrogênios. Em 7,53 ppm observa-se o sinal correspondente a um hidrogênio H-5 do anel pirimidínico e em 7,37 ppm um singlete referente a dois hidrogênios (NH<sub>2</sub>).

<sup>92</sup> Nishiwaki, T. *Bulletin of the Chemical Society of Japan.*, **1969**, 42(10), 3024-6.



**Figura 09** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz do composto 4-trifluormetil -6-fenil-2-aminopirimidina **8b**, registrado em  $\text{DMSO-d}_6$ .

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  totalmente desacoplado do composto **8b** (Figura 10) mostrou os carbonos C-6 e C-2 do anel pirimidínicos apresentaram deslocamentos em 169,9 ppm e 163,9 ppm respectivamente. O carbono C-4 do anel pirimidínico apresentou-se na forma de quarteto em 156,1 ppm com  $^2J_{\text{C-F}} = 34,0$  Hz. Em 135,9; 131,3; 129,1; 128,7 ppm têm-se os sinais referentes aos 6C da Fenila. O carbono trifluormetílico apresentou um quarteto em 120,1 com  $^1J_{\text{C-F}} = 275,0$  Hz. Em 108,0 ppm temos um sinal referente ao C-5 do anel pirimidínico.

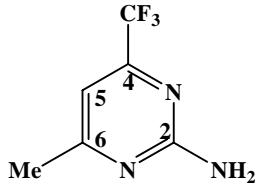
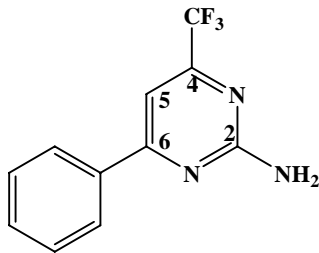
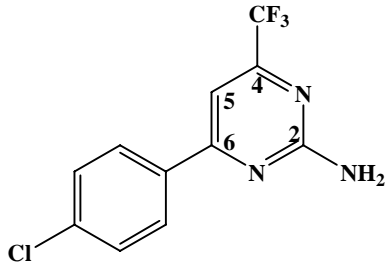


**Figura 10** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 4-trifluorometil - 6-fenil-2-aminopirimidina **8b**, registrado em DMSO- $\text{d}_6$ .

Como se pode observar por meio dos dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  não houve grande variação nos deslocamentos químicos dos compostos (Tabela 07). Os demais espectros dos compostos **8a,b,e,g**, encontram-se no Anexo I desta dissertação.

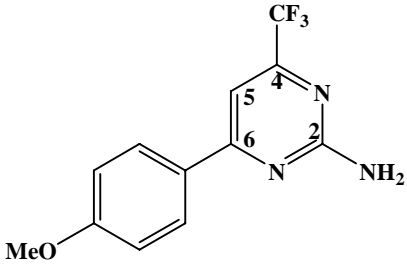


**Tabela 07:** Dados de RMN<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos compostos **8a,b,e,g**.

Composto	RMN- <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)/ RMN- <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)
<b>8a</b> 	7,21 (s, 2H, NH); 6,88 (s, 1H, H-5); 2,36 (s, 3H, Me)  171,9 (C-6); 163,6 (C-2); 154,7 (q, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>C-F</sub> = 34,0; C-4); 120,9 (q, <sup>1</sup> <i>J</i> <sub>C-F</sub> = 275,1; CF <sub>3</sub> ); 105,2 (C-5); 24,7 (Me)
<b>8b</b> 	8,16-8,21 (m, 2H, ArH); 7,56-7,57 (m, 2H, ArH); 7,52 (s, 1H, H-5); 7,40 (s, 2H, NH)  166,9 (C-6); 163,9 (C-2); 156,1 (q, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>C-F</sub> = 34,0; C-4); 135,9; 131,3; 129,1; 128,7; (6C, Fenila); 120,1 (q, <sup>1</sup> <i>J</i> <sub>C-F</sub> = 275,0; CF <sub>3</sub> ); 100,8 (C-5)
<b>8e</b> 	8,20-8,24 (d, 2H, ArH, <i>J</i> <sub>H-H</sub> =8,51); 7,57-7,59 (d, 2H, ArH, <i>J</i> <sub>H-H</sub> =8,25); 7,63 (s, 1H, H-5); 7,43 (s, 2H, NH)  165,7 (C-6); 163,9 (C-2); 156,3 (q, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>C-F</sub> = 34,2; C-4); 136,3; 134,6; 128,9; 128,8; (6C, Fenila); 120,1 (q, <sup>1</sup> <i>J</i> <sub>C-F</sub> = 275,4; CF <sub>3</sub> ,); 100,7 (C-5)

<sup>a</sup>Espectros de RMN à 50 MHz e 100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> como solvente e TMS como referência interna.

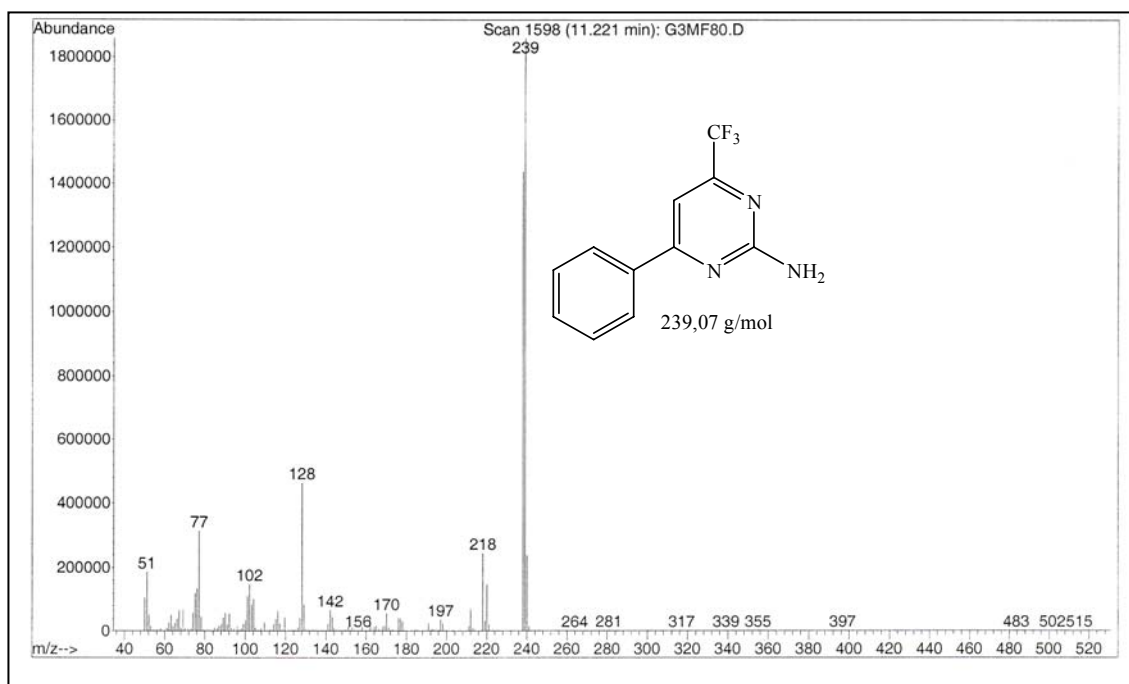
**Tabela 07:** Dados de RMN<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos compostos **8a,b,e,g**. Continuação.

Composto	RMN- <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)/ RMN- <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)
<b>8g</b> 	8,16-8,20 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}=8,76$ ); 7,48 (s, 1H, H-5); 7,29 (s, 2H, NH); 7,06-7,10 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}=8,76$ ) 166,4 (C-6); 163,8 (C-2); 162,0 (1C, Fenila); 155,8 (q, $^2J_{C-F}=33,7$ ; C-4); 128,9; 128,1; 114,1 (5C, Fenila); 120,8 (q, $^1J_{C-F}=275,2$ ; CF <sub>3</sub> ); 100,0 (C-5); 55,3 (OMe)

<sup>a</sup>Espectros de RMN à 50 MHz e 100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> como solvente e TMS como referência interna.

#### 3.4.3.2 Espectrometria de Massas

O espectro de massas dos compostos **8a,b,e,g** (Anexo II), apresentam como principais fragmentos o íon molecular, o sinal relativo a massa dos compostos. Como exemplo temos o composto **8** Figura 11.

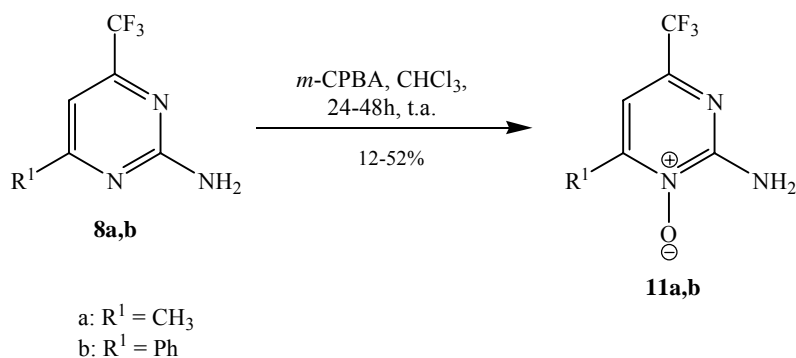


**Figura 11** – Espectro de Massas do composto 4-trifluorometil-6-fenil-2-aminopirimidina **8b**.

#### 3.4.4 Síntese de 4-trifluorometil-6-alkil(aril)-2-aminopirimidina *N*<sup>1</sup>-óxido

A reação de *N*-oxidação de 4-trifluorometil-6-aryl-2-aminopirimidina com *m*-CPBA esta descrita no Esquema 41:

**Esquema 41:**



Na literatura existem vários exemplos de *N*-oxidação de pirimidinas, uma vez que são importantes intermediários na síntese de outros heterociclos e possuem potencial atividade biológica. Buscemi *et al.*<sup>87</sup>, publicaram pela primeira vez em 2006 a síntese de 4-trifluorometil-6-metil-2-aminopirimidina-*N*-óxido **11a**. A reação foi realizada a partir da *N*-oxidação de 4-

trifluormetil-6-metil-2-aminopirimidina **8a** com *m*-CPBA (ácido metacloroperbenzóico) em CHCl<sub>3</sub>, temperatura ambiente por 24 horas com rendimento de 88%.

Buscando-se obter 4-trifluormetil-6-aryl-2-aminopirimidinas-*N*-óxido, fez-se a reação da 4-trifluormetil-6-fenil-2-aminopirimidina **8b** com *m*-CPBA **1-4, 6** e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> **5** (Tabela 08). As reações foram acompanhadas por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) e as condições reacionais empregadas são apresentadas na Tabela 08. O melhor resultado foi obtido com a reação **2** onde após 48 horas a t.a. o solvente foi evaporado e o sólido (4-trifluormetil-6-fenil-2-aminopirimidina-*N*<sup>l</sup>-óxido **11b**) recristalizado em etanol com baixo rendimento de 12%.

**Tabela 08** – Condições reacionais de síntese de 4-trifluormetil-6-fenil-2-aminopirimidina-*N*<sup>l</sup>-óxido **11b**.

Número	Solvente	Tempo (h)	Temp °C	Relação Molar <sup>[a]</sup>	Rendimento (%)
<b>1</b>	CHCl <sub>3</sub>	24	t.a.	1:1,2	10
<b>2</b>	<b>CHCl<sub>3</sub></b>	<b>48</b>	<b>t.a.</b>	<b>1:1,2</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	CHCl <sub>3</sub>	24	62	1:1,2	10
<b>4</b>	CHCl <sub>3</sub>	48	62	1:1,2	12
<b>5</b>	AcOH	4	60	1:1,2	-
<b>6</b> <sup>93</sup>	AcOH	100	70	1:3	-

[a] **8b** e agente oxidante.

Os compostos **11a,b** se apresentaram como sólidos estáveis, com coloração variando de branco ao amarelo e com rendimentos de 12-51%. A Tabela 09 mostra rendimentos e os pontos de fusão dos compostos **11a,b**.

<sup>93</sup> Wierenga, W.; Skulnick, R. L. D.; Chidester, C. G. *Heterocycles*, **1981**, 16 (4), 563.

**Tabela 09** – Propriedades físicas, rendimentos, fórmula molecular e análise elementar **11a,b**.

Composto	Rend. (%) [a]	P.F. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
				C	H	N
<b>11a</b>	51 88 <sup>[c]</sup>	160-161 161-162 <sup>[c]</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O (193,15)	43,29	2,24	15,53
<b>11b</b>	12	187-189	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O (255,06)	51,77 51,79	3,16 3,22	15,53 16,57

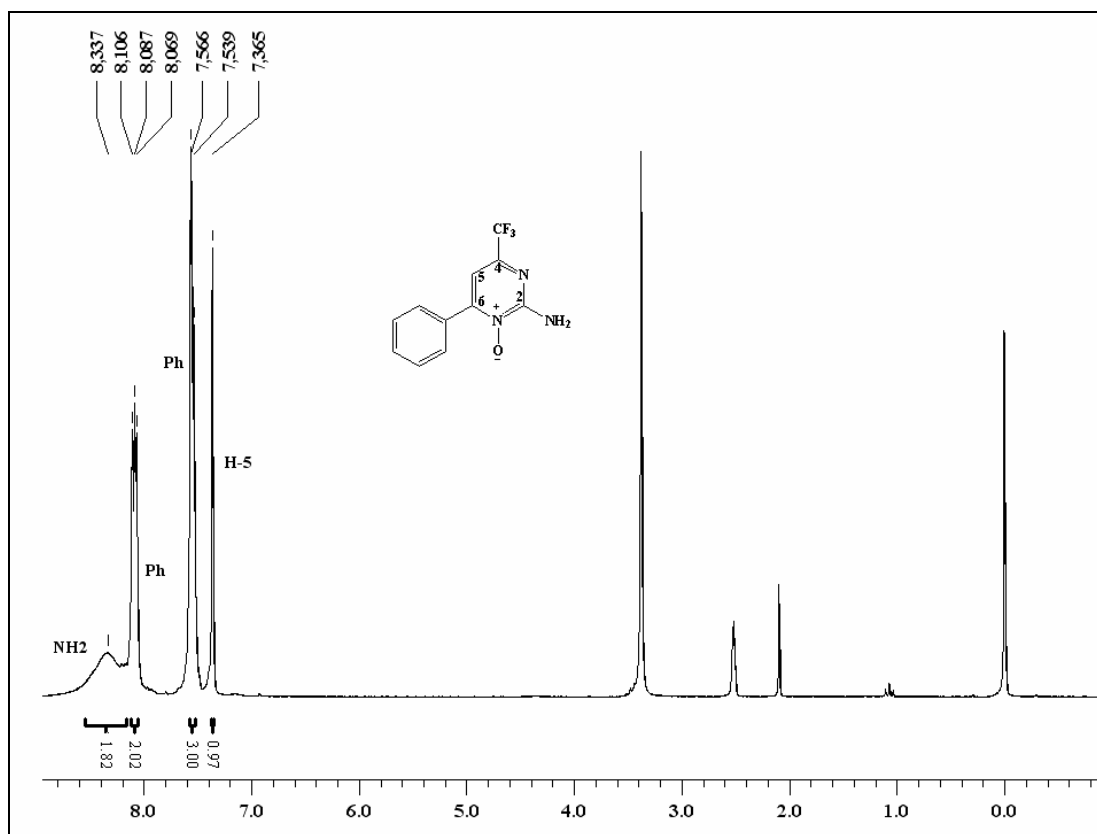
[a] Rendimentos dos compostos isolados [b] Pontos de fusão não corrigidos. [c] Composto publicado na literatura<sup>88</sup>.

É descrito na literatura que a *N*-oxidação de pirimidinas substituídas leva a baixos rendimentos e em alguns casos o anel é destruído ou não ocorre a reação<sup>3</sup>. Ainda a reatividade de pirimidinas frente a *N*-oxidação é diminuída quando as posições 2,4 e/ou 4,6 são ocupadas por grupos retiradores de elétrons<sup>94</sup>. Para o composto **11b** além de possuir os substituintes retiradores de elétrons nas posições acima citadas, tem-se o agravante do impedimento estérico do substituinte (fenil) na posição 6 frente ao agente oxidante *m*-CPBA.

Os espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} para os compostos **11a,b** foram registrados em DMSO-d<sub>6</sub>, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos estão citados na Tabela 10, e foram baseados nos deslocamentos químicos pertinentes aos compostos **11a** citado na literatura 80.

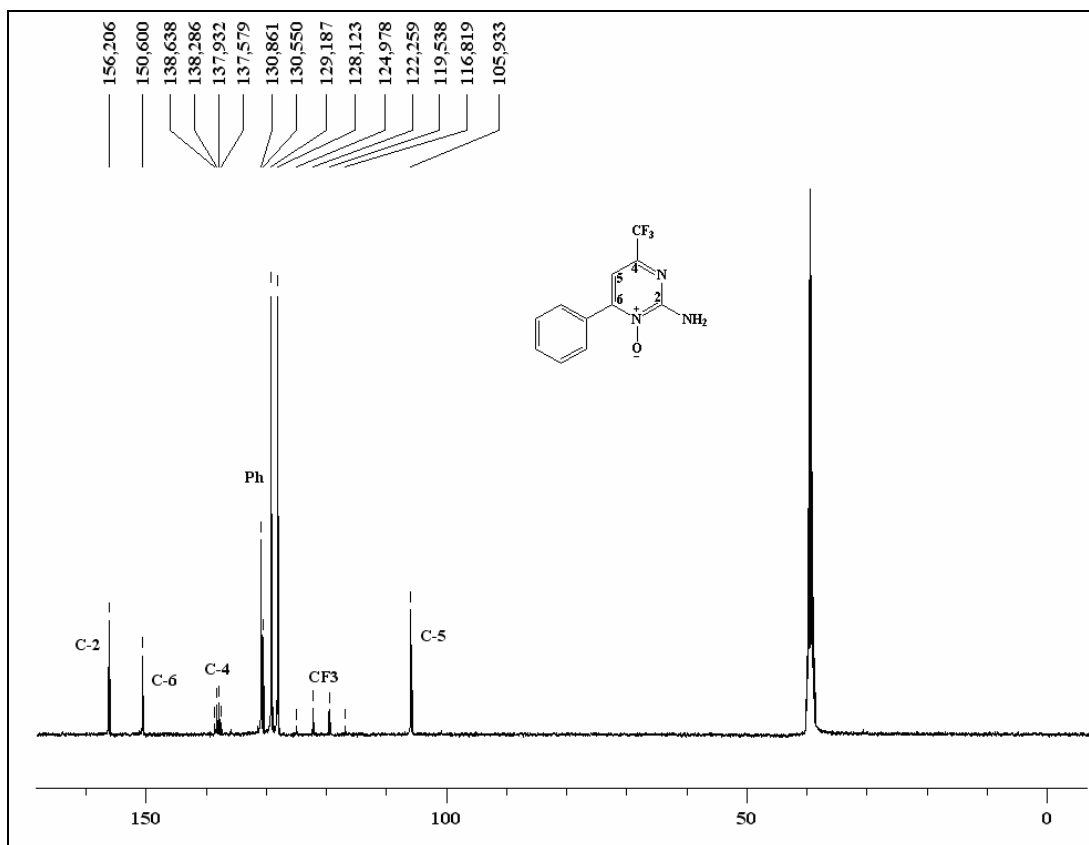
<sup>94</sup> Kress. J. T. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3073.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **11b** (Figura 12) apresentou em 8,34 ppm um singleto referente a dois hidrogênios ligados ao nitrogênio e dois multipletos referentes ao anel aromático, um em 8,07-8,12 ppm referente a dois hidrogênios e outro em 7,54-7,57 referente a três hidrogênios. Em 7,37 ppm temos o sinal correspondente a um hidrogênio H-5 do anel pirimidínico. A mudança mais significativa observada nos deslocamentos químicos de hidrogênio é no singleto referente aos dois hidrogênios ligados ao átomo de nitrogênio que para o composto **8b** aparece em 7,34 ppm e para o composto **11b** aparece em 8,35 ppm. Desta forma observa-se o efeito de desblindagem causado pelo oxigênio ligado ao  $N^1$ , deslocando o sinal para campo baixo, o mesmo efeito foi observado para o composto **11a**.



**Figura 12** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz do composto 4-trifluormetil-6-fenil-2-aminopirimidina- $N^1$ -óxido **11b**, registrado em  $\text{DMSO-d}_6$ .

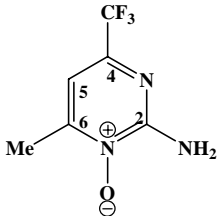
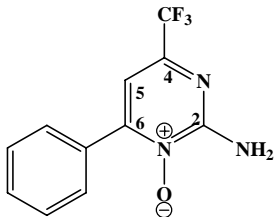
O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  totalmente desacoplado do composto **11b** mostrou os carbonos C-6 e C-2 do anel pirimidínicos em 156,9 ppm e 150,6 ppm respectivamente (Figura 13). O carbono C-4 também do anel pirimidínico apresentou-se na forma de quarteto em 138,1 ppm com  $^2J_{\text{C-F}} = 35,5$  Hz. Em 130,9; 130,6; 129,2; 128,1 ppm têm-se os sinais referentes aos 6C da Fenila. O carbono trifluormetilico apresentou um quarteto em 120,9 com  $^1J_{\text{C-F}} = 273,6$  Hz. Em 105,9 ppm temos um sinal referente ao C-5 do anel pirimidínico.



**Figura 13** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 4-trifluorometil-6-fenil-2-aminopirimidina- $N'$ -óxido **11b**, registrado em  $\text{DMSO-d}_6$ .

Os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos **11a,b** estão descrito na Tabela 10. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta dissertação.

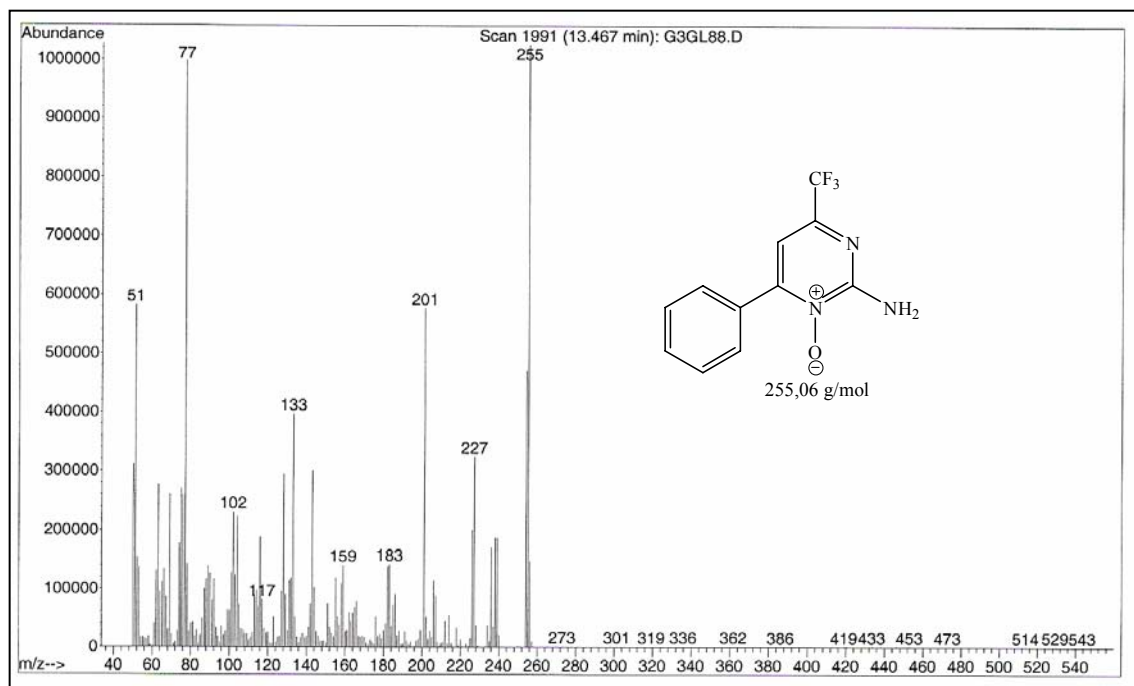
**Tabela 10:** Dados de RMN<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos compostos **11a,b**

Composto	RMN- <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)/
	RMN- <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)
<b>11a</b> 	8,12 (s, 2H, NH); 7,29 (s, 1H, H-5); 2,43 (s, 3H, Me) 155,0 (C-2); 153,7 (C-6); 137,3 (C-4, <sup>2</sup> J= 35,0); 121,0 (CF <sub>3</sub> , <sup>1</sup> J= 273,1); 106,5 (C-5); 17,3 (Me)
<b>11b</b> 	8,34 (s, 2H, NH), 8,01-8,12 (m, 2H, ArH); 7,54-7,57 (m, 2H, ArH); 7,37 (s, 1H, H-5); 156,2 (C-2); 150,6 (C-6); 137,2 (C-4, <sup>2</sup> J= 35,0); 130,9; 130,6; 129,2; 128,1; (6C, Fenila); 121,1 (CF <sub>3</sub> , <sup>1</sup> J= 273,6); 105,9 (C-5)

<sup>a</sup>Espectros de RMN à 50 MHz e 100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> como solvente e TMS como referência interna.

O espectro de massas dos compostos **11a,b** (Anexo II), apresentam como principais fragmentos o íon molecular, o sinal relativo a massa do composto com a perda do oxigênio ( $M^+ - 16$ ). Como exemplo temos o composto **11b** Figura 14.



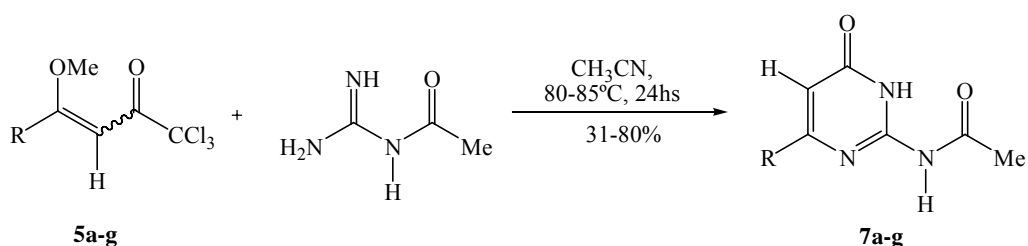


**Figura 14** – Espectro de Massas do composto 4-trifluorometil-6-fenil-2-aminopirimidina-*N*<sup>1</sup>-óxido **11b**.

### 3.4.5 Reação de Ciclocondensação de 1,1,1-tricloro-3-alkil(aril)-4-metoxi-3-alquen-2-onas **5a-g** com 1-acetilguanidina

As reações de ciclocondensação da 1,1,1-tricloro-4-alkil(aril)-4-metoxi-3-alquen-2-onas **5a-g** com 1-acetilguanidina estão descritas no Esquema 42:

## Esquema 42:



5-7	a	b	c	d	e	f	g
R	Me	Ph	4-MePh	4-FPh	4-ClPh	4-BrPh	4-OMePh

Como observado no esquema 45, não foi possível isolar as 4-triclorometil-6-alquil(aril)-2-acetilaminopirimidinas. A reação de ciclocondensação das 1,1,1-tricloro-3-alquil(aril)-4-metoxi-3-alken-2-onas **5a-g** com 1-acetilguanidina levou a formação de 6-alquil(aril)-2-acetilamino-4(3*H*)-pirimidinona via ciclocondensação acompanhada de uma reação tipo halofórmica, onde o substituinte triclorometil é eliminado, devido sua característica de bom grupo de abandonador<sup>95,96</sup>.

Ruccia *et al.*<sup>80</sup> em 1974 publicaram a síntese de 2-acilaminopirimidinonas pela reação de hidrogenação de *N*-(1,2,4-oxadiazol-3-il) β-enamino ésteres com 5% Pd/C em etanol, por 4 horas a temperatura ambiente, com rendimentos de 50-60%.

Nesta trabalho a condição reacional foi determinada para a reação do composto **5b** e 1-acetilguanidina em quantidades equimolares, tendo acetonitrila anidra como solvente, à temperatura de 81-85°C. Acompanhou-se a reação por CCD, e assim determinou-se o tempo reacional necessário de 24 horas. Para a série de compostos **7a-g** houve a necessidade de uma quantidade maior de solvente (10 mL), devido as 1,1,1-triclorometil-6-alquil(aril)-2-acetilaminopirimidinas apresentarem-se na forma sólida.

<sup>95</sup> Bonacorso, H. B.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D. Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9315.

<sup>96</sup> Bonacorso, H. G.; Righi, F. J.; Rodrigues, I. R.; Cechinel, C. A.; Costa, M. B.; Wastowski, A. D.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J.Heterocyclic Chem.* **2006**, 43(1), 229.

3.4.5.1 Purificação dos Compostos **7a-g**

Os compostos **7a-g** se apresentaram como sólidos estáveis, com coloração branca e com rendimentos de 31-80%. Após tempo reacional de 24 horas, os produtos foram filtrados e lavados com acetonitrila gelada e recristalizados em etanol. A Tabela 11 mostra rendimentos otimizados, os pontos de fusão e os dados de análise elementar para os compostos **7a-g**.

**Tabela 11** – Propriedades físicas, rendimentos, fórmula molecular e análise elementar dos compostos **7a-g**.

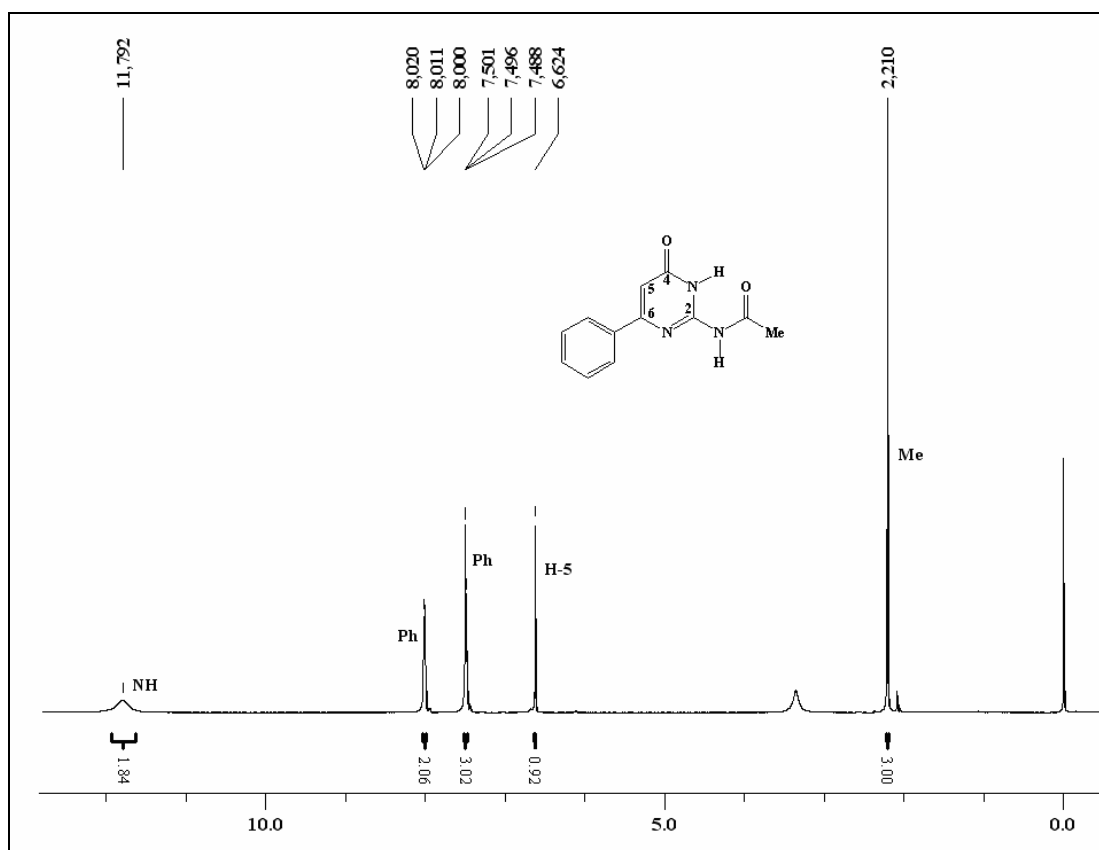
Composto	Rend.(%) [a]	P.F. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
				C	H	N
<b>7a</b>	32	217-219 220-221 <sup>[c]</sup>	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (167,07)	50,29	5,43	25,14
<b>7b</b>	80	249-251 254-255 <sup>[c]</sup>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (229,09)	62,87	4,84	18,33
<b>7c</b>	70	235-237	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (243,1)	64,19 63,26	5,39 5,21	17,27 17,09
<b>7d</b>	72	270-272	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (247,08)	58,30 58,32	4,08 4,07	17,00 17,09
<b>7e</b>	80	236-238	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (263,05)	54,66 55,43	3,82 4,03	15,94 16,25
<b>7f</b>	79	290-293	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (359,49)	46,78 47,11	3,27 3,27	13,64 17,04
<b>7g</b>	68	240-242	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (259,1)	60,02 60,25	5,05 5,04	16,51 16,30

[a] Rendimentos dos compostos isolados considerando reações executadas em MeCN. [b] Pontos de fusão não corrigidos. [c] Compostos publicados na literatura<sup>81</sup>.

3.4.5.2 Identificação Espectroscópica dos Compostos **7a-g**3.4.5.2.1 RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ 

A identificação dos compostos **7a-g** foi feita por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ , cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas. Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  foram registrados em DMSO- $d_6$  utilizando (TMS) como referência interna.

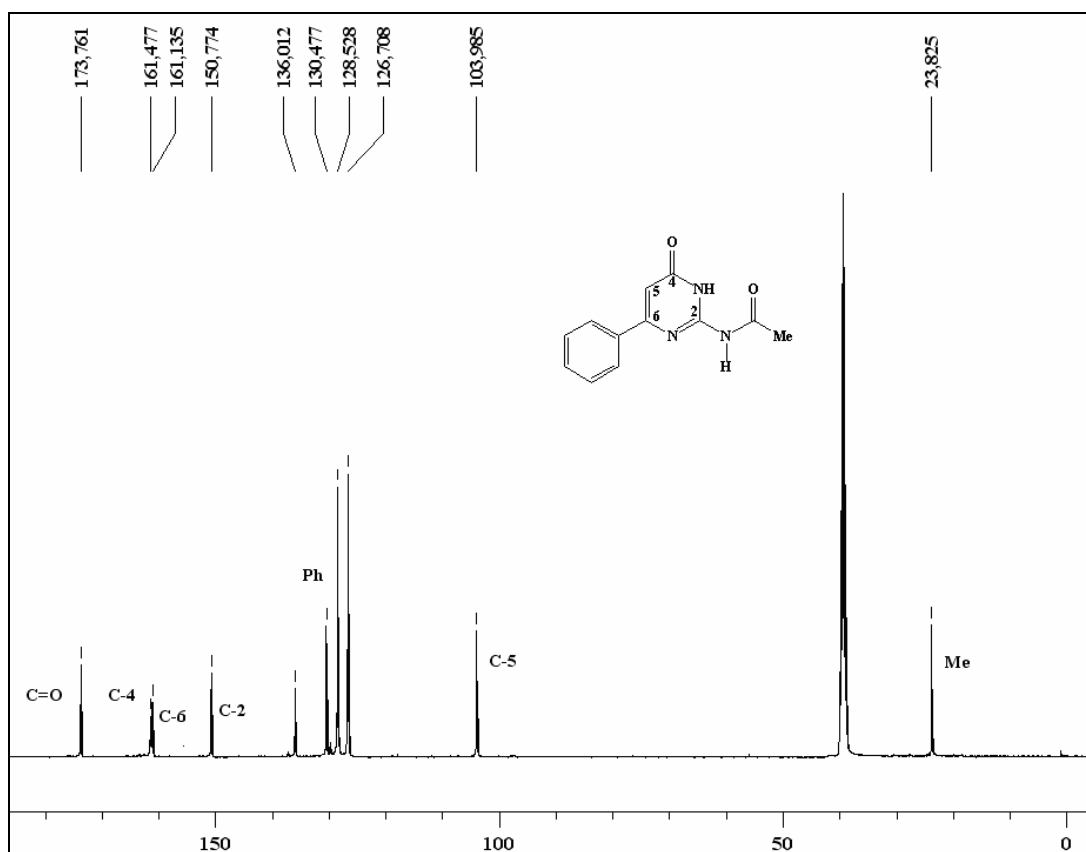
A atribuição de sinais para RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  para os compostos **7a-g** foi baseada em dados da literatura<sup>80</sup> para o composto **7b**. O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7b** (Figura 15) mostrou um singlete na região de 11,79 ppm referente ao deslocamento de dois hidrogênios ligados ao nitrogênio e dois multipletos, um em 8,00-8,02 ppm referente a dois hidrogênios, e outro em 7,49-7,50 referente a três hidrogênios do anel aromático. Em 6,62 ppm temos o sinal correspondente a um hidrogênio (H-5) do anel pirimidínico e em 2,21 ppm um singlete referente a três hidrogênios da metila do grupo acetilamino.



**Figura 15** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz do composto 6-fenil-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinona **7b**, registrados em DMSO- $d_6$ .

De maneira geral pode-se analisar os deslocamentos químicos dos compostos **6a-p**, os quais apresentam características gerais como presença de um hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio na região de 11,69 a 11,84 ppm e a presença de um hidrogênio (H-5) do anel pirimidínico na região de 5,92 a 6,66 ppm. A metila correspondente ao grupo acetilamino aparece na região de 2,14 a 2,21 ppm.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  totalmente desacoplado do composto **7b** (Figura 16) mostrou um sinal em 173,8 ppm referente ao carbono carbonílico (C=O) do grupo acetilamino, os carbonos C-4, C-6 e C-2 do anel pirimidínico apresentaram deslocamentos em 161,5; 161,3; 150,8 ppm respectivamente. Em 136,0; 130,5; 128,5; 126,7 ppm temos os sinais referentes aos 6C da Fenila. Em 104,0 ppm temos um sinal referente ao C-5 do anel pirimidínico e em 23,8 ppm o sinal do carbono metílico.



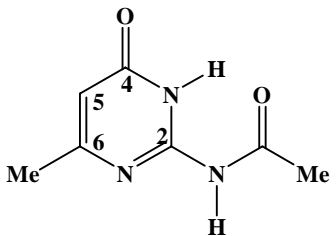
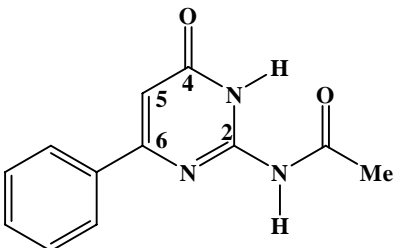
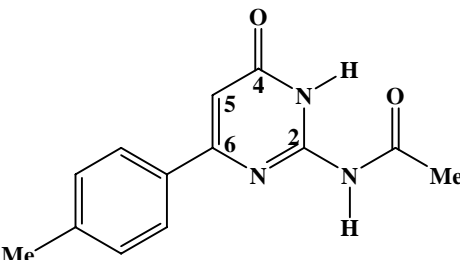
**Figura 16** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 6-fenil-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinona **7b**, registrado em DMSO- $d_6$ .

Para os deslocamentos químicos de carbono dos compostos **7a-g** observou-se características gerais sem grandes variações nos deslocamentos, como a presença da carbonila (C=O) na região de 173,4 a 173,7 ppm. Os deslocamentos do carbono C-5 do anel pirimidínico aparecem em 102,4 a 107,0 ppm e o carbono metílico na região de 23,2 a 24,1

ppm. Para o composto **7d** observou-se desdobramento dos sinais dos carbonos fenílicos devido a acoplamentos com o átomo de flúor na posição 4 do anel aromático.

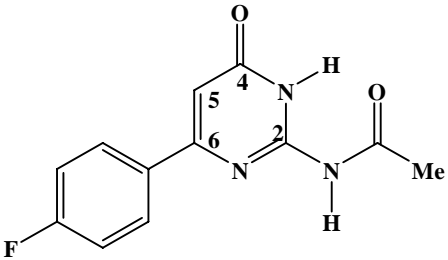
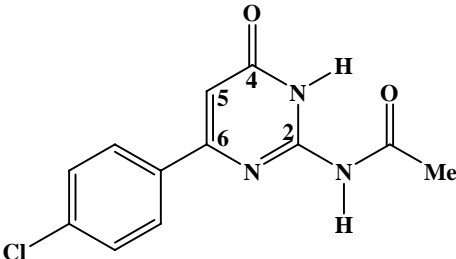
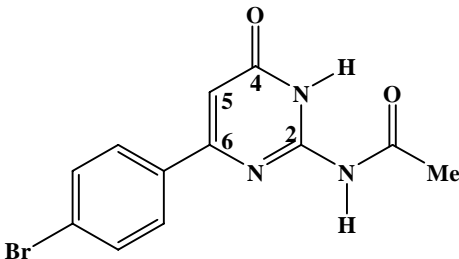
A tabela 12 demonstra os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  para os compostos **7a-g**. Os demais espectros encontram-se no Anexo I.

**Tabela 12:** Dados de RMN<sup>a</sup> de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos **7a-g**.

Composto	RMN- $^1\text{H}$ , $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)/ RMN- $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)
<b>7a</b> 	11,70 (s, 2H, 2NH); 5,92 (s, 1H, H-5); 2,14 (s, 6H, 2Me) 173,6 (C=O); 165,9 (C-4); 160,5 (C-6); 150,4 (C-2) 107,0 (C-5); 23,7 (Me); 23,2 (Me)
<b>7b</b> 	11,79 (s, 2H, 2NH); 8,01 (m, 2H, ArH); 7,49 (m, 2H, ArH); 6,62 (s, 1H, H-5); 2,21 (s, 3H, Me) 173,8 (C=O); 161,5 (C-4); 161,3 (C-6); 150,8 (C-2); 136,0; 130,5; 128,5; 126,7 (6C, Fenila); 104,0 (C-5); 23,8 (Me)
<b>7c</b> 	11,78 (s, 2H, 2NH); 7,91 (d, 2H, ArH, $J_{\text{H-H}} = 8,23$ ); 7,28 (d, 2H, ArH, $J_{\text{H-H}} =$ $8,23$ ); 6,56 (s, 1H, H-5); 2,36 (s, 3H, Me); 2,21 (s, 3H, Me) 173,6 (C=O); 162,0 (C-4); 161,4 (C-4); 151,2 (C-2); 140,3; 133,4; 129,2; 126,7 (6C, Fenila); 103,2 (C-5); 23,9 (Me); 20,8 (Me)

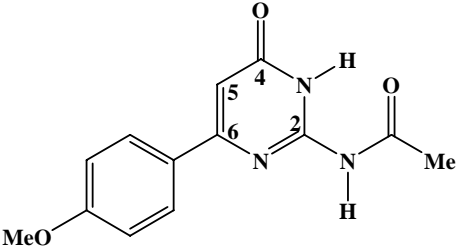
<sup>a</sup>Espectros de RMN à 50 MHz e 100 MHz, DMSO- $d_6$  como solvente e TMS como referência interna.

**Tabela 12:** Dados de RMN<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos compostos **7a-g**. Continuação.

Composto	RMN- <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)/
	RMN- <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)
<b>7d</b> 	11,84 (s, 2H, 2NH); 8,05-8,12 (d,d 2H, ArH, $J_{H-H}$ = 4,38); 7,28-7,37 (t, 2H, ArH, $J_{H-H}$ = 8,76); 6,64 (s, 1H, H-5); 2,21 (s, 3H, Me) 173,6 (C=O); 163,5; (d, $J_{C-F}$ = 248,4; 1C, Fenila); 161,8 (C-4); 160,3 (C-6); 151,1 (C-2); 132,6; (1C, Fenila); 129,0 (d, $J_{C-F}$ = 8,6; 2C, Fenila); 116,4(d, $J_{C-F}$ = 21,7; 2C, Fenila); 103,7 (C-5); 23,9 (Me)
<b>7e</b> 	11,84 (s, 2H, 2NH); 8,01-8,05 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}$ = 8,25); 7,53-7,57 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}$ = 8,25); 6,66 (s, 1H, H-5); 2,20 (s, 3H, Me) 173,5 (C=O); 161,4 (C-4); 160,0 (C-6); 151,0 (C-2); 135,2; 134,9; 128,5; 128,4 (6C, fenila); 104,0 (C-5); 23,8 (Me)
<b>7f</b> 	11,84 (s, 2H, NH); 7,95-7,99 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}$ = 8,25); 7,67-7,71 (d, 2H, ArH, $J_{H-H}$ = 8,25); 6,66 (s, 1H, H-5); 2,20 (s, 3H, Me) 173,3 (C=O); 160,9 (C-4); 160,0 (C-6); 150,7 (C-2); 135,2; 131,3; 128,5; 123,8 (6C, fenila); 103,9 (C-5); 23,6 (Me)

<sup>a</sup>Espectros de RMN à 50 MHz e 100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> como solvente e TMS como referência interna.

**Tabela 12:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  {1H} dos compostos **7a-g**. Continuação.

Composto	RMN- $^1\text{H}$ , $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)/
	RMN- $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)
<b>7g</b> 	11,75 (s, 2H, NH); 7,97-8,01 (d, 2H, ArH, $J_{\text{H-H}} = 8,76$ ); 7,01-7,05 (d, 2H, ArH, $J_{\text{H-H}} = 8,76$ ); 6,54 (s, 1H, H-5); 3,82 (s, 3H, OMe); 2,20 (s, 3H, Me) 173,6 (C=O); 161,3 (1C-Fenila); 160,9 (C-4); 161,2 (C-6); 150,7 (C-2); 128,3; 113,9 (6C, Fenila); 102,4 (C-5); 55,2 (OMe); 23,8 (Me)

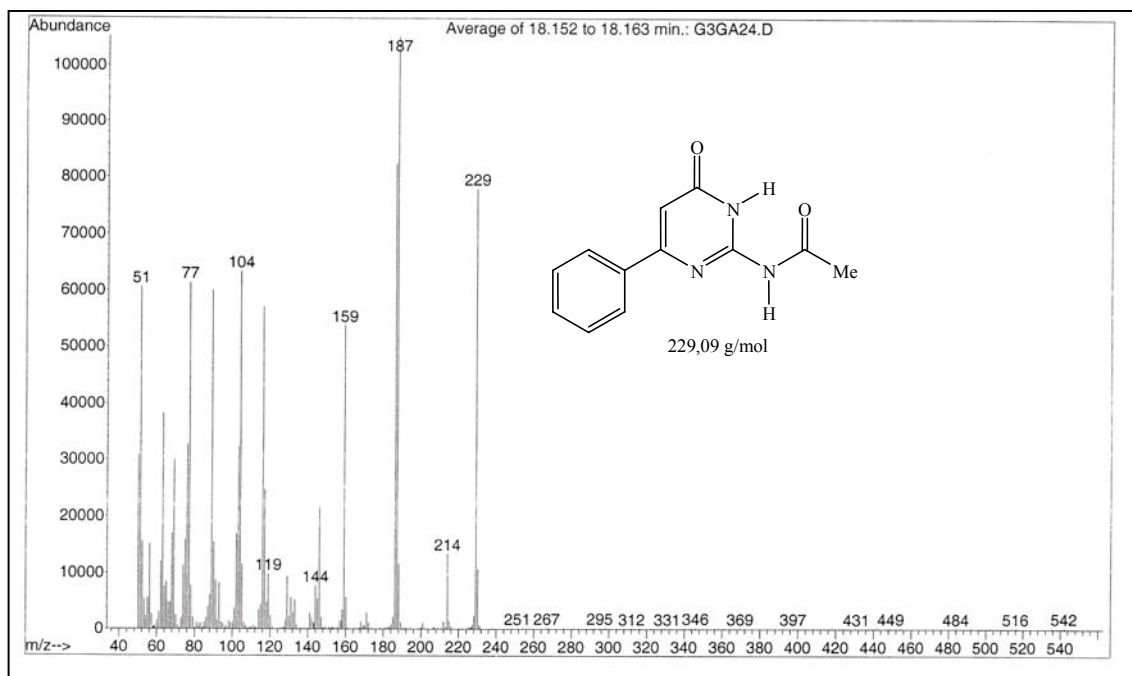
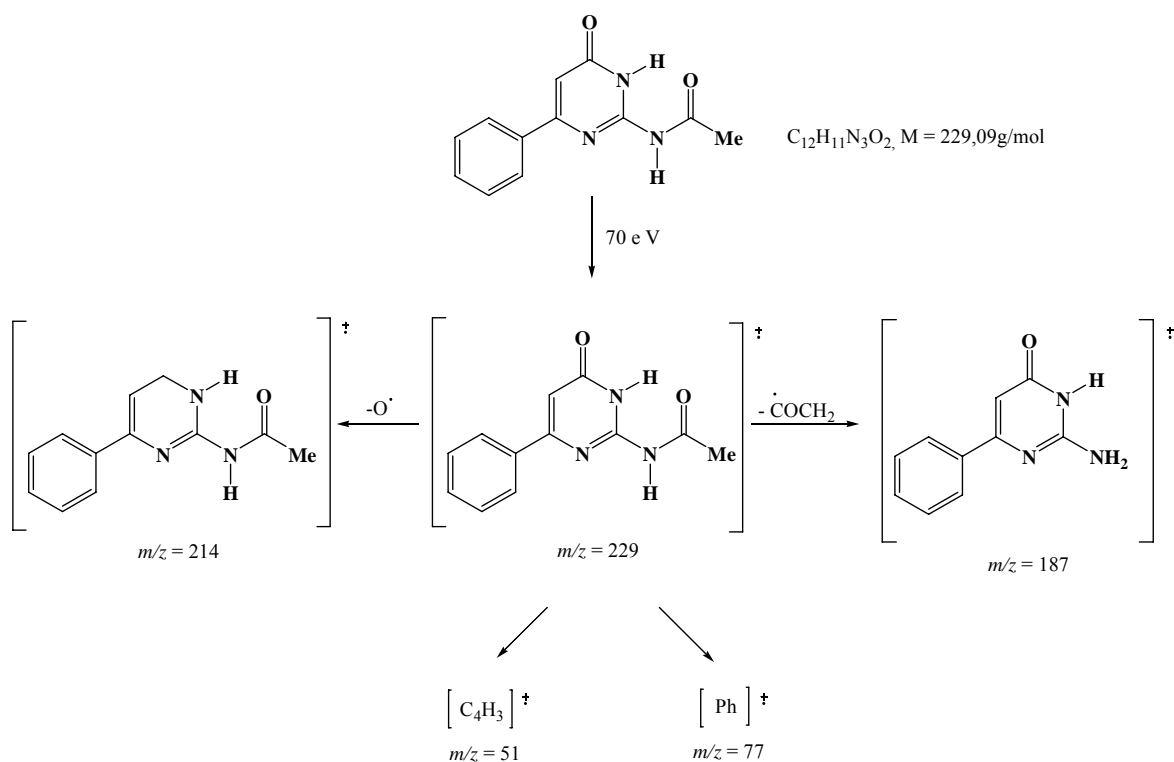
<sup>a</sup>Espectros de RMN à 50 MHz e 100 MHz, DMSO- $d_6$  como solvente e TMS como referência interna.

#### 3.4.5.2.2 Espectrometria de Massas

O espectro de massas dos compostos **7a-g** (Anexo I), apresentam uma série de fragmentos ionizados (Esquema 43), utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos são: o íon molecular, a massa dos compostos hidrolisados ( $M^+ - 43$ ) e o sinal relativo a massa dos compostos sem um átomo de O ( $M^+ - 16$ ). O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **7a-g** está representado no Esquema 43 e Figura 17, tendo como exemplo o composto **7b**.



## Esquema 43:



**Figura 17**– Espectro de Massas do composto 6-fenil-2-acetilamino-4(3*H*)-pirimidinona 7b.

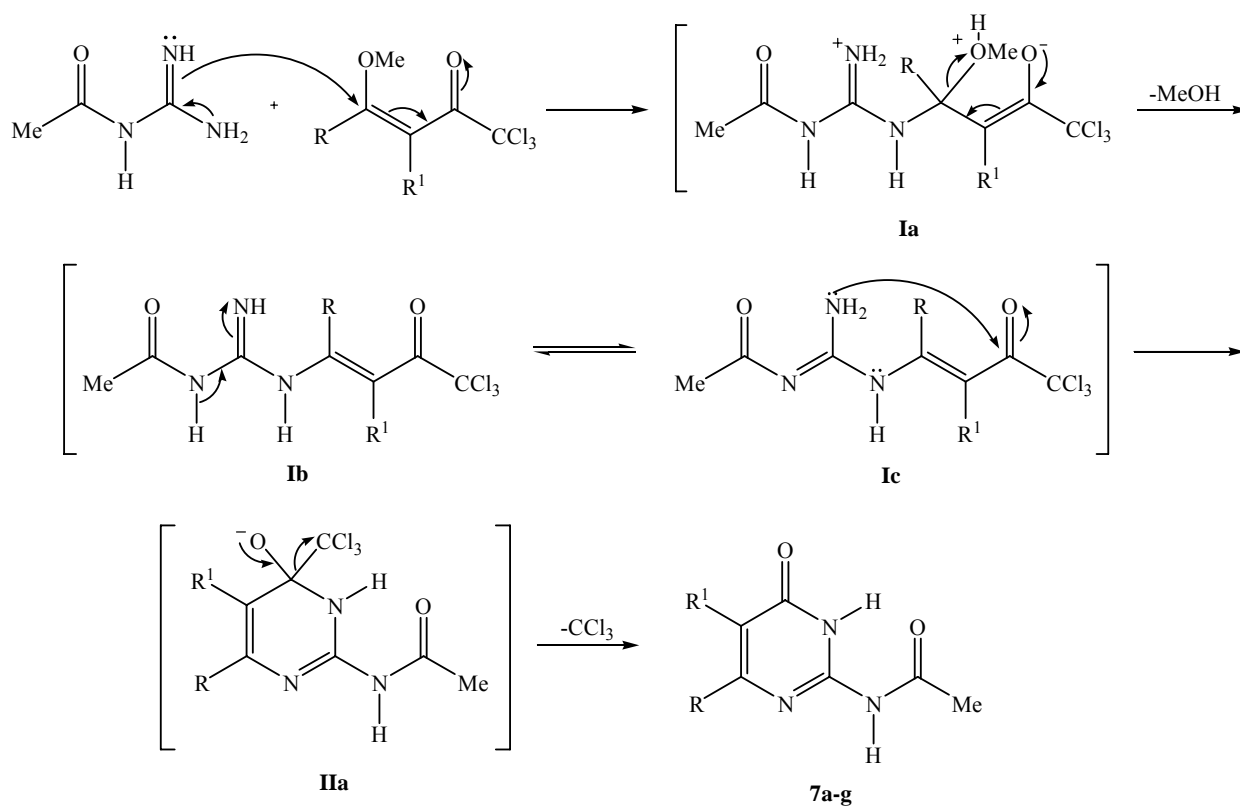
### 3.4.5.3 Mecanismo Proposto para a Obtenção de 6-alquil(aril)-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinona **7a-g**

Embora não tenha-se isolado pirimidinas triclorometil substituídas, o mecanismo proposto para a obtenção dos 6-alqui(aril)-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinonas **7a-g**, é semelhante ao mecanismo para a obtenção dos 4-trifluormetil-6-alqui(aril)-2-acetilaminopirimidina **6a-p**.

Assim, o mecanismo sugerido para a síntese de 6-alqui(aril)-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinonas (Esquema 44) tem inicialmente o ataque nucleofílico do nitrogênio da 1-acetilguanidina ao carbono  $\beta$  de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-4-alquil(aril)-3-alquen-2-onas, levando ao intermediário **Ia**. O intermediário **Ia** elimina o grupo alcoxi gerando a enaminona intermediária **Ib**. Ocorre, então, o ataque nucleofílico intramolecular do segundo nitrogênio da 1-acetilguanidina ao carbono carbonílico, com a formação do intermediário **IIa**. Na etapa final, por meio de uma reação intramolecular elimina  $\text{CHCl}_3$ .

O Esquema 44, mostra a proposta mecanística para a ciclização de 1,1,1-tricloro-alquil(aril)-4-metoxi-3-alquem-2-onas **4a-g** e 1-acetil guanidiana.

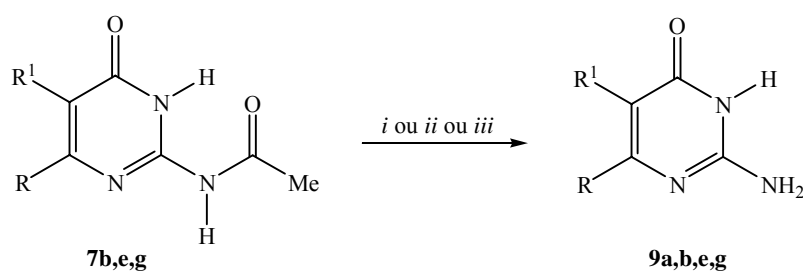
## Esquema 44:



## 3.4.6 Síntese de 6-aryl-2-amino-4(3H)-pirimidinona

Para obtenção dos compostos 6-aryl-2-amino-4(3H)-pirimidinona **5b,e,g** fez-se a hidrólise das 6-aryl-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinona **7b,e,g** (Esquema 45) utilizando-se as três metodologias<sup>89-91</sup> já citadas anteriormente e empregadas para a obtenção dos compostos **8a,b,e,g**.

## Esquema 45:



R = aril  
R<sup>1</sup> = H

i: Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> · 9H<sub>2</sub>O, MeOH, 40°C, 24h.  
ii: EtOH, HCl, 100°C, 20h.  
iii: EtOH, H<sub>2</sub>O, NaOH 1N, 100°C, 20h.

Bavetsias *et al.*<sup>89</sup> utilizaram Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O para hidrólise do substituinte 2,2-dimetil pivalamida em 2-pivalamido-3H-pirimidin-4-onas com rendimentos de 53-78%. Neste caso observou-se que em 24 horas, a temperatura ambiente, o reagente de partida **7b** não havia sido totalmente hidrolisado. Então, para melhores resultados utilizou-se temperatura de 40°C, por 24 horas, obtendo-se como produto final a aminopirimidinona na sua forma pura, com rendimento de 55-69%.

As metodologias descritas Akama *et al.*<sup>90</sup> em 1996 (hidrólise ácida) e a metodologia publicada por Jones *et al.*<sup>91</sup> em 1985 (hidrólise básica) também apresentaram bons resultados para obtenção dos compostos **9b,e,g**.

Como no caso da hidrólise dos compostos **6a,b,e,g**, a metodologia que emprega catálise metálica (FeNO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O mostrou-se mais interessante pela facilidade de manipulação, condição branda em que é realizada e fácil purificação.

Após os procedimentos experimentais descritos na seção 4.3.5 para obtenção das 6-aryl-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinona **9b,e,g** os compostos se apresentaram como sólidos estáveis, com coloração branca e com rendimentos de 53-82%. Estes foram recristalizados em etanol. A Tabela 13 mostra rendimentos, os pontos de fusão e os dados de análise elementar para os compostos.

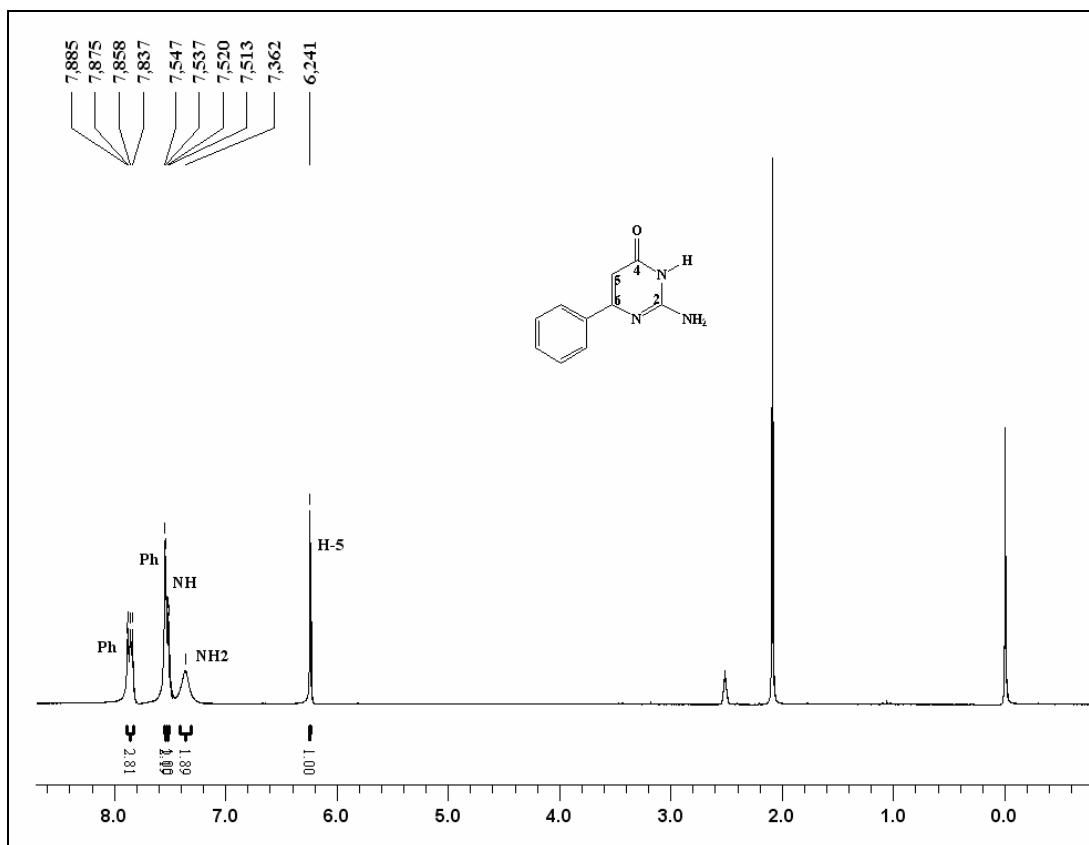
**Tabela 13:** Propriedades físicas, rendimentos, fórmula molecular e análise elementar dos compostos **9b,e,g**.

Composto	Rend.(%)			P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
	<i>i</i>	<i>ii</i>	<i>iii</i>			C	H	N
<b>9b</b>	55	70	82	300-302 294	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sup>[c]</sup> (187,07)	64,16	4,85	22,45
<b>9e</b>	59	55	53	266-268	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O (221,04)	54.19	3.64	18.96
<b>9g</b>	69	70	78	244-246	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (217,09)	60.82	5.10	14.73

[a] Rendimentos dos compostos isolados considerando reações executadas em MeCN. [b] Pontos de fusão não corrigidos. [c] Compostos publicados na literatura<sup>74</sup>.

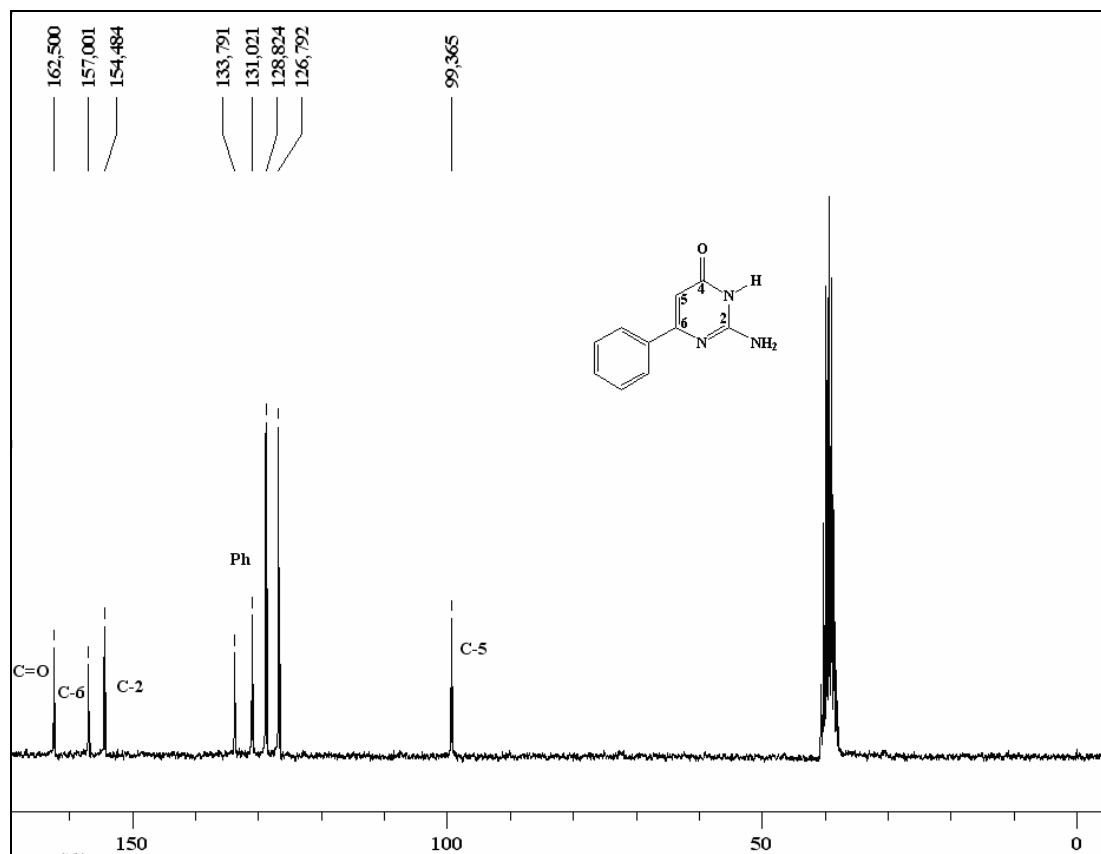
Os compostos **9b,e,g** são descritos na literatura e a identificação foi baseada nestes dados e por meio de dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} e massas.

A atribuição de sinais de RMN <sup>1</sup>H baseada no composto **9b** (Figura 18). Observou-se dois multipletos, um em 7,85-7,88 ppm referente a dois hidrogênios e outro em 7,53-7,55 ppm referente a três hidrogênios do anel aromático. Em 7,52 ppm temos o sinal referente a um hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio NH e em 7,36 ppm um singleto referente a dois hidrogênios ligados ao átomo de nitrogênio (NH<sub>2</sub>) e em 6,24 ppm temos o sinal correspondente a um hidrogênio H-5 do anel pirimidínico.



**Figura 18** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 50 MHz do composto 6-fenil-2-amino-4(3H)-pirimidinona **9b**, registrado em  $\text{DMSO-d}_6$ .

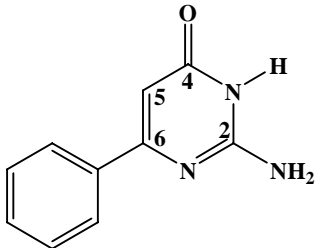
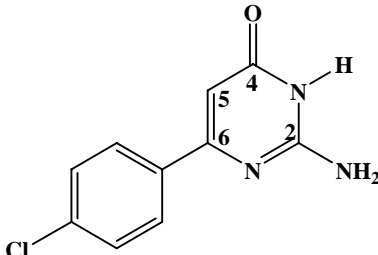
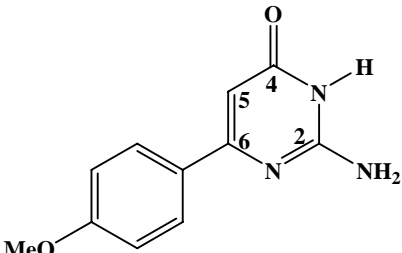
O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  totalmente desacoplado do composto **9b** (Figura 19) mostrou em 162,5; 157,0; 154,5 ppm sinais referente aos C-4, C-6, C-2 ppm do anel pirimidínicos. Em 133,8; 131,0; 128,8; 126,8 ppm temos os sinais referentes aos seis carbonos fenílicos. O carbono C-5 do anel pirimidínico apresentou sinal em 99,4 ppm.



**Figura 19**– Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 6-fenil-2-amino-4(3H)-pirimidinona **9b**, registrado em  $\text{DMSO-d}_6$ .

A tabela 14 apresenta os deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  para os compostos **9b,e,g**.

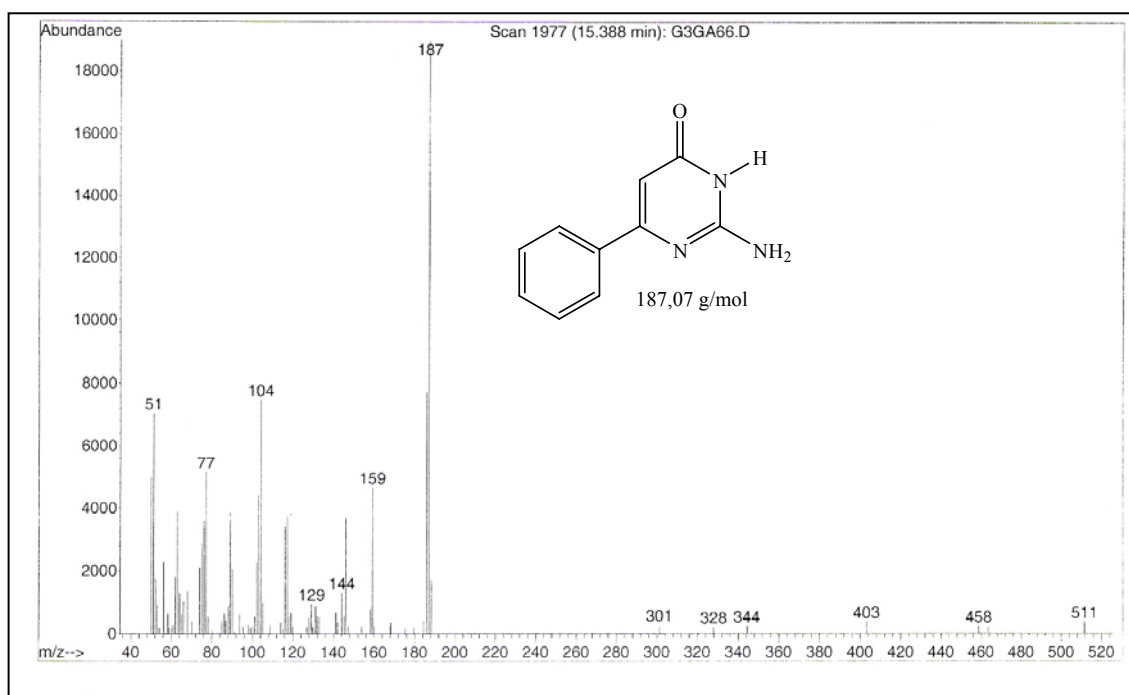
**Tabela 14:** Dados de RMN<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos compostos **9b,e,g**.

Composto	RMN- <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)/
	RMN- <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)
<b>9b</b> 	7,93-7,94 (m, 3H, ArH); 7,53-7,5 (m, 2H, ArH); 7,52 (s, 1H, NH); 7,52 (s, 1H, NH); 7,36 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ); 6,24 (s, 1H, H-5) 162,5 (C-4); 157,0 (C-6); 154,5 (C-2); 133,8; 131,0; 128,8; 126,8 (6C, Fenila); 99,4 (C-5)
<b>9e</b> 	7,91-7,95 (d, 2H, ArH, <i>J</i> <sub>H-H</sub> =8,76); 7,30 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ); 7,05-7,09 (d, 2H, ArH, <i>J</i> <sub>H-H</sub> =8,76); 6,18 (s, 1H, H-5), 3,83 (s, 3H, Ome) 162,8 (C-4); 157,9 (C-6); 154,9 (C-2); 135,3, 133,4, 128,6, 128,5 (6C, Fenila); 98,8 (C-5)
<b>9g</b> 	7,29 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ); 7,81-7,86 (d, 2H, ArH, <i>J</i> <sub>H-H</sub> =8,51); 7,04-7,09 (d, 2H, ArH, <i>J</i> <sub>H-H</sub> =8,51); 6,18 (s, 1H, H-5), 3,83 (OMe) 162,6 (C-4); 161,5 (1C-Fenila); 156,4 (C-6); 154,4 (C-2); 128,4; 125,7; 114,1 (6C, Fenila); 98,8 (C-5)

<sup>a</sup>Espectros de RMN à 50 MHz e 100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> como solvente e TMS como referência interna.



Os espectros de massas dos compostos **9b,e,g** (Anexo II), apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. O principal fragmento é o sinal do íon molecular como observado no exemplo do composto **9b** Figura 20.



**Figura 20** – Espectro de Massas do composto 6-fenil-2-amino-4(3H)-pirimidinona **9b**.

### 3.4.7 Considerações Gerais sobre a Síntese de Acetilpirimidinas e Acetilpirimidinonas

Alguns trabalhos descritos na literatura relatam a utilização de grupos protetores em amino pirimidinas<sup>97-99</sup> com o objetivo de evitar a desprotonação do nitrogênio, ou ainda que ele atue como nucleofílico frente a eletrófilos. É interessante salientar, que a proteção e a desproteção do grupo amino deve ocorrer com facilidade, ou seja, não interferindo em outras partes da molécula. Nestes trabalhos, tem-se observado a introdução do grupo acetil via reações com anidrido acético.

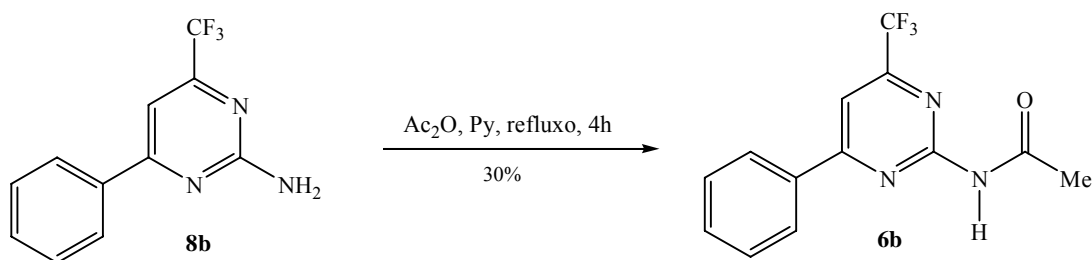
<sup>97</sup> Phillips, A.; Mentha, J. J. *Org. Chem.* **1954**, 76, 6200-6002.

<sup>98</sup> Baker, B. R.; Schaub, R. E.; Joseph, J. P. *J. Org. Chem.* **1953**, 19, 638.

<sup>99</sup> Skulnick, H. I. Ludens, J. H.; Wendling, M. G.; Glenn, E. M.; Rohloff, N. A.; Smith, R. J. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1499-1504.

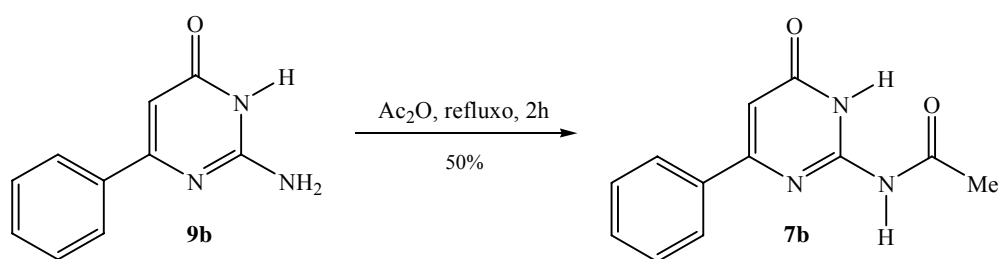
Baker *et al.*<sup>98</sup> em 1953, realizaram reação de *N*-acetilação de 2-metilmercapto-4-amino-6-dimetilaminopirimidina, utilizando anidrido acético em refluxo de 2 horas e isolando o respectivo produto 4-acetilamino, com rendimento de 90%. No referido trabalho, evidencia-se a estrutura da Puomicina (antibiótico), onde houve a necessidade de proteção do grupo amino. Empregando-se a mesma metodologia descrita por Baker *et al.*<sup>98</sup> à aminopirimidina **8b** obteve-se o produto acetilado **6b**, (Esquema 46) com rendimento de 30%. Nossos resultados demonstraram que a metodologia que emprega 1-acetilguanidina e 1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-fenil-3-alquen-2-ona em passo reacional único é uma via sintética mais simples para a obtenção da aminopirimidina protegidas **6b**, com 80% de rendimento.

#### Esquema 46:



Buscando-se investigar também a obtenção de acetilaminopirimidinonas utilizou-se a metodologia descrita por Skulnick *et al.*<sup>99</sup> o qual realizou a reação de *N*-acetilação de 2-amino-5-halo-6-fenil-4(3*H*)-pirimidinonas utilizando anidrido acético e refluxo por 2h, isolando 2-acetilamino-5-bromo-6-fenil-4(3*H*)-pirimidinona com rendimento de 71%. Empregando a metodologia descrita por Skulnick *et al.*<sup>99</sup> para as pirimidinas **9**, descritas nesta dissertação, obteve-se especificamente para a *N*-acetilação de **9b** a respectiva 2-acetilaminopirimidina **7b** com rendimento de somente 50%. Por outro lado, nossos resultados demonstram que 2-acetilamino-4(3*H*)-pirimidinona **7b** pode ser obtida com um rendimento de 80%, em passo reacional único, a partir da reação de ciclocondensação de 1-acetilguanidina com 1,1,1-tricloro-4-metoxi-4-fenil-3-alquen-2-ona. (Esquema 47)

Esquema 47:



## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo apresentaram qualidade técnica ou p.a., e/ou foram purificados segundo procedimentos usuais de laboratório<sup>100</sup>. Os reagentes e solventes utilizados, estão descritos abaixo:

#### 4.1.1 Reagentes

- Acetais sintetizados e purificados conforme técnicas descritas **3b-p**
- 1-acetilguanidina 98% (Aldrich)
- 4-alkil(aril)-1,1,1-trialo-3-alken-2-ona **4a-p** e **5a-g**
- Ácido *p*-toluenosulfônico dihidratado (Aldrich)
- Ácido *m*-cloroperbenzóico (Aldrich)
- Ácido clorídrico 37% P.A. (Biotect)
- Ácido sulfúrico P.A. (Synth)
- Ácido nítrico P.A. (Dinâmica)
- Anidrido trifluoracético (Vetec): utilizado sem prévia purificação
- Cetonas em geral **2b-p**
- Cloreto de tricloroacetila (Merck): utilizado sem prévia purificação
- Hidróxido de Sódio P.A. (Belga)
- Piridina (Merck): destilado sobre KOH
- 1-metoxipropeno **1a**

#### 4.1.2 Solventes

- Acetona P.A. (Vetec)

<sup>100</sup> Perrin, D.D.; Armarego, L.F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2<sup>nd</sup> Edition, Pergamon Press, São Paulo, SP.1980

- Acetonitrila P.A. (Vetec): destilado sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>
- Álcool etílico P.A.(Isogar)
- Álcool metílico P.A.(Isogar): destilado sobre magnésio e iodo
- Clorofórmio P.A. (Vetec): destilado sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>
- Isopropanol P.A.(Isogar): destilado sobre CaO

## 4.2 APARELHOS UTILIZADOS

### 4.2.1 Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram registrados em dois Espectrômetros: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para <sup>1</sup>H e 50,32 MHz para <sup>13</sup>C e BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para <sup>1</sup>H e 100,61 MHz para <sup>13</sup>C.

Os dados de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5mm na temperatura de 300K, em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*<sub>6</sub>) ou clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,13MHz para <sup>1</sup>H e 50,32MHz para <sup>13</sup>C; *lock* interno pelo <sup>2</sup>D; largura de pulso 9,9μs para (<sup>1</sup>H) e 19,5μs para (<sup>13</sup>C), tempo de aquisição 3,9s para (<sup>1</sup>H) e 2,8s para (<sup>13</sup>C); janela espectral 2400Hz para (<sup>1</sup>H) e 11500Hz para (<sup>13</sup>C); número de varreduras de 8 a 32 para (<sup>1</sup>H) e 2000 a 20000 para (<sup>13</sup>C); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para (<sup>1</sup>H) e 0,17994 para (<sup>13</sup>C). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01ppm.

Os dados de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5mm na temperatura de 300K, em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*<sub>6</sub>) ou clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13MHz para <sup>1</sup>H e 100,61MHz para <sup>13</sup>C; *lock* interno pelo <sup>2</sup>D; largura de pulso 8,0μs para (<sup>1</sup>H) e 13,7μs para (<sup>13</sup>C); tempo de aquisição 6,5s para (<sup>1</sup>H) e 7,6s para (<sup>13</sup>C); janela espectral 2400Hz para (<sup>1</sup>H) e 11500Hz para (<sup>13</sup>C); número de varreduras de 8 a 32 para (<sup>1</sup>H) e 2000 a 20000 para (<sup>13</sup>C); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a

0,677065 para ( $^1\text{H}$ ) e 0,371260 para ( $^{13}\text{C}$ ). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01ppm.

#### 4.2.2 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelhos KOFLER REICHERT-THERMOVAR e Electrothermal Mel-Temp 3.0, ambos com pontos de fusão não corrigidos.

#### 4.2.3 Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas (CG/MS)

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo gasoso da HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane)- Temperatura máxima de 325°C - (30mx0.32mm., 0.25 $\mu\text{m}$ ). Fluxo de gás Hélio de 2mL/min, pressão de 5.05psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10 $\mu\text{L}$ , com injeção de 1 $\mu\text{L}$ ; Temperatura inicial do forno de 70 °C por 1min e após aquecimento de 12°C por min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado impacto de elétrons de 70ev no espectrômetro de Massas.

#### 4.2.4 Análise Elementar

As análises elementares para os compostos **6b-p**, **7c-g**, **10e**, **11b** foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo; analisador CE Instruments/EA 1110 CHNS-O, no Instituto de Química, UFSCar, São Carlos e em analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, UFRGS, Porto Alegre.

### 4.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS SINTÉTICOS

#### 4.3.1 Síntese de acetais **3b-p**

À uma solução da cetona respectiva **2b-p** (667 mmol) e ortoformiato de trimetila (84,8g, 800 mmol) em 50 mL de metanol anidro, adicionou-se ácido *p*-tolueno sulfônico (0,19g, 1 mmol). Após ter ficado em repouso por 24h à temperatura ambiente, o meio reacional foi neutralizado com 30g de carbonato de sódio anidro, e filtrado a pressão ambiente. O metanol e o ortoformiato de trimetila (excesso) foram retirados em rota- evaporador e o respectivo acetal **3b-p** foi então destilado a pressão reduzida.

#### 4.3.2 Síntese das 1,1,1-trialometil-4-alkuil(aril)-4-metoxi-3-alkuen-2-ona **4a-p**, **5a-g**

##### Método A: A partir de Enoléteres

A uma solução de 2-metoxipropeno **1a** (30 mmol) e piridina (30 mmol) em clorofórmio (30 ml), em banho de gelo à 0°C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloro acetila (30 mmol). A mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente. A mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1M (3X, 15 mL) e água (1X, 15mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por rota-evaporação e os produtos **4a**, **5a** purificados através de destilação sob pressão reduzida.

##### Método B: A partir de Acetais

À uma solução de acetal **3b-p** (30 mmol) e piridina (60 mmol) em clorofórmio (30 mL), em banho de gelo à 0°C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloro acetila (60 mmol). A mistura foi deixada durante 16 horas, a 45° C. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1M (3X, 15mL) e água (1X, 15mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido por rota-evaporação. Os produtos purificados através de destilação sob pressão reduzida **4b-g**, **4i-j**, **4l-p** ou por recristalização em metanol **4h**, **4k-l**, **5b-g**.

#### 4.3.3 Síntese de 4-trifluormetil-6-alkuil(aril)-2-acetilaminopirimidinas **6a-p**

##### Método A: Procedimento Geral para pirimidinas **6a-n**

A uma solução de 4-alkuil(aril)-1,1,1-trifluor-3-alkuen-2-ona **4a-n** (2 mmol) em acetonitrila anidra (5mL) sob agitação magnética, adicionou-se 1-acetilguanidina (2mmol, 0,202g). A mistura foi então refluxada a temperatura de 80-85°C por 24h. Após resfriamento da solução os produtos precipitaram **6a-n**, foram filtrados e então lavados com acetonitrila gelada a temperatura (0– 5°C) e recristalizados em acetato de etila.

##### Método B: Procedimento Geral para pirimidinas **6o-p**

A uma solução de 1-acetilguanidina (7mmol, 0,707g) em isopropanol anidro (10mL), adicionou-se, sob agitação magnética, a respectiva 4-alkuil(aril)-1,1,1-trifluor-3-alkuen-2-ona **4o-p** (5 mmol). Em seguida adicionou-se 10 gotas de trifluorboro eterato (sol. 45% em MeOH). A mistura foi refluxada a temperatura de 80-85°C por 20h. Após resfriamento da solução em refrigerador, os produtos **6o-p** precipitaram sendo filtrados e lavados por isopropanol gelado para retirar o excesso de 1-acetilguanidina e recristalizados em acetato de etila.

#### 4.3.4 Síntese de 6-alkuil(aril)-4(3*H*)-2-acetilamino-pirimidinonas **7a-g**

À uma solução da respectiva 4-alkuil(aril)-1,1,1-tricloro-3-alkuen-2-onas **5a-g** (2 mmol) em acetonitrila anidra (10mL) sob agitação magnética, adicionou-se 1-acetilguanidina (2mmol, 0,202g). A mistura foi então refluxada a temperatura de 80-85°C por 24h. Após resfriamento da solução os produtos precipitaram **7a-g** sendo filtrados e então lavados com acetonitrila gelada a temperatura de (0– 5°C) e recristalizados em etanol.



#### 4.3.5 Síntese de 4-trifluormetil-6-alquil(aril)-2-aminopirimidinas **8a-b**, **8e**, **8g** e 6-alquil(aril)-2-amino-4(3H)-pirimidinona **9b**, **9e**, **9g**

##### Método A: Hidrólise via $[\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}]$ <sup>89</sup>

À uma solução da respectiva 6-alquil(aril)-4-trifluormetil-2-acetilaminopirimidinas **6a-b**, **6e**, **6g** (2 mmol) ou 6-alquil(aril)-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinona **7b,e,g** em metanol (20mL), adicionou-se sob agitação magnética,  $[\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}]$  (0,2 mmol, 0,08g). A mistura foi então refluxada a 40°C por 24h. Após resfriamento em geladeira a temperatura de (0–5°C) os produtos precipitaram sendo filtrados e depois de secos em dessecador recristalizados em etanol.

##### Método B: Hidrólise Ácida (HCl)<sup>90</sup>

À uma solução da respectiva 6-alquil(aril)-4-trifluormetil-2-acetilaminopirimidinas **6a-b**, **6e**, **6g** (2 mmol) ou 6-alquil(aril)-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinona **7b,e,g** em etanol (15mL) adicionou-se sob agitação magnética, ácido clorídrico 37% (15mL). A mistura foi então refluxada por 20h. Após resfriamento da solução com banho de gelo neutralizou-se com solução aquosa de hidróxido de sódio 50%. Filtrou-se o produto, lavou-se o com água gelada e em seguida secou-se em dessecador sendo recristalizados em etanol.

##### Método C: Hidrólise Básica (NaOH)<sup>91</sup>

À uma solução da respectiva 6-alquil(aril)-4-trifluormetil-2-acetilaminopirimidinas **6a-b**, **6e**, **6g** (2 mmol) ou 6-alquil(aril)-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinona **7b,e,g** em 10mL de EtOH:H<sub>2</sub>O (7:3), adicionou-se sob agitação magnética, 5 mol equiv. de uma solução 1M de NaOH<sub>(aq)</sub>. A mistura foi então refluxada por 20h. Após resfriou a solução com banho de gelo e neutralizou-se com HCl<sub>(conc)</sub>. Filtrou-se o produto, lavou-se o com água gelada e em seguida secou-se em dessecador sendo recristalizados em etanol.

#### 4.3.6 Síntese de 4-trifluormetil-6-(4-cloro-3-nitrofenil)-2-acetilamino-pirimidina **10e**<sup>88</sup>

À uma solução de 4-trifluormetil-6-(4-clorofenil)-2-(1*H*)-acetilaminopirimidina **8e** (2 mmol) em ácido sulfúrico concentrado (5mL), adicionou-se lentamente sob agitação magnética e temperatura de 0°C uma solução nitrante (2mL de ácido nítrico e 5mL de ácido sulfúrico concentrado). Deixou-se em repouso por 10 min. Adicionou-se água gelada (20 mL). Filtrou-se em funil de Büchner o sólido formado, em seguida lavou-se com água gelada. Após seco o produto **10e** recristalizou-se em etanol.

#### 4.3.7 Síntese de 4-trifluormetil-6-alquil(aril)-2-aminopirimidina *N*<sup>l</sup>-óxido **11a,b**<sup>87</sup>

À uma solução de 4-trifluormetil-6-alquil(aril)-2-(1*H*)-acetilaminopirimidina **8a,b** (1 mmol) em clorofórmio anidro (5mL), adicionou-se sob agitação magnética ácido *m*-cloroperbenzóico (1.15mmol). A mistura foi então agitada por 24h a temperatura ambiente. Após evaporou-se o solvente em rota evaporador e recristalizou-se o produto **11a,b** em etanol.

#### 4.3.8 Acetilação de 4-trifluormetil-6-fenil-2-aminopirimidina<sup>98</sup>

À uma solução de 4-trifluormetil-6-fenil-2-aminopirimidina **8b** (2 mmol) em piridina (1mL), adicionou-se sob agitação magnética anidrido acético (1mL). A mistura foi então agitada por 2h sob refluxo. Após o resfriamento da solução em refrigerador o produto **6b** precipitou sendo filtrado e recristalizado em etanol.

#### 4.3.8 Acetilação de 6-fenil-2-amino-4(3*H*)-pirimidinona<sup>99</sup>

À solução de 6-fenil-2-amino-4(3*H*)-pirimidinona **9b** (2 mmol) em anidrido acético (15mL) foi agitada por 2h sob refluxo. Após o resfriamento da solução em refrigerador o produto **7b** precipitou sendo filtrado e recristalizado em etanol.

## 5. CONCLUSÃO

De acordo com os objetivos propostos para este trabalho e análise dos resultados, foi possível concluir que:

a) Foi desenvolvida uma rota sintética simples e eficiente em passo reacional único para a obtenção de aminopirimidinas trifluormetil substituídas protegidas (4-trifluormetil-6-alquil(aril)-2-acetilaminopirimidinas **6a-p**) e aminopirimidinonas protegidas (6-alquil(aril)-2-acetilamino-4(3*H*)-pirimidinona **7a-g**) a partir da reação de ciclocondensação das cetonas **4a-p**, **5a-g** e 1-acetilguanidina. Os produtos são estáveis, facilmente isolados e purificados com rendimentos de 35-85% e 31-80%, respectivamente.

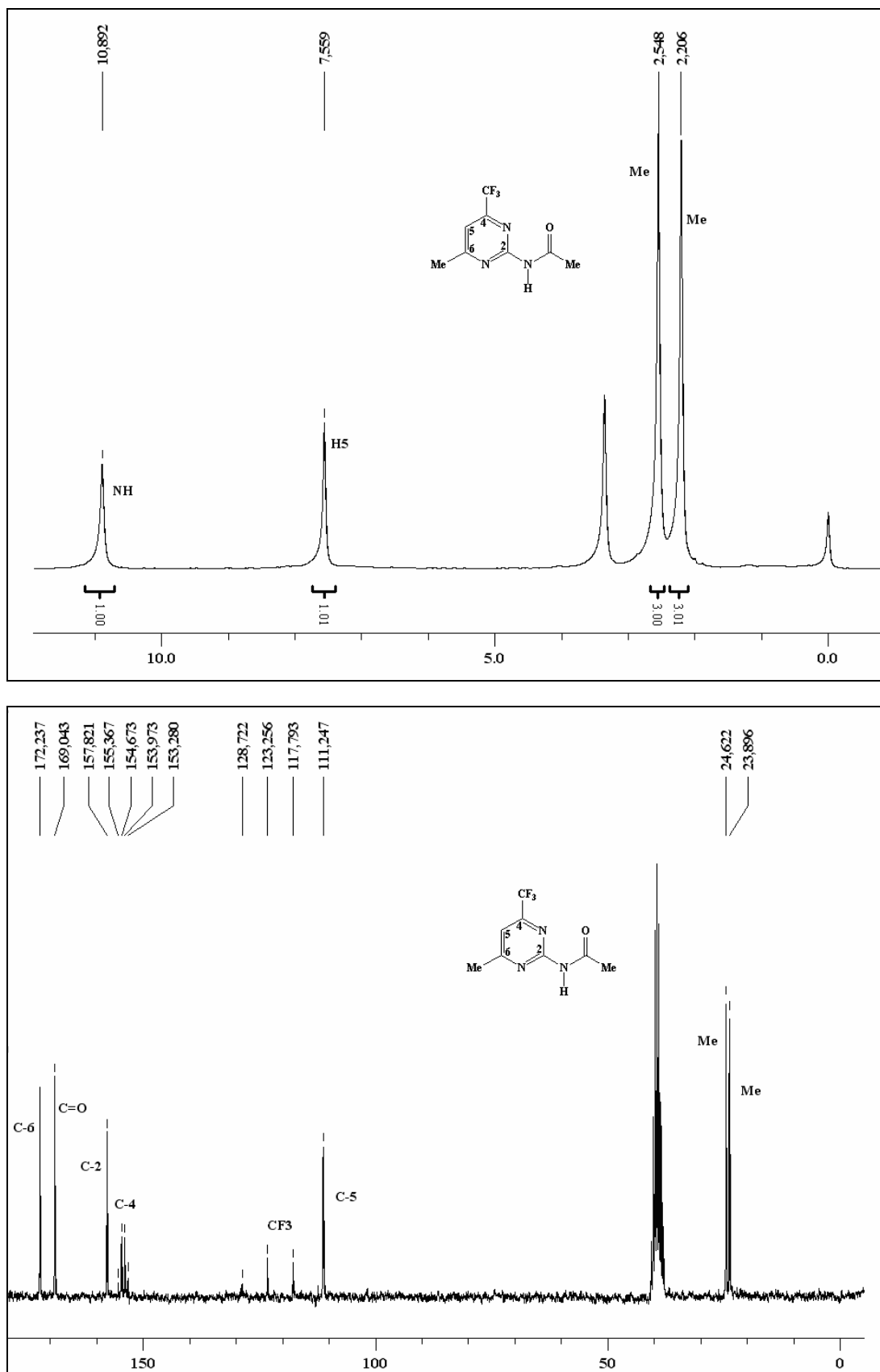
b) O grupo acetilamino dos compostos **6** e **7** é facilmente hidrolisado por metodologias que empregam HCl, NaOH e Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, levando aos compostos **8** e **9**, sendo a hidrólise com Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> mais conveniente pelas condições brandas utilizadas e fácil purificação.

c) A reação de nitração dos compostos **6a,e** demonstra que a reação não ocorre no anel pirimidínico e que na presença de um substituinte aromático a nitração ocorre neste, com rendimento de 75% (**10e**). Uma vez que o anel pirimidínico é  $\pi$  deficiente está menos suscetível a uma reação de substituição eletrofílica aromática (nitração) que o substituinte 4-clorofenílico.

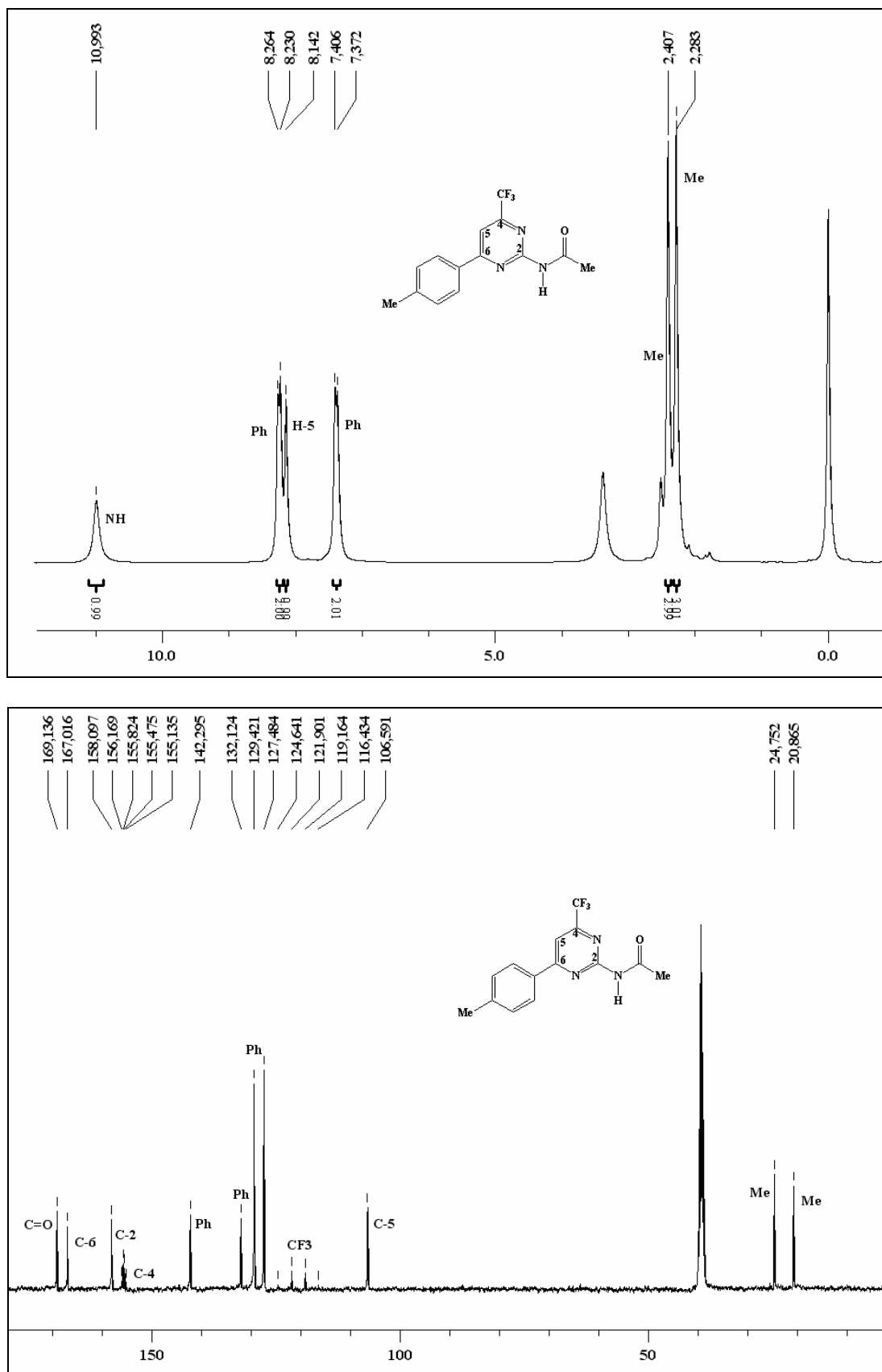
d) A síntese de pirimidina *N*<sup>1</sup>-óxido **11b**, a partir de 4-trifluormetil-6-fenil-2-aminopirimidina **8b** apresentou baixo rendimento (12%), justificado pela baixa reatividade das pirimidinas frente a *N*-oxidação e agravado pelo fato de possuir substituintes retiradores de elétrons nas posições 2,4 e/ou 4,6; além, do impedimento estérico atribuído ao substituinte fenila **8b** e o agente oxidante *m*-CPBA.

## **6. ANEXO I**

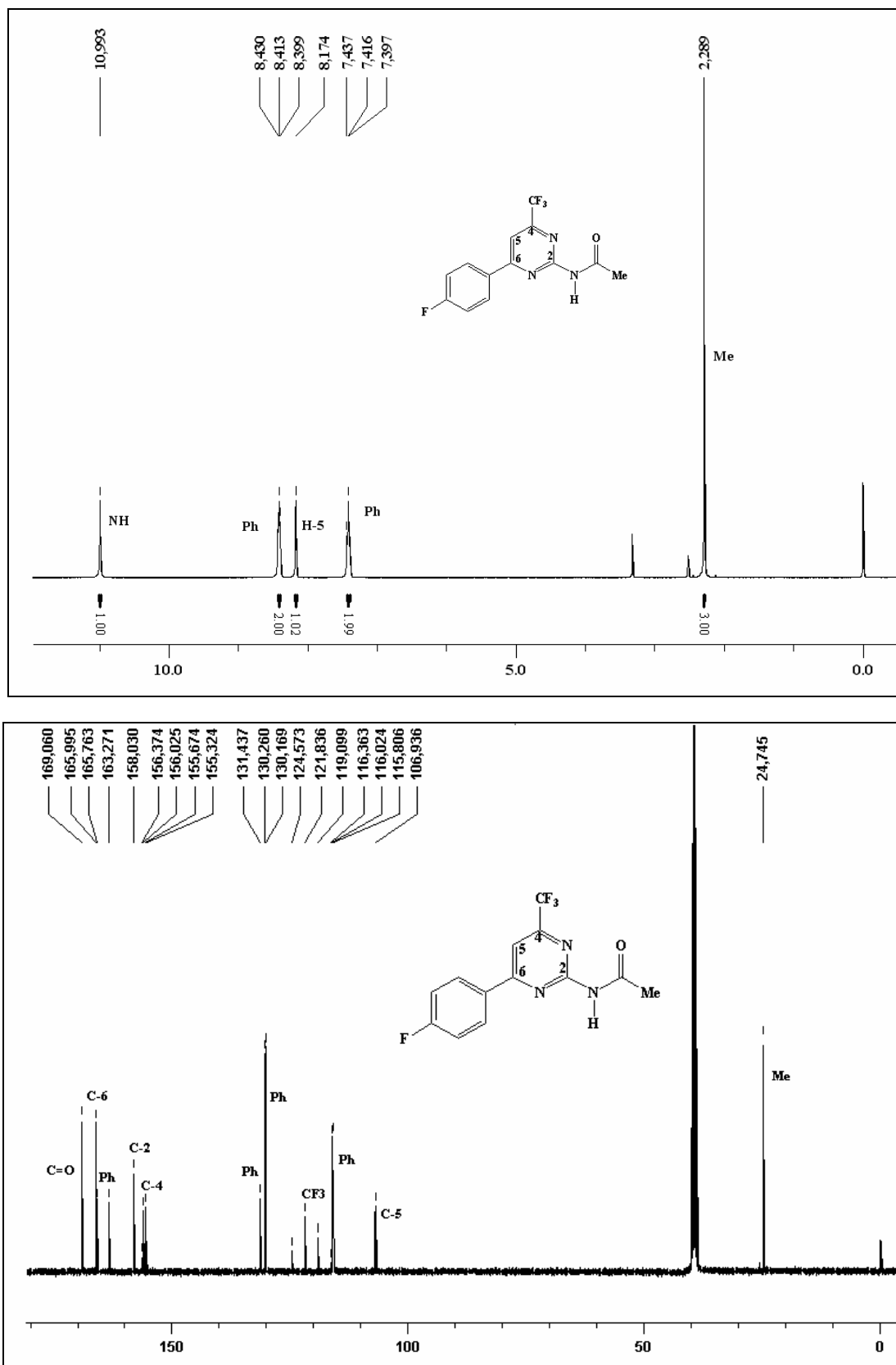
**Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos obtidos e citados na dissertação**



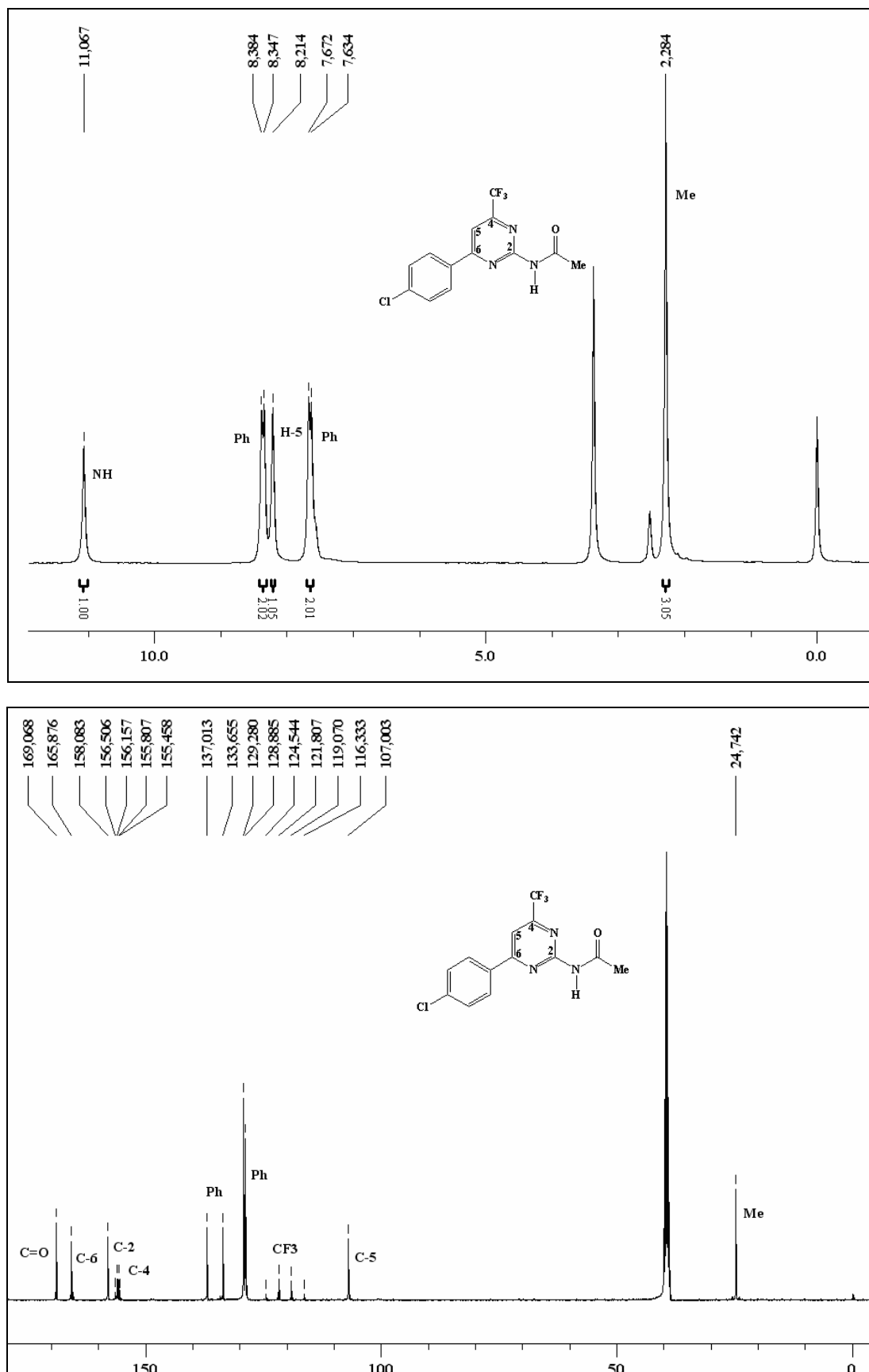
**Figura 21** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 4-trifluorometil-6-metil-2-acetilaminopirimidina **6a**, registrado em  $\text{DMSO-d}_6$



**Figura 22** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 4-trifluormetil-6-(4-metilfenil)-2-acetilaminopirimidina **6c**, registrado em DMSO- $d_6$ .

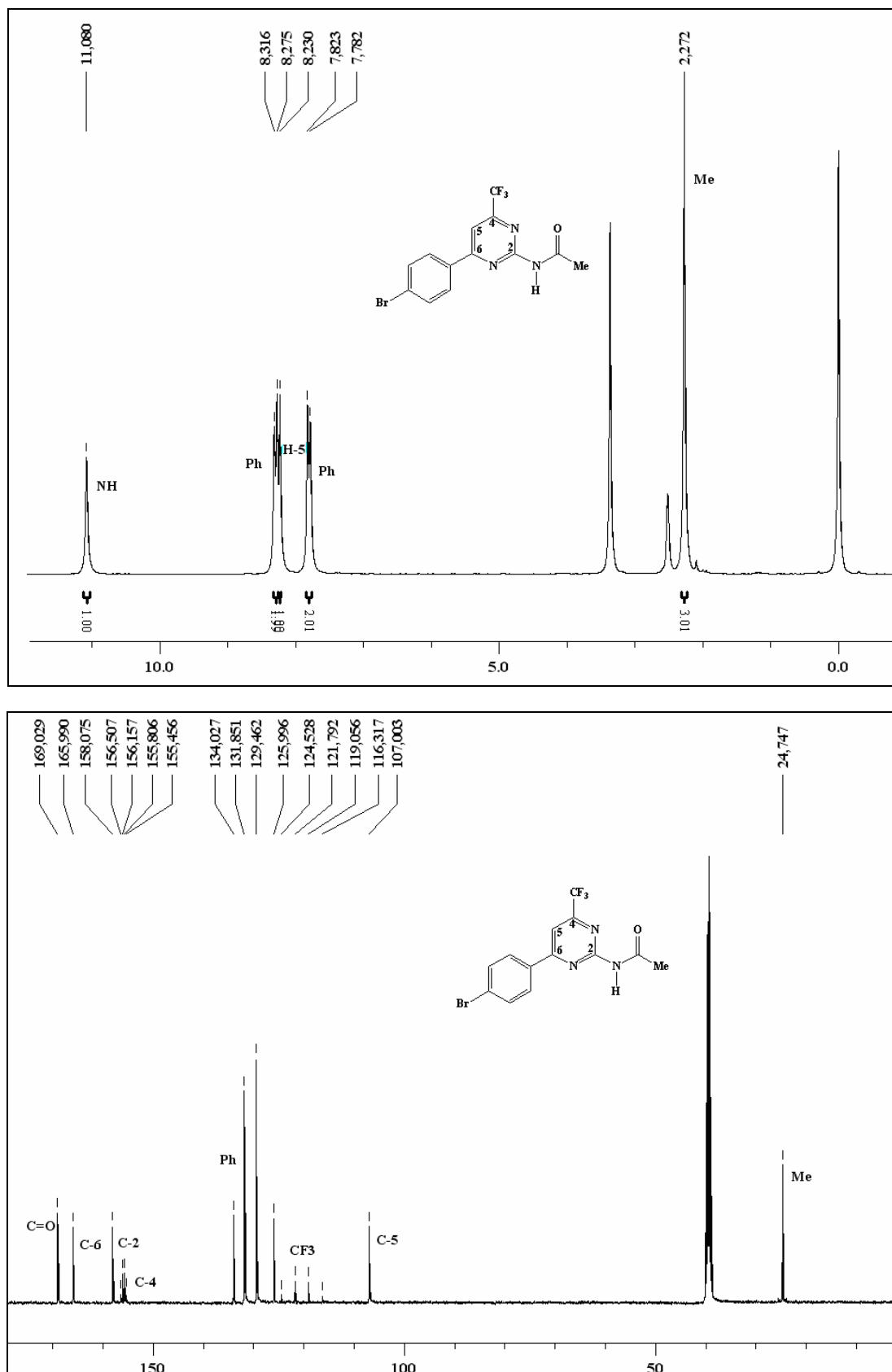


**Figura 23** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 4-trifluorometil-6-(4-fluorfenil)-2-acetilaminopirimidina **6d**, registrado em DMSO- $d_6$ .

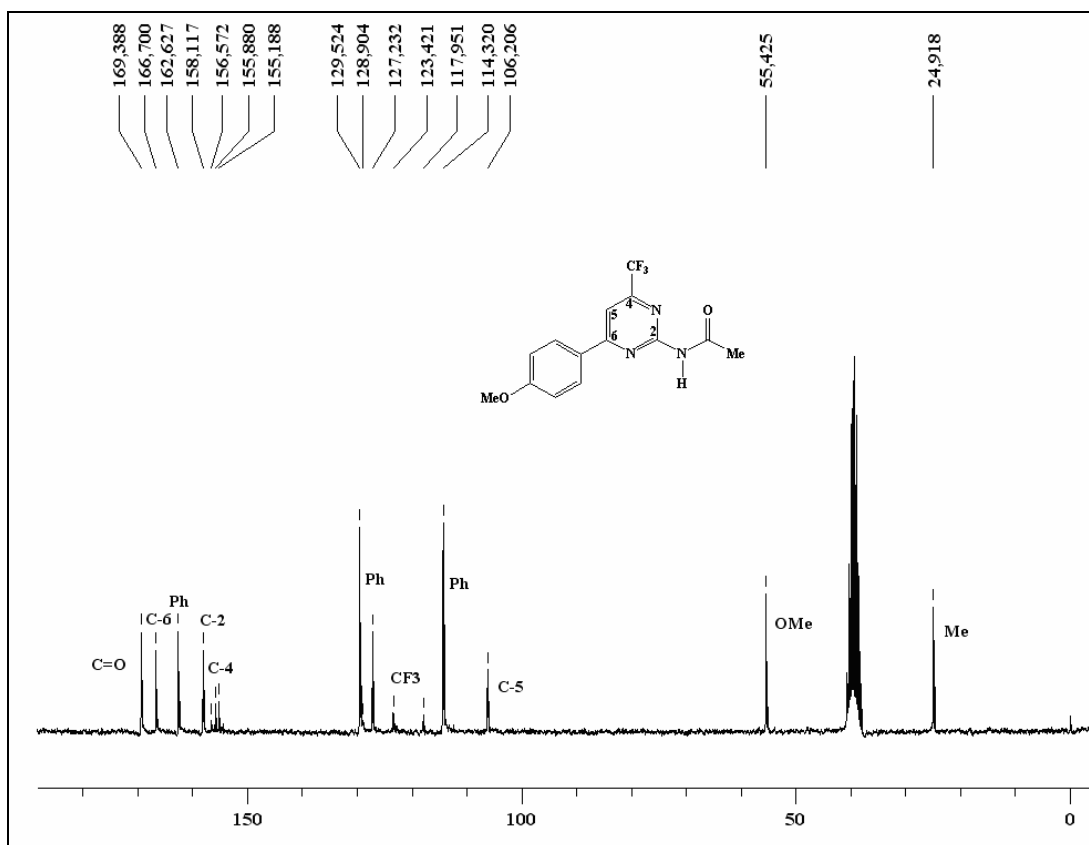
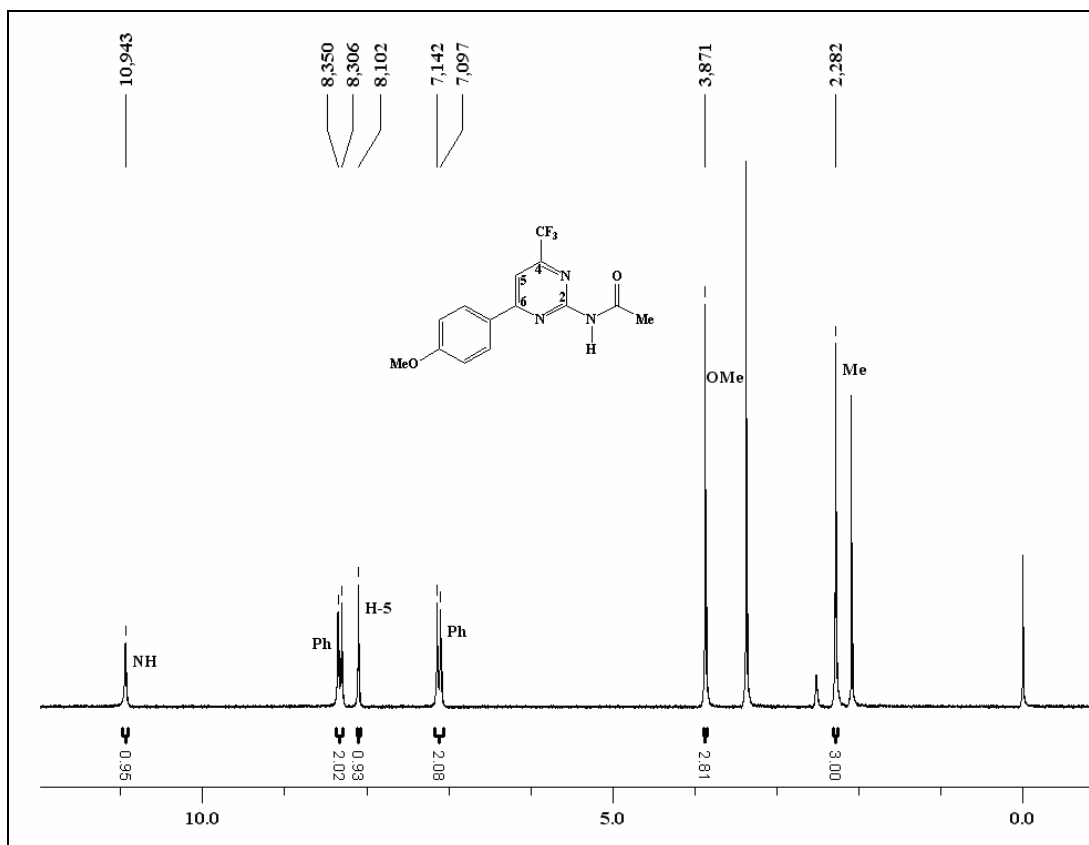


**Figura 24** – Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 50 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100 MHz do composto 4-trifluorometil-6-(4-clorofenil)-2-acetilaminopirimidina **6e**, registrado em DMSO-d<sub>6</sub>.

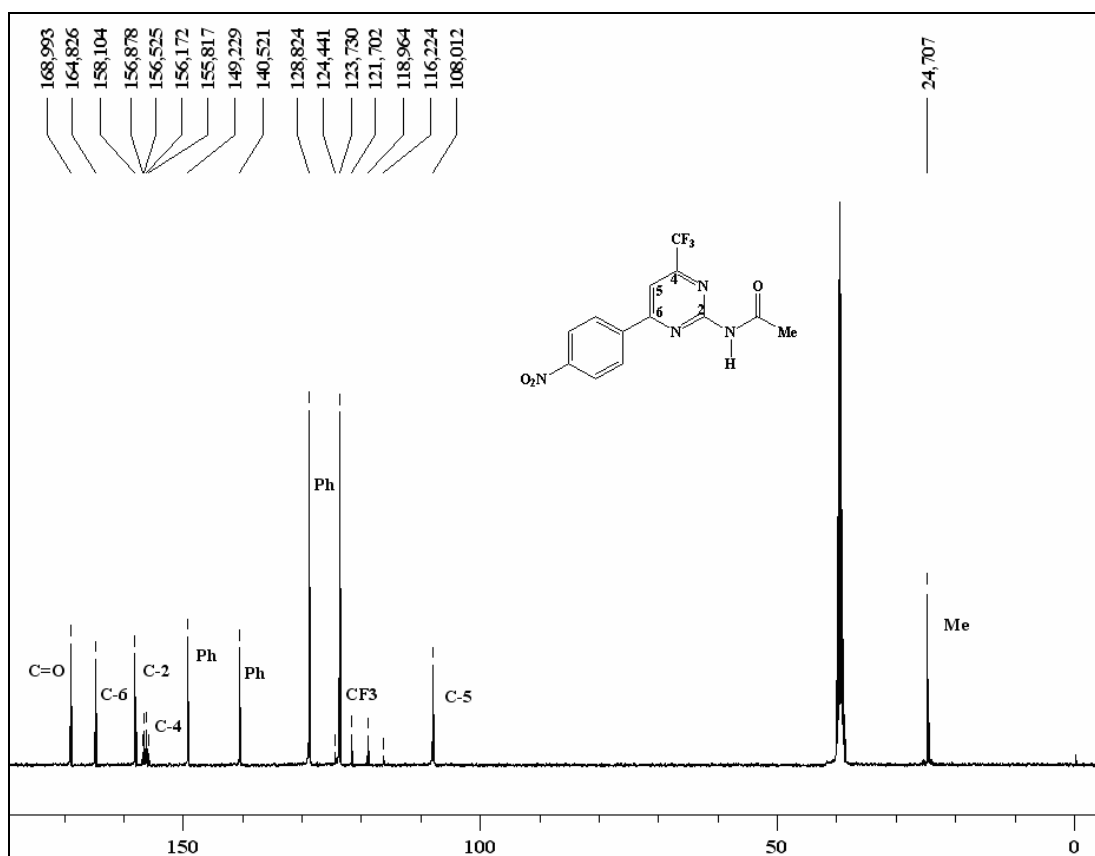
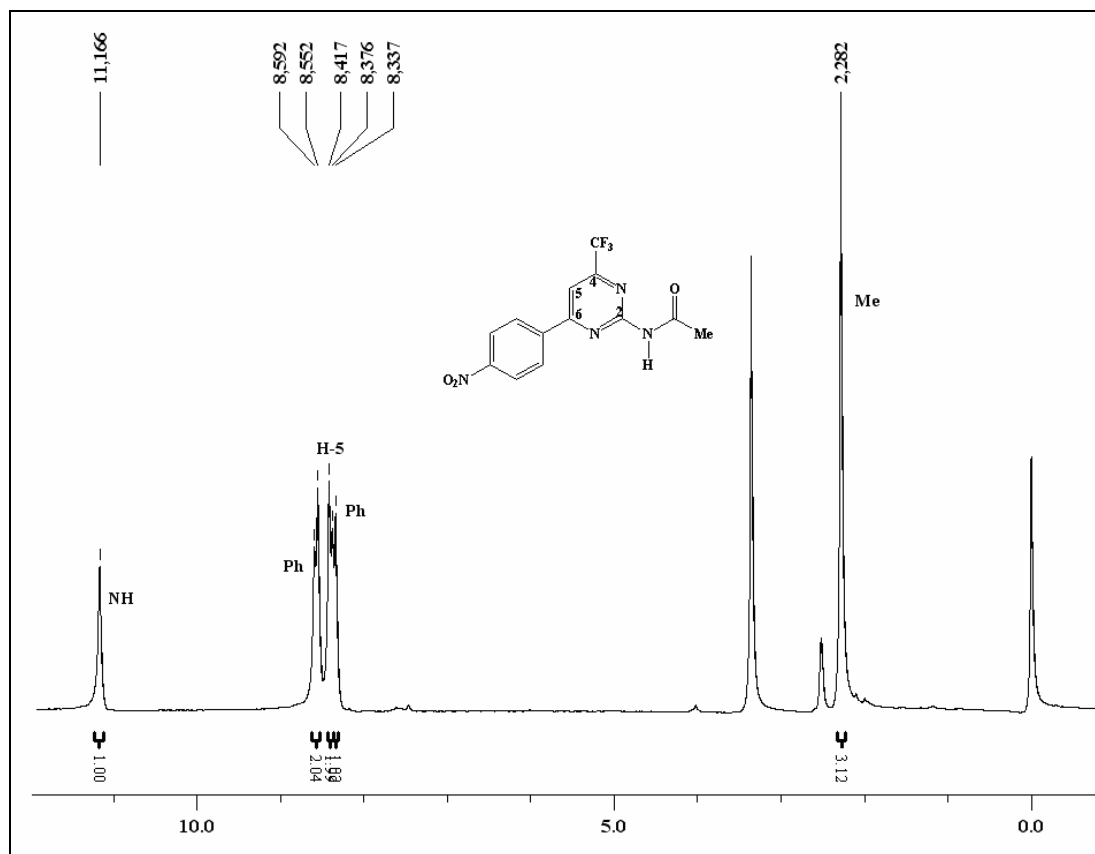




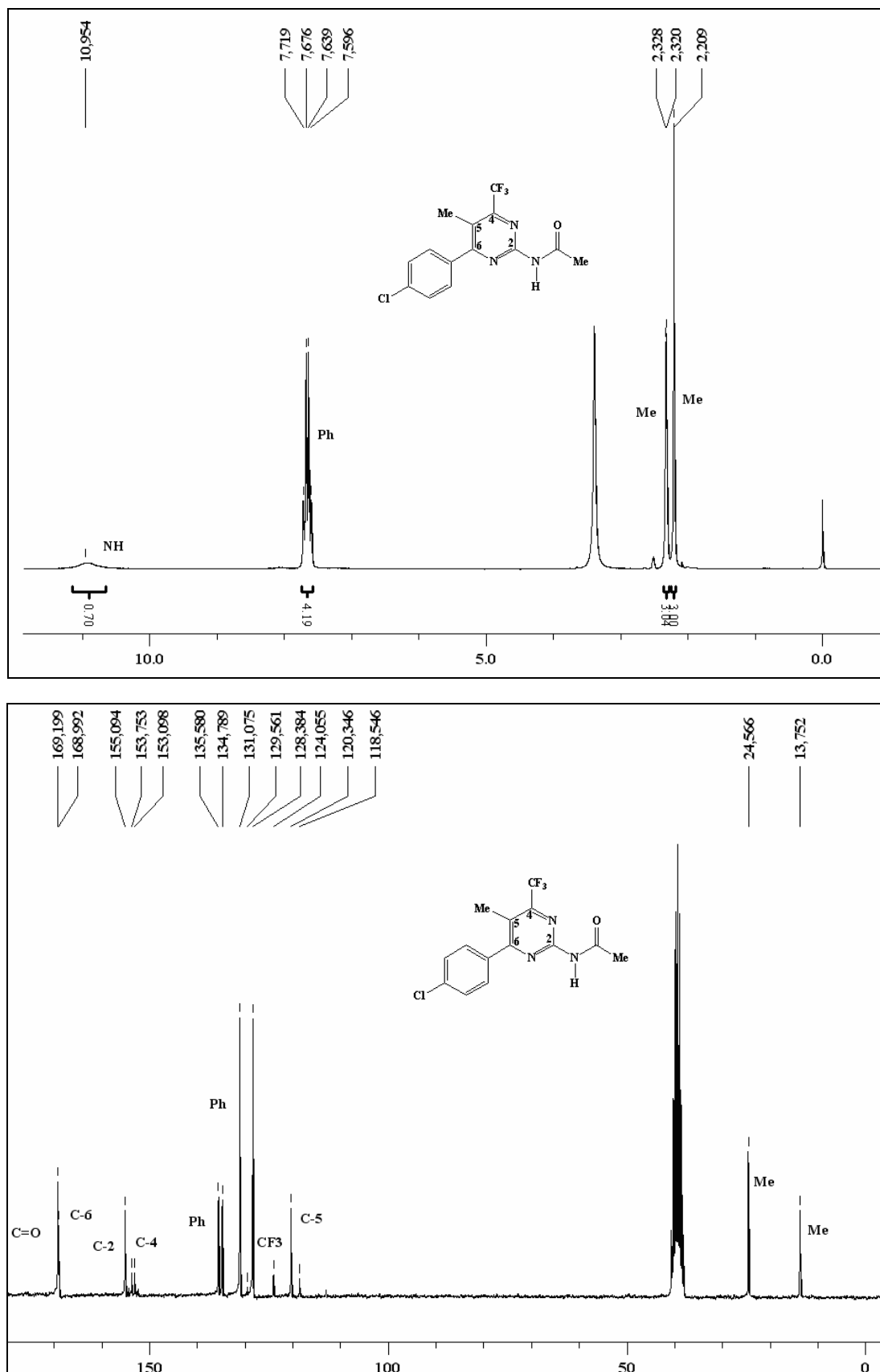
**Figura 25** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz e RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 4-trifluormetil-6-(4-bromofenil)-2-acetilaminopirimidina **6f**, registrado em DMSO- $d_6$ .



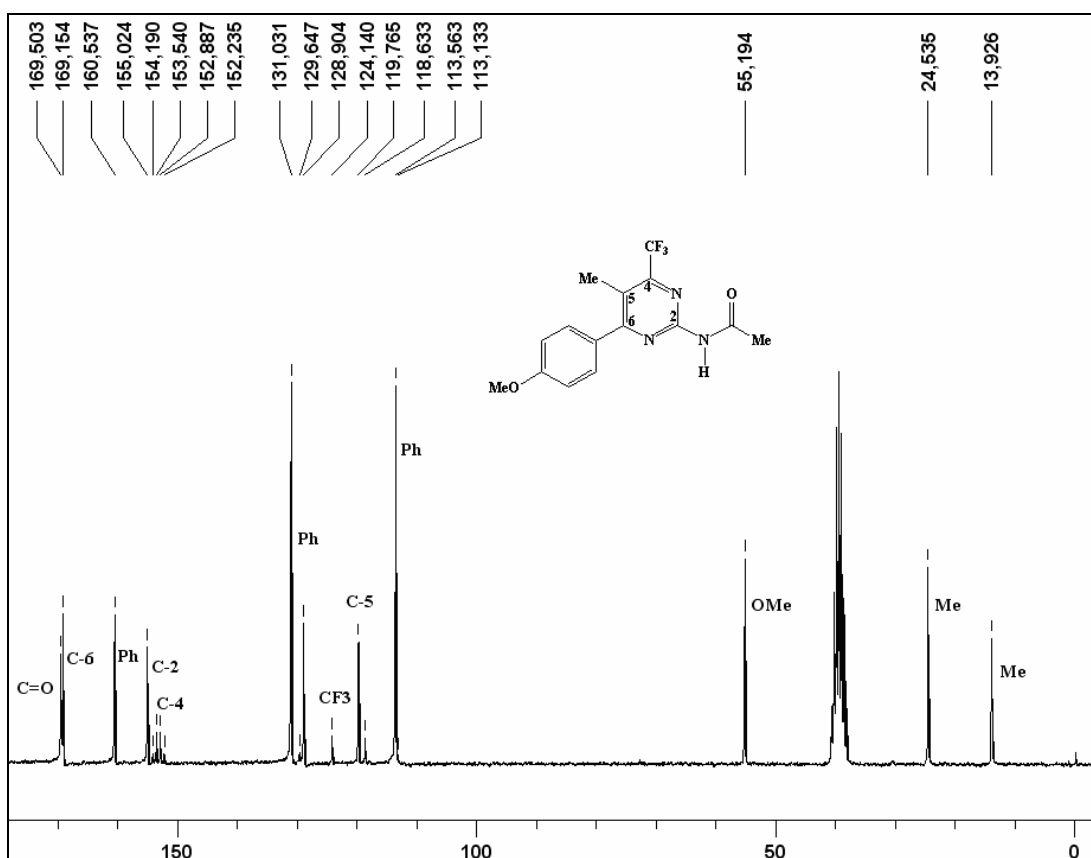
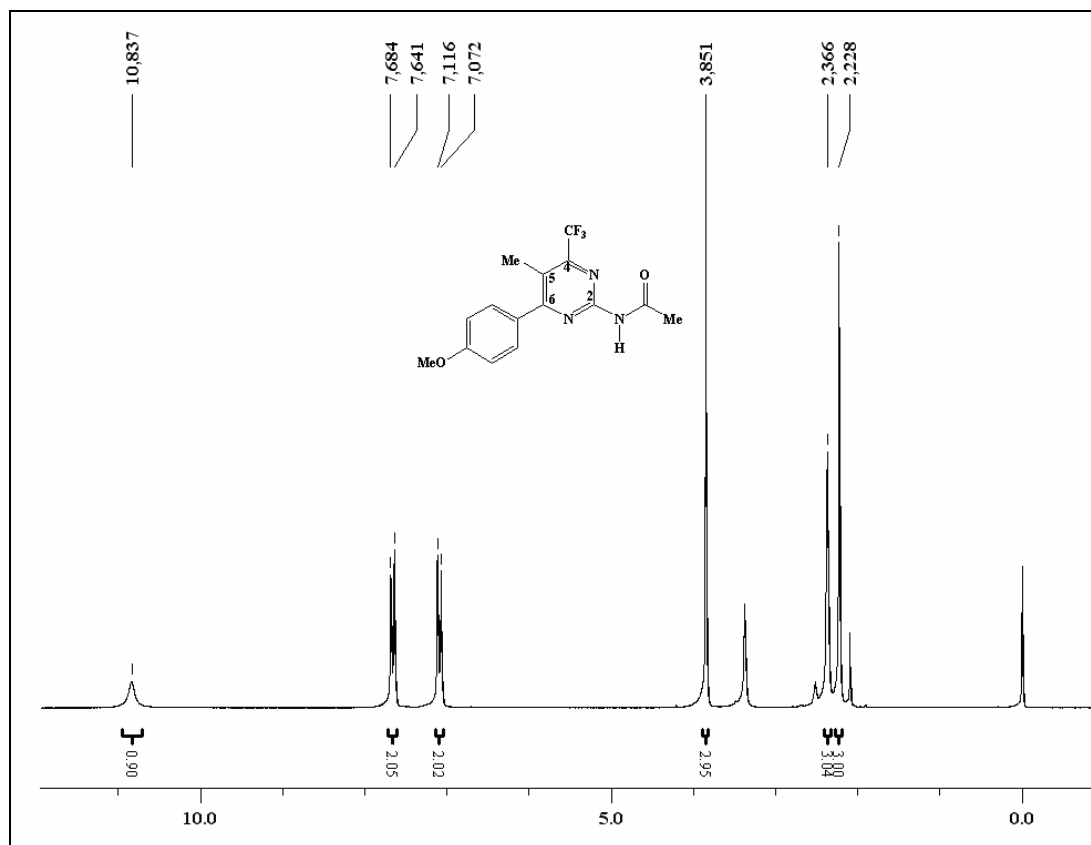
**Figura 26** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz e RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 4-trifluorometil-6-(4-metoxifenil)-2-acetilaminopirimidina **6g**, registrado em  $\text{DMSO-d}_6$ .



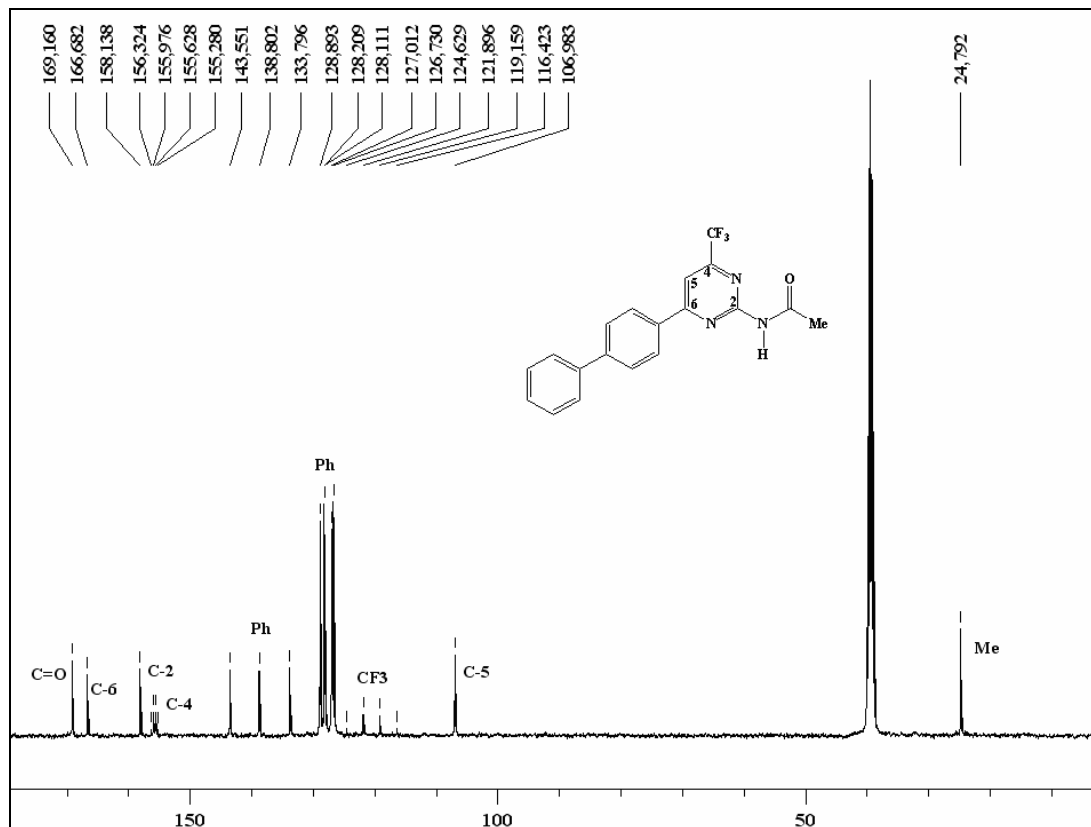
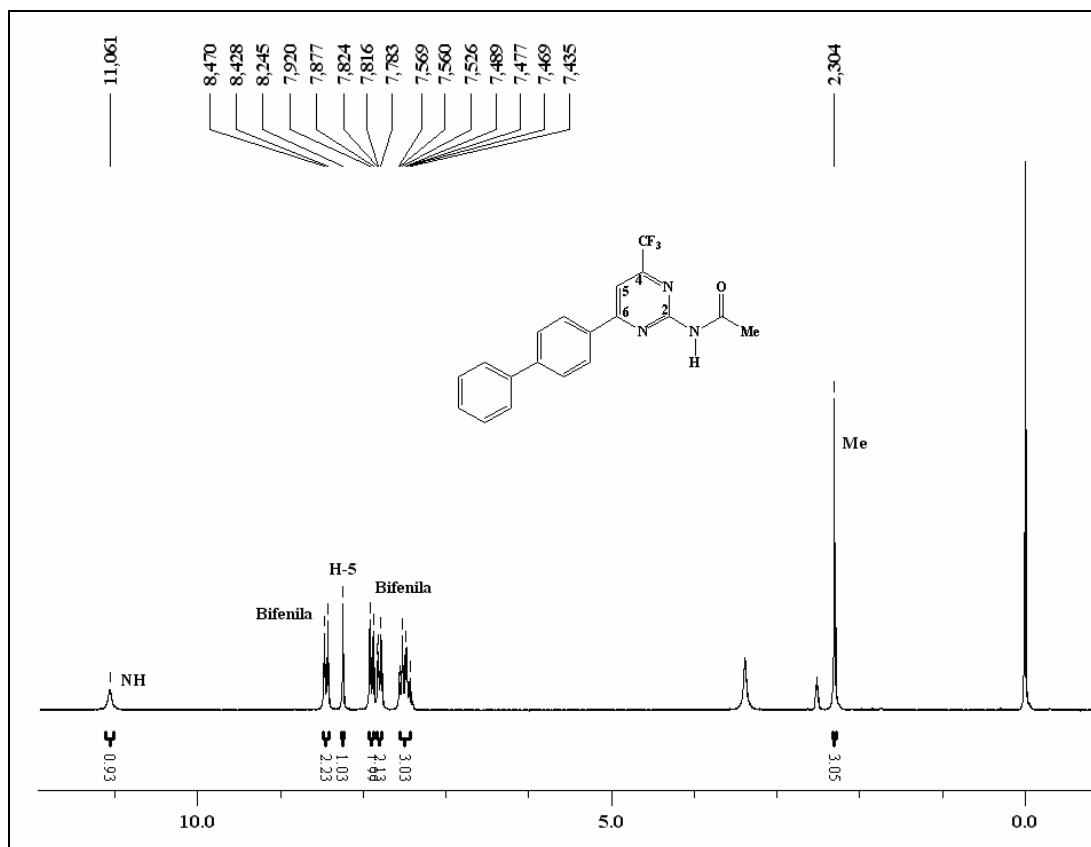
**Figura 27** – Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 50 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100 MHz do composto 4-trifluorometil-6-(4-nitrofenil)-2-acetilaminopirimidina **6h**, registrado em DMSO-d<sub>6</sub>.



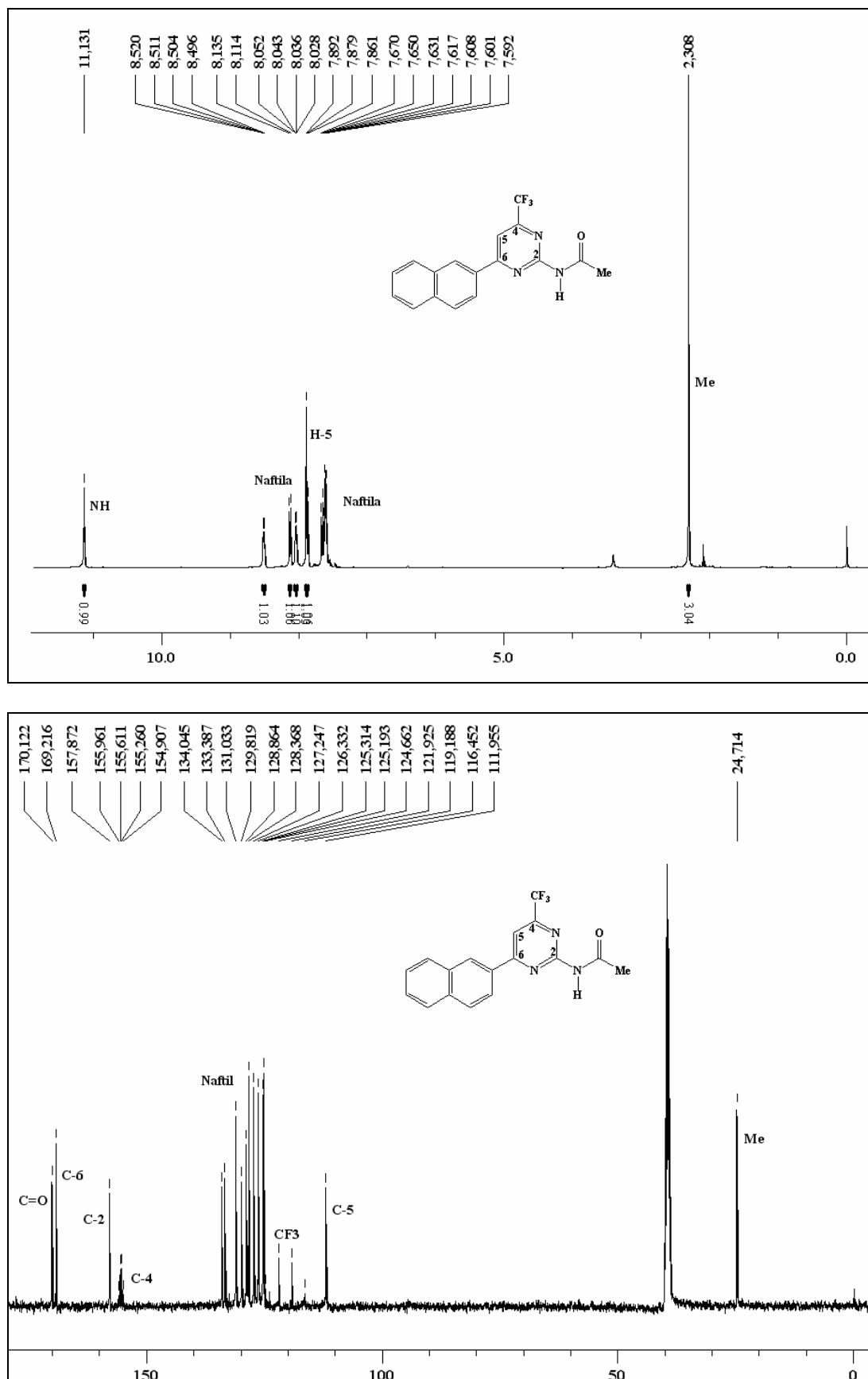
**Figura 28** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 4-trifluormetil-5-metil-6-(4-clorofenil)-2-acetilaminopirimidina **6i**, registrado em DMSO- $d_6$ .



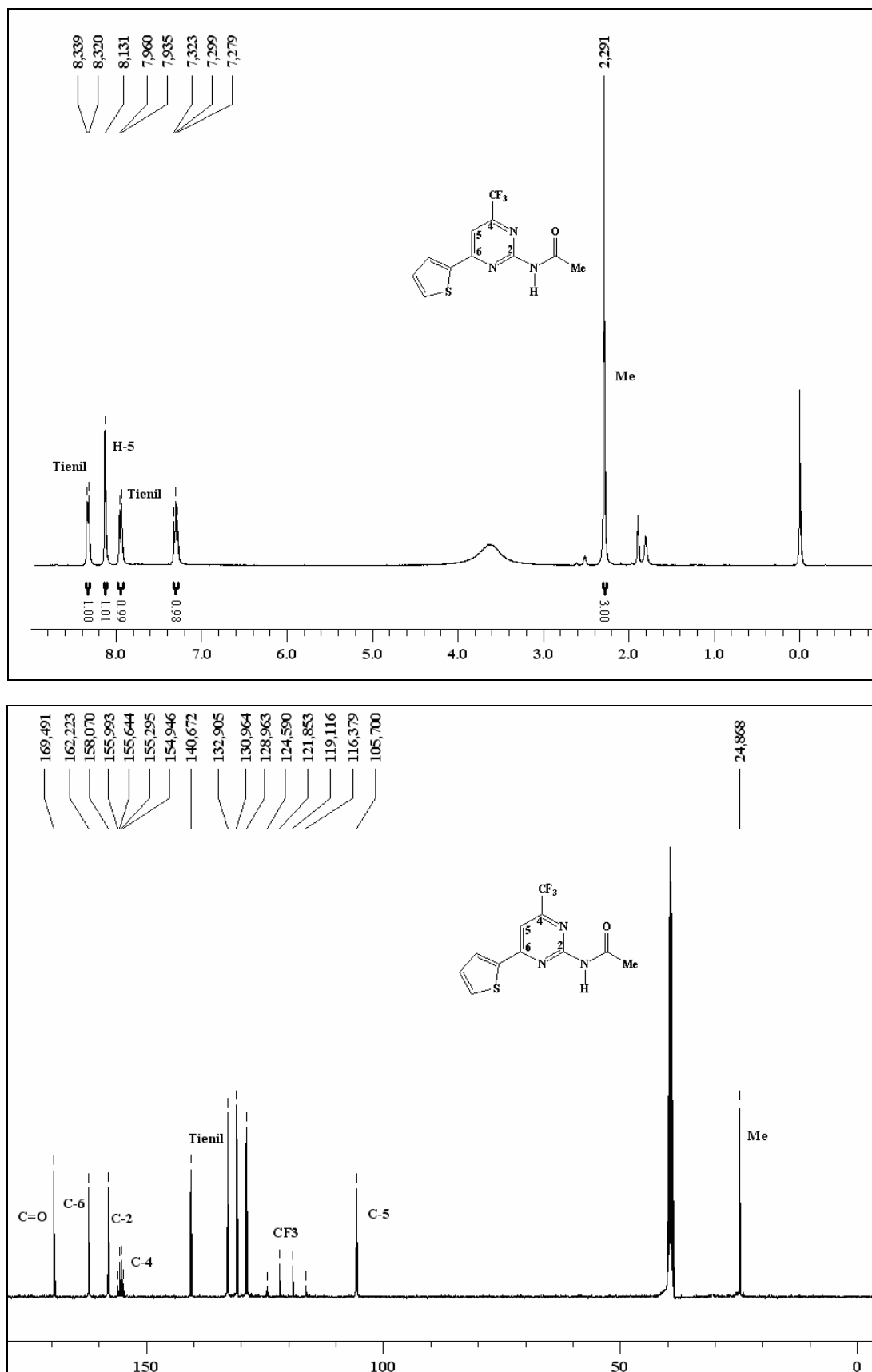
**Figura 29** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 4-trifluormetil-5-metil-6-(4-metoxifenil)-2-acetilaminopirimidina **6j**, registrado em DMSO- $d_6$ .



**Figura 30** – Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 50 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100 MHz do composto 4-trifluormetil-6-(bifenil)-2-acetilaminopirimidina **6k**, registrado em DMSO-d<sub>6</sub>.

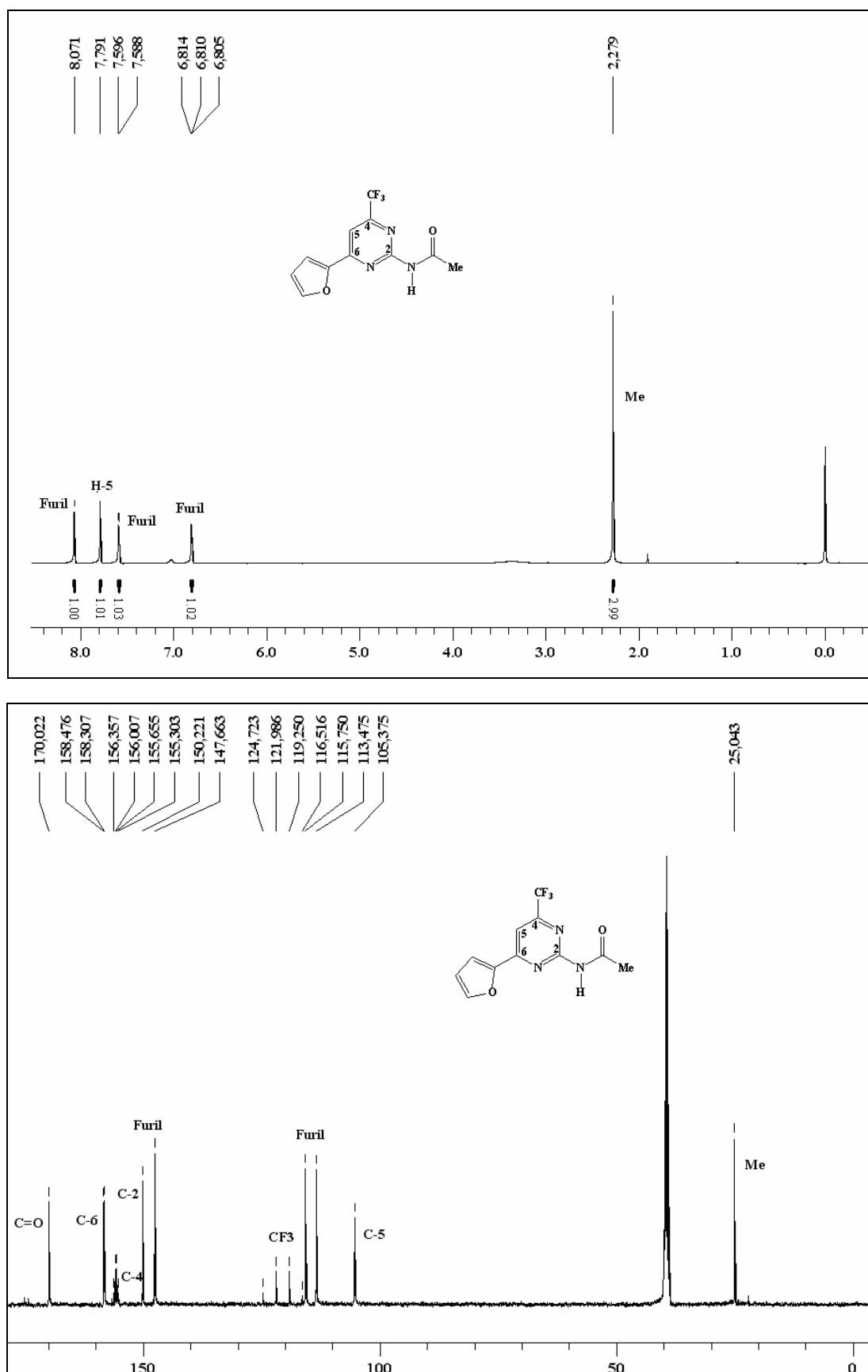


**Figura 31** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 4-trifluorometil-5-metil-6-(naftil)-2-acetilaminopirimidina **6l**, registrado em DMSO- $d_6$ .

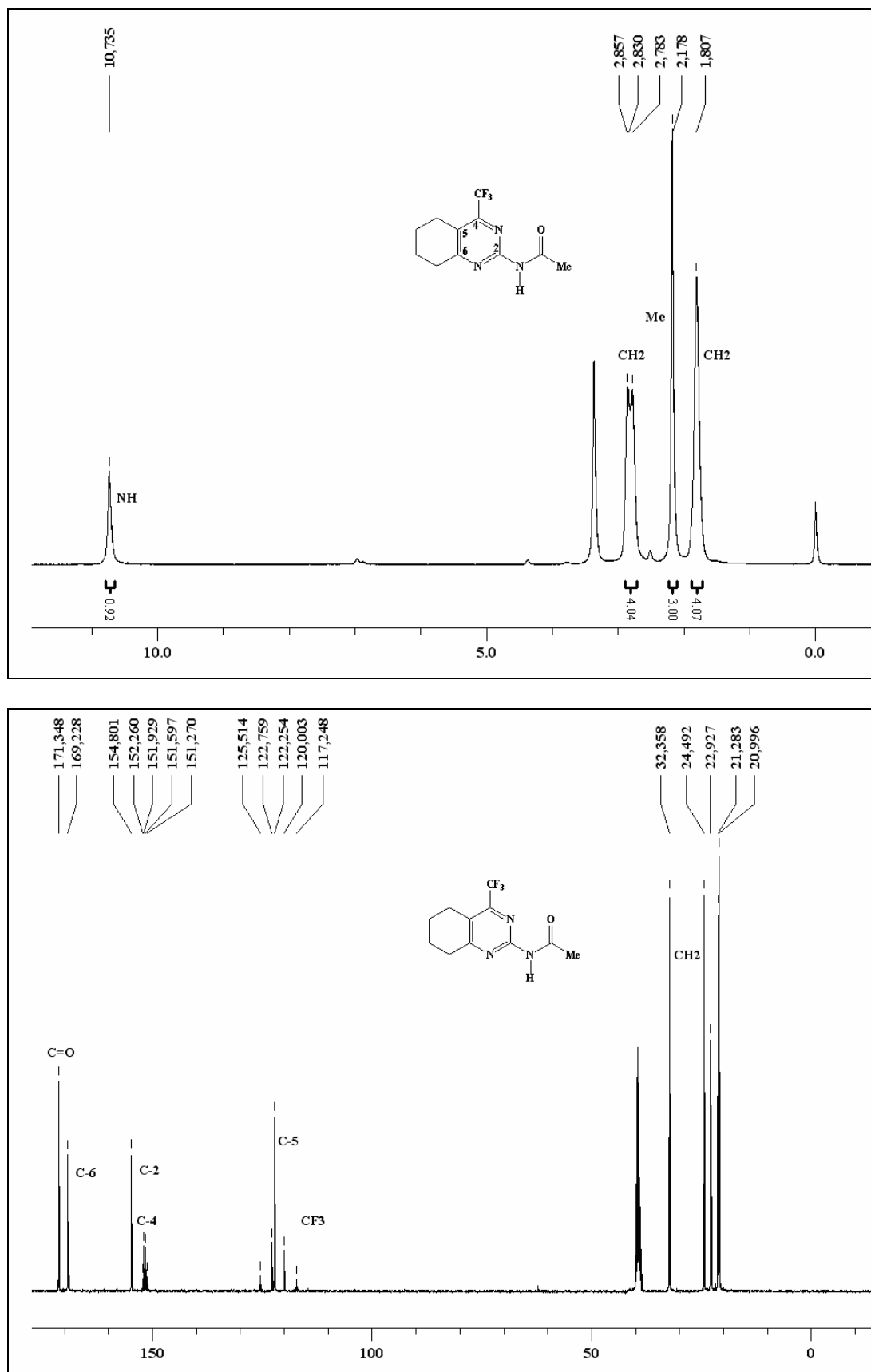


**Figura 32** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz e RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 4-trifluormetil-6-(2-tienil)-2-acetilaminopirimidina **6m**, registrado em DMSO- $d_6$ .

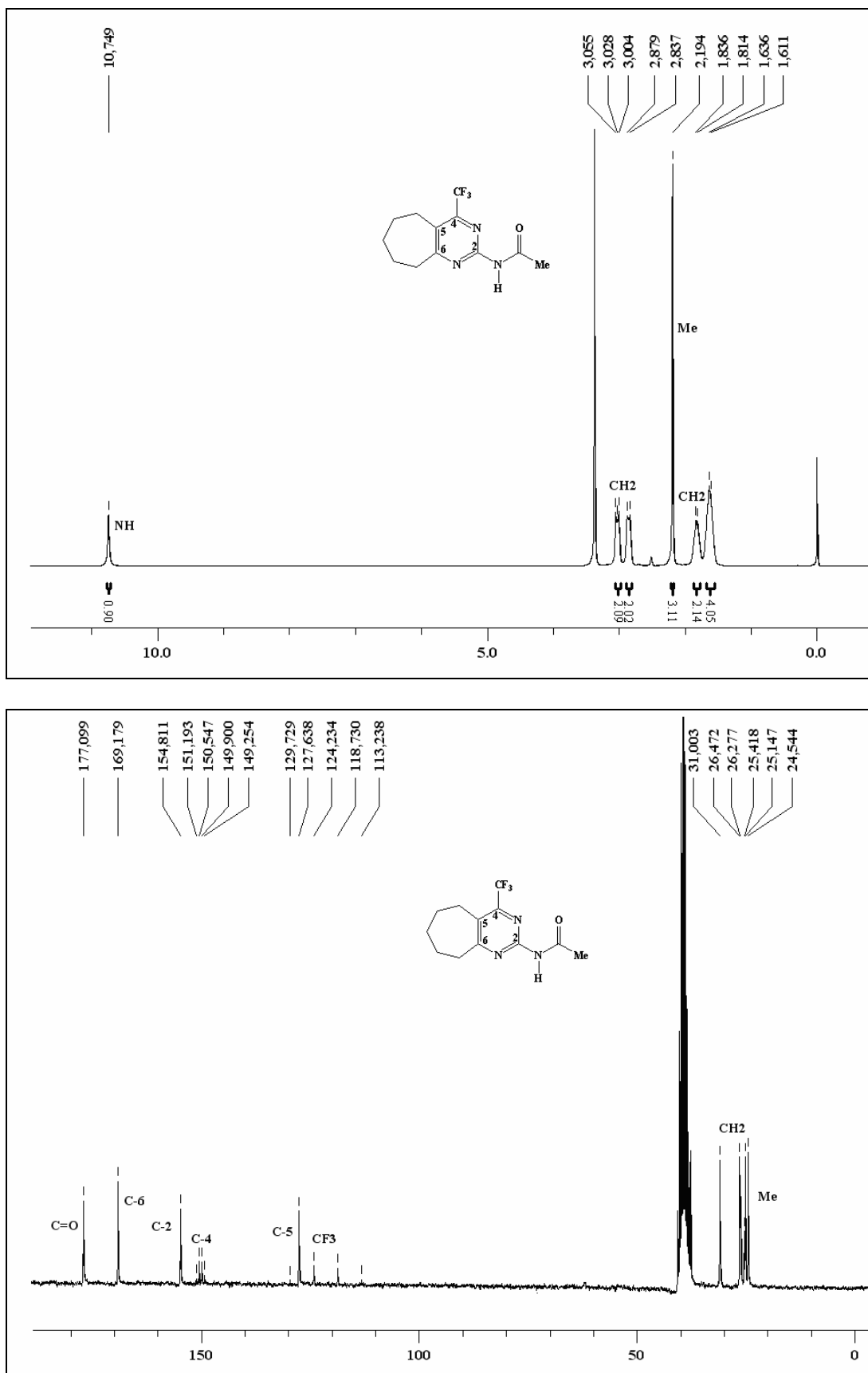




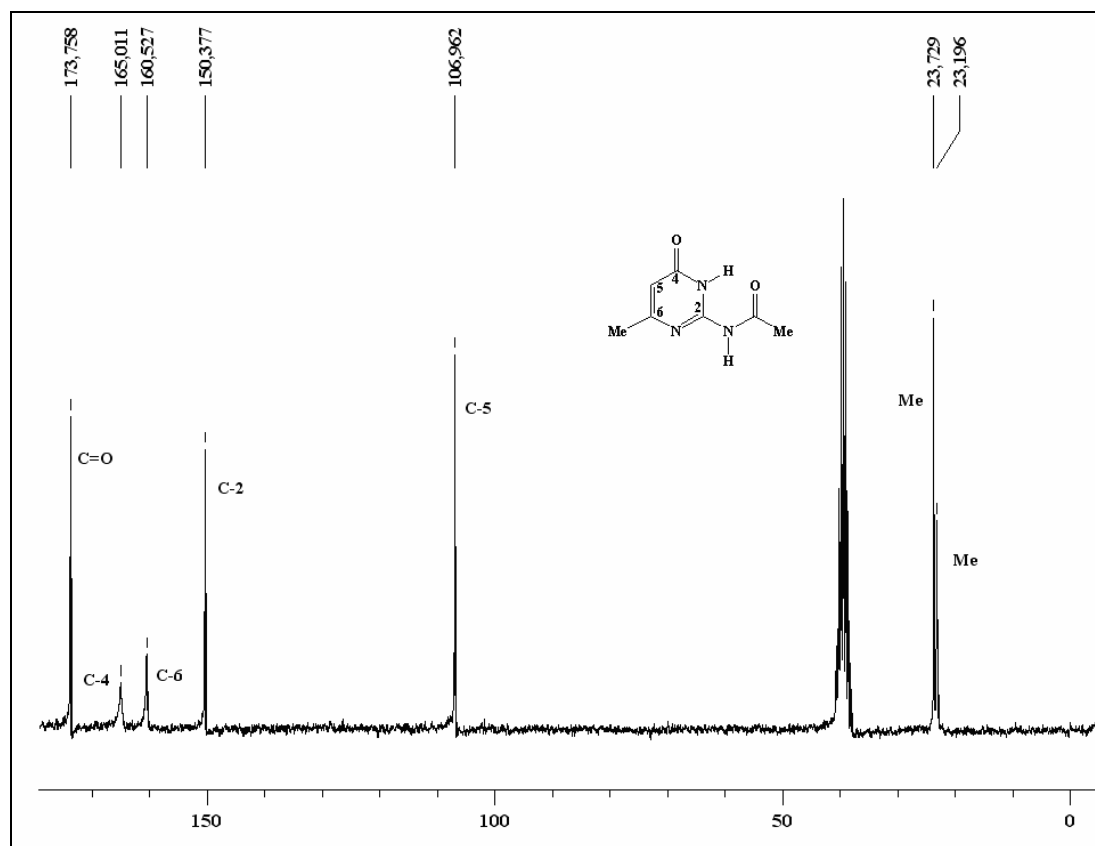
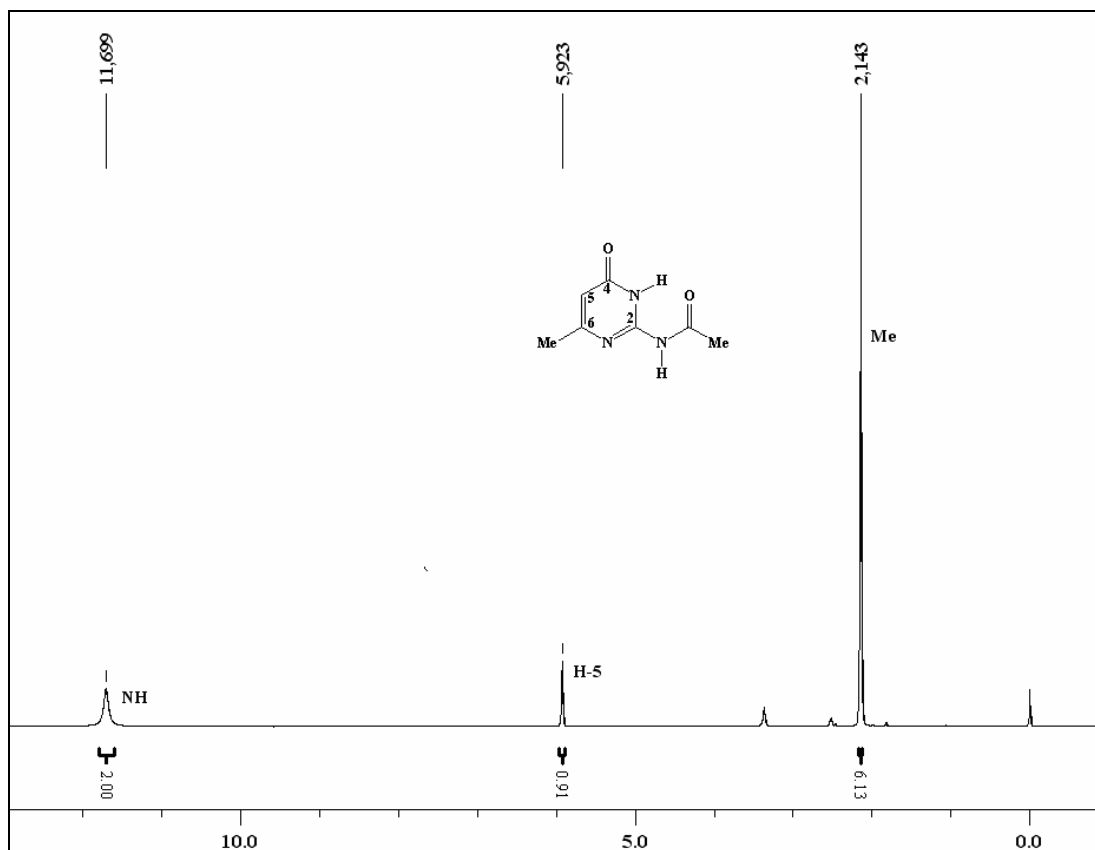
**Figura 33** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 4-trifluormetil-6-(2-furil)-2-acetilaminopirimidina **6n**, registrado em DMSO- $d_6$ .



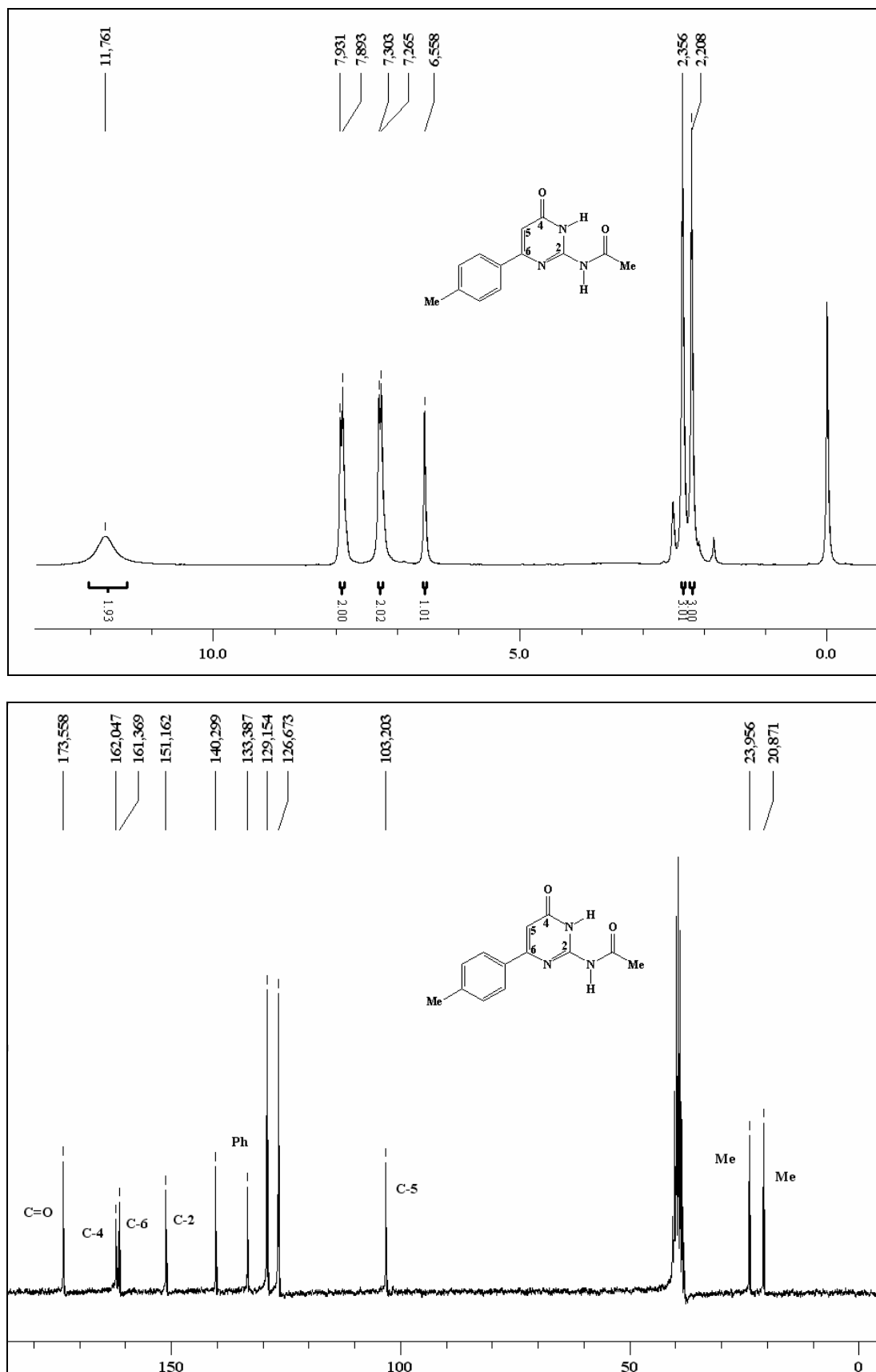
**Figura 34** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 4-trifluormetil-5,6,7,8-tetraidro-2-acetilaminopirimidina **60**, registrado em DMSO- $d_6$



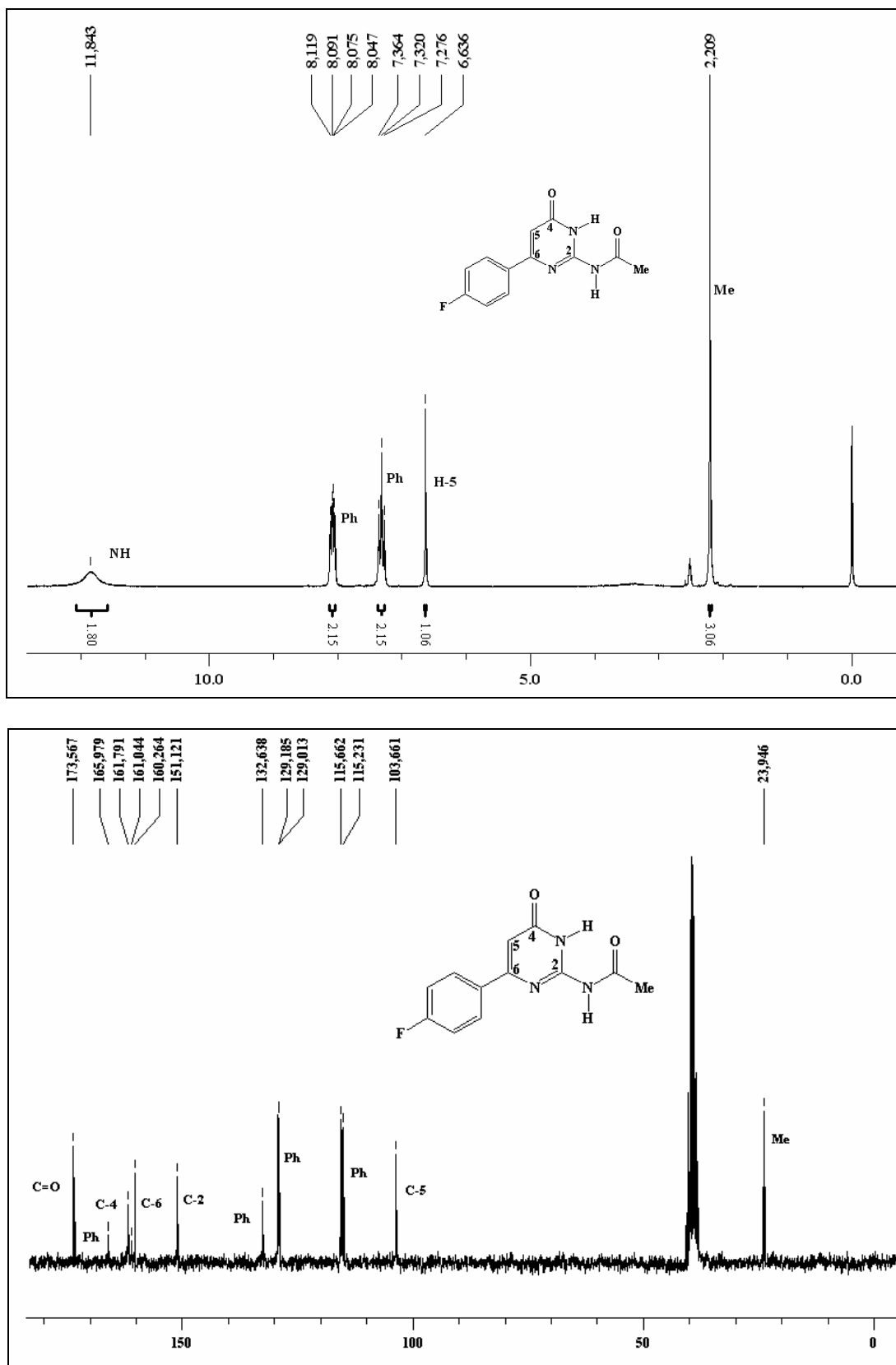
**Figura 35** – Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 50 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100 MHz do composto 4-trifluorometil-6,7,8,9-tetraidro-5H-ciclohepta[d]-2-acetilaminopirimidina **6p**, registrado em DMSO-d<sub>6</sub>.



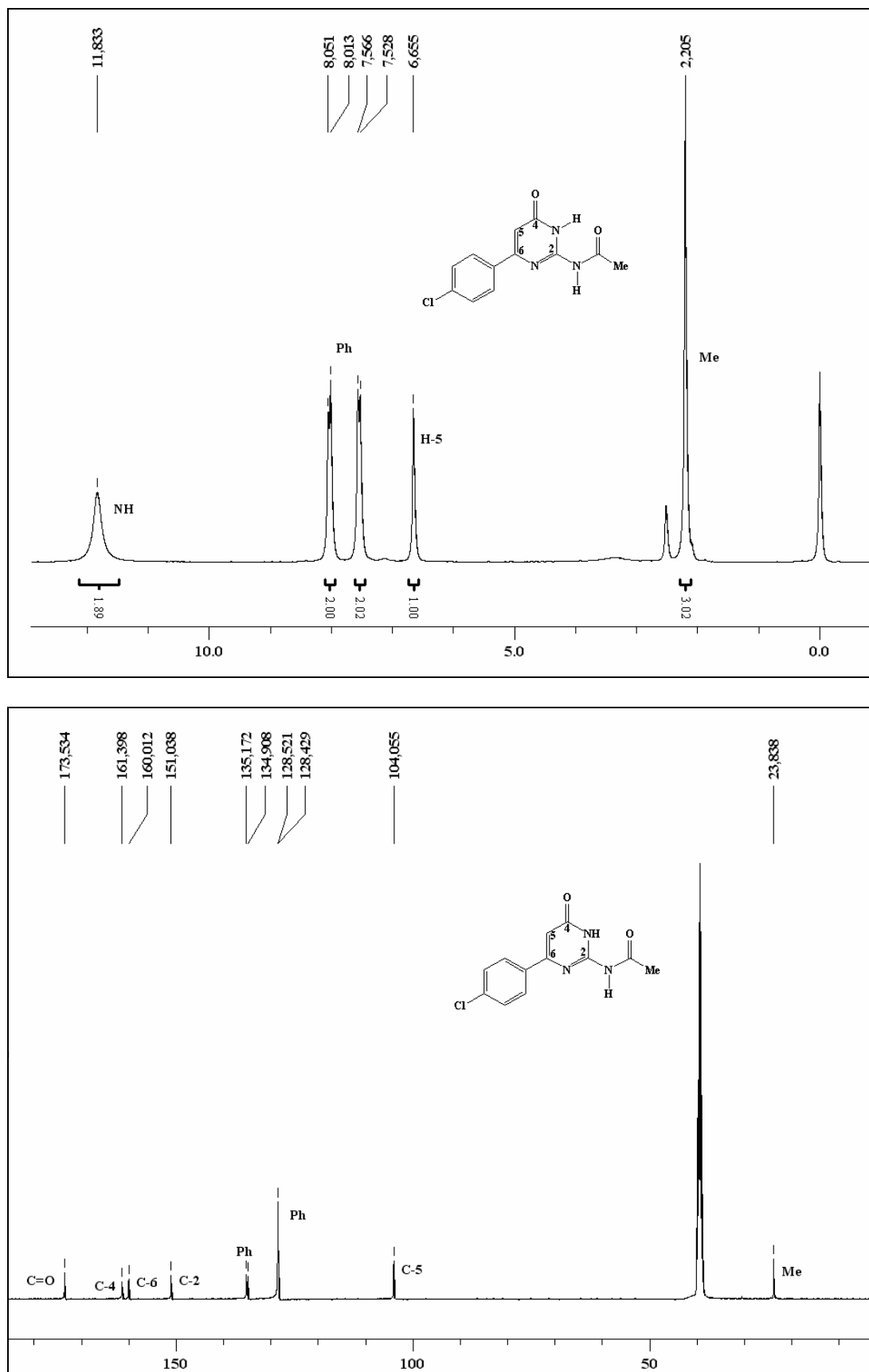
**Figura 36** – Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 50 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100 MHz do composto 6-metil-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinona **7a**, registrado em DMSO-d<sub>6</sub>.



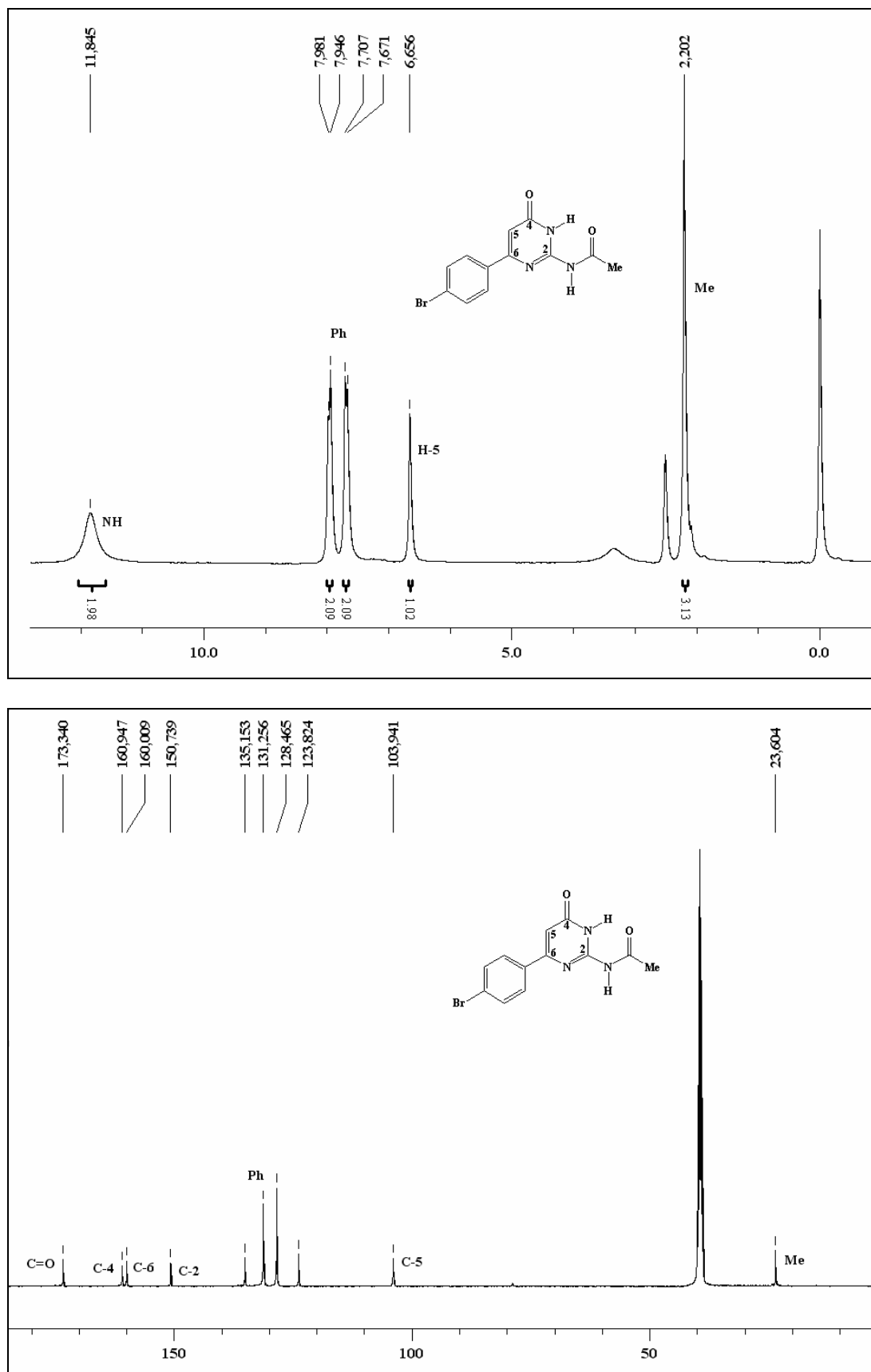
**Figura 37** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 6-(4-metilfenil)-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinona **7c**, registrado em DMSO- $d_6$ .



**Figura 38** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 6-(4-fluorfenil)-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinona **7d**, registrado em DMSO- $d_6$ .

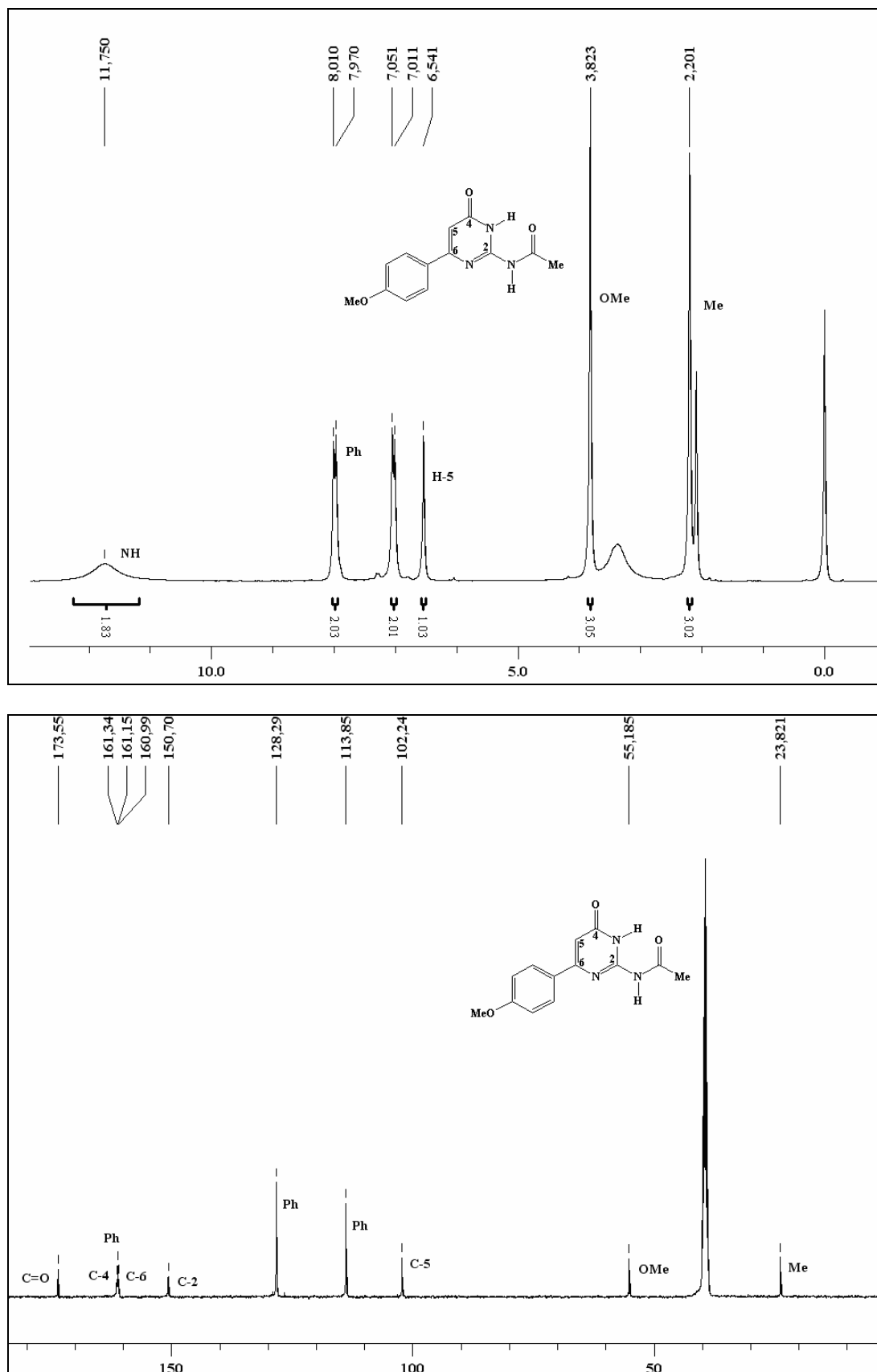


**Figura 39** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 6-(4-clorofenil)-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinona **7e**, registrado em DMSO- $d_6$ .

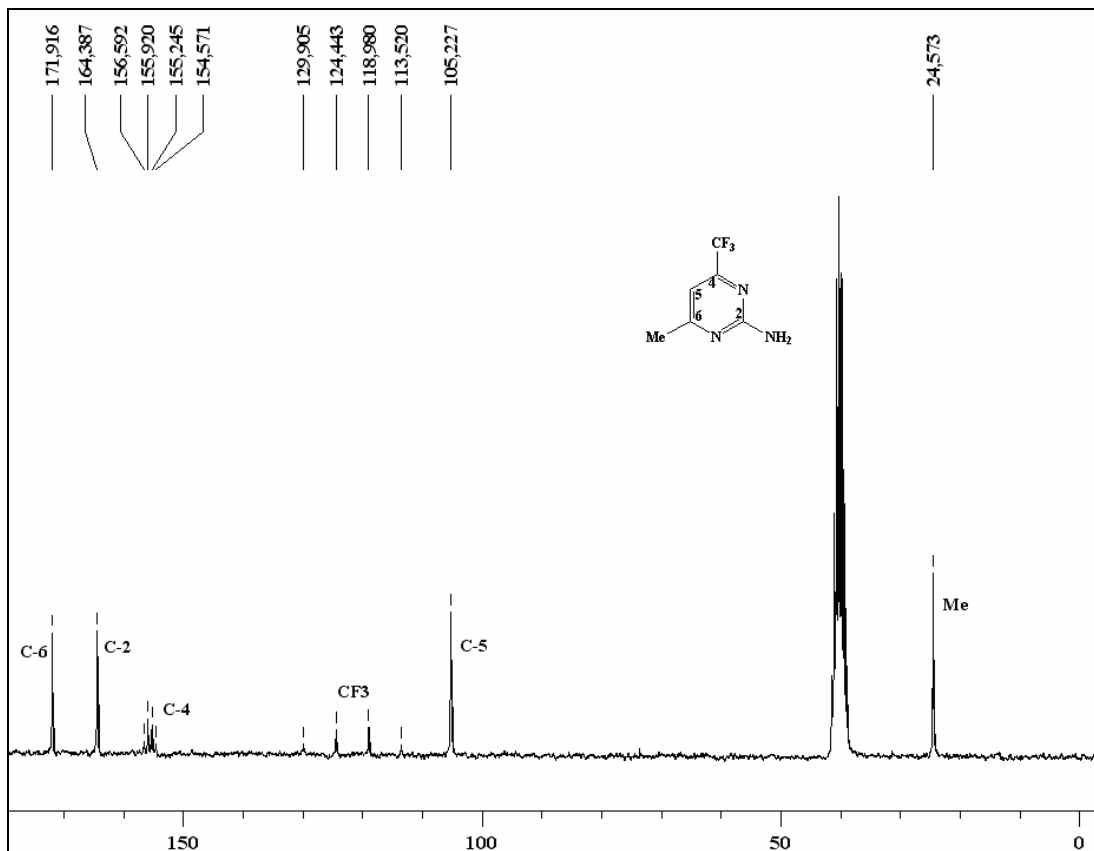
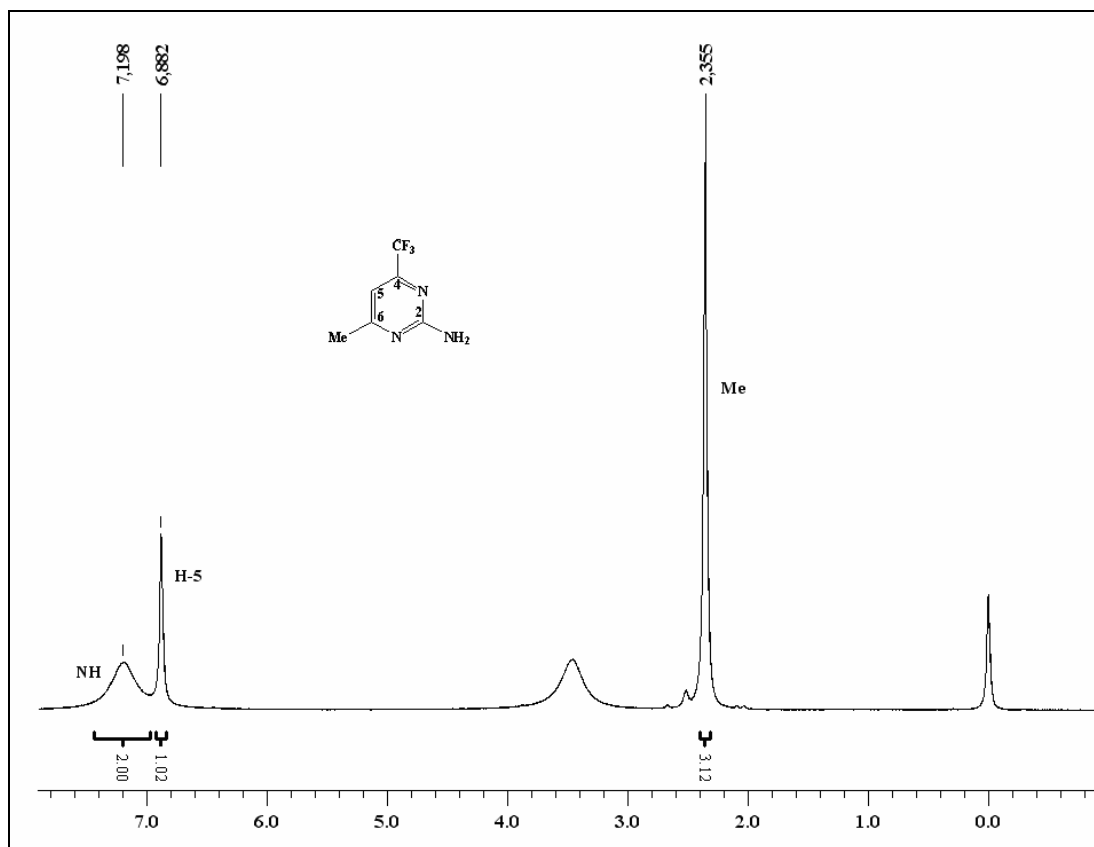


**Figura 40** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 6-(4-bromofenil)-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinona **7f**, registrado em DMSO- $d_6$ .

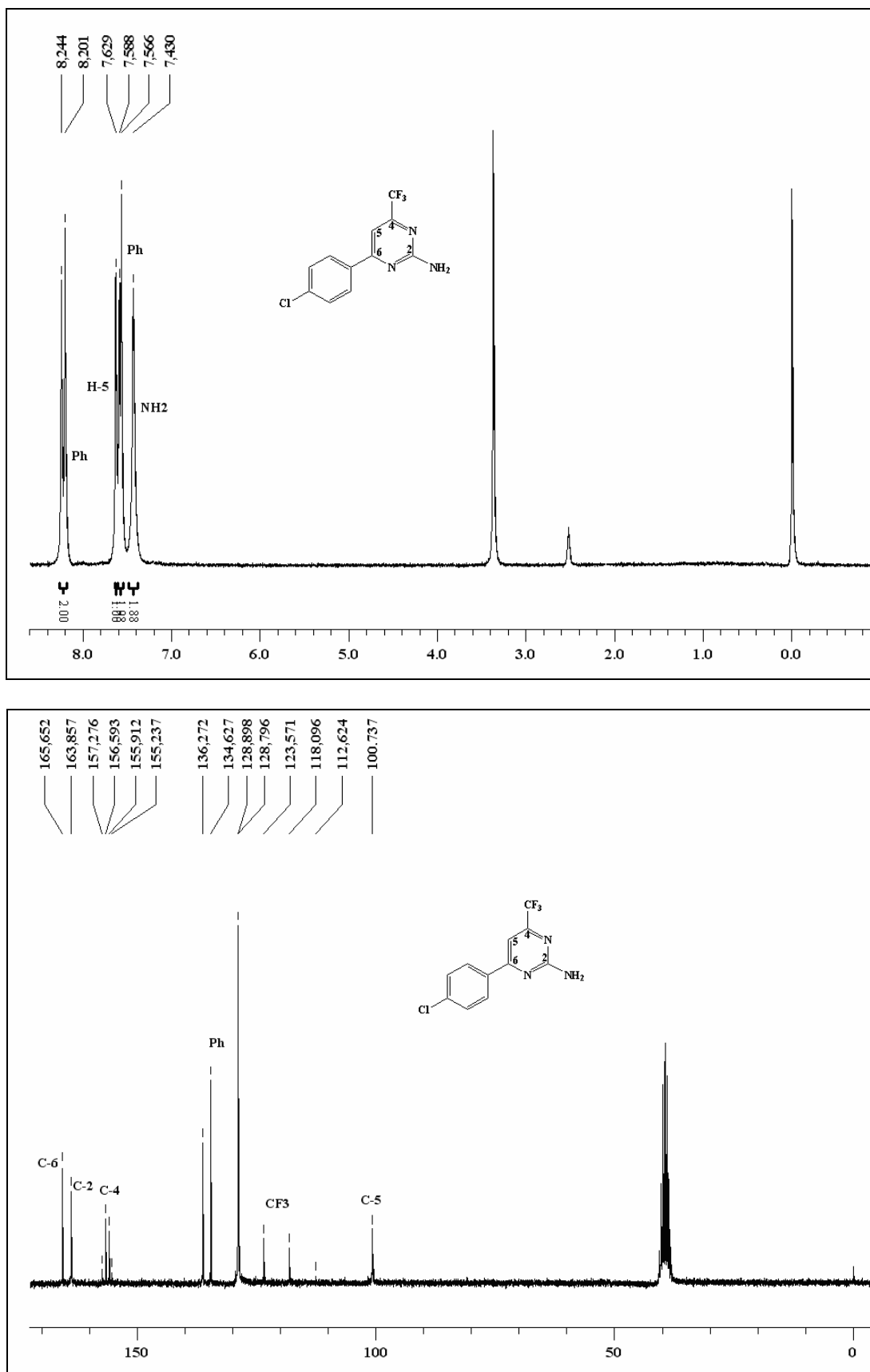




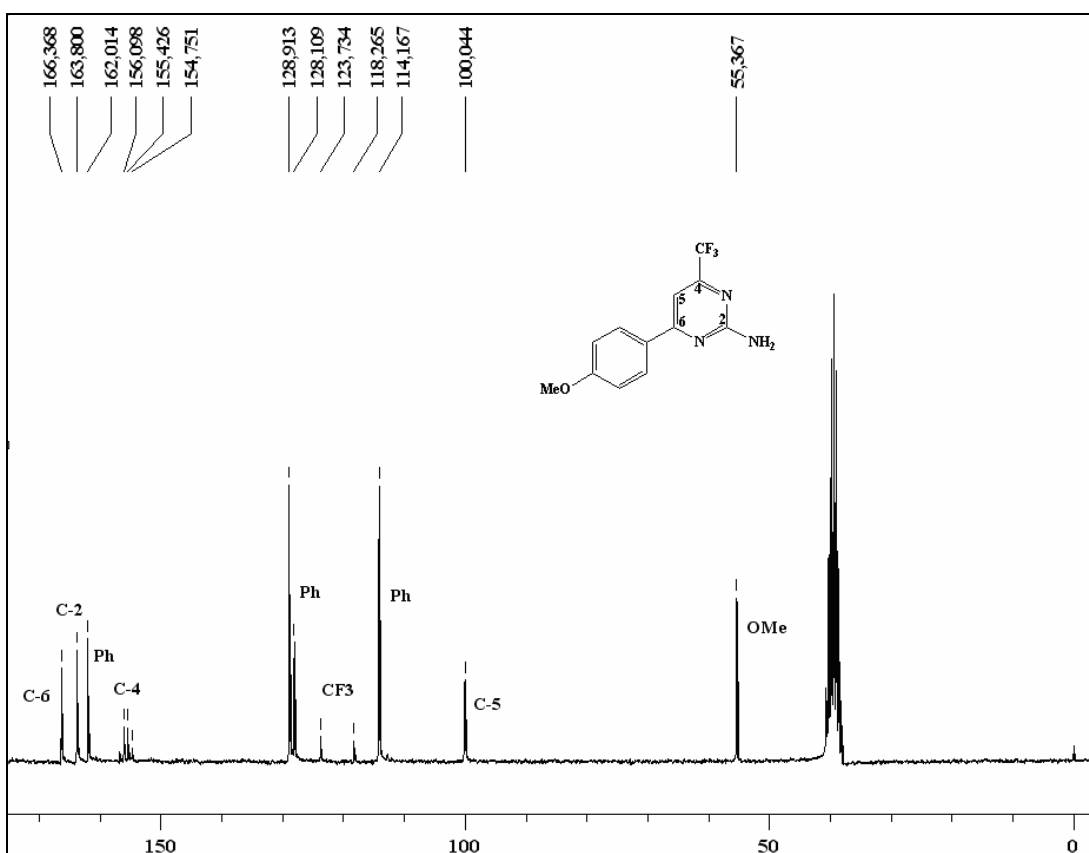
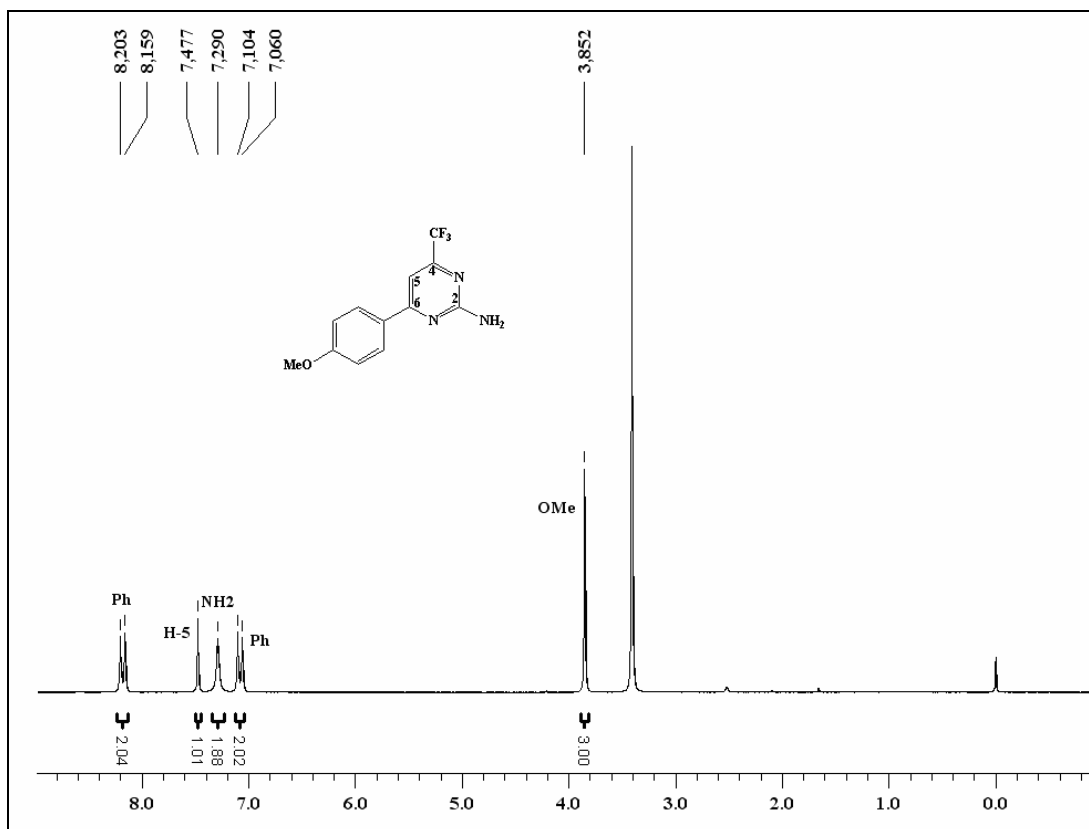
**Figura 41** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 6-(4-metoxifenil)-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinona **7g**, registrado em DMSO- $d_6$ .



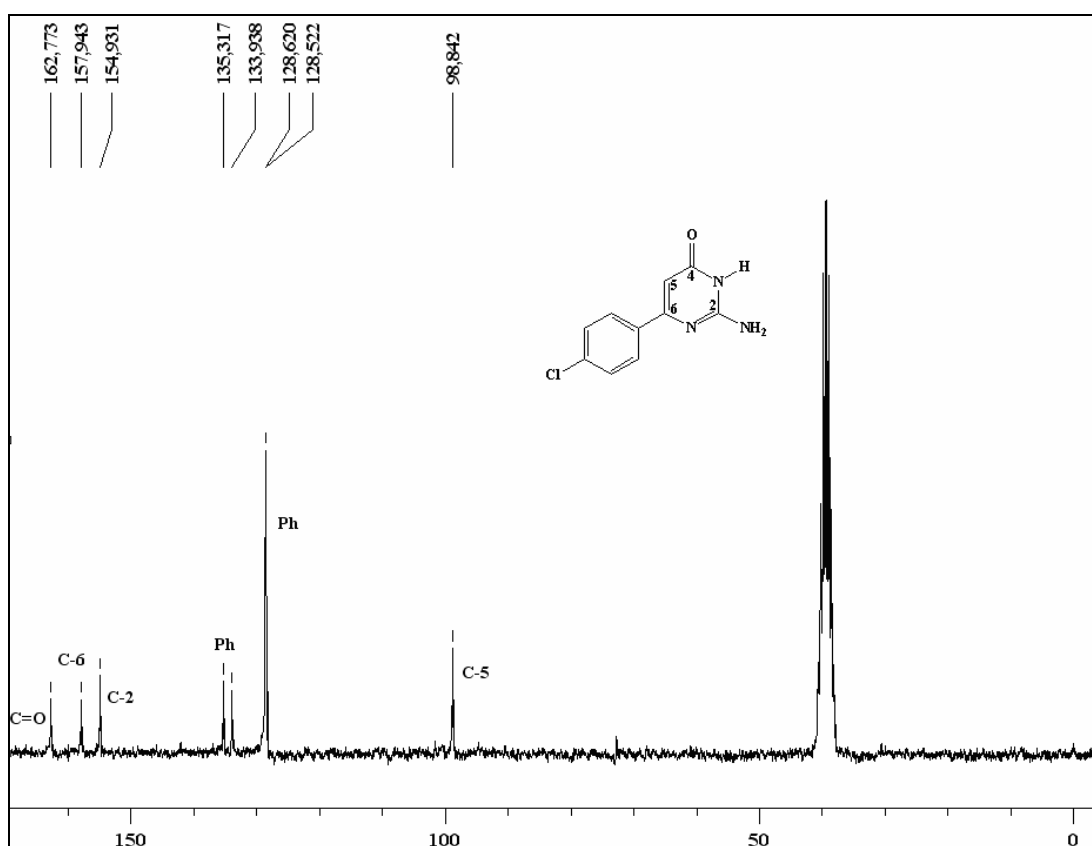
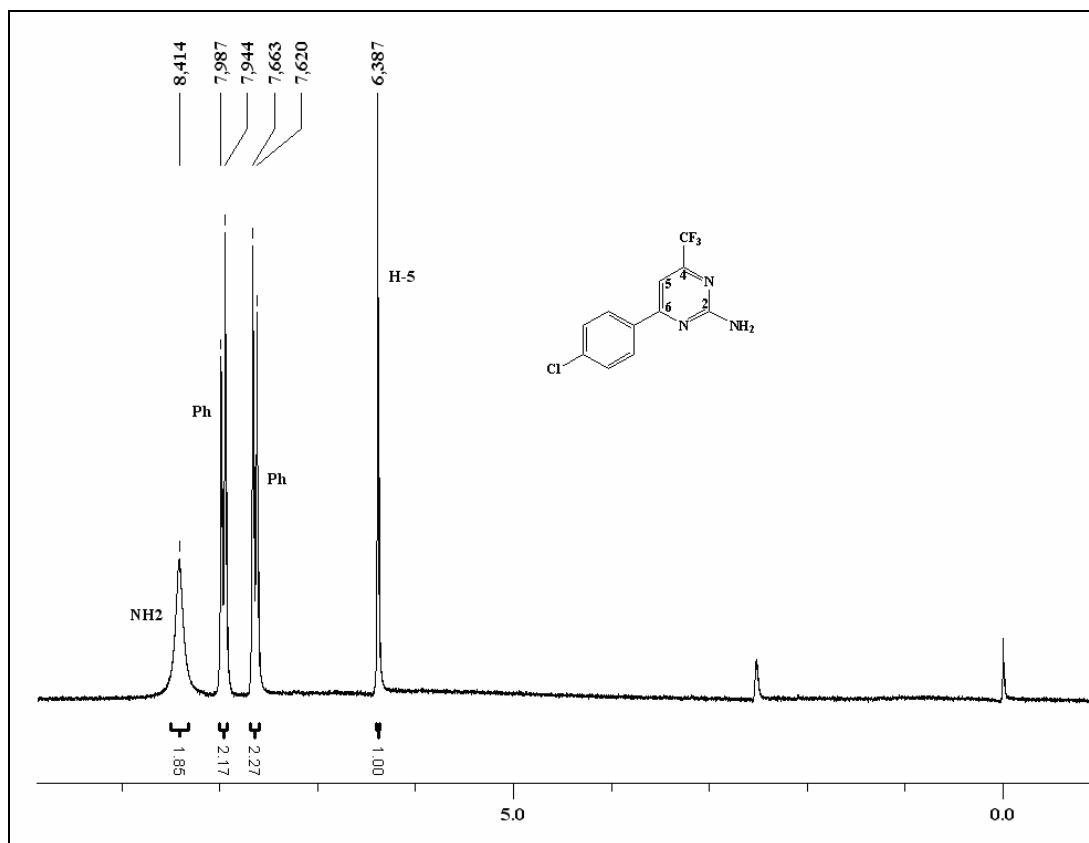
**Figura 42** – Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 50 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100 MHz do composto 4-trifluorometil-6-metil-2-aminopirimidina **8a**, registrado em DMSO-d<sub>6</sub>.



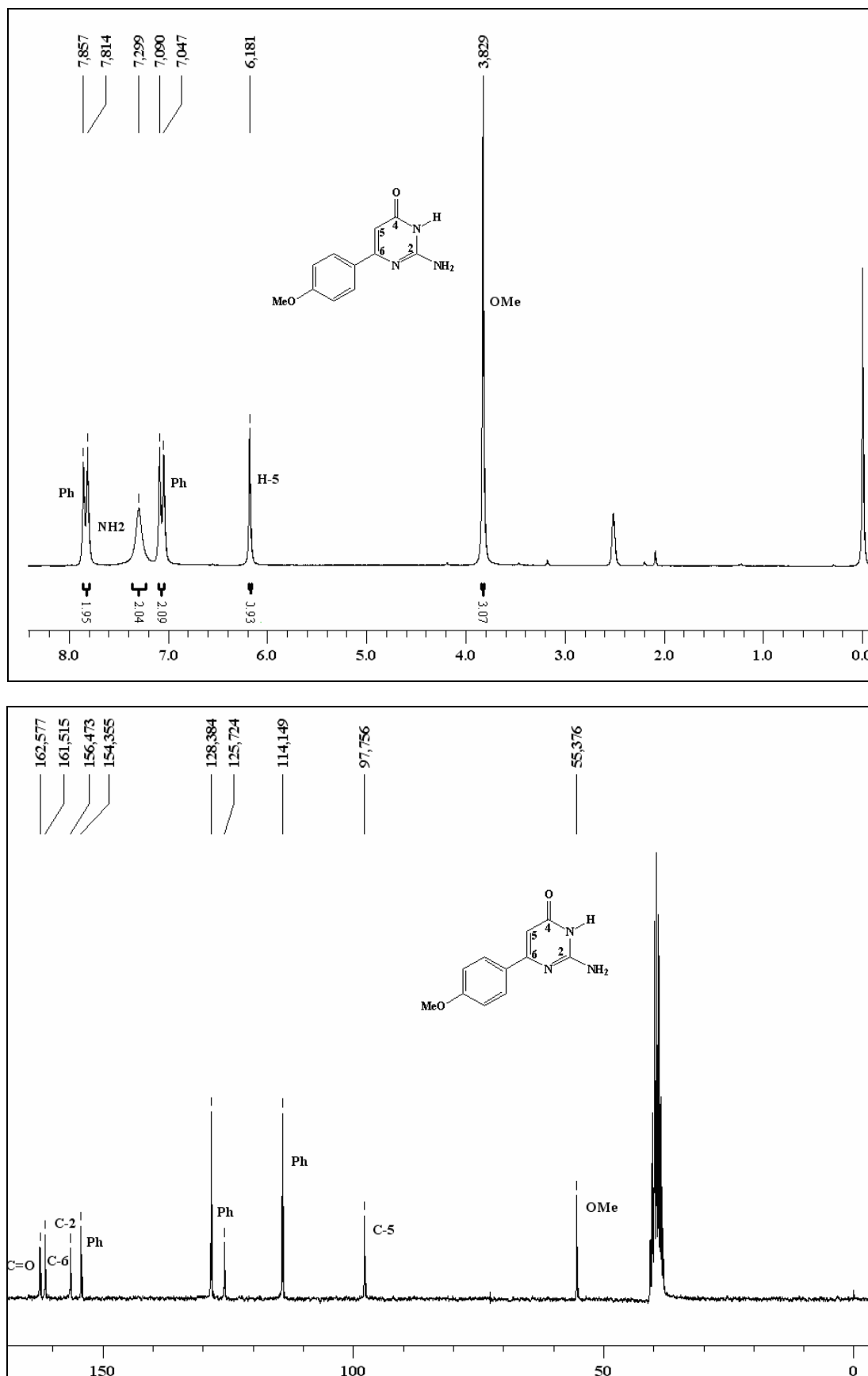
**Figura 43** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 4-trifluorometil-6-(4-clorofenil)-2-aminopirimidina **8e**, registrado em DMSO- $d_6$ .



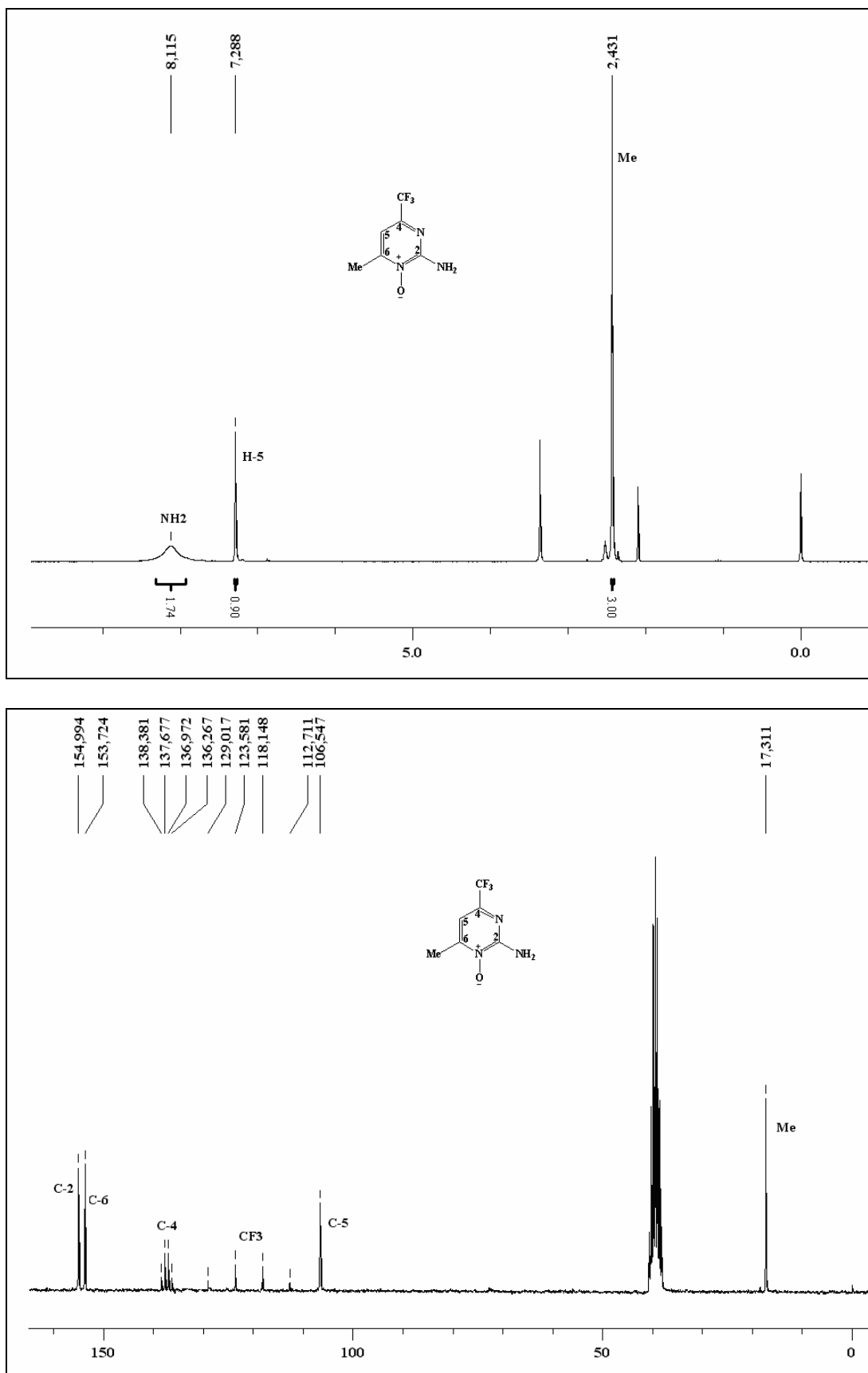
**Figura 44**– Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 4-trifluormetil-6-(4-metoxifenil)-2-aminopirimidina **8g**, registrado em  $\text{DMSO-d}_6$ .



**Figura 45** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 6-(4-clorofenil)-2-amino-4(3H)-pirimidinona **9e**, registrado em  $\text{DMSO-d}_6$ .



**Figura 46** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 6-(4-metoxifenil)-2-amino-4(3H)-pirimidinona **9g**, registrado em  $\text{DMSO-d}_6$ .

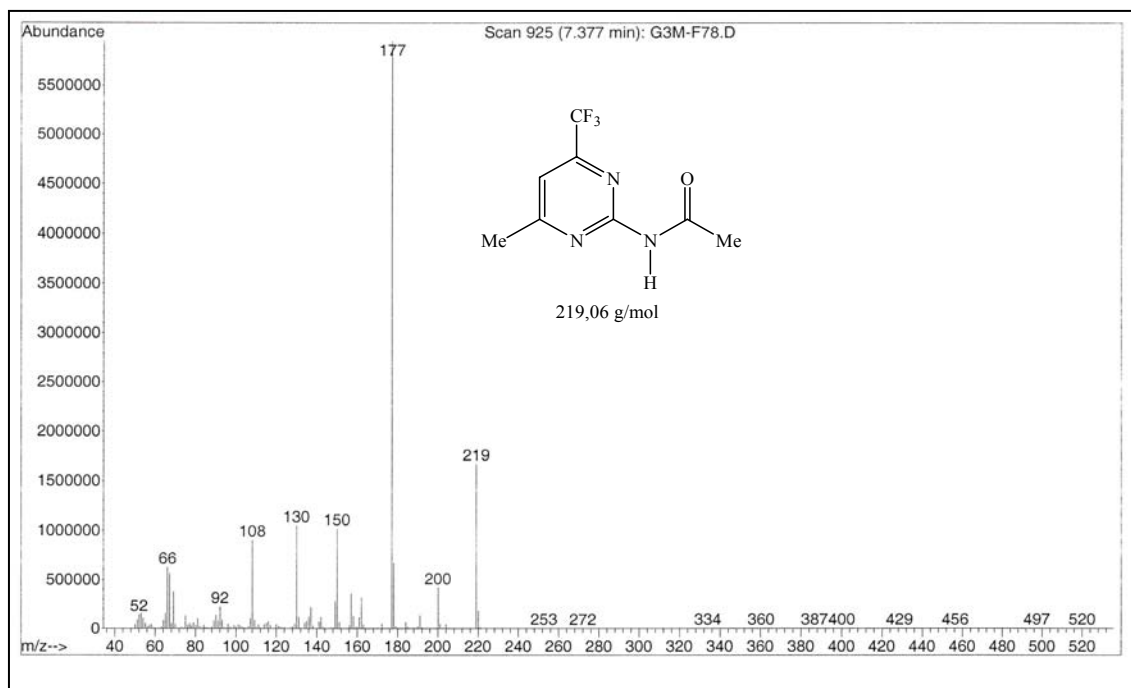


**Figura 47** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 50 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto 4-trifluormetil-6-metil-2-aminopirimidina-*N*-óxido **11a**, registrado em DMSO- $d_6$ .

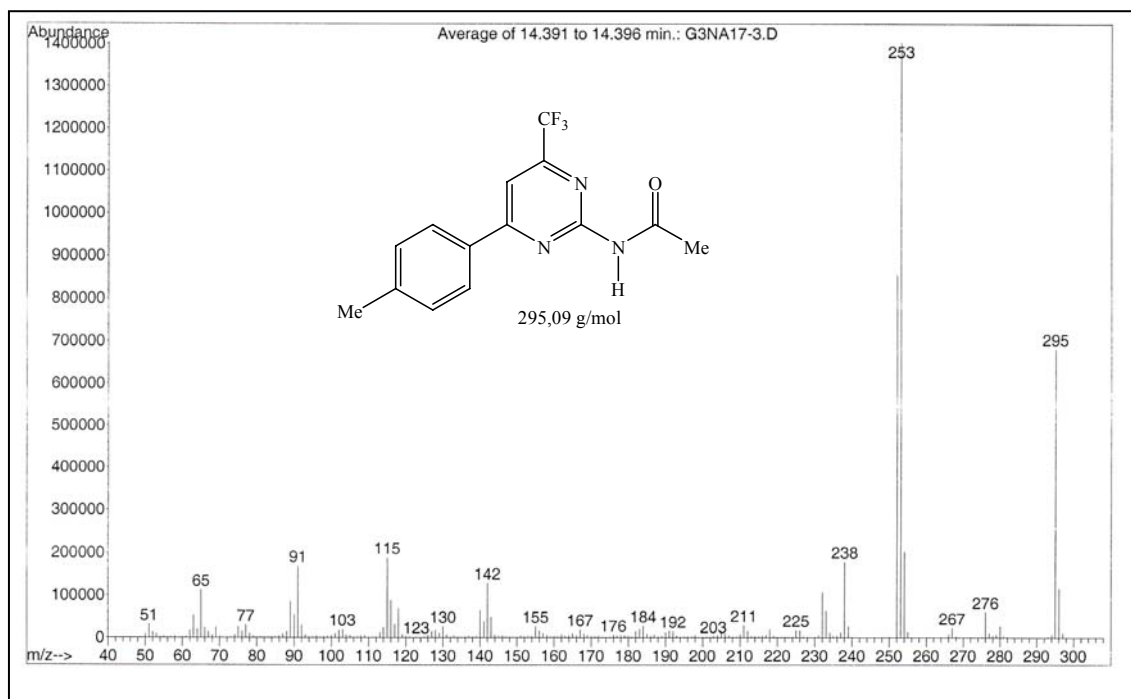
## **7. ANEXO II**

**Espectros de MASSAS dos compostos obtidos e citados na dissertação**

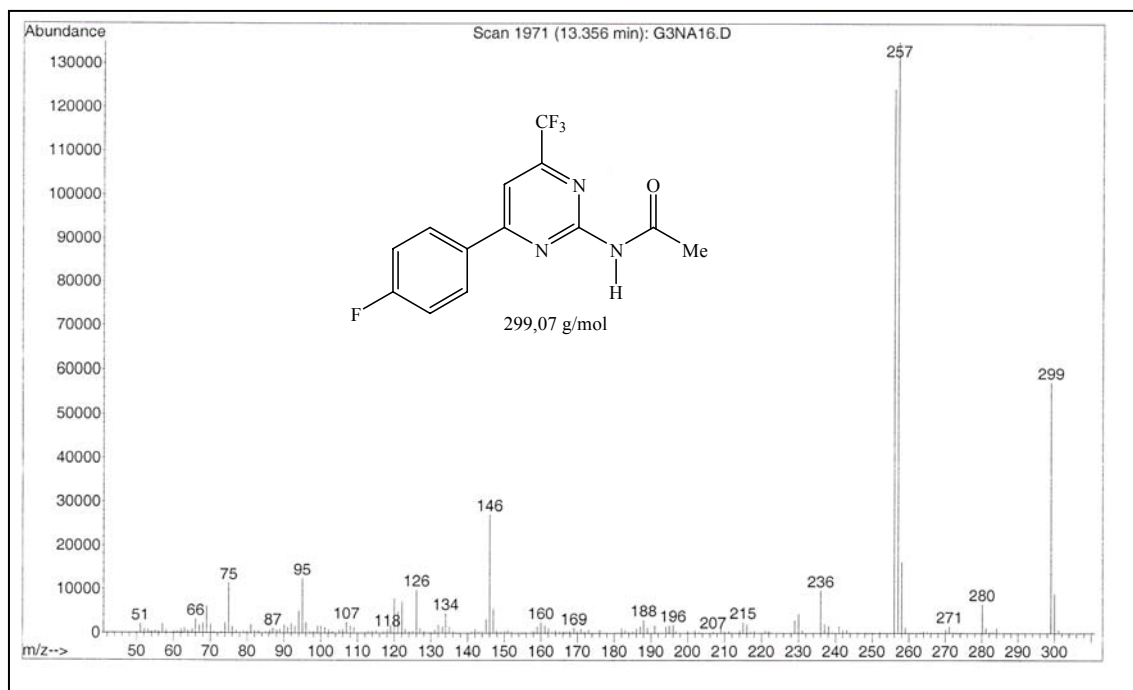




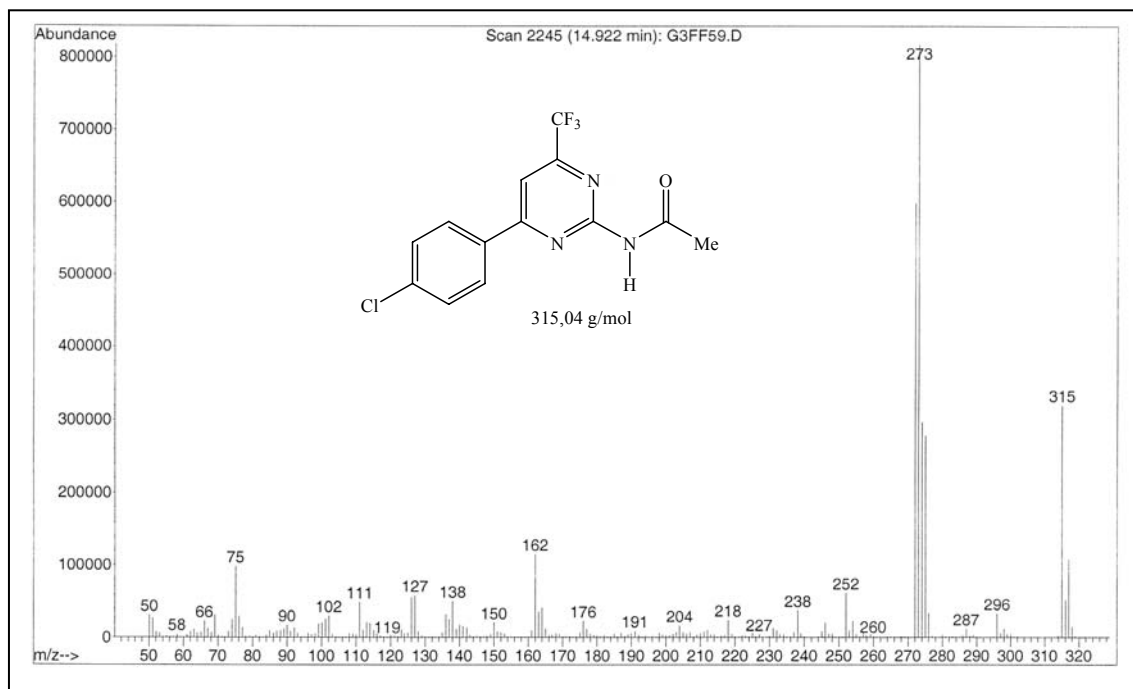
**Figura 48** – Espectro de Massas do composto 4-trifluorometil-6-metil-2-acetilaminopirimidina **6a**.



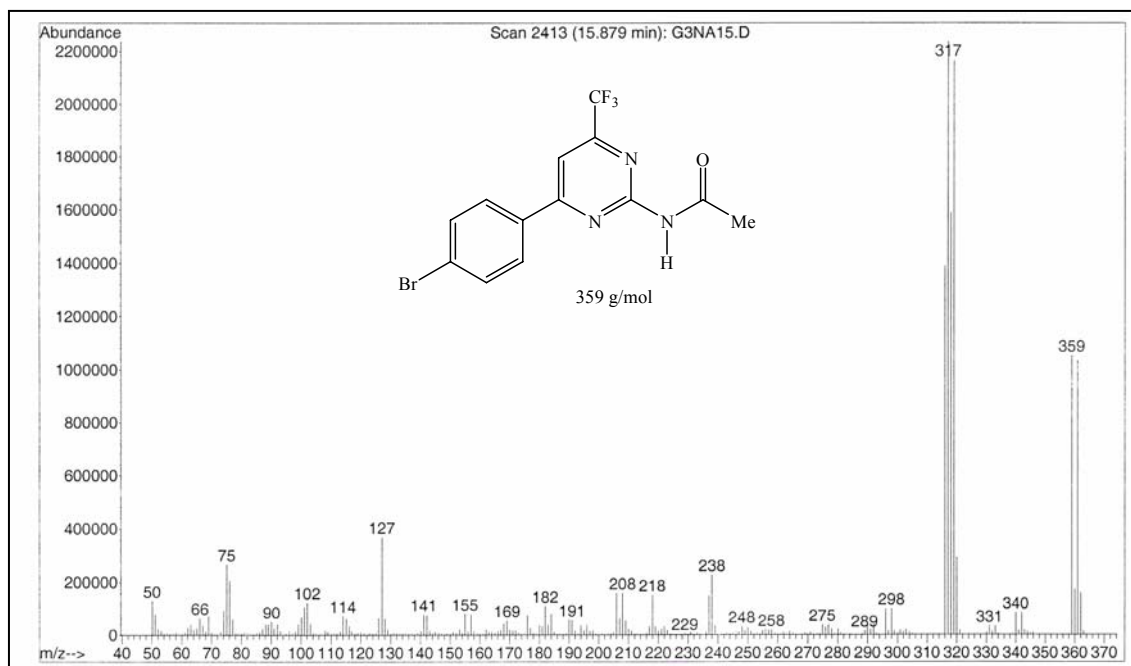
**Figura 49** – Espectro de Massas do composto 4-trifluorometil-6-(4-metilfenil)-2-acetilaminopirimidina **6c**.



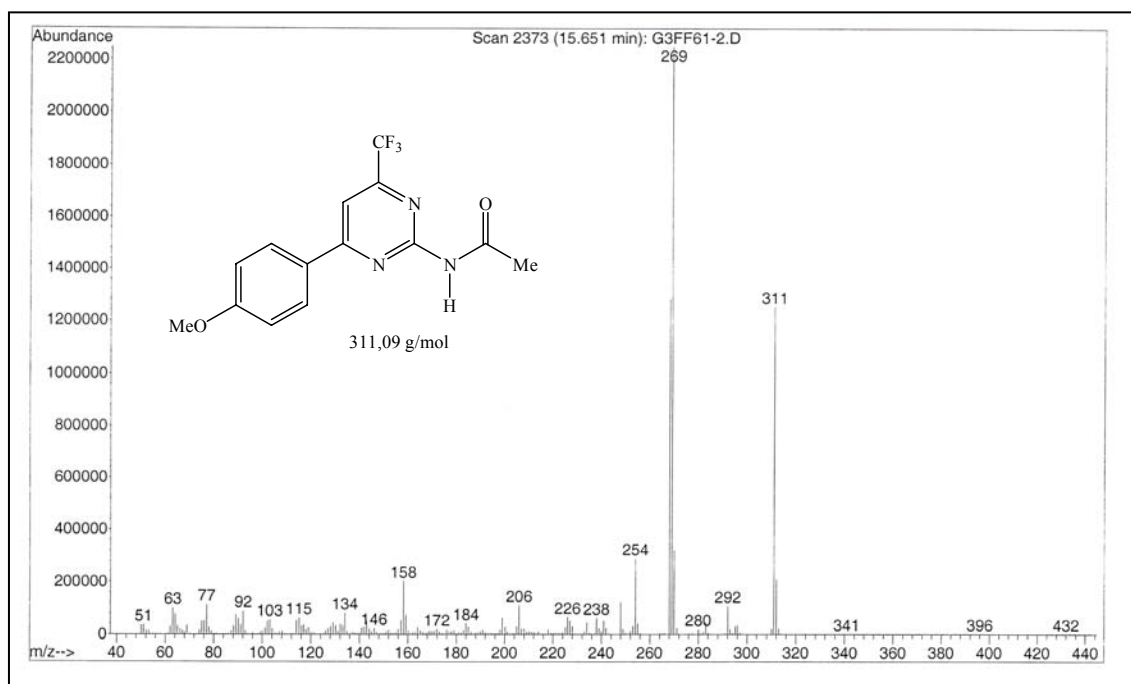
**Figura 50** – Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-(4-fluorfenil)-2-acetilaminopirimidina **6d**.



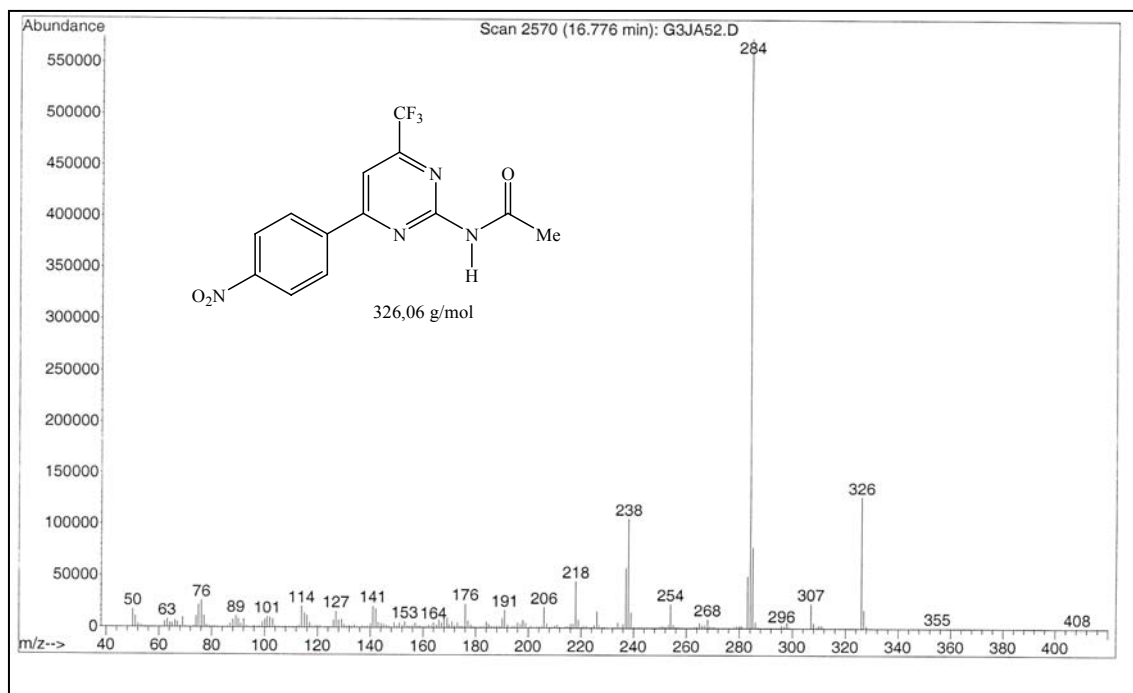
**Figura 51** – Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-(4-clorofenil)-2-acetilaminopirimidina **6e**.



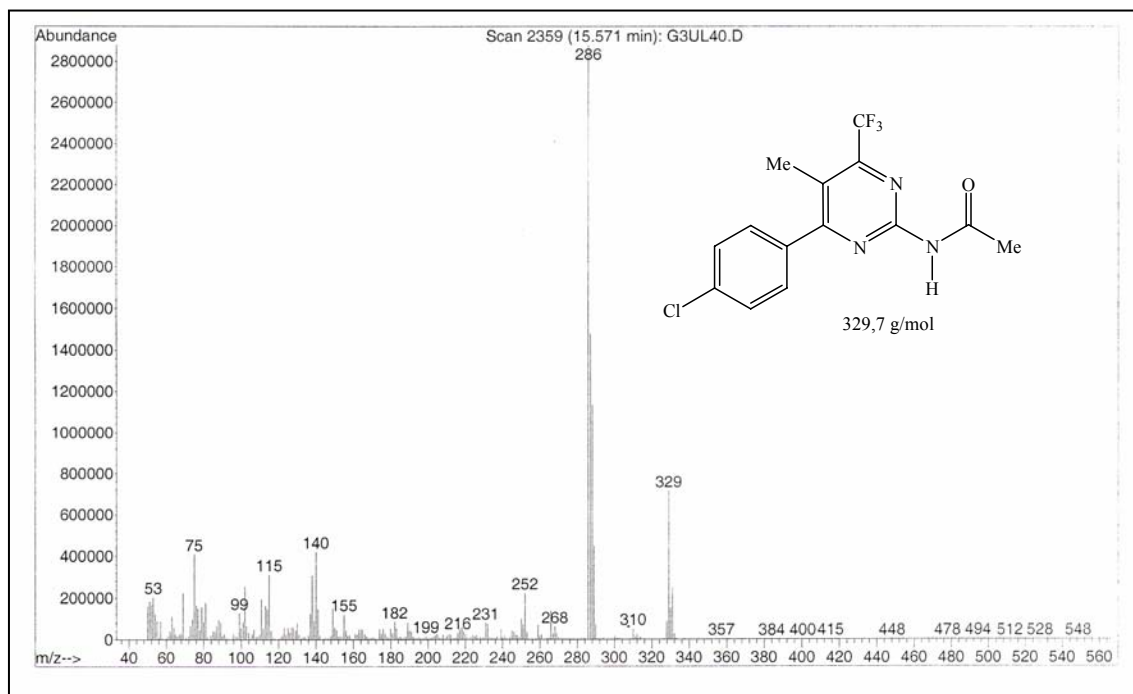
**Figura 52** – Espectro de Massas do composto 4-trifluorometil-6-(4-bromofenil)-2-acetilaminopirimidina **6f**.



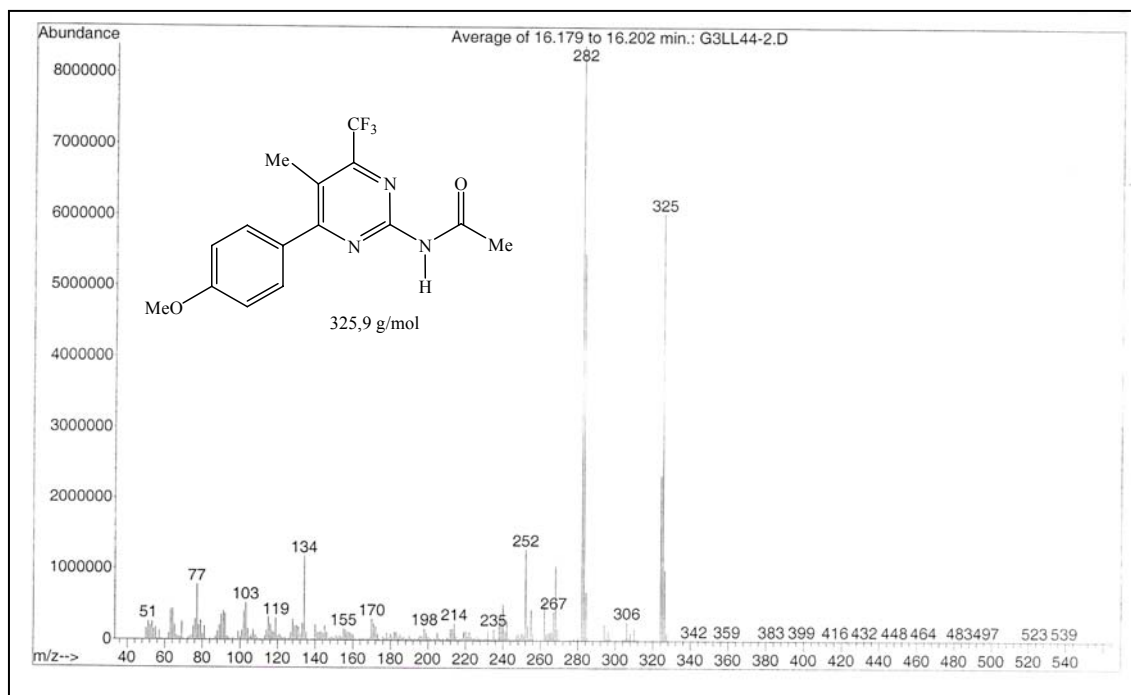
**Figura 53** – Espectro de Massas do composto 4-trifluorometil-6-(4-metoxifenil)-2-acetilaminopirimidina **6g**.



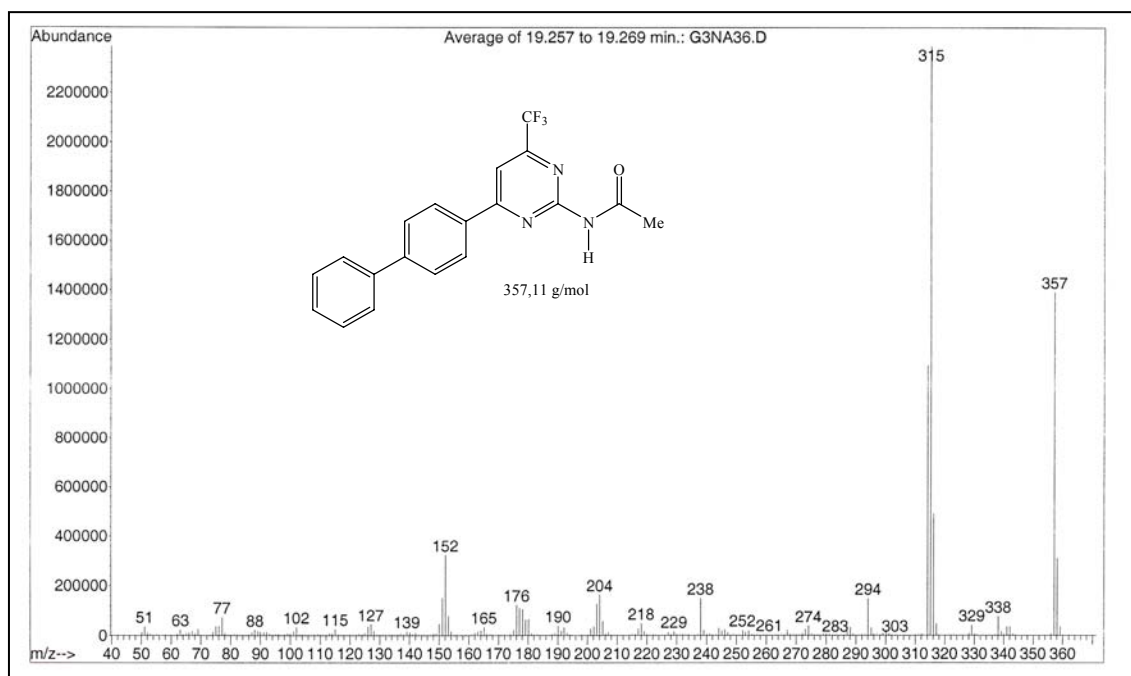
**Figura 54** – Espectro de Massas do composto 4-trifluorometil-6-(4-nitrofenil)-2-acetilaminopirimidina **6h**.



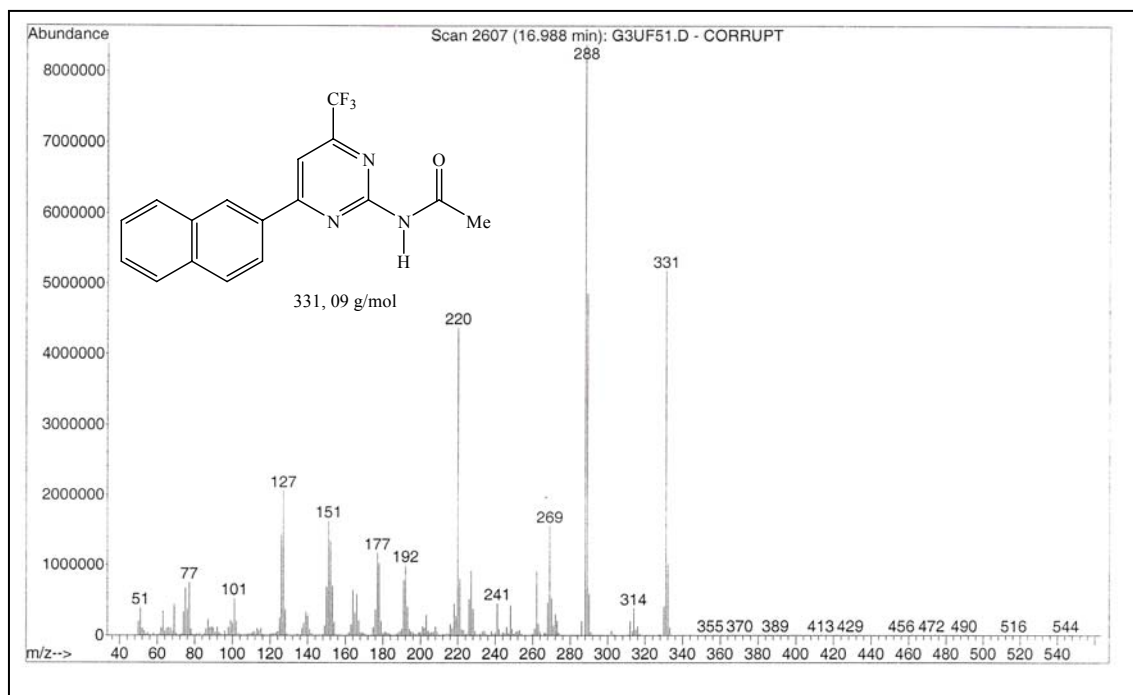
**Figura 55** – Espectro de Massas do composto 4-trifluorometil-5-metil-6-(4-clorofenil)-2-acetilaminopirimidina **6i**.



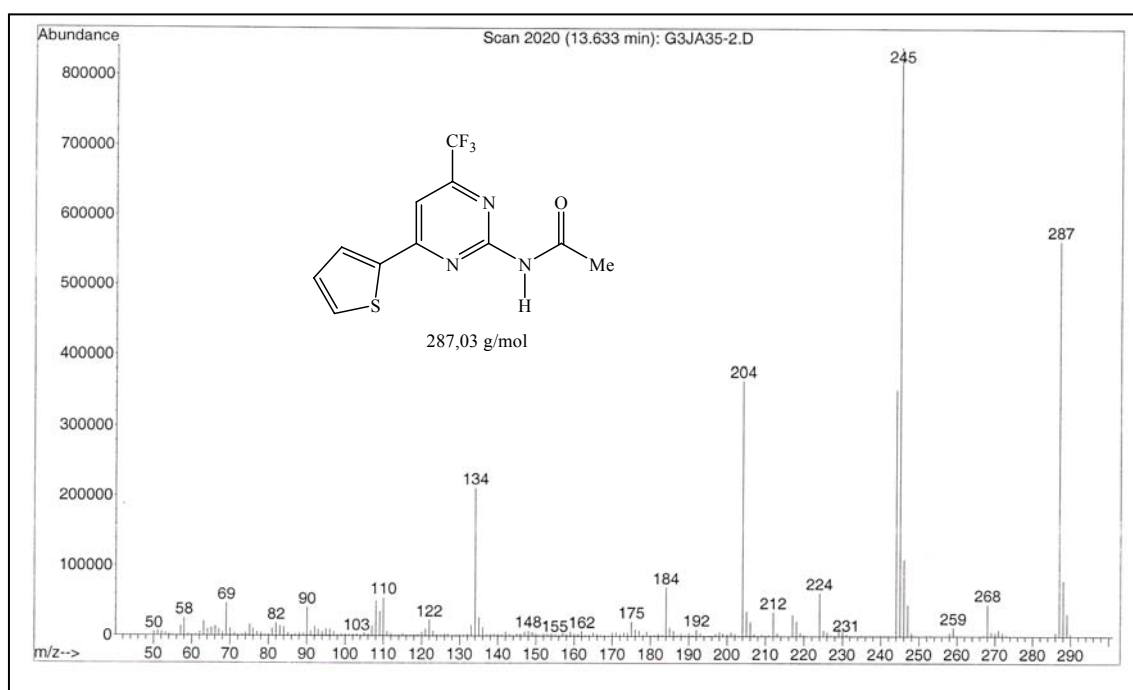
**Figura 56** – Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-5-metil-6-(4-metoxifenil)-2-acetilaminopirimidina **6j**.



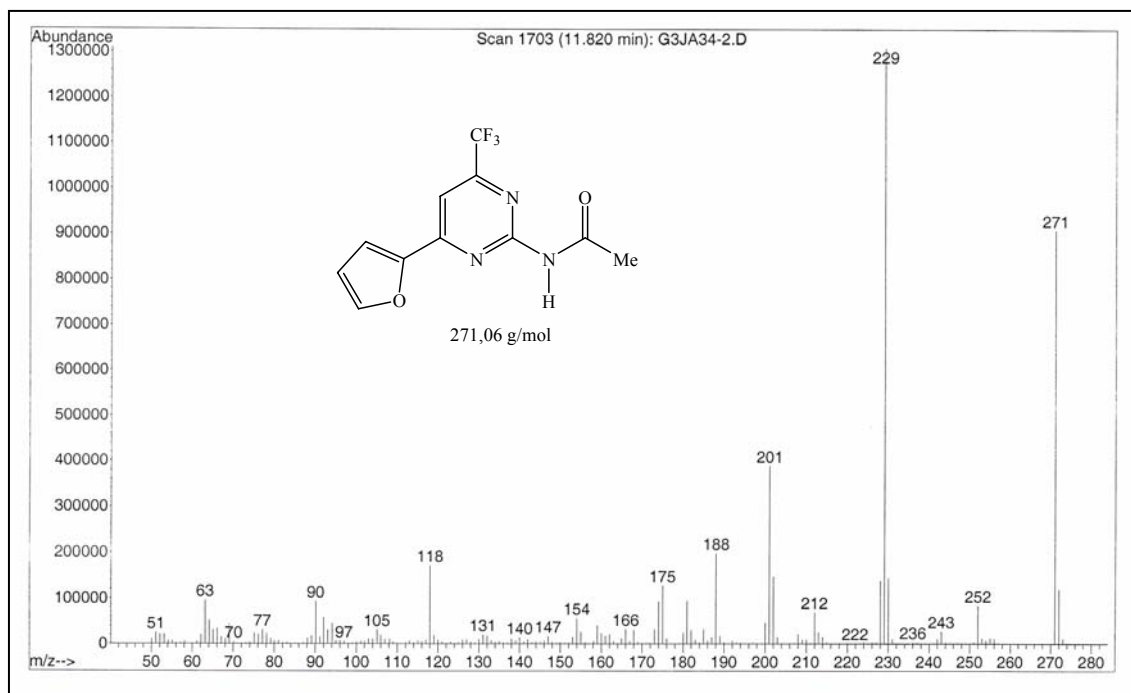
**Figura 57** – Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-(bifenil)-2-acetilaminopirimidina **6k**.



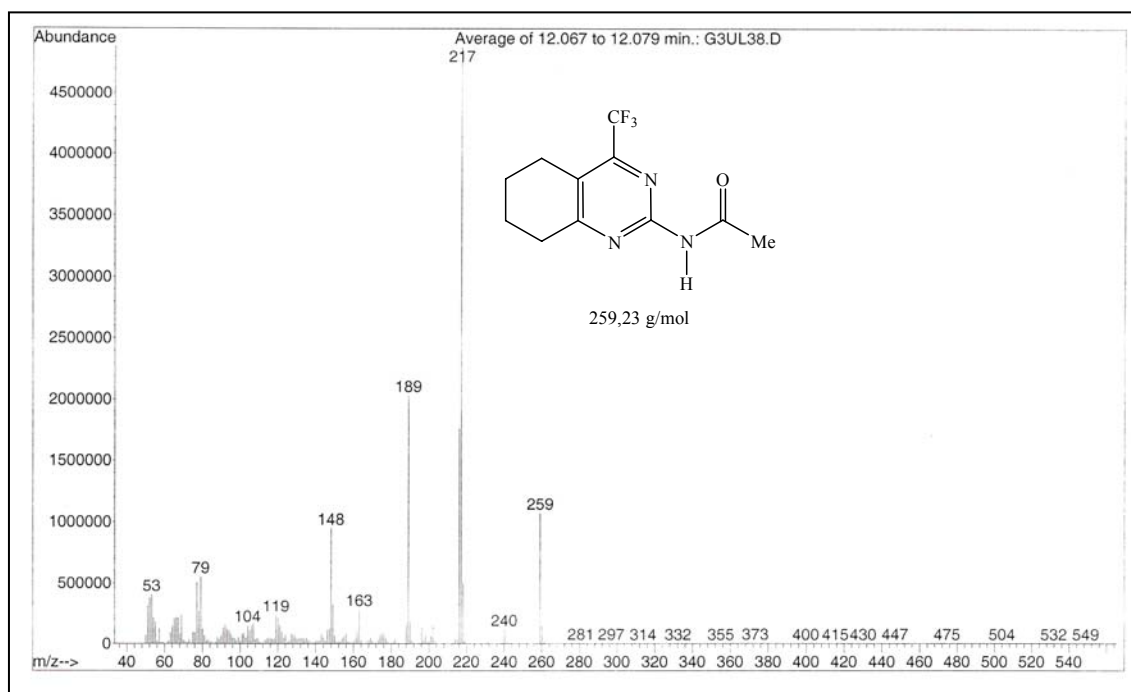
**Figura 58** – Espectro de Massas do composto 4-trifluorometil-5-metil-6-(naftil)-2-acetilaminopirimidina **6l**.



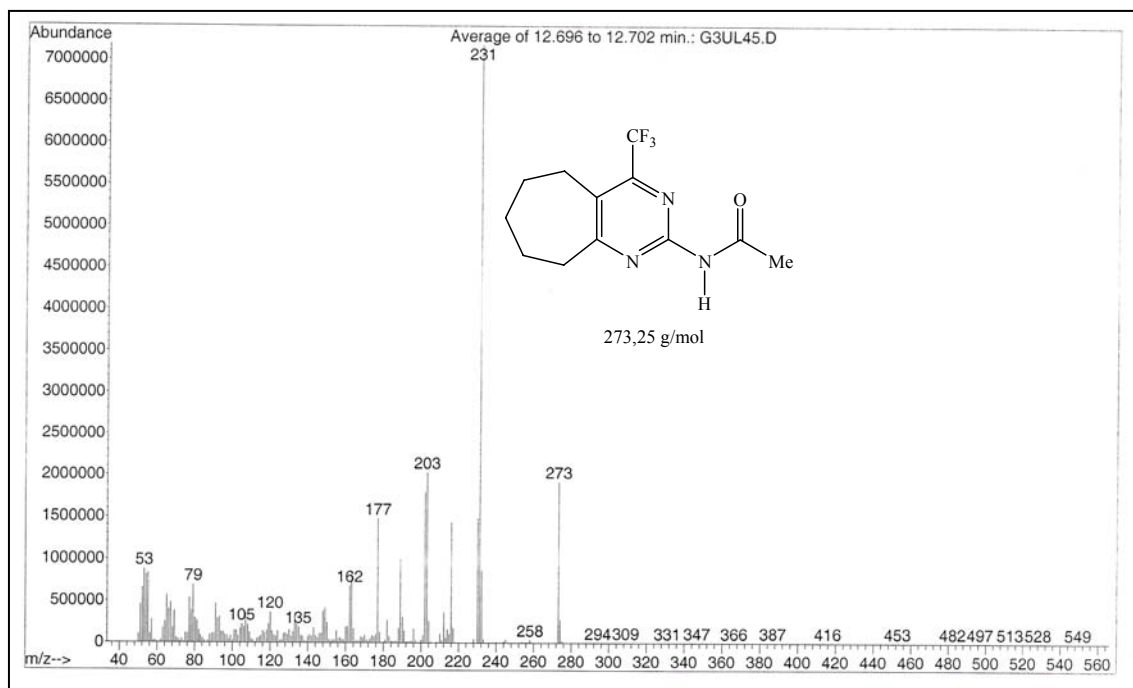
**Figura 59** – Espectro de Massas do composto 4-trifluorometil-6-(2-tienil)-2-acetilaminopirimidina **6m**.



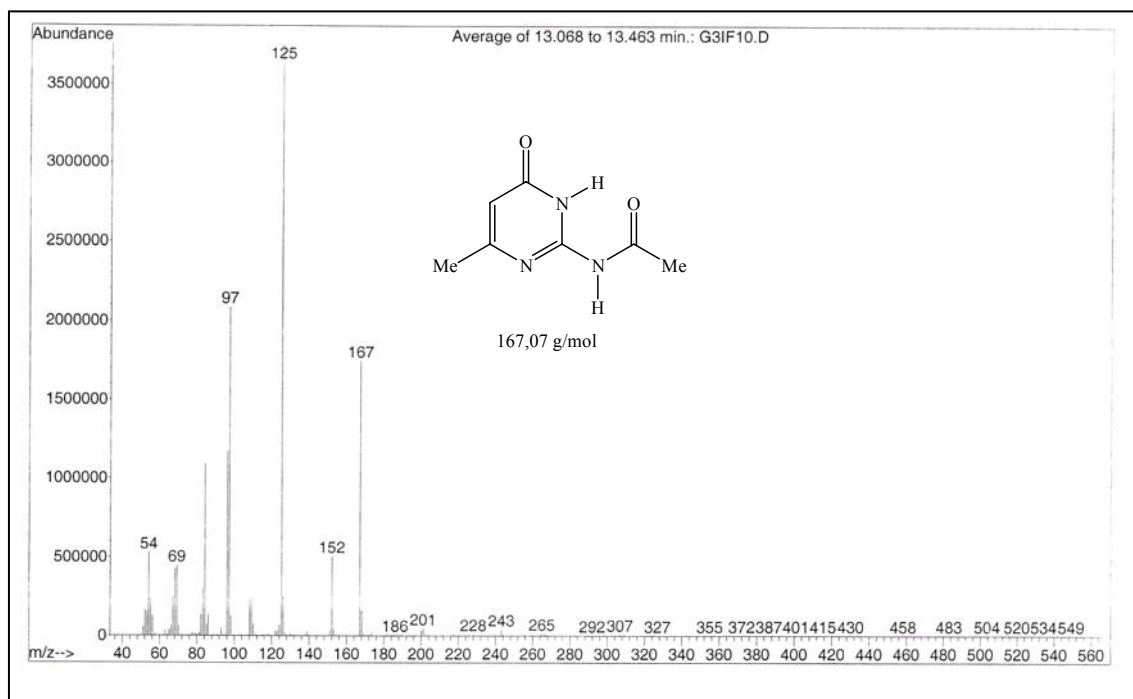
**Figura 60** – Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-(2-furil)-2-acetilaminopirimidina **6n**.



**Figura 61** – Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-5,6,7,8-tetrahidro-2-acetilaminopirimidina **6o**.

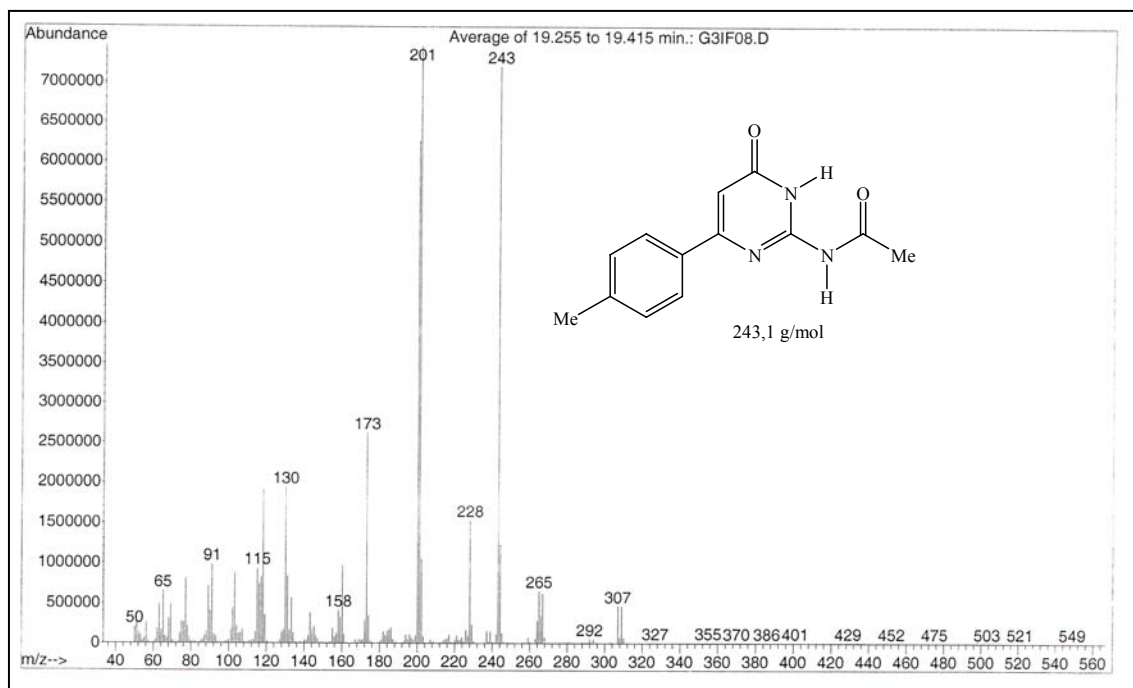


**Figura 62** – Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6,7,8,9-tetraidro-5H-ciclohepta[d]-2-acetilaminopirimidina **6p**.

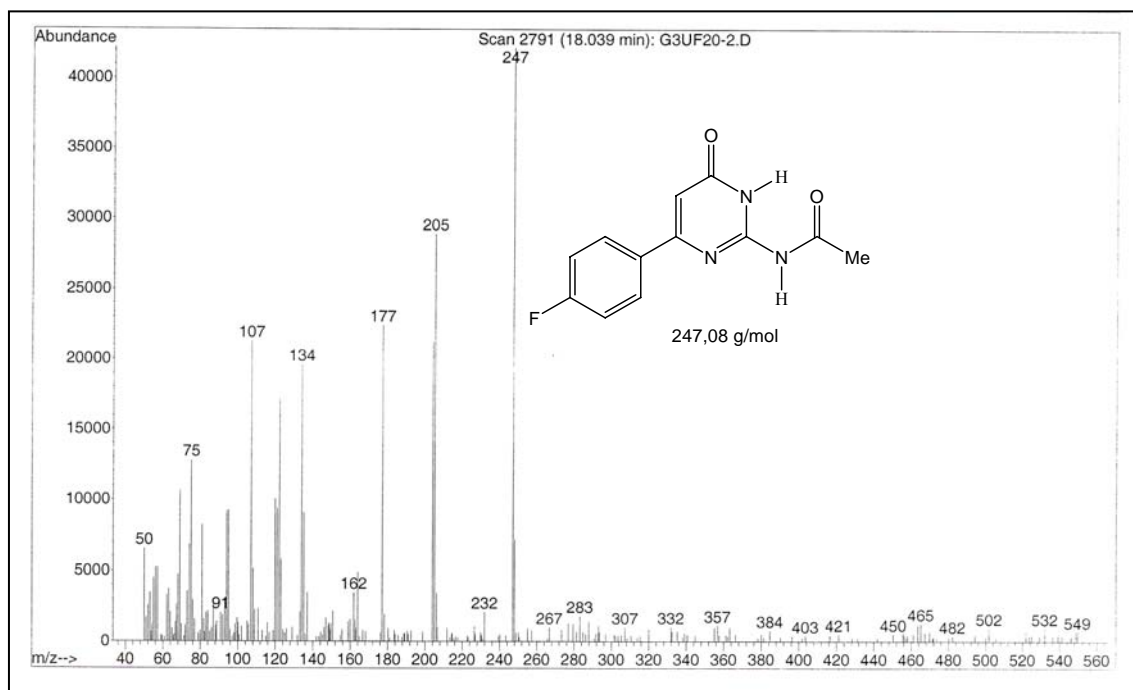


**Figura 63** – Espectro de Massas do composto 6-metil-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinona **7a**.

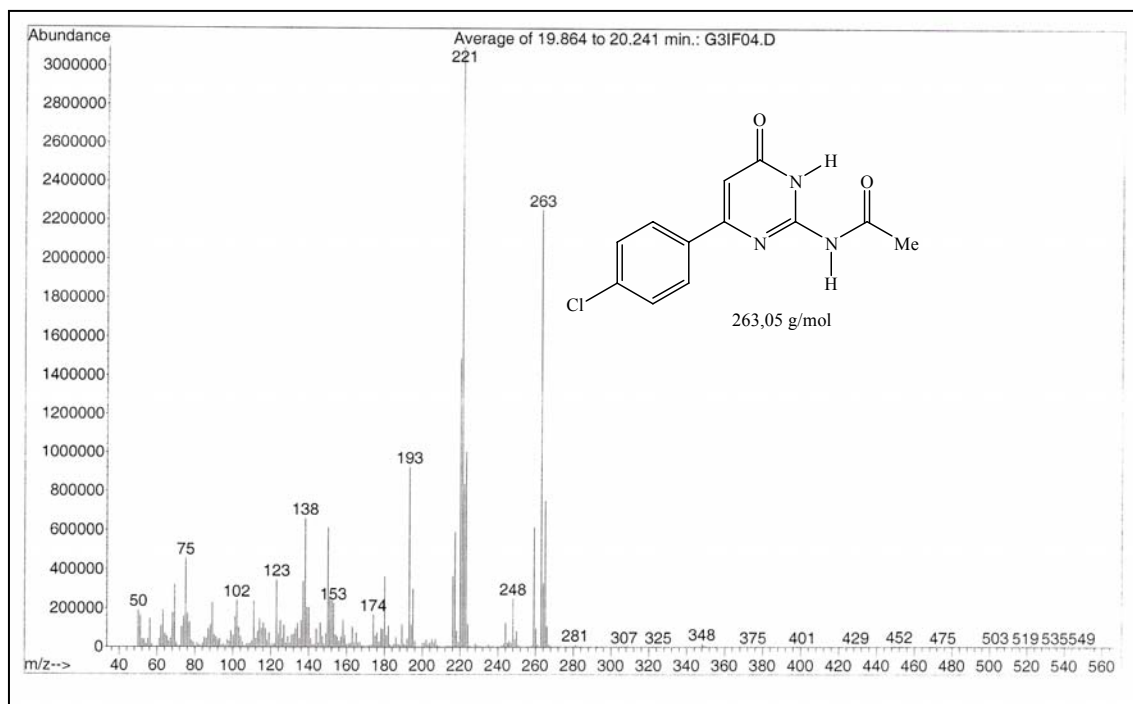




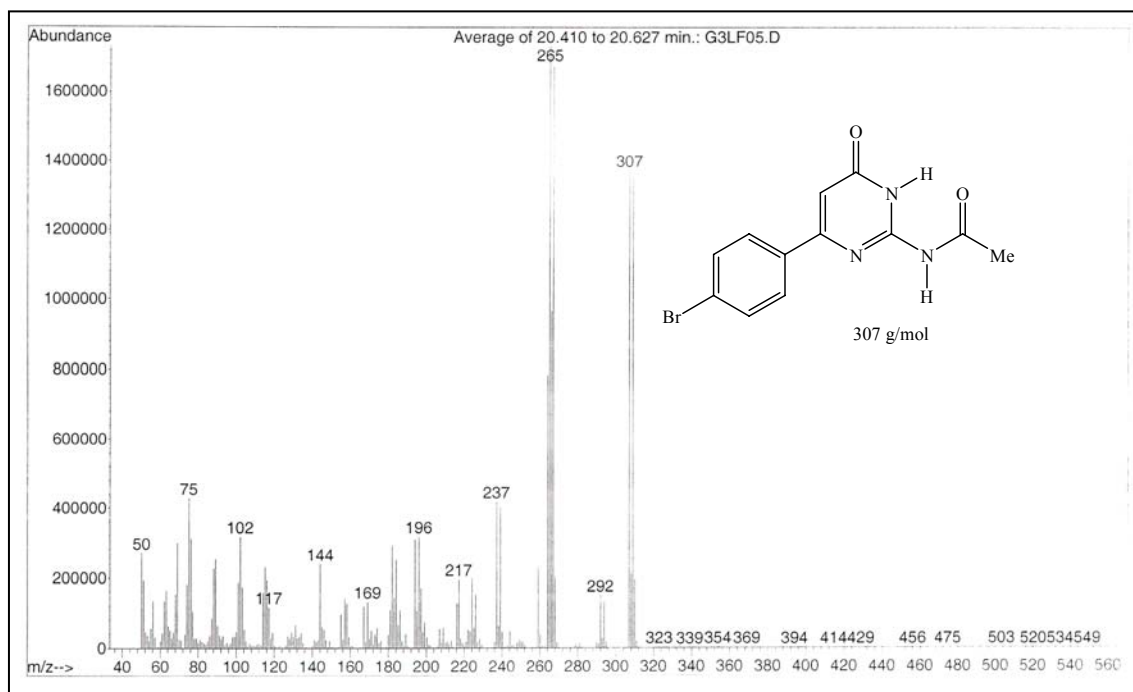
**Figura 64** – Espectro de Massas do composto (a) 6-(4-metilfenil)-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinona **7c**.



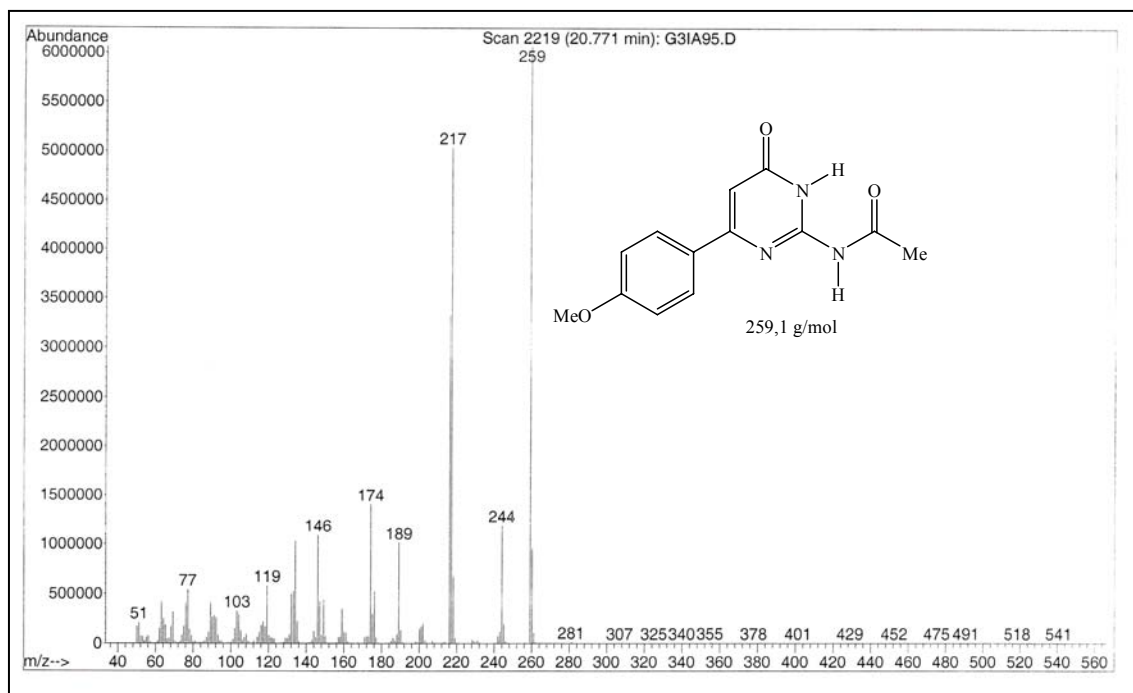
**Figura 65** – Espectro de Massas do composto 6-(4-fluorfenil)-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinona **7d**.



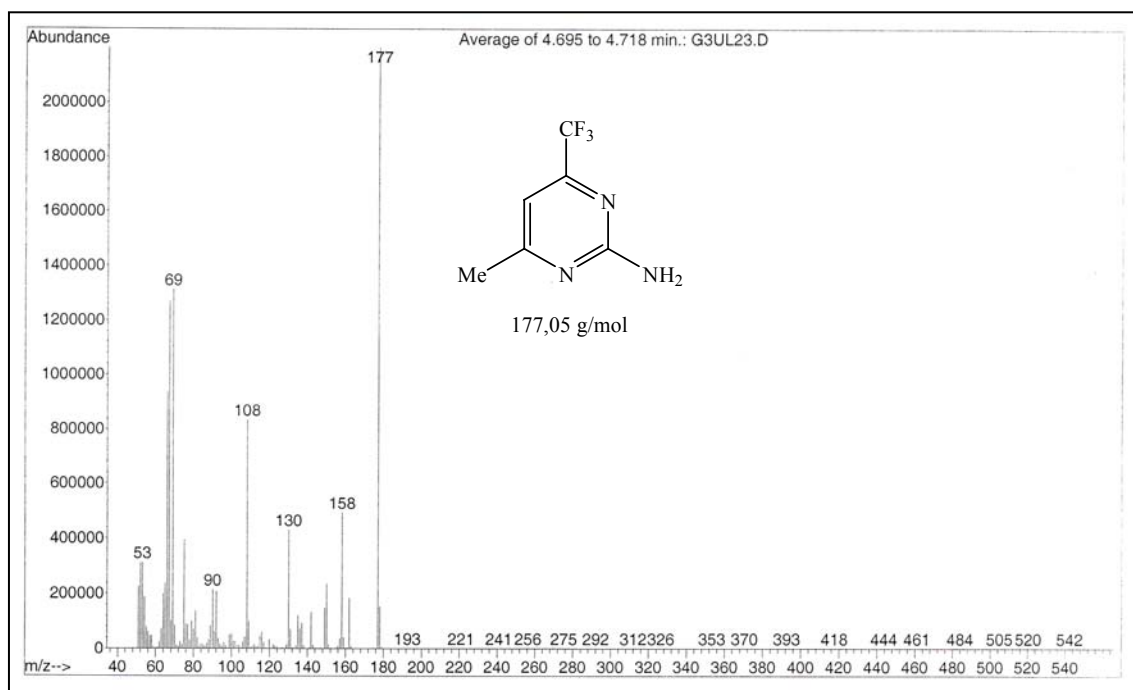
**Figura 66** – Espectro de Massas do composto 6-(4-clorofenil)-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinona **7e**.



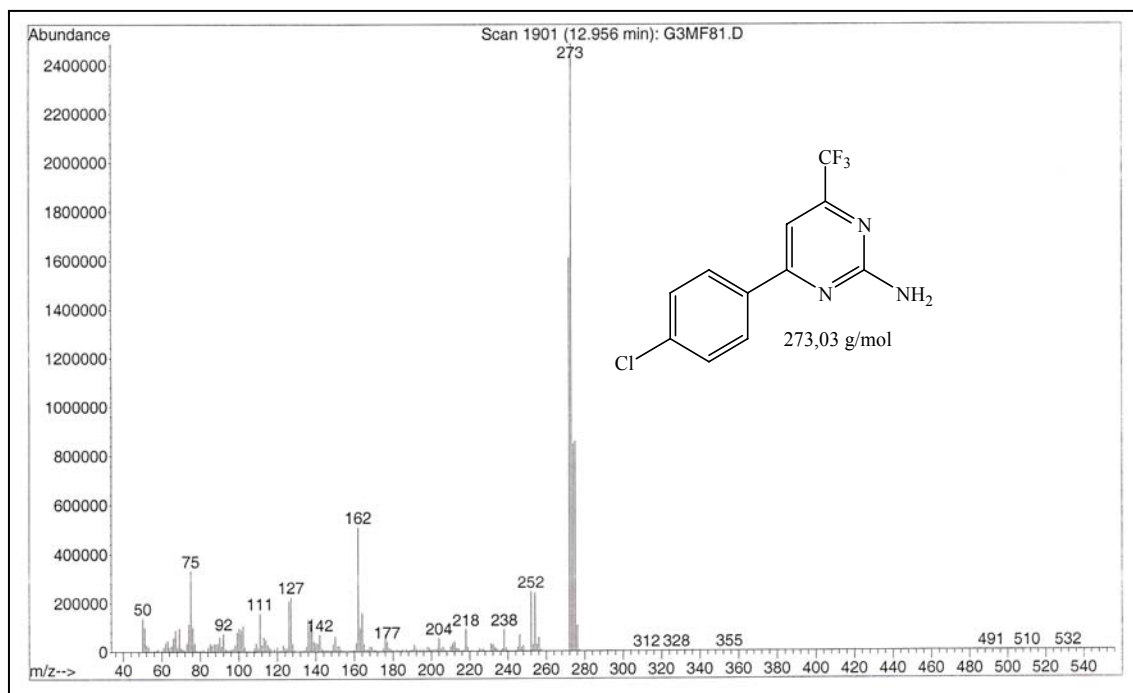
**Figura 67** – Espectro de Massas do composto 6-(4-bromofenil)-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinona **7f**.



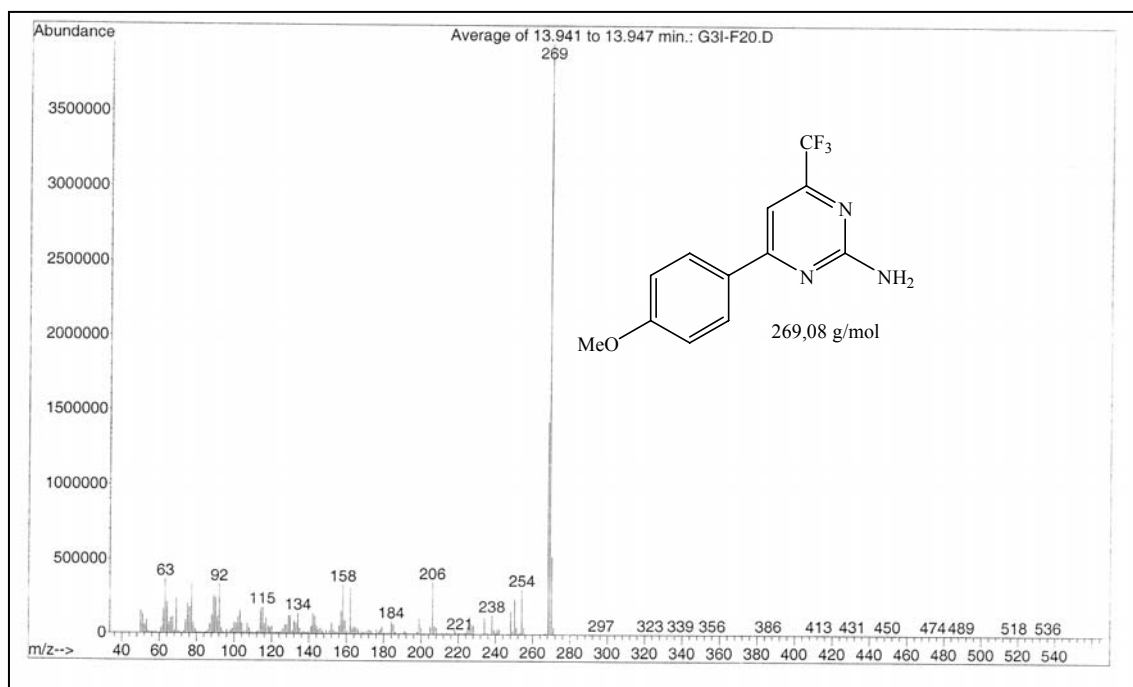
**Figura 68** – Espectro de Massas do composto 6-(4-metoxifenil)-2-acetilamino-4(3H)-pirimidinona **7g**.



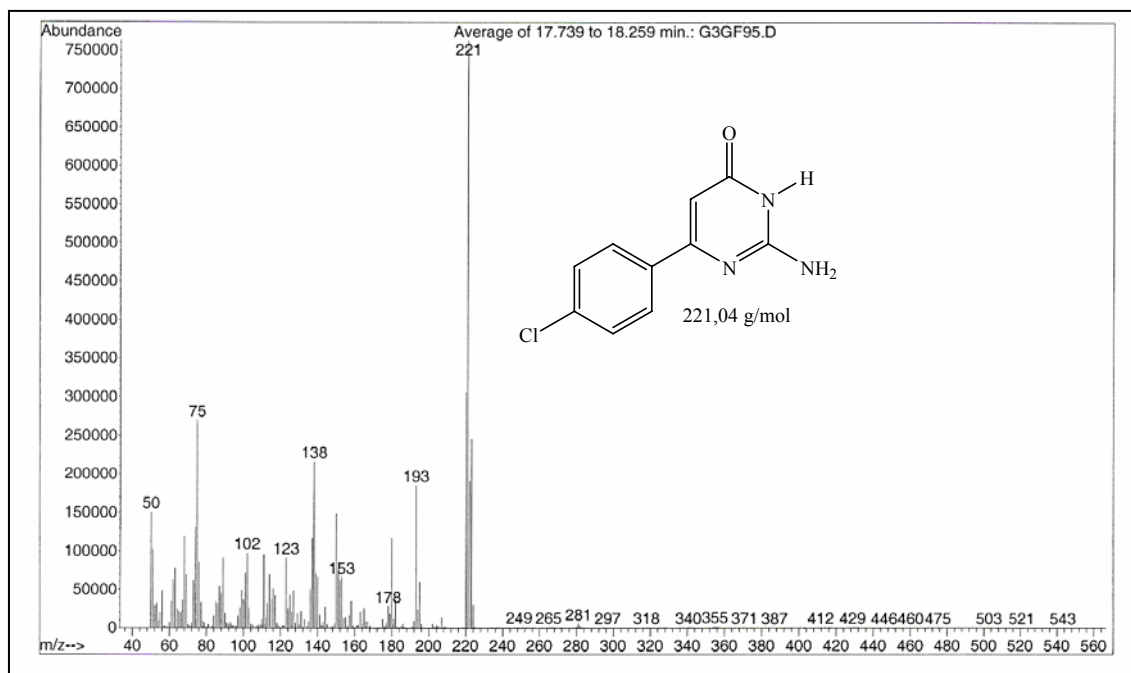
**Figura 69** – Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-metil-2-aminopirimidina **8a**.



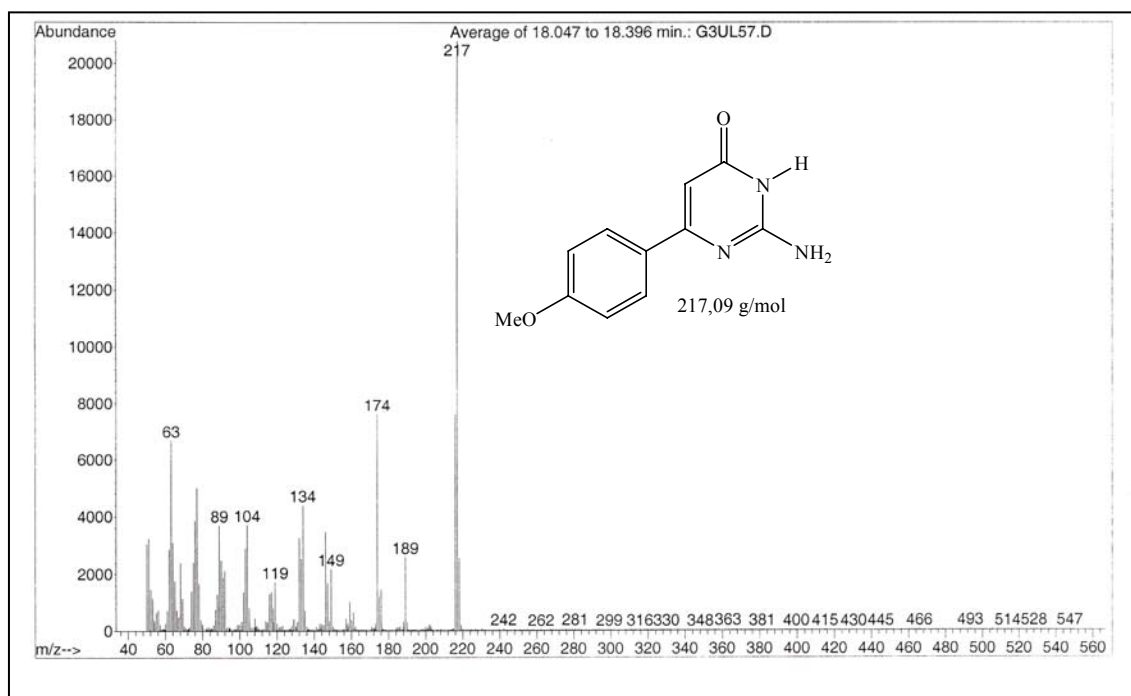
**Figura 70** – Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-(4-clorofenil)-2-aminopirimidina **8e**.



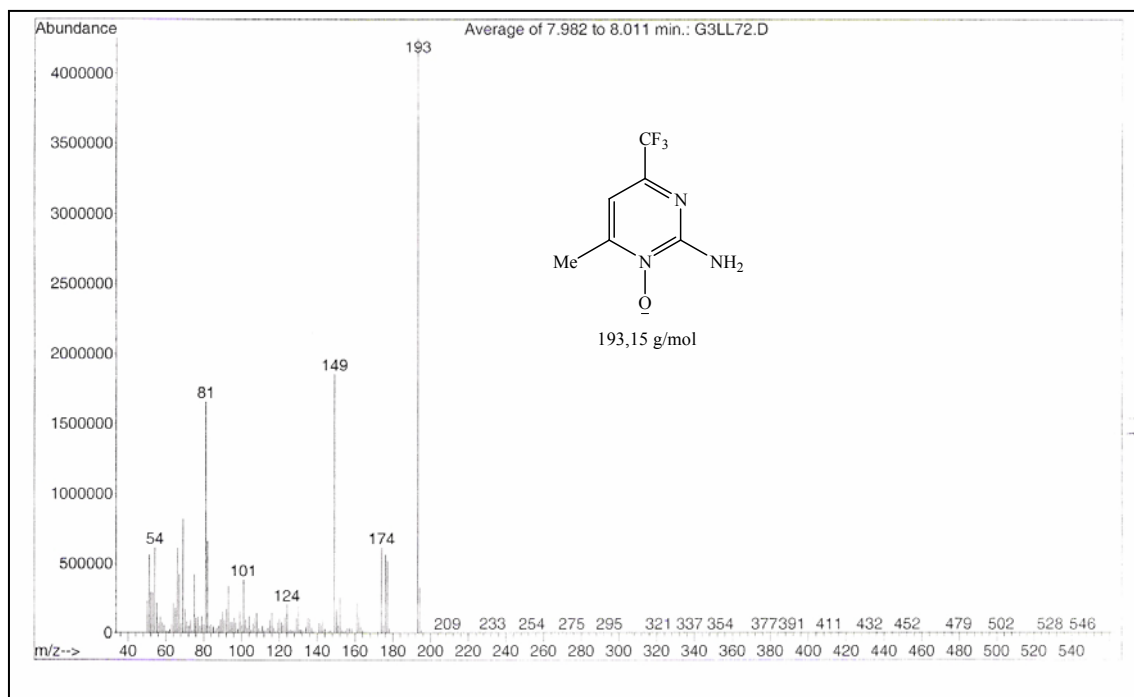
**Figura 71** – Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-(4-metoxifenil)-2-aminopirimidina **8g**.



**Figura 72** – Espectro de Massas do composto 6-(4-clorofenil)-2-aminopirimidin-4(3H)-ona **9e**.



**Figura 73** – Espectro de Massas do composto 6-(4-metoxifenil)-2-aminopirimidin-4(3H)-ona **9g**.



**Figura 74** – Espectro de Massas do composto 4-trifluorometil-6-metil-2-aminopirimidina *N*<sup>1</sup>óxido **11a**.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)