



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

**SÍNTESE DE 1,2,4-TRIAZOL-5-ILAMINO PIRIMIDINAS
TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

GUILHERME PIVOTTO BORTOLOTTO

Santa Maria-RS, Brasil

2009

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.



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

**SÍNTESE DE 1,2,4-TRIAZOL-5-ILAMINO PIRIMIDINAS
TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

GUILHERME PIVOTTO BORTOLOTTO

Santa Maria-RS, Brasil

2009

**SÍNTESE DE 1,2,4-TRIAZOL-5-ILAMINO PIRIMIDINAS
TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS**

ELABORADA POR

GUILHERME PIVOTTO BORTOLOTTO

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

2009

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

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

**SÍNTESE DE 1,2,4-TRIAZOL-5-ILAMINO PIRIMIDINAS
TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS**

**ELABORADA POR:
GUILHERME PIVOTTO BORTOLOTTO**

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

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador – UFSM

Profa. Dra. Mara E. Fortes Braibante – UFSM

Prof. Dr. Alex F. Claro Flores – UFSM

Santa Maria-RS, dezembro de 2009

Agora eu vou sonhar

Agora eu vou sonhar
Eu vou sonhar mais alto
E cada sonho meu
Há de tornar mais leve o salto

Agora eu vou sonhar
Eu vou sonhar mais livre
E vou pedir a Deus
Que o sonho não me escravize

Sem deixar de convencer
Sem me repetir
Sem deixar de comover
Agora eu vou prosseguir

Agora eu vou sonhar
Eu vou sonhar maior
E cada sonho meu
Há de criar-se ao meu redor

Agora eu vou sonhar
Eu vou sonhar a verdade
E vou pedir a Deus
Que o sonho não me despedace

(Sérgio Britto – Titãs)

*Aos meus pais que sempre me apoiaram e
incentivaram nos momentos mais difíceis.*

*Ao Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso pela orientação e
apoio prestado na execução deste trabalho,
meu reconhecimento e gratidão.*

À minha namorada Taiane pelo amor, paciência e por diversas vezes aceitar ser “trocada” pela Química.

AGRADECIMENTOS

À Deus por iluminar o meu caminho.

Aos colegas e amigos de laboratório, Jussara, Liliane, Gisele, Rosália, Susiane, Michele, Fábio, Everton, Carson e Nicolas.

À Jussara pelo apoio, compreensão, conselhos, por ajudar no desenvolvimento do projeto e desta dissertação e pelos ensinamentos.

À Liliane pela ajuda no desenvolvimento do projeto.

Ao Carson pela colaboração na realização dos pontos de fusão.

Um salve pra Flash (Rosália) e pro Xicrão (Fábio) pelos momentos de descontração (Ronaldo! Topo, por que não?).

Ao Martin Brauer pelos vários artigos vindos diretamente da Alemanha.

À Luciana Tavares pela ajuda em discussões sobre mecanismos e pelas incontáveis caronas.

Aos professores Mara Braibante e Alex Flores pela colaboração no processo de qualificação e defesa.

Ao professor Alex Flores pela ajuda na obtenção de alguns dados de RMN.

Ao professor Nilo Zanatta pela solução de dúvidas que surgiram diante de alguns espectros de RMN.

Aos professores Mara Braibante e Hugo Braibante pelos ensinamentos e exemplo de profissionalismo e educação durante a minha graduação.

Aos funcionários do Departamento de Química, Valéria Velásquez e Ademir Sartori, pela eficiência, presteza, educação e amizade.

Ao Ademir Sartori pelas várias discussões futebolísticas (especialmente sobre o Grêmio).

À Coordenação do curso de Pós-Graduação em Química e o órgão fomentador CAPES.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE TABELAS	xv
LISTA DE ABREVIATURAS	xvi
RESUMO	xvii
ABSTRACT	xviii
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	10
2.1. Síntese de 1,1,1-Triflúor-4-alcóxi-3-alquen-2-onas.....	10
2.2. Síntese de Pirimidinas	15
2.2.1. Síntese de pirimidinas a partir de síntese de 1,1,1-triflúor-4-alcóxi-3-alquen-2-onas	16
2.2.2. Síntese de pirimidinas a partir de outros 1,3-dieletrófilos	20
2.3. Síntese de 1,2,4-Triazolil Piridinas	23
2.4. Síntese de 1,2,4-Triazolilamino Pirimidinas	25
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	27
3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos	28
3.2. Síntese de Acetais	33
3.3. Síntese de 1,1,1-triflúor-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (1a-g)	34
3.4. Síntese de <i>N</i> -(Iso)Nicotinamidobiguanidas (2, 3)	35
3.5. Síntese de <i>N</i> -(3-piridil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il)guanidinas (4, 5)	36
3.6. Síntese de 4-Trifluormetil-2-[3-(3-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidinas (6a-g)	37
3.6.1. Identificação Espectroscópica dos compostos (6a-g)	39
3.6.1.1. RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H}.....	39
3.6.1.2. Espectrometria de Massas	46

3.7.	Síntese de 4-Trifluormetil-2-[3-(4-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidinas (7a-g)	48
3.7.1.	Identificação Espectroscópica dos compostos (7a-g)	50
3.7.1.1.	RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H}.....	50
3.7.1.2.	Espectrometria de Massas	57
3.8.	Mecanismo Proposto para a Obtenção de 4-Trifluormetil-2-[3-(piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidinas (6, 7)	59
3.9.	Síntese de 1,2,4-Triazolopirimido-1,3,5-triazinas (9, 10)	60
4.	MATERIAL E MÉTODOS	62
4.1.	Reagentes e Solventes Utilizados	62
4.1.1.	Reagentes e solventes empregados sem prévia purificação	62
4.1.2.	Reagentes e solventes purificados previamente	62
4.2.	Aparelhos Utilizados	63
4.2.1.	Espectroscopia de RMN	63
4.2.2.	Ponto de Fusão	63
4.2.3.	Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas (CG/MS)	64
4.2.4.	Análise Elementar	64
4.3.	Procedimentos Experimentais Sintéticos	65
4.3.1.	Síntese de acetais – Procedimento geral	65
4.3.2.	Síntese de 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (1)	65
4.3.3.	Síntese de <i>N</i> -(Iso)Nicotinamidobisguanidinas (2, 3)	66
4.3.4.	Síntese de <i>N</i> -(3-piridil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il)guanidinas (4, 5)	66
4.3.5.	Síntese de 4-trifluormetil-2-[3-(piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidinas (6, 7)	66
4.3.6.	Síntese de 7-fenil-2-piridil-6,7-diidro[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>][1,3,5]triazin-5-amina (8).....	66
5.	CONCLUSÃO	67

6.	BIBLIOGRAFIA	68
7.	ANEXO I	72
8.	ANEXO II	85

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Exemplos de compostos heterociclos nitrogenados	1
Figura 2 –	Exemplos de compostos derivados da piridina	2
Figura 3 –	Estruturas das duas classes de triazóis	3
Figura 4 –	Exemplos de compostos 1,2,4-triazólicos com atividade biológica	4
Figura 5 –	Exemplos de pirimidinas que apresentam atividade biológica	5
Figura 6 –	Exemplo de 1,2,4-triazolilamino pirimidina	6
Figura 7 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de 4-trifluormetil-6-metil-2-[3-(3-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (6b), em DMSO- <i>d</i> ₆	40
Figura 8 –	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-6-metil-2-[3-(3-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (6b), em DMSO- <i>d</i> ₆	41
Figura 9 –	Espectro de massas de 4-trifluormetil-6-metil-2-[3-(3-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (6b)	47
Figura 10 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de 4-trifluormetil-6-metil-2-[3-(4-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (7b), em DMSO- <i>d</i> ₆	51
Figura 11 –	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-6-metil-2-[3-(4-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (7b), em DMSO- <i>d</i> ₆	52
Figura 12 –	Espectro de massas de 4-trifluormetil-6-metil-2-[3-(4-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (7b)	58
Figura 13 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-2-[3-(3-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (6a), em DMSO- <i>d</i> ₆	73
Figura 14 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-6-fenil-2-[3-(3-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina(6c), em DMSO- <i>d</i> ₆	74
Figura 15 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-6-(4-fluorfenil)-2-[3-(4-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (6d), em DMSO- <i>d</i> ₆	75
Figura 16 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-6-(4-tolil)-2-[3-(3-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (6e), em DMSO- <i>d</i> ₆	76

Figura 17 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-6-(4-metoxifenil)-2-[3-(4-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (6f), em DMSO- <i>d</i> ₆	77
Figura 18 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-6-(2-furil)-2-[3-(3-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (6g), em DMSO- <i>d</i> ₆	78
Figura 19 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-2-[3-(4-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (7a), em DMSO- <i>d</i> ₆	79
Figura 20 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-6-fenil-2-[3-(3-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (7c), em DMSO- <i>d</i> ₆	80
Figura 21 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-6-(4-fluorfenil)-2-[3-(4-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (7d), em DMSO- <i>d</i> ₆	81
Figura 22 –	Espectro de RMN ¹ H (em DMSO- <i>d</i> ₆) a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} (em ácido trifluoracético e DMSO- <i>d</i> ₆) a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-6-(4-tolil)-2-[3-(4-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (7e)	82
Figura 23 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-6-(4-metoxifenil)-2-[3-(4-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (7f), em DMSO- <i>d</i> ₆	83
Figura 24 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-6-(2-furil)-2-[3-(4-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (7g), em DMSO- <i>d</i> ₆	84
Figura 25 –	Espectro de Massas de 4-trifluormetil-2-[3-(3-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (6a)	86
Figura 26 –	Espectro de Massas de 4-trifluormetil-6-fenil-2-[3-(3-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (6c)	86
Figura 27 –	Espectro de Massas de 4-trifluormetil-6-(4-fluorfenil)-2-[3-(3-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (6d)	87
Figura 28 –	Espectro de Massas de 4-trifluormetil-6-(4-tolil)-2-[3-(3-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (6e)	87
Figura 29 –	Espectro de Massas de 4-trifluormetil-6-(4-metoxifenil)-2-[3-(3-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (6f)	88
Figura 30 –	Espectro de Massas de 4-trifluormetil-6-(2-furil)-2-[3-(3-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (6g)	88

Figura 31 – Espectro de Massas de 4-trifluormetil-2-[3-(4-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (7a)	89
Figura 32 – Espectro de Massas de 4-trifluormetil-6-fenil-2-[3-(4-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (7c)	89
Figura 33 – Espectro de Massas de 4-trifluormetil-6-(4-fluorfenil)-2-[3-(4-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (7d)	90
Figura 34 – Espectro de Massas de 4-trifluormetil-6-(4-tolil)-2-[3-(4-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (7e)	90
Figura 35 – Espectro de Massas de 4-trifluormetil-6-(2-furil)-2-[3-(4-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (7g)	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Numeração e Nomenclatura dos compostos (1-8)	28
Tabela 2 – Otimização da síntese de 4-trifluormetil-6-metil-2-[3-(3-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (6b)	38
Tabela 3 – Propriedades físicas dos compostos 6a-g	39
Tabela 4 – Dados de RMN de ^1H e ^{13}C { ^1H } dos compostos 6a-g	42
Tabela 5 – Otimização da síntese de 4-trifluormetil-6-metil-2-[3-(4-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (7b)	49
Tabela 6 – Propriedades físicas dos compostos 7a-g	50
Tabela 7 – Dados de RMN de ^1H e ^{13}C { ^1H } dos compostos 7a-g	53

LISTA DE ABREVIATURAS

CG/MS	Cromatógrafo Gasoso/Espectrômetro de Massas
DAST	Dietilamino trifluoreto de enxofre
DIBAL	Hidreto de diisobutil alumínio
DMF	Dimetilformamida
DMSO- d_6	Dimeltisulfóxido Deuterado
J	Constante de acoplamento
LiHMDS	Bis lítio trimetilsilil amida
MO	Microondas
P	Potência
P. F.	Ponto de Fusão
Rend.	Rendimento
RMN ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ^{13}C { ^1H }	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
t.a.	Temperatura ambiente
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1 oxil

RESUMO

SÍNTESE DE 1,2,4-TRIAZOL-5-ILAMINO PIRIMIDINAS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS

Autor: Guilherme Pivotto Bortolotto

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Este trabalho descreve a síntese e caracterização de uma série de catorze 4-trifluormetil-2-[3-(piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidinas (**6**, **7**), a partir de reações de ciclocondensação de *N*-[3-(piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]guanidinas (**4**, **5**), precursores 1,3-dinucleofílicos do tipo (N-C-N), com 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (**1**), versáteis precursores 1,3-dieletrofílicos.

As 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (**1**), de fórmula geral $F_3C-C(O)-CH=C(R)-OR^1$ onde $R^1 = Me, Et$ e $R = H, Me, Ph, 4-FPh, 4-MePh, 4-OMePh, Furil$, foram obtidas a partir de reações de trifluoracetilação de enoléteres ou de acetais derivados de cetonas acíclicas.

As reações de 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (**1**) com *N*-[3-(piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]guanidinas (**4**, **5**) foram realizadas em etanol sob refluxo por 18 horas, levando aos produtos finais com rendimentos de 40-68%.

Os compostos sintetizados foram caracterizados por experimentos de RMN de 1H e ^{13}C , e sua pureza comprovada por Análise Elementar.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA
SANTA MARIA, DEZEMBRO DE 2009
BRASIL

ABSTRACT

SYNTHESIS OF 1,2,4-TRIAZOL-5-YLAMINO PYRIMIDINES TRIFLUOROMETHYL SUBSTITUTED

Author: Guilherme Pivotto Bortolotto

Advisor: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

This work describes the synthesis and characterization of fourteen 4-trifluoromethyl-2-[3-(pyridyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ylamino]pyrimidines (**6**, **7**), from the cyclocondensation reaction of *N*-[3-(pyridyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]guanidines (**4**, **5**), a 1,3-dinucleophile precursor of the type (N-C-N), with 1,1,1-trifluoro-4-alkoxy-3-alken-2-ones (**1**), a versatile 1,3-dielectrophile.

The 1,1,1-trifluoro-4-alkoxy-3-alken-2-ones (**1**), of the general formula $F_3C-C(O)-CH=C(R)-OR^1$ where $R^1 = Me, Et$ and $R = H, Me, Ph, 4-FPh, 4-MePh, 4-OMePh, Furyl$, were obtained from trifluoroacetylation reactions of enolethers or acetals derived of acyclic ketones.

The reactions of 1,1,1-trifluoro-4-alkoxy-3-alken-2-ones (**1**) with *N*-[3-(pyridyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]guanidines (**4**, **5**) was carried in ethanol in reflux for 18 hours, leading to end products in 40-68% yield.

The compounds were characterized by 1H and ^{13}C NMR experiments, and the purity these compounds proved by elemental analysis.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
POST-GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY
MASTER DISSERTATION IN CHEMISTRY
SANTA MARIA, DECEMBER – 2009
BRAZIL

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A utilização e a importância dos compostos heterocíclicos têm-se afirmado ao longo dos anos pela sua elevada aplicabilidade nos mais variados campos da Química. Desta forma, a pesquisa de novos métodos de síntese de heterociclos contendo nitrogênio é de grande importância para o desenvolvimento de novos compostos com possível aplicação farmacêutica ou na indústria agroquímica¹. Como exemplos de compostos que possuem anéis heterocíclicos com a presença de átomo de nitrogênio e apresentam atividade biológica, destacam-se o Viagra[®], a Penicilina, a Cimetidina[®] e o adoçante sacarina (Figura 1).

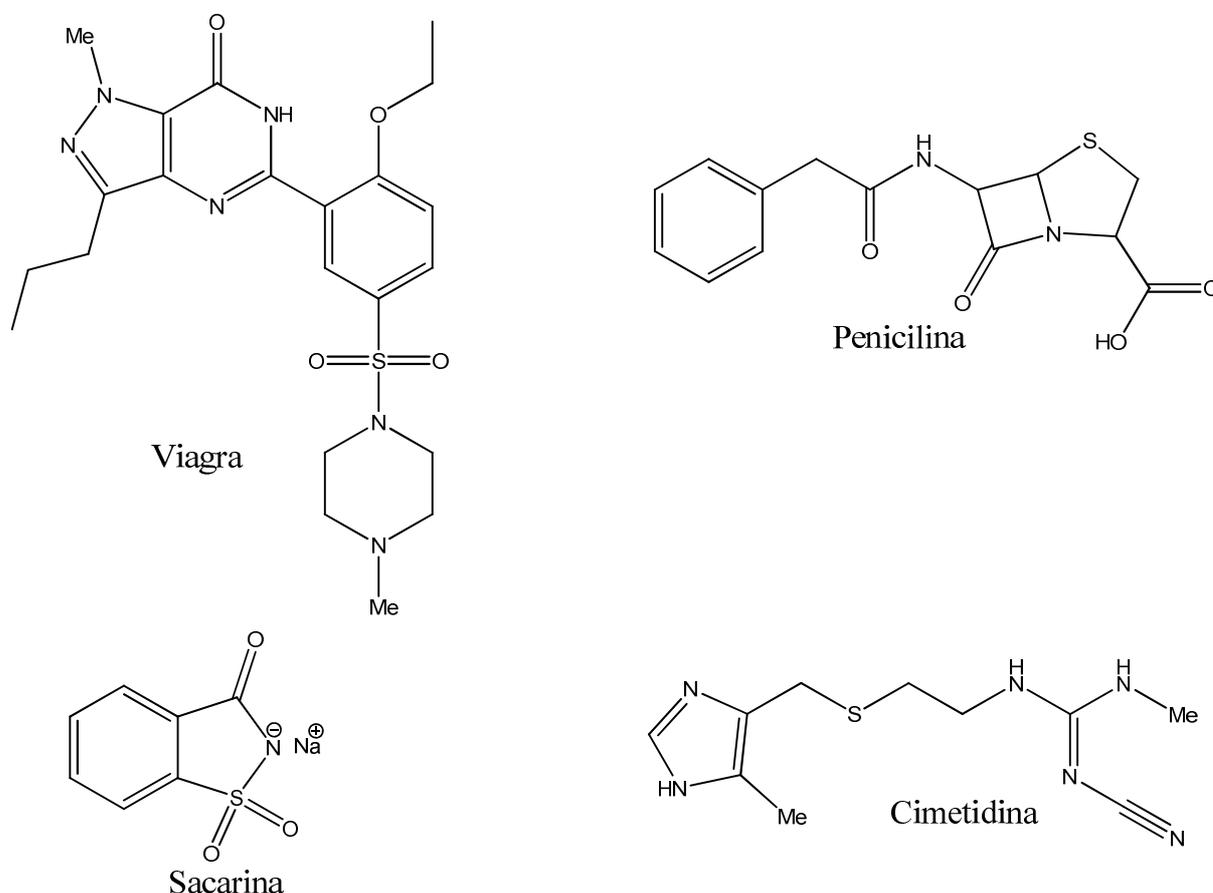


Figura 1: Exemplos de compostos heterociclos nitrogenados.

Heterociclos que apresentam como substituintes grupos halogenados têm mostrado um papel importante, tanto do ponto de vista sintético, atuando como intermediários químicos; como do ponto de vista biológico, apresentando atividade farmacológica.

Vários grupos de pesquisa, entre eles o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), têm possibilitado a

introdução de fragmentos fluorados em compostos heterocíclicos, através do emprego de precursores 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos originários de reação de haloacilação de enoléteres²⁻⁵ ou acetais⁶⁻¹¹ com anidrido trifluoracético. O grupo trifluormetil confere mudanças nas propriedades físico-químicas destes compostos, como polaridade, lipossolubilidade e polarizabilidade. Também é possível observar o efeito destes substituintes, no comportamento químico, espectroscópico¹² e na atividade farmacológica¹³ dos compostos obtidos. Além disso, o grupo trifluormetil leva a uma acentuada mudança na reatividade do anel. A alta eletronegatividade do flúor capacita ao grupo trifluormetil diminuir a densidade de elétrons e a basicidade da molécula, como também acentuar a eletrofilicidade dos grupos vizinhos. Em muitos sistemas, a substituição do grupo metil por um grupo trifluormetil resulta em um acréscimo de lipofilicidade ($\pi_{CF_3} = 1,07$ versus $\pi_{CH_3} = 0,5$). Esta lipofilicidade proporciona uma maior permeabilidade nas membranas celulares, o que pode levar a uma maior e mais fácil absorção, e transporte dessas moléculas dentro do sistema biológico e, portanto, melhorar as propriedades farmacocinéticas das drogas. Estas propriedades têm feito com que compostos organo-fluorados sejam muito utilizados na Química Medicinal¹⁴⁻¹⁶. Mais recentemente, os pesquisadores do NUQUIMHE têm obtido também compostos com CF_2 através do emprego do DAST (dietilamino trifluoreto de enxofre)¹⁷.

Dos inúmeros heterociclos conhecidos, podemos destacar as piridinas, os triazóis e as pirimidinas.

Embora a piridina não seja encontrada livremente na natureza, seus derivados são encontrados em abundância como produtos naturais (nicotinamida, vitamina B6 e nicotina). Os derivados da piridina possuem várias aplicações químicas, destacando-se principalmente os polímeros e os corantes, e também são utilizados na área farmacêutica como analgésicos, anestésicos e medicamentos psicofarmacológicos¹⁸ (Figura 2).

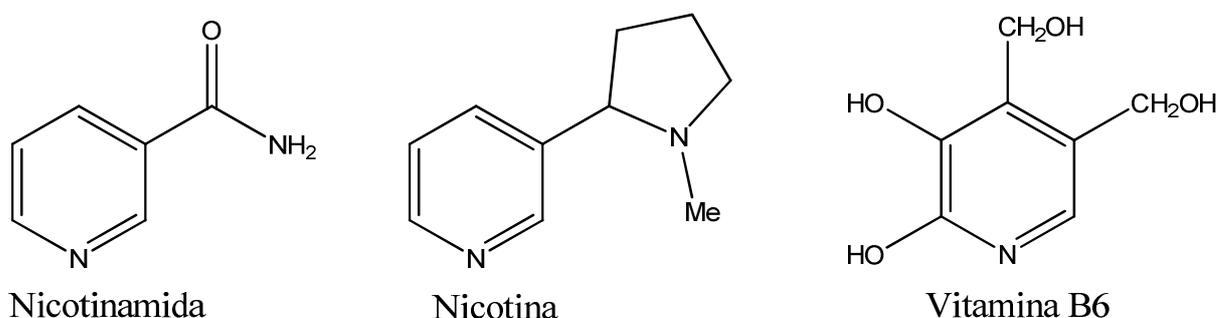


Figura 2: Exemplos de compostos derivados da piridina.

Os triazóis são anéis de cinco membros contendo três átomos de nitrogênio. Existem dois tipos de anéis triazólicos: os 1,2,3-triazóis e os 1,2,4-triazóis¹⁹ (Figura 3). Estes compostos são de origem sintética e não há indicações de que estes heterocíclicos possam ser encontrados na natureza^{20,21}.

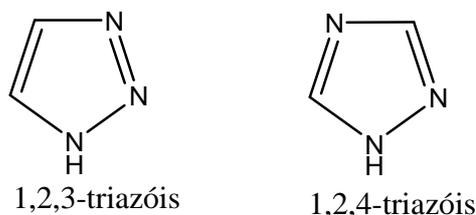


Figura 3: Estruturas das duas classes de triazóis.

A atividade dos 1,2,3-triazóis contra fungos e bactérias é geralmente bem mais modesta que a dos 1,2,4-triazóis. Contudo, alguns derivados 1,2,3-triazólicos apresentam pronunciada atividade bactericida²².

Os 1,2,4-triazóis desempenham um importante papel como antifúngicos na agricultura e no tratamento de micoses humanas. O fluconazol, o itraconazol e o voriconazol são antifúngicos utilizados contra micoses superficiais e profundas e no tratamento da candidíase²³⁻²⁵ (Figura 4). Também são utilizados no tratamento de tumores mamários.

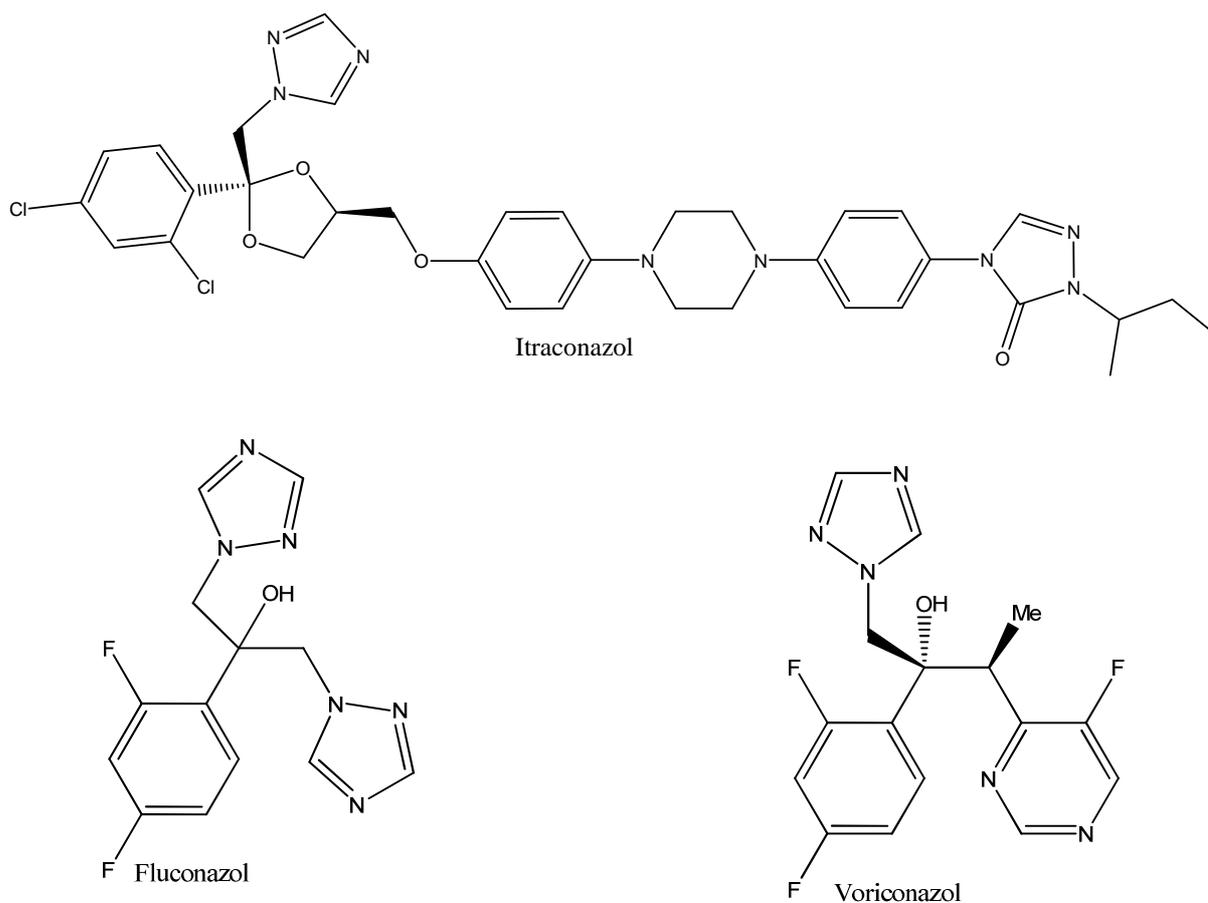


Figura 4: Exemplos de compostos 1,2,4-triazólicos com atividade biológica.

Outra classe de heterociclos, as pirimidinas e seus derivados, há anos têm sido estudada por apresentar aplicação medicinal e biológica. O sistema pirimidínico está presente em muitos produtos naturais, como uracila e timina, bases nitrogenadas constituintes do DNA e RNA^{26,27}, em substâncias utilizadas como sedativos, hipnóticos, anti-convulsivos, anestésicos^{28,29} e no tratamento do diabetes³⁰. Pirimidinas também estão sendo amplamente utilizadas na agricultura como inseticidas e fungicidas^{26-29,31}. Dentre vários exemplos, podemos citar algumas pirimidinas como a Pyrimethanil, Ferinzone e Pirimicarb³² (Figura 5).

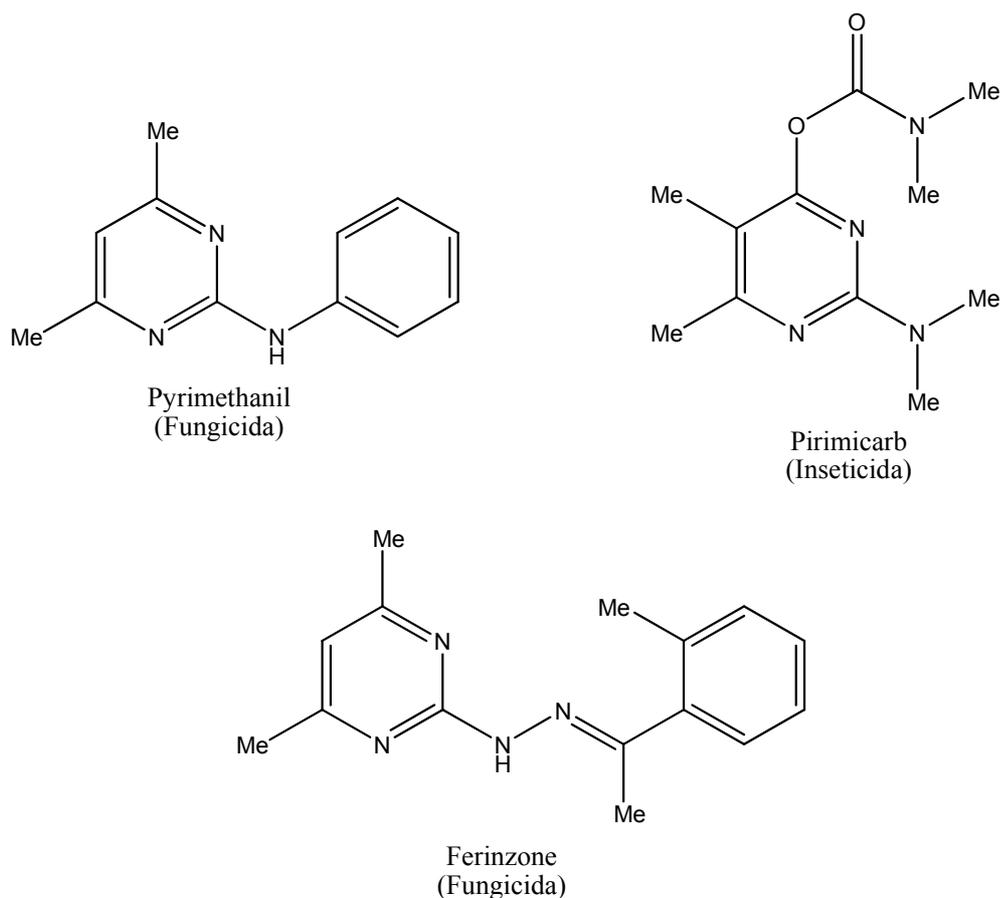


Figura 5: Exemplos de pirimidinas que apresentam atividade biológica.

Os exemplos citados acima evidenciam que modificações na estrutura da molécula pirimidínica podem alterar a atividade destes compostos ou mesmo desativá-lo, dependendo do tipo de substituinte e da posição que este ocupa no anel heterocíclico.

Também pode-se destacar as 1,2,4-triazolilamino pirimidinas. Alguns compostos que apresentam este sistema heterocíclico estão em avançado desenvolvimento clínico para o tratamento da hipercolesterolemia como, por exemplo, o BMS-644950³³ (Figura 6).

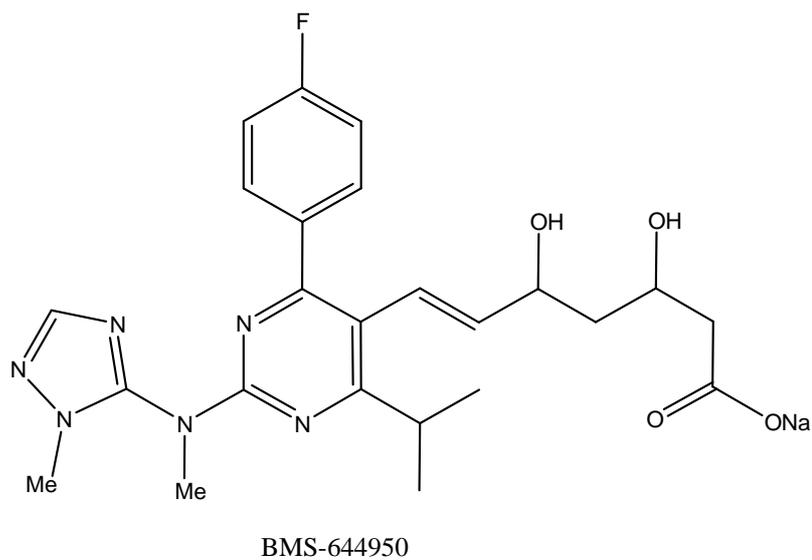
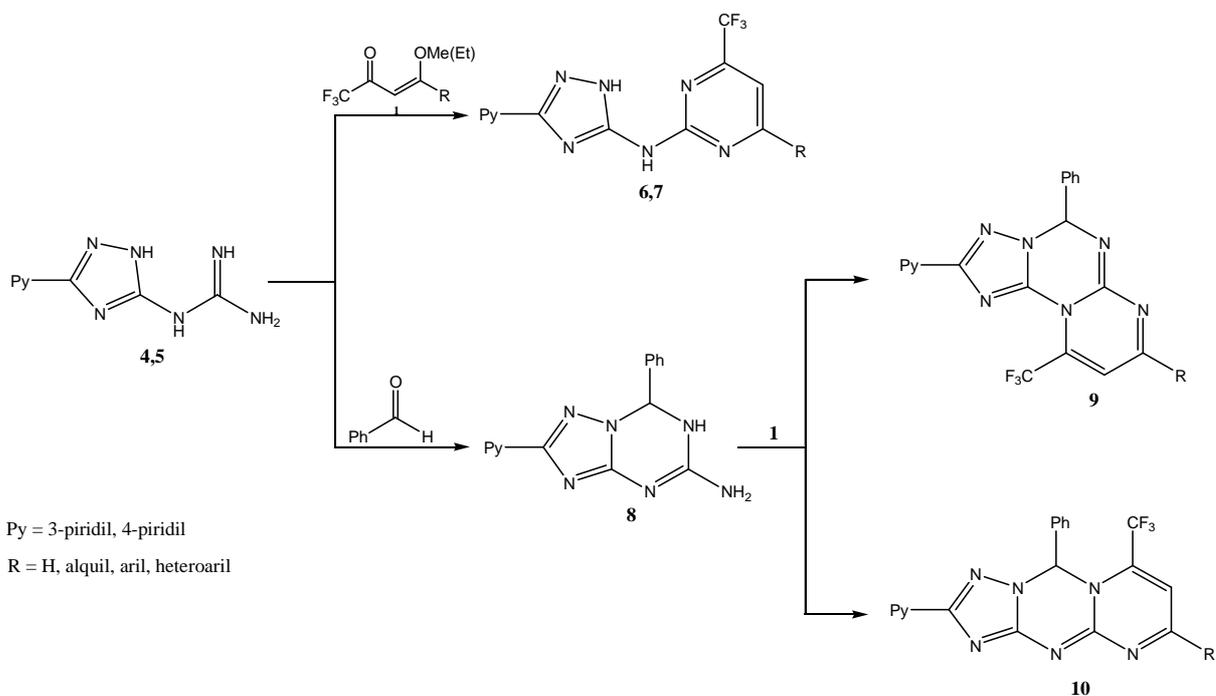


Figura 6: Exemplo de 1,2,4-triazolilamino pirimidina.

OBJETIVO

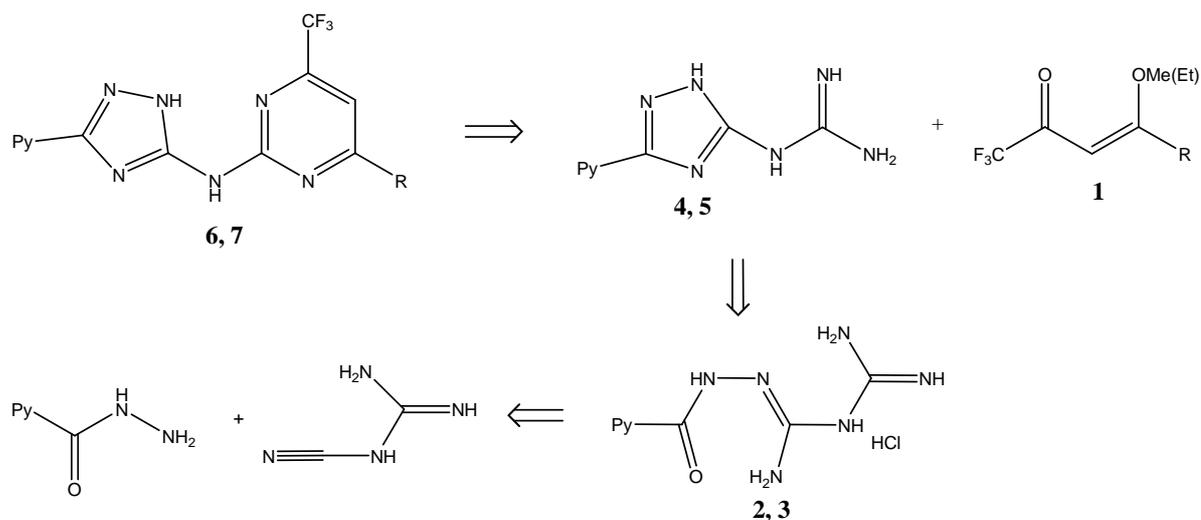
Considerando a importância de compostos estruturalmente similares encontrados na literatura e também de novas moléculas trifluormetil substituídas, tem-se como objetivo principal desta dissertação o estudo do potencial sintético de 1,2,4-triazolilamino guanidinas (**4**, **5**) em reações com 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas visando a obtenção de 1,2,4-triazolilamino pirimidinas (**6**, **7**) em passo reacional único e/ou 1,2,4-triazolopirimido-1,3,5-triazinas (**9**, **10**) cuja formação passa pelo intermediário 7-fenil-2-piridil-6,7-diidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-5-amina (**8**) (Esquema 1).

Esquema 1:



A síntese do sistema poliheterociclo 1,2,4-triazolil amino pirimidina (**6**, **7**) pode ser projetada a partir de reações de ciclocondensação entre as 1,1,1-trifluor-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (**1**) e 1,2,4-triazolilamino guanidinas (**4**, **5**), as quais podem ser obtidas pela ciclocondensação intramolecular de *N*-(Iso)Nicotinamidobiguanidas (**2**, **3**) oriundas de reações envolvendo piridilhidrazidas e cianoguanidina (Esquema 2).

Esquema 2:

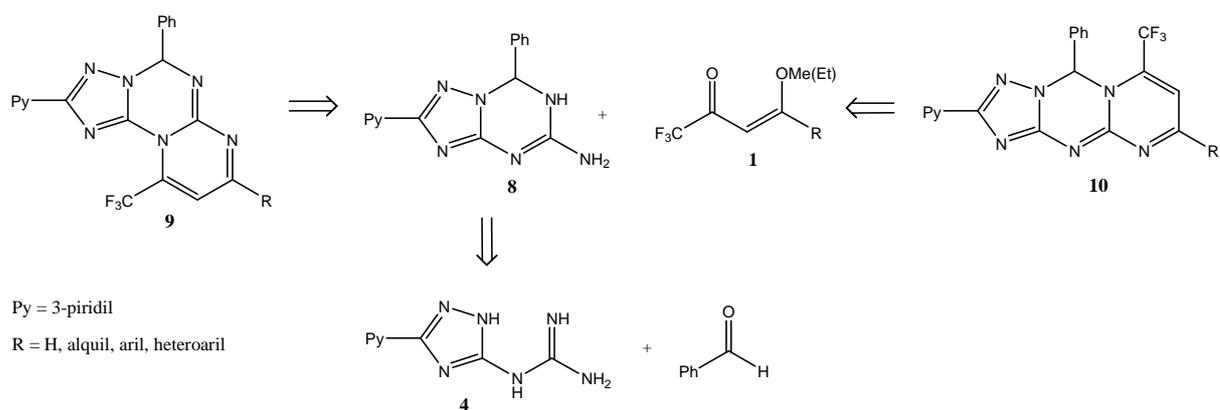


R = H, alqui, aril, heteroaril

Py	3-piridil	4-piridil
	2,4,6	3,5,7

A síntese dos sistema 1,2,4-triazolopirimido-1,3,5-triazina (**9**, **10**) pode ser planejada a partir de reações de ciclocondensação entre 1,1,1-triflúor-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (**1**) e 7-fenil-2-piridil-6,7-diidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-5-amina (**8**). Estas, por sua vez, são obtidas a partir da reação entre *N*-[3-(3-piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]guanidina (**4**) e benzaldeído (Esquema 3).

Esquema 3:

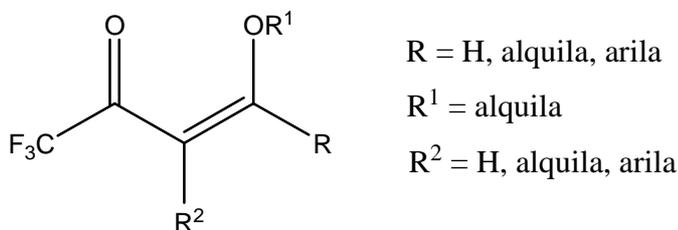


2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem o objetivo de evidenciar as referências relacionadas mais intimamente com os estudos realizados neste trabalho. Primeiramente, será discutida, resumidamente, a síntese de 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas a partir da acilação de acetais e enoléteres. A seguir, será abordada a síntese de pirimidinas. Numa etapa posterior, a síntese de 1,2,4-triazolil piridinas. Por fim, será abordada a síntese de 1,2,4-triazolilamino pirimidinas.

2.1 Síntese de 1,1,1-Trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas

Nas últimas quatro décadas, vários trabalhos têm sido publicados referentes à síntese 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas. Este sistema, análogo aos dos compostos 1,3-dicarbonílicos, apresenta uma reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos: carbono carbonílico e carbono- β . Esta diferença de reatividade tem conduzido, muitas vezes, a reações regiosseletivas ou regioespecíficas de ciclocondensação com diferentes dinucleófilos.



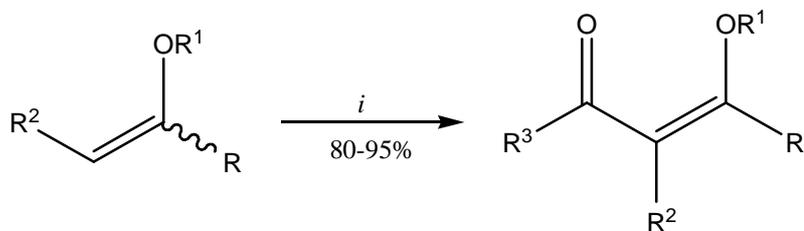
A síntese de 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas foi publicada inicialmente por Effenberger e col.^{3,4} e, a seguir, por Hojo e col.^{5,6}.

A partir da década de 80, o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria e outros grupos 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-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas com alto grau de pureza, em quantidades molares.

Assim, foram obtidas 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas com altos rendimentos, reagindo uma série de enoléteres com anidrido trifluoracético, cloreto de tricloroacetila ou cloreto de dicloroacetila. As reações de enoléteres com o cloreto de tricloroacetila ou de

dicloroacetila foram realizadas usando diclorometano como solvente; e nas reações de enoléteres com anidrido trifluoracético foi usado éter etílico como solvente⁴ (Esquema 4).

Esquema 4:

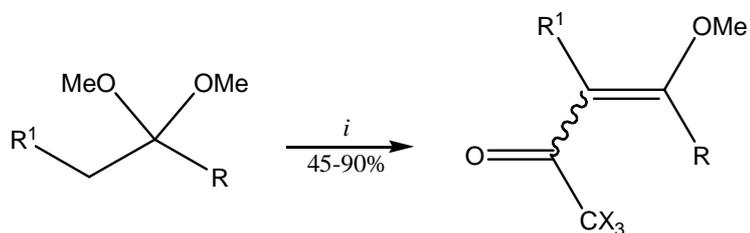


$i = R^3COZ$, Piridina, -10-25 °C, 16 h

R^3	Z	R^1	R^2	R
$CHCl_2$	Cl	Et	H	H
CCl_3	Cl	Me	H	Me
CF_3	CF_3CO_2	Et	Me	H
			$-(CH_2)_2-$	H
			$-(CH_2)_3-$	H
			$-(CH_2)_2-$	Me

A metodologia desenvolvida por Hojo e col.^{6,7} foi ampliada e sistematizada pelo NUQUIMHE a partir da acilação direta de acetais derivados de acetofenonas⁸, propiofenonas *p*-substituídas³⁴ e alquilcetonas^{8,35} com rendimentos de moderados a bons (Esquema 5).

Esquema 5:



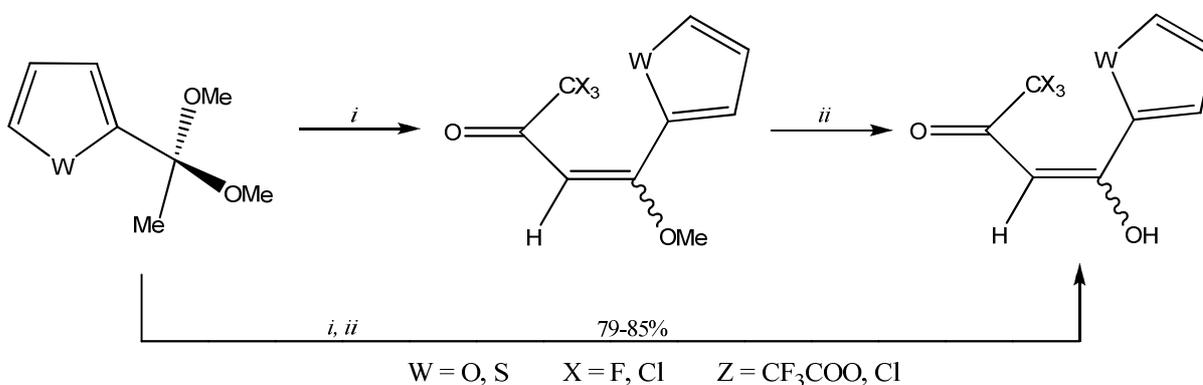
$i = \text{CX}_3\text{COZ}$, Piridina, CHCl_3 , 0-70 °C, 5-24 h

X	Z
Cl	Cl
F	CF_3CO_2

R	R ¹
Et	H
Pr	H
<i>i</i> -Pr	H
<i>i</i> -Bu	H
<i>i</i> -Bu	H
$-(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	H
Ph	H, Me
4-MePh	H, Me
4-MeOPh	H, Me
4-FPh	H, Me
4-ClPh	H, Me
4-BrPh	H, Me
4-NO ₂ Ph	H, Me

Acilações regioespecíficas de acetais derivados de heteroaril cetonas (Esquema 6) foram realizadas para obtenção de 1,1,1-trifluor-4-heteroaril-4-metóxi-3-buten-2-onas, derivadas do tiofeno e furano³⁶.

Esquema 6:

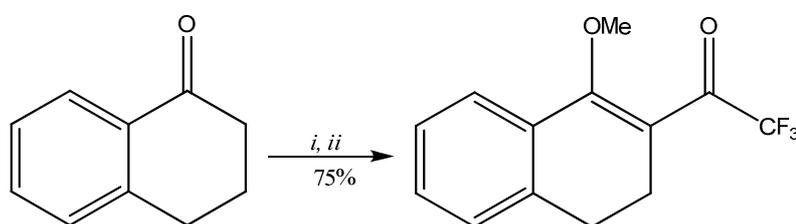


$i = \text{CX}_3\text{COZ}$, Piridina, CHCl_3 , -10-30 °C, 12 h

$ii = \text{H}_2\text{SO}_4$ 1M, 50 °C, 5 h

Bonacorso e col.³⁷ em 2005, obtiveram o 1-metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidro-naftaleno, através da acilação da α -tetralona, sem isolar o acetal, com rendimento de 75 % (Esquema 7). Neste mesmo ano, mais dois trabalhos do grupo envolvendo acilação de novos acetais foram publicados, onde um demonstra a acilação de uma série de cicloalcanonas (Esquema 8) e outro a acilação de 4-acetilbifenil e 1-acetilnaftaleno (Esquema 9), com anidrido trifluoracético³⁸.

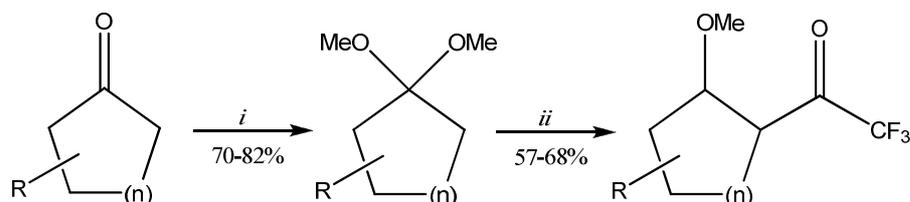
Esquema 7:



$i = (\text{CH}_3\text{O})_3\text{CH}, \text{MeOH}, \text{TsOH}, 60\text{ }^\circ\text{C}, 24\text{ h}$

$ii = (\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}, \text{Piridina}, \text{CHCl}_3, 0\text{-}50\text{ }^\circ\text{C}, 48\text{ h}$

Esquema 8:

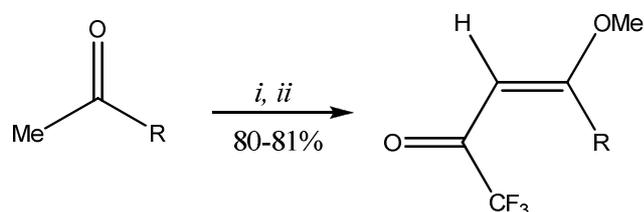


$i = (\text{CH}_3\text{O})\text{CH}, \text{MeOH}, \text{Cat. TsOH}, \text{t. a.}, 24\text{ h}$

$ii = (\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}, \text{Piridina}, \text{CHCl}_3, 0\text{-}45\text{ }^\circ\text{C}, 16\text{ h}$

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

Esquema 9:



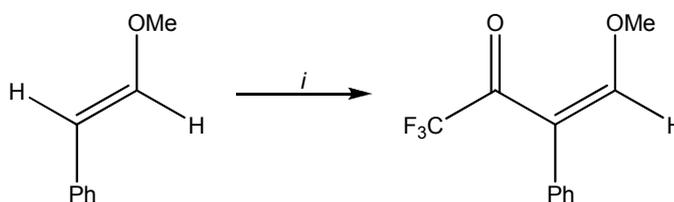
i: $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{CH}$, MeOH, Cat. TsOH, t. a., 24 h

ii = $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, Piridina, CHCl_3 , 0-45 °C, 16 h

R = 1-Naftil, 4,4-Bifenil

Em 2006, na tese de Wentz³⁹, foi sintetizada a 1,1,1-trifluór-4-metóxi-3-fenil-3-buten-2-ona a partir da reação entre 1-metóxi-estireno com anidrido trifluoracético (Esquema 10).

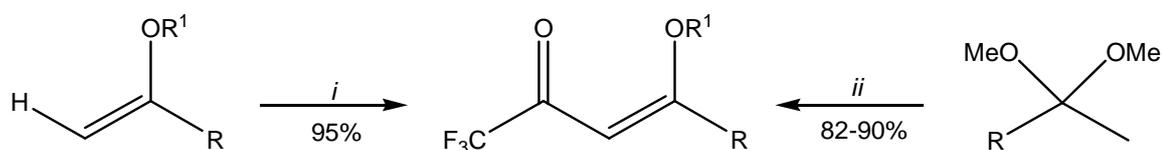
Esquema 10:



i = $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, piridina, CHCl_3 , 0-25 °C, 24 h

Em 2007, na tese de Beck⁴⁰, foi sintetizada uma série de 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas através de utilização de energia de microondas. Este método se mostrou mais vantajoso que o método convencional pois permite uma economia no tempo reacional e uma menor geração de resíduos (Esquema 11).

Esquema 11:



i = (CF₃CO)₂O, piridina, 5 min, MO, P = 45 W

ii = (CF₃CO)₂O, piridina e acetal, 15 min; 5 min. MO, P = 45 W

R¹ = Me, Et

R = H, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *t*-Bu, Ph, 4-NO₂Ph, 4-ClPh

Para uma revisão detalhada sobre metodologias de síntese e reatividade das 1,1,1-trifluoro-4-alcóxi-3-alquen-2-onas consultar também as revisões publicadas por Martins e col.⁴¹ e por Balenkova e col.⁴².

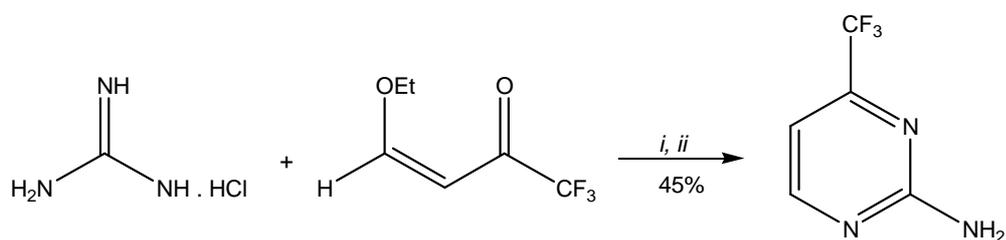
2.2 Síntese de Pirimidinas

O método mais comum e versátil para a preparação do sistema pirimidínico envolve reações de ciclização de blocos de átomos [3 + 3]. Este método utiliza precursores 1,3-dieletrofílicos (C-C-C), provenientes de cetonas α - β -insaturadas e compostos β -dicarbonílicos, entre outros, e precursores 1,3-dinucleofílicos (N-C-N), provenientes da guanidina ou derivados. As reações são geralmente efetuadas em condições alcalinas ou neutras, com solventes alcoólicos⁴³.

2.2.1 Síntese de pirimidinas a partir de 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas

A síntese de heterociclos fluorados desperta interesse devido à grande atividade biológica demonstrada por estes compostos. Em 1992, Gerus e col.⁴⁴ sintetizaram 4-trifluormetil-2-aminopirimidinas com rendimentos moderados, a partir da reação de 1,1,1-trifluór-4-etóxi-3-buten-2-ona com guanidina cloridrato em condições básicas (Esquema 12).

Esquema 12:

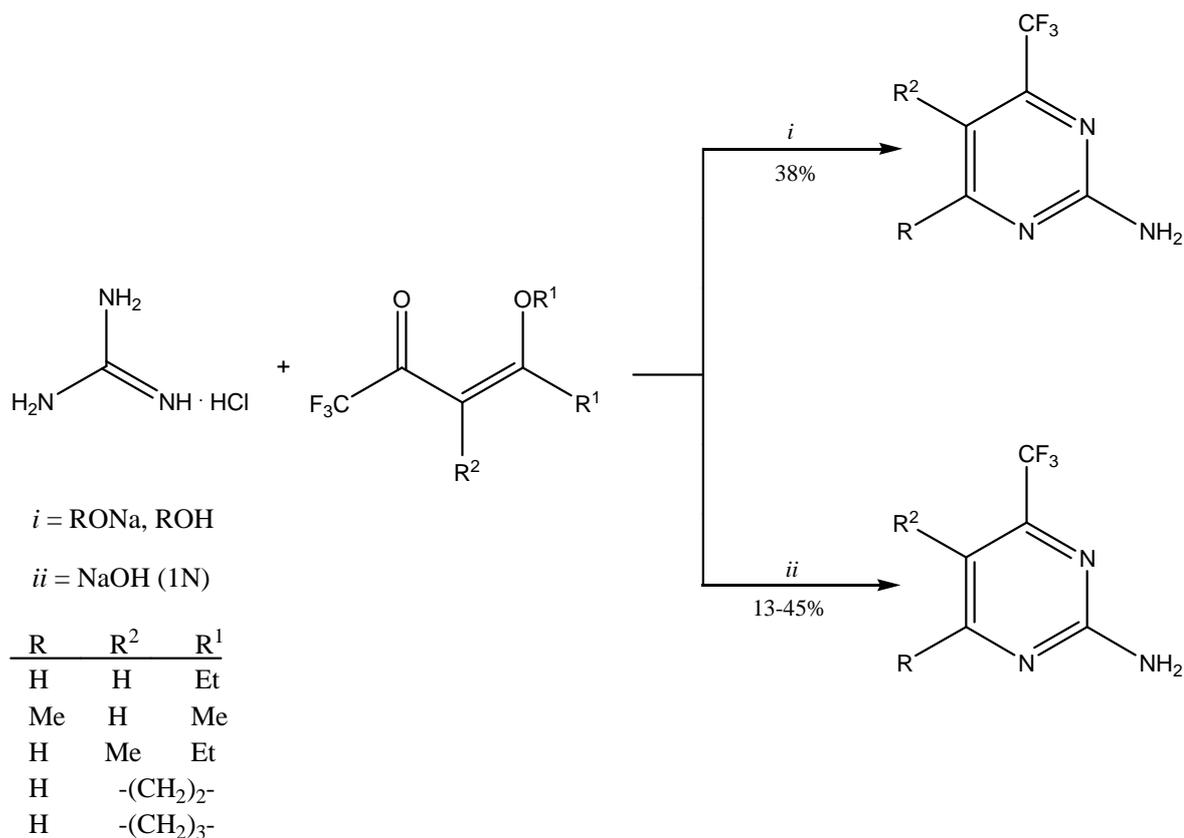


i = EtOH, Na, 3h, 25 °C

ii = EtOH, 2h, 60 °C

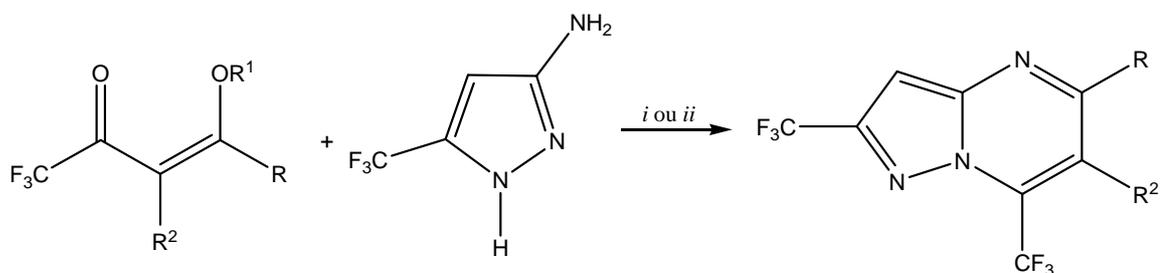
Em 1997, Zanatta e col.⁴⁵ obtiveram 4-trifluormetil-2-aminopirimidinas a partir da reação de ciclocondensação entre 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas e guanidina cloridrato em meio básico, com rendimentos de 13-45% (Esquema 13).

Esquema 13:



Em 2006, Martins e col.⁴⁶ descreveram a síntese de 2-trifluormetil-7-trifluormetilado pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas a partir da reação entre 5-trifluormetil-3-aminopirazol com 1,1,1-trifluor-4-alcóxi-3-alquen-2-onas utilizando irradiação de microondas e o método convencional (Esquema 14).

Esquema 14:



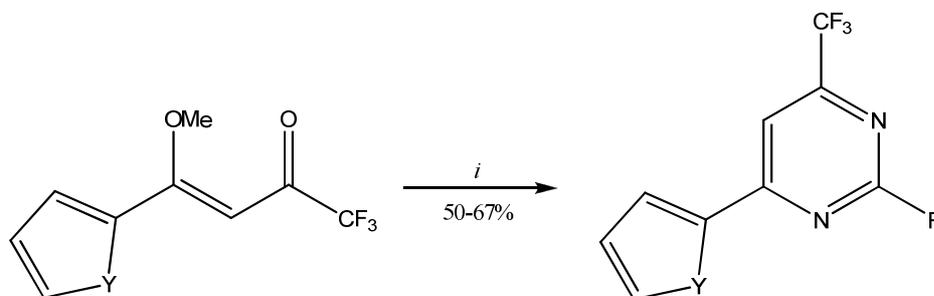
$i = \text{microondas, tolueno, 6 min, 82-95\%}$

$ii = \text{CH}_3\text{CN, 67 }^\circ\text{C, 24 h, 61-72\%}$

$\text{R}^1 = \text{Me, Et}$ $\text{R} = \text{H, Me, } n\text{-Pr, } t\text{-Bu, 4-MePh}$ $\text{R}^2 = \text{H, Me}$

Em 2007, Flores e col.⁴⁷, demonstraram a síntese, em rendimentos razoáveis, de 6-(2-heteroaryl)-4-trifluormetilpirimidinas a partir da condensação de 1,1,1-trifluor-4-(2-heteroaryl)-4-metóxi-3-buten-2-onas com uréia e amidinas (Esquema 15).

Esquema 15:



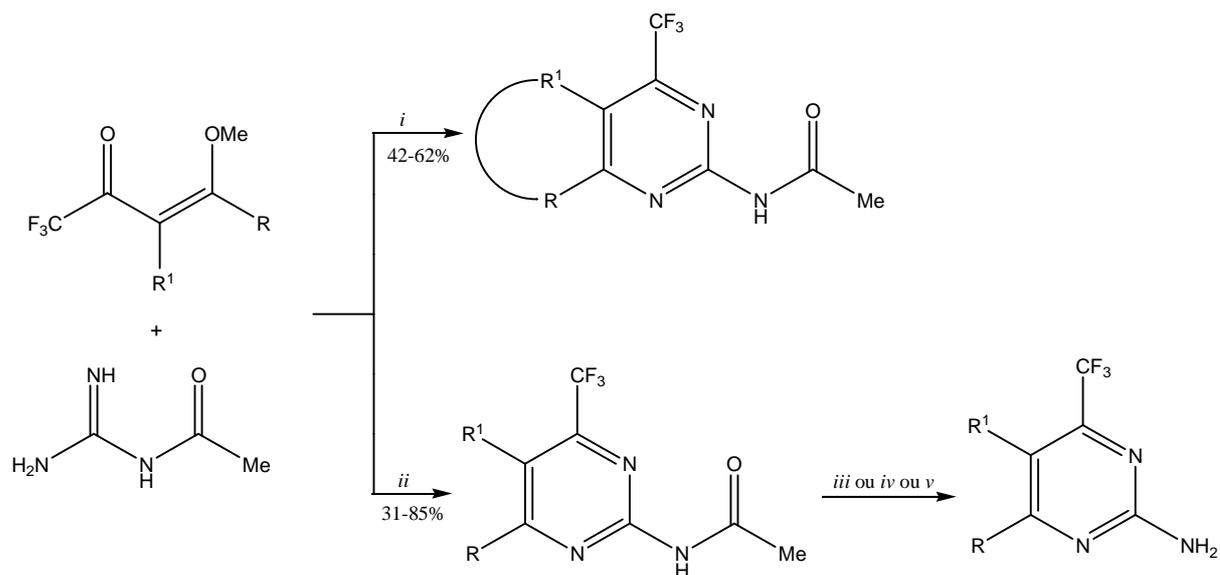
$i = \text{NH}_2\text{C}(\text{R})\text{NH}\cdot\text{HX}$, NaOH 1M, MeOH, t. a.- 50 °C, 1 h

X = Cl, HSO₄ Y = O, S

R = Me, Ph, NH₂, SMe, 

No ano de 2008, Bonacorso e col.⁴⁸ obtiveram uma série de 4-trifluormetil-2-acetilpirimidinas a partir da reação de 1,1,1-trifluor-4-alcóxi-3-alquen-2-onas frente a 1-acetilguanidina. Quatro produtos desta série (R = Me, Ph, 4-ClPh, 4-OMePh), numa segunda etapa, sofreram hidrólise por três métodos originando as 2-aminopirimidinas correspondentes (Esquema 16).

Esquema 16:



R	Me	Ph	4-MePh	4-FPh	4-ClPh	4-BrPh	4-OMePh	4-NO ₂ Ph
R ¹	H	H	H	H	H	H	H	H

R	4-ClPh	4-OMePh	4-Bifenil	1-Naftil	2-Tienil	2-Furil	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₅ -
R ¹	Me	Me	H	H	H	H		

i = BF₃·OEt₂, *i*-PrOH, 80-85 °C, 20 h

ii = CH₃CN, 80-85 °C, 24 h

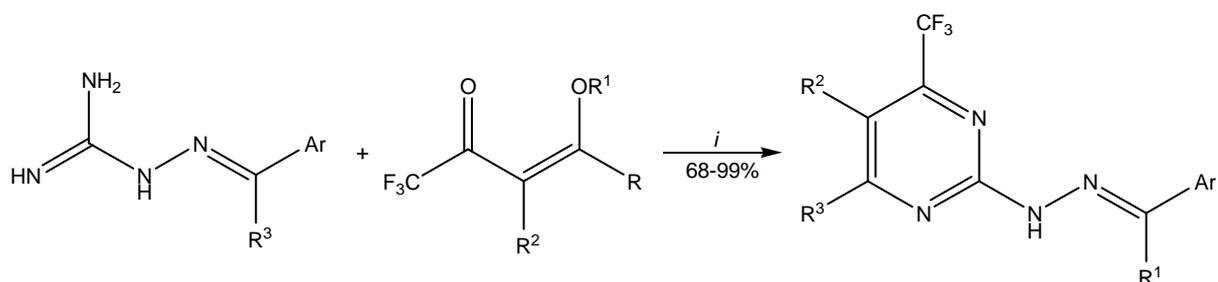
iii = Fe(NO₃)₃·9H₂O, MeOH, 40 °C, 24 h (58-90%)

iv = NaOH 1M, EtOH, refluxo, 20 h (70-85%)

v = HCl conc., EtOH, refluxo, 20 h (66-80%)

Em 2008, Zanatta e col.⁴⁹ sintetizaram 2-(*N'*-benzilidenhidrazino)-4-trifluorometil-pirimidinas a partir da reação de ciclocondensação entre *N*-guanidinobenziliminas com 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (Esquema 17).

Esquema 17:



$i = \text{EtOH}$, 1-24 h

Ar = Ph, 2-MePh, 2-OHPh, 2-OMePh, 4-MePh, 4-ClPh, 4-OMePh, 4-NO₂Ph

R = H, Me R¹ = Me, Et R² = H, Me R³ = H, Me

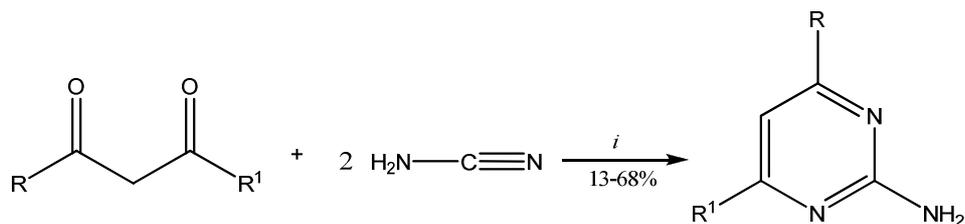
2.2.2 Síntese de aminopirimidinas a partir de outros 1,3-dieletrófilos

As pirimidinas e seus derivados, há anos têm sido estudadas por apresentarem aplicação medicinal e biológica.

Brown⁴³ 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, β-dialdeídos ou seus equivalentes como β-cetoaldeídos, β-cetoésteres, éster malônico, β-aldeído-nitrila, β-cetonitrila e muitas outras combinações destes grupos com guanidina e derivados.

Em 1984, Miller e col.⁵⁰ obtiveram 2-aminopirimidinas trifluormetil substituídas a partir da ciclização de 1,1,1-trifluorpentano-2,4-diona com cianoamida. A reação foi realizada em metanol, 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 (17%), com recristalização de até 7 dias (Esquema 18).

Esquema 18:



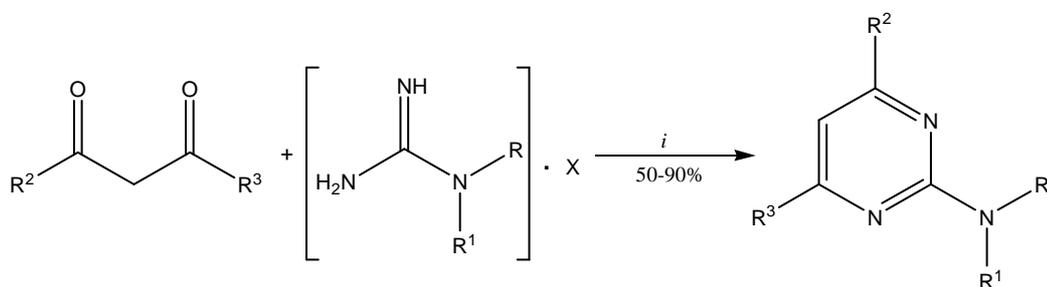
$i = \text{MeOH}$, t.a., 4 dias

$\text{R} = \text{Me}, \text{CF}_3$

$\text{R}^1 = \text{Me}, i\text{-Pr}, \text{Ph}$

Kucerovy e col.⁵¹, 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 19).

Esquema 19:

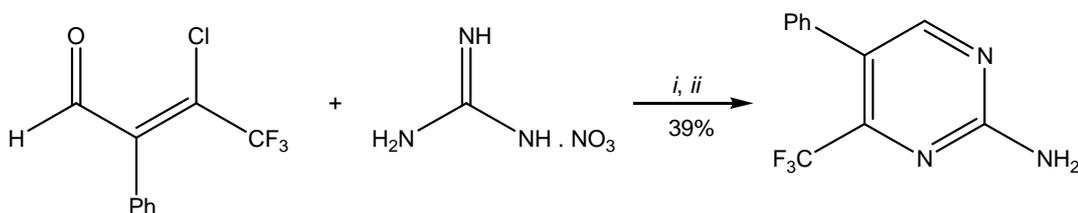


$i = \text{Na}$, IPA, 8 h, refluxo

$\text{X} = \text{HCl}, \text{H}_2\text{SO}_4$ $\text{R}, \text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}$ $\text{R}^3 = \text{Me}, i\text{-Pr}, \text{CF}_3$

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}, \text{CF}_3, 4\text{-FPh}, i\text{-Pr}, 2\text{-tienil}$

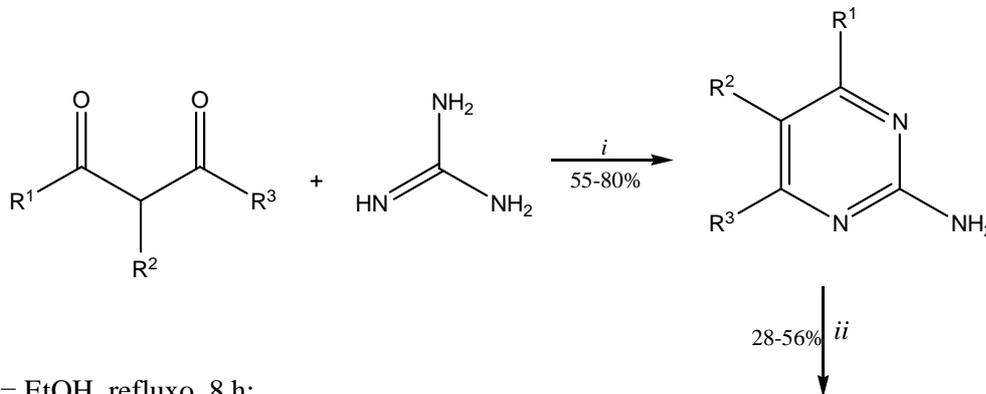
Greif e col.⁵², em 1999, publicaram a reação de β -cloro- β -trifluormetilvinilaldeído com nitrato de guanidina em etóxido de sódio, etanol e refluxo, obtendo 4-trifluormetil-5-fenil-2-aminopirimidina com rendimento de 39% (Esquema 20).

Esquema 20:

i = Na, EtOH, 20 min, refluxo

ii = 3 h, t.a; refluxo

Em 2007, Rawal e col.⁵³ publicaram a síntese de 2-(2,6-dihalo-fenil)-3-pirimidinil-1,3-tiazolidin-4-onas, compostos que apresentaram alta atividade contra HIV-1, inibindo a replicação do vírus. Para a formação destes compostos, foi preciso, numa primeira etapa, sintetizar 2-aminopiridinas a partir da reação entre a guanidina e diferentes 1,3-dicarbonílicos (Esquema 21).

Esquema 21:

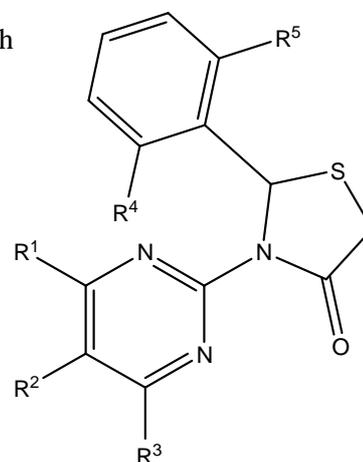
i = EtOH, refluxo, 8 h;

ii = 2,6-dihalo-substituído benzaldeído (1,5 equiv),

ácido mercaptoacético (2 equiv), tolueno, 120 °C, 24 h

R^1 = Me, Ph; R^2 = H, Me;

R^3 = Me, Ph, CF_3 ; R^4 = F, Cl; R^5 = F, Cl

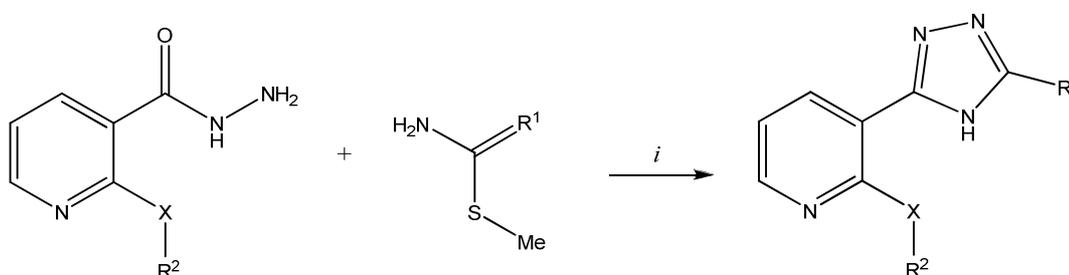


2.3 Síntese de 1,2,4-Triazolil Piridinas

A importância da síntese de 1,2,4-triazolil piridinas deve-se ao fato que alguns compostos que apresentam esta estrutura apresentam atividade contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas⁵⁴, contra células cancerosas⁵⁵ e também são encontrados como inseticidas⁵⁶.

Ouyang e col.⁵⁵, em 2005, sintetizaram 1,2,4-triazolil piridinas que apresentaram atividade contra células cancerosas (Esquema 22).

Esquema 22:



i = piridina, tubo selado, 140 °C, 4 h

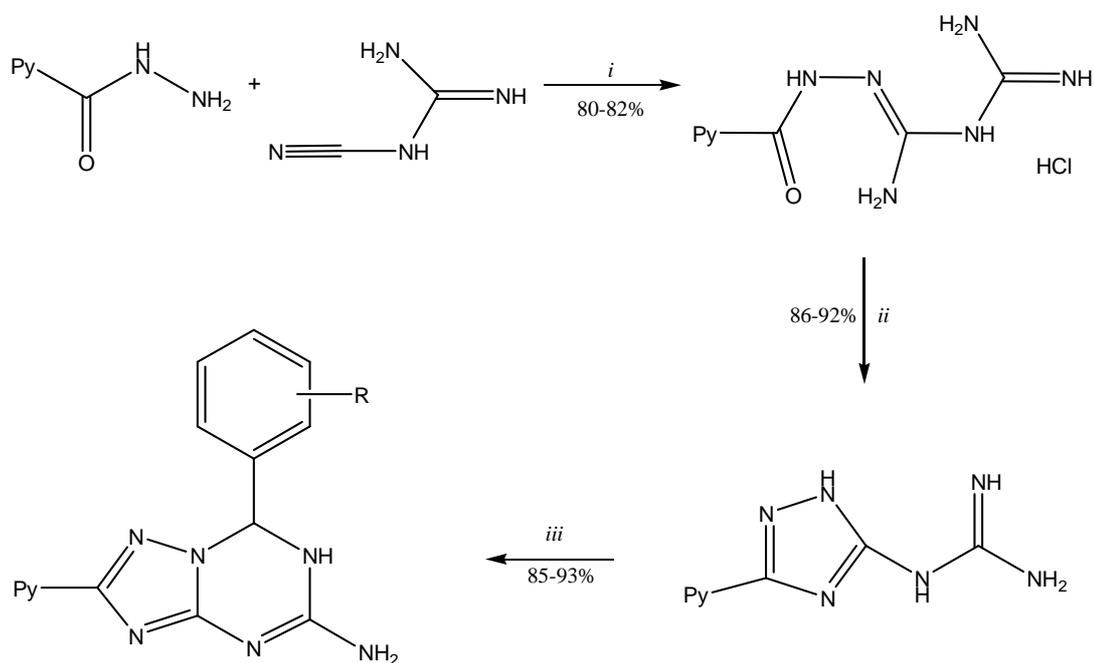
X = NH, O

R¹ = 3-metoxifenilamino, 4-metoxifenilamino, fenilamino, 3-metoxifenil, 4-cianofenilamino

R² = 3,5-dimetoxifenil, Ph, 3,5-difluorfenil

Em 2008, Dolzhenko e col.⁵⁷ sintetizaram uma série de 7-aryl-2-piridil-6,7-diidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-5-aminas preparadas através de três etapas tendo como reagente de partida (iso)nicotinoil hidrazidas e cianoguanidina. Os produtos obtidos tiveram sua atividade biológica testada contra câncer de mama, cólon e pulmão. A primeira etapa é a reação da cianoguanidina com as (iso)nicotinoil hidrazidas na presença de ácido clorídrico originando as *N*-(iso)nicotinamidobiguanidas. As biguanidas são ciclizadas em meio alcalino resultando nas (1,2,4-triazol-5-il)guanidinas. Estas, por sua vez, reagiram com benzaldeídos originando as 7-aryl-2-piridil-6,7-diidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-5-aminas (Esquema 23).

Esquema 23:



i = HCl, EtOH, refluxo, 8 h

ii = NaOH(aq)10%, 80 °C, 4-6 h

iii = RCHO, piperidina, EtOH, refluxo, 5-18 h

Py = 3-piridil, 4-piridil

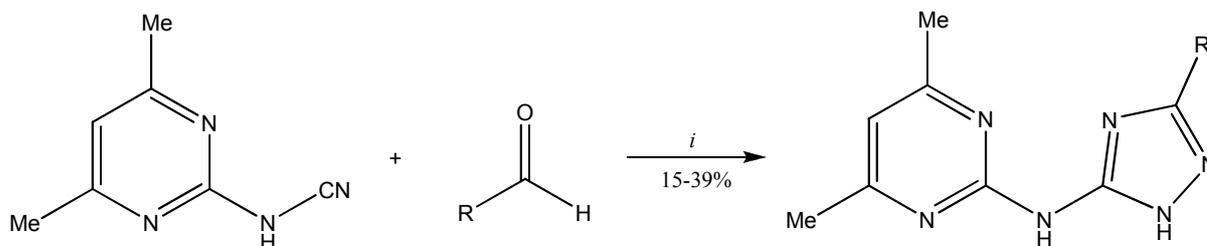
R = 2-FPh, 3-FPh, 4-FPh, 2-CF₃Ph, 3-CF₃Ph, 4-CF₃Ph

2.4 Síntese de 1,2,4-Triazolilamino Pirimidinas

A importância da síntese de 1,2,4-triazolilamino pirimidinas deve-se ao fato que alguns compostos que apresentam esta estrutura apresentam atividade contra hipercolesterolemia³³, osteoporose e Mal de Alzheimer⁵⁸.

Em 1983, Thornber e col.⁵⁹ sintetizaram 1,2,4-triazolilamino pirimidinas a partir da reação de 2-cianamido-4,6-dimetilpirimidina com aldeídos e hidrazina. As reações foram realizadas na presença de metanol aquoso à temperatura ambiente com duração de até 4 dias e tiveram um rendimento muito baixo (Esquema 24).

Esquema 24:

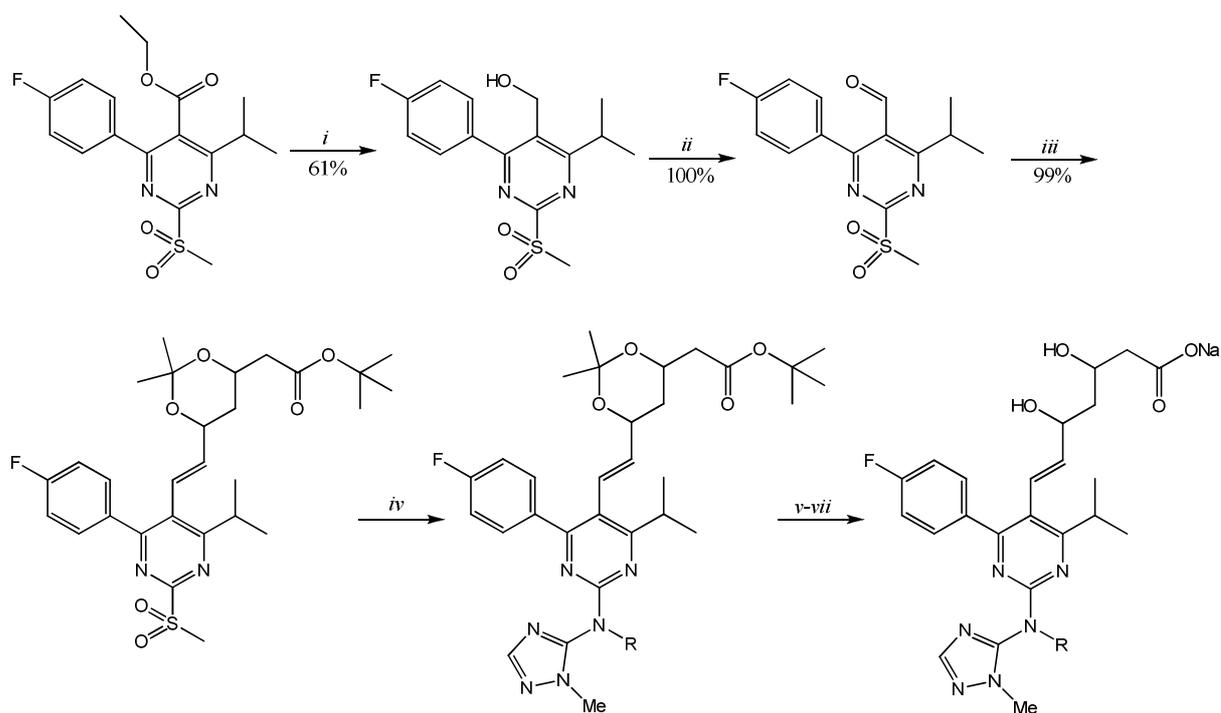


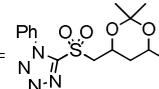
$i = \text{MeOH}_{(aq)}, \text{NH}_2\text{NH}_2, \text{ t.a.}, 2\text{-}4 \text{ dias}$

$\text{R} = \text{H}, \text{Me}$

Ahmad e col.³³, em 2008, sintetizaram, 1,2,4-triazolilamino pirimidinas que demonstraram atividade contra hipercolesterolemia (quantidades de colesterol acima do normal no sangue). Esta síntese é realizada em várias etapas reacionais (Esquema 25).

Esquema 25:



i = DIBAL, CH_2Cl_2 ; ii = TEMPO, EtOAc; iii = , LiHMDS, THF;

iv = 1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina, $\text{LiN}(\text{TMS})_2$, THF ou DMF; v = $\text{LiN}(\text{TMS})_2/\text{MeI}$ ou MeSO_2/THF ou DMF; w = HCl, THF;

vii = NaOH/THF - MeOH;

R = H, Me, MeSO_2

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesse capítulo serão apresentadas a numeração e a nomenclatura somente dos compostos sintetizados e isolados, bem como a discussão da otimização das condições reacionais.

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

Primeiramente, será descrita a síntese de uma série de 1,1,1-triflúor-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (**1a-g**) a partir da reação de acilação de enoléteres e acetais, conforme metodologia desenvolvida por Hojo e col.^{6,7} e sistematizada por Martins e col.⁸.

A seguir, será demonstrada a síntese de *N*-nicotinamidobiguanida (**2**) a partir da reação entre nicotinoil hidrazida frente à cianoguanidina desenvolvida por Logemann e col.⁶⁰ e a síntese de *N*-isonicotinamidobiguanida (**3**) através da reação entre isonicotinoil hidrazida e a cianoguanidina desenvolvida por Mamalis e col.⁶¹.

Posteriormente, será descrita a síntese de *N*-(3-piridil-1,2,4-triazol-5-il)guanidinas (**4**, **5**) desenvolvida por Logemann e col.⁶⁰.

Após, serão discutidas as reações de 1,1,1-triflúor-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (**1a-g**) com *N*-(3-piridil-1,2,4-triazol-5-il)guanidinas (**4**, **5**) originando as 4-trifluormetil-2-[3-(piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidinas (**6**, **7**).

Por fim, serão abordados e discutidos os resultados das reações do intermediário *N*-[3-(3-piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]guanidina (**4**) com benzaldeído na síntese do sistema 7-fenil-2-piridil-6,7-diidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-5-amina (**8**) e subsequente reação com 1,1,1-triflúor-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (**1a-c**) na tentativa de obtenção do sistema 1,2,4-triazolopirimido-1,3,5-triazina (**9**, **10**).

3.1 Numeração e Nomenclatura dos Compostos

A nomenclatura, segundo o *Chemical Abstract*, e a numeração dos compostos adotada neste trabalho estão representadas na Tabela 1.

Tabela 1: Numeração e nomenclatura dos compostos (1-8).

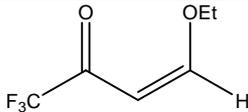
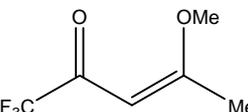
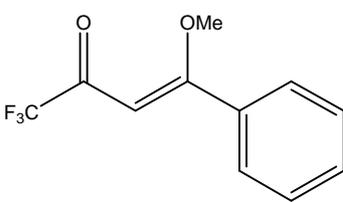
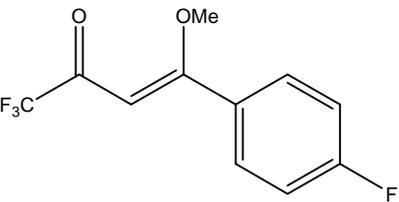
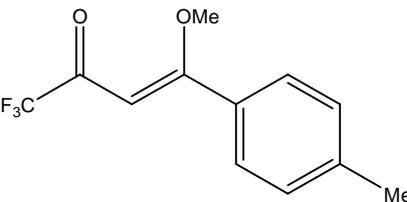
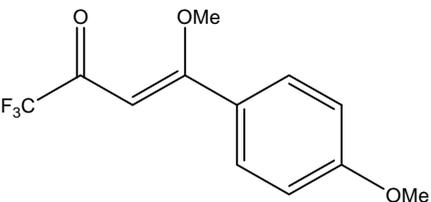
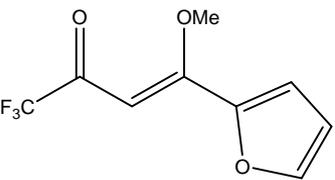
	Compostos	Nomenclatura
1a		1,1,1-triflúor-4-etóxi-3-buten-2-ona
1b		1,1,1-triflúor-4-metóxi-3-penten-2-ona
1c		1,1,1-triflúor-4-fenil-4-metóxi-3-buten-2-ona
1d		1,1,1-triflúor-4-(4-fluorfenil)-4-metóxi-3-buten-2-ona
1e		1,1,1-triflúor-4-(4-tolil)-4-metóxi-3-buten-2-ona
1f		1,1,1-triflúor-4-(4-metoxifenil)-4-metóxi-3-buten-2-ona
1g		1,1,1-triflúor-4-(2-furil)-4-metóxi-3-buten-2-ona

Tabela 1: Numeração e nomenclatura dos compostos (1-8). Continuação.

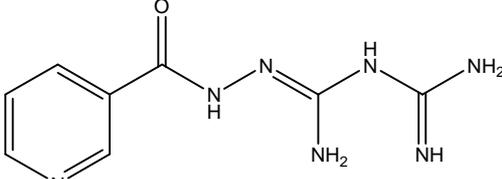
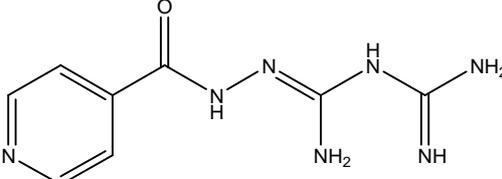
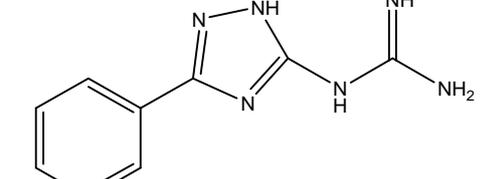
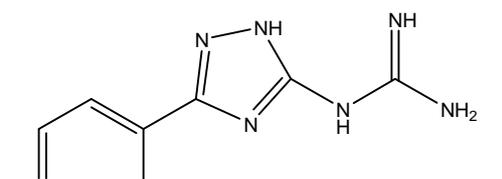
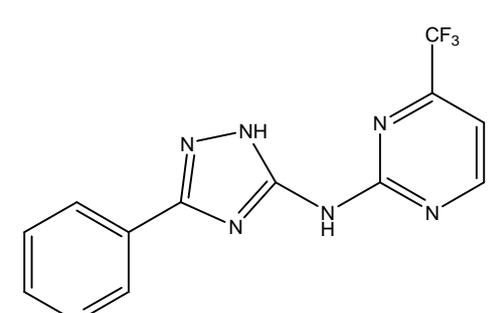
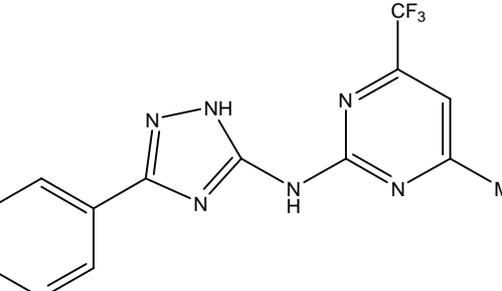
	Compostos	Nomenclatura
2		N-Nicotinamidobiguanida
3		N-Isonicotinamidobiguanida
4		N-[3-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]guanidina
5		N-[3-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]guanidina
6a		4-trifluormetil-2-[3-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina
6b		4-trifluormetil-6-metil-2-[3-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina

Tabela 1: Numeração e nomenclatura dos compostos (1-8). Continuação.

Compostos	Nomenclatura
6c	4-trifluormetil-6-fenil-2-[3-(3-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina
6d	4-trifluormetil-6-(4-fluorfenil)-2-[3-(3-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina
6e	4-trifluormetil-6-(4-tolil)-2-[3-(3-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina
6f	4-trifluormetil-6-(4-metoxifenil)-2-[3-(3-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina
6g	4-trifluormetil-6-(2-furil)-2-[3-(3-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina

Tabela 1: Numeração e nomenclatura dos compostos (1-8). Continuação.

	Compostos	Nomenclatura
7a		4-trifluorometil-2-[3-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina
7b		4-trifluorometil-6-metil-2-[3-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina
7c		4-trifluorometil-6-fenil-2-[3-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina
7d		4-trifluorometil-6-(4-fluorfenil)-2-[3-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina
7e		4-trifluorometil-6-(4-tolil)-2-[3-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina

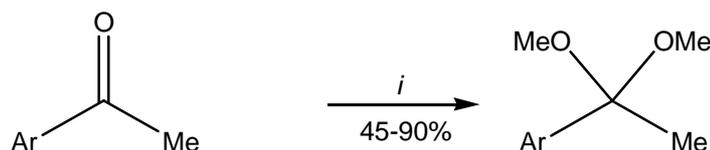
Tabela 1: Numeração e nomenclatura dos compostos (1-8). Continuação.

	Compostos	Nomenclatura
7f		4-trifluormetil-6-(4-metoxifenil)-2-[3-(4-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina
7g		4-trifluormetil-6-(2-furil)-2-[3-(4-piridil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina
8		7-fenil-2-(3-piridil)-6,7-diidro[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>][1,3,5]triazin-5-amina

3.2 Síntese de Acetais

A reação de obtenção dos acetais (Esquema 26) foi realizada de acordo com técnica descrita por Martins e col.⁶² a partir de acetofenonas com ortoformiato de trimetila e quantidades catalíticas de ácido *p*-tolueno sulfônico, em metanol anidro. O tempo reacional é de 24 horas em repouso, à temperatura ambiente (25 °C). Após neutralização com carbonato de sódio anidro, os acetais foram obtidos na sua forma pura através de destilação a pressão reduzida. Os pontos de ebulição encontrados, bem como os rendimentos, estão de acordo com os dados da literatura^{6-8,35}. O Esquema 27 mostra o mecanismo de formação de acetais.

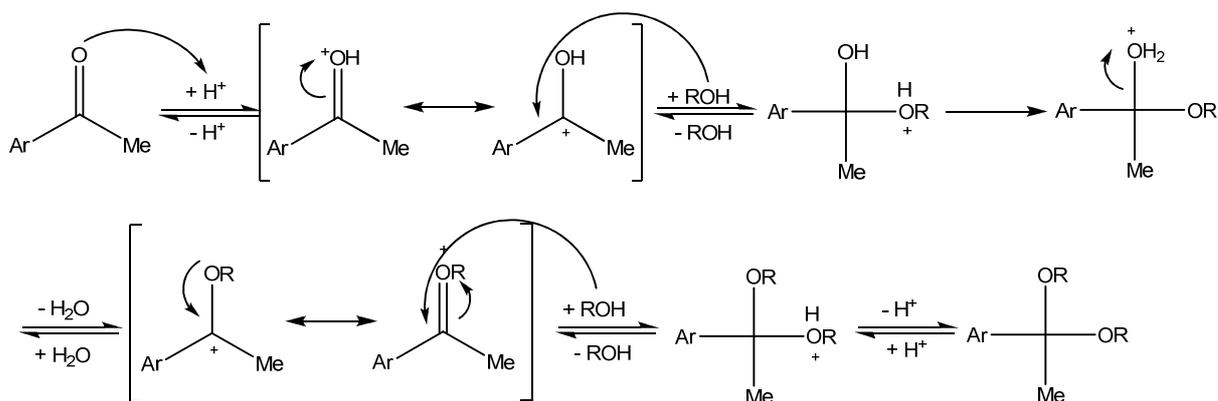
Esquema 26:



$i = \text{TsOH}, \text{HC}(\text{OMe})_3, \text{MeOH}, \text{t.a.}, 24 \text{ h}$

$\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-FPh}, 4\text{-MePh}, 4\text{-OMePh}, 2\text{-furil}$

Esquema 27:



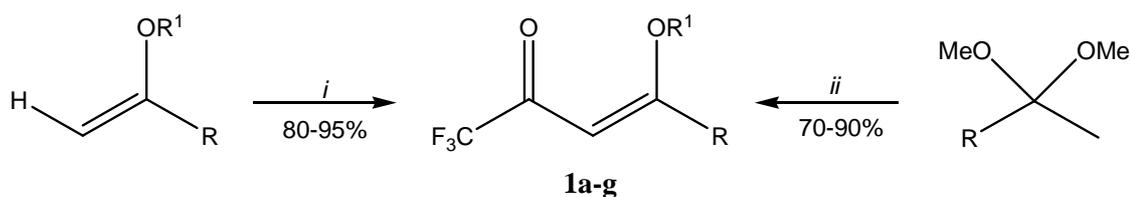
3.3 Síntese de 1,1,1-Trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (**1a-g**)

A síntese dos compostos (**1a-g**) foi baseada na metodologia desenvolvida pelos pesquisadores do NUQUIMHE.

A reação de acilação foi realizada adicionando-se anidrido trifluoracético a mistura de acetal ou enoléter, piridina e clorofórmio anidro em banho de gelo e sob agitação magnética. A mistura foi deixada durante 16 horas a 45 °C para os acetais derivados das acetofenonas e 16 horas a temperatura ambiente para os enoléteres adquiridos comercialmente. Os produtos foram purificados por meio de destilação à pressão reduzida. A literatura^{6-8,31,35} cita rendimentos na faixa de 80-90%. Nossos trabalhos levaram a rendimentos similares aos descritos (70-95%) (Esquema 28).

Para que ocorra acilação de acetais, são necessários dois equivalentes do acilante e da piridina. Isto porque o mecanismo da reação envolve primeiro a utilização de uma molécula do acilante na formação do enoléter, *in situ*, com conseqüente saída do trifluoracetato de metila. A seguir, uma segunda molécula do acilante reage com o enoléter para formar a vinil cetona desejada. A piridina no meio reacional funciona como base para a neutralização do ácido trifluoracético resultante das duas etapas reacionais. O Esquema 29 mostra o mecanismo de formação das 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas.

Esquema 28:

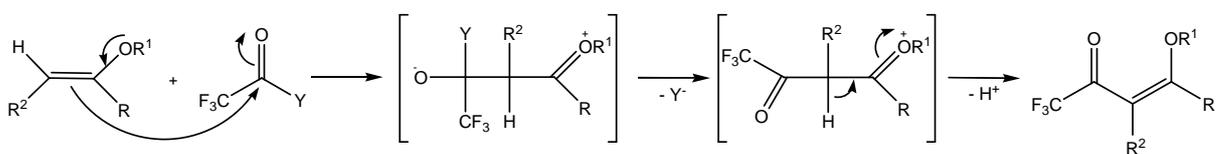


i = (CF₃CO)₂O, piridina, CHCl₃, 0-25 °C, 24 h

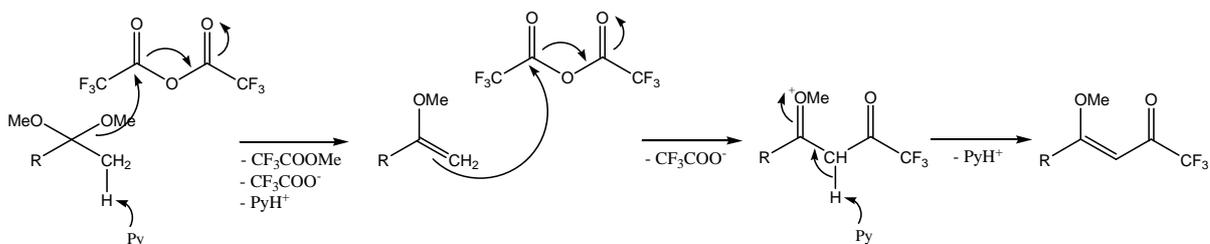
ii = (CF₃CO)₂O, piridina, CHCl₃, 25-70 °C, 5-16 h

1	a	b	c	d	e	f	g
R ¹	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R	H	Me	Ph	4-FPh	4-MePh	4-OMePh	2-Furil

Esquema 29:



$Y = CF_3COO^-$

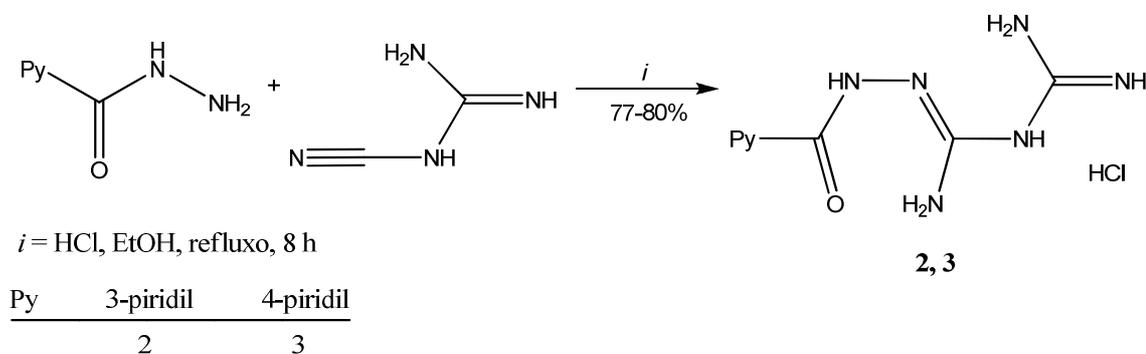


$R = H, \text{alquil, aril, heteroaril}$

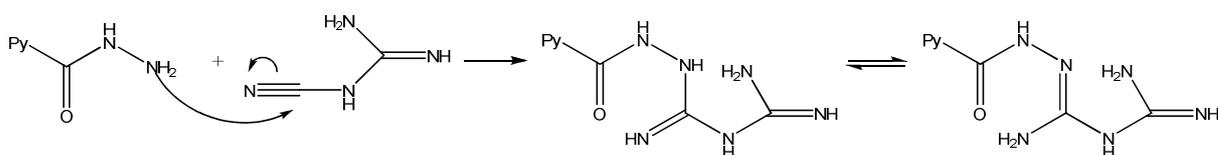
3.4 Síntese de *N*-(Iso)Nicotinamidobiguanidas (2, 3)

A síntese dos compostos **2** e **3** foi baseada nas metodologias desenvolvidas por Logemann e col.⁶⁰ e por Mamalis e col.⁶¹ a partir da reação entre (iso)nicotinoil hidrazida com cianoguanidina na presença de ácido clorídrico 37% em etanol. A reação ocorre sob refluxo por 8 horas. Após o término do tempo reacional, o produto é filtrado e lavado com etanol gelado. Os compostos foram identificados por RMN 1H . Os rendimentos estão de acordo com a literatura (80%⁶⁰, 82%⁶¹) (Esquema 30). O Esquema 31 mostra o mecanismo de formação do produto.

Esquema 30:

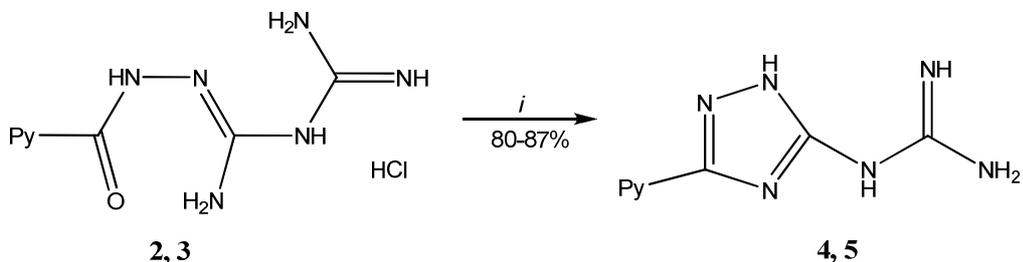


Esquema 31:

3.5 Síntese de *N*-(3-piridil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)guanidinas (4, 5)

A síntese dos compostos **4** e **5** foi baseada na metodologia desenvolvida por Logemann e col.⁶⁰. As *N*-(Iso)Nicotinamidobiguanidas **2** e **3** foram aquecidas a 80 °C numa solução de hidróxido de sódio 10% por 6 horas. Após o fim do tempo reacional, os produtos foram filtrados e lavados com água gelada. A identificação dos compostos foi realizada por RMN ¹H. Os rendimentos estão de acordo com a literatura⁶⁰ (86-92%) (Esquema 32). O Esquema 33 mostra o mecanismo de formação do produto.

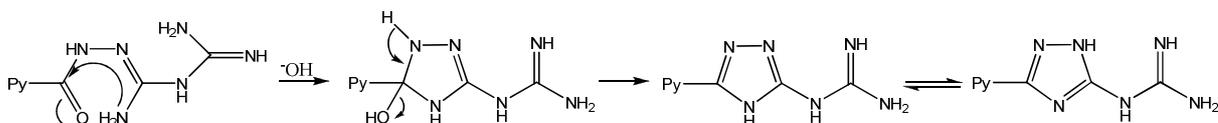
Esquema 32:



$i = \text{NaOH(aq)10\%, 80 } ^\circ\text{C, 4-6 h}$

Py	3-piridil	4-piridil
	2,4	3,5

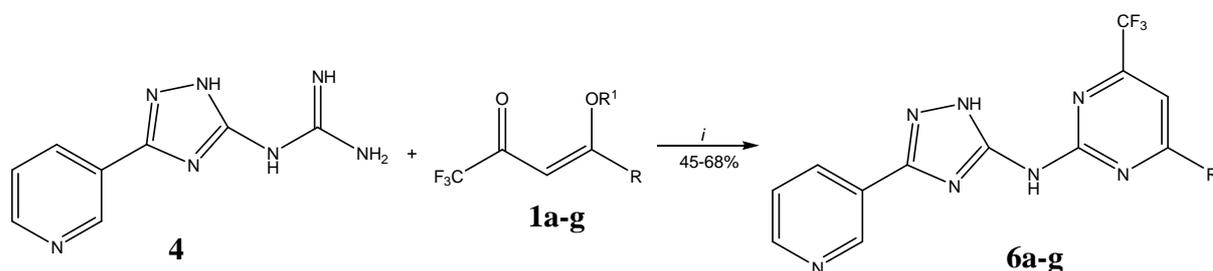
Esquema 33:



3.6 Síntese de 4-Trifluormetil-2-[3-(3-piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidinas (**6a-g**)

O Esquema 34 mostra as reações de 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (**1a-g**) com *N*-[3-(3-piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]guanidina (**4**), as quais permitiram o isolamento de 4-trifluormetil-2-[3-(3-piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidinas (**6a-g**).

Esquema 34:



i = EtOH, refluxo, 18 h

1, 6	a	b	c	d	e	f	g
R ¹	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R	H	Me	Ph	4-FPh	4-MePh	4-OMePh	2-Furil

As condições reacionais, para a realização da ciclocondensação [3+3] em questão, foram determinadas inicialmente para os compostos **1b** e **4** levando à formação de 4-trifluormetil-6-metil-2-[3-(3-piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**6b**). Com o objetivo de otimização de rendimentos para esta etapa sintética, foram testadas várias condições reacionais. A reação realizada em etanol, com tempo reacional de 18 horas, sob temperatura de refluxo, demonstrou ser a melhor condição, apresentando o melhor rendimento e o produto final obtido com ótima pureza.

A Tabela 2 mostra as condições de otimização da síntese de 4-trifluormetil-6-metil-2-[3-(3-piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina **6b**. A relação molar dos reagentes é 1:1 e as reações foram realizadas sob temperatura de refluxo do solvente.

Tabela 2: Otimização da síntese de 4-trifluormetil-6-metil-2-[3-(3-piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**6b**).

Reação	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Etanol	12	a
2	Etanol	18	68
3	Etanol	24	36
4	Acetonitrila	20	a

[a] Recuperação do material de partida

Os compostos **6a-g** foram isolados do meio reacional como substâncias sólidas na forma de pó, estáveis e de alta pureza. Nos compostos sintetizados, foi observada uma baixíssima solubilidade em diferentes solventes testados. Destes, apenas em DMSO-*d*₆ foi possível realizar a análise estrutural.

A identificação destes compostos foi feita através de RMN de ¹H e ¹³C, Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrômetro de Massas, pontos de fusão e análise elementar.

A Tabela 3 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos isolados **6a-g**.

Tabela 3: Propriedades físicas dos compostos **6a-g**.

Composto	R	Rend. (%)	P. F. (°C) [a]	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Cal./Exp.		
					C	H	N
6a	H	63	290-292	C ₁₂ H ₈ F ₃ N ₇	46,91	2,62	31,91
				(307,23)	46,89	2,61	31,91
6b	Me	68	276-277	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₇	48,60	3,14	30,52
				(321,26)	48,72	3,12	30,57
6c	Ph	57	308-310	C ₁₈ H ₁₂ F ₃ N ₇	56,40	3,16	25,58
				(383,33)	56,41	3,15	25,59
6d	4-FPh	48	308-310	C ₁₈ H ₁₁ F ₄ N ₇	53,87	2,76	24,43
				(401,32)	53,61	2,71	24,35
6e	4-MePh	52	325-328	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₇	57,43	3,55	24,67
				(397,36)	57,40	3,47	24,63
6f	4-OMePh	55	311-313	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₇ O	55,21	3,41	23,72
				(413,36)	55,17	3,41	23,68
6g	2-Furil	45	281-283	C ₁₆ H ₁₀ F ₃ N ₇ O	51,48	2,70	26,27
				(373,29)	50,93	2,69	26,30

[a] Pontos de fusão não corrigidos.

3.6.1 Identificação espectroscópica dos compostos **6a-g**

3.6.1.1 RMN ¹H e ¹³C {¹H}

A identificação dos compostos **6a-g** foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {¹H}. Os espectros foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos **6a-g** foi baseada a partir da interpretação dos dados do composto **6b** e em dados contidos na literatura^{48,57} para compostos similares.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O espectro de RMN de ^1H do composto **6b** (Figura 7) mostrou um sinal em 13,22 ppm referente ao NH do anel triazólico; em 11,46 ppm um sinal referente ao NH da amina; um singlete em 9,17 ppm referente a um hidrogênio H-2'' do anel piridínico; em 8,61 ppm um dubleto com $J_{\text{HH}} = 4$ Hz referente ao H-6'' da piridina; um dubleto com $J_{\text{HH}} = 8$ Hz em 8,29 ppm referente ao H-4'' da piridina; um sinal em 7,50 ppm referente ao H-5'' do anel piridínico; um singlete em 7,36 ppm referente ao deslocamento do hidrogênio ligado ao anel pirimidínico (este sinal comprova a formação do anel pirimidínico). E um singlete em 2,64 ppm referente à metila.

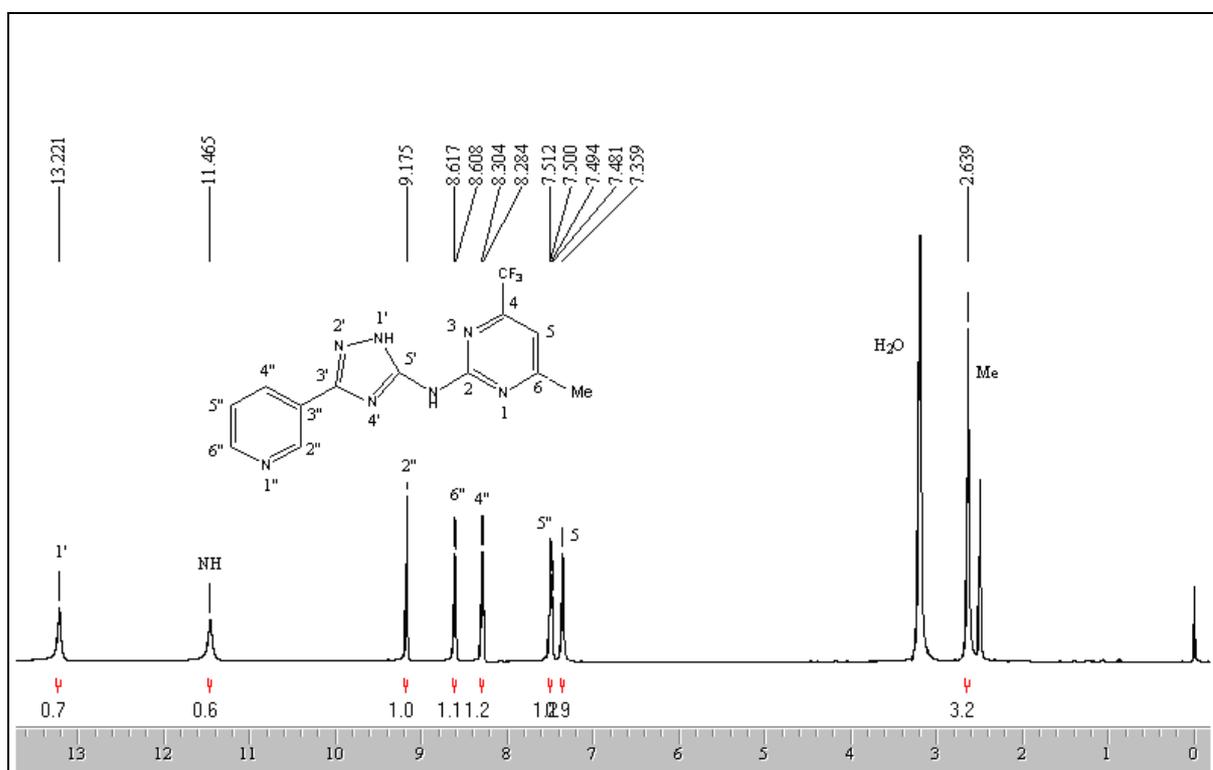


Figura 7: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 4-trifluormetil-6-metil-2-[3-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**6b**), em $\text{DMSO-}d_6$.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **6b** (Figura 8) mostrou um sinal em 172,9 ppm referente ao C-2 do anel pirimidínico; em 158,1 ppm um sinal referente ao C-5' do anel triazólico; um sinal em 156,2 ppm referente ao C-3' do triazol; em 154,8 ppm o sinal referente ao C-4 do anel pirimidínico na forma de quarteto com $^2J_{\text{CF}} = 35$ Hz; em 150,3 ppm o C-6 da pirimidina; o sinal do C-2'' do anel piridínico em 149,7 ppm; em 146,6 ppm o sinal referente ao C-6'' da piridina; o sinal do C-4'' do anel piridínico em 132,8 ppm; em 127,1 ppm o C-3'' da piridina; em 123,9 o C-5'' do anel piridínico; o CF_3 aparece na forma de um quarteto com $^1J_{\text{CF}} = 275$ Hz em 120,5 ppm; em 109,1 ppm o C-5 do anel pirimidínico; em 23,8 ppm o sinal referente à metila. Os sinais dos carbonos 2, 4, 5 e 6 comprovam a formação do anel pirimidínico.

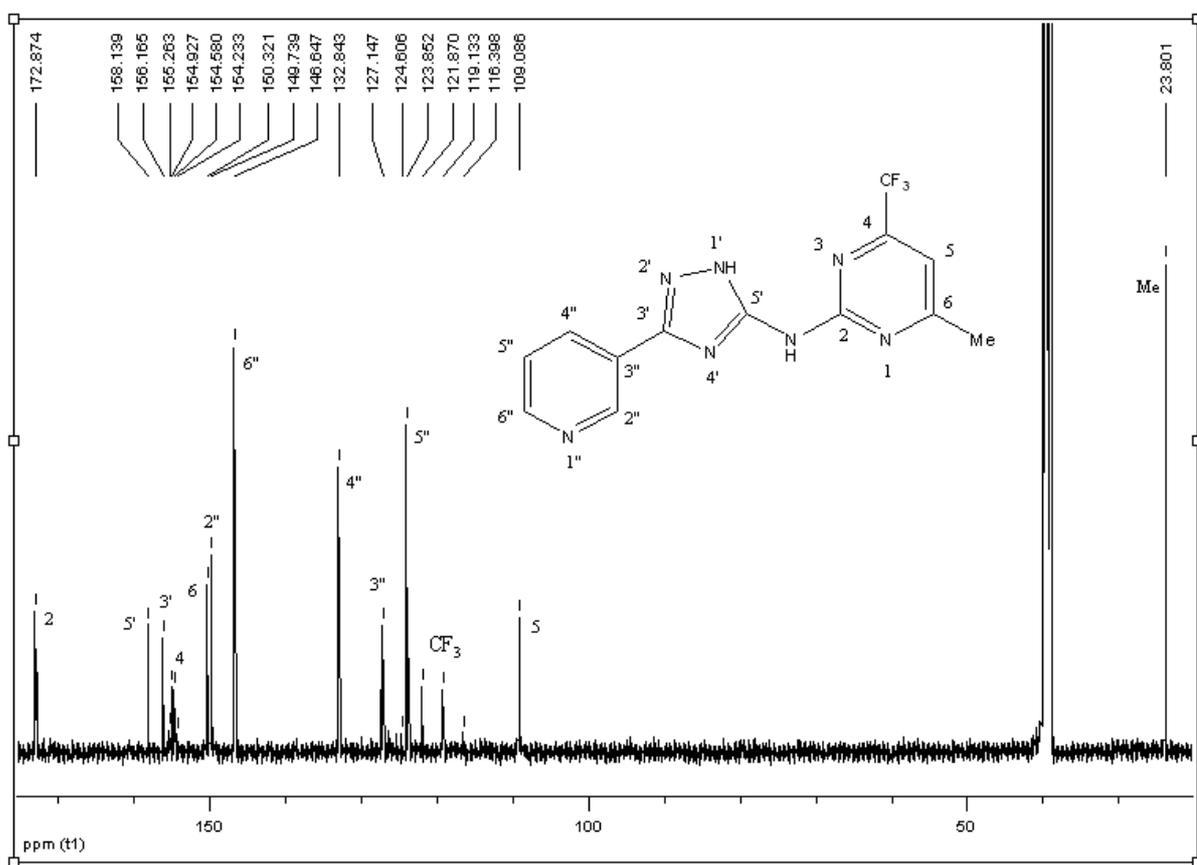


Figura 8: Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-6-metil-2-[3-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**6b**), em $\text{DMSO}-d_6$.

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **6a-g** estão descritos na Tabela 4. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta dissertação.

Tabela 4: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **6a-g**.

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C	
	δ	$J_{\text{HH}}(\text{Hz})$	δ	$J_{\text{CF}}(\text{Hz})$
6a 	13,55 (s, H-1'); 11,79 (s, NH); 9,18 (s, H-6); 8,94 (s, H-2''); 8,64 (s, H-6''); 8,31 (d, $J = 8$, H-4''); 7,49-7,53 (m, H-5'' e H-5)		161,3 (C-2); 158,2 (C-5'); 155,9 (C-3'); 154,8 (C-4, $^2J = 35$); 150,1 (C-6); 149,4 (C-2''); 146,3 (C-6''); 132,5 (C-4''); 123,3 (C-5''); 119,9 (CF ₃ , $^1J = 275$); 108,8 (C-5)	
6b 	13,22 (s, H-1'); 11,46 (s, NH); 9,17 (s, H-2''); 8,61 (d, $J = 4$, H-6''); 8,29 (d, $J = 8$, H-4''); 7,50 (s, H-5''); 7,36 (s, H-5); 2,64 (s, Me)		172,9 (C-2); 158,1 (C-5'); 156,2 (C-3'); 154,7 (C-4, $^2J = 35$); 150,3 (C-6); 149,7 (C-2''); 146,6 (C-6''); 132,8 (C-4''); 127,1 (C-3''); 123,8 (C-5''); 120,5 (CF ₃ , $^1J = 275$); 109,1 (C-5); 23,8 (Me)	

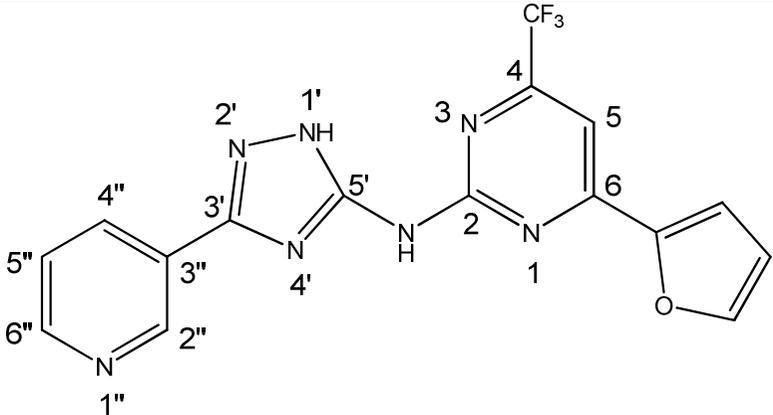
Tabela 4: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **6a-g**. Continuação.

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C	
	δ	$J_{\text{HH}}(\text{Hz})$	δ	$J_{\text{CF}}(\text{Hz})$
6c 	13,26 (s, H-1'); 11,37 (s, NH); 9,19 (s, H-2''); 8,63 (d, $J = 4$, H-6''); 8,29-8,31 (m, 2H Ph e H-4''); 7,95 (s, H-5); 7,58-7,60 (m, 3H Ph); 7,51 (t, $J = 5$, H-5'')		167,3 (C-2); 158,9 (C-5'); 155,7 (C-4, $^2J = 35$); 149,4 (C-2''); 146,3 (C-6''); 134,7 (Ph); 132,4 (C-4''); 131,5 (Ph); 128,4 (Ph); 127,3 (C-3''); 123,3 (C-5''); 120,1 (CF ₃ , $^1J = 275$); 104,7 (C-5)	
6d 	13,22 (s, H-1'); 11,41 (s, NH); 9,18 (s, H-2''); 8,62 (s, H-6''); 8,36-8,40 (m, 2H, Ph); 8,30 (d, $J = 8$, H-4''); 7,96 (s, H-5); 7,56 (s, H-5''); 7,38-7,42 (m, 2H, Ph)		166,4 (C-2); 164,5 (Ph, $^1J = 250$); 158,9 (C-5'); 156,0 (C-4, $^2J = 35$); 150,0 (C-2''); 149,3 (C-6); 146,3 (C-6''); 134,3 (C-4''); 131,3 (Ph); 130,2 (Ph, $^3J = 9$); 127,2 (C-3''); 124,4 (C-5''); 120,2 (CF ₃ , $^1J = 275$); 115,6 (Ph, $^2J = 22$); 105,2 (C-5)	

Tabela 4: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **6a-g**. Continuação.

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C	
	δ	$J_{\text{HH}}(\text{Hz})$	δ	$J_{\text{CF}}(\text{Hz})$
<p>6e</p>	<p>13,34 (s, H-1'); 11,56 (s, NH); 9,19 (s, H-2''); 8,64 (s, H-6''); 8,32 (d, $J = 8$, H-4''); 8,24 (s, 2H, Ph); 8,00 (s, H-5); 7,54 (s, H-5''); 7,41 (s, 2H, Ph); 2,42 (s, Me)</p>	<p>167,3 (C-2); 158,3 (C-5'); 155,7 (C-4, $^2J = 35$); 149,5 (C-2''); 146,4 (C-6''); 142,7 (Ph); 132,4 (C-4''); 131,8 (Ph); 128,4 (Ph); 127,5 (C-3''); 123,3 (C-5''); 120,1 (CF₃, $^1J = 275$); 105,6 (C-5); 24,9 (Me)</p>		
<p>6f</p>	<p>13,17 (s, H-1'); 11,33 (s, NH); 9,18 (s, H-2''); 8,62 (d, $J = 4$, H-6''); 8,32 (s, H-4''); 8,28 (d, $J = 8$, 2H, Ph); 7,89 (s, H-5); 7,51 (s, H-5''); 7,12 (d, $J = 8$, 2H, Ph); 3,87 (s, Me)</p>	<p>166,9 (C-2); 162,4 (Ph); 158,8 (C-5'); 155,5 (C-4, $^2J = 35$); 150,1 (C-6); 149,7 (C-2''); 146,9 (C-6''); 133,0 (C-4''); 130,0 (Ph); 127,6 (C-3''); 127,0 (Ph); 124,7 (C-5''); 120,1 (CF₃, $^1J = 275$); 114,1 (Ph); 104,3 (C-5); 55,2 (Me)</p>		

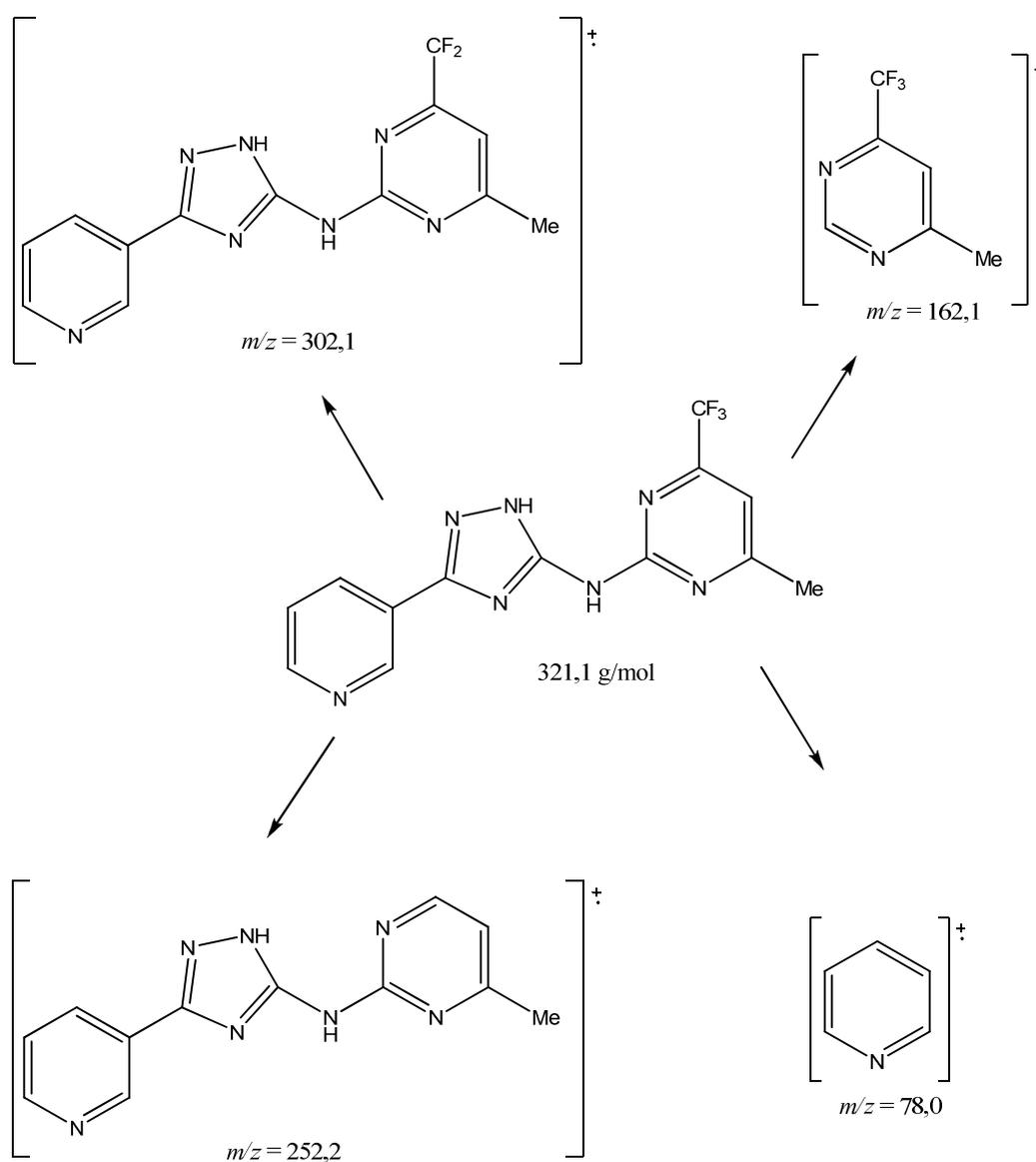
Tabela 4: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **6a-g**. Continuação.

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C	
	δ	$J_{\text{HH}}(\text{Hz})$	δ	$J_{\text{CF}}(\text{Hz})$
6g 	13,17 (s, H-1'); 11,75 (s, NH); 9,18 (s, H-2''); 8,63 (s, H-6''); 8,31 (d, $J = 8$, H-4''); 8,12 (s, 1H, Furil); 7,87 (s, H-5); 7,72 (s, 1H, Furil); 7,53 (s, H-5''); 6,84 (s, 1H, Furil)		158,3 (C-2); 157,5 (C-5'); 156,0 (C-3'); 155,2 (C-4, $^2J = 35$); 149,1 (C-2''); 146,8 (Furil); 146,1 (C-6''); 132,2 (C-4''); 123,1 (C-5''); 119,7 (CF_3 , $^1J = 275$); 115,5 (Furil); 112,5 (Furil); 102,6 (C-5)	

3.6.1.2 Espectrometria de Massas

O espectro de massas do composto **6b** apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV, nos quais podemos identificar o íon molecular (M^+) (Figura 9). O provável mecanismo de fragmentação está representado no Esquema 35. Os principais fragmentos são: o fragmento relativo à perda de um átomo de flúor ($m/z = 302,1$), o íon relativo à perda do CF_3 ($m/z = 252,2$), o fragmento relativo ao anel da pirimidina ($m/z = 162,1$) e o íon relativo ao anel da piridina ($m/z = 78,0$).

Esquema 35:



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

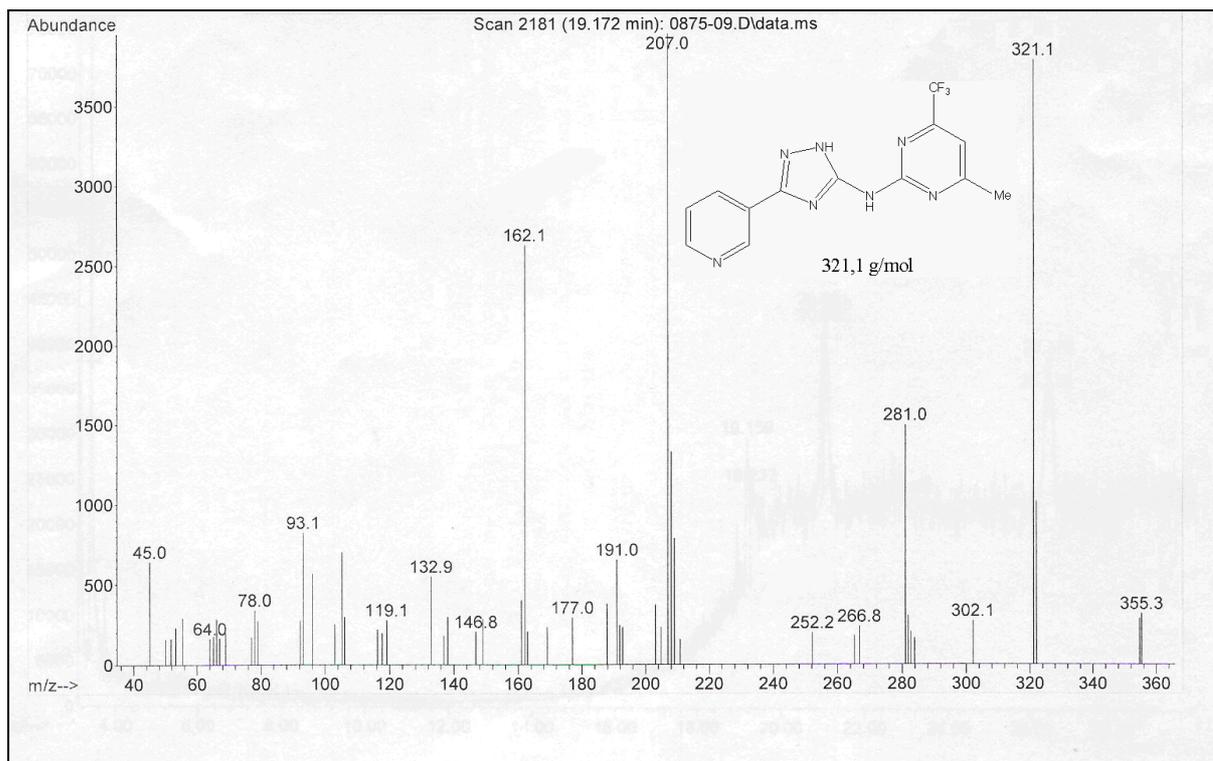
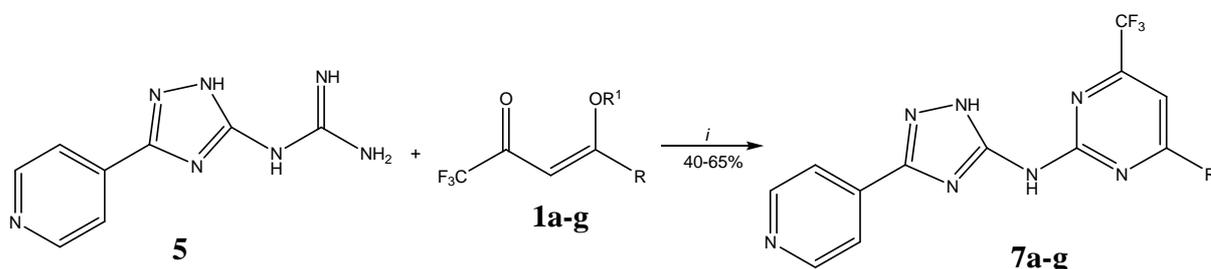


Figura 9: Espectro de massas de 4-trifluormetil-6-metil-2-[3-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**6b**).

3.7 Síntese de 4-Trifluormetil-2-[3-(4-piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**7a-g**)

O Esquema 36 mostra as reações de 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (**1a-g**) com *N*-[3-(4-piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]guanidina (**5**), as quais permitiram a síntese dos compostos (**7a-g**).

Esquema 36:



i = EtOH, refluxo, 18 h

1, 7	a	b	c	d	e	f	g
R ¹	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R	H	Me	Ph	4-FPh	4-MePh	4-OMePh	2-Furil

As condições reacionais, para a realização da ciclocondensação [3+3] em questão, foram determinadas inicialmente para os compostos **1b** e **5** levando à formação de 4-trifluormetil-6-metil-2-[3-(4-piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**7b**). Com o objetivo de otimização de rendimentos para esta etapa sintética, foram testadas várias condições reacionais. A reação realizada em etanol, com tempo reacional de 18 horas, sob temperatura de refluxo, demonstrou ser a melhor condição, apresentando o melhor rendimento e o produto final obtido com ótima pureza.

A Tabela 5 mostra as condições de otimização da síntese de 4-trifluormetil-6-metil-2-[3-(4-piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina **7b**. A relação molar dos reagentes é 1:1 e as reações foram realizadas sob temperatura de refluxo do solvente.

Tabela 5: Otimização da síntese de 4-trifluormetil-6-metil-2-[3-(4-piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina **7b**.

Reação	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Etanol	12	a
2	Etanol	18	65
3	Etanol	24	20
4	Acetonitrila	20	a

[a] Recuperação do material de partida

Os compostos **7a-g** foram isolados do meio reacional como substâncias sólidas em forma de pó, estáveis e de alta pureza. Nos compostos sintetizados, foi observada uma baixíssima solubilidade em diferentes solventes testados. Destes, apenas em DMSO-*d*₆ foi possível realizar a análise estrutural.

A identificação destes compostos foi feita através de RMN de ¹H e ¹³C, Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrômetro de Massas, pontos de fusão e análise elementar.

A Tabela 6 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos isolados **7a-g**.

Tabela 6: Propriedades físicas dos compostos **7a-g**.

Composto	R	Rend. (%)	P. F. (°C) [a]	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Cal./Exp.		
					C	H	N
7a	H	56	296-297	C ₁₂ H ₈ F ₃ N ₇	46,91	2,62	31,91
				(307,23)	46,82	2,70	31,93
7b	Me	65	305-306	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₇	48,60	3,14	30,52
				(321,26)	48,57	3,09	30,48
7c	Ph	58	274-275	C ₁₈ H ₁₂ F ₃ N ₇	56,40	3,16	25,58
				(383,33)	56,42	3,10	25,63
7d	4-FPh	40	280-282	C ₁₈ H ₁₁ F ₄ N ₇	53,87	2,76	24,43
				(401,32)	53,85	2,69	24,10
7e	4-MePh	59	312-314	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₇	57,43	3,55	24,67
				(397,36)	57,51	3,61	24,69
7f	4-OMePh	51	289-290	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₇ O	55,21	3,41	23,72
				(413,36)	54,81	3,45	23,71
7g	2-Furil	47	305-307	C ₁₆ H ₁₀ F ₃ N ₇ O	51,48	2,70	26,27
				(373,29)	51,62	2,68	26,29

[a] Pontos de fusão não corrigidos.

3.7.1 Identificação espectroscópica dos compostos **7a-g**

3.7.1.1 RMN ¹H e ¹³C {¹H}

Os compostos **7a-g** apresentaram em seus espectros de RMN ¹H e ¹³C {¹H} sinais característicos, visto que apenas o substituinte na posição 6 do anel pirimidínico foi modificado no decorrer da série. Para a interpretação destes sinais foi utilizado como base o composto **7b**. Todos os espectros foram registrados em DMSO-*d*₆, com exceção do composto **7e** que foi registrado numa mistura de ácido trifluoracético e DMSO-*d*₆.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O espectro de RMN de ^1H do composto **7b** (Figura 10) mostrou um sinal em 13,33 ppm referente ao NH do anel triazólico; em 11,47 ppm um sinal referente ao NH da amina; um dubleto com $J_{\text{HH}} = 5$ Hz em 8,67 ppm referente aos hidrogênios H-2'' e H-6'' do anel piridínico; em 7,89 ppm um dubleto com $J_{\text{HH}} = 5$ Hz referente aos hidrogênios H-3'' e H-5'' da piridina; um singleto em 7,36 ppm referente ao H-5 do anel pirimidínico (este sinal comprova a formação do anel pirimidínico). Ainda um singleto em 2,64 ppm referente à metila.

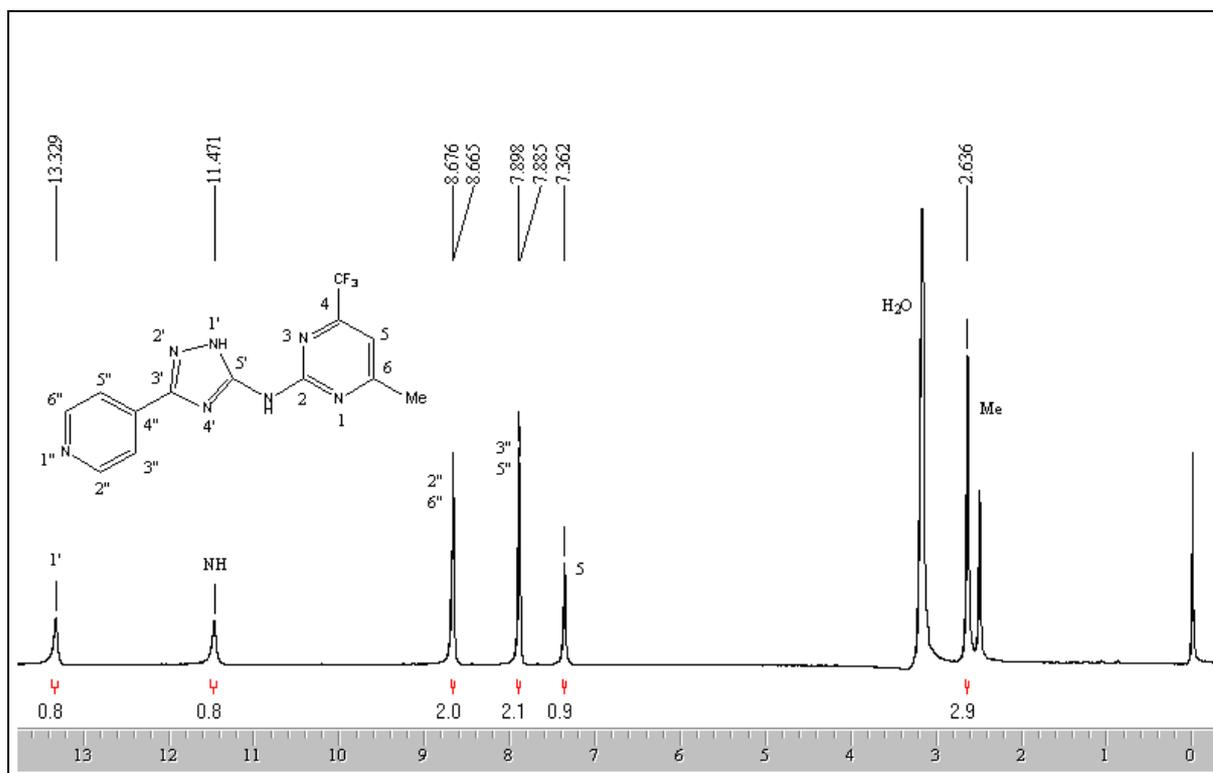


Figura 10: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 4-trifluormetil-6-metil-2-[3-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**7b**), em $\text{DMSO-}d_6$.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **7b** (Figura 11) mostrou um sinal em 171,5 ppm referente ao C-2 do anel pirimidínico; em 157,0 ppm um sinal referente ao C-5' do anel triazólico; um sinal em 155,3 ppm referente ao C-3' do triazol; em 153,6 ppm o sinal referente ao C-4 do anel pirimidínico na forma de quarteto com $^2J_{\text{CF}} = 35$ Hz; em 149,3 ppm o C-6 da pirimidina; o sinal referente aos carbonos C-2'' e C-6'' do anel piridínico em 148,9 ppm; o sinal do C-4'' do anel piridínico em 137,2 ppm; o CF_3 aparece na forma de um quarteto com $^1J_{\text{CF}} = 275$ Hz em 119,3 ppm; em 118,5 ppm o sinal referente aos carbonos C-3'' e C-5'' da piridina; em 107,8 ppm o C-5 do anel pirimidínico; em 22,5 ppm o sinal referente à metila. Os sinais dos carbonos 2, 4, 5 e 6 comprovam a formação do anel pirimidínico.

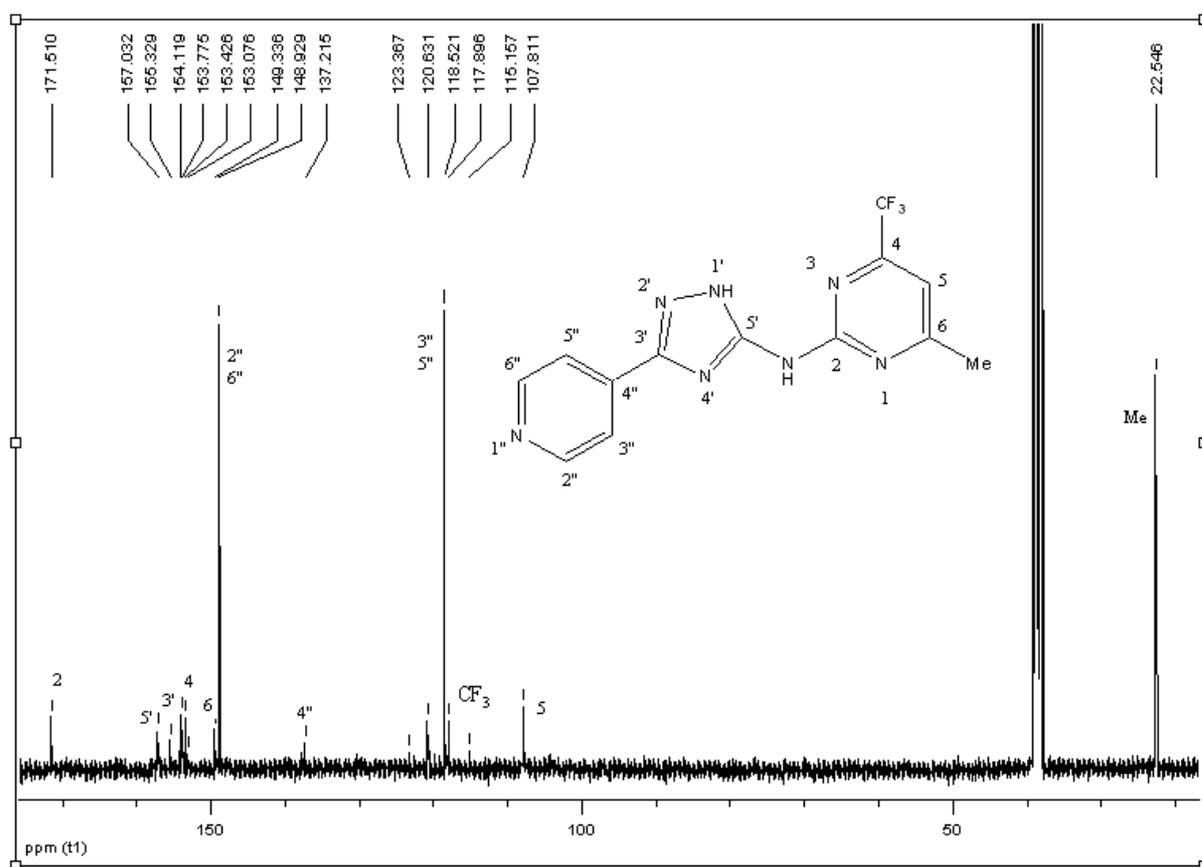


Figura 11: Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-6-metil-2-[3-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**7b**), em $\text{DMSO-}d_6$.

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **7a-g** estão descritos na Tabela 7. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta dissertação.

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

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C	
	δ	$J_{\text{HH}}(\text{Hz})$	δ	$J_{\text{CF}}(\text{Hz})$
7a 	13,62 (s, H-1'); 11,77 (s, NH); 8,93 (d, $J = 4$, H-6); 5, H-2'' e H-6''); 7,90 (d, $J = 5$, H-3'' e H-5''), 7,48 (d, $J = 4$, H-5)		161,5 (C-2); 158,3 (C-5'); 156,5 (C-3'); 155,0 (C-4, $^2J = 35$); 150,2 (C-6); 150,0 (C-2'' e C-6''); 138,1 (C-4''); 120,0 (CF ₃ , $^1J = 275$); 119,6 (C-3'' e C-5''); 109,1 (C-5)	
7b 	13,33 (s, H-1'); 11,47 (s, NH); 8,67 (d, $J = 5$, H-2'' e H-6''); 7,89 (d, $J = 5$, H-3'' e H-6''); 7,36 (s, H-5); 2,64 (s, Me)		172,2 (C-2); 157,7 (C-5'); 156,0 (C-3'); 154,3 (C-4, $^2J = 35$); 150,0 (C-6); 149,6 (C-2'' e C-6''); 137,9 (C-4''); 119,9 (CF ₃ , $^1J = 275$); 119,2 (C-3'' e C-5''); 108,7 (C-5); 23,2 (Me)	

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

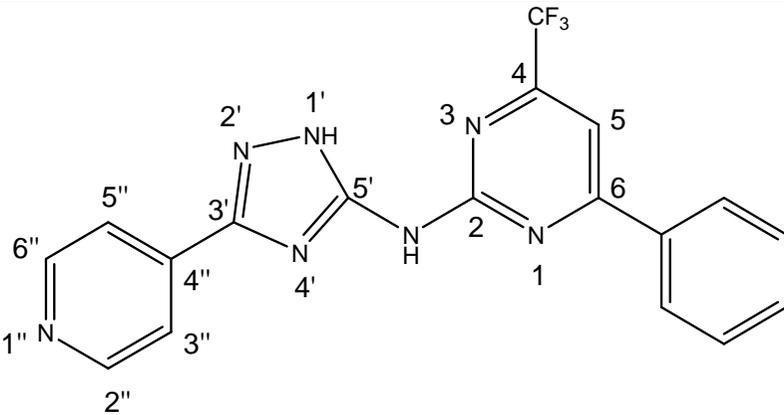
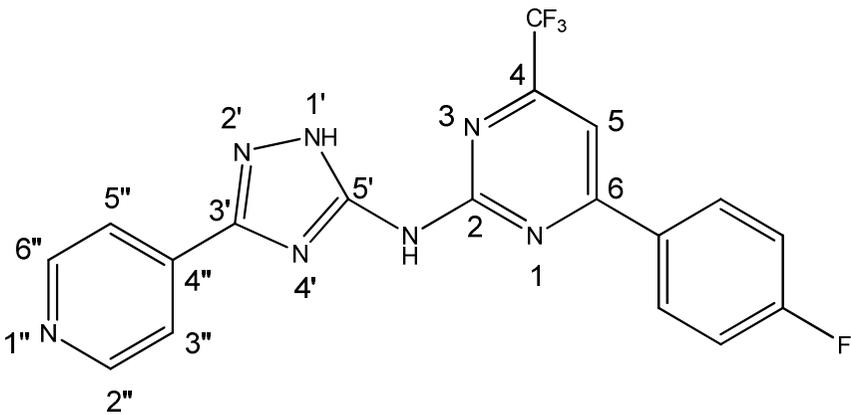
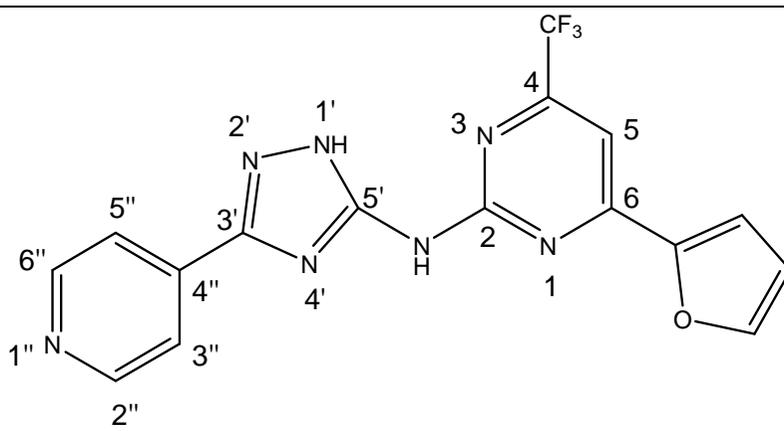
Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C	
	δ	$J_{\text{HH}}(\text{Hz})$	δ	$J_{\text{CF}}(\text{Hz})$
7c 	13,54 (s, H-1'); 11,58 (s, NH); 8,71 (d, $J = 5$; H-2'' e H-6''); 8,34 (d, $J = 8$; 2H, Ph); 8,00 (s, H-5); 7,93 (d, $J = 5$, H-3'' e H-5''); 7,60-7,63 (m, 3H, Ph)		167,2 (C-2); 158,7 (C-5'); 155,6 (C-4, $^2J = 35$); 149,7 (C-2'' e C-6''); 149,4 (C-6); 137,6 (C-4''); 134,5 (Ph); 131,6 (Ph); 128,4 (Ph); 127,3 (Ph); 120,0 (CF_3 , $^1J = 275$); 119,2 (C-3'' e C-5''); 104,8 (C-5)	
7d 	13,54 (s, H-1'); 11,64 (s, NH); 8,70 (d, $J = 5$; H-2'' e H-6''); 8,39-8,46 (m, 2H, Ph); 8,01 (s, H-5); 7,93 (d, $J = 5$, H-3'' e H-5''); 7,40-7,49 (m, 2H, Ph)		166,4 (C-2); 164,4 (Ph, $^1J = 250$); 158,9 (C-5'); 156,0 (C-4, $^2J = 35$); 150,0 (C-2'' e C-6''); 138,2 (C-5); 131,3 (Ph); 130,2 (Ph, $^3J = 9$); 120,1 (CF_3 , $^1J = 275$); 119,5 (C-3'' e C-5''); 115,6 (Ph, $^2J = 22$); 105,0 (C-5)	

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

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C	
	δ	$J_{\text{HH}}(\text{Hz})$	δ	$J_{\text{CF}}(\text{Hz})$
7e 	13,48 (s, H-1'); 11,57 (s, NH); 8,70 (d, $J = 5$, H-2'' e H-6''); 8,24 (d, $J = 8$, 2H, Ph); 8,00 (s, H-5); 7,92 (d, $J = 5$, H-3'' e H-5''); 7,40 (d, $J = 8$, 2H, Ph); 2,41 (s, Me)		162,9 (C-4, $^2J = 40$); 158,4 (C-2); 154,7 (C-5'); 153,7 (C-3'); 151,5 (C-4''); 147,8 (C-6); 146,3 (C-2'' e C-6''); 134,5 (Ph); 131,6 (Ph); 128,2 (Ph); 119,0 (CF ₃ , $^1J = 285$); 112,4 (C-5); 23,8 (Me)	
7f 	13,48 (s, H-1'); 11,50 (s, NH); 8,71 (d, $J = 5$, H-2'' e H-6''); 8,33 (d, $J = 8$; 2H, Ph); 7,97 (s, H-5); 7,93 (d, $J = 5$, H-3'' e H-5''); 7,14 (d, $J = 8$, 2H, Ph); 3,87 (s, Me)		166,8 (C-2); 162,4 (Ph); 158,8 (C-5'); 155,5 (C-4, $^2J = 35$); 150,1 (C-2'' e C-6''); 149,7 (C-6); 137,9 (C-4''); 129,5 (Ph); 127,0 (Ph); 120,4 (CF ₃ , $^1J = 275$); 119,5 (C-3'' e C-5''); 114,1 (Ph); 104,3 (C-5); 55,2 (Me)	

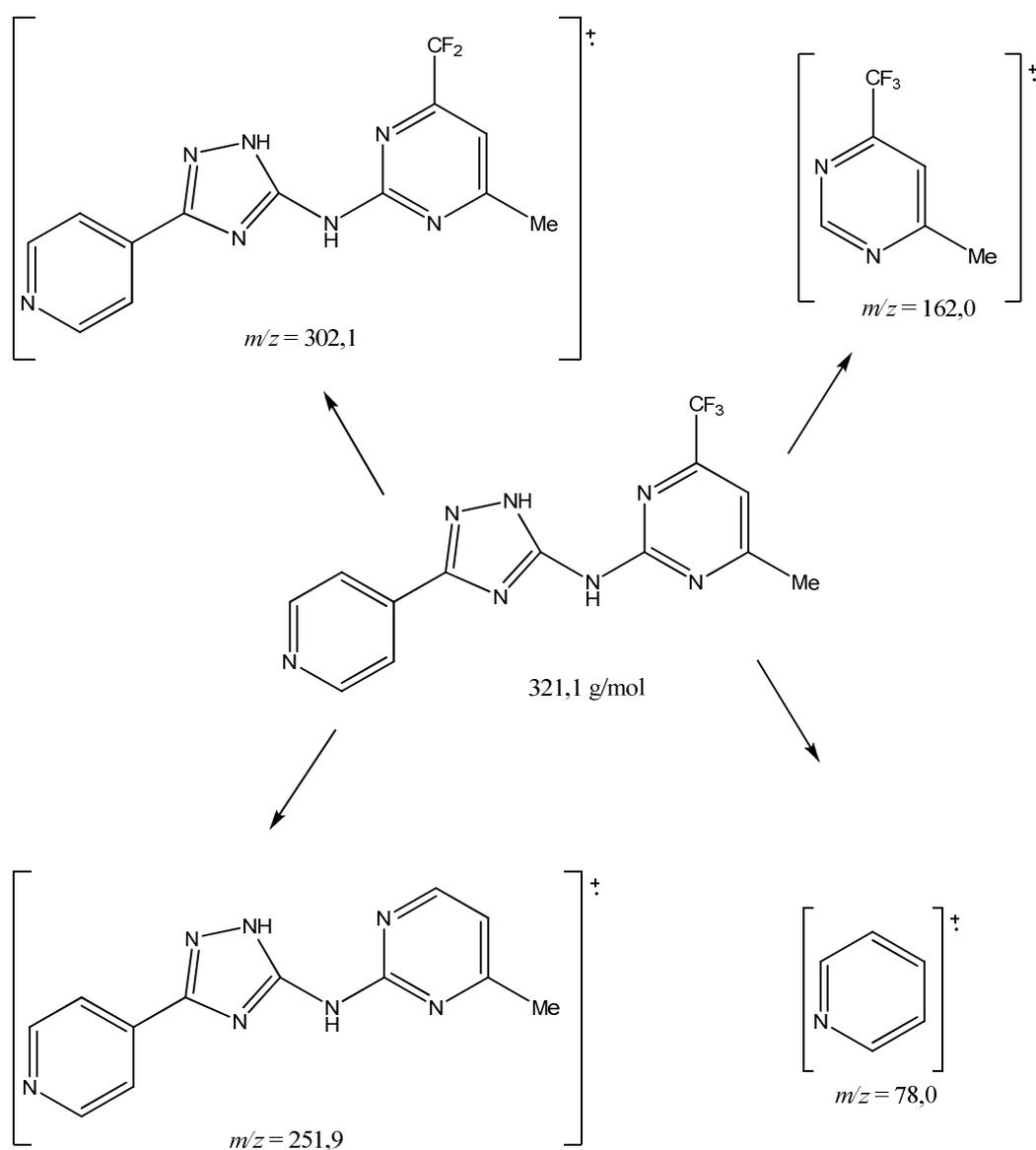
Tabela 7: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **7a-g**. Continuação.

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C	
	δ	$J_{\text{HH}}(\text{Hz})$	δ	$J_{\text{CF}}(\text{Hz})$
7g 	13,29 (s, H-1'); 11,76 (s, NH); 8,70 (d, $J = 5$; H-2'' e H-6''); 8,12 (s, 1H, Fúril); 7,92 (d, $J =$ 5, H-3'' e H-5''); 7,87 (s, H-5); 7,71 (s, 1H, Fúril); 6,84 (s, 1H, Fúril)	158,6 (C-2); 157,9 (C-5'); 156,4 (C-3'); 155,6 (C-4, $^2J = 35$); 150,0 (C-2'' e C-6''); 149,5 (C- 5, H-3'' e H-5''); 147,4 (Fúril); 138,0 (C-4''); 120,1 (CF ₃ , $^1J = 275$); 119,5 (C- 3'' e C-5''); 116,1 (Fúril), 113,0 (Fúril); 103,1 (C-5)		

3.7.1.2 Espectrometria de Massas

O espectro de massas do composto **7b** apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV, nos quais podemos identificar o íon molecular (M^+) (Figura 12). O provável mecanismo de fragmentação está representado no Esquema 37. Os principais fragmentos são: o fragmento relativo à perda de um átomo de flúor ($m/z = 302,1$), o íon relativo à perda do CF_3 ($m/z = 251,9$), o fragmento relativo ao anel da pirimidina ($m/z = 162,0$) e o íon relativo ao anel da piridina ($m/z = 78,0$).

Esquema 37:



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

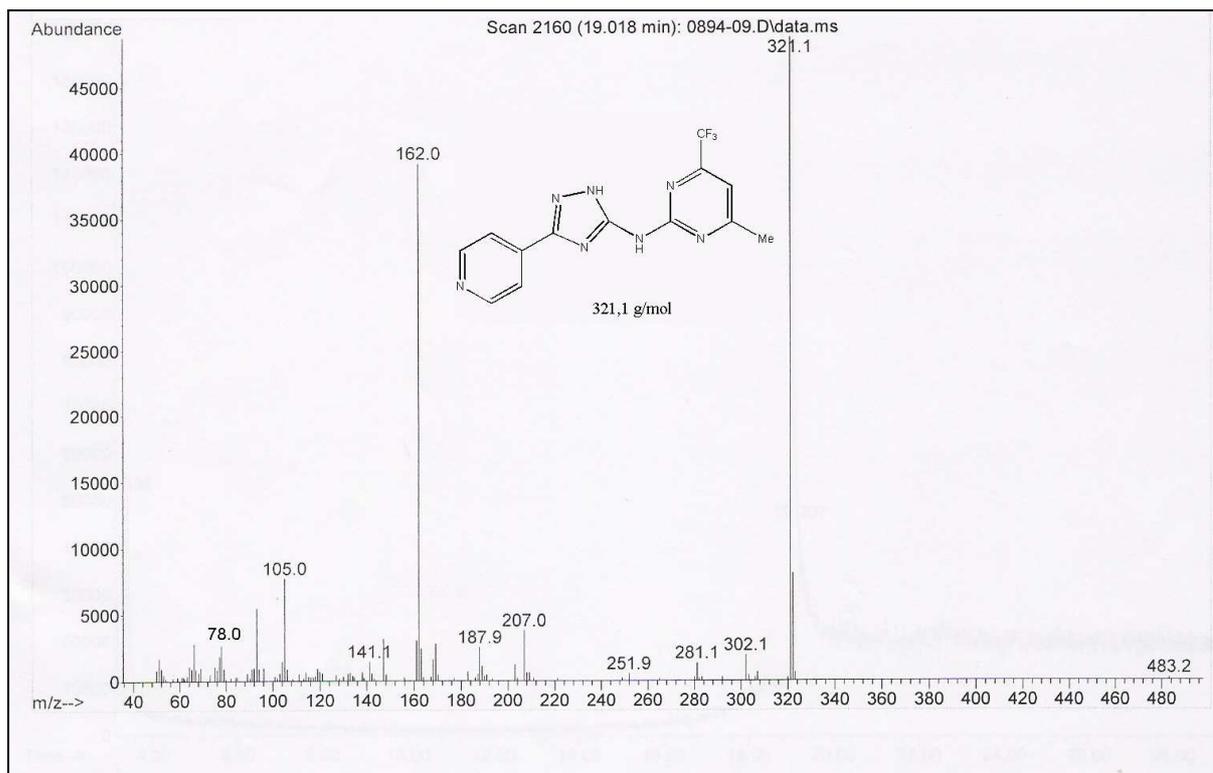
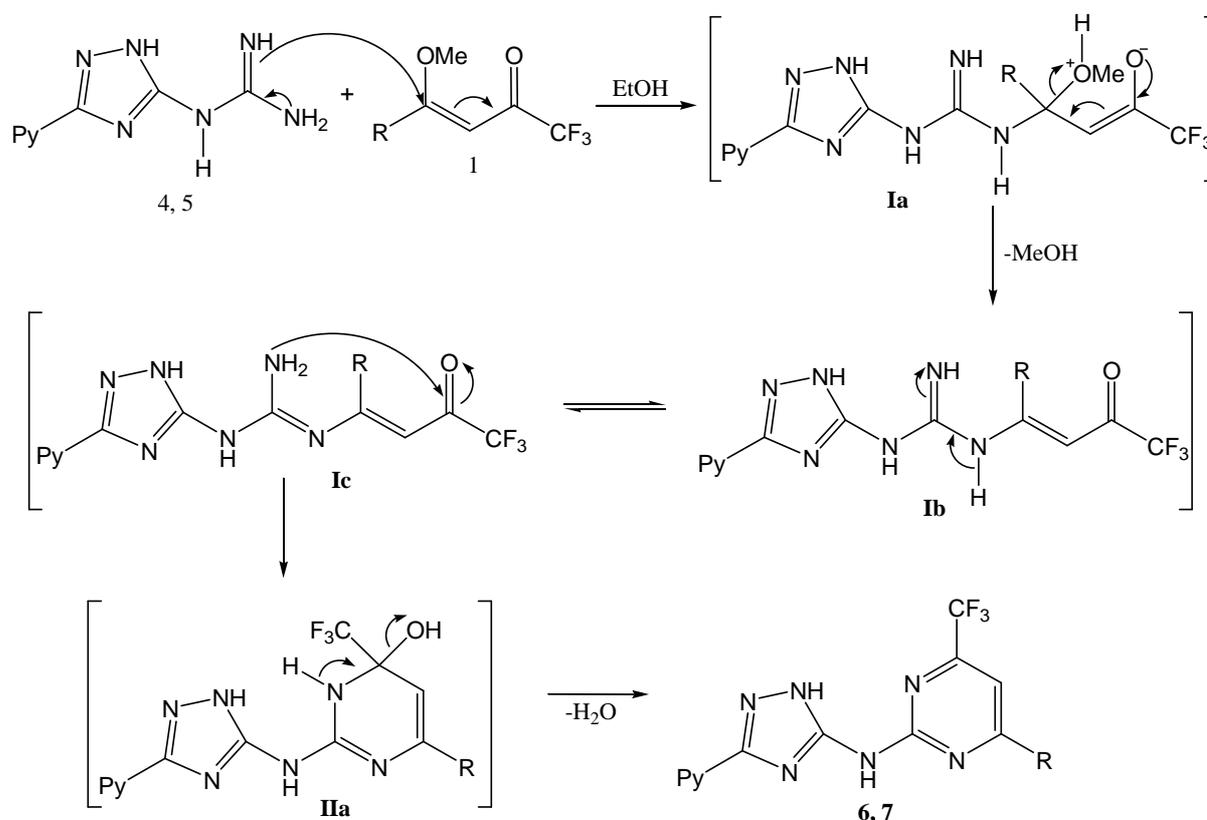


Figura 12: Espectro de massas de 4-trifluormetil-6-metil-2-[3-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**7b**).

3.8 Mecanismo Proposto para a Obtenção de 4-Trifluormetil-2-[3-(piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidinas (6, 7)

O mecanismo proposto para a síntese de 4-trifluormetil-2-[3-(piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidinas (6, 7) (Esquema 38) sugere, inicialmente, o ataque nucleofílico do nitrogênio guanidínico das *N*-(3-piridil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)guanidinas (4, 5) ao carbono β de 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (1a-g), levando ao intermediário **Ia**. O intermediário **Ia** elimina o grupo alcóxi gerando a enaminona intermediária **Ib**. Ocorre então, o ataque nucleofílico intramolecular do segundo nitrogênio da enaminona derivada das *N*-(3-piridil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)guanidinas ao carbono carbonílico, com a formação do intermediário **IIa**. Finalmente, ocorre desidratação levando ao isolamento de 4-trifluormetil-2-[3-(piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidinas aromáticas 6 e 7.

Esquema 38:



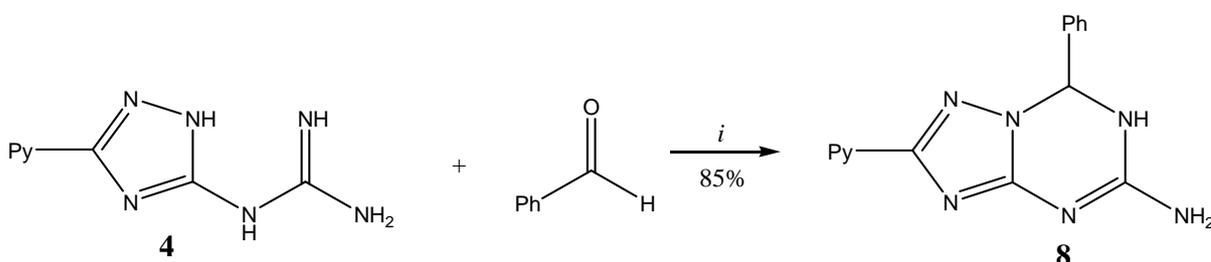
R = H, Me, Ph, 4-FPh, 4-MePh, 4-OMePh, 2-Furil

Py = 3-piridil, 4-piridil

3.9 Síntese de 1,2,4-Triazolopirimido-1,3,5-triazinas (9, 10)

Na tentativa de síntese do sistema 1,2,4-triazolopirimido-1,3,5-triazina (9, 10) foi necessário sintetizar o intermediário 7-fenil-2-piridil-6,7-diidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-5-amina (8) de acordo com metodologia desenvolvida por Dolzhenko e col.⁵⁷. Este foi obtido através da reação entre *N*-[3-(3-piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]guanidina (4) e benzaldeído sob refluxo de etanol na presença de piperidina (Esquema 39).

Esquema 39:

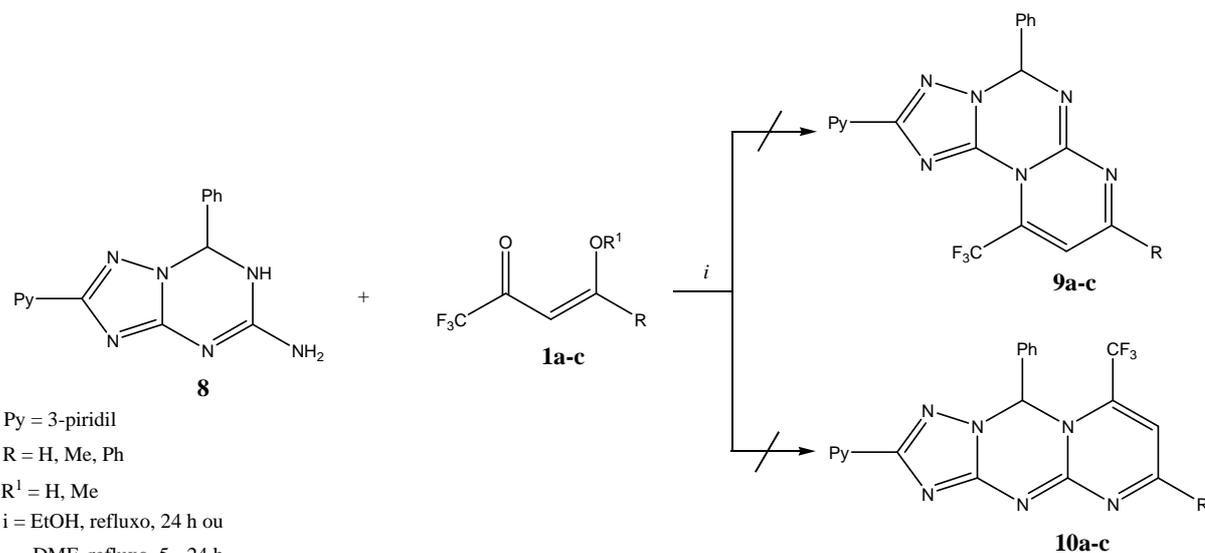


i = EtOH, piperidina, refluxo, 18 h

Py = 3-piridil

Em seguida, realizou-se a reação entre 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (1a-c) com o composto 8, na tentativa de obtenção das 1,2,4-triazolopirimido-1,3,5-triazinas (9, 10) (Esquema 40).

Esquema 40:



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A reação entre o composto **8** e as 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (**1a-c**) foi feita sob refluxo de etanol durante 24 horas, observou-se a não ocorrência da reação pois houve a recuperação do material de partida após o término do tempo reacional. Durante a realização da reação observou-se que, com a utilização de etanol como solvente, não ocorreu solubilização do material de partida. Então, optou-se pela mudança de solvente fazendo uso de um solvente polar aprótico e que possuía um ponto de ebulição maior, como a DMF, a qual favoreceu a solubilização do material de partida (**8**). Mesmo assim, não se observou a formação do produto desejado apesar de ter sido utilizado tempo reacional variando de 5 a 24 horas. Em ambos os casos, houve escurecimento da reação, formação de uma mistura complexa de produtos, não sendo possível sua identificação por técnicas de rotina de RMN ou CG/MS.

Nas condições testadas até o momento, não foi possível a obtenção do sistema 1,2,4-triazolopirimido-1,3,5-triazina.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo apresentam qualidade técnica ou P.A., e/ou foram purificados segundo procedimentos usuais de laboratório⁶³. Os reagentes e solventes utilizados, estão descritos abaixo:

4.1.1 Reagentes e solventes empregados sem prévia purificação

- 1-metoxipropeno (Sigma-Aldrich)
- Ácido clorídrico 37% P. A. (Vetec)
- Ácido *p*-toluenosulfônico dihidratado (Aldrich)
- Anidrido trifluoracético (Vetec)
- Carbonato de sódio anidro (Vetec)
- Cetonas substituídas (Sigma-Aldrich)
- Etil viniléter (Sigma-Aldrich)
- Hidróxido de Sódio P. A. (Synth)
- Trimetil ortoformiato (Sigma-Aldrich)
- Nicotinoil hidrazida (Sigma-Aldrich)
- Isonicotinoil hidrazida (Sigma-Aldrich)
- Benzaldeído (Sigma-Aldrich)
- Piperidina (Sigma-Aldrich)

4.1.2 Reagentes e solventes purificados previamente

- Acetais sintetizados e purificados conforme técnicas descritas
- Álcool etílico P. A. (Vetec): destilado sob magnésio e iodo
- Álcool metílico P. A. (Vetec): destilado sob magnésio e iodo
- Clorofórmio P. A. (Vetec): destilado sob P₂O₅
- DMF: destilada sob MgSO₄
- Piridina (Merck): destilada sob KOH

4.2 Aparelhos Utilizados

4.2.1 Espectroscopia de RMN

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

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, em Dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 9,9 μs para (^1H) e 19,5 μs para (^{13}C), tempo de aquisição 3,9 s para (^1H) e 2,8 s para (^{13}C); janela espectral 2400 Hz para (^1H) e 11500 Hz para (^{13}C); número de varreduras de 8 a 32 para (^1H) e 2000 a 20000 para (^{13}C); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para (^1H) e 0,17994 para (^{13}C). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01 ppm.

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, em Dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 8,0 μs para (^1H) e 13,7 μs para (^{13}C); tempo de aquisição 6,5 s para (^1H) e 7,6 s para (^{13}C); janela espectral 2400 Hz para (^1H) e 11500 Hz para (^{13}C); número de varreduras de 8 a 32 para (^1H) e 2000 a 20000 para (^{13}C); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para (^1H) e 0,371260 para (^{13}C). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01 ppm.

4.2.2 Ponto de fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelhos KOFLER REICHERTTHERMOVAR e Electrothermal Mel-Temp 3.0. (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 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 – (30 m x 0.32 mm., 0,25 µm). Fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5,05 psi. Temperatura do injetor 250 °C; Seringa de 10 µL, com injeção de 1 µL; Temperatura inicial do forno de 70 °C por 1 min e após aquecimento de 12 °C por min até 280 °C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado impacto de elétrons de 70 eV no espectrômetro de Massas.

4.2.4 Análise Elementar

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

4.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos

4.3.1 Síntese de acetais – Procedimento geral^{6-8,35}

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

4.3.2 Síntese de 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (1a-g)

Método A: Síntese de 1a-b – Procedimento geral^{6,7,8}

A uma solução do enoléter específico (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 (30 mmol). A mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente. A mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e água (1 x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido em rotaevaporador à pressão reduzida e os produtos (**1a**, **1b**) purificados através de destilação sob pressão reduzida.

Método B: Síntese de 1c-g – Procedimento geral^{6,7,8}

A uma solução de acetal (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 (60 mmol). A mistura foi agitada durante 16 horas a 45 °C. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e água (1 x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro, o solvente removido em rotaevaporador à pressão reduzida e os produtos (**1c-g**) purificados através de destilação sob pressão reduzida.

4.3.3 Síntese de *N*-(iso)nicotinamidobiguanidas (**2, 3**)^{60,61}

A uma solução de (iso)nicotinoil hidrazida (50 mmol) em etanol (50 mL) foram adicionados ácido clorídrico 37% (5 mL) e cianoguanidina (55 mmol). A mistura foi agitada sob refluxo durante 8 horas. Após o término do tempo reacional, o produto foi filtrado, lavado com etanol gelado e seco sob pressão reduzida à temperatura ambiente.

4.3.4 Síntese de *N*-(3-piridil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)guanidinas (**4, 5**)⁶⁰

N-(Iso)Nicotinamidobiguanida (20 mmol) foi aquecida a 80 °C com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 10% (10 mL) durante 6 horas. Após o término do tempo reacional, o produto foi filtrado, lavado com água gelada e seco sob pressão reduzida à temperatura ambiente.

4.3.5 Síntese de 4-trifluormetil-2-[3-(piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidinas (**6, 7**)

A uma solução de *N*-(3-piridil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)guanidinas (**4, 5**) (5 mmol) em etanol (10 mL), foi adicionado 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (**1**) (5 mmol) diluídas em 5 mL de etanol. A mistura foi deixada sob refluxo e agitação magnética durante 18 horas. Após o término do tempo reacional, os produtos finais foram filtrados, lavados com etanol gelado e secos sob pressão reduzida à temperatura ambiente.

4.3.6 Síntese de 7-fenil-2-piridil-6,7-diidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-5-amina (**8**)⁵⁷

Uma solução de *N*-[3-(3-piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]guanidina (**4**) (5 mmol), benzaldeído (5 mmol) e piperidina (0,20 mL, 2 mmol) em etanol (15 mL) foi aquecida sob refluxo por 18 horas. Após o término do tempo reacional, o produto foi filtrado, lavado com etanol gelado e seco sob pressão reduzida à temperatura ambiente.

5. CONCLUSÃO

De acordo com os objetivos propostos, e analisando os resultados obtidos neste trabalho, conclui-se que:

- Desenvolveu-se uma rota simples e eficiente para a obtenção de uma série inédita de 4-trifluormetil-2-[3-(piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidinas 6-substituídas (**6**, **7**) obtidas a partir de reações de ciclização de 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (**1a-g**) com *N*-[3-(piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]guanidinas (**4**, **5**), com bons rendimentos (40-68%);
- A partir da utilização de técnicas de RMN de ¹H, ¹³C e CG/MS foi possível a determinação estrutural inequívoca dos compostos sintetizados neste trabalho sendo a sua pureza comprovada por análise elementar;
- Reações de *N*-[3-(3-piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]guanidina (**4**) com benzaldeído e após com 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (**1a-g**) visando a obtenção de 1,2,4-triazolopirimido-1,3,5-triazinas (**9**, **10**), através de reações em refluxo de etanol e DMF, não foram viáveis pelas condições reacionais empregadas até o momento.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Abbiati, G.; Beccalli, E. M.; Broggin, G.; Zoni, C. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 9887.
2. Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739.
3. Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K.H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766.
4. Effenberger, F.; Schonwalder, K.H. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3270.
5. Kamiori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kosbuschi, T. *Synthesis*, **1986**, *4*, 340.
6. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1013.
7. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem Lett.* **1976**, *5*, 499.
8. Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G. Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quim. Nova*, **1994**, *17*, 24.
9. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309.
10. 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.
11. Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, A. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quim. Nova*, **1994**, *17*, 298.
12. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Magn. Res. Chem.* **2002**, *40*, 182.
13. Hussein, A. H. M. *Heteroat. Chem.* **1997**, *8*, 1.
14. Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3635.
15. Arnone, A.; Berbaridi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 2809.
16. Filler, R. *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, Banks, R. E. (ed), Ellis Horwood, London, **1979**.
17. Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Cechinel, C. A.; Paim, G. R.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1392.
18. Park, P. Y.; Lee, M. J.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8799.
19. Potts, K. T. *Chem. Rev.* **1961**, *61*(2), 87.
20. Hudson, J.; *The history of chemistry*, Anglia Polytechnic: Cambridge, 1992.
21. (a) *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds IVF*; New York: Elsevier, 1986. (b) Grimmett, M. R. Em *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D.; Ollis, D., eds.; Pergamon Press: UK, 1979, p. 357.

22. (a) Dzhuraev, A. D.; Mkshumov, A. G.; Karimukova, K. M.; *Russ. Pharmacol. Toxicol.* **1991**, 2, 140. (b) Yuldasheva, Kh.; Dzhuraev, A. D.; Maksumov, A. G.; Amanov, N.; *Russ. Pharmacol. Toxicol.* **1992**, 3, 99.
23. King, C. T.; Rogers, P. D.; Cleary, J. D.; Chapman, S. W. *Clin. Infect. Dis.* **1998**, 27, 1151.
24. Jeu, L.; Piacenti, F. J.; Lyakhovetskiy, A. G.; Fung, H. B. *Clin. Ther.* **2003**, 25, 1321.
25. Kale, P.; Johnson, L. B. *Drugs Today.* **2005**, 41, 91.
26. Porter, A. E. A., *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 4, Sammes, P. G. (ed) Pergamon Press, **1979**, 85-141.
27. Pine, S. H., *Organic Chemistry*, 3^a ed., McGraw-Hill International Editions, **1987**, 849.
28. Katritzky and Rees, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol.1-8, Pergamon Press, Oxford, 1st ed. **1984** 2nd ed. **1995**.
29. Acheson, R. M., *An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 3^a ed., John Wiley & Sons, **1976**, 392-407.
30. Ladd, D. L.; *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 917.
31. Brown, D. J. and Weissberger, A., "The Pyrimidines", *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 16, Wiley Interscience Publishers, New York, **1962**, cap. IX, p. 306.
32. Tomlin, C., *The Pesticide Manual*, 10^a ed., British Crop Protection Council and Royal Society of Chemistry, **1994**.
33. Ahmad, S.; Madsen, C. S.; Stein, P. D.; Janovitz, E.; Huang, C.; Ngu, K.; Bisaha, S.; Kennedy, L. J.; Chen, B. C.; Zhao, R.; Sitkoff, D.; Monshizadegan, H.; Yin, X.; Ryan, C. S.; Zhang, R.; Giancarli, M.; Bird, E.; Chang, M.; Chen, X.; Setters, R.; Search, D.; Zhuang, S.; Nguyen-Tran, V.; Cuff, C. A.; Harrity, T.; Darienzo, C. J.; Li, T.; Reeves, R. A.; Blamar, M. A.; Barrich, J. C.; Zahler, R.; Robl, J. A. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2722.
34. Martins, M. A. P.; Colla, A.; Clar, G.; Fischer, P.; Krimmer, S. *Synthesis*, **1991**, 483.
35. Bonacorso, H.G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 120, 29.
36. Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, Adriano; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8701.
37. 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.
38. (a) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores. A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 1396. (b) Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.;

- Costa, M. B.; Oliveira, M. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1055.
39. Alexandre Pereira Wentz, *Tese de Doutorado*, UFSM, **2006**, resultados não publicados.
40. Paulo Beck, *Tese de Doutorado*, UFSM, **2007**, resultados não publicados.
41. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C.M.P.; Senhorin, A.P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, *1*, 391.
42. Balenkova, E.; Druzhinin, S.; Nenajdenko, V. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7753.
43. Brown, D. J., "The Pyrimidines", The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 52, Wiley Interscience Publishers, New York, **1993**.
44. Gerus, I. I.; Vdovenko, S. I.; Gubernova, M. G.; Kukhar, V. P. *Chem. Heterocyclic Compunds.* **1992**, 398.
45. Zanatta, N.; Cortellini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 509.
46. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Scapin, E.; Emmerich, D. J.; Fiss, G. F.; Rosa, F. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 358.
47. Flores, A. F. C.; Pizzuti, L.; Brondani, S.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18* (7), 1316.
48. Bonacorso, H. G.; Ferla, A.; Cechinel, C. A.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 483.
49. Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Santos, J. M.; Mello, D. L.; Fernandes, L. F.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Andricopulo, A. D.; Borchhardt, D. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 10236.
50. Miller, A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4072.
51. Kucerovy, A.; Mattner, P. G.; Hathaway, J. S.; Repic, O. *Synth. Communications*, **1990**, *20* (6), 913.
52. Greif, D. ; Eilitz, U. ; Pulst, M. ; Riedel, D.; Wecks, M. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *94*, 91.
53. Rawal, R. K.; Tripathi, R.; Katti, S. B; Pannecouque, C.; De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3134.
54. Chang, K. Y.; Kwon, S. H.; Nam, G.; Seo, J. H.; Kim, S. H.; Choi, K. I.; Kim, J. H.; Ha, D. C. *J. Antibiotics*, **2001**, *54*, 460.
55. Ouyang, X.; Chen, X.; Piatnitski, E. L.; Kiselyov, A. S.; He, H. Y.; Mao, Y.; Pattaropong, V.; Yu, Y.; Kim, K. H.; Kincaid, J.; Smith, L.; Wong, W. C.; Lee, S. P.; Milligan, D. L.; Malikzay, A.; Fleming, J.; Gerlak, J.; Deevi, D.; Doody, J. F.; Chiang, H. H.; Patel, S. N.;

- Wang, Y.; Rolser, R. L.; Kussie, P.; Labelle, M.; Tuma, M. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5154.
56. Patente número: US 005284860.
57. Dolzhenko, A. V.; Tan, B. J.; Dolzhenko, A. V.; Chiu, G. N. C.; Chui, W. K. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 429.
58. Patente número: US 007371759.
59. Thornber, C. W.; Farrel, J. M.; Clarke, D. S. *Synthesis*, **1983**, *3*, 222.
60. Logemann, W.; Artini, D.; Canavesi, L.; Tosolini, G. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 2909.
61. Mamalis, P.; Green, J.; McHale, D. *J. Chem. Soc.* **1960**, 229.
62. Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis*, **1995**, *12*, 1491.
63. Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press: New York, **1996**.

7. ANEXO I

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

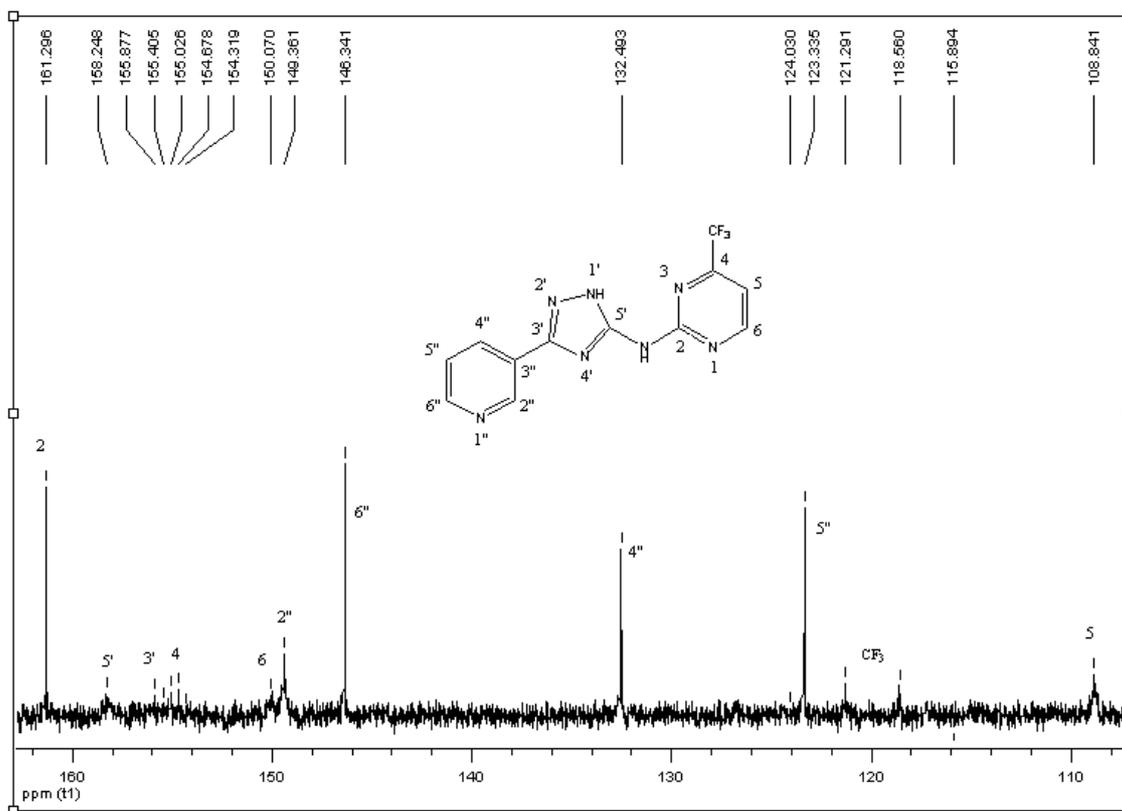
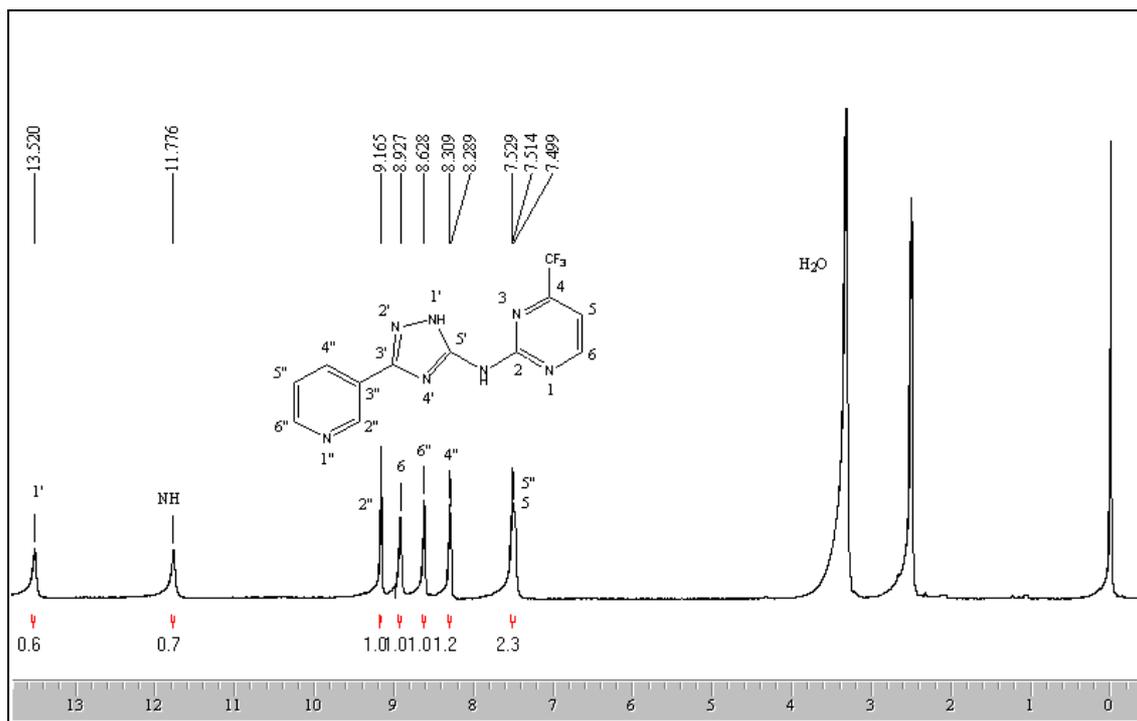


Figura 13: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-2-[3-(3-piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**6a**), em $\text{DMSO-}d_6$.

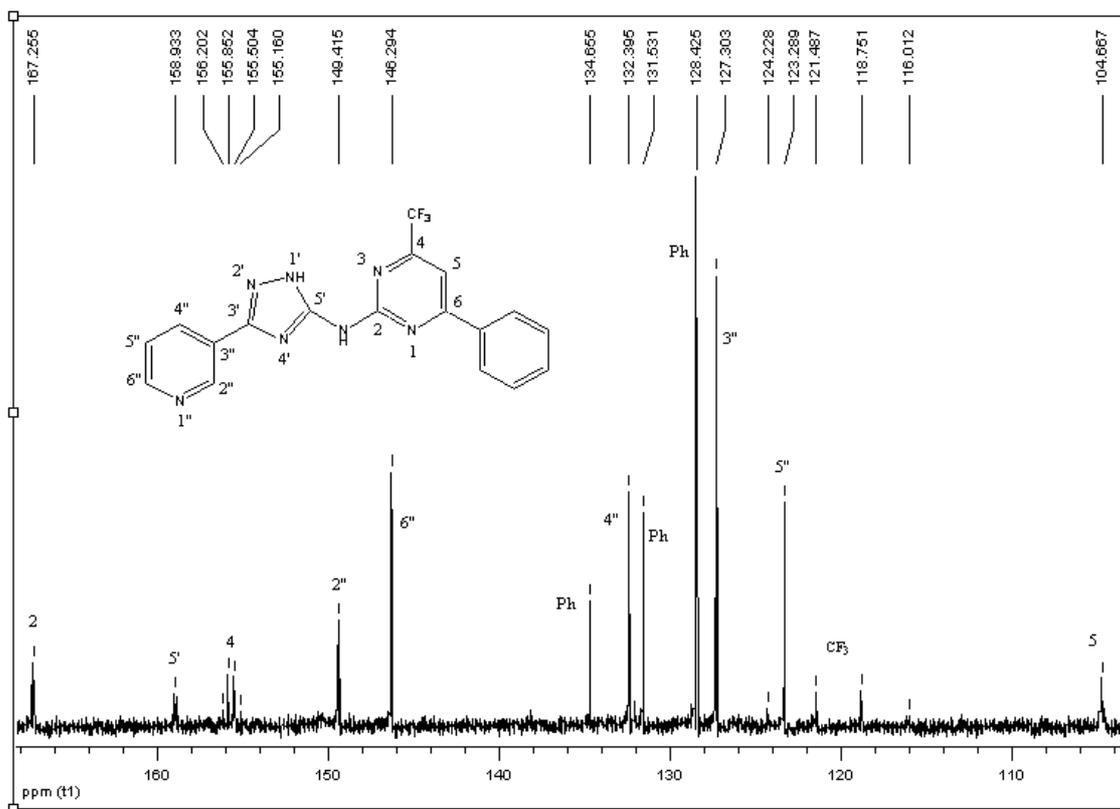
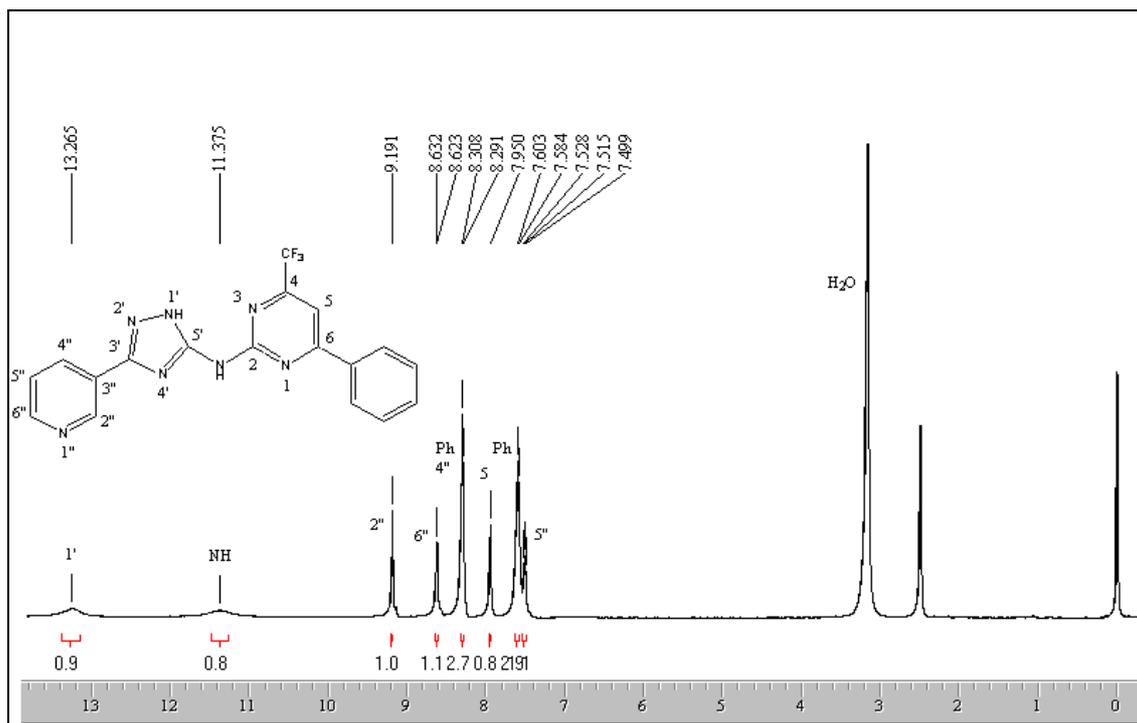


Figura 14: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz de 4-trifluorometil-6-fenil-2-[3-(3-piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**6c**), em DMSO-*d*₆.

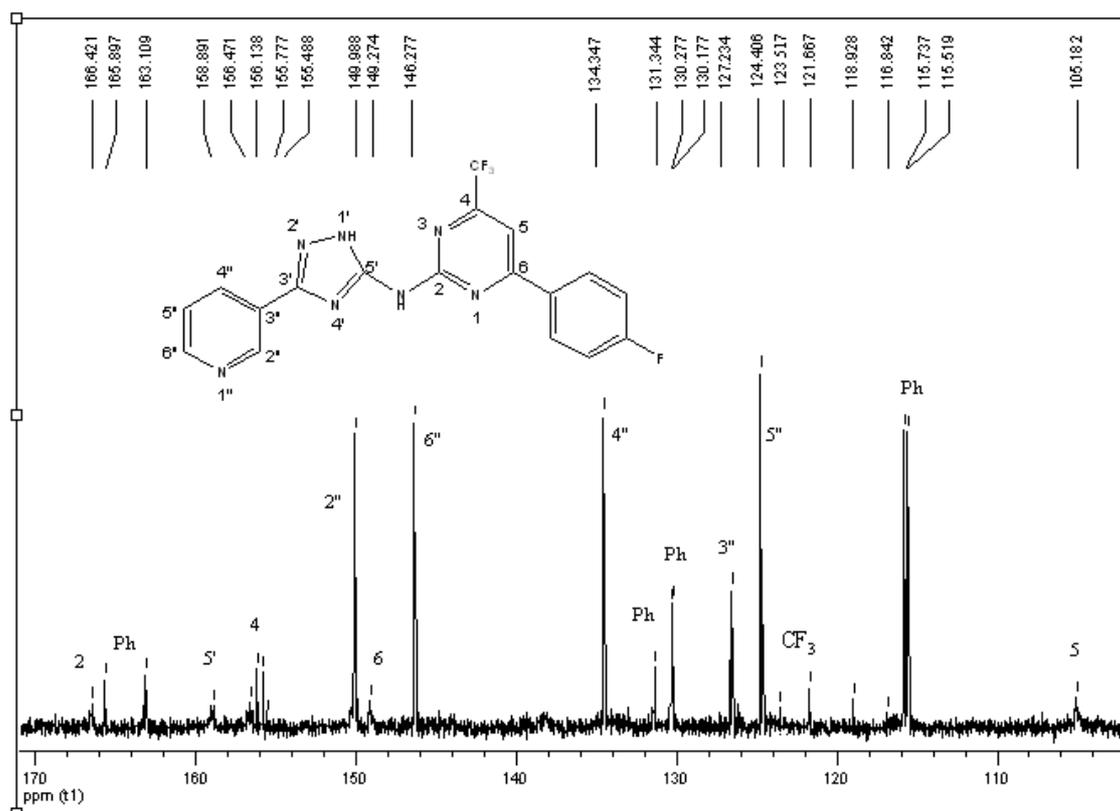
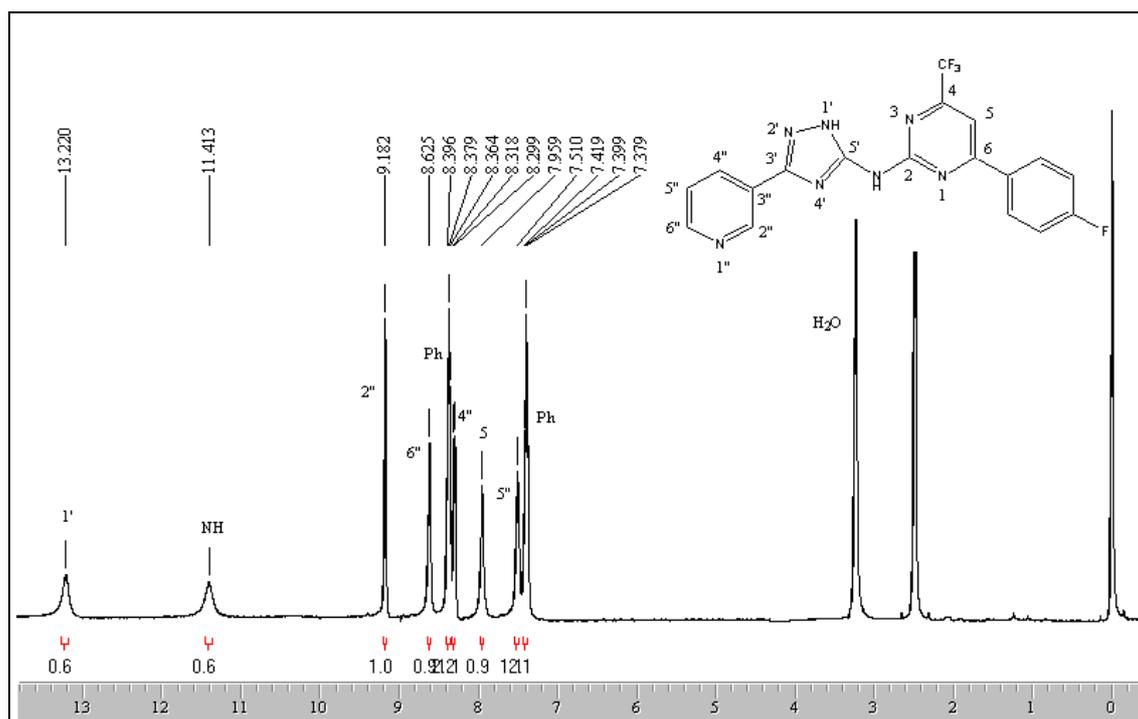


Figura 15: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-6-(4-fluorfenil)-2-[3-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**6d**), em $\text{DMSO-}d_6$.

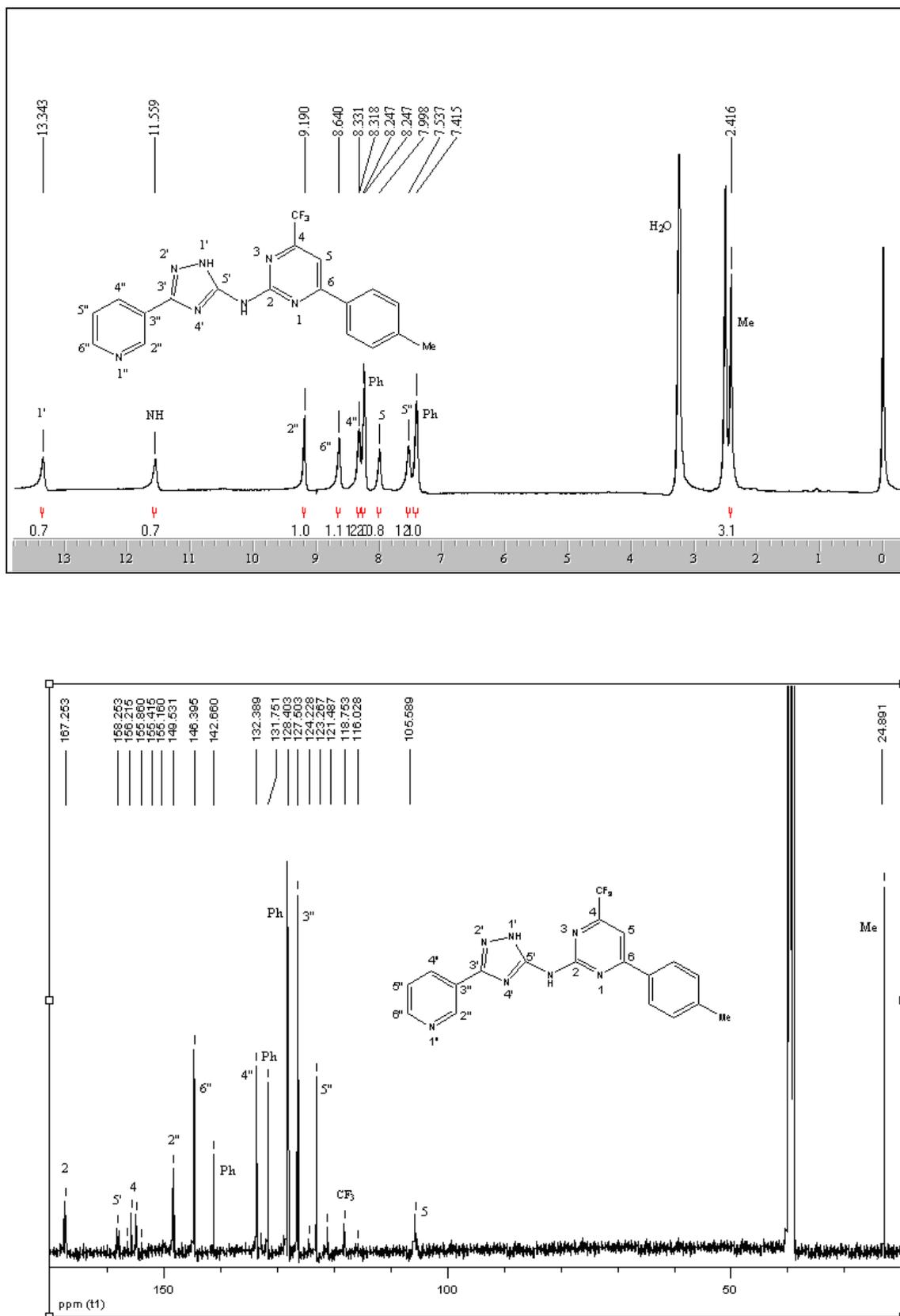


Figura 16: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-trifluorometil-6-(4-tolil)-2-[3-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**6e**), em $\text{DMSO}-d_6$.

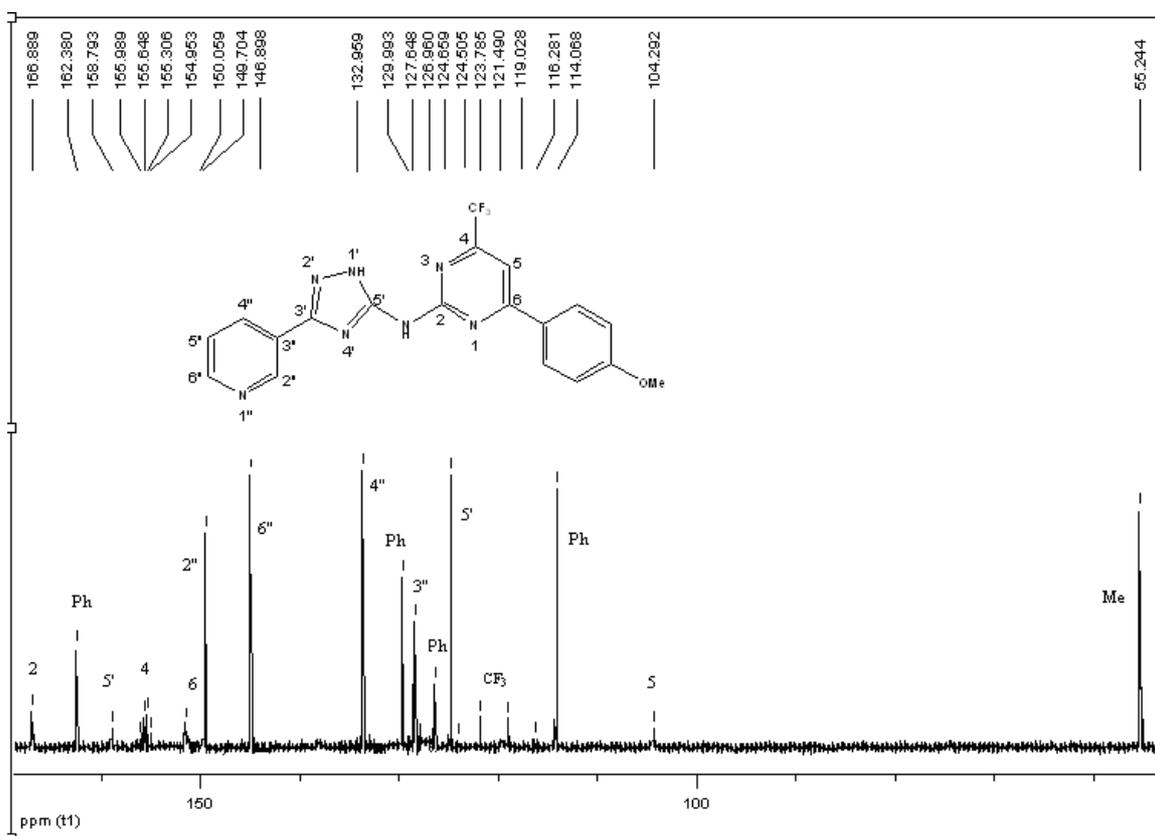
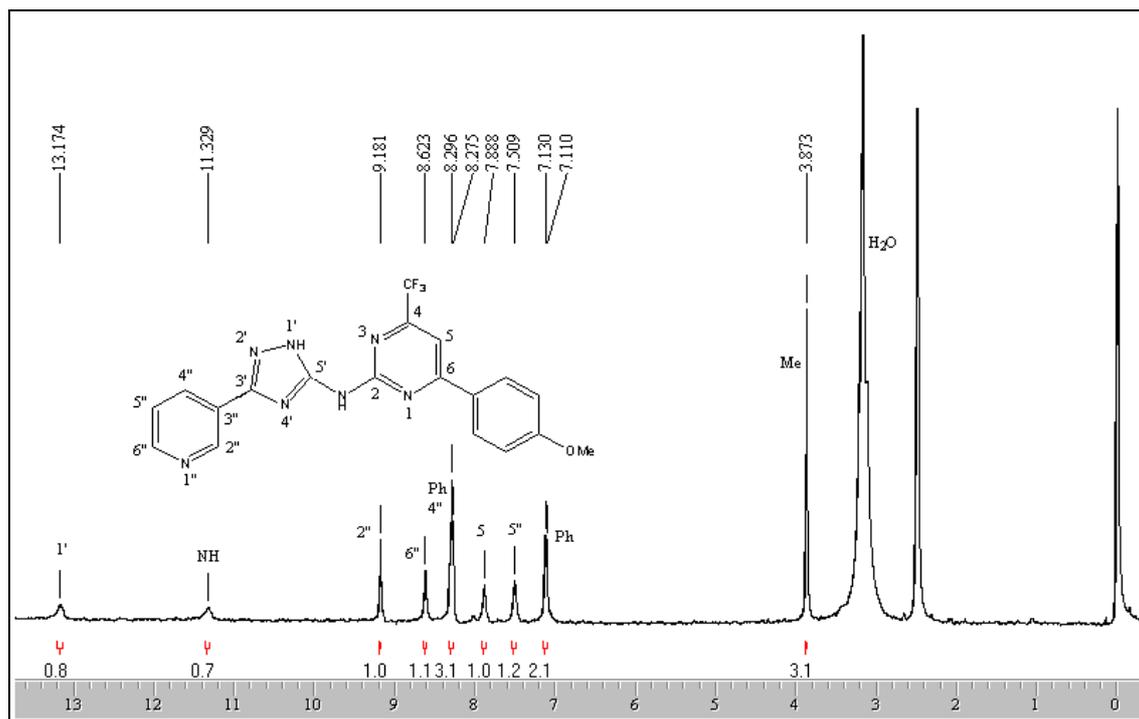


Figura 17: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-trifluorometil-6-(4-metoxifenil)-2-[3-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**6f**), em $\text{DMSO-}d_6$.

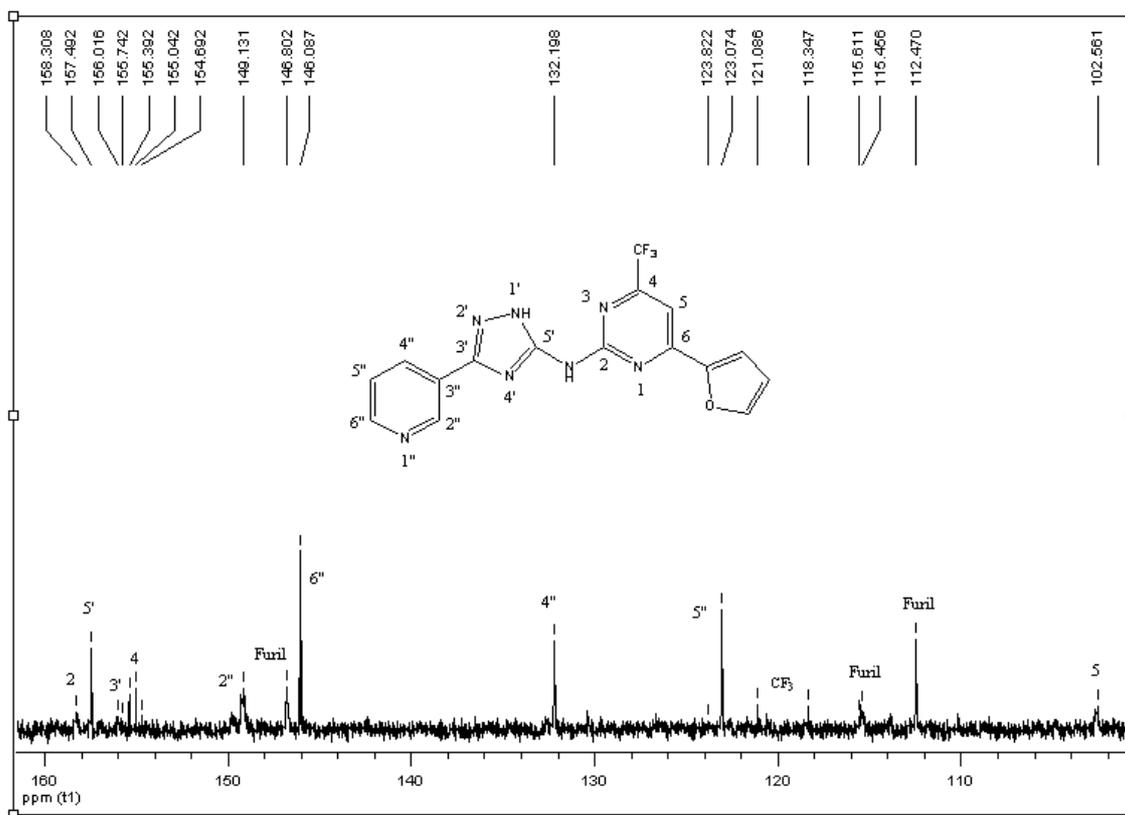
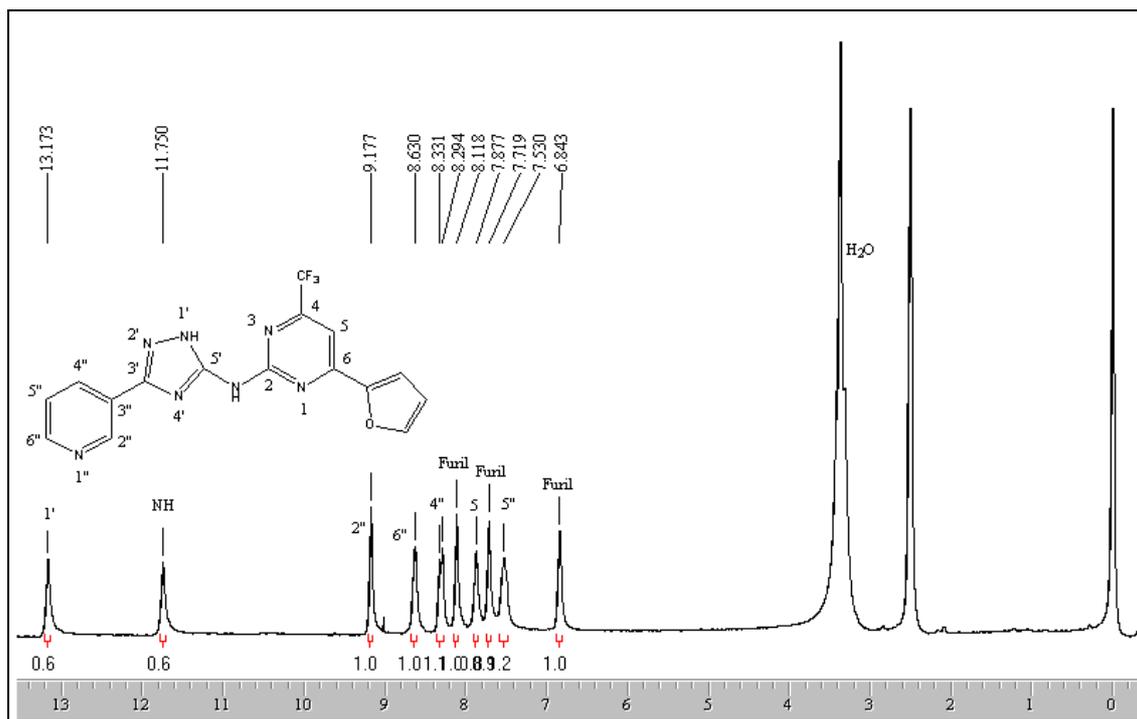


Figura 18: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-6-(2-furil)-2-[3-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**6g**), em $\text{DMSO-}d_6$.

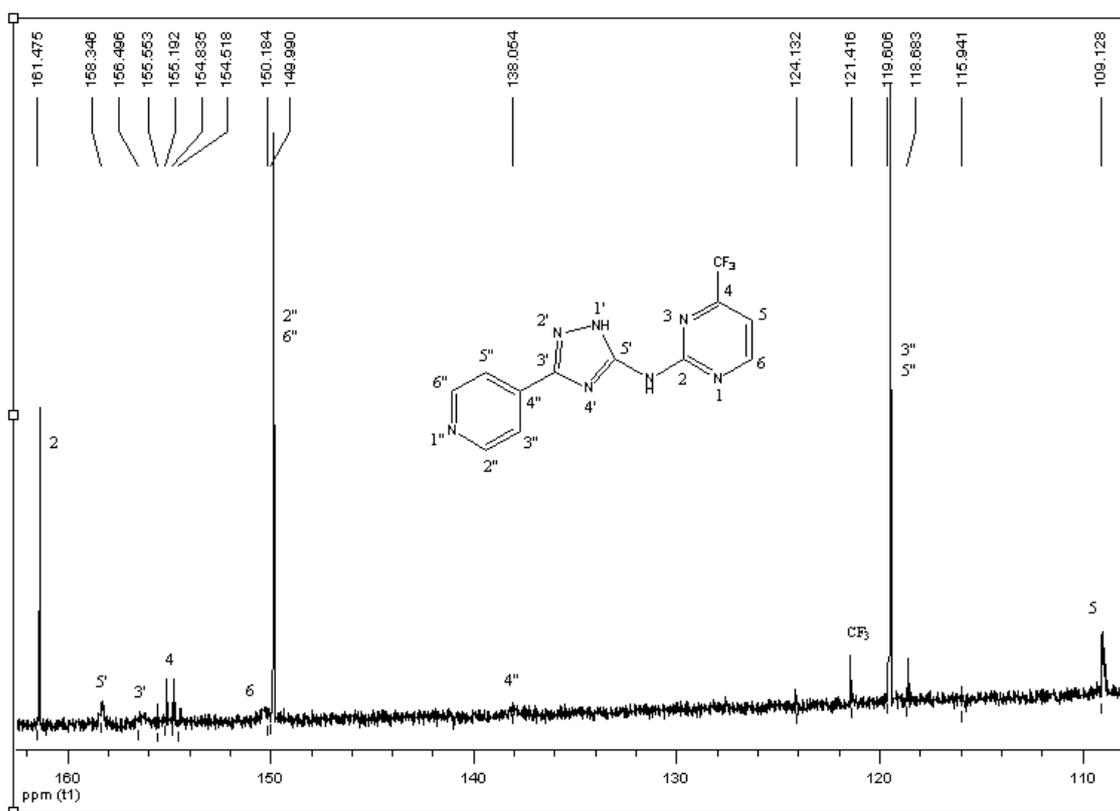
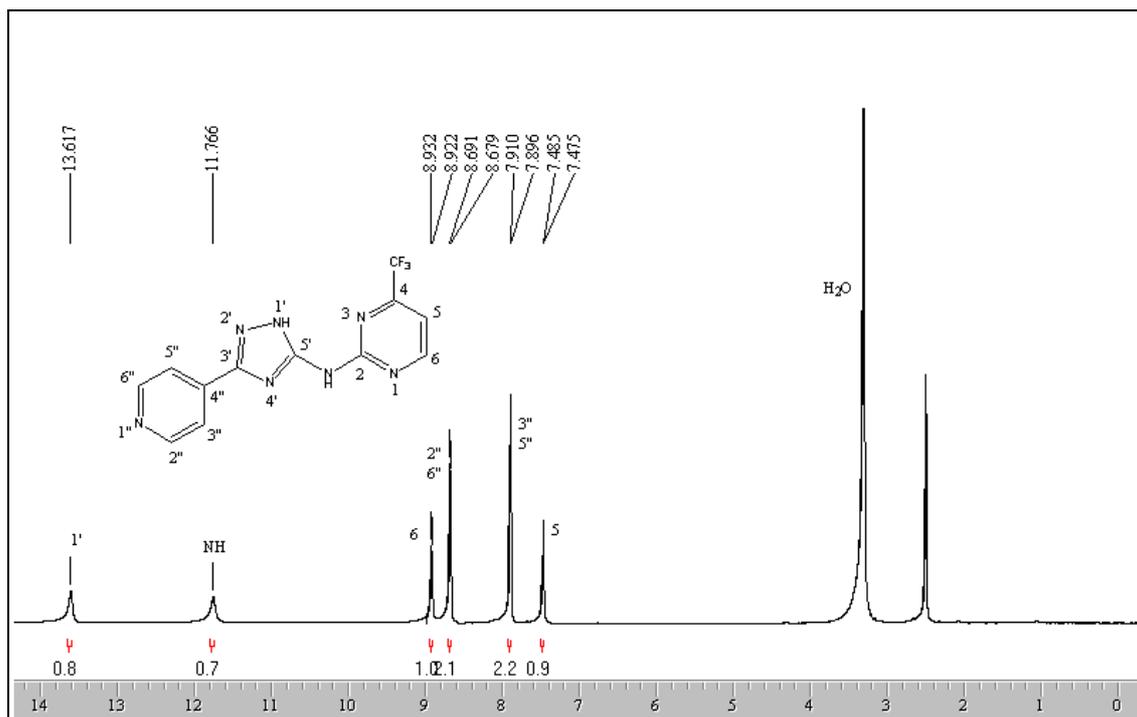


Figura 19: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-2-[3-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**7a**), em DMSO-*d*₆.

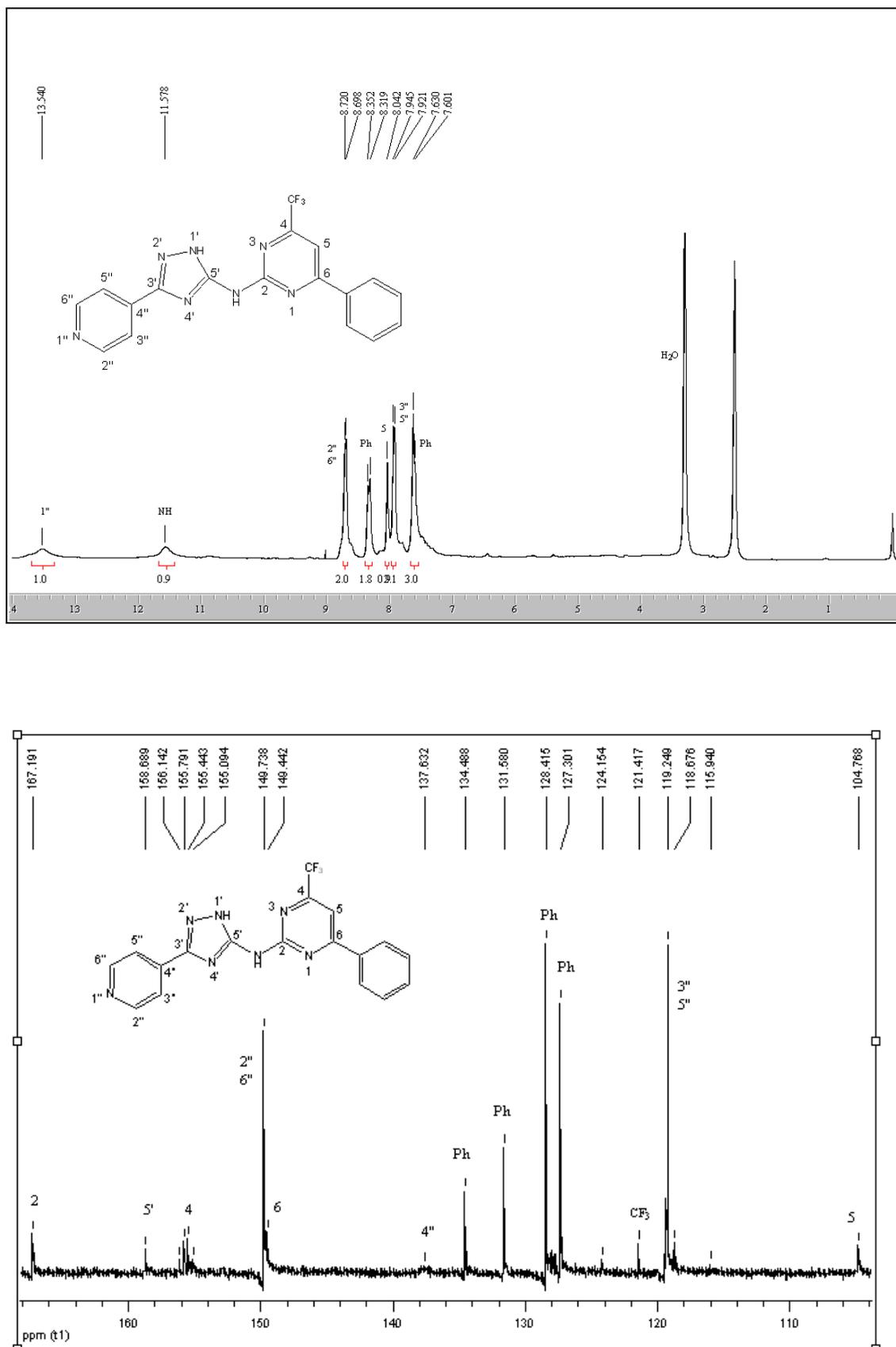


Figura 20: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-trifluorometil-6-fenil-2-[3-(3-piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**7c**), em DMSO-*d*₆.

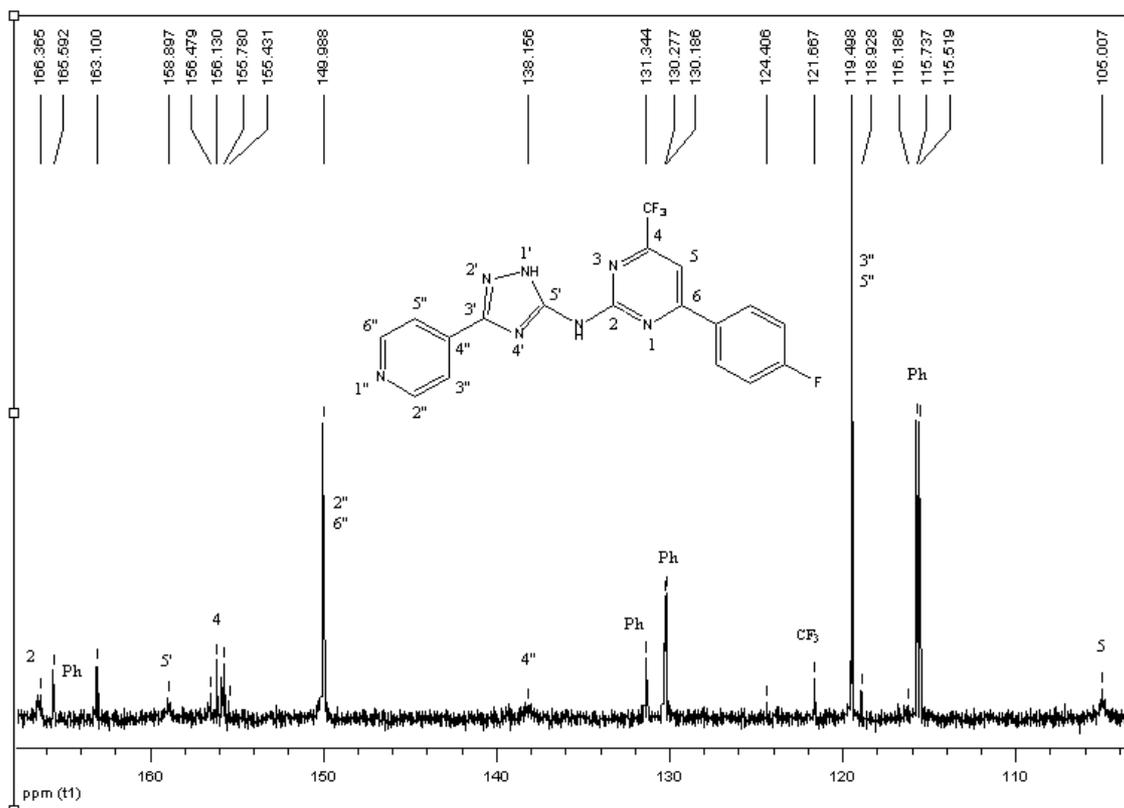
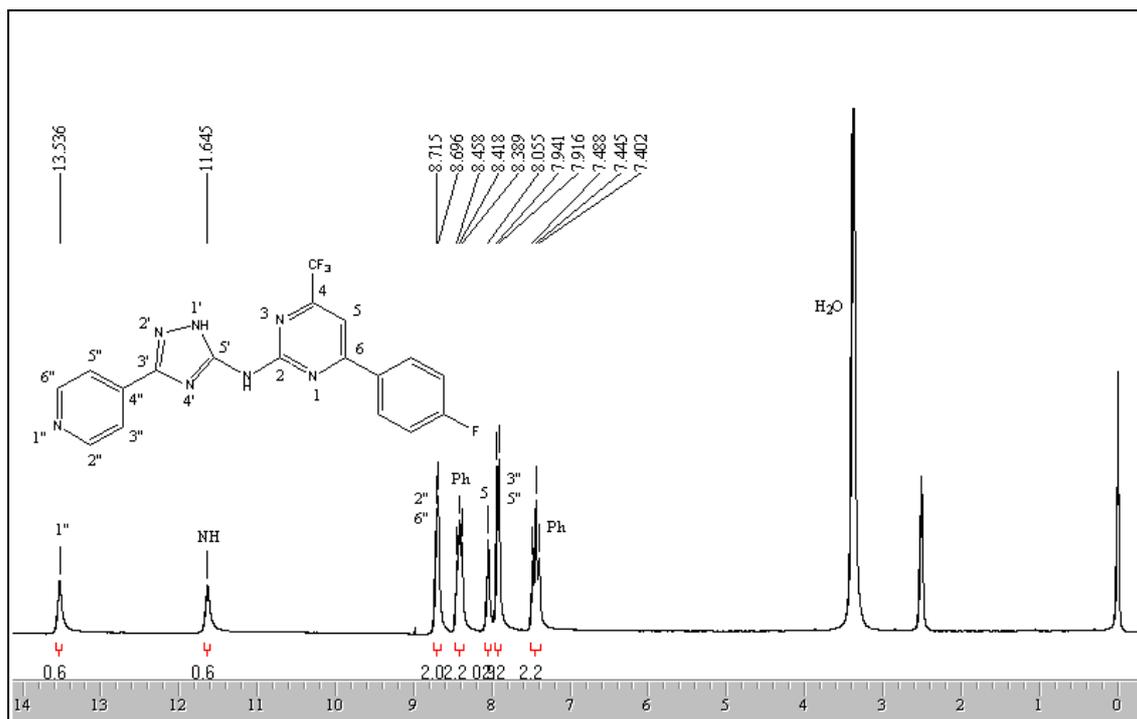


Figura 21: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-trifluorometil-6-(4-fluorfenil)-2-[3-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**7d**), em DMSO- d_6 .

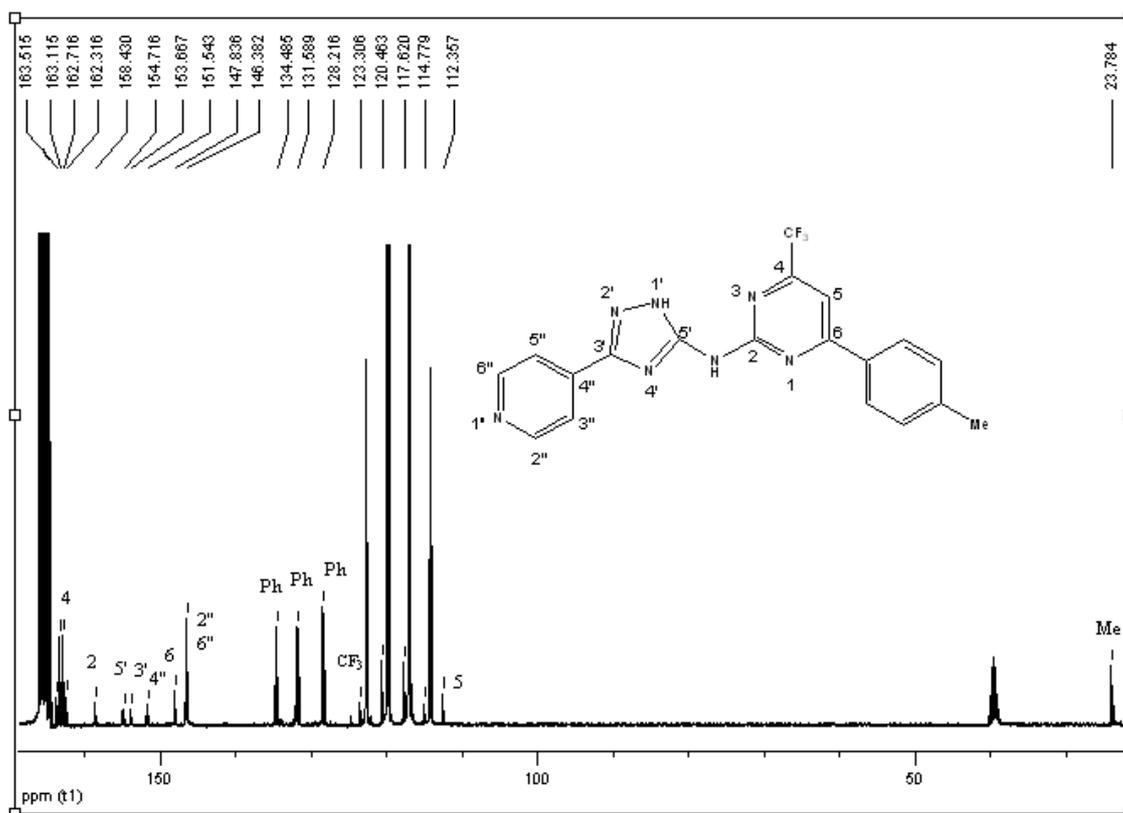
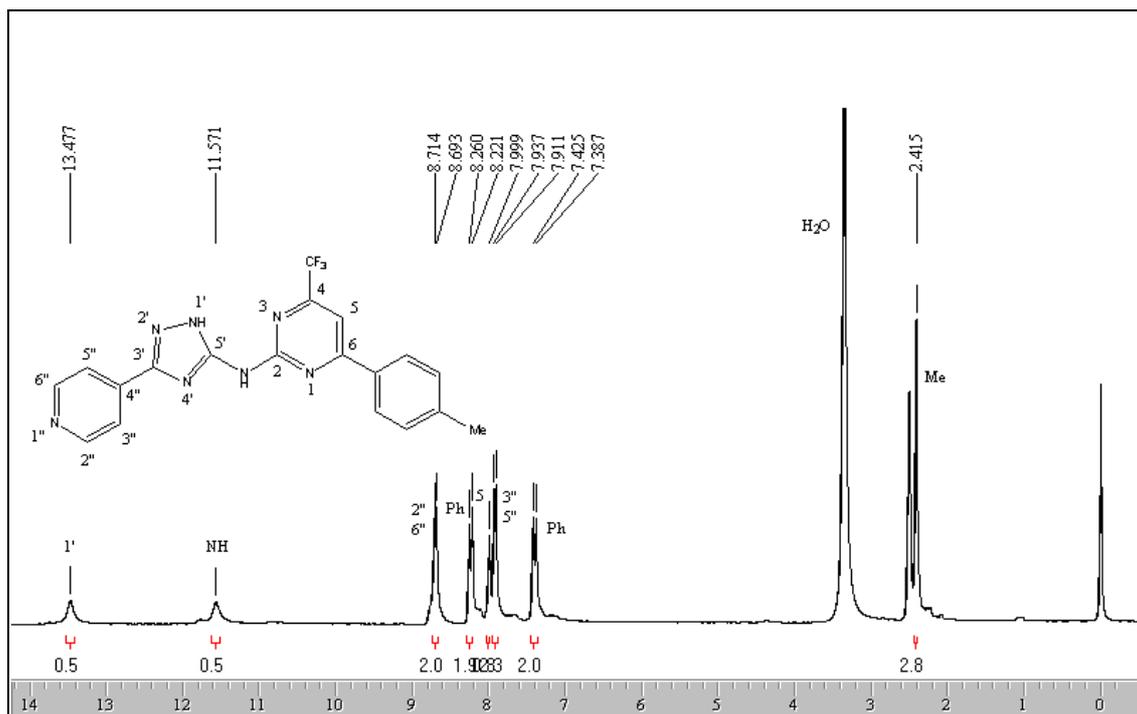


Figura 22: Espectro de RMN ^1H (em DMSO- d_6) a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (em ácido trifluoracético e DMSO- d_6) a 100,61 MHz de 4-trifluorometil-6-(4-tolil)-2-[3-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (7e).

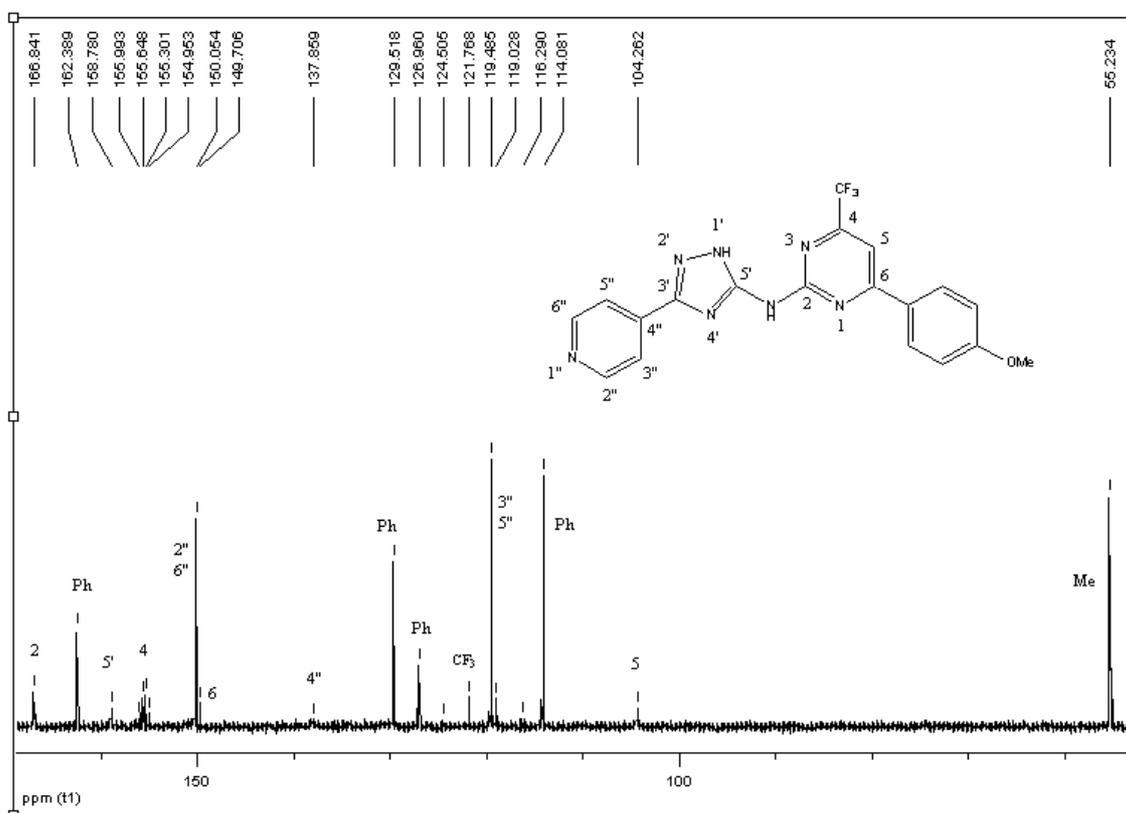
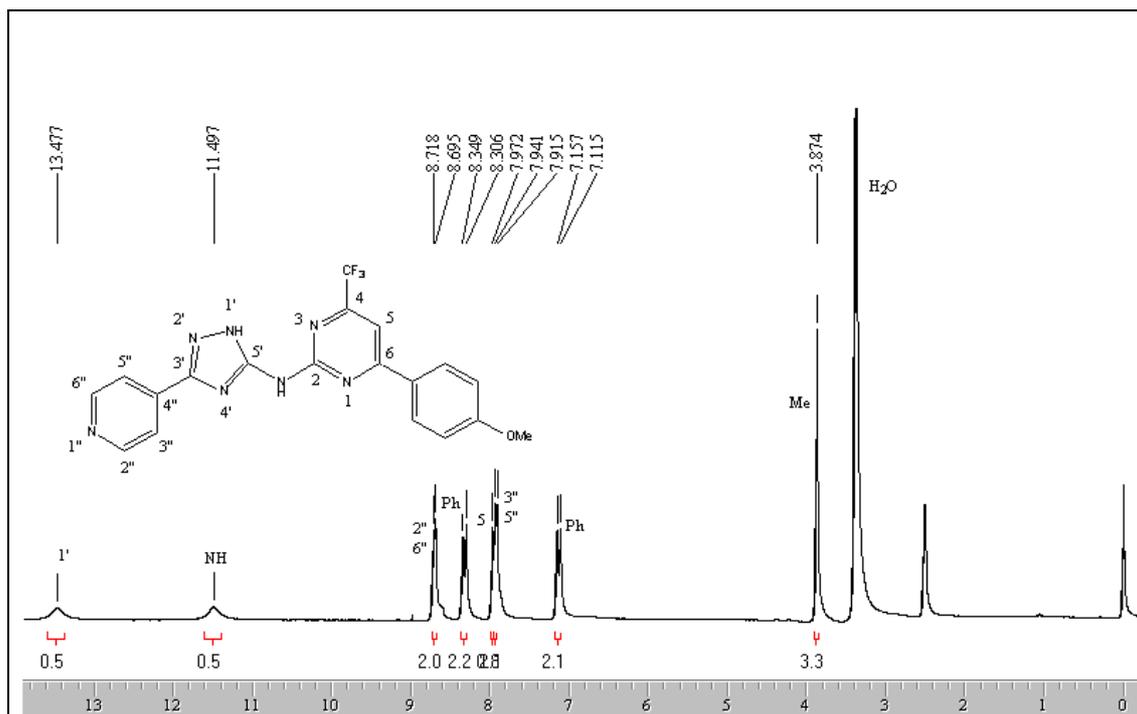


Figura 23: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-6-(4-metoxifenil)-2-[3-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**7f**), em $\text{DMSO-}d_6$.

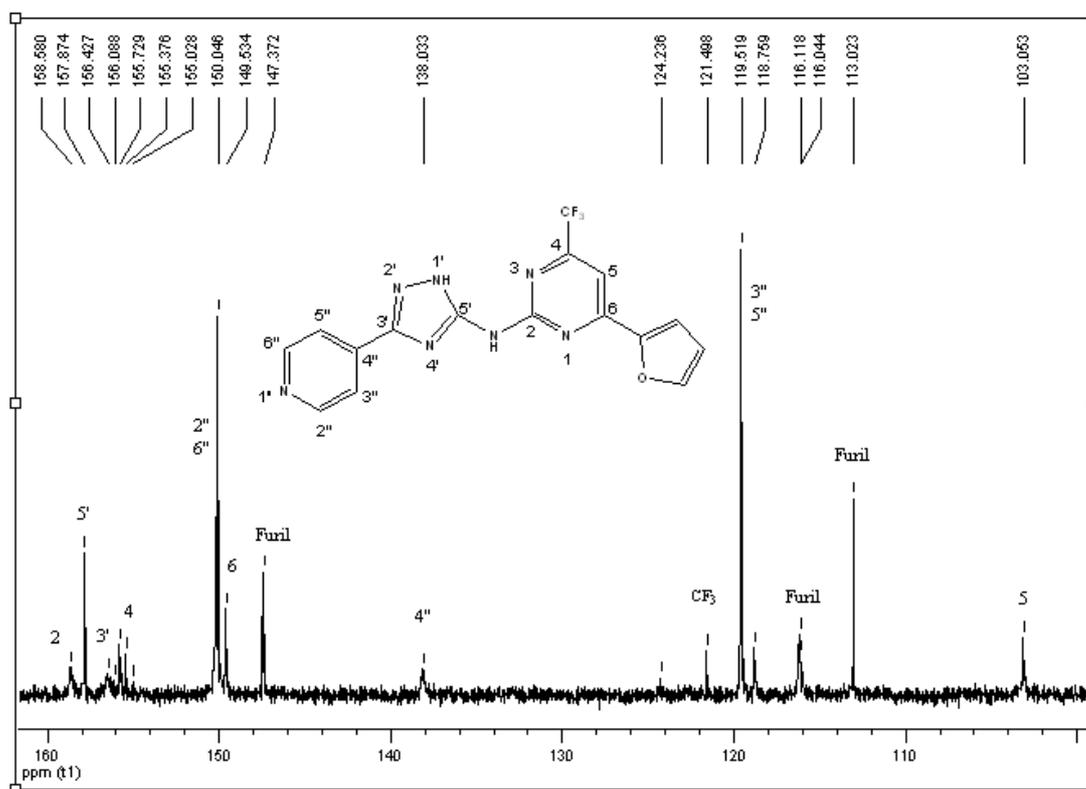
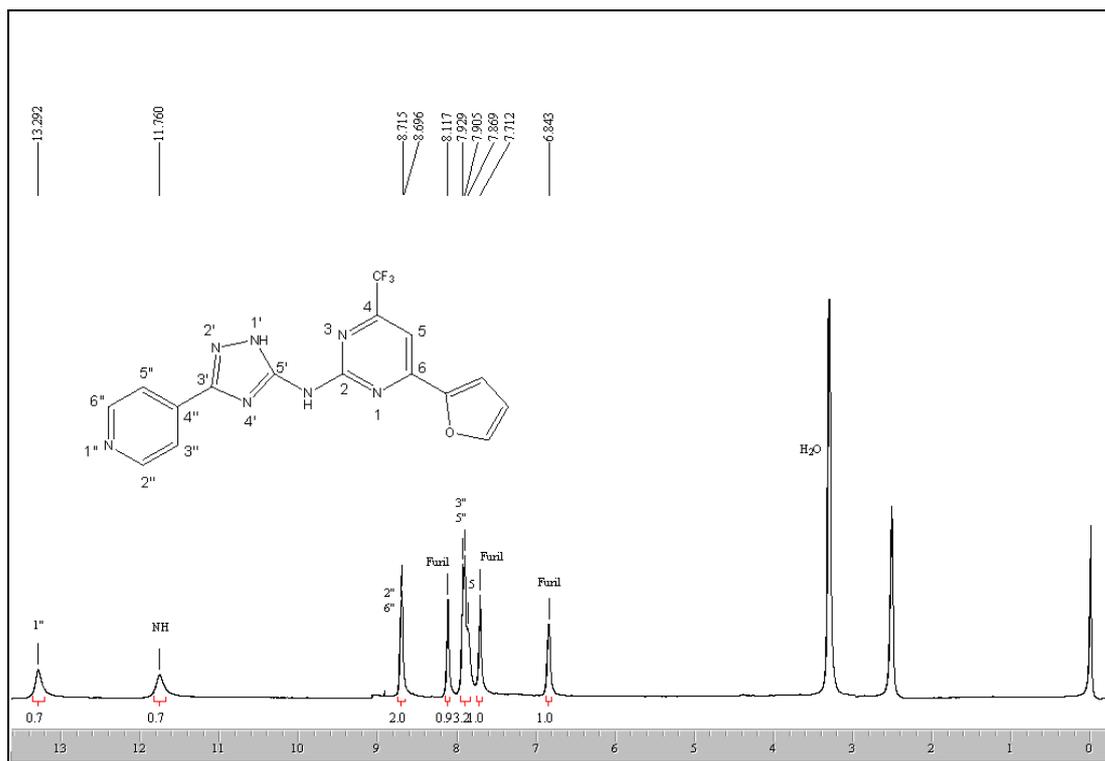


Figura 24: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz de 4-trifluorometil-6-(2-furil)-2-[3-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**7g**), em DMSO-*d*₆.

8. ANEXO II

Espectros de MASSAS dos compostos obtidos na dissertação

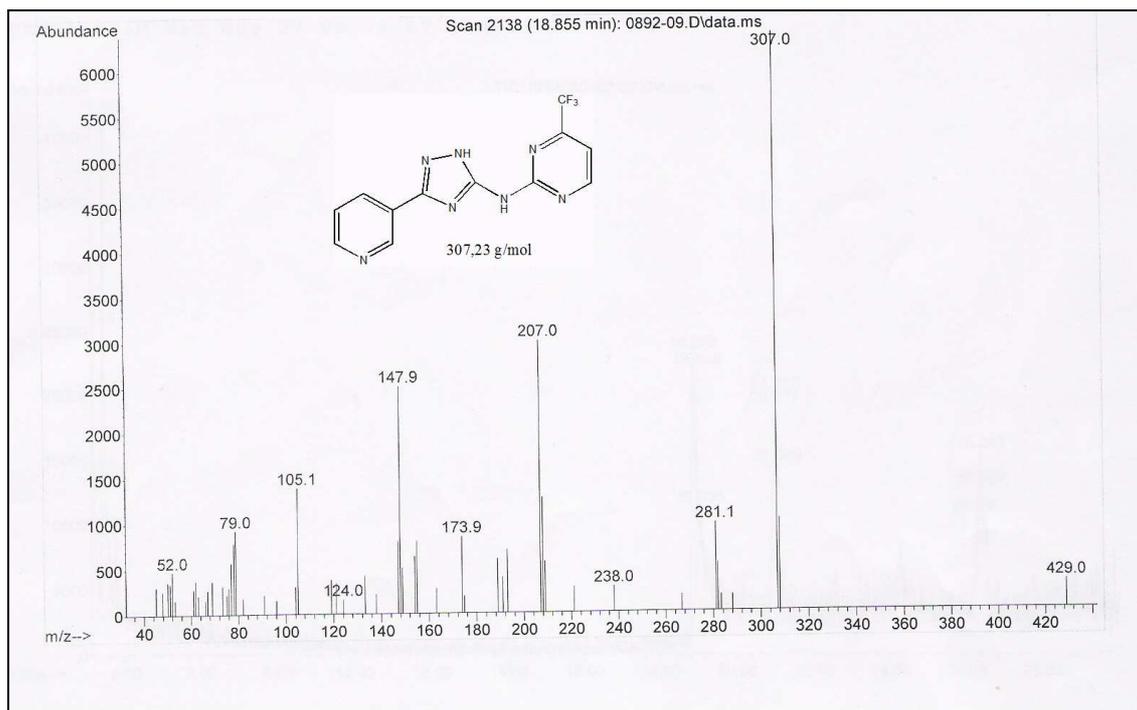


Figura 25: Espectro de Massas de 4-trifluorometil-2-[3-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**6a**).

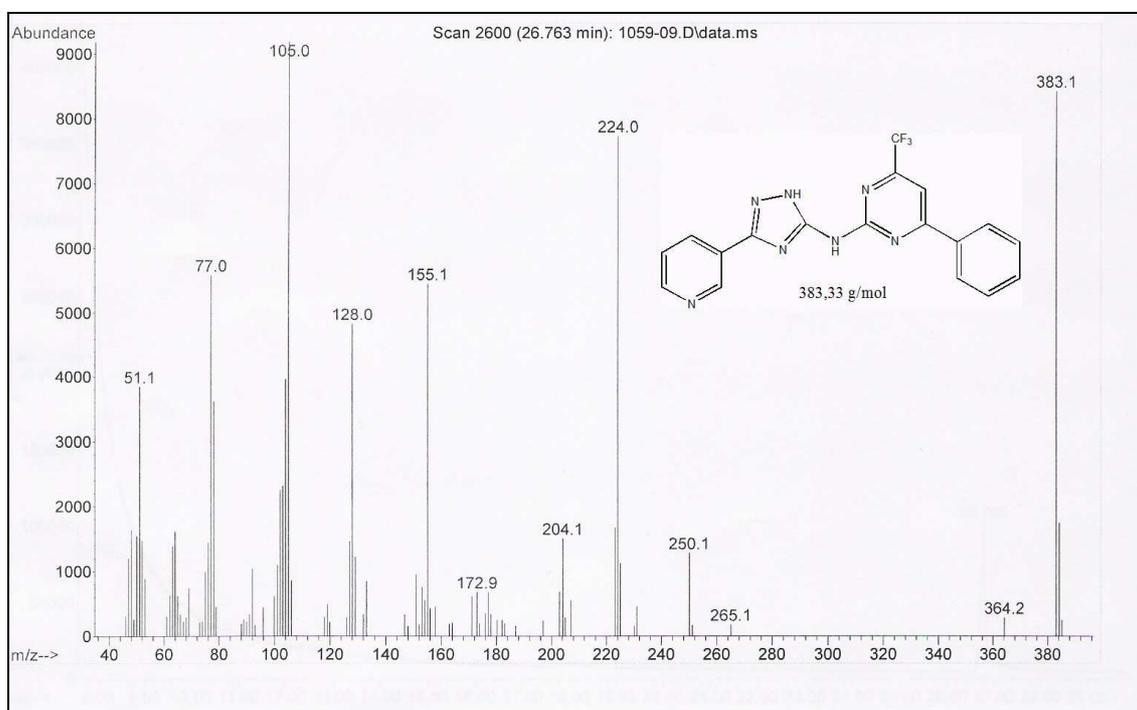


Figura 26: Espectro de Massas de 4-trifluorometil-6-fenil-2-[3-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**6c**).

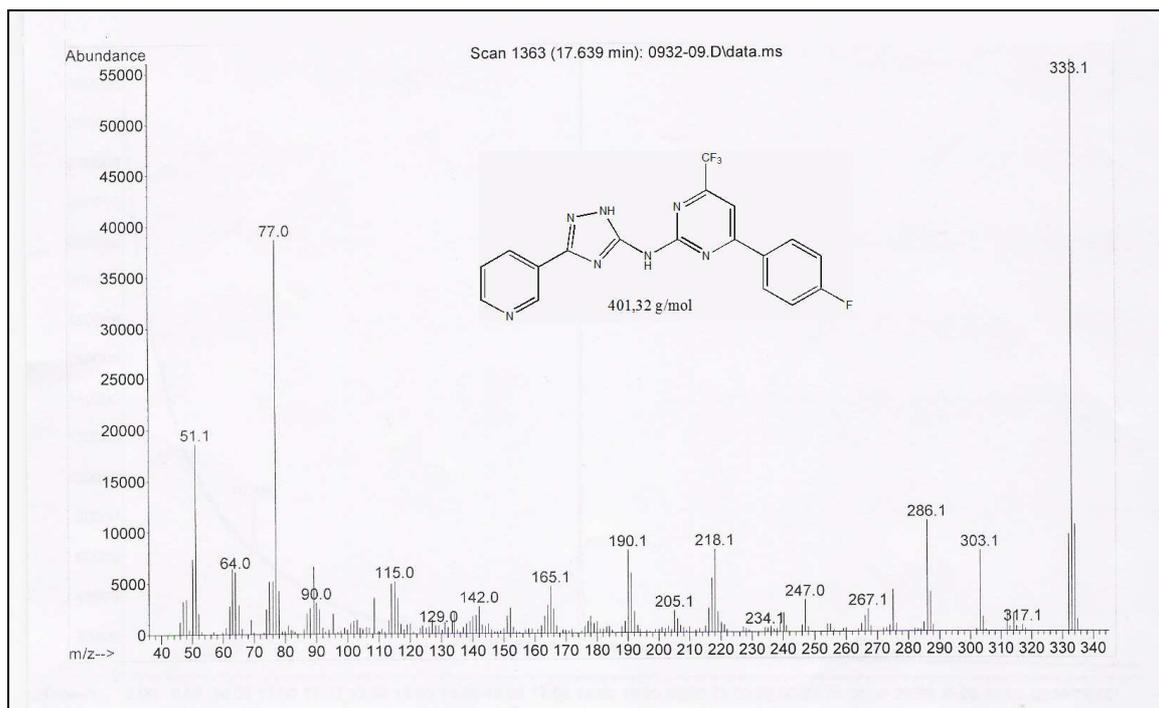


Figura 27: Espectro de Massas de 4-trifluorometil-6-(4-fluorfenil)-2-[3-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**6d**).

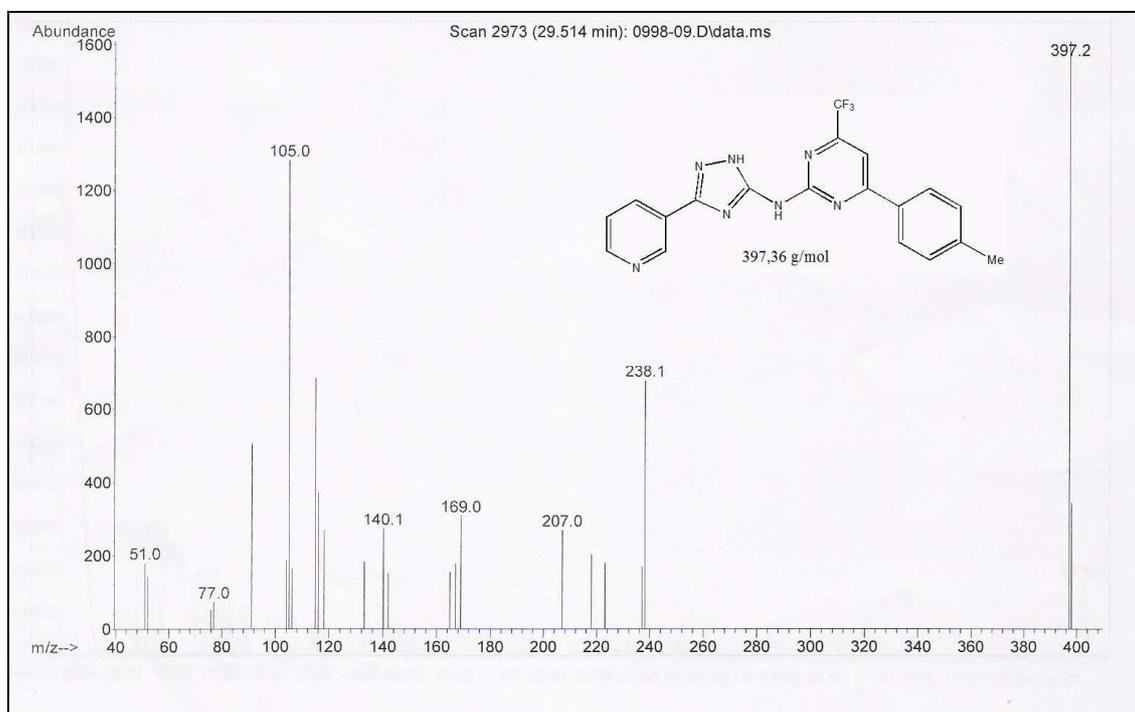


Figura 28: Espectro de Massas de 4-trifluorometil-6-(4-tolil)-2-[3-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**6e**).

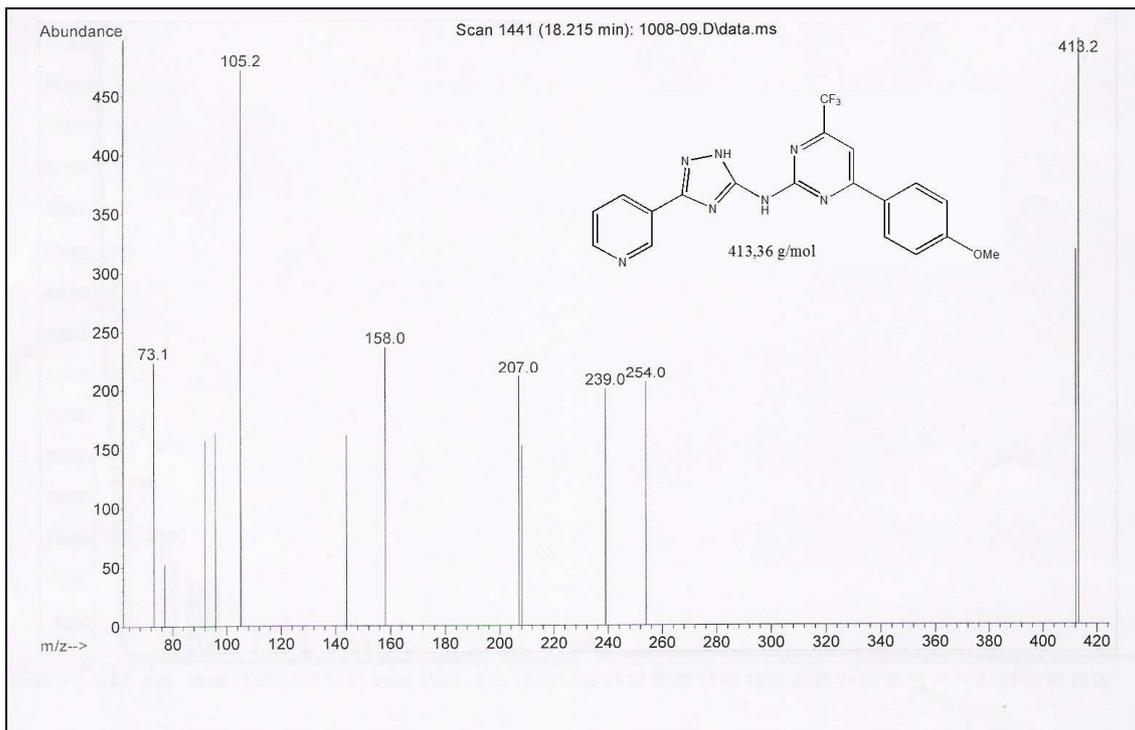


Figura 29: Espectro de Massas de 4-trifluorometil-6-(4-metoxifenil)-2-[3-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**6f**).

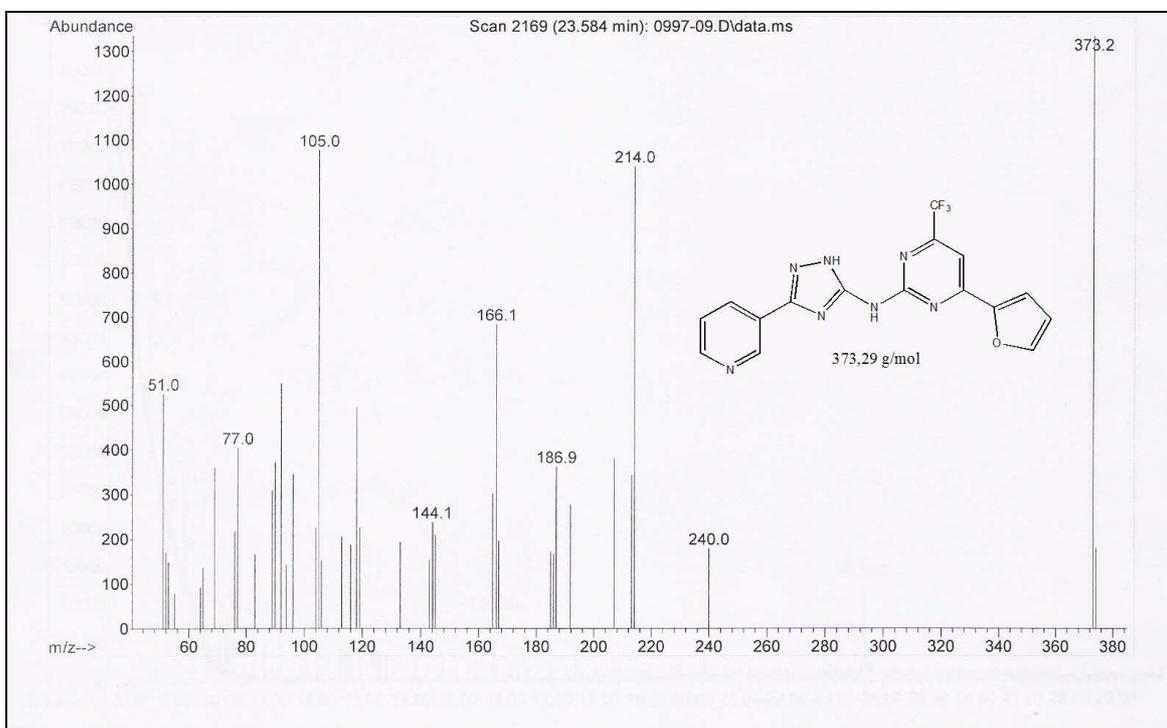


Figura 30: Espectro de Massas de 4-trifluorometil-6-(2-furil)-2-[3-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**6g**).

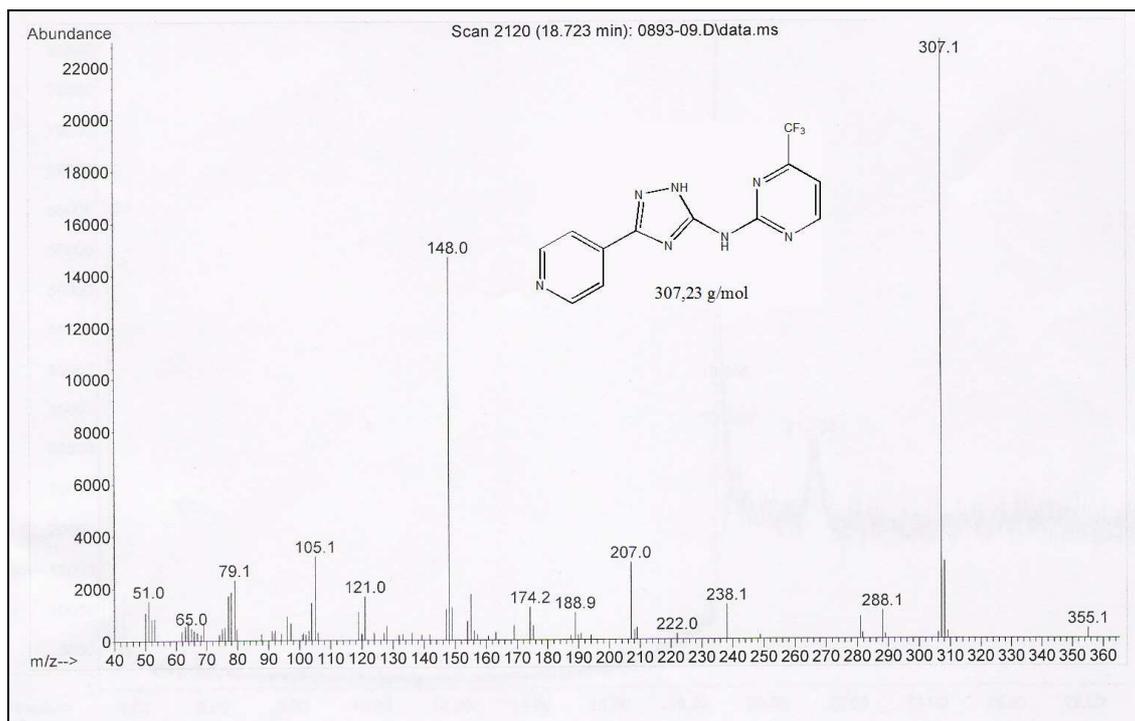


Figura 31: Espectro de Massas de 4-trifluorometil-2-[3-(4-piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**7a**).

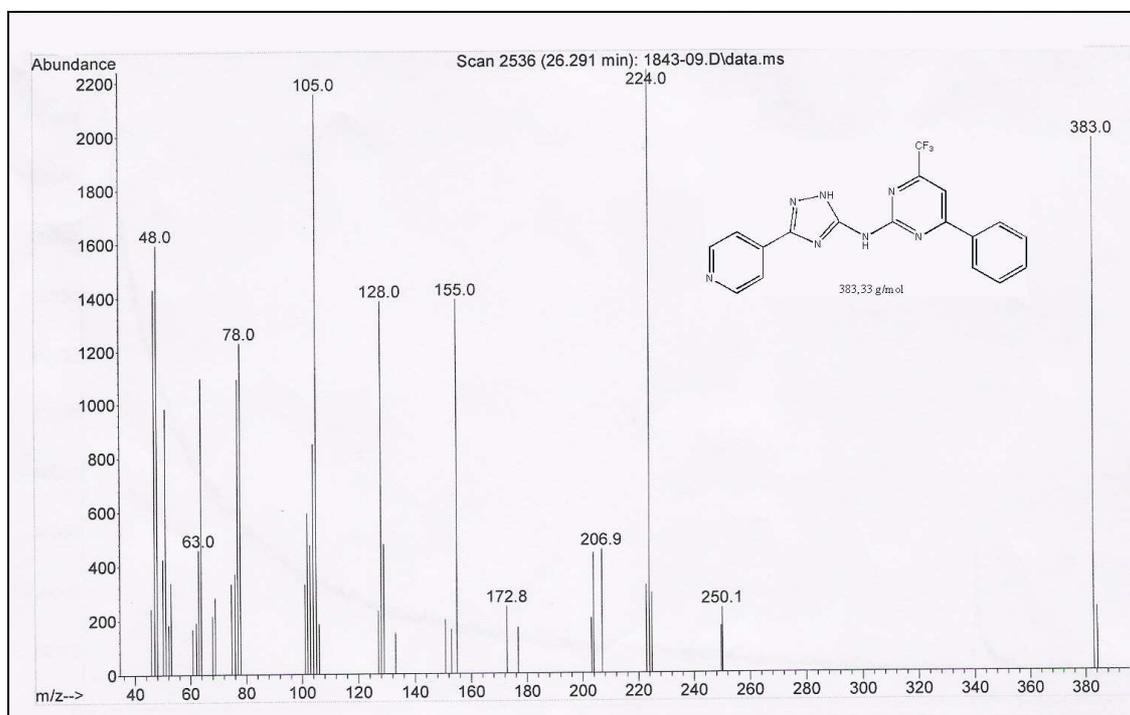


Figura 32: Espectro de Massas de 4-trifluorometil-6-fenil-2-[3-(4-piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**7c**).

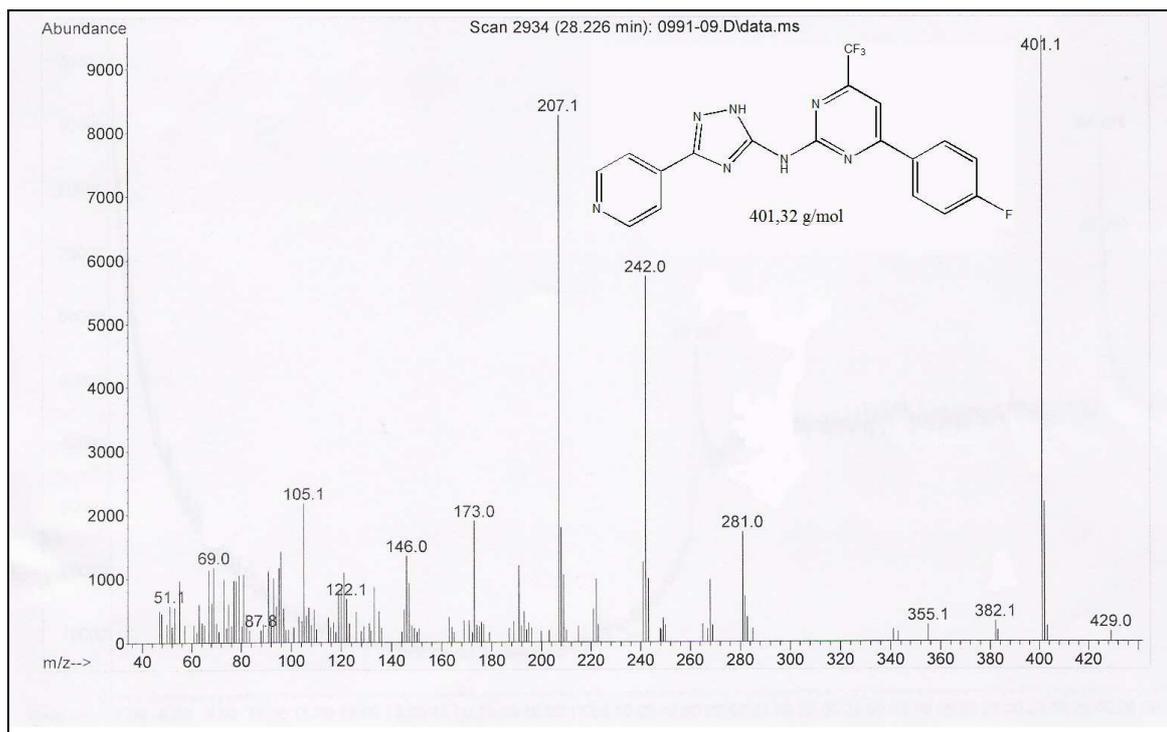


Figura 33: Espectro de Massas de 4-trifluorometil-6-(4-fluorfenil)-2-[3-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**7d**).

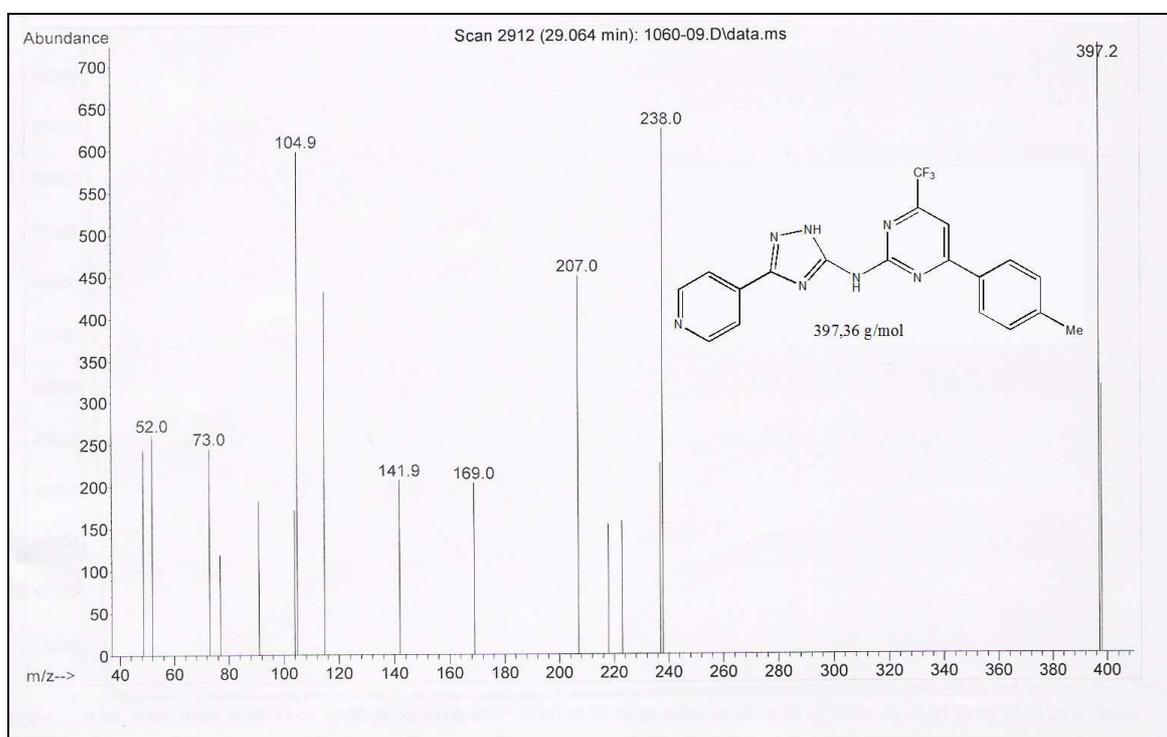


Figura 34: Espectro de Massas de 4-trifluorometil-6-(4-tolil)-2-[3-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**7e**).

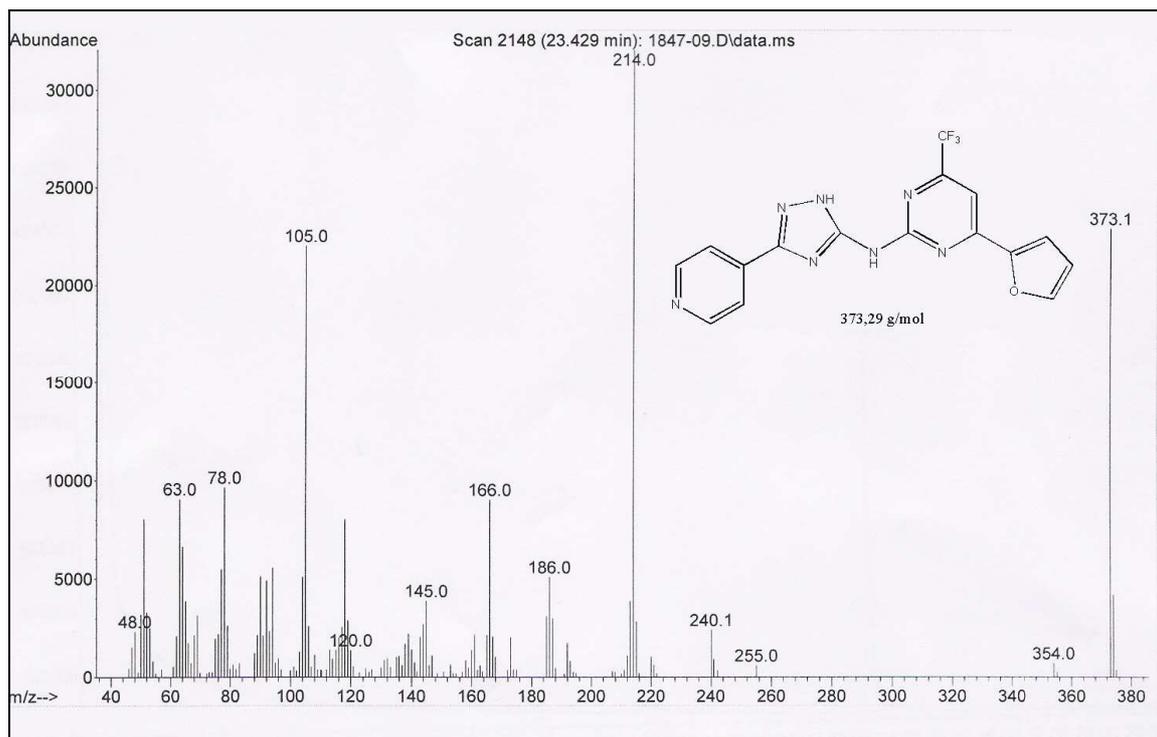


Figura 35: Espectro de Massas de 4-trifluorometil-6-(2-furil)-2-[3-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino]pirimidina (**7g**).

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](#)