

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA AMBIENTAL

SÍNTESE DE 2-AMINO-1,3,5-TRIAZINAS SIMÉTRICAS E NÃO SIMÉTRICAS A
PARTIR DE GUANIDINAS E NITRILAS AROMÁTICAS

LAÍS CARDOZO CALHEIROS

DOURADOS

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA AMBIENTAL

LAÍS CARDOZO CALHEIROS

SÍNTESE DE 2-AMINO-1,3,5-TRIAZINAS SIMÉTRICAS E NÃO SIMÉTRICAS A
PARTIR DE GUANIDINAS E NITRILAS AROMÁTICAS

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental da Universidade Federal da Grande Dourados como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciência e Tecnologia Ambiental.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Pizzuti

DOURADOS

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

C152s Calheiros, Lais Cardozo
SÍNTESE DE 2-AMINO-1,3,5-TRIAZINAS SIMÉTRICAS E NÃO SIMÉTRICAS A PARTIR DE GUANIDINAS E NITRILAS AROMÁTICAS [recurso eletrônico] / Lais Cardozo Calheiros. -- 2019.
Arquivo em formato pdf.

Orientador: Lucas Pizzuti.
Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental)-Universidade Federal da Grande Dourados, 2019.
Disponível no Repositório Institucional da UFGD em:
<https://portal.ufgd.edu.br/setor/biblioteca/repositorio>

1. Triazinas. 2. Ciclização. 3. Guanidinas. I. Pizzuti, Lucas. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.

Termo de Aprovação

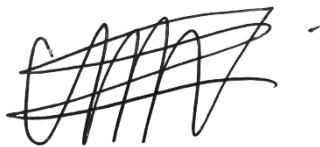
Após apresentação, arguição e apreciação pela banca examinadora, foi emitido o parecer APROVADO, para a dissertação intitulada: **“Síntese de 2-amino-1,3,5-triazinas simétricas e não simétricas a partir de guanidinas e nitrilas aromáticas”**, de autoria de **Laís Cardozo Calheiros**, apresentada ao Programa de Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental da Universidade Federal da Grande Dourados.



Prof. Dr. Lucas Pizzuti
Presidente da banca examinadora



Profa. Dra. Cristiane Storck Schwalm
Membro Examinador (UFGD)



Prof. Dr. Cláudio Martin Pereira de Pereira
Membro Examinador (UFPEL)

Dourados/MS, 2 de dezembro de 2019.

Aos meus pais, ao meu marido, que sempre me apoiaram, e sempre me incentivaram nos estudos, aos meus irmãos, obrigada por tudo!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por estar comigo nos momentos mais difíceis, por me ajudar, mostrando os caminhos a serem percorridos e por me conceder saúde e força para encarar os momentos difíceis.

Agradeço meus pais e meus irmãos pelo apoio nos estudos, por me incentivarem, e principalmente por estarem comigo em todos os momentos.

Ao meu marido Eduardo, por não me deixar desistir, por me apoiar nos estudos, desde a graduação, por me ajudar sempre que precisei, sendo sempre meu apoio.

Ao professor Lucas Pizzuti pela valiosa orientação, acompanhamento e paciência, muito obrigada.

Aos professores, Sidnei e Cristiane, agradeço pela colaboração no exame de qualificação.

Ao Prof. Gleison A. Casagrande pelas análises de RMN, ao Prof. Sidnei Moura pelas análises de EMAR e ao Prof. Davi F. Back pela análise de difração de raios X.

As minhas amigas de laboratório, Izamara, Yara, Yasmim e Thalita, pelo companheirismo, pela convivência no laboratório, pela ajuda na realização das minhas reações. Obrigada pela amizade, pelos momentos de descontração, e obrigada pela amizade formada nesses meses de convívio.

Aos professores do PPGCTA, que contribuíram para minha formação, e aos técnicos do programa.

E a todas as pessoas que não foram citadas, mas que contribuíram de alguma forma com este trabalho. Muito obrigada!

RESUMO

Uma série de heterociclos foi obtida em uma única etapa de reação a partir de síntese simples e eficaz. A reação de ciclização entre diferentes nitrilas aromáticas e guanidina, utilizando carbonato de cézio como base e DMSO como solvente a 120°C, levou a uma série de 1,3,5-triazinas amino substituídas simétricas e não simétricas. Foram sintetizadas cinco triazinas amino substituídas simétricas com rendimentos que variaram de 46-72,5% e sete triazinas amino substituídas não simétricas com rendimentos na faixa de 23-91%. Os produtos formados foram purificados e caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C , espectroscopia de infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução. Os resultados das análises foram condizentes com as estruturas propostas.

Palavras chave: Triazinas, Ciclização, Guanidinas.

ABSTRACT

A series of heterocycles was obtained in a single reaction step, consisting in a simple and efficient synthesis. The cyclization reaction between different aromatic nitriles and guanidine, using cesium carbonate as base and DMSO as solvent at 120°C, led to a series of symmetrical and non-symmetrical amino substituted 1,3,5-triazines. Five symmetrical amino substituted triazines were synthesized with yields ranging from 46-72.5% and seven non-symmetrical amino substituted triazines with yields ranging from 23-91%. The products were purified and characterized by ¹H and ¹³C Nuclear Magnetic Resonance, infrared spectroscopy and high-resolution mass spectrometry. The analysis results were consistent with the proposed structures.

Keywords: Triazines, Cyclization reactions, Guanidines.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 OBJETIVO.....	16
2.1 OBJETIVO GERAL.....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
3 REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1 1,3,5-TRIAZINAS	17
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	25
4.1 Reagentes e Solventes.....	25
4.2. Equipamentos	25
4.2.1. Ponto de fusão.....	25
4.2.2. Espectrometria de massas de alta resolução.....	25
4.2.3. Infravermelho	26
4.2.4. Ressonância magnética nuclear (RMN).....	26
4.2.5 Difração de raios X.....	26
Os dados de difração foram coletados em um difratômetro Bruker D8 Venture Photon 100 equipado com uma fonte de raios X Incoatec I μ S Mo-K α	26
4.3. Procedimento experimental	26
4.3.1 Procedimento geral para a síntese das 2-amino-4,6-diaril-1,3,5-triazinas simétricas 3a,c,d,f,h.	26
4.3.2 Dados experimentais das 2-amino-4,6-diaril-1,3,5-triazinas não simétricas 3a,c,d,f,h	27
4.3.3 Procedimento geral para a síntese das 2-amino-4,6-diaril-1,3,5-triazinas não simétricas 5a,b,e-i.	28
4.3.4 Dados experimentais das 2-amino-4-aril-1,3,5-triazinas não simétricas 5a,b,e-i.	29
5 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	31
5.1 Reação entre nitrilas e cloridrato de guanidina.....	31
5.2 Reação entre nitrilas e N-acetilguanidina	38
6 CONCLUSÃO	45
8 REFERENCIAS	46
9 ANEXOS.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DMSO Dimetilsulfóxido

DMF Dimetilformamida

RMN Ressonância Magnética Nuclear

EMAR Espectrometria de Massas de Alta Resolução

IVTF Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier

CAS *Chemical Abstract Service*

DIEA Diisopropiletilamina

Q-Tof *Time-of-flight mass spectrometry*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Isômeros da triazina	13
Figura 2: Exemplos de compostos heterocíclicos aminosubstituídos utilizado como fármacos	15
Figura 3: Análise por EMAR da triazina	32
Figura 4: Espectro de RMN de ^1H do composto 3a (CDCl_3 , 500 MHz)	32
Figura 5: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3a (CDCl_3 , 126 MHz)	33
Figura 6: Estrutura molecular do composto 3a	35
Figura 7: Espectro de infravermelho do composto 3a obtido em ATR/FTIR	39
Figura 8: Espectro de RMN de ^1H do composto 5a (CDCl_3 , 300 MHz)	40
Figura 9: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5a (CDCl_3 , 126MHz)	40
Figura 10: Espectro de DEPT 90 do composto 5a (CDCl_3 , 75MHz)	41
Figura 11: Análise por EMAR da triazina 5a	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estruturas dos herbicidas baseados na 1,3,5-triazina	14
Tabela 2: Dados do cristal e de refinamento da estrutura para o composto 3a	34
Tabela 3: Comprimentos e ângulos de ligação do composto 3a	35
Tabela 4: Determinação da melhor condição de reação para a síntese da 2-amino-1,3,5-triazina simétrica 3a	37
Tabela 5: Determinação da melhor condição de reação para a síntese da 2-amino-1,3,5-triazina assimétrica 5a	43

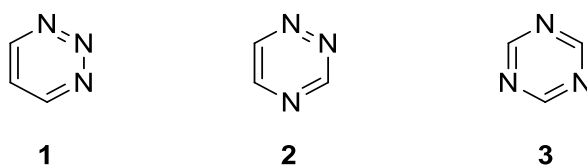
1 INTRODUÇÃO

Os heterociclos são importantes devido à sua ampla presença na constituição de biomoléculas e substâncias sintéticas com aplicações nos mais diversos campos da química moderna. Dentre as biomoléculas compostas por heterociclos podem ser destacadas as bases piridínicas e pirimidínicas que constituem os ácidos nucleicos celulares, os aminoácidos naturais histidina, prolina e triptofano, os açúcares em suas formas cíclicas bem como seus biopolímeros tais como o amido e a celulose, a clorofila e o cofator heme da hemoglobina, vitaminas, coenzimas e uma variedade de metabólitos presentes em todos os seres vivos. No que concerne às aplicações tecnológicas de heterociclos, pode ser citada a fabricação de diodos orgânicos emissores de luz (OLED, do inglês *organic light-emitting diode*),[1] sensores,[2] células fotovoltaicas,[3] agroquímicos,[4] e fármacos.[5]

Esse grande rol de aplicações e funções biológicas resulta da enorme variedade e complexidade estrutural potencial dos compostos heterocíclicos, que possibilita a existência de moléculas com propriedades físicas e químicas diversas. Conseqüentemente, a preparação, a transformação e a determinação das propriedades de compostos heterocíclicos são tópicos permanentemente em voga na química orgânica. Dentre esses compostos, se destacam os compostos heterocíclicos nitrogenados, pois a incorporação do nitrogênio em um carbociclo altera as suas propriedades, como consequência de interações intermoleculares mais fortes [6]. Os heterociclos nitrogenados se destacam na área de química medicinal, pois muitos possuem atividades biológicas e farmacológicas documentadas em diversos alvos terapêuticos [7]. Sendo assim, a síntese destes compostos torna-se de grande interesse [8].

Os anéis heterocíclicos de 6 membros com 3 átomos de nitrogênio, análogos ao benzeno, são chamados de triazinas. Estas substâncias podem se apresentar como três isômeros constitucionais que se diferenciam pelas posições dos seus átomos de nitrogênio e são chamados de 1,2,3-triazina (**1**), 1,2,4-triazina (**2**) e 1,3,5-triazina (**3**) (**Figura 1**) [9].

Figura 1. Isômeros da triazina.



A 1,3,5-triazina foi sintetizada pela primeira vez por Nef em 1895, onde reagiu cianeto de hidrogênio com etanol em uma solução de éter saturada com cloreto de hidrogênio, com rendimento de 10% [10]. Nef identificou incorretamente o produto como uma espécie dimérica. No entanto, em 1954, Grundmann e Kreutzberger provaram que o composto era um trímero de cianeto de hidrogênio, s-triazina [11]. É um produto bastante estável, de caráter aromático e suscetível a ataques nucleofílicos e decompõe-se rapidamente na água [12].

As triazinas simétricas (s-triazinas, 1,3,5-triazinas) são uma classe de compostos com uma longa história em química orgânica. Desde a década de 1970, a 1,3,5-triazina tornou-se um elemento estrutural importante em uma grande variedade de compostos com aplicações industriais. Essa importância é refletida pelo grande número de pedidos de patentes e pela publicação de vários artigos de revisão e monografias [13]. O anel 1,3,5-triazina é essencialmente plano, mas, diferentemente do benzeno, forma um hexágono irregular com dois ângulos de ligação diferentes, mas com comprimentos de ligação idênticos devido ao caráter aromático [13].

As propriedades das triazinas como herbicidas foram descobertas em 1952, com estudos realizados no crescimento seletivo de plantas [14]. Esses compostos foram introduzidos na agricultura em 1954, sendo que o primeiro produto estudado foi a clorazina, utilizada na destruição da vegetação que crescia nos cultivos de algodão, tomate, cebola e batata. Posteriormente, foram introduzidas outras triazinas como a simazina, atrazina, propazina e cianazina. Os herbicidas triazínicos (**Tabela 1**) estão entre os pesticidas mais usados no mundo e a atrazina é o principal composto desta família [15]. Esses herbicidas são largamente empregados no Brasil [16] em culturas como milho, sorgo e cana de açúcar [17]. Elas também são usadas para o controle seletivo de algas e ervas daninhas submersas em lagoas, aquários, fontes e torres de recirculação de água.

Tabela 1. Estruturas dos herbicidas baseados nas 1,3,5-triazinas.



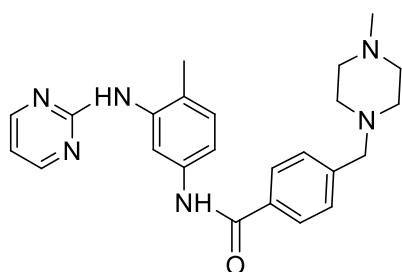
Herbicida	X	R ¹	R ²
Clorazina	Cl	N(CH ₂ CH ₃) ₂	N(CH ₂ CH ₃) ₂
Atrazina	Cl	NHCH ₂ CH ₃	NHCH(CH ₃) ₂
Cianazina	Cl	NHCH ₂ CH ₃	NHC(CH ₃) ₂ CN
Propazina	Cl	NHCH(CH ₃) ₂	NHCH(CH ₃) ₂
Simazina	Cl	NHCH ₂ CH ₃	NHCH ₂ CH ₃

As 1,3,5-triazinas tem sido amplamente utilizadas em reações orgânicas que oferecem acesso a uma infinidade de moléculas úteis devido à sua estrutura específica com anel de seis membros contendo átomos de N nas posições 1, 3, 5 e propriedades eletrônicas com pares de elétrons que permitem diferentes interações e ligações de hidrogênio [18]. Dentre as triazinas a 1,3,5 é a mais abundante e sua reatividade leva a interessantes substituições, quando essas substituições envolvem átomos de cloro, por exemplo, ela sofre substituições mais facilmente que 1,2,4-triazina ou 1,2,3-triazina. Triazinas contendo átomos de cloro nas posições 2, 4 e 6, por exemplo, apresentam diferentes reatividades, levando a introdução de diferentes substituintes nas posições um, dois e três, por meio de reações com controle de temperatura [13]. Devido à imensa importância sintética e às variadas bioatividades, esforços foram feitos de tempos em tempos para gerar novas classes desses compostos [19,20].

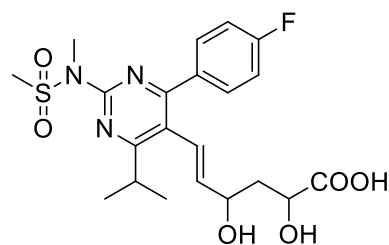
Os heterociclos substituídos com grupo amino estão abundantemente presentes em compostos biologicamente ativos, apresentando diferentes atividades biológicas. São considerados blocos construtores de fármacos, podendo ser obtidos a partir de diferentes reações de substituição nucleofílica aromática [21]. Alguns exemplos de fármacos sintetizados a partir de precursores amino-substituídos são o Gleevec®, utilizado como inibidor do crescimento de células cancerígenas, e o Crestor®, que atua no controle do colesterol (**Figura 2**). Heterociclos associados a diferentes guanidinas tem se destacado na química orgânica medicinal através de sua aplicação sintética no desenvolvimento de

novos fármacos. Este grupo pode ser encontrado tanto como um grupo substituinte terminal ou sob a forma de heterociclos de cinco ou seis membros [22].

Figura 2: Exemplos de compostos heterocíclicos com substituintes amino utilizados como fármacos.



Gleevec



Crestor

Os derivados de 1,3,5-triazina constituem um grupo de compostos que continuam a ser um objeto de considerável interesse para os químicos medicinais devido ao seu amplo valor biológico, atuando como antiprotozoários [23], anticancerígenos [24], moduladores do receptor de estrogênio [25], antimaláricos [26], antivirais [27, 28], antibacterianas e antifúngicas [29]. A 1,3,5-Triazina também está sendo usada como núcleo na síntese de muitos compostos devido à sua reatividade frente à diferentes reações, como substituição nucleofílica, por exemplo, e devido ao fato de levar a compostos biologicamente ativos com simetria variada [30]. De Fato, a obtenção de anéis heterocíclicos nitrogenados, como 1,3,5-triazina, através de moléculas pequenas funcionalizadas se caracteriza como um importante campo de estudos dentro da química orgânica [31].

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste trabalho é o desenvolvimento de uma metodologia de síntese de 1,3,5-triazinas amino substituídas simétricas e não simétricas a partir de guanidinas e diferentes nitrilas aromáticas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar uma série de 1,3,5-triazinas amino substituídas simétricas, utilizando a guanidina e diferentes nitrilas aromáticas como substratos para reação;
- Sintetizar uma série de 1,3,5-triazinas amino substituídas assimétricas, utilizando *N*-acetilguanidina e diferentes nitrilas aromáticas como substratos para reação;
- Caracterizar estruturalmente os produtos obtidos utilizando técnicas espectroscópicas e espectrométricas.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 1,3,5-TRIAZINAS

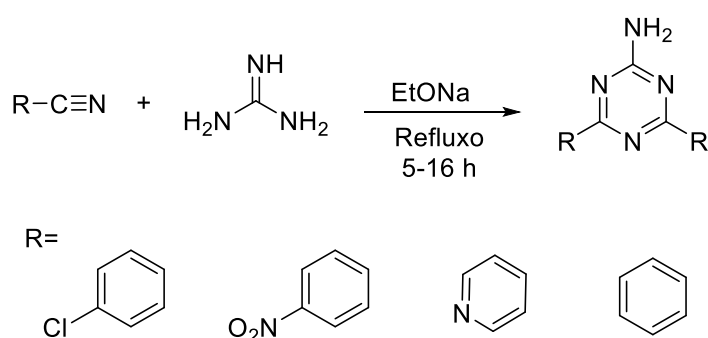
Os heterociclos da classe 1,3,5-triazina se destacam pela grande variedade de atividades biológicas e aplicações tecnológicas, por exemplo, como inseticidas, explosivos e como reagentes para diversas reações orgânicas [5].

A revisão da literatura apresentada a seguir aborda as referências relacionadas com estudos desenvolvidos neste trabalho, referentes à síntese de triazinas por reações de ciclização, envolvendo vários substratos tais como, nitrilas, guanidinas, ésteres, imidatos, uréia, dentre muitos outros compostos, além de, reações de substituição de halogênios em triazinas [32].

3.1 SÍNTESE DE 1,3,5-TRIAZINAS POR REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO

Em 1950 Russell e Hitching [33] desenvolveram a síntese de 1,3,5-triazinas simétricas amino substituídas a partir da condensação de duas moléculas de nitrilas aromáticas com uma de guanidina, utilizando a nitrila como solvente (**Esquema 1**). Russell e Hitching destacaram que a formação das triazinas é diretamente afetada pela natureza do substituinte da nitrila aromática, como no caso de grupos doadores de elétrons, ou no caso de nitrilas substituídas na posição orto, provavelmente devido a fatores estéricos.

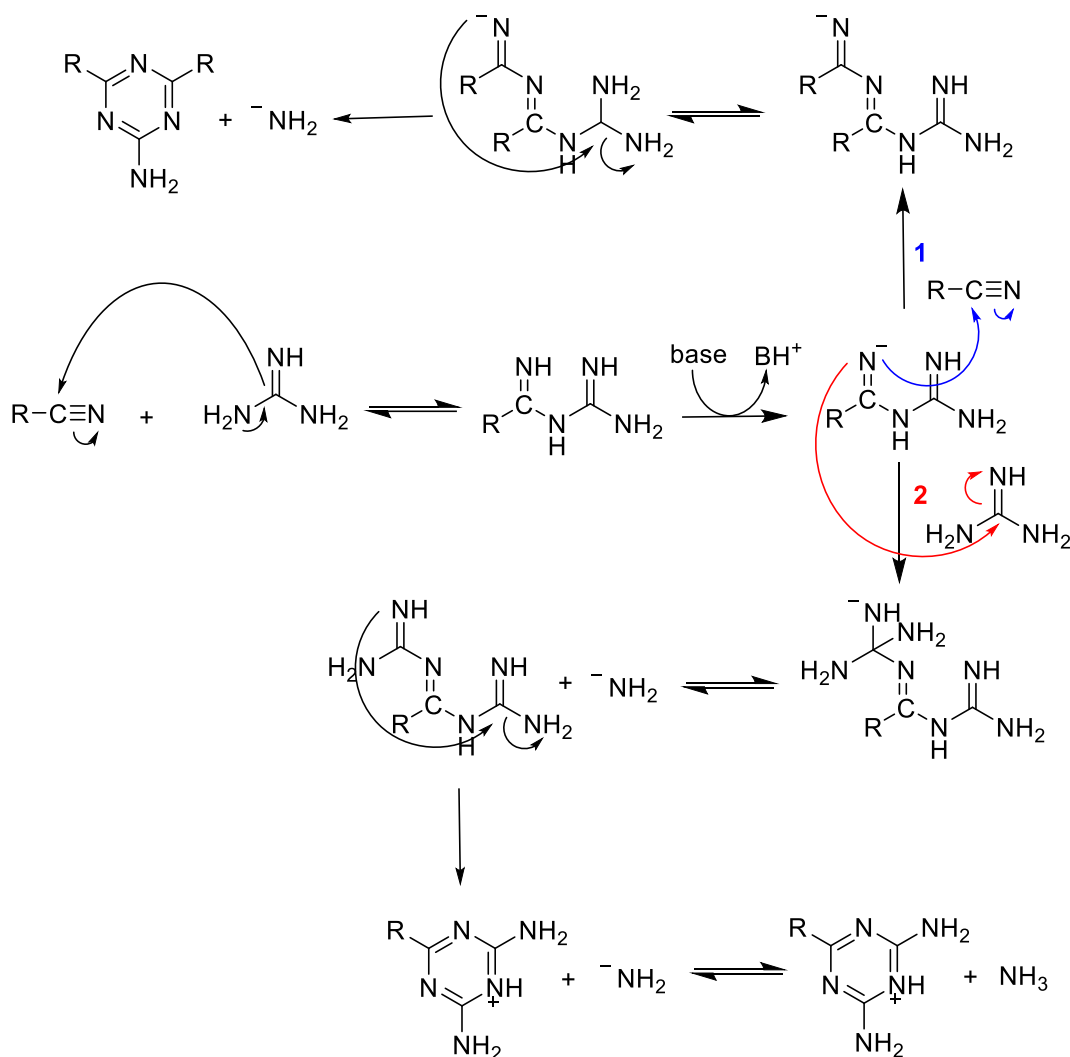
Esquema 1. Reação de nitrilas aromáticas com guanidina.



No mecanismo proposto por Russell e Hitching a formação da triazina é iniciada pelo ataque nucleofílico da guanidina na nitrila, a reação ocorre na presença da base e a desprotonação de um dos nitrogênios pode levar: (1) ao ataque da nitrila em excesso no meio reacional e com a transposição de

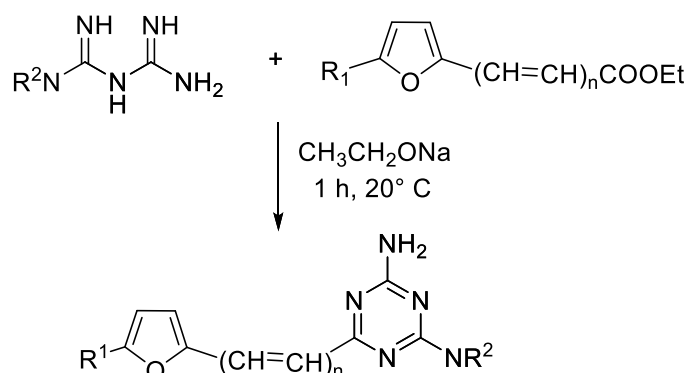
hidrogênio na presença de base ocorre então a ciclização e eliminação de $^-NH_2$ (**Esquema 2, caminho 1**); ou (2) pode levar ao ataque da aminoguanidina em excesso no meio reacional e a transposição de hidrogênio na presença de base leva a ciclização e a eliminação de NH_3 (**Esquema 2, caminho 2**).

Esquema 2: Mecanismo de formação da triazina proposto por Russell e Hitching.



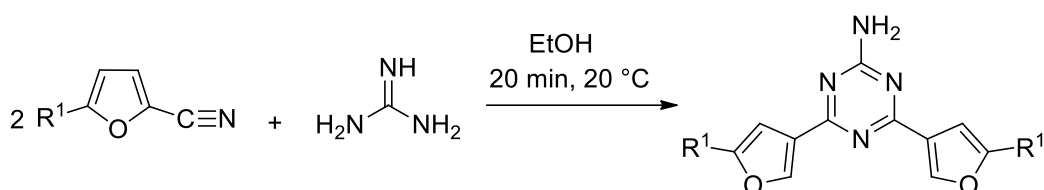
Kelarev e colaboradores em 1993 [34] realizaram a síntese de 2,4-diamino-6-furil-triazinas *N*-substituídas assimétricas pela ciclocondensação de ésteres de ácidofurancarboxílico com biguanidinas (**Esquema 3**). Kelarev e colaboradores destacam que derivados de triazina como os sintetizados no trabalho podem ser de interesse como substâncias biologicamente ativas, antioxidantes, estabilizadores para materiais poliméricos, combustíveis de hidrocarbonetos e lubrificantes.

Esquema 3: Síntese de 2,4-diamino-6-furil-triazinas *N*-substituídas.



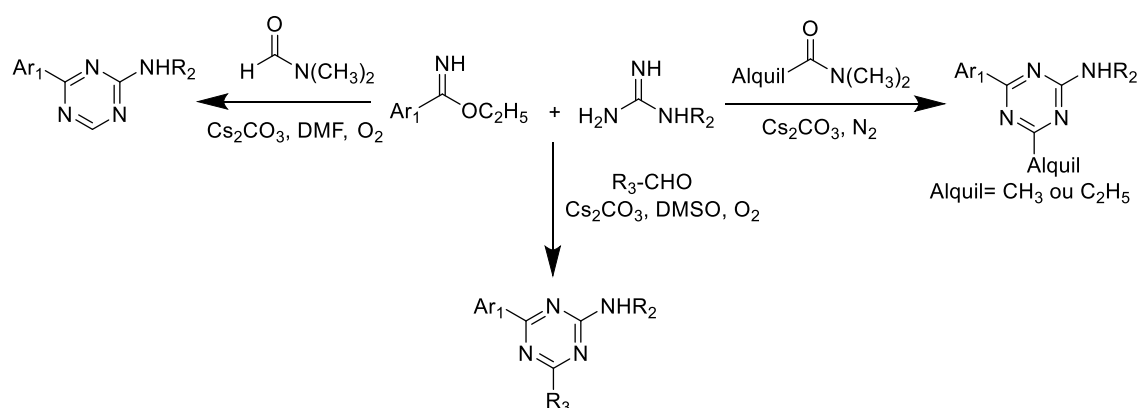
Outras triazinas sintetizadas por Kelarev e colaboradores foram as triazinas 2-amino-4,6-dissubstituídas simétricas contendo furanos (**Esquema 4**), elas foram formadas pela condensação da nitrila do ácido 5-furan-2-carboxílico em excesso com guanidina.

Esquema 4: Síntese de triazinas 2-amino-4,6-dissubstituídas contendo furanos.



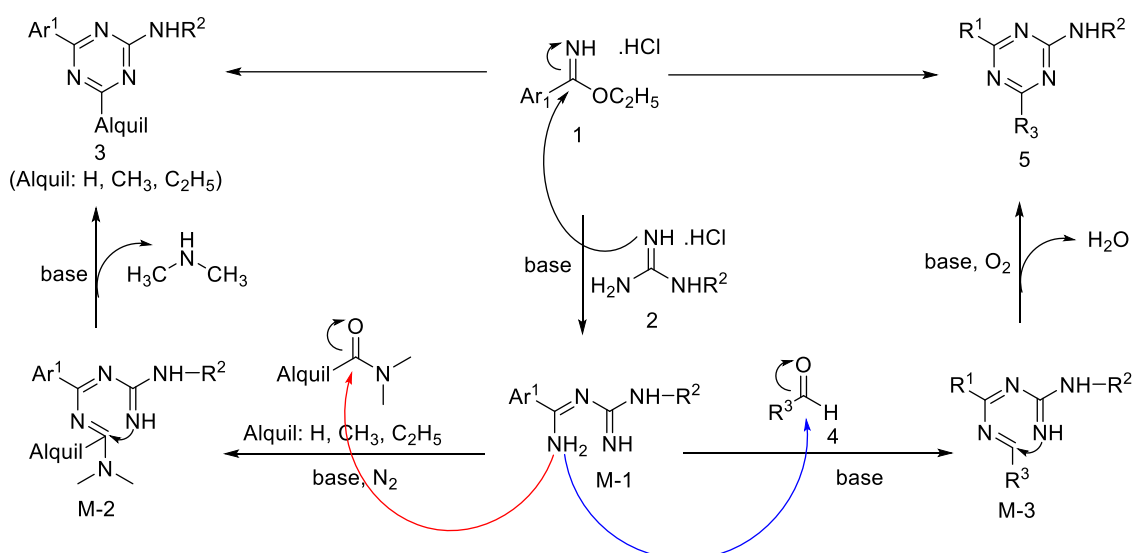
Em 2017, Pan e colaboradores [35] desenvolveram um método simples e eficiente para a síntese de 1,3,5-triazina-2-aminas não simétricas (**Esquema 5**). A síntese usa guanidinas com imidatos como materiais de partida, carbonato de céσιο como base, e a reação com essas substâncias, sob atmosfera de O₂ ou N₂, fornece diversas triazinas com rendimentos moderados a bons com a possibilidade de obter diferentes derivados contendo vários grupos funcionais na molécula.

Esquema 5. Síntese de 1,3,5-triazina-2-aminas não simétricas.



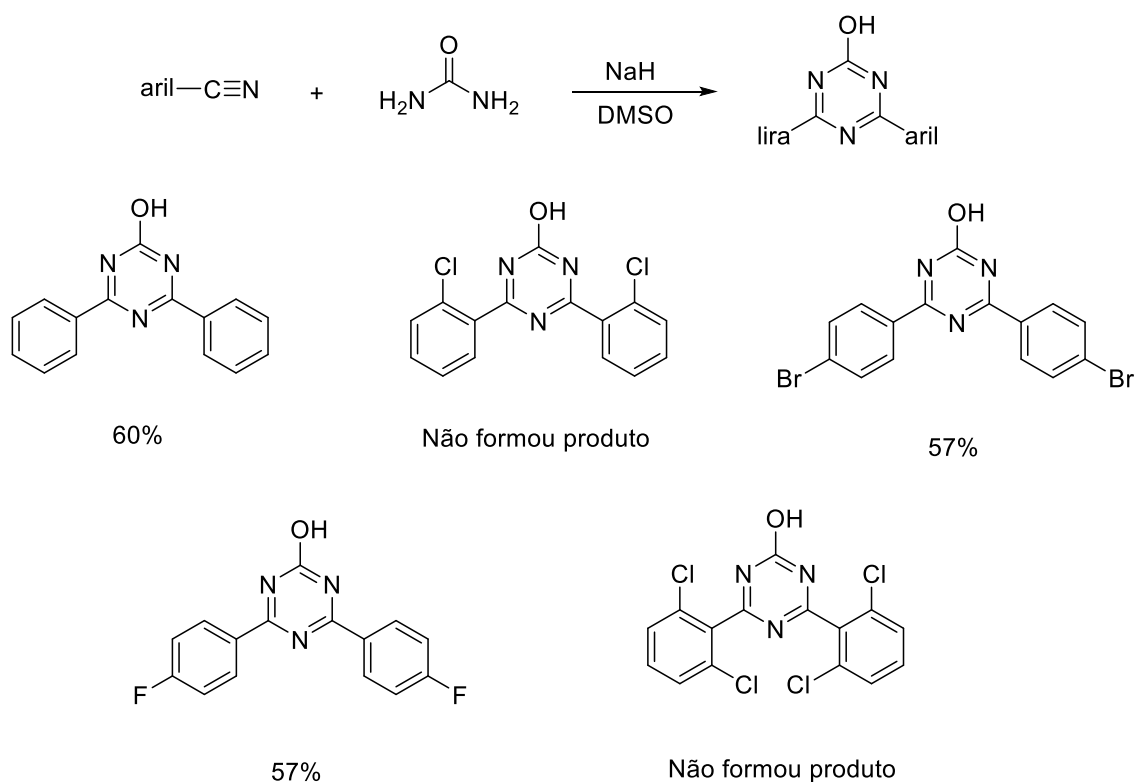
Com base no esquema descrito para as reações, foi proposto um mecanismo para a reação (**Esquema 6**), inicialmente ocorre um ataque nucleofílico da guanidina 2 no imidato 1 para formação de um intermediário M1, na presença da base. O grupo amino do intermediário M1 ataca o grupo acil da amida, formando outro intermediário M2. Por fim, acontece a ciclização intramolecular do intermediário formado M2, formando os produtos desejados 3, através do processo de adição-eliminação. Quando o aldeído 4 é usado como substrato e o DMSO como solvente, o grupo amino de M1 ataca o aldeído 4 para formação de um intermediário M3, e depois ocorre uma desidratação oxidativa intramolecular/ ciclização de M3, fornecendo o produto 5 desejado.

Esquema 6: Mecanismo de reação proposto por Pan e colaboradores.



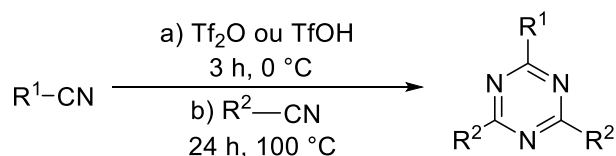
Alsofron e colaboradores em 1976 [36] relataram a síntese de 1,3,5-triazinas simétricas a partir de uréia, guanidina, tiouréia, biguanidinas e biuréias com diferentes nitrilas. No esquema 7 é mostrada como exemplo a reação de nitrilas com diferentes substituintes e uréia, nesse mesmo esquema é possível observar que quando foi utilizada nitrila contendo átomo de cloro ligado ao anel, não houve formação do produto desejado. Os autores colocam o efeito estérico dos átomos de cloro durante a ciclização como o principal fator para que não ocorra a formação do produto desejado.

Esquema 7: Síntese de 1,3,5 triazinas simétricas a partir de uréia com nitrilas.



Herrera e colaboradores em 2014 [37] sintetizaram uma série de 1,3,5-triazinas a partir da reação *one-pot* de quantidades equimolares de diferentes nitrilas com anidrido triflico (Tf_2O) ou ácido triflico (TfOH) a baixa temperatura. A reação segue com a reação do intermediário formado na etapa anterior com novas nitrilas a temperaturas mais elevadas, levando a formação de 2,4-disubstituído-6-substituído-1,3,5-triazinas.

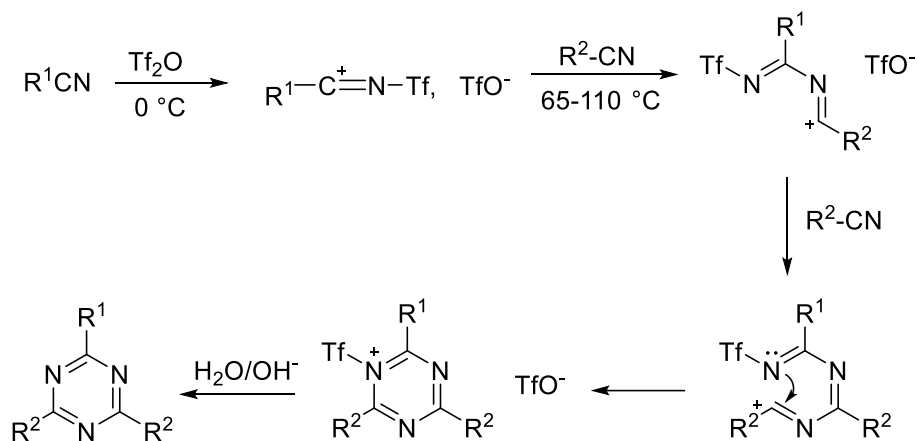
Esquema 8: Síntese de 1,3,5-triazinas, através da reação entre duas nitrilas com triflato.



Os autores sugerem que a reação ocorre primeiramente quando as nitrilas reagem com o triflato formando sais da nitrila, que são então convertidos em moléculas sinteticamente úteis por reação com uma variedade de nucleófilos. Com base nisso, os autores postularam que a reação entre R^1CN e Tf_2O ou TfOH , leva a formação inicial do sal triflato de nitrila. O átomo de carbono da porção amino do sal sofre ataque nucleofílico pela segunda nitrila R^2CN , levando a formação de um

sal de amônio. O excesso da segunda nitrila atua novamente como um nucleófilo para formar outro sal de amônio. Por fim, uma reação de ciclização subsequente forma um anel de triazina que produz a triazina de interesse após hidrólise básica, **(Esquema 9)**.

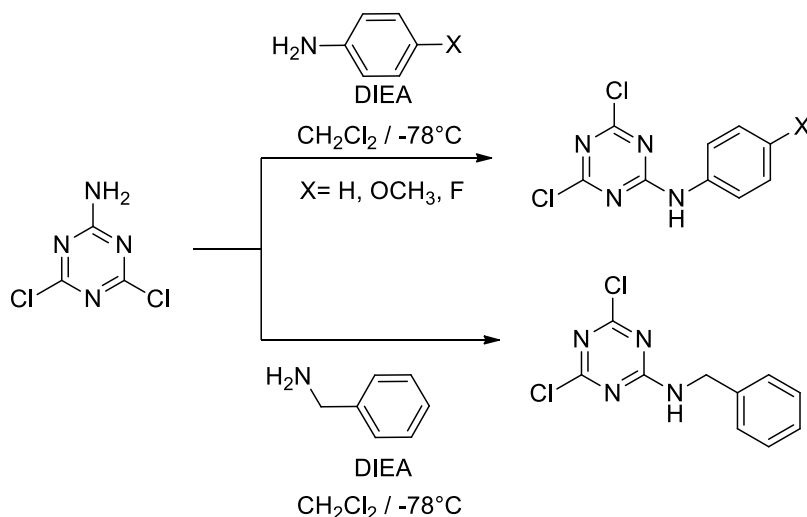
Esquema 9: Mecanismo de formação da 1,3,5-triazinas proposto por Herrera.



3.2 REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO DE HALOGÊNIOS EM TRIAZINAS

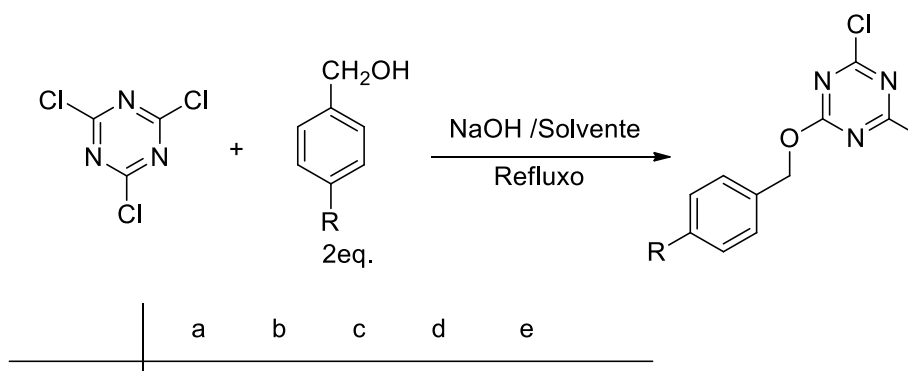
Como relatado anteriormente as triazinas apresentam-se uma opção para síntese de novos compostos, a 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina, por exemplo, é utilizado como material de partida para síntese de muitos compostos heterocíclicos. No trabalho de Kumar e colaboradores [38], essa triazina foi utilizada para síntese de compostos que apresentaram atividades biológicas anticancerígenas relevantes **(Esquema 10)**.

Esquema 10. Síntese de triazinas realizadas a partir de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina.



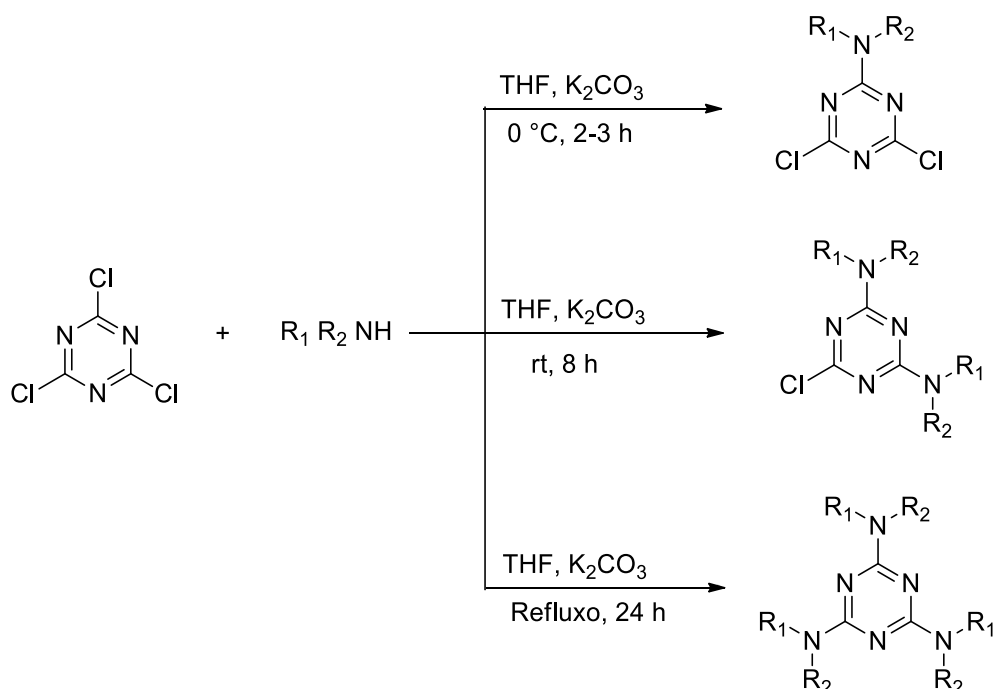
Em 2006, Srinivas e colaboradores [39] desenvolveram uma rota sintética para obtenção de várias triazinas e demonstraram que esses compostos tem potencial antibacteriano *in vitro* satisfatório contra seis tipos de bactérias representativas Gram-positivas e Gram-negativas. A síntese foi realizada por meio do deslocamento nucleofílico dos átomos de cloro ligados a triazina, (**Esquema 11**).

Esquema 11. Síntese de 1,3,5-triazinas com potencial antibacteriano.



Mugwena em 2018 [40] realizou a síntese de compostos antimalários à base de 1,3,5-triazina mono, di, e tri substituída com carbonato de potássio e THF em diferentes condições, (**Esquema 12**).

Esquema 12: Síntese de 1,3,5-triazinas mono, di e tri substituídas.



Este trabalho teve como objetivo ligar diferentes antimaláricos conhecidos e aminas secundárias usando 1,3,5-triazina, na tentativa de sintetizar novos fármacos. Foram sintetizados cinco derivados de dicloro-1,3,5-triazina substituídos com monoaminas, com um rendimento médio de 82%. Três diamino-cloro-1, 3, 5-triazina foram sintetizados a partir de uma reação de cloreto cianúrico e pirrolidina, piperadina e morfolina, respectivamente, à temperatura ambiente. Estes compostos foram sintetizados com um rendimento médio de 87%. Na terceira síntese, duas triamino-1, 3, 5-triazinas foram sintetizadas a partir de cloreto cianúrico e dietilamina e dapsona respectivamente. Os compostos foram sintetizados com um rendimento médio de 90%.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Reagentes e Solventes

Todos os reagentes e solventes foram obtidos comercialmente e utilizados sem purificação prévia para o uso nas reações.

4.2. Equipamentos

4.2.1. Ponto de fusão

Os pontos de fusão foram determinados utilizando um aparelho da marca Instrutherm, modelo PFM-II.

4.2.2. Espectrometria de massas de alta resolução

Um espectrômetro de massas híbrido de alta resolução microTof (Q-TOF) (Bruker® Scientific) foi utilizado para detecção, acoplado a uma fonte de ionização por eletrospray (ESI) (MicrOTOF-QII Bruker® Scientific) no modo positivo. Os compostos foram dissolvidos individualmente em uma solução 50% (v/v) de acetonitrila grau cromatográfico (Tedia, Fairfield, OH, USA), 50% (v/v) de água deionizada e 0,1% de ácido fórmico. As soluções foram injetadas diretamente à fonte de ESI por meio de uma seringa (Harvard Apparatus) com fluxo de 180 $\mu\text{L min}^{-1}$. A temperatura de secagem foi 200°C e nitrogênio foi usado como gás de secagem, em um fluxo de 10 L min^{-1} . Os espectros ESI(+)-MS e *tandem* ESI(+)-MS/MS foram adquiridos sob as seguintes condições: voltagens do capilar e do cone foram ajustadas a +3500 V e +40 V, respectivamente, com uma temperatura de dessolvatação de 100°C. Para os ESI(+)-MS/MS, a energia de dissociação induzida por colisão (CID) foi otimizada para cada composto. O software Compass DataAnalysis versão 4.3 (Bruker® Scientific) foi empregado para análise dos espectros. Os íons de diagnóstico foram identificados pela comparação dos seus padrões de dissociação ESI(+)-MS/MS com compostos que possuem massa teórica para a respectiva fórmula elementar. Os dados foram coletados na faixa de m/z 70–2000 à velocidade de dois scans por segundo, fornecendo a resolução de 50000 (FWHM) na m/z 200. Não foram observados íons abaixo de m/z 100 ou acima de m/z 700, portanto os dados de ESI(+)-MS são mostrados na faixa de m/z 100–700.

4.2.3. Espectroscopia na região do infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho dos compostos sintetizados foram obtidos em espectrofotômetro Jasco FT/IR-4100, em uma janela espectral de 400 a 4000 cm^{-1} . As amostras foram preparadas e analisadas em disco de KBr.

2.2.4. Ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de RMN foram obtidos em espectrômetros Bruker de 300 MHz modelo Avance III HD ou de 500 MHz modelo Ascend 500. As amostras foram submetidas à análise solubilizadas em dimetil sulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) empregando tetrametilsilano (TMS) como padrão interno, a 25°C.

2.2.5 Difração de raios X

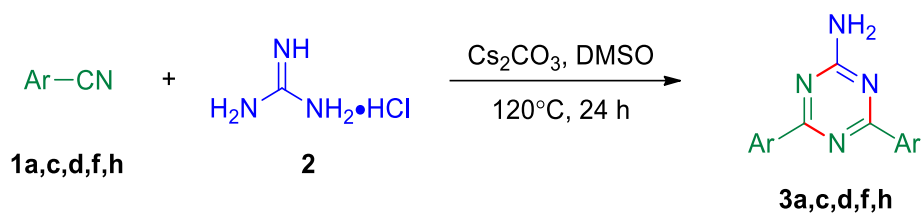
Os dados de difração foram coletados em um difratômetro Bruker D8 Venture Photon 100 equipado com uma fonte de raios X Incoatec λ Mo-K α .

4.3. Procedimento experimental

4.3.1 Procedimento geral para a síntese das 2-amino-4,6-diaril-1,3,5-triazinas simétricas **3a,c,d,f,h**.

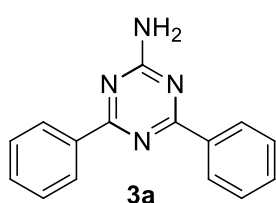
Em um tubo de ensaio, foram adicionados 0,15 mmol de cloridrato de guanidina (**2**), 0,45 mmol de carbonato de céσιο, 0,8 mL de DMSO e 0,30 mmol da nitrila aromática **1a,c,d,f,h** (**Esquema 13**). A reação foi mantida sob agitação por 24 horas à 120°C. Após o tempo reacional, a mistura foi solubilizada em acetato de etila, lavada com solução 5% de bicarbonato de sódio (2 x 10 mL) e solução 5% de NaCl (2 x 10 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O material obtido foi recristalizado com etanol e formou um sólido branco. As triazinas **3a,c,d,f,h** foram purificados por cromatografia em coluna com sílica-gel, utilizando acetato de etila e hexano na proporção 2:3 como eluente.

Esquema 13: Esquema de síntese das 1,3,5-triazinas simétricas.

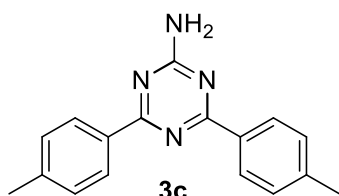


Ar = C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, tien-2-il

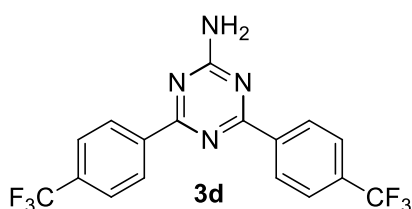
4.3.2 Dados experimentais das 2-amino-4,6-diaril-1,3,5-triazinas não simétricas 3a,c,d,f,h.



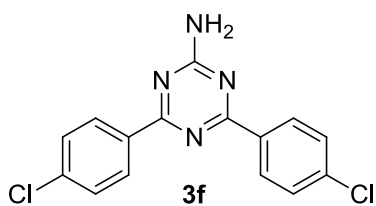
2-amino-4,6-difenil-1,3,5-triazina (**3a**) [número CAS 5418-07-5]: sólido branco, 72,5% (0,0270 g); PF 170°C (lit. 172,2-172,9°C [33]); IV (KBr, cm⁻¹): 3330.46, 3178.11, 1653.66, 1530.24, 1371.62; RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 8,56 – 8,54 (m, 4H, Ar-H), 7,57 – 7,54 (m, 2H, Ar-H), 7,53 – 7,49 (m, 4H, Ar-H), 7,68 (s, 2H, NH₂); RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz): δ 172,1, 167,8, 136,5, 132,2, 128,8, 128,6. ESI-MS [M + H]⁺: experimental (*m/z* = 249,1111), teórica (*m/z* = 249,1135).



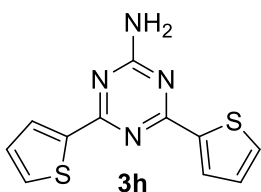
2-amino-4,6-(4-metilfenil)-1,3,5-triazina (**3c**) [número CAS 5599-21-3]: sólido branco, 72% (0,0298 g); PF 220°C (lit. 225.2–226.3°C [33]); IV (KBr, cm⁻¹): 3327.57, 3182.93, 2922.59, 2853.17, 1663.3, 1535.49, 1387.53; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,73 – 7,70 (m, 4H, Ar-H), 7,26 – 7,23 (m, 4H, Ar-H), 6,18 (s, 2H, NH₂), 2,41 (s, 6H); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 169,8, 142,7, 130,5, 129,4, 127,5, 21,6. ESI-MS [M + H]⁺: experimental (*m/z* = 277,1444), teórica (*m/z* = 277,1448).



2-amino-4,6-(4-trifluormetilfenil)-1,3,5-triazina (**3d**): sólido branco, 66% (0,0380 g); PF 202°C; IV (ATR/FTIR, cm⁻¹): 3354.57, 3197.4, 1654.62, 1531.2, 1172.26, 1125.26, 1066.44; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,66 – 8,63 (m, 4H, Ar-H), 7,79 – 7,76 (m, 4H, Ar-H), 5,66 (s, 2H, NH₂); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 171,1, 167,7, 139,5, 133,8 (q, *J* = 32,4 Hz), 129,1, 125,6 (q, *J* = 3,8 Hz), 124,1 (q, *J* = 272,5 Hz).



2-amino-4,6-(4-clorofenil)-1,3,5-triazina (**3f**) [número CAS 30369-21-2]: sólido amarelado, 46% (0,0219 g); PF 254°C (lit. 257°C [43]); IV (ATR/FTIR, cm^{-1}): 3478, 3316, 3183, 1645, 1531, 1086, 802; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,63 – 8,23 (m, 4H, Ar-H), 7,57 – 7,38 (m, 4H, Ar-H), 5,44 (s, 2H, NH_2); RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 171,3, 167,7, 138,6, 134,8, 130,2, 128,9.

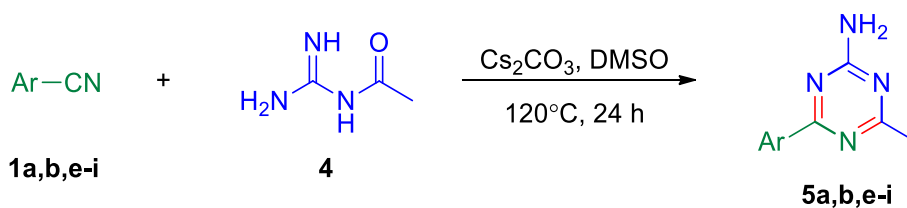


2-amino-4,6-(2-tiofenofenil)-1,3,5-triazina (**3h**) [número CAS 220768-22-9]: sólido marrom, 57% (0,0223 g); PF 270°C; IV (ATR/FTIR, cm^{-1}): 3360, 3171, 2854, 1653, 1429, 1387, 1120, 711, 641; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,13 (dd, $J = 3,7, 1,3$ Hz, 2H, Ar-H), 7,55 (dd, $J = 5,0, 1,3$ Hz, 2H, Ar-H), 7,16 (dd, $J = 5,0, 3,7$ Hz, 2H, Ar-H), 5,48 (s, 2H, NH_2); RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 168,2, 167,2 141,9, 131,6, 131,1, 128,4.

4.3.3 Procedimento geral para a síntese das 2-amino-4,6-diaril-1,3,5-triazinas não simétricas 5a,b,e-i.

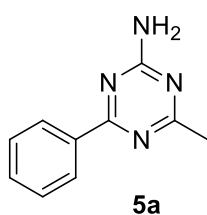
Em um tubo de ensaio, foram adicionados 0,45 mmol de *N*-acetilguanidina (**5**), 0,90 mmol de carbonato de césio, 0,8 mL de DMSO e 0,30 mmol da nitrila aromática **1a,b,e-i** (Esquema 14). A reação foi mantida sob agitação por 24 horas à 120°C. Após o tempo reacional, a mistura foi solubilizada em acetato de etila, lavada com solução 5% de bicarbonato de sódio (2 x 10 mL) e solução 5% de NaCl (2 x 10 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando clorofórmio e 2% metanol como eluente para dar as triazinas **5a,b,e-i**.

Esquema 14. Esquema de síntese das 1,3,5-triazinas simétricas.

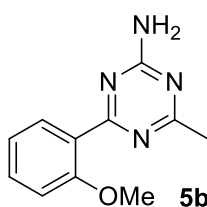


Ar = C_6H_5 , 2- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, 4- FC_6H_4 , 4- ClC_6H_4 , 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, tien-2-il, piridin-2-il

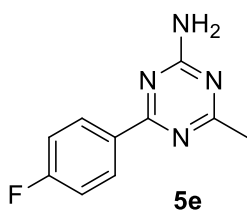
4.3.4 Dados experimentais das 2-amino-4-aril-1,3,5-triazinas não simétricas 5a,b,e-i.



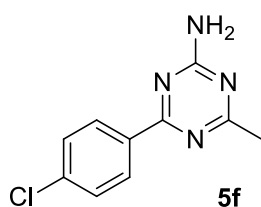
2-amino-6-fenil-4-metil-1,3,5-triazina (**5a**) [número CAS 3357-35-5]: sólido amarelado, 91% (0,0511 g); PF 200°C (lit. 170-171°C [43]); dados de IV (ATR/FTIR, cm^{-1}): 3325.64, 3169.44, 1654.62, 1525.42, 1381.69; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (dt, $J = 6,9, 1,6$ Hz, 2H, Ar-H), 7,71 – 7,39 (m, 3H, Ar-H), 5,92 (s, 2H, NH_2), 2,52 (s, 3H, CH_3); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 176,9, 171,9, 167,1, 136,1, 132,2, 128,7, 128,6, 25,6. ESI-MS [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: experimental ($m/z = 187,0996$), teórica ($m/z = 187,0978$).



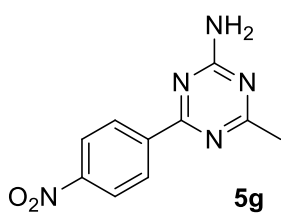
2-amino-4-metil-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina (**5b**) [número CAS 83253-17-2]: sólido amarelado, 70% (0,0459 g); PF: 200°C (lit. 210-212°C [43]); dados de IV (ATR/FTIR, cm^{-1}): 3992, 3176, 2966, 2953, 2834, 1652, 1244, 1022, 754; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H, Ar-H), 7,43 (ddd, $J = 8,3, 7,4, 1,8$ Hz, 1H, Ar-H), 7,15 – 6,87 (m, 2H, Ar-H), 5,65 (s, 2H, NH_2), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 2,53 (s, 3H, CH_3); ESI-MS [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: experimental ($m/z = 217,1107$), teórica ($m/z = 217,1084$).



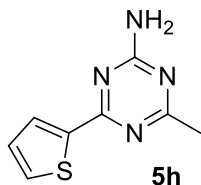
2-amino-4-metil-6-(4-fluorfenil)-1,3,5-triazina (**5e**) [número CAS 1343807-59-9]: sólido amarelado, 56% (0,0342 g); PF 232 °C; dados de IV (ATR/FTIR, cm^{-1}): 3489, 3316, 3119, 1660, 1543, 1393, 807; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,71 – 8,18 (m, 2H, Ar-H), 7,21 – 7,04 (m, 2H, Ar-H), 5,46 (s, 2H, NH_2), 2,52 (s, 3H, CH_3); RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 177,1, 170,9, 167,1, 166,6, 164,6, 132,3 (d, $J = 2,9$ Hz), 131,0 (d, $J = 9,0$ Hz), 115,6 (d, $J = 21,7$ Hz), 25,8.



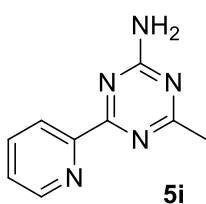
2-amino-4-metil-6-(4-clorofenil)-1,3,5-triazina (**5f**) [número CAS 83253-26-3]: sólido amarelado, 40% (0,0263 g); PF: 260 °C (lit. 250-252 °C[43]); dados de IV (ATR/FTIR, cm^{-1}): 3472, 3313, 3123, 1657, 1546, 1391, 803; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,45 – 8,20 (m, 2H, Ar-H), 7,59 – 7,35 (m, 2H, Ar-H), 5,39 (s, 2H, NH_2), 2,53 (s, 3H, CH_3); RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 177,2, 170,9, 167,0, 138,4, 134,6, 130,1, 128,9, 25,8.



2-amino-4-metil-6-(4-nitrofenil)-1,3,5-triazina (**5g**) [número CAS 3751-13-1]: sólido amarelado, 23% (0,0159 g); PF: 245 °C (lit. 276-278 °C[43]); dados de IV (ATR/FTIR, cm^{-1}): 3326, 3178 1539, 1379, 814; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,29 – 8,18 (m, 2H, Ar-H), 6,82 – 6,59 (m, 2H, Ar-H), 5,29 (s, 2H, NH_2), 2,48 (s, 3H, CH_3); RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 176,5, 171,6, 166,9, 150,5, 130,6, 128,7, 114,5, 25,8.



2-amino-4-metil-6-(tiofeno-2-il)-1,3,5-triazina (**5h**) [número CAS 1311317-56-2]: sólido marrom, 41% (0,0234 g); PF 183 °C (lit. - °C); dados de IV (ATR/FTIR, cm^{-1}): 3460, 3320, 3118, 1660, 1530, 1426, 719; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (dd, $J = 3,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 5,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 5,0, 3,8$ Hz, 1H), 6,06 (s, 2H, NH_2), 2,47 (s, 3H, CH_3); RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 176,8, 167,8, 166,7, 141,6, 131,6, 131,0, 128,4, 25,5.



2-amino-4-metil-6-(2-piridinafenil)-1,3,5-triazina (**5i**) [número CAS 657411-85-3]: sólido branco, 25% (0,0137 g); PF 193 °C; dados de IV (ATR/FTIR, cm^{-1}): 3304, 3139, 1676, 1547, 1386, 697; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (ddd, $J = 4,7, 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 8,50 (dt, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,87 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,46 (ddd, $J = 7,6, 4,7, 1,2$ Hz, 1H), 6,08 (s, 2H, NH_2), 2,58 (s, 3H, CH_3); RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 177,5, 170,7, 167,4, 153,6, 150,2, 137,1, 126,1, 124,3, 25,8.

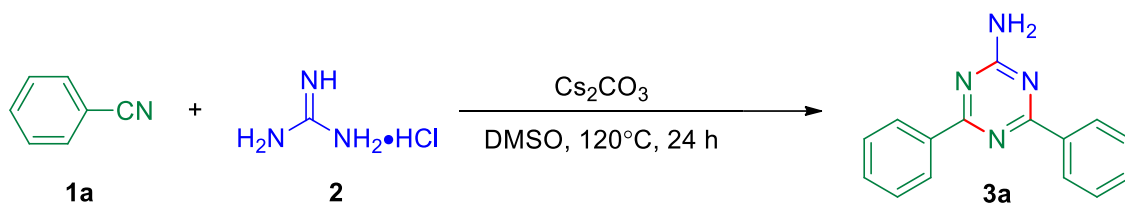
5 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Como relatado na literatura, a reação entre algumas nitrilas aromáticas e guanidinas pode formar as 2-amino-4,6-diaril-1,3,5-triazinas. Considerando tal precedente, vislumbramos a possibilidade de reagir nitrilas com guanidina para produzir uma série de triazinas de interesse. Os resultados obtidos estão apresentados e discutidos nas seções seguintes.

5.1 Reação entre nitrilas e cloridrato de guanidina

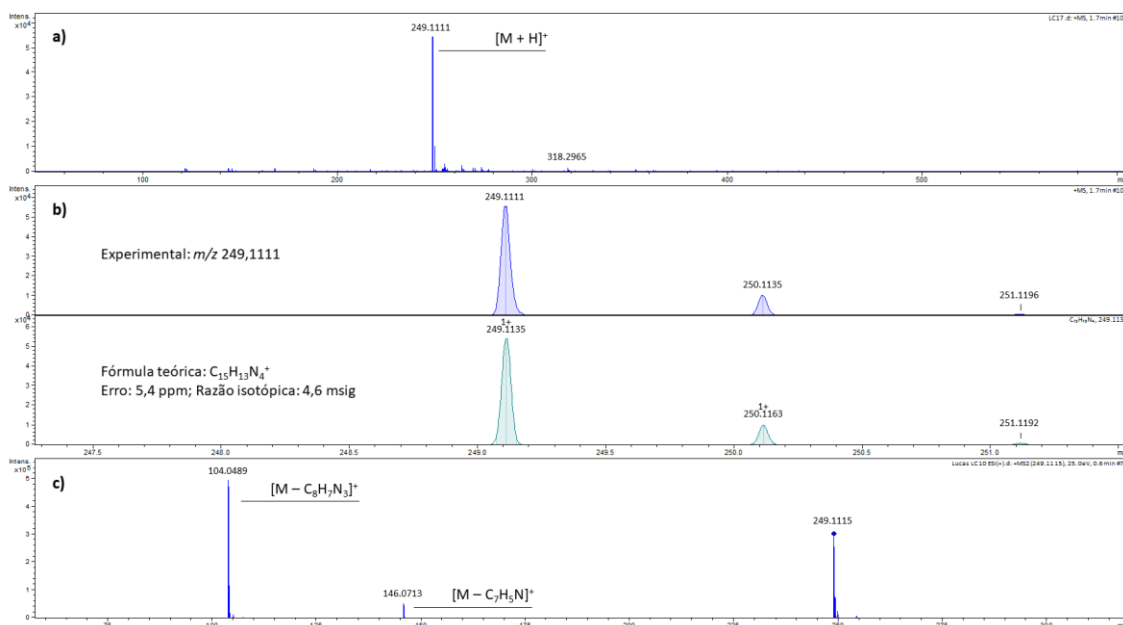
Inicialmente, utilizou-se 0,15 mmol da guanidina e 0,30 mmol da nitrila, utilizando carbonato de cério como base e DMSO como solvente. Após 24 horas de reação, foi verificado o consumo total da benzonitrila (**1a**), após o isolamento do produto com um rendimento de 67,9% em relação à guanidina, a estrutura determinada por RMN de ^1H e ^{13}C e a massa exata obtida por EMAR foi condizente com a 2-amino-4,6-difenil-1,3,5-triazina (**3a**) (**Esquema 15**).

Esquema 15. Síntese da 2-amino-4,6-difenil-1,3,5-triazina (**3a**).



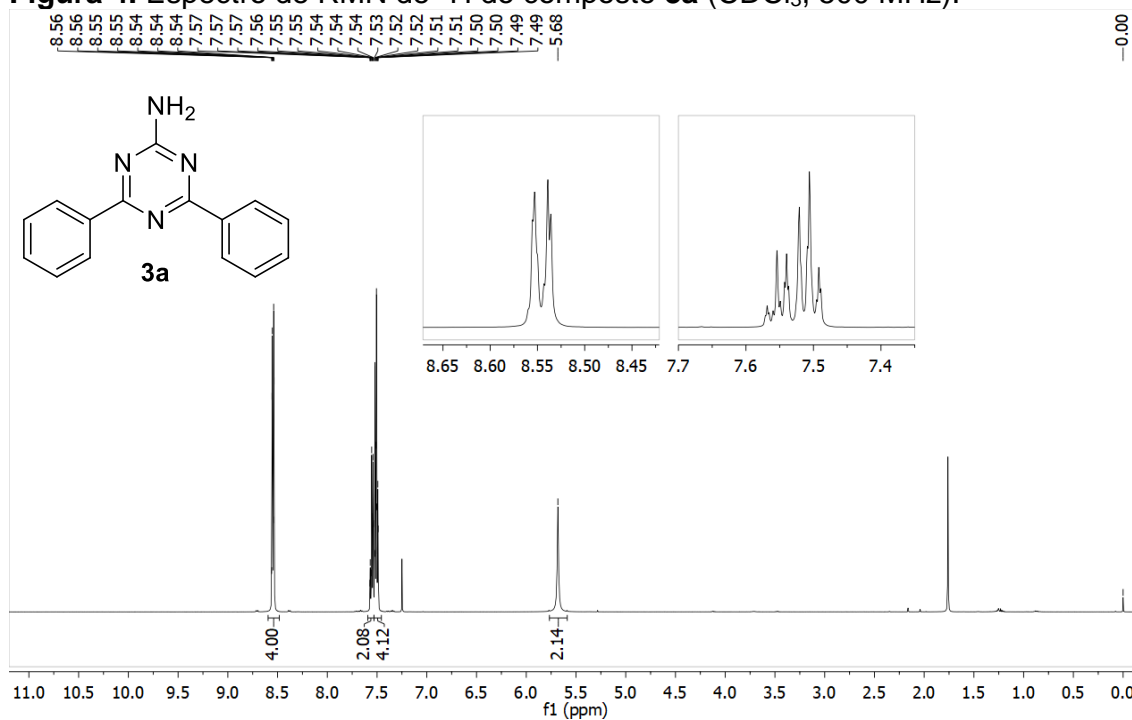
A fórmula molecular da triazina **3a** foi confirmada pela comparação da massa exata experimental ($m/z = 249,1111$) obtida por espectrometria de massas de alta resolução com a massa exata teórica ($m/z = 249,1135$) (**Figura 3**).

Figura 3. Análise por EMAR da triazina **3a**. **a)** espectro completo; **b)** expansão entre 247,3 e 251,5 u.m.a. destacando as massas exatas e as razões isotópicas experimental e teórica, respectivamente; **c)** espectro MS-MS mostrando a fragmentação do íon $[M+H]^+$.



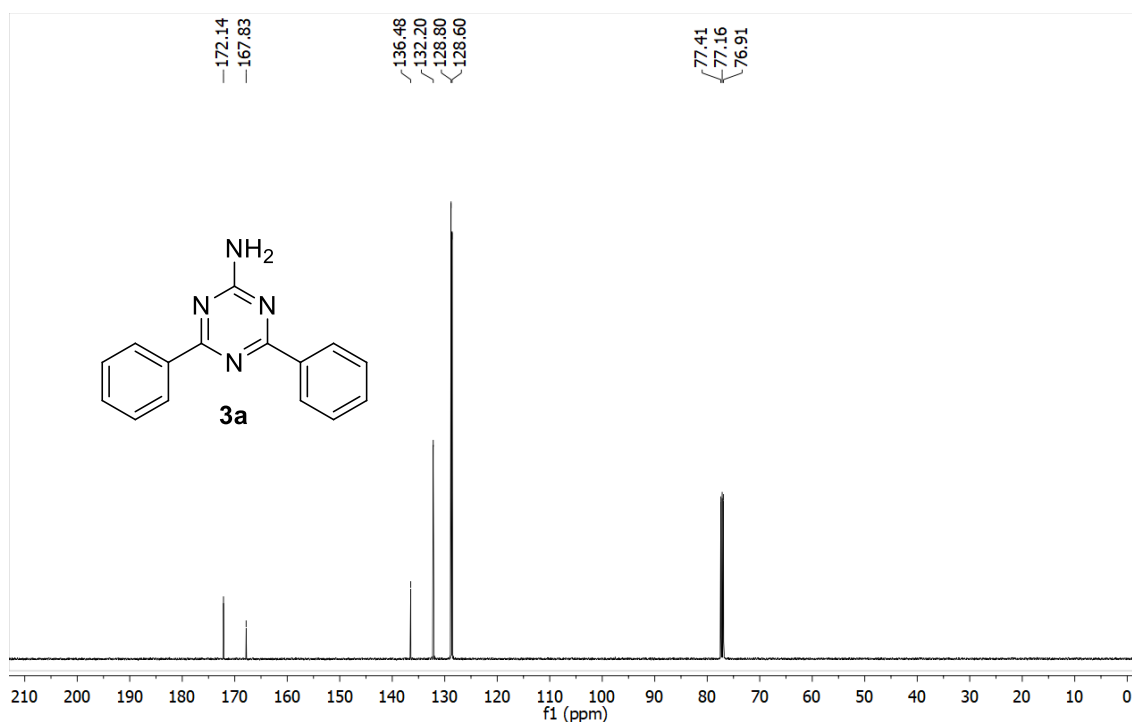
O espectro de RMN de ^1H da triazina **3a** (**Figura 4**) mostra um multipletto de quatro hidrogênios na região de 8,56 a 8,54 ppm referente aos hidrogênios das posições *orto* das fenilas. Entre 7,57 e 7,49 ppm são visualizados dois multiplettos referentes aos seis hidrogênios das posições *meta* e *para* das fenilas. Em 5,68 ppm é observado um singletto de dois hidrogênios referente ao NH_2 .

Figura 4. Espectro de RMN de ^1H do composto **3a** (CDCl_3 , 500 MHz).



O espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 5**) apresenta o número de sinais esperado para os seis carbonos não equivalentes da triazina **3a**. Os deslocamentos químicos dos sinais também são condizentes com a estrutura proposta. Tanto os deslocamentos químicos de hidrogênios quanto carbonos estão de acordo com a literatura para a triazina **3a** [33].

Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3a** (CDCl_3 , 126 MHz).



A estrutura do composto **3a** foi confirmada por difração de raios X em monocristal. A estrutura foi resolvida empregando-se métodos diretos com o programa SHELXS [41]. Os refinamentos foram efetuados com pacote de programas SHELXL[41], envolvendo o método de matriz completa/mínimos quadrados dos fatores estruturais F2, com parâmetros de deslocamentos térmicos anisotrópicos para todos os átomos não hidrogenoides. Os átomos de hidrogênio foram incluídos no refinamento em posições calculadas, baseada na geometria completa de fragmentos moleculares, na forma de grupos vinculados aos respectivos átomos não hidrogenoides. As representações gráficas das estruturas cristalinas foram executadas utilizando-se o programa ORTEP 31 para Windows[42]. A **Tabela 2** reúne as informações da coleta de intensidades e dados do refinamento da estrutura cristalina.

Tabela 2. Dados do cristal e de refinamento da estrutura para o composto **3a**.

Fórmula empírica	C ₁₅ H ₁₂ N ₄
Massa molecular	248,28 g mol ⁻¹
Temperatura	294(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclinic, <i>P</i> 21/ <i>c</i>
Dimensões da cela unitária	$a = 10,4379(7) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 7,1981(4) \text{ \AA}$ $\beta = 93,627(3)^\circ$ $c = 16,7352(11) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	1254,85(14) Å ³
Z, densidade calculada	4, 1,314 Mg/m ⁻³
Coefficiente linear de absorção	0,082 mm ⁻¹
F(000)	520
Dimensões do cristal	0,18 × 0,17 × 0,12 mm
Varição de θ	3,08 a 29,20°
Índices de varredura	-14 ≤ h ≤ 13, -9 ≤ k ≤ 9, -22 ≤ l ≤ 22
Número de reflexos coletados/únicos	23340 / 3390 [R(int) = 0,0454]
Completeness para $\theta = 29,20$	99,7 %
Correção de absorção	Semi-empirical de equivalentes
Transmissão máxima e mínima	0,9902 e 0,9503
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Dados / restrições / parâmetros	3390 / 1 / 172
Qualidade do ajuste em (F ²)	1,021
Índices de discordância final [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0519, wR2 = 0,1208
Índices de discordância final (dados totais)	R1 = 0,0888, wR2 = 0,1366
Parâmetro de estrutura absoluta	0.00(1)
Coefficiente de extinção	Nenhum
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$	0,240 e -0,210 (e.Å ⁻³)

A estrutura do composto **3a** é mostrada na **Figura 6**. Os comprimentos e os ângulos de ligação são apresentados na **Tabela 3**. Diferentemente do benzeno, o anel 1,3,5-triazina forma um hexágono irregular com dois ângulos de ligação diferentes mas comprimentos de ligação idênticos devido ao caráter aromático. Os maiores ângulos de ligação são aqueles centrados nos átomos de carbono e medem próximo de 125° (N(1)-C(2)-N(2), N(1A)-C(2A)-N(2) e N(1A)-C(1)-N(1)). Os

ângulos de ligações menores estão centrados nos átomos de nitrogênio e têm cerca de 115° (C(2A)-N(2)-C(2), C(2)-N(1)-C(1) e C(2A)-N(1A)-C(1)).

Figura 6. Estrutura molecular do composto **3a**.

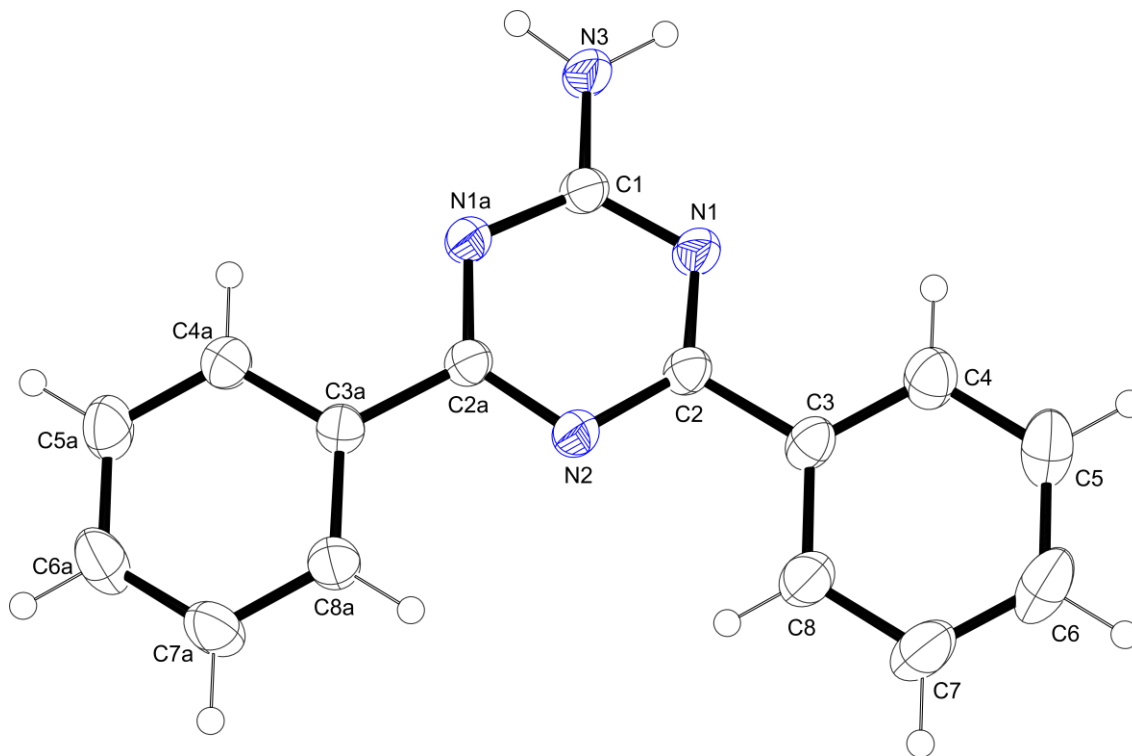


Tabela 3. Comprimentos e ângulos de ligação do composto **3a**.

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
N(2)-C(2A)	1,3389(18)	C(2A)-N(2)-C(2)	115,12(12)
N(2)-C(2)	1,3422(18)	C(2)-N(1)-C(1)	114,43(12)
N(1)-C(2)	1,3333(17)	C(2A)-N(1A)-C(1)	114,96(12)
N(1)-C(1)	1,3489(18)	N(1)-C(2)-N(2)	125,32(13)
N(1A)-C(2A)	1,3326(17)	N(1)-C(2)-C(3)	118,26(13)
N(1A)-C(1)	1,3471(18)	N(2)-C(2)-C(3)	116,40(12)
N(3)-C(1)	1,3371(18)	N(1A)-C(2A)-N(2)	124,94(13)
C(2)-C(3)	1,483(2)	N(1A)-C(2A)-C(3A)	117,59(12)
C(2A)-C(3A)	1,4835(19)	N(2)-C(2A)-C(3A)	117,47(12)
C(3A)-C(4A)	1,386(2)	C(4A)-C(3A)-C(8A)	118,76(14)
C(3A)-C(8A)	1,391(2)	C(4A)-C(3A)-C(2A)	121,13(13)
C(3)-C(4)	1,388(2)	C(8A)-C(3A)-C(2A)	120,02(13)
C(3)-C(8)	1,388(2)	N(3)-C(1)-N(1A)	117,14(13)
C(4A)-C(5A)	1,382(2)	N(3)-C(1)-N(1)	117,89(13)

C(8A)-C(7A)	1,382(2)	N(1A)-C(1)-N(1)	124,97(12)
C(8)-C(7)	1,383(2)	C(4)-C(3)-C(8)	119,00(14)
C(5A)-C(6A)	1,378(2)	C(4)-C(3)-C(2)	121,24(14)
C(4)-C(5)	1,383(2)	C(8)-C(3)-C(2)	119,68(14)
C(6A)-C(7A)	1,366(2)	C(5A)-C(4A)-C(3A)	120,33(14)
C(7)-C(6)	1,372(3)	C(7A)-C(8A)-C(3A)	120,37(15)
C(5)-C(6)	1,376(3)	C(7)-C(8)-C(3)	120,28(17)
		C(6A)-C(5A)-C(4A)	120,14(15)
		C(5)-C(4)-C(3)	120,10(17)
		C(7A)-C(6A)-C(5A)	120,05(16)
		C(6A)-C(7A)-C(8A)	120,30(16)
		C(6)-C(7)-C(8)	120,38(17)
		C(6)-C(5)-C(4)	120,50(18)
		C(7)-C(6)-C(5)	119,73(16)

A obtenção da triazina **3a** demonstrou ser um método promissor para a síntese sistemática destes sistemas heterocíclicos, devido à simplicidade e eficiência. Por isso, a condição de reação foi otimizada pela variação de diversos parâmetros.

A primeira modificação realizada foi em relação à estequiometria dos reagentes como mostrada na Entrada 1 da **Tabela 4**. Neste sentido, as condições mostradas na Entrada 2 foram empregadas e resultaram na obtenção do produto com rendimento um pouco maior. Em seguida, foram testadas outras bases, porém o Cs₂CO₃ apresentou a melhor atividade em comparação ao NaOH (Entrada 3) e Na₂CO₃ (Entrada 4). A importância da presença de base para a formação da triazina fica evidenciado pela análise da Entrada 5, pois quando a base foi removida do meio reacional não houve a formação do produto desejado. Em relação aos solventes, nota-se uma grande redução no rendimento do produto quando o DMSO foi substituído por DMF (Entrada 6). A temperatura de 120°C foi essencial para a obtenção de rendimento satisfatório. As Entradas 7 e 8 demonstram que não ocorreu a formação de produto com a temperatura diminuída. Em relação ao tempo, a reação com 24 horas apresentou um rendimento mais satisfatório se comparada com a reação da Entrada 9, em que foi realizada com apenas 12 horas. Considerando os dados acima descritos, a melhor condição para

a síntese dos derivados de 1,3,5-triazinas foi estabelecida, conforme mostra a Entrada 2.

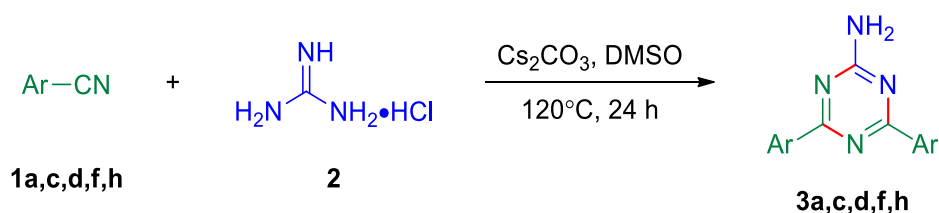
Tabela 4. Determinação da melhor condição de reação para a síntese da 2-amino-4,6-difenil-1,3,5-triazina (**3a**).

Entrada	Benzonitrila (mmol)	Guanidina (mmol)	Base (mmol)	Solvente	T (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)
1	0,30	0,45	0,90	DMSO	120	24	67,9
2	0,30	0,15	0,45	DMSO	120	24	72,6
3	0,30	0,15	0,45 ^a	DMSO	120	24	46,0
4	0,30	0,15	0,45 ^b	DMSO	120	24	38,7
5	0,30	0,15	-	DMSO	120	24	- ^c
6	0,30	0,15	0,45	DMF	120	24	27,1
7	0,30	0,15	0,45	DMSO	80	12	- ^c
8	0,30	0,15	0,45	DMSO	t.a.	24	- ^c
9	0,30	0,15	0,45	DMSO	120	12	58,3

^aNaOH; ^bNa₂CO₃; ^cFormação do produto não observada.

A fim de verificar o alcance desta condição, ela foi empregada para promover a reação de benzonitrilas substituídas com grupos doadores e retiradores de elétrons (**1a,c,d,f,h**) com guanidina (**2**) visando a obtenção de uma série de 2-amino-4,6-diaril-triazinas **3a,c,d,f,h**, conforme o **Esquema 16**.

Esquema 16. Série de 2-amino-4,6-diaril-triazinas **3a,c,d,f,h**.

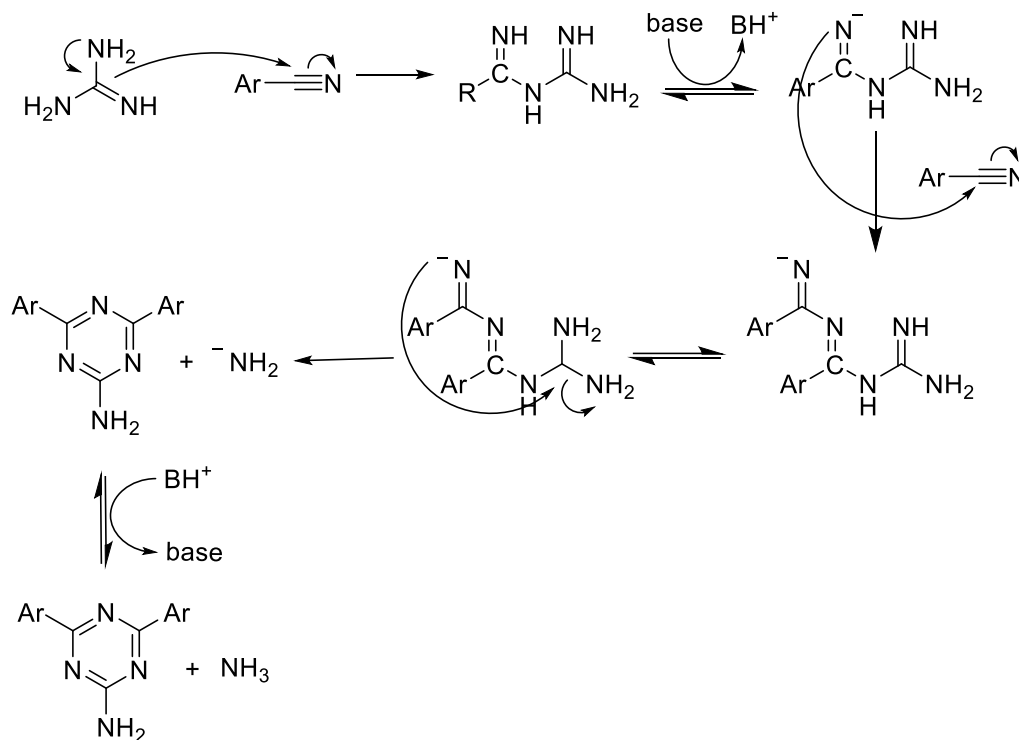


	a	c	d	f	h
R	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CF ₃ C ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	tien-2-il
Rend. (%)	72	72	66	46	57

O mecanismo proposto para formação da 1,3,5-triazina simétrica, pode ser observado no **Esquema 17**. A formação da triazina é realizada pelo ataque nucleofílico da guanidina na nitrila levando a formação do intermediário. Em seguida a base remove o hidrogênio, e como a reação ocorre utilizando excesso da nitrila, ocorre então um segundo ataque nucleofílico do intermediário na nitrila

(em excesso presente na reação). Por fim, ocorre a ciclização para formação do produto, com eliminação de amônia.

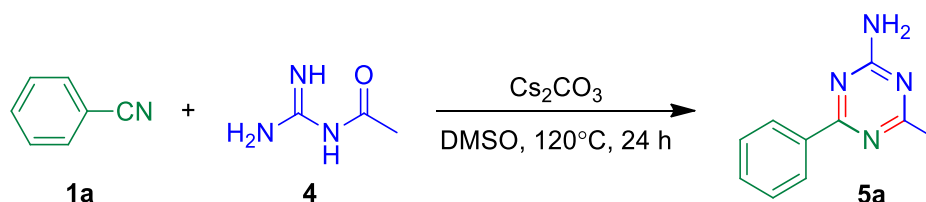
Esquema 17. Mecanismo proposto para a formação das 1,3,5-triazinas simétricas.



5.2 Reação entre nitrilas e *N*-acetilguanidina

Em uma segunda etapa deste trabalho, foi desenvolvida uma série de triazinas assimétricas. A reação entre nitrilas (**1a**) e *N*-acetilguanidina (**4**) (**Esquema 18**), demonstrou ser um método eficiente para formação de uma série dessas triazinas.

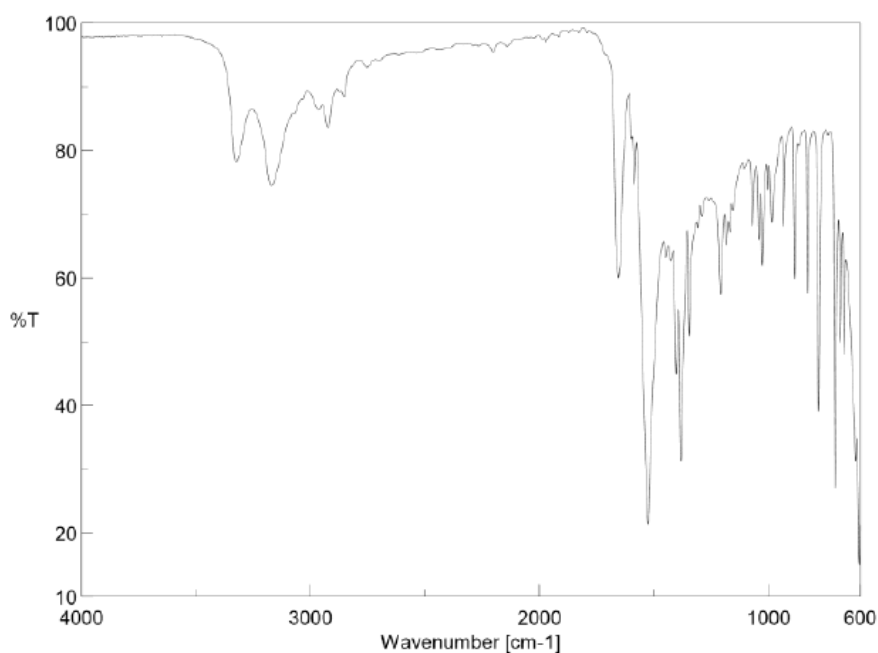
Esquema 18. Reação entre nitrilas (**1a**) e *N*-acetilguanidina (**4**).



O monitoramento da reação por CCD mostrou o consumo total da benzonitrila após 24 h de reação. Após o tratamento da reação e purificação em coluna de sílica-gel, foi isolado um sólido amarelado (**5a**) mostrados no **Esquema 11**. Este produto foi obtido com rendimento de 84,3%.

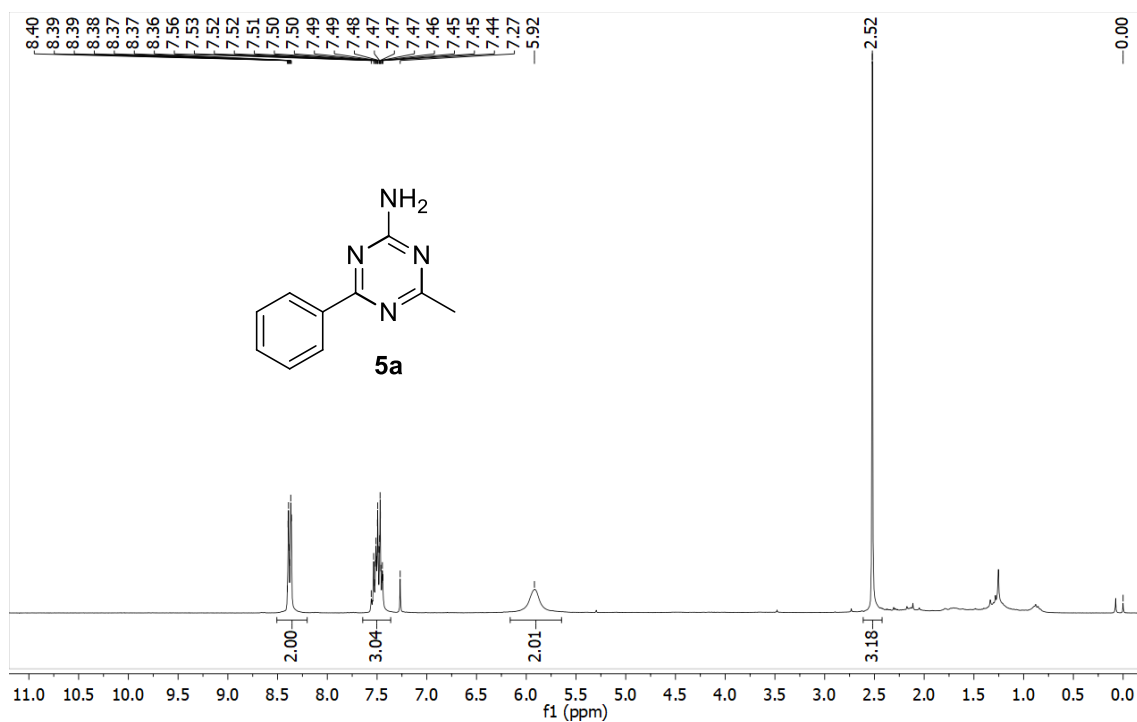
A análise do sólido por espectroscopia no infravermelho com Transformada de Fourier utilizando a técnica ATR (IVTF/ATR) resultou no espectro mostrado na **Figura 7**. São observadas duas bandas intensas atribuídas às frequências de deformação assimétrica e simétrica de N-H em 3325,64 e 3169,44 cm^{-1} . Estas bandas dão suporte à presença de um grupo NH_2 , observado na triazina **5a**. Outras bandas importantes presentes no espectro são geradas pelo estiramento C=O em 1650 cm^{-1} .

Figura 7. Espectro de infravermelho do composto **5a** obtido em ATR/FTIR.



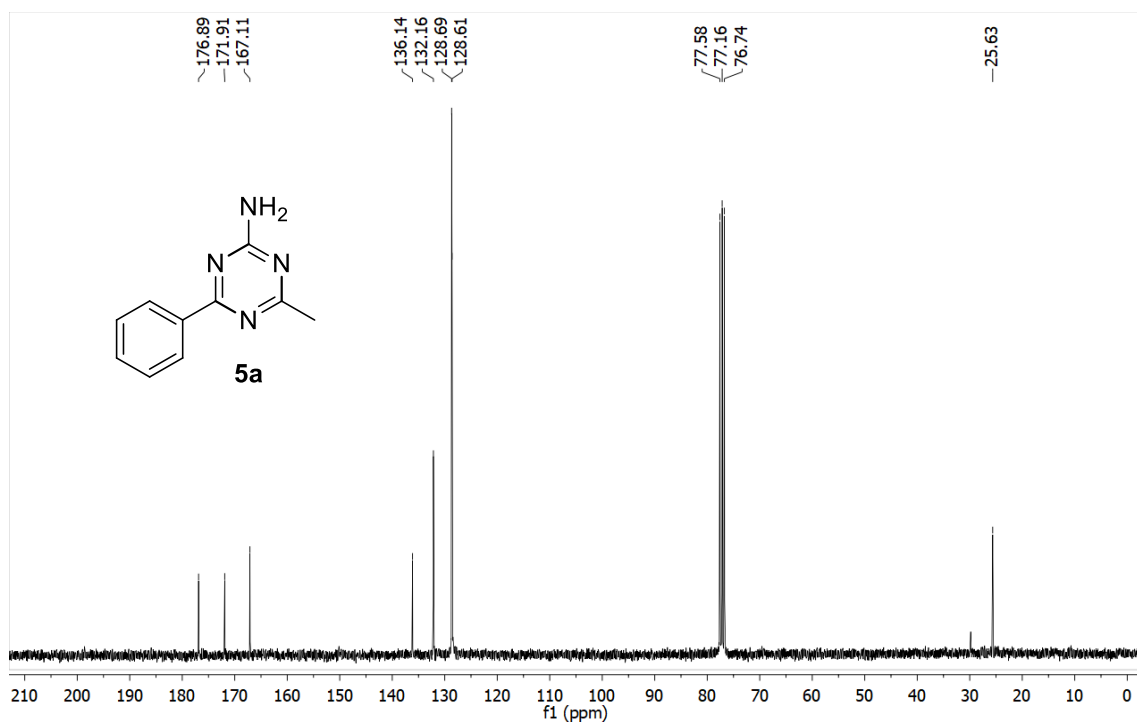
O produto também foi analisado por RMN de ^1H e ^{13}C . No espectro de RMN de ^1H (**Figura 8**), são observados dois multipletos nas regiões de 8,40 a 8,36 ppm e 7,56 a 7,49 ppm referentes aos cinco hidrogênios aromáticos. Além disso, é observado um singleto alargado em 5,92 ppm condizente com os hidrogênios do NH_2 e um singleto em 2,52 ppm referente aos hidrogênios metílicos do grupo acetila. Todos esses deslocamentos químicos reforçam que a estrutura do produto obtido é a **5a**.

Figura 8. Espectro de RMN de ^1H do composto **5a** (CDCl_3 , 300 MHz).



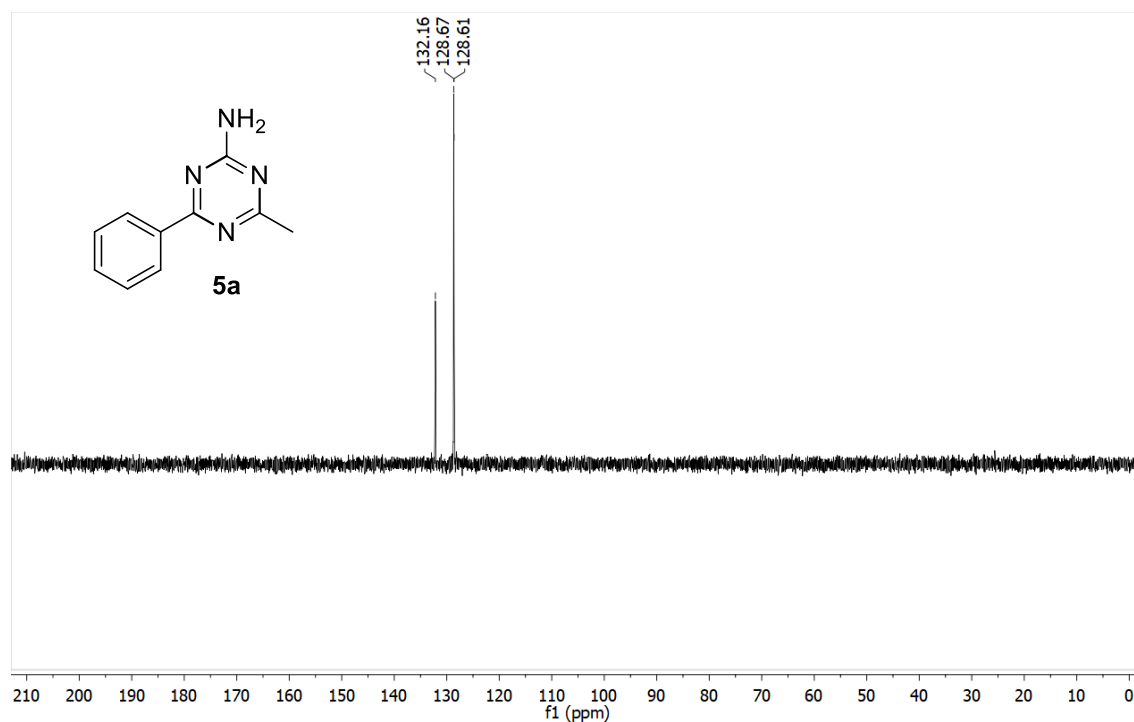
No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 9**), são observados os 8 picos esperados para o produto. Os deslocamentos químicos são condizentes com a estrutura proposta.

Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5a** (CDCl_3 , 75 MHz).



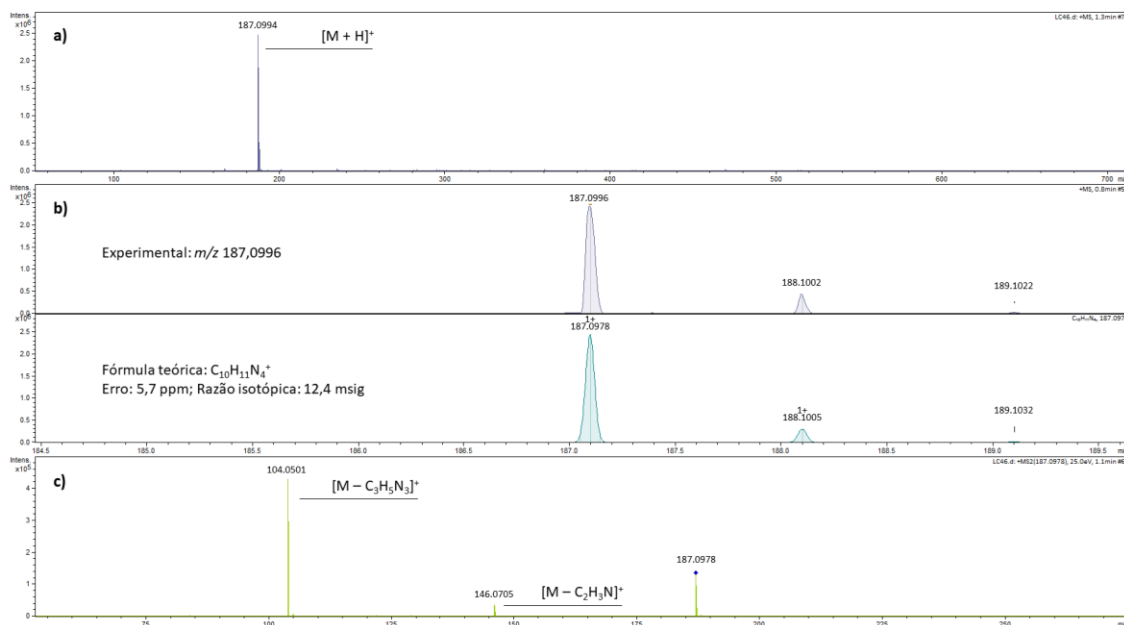
O espectro DEPT 90 do composto **5a**, apresentado na **Figura 10**, mostra os três sinais esperados para os carbonos não equivalentes ligados a um hidrogênio.

Figura 10. Espectro DEPT 90 do composto **5a** (CDCl₃, 75 MHz).



A fórmula molecular da triazina **5a** foi confirmada pela comparação da massa exata experimental ($m/z = 187,0996$) obtida por espectrometria de massas de alta resolução com a massa exata teórica ($m/z = 187,0978$) (**Figura 11**).

Figura 11. Análise por EMAR da triazina **5a**. **a)** espectro completo; **b)** expansão entre 187,09 e 189,10 u.m.a. destacando as massas exatas e as razões isotópicas experimental e teórica, respectivamente; **c)** espectro MS-MS mostrando a fragmentação do íon $[M+H]^+$.



A partir da confirmação da obtenção do produto **5a**, foi realizado uma otimização da reação conforme mostra a **Tabela 5**. Neste sentido, as condições mostradas na Entrada 1 foram empregadas e resultaram na obtenção do produto com rendimento um pouco maior. Em relação a estequiometria, observa-se que é necessário um excesso de guanidina, como mostra a entrada 2. Em seguida, foram testadas outras bases, porém o Cs_2CO_3 apresentou a melhor atividade em comparação ao NaOH (Entrada 3), KOK (Entrada 4) e Na_2CO_3 (Entrada 5). A importância da presença de base para a formação da triazina fica evidenciado pela análise da Entrada 6, pois quando a base foi removida do meio reacional não houve a formação do produto desejado. Em relação aos solventes, nota-se uma grande redução no rendimento do produto quando o DMSO foi substituído por DMF (Entrada 6) e Etanol (Entrada 8). A temperatura de 120°C foi essencial para a obtenção de rendimento satisfatório. As Entradas 7 e 8 demonstram que não ocorreu a formação de produto com a temperatura diminuída. Em relação ao tempo, a reação com 24 horas apresentou um rendimento mais satisfatório se comparada com a reação da Entrada 9, em que foi realizada com apenas 12 horas. Considerando os dados acima descritos, a melhor condição para a síntese dos derivados de 1,3,5-triazinas foi estabelecida, conforme mostra a Entrada 1.

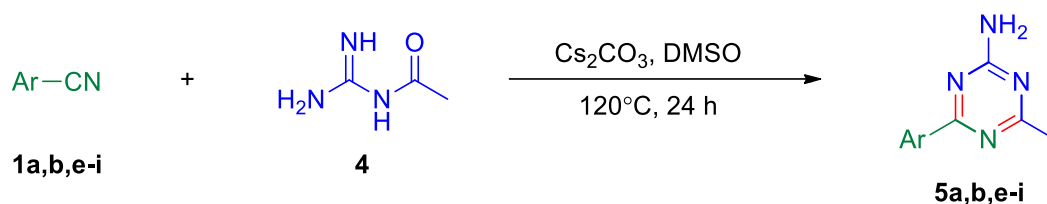
Tabela 5. Determinação da melhor condição de reação para a síntese da 2-amino-1,3,5-triazina assimétricas (**5a**).

Entrada	N-acetilguanidina (mmol)	Benzonitrila (mmol)	Base Cs ₂ CO ₃ (mmol)	Solvente (mL)	°C	Tempo h	%
01	0,45	0,30	0,90	DMSO	120	24	84
02	0,30	0,30	0,90	DMSO	120	24	25
03	0,45	0,30	0,90 ^a	DMSO	120	24	24
04	0,45	0,30	0,90 ^b	DMSO	120	24	31
05	0,45	0,30	0,90 ^c	DMSO	120	24	48
06	0,45	0,30	-	DMSO	120	24	-
07	0,45	0,30	0,90	DMF	120	24	68
08	0,45	0,30	0,90	Etanol	120	24	21
09	0,45	0,30	0,90	DMSO	120	12	15
09	0,45	0,30	0,45	DMSO	120	24	42

^aNaOH, ^bKOH, ^cNa₂CO₃

A fim de verificar o alcance desta condição, ela foi empregada para promover a reação de benzonitrilas substituídas com grupos doadores e retiradores de elétrons (**1a,b,e-i**) com N-acetilguanidina (**4**) visando a obtenção de uma série de 2-amino-1,3,5-triazinas **5a,b,e-i**, conforme o **Esquema 19**.

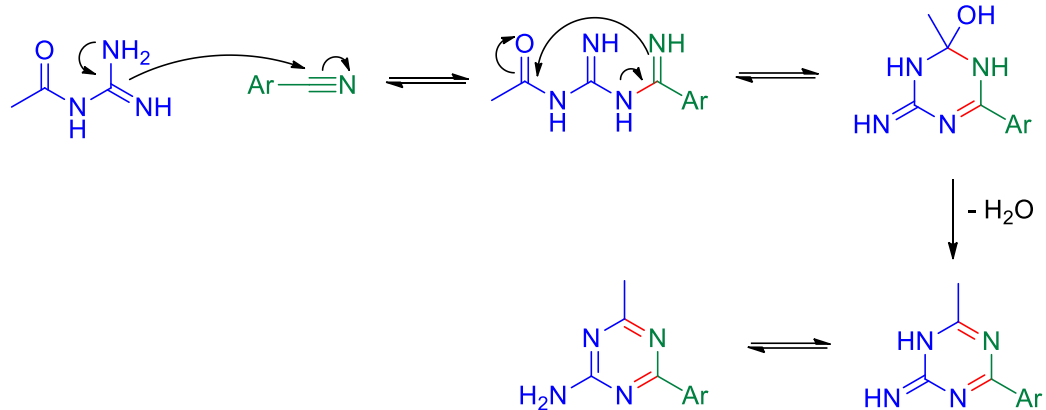
Esquema 19. Série de 2-amino-1,3,5-triazinas **5a,b,e-i**.



	a	b	d	e	c	g	f
R	C ₆ H ₅	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	tien-2-il	piridin-2-il
Rend. (%)	84	61	56	40	23	41	25

O **Esquema 20** apresenta uma proposta de mecanismo para formação das 1,3,5-triazinas assimétricas. Inicialmente ocorre um ataque nucleofílico da N-acetilguanidina na nitrila, para formação de um intermediário, então ocorre um ataque do NH no grupo acetil da guanidina, ocorrendo a ciclização do intermediário formado, liberando uma molécula de água para formação da triazina desejada.

Esquema 20. Mecanismo proposto para a reação de formação da 1,3,5-triazina assimétrica.



6 CONCLUSÃO

A metodologia empregada na preparação das triazinas, utilizando nitrilas aromáticas e guanidinas, demonstrou ser um método simples e eficiente, se comparado aos métodos descritos na literatura, onde se utilizam grandes quantidades de substratos para síntese desses compostos.

A obtenção das triazinas demonstrou ser um método promissor para a síntese sistemática destes sistemas heterocíclicos, devido à simplicidade e eficiência, sendo assim, as condições foram otimizadas para escolha da melhor condição, obtendo assim, rendimentos moderados a bons com a redução da quantidade de reagentes e solventes durante a síntese.

Todas as estruturas obtidas já existentes na literatura, também puderam ser comparadas com os dados obtidos nas novas rotas sintéticas, podendo afirmar a obtenção dos compostos.

Em suma, dada à importância dos heterocíclicos, podemos destacar a importância de novas rotas de síntese, com materiais de partidas diferenciados e com a redução de etapas. A metodologia descrita no trabalho foi realizada em apenas uma etapa para obtenção dos produtos desejados, o que se torna uma vantagem na síntese desses compostos.

8 REFERENCIAS

- [1] CHEN, D.; SU, S. J.; CAO, Y. Nitrogen heterocycle-containing materials for highly efficient phosphorescent OLEDs with low operating voltage. *Journal of Materials Chemistry*. 2014, 2, 9565-9578.
- [2] JEONG, S. H.; LEE J. Y.; LIM, B.; LEE J. NOH, Y. Y. Diketopyrrolopyrrole-based conjugated polymer for printed organic field-effect transistors and gas sensors. *Dyes and Pigments*. 2017, 140, 244-249
- [3] MIKROYANNIDIS, J. A.; STYLIANAKIS, M. M.; SURESH, P.; BALRAJU, P.; SHARMA, G. D. Low band gap vinylene compounds with triphenylamine and benzothiadiazole segments for use in photovoltaic cells. *Organic Electronics*. 2009, 10,1320-1333
- [4] LAMBERTH, C. (2013). Heterocyclic chemistry in crop protection. *Pest Management Science*. 2013, 69, 1106-1114
- [5] LAMBERTH, C.; DINGES, J. The Significance of Heterocycles for Pharmaceuticals and Agrochemicals. *Bioactive Heterocyclic Compound Classes*. 2013, 1-20.
- [6] CRISTIANO, R.; GALLARDO, H.; BORTOLUZZI, A. J.; BECHTOLD, I. H.; CAMPOS, C. E. M.; LONGO, R. L. Tristriazolotriazines: a core for luminescent discotic liquid crystals. *Chemical Communication*, 2008, 41, 5134-5136.
- [7] MICHAEL, J. P. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Natural Product Reports*. 2007, 24, 223-246
- [8] DUARTE, P. D.; SANGI, D. P.; CORRÊA, A. G. Síntese de Compostos N-Heterociclos empregando Micro-ondas. *Revista Virtual de Química*. 2010, 2, 204-213.
- [9] REIS, M. I. P.; ROMEIRO, G. A.; DAMASCENO, R. N.; SILVA, F. C. Síntese e Aplicações de 1,3,5-Triazinanas. *Revista Virtual de Química*. 2013, 5, 283-299.
- [10] BRZOZOWSKI, Z.; SACZEWSKI, F. Synthesis and antitumor activity of novel 2-amino-4(3,5,5-trimethyl-2-pyrazolino)-1,3,5-triazine. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2002, 37, 709 – 720
- [11] SMOLIN, E. M.; RAPOPORT, L. "S-Triazines and Derivatives", Interscience Publishers. 1959, 13, 644 – 655
- [12] JOULE, J. A.; SMITH, G. F.; *Heterocyclic Chemistry*. 3° ed. London, 1995.
- [13] RAPUDI, M. Synthesis of Novel-1,3,5-Triazine-Based-Anti-Tuberculosis Drugs [Dissertação] University of Venda. Limpopo, South Africa, 2018.

- [14] JAVARONI, A. C. R.; LANDGRAF, D. M.; REZENDE, O. O. M. Comportamento dos Herbicidas Atrazina e Alaclor aplicados em solo preparado para o cultivo de cana-de-açúcar. *Química Nova*, v. 22, 1999.
- [15] SANLAVILLE, Y.; GUITTONNEAU, S.; MANSOUR, M. 1996, Photosensitized Degradation of Terbutylazine Water. *Chemosphere*. 1996, 33, 353-362.
- [16] INOUE, M. H.; OLIVEIRA, J. R.; REGITANO, J. B.; TORMENA, C. A.; TORNISIELO, V. L.; CONSTANTIN, J. Critérios para avaliação do potencial de lixiviação dos herbicidas comercializados no estado do Paraná. *Revista Planta Daninha*. 2003, 21, 313-323.
- [17] DICK, D. P.; MARTINAZZO, R.; KNICKER, H.; ALMEIDA, P. S. G. Matéria Orgânica em quatro tipos de solos brasileiros: composição química e sorção de atrazina. *Química Nova*. 2010, 33, 14-19.
- [18] JEREMY, F.; PETER, J. H.; THOMAS, J. *Manson's Tropical Diseases*. Editora Saunders Ltd. 2013.
- [19] BARTHOLOMEW, D.; BOULTON, A. J., In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Pergamon Press. 1996; 6, 575.
- [20] COMINS, D. L.; O'CONNOR, S.; KATRITZKY, A. R. Regioselective Substitution in Aromatic Six-Membered Nitrogen Heterocycles. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 1988, 44, 199-267
- [21] CALHEIRO, T. P. (Benzo[D]Azolil)Guanidinas: Reações De Ciclocondensação Com Trifluoracetil Enol Éteres Na Síntese De N-(Pirimidinil)-1h(Benzo[D]Azolil)Aminas E N-Derivados.[Dissertação] Santa Maria, RS, Brasil 2014.
- [22] HRANJEC, M.; PAVLOVIC, G.; ZAMOLA, G. K. J. Synthesis, crystal structure determination and antiproliferative activity of novel 2-amino-4-aryl-4,10-dihydro[1,3,5]triazino[1,2-a]benzimidazoles. *Journal of Molecular Structure*. 2012, 1007, 242-251.
- [23] BALIANI, A; BUENO, G. J.; STEWART, M. L.; YARDLEY, V.; BRUN, R.; BARRETT, M. P.; GILBERT, I. H. Design and synthesis of a series of melamine-based nitroheterocycles with activity against Trypanosomatid parasites. *Journal Medical Chemistry*. 2005, 48, 5570-5579.
- [24] MENICAGLI, R.; SAMARITANI, S.; SIGNORE, G.; VAGLINI, F.; DALLA VIA, L. In vitro cytotoxic activities of 2-alkyl-4,6-diheteroalkyl-1,3,5-triazines: new molecules in anticancer research. *Journal Medical Chemistry*. 2004, 47, 4649-4652.
- [25] HENKE, B. R.; CONSLER, T.G.; HALE, N. R.L.; HOHMAN, D. R.; JONES, A.T. LU.; MOORE, J. T.; MOORE, L. A.; ORBAND-MILLER, R. G.; ROBINET, J.; SHEARIN, P. K.; SPEARING, E. L.; STEWART, P. S.; TURNBULL, S. L. A New Series of Estrogen Receptor Modulators That Display Selectivity for Estrogen Receptor β . *Journal Medical Chemistry*. 2002, 45, 5492-5505

- [26] MELATO, S.; PROSPERI, D.; COGHI, P.; BASILICO, N.; MONTI, D. A combinatorial approach to 2,4,6-trisubstituted triazines with potent antimalarial activity: combining conventional synthesis and microwave-assistance. *Journal Medical Chemistry*. 2008, 3, 873-876.
- [27] PANDEY, V. K.; TUSI, Z.; TUSI, S. Synthesis and biological activity of substituted 2,4,6-s-triazines. *European Journal Medical Chemistry*. 2004, 54, 1-12
- [28] XIONG, Y. Z.; CHEN, F. E.; BALZARINI, J.; CLERCQ, E.; PANNECOUQUE, C. Nonnucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors. *European Journal Medical Chemistry*. 2008, 43, 1230-1236.
- [29] CAPILLA, J.; SERENA, C.; JAVIER, F.; ORTONEDA, T.; GUARRO, J. Efficacy of Voriconazole in Treatment of Systemic Scedosporiosis in Neutropenic Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003, 47, 3976 – 3980
- [30] PAULING, L.; STURDIVANT, J.H. The structure of Cyameluric Acid, Hydromelonic Acid and Related substances. *PNAS*. 1937, 23, 615 - 620
- [31] ZANINI, M. L.; EBELING, G.; PFEFFER, M.; DUPONT, J. Reações de formação de ligações C-N e N-N em cascata promovidas por Pd(II). Disponível em: <http://www.sbq.org.br/ranteriores/23/resumos/0275/index.html>. Acesso em: 30 de março de 2019.
- [32] ANGERER, S. V. Product Subclass 3: 1,3,5-Triazines and Phosphorus Analogues. 2004, 449-583.
- [33] RUSSELL, P. B.; HITCHINGS, G. The Reaction of Aromatic Nitriles with Guanidine. *Journal Medical Chemistry*. 1950, 72, 4922-4925.
- [34] KELAREV, R. A.; KARAKHANOV, A. S.; GANKIN, G. D. Synthesis And Properties Of Sym-Triazine Derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1992, 28, 1060-1065.
- [35] PAN, L.; LI, Z.; DING, T.; FANG, X. Base-Mediated Synthesis of Unsymmetrical 1,3,5-Triazin-2-amines via Three-Component Reaction of Imidates, Guanidines, and Amides or Aldehydes. *Journal Medical Chemistry*. 2017, 82, 10043-10050
- [36] ALSOFRON, D.; GROSSBERG, H.; SHEFFER, H. A New Synthesis of s-triazines, *Heterocyclic Chemistry*. 1976, 13, 917-919.
- [37] HERRERA, A.; RIAÑO, A.; MORENO, R.; PARDO, B. C. Z.; FERNANDEZ, I.; MOLERO, E. S. D.; VAZQUEZ, A. S.; ALVAREZ, R. M. One-Pot Synthesis of 1,3,5-Triazine Derivatives via Controlled Cross-Cyclotrimerization of Nitriles. A Mechanism Approach. *Journal of Organic Chemistry*. 2014, 79, 7012-7024.

[38] KUMAR, G. J.; BOMMA, H. V. S S.; SRIHARI, E.; SHRIVASTAVA, S.; NAIDU, V. G. M.; SRINIVAS, K.; RAO, V. J. Synthesis and anticancer activity of some new s-triazine derivatives. *Medicinal Chemistry Research*. 2013, 22, 5973-5981.

[39] SRINIVAS, K.; SRINIVAS, U.; BHANUPRAKASH, K.; HARAKISHORE, K.; MURTHY, U. S.; RAO, V. J. Synthesis and antibacterial activity of various substituted s-triazines. *European Journal Medical Chemistry*. 2006, 41, 1240-1246.

[40] MUGWENA, D. S. Synthesis of 1, 3, 5-triazine based antimalarial drugs. [Dissertação] University of Venda, Limpopo, South Africa. ano?

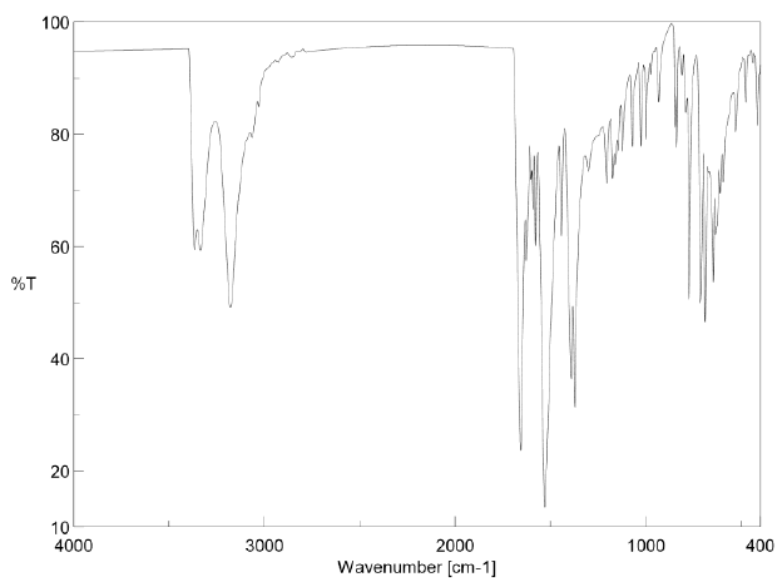
[41] SHELDRIK, G. M.; *Acta Crystallographica Sect. A: Found. Adv.* 2008, 64, 112.

[42] FARRUJIA, L. J. *Journal of Applied Crystallography*. 1997, 30, 565.

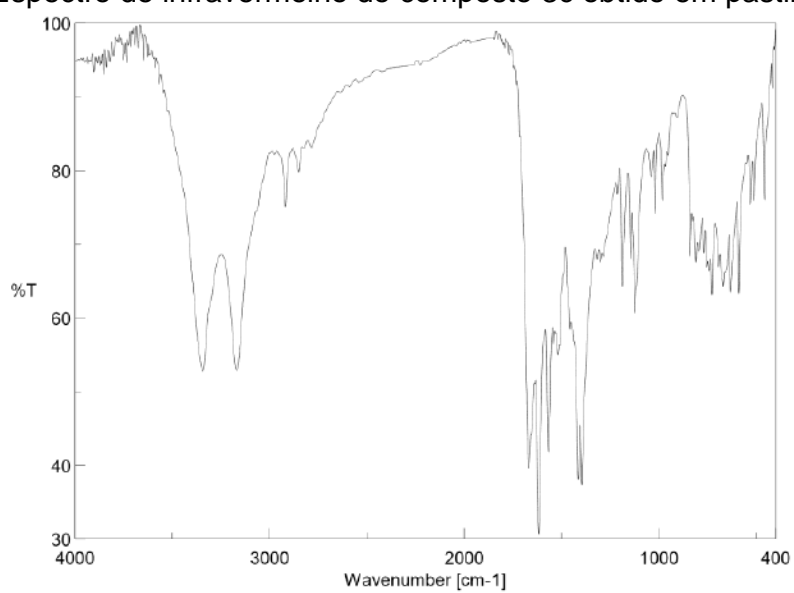
[43] SCIFINDER, disponível em <https://sso.cas.org/as/OqrGh/resume/as/authorization.ping>. Acesso em 01/11/2019.

9 ANEXOS

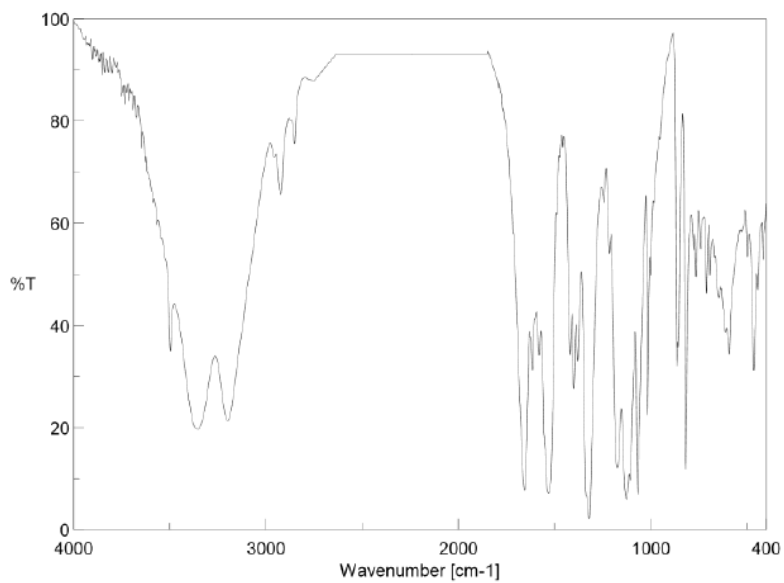
Anexo 1: Espectro de infravermelho do composto 3a obtido em pastilha de KBr



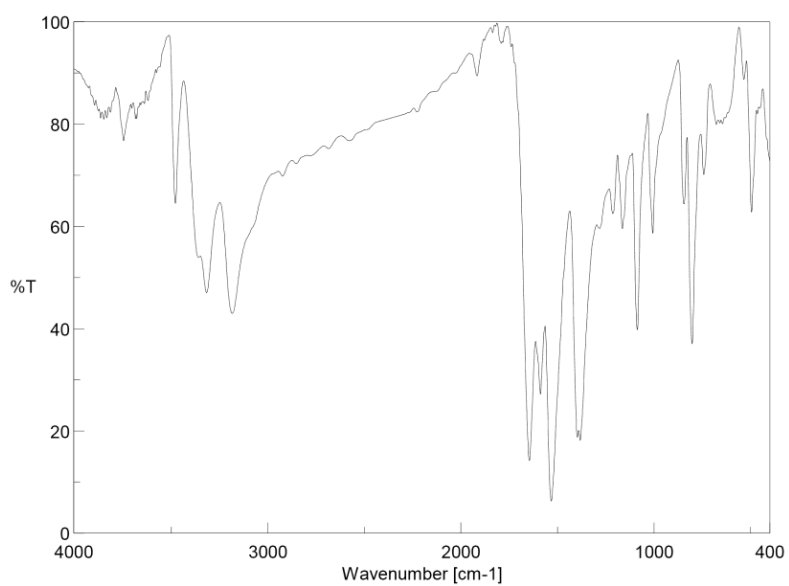
Anexo 2: Espectro de infravermelho do composto 3c obtido em pastilha de KBr



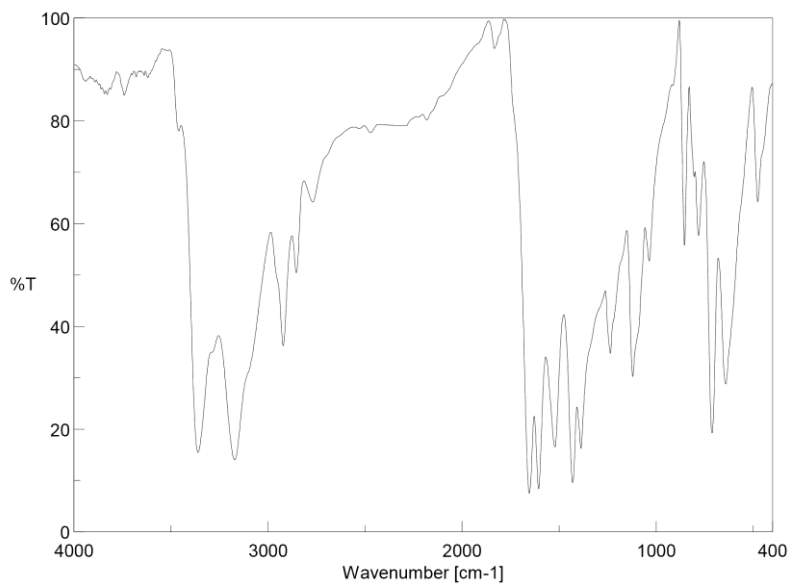
Anexo 3: Espectro de infravermelho do composto 3d obtido em pastilha de KBr



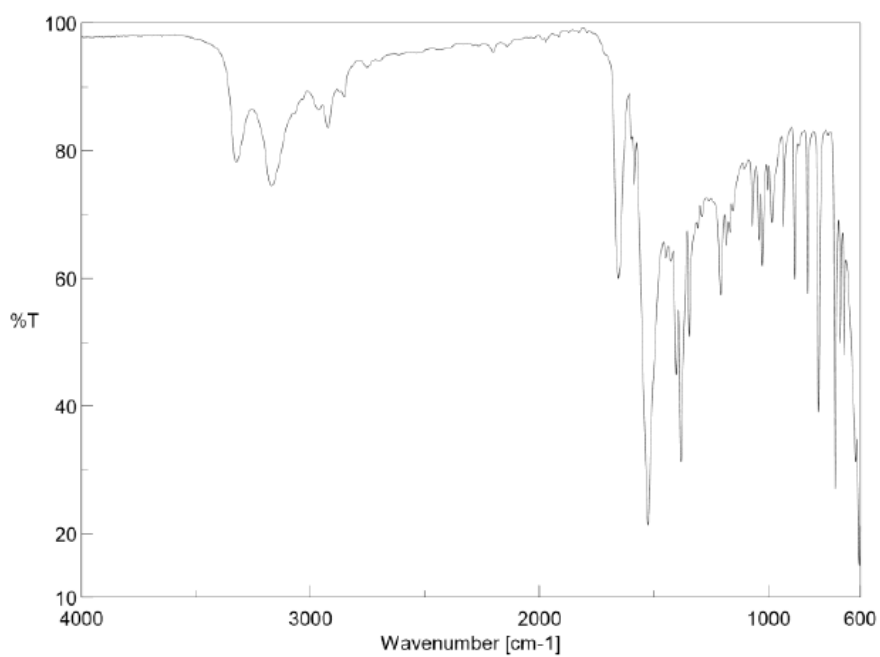
Anexo 4: Espectro de infravermelho do composto 3f obtido em pastilha de KBr



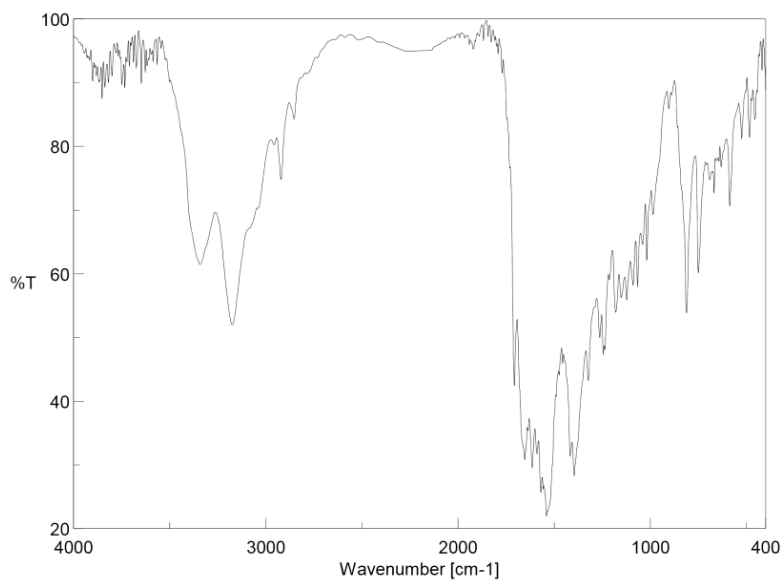
Anexo 5: Espectro de infravermelho do composto 3h obtido em pastilha de KBr



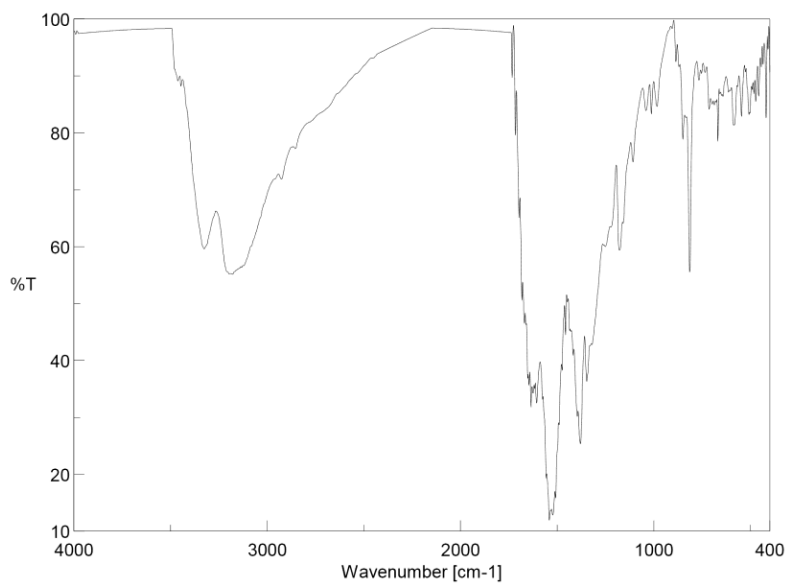
Anexo 6: Espectro de infravermelho do composto 5a obtido em pastilha de KBr



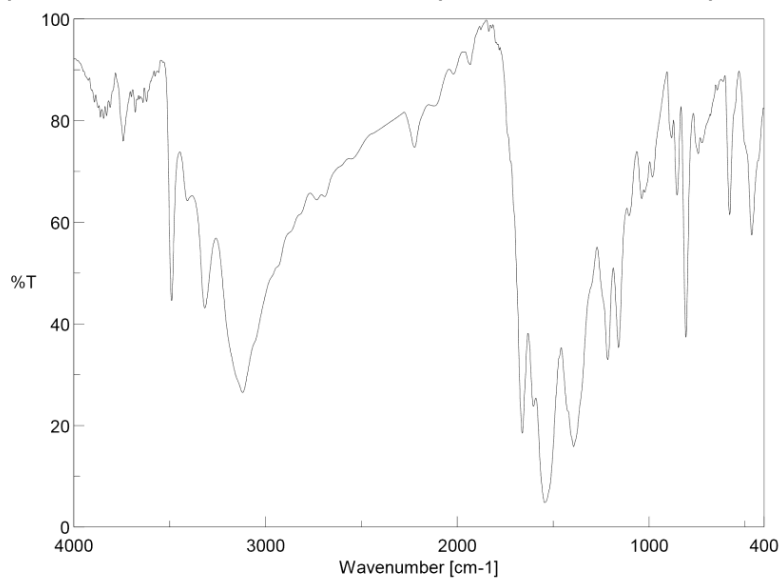
Anexo 7: Espectro de infravermelho do composto 5b obtido em pastilha de KBr



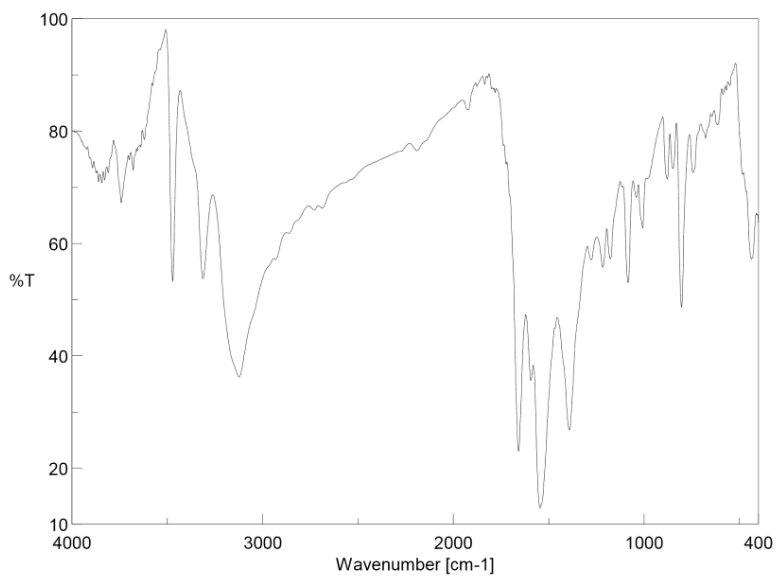
Anexo 8: Espectro de infravermelho do composto 5c obtido em pastilha de KBr



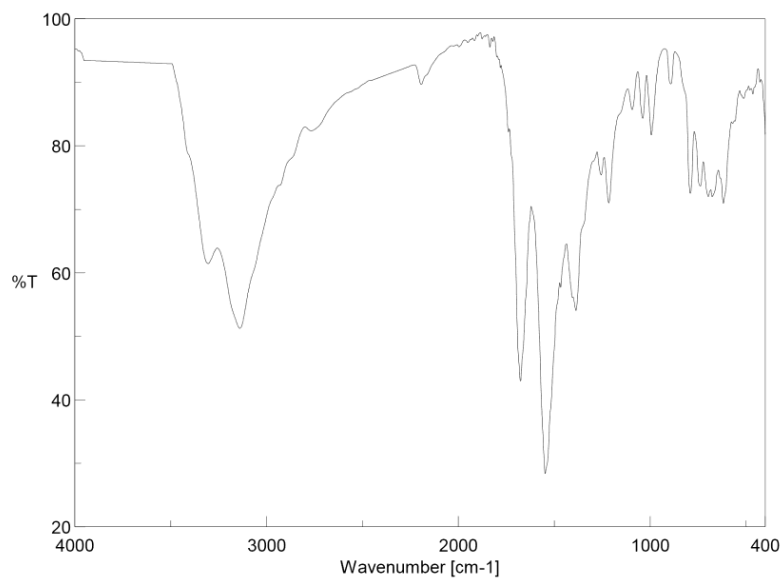
Anexo 09: Espectro de infravermelho do composto 5d obtido em pastilha de KBr



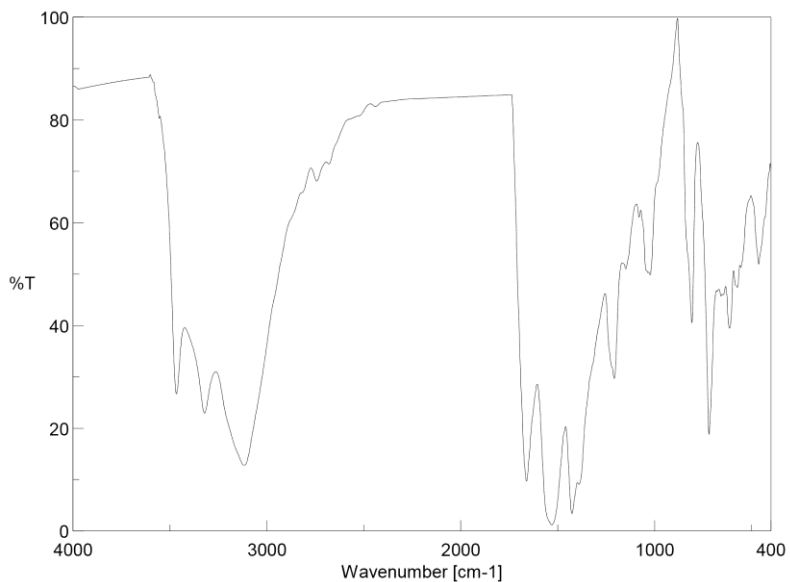
Anexo 10: Espectro de infravermelho do composto 5e obtido em pastilha de KBr



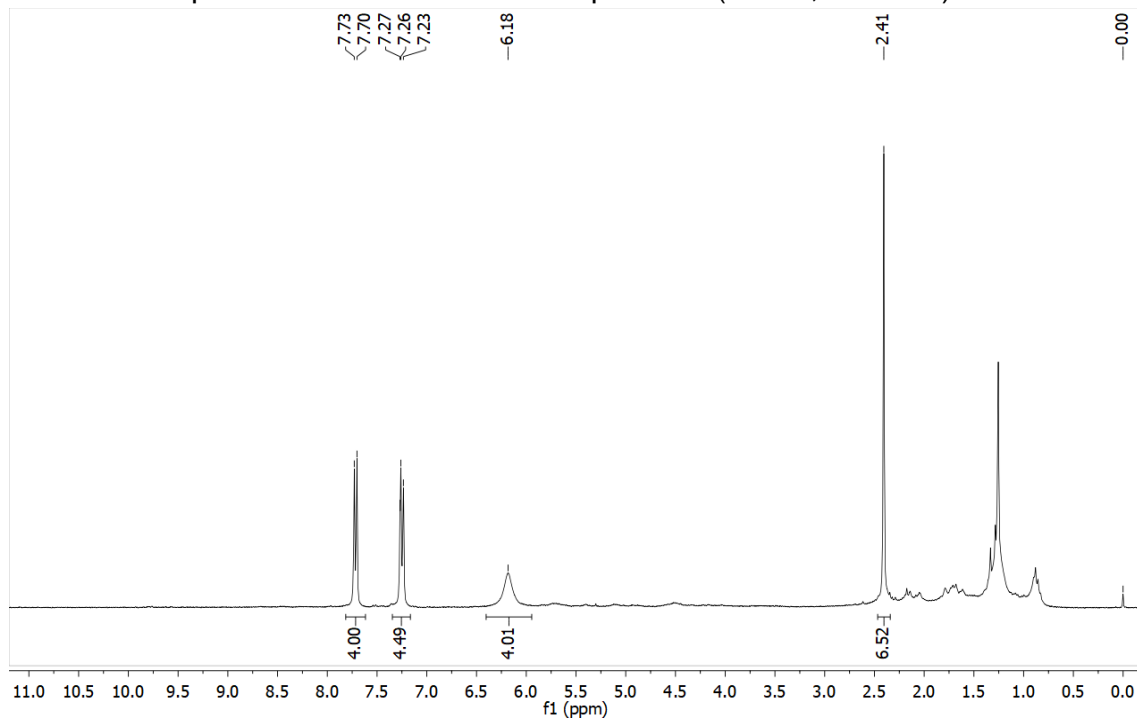
Anexo 11: Espectro de infravermelho do composto 5f obtido em pastilha de KBr



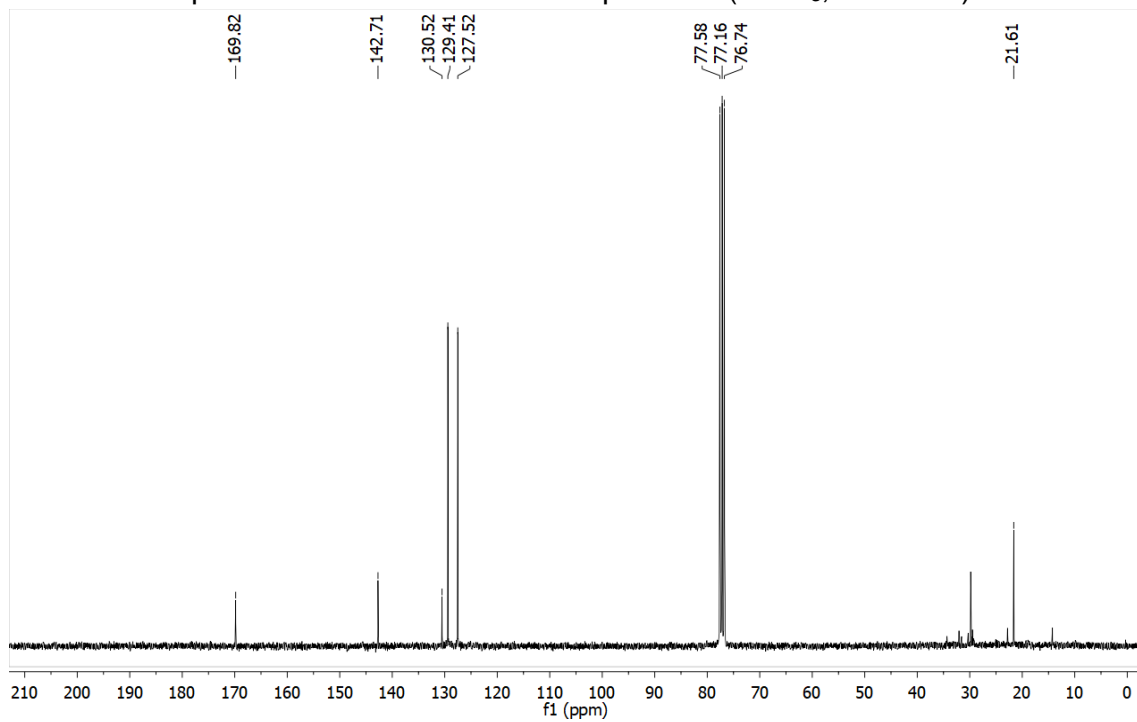
Anexo 12: Espectro de infravermelho do composto 5g obtido em pastilha de KBr



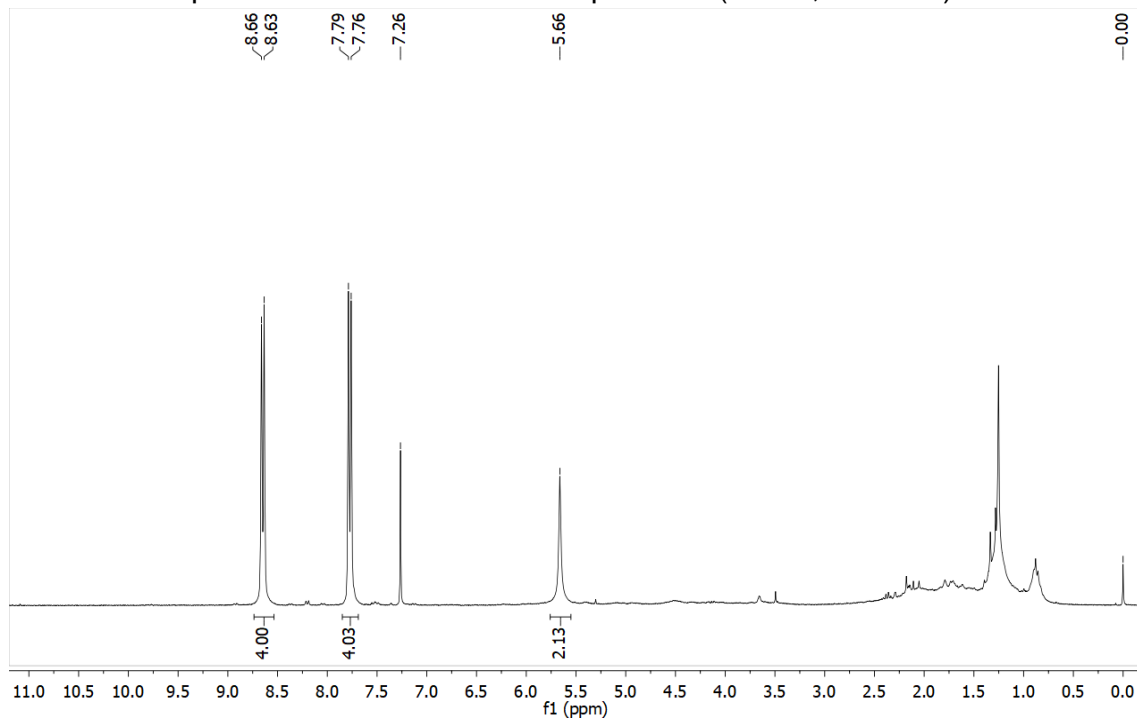
Anexo 13: Espectro de RMN de ^1H do composto 3c (CDCl_3 , 500MHz)



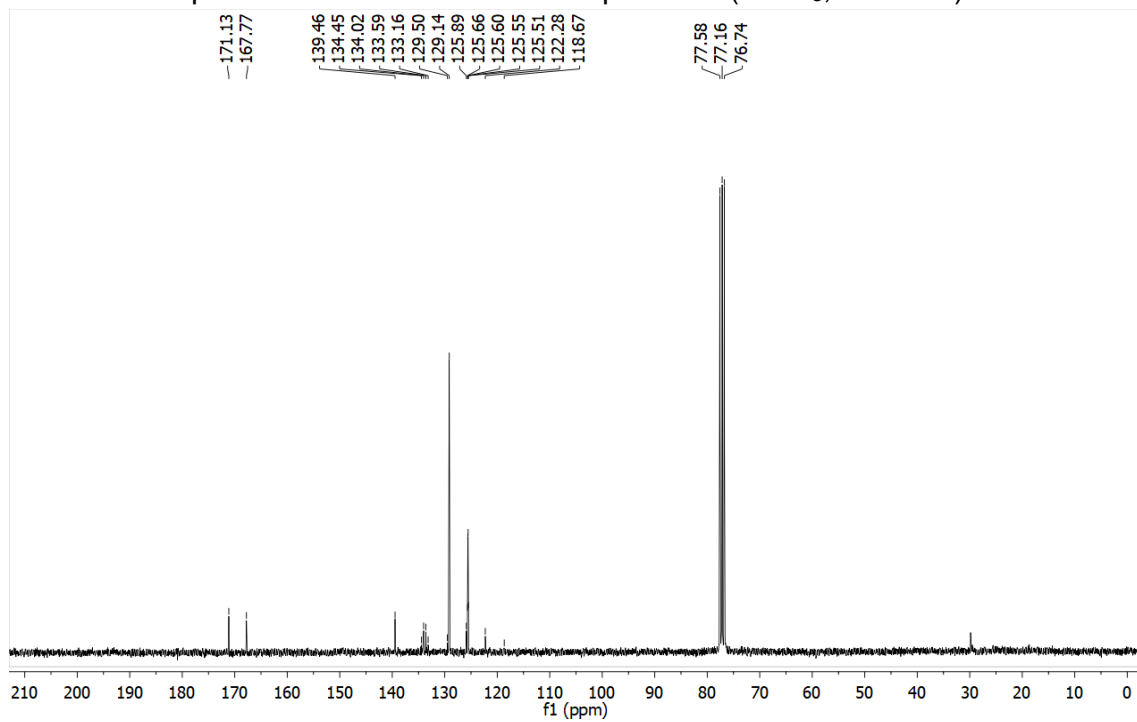
Anexo 14: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3c (CDCl_3 , 126 MHz)



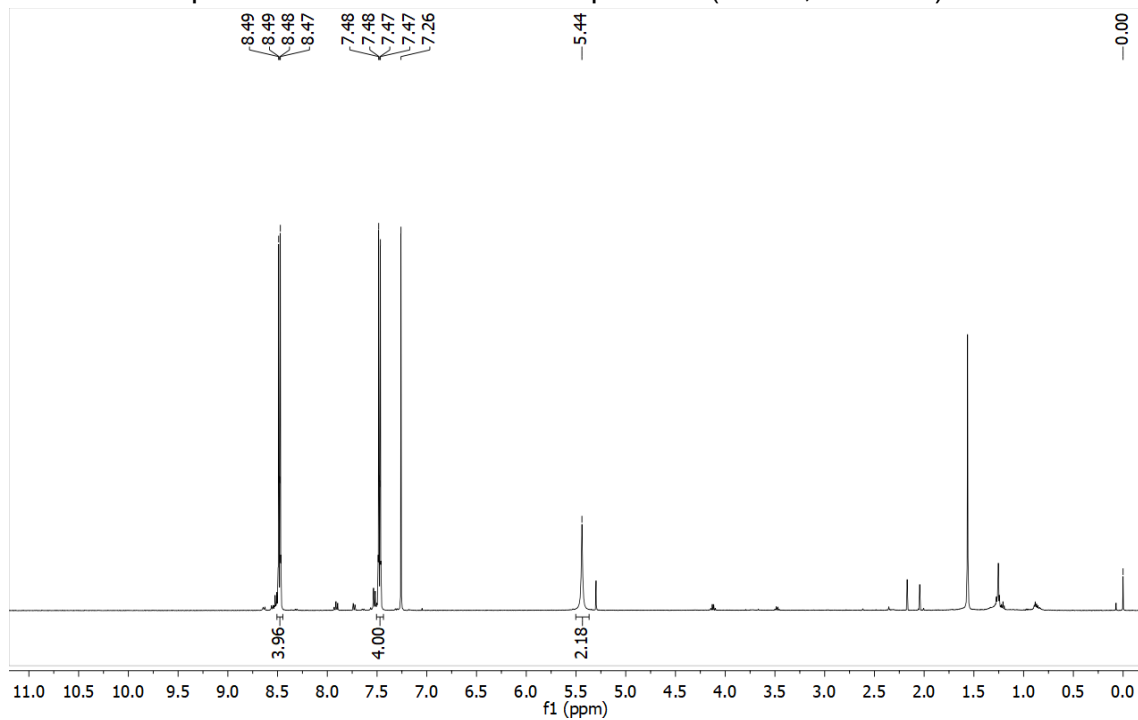
Anexo 15: Espectro de RMN de ^1H do composto 3d (CDCl_3 , 500MHz)



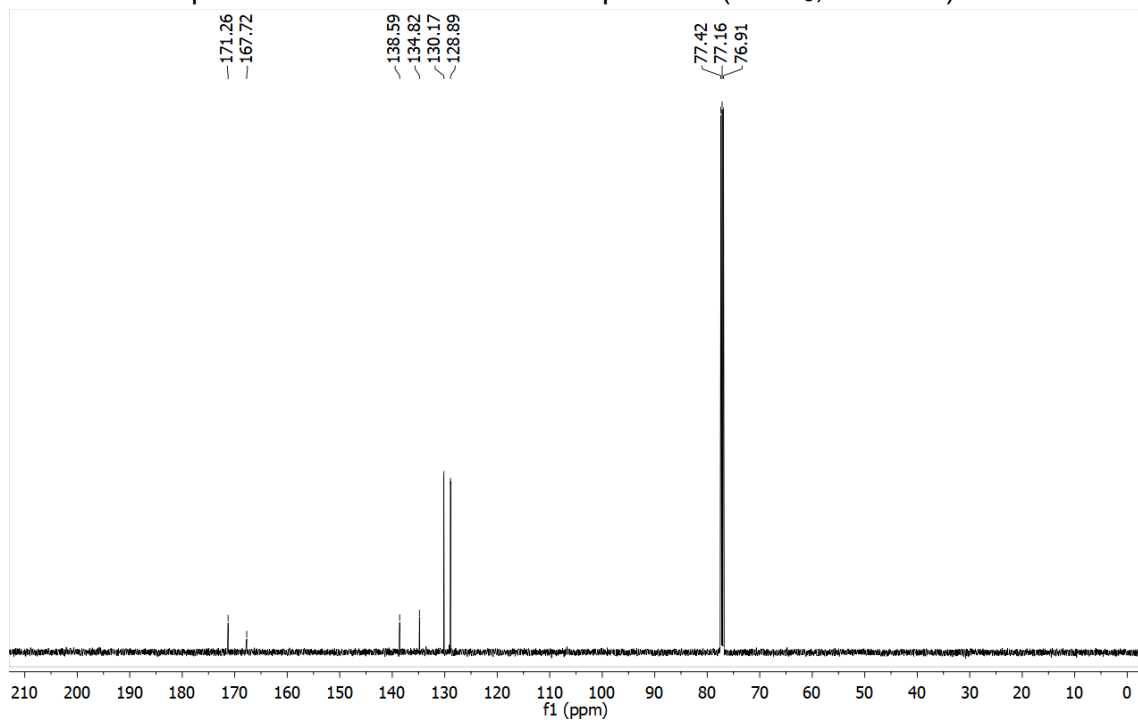
Anexo 16: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3d (CDCl_3 , 126MHz)



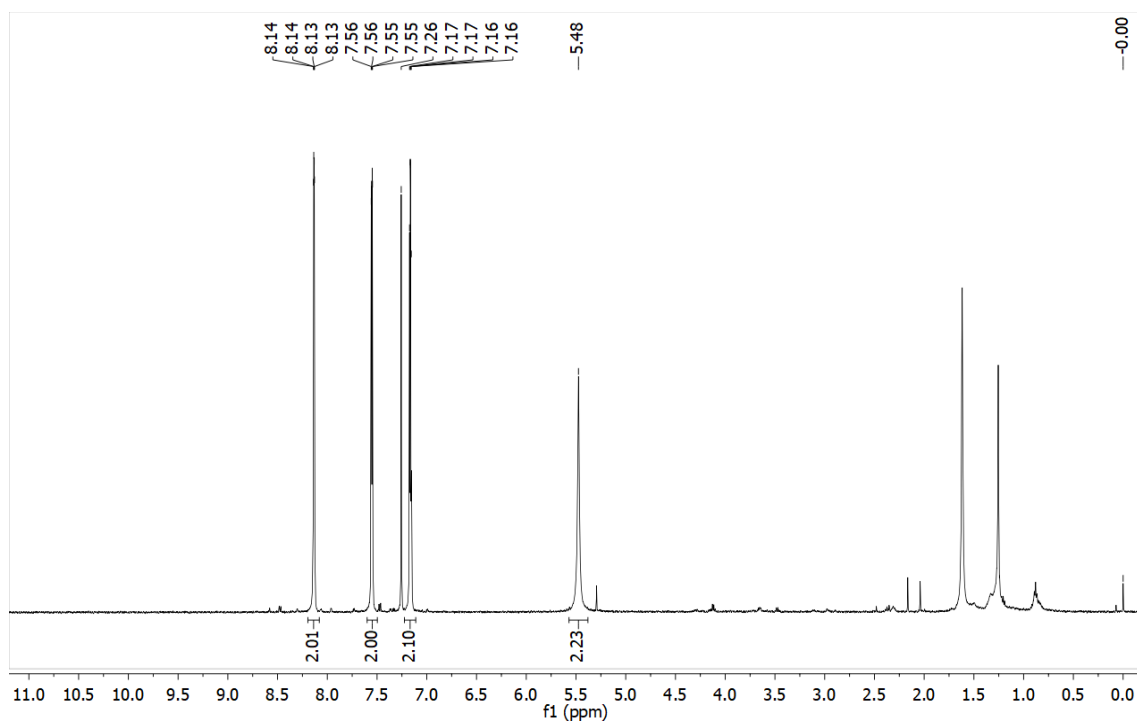
Anexo 17: Espectro de RMN de ^1H do composto 3f (CDCl_3 , 500MHz)



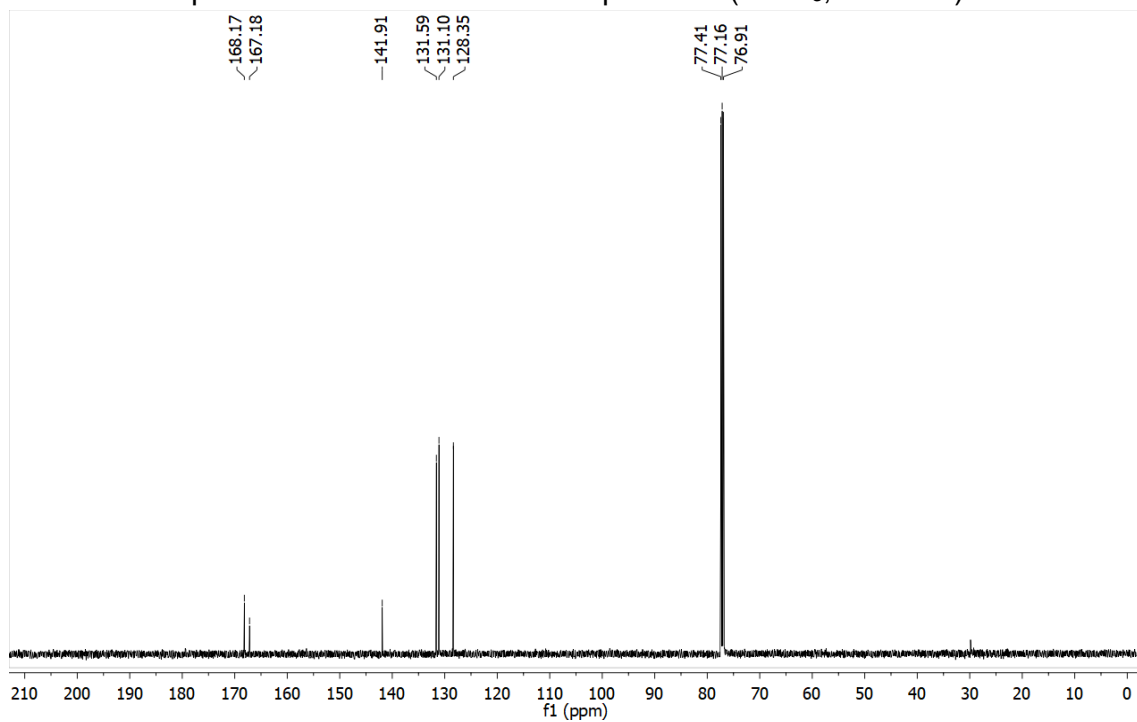
Anexo 18: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3f (CDCl_3 , 126MHz)



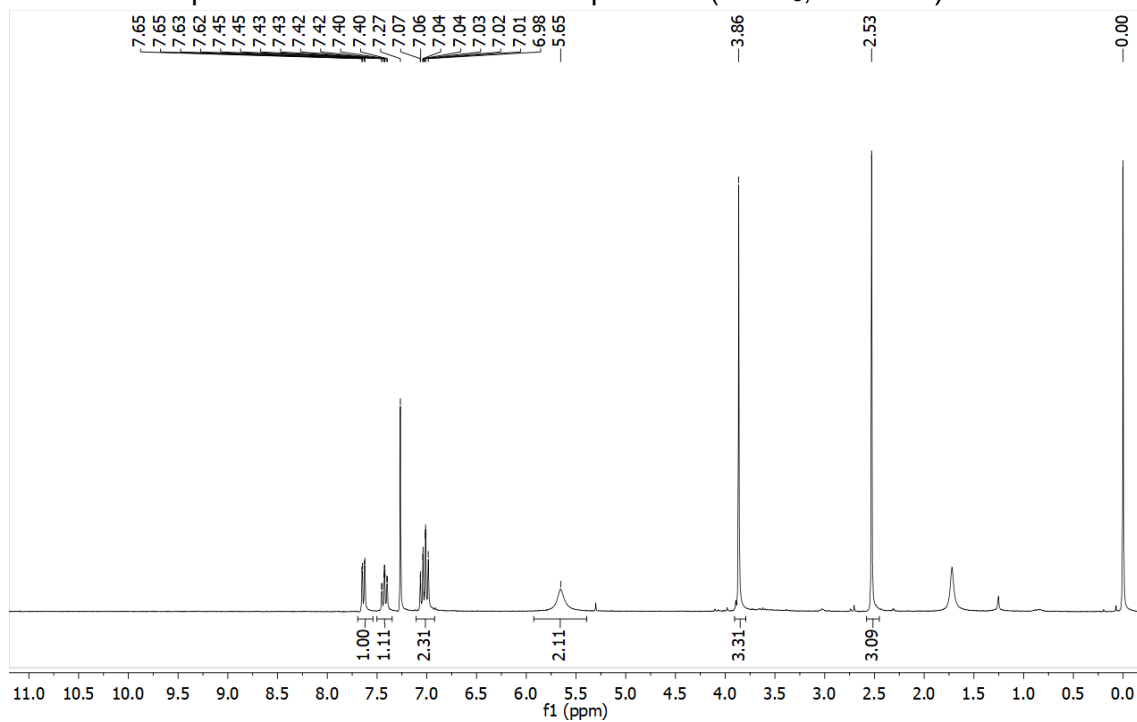
Anexo 19: Espectro de RMN de ^1H do composto 3h (CDCl_3 , 300MHz)



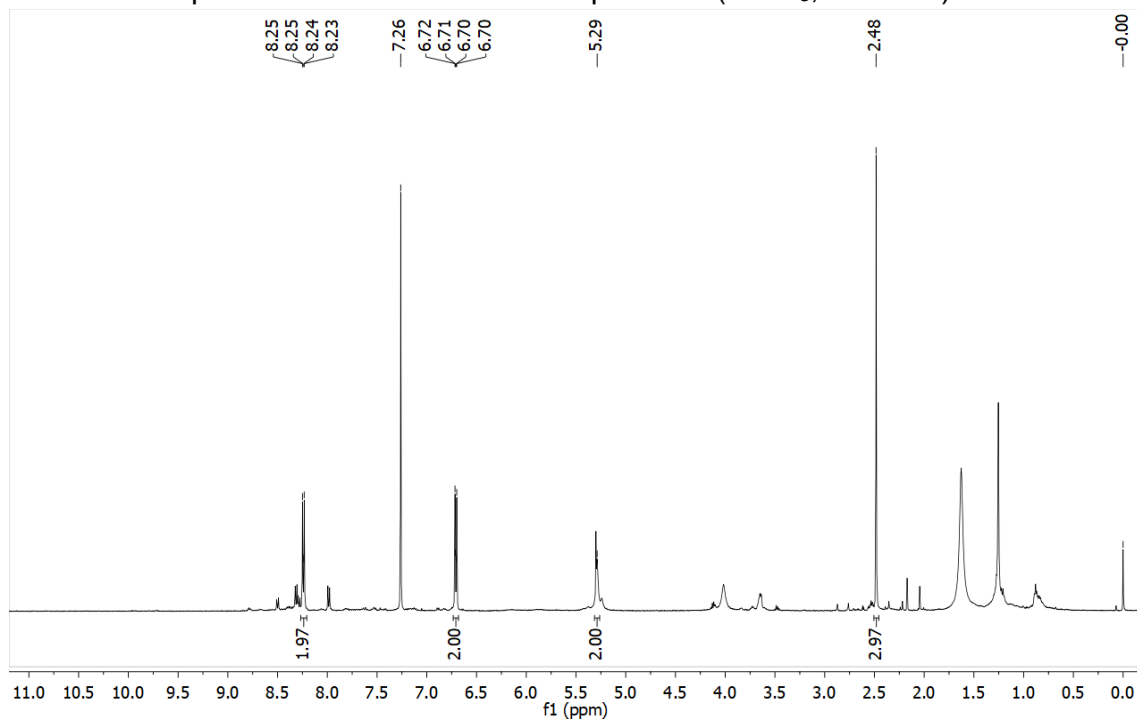
Anexo 20: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3h (CDCl_3 , 126MHz)



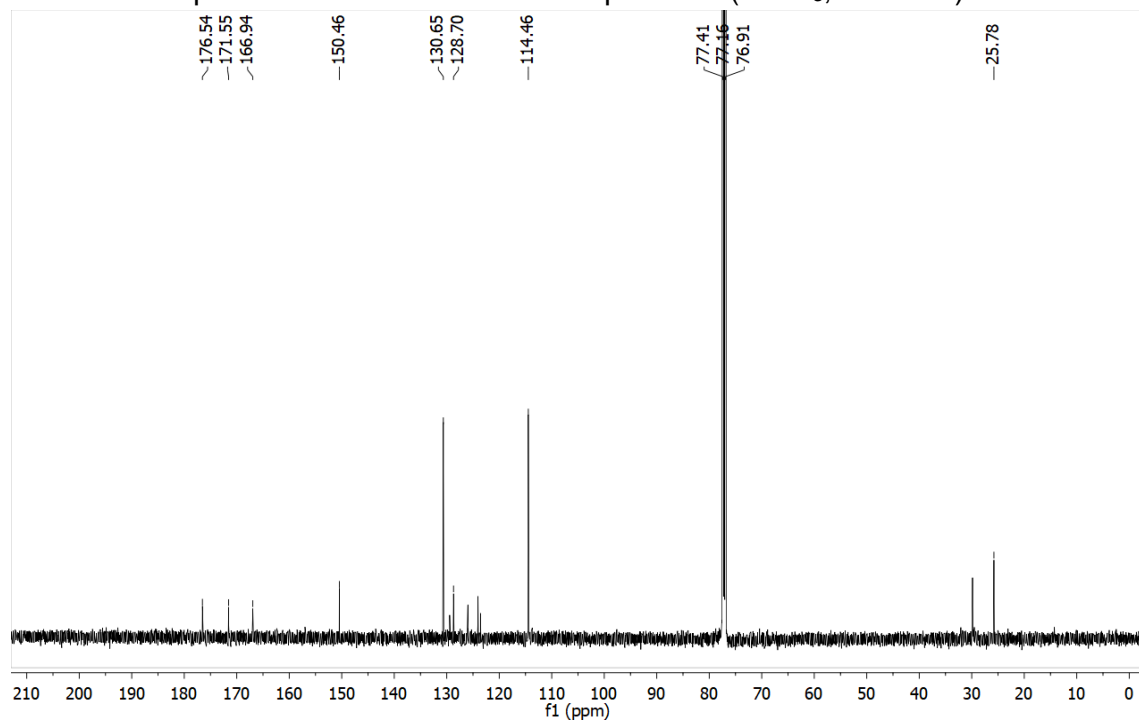
Anexo 21: Espectro de RMN de ^1H do composto 5b(CDCl_3 , 300MHz)



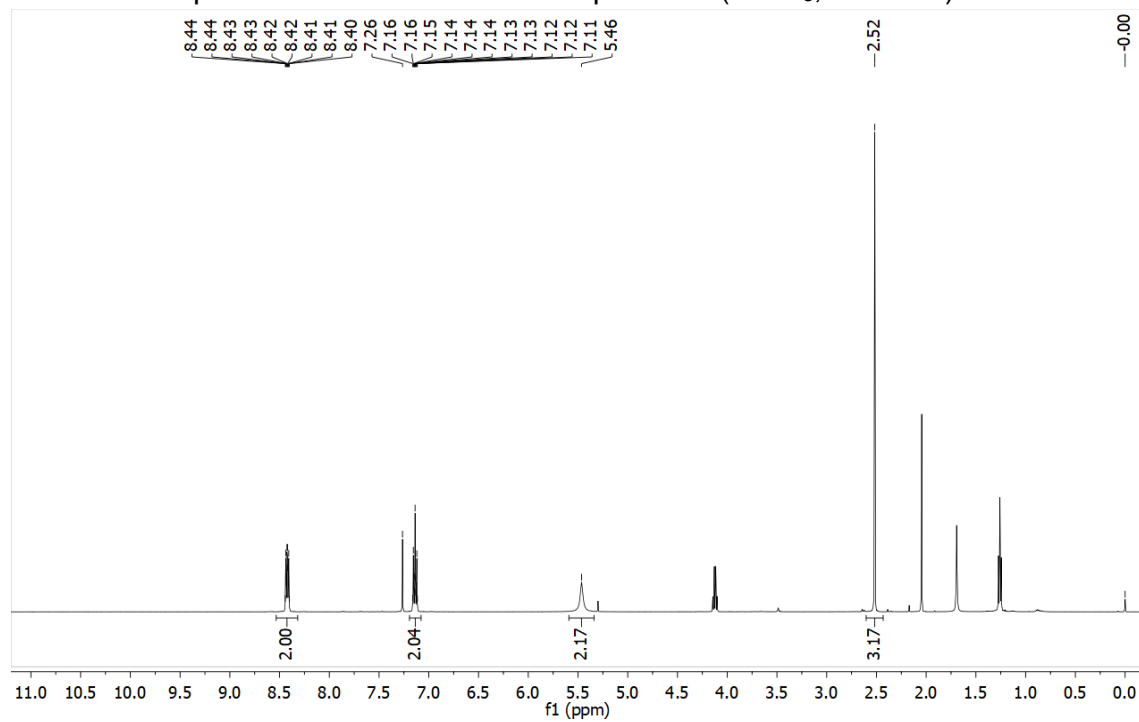
Anexo 22: Espectro de RMN de ^1H do composto 5c (CDCl_3 , 500MHz)



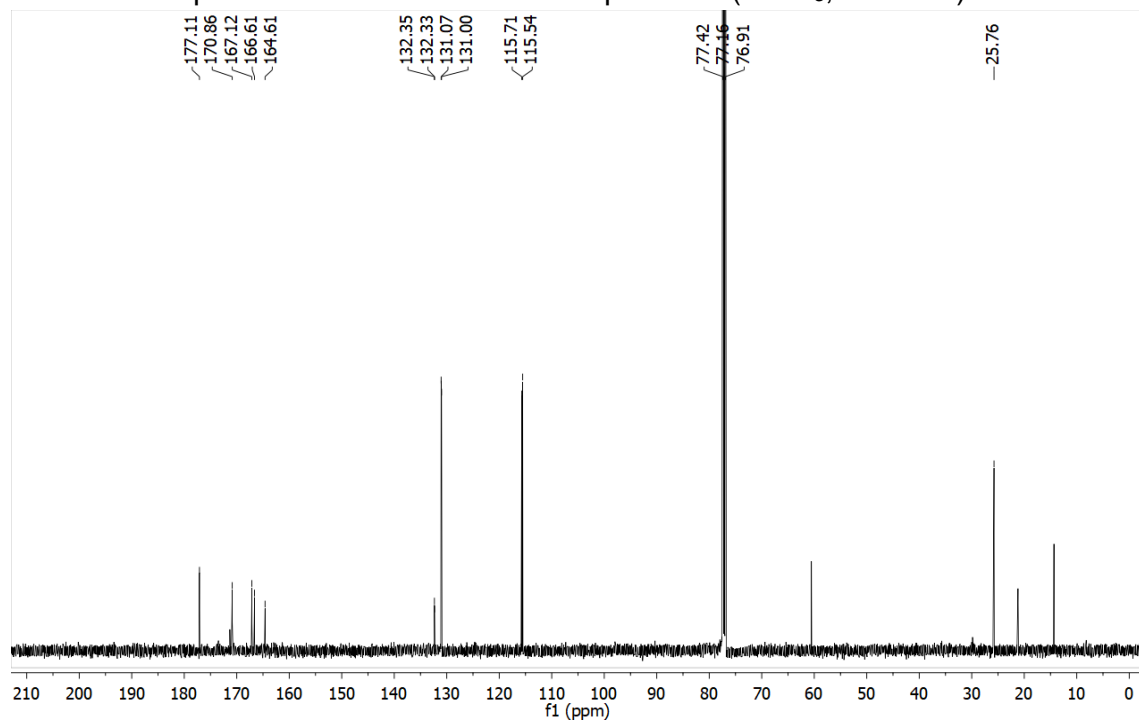
Anexo 23: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5c (CDCl_3 , 126MHz)



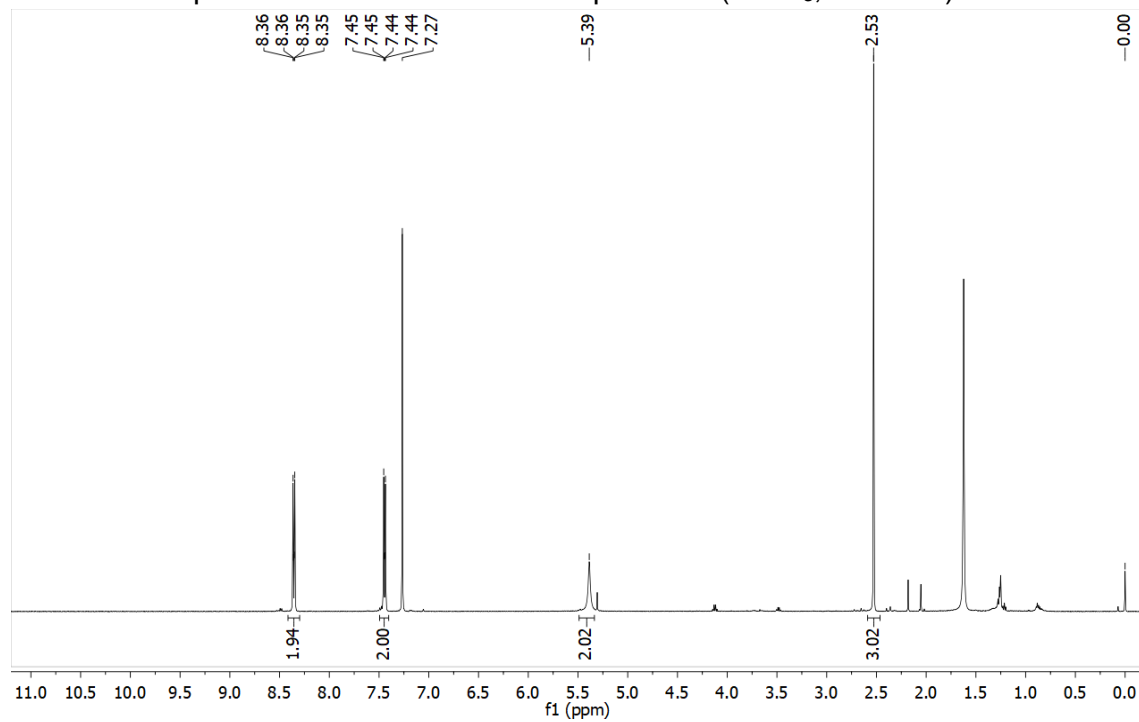
Anexo 24: Espectro de RMN de ^1H do composto 5d (CDCl_3 , 500MHz)



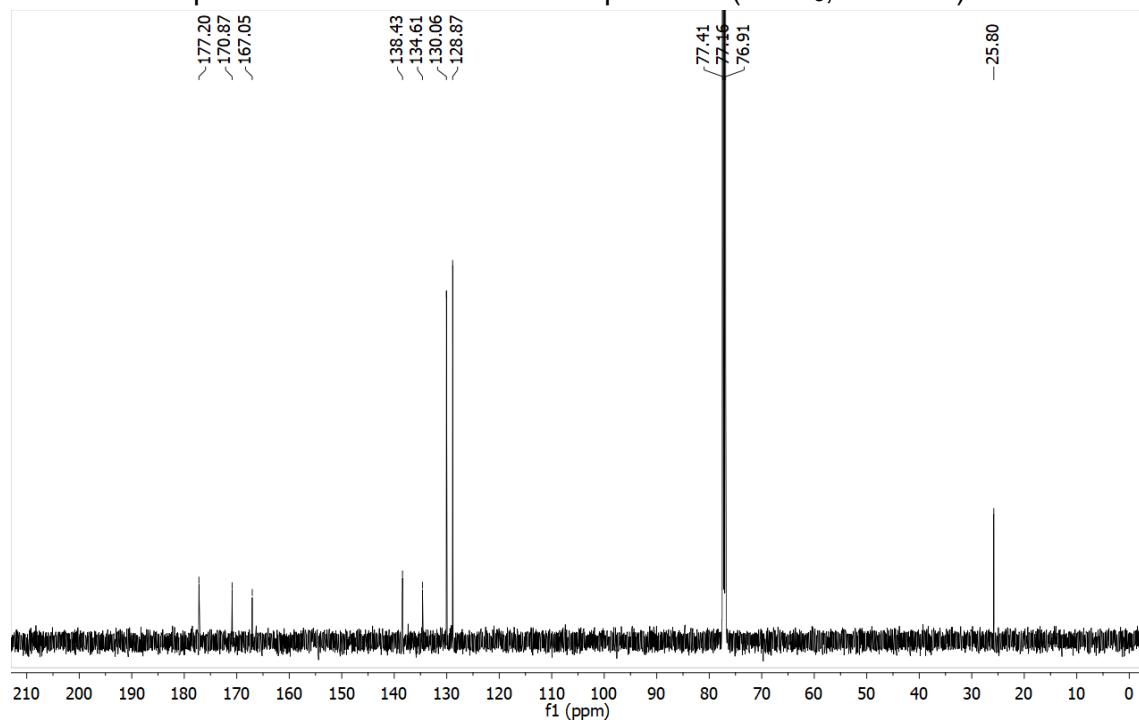
Anexo 25: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5d (CDCl_3 , 126MHz)



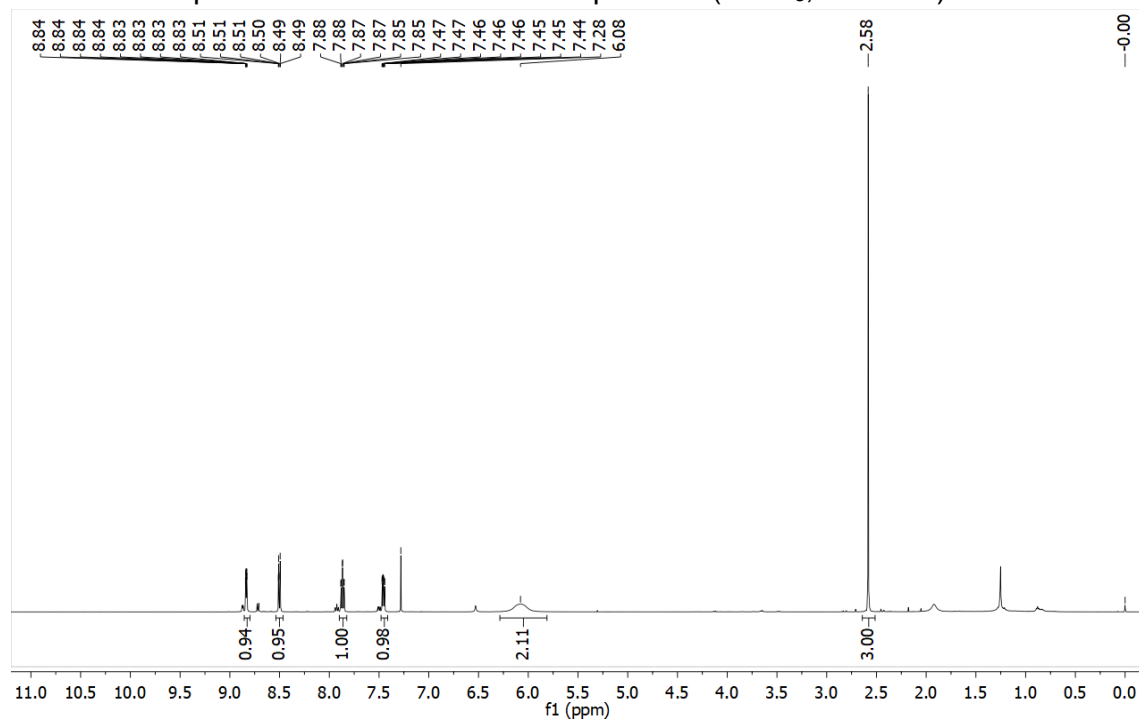
Anexo 26: Espectro de RMN de ^1H do composto 5e (CDCl_3 , 500MHz)



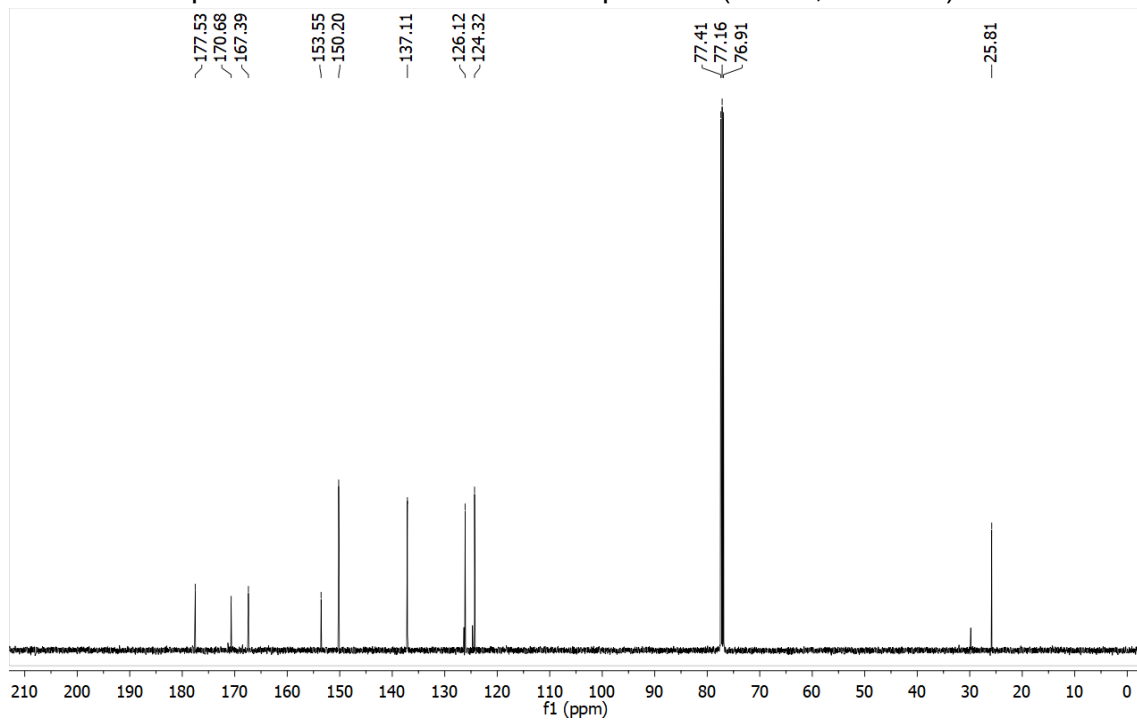
Anexo 27: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5e (CDCl_3 , 126MHz)



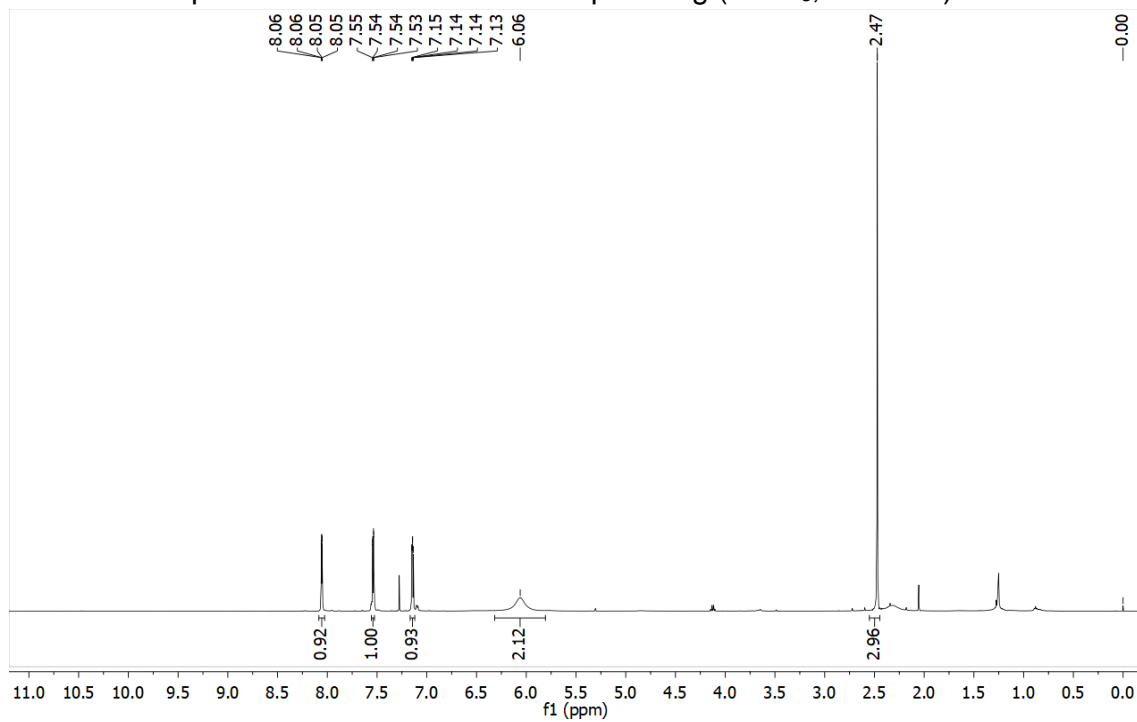
Anexo 28: Espectro de RMN de ^1H do composto 5f (CDCl_3 , 500MHz)



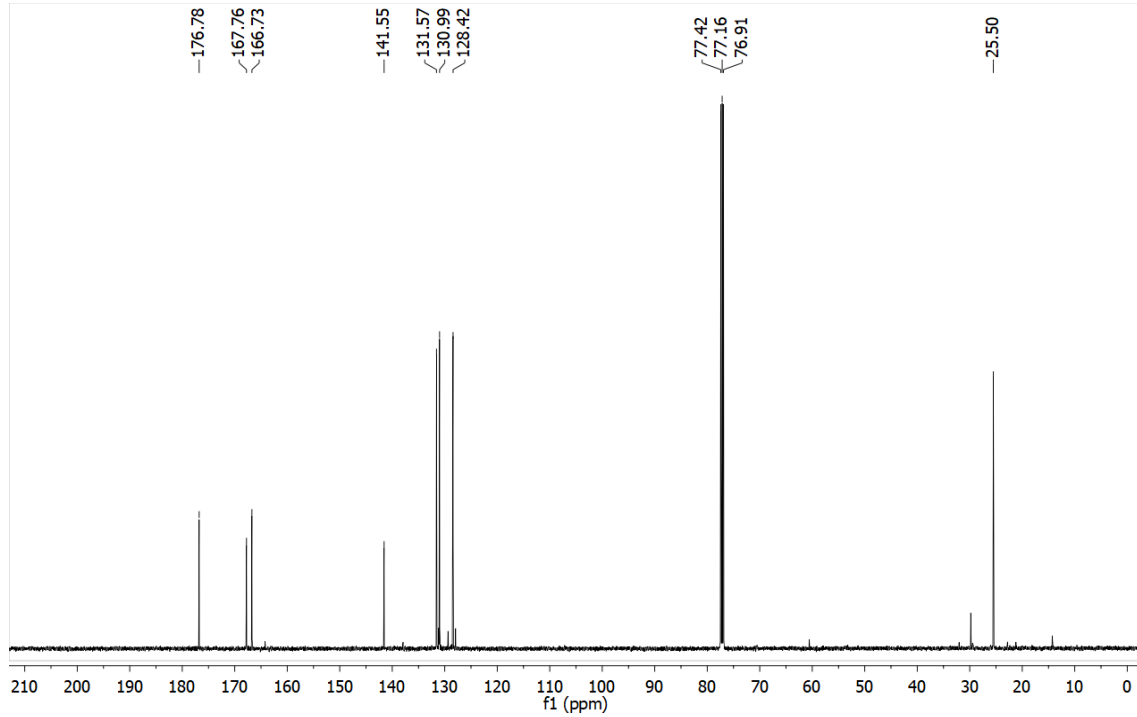
Anexo 29: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5f (CDCl_3 , 126MHz)



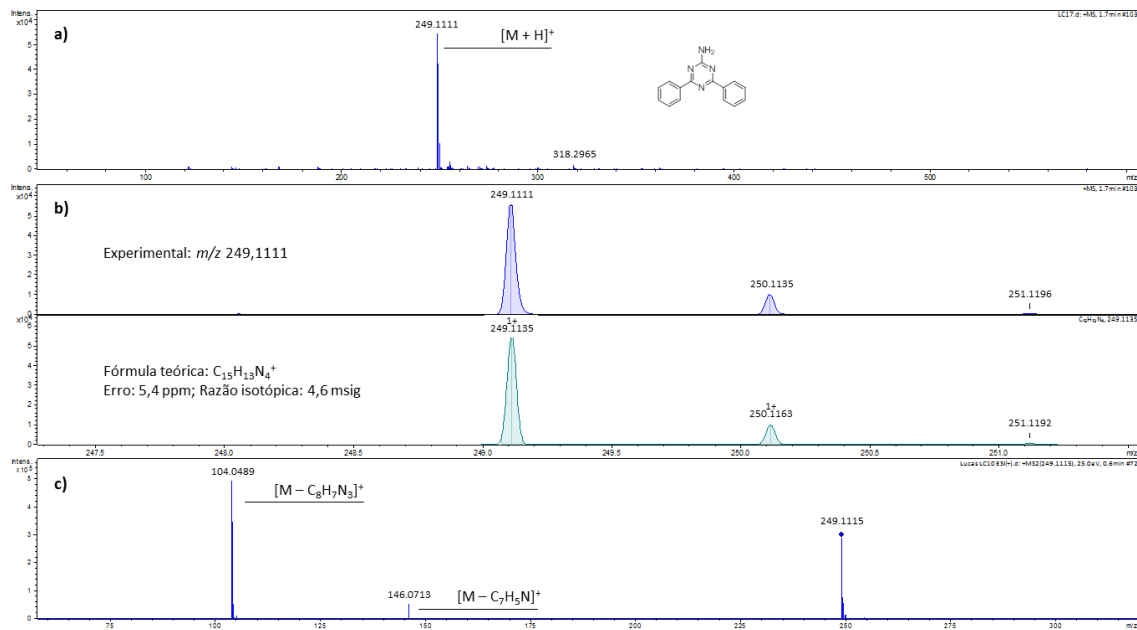
Anexo 30: Espectro de RMN de ^1H do composto 5g (CDCl_3 , 500MHz)



Anexo 31: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5g (CDCl_3 , 126MHz)



Anexo 32: Análise por EMAR do composto 3c



Anexo 32: Análise por EMAR do composto 5b

