



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

**SÍNTESE E ESTRUTURA DE  
COMPOSTOS POLIAZA HETEROCÍCLICOS**

**Tese de Doutorado**

**Patrick Teixeira Campos**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2012**

# **SÍNTESE E ESTRUTURA DE COMPOSTOS POLIAZA HETEROCÍCLICOS**

**por**

**Patrick Teixeira Campos**

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

**Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2012**

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

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,  
aprova a Tese de Doutorado

**SÍNTESE E ESTRUTURA DE  
COMPOSTOS POLIAZA HETEROCÍCLICOS**

elaborada por  
**Patrick Teixeira Campos**

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

**Comissão Examinadora:**

---

Prof. Dr. Marcos A. P. Martins – (Presidente/Orientador) – UFSM

---

Prof. Dr. Geonir Machado Siqueira – UFPel

---

Prof. Dra. Fernanda Andréia Rosa – UEM

---

Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores – UFSM

---

Prof. Dr. Nilo Zanatta – UFSM

Santa Maria, 27 de julho de 2012.

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

Teixeira Campos, Patrick  
Síntese e Estrutura de Compostos Poliazas Heterocíclicos  
/ Patrick Teixeira Campos.-2012.  
290 p.; 30cm

Orientador: Marcos Antonio Pinto Martins  
Coorientadores: Nilo Zanatta, Helio Gauze Bonacorso  
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de  
Pós-Graduação em Química, RS, 2012

1. Síntese Orgânica 2. Poliazas Heterociclos 3. Cálculos  
Teóricos 4. RMN 5. Raios-X I. Pinto Martins, Marcos  
Antonio II. Zanatta, Nilo III. Gauze Bonacorso, Helio  
IV. Título.

*À minha família pelo apoio,  
confiança e incentivo.*

*As minhas avós Jaci e Iara  
("in memoriam") pelo carinho.*

*Ao Prof. Marcos A. P. Martins  
pela oportunidade de  
realizar este trabalho.*

## AGRADECIMENTOS

Aos professores do curso de pós-graduação em química, em especial aos professores Nilo Zanatta, Helio Bonacorso e Alex Flores.

As minhas alunas de Iniciação Científica Juliana S. Bitencurt e Letícia V. Rodrigues.

Aos colegas e amigos de laboratório, Dayse Moreira, Kelvis Longhi, Mara Marzari, Pâmela Vargas, Lílian Buriol, Carolini Ferrari, Jefferson Filho, Guilherme Paveglio, Alexandre Mayer, Guilherme Caleffi, Aniele Tier, Isabele Gindri, Taiana München, Marciléia Zanatta, Caroline Bender, Clarissa Frizzo e aos ex-alunos Marcelo Rossatto, Fernanda Rosa, Pablo Machado, Lucas Pizzuti, Luciana Piovesan, Glauber Lima, Enelise Scapin, Valquiria, Aline, Vagner, pela convivência.

Aos alunos, colegas e amigos dos laboratórios dos professores Helio Bonacorso, Nilo Zanatta, Alex Flores, Gilson Zeni, Antonio Braga, Cláudio Silveira, Oscar Rodrigues e Luciano Dornelles.

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

À Maria Angélica pela oportunidade de trabalhar no laboratório de Ressonância Magnética Nuclear.

Aos professores Ernesto S. Lang, Manfredo Höner e Davi Fernando Back pela oportunidade de trabalhar junto ao Laboratório de Difratomia de Raios-X.

Aos funcionários do NAPO, em especial ao Sergio Brondani, a Geovana e a "Lili".

Às entidades financiadoras FATEC, CNPq, CAPES e FAPERGS pelo financiamento à pesquisa.



## RESUMO

Tese de Doutorado  
Programa de Pós-Graduação em Química  
Universidade Federal de Santa Maria

### SÍNTESE E ESTRUTURA DE COMPOSTOS POLIAZA HETEROCÍCLICOS

AUTOR: PATRICK TEIXEIRA CAMPOS  
ORIENTADOR: MARCOS ANTONIO PINTO MARTINS

Santa Maria, 27 de julho de 2012.

Neste trabalho é descrita a síntese de uma série de poliaza heterociclos e o estudo mecanístico para a obtenção destes produtos. Além disso, é realizada sua caracterização utilizando métodos espectroscópicos e o estudo estrutural por difração de Raios-X e cálculos teóricos de orbitais moleculares. A síntese dos compostos poliaza heterocíclicos teve início a partir de reações de ciclocondensação entre uma  $\beta$ -enaminodicetona e 2-aminopiridina, 2-aminotiazol ou 2-aminobenzimidazol para obter pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona e 2-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzimidazol, respectivamente, com um substituinte  $\alpha$ -ceto éster, de maneira altamente regioseletiva. A proposta mecanística elaborada nesta etapa está embasada em cálculos teóricos semi-empíricos pelo método PM3. A partir destes dados é possível afirmar que a reação é controlada por orbital molecular de fronteira, conforme os valores de coeficiente de HOMO/LUMO obtidos para os reagentes. Na etapa seguinte, os  $\alpha$ -ceto ésteres, previamente obtidos, ao reagirem com etilenodiamino e derivados levaram a formação de pirazinonas, bem como, a reação com 1,2-fenilenodiamino e derivados levou a formação de quinoxalinonas como produto. A reação dos mesmos  $\alpha$ -ceto ésteres com amidinas não levou a formação de imidazolonas como desejado, pois ocorreu apenas a formação do produto de substituição no grupo éster. Os mecanismos de reação propostos nestas etapas também estão embasados em cálculos teóricos, onde foi possível inferir que a reação foi termodinamicamente controlada, já que, a reatividade dos sítios foi menos importante que a estabilidade dos intermediários. Os

compostos foram caracterizados utilizando ressonância magnética nuclear em experimentos de 1D como  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , e 2D como COSY, HETCOR e HMBC, além de espectrometria de massas.

O estudo estrutural molecular por difração de Raios-x (referente aos compostos que puderam ser medidos) revelou que os poliazas heterociclos pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona e 2-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzoimidazol são essencialmente planos. Um padrão observado nestes compostos é que todos apresentam, pelo menos, uma interação intramolecular entre um átomo de oxigênio carbonílico e um carbono carbonílico *via*  $\pi$ -hole, formando um pseudo-anel de cinco membros, que estabiliza a posição de uma carbonila. O estudo estrutural supramolecular revelou que todos os compostos apresentam um amplo número de ligações de hidrogênio fracas do tipo C-H...X (quando, X = O, N) e os compostos que apresentaram um grupo N-H em sua estrutura ou água na unidade assimétrica formam, adicionalmente, ligações de hidrogênio fortes do tipo X-H...X (quando, X = O, N). Como as estruturas estudadas apresentam heterociclos aromáticos, todos os compostos mostraram interações envolvendo seus sistemas  $\pi$  em interações do tipo  $\pi$ ... $\pi$  e/ou *lone-pair*... $\pi$  em seus empacotamentos cristalinos. Apenas uma interação intermolecular *via*  $\sigma$ -hole (C=O...S) e uma *via*  $\pi$ -hole (C=O...C=O) foram encontradas.

**Palavras-chave:** pirido[1,2-*a*]pirimidinona, tiazolo[3,2-*a*]pirimidinona, pirimido[1,2-*a*]benzoimidazol, pirazinona, quinoxalinona, RMN, Raios-X, PM3.

## ABSTRACT

Doctoral Thesis  
Graduate Program in Chemistry  
Universidade Federal de Santa Maria

# SYNTHESIS AND STRUCTURE OF COMPOUNDS POLYAZA HETEROCYCLIC

AUTHOR: PATRICK TEIXEIRA CAMPOS  
ADVISOR: MARCOS ANTONIO PINTO MARTINS

Santa Maria, 27<sup>th</sup> July 2012.

This work describes the synthesis of a number of polyaza heterocycles and the mechanistic study to obtain these products. Furthermore, the characterization was performed by spectroscopic method and the structural study by X-ray diffraction and theoretical calculations of molecular orbitals. The synthesis of polyaza heterocyclic compounds began from the cyclocondensation reaction between a  $\beta$ -enaminodiketone and 2-aminopyridine, 2-aminothiazole or 2-aminobenzimidazole in order to achieve pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one, thiazole[3,2-*a*]pyrimidin-5-one or 2-oxo-pyrimido[1,2-*a*]benzimidazole, respectively, with a  $\alpha$ -keto ester substituent, in high regioselectivity. The mechanistic proposal developed in this step is based on the semi-empirical theoretical calculations by the PM3 method. From these data it was possible to say that the reaction was controlled by frontier molecular orbital, according to values of HOMO/LUMO coefficient obtained for the reactants. In the next step, the  $\alpha$ -keto esters previously obtained, were reacted with ethylenediamine and derivatives leading to the pyrazinones formation and the reaction with 1,2-phenylenediamine and derivatives led to the formation quinoxalinones. The same reaction of  $\alpha$ -keto esters with amidines did not lead to the formation of imidazolonas as expected, since only the formation of the substitution product in the ester group occurred. The reaction mechanisms proposed in these steps are also based in theoretical calculations, where it was possible to infer that the reaction was thermodynamically controlled, since the reactivity sites were less important than the

stability of the intermediates. The compounds were characterized by 1D nuclear magnetic resonance experiments of such as  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  and 2D such as COSY, HETCOR and HMBC, besides of mass spectrometry.

The molecular structural studies by X-ray diffraction (for the compounds that could be measured) revealed that polyaza heterocycles pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one, thiazole[3,2-*a*]pyrimidin-5-one and 2-oxo-pyrimido[1,2-*a*]benzimidazole are essentially plane. All these compounds showed as pattern at least one intramolecular interaction between a carbonyl oxygen atom and a carbonyl carbon *via*  $\pi$ -hole, forming a five membered pseudo-ring, which stabilizes the position of a carbonyl group. The study revealed that all structural supramolecular compounds exhibit a large number of weak hydrogen bonds of the type  $\text{CH}\cdots\text{X}$  (where  $\text{X} = \text{O}, \text{N}$ ) and the compounds which exhibited a NH group in its structure or water in the asymmetric unit formed additionally strong hydrogen bonds of the type  $\text{X-H}\cdots\text{X}$  (where  $\text{X} = \text{O}, \text{N}$ ). Since the structures studied are aromatic heterocycles, all compounds showed interactions involving  $\pi$  systems in their interactions like  $\pi\cdots\pi$  and/or lone-pair $\cdots\pi$  in their crystal packing. Only one intermolecular interaction *via*  $\sigma$ -hole ( $\text{C}=\text{O}\cdots\text{S}$ ) and another *via*  $\pi$ -hole ( $\text{C}=\text{O}\cdots\text{C}=\text{O}$ ) were found.

**Key words:** pyrido[1,2-*a*]pyrimidinone, thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinone, pyrimido[1,2-*a*]benzimidazole, pyrazinone, quinoxalinone, NMR, X-Ray, PM3.

## SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	VII
RESUMO .....	VIII
ABSTRACT.....	X
LISTA DE TABELAS .....	XV
LISTA DE FIGURAS .....	XVII
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	XXVI
I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS .....	1
II. REVISÃO DA LITERATURA.....	7
1. Síntese de Compostos Poliaza Heterocíclicos .....	8
1.1. SÍNTESE DE TRICLOROMETIL B-ENAMINODICETONAS .....	8
1.2. SÍNTESE DE 3-CARBONIL-PIRIDO[1,2-A]PIRIMIDIN-4-ONAS .....	10
1.3. SÍNTESE DE 6-CARBONIL-TIAZOLO[3,2-A]PIRIMIDIN-5-ONA .....	16
1.4. SÍNTESE DE 3-CARBONIL-2-OXO-2H-6H-PIRIMIDO[1,2-A]BENZOIMIDAZÓIS.....	20
1.5. SÍNTESE DE PIRAZIN-2-ONAS VIZINHO A HETEROCICLOS NITROGENADOS.....	21
1.6. SÍNTESE DE QUINOXALIN-2-ONAS VIZINHO A HETEROCICLOS NITROGENADOS .....	23
1.7. SÍNTESE DE 4-IMIDAZOLONAS .....	28
2. Estrutura de Compostos Poliaza Heterocíclicos.....	28
2.1. ESTRUTURA SUPRAMOLECULAR DE COMPOSTOS ORGÂNICOS .....	29
2.1.1. Interações Intermoleculares .....	29
2.2. ESTRUTURA MOLECULAR DE COMPOSTOS POLIAZA HETEROCÍCLICOS .....	38
III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....	45
1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos.....	46
2. Síntese dos Compostos Poliaza Heterocíclicos .....	54
2.1. PIRIDO[1,2-A]PIRIMIDIN-4-ONA, TIAZOLO[3,2-A]PIRIMIDIN-5-ONA E 2-OXO-PIRIMIDO[1,2-A]BENZOIMIDAZOL.....	54
2.1.1. Mecanismo de reação e cálculos teóricos.....	60
2.2. PIRAZINONAS E QUINOXALINONAS.....	63

2.2.1. Mecanismo de reação e cálculos teóricos.....	72
2.3. ACILAMIDINAS .....	78
2.3.1. Mecanismo de reação e cálculos teóricos.....	81
3. Caracterização por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear .....	84
4. Caracterização por Espectroscopia de Massas .....	129
5. Análise Estrutural de compostos poliaza heterocíclicos por difratometria de raios-X .....	132
5.1. ESTUDO MOLECULAR E SUPRAMOLECULAR DAS ESTRUTURAS PIRIDO[1,2-A]PIRIMIDINONA <b>2, 5, 6, 8</b> E <b>27</b> .....	132
5.1.1. Estruturas Moleculares.....	132
5.1.2. Estruturas Supramoleculares .....	139
5.1.2.1. Interações Intramoleculares .....	140
5.1.2.2. Interações Intermoleculares.....	143
5.1.2.2.1. Ligações de Hidrogênio .....	143
5.1.2.2.2. Interações $\pi$ .....	155
5.2. ESTUDO MOLECULAR E SUPRAMOLECULAR DA ESTRUTURA TIAZOLO[3,2-A]PIRIMIDINONA <b>3</b> .....	165
5.3. ESTUDO MOLECULAR E SUPRAMOLECULAR DA ESTRUTURA PIRIMIDO[1,2-A]BENZOIMIDAZOL <b>4</b> .....	172
IV. CONCLUSÕES.....	181
V. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO .....	183
VI. PARTE EXPERIMENTAL .....	184
1. Equipamentos .....	184
1.1. ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR .....	184
1.2. CROMATOGRAFIA LÍQUIDA – ESPECTROMETRIA DE MASSAS (LC/MS/MS) .....	184
1.3. CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARREDURA (DSC).....	185
1.4. ANÁLISE ELEMENTAR.....	185
1.5. DIFRATOMETRIA DE RAIOS-X.....	185
1.6. CÁLCULOS SEMI-EMPÍRICOS DE ORBITAIS MOLECULARES (PM3).....	189
1.7. REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS .....	190
1.8. TÉCNICAS DE SÍNTESE .....	190

1.8.1. Procedimento geral para a síntese das pirimidinonas <b>2-4</b> .....	190
1.8.2. Procedimento geral para a síntese das pirazinonas e quinoxalinonas <b>5-26</b> .....	190
1.8.3. Procedimento para a síntese das acilamidinas <b>27-30</b> .....	191
VII. BIBLIOGRAFIA.....	192
ANEXO 1 - Espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos Compostos Sintetizados nesta Tese.	205
ANEXO 2 - Espectros de Massas dos Compostos Sintetizados nesta Tese .....	254

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação das ligações de hidrogênio [75 e 77].	32
Tabela 2. Comprimentos de ligações das 3-carbonil pirido[1,2- <i>a</i> ]pirimidin-4-onas <b>A-C</b> .	41
Tabela 3. Comprimentos de ligação das tiazolo[3,2- <i>a</i> ]pirimidin-5-onas <b>D-G</b> .	43
Tabela 4. Nomenclatura do composto <b>1</b> .	49
Tabela 5. Nomenclatura dos compostos <b>2-4</b> .	49
Tabela 6. Nomenclatura dos compostos <b>5-26</b> .	50
Tabela 7. Nomenclatura dos compostos <b>27-30</b> .	54
Tabela 8. Condições de reação testadas para obtenção dos pirimidinonas <b>2</b> .	57
Tabela 9. Reação da $\beta$ -enaminodicetona <b>1</b> com amidinas aromáticas.	58
Tabela 10. Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar dos $\alpha$ -ceto ésteres <b>2-4</b> .	59
Tabela 11. Coeficiente de LUMO e densidade de carga para os átomos selecionados da enaminodicetona <b>1</b> obtido por cálculos teóricos semi-empírico de orbitais moleculares pelo método PM3.	61
Tabela 12. Valores dos coeficientes de HOMO e densidade de carga para os átomos selecionados dos precursores 2-aminopiridina, 2-aminotiazol e 2-aminobenzimidazol obtido por cálculos teóricos semi-empírico de orbitais moleculares pelo método PM3.	61
Tabela 13. Condições de reação testadas para a formação do produto <b>5</b> .	64
Tabela 14. Síntese dos compostos <b>5-26</b> .	66
Tabela 15. Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar dos compostos <b>5-26</b> .	70
Tabela 16. Coeficiente de LUMO e densidade de carga para os átomos selecionados dos compostos <b>2-4</b> obtido por cálculos teóricos semi-empírico de orbitais moleculares pelo método PM3.	74



Tabela 17. Valores dos coeficientes de HOMO e densidade de carga obtido por cálculos teóricos semi-empírico de orbitais moleculares pelo método PM3 para os átomos selecionados dos precursores etilenodiamino, 1,2-diaminocicloexano, 1,2-fenilenodiamino, 1,2-diaminopropano, 4-metil-1,2-fenilenodiamino e 4-cloro-1,2-fenilenodiamino. ....	75
Tabela 18. Energias calculadas para as moléculas dos isômeros obtidos a partir do cálculo semi-empírico pelo método PM3.....	77
Tabela 19. Condições de reação testadas para obtenção do composto <b>27</b> .....	79
Tabela 20. Síntese dos compostos <b>27-30</b> . ....	80
Tabela 21: Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar dos compostos <b>27-30</b> .. .....	81
Tabela 22. Energias calculadas pelo método PM3 dos intermediários e dos subprodutos. ....	82
Tabela 23. Dados <sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C dos compostos <b>2-30</b> . ....	85
Tabela 24. Dados de espectroscopia de massas.....	131
Tabela 25. Comprimentos de ligação (Å) selecionados para <b>2, 5, 6, 8 e 27</b> . ....	135
Tabela 26. Geometria das interações intramoleculares <i>via</i> $\pi$ -hole em <b>2, 5, 6, 8 e 27</b> ... .....	141
Tabela 27. Geometria das ligações de hidrogênio nas estruturas <b>2, 5, 6, 8 e 27</b> (Å, °). .....	144
Tabela 28. Comprimentos de ligação selecionados para <b>3</b> (Å). ....	166
Tabela 29. Geometria das ligações de hidrogênio nas estruturas <b>3</b> (Å, °).....	170
Tabela 30. Comprimento de ligação selecionados para <b>4</b> (Å). ....	173
Tabela 31. Geometria das ligações de hidrogênio na estrutura <b>4</b> (Å, °). ....	177
Tabela 32. Informações de coletas de dados e refinamento das estruturas cristalinas dos compostos <b>2, 5, 6 e 8</b> . ....	186
Tabela 33. Informações de coletas de dados e refinamento das estruturas cristalinas dos compostos <b>3, 4, 23 e 27</b> . ....	188

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura dos fármacos Risperidona <sup>®</sup> , Sildenafil <sup>®</sup> , Zonampanel <sup>®</sup> e Tiabendazol <sup>®</sup> .....	2
Figura 2. Representação esquemática do gráfico de energia potencial de uma ligação de hidrogênio (Figura adaptada da referência [75 e 77]. ....	31
Figura 3. Natureza das ligações de hidrogênio (Figura adaptada das referências 75 e 77). ....	33
Figura 4. Representação das configurações encontradas para o benzeno na forma de dímero (Figura adaptada da referência [78c]). ....	33
Figura 5. Representação da interação $lp \cdots \pi$ (Figura adaptada da referência [79]). .	35
Figura 6. Interações entre 2 heteroátomos pertencentes aos grupos 14-17 da tabela periódica <i>via</i> $\sigma$ -hole. ....	36
Figura 7. Potencial eletrostático na superfície molecular para CF <sub>3</sub> I, SF <sub>2</sub> , Cl <sub>3</sub> PO e SiCl <sub>4</sub> mostrando o $\sigma$ -hole da ligação C-X para I, S, P e Si (em azul maior potencial negativo, e em vermelho maior potencial positivo) (Figura adaptada das referências [81, 82]). ....	36
Figura 8. Geometria das interações <i>via</i> $\sigma$ -Hole (Figura adaptada da referência 83).	37
Figura 9. Potencial eletrostático na superfície molecular para SeO <sub>2</sub> (em azul maior potencial negativo, e em vermelho maior potencial positivo) (Figura adaptada da referência 84. ....	38
Figura 10. Estruturas dos compostos poliaza heterocíclicos.....	39
Figura 11. Estrutura da pirido[1,2- <i>a</i> ]pirimidinona <b>A</b> . ....	40
Figura 12. Estruturas dos compostos pirido[1,2- <i>a</i> ]pirimidin-4-onas <b>B</b> e <b>C</b> . ....	41
Figura 13. Estruturas dos compostos tiazolo[3,2- <i>a</i> ]pirimidin-5-onas. ....	43
Figura 14. Estrutura do composto benzo[ <i>g</i> ]quinoxalinona. ....	44
Figura 15. Plano esquemático desenvolvido nesta tese. ....	46
Figura 16. Numeração dos compostos sintetizados nesta tese. ....	46
Figura 17. Nomenclatura dos compostos <b>2-30</b> .....	48

Figura 18. (A) Representação dos centros eletrofílicos presentes na estrutura do precursor $\beta$ -enaminodictona <b>1</b> ; (B) Representação dos principais centros nucleofílicos presentes nas estruturas da 2-aminopiridina, 2-aminotiazol e 2-aminobenzimidazol.....	55
Figura 19. Termograma para o composto <b>2</b> .....	59
Figura 20. Representação dos tautômeros possíveis para o composto <b>4</b> .....	63
Figura 21. Representação dos centros eletrofílicos presentes na estrutura dos compostos <b>2-4</b> .....	63
Figura 22. Termograma para a mistura dos compostos <b>6 e 7</b> .....	72
Figura 23. Acoplamentos de uma, duas e três ligações no anel piridínico em uma piridopirimidinona. ....	102
Figura 24. Sinais de RMN de $^1\text{H}$ do anel piridopirimidinona do composto <b>2</b> na região de 7,4 – 9,4 ppm. ....	103
Figura 25. Espectro de COSY do composto <b>2</b> .....	104
Figura 26. Espectro HETCOR do composto <b>2</b> .....	105
Figura 27. Espectro HMBC do composto <b>2</b> .....	106
Figura 28. Espectro de COSY do composto <b>5</b> .....	107
Figura 29. Espectro de HETCOR do composto <b>5</b> .....	108
Figura 30. Espectro de HMBC do composto <b>5</b> . ....	109
Figura 31. Ampliação do espectro de HMBC do composto <b>5</b> .....	109
Figura 32. Espectro de COSY do composto <b>8</b> na reação do cicloexil. ....	110
Figura 33. Espectro de HETCOR do composto <b>8</b> .....	111
Figura 34. Espectro de HMBC do composto <b>8</b> na região da cicloexila.....	112
Figura 35. Ampliação do espectro de HMBC do composto <b>8</b> .....	112
Figura 36. Espectro de HMBC do composto <b>8</b> . ....	113
Figura 37. Espectro de COSY do composto <b>9</b> .....	114
Figura 38. Espectro HETCOR do composto <b>9</b> .....	115
Figura 39. Espectro HMBC do composto <b>9</b> . ....	116

Figura 40. Espectro de COSY do composto <b>3</b> .....	117
Figura 41. Espectro HETCOR do composto <b>3</b> .....	117
Figura 42. Espectro HMBC do composto <b>3</b> .....	118
Figura 43. Espectro de COSY da mistura isomérica dos compostos <b>16</b> e <b>17</b> .....	119
Figura 44. Espectro de HETCOR da mistura isomérica dos compostos <b>16</b> e <b>17</b> ....	120
Figura 45. Espectro de COSY da mistura isomérica dos compostos <b>18</b> e <b>19</b> .....	121
Figura 46. Espectro HETCOR da mistura isoméricas dos compostos <b>18</b> e <b>19</b> .....	122
Figura 47. Espectro de COSY da mistura isomérica dos compostos <b>21</b> e <b>22</b> .....	123
Figura 48. Espectro HETCOR da mistura isomérica dos compostos <b>21</b> e <b>22</b> .....	124
Figura 49. Espectro HMBC da mistura isomérica dos compostos <b>21</b> e <b>22</b> .....	125
Figura 50. Ampliação do espectro de HMBC do compostos <b>21</b> e <b>22</b> .....	126
Figura 51. Espectro de COSY da mistura isomérica dos compostos <b>21</b> e <b>22</b> .....	127
Figura 52. Espectro HETCOR da mistura isomérica dos compostos <b>21</b> e <b>22</b> .....	128
Figura 53. Representação dos tautômeros possíveis para o composto <b>23</b> .....	128
Figura 54. Sinais de RMN de $^1\text{H}$ do anel benzoimidazol do composto <b>23</b> na região de 7,2 – 8,4 ppm. ....	129
Figura 55. ORTEP da estrutura <b>2</b> com elipsóides representadas ao nível de 40% de probabilidade.....	133
Figura 56. ORTEP da estrutura <b>5</b> com elipsóides representadas ao nível de 50% de probabilidade.....	133
Figura 57. ORTEP da estrutura <b>6</b> com elipsóides representadas ao nível de 40% de probabilidade.....	134
Figura 58. ORTEP da estrutura <b>8</b> com elipsóides representadas ao nível de 40% de probabilidade.....	134
Figura 59. ORTEP da estrutura <b>27</b> com elipsóides representadas ao nível de 40% de probabilidade.....	135
Figura 60. Estruturas de pirido[1,2- <i>a</i> ]pirimidinonas destacando a orientação do fragmento C(2)-C(3)-C(31)-O(31).....	137

Figura 61. Estruturas de pirazinonas destacando a orientação do fragmento C(2)-C(3)-C(31)-N(36) e C(2)-C(3)-C(31)-N(38).....	138
Figura 62. Interações intramoleculares <i>via</i> $\pi$ -hole e <i>closed-shell</i> presentes entre grupos carbonila nas piridopirimidinonas <b>2</b> , <b>5</b> , <b>6</b> , <b>8</b> e <b>27</b> . ....	142
Figura 63. Estrutura supramolecular do composto <b>2</b> formando ligações de hidrogênio ao longo do plano <i>bc</i> . Códigos de simetria: #1 = $x,y,z$ ; #2 = $x,1+y,z$ ; #3 = $1-x,2-y,1-z$	145
Figura 64. Estrutura supramolecular do composto <b>5</b> formando ligações de hidrogênio ao longo do plano <i>bc</i> . Códigos de simetria: #1 = $x,y,z$ ; #2 = $1-x,-y,1-z$ ; #3 = $x,1+y,z$ ; #4 = $1-x,1-y,1-z$ . ....	147
Figura 65. Estrutura supramolecular do composto <b>6</b> formando ligações de hidrogênio ao longo do plano <i>bc</i> . Códigos de simetria: #1 = $x,y,z$ , #2 = $1.5-x,1.5-y,1-z$ ; #3 = $x,1-y,0.5+z$ ; #4 = $2-x,-1+y,1.5-z$ .....	148
Figura 66. Estrutura supramolecular do composto <b>6</b> formando ligações de hidrogênio fracas ao longo do plano <i>ac</i> . ....	149
Figura 67. Estrutura supramolecular do composto <b>8</b> formando ligações de hidrogênio ao longo do plano <i>bc</i> . Código de simetria: #1 = $x,y,z$ ; #2 = $2-x,-y,2-z$ .....	150
Figura 68. Estrutura supramolecular do composto <b>8</b> formando ligações de hidrogênio ao longo do plano <i>bc</i> . ....	151
Figura 69. Estrutura supramolecular do composto <b>27</b> formando ligações de hidrogênio ao longo do plano <i>ac</i> . Códigos de simetria: #1 = $x,y,z$ ; #2 = $2-x,2-y,1-z$ ; #3 = $x,1+y,1+z$ ; #4 = $3-x,2-y,1-z$ ; #5 = $3-x,2-y,2-z$ .....	152
Figura 70. <i>Synthons</i> presentes nas piridopirimidinonas <b>2</b> , <b>5</b> , <b>6</b> , <b>8</b> e <b>27</b> . ....	154
Figura 71. Estrutura supramolecular do composto <b>2</b> formando interações do tipo $\pi\cdots\pi$ ao longo do plano <i>ac</i> .....	157
Figura 72. Estrutura supramolecular do composto <b>2</b> formando interações por empilhamento $\pi\cdots\pi$ ao longo do plano <i>ac</i> . ....	157
Figura 73. Estrutura supramolecular do composto <b>5</b> formando interações do tipo $\pi\cdots\pi$ e <i>Lone-pair</i> $\cdots\pi$ ao longo do plano <i>ac</i> . ....	159

Figura 74. Estrutura supramolecular do composto <b>6</b> formando interações do tipo <i>Lone-pair</i> ··· $\pi$ ao longo do plano <i>ac</i> .....	160
Figura 75. Estrutura supramolecular do composto <b>8</b> formando interações do tipo <i>Lone-pair</i> ··· $\pi$ ao longo do plano <i>ab</i> .....	161
Figura 76. Estrutura supramolecular do composto <b>27</b> formando interações do tipo <i>Lone-pair</i> ··· $\pi$ ao longo do plano <i>ab</i> .....	162
Figura 77. Mapa de potencial eletrostático dos compostos <b>2, 5, 6, 8 e 27</b> .....	163
Figura 78. Interações (a) $\pi$ ··· $\pi$ observadas nas piridopirimidinonas <b>2 e 27</b> . (b) <i>lone-pair</i> ··· $\pi$ envolvendo N(1) não observada nas piridopirimidinonas.....	164
Figura 79. Ângulo nas interações (a) $\pi$ ··· $\pi$ em piridopirimidinona <b>2</b> . (b) <i>Lone-pair</i> ··· $\pi$ envolvendo N(36) da pirazinona com o heterociclo piridopirimidinona em <b>5</b> .....	165
Figura 80. ORTEP da estrutura <b>3</b> com elipsóides representadas ao nível de 30% de probabilidade.....	166
Figura 81. Estruturas de pirido[1,2- <i>a</i> ]pirimidinona <b>2</b> e tiazolo[3,2- <i>a</i> ]pirimidinona <b>3</b> destacando a orientação dos fragmentos C(2)C(3)C(31)O(31) e O(31)C(31)C(32)O(32). .....	167
Figura 82. Interação intramolecular <i>via</i> $\pi$ -hole presente na tiazolopirimidinona <b>3</b> ... 168	
Figura 83. Estrutura supramolecular do composto <b>3</b> formando ligações de hidrogênio e interação O(32)···S(8) <i>via</i> $\sigma$ -hole ao longo do plano <i>ab</i> . Código de simetria: #1 = x,y,z; #2 = 1-x,0.5+y,0.5-z; #3 = 1-x,-0.5+y,0.5-z; #4 = x,-1+y,z; #5 = -0.5+x,1.5-y,1-z. ....	169
Figura 84. Estrutura supramolecular do composto <b>3</b> formando interações do tipo $\pi$ ···hole ao longo do plano <i>ac</i> . ....	171
Figura 85. Mapa de potencial eletrostático do composto <b>3</b> . ....	172
Figura 86. ORTEP da estrutura <b>4</b> com elipsóides representadas ao nível de 40% de probabilidade.....	173
Figura 87. ORTEP da estrutura <b>23</b> com elipsóides representadas ao nível de 30% de probabilidade.....	174

Figura 88. Estruturas de pirido[1,2-a]pirimidinona <b>2</b> , tiazolo[3,2-a]pirimidinona <b>3</b> e pirimido[1,2-a]benzoimidazol <b>4</b> destacando a orientação dos fragmentos C(2)C(3)C(31)O(31) e O(31)C(31)C(32)O(32). .....	175
Figura 89. Interação intramolecular <i>via</i> $\pi$ -hole presente no pirimidobenzoimidazol <b>4</b> ... ..	176
Figura 90. Estrutura supramolecular do composto <b>4</b> formando ligações de hidrogênio ao longo do plano <i>bc</i> . Código de simetria: #1 = x,y,z; #2 = -x,-1-y,2-z; #3 = 1-x,1-y,2-z; #4 = 1-x,-y,1-z.....	177
Figura 91. Estrutura supramolecular do composto <b>4</b> formando interações do tipo $\pi \cdots \pi$ . .....	178
Figura 92. Estrutura supramolecular do composto <b>4</b> formando interações do tipo $\pi \cdots \pi$ . .....	179
Figura 93. Estrutura supramolecular do composto <b>4</b> através de interações do tipo $\pi \cdots \pi$ (a) em paralelo; (b) em camadas.....	180
Figura 94. Mapa de potencial eletrostático do composto <b>4</b> . .....	180
Figura 95. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	206
Figura 96. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	207
Figura 97. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	208
Figura 98. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	209
Figura 99. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>4</b> em $\text{DMSO}-d_6$ . .....	210
Figura 100. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>4</b> em $\text{DMSO}-d_6$ . .....	211
Figura 101. Espectro de COSY do composto <b>4</b> .....	212
Figura 102. Espectro HETCOR do composto <b>4</b> .....	213
Figura 103. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5</b> em $\text{DMSO}-d_6$ . .....	214
Figura 104. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5</b> em $\text{DMSO}-d_6$ . .....	215
Figura 105. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do compostos <b>6</b> e <b>7</b> em $\text{DMSO}-d_6$ .....	216
Figura 106. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>6</b> e <b>7</b> em $\text{DMSO}-d_6$ .....	217
Figura 107. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>8</b> em $\text{DMSO}-d_6$ . .....	218

Figura 108. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>8</b> em DMSO- $d_6$ . .....	219
Figura 109. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9</b> em DMSO- $d_6$ . .....	220
Figura 110. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9</b> em DMSO- $d_6$ . .....	221
Figura 111. Espectro de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>10</b> e <b>11</b> em DMSO- $d_6$ . .....	222
Figura 112. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>10</b> e <b>11</b> em DMSO- $d_6$ . .....	223
Figura 113. Espectro de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>12</b> e <b>13</b> em DMSO- $d_6$ . .....	224
Figura 114. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>12</b> e <b>13</b> em DMSO- $d_6$ . .....	225
Figura 115. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>14</b> em DMSO- $d_6$ . .....	226
Figura 116. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>14</b> em DMSO- $d_6$ . .....	227
Figura 117. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>15</b> em DMSO- $d_6$ . .....	228
Figura 118. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>15</b> em DMSO- $d_6$ . .....	229
Figura 119. Espectro de COSY do composto <b>15</b> . .....	230
Figura 120. Espectro HETCOR do composto <b>15</b> . .....	231
Figura 121. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>16</b> e <b>17</b> em DMSO- $d_6$ . .....	232
Figura 122. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>16</b> e <b>17</b> em DMSO- $d_6$ . .....	233
Figura 123. Espectro de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>18</b> e <b>19</b> em DMSO- $d_6$ . .....	234
Figura 124. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>18</b> e <b>19</b> em DMSO- $d_6$ . .....	235
Figura 125. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>20</b> em DMSO- $d_6$ . .....	236
Figura 126. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>20</b> em DMSO- $d_6$ . .....	237
Figura 127. Espectro de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>21</b> e <b>22</b> em DMSO- $d_6$ . .....	238
Figura 128. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>21</b> e <b>22</b> em DMSO- $d_6$ . .....	239
Figura 129. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>23</b> em DMSO- $d_6$ . .....	240
Figura 130. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>23</b> em DMSO- $d_6$ . .....	241
Figura 131. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>24</b> em DMSO- $d_6$ . .....	242
Figura 132. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>24</b> em DMSO- $d_6$ . .....	243
Figura 133. Espectro de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>25</b> e <b>26</b> em DMSO- $d_6$ . .....	244



Figura 134. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>25</b> e <b>26</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....	245
Figura 135. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>27</b> em $\text{DMSO-}d_6$ . ....	246
Figura 136. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>27</b> em $\text{DMSO-}d_6$ . ....	247
Figura 137. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>28</b> em $\text{DMSO-}d_6$ . ....	248
Figura 138. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>28</b> em $\text{DMSO-}d_6$ . ....	249
Figura 139. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>29</b> em $\text{DMSO-}d_6$ . ....	250
Figura 140. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>29</b> em $\text{DMSO-}d_6$ . ....	251
Figura 141. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>30</b> em $\text{DMSO-}d_6$ . ....	252
Figura 142. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>30</b> em $\text{DMSO-}d_6$ . ....	253
Figura 143. Espectro de massa do composto <b>2</b> . ....	255
Figura 144. Espectro de massa do composto <b>3</b> . ....	255
Figura 145. Espectro de massa do composto <b>4</b> . ....	255
Figura 146. Espectro de massa do composto <b>5</b> . ....	256
Figura 147. Espectro de massa dos compostos <b>6</b> e <b>7</b> .....	256
Figura 148. Espectro de massa do composto <b>8</b> . ....	256
Figura 149. Espectro de massa do composto <b>9</b> . ....	257
Figura 150. Espectro de massa dos compostos <b>10</b> e <b>11</b> .....	257
Figura 151. Espectro de massa dos compostos <b>12</b> e <b>13</b> .....	257
Figura 152. Espectro de massa do composto <b>14</b> . ....	258
Figura 153. Espectro de massa do composto <b>15</b> . ....	258
Figura 154. Espectro de massa dos compostos <b>16</b> e <b>17</b> .....	258
Figura 155. Espectro de massa dos compostos <b>18</b> e <b>19</b> .....	259
Figura 156. Espectro de massa do composto <b>20</b> . ....	259
Figura 157. Espectro de massa dos compostos <b>21</b> e <b>22</b> .....	259
Figura 158. Espectro de massa do composto <b>23</b> . ....	260
Figura 159. Espectro de massa do composto <b>24</b> . ....	260

Figura 160. Espectro de massa dos compostos <b>25</b> e <b>26</b> .....	260
Figura 161. Espectro de massa do composto <b>27</b> .....	261
Figura 162. Espectro de massa do composto <b>28</b> .....	261
Figura 163. Espectro de massa do composto <b>29</b> .....	261
Figura 164. Espectro de massa do composto <b>30</b> .....	262

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

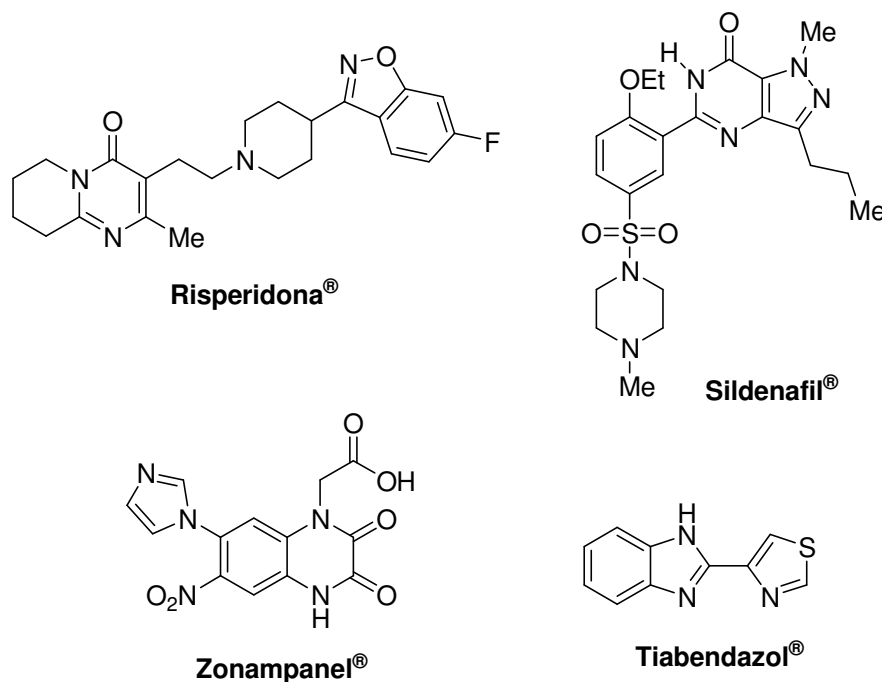
Ac	Acetila
Bu	Butila
cat.	Catalisador
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CMC	<i>Comprehensive Medicinal Chemistry</i>
CG-MS	<i>Cromatografia gasosa - espectrometria de massas</i>
CL-MSMS	<i>Cromatografia líquida - espectrometria de massas</i>
COLOC	<i>Correlation Spectroscopy for long range Couplings</i>
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
CSD	<i>Cambridge Structural Database</i>
d	dubleto
dd	dubleto-de-dubleto
ddd	dubleto-de-dubleto-de-dubleto
DMF	Dimetilformamida
DMF-DMA	Dimetilformamida dimetilacetal
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido Desoxiribonucleico
DSC	Calorímetro Diferencial de Varredura
Et	Etila
ESI	Ionização por eletrospray
eV	eletron Volts
HETCOR	<i>Heteronuclear Correlation</i>
het	Heterociclo
het N	Heterociclo Nitrogenado
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantun Correlation</i>
HOMO	Orbital Molecular ocupado de maior energia
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
<i>Lp</i>	<i>Lone-pair</i>
<i>LUMO</i>	Orbital Molecular desocupado de menor energia

m	multiplete
Me	Metila
ORTEP	Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program
PM	Peso Molecular
p.f.	Ponto de Fusão
Ph	Fenila
ppm	Partes por milhão
Pr	propil
Py	piridina
q	quarteto
Rend.	Rendimento
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
r.m.s.	root mean square
RNA	Ácido ribonucleico
s	singleto
SRvdW	Soma do raio de van der Waals
t	tripleto
tp	tripleto-de-dubleto
t.a.	Temperatura Ambiente
TFA	Ácido trifluoracético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento Químico

## I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos heterocíclicos constituem uma das maiores divisões da química orgânica clássica [1]. A sua imensa importância não se resume ao interesse farmacológico, mas também a sua função no desenvolvimento da sociedade, uma vez que possui participação em inúmeras áreas. Grande parte dos fármacos são estruturas químicas baseadas em heterociclos naturais. Na luta contra doenças, alguns dos avanços mais significativos têm sido alcançados devido ao planejamento e testes realizados com novas estruturas, muitas das quais são derivados heteroaromáticos. Além disso, um grande número de pesticidas, antibióticos (*e.g.*, penicilina e cefalosporina), alcalóides (*e.g.*, morfina e reserpina) são produtos naturais heterocíclicos de grande relevância para a saúde humana e animal. Outras importantes aplicações práticas dos heterociclos que também podem ser citadas são como aditivos e modificadores em uma ampla variedade de indústrias, como na de cosméticos, plásticos, tintas, solventes, antioxidantes, entre outros [1]. De fato, mais de 67% dos compostos heterocíclicos presentes no *Comprehensive Medicinal Chemistry* (CMC) contêm anéis heterocíclicos e os heterociclos não-aromáticos são duas vezes mais abundantes do que os heteroaromáticos [2].

Compostos aromáticos contendo subunidades de heterociclos nitrogenados, também chamados de poliazas heterociclos, têm sua síntese amplamente descrita na literatura [3-4] e vêm recebendo atenção considerável devido a seu uso em vários campos, tais como o reconhecimento molecular, dispositivos supramoleculares e de auto-organização [4]. Entre eles, piridopirimidinonas, tiazolopirimidinonas, pirimidobenzimidazóis e quinoxalinonas são poliazas heterociclos e atividades biológicas como anti-inflamatória [5], bactericida [6], anti-microbiana [7] e de analgesia [8] são exemplos encontrados para estes heterociclos, respectivamente. Importantes fármacos baseados em estruturas heterocíclicas têm sido desenvolvidos. Por exemplo, a Risperidona<sup>®</sup> [9] utilizada como antipsicótico, o Sildenafil<sup>®</sup> [10] usado no tratamento da disfunção erétil, o Zonampanel<sup>®</sup> [11] que apresenta uma função neuroprotetora na ocorrência de acidente vascular cerebral isquêmico e o Tiabendazol<sup>®</sup> [12] aplicado como antifúngico (**Figura 1**).



**Figura 1.** Estrutura dos fármacos Risperidona<sup>®</sup>, Sildenafil<sup>®</sup>, Zonampanel<sup>®</sup> e Tiabendazol<sup>®</sup>.

Os pesquisadores do NUQUIMHE (Núcleo de Química de Heterocíclis) vêm desenvolvendo estratégias para a síntese de novos compostos heterocíclicos, utilizando como blocos precursores as  $\beta$ -alcoxienuonas,  $\beta$ -enaminonas ou  $\beta$ -enaminodicetonas. As  $\beta$ -alcoxienuonas são obtidas através da acilação de enol éteres ou acetais com reagentes acilantes halogenados, como anidrido trifluoracético, cloreto de tricloro- e dicloroacetila [13]. Já as  $\beta$ -enaminonas têm sido sintetizadas através da condensação entre cetonas e DMF-DMA [14], ou através da condensação de  $\beta$ -alcoxienuil cetonas com aminos [15], enquanto que as  $\beta$ -enaminodicetonas podem ser obtidas pela reação de acilação de  $\beta$ -enaminonas [16]. Estes importantes blocos precursores 1,3-dieletrófilicos têm sido utilizados por nosso grupo de pesquisa na obtenção de uma ampla gama de compostos heterocíclicos através de reações com compostos 1,2- e 1,3-dinucleofílicos [17].

No caso da síntese de derivados pirimidínicos a principal rota, conhecida por [3+3], onde um 3 corresponde a um bloco contendo três átomos de carbono e o segundo 3 a outro bloco contendo 2 átomos de nitrogênio e um átomo de carbono entre eles. Assim, esta rota de síntese pode ser especificada como [CCC+NCN], onde o bloco CCC é proveniente de um composto  $\beta$ -dicarbonílico ou análogo, e o

bloco NCN pode ser uma amidina. As  $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas (um análogo de compostos  $\beta$ -dicarbonílicos) têm sido utilizadas como bloco CCC na síntese altamente regioseletiva de piridopirimidinonas [18], tiazolopirimidinonas [19] e pirimidobenzimidazol [20]. Através destes estudos foi possível observar que o grupo triclorometil ao ser eliminado confere uma regioquímica bem definida no fechamento do anel, formando heterociclos carbonilados. Para a síntese de pirazinas e quinoxalinas a principal rota sintética utilizada é conhecida por [4+2], onde 4 corresponde a um bloco contendo dois átomos de nitrogênio e dois átomos de carbono entre eles e 2 a outro bloco contendo 2 átomos de carbono. Desta forma, esta rota de síntese pode ser especificada como [NCCN+CC], onde o bloco NCCN é proveniente de um etilenodiamino (para pirazinas) [21] ou fenilenodiamino (para quinoxalinas) [22] e o bloco CC pode ser um composto 1,2-dicarbonílico. Quando uma das carbonilas for derivada de ácido carboxílico (*e.g.*,  $\alpha$ -ceto éster), pirazinonas [23] e quinoxalinonas [24] são formadas como produto. Embora exista uma ampla gama de artigos que relatam a síntese de heterociclos, poucos autores têm realizado um estudo direcionado para discutir o mecanismo de reação [25]. Neste contexto, Saiz e col. [26] sintetizaram 4-tiazolidinonas e realizaram uma proposta mecanística empregando cálculos teóricos, neste caso através do método de orbital molecular semi-empírico (PM3). Neste trabalho, os autores afirmaram que através dos valores de carga e coeficientes de HOMO e LUMO encontrados para os reagentes tiosemicarbazona e 1,2-difenil-1,2-dioxoetano, que esta reação é controlada por orbital molecular de fronteira e não por carga, indicando qual átomo da tiosemicarbazona é responsável pelo primeiro ataque nucleofílico no 1,2-difenil-1,2-dioxoetano. Além disso, eles relatam que a diferença de energia dos orbitais HOMO/LUMO encontrado foi pequeno, o que torna a reação cineticamente favorecida [26].

A Química Molecular tem, ao longo de muitos anos, desenvolvido uma ampla gama de muitos procedimentos poderosos para a construção de moléculas cada vez mais sofisticadas a partir de átomos ligados por ligações covalentes. Além da química molecular encontra-se a química supramolecular que visa à criação de sistemas químicos altamente complexos a partir de componentes que interagem através de forças intermoleculares não-covalentes. O conceito e o termo 'Química Supramolecular' foram introduzidos em 1978, nas palavras: "Assim como existe um campo da química molecular baseado na ligação covalente, há um campo de

química supramolecular, a química molecular das organizações e das ligações intermoleculares". No entanto, este conceito foi reformulado em várias ocasiões, e outras afirmações foram sugeridas, como por exemplo, a Química Supramolecular sendo definida como "a química além da molécula," relação com as entidades organizadas de maior complexidade que resultam da associação de duas ou mais espécies químicas mantidas unidas por forças intermoleculares [27].

A química supramolecular também consiste na concepção de que sistemas podem se auto-organizar, ou seja, sistemas que são capazes de gerar espontaneamente arquiteturas supramoleculares bem definidas através da auto-organização de seus componentes, sob o controle das informações moleculares armazenadas na estrutura covalente dos componentes e compreender em nível supramolecular através de interações específicas. Os processos de auto-organização representam, portanto, o funcionamento dos sistemas químicos programados levando à geração específica de entidades bem definidas [27].

A química supramolecular é um campo altamente interdisciplinar da ciência. Uma característica importante é a variedade de perspectivas oferecidas por esta alta interdisciplinaridade de pesquisa química supramolecular devido à sua localização na interseção entre química, biologia e física. O desenho sobre a matéria física condensada, organizada e se estendendo até as entidades e processos complexos de biologia, a química supramolecular se expande em uma ciência supramolecular, penetrando em áreas tão diversas como por exemplo: química de polímeros e ciência dos materiais, a química do estado-sólido e engenharia de cristal, as espécies de óptica não-linear, as interações biológicas e projeto de drogas, sensores e procedimentos de diagnóstico, nanociência e nanotecnologia, etc [27].

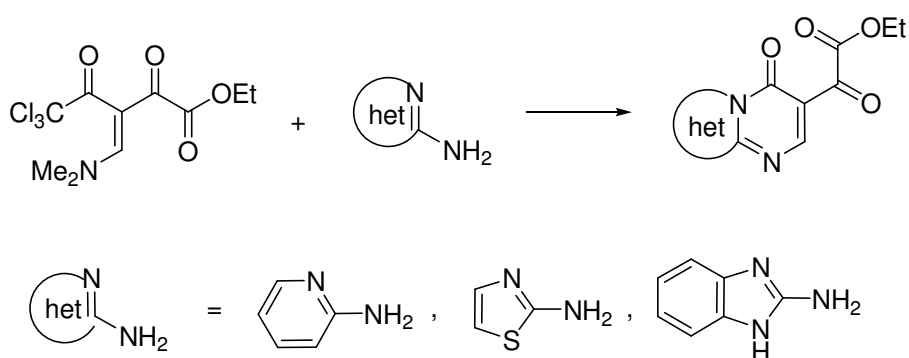
Neste contexto, os pesquisadores do NUQUIMHE vêm estudando a estrutura molecular de diferentes compostos, analisando dados geométricos como comprimentos de ligação e planaridade, a fim de verificar a existência de ressonância eletrônica entre fragmentos e distâncias intermoleculares para constatar a existência de interações intermoleculares envolvidas no empacotamento cristalino. Estes estudos têm sido feito em compostos heterocíclicos como 5-hidróxi-4,5-diidropirazóis [28], 5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis [29] e pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas [30], e ainda, em precursores de heterociclos como  $\beta$ -enaminonas [31].

Assim, considerando a importância dos compostos heterocíclicos e poliaza heterocíclicos, e o interesse de nosso grupo de pesquisa em avaliar a regioquímica



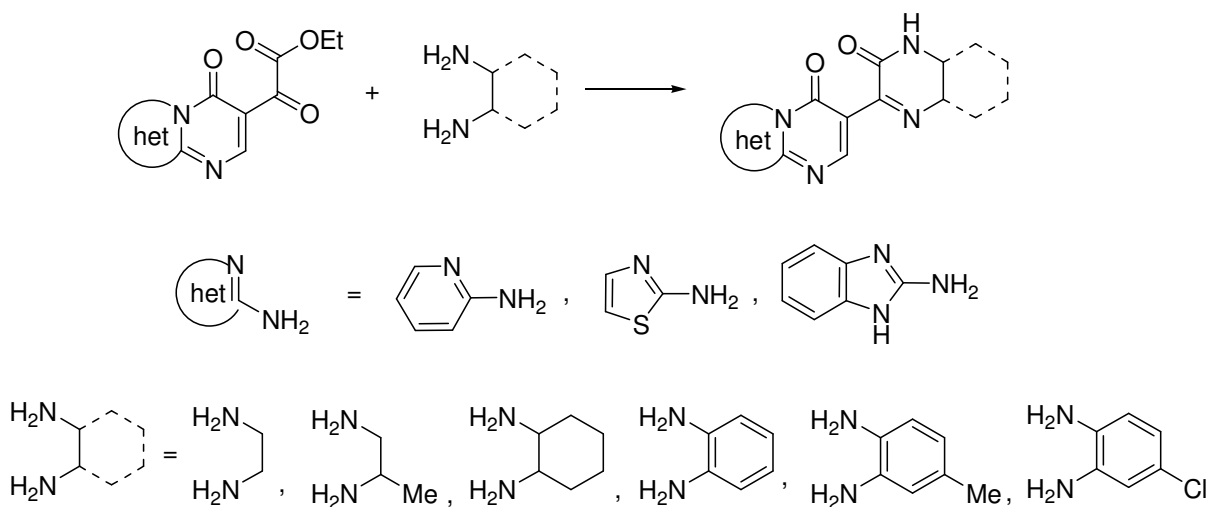
de formação desta classe de compostos, bem como, a sua caracterização e o estudo estrutural molecular e supramolecular, os objetivos desta tese podem ser resumidos como:

- (i) Síntese de pirido[1,2-*a*]pirimidinona, tiazolo[3,2-*a*]pirimidinona e pirimido[1,2-*a*]benzoimidazol com um substituinte  $\alpha$ -ceto éster a partir da reação entre  $\beta$ -enaminodicetona e 2-aminopiridina, 2-aminotiazol e 2-aminobenzoimidazol, respectivamente (**Esquema 1**).



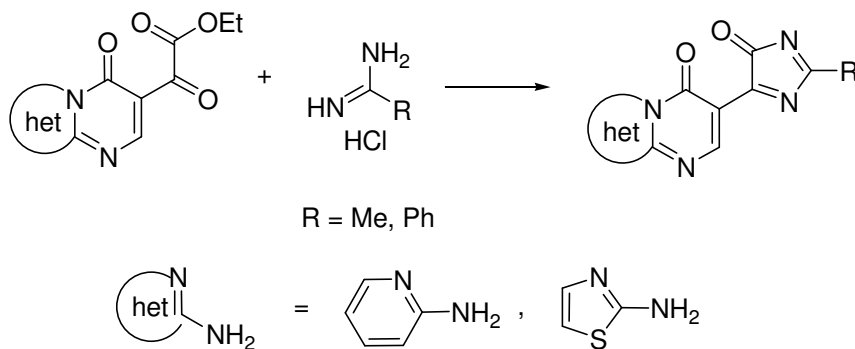
**Esquema 1**

- (ii) Síntese de uma série de pirazinonas e quinoxalinonas a partir do  $\alpha$ -ceto éster anteriormente obtido reagindo com derivados de etilenodiamino e fenilenodiamino (**Esquema 2**).



**Esquema 2**

- (iii) Síntese de uma série de imidazolonas a partir do  $\alpha$ -ceto éster anteriormente obtido com amidinas (**Esquema 3**).



### Esquema 3

- (iv) Prever os centros mais reativos dos reagentes através de dados de carga e coeficientes de HOMO/LUMO, e estabilidade dos possíveis intermediários de reação formados, a fim de propor os mecanismos de reação, utilizando cálculos teóricos semi-empíricos de orbitais moleculares pelo método PM3.
- (v) Caracterizar os compostos a partir da atribuição dos sinais de próton e carbono através da realização de experimentos de RMN 2D (COSY, HMQC ou HETCOR e HMBC ou COLOC).
- (vi) Realizar o estudo molecular dos heterociclos obtidos verificando parâmetros como planaridade e ressonância eletrônica entre fragmentos, e supramolecular constatando interações intermoleculares nos empacotamentos cristalinos para os compostos que forem obtidos cristais e que puderem ser medidos pela difração de Raios-X.

## II. REVISÃO DA LITERATURA

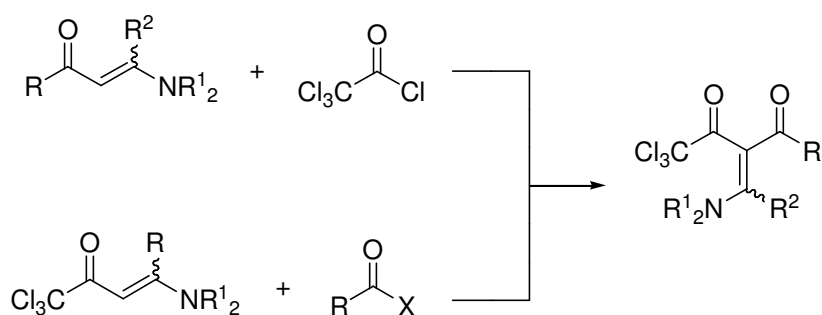
Esta revisão da literatura tem o objetivo de abordar as referências bibliográficas que estão relacionadas especificamente ao estudo realizado neste trabalho. Serão mostrados: *(i)* os principais métodos de síntese para compostos poliazas heterocíclicos que contenham os mesmos heterociclos sintetizados nesta tese; *(ii)* uma abordagem conceitual sobre interações intermoleculares referente à química supramolecular e apresentar os exemplos de estruturas que contenham os mesmos núcleos heterocíclicos desta tese.

## 1. Síntese de Compostos Poliazas Heterocíclicos

Na revisão da literatura será abordado os principais métodos de síntese através de reações de condensação para obtenção de (i) triclorometil  $\beta$ -enaminodicetonas (ii) 3-carbonil-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas; (iii) 6-carbonil-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-onas (iv) 3-carbonil-2-oxo-2*H*-6*H*-pirimido[1,2-*a*]benzoimidazóis; (v) pirazin-3-onas contendo heterociclos nitrogenados como substituintes e (vi) quinoxalin-3-ona contendo heterociclos nitrogenados como substituintes.

### 1.1. Síntese de triclorometil $\beta$ -enaminodicetonas

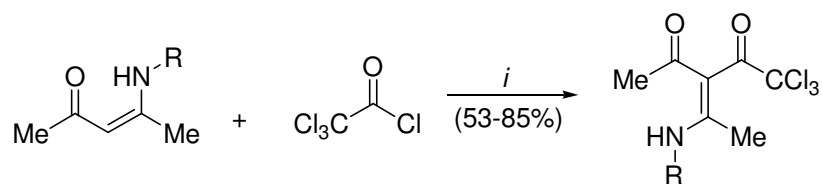
Nesta parte da revisão da literatura serão abordados os métodos de síntese para obtenção de triclorometil  $\beta$ -enaminodicetonas a partir reação de acilação de enaminonas (**Esquema 4**), já que este é o precursor utilizado nesta tese. O grupo  $\text{CCl}_3$  pode ser proveniente tanto da  $\beta$ -enaminona quanto do acilante.



X = grupos abandonadores  
 $R^1$  e  $R^2$  = alquil, aril

#### Esquema 4

Em 2003 Venkov e Angelov [32] descreveram a reação de C-acilação de  $\beta$ -enaminonas com cloreto de tricloroacetila, com o objetivo de obter os produtos *N*-acilados. No entanto, a acilação das enaminonas, realizada na presença de trietilamina a temperatura ambiente por 2-48 h levou a obtenção dos produtos *C*-acilados (**Esquema 5**). Quando a enaminona possuía um grupo triclorometila vizinho a carbonila, não foi observado o produto de *C*- ou *N*-acilação.

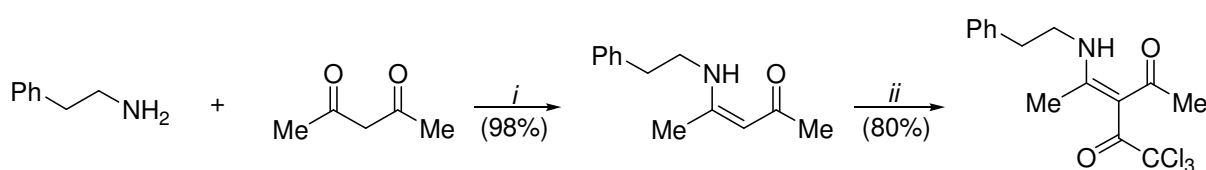


R = 3,4-(OMe)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 3,4-(OMe)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, PhCH<sub>2</sub>, Pr, Et

*i*: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, t.a., 2-48 h

### Esquema 5.

Em 2007 Kolev e Angelov [33] sintetizaram uma β-enaminona a partir da condensação entre a fenetilamina e acetilacetona em diclorometano, e posteriormente, acilaram essa enaminona com cloreto de tricloroacetila, levando a formação de uma enaminodiketona (**Esquema 6**). Nesta última etapa a reação foi realizada utilizando trietilamina como base e diclorometano como solvente.

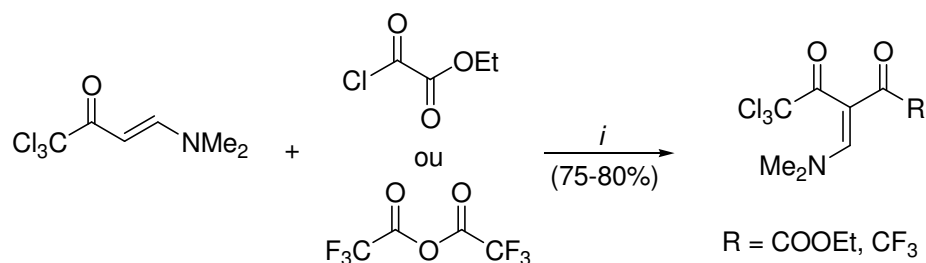


*i*: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25°C, 16 h.

*ii*: Cl<sub>3</sub>CC(O)Cl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 → 25°C, 16h.

### Esquema 6.

Em 2007 Rosa e col. [16] relataram a síntese de duas triclorometil β-enaminodiketonas a partir da reação de C-acilação da β-enaminona triclorometilada com cloreto de etiloxalila ou anidrido trifluoracético, na presença de piridina (**Esquema 7**).

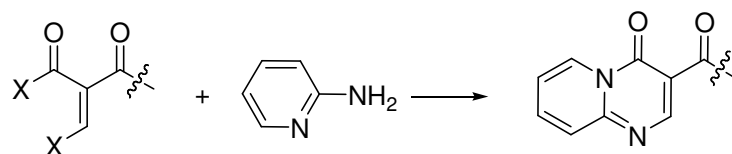


*i*: Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25-40°C, 15-24 h

### Esquema 7.

## 1.2. Síntese de 3-carbonil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas

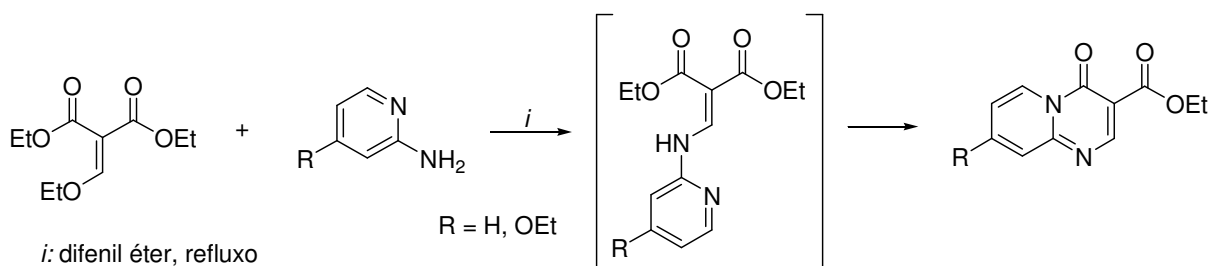
Nesta parte da revisão da literatura serão abordados os métodos de síntese para obtenção de 3-carbonil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas a partir de reações de ciclocondensação entre 2-aminopiridinas substituídas e compostos dicarbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados conforme representado no **Esquema 8**. Os métodos de síntese de compostos que contenham em sua estrutura base mais anéis fundidos, não serão descritos de maneira detalhada [34].



X = grupos abandonadores

### Esquema 8.

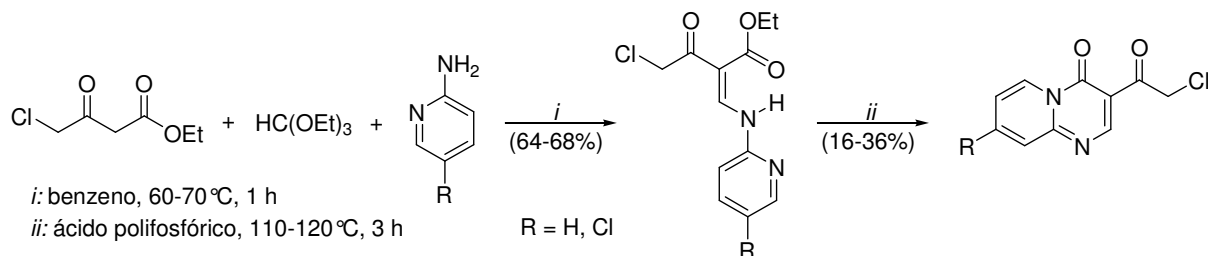
Em 1952 Adams e Pachter [35] sintetizaram duas piridopirimidinonas através da reação entre 2-aminopiridina e etoximetilenomalonato de dietila sugerindo a formação do intermediário enaminiodiéster (**Esquema 9**). A reação foi realizada sob refluxo de difenil éter. Os autores não relataram os tempos de reação e os rendimentos dos produtos.



### Esquema 9.

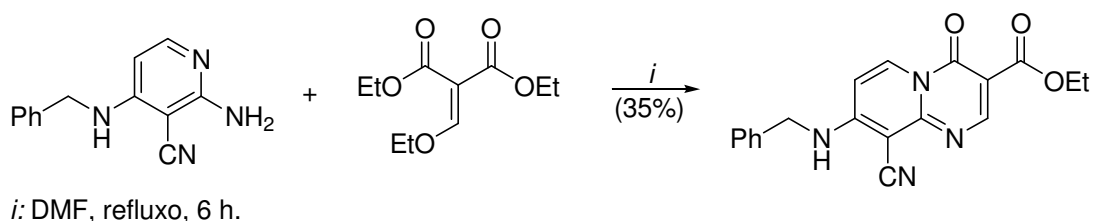
Em 1979 Wolfbeis e Junek [36] relataram a síntese de duas piridopirimidinonas passando por um intermediário enaminiodicarbonílico (**Esquema 10**). O intermediário foi formado a partir da reação entre 4-cloro-acetoacetato de etila, ortoformiato trietila e 2-aminopiridina substituída. Esta etapa foi realizada utilizando benzeno como solvente a uma temperatura que variou entre 60-70°C por

1 hora. A segunda etapa consistiu em uma reação intramolecular do intermediário enaminodicarbonílico, levando a formação das piridopirimidinonas.



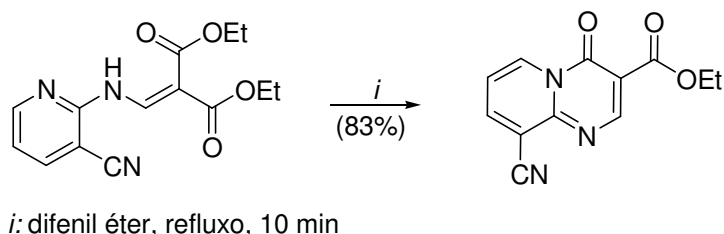
### Esquema 10.

Em 1983 Granikand e col. [37] descreveram a síntese de uma piridopirimidinona a partir da reação entre etoximetilenomalonato de dietila e 2-aminopiridina disubstituída (**Esquema 11**).



### Esquema 11.

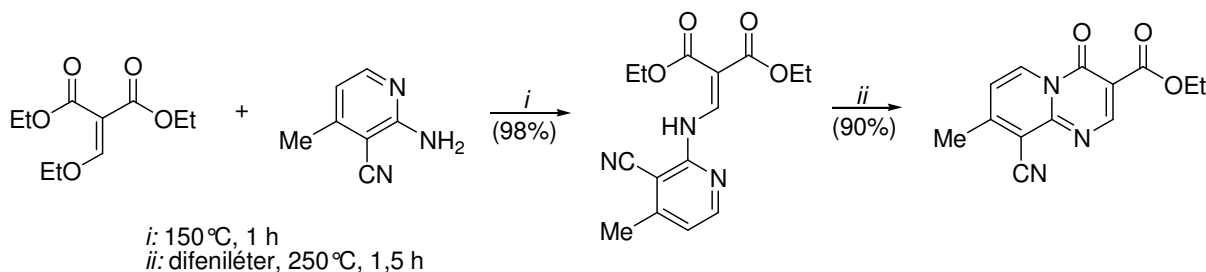
Em 1983 Petrič e col. [38] relataram a reação intramolecular de um composto que apresenta em sua estrutura um anel piridina e um fragmento enaminodiéster na síntese de uma piridopirimidinona, a qual foi obtida em bom rendimento (**Esquema 12**).



### Esquema 12.

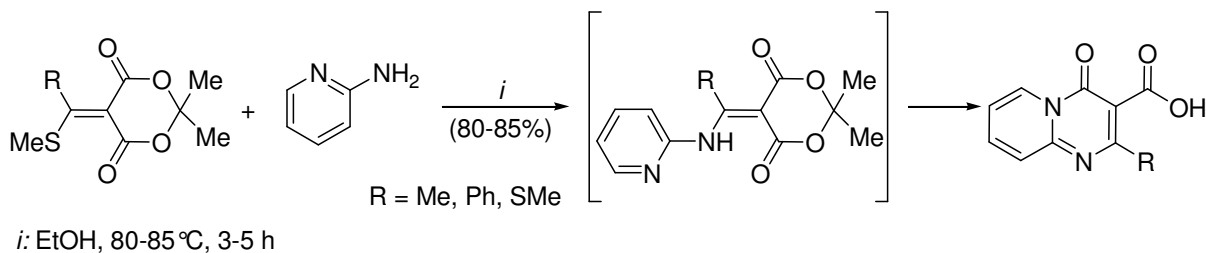
Em 1984 Smetskaya e col. [39] sintetizaram uma piridopirimidinona, isolando um intermediário enaminodiéster, através da reação de etoximetilenomalonato de

dietila com 2-amino-3-ciano-4-metilpiridina (**Esquema 13**). Na primeira etapa o etoximetilenomalonato de dietila é tanto reagente como solvente da reação, a qual foi conduzida a 150 °C por 1 hora. Na segunda etapa a reação foi realizada a 250 °C por 1,5 hora.



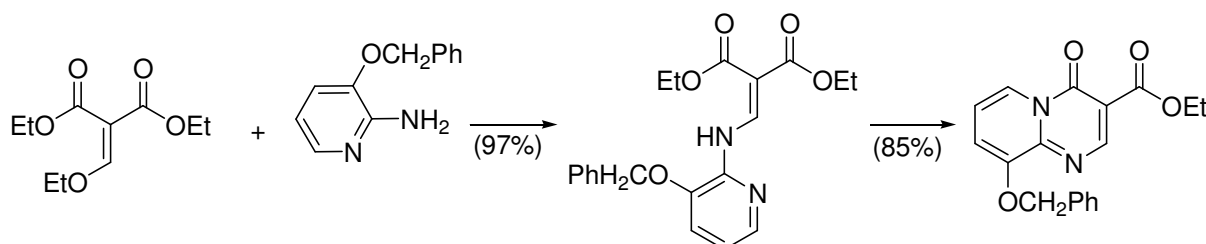
**Esquema 13.**

Em 1989 Ye e col. [40] descreveram a reação de ciclocondensação de 2-aminopiridina com um composto dicarbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado derivado do 1,3-dioxano para obter piridopirimidinonas (**Esquema 14**) em bons rendimentos.



**Esquema 14.**

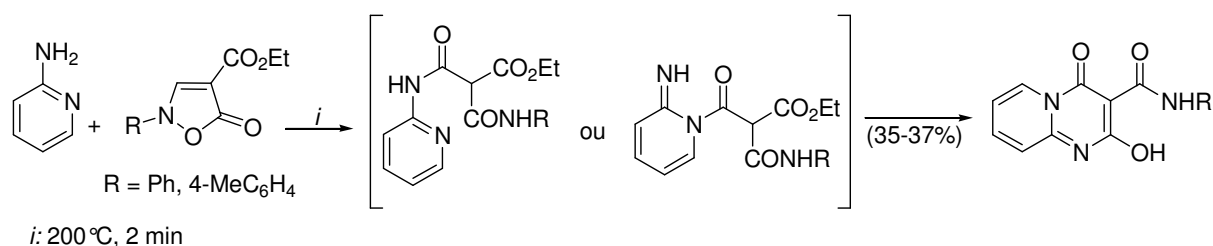
Em 1989 Dennin e col. [41] sintetizaram piridopirimidinonas através da reação entre 3-benziloxi-2-aminopiridina e etoximetilenomalonato de dietila formando um intermediário do tipo enaminodiéster seguido de ciclização intramolecular para a obtenção do heterociclo fundido (**Esquema 15**). Não foi possível obter as condições de reação empregadas.



**Esquema 15.**

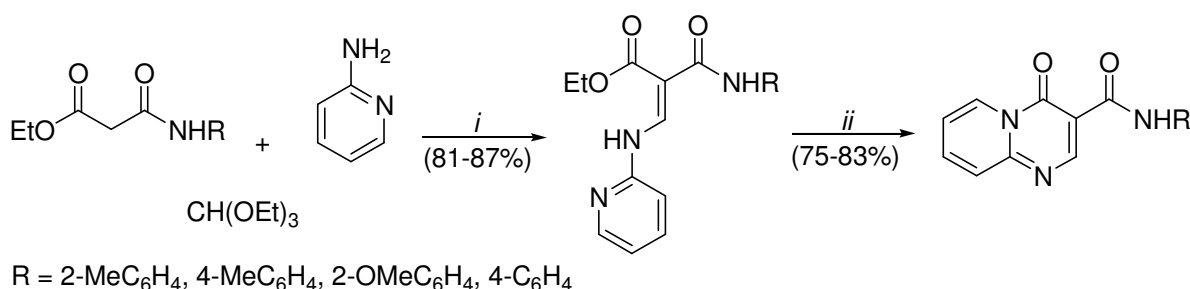


Em 1993 Bossio e col. [42] relataram a síntese de duas piridopirimidinonas através da abertura de um anel isoxazolinico do composto 2,5-diidro-5-oxo-2-arilisoazol-4-carboxilato de etila utilizando o dinucleófilo 2-aminopiridina a 200 °C por 2 minutos em condições livre de solvente (**Esquema 16**). Segundo os autores, o ataque nucleofílico pode ser realizado por qualquer um dos nitrogênios da aminopiridina passando por um intermediário do tipo amida.



**Esquema 16.**

Em 1995 Mikhalev e col. [43] descreveram a reação entre um composto 1,3-dicarbonílico, ortoformiato de trietila e 2-aminopiridina levando a formação de uma série de enamodicarbonílicos. Nesta primeira etapa, o ortoformiato de trietila é tanto reagente e como solvente da reação, considerando que a mesma ocorre sob refluxo durante 6 horas. O produto formado é o intermediário para a formação da piridopirimidinona, a qual é resultante de uma reação de ciclização intramolecular (**Esquema 17**).



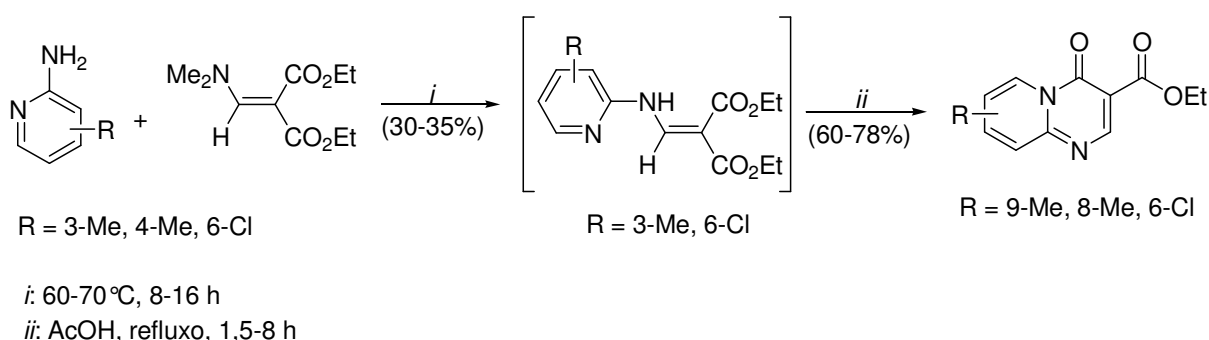
i: refluxo, 6 h

ii: AcOH, refluxo, 10 h

**Esquema 17.**

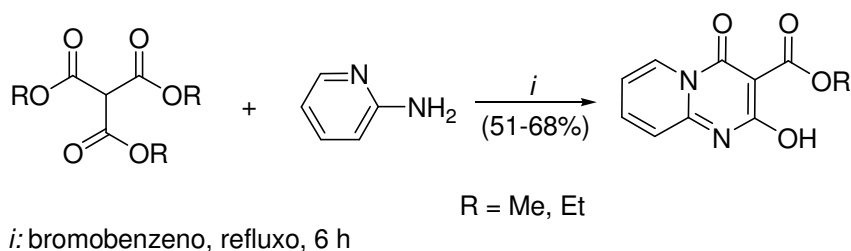
Em 1996 Kušar e col. [44] sintetizaram três piridopirimidinonas a partir da reação de 2-aminopiridina substituídas e *N,N*-dimetilaminometileno malonato de

dietila. Os compostos que apresentaram os substituintes metila na posição 3 ou o substituinte cloro na posição 6 da aminopiridina formaram um intermediário (**Esquema 18**). Na segunda etapa, esses intermediários foram colocados sob refluxo de ácido acético para a obtenção das piridopirimidinonas. Para o dinucleófilo 4-metil-2-aminopiridina a reação foi conduzida com o mesmo composto 1,3-dicarbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado sendo diretamente colocada sob refluxo de ácido acético para a formação da piridopirimidinona. Os autores não explicam essa diferença de reatividade.



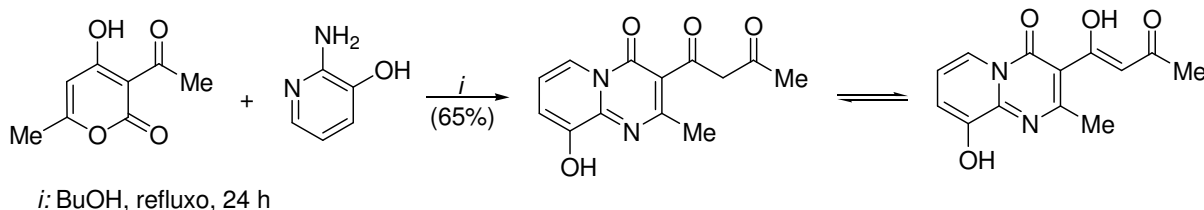
### Esquema 18.

Em 1999 Kappe [45] relatou a síntese de duas piridopirimidinonas a partir da reação entre metanotricarboxilato de trialquila e 2-aminopiridina (**Esquema 19**) em uma relação molar de 2:1.



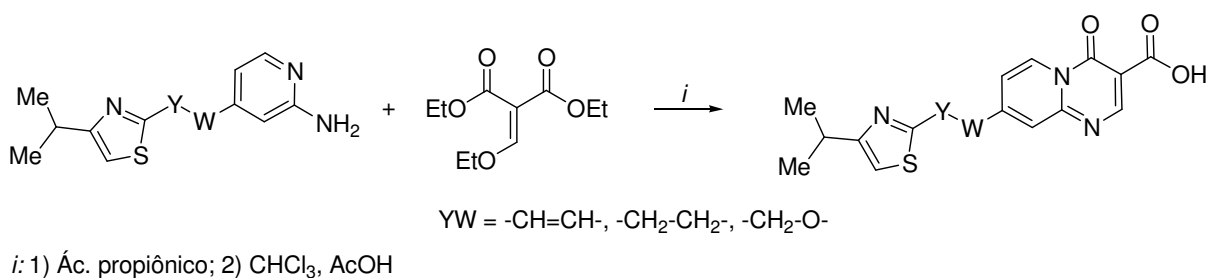
### Esquema 19.

Em 2002 Djerrari e col. [46] descreveram a síntese de uma piridopirimidinona a partir da reação de 3-hidróxi-2-aminopiridina com 3-acetil-4-hidróxi-6-metil-2H-piran-2-ona (**Esquema 20**). Os autores relataram que o heterociclo formado, o qual possui um substituinte 1,3-dicarbonílico, está em equilíbrio para sua forma enólica.



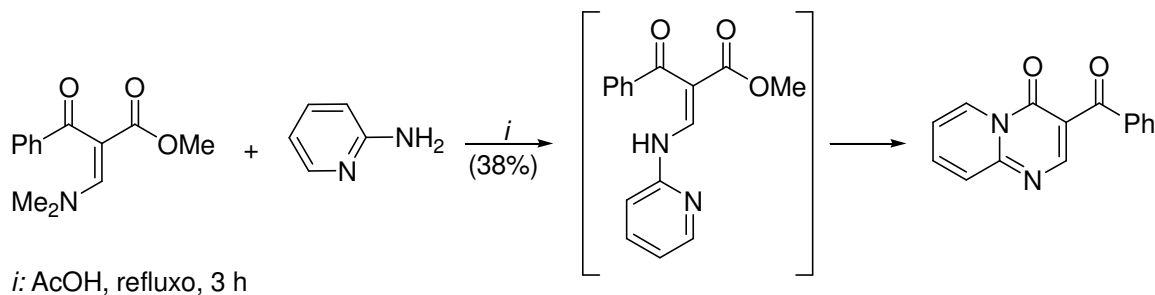
### Esquema 20.

Em 2003 Nakayama e col. [47] sintetizaram piridopirimidinonas a partir da reação de ciclocondensação entre 2-aminopiridina substituídas e etoximetileno malonato de dietila (**Esquema 21**). A primeira etapa da reação foi realizada utilizando ácido propiônico como solvente sugerindo a formação do intermediário enaminoéster. Na segunda etapa, foi utilizado clorofórmio e ácido acético para a ciclização e formação do heterociclo. Os autores empregaram a metodologia desenvolvida em 1991 por Kanno e col. [48], onde os compostos 1,3-dieletrófilos e diferentes amidinas aromáticas reagiram sob uma temperatura de 70 °C ou refluxo de ácido acético por 1,3-19 horas para a formação do intermediário enaminoéster. A ciclização destes intermediários descrita por Kanno e col. foi realizada em ácido acético a 100 °C por 5-9 horas. Kanno e col. também afirmaram que a reação a uma temperatura de 100 °C em ácido acético não foi isolado o intermediário enaminoéster, apenas o produto final foi obtido.



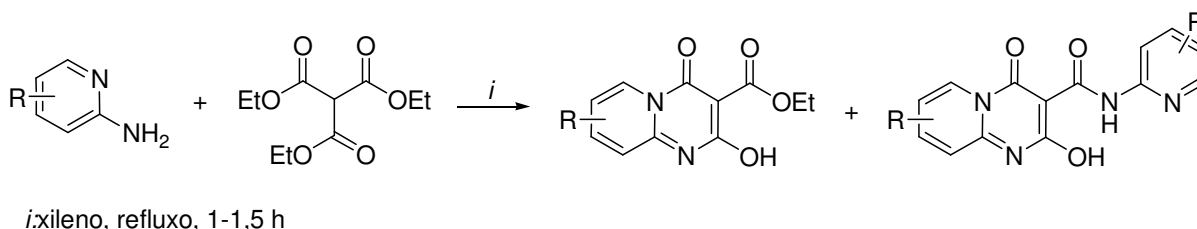
### Esquema 21.

Em 2005 Hassanien e col. [49] descreveram a síntese de uma piridopirimidinona a partir da reação entre 2-aminopiridina e 2-benzoil-3-dimetilaminopropenoato de metila (**Esquema 22**).



### Esquema 22.

Em 2007 Ukrainets e col. [50] relataram a síntese de uma série de piridopirimidinonas com carboxilatos de etila na posição 3 através da reação de 2-aminopiridinas e metanotricarboxilato de trietila em uma relação molar de 1:2 (**Esquema 23**). Quando a reação foi realizada com um menor excesso do composto tricarbônico foram obtidos misturas dos produtos ésteres e amidas com rendimentos que variaram de 70-84% e 8-26%, respectivamente. E quando foi utilizado o precursor 2-amino-6-metilpiridina não foi possível obter o produto de ciclocondensação, mas apenas o produto de substituição dos três grupos etoxilas do metanotricarboxilato de trietila pela aminopiridina.



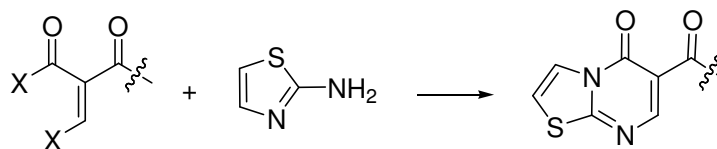
<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>
H	H	H
5-Cl	7-Cl	7-Cl
5-Me	7-Me	7-Me
4-Me	8-Me	8-Me
3-Me	9-Me	9-Me

### Esquema 23.

#### 1.3. Síntese de 6-carbonil-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona

Nesta parte da revisão da literatura serão abordados os métodos de síntese para obter 6-carbonil-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-onas a partir de reações de ciclocondensação entre 2-aminotiazóis substituídos e compostos dicarbônicos  $\alpha,\beta$ -

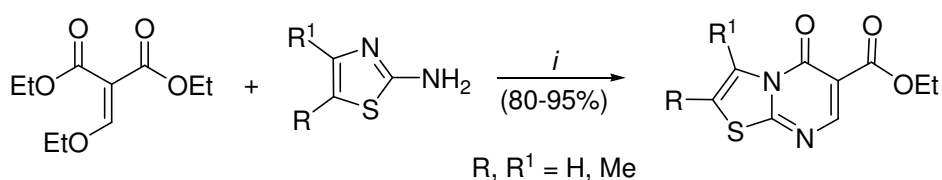
insaturados, conforme representado no **Esquema 24**. Os métodos de síntese de compostos que contenham em sua estrutura base mais anéis fundidos não serão descritos de maneira detalhada [34f, 51].



X = grupos abandonadores

### Esquema 24.

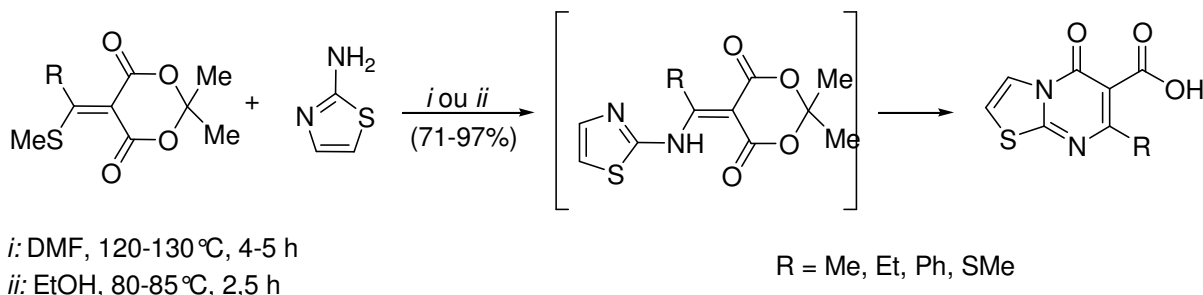
Em 1971 Dunwell e Evans [52] descreveram a síntese de tiazolopirimidinona a partir da reação entre etoximetileno malonato de etila e 2-aminotiazol substituídos (**Esquema 25**). A reação foi realizada utilizando 1,2,4-triclorobenzeno como solvente, sob refluxo. Os autores não informaram o tempo de reação e empregaram a metodologia descrita por Allen e col. [53] em 1959, onde eles também não informaram o tempo de reação.



*i*: 1,2,4-triclorobenzeno, refluxo

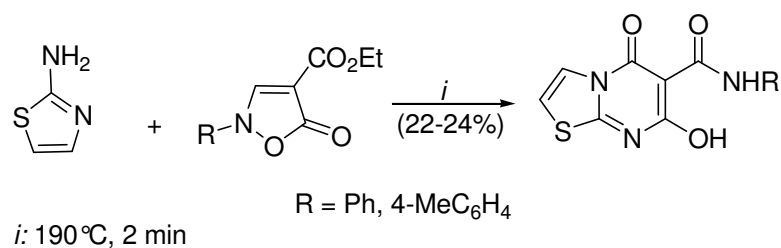
### Esquema 25.

Em 1989 Ye e col. [40] também descreveram a reação de ciclocondensação de 2-aminotiazol com um dicarbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado derivado do 1,3-dioxano para a síntese de tiazolopirimidinonas (**Esquema 26**), as quais foram obtidas em bons rendimentos. A reação foi conduzida em etanol, a uma temperatura que variou de 80-85°C, por 2,5 horas, quando o substituinte R = SMe era o grupo. Quando o substituinte R = alquila ou fenila a condição de reação empregada foi dimetilformamida (DMF), 120-130°C, por 4-5 horas.



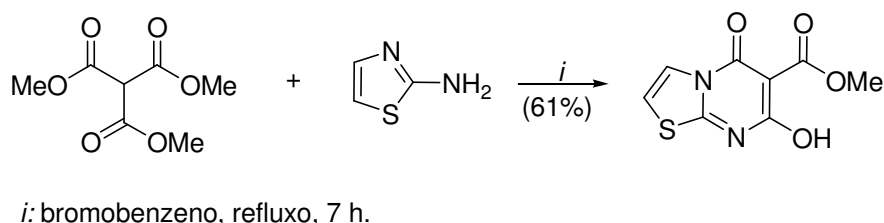
### Esquema 26.

Em 1993 Bossio e col. [42] também relataram a síntese de duas tiazolopirimidinonas através da abertura de um anel isoxazolinico do composto 2,5-diidro-5-oxo-2-arilisoxazol-4-carboxilato de etila utilizando o dinucleófilo 2-aminotiazol a 190 °C por 2 minutos em condições livre de solvente (**Esquema 27**).



### Esquema 27.

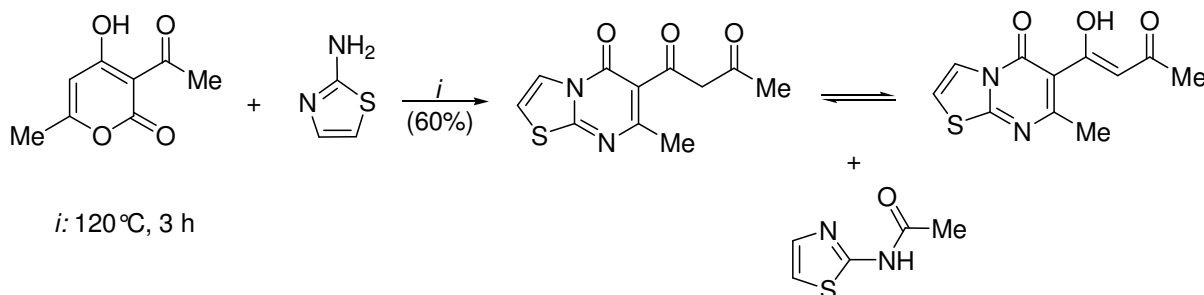
Em 1999, Kappe [45] também relatou a síntese de uma tiazolopirimidinona a partir da reação entre metanotricarboxilato de trimetila e 2-aminotiazol (**Esquema 28**) em uma relação molar de 2:1.



### Esquema 28.

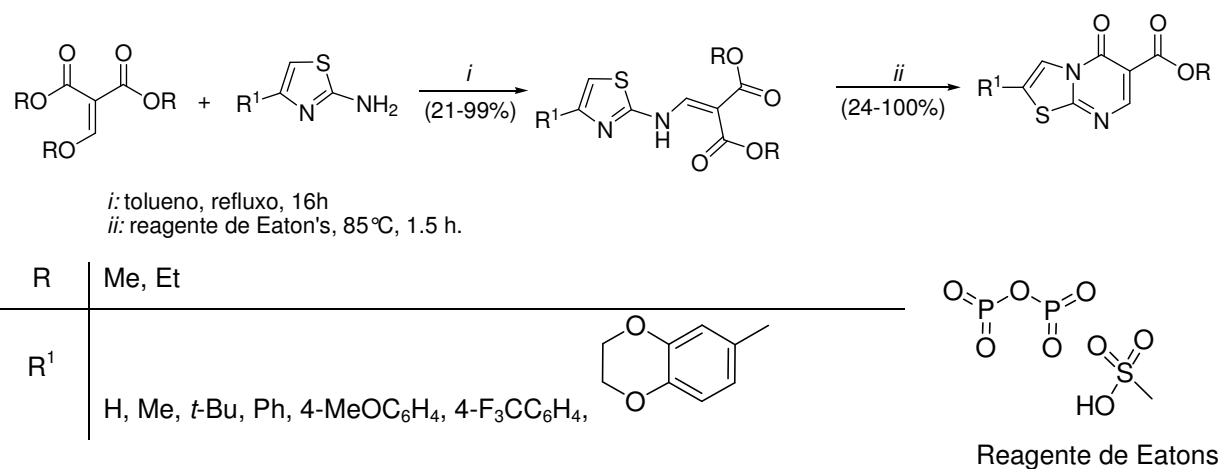
Em 2002 Djerrari e col. [46] também descreveram a reação de 2-aminotiazol com 3-acetil-4-hidróxi-6-metil-2*H*-piran-2-ona para obter uma tiazolopirimidinona com 60% de rendimento (**Esquema 29**). O autor alega a formação do sub-produto *N*-acetilaminotiazol proveniente do ataque nucleofílico à carbonila da cetona, passando

por um intermediário tetraédrico, seguido da eliminação de uma molécula do derivado pirano. Este sub-produto, obtido com 30% de rendimento, foi removido por meio de uma coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano/clorofórmio (1:1) como eluente.



### Esquema 29.

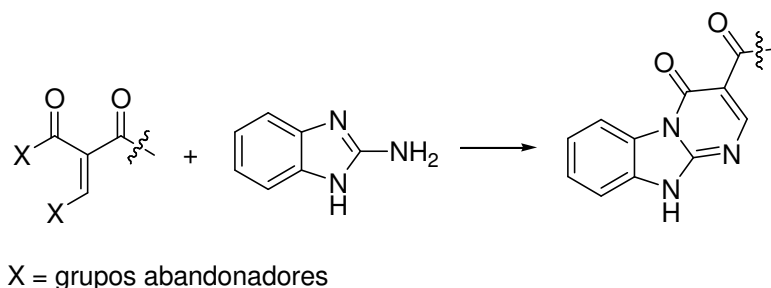
Em 2010 Ahmad e Jones [54] sintetizaram uma série de tiazolopirimidinonas em duas etapas de reação. A primeira etapa consistiu na reação entre alcoximetileno malonato de alquila e 2-aminotiazol para obter um intermediário enaminiodiéster. Esta etapa foi realizada utilizando tolueno como solvente, sob refluxo por 16 horas. Na segunda etapa foi utilizado o produto obtido anteriormente, para reação de ciclização intramolecular, juntamente com reagente de Eaton's (solução de pentóxido de fósforo e ácido metanosulfônico – 7,7% m/m) a uma temperatura de 85°C, durante 1,5 horas (**Esquema 30**).



### Esquema 30.

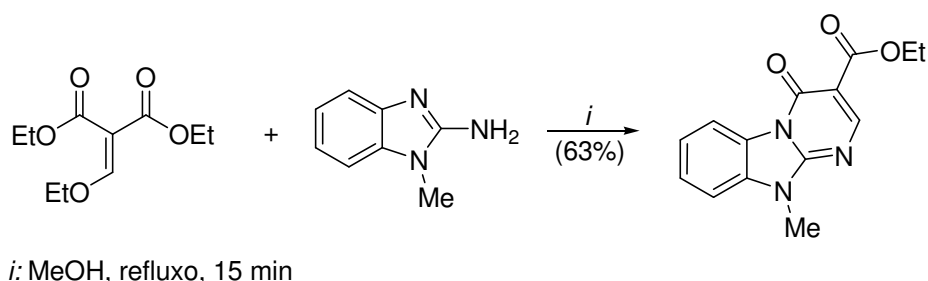
#### 1.4. Síntese de 3-carbonil-2-oxo-2H-6H-pirimido[1,2-a]benzoimidazóis

Nesta parte da revisão da literatura serão abordados os métodos de síntese para obtenção de 3-carbonil-2-oxo-2H-6H-pirimido[1,2-a]benzoimidazóis a partir de reações de ciclocondensação entre 2-aminobenzimidazóis substituídos e compostos dicarbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados conforme representado no **Esquema 31**.



**Esquema 31.**

Em 1979 Wade e col. [55] relataram a síntese de um pirimidobenzimidazol com um substituinte carboxilato de etila na posição 3, que foi obtido através da reação entre 2-amino-1-metilbenzoimidazol e etoximetileno malonato de dietila (**Esquema 32**).

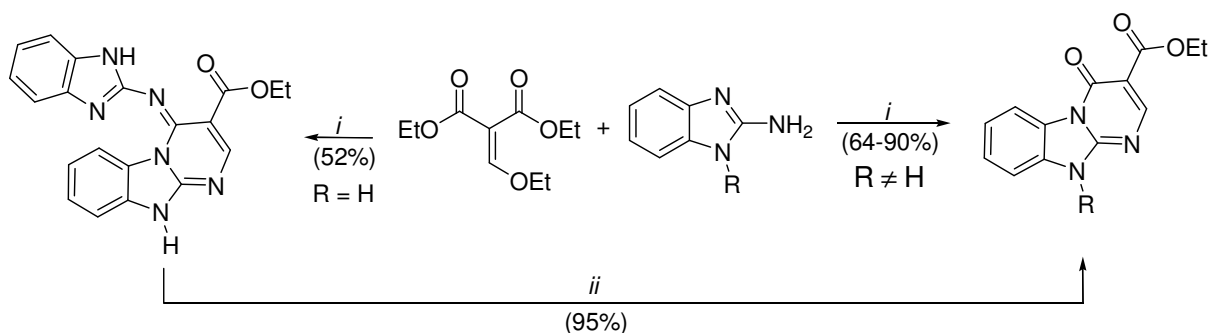


**Esquema 32.**

Em 2003 Settimo e col. [56] descreveram a síntese de uma série de pirimidobenzimidazóis através da reação entre 2-aminobenzimidazóis substituídos e etoximetileno malonato de dietila (**Esquema 33**). As reações foram realizadas utilizando etanol como solvente e sob refluxo. Entretanto, quando o substituinte R presente no precursor benzoimidazol era hidrogênio, metila ou benzila o tempo de reação empregado foi de 7 horas, e para o restante dos reagentes que apresentavam os substituintes *N*-alquila foram necessários 12 horas de reação. Quando o precursor apresentava em sua estrutura R = H, foi obtido um produto a partir da condensação de duas moléculas do 2-aminobenzimidazol, uma para a



ciclocondensação e outra condensada na carbonila da amida. Posteriormente este composto foi submetido a aquecimento a 50 °C em ácido clorídrico diluído por 5 horas para levar ao produto desejado.



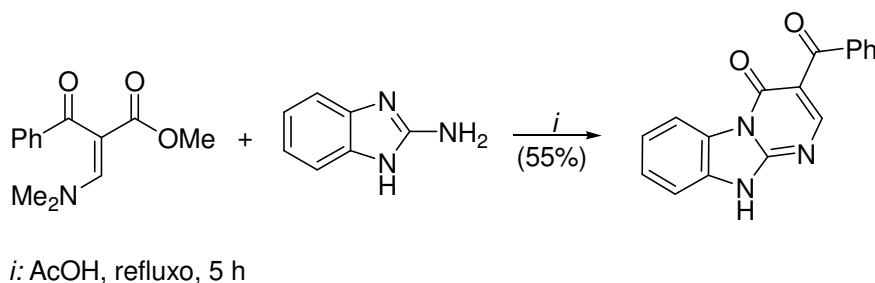
R = H, Me, CH<sub>2</sub>Ph, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

*i*: EtOH, refluxo, 5-12 h.

*ii*: R = H; HCl (diluído), 50 °C, 5 h

### Esquema 33.

Em 2005 Hassanien e col. [49] também descreveram a síntese de um pirimidobenzimidazol a partir da reação entre 2-aminobenzimidazol e 2-benzoil-3-dimetilaminopropenoato de metila (**Esquema 34**).

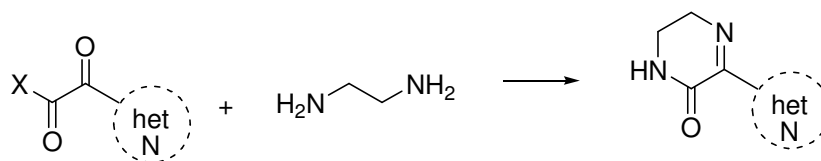


### Esquema 34.

## 1.5. Síntese de pirazin-2-onas vizinho a heterociclos nitrogenados

Nesta parte da revisão da literatura serão abordados os métodos de síntese para obtenção do heterociclo pirazin-3-ona vizinho a qualquer heterociclo nitrogenado ligado pela posição 3 a partir de reações de ciclocondensação entre etilenodiamino substituídas e compostos 1,2-dicarbonílicos conforme representado no **Esquema 35**. Não serão descritos de maneira detalhada os trabalhos que realizarem a síntese da pirazinona e posteriormente utilizarem como precursor na

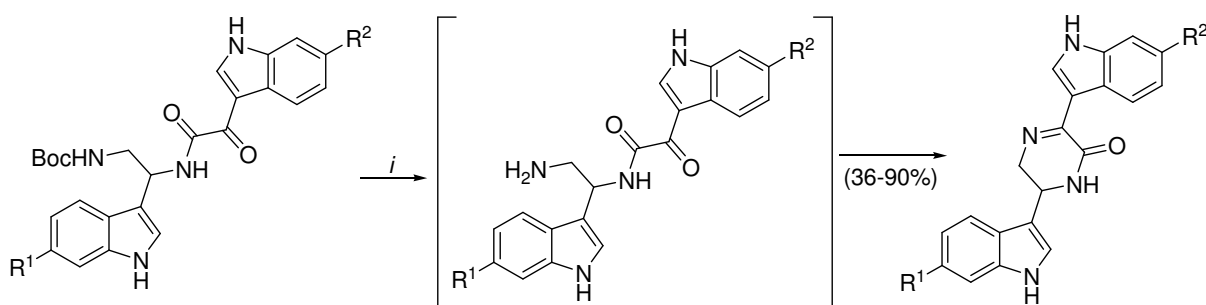
obtenção de outro heterociclo nitrogenado na posição de interesse por meio de uma reação na cadeia lateral [57].



X = grupos abandonadores

### Esquema 35.

Em 2007 Guinchard e col. [58] sintetizaram pirazinonas, contendo indóis nas posições 3 e 6, com diferentes substituintes. Inicialmente, foi realizada uma reação de desproteção de um grupo amina com ácido fórmico e 1,2-dicloroetano seguido de uma ciclização intramolecular (**Esquema 36**).

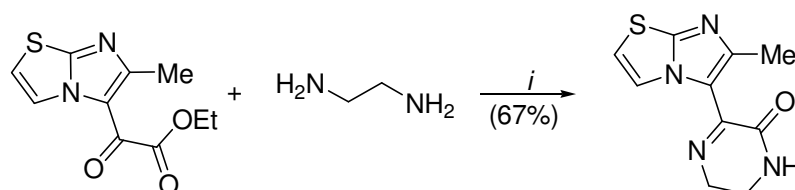


R<sup>1</sup> R<sup>2</sup> = H, Br

*i*: HCOOH/CICH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (3/7), refluxo, 40 h

### Esquema 36.

Em 2010 Zamkova e col. [59] descreveram a síntese de uma pirazinona que contem um substituinte imidazotiazol na posição 3 através da reação entre o  $\alpha$ -ceto-éster correspondente e etilenodiamina (**Esquema 37**).

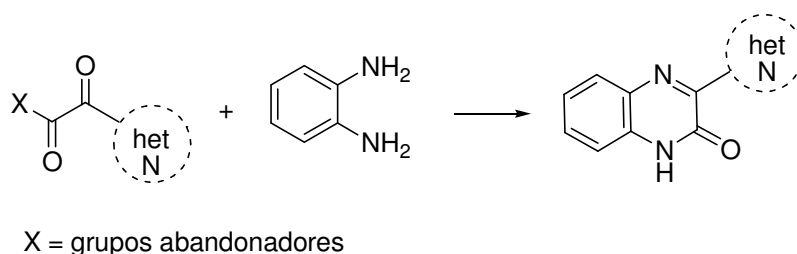


*i*: MeCN, refluxo, 2 dias

### Esquema 37.

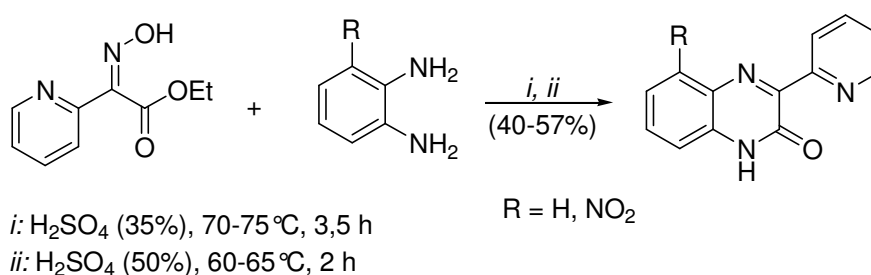
## 1.6. Síntese de quinoxalin-2-onas vizinho a heterociclos nitrogenados

Nesta parte da revisão da literatura serão abordados os métodos de síntese para obter o heterociclo quinoxalin-3-ona vizinho a qualquer heterociclo nitrogenado ligado pela posição 3 a partir de reações de ciclocondensação entre fenilenodiamino substituídos e compostos 1,2-dicarbonílicos conforme demonstrado no **Esquema 38**. Não serão descritos de maneira detalhada os trabalhos que realizarem a síntese da quinoxalinona e posteriormente a utilizarem como precursor na obtenção de outro heterociclo nitrogenado na posição de interesse por meio de uma reação na cadeia lateral [60].



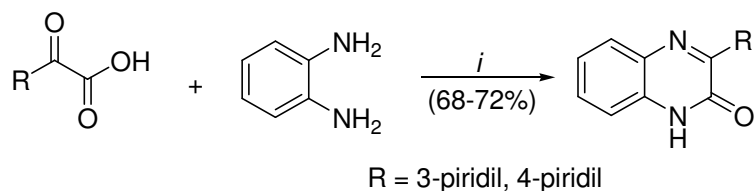
**Esquema 38.**

Em 1966 Pfeiffer e Case [61] descreveram a síntese de duas quinoxalinonas com um anel piridínico na posição 3 através da reação entre um composto derivado de 1,2-dicarbonílico e 1,2-fenilenodiamino, conforme o **Esquema 39**. Quando foi utilizado 1,2-fenilenodiamino a condição de reação empregada foi por meio de uma solução de ácido sulfúrico (35%) a uma temperatura entre 70-75°C por 3,5 h, a qual forneceu a quinoxalinona em 57% de rendimento. Já quando foi utilizado 3-nitro-1,2-fenilenodiamino a metodologia aplicada de solução de ácido sulfúrico (50%), a uma temperatura entre 60-65°C, por 2 h, obtendo a quinoxalinona em 40% de rendimento.



**Esquema 39.**

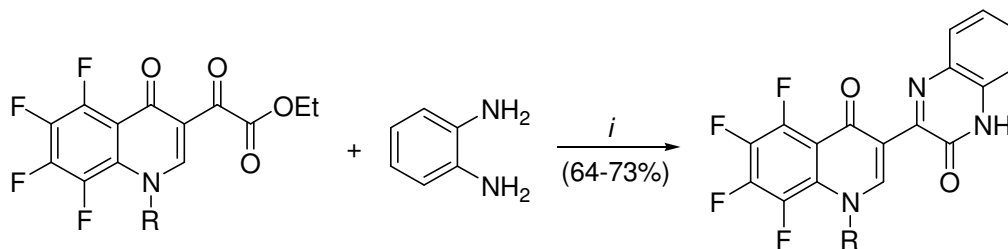
Na década de 80 Nurullaeva e col. [62] publicaram dois artigos relatando a síntese de quinoxalinonas que apresentavam os substituintes 3-piridil ou 4-piridil na posição 3 através da reação entre 1,2-fenilenodiamino e o  $\alpha$ -ceto ácido correspondente (**Esquema 40**). As reações foram realizadas em uma solução de etanol (95%) a 40°C por 5 minutos, e posteriormente, a reação foi mantida a 20°C por 20 horas.



*i*: EtOH (95%), 5 min. a 40°C, 20 h a 20°C.

#### Esquema 40.

Em 2001 Fokin e col. [63] sintetizaram duas quinoxalinonas com uma quinolina na posição 3 através da reação entre o 1,2-fenilenodiamino e o  $\alpha$ -ceto éster correspondente (**Esquema 41**) em uma relação molar (2:1) em bons rendimentos.

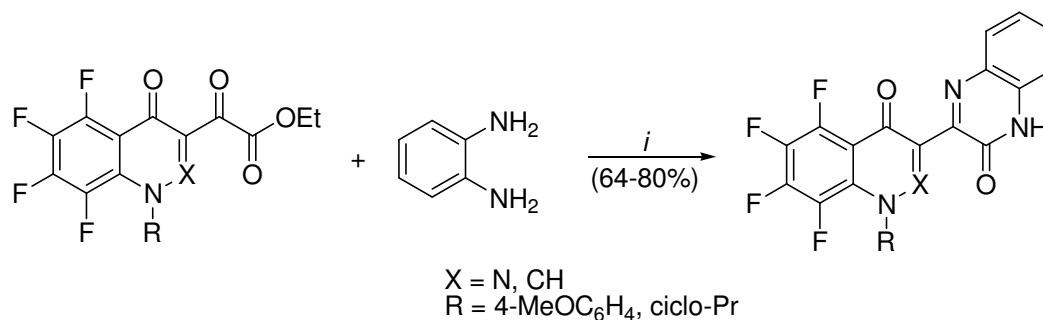


*i*: MeOH, refluxo, 2 h

R = ciclo-Pr, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

#### Esquema 41.

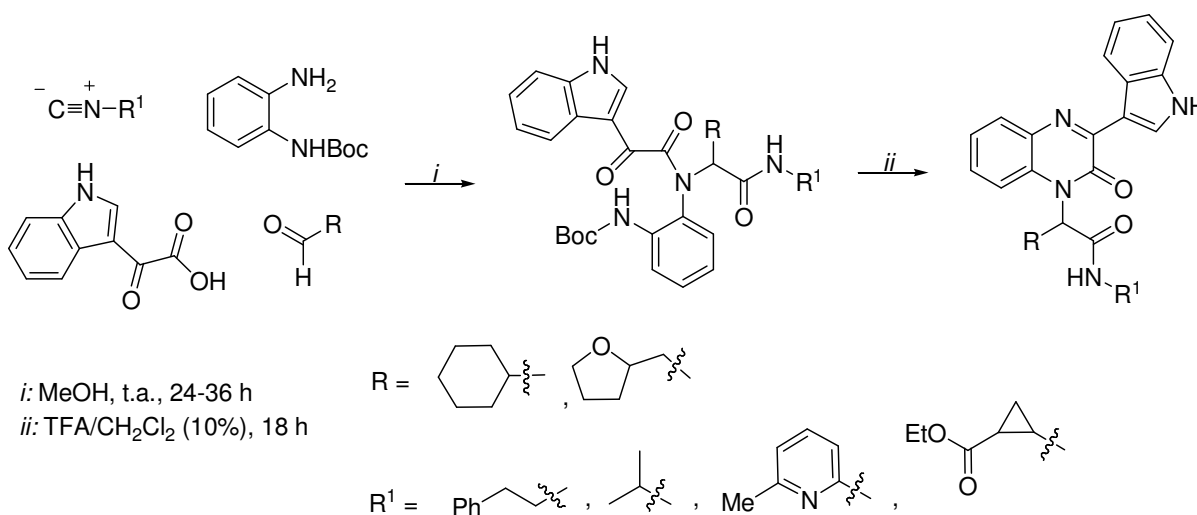
Em 2001 Fokin e col. [64] também publicaram a síntese de quinoxalinonas com um substituinte cinolinona na posição 3 a partir da reação entre  $\alpha$ -ceto éster correspondente e 1,2-fenilenodiamino (**Esquema 42**) em uma relação molar de 1:2, respectivamente.



*i*: MeOH, refluxo, 1-2 h

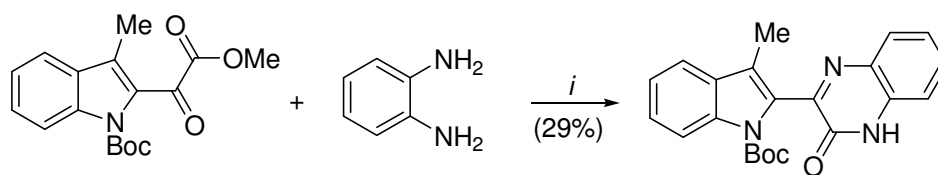
### Esquema 42.

Em 2002 Nixey e col. [65] descreveram a síntese de uma série de quinoxalinas, realizada em duas etapas. A primeira consistiu em uma reação multicomponente envolvendo um  $\alpha$ -ceto ácido, um aldeído, uma isonitrila e uma diamina, os quais levaram a formação do intermediário amida (**Esquema 43**). Nesta etapa as reações foram realizadas em metanol, a temperatura ambiente por um período de 24-36 horas. Na segunda etapa ocorreu a reação de ciclização intramolecular do intermediário anteriormente formado em uma solução de ácido trifluoracético (TFA) e diclorometano (10%) por 18 horas, levando a formação das quinoxalinas.



### Esquema 43.

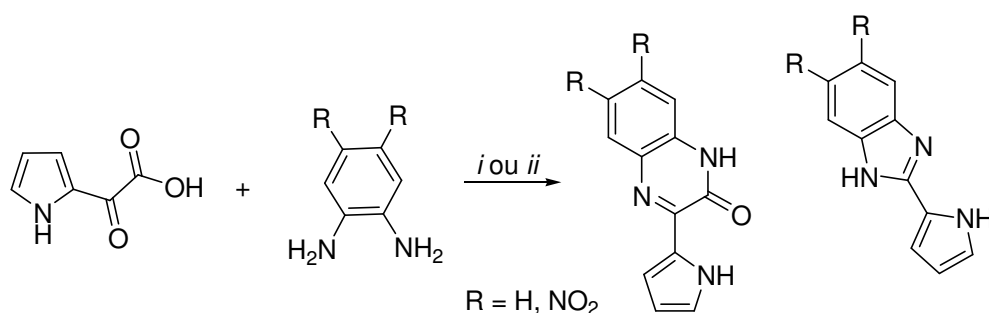
Em 2007 Aoki e col. [66] sintetizaram uma quinoxalinoquinolina com um substituinte indol na posição 3 através da reação entre 1,2-fenilenodiamino e o  $\alpha$ -ceto éster correspondente (**Esquema 44**).



*i*: 1) MeOH, refluxo, 13 h; 2) TFA, refluxo, 1 h.

#### Esquema 44.

Em 2008 Szydło e col. [67] relataram a síntese de quinoxalinonas e benzoimidazóis tendo um pirrol como substituinte na posição 3 através da reação entre diferentes 1,2-fenilenodiamino e o  $\alpha$ -ceto ácido correspondente (**Esquema 45**). Quando 1,2-fenilenodiamino foi utilizado como dinucleófilo, a reação foi conduzida sob refluxo de tolueno por 4 horas, fazendo uso de ácido trifluoroacético como catalisador, onde foi obtido como produto apenas a quinoxalinona em 62% de rendimento. Por outro lado, quando a reação foi realizada com 4,5-dinitro-1,2-fenilenodiamino nestas mesmas condições foi obtido apenas 2% da quinoxalinona e 18% do benzoimidazol. Desta forma, os autores substituíram a metodologia anteriormente empregada por uma que utiliza refluxo de ácido acético, por sete dias e obtiveram a quinoxalinona com apenas 38% de rendimento. Além disso, foi necessário 3 equivalentes da 4,5-dinitro-1,2-fenilenodiamino em relação ao  $\alpha$ -ceto ácido.

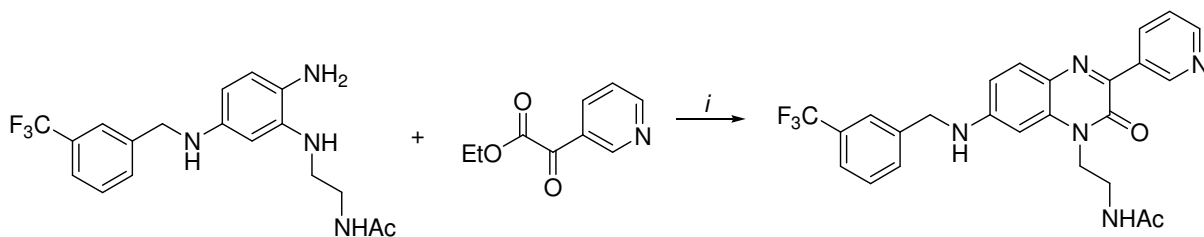


*i*: tolueno, TFA<sub>cat</sub> (10%), refluxo, 4 h

*ii*: AcOH, refluxo, 7 dias

#### Esquema 45.

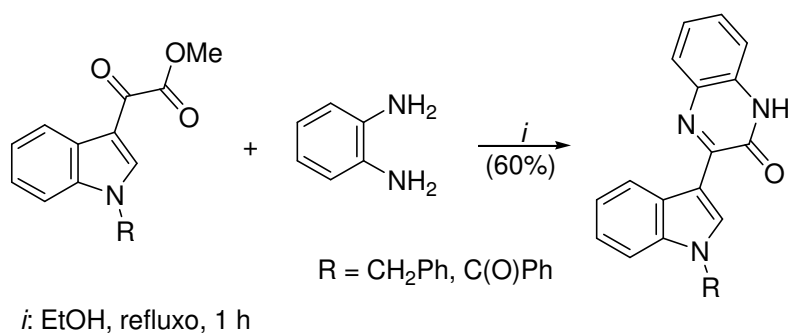
Em 2009 Koltun e col. [68] relataram a síntese de uma quinoxalinona com um anel piridínico como substituinte na posição 3 através da reação entre 3-piridil  $\alpha$ -ceto éster e 1,2,4-fenilenotriamino (**Esquema 46**).



*i*: AcOH (2% v/v), EtOH, 80°C, 24 h

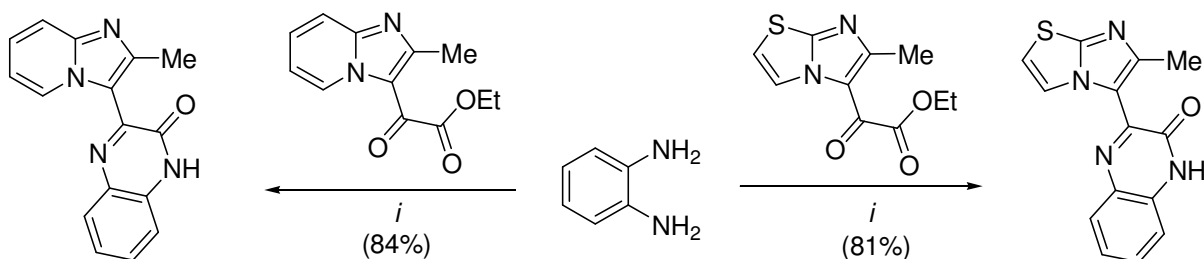
### Esquema 46.

Em 2010 El-Sawy e col. [69] sintetizaram duas quinoxalinonas contendo um substituinte indol na posição 3 através da reação entre 1,2-fenilenodiamino e o  $\alpha$ -ceto éster correspondente (**Esquema 47**).



### Esquema 47.

Em 2010 Zamkova e col. [59] também descreveram a síntese de duas quinoxalinonas, onde uma contém um substituinte imidazotiazol ou imidazopiridina, na posição 3, através da reação entre o  $\alpha$ -ceto éster correspondente e 1,2-fenilenodiamino (**Esquema 48**).

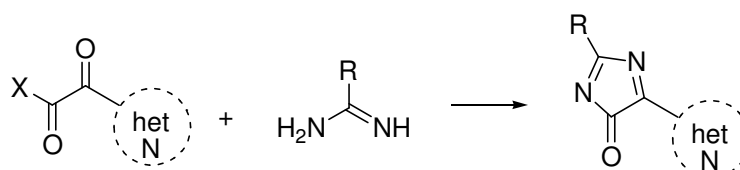


*i*: MeCN, refluxo, 48 h

### Esquema 48.

## 1.7. Síntese de 4-imidazolonas

Nesta parte da revisão da literatura seriam mostrados os métodos de síntese para obtenção do heterociclo 4-imidazolona vizinho a qualquer heterociclo nitrogenado ligado pela posição 5 a partir de reações de ciclocondensação entre amidinas substituídas e compostos 1,2-dicarbonílicos conforme o **Esquema 49**. No entanto, nenhum método de síntese para o substrato anteriormente descrito foi encontrado.



X = grupos abandonadores

### Esquema 49.

Em 1992 Quirosa-Guillou e col. [70] através deste método sintetizaram o heterociclo 4-imidazolona a partir da reação de ciclocondensação entre guanidina e L-ácido diidroascórbico, passando por um intermediário 5-hidróxi-4-imidazolona, seguido de sua desidratação. Além disso, Molina e col. [71] confirmam a formação de 4-imidazolonas por meio da análise de difração de raios-X. O método utilizado por Molina consistiu da reação de ciclocondensação entre dimetilguanidina e um  $\alpha$ -ceto hidrato. Também foi encontrada na literatura a reação de um  $\alpha$ -ceto éster com uma amidina aromática (2-aminopiridina) onde foi observada apenas a transformação do grupo éster em amida, sem posterior ciclização [72].

## 2. Estrutura de Compostos Poliaza Heterocíclicos

Nesta parte da revisão da literatura serão apresentadas as principais interações intra- e intermoleculares presentes na química supramolecular. Além disso, serão apresentados as estruturas moleculares dos núcleos heterocíclicos similares aos estudados nesta tese.



## 2.1. Estrutura supramolecular de compostos orgânicos

A Química Supramolecular, ou química "além da molécula", tem sido um dos campos de maior crescimento da pesquisa química desde o prêmio Nobel atribuído a Cram, Lehn, e Pedersen em 1987 [73]. Amplamente definida, a química supramolecular engloba interações *hóspede-hospedeiro* incluindo a ligação de drogas, auto-organização dos sistemas naturais e artificiais, dispositivos moleculares, e engenharia de cristais [73]. Ao invés das usuais ligações iônicas ou covalentes, uma grande variedade de forças intermoleculares mais fracas governam a química supramolecular. Estas interações incluem ligação de hidrogênio,  $\pi \cdots \pi$ , cátion- $\pi$ , entre outras. Muitas vezes, vários tipos de interações não-covalentes operam simultaneamente. Por exemplo, a droga Aricept, usada no tratamento do Alzheimer utiliza interações  $\pi \cdots \pi$ , O-H $\cdots\pi$  e cátion $\cdots\pi$  em seu ligante [74].

As estruturas do DNA, RNA e proteínas são estabilizadas por interações  $\pi \cdots \pi$ , e tem sido estimado que cerca de 60% das cadeias laterais aromáticas em proteínas apresentam este tipo de interação. Estas interações  $\pi \cdots \pi$  também influenciam a estrutura de muitos complexos *hóspede-hospedeiro*, auto-organização de arquiteturas supramoleculares e cristais orgânicos. Muitos medicamentos, incluindo os agentes anticancerígenos que intercalam no DNA, através de interações  $\pi \cdots \pi$  em suas ligações. [73]

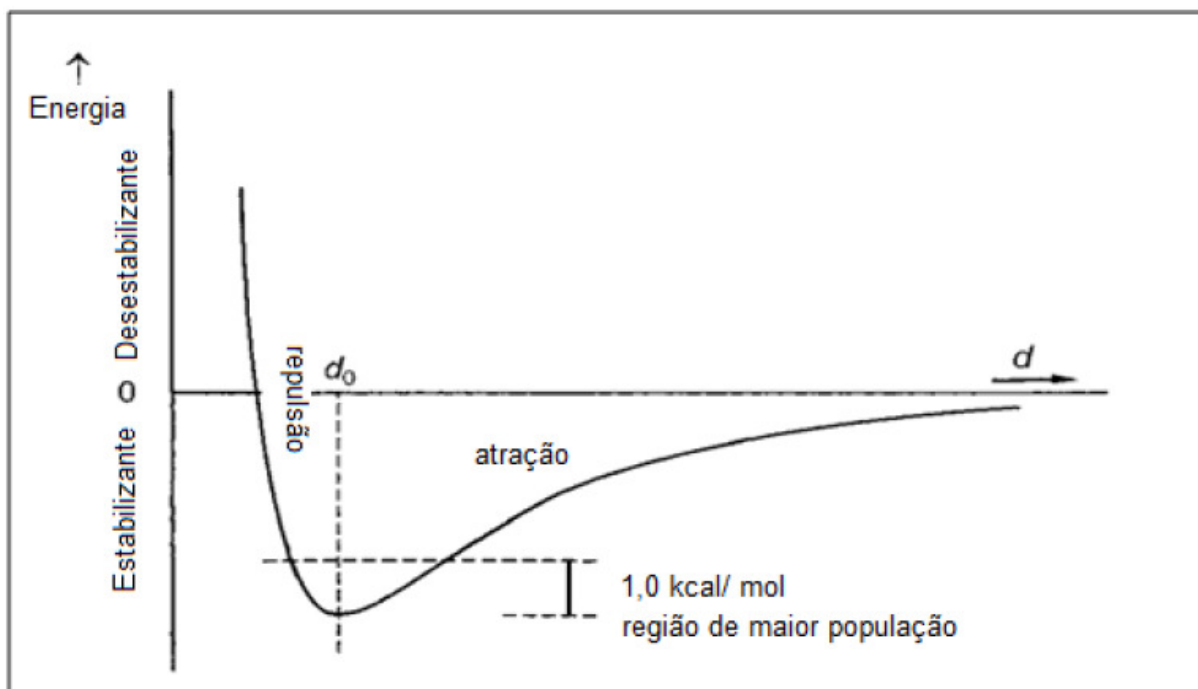
Neste capítulo será apresentado uma abordagem conceitual sobre os principais tipos de interações intermoleculares (*e.g.*, ligação de hidrogênio,  $\pi \cdots \pi$ , *lone-pair* $\cdots\pi$ ,  $\sigma$ -*hole* e  $\pi \cdots$  *hole*) similares as que foram observadas nesta tese.

### 2.1.1. Interações Intermoleculares

➤ **Ligação de Hidrogênio**: Uma ligação de hidrogênio, X-H $\cdots$ A (X = doador de próton e A = aceitador de próton), é uma interação em que o átomo de hidrogênio é atraído por dois átomos, X e A. Esta atração sempre aumenta com o aumento da eletronegatividade de X e A, e na visão clássica, todas as ligações de hidrogênio são de natureza eletrostática e algumas vezes com certo grau covalente. Inicialmente, o conceito de ligação de hidrogênio era altamente flexível e incluía interações fracas, como as de van der Waals, que apresenta considerável caráter de dispersão-repulsão e traços de caráter eletrostático. Assim, a ligação de hidrogênio está

localizada na região de transição contínua entre interação covalente e interação de van der Waals. As ligações de hidrogênio têm sido definidas com base na geometria da interação na estrutura cristalina (distâncias interatômicas, ângulos ‘suficientemente lineares’), certos efeitos em infravermelho e propriedades de distribuição de densidade de elétrons. Embora sejam necessárias estas definições baseadas em técnicas, Steiner [75] afirma que não se pode estar restrito a elas, assim, mencionar que para a identificação da ligação de hidrogênio basta que a distância  $H \cdots A$  seja menor que a soma dos raios de van der Waals é extremamente restritivo e não deve ser o único critério aplicado. Por outro lado, os ‘critérios geométricos’ analisados por Grabowski [76] para verificar a existência das ligações de hidrogênio podem ser resumidos da seguinte forma: (i) a distância entre o próton e o átomo aceitador é menor do que a soma de seus raios van der Waals; (ii) o ângulo doador-proton-aceitador em uma ligação de hidrogênio deve ser de pelo menos  $90^\circ$ ; (iii) deve haver o alongamento da ligação próton-doador para a formação da ligação de hidrogênio.

Ainda em relação à ligação de hidrogênio, alguns termos são utilizados para descrever a força da interação, como “atrativa” ou “repulsiva”, enquanto outros são utilizados para descrever energia, como “negativa” e “positiva”, as quais indicam “estabilização” e “desestabilização”, respectivamente. A **Figura 2** mostra que a interação estabilizante ( $E < 0$ ) é associada com a força repulsiva se ela for mais curta que a distância de equilíbrio. O comprimento de ligação diferindo de  $d_0$  implica no posicionamento da força em direção a uma geometria de baixa energia, dita de atração, se  $d > d_0$  e repulsão, se  $d < d_0$ . A interação pode ser ao mesmo tempo estabilizante e repulsiva [77].



**Figura 2.** Representação esquemática do gráfico de energia potencial de uma ligação de hidrogênio (Figura adaptada da referência [75 e 77].

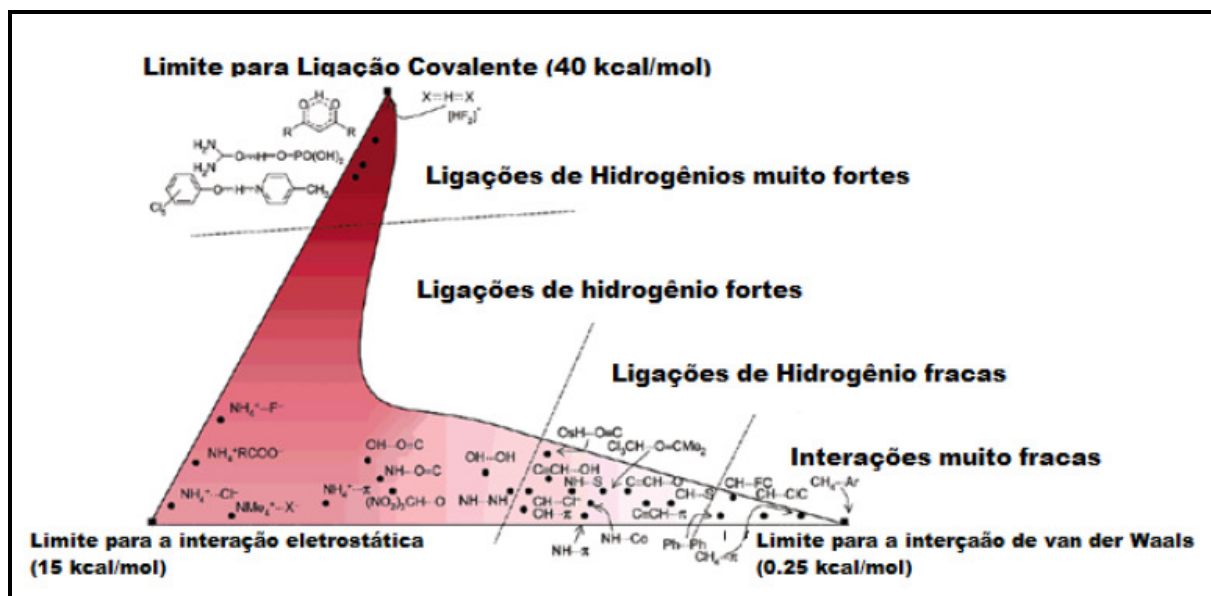
Vários critérios têm sido usados para classificar as ligações de hidrogênio. Estes critérios são o geométrico, energético, espectroscópico ou funcional. Desiraju [77] tem aplicado o critério funcional que depende da energia e da distância. De acordo com tal definição, a interação  $O-H \cdots \pi$  e  $C-H \cdots \pi$  em acetilenos são consideradas ligações de hidrogênio, mas as  $C-H \cdots \pi$  em benzeno não são. Esta definição concentrada no limite que há entre a ligação de hidrogênio e a interação de van der Waals. A ligação de hidrogênio pode ser considerada uma interação complexa, uma vez que, estão presentes pelo menos 4 tipos de componentes: eletrostático (ácido/base), polarização (duro/mole), van der Waals (dispersão/repulsão) e covalência (transferência de carga), e eles não estão completamente independentes. Geralmente, quanto maior o caráter eletrostático da interação, mais duro ele é, enquanto que a moleza aumenta com o caráter covalente e com o caráter van der Waals [75 e 77].

Alguns estudos têm demonstrado que quanto menores são as distâncias interatômicas e maiores são as direcionalidades nas interações, maior será a estabilização em termos energéticos da ligação de hidrogênio, podendo assim ser classificada como muito forte, forte ou fraca (**Tabela 1**). Assim, ligações de hidrogênio com pronunciado caráter covalente são consideradas muito fortes ( $E =$

15-40 kcal.mol<sup>-1</sup>). Estas interações são encontradas quando estão presentes grupos doadores e/ou aceitadores de prótons associados a ácidos e bases conjugadas, e estão tipicamente presentes em arranjos intramoleculares. Devido ao alto caráter covalente em H...A a distância é encurtada (2,2-2,5 para O...O em O-H...O) e o ângulo se aproxima de 180°. As ligações de hidrogênio que contêm átomos altamente eletronegativos em ambos grupos doadores e aceitadores como em sistemas do tipo N-H...O, O-H...O e O-H...N, apresentam caráter eletrostático dominante e têm sido consideradas interações fortes (4-15 kcal.mol<sup>-1</sup>). Por outro lado, em C-H...O ou C-H...N o caráter eletrostático diminui gradualmente e o caráter de dispersão aumenta, tornando a ligação de hidrogênio fraca ( $E < 4$  kcal.mol<sup>-1</sup>). Estas interações ocorrem quando um dos grupos doadores ou aceitadores de próton tem baixa eletronegatividade. Outros exemplos desses tipos de interações são as O-H... $\pi$  e N-H... $\pi$ , onde o aceitador é considerado fraco. Quando o doador tem baixa acidez e a base é considerada fraca a interação encontra-se no limite entre ligação de hidrogênio e interação de van der Waals, pois leva a uma baixa estabilização eletrostática da interação que em parte é compensada pela estabilização de dispersão, que no entanto é considerada muito fraca. Nesta categoria estão presentes C-H...F-C e C-H...Cl-C. Finalmente, a interação C-H... $\pi$  não tem sido considerada uma ligação de hidrogênio mas uma interação de van der Waals. Uma forma mais ilustrativa capaz de apresentar a transição contínua das ligações de hidrogênio que possuem um forte caráter covalente até aquelas com forte caráter de interações de van der Waals, considerando os termos energéticos e alguns exemplos dos diferentes tipos, são mostrados na **Figura 3** [75 e 77].

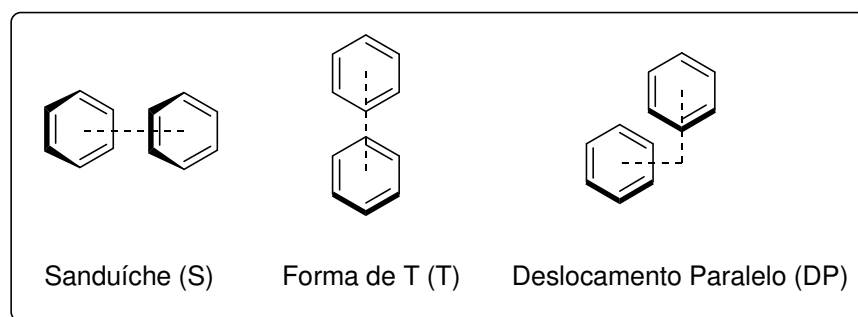
**Tabela 1.** Classificação das ligações de hidrogênio [75 e 77].

<i>Propriedade</i>	<i>Muito forte</i>	<i>Forte</i>	<i>Fraca</i>
X...A [Å]	2,2-2,5	2,5-3,2	>3,2
Ângulo da interação [°]	170-180	130-150	90-130
Energia da interação [kcal.mol <sup>-1</sup> ]	15-40	4-15	<4



**Figura 3.** Natureza das ligações de hidrogênio (Figura adaptada das referências 75 e 77).

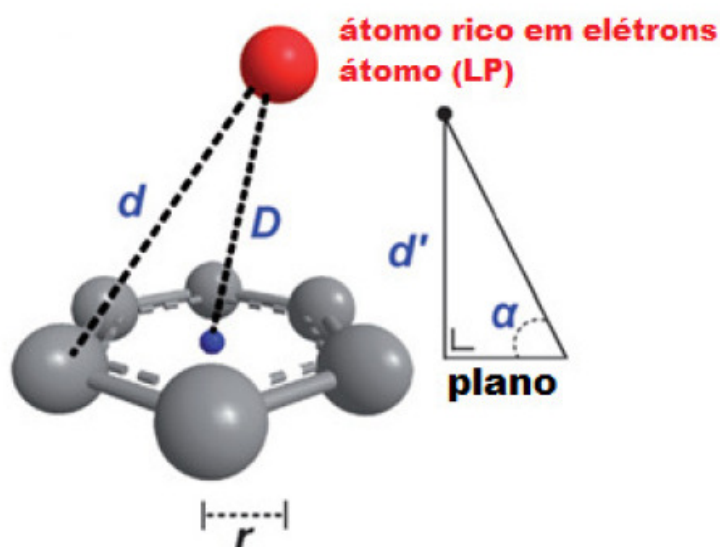
➤  **$\pi \cdots \pi$ :** As interações entre grupos aromáticos estão dentre as mais importantes, embora ainda sejam as interações não-covalentes menos compreendidas. As interações do tipo  $\pi \cdots \pi$  são consideradas fracas, pois o anel benzênico não apresenta um momento de dipolo permanente. Estudos realizados utilizando principalmente o anel benzênico, têm concluído que não ocorre uma sobreposição convencional entre os orbitais nos anéis como na ligação covalente, já que uma interação atrativa não ocorre entre os dois sistemas  $\pi$ , mas sim por atração entre um sistema  $\pi$  e a estrutura  $\sigma$ , que supera a repulsão entre dois sistemas  $\pi$ . [78] As sobreposições têm ocorrido por meio de três tipos de geometria, as quais estão representadas na **Figura 4**.



**Figura 4.** Representação das configurações encontradas para o benzeno na forma de dímero (Figura adaptada da referência [78c]).

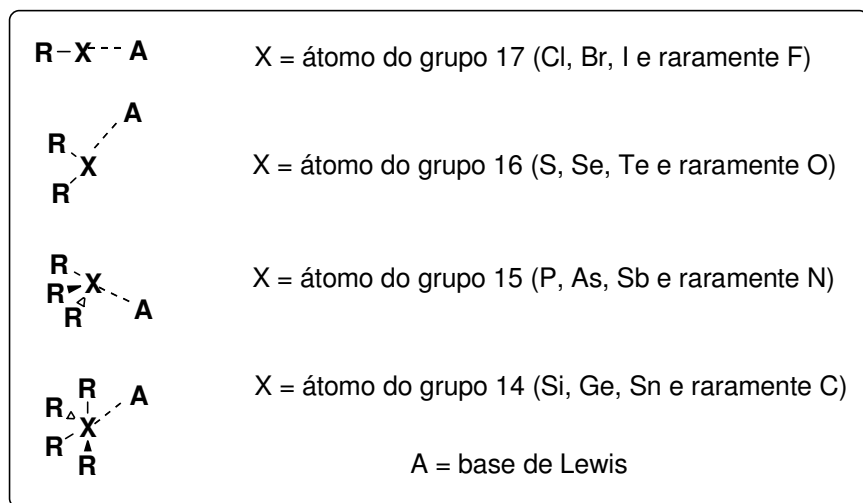
A configuração em sanduíche (S) é caracterizada pelos anéis posicionados de frente um para o outro. A forma T possui um benzeno apontado para o centro de outro benzeno que está localizado em um plano perpendicular. Na configuração de deslocamento paralelo (DP), os anéis estão posicionados como na configuração sanduíche, com um deslocamento paralelo de um dos anéis. A configuração sanduíche tem a maior sobreposição, parecendo ser a mais favorável para maximizar as interações de dispersão, mas ela é raramente observada em sistemas com anéis arila, enquanto a configuração paralela ou perpendicular é mais freqüente em arranjos cristalinos de sistemas aromáticos. [78] As distâncias encontradas entre os anéis variam conforme o tipo de configuração. Os valores encontrados foram de 3,72-3,90 Å para configuração (S), 4,89-5,04 para configuração (T), 3,37-3,60 e 1,57-1,60 para configuração (DP) vertical e horizontal, respectivamente [80].

➤ **Lone-Pair... $\pi$** : Recentemente, interações do tipo ânion... $\pi$  têm recebido grande atenção dos químicos. Este tipo de ligação não-covalente foi reconhecido pela comunidade científica como um novo tipo de interação supramolecular, também chamada de *lone pair (lp)... $\pi$* . Embora, esta interação também é chamada de ânion... $\pi$ , ela é caracterizada pela interação de um átomo neutro rico em elétrons e um anel  $\pi$  pobre em elétron. Normalmente, os átomos ricos em elétrons (que apresentam pares de elétrons não-ligantes), são átomos pertencentes aos grupos 15-17 da tabela periódica, sendo esta interação mais frequente para nitrogênio, oxigênio e halogênios. Os anéis  $\pi$  de seis membros aromáticos ou heteroaromáticos são os mais encontrados participando neste tipo de interação. Os critérios para que exista esta interação consiste em uma distância próxima a 4 Å entre o átomo rico em elétrons e qualquer átomo do anel aromático. Além disso, o átomo rico em elétrons deve estar distante da centróide do anel, por no máximo 4 Å. O atendimento a estes dois critérios resulta em uma interação com distância máxima de 3,82 Å (d') (**Figura 5**). Para que esta interação seja considerada forte, a distância entre o átomo rico em elétrons e qualquer átomo do anel aromático deve ser menor que a soma dos raios de van der Waals, caso contrário esta interação será considerada fraca. Além disso, se o ângulo da interação  $\alpha$  entre (átomo-centróide-plano do anel) (**Figura 5**) ficar na faixa de 75-90° esta interação será considerada forte [79].

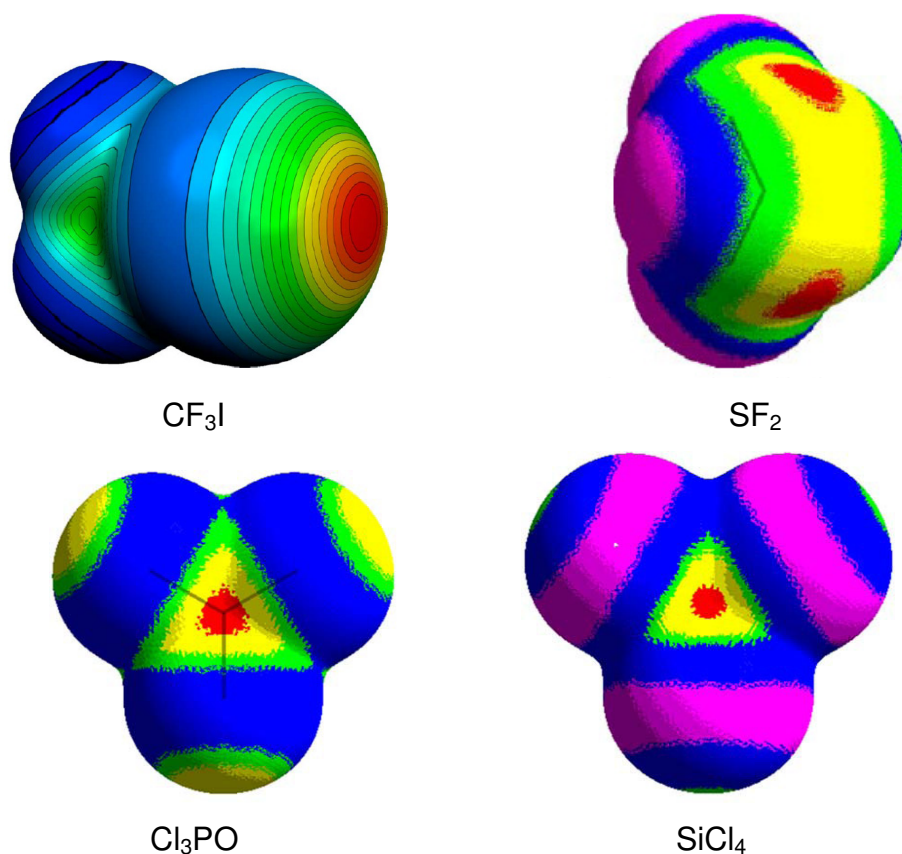


**Figura 5.** Representação da interação  $lp \cdots \pi$  (Figura adaptada da referência [79]).

➤ **Via  $\sigma$ -Hole:** Interações não-covalentes entre dois heteroátomos também tem recebido grande atenção da comunidade científica nos últimos anos. A interação entre dois átomos dos grupos 14-17 (**Figura 6**) da tabela periódica tem sido explicada através da teoria conhecida como  $\sigma$ -hole. O conceito de  $\sigma$ -hole foi introduzido considerando dados de Brinck e col. [80] que mostram que os átomos de halogênios em algumas moléculas R-X têm regiões de potencial eletrostático positivo na sua superfície externa, na extensão da ligação R-X (**Figura 7**). O restante da superfície do átomo de halogênio tem potencial eletrostático negativo (**Figura 7**). Clark e col. [81] interpretaram estas observações considerando que quando a metade de um orbital  $p$  preenchido de um halogênio participa de uma ligação covalente, gera como resultado uma deficiência de elétrons no lobo externo não envolvido na ligação do orbital  $p$ . Se a deficiência de elétrons é suficiente para gerar um potencial eletrostático positivo, isto proporcionará uma atração eletrostática com um sítio negativo. Assim, átomos dos grupos 14 (C, Si), 15 (N, P, As, Sb) e 16 (O, S, Se, Te) que também possuem orbitais  $p$  parcialmente preenchidos podem ter  $\sigma$ -holes na sua superfície (**Figura 7**), do lado oposto da ligação covalente. Se estes  $\sigma$ -holes forem suficientemente positivos, eles podem interagir com partes negativas de outras moléculas. Além disso, o  $\sigma$ -hole será aumentado quanto mais polarizável for o átomo e mais eletronegativo for seu substituinte. Entretanto, C, N, O e F dificilmente apresentarão  $\sigma$ -hole por serem pouco polarizáveis. [82]



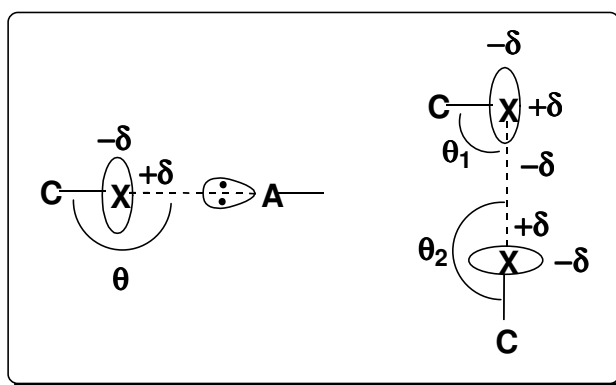
**Figura 6.** Interações entre 2 heteroátomos pertencentes aos grupos 14-17 da tabela periódica *via*  $\sigma$ -hole.



**Figura 7.** Potencial eletrostático na superfície molecular para CF<sub>3</sub>I, SF<sub>2</sub>, Cl<sub>3</sub>PO e SiCl<sub>4</sub> mostrando o  $\sigma$ -hole da ligação C-X para I, S, P e Si (em azul maior potencial negativo, e em vermelho maior potencial positivo) (Figura adaptada das referências [81, 82]).



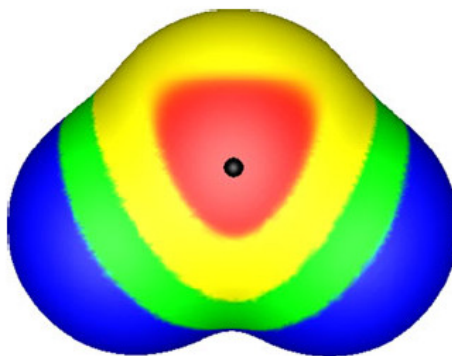
Desta forma, as interações do tipo C-X...A, considerando A = base de Lewis, interagem com X de maneira linear, uma vez que, X está interagindo com seu potencial positivo ( $\sigma$ -hole) e A com o potencial negativo. Em interações do tipo C-X'...X-C um determinado átomo atua como base de Lewis participando com um potencial negativo e um determinado átomo X atua com seu  $\sigma$ -hole participando com um potencial positivo [83]. Nestas interações podem formar um ângulo próximo a  $180^\circ$  ou um ângulo próximo a  $90^\circ$ , conforme representado na **Figura 8**. Além disso, a distância interatômica é menor que a soma dos raios de van der Waals dos átomos envolvidos.



**Figura 8.** Geometria das interações *via*  $\sigma$ -Hole (Figura adaptada da referência 83).

➤  **$\pi$ -Hole:**  $\pi$ -hole é uma região de potencial eletrostático positivo que está perpendicular a uma porção de uma estrutura molecular. Pode ser considerada como a contrapartida do  $\sigma$ -hole que ocorre ao longo da extensão da ligação covalente de um átomo. Ambos  $\sigma$ -hole e  $\pi$ -hole tornam-se mais positivos (i) indo do átomo mais leve para os átomos mais pesados em um determinado grupo da tabela periódica, e (ii) com o restante da molécula com grupos retiradores de elétrons.  $\sigma$ - e  $\pi$ -Hole positivos podem interagir de maneira altamente direcional com regiões negativas, por exemplo, bases de Lewis. Estas interações variam de fracas não-covalentes a consideravelmente fortes altamente eletrostáticas com evidência de algum caráter covalente. Nestas interações, as distâncias entre os átomos é menor que a soma dos raios de van der Waals e os ângulos encontrados foram próximos a  $90^\circ$ . Desvios de alguns graus podem ser atribuídas a interações secundárias. Por exemplo, o ângulo O-C-N de cerca de  $97^\circ$  em  $F_2C(=O)\cdots NH_3$  reflete algum grau de repulsão entre os pares de elétrons dos átomos oxigênio e nitrogênio. Dois

candidatos para apresentar o  $\pi$ -hole são os átomos de enxofre e selênio em  $\text{SO}_2$  e  $\text{SeO}_2$ . Se os elétrons da ligação  $\pi$  são atraídos suficientemente para os átomos de oxigênio de modo que ocorrerá a formação do potencial eletrostático positivo acima e abaixo do enxofre e do selênio (**Figura 9**). Este potencial eletrostático positivo também foi encontrado em átomos do segundo período da tabela periódica como C, N e O [84].



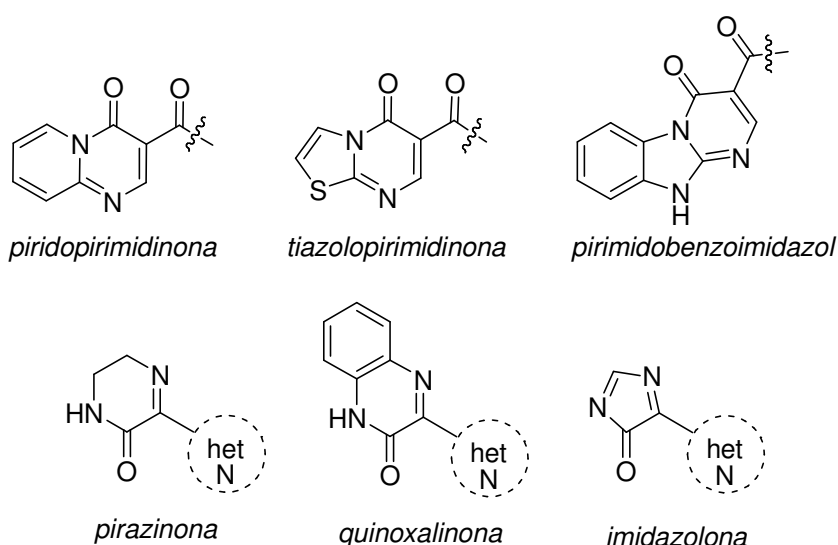
**Figura 9.** Potencial eletrostático na superfície molecular para  $\text{SeO}_2$  (em azul maior potencial negativo, e em vermelho maior potencial positivo) (Figura adaptada da referência 84).

## 2.2. Estrutura molecular de compostos poliaza heterocíclicos

A análise da estrutura molecular de compostos orgânicos consiste no estudo do comportamento dos parâmetros geométricos como comprimento de ligação, ângulo de ligação, ângulo diedro e r.m.s. de um determinado composto. Conforme estejam estes parâmetros, por exemplo, é possível verificar a existência de ressonância eletrônica em um determinado fragmento ou até mesmo a aromaticidade de um heterociclo. Assim, os primeiros parâmetros analisados para constatar estas propriedades são verificar se o fragmento é plano e se os comprimentos de ligação são intermediários entre ligações simples e duplas [85].

Neste capítulo também serão abordados exemplos de estruturas de raios-X que contenham os heterociclos pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona, 2-oxo-2*H*-6*H*-pirimido[1,2-*a*]benzoimidazol, pirazin-3-ona e quinoxalin-3-ona, que são similares aos produtos apresentados na Revisão da Literatura (seção 1, onde é descrita a síntese destes compostos), bem como, aos obtidos neste trabalho conforme representado nas estruturas na **Figura 10**. Entretanto, somente para

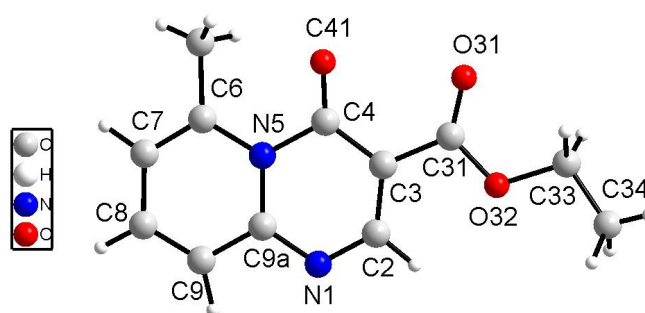
piridopirimidinonas foram encontradas estruturas que contenham o substituinte de interesse na posição desejada (3 exemplos). Não foram encontradas estruturas de tiazolopirimidinonas e pirimidobenzoimidazóis com o substituinte carbonil na posição desejada. Da mesma forma, para pirazinonas, quinoxalinonas e imidazolonas, não foram encontradas estruturas com heterociclos nitrogenados como substituintes nas posições desejadas. Então, a restrição do substituinte carbonil para tiazolopirimidinona e pirimidobenzoimidazol foi removida, e desta forma 4 exemplos foram encontrados para a tiazolopirimidinona e nenhum exemplo para pirimidobenzoimidazol. Da mesma maneira, a restrição “heterociclo nitrogenado” foi removida para os anéis pirazinona, quinoxalinona e imidazolona, mas não foi encontrado qualquer tipo de estrutura destas classes de compostos. No entanto, uma estrutura benzo[g]quinoxalinona foi selecionada para representar estas classes de compostos já que é a mais semelhante às estruturas de interesse. Todas as pesquisas foram realizadas utilizando o programa *ConQuest* versão 1.13 no banco de dados Cambridge Structural Database (CSD).



**Figura 10.** Estruturas dos compostos poliaza heterocíclicos.

Em 1972 Sasvári [86] estudou a estrutura de uma piridopirimidinona (**Figura 11**) através dos dados de difração de raios-x. Neste estudo foram observadas duas moléculas independentes na unidade assimétrica com pequenas diferenças nos parâmetros geométricos de comprimento e ângulo de ligação. Os autores analisaram os comprimentos de ligação (**Tabela 3**) aos pares N(5)-C(6) e C(9)-

C(9a), N(5)-C(9a) e C(7)-C(8), C(8)-C(9) e C(6)-C(7) sendo iguais dentro do erro experimental e seus respectivos valores numéricos são 1,413, 1,402 e 1,358 Å. Estes valores estão em bom acordo com as correspondentes ligações encontradas na molécula do naftaleno, onde estes comprimentos de ligação na mesma seqüência são 1,425, 1,416 e 1,360 Å, respectivamente. [87] Os autores afirmam que o empacotamento cristalino das duas moléculas de piridopirimidinona foi governado por interações do tipo N...N, H...N, H...O e H...H.

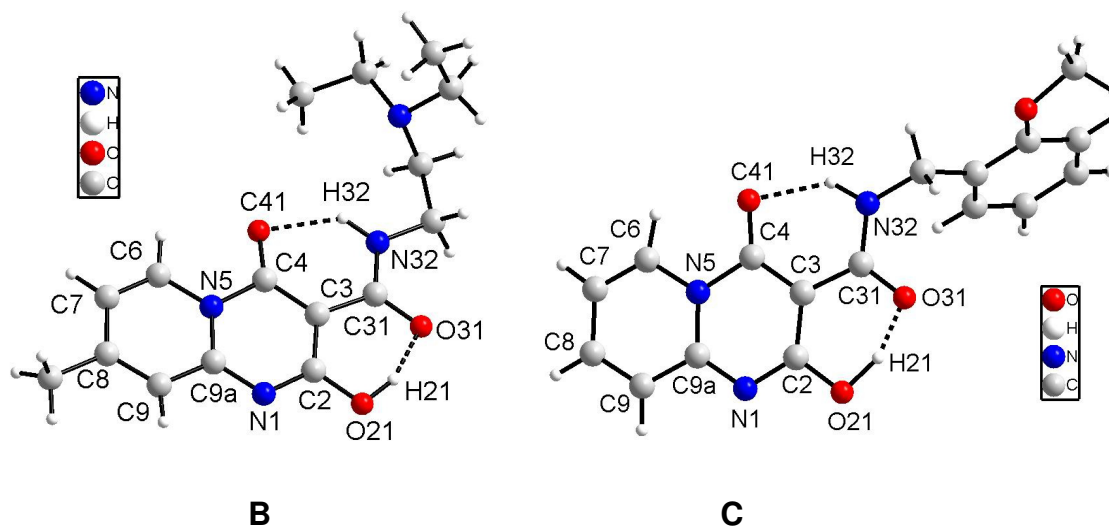


**A**

**Figura 11.** Estrutura da pirido[1,2-a]pirimidinona **A**.

Em 2008 Ukrainets e col. [88] publicaram dois trabalhos relatando a estrutura de duas piridopirimidinonas (**Figura 12**) onde eles observaram que estes heterociclos juntamente com o grupo amida eram essencialmente planos com valores de r.m.s. de 0,02 e 0,01 Å em **B** e **C**, respectivamente. Os dois compostos apresentaram duas ligações de hidrogênio intramoleculares, uma envolvendo o NH do grupo amida e a carbonila pertencente ao heterociclo [H(32)...O(41) 1,95 Å, N(32)-H(32)...O(41) = 136° em **B** e H(32)...O(41) 1,91 Å, N(32)-H(32)...O(41) = 140° em **C**] e uma envolvendo a OH e a carbonila do grupo amida [H(21)...O(31) = 1,56 Å, O(21)-H(21)...O(31) = 158° em **B** e H(21)...O(31) = 1,43 Å e O(21)-H(21)...O(31) = 157° em **C**]. Os autores ainda alegam que a formação destas duas ligações de hidrogênio intramoleculares provoca uma redistribuição da densidade eletrônica significativa ao longo do anel pirimidinona, encurtando as ligações C(3)-C(4), C(2)-O(21) e C(31)-N(32) (**Tabela 2**) quando comparado com valores médios (1,455, 1,333 e 1,339 Å, respectivamente) [89] e alongado as ligações C(4)=O(41), C(2)=C(3) e C(31)=O(31) conforme a comparação com valores médios padrão (1,210, 1,326 e 1,210 Å, respectivamente). No entanto, para o anel piridínico os autores afirmam que as ligações são localizadas sendo C(6)=C(7) e C(8)=C(9)

significamente encurtadas, enquanto C(7)-C(8) e C(9)-C(9a) são alongadas para os dois compostos **B** e **C**, sendo que este efeito já observado em outras piridopirimidinonas [90]. Os autores [88] não discutem as estruturas supramoleculares dos compostos.

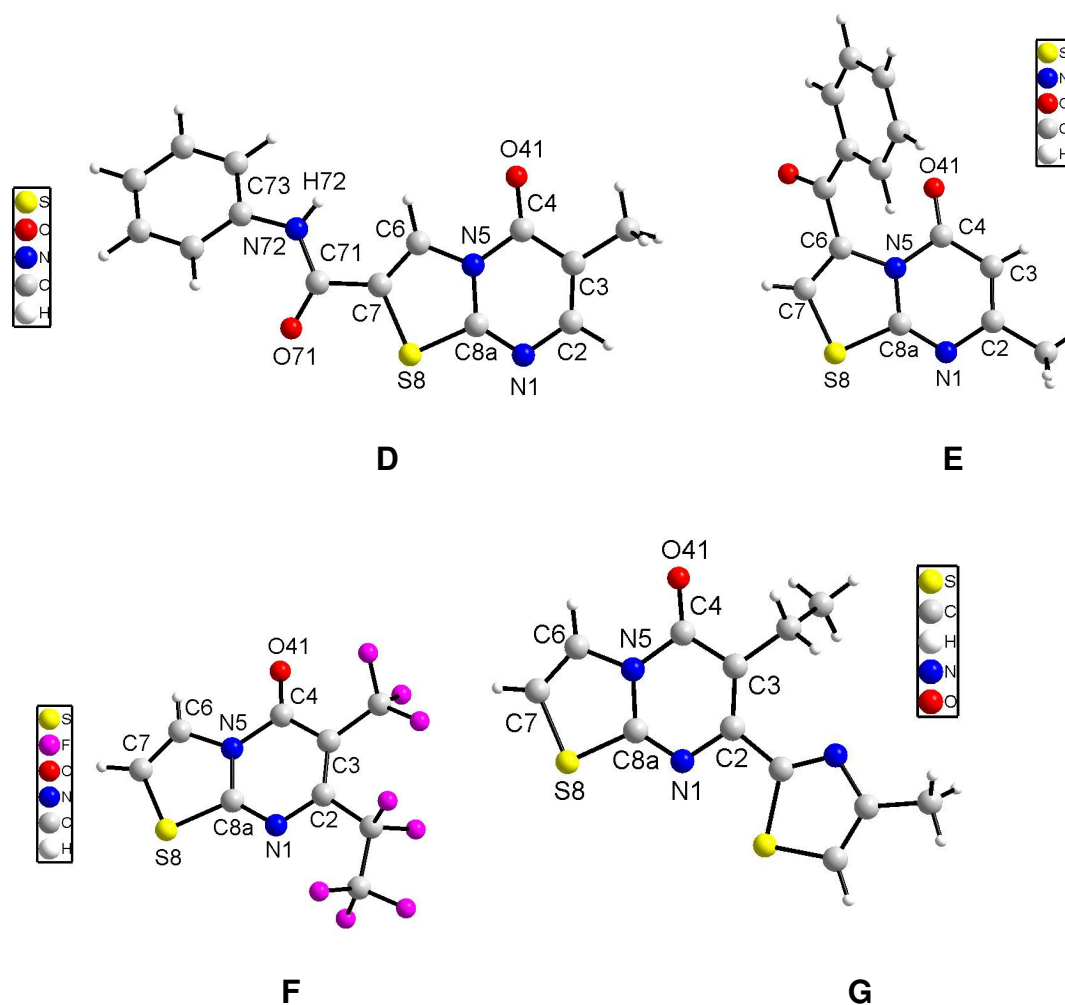


**Figura 12.** Estruturas dos compostos pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas **B** e **C**.

**Tabela 2.** Comprimentos de ligações das 3-carbonil pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas **A-C**.

<b>Átomos</b>	<b>A1</b>	<b>A2</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
N(1)-C(2)	1,327	1,342	1,327	1,336
C(3)-C(2)	1,377	1,374	1,410	1,402
C(3)-C(4)	1,422	1,428	1,412	1,408
N(5)-C(4)	1,474	1,469	1,450	1,440
N(5)-C(6)	1,404	1,416	1,383	1,382
C(6)-C(7)	1,364	1,361	1,349	1,341
C(8)-C(7)	1,412	1,394	1,418	1,395
C(8)-C(9)	1,354	1,352	1,365	1,353
C(9a)-C(9)	1,413	1,420	1,417	1,415
N(1)-C(9a)	1,332	1,319	1,336	1,330
N(5)-C(9a)	1,405	1,397	1,379	1,375
O(41)-C(4)	1,209	1,211	1,237	1,234
C(3)-C(31)	1,481	1,494	1,474	1,468
C(31)-O(31)	1,203	1,203	1,260	1,257

Em 2004 Volovenko e col. [91] descreveram a estrutura da tiazolopirimidinona **D** (**Figura 13**) e observaram que o anel bicíclico é plano com um r.m.s. de 0,026 Å e o ângulo encontrado entre os planos dos anéis tiazol e pirimidinona foi de 1,9°. Os autores ainda afirmam que estes parâmetros geométricos indicam uma considerável deslocalização de elétrons [92]. Elokhina e col. [93] em 1996, Chi e col. [94] em 2002 e Troisi e col. [95] em 2006 também relataram estruturas de tiazolopirimidinonas (**E**, **F** e **G**, respectivamente, **Figura 13**) com parâmetros geométricos (**Tabela 3**) similares aos encontrados por Volovenko, mas não foram realizadas maiores discussões moleculares e supramoleculares sobre suas estruturas. O fragmento exocíclico carboxiamida C(7)C(71)O(71)N(72)C(73) em **D** é também quase plano [ângulo torcional C(7)C(71)N(73)C(74) = 174,5 Å e O(72)C(71)N(73)C(74) = 4,2 Å] e forma um ângulo com o plano do anel tiazolopirimidinona de 7,8°. O ângulo encontrado entre o plano do anel benzênico e o heterociclo tiazolopirimidinona foi de 28,1°. As moléculas do composto **D** estão conectadas em cadeias em *zigzag* através das ligações intermoleculares N(72)-H(72)⋯O(41) com os seguintes parâmetros: N(72)⋯O(41) 2,877(3), H(72)⋯O(41) 2,12(3), N(72)-H(72) 0,81(3) Å, N(3)-H(3)⋯O(1) 157(2)°.

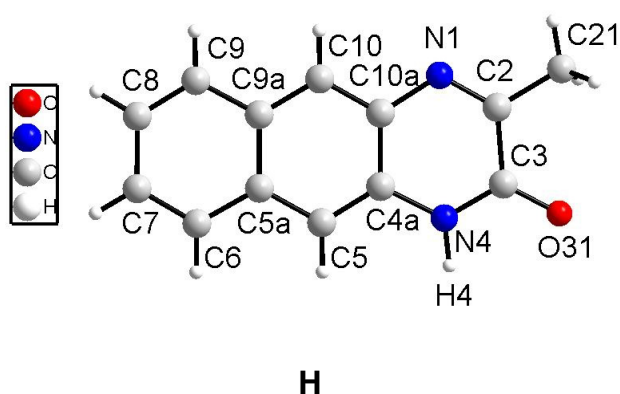


**Figura 13.** Estruturas dos compostos tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-onas.

**Tabela 3.** Comprimentos de ligação das tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-onas **D-G**.

Átomos	<i>D</i>	<i>E1</i>	<i>E2</i>	<i>F1</i>	<i>F2</i>	<i>G</i>
N(1)-C(2)	1,362	1,342	1,338	1,376	1,378	1,367
C(3)-C(2)	1,354	1,384	1,386	1,383	1,380	1,359
C(3)-C(4)	1,428	1,447	1,443	1,444	1,443	1,422
N(5)-C(4)	1,413	1,417	1,424	1,409	1,411	1,417
N(5)-C(6)	1,396	1,396	1,391	1,396	1,403	1,409
C(6)-C(7)	1,337	1,320	1,320	1,340	1,336	1,334
S(8)-C(7)	1,740	1,723	1,724	1,736	1,736	1,724
S(8)-C(8a)	1,732	1,716	1,723	1,737	1,735	1,734
N(1)-C(8a)	1,304	1,318	1,311	1,299	1,296	1,304
N(5)-C(8a)	1,373	1,359	1,355	1,370	1,367	1,374
O(41)-C(4)	1,227	1,126	1,212	1,228	1,230	1,226

Bertrand e col. [96] relataram a estrutura de uma benzo[*g*]quinoxalinona **H** (**Figura 14**) e observaram duas moléculas independentes na unidade assimétrica. Na porção naftaleno da molécula as distâncias de ligação são alternadamente encurtadas e alongadas com valores variando entre 1,352(6) e 1,433(6) Å. Os autores afirmam que esta ocorrência não é incomum [97]. Na porção heterocíclica da molécula as ligações conjugadas C(3)=O(31) (1,239 Å), C(2)=N(1) (1,292 Å) e C(10a)=C(4a) (1,421 Å) tendem a tornar o heterociclo plano. Eles também afirmam que não existe a hipótese de enolização devido ao hidrogênio H(4) estar ligado ao N(4) com um comprimento de ligação de 0,94(1) Å. O grupo amida em **H** apresentou uma ligação de hidrogênio formando um dímero supramolecular com distância interatômica de 2,841(5) Å para N(4)⋯O(31).

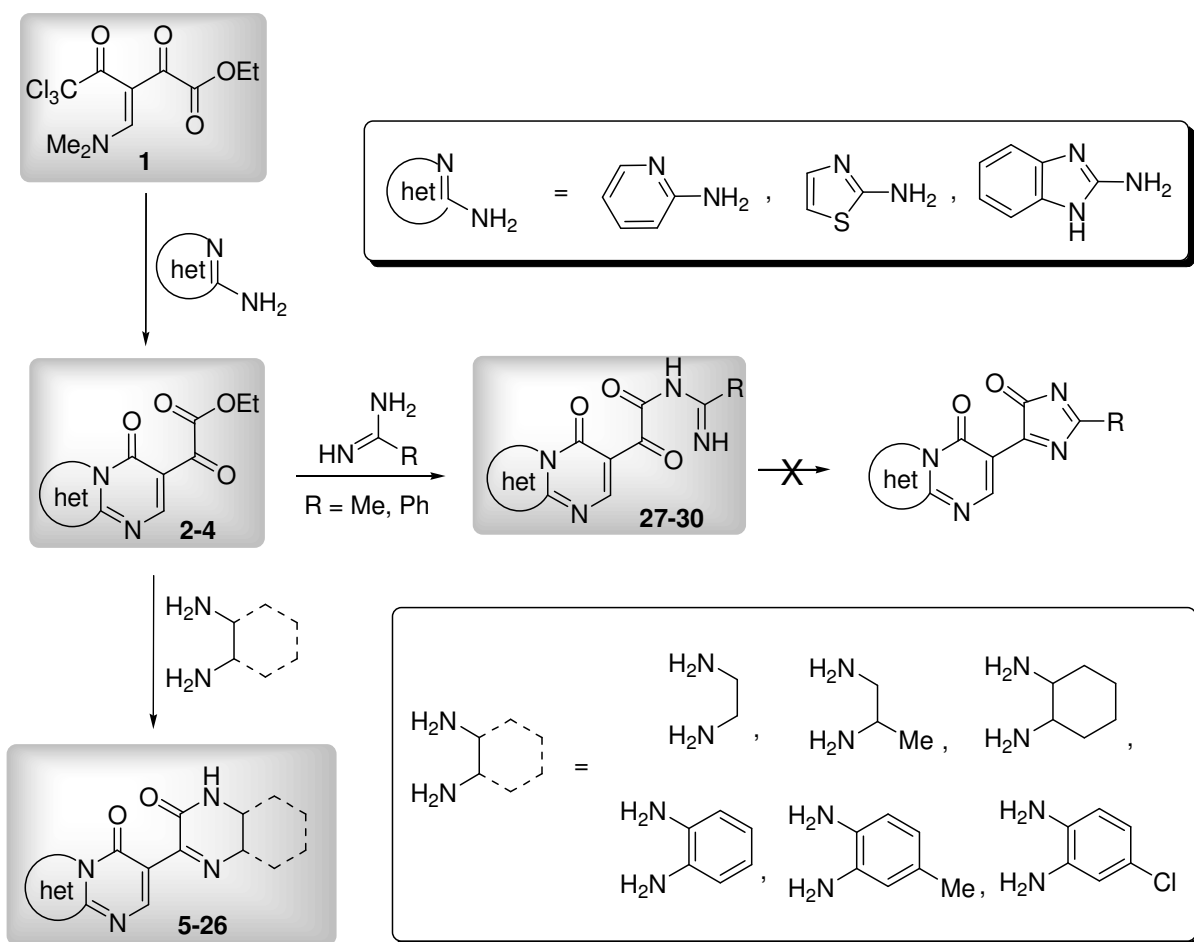


**Figura 14.** Estrutura do composto benzo[*g*]quinoxalinona.

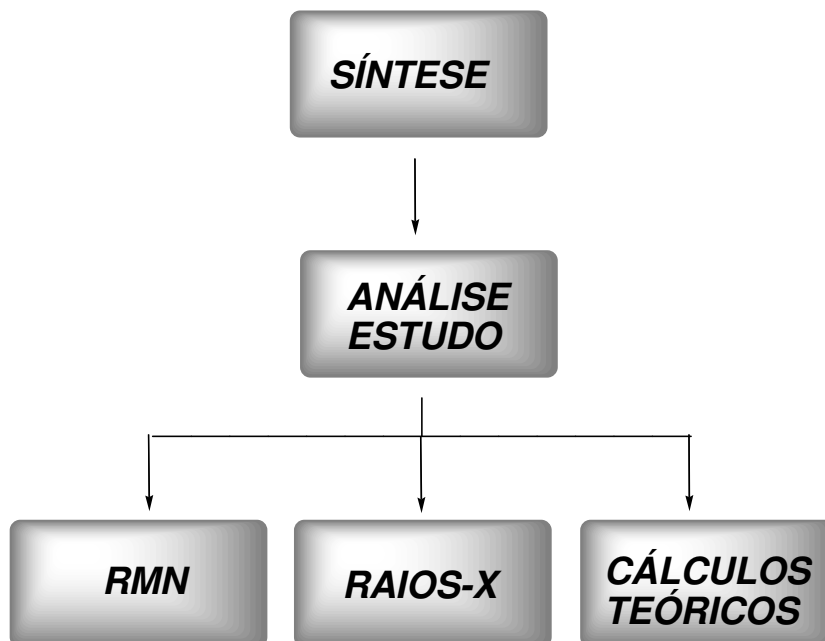


### III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo será apresentada a nomenclatura dos compostos poliaza heterocíclicos **2-30** sintetizados nesta tese (**Esquema 50**). Posteriormente serão mostrados os resultados e discutidas as condições de reação para a síntese dos compostos, os mecanismos das reações e a estrutura dos produtos através da análise de Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , Difractometria de Raios-X e Cálculos Teóricos semi-empíricos de Orbitais Moleculares (**Figura 15**). Os resultados serão apresentados em forma de tabelas e esquemas.



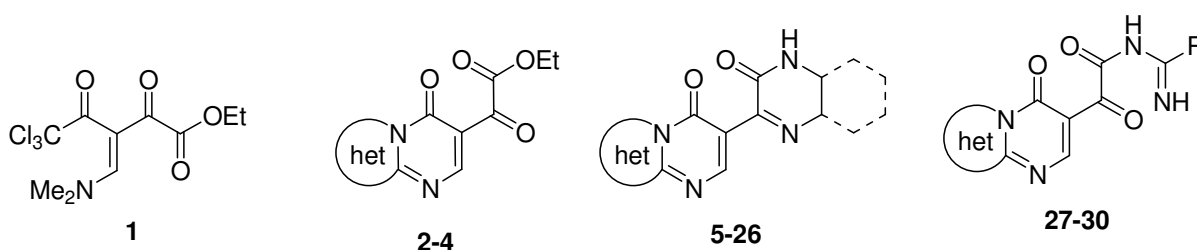
**Esquema 50.**



**Figura 15.** Plano esquemático desenvolvido nesta tese.

## 1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos

A numeração dos produtos obtidos neste trabalho é apresentada na **Figura 16**. De forma resumida, foi estabelecida a seguinte numeração: precursor  $\beta$ -enamindicetona (**1**),  $\alpha$ -ceto ésteres (**2-4**), pirazinonas e quinoxalinonas (**5-26**) e acilamidinas (**27-30**). As nomenclaturas dos compostos sintetizados neste trabalho, de acordo com as regras da IUPAC estão apresentadas nas **Tabelas 4-7**.

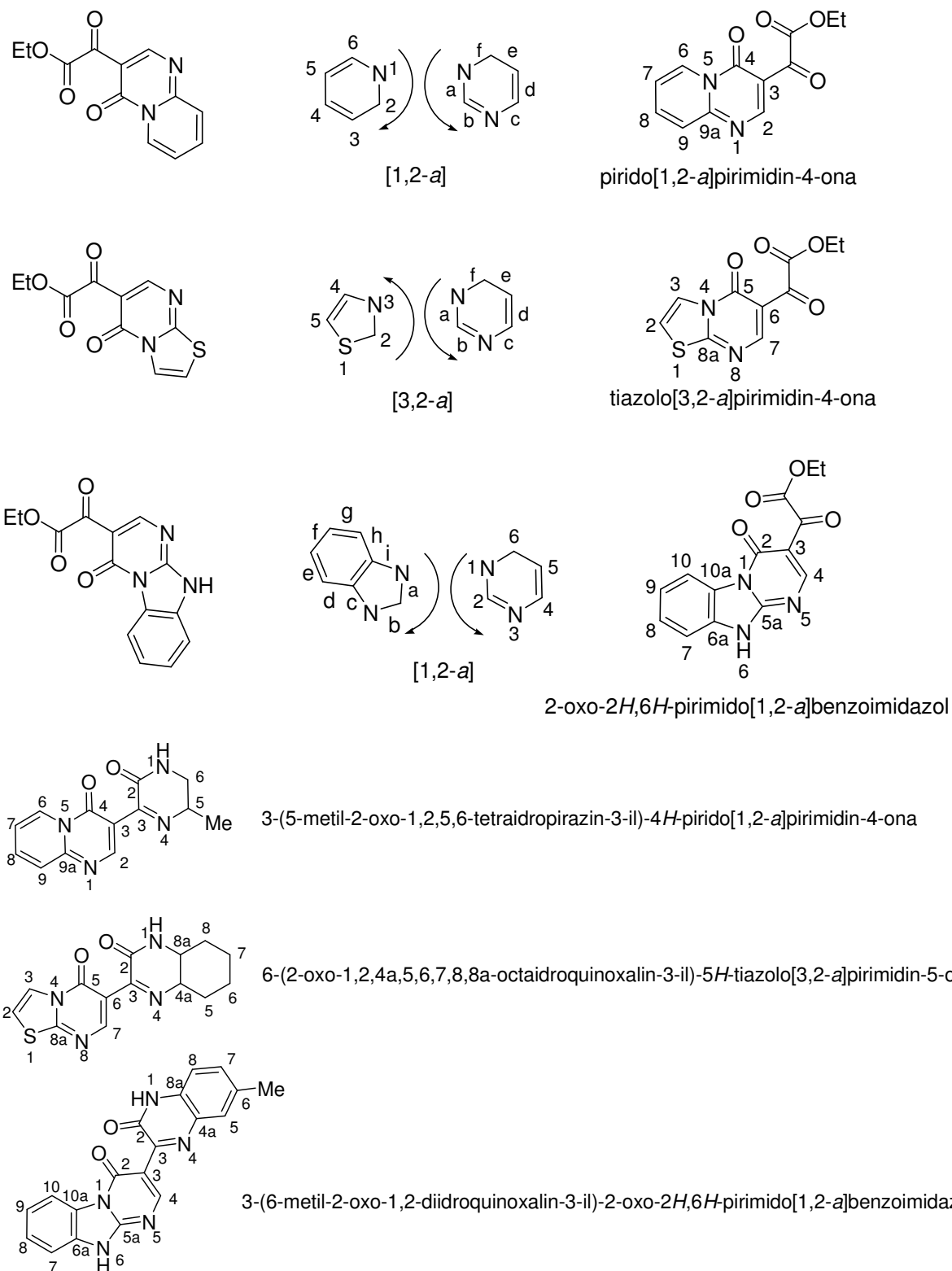


**Figura 16.** Numeração dos compostos sintetizados nesta tese.

As nomenclaturas dos compostos **2-30** foram determinadas conforme a nomenclatura desenvolvida por Hantzsch-Widman [98]. Considerando os heterociclos sintetizados nesta tese, a nomenclatura apresentada está baseada em compostos contendo heteroátomos igual a nitrogênio. Assim, a nomenclatura das

piridopirimidinonas, tiazolopirimidinonas e pirimidobenzoimidazóis estão representadas na **Figura 17** e foram elaboradas considerando os seguintes passos:

- 1- o heterociclo condensado é separado em dois heterociclos no ponto de intersecção;
- 2- a seguir, é determinado qual heterociclo apresenta prioridade, baseado no maior número de átomos de nitrogênio seguido pelo maior número de átomos de carbono (maior anel) é o prioritário;
- 3- os heterociclos são numerados separadamente; letras são colocadas nas ligações do heterociclo principal e números nos átomos do heterociclo secundário;
- 4- os átomos comuns aos heterociclos são representados por letras e números dentro de colchetes, onde a seqüência de números deve corresponder à direção das letras do heterociclo principal;
- 5- finalmente, a estrutura é colocada em coordenadas retangulares e numerada de forma que o maior número de nitrogênios possível esteja localizada no quadrante superior direito.



**Figura 17.** Nomenclatura dos compostos 2-30.

Tabela 4. Nomenclatura do composto 1.

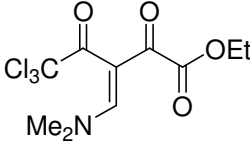
<i>Composto</i>	<i>Estrutura</i>	<i>Nomenclatura</i>
1		3-Tricloroacetil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila

Tabela 5. Nomenclatura dos compostos 2-4.

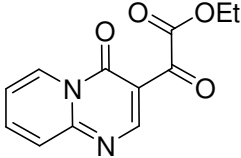
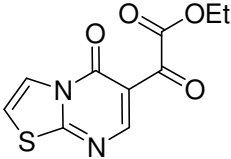
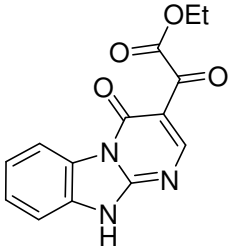
<i>Composto</i>	<i>Estrutura</i>	<i>Nomenclatura</i>
2		2-Oxo-2-(4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il) acetato de etila
3		2-Oxo-2-(5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-il) acetato de etila
4		2-Oxo-2-(2-oxo-2H,6H-pirimido[1,2-a]benzoimidazol-3-il) acetato de etila

Tabela 6. Nomenclatura dos compostos 5-26.

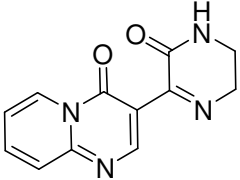
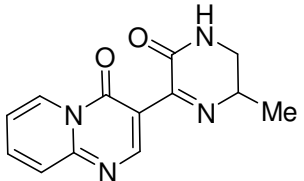
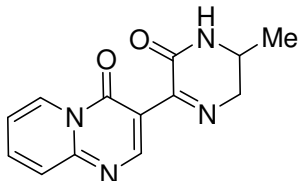
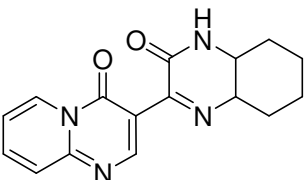
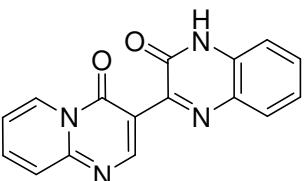
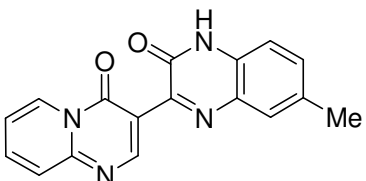
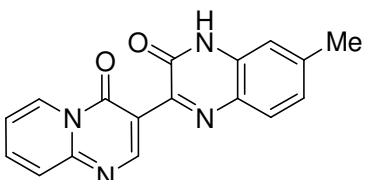
<i>Composto</i>	<i>Produto</i>	<i>Nomenclatura</i>
5		3-(2-oxo-1,2,5,6-tetrahydropirazin-3-il)- 4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i> ]pirimidin-4-ona
6		3-(5-metil-2-oxo-1,2,5,6- tetrahydropirazin-3-il)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i> ]pirimidin-4-ona
7		3-(6-metil-2-oxo-1,2,5,6- tetrahydropirazin-3-il)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i> ]pirimidin-4-ona
8		3-(2-oxo-1,2,4a,5,6,7,8,8a- octaidroquinoxalin-3-il)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i> ]pirimidin-4-ona
9		3-(2-oxo-1,2-diidroquinoxalin-3-il)-4 <i>H</i> - pirido[1,2- <i>a</i> ]pirimidin-4-ona
10		3-(6-metil-2-oxo-1,2-diidroquinoxalin- 3-il)- 4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i> ]pirimidin-4-ona
11		3-(7-metil-2-oxo-1,2-diidroquinoxalin- 3-il)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i> ]pirimidin-4-ona

Tabela 6. Nomenclatura dos compostos 5-26 (continuação).

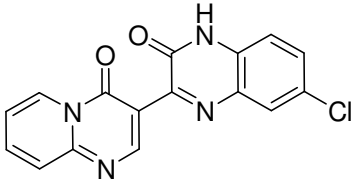
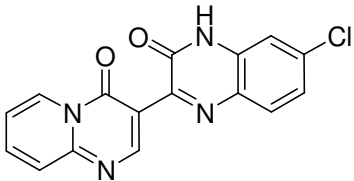
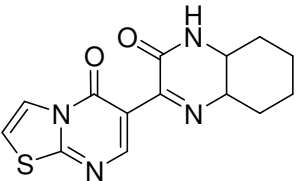
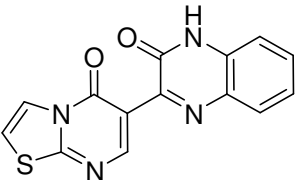
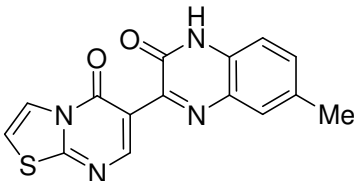
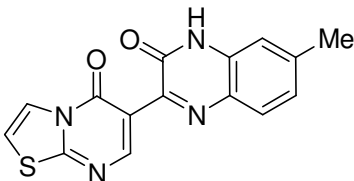
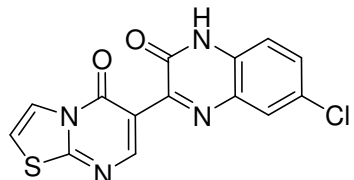
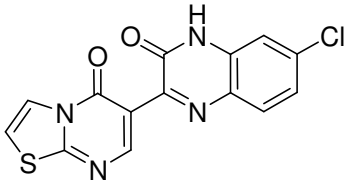
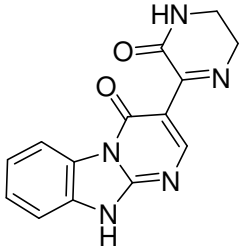
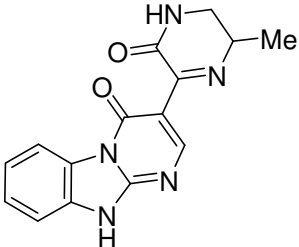
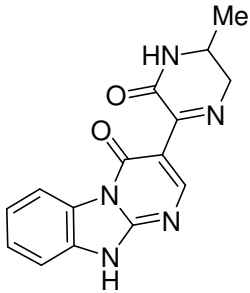
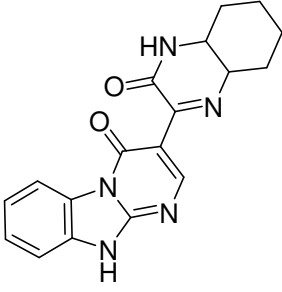
<i>Composto</i>	<i>Produto</i>	<i>Nomenclatura</i>
12		3-(6-cloro-2-oxo-1,2-diidroquinoxalin-3-il)- 4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i> ]pirimidin-4-ona
13		3-(7-cloro-2-oxo-1,2-diidroquinoxalin-3-il)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i> ]pirimidin-4-ona
14		6-(2-oxo-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octaidroquinoxalin-3-il)-5 <i>H</i> -tiazolo[3,2- <i>a</i> ]pirimidin-5-ona
15		6-(2-oxo-1,2-diidroquinoxalin-3-il)-5 <i>H</i> -tiazolo[3,2- <i>a</i> ]pirimidin-5-ona
16		6-(6-metil-2-oxo-1,2-diidroquinoxalin-3-il)-5 <i>H</i> -tiazolo[3,2- <i>a</i> ]pirimidin-5-ona
17		6-(7-metil-2-oxo-1,2-diidroquinoxalin-3-il)-5 <i>H</i> -tiazolo[3,2- <i>a</i> ]pirimidin-5-ona
18		6-(6-cloro-2-oxo-1,2-diidroquinoxalin-3-il)-5 <i>H</i> -tiazolo[3,2- <i>a</i> ]pirimidin-5-ona

Tabela 6. Nomenclatura dos compostos 5-26 (continuação).

<i>Composto</i>	<i>Produto</i>	<i>Nomenclatura</i>
19		6-(7-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-il)-5 <i>H</i> -tiazolo[3,2- <i>a</i> ]pirimidin-5-ona
20		3-(2-oxo-1,2,5,6-tetraidropirazin-3-il)-2-oxo-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -pirimido[1,2- <i>a</i> ]benzoimidazol
21		3-(5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetraidropirazin-3-il)-2-oxo-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -pirimido[1,2- <i>a</i> ]benzoimidazol
22		3-(6-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetraidropirazin-3-il)-2-oxo-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -pirimido[1,2- <i>a</i> ]benzoimidazol
23		3-(2-oxo-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octaidroquinoxalin-3-il)-2-oxo-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -pirimido[1,2- <i>a</i> ]benzoimidazol



**Tabela 6.** Nomenclatura dos compostos **5-26** (continuação).

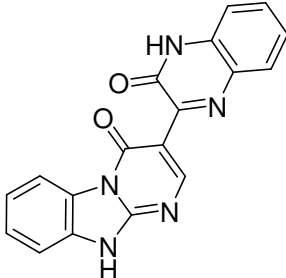
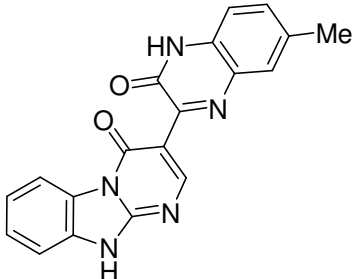
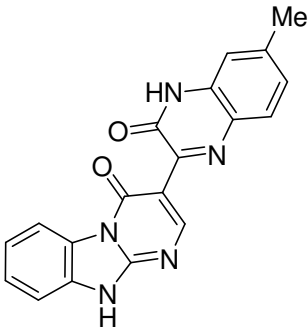
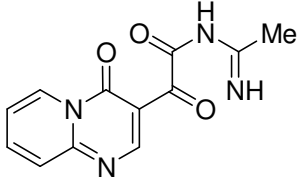
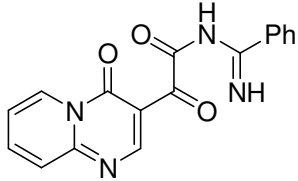
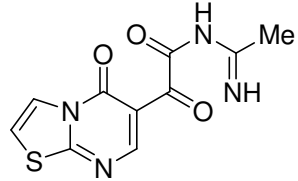
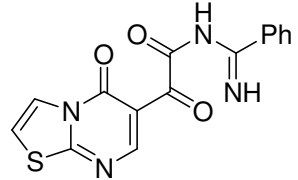
<b>Composto</b>	<b>Produto</b>	<b>Nomenclatura</b>
<b>24</b>		3-(2-oxo-1,2-dihydroquinoxalin-3-il)-2-oxo-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -pirimido[1,2- <i>a</i> ]benzoimidazol
<b>25</b>		3-(6-metil-2-oxo-1,2-dihydroquinoxalin-3-il)-2-oxo-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -pirimido[1,2- <i>a</i> ]benzoimidazol
<b>26</b>		3-(5-metil-2-oxo-1,2-dihydroquinoxalin-3-il)-2-oxo-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -pirimido[1,2- <i>a</i> ]benzoimidazol

Tabela 7. Nomenclatura dos compostos 27-30.

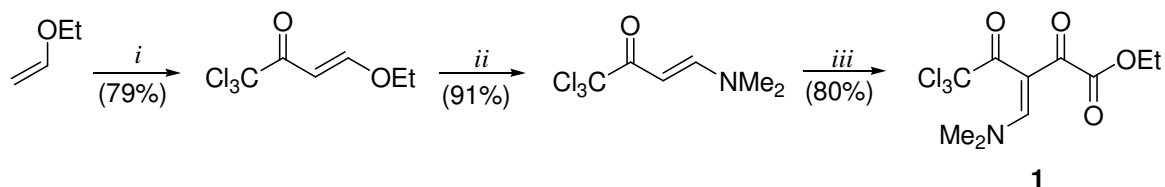
<i>Composto</i>	<i>Produto</i>	<i>Nomenclatura</i>
27		<i>N</i> -(1-iminoetil)-2-oxo-2-(4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i> ]pirimidin-3-il)acetamida
28		<i>N</i> -(imino(fenil)metil)-2-oxo-2-(4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i> ]pirimidin-3-il)acetamida
29		<i>N</i> -(1-iminoetil)-2-oxo-2-(5-oxo-5 <i>H</i> -tiazolo[3,2- <i>a</i> ]pirimidin-6-il)acetamida
30		<i>N</i> -(imino(fenil)metil)-2-oxo-2-(5-oxo-5 <i>H</i> -tiazolo[3,2- <i>a</i> ]pirimidin-6-il)acetamida

## 2. Síntese dos Compostos Poliaza Heterocíclicos

### 2.1. Pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona e 2-oxo-pirimido[1,2-*a*]benzoimidazol

A rota sintética para obtenção dos compostos poliaza heterocíclicos foram necessárias cinco etapas de reação, sendo as três primeiras apenas para a obtenção do precursor  $\beta$ -enaminodictona **1**. A primeira etapa consistiu na reação de acilação do etil vinil éter com cloreto de tricloroacetila utilizando piridina como base e clorofórmio como solvente, a temperatura ambiente por 16 horas, fornecendo a 1,1,1-tricloro-4-etóxi-3-buten-2-ona [13a]. Na segunda etapa esta alcoxienona foi convertida em 1,1,1-tricloro-4-dimetilamino-3-buten-2-ona utilizando dimetilamina, a temperatura ambiente por 5 minutos em condições livre de solvente [15b]. Na

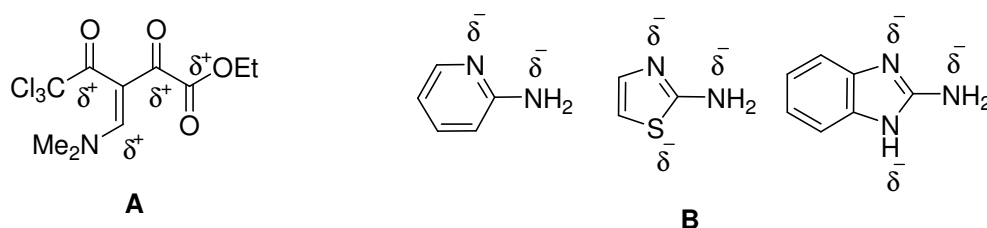
terceira etapa foi realizada uma reação de C-acilação desta enaminona com cloreto de etiloxalila utilizando piridina como base e sob refluxo de diclorometano durante 20 horas levando a obtenção da  $\beta$ -enaminodicetona **1** [16], conforme o **Esquema 51**, sendo este o precursor para a obtenção dos compostos poliaza heterocíclicos.



*i*:  $\text{Cl}_3\text{CC}(\text{O})\text{Cl}$ , Py,  $\text{CHCl}_3$ , t.a., 16 h; *ii*:  $\text{NHMe}_2$ , t.a., 5 min.; *iii*:  $\text{EtOC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ , Py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0-40 °C, 20 h

### Esquema 51.

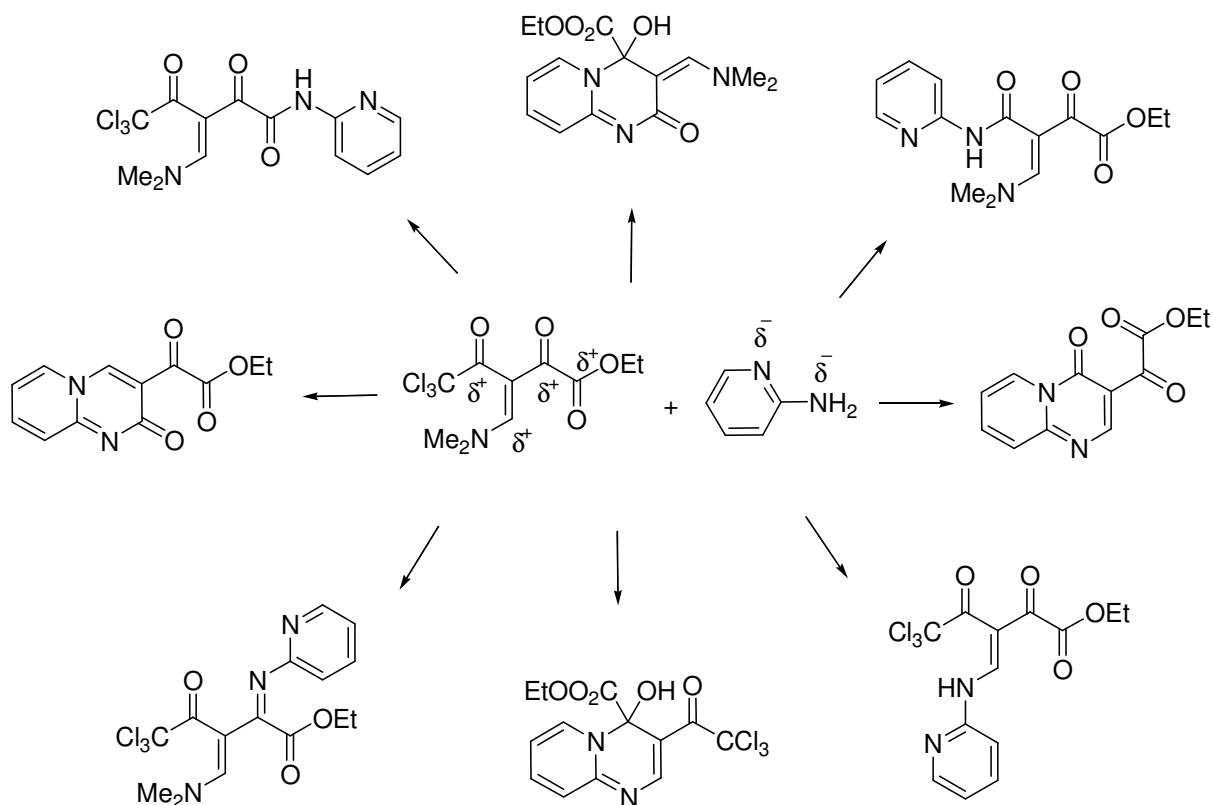
O precursor  $\beta$ -enaminodicetona **1** utilizado neste trabalho é considerado bastante atrativo na síntese de heterociclos, uma vez que, este apresenta quatro centros eletrofílicos distintos (**Figura 18-A**), o que pode levar a diferentes caminhos de reação e, possivelmente, diferentes produtos. Os precursores 2-aminopiridina, 2-aminotiazol e 2-aminobenzoimidazol utilizados nesta tese são considerados dinucleófilos não simétricos (**Figura 18-B**) e também podem apresentar esta mesma característica de formar diferentes produtos.



**Figura 18.** (A) Representação dos centros eletrofílicos presentes na estrutura do precursor  $\beta$ -enaminodicetona **1**; (B) Representação dos principais centros nucleofílicos presentes nas estruturas da 2-aminopiridina, 2-aminotiazol e 2-aminobenzoimidazol.

Assim, considerando os diferentes centros eletrofílicos presentes no precursor descrito acima e os diferentes centros nucleofílicos presentes nas amidinas aromáticas também descritas acima, um estudo da regioquímica de formação dos possíveis produtos foi investigada. Uma análise preliminar do potencial de

reatividade dos precursores **1** e 2-aminopiridina sugere que a reação entre eles pode ter diferentes caminhos de reação podendo levar a uma ampla gama de produtos, sendo eles heterociclos ou de cadeias abertas; alguns destes possíveis produtos são mostrados no **Esquema 52**.

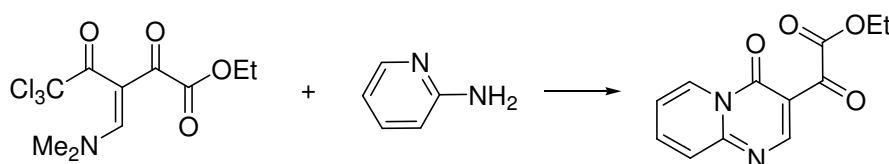


**Esquema 52.**

A investigação de reações entre  $\beta$ -enaminodicetonas e hidrazinas [99] ou amidinas [100] já foi realizada em nosso laboratório. Entretanto, as amidinas utilizadas (benzamidina e 1-*H*-pirazol-1-carboxamidina) estão na forma de cloridrato e a reação necessitava de base ( $K_2CO_3$ ). As amidinas aromáticas (2-aminopiridina, 2-aminotiazol e 2-aminobenzoimidazol) utilizadas nesta tese estão na forma livre. Para definir qual a melhor condição de reação para a síntese dos primeiros heterociclos, foi testada a reação entre a  $\beta$ -enaminodicetona **1** e 2-aminopiridina e os experimentos realizados estão descritos na **Tabela 8**. Todas estas reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) para verificar a total conversão dos reagentes em produtos. A primeira condição testada foi em acetonitrila, à temperatura ambiente, e foram necessárias três horas para total conversão dos reagentes no produto **2**. Por outro lado, quando a reação foi realizada

sob refluxo de acetonitrila foi necessário apenas 0,5 horas para total conversão. Quando outros solventes foram testados sob refluxo como etanol, tetraidrofurano, acetona ou acetato de etila, o produto foi obtido em maior tempo de reação e menor rendimento (**Tabela 8**). Em todas as reações testadas, os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando como fase estacionária sílica gel e como eluente uma mistura de acetato de etila/hexano em uma relação de 3:1.

**Tabela 8.** Condições de reação testadas para obtenção dos pirimidinonas **2**.

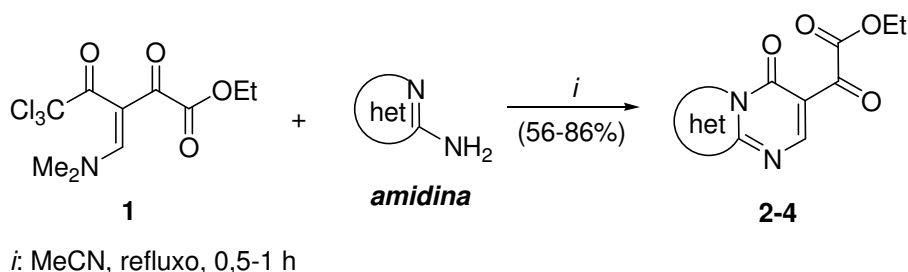


<i>Entrada</i>	<i>Solvente</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Tempo (h)</i>	<i>Rendimento (%)</i>
1	MeCN	t.a.	3,0	74
2	<b>MeCN</b>	<b>refluxo</b>	<b>0,5</b>	<b>80</b>
3	EtOH	t.a.	1,5	59
4	EtOH	refluxo	0,5	54
5	THF	refluxo	3,0	74
6	Acetona	refluxo	1,0	77
7	Acetato de etila	refluxo	1,0	75

Após o estabelecimento da melhor condição de reação para a síntese dos primeiros heterociclos, esta foi aplicada na quarta etapa da rota sintética através de reações de ciclocondensação entre a  $\beta$ -enaminodiketona **1** e 2-aminopiridina, 2-aminotiazol ou 2-aminobenzimidazol, para a obtenção de pirido[1,2-*a*]pirimidinona **2**, tiazolo[3,2-*a*]pirimidinona **3** e pirimido[1,2-*a*]benzoimidazol **4**, respectivamente (**Tabela 9**). Os produtos **2-4** possuem em comum um substituinte  $\alpha$ -ceto éster na mesma posição do anel pirimidinona. As reações foram conduzidas utilizando uma relação equimolar dos reagentes, acetonitrila como solvente, sob refluxo por 0,5 horas para a formação de **2** e **3** e de 1 hora para a obtenção de **4**. As reações que forneceram os produtos **2** e **3** foram monitoradas por CCD e a reação que forneceu o produto **4** revelou o produto através de sua precipitação. Após o tempo de reação,

a acetonitrila foi evaporada sob pressão reduzida e os produtos **2** e **3** foram purificados por cromatografia em coluna utilizando como fase estacionária sílica gel e como eluente uma mistura de acetato de etila/hexano em uma relação de 3:1. Já o produto **4** foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como fase estacionária sílica gel e como eluente acetonitrila. Os produtos foram obtidos de forma altamente regioselectiva e em rendimentos razoáveis a bons. As constantes físicas e os rendimentos dos compostos **2-4** estão listados na **Tabela 10**. Os pontos de fusão foram determinados pela análise de calorimetria diferencial de varredura (DSC) e a **Figura 19** mostra um termograma como exemplo deste experimento.

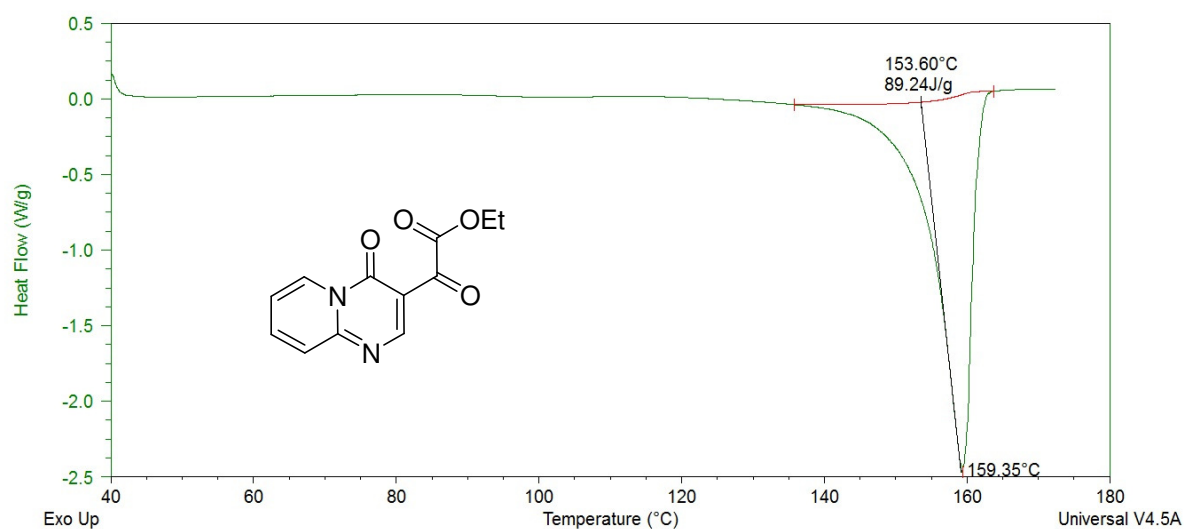
**Tabela 9.** Reação da  $\beta$ -enaminodictona **1** com amidinas aromáticas.



<b>Entrada</b>	<b>Amidina</b>	<b>Nº</b>	<b>Produto</b>	<b>Rendimento (%)</b>
1		<b>2</b>		80
2		<b>3</b>		86
3		<b>4</b>		56

**Tabela 10.** Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar dos  $\alpha$ -ceto ésteres 2-4.

Comp.	Fórmula molecular PM (g/mol)	P.F. (°C) Experimental	Rend. (%)	Análise Elementar		
				Calculado/Experimental		
				C	H	N
2	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	159,35	80	58,54	4,09	11,38
	246,22			58,31	4,23	11,65
3	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	130,42	86	47,61	3,20	11,11
	252,25			47,34	3,17	11,05
4	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	262,96	56	58,95	3,89	14,73
	285,25			58,75	3,87	14,49



**Figura 19.** Termograma para o composto 2.

Em comparação com dados da literatura para a obtenção dos heterociclos piridopirimidinonas [37,40,45,46,49], tiazolopirimidinonas [40,45,46] e pirimidobenzimidazóis [49,56], a metodologia aplicada nesta tese mostrou ser mais eficaz devido ao menor tempo de reação. Embora os solventes utilizados por estes autores sejam diferentes, em quase todos os casos foram empregadas altas temperaturas (temperatura de refluxo em sua maioria), assim como, o empregado nesta tese. Os rendimentos obtidos mostraram ser similar aos da literatura, considerando cada uma das classes dos heterociclos. Em alguns casos a literatura

mostrou que a formação de piridopirimidinonas [36,39,43,47,54] e tiazolopirimidinonas [54] era realizada em duas etapas, passando por um intermediário isolado. Quando isso ocorreu foi necessário adicionar ácido sob refluxo para que ocorresse a ciclização. Este tipo de procedimento não foi necessário para a obtenção dos heterociclos sintetizados nesta tese.

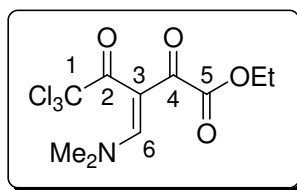
### 2.1.1. Mecanismo de reação e cálculos teóricos

Cálculos teóricos semi-empíricos de orbitais moleculares pelo método PM3 foram utilizados para entender melhor a reação e auxiliar na proposta mecanística para a formação dos produtos. Inicialmente, foram realizados os cálculos de minimização de energia para posterior obtenção dos dados de carga e coeficientes de HOMO/LUMO. Os dados mostram que o carbono- $\beta$  da enaminodicetona C(6) tem o maior coeficiente de LUMO (**Tabela 11**) indicando que este átomo tem um caráter eletrofílico mais mole. O carbono carbonílico C(2) apresentou o segundo maior valor, significativamente maior que a outra carbonila de cetona C(4), provavelmente devido ao efeito indutivo -I provocado pelos três átomos de cloro próximos a carbonila C(2). A carbonila do éster C(5) apresentou o menor valor de coeficiente de LUMO dos quatro centros eletrofílicos presentes na enaminodicetona por causa do efeito mesomérico +M provocado pela deslocalização de um par de elétrons do oxigênio da porção etoxila. Esses dados indicam que o primeiro átomo a sofrer o ataque nucleofílico é o carbono- $\beta$  C(6) e o átomo a sofrer o segundo ataque é o carbono carbonílico C(2). Realizando os cálculos para os nucleófilos (2-aminopiridina, 2-aminotiazol e 2-aminobenzoimidazol), pode-se observar que o átomo de nitrogênio hibridizado  $sp^3$  apresenta o maior coeficiente de HOMO e o nitrogênio pertencente ao anel ( $sp^2$ ) com o segundo maior valor (**Tabela 12**), indicando o primeiro e segundo ataque nucleofílico, respectivamente, promovido pela amidina aromática. Por outro lado, os maiores valores encontrados para densidade de carga na  $\beta$ -enaminodicetona foram  $C(4) > C(5) > C(2) > C(6)$  e as densidades de carga obtidas para os átomos nucleofílicos das amidinas aromáticas mostraram valores maiores para os átomos de nitrogênio hibridizado  $sp^2$  pertencente ao anel. Considerando os produtos formados na reação entre  $\beta$ -enaminodicetona **1** e amidinas aromáticas, bem como, os resultados obtidos com os cálculos teóricos pelo método PM3 é possível concluir que a reação foi controlada por orbitais moleculares de fronteira e



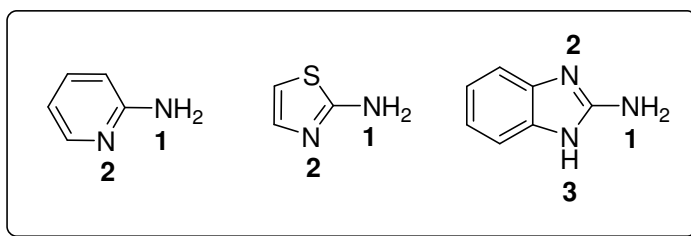
não por carga. Cálculos análogos foram realizados por Saiz e col. [26] na formação de tiazolidinonas e por Komarov [25] na obtenção de triazóis utilizando o método PM3 em reações de ciclocondensação. Além disso, a aplicação deste método em reações de cicloadição é amplamente encontrada na literatura [101].

**Tabela 11.** Coeficiente de LUMO e densidade de carga para os átomos selecionados da enaminodicetona **1** obtido por cálculos teóricos semi-empírico de orbitais moleculares pelo método PM3.



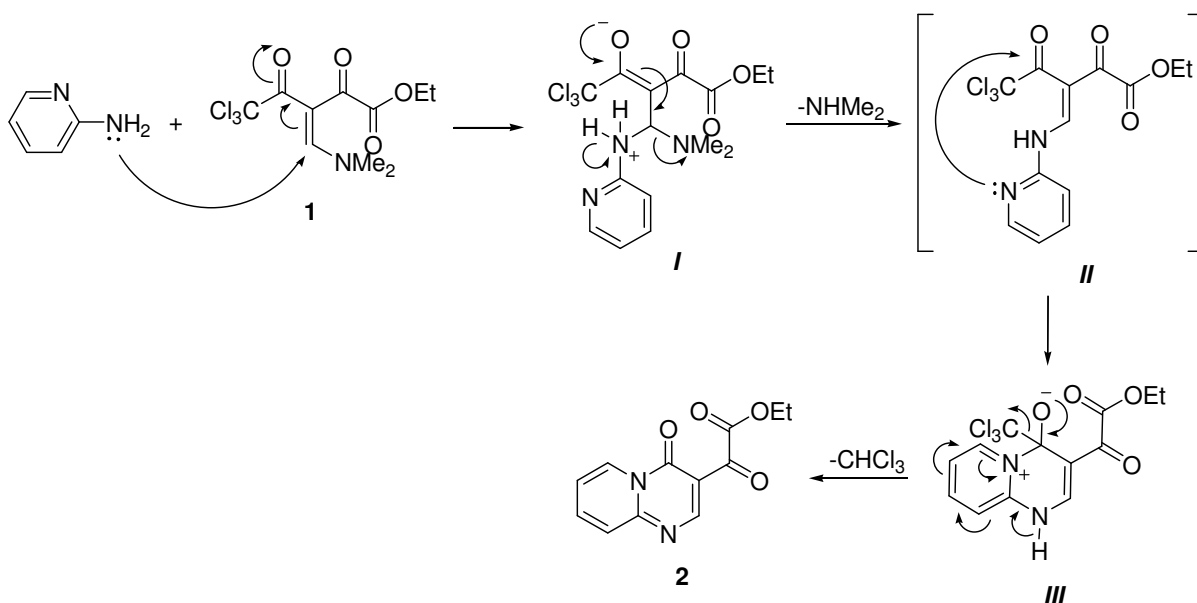
<i>Composto</i>	<i><math>\beta</math>-enaminodicetona</i>			
$E_{LUMO}$ (eV)	-0,667			
<b>Átomos</b>	C2	C4	C5	C6
<b>Coeficiente de LUMO</b>	0,229	0,018	0,023	-0,370
<b>Densidade de carga</b>	0,331	0,382	0,332	0,013

**Tabela 12.** Valores dos coeficientes de HOMO e densidade de carga para os átomos selecionados dos precursores 2-aminopiridina, 2-aminotiazol e 2-aminobenzimidazol obtido por cálculos teóricos semi-empírico de orbitais moleculares pelo método PM3.



<i>Comp.</i>	<i>2-aminopiridina</i>		<i>2-aminotiazol</i>		<i>2-aminobenzimidazol</i>		
<b>HOMO (eV)</b>	-8,832		-8,578		-8,202		
<b>Átomos</b>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N3</i>
<b>Coef.HOMO</b>	0,602	-0,273	-0,623	0,389	-0,530	0,058	0,452
<b>Carga</b>	0,091	-0,128	0,156	-0,204	0,099	-0,198	0,081

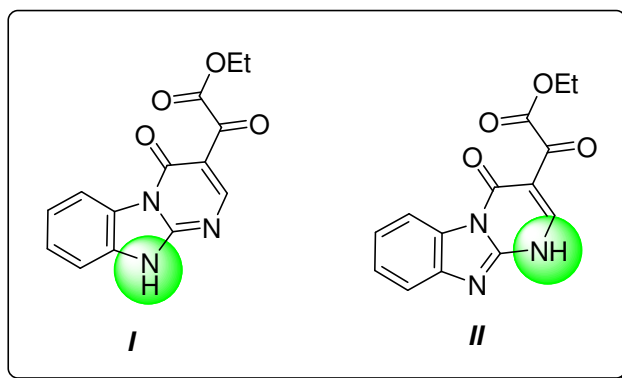
Assim, a formação dos produtos pode ser explicada através da seguinte seqüência de etapas: (i) primeiramente ocorre o ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio NH<sub>2</sub> da 2-aminopiridina no carbono-β da enaminodicetona, provocando uma deslocalização de carga para as carbonilas formando o intermediário carregado **I**; (ii) o retorno destes elétrons provoca a eliminação do grupo NMe<sub>2</sub> na forma de uma molécula de dimetilamina, formando o intermediário neutro **II**; a primeira e a segunda etapa consistem no mecanismo de adição/eliminação; (iii) o segundo ataque nucleofílico foi promovido pelo átomo de nitrogênio presente na piridina ao carbono carbonílico vizinho ao grupo CCl<sub>3</sub>, seguido da deslocalização de carga para o átomo de oxigênio, levando a formação do intermediário tetraédrico carregado **III**; (iv) o retorno dos elétrons localizados no átomo de oxigênio para restaurar a ligação π, provoca a eliminação do grupo CCl<sub>3</sub> na forma de uma molécula de clorofórmio, seguido da aromatização dos anéis (**Esquema 53**); a terceira e quarta etapa consistem no mecanismo de adição nucleofílica a carbonila do tipo substituição. Esta seqüência de etapas também é aplicada para os dinucleófilos 2-aminotiazol e 2-aminobenzimidazol.



**Esquema 53.**

O composto **4** pode apresentar duas formas tautoméricas conforme a posição do grupo NH (**Figura 20**). Desta forma, o cálculo teórico pelo método PM3 foi realizado para determinar qual dos tautômeros é o mais estável. Através destes dados foi verificado que o tautômero **I** é 5,59 kcal.mol<sup>-1</sup> mais estável que o tautômero

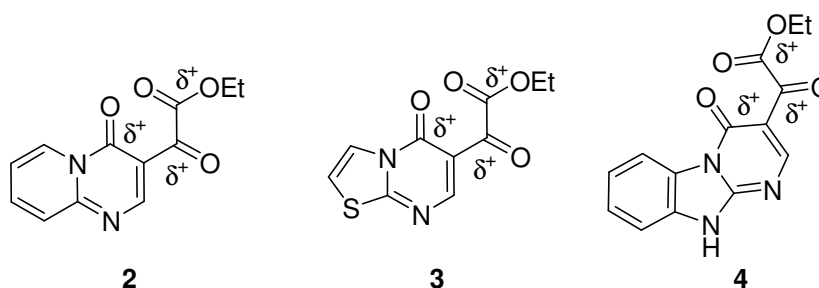
II. Estes valores estão de acordo com os dados obtidos experimentalmente por difração de raios-X, uma vez que, a análise dos comprimentos de ligação indicaram um maior caráter de dupla ligação para a ligação C=N envolvendo o nitrogênio da pirimidinona.



**Figura 20.** Representação dos tautômeros possíveis para o composto 4.

## 2.2. Pirazinonas e Quinoxalinonas

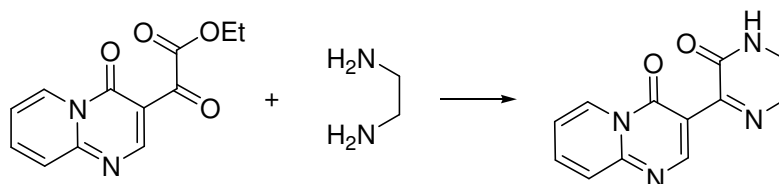
Os produtos obtidos neste trabalho também podem ser considerados bastante atrativos como blocos na síntese de heterociclos, uma vez que, estes apresentam três centros eletrofílicos distintos (**Figura 21**). Estes centros (funções cetona, éster e amida) possibilitam diferentes caminhos de reação e, possivelmente, diferentes produtos. Entretanto, a carbonila da amida pode ser considerada pouco reativa, devido ao efeito mesomérico positivo efetuado pela migração do par de elétrons do átomo de nitrogênio para a carbonila.



**Figura 21.** Representação dos centros eletrofílicos presentes na estrutura dos compostos 2-4.

Os compostos **2-4** obtidos nesta tese foram utilizados como novos substratos 1,2-dieletrófilicos para a síntese de pirazinonas e quinoxalinonas, a partir da reação com 1,4-diaminas. Para definir qual a melhor condição de reação para a síntese destes heterociclos, foi testada a reação entre a pirido[1,2-*a*]pirimidinona **2** e etilenodiamino. Os experimentos realizados estão descritos na **Tabela 13**. A primeira condição testada, acetonitrila à temperatura ambiente por uma hora, não levou a total conversão dos reagentes no produto **5**. O aumento do tempo para duas horas, também não foi eficaz. A total conversão dos reagentes no produto **5** foi alcançada sob refluxo de acetonitrila, durante duas horas. A redução do tempo de reação, nesta mesma condição, para uma hora não levou a total conversão. Então, outros solventes foram testados sob refluxo por duas horas, os quais demonstraram não serem eficientes para a total conversão dos reagentes no produto **5** (**Tabela 13**). A taxa de conversão foi determinada através da análise do espectro obtido pelo experimento de RMN de  $^1\text{H}$ . Devido à precipitação do produto ao longo da reação as reações não foram monitoradas por CCD.

**Tabela 13.** Condições de reação testadas para a formação do produto **5**.



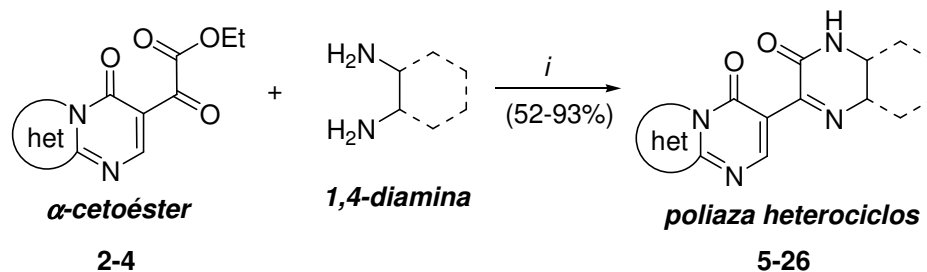
<i>Entrada</i>	<i>Solvente</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Tempo (h)</i>	<i>Conversão (%)<sup>a</sup></i>
<b>1</b>	MeCN	t.a.	1	67
<b>2</b>	MeCN	t.a.	2	71
<b>3</b>	MeCN	refluxo	1	83
<b>4</b>	<b>MeCN</b>	<b>refluxo</b>	<b>2</b>	<b>100</b>
<b>5</b>	EtOH	refluxo	2	95
<b>6</b>	THF	refluxo	2	44
<b>7</b>	Acetona	refluxo	2	41
<b>8</b>	Acetato de etila	refluxo	2	41

<sup>a</sup> Taxa de conversão foi determinada através da análise do espectro obtido pelo experimento de RMN de  $^1\text{H}$  em relação ao desaparecimento do reagente e aparecimento do produto.

Após o estabelecimento da melhor condição de reação para a síntese dos novos heterociclos (pirazinonas e quinoxalinonas), a mesma foi aplicada na quinta etapa da rota sintética. Esta etapa compreende reações de ciclocondensação entre a pirido[1,2-*a*]pirimidinona **2**, tiazolo[3,2-*a*]pirimidinona **3** ou pirimido[1,2-*a*]benzoimidazol **4**, com diferentes 1,4-diaminas (etilenodiamino, 1,2-diaminopropano, (*cis*)-1,2-diaminocicloexano, 1,2-fenilenodiamino, 4-metil-1,2-fenilenodiamino ou 4-cloro-1,2-fenilenodiamino). Quando foram utilizados etilenodiamino ou 1,2-diaminopropano o heterociclo formado foi uma pirazinona, quando 1,2-diaminocicloexano foi utilizado o heterociclo obtido foi uma octaidroquinoxalinona e quando 1,2-fenilenodiamino e derivados foram utilizados quinoxalinonas foram formadas como produto (**Tabela 14**). As reações foram realizadas sob refluxo de acetonitrila, utilizando uma relação equimolar dos reagentes, por um tempo de 2 horas, exceto entradas 5 e 6 de 16 horas e 14 de 24 horas (**Tabela 14**). A obtenção dos produtos provenientes das reações entre a tiazolopirimidinona **3** e etilenodiamino ou 1,2-diaminopropano não foi possível, uma vez que, os produtos sofreram decomposição. Além disso, a obtenção dos produtos proveniente da reação entre o pirimidobenzoimidazol **4** e 4-cloro-1,2-fenilenodiamino também não foi possível, devido a formação de uma mistura complexa de produtos observada no RMN. A precipitação dos produtos foi observada em todas as reações. Após o tempo de reação, a acetonitrila foi evaporada sob pressão reduzida e os produtos **5-19**, obtidos a partir da pirido[1,2-*a*]pirimidinona **2** e tiazolo[3,2-*a*]pirimidinona **3**, foram purificados através de lavagem com acetato de etila (3 × 1 mL). Uma simples filtração após o término da reação levou a uma diminuição nos rendimentos, assim como, uma lavagem utilizando acetona como solvente. Isto se deve, provavelmente, a maior polaridade destes solventes (acetonitrila e acetona), o que provocaria uma maior solubilização dos produtos. Já, os compostos **20-26**, obtidos a partir do precursor pirimido[1,2-*a*]benzoimidazol **4**, foram filtrados e lavados uma vez com acetonitrila (1 × 1 mL). A utilização de 1,4-diaminas não-simétricas (1,2-diaminopropano, 4-metil-1,2-fenilenodiamino ou 4-cloro-1,2-fenilenodiamino) levou à formação de misturas isoméricas (entradas 2,5,6,9,10,12,15 – **Tabela 14**), as quais não foram separadas. De maneira geral, os produtos **5-26** foram obtidos em bons rendimentos. As constantes físicas e rendimentos dos mesmos estão listados na **Tabela 15**. Os pontos de fusão foram

determinados pela análise de calorimetria diferencial de varredura (DSC) e a **Figura 22** mostra um termograma como exemplo deste experimento.

**Tabela 14.** Síntese dos compostos **5-26**.



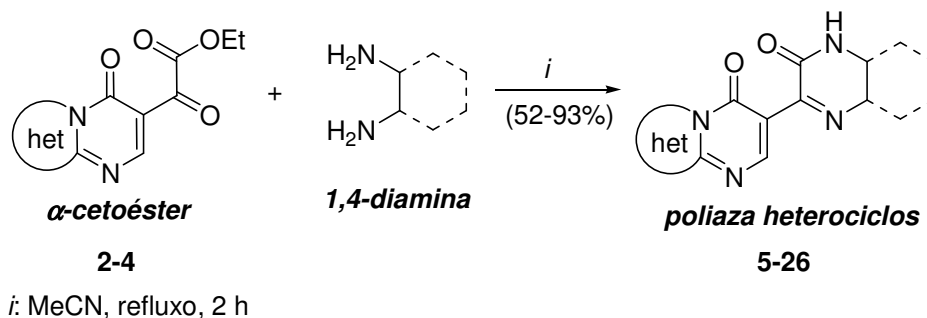
*i*: MeCN, refluxo, 2 h

Entrada	N <sup>o</sup>	$\alpha$ -ceto éster	1,4-diamina	N <sup>o</sup>	Produto	Rend. (%)	Isômero (%)
1	2			5		83	-
2	2			6		68	27
				7			73
3	2			8		72	-
4	2			9		87	-

<sup>a</sup> tempo de reação de 16 horas.

<sup>b</sup> tempo de reação de 24 horas.

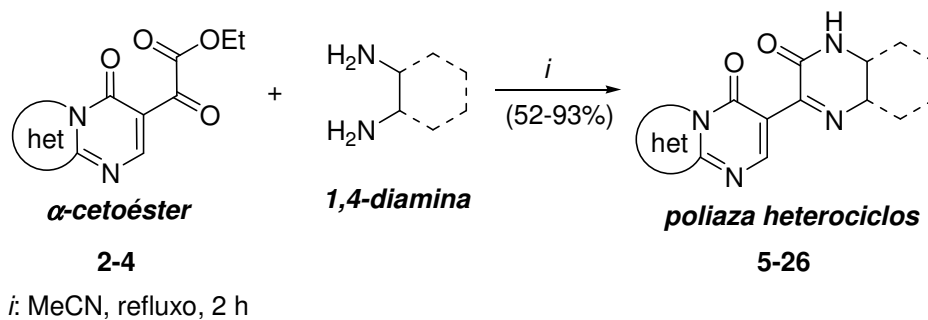
Tabela 14. Síntese dos compostos 5-26 (continuação).



Entrada	N <sup>o</sup>	$\alpha$ -ceto éster	1,4-diamina	N <sup>o</sup>	Produto	Rend. (%)	Isômero (%)
5 <sup>a</sup>	2			10		65	44
				11			56
6 <sup>a</sup>	2			12		66	55
				13			45
7	3			14		77	-
8	3			15		93	-

<sup>a</sup> tempo de reação de 16 horas.<sup>b</sup> tempo de reação de 24 horas.

Tabela 14. Síntese dos compostos 5-26 (continuação).

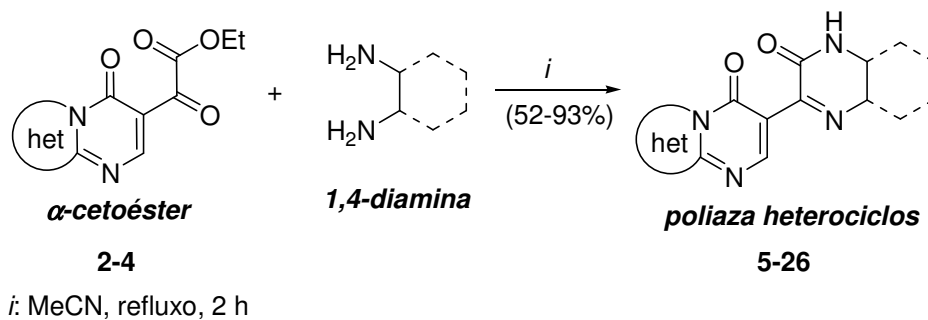


Entrada	N <sup>o</sup>	$\alpha$ -ceto éster	1,4-diamina	N <sup>o</sup>	Produto	Rend. (%)	Isômero (%)
9	3			16		70	42
				17			58
10	3			18		66	48
				19			52
11	4			20		78	-

<sup>a</sup> tempo de reação de 16 horas.<sup>b</sup> tempo de reação de 24 horas.

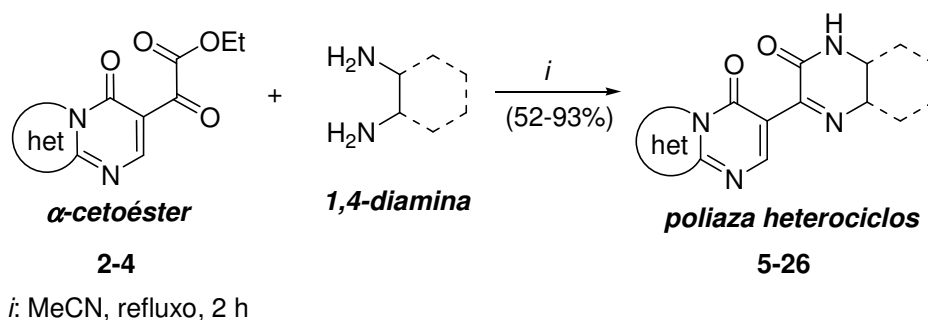


Tabela 14. Síntese dos compostos 5-26 (continuação).



Entrada	N <sup>o</sup>	$\alpha$ -ceto éster	1,4-diamina	N <sup>o</sup>	Produto	Rend. (%)	Isômero (%)
12	4			21		89	50
				22			50
13	4			23		91	-
14 <sup>b</sup>	4			24		52	-

<sup>a</sup> tempo de reação de 16 horas.<sup>b</sup> tempo de reação de 24 horas.

**Tabela 14.** Síntese dos compostos **5-26** (continuação).

<i>Entra da</i>	<i>N</i> <sup>o</sup>	<i>α-ceto éster</i>	<i>1,4-diamina</i>	<i>N</i> <sup>o</sup>	<i>Produto</i>	<i>Rend. (%)</i>	<i>Isômero (%)</i>
				<b>25</b>			48
<b>15<sup>b</sup></b>	<b>4</b>						
				<b>26</b>		56	52

<sup>a</sup> tempo de reação de 16 horas.<sup>b</sup> tempo de reação de 24 horas.**Tabela 15.** Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar dos compostos **5-26**.

<i>Comp.</i>	<i>Fórmula molecular</i> <i>PM (g/mol)</i>	<i>P.F. (°C)</i> <i>Experimen</i> <i>tal</i>	<i>Rend. (%)</i>	<i>Isômeros (%)<sup>b</sup></i>	<i>Análise Elementar</i> <i>Calculado/Experimental</i>		
					C	H	N
<b>5</b>	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	251,07 <sup>a</sup>	83	-	59,50	4,16	23,13
	242,23				59,25	4,11	23,09
<b>6 + 7</b>	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	134,16	68	<b>6 - 27</b>	60,93	4,72	21,86
	256,26	155,10		<b>7 - 73</b>	59,11	4,67	21,57
<b>8</b>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	214,04	72	-	64,85	5,44	18,91
	296,32				64,61	5,43	18,62

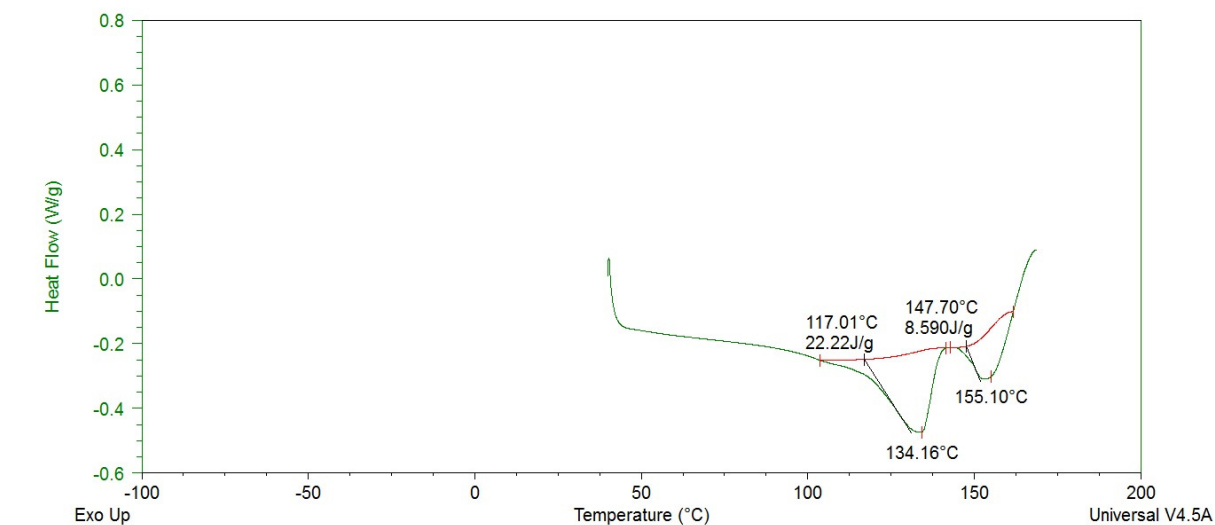
<sup>a</sup> Temperatura de decomposição.<sup>b</sup> A proporção de isômeros foi determinada através da análise do espectro obtido pelo experimento de RMN de <sup>1</sup>H.

**Tabela 15.** Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar dos compostos **5-26** (continuação).

Comp.	Fórmula molecular PM (g/mol)	P.F. (°C) Experimen tal	Rend. (%)	Isômeros (%) <sup>b</sup>	Análise Elementar		
					Calculado/Experimental	C	H
9	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	304,93	87	-	66,20	3,47	19,30
	290,28				65,92	3,33	19,31
10 + 11	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	211,80	65	10 - 44	67,10	3,97	18,41
	304,3	216,55		11 - 56	67,02	3,88	18,18
12 + 13	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	259,47	66	12 - 55	59,18	2,79	17,25
	324,72	281,99		13 - 45	58,98	2,85	16,97
14	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	-	77	-	55,61	4,67	18,53
15	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	348,02	93	-	56,75	2,72	18,91
	296,3				56,48	2,52	18,80
16 + 17	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	302,90	70	16 - 42	58,05	3,25	18,05
	310,33	315,75		17 - 58	58,19	3,21	18,04
18 + 19	C <sub>14</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	150,61	66	18 - 48	50,84	2,13	16,94
	330,75	171,00		19 - 52	50,61	2,33	17,03
20	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	251,22	78	-	59,78	3,94	24,90
	281,27				59,41	3,89	24,63
21 + 22	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	160,78	89	21 - 50	61,01	4,44	23,72
	295,3	197,26		22 - 50	60,81	4,56	23,81
23	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	231,06	91	-	64,47	5,11	20,88
	335,36				64,22	5,01	20,56
24	C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	377,22	52	-	65,65	3,37	21,27
	329,31				65,42	3,50	21,03
25 + 26	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	300,00 <sup>a</sup>	56	25 - 48	66,47	3,82	20,40
	343,34				66,91	4,11	20,19

<sup>a</sup> Temperatura de decomposição.

<sup>b</sup> A proporção de isômeros foi determinada através da análise do espectro obtido pelo experimento de RMN de <sup>1</sup>H.



**Figura 22.** Termograma para a mistura dos compostos 6 e 7.

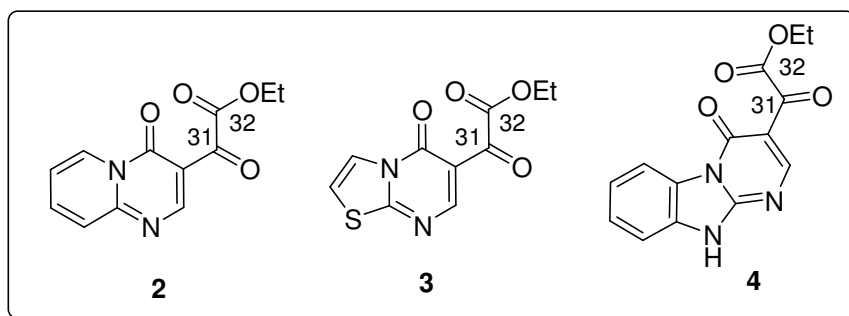
A metodologia aplicada nesta tese apresentou menor tempo de reação quando comparada com condições encontradas na literatura, para a obtenção de pirazinonas [58,59] e quinoxalinonas, [59,61], similar à etapa anterior. Embora os solventes utilizados por estes autores também tenham sido diferentes, em quase todos os casos foram empregadas altas temperaturas (temperatura de refluxo em sua maioria), assim como, o empregado nesta tese. Além disso, há uma série de trabalhos que demonstram a necessidade de ácido no meio de reação para que ocorra a formação da pirazinona [58] e quinoxalinona [61,67,68]. Em alguns trabalhos descritos na literatura [65,66] a formação da quinoxalinona foi alcançada em duas etapas, passando por um intermediário isolado. Neste caso, foi necessário adicionar ácido (ácido trifluoracético) sob refluxo para que ocorresse a ciclização. Este tipo de procedimento não foi necessário para a obtenção dos heterociclos sintetizados nesta tese. Os rendimentos obtidos foram similares aos da literatura para cada uma das classes dos heterociclos.

### 2.2.1. Mecanismo de reação e cálculos teóricos

Trabalhos que relatam a síntese de pirazinonas e quinoxalinonas não realizam um estudo mecanístico na formação destes heterociclos. Neste contexto, foram realizados cálculos teóricos semi-empíricos de orbitais moleculares pelo método PM3 para auxiliar a propor os mecanismos de reação. Os dados obtidos pelo método PM3 mostraram que o carbono carbonílico da cetona apresenta um

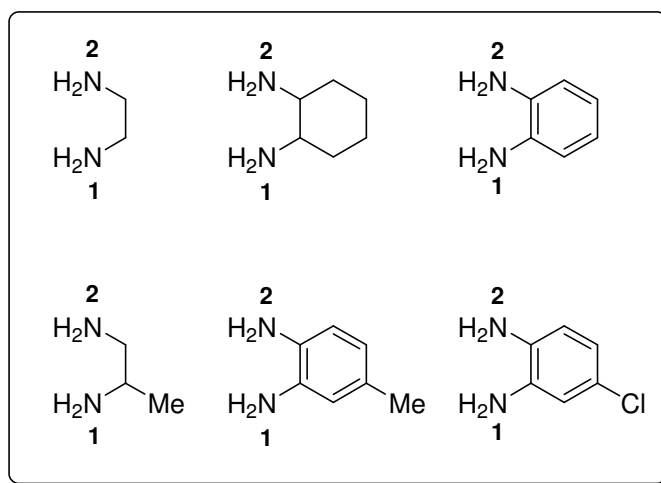
maior coeficiente de LUMO e maiores valores de carga quando comparado com o carbono carbonílico do éster (**Tabela 16**) nos três  $\alpha$ -ceto ésteres **2-4**. Estes valores indicam que o primeiro ataque nucleofílico sofrido por estes 1,2-dicarbonílicos seria no carbono carbonílico da cetona C(31). As 1,4-diaminas (1,2-diaminopropano, 4-metil-1,2-fenilenodiamino e 4-cloro-1,2-fenilenodiamino) são dinucleófilos não-simétricos e desta forma podem levar a formação de isômeros. Estes mesmos cálculos demonstraram que os valores de coeficiente de HOMO (**Tabela 17**) para os nitrogênios da mesma molécula foram similares, indicando que o ataque nucleofílico não teria uma preferência acentuada por um dos átomos de nitrogênio no 4-metil-1,2-fenilenodiamino e 4-cloro-1,2-fenilenodiamino. Este fato justifica a formação dos produtos que contêm estes fragmentos em proporções próximas a 1:1 (**10-11, 12-13, 16-17, 18-19, 25-26**). Entretanto, para o 1,2-diaminopropano esta diferença foi maior com um valor predominante para o nitrogênio N2 (**Tabela 17**). Portanto, este átomo deveria realizar o primeiro ataque nucleofílico e o N1 realizar o segundo ataque. Considerando que o carbono da cetona dos  $\alpha$ -ceto ésteres **2-4** é o mais eletrofílico, este deve ser atacado primeiro pelo N2 do 1,2-diaminopropano com posterior ciclização do ataque do N1 ao carbono do éster. Desta forma pode ser justificada a formação em maior quantidade do produto **7** em relação ao **6** associado a maior estabilidade do produto (**Tabela 18**). Além disso, a maior nucleofilicidade foi observada no nitrogênio mais distante do substituinte (*e.g.*, 4-metil-1,2-fenilenodiamino e 4-cloro-1,2-fenilenodiamino), provavelmente devido a melhor conjugação dos substituintes 4-metil (hiperconjugação) e 4-cloro (+M). Entretanto, os valores de coeficiente de HOMO para estes nitrogênios foram menores que os encontrados para o 1,2-fenilenodiamino não-substituído (**Tabela 17**). Isto também foi observado para o 1,2-diaminopropano que apresentou menores coeficientes de HOMO em comparação com aos átomos de nitrogênio do etilenodiamino (**Tabela 17**).

**Tabela 16.** Coeficiente de LUMO e densidade de carga para os átomos selecionados dos compostos **2-4** obtido por cálculos teóricos semi-empírico de orbitais moleculares pelo método PM3.



<i>Comp.</i>	<b>2</b>		<b>3</b>		<b>4</b>	
<b>LUMO (eV)</b>	-1,656		-1,733		-1,300	
<b>Átomos</b>	C31	C32	C31	C32	C31	C32
<b>Coef.<sub>LUMO</sub></b>	-0.123	-0.017	-0,154	-0,007	-0.112	-0.011
<b>Carga</b>	0.376	0.351	0,366	0,347	0,375	0,352

**Tabela 17.** Valores dos coeficientes de HOMO e densidade de carga obtido por cálculos teóricos semi-empírico de orbitais moleculares pelo método PM3 para os átomos selecionados dos precursores etilenodiamino, 1,2-diaminocicloexano, 1,2-fenilenodiamino, 1,2-diaminopropano, 4-metil-1,2-fenilenodiamino e 4-cloro-1,2-fenilenodiamino.



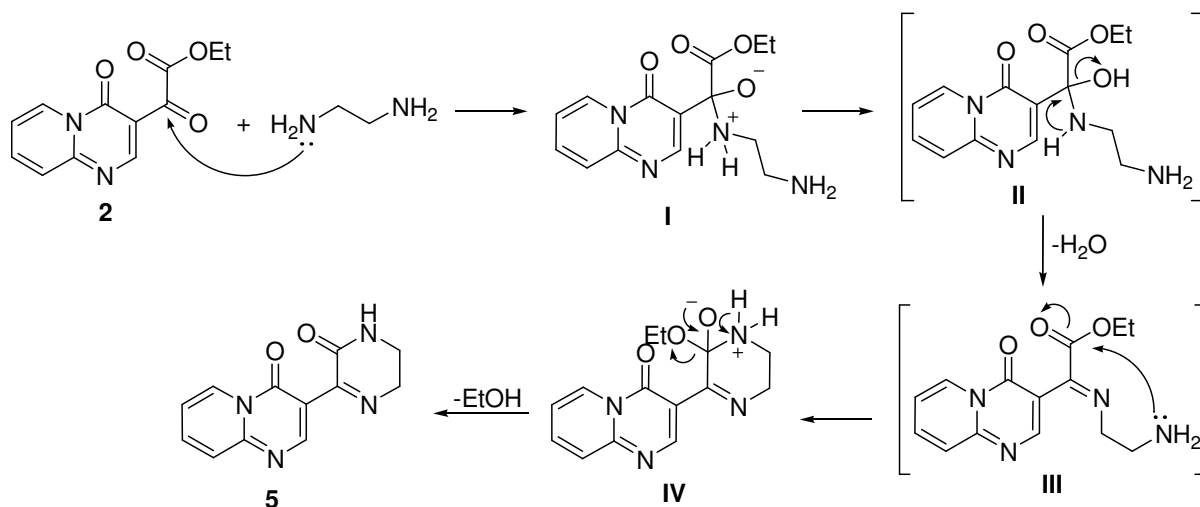
<i>Comp.</i>	<i>etilenodiamino</i>		<i>(cis)-1,2-diaminocicloexano</i>		<i>1,2-fenilenodiamino</i>	
<b>HOMO (eV)</b>	-9,429		-9,290		-7,439	
<b>Átomos</b>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N1 (eq)</i>	<i>N2 (ax)</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>
<b>Coef.<sub>HOMO</sub></b>	-0,578	0,555	0,745	-0,051	0,516	0,516
<b>Carga</b>	-0,040	-0,040	-0,036	-0,049	0,031	0,031

<i>Comp.</i>	<i>1,2-diaminopropano</i>		<i>4-metil-1,2-fenilenodiamino</i>		<i>4-cloro-1,2-fenilenodiamino</i>	
<b>HOMO (eV)</b>	-9,330		-8,150		-8,383	
<b>Átomos</b>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>
<b>Coef.<sub>HOMO</sub></b>	-0,116	-0,411	-0,402	-0,435	0,357	0,410
<b>Carga</b>	-0,033	-0,035	0,075	0,075	0,066	0,066

Assim, a formação dos produtos poderia ser explicada através do mecanismo, que apresenta a seguinte sequência de etapas: (i) inicialmente ocorreria o ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio do etilenodiamino no carbono carbonílico da

cetona seguido de uma deslocalização dos elétrons da ligação  $\pi$  para o átomo de oxigênio formando o intermediário carregado **I**; (ii) um prototropismo formando o intermediário neutro **II**; (iii) a ligação  $\pi$  é formada entre o carbono e o nitrogênio provocando a eliminação de uma molécula de água formando o intermediário imina **III**; estas três etapas consistem no mecanismo de adição nucleofílica a carbonila do tipo adição/eliminação; (iv) então o segundo ataque nucleofílico promovido pelo segundo átomo de nitrogênio do etilenodiamino no carbono carbonílico do éster, seguido da deslocalização dos elétrons da ligação  $\pi$  para o oxigênio carbonílico, formando o intermediário tetraédrico carregado **IV**; (v) o retorno dos elétrons que estavam no oxigênio para restaurar a ligação  $\pi$  provoca a eliminação de uma molécula de etanol formando o produto **5**; estas duas últimas etapas consistem no mecanismo de adição nucleofílica à carbonila do tipo substituição (**Esquema 54**). No entanto, resultados paralelos que serão apresentados posteriormente, não corroboram com o mecanismo proposto.



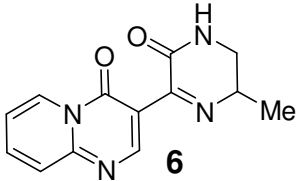
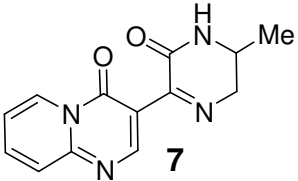
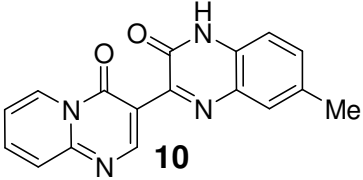
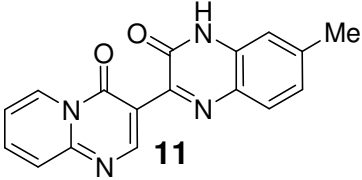
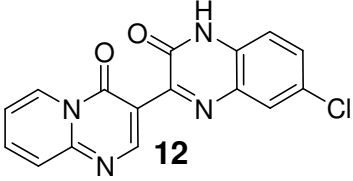
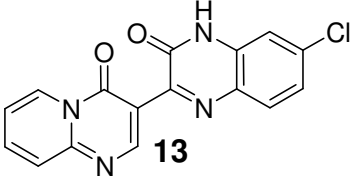
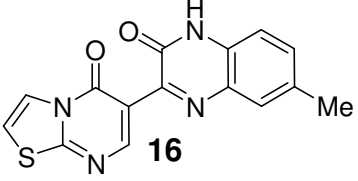
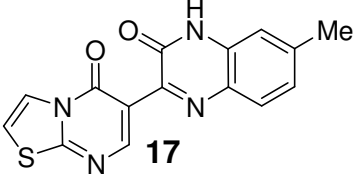
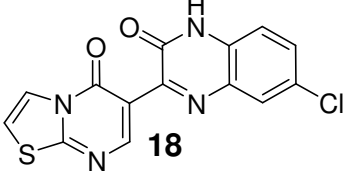
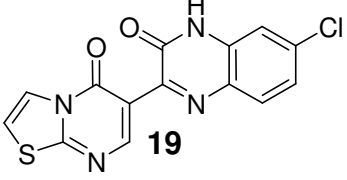
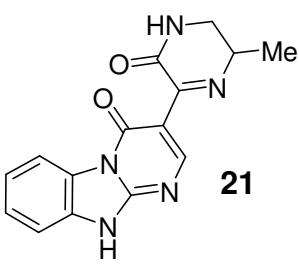
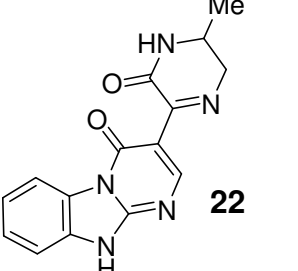
**Esquema 54.**

Nos casos em que uma mistura de isômeros foi obtida, foi realizado o cálculo de otimização dos isômeros formados, a fim de determinar qual seria o mais estável. Os valores de energia para cada produto estão listados na **Tabela 18** e indicam que a diferença de energia entre os isômeros é muito pequena, que variaram de 0,20-0,23 kcal.mol<sup>-1</sup> para os compostos que continham os derivados de fenilenodiamino. Já os compostos que continham o 1,2-diaminopropano em sua estrutura apresentaram diferenças entre 1,79-2,27 Kcal.mol<sup>-1</sup>. Aquele fato sugere que não

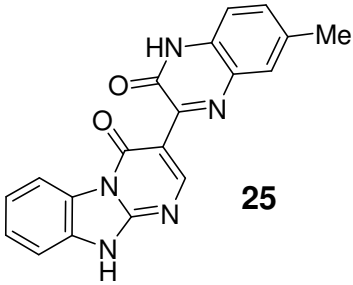
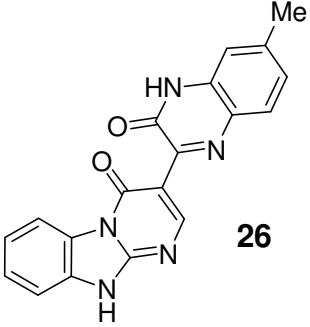


haveria uma preferência acentuada na formação de um dos isômeros para os derivados do fenilenodiamino, conforme observado nos resultados experimentais.

**Tabela 18.** Energias calculadas para as moléculas dos isômeros obtidos a partir do cálculo semi-empírico pelo método PM3.

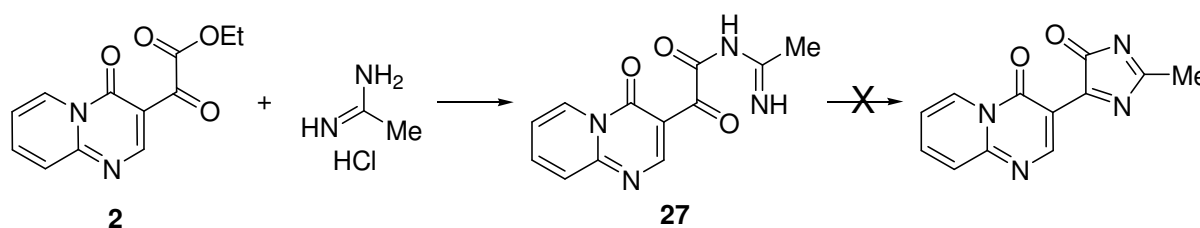
<i>Isômeros menos estável</i>	<i>Isômero mais estável</i>	$\Delta$ Energia (kcal.mol <sup>-1</sup> )
		1,79
		0,21
		0,22
		0,22
		0,23
		2,27

**Tabela 18.** Energias calculadas para as moléculas dos isômeros obtidos a partir do cálculo semi-empírico pelo método PM3 (continuação).

<i>Isômeros menos estável</i>	<i>Isômero mais estável</i>	$\Delta$ Energia (kcal.mol <sup>-1</sup> )
 <p><b>25</b></p>	 <p><b>26</b></p>	0,20

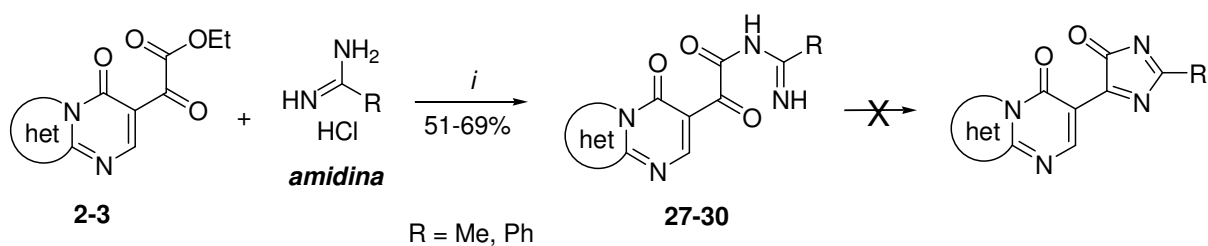
### 2.3. Acilamidinas

Em continuação a nossa investigação da reatividade dos compostos **2** e **3**, obtidos nesta tese, foi realizada reações com amidinas a fim de sintetizar imidazolonas. Para definir qual a melhor condição de reação para a síntese dos novos heterociclos, foi testada a reação entre a pirido[1,2-a]pirimidinona **2** e acetamidina. Os experimentos realizados estão descritos na **Tabela 19**. Diferentes parâmetros foram testados como solvente (acetonitrila ou etanol), temperatura (temperatura ambiente ou refluxo), bases (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ou etóxido de sódio), além do tempo de reação (0,5 a 20 horas). No entanto, a formação da imidazolona nunca foi observada, apenas o produto proveniente da adição nucleofílica da amidina no carbono carbonílico do éster foi identificado (entradas 4-5). Enfim, a melhor condição para a obtenção das acilamidinas foi empregando etóxido de sódio, etanol, a temperatura ambiente por 0,5 horas.

**Tabela 19.** Condições de reação testadas para obtenção do composto **27**.

<i>Entrada</i>	<i>Solvente</i>	<i>Base</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Tempo</i> <i>(h)</i>	<i>Conversão</i> <i>(%)</i>
<b>1</b>	EtOH	-	refluxo	0,5	0,0
<b>2</b>	MeCN	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	refluxo	0,5	0,0
<b>3</b>	EtOH	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	refluxo	0,5	0,0
<b>4</b>	EtOH	EtONa	t.a.	0,5	100
<b>5</b>	EtOH	EtONa	refluxo	20	100

Embora não tenha sido possível obter os heterociclos imidazolonas a melhor condição de reação para a síntese das acil amidinas foi aplicada em outra quinta etapa da rota sintética através de reações de condensação entre a pirido[1,2-*a*]pirimidinona **2** ou tiazolo[3,2-*a*]pirimidinona **3**, com acetamidina ou benzamidina. (**Tabela 20**). As reações foram conduzidas utilizando uma relação equimolar dos reagentes, conforme as condições de reação previamente descritas para o composto **27**. A precipitação dos produtos foi observada em todas as reações. Após o tempo de reação, o etanol foi evaporado sob pressão reduzida e os produtos **27-30** foram purificados através de lavagem com acetato de etila (3 × 1 mL) e água destilada (2 × 1 mL). Os produtos foram obtidos em baixos rendimentos, devido a parcial solubilidade dos mesmos em água. Esta lavagem com água é necessária para a remoção do cloreto de sódio, o qual é oriundo da neutralização do HCl presente na amidina com a base etóxido de sódio. As constantes físicas e os rendimentos dos compostos **27-30** estão listados na **Tabela 21**.

**Tabela 20.** Síntese dos compostos **27-30**.

*i*: EtO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>, EtOH, t.a. 0.5 h

<b>Entrada</b>	<b>N<sup>o</sup></b>	<b><math>\alpha</math>-Ceto éster</b>	<b>Amidina</b>	<b>N<sup>o</sup></b>	<b>Produtos</b>	<b>Rend. (%)</b>
1	2			27		67
2	2			28		66
3	3			29		69
4	3			30		51

**Tabela 21:** Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar dos compostos **27-30**.

<i>Comp.</i>	<b>Fórmula molecular</b> PM (g/mol)	<i>P.F. (°C)</i> <i>Experimental</i>	<i>Rend.</i> (%)	<i>Análise Elementar</i> <i>Calculado/Experimental</i>		
				C	H	N
<b>27</b>	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	137,06	67	55,81	3,90	21,70
	258,23			55,56	3,94	21,47
<b>28</b>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	151,55	66	63,75	3,78	17,49
	320,3			63,66	4,03	17,21
<b>29</b>	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	162,43 <sup>a</sup>	69	45,45	3,05	21,20
	264,26			45,15	2,88	21,31
<b>30</b>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	208,11 <sup>a</sup>	51	55,21	3,09	17,17
	326,33			55,59	2,92	16,95

<sup>a</sup> Temperatura de decomposição.

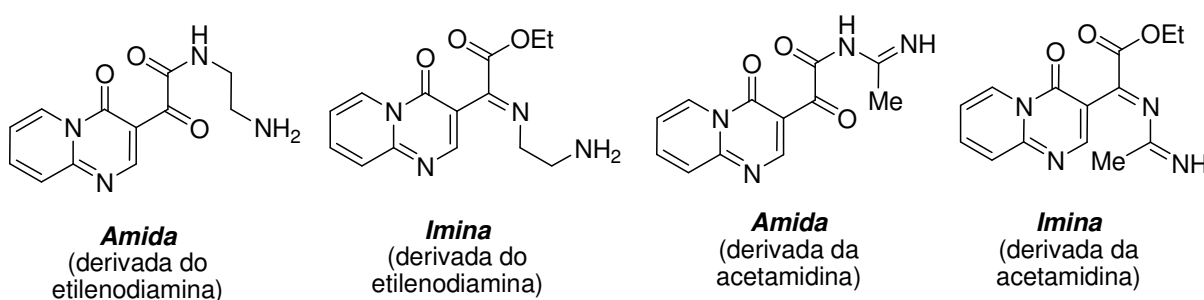
Os produtos obtidos pela simples transformação do éster em amida nesta tese, sem posterior ciclização, ocorreram de maneira similar aos sintetizados por Andreichikov e col. [72]. No entanto, a formação de 4-imidazolonas foi relatada por Quirosa-Guillou e col. [70].

### 2.3.1. Mecanismo de reação e cálculos teóricos

A fim de explicar a obtenção dos produtos de cadeia aberta (acilamidina), bem como, a primeira etapa do mecanismo de formação de pirazinonas e quinoxalinonas, foram realizados cálculos semi-empíricos (PM3) adicionais. Uma vez que a carbonila da cetona tem um maior coeficiente de LUMO e um maior valor de carga, sendo mais reativa, seria esperado que o ataque nucleofílico ocorresse neste sítio. Considerando que o centro reativo do dinucleófilo não reagiu com o centro mais reativo do dieletrófilo, pode-se concluir que esta reação é controlada termodinamicamente. Desta forma, a estabilidade dos intermediários formados na reação é mais importante que a reatividade dos sítios em questão. Entretanto, uma comparação energética direta entre o intermediário imina e o intermediário amida não deve ser realizada, uma vez que, estas espécies não tem o mesmo número de

átomos, e conseqüentemente, não tem o mesmo número de ligações químicas. Assim, levando em consideração que a formação da imina leva a eliminação de uma molécula de água e a formação da amida leva a liberação de uma molécula de etanol, o número de átomos e o número de ligações químicas passam a ser o mesmo para cada par de intermediários e sub-produtos. Então, os cálculos semi-empíricos pelo método PM3 mostraram que o par amida-etanol é  $6,776 \text{ kcal.mol}^{-1}$  mais estável que o par imina-água com o dinucleófilo etilenodiamina (**Tabela 22**) e  $7,061 \text{ kcal.mol}^{-1}$  com o dinucleófilo acetamidina. Estes valores indicam o controle termodinâmico da reação e que a primeira etapa do mecanismo de reação para a formação das pirazinonas e quinoxalinonas **5-26** passa por um intermediário amida e não imina, assim como observado experimentalmente para o  $\alpha$ -ceto éster e a acetamidina.

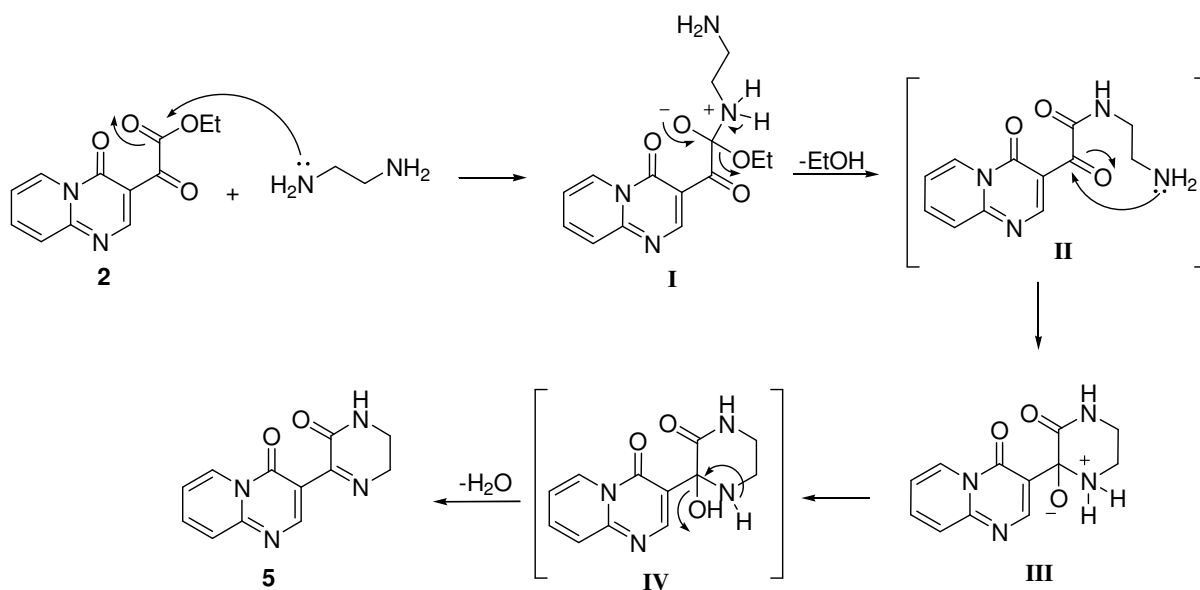
**Tabela 22.** Energias calculadas pelo método PM3 dos intermediários e dos sub-produtos.



<i>Intermediário/ sub-produto (etilenodiamina)</i>	<i>Energia (kcal.mol<sup>-1</sup>)</i>	<i>Intermediário/ sub-produto (acetamidina)</i>	<i>Energia (kcal.mol<sup>-1</sup>)</i>
Amida	- 3358,7655	Amida	- 3240,2449
Imina	- 3905,6864	Imina	- 3786,8805
Etanol	- 770,9186	Etanol	- 770,9186
Água	- 217,2217	Água	- 217,2217
<b>Amida + Etanol</b>	<b>- 4129,6841</b>	<b>Amida + Etanol</b>	<b>- 4011,1635</b>
Imina + Água	- 4122,9081	Imina + Água	- 4004,1022

Assim, a formação dos produtos pode ser explicada através do mecanismo que apenas inverte a seqüência de etapas do mecanismo descrito anteriormente,

onde (i) inicialmente, ocorre o ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio do etilenodiamino no carbono carbonílico do éster, seguido de uma deslocalização dos elétrons da ligação  $\pi$  para o átomo de oxigênio, formando o intermediário tetraédrico carregado **I**; (ii) o retorno dos elétrons que estavam no oxigênio para restaurar a ligação  $\pi$  provocando a eliminação de uma molécula de etanol formando o intermediário neutro amida **II**; estas duas etapas consistem no mecanismo de adição nucleofílica a carbonila do tipo substituição. (iii) ocorre o segundo ataque nucleofílico promovido pelo segundo átomo de nitrogênio do etilenodiamino no carbono carbonílico da cetona, seguido da deslocalização dos elétrons da ligação  $\pi$  para o oxigênio carbonílico, formando o intermediário tetraédrico carregado **III**; (iv) ocorre um prototropismo formando o intermediário neutro **IV**; (v) a formação da ligação  $\pi$  entre o carbono e o nitrogênio provocando a eliminação de uma molécula de água formando o produto **5** (**Esquema 55**). Estas três etapas consistem no mecanismo de adição nucleofílica a carbonila do tipo adição/eliminação. O mecanismo pode ser aplicado para os  $\alpha$ -ceto ésteres derivado do tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-ona e 2-oxo-2*H*,6*H*-pirimido[1,2-*a*]benzoimidazol com os dinucleófilos 1,4-diaminas (etilenodiamino, 1,2-diaminopropano, 1,2-cicloexildiamino, 1,2-fenilenodiamino, 4-metil-1,2-fenilenodiamino ou 4-cloro-1,2-fenilenodiamino). O mecanismo de reação para a formação das amidinas aciladas **27-30** consiste apenas nestas duas primeiras etapas conhecido como adição nucleofílica a carbonila do tipo substituição.



**Esquema 55.**

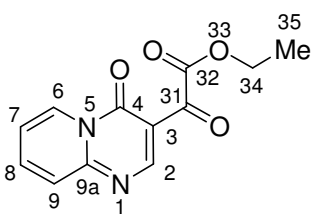
Na tentativa de justificar pelo cálculo semi-empírico o porque de não ocorrer a ciclização na reação entre a amidina e o  $\alpha$ -ceto éster foi realizado o cálculo de otimização do composto **27**. Os valores encontrados de coeficiente de HOMO e carga para o nitrogênio da imina foram de 0,0394 e -0,169, respectivamente, significativamente pequenos para realizar o segundo ataque nucleofílico na expectativa de obter o heterociclo. Para a carbonila da cetona também foi observado um pequeno valor no coeficiente de LUMO de -0,0343, embora um valor significativo de carga de 0,347.

### **3. Caracterização por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

A identificação dos compostos sintetizados nesta tese foi feita através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (**Tabela 23**), difração de raios-X em monocristal (compostos **2-6**, **8** e **27** – próximo capítulo) e Espectrometria de Massas (**Tabela 24**). A pureza destes compostos foi assegurada com base na análise elementar dos mesmos (**Tabelas 10, 15 e 21**).



Tabela 23. Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos 2-30.

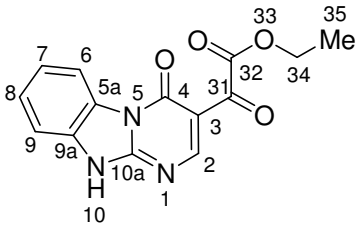
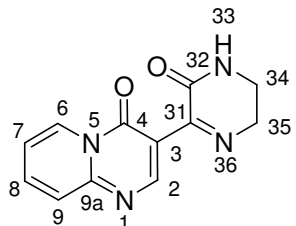
Comp.	Produto	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J <sub>HH</sub> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$
2 <sup>b</sup>		1,42 (t, 3H, H35); 4,46 (q, 2H, H34); 7,47 (td, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; H8); 7,89 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,8; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 0,7; H6); 8,11 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,8; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 6,8; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 1,7; H7); 9,01 (s, 1H, H2); 9,26 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 0,7; H9);	14,0 (C35), 62,2 (C34), 108,5 (C3), 118,2 (C8), 127,3 (C6), 128,7 (C9), 141,0 (C7), 153,9 (C4), 156,2 (C9a), 158,5 (C2), 165,0 (C32), 184,6 (C31)
			3 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente.

Tabela 23. Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos 2-30 (continuação).

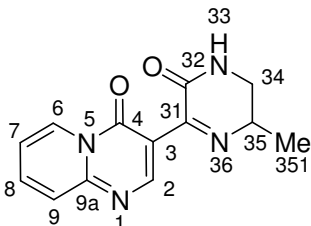
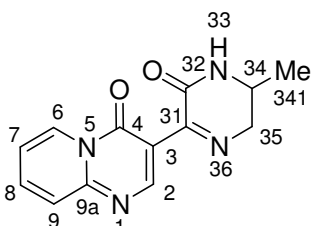
Comp.	Produto	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J <sub>HH</sub> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$
4 <sup>c</sup>		1,34 (t, 3H, H35); 4,35 (q, 2H, H34); 7,43 (t, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,8; H7); 7,54 (t, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,8; H8); 7,63 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,1; H9); 8,43 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,1; H6); 8,70 (s, 1H, H2);	13,6 (C35),
			61,0 (C34), 106,9 (C3), 113,2 (C9), 115,7 (C6), 123,2 (C7), 126,4 (C8), 126,5 (C5a), 132,3 (C9a), 151,6 (C4), 158,2 (C10a), 158,8 (C2), 165,3 (C32), 183,6 (C31)
5 <sup>c</sup>		3,39-3,35 (m, 2H, H34); 3,78 (t, 2H, H35); 7,44 (td, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; H8); 7,75 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,8; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 0,7; H6); 8,03 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,8; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 6,6; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; H7); 8,26 (bs, 1H, NH); 8,39 (s, 1H, H2); 9,00 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 0,7; H9);	38,1 (C34),
			48,3 (C35), 113,6 (C3), 116,9 (C8), 125,8 (C6), 127,0 (C9), 137,8 (C7), 151,4 (C4), 153,2 (C2), 155,2 (C9a), 155,4 (C32), 160,9 (C31)

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente.

Tabela 23. Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos 2-30 (continuação).

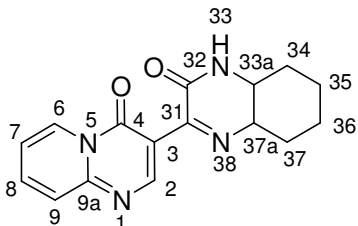
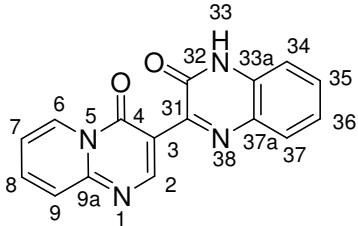
Comp.	Produto	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J <sub>HH</sub> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$
6 <sup>c</sup>		3,12 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 13; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 10,3; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 2; H34'); 3,44-3,37 (m, H34''); 3,86-3,81 (m, 1H, H35); 7,46 (td, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; H8); 7,77 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,8; H6); 8,05 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,8; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 6,8; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; H7); 8,40 (s, 1H, H2); 8,46 (bs, 1H, NH33); 9,0 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,3; H9);	18,5 (C351), 43,0 (C34), 54,9 (C35), 113,7(C3), 117,1 (C8), 126,0 (C6), 127,1 (C9), 138,1 (C7), 151,5 (C4), 153,3 (C2), 155,4 (C9a), 155,8 (C32), 160,8 (C31)
7 <sup>c</sup>		3,44-3,37 (m, 1H, H35''); 3,71 (m, 1H, H34); 3,95 (dd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 16,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 4,1; H35'); 7,46 (td, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; H8); 7,77 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,8; H6); 8,05 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,8; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 6,8; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; H7); 8,39 (s, 1H, H2); 8,46 (bs, 1H, NH33); 9,0 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,3; H9).	17,9 (C341), 44,0 (C34), 53,2 (C35), 113,7(C3), 117,1 (C8), 126,0 (C6), 127,1 (C9), 138,1 (C7), 151,5 (C4), 153,3 (C2), 155,4 (C9a), 155,8 (C32), 160,8 (C31).

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente.

Tabela 23. Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos 2-30 (continuação).

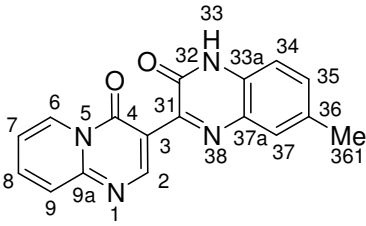
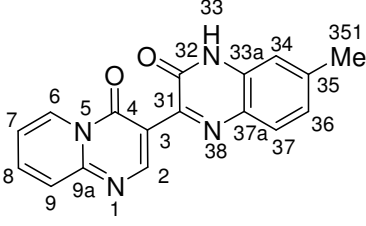
Comp.	Produto	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J <sub>HH</sub> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$
8 <sup>c</sup>		1,42-1,30 (m, 4H, H34''+H35''+H36''+H37''); 1,71 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 9,8; H35'); 1,78 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 9,3; H36'); 1,97 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 10,3; H34'); 2,25 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 9,8; H37'); 3,16-1,14 (m, 2H, H33a + H37a); 7,44 (td, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,2; H8); 7,75 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,8; H6); 8,03 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,8; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; H7); 8,33 (bs, 1H, NH); 8,39 (s, 1H, H2); 9,0 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; H9).	23,1 (C35), 24,6 (C36), 30,1 (C34), 31,3 (C37), 53,8 (C33a), 62,9 (C37a), 113,4 (C3), 117,0 (C8), 125,9 (C6), 127,0 (C9), 138,0 (C7), 151,5 (C4), 153,3 (C2), 155,3 (C9a), 156,3 (C32), 160,3 (C31).
		112,4 (C3), 115,1 (C34), 7,32 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 7,3; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; H36); 7,37 (dd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,3; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; H34); 7,48 (td, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; H8); 7,55 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 7,3; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; H35); 7,82-7,79 (m, 2H, H6 e H37); 8,07 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,8; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 6,8; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; H7); 12,39 (bs, 1H, NH); 8,64 (s, 1H, H2); 9,1 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 0,7; H9).	116,9 (C8), 123,0 (C36), 125,9 (C6), 127,3 (C9), 128,4 (C37), 130,1 (C35), 131,8 (C33a), 132,1 (C37a), 138,0 (C7), 151,4 (C4), 153,7, (C32) 154,2 (C9a), 154,4 (C2), 154,8 (C31).
9 <sup>c</sup>			

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente.

Tabela 23. Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos 2-30 (continuação).

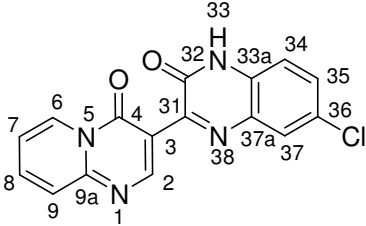
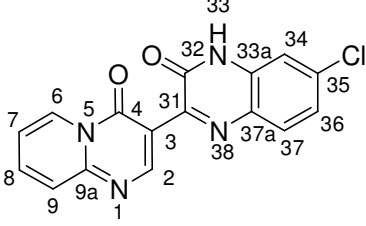
Comp.	Produto	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J <sub>HH</sub> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$
<b>10<sup>c</sup></b>		2,46 (s, 3H, H361); 7,26 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,1; H35); 7,38 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,1; H34); 7,47 (t, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; H8); 7,01 (s, 1H, H37); 7,79 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,8; H6); 8,06 (t, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 6,8; H7); 8,61 (s, 1H, H2); 9,09 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; H9); 12,31 (bs, 1H, H33).	21,1 (C361), 114,8 (C35), 116,9 (C8), 125,9 (C6), 127,3 (C9), 128,2 (C37), 130,2 (C33a), 131,3 (C34), 132,0 (C37a), 137,9 (C7), 140,5 (C36), 151,8 (C4), 152,9 (C32), 154,0 (C9a), 154,3 (C2), 154,8 (C31)
			20,1 (C351), 114,7 (C36), 116,9 (C8), 124,4 (C34), 125,9 (C6), 127,3 (C9), 128,0 (C37), 129,8 (C33a), 131,8 (C37a), 132,4 (C35), 137,9 (C7), 151,3 (C4), 153,6 (C32), 153,9 (C9a), 154,3 (C2), 154,8 (C31)
<b>11<sup>c</sup></b>		2,40 (s, 3H, H351); 7,15-7,14 (m, 2H, H34+H36); 7,47 (t, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; H8); 7,68 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,8; H37); 7,79 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,8; H6); 8,06 (t, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 6,8; H7); 8,61 (s, 1H, H2); 9,09 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; H9); 12,31 (bs, 1H, H33).	20,1 (C351), 114,7 (C36), 116,9 (C8), 124,4 (C34), 125,9 (C6), 127,3 (C9), 128,0 (C37), 129,8 (C33a), 131,8 (C37a), 132,4 (C35), 137,9 (C7), 151,3 (C4), 153,6 (C32), 153,9 (C9a), 154,3 (C2), 154,8 (C31)

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente.

Tabela 23. Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos 2-30 (continuação).

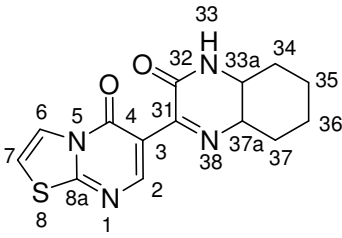
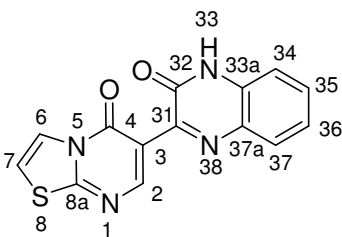
Comp.	Produto	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J <sub>HH</sub> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$
12 <sup>c</sup>		7,38 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,8; H35); 7,48 (td, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,2; H8); 7,57 (dd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,8; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 2,4; H34); 7,8 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,6; H6); 7,83 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 2,4; H37); 8,08 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,8; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 6,6; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; H7); 8,65 (s, 1H, H2); 9,09 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; H9); 12,47 (bs, 1H, NH33)	111,9 (C3), 116,7 (C35), 117,0 (C8), 125,9 (C6), 127,3 (C9), 127,3 (C37), 130,0 (C34), 131,0 (C33a), 133,1 (C37a), 134,2 (C36), 138,2 (C7), 151,5 (C4), 153,4 (C32), 154,5 (C9a), 154,6 (C2), 155,5 (C31)
			111,9 (C3), 114,4 (C34), 117,0 (C8), 123,1 (C36), 125,9 (C6), 126,7 (C35), 127,3 (C9), 129,9 (C37), 130,6 (C33a), 132,4 (C37a), 138,2 (C7), 151,4 (C4), 154,4 (C32), 154,5 (C9a), 154,6 (C2), 155,5 (C31)
13 <sup>c</sup>		7,32 (dd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,6; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 2,2; H36); 7,38 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 2,2; H34); 7,48 (td, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,2; H8); 7,8 (d, 2H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,6; H6+H37); 8,07 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,6; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 6,8; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 1,7; H7); 8,64 (s, 1H, H2); 9,09 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; H9); 12,47 (bs, 1H, NH33)	111,9 (C3), 114,4 (C34), 117,0 (C8), 123,1 (C36), 125,9 (C6), 126,7 (C35), 127,3 (C9), 129,9 (C37), 130,6 (C33a), 132,4 (C37a), 138,2 (C7), 151,4 (C4), 154,4 (C32), 154,5 (C9a), 154,6 (C2), 155,5 (C31)

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente.

Tabela 23. Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos 2-30 (continuação).

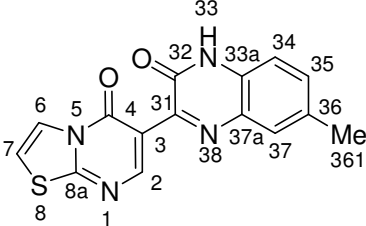
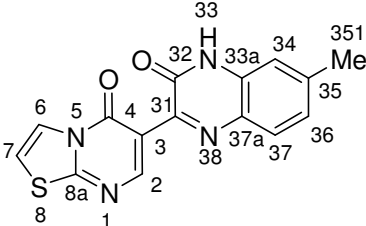
Comp.	Produto	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J <sub>HH</sub> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$
14 <sup>c</sup>		1,40-1,29 (m, 4H, H34'+H35'+H36'+H37'); 1,70 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 10; H35'); 1,78 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 10; H36'); 1,95 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,8; H34'); 2,24 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 9,0; H37'); 3,14-3,12 (m, 2H, H33a+H37a); 7,63 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 4,9); 8,08 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 4,6; H6); 8,12 (s, 1H, H2); 8,34 (bs, 1H, NH).	23,1 (C35), 24,6 (C36), 30,0 (C34), 31,2 (C37), 53,7 (C33a), 62,8 (C37a), 114,4 (C7), 115,3 (C3), 121,8 (C6), 151,8 (C2), 155,9 (C4), 156,1 (C32), 159,9 (C8a), 163,9 (C31)
			114,4 (C3), 114,5 (C7), 115,3 (C34), 122,2 (C6), 123,3 (C36), 128,6 (C37), 130,5 (C34), 131,9 (C33a), 132,2 (C37a), 153,0 (C2), 153,7 (C4), 153,8 (C32), 155,7 (C8a), 164,1 (C31)
15 <sup>c</sup>		7,32 (t, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,8, H36); 7,36 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,1, H34); 7,55 (t, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,8, H35); 7,66 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 4,6, H7); 7,79 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,8, H37); 8,15 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 4,9, H6); 8,36 (s, 1H, H2).	114,4 (C3), 114,5 (C7), 115,3 (C34), 122,2 (C6), 123,3 (C36), 128,6 (C37), 130,5 (C34), 131,9 (C33a), 132,2 (C37a), 153,0 (C2), 153,7 (C4), 153,8 (C32), 155,7 (C8a), 164,1 (C31)

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente.

Tabela 23. Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos 2-30 (continuação).

Comp.	Produto	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J <sub>HH</sub> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$
16 <sup>c</sup>		2,43 (s, 3H, H361); 7,25 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,3; H35); 7,38 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,8; H34); 7,59 (s, 1H, H37); 7,68-7,65 (m, 1H, H7); 8,15 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 4,6; H6); 8,35 (s, 1H, H2); 12,3 (bs, 1H, H33).	21,1 (C361), 114,2 (C7), 114,4 (C4), 114,7 (C35), 122,1 (C6), 128,2 (C37), 129,8 (C33a), 131,4 (C34), 132,0 (C37a), 140,6 (C36), 152,8 (C2), 153,6 (C4), 153,6 (C32), 155,5 (C8a), 163,8 (C31)
			20,1 (C351), 114,2 (C7), 114,4 (C4), 114,8 (C36), 122,1 (C6), 124,4 (C34), 128,1 (C37), 130,1 (C37), 131,7 (C37a), 132,4 (C35), 152,4 (C4), 152,8 (C2), 153,8 (C32), 155,5 (C8a), 163,7 (C31)
17 <sup>c</sup>		2,39 (s, 3H, H351); 7,15-7,13 (m, 2H, H34+H36); 7,68-7,65 (m, 1H, H7+H37); 8,15 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 4,6; H6); 8,35 (s, 1H, H2); 12,3 (bs, 1H, H33).	20,1 (C351), 114,2 (C7), 114,4 (C4), 114,8 (C36), 122,1 (C6), 124,4 (C34), 128,1 (C37), 130,1 (C37), 131,7 (C37a), 132,4 (C35), 152,4 (C4), 152,8 (C2), 153,8 (C32), 155,5 (C8a), 163,7 (C31)
			20,1 (C351), 114,2 (C7), 114,4 (C4), 114,8 (C36), 122,1 (C6), 124,4 (C34), 128,1 (C37), 130,1 (C37), 131,7 (C37a), 132,4 (C35), 152,4 (C4), 152,8 (C2), 153,8 (C32), 155,5 (C8a), 163,7 (C31)

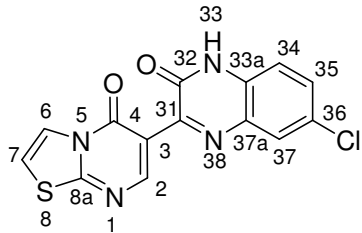
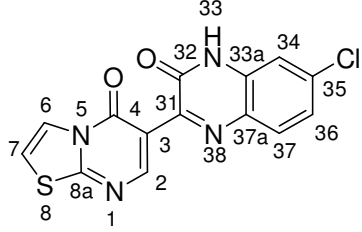
<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente.



Tabela 23. Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos 2-30 (continuação).

Comp.	Produto	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J <sub>HH</sub> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$
18 <sup>c</sup>		7,38-7,35 (m, 1H, H35); 7,58 (dd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,6; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 2,2; H34); 7,68 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 4,6; H7); 7,82 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 2,2; H37); 8,16 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 4,9; H6); 8,39 (s, 1H, H2); 12,51 (bs, 1H, NH33)	113,91 (C3), 114,53 (C7), 116,8 (C35), 122,21 (C6), 127,5 (C37), 130,2 (C34), 131,1 (C33a), 133,2 (C37a), 134,4 (C36), 153,21 (C2), 153,5 (C4), 154,1 (C32), 155,41 (C8a), 164,2 (C31)
			113,86 (C3), 114,47 (C34), 114,53 (C7), 122,19 (C6), 123,3(C36), 126,8 (C35), 130,2 (C37), 130,6 (C33a), 132,3 (C37a), 153,15 (C2), 153,5 (C4), 155,2 (C32), 155,37 (C8a), 164,1 (C31)
19 <sup>c</sup>		7,32 (dd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,6; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 2,2; H36); 7,38-7,35 (m, 1H, H34); 7,68 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 4,6; H7); 7,79 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,6; H37); 8,15 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 4,6; H6); 8,38 (s, 1H, H2); 12,51 (bs, 1H, NH33).	113,86 (C3), 114,47 (C34), 114,53 (C7), 122,19 (C6), 123,3(C36), 126,8 (C35), 130,2 (C37), 130,6 (C33a), 132,3 (C37a), 153,15 (C2), 153,5 (C4), 155,2 (C32), 155,37 (C8a), 164,1 (C31)
			113,86 (C3), 114,47 (C34), 114,53 (C7), 122,19 (C6), 123,3(C36), 126,8 (C35), 130,2 (C37), 130,6 (C33a), 132,3 (C37a), 153,15 (C2), 153,5 (C4), 155,2 (C32), 155,37 (C8a), 164,1 (C31)

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente.

**Tabela 23.** Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos **2-30** (continuação).

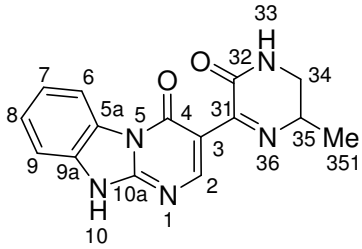
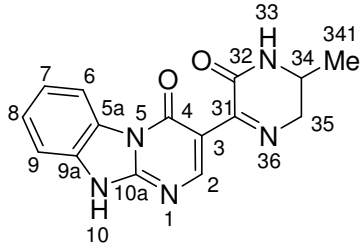
<i>Comp.</i>	<i>Produto</i>	<i>RMN <sup>1</sup>H, δ, J<sub>HH</sub> (Hz)</i>	<i>RMN <sup>13</sup>C, δ</i>
			37,6 (C34), 43,2 (C35), 114,9 (C9), 116,9 (C6), 121,7 (C7), 124,8 (C8), 128,0 (C5a), 140,7 (C9a), 152,4 (C4), 156,6 (C2), 157,2 (C32), 159,0 (C10a), 161,0 (C31).
<b>20<sup>c</sup></b>		3,46 (t, 2H, H35); 3,80 (t, 2H, H35); 7,31 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 7,3; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 1,2; H7); 7,42 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 7,3; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 1,2; H8); 7,64 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,1; H9); 8,36 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,2; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 0,7; H6); 9,06 (s, 1H, H2).	

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente.

Tabela 23. Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos 2-30 (continuação).

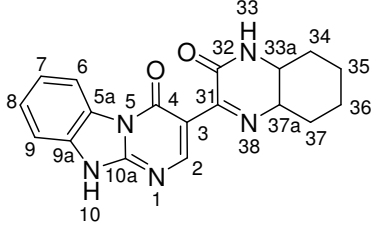
Comp.	Produto	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J <sub>HH</sub> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$
21 <sup>c</sup>		1,36 (d, 3H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 6,6; H351); 3,25 (dd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 13; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 8,1; H34'); 3,55-3,44 (m, 1H, H34''); 4,08-4,00 (m, 1H, H35); 7,31 (t, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,8; H7); 7,43 (t, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,8; H8); 7,65 (dd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,8; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 3,9, H9); 8,36 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,8, H6); 9,07 (s, 1H, H2)	17,5 (C351), 43,4 (C34), 49,5 (C35), 101,7 (C3), 114,9 (C6), 116,8 (C9), 121,4 (C7), 124,7 (C8), 128,0 (C5a), 140,8 (C9a), 152,6 (C4), 156,4 (C2), 156,7 (C32), 158,7 (C10a), 161,0 (C31).
			17,3 (C341), 44,6 (C34), 49,3 (C35), 100,9 (C3), 114,8 (C6), 116,5 (C9), 121,3 (C7), 124,8 (C8), 127,9 (C5a), 140,5 (C9a), 152,5 (C4), 156,4 (C2), 157,0 (C32), 158,4 (C10a), 160,8 (C31).
22 <sup>c</sup>		1,22 (d, 3H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 6,6; H341); 3,55-3,44 (m, 1H, H35''); 3,84- 3,78 (m, 1H, H34); 3,9 (dd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 14,7; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 4,2; H35'); 7,31 (t, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,8; H7); 7,43 (t, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,8; H8); 7,65 (dd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,8; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 3,9, H9); 8,36 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,8, H6); 8,96 (s, 1H, H2).	17,3 (C341), 44,6 (C34), 49,3 (C35), 100,9 (C3), 114,8 (C6), 116,5 (C9), 121,3 (C7), 124,8 (C8), 127,9 (C5a), 140,5 (C9a), 152,5 (C4), 156,4 (C2), 157,0 (C32), 158,4 (C10a), 160,8 (C31).

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente.

**Tabela 23.** Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos **2-30** (continuação).

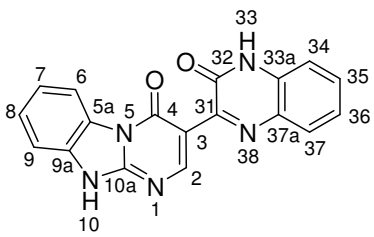
Comp.	Produto	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J <sub>HH</sub> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$
<b>23<sup>c</sup></b>		1,50-1,28 (m, 4H, H34''+H35''+H36''+H37''); 1,81- 1,65 (m, 2H, H35'+H36'); 1,98 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 11,2; H34'); 2,25 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 9,0; H37'); 3,39-3,27 (m, 1H, 2H); 7,34-7,30 (m, 1H, H7); 7,44 (ddd, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,8; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 7,6; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 1,2; H8); 7,66-7,62 (m, 1H, H9); 8,37 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,2; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 0,7; H6); 8,85 (bs, 1H, H2); tautômero	
		1,50-1,28 (m, 4H, H34''+H35''+H36''+H37''); 1,81- 1,65 (m, 2H, H35'+H36'); 1,98 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 11,2; H34'); 2,25 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 9,0; H37'); 3,39-3,27 (m, 1H, 2H); 7,34-7,30 (m, 1H, H7); 7,43 (ddd, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 7,3; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 1,2; H8); 7,66-7,62 (m, 1H, H9); 8,36 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,8; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,2; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 0,7; H6); 8,85 (bs, 1H, H2);	

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente.

Tabela 23. Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos 2-30 (continuação).

Comp.	Produto	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J <sub>HH</sub> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$	
24 <sup>c</sup>			110,4 (C3),	
			112,4 (C34),	
			115,0 (C9),	
			115,5 (C6),	
			121,9 (C7),	
			7,31 (ddd, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 7,6;	122,9 (C8),
			<sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 1,2; H36); 7,40-7,35 (m,	126,0 (C36),
			2H, H7+H34); 7,51 (td, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub>	126,4 (C5a),
			= 8,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,2; H35); 7,53	128,3 (C37),
			(ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 7,3;	129,8 (C35),
			<sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; H8); 7,58 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub>	131,86 (C33a),
			= 8,1; H9); 7,79 (dd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> =	131,93 (C37a),
			8,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,2; H37); 8,36 (s, 1H,	132,6 (C9a),
			H2); 8,49 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,8; H6);	149,0 (C4),
	12,29 (bs, 1H, NH33).	152,0 (C32),		
		154,0 (C2),		
		154,1 (C10a),		
		157,0 (C31),		

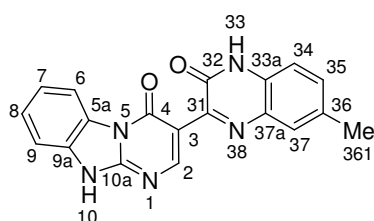
<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente.

Tabela 23. Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos 2-30 (continuação).

Comp.	Produto	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J <sub>HH</sub> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$
			21,0 (C361)
			110,5 (C3),
			112,4 (C9),
			114,8 (C35),
			115,5 (C6),
			121,9 (C7),
			126,0 (C8),
		2,43 (s, 3H, H361); 7,25 (d, 1H,	126,4 (C34),
		H35); 7,39-7,34 (m, 2H,	128,1 (C37),
		H7+H34); 7,51 (t, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,1;	129,7 (C33a),
		H8); 7,39 (s, 1H, H37); 7,59-7,58	131,8 (C5a),
		(m, 1H, H9); 8,50 (s, 1H, H2);	131,9 (C37a),
		12,22 (bs, 1H, NH33).	132,6 (C9a),
			140,1 (C36),
			149,0 (C4),
			151,9 (C32),
			153,9 (C2),
			154,2 (C10a),
			157,0 (C31)

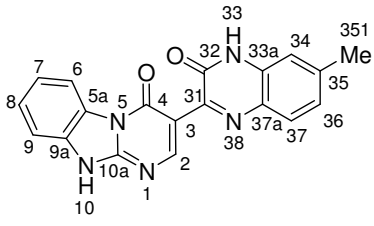
25<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente.

Tabela 23. Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos 2-30 (continuação).

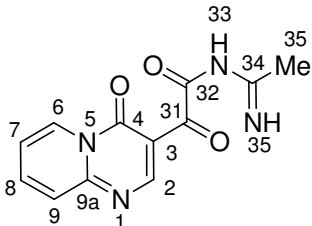
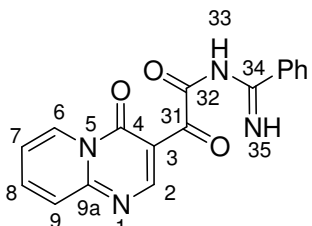
Comp.	Produto	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J <sub>HH</sub> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$
26 <sup>c</sup>		2,40 (s, 3H, H351); 7,14-7,12 (m, 2H, H34+H36); 7,39-7,34 (m, 2H, H7); 7,51 (t, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,1; H8); 7,59-7,58 (m, 1H, H9); 7,66 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,3; H37); 8,48 (s, 1H, H2); 12,22 (bs, 1H, NH33).	20,2 (C351)
			110,5 (C3),
			112,4 (C9),
			114,6 (C36),
			115,5 (C6),
			121,9 (C7),
			124,4 (C34),
			126,0 (C8),
			127,9 (C37),
			130,2 (C33a),
			131,0 (C37a),
			131,8 (C5a),
			132,2 (C35),
			132,6 (C9a),
			149,0 (C4),
			152,8 (C32),
153,9 (C2),			
154,2 (C10a),			
157,0 (C31)			

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente.

Tabela 23. Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos 2-30 (continuação).

Comp.	Produto	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J <sub>HH</sub> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$
27 <sup>c</sup>		2,09 (s, 3H, H35); 7,37 (td, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 0,7; H8); 7,71 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,9; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,3; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 0,7; H6); 7,96 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 8,9; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 6,6 Hz; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 1,6; H7); 8,64 (s, 1H, H2), 8,89 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 0,7; H9).	16,51 (C35), 114,7 (C3), 116,7 (C8), 125,9 (C6), 126,6 (C9), 137,2 (C7), 148,3 (C4), 150,5 (C9a), 151,9 (C2), 154,7 (C32), 169,1 (C34), 184,8 (C31)
			114,6 (C3), 116,9 (C8), 126,0 (C6), 126,7 (C9), 127,7 + 128,7 + 128,8 + 132,6 (Ph), 137,5 (C7), 150,7 (C4), 152,1 (C9a), 154,8 (C2), 161,9 (C32+C34), 183,5 (C31).
28 <sup>c</sup>		7,37 (td, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; H8); 7,54 (t, 2H, Ph); 7,62 (t, 1H, Ph); 7,74 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 9,0; H6); 7,96 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 9,0; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 6,6; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; H7); 8,08 (d, 2H, Ph); 8,75 (s, 1H, H2), 8,86 (ddd, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 7,1; <sup>2</sup> J <sub>HH</sub> = 1,5; <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 0,7; H9).	

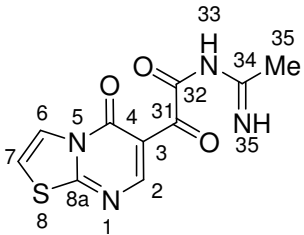
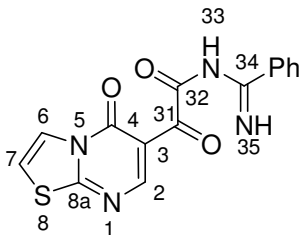
<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente.



Tabela 23. Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos **2-30** (continuação).

Comp.	Produto	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J <sub>HH</sub> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$
29 <sup>c</sup>		2,07 (s, 3H, H35); 7,60 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 4,9; H7); 7,97 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 4,9; H6); 8,34 (s, 1H, H2).	16,17 (C35),
			116,0 (C7), 119,2 (C3), 121,3 (C6), 150,4 (C2), 155,3 (C4 + C32), 162,7 (C8a + C34), 183,7 (C31)
30 <sup>c</sup>		7,55 (t, 2H, Ph); 7,66-7,62 (m, 2H, H7 + Ph); 7,96 (d, 1H, <sup>1</sup> J <sub>HH</sub> = 4,4; H6); 8,06 (d, 2H, Ph); 8,46 (s, 1H, H2).	114,3 (C7),
			116,1 (C3), 121,4 (C6), 127,4 + 128,5 + 132,2 (Ph), 150,5 (C2), 155,4 (C4 + C32), 162,8 (C8a + C34), 182,4 (C31)

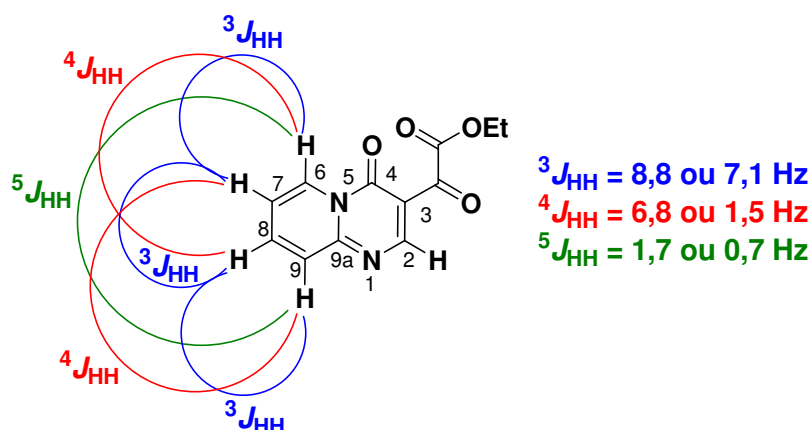
<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente.

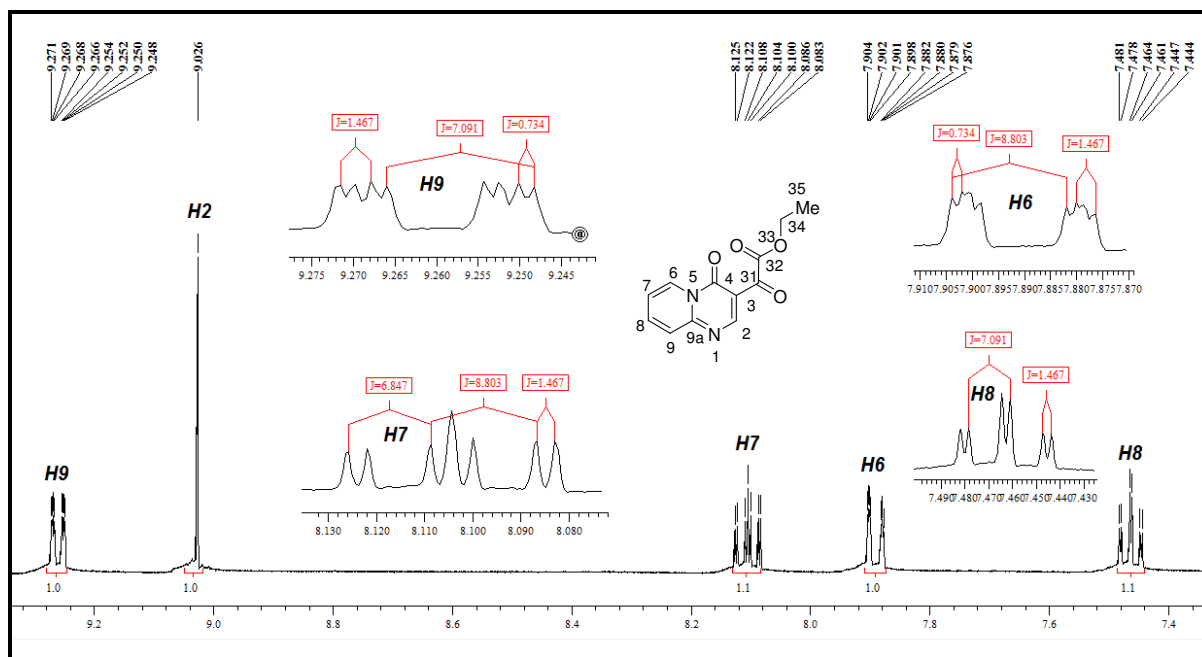
Para o anel piridínico presente nos heterociclos pirido[1,2-*a*]pirimidinona (**2**, **5-13**, **27** e **28**), os quatro sinais de próton referentes ao anel piridínico destes compostos foram atribuídos com base na análise do espectro no experimento de COSY do composto **2**. Este foi escolhido como exemplo para a série, devido ter sido encontrado algumas discordâncias nas atribuições destes sinais de próton descritos na literatura [90]. A multiplicidade dos sinais de próton dos átomos H6, H7 e H9 do anel piridínico pode ser encontrado na forma de dupletos, dupletos-de-dupletos ou dupletos-de-dupletos-de-dupletos, conforme o acoplamento de uma, duas ou três ligações (**Figura 23**), respectivamente. O hidrogênio H8 foi o escolhido como um

sinal inicial de referência, já que este pode aparecer como um tripleto ou tripleto-de-dubletos, conforme o acoplamento de uma ou duas ligações (**Figura 23**), respectivamente. Este tipo de sinal ocorre somente perante H8, porque H7 e H9 são considerados equivalentes perante H8, visto que, H8 está em posição “*para*” ao átomo de nitrogênio do anel piridínico. Por outro lado, H7 não pode formar um tripleto-de-dubletos, porque H6 e H8 não são equivalentes perante H7, por este estar em posição “*meta*” ao nitrogênio da piridina.



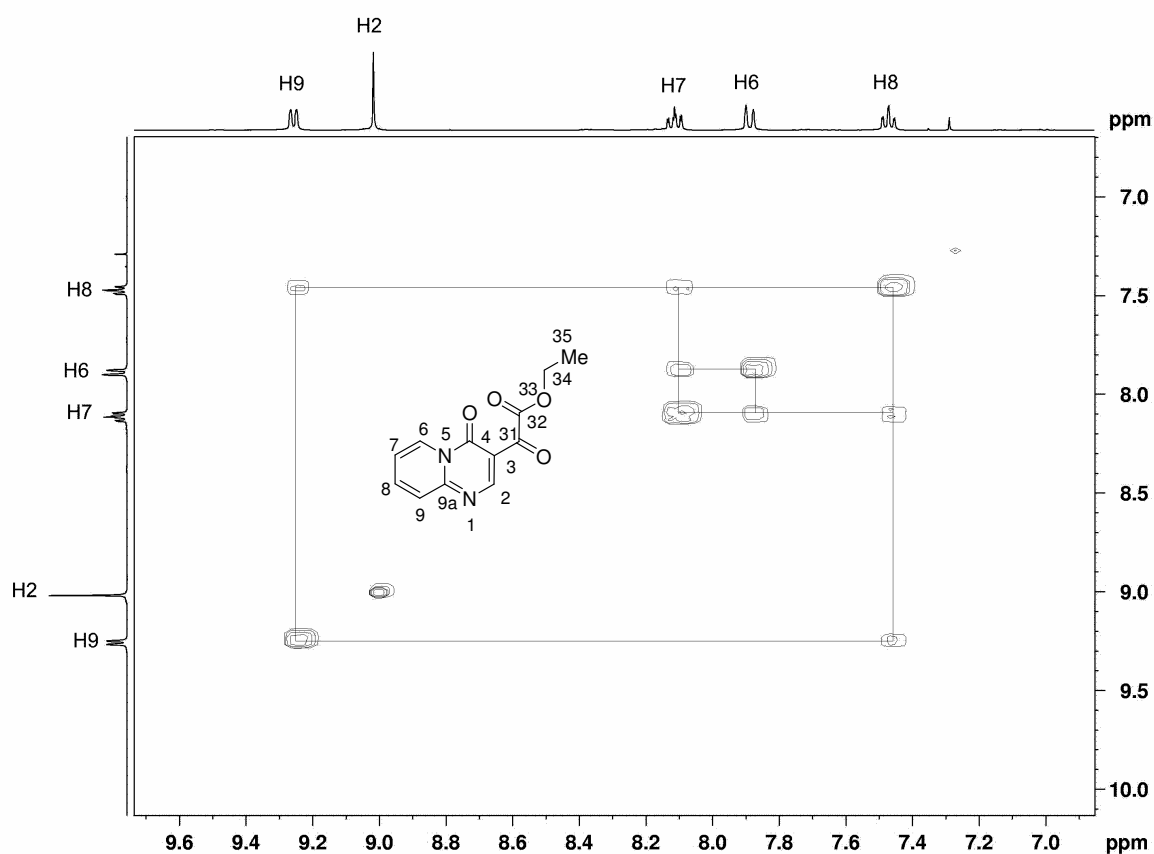
**Figura 23.** Acoplamentos de uma, duas e três ligações no anel piridínico em uma piridopirimidinona.

Na **Figura 24** é observado um dubleto-de-dubletos-de-dubletos em 9,26 ppm e outro dubleto-de-dubletos-de-dubletos 8,11 ppm, os qual é visualmente diferente do primeiro, em devido a uma sobreposição de sinais. Na mesma figura é encontrado um dubleto-de-dubletos-de-dubletos em 7,89 ppm e um tripleto-de-dubletos em 7,47 ppm, este último referente ao H8 do anel piridínico. Conforme os acoplamentos do hidrogênio H8 com os hidrogênios vizinhos H7 e H9 formando um tripleto e o acoplamento de H8 com o hidrogênio mais distante H6 formando um dubleto “acima” deste tripleto, caracterizando o sinal tripleto-de-dubletos. As constantes de acoplamento destes sinais também podem ser encontradas na **Figura 24** e na **Tabela 24**.



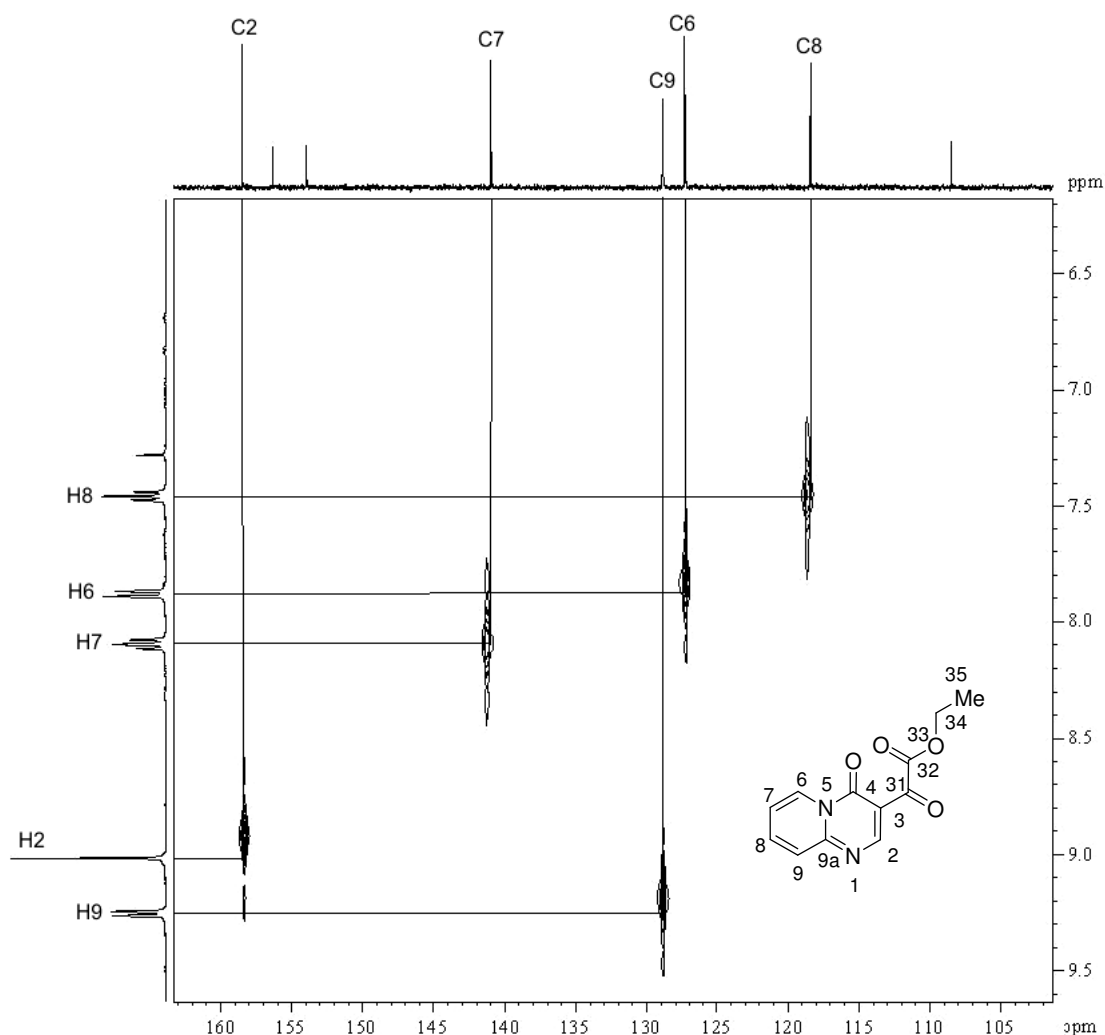
**Figura 24.** Sinais de RMN de  $^1\text{H}$  do anel piridopirimidinona do composto **2** na região de 7,4 – 9,4 ppm.

Com a atribuição do hidrogênio H8, presente no anel piridínico foi possível atribuir o restante dos sinais de próton deste anel com base na análise do espectro de 2D COSY (**Figura 25**). Assim, foi verificado o acoplamento do sinal localizado em 7,47 ppm, já conhecido como H8, com o sinal da região de 9,26 ppm, podendo este sinal já ser atribuído como o hidrogênio H9, visto que, este não apresenta mais acoplamentos. Outro acoplamento encontrado para o átomo H8 foi com o sinal localizado em 8,11 ppm, o qual foi atribuído ao hidrogênio H7. O último acoplamento observado foi do H7 com o sinal em 7,89 ppm, sendo este atribuído ao átomo de hidrogênio H6 (**Figura 25**).



**Figura 25.** Espectro de COSY do composto **2**.

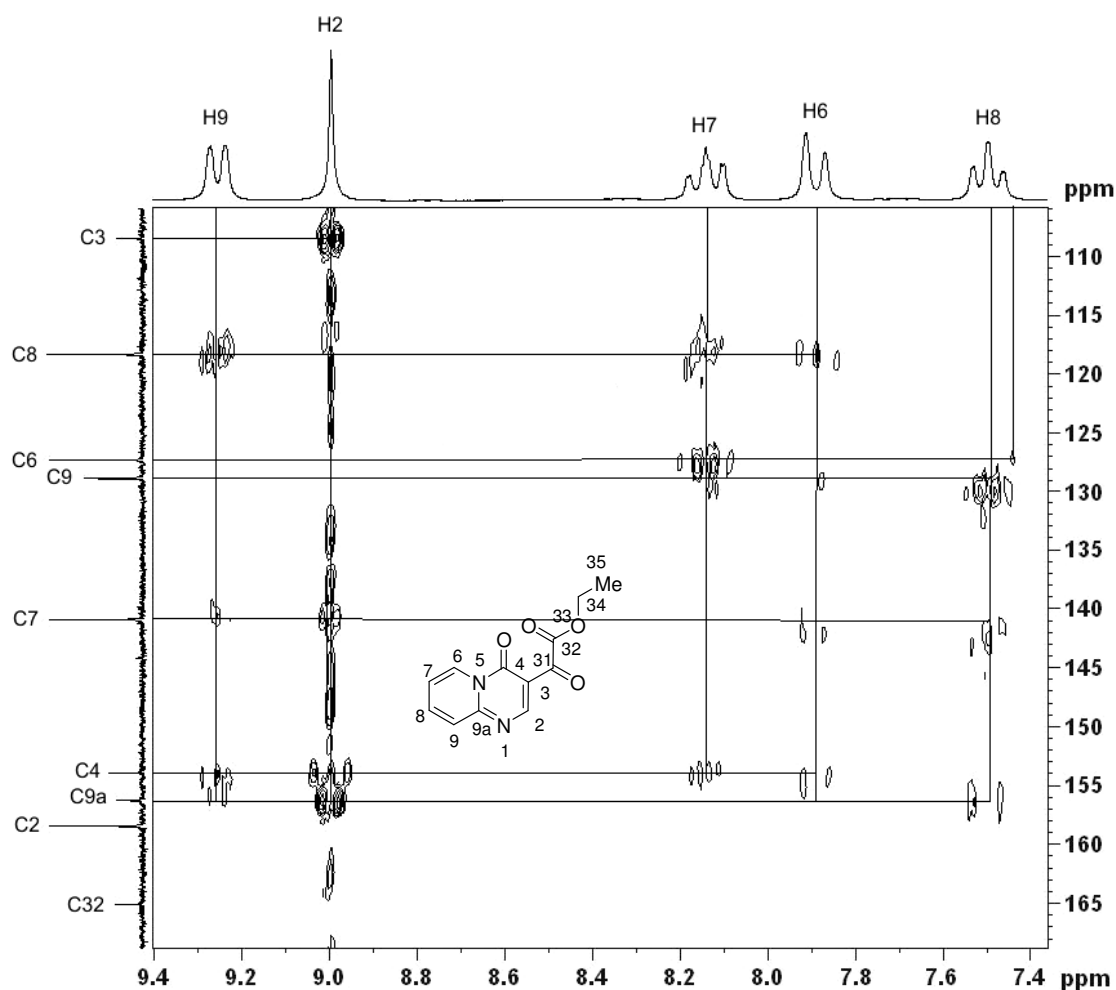
Após a atribuição dos átomos de hidrogênio da piridopirimidinona do composto **2**, foi realizada a atribuição dos átomos de carbono a partir da análise do espectro de 2D HETCOR (**Figura 26**). Este experimento apresenta o acoplamento entre os átomos de hidrogênio e carbono distantes uma ligação. Os sinais de próton localizados na região de 9,26 (H9), 9,01 (H2), 8,11 (H7), 7,89 (H6) e 7,47 (H8) ppm são referentes ao acoplamento com os sinais localizados na região de 128,7 (C9), 158,5 (C2), 141,0 (C7), 127,3 (C6) e 118,2 (C8) ppm, respectivamente. Desta forma foi realizada a atribuição dos átomos de carbono hydrogenados da piridopirimidinona do composto **2**.



**Figura 26.** Espectro HETCOR do composto **2**.

Após a atribuição dos átomos de carbono hidrogenados da piridopirimidinona do composto **2**, foi possível iniciar a atribuição dos átomos de carbono não-hidrogenado a partir da análise do espectro de 2D HMBC (**Figura 27**). Este experimento apresenta o acoplamento entre os átomos de hidrogênio e carbono distantes duas e três ligações, e ainda, quatro ligações em formato “W”. Desta forma, o sinal localizado na região de 108,5 ppm foi atribuído ao átomo de carbono C3,,pois este apresentou apenas um acoplamento com átomo de hidrogênio H2 por duas ligações. Ambos os sinais em 9,01 e 7,89 ppm referentes átomos de hidrogênio H2 e H6, respectivamente, apresentam acoplamentos com os sinais localizados na região de 153,9 e 156,2 ppm por três ligações. Entretanto, apenas o sinal em 156,2 ppm acopla com o sinal em 7,47 ppm referente ao H8. Desta forma, este sinal em 156,2 ppm foi atribuído ao carbono C9a. O sinal em 153,9 ppm pode

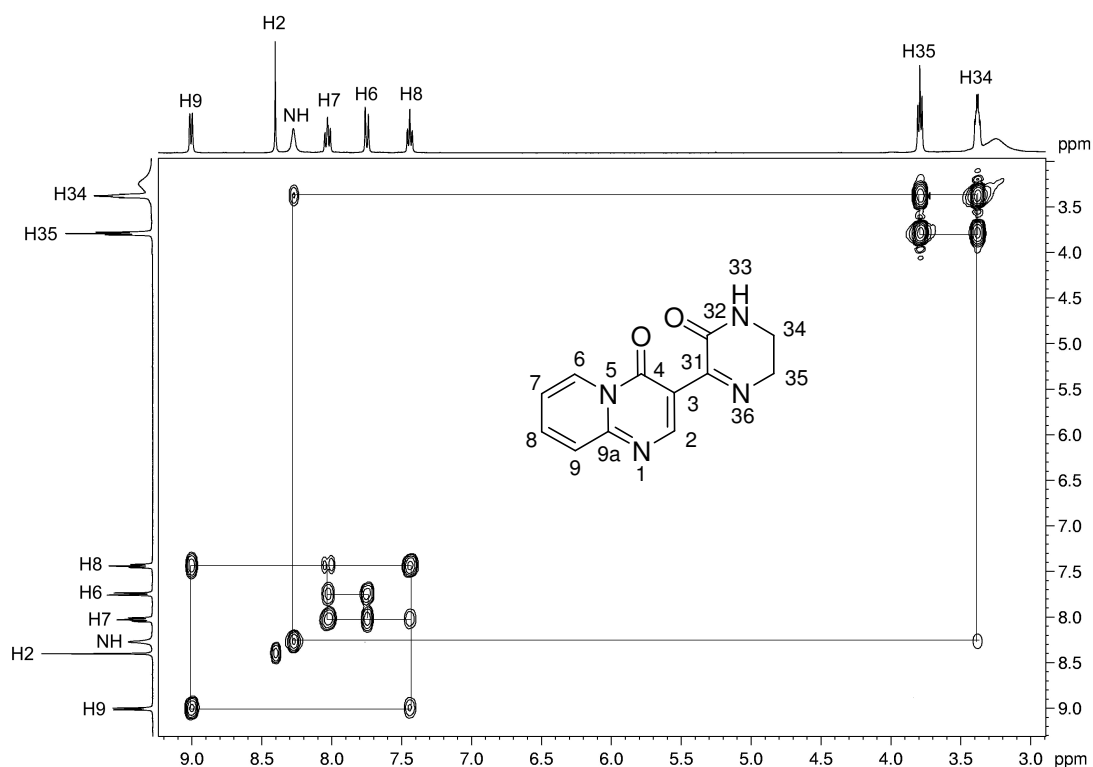
ser atribuído ao C4 devido ao acoplamento com o H7 por quatro ligações no formato “W” (**Figura 27**).



**Figura 27.** Espectro HMBC do composto **2**.

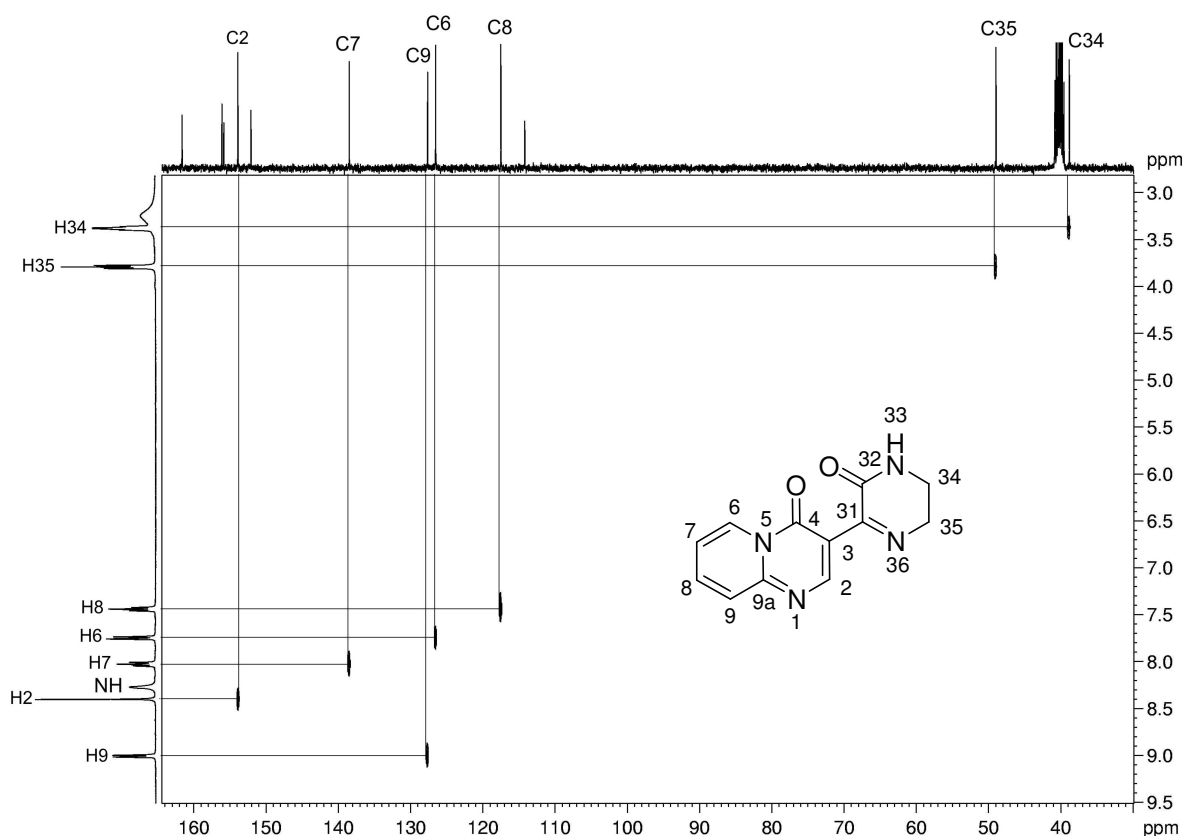
A atribuição dos hidrogênios presentes no anel pirazinona foi possível através da análise do experimento de 2D COSY do composto **5** (**Figura 28**). A partir do sinal referente ao grupo NH em 8,26 ppm foi determinado o acoplamento deste sinal com o localizado na região de 3,37 ppm, podendo assim, ser atribuído ao hidrogênio vizinho H34. Além disso, este hidrogênio mostra o acoplamento com o sinal localizado na região de 3,78 ppm referente ao hidrogênio H35. Os sinais referentes ao anel piridopirimidinona deste composto, também pode ser atribuído de forma similar ao composto **2**. Através dos dados do experimento de 2D COSY do composto **5** confirmou que o átomo de hidrogênio H35 aparece mais desblindado que o H34, possivelmente pelo efeito retirador de elétrons do nitrogênio da imina

N(36) ser mais intenso que o nitrogênio da amida N(33). Isto se deve ao fato de que N(36) tem uma hibridização  $sp^2$ , mais próximo do núcleo, enquanto que o N(33) tem uma hibridização  $sp^3$  mais distante. Posteriormente, este conceito será aplicado para a atribuição de sinais de próton e carbono de outros compostos.



**Figura 28.** Espectro de COSY do composto **5**.

Após a atribuição dos átomos de hidrogênio H34 e H35 do heterociclo pirazinona do composto **5**, foi possível atribuir os átomos de carbono hidrogenados deste anel a partir da análise do espectro de 2D HETCOR (**Figura 29**). O acoplamento entre os sinais de hidrogênio localizados em 3,37 e 3,78 ppm com os sinais de carbono localizados em 38,0 e 48,2 ppm, respectivamente, foram atribuídos ao carbono C34 e C35, respectivamente. Os experimentos de 2D COSY e HETCOR do composto **5** serviram para a atribuição dos sinais e assim puderam indicar que os átomos vizinhos (H35 e C35) ao átomo de nitrogênio do grupo imina apresentaram seus sinais mais desblindados em comparação aos átomos vizinhos (H34 e C34) ao átomo de nitrogênio do grupo amida. A porção piridopirimidinona foi atribuída de maneira similar ao composto **2**.



**Figura 29.** Espectro de HETCOR do composto **5**.

De maneira similar ao composto **2**, o composto **5** teve a atribuição do C3 ao sinal 113,6 ppm devido ao acoplamento com H2 em duas ligações e a atribuição do C4 ao sinal em 151,4 ppm devido ao acoplamento com H7 em quatro ligações em formato “W”, observado no espectro de 2D HMBC (**Figura 30**). Entretanto, a atribuição para os carbonos C9a e C32 ficou prejudicada, pois o acoplamento com o átomo de hidrogênio H9, que apareceria apenas para o carbono C9a, também apareceu com C32 devido a sua proximidade (155,2 e 155,4 ppm) (**Figura 30**). Esta característica também foi observada na expansão do espectro de HMBC da **Figura 31** onde os prótons H34 e H35 devem acoplar apenas com C32. No entanto, devido à proximidade com o carbono C9a, esta observação não garante qual carbono é o mais blindado e qual o mais desblindado.



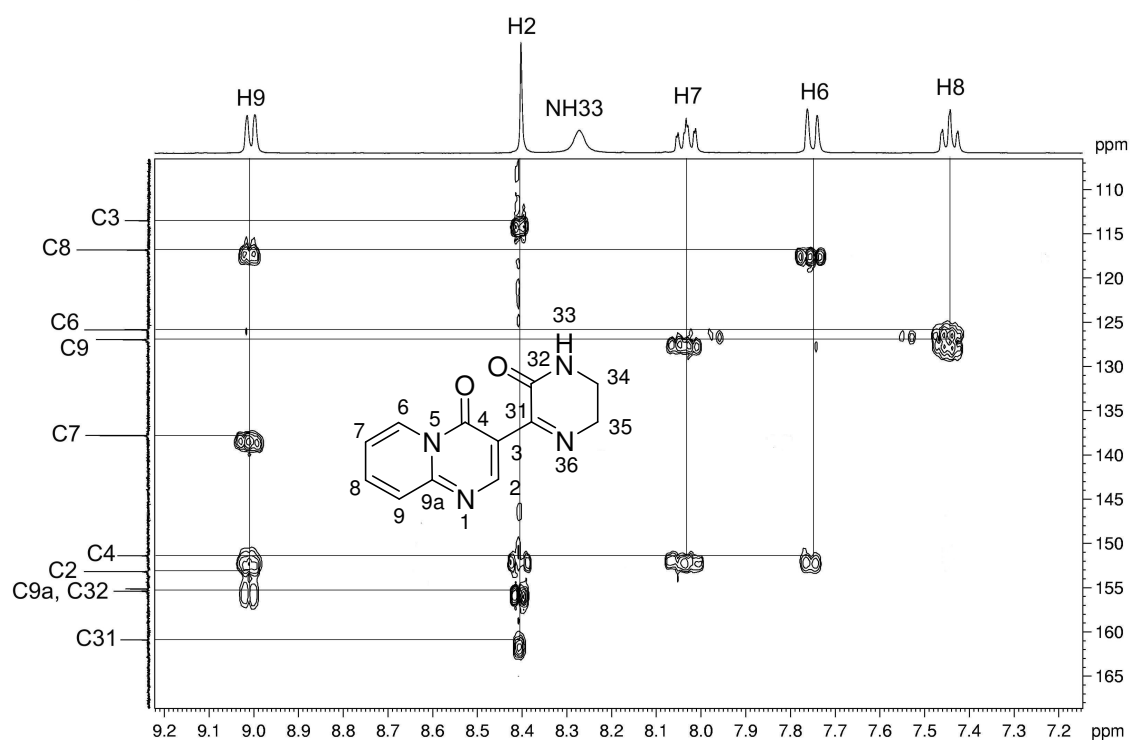


Figura 30. Espectro de HMBC do composto 5.

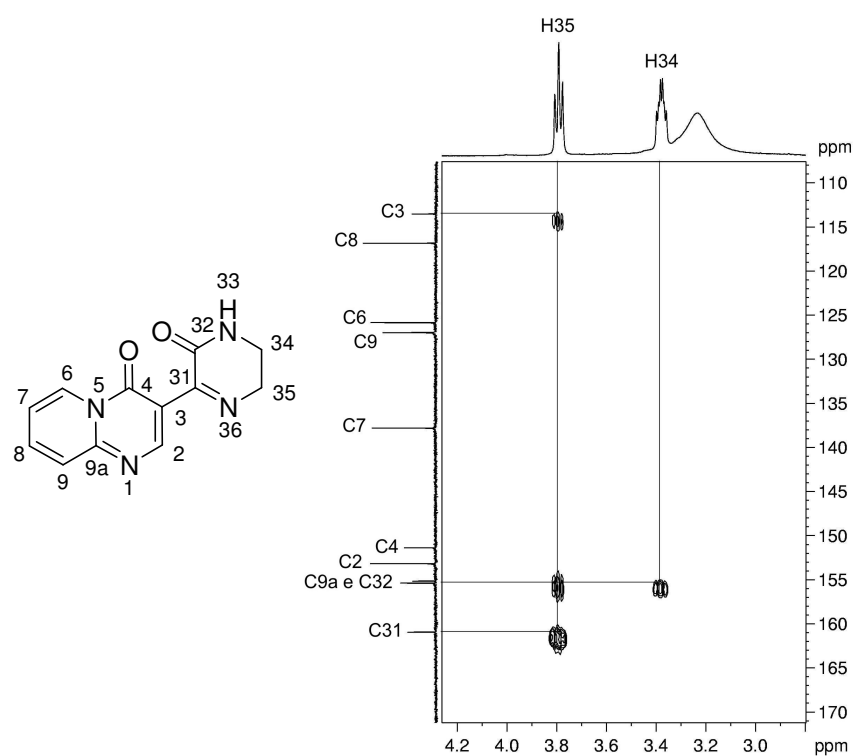
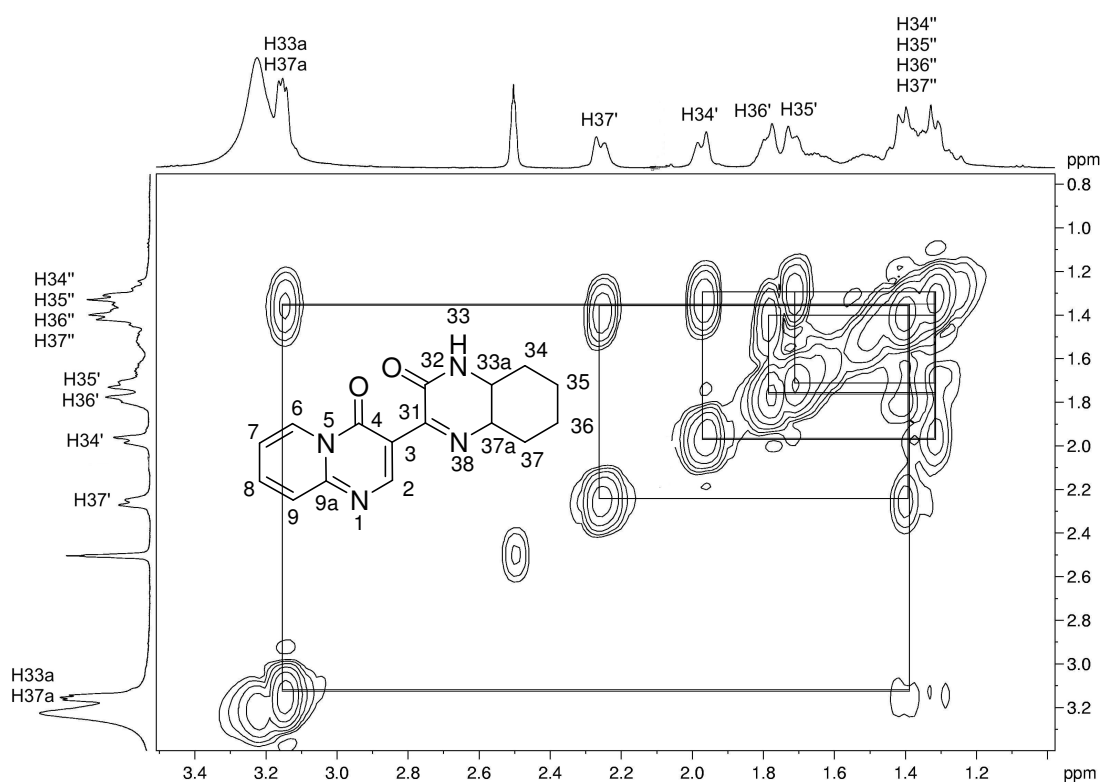


Figura 31. Ampliação do espectro de HMBC do composto 5.

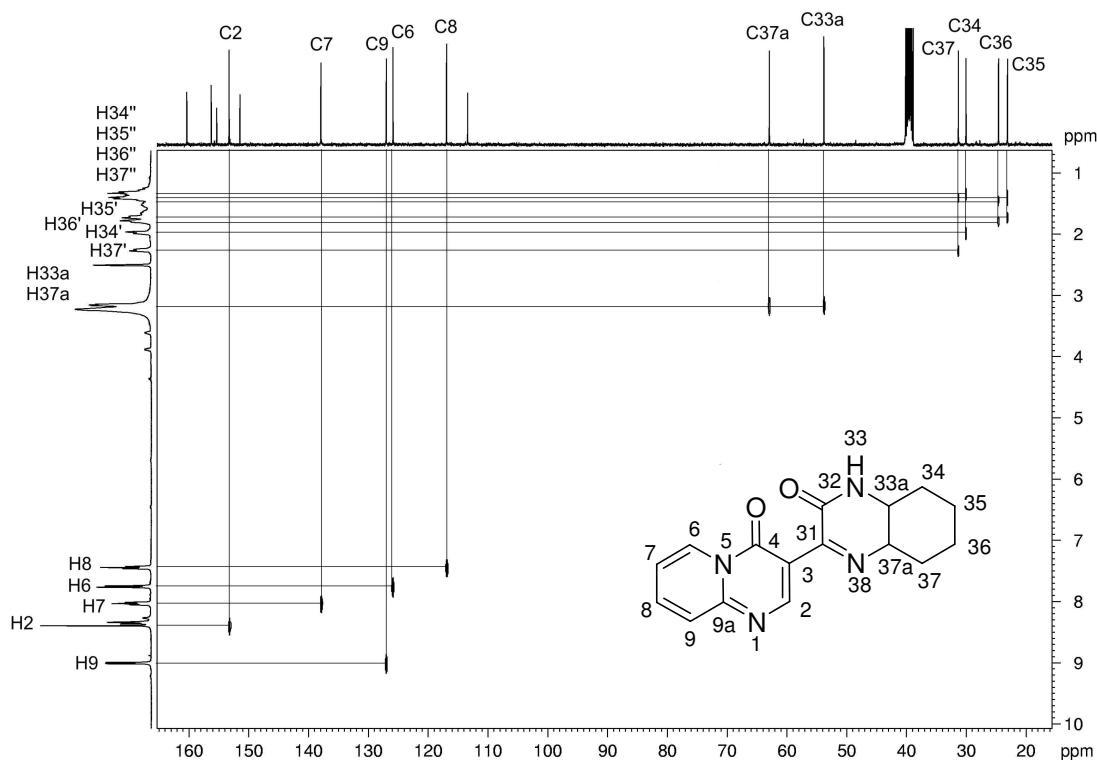
Os mesmos experimentos de RMN de 2D (COSY, HETCOR e HMBC) foram realizados para o composto **8**, a fim de atribuir os átomos de hidrogênio do anel cicloexil pertencente ao heterociclo octaidroquinoxalinona. Entretanto, não foi possível fazer maiores correlações, devido a alta complexidade dos acoplamentos deste carbociclo demonstrada no espectro de COSY (**Figura 32**). A região aromática do composto **8**, referente a piridopirimidinona foi atribuída de maneira similar aos compostos **2** e **5**.



**Figura 32.** Espectro de COSY do composto **8** na reação do cicloexil.

Por outro lado, para analisar o espectro de 2D HETCOR do composto **8** e atribuir os sinais de próton e carbono, será aplicado o conceito anteriormente adquirido, onde os átomos vizinhos ou mais próximos ao nitrogênio do grupo imino estão mais desblindados em comparação aos átomos vizinhos ou próximos, em número de ligações, ao nitrogênio do grupo amida. Assim, foi observado que os sinais em 62,9, 53,8, 31,3, 30,1, 24,6 e 23,1, ppm foram atribuídos aos carbonos C37a, C33a, C37, C34, C36 e C35, respectivamente (**Figura 33**). Os prótons também foram atribuídos através do espectro HETCOR. Desta forma, 3,16-1,14 ppm é referente ao H33a + H37a, 2,25 ppm ao H37', 1,97 ppm ao H34', 1,78 ppm ao H36', 1,71 ppm ao H35' e em 1,42-1,30 ao H34'' + H35'' + H36'' + H37'', conforme o

acoplamento de uma ligação carbono-hidrogênio. A região aromática do composto **8** referente a piridopirimidinona está representada, neste mesmo HETCOR (**Figura 33**), de maneira similar aos compostos **2** e **5**.



**Figura 33.** Espectro de HETCOR do composto **8**.

A região referente a cicloexila do composto **8**, como mostrado no espectro de COSY, é de alta complexidade, e estes acoplamentos foram demonstrados no espectro de HMBC (**Figura 34**). Entretanto, a expansão do espectro de HMBC (**Figura 35**) corrobora com a atribuição dos carbonos da cicloexila no qual foi demonstrado o acoplamento do hidrogênio NH33 com os carbonos C33a (53,8 ppm), C37a (62,9 ppm) e C34 (30,1 ppm). A região aromática do composto **8** referente a piridopirimidinona está representada de maneira similar aos compostos **2** e **5** (**Figura 36**). Os carbonos C9a (155,3 ppm) e C32 (156,3 ppm) foram atribuídos experimentalmente, de forma similar ao composto **2** e diferentemente do composto **5**. Isto se deve ao fato de que os deslocamentos químicos foram suficientemente diferentes, possibilitando a observação do acoplamento do hidrogênio H6 apenas com C9a, e não com C32.

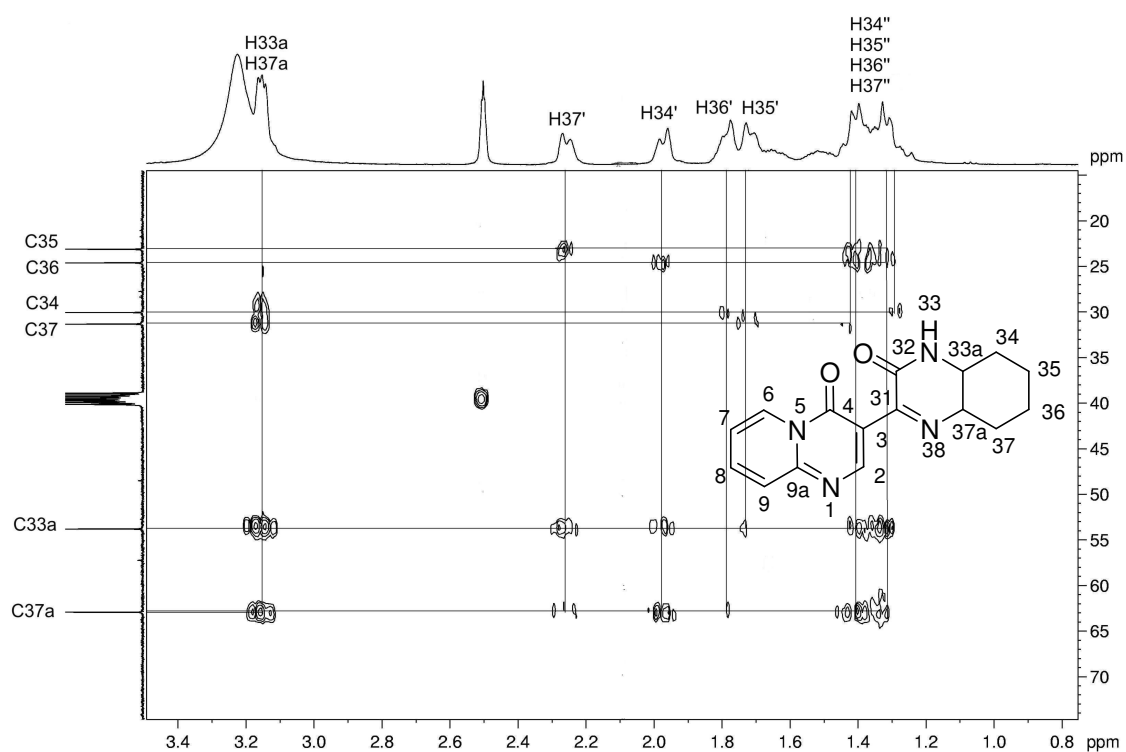


Figura 34. Espectro de HMBC do composto **8** na região da cicloexila.

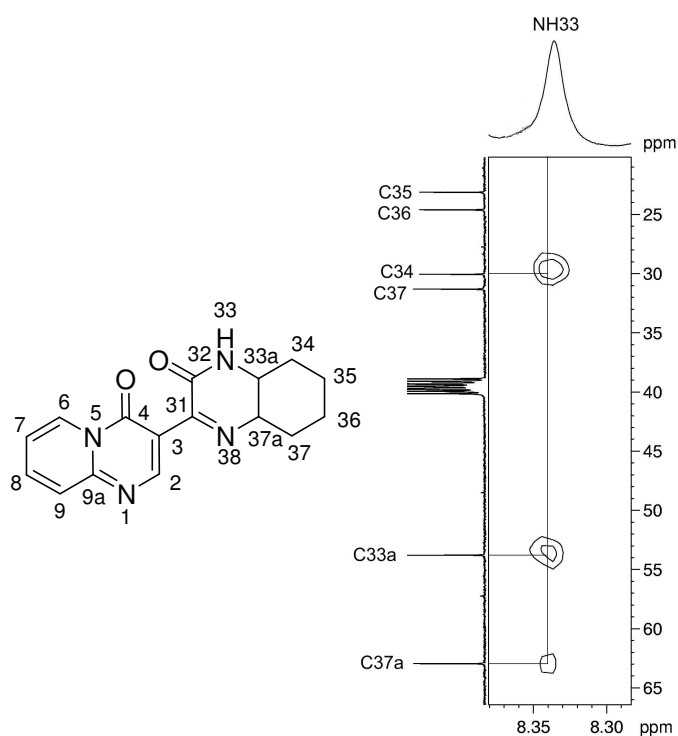
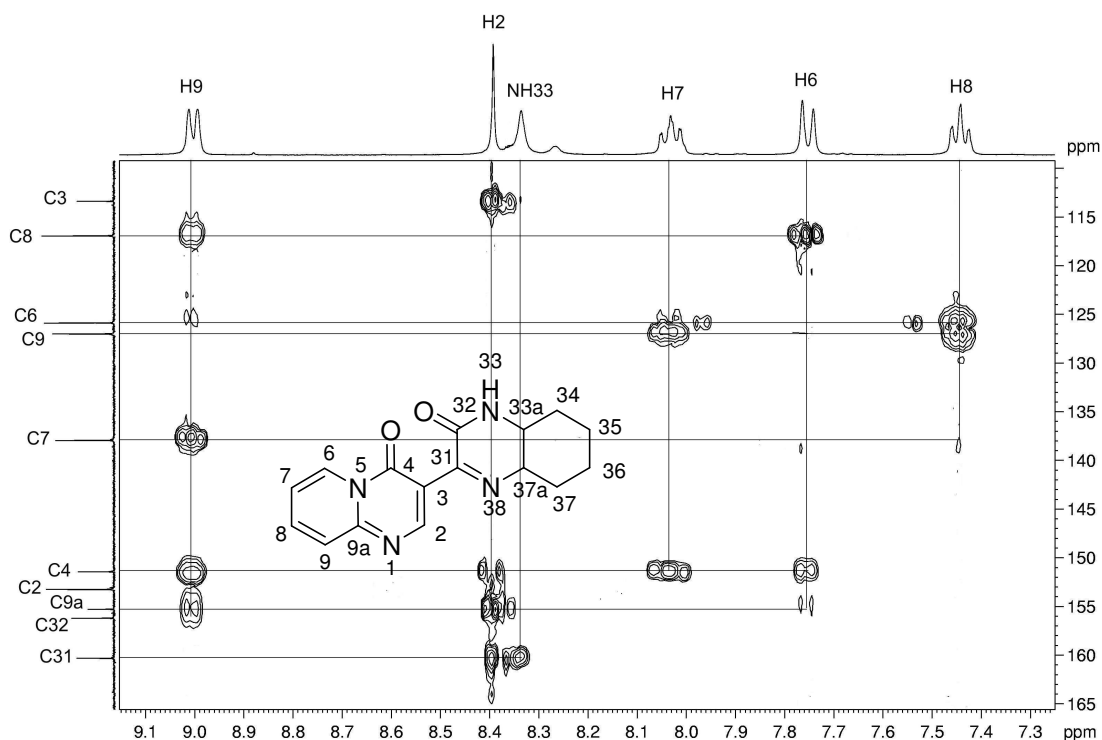
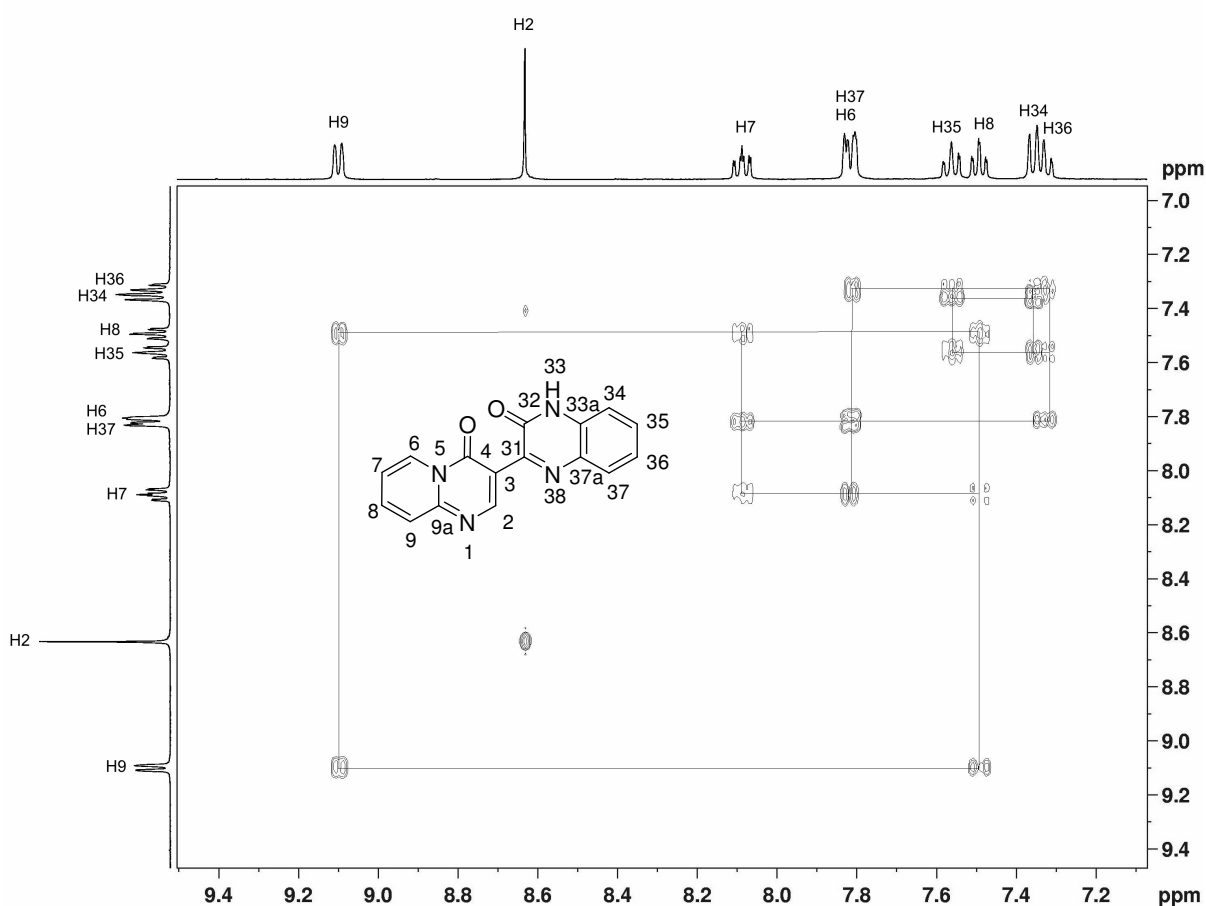


Figura 35. Ampliação do espectro de HMBC do composto **8**.



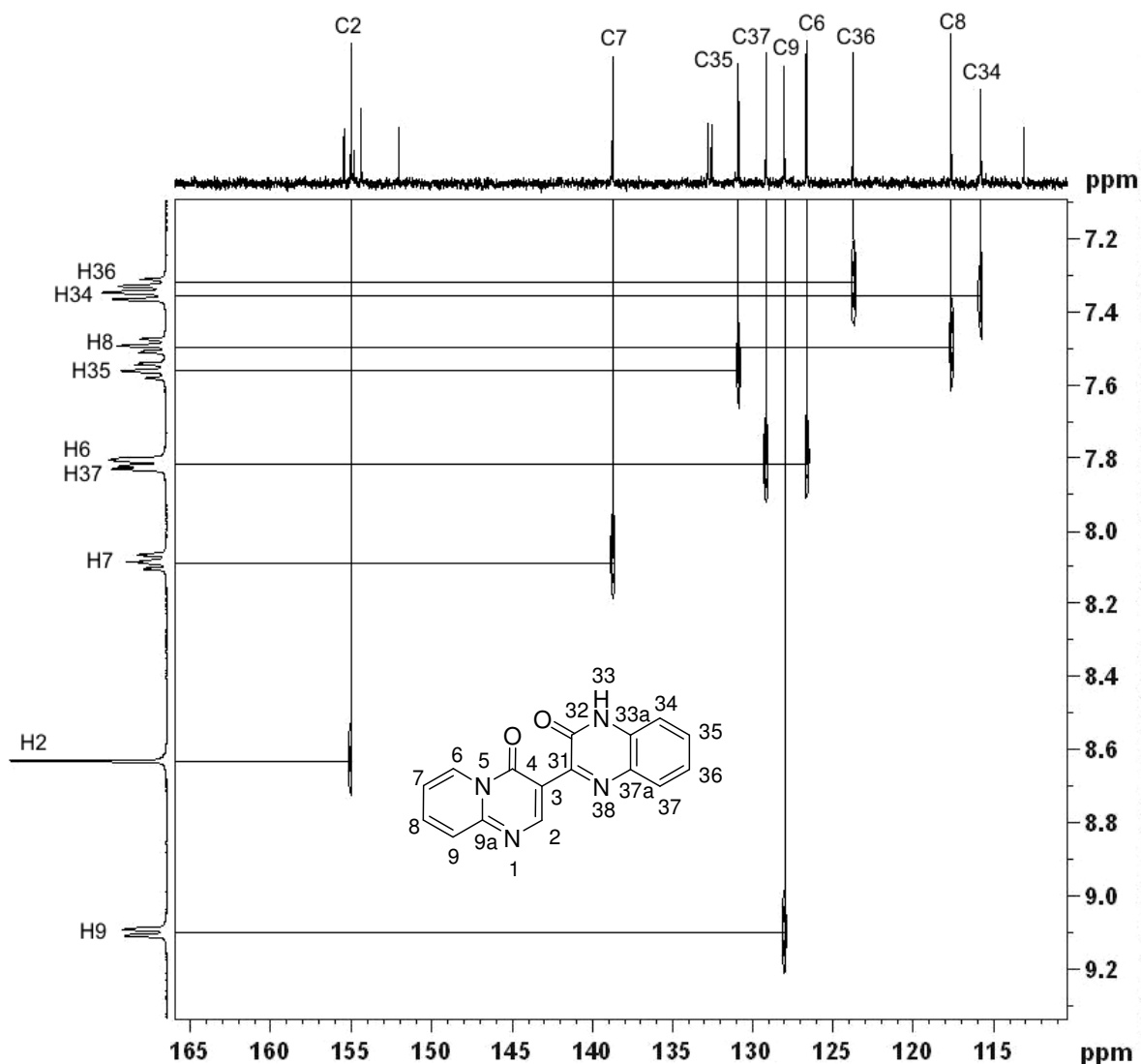
**Figura 36.** Espectro de HMBC do composto **8**.

Para o composto **9** foram realizados os mesmos experimentos de RMN de 2D (COSY, HETCOR e HMBC) com o objetivo de atribuir os átomos de hidrogênio do anel benzênico pertencente a quinoxalinona. A atribuição destes hidrogênios foi realizada através da análise do espectro de 2D COSY (**Figura 37**). Além disso, foi considerado o conhecimento prévio referente ao efeito de desblindagem mais intenso do nitrogênio da imina quando comparado com o nitrogênio da amida. Assim, o sinal na região de 7,82-7,79 ppm é referente ao átomo de hidrogênio H37, que mostrou seu acoplamento com o sinal localizado em 7,32 ppm referente ao H36. Este hidrogênio tem seu segundo acoplamento com o sinal em 7,55 ppm referente ao H35. Por fim, este sinal acopla com o 7,37 ppm referente ao H34 (**Figura 37**). Os sinais referentes ao anel piridopirimidinona deste composto, também foram atribuídos de maneira similar aos compostos **2**, **5** e **8**.



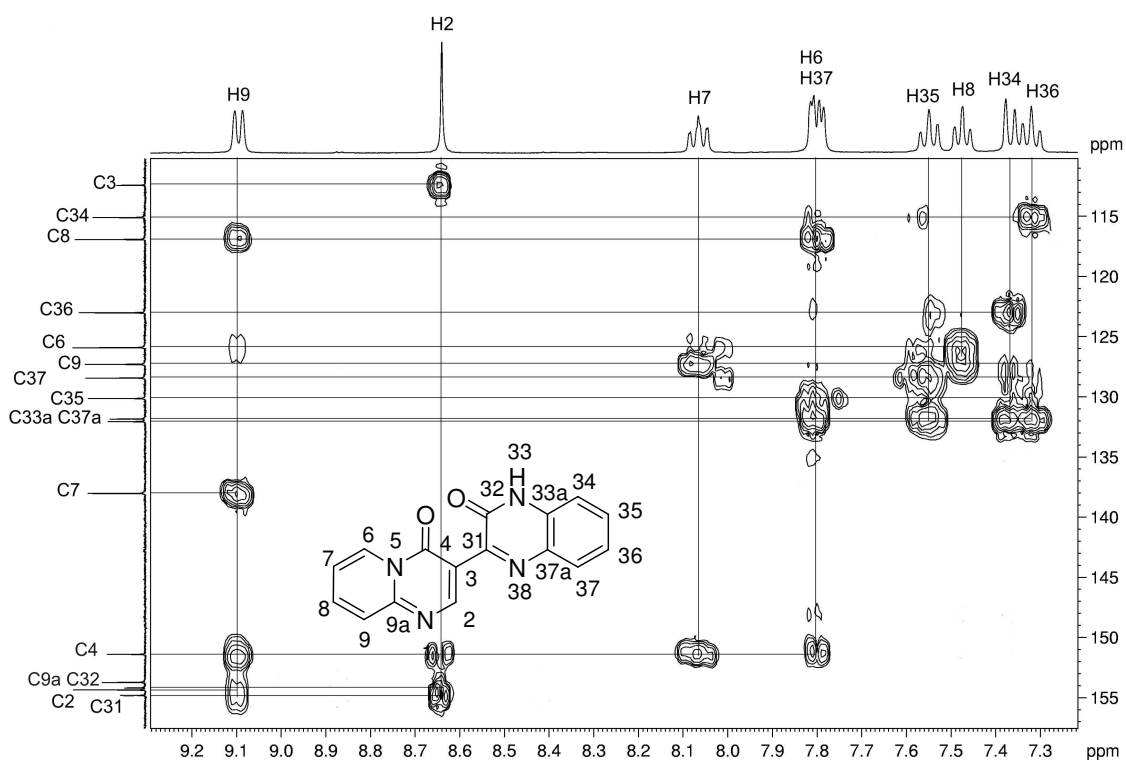
**Figura 37.** Espectro de COSY do composto **9**.

Após a atribuição dos átomos de hidrogênio da quinoxalinona do composto **9**, foram atribuídos os átomos de carbono hidrogenados deste anel a partir da análise do espectro de 2D HETCOR (**Figura 38**). Os sinais dos prótons localizados na região de 7,82-7,79 (H37), 7,32 (H36), 7,55 (H35) e 7,37 (H34) ppm apresentaram acoplamento com os sinais localizados na região de 128,4 (C37), 123,0 (C36), 130,1 (C35) e 115,1 (C34) ppm, respectivamente. Desta forma, foi realizada a atribuição dos carbonos conforme o acoplamento de uma ligação carbono-hidrogênio. Os sinais referentes ao anel piridopirimidinona deste composto, também puderam ser atribuídos de maneira similar aos compostos **2**, **5** e **8**.



**Figura 38.** Espectro HETCOR do composto **9**.

A análise do espectro de 2D HMBC (**Figura 39**) do composto **9** permitiu a atribuição dos carbonos não hidrogenados C3 e C4 em 112,4 e 151,4 ppm, respectivamente, de forma similar aos acoplamentos observados nos compostos **2**, **5** e **8**. Os carbonos C33a e C37a não puderam ser atribuídos experimentalmente, já que seus deslocamentos químicos são muito próximos e seus acoplamentos no espectro de 2D HMBC apareceram juntos. Isto também foi observado para os carbonos C9a e C32, como no caso do composto **5**. A atribuição dos carbonos C33a (131,8 ppm) e C37a (132,1 ppm) foi realizada considerando o efeito de desblindagem mais intenso do nitrogênio da imina quando comparado com o nitrogênio da amida.



**Figura 39.** Espectro HMBC do composto **9**.

Para atribuir os átomos de hidrogênio e carbono do anel tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-ona do composto **3**, foram realizados os mesmos experimentos de RMN de 2D (COSY, HETCOR e HMBC). No espectro de COSY (**Figura 40**) foi possível observar o acoplamento do hidrogênio H34 com o hidrogênio H35 referente à porção etoxila e o acoplamento do hidrogênio H6 (8,18 ppm) com H7 (7,31 ppm) referente ao tiazol. A atribuição do hidrogênio H6, como o mais desblindado em relação ao H7, foi realizada conforme ao encontrado na literatura [19], possivelmente pelo efeito retirador de elétrons causado pelo nitrogênio, já que este é mais eletronegativo quando comparado com o átomo de enxofre. Com o espectro de HETCOR (**Figura 41**) deste composto foi possível atribuir os átomos de carbono C35, C34, C6, C7 e C2, aos sinais localizados em 13,9, 62,3, 123,3, 114,7 e 157,9 ppm, respectivamente, através do acoplamento de carbono-hidrogênio uma ligação.



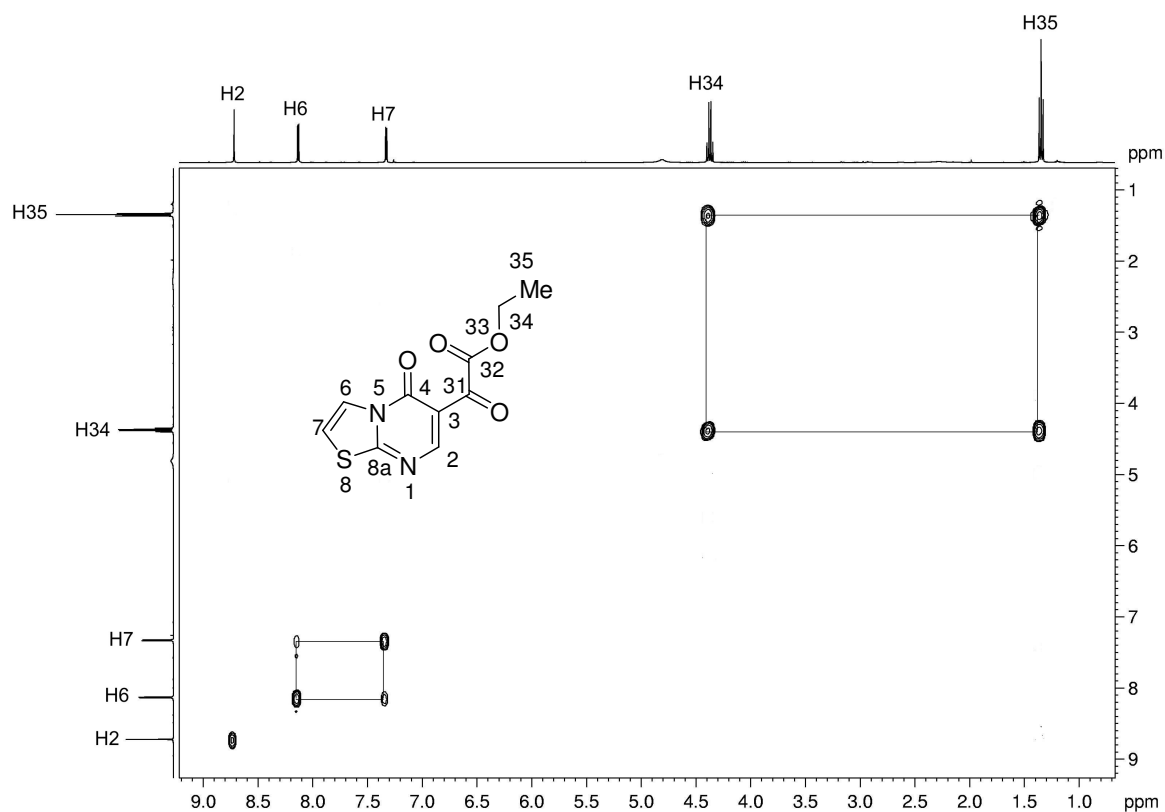


Figura 40. Espectro de COSY do composto 3.

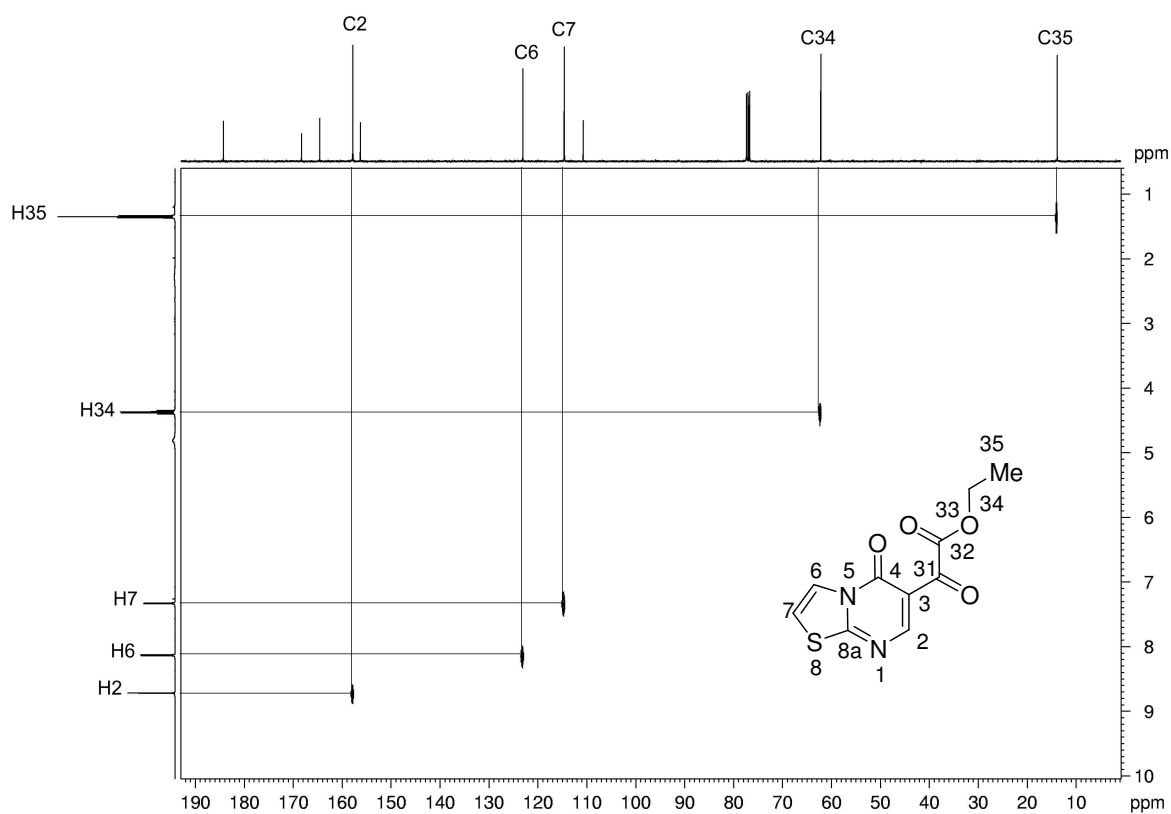
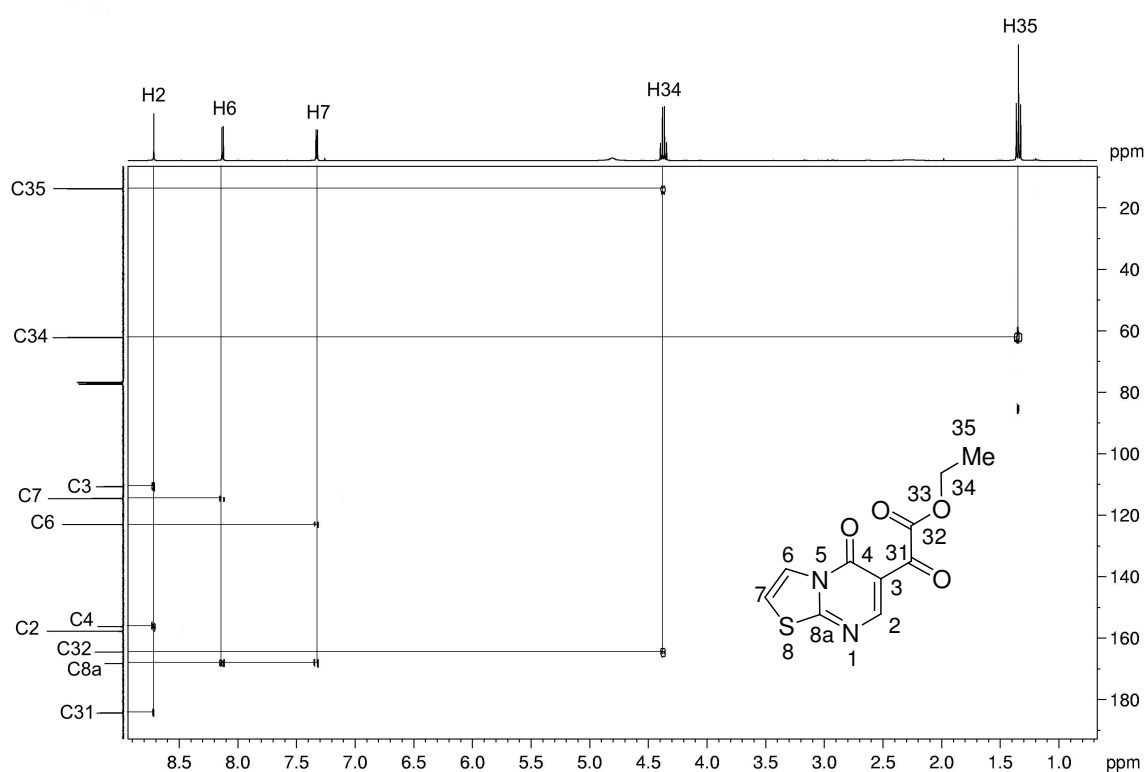


Figura 41. Espectro HETCOR do composto 3.

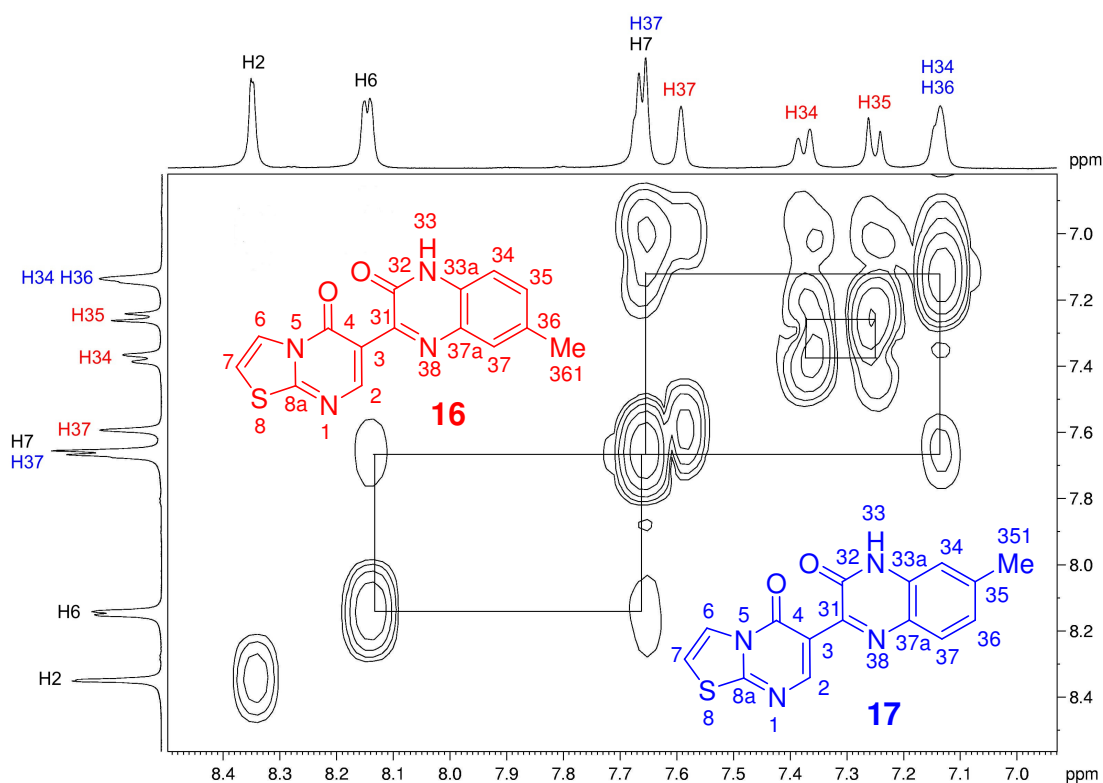
Os átomos de carbonos não hidrogenados foram atribuídos por meio da análise do espectro de 2D HMBC (**Figura 42**). O sinal em 8,80 (H2) ppm acopla com os sinais em 110,9, 156,4 e 184,5 ppm referentes ao C3, C4 e C31, respectivamente. Nestas três atribuições, a carbonila da cetona (C31) é a mais desblindada e o carbono  $\alpha$ -carbonila C3, o mais blindado destes três sinais, restando a carbonila da amida C4 atribuída por exclusão. O sinal em 4,44 ppm (H34) mostrou o acoplamento com o sinal em 164,8 ppm sendo este atribuído ao C32. Finalmente, os sinais localizados em 8,18 (H6) ppm e 7,31 (H7) ppm acoplam com o sinal localizado em 168,4 ppm, o qual foi atribuído ao carbono C8a.



**Figura 42.** Espectro HMBC do composto **3**.

Para a mistura isomérica dos compostos **16** e **17** foram realizados os experimentos de RMN de 2D (COSY e HETCOR) a fim de atribuir os átomos de hidrogênio e carbono do anel quinoxalinona que contém uma metila como substituinte. Em 7,59 ppm foi observado um sinal na forma de singlete sendo este atribuído ao H37 do composto **16**. Na região de 7,68-7,65 ppm foi observado um sinal na forma de multiplete referente ao H37 do composto **17** juntamente com os hidrogênios H7 de **16** e **17**. Assim, os dubletos localizados em 7,38 e 7,25 ppm

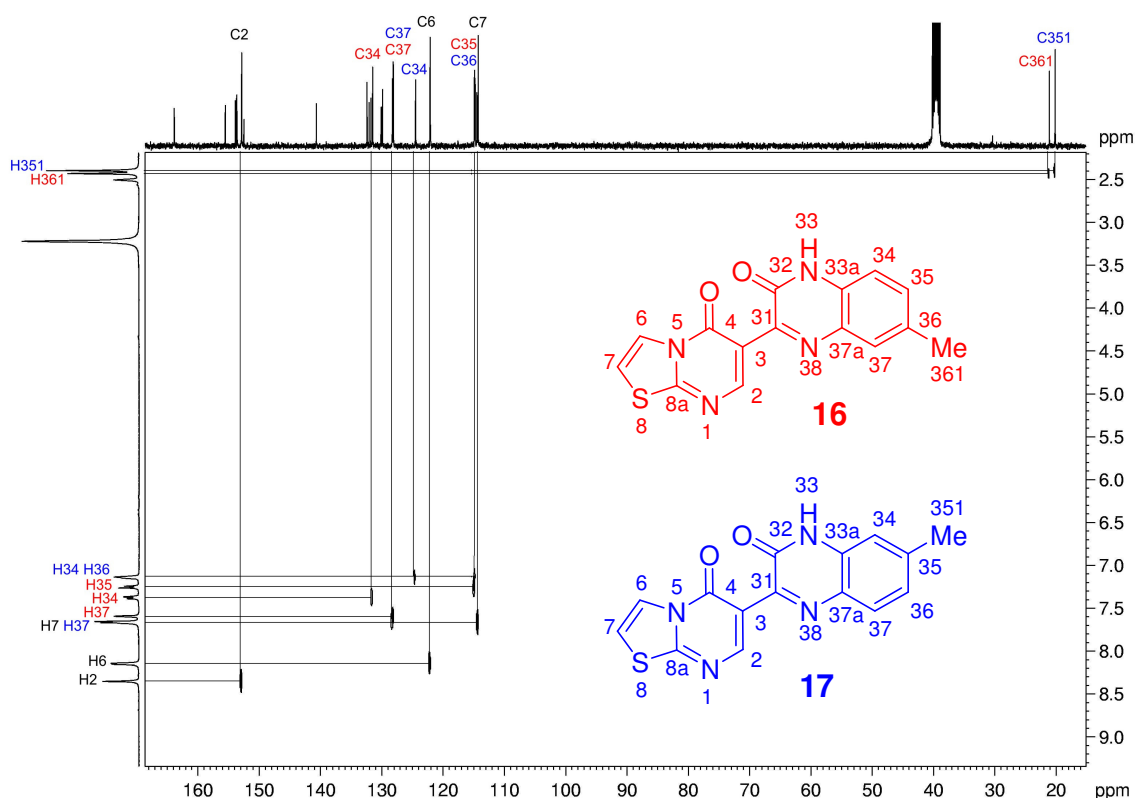
apresentaram um acoplamento no espectro de COSY (**Figura 43**) e foram atribuídos aos hidrogênios H34 e H35, respectivamente, do composto **16**. Desta forma, o multiplete em 7,15-7,13 ppm foi atribuído aos hidrogênios H34 e H36 do composto **17** e este sinal apresentou um acoplamento com o sinal 7,68-7,65 ppm referente ao acoplamento entre o H36 e H37. Os sinais referentes ao anel tiazolopirimidinona deste composto, também puderam ser atribuídos de maneira similar aos compostos **3** e **15**.



**Figura 43.** Espectro de COSY da mistura isomérica dos compostos **16** e **17**.

Após a atribuição dos átomos de hidrogênio da quinoxalinona substituída com Me dos compostos **16** e **17**, foram atribuídos os átomos de carbono hidrogenados deste anel a partir da análise do espectro de 2D HETCOR (**Figura 44**). Os sinais de próton localizados na região de 7,59 (H37), 7,38 (H34), 7,25 (H35) e 2,43 (H361) ppm apresentaram acoplamento com os sinais de carbono localizados na região de 128,2 (C37), 131,4 (C34), 114,7 (C35) e 21,1 (C361) ppm, respectivamente. Assim, a atribuição dos carbonos do composto **16** foi realizada conforme o acoplamento de uma ligação carbono-hidrogênio. Os sinais de próton localizados na região de 7,68-7,65 (H37) e 2,39 (H351) ppm mostraram o acoplamento com os sinais de carbono

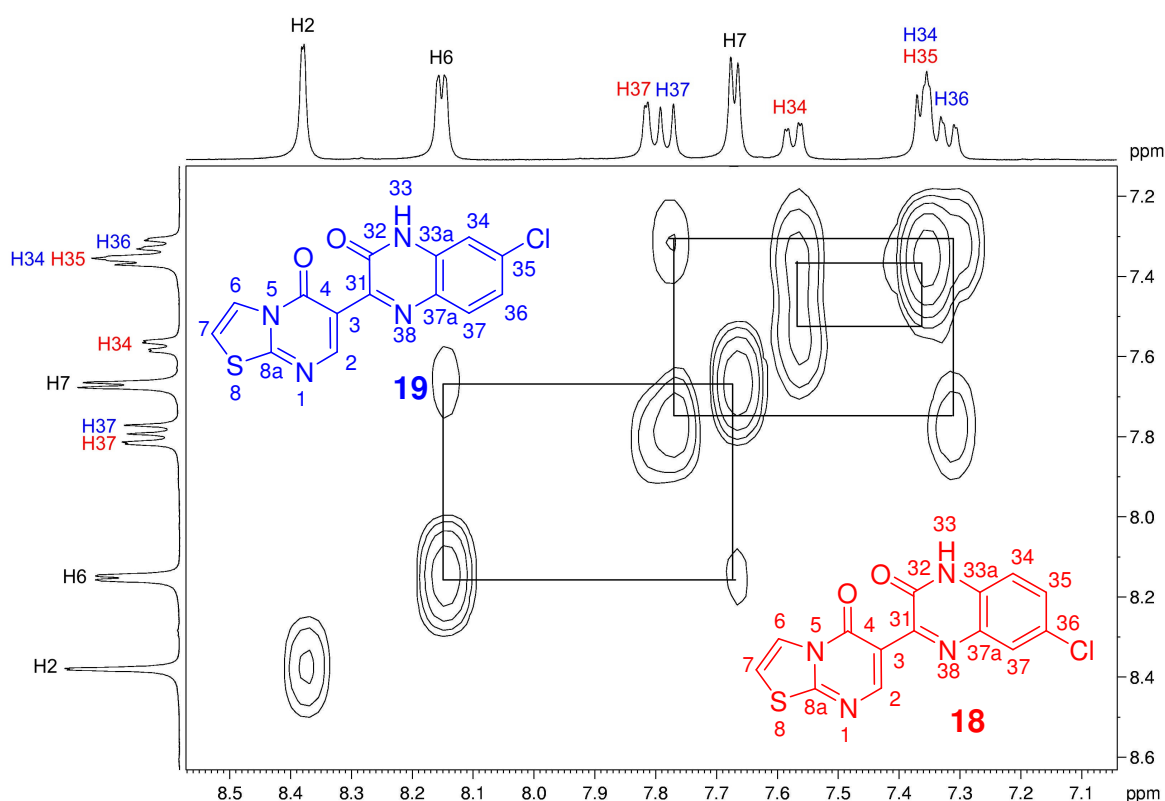
localizados na região de 128,1 (C37) e 20,1 (C351) ppm, respectivamente, enquanto que o sinal em 7,15-7,13 (H34+H36) ppm apresentou o acoplamento com os sinais localizados na região de 124,4 (C34) e 114,8 (C36). Desta forma, foi realizada a atribuição dos carbonos hidrogenados para o composto **17**. Os sinais referentes ao anel tiazolopirimidinona destes compostos, também puderam ser atribuídos de maneira similar aos compostos **2** e **15**. Os carbonos não hidrogenados dos anéis quinoxalinonas substituídos com metila para os compostos **16** e **17** não foram atribuídos de maneira experimental. Neste caso, o espectro de 2D HMBC não foi realizado, já que os sinais de carbono estão muito próximos e os acoplamentos dificilmente apareceriam.



**Figura 44.** Espectro de HETCOR da mistura isomérica dos compostos **16** e **17**.

Para a mistura isomérica dos compostos **18** e **19** foram realizados os experimentos de RMN de 2D (COSY e HETCOR) a fim de atribuir os átomos de hidrogênio e carbono do anel quinoxalinona que contém um cloro como substituinte. Em 7,82 ( $J_{HH} = 2,2$  Hz) ppm foi observado um sinal na forma de duplete o qual foi atribuído ao H37 do composto **18**. Por outro lado, em 7,79 ( $J_{HH} = 8,6$  Hz) ppm foi observado um duplete referente ao H37 do composto **19**. No espectro de COSY

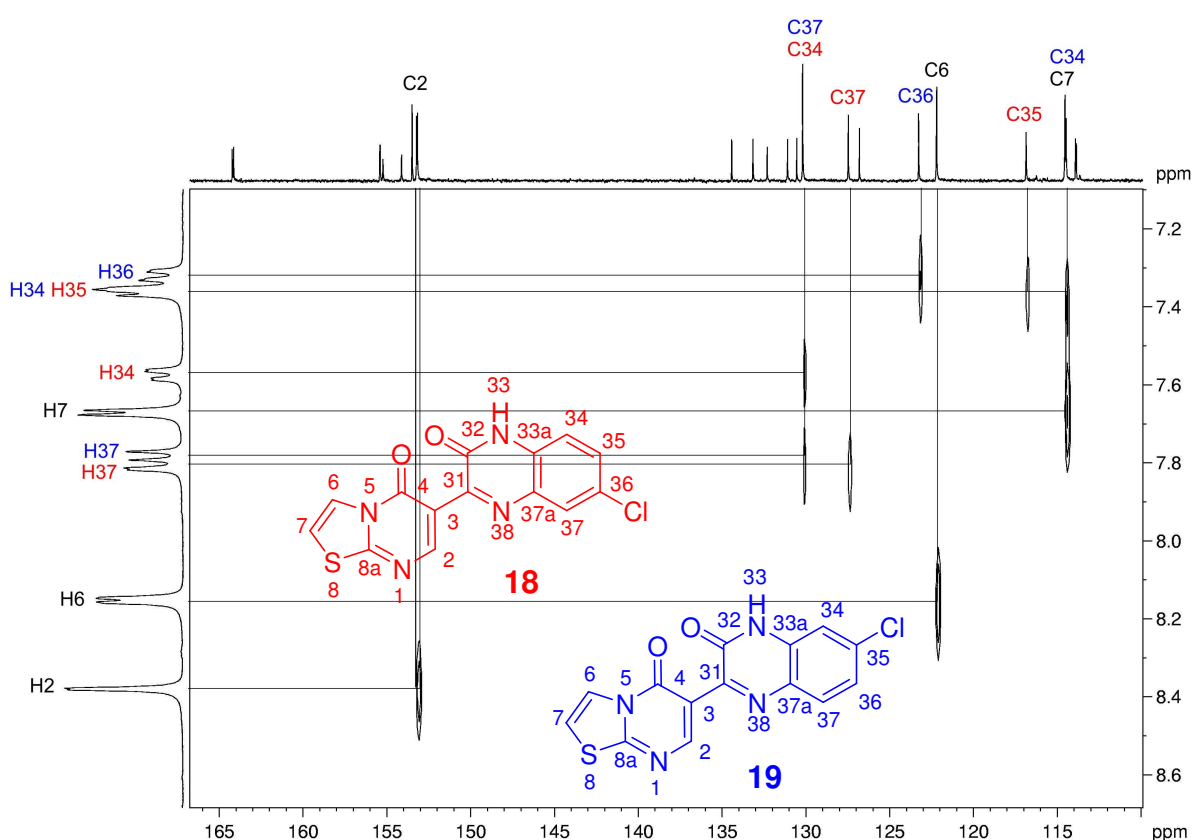
(Figura 45) foi observado o acoplamento entre os sinais localizados na região de 7,79 e 7,32 ppm. Este último, identificado como um dubleto-de-dubletos, foi atribuído ao hidrogênio H36 do composto **19**. O dubleto-de-dubletos localizado na região de 7,58 ppm mostrou um acoplamento com o sinal (multiplete) localizado na região de 7,38-7,35 ppm, os quais foram atribuídos aos hidrogênios H34 e H35, do composto **18**. Além disso, o hidrogênio H34 do composto **19** está contido neste multiplete (7,38-7,35 ppm). Os sinais referentes ao anel tiazolopirimidinona deste composto, também foram atribuídos de maneira similar aos compostos **2** e **15**.



**Figura 45.** Espectro de COSY da mistura isomérica dos compostos **18** e **19**.

Após a atribuição dos átomos de hidrogênio da quinoxalinona substituída com cloro dos compostos **18** e **19**, foram atribuídos os átomos de carbono hydrogenados deste anel a partir da análise do espectro de 2D HETCOR (Figura 46). Os sinais de próton localizados na região de 7,82 (H37), 7,58 (H34) e 7,38-7,35 (H35) ppm apresentaram o acoplamento com os sinais de carbono localizados na região de 127,5 (C37), 130,2 (C34) e 116,8 (C35) ppm, respectivamente. Assim, a atribuição dos carbonos do composto **18** foi realizada através do acoplamento de uma ligação carbono-hidrogênio. A atribuição dos carbonos hydrogenados para o composto **19** foi

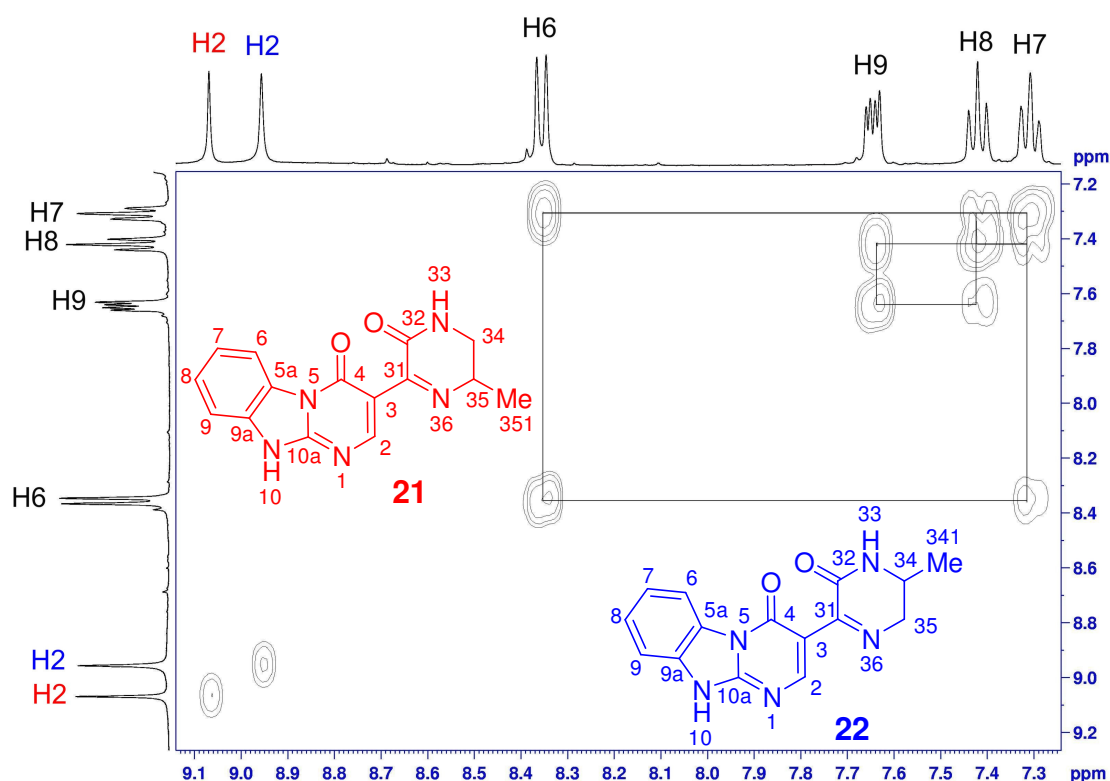
realizada através dos sinais de próton localizados na região de 7,79 (H37), 7,38-7,35 (H34) e 7,32 (H36) ppm, que apresentaram acoplamento com os sinais de carbono localizados na região de 130,2 (C37), 114,47 (C34) e 123,3 (C36) ppm, respectivamente. Os sinais referentes ao anel tiazolopirimidinona destes compostos, também foram atribuídos de maneira similar aos compostos **2** e **15**. Os carbonos não hidrogenados dos anéis quinoxalinonas substituídos com um átomo de cloro para os compostos **18** e **19** não foram atribuídos de maneira experimental. Neste caso, o espectro de 2D HMBC não foi realizado, já que os sinais de carbono estão muito próximos e os acoplamentos dificilmente apareceriam.



**Figura 46.** Espectro HETCOR da mistura isoméricas dos compostos **18** e **19**.

Para a mistura isomérica dos compostos **21** e **22** foram realizados os experimentos de RMN de 2D (COSY, HETCOR e HMBC) a fim de atribuir os átomos de hidrogênio e carbono dos anéis pirimidobenzoimidazol e pirazinona que contém uma metila como substituinte. Inicialmente, foi analisando o anel benzoimidazólico que apresenta um dubleto na região de 8,36 ppm. Este sinal foi atribuído ao hidrogênio H6 devido ao maior efeito de desblindagem do grupo amida, de acordo com a literatura [56]. Assim, analisando o espectro de COSY (**Figura 47**) na região

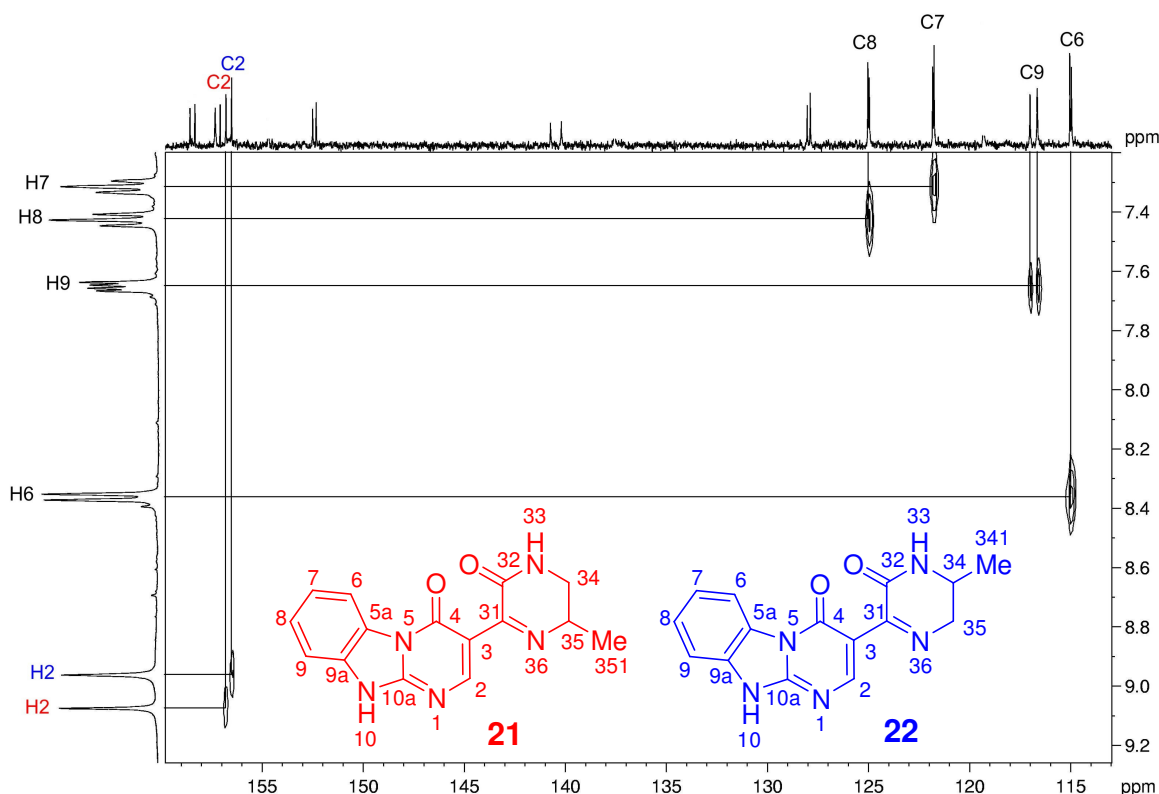
entre 7,2-9,2 ppm da mistura isomérica de **21** e **22**, o sinal em 8,36 ppm (H6) apresentou um acoplamento com o sinal em 7,31 ppm, o qual foi atribuído ao hidrogênio H7. Além disso, o sinal referente ao H7 mostrou um acoplamento com o sinal localizado em 7,43 ppm referente ao H8. Finalmente, H8 acopla com o sinal localizado em 7,65 ppm e este sinal foi atribuído ao H9. Por outro lado, os sinais de próton, referentes ao benzeno do anel benzoimidazol, estão sobrepostos para ambos compostos **21** e **22**. Assim, pode-se observar que apenas os hidrogênios H2 do anel pirimidinona apareceram separados para os compostos **21** (9,07 ppm) e **22** (8,96 ppm).



**Figura 47.** Espectro de COSY da mistura isomérica dos compostos **21** e **22**.

Após a atribuição dos átomos de hidrogênio do heterociclo benzoimidazol (compostos **21** e **22**) foi realizada a atribuição dos átomos de carbono hidrogenados deste anel, com base na análise do espectro de 2D HETCOR (**Figura 48**). Os sinais de próton localizados na região de 8,36 (H6), 7,65 (H9), 7,43 (H8) e 7,31 (H7) ppm apresentaram acoplamento com os sinais localizados na região de 116 (C9), 114 (C6), 124 (C8) e 121 (C7), ppm, respectivamente. Assim, a atribuição dos carbonos foi realizada conforme o acoplamento de uma ligação carbono-hidrogênio. Além

disso, em **21** foi observado o acoplamento do sinal em 9,07 ppm, referente ao H2, com o sinal em 156,4 ppm referente ao carbono C2. Já em **22**, o acoplamento envolvendo estes mesmos átomos do anel pirimidinona foram observados em 8,96 ppm para o próton e 156,4 ppm para o carbono.

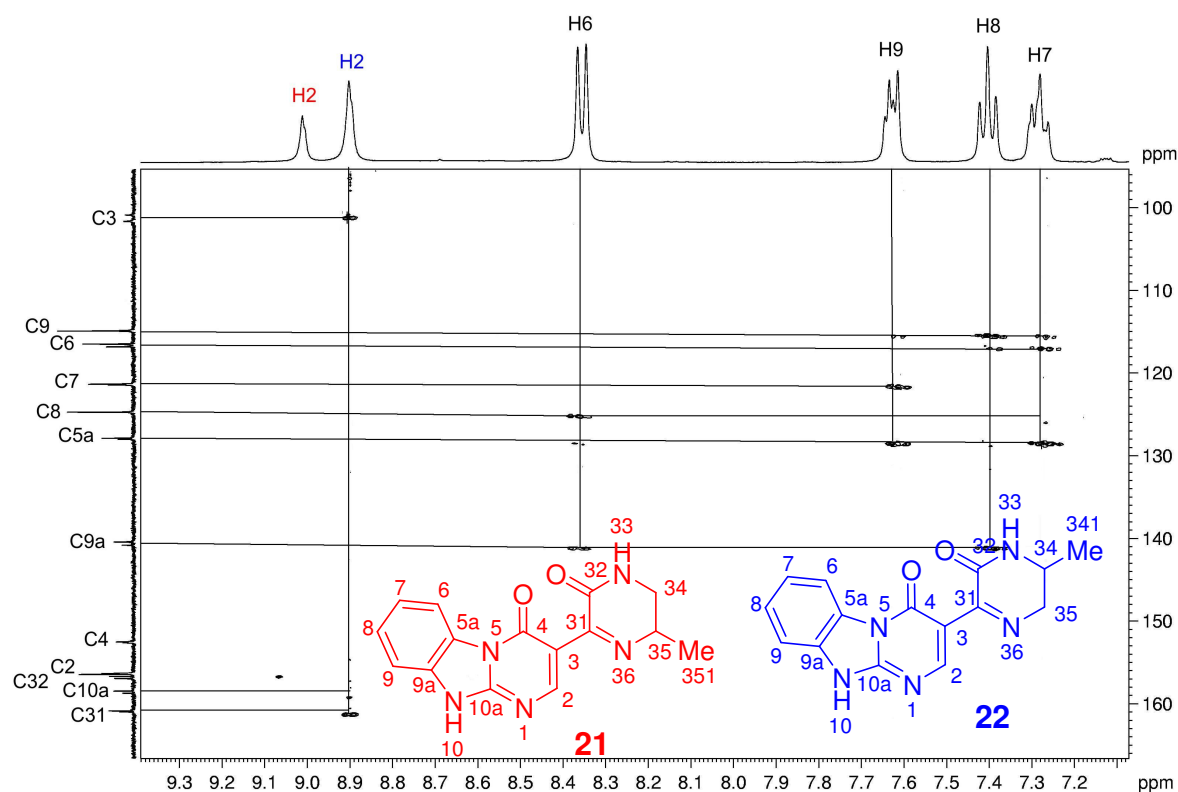


**Figura 48.** Espectro HETCOR da mistura isomérica dos compostos **21** e **22**.

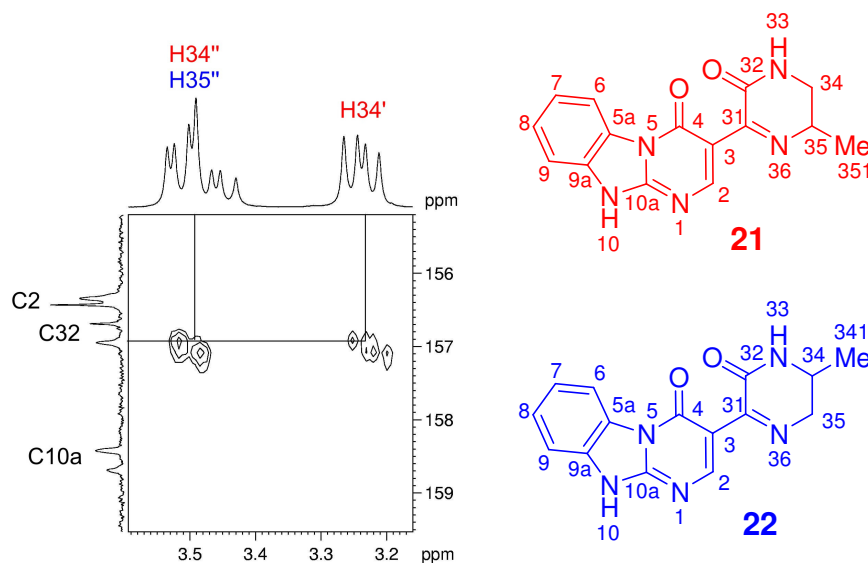
Os átomos de carbonos não hidrogenados foram atribuídos por meio da análise do espectro de 2D HMBC (**Figura 49**) para os compostos **21** e **22**. O sinal de próton localizado na região de 8,96 ppm (H2 – em **22**) apresentou três acoplamentos, com os sinais de carbono em 100,9, 158,4 e 160,8 referente aos átomos de carbono C3, C10a e C31, respectivamente. Nestas atribuições a carbonila da imina (C31) é a mais desblindada e o carbono  $\alpha$  a esta carbonila (C3) é o mais blindado destes três sinais. Desta forma, resta apenas o carbono da amidina C10a atribuído por exclusão, uma vez que, o carbono C4 da amida tenha aparecido em campo mais alto (~ 151-153 ppm). O sinal em 7,31 ppm referente ao H7 mostra um acoplamento com o sinal em 127,9 ppm, podendo este ser atribuído ao carbono C5a, bem como, o sinal em 7,43 ppm referente ao H8 mostra um acoplamento com o sinal em 140,5 ppm, podendo este sinal ser atribuído ao carbono C9a. Como os



dois acoplamentos estão distantes três ligações, os mesmos não podem ser confundidos. Além disso, ambos C5a e C9a apresentaram um acoplamento com o sinal em 8,36 ppm referente ao H6 distantes duas e três ligações, respectivamente. A expansão do espectro de HMBC (**Figura 50**) mostra o acoplamento dos sinais localizados na região de 3,55-3,44 (H34'') e 3,25 (H34') ppm com o sinal em 156,7 ppm referente ao C32 pertencente ao composto **21**.

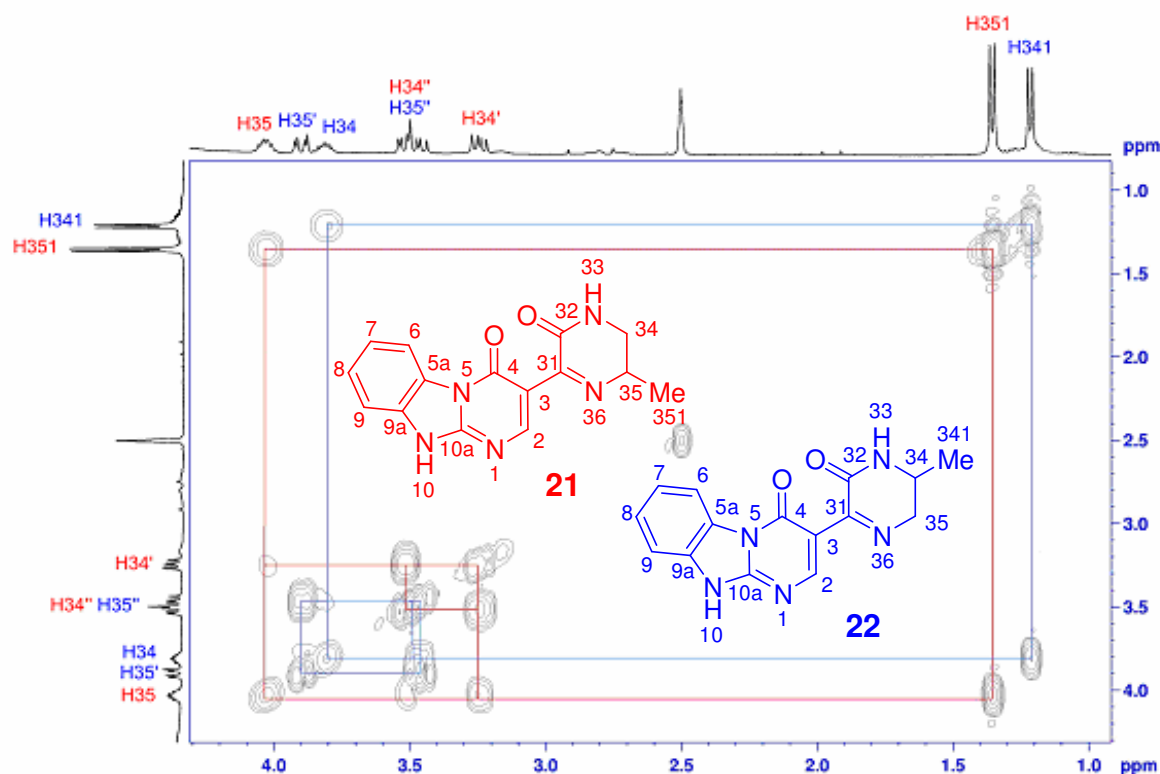


**Figura 49.** Espectro HMBC da mistura isomérica dos compostos **21** e **22**.



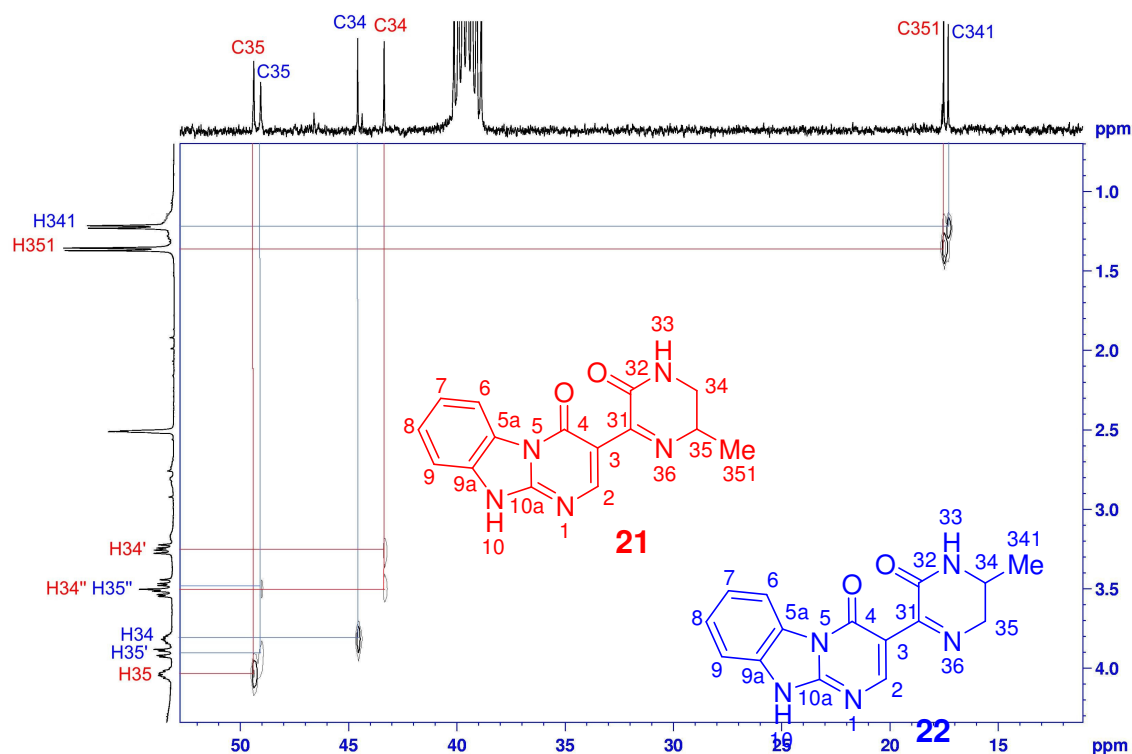
**Figura 50.** Ampliação do espectro de HMBC do compostos **21** e **22**.

O anel pirazinona que contém uma metila como substituinte, presente na mistura isomérica **21** e **22**, apresentou um multipletto localizado na região de 4,08-4,00 ppm, o qual foi atribuído ao hidrogênio quiral H35 do composto **21**. Já o multipletto localizado na região de 3,84-3,78 ppm foi atribuído ao hidrogênio quiral H34 pertencente ao composto **22**, pois o nitrogênio do grupo imina exerce, um efeito de desblindagem maior que o nitrogênio do grupo amida. Assim, analisando o espectro de COSY na região de 1,0-4,5 ppm (**Figura 51**), pode-se observar que o hidrogênio H35 do composto **21** acopla com o dubleto em 1,36 ppm referente aos hidrogênios da metila H351. Além disso, também foi observado o acoplamento de H35 com o dubleto-de-dubletos em 3,25 ppm, referente ao hidrogênio diasterotópico H34'. Este hidrogênio diasterotópico (H34') acopla com o multipletto em 3,55-3,44 ppm referente ao outro hidrogênio diasterotópico H34''. Da mesma forma, em **22** o hidrogênio H34 acopla com o dubleto em 1,22 ppm referente aos hidrogênios da metila H341 e com o multipletto em 3,55-3,44 ppm referente ao hidrogênio diasterotópico H35''. Este hidrogênio diasterotópico (H35'') acopla com o dubleto-de-dubletos em 3,9 ppm referente ao outro hidrogênio diasterotópico H35'. No entanto, os hidrogênios H35 e H34'' em **21**, bem como, os hidrogênios H34 e H35' em **22** não apresentaram um acoplamento entre eles. De acordo com Karplus [102], isto se deve, possivelmente, ao ângulo diedro entre eles ser próximo de 90°, uma vez que, o anel pirazinona se apresenta na conformação similar a meia-cadeira.



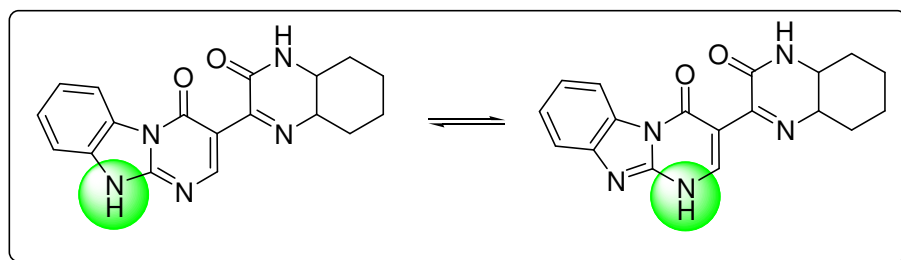
**Figura 51.** Espectro de COSY da mistura isomérica dos compostos **21** e **22**.

Após a atribuição dos átomos de hidrogênio da pirazinona que contém uma metila como substituinte (compostos **21** e **22**), foram atribuídos os átomos de carbono hidrogenados destes anéis, a partir da análise do espectro de 2D HETCOR (**Figura 52**). Os sinais de próton localizados na região de 4,08-4,00 (H35), 3,25 (H34') e 1,36 (H351) ppm mostraram o acoplamento com os sinais localizados na região de 49,5 (C35), 43,4 (C34) e 17,5 (C351) ppm, respectivamente, referente ao composto **21**. Os sinais de próton localizados na região de 3,9 (H35'), 3,84-3,78 (H34) e 1,22 (H341) ppm apresentaram o acoplamento com os sinais localizados na região de 49,3 (C35), 44,6 (C34) e 17,3 (C341) ppm, respectivamente, referente ao composto **22**. O multiplete localizado na região de 3,55-3,44 ppm referente aos hidrogênios H34'' do composto **21** e H35'' do composto **22** apresentou dois acoplamentos, um com o sinal em 43,4 ppm (C34 do **21**) e um com o sinal em 49,3 ppm (C35 do **22**). A expansão do espectro de HMBC, na região de 1,0-4,0 ppm para próton e 15-50 ppm para carbono, não será apresentada para a mistura isomérica **21** e **22**, uma vez que, todos os carbonos são hidrogenados e foram atribuídos pela análise do espectro de HETCOR.

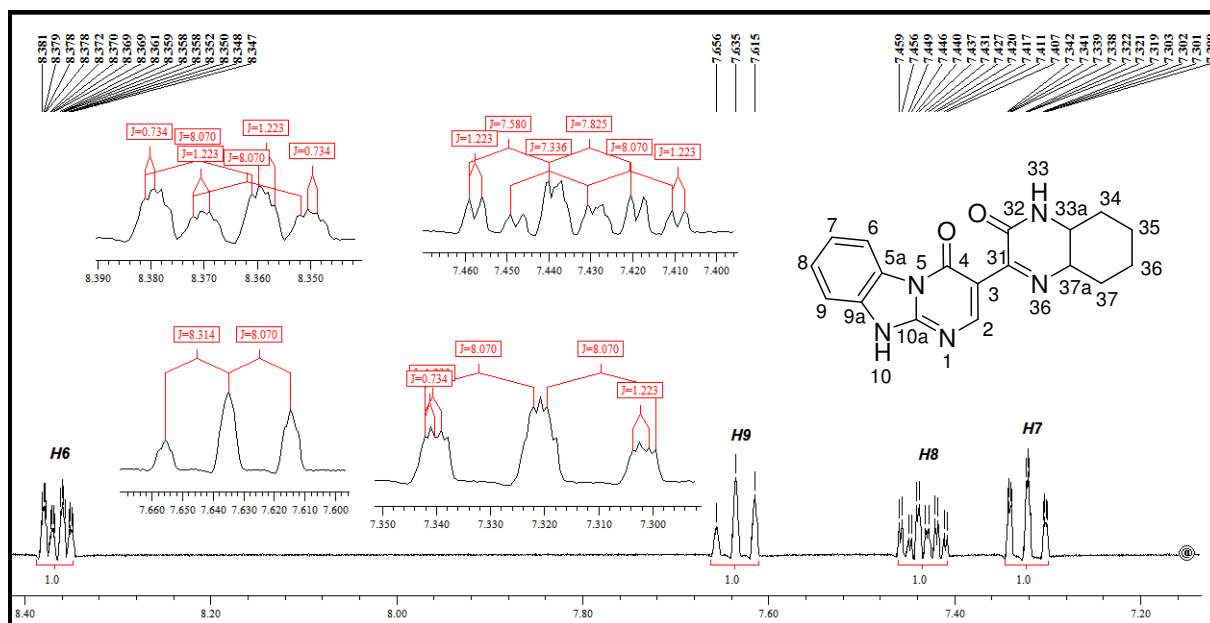


**Figura 52.** Espectro HETCOR da mistura isomérica dos compostos **21** e **22**.

Um fato a ser considerado é a possibilidade de formação de uma mistura tautomérica do composto **23** (**Figura 53**). Este resultado é sugerido conforme a observação no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , onde apareceram uma sobreposição de sinais na região de 8,38-8,35 ppm e 7,46-7,41 ppm (**Figura 54**), referente a dois compostos diferentes. Cálculos teóricos semi-empíricos (PM3) indicam que o tautômero que apresenta o grupo NH no imidazol é 4,38 kcal.mol $^{-1}$  mais estável que o tautômero que apresenta o grupo NH na pirimidinona.



**Figura 53.** Representação dos tautômeros possíveis para o composto **23**.



**Figura 54.** Sinais de RMN de  $^1\text{H}$  do anel benzimidazol do composto **23** na região de 7,2 – 8,4 ppm.

A atribuição dos sinais de  $^{13}\text{C}$  para os compostos **27–30** não está bem estabelecida. Apenas no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **27** foi observado o mesmo número de sinais referente aos átomos de carbono presente no composto. No entanto, o espectro do composto **28** apresentou um número de sinais menor do que a estrutura contém. Assim, o sinal 161,9 ppm foi atribuído aos carbonos C32 e C34. Entretanto, não é possível afirmar com absoluta certeza se os sinais destes carbonos estão sobrepostos, ou se um sinal não apareceu, devido à baixa solubilidade da amostra no solvente prejudicando a análise. Este mesmo problema ocorreu com os compostos **29** e **30**, nos quais seus espectros apresentaram dois sinais de  $^{13}\text{C}$  a menos que a estrutura obtida. O sinal observado em 155 ppm foi atribuído aos carbonos C4 e C32 e o sinal em 162 ppm foi atribuído aos carbonos C8a e C34 para os compostos **29** e **30**.

#### 4. Caracterização por Espectroscopia de Massas

Os dados de espectrometria de massas (**Tabela 25**) dos compostos **2–30** foram adquiridos apenas por inserção direta da amostra no aparelho de CL-MSMS, uma vez que, no CG-MS os mesmos não eluíram da coluna cromatográfica, possivelmente devido à baixa solubilidade. Além disso, este aparelho, disponível no

laboratório, não oferece a possibilidade de inserção direta. Foram submetidos a uma tentativa de separação, por eluição da coluna do aparelho de CL-EM, no entanto, esta não foi possível. Assim, os compostos sintetizados foram inicialmente caracterizados através da inserção direta ESI-MS no modo *scan* positivo. O espectro de massas obtido neste modo dos compostos **2**, **4-15**, **18-20** e **25-30** apresentaram os íons  $(M+H)^+$  e  $(M+Na)^+$ , característicos desta técnica. Os compostos **3** e **21-24** apresentaram apenas o íon  $(M+H)^+$ . Por outro lado, os compostos **16** e **17** foram os únicos que apresentaram o íon  $(M+K)^+$ , além dos íons  $(M+H)^+$  e  $(M+Na)^+$ . Os compostos **2** e **3** foram os únicos que puderam ser analisados pelo CG-EM, provavelmente devido a alta solubilidade, em relação aos demais compostos obtidos nesta tese.

**Tabela 24.** Dados de espectroscopia de massas.

<b>Compostos</b>	<b>MS<sup>a</sup> [m/z (%)]</b>
<b>2</b>	246 (3), 173 (100), 105 (38), 78 (48) [(M+H) <sup>+</sup> , 247], [(M+Na) <sup>+</sup> , 269]
<b>3</b>	253(3), 179(100), 111(62), 84(19) [(M+Na) <sup>+</sup> , 275]
<b>4</b>	[(M+H) <sup>+</sup> , 286], [(M+Na) <sup>+</sup> , 308]
<b>5</b>	[(M+H) <sup>+</sup> , 243], [(M+Na) <sup>+</sup> , 265]
<b>6 e 7</b>	[(M+H) <sup>+</sup> , 257], [(M+Na) <sup>+</sup> , 279]
<b>8</b>	[(M+H) <sup>+</sup> , 297], [(M+Na) <sup>+</sup> , 319]
<b>9</b>	[(M+H) <sup>+</sup> , 291], [(M+Na) <sup>+</sup> , 313]
<b>10 e 11</b>	[(M+H) <sup>+</sup> , 305], [(M+Na) <sup>+</sup> , 327]
<b>12 e 13</b>	[(M+H) <sup>+</sup> , 325], [(M+Na) <sup>+</sup> , 347]
<b>14</b>	[(M+H) <sup>+</sup> , 303], [(M+Na) <sup>+</sup> , 325]
<b>15</b>	[(M+H) <sup>+</sup> , 297], [(M+Na) <sup>+</sup> , 319]
<b>16 e 17</b>	[(M+H) <sup>+</sup> , 311], [(M+Na) <sup>+</sup> , 333], [(M+K) <sup>+</sup> , 349]
<b>18 e 19</b>	[(M+H) <sup>+</sup> , 331], [(M+Na) <sup>+</sup> , 353]
<b>20</b>	[(M+H) <sup>+</sup> , 282], [(M+Na) <sup>+</sup> , 304]
<b>21 e 22</b>	[(M+H) <sup>+</sup> , 296]
<b>23</b>	[(M+H) <sup>+</sup> , 336]
<b>24</b>	[(M+H) <sup>+</sup> , 330]
<b>25 e 26</b>	[(M+H) <sup>+</sup> , 344], [(M+Na) <sup>+</sup> , 366]
<b>27</b>	[(M+H) <sup>+</sup> , 259], [(M+Na) <sup>+</sup> , 281]
<b>28</b>	[(M+H) <sup>+</sup> , 321], [(M+Na) <sup>+</sup> , 343]
<b>29</b>	[(M+H) <sup>+</sup> , 265], [(M+Na) <sup>+</sup> , 287]
<b>30</b>	[(M+H) <sup>+</sup> , 326], [(M+Na) <sup>+</sup> , 349]

<sup>a</sup> Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um espectrômetro de massas modelo Agilent QQQ 6460, com ionização por eletrospray (ESI).

## 5. Análise Estrutural de compostos poliaza heterocíclicos por difratometria de raios-X

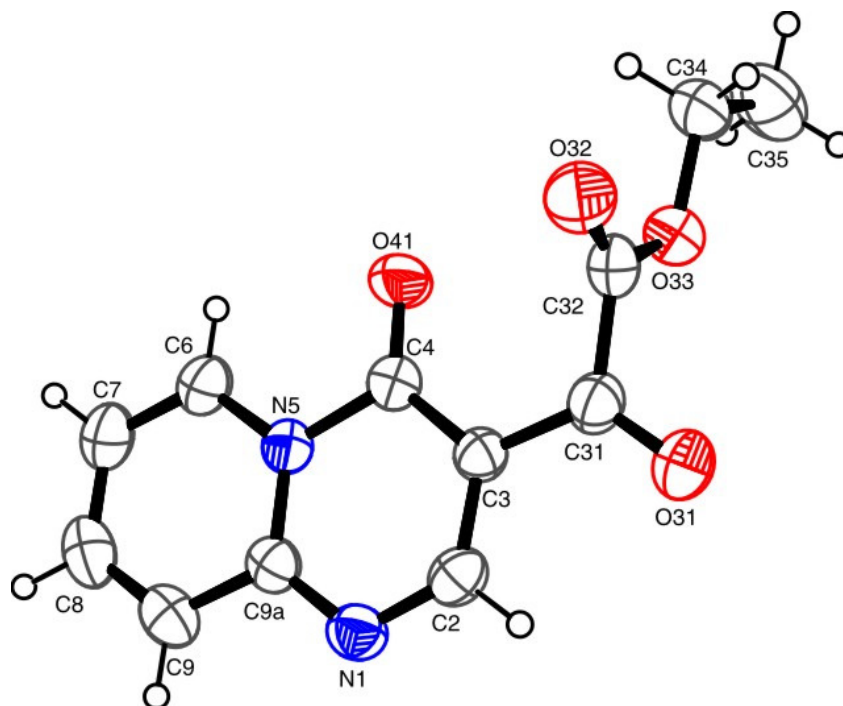
### 5.1. Estudo molecular e supramolecular das estruturas pirido[1,2-*a*]pirimidinona **2**, **5**, **6**, **8** e **27**

#### 5.1.1. Estruturas Moleculares

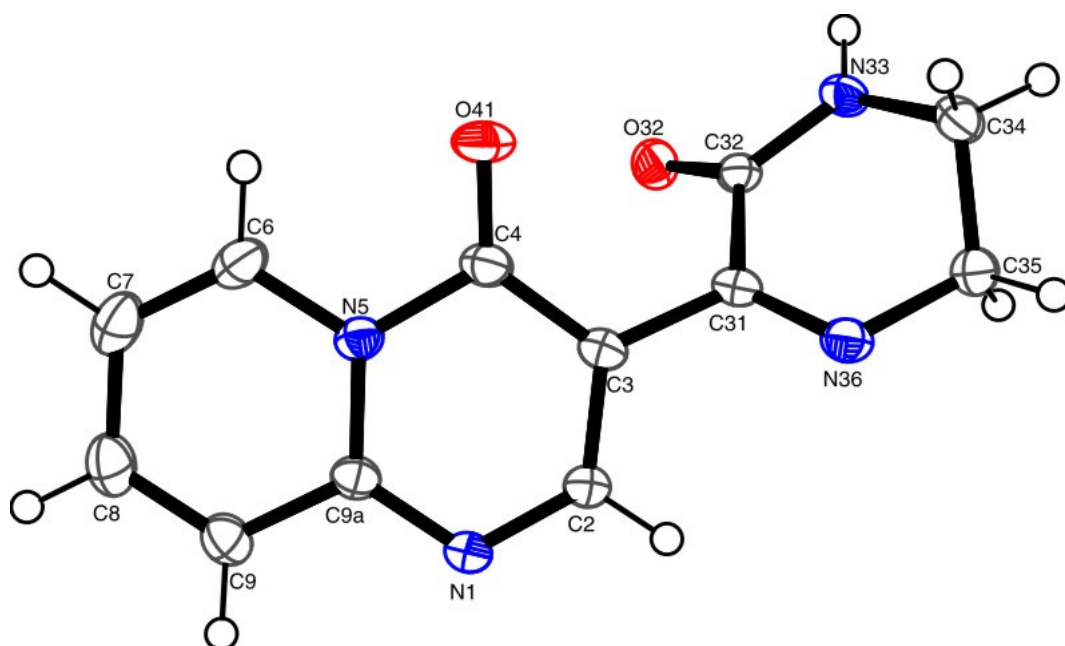
As estruturas moleculares dos compostos **2**, **5**, **6**, **8** e **27** são constituídas por um anel piridínico e um anel pirimidinona fundidos como estrutura base (**Figuras 55-59**). Os compostos **2**, **5**, **8** e **27** cristalizaram no sistema cristalino triclinico e grupo espacial P-1, enquanto **6** cristalizou no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial C<sub>2</sub>/c. As estruturas cristalinas dos compostos **2**, **5** e **27** apresentaram apenas uma molécula independente na unidade assimétrica. Já **6** e **8** cristalizaram com uma e duas moléculas de água, respectivamente, na unidade assimétrica da cela unitária. Os comprimentos de ligação para as pirido[1,2-*a*]pirimidinona **2**, **5**, **6**, **8** e **27** estão listados na **Tabela 25**. Os dados cristalográficos juntamente com outras informações relevantes na determinação da estrutura cristalina dos compostos **2**, **5**, **6**, **8** e **27** estão listados nas **Tabelas 32-33** (Parte Experimental – pg 186 e 188).

Para a realização das medidas por difração de raios-X os monocristais foram obtidos pela evaporação lenta de solvente, específico para cada composto. Os compostos **2** e **5** foram solubilizados em acetonitrila, **6** e **8** em uma solução de acetonitrila e água (9:1) e o composto **27** foi solubilizado em EtOH.

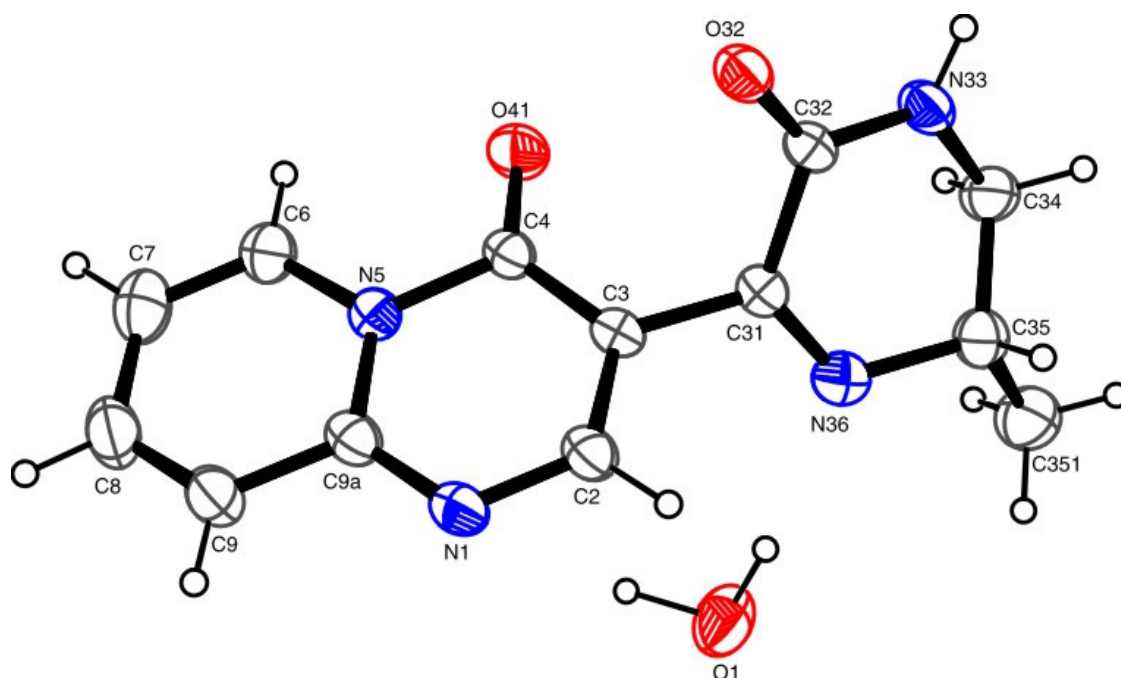




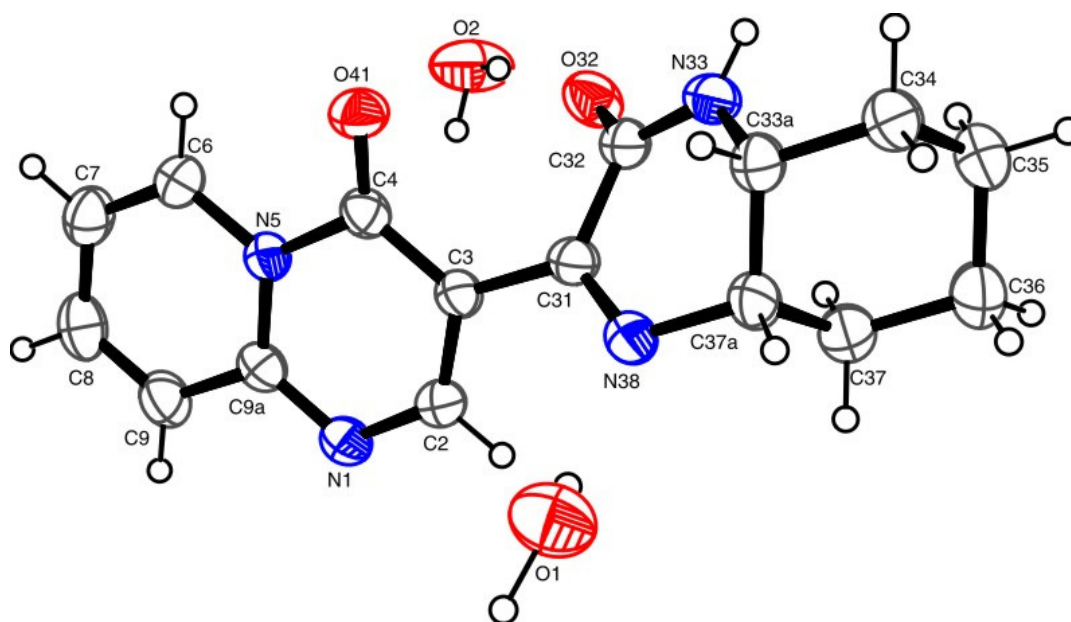
**Figura 55.** ORTEP da estrutura **2** com elipsóides representadas ao nível de 40% de probabilidade.



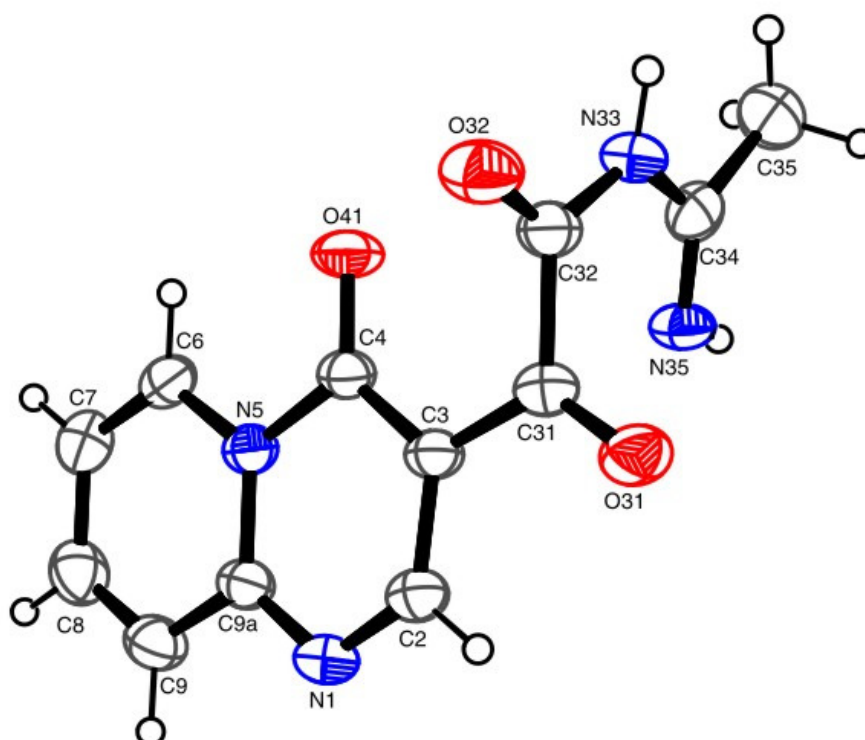
**Figura 56.** ORTEP da estrutura **5** com elipsóides representadas ao nível de 50% de probabilidade.



**Figura 57.** ORTEP da estrutura **6** com elipsóides representadas ao nível de 40% de probabilidade.



**Figura 58.** ORTEP da estrutura **8** com elipsóides representadas ao nível de 40% de probabilidade.



**Figura 59.** ORTEP da estrutura **27** com elipsóides representadas ao nível de 40% de probabilidade.

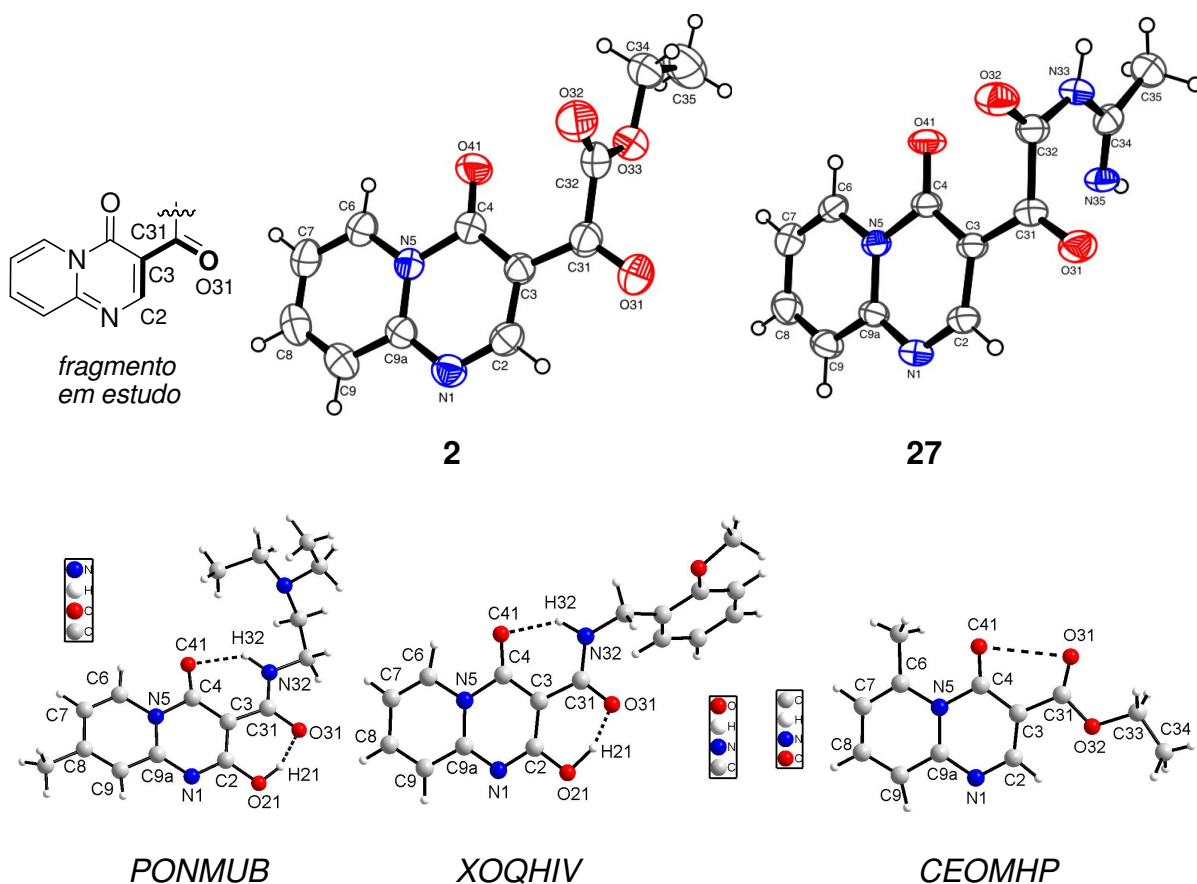
**Tabela 25.** Comprimentos de ligação (Å) selecionados para **2**, **5**, **6**, **8** e **27**.

<i>Comp.</i>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>27</b>
N(1)-C(2)	1,329(2)	1,346(1)	1,342(4)	1,335(3)	1,317(3)
C(3)-C(2)	1,385(3)	1,375(1)	1,368(5)	1,370(3)	1,392(3)
C(3)-C(4)	1,418(3)	1,428(1)	1,410(5)	1,415(4)	1,410(3)
N(5)-C(4)	1,468(2)	1,451(1)	1,444(4)	1,448(3)	1,445(3)
N(5)-C(6)	1,371(2)	1,382(1)	1,377(5)	1,383(3)	1,374(3)
C(6)-C(7)	1,355(3)	1,353(2)	1,338(5)	1,348(4)	1,343(3)
C(8)-C(7)	1,387(3)	1,412(2)	1,425(6)	1,399(4)	1,393(4)
C(8)-C(9)	1,355(3)	1,358(2)	1,339(6)	1,348(4)	1,352(4)
C(9A)-C(9)	1,403(3)	1,424(1)	1,412(5)	1,410(4)	1,400(3)
N(1)-C(9A)	1,350(2)	1,335(1)	1,323(4)	1,334(3)	1,345(3)
N(5)-C(9A)	1,378(2)	1,383(1)	1,395(4)	1,373(3)	1,383(3)
O(41)-C(4)	1,209(2)	1,219(1)	1,227(4)	1,225(3)	1,222(3)
C(3)-C(31)	1,452(3)	1,479(1)	1,482(5)	1,473(3)	1,459(3)
C(31)-C(32)	1,514(3)	1,522(1)	1,504(4)	1,513(4)	1,528(3)
C(32)-O(32)	1,203(3)	1,234(1)	1,236(4)	1,226(3)	1,211(3)

Inicialmente, foi analisada a estrutura molecular das pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas e em todos os casos foi constatado que o anel piridina é plano apresentando um desvio do plano do r.m.s. de 0,0023, 0,0083, 0,0098, 0,0052 e 0,0051 Å em **2**, **5**, **6**, **8** e **27**, respectivamente. Da mesma forma, o anel pirimidínico também pode ser considerado plano, mostrando um desvio do plano do r.m.s. de 0,0055, 0,0308, 0,0169, 0,0279 e 0,0084 Å em **2**, **5**, **6**, **8** e **27**, respectivamente. O ângulo diedro encontrado para N(1)-C(9a)-N(5)-C(6) foi de -179,75(18), -179,91(9), 178,4(3), 179,0(2) e -178,0(2)° em **2**, **5**, **6**, **8** e **27**, respectivamente, indicando que os anéis piridina e pirimidina estão no mesmo plano. Esta planaridade pode ser confirmada através do ângulo entre os planos destes anéis, que apresentam valores de 0,72(4), 3,38(5), 5,14 (15), 2,15 (14) e 1,55 (14)° em **2**, **5**, **6**, **8** e **27**, respectivamente. Além disso, o desvio do plano do r.m.s. para o anel pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi de 0,0075, 0,0386, 0,0449, 0,0298 e 0,0164 Å em **2**, **5**, **6**, **8** e **27**, respectivamente, o que também corrobora com a planaridade destes anéis. A geometria da piridopirimidinona é similar ao já relatado na literatura (códigos de referência no CSD para o CEOMHP [86] e PONMUB [88a], XOQHIV [88b]). A planaridade entre os anéis piridina e pirimidina pode estar associada a uma deslocalização de elétrons entre eles.

Através da análise molecular dos substituintes ligados ao átomo C(3) do anel piridopirimidinona foi verificado que a carbonila C(31)=O(31) está orientada do mesmo lado do átomo C(2) do anel pirimidina nos compostos **2** e **27** (**Figura 60**). Ambos estão próximos ao mesmo plano com ângulos diedros para C(2)-C(3)-C(31)-O(31) de 7,9(3) e 2,1(4)°, respectivamente. Estes dados também podem indicar uma possível ressonância eletrônica envolvendo a pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona e a carbonila C(31)=O(31) em **2** e **27**, já que estão quase no mesmo plano. Em duas piridopirimidinonas (PONMUB [88a] e XOQHIV [88b]) obtidas por Ukrainets e col. foram encontrados ângulos de -1,10 e -1,22° para este mesmo fragmento mostrando a mesma orientação e planaridade da carbonila com o heterociclo. Esta pequena diferença na planaridade pode ser explicada pela presença de uma ligação de hidrogênio intramolecular (O-H...O), o que torna este fragmento mais plano (**Figura 60**). Por outro lado, na piridopirimidinona (CEOMHP) estudada por Sasvári [87], apresenta a carbonila de cetona (substituinte do heterociclo) e a carbonila de amida pertencente ao heterociclo orientadas para o mesmo lado (**Figura 60**) com ângulos diedros de 178,17 e 152,63°, ou seja, com uma orientação contrária aos compostos

obtidos nesta tese. Através dos dados desta estrutura, depositados no CSD, foi verificada a existência de uma interação intramolecular entre os dois átomos de oxigênio destas carbonilas, o que as mantém do mesmo lado (**Figura 60**). As distâncias interatômicas encontradas entre os átomos de oxigênio carbonílicos, na piridopirimidinona (CEOMHP) estudada por Sasvári [87], foram de 2,812 e 2,849 Å, menor que a soma dos raios de van der Waals do oxigênio, possibilitando a formação de um pseudo-anel de 5 membros.

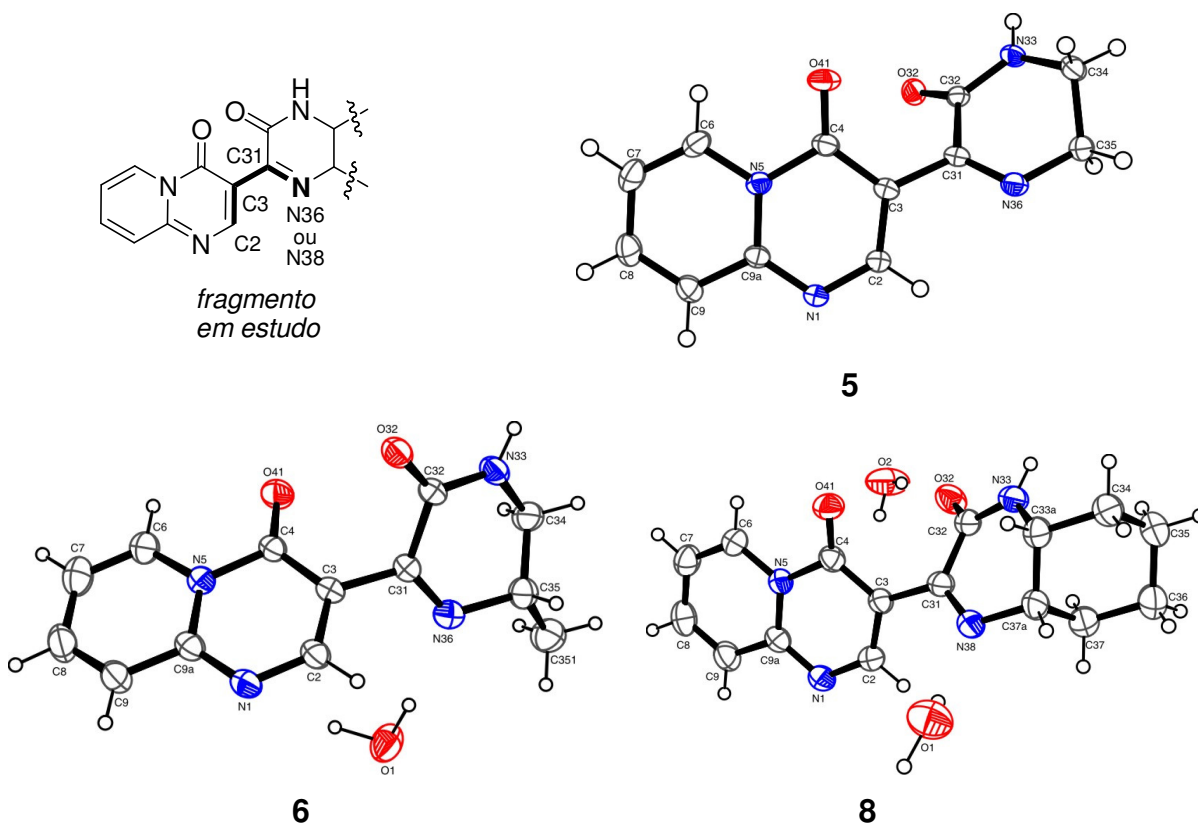


**Figura 60.** Estruturas de pirido[1,2-*a*]pirimidinonas destacando a orientação do fragmento C(2)-C(3)-C(31)-O(31).

O ângulo diedro encontrado para O(31)-C(31)-C(32)-O(32) foi de  $-95,8(3)$  e  $-87,2(3)^\circ$  em **2** e **27**, respectivamente, resultando em uma orientação perpendicular entre as carbonilas (**Figura 60**). Já o fragmento O(32)C(32)N(33)C(34)N(35)C(35) pode ser considerado plano, uma vez que, apresenta um desvio do plano do r.m.s.

de 0,0309 Å e esta orientado de maneira perpendicular ao plano do anel piridopirimidinona com um ângulo interplanar de 88,65(5)° em **27**.

Apesar da formação da pirazinona em **5** e **6** e da quinoxalinona em **8**, a orientação envolvendo o fragmento que conecta os dois anéis (pirimidinona e pirazinona em **5** e **6**; e pirimidinona e quinoxalinona em **8**) foi mantida (**Figura 61**), apresentando ângulos diedros de -40,34(14) e 51,9(4)° para C(2)-C(3)-C(31)-N(36) em **5** e **6**, respectivamente, e de -37,8(3)° para C(2)-C(3)-C(31)-N(38) em **8**. Entretanto, os valores indicaram uma maior torção deste fragmento na presença do heterociclo, possivelmente devido a maior rigidez do mesmo quando comparado as carbonilas vizinhas presentes nos compostos **2** e **27**. Estes dados também podem indicar uma ausência de ressonância eletrônica envolvendo a piridopirimidinona e a imina C(31)=N(36) da pirazinona em **5** e **6** e da imina C(31)=N(38) na octaidroquinoxalinona em **8** por não estarem no mesmo plano.



**Figura 61.** Estruturas de pirazinonas destacando a orientação do fragmento C(2)-C(3)-C(31)-N(36) e C(2)-C(3)-C(31)-N(38).

Os anéis pirazinonas em **5** e **6** e a porção pirazinona pertencente ao anel quinoxalinona em **8** foram encontrados em uma conformação onde apenas quatro átomos formam um plano principal e dois átomos encontram-se fora deste plano. O

plano principal possui um ângulo diedro de  $-27,03(14)$  e  $18,4(5)^\circ$  para N(33)-C(32)-C(31)-N(36) em **5** e **6** respectivamente. Os átomos que mais desviam do plano do anel pirazinona são C(34) e C(35) por  $-0,3018(7)$  e  $0,316(7)$  Å, respectivamente em **5**, e também C(34) e C(35) por  $-0,282(29)$  e  $0,2635(28)$  Å, respectivamente, em **6**. O plano principal encontrado para a porção pirazinona em **8** mostrou um ângulo diedro para N(38)-C(31)-C(32)-N(33) de  $-24,3(4)^\circ$  e os átomos C(33a) e C(37a) foram os que mais desviaram deste plano por  $0,3106(18)$  e  $-0,3173(20)$  Å, respectivamente. Já o fragmento cicloexila pertencente ao heterociclo quinoxalinona do composto **8** apresentou uma conformação de cadeira. Pesquisando no banco de dados do CSD não foi encontrado o heterociclo 3-pirazinona com três átomos hibridizados na forma  $sp^2$  e três átomos hibridizados na forma  $sp^3$  para maiores comparações.

A orientação do substituinte carbonila C(31)=O(31) em **2** e **27**, do heterociclo pirazinona em **5** e **6** e quinoxalinona em **8** será justificada pela presença de uma interação intramolecular descrita no próximo item desta tese (interações intramoleculares).

### 5.1.2. Estruturas Supramoleculares

Conforme os átomos e os grupos funcionais presentes nas moléculas estudadas nesta tese, possíveis interações intra- e intermoleculares podem ser previstas. Por exemplo, a presença de ligações de hidrogênio fracas deve contemplar a todos os compostos. Isto se deve ao fato de que estes possuem vários grupos C-H como prováveis doadores de próton e átomos de nitrogênio e oxigênio como prováveis aceitadores de próton. Além disso, as estruturas que possuam grupos doadores de próton, como o NH deverão apresentar fortes ligações de hidrogênio, assim como, as estruturas que cristalizaram na forma de solvato contendo uma ou duas moléculas de água na unidade assimétrica, as quais poderão interagir através do grupo OH. Outras interações previstas são as por empilhamento  $\pi \cdots \pi$ , devido a presença de heterociclos planos. Da mesma forma, é possível a formação de interações do tipo *lone-pair*  $\cdots \pi$ , onde estes anéis poderão interagir com átomos de nitrogênio e oxigênio em número considerável nestas moléculas. Interações intramoleculares também podem estar presentes, já que existem grupos carbonilas muito próximos podendo gerar interações *via*  $\pi$ -hole e *closed-shell*.

Poucos padrões foram observados nas estruturas supramoleculares, devido ao vasto número de possíveis interações intermoleculares (ligação de hidrogênio,  $\pi \cdots \pi$ , *lone-pair*  $\cdots \pi$  e *via*  $\sigma$ -hole) e as diferenças estruturais moleculares, em relação à robustez do synthons. Por outro lado, interações intramoleculares *via*  $\pi \cdots$ hole estão presentes em todos os compostos, e serão as primeiras a serem discutidas. Devido à falta de padrão nas interações intermoleculares cada estrutura será discutida isoladamente, primeiro em função das ligações de hidrogênio, e em um segundo momento será discutido a estrutura supramolecular em função das interações  $\pi \cdots \pi$  e *lone-pair*  $\cdots \pi$ .

### 5.1.2.1. Interações Intramoleculares

Todas as piridopirimidinonas (**2**, **5**, **6**, **8** e **27**) em estudo apresentaram pelo menos uma interação intramolecular *via*  $\pi \cdots$ hole [84], gerando um padrão, o que foi determinado a partir dos dados obtidos pela difração de raios-X. A interação C(4)=O(41)  $\cdots$  C(32) está presente em todos os compostos com distâncias interatômicas para O(41)  $\cdots$  C(32) (**Tabela 26**) menor que a soma dos raios de van der Waals dos átomos envolvidos [103]. Com isso houve a formação de um pseudoanel de 5 membros (**Figura 62**) que estabiliza a posição da carbonila C(32)=O(32). As distâncias interatômicas encontradas para O(41)  $\cdots$  C(32) em **2** e **27** foram significativamente menores (2,738(2) e 2,701(3) Å, respectivamente), possivelmente devido a presença da carbonila C(32)=O(32) em uma cadeia aberta, o que torna menos tensionada. Por outro lado, em **5**, **6** e **8** esta carbonila pertence a um heterociclo, o que impede uma maior aproximação destes átomos pela maior tensão angular, devido a maior rigidez do anel, apresentando valores de 3,0216(13), 3,150(4) e 3,044(3) Å, respectivamente. Ao analisar o parâmetro angular pode-se perceber que os ângulos de interação (95,75(15) e 97,53(16)°, respectivamente) dos compostos **2** e **27** encontrados para O(41)  $\cdots$  C(32)=O(32) estão mais próximos a perpendicularidade, considerada ideal [84]. Já em **5**, **6** e **8** os ângulos das interações encontrados foram consideravelmente menores (77,74(6), 78,0(2) e 76,21(15)°, respectivamente), novamente pela maior tensão angular. As interações encontradas em **2** e **27** apresentaram parâmetros geométricos mais adequados para a interação *via*  $\pi \cdots$ hole, quando comparadas com as de **5**, **6** e **8**, e assim foram consideradas mais fortes. No entanto, somente nestes últimos compostos a interação adicional

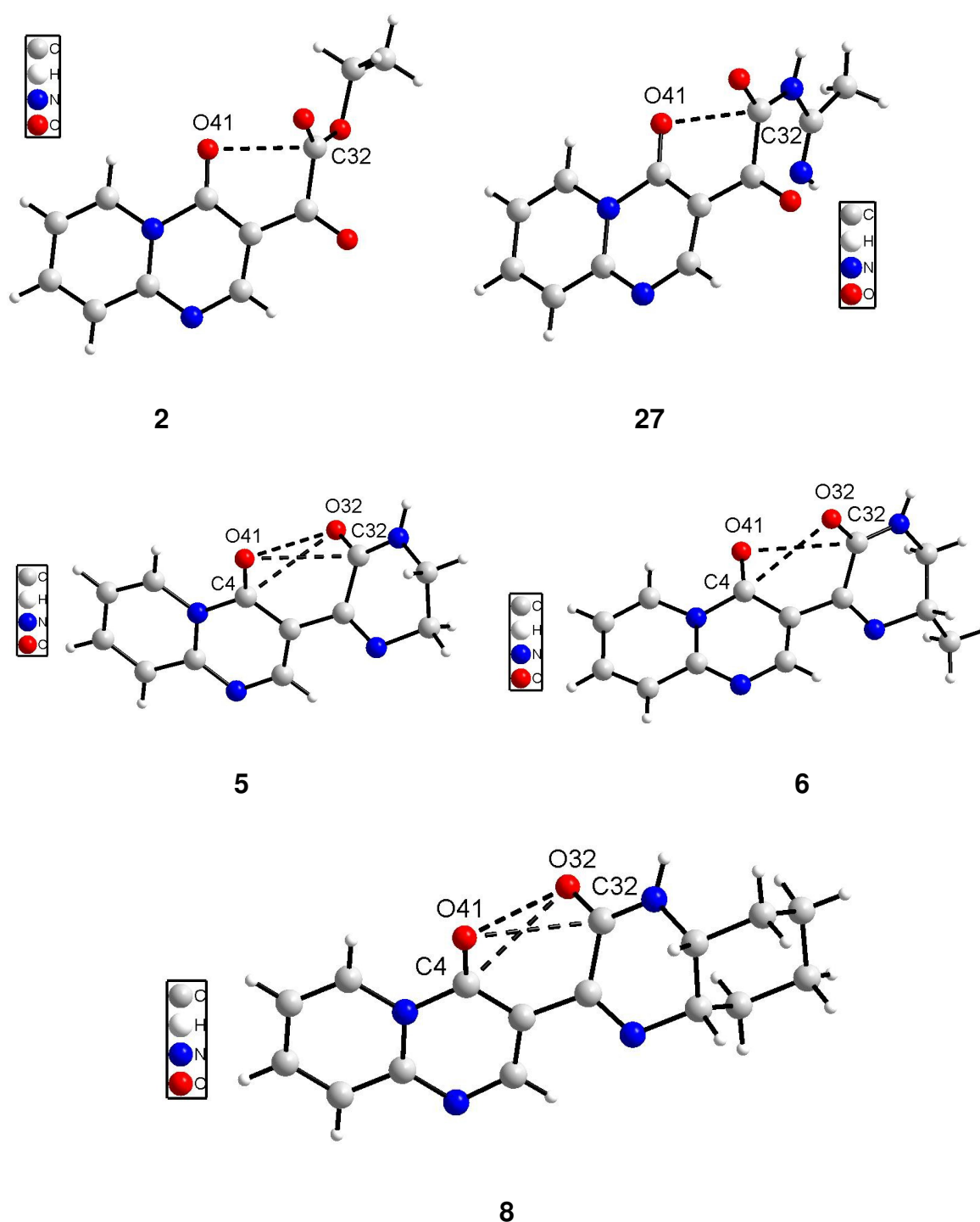


C(32)=O(32)⋯C(4) foi encontrada. As distâncias interatômicas para O(32)⋯C(4) (3,0189(13), 3,157(4) e 3,068(3) Å em **5**, **6** e **8**, respectivamente) e os ângulos das interações (78,01(7), 77,8(2) e 75,17(14)° em **5**, **6** e **8**, respectivamente) foram similares às interações O(41)⋯C(32)=O(32), presentes nestes compostos. Esta interação não apareceu em **2** e **27**, provavelmente devido a menor rigidez do fragmento. Adicionalmente às duas interações *via π-hole* presentes em **5** e **8**, foi encontrada uma interação intramolecular entre os dois átomos de oxigênio carbonílico O(32)⋯O(41), conhecida como *closed-shell*. As distâncias interatômicas encontradas para O(32)⋯O(41) foram de 3,0116(12) e 2,998(3) Å em **5** e **8**, respectivamente. Estas distâncias ficaram próximas ao limite de duas vezes ao raio de van der Waals do oxigênio (3,04 Å). Isto pode indicar que a aproximação dos átomos de oxigênio carbonílicos foi provocada pela presença da interação *via π-hole* tendo como consequência a interação do tipo *closed-shell*. Interações envolvendo dois átomos iguais, pequenos e eletronegativos como átomos de oxigênio vem sendo um recente foco de estudo dentro da química estrutural [104].

**Tabela 26.** Geometria das interações intramoleculares *via π-hole* em **2**, **5**, **6**, **8** e **27**.

<i>Comp.</i>	<i>Interação</i> ( <i>B</i> <sup>*</sup> ⋯ <i>π-hole</i> )	<i>Distância</i> (Å)	<i>Átomos da interação</i>	<i>Ângulo</i> (°)
<b>2</b>	C(4)=O(41)⋯C(32)	2,738(2)	O(41)⋯C(32)=O(32)	95,75(15)
<b>5</b>	C(4)=O(41)⋯C(32)	3,0216(13)	O(41)⋯C(32)=O(32)	77,74(6)
	C(32)=O(32)⋯C(4)	3,0189(13)	O(32)⋯C(4)=O(41)	78,01(7)
<b>6</b>	C(4)=O(41)⋯C(32)	3,150(4)	O(41)⋯C(32)=O(32)	78,0(2)
	C(32)=O(32)⋯C(4)	3,157(4)	O(32)⋯C(4)=O(41)	77,8(2)
<b>8</b>	C(4)=O(41)⋯C(32)	3,044(3)	O(41)⋯C(32)=O(32)	76,21(15)
	C(32)=O(32)⋯C(4)	3,068(3)	O(32)⋯C(4)=O(41)	75,17(14)
<b>27</b>	C(4)=O(41)⋯C(32)	2,701(3)	O(41)⋯C(32)=O(32)	97,53(16)

base de Lewis.



**Figura 62.** Interações intramoleculares *via*  $\pi$ -hole e *closed-shell* presentes entre grupos carbonila nas piridopirimidinonas **2**, **5**, **6**, **8** e **27**.

Esta interação intramolecular *via*  $\pi$ -hole pode ser considerada forte, pois foi encontrada em todos os compostos que foram estudados, a partir da análise dos dados da difração de raios-X. Isto foi verificado mesmo quando a estrutura molecular foi alterada, como a modificação de heterociclos como piridopirimidinona **2**,

tiazolopirimidinona **3** e pirimidobenzoimidazol **4**, esta interação esteve presente. A modificação da cadeia lateral, como a presença de uma cadeia aberta em **2** e **27** ou de um novo heterociclo como em **5**, **6** e **8**, a interação se manteve. Além disso, a presença de fortes grupos doadores de prótons (N-H) em **5**, **6**, **8** e **27**, o que provocou uma grande alteração nos empacotamentos cristalinos, comparados com **2**, **3** e **4** que não o possui, também indica a força desta interação. Adicionalmente, nem mesmo a presença de uma molécula de água em **6** ou de duas moléculas de água em **8** impediu a formação do pseudo anel de cinco membros *via* interação  $\pi$ -hole' encontrada nos poliazas heterociclos estudados nesta tese.

### 5.1.2.2. Interações Intermoleculares

#### 5.1.2.2.1. Ligações de Hidrogênio

Considerando as estruturas supramoleculares, baseada nas ligações de hidrogênio (**Tabela 27**) das piridopirimidinona, o composto **2** apresentou a ligação de hidrogênio C(7)-H(7)⋯O(32) com distância interatômica de 3,345(3) Å para C(7)⋯O(32) (-x+1,-y+1,-z+1) formando dímeros supramoleculares ao longo do plano *bc* (**Figura 63**). Analisando os dados das piridopirimidinonas (PONMUB [88a] e XOQHIV [88b]) publicadas por Ukrainets e col. coletados no CSD foi encontrada uma interação envolvendo o mesmo grupo doador, C(7)-H(7), com o oxigênio carbonílico O(31), formando cadeias infinitas ao longo de um plano. Estes compostos não apresentavam uma carbonila vizinha a carbonila C(31)=O(31). Os dímeros supramoleculares formados em **2** estão conectados pelas interações C(2)-H(2)⋯O(41) (x,y-1,z) e C(6)-H(6)⋯N(1) (x,y+1,z) com distâncias interatômicas de 3,337(2) e 3,404(3) Å para C(2)⋯O(41) e C(6)⋯N(1) respectivamente, formando pseudo-anéis de oito membros. Este pseudo-anel formado por estas interações também foi observado nos dados coletados no CSD da piridopirimidinona (GERRAW) publicada por Hermecz e col. [105]. Adicionalmente, a porção etoxila do grupo éster mostrou a interação C(34)-H(34B)⋯O(31) (x,y+1,z) com a carbonila da cetona com distância interatômica de 3,331(3) Å para C(34)⋯O(31). Todas as ligações de hidrogênio encontradas no composto **2** foram consideradas de natureza fraca. Isto se deve ao fato de que o doador de próton (C-H) tem uma eletronegatividade baixa, embora os aceitadores de próton mostrem uma alta

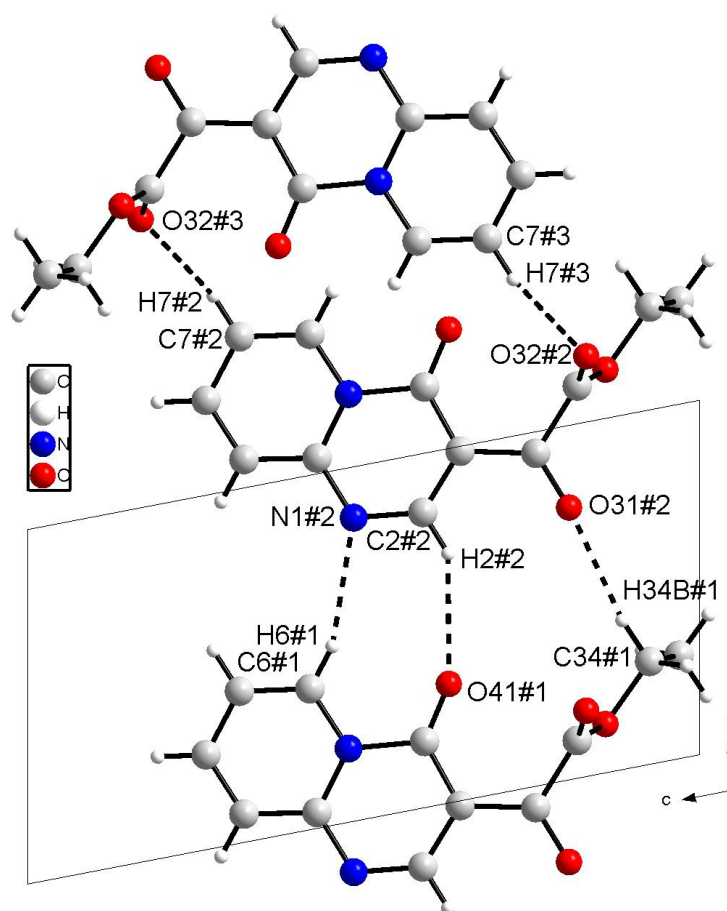
eletronegatividade [77]. Os três átomos de oxigênio carbonílico, juntamente com o N(1) da pirimidinona, atuaram como aceitadores de próton. Este resultado é o esperado, uma vez que estes são os grupos com o maior caráter básico na estrutura.

**Tabela 27.** Geometria das ligações de hidrogênio nas estruturas **2**, **5**, **6**, **8** e **27** (Å, °).

Comp.	D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)	Código de Simetria
<b>2</b>	C(2)-H(2)...O(41)	0,93	2,51	3,337(2)	148,7	x,y-1,z
	C(6)-H(6)...N(1)	0,93	2,51	3,404(3)	161,6	x,y+1,z
	C(34)-H(34B)...O(31)	0,97	2,39	3,331(3)	164,0	x,y+1,z
	C(7)-H(7)...O(32)	0,93	2,64	3,345(3)	133,1	-x+1,-y+1,-z+1
<b>5</b>	N(33)-H(33)...N(1)	0,883	2,094	2,9468(12)	162,2	x, y+1, z
	C(9)-H(9)...O(32)	0,95	2,59	3,5175(14)	165,6	x,y-1,z
	C(8)-H(8)...O(32)	0,95	2,37	3,0966(14)	133,0	-x+1,-y,-z+1
<b>6</b>	O(1)-H(1A)...N(36)	0,998(3)	2,007(3)	2,994(4)	170,1(2)	
	N(33)-H(33)...O(32)	0,86	2,04	2,889(4)	169,6	-x+3/2,-y+3/2,-z+1
	O(1)-H(1B)...O(32)	1,085(3)	1,862(2)	2,925(4)	165,40(19)	-x+3/2,y+1/2,-z+1/2
	C(34)-H(34B)...N(1)	0,97	2,70	3,229(5)	114,6	x,-y+2,z+1/2
	C(2)-H(2)...O(41)	0,93	2,63	3,076(4)	110,2	-x+3/2,y-1/2,-z+1/2
<b>8</b>	C(7)-H(7)...O(1)	0,93	2,47	3,369(5)	161,9	x-1/2,-y+5/2,z-1/2
	C(35)-H(35)...O(1)	0,98	2,71	3,542(5)	142,8	-x+2,-y+2,-z+1
	O(1)-H(1B)...N(38)	0,87(4)	2,15(4)	2,936(4)	150(4)	x, y, z
<b>8</b>	O(2)-H(2A)...O(32)	0,82(5)	1,99(5)	2,799(3)	166(4)	x, y, z
	N(33)-H(33)...O(41)	0,86	2,19	2,990(3)	155,5	-x+2,-y,-z+2
	O(2)-H(2B)...N(1)	0,87(5)	2,13(5)	2,993(4)	170(4)	-x+1,-y+1,-z+2
	O(1)-H(1A)...O(2)	1,06(7)	2,02(7)	2,869(4)	135(5)	x,y,z+1
	C(34)-H(34B)...O(41)	0,97	2,52	3,273(3)	134,7	-x+2,-y,-z+2
C(33A)-H(33A)...O(1)	0,98	2,63	3,338(4)	129,4	-x+2,-y,-z+3	

**Tabela 27.** Geometria das ligações de hidrogênio nas estruturas **2**, **5**, **6**, **8** e **27** (Å, °) continuação.

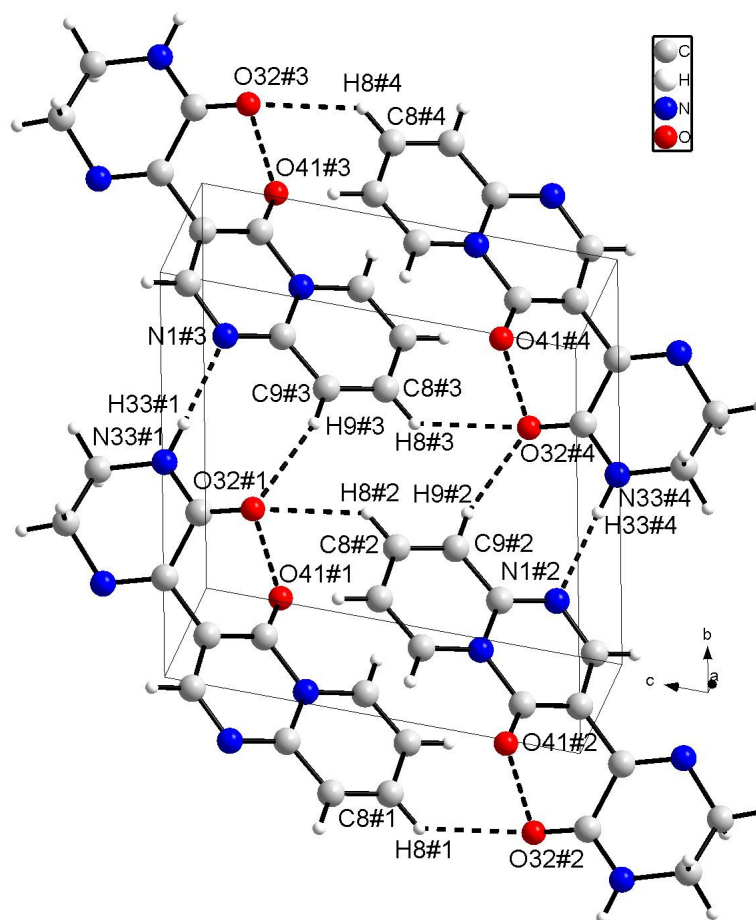
Comp.	D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)	Código de Simetria
<b>27</b>	N(33)-H(33)...O(41)	0,86	2,02	2,849(2)	161,2	-x+2,-y+2,-z+1
	C(2)-H(2)...O(31)	0,93	2,46	3,278(3)	146,5	-x+2,-y+1,-z
	C(6)-H(6)...N(35)	0,93	2,53	3,239(3)	133,3	x-1,y,z
	C(8)-H(8)...O(32)	0,93	2,66	3,254(3)	122,1	x-1,y,z-1
	C(9)-H(9)...O(32)	0,93	2,70	3,347(3)	127,7	-x+1,-y+1,-z



**Figura 63.** Estrutura supramolecular do composto **2** formando ligações de hidrogênio ao longo do plano *bc*. Códigos de simetria: #1 =  $x, y, z$ ; #2 =  $x, 1+y, z$ ; #3 =  $1-x, 2-y, 1-z$

Investigando as interações intermoleculares em **5** foi constatada a presença da ligação de hidrogênio N(33)-H(33)...N(1) ( $x, y+1, z$ ) com distância interatômica de

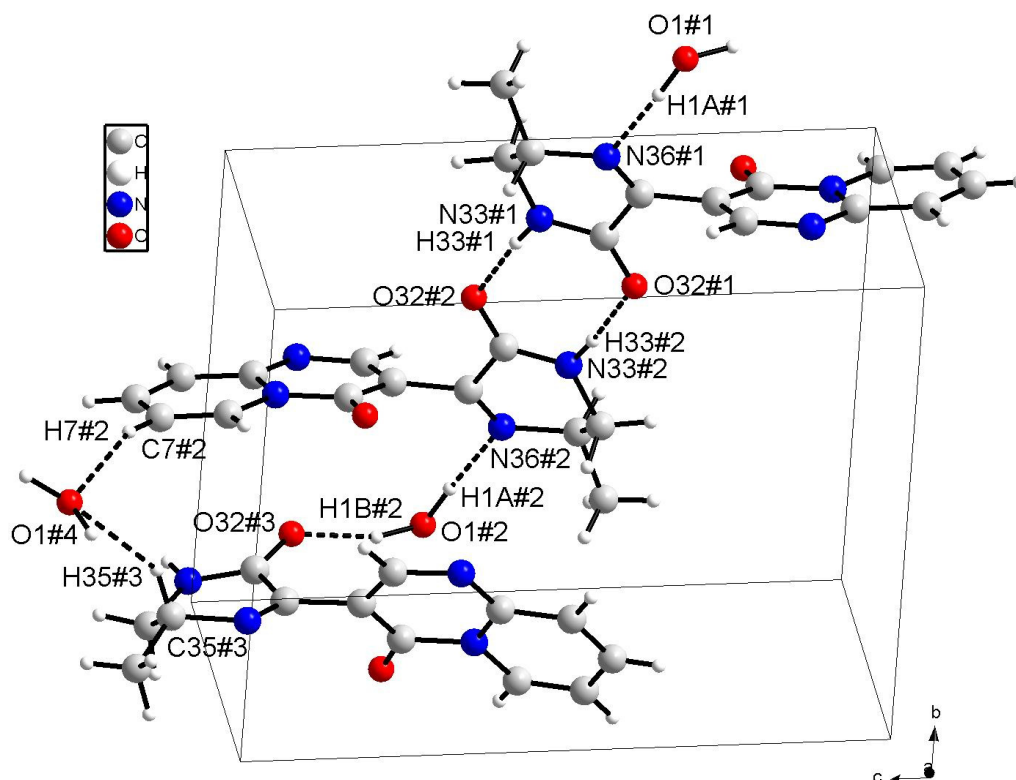
2,9468(12) Å para N(33)⋯N(1). Este tipo de interação foi considerada de natureza forte, uma vez que os átomos doador e aceitador de próton apresentam uma alta eletronegatividade [77], e estão a uma distância menor que a soma dos raios de van der Waals [103]. Além disso, a fraca ligação de hidrogênio C(9)-H(9)⋯O(32) ( $x, y-1, z$ ), com distância interatômica para C(9)⋯O(32) de 3.5175(14) Å, juntamente com a forte ligação de hidrogênio N(33)-H(33)⋯N(1), levou a formação de um pseudoanel de oito membros e cadeias infinitas ao longo do plano (**Figura 64**). Este grupo (C9-H9) foi encontrado como doador de próton em ligações de hidrogênio em três piridopirimidinonas, conforme dados coletados no CSD, onde o nitrogênio N(1) é o aceitador. Uma delas (XOZDEW), obtidas por Jasinski e col. [106], forma cadeias infinitas ao longo de um plano, enquanto que as outras duas formam dímeros supramoleculares, uma (EYOREP) sintetizada por Mordovina e col. [107] e outra (VOKYEA) por Kinzel e col. [108] Em **5** também foi verificada a formação de um dímero supramolecular ao longo do plano *bc*, através da interação C(8)-H(8)⋯O(32) ( $-x+1, -y, -z+1$ ) com distância interatômica de 3,0966(14) Å para C(8)⋯O(32). Nestas ligações de hidrogênio o átomo de oxigênio O(32) atua como um aceitador de próton bifurcado. A partir de dados coletados no CSD de 5 piridopirimidinonas publicadas por Kawashima e col. [109], que apresentavam um heterociclo nitrogenado na posição-3 da piridopirimidinona, foi constatada a presença da interação entre C(8)-H(8) e uma carbonila mais distante do núcleo piridopirimidinona. Desta forma é demonstrado uma maior tendência deste grupo (C8-H8) atuar como doador quando comparado com os outros C-H da piridina.



**Figura 64.** Estrutura supramolecular do composto **5** formando ligações de hidrogênio ao longo do plano *bc*. Códigos de simetria: #1 =  $x, y, z$ ; #2 =  $1-x, -y, 1-z$ ; #3 =  $x, 1+y, z$ ; #4 =  $1-x, 1-y, 1-z$ .

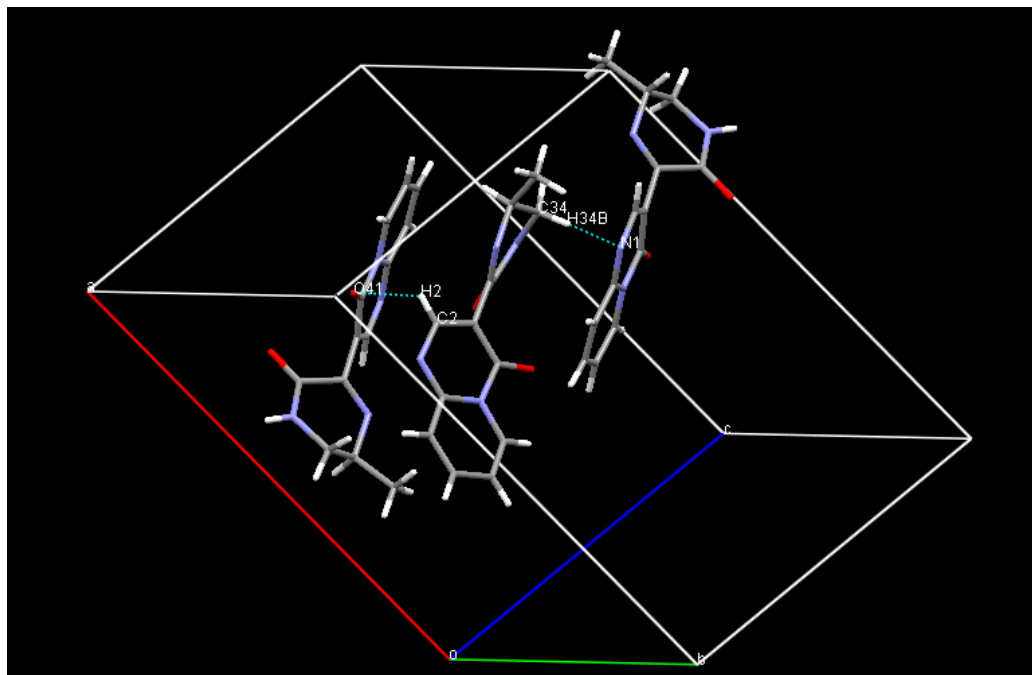
O composto **6** para efeito de comparação supramolecular foi prejudicado, pois apresenta uma molécula de água em sua unidade assimétrica. Essa possui um forte caráter de doador e aceitador de próton em ligações de hidrogênio. O forte caráter doador de próton foi comprovado na estrutura **6** através das ligações de hidrogênio O(1)-H(1A)⋯N(36) ( $x, y, z$ ) e O(1)-H(1B)⋯O(32) ( $-x+3/2, y+1/2, -z+1/2$ ) com distâncias interatômicas de 2,994(4) e 2,925(4) Å para O(1)⋯N(36) e O(1)⋯O(32), respectivamente. O forte caráter aceitador de próton da água também foi comprovado na estrutura **6** através das ligações de hidrogênio C(7)-H(7)⋯O(1) ( $x-1/2, -y+5/2, z-1/2$ ) e C(35)-H(35)⋯O(1) ( $-x+2, -y+2, -z+1$ ) com distâncias interatômicas de 3,369(5) e 3,542(5) Å para C(7)⋯O(1) e C(35)⋯O(1), respectivamente. Considerando estas interações, a água atua como ponte entre duas moléculas do composto **6** (**Figura 65**). Entretanto quando a água atuou como doador de próton a

interação foi considerada forte, mas quando ela atuou como aceitador de próton a interação pode ser considerada fraca, já que o doador é um grupo C-H [77]. Um dímero supramolecular também foi encontrado na estrutura **6** através da ligação de hidrogênio N(33)-H(33)⋯O(32)  $(-x+3/2,-y+3/2,-z+1)$ , com distância interatômica de 2,889(4) Å para N(33)⋯O(32), formando um pseudo anel de oito membros (**Figura 65**). Este dímero supramolecular também foi observado nos dados coletados no CSD da benzo[*g*]quinoxalinona (DOBLEL) publicada por Bertrand e col. [96]. Esses dímeros estão conectados pelas interações C(2)-H(2)⋯O(41)  $(-x+3/2,y-1/2,-z+1/2)$  e C(34)-H(34B)⋯N(1)  $(x,-y+2,z+1/2)$ , as quais apresentam distâncias interatômicas de 3,076(4) e 3,229(5) Å para C(2)⋯O(41) e C(34)⋯N(1), respectivamente. Para melhor visualização das interações do composto **6**, apenas duas foram demonstradas na **Figura 66**. A interação C(2)-H(2)⋯O(41) foi observada em **2** e também na piridopirimidinona (GERRAW) publicada por Hermez e col. [105], no entanto, esta estrutura apresenta uma interação C(6)-H(6)⋯N(1) adicional formando um pseudo-anel de oito membros.



**Figura 65.** Estrutura supramolecular do composto **6** formando ligações de hidrogênio ao longo do plano *bc*. Códigos de simetria: #1 =  $x,y,z$ , #2 =  $1.5-x,1.5-y,1-z$ ; #3 =  $x,1-y,0.5+z$ ; #4 =  $2-x,-1+y,1.5-z$ .

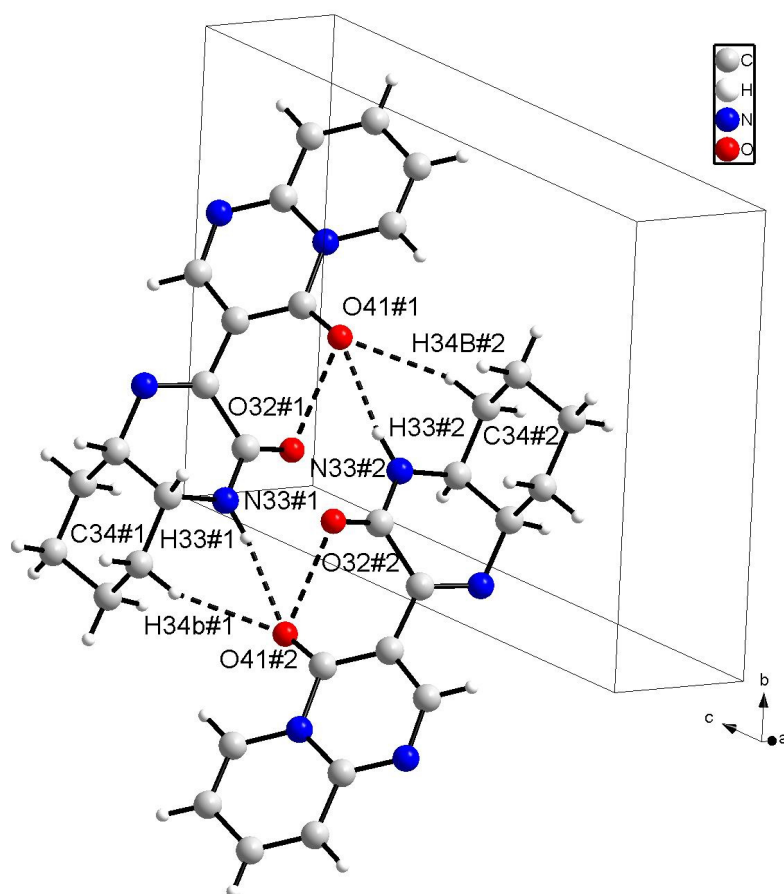




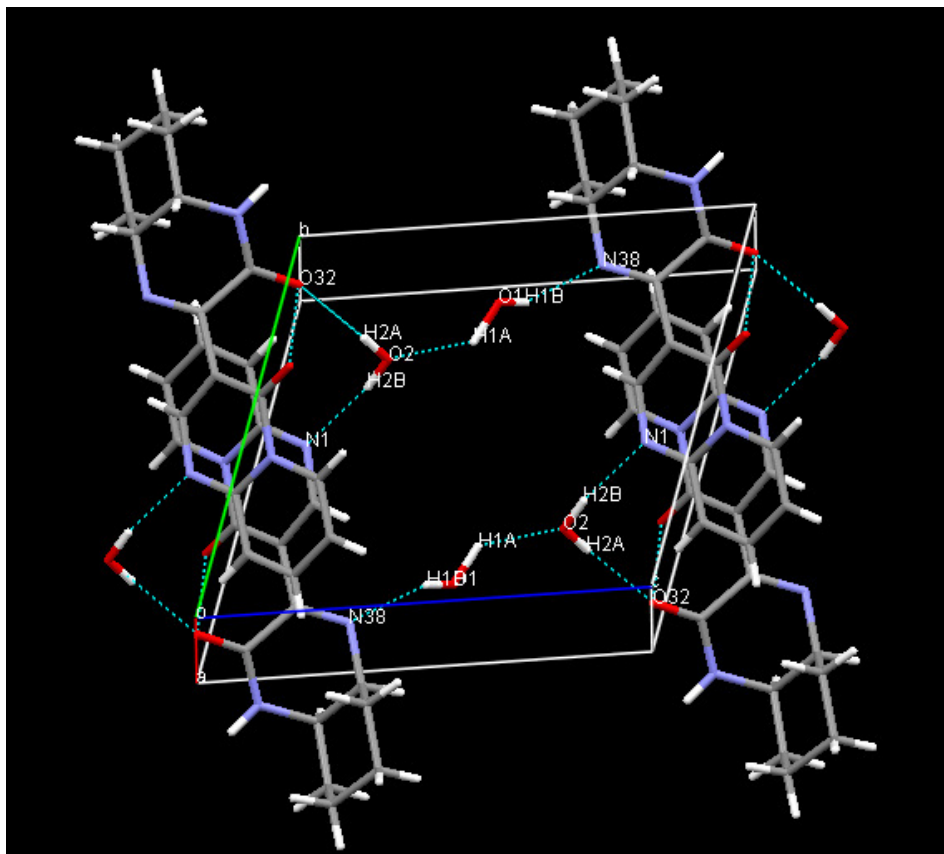
**Figura 66.** Estrutura supramolecular do composto **6** formando ligações de hidrogênio fracas ao longo do plano *ac*.

Assim como em **6** o composto **8** também não está sozinho na unidade assimétrica, estando com ele duas moléculas de água. Este composto apresenta um dímero supramolecular ao longo do plano *bc* com duas interações intermoleculares as quais formam um pseudo-anel de seis membros (**Figura 67**). Este fenômeno foi identificado através das ligações de hidrogênio N(33)-H(33)⋯O(41) ( $-x+2,-y,-z+2$ ) e C(34)-H(34B)⋯O(41) ( $-x+2,-y,-z+2$ ) com distâncias interatômicas de 2,990(3) e 3,273(3) Å para N(33)⋯O(41) e C(34)⋯O(41), respectivamente. Estes dímeros estão conectados através de ‘pontes’ promovidas pelas ligações de hidrogênio envolvendo as moléculas de água (**Figura 68**), similar ao já relatado na literatura [110]. A molécula de água, que contém o átomo de oxigênio O(2), atua como ‘ponte’ conectando duas moléculas do composto **8** através das ligações de hidrogênio O(2)-H(2A)⋯O(32) ( $x, y, z$ ) e O(2)-H(2B)⋯N(1) ( $-x+1,-y+1,-z+2$ ) com distâncias interatômicas de 2,799(3) e 2,993(4) Å para O(2)⋯O(32) e O(2)⋯N(1), respectivamente. Também foi possível observar uma ‘ponte’ maior com duas moléculas de água conectando três moléculas de **8** através das interações O(1)-H(1B)⋯N(38) ( $x, y, z$ ) e O(1)-H(1A)⋯O(2) ( $x,y,z+1$ ) com distâncias interatômicas de 2,936(4) e 2,869(4) para O(1)⋯N(38) e O(1)⋯O(2), respectivamente, somadas as interações da primeira ponte citada acima. Outra interação envolvendo uma

molécula de água foi C(33A)-H(33A)⋯O(1) ( $-x+2,-y,-z+3$ ) com distância interatômica de 3,338(4) Å para C(33A)⋯O(1).



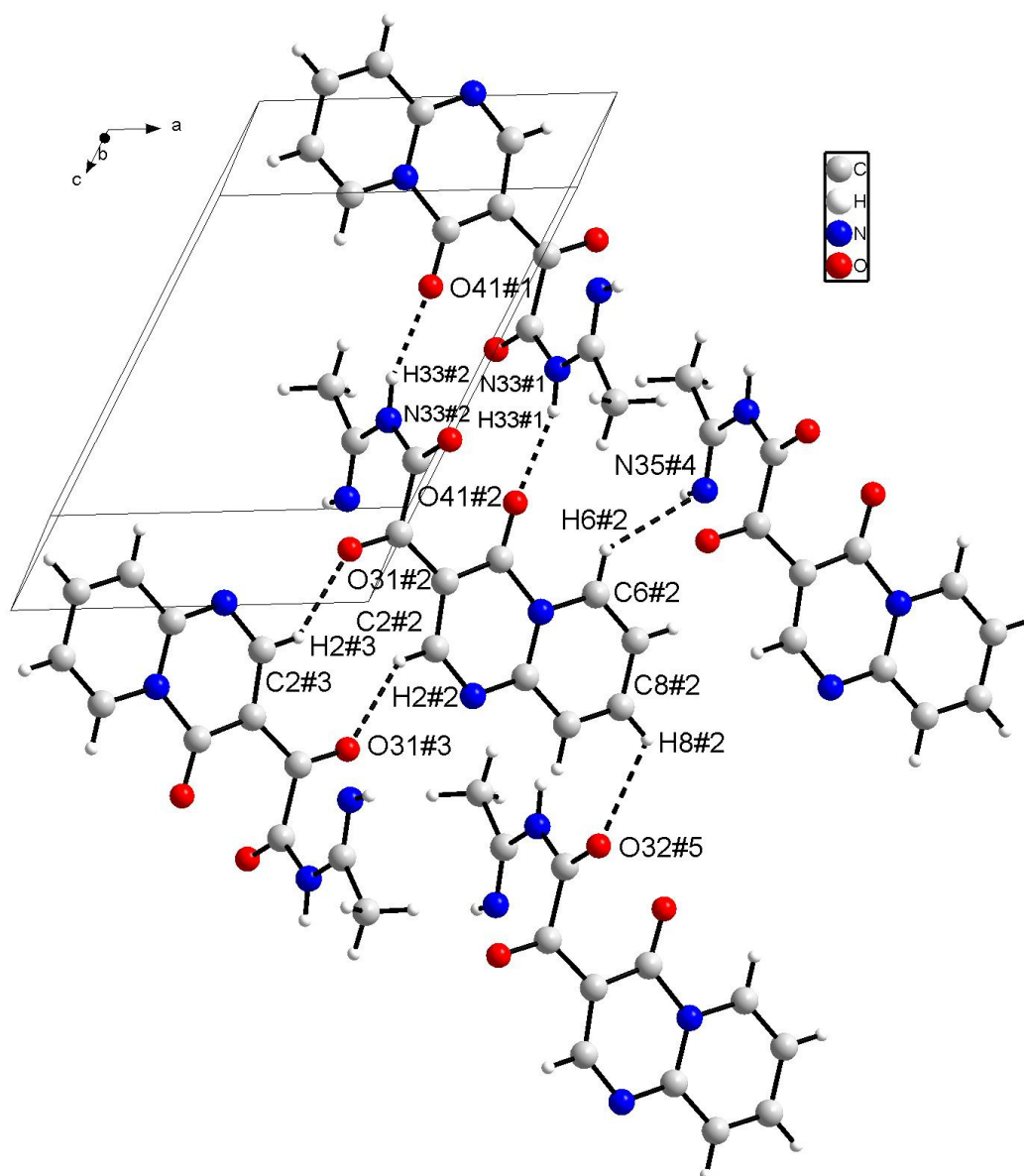
**Figura 67.** Estrutura supramolecular do composto **8** formando ligações de hidrogênio ao longo do plano *bc*. Código de simetria: #1 =  $x,y,z$ ; #2 =  $2-x,-y,2-z$



**Figura 68.** Estrutura supramolecular do composto **8** formando ligações de hidrogênio ao longo do plano *bc*.

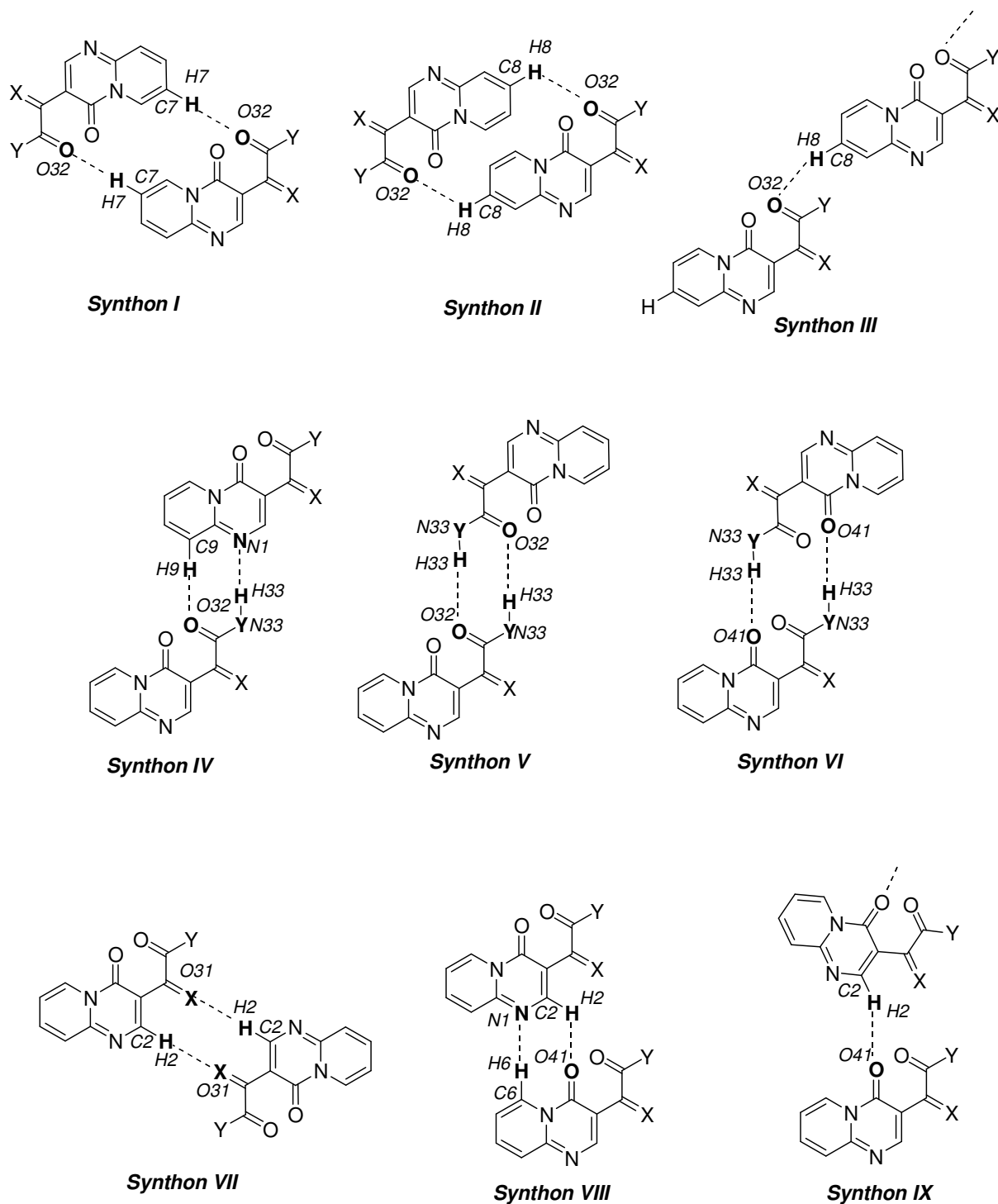
O composto **27** apresenta dois dímeros supramoleculares em seu empacotamento cristalino. O primeiro deles ocorreu através da forte ligação de hidrogênio N(33)-H(33)⋯O(41) ( $-x+2,-y+2,-z+1$ ), com distância interatômica de 2,849(2) Å para N(33)⋯O(41). O segundo ocorreu através da fraca ligação de hidrogênio C(2)-H(2)⋯O(31) ( $-x+2,-y+1,-z$ ), com distância interatômica de 3,278(3) Å para C(2)⋯O(31) formando um pseudo-anel de dez membros (**Figura 69**). A força destas interações foi atribuída de acordo com a diferença do grupo doador de próton, sendo o primeiro dímero formado por um forte doador e o segundo por um fraco doador de próton [77]. A piridopirimidinona (CEOMHP) publicada por Sasvári e col. [86] também contém a carbonila na mesma posição que o composto **27**, no entanto, verificando os dados depositados no CSD deste composto, foi observada uma preferência pela formação de um dímero supramolecular através da interação C(2)-H(2)⋯N(1). Os dímeros formados no composto **27** estão conectados através das interações C(6)-H(6)⋯N(35) ( $x-1,y,z$ ), C(8)-H(8)⋯O(32) ( $x-1,y,z-1$ ) e C(9)-H(9)⋯O(32) ( $-x+1,-y+1,-z$ ) com distâncias interatômicas de 3,239(3), 3,254(3) e

3,347(3) Å para C(6)⋯N(35), C(8)⋯O(32) e C(9)⋯O(32), respectivamente. Cada interação mostrou o crescimento das cadeias infinitas em três direções diferentes. Analisando os dados coletados no CSD da piridopirimidinona (GERREA) publicada por Hermez e col. [105], também foi possível observar o crescimento das cadeias em diferentes direções através dos grupos doadores C(8)-H(8) e C(9)-H(9), mas com o aceitador O(41).



**Figura 69.** Estrutura supramolecular do composto **27** formando ligações de hidrogênio ao longo do plano *ac*. Códigos de simetria: #1 =  $x, y, z$ ; #2 =  $2-x, 2-y, 1-z$ ; #3 =  $x, 1+y, 1+z$ ; #4 =  $3-x, 2-y, 1-z$ ; #5 =  $3-x, 2-y, 2-z$

Na tentativa de encontrar *synthons* supramoleculares robustos no empacotamento cristalino das piridopirimidinonas foi elaborada a **Figura 70**. Esta apresenta os *synthons* que envolvem as regiões em comum destas moléculas. Embora tenham sido observadas ligações de hidrogênio envolvendo os mesmos átomos doadores e aceptores de próton nas piridopirimidinonas, não foram encontrados *synthons* supramoleculares em comum nesta série de compostos. Os compostos **2** e **5** apresentaram a formação de dímeros supramoleculares similares com o átomo de oxigênio O(32) como aceitador de próton variando o doador C(7)-H(7) em **2** (*synthon I*) e C(8)-H(8) em **5** (*synthon II*). Por outro lado, o composto **27** também apresentou a ligação de hidrogênio C(8)-H(8)···O(32), como observado em **5**, mas formando cadeias infinitas (*synthon III*). Os compostos **5**, **6**, **8** e **27** apresentaram em comum o grupo N(33)-H(33) como um forte doador de próton e diferentes aceptores, sendo N(1) em **5**, O(32) em **6** e O(41) em **8** e **27**. Isto levou a formação de diferentes dímeros supramoleculares em **6** (*synthon V*) e ainda em **8** e **27** (*synthon VI*). O composto **5** apresentou adicionalmente a ligação de hidrogênio C(9)-H(9)···O(32), levando à formação de um pseudo-anel de 8 membros (*synthon IV*). Os compostos **2**, **6** e **27** apresentaram em comum o grupo C(2)-H(2) como doador de próton. Por outro lado, estes compostos apresentaram diferentes aceptores, como a carbonila de cetona O(31) em **27**, que forma um dímero supramolecular (*synthon VII*), e a carbonila de amida O(41) em **2** e **6**. Em **6** esta interação formou cadeias infinitas (*synthon IX*), no entanto, em **2** adicionalmente foi observado a interação C(6)-H(6)···N(1) formando um pseudo-anel de 8 membros (*synthon VIII*). Considerando todas as ligações de hidrogênio, o aceitador de próton mais encontrado (por 8 vezes) foi o oxigênio carbonílico O(32), podendo assim inferir que este átomo deve ter o caráter mais básico nestas estruturas. Além disso, os átomos de oxigênio O(41) e nitrogênio N(1) apareceram 4 vezes cada um como aceptores de próton.



**Figura 70.** Synthons presentes nas piridopirimidinonas 2, 5, 6, 8 e 27.

Traçando uma comparação entre os dados das interações intermoleculares presentes no heterociclo piridopirimidinona descritos nesta tese e os encontrados na literatura, foi possível verificar uma ampla diferença nas interações. Estas diferenças podem estar associadas a presença do grupo fortemente doador de próton N(33)-

H(33), pertencente as pirazinonas **5** e **6**, na octaidroquinoxalinona **8** e na amida **27**. Este grupo está interagindo com N(1) em **5**, O(32) em **6** e O(41) em **8** e **27**, comprometendo a interação destes aceitadores de próton, o que diminui a possibilidade da interação destes aceitadores com os doadores fracos C-H dos anéis piridina e pirimidina. Por outro lado, a ausência de fortes doadores tem provocado a interação destes doadores fracos com os aceitadores fortes N(1) e O(41), como observado nos dados coletados no CSD. Outra constatação que pode ser feita é quanto a presença das moléculas de água na unidade assimétrica dos compostos **6** e **8**. Em **6** a água interage como doador com os aceitadores N(36) e O(32), e o composto **8** tem a interação das moléculas de água como doador de próton com os aceitadores N(1), O(32) e N(38). Isto também diminui as possibilidades dos doadores de próton C-H da piridopirimidinona em interagir com os principais aceitadores, uma vez que, as interações envolvendo os grupos O-H e N-H são consideradas mais fortes e devem governar o empactamento cristalino das estruturas.

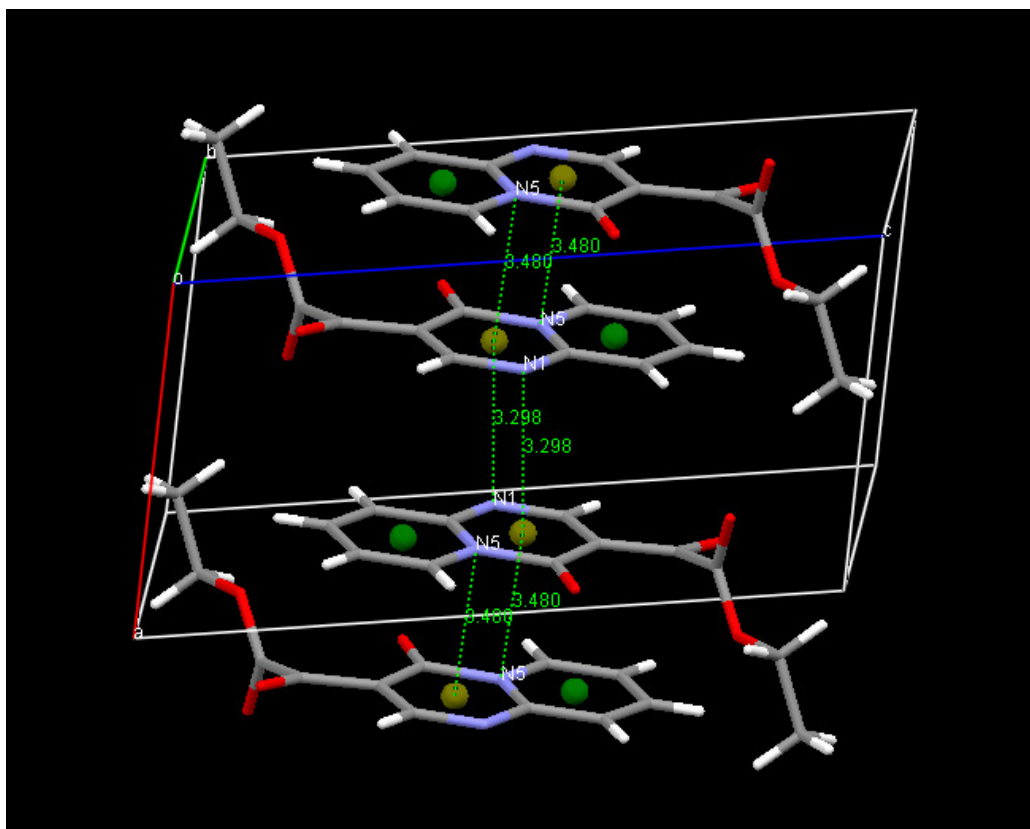
#### 5.1.2.2.2. Interações $\pi$

Considerando as interações que envolvem os anéis aromáticos, o composto **2** apresentou interações do tipo  $\pi \cdots \pi$ , envolvendo os dois anéis heterocíclicos piridina e pirimidinona. Um primeiro par de moléculas (-x,-y,1-z) apresentou distâncias de 3,480 Å entre o átomo N(5) e o centróide do anel pirimidinona, de 3,418 Å entre os centróides das pirimidinonas e de 3,678 Å entre o centróide da piridina e o centróide da pirimidinona. Um segundo par de moléculas (1-x,-y,1-z) apresentou as distâncias de 3,298 Å entre o átomo N(1) e o centróide do anel pirimidinona, de 3,538 Å entre os centróides das pirimidinonas e de 4,002 Å entre o centróide da piridina e o centróide da pirimidinona. O ângulo encontrado entre os planos de duas piridopirimidinonas foi de 0° indicando que elas estão em paralelo uma com a outra. A soma de todas estas interações levou a disposição das moléculas de piridopirimidinona em camadas no empacotamento cristalino (**Figuras 71 e 72**). Entretanto, com base nas distâncias encontradas pode ser constatado que o empilhamento  $\pi \cdots \pi$  não é perfeito entre os anéis, uma vez que, as menores distâncias estão entre um átomo de nitrogênio e um centróide. Esta preferência de disposição das moléculas deve estar relacionada ao fato de que os dois anéis

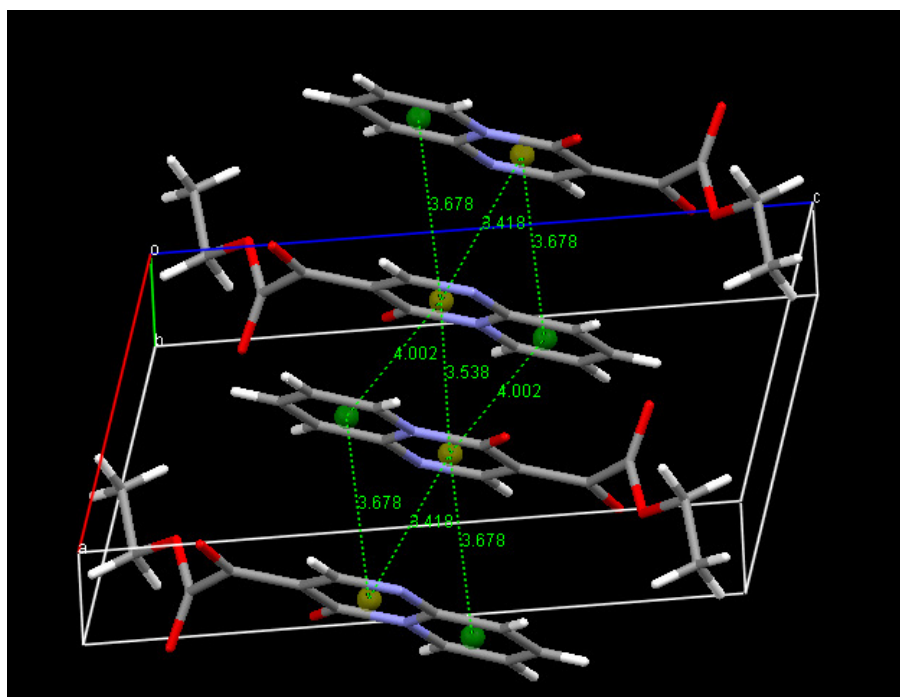
heterocíclicos são considerados  $\pi$ -deficientes. Além disso, os átomos de nitrogênio [N(1) e N(5)] por serem mais eletronegativos devem apresentar uma maior densidade eletrônica provocando uma maior atração. A partir dos dados coletados no CSD da piridopirimidinona (QEQUUU) sintetizada por Koval'chukova e col. [111] o mesmo tipo de empilhamento  $\pi$  foi observado, no entanto com distância menor entre o átomo de nitrogênio N(1) e o centróide do anel piridina (3,414 Å).

Embora as menores distâncias encontradas sejam entre o centróide da pirimidinona e o átomo de nitrogênio no primeiro par de moléculas, a interação não deve ser considerada do tipo *lone-pair*... $\pi$ , e sim  $\pi$ ... $\pi$ , devido ao par de elétrons pertencente ao nitrogênio fazer parte dos elétrons  $\pi$  do heterociclo piridopirimidinona. Apesar do átomo de nitrogênio N(5) fazer três ligações simples e possuir um par de elétrons não-ligantes, o que caracteriza uma hibridização  $sp^3$  e uma geometria tetraédrica, os ângulos de ligação encontrados para C(6)-N(5)-C(9A), C(6)-N(5)-C(4) e C(9A)-N(5)-C(4) foram de 121,25(17), 117,16(16) e 121,58(16)°, respectivamente. Estes valores são muito próximos ao ângulo de ligação de 120° característico de geometria trigonal plana, indicando um forte caráter de hibridização  $sp^2$ . O átomo N(1) que interage no segundo par de moléculas tem uma hibridização  $sp^2$  e o par de elétrons não ligante está no mesmo plano do anel. Portanto, estes elétrons não participam da interação, de forma que interagem são os do sistema  $\pi$ .



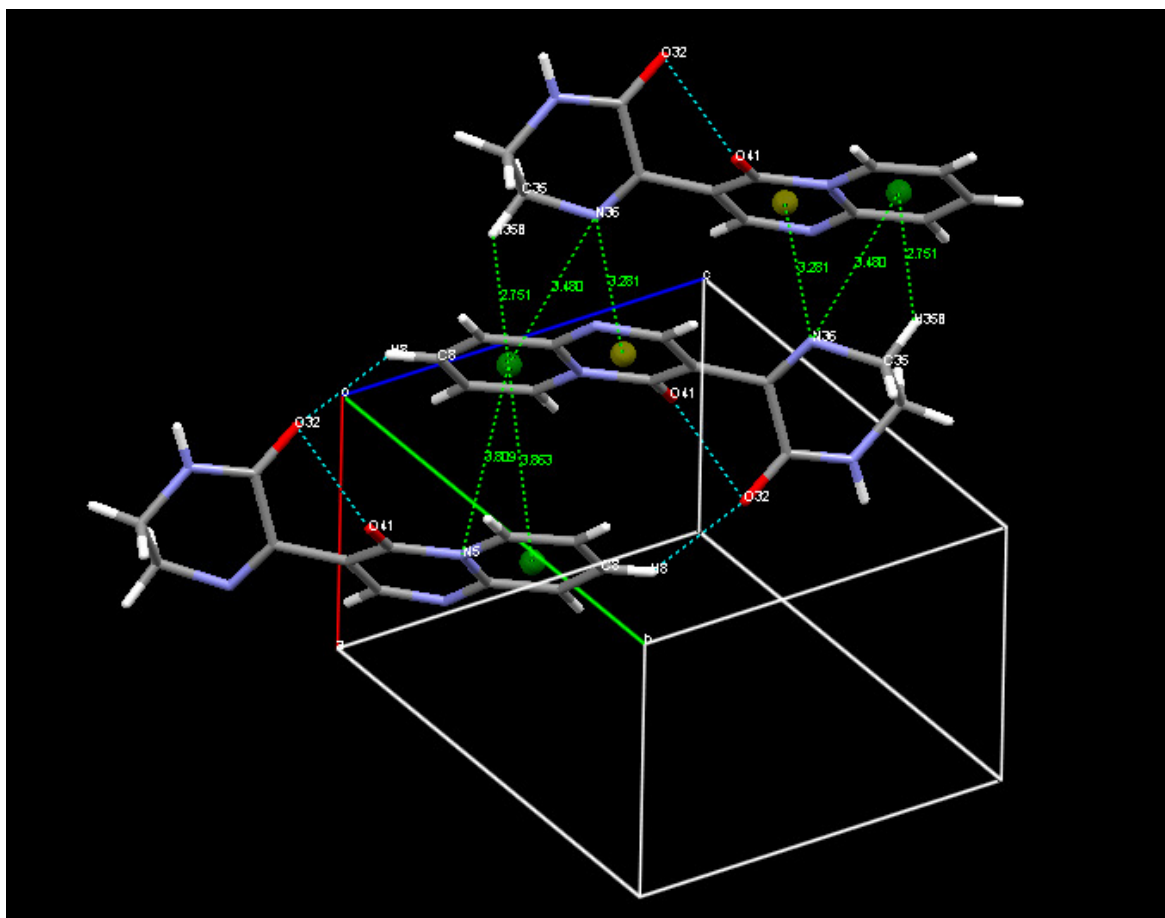


**Figura 71.** Estrutura supramolecular do composto **2** formando interações do tipo  $\pi \cdots \pi$  ao longo do plano *ac*.



**Figura 72.** Estrutura supramolecular do composto **2** formando interações por empilhamento  $\pi \cdots \pi$  ao longo do plano *ac*.

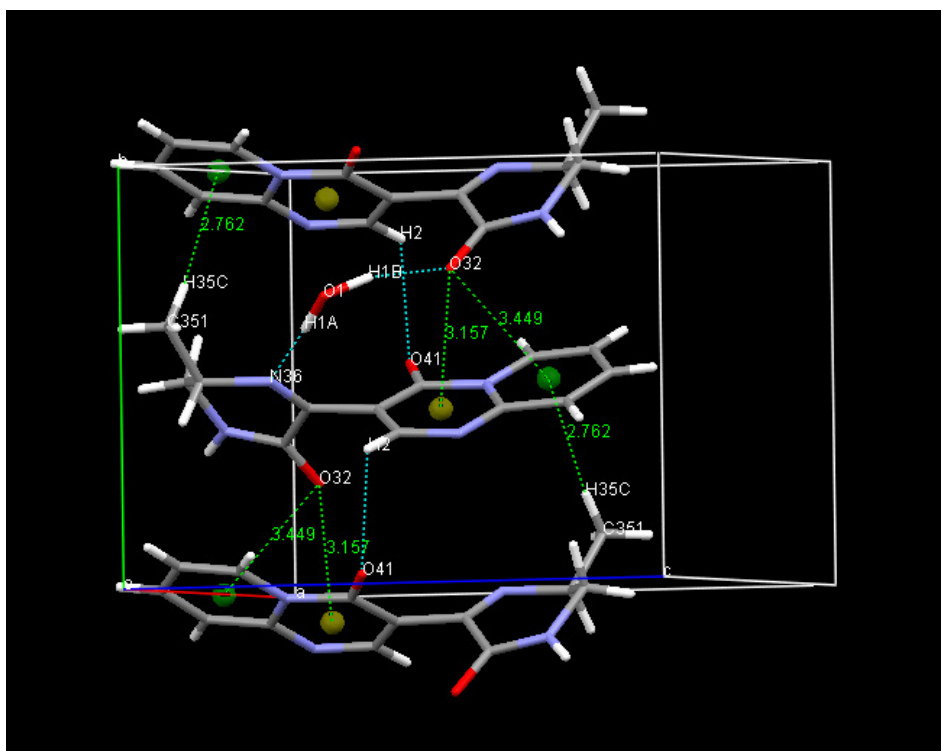
O composto **5** apresentou duas interações do tipo *Lone-pair...π* [79] formando um dímero supramolecular (**Figura 73**). Uma das interações entre o átomo N(36) da pirazinona e o centróide do anel pirimidinona (-x,-y,2-z), com distância de 3,281 Å e outra entre o N(36) e o centróide do anel piridina (-x,-y,2-z) com distância de 3,480 Å. Assim, a interação que envolve o anel pirimidinona pode ser considerada de natureza forte, uma vez que, as distâncias encontradas foram menor que a soma dos raios de van der Waals ( $SR_{vdW_{NC}} = 3,25 \text{ \AA}$ ) [103]. No entanto, a interação que envolve o anel piridina pode ser considerada de natureza moderada. [79] Nestas interações o átomo de nitrogênio N(36) da pirazinona pode ser considerado um doador bifurcado e as interações ocorreram em um formato *cabeça-cauda*. Somado a estas interações do tipo *Lone-pair...π* há uma fraca ligação de hidrogênio do tipo C-H...π [ $H(35B) \cdots \pi = 2,751 \text{ \AA}$ ,  $C(35) \cdots \pi = 3,472 \text{ \AA}$ ,  $C(35)-H(35B) \cdots \pi 130,03^\circ$ ] similar ao já relatado na literatura [112]. Em adição ao dímero, existe uma interação do tipo  $\pi \cdots \pi$  entre os anéis piridinas (1-x,-y,1-z) com distância entre os centróides de 3,863 Å e distância do N(5) e o centróide da piridina de 3,809. Este fato é similar ao composto **2**, já que novamente a distância entre o nitrogênio e o centróide é menor que entre os centróides. O ângulo encontrado entre os planos de duas piridopirimidinonas foi de  $3,456^\circ$  indicando que elas estão em paralelo uma com a outra.



**Figura 73.** Estrutura supramolecular do composto **5** formando interações do tipo  $\pi\cdots\pi$  e *Lone-pair* $\cdots\pi$  ao longo do plano *ac*.

De maneira similar ao composto **5** o composto **6** apresentou duas interações do tipo *Lone-pair* $\cdots\pi$  no formato *cabeça-cauda* com os dois anéis piridina e pirimidinona. No entanto, o átomo rico em elétrons a interagir foi o oxigênio carbonílico O(32) pertencente ao heterociclo pirazinona. Nestas interações as distâncias encontradas foram de 3,157 e 3,449 Å com os centróides dos anéis pirimidinona e piridina (1.5-x, -1/2+y, 1/2-z), respectivamente (**Figura 74**). Assim como em **5**, no composto **6** a interação que envolve o anel pirimidinona pode ser considerada de natureza forte, uma vez que, as distâncias encontradas foram menor que a soma dos raios de van der Waals ( $SR_{vdW}_{OC} = 3,22$  Å) [103]. Por outro lado, a interação que envolve o anel piridínico pode ser considerada de natureza moderada [79]. Analisando os dados coletados no CSD de duas piridopirimidinona (RIDSON e NIFHUG) sintetizadas por Kawashima e col. [109a 113] foi possível observar interações do tipo *Lone-pair* $\cdots\pi$  entre um átomo de oxigênio carbonílico de amida e o anel piridínico. Além disso, em **6** foi encontrado uma interação do tipo C-H $\cdots\pi$  com

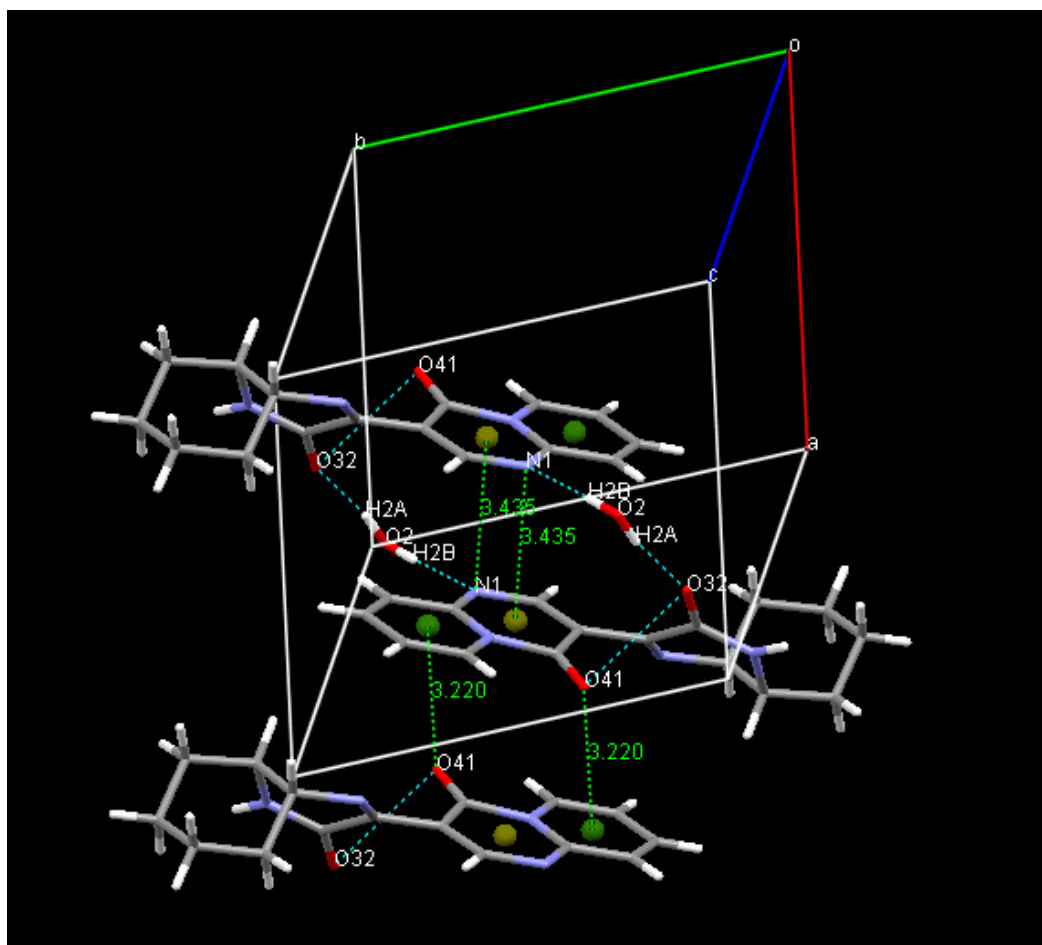
o centróide do anel piridínico ( $1.5-x, 1/2+y, 1/2-z$ ), sendo o doador de próton o grupo C(351)-H(35C) [ $H(35C)\cdots\pi = 2,762 \text{ \AA}$ ,  $C(351)\cdots\pi = 3,719$  e  $C(35)-H(35C)\cdots\pi = 174,22^\circ$ ] similar ao relatado na literatura [114].



**Figura 74.** Estrutura supramolecular do composto **6** formando interações do tipo *Lone-pair*... $\pi$  ao longo do plano *ac*.

O composto **8** apresentou uma interação do tipo *Lone-pair*... $\pi$ , envolvendo o átomo de oxigênio carbonílico O(41) e o anel piridínico ( $2-x, 1-y, 2-z$ ) em um formato *cabeça-cauda* formando um dímero supramolecular (**Figura 75**). A distância encontrada entre o oxigênio O(41) e o centróide da piridina foi de  $3,220 \text{ \AA}$  podendo ser considerada de natureza moderada [79], uma vez que, a distância foi igual a soma dos raios de van der Waals ( $SR_{vdW_{OC}} = 3,22 \text{ \AA}$ ) [103]. Este dímero supramolecular também foi observado nos dados coletados no CSD de duas piridopirimidinona (RIDSON e NIFHUG) sintetizadas por Kawashima e col. [109a e 113]. No entanto, neste caso foi observada uma distância maior, ( $3,75 \text{ \AA}$ ) provavelmente devido a um maior impedimento estérico do substituinte ligado na posição 3 da piridopirimidinona. Adicionalmente, em **8** foi observada uma interação do tipo  $\pi\cdots\pi$  envolvendo dois anéis pirimidinona ( $1-x, 1-y, 2-z$ ). A distância encontrada entre o átomo de nitrogênio N(1) e o centróide do heterociclo

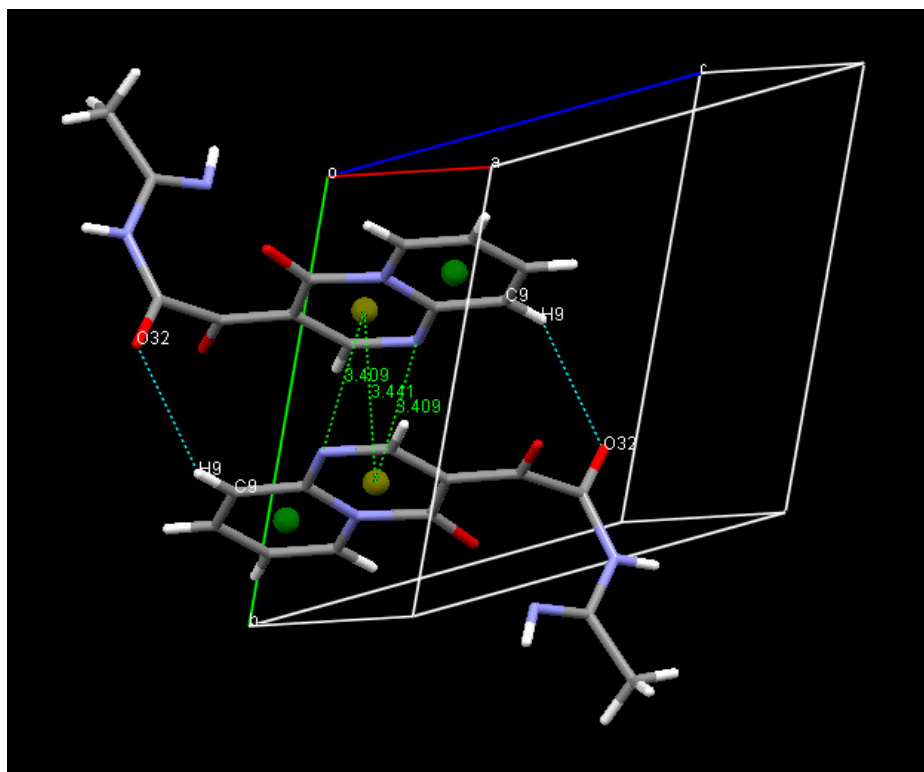
pirimidinona foi de 3,435 Å, significativamente menor que entre os dois centróides de 3,928 Å. O ângulo encontrado entre os planos de duas piridopirimidinonas foi de 0,0° indicando que elas estão em paralelo uma com a outra. Similar ao já observado no composto **5** mas entre duas piridinas. A partir dos dados coletados no CSD da piridopirimidinona (GERREA) publicada por Hermecz e col. [105] também foi observada uma interação dessa natureza entre duas pirimidinonas.



**Figura 75.** Estrutura supramolecular do composto **8** formando interações do tipo *Lone-pair*... $\pi$  ao longo do plano *ab*.

O composto **27** apresentou uma interação do tipo  $\pi$ ... $\pi$  envolvendo o anel pirimidinona (**Figura 76**) com uma distância de 3,409 Å entre o átomo N(1) e o centróide deste anel. Além disso, a distância entre os centróides (1-x, 1-y, -z) é de 3,441 Å similar ao observado em **8** e na piridopirimidinona (GERREA) publicada por Hermecz e col. [105]. O ângulo encontrado entre os planos destas duas piridopirimidinonas foi de 0,0° indicando que elas estão no mesmo plano uma com a

outra. Entretanto, baseado nas distâncias encontradas pode-se perceber que o empilhamento  $\pi\cdots\pi$  não é perfeito entre os anéis, uma vez que, a distância entre o N(1) e a centróide da pirimidina é a menor, similar ao observado na piridopirimidinona **1**.



**Figura 76.** Estrutura supramolecular do composto **27** formando interações do tipo *Lone-pair* $\cdots\pi$  ao longo do plano *ab*.

Através do mapa de potencial eletrostático obtido a partir de cálculos teóricos semi-empírico pelo método PM3 foi possível observar uma deficiência de carga conforme a coloração azul presente nos heterociclos piridina e pirimidina (**Figura 77**). Além disso, foi observada uma densidade de carga mais acentuada nos átomos de oxigênio e nitrogênio pela coloração vermelha nos compostos **2**, **5**, **6**, **8** e **27** (**Figura 77**). Essa deficiência de carga na piridopirimidinona parece levemente mais acentuada na pirimidinona (+ azul), o que justifica a participação deste núcleo em interações  $\pi\cdots\pi$  e *lone-pair* $\cdots\pi$  como aceitador de elétrons nos compostos **2**, **5**, **6** e **27**. Isto pode estar associado à presença do grupo carbonila no anel pirimidinona, o que torna este anel mais deficiente. Uma pequena similaridade observada nas interações  $\pi\cdots\pi$  presentes em **2** e **27** foi em relação às que as menores distâncias

que envolveram o centróide da pirimidinona e o átomo de nitrogênio N(1). Esta observação é válida para os compostos que não continham um heterociclo na posição 3. Por outro lado, os compostos **5**, **6** e **8** que apresentaram heterociclos nesta posição da piridopirimidinona levaram a formação de interações do tipo *lone-pair*... $\pi$  com diferentes átomos doador de elétrons, sendo N(36) em **5**, O(32) em **6** e O(41) em **8**.

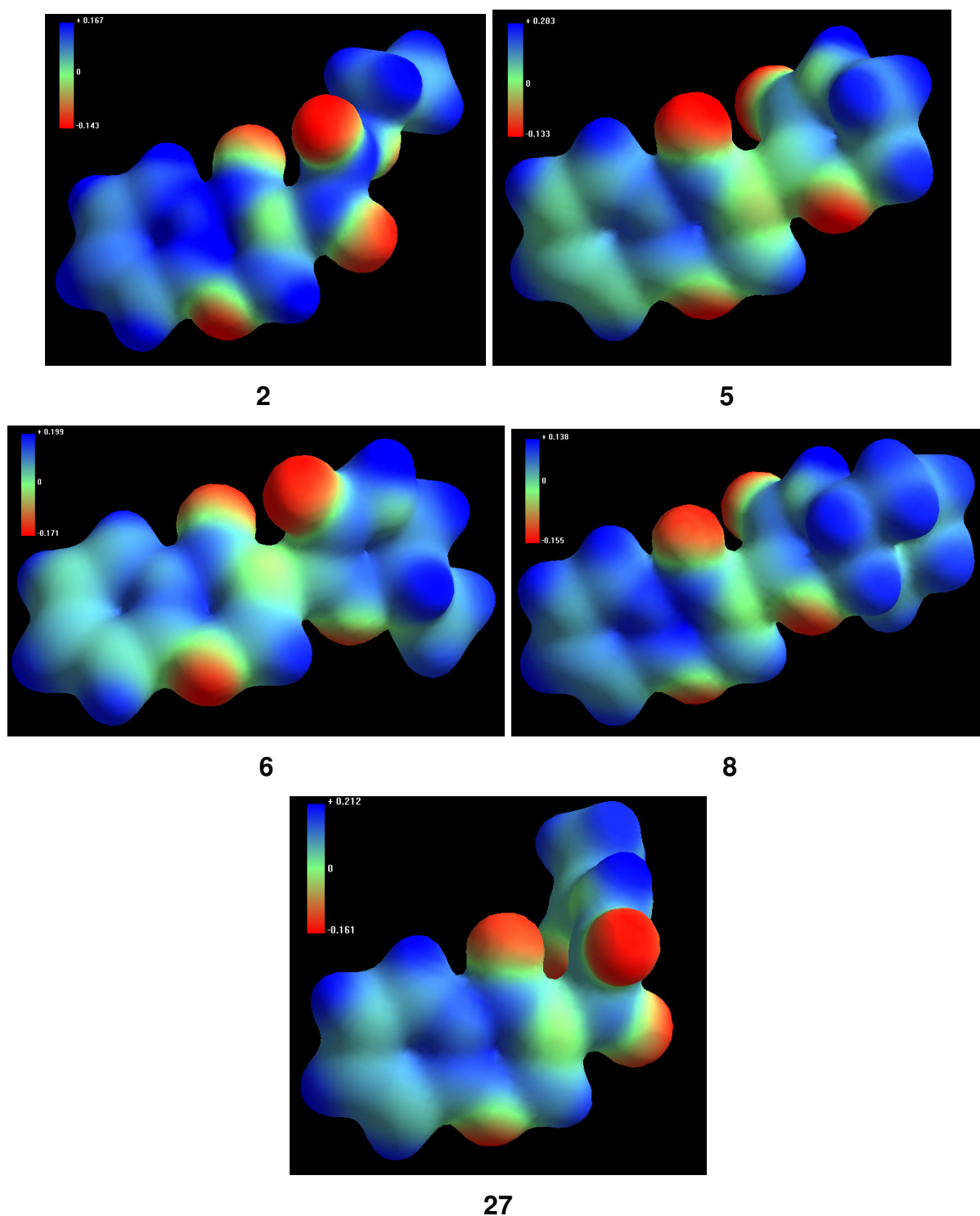
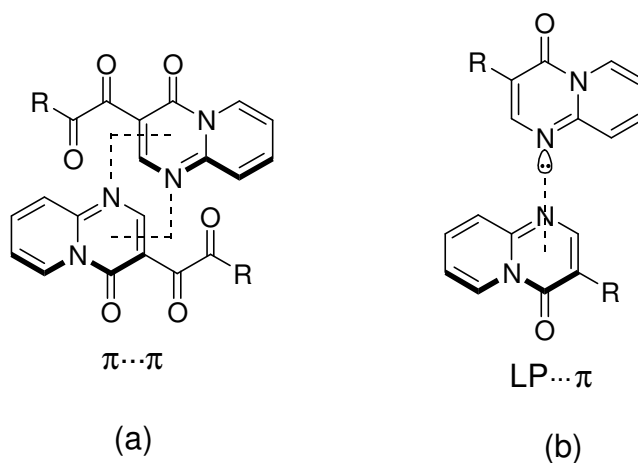


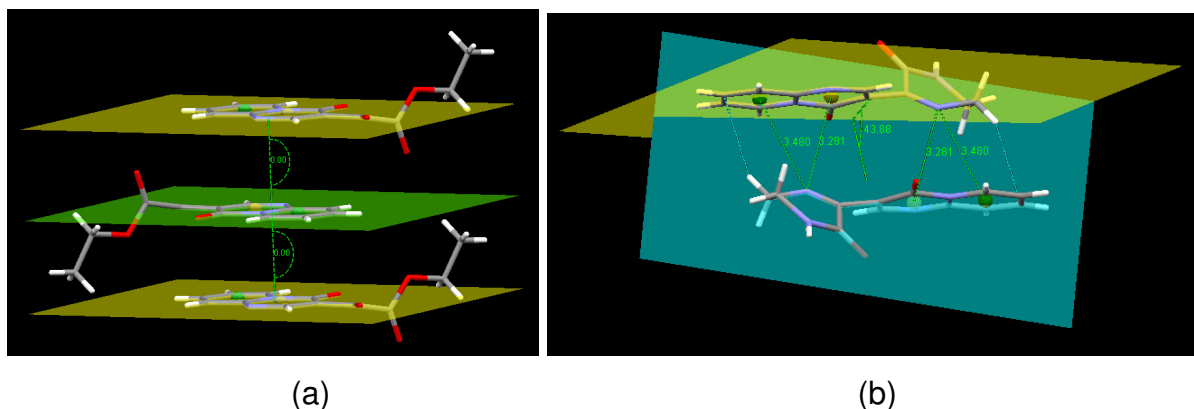
Figura 77. Mapa de potencial eletrostático dos compostos **2**, **5**, **6**, **8** e **27**.

Quando dois anéis heterocíclicos estiverem interagindo e estas moléculas estiverem dispostas em paralelo uma com a outra, com ângulos entre os planos próximo a  $0^\circ$ , a interação deverá ser considerada do tipo  $\pi \cdots \pi$  (**Figura 78 - a**). Isto ocorre mesmo que a menor distância não seja entre os dois centróides e sim entre um centróide e um heteroátomo, como observado nas piridopirimidinonas **2** (**Figura 79 - a**) e **27**. Por outro lado, a interação deverá ser considerada do tipo *lone pair*  $\cdots \pi$ , quando a menor distância for entre um heteroátomo e o centróide, e não existir dois planos com ângulos próximos a  $0^\circ$ . Este tipo de interação entre duas piridopirimidinonas não foi observado (**Figura 78 - b**). No entanto, o composto **5** mostrou a interação *Lone-pair*  $\cdots \pi$  entre o nitrogênio N(36) do anel pirazinona e as centróides da piridina e da pirimidinona (**Figura 79 - b**), com ângulo de  $43,88^\circ$  entre o plano da piridopirimidinona e o plano representado pelo fragmento C(32)C(31)N(36)C(35).



**Figura 78.** Interações (a)  $\pi \cdots \pi$  observadas nas piridopirimidinonas **2** e **27**. (b) *lone-pair*  $\cdots \pi$  envolvendo N(1) não observada nas piridopirimidinonas.

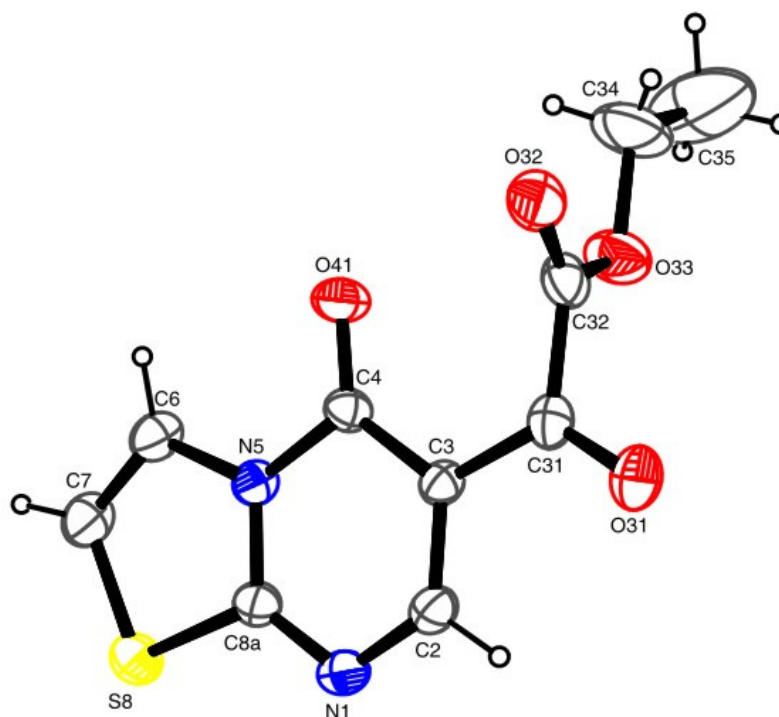




**Figura 79.** Ângulo nas interações (a)  $\pi \cdots \pi$  em piridopirimidinona **2**. (b) *Lone-pair*  $\cdots \pi$  envolvendo N(36) da pirazinona com o heterociclo piridopirimidinona em **5**.

## 5.2. Estudo molecular e supramolecular da estrutura tiazolo[3,2-*a*]pirimidinona **3**

A estrutura molecular do composto **3** é constituída por um anel tiazólico e um anel pirimidinona fundidos como estrutura base (**Figura 80**). Este composto cristalizou no sistema cristalino ortorrômbico e grupo espacial  $P2_12_12_1$ . A estrutura cristalina do composto **3** apresentou apenas uma molécula independente na unidade assimétrica. Os comprimentos de ligação para o heterociclo tiazolopirimidinona estão listados na **Tabela 28**. Os dados cristalográficos juntamente com outras informações relevantes na determinação do composto **3** estão listados na **Tabela 33** (Parte Experimental – pg 188). O monocristal utilizado na medida de difração de raios-X foi obtido a partir da evaporação lenta de acetonitrila a temperatura ambiente.



**Figura 80.** ORTEP da estrutura **3** com elipsóides representadas ao nível de 30% de probabilidade.

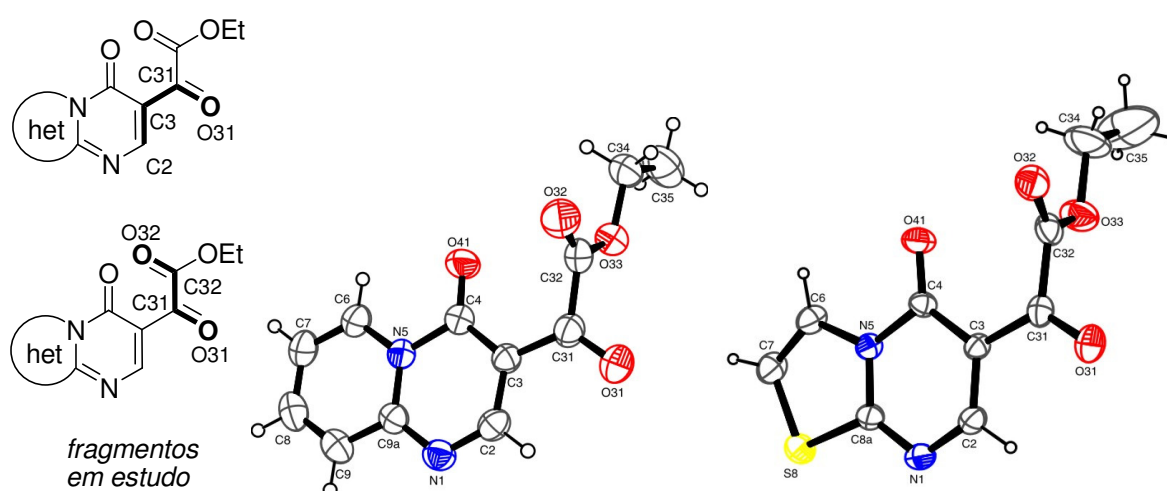
**Tabela 28.** Comprimentos de ligação selecionados para **3** (Å).

<b>Composto 3</b>			
N(1)-C(2)	1,323(5)	C(8a)-N(1)	1,316(5)
C(3)-C(2)	1,368(5)	N(5)-C(8a)	1,345(4)
C(3)-C(4)	1,416(5)	O(41)-C(4)	1,211(4)
N(5)-C(4)	1,425(4)	C(3)-C(31)	1,457(5)
N(5)-C(6)	1,392(5)	O(31)-C(31)	1,222(5)
C(6)-C(7)	1,312(6)	C(31)-C(32)	1,506(6)
S(8)-C(7)	1,704(5)	C(32)-O(32)	1,197(5)
S(8)-C(8a)	1,718(4)		

Uma análise molecular foi realizada para o composto **3** que apresenta o heterociclo tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona, da mesma forma que com os compostos que apresentavam o heterociclo pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona. Nesta análise foi constatado que o anel tiazol é plano apresentando um desvio do plano do r.m.s. de 0,0084 Å, assim como, o anel pirimidina também pode ser considerado plano mostrando um desvio do plano do r.m.s. de 0,0079, Å. O ângulo diedro encontrado

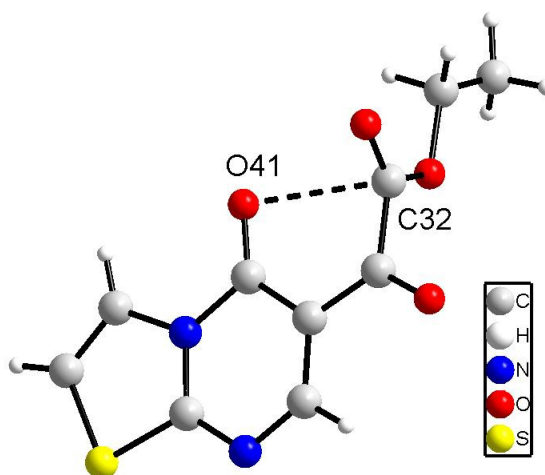
para N(1)-C(8a)-N(5)-C(6) foi de  $-179,3(4)^\circ$ , indicando que os anéis tiazol e pirimidina estão quase no mesmo plano. Esta planaridade foi confirmada através do ângulo entre os planos destes anéis, o que apresentou um valor de  $1,55(19)^\circ$  e também pelo desvio do plano do r.m.s. de  $0,0144 \text{ \AA}$  para o anel tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona. A geometria do heterociclo tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-ona é similar aos dados coletados no CSD, em relação aos compostos obtidos por outros grupos de pesquisa [91,93-95]. Esta planaridade entre os anéis tiazólico e pirimidínico pode estar associada a deslocalização de elétrons entre eles. Os dados de planaridade encontrado para o composto **3** foram similares aos compostos que apresentaram o heterociclo pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, conforme já discutido anteriormente nesta tese.

Analisando de maneira molecular o substituinte ligado no átomo C(3) do anel tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona, foi verificado que a carbonila C(31)=O(31) está orientada para o mesmo lado do átomo C(2) da pirimidina no composto **3** com ângulo diedro para C(2)-C(3)-C(31)-O(31) de  $-7,4(6)^\circ$  similar ao observado para o composto **2** (**Figura 81**). Estes dados também podem indicar uma possível ressonância eletrônica envolvendo o heterociclo tiazolo[1,2-*a*]pirimidin-4-ona e a carbonila C(31)=O(31), já que estão próximos ao mesmo plano. Já o ângulo diedro encontrado para O(31)-C(31)-C(32)-O(32) foi de  $-81,1(5)^\circ$  resultando em uma orientação perpendicular entre as carbonilas, similar ao observado para o composto **2**.



**Figura 81.** Estruturas de pirido[1,2-*a*]pirimidinona **2** e tiazolo[3,2-*a*]pirimidinona **3** destacando a orientação dos fragmentos C(2)C(3)C(31)O(31) e O(31)C(31)C(32)O(32).

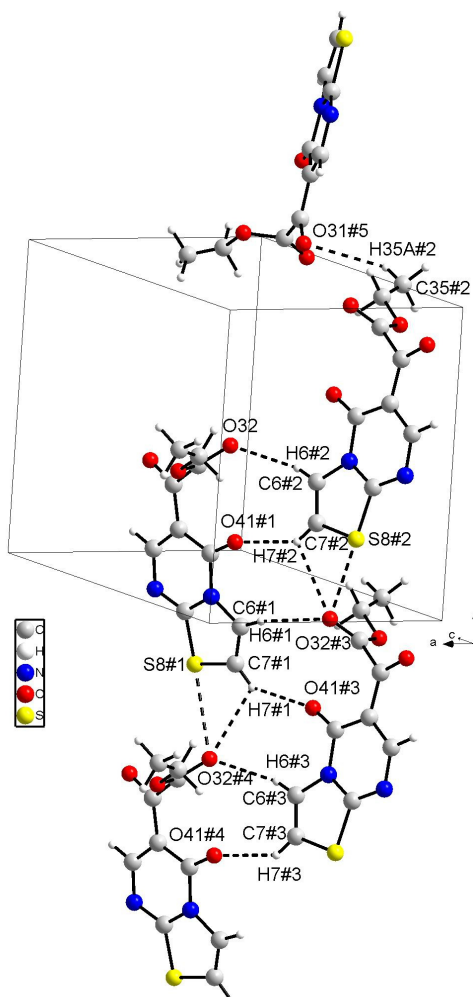
A tiazolopirimidinona **3** também apresentou a interação intramolecular  $O(41)\cdots C(32)$  *via*  $\pi\cdots hole$ , formando um pseudo-anel de 5 membros (**Figura 82**) estabilizando a posição da carbonila  $C(32)=O(32)$ . Esta similaridade já foi observado nas piridopirimidinona **2**, **5**, **6**, **8** e **27**, o que confirma este padrão. A interação  $C(4)=O(41)\cdots C(32)$  apresentou uma distância interatômica para  $O(41)\cdots C(32)$  de 2,678(5) Å menor que a soma dos raios de van der Waals dos átomos envolvidos ( $SR_{vdW_{OC}} = 3,22$  Å), [110] e ângulo de  $95,7(3)^\circ$  para  $O(41)\cdots C(32)=O(32)$ . Estes parâmetros geométricos são adequados para interações *via*  $\pi\cdots hole$  [84]. A distância interatômica e o ângulo da interação encontrados em **3** foram similares aos compostos **2** e **27**. Isto porque estes compostos apresentaram a carbonila  $C(32)=O(32)$  em uma cadeia aberta, o que torna menos tensionada quando comparada aos compostos **5**, **6** e **8**, os quais possuem o átomo que atua como  $\pi\cdots hole$  pertencente em um heterociclo (mais rígido).



**Figura 82.** Interação intramolecular *via*  $\pi$ -hole presente na tiazolopirimidinona **3**.

A estrutura supramolecular do composto **3** (**Figura 83**) apresentou interações do tipo  $C-H\cdots O$ , conhecidas como ligações de hidrogênio fracas (**Tabela 29**),  $O\cdots S$  *via*  $\sigma$ -hole,  $O\cdots C$  *via*  $\pi$ -hole e  $O\cdots\pi$  chamada de *lone-pair* $\cdots\pi$ . O anel tiazólico da tiazolo[3,2-*a*]pirimidinona, presente no composto **3**, participa em três ligações de hidrogênio como doador. A ligação de hidrogênio  $C(6)-H(6)\cdots O(32)$  ( $-x+1, y-1/2, -z+1/2$ ) possui uma distância interatômica de 3,392(6) Å para  $C(6)\cdots O(32)$ , formando cadeias infinitas ao longo do plano *ab*. Nestas cadeias foram observadas as interações  $C(7)-H(7)\cdots O(32)$  ( $x, y-1, z$ ) e  $C(7)-H(7)\cdots O(41)$  ( $-x+1, y-1/2, -z+1/2$ ) com

distâncias interatômicas de 3,103(5) e 3,136(5) Å, para C(7)⋯O(32) e C(7)⋯O(41), respectivamente. Portanto, foi verificado que o grupo C(7)-H(7) atua como um doador bifurcado. A partir dos dados coletados no CSD foi observada a ligação de hidrogênio C(7)-H(7)⋯O(41) nas tiazolopirimidinonas sintetizadas por Chi e col. [94] e Troisi e col. [95], bem como em **3**. Na estrutura obtida por Volovenko e col. [91], o grupo C(6)-H(6) foi observado apenas como doador de próton em uma ligação de hidrogênio, mas tendo o oxigênio carbonílico O(41) como aceitador de próton. Outra ligação de hidrogênio encontrada em **3** foi a C(35)-H(35A)⋯O(31) (-x+3/2,-y+1,z-1/2) com distância interatômica de 3,419(10) Å para C(35)⋯O(31). Os três átomos de oxigênio carbonílicos atuaram como aceitadores de próton nas ligações de hidrogênio, sendo o O(32) um aceitador bifurcado.



**Figura 83.** Estrutura supramolecular do composto **3** formando ligações de hidrogênio e interação O(32)⋯S(8) *via*  $\sigma$ -hole ao longo do plano *ab*. Código de simetria: #1 = x,y,z; #2 = 1-x,0.5+y,0.5-z; #3 = 1-x,-0.5+y,0.5-z; #4 = x,-1+y,z; #5 = -0.5+x,1.5-y,1-z

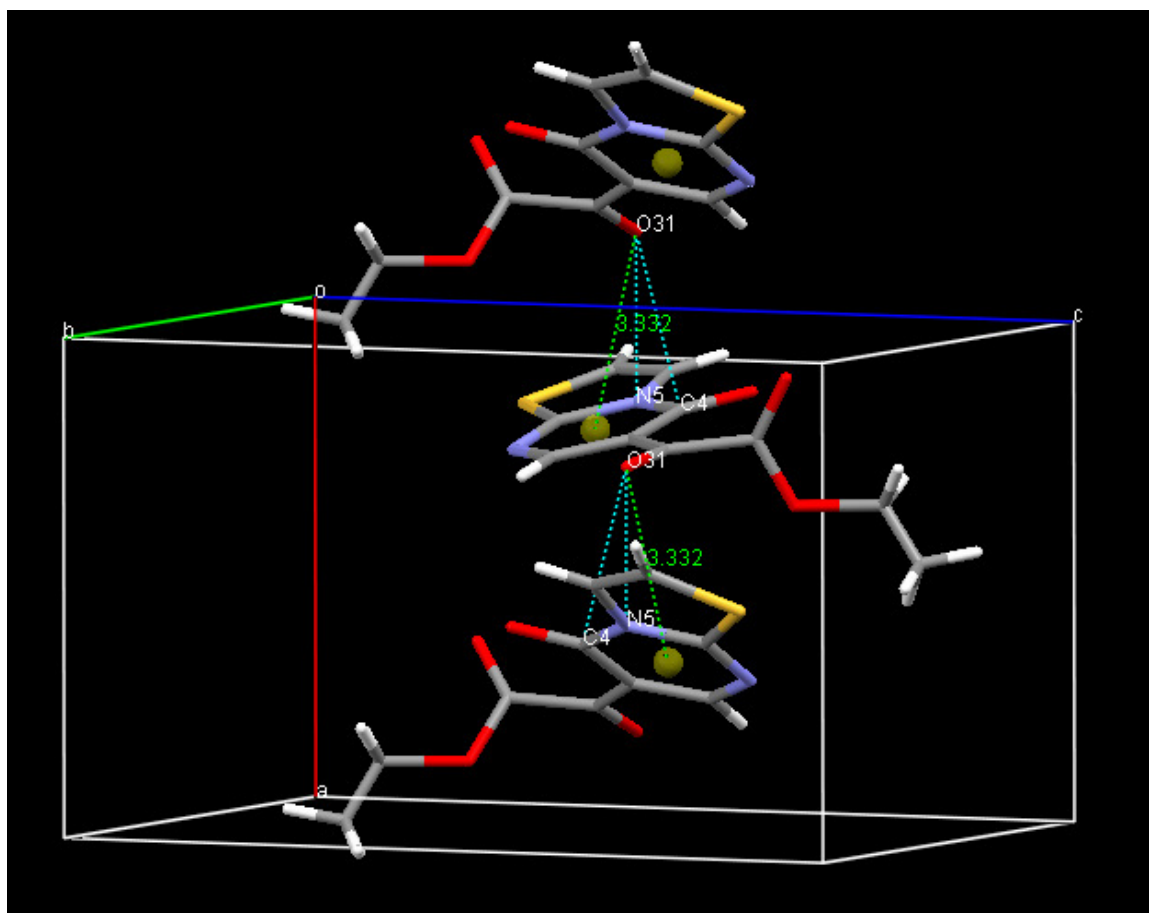
Adicionalmente, em **3** foi constatada uma interação entre o átomo de oxigênio carbonílico O(32) e o átomo de enxofre S(8) (**Figura 83**) com distância interatômica de 3,139(3) Å para O(32)⋯S(8), menor que a soma dos raios de van der Waals (SRvdW<sub>OS</sub> = 3,32 Å). Os ângulos de interação formados foram de 113,4(3) e 152,64° para C(32)-O(32)⋯S(8) e O(32)⋯S(8)-C(8a), respectivamente. Desta forma, a interação ocorre entre o átomo de oxigênio, que participa como base de Lewis (potencial negativo) e o átomo de enxofre, que interage *via*  $\sigma$ -hole (potencial positivo). Este tipo de interação foi observada nos dados coletados no CSD da estrutura obtida por Troisi e col. [95], onde o átomo de oxigênio carbonílico O(41) é a base de Lewis na interação.

**Tabela 29.** Geometria das ligações de hidrogênio nas estruturas **3** (Å, °).

Composto	D-H⋯A	D-H (Å)	H⋯A (Å)	D⋯A (Å)	D-H⋯A (°)	Código de Simetria
<b>3</b>	C(6)-H(6)⋯O(32)	0,93	2,49	3,392(6)	162,6	-x+1,y-1/2,- z+1/2
	C(7)-H(7)⋯O(41)	0,93	2,35	3,136(5)	141,4	-x+1,y-1/2,- z+1/2
	C(7)-H(7)⋯O(32)	0,93	2,65	3,103(5)	111,0	x,y-1,z
	C(35)-H(35A)⋯O(31)	0,96	2,70	3,419(10)	132,4	-x+3/2,-y+1,z- 1/2

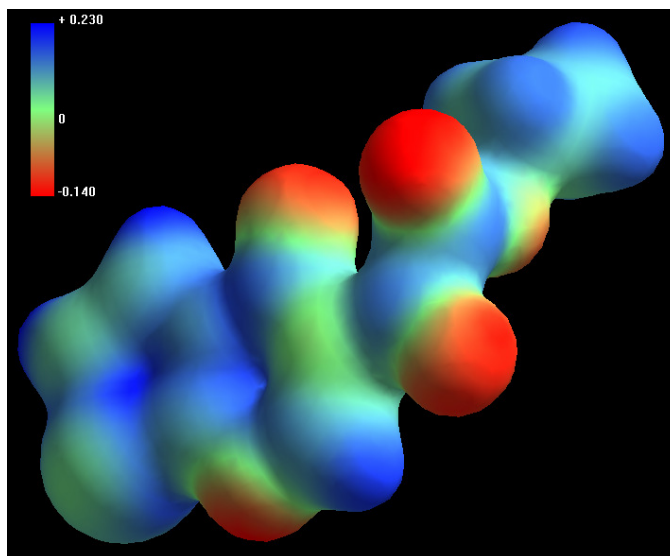
Além disso, o composto **3** apresentou uma interação intermolecular entre o átomo de oxigênio carbonílico O(31) e o carbono carbonílico C(4) com distância interatômica de 3,029(5) Å, menor que a soma dos raios de van der Waals dos átomos envolvidos (SRvdW<sub>OC</sub> = 3,22 Å), e ângulo de 89,87° para O(31)⋯C(4)=O(41), o que caracteriza uma interação do tipo  $\pi$ -hole [84]. Esta interação provocou uma aproximação entre os átomos O(31) e N(5), que possuem uma distância interatômica de 2,998(5) Å. Somado a isto, há uma interação do tipo *lone-pair*⋯ $\pi$  entre o átomo de oxigênio carbonílico O(31) e o anel pirimidinona. Esta interação apresentou uma distância de 3,332 Å entre o centróide desta pirimidinona e o oxigênio O(31), formando cadeias infinitas ao longo do plano *ac* (**Figura 84**). Esta interação foi considerada de natureza moderada, [79] uma vez que, a distância encontrada foi maior que a soma dos raios de van der Waals (SRvdW<sub>OC</sub> = 3,22 Å)

[103]. A preferência da interação do oxigênio carbonílico O(31), rico em elétrons com o anel pirimidinona, ao invés do anel tiazol, se deve ao fato daquele anel ser um heterociclo  $\pi$ -deficiente.



**Figura 84.** Estrutura supramolecular do composto **3** formando interações do tipo  $\pi \cdots hole$  ao longo do plano *ac*.

Assim como foi elaborado o mapa de potencial eletrostático (**Figura 85**) para as piridopirimidinona **2**, **5**, **6**, **8** e **27**, o mesmo também foi realizado para a tiazolopirimidinona **3**. A deficiência eletrônica parece menos intensa nos anéis tiazol e pirimidinona quando comparado com as piridopirimidinona **2**, **5**, **6**, **8** e **27**. No entanto, está localizada mais próxima ao carbono carbonílico, o que justifica a presença da interação do tipo  $\pi \cdots hole$  envolvendo o carbono C(4) e o O(31) o qual apresenta uma alta densidade de carga.

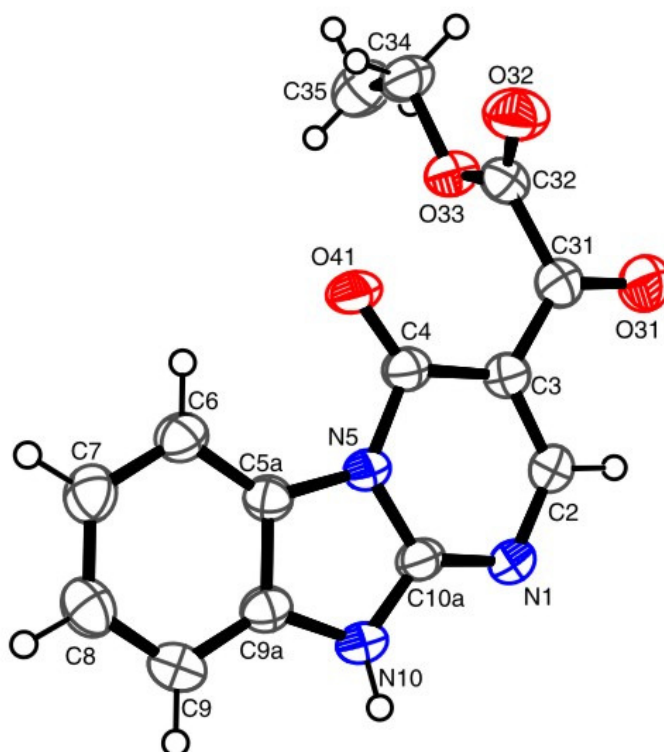


**Figura 85.** Mapa de potencial eletrostático do composto **3**.

### 5.3. Estudo molecular e supramolecular da estrutura pirimido[1,2-*a*]benzoimidazol **4**

A estrutura molecular do composto **4** é constituída pela estrutura base de três anéis fundidos, um anel benzênico, um imidazólico e um pirimidínico (**Figura 86**). Este composto cristalizou no sistema cristalino triclinico e grupo espacial P-1. A estrutura cristalina do composto **4** apresentou apenas uma molécula independente na unidade assimétrica. Os comprimentos de ligação para o heterociclo pirimidobenzimidazol do composto **4** estão listados na **Tabela 30**. Para o composto **23** (**Figura 87**), o qual apresenta os heterociclos pirimido[1,2-*a*]benzoimidazol e octaidroquinoxalinona, foi realizada a difração de raios-x, que possibilitou apenas a confirmação do produto. Isto se deve ao fato de que, os dados cristalográficos conhecidos como índices de discondância ficaram elevados (Ex:  $wr_2 > 0,25$ ). Logo, os dados moleculares e supramoleculares são pouco confiáveis, o que impossibilita uma maior discussão estrutural sobre este composto. Neste experimento foram observadas duas moléculas do produto **23** junto a duas moléculas de acetonitrila, todas estas independentes na unidade assimétrica. O monocristal utilizado na medida de difração de raios-X de cada composto foi obtido a partir da evaporação lenta de acetonitrila a temperatura ambiente. Os dados cristalográficos juntamente com outras informações relevantes na determinação dos compostos **4** e **23** estão listados na **Tabela 33** (Parte Experimental – pg 188).

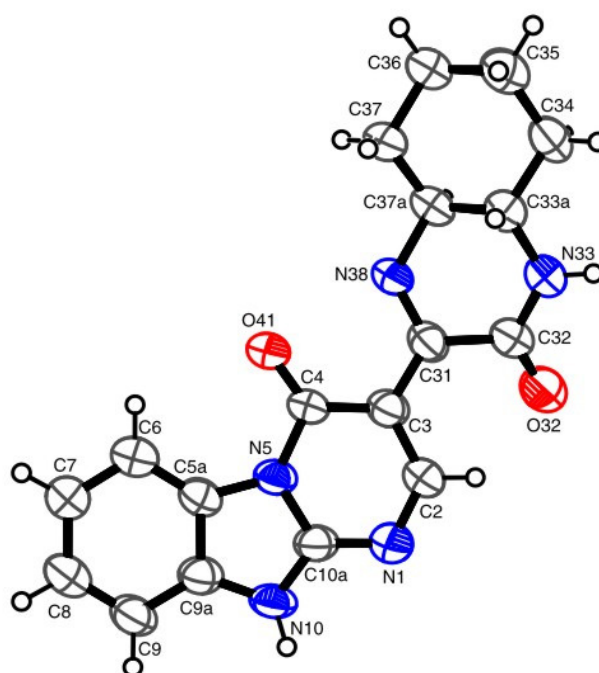




**Figura 86.** ORTEP da estrutura **4** com elipsóides representadas ao nível de 40% de probabilidade.

**Tabela 30.** Comprimento de ligação selecionados para **4** (Å).

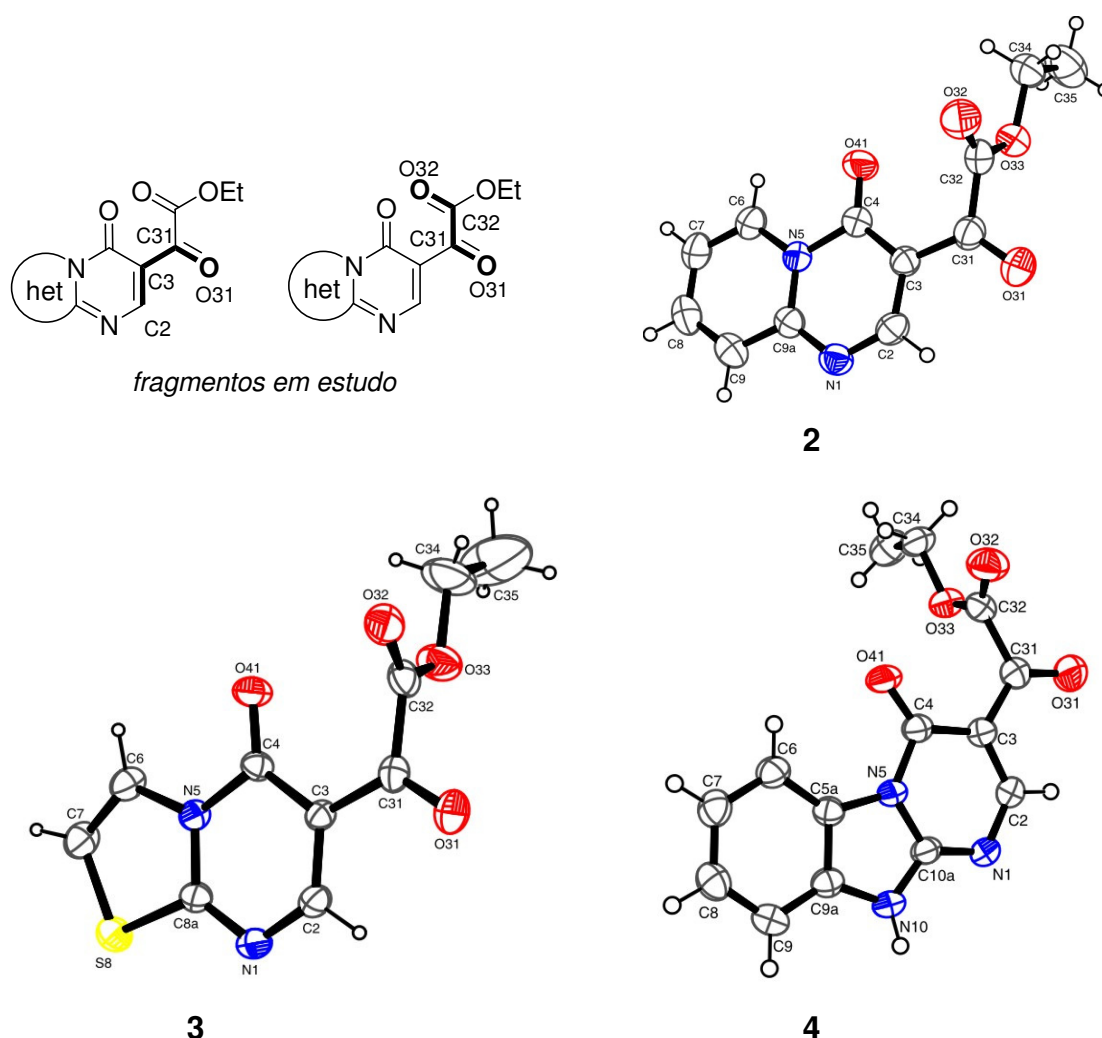
<i>Composto 4</i>			
N(1)-C(2)	1,3442(19)	C(9a)-N(10)	1,3891(18)
C(3)-C(2)	1,373(2)	C(9a)-C(5a)	1,387(2)
C(3)-C(4)	1,4375(19)	N(10)-C(10A)	1,3368(18)
N(5)-C(4)	1,4179(18)	N(1)-C(10A)	1,3275(18)
N(5)-C(5A)	1,4110(17)	N(5)-C(10A)	1,3665(18)
C(5a)-C(6)	1,382(2)	O(41)-C(4)	1,2136(17)
C(6)-C(7)	1,383(2)	C(3)-C(31)	1,460(2)
C(8)-C(7)	1,384(2)	O(31)-C(31)	1,2151(17)
C(8)-C(9)	1,378(2)	C(31)-C(32)	1,527(2)
C(9)-C(9a)	1,384(2)	C(32)-O(32)	1,1942(19)



**Figura 87.** ORTEP da estrutura **23** com elipsóides representadas ao nível de 30% de probabilidade.

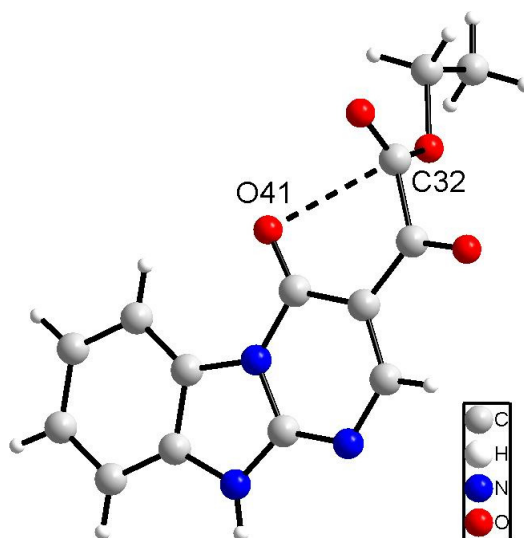
Assim como foi realizado com os compostos pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona **2**, **5**, **6**, **8** e **27** e tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-ona **3**, uma análise molecular foi realizada para o composto **4**, que apresenta o heterociclo 2-oxo-2*H*,6*H*-pirimido[1,2-*a*]benzoimidazol. A partir desta análise, foi constatado que os anéis benzeno, imidazol e pirimidina são planos e apresentam um desvio do plano do r.m.s. de 0,0012, 0,0019 e 0,0080 Å, respectivamente. O ângulo diedro encontrado para N(5)-C(5A)-C(9A)-C(9) foi de 179,66(12)°, indicando que os anéis benzênico e imidazólico estão no mesmo plano. Além disso, o ângulo diedro encontrado para C(5A)-N(5)-C(10A)-N(1) foi de 179,32(13)° também indicando que os anéis imidazólico e pirimidínico estão no mesmo plano. Esta planaridade pode ser confirmada através do ângulo entre os planos destes anéis, os quais apresentaram valores de 0,33(6)° entre o benzeno e o imidazol e 0,20(6)° entre o imidazol e a pirimidina. Outro dado que corrobora com estes é o desvio do plano do r.m.s. de 0,0058 Å para o anel pirimido[1,2-*a*]benzoimidazol. Não há estruturas de raios-X na literatura que contenham este heterociclo base para maiores comparações. A esta planaridade entre os anéis benzoimidazol e pirimidina também pode estar associada a deslocalização de elétrons entre eles. Os dados de planaridade encontrado para o composto **4** foram similares aos compostos que apresentaram o heterociclo pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona.

Analisando de maneira molecular o substituinte ligado ao átomo C(3) do anel pirimido[1,2-*a*]benzoimidazol foi verificado que a carbonila C(31)=O(31) está orientada do mesmo lado do átomo C(2) do anel pirimidina no composto **4** com ângulo diedro para C(2)-C(3)-C(31)-O(31) de  $-8,6(2)^\circ$  similar ao observado para os compostos **2** e **3** (**Figura 88**). Estes dados também podem indicar uma possível ressonância eletrônica envolvendo o heterociclo pirimido[1,2-*a*]benzoimidazol e a carbonila C(31)=O(31), por estarem próximos ao mesmo plano. Já o ângulo diedro encontrado para O(31)-C(31)-C(32)-O(32) foi de  $-80,8(2)^\circ$ , mostrando uma orientação perpendicular entre as carbonilas, similar ao observado para os compostos **2** e **3** (**Figura 88**).



**Figura 88.** Estruturas de pirido[1,2-*a*]pirimidinona **2**, tiazolo[3,2-*a*]pirimidinona **3** e pirimido[1,2-*a*]benzoimidazol **4** destacando a orientação dos fragmentos C(2)C(3)C(31)O(31) e O(31)C(31)C(32)O(32).

O pirimidobenzimidazol **4** também apresentou a interação intramolecular  $O(41)\cdots C(32)$  *via*  $\pi\cdots hole$ , formando um pseudo-anel de 5 membros (**Figura 89**) estabilizando a posição da carbonila  $C(32)=O(32)$ . Esta observação é similar ao encontrado anteriormente para as piridopirimidinona **2**, **5**, **6**, **8** e **27**, e tiazolopirimidinona **3** o que confirma este padrão. A interação  $C(4)=O(41)\cdots C(32)$  apresentou uma distância interatômica para  $O(41)\cdots C(32)$  de 2,7417(17) Å menor que a soma dos raios de van der Waals dos átomos envolvidos ( $SR_{vdW_{OC}} = 3,22$  Å) [110], e ângulo de  $96,58(10)^\circ$  para  $O(41)\cdots C(32)=O(32)$ . Estes parâmetros geométricos são adequados para as interações *via*  $\pi\cdots hole$  [84]. A distância interatômica e o ângulo da interação encontrados em **4** foi similar as piridopirimidinonas **2** e **27** e tiazolopirimidinona **3**. Isto porque estes compostos apresentam a carbonila  $C(32)=O(32)$  em uma cadeia aberta, o que a torna menos tensionada quando comparada aos compostos **5**, **6** e **8**, onde o átomo que atua como  $\pi\cdots hole$  é pertencente a um heterociclo (mais rígido).



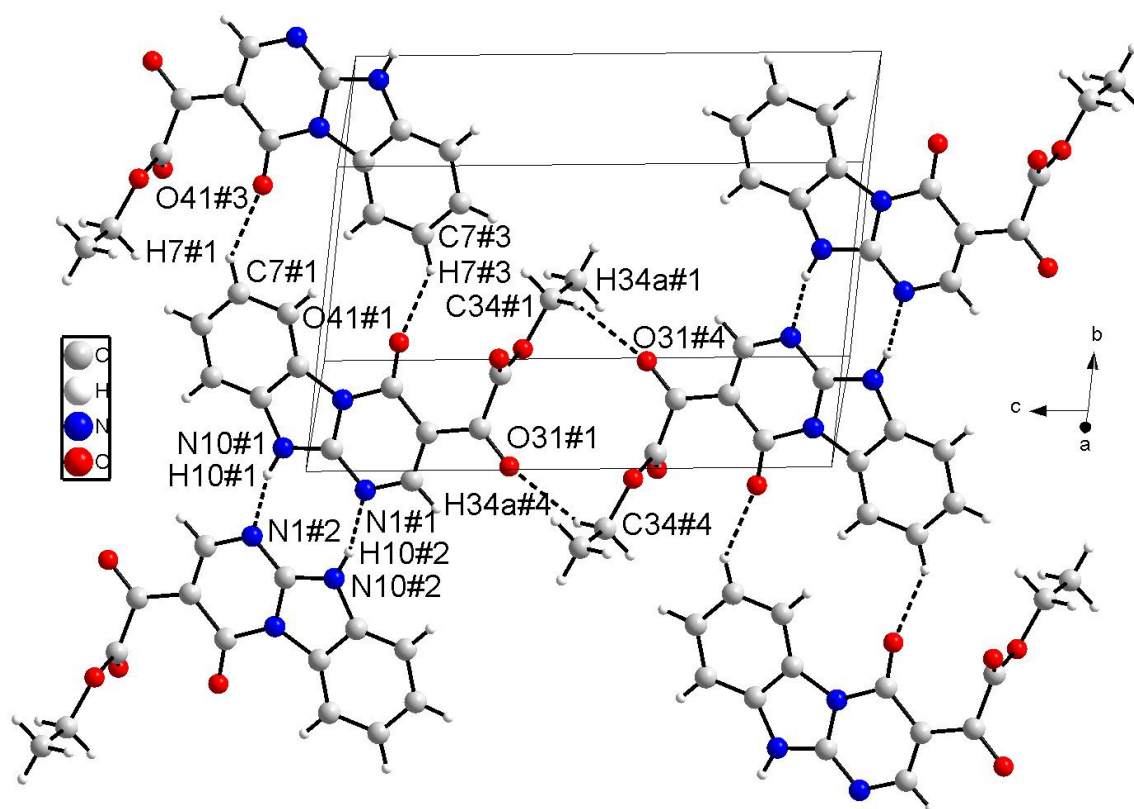
**Figura 89.** Interação intramolecular *via*  $\pi$ -hole presente no pirimidobenzimidazol **4**.

A estrutura cristalina do composto **4** apresentou ligações de hidrogênio fortes e fracas (**Tabela 31**), como  $N-H\cdots N$  e  $C-H\cdots O$ , respectivamente, as quais formam três dímeros supramoleculares ao longo do plano *bc* (**Figura 90**). O primeiro dímero está baseado na ligação de hidrogênio  $N(10)-H(10)\cdots N(1)$  ( $-x,-y-1,-z+2$ ), considerada forte, com uma distância interatômica de 2,8351(18) Å para  $N(10)\cdots N(1)$  formando um pseudo-anéis de oito membros. O segundo dímero supramolecular observado foi alcançado pela ligação de hidrogênio  $C(7)-H(7)\cdots O(41)$  ( $-x+1,-y+1,-z+2$ ) com uma

distância interatômica de 3,329(2) Å para C(7)⋯O(41). A conectividade entre esses dois dímeros provocou a formação de cadeias infinitas ao longo de um plano. O terceiro dímero observado se dá através da interação C(34)-H(34A)⋯O(31) (-x+1,-y,-z+1) que apresenta distância interatômica de 3,599(2) Å para C(34)⋯O(31). Esta interação proporciona a conexão entre as cadeias infinitas anteriormente citadas.

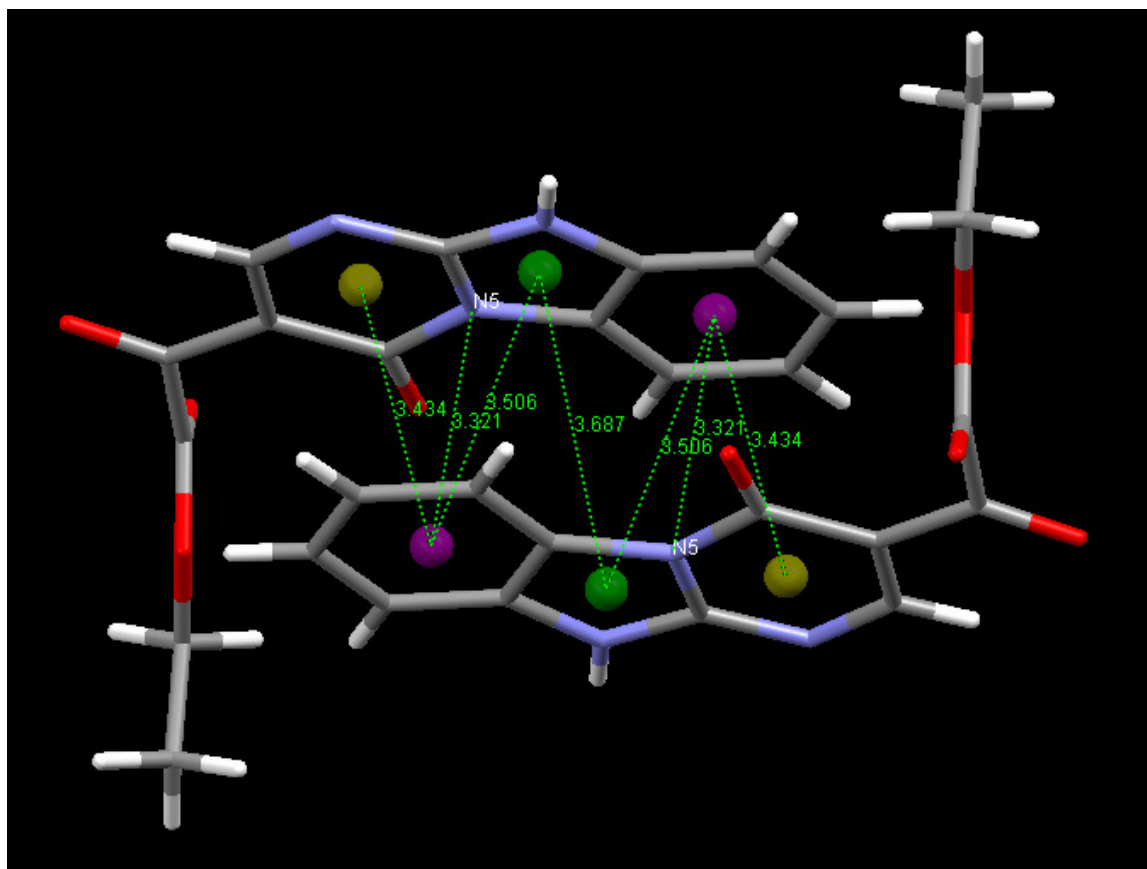
**Tabela 31.** Geometria das ligações de hidrogênio na estrutura **4** (Å, °).

Composto	D-H⋯A	D-H (Å)	H⋯A (Å)	D⋯A (Å)	D-H⋯A (°)	Código de simetria
<b>4</b>	N(10)-H(10)⋯N(1)	0,86	2,00	2,8351(18)	163,9	-x,-y-1,-z+2
	C(7)-H(7)⋯O(41)	0,93	2,58	3,329(2)	137,9	-x+1,-y+1,-z+2
	C(34)-H(34A)⋯O(31)	0,97	2,68	3,599(2)	157,3	-x+1,-y,-z+1



**Figura 90.** Estrutura supramolecular do composto **4** formando ligações de hidrogênio ao longo do plano *bc*. Código de simetria: #1 = x,y,z; #2 = -x,-1-y,2-z; #3 = 1-x,1-y,2-z; #4 = 1-x,-y,1-z.

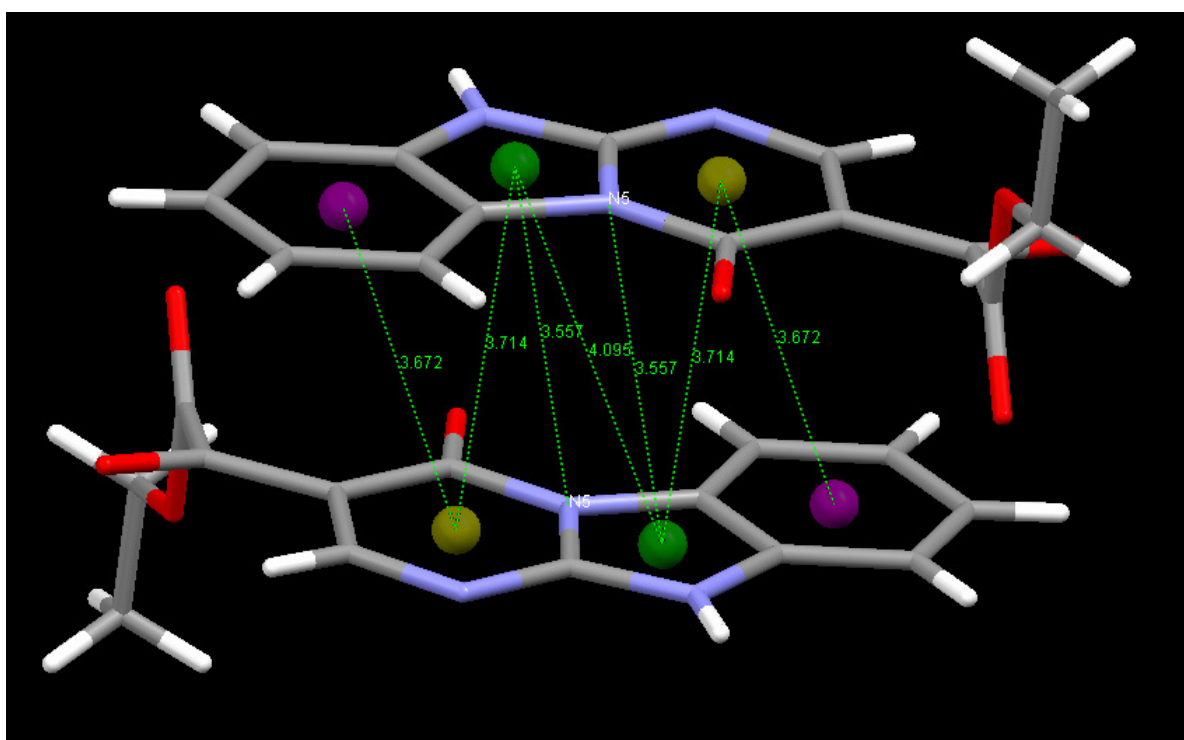
Além disso, o composto **4** apresentou interações do tipo  $\pi \cdots \pi$  envolvendo os três anéis: benzeno, imidazol e pirimidinona. A disposição de duas moléculas que formam estas interações ocorreu na orientação chamada como *cabeça-cauda* (**Figura 91**). Foram encontradas distâncias de 3,434 Å entre os centróides dos anéis benzênico e pirimidínico, 3,506 Å entre os centróides dos anéis benzênico e imidazólico e 3,687 Å entre os centróides de dois anéis imidazólicos para um primeiro par de moléculas (-x, -y, 2-z). Assim como observado anteriormente nos compostos que apresentavam o heterociclo pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, a distância entre um átomo de nitrogênio de um heterociclo e um centróide foi menor que entre dois centróides. Em **4** a distância encontrada entre o átomo de nitrogênio N(5) e a centróide do anel benzênico foi de 3,321 Å.



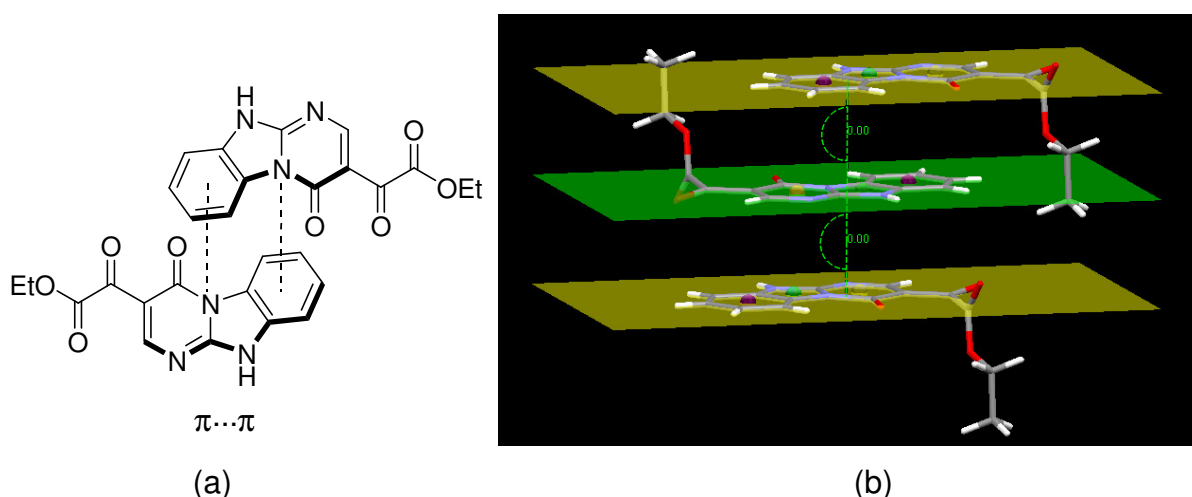
**Figura 91.** Estrutura supramolecular do composto **4** formando interações do tipo  $\pi \cdots \pi$ .

Para um segundo par de moléculas (1-x, -y, 2-z) (**Figura 92**) as distâncias encontradas foram de 3,672 Å entre os centróides dos anéis benzênico e pirimidínico, 3,714 Å entre os centróides dos anéis benzênico e imidazólico e 4,095

Å entre os centróides de dois anéis imidazólicos. Novamente, à distância entre um átomo de nitrogênio e um centróide foi menor que entre dois centróides. Entretanto, a menor distância encontrada (3,557 Å) foi entre N(5) e o centróide do imidazol. O ângulo encontrado entre os planos de cada par de piridopirimidinona foi de 0,0° indicando que estas moléculas estão dispostas em paralelo uma com a outra (**Figura 93 - a**). A soma desses pares de moléculas levou a formação de cadeias infinitas ao longo de um plano na forma de camadas (**Figura 93 - b**). Esta disposição em camadas ocorreu de forma similar a piridopirimidinona **2**.

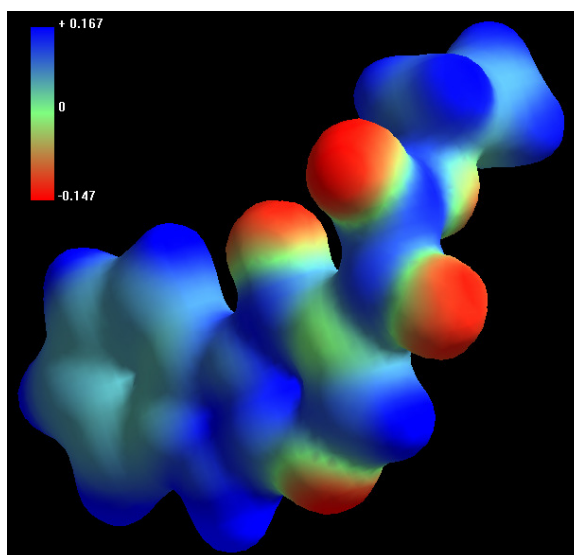


**Figura 92.** Estrutura supramolecular do composto **4** formando interações do tipo  $\pi \cdots \pi$ .



**Figura 93.** Estrutura supramolecular do composto **4** através de interações do tipo  $\pi \cdots \pi$  (a) em paralelo; (b) em camadas.

Assim como foi elaborado o mapa de potencial eletrostático para as piridopirimidinona **2**, **5**, **6**, **8** e **27** e para tiazolopirimidinona **3**, o mesmo também foi criado para o pirimidobenzoimidazol **4** (**Figura 94**). A deficiência eletrônica parece menos intensa no anel benzênico e mais intensa na pirimidinona, o que justifica a orientação das moléculas no formato *cabeça-cauda* nas interações do tipo  $\pi \cdots \pi$ .



**Figura 94.** Mapa de potencial eletrostático do composto **4**.



## IV. CONCLUSÕES

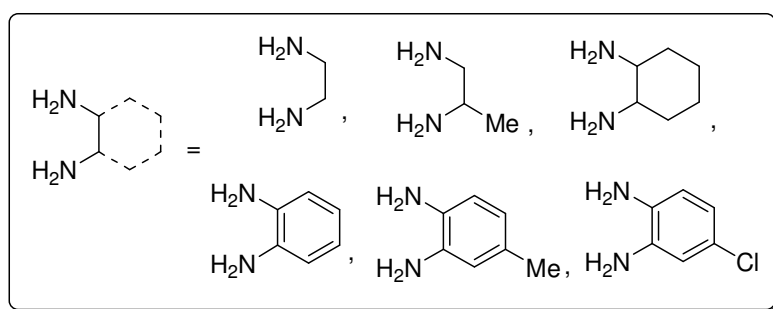
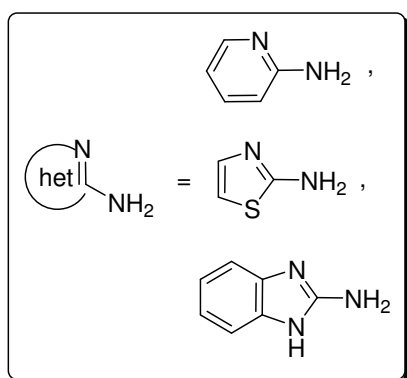
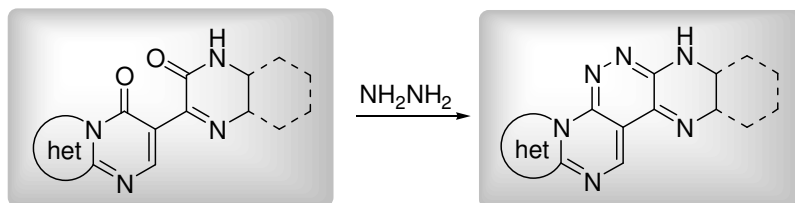
Considerando os resultados apresentados neste trabalho foi possível concluir que:

- (i) A síntese dos poliaza heterociclos piridopirimidinona, tiazolopirimidinona e pirimidobenzimidazol a partir das reações de ciclocondensação entre enamino-dicetona e 2-aminopiridina, 2-aminotiazol ou 2-aminobenzimidazol, respectivamente, foi altamente regioseletiva.
- (ii) Cálculos teóricos semi-empírico de orbitais moleculares pelo método PM3 mostraram resultados que estão de acordo com os dados experimentais. Também foi possível concluir que a reação é controlada por orbitais moleculares de fronteira com base nos dados de coeficientes de HOMO/LUMO dos reagentes, e assim propor o mecanismo da reação.
- (iii) A síntese dos heterociclos pirazinonas e quinoxalinonas a partir das reações de ciclocondensação do fragmento  $\alpha$ -ceto éster pertencente aos poliaza heterociclos e derivados de etilenodiamino e fenilenodiamino foi eficiente. No entanto, a utilização de dinucleófilos não simétricos (*e.g.*, 1,2-diaminopropano, 4-metil-1,2-fenilenodiamino e 4-cloro-1,2-fenilenodiamino) levou a formação de misturas isoméricas.
- (iv) Novamente, os cálculos teóricos forneceram dados que estão em acordo com a formação destas misturas isoméricas conforme a pequena diferença de energia entre os isômeros e os valores de coeficiente de HOMO dos dinucleófilos. Por outro lado, a síntese dos heterociclos imidazolonas não foi alcançada, sendo apenas obtido os produtos *N*-acilados a partir da reação de condensação entre o fragmento  $\alpha$ -ceto éster dos poliaza heterociclos e amidinas. Com este resultado experimental e com os cálculos teóricos de coeficiente de HOMO/LUMO, carga e estabilidade dos intermediários mais os sub-produtos foi possível inferir que as reações entre os  $\alpha$ -ceto ésteres e os dinucleófilos é controlada de maneira termodinâmica. Desta forma foi possível propor o mecanismo desta reação, o qual passa por um intermediário amida e não imina.
- (v) Este trabalho gerou 29 compostos inéditos (**2-30**) que podem servir como precursores na síntese de novos heterociclos.

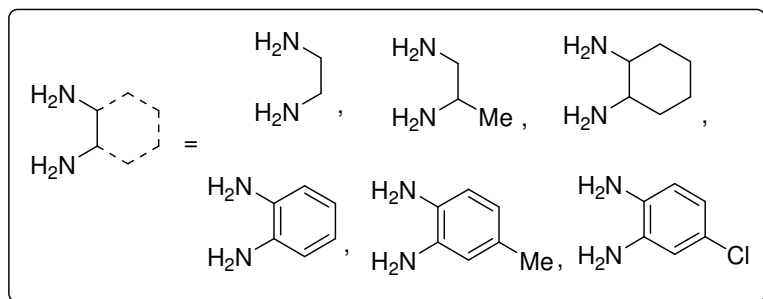
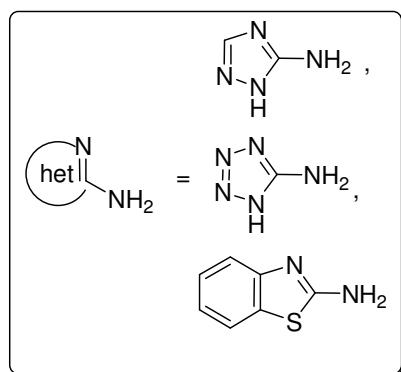
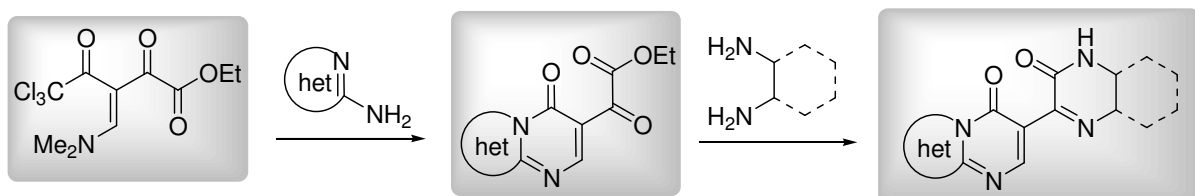
- (vi) Os experimentos de RMN de 2D COSY, HETCOR e HMBC foram extremamente úteis na atribuição dos sinais de hidrogênio e carbono, principalmente para as regiões aromáticas dos compostos poliaza heterociclos.
- (vii) Em todos os compostos foi observada a interação entre o átomo de oxigênio carbonílico O(41) e o carbono carbonílico C(32) *via*  $\pi$ -hole, recentemente descrita por Murray e col. [84]. Este padrão gerou a formação de um pseudo-anel de cinco membros estabilizando a posição da carbonila C(32)=O(32) em todas as estruturas.
- (viii) Os compostos **2**, **8** e **27** que contêm o anel piridopirimidinona e o composto **4** que contém o anel pirimidobenzoimidazol apresentaram interações por empilhamento  $\pi$  formando camadas em seus empacotamentos cristalinos. A interação foi considerada do tipo  $\pi \cdots \pi$ , embora as distâncias entre um heteroátomo do heterociclo e um centróide seja menor que a distância entre dois centróides, devido cada par de moléculas estarem dispostas em paralelo uma com a outra formando ângulos entre os planos de  $0^\circ$ .
- (ix) Os compostos **5** e **6** que apresentam o heterociclo pirazinona, e o **8** que apresenta uma octaidroquinoxalinona na posição 3 da piridopirimidinona levaram a formação de interações do tipo *lone-pair*  $\cdots \pi$  com diferentes átomos ricos em elétrons, sendo N(36) em **5**, O(32) em **6** e O(41) em **8**.
- (x) O composto **3** que contém o anel tiazolopirimidinona apresentou sua estrutura supramolecular mais atípica, com uma interação do tipo *lone-pair*  $\cdots \pi$  por consequência de uma interação entre o átomo de oxigênio carbonílico O(31) e o carbono carbonílico C(4) *via*  $\pi$ -hole e uma interação entre o átomo de oxigênio O(32) e o átomo de enxofre S(8) *via*  $\sigma$ -hole.
- (xi) Em adição, todos os poliaza heterociclos apresentaram fracas ligações de hidrogênio envolvendo pobres grupos doadores de próton do tipo C-H e fortes aceitadores de próton. Estes grupos estão baseados principalmente em átomos de oxigênio carbonílicos, que atuam como bases de Lewis, sem qualquer tipo de padrão. Apenas os compostos que continham em sua estrutura um forte doador de próton como N-H (**4**, **5**, **6**, **8** e **27**) ou água na unidade assimétrica (**6** e **8**) formaram ligação de hidrogênio de natureza forte.

## V. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

- (i) Sintetizar novos compostos poliaza heterocíclicos a partir da reação dos produtos obtidos nesta tese;



- (ii) Ampliar o escopo desta classe de compostos e realizar maiores estudos estruturais;



- (iii) Empregar outros métodos e outras bases de cálculos para determinar a contribuição energética de cada interação e assim prever qual interação governa o empacotamento cristalino.

## VI. PARTE EXPERIMENTAL

### 1. Equipamentos

#### 1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram registrados nos Espectrômetros: BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ ).

Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300-313 K, concentração de 0,5M em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ) ou clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solventes, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,61 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$  do solvente; largura de pulso 8,0  $\mu\text{s}$  para  $^1\text{H}$  e 13,7  $\mu\text{s}$  para  $^{13}\text{C}$ ; tempo de aquisição 6,5 s para  $^1\text{H}$  e 7,6 s para  $^{13}\text{C}$ ; janela espectral 13 ppm para  $^1\text{H}$  e 220 ppm para  $^{13}\text{C}$ ; número de varreduras de 8 a 64 para  $^1\text{H}$  e 2000 a 20000 para  $^{13}\text{C}$ ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para  $^1\text{H}$  e 0,371260 para  $^{13}\text{C}$ . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de  $\pm 0,01$  ppm.

#### 1.2. Cromatografia Líquida – Espectrometria de Massas (LC/MS/MS)

As análises dos compostos **2-30** foram realizadas através de Cromatografia Líquida acoplada a detector de massas em série (LC-MS/MS), modelo Agilent QQQ 6460, com ionização por eletrospray (ESI).

O espectrômetro de massas foi operado no modo positivo de ionização. Nitrogênio foi utilizado na nebulização (*jetstream*) e também na cela de colisão (CID). A voltagem do capilar foi mantida em + 3500V. A temperatura da fonte foi de 300 °C com um fluxo de 5 L/min. A temperatura do *jetstream* foi de 250°C com um fluxo de 11 L/min. Todas as amostras foram injetadas com amostrador automático, em volume de 1  $\mu\text{L}$ . Os dados foram adquiridos no modo *scan*, na faixa *m/z* 50-500 e no modo íon produto (*product ion*) MS/MS.

### 1.3. Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

Calorimetria exploratória diferencial foi realizada em um DSC Q2000 (TA Instruments Inc., EUA) sob nitrogênio de alta pureza (99,999%), com uma vazão de 50 mL.min<sup>-1</sup>. A taxa de aquecimento foi de 10°C.min<sup>-1</sup>, a massa de amostra utilizada nos experimentos foi de 2,000-5,000 mg. O calorímetro foi calibrado com índio (99,99%).

### 1.4. Análise Elementar

As análises elementares para os compostos **2-30** foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo

### 1.5. Difractometria de Raios-X

Os compostos **2-6**, **8**, **23** e **27** obtidos na forma de cristais foram isolados e submetidos a coleta de dados de difração de raios-X utilizando um difratômetro Bruker Kappa APEX II CCD, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ).

As estruturas foram resolvidas empregando-se métodos diretos [115]. Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento, baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos [116].

As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram calculadas com base na geometria da molécula completa após o refinamento anisotrópico de todos os átomos não hidrogenóides. Os átomos de hidrogênio foram então refinados isotropicamente, na forma de grupos vinculados aos respectivos átomos não hidrogenóides. As projeções gráficas foram executadas utilizando os programas ORTEP3 [117], DIAMOND [118] e Mercury [119].

Os dados referentes às coordenadas atômicas e parâmetros de deslocamentos térmicos isotrópicos equivalentes dos átomos não hidrogenóides, e os valores de comprimento e ângulo de ligação podem ser encontrados nas tabelas em anexo.

**Tabela 32.** Informações de coletas de dados e refinamento das estruturas cristalinas dos compostos **2**, **5**, **6** e **8**.

Compostos	2	5	6	8
Formula molecular	$C_{12}H_{10}N_2O_4$	$C_{12}H_{10}N_4O_2$	$C_{13}H_{14}N_4O_3$	$C_{16}H_{20}N_4O_4$
Peso Molecular	246,22	242,24	274,28	332,36
CCDC	846498	846496	846500	846499
Temperatura (K)	293(2)	190(2)	296(2)	293(2)
Comprimento de onda (Å)	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073
Sistema Cristalino	Triclínico	Triclinico	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	P-1	P-1	$C_2/c$	P-1
Parâmetros de cela				
a (Å)	6,6427(8)	7,1676(4)	22,8654(11)	8,6972(9)
b (Å)	6,8427(8)	8,5547(5)	8,8340(4)	9,4632(9)
c (Å)	13,4771(14)	9,2861(6)	16,2385(8)	10,6765(10)
$\alpha$ (°)	98,711(7)	84,188(4)	90	68,046(6)
$\beta$ (°)	102,987(7)	74,633(3)	126,980(6)	77,045(7)
$\gamma$ (°)	97,767(8)	87,595(3)	90	82,175(7)
V (Å <sup>3</sup> )	580,86(11)	546,15(6)	2620,3(2)	792,91(13)
Z	2	2	8	2
Densidade (calculada) (g.cm <sup>-3</sup> )	1,408	1,473	1,391	1,392
Coefficiente de absorção (mm <sup>-1</sup> )	0,108	0,105	0,102	0,102
F (000)	256	252	1152	352
Dimensão do cristal (mm)	0,564 x 0,107 x 0,08	0,75 x 0,33 x 0,22	0,22 x 0,11 x 0,11	0,257 x 0,149 x 0,126
Região de varredura angular $\theta$ (°)	3,06 to 26,46	2,28 to 27,91	2,23 to 26,47	2,32 to 25,70
Índices de varredura $h,k,l$	$-8 \leq h \leq 8$ $-8 \leq k \leq 7$ $-15 \leq l \leq 16$	$-9 \leq h \leq 9$ $-11 \leq k \leq 11$ $-12 \leq l \leq 12$	$-28 \leq h \leq 28$ $-11 \leq k \leq 11$ $-20 \leq l \leq 20$	$-8 \leq h \leq 10$ $-11 \leq k \leq 11$ $-12 \leq l \leq 12$

**Tabela 32.** Informações de coletas de dados e refinamento das estruturas cristalinas dos compostos **2**, **5**, **6** e **8** (continuação).

Compostos	2	5	6	8
$T_{\max}$ e $T_{\min}$	0,9443 e 0,8928	0,9772 e 0,9252	0,9889 e 0,9779	0,99991 e 0,90390
Nº de reflexões coletadas	9408	9844	20116	12857
Nº de reflexões independentes	2382 [R(int) = 0,0338]	2615 [R(int) = 0,0179]	2678 [R(int) = 0,1192]	3019 [R(int) = 0,0567]
Dado/restrições/parâmetros	2382 / 0 / 164	2615 / 0 / 167	2678 / 1 / 182	3019 / 0 / 234
Correção de absorção	Gaussian	Gaussian	Gaussian	Gaussian
Método de Refinamento	Matriz completa / mínimos quadrados ( $F^2$ )	Matriz completa / mínimos quadrados ( $F^2$ )	Matriz completa / mínimos quadrados ( $F^2$ )	Matriz completa / mínimos quadrados ( $F^2$ )
Índices de Discordância	R1 = 0,0489, wR2 = 0,1253	R1 = 0,0364, wR2 = 0,1007	R1 = 0,0620, wR2 = 0,1526	R1 = 0,0567, wR2 = 0,1436
Índices de Discordância Finais [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0993, wR2 = 0,1555	R1 = 0,0407, wR2 = 0,1042	R1 = 0,1520, wR2 = 0,1950	R1 = 0,1107, wR2 = 0,1753
Goodness of fit on $F^2$	1,022	1,069	0,991	1,033
Densidade eletrônica residual ( $e\text{Å}^{-3}$ )	0,149 e -0,156	0,298 e -0,230	0,396 e -0,253	0,299 e -0,226

**Tabela 33.** Informações de coletas de dados e refinamento das estruturas cristalinas dos compostos **3**, **4**, **23** e **27**.

Compostos	3	4	23	27
Formula molecular	$C_{10} H_8 N_2 O_4 S$	$C_{14} H_{11} N_3 O_4$	$C_{40} H_{40} N_{12} O_4$	$C_{12} H_{10} N_4 O_3$
Peso Molecular	252,24	285,26	752,84	258,24
CCDC	846497	846502		846501
Temperatura (K)	293(2)	296(2)	296(2)	293(2)
Comprimento de onda (Å)	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073
Sistema Cristalino	Ortorrômico	Triclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	$P2_12_12_1$	P-1	P-1	P-1
Parâmetros de cela				
a (Å)	8,2539(2)	7,0590(9)	8,0852(10)	7,3807(4)
b (Å)	9,9582(2)	7,6603(10)	13,7694(17)	8,7049(6)
c (Å)	13,8149(4)	13,2766(15)	16,845(2)	10,2452(6)
$\alpha$ (°)	90	96,057(6)	94,849(6)	99,258(4)
$\beta$ (°)	90	92,784(7)	92,136(6)	110,800(4)
$\gamma$ (°)	90	115,692(7)	100,876(6)	105,762(4)
V (Å <sup>3</sup> )	1135,50(5)	639,76(14)	1832,3(4)	567,45(6)
Z	4	2	2	2
Densidade (calculada) (g cm <sup>-3</sup> )	1.476	1.481	1.365	1,511
Coeficiente de absorção (mm <sup>-1</sup> )	0,289	0,111	0,093	0,113
F (000)	520	296	792	268
Dimensão do cristal (mm)	0,336 x 0,277 x 0,154	0,37 x 0,27 x 0,21	0,28 x 0,26 x 0,05	0,65 x 0,13 x 0,13
Região de varredura angular $\theta$ (°)	2,87 to 27,11	1,55 to 27,13	1,85 to 27,16	2,22 to 27,29
Índices de varredura $h,k,l$	$-10 \leq h \leq 10$ $-12 \leq k \leq 12$ $-17 \leq l \leq 12$	$-9 \leq h \leq 9$ $-9 \leq k \leq 9$ $-16 \leq l \leq 16$	$-10 \leq h \leq 10$ , - $17 \leq k \leq 17$ , -21 $\leq l \leq 21$	$-9 \leq h \leq 9$ $-11 \leq k \leq 11$ $-13 \leq l \leq 11$



**Tabela 33.** Informações de coletas de dados e refinamento das estruturas cristalinas dos compostos **3**, **4**, **23** e **27** (continuação).

Compostos	3	4	23	27
$T_{\max}$ e $T_{\min}$	0.9898 e 0.9102	0.9770 e 0.9599	0.9954 0.9745	e 0.9855 e 0.9303
Nº de reflexões coletadas	10870	16260	52999	9627
Nº de reflexões independentes	2513 [R(int) = 0,0434]	2808 [R(int) = 0,0271]	8061 [R(int) = 0,1134]	2524 [R(int) = 0,0279]
Dado/restrições/parâmetros	2513 / 0 / 155	2808 / 0 / 190	8061 / 0 / 492	2524 / 0 / 172
Correção de absorção	Gaussian	Gaussian	Gaussian	Gaussian
Método de Refinamento	Matriz completa / mínimos quadrados ( $F^2$ )	Matriz completa / mínimos quadrados ( $F^2$ )	Matriz completa / mínimos quadrados ( $F^2$ )	Matriz completa / mínimos quadrados ( $F^2$ )
Índices de Discordância Finais [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0583, wR2 = 0,1380	R1 = 0,0381, wR2 = 0,0984	R1 = 0,0902, wR2 = 0,2417	R1 = 0,0519, wR2 = 0,1331
Índices de Discordância Finais (dados totais)	R1 = 0,1077, wR2 = 0,1731	R1 = 0,0585, wR2 = 0,1089	R1 = 0,2386, wR2 = 0,3255	R1 = 0,0907, wR2 = 0,1548
Goodness of fit on $F^2$	0,996	1,043	0,986	1,025
Densidade eletrônica residual ( $e\text{\AA}^{-3}$ )	0,530 e -0,414	0,163 e -0,217	0,550 e -0,682	0,291 e -0,379

### 1.6. Cálculos Semi-Empíricos de Orbitais Moleculares (PM3)

Os cálculos teóricos de orbitais moleculares do tipo semi-empírico foram realizados utilizando o método PM3 [120], implementado no pacote do *HyperChem*, versão 8.0.6 (2008) para Windows [121]. As geometrias foram completamente otimizadas sem fixar qualquer parâmetro. O protocolo de minimização empregou o algoritmo de Polak-Ribiere, um método de gradiente conjugado. A convergência para um mínimo local está normalizada para quando o gradiente de energia for <

0,01 Kcal.mol<sup>-1</sup>. Os cálculos foram realizados em um Notebook Dell Inspiron 1525, Intel(R) Core(TM)2 Duo CPU 2.00 GHz / 2.00GHz.

## 1.7. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação, foram de qualidade técnica ou P.A., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório [122].

## 1.8. Técnicas de Síntese

### 1.8.1. Procedimento geral para a síntese das pirimidinonas 2-4

Uma mistura de amidina (2-aminopiridina, 2-aminotiazol ou 2-aminobenzoimidazol) (1 mmol) e  $\beta$ -enaminodicetona **1** (1 mmol) em acetonitrila (3 mL) foi matida sob agitação e refluxo por 30 minutos. Para o composto **4**, depois de 1 hora de reação ocorreu a formação do produto na forma de um precipitado. Após este tempo de reação a acetonitrila foi evaporada sob pressão reduzida e o sólido resultante foi purificado em coluna cromatográfica. Esta foi preparada com uma fase estacionária de sílica gel e uma mistura de acetato de etila/hexano (3:1) como eluente para os compostos **1** e **2**. Para o composto **3** foi utilizado acetonitrila como eluente.

### 1.8.2. Procedimento geral para a síntese das pirazinonas e quinoxalinonas 5-26

Uma mistura da diamina (etilenodiamina, 1,2-diaminopropano, 1,2-diaminociclohexano, 1,2-fenilenodiamino, 4-metil-1,2-fenilenodiamino ou 4-cloro-1,2-fenilenodiamino) (0,5 mmol) e o  $\alpha$ -ceto éster (**2-4**) (0,5 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi mantida sob agitação e refluxo por 2-24 horas. Após este tempo de reação a acetonitrila foi evaporada sob pressão reduzida e o sólido resultante foi purificado por uma lavagem com acetato de etila (3  $\times$  1 mL) para os compostos **5-21** e uma simples filtração para os compostos **22-26**.

### 1.8.3. Procedimento para a síntese das acilamidinas 27-30

Uma mistura de sódio metálico (0,5 mmol) e etanol seco (3 mL) ficou sob agitação por 5 minutos para a formação do etóxido de sódio. Em seguida foi adicionado cloridrato de acetamidina ou cloridrato de benzamidina (0,5 mmol), onde ficou sob agitação por mais 5 minutos. Posteriormente foi adicionado o  $\alpha$ -cetoéster (**2** ou **3**) (0,5 mmol) e a mistura de reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 30 minutos. Após o tempo de reação, o etanol foi evaporado sob pressão reduzida e o sólido resultante foi lavado inicialmente com acetato de etila (3  $\times$  1 mL), e posteriormente, com água (2  $\times$  1 mL).

## VII. BIBLIOGRAFIA

1. (a) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: New York, **1984**; Vol. 6, pp 235–332. (b) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriver, E. F. V., Eds.; Pergamon: New York, **1996**; Vol. 1-8; (c) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777 (d) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
2. (a) Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55. (b) Xu, J.; Stevenson, J. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2000**, *40*, 1177.
3. (a) Stanovnik, B.; Krbavcic, A.; Tisler, M. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1139; (b) Glidewell, C.; Shepherd, T.; Smith, D. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 507; (c) Ahmad, A.; Dunbar, L. J.; Green, I. G.; Harvey, I. W.; Shepherd, T.; Smith, D. M.; Wong, R. K. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 2751; (d) Charmantray, F.; Demeunynck, M.; Lhomme, J.; Duflos, A. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8222; (e) Dinica, R.; Charmantray, F.; Demeunynck, M.; Dumy, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7883; (f) Harvey, I. W.; Smith, D. M.; White, C. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1699.
4. Darabantu, M.; Bouilly, L.; Turck, A.; Plé, N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2897.
5. Youssouf, M. S.; Kaiser, P.; Singh, G. D.; Singh, S.; Bani, S.; Gupta, V. K.; Satti, N. K.; Suri, K. A.; Johri, R. K. *Int. Immunopharmacol.* **2008**, *8*, 1049.
6. Krasovskii, A. N.; Bulgakov, A. K.; Chumakova, L. Y.; Krasovskii, I. A.; Dyachenko, A. M.; Bokun, A. A.; Kravchenko, N. A.; Demchenko, A. M. *Pharm. Chem. J.* **1999**, *33*, 642
7. Algul, O.; Meric, A.; Polat, S.; Yuksek, N. D.; Serin, M. S. *Cent. Eur. J. Chem.* **2009**, *7*, 337

8. Mashevskaya, I. V.; Makhmudov, R. R.; Aleksandrova, G. A.; Duvalov, A. V.; Maslivets, A. N. *Pharm. Chem. J.* **2001**, *35*, 69.
9. Huang, M-L.; Peer, A. V.; Woestenborghs, R.; De Coster, R.; Heykants, J.; Jansen, A. A. I.; Zyllicz, Z.; Visscher, H. W.; Jonkman, J. H. G. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1993**, *54*, 257.
10. Terrett, N. K.; Bell, A. S.; Brown, D.; Ellis, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1819.
11. Hashimoto, T.; Narikawa, S.; Huang, X-L.; Minematsu, T.; Usui, T.; Kamimura, H.; Endou, H. *Drug Metab. Dispos.* **2004**, *32*, 1096.
12. Upadhyay, M. P.; West, E. P.; Sharma, A. P. *Br. J. Ophthalmol.* **1980**, *64*, 30.
13. (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis*, **1991**, 483; (b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Quím. Nova*, **1994**, *17*, 24; (c) Guarda, E. A.; Marzari, M. R. B.; Frizzo, C. P.; Guarda, P. M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 170.
14. (a) Rosa, F. A.; Machado, P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 879; (b) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Rosa, F. A.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1375
15. (a) Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 1321; (b) Martins, M. A. P.; Peres, R. L.; Fiss, G. F.; Dimer, F. A.; Mayer, R.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1486.
16. Rosa, F. A.; Machado, P.; Rossato, M.; Vargas, P. S.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synlett* **2007**, 3165.

17. (a) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis*, **2004**, *1*, 391, (b) Marcos A.P. Martins, Machado, P.; Rosa, F. A.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2008**, *5*, 53; (c) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015; (d) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Buriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140.
18. Bonacorso, H. G.; Righi, F. J.; Rodrigues, I. R.; Cechinel, C. A.; Costa, M. B.; Wastowski, A. D.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 229.
19. Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315.
20. Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Esteves-Souza, A.; Echevarria, A.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2006**, 2305.
21. Ito, S.; Takechi, S.; Nakahara, K.; Kashige, N.; Yamaguchi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 825.
22. Chen, Q.; Bryant, V. C.; Lopez, H.; Kelly, D. L.; Luo, X.; Natarajan, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1929.
23. Sabbatini, F. M.; Fabio, R. D.; Griffante, C.; Pentassuglia, G.; Zonzini, L.; Melotto, S.; Alvaro, G.; Capelli, A. M.; Pippo, L.; Perdoni, E.; Denis, Y. S.; Costa, S.; Corsi, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 623.
24. Mahesh, R.; Devadoss, T.; Pandey, D. K.; Bhatt, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1253.
25. Komarov, A. V.; Yakovlev, I. P.; Zakhs, V. E.; Prep'yalov, A. V. *Russ. J. Gen. Chem.*, **2005**, *75*, 770.

26. Saiz, C.; Pizzo, C.; Manta, E.; Wipf, P.; Mahler, S. G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 901.
27. (a) *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, Atwood, J. L.; Steed, J. W., Ed. CRC Press, Taylor & Francis Group: New York, **2004**, Vol. 1, pp. 1; (b) Nangia, A. *CrystEngComm.* **2002**, *4*, 93.
28. (a) Machado P.; Campos, P. T.; Lima, G. R.; Rosa, F. A.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Mol. Struct.* **2009**, *917*, 176; (b) Martins, M. A. P.; Moreira, D. N.; Frizzo, C. P.; Campos, P. T.; Longhi, K.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; *J. Mol. Struct.* **2010**, *969*, 111.
29. Campos, P. T.; Machado, P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Meyer, A. R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Ducati, L. C.; Rittner, R.; Tormena, C. F.; M. A. P. Martins, *J. Mol. Struct.* **2011**, *1006*, 462.
30. (a) Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Campos, P. T.; Moreira, D. N.; Martins, M. A. P. *J. Mol. Struct.* **2009**, *933*, 142; (b) Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Marzari, M. R. B.; Campos, P. T.; Claramunt, R. M.; Garcia, M. A.; Sanz, D.; Alkorta, I.; Elguero, J. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1259; (c) Frizzo, C. P.; Meyer, A. R.; Caleffi, G. S.; Rodrigues, L. V.; Marzari, M. R. B.; Campos, P. T.; Moreira, D. N.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Mol. Struct.* **2011**, *1004*, 45.
31. Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Moreira, D. N.; Campos, P. T.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Mol. Struct.* **2010**, *981*, 71.
32. Venkov, A. P.; Angelov, P. A. *Synthesis* **2003**, 2221.
33. Kolev, T. M.; Angelov, P. *J. Phys. Org. Chem.* **2007**, *20*, 1108.
34. (a) Granik, V. G.; Smetskaya, N. I.; Mukhina, N. A.; Persianova, I. V.; Klimenko, V. G. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1983**, 1279. (b) Hayakawa, I.; Suzuki, N.; Suzuki, K.; Tanaka, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 4914; (c) Smetskaya, N. I.; Mukhina, N. A.; Granik, V. G.; Shvarts, G. Y.; Syubaev, R. D.; Mashkovskii, M. D. *Khim.-farm. Zh.*

**1984**, *18*, 931; (d) Ukrainets, I. V.; Sidorenko, L. V.; Gorokhova, O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 896; (e) Radulović, N.; Stojanović, G.; Vukićević, R.; Dekić, V.; Dekić, B.; Palić, R. *Monatsh Chem.* **2006**, *137*, 1477; (f) Dekić, S. V.; Dekić, V. S.; Vučić, B.; Dekić, B. R.; Dekić, M. S. *Facta Universitatis. Phys. Chem. Tech.* **2007**, *5*, 85; (g) Tominaga, Y.; Ushirogouchi, A.; Matsuda, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1557.

35. Adams, R.; Pachter, I. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5491.

36. Wolfbeis, O. S.; Junek, H. *Monatsh. Chem.* **1979**, *110*, 1387.

37. Granikand, V. G.; Kaimanakova, S. I. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1983**, 816.

38. Petrič, A.; Stanovnik, B.; Tišler, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4132.

39. Smetskaya, N. I.; Mukhina, N. A.; Granik, V. G. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1984**, 799.

40. Ye, F-C.; Chen, B-C.; Huang, X. *Synthesis* **1989**, 317.

41. Dennin, F.; Blondeau, D.; Sliwa, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1529.

42. Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 33.

43. Mikhalev, A. I.; Suslina, M. L.; Kon'shina, T. M.; Zaks, A. S.; Kon'shin, M. E. *Khim-Fan. Zh.* **1995**, *29*, 39.

44. Kušar, M.; Svete, J.; Stanovnik, B. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1041.

45. Kappe T. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 237.

46. Djerrari, B.; Essassi, E. M.; Fifani, J.; Garrigues, B. *C. R. Chimie* **2002**, *5*, 177.



47. Nakayama, K.; Ishida, Y.; Ohtsuka, M.; Kawato, H.; Yoshida, K-i.; Yokomizo, Y.; Ohta, T.; Hoshino, K.; Otani, T.; Kurosaka, Y.; Yoshida, K.; Ishida, H.; Lee, V. J.; Renau, T. E.; Watkins, W. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4205.
48. Kanno, H.; Yamaguchi, H.; Ichikawa, Y.; Isoda, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1099.
49. Hassanien, A. Z. A.; Mohamed, M. H.; Gohzlan, S. A. S. *J. Chem. Res.* **2005**, 440.
50. Ukrainets, I. V.; Bereznyakova, N. L.; Petyunin, G. P.; Tugaibei, I. A.; Rybakov, V. B.; Chernyshev, V. V.; Turov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 729.
51. (a) Wade, J. J.; Hegel, R. F.; Toso, C. B. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1811; (b) Katagi, T.; Aoki, M.; Kashiwagi, M.; Ohata, K.; Kohno, S.; Murata, T.; Inoi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4878; (c) Liu, K-C.; Shih, B-J.; Tao, T-M. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1985**, *318*, 84; (d) Landreau, C.; Deniaud, D.; Evain, M.; Reliquet, A.; Meslin, J-C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 741; (e) Dekić, S. V.; Dekić, V. S.; Dekić, B. R.; Dekić, M. S. *Chem. Pap.* **2007**, *61*, 233.
52. Dunwell, D. W.; Evans, D. *J. Chem. Soc.* **1971**, 1615.
53. Allen, C. F. H.; Beilfuss, H. R.; Burness, D. M.; Reynolds, G. A.; Tinker, J. F.; VanAllan, J. A. *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 779.
54. Ahmad, N. M.; Jones, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3263.
55. Wade, J. J.; Hegel, R. F.; Toso, C. B. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1811.
56. Settimo, A. D.; Primofiore, G.; Settimo, F. D.; Marini, A. M.; Taliani, S.; Salerno, S.; Via, L. D. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 1091.
57. Fokin, A. S.; Bugart, Y. V.; Saloutin, V. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 887.

58. Guinchard, X. ; Vallée, Y.; Denis, J-N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3761.
59. Zamkova, I.A.; Chekotylo, O. O.; Geraschenko, O. V.; Grygorenko, O. O.; Mykhailiuk, P. K.; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2010**, 1692.
60. (a) Lumma, Jr., W. C.; Hartman, R. D.; Saari, W. S.; Engelhardt, E. L.; *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 93; (b) El Ashcy, E. S. H.; Rahman, M. A.; Labib, G. H.; El-Massry, A. M. *Carbohydr. Res.* **1986**, *152*, 339; (c) Kilany, Y. E.; Rashed, N.; Mansour, M.; Rahman, M. A.; Astiry, E. S. E. *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, *7*, 199; (d) Somogyi, L. *Liebigs Ann.* **1995**, 721; (e) Burgart, Y. V.; Fokin, A. S.; Kuzueva, O. G.; Chupakhin, O. N.; Saloutin, V. I. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 101; (f) Awad, L. F. *Carbohydr. Res.* **2000**, *326*, 34; (g) Soayed, A. A. *Spectrosc. Lett.* **2001**, *34*, 629; (h) Maslivets, A. N.; Aliev, Z. G.; Krasnykh, O. P.; Golovnina, O. V.; Atovmyan, L. O. *Chem. Heterocycl. Compd* **2004**, *40*, 1295; Traduzido de *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **2004**, 1501; (i) Mamedov, V. A.; Kalinin, A. A.; Gubaidullin, A. T.; Isaikina, O. G.; Litvinov, I. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 599. Traduzido de *Zh. Org. Khim.* **2005**, *41*, 609; (j) Bozdyreva, K. S.; Smirnova, I. V.; Maslivets, A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1081. Traduzido de *Zh. Org. Khim.* **2005**, *41*, 1101; (k) Fokin, A. S.; Burgart, Y. V.; Saloutin, V. I.; Chupakhin, O. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1354. Traduzido de *Zh. Org. Khim.* **2005**, *41*, 1380; (l) Kawanishi, N.; Sugimoto, T.; Shibata, J.; Nakamura, K.; Masutani, K.; Ikuta, M.; Hirai, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5122; (m) Ashry, E. S. H. E.; Atta, K. F.; Aboul-Ela, S.; Beldi, R. *J. Carbohydr. Chem.* **2007**, *26*, 1; (n) Surikova, O. V.; Aliev, Z. G.; Polygalova, N. N.; Mikhailovskii, A. G.; Vakhrin, M. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 901, publicado em *Zh. Org. Khim.* **2008**, *44*, 909; (o) Doumbia, M. L.; Bouhfid, R.; Ahabchane, N. H.; Essassi, E. M. *ARKIVOC*, **2008**, *xiii*, 36; (p) Smits, R. A.; Lim, H. D.; Hanzer, A.; Zuiderveld, O. P.; Guaita, E.; Adami, M.; Coruzzi, G.; Leurs, R.; de Esch, I. J. P. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2457; (q) Ajani, O. O.; Obafemi, C. A.; Ikpo, C. O.; Ogunniran, K. O.; Nwinyi, O. C. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 1370 – Traduzido de *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **2009**, 1703; (r) Chupakhin, O. N.; Egorov, I. N.; Rusinov, V. L.; Slepukhin, P. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, *59*, 991; Publicado *Izv. Akad. Nauk. Ser. Khim.* **2010**, 970; (s) Kurasawa, Y.; Okamoto, Y.; Ogura, K.; Takada, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 661.

61. Pfeiffer, F. R.; Case, F. H. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3364.
62. (a) Nurullaeva, M. K.; Azizov, U. M.; Mikhlina, E. E.; Turchin, K. F.; Silin, V. A.; Yakhontov, L. N. *Khim.-farm. Zh.* **1986**, 563; (b) Nurullaeva, M. K.; Azizov, U. M.; Azimov, V. A.; Mikhlina, E. E.; Dubinskii, R. A.; Filipenko, T. Y.; Filitis, L. N.; Amel'kin, O. Y.; Yakhontov L. N.; *Khim.-farm. Zh.* **1988**, *22*, 1087.
63. Fokin, A. S.; Bugart, Y, V.; Saloutin, V. I.; Chupakhin, O. N. ; *J. Fluorine Chem.* **2001**, *108*, 187.
64. Fokin, A. S.; Bugart, Y, V.; Ryzhkov, O. V.; Saloutin, V. I. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2001**, *50*, 689.
65. Nixey, T.; Tempest, P.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1637.
66. Aoki, K.; Koseki, J-I.; Takeda, S.; Aburada, M.; Miyamoto, K-I. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 922.
67. Szydlo, F.; Andrioletti, B.; Rose, E.; Duhayon, C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3749.
68. Koltun, D. O.; Parkhill, E. Q.; Vasilevich, N. I.; Glushkov, A. I.; Zilbershtein, T. M.; Ivanov, A. V.; Cole, A. G.; Henderson, I.; Zautke, N. A.; Brunn, S. A.; Mollova, N.; Leung, K.; Chisholm, J. W.; Zablocki, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2048.
69. El-Sawy, E. R.; Bassyouni, F. A.; Abu-Bakr, S. H.; Rady, H. M.; Abdlla, M. M. *Acta Pharm.* **2010**, *60*, 55.
70. Quirosa-Guillou, C.; Renko, D. Z.; Thal, C. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6385.
71. Molina, P.; Fresneda, P. M.; Sanz, M. A.; Foces-Foces, C.; M. de Arellano, C. R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9623.

72. Andreichikov, Y. S.; Nekrasov, D. D.; Kolevatova, E. A.; Trusule, M. *Khim.-farm. Zh.* **1990**, *24*, 33.
73. Sinnokrot, M.O.; Sherrill, C.D. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 10656 e referências citadas.
74. Meyer, E. A.; Castellano, R. K.; Diederich, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1210.
75. Steiner, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48.
76. Grabowski, S. J. *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, *17*, 18.
77. Desiraju, G. R. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 565.
78. (a) Park, Y. C.; Lee, J. S. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 5091. (b) Hill, J. G.; Platts, J. A.; Werner, H. *J. Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 4072. (c) Sinnokrot, M.O.; Sherrill, C.D. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 10656; (d) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525.
79. Mooibroek, T. J.; Gamez, P.; Reedijk, J. *CrystEngComm*, **2008**, *10*, 1501.
80. Brinck, T., Murray, J. S.; Politzer, P. *Int. J. Quantum Chem. Quantum Biol. Symp.* **1992**, *19*, 57.
81. Clark, T. Hennemann, M.; Murray, J. S.; Politzer, P. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 291.
82. (a) Murray, J. S.; Lane, P.; Politzer, P. *J. Mol. Model.* **2009**, *15*, 723; (b) Murray, J. S.; Lane, P.; Clark, T.; Politzer, P.; *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 1033; (c) Murray, J. S.; Lane, P.; Politzer, P. *Int. J. Quantum Chem.* **2007**, *107*, 2286.
83. Fourmigué, M. *Curr. Opp. Solid State Mat. Sci.* **2009**, *13*, 36.

84. Murray, J. S.; Lane, P.; Clark, T.; Riley, K. E.; Politzer, P. *J. Mol. Model.* **2011**, *18*, 541.
85. Krygowski, T. M.; Cyrański, M. K.; Czarnocki, Z.; Häfelinger, G.; Katritzky, A. R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1783.
86. Sasvári, K. *Acta Cryst.* **1972**, *B28*, 2405.
87. Cruickshank, D. W. J. *Acta Cryst.* **1957**, *10*, 504.
88. (a) Ukrainets, I. V.; Bereznyakova, N. L.; Turaibei, I. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 50; (b) Ukrainets, I. V.; Tugaibei, I. A.; Bereznyakova, N. L.; Kravchenko, V. N.; Turov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 565.
89. H.-B. Burgi and J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, Vol. 2, VCH, Weinheim (1994), p. 741.
90. Plug, C.; Wallfisch, B.; Andersen, H. G.; Bernhardt, P. V.; Baker, L.-J.; Clark, G. R.; Wong, M. W.; Wentrup, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 2096.
91. Volovenko, Yu. M.; Dubnina, G. G.; Chernega, A. N.; *Chem. Heterocycl. Comp.* **2004**, *40*, 94.
92. M. Burke-Laing and M. Laing. *Acta Crystallogr.* **1976**, *B32*, 3216.
93. Elokhina, V. N.; Nakhmanovich, A. S.; Stepanova, Z. V.; Lopyrev, V. A.; Bannikova, O. V.; Struchkov, Y. T.; Shishkin, O. V. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. (Russ.) (Russ. Chem. Bull.)*, **1996**, 2306.
94. Chi, K.-W.; Kim, H.-A.; Lee, W.; Park, T.-H.; Lee, U.; Furin, G. G. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1017.
95. Troisi, L.; Ronzini, L.; Granito, C.; Pindinelli, E.; Troisi, A.; Pilati, T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12064.

96. Bertrand, M. J.; Maltais, L.; Brisse, F.; Olivier, M. -J.; *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 3386.
97. (a) Mason, R. *Acta Crystallogr.* **1964**, *17*, 547; (b) Tsuchiyaf, H.; Marumo, Saito, Y. *Acta Crystallogr. Sect. B*, **1972**, *28*, 1935; (c) Herbstein, F. H.; Kaftory, M. *Acta Crystallogr. Sect. B*, **1976**, *32*, 387; (d) Robertson, B. E.; Stezowski, J. J. *Acta Crystallogr. Sect. B*, **1978**, *34*, 3005.
98. Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles* **1995**, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, pp 6-13
99. Rosa, F. A.; Machado P.; Vargas, P. S.; Bonacorso, H. G.; Zanata, N.; Martins, M. A. P. *Synlett* **2008**, 1673.
100. Rosa, F. A.; Machado, P.; Fiss, G. F.; Vargas, P. S.; Fernandes, T. S.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2008**, 3639.
- 101 (a) Hariri, M. A.; Jouve, K.; Pautet, F.; Domard, M.; Fenet, B.; Fillion, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 405; (b) Teunissen, H. T.; Hollebeek, J.; Nieuwenhuizen, P. J.; van Baar, B. L. M.; de Kanter, F. J. J.; Bickelhaupt, F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7439; (c) Kawasaki, I.; Sakaguchi, N.; Khadeer, A.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10182; (d) Cherkaoui, O.; Nebois, P.; Fillion, H. *Tetrahedron*. **1996**, *52*, 9499.
102. Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870.
103. Pyykkö, P. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 597.
104. (a) Pakiari, A. H.; Eskandari, K. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2007**, *806*, 1; (b) Zhurova, E. A.; Tsirelson, V. G.; Stash, A. I.; Pinkerton, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4574.
105. Hermech, I.; Vasvari-Debreczy, L.; Simon, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 1287.

106. Jasinski, J. P.; Butcher, R. J.; Al-Arique, Q. N. M. H.; Yathirajan, H. S.; Narayana, B. *Acta Crystallogr., Sect.E: Struct. Rep. Online*, **2009**, *65*, o1987.
107. Mordovina, N. I.; Koval'chukova, O. V.; Zaitsev, B. E.; Strashnova, S. B.; Palomino, M. I. L.; Belsky, V. K.; Stash, A. I.; Nikitin, S. V.; Ryabov, M. A. *Koord. Khim. (Russ.) (Coord. Chem.)*, **2003**, *29*, 945.
108. Kinzel, O. D.; Ball, R. G.; Donghi, M.; Maguire, C. K.; Muruglia, E.; Pesci, S.; Rowley, M.; Summa, V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6556
109. (a) Kawashima, K.; Kahehi, A.; Noguchi, M. *Heterocycles* **2006**, *70*, 647; (b) Kawashima, K.; Kahehi, A.; Noguchi, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1630.
110. Rajput, L.; Biradha, K. *J. Mol. Struct.* **2011**, *991*, 97.
111. Koval'chukova, O. V.; Strashnova, S. B.; Zaitsev, B. E.; Goncharov, O. V.; de SouzaAlmeido, P.; Nikitin, S. V.; Bel'sky, V. K.; Stash, A. I. *Koord. Khim. (Russ.) (Coord. Chem.)* **2000**, *26*, 626.
112. Tsuzuki, S.; Fujii, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2008**, *10*, 2584.
113. Kawashima, K.; Hiromoto, M.; Hayashi, K.; Kahehi, A.; Shiro, M.; Noguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 941.
114. Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimaru, T.; Mikami, M.; Fujii, A. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 10163.
115. Sheldrick, G.M. SHELXS-97, *Program for Crystal Structure Solution*, University of Gottingen, Germany, **1997**.
116. Sheldrick, G.M. SHELXL-97, *Program for Crystal Structure Refinement*, University of Gottingen, Germany, **1997**.

117. ORTEP 3 – Program for ellipsoid of crystal structures - L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1997**, 30.
118. Branderburg, K., DIAMOND – *Informationssystem für Kristallstrukturen*, Version 2.1c. for Windows 98, Germany **1995**.
119. Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler, M.; van de Streek, J. *J. Appl. Cryst.* **2006**, 39, 453.
120. (a) Stewart, J. J. P. *Comput. Chem.* **1989**, 10, 209; (b) Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, 10, 221.
121. HYPERCHEM™ Professional 8.0.6, Hypercube, Inc., 1115 NW 4<sup>th</sup> Street, Gainesville, FL 32601, USA, **2008**.
122. Perrin, D. D; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Edition, Ed. Pergamon Press: New York, **1996**.



**ANEXO 1 - Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos Compostos Sintetizados  
nesta Tese**

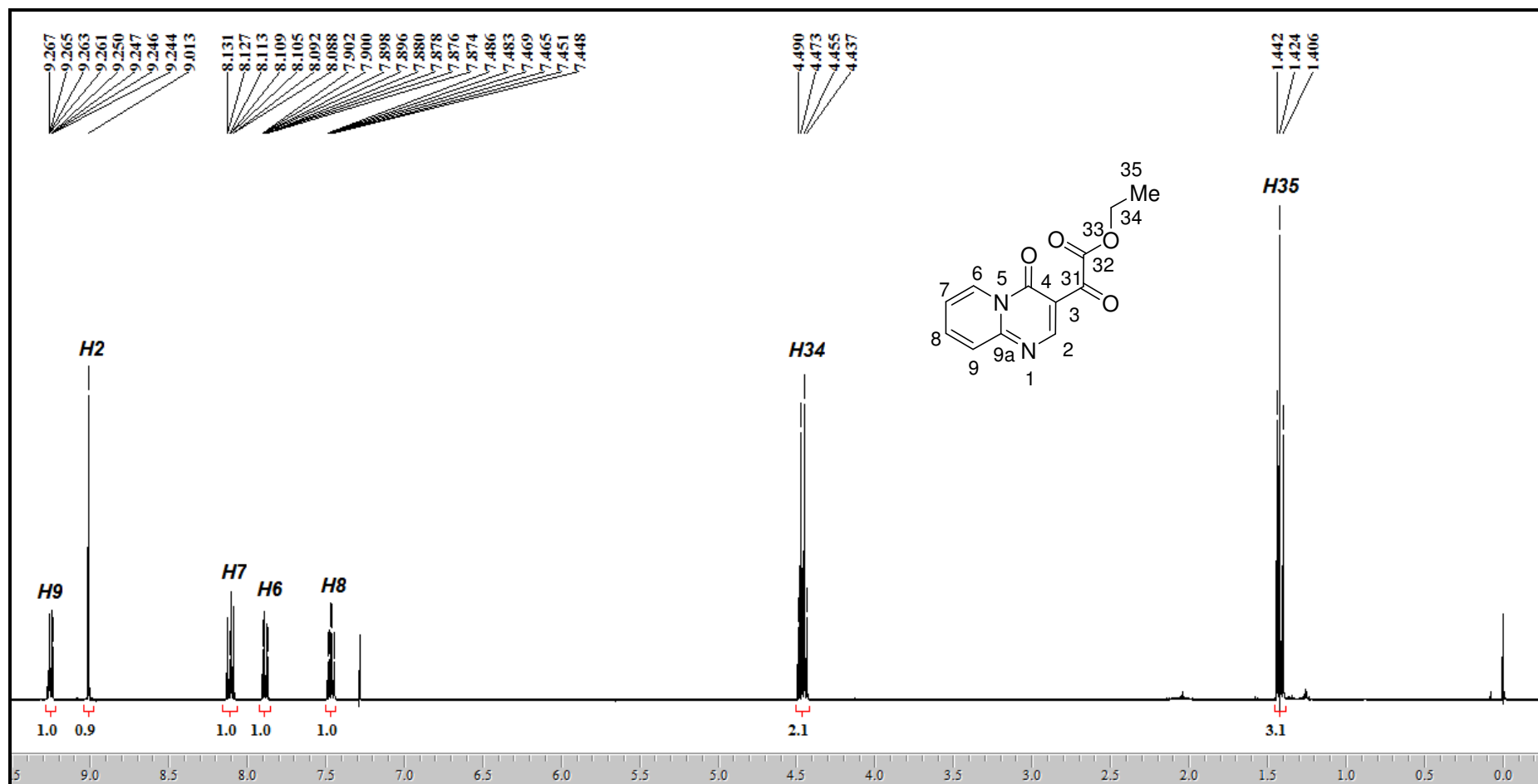


Figura 95. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2** em  $\text{CDCl}_3$ .

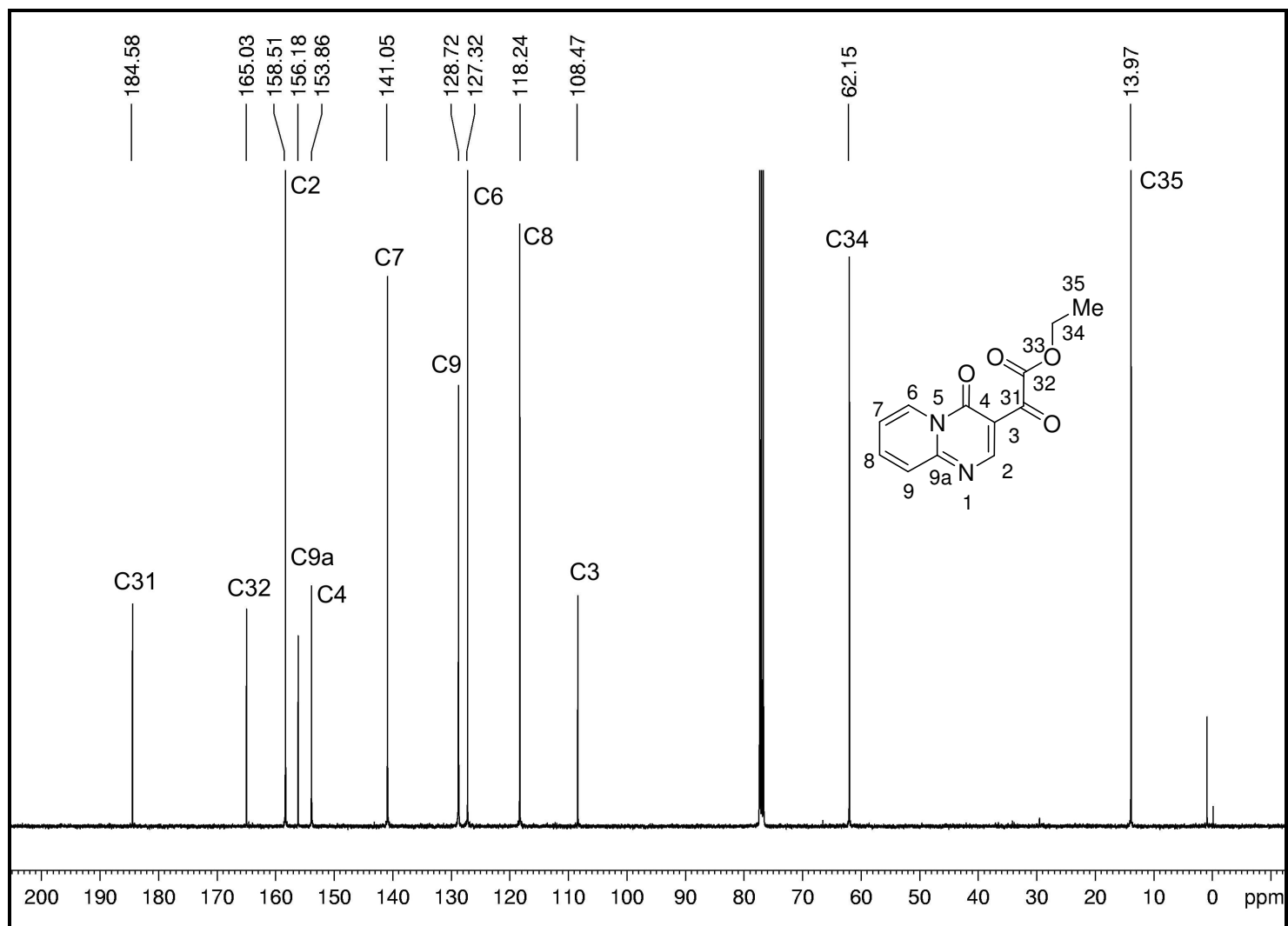


Figura 96. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2** em  $\text{CDCl}_3$ .

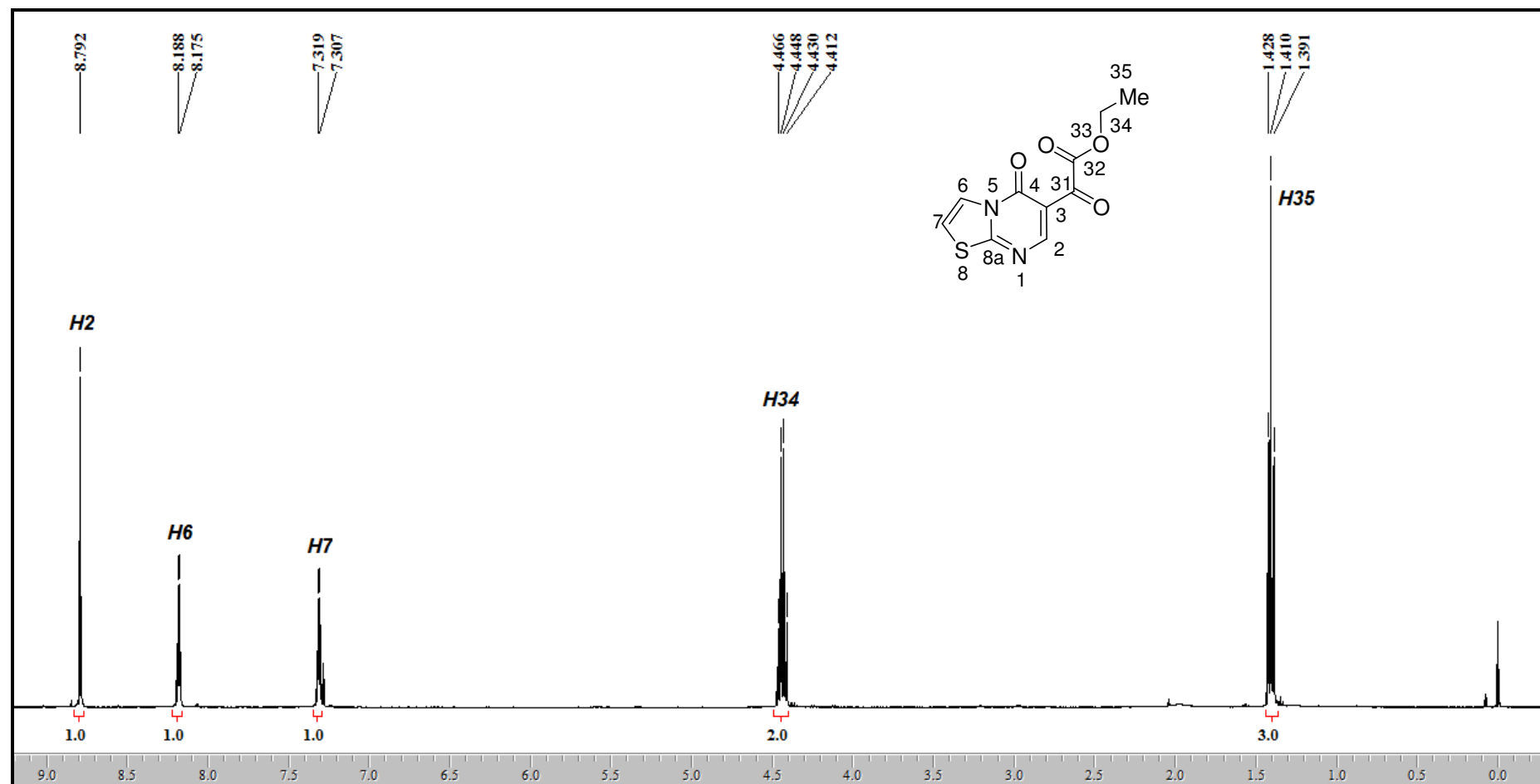


Figura 97. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3** em  $\text{CDCl}_3$ .

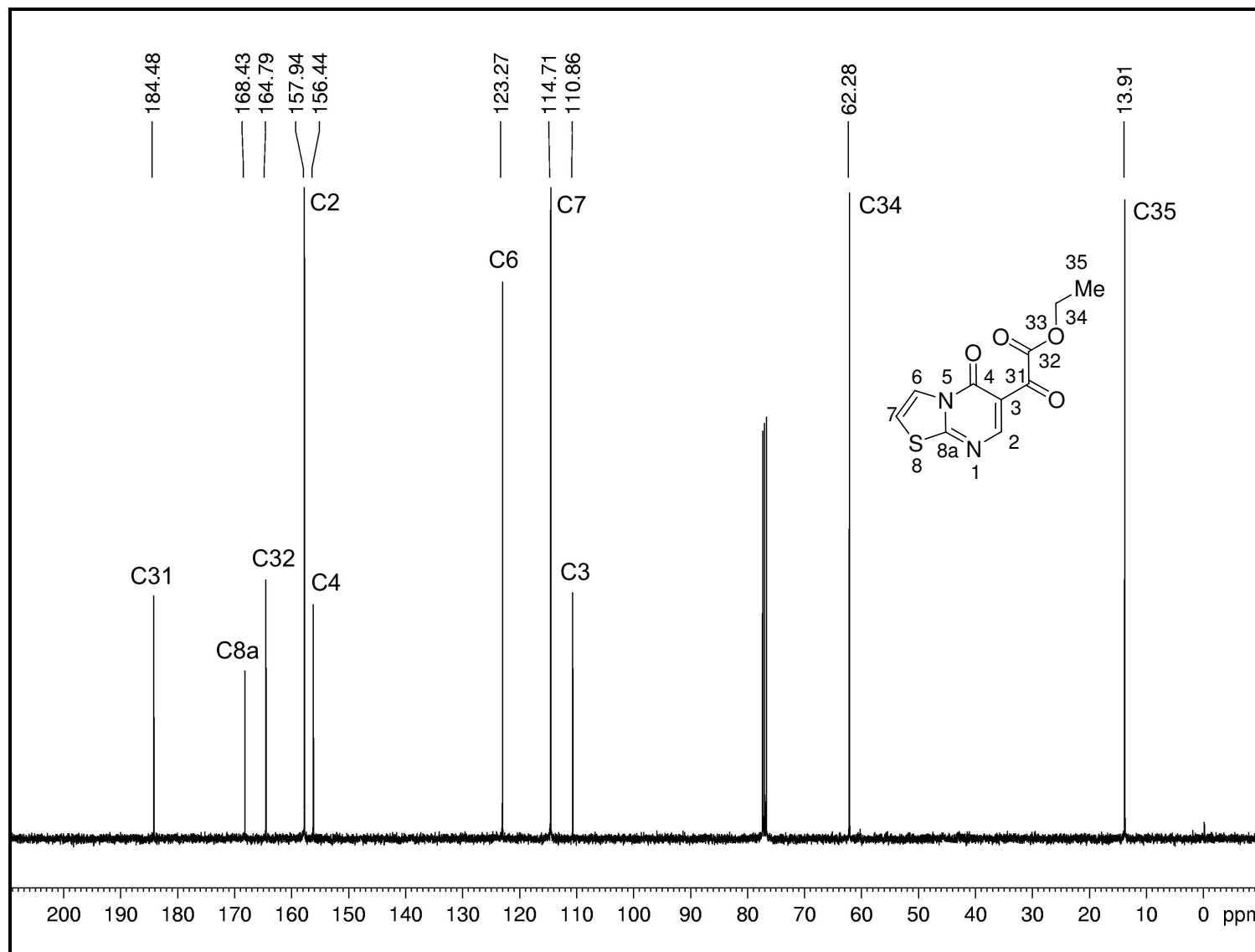


Figura 98. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3** em  $\text{CDCl}_3$ .

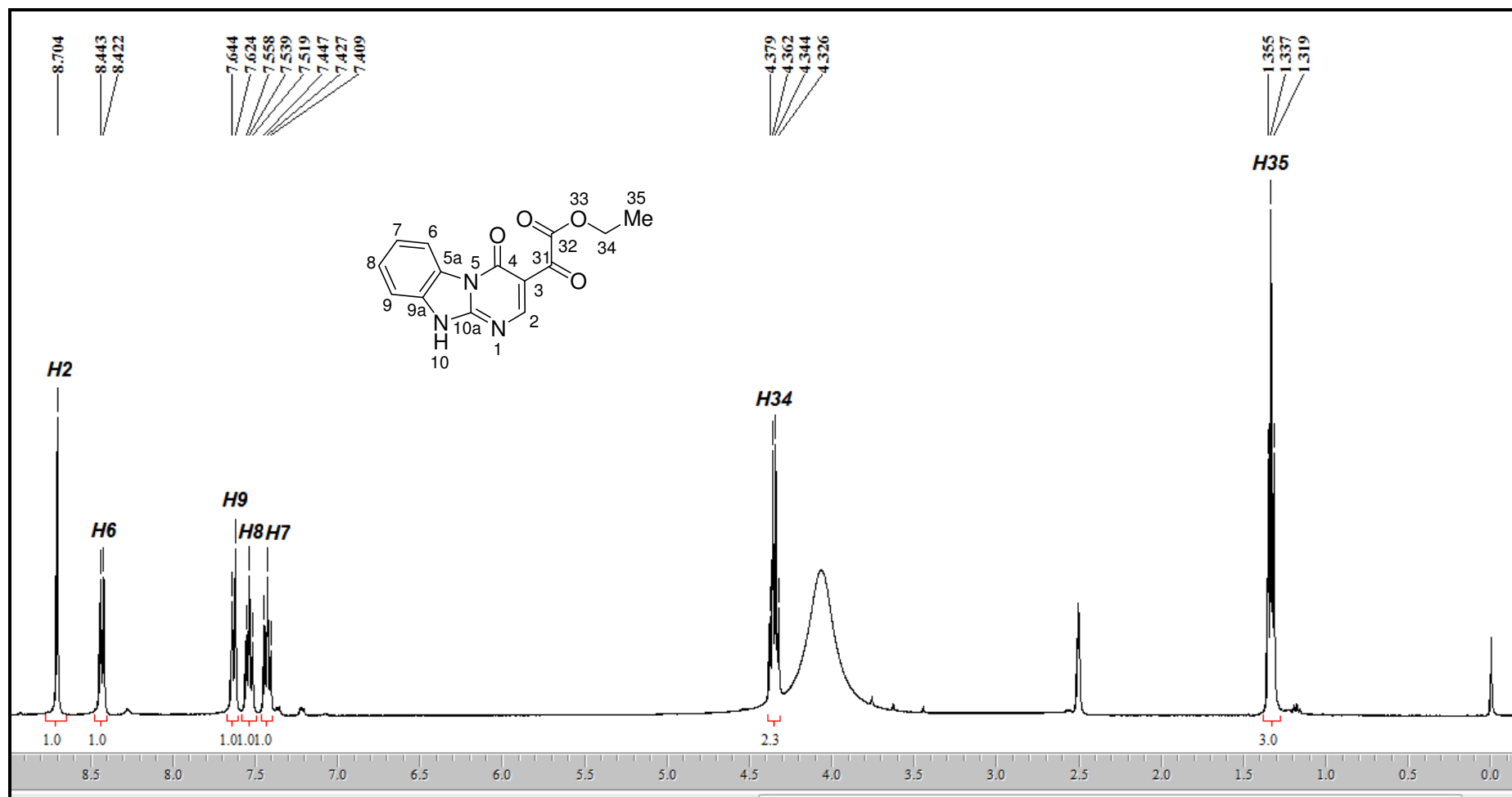


Figura 99. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 4 em  $\text{DMSO-}d_6$ .

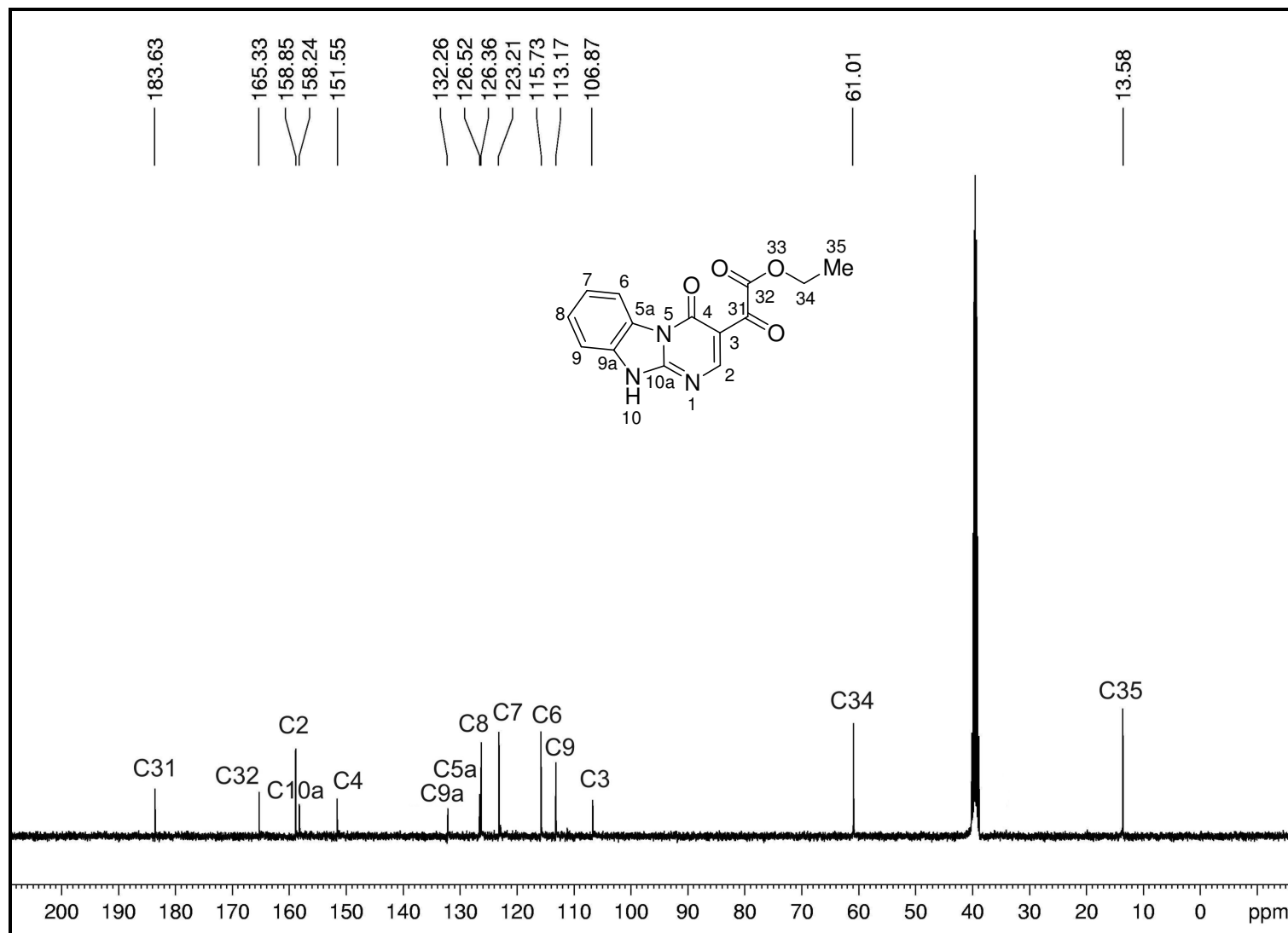


Figura 100. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 4 em  $\text{DMSO-}d_6$ .

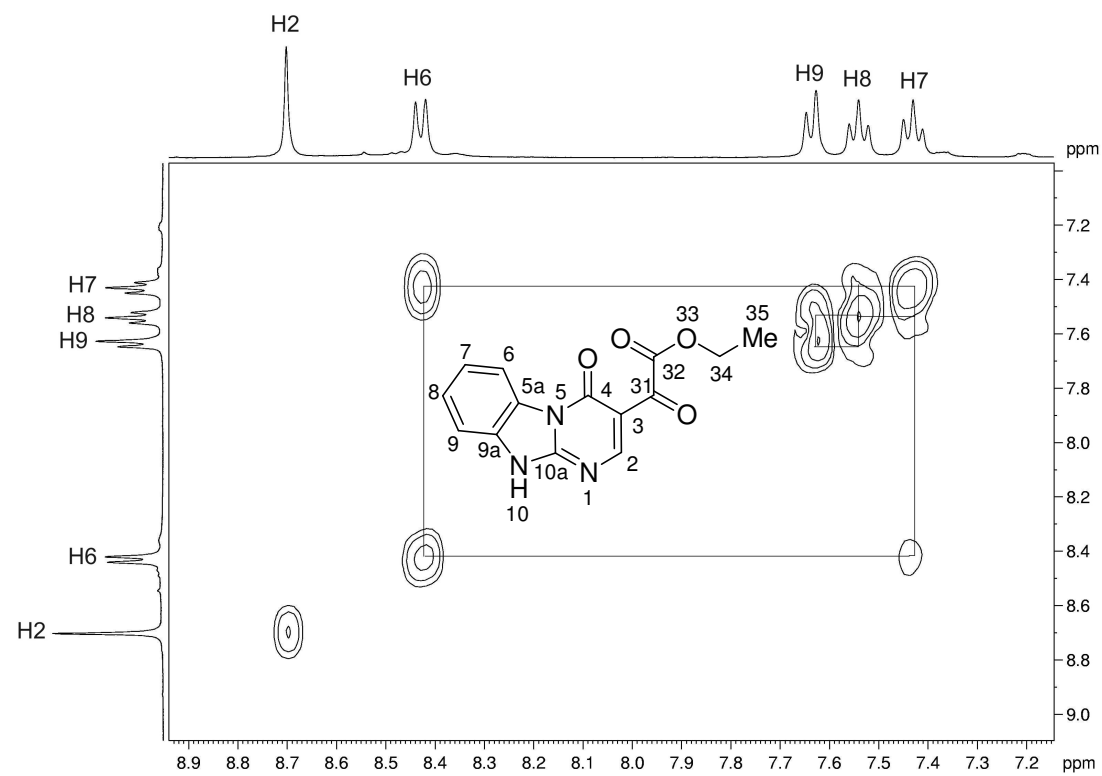


Figura 101. Espectro de COSY do composto 4.



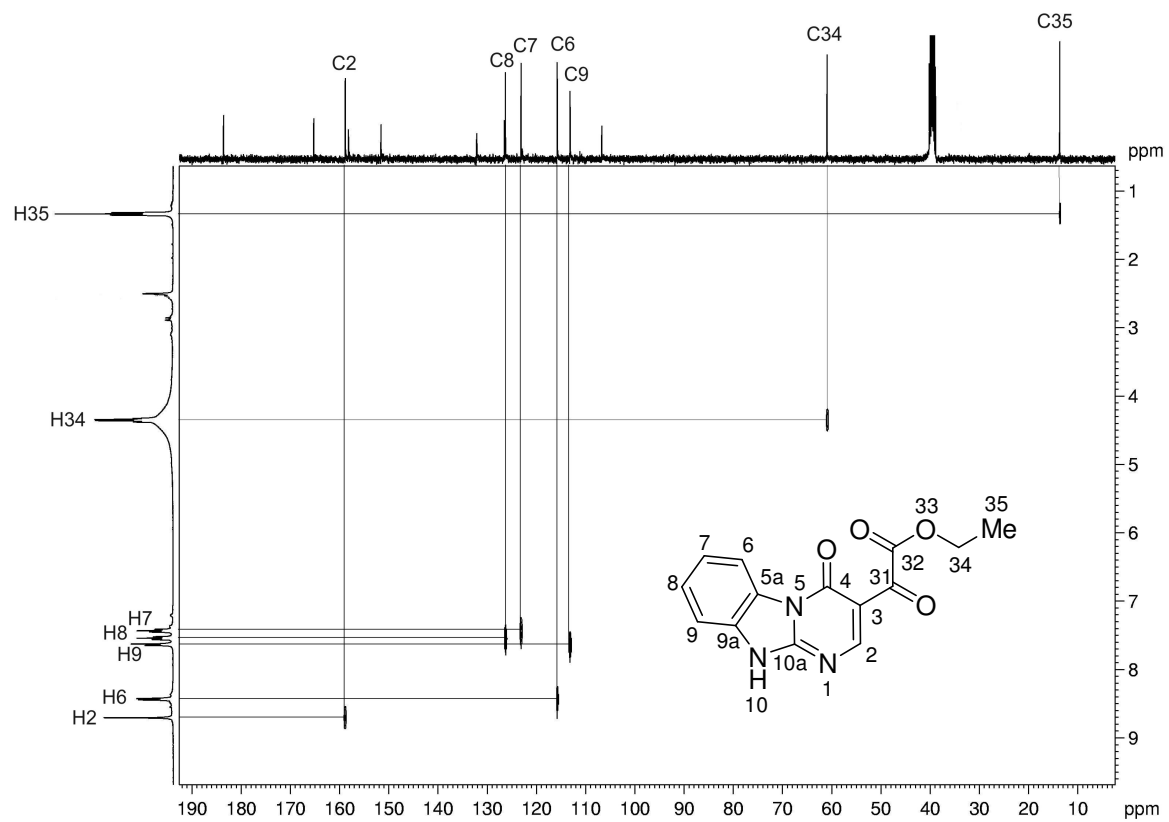


Figura 102. Espectro HETCOR do composto 4.

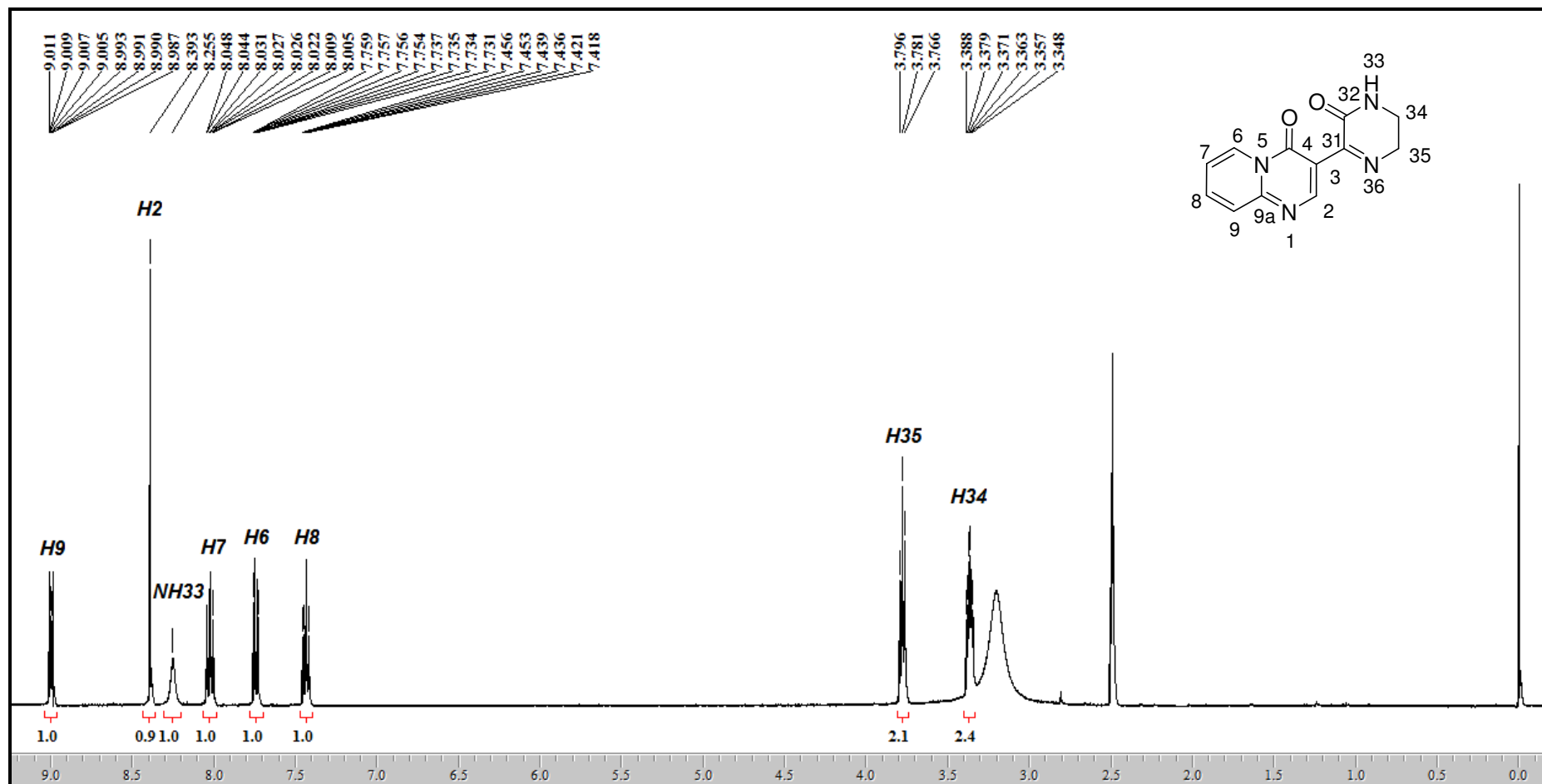


Figura 103. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

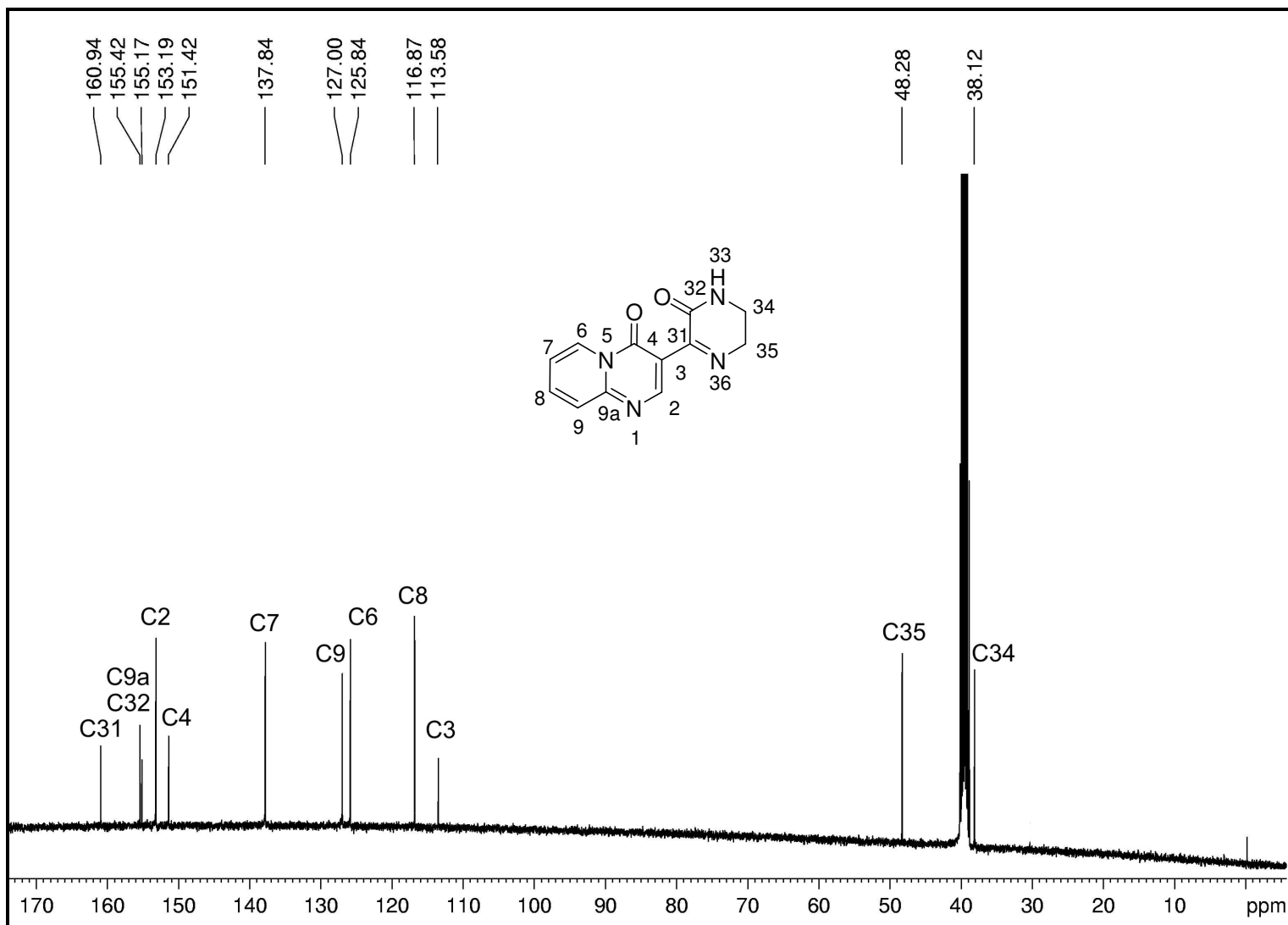


Figura 104. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

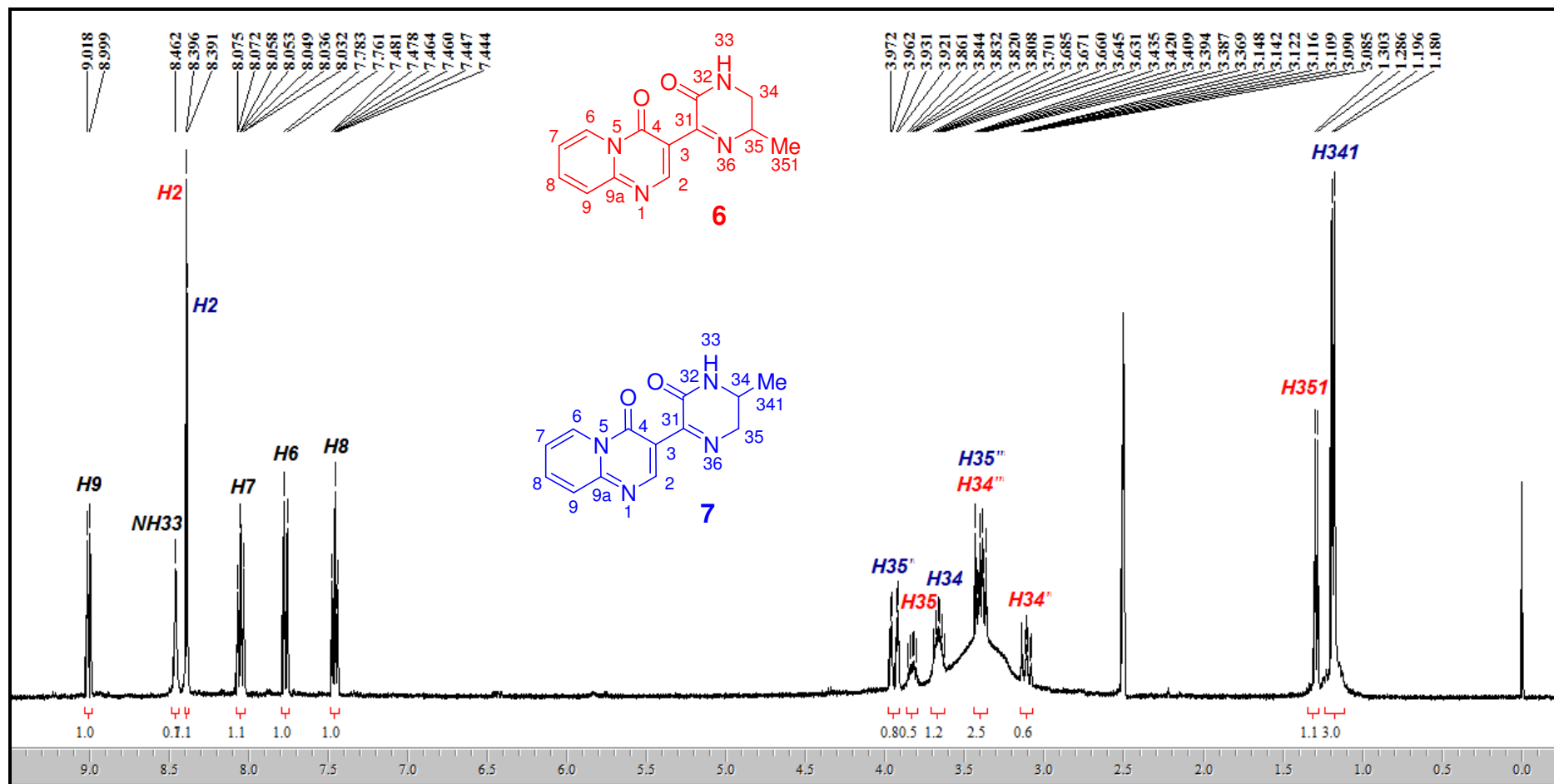


Figura 105. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do compostos **6** e **7** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

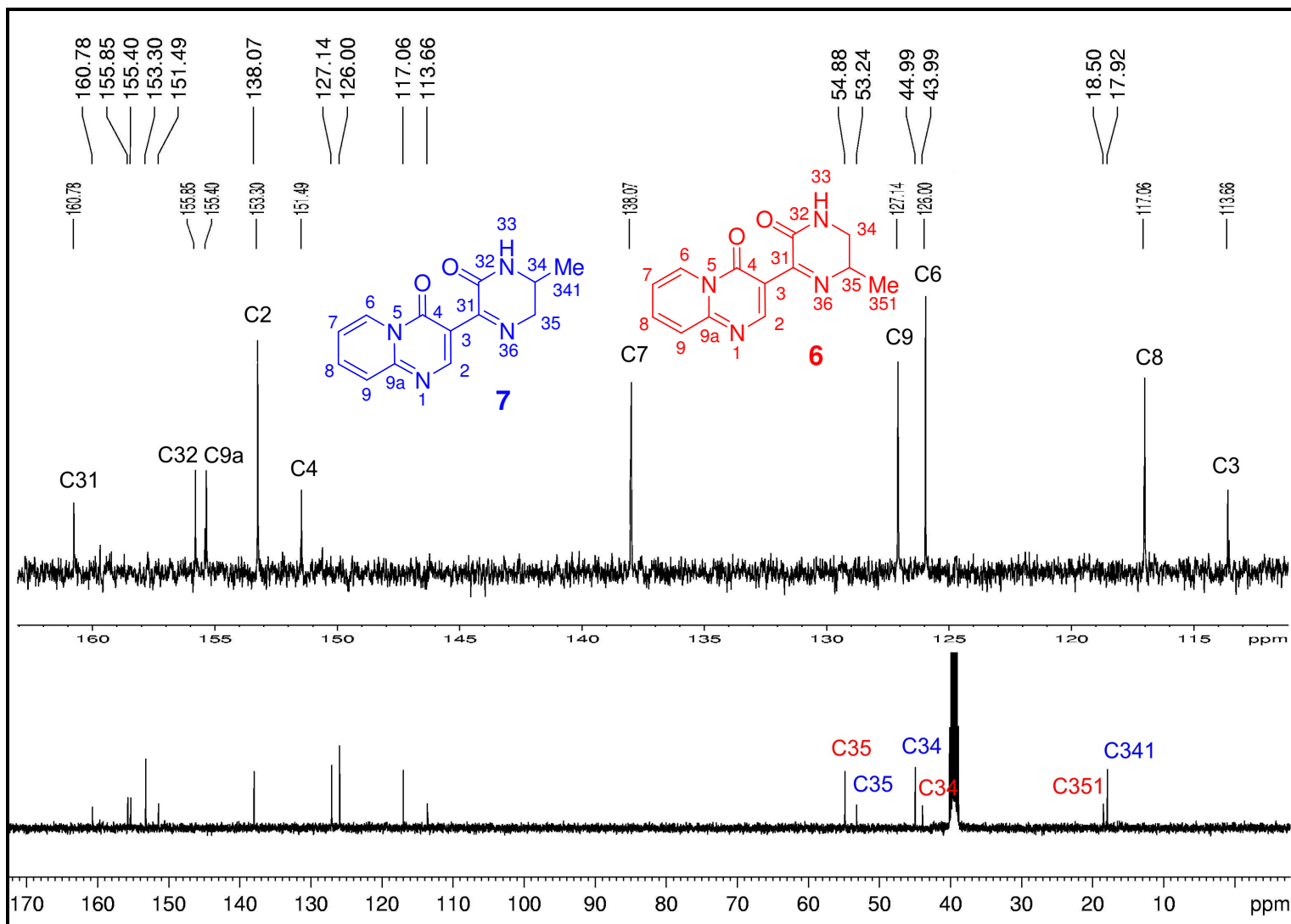


Figura 106. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos **6** e **7** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

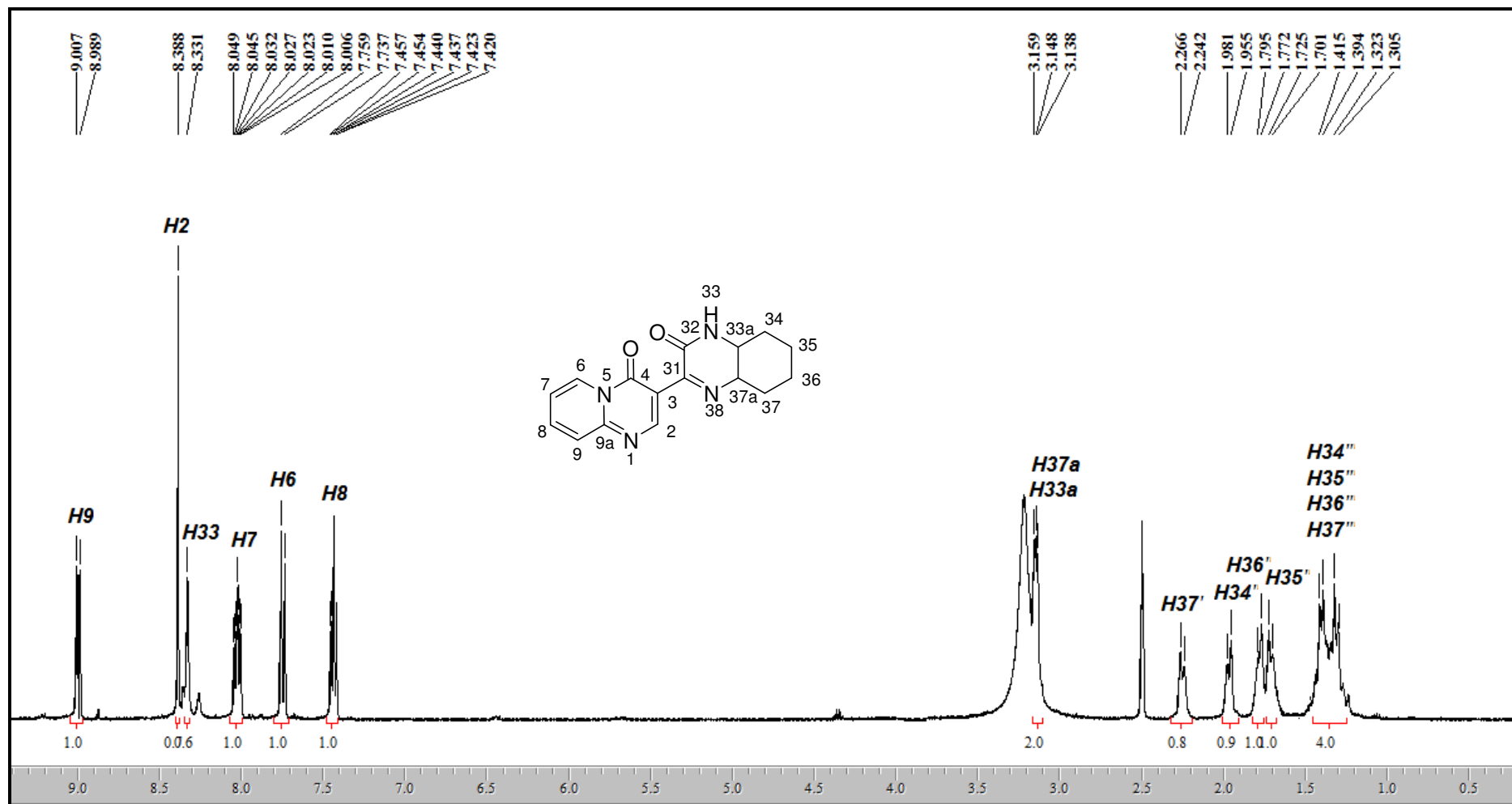


Figura 107. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

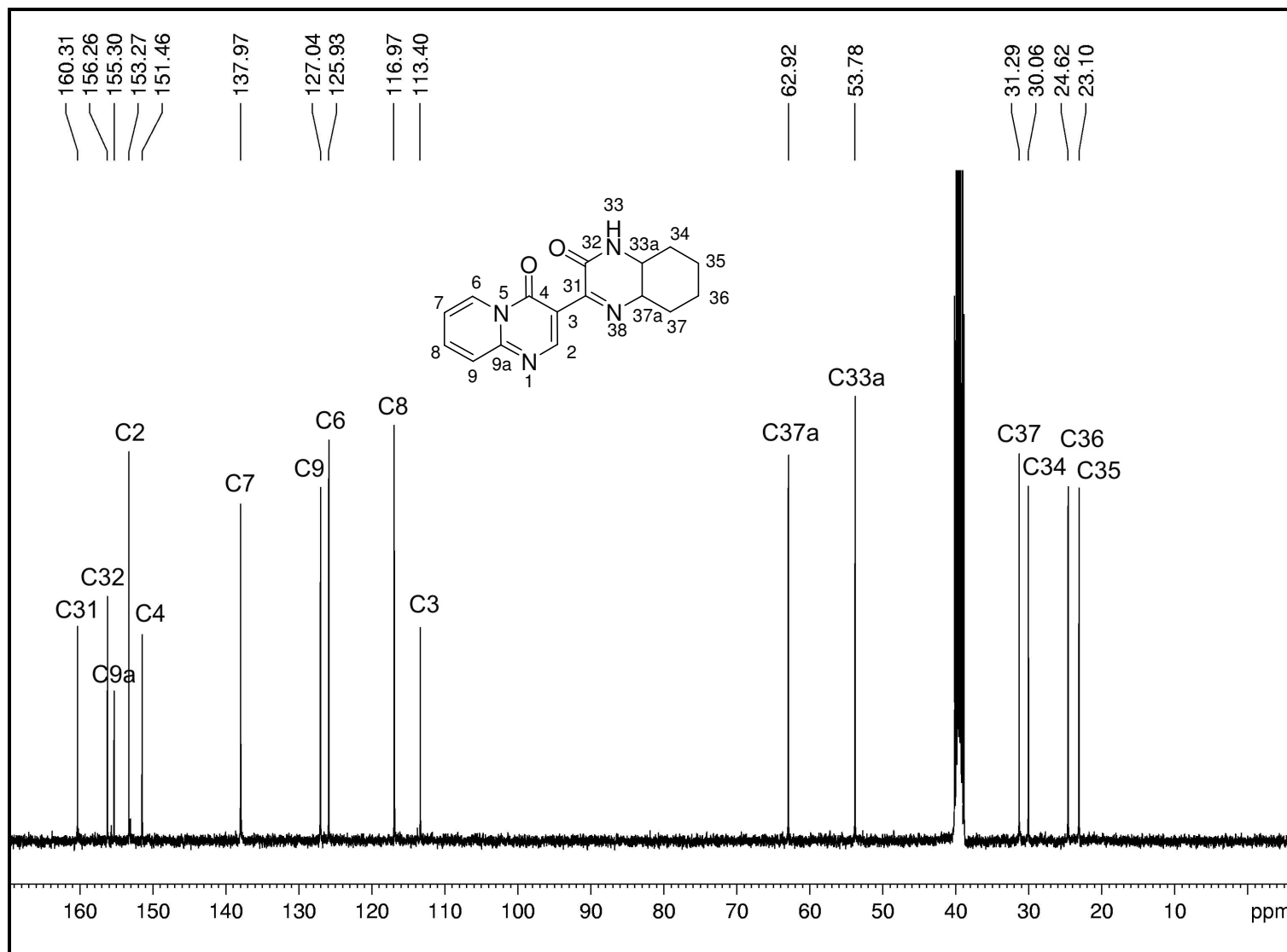


Figura 108. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **8** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

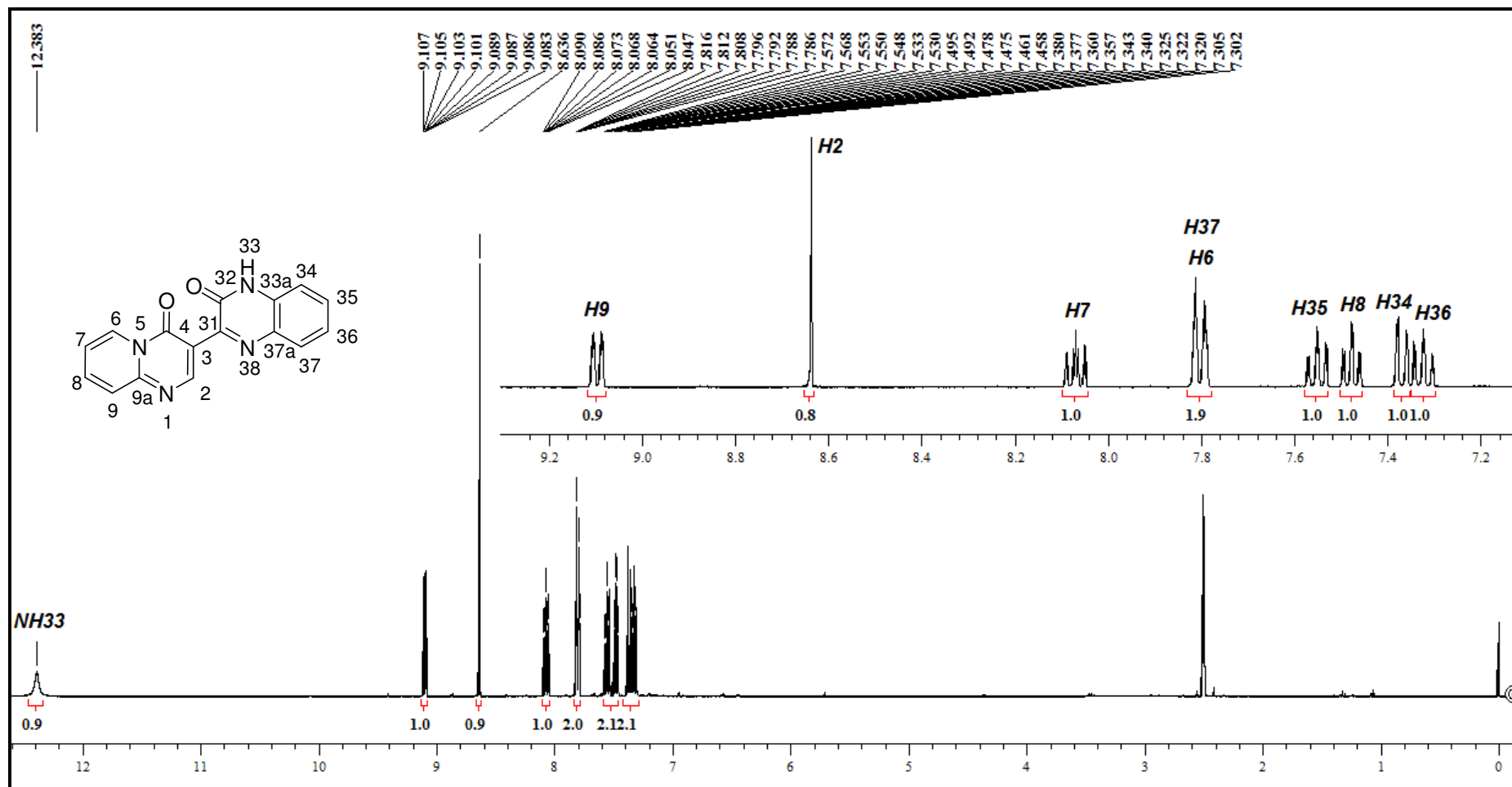


Figura 109. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 9 em  $\text{DMSO}-d_6$ .



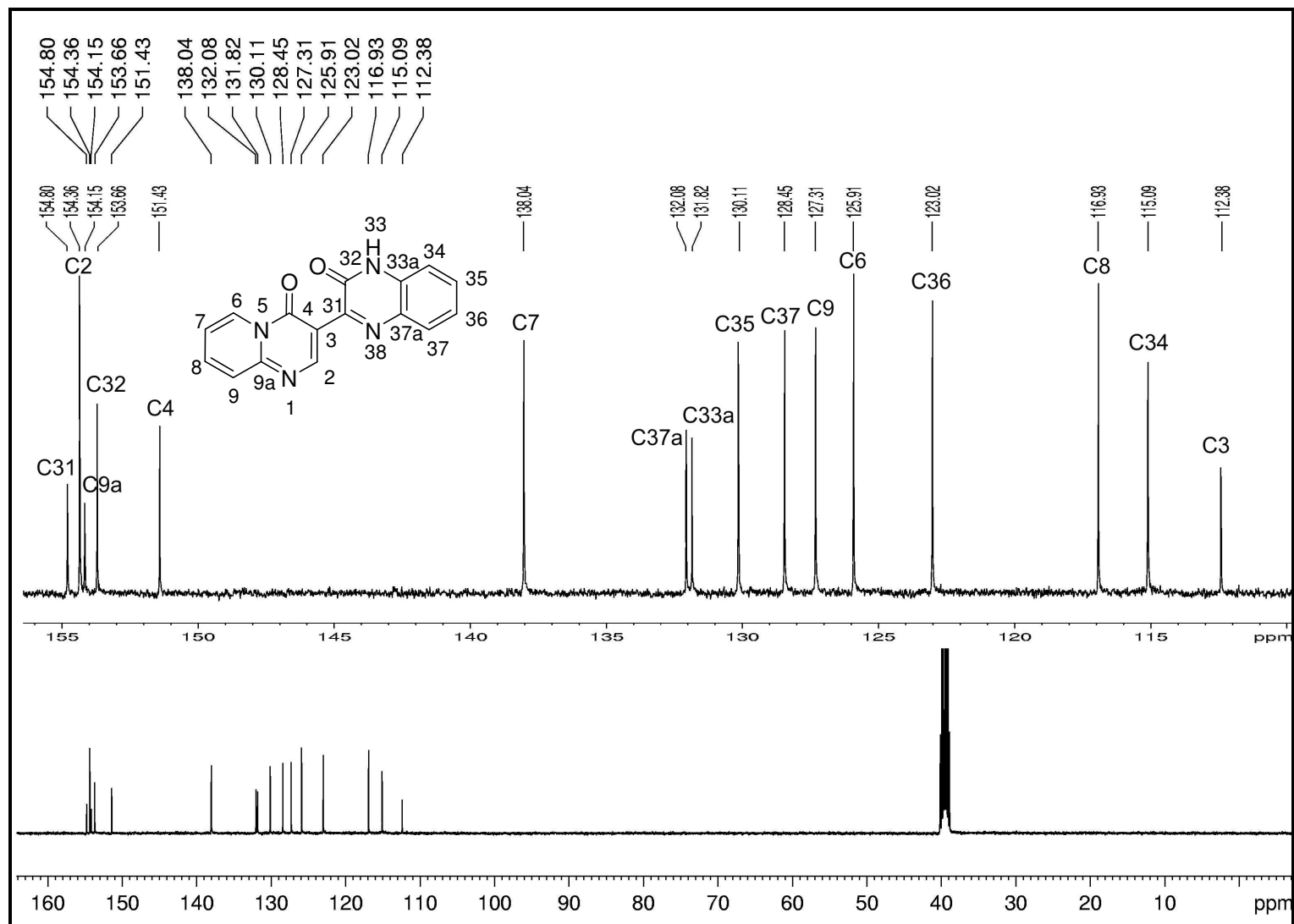


Figura 110. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

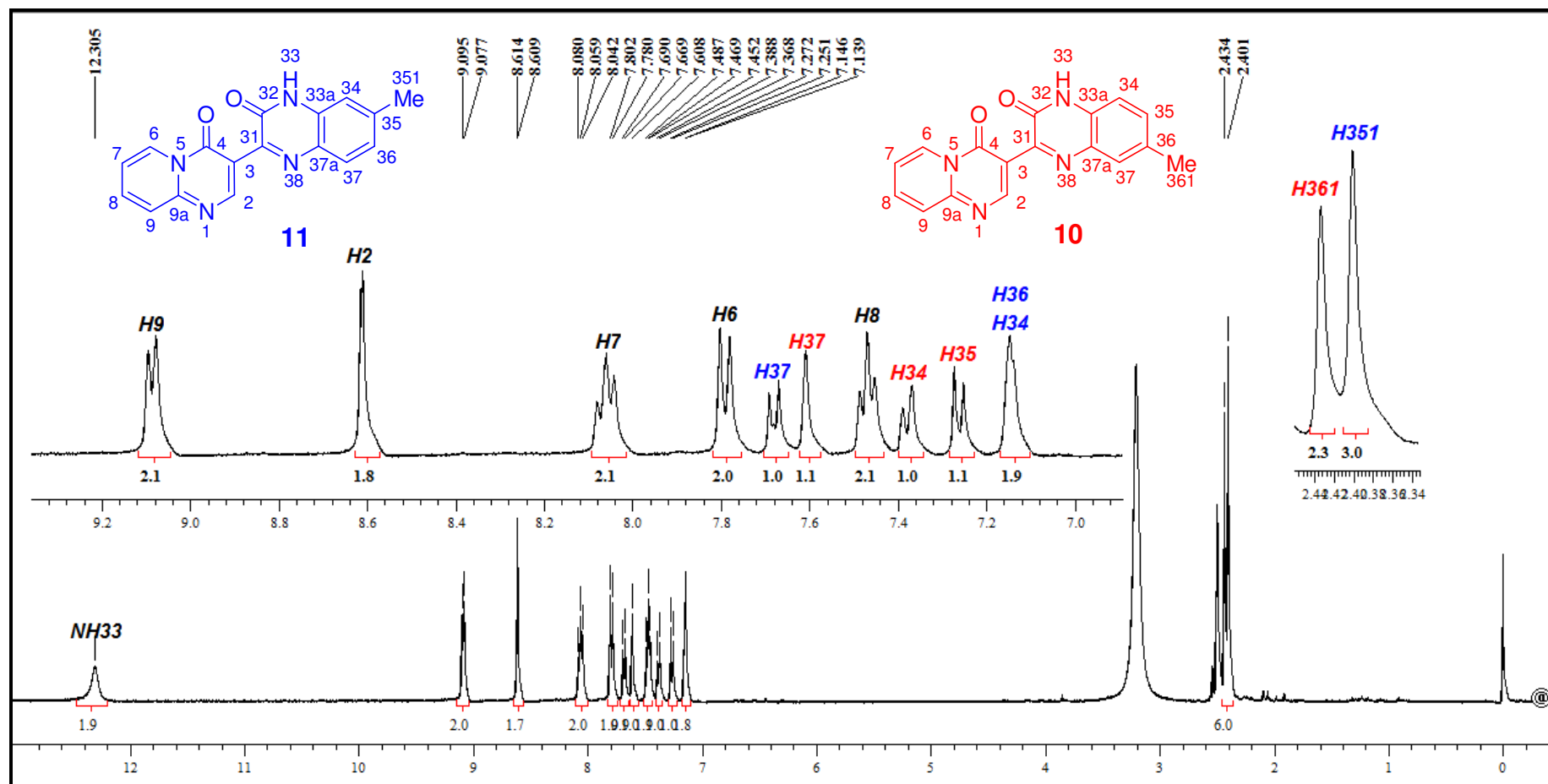


Figura 111. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos **10** e **11** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

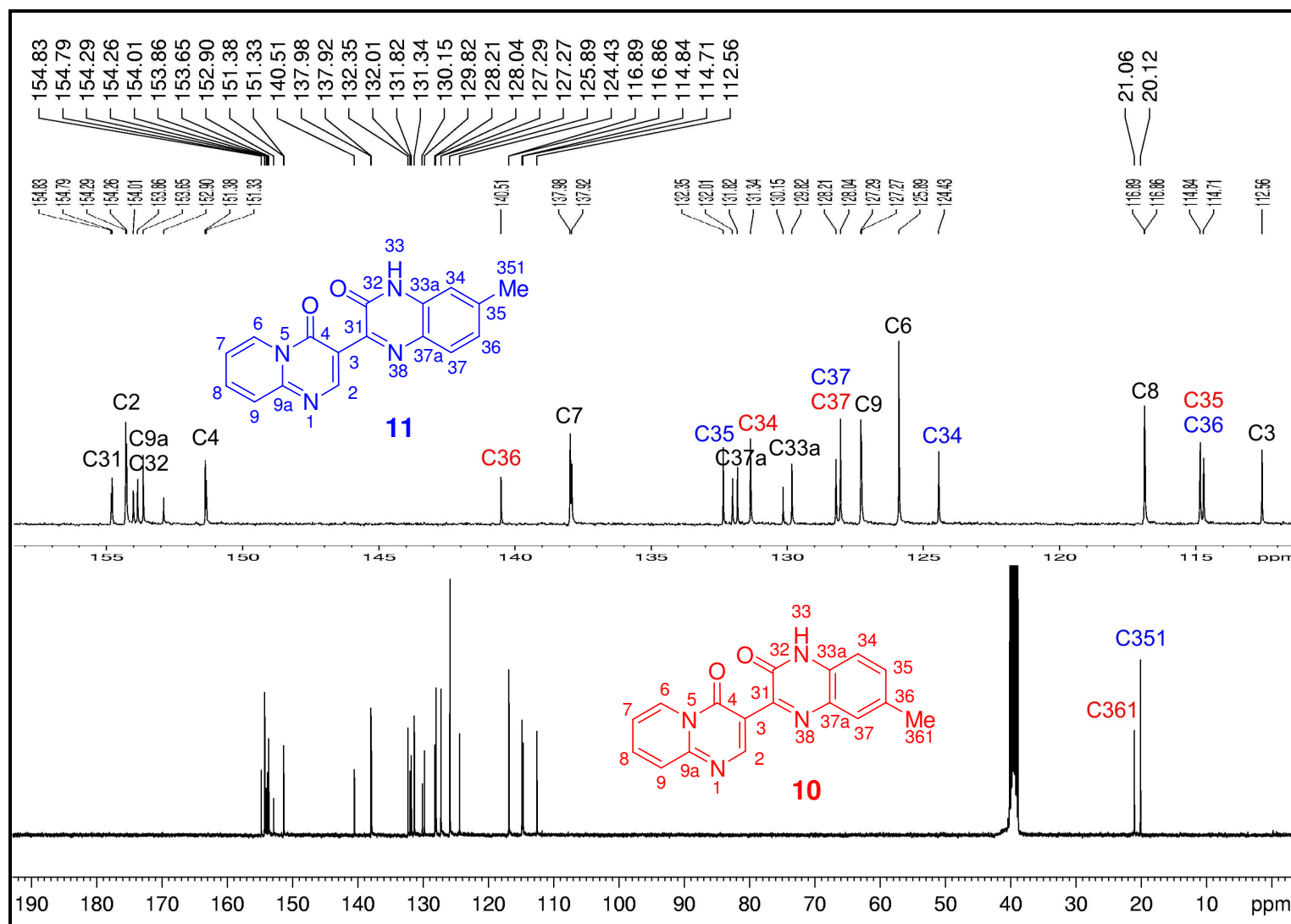


Figura 112. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos **10** e **11** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

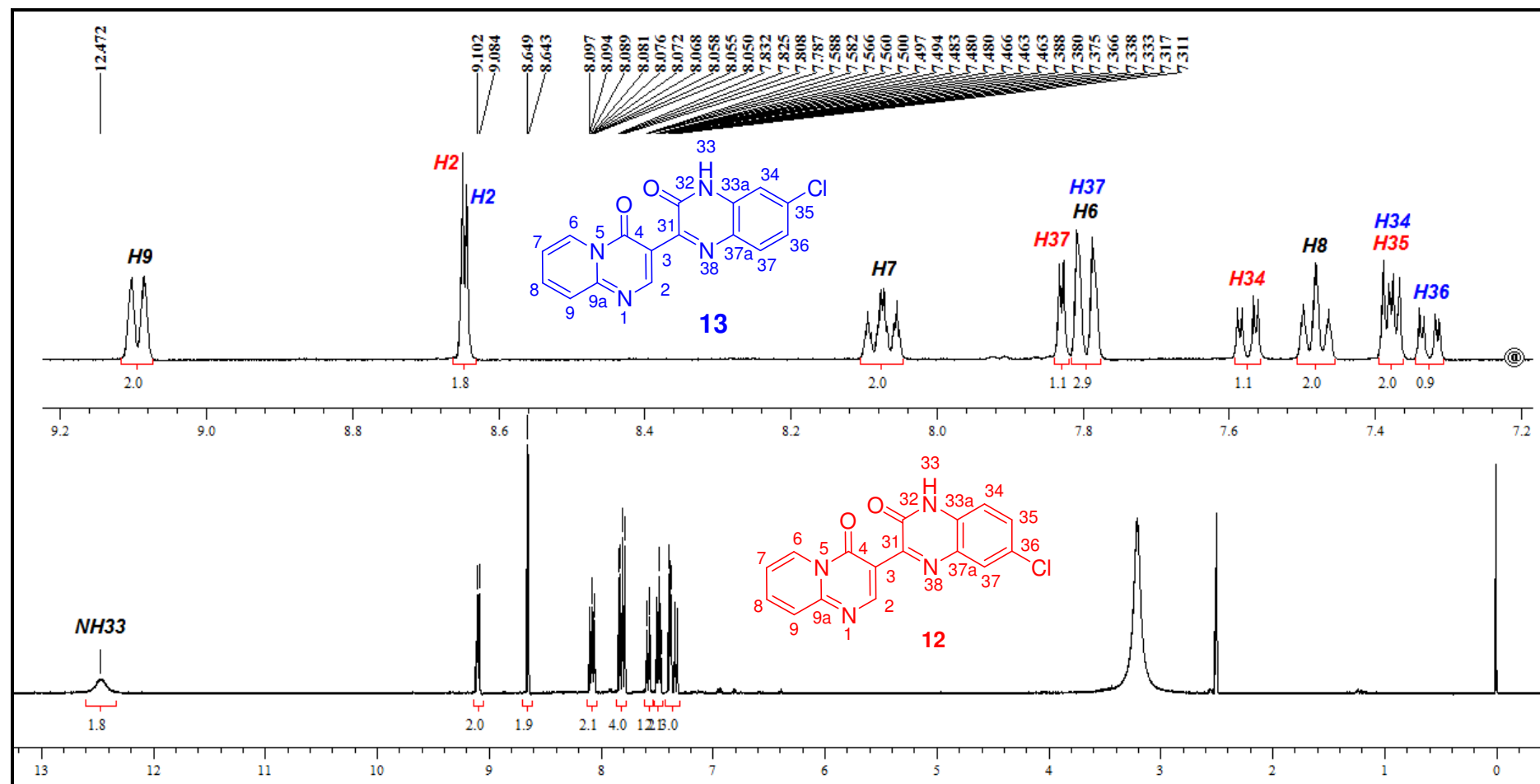


Figura 113. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos **12** e **13** em  $\text{DMSO-}d_6$ .



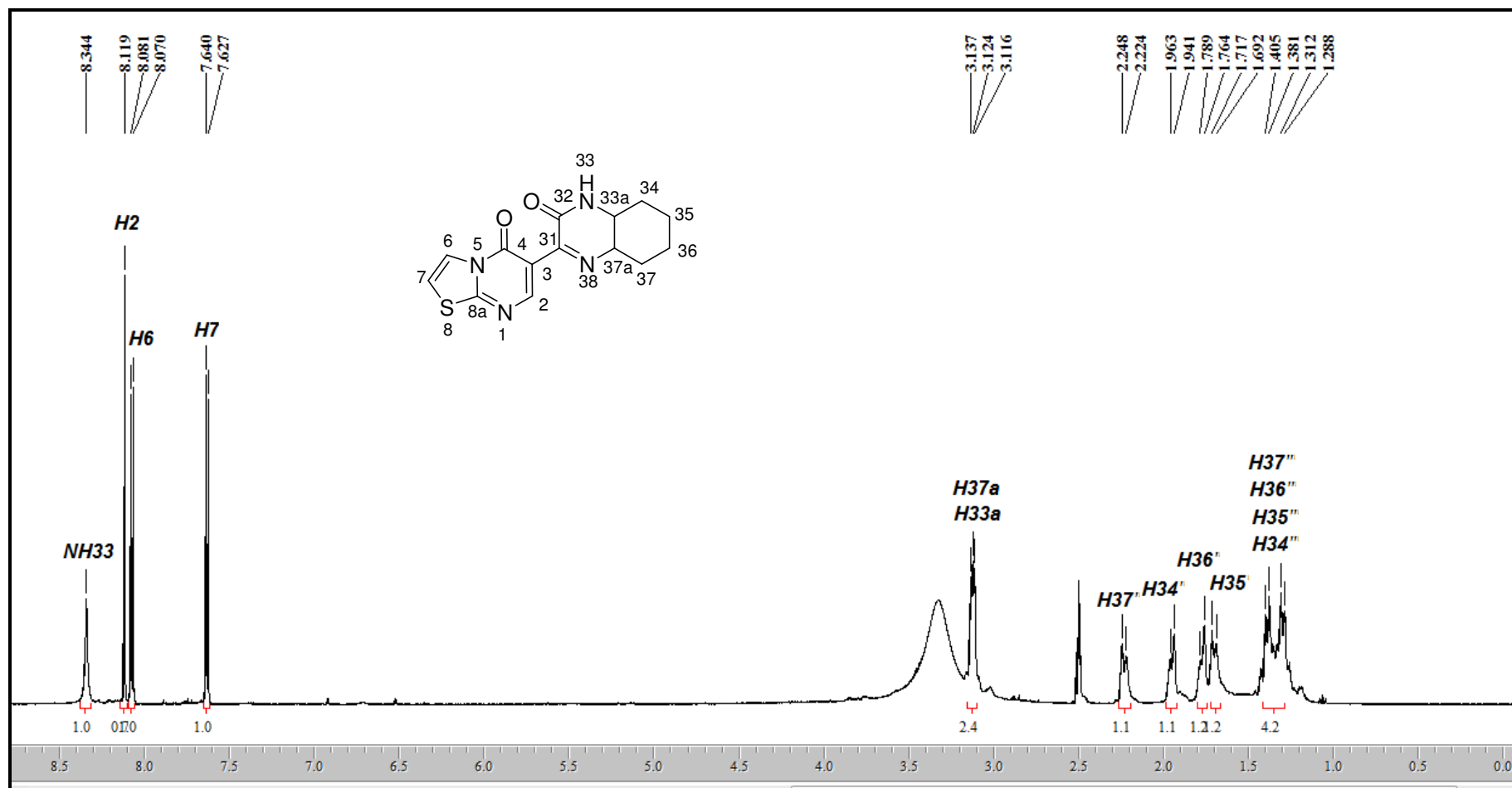


Figura 115. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 14 em  $\text{DMSO-}d_6$ .

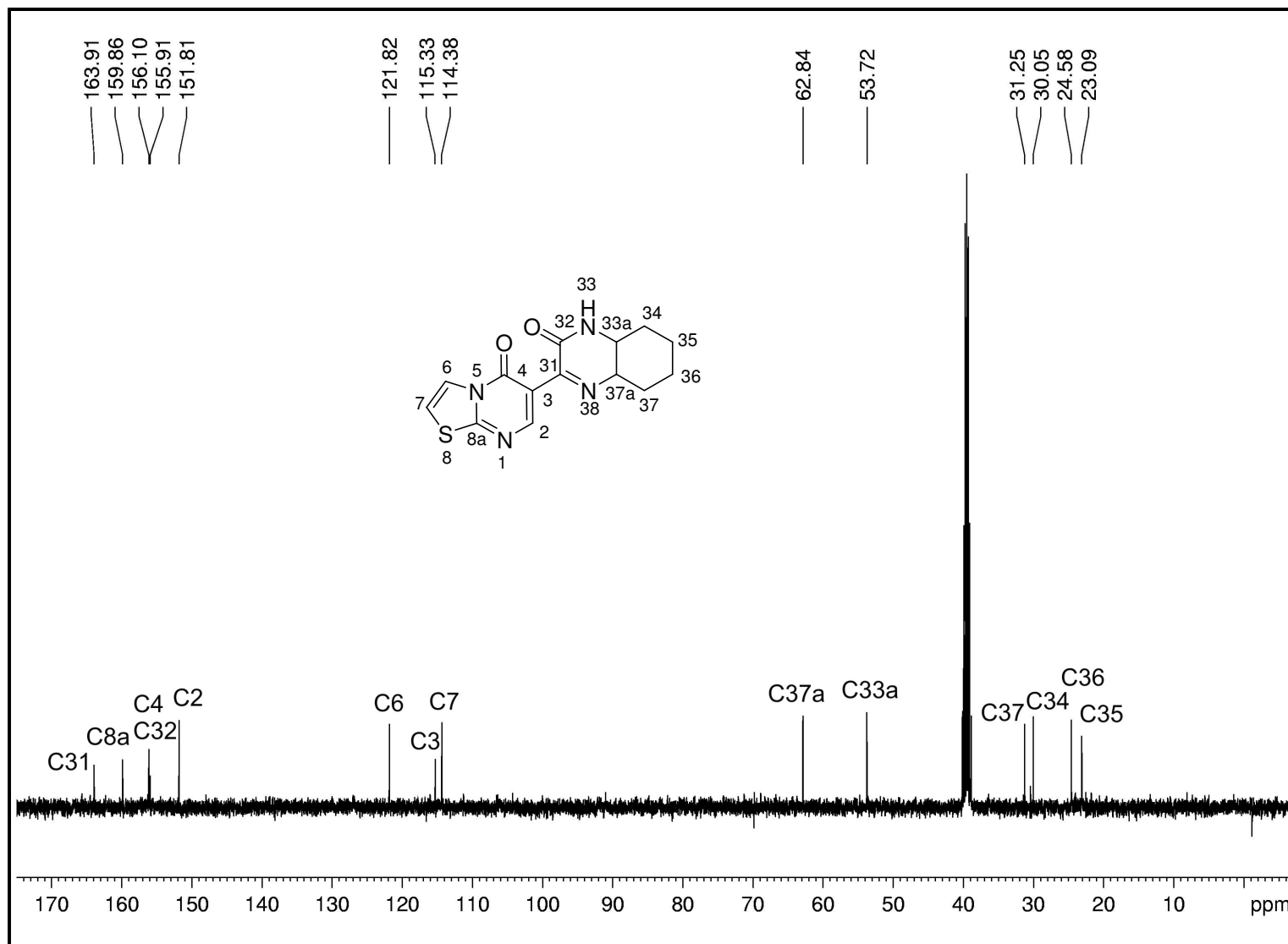


Figura 116. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **14** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

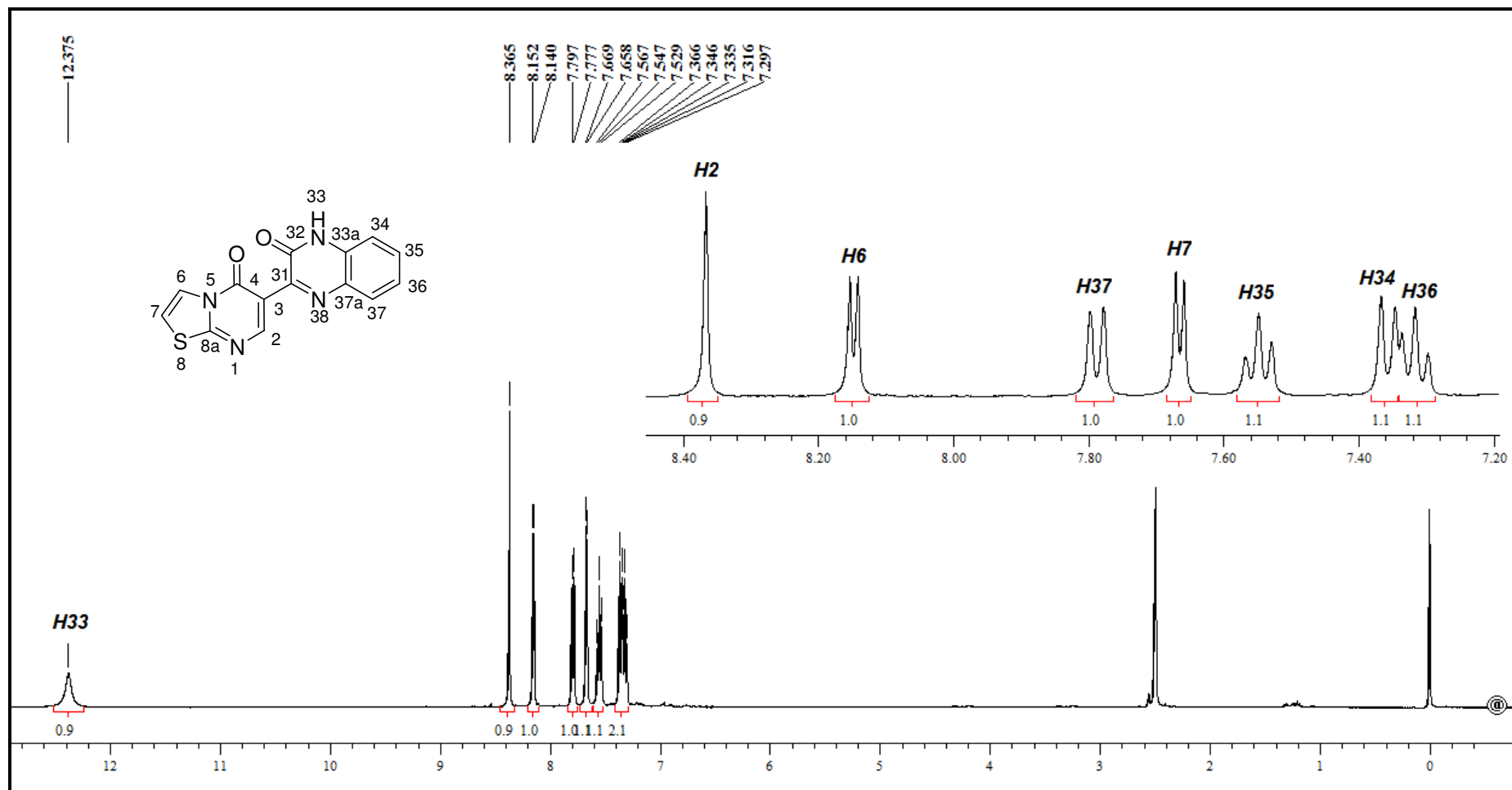


Figura 117. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **15** em  $\text{DMSO-}d_6$ .



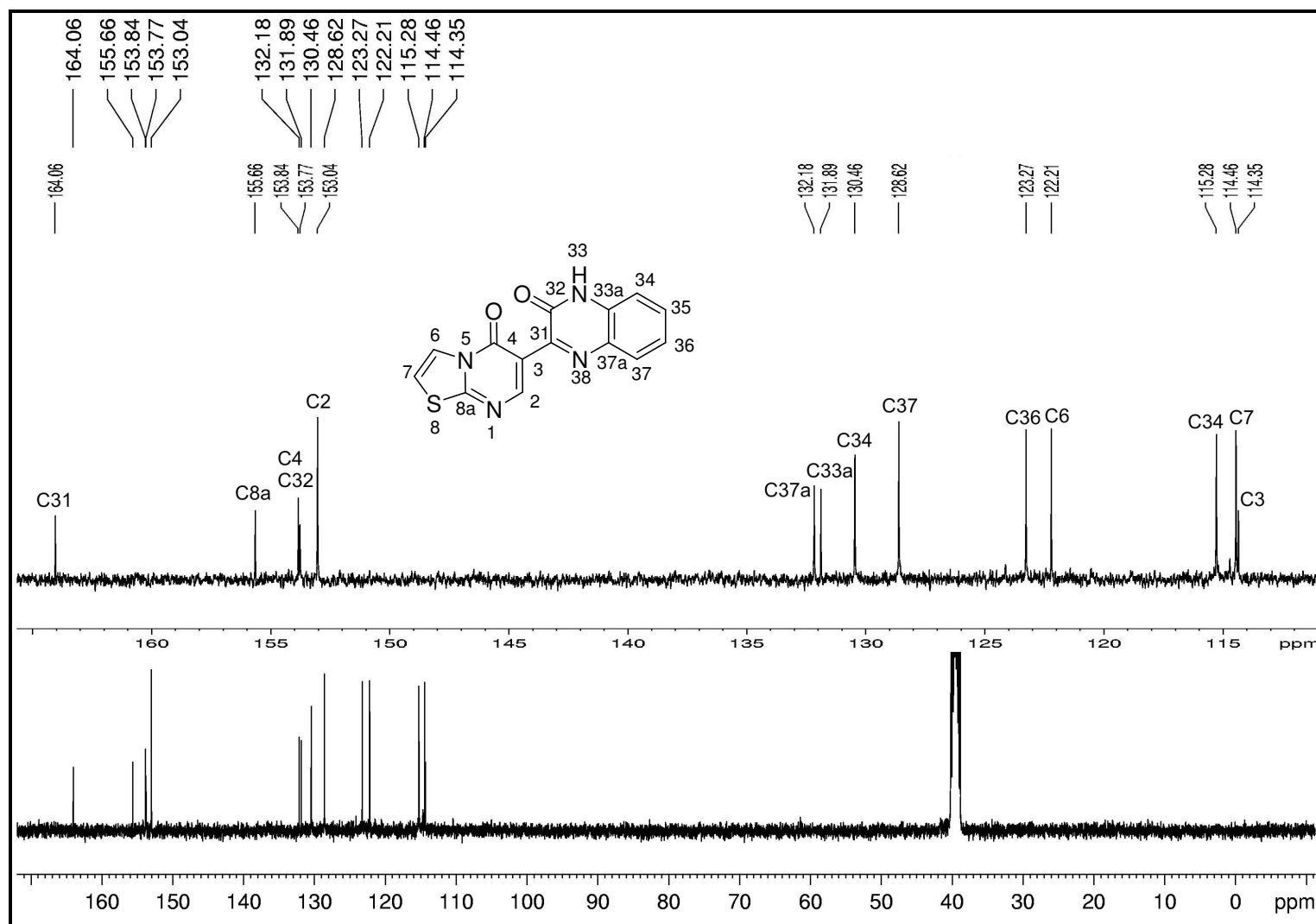


Figura 118. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **15** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

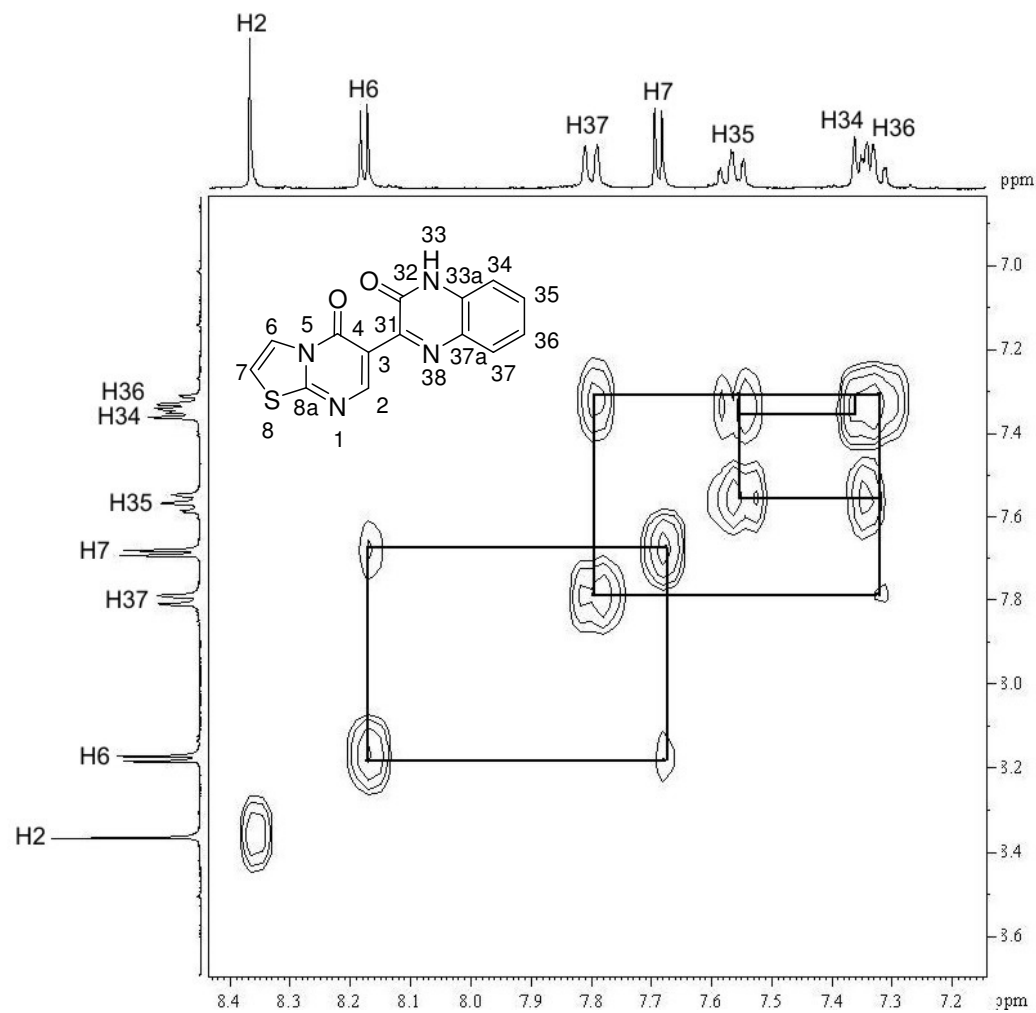


Figura 119. Espectro de COSY do composto 15.

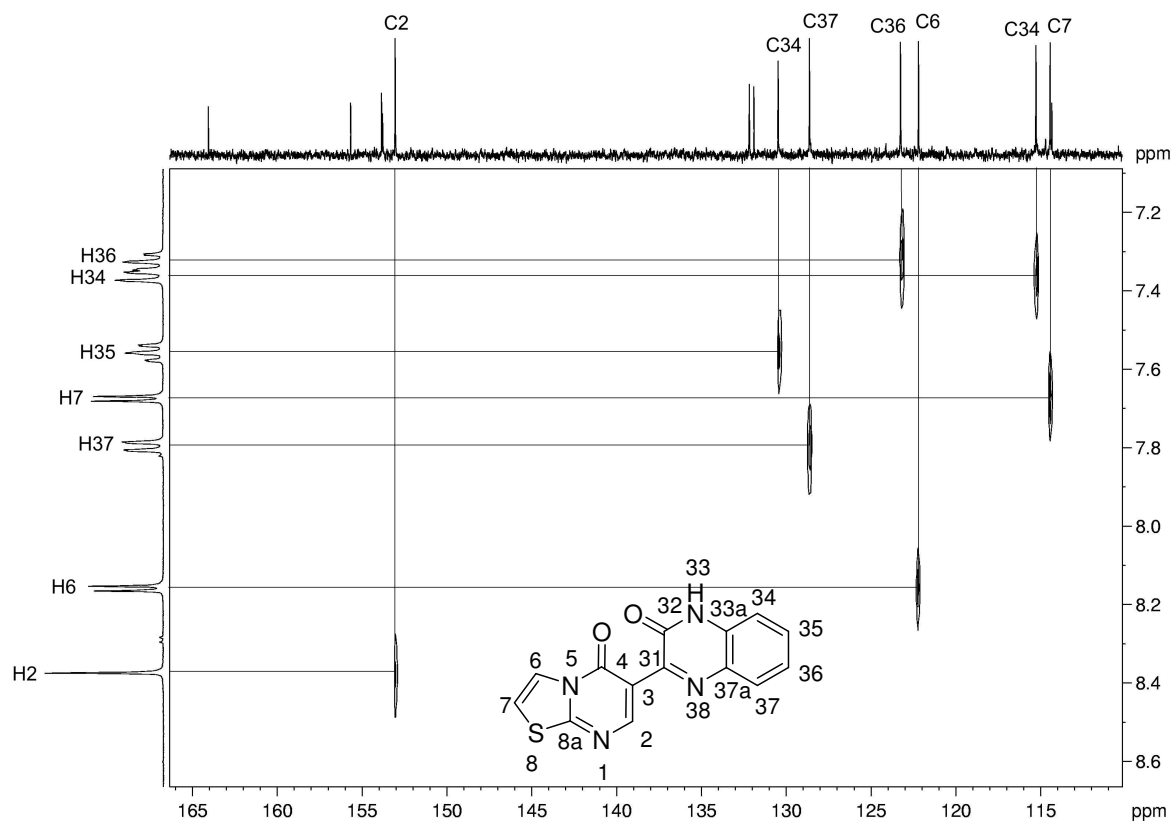


Figura 120. Espectro HETCOR do composto 15.

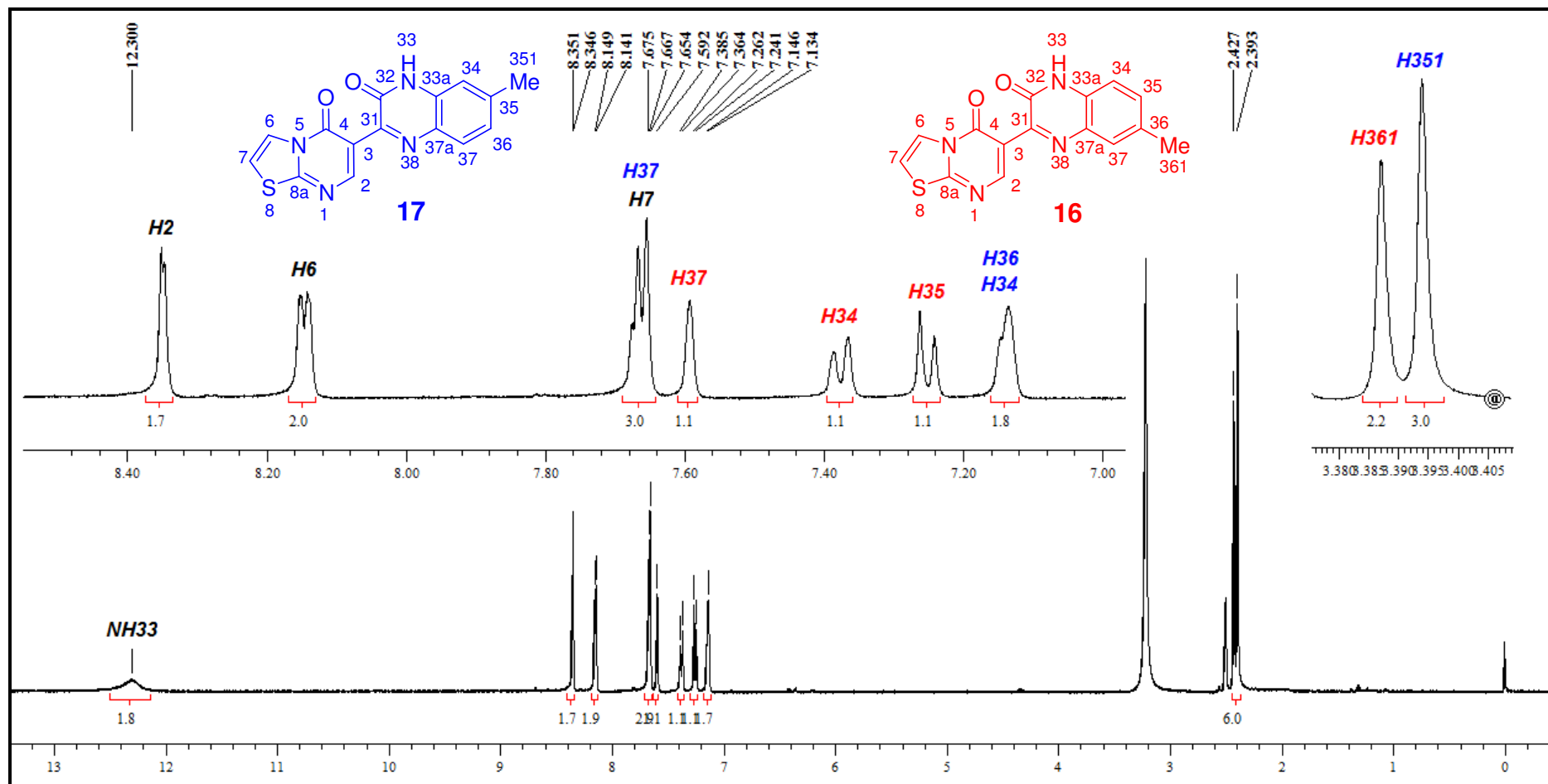


Figura 121. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **16** e **17** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

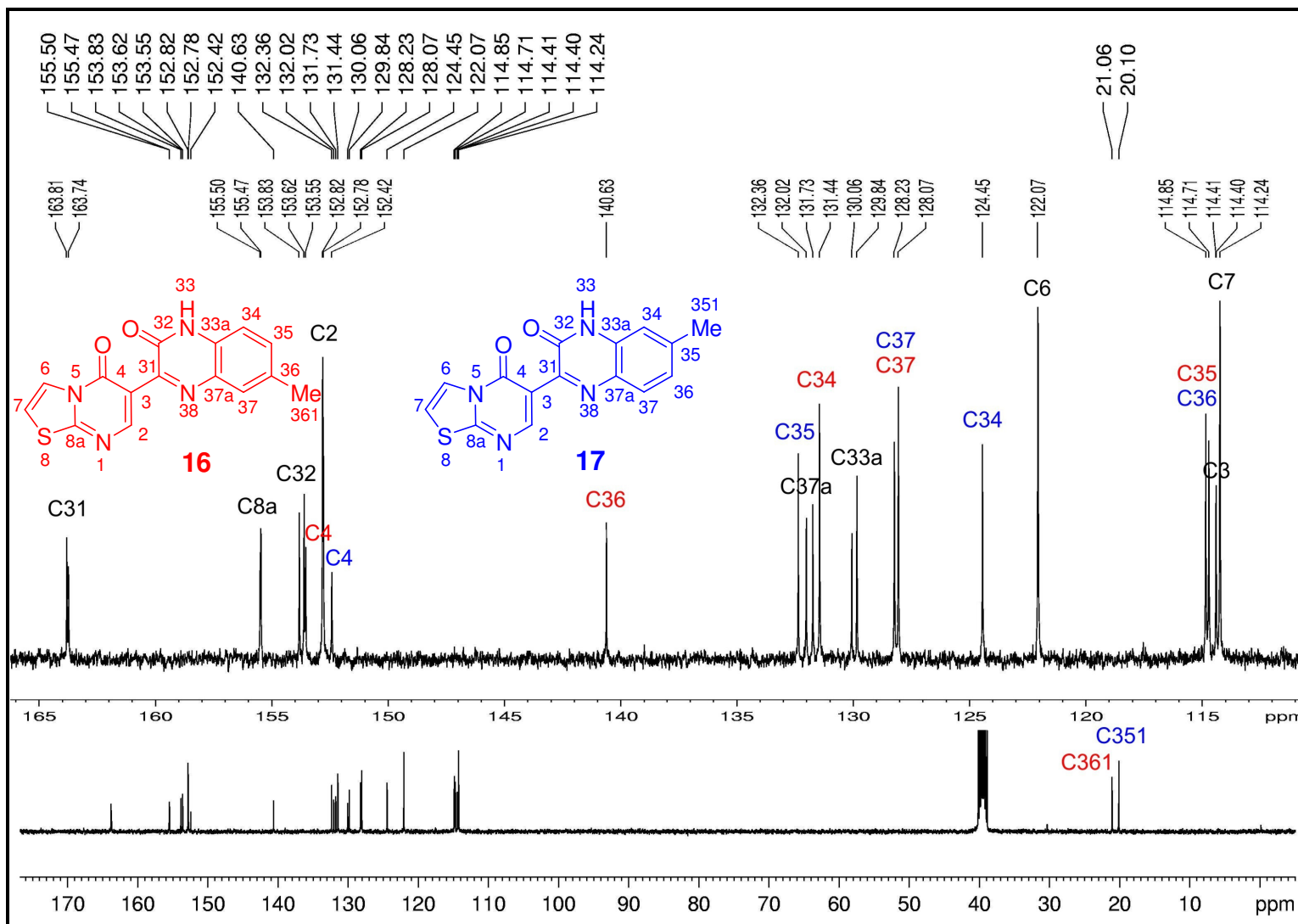


Figura 122. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos **16** e **17** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

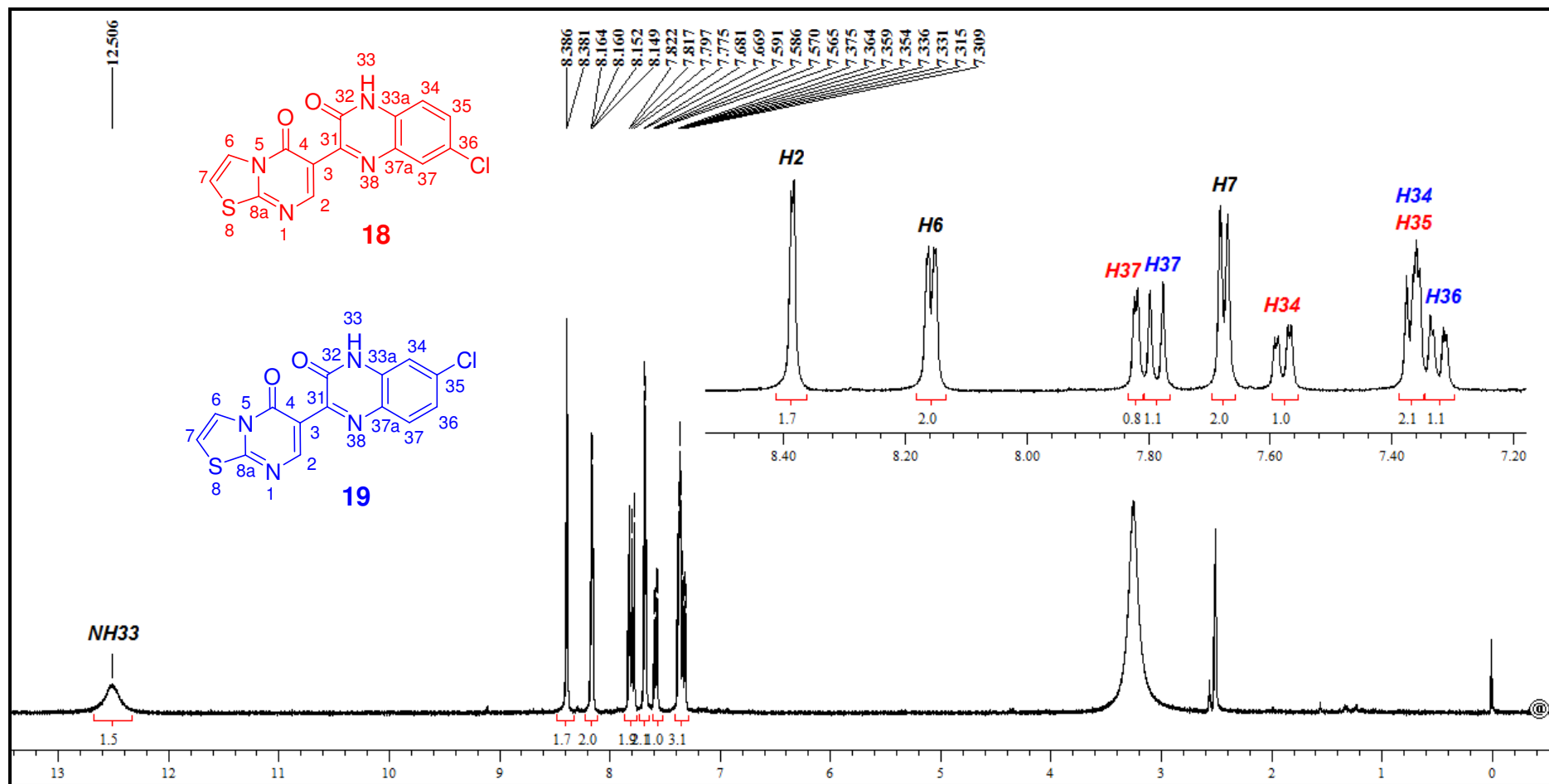


Figura 123. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos **18** e **19** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

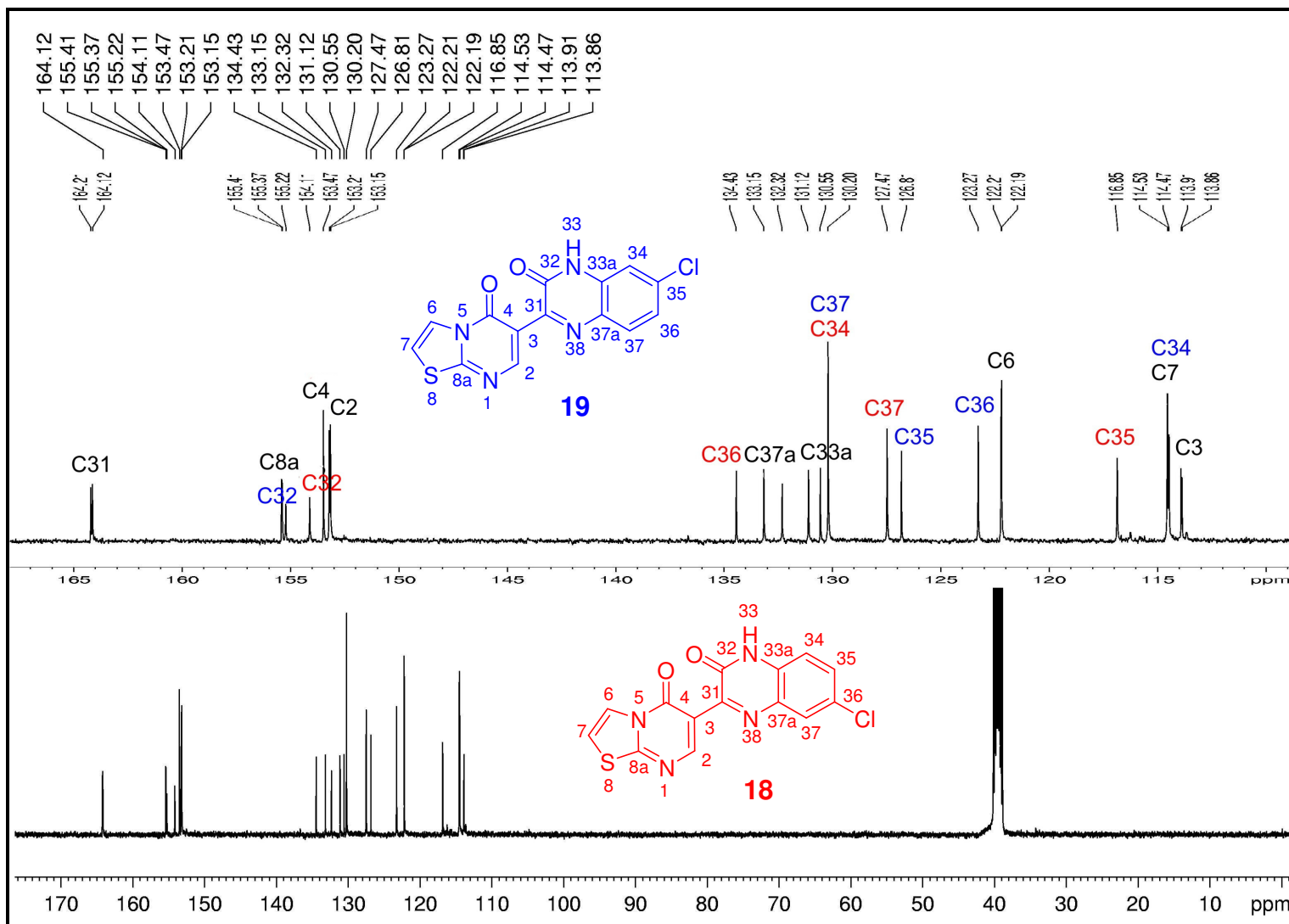


Figura 124. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos **18** e **19** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

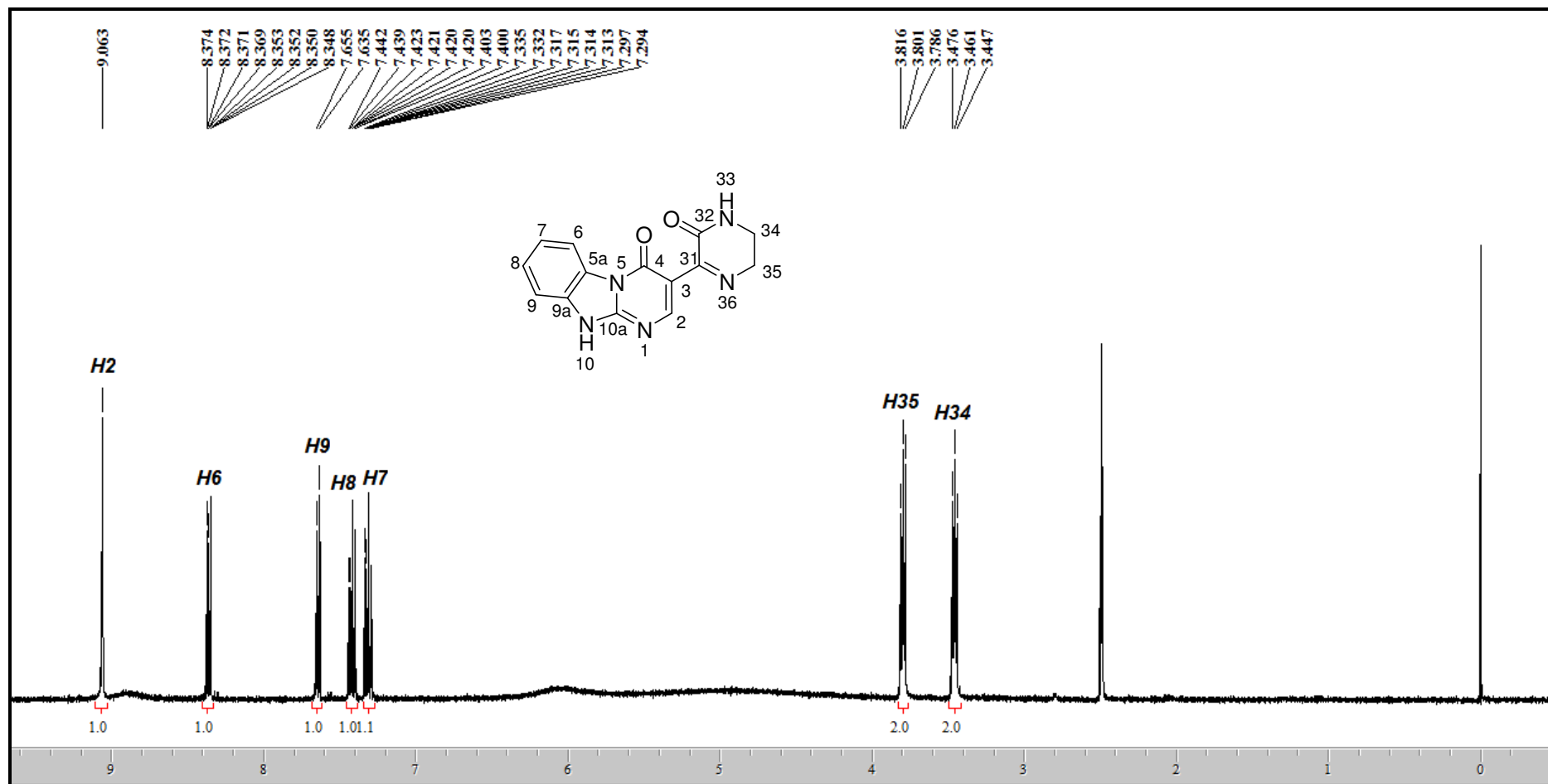


Figura 125. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **20** em  $\text{DMSO-}d_6$ .



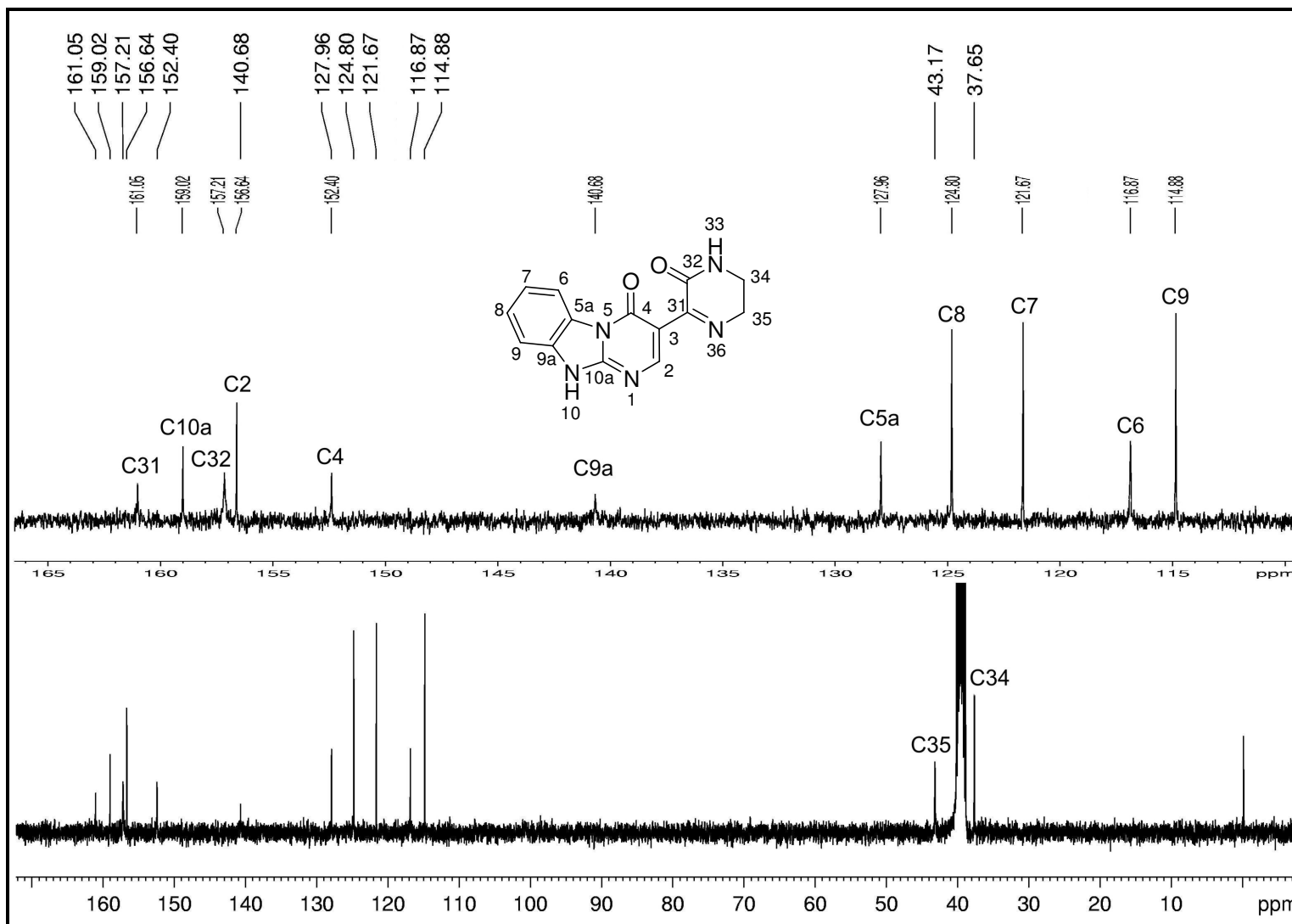


Figura 126. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **20** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

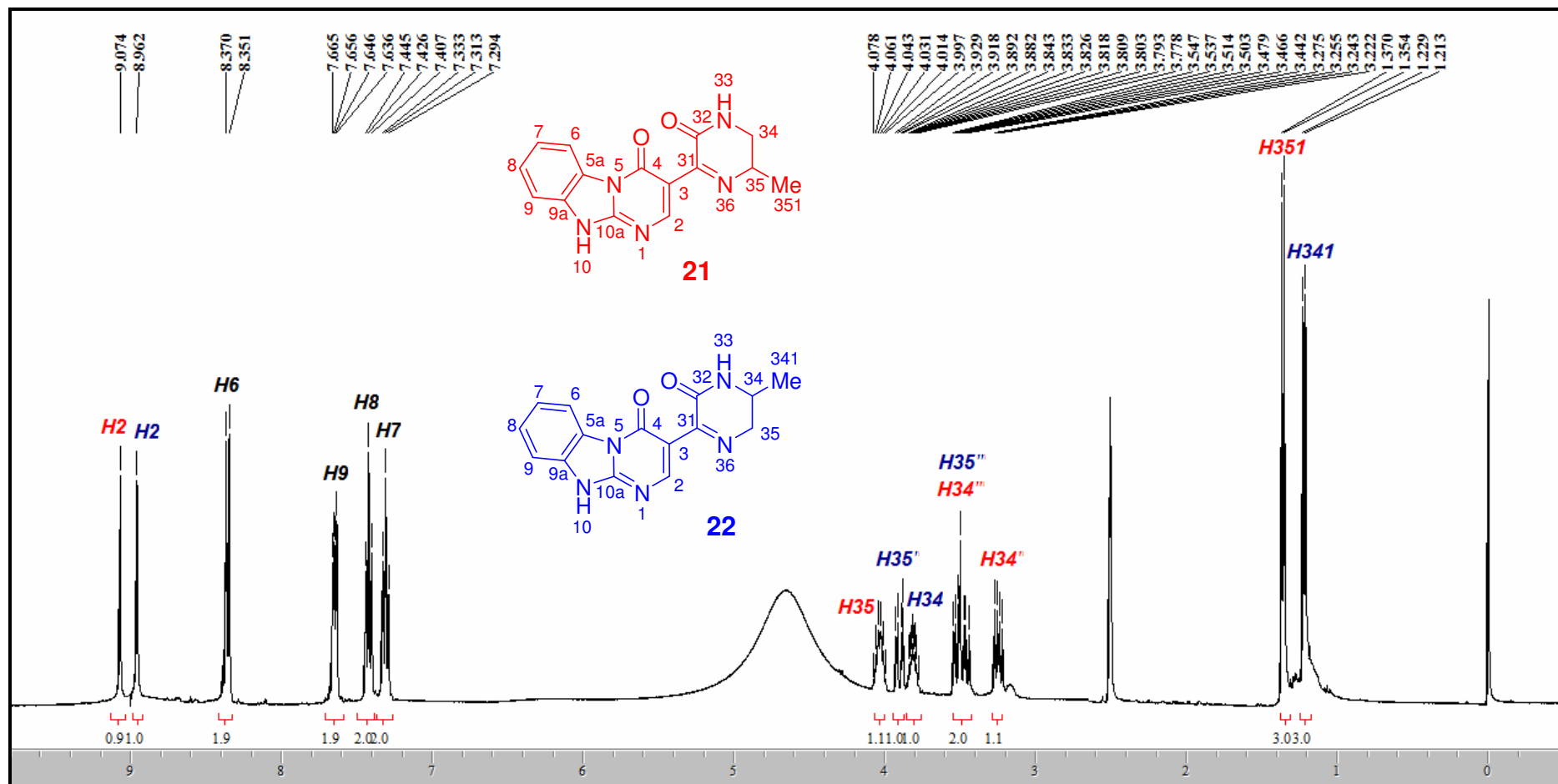


Figura 127. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos **21** e **22** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

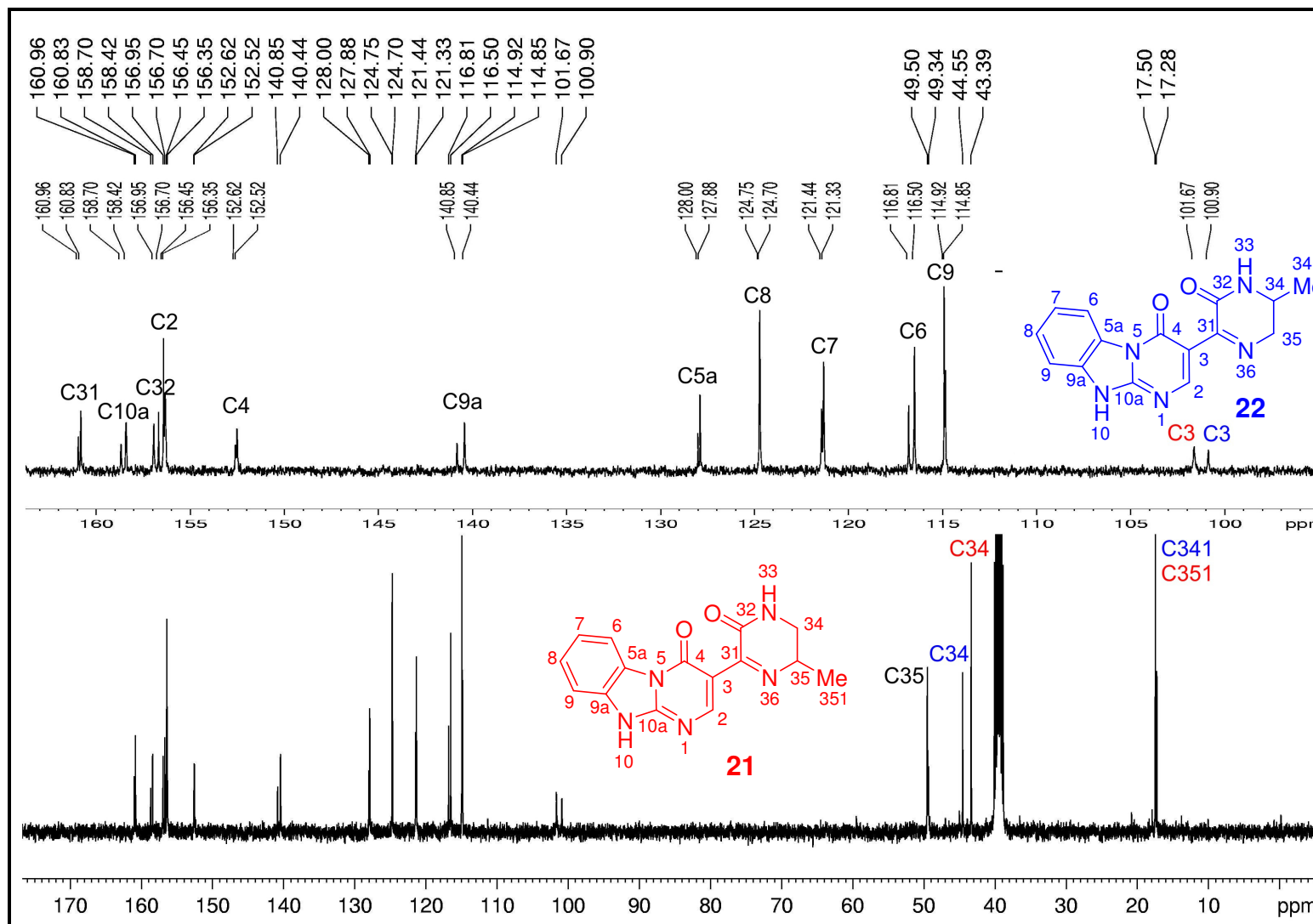


Figura 128. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos **21** e **22** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

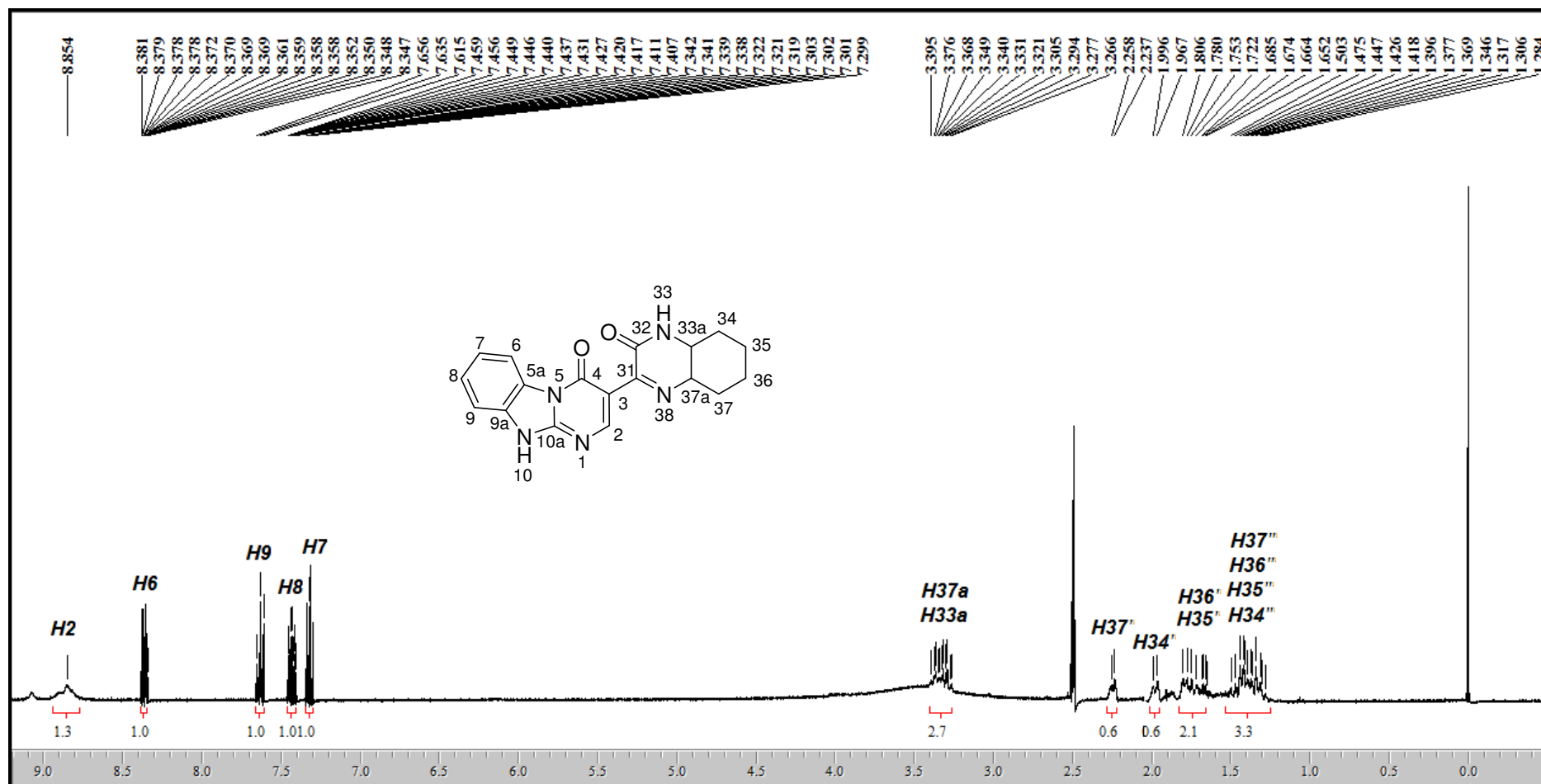


Figura 129. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **23** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

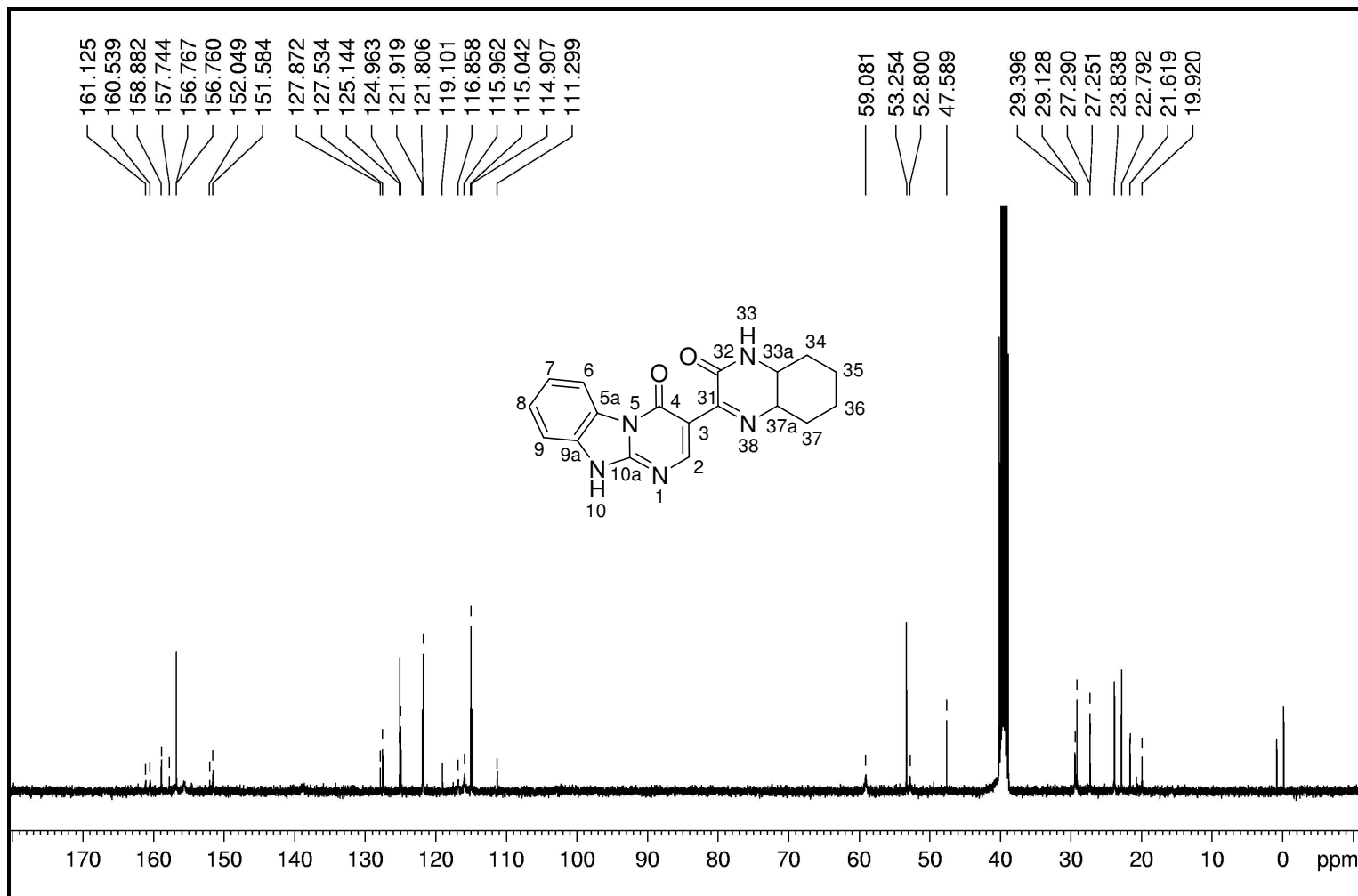


Figura 130. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **23** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

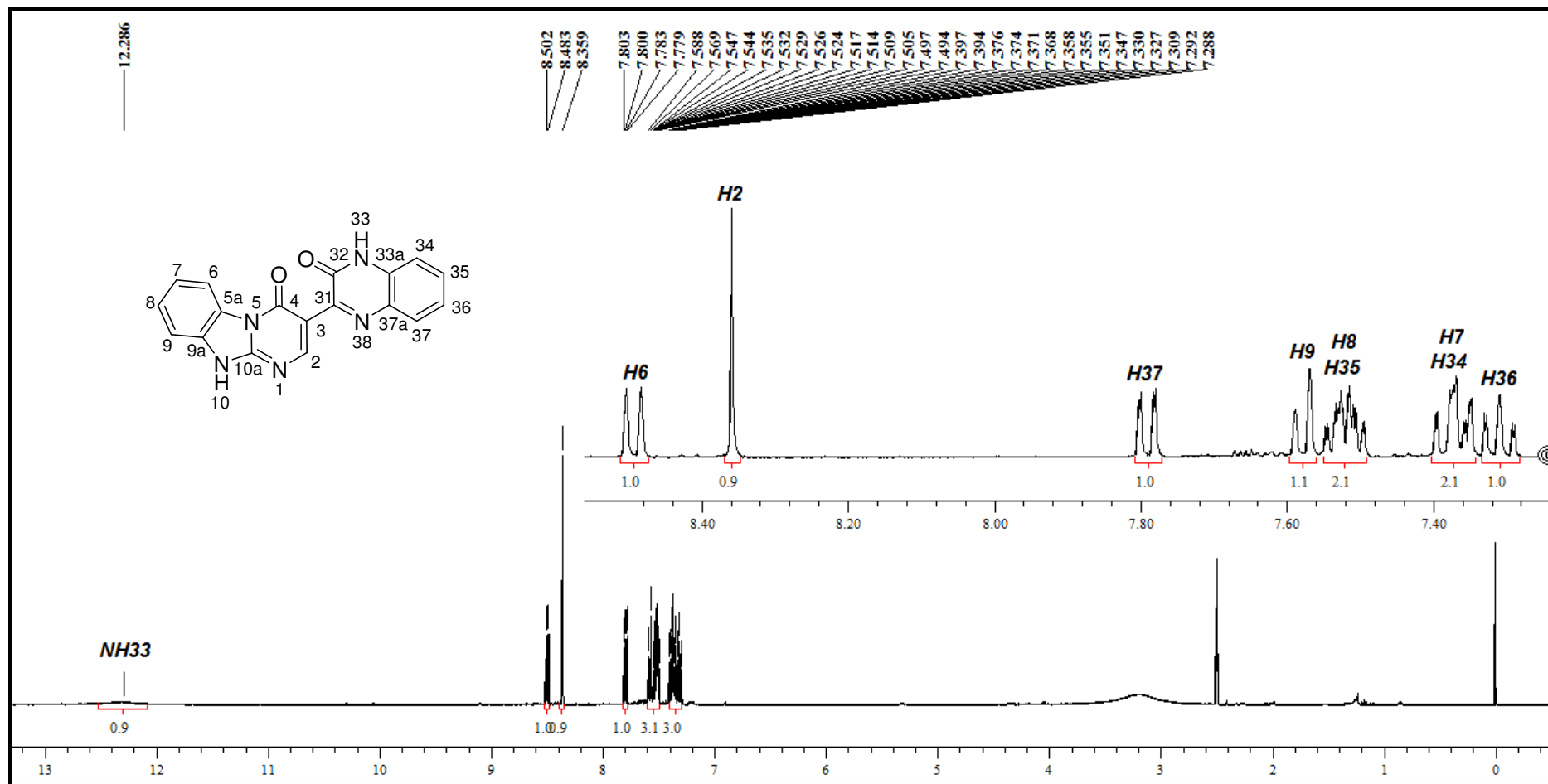


Figura 131. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **24** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

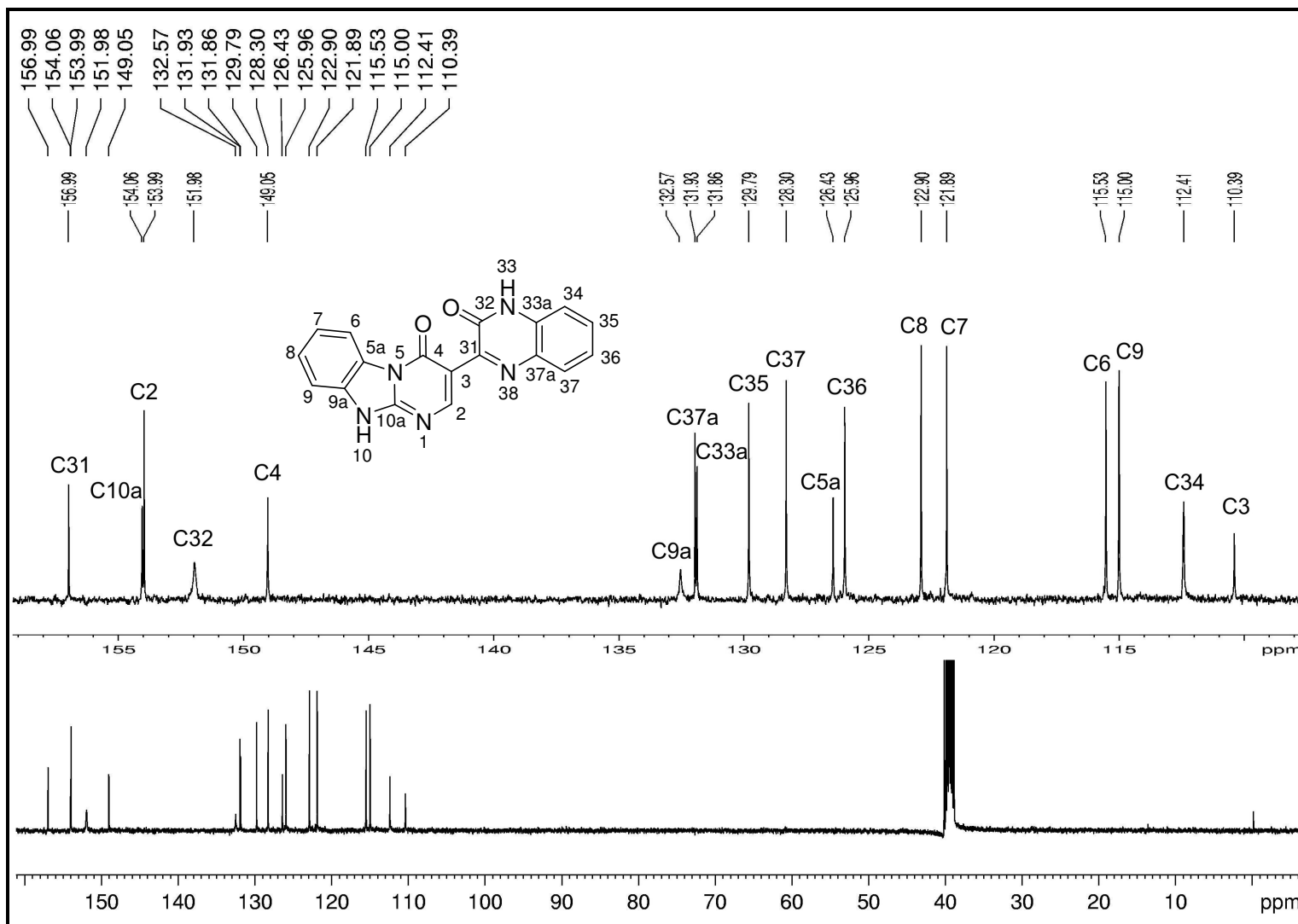


Figura 132. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **24** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

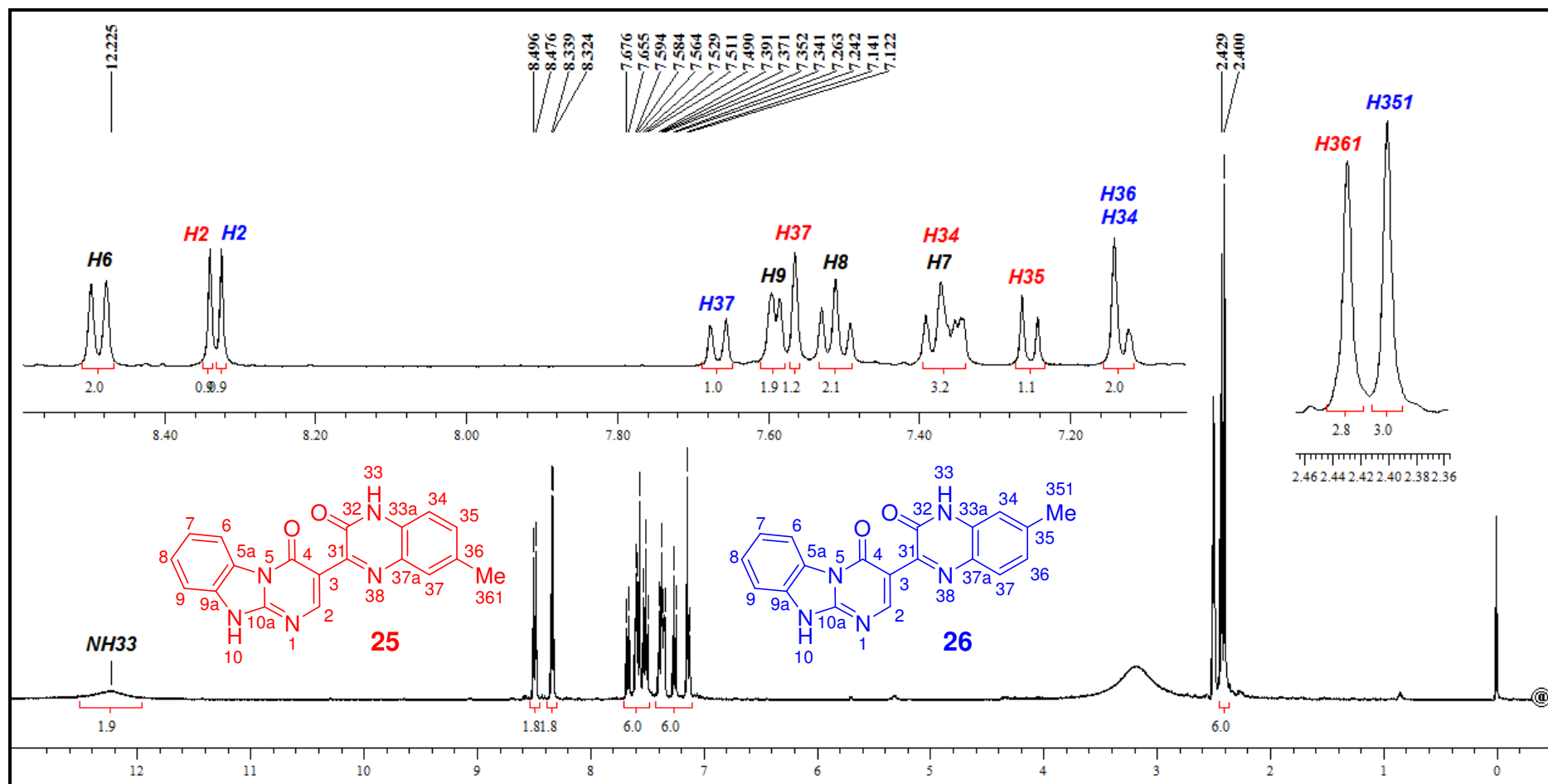


Figura 133. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos **25** e **26** em  $\text{DMSO-}d_6$ .



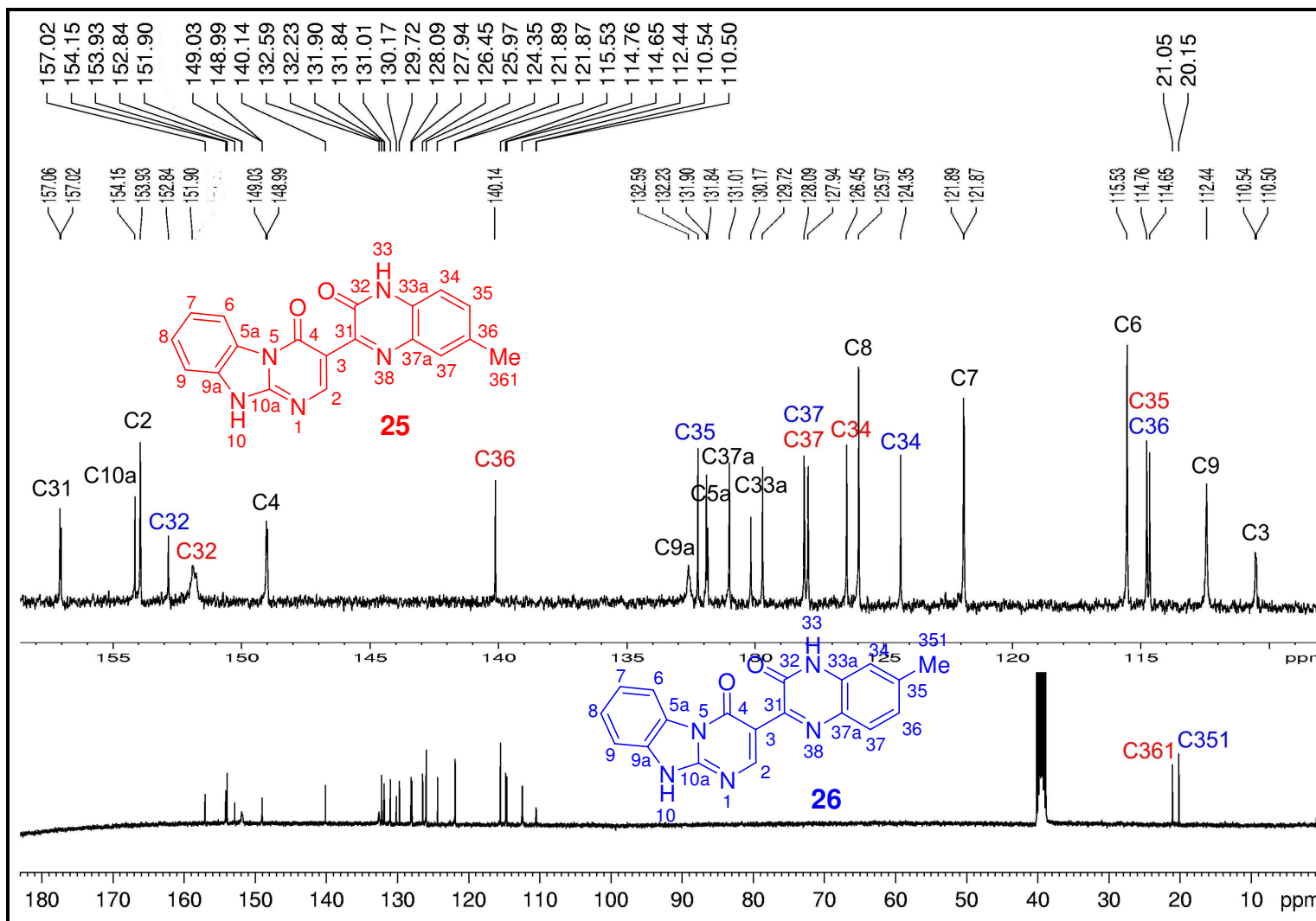


Figura 134. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos **25** e **26** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

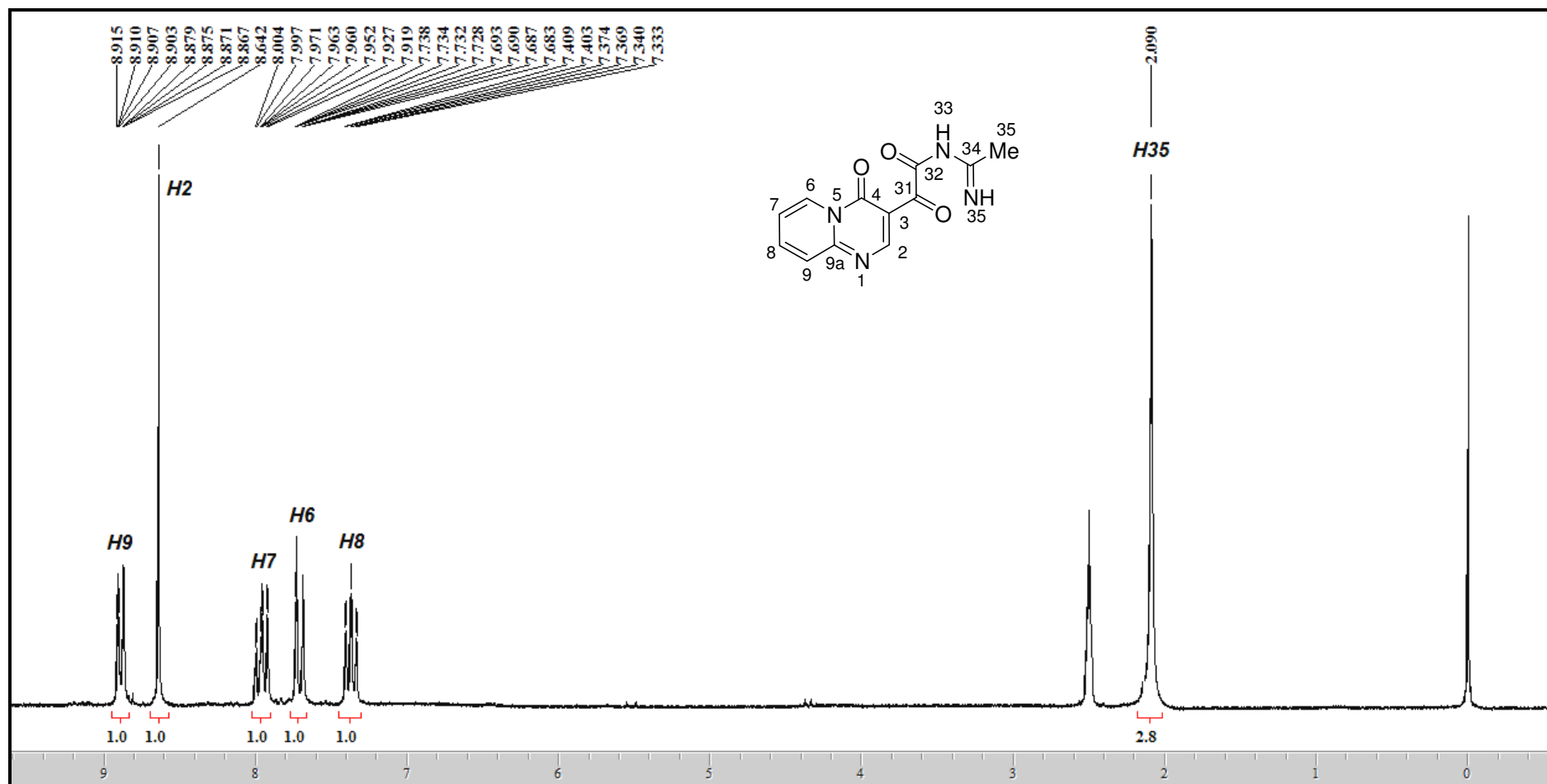


Figura 135. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **27** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

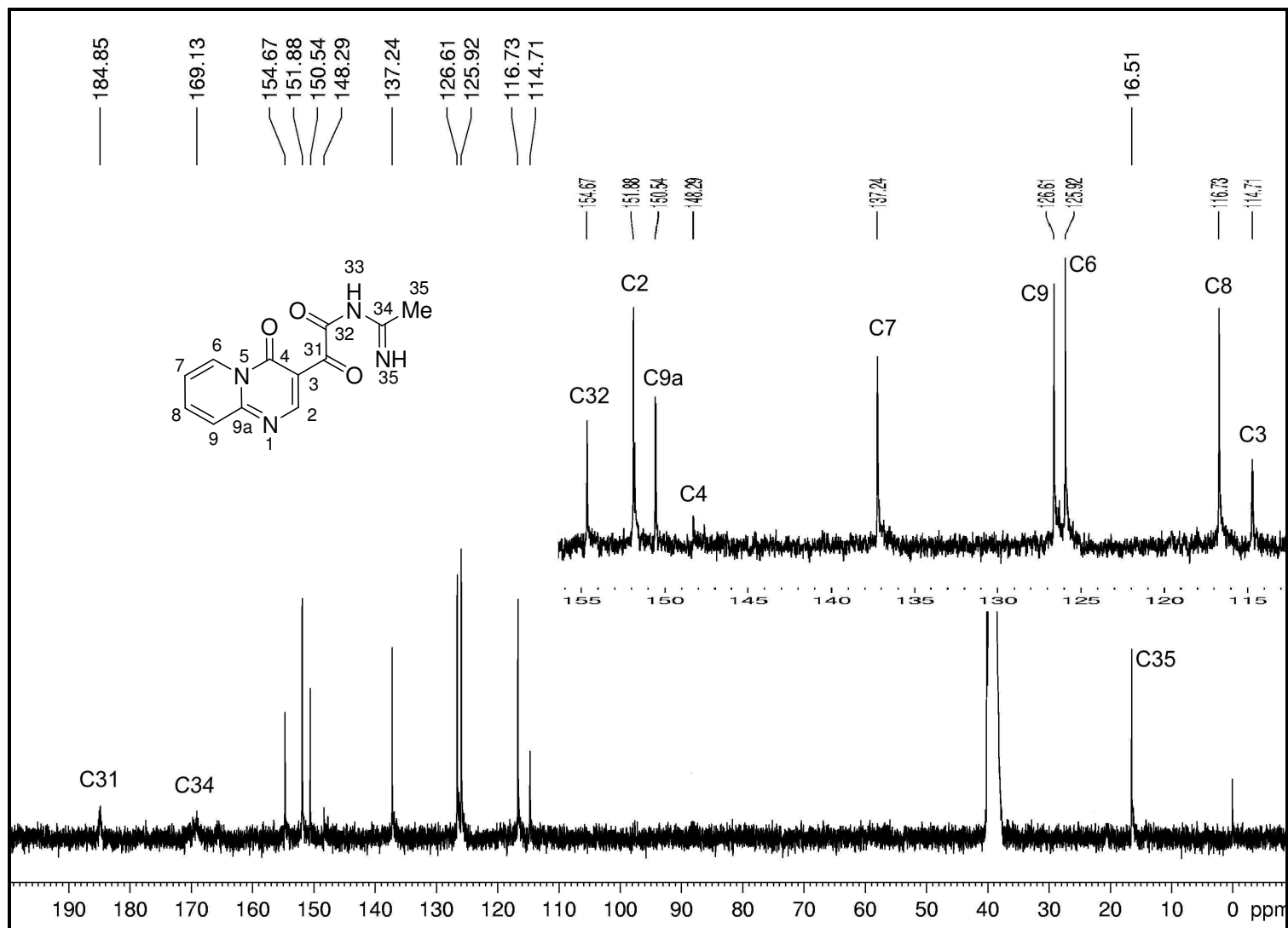


Figura 136. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **27** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

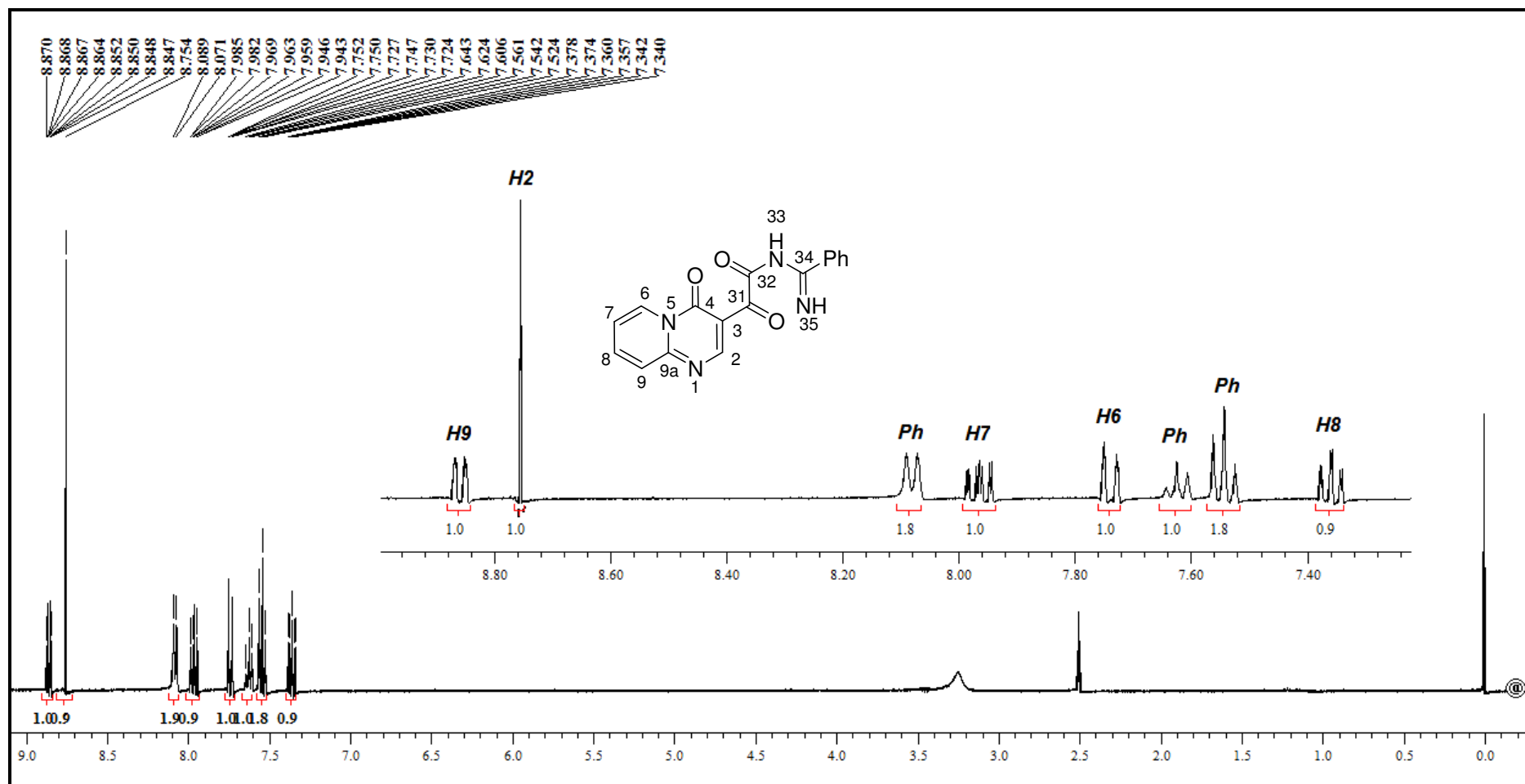


Figura 137. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **28** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

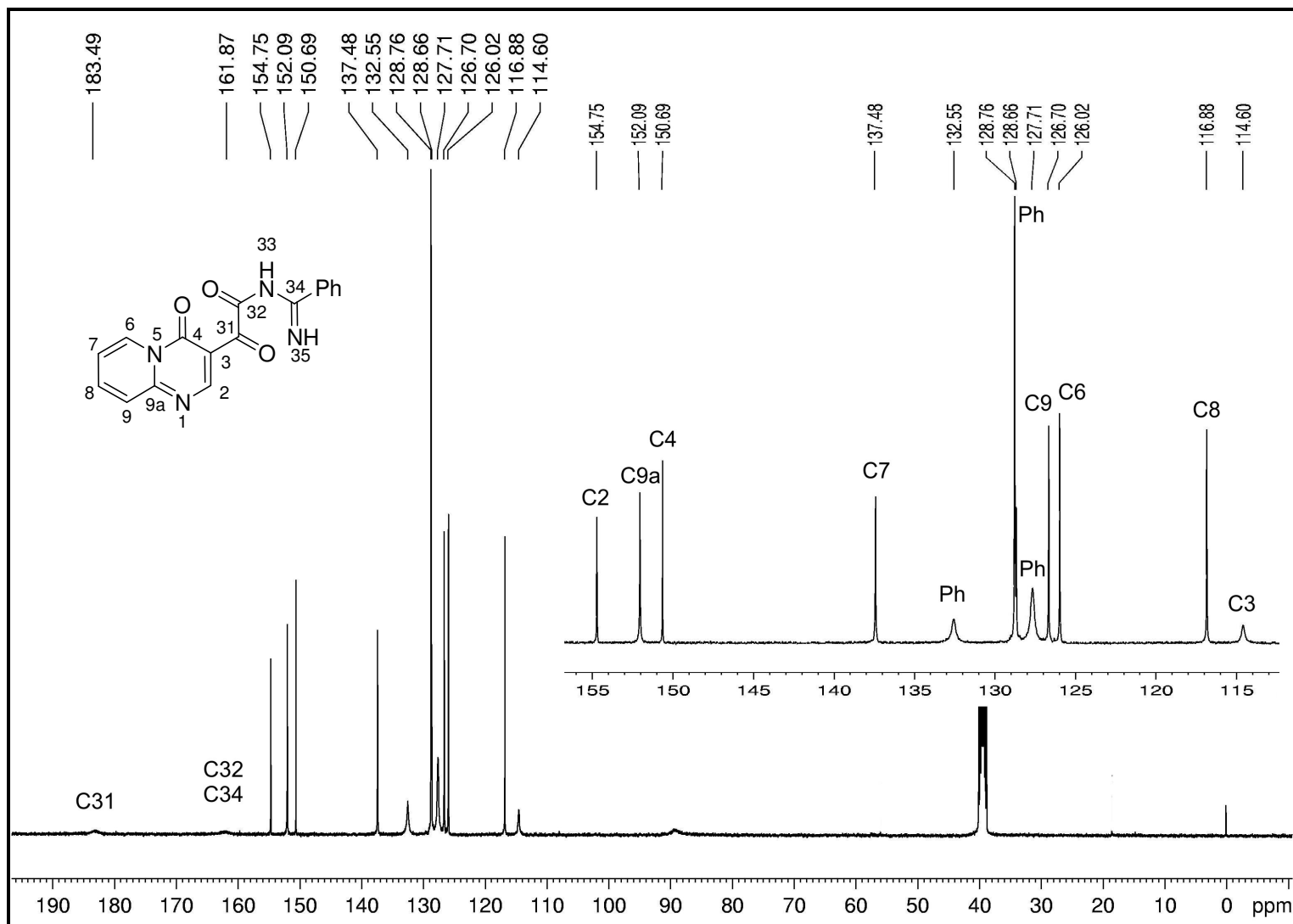


Figura 138. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **28** em DMSO- $d_6$ .

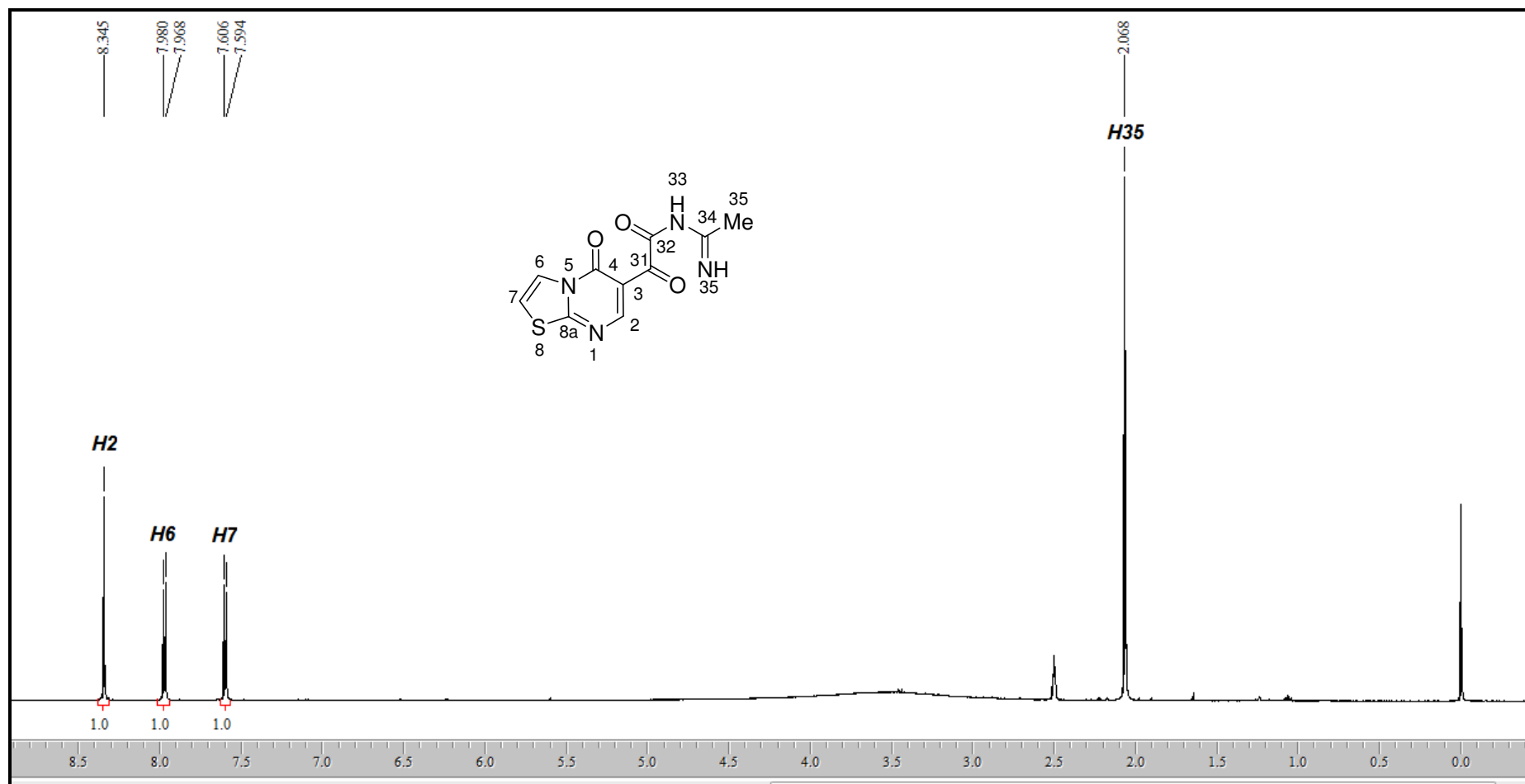


Figura 139. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **29** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

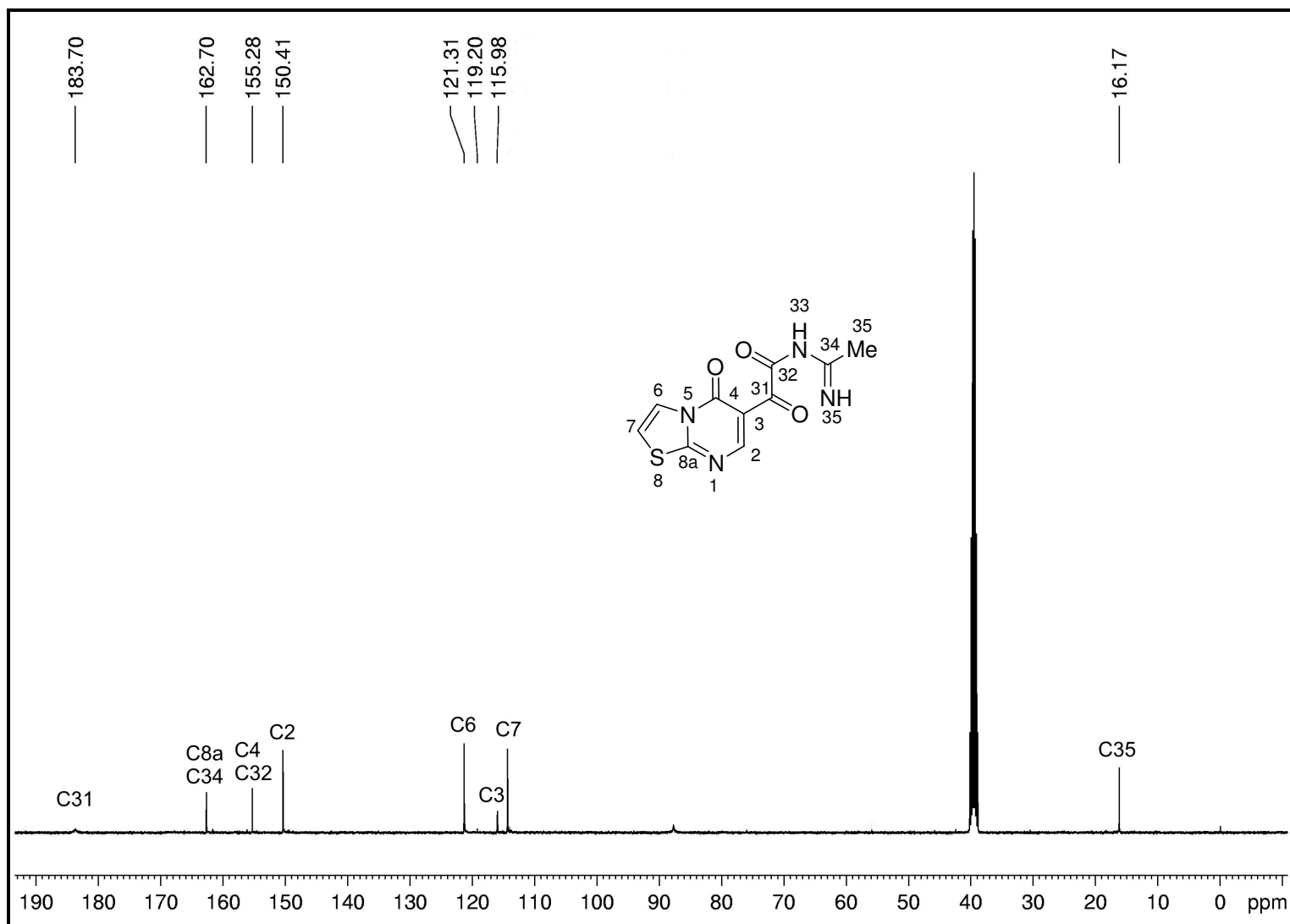


Figura 140. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **29** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

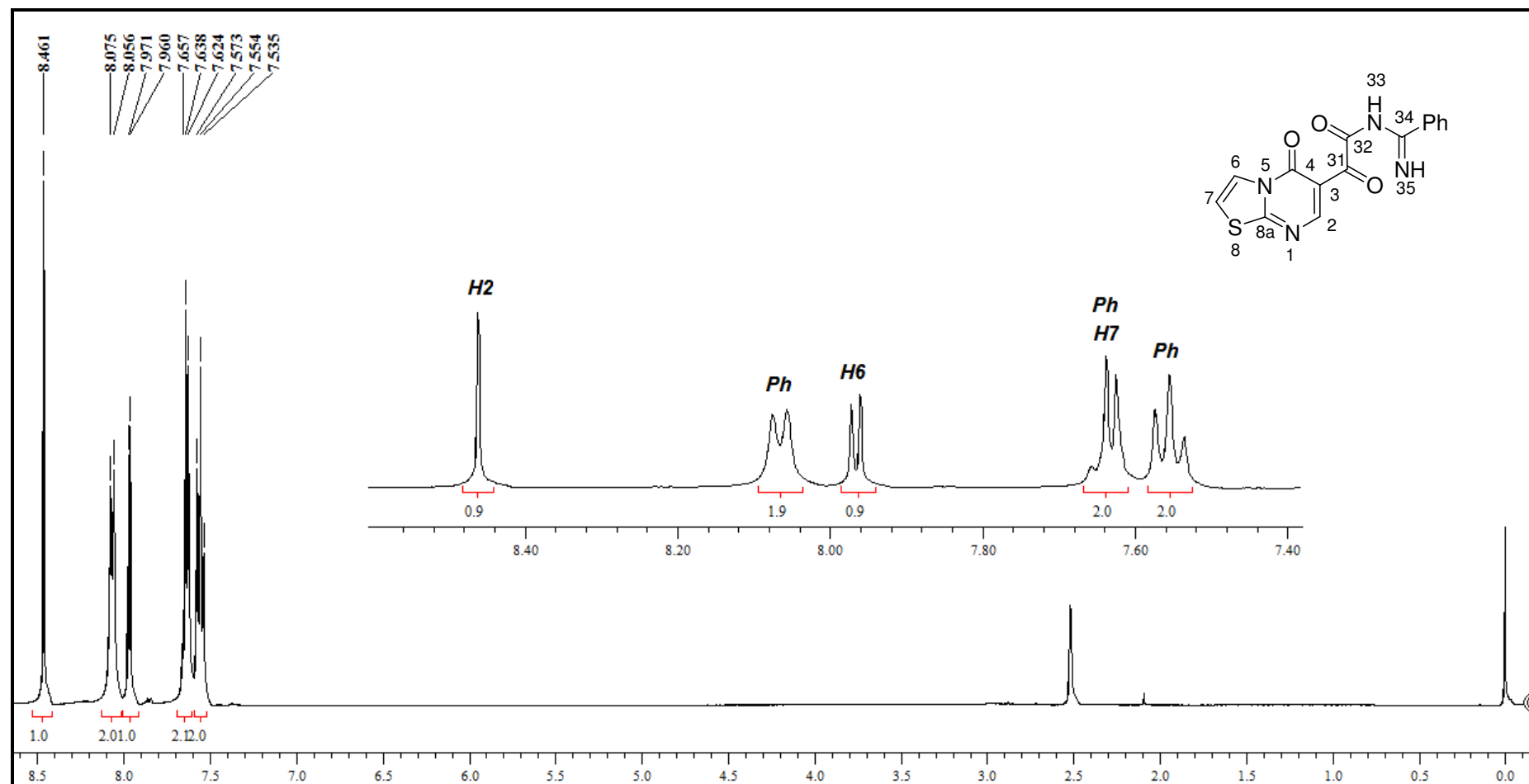


Figura 141. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **30** em  $\text{DMSO-}d_6$ .



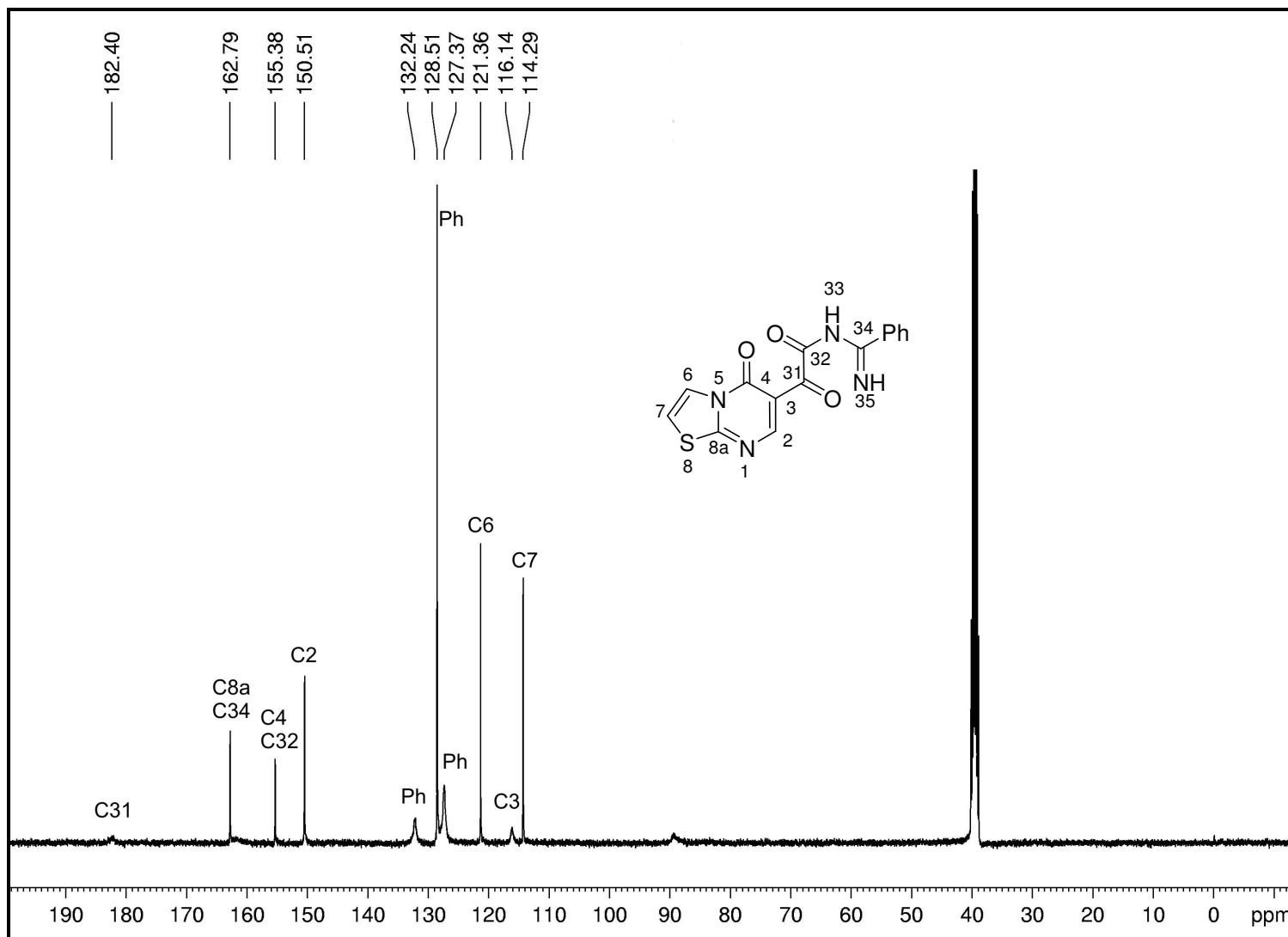
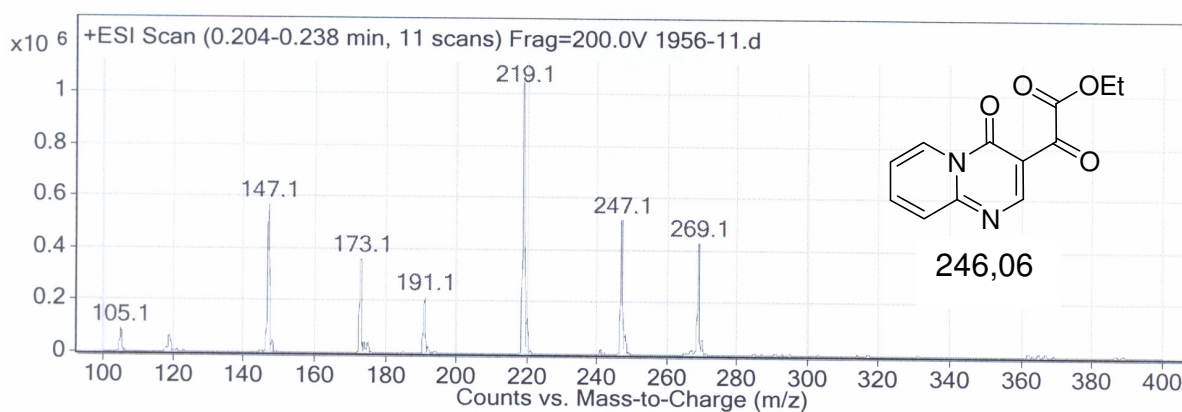
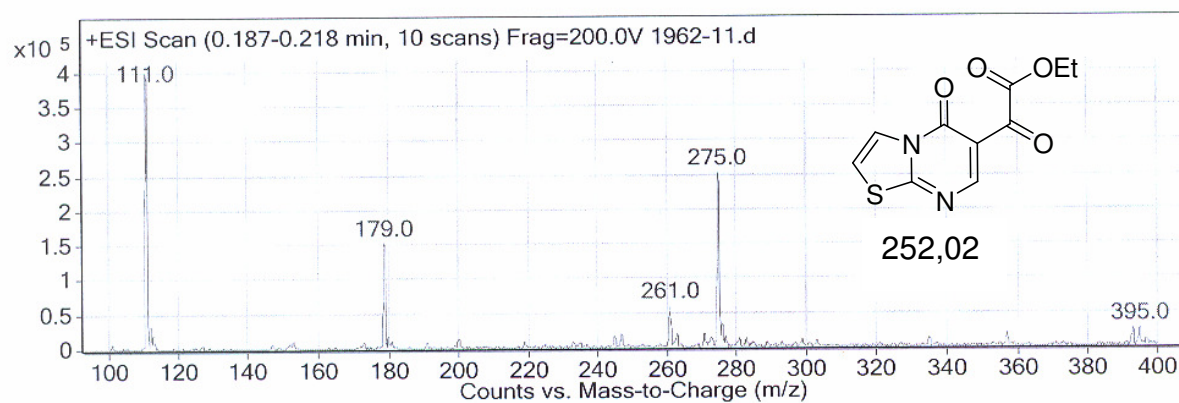


Figura 142. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **30** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

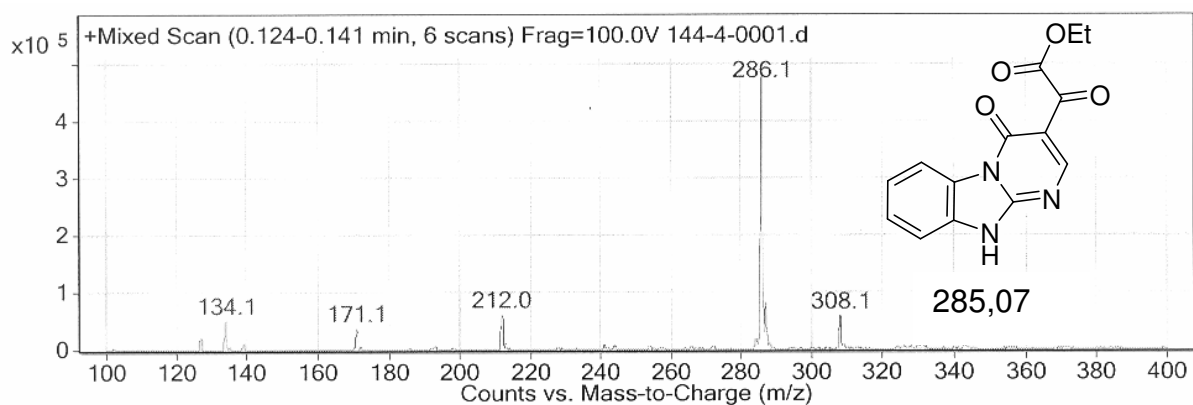
**ANEXO 2 - Espectros de Massas dos Compostos Sintetizados  
nesta Tese**



**Figura 143.** Espectro de massa do composto **2**.



**Figura 144.** Espectro de massa do composto **3**.



**Figura 145.** Espectro de massa do composto **4**.

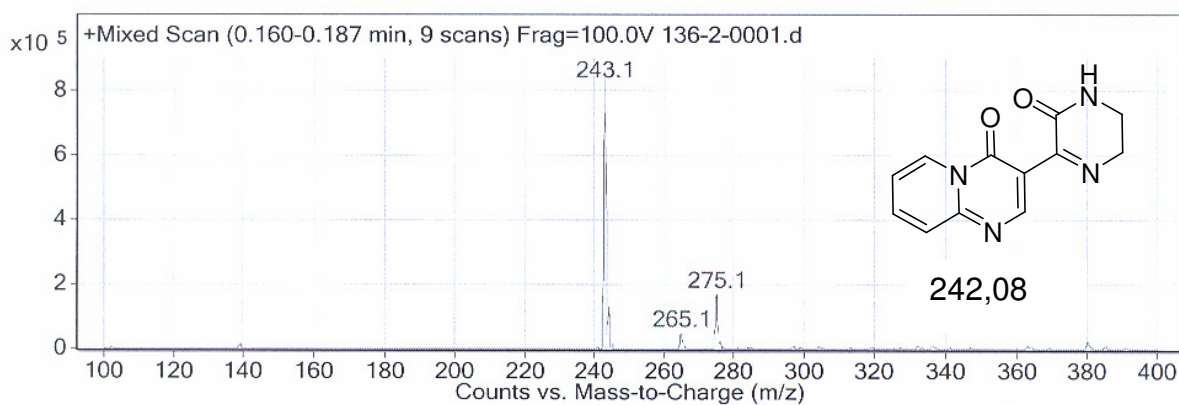


Figura 146. Espectro de massa do composto 5.

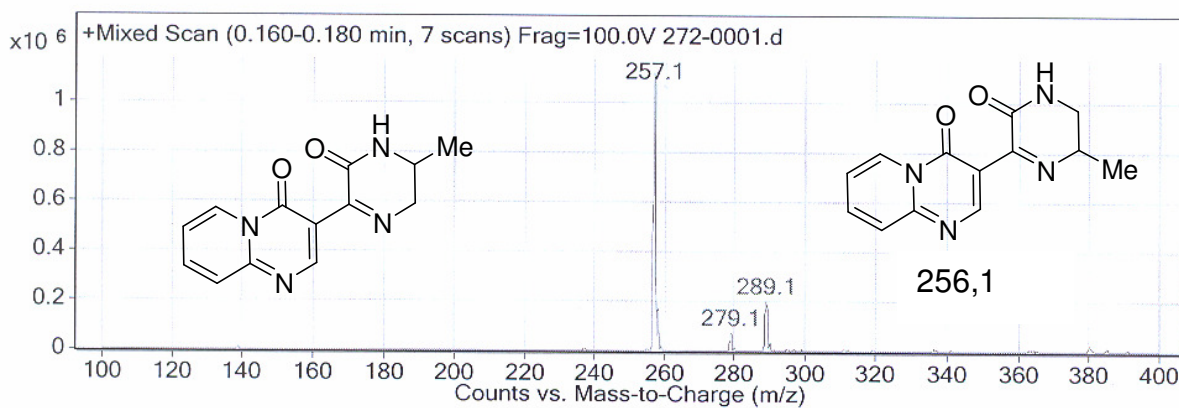


Figura 147. Espectro de massa dos compostos 6 e 7.

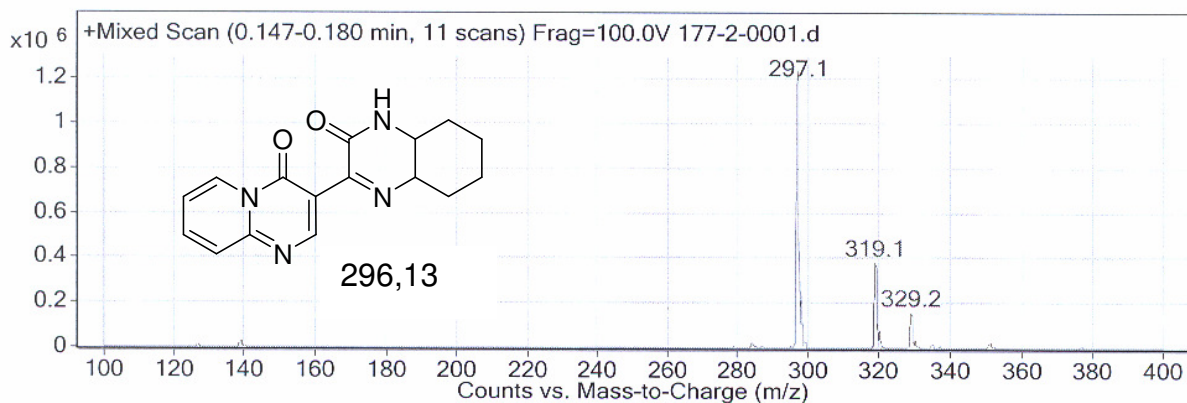


Figura 148. Espectro de massa do composto 8.

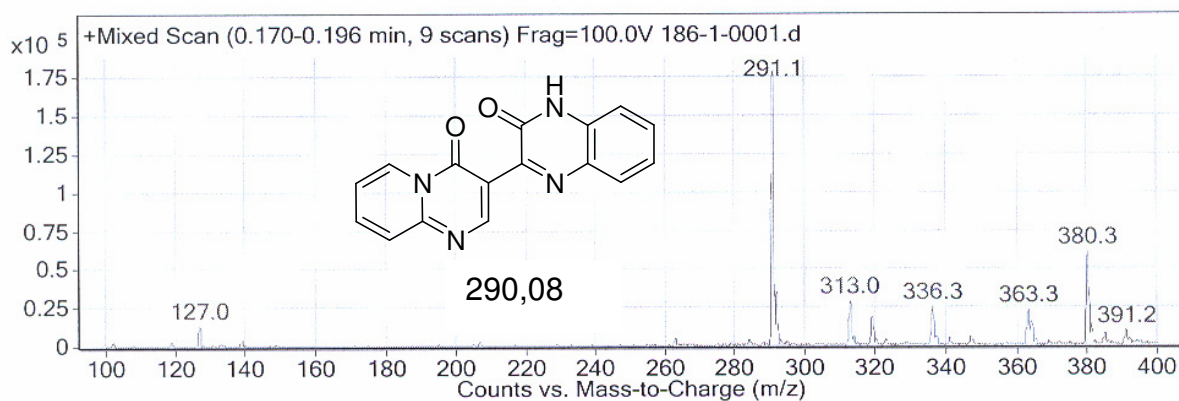


Figura 149. Espectro de massa do composto 9.

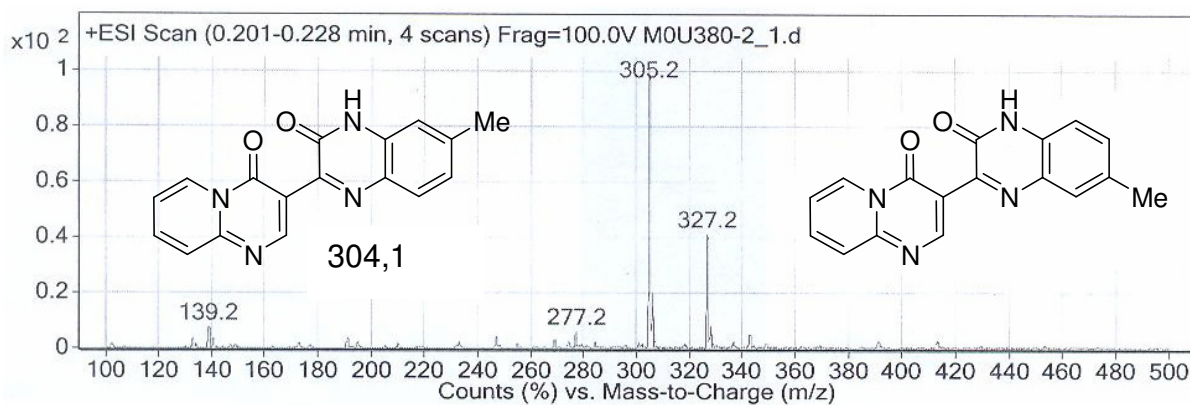


Figura 150. Espectro de massa dos compostos 10 e 11.

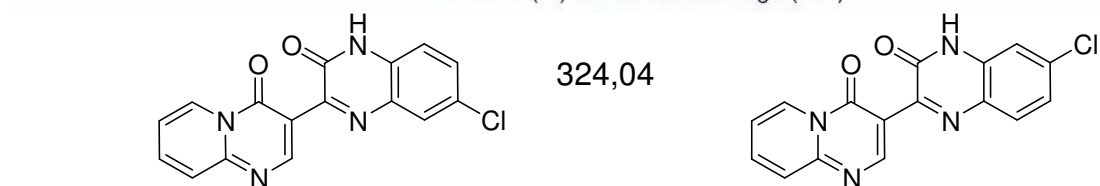
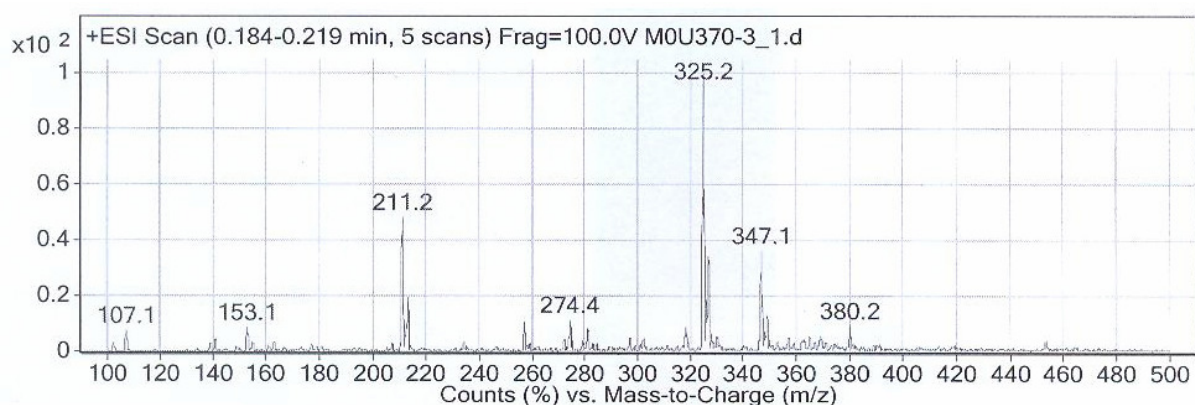


Figura 151. Espectro de massa dos compostos 12 e 13.

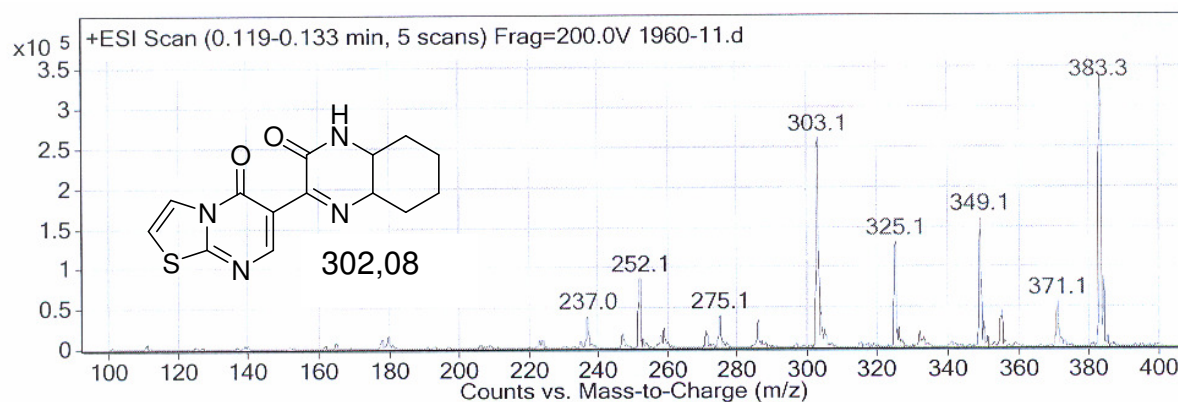


Figura 152. Espectro de massa do composto 14.

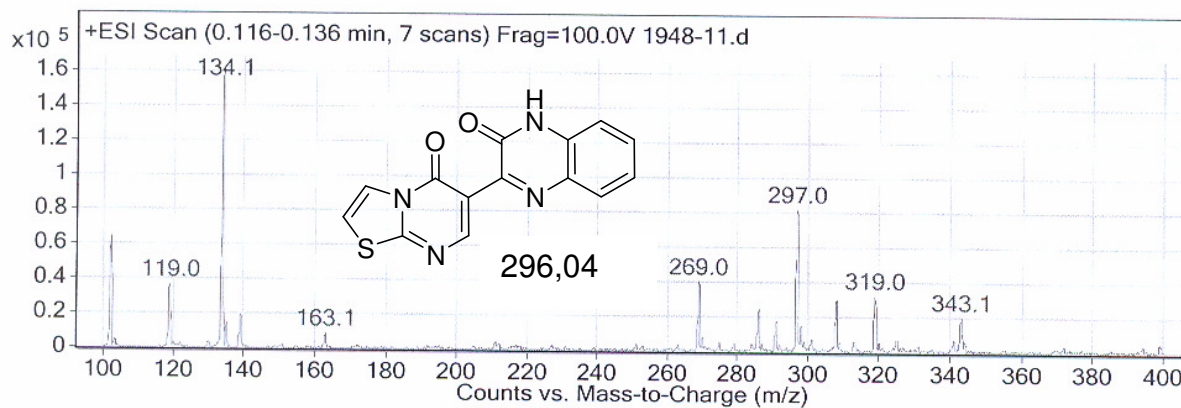


Figura 153. Espectro de massa do composto 15.

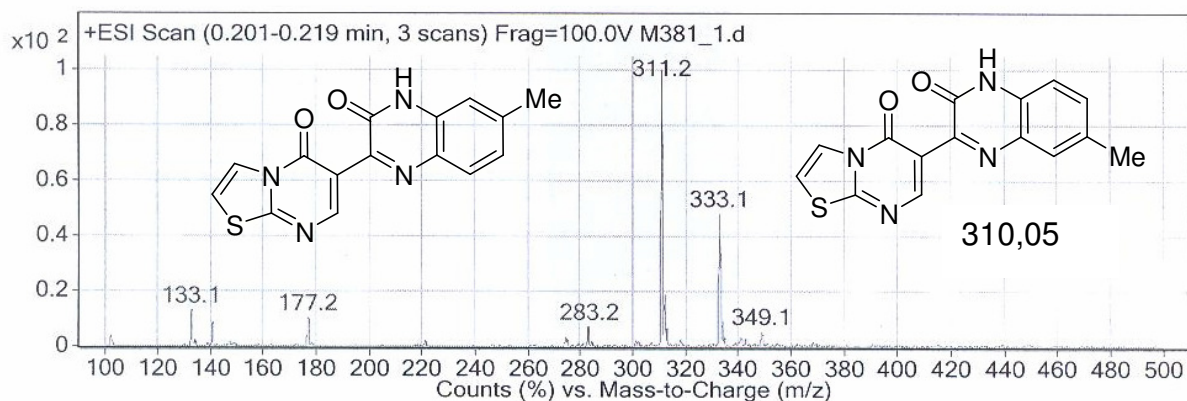


Figura 154. Espectro de massa dos compostos 16 e 17.

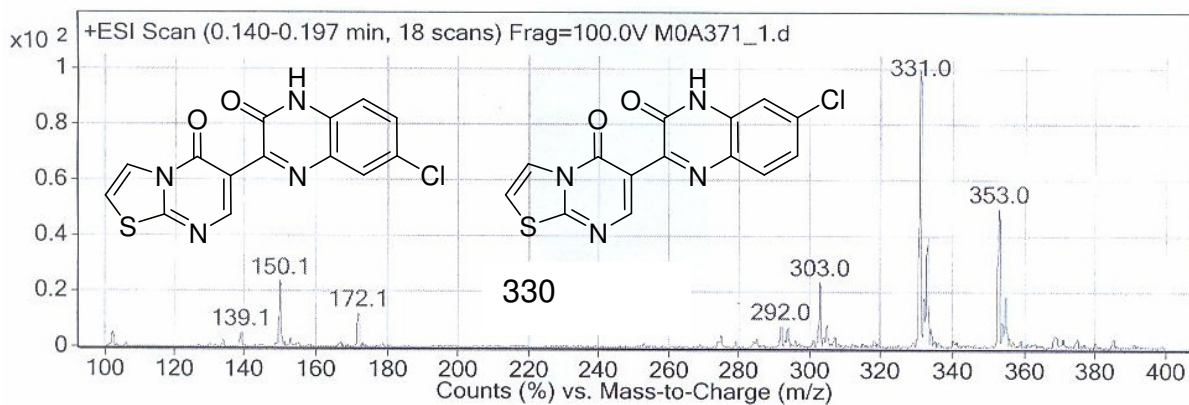


Figura 155. Espectro de massa dos compostos 18 e 19.

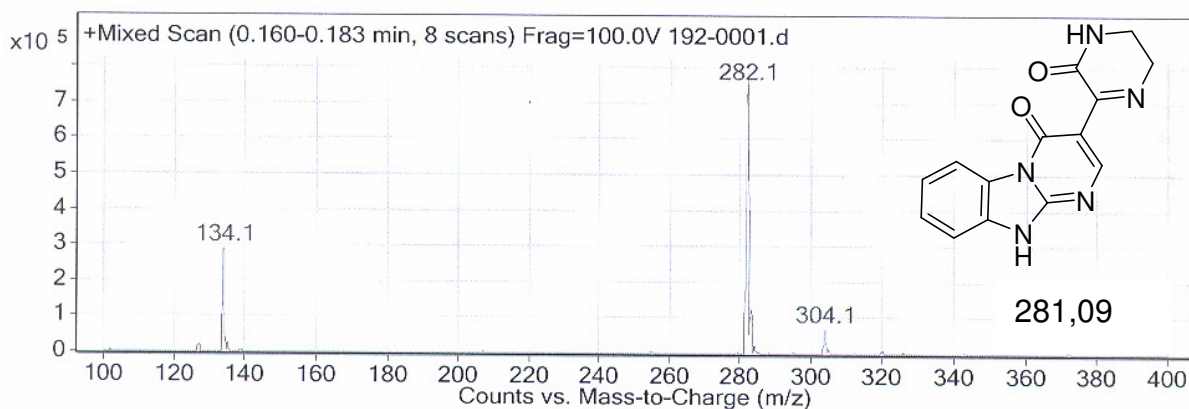


Figura 156. Espectro de massa do composto 20.

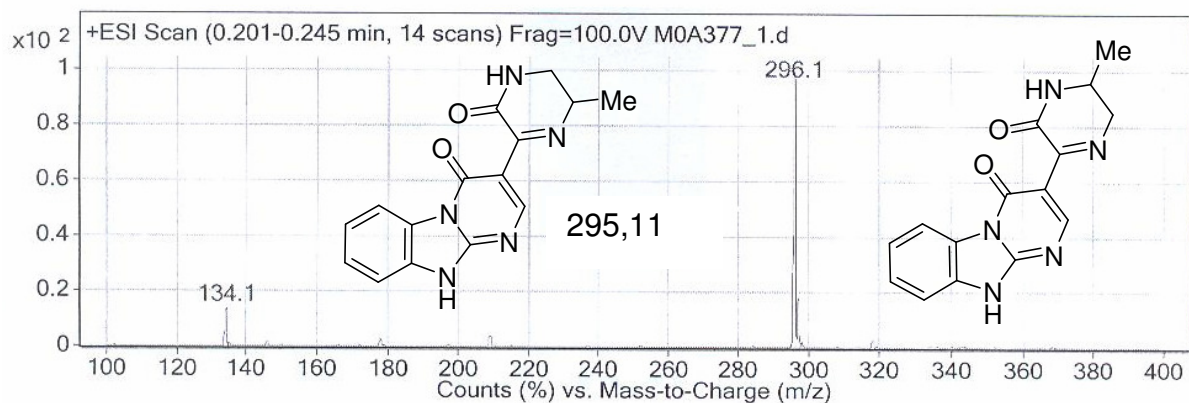
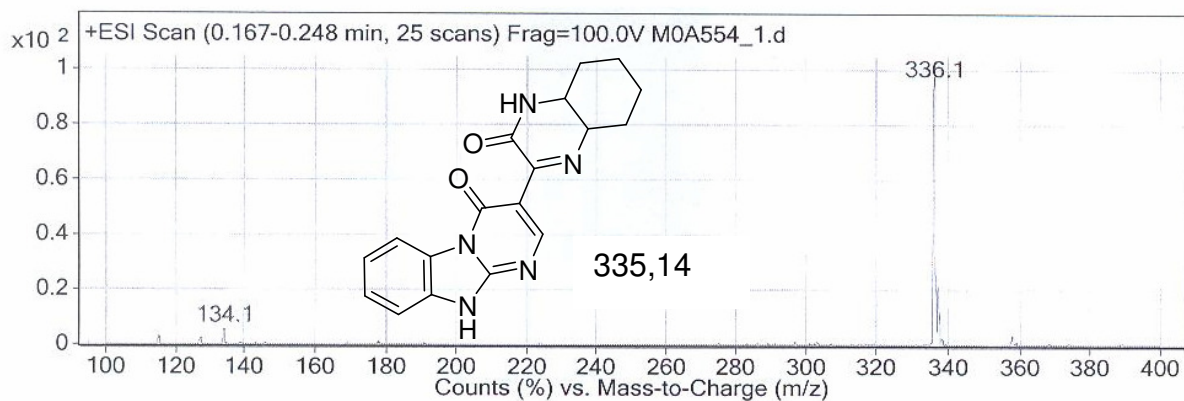
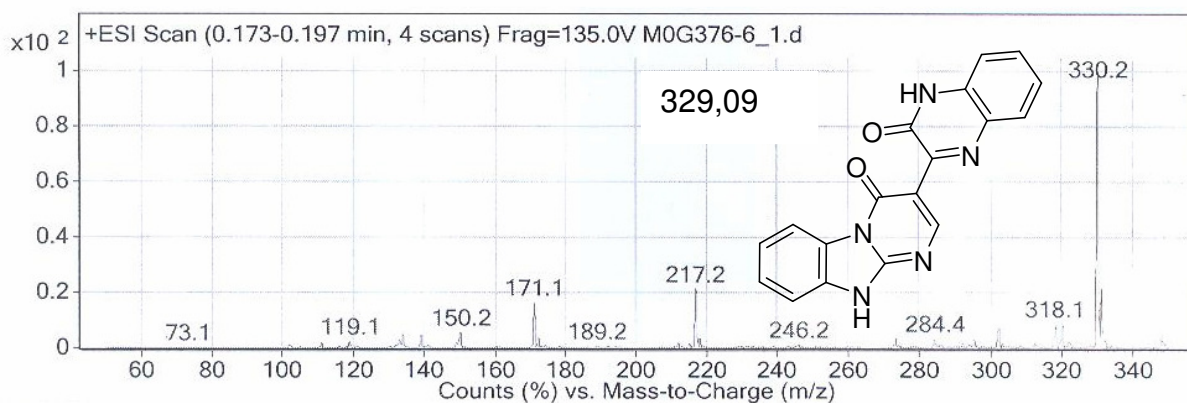


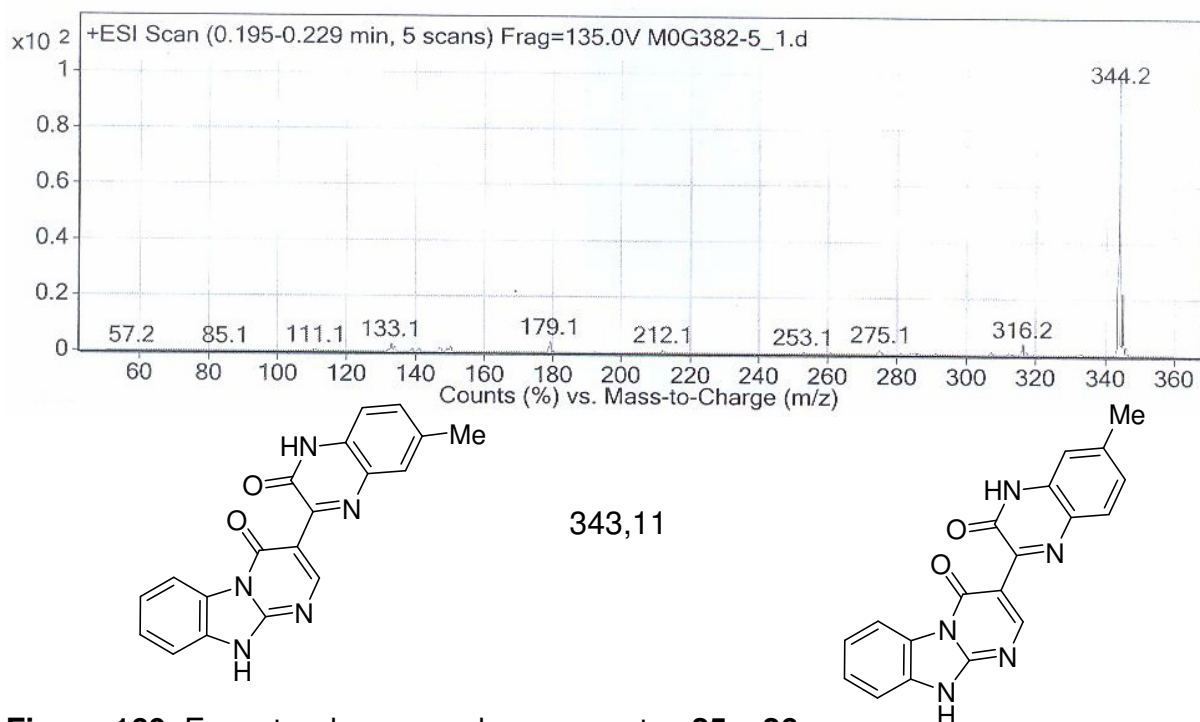
Figura 157. Espectro de massa dos compostos 21 e 22.



**Figura 158.** Espectro de massa do composto **23**.



**Figura 159.** Espectro de massa do composto **24**.



**Figura 160.** Espectro de massa dos compostos **25** e **26**.



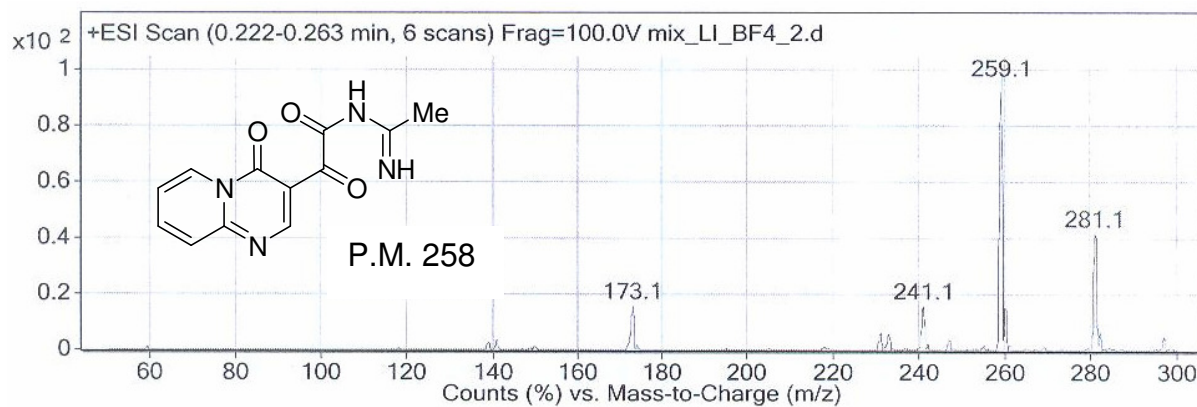


Figura 161. Espectro de massa do composto 27.

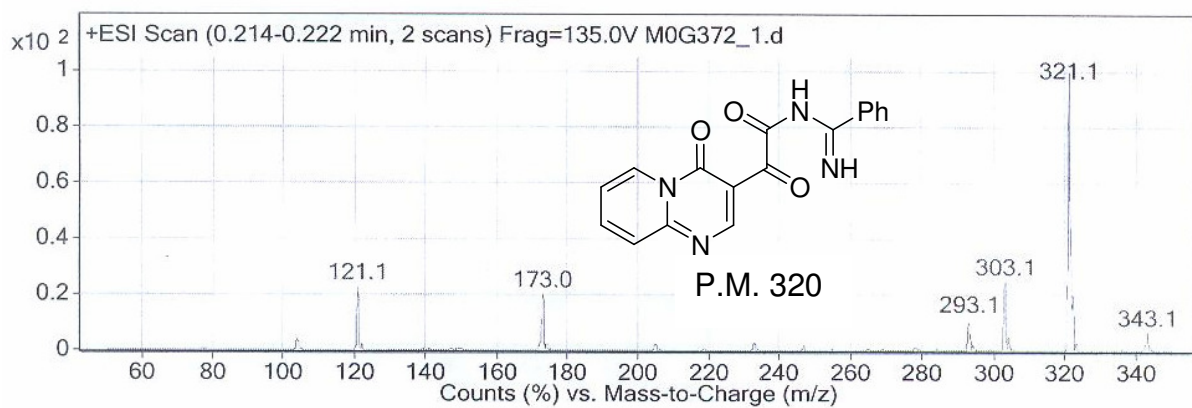


Figura 162. Espectro de massa do composto 28.

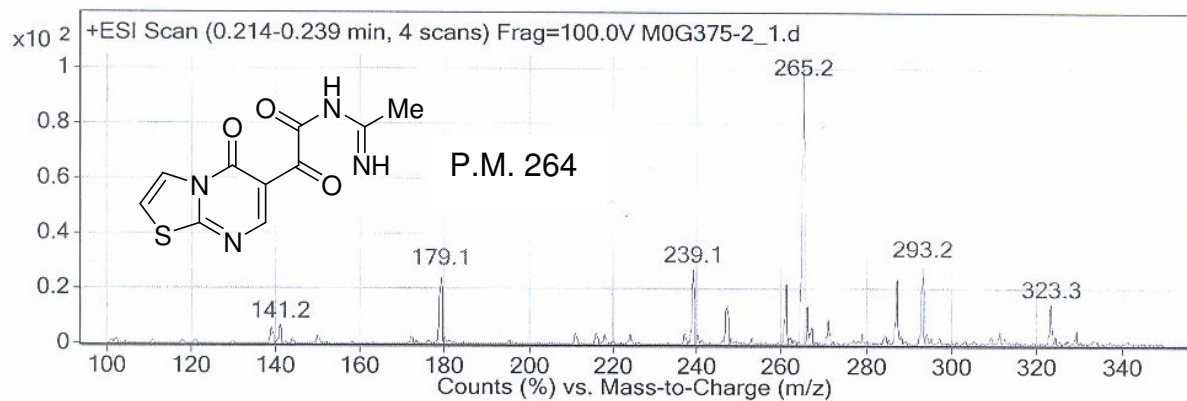
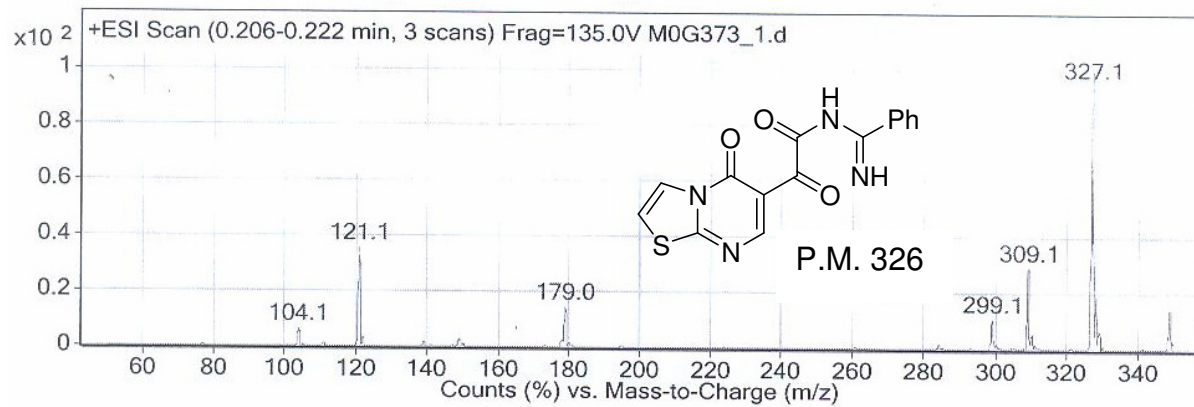


Figura 163. Espectro de massa do composto 29.



**Figura 164.** Espectro de massa do composto **30**.