

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

**REAÇÕES DE β -ENAMINODICETONAS COM NCN
DINUCLÉÓFILOS: OBTENÇÃO DE PIRIMIDINAS E
SISTEMAS HETEROCÍCLICOS FUNDIDOS**

TESE DE DOUTORADO

Pâmela Schütz de Vargas

**Santa Maria, RS, Brasil
2014**

**REAÇÕES DE β -ENAMINODICETONAS COM NCN
DINUCLÉÓFILOS: OBTENÇÃO DE PIRIMIDINAS E
SISTEMAS HETEROCÍCLICOS FUNDIDOS**

Pâmela Schütz de Vargas

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 Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins

**Santa Maria, RS, Brasil
2014**

© 2016

Todos os direitos autorais reservados a Pâmela Schütz de Vargas. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

E-mail: pameladevargas@gmail.com

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


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

**Reações de Enaminodicetonas com *NCN* dinucleófilos:
Obtenção de Pirimidinas e Sistemas Heterocíclicos fundidos**

elaborada por
Pâmela Schütz de Vargas

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

Comissão Examinadora:



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



Prof. Dr. Luciano Dornelles – UFSM



Prof. Dr. Nilo Zanatta – UFSM



Prof. Dr. Fernanda Andreia Rosa - UEM



Prof. Dr. Leonardo Fantinel - UNIFRA

Santa Maria, 26 agosto de 2014.

*Dedico este trabalho aos meus pais Jucelir e Carmem,
ao meu amado filho Carlos Eduardo e ao
meu irmão Pablo
por todo carinho e incentivo.*

*Ao meu esposo Ricardo
por toda ajuda, paciência, carinho e incentivo.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Marcos A. P. Martins pela oportunidade de desenvolver este trabalho em seu grupo de pesquisa.

Aos professores Helio G. Bonacorso, Oscar Rodrigues, Fernanda A. Rosa e Clarissa Frizzo pelas contribuições no exame de qualificação.

À Angélica, pela oportunidade de estagiar no RMN e pela disponibilidade de utilizar os equipamentos sempre que necessário.

Ao pessoal do Napo responsável pelas análises de GC/MS pela disponibilidade e competência na realização das análises.

À coordenação do Programa de Pós-graduação em Química, em especial ao Ademir Sartori, pela paciência e competência.

Aos colegas e amigos do laboratório, Letícia, Alexandre, Kelvis, Mara, Andrei, Keli, Georgia, Daniel, Guilherme, Anieli entre outros que já passaram pelo laboratório, obrigada pela convivência e aprendizado. Um especial agradecimento a turma confirmada do Pinus Bar.

Aos colegas do laboratório do prof. Helio e do prof. Nilo, pelos empréstimos de materiais e pela convivência.

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

RESUMO

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

Reações de β -enaminodicetonas com *NCN* dinucleófilos: obtenção de pirimidinas e sistemas heterocíclicos fundidos

AUTOR: Pâmela Schütz de Vargas
ORIENTADOR: Marcos Antonio Pinto Martins
Santa Maria, 26 Agosto de 2014.

Nesta tese foi investigada a reatividade de β -enaminodicetonas [RC(O)C(=CHNMe₂)C(O)CO₂Et, em que R = C₆H₅, 4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, tien-2-il] frente *NCN* dinucleófilos como amidinas e guanidina. As tiopirimidinas 2-benziltio-pirimidinas-4-carboxilato de etila (65-91 %) e 2-metilpiropirimidinas-4-carboxilatos de etila (69-91 %) foram obtidas de maneira altamente regioseletiva através da reação de ciclocondensação das β -enaminodicetonas com cloreto de benzilisotioureia e sulfato de 2-metilisotioureia, respectivamente. Já nas reações com cloridrato de guanidina foram obtidas 2-aminopirimidinas numa mistura regioisomérica de compostos com rendimentos de 64-89 % e a reação de β -enaminodicetonas com 2-acetilguanidina conduziu a uma síntese altamente regioseletiva das 2-acetoamidopirimidinas-4-carboxilatos de etila em rendimentos de (74-87%). As 2-benziltio-pirimidinas-4-carboxilato de etila foram escolhidas para verificar o potencial sintético das pirimidinas sintetizadas, e, através da reação de ciclização destas com monodrato de hidrazina foram obtidas as pirimido-piridazinonas, (52-95 %). Por fim, as β -enaminodicetonas foram ciclocondensadas com 3-(5)-amino-5(3)metilpirazol formando pirazolo[1,5-a]pirimidinas de maneira altamente regioseletiva. Essas, por sua vez, foram ciclizadas com quantidade equivalente de monodrato de hidrazina formando uma série de pirazolo-pirimido-piridazinona (43-68 %) e quando ciclizadas utilizando excesso de monodrato de hidrazina formaram pirazolo-piridazinona através do mecanismo **ANRORC** (**A**ddition of **N**ucleophile followed by **R**ing-**O**pening and **R**ing-**C**losure) com rendimentos de 62-84 %. As reações para a síntese desses sistemas heterocíclicos envolveram etapas simples, condições brandas e curtos tempos de reação.

Palavras-chave: enaminodicetona, ciclocondensação, pirimidinas, pirazolo[1,5-a]pirimidina, pirazolo-piridazinona.

Abstract

Doctoral Thesis
Graduate Program in Chemistry
Universidade Federal de Santa Maria

REACTIONS OF THE β -ENAMINO DIKETONES WITH *NCN* BISNUCLEOPHILES: GETTING PYRIMIDINES AND FUSED HETEROCYCLIC SYSTEMS

AUTHOR: Pâmela Schütz de Vargas
ADVISOR: Marcos Antonio Pinto Martins
Santa Maria, August, 26, 2014.

In this study the reactivity of β -enamino diketones [RC(O)C(=CHNMe₂)C(O)CO₂Et, R = C₆H₅, 4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, tien-2-il] with *NCN* bisnucleophiles as amidine and guanidine was investigated. The tiopirimidines ethyl 2-benzylthio-pyrimidine-4-carboxylates, (65-91 %) and Ethyl 2-metiltiopirimidine-4-carboxylates (69-91 %) were obtained in a highly regioselective manner by cyclocondensation reaction of β -enamino diketones with benzylisothiourea hydrochloride and methylisothiourea sulfate, respectively. Following the studies, was also investigated the reactivity of β -enamino diketones with guanidine hydrochloride and was possible to synthesize 2-aminopyrimidines that were obtained in a regioisomeric mixture of compounds with yields of 64-89 % and the reaction of β -enamino diketones with 2-acethylguanidine led to a highly regioselective synthesis of 2-acethylaminopyrimidines-4-carboxylates in yields (74-88 %). Ethyl 2-benzylthio-pyrimidine-4-carboxylates obtained were cyclized with hydrazine monohydrate and pyrimidopyridazinones were obtained in 52-95 % yields. Finally, were β -enamino diketones were cyclocondensed with 3(5)-amino-5(3)methylpyrazole leading to pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines of highly regioselective manner. These, in turn, are cyclized with an equivalent amount of hydrazine monohydrate to form a series of pyrazolo-pyrimido-pyridazinone (43-68%) and when using excess hydrazine monohydrate pyrazole-pyridazinone were formed by **ANRORC** (*Addition of Nucleophile followed by Ring-Opening and Ring-Closure*) mechanism yields 62-84%. The reactions for the synthesis of these heterocyclic systems involving simple steps, mild conditions and short reaction times.

Key Words: enamino diketone, cyclocondensation, pyrimidines, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines, pyrazolopyridazinone.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	31
2. REVISÃO DA LITERATURA	41
2.1 Síntese de β -enaminodietonas	41
2.2 Síntese de Pirimidinas	43
2.2.1 Síntese de 2-alcil-pirimidinas.....	47
2.2.2 Síntese de 2-aminopirimidinas	55
2.3 Síntese de Pirimido-piridazinonas.....	62
2.4 Síntese de Pirazolo[1,5-a]pirimidinas.....	64
2.5 Síntese de Pirazolo-pirimido-piridazinonas	71
2.6 Síntese de Pirazolo-piridazinonas.....	74
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	83
3.1 Numeração dos compostos	84
3.2 Nomenclatura dos compostos	85
3.3 Síntese de Tiopirimidina-4-carboxilatos de etila 2 e 3	89
3.3.1 Síntese de 2-benzil-tio-4-pirimidinocarboxilato de etila 2a-g	90
3.3.2 Síntese de 2-metil-tio-4-pirimidinocarboxilato de etila 3a-e, g	99
3.4 Síntese de aminopirimidinas-4-carboxilatos de etila 4 e 5	107
3.4.1 Síntese de 2-aminopirimidinas-4-carboxilato de etila 4a, b, e, g	107
3.4.2 Síntese de 2-acetoamidopirimidino-4-carboxilato de etila 5a, b, e, g	115
3.5 Mecanismo proposto para a formação das pirimidinas 2, 3, 4 e 5	120
3.6 Síntese de pirimido-piridazinonas 6a,b, d-g.	122
3.7 Síntese de pirazolo[1,5-a]pirimidinas	126
3.8 Síntese de pirazolo-pirimido-piridazinona	129
3.8.1 Mecanismo proposto para a formação das pirazolo-pirimido-piridazinona 8a-g	135
3.9 Síntese de pirazolo[4,5-d]piridazinonas 9a-g.	136

3.9.1 Mecanismo proposto para a formação das pirazolo-piridazinonas 9a-g	144
4. CONCLUSÕES	149
5. PARTE EXPERIMENTAL	155
5.1 Equipamentos	155
5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Nuclear Magnética	155
5.1.2 Ponto de fusão	155
5.1.3 Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM	155
5.1.4 Cromatografia Líquida - Espectrometria de Massas - LC/MS/MS	156
5.1.5 Análise Elementar	156
5.1.6 Aparelho de micro-ondas	157
5.2 Reagentes e solventes utilizados	157
5.3 Técnicas de Síntese	157
5.3.1 Procedimento para a síntese de β -enaminodicetonas 1a-g	157
5.3.2 Procedimento para a síntese de 2-benziltiopirimidino-4-carboxilato de etila 2a-g	158
5-benzoil-2-benziltiopirimidino-4-carboxilato de etila (2a)	158
2-benziltio-5-(4-metilbenzoil)pirimidino-4-carboxilato de etila (2b)	159
2-benziltio-5-(4-metoxibenzoil)-4-pirimidinocarboxilato de etila(2c)	159
2-benziltio-5-(4-fluorbenzoil)-4-pirimidinocarboxilato de etila (2d)	160
2-benziltio-5-(4-bromobenzoil)-4-pirimidinocarboxilato de etila (2e)	160
2-benziltio-5-(4-nitrobenzoil)-4-pirimidinocarboxilato de etila (2f)	161
2-benziltio-5-(ten-2-oil)-4-pirimidinocarboxilato de etila (2g)	161
5.3.3 Procedimento para a síntese de 2-metiltiopirimidino-4-carboxilato de etila 3a-e, g	161
5-benzoil-2-metiltiopirimidino-4-carboxilato de etila (3a)	162
5-(4-metilbenzoil)-2-metiltiopirimidino-4-carboxilato de etila (3b)	162
5-(4-metoxibenzoil)-2-metiltiopirimidino-4-carboxilato de etila (3c)	163
5-(4-fluorbenzoil)-2-metiltiopirimidino-4-carboxilato de etila (3d)	163

5-(4-bromobenzoil)-2-metiltiopirimidino-4-carboxilato de etila (3e)	164
2-metiltio-5-(ten-2-ol)pirimidino-4-carboxilato de etila (3g)	164
5.3.4 Procedimento para a síntese de 2-aminopirimidino-4-carboxilato de etila 4 e 4' a, b, e, g	164
2-amino-5-benzoilpirimidino-4-carboxilato de etila e 2-(2-amino-4-fenilpirimidin-5- il)-2-oxoacetato de etila (4/4'a)	165
2-amino-5-(4-metilbenzoil)pirimidino-4-carboxilato de etila e 2-(2-amino-4-(4- metilfenil)-5-pirimidinil)-2-oxoacetato de etila (4/4'b)	165
2-amino-5-(4-bromobenzoil)pirimidino-4-carboxilato de etila e 2-(2-amino-4-(4- Bromofenil)-5-pirimidinil)-2-oxoacetato de etila (4/4'e)	166
2-amino-5-(ten-2-ol)pirimidino-4-carboxilato de etila e 2-(2-amino-4-(tien-2-il)-5- pirimidinil)-2-oxoacetato de etila (4/4'g)	167
5.3.5 Procedimento para a síntese de 2-acetoamidopirimidino-4-carboxilato de etila 5a, b, e, g	167
2-acetamida-5-benzoilpirimidino-4-carboxilato de etila (5a)	168
2-acetamida-5-(4-metilbenzoil)pirimidino-4-carboxilato de etila (5b)	168
2-acetamida-5-(4-bromobenzoil)pirimidino-4-carboxilato de etila(5e)	169
2-acetamida-5-(ten-2-ol)pirimidino-4-carboxilato de etila e 2-(2-acetamida-4- (tien-2-il)-5-pirimidinil)-2-oxoacetato de etila (5/5'g).	169
5.3.6 Procedimento para a síntese de pirimido[4,5- <i>d</i>]piridazinona	170
2-benziltio-5-fenilpirimido[4,5- <i>d</i>]piridazin-8(7 <i>H</i>)-ona (6a).....	170
2-benziltio-5-(4-tolil)pirimido[4,5- <i>d</i>]piridazin-8(7 <i>H</i>)-ona (6b)	170
2-benziltio-5-(fluorfenil)pirimido[4,5- <i>d</i>]piridazin-8(7 <i>H</i>)-ona (6d)	171
2-benziltio-5-(bromofenil)pirimido[4,5- <i>d</i>]piridazin-8(7 <i>H</i>)-ona (6e)	171
2-benziltio-5-(nitrofenil)pirimido[4,5- <i>d</i>]piridazin-8(7 <i>H</i>)-ona (6f)	171
2-benziltio-5-(tien-2-il)pirimido[4,5- <i>d</i>]piridazin-8(7 <i>H</i>)-ona (6g)	172
5.3.7 Procedimento geral para síntese das pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinas 7a-g	172
5.3.8 Procedimento para a síntese de pirazolo-pirimido-piridazinonas 8a-g ... 172	

6-fenil-2-metilpirazolo[5',1':2,3]pirimido[4,5- <i>d</i>] piridazin-9(8 <i>H</i>)-ona (8a)	173
2-metil-6-(<i>p</i> -tolil)pirazolo[5',1':2,3]pirimido[4,5- <i>d</i>]piridazin-9(8 <i>H</i>)-ona (8b)	173
6-(4-metoxifenil)-2-metilpirazolo[5',1':2,3]pirimido[4,5- <i>d</i>]piridazin-9(8 <i>H</i>)-ona (8c)	174
6-(4-fluorfenil)-2-metilpirazolo[5',1':2,3]pirimido[4,5- <i>d</i>]piridazin-9(8 <i>H</i>)-ona (8d)	174
6-(4-bromofenil)-2-metilpirazolo[5',1':2,3]pirimido[4,5- <i>d</i>]piridazin-9(8 <i>H</i>)-ona (8e)	175
6-(4-nitrofenil)-2-metilpirazolo[5',1':2,3]pirimido[4,5- <i>d</i>]piridazin-9(8 <i>H</i>)-ona (8e)	175
2-metil-6-(tien-2-il)pirazolo[5',1':2,3]pirimido[4,5- <i>d</i>]piridazin-9(8 <i>H</i>)-ona (8g)	176
5.3.9 Procedimento para a síntese das pirazolo-piridazinonas 9a-g	176
4-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7(6 <i>H</i>)-ona (9a).....	176
4-(<i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7(6 <i>H</i>)-ona (9b)	177
4-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7(6 <i>H</i>)-ona (9c).....	177
4-(4-fluorfenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7(6 <i>H</i>)-ona (9d)	177
4-(bromofenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7(6 <i>H</i>)-ona (9e)	178
4-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7(6 <i>H</i>)-ona (9f)	178
4-(tien-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7(6 <i>H</i>)-ona (9g)	178
ANEXO 1	179
ANEXO 2	223

Lista de Tabelas

Tabela 1. Otimização das condições de reação para a obtenção da 2-benziltiopirimidina 2a	92
Tabela 2. Rendimentos obtidos para a formação das 2-benziltiopirimidinas 2a-g	93
Tabela 3. Dados de espectrometria de massas das 2-benziltiopirimidinas 2a-e, g ...	98
Tabela 4. Otimização das condições de reação para a obtenção da 2-metiltiopirimidina 3a	99
Tabela 5. Rendimentos obtidos para a formação das 2-metiltiopirimidinas 3a-e, g	100
Tabela 6. Dados de espectrometria de massas das 2-metiltiopirimidinas 3a-e, g . .	104
Tabela 7. Otimização das condições de reação para a síntese de aminopirimidinas 4a	108
Tabela 8. Rendimentos obtidos para a formação das 2-aminopirimidinas 4 e 4' a, b, e, g	110
Tabela 9. Otimização das condições de reação para a síntese de 2-acetamidopirimidina 5a	116
Tabela 10. Rendimentos obtidos para a formação das 2-acetamidopirimidinas 5a, b, e, g	117
Tabela 11. Rendimentos obtidos para a formação das pirimido-piridazinonas 6a,b, d-g	123
Tabela 12. Otimização das condições de reação entre pirazolo[1,5-a]pirimidina 7a e a hidrazina para formar o composto 8a	130
Tabela 13. Rendimentos obtidos para as pirazolo-pirimido-piridazinonas 8a-g	131
Tabela 14. Dados de espectrometria de massas realizadas para os compostos 8a-d,e,g	135
Tabela 15. Rendimentos obtidos para a formação das pirazolo-piridazinonas 9a-g	137
Tabela 16. Dados de espectrometria de massas dos compostos 9a,b,e-g	143

Lista de Figuras

Figura 1. Exemplos de produtos farmacêutico e agroquímico com heterociclo em sua estrutura.....	31
Figura 2. Compostos representativos que apresentam o anel pirimidínico em sua estrutura.....	32
Figura 3. Representação da Vitamina B1 e bases nitrogenadas.	33
Figura 4. Estruturas químicas do Celebra® e pirazolopirimidina.	34
Figura 5. Exemplo de inibidores PDE 5.....	34
Figura 6. Pirimidinas desenvolvidas no NUQUIMHE/UFSM com potencial atividade.	35
Figura 7. Centros eletrofílicos da β -enaminodicetona.....	42
Figura 8. Análise retrossintética de pirimidinas.	44
Figura 9. Nomenclatura para os compostos das séries 2, 3, 4, 4' e 5	86
Figura 10 Nomenclatura dos compostos das séries 6, 7, 8 e 9	88
Figura 11. Tioamidinas utilizadas na reação de ciclocondensação com β -enaminodicetonas.	89
Figura 12. Espectro de RMN de ^1H do composto 2e em CDCl_3 a 200 MHz.	95
Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2e em CDCl_3 a 50 MHz.	96
Figura 14. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 2e	98
Figura 15. Espectro de RMN ^1H do composto 3d em CDCl_3 a 200 MHz.	103
Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3d em CDCl_3 a 50 MHz.....	104
Figura 17. Espectro de RMN de ^1H da mistura de compostos 4a e 4' em $\text{DMSO-}d_6$	112
Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C da mistura de compostos 4a e 4'a em $\text{DMSO-}d_6$	114
Figura 19. Expansão da região entre 160,5-170,5 ppm do espectro de RMN de ^{13}C da mistura de compostos 4 e 4'a	115
Figura 20. Espectro de RMN ^1H do composto 5a em CDCl_3 a 400 MHz.	119
Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5a em CDCl_3 a 100MHz.....	120
Figura 22. Espectro de RMN ^1H do composto 6a em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.....	125
Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6a em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.	126
Figura 24. Sistema 1,4 dicarbonílico das pirazolo[1,5-a]pirimidinas.	129
Figura 25. Espectro de RMN ^1H do composto 8a em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.....	133

Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C do composto 8a em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.....	134
Figura 27. Espectro de RMN ^1H do composto 9c em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.	142
Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9c em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.....	143
Figura 29. Espectro de RMN ^1H do composto 2a em $\text{DMSO-}d_6$	181
Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2a em CDCl_3	181
Figura 31. Espectro de RMN ^1H do composto 2b em CDCl_3	182
Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2b em CDCl_3	182
Figura 33. Espectro de RMN ^1H do composto 2c em CDCl_3	183
Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2c em CDCl_3	183
Figura 35. Espectro de RMN ^1H do composto 2d em CDCl_3	184
Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2d em CDCl_3	184
Figura 37. Espectro de RMN ^1H do composto 2e em CDCl_3	185
Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2e em CDCl_3	185
Figura 39. Espectro de RMN ^1H do composto 2f em CDCl_3	186
Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2f em CDCl_3 a 100 MHz.	186
Figura 41. Espectro de RMN ^1H do composto 2g em CDCl_3 a 400 MHz.	187
Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2g em CDCl_3 a 100 MHz.	187
Figura 43. Espectro de RMN ^1H do composto 3a em CDCl_3 a 200 MHz.....	188
Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3a em CDCl_3 a 50 MHz.	188
Figura 45. Espectro de RMN ^1H do composto 3b em CDCl_3 a 200 MHz.	189
Figura 46. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3b em CDCl_3 a 100 MHz.	189
Figura 47. Espectro de RMN ^1H do composto 3c em CDCl_3	190
Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3c em CDCl_3 a 100 MHz.	190
Figura 49. Espectro de RMN ^1H do composto 3d em CDCl_3 a 200 MHz.	191
Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3d em CDCl_3 a 50 MHz.	191
Figura 51. Espectro de RMN ^1H do composto 3e em CDCl_3 a 200 MHz.....	192
Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3e em CDCl_3 a 50 MHz.	192
Figura 53. Espectro de RMN ^1H do composto 3g em CDCl_3 a 200 MHz.	193
Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3g em CDCl_3 a 50 MHz.	193
Figura 55. Espectro de RMN ^1H do composto 4/4'a em CDCl_3 a 400 MHz.....	194
Figura 56. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4/4'a em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.....	194
Figura 57. Espectro de RMN ^1H do composto 4/4'b em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.	195
Figura 58. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4/4'b em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.	195
Figura 59. Espectro de RMN ^1H do composto 4/4'e em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.	196

Figura 60. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4/4'e em DMSO- <i>d</i> 6 a 100 MHz.	196
Figura 61. Espectro de RMN ^1H do composto 4/4'g em DMSO- <i>d</i> 6 a 400 MHz.	197
Figura 62. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4/4'g em DMSO- <i>d</i> 6 a 100 MHz.	
Figura 63. Espectro de RMN ^1H do composto 5a em CDCl_3 a 400 MHz.	198
Figura 64. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5a em CDCl_3 a 100 MHz.	198
Figura 65. Espectro de RMN ^1H do composto 5b em CDCl_3 a 400 MHz.	199
Figura 66. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5b em CDCl_3 a 100 MHz.	199
Figura 67. Espectro de RMN ^1H do composto 5e em CDCl_3 a 400 MHz.	200
Figura 68. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5e em CDCl_3 a 100 MHz.	200
Figura 69. Espectro de RMN ^1H do composto 5/5'g em DMSO- <i>d</i> 6 a 400 MHz.	201
Figura 70. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5/5'g em DMSO- <i>d</i> 6 a 100 MHz.	201
Figura 71. Espectro de RMN ^1H do composto 6a em DMSO- <i>d</i> 6.	202
Figura 72. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6a em DMSO- <i>d</i> 6.	202
Figura 73. Espectro de RMN ^1H do composto 6b em DMSO- <i>d</i> 6 a 400 MHz.	203
Figura 74. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6b em DMSO- <i>d</i> 6 a 100 MHz.	203
Figura 75. Espectro de RMN ^1H do composto 6d em DMSO- <i>d</i> 6 a 400 MHz.	204
Figura 76. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6d em DMSO- <i>d</i> 6 a 100 MHz.	204
Figura 77. Espectro de RMN ^1H do composto 6e em DMSO- <i>d</i> 6 a 400 MHz.	205
Figura 78. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6e em DMSO- <i>d</i> 6 a 100 MHz.	205
Figura 79. Espectro de RMN ^1H do composto 6f em DMSO- <i>d</i> 6 a 400 MHz.	206
Figura 80. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6f em DMSO- <i>d</i> 6 a 100 MHz.	206
Figura 81. Espectro de RMN ^1H do composto 6g em DMSO- <i>d</i> 6 a 400 MHz.	207
Figura 82. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6g em DMSO- <i>d</i> 6 a 100 MHz.	207
Figura 83. Espectro de RMN ^1H do composto 8a em DMSO- <i>d</i> 6 a 400 MHz.	208
Figura 84. Espectro de RMN ^{13}C do composto 8a em DMSO- <i>d</i> 6 a 100 MHz.	208
Figura 85. Espectro de RMN ^1H do composto 8b em DMSO- <i>d</i> 6 a 400 MHz.	209
Figura 86. Espectro de RMN ^1H do composto 8c em DMSO- <i>d</i> 6 400 MHz.	210
Figura 87. Espectro de RMN ^{13}C do composto 8c em DMSO- <i>d</i> 6 a 100 MHz.	210
Figura 88. Espectro de RMN ^1H do composto 8d em DMSO- <i>d</i> 6 a 400 MHz.	211
Figura 89. Espectro de RMN ^{13}C do composto 8d em DMSO- <i>d</i> 6 a 100 MHz.	211
Figura 90. Espectro de RMN ^1H do composto 8e em DMSO- <i>d</i> 6 a 400 MHz.	212
Figura 91. Espectro de RMN ^{13}C do composto 8e em DMSO- <i>d</i> 6 a 100 MHz.	212
Figura 92. Espectro de RMN ^1H do composto 8f em DMSO- <i>d</i> 6 a 400 MHz.	213

Figura 93. Espectro de RMN ^{13}C do composto 8e em DMSO- <i>d</i> 6 a 100 MHz.	213
Figura 94. Espectro de RMN ^1H do composto 8g em DMSO- <i>d</i> 6 a 400 MHz.	214
Figura 95. Espectro de RMN ^{13}C do composto 8g em DMSO- <i>d</i> 6 a 100 MHz.	214
Figura 96. Espectro de RMN ^1H do composto 9a em DMSO- <i>d</i> 6 a 400 MHz.	215
Figura 97. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9a em DMSO- <i>d</i> 6 a 100 MHz.	215
Figura 98. Espectro de RMN ^1H do composto 9b em DMSO- <i>d</i> 6 a 400 MHz.	216
Figura 99. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9b em DMSO- <i>d</i> 6 a 100 MHz.	216
Figura 100. Espectro de RMN ^1H do composto 9c em DMSO- <i>d</i> 6 a 400 MHz.	217
Figura 101. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9c em DMSO- <i>d</i> 6 a 100 MHz.	217
Figura 102. Espectro de RMN ^1H do composto 9d em DMSO- <i>d</i> 6 a 400 MHz.	218
Figura 103. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9d em DMSO- <i>d</i> 6 a 100 MHz.	218
Figura 104. Espectro de RMN ^1H do composto 9e em DMSO- <i>d</i> 6 a 400 MHz.	219
Figura 105. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9e em DMSO- <i>d</i> 6 a 100 MHz.	219
Figura 106. Espectro de RMN ^1H do composto 9f em DMSO- <i>d</i> 6 a 400 MHz.	220
Figura 107. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9f em DMSO- <i>d</i> 6 a 100 MHz.	220
Figura 108. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9g em DMSO- <i>d</i> 6 a 400 MHz.	221
Figura 109. Espectro de RMN ^{13}C do composto 9g em DMSO- <i>d</i> 6 a 100 MHz.	221
Figura 110. Espectro de massas do composto 2a	225
Figura 111. Espectro de massas do composto 2b	225
Figura 112. Espectro de massas do composto 2c	226
Figura 113. Espectro de massas do composto 2d	226
Figura 114. Espectro de massas do composto 2e	227
Figura 115. Espectro de massas do composto 2g	227
Figura 116. Espectro de massas do composto 3a	228
Figura 117. Espectro de massas do composto 3b	228
Figura 118. Espectro de massas do composto 3c	229
Figura 119. Espectro de massas do composto 3e	229
Figura 120. Espectro de massas do composto 3g	230
Figura 121. Espectro de massas do composto 4/4'a	230
Figura 122. Espectro de massas do composto 4/4'b	231
Figura 123. Espectro de massas do composto 4/4'e	231
Figura 124. Espectro de massas do composto 4/4'g	232
Figura 125. Espectro de massas do composto 5a	232
Figura 126. Espectro de massas do composto 5b	233

Figura 127. Espectro de massas do composto 5/5'g	233
Figura 128. Espectro de massas do composto 8a	234
Figura 129. Espectro de massas do composto 8d	234
Figura 130. Espectro de massas do composto 8e	235
Figura 131. Espectro de massas do composto 8g	235
Figura 132. Espectro de massas do composto 9a	236
Figura 133. Espectro de massas do composto 9b	236
Figura 134. Espectro de massas do composto 9e	237
Figura 135. Espectro de massas do composto 9f	237
Figura 136. Espectro de massas do composto 9g	238

Introdução e objetivos

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

As preparações, transformações e propriedades de compostos heterocíclicos são sem dúvida, uma das maiores divisões da química orgânica.¹

Aproximadamente mais de 70 % de todos os produtos farmacêuticos e agroquímicos existentes, apresentam pelo menos um anel heterocíclico em sua estrutura. Além disso, alguns dos principais produtos comerciais bem-sucedidos atualmente apresentam um heterociclo em sua estrutura, são eles o fármaco atorvastatina (Lipitor®), utilizado na prevenção de doenças cardiovasculares através da redução de níveis elevados de colesterol no sangue e o fungicida azoxistrobina (Amistar®) utilizado como fungicidas em mais de cem culturas diferentes em diversos países (Figura 1).²

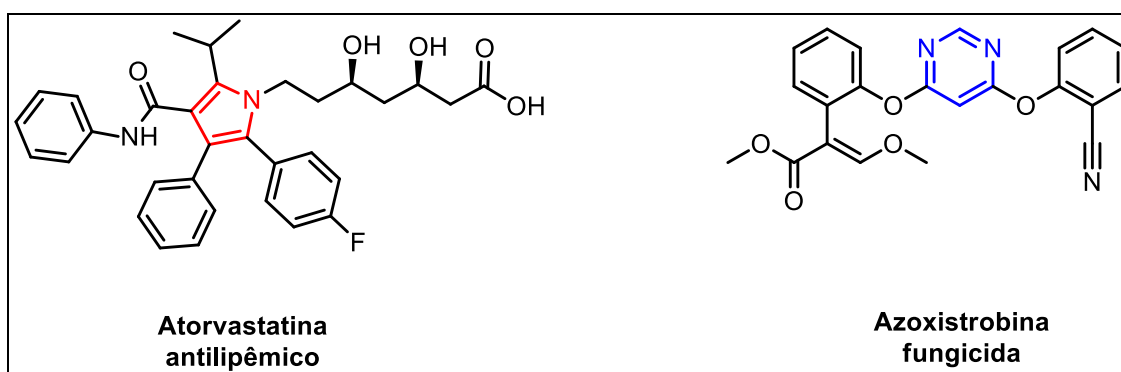


Figura 1. Exemplos de produtos farmacêutico e agroquímico com heterociclo em sua estrutura.

De maneira geral, os fármacos disponíveis na terapêutica moderna são, em sua ampla maioria, de origem sintética (85%).³ Dentre todos os fármacos existentes no mercado, aproximadamente 62% são compostos por anéis heterocíclicos.⁴ Os

¹ Alvarez-Builla, J., Vaquero, J.J., and Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*, **2011**, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim.

² Lamberth, C. e Dinges, J. *Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Agrochemicals*, **2012**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

³ Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As bases moleculares de Ação dos Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**, p. 53-81.

⁴ Katritzky, A. R., Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, **1984**, Eds.; Pergamon Press: New York, Vol. 6, pp 235-332. (b) Katritzky, A. R., Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, **1996**, E. F. V., Eds.; Pergamon: New York, Vol. 1-8.

fármacos sintéticos possuem, não raramente, mais de um heteroátomo, como átomos de nitrogênio, enxofre e oxigênio, predominantemente, além de átomos de cloro e flúor.³

Nesse contexto, aza-heterociclos constituem uma classe muito importante de compostos, em particular, as pirimidinas e derivados apresentam um grande número de substâncias naturais e sintéticas de potencial farmacológico. Trimetoprima e Pirimetamina são dois medicamentos utilizados no combate de infecções por protozoários, sendo eficientes no tratamento e prevenção da malária. A pirimetamina quando combinada com a Sulfadiazina também é empregada no tratamento de toxoplasmose, (Figura 2).⁵

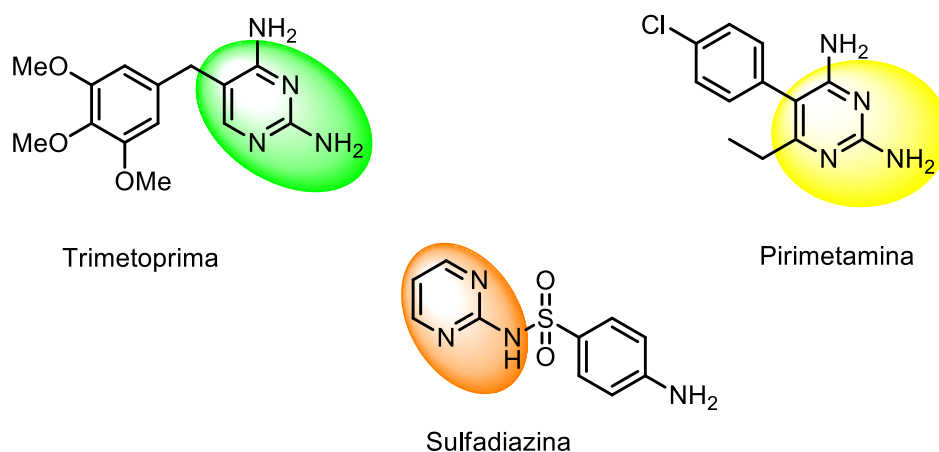


Figura 2. Compostos representativos que apresentam o anel pirimidínico em sua estrutura.

Na natureza, o anel pirimidínico está presente na Vitamina B1 (tiamina), também faz parte dos constituintes essenciais da célula, como o DNA e RNA, ácidos nucleicos que apresentam as bases pirimidínicas (citosina, timina e uracila) e as bases purínicas (adenina e guanina) sendo essenciais para a transmissão das informações genéticas dos seres vivos e com importante aplicação nos processos bioquímicos em nosso organismo, (Figura 3).

⁵ Movassaghi, M.; Hill, M. D. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6836.

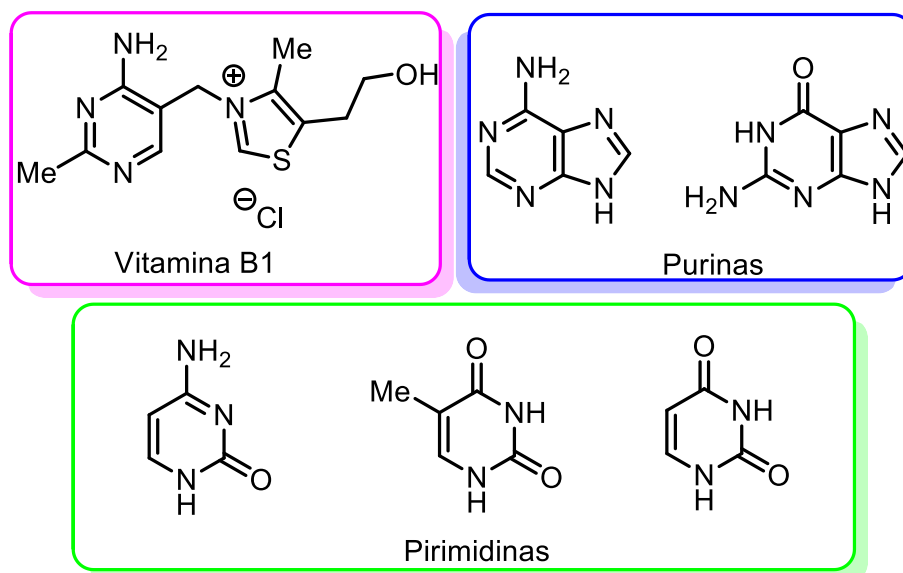


Figura 3. Representação da Vitamina B1 e bases nitrogenadas.

Existem razões principais para a presença de heterociclos em estruturas de fármacos, a presença de um núcleo heterocíclico em uma droga permite muitas vezes melhorar na sua absorção e biodisponibilidade através de uma acessibilidade sintética e propriedades químicas tais como lipofilicidade e solubilidade. Além disso, heterociclos são bioisómeros de outros anéis heterocíclicos bem como de grupos funcionais diferentes.²

Um exemplo disso pode ser encontrado no trabalho de Almansa e col. que descrevem a relação bioisostérica existente entre os anéis pirazolopirimidina (Figura 4), presente na estrutura proposta pelos autores e o anel pirazólico presente no anti-inflamatório Celebra® (celecoxib). Segundo os autores, a troca do anel pirazólico, presente no Celecoxib pelo anel pirazolopirimidina resultou na otimização das propriedades farmacodinâmicas, embora tenha comprometido sua biodisponibilidade oral.⁶

⁶ Almansa, C.; Arriba, A. F.; Cavalcanti, F. L.; Gomez, L. A.; Miralles, A.; Forn, J. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 350.

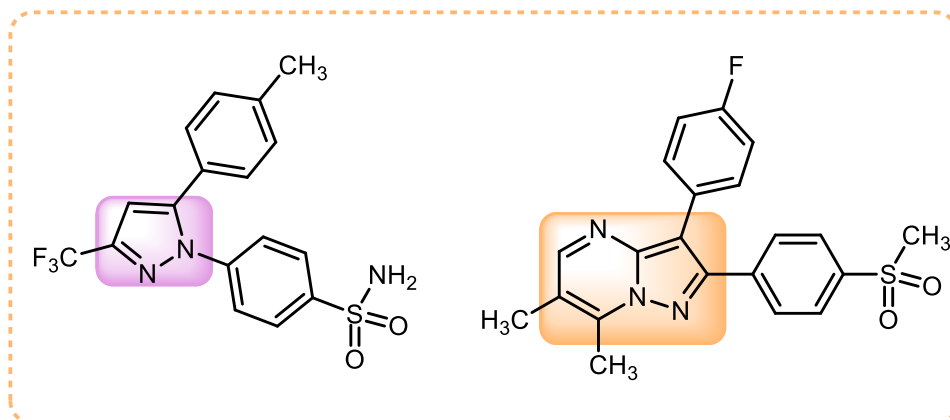


Figura 4. Estruturas químicas do Celebra® e pirazolopirimidina.

Não somente compostos que contém um anel heterocíclico, mas também aqueles que possuem anéis condensados vêm sendo estudados. Um exemplo são os compostos com três anéis condensados, as pirazolopirimidopiridazinonas que apresentam potencial aplicação como agentes farmacêuticos, esses sistemas têm sido empregados como potentes inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE 5), potencialmente útil no tratamento de disfunção erétil, um problema que geralmente afeta os homens com mais de 40 anos. Sildenafil foi o primeiro e ainda é um inibidor PDE 5 utilizado no tratamento de disfunção erétil, entretanto essa droga apresenta notáveis efeitos colaterais, como por exemplo, náusea, cefaleia, entre outros. Nos últimos anos, resultados promissores de inibição da PDE 5 foram alcançados quando empregados sistemas relacionados como o composto pirazolopirimidopiridazinona, Figura 5.⁷

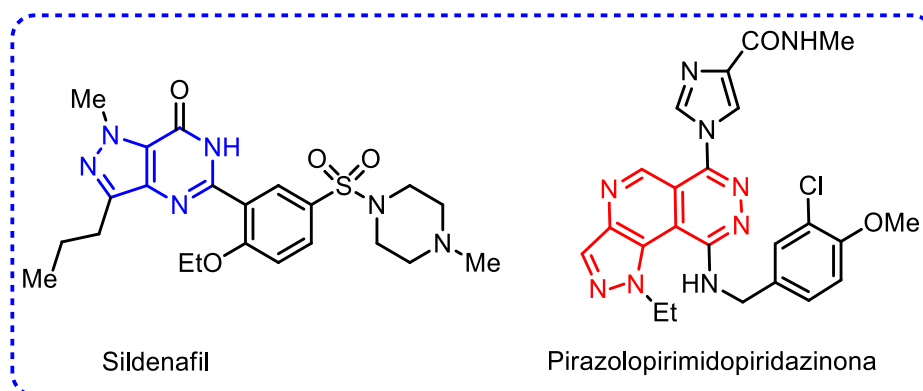


Figura 5. Exemplo de inibidores PDE 5.

⁷ Giovannoni, M. P.; Vergelli, C. B.; Cesari, N.; Graziano, A.; Biagini, P.; Gracia, J.; Gavalda, A.; Dal Piaz, V. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5363.

A partir dessas considerações, é necessário o desenvolvimento de novas metodologias e o emprego estratégico de métodos conhecidos para a síntese de heterociclos. Entre as principais reações empregadas para a formação desses sistemas, podem-se destacar as reações de ciclocondensação, as quais possibilitam a síntese de compostos poli-funcionalizados.^{4,8}

Nesse contexto, há trinta anos o NUQUIMHE/UFSM (Núcleo de Química de Heterociclos, Universidade Federal de Santa Maria) vêm aperfeiçoando e desenvolvendo rotas para a obtenção de compostos heterocíclicos estrategicamente substituídos que oferecem ainda a possibilidade de derivatizações para outras estruturas, muitas delas com potencial aplicações. Podemos citar como exemplo o trabalho de Zanatta e col.⁹ no qual foi sintetizado tiopirimidina-trialometiladas com considerável efeito inibitório sobre enzimas NTPDases de sinaptossomas de córtex cerebral de ratos, as quais são responsáveis pela hidrólise do ATP e ADP, tornando esses compostos promissores fármacos no tratamento da trombose, (Figura 6). A presença de um átomo de enxofre na molécula é atrativa do ponto de vista sintético, pois este pode ser substituído por uma grande variedade de nucleófilos após sua oxidação, proporcionando uma diversificação de substituintes em um mesmo núcleo pirimidínico.

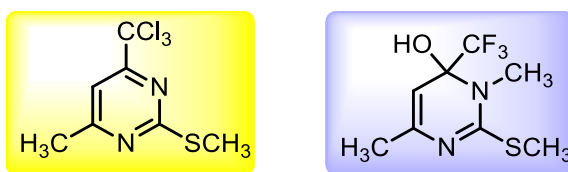


Figura 6. Pirimidinas desenvolvidas no NUQUIMHE/UFSM com potencial atividade.

A utilização de blocos precursores poli-funcionalizados é um método bastante viável para a obtenção de heterociclos poli-funcionalizados devido à fácil aquisição dos materiais de partida e o uso de metodologias simplificadas. Assim, as β -

⁸ (a) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777. (b) Martins, M. A. P.; 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.

⁹ Cechin, S. R.; Schetinger, M. R. C.; Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Pacholski, I. L.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Morsch, V. M. *Chem. Res. Toxicol.* **2003**, *16*, 1433.

enaminodicetonas¹⁰ têm se mostrado como interessantes blocos precursores na síntese de heterociclos poli-funcionalizados, uma vez que as reações com diferentes dinucleófilos têm mostrado uma regioquímica bem definida na formação de compostos heterocíclicos.^{11,12} Entretanto, esses blocos precursores foram pouco explorados, e a maneira como esses polieletrófilos irão se comportar diante do mais variado número de sistemas nucleófilicos ainda necessita de investigação, pois fatores importantes como a estrutura dos eletrofilos, estrutura dos nucleófilos, bem como, as condições de reação empregadas interferirem na formação do produto final.

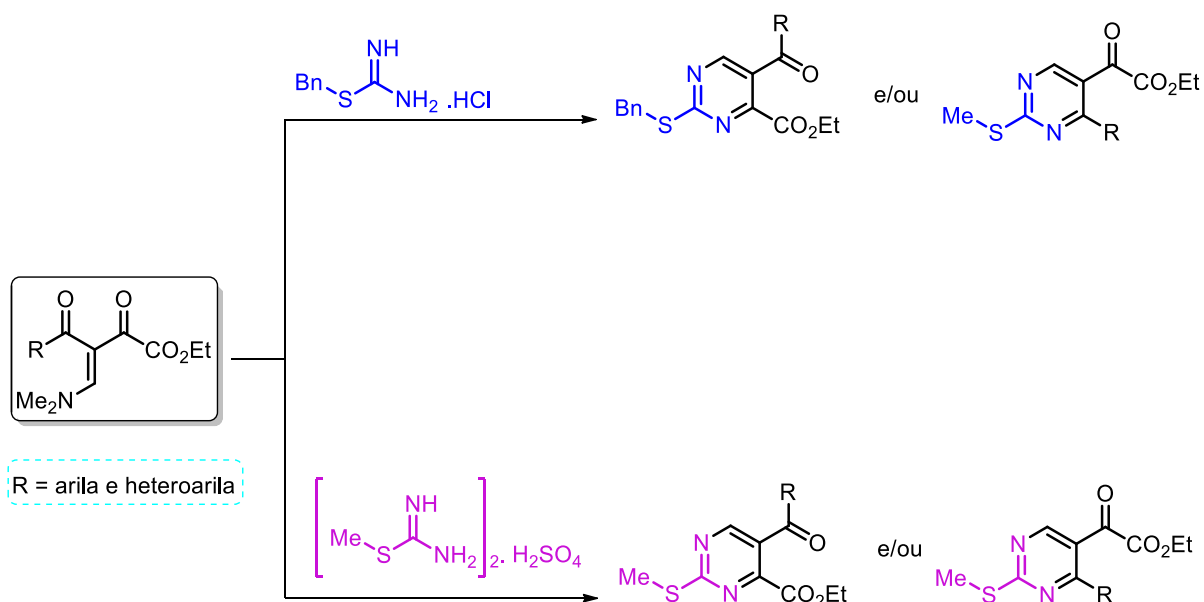
Assim considerando as questões descritas acima, bem como a experiência e o interesse do NUQUIMHE na síntese regioseletiva de heterociclos poli-funcionalizados, este trabalho terá por objetivos principais:

(i) O desenvolvimento de um método que possibilite a obtenção de pirimidinas-4-carboxilatos de etila substituídas na posição 5 do anel pirimidínico, uma vez que na literatura apenas são encontrados métodos que produzem pirimidinas-4-carboxilatos de etila 6-substituídas ou não substituídas. Para isso, será investigada a formação de tiopirimidinas poli-funcionalizadas através da reação de ciclondensação de β -enaminodicetonas com cloreto de 2-benzilisotioureia e sulfato de 2-metilisotioureia, (Esquema 1);

¹⁰ Rosa, F. A.; Machado, P.; Rossatto, M.; Vargas, P. S.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synlett* **2007**, 3165.

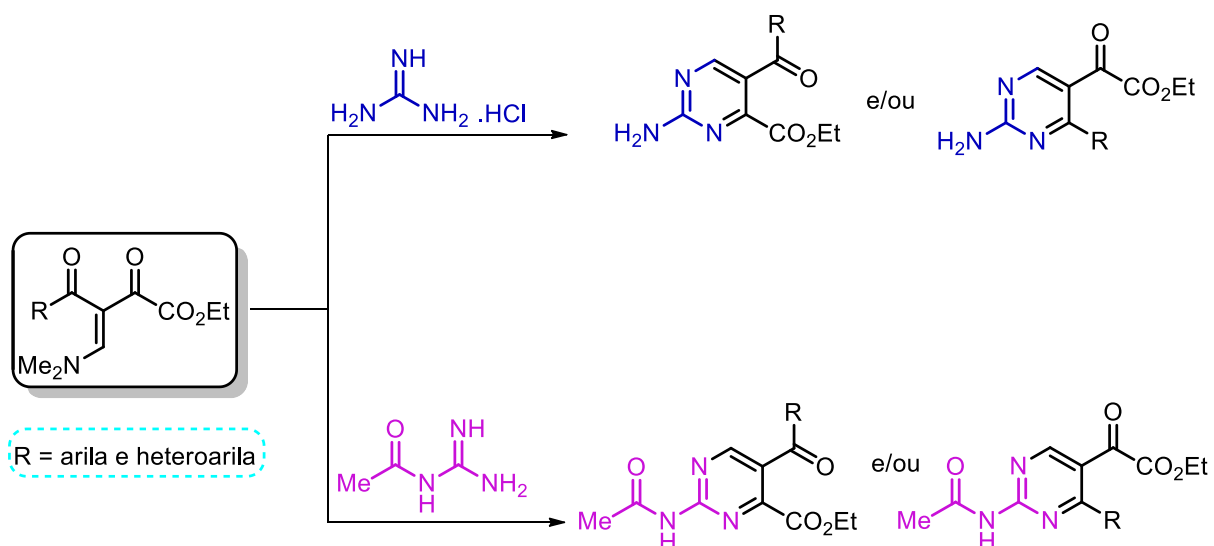
¹¹ Rosa, F. A.; Machado, P.; Vargas, P. S.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synlett* **2008**, 1673.

¹² Rosa, F. A.; Machado, P.; Fiss, G. F.; Vargas, P. S.; Fernandes, T. S.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synlett* **2008**, 1673.



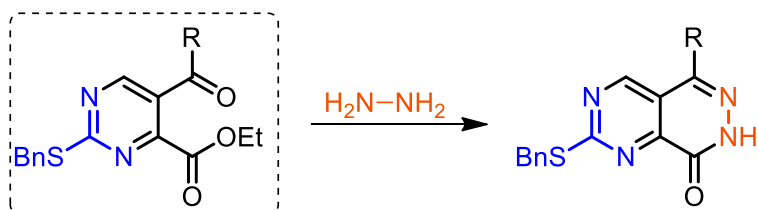
Esquema 1

(ii) A investigação da regioquímica nas reações de ciclocondensação entre β -enaminodietonas com cloridrato de guanidina e acetilguanidina (Esquema 2);



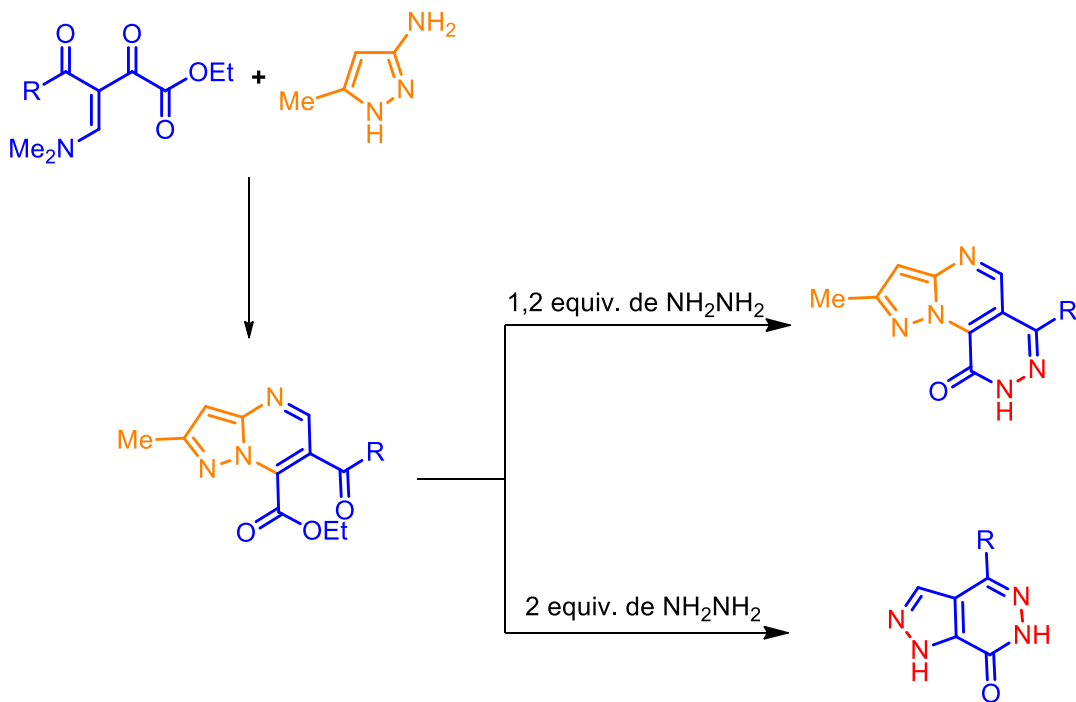
Esquema 2

(iii) Utilização das 2-benziltiopirimidinas como precursores para a síntese de novos compostos heterocíclicos através da reação com monidrato de hidrazina (Esquema 3);



Esquema 3

(iv) Promover a derivatização de pirazolo[1,5-a]pirimidinas polifuncionalizadas com monidrato de hidrazina para obter compostos heterocíclicos com dois e três anéis fundidos, (Esquema 4);



Esquema 4

Revisão da literatura

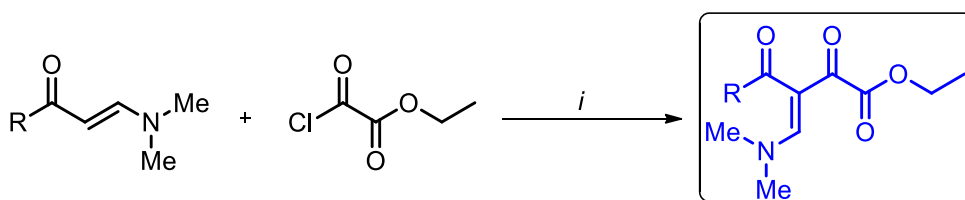
2. REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura apresentada a seguir abordará inicialmente uma breve revisão sobre a síntese de 4-dimetilamino-3-aroil-2-oxo-3-butenato de etila (β -enaminodicetonas) e sua utilização na síntese de diferentes compostos heterocíclicos.

Posteriormente serão apresentados os principais trabalhos relacionados a obtenção de pirimidinas, pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas bem como heterociclos derivados desses sistemas.

2.1 Síntese de β -enaminodicetonas

A síntese de β -enaminodicetonas ocorre através da reação de acilação de β -enaminonas com cloreto de etiloxalila na presença de piridina, a relação molar da reação e de 1:1,2:1,2 respectivamente, em CH_2Cl_2 como solvente, esquema 5. As β -enaminodicetonas são compostos não simétricos altamente atrativos na síntese de heterociclos poli-funcionalizados.¹⁰



i : CH_2Cl_2 piridina, 0 a 52 °C, 5-16 h

Esquema 5

Esses precursores não simétricos quando reagem com dinucleófilos podem levar a formação de uma mistura regioisomérica de produtos, pois apresentam 4

centros eletrofílicos em sua estrutura passíveis de sofrerem o ataque de um nucleófilo (Figura 7).

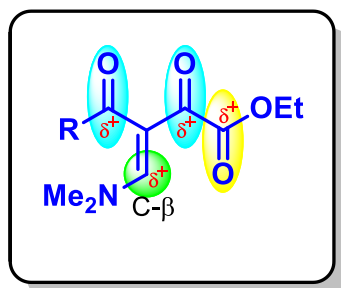


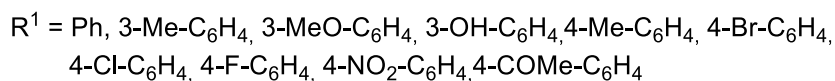
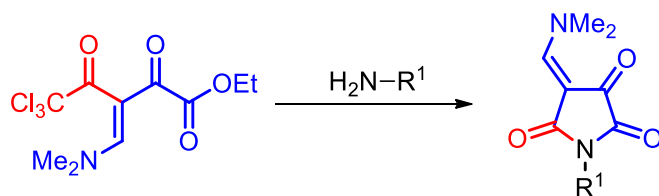
Figura 7. Centros eletrofílicos da β -enaminodicetona.

Embora apresente quatro centros eletrofílicos, nas reações de ciclocondensação tem-se observado que apenas dois centros eletrofílicos preferencialmente sofrem o ataque do dinucleófilo, sendo eles o carbono- β e a carbonila da cetona vizinha ao grupo carboxietila.¹¹

A regioquímica da reação é modificada à medida que o efeito eletro-retirador do substituinte **R** aumenta, tornando essa carbonila também passível de sofrer o segundo ataque nucleofílico, podendo levar a uma mistura regioisomérica dos produtos.¹²

A reação das β -enaminodicetonas com anilina e anilinas substituídas proporcionou a formação de um anel de cinco membros, ocorrendo uma mudança dos centros eletrofílicos que reagiram. Isso foi possível devido a presença do grupo triclorometila em **R** (Esquema 6). O produto foi formado a partir de um ataque nucleofílico do nitrogênio da anilina na carbonila vizinha ao grupo CCl_3 , ocorrendo a eliminação de uma molécula de clorofórmio e a posterior ciclização ocorreu com o segundo ataque do nitrogênio na carbonila do éster, levando a perda de uma molécula de etanol, formando assim, o anel de 5 membros.¹³

¹³ Vargas, P. S.; Rosa, F. A.; Buriol, L.; Rotta, M.; Moreira, D. N.; Frizzo, C. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 3131.



Esquema 6

A maneira como um nucleófilo reagirá frente a uma β -enaminodicetona ainda gera dúvidas, pois a reação depende de fatores como a β -enaminodicetona utilizada, o nucleófilo, bem como das condições de reação. Entretanto, mesmo apresentando diferentes centros eletrofílicos, verificou-se que a utilização desses precursores não simétricos geralmente tem favorecido a formação de compostos poli-funcionalizados de uma maneira altamente regioseletiva, possibilitando a derivatização para outros heterociclos com anéis fundidos, pois apresentam na sua estrutura o sistema 1,4 dieletrofílico, constituído pelo carbono carbonílico da cetona e o grupamento carboxilato de etila.

2.2 Síntese de Pirimidinas

As pirimidinas são diazinas composta por um anel de seis membros que contém átomos de nitrogênio nas posições 1 e 3. A partir da retróssíntese¹⁴ de pirimidina (Figura 8), é possível estabelecer suas rotas sintéticas, sendo que na primeira operação ocorre a desconexão entre N1/C6 e o N3/C4 e adição de água sugerindo como materiais de partida uma espécie dicarbonílica e sistemas NCN como uma amidina, esta é a rota sintética de maior importância e mais utilizada para a síntese de pirimidinas. Na segunda operação ocorre adição de água seguido da desconexão entre N1/C2 ou N3/C2, sugerindo um caminho alternativo e pouco

¹⁴ Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of heterocycles* Wiley-VCH 2003, 2^a ed.

utilizado para a síntese de pirimidinas, neste caso, a reação ocorre com diaminoalcenos com ácidos carboxílicos.

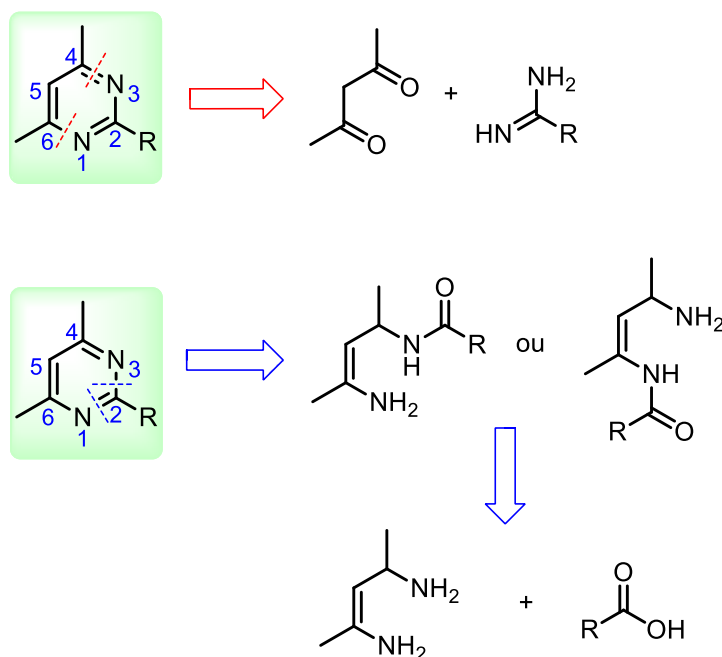
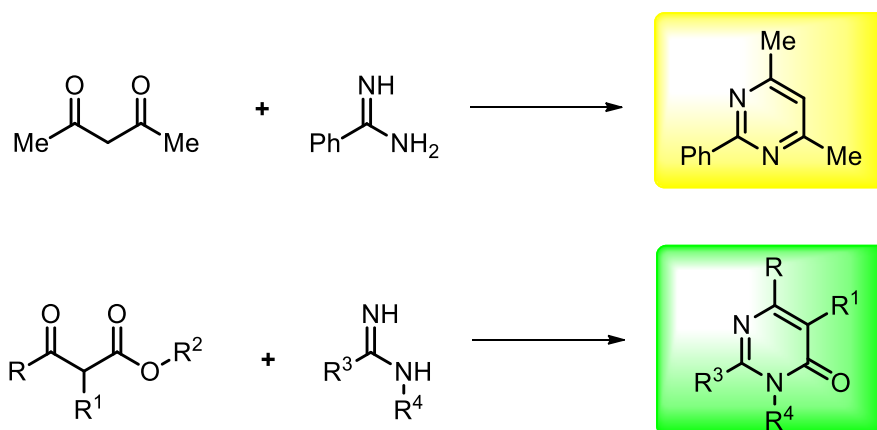


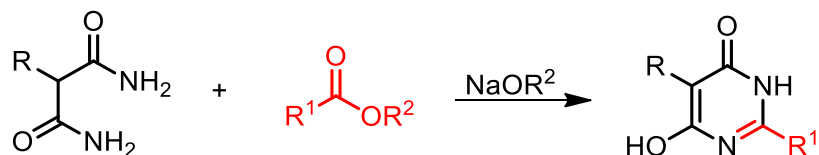
Figura 8. Análise retróssintética de pirimidinas.

Assim, uma das principais e mais simples vias de acesso à pirimidinas e derivados pode ser vista no esquema 7, e é conhecida como Síntese de Pinner¹² na qual envolve a condensação de compostos 1,3-dicarbonílicos e derivados com sais de amidinas substituídas ou não, na presença de meio alcalino ou neutro para levar a formação de pirimidinas ou pirimidinonas.



Esquema 7

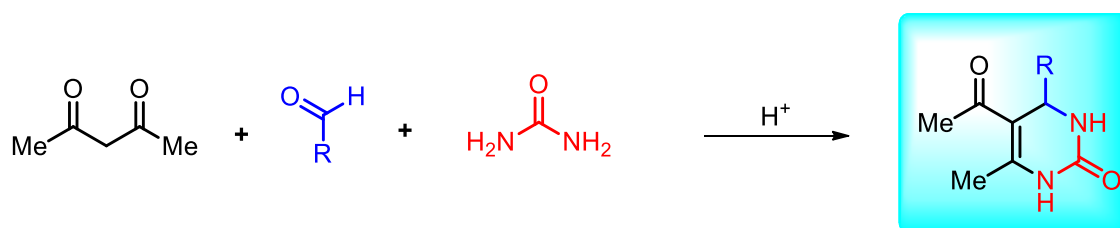
A reação de 1,3-diaminopropanos ou propanos com ácidos carboxílicos ou ésteres conduz a formação de pirimidinonas, entretanto é menos empregada. Um exemplo desta reação é a ciclocondensação em meio alcalino de malonamidas com diferentes ésteres que leva a formação de 6-hidróxipirimidin-4(3*H*)-onas e é conhecida como Síntese de Henfry-Hull, (Esquema 8).¹⁴



Esquema 8

Várias outras metodologias foram desenvolvidas baseadas na síntese de Pinner para a obtenção de pirimidinas e pirimidinonas fazendo substituição de cloridrato, nitrato ou sulfato de amidinas pelos mesmos sais de guanidinas, ureia, tioureia, metilureia e metilisotiureias com diferentes sistemas 1,3-dicarbonílicos ou α,β -insaturados.¹⁴

Uma outra importante rota sintética para a síntese de derivados pirimidinônicos foi desenvolvida por Biginelli a partir da reação entre acetilacetona, ureia e aldeídos aromáticos em meio etanólico, na presença de catalisador ácido (Esquema 9).¹⁵ Este tipo de reação possibilitou a síntese de bibliotecas de compostos de maneira simples e com metodologias sintéticas mais brandas, além do surgimento de novas reações multicomponentes derivadas dessas, geralmente trocando a ureia por outras espécies nucleofílicas.¹⁶



R = aril

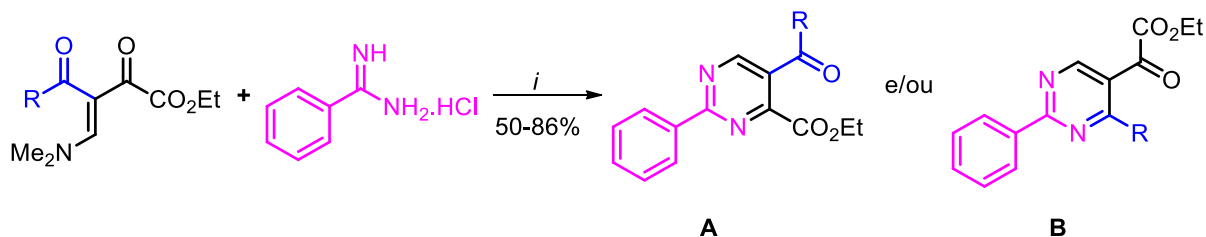
Esquema 9

¹⁵ (a) Kappe, O. C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6937. (b) Kappe, O. C. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879. (c) Wan, J. P.; Pan, Y. J. *Chem. Commun.* **2009**, 2768.

¹⁶ (a) Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Boron, S. Y.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A. *Mol. Divers* **2011**, *15*, 189. (b) Isambert, N.; Duque, M. M. S.; Plaquevent, J. C.; Genisson, Y.; Rodriguez, J.; Constantieux, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1347. (c) Hugel, H. M. *Molecules* **2009**, *14*, 4936.

A investigação da reação de ciclocondensação entre β -enaminodicetonas e amidinas iniciou em 2008 com o trabalho de Rosa e col.¹² e, até o momento, apenas duas amidinas foram utilizadas: cloridrato de benzamidina (Esquema 10) e cloridrato de 1*H*-1-pirazolil-carboxamidina (Esquema 11). A reação de β -enaminodicetonas com cloridrato de benzamidina levou a formação de uma mistura de compostos regioisoméricos em que, a proporção dos isômeros pareceu ser governada por efeitos eletrônicos do substituinte da β -enaminodicetona.

De maneira geral, 4-carboxietilpirimidinas (regioisômero **A**) foram obtidas como produto majoritário da reação quando **R** apresentava grupamentos doadores de elétrons e 5-carboxietilpirimidinas (regioisômero **B**) foram obtidas como produto majoritário na presença de grupos retiradores de elétrons na β -enaminodicetona, ocorrendo a total inversão do produto obtido quando **R** = **CF₃**, esse fato apenas foi observado na reação com cloridrato de benzamidina, pois em reações realizadas anteriormente com cloridrato terc-butilidrazina e a β -enaminodicetona com o substituinte **CF₃**, não foi verificado a formação do regioisômero **B** correspondente.¹⁰

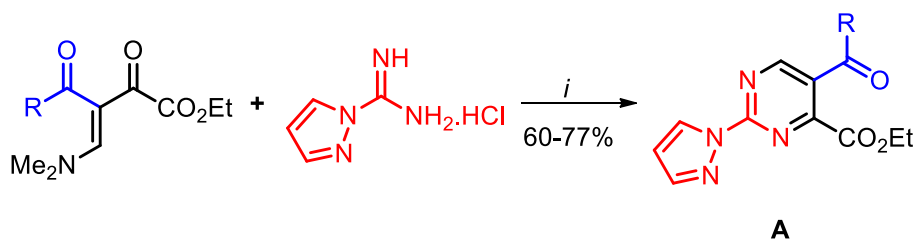


i: K₂CO₃, MeCN, refluxo, 1 h

R = Ph, Me-C₆H₄, MeO-C₆H₄, F-C₆H₄, Br-C₆H₄, tien-2-il, CF₃

Esquema 10

Já quando a reação ocorreu com cloridrato de 1*H*-1-pirazolil-carboxamidina, apenas as 4-carboxietilpirimidinas (regioisômero **A**) foram obtidas em rendimentos de 60-77 %, não ocorrendo uma influência significativa dos substituintes presentes nas β -enaminodicetonas (Esquema 11).



i: K₂CO₃, MeCN, refluxo, 2-6 h

R = Ph, Me-C₆H₄, MeO-C₆H₄, F-C₆H₄, Br-C₆H₄, tien-2-il, CF₃

Esquema 11

A síntese de pirimidinas desta tese envolve a reação de diferentes sais de amidinas e guanidina com sistemas α,β -insaturados (β -enaminodicetonas) e na literatura há poucos relatos de sistemas análogos e alguns deles são patenteados.¹⁷¹⁸¹⁹ Então, para a revisão das pirimidinas fixou-se apenas o substituinte na posição 2 do anel pirimidínico, podendo este ser metiltio (SMe), benziltio (SBn), animo (NH₂) ou acetilamino (AcNH) e, quando possível, o grupamento carboxilato de etila como um dos substituintes do anel, priorizando reações com dieletrófilos derivados de enonas e enaminonas.

2.2.1 Síntese de 2-alciltio-pirimidinas

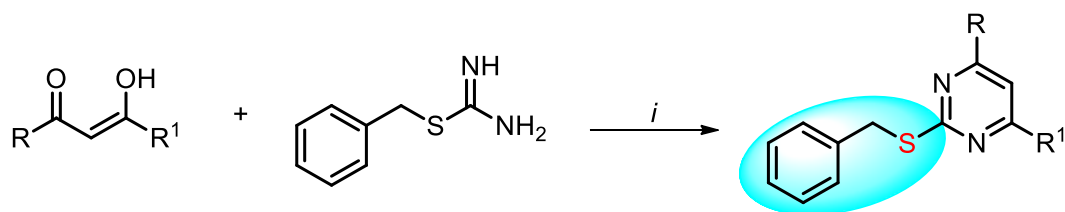
Em 1979, Kreuzberger e Leyke-Röhling²⁰ sintetizaram benziltiopirimidinas a partir da reação de ciclocondensação de 2-benzilisotiourea com compostos 1,3-dicarbonílicos (Esquema 12). A síntese foi realizada na presença de K₂CO₃ como base e uma mistura de etanol e éter, as substâncias foram agitadas a temperatura ambiente durante 96 h rendendo as 2-benziltiopirimidinas em 0,3-53 %.

¹⁷ (a) Bolli, M.; Lescop, C.; Mathys, B.; Mueller, C.; Nayler, O.; Steiner, B. *PCT Int. Appl.* **2009** **WO 057079** A2. (b) Bolli, M.; Lescop, C.; Mathys, B.; Mueller, C.; Nayler, O.; Steiner, B. *PCT Int. Appl.* **2009**, **WO 2009/109907** A1.

¹⁸ Xu, X.; Xu, J.; Xiau, L.; Peng, X.; Shi, Y.; Ma, R.; Chen, S.; Li, G. *Faming Zhuanli Shenqing* **2008**, **CN 101255137** A1.

¹⁹ Tsutsumi, H.; Yonishi, S.; Akahane, A. *PCT Int. Appl.* **2003**, **WO 2003057689** A1.

²⁰ Kreuzberger, A.; Leyke-Röhling, S. *J. Fluorine Chem* **1979**, **13**, 55.



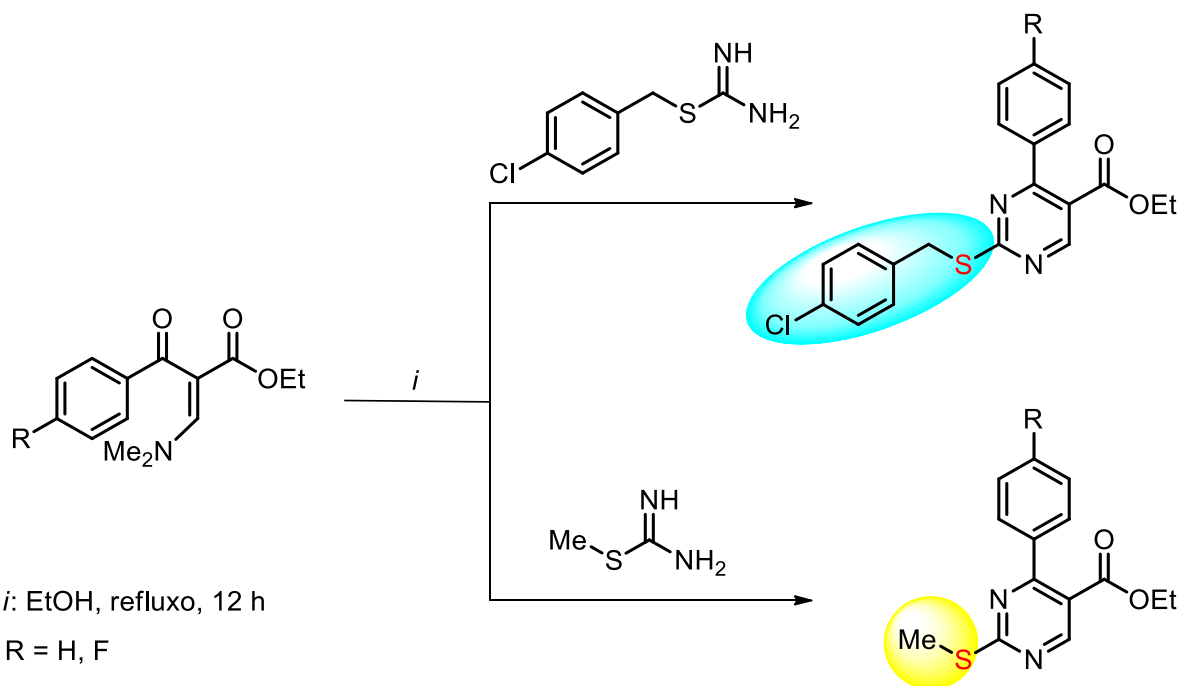
i: K₂CO₃, EtOH/Éter, t.a., 96 h

	A	b	c	d	e	f
R	CF ₃	CF ₃	CF ₃	CF ₃	CF ₃	C ₃ F ₇
R ¹	CF ₃	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Pentil	<i>t</i> -Bu
Rend. (%)	0,3	40	53	31	32	32

Esquema 12

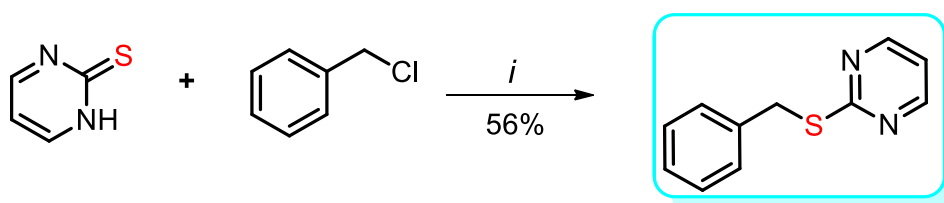
A síntese de tiopirimidas empregando um composto α,β -insaturado foi desenvolvida em 1981 por Breaux e Zwickelmaier²¹ a partir da reação entre 3-dimetilamino-2-propenoatos de etila com diferentes amidinas. A reação de ciclocondensação dos propanoatos com 2-benziltiopseudoureia possibilitou a formação de 2-benziltiopirimidina em 66 % de rendimento, enquanto a reação com a 2-metilisotioureia levou a formação da 2-metiltiopirimidna em 77 % de rendimento (Esquema 13). Outras amidinas, bem como guanidinas, também foram utilizadas no trabalho.

²¹ Breaux, E. J.; Zwickelmaier, K. E. *J. Heterocyclic Chem* **1981**, *18*, 183.



Esquema 13

Quase não existem relatos na literatura para a síntese de pirimidinas contendo o grupo benziltio na posição 2 do anel pirimidínico e uma outra maneira encontrada para a obtenção desses compostos se deu através da reação de alquilação de tiopirimidonas (Esquema 14),²² na presença da base K_2CO_3 .



i: 1) K_2CO_3 , DMA, t. a., 2-6 h
2) AcOH, H_2O

Esquema 14

Desde a década de 90, o NUQUIMHE vem desenvolvendo metodologias sintéticas para a obtenção de diversos compostos heterocíclicos a partir da reação de enonas trifluorometiladas e triclorometiladas com os mais variados nucleófilos, sendo

²² (a) Pathak, A. K.; Pathak, V.; Seitz, L. E.; Suling, W. J.; Reynolds, R. C. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 273. (b) Xie, J-G.; Quan, J.; Li, S-B.; Zheng, Y.; Zhu, L-M. *Synth. Commun* **2011**, *41*, 871.

que alguns destes foram alvos de muitos estudos como por exemplo a reação destas enonas com diferentes hidrazinas^{23,24,25,26,27} permitiu elucidar que quando grupamentos retiradores de elétrons estavam presentes nas hidrazinas, os 4,5-diipirazois foram obtidos como produto principal. Já a presença de grupamentos doadores de elétrons nas hidrazinas levaram a formação de pirazois desidratados.

Metodologias para a síntese de pirimidinas também já foram descritas pelo NUQUIMHE^{28,29} e as de maior relevância para esta tese estão descritas a seguir, principalmente os trabalhos de Zanatta e colaboradores.

No ano de 1995, Zanatta e col.³⁰ empregaram enonas trifluormetiladas na síntese de tiopirimidinas através da reação de ciclocondensação com 2-metil-pseudotiouréia (Esquema 15). Para a obtenção das 2-metiltiopirimidinas quatro métodos distintos foram escolhidos e otimizados de acordo com a enona empregada. O método mais empregado foi o método A, mudando para as enonas cíclicas trifluormetiladas foi utilizado o método C com HCl presente no meio de reação no intuito de ativar o carbono carbonílico da enona, já para as enonas cíclicas triclometiladas não foi possível sintetizar as tiopirimidinas desejadas nos métodos empregados.

²³ (a) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177. (b) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23.

²⁴ Zanatta, N.; Scheneider, J. M. F. M.; Scheneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. B.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 6996.

²⁵ Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29.

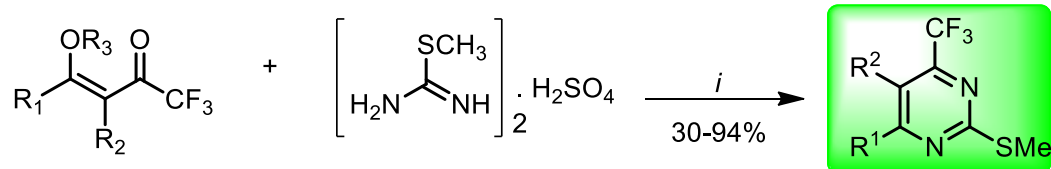
²⁶ Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Drekenner, R. L.; da Silva, L. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 132.

²⁷ Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Moura, S.; Sinhorin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2003**, 2353.

²⁸ Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodrigues, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1384.

²⁹ Flores, A. F. C.; Pizzuti, L.; Brondani, S.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1316.

³⁰ Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Clereci, E.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem* **1995**, *32*, 735.



i: Método A - H₂O/ Py;
 Método B - MeOH/H₂O/Py;
 Método C - MeOH/H₂O/HCl;
 Método D - MeOH/Py.

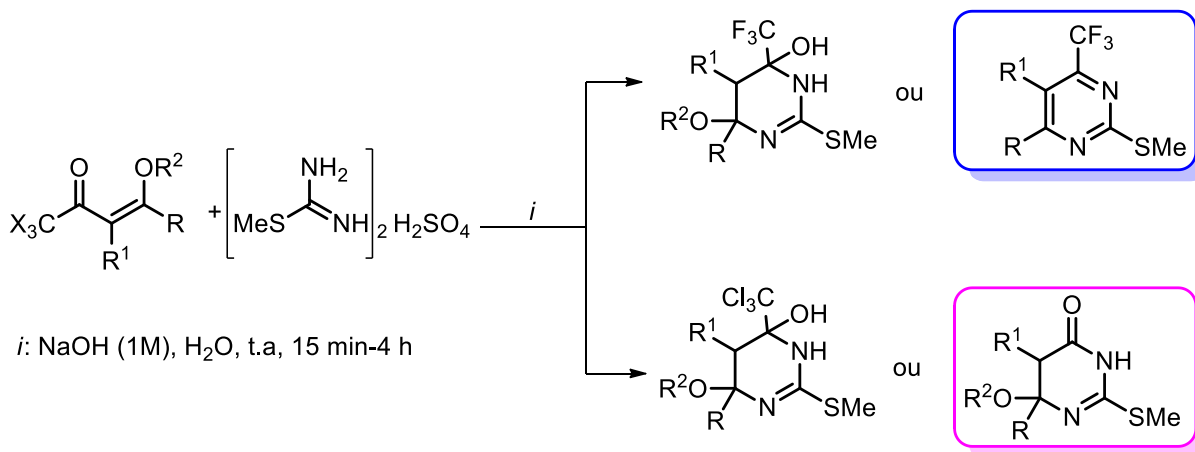
R¹= H, Me

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

Esquema 15

Posteriormente, no ano de 2008, Zanatta e col.³¹ seguiram os estudos entre esses sistemas reotimizando as condições de reação e aumentando o escopo para a síntese de tiopirimidinas a partir de enonas trifluor e triclorometiladas. Através destas reações foi observado que o emprego das trifluormetilenonas levou a dois diferentes produtos, sendo um a tetraidropirimidina, mas esse produto era instável e rapidamente ocorreu a eliminação de uma molécula de álcool seguida da desidratação o que possibilitou a formação da pirimidina aromática, para os demais substituintes da série as tetraidropirimidinas foram obtidas como o produto principal (Esquema 16). Já nas reações com as enonas triclorometiladas apenas uma enona levou a mistura de compostos isoméricos e para os demais substituintes da série ocorreu a eliminação de uma molécula de clorofórmio formando a pirimidina com uma carbonila na posição 4 do anel. Os produtos foram obtidos com rendimentos moderados a bons na faixa de 40 a 87 %.

³¹ Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Fernandes, L. S.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 221.



	a	b	C	d	e
R	H	Me	H	H	H
R ¹	H	H	Me	-	-
R ²	Et	Me	Et	(CH ₂) ₂ -	(CH ₂) ₃ -

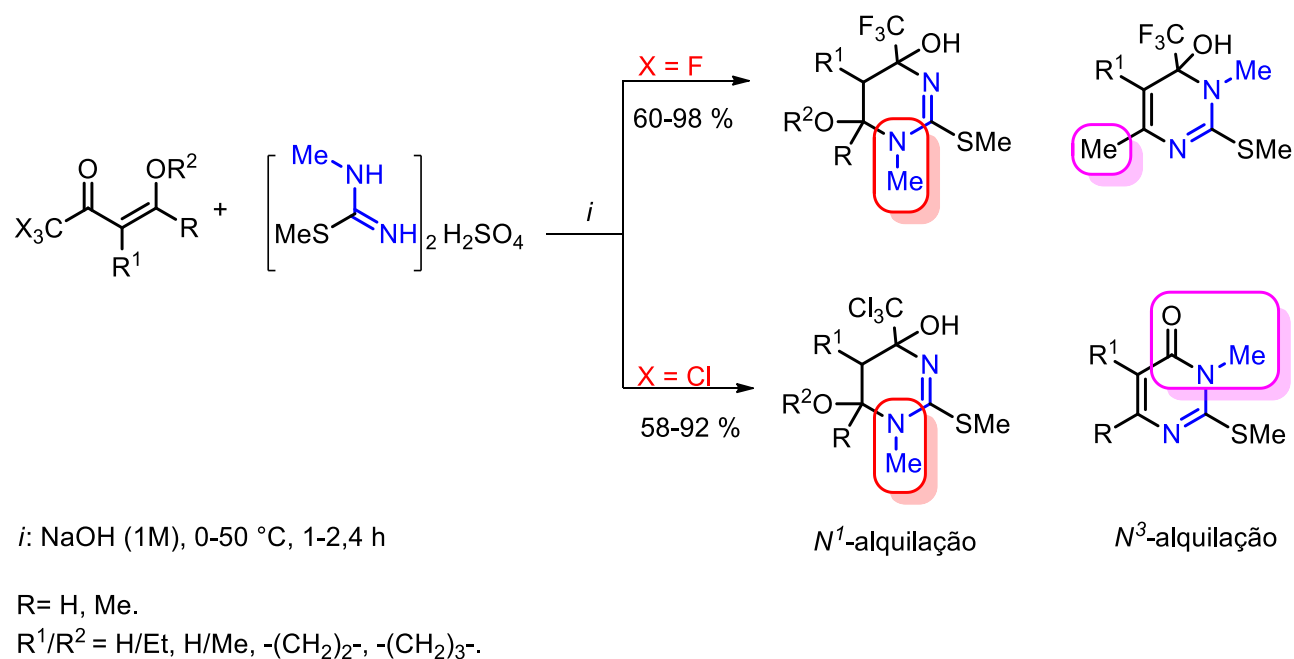
Esquema 16

Seguindo os estudos de regioseletividade nas reações de ciclocondensação de enonas trifluorometiladas com o dinucleófilo não simétrico sulfato de *N*-metil-2-metiltiouréia, Zanatta e col.³² realizaram a síntese e o estudo estrutural de uma série de *N*-metil-2-metilpirimidinas na presença de solução 1M de NaOH e sob condições brandas de reação, (Esquema 17). De acordo com os autores, a regioseletividade da reação dependeu de fatores como a condição reacional e a posição dos substituintes nas respectivas enonas trifluor ou triclorometiladas.

A reação com trifluorometilcetonas com substituinte R¹ = H levou a formação das correspondentes tetraidropirimidinas *N*¹-metiladas, enquanto a presença de um grupo metila (R¹ = Me) conduziu somente a formação da diidropirimidina *N*^β-metilada. Da mesma forma, as enona triclorometilada com substituinte R¹ = H possibilitaram a formação de tetraidropirimidinas *N*¹-metiladas e quando o substituinte era metila ocorreu a formação de pirimidin-4(3*H*)-onas *N*^β-metiladas após a eliminação de uma molécula de CHCl₃. Para as enonas cíclicas as reações

³² Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Silva, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 1234.

foram altamente regioseletivas levando a formação apenas de pirimidin-4(3*H*)-ona *N*^β-metiladas.



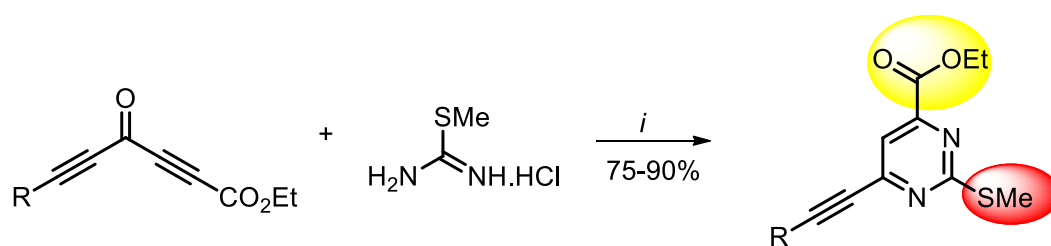
Esquema 17

Os autores concluíram que efeitos estéricos e eletrônicos governavam a regioseletividade da reação, pois ao apresentar como substituintes R¹ da enona um hidrogênio não ocorreu impedimento estérico na ciclocondensação com o sulfato de *N*-Metil-2-metilisotioureia, o que favoreceu a formação de somente os produtos *N*¹-metilados. No entanto, quando o substituinte R¹ da enona foi igual a uma metila ocorreu impedimento estérico com o nucleófilico *N*-CH₃ do sulfato de *N*-metil-2-metilisotioureia favorecendo somente à formação do produto *N*^β-metilado, isso considerando que o ataque inicial da *N*-Metil-2-metilisotioureia tenha ocorrido sempre no átomo de carbono-β da enona.

Em 2003, Andamo e col.³³ desenvolveram uma rota interessante para a síntese de 2-metilpiropirimidinas-4-carboxilato de etila através da reação de cetoésteres diacetilênicos não simétricos com cloridrato de 2-metil-pseudotiouréia

³³ Adamo, M. F. A.; Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Pritchard, G. J.; Rathmell, R. E. *Tetrahedron* **2003**, 59, 2197.

(Esquema 18). Os produtos foram obtidos com completo controle da regioquímica e em excelentes rendimentos de 85-90 %. A formação de apenas um regioisômero foi atribuído a utilização de cetonas acetilênicas não simétricas, uma vez que Miller³⁴ já havia descrito que cetonas simétricas levavam somente a monoadição do nucleófilo, pois a porção acetilênia tornava-se desativada para o segundo ataque nucleofílico do nitrogênio da amidina. Outro fator foi a presença do grupamento éster vizinho ao carbono acetilênico que, devido a sua maior deficiência eletrônica permitiu o ataque inicial da amidina. Os autores também testaram esses sistemas acetilênicos não simétricos com fenilhidrazina e, neste caso, uma mistura de produtos regioisoméricos foi obtida.



i: MeCN, H₂O, K₂CO₃, t.a., 0,5 h.

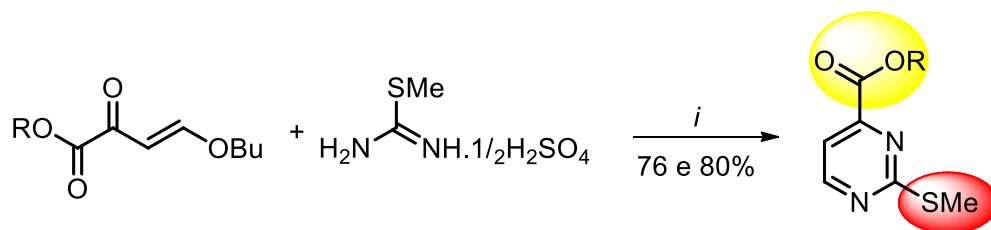
R: Ph, Pr, Bu

Esquema 18

A reação de ciclocondensação entre ésteres α,β -insaturados com sulfato de 2-metilpseudotiouréia realizada em 2003 por Matsushita e col.³⁵ possibilitou a síntese de 2-metiltiopirimidinas-4-carboxilato de etila (metila) em rendimentos 76 e 80 %, respectivamente, (Esquema 19).

³⁴ Miller, S. I. *Tetrahedron* **1968**, 24, 4285.

³⁵ Matsushita, A.; Yoshii, K.; Oue, M.; Nakamura T.; Yamada, S. *Pat. Appl.* **2003**, US 2003/0055252 A1.



i: Et₃N, KI, MeCH₂CN, 96°C, 6 h

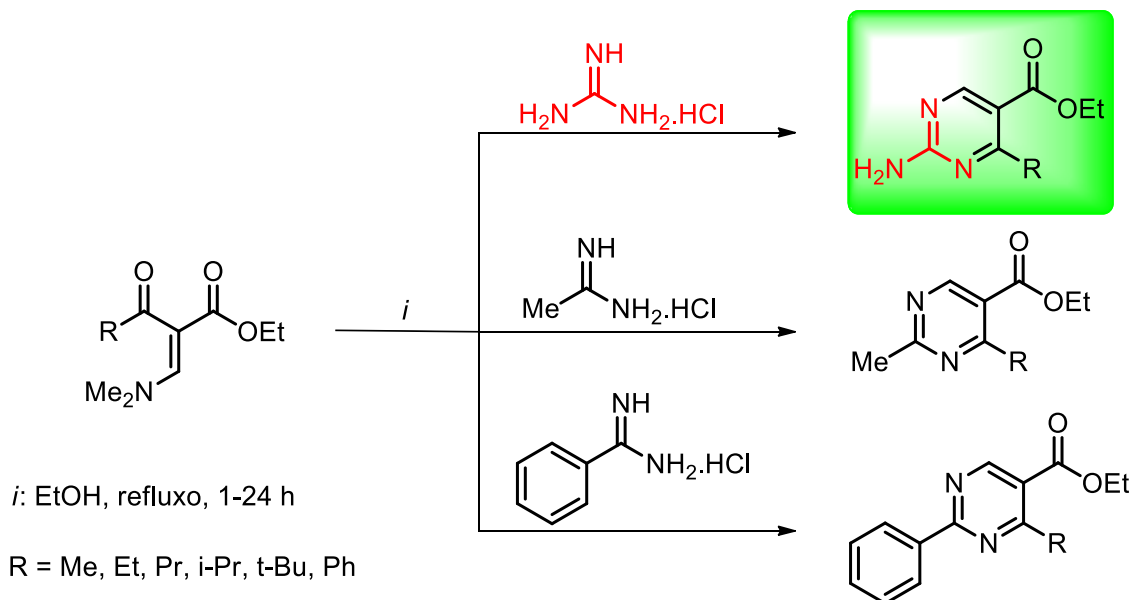
R = Et ou Me

Esquema 19

2.2.2 Síntese de 2-aminopirimidinas

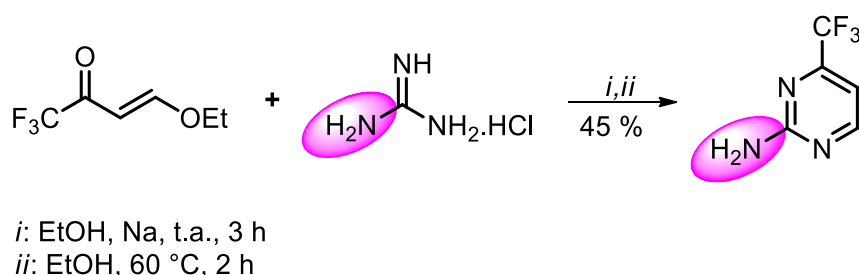
Schenone e col.³⁶ sintetizaram uma série de 2-aminopirimidinas, bem como 2-metilpirimidinas e 2-fenilpirimidinas a partir da reação de ciclondensação de 3-dimetilamino-2-propenoatos de etila com guanidina, acetamidina e benzamidina, respectivamente (Esquema 20). Quando a guanidina foi empregada apenas 1 h de refluxo de EtOH foi necessário para a formação das 2-aminopirimidinas com rendimentos de 70-81 %, com exceção do substituinte R = *t*-bu que precisou de 2 h de refluxo para formar a pirimidina (81 %). As 2-metilpirimidinas foram obtidas em 24 h com rendimentos de 62-88 % e por fim, as 2-fenilpirimidinas foram sintetizadas em 1 h de reação, com exceção da 3-dimetilamino-2-propenoato de etila com o substituinte *t*-Bu, que precisou de 18 h para formar a pirimidina, os rendimentos foram de 60-80 %.

³⁶ Schenone, P.; Sansebastino, L.; Mosti, L. *J. Heterocyclic Chem* **1990**, *27*, 295.



Esquema 20

Em 1991, Gerus e col.³⁷ sintetizaram 4-trifluormetil-2-aminopirimidina a partir da reação de 1,1,1-trifluormetil-4-etóxi-3-buten-2-ona com cloridrato de guanidina utilizando meio reacional alcalino para a formação do produto em 45 % de rendimento, (Esquema 21).



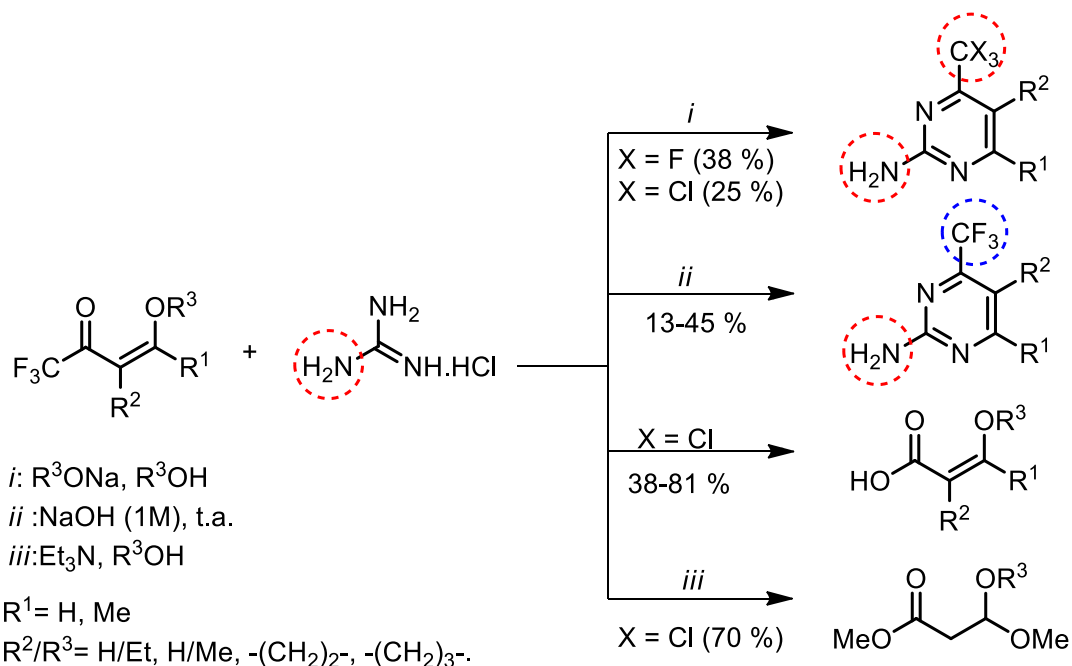
Esquema 21

Em 1997, Zanatta e col.³⁸ também sintetizaram 4-trifluormetil-2-aminopirimidinas através da reação de ciclocondensação das β -alcoxivinil trifluormetilcetonas com cloridrato de guanidina na presença de solução aquosa de

³⁷ Gerus, I. I.; Vdovenko, S. I.; Gobumova, M. G.; Kukhar, V. P. *Chem. Heterocyclic Compounds* **1991**, *27*, 398.

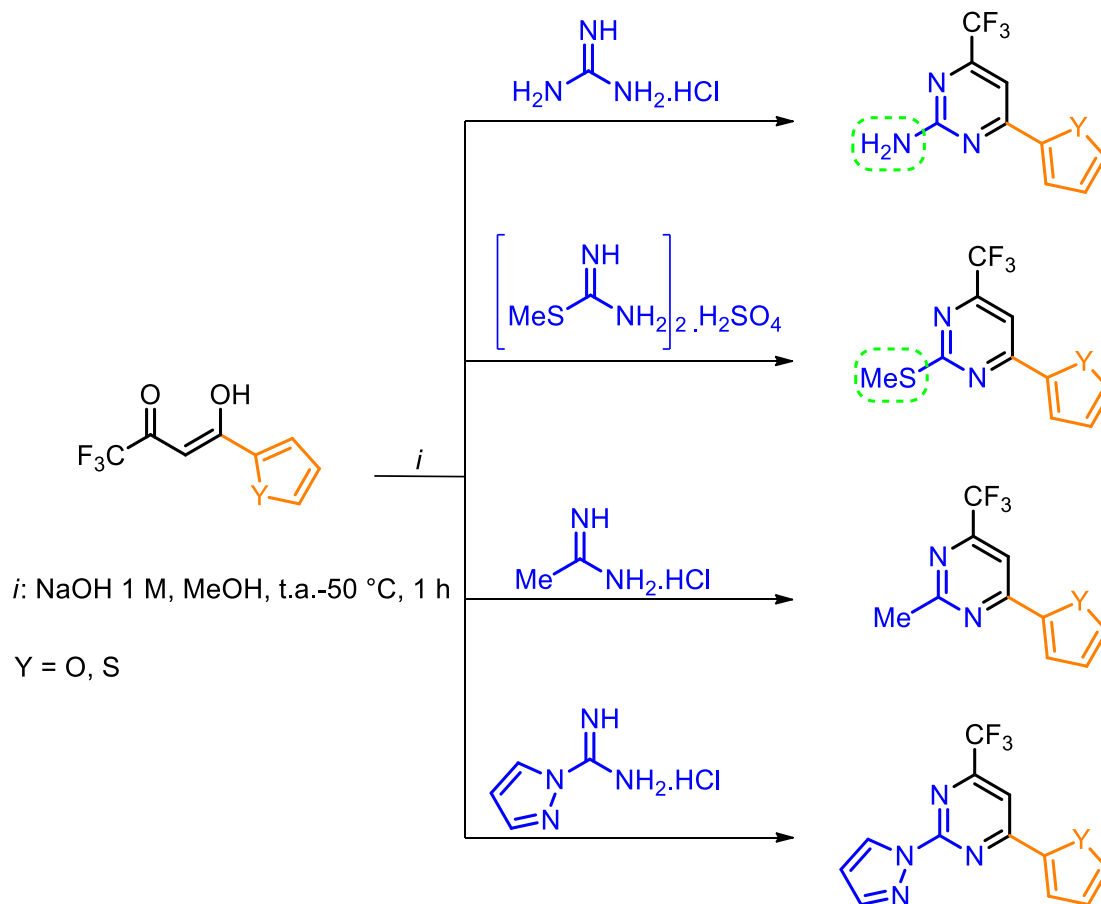
³⁸ Zanatta, N.; Corteline, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 509.

hidróxido de sódio (Esquema 22). Os autores justificaram os baixos rendimentos (13-45%), ao fato da guanidina ser uma base forte, podendo ter causado a decomposição das β -alcoxivinil trifluormetil cetonas, como mostrado esquema 23.



Esquema 22

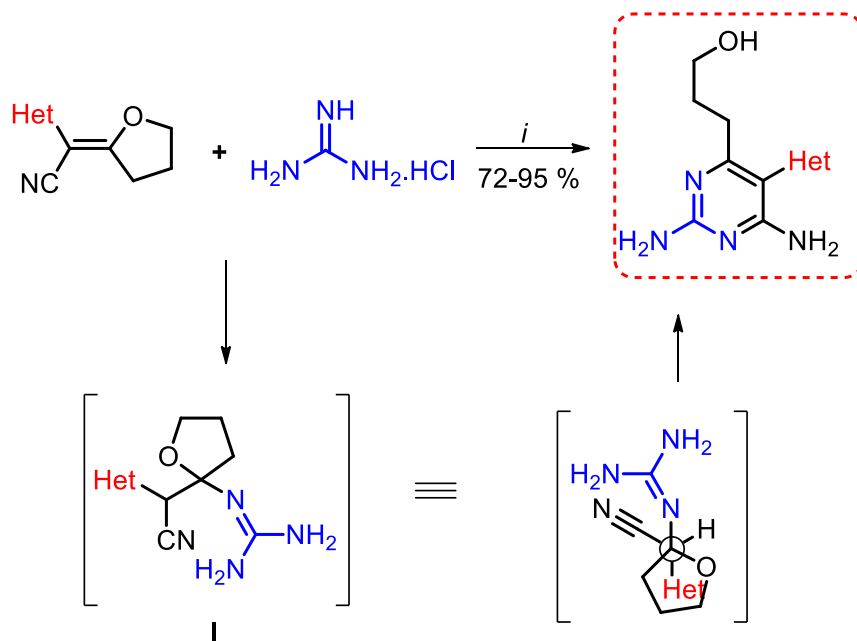
Em 2007, Flores e col.²⁹ sintetizaram 2-aminopirimidinas a partir da reação de ciclocondensação de heteroarilenonas derivadas do furano e tiofeno, (Esquema 23). Para a síntese das heteroaril-2-amino-pirimidinas os autores utilizaram metanol como solvente, temperatura ambiente à 50 °C, no período de 1 h, nessas condições foi possível a formação dos produtos em rendimentos moderados (50-67 %). Também foram utilizadas além da guanidina outras amidinas, como acetamidina, benzamidina, 2-metilpseudotioureia e 1*H*-1-pirazolil-carboxamidina.



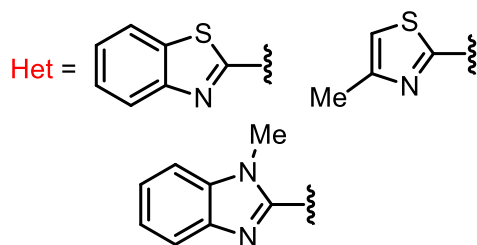
Esquema 23

Milokhov e col.³⁹ em 2012, preparam 2-aminopirimidinas a partir da reação de ciclocondensação do eletrófilo 2-heteroaril-2-(tetraidro-2-furanilideno)acetônitrilas com cloridrato de guanidina e outras amidinas na presença de base forte como EtONa, pois a utilização de base mais fraca como a trietilamina ou diisopropilamina, não ocorreu a formação do produto desejado, (Esquema 24). Os autores sugerem que a reação ocorre primeiramente a partir da formação do aduto de Michael (I) com subsequente abertura do anel do tetraidrofuranilideno, após ocorre a heterociclização com o ataque do segundo grupo amino no carbono da nitrila formando a 2-aminopirimidina. Os rendimentos das 2-aminopirimidinas foram de 72-95 %.

³⁹ Milokhov, D. S.; khilya, O. V.; Volovenko, Y. M.; Palamarchuk, G. V.; Shishkin, O. V. *Synlett* **2012**, 2063.

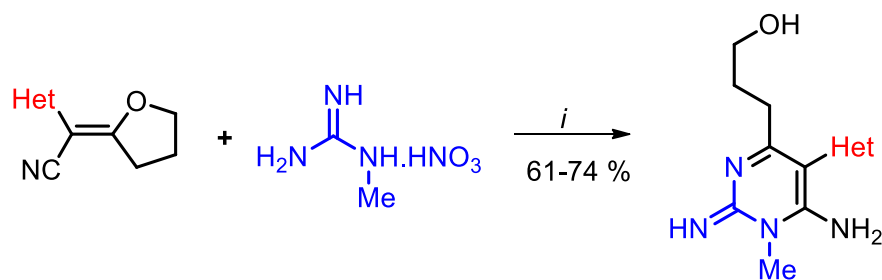


i: EtONa, EtOH, refluxo, 0,5-1,0 h

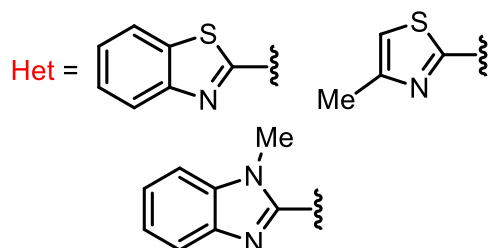


Esquema 24

No mesmo trabalho, os autores também testaram a reatividade dos seus eletrófilos na reação com *N*-metilguanidina, (Esquema 25). A elucidação dos produtos sintetizados foi realizada com base nos experimentos de ressonância magnética nuclear bidimensional (HMBC), em que foi possível a confirmação da posição correta do grupo *N*-CH₃ (posição *N*¹ ou *N*³). Esse experimento mostrou que o grupo *N*-CH₃ está na posição *N*¹ devido ao acoplamento dos hidrogênios do grupo *N*-CH₃ com os carbonos C-2 e C-6 do anel pirimidínico.



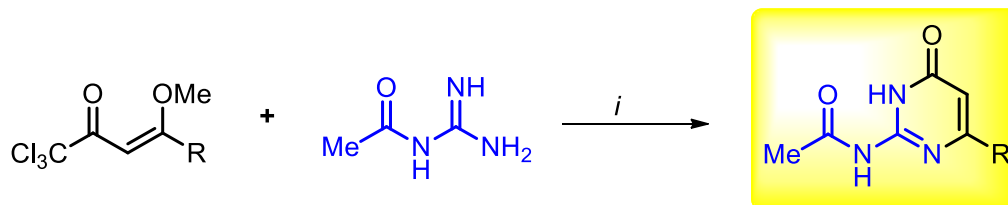
i: EtONa, EtOH, refluxo, 0,5-1,0 h



Esquema 25

Bonacorso e col.⁴⁰ empregou a acetilguanidina na síntese acetilpirimidinonas, a reação de ciclondensação foi realizada com uma série de β -alcoxiviniltriclometil cetonas (Esquema 26). Os autores relataram que a formação de 2-acetilpirimidinas geralmente ocorre em dois passos de reação, sendo o primeiro a síntese da 2-aminopirimidinona seguido da acetilação do grupamento NH_2 e neste trabalho eles obtiveram o produto somente em um passo reacional utilizando refluxo de acetonitrila durante 24 h de reação.

⁴⁰ Bonacorso, H. G.; Ferla, A.; Cechinel, C. A.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Letters Org. Chem* **2007**, *4*, 495.

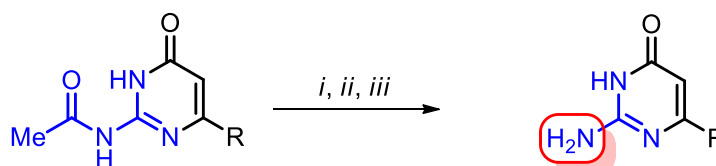


i: MeCN, refluxo, 24 h

R	Rend. (%)
Me	32
Ph	80
4-Me-C ₆ H ₄	70
4-MeO-C ₆ H ₄	68
4-F-C ₆ H ₄	72
4-Cl-C ₆ H ₄	79
4-Br-C ₆ H ₄	80

Esquema 26

No mesmo trabalho, os autores desenvolveram metodologias para a reação de hidrólise da acetamida para levar a formação de 2-aminopirimidinas em bons rendimentos, (Esquema 27).



i: Fe(NO₃).9H₂O, MeOH, 40 °C, 24 h. (55-79 %)
ii: NaOH 1 M, EtOH/H₂O, refluxo, 20 h. (55-80 %)
iii: HCl con., EtOH, refluxo, 20 h. (53-82%)

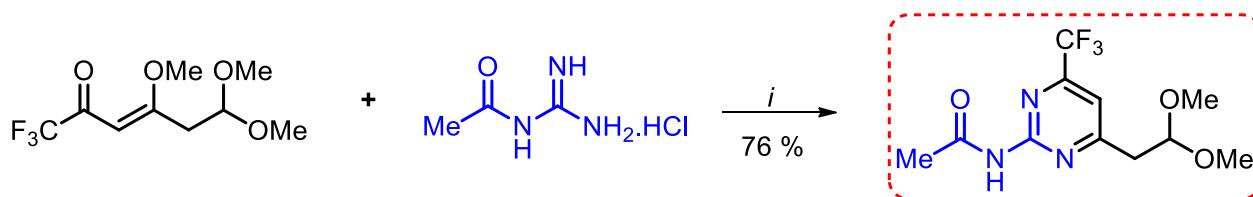
R = 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄

Esquema 27

Em 2013, Bonacorso e col.⁴¹ sintetizaram diferentes heterociclos de cinco ou seis membros a partir da reação da enona 4,6,6-trimetóxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona com 1,2-(hidrazina, hidrazida, hidroxilamina), 1,3- (1-acetilguanidina) e 1,5- (1,8-

⁴¹ Bonacorso, H. G.; Wiethan, C. W.; Porte, L. M. F.; Moraes, M. C.; Navarini, J.; Belo, C. R.; Luz, F. M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *ARQUIVOC* 2013, iv, 291.

diaminonaftaleno) dinucleófilos. A formação da 2-acetilpirimidina ocorreu quando se utilizou um tempo reacional 24 h em refluxo de acetonitrila, o produto foi obtido em 76 % de rendimento, (Esquema 28).

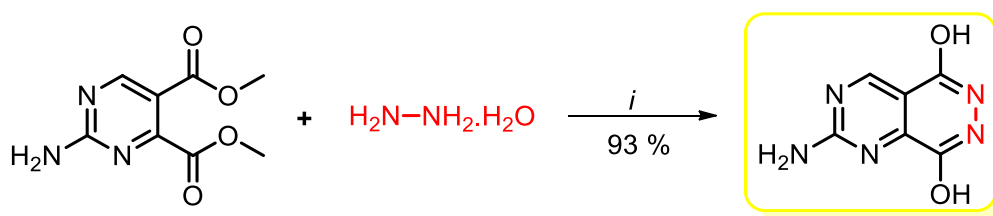


i: MeCN, refluxo, 24 h

Esquema 28

2.3 Síntese de Pirimido-piridazinonas

Foram encontrados na literatura dois artigos e uma patente que contêm o anel da pirimidina fundido com um anel de piridazinona e um deles foi o trabalho de Jones⁴² que publicou a reação de ciclização de 2-amino-4,5-pirimidinodicarboxilato de dimetila com monodrato de hidrazina, que possibilitou a formação de 2-aminopirimido[4,5-d]piridazina-5,8-diol em rendimento de 93% (Esquema 29).



i: MeOH, refluxo, 30 min.

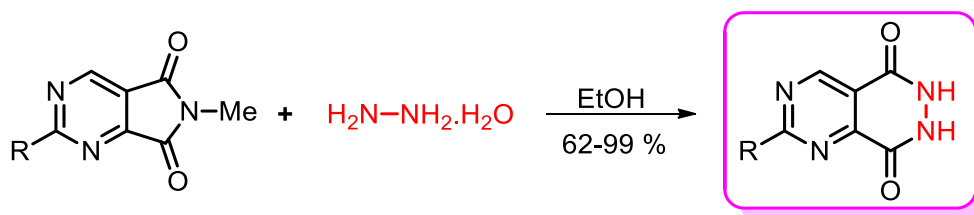
Esquema 29

Anos mais tarde, Tominaga e col.⁴³ investigaram a reação de ciclização 4-amino-6-metil-6,7-diidro-5H-azolo[3,4-d]pirimidino-5,7-dionas com monodrato de hidrazina com a finalidade de obter 4-amino-5,6,7,8-tetraidropirimido[4,5-

⁴² Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 159.

⁴³ Tominaga, Y.; Shigemitsu, Y.; Sasaki, K. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, 39, 571.

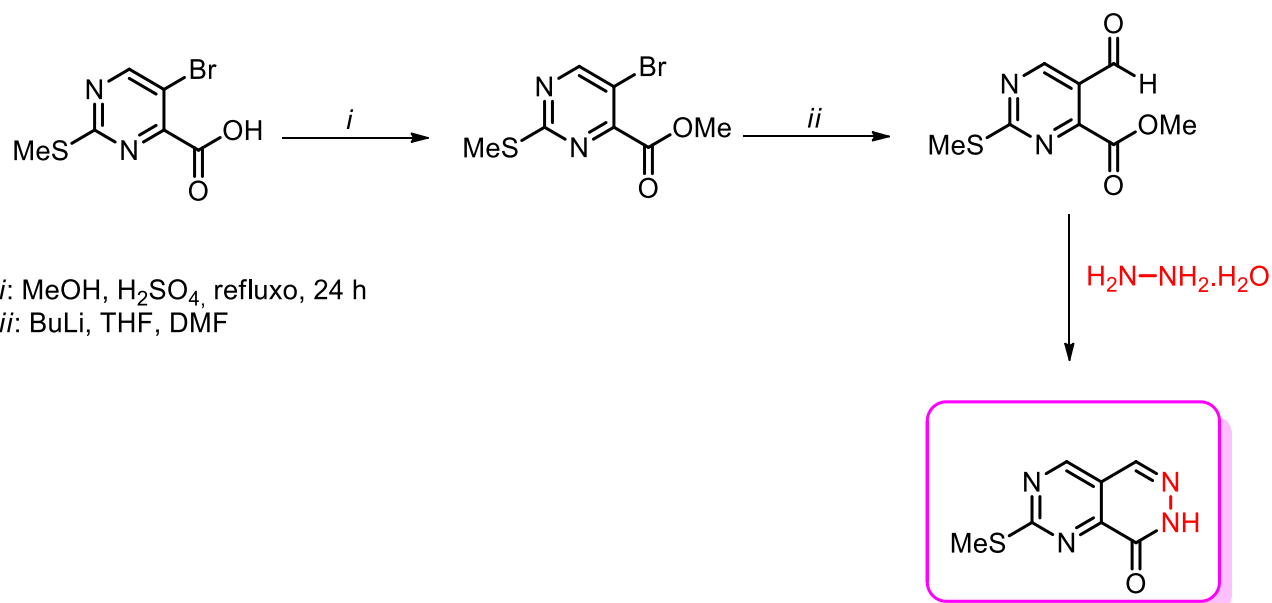
d]piridazina-5,8-dionas. Os produtos foram sintetizados com rendimentos de 62-99% (Esquema 30).



R	Me	Ph	NH ₂	SBn
Rend. (%)	94	99	62	79

Esquema 30

Em 2014, Hoelder e col.⁴⁴ preparam pirimidopiridazinonas através 3 etapas de reação, descritas no esquema 31.



Esquema 31

⁴⁴ Hoelder, S.; Blagg, J.; Solanki, S.; Woodward, H.; Naud, S.; Bavetsias, V.; Sheldrake, Peter; I. P.; Cheung, J.; Atrash, B. *PCT Int. Appl.* **2014**, WO2014037750 A1

2.4 Síntese de Pirazolo[1,5-a]pirimidinas

Pirazolopirimidinas são formadas a partir da fusão de um anel pirazólico com um anel de pirimidina, geralmente através de reações de ciclocondensação de 3(5)-aminopirazóis (NCN dinucleófilos) com sistemas 1,3-dieletrófilicos e análogos.^{45,46} Apresentam grande importância nas áreas de química medicinal ou química farmacêutica com um vasto espectro de atividades biológicas como, por exemplo, antimicrobiana, analgésica, antiinflamatória e anticâncer.⁴⁷

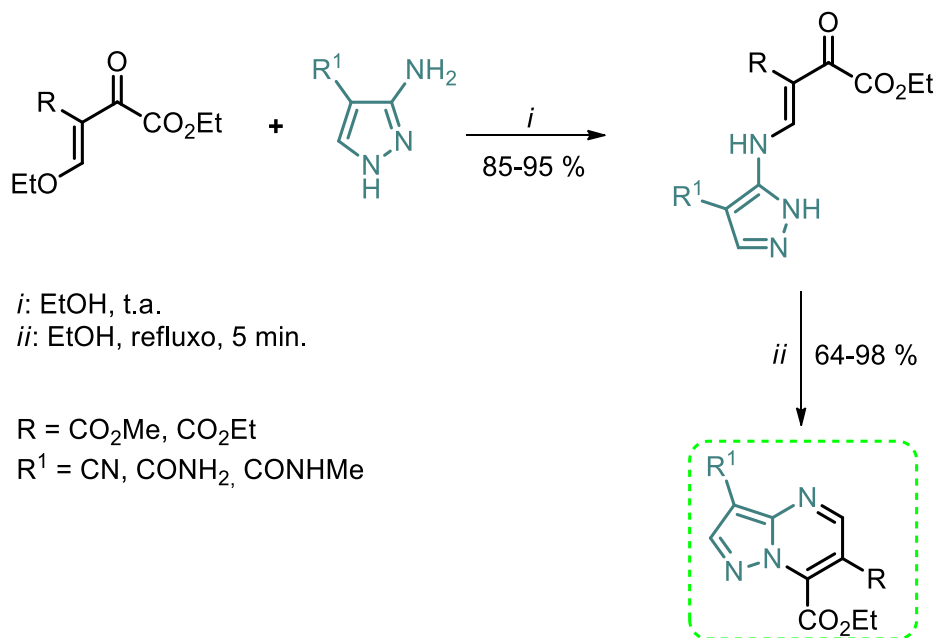
Kurihara e col.⁴⁸ sintetizaram pirazolo[1,5-a]pirimidinas em duas etapas de síntese (Esquema 32), sendo a primeira etapa a formação do intermediário enaminodicetona a partir da reação de condensação do aminopirazol com o sistema α,β -insaturado que, após refluxo de EtOH ocorreu a ciclização formando os produtos esperados com rendimentos de 64-98 %.

⁴⁵ (a) Gopalsamy, A.; Yang, H.; Ellingboe, J. W.; Tsou, H. Zhang, N.; Honores, E.; Powell, D.; Miranda, M.; McGinnis, J. P.; Rabindran, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1591. (b) Gommermann, N.; Buehlmayer, P.; Matt, A.; Breitenstein, W.; Masuya, K.; Pirard, B.; furet, P.; Cowan-Jacob, S. W.; Weckbecker, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3628. (c) Dwyer, M. P.; Paruch, K.; Labroli, M.; Alvarez, C.; Keertikar, K. M.; Poker, C.; Rossman, R.; Fischmann, T. O.; Duca, J. S.; Madison, V.; Parry, D.; Davis, N.; Seghezzi, W.; Wiswell, D.; Guzi, T. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 467. (d) Labroli, M.; Paruch, K.; Dwyer, M. P.; Alvarez, C.; Keertikar, K. M.; Poker, C.; Rossman, R.; Duca, J. S.; Fischmann, T. O.; Madison, V.; Parry, D.; Davis, N.; Seghezzi, W.; Wiswell, D.; Guzi, T. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 471.

⁴⁶ Ivachtchenko, A. V.; Golovina, E. S.; Kadieva, M. G.; Kysil, V. M.; Mitkin, O. D.; Tkachenko, S. E.; Okun, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1482.

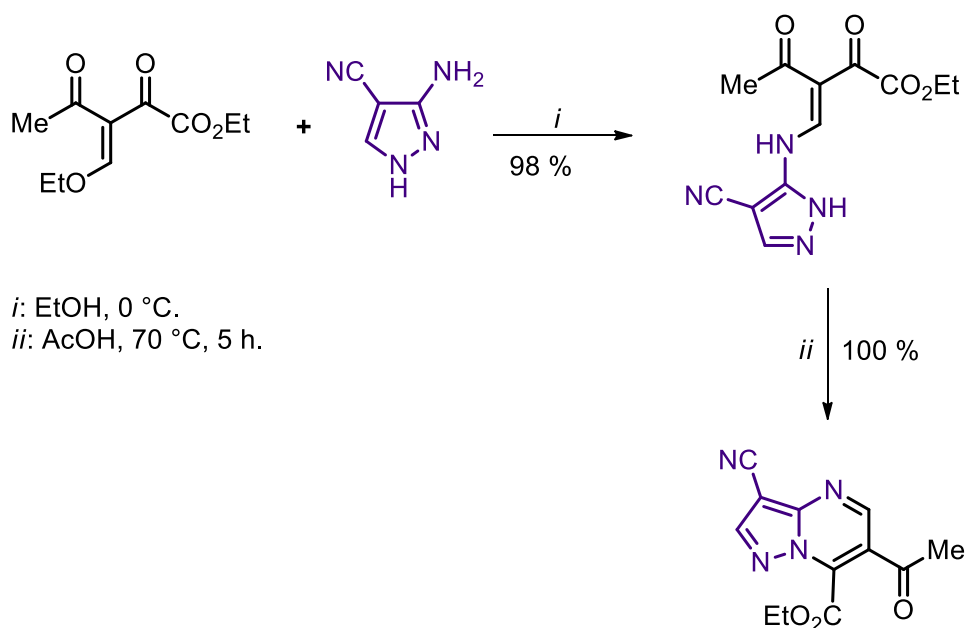
⁴⁷ (a) Singh, S.; Sharma, P. K.; Dudhe, R.; Kumar, N. *Pharma Science Monitor* **2011**, *2*, 131. (b) *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *11*, 1285.

⁴⁸ Kurihara, T.; Nasu, K.; Ishimori, F.; Tani, T. *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, *18*, 163.



Esquema 32

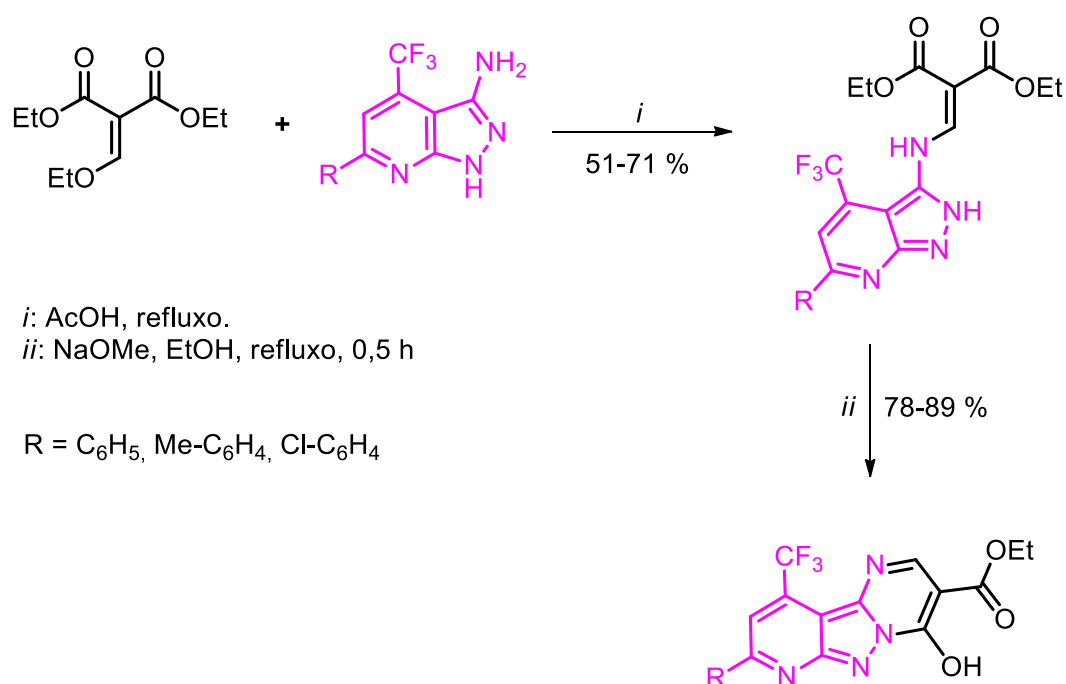
No ano de 1993, Chimichi e col.⁴⁹ obtiveram a 7-carboxietil-6-acetil-3-cianopirazolo[1,5-a]pirimidina a partir da reação de ciclização do intermediário de cadeia aberta, a enamindicetona em AcOH, a 70°C durante 5 h de reação, o produto foi obtido de maneira altamente regiosseletiva, (Esquema 33).



Esquema 33

⁴⁹ Chimichi, S.; Cosimelli, B.; Bruni, F.; Costanzo, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1993**, 209.

Em 2001, Krishmaiah e Narsaiah⁵⁰ sintetizaram carboxietil-pirazolo[1,5-a]piromidinas a partir da reação de ciclocondensação de 3-aminopirazóis com dietil-2-(etoximetileno)malonato utilizando condições ácidas. (Esquema 34). No primeiro momento, apenas foi obtido o intermediário de Michael que, posteriormente foi ciclizado ao utilizar refluxo de EtOH, na presença da base metóxido de sódio no período de 0,5 h. Os autores mencionaram que foi possível isolar o intermediário devido a baixa eletrofilicidade do carbono carbonílico do éster e a ciclização só ocorreu após a utilização de uma base forte, a fim de tornar a amina secundária mais nucleofílica.

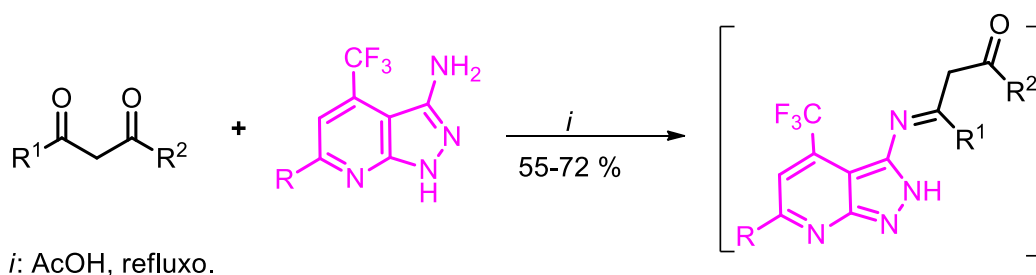


Esquema 34

No mesmo trabalho, os autores também investigaram a reatividade dos 3-aminopirazóis na reação com diferentes compostos dicarbonílicos simétricos e não simétricos, (Esquema 35). Neste caso, foi observado que quando R¹ = Me (alquila) apenas um isômero foi obtido (**d**) e, quando R¹ = Ph (arila) uma mistura de isômeros dos compostos (**e**) e (**f**) foram obtidas com 25:75 %, respectivamente. A formação dos produtos se deu através do ataque nucleofílico da amina primária na carbonila em que R¹ estava presente e a posterior ciclização ocorreu quando a amina

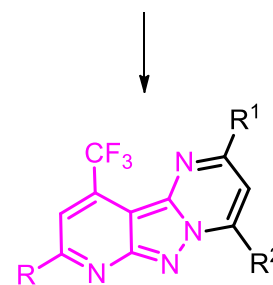
⁵⁰ Krishmaiah, A.; Narsaiah, B. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 183.

secundária atacou a carbonila em que R² estava presente levando a formação das pirazolo[1,5-a]pirimidinas em rendimentos moderados a bons (55-72 %).



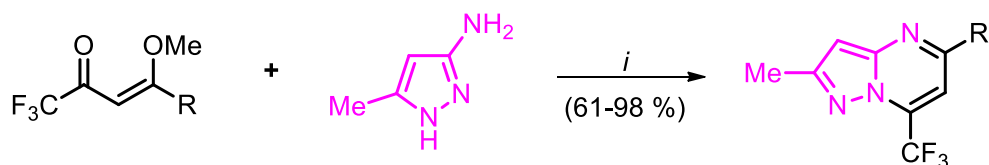
	R	R ¹	R ²	Rend. (%)
a	Ph	Me	Me	57
b	4-Me-C ₆ H ₄	Me	Me	65
c	4-Cl-C ₆ H ₄	Me	Me	55
d	Ph	Me	CF ₃	56
e	Ph	CF ₃	Ph	72 (25 %)
f	Ph	Ph	CF ₃	72 (75 %)

Esquema 35



Nos últimos anos aumentou a busca por processos mais eficientes, empregando métodos alternativos de síntese, como por exemplo, reações feitas em irradiação de ultrassom e também irradiação de micro-ondas. O NUQUIMHE sintetizou pirazolo[1,5-a]pirimidinas a partir da reação de ciclocondensação entre enonas trifluorometiladas e 3(5)aminopirazol (Esquema 36), empregando energia de ultrassom.⁵¹ Através desse trabalho observou-se que a formação da pirazolo[1,5-a]pirimidina ocorreu em 5 min. e em bons rendimentos (61-98 %), enquanto na metodologia convencional de aquecimento foi necessário um tempo de 16 h para a obtenção dos mesmos produtos.

⁵¹ Buriol, L.; München, T. S.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Ultrasonics Sonochemistry* **2013**, *20*, 1139.



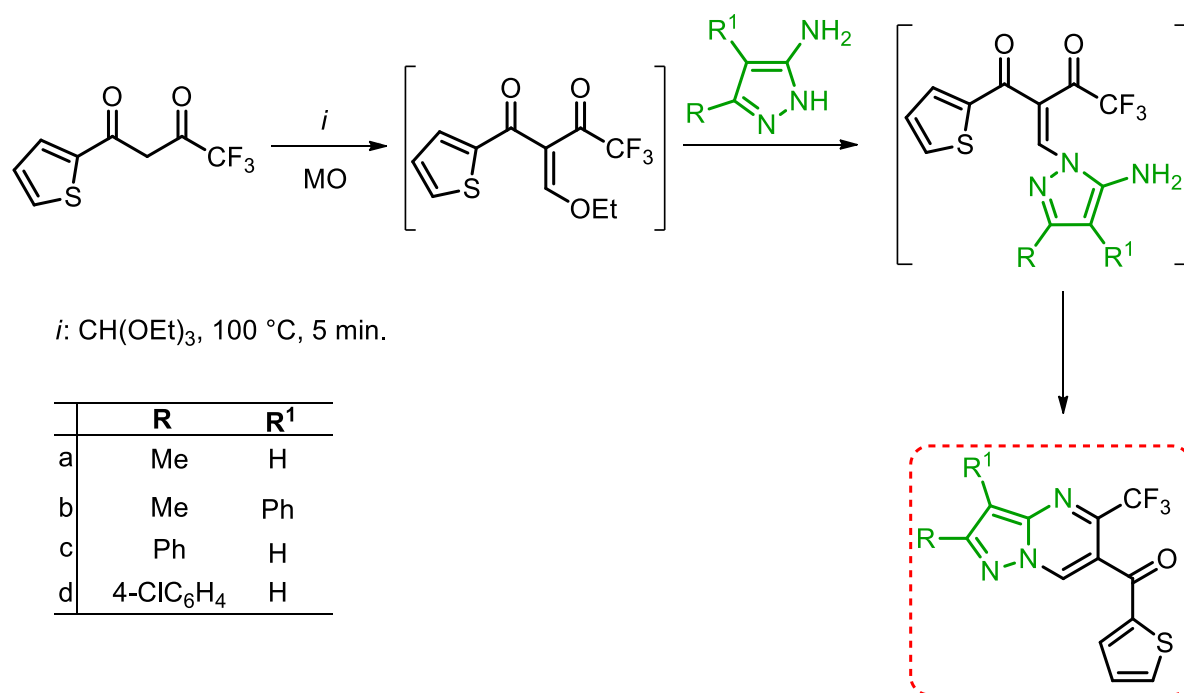
i: US, EtOH, 5 min.

R = Me, Bu, *i*-Bu, Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-F-C₆H₄,
4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, naftil-2-il, bifen-4-il

Esquema 36

Shaaban⁵² empregou irradiação de micro-ondas na síntese de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas a partir de uma reação multicomponente utilizando um sistema dicarbonílico, excesso de trietilortoformiato e 5-aminopirazol, (Esquema 37). A formação das pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas se deu através do ataque inicial do nitrogênio endocíclico do aminopirazol no sistema α,β -insaturado, formado a partir da reação de condensação entre o sistema 1,3-dicarbonílico e o trietilortoformiato, para render a correspondente e não isolada enaminodicetona. O intermediário de cadeia aberta sofreu uma ciclização intramolecular e aromatização do sistema para formar o produto final em excelentes rendimentos de 75-89 % e em curto tempo de reação (5 min). A regioquímica do produto formado foi confirmada através de difração de raios-X da pirazolo[1,5-*a*]pirimidina **a**.

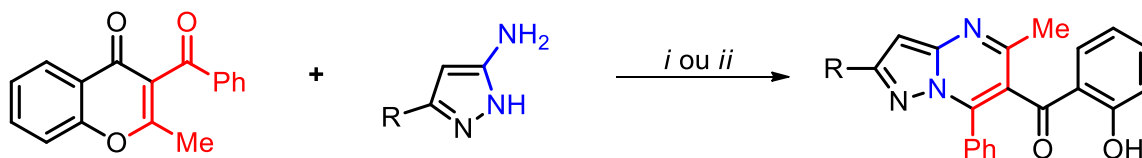
⁵² Shaaban, M. R. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 1156.



Esquema 37

Quiroga e col.⁵³ sintetizaram pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas a partir da reação de ciclocondensação entre cromenonas e uma série de aminopirazóis, (Esquema 38). Os produtos foram obtidos de maneira altamente regiosseletiva e em ótimos rendimentos através da utilização de dois métodos de síntese diferentes (*i*) e (*ii*). No emprego da condição (*i*) os produtos foram obtidos em 70-76 % após o término de 2 minutos no banho de óleo a 180 °C e na condição (*ii*) melhores rendimentos foram alcançados para os mesmos produtos, sendo de 88-93 %, nesta condição a mistura da cromenona com o aminopirazol correspondente foi irradiada em forno de micro-ondas doméstico por 2 minutos.

⁵³ Quiroga, J.; Portilla, J.; Abonía, R.; Insuasty, B.; Nogueras, M.; Cobo, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6254.



i: sem solvente, 180 °C, 2 min.

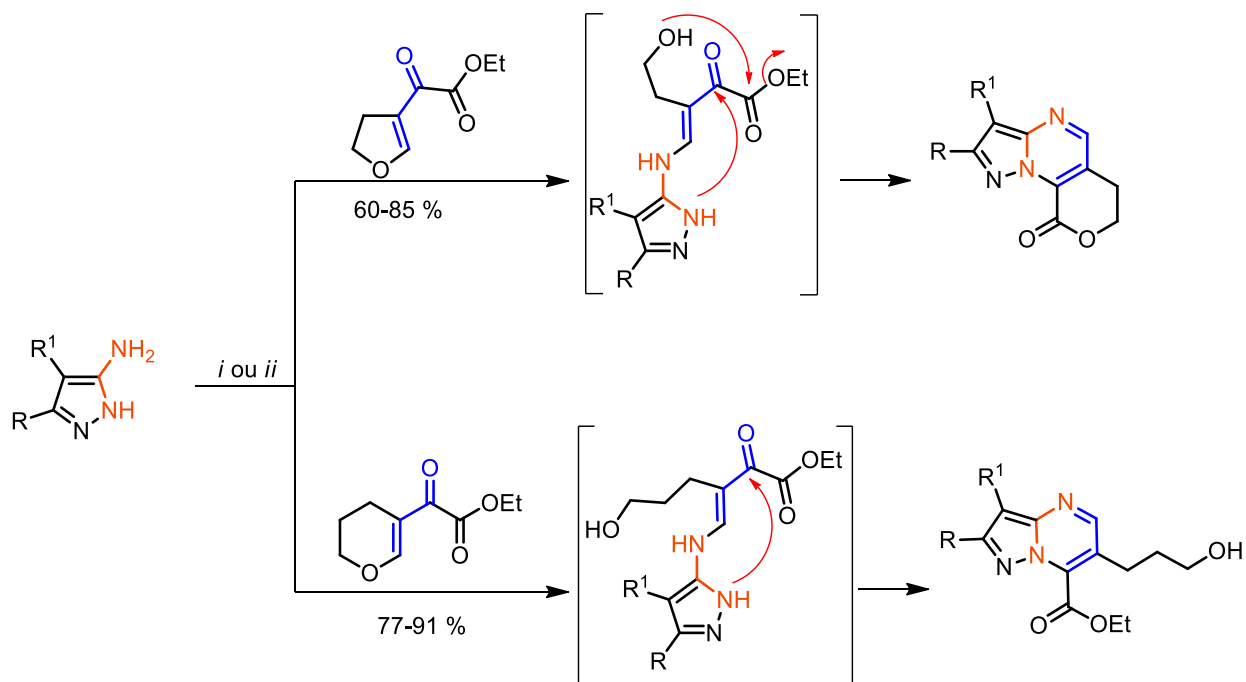
ii: MO doméstico, 2 min (600 W).

	a	b	c	d	e	f	g	h
R	Me	<i>t</i> -Bu	Ph	4-Me-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄
Rend. (i) %	75	73	72	70	72	75	76	70
Rend. (ii) %	93	92	90	91	89	88	91	91

Esquema 38

Em 2012, Stepaniuk e col.⁵⁴ investigaram a reatividade de enonas cíclicas frente a 5-aminopirazóis, (Esquema 39). A síntese das pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas foi altamente regioseletiva, que pode ser explicada a partir do ataque do grupo NH₂ (nitrogênio exocíclico) do aminopirazol no carbono- β da enona, formando intermediário de cadeia aberta, a enamínona (*I*) que sofre ciclização interna quando o nitrogênio endocíclico ataca o carbono carbonílico da enona. A obtenção desses compostos foi possível após utilizar refluxo de AcOH por um período de 36 h e as pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas foram obtidas com rendimentos de 60-85 % para a enona (4,5-diidrofurano-3-il)-2-oxoacetato de etila. Para a reação com a enona 3,4-diidro-2*H*-piran-5-il)-2-oxoacetato de etila a condição de reação empregada foi refluxo EtOH por 36 h pois em ácido acético o produto foi obtido numa mistura de 3:1 dos isômeros acetilados sendo a proporção maior para o isômero com carboxilato de etila no anel e isômero em menor proporção resultou da descarboxilação do anterior.

⁵⁴ Stepaniuk, O. O.; Matvienko, V. O.; Kondratov, I. S.; Shishkin, O. V.; Volochnyuk, D. M.; Mykhailiuk, P. K.; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2012**, 895.



i: AcOH, refluxo, 36 h.
ii: EtOH, refluxo, 36 h.

R = H, Me

R¹ = H, CN, CO₂Et, CONH₂

Esquema 39

2.5 Síntese de Pirazolo-pirimido-piridazinonas

A síntese de pirazolo-pirimido-piridazina está bastante relacionada com o potencial desses sistemas em inibirem as enzimas PDE5 (fosfodiesterase 5), sendo empregadas no tratamento de patologias cardiovasculares e também no tratamento de disfunção erétil.⁵⁵ Assim, pesquisas nesta área têm aumentado com o objetivo de descobrir um número maior de inibidores PDE5, levando a compostos mais potentes e com menores efeitos colaterais.

⁵⁵ (a) Czarniecki, M.; Ahn, H. S.; Sybertz, E. *J. Annu. Rep. Med. Chem.* **1996**, 31, 61.
 (b) Truss, M. C.; Stief, C. G. *Drugs Today* **1998**, 34, 805.

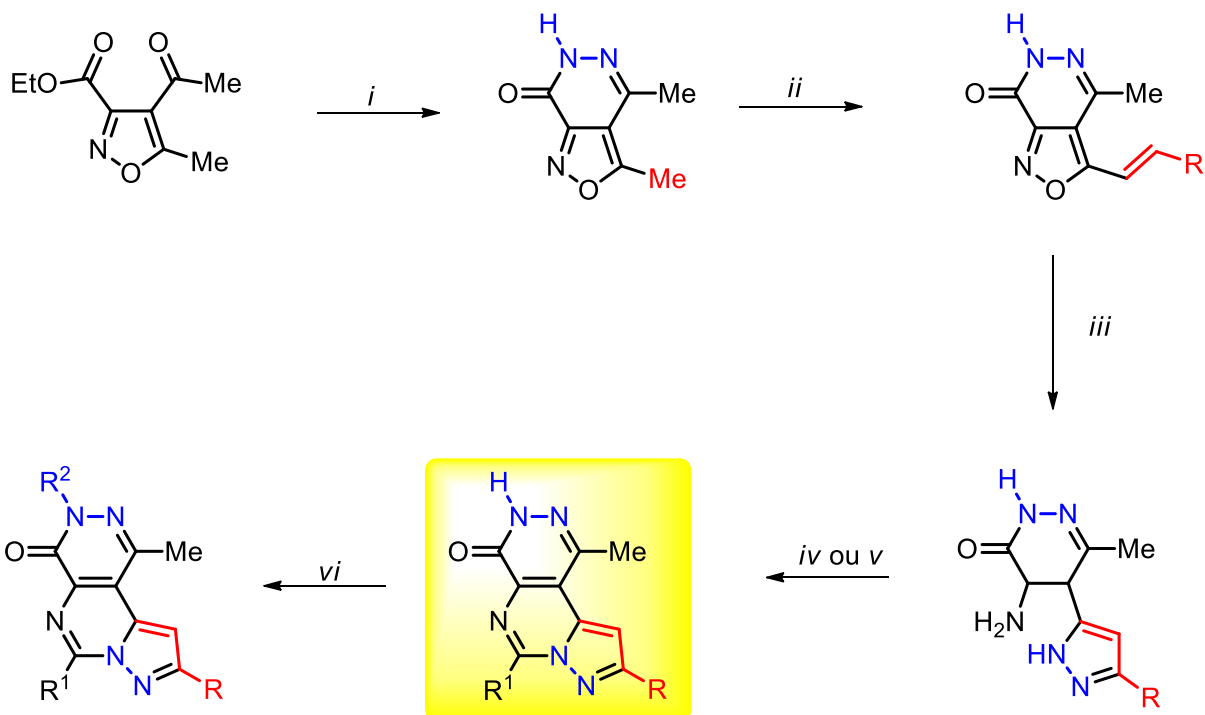
Neste sentido, Feixas e col.⁵⁶ realizaram a síntese de pirazolo-pirimido-piridazinona em várias rotas sintéticas mostradas no esquema 40. Inicialmente o composto 3-carboxietil-isoxazol foi tratado com monodrato de hidrazina, em EtOH como solvente e temperatura ambiente para formar a isoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona. Essa, por sua vez, foi condensada com aldeídos arílicos para formar os derivados vinílicos que, ao reagirem com monodrato de hidrazina levaram a formação de 4-amino-5-(1*H*-pirazol-5-il)piridazin-3(2*H*)-onas a partir da abertura do anel isoxazol seguido do fechamento para o anel pirazol. As pirazolo-pirimido-piridazinonas foram obtidas após a reação das pirazolopiridazinonas com o correspondente anidrido sob condições de refluxo, ou com ácidos carboxílicos em temperatura ambiente.

Giovannoni e col. em 2006⁵⁷ e em 2010⁵⁸ seguiram o estudo do potencial farmacológico das pirazolo-pirimido-piridazinonas utilizando a mesma rota sintética proposta anteriormente e mostrada no esquema 40: tratamento do isoxazol com hidrazina, reação com aldeídos, reação com hidrazina novamente para abertura do anel izoxazólico e fechamento do anel do pirazol e reação com anidridos ou ácidos carboxílicos. Entretanto apenas modificaram o escopo da reação aumentando o número de substituintes para a obtenção de pirazolo-pirimido-piridazinas.

⁵⁶ Feixas, J.; Giovannoni, M. P.; Vergelli, C.; Gavaldà, N. C.; Graziano, A.; Dal Piaz, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2381.

⁵⁷ Giovannoni, M. P.; Vergelli, C.; Biancalani, C.; Cesari, N.; Graziano, A.; Biagini, P.; Gracia, J.; Gavaldà, A.; Dal Piaz, V. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5363.

⁵⁸ Giovannoni, M. P.; Vergelli, C.; Cilibrizzi, A.; Crocetti, L.; Biancalani, C.; Graziano, A.; Dal Piaz, V.; Loza, M. I.; Cadavid, M. I.; Díaz, J. L.; Gavaldà, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7890.



i: $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH, t.a.

ii: RCHO, MeONa, MeOH, refluxo

iii: $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH, t.a.

iv: $(\text{R}^1\text{CO})_2\text{O}$, refluxo

v: R^1COOH , CH_2Cl_2 , DMF, DMAP, EDC, t.a.

vi: R^2X , NaH, DMSO, t.a.

R = Ph, t-Bu, 2-Piridil, 4- $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$, 4- $\text{NH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$

R^1 = Me, Bn, Ph, 2-tolila, 3-tolila, CH_2OCH_3 , CH_2SCH_3 ,

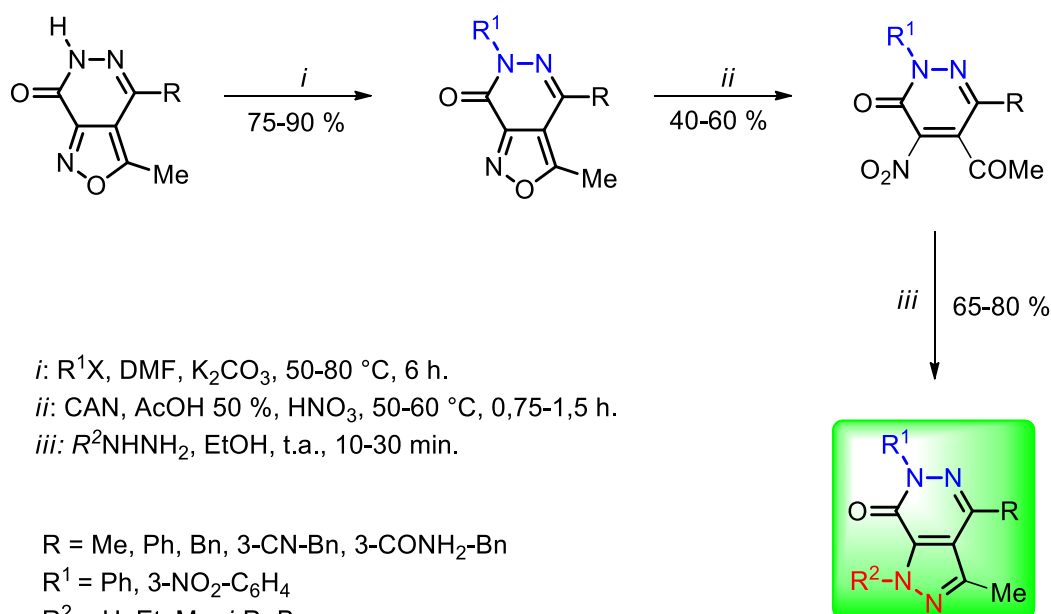
R^2 = Bn, ciclohexilmatila, 4- NO_2Bn , 4- NH_2Bn , Ph

Esquema 40

2.6 Síntese de Pirazolo-piridazinonas

Na literatura também a poucos relatos para a síntese de sistemas com anéis fundidos tipo pirazolo-piridazinonas e os trabalhos mais relevantes para esta revisão estão descritos a seguir.

Em 2002, Dal Piaz e col.⁵⁹ realizaram a síntese de pirazolo-piridazinonas através da reação de abertura do anel do isoxazol em sistemas condensados isoxalo-piridazinona seguido do fechamento para sistemas pirazolo-piridazinona com hidrazinas substituídas, (Esquema 41).

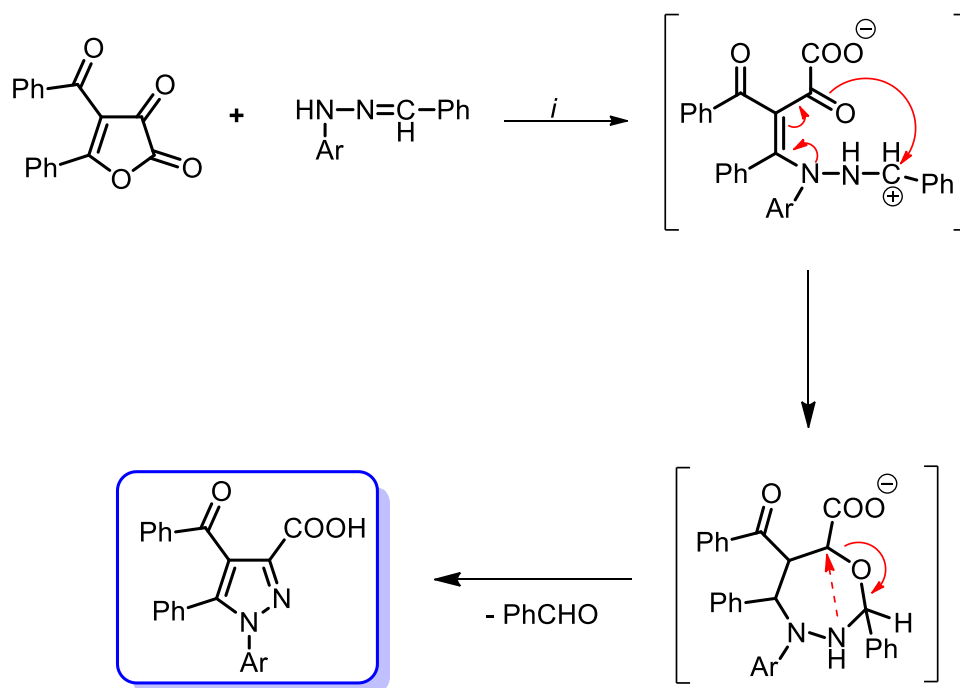


Esquema 41

No mesmo ano, Sener e col.⁶⁰ sintetizaram pirazolo-piridazinonas transformando inicialmente furan-2,3-diona em pirazol, (Esquema 42).

⁵⁹ Dal Piaz, V.; Castellana, M. C.; Vergelli, C.; Giovannoni, M. P.; Gavaldà, A.; Segarra, V.; Beleta, J.; Ryder, H.; Palacios, J. M. *J. Enzym Inhib. Med. Chem.* **2002**, 17, 227.

⁶⁰ Sener, A.; Kasimogullari, R.; Sener, M. K.; Bildirici, I.; Akçamur, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, 39, 869.

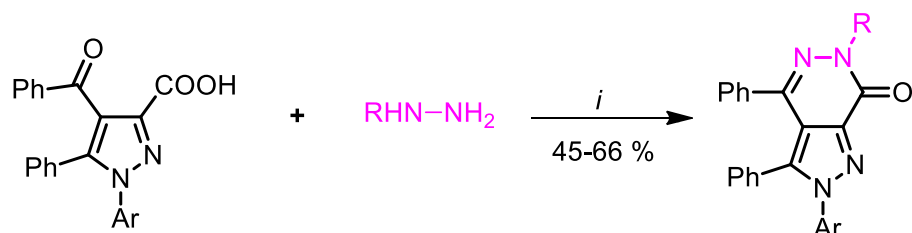


i: DMF, SOCl₂, 0-5 °C, 2 h (58 %)

Ar = 3-NO₂-C₆H₄

Esquema 42

O pirazol foi posteriormente ciclizado com hidrato de hidrazina para formar as correspondentes pirazolo-piridazinonas em rendimentos de 45-66 %, (Esquema 43).



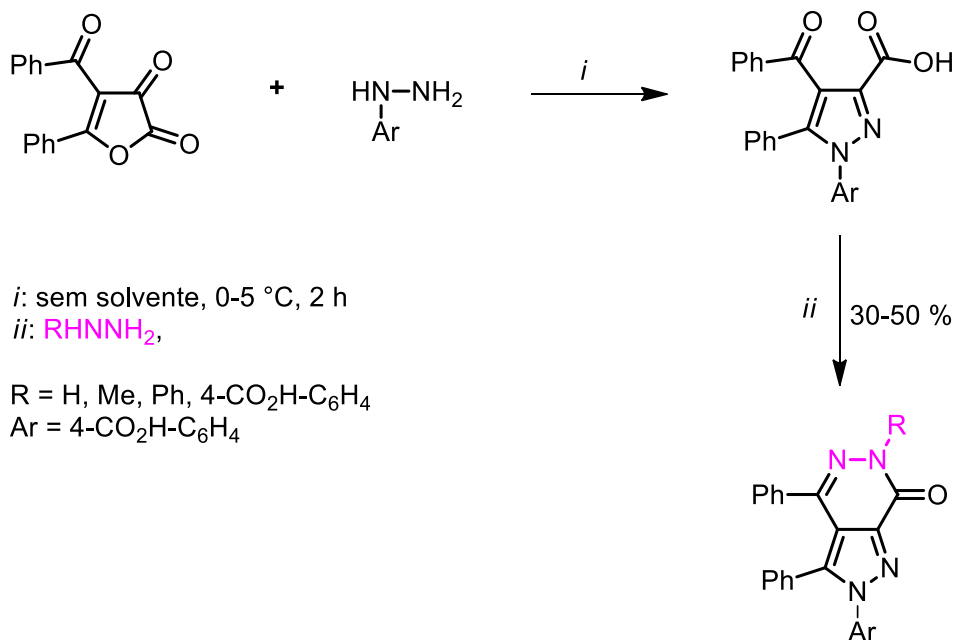
i: DMF, SOCl₂, 0-5 °C, 2 h (58 %)

Ar = 3-NO₂-C₆H₄, 3-NH₂-C₆H₄

R = H, Ph

Esquema 43

Em 2009, Bildirici e col.⁶¹ realizaram a reação de furan-2,3-dionas com 4-carboxifenil-hidrazina para formar o pirazol que posteriormente reagiu com uma série de hidrazinas levando a obtenção de pirazolopiridazinonas em bons rendimentos, (Esquema 44).

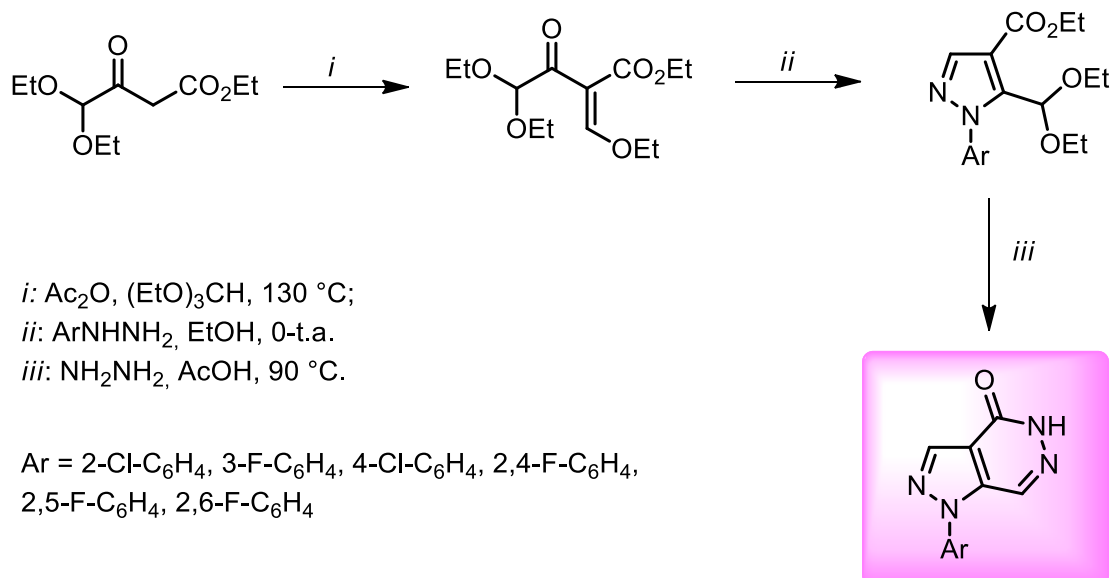


Esquema 44

Wurz e col.⁶² realizaram a reação de ciclocondensação de etil-4,4-dietóxi-2-(etóximetileno)-3-oxobutanoato com uma série de hidrazinas arílicas para render carboxietil-pirazóis em 40-76 %. O tratamento destes pirazóis com hidrazina na presença de AcOH em 90 °C possibilitou a formação de pirazolopiridazinonas em rendimentos de 36-72 % (Esquema 45).

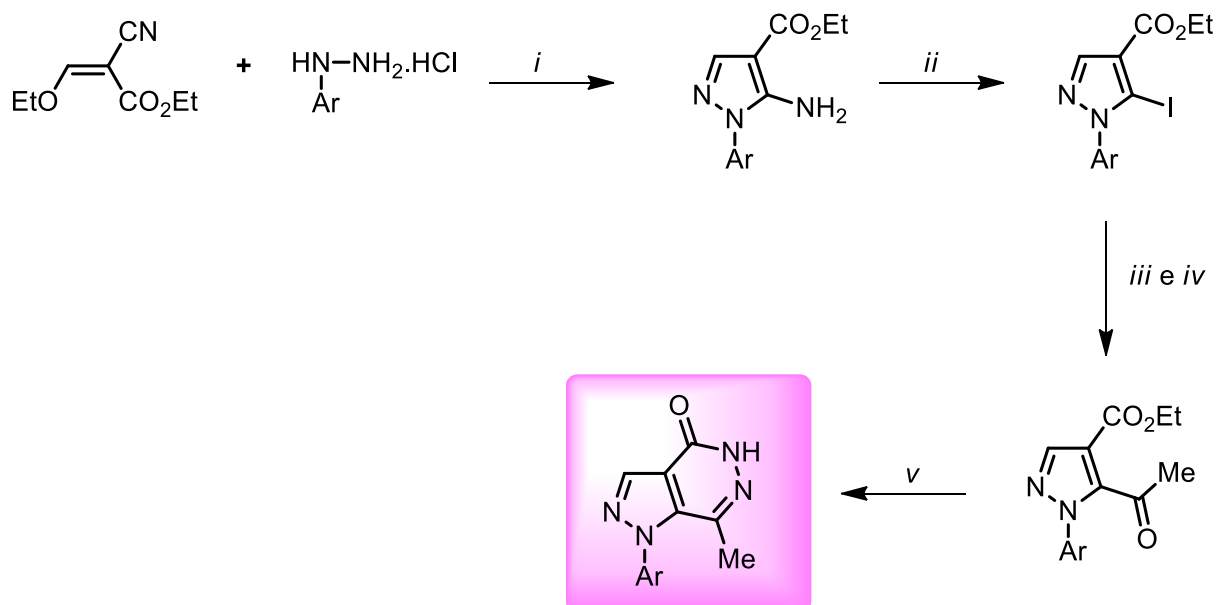
⁶¹ Bildirici, I.; Sener, A.; Atalan, E.; Battal, A.; Genç, H. *Med. Chem. Res.* **2009**, *18*, 327.

⁶² Wurz, R. P.; Pettus, L. H.; Henkle, B.; Sherman, L.; Plant, M.; Miner, K.; McBride, H. J.; Wong, L. M.; Saris, C. J. M.; Lee, M. R.; Chmait, S.; Mohr, C.; Hsieh, F.; Tasker, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1680.



Esquema 45

No mesmo trabalho, os autores também sintetizaram pirazolo-piridazinonas a partir da reação de condensação de etil-(etoximetileno)-cianoacetato com a hidrazina desejada para obter os 5-aminopirazóis em rendimentos de 88-94 %. A reação de diazotização da amina com nitrito de isopentil e iodo molecular forneceu os correspondentes iodopirazóis em rendimentos moderados de 40-78 % que sofreram então uma reação de acoplamento do tipo Stille, seguido da hidrólise para fornecer os 5-acetil-1*H*-pirazóis que, finalmente foram ciclizados com hidrazina formando as pirazolo-pirimidinas em 59-82 % de rendimento (Esquema 46).



i: Et₃N, EtOH, refluxo.

ii: isopentilONO, I₂, CHCl₃, refluxo.

iii: PdCl₂[P(o-tol)₃]₂, 1-etiloxovinil-SnBu₃ 120 °C;

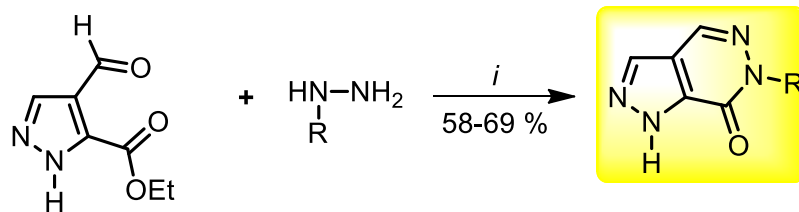
iv: HCl, t.a.

v: NH₂NH₂, EtOH, refluxo.

Esquema 46

Baraldi e col.⁶³ sintetizaram pirazolo-piridazinona a partir da ciclização de 3-carboxietilpirazol-4-carboxialdeído com hidrazinas substituídas ou não em refluxo de etanol durante 5 h, levando a formação da correspondente hidrazona que posteriormente foi refluxada em ácido acético no período de 18 h para obter as pirazolo-piridazinas em rendimentos moderados a bons de 58-69 %, (Esquema 47).

⁶³ Baraldi, P. G.; Manfredini, S.; Romagnoli, R.; Stevanato, L.; Zaid, A. N.; Manservigi, R. *Nucleosides Nucleotides* **1998**, *17*, 2165.



i: AcOH, EtOH, refluxo, 5 h.

R = Me, Bu, Ph, Bn,
4-Cl-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄

Esquema 47

Apresentação e discussão dos resultados

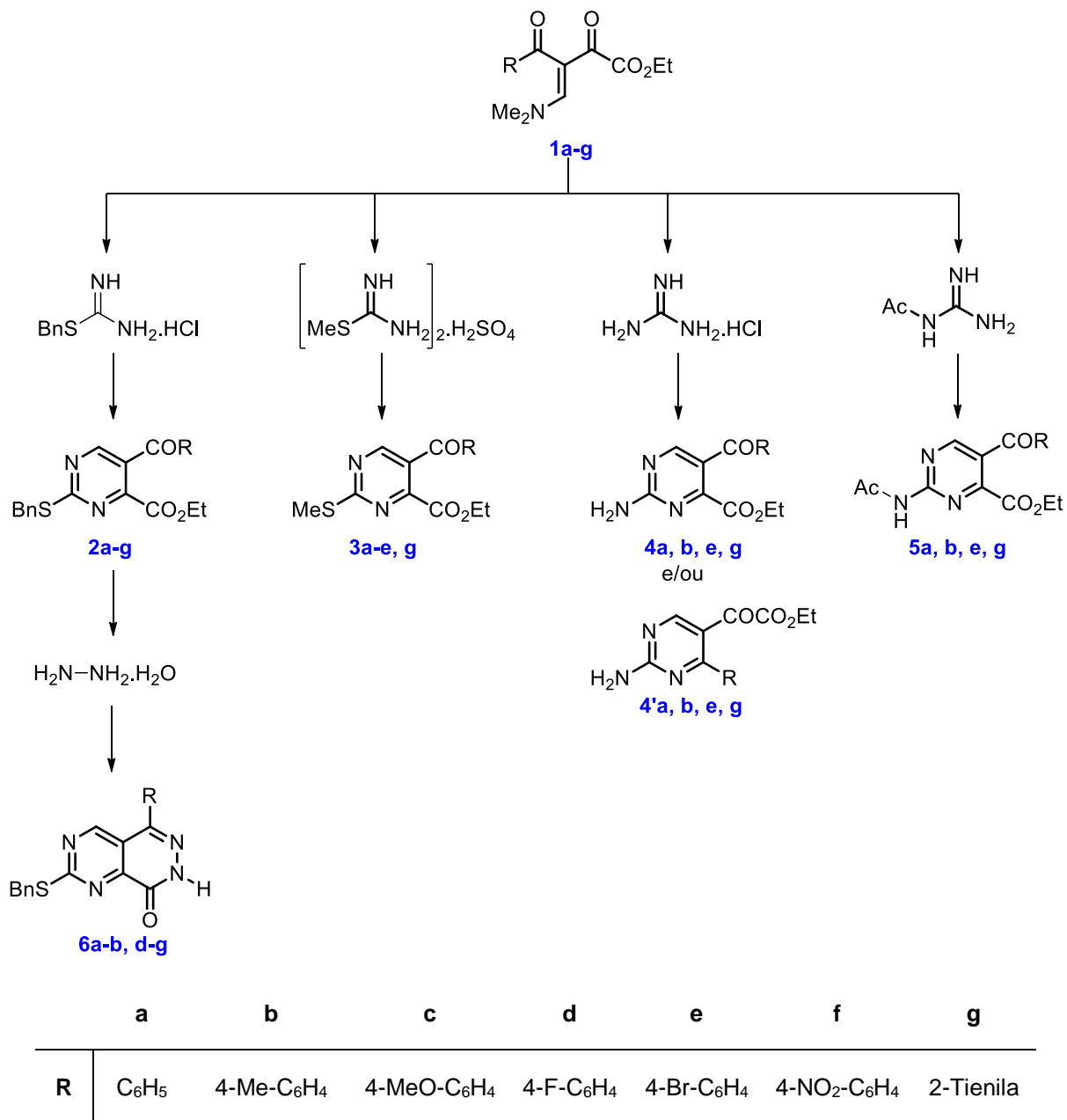
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo será exemplificada a numeração e a nomenclatura dos compostos obtidos neste trabalho. Após será discutida a reatividade de 4-dimetilamino-3-aroil-2-oxo-3-butenato de etila (β -enaminodicetonas) nas reações com amidinas e guanidinas para a formação de heterociclos de seis membros bem como a derivatização de algumas pirimidinas obtidas.

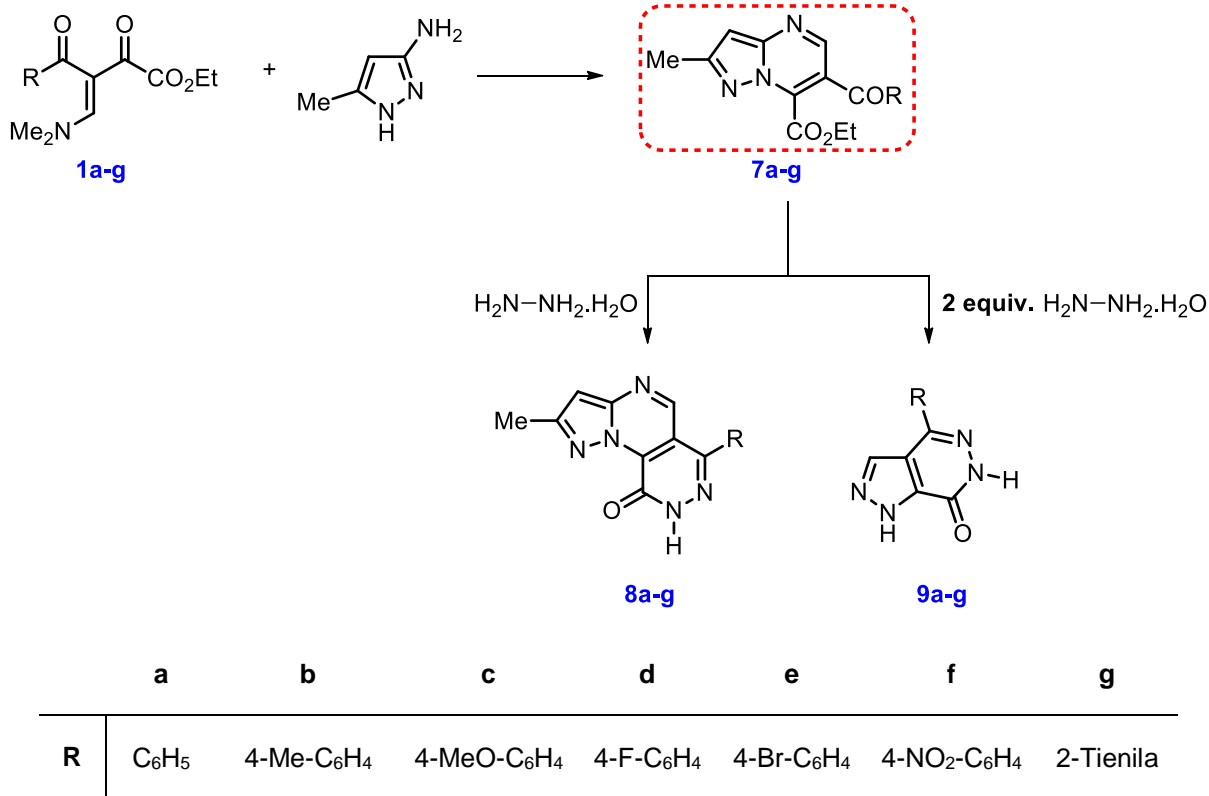
Posteriormente será discutido a utilização de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas como blocos precursores de compostos heterocíclicos com dois e três anéis fundidos. As condições de reação, purificação, identificação estrutural e os mecanismos propostos para a formação dos compostos sintetizados serão apresentados na forma de tabelas e esquemas.

3.1 Numeração dos compostos

Números de **1-9** foram utilizados para identificar os compostos e as letras de **a-g** para identificar a variação em **R**, conforme esquemas 48 e 49.



Esquema 48



Esquema 49

3.2 Nomenclatura dos compostos

A nomenclatura segundo IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada) para os compostos sintetizados nesta tese está exemplificada na figura 9 e para os compostos restantes de cada série está apresentada na parte experimental.

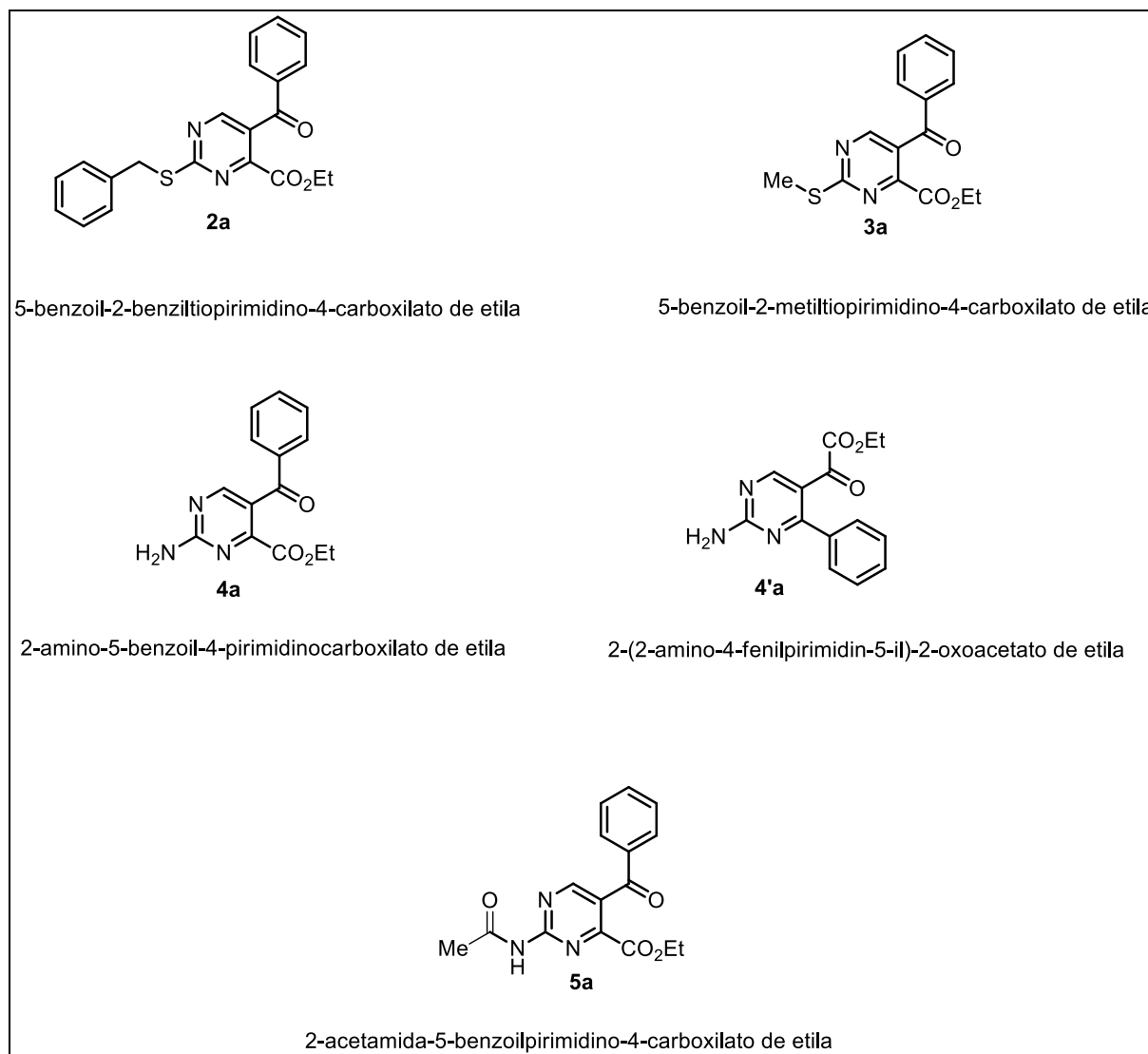


Figura 9. Nomenclatura para os compostos das séries **2**, **3**, **4**, **4'** e **5**.

Os compostos heterocíclicos das séries **6**, **7**, **8** e **9** sintetizados neste trabalho estão de acordo com a nomenclatura desenvolvida por Hantzsch-Widman⁶⁴ com os exemplos apresentados na figura 10.

Considerando que os heterociclos contém heteroátomo igual a nitrogênio e apresentam dois ou mais anéis condensados, a nomenclatura é baseada nos seguintes critérios:

[1] o heterociclo condensado é separado no ponto de intersecção e os heterociclos são tratados separadamente;

⁶⁴ Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles* **1995**, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, pp 6-13.

[2] a seguir é feita a escolha do heterociclo principal, sendo a prioridade para:

a) o heterociclo que apresenta maior número de átomos de nitrogênio;

b) maior número de átomos de carbono (anel maior);

[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, em que a sequência de números deve corresponder a direção das letras do heterociclo principal;

[5] combinam-se os sistemas e o composto é numerado colocando no quadrante superior direito o maior número de nitrogênios possível.

[6] A numeração inicia no sentido horário a partir do primeiro átomo após a última geminação anelar no quadrante superior direito.

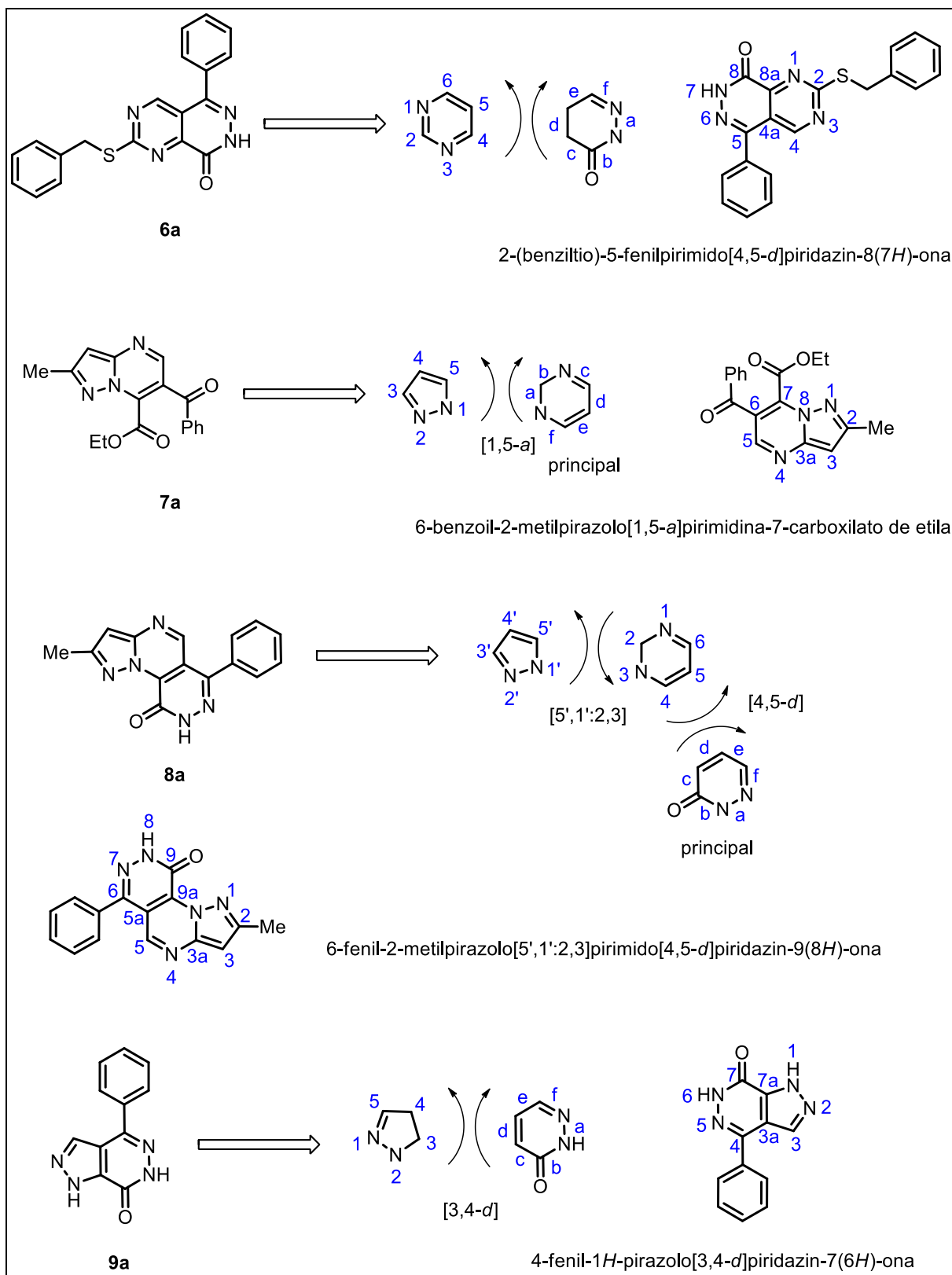


Figura 10 Nomenclatura dos compostos das séries **6**, **7**, **8** e **9**.

3.3 Síntese de Tiopirimidina-4-carboxilatos de etila 2 e 3

O NUQUIMHE já desenvolveu várias rotas sintéticas para a obtenção de pirimidinas a partir de reações de ciclocondensação entre amidinas e sistemas dieletrofílicos. Essa reação é dita do tipo 3+3, correspondente ao bloco $NCN + CCC$, formando o anel de seis membros com nitrogênios nas posições 1 e 3 do anel.

Seguindo os objetivos propostos nesta tese, a reatividade de β -enaminodicetonas (**1**) foi investigada com as seguintes tioamidinas: cloridrato de 2-benziltioureia e sulfato de 2-metilisotioureia, (Figura 11).

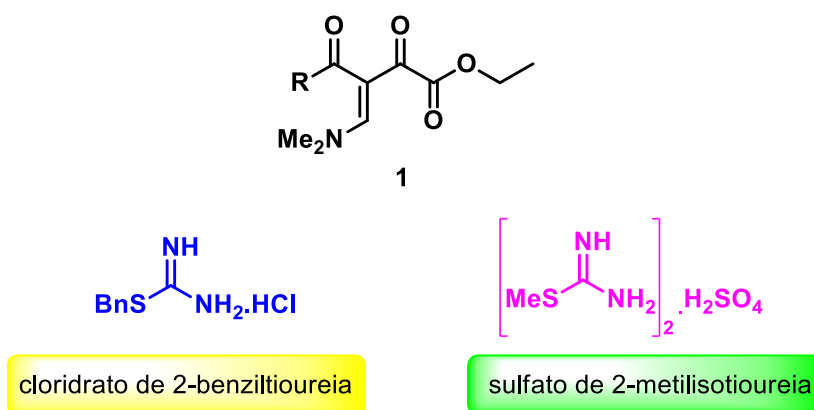
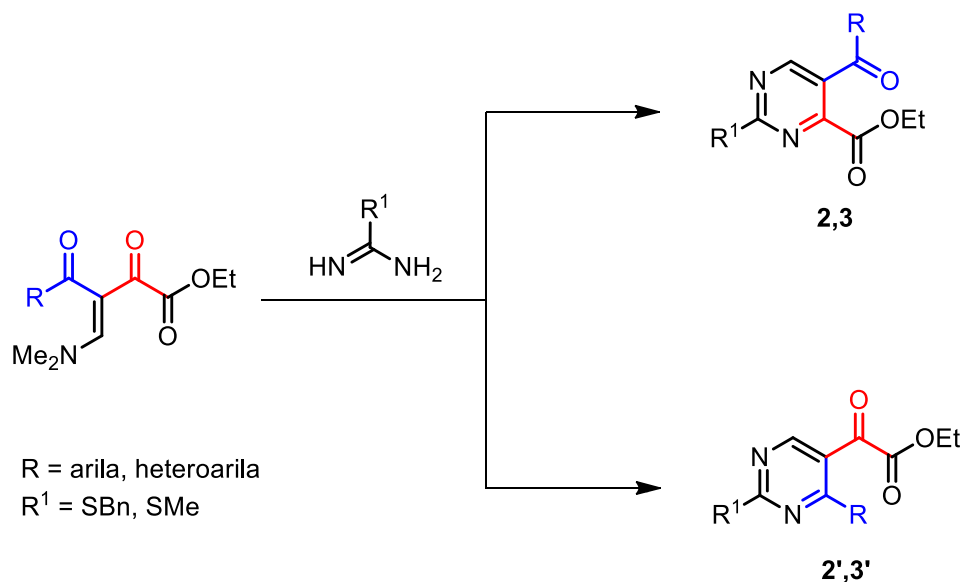


Figura 11. Tioamidinas utilizadas na reação de ciclocondensação com β -enaminodicetonas.

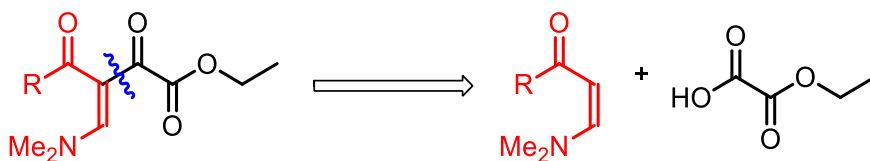
As amidinas cloridrato de 2-benziltioureia e sulfato de metilisotioureia são dinucleófilos simétricos, entretanto as β -enaminodicetonas são eletrófilos não simétricos e é possível que ocorra a formação de uma mistura de compostos regioisoméricos, dependendo de qual carbono carbonílico sofrerá o segundo ataque nucleofílico, (Esquema 51). Os regioisômeros **2,3** serão formados quando a reação ocorrer no carbono- β e no carbono carbonílico da cetona vizinha ao grupo carboxietila e os regioisômeros **2',3'**, serão formados caso o ataque ocorra no carbono- β e no carbono carbonílico em que o grupo **R** está ligado.



Esquema 50

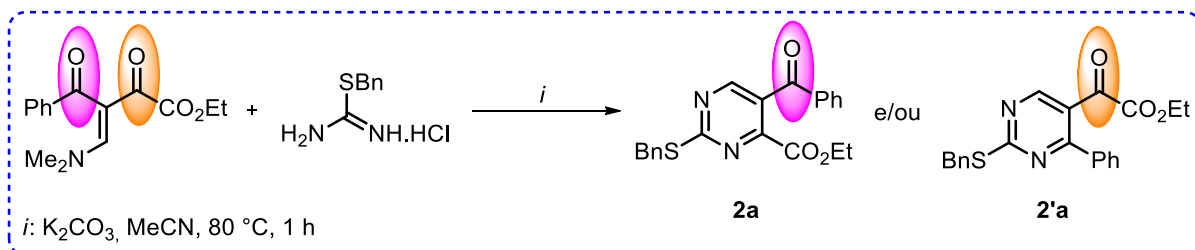
3.3.1 Síntese de 2-benziltio-4-pirimidinocarboxilato de etila **2a-g**

Primeiramente, a reação de ciclocondensação da β -enaminodicetona **1a** (R = Ph) foi investigada com a tioamidina cloridrato de benzilisotioureia, a fim de avaliar a reatividade do eletrófilo frente a esse dinucleófilo. Como as amidinas encontram-se na forma salina, a reação necessitou de uma base para torná-las livres. K₂CO₃ foi a base escolhida para a reação, porque estudos prévios mostraram que o meio reacional muito básico, faz com que seja favorecida a reação de decomposição da β -enaminodicetona,¹² levando a perda do grupo etiloxalila e sobrando apenas a enaminona que também pode reagir com o dinucleófilo, o que não é desejado (Esquema 51).



Esquema 51

Partindo de metodologias já descritas pelo NUQUIMHE para a síntese de pirimidinas,¹² a reação foi testada em refluxo de acetonitrila no período de 1 h, utilizando 1 equivalente da β -enaminodicetona **1a** para 1,1 equivalentes da amidina cloridrato de 2-benziltioureia e 1,1 da base K_2CO_3 , (Esquema 52).

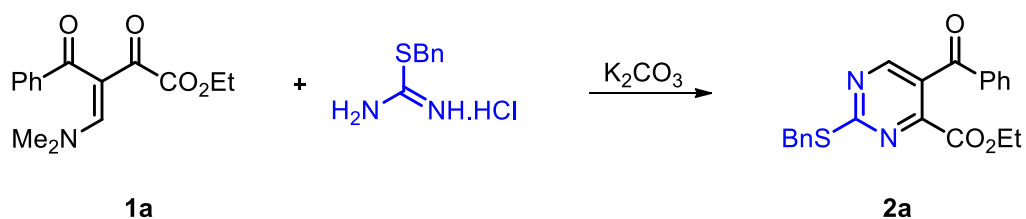


Esquema 52

Através da análise dos espectros de RMN 1H do produto isolado observou-se que a reação da β -enaminodicetona **1a** com cloridrato de benziltioureia não levou a uma mistura regioisomérica de produtos, apenas o regioisômero **2** foi formado, entretanto havia no espectro uma mistura de 90% do produto **2a** para 10 % do material de partida **1a**. Esta proporção foi determinada através da integração da área do sinal do hidrogênio pirimidínico do produto e o hidrogênio vinílico do material de partida.

Para levar à formação da pirimidina **2a** com total conversão, um tempo maior de reação foi necessário, sendo que 2 h em refluxo de acetonitrila foi ideal para a formação do produto de uma maneira altamente regioseletiva e com excelente rendimento, (91 %, Tabela 1).

Tabela 1. Otimização das condições de reação para a obtenção da 2-benziltiopirimidina **2a**.



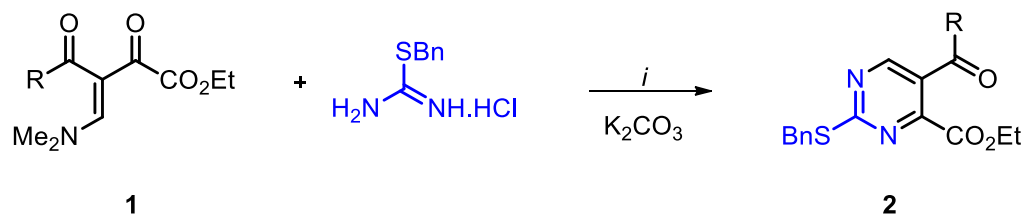
Reação	Solvente	Temperatura	Tempo	Rendimento (%) ^a
1	MeCN	refluxo	1 h	90 (92 % 2a :8 % 1a)
2	MeCN	refluxo	2 h	91 (2a)

^a Proporções estabelecidas através da análise da integral da área dos sinais de hidrogênio vinílico do material de partida e o hidrogênio do anel pirimidínico no espectro de RMN ¹H.

De acordo com a tabela 1, a reação 2 (2 h de refluxo de acetonitrila e K_2CO_3 como base) foi estabelecida como a melhor condição, sendo estendida para os demais dieletrófilos da série e os rendimentos das pirimidinas **2a-g** estão apresentados na tabela 2.

Verificou-se através da análise da tabela 2 que a reação entre os diferentes dieletrófilos da série de β -enaminodietonas proporcionou a formação de compostos de maneira altamente regioseletiva, sendo sempre formado o regioisômero **2** e em bons rendimentos (65-91 %), os melhores rendimentos foram alcançados para os produtos **2a** e **2e** obtido através da reação entre cloridrato de benziltiourea **2** e a β -enaminodietona **1a** (R = C₆H₅) e **1e** (R = 4-Br-C₆H₄) e a 2-benziltiopirimidina **2f** (R = 4-NO₂-C₆H₄) foi a que apresentou o menor rendimento de 65 %, sendo considerado um bom resultado, visto que, a presença do grupo R = 4-NO₂-C₆H₄ e o meio alcalino pode favorecer a decomposição da β -enaminodietona.

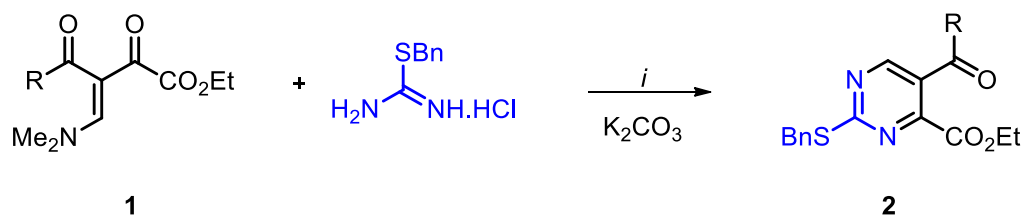
Tabela 2. Rendimentos obtidos para a formação das 2-benziltiopirimidinas **2a-g**.



i : MeCN, refluxo, 2 h.

Pirimidina	Estrutura	Rendimento (%)
2a		91
2b		72
2c		87
2d		79

Tabela 2. Rendimentos obtidos para a formação das 2-benziltiopirimidinas **2a-g**, (continuação).



i: MeCN, refluxo, 2 h.

Pirimidina	Estrutura	Rendimento (%)
2e		90
2f		65
2g		82

A identificação estrutural das 2-benziltiopirimidinas foi feita através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de 1H e de ^{13}C e Espectrometria de Massas. A título de exemplificação, será discutida a atribuição dos sinais de RMN 1H e RMN ^{13}C para o composto **2e**.

A figura 12 mostra os sinais de hidrogênio da pirimidina **2e**. Os hidrogênios pertencentes ao grupo carboxietila formam o tripleto, referente ao grupo metila que apresentou o deslocamento químico em 1,21 ppm e o quarteto pertencente ao grupo

OCH₂ com deslocamento químico em 4,22 ppm. O sinal em 4,48 ppm é referente aos hidrogênios do grupo metilênico da benzila e os demais sinais pertencem aos anéis aromáticos da molécula, sendo um multipletto em 7,26-7,36 ppm e outro em 7,46-7,51 ppm pertencente a benzila e o sinal em 7,63 ppm é referente ao colapso dos multipletos dos hidrogênios da benzoila com o substituinte bromo na posição quatro do anel. Por fim, o hidrogênio presente no anel da pirimidina apresentou o deslocamento químico de 8,69 ppm e foi obtido na forma de um simpleto.

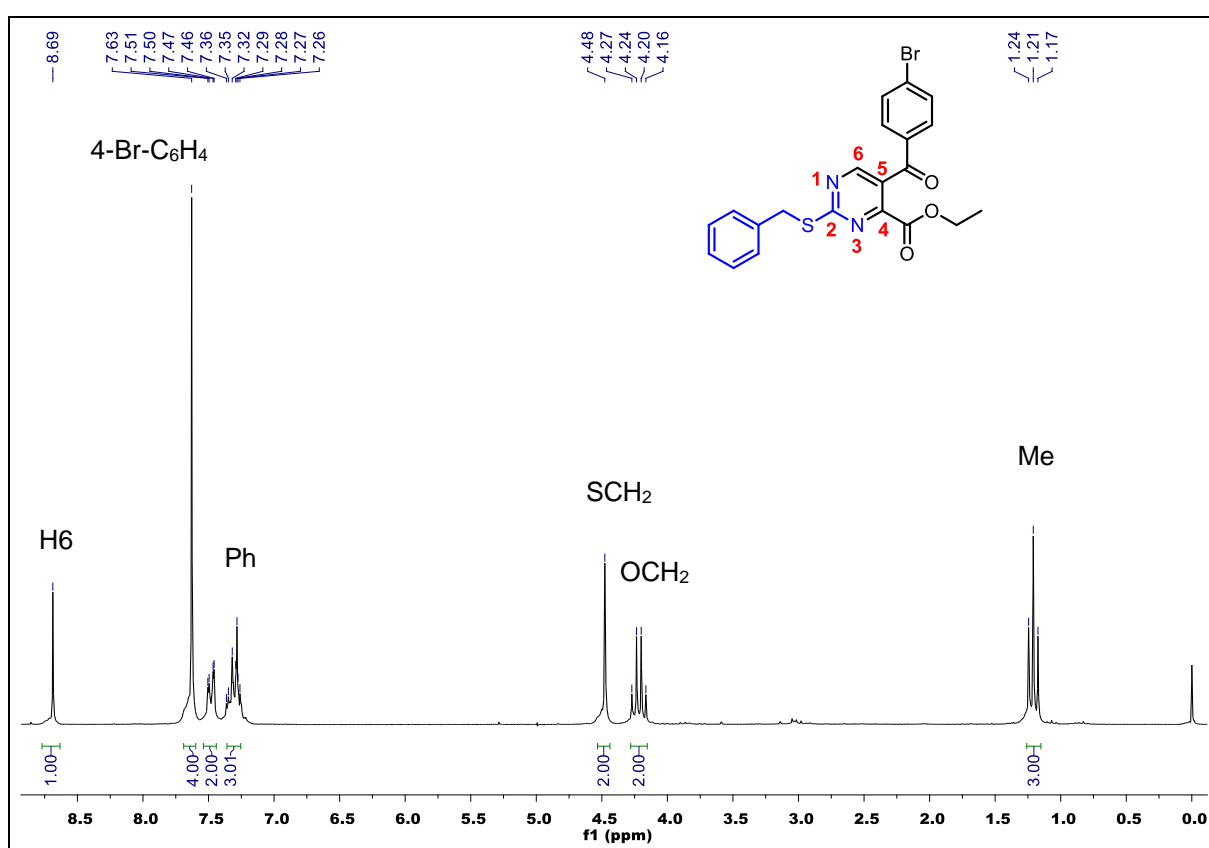


Figura 12. Espectro de RMN de ¹H do composto **2e** em CDCl₃ a 200 MHz.

No espectro de RMN de ¹³C do composto **2e** (Figura 13), observa-se os sinais de carbono do grupo etoxila em 13,7 pertencente a metila e o sinal do grupo OCH₂ em 62,9 ppm. O grupo metilênico da benzila encontra-se em 35,6 ppm e os carbonos desse anel encontram-se em 126,8, 128,5, 129,3 e 136,8 ppm. Os Sinais compreendidos entre 127,5, 130,7, 132,2 e 135,3 pertencem ao outro anel aromático

com o substituinte bromo na posição quatro. Os sinais do anel pirimidínico encontram-se em 126,8 ppm pertencente ao carbono C5, em 155,5 ppm referente ao carbono C4, em 157,9 ppm encontra-se o sinal do carbono hidrogenado C6 e em 174,8 ppm está o sinal do carbono da imina C2. Os demais sinais pertencem a carbonila do éster em 163,6 ppm e a carbonila da cetona em 191,4 ppm.

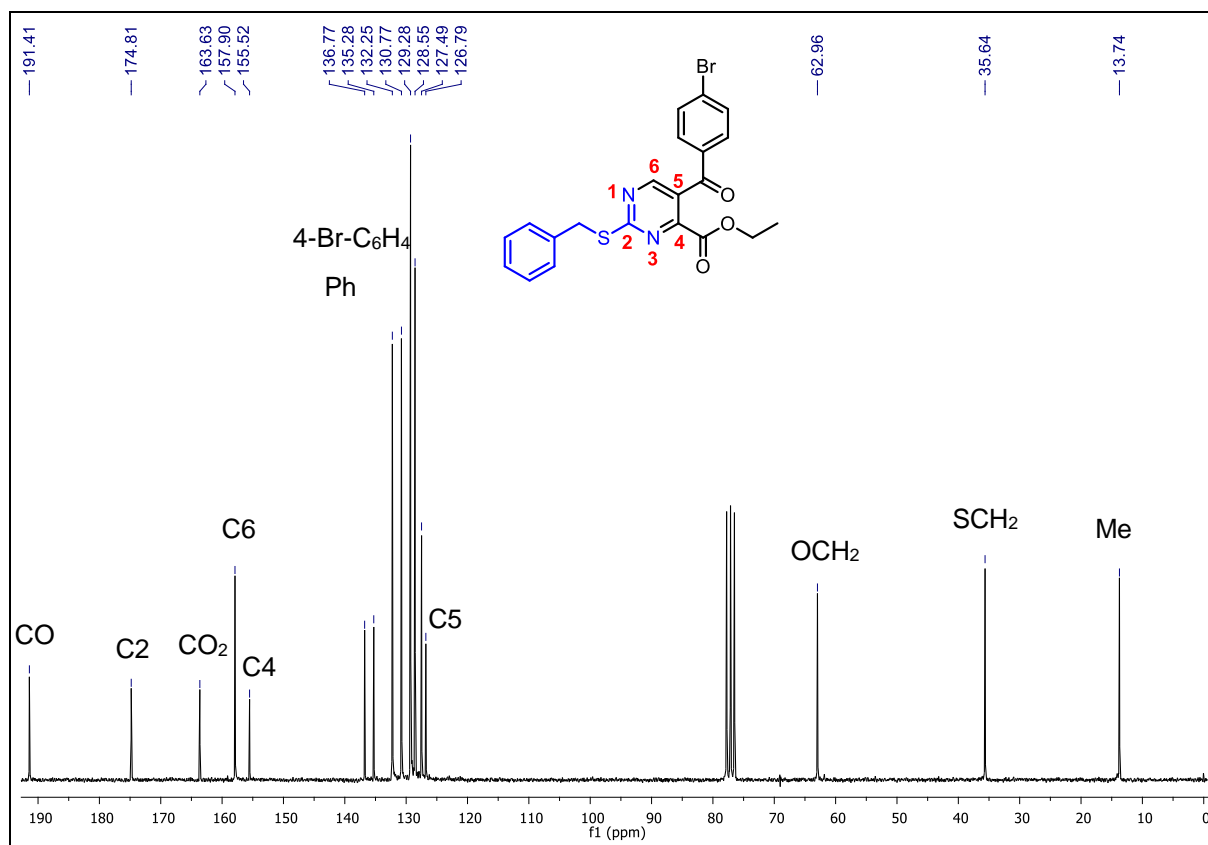
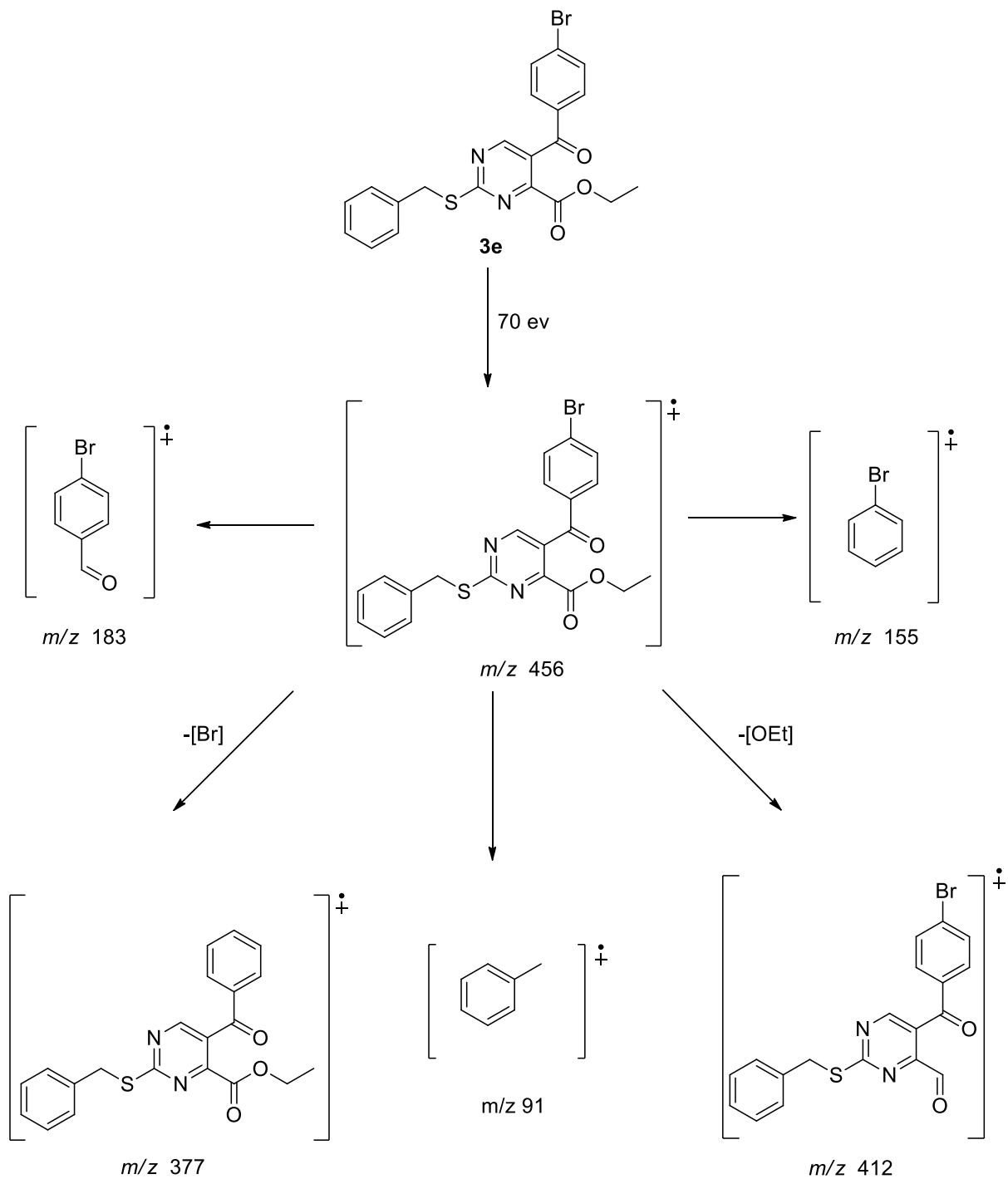


Figura 13. Espectro de RMN ¹³C do composto **2e** em CDCl₃ a 50 MHz.

A obtenção do espectro de massas foi realizada utilizando cromatografia gasosa acoplada a Espectrometria de massas, com ionização por impacto de elétrons (CG-MS-EI). Os dados obtidos a partir dos espectros de massas das 2-benziltiopirimidinas **2a-g** mostraram uma fragmentação padrão. De maneira geral, os íons moleculares se mostraram estáveis e foram detectados como o pico base, com exceção do composto **2e** que apresentou o íon de m/z 91 sendo o mais estável. Poucas fragmentações foram observadas para esses compostos e a

característica da série é a presença do íon referente ao grupo C(O)R, o qual possibilitou a identificação do composto como sendo o regioisômero **2**, e não o regioisômero **2'**.

As principais fragmentações das 2-benziltiopirimidinas estão exemplificadas no esquema 53 e na figura 14.



Esquema 53

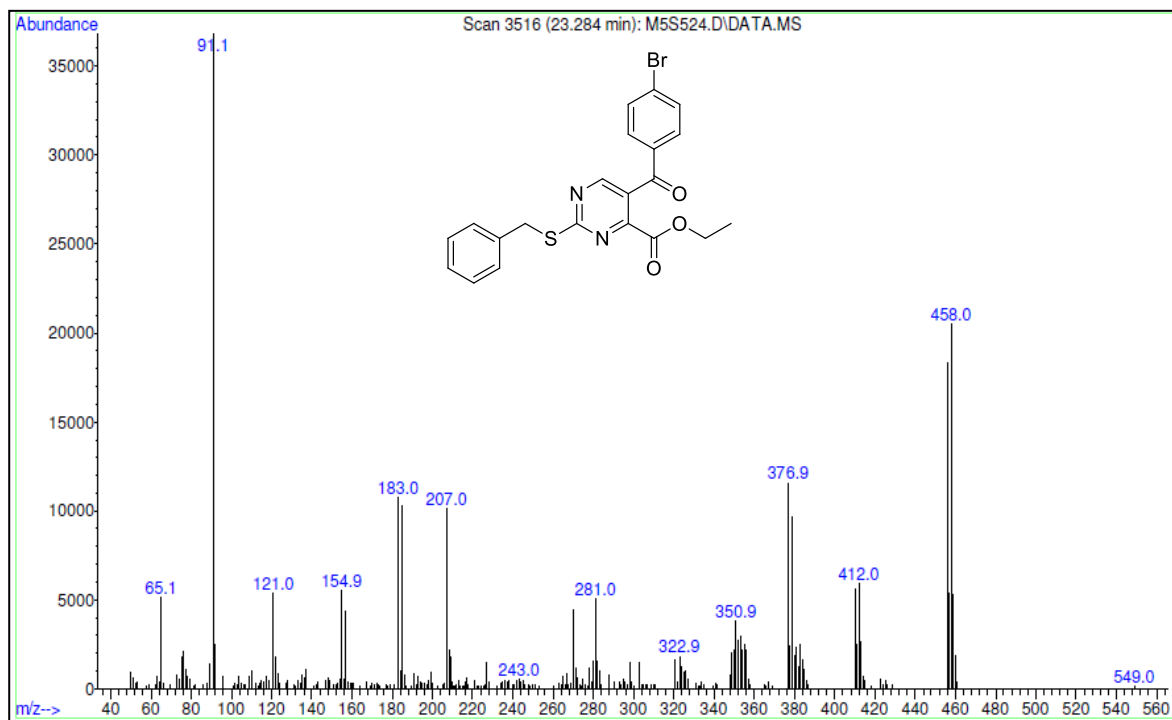


Figura 14. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **2e**.

Os dados de espectrometria de massas dos compostos pirimidínicos da série **2** estão apresentados na tabela 3.

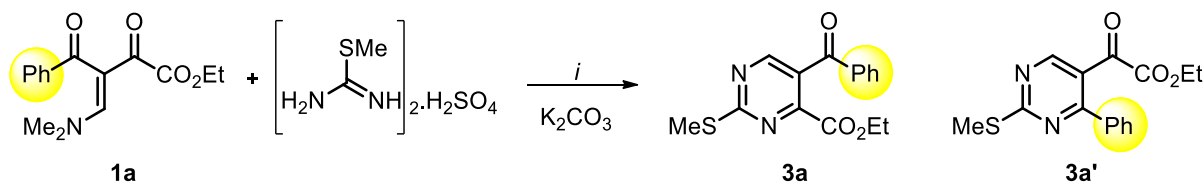
Tabela 3. Dados de espectrometria de massas das 2-benziltiopirimidinas **2a-e, g**.

Composto	MS [m/z (%)]
2a	378 (M ⁺ , 100), 332 (27, -OEt), 299 (49), 91 (52, Bn);
2b	392 (M ⁺ , 100), 359 (72), 123 (26, SBn), 91 (94, Bn);
2c	408 (M ⁺ , 100), 362 (48, -OEt), 329 (39), 135 (50, C(O)4-C ₆ H ₄ -OMe), 91 (57, Bn);
2d	396 (M ⁺ , 100), 350 (23, -OEt), 317 (44), 123 (30, C(O)4-C ₆ H ₄ -F), 91 (48, Bn);
2e	456 (M ⁺ , 56), 412 (-OEt), 376 (31), 381 (13, -CO ₂ Et), 183 (28, C(O)4-C ₆ H ₄ -Br), 91 (100, Bn);
2g	384 (M ⁺ , 70), 337 (-OEt, 29), 305 (-Ph, 30), 207 (50), 110 (28, C(O)4-tien-2-il), 91 (100, Bn);

3.3.2 Síntese de 2-metiltio-4-pirimidinocarboxilato de etila **3a-e, g**

Para a síntese das 2-metiltiopirimidinas **3a-e, g** foi testada a mesma condição utilizada inicialmente para a síntese das benziltiopirimidinas **2**: K_2CO_3 como base em refluxo de acetonitrila no período de 1 h. Nesta condição observou-se que a pirimidina **3a** foi obtida de maneira altamente regioseletiva em 80 % de rendimento, sendo o isômero **3** o principal produto. Outras condições com diferentes tempos e temperaturas foram testados para a reação entre a β -enaminodicetona **1a** e a amidina sulfato de 2-metilisotioureia a fim de verificar a melhor condição para a formação desta pirimidina, os resultados estão descritos na tabela 4.

Tabela 4. Otimização das condições de reação para a obtenção da 2-metiltiopirimidina **3a**.



Reação	Solvente	Temperatura	Tempo	Rendimentos (%) ^{a,b}
1	MeCN	refluxo	1 h	80 (3a)
2	MeCN	t.a.	1 h	40, 90 % (3a): 10 % (1a)
3	MeCN	t.a.	1,5 h	35, 96 % (3a): 4 % (1a)
4	MeCN	t.a.	3 h	56 (3a)
5	MeCN	refluxo	2 h	61, 80 % (3a): 20 % (3a')

^a Resultados obtidos através da análise do espectro de RMN 1H do produto isolado;

^b As proporções foram estabelecidas através da integral da área dos sinais do hidrogênio vinílico do material de partida e do hidrogênio do anel pirimidínico no produto.

A partir das reações apresentadas na tabela 4, verificou-se que quando foi utilizada a condição de temperatura ambiente não ocorreu a total conversão no produto desejado, sendo que na reação 2 ainda havia 10 % do material de partida **1a** e 4 % na reação 3. A conversão total foi alcançada apenas depois de 3 h de

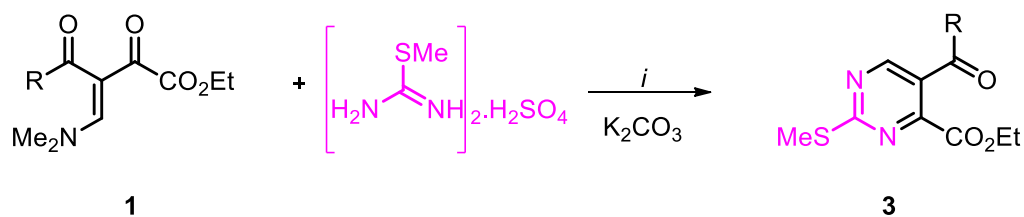
reação à temperatura ambiente (reação 4), entretanto o rendimento da 2-metiltiopirimidina **3a** foi apenas de 56 %.

A reação 1 (1 h de refluxo de acetonitrila e K₂CO₃ como base) foi a melhor condição para se obter a 2-metiltiopirimidina **3a**, sendo esta estendida para os demais dieletrófilos da série. Na tabela 5 estão apresentados os rendimentos das pirimidinas sintetizadas, **3a-e, g**.

De maneira geral, as 2-metiltiopirimidinas **3a-e, g** foram obtidas com rendimentos moderados a bons e, a partir dos dados apresentados na tabela 5, observou-se que o melhor rendimento foi de 91 % alcançado para a 2-metiltiopirimidina **3e** (R = 4-Br-C₆H₄) e o menor rendimento foi de 69 % para a 2-metiltiopirimidina **3c** (R = 4-MeO-C₆H₄).

A obtenção da 2-metiltiopirimidina **3f** (R = 4-NO₂-C₆H₄) não foi possível nem após a utilização de um tempo superior de reação (5 h), verificou-se apenas uma formação complexa de subprodutos de difícil identificação, além da enaminona, produto da reação de decomposição da β-enaminodicetona.

Tabela 5. Rendimentos obtidos para a formação das 2-metiltiopirimidinas **3a-e, g**.

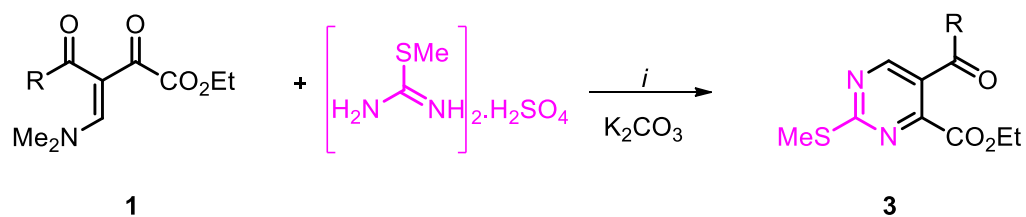


i : MeCN, refluxo, 1 h.

Pirimidina	Estrutura	Rendimento (%)
3a		80

^a Não ocorreu formação do produto desejado.

Tabela 5. Rendimentos obtidos para a formação das 2-metilpiromidinas **3a-e, g**, (continuação).

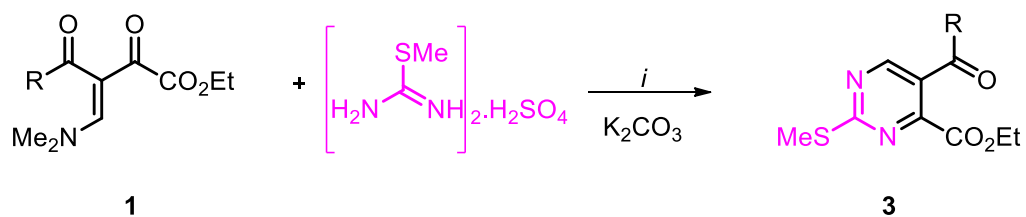


i : MeCN, refluxo, 1 h.

Pirimidina	Estrutura	Rendimento (%)
3b		79
3c		69
3d		75
3e		91

^a Não ocorreu formação do produto desejado.

Tabela 5. Rendimentos obtidos para a formação das 2-metilpirimidinas **3a-e, g**, (continuação).



i : MeCN, refluxo, 1 h.

Pirimidina	Estrutura	Rendimento (%)
3f		- ^a
3g		86

^a Não ocorreu formação do produto desejado.

A identificação das 2-metilpirimidinas **3a-e, g** foi feita através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e de ¹³C e Espectrometria de Massas.

A atribuição dos sinais foi definida para o composto **3d** e no espectro de RMN de ¹H desse composto (Figura 15) observou-se os sinais característicos para a carboxietila, o tripleto com deslocamento químico de 1,17 ppm e o quarteto em 4,20 ppm. O simpleto em 2,65 ppm pertence aos hidrogênios do grupo metila ligado ao enxofre, o hidrogênio pirimidínico H6 apresentou um deslocamento químico de 8,71 ppm. Os demais sinais são pertencentes ao grupamento arila com sinais característicos para cada um deles e em suas regiões do espectro, 7,13-7,85 ppm.

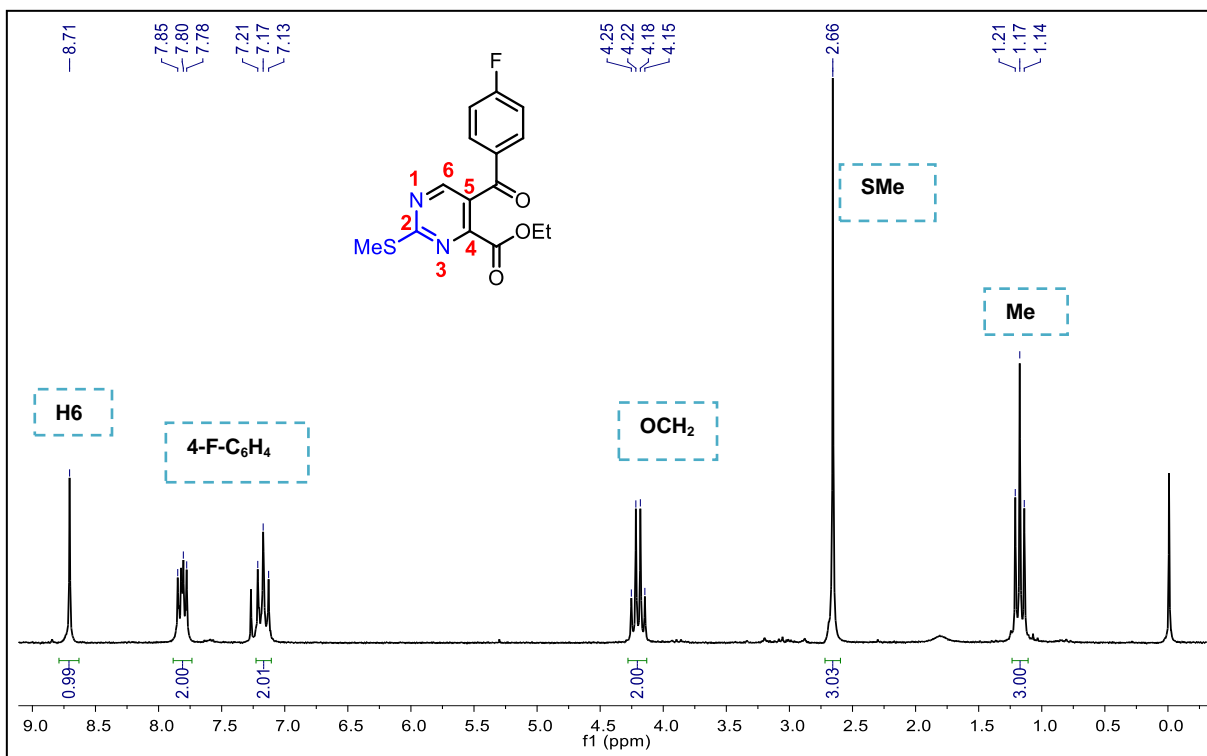


Figura 15. Espectro de RMN ¹H do composto **3d** em CDCl₃ a 200 MHz.

A figura 16 mostra os sinais de RMN de ¹³C do composto **3d**. O composto apresenta dois sinais de carbonos referente aos grupos metila, um com deslocamento químico de 13,6 ppm pertencendo ao grupo carboxietila e o outro com deslocamento químico de 14,3 ppm referente a metila ligada ao enxofre, em seguida aparece o carbono do OCH₂ presente na carboxietila em 62,8 ppm. Nos deslocamentos químicos de 126,4 e 155,6 ppm estão os carbonos C5 e C4, respectivamente. O carbono C6 tem deslocamento químico de 157,7 ppm, o carbono C2, 175,6 ppm. Para o carbono carbonílico do éster foi atribuído o deslocamento químico de 168,1 ppm e o carbono carbonílico da cetona apresentou um deslocamento químico de 190,8 ppm. Os demais sinais pertencem ao anel aromático.

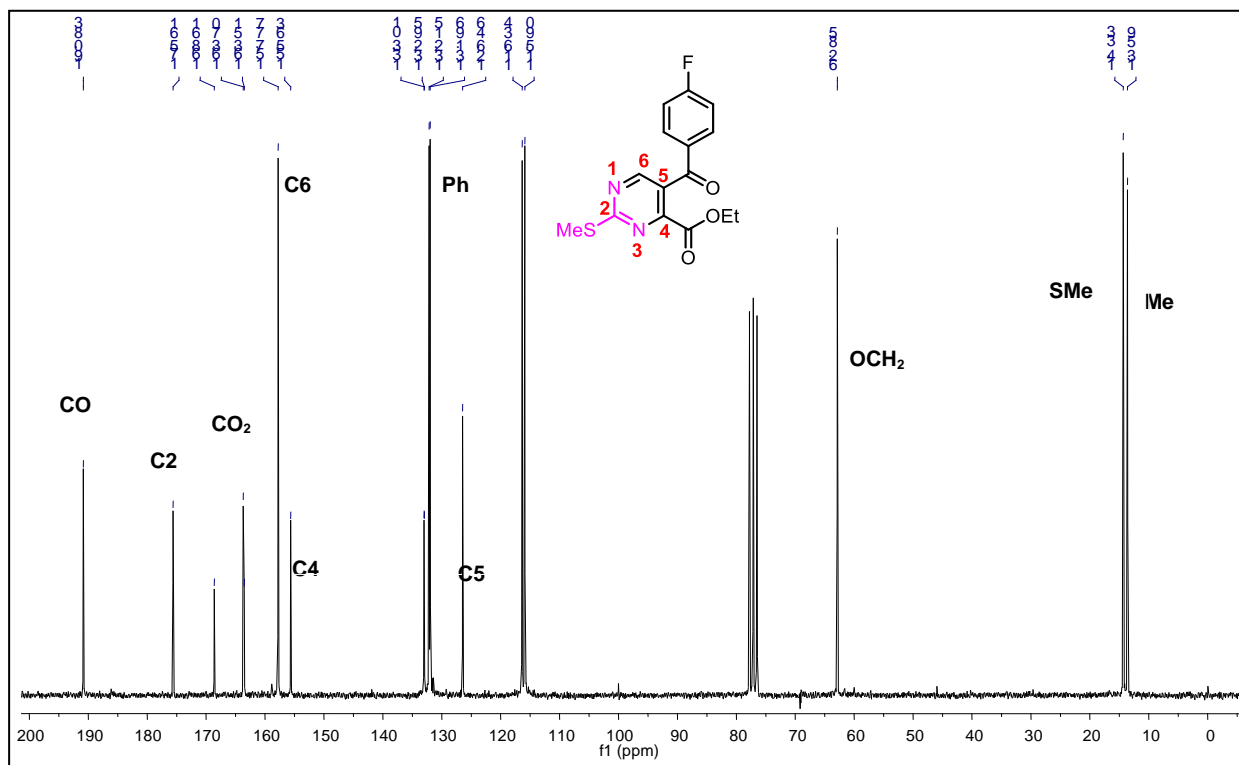


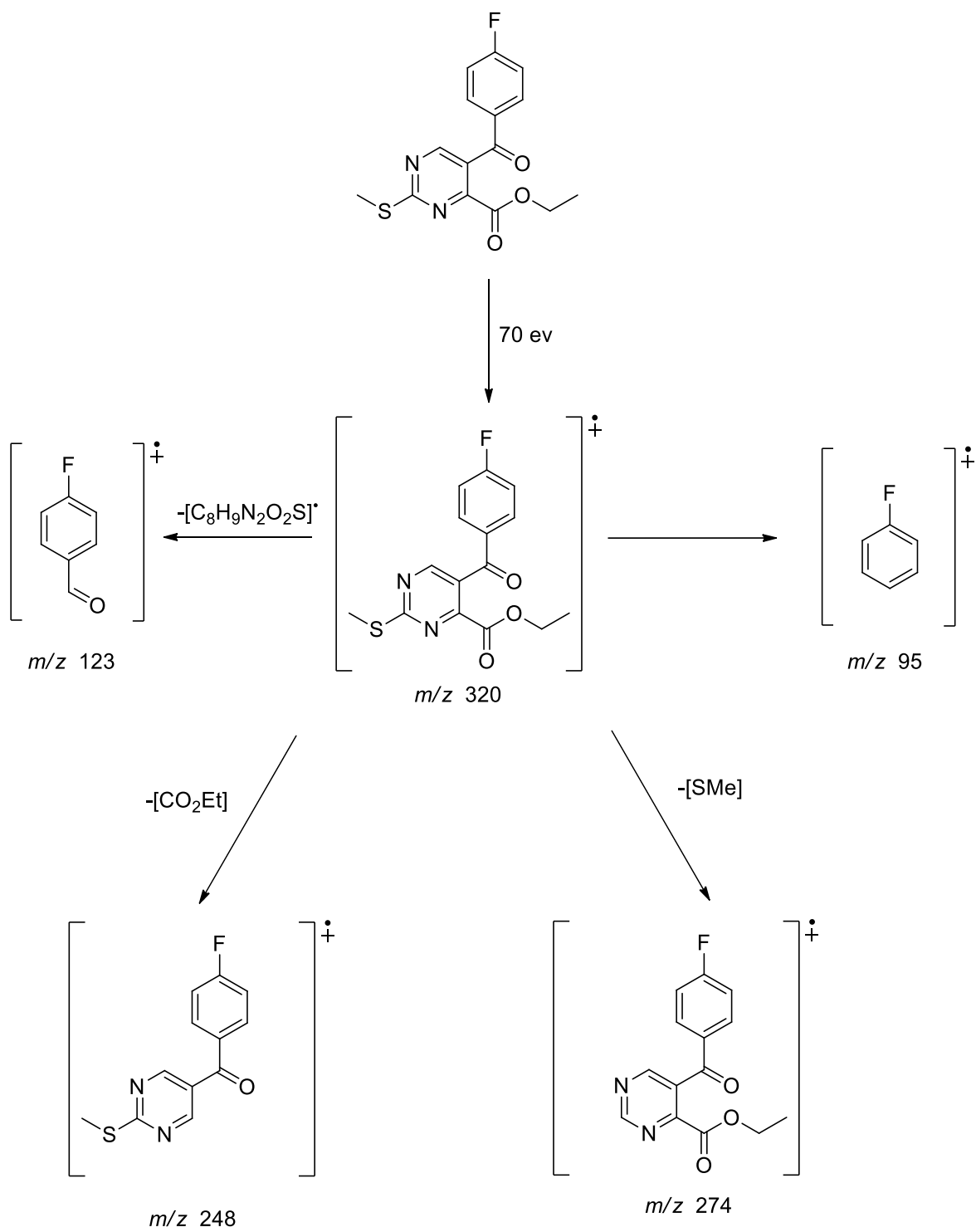
Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** em CDCl_3 a 50 MHz.

A obtenção do espectro de massas foi realizada utilizando cromatografia gasosa acoplada a Espectrometria de massas, com ionização por impacto de elétrons (CG-MS-EI). Os dados obtidos a partir dos espectros de massas das 4-carboxietil pirimidinas da série **3** mostraram uma fragmentação padrão e estão apresentados na tabela 6.

Tabela 6. Dados de espectrometria de massas das 2-metiltiopirimidinas **3a-e, g**.

Composto	MS [m/z (%)]
3a	302 (M^+ , 44), 256 (100, -SMe), 229 (16, $-\text{CO}_2\text{Et}$), 200 (27), 105 (71, $\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$);
3b	316 (M^+ , 60), 270 (100, -SMe), 243 (10, $-\text{CO}_2\text{Et}$), 119 (87, $\text{C}(\text{O})4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Me}$), 91 (74, $4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Me}$);
3c	332 (M^+ , 50), 286 (84, -SMe), 225 (41), 207 (25), 135 (100, $\text{C}(\text{O})4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$), 107 (12), 77 (33);
3d	320 (M^+ , 44), 274 (100, -SMe), 245 (26, $-\text{CO}_2\text{Et}$), 218 (30), 174 (11), 123 (91, $\text{C}(\text{O})4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-F}$); 95 (64, $4\text{-F-C}_6\text{H}_4$);
3e	382 (M^+ , 50), 336 (100, -SMe), 307 (23), 278 (15), 227(18), 183 (50, $\text{C}(\text{O})4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Br}$), 154 (28);
3g	308 (M^+ , 50), 262 (100, -SMe), 235 (11), 206 (32), 162 (13), 111 (92, tenoil), 83 (11);

As 2-metilpirimidinas mostraram a perda característica do grupo R = SMe, sendo para a maioria dos composto da série **3** detectado como pico base, com exceção do composto **3c**, que apresentou o pico base em m/z 135 referente ao grupo C(O)4-MeO-C₆H₄. Outra característica comum para a maioria das 4-carboxietilpirimidinas é a fragmentação referente a perda do grupo carboxietila. O esquema 54 mostra as fragmentações para o composto **3d** no qual foi possível observar o pico base referente a perda do grupo SMe, com m/z de 274, seguido dos fragmentos com m/z de 95 com intensidade de 64 %, referente ao grupo arílico 4-F-C₆H₄ e a perda do grupo benzoila C(O)4-F-C₆H₄ com m/z de 123 e intensidade de 91%.

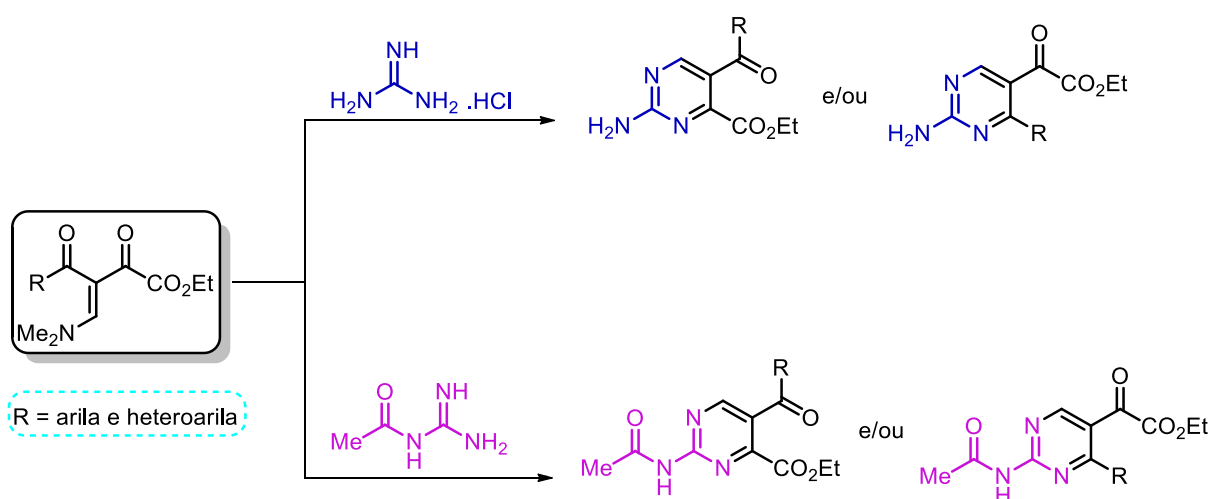


Esquema 54

3.4 Síntese de aminopirimidinas-4-carboxilatos de etila 4 e 5

A reatividade das β -enaminodicetonas também foi investigada com sistemas dinucleofílicos do tipo *NCN* mais básicos com a finalidade de verificar a regioselectividade para a formação dos produtos.

Para essa etapa, cloridrato de guanidina e acetilguanidina (Esquema 55) foram escolhidas e as reações com essas guanidinas estão descritas a seguir.



Esquema 55

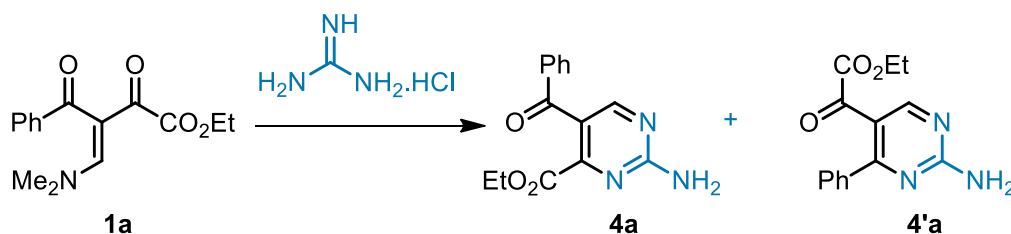
3.4.1 Síntese de 2-aminopirimidinas-4-carboxilato de etila 4a, b, e, g

A ciclocondensação das β -enaminodicetonas também foi realizada com cloridrato de guanidina. Primeiramente a reação entre a enaminodicetona **1a** e cloridrato de guanidina foi feita utilizando-se K_2CO_3 como base, refluxo de acetonitrila no período de 1 h (reação 1, tabela 8), entretanto nessa condição observou-se que pouco produto foi formado e ainda numa mistura de 14 % do regioisômero **4** e 7 % do regioisômero **4'**, sendo 71 % referente ao material de partida **1a**. Como essa amidina é a mais básica que as testadas anteriormente, verificou-se na condição utilizada, uma maior facilidade para a formação da

enaminona (8%), produto da decomposição da β -enaminodicetona, (reação 1, tabela 8).

A partir deste teste evidenciou-se a necessidade de uma melhor otimização das condições de reação para a formação das 2-aminopirimidinas e modificações no tempo e temperatura da reação foram realizadas. A partir dos dados apresentados na tabela 8 pôde-se verificar que o aumento no tempo de reação não foi suficiente para a formação do produto e ainda foi identificado a presença de material de partida **1a** (reações 2 e 3, tabela 8). Então a mesma reação foi realizada com aquecimento de 82 °C em acetonitrila durante 3 h e, neste caso, uma mistura dos regioisômeros **4** e **4'** foi obtida na proporção de 71 % do regioisômero **4a** e 29 % do regioisômero **4'a** num rendimento de 64 %, (tabela 8, reação 4). Na tentativa de melhorar o rendimento e diminuir a proporção regioisomérica a reação foi também realizada em acetonitrila, 82 °C no período de 5 h, no entanto nesta condição ocorreu a diminuição no rendimento do produto isolado, mas se manteve a proporção de isômeros, (tabela 8, reação 5). A partir dos testes, a condição 4 ficou estabelecida como ideal para a formação das 2-aminopirimidinas **4** e **4'**.

Tabela 7. Otimização das condições de reação para a síntese de aminopirimidinas **4a**.

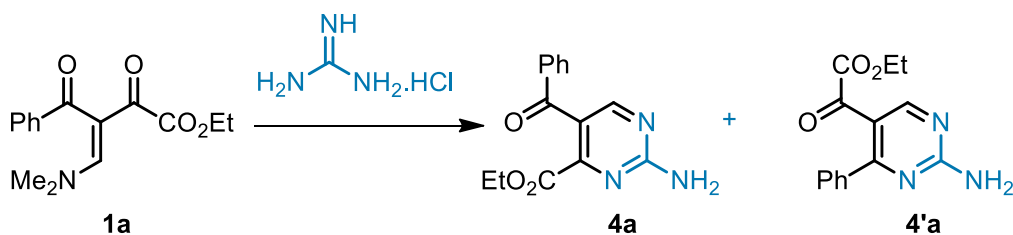


Reação	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
1	MeCN	82.	1	75, (14 % 4a : 7 % 4'a : 71 % 1a : 8 % RC ^b)
2	MeCN	t. a.	3	62, (15 % 4a : 85 % 1a)

^a Rendimento do produto isolado e a proporção foi determinada através da integral da área dos sinais do hidrogênio vinílico dos compostos;

^b Proporção dos isômeros **4**, **4'**, material de partida (**1a**) e reação de decomposição do material de partida, reação de retro-claisen (RC);

Tabela 7. Otimização das condições de reação para a síntese de aminopirimidinas **4a**, (continuação).



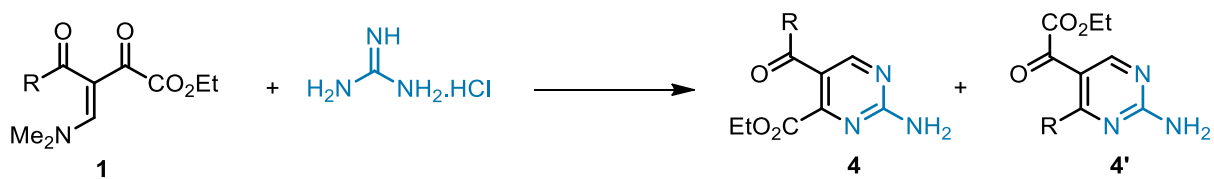
Reação	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
3	MeCN	t. a.	5	84, (20 % 9a : 5 % 9'a : 75 % 1a)
4	MeCN	82	3	64, (71 % 4a : 29 % 4'a)
5	MeCN	82	5	57, (71 % 4a : 29 % 4'a)

^a Rendimento do produto isolado e a proporção foi determinada através da integral da área dos sinais do hidrogênio vinílico dos compostos;

^b Proporção dos isômeros **4**, **4'**, material de partida (**1a**) e reação de decomposição do material de partida, reação de retro-claisen (RC);

Com a finalidade de verificar a formação dos regioisômeros e demonstrar a eficácia desta rota sintética, uma série de β -enaminodietonas foi empregada na reação de ciclocondensação com a cloridrato de guanidina. As reações foram realizadas utilizando-se 1: 1,1: 1,1 equivalentes do material de partida, guanidina e K_2CO_3 , respectivamente, 82 °C em acetonitrila durante 3 h. Os resultados obtidos estão descritos na tabela 9. A partir deles pode-se verificar que as β -enaminodietonas levaram a formação do produto numa mistura regioisomérica, sendo mais seletiva quando foi utilizado β -enaminodietonas com os grupamentos doadores de elétrons. Para as β -enaminodietonas com substituintes $R = 4-F-C_6H_4$ e $R = 4-NO_2-C_6H_4$ não foi possível sintetizar o produto devido a maior formação da enaminona, produto da decomposição da β -enaminodietona.

Tabela 8. Rendimentos obtidos para a formação das 2-aminopirimidinas **4** e **4' a, b, e, g**.

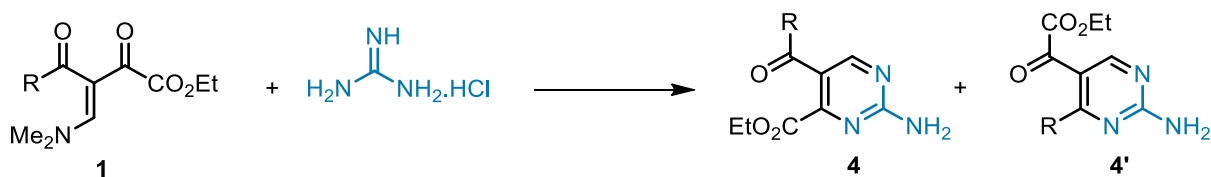


i: K_2CO_3 , MeCN, 82°C , 3 h.

Pirimidina	Estrutura	Rendimento (%)
4+4'a		64 (84 % 4 ; 16 % 4')
4+4'b		81 (77 % 4 ; 23 % 4')
4+4'd		- ^a
4+4'e		89 (60 % 4 ; 40 % 4')

^a Não ocorre a formação do produto desejado devido a decomposição da β -enaminodietona.

Tabela 8. Rendimentos obtidos para a formação das 2-aminopirimidinas **4** e **4'** **a**, **b**, **e**, **g**, (continuação).



i: K₂CO₃, MeCN, 82° C, 3 h.

Pirimidina	Estrutura	Rendimento (%)
4+4'		- ^a
4+4'g		85 (90 % 4 : 10 % 4')

^a Não ocorre a formação do produto desejado devido a decomposição da β -enaminodietona.

A identificação dos regioisômeros **9** e **9'** foi possível devido a diferença nos seus deslocamentos químicos bem com a intensidade dos sinais principalmente nos espectros de RMN de ¹H.

A figura 17 apresenta os sinais referentes ao espectro de hidrogênio da mistura regioisomérica dos compostos **4** e **4'a** e através da análise da figura foi possível observar que o regioisômero **4a** apresentou um deslocamento químico em 1,13 ppm para a metila do grupo etoxila enquanto o grupo OCH₂ teve seu deslocamento químico em 4,10 ppm. Para o regioisômero **4'a** a etoxila apresentou sinais característicos mais blindados sendo o deslocamento químico em 0,98 ppm para a metila e em 3,67 ppm para o grupo OCH₂.

Os deslocamentos químicos em 8,55 ppm e 8,70 ppm pertencem aos hidrogênios pirimidínicos H6 e H6' sendo o deslocamento químico mais blindado para o regioisômero **4a**, o mesmo ocorre com os hidrogênios do grupo amina, com

deslocamento químico de 7,87 ppm para o regioisômero **4a** e em 7,91 ppm para o regioisômero **4'a**. Os demais sinais pertencem ao substituinte arílico e estão compreendidos entre 7,44-7,75 ppm para ambos os regioisômeros.

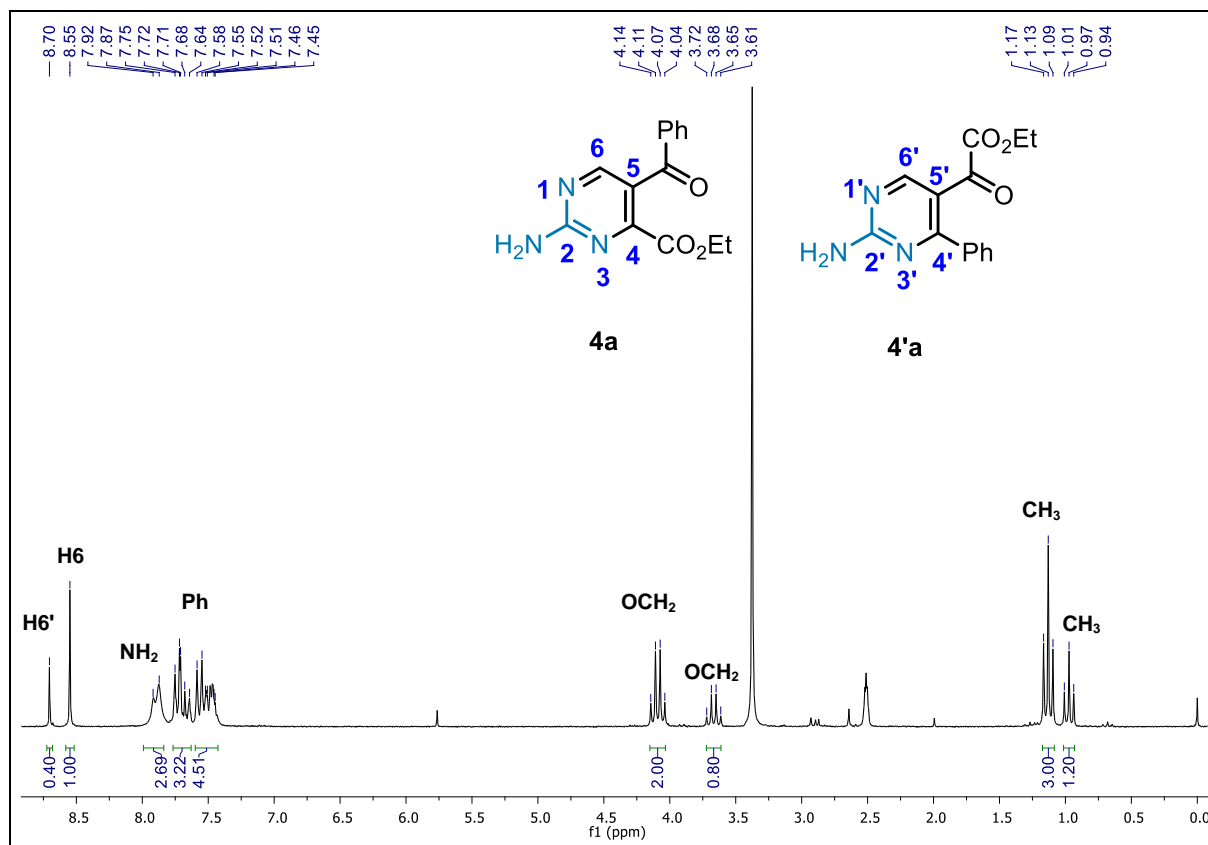


Figura 17. Espectro de RMN de ¹H da mistura de compostos **4a** e **4'a** em DMSO-d₆.

O espectro de RMN ¹³C foi determinante na identificação dos regioisômeros **4** e **4'** pois a vizinhança dos carbonos C4 e CO₂ foi bastante modificada dependendo do regioisômero formado, bem como os deslocamentos para o carbono carbonílico da cetona presente nos regioisômeros. Para uma melhor elucidação nas figuras a seguir (Figura 18, 19) estão apresentados o espectro de RMN ¹³C da mistura dos compostos **4a** e **4'a** e a expansão da região que mostra os carbonos pertencentes ao anel pirimidínico de ambos compostos.

A partir da análise do espectro de RMN de ¹³C para os regioisômeros **4a** e **4'a** pôde-se verificar cada regioisômero separadamente em função da intensidade dos

siniais bem como a diferença no deslocamento químico entre eles. Para o regioisômero **4a** a etoxila apresentou um deslocamento químico de 13,9 ppm e 61,9 ppm para o grupo metila e o grupo OCH₂, respectivamente. Para o regioisômero **4'a** esses deslocamentos aparecerem em 13,7 ppm e 62,1 ppm, respectivamente. Os sinais pertencentes ao substituinte arílico tiveram seus deslocamentos químicos em 128,8, 129,1, 129,4 e 133,3 ppm para o regioisômero **4a** enquanto os sinais para o regioisômero **4'a** apresentaram os seus deslocamentos químicos em 129,2, 130,7, 137,5 e 138,1 ppm.

Os sinais característicos do anel da pirimidina compreendido pelos carbonos C2, C4, C5 e C6, para o regioisômero **4a**, apresentaram um deslocamento químico de 160,5, 164,1, 118,7 e 161,7 ppm, respectivamente. Para o regioisômero **4'a** esses deslocamentos químicos tiveram significativa mudança em função da vizinhança e os seus deslocamentos químicos foram de 165,3 ppm para o carbono C2', 162,9 ppm para o carbono C4', 116,8 ppm para o carbono C5' e 162,3 ppm para o carbono vinílico C6'.

Uma importante diferença entre os isômeros está nos carbonos carbonílicos dos grupos cetona e éster, sendo que para o regioisômero **4a** o deslocamento químico do carbono carbonílico da cetona se deu em 192,1 ppm enquanto para o regioisômero **4'a** o carbono carbonílico de cetona teve seu deslocamento em 185,2 ppm. O carbono carbonílico pertence ao grupo éster apresentou um deslocamento químico de 169,5 ppm para o regioisômero **4a** e de 164,2 ppm para o regioisômero **4'a**.

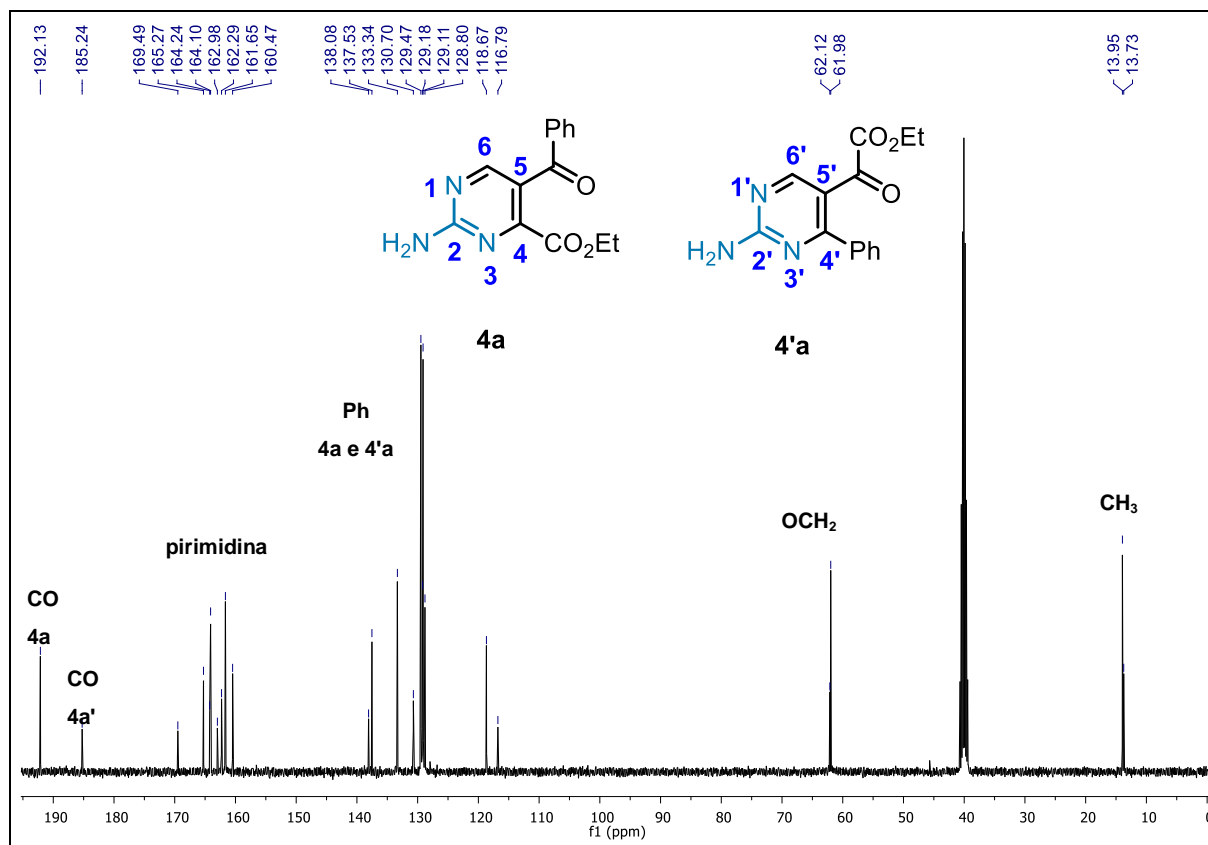


Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C da mistura de compostos **4a** e **4'a** em $\text{DMSO-}d_6$

A figura 19 mostra a expansão da área que contém os sinais do anel pirimidínico de ambos isômeros para uma melhor visualização e atribuição do deslocamento químico para cada um deles.

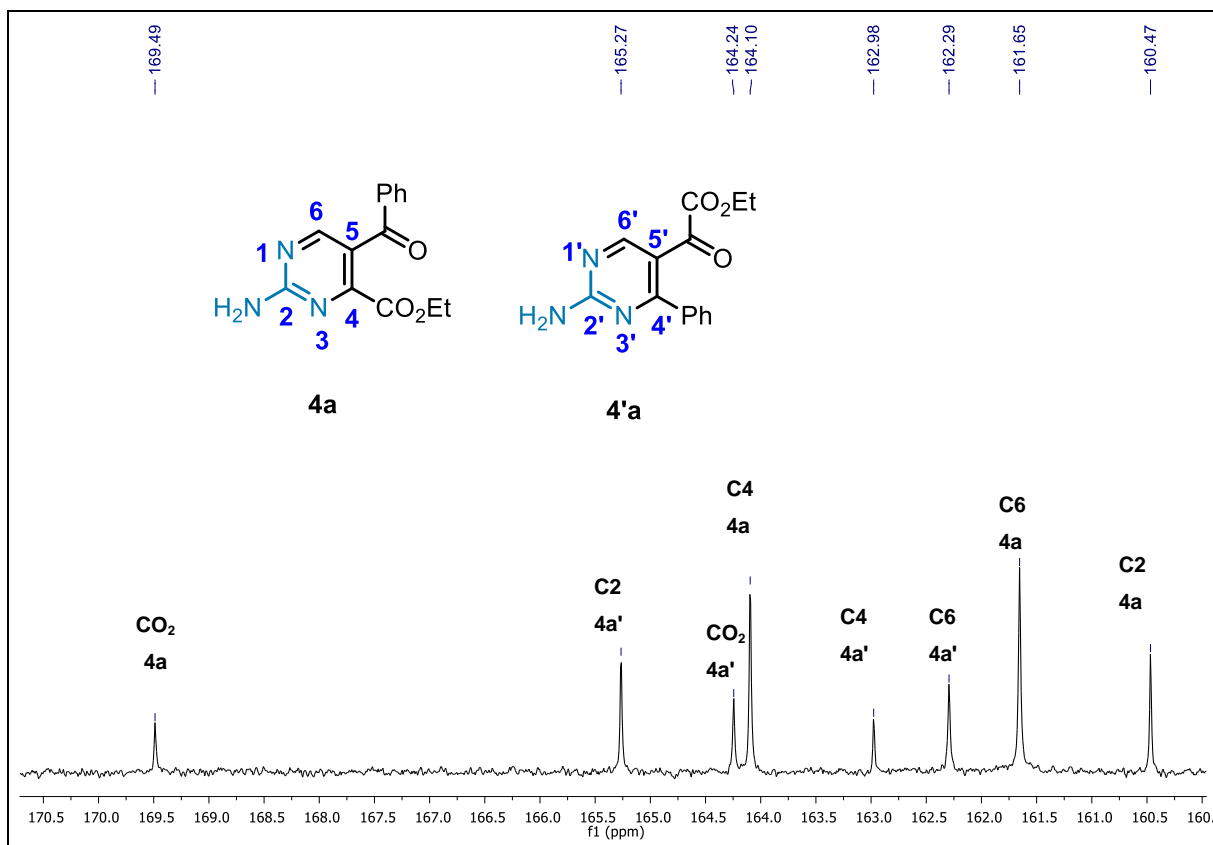


Figura 19. Expansão da região entre 160,5-170,5 ppm do espectro de RMN de ^{13}C da mistura de compostos **4** e **4'a**.

3.4.2 Síntese de 2-acetoamidopirimidino-4-carboxilato de etila **5a**, **b**, **e**, **g**.

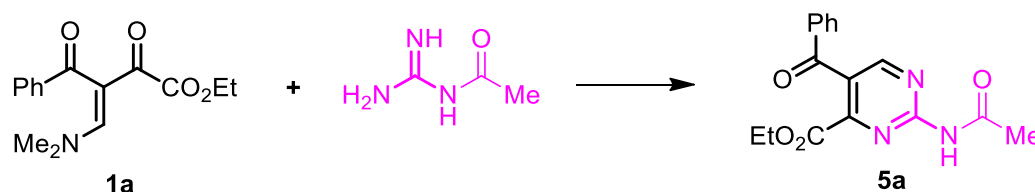
Com o objetivo de obter produtos altamente regioseletivos mesmo utilizando um meio reacional mais básico, foi investigada a reação entre a β -enaminodicetona **1a** e a acetilguanidina, que se encontra na forma livre, sendo, portanto, dispensável o uso da base na reação de ciclocondensação.

Inicialmente a reação entre a β -enaminodicetona **1a** e a acetilguanidina foi realizada empregando refluxo de acetonitrila no período de 1 h, esta reação levou a formação do produto, entretanto ainda havia material de partida no meio reacional, (reação 1, tabela 10). Posteriormente a mesma reação foi feita em refluxo de acetonitrila no tempo reacional de 2 h, (reação 2, tabela 10) e, neste caso, uma

maior quantidade do produto foi formado, mas ainda havia material de partida. O passo seguinte foi aumentar o tempo de reação para 3 h (reação 3, tabela 10) e 4 h (reação 4, tabela 10) e melhor resultado foi alcançado quando a reação ocorreu em 4 h com a formação apenas do produto **5a** de maneira altamente regioseletiva. Na tentativa de diminuir o tempo de reação testou uma condição usando a base K₂CO₃ em quantidade equivalente a acetilguanidina (reação 5, tabela 10) entretanto através deste teste começou a ocorrer a formação do outro regioisômero **5'a**, além do aparecimento da enaminona referente a decomposição da β -enaminodicetona **1a**.

A reação de ciclocondensação entre a β -enaminodicetona em que o grupamento é R = ten-2-ol com a acetilguanidina necessitou de um período maior para que ocorresse a completa conversão do material de partida, entretanto, ao utilizar a condição de MeCN, refluxo por 15 h o produto foi formado com 76 % de rendimento numa mistura regioisomérica de 59 % do regioisômero **5** e 41 % do regioisômero **5'**.

Tabela 9. Otimização das condições de reação para a síntese de 2-acetamidopirimidina **5a**.



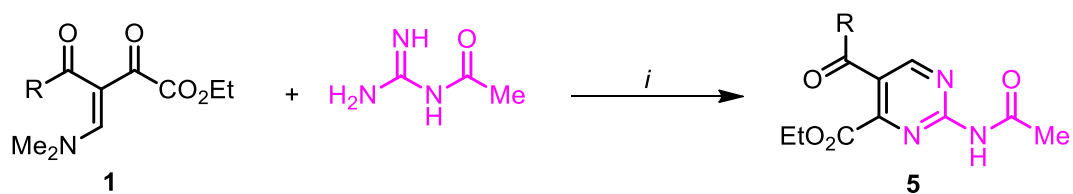
Reação	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
1	MeCN	82	1	76 (50 % 5a : 50 % 1a)
2	MeCN	82	2	50 (69 % 5a : 31 % 1a)
3	MeCN	82	3	64 (83 % 5a : 17 % 1a)
4	MeCN	82	4	74
5	MeCN	82	3	65 (80 % 5a : 13 % 5'a : 7 % RC ^b)

^a Rendimento do produto isolado e a proporção foi determinada através da integral da área dos sinais do hidrogênio vinílico dos compostos;

^b RC = retro-claisen, reação de decomposição da β -enaminodicetona.

A partir da otimização descritas na tabela 10, a condição realizada na reação 4 ficou estabelecida como ideal para a formação das 2-acetoamidopirimidinas.

Tabela 10. Rendimentos obtidos para a formação das 2-acetamidopirimidinas **5a**, **b**, **e**, **g**.



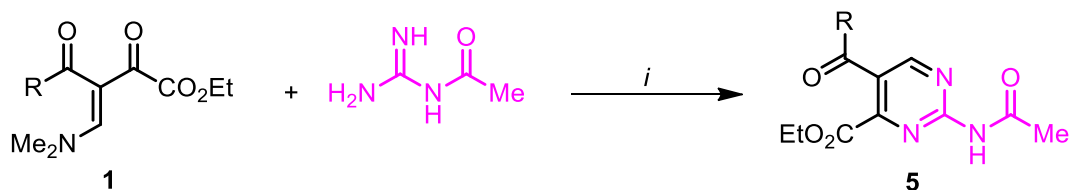
i: MeCN, 82 °C, 4 h.

Pirimidina	Estrutura	Rendimento (%)
5a		74
5b		88
5d		^a
5e		81

^a não ocorreu formação do produto desejado.

^b Produto formado após 15 h de refluxo em acetonitrila.

Tabela 10. Rendimentos obtidos para a formação das 2-acetamidopirimidinas **5a**, **b**, **e**, **g**, (continuação).



i: MeCN, 82 °C, 4 h.

Pirimidina	Estrutura	Rendimento (%)
5f		- ^a
5/5'g		76 (59 % 5g , 41 % 5'g) ^b

^a não ocorreu formação do produto desejado.

^b Produto formado após 15 h de refluxo em acetonitrila.

A formação das 2-acetamidopirimidinas foi confirmada por experimentos de espectroscopia de RMN ¹H, RMN ¹³C e espectrometria de massas. Na figura 20 está apresentado o espectro de hidrogênio do composto **5a** e nela pôde-se observar os sinais característicos para o composto, sendo que em 1,13 ppm encontrou-se os sinais na forma de tripleto referentes aos hidrogênios do grupo CH₃ da etoxila, em 4,15 ppm o quarteto referente ao grupo OCH₂ da etoxila e em 2,59 ppm encontrou-se um simpleto referente ao grupo metila da acetamida. Os demais sinais foram encontrados na região de 7, 8-7,52 como um tripleto, 7,61-7,65 como tripleto e 7, 77-7,79 duplete referente aos hidrogênios aromáticos do grupo fenila. O hidrogênio pirimidínico H6 apresentou um deslocamento químico de 8,87 ppm e o hidrogênio

ligado ao nitrogênio do grupo acetamida apresentou um deslocamento químico em 9,30 ppm.

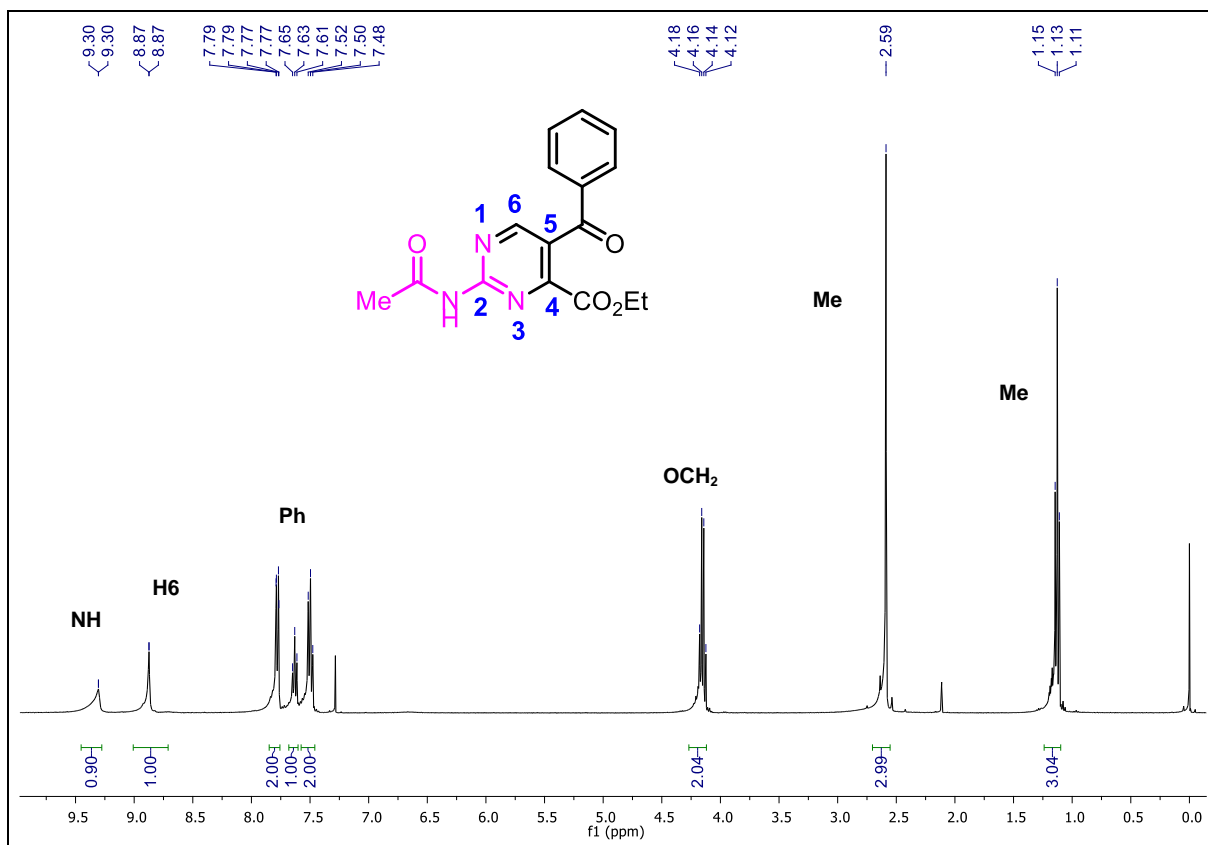


Figura 20. Espectro de RMN ¹H do composto **5a** em CDCl₃ a 400 MHz.

A figura 21 apresenta o espectro de RMN de ¹³C com os sinais característicos para o composto **5a**. A metila pertencente ao grupo etoxila apresentou um deslocamento químico de 13,5 ppm e o grupo OCH₂ apresentou um deslocamento em 62,9 ppm. A metila do grupo acetamida teve seu deslocamento químico em 25,4 ppm. Os sinais na região de 128,9-135,5 ppm pertencem ao grupo arila. Os carbonos do anél pirimidínico apresentaram os seguintes deslocamentos químicos: 126,8 ppm pertence ao carbono C5, 158,0 ppm para o carbono C4, o carbono C6 teve um deslocamento de 160,0 ppm e o carbono C2 apresentou um deslocamento em 157,3 ppm. Os demais sinais são característicos para carbonos carbonílicos sendo que em 163,4 ppm está apresentado o sinal referente a carbonila do grupo éster, em 171,1

ppm o sinal é referente a carbonila da amida e o carbono carbonílico do grupo cetona teve um deslocamento químico de 191,9 ppm.

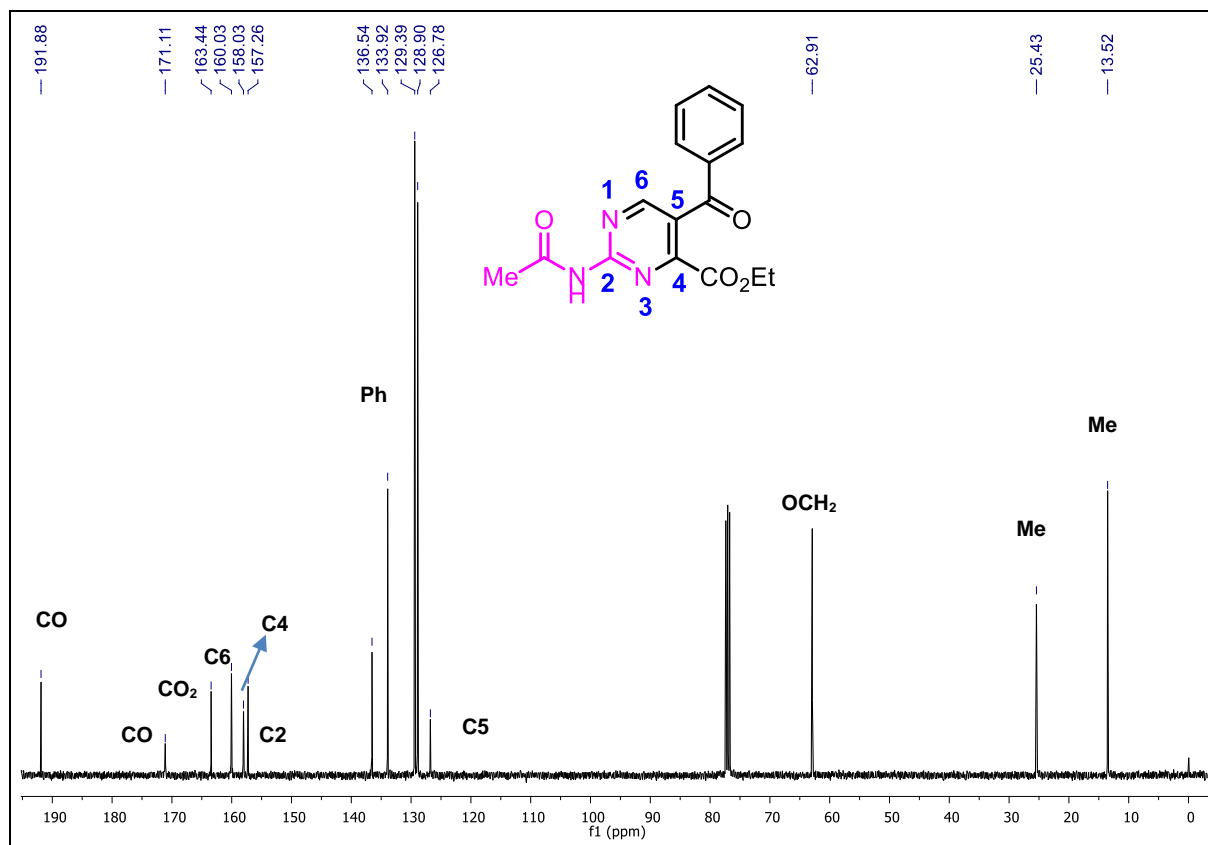


Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** em CDCl_3 a 100MHz.

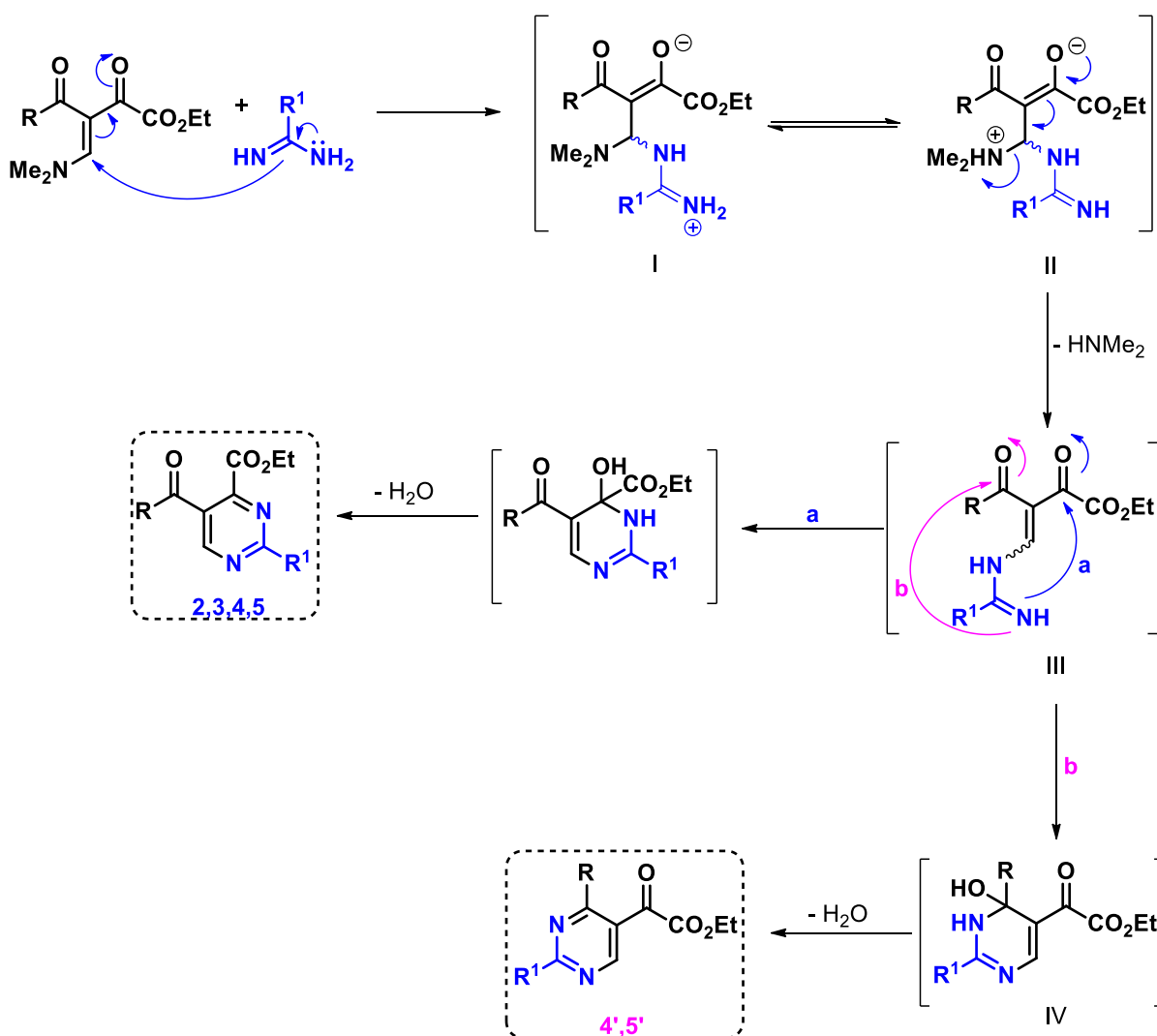
3.5 Mecanismo proposto para a formação das pirimidinas 2, 3, 4 e 5

O mecanismo proposto para a reação de ciclocondensação entre as amidinas e as β -enaminodicetonas está apresentado no esquema 56 e inicia com o ataque nucleofílico do grupo NH_2 da amidina no carbono- β da β -enaminodicetona, formando o intermediário I que está em equilíbrio com o intermediário II.

Após a eliminação de uma molécula de dimetilamina ocorre a formação do intermediário III, e, a partir desse intermediário dois caminhos de reação são possíveis, **a** e **b**. No caminho **a** o segundo ataque nucleofílico do grupo NH_2 da

amidina ocorrerá no carbono carbonílico da cetona vizinha ao grupo éster, que após sofrer a eliminação de uma molécula de água levará aos regioisômeros **2/3/4** ou **5**, esse regioisômero é formado na reação das β -enaminodicetonas com as amidinas

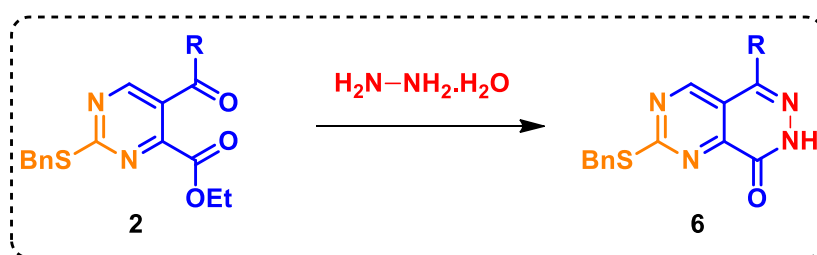
No caminho **b**, o segundo ataque do NH_2 ocorrerá no carbono carbonílico da cetona em que **R** está ligado, e os produtos formados serão os regioisômeros **4'/5'**, após a eliminação de uma molécula de água. A formação desse regioisômero ocorre sempre em menor proporção na reação das β -enaminodicetonas **1** com cloridrato de guanidina e quando **R** = tenoil na reação com acetilguanidina.



Esquema 56

3.6 Síntese de pirimido-piridazinonas 6a,b, d-g.

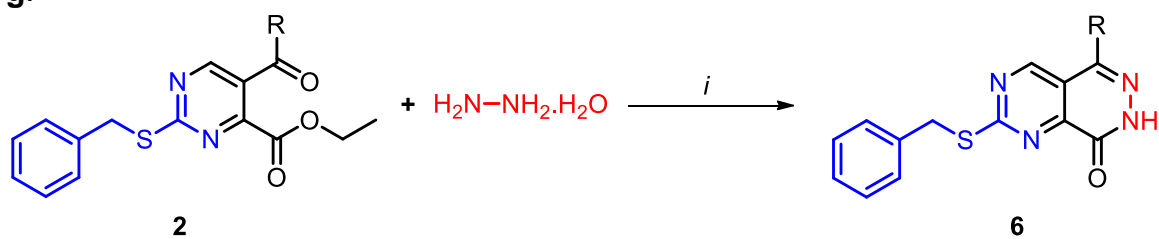
As pirimidinas sintetizadas apresentam dois carbonos carbonílicos passíveis de sofrerem o ataque nucleofílico e as 2-benziltiopirimidinas, série **2**, foram escolhidas para investigar este potencial sintético na reação de ciclização com monodrato de hidrazina, (Esquema 57). Além disso, a partir desta reação é possível confirmar a estrutura do regioisômero **2** (obtido através do caminho "a", esquema 56) e não o regioisômero 2', pois ao reagir este segundo regioisômero com monodrato de hidrazina, não seria possível a formação um produto com dois anéis fundidos.



Esquema 57

A reação foi testada empregando condições já descritas na literatura,¹² EtOH, temperatura ambiente no período de 2 h. As pirimido-piridazinonas foram obtidas na forma de um sólido em rendimentos de 62-86 %. Os resultados estão descritos na tabela 7.

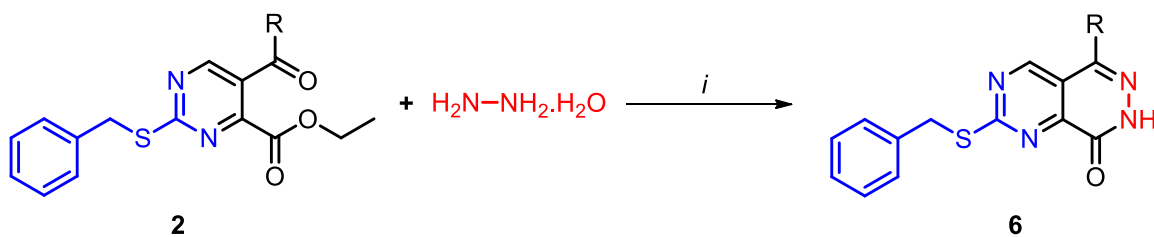
Tabela 11. Rendimentos obtidos para a formação das pirimido-piridazinonas **6a,b, d-g**.



i: EtOH, t.a., 2 h

Pirimidina	Estrutura	Rendimento (%)
6a		86
6b		62
6d		75

Tabela 11. Rendimentos obtidos para a formação das pirimido-piridazinonas **6a,b, d-g**, (continuação).



i: EtOH, t.a., 2 h

Pirimidina	Estrutura	Rendimento (%)
6e		82
6f		82
6g		65

A identificação das pirazolo-piridazinona **6a,b, d-g** foi feita através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C .

A figura 22 mostra os sinais dos hidrogênios do composto **6a**. O espectro apresenta um simpleto em 4,55 ppm referente aos hidrogênios metilênicos do grupo SBn, os sinais na faixa de 7,24-7,65 ppm são pertencentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos. O hidrogênio pirimidínico H4 apresenta um deslocamento químico de 9,05 ppm e em 13,31 ppm encontra-se o hidrogênio da amida.

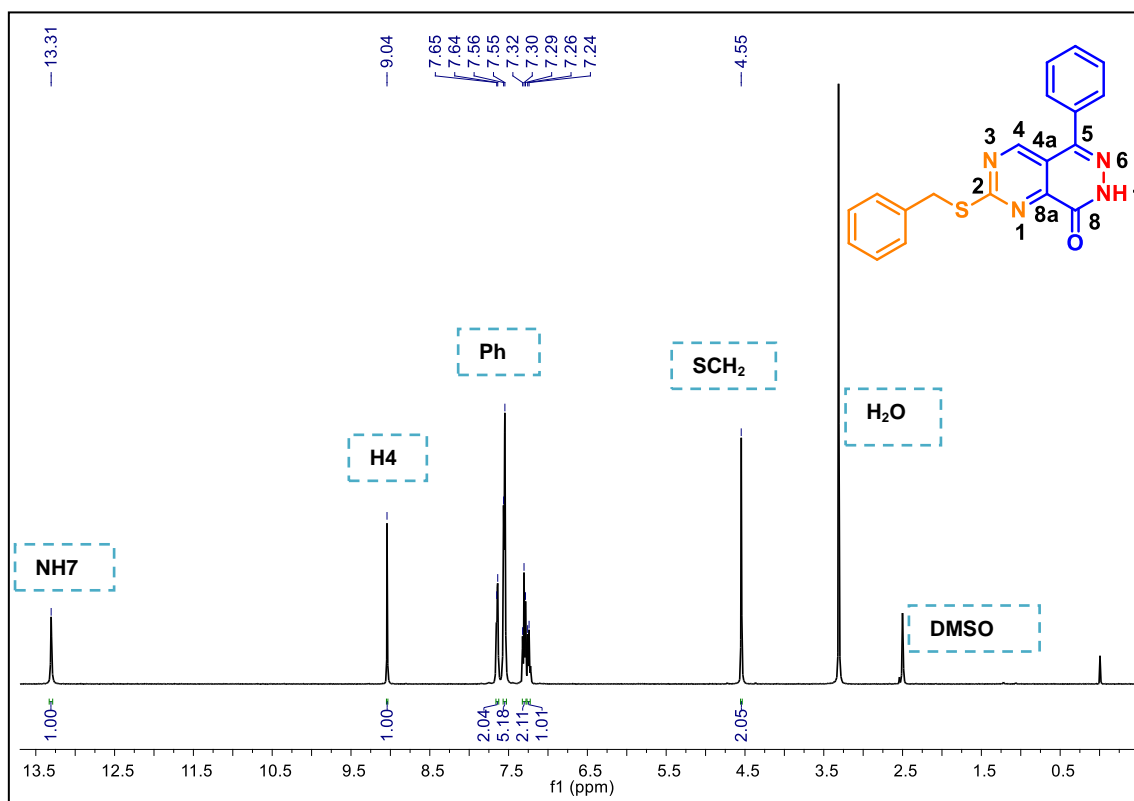


Figura 22. Espectro de RMN ^1H do composto **6a** em DMSO- d_6 a 400 MHz.

A figura 23 mostra os sinais de RMN de ^{13}C do composto **6a**. O composto apresenta um carbono com deslocamento químico de 55,2 ppm referente ao grupo SCH₂, no deslocamento químico de 119,4 ppm encontra-se o carbono C4a e em 144,3 e 149,5 ppm estão os carbonos C5 e C8, respectivamente. O carbono C4 tem deslocamento químico de 159,5 ppm, para o carbono carbonílico foi atribuído o deslocamento químico de 157,6 ppm e para o carbono C2 o deslocamento é de 173,8 ppm. Os demais sinais pertencem aos anéis aromáticos do composto **6a**.

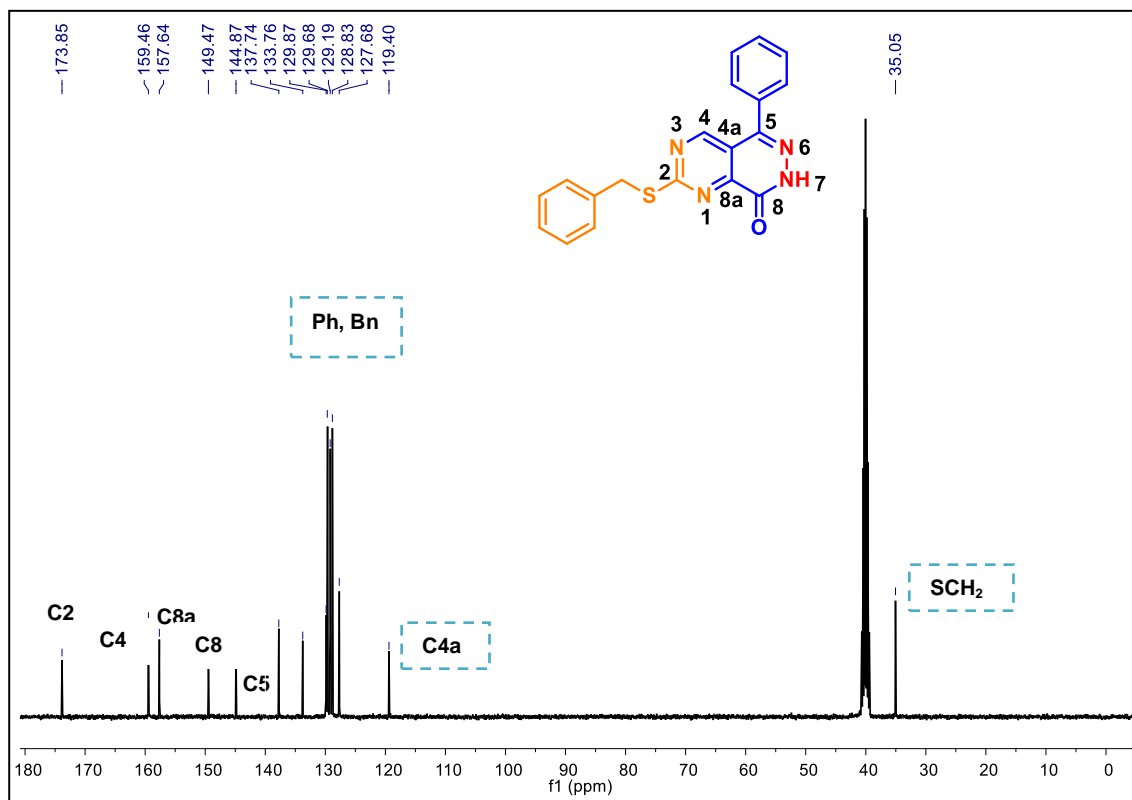
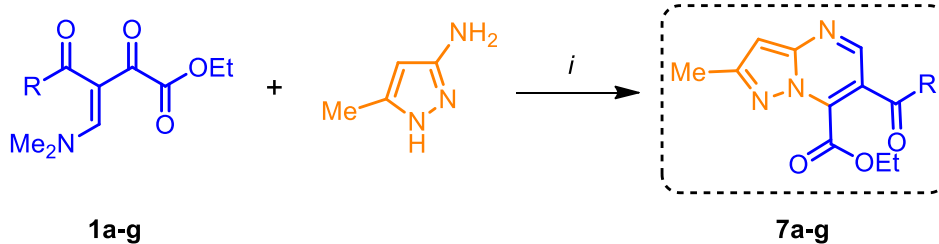


Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6a** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

3.7 Síntese de pirazolo[1,5-a]pirimidinas

A formação das pirazolo[1,5-a]pirimidinas **7a-g** ocorreu a partir da reação de ciclocondensação das β -enaminodicetonas **1a-g** com 3-amino-5-metilpirazol, dinucleófilo do tipo *NCN*. Os produtos foram obtidos de acordo com metodologia desenvolvida no NUQUIMHE.⁶⁵ em rendimentos moderados a bons (58-80%), (Esquema 58).

⁶⁵ Rosa, F. A. **Acilenaminonas: Síntese e Aplicação na Obtenção de Pirazóis, Pirazolo[3,4-d]piridazinonas e Pirazolo[1,5-a]pirimidinas**, 2008, 311 f. Tese (Doutorado em Química)- Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2008.

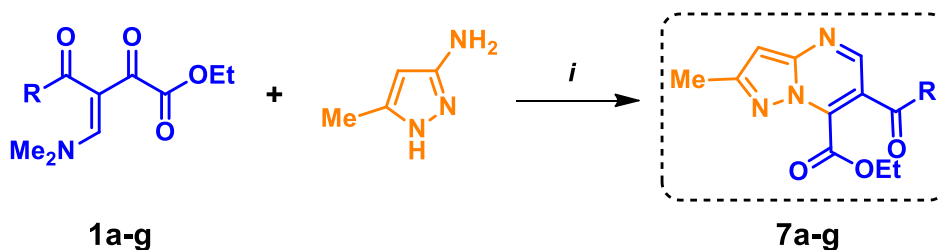


i: EtOH, t.a., 1 h.

	a	b	c	d	e	f	g
R	Ph	4-Me-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	Tien-2-il
Rend. %	80	72	71	66	78	58	62

Esquema 58

Na busca por processos químicos mais eficientes, a reação entre a β -enaminodietonas e o aminopirazol foi realizada em irradiação de micro-ondas. Através dos resultados mostrados no esquema 59 é possível observar que os produtos formados também foram obtidos de maneira altamente regioseletiva e apresentaram rendimentos um pouco maiores aos obtidos através do método convencional de síntese, entretanto foi possível a diminuição no tempo de reação para 10 min.

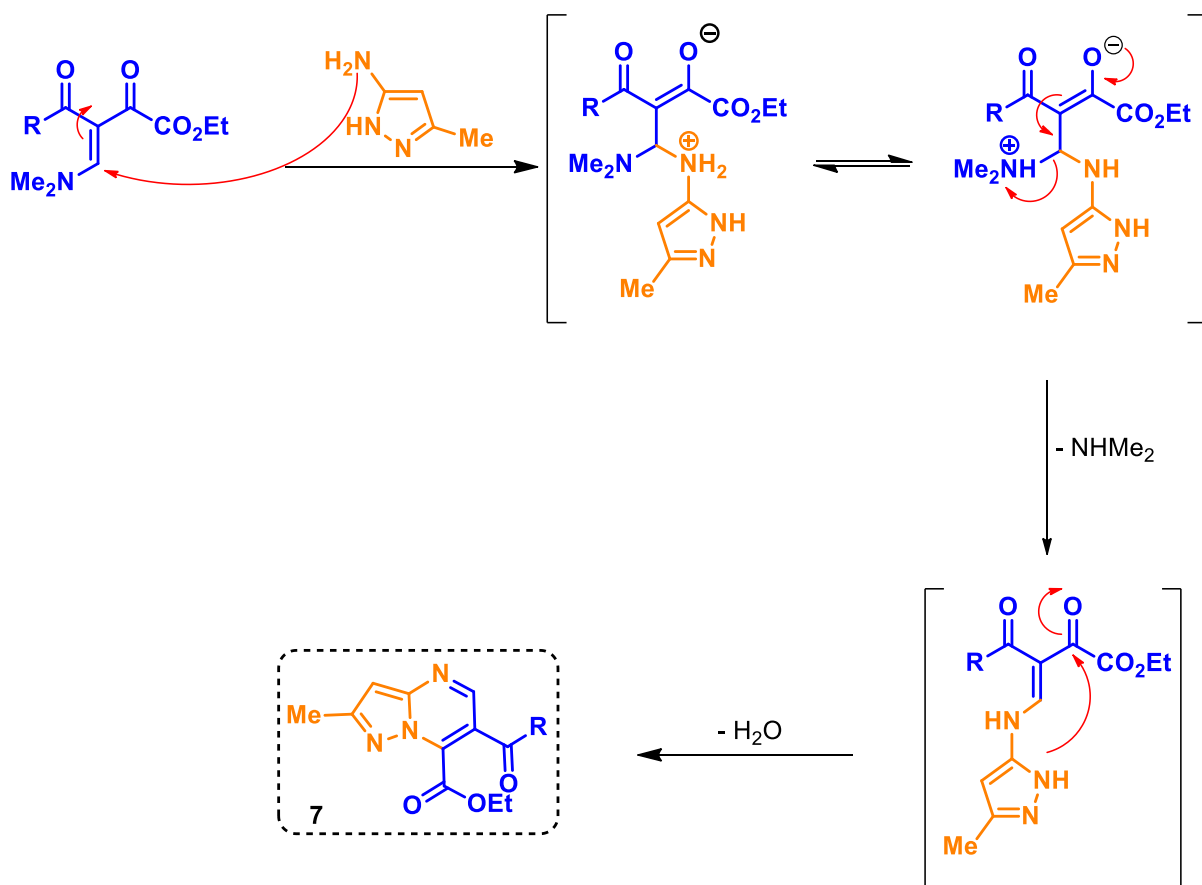


i: MO, EtOH, 100 °C, 10 min.

	a	b	c	d	e	f	g
R	Ph	4-Me-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	Tien-2-il
Rend. %	88	82	89	79	91	65	69

Esquema 59

Essa reação envolve inicialmente a adição de Michael do grupo amino no carbono- β da enaminodietona que após a deslocalização eletrônica leva a eliminação de uma molécula de dimetilamina. A subsequente heterociclização ocorre quando o átomo de nitrogênio do anel ataca o carbono carbonílico da cetona vizinha ao grupo carboxila, após a eliminação de uma molécula de água ocorre a formação da pirazolo[1,5-*a*]pirimidina **8a-g**, (Esquema 60).



Esquema 60

A reação para a formação da pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas foi altamente regioseletiva e, nas condições utilizadas, não se observou a formação de regioisômeros. As pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas foram identificadas por RMN ^1H e os dados obtidos estão de acordo com a literatura.⁶⁵

3.8 Síntese de pirazolo-pirimido-piridazinona

Assim com as pirimidinas sintetizadas nesta tese, as pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas **7** apresentam nas posições 6 e 7 do anel o sistema 1,4-dicarbonílico (Figura 24), o que possibilita a reação do tipo 4+2 com hidrazinas, em que 4 refere-se ao bloco CCCC e 2 ao bloco *NN*, levando a formação de um novo sistema heterocíclico, com anéis fundidos.

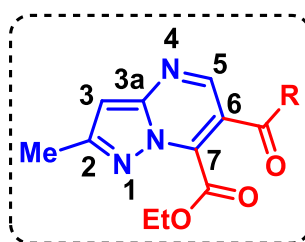


Figura 24. Sistema 1,4 dicarbonílico das pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas.

De acordo com o objetivo proposto, as pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas foram submetidas a reação com monohidrato de hidrazina em diferentes condições de reação (Tabela 12), para estabelecer a melhor metodologia na obtenção de um composto heterocíclico com 3 anéis fundidos.

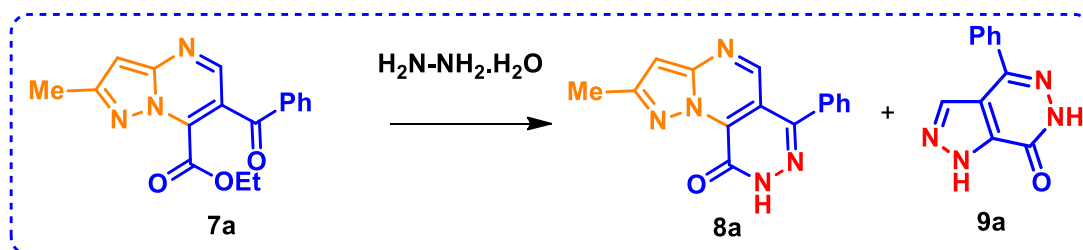
Inicialmente os testes foram realizados utilizando 1 equivalente da pirazolo[1,5-*a*]pirimidina para 1,2 equivalentes de monohidrato de hidrazina. A primeira tentativa de obter o composto **8a** se deu através da utilização de EtOH como solvente e temperatura ambiente durante 1h (reação 1), nessa condição apenas ocorreu a recuperação do material de partida, **7a**. Nos testes seguintes utilizando refluxo de EtOH (reações 2 e 3), observou-se que o produto **9a** estava sendo formado, entretanto em pequena quantidade ocorrendo ainda, uma sobra significativa do material de partida.

Na reação 4 ocorreu a formação do produto **8a** com 33% de rendimento ao utilizar refluxo de MeCN durante 4 horas. O produto não foi obtido de forma pura visto que no espectro de RMN ¹H ainda se observou sinais da etoxila referentes ao composto **7a**.

Nas reações 5 e 6 optou-se por condições mais drásticas e, refluxo de AcOH foi utilizado. Como resultado destes testes pôde-se identificar através de RMN ¹H que outro composto heterocíclico foi formado em pequena quantidade na condição 5 (13 %) e como único produto na condição 6 com 79 % de rendimento, esse composto foi identificado como sendo a pirazolo[3,4-d]piridazinona **9a**, provavelmente formada devido ao excesso de monoidrato de hidrazina e o meio ácido.

O composto **8a** apenas foi obtido quando a reação foi realizada sem utilizar o excesso de hidrazina e utilizando DMF como solvente, temperatura ambiente durante 1,5 h), com rendimento de 63 %. Na tentativa de melhorar esse rendimento testou um tempo de 2 h (reação 9) e um pequeno excesso de hidrazina, entretanto observou-se que nesta condição já começa a formação do produto **9a**. A condição descrita na reação 8 foi estendida para os demais substratos da série e os resultados estão descritos na tabela 13.

Tabela 12 Otimização das condições de reação entre pirazolo[1,5-a]pirimidina **7a** e a hidrazina para formar o composto **8a**.



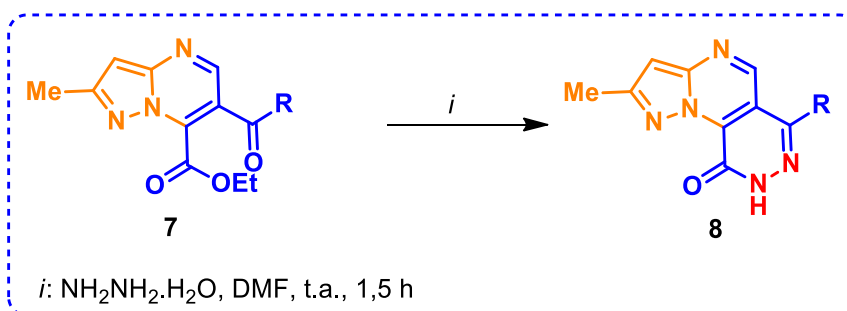
Reação	Equiv. 7a : hidrazina	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rendimentos (%)
1	1 : 1,2	EtOH	t.a.	1 h	Apenas 7a
2	1 : 1,2	EtOH	78	1 h	30 (17 % 8a : 83% 7a)
3	1 : 1,2	EtOH	78	2 h	70 (50 % 8a : 50 % 7a)
4	1 : 1,2	MeCN	82	4 h	33 (90 % 8a : 10 % 7a)
5	1 : 1,2	AcOH	118	1 h	95 (64 % 8a : 21 % 7a : 14 % produto 9a)
6	1 : 2,0	AcOH	118	1 h	79 produto 9a
7	1 : 1	DMF	t.a.	1 h	51 (90 % 8a :10 % 7a)
8	1 : 1	DMF	t.a.	1,5 h	63 (8a)
9	1 : 1,2	DMF	t.a.	2 h	64 (89 % 8a : 11 % 9a)

^a Resultados obtidos através da análise de RMN ¹H

De maneira geral, os rendimentos das pirazolo-pirimido-piridazinonas foram moderados (43-65 %). Analisando os resultados obtidos para a síntese de pirazolo-pirimido-piridazinona na tabela 13, foi possível observar que o substituinte presente em **R**, não interfere diretamente na formação dos compostos da série **8**, entretanto pode-se inferir que quando grupamentos retiradores de elétrons como flúor, bromo e nitro, estavam presentes no anel aromático observou-se que melhores rendimentos foram obtidos, sendo que o melhor rendimento foi para o composto **8d**, que apresenta o flúor na posição 4.

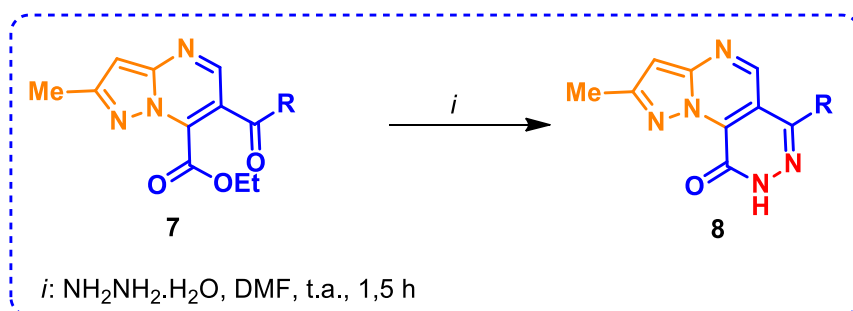
Isso pode estar associado à maior eletrofilicidade da carbonila da cetona quando grupos eletro-retiradores estão presentes, aumentando o caráter eletropositivo dessa carbonila. Rendimentos inferiores foram obtidos na presença de grupamentos doadores de elétrons como metila (**8b**), metoxila (**8c**) e o anel do tiofeno (**8g**) ligado na carbonila.

Tabela 13 Rendimentos obtidos para as pirazolo-pirimido-piridazinonas **8a-g**.



Pirazolo-pirimido-piridazinona	Estrutura	Rendimento (%)
8a		63
8b		43

Tabela 13. Rendimentos obtidos para as pirazolo-pirimido-piridazinonas **8a-g**, (continuação).



Pirazolo-pirimido-piridazinona	Estrutura	Rendimento (%)
8c		55
8d		68
8e		60
8f		60
8g		48

A identificação das pirazolo-pirimido-piridazinona **8a-g** foi feita através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C e Espectrometria de Massas.

Nos espectros de RMN de ^1H dos compostos **8a-g** foram observados um simpleto com deslocamento químico no intervalo de 2,52-2,54 ppm referente ao grupo Me ligado ao anel pirazolínico. O hidrogênio H3 pertencente ao pirazol encontra-se num intervalo de 6,85-6,91 ppm e no deslocamento químico com intervalo entre 8,59-9,02 ppm encontra-se o sinal referente ao hidrogênio H5 da pirimidina. Os demais sinais são pertencentes aos grupamentos arila com sinais característicos para cada um deles e em suas regiões do espectro, 6,76-8,35 ppm, por fim o sinal do hidrogênio da amida foi observado no intervalo 13,42-13,63 ppm.

A figura 25 mostra o espectro de RMN ^1H do composto **8a**. O espectro apresenta um simpleto referente ao grupo Me em 2,52 ppm, os hidrogênios dos heterociclos, H3 do anel pirazolínico apresentou um deslocamento químico de 6,85 ppm e o outro hidrogênio H5 da pirimidina foi observado em 8,59 ppm, os demais sinais na faixa de 7,57-7,66 ppm pertencem aos hidrogênios do grupo fenila e o simpleto em 13,56 ppm pertence ao hidrogênio do grupo amida.

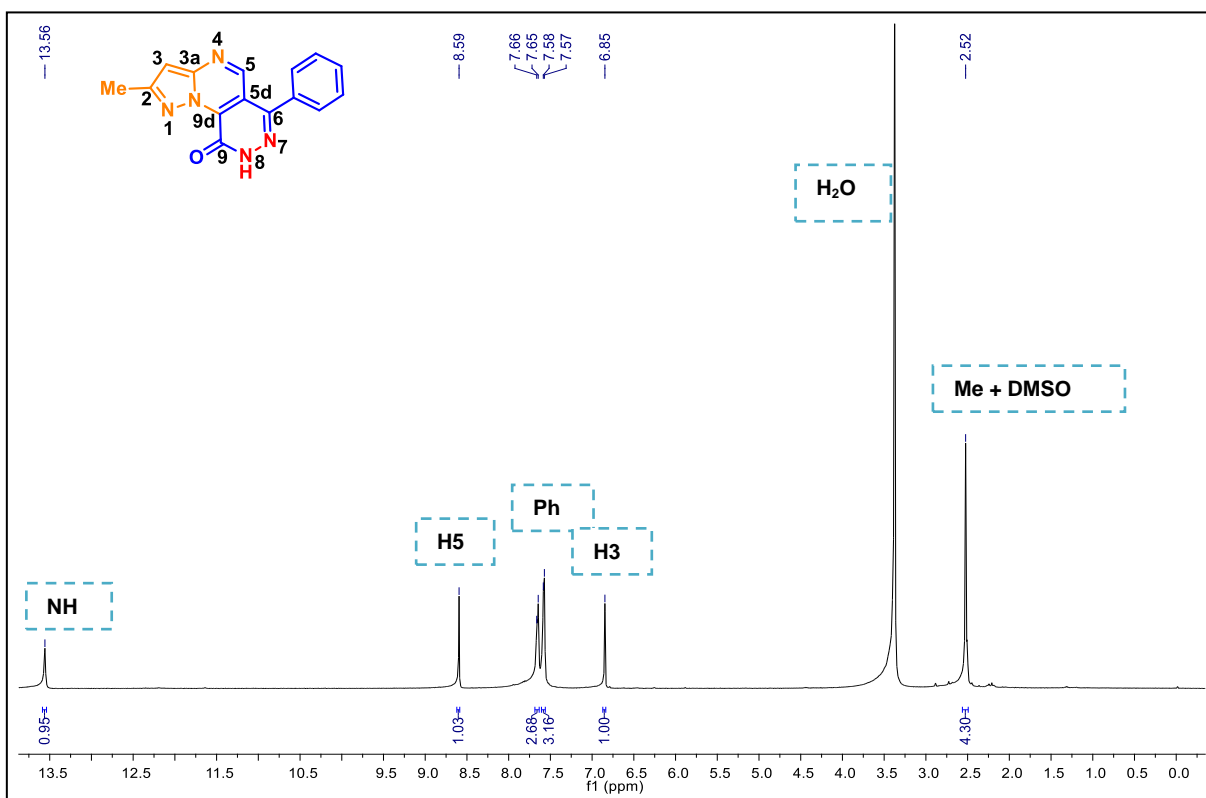


Figura 25. Espectro de RMN ^1H do composto **8a** em DMSO-d_6 a 400 MHz.

Do mesmo modo, nos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **8a-g** foi possível verificar o sinal característico para o carbono metílico ligados ao anel do pirazol obtidos na faixa de 14,3-15,1 ppm. Os sinais referentes ao carbono 2 apresentam deslocamento químico na região de 156,1-156,6 ppm; o carbono 3 em 98,6-99,2 ppm e o carbono 3a está na faixa de 113,7-114,1 ppm. Os sinais referentes ao carbono 5 encontram-se na região de 146,6-148,9 ppm; do carbono 5d 142,8-144,4 ppm, os sinais do carbono 6 variam de acordo com os substituintes em **R** e compreende uma faixa que vai de 134,3-160,2 ppm; o carbono 9 em 149,5-152,6 ppm e o carbono **9d** aparece na região de 147,0-149,2 ppm. Os substituintes: metila, etoxila, arila e heteroarila apresentaram sinais característicos para cada um deles e em suas regiões do espectro.

A figura 26 mostra as atribuições dos sinais de carbono para o composto **8a** utilizando $\text{DMSO-}d_6$. Em 14,5 ppm está o sinal da metila, seguida pelos sinais do carbono 3 e 3a em 98,9 e 113,8 ppm, respectivamente. O carbono 6 apresenta um deslocamento químico de 133,9 ppm, o carbono 5d em 144,3 ppm. Para o carbono 9d foi atribuído o deslocamento químico de 147,0 ppm, para o carbono carbonílico 9 152,6 ppm e para o carbono 2, o sinal está em 156,5 ppm. Os demais sinais pertencem ao substituinte fenila do composto **8a**.

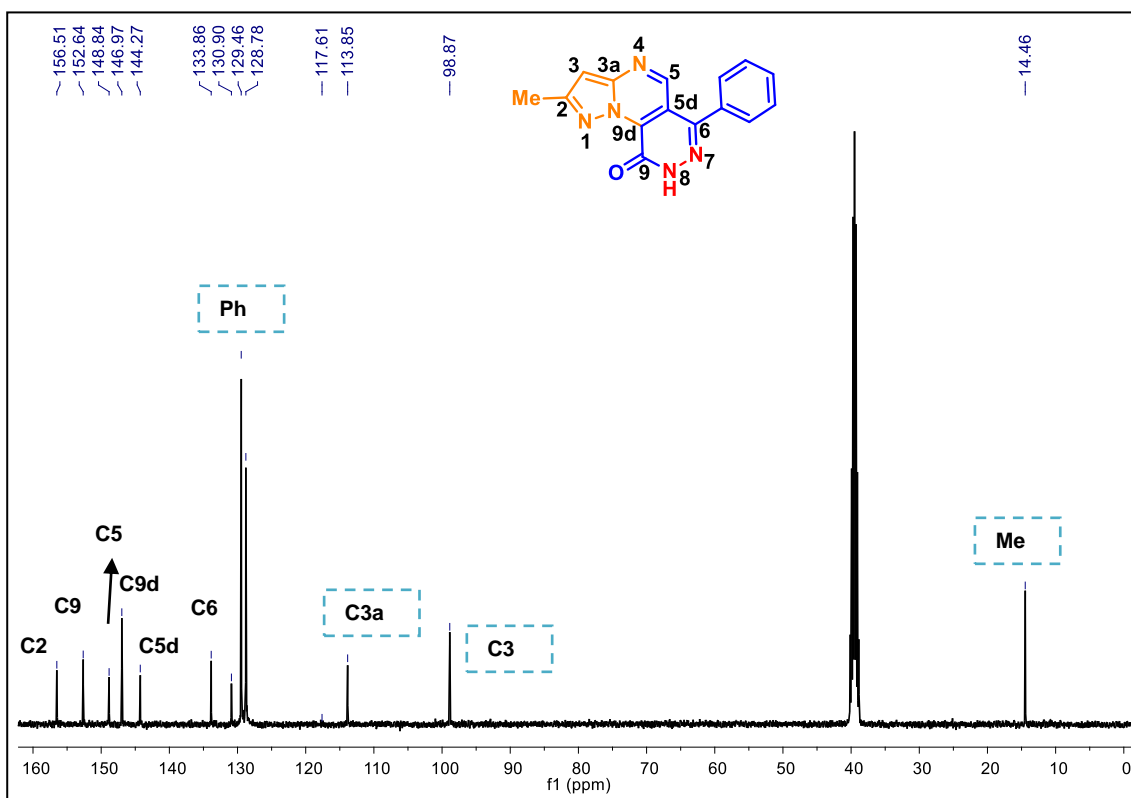


Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C do composto **8a** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

A obtenção do espectro de massas foi realizada através da espectrometria de massas com ionização por eletrospray ESI-MS no modo *scan* positivo. Os espectros de massas obtidos nesse modo apresentam íons $[M+H]^+$ para os compostos. Para o composto **8e** além do íon $[M+H]^+$ também estão presentes íons $[M+Na]^+$ e $[M+K]^+$. Os dados dos espectros de massas dos compostos **8a,d,e,g** estão apresentados na tabela 14.

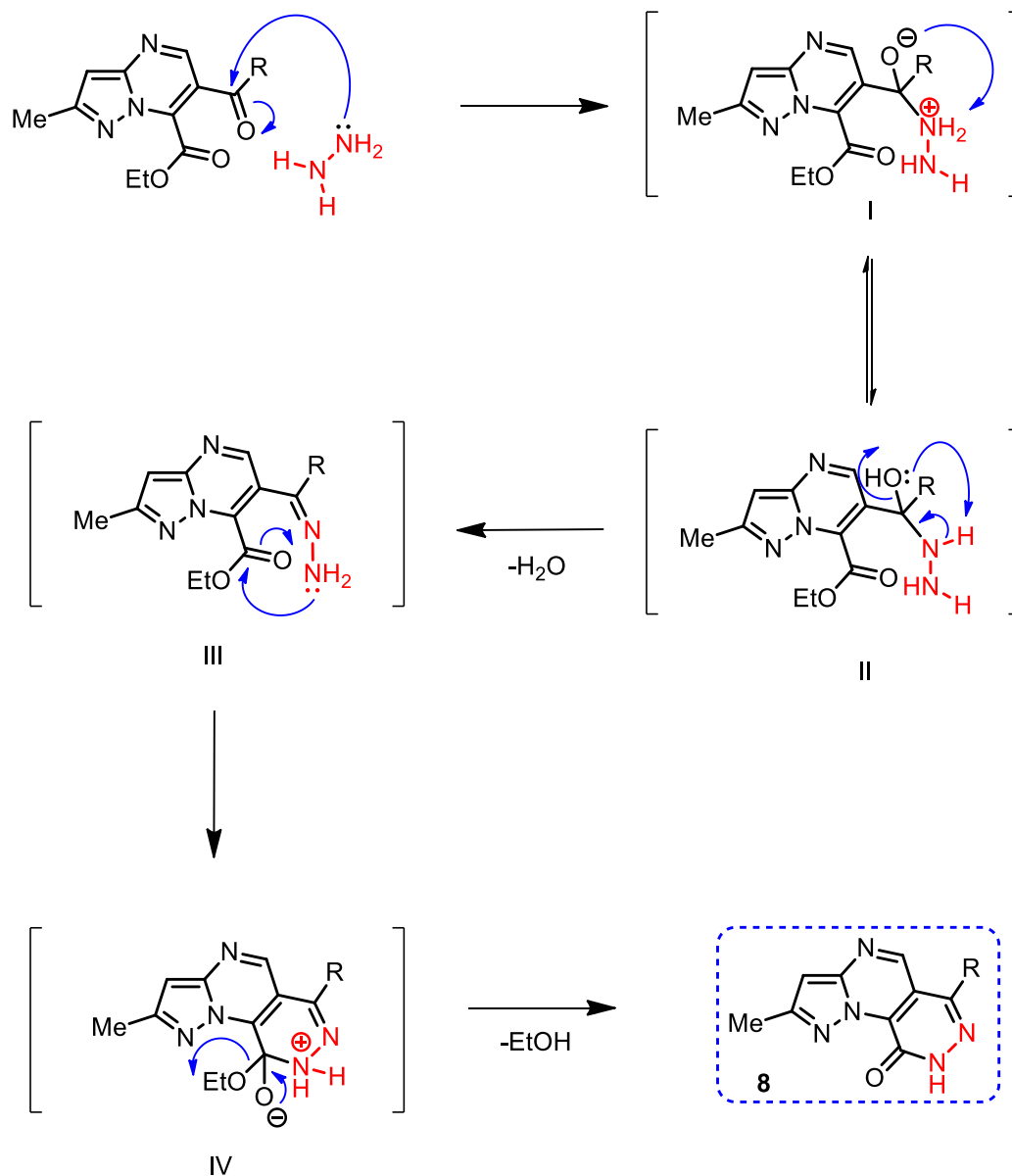
Tabela 14. Dados de espectrometria de massas realizadas para os compostos **8a-d,e,g**.

Compostos	MS ^a
8a	278, $[M+H]^+$
8	296, $[M+H]^+$
8e	356, $[M+H]^+$, 380, $[M+Na]^+$, 394, $[M+K]^+$
8g	284, $[M+H]^+$

^a Devido a pouca solubilidade não foi possível realizar o experimento para os compostos **8 b-c, f**.

3.8.1 Mecanismo proposto para a formação das pirazolo-pirimido-piridazinona **8a-g**

A formação das pirazolo-pirimido-piridazinonas ocorre através da reação de adição/eliminação, em que o grupo amino da hidrazina ataca o carbono carbonílico da cetona mais reativo da pirazolo[1,5-*a*]pirimidina levando a formação do intermediário **I** que está em equilíbrio com **II**, o qual sofre a eliminação de uma molécula de H₂O, formando a hidrazona, intermediário **III**. Assim a heterociclização acontece com o ataque do segundo grupo amino da hidrazina no carbono carbonílico do éster, levando a formação do produto após a eliminação de uma molécula de EtOH, esquema 61.



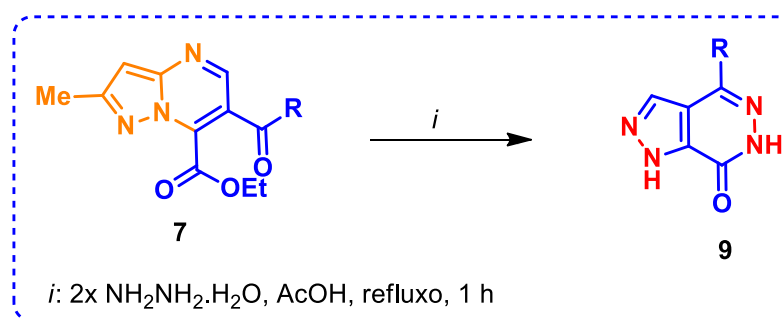
Esquema 61

3.9 Síntese de pirazolo[4,5-d]piridazinonas 9a-g.

Na tentativa de melhorar a seletividade e o rendimento das pirazolo-pirimido-piridazinonas, empregou-se o dobro da quantidade de monohidrato de hidrazina na presença de AcOH no meio de reação (reação 6, tabela 12). Entretanto, ao realizar esta reação observou-se a formação da pirazolo-piridazinona **9a** ao invés da pirazolo-pirimido-piridazinona **8a** esperada.

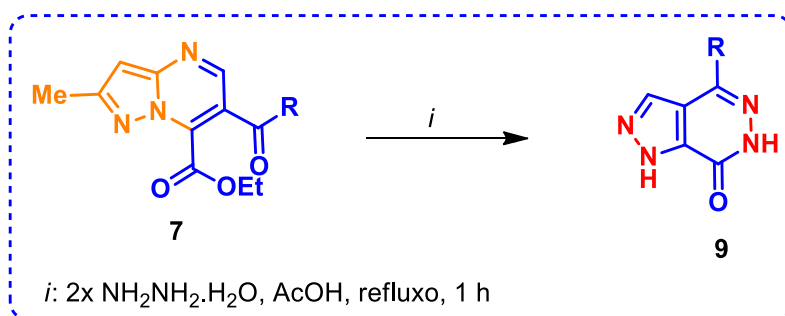
Então esta condição foi testada para os demais substratos da série e através dela foi possível obter uma série de pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas em bons rendimentos, (Tabela 15). Através da análise da tabela 15 foi possível observar que os melhores rendimentos foram alcançados quando grupos doadores de elétrons estavam presentes em **R**, sendo de 84 % para **R** = 4-MeO-C₆H₄ e de 80 % para **R** = 4-Me-C₆H₄.

Tabela 15 Rendimentos obtidos para a formação das pirazolo-piridazinonas **9a-g**.



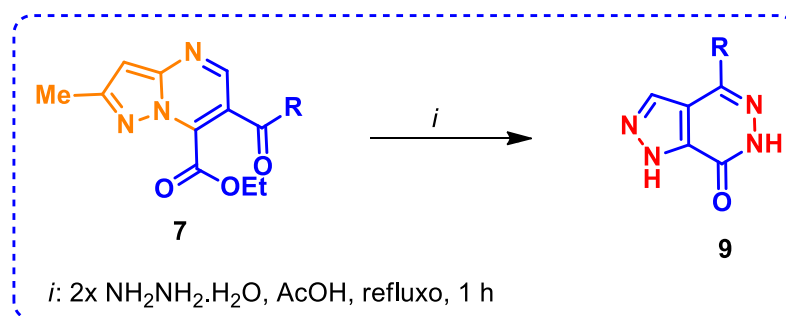
Pirazolo-pirimido-piridazinona	Estrutura	Rendimento (%)
9a		79
9b		80

Tabela 15. Rendimentos obtidos para a formação das pirazolo-piridazinonas **9a-g**, (continuação).



Pirazolo-pirimido-piridazinona	Estrutura	Rendimento (%)
9c		84
9d		72
9e		74

Tabela 15. Rendimentos obtidos para a formação das pirazolo-piridazinonas **9a-g**, (continuação).

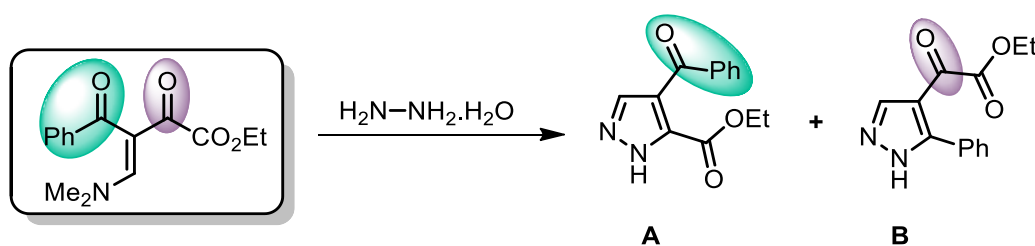


Pirazolo-pirimido-piridazinona	Estrutura	Rendimento (%)
9f		62
9g		76

Normalmente, a síntese de pirazolo-piridazinonas envolve a reação de ciclização de pirazóis com monodrato de hidrazina ou hidrazinas substituídas, como descrito na revisão da literatura (item 2.6). Geralmente a formação do pirazol é a parte que demanda várias etapas sintéticas e longos tempo de reação e, em alguns casos, baixos rendimentos.

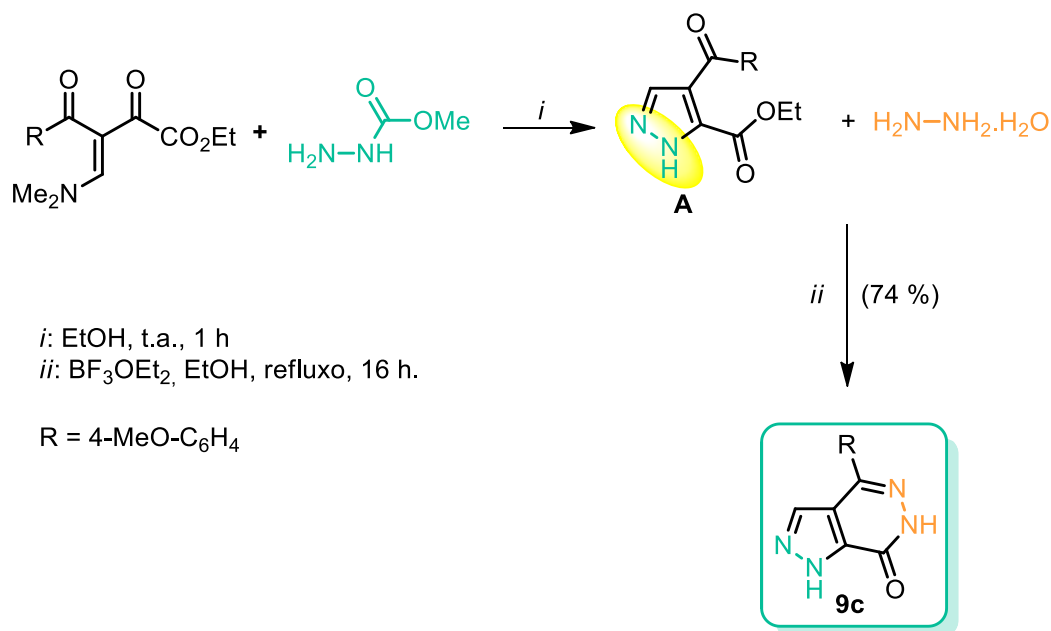
As pirazolo-piridazinonas também poderiam ser obtidas através da reação de β -enaminodicetonas com monodrato de hidrazina em duas etapas de reação, sendo a primeira a reação de ciclocondensação para formar o 1*H*-pirazol seguido da

reação de ciclização com mais um equivalente de monodrato de hidrazina para formar a pirazolo-piridazinona. Entretanto, estudos anteriores demonstraram que a reação destes dieletrófilos com monodrato de hidrazina não foi seletiva e ocorreu a formação de uma mistura regioisomérica de 2 :1 do produto **A** :produto **B**, (Esquema 62). A maneira empregada para sintetizar 1*H*-pirazóis a partir de β-enaminodicetonas foi através da reação de ciclocondensação com carboximetil-hidrazina, seguida da perda do grupo carboximetila, essa síntese foi altamente regioseletiva levando apenas a formação do produto **A**.



Esquema 62

A 4-(4-metoxifenil)-1*H* pirazolo[4,5-*d*]piridazinona (**15c**) também foi sintetizada através da reação de ciclocondensação de *NH*-pirazol com monodrato de hidrazina,⁶⁵ entretanto foi preciso um longo tempo de reação de 16 h, além de quantidade equivalente de um ácido de Lewis, com o objetivo de ativar as carbonilas para sofrerem o ataque nucleofílico da hidrazina, sob refluxo de EtOH (Esquema 63).



Esquema 63

Embora a síntese de pirazolo[4,5-*d*]piridazinonas a partir da reação de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas com excesso de monohidrato de hidrazina não ser muito atraente, porque inicialmente a reação ocorre com adição de uma molécula de 3-aminopirazol que posteriormente será eliminada na formação de pirazolo[4,5-*d*]piridazinona e também por envolver mais etapas de síntese, ainda assim é viável seguir essa rota, pois apresenta tempos de reação bem inferiores ao anteriormente descrito, sendo que, em aproximadamente 2 h é possível acessar as pirazolo[4,5-*d*]piridazinonas e, os rendimentos de maneira geral, são mais elevados para os produtos sintetizados por esta rota sintética.

A identificação das pirazolo-piridazinona **9a-c**, **e-g** foi feita através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e de ¹³C e Espectrometria de Massas.

Nos espectros de RMN de ¹H dos compostos **9a-c**, **e-g** foram observados um simpleto com deslocamento químico no intervalo de 2,52-2,54 ppm referente ao hidrogênio do anel pirazólico H3, num intervalo de 8,61-8,72 ppm e no deslocamento químico com intervalo entre 12,74-12,90 ppm encontra-se o hidrogênio pertencente ao NH do pirazol e no intervalo de 14,65-15,07 ppm encontra-se o NH da amida. Os demais sinais são pertencentes aos grupamentos arila com sinais característicos para cada um deles e em suas regiões do espectro, 6,76-8,35 ppm.

A figura 28 mostra os sinais dos hidrogênios do composto **9c**. O espectro apresenta sinais na faixa de 7,07-7,90 ppm pertencentes aos hidrogênios do anel aromático, um simpleto referente ao hidrogênio H3 do anel pirazólico com deslocamento químico de 8,61 ppm e na forma de sinal alargado encontram-se os NHs: o NH1 em 12,78 ppm e o NH6 em 14,65 ppm.

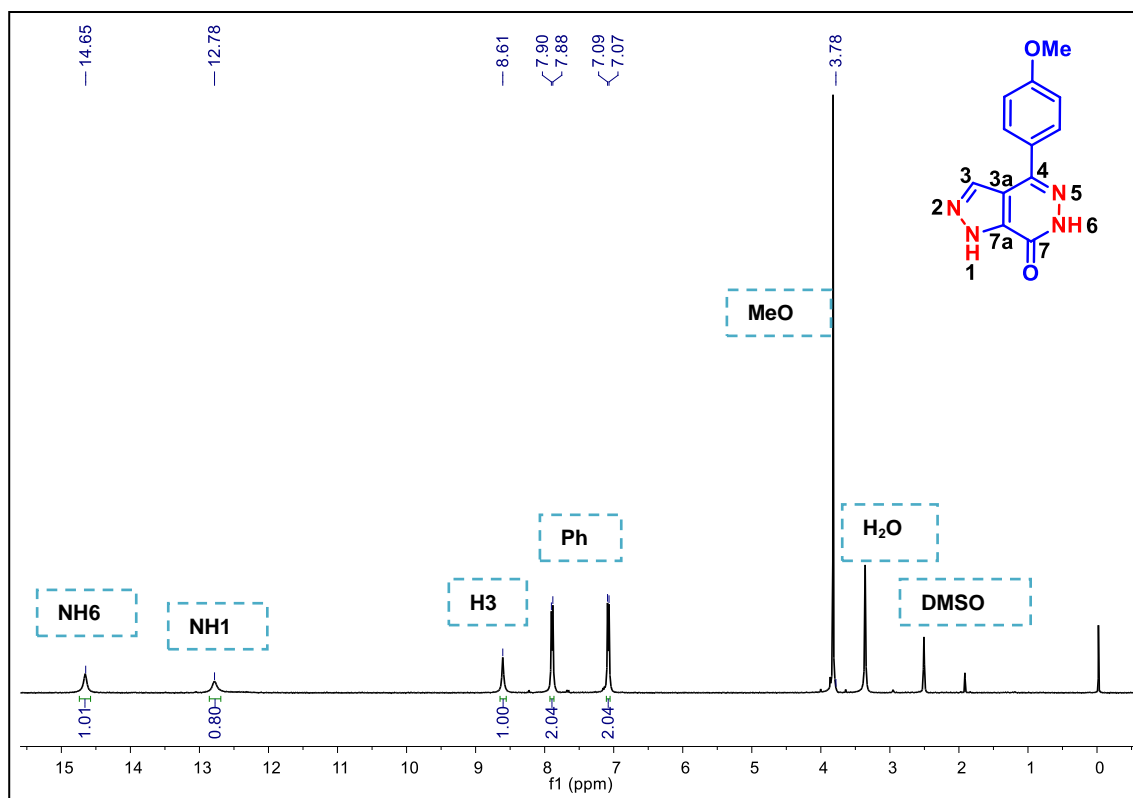


Figura 27 Espectro de RMN ^1H do composto **9c** em DMSO-d_6 a 400 MHz.

A figura 28 mostra os sinais de ^{13}C do composto **9c**. O composto apresenta um carbono com deslocamento químico de 55,2 ppm referente ao grupo metoxila, nos deslocamentos químicos de 114,5 e 133,1 ppm estão os carbonos 3a e 3, respectivamente. O carbono 4 tem deslocamento químico de 145,6 ppm, para carbono carbonílico foi atribuído o deslocamento químico de 153,9 ppm e os demais sinais pertencem ao anel aromático do composto **9c**.

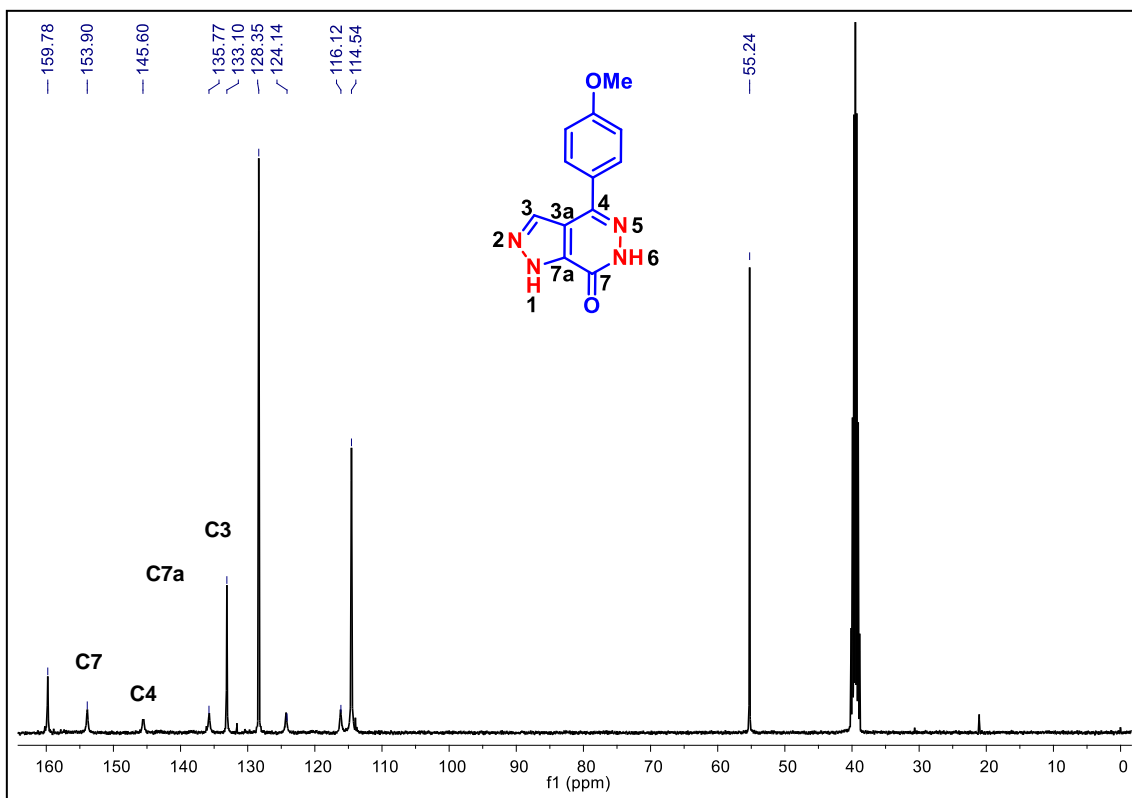


Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C do composto **9c** em DMSO-d_6 a 100 MHz.

A obtenção do espectro de massas foi realizada através da espectrometria de massas com ionização por eletrospray ESI-MS no modo *scan* positivo. Os espectros de massas obtidos nesse modo apresentam íons $[\text{M}+\text{H}]^+$ para a maioria dos compostos. Os dados dos espectros de massas dos compostos **9a,b,e-g** estão apresentados na tabela 16.

Tabela 16. Dados de espectrometria de massas dos compostos **9a,b,e-g**.

Compostos	MS
9a	213 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 251 $[\text{M}+\text{K}]^+$
9b	227 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 249 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
9e	290 $[\text{M}+\text{H}]^+$
9f	258 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 275 $[\text{M}+\text{NH}_3]$
9g	219 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 241 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

^a Experimentos não realizados devido a dificuldade em solubilizar os compostos **15c,d**.

3.9.1 Mecanismo proposto para a formação das pirazolo-piridazinonas 9a-g

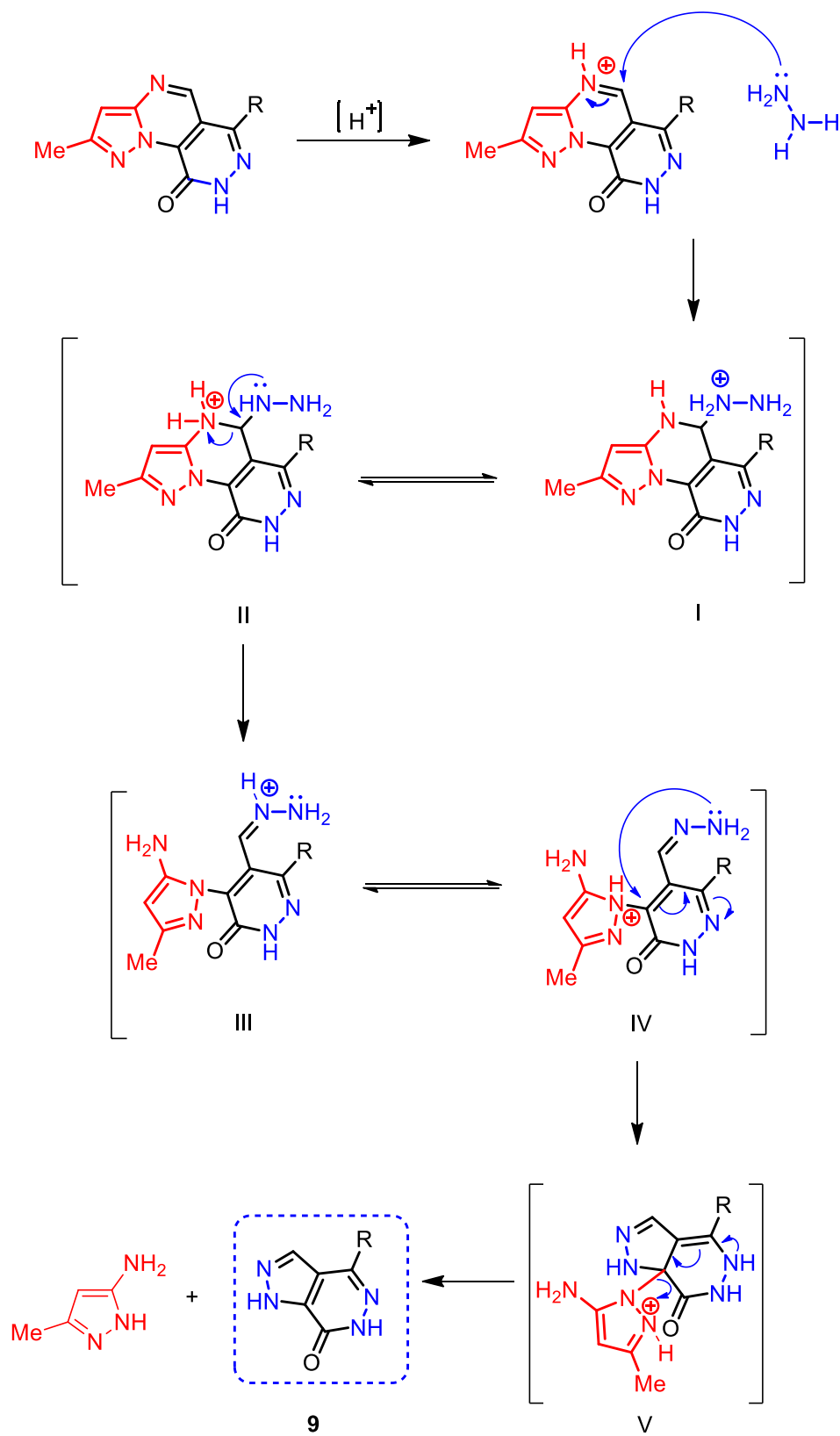
Para que ocorra a formação da pirazolo-piridazinona é necessário ocorrer primeiro a formação da pirazolo-pirimido-piridazinona no meio de reação e após ocorrer o rearranjo com um novo ataque da hidrazina, sendo esse produto favorecido devido à utilização de excesso de monohidrato de hidrazina e a presença de um meio ácido, bem como a presença de um grupo abandonador "interno" na molécula.

Esse mecanismo é conhecido como **ANRORC** (*Addition of a Nucleophile followed by Ring-Opening and Ring-Closure*)⁶⁶ e é amplamente documentado mais frequentemente em azinas⁶⁷ que apresentam um anel de seis membros devido a sua grande π -deficiência. Esse rearranjo é uma importante ferramenta empregado na síntese de compostos heterocíclicos de difícil obtenção através de metodologias convencionais.

O mecanismo proposto para a formação da pirazolo-piridazinona envolve o rearranjo **ANRORC** no anel pirimidínico da pirazolo-pirimido-piridazinona e inicia com a protonação do nitrogênio da pirimidina seguido do ataque nucleofílico do grupo amino da hidrazina no carbono da imina protonada formando o produto de adição, intermediário I, que está em equilíbrio com o intermediário II. No intermediário II ocorre a abertura do anel e este fica em equilíbrio com o intermediário IV. Por sua vez, o intermediário IV sofre então a heterociclização através do ataque do segundo grupo amino da hidrazina no carbono vizinho ao carbono carbonílico levando ao fechamento do anel e a formação do intermediário V que após a deslocalização eletrônica elimina de uma molécula de 3-metil-5-aminopirazol, formando assim a pirazolo-piridazinona, (Esquema 64).

⁶⁶ Van der Plas, H. C. *Accounts of Chemical Research* **1978**, 11, 462.

⁶⁷ Van der Plas, H. C. *Adv. Heterocyclic Chem.* **1999**, 74, 1.



Esquema64

Conclusões

4. CONCLUSÕES

A partir dos objetivos propostos e dos resultados obtidos nesta tese, pode-se concluir:

- As β -enaminodicetonas são excelentes e versáteis precursores de heterociclos, pois permitem sintetizar uma gama de novos compostos de maneira altamente regioseletiva, empregando condições brandas e curtos tempos de reações.
- A reação de ciclondensação entre as β -enaminodicetonas e as tioamidas cloridrato de benziltiourea e sulfato de metiltiourea possibilitou a formação de tiopirimidinas de maneira altamente regioseletiva e em bons rendimentos, independente do substituinte da β -enaminodicetona. Entretanto quando o substituinte da β -enaminodicetona era o grupo R = 4-NO₂-C₆H₄ as condições de reação precisaram ser cuidadosamente controladas e, quando foi empregada a tioamida mais básica das duas, sulfato de 2-metilisotiourea, não foi possível sintetizar a 2-metiltiopirimidina desejada, pois a presença deste grupo juntamente com as condições básicas do meio de reação favorece a decomposição da β -enaminodicetona.
- Da mesma maneira, para a reação de ciclocondensação entre as β -enaminodicetonas com cloridrato de guanidina, deve ser evitado temperaturas superiores a 80 °C, pois em condições mais básicas e temperaturas maiores é favorecida a decomposição do material de partida, retornando a enaminona correspondente, a qual pode ser ciclizada com a guanidina do meio de reação, o que não é desejado.
- A guanidina é a amidina mais reativa das quatro testadas e é a única delas que forma uma mistura de compostos regioisoméricos, sendo a maior proporção formada para o regioisômero **A**.

- Tendo em vista que as pirimidinas também apresentam o sistema 1,4 dieletrofílico nas posições 4 e 5 do anel pirimidínico, o potencial sintético das 2-benziltiopirimidinas **2** foi testado com monodrato de hidrazina, uma vez que essas pirimidinas foram obtidas em melhores rendimentos. A reação de ciclização levou a formação de pirimido-piridazinonas **6a,b, d-g** em bons rendimentos (52-95 %).
- As técnicas de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H ^{13}C e de espectrometria de massas foram fundamentais para a elucidação da estrutura dos compostos sintetizados nesta tese.
- No caso das 2-aminopirimidinas os sinais de RMN ^1H e ^{13}C possibilitaram a identificação dos regioisômeros 4 e 4', pois além de ocorrer uma diferença na intensidade dos sinais de cada regioisômero, também ocorre uma modificação significativa na vizinhança dos carbonos pirimidínicos C4 e CO₂.
- O potencial sintético das pirazolo[1,5-a]pirimidinas permitiu a obtenção de novos heterociclos com anéis fundidos via reação de ciclização com monodrato de hidrazina, sendo que em quantidades equivalentes de hidrazina foi possível a formação compostos heterocíclicos com três anéis condensados, as pirazolo-pirimido-piridazinonas **8a-g** em rendimentos moderados a bons de 43-68 % e a utilização do dobro de monodrato de hidrazina em relação a pirazolo[1,5-a]pirimidina levou a formação de pirazolo-piridazinonas **9a-g** em bons rendimentos, 62-84 %. Esses sistemas apresentam grande potencial, sendo que nos últimos anos vem sendo investigados como possíveis fármacos principalmente no tratamento de doenças relacionadas a disfunção erétil.
- Para a formação da pirazolo-piridazinona **9** é necessário primeiro ocorrer a formação da pirazolo-pirimido-piridazinona **8** no meio de reação, seguida do rearranjo de **ANRORC**, mecanismo no qual a utilização do excesso de monodrato de hidrazina juntamente como o meio ácido permite a abertura do

anel π -deficiente da pirimidina e posterior fechamento para um novo anel de pirazol com a eliminação de uma molécula de 3-amino-5-metilpirazol.

Parte experimental

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Equipamentos

5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Nuclear Magnética

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (Departamento de Química-UFSM), que opera a 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C e/ou BRUKER DPX-400 (Departamento de Química-UFSM), que opera a 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C .

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos nos aparelhos BRUKER DPX-200 e DPX-400, foram realizados em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

5.1.2 Ponto de fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho digital MQAPF-302, no NUQUIMHE, Departamento de Química-UFSM.

5.1.3 Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/EM), com

Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane) – temperatura máxima de 325°C – (30 m x 0.32 mm., 0.25 µm). Fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10 µL, com injeção de 1 µL; Temperatura inicial do forno de 70°C/min e após aquecimento de 12°C/min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado Impacto de elétrons (EI) no Espectrômetro de Massas. O aparelho está localizado no NAPO (Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas), prédio 15 da UFSM.

5.1.4 Cromatografia Líquida - Espectrometria de Massas - LC/MS/MS

As análises dos compostos **14** e **15** 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 1µL. Os dados foram adquiridos no modo *scan*, na faixa *m/z* 50-500 e no modo íon produto (*product ion*) MS/MS. O aparelho está localizado no NAPO, prédio 15 da UFSM.

5.1.5 Análise Elementar

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

5.1.6 Aparelho de micro-ondas

Os experimentos foram realizados no aparelho de Micro-ondas Discover CEM para síntese localizado no NAPO, prédio 15 da UFSM. As condições de reação foram plotadas na versão 3.5.9 Synergy software aplicando a potência de 200W como nível máximo de irradiação e um nível máximo de pressão interna de 250 psi, no modo de operação com resfriamento simultâneo.

5.2 Reagentes e solventes utilizados

Os reagentes e os solventes utilizados para a síntese dos compostos desta tese foram de qualidade técnica ou P.A., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.⁶⁸

5.3 Técnicas de Síntese

5.3.1 Procedimento para a síntese de β -enaminodicetonas **1a-g**

A uma solução contendo cloreto de etil oxalila (2,45 mL, 22 mmol) em diclorometano seco (30 mL) sob agitação e a 0°C foi adicionado, lentamente, uma solução da enaminona correspondente (20 mmol), piridina (1,912 g, 22 mmol) em diclorometano seco (20 mL). Após o término da adição a mistura foi deixada voltar à temperatura ambiente, em seguida, foi aquecida até 40 °C e agitada 15 h. Depois de completado o tempo reacional a mistura foi lavada com uma solução 10% HCl/H₂O

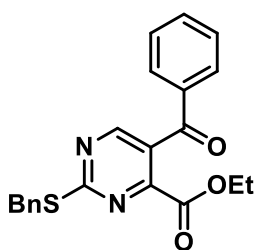
⁶⁸ Perrin, D. D; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press:New York, **1996**.

(1 x 20 mL) e com água destilada (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório.

5.3.2 Procedimento para a síntese de 2-benziltiopirimidino-4-carboxilato de etila **2a-g**

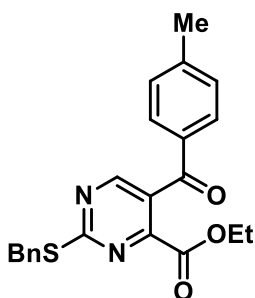
Para o composto **2a**, uma mistura de K_2CO_3 (0,151 g, 1,1 mmol) e de cloridrato de benziltiourea (0,222 g, 1,1 mmol) em MeCN foram agitados durante 10 minutos, após foi adicionado a β -enaminodictona **1a** (0,275 g, 1 mmol) solubilizado em MeCN, a reação foi agitada sob refluxo de MeCN durante 2 h. Após retornar a temperatura ambiente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com água (20 ml), extraído com $CHCl_3$ (3 x 20 ml) e a fase orgânica foi separada e seca com sulfato de sódio anidro. A seguir o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um rota evaporador.

5-benzoil-2-benziltiopirimidino-4-carboxilato de etila (**2a**)



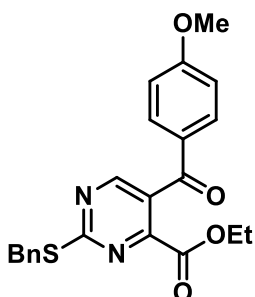
Composto obtido na forma de óleo, 0,344 g (91 %); **RMN 1H** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,16 (t, 3H, OEt); 4,18 (q, 2H, OEt); 4,49 (s, 2H, SCH_2); 7,26-7,79 (C_6H_5 , Bn); 8,72 (s, 1H, H4); **RMN ^{13}C** ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 13,6 (CH_3); 35,6 (SCH_2); 62,7 (OCH_2); 127,4, 128,4, 128,8, 129,2, 129,3, 133,7, 136,5, 136,8 (C_6H_4 , SBn); 127,0 (C5); 155,8 (C4); 158,0 (C6); 163,7 (CO_2); 174,6 (C2); 192,2 (CO). MS (EI, 70 eV): m/z (%) 378 (M^+ , 100), 332 (27, -OEt), 299 (49), 91 (52, Bn);

2-benziltio-5-(4-metilbenzoil)pirimidino-4-carboxilato de etila (**2b**)



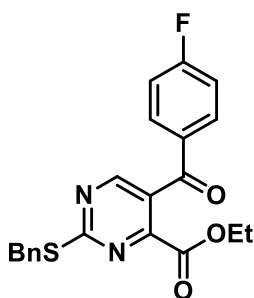
Composto obtido na forma de óleo, 0,282 g (72 %); **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,18 (t, 3H, OEt); 2,43 (s, 3H, Me); 4,19 (q, 2H, OEt); 4,48 (s, 2H, SCH₂); 7,26-7,32 (m, 2H, C₆H₄, m, 3H, SBn); 7,47-7,51 (m, 2H, SBn); 8,70 (s, 1H, H₄). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 13,5 (CH₃); 21,6 (CH₃); 35,5 (SCH₂); 62,6 (OCH₂); 127,3, 128,4, 129,1, 129,4, 133,8, 136,7, 144,9 (C₆H₄, SBn); 127,2 (C₅); 155,4 (C₄); 157,9 (C₆); 163,6 (CO₂); 174,2 (C₂); 191,8 (CO). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 392 (M⁺, 100), 359 (72), 123 (, SBn), 91 (, Bn);

2-benziltio-5-(4-metoxibenzoil)-4-pirimidinocarboxilato de etila(**2c**)



Composto obtido na forma de óleo, 0,355 g (87 %); **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,19 (t, 3H, OEt); 3,38 (s, 3H, OMe); 4,21 (q, 2H, OEt); 4,48 (s, 2H, SCH₂); 6,96-6,98 (d, 2H, C₆H₄), 7,26-7,36 (m, 3H, SBn); 7,47-7,51 (m, 2H, SBn); 7,73-7,78 (d, 2H, C₆H₄) 8,69 (s, 1H, H₆). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 13,6 (CH₃); 35,6 (SCH₂); 55,5 (OCH₃); 62,6 (OCH₂); 114,1, 127,5, 128,5, 129,2, 129,5, 131,8, 136,9, 164,2 (C₆H₄, SBn); 127,2 (C₅); 155,6 (C₄); 157,8 (C₆); 163,7 (CO₂); 174,1 (C₂); 190,7 (CO). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 408 (M⁺, 100), 362 (48, -OEt), 329 (39), 135 (50, C(O)4-C₆H₄-OMe), 91 (57, Bn);

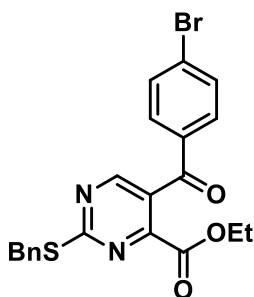
2-benziltio-5-(4-fluorbenzoil)-4-pirimidinocarboxilato de etila (**2d**)



Composto obtido na forma de óleo, 0,313 g (79 %); **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,20 (t, 3H, OEt); 4,22 (q, 2H, OEt); 4,48 (s, 2H, SCH₂); 7,12-7,46 (m, 5H, SBn); 7,50-7,51 (m, 2H C₆H₄); 7,77-7,84 (m, 2H, C₆H₄); 8,71 (s, 1H, H6). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 13,7 (CH₃); 35,7 (SCH₂); 62,9 (OCH₂); 127,0, 127,5, 128,5, 129,3 (SBn), 116,1, 131,1, 133,1, 166,2 (4-F-C₆H₄); 126,3

(C5); 155,4 (C4); 157,8 (C6); 163,5 (CO₂); 174,7 (C2); 191,3 (CO). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 396 (M⁺, 100), 350 (23, -OEt), 317 (44), 123 (30, C(O)4-C₆H₄-F), 91 (48, Bn);

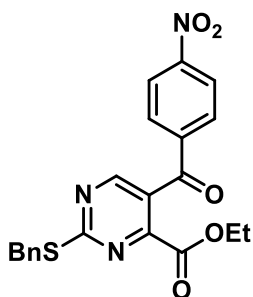
2-benziltio-5-(4-bromobenzoil)-4-pirimidinocarboxilato de etila (**2e**)



Composto obtido na forma de óleo, 0,411 g (90 %); **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,18 (t, 3H, OEt); 4,22 (q, 2H, OEt); 4,48 (s, 2H, SCH₂); 7,26-7,34 (m, 3H, SBn); 7,45-7,50 (m, 2H, SBn); 7,63 (s, 4H, C₆H₄); 8,69 (s, 1H, H6). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz): δ 13,6 (CH₃); 35,5 (SCH₂); 62,8 (OCH₂); 127,3, 128,4, 129,1, 130,6, 132,1, 135,1, 136,6 (C₆H₄, SBn); 126,3 (C5); 155,4 (C4); 157,8

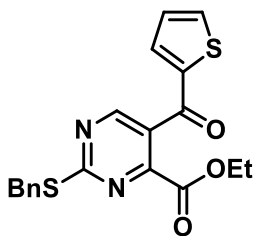
(C6); 163,5 (CO₂); 174,7 (C2); 191,3 (CO). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 458 (M⁺, 56), 412 (-OEt), 376 (31), 381 (13, -CO₂Et), 207 (27), 183 (28, C(O)4-C₆H₄-Br), 91 (100, Bn);

2-benziltio-5-(4-nitrobenzoil)-4-pirimidinocarboxilato de etila (**2f**)



Composto obtido na forma de óleo, 0,275 g (65 %); **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,24 (t, 3H, OEt); 4,23 (q, 2H, OEt); 4,48 (s, 2H, SCH₂); 7,26-7,34 (m, 3H, SBn); 7,47-7,50 (m, 2H, SBn); 7,91-7,95 (d, 2H, C₆H₄); 8,30-8,35 (d, 2H, C₆H₄); 8,72 (s, 1H, H₆). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 13,8 (CH₃); 35,7 (SCH₂); 63,1 (OCH₂); 124,1, 127,6, 128,6, 129,3, 130,2, 136,7, 141,7, 150, 6 (C₆H₄, SBn); 126,4 (C₅); 155,4 (C₄); 157,8 (C₆); 163,6 (CO₂); 175,5 (C₂); 190,9 (CO).

2-benziltio-5-(tien-2-oi)-4-pirimidinocarboxilato de etila (**2g**)



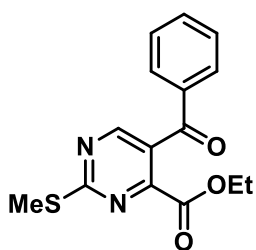
Composto obtido na forma de óleo, 0,315 g (82 %); **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,23 (t, 3H, OEt); 4,28 (q, 2H, OEt); 4,49 (s, 2H, SCH₂); 7,16-7,27 (t, 1H, tien-2-il); 7,29-7,50 (m, 5H, SBn, m, 1H, tien-2-il); 7,78-7,80 (d, 1H, tien-2-il); 8,80 (s, 1H, H₆). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz): δ 13,9 (CH₃); 35,0 (SCH₂); 62,9 (OCH₂); 127,8, 128,9, 129,6, 137,6 (SBn); 129,6, 137,1, 143,3, (tien-2-oi); 127,3 (C₅); 155,4 (C₄); 158,8 (C₆); 163,8 (CO₂); 173,7 (C₂); 184,3 (CO). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 384 (M⁺, 70), 337 (-OEt, 29), 305 (-Ph, 30), 207 (50), 110 (28, C(O)tien-2-il), 91 (100, Bn);

5.3.3 Procedimento para a síntese de 2-metilpiopirimidino-4-carboxilato de etila **3a-e, g**

Para o composto **3a**, uma mistura de K₂CO₃ (0,137 g, 1 mmol) e de sulfato de metilisotioureia (0,278 g, 1 mmol) em MeCN foram agitados durante 10 minutos, após foi adicionado o composto **1a** (0,275 g, 1 mmol) solubilizado em MeCN, a reação foi agitada sob refluxo de MeCN durante 1 h. Após retornar a temperatura

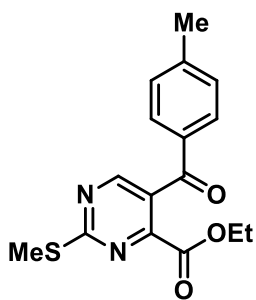
ambiente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com água (20 ml), extraído com CHCl_3 (3 x 20 ml) e a fase orgânica foi separada e seca com sulfato de sódio anidro. A seguir o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

5-benzoil-2-metiltiopirimidino-4-carboxilato de etila (**3a**)



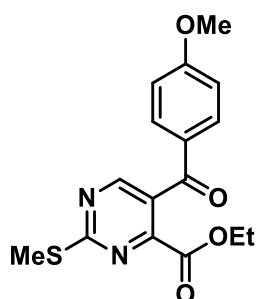
Composto obtido na forma de óleo, 0,242 g (80 %); **RMN ^1H** (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,14 (t, 3H, OEt); 1,14 (t, 3H, OEt); 2,66 (s, 3H, SMe); 4,16 (q, 2H, OEt); 7,46-7,80 (m, 5H, C_6H_5); 8,74 (s, 1H, H4). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 13,5 (CH_3); 14,2 (SCH $_3$); 62,6 (OCH_2); 128,8, 129,3, 133,7, 136,5 (C_6H_4); 126,5 (C_5); 155,9 (C_4); 157,8 (C_6); 163,7 (CO_2); 175,5 (C_2); 192,2 (CO). MS (EI, 70 eV): m/z (%) 302 (M^+ , 44), 256 (100, -SMe), 229 (16, - CO_2Et), 200 (27), 105 (71, $\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$);

5-(4-metilbenzoil)-2-metiltiopirimidino-4-carboxilato de etila (**3b**)



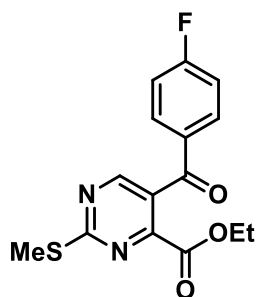
Composto obtido na forma de óleo, 0,259 g (82 %); **RMN ^1H** (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,14 (t, 3H, OEt); 2,42 (s, 3H, Me); 2,66 (s, 3H, SMe); 4,16 (q, 2H, OEt); 7,27-7,31 (d, 2H, C_6H_4); 7,65-7,69 (d, 2H, C_6H_4); 8,71 (s, 1H, H4). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 13,6 (CH_3); 14,3 (SCH $_3$); 21, 7 (CH_3); 62,7 (OCH_2); 129,4, 129,4, 134,1, 145,0 (C_6H_4); 126,8 (C_5); 155,8 (C_4); 157,9 (C_6); 163,8 (CO_2); 175,3 (C_2); 191,9 (CO). MS (EI, 70 eV): m/z (%) 316 (M^+ , 50), 270 (100, -SMe), 225 (41), 207 (25), 135 (100, $\text{C}(\text{O})_4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$), 107 (12), 77 (33);

5-(4-metoxibenzoil)-2-metiltiopirimidino-4-carboxilato de etila (**3c**)



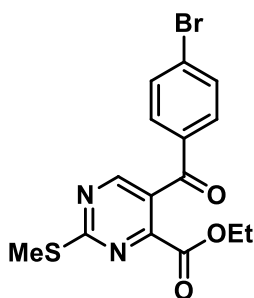
Composto obtido na forma de óleo, 0,239 g (72 %); **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,15 (t, 3H, OEt); 2,65 (s, 3H, SMe); 3,88 (s, 3H, OMe); 4,18 (q, 2H, OEt); 6,93-6,97 (d, 2H, C₆H₄); 7,73-7,78 (d, 2H, C₆H₄); 8,70 (s, 1H, H4). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 13,5 (CH₃); 14,2 (SCH₃); 62,5 (OCH₂); 114,1, 129,7, 131,8, 164,2 (C₆H₄); 127,1 (C5); 155,8 (C4); 157,7 (C6); 163,8 (CO₂); 175,1 (C2); 190,6 (CO). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 332 (M⁺, 50), 286 (84, -SMe), 225 (41), 207 (25), 135 (100, C(O)4-C₆H₄-OMe), 107 (12), 77 (33);

5-(4-fluorobenzoil)-2-metiltiopirimidino-4-carboxilato de etila (**3d**)



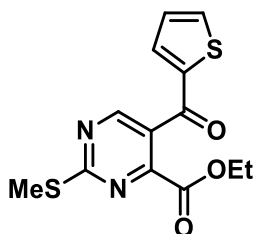
Composto obtido na forma de óleo, 0,221 g (69 %); **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,17 (t, 3H, OEt); 2,66 (s, 3H, SMe); 4,20 (q, 2H, OEt); 7,13-7,21 (m, 2H, C₆H₄); 7,78-7,85 (m, 2H, C₆H₄); 8,71 (s, 1H, H4). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz): δ 13,6 (CH₃); 14,3 (SCH₃); 62,8 (OCH₂); 116,1, 132,1, 133,0, 163,6 (C₆H₄); 126,5 (C5); 155,6 (C4); 157,7 (C6); 163,7 (CO₂); 175,6 (C2); 190,8 (CO). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 320 (M⁺, 44), 274 (100, -SMe), 245 (26, -CO₂Et), 218 (30), 174 (11), 123 (91, C(O)4-C₆H₄-F); 95 (64, 4-F-C₆H₄);

5-(4-bromobenzoil)-2-metiltiopirimidino-4-carboxilato de etila (**3e**)



Composto obtido na forma de óleo, 0,321 g (84 %); **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,18 (t, 3H, OEt); 2,66 (s, 3H, SMe); 4,20 (q, 2H, OEt); 7,64 (s, 4H, C₆H₄); 8,71 (s, 1H, H4). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz): δ 13,6 (CH₃); 14,3 (SCH₃); 62,8 (OCH₂); 129,2, 130,7, 132,2, 135,4 (C₆H₄); 126,6 (C5); 155,7 (C4); 157,7 (C6); 163,6 (CO₂); 175,8 (C2); 191,3 (CO). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 382 (M⁺, 50), 336 (100, -SMe), 307 (23), 278 (15), 227(18), 183 (50, C(O)4-C₆H₄-Br), 154 (28);

2-metiltio-5-(tien-2-ol)pirimidino-4-carboxilato de etila (**3g**)



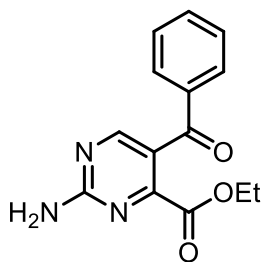
Composto obtido na forma de óleo, 0,265 g (86 %); **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,19 (t, 3H, OEt); 2,65 (s, 3H, SMe); 4,24 (q, 2H, OEt); 7,13-7,17 (m, 1H, tien-2-il); 7,43-7,46 (dd, 1H, tien-2-il); 7,77-7,80 (dd, 1H, tien-2-il); 7,78-7,85 (m, 2H, C₆H₄); 8,80 (s, 1H, H4). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz): δ 13,6 (CH₃); 14,4 (SCH₃); 62,9 (OCH₂); 128,5, 134,8, 135,9, 143,5 (tien-2-il) 126,5 (C5); 155,6 (C4); 157,4 (C6); 163,7 (CO₂); 175,7 (C2); 184,1 (CO). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 308 (M⁺, 50), 262 (100, -SMe), 235 (11), 206 (32), 162 (13), 111 (92, tien-2-oil), 83 (11);

5.3.4 Procedimento para a síntese de 2-aminopirimidino-4-carboxilato de etila **4** e **4' a, b, e, g**

Para o composto **4/4'a**, uma mistura de K₂CO₃ (0,151 g, 1,1 mmol) e de cloridrato de guanidina (0,105 g, 1,1 mmol) em MeCN foram agitados durante 10 minutos, após foi adicionado o composto **1a** (0,275 g, 1 mmol) solubilizado em MeCN, a reação foi agitada sob refluxo de MeCN durante 3 h. Após retornar a temperatura ambiente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi

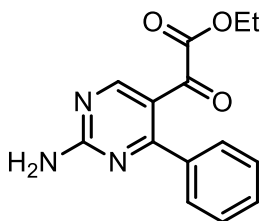
lavado com água (20 ml), extraído com CHCl₃ (3 x 20 ml) e a fase orgânica foi separada e seca com sulfato de sódio anidro. A seguir o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

2-amino-5-benzoilpirimidino-4-carboxilato de etila e 2-(2-amino-4-fenilpirimidin-5-il)-2-oxoacetato de etila (**4/4'a**)



192,1 (CO);

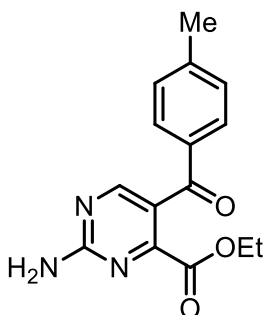
Compostos obtidos na forma de sólido, 0,173 g (64 %); **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO_{d6}): δ 1,13 (t, 3H, CH₃), 4,10 (q, 2H, OCH₂), 7,44-7,45 (m, 5H, Ph), 7,87 (s, 2H, NH₂), 8,55 (s, 1H, H₆); **RMN ¹³C** 13,9 (CH₃), 61,9 (OCH₂), 128,8, 129,1, 129,4, 133,3 (Ph), 160,5 (C₂), 164,1 (C₄), 118,7 (C₅), 161,7 (C₆), 169,5 (CO₂),



198 (29, -CO₂Et), 166 (36, -COC₆H₅), 105 (36, CO- C₆H₅), 77 (35, CO₂Et);

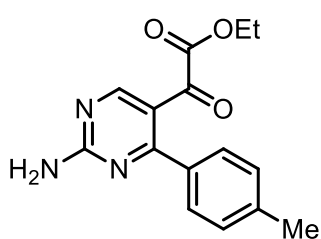
RMN ¹H δ 0,98 (t, 3H, CH₃), 3,67 (q, 2H, OCH₂), 7,44-7,45 (m, 5H, Ph), 7,91 (s, 2H, NH₂), 8,70 (s, 1H, H₆); **RMN ¹³C** 13,7 (CH₃), 62,1 (OCH₂), 129,2, 130,7, 137,5, 138,1 (Ph), 165,3 (C₂), 162,9 (C₄), 116,8 (C₅), 162,3 (C₆), 164,2 (CO₂), 185,2 (CO);
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 271 (M⁺, 56), 227 (32, -OEt), 207 (100),

2-amino-5-(4-metilbenzoil)pirimidino-4-carboxilato de etila e 2-(2-amino-4-(4-metilfenil)-5-pirimidinil)-2-oxoacetato de etila (**4/4'b**)



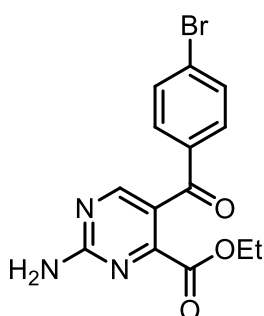
Compostos obtidos na forma de sólido, 0,231 g (81 %); **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO_{d6}): δ 1,18 (t, 3H, CH₃), 4,17 (q, 2H, OCH₂), 2,45 (s, 3H, CH₃), 7,29-7,31 (d, 2H, 4-Me-C₆H₄), 7,68-7,70 (d, 2H, 4-Me-C₆H₄), 5,82 (s, 2H, NH₂), 8,59 (s, 1H, H₆); **RMN ¹³C** 13,6 (CH₃), 62,6 (OCH₂), 21,7 (CH₃), 129,4, 129,5, 134,3, 144,6 (Ph), 164,6 (C₂), 163,1 (C₄), 122,0 (C₅), 160,8 (C₆), 169,3 (CO₂),

192,1 (CO);



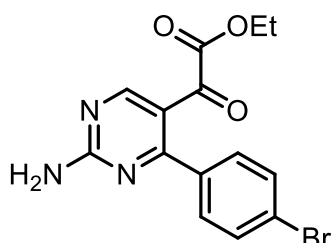
RMN ¹H δ 1,07 (t, 3H, CH₃), 3,80 (q, 2H, OCH₂), 2,43 (CH₃), 7,31-7,33 (d, 2H, 4-Me-C₆H₄), 7,44-7,46 (d, 2H, 4-Me-C₆H₄), 6,07 (s, 2H, NH₂), 8,80 (s, 1H, H₆); **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO_d₆): 13,5 (CH₃), 62,3 (OCH₂), 21,4 (CH₃), 129,0, 129,6, 134,2, 141,7 (Ph), 162,7 (C₂), 162,2 (C₄), 118,7 (C₅), 161,6 (C₆), 167,0 (CO₂), 185,5 (CO); MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 285 (M⁺, 37), 241 (22, -OEt), 207 (100), 212 (17, -CO₂Et), 194 (16, -COMe), 166 (31- CO-4-MeC₆H₄), 119 (54, CO-4-Me-C₆H₄), 91 (22, 4-Me-C₆H₄);

2-amino-5-(4-bromobenzoyl)pirimidino-4-carboxilato de etila e 2-(2-amino-4-(4-Bromofenil)-5-pirimidinil)-2-oxoacetato de etila (**4/4'e**)



Compostos obtidos na forma de sólido, 0,311 g (89 %); **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO_d₆): δ 1,15 (t, 3H, CH₃), 4,12 (q, 2H, OCH₂), 7,67-7,69 (d, 2H, 4-Br-C₆H₄), 7,73-7,76 (d, 2H, 4-Br-C₆H₄), 7,70 (s, 2H, NH₂), 8,50 (s, 1H, H₆); **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO_d₆): 14,1 (CH₃), 62,1 (OCH₂), 127,4, 131,5, 132,3, 136,6 (Ph), 164,2 (C₂), 162,6 (C₄), 118,3 (C₅), 161,7 (C₆), 168,5

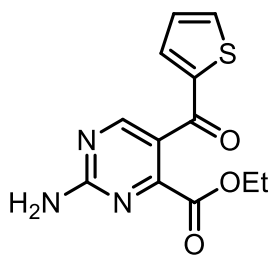
(CO₂), 191,3 (CO);



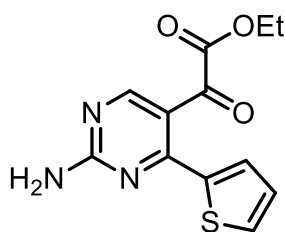
RMN ¹H (400 MHz, DMSO_d₆): δ 1,06 (t, 3H, CH₃), 3,86 (q, 2H, OCH₂), 7,39-7,41 (d, 2H, 4-Br-C₆H₄), 7,65-7,67 (d, 2H, 4-Br-C₆H₄), 7,80 (s, 2H, NH₂), 8,70 (s, 1H, H₆);

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO_d₆): 13,8 (CH₃), 62,4 (OCH₂), 124,4, 131,2, 131,8, 137,3 (Ph), 164,1 (C₂), 163,1 (C₄), 116,4 (C₅), 160,5 (C₆), 165,2 (CO₂), 184,8 (CO); MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 351 (M⁺, 35), 307 (32, -OEt), 207 (100), 275 (30, -CO₂Et), 226 (26), 194 (36, 4-BrC₆H₄), 183 (38, CO-4-Br-C₆H₄), 166 (38, -CO-4-Br-C₆H₄), 122 (32);

2-amino-5-(ten-2-oil)pirimidino-4-carboxilato de etila e 2-(2-amino-4-(tien-2-il)-5-pirimidinil)-2-oxoacetato de etila (**4/4'g**)



Compostos obtidos na forma de sólido, 0,235 g (85 %); **RMN** ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,17 (t, 3H, CH_3), 4,18 (q, 2H, OCH_2), 8,72 (s, 1H, H6); **RMN** ^1H δ 1,06 (t, 3H, CH_3), 4,02 (q, 2H, OCH_2), 8,62 (s, 1H, H6); 7,17, 7,18, 7,25, 7,26, 7,27, 8,08, 8,09 (Ten-2-oil);



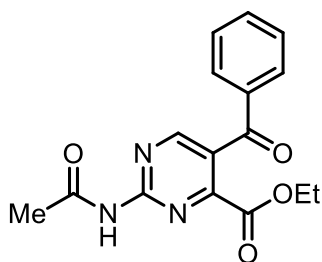
RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 14,1 (CH_3), 62,1 (OCH_2), 129,2, 135,2, 136,0, 143,5 (Ph), 160,8 (C2), 160,1 (C4), 119,1 (C5), 164,1 (C6), 165,2 (CO_2), 183,8 (CO); MS (EI, 70 eV): m/z (%) 277 (M^+ , 100), 248 (10, -Et), 233 (58, -OEt), 204 (48, - CO_2Et), 177 (60), 166 (16, -ten-2-oi), 111 (100, ten-2-oil), 83

(11);

5.3.5 Procedimento para a síntese de 2-acetoamidopirimidino-4-carboxilato de etila **5a, b, e, g**.

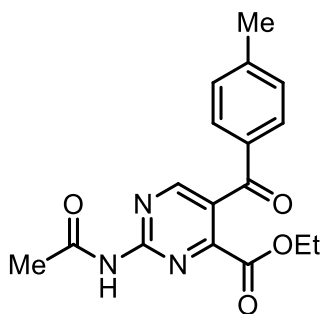
Para o composto **5a**, acetilguanidina (0,101 g, 1 mmol) solubilizada em MeCN foi adicionada ao composto **1a** (0,275 g, 1 mmol) solubilizado em MeCN, a reação foi agitada sob refluxo de MeCN durante 4 h Após retornar a temperatura ambiente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com água (20 ml), extraído com CHCl_3 (3 x 20 ml) e a fase orgânica foi separada e seca com sulfato de sódio anidro. A seguir o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

2-acetamida-5-benzoilpirimidino-4-carboxilato de etila (**5a**)



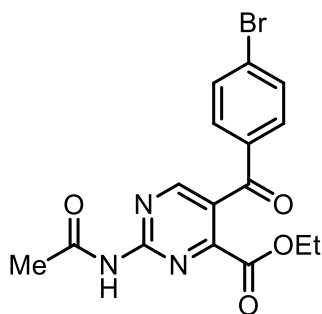
Composto obtido na forma de óleo, 0,232 g (74 %); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 1,12 (t, 3H, CH₃), 2,59 (s, 3H, CH₃), 4,15 (q, 2H, OCH₂), 7,48-7,52 (m, 2H, Ph), 7,61-7,65 (m, 1H, Ph), 7,77-7,79 (m, 2H, Ph), 8,87 (s, 1H, H₆), 9,31 (s, 1H, NH); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): 13,5 (CH₃), 25,4 (Ac), 62,9 (OCH₂), 128,8, 129,1, 129,4, 133,3 (Ph), 157,2 (C₂), 160,1 (C₄), 126,8 (C₅), 158,0 (C₆), 163,4 (CO₂), 171,1 (CO), 191,9 (CO); MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 313 (M⁺, 27), 271 (76, -COMe), 240 (16, -CO₂Et), 227 (61), 207 (100, -COPh), 194 (41), 166 (45), 105 (64, COPh);

2-acetamida-5-(4-metilbenzoil)pirimidino-4-carboxilato de etila (**5b**)



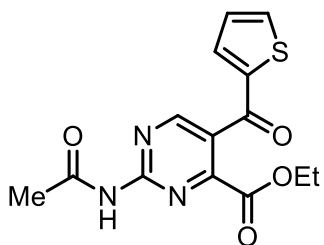
Composto obtido na forma de óleo, 0,287 g (88 %); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 1,14 (t, 3H, CH₃), 2,43 (s, 3H, CH₃), 2,58 (s, 3H, CH₃), 4,16 (q, 2H, OCH₂), 7,28-7,30 (d, 2H, 4-Me-C₆H₄), 7,66-7,69 (d, 2H, 4-Me-C₆H₄), 8,84 (s, 1H, H₆), 9,27 (s, 1H, NH); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): 13,5 (CH₃), 21,7 (CH₃), 25,3 (Ac), 62,8 (OCH₂), 129,6, 134,1, 145,1, (4-Me-C₆H₄), 157,1 (C₂), 159,9 (C₄), 127,1 (C₅), 159,9 (C₆), 163,5 (CO₂), 170,9 (CO), 191,4 (CO); MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 327 (M⁺, 42), 285 (78, -MeCO), 270 (19, -NHCOMe), 254 (19, -CO₂Et), 212 (40), 208 (26, -CO-4-Me-C₆H₄), 166 (42), 119 (100, CO-4-Me-C₆H₄), 91 (62, 4-Me-C₆H₄);

2-acetamida-5-(4-bromobenzoil)pirimidino-4-carboxilato de etila(**5e**)

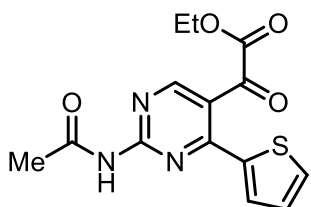


Composto obtido na forma de óleo, 0,317 g (81 %); **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 1,09 (t, 3H, CH₃), 2,54 (s, 3H, CH₃), 4,11 (q, 2H, OCH₂), 7,59 (s, 4H, 4-Br-C₆H₄), 8,82 (s, 1H, H₆), 10,0 (s, 1H, NH); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): 13,6 (CH₃), 25,4 (Ac), 62,9 (OCH₂), 129,2, 130,7, 132,2, 135,4 (4-Br-C₆H₄), 157,1 (C₂), 158,2 (C₄), 128,4 (C₅), 159,8 (C₆), 163,3 (CO₂), 171,4 (CO), 190,9 (CO);

2-acetamida-5-(ten-2-oi)pirimidino-4-carboxilato de etila e 2-(2-acetamida-4-(tien-2-il)-5-pirimidinil)-2-oxoacetato de etila (**5/5'g**).



Compostos obtidos na forma de sólido, 0,242 g (76 %); **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,16 (t, 3H, CH₃), 2,26 (s, 3H, CH₃), 4,20 (q, 2H, OCH₂), 9,28 (s, 1H, H₆), 11,11 (s, 1H, NH); **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆): 13,6 (CH₃), 25,4 (Ac), 62,9 (OCH₂), 129,6, 136,8, 137,4, 143,4 (ten-2-oi), 157,1 (C₂), 160,8 (C₄), 126,1 (C₅), 160,0 (C₆), 164,1 (CO₂), 169,6 (CO), 184,2 (CO);

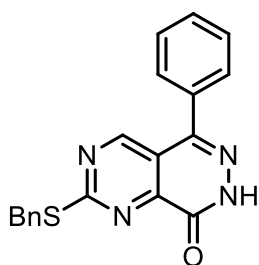


RMN ¹H δ 1,13 (t, 3H, CH₃), 2,02 (s, 3H, CH₃), 4,16 (q, 2H, OCH₂), 9,07 (s, 1H, H₆), 7,75 (s, 1H, NH); **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆): 14,0 (CH₃), 25,3 (Ac), 62,1 (OCH₂), 129,5, 135,2, 136,1, 143,5 (tien-2-il), 158,8 (C₂), 165,2 (C₄), 119,0 (C₅), 160,1 (C₆), 164,1 (CO₂), 169,6 (CO), 183,8 (CO);
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 319 (M⁺, 39), 277 (83, -MeCO), 233 (60), 204 (58), 177 (74), 111 (100, ten-2-oi);

5.3.6 Procedimento para a síntese de pirimido[4,5-*d*]piridazinona

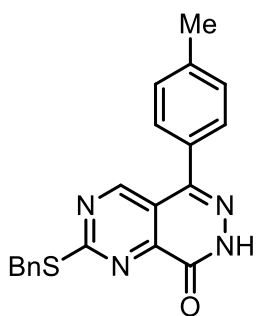
Para o composto **6a**, uma mistura do composto **2a** (0,378 g, 1 mmol) e monidrato de hidrazina (0,60 g, 1,2 mmol) em EtOH (10 mL) ficou sob agitação a temperatura ambiente por 2 h. O sólido formado foi filtrado sob vácuo, as pirimido-piridazinonas **6a**, **b**, **d-g** foram obtidas com alto grau de pureza sem necessidade de purificação.

2-benziltio-5-fenilpirimido[4,5-*d*]piridazin-8(7*H*)-ona (**6a**)



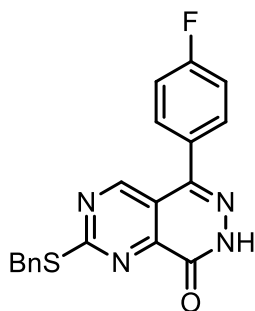
Composto obtido na forma de um sólido, 0,297 g (86 %); PF = 293-295; **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,55 (s, 2H, SCH₂); 7,24-7,32 (m, 3H, SBn), 7,52-7,54 (m, 2H, SBn); 7,64-7,65 (m, 5H, C₆H₅); 9,01 (s, 1H, C6); 13,3 (s, 1H, NH). **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 34,4 (SCH₂), 118, 8 (C4a), 127,1, 128,2, 128,6, 129,0, 129,1, 129,2, 133,2, 137,1 (C₆H₅, Bn), 144,2 (C5), 148,4 (C8), 157,0 (C8a), 158,8 (C4), 173,2 (C2).

2-benziltio-5-(4-tolil)pirimido[4,5-*d*]piridazin-8(7*H*)-ona (**6b**)



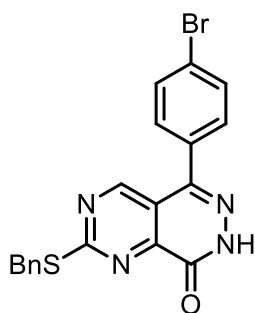
Composto obtido na forma de um sólido, 0,223 g (62 %); PF = 314-316; **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,41 (s, 3H, CH₃); 4,57 (s, 2H, SCH₂); 7,24-7,39 (m, 3H, SBn; d, 2H, 4-Me-C₆H₄), 7,53-7,57 (m, 2H, SBn, m, 2H, 4-Me-C₆H₄); 9,05 (s, 1H, C4); 13,2 (s, 1H, NH). **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 21,4 (CH₃); 35,1 (SCH₂), 119, 5 (C4a), 127,7, 128,8, 129,7, 137,8 (Bn), 129,6, 129,8, 130,9, 139,5 (4-Me-C₆H₄), 144,9 (C5), 149,5 (C8), 157,7 (C8a), 159,6 (C4), 173,8 (C2).

2-benziltio-5-(fluorfenil)pirimido[4,5-*d*]piridazin-8(7*H*)-ona (6d)



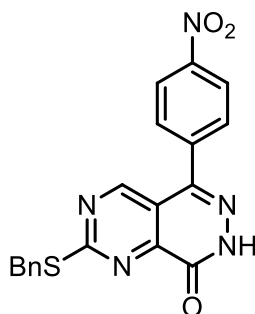
Composto obtido na forma de um sólido, 0,273 g (75 %); PF = 265-268; **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆): 4,55 (s, 2H, SCH₂); 7,24-7,37 (m, 5H, SBn), 7,40-7,54 (m, 2H, C₆H₄); 7,56-7,70 (m, 2H, C₆H₄); 9,03 (s, 1H, C4); 13,3 (s, 1H, NH). **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO*d*₆): δ 34,4 (SCH₂), 119,4 (C4a), 116,2, 130,2, 131,9, 163,2 (C₆H₄), 127,7, 128,8, 129,7, 137,7 (Bn), 143,4 (C5), 148,5 (C8), 157,1 (C8a), 158,9 (C4), 173,3 (C2).

2-benziltio-5-(bromofenil)pirimido[4,5-*d*]piridazin-8(7*H*)-ona (6e)



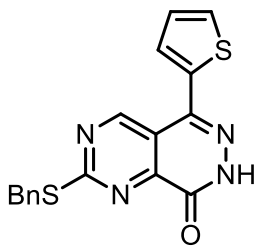
Composto obtido na forma de um sólido, 0,348 g (82 %); PF = 299-301; **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO*d*₆): δ 4,55 (s, 2H, SCH₂); 7,24-7,32 (m, 5H, SBn); 7,54-7,61 (m, 2H, C₆H₄); 7,73-7,76 (m, 2H, C₆H₄); 9,06 (s, 1H, C4); 13,2 (s, 1H, NH). **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO*d*₆): δ 34,5 (SCH₂), 118,7 (C4a), 122,9, 127,2, 131,2, 131,6 (C₆H₄), 127,7, 128,3, 129,2, 137,2 (Bn), 143,4 (C5), 148,8 (C8), 157,1 (C8a), 158,9 (C4), 173,4 (C2).

2-benziltio-5-(nitrofenil)pirimido[4,5-*d*]piridazin-8(7*H*)-ona (6f)



Composto obtido na forma de um sólido, 0,320 g (82 %); PF = 326-328; **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO*d*₆): δ 4,57 (s, 2H, SCH₂); 7,24-7,32 (m, 3H, SBn); 7,56-7,58 (m, 2H, SBn); 7,94-7,97 (d, 2H, 4-NO₂-C₆H₄); 8,39-8,41 (d, 2H, 4-NO₂-C₆H₄); 9,11 (s, 1H, C4); 13,43 (s, 1H, NH). **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO*d*₆): δ 35,1 (SCH₂), 119,3 (C4a), 122,9, 127,2, 131,2, 131,6 (C₆H₄), 127,7, 128,3, 129,2, 137,2 (Bn), 143,2 (C5), 149,4 (C8), 157,7 (C8a), 159,4 (C4), 174,1 (C2).

2-benziltio-5-(tien-2-il)pirimido[4,5-*d*]piridazin-8(7*H*)-ona (**6g**)



Composto obtido na forma de um sólido, 0,229 g (65 %); PF = 255-257; **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,52 (s, 2H, SCH₂); 7,26-7,29 (m, 2H, C₆H₅); 7,52-7,53 (m, 3H, C₆H₅); 7,67 (1H, tienil) 7,21 (1H, tienil) 7,70-7,71 (m, 1H, tienil); 9,41 (s, 1H, C4); 13,25 (s, 1H, NH). **RMN** ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 35,1 (SCH₂),

118, 8 (C4a), 127,6, 128,5, 128,8, 129,5, 129,6, 127,2, 136,0, 137,6 (tienil, Bn), 139,0 (C5), 149,3 (C8), 157,3 (C8a), 158,9 (C4), 174,0 (C2).

5.3.7 Procedimento geral para síntese das pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas **7a-g**.

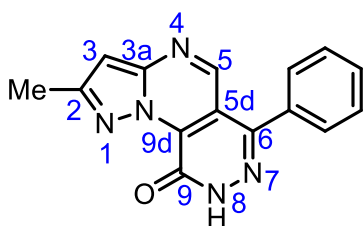
Uma mistura do composto **1** (5 mmol) e 3-amino-5-metil-pirazol 0,578 g, 6 mmol) em etanol (20 mL) ficou sob agitação a temperatura ambiente por 1 h, ou a reação foi realizada micro-ondas, 100 °C no tempo de 10 min. O sólido formado foi filtrado, lavado com etanol (5 mL) e seco sob vácuo. Quando não ocorreu a precipitação do produto, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com água (20 mL), extraído com diclorometano (3 x 20 mL) e a fase orgânica foi separada e seca com sulfato de sódio anidro. A seguir, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o sólido obtido foi recristalizado a partir de hexano.

5.3.8 Procedimento para a síntese de pirazolo-pirimido-piridazinonas **8a-g**.

Para o composto **8a**, uma mistura do composto **7a** (0,309 g, 1 mmol) e monodrato de hidrazina (0,050 g, 1 mmol) em DMF (10 mL) ficou sob agitação a temperatura ambiente por 1,5 h. Após o término da reação adicionou-se água gelada

no balão e ocorreu a precipitação do produto. O sólido formado foi filtrado sob vácuo, lavado com água (10 mL) e seco sob vácuo. As pirazolo-pirimido-piridazinonas **8a-g** foram obtidos com alto grau de pureza sem necessidade de purificação.

6-fenil-2-metilpirazolo[5',1':2,3]pirimido[4,5-*d*]piridazin-9(8*H*)-ona (**8a**)

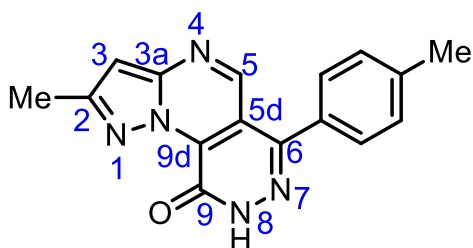


Sólido: 0,174 g (63 %); PF: 293-295 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,52 (s, 3H, Me); 6,85 (s, 1H, H3); 7,59-7,66 (m, 5H, Ph); 8,59 (s, 1H, H5); 13,56 (s, 1H, NH). **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 15,2 (Me); 99,2 (C3); 114,2 (C3a); 129,1; 129,8; 129,9; 131,2 (C₆H₄);

134,3 (C6); 144,4 (C5a); 147,3 (C5); 149,2 (C9a); 152,9 (C9); 156,6 (C2).

2-metil-6-(*p*-tolil)pirazolo[5',1':2,3]pirimido[4,5-*d*]piridazin-9(8*H*)-ona (**8b**)

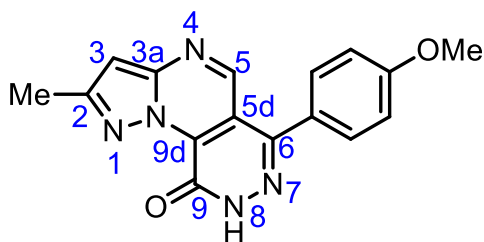


Sólido: 0,125 g (43 %); PF: 304-306.

RMN ¹H 2,42 (s, 3H, Me); 2,55 (s, 3H, Me); 6,91 (s, 1H, H3); 7,40 (d, *J* = 7,9, 2H, C₆H₄); 7,55 (d, *J* = 7,9, 2H, C₆H₄); 8,65 (s, 1H, H5); 13,42 (s, 1H, NH). **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,9 (Me);

21,3 (Me); 99,2 (C3); 114,4 (C3a); 129,7; 129,8; 131,4; 131,6 (C₆H₄); 144,5 (C6); 144,6 (C5a); 147,5 (C5); 149,4 (C9a); 152,9 (C9); 156,7 (C2);

6-(4-metoxifenil)-2-metilpirazolo[5',1':2,3]pirimido[4,5-d]piridazin-9(8H)-ona (**8c**)

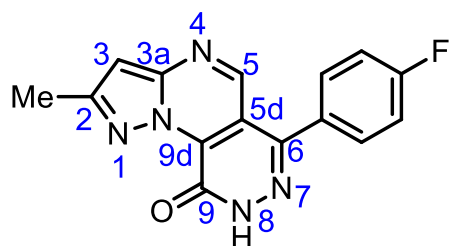


Sólido: 0,213 g (55 %); PF: 254-257 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,54 (s, 3H, Me); 3,86 (s, 3H, OMe); 6,88 (s, 1H, H₃); 7,13 (d, *J* = 7,9, 2H, C₆H₄); 7,59 (d, *J* = 7,9, 2H, C₆H₄); 8,66 (s, 1H, H₅); 13,52 (s, 1H, NH). **RMN ¹³C**

(100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 15,0 (Me); 55,4 (MeO); 98,5 (C₃); 113,8 (C_{3a}); 114,0; 126,0; 130,6; 131,4 (C₆H₄); 143,7 (C_{5a}); 146,9 (C₅); 148,7 (C_{9a}); 152,3 (C₉); 156,9 (C₂); 143,7 (C₆);

6-(4-fluorfenil)-2-metilpirazolo[5',1':2,3]pirimido[4,5-d]piridazin-9(8H)-ona (**8d**)

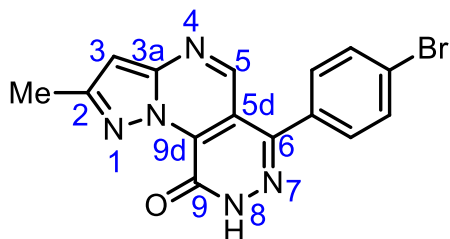


Sólido: 0,169 g (68 %); PF: 259-262 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,53 (s, 3H, Me); 6,87 (s, 1H, H₃); 7,42 (d, *J* = 7,9, 2H, C₆H₄); 7,74 (d, *J* = 7,9, 2H, C₆H₄); 8,61 (s, 1H, H₅); 13,60 (s, 1H, NH). **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,5 (Me);

98,6 (C₃); 113,7 (C_{3a}); 116,2; 130,7; 132,2; 165,6 (C₆H₄); 142,8 (C_{5a}); 146,9 (C₅); 148,7 (C_{9a}); 152,9 (C₉); 156,2 (C₂); 160,2 (C₆).

6-(4-bromofenil)-2-metilpirazolo[5',1':2,3]pirimido[4,5-d]piridazin-9(8H)-ona (**8e**)

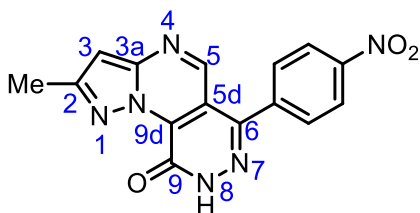


Sólido: 0,169 g (60 %); PF: 298-300 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,54 (s, 3H, Me); 6,89 (s, 1H, H3); 7,62 (d, *J* = 7,9, 2H, C₆H₄); 7,79 (d, *J* = 7,9 2H, C₆H₄); 8,64 (s, 1H, H5); 13,63 (s, 1H, NH). **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,3 (Me);

98,6 (C3); 114,3 (C3a); 131,3; 131,4; 132,0; 132,2 (C₆H₄); 142,8 (C5a); 146,6 (C5); 148,7 (C9a); 152,3 (C9); 156,1 (C2); 147,3 (C6).

6-(4-nitrofenil)-2-metilpirazolo[5',1':2,3]pirimido[4,5-d]piridazin-9(8H)-ona (**8e**)

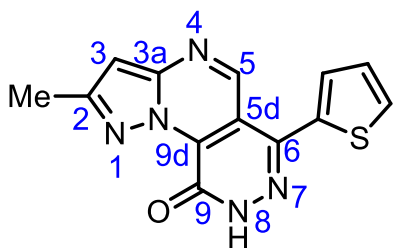


Sólido: 0,200 g (60 %); PF: 285-287 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,57 (s, 3H, Me); 6,91 (s, 1H, H3); 7,95-7,98 (d, *J* = 7,9, 2H, C₆H₄); 8,41-8,43 (d, *J* = 7,9 2H, C₆H₄); 8,66 (s, 1H, H5); 12,64 (s, 1H, NH). **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ

14,9 (Me); 99,4 (C3); 114,2 (C3a); 124,3; 131,4; 140,8; 149,4 (4-NO₂-C₆H₄); 142,8 (C5a); 148,6 (C5); 149,6 (C9a); 153,0 (C9); 156,9 (C2); 147,1 (C6).

2-metil-6-(tien-2-il)pirazolo[5',1':2,3]pirimido[4,5-d]piridazin-9(8H)-ona
(8g)



Sólido: 0,136 g (48 %); PF: 266-268 °C.

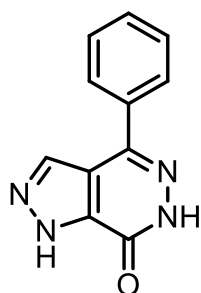
RMN ¹H (400 MHz, DMSO_d₆): δ 2,54 (s, 3H, Me); 6,90 (s, 1H, H3); 7,28 (t, *J* = 7,9, 1H, tien-2-il); 7,69 (d, *J* = 7,9 1H, tien-2-il); 7,80 (d, *J* = 7,9, 1H, tien-2-il) 9,02 (s, 1H, H5); 13,60 (s, 1H, NH). **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO_d₆):

δ (100 MHz, DMSO_d₆): δ 14,4 (Me); 98,7 (C3); 113,3 (C3a); 127,9; 128,4; 135,6; 138,0 (tien-2-il); 142,8 (C5a); 154,4 (C5); 148,8 (C9a); 154,4 (C9); 156,4 (C2); 146,9 (C6).

5.3.9 Procedimento para a síntese das pirazolo-piridazinonas **9a-g**.

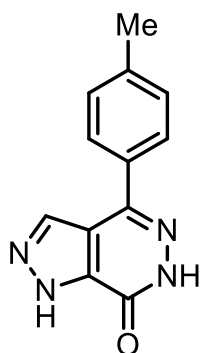
Para o composto **9a**, uma mistura do composto **7a** (0,309 g, 1 mmol) e monidrato de hidrazina (0,100 g, 2 mmol) em refluxo de AcOH (10 mL) ficou sob agitação por 1 h. Após o término da reação adicionou-se água gelada no balão e ocorreu a precipitação do produto. O sólido formado foi filtrado sob vácuo, lavado com água (10 mL) e seco sob vácuo. As pirazolo-piridazinonas **9a-g** foram obtidos com alto grau de pureza sem necessidade de purificação.

4-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona (**9a**)



Sólido: 0,167 g (79 %); PF: 271-273 °C **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO_d₆): δ 7,49-7,58; 7,98-8,00 (m, 4H, C₆H₄); 8,68 (s, 1H, H3); 12,86 (s, 1H, NH1); 14,83 (s, 1H, NH6). **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO_d₆): δ 118,2 (C3a); 127,7, 129,3, 129,7, 135,7 (C₆H₅); 137,2 (C4); 142,2 (C7a); 154,7 (CO). Análise elementar calculada/experimental C: 62,26/61,92; H: 3,80/3,54; N: 26,40/26,90.

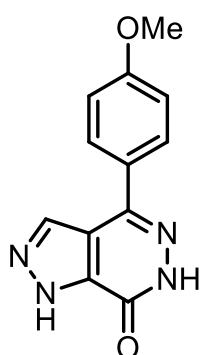
4-(*p*-tolil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona (**9b**)



Sólido: 0,180 g (80 %); PF: 227-229 °C;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO_d₆): δ 2,38 (s, 3H, CH₃), 7,34-7,36, 7,85-7,87(m, 4H, C₆H₄), 8,64 (s, 1H, H₃), 12,76 (s, 1H, NH₁), 14,74 (s, 1H, NH₆). **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO_d₆): δ 21,3 (CH₃); 127,3, 130,1, 133,5, 138,8, (4-Me-C₆H₄); 116,6 (C_{3a}); 125,5 (C₄) 130,4 (C_{7a}); 145,8 (C₃); 154,7 (CO). Anal. elem. calc./exper. C: 63,71/63,71; H: 4,46/4,42; N: 24,76/24,44.

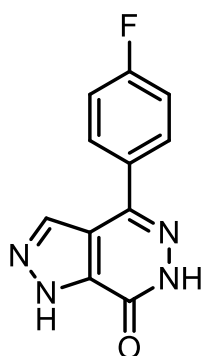
4-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona (**9c**)



Sólido: 0,203 g (84 %); PF: 232-234 °C;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO_d₆): δ 3,84 (s, 3H, CH₃), 7,10-7,11, 7,90-7,92 (m, 4H, C₆H₄), 8,63 (s, 1H, H₃), 12,81 (s, 1H, NH₁), 14,68 (s, 1H, NH₆). **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO_d₆): δ 55,4 (OCH₃); 114,7, 128,4, 133,2, 159,8 (4-MeO-C₆H₄); 116,2 (C_{3a}); 124,3 (C₄) 135,8 (C_{7a}); 145,6 (C₃); 153,9 (CO). Anal. elem. calc./exper. C: 59,50/59,67; H: 4,16/4,22; N: 23,13/23,35.

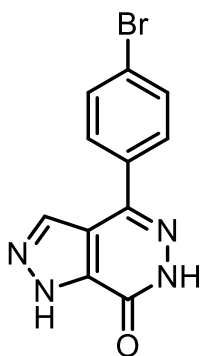
4-(4-fluorfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona (**9d**)



C₁₁H₈N₄O (212, 21 g/mol); Rendimento: 72 %; PF: 240-242 °C;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO_d₆): δ 7,33-7,42, 8,00-8,07 (m, 4H, C₆H₄), 8,67 (s, 1H, H₃), 12,85 (s, 1H, NH₁), 14,85 (s, 1H, NH₆). **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO_d₆): δ 115,9, 116,2, 129,1, 129,2, 135,9, 161,2, 163,6 (4-F-C₆H₄); 116,4 (C_{3a}); 128,3 (C₄) 135,8 (C_{7a}); 144,7 (C₃); 153,8 (CO). Anal. elem. calc./exper. C: 62,26/61,92; H: 3,80/3,54; N: 26,40/25,90.

4-(bromofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona (9e)



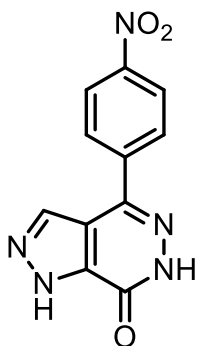
Sólido: 0,215 g (74 %); PF: 255-257 °C;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO_d₆): δ 7,71-7,74, 7.93-7.97 (m, 4H, C₆H₄), 8,69 (s, 1H, H₃), 12,89 (s, 1H, NH₁), 14,91 (s, 1H, NH₆).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO_d₆): δ 116,9 (C_{3a}); 129,3, 131,2, 132,5, 133,2 (4-Br-C₆H₄); 122,6 (C₄); 136,2 (C_{7a}); 145,2 (C₃); 154,2 (CO).

Anal. elem. calc./exper. C: 45,39/45,59; H: 2,42/2,42; N: 19,25/19,61.

4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona (9f)



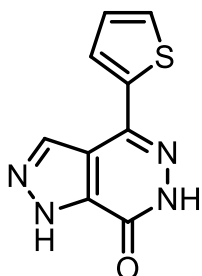
Sólido: 0,160 g (62 %); PF: 201-203 °C;

RMN ¹H (200 MHz, DMSO_d₆): δ 8,24-8,28, 8,32-8,36 (m, 4H, C₆H₄), 8,76 (s, 1H, H₃), 12,94 (s, 1H, NH₁), 15,13 (s, 1H, NH₆).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO_d₆): δ 117,5 (C_{3a}); 124,7, 128,4, 132,9, 138,1 (4-NO₂-C₆H₄); 137,2 (C₄); 137,2 (C_{7a}); 143,4 (C₃); 154,3 (CO).

Anal. elem. calc./exper. C: 51,37/51,32; H: 2,74/2,74; N: 27,23/27,49.

4-(tien-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona (9g)



Sólido: 0,166 g (76 %); PF: 281-283 °C;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO_d₆): δ 7,13-7,16 (m, 1H, tien-2-il), 7,41-7,42 (dd, 1H, tien-2-il), 7,78-7,82 (dd, 1H, tien-2-il), 8,74 (s, 1H, H₃), 12,90 (s, 1H, NH₁), 14,79 (s, 1H, NH₆).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO_d₆): δ 115,7 (C_{3a}); 126,3, 126,8, 128,2, 132,6 tien-2-il; 133,7

(C₄); 135,7 (C_{7a}); 140,9 (C₃); 153,7 (CO). Anal. elem. calc./exper. C: 49,53/49,32; H: 2,77/2,54; N: 25,67/25,37.

ANEXO 1

Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C

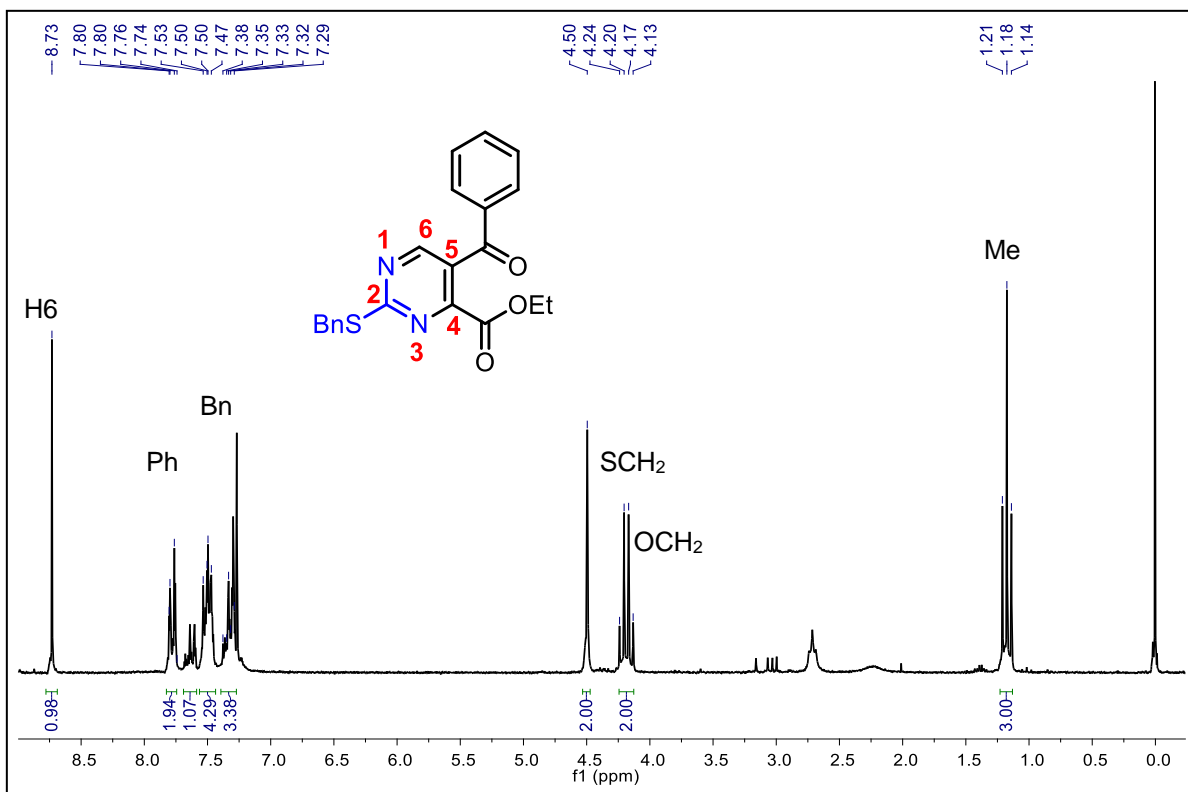


Figura 29. Espectro de RMN ¹H do composto **2a** em DMSO-*d*₆.

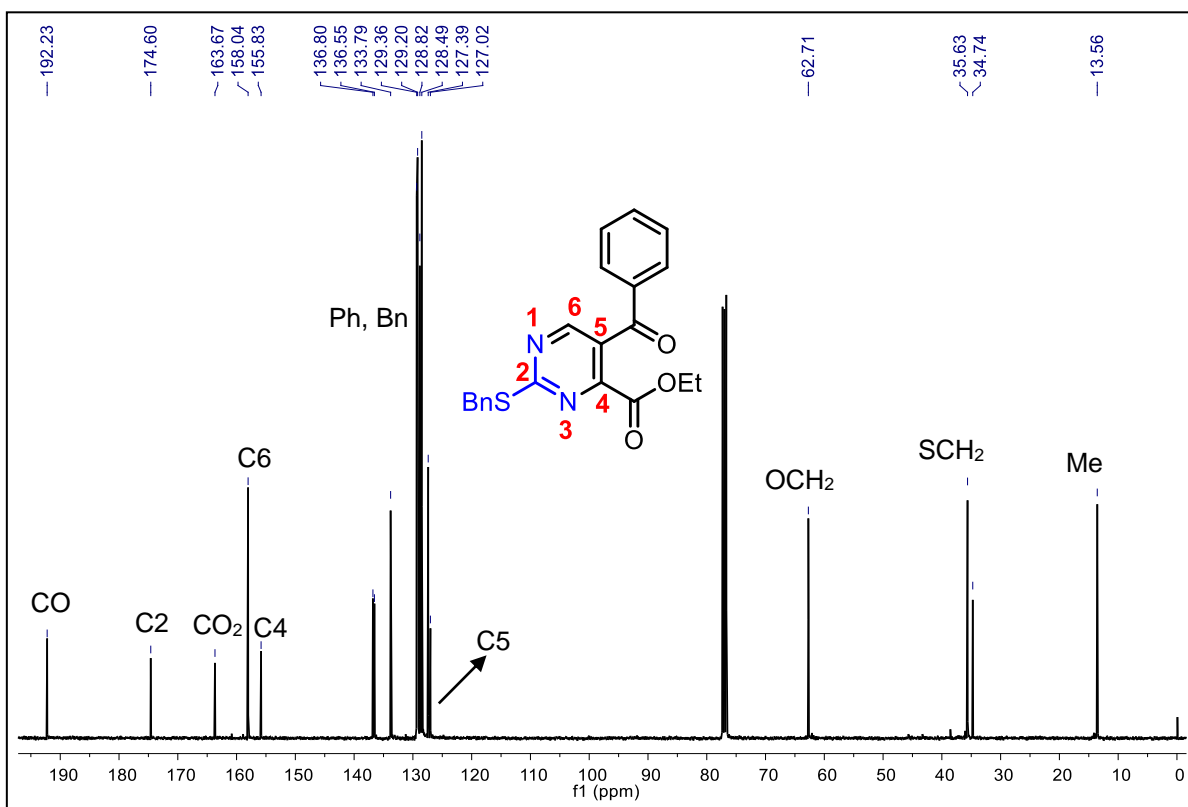


Figura 30. Espectro de RMN ¹³C do composto **2a** em CDCl₃.

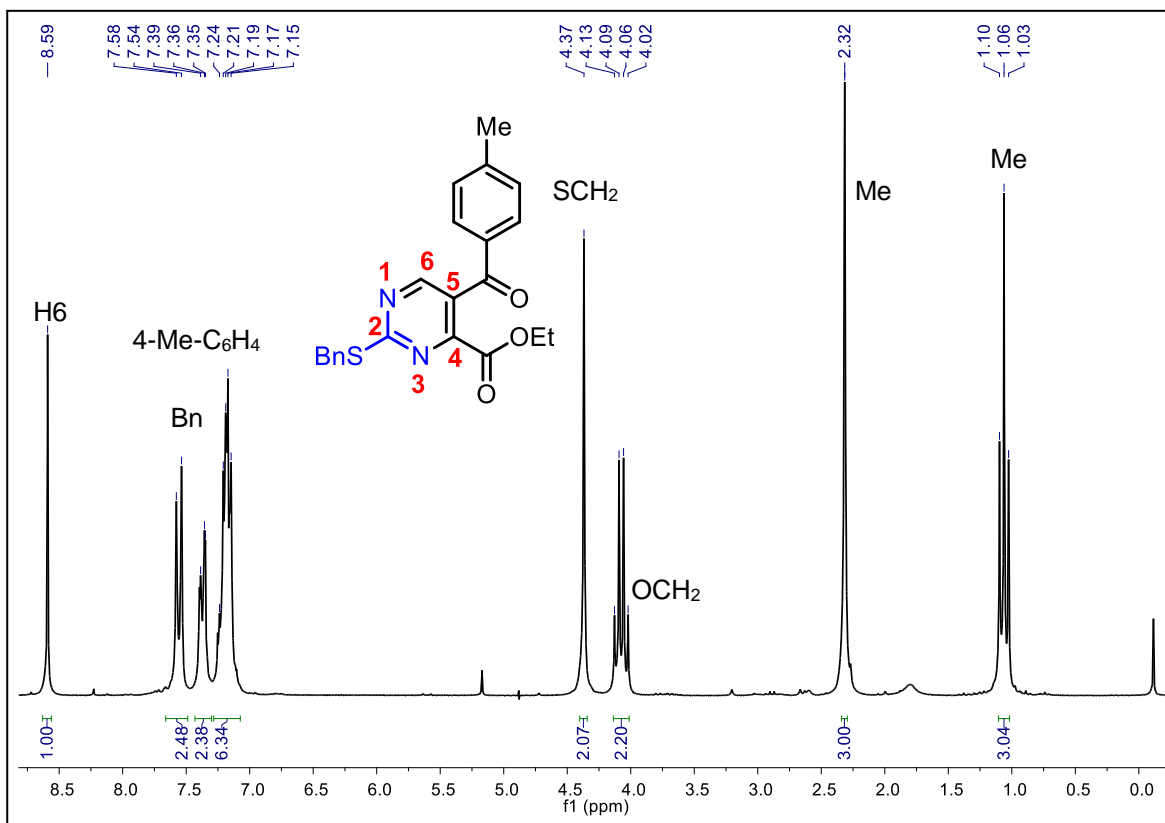


Figura 31. Espectro de RMN ¹H do composto **2b** em CDCl₃.

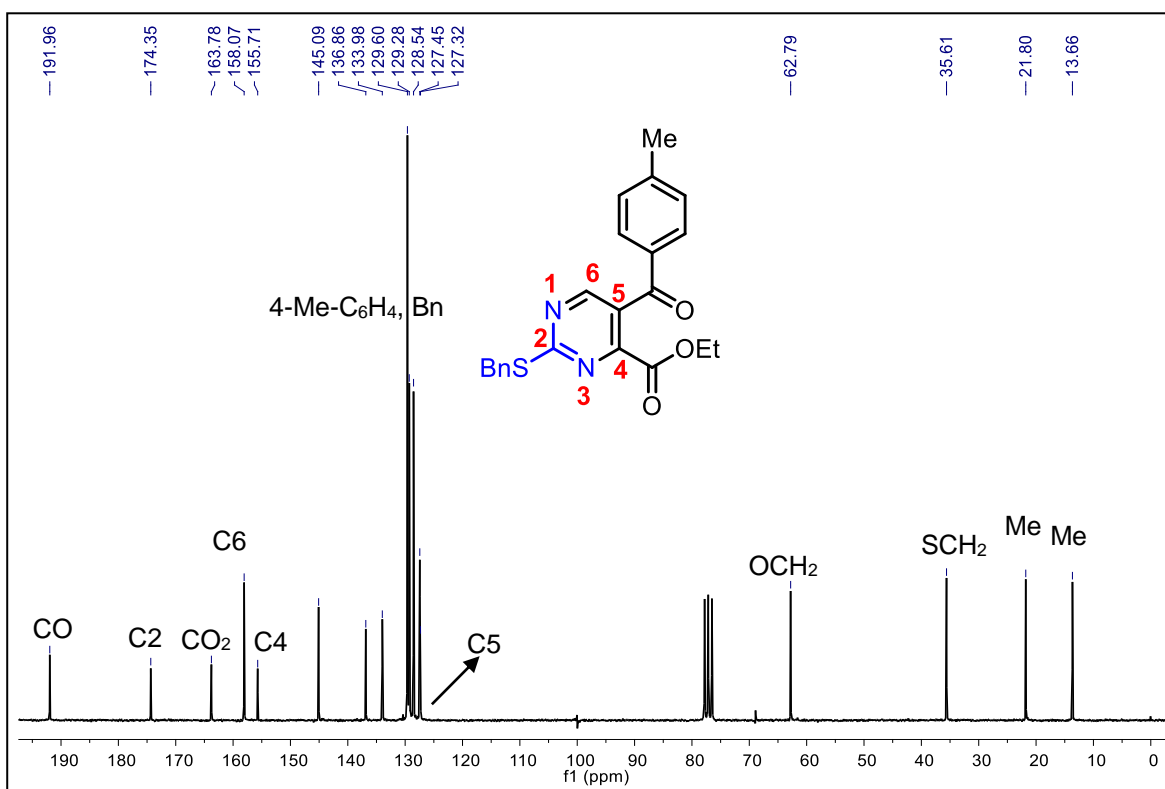


Figura 32. Espectro de RMN ¹³C do composto **2b** em CDCl₃.

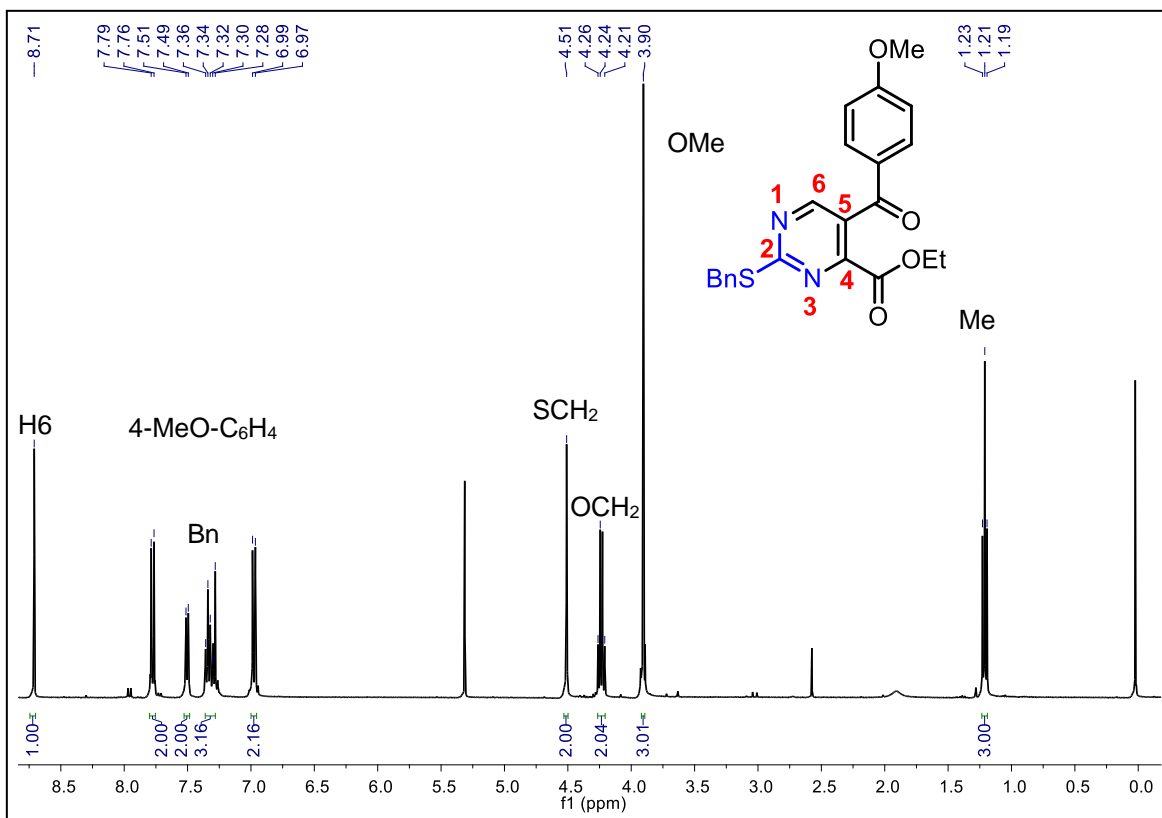


Figura 33. Espectro de RMN ¹H do composto **2c** em CDCl₃.

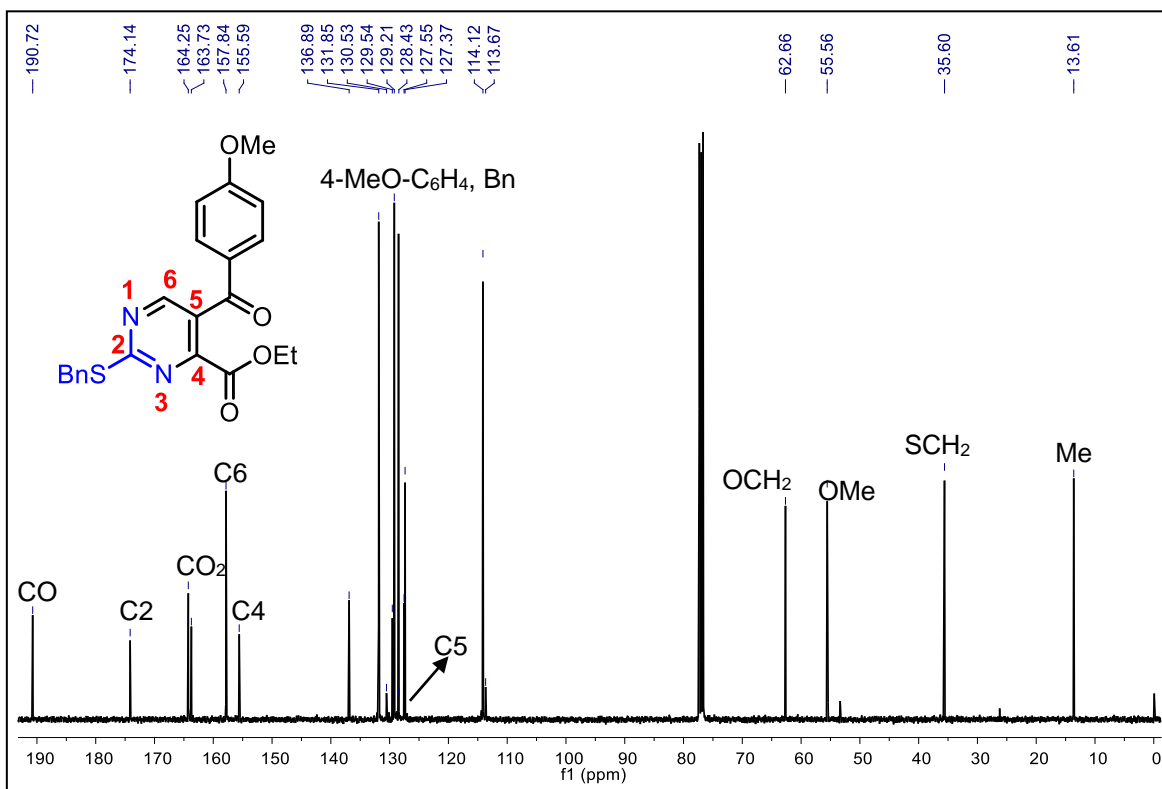


Figura 34. Espectro de RMN ¹³C do composto **2c** em CDCl₃.

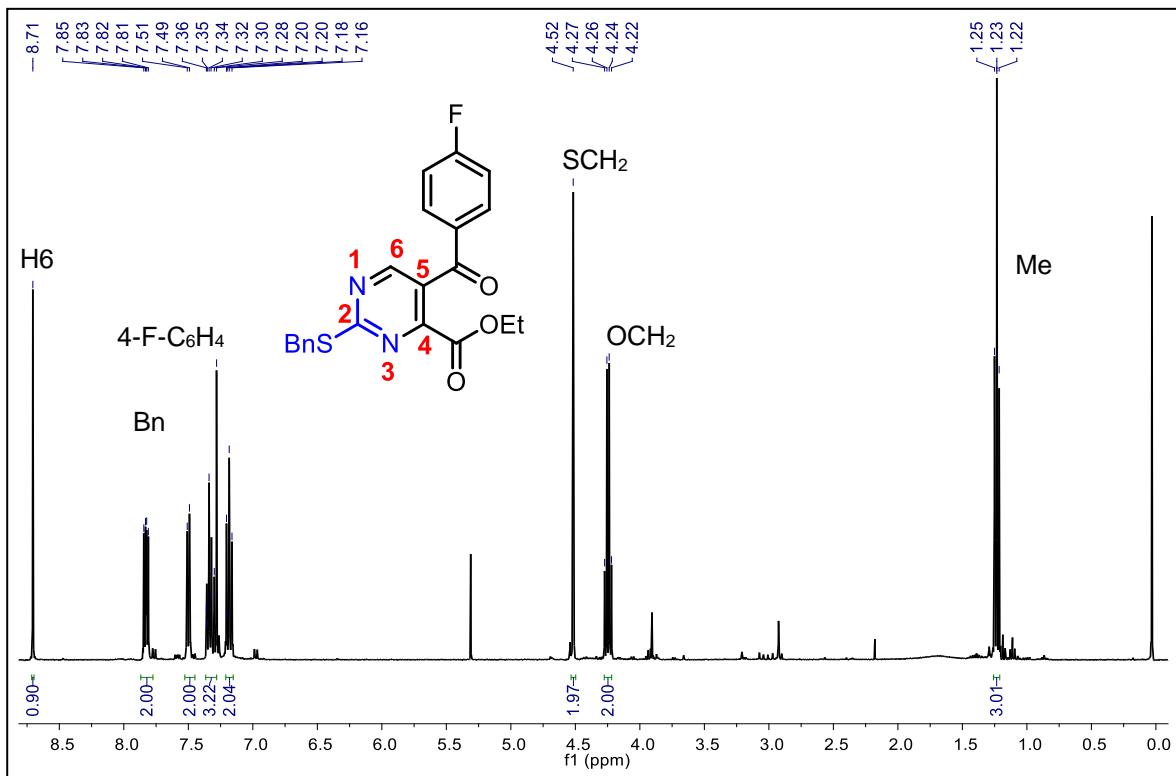


Figura 35. Espectro de RMN ^1H do composto **2d** em CDCl_3 .

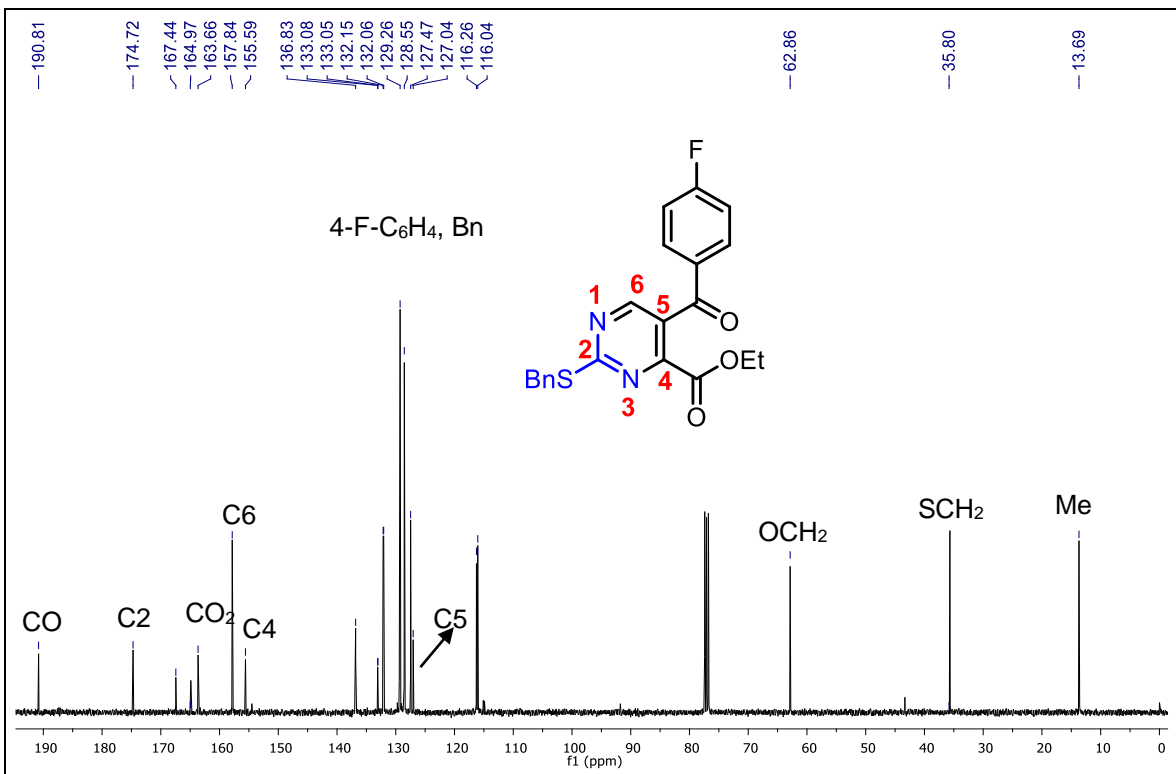


Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2d** em CDCl_3 .

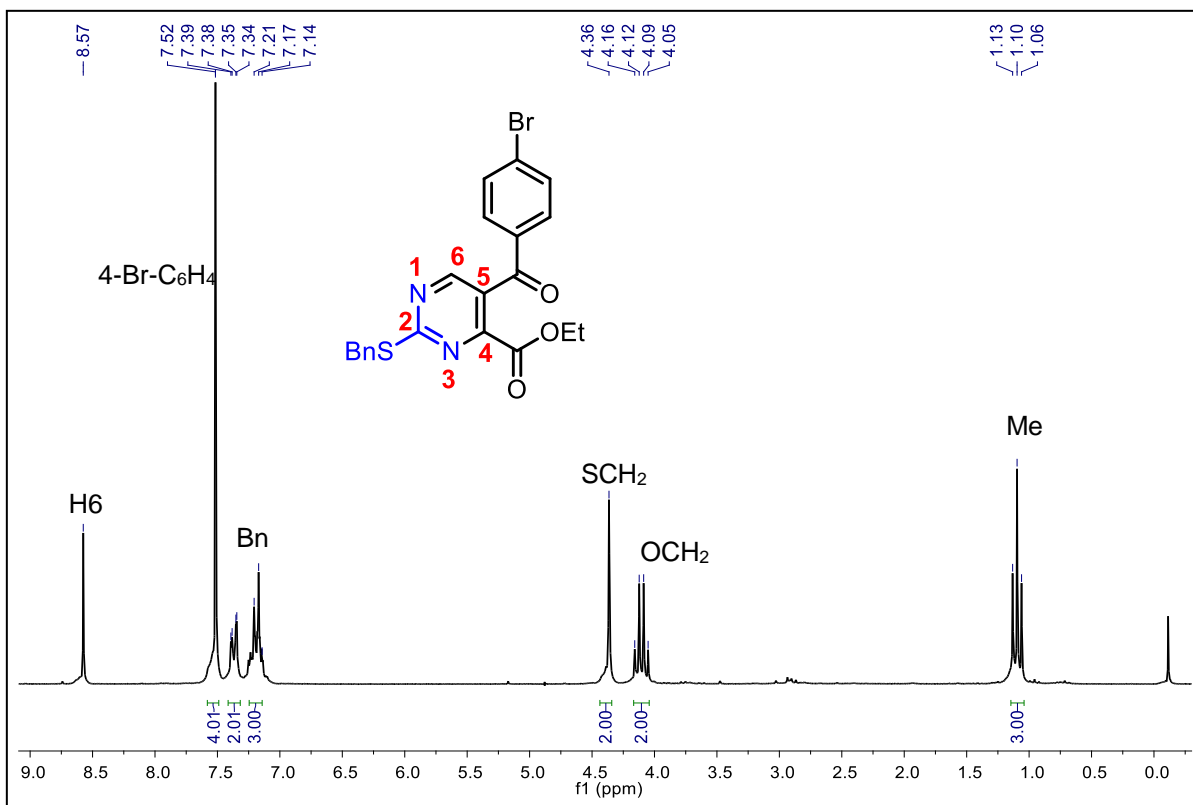


Figura 37. Espectro de RMN ¹H do composto **2e** em CDCl₃.

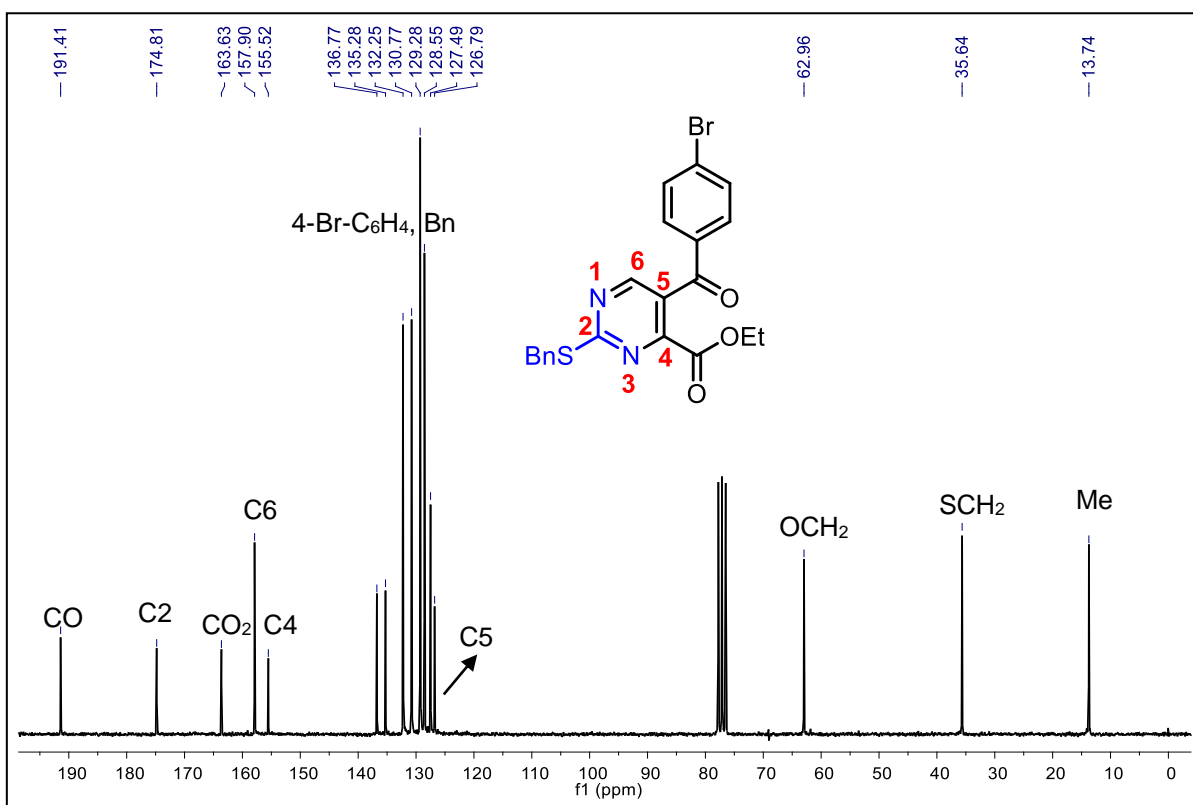


Figura 38. Espectro de RMN ¹³C do composto **2e** em CDCl₃.

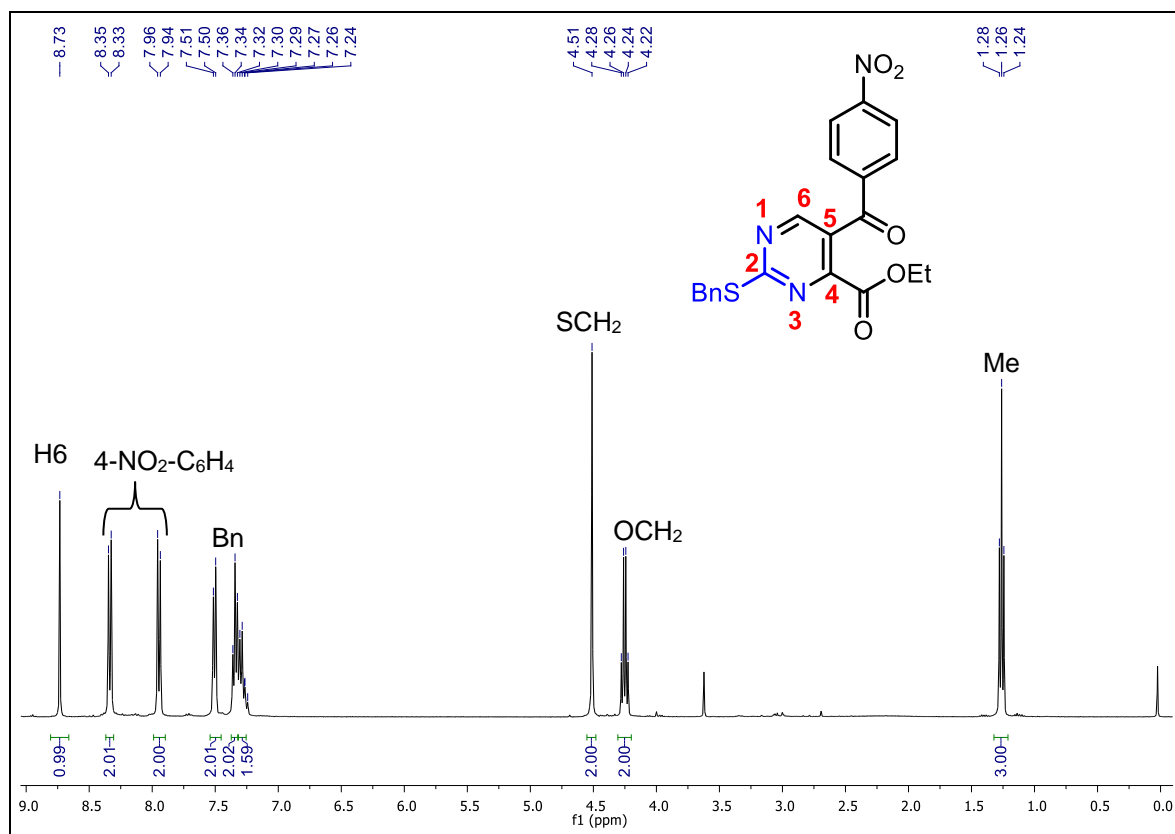


Figura 39. Espectro de RMN ^1H do composto **2f** em CDCl_3 .

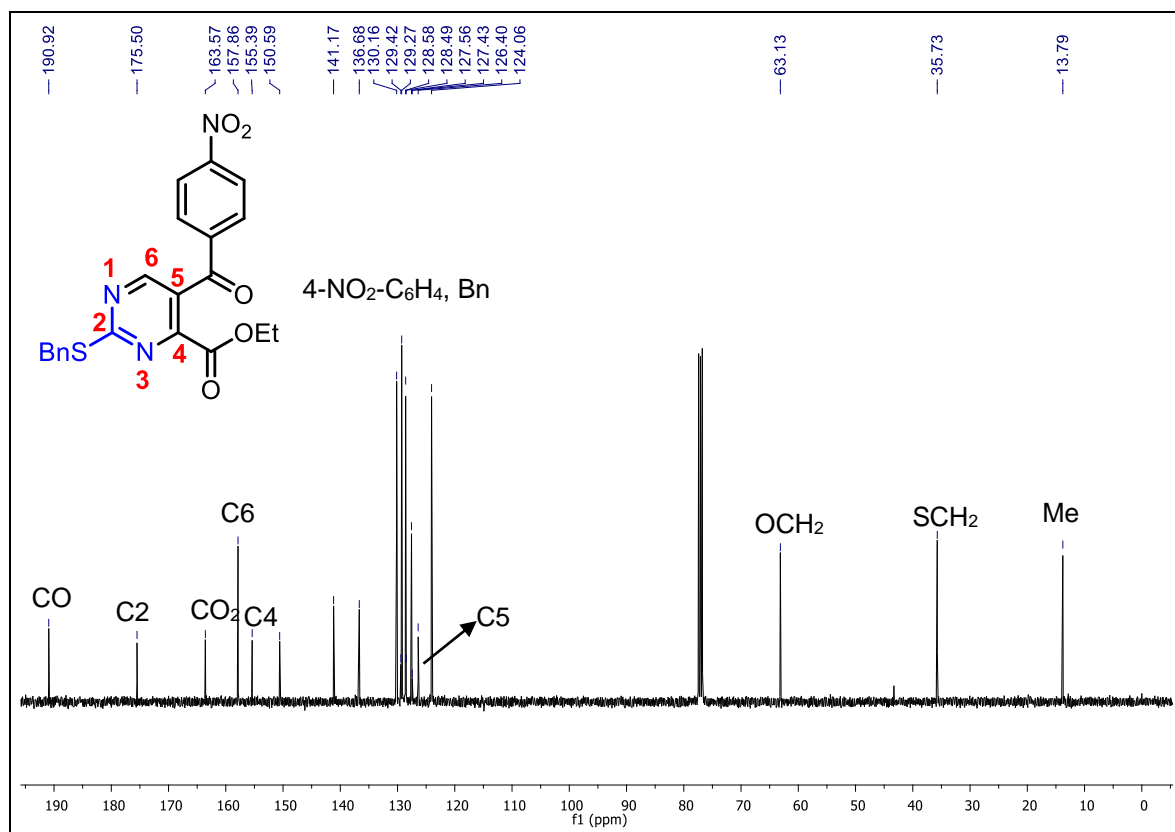


Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2f** em CDCl_3 a 100 MHz.

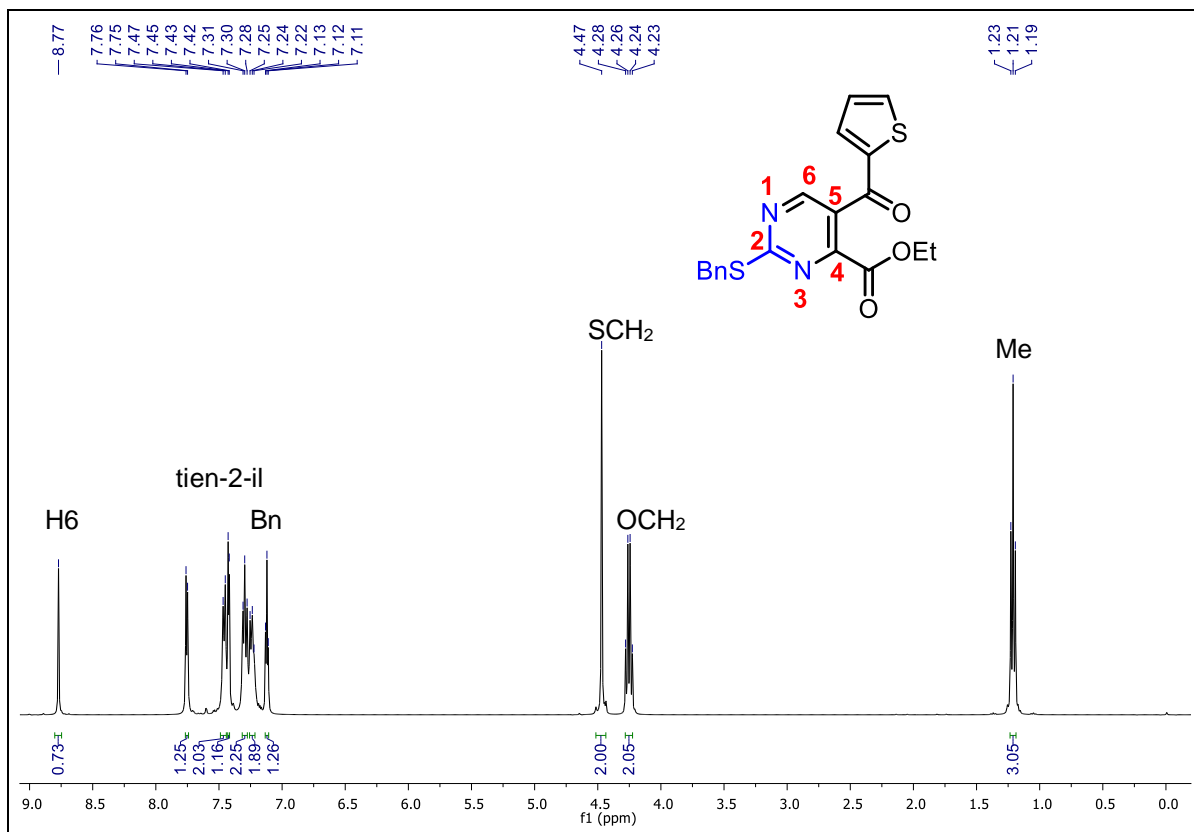


Figura 41. Espectro de RMN ¹H do composto **2g** em CDCl₃ a 400 MHz.

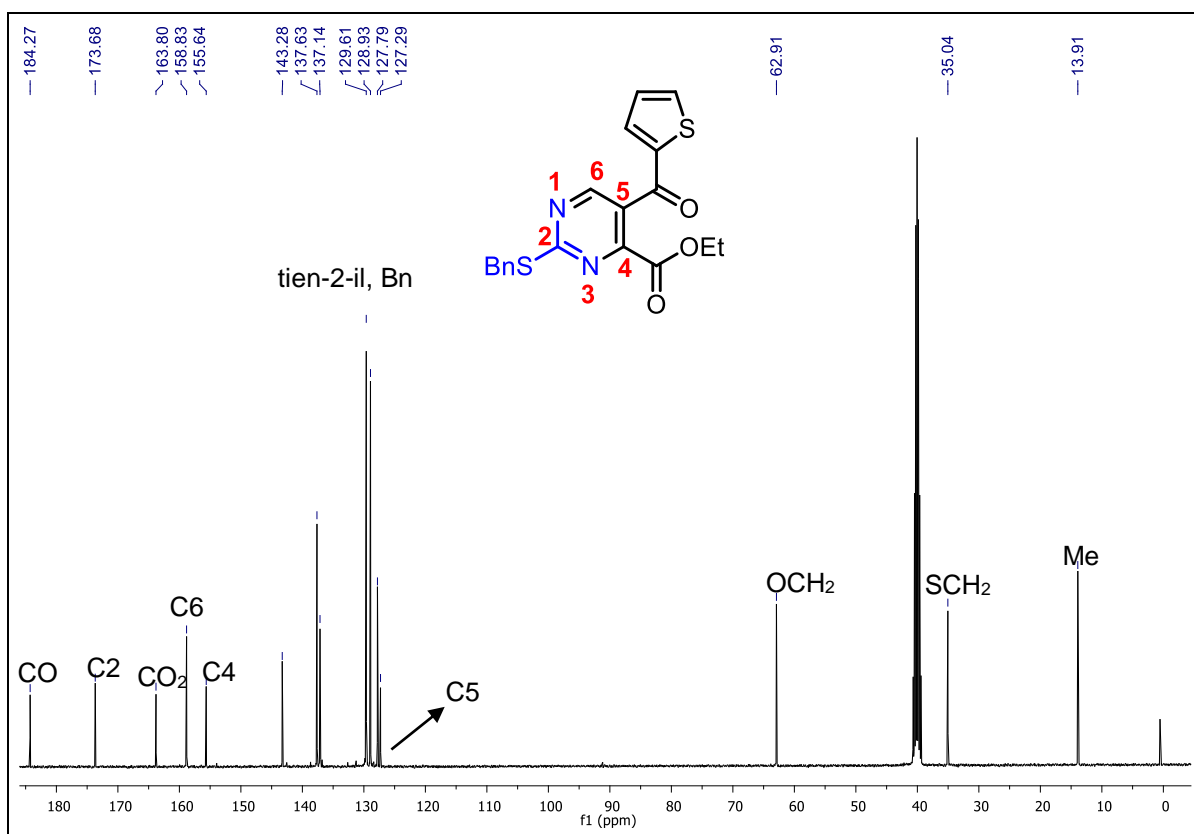


Figura 42. Espectro de RMN ¹³C do composto **2g** em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.

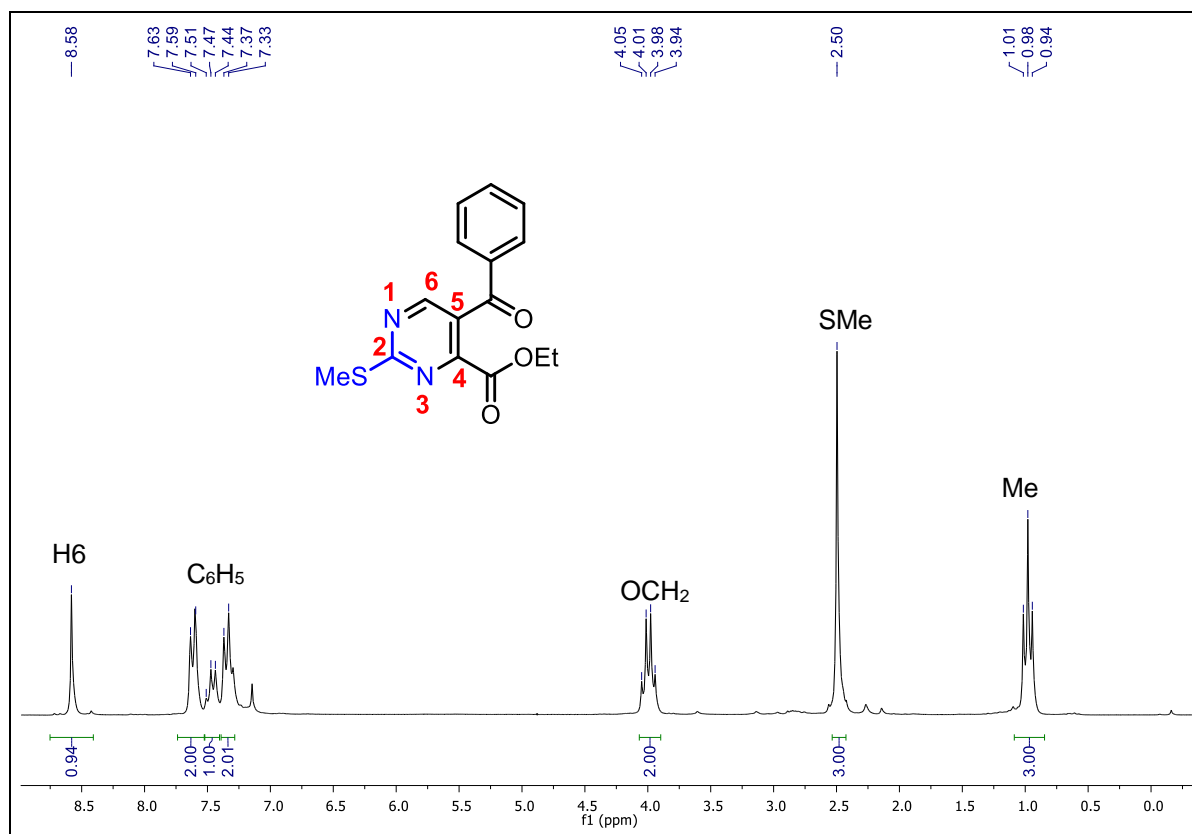


Figura 43. Espectro de RMN ¹H do composto **3a** em CDCl₃ a 200 MHz.

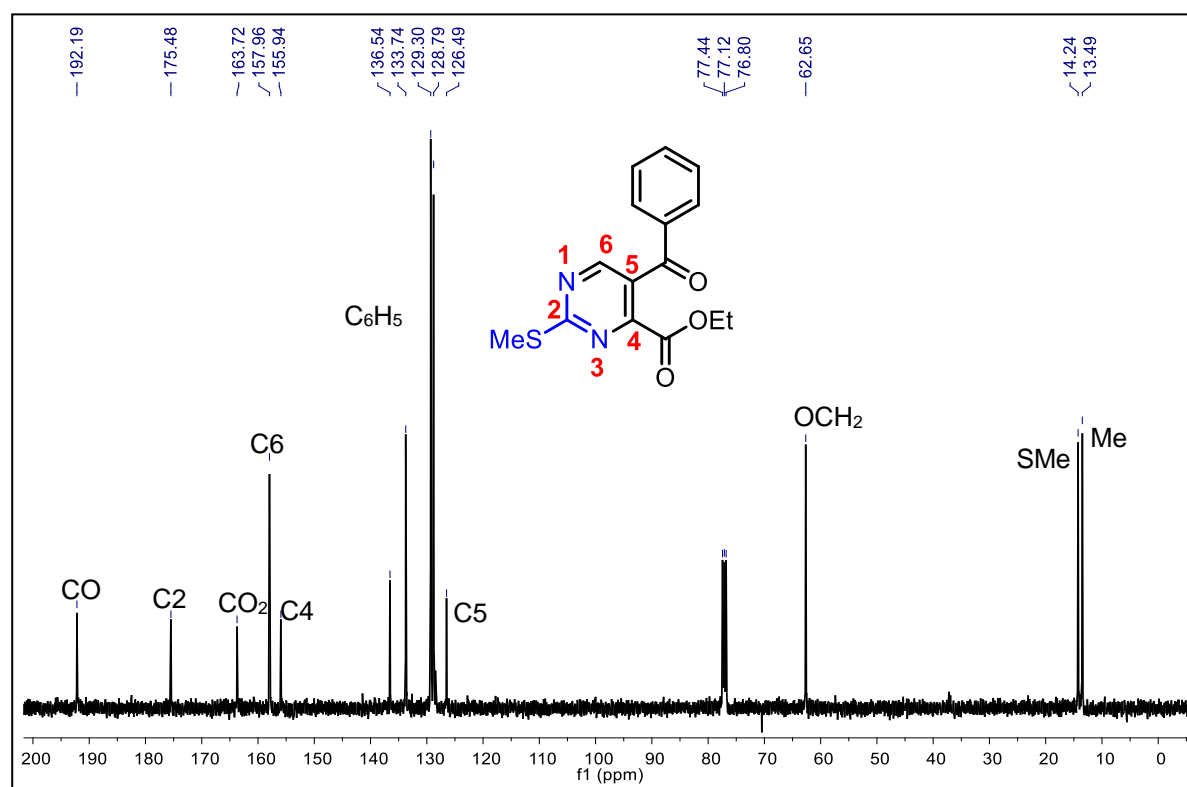


Figura 44. Espectro de RMN ¹³C do composto **3a** em CDCl₃ a 50 MHz.

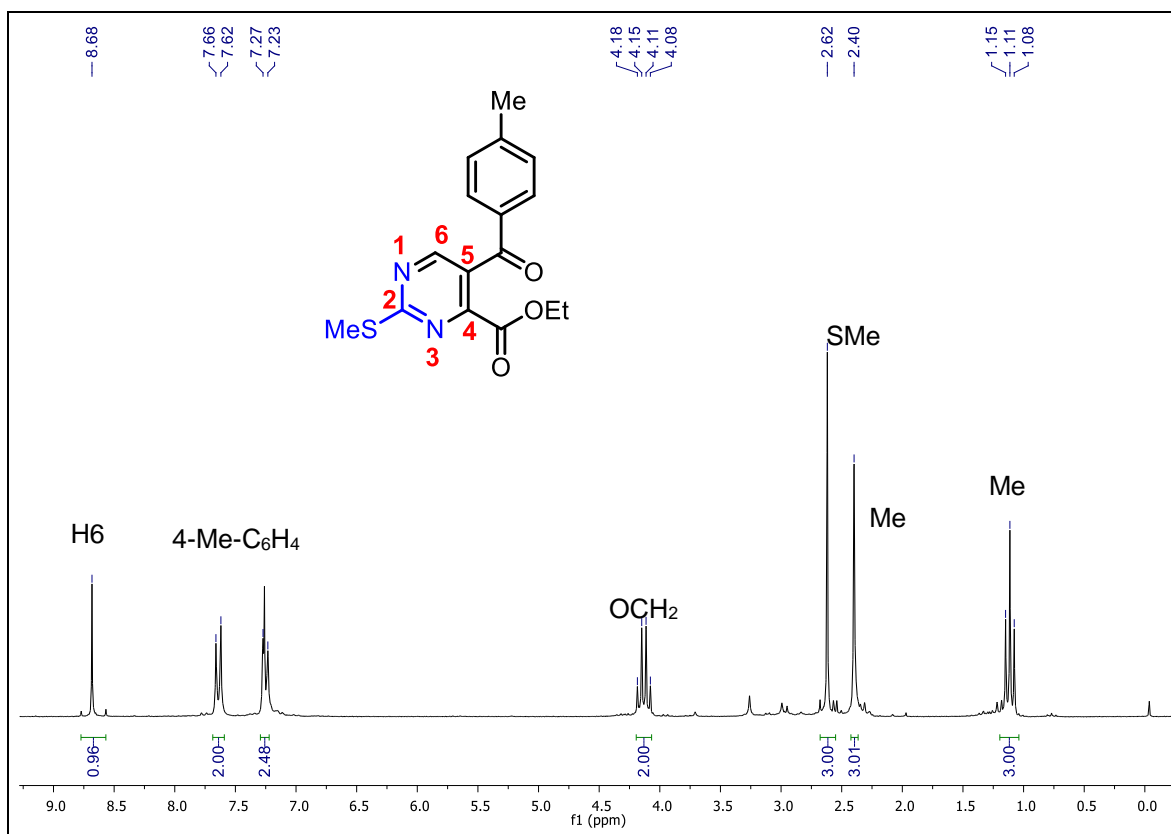


Figura 45. Espectro de RMN ¹H do composto **3b** em CDCl₃ a 200 MHz.

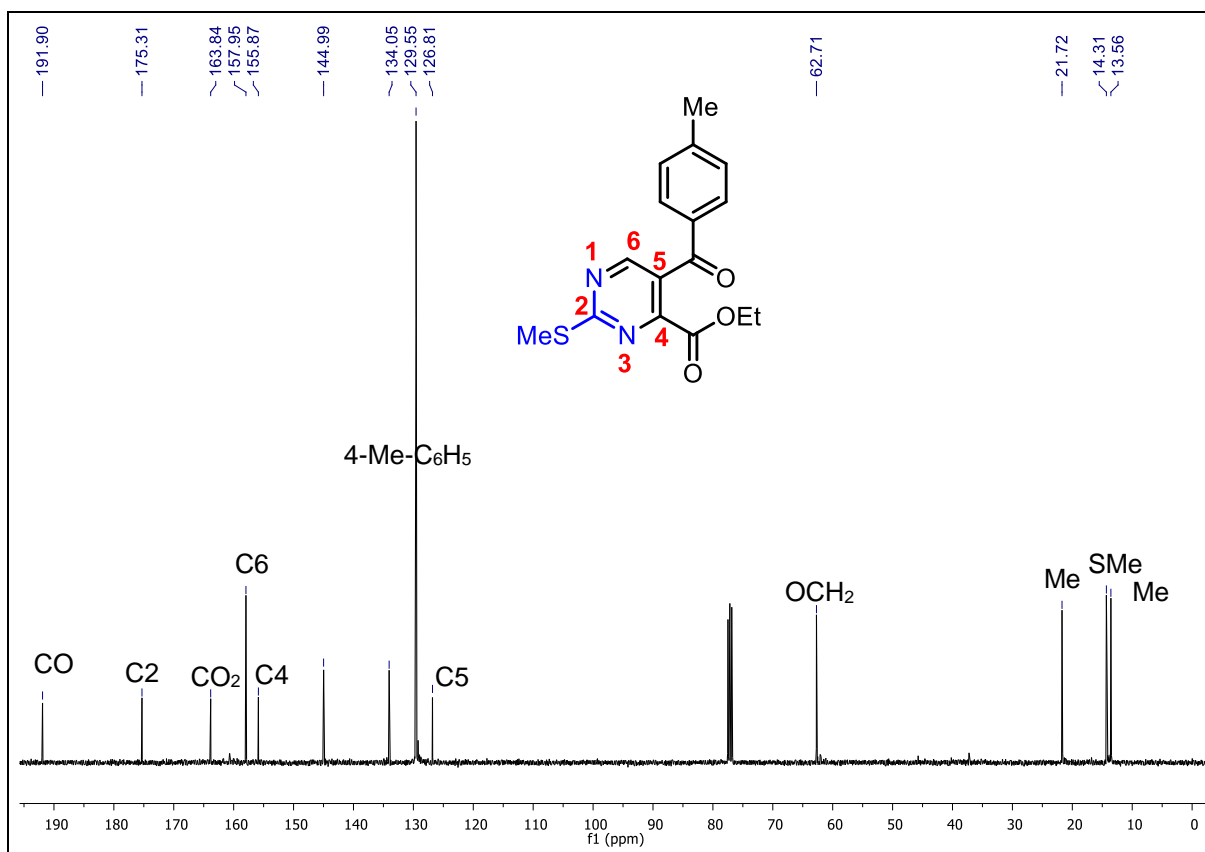


Figura 46. Espectro de RMN ¹³C do composto **3b** em CDCl₃ a 100 MHz.

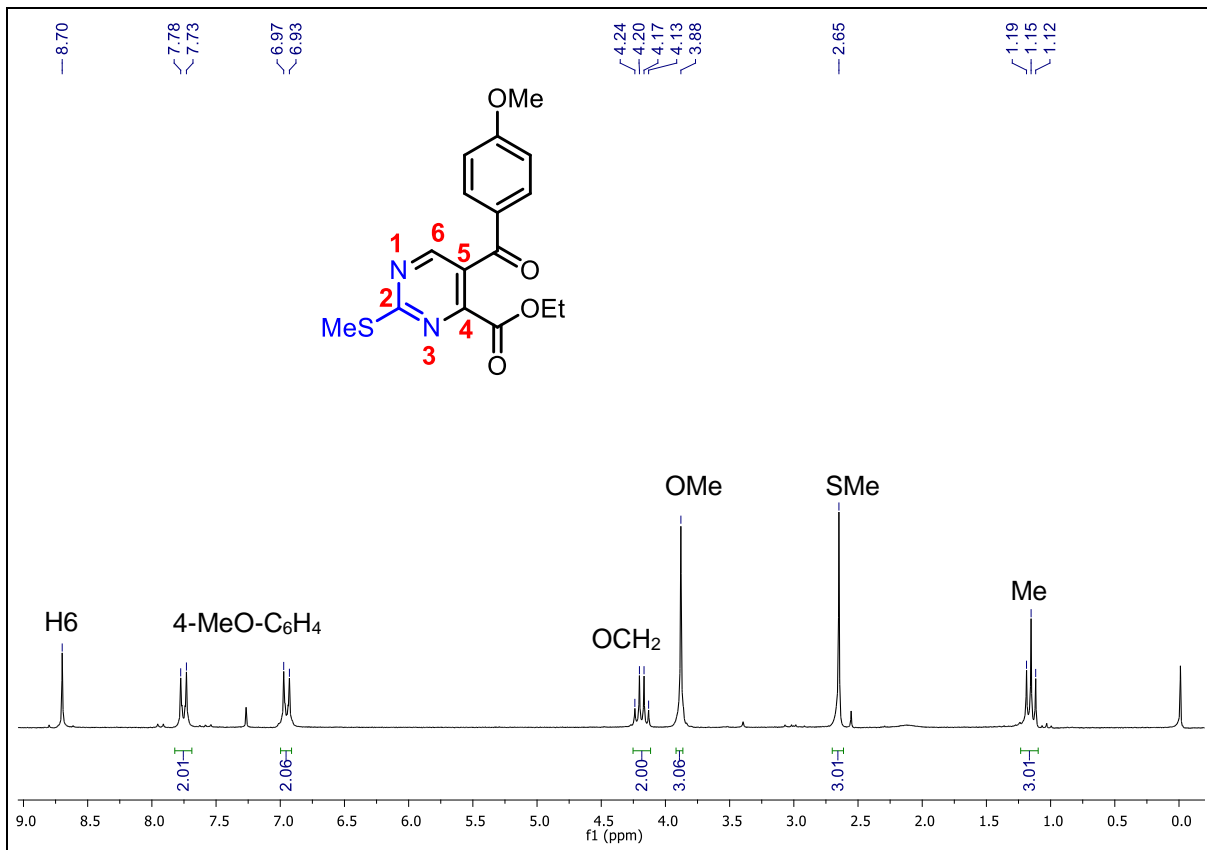


Figura 47. Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em CDCl_3 .

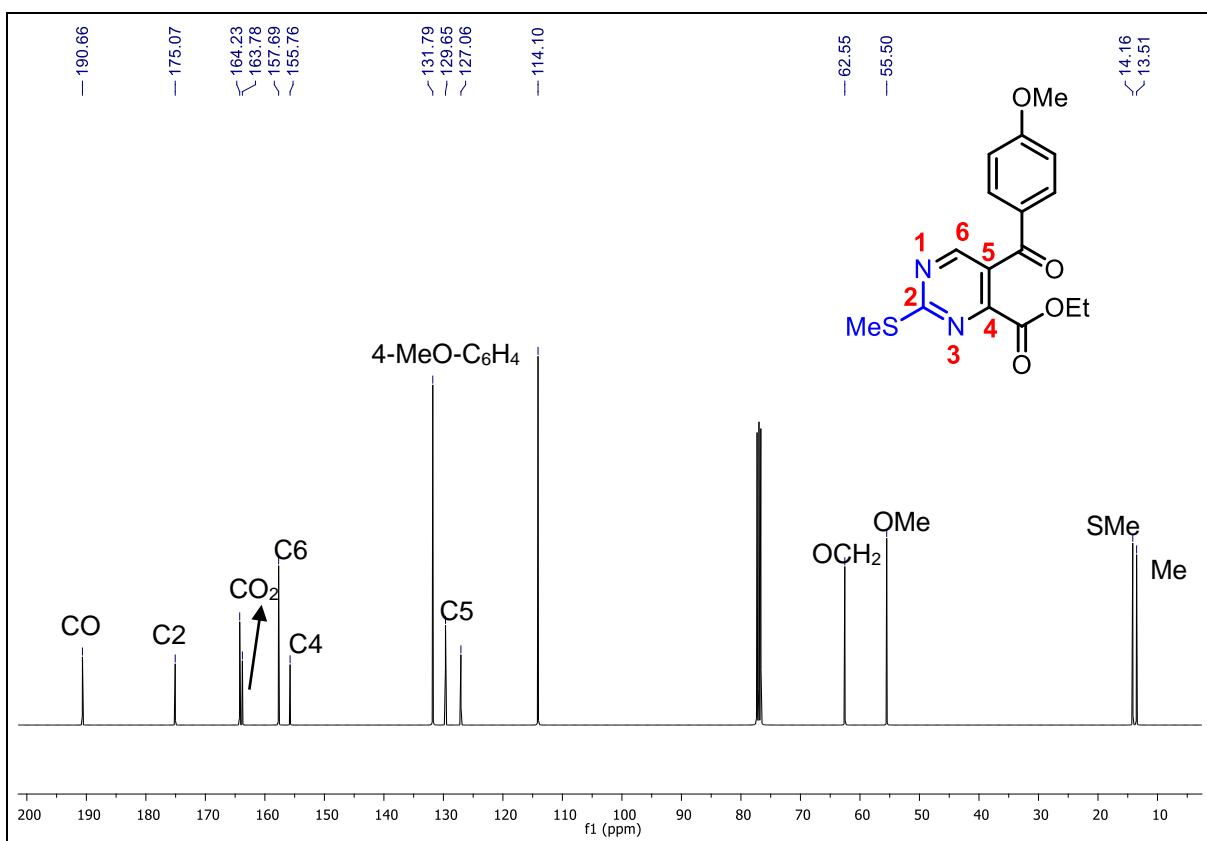


Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** em CDCl_3 a 100 MHz.

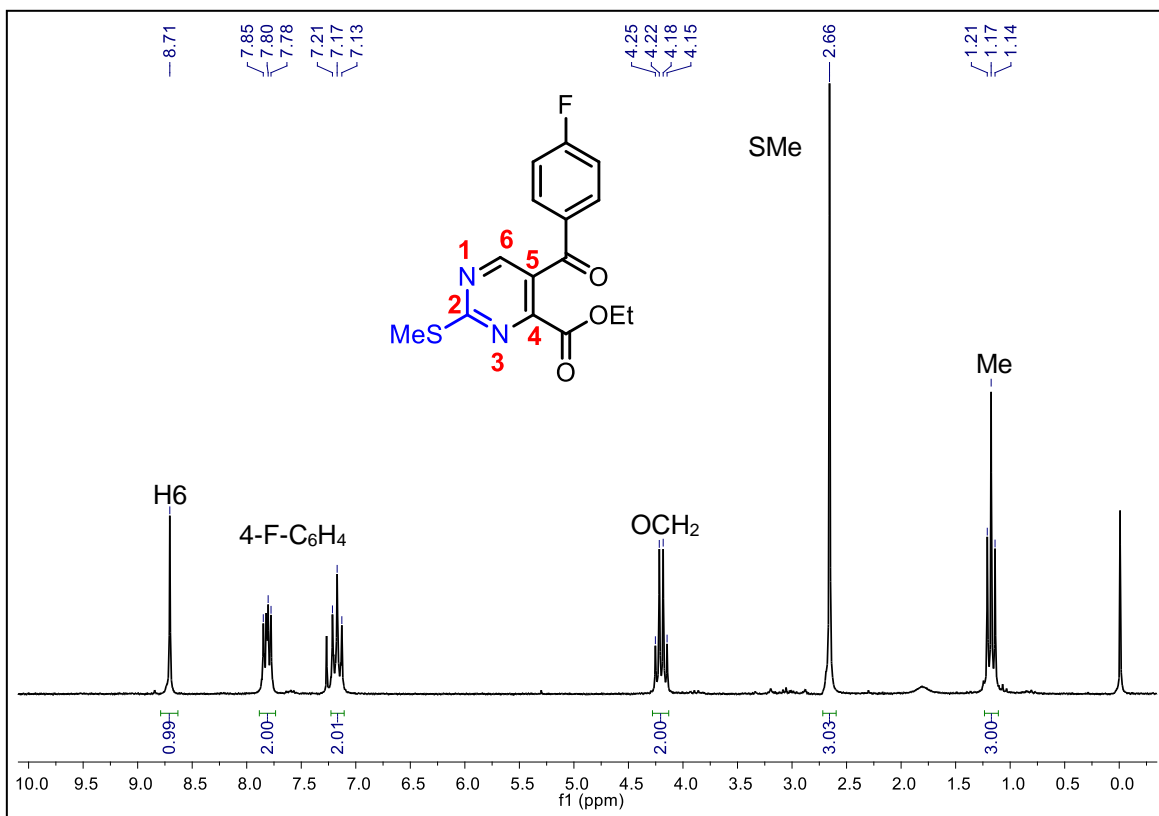


Figura 49. Espectro de RMN ¹H do composto **3d** em CDCl₃ a 200 MHz.

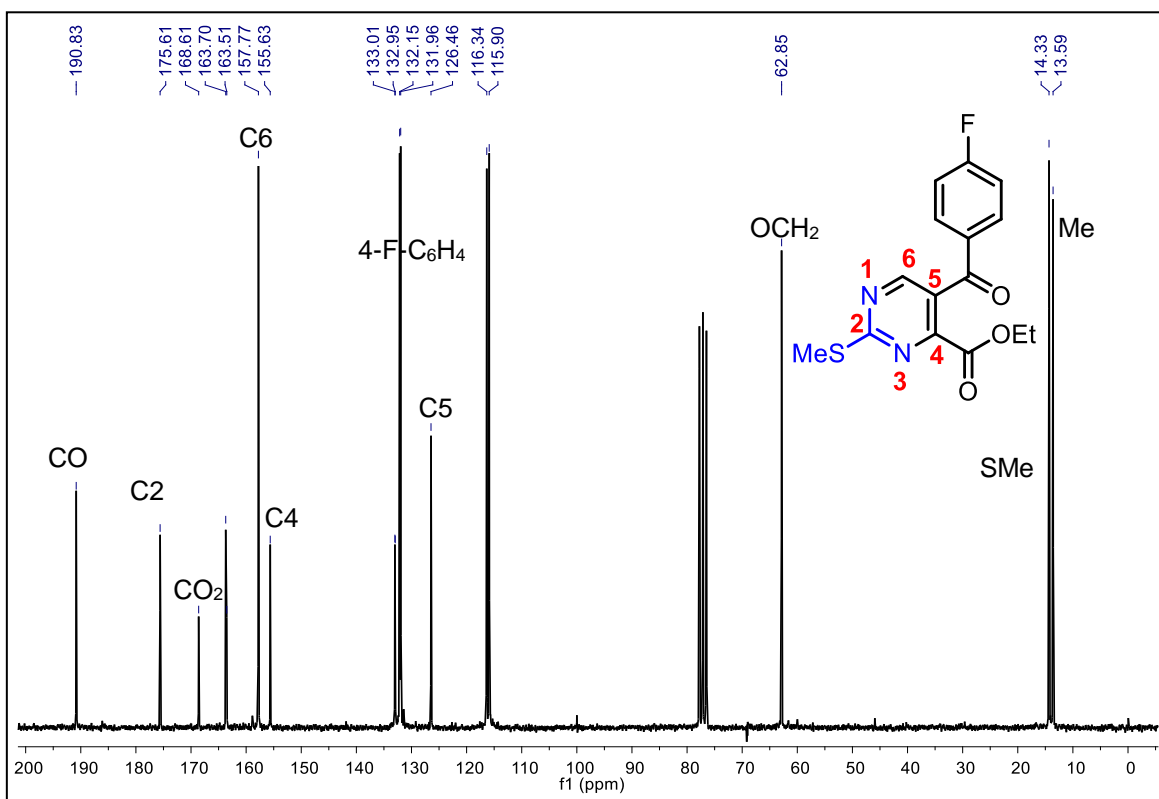


Figura 50. Espectro de RMN ¹³C do composto **3d** em CDCl₃ a 50 MHz.

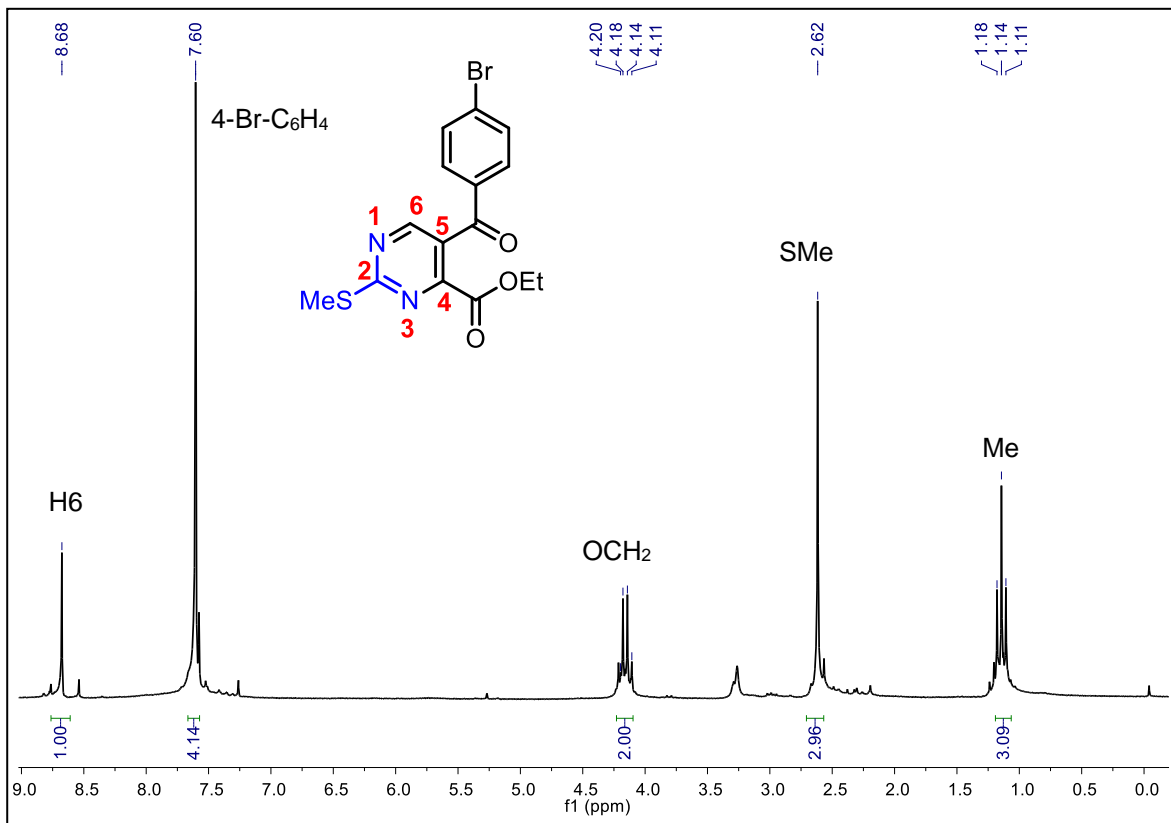


Figura 51. Espectro de RMN ¹H do composto **3e** em CDCl₃ a 200 MHz.

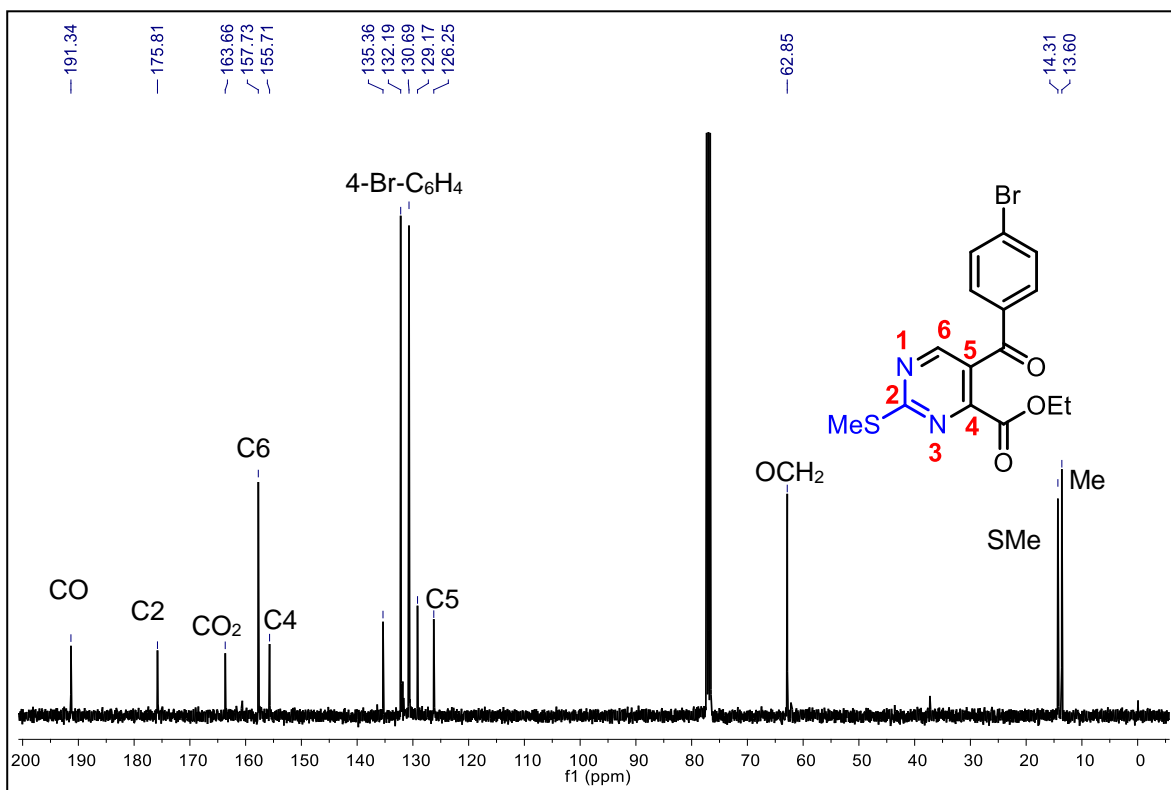


Figura 52. Espectro de RMN ¹³C do composto **3e** em CDCl₃ a 50 MHz.

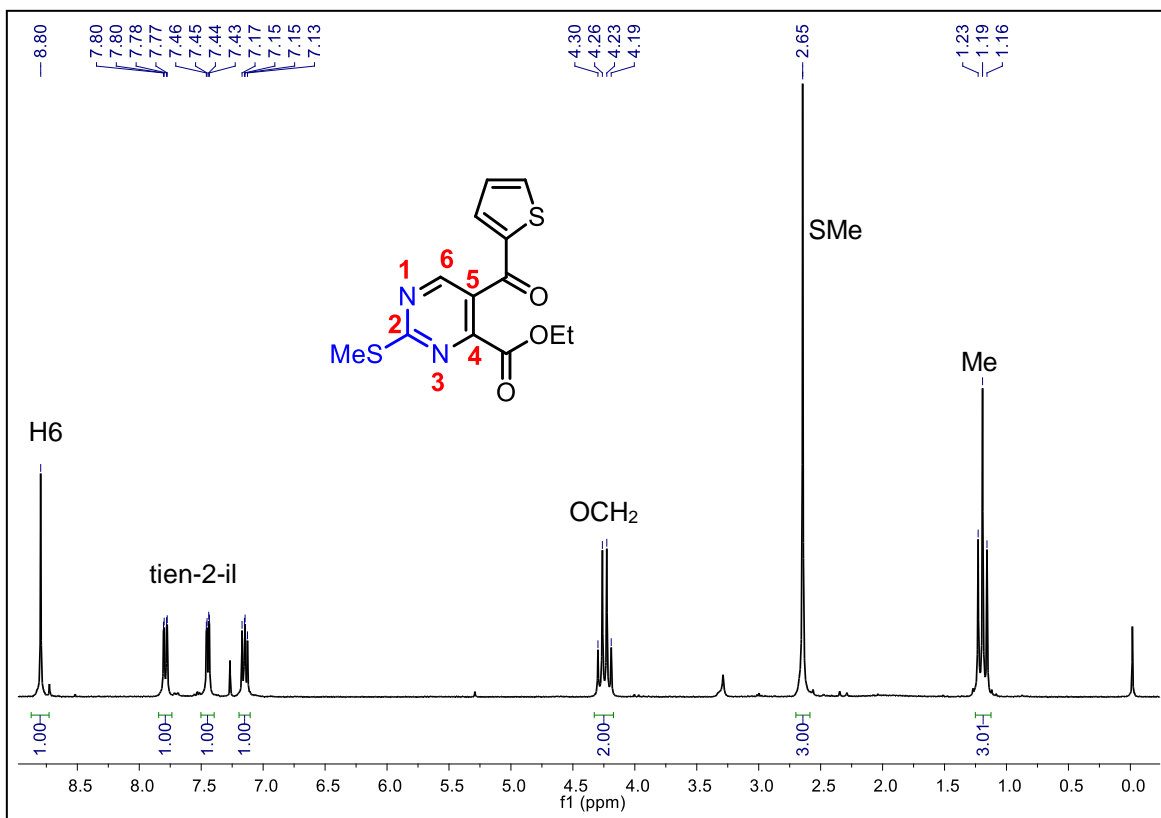


Figura 53. Espectro de RMN ¹H do composto **3g** em CDCl₃ a 200 MHz.

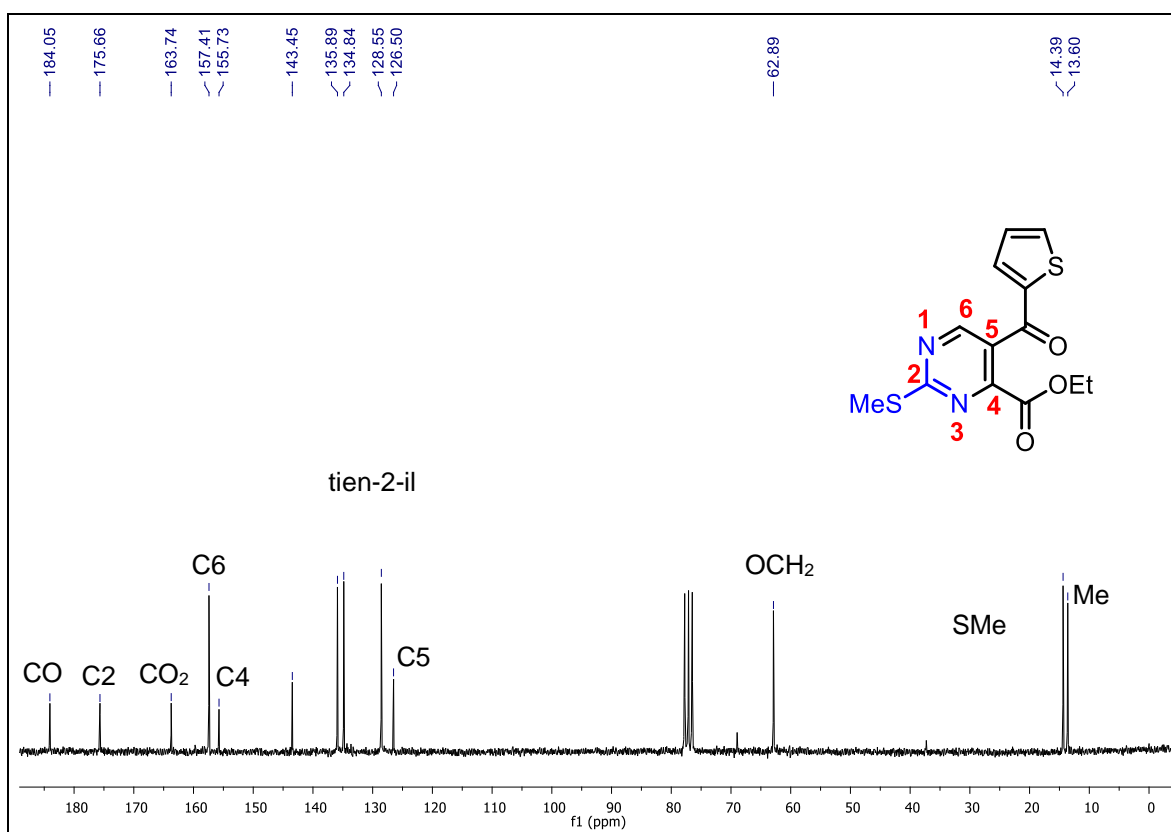


Figura 54. Espectro de RMN ¹³C do composto **3g** em CDCl₃ a 50 MHz.

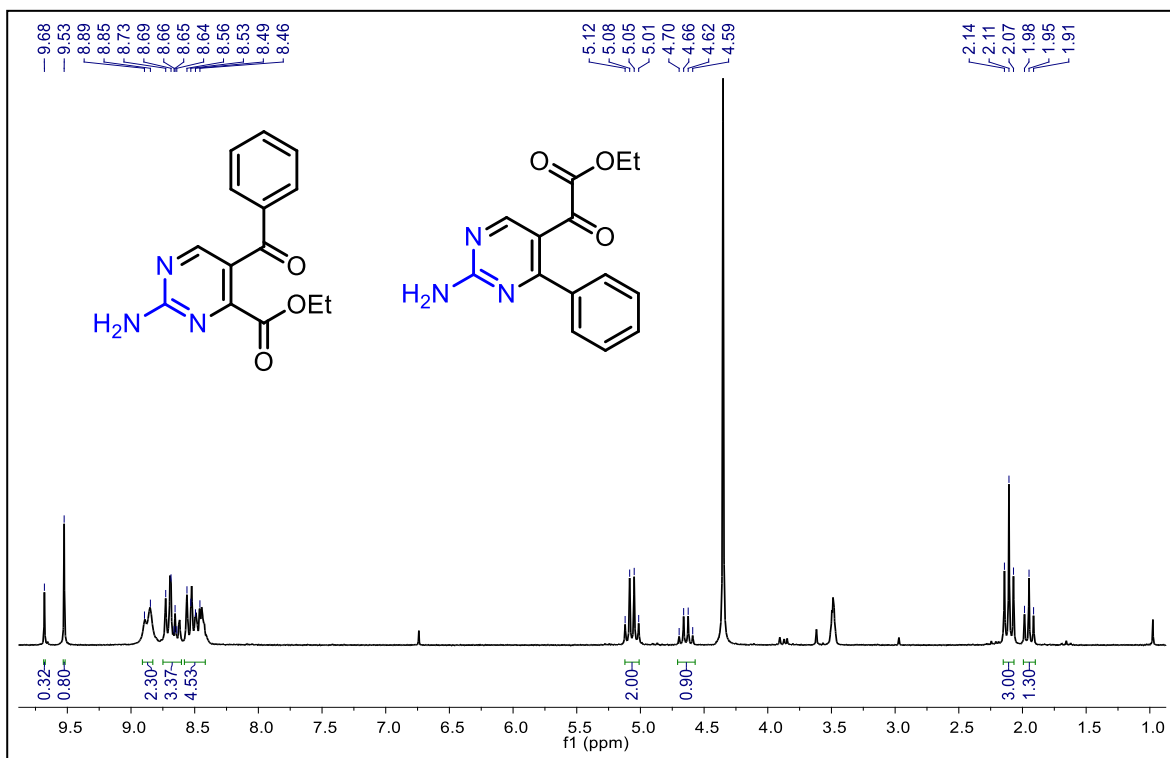


Figura 55. Espectro de RMN ^1H do composto **4/4'a** em CDCl_3 a 400 MHz.

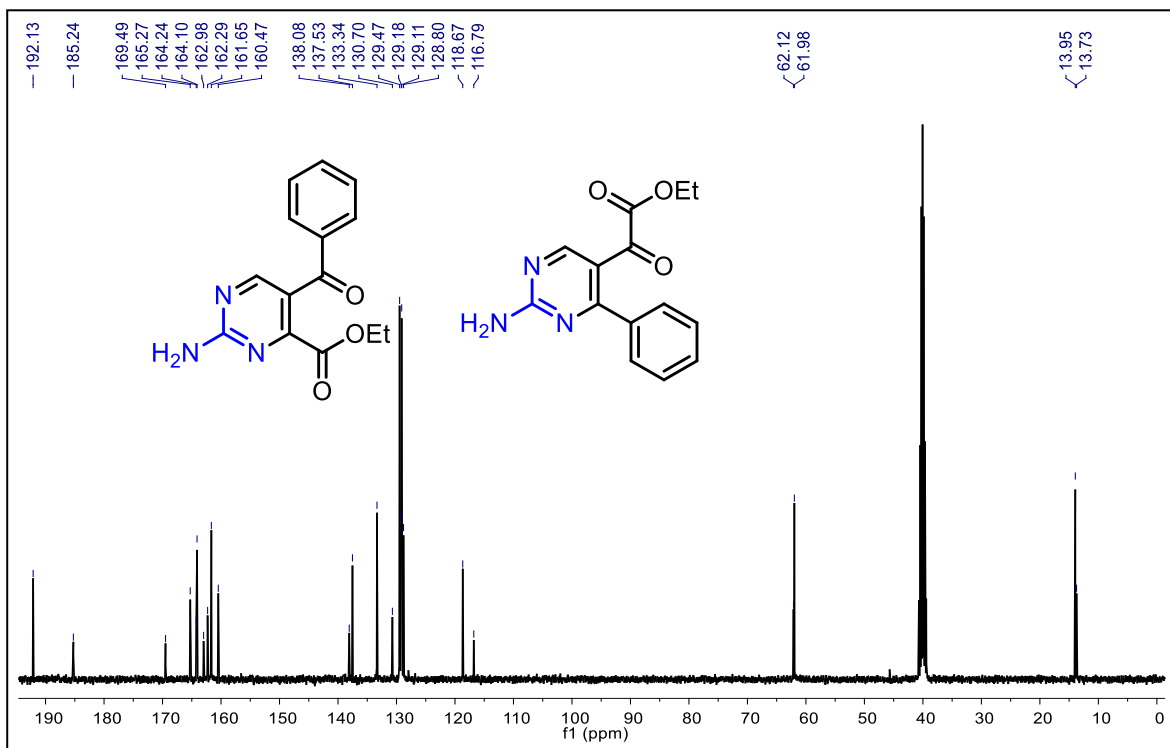


Figura 56. Espectro de RMN ^{13}C do composto **4/4'a** em $\text{DMSO}-d_6$ a 100 MHz.

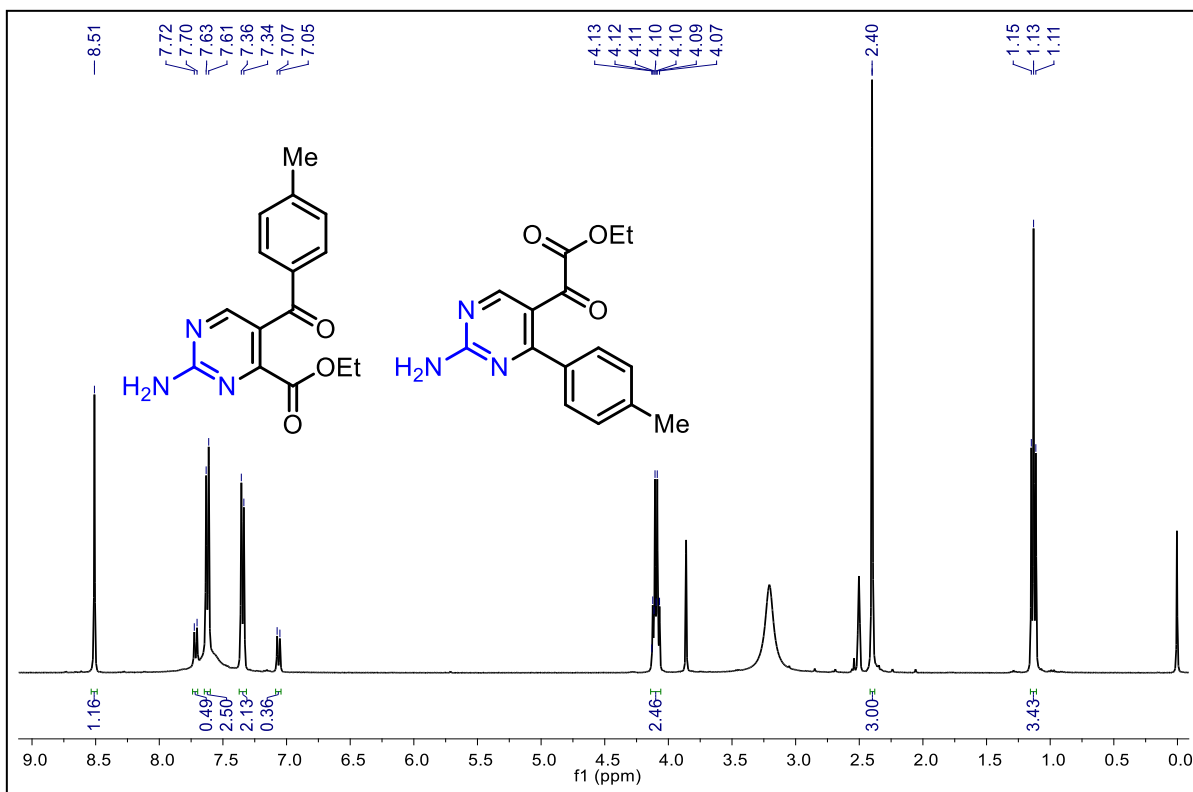


Figura 57. Espectro de RMN ¹H do composto 4/4'b em DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

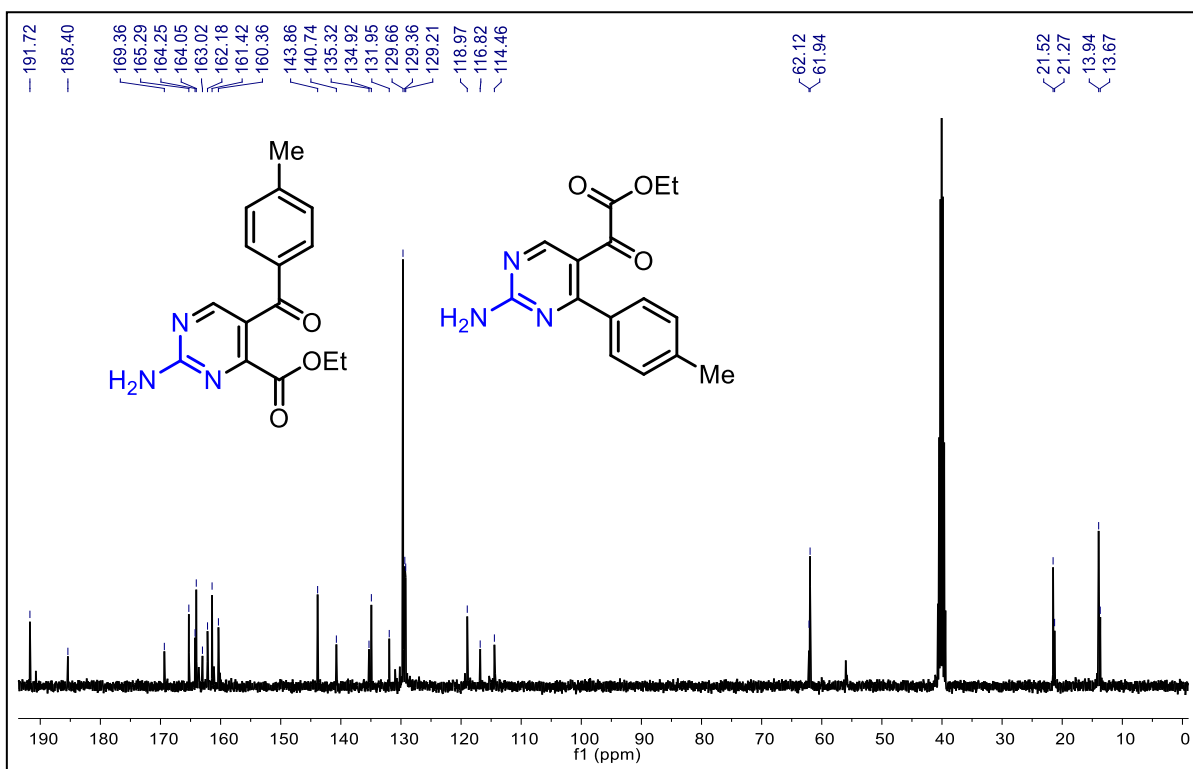


Figura 58. Espectro de RMN ¹³C do composto 4/4'b em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.

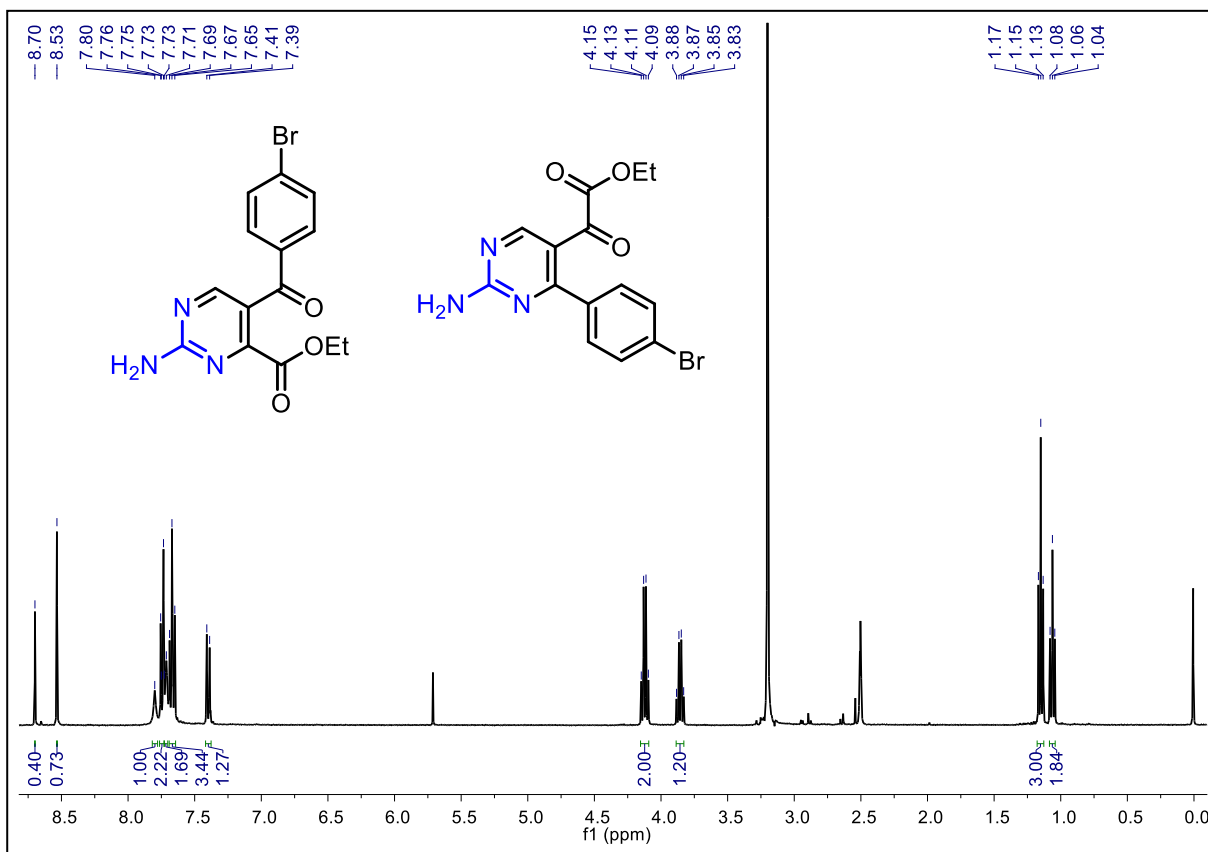


Figura 59. Espectro de RMN ¹H do composto 4/4'e em DMSO-d₆ a 400 MHz.

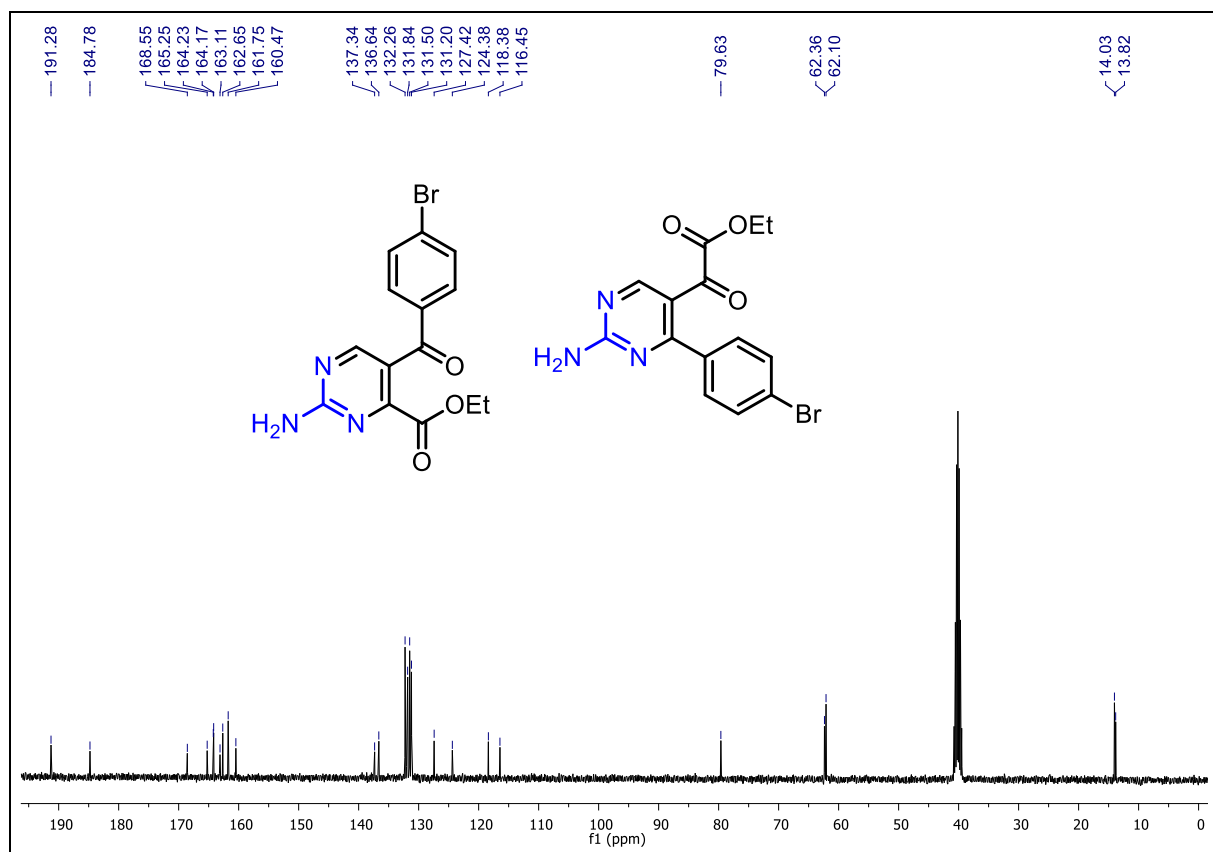


Figura 60. Espectro de RMN ¹³C do composto 4/4'e em DMSO-d₆ a 100 MHz.

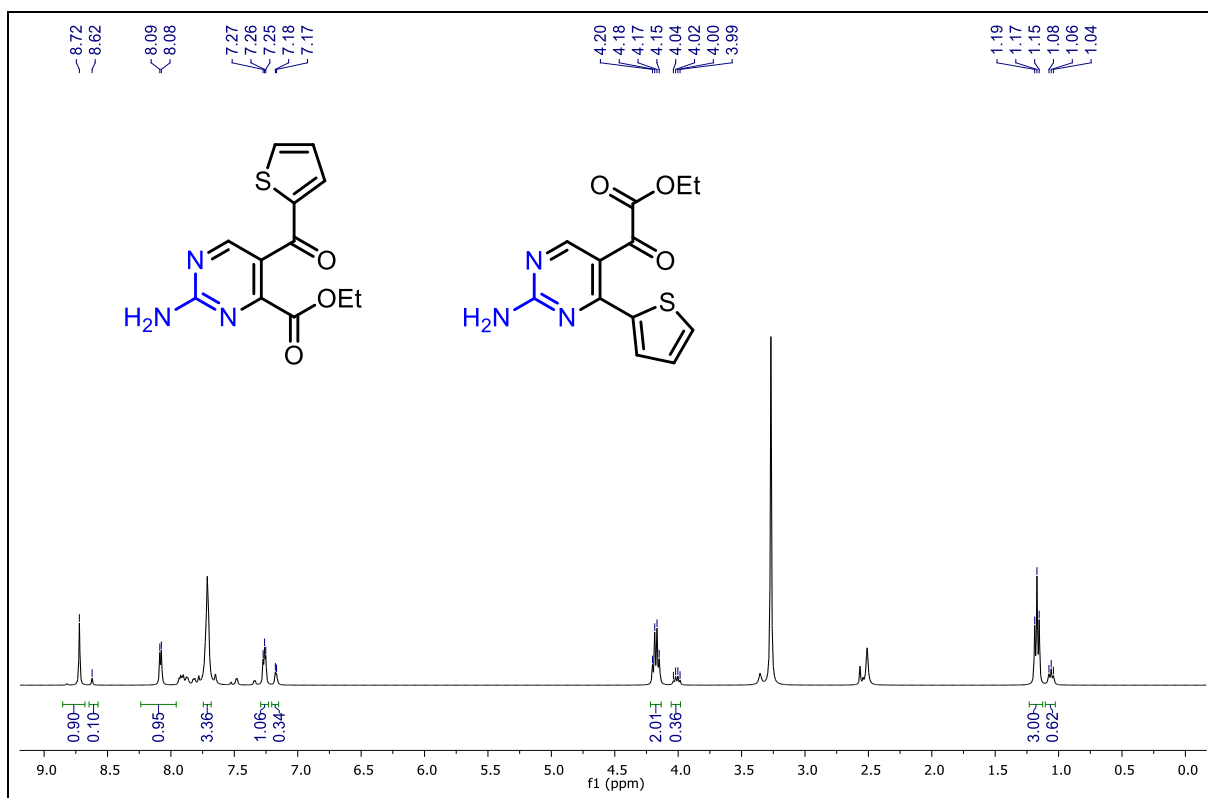


Figura 61. Espectro de RMN ¹H do composto 4/4'g em DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

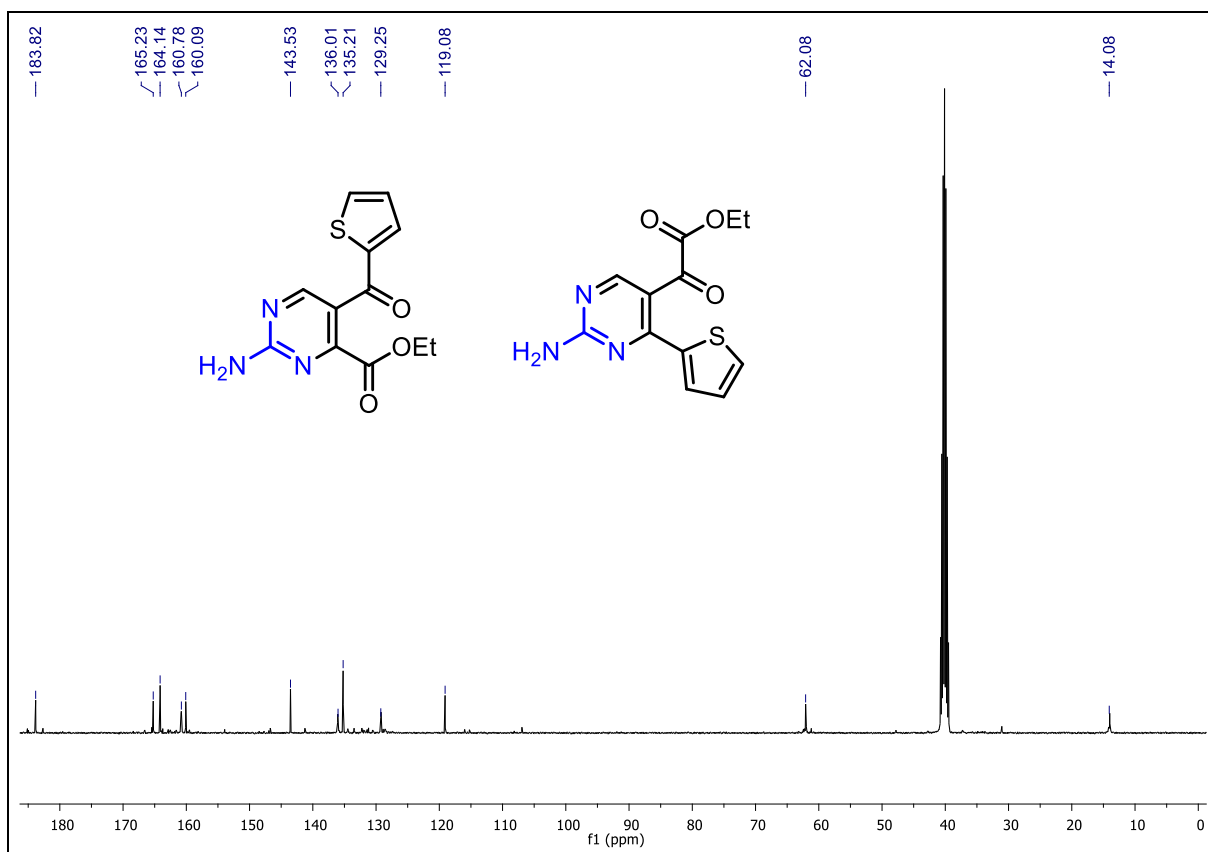


Figura 62. Espectro de RMN ¹³C do composto 4/4'g em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.

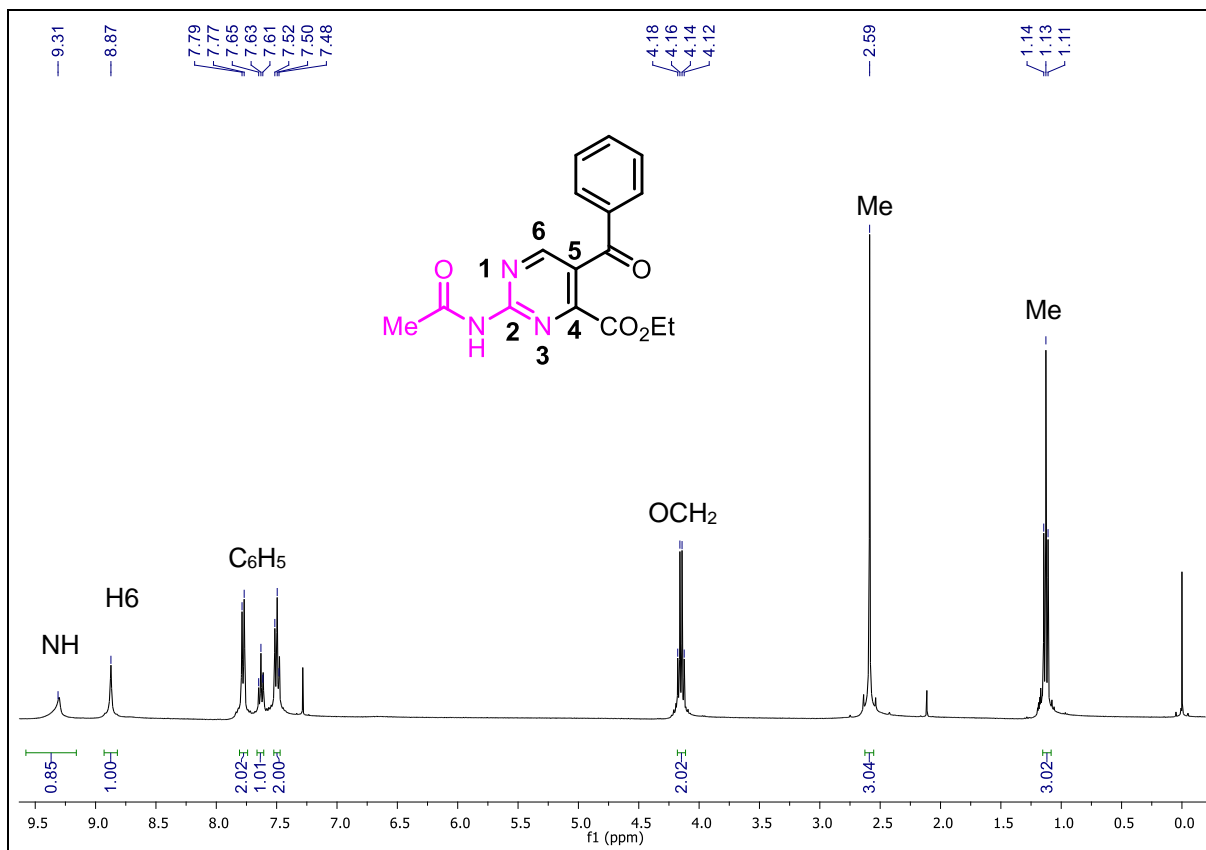


Figura 63. Espectro de RMN ¹H do composto **5a** em CDCl₃ a 400 MHz.

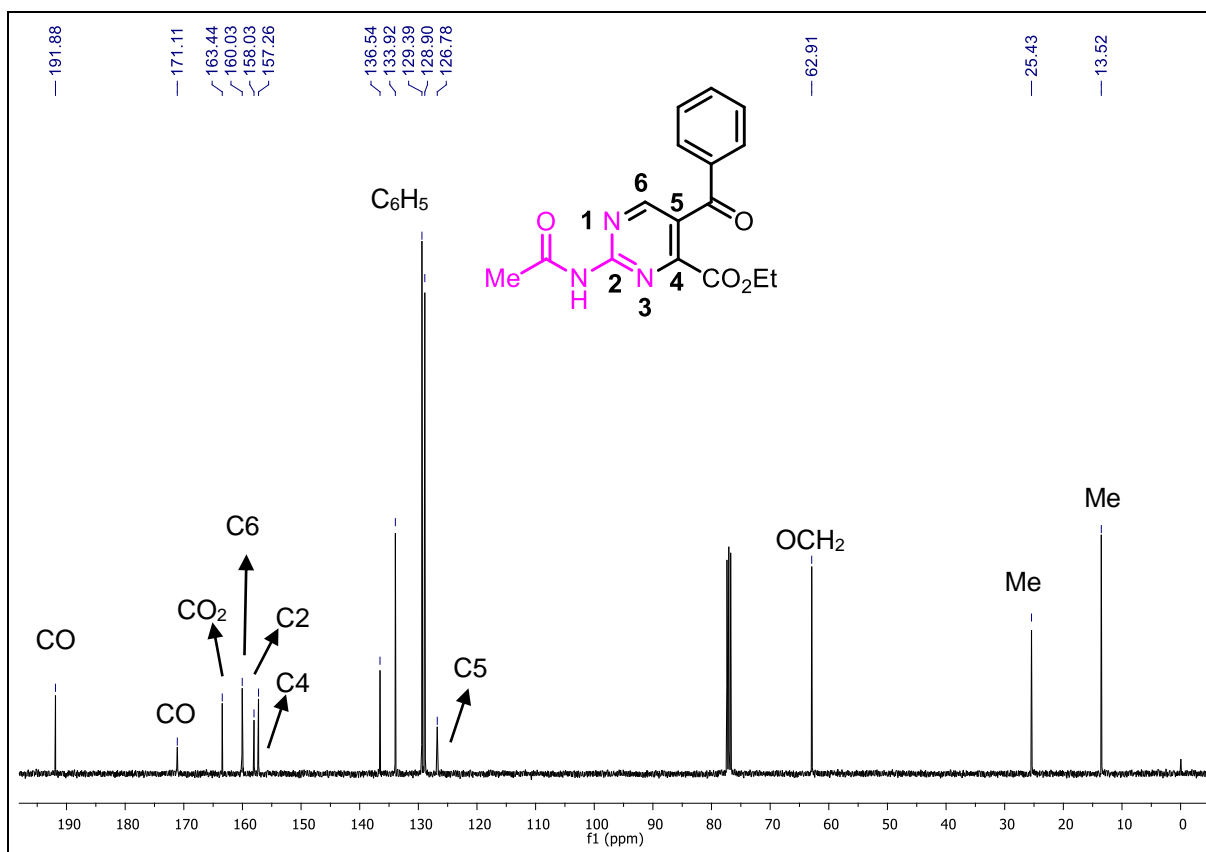


Figura 64. Espectro de RMN ¹³C do composto **5a** em CDCl₃ a 100 MHz.

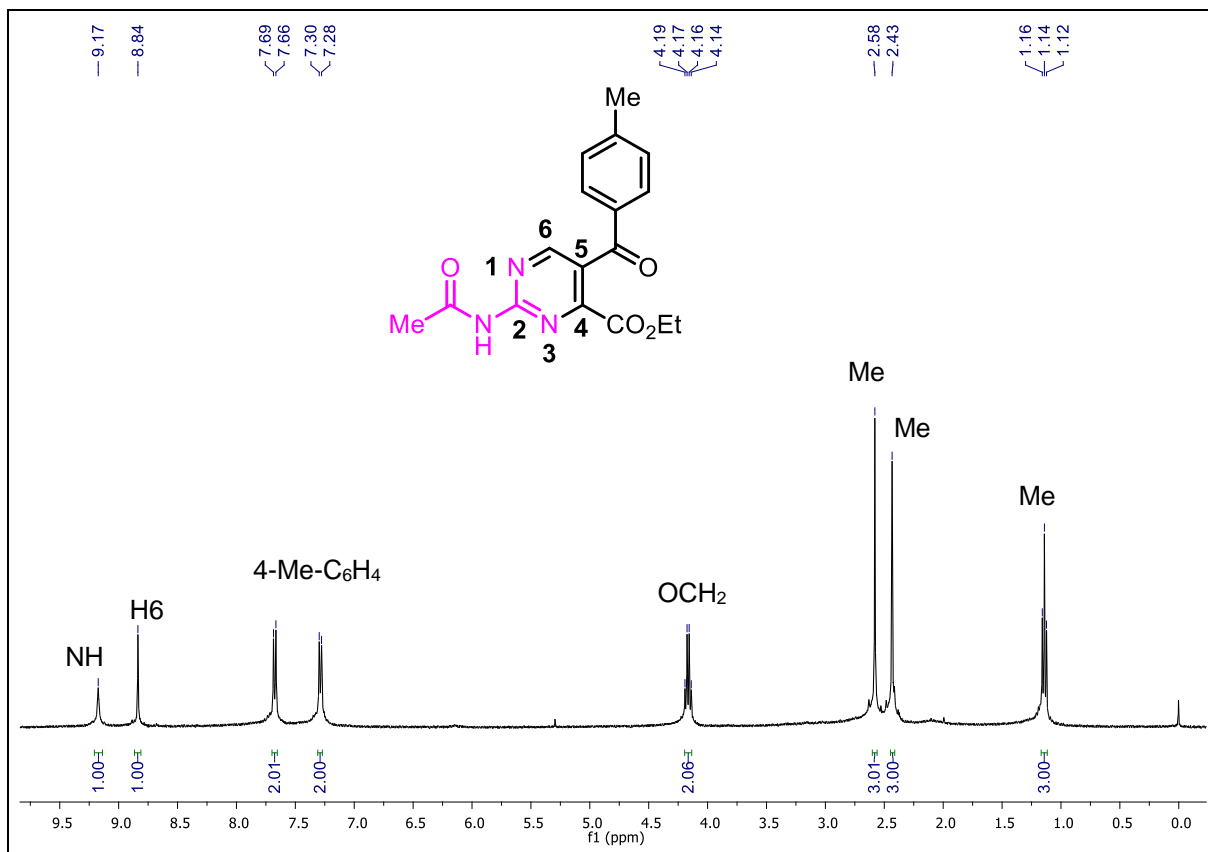


Figura 65. Espectro de RMN ¹H do composto **5b** em CDCl₃ a 400 MHz.

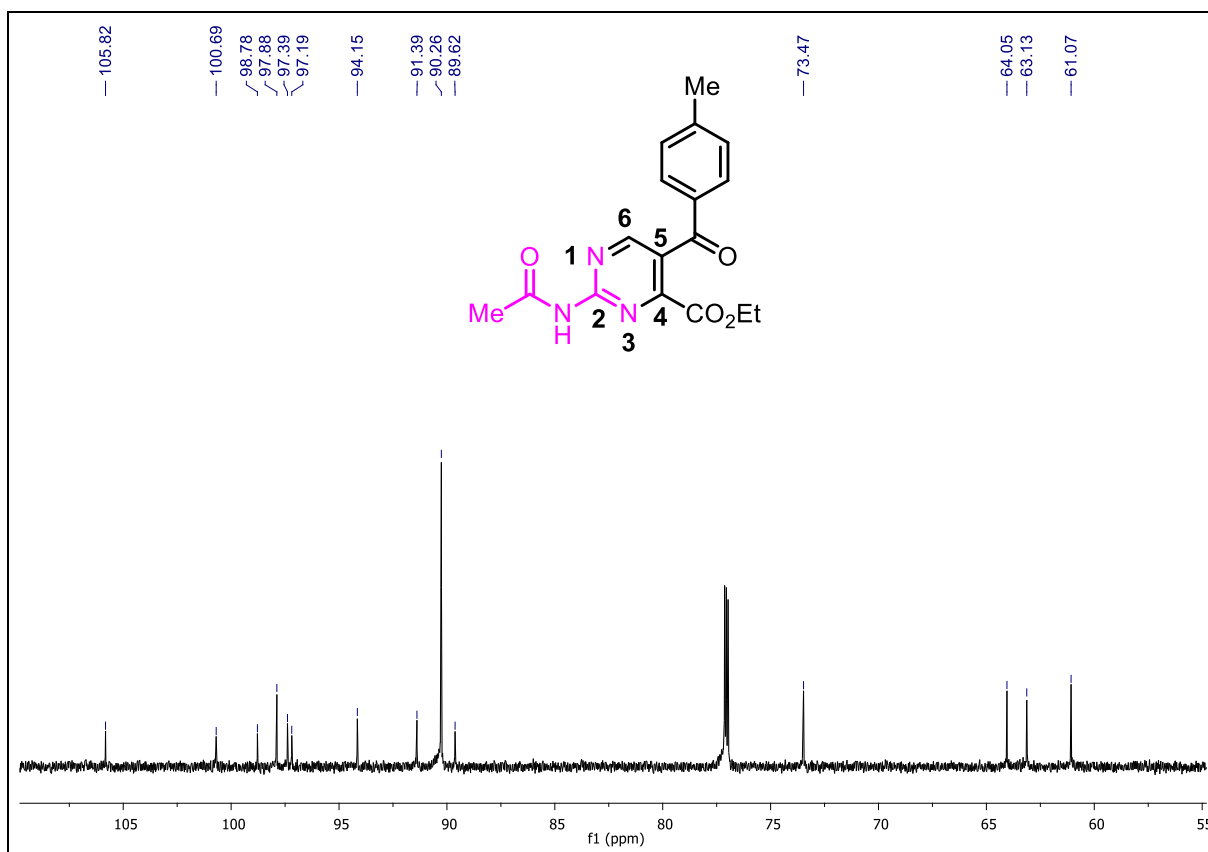


Figura 66. Espectro de RMN ¹³C do composto **5b** em CDCl₃ a 100 MHz.

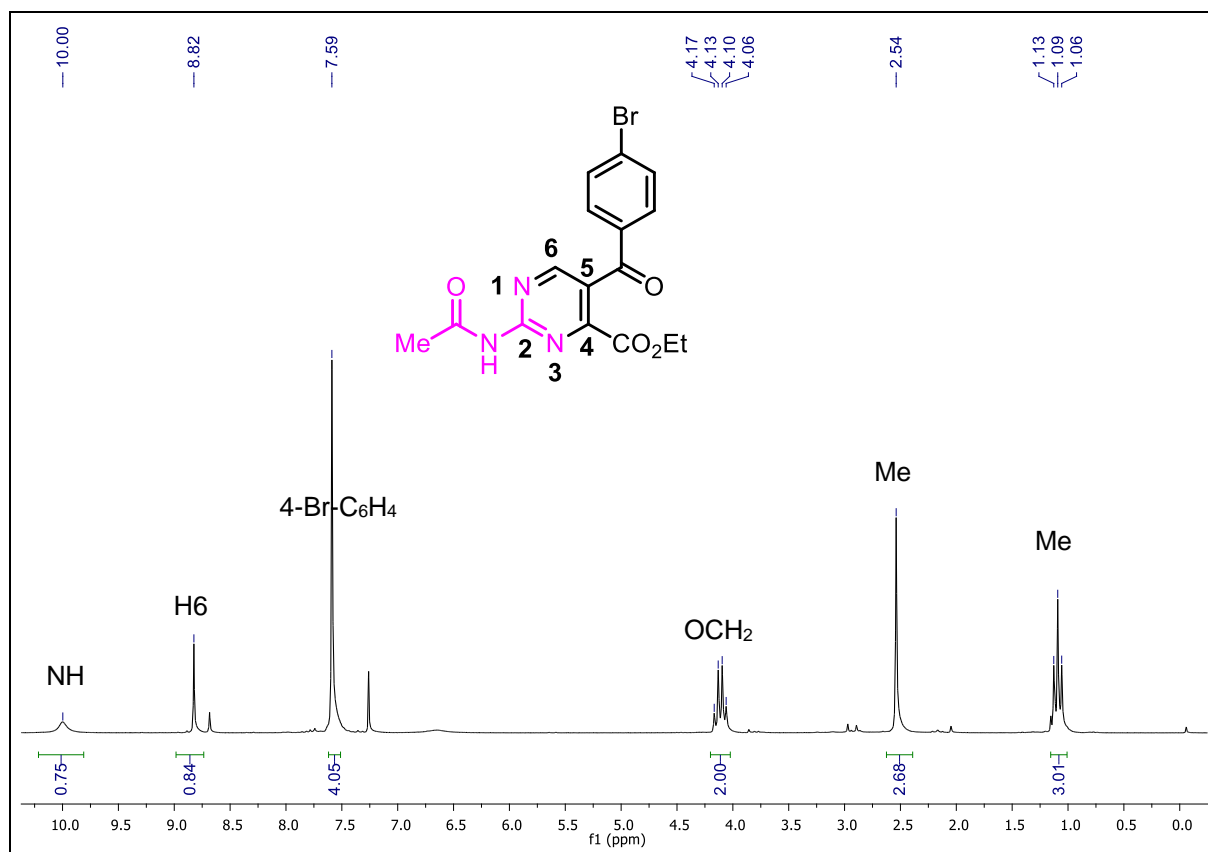


Figura 67. Espectro de RMN ¹H do composto **5e** em CDCl₃ a 400 MHz.

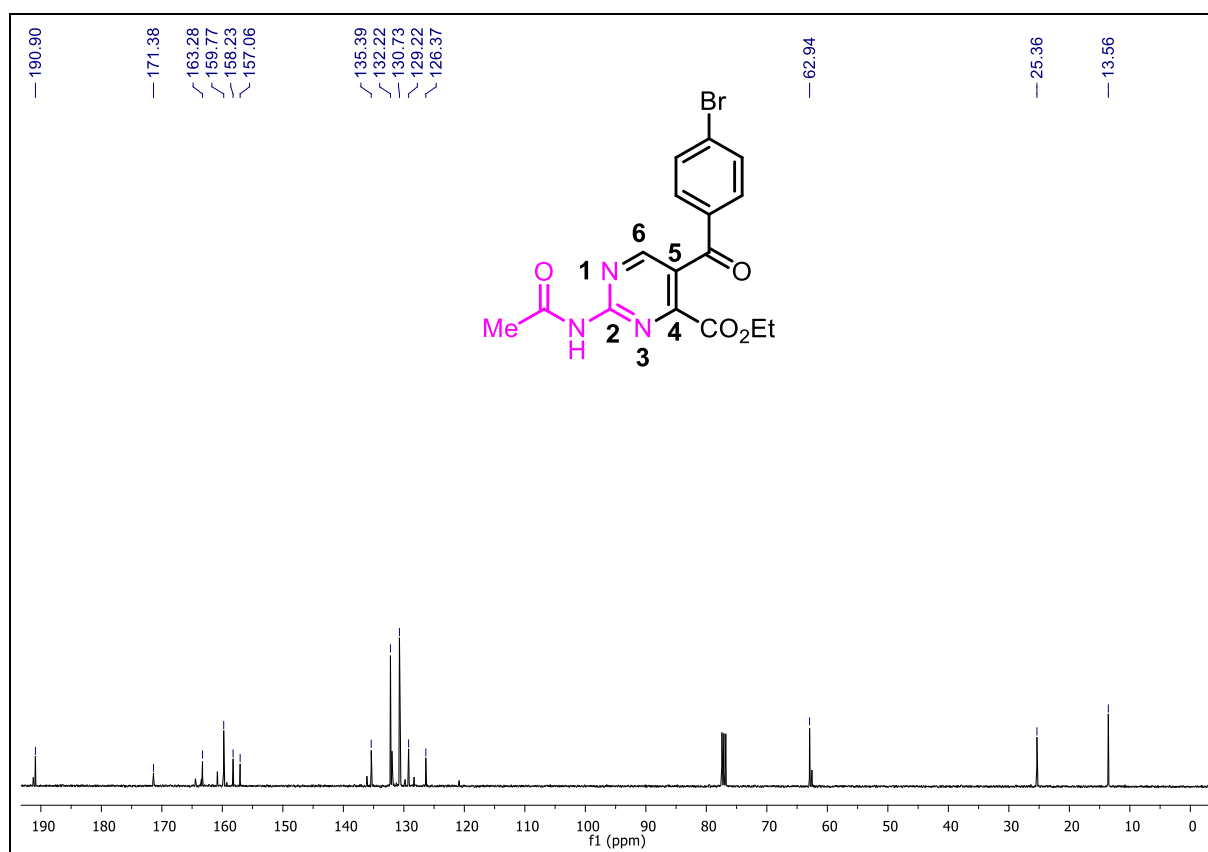


Figura 68. Espectro de RMN ¹³C do composto **5e** em CDCl₃ a 100 MHz.

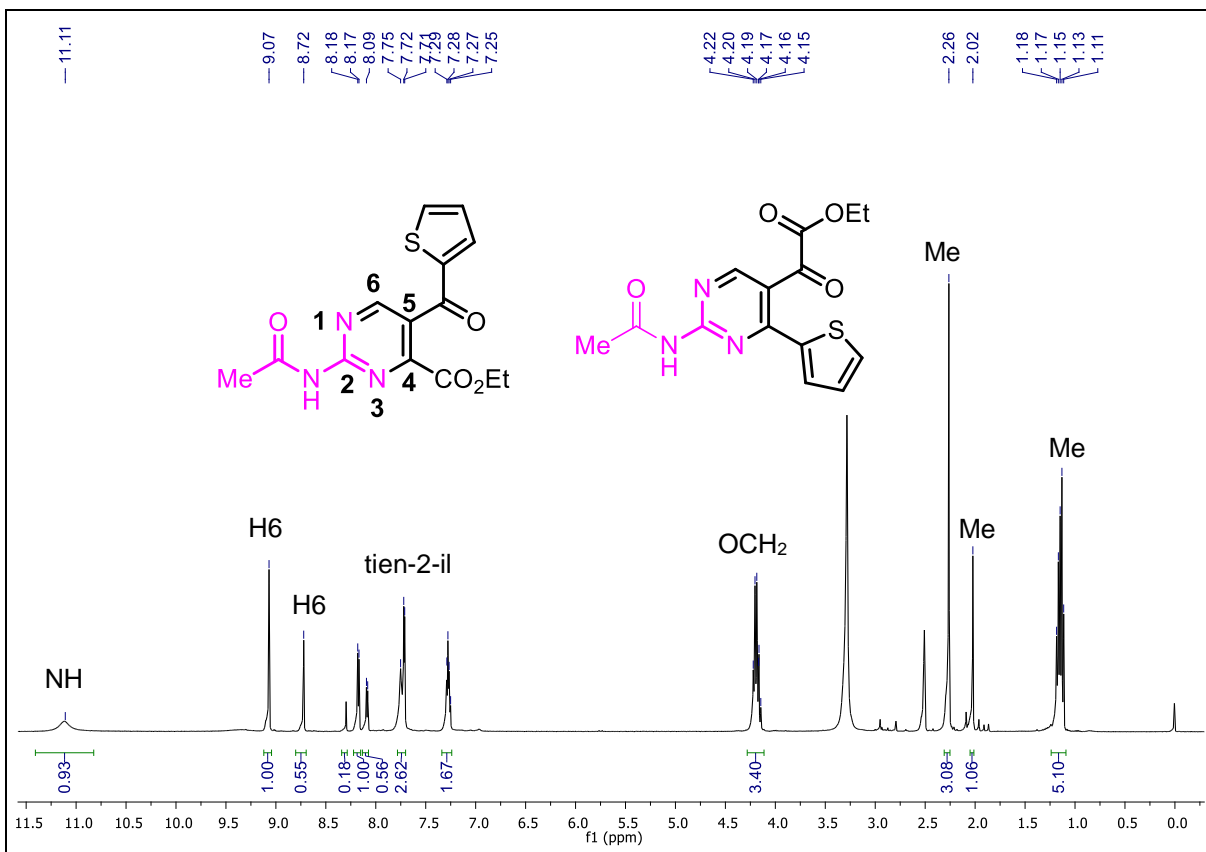


Figura 69. Espectro de RMN ¹H do composto **5/5'g** em DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

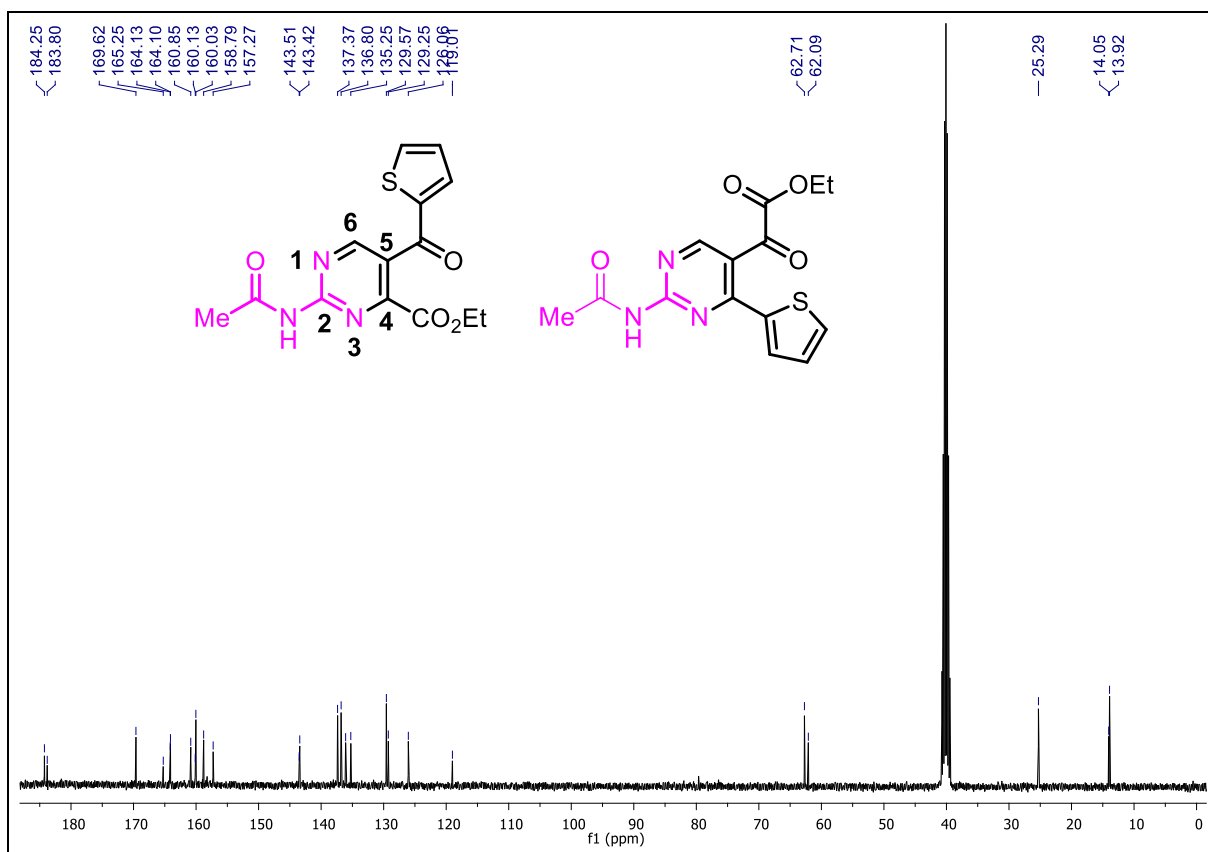


Figura 70. Espectro de RMN ¹³C do composto **5/5'g** em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.

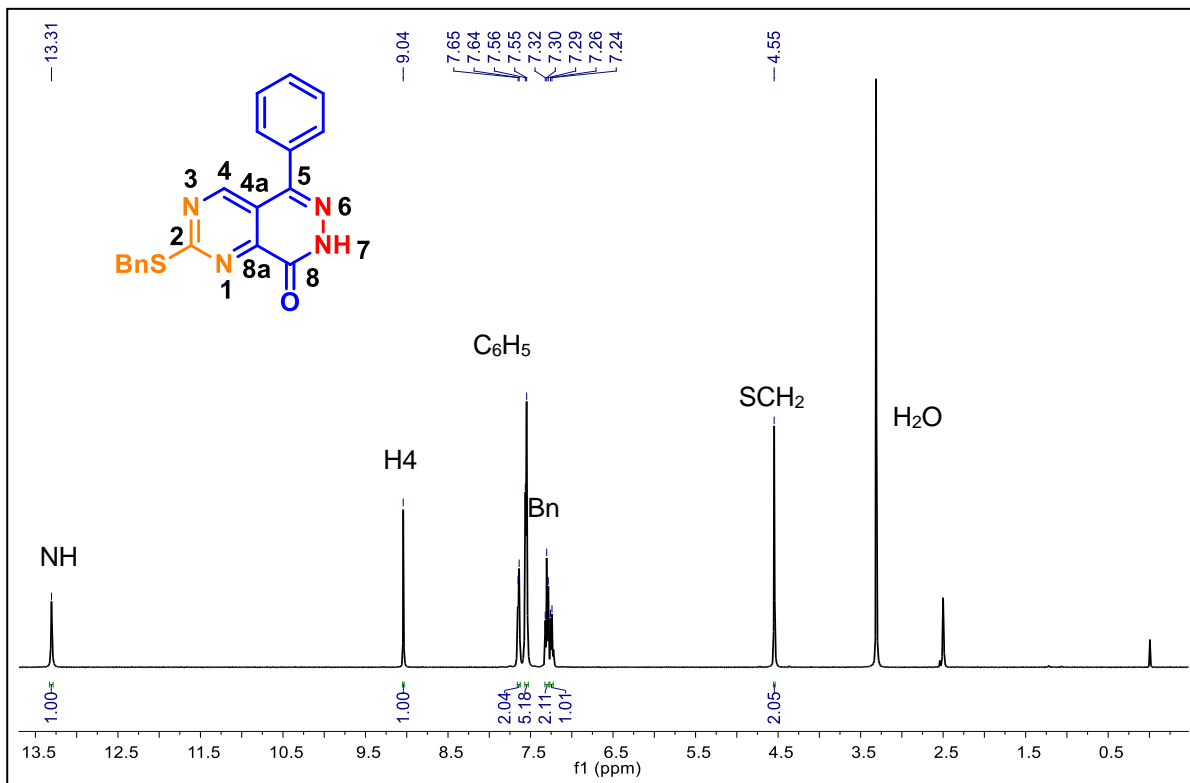


Figura 71. Espectro de RMN ¹H do composto **6a** em DMSO-*d*₆.

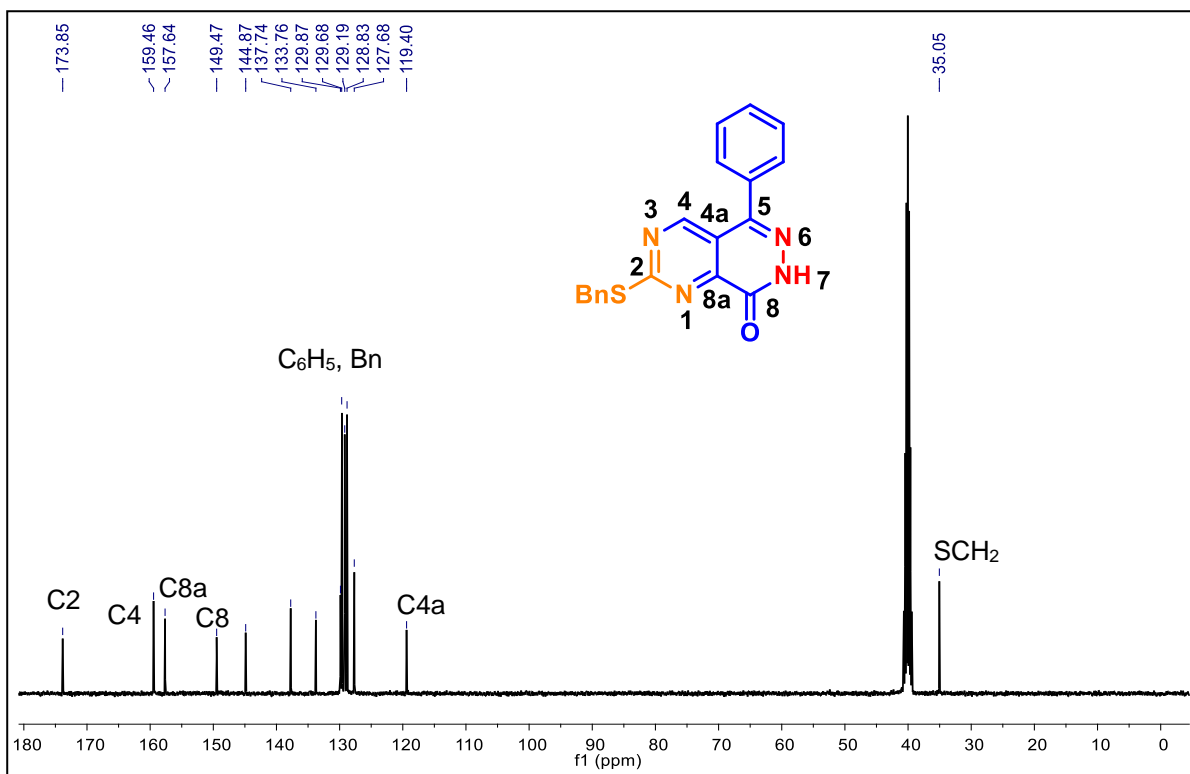


Figura 72. Espectro de RMN ¹³C do composto **6a** em DMSO-*d*₆.

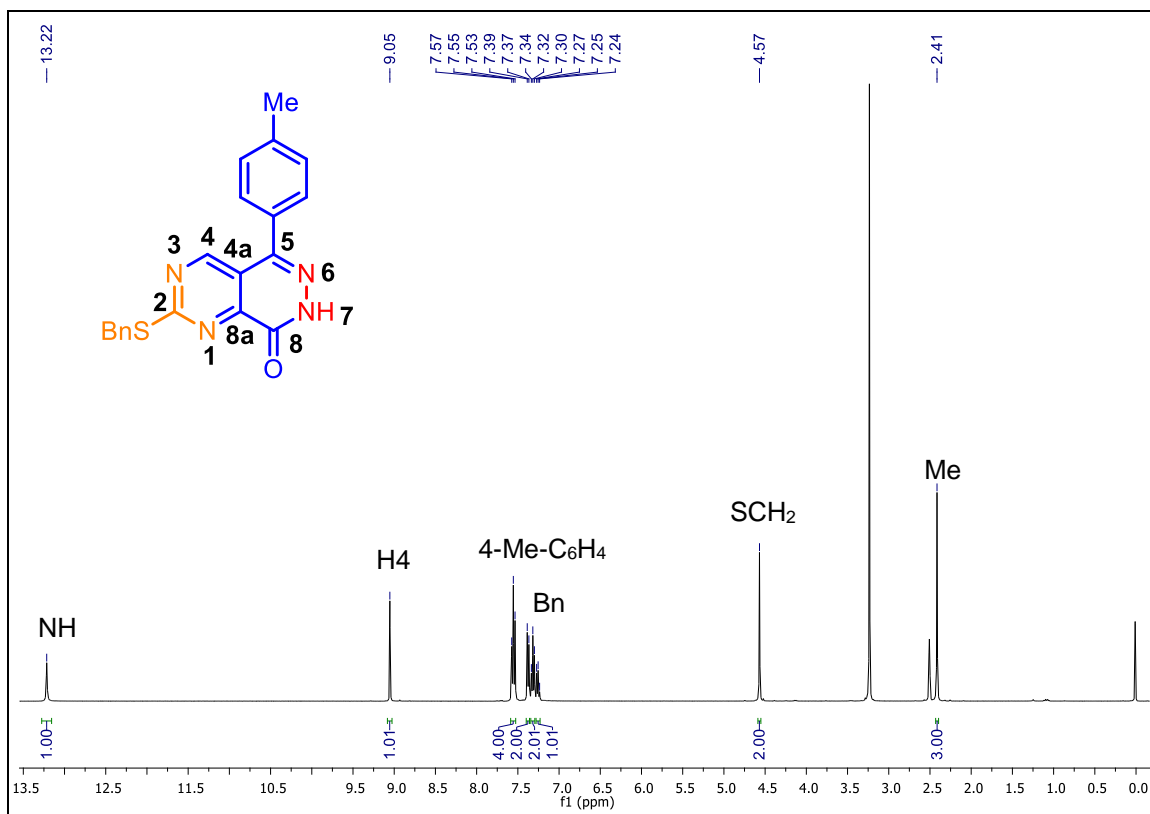


Figura 73. Espectro de RMN ¹H do composto **6b** em DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

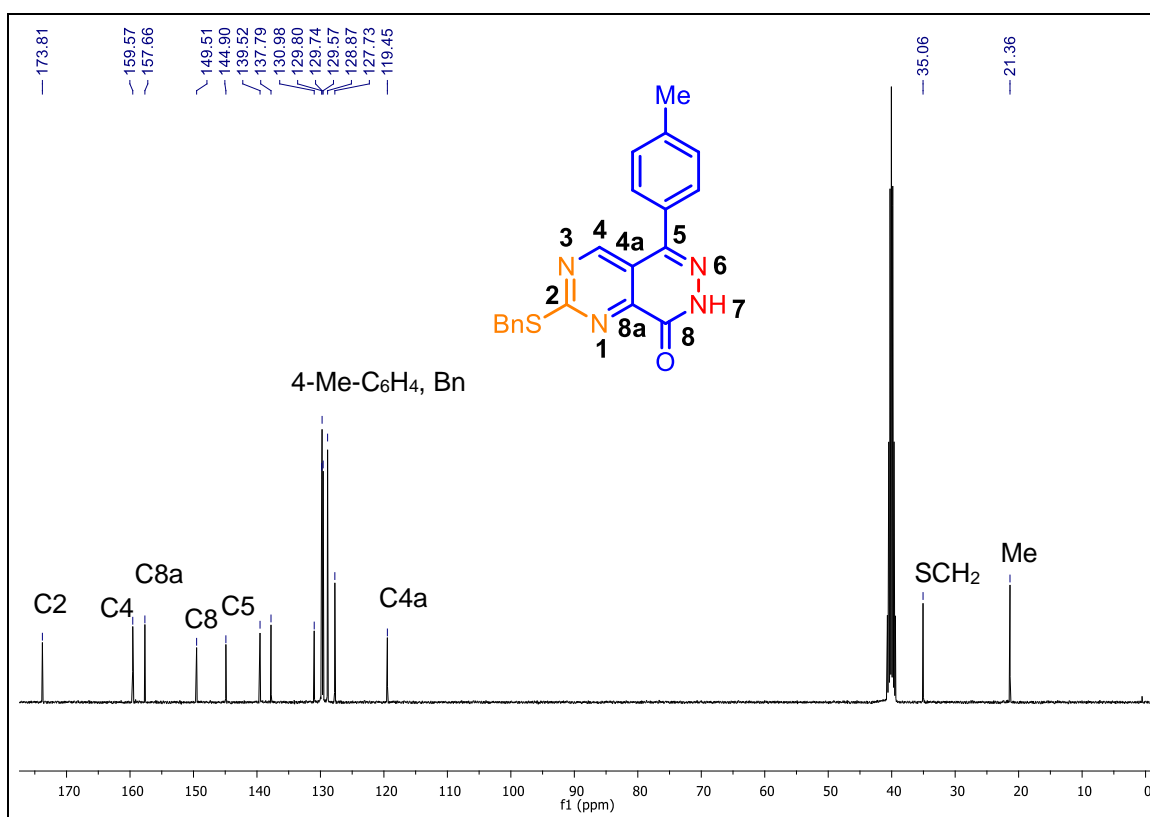


Figura 74. Espectro de RMN ¹³C do composto **6b** em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.

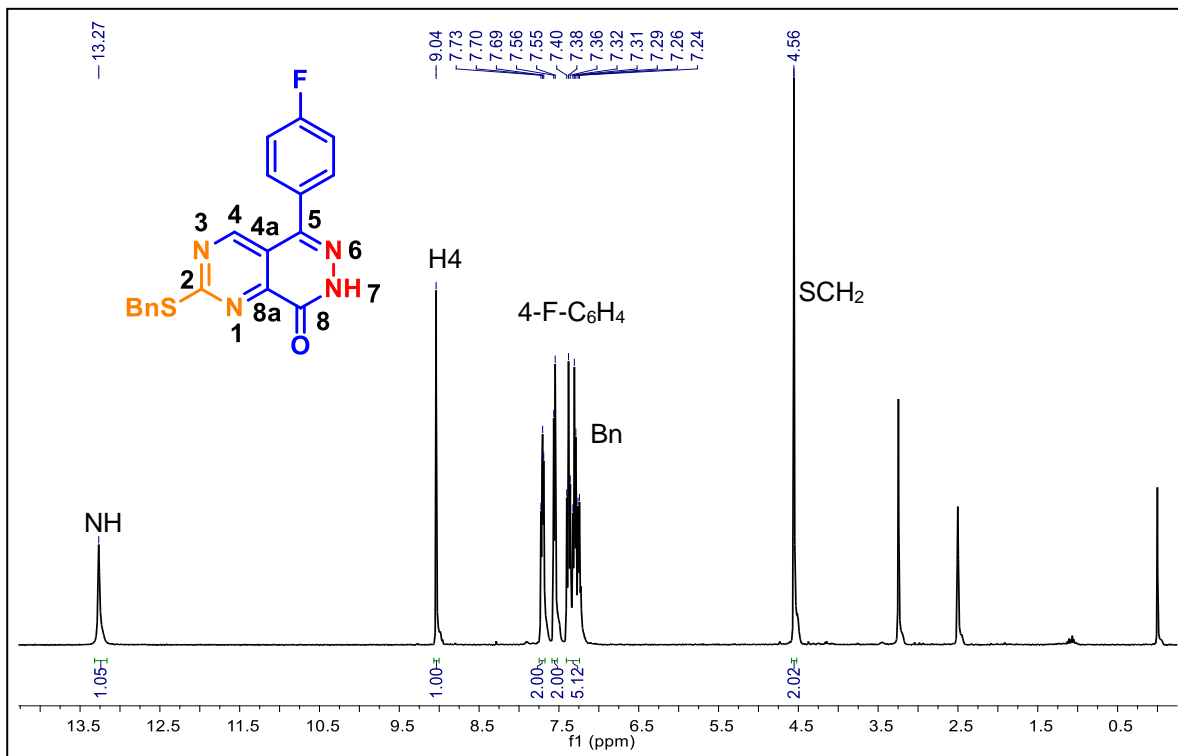


Figura 75. Espectro de RMN ¹H do composto **6d** em DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

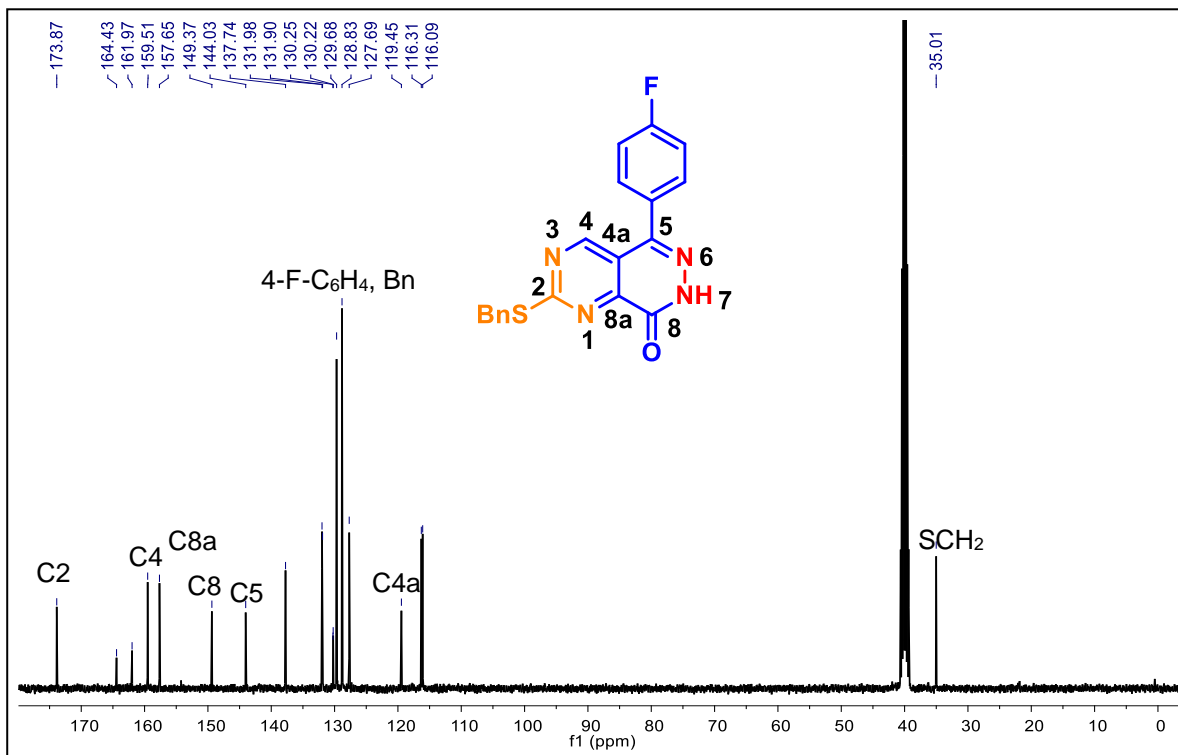


Figura 76. Espectro de RMN ¹³C do composto **6d** em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.

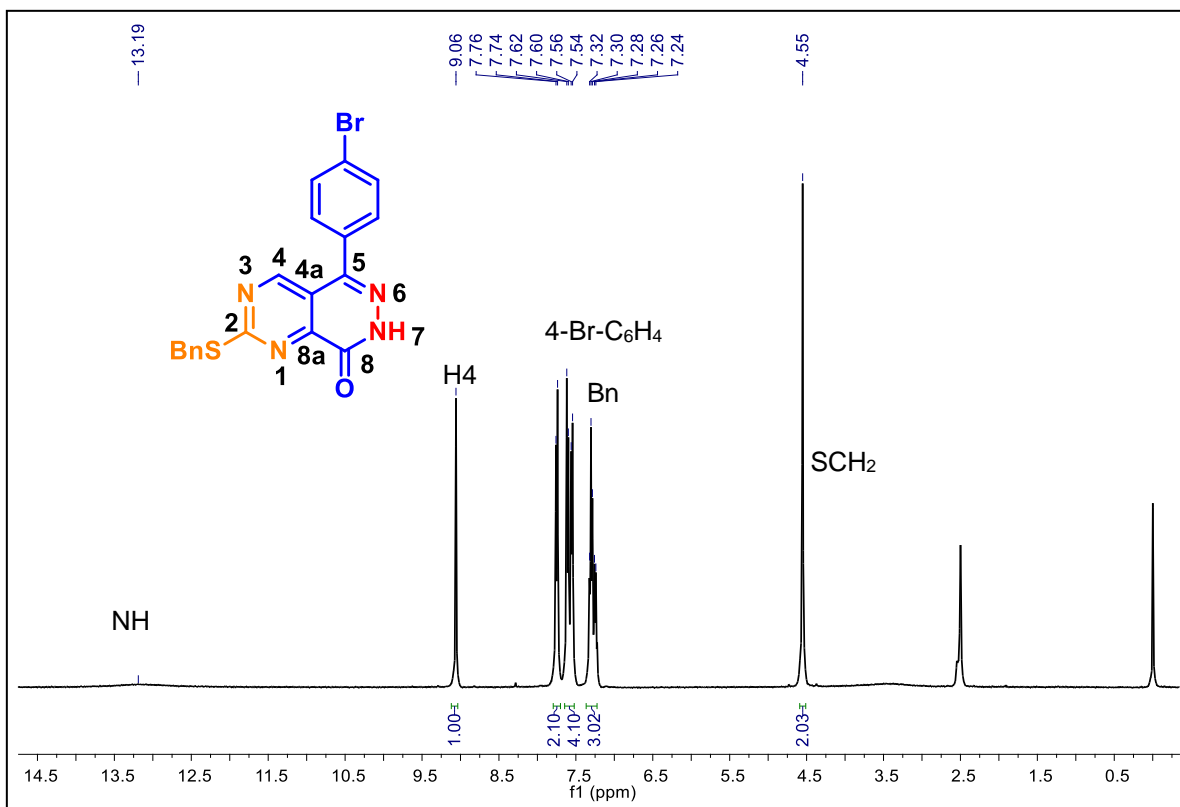


Figura 77. Espectro de RMN ¹H do composto **6e** em DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

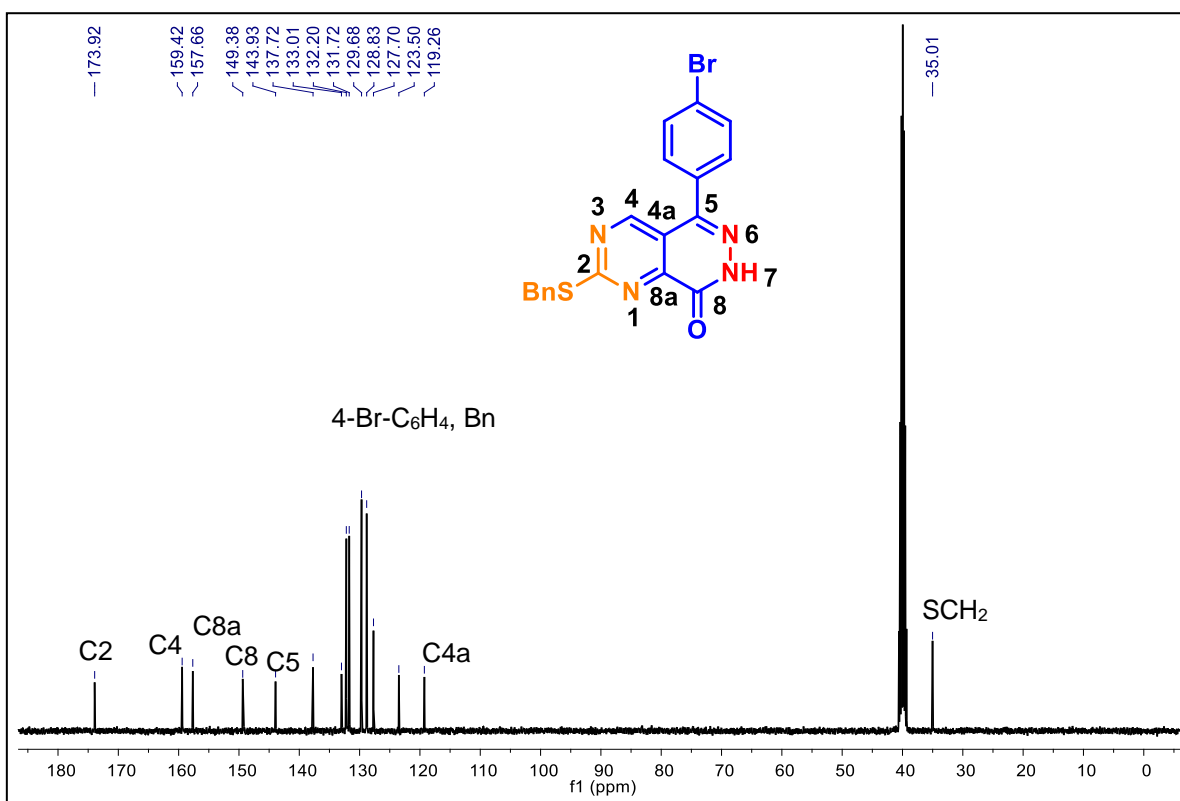


Figura 78. Espectro de RMN ¹³C do composto **6e** em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.

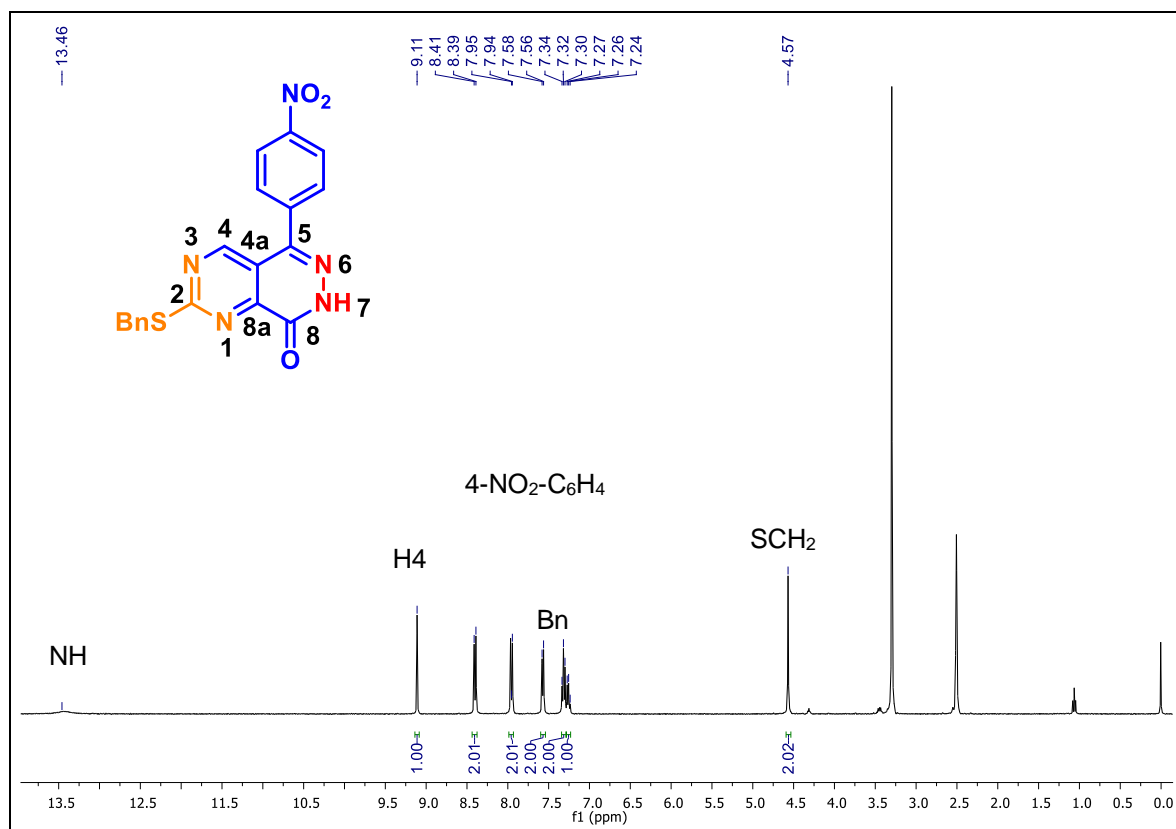


Figura 79. Espectro de RMN ^1H do composto **6f** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

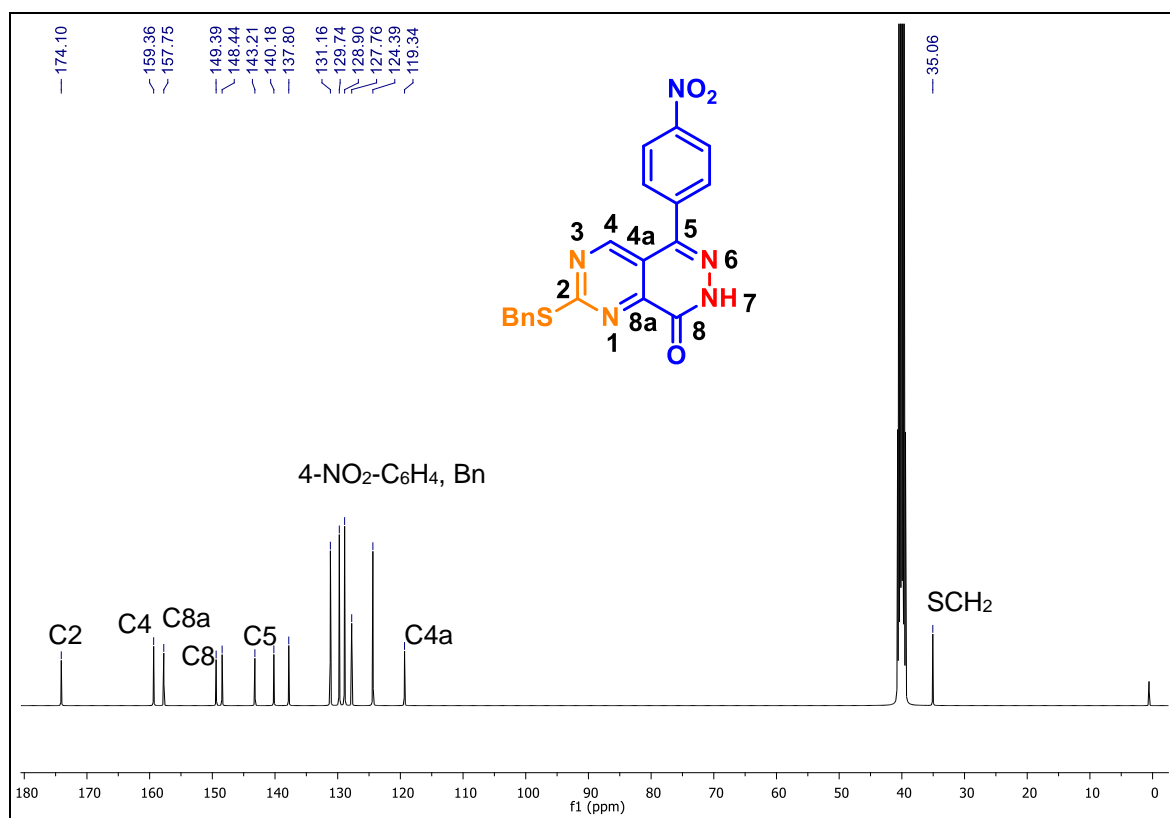


Figura 80. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6f** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

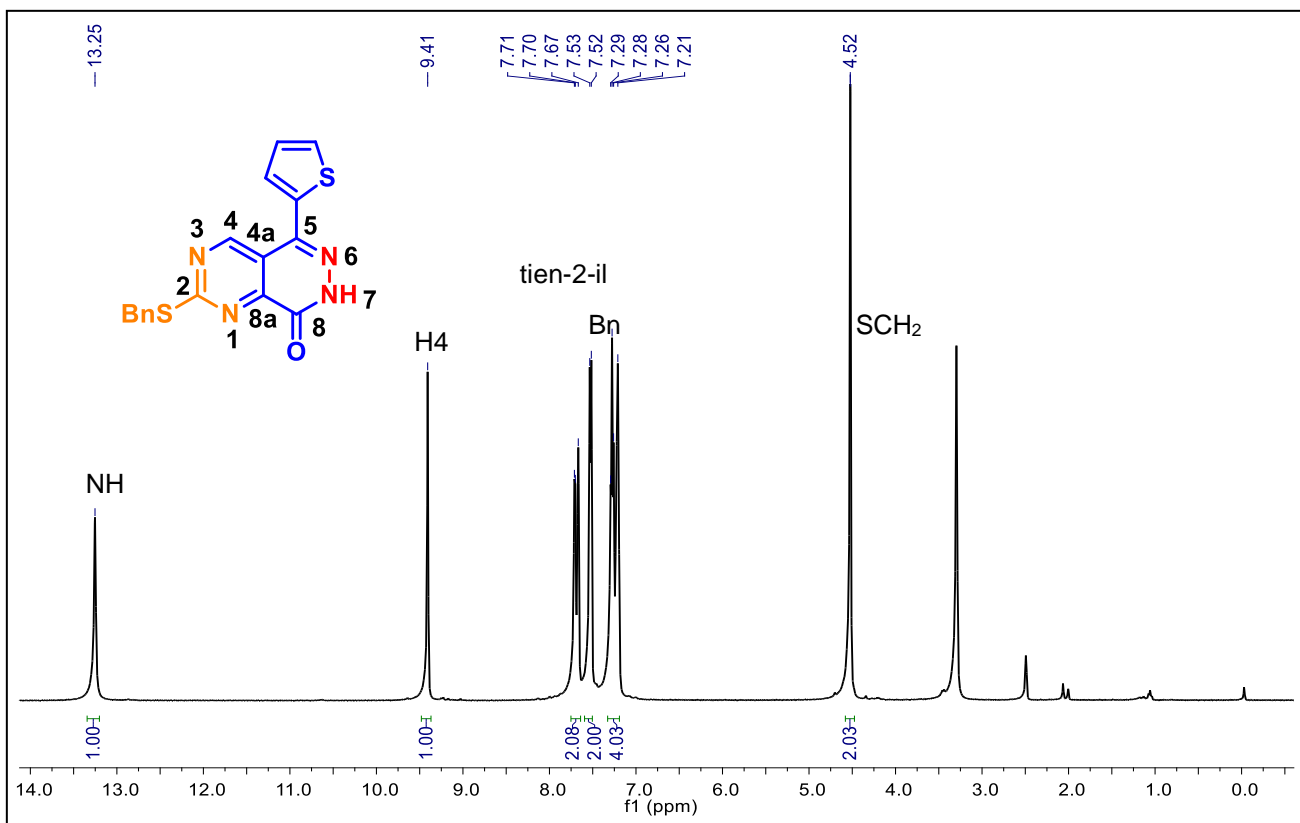


Figura 81. Espectro de RMN ¹H do composto **6g** em DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

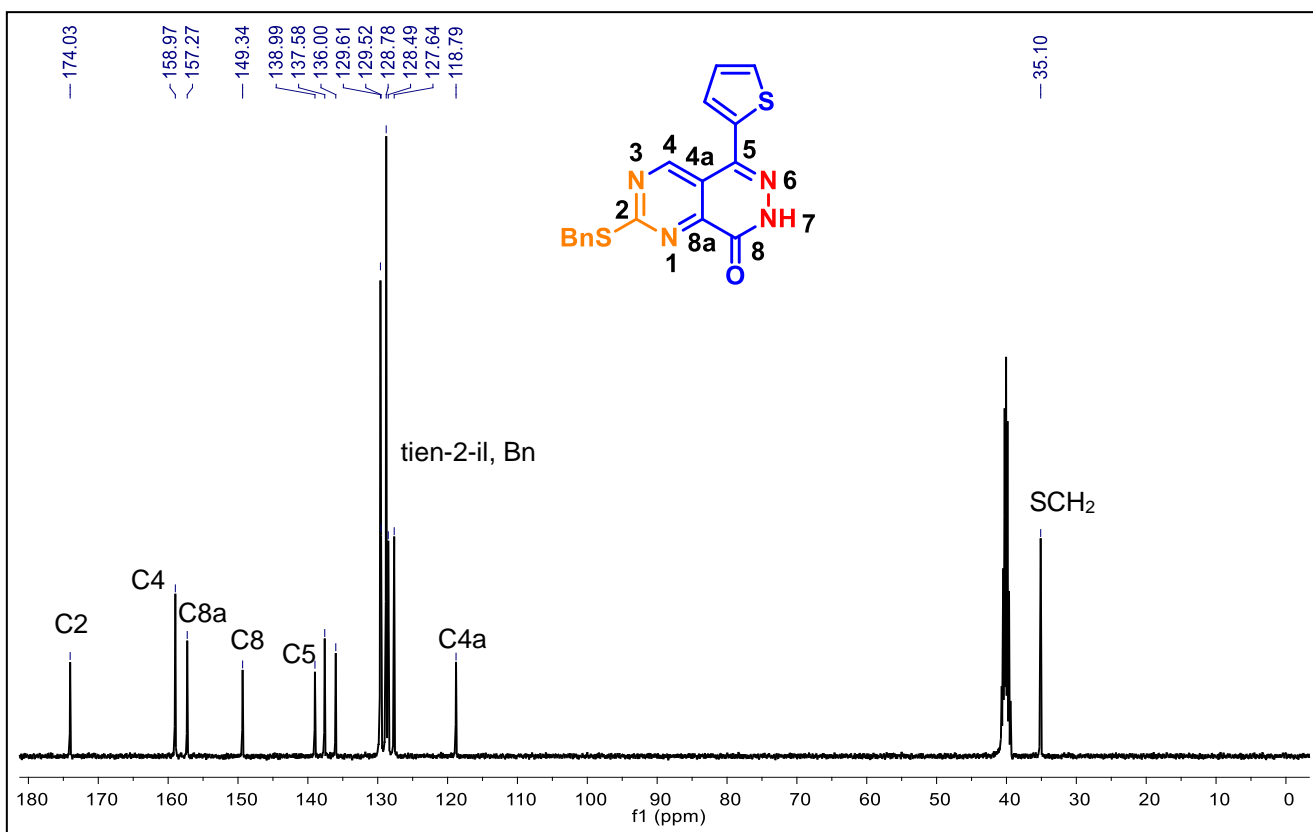


Figura 82. Espectro de RMN ¹³C do composto **6g** em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.

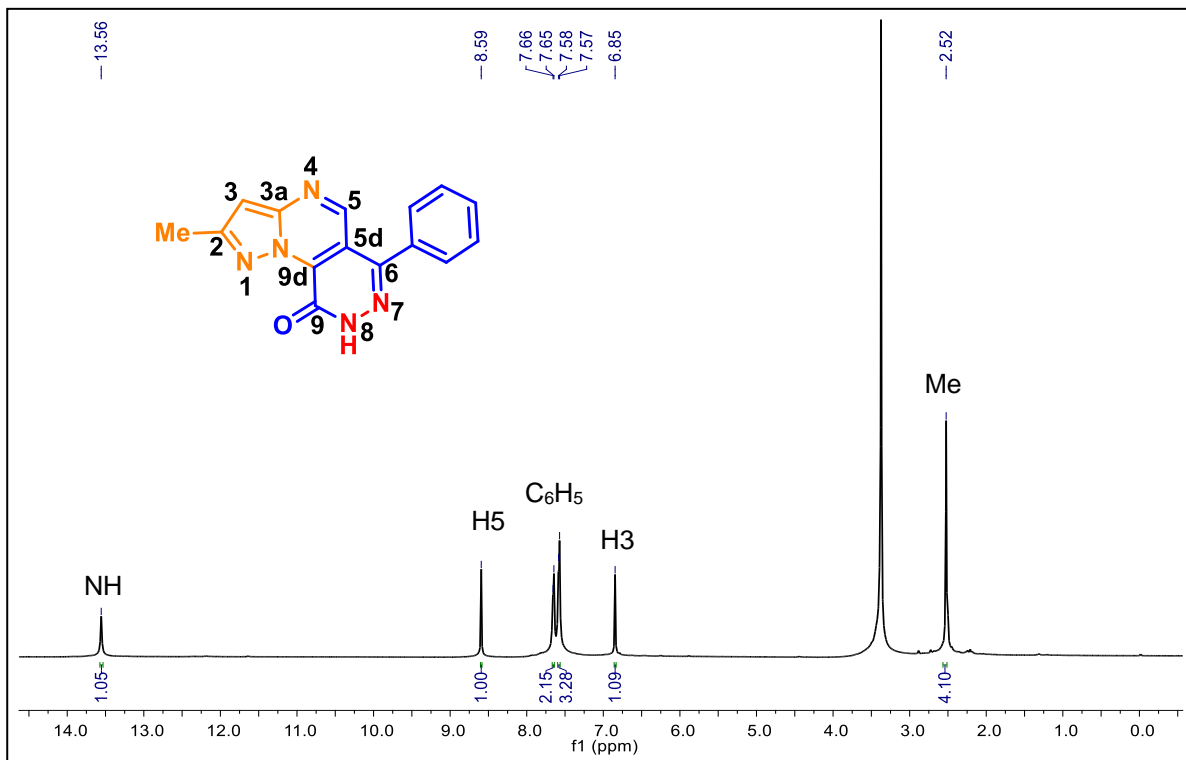


Figura 83. Espectro de RMN ¹H do composto **8a** em DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

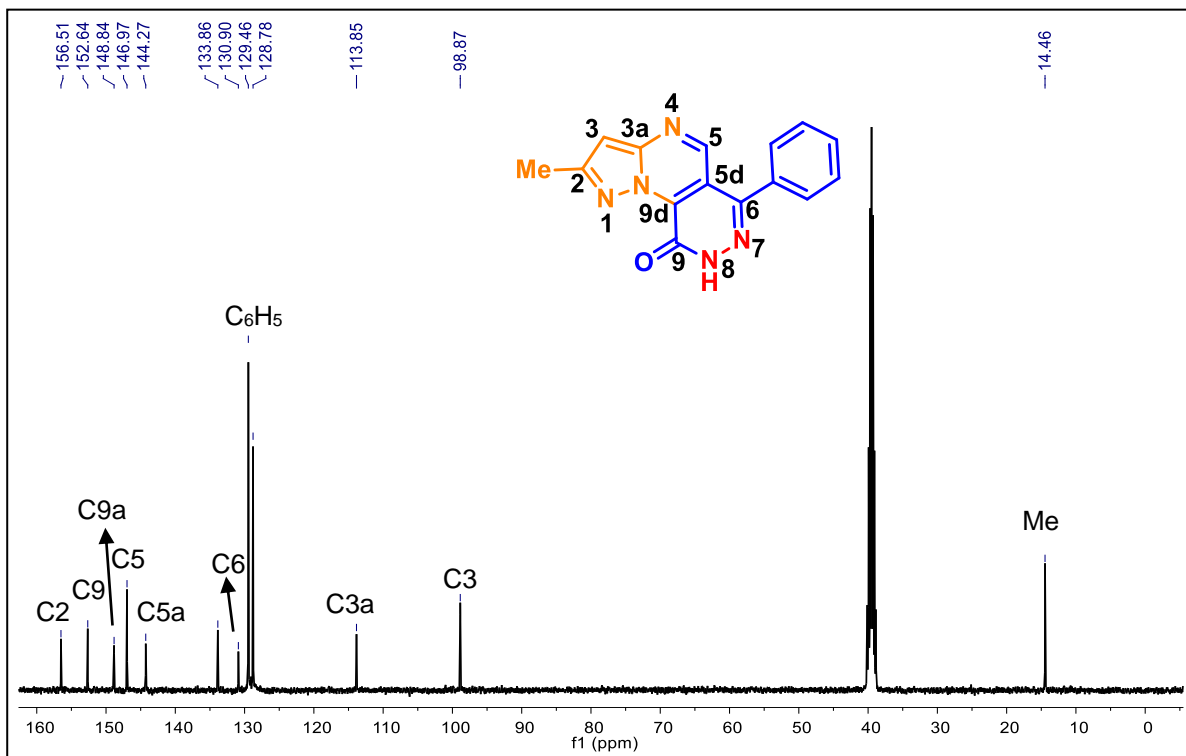


Figura 84. Espectro de RMN ¹³C do composto **8a** em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.

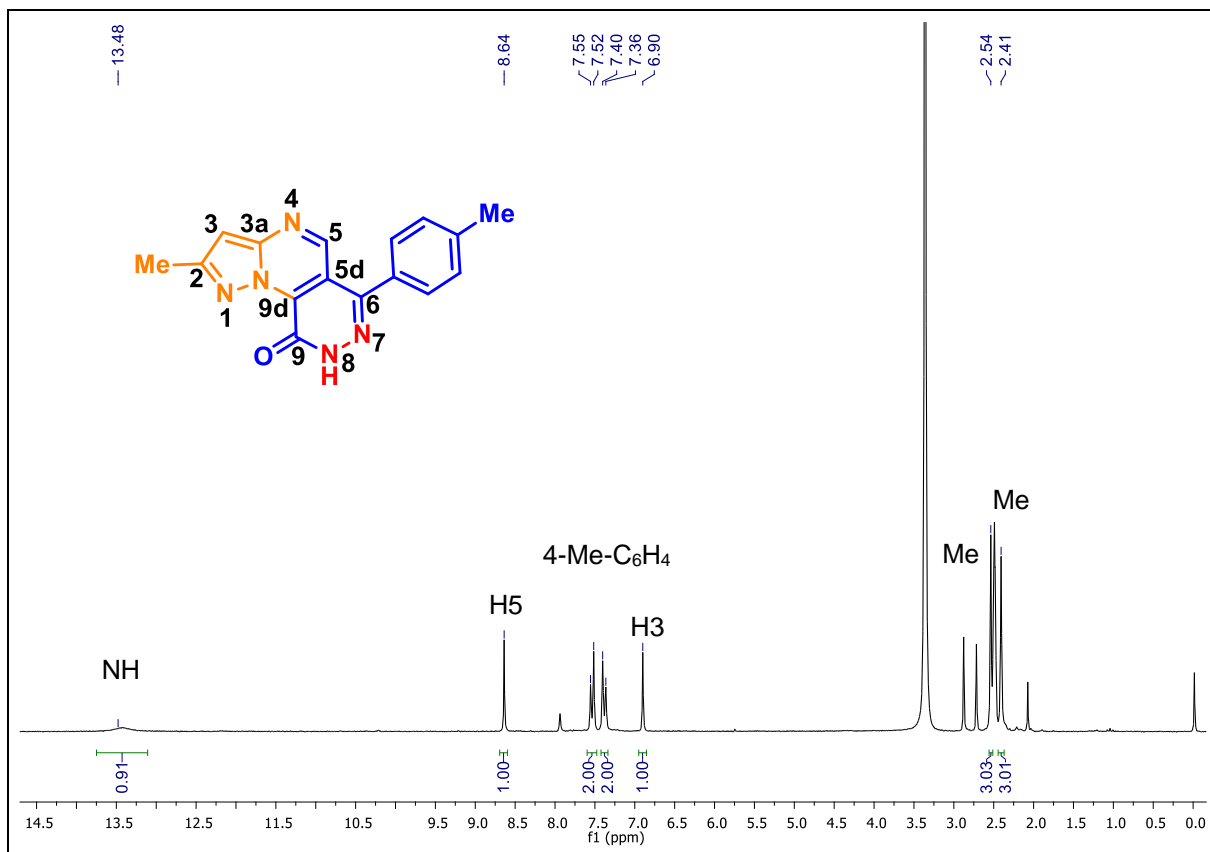


Figura 85. Espectro de RMN ¹H do composto **8b** em DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

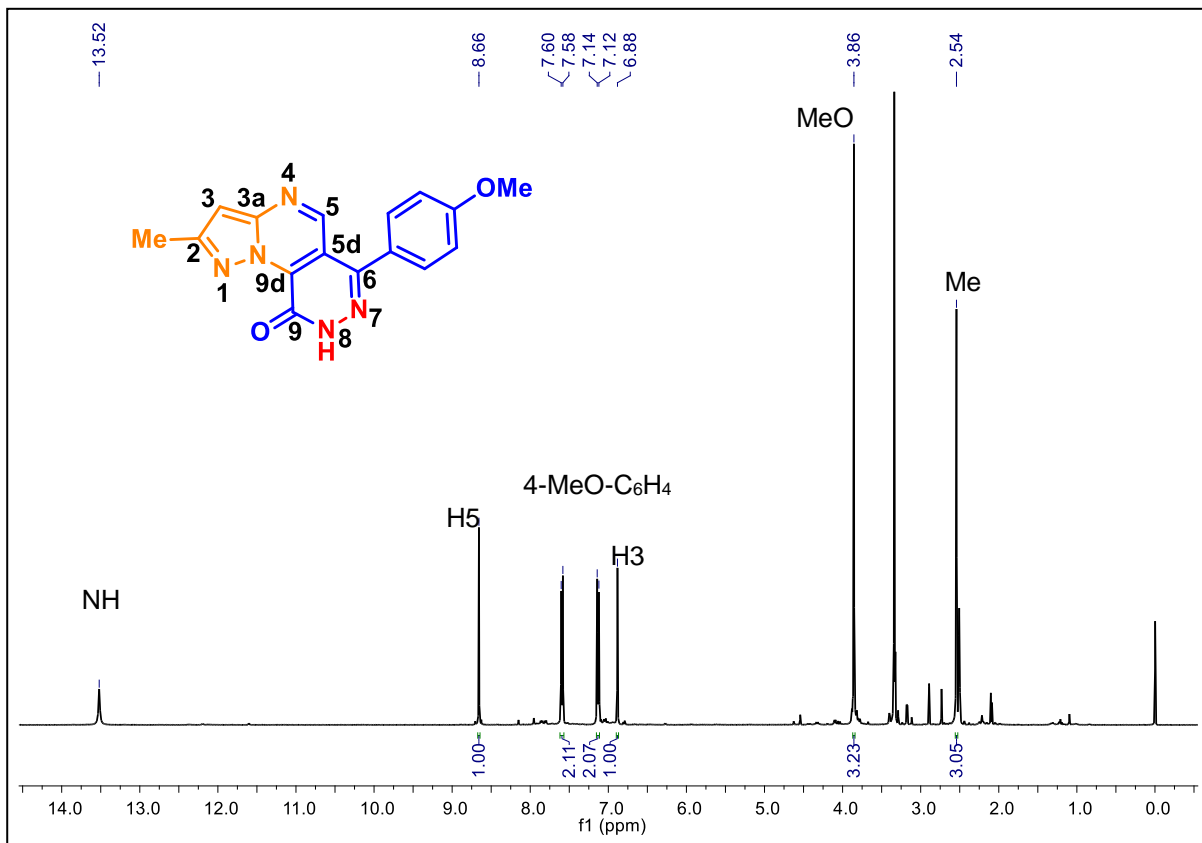


Figura 86. Espectro de RMN ¹H do composto **8c** em DMSO-*d*₆ 400 MHz.

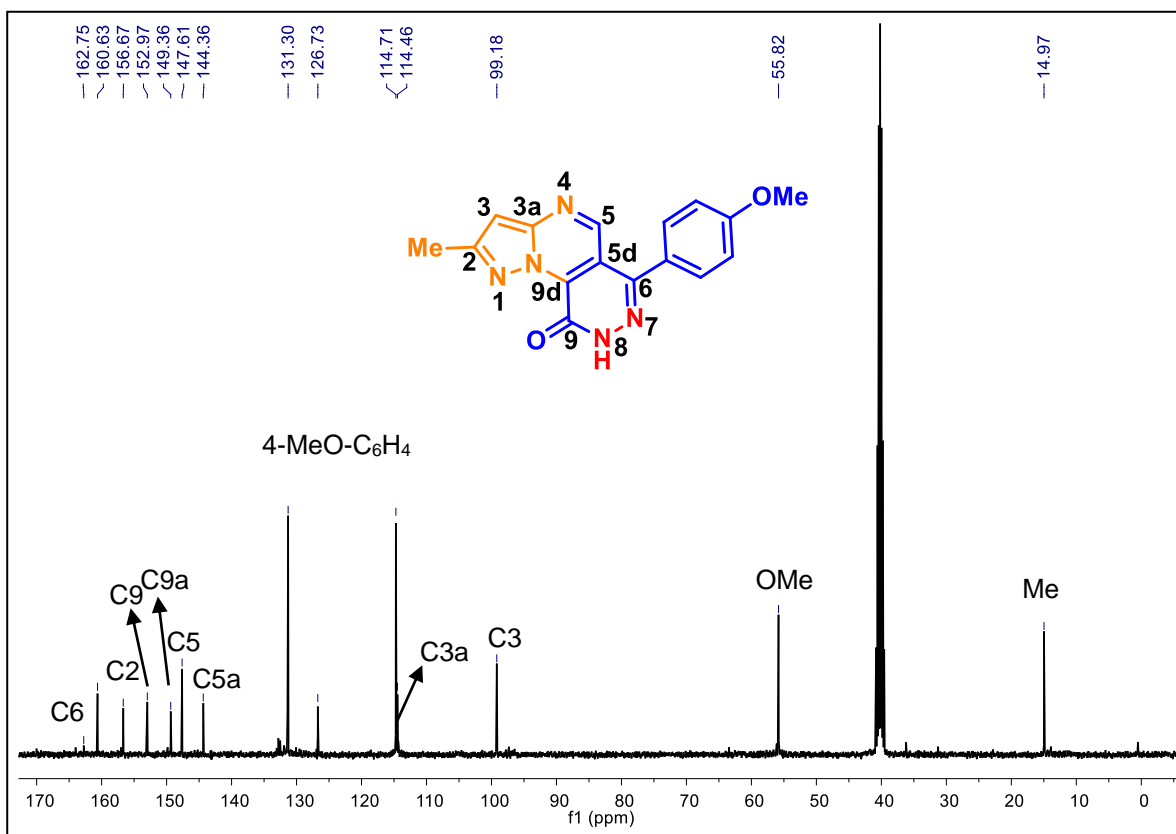


Figura 87. Espectro de RMN ¹³C do composto **8c** em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.

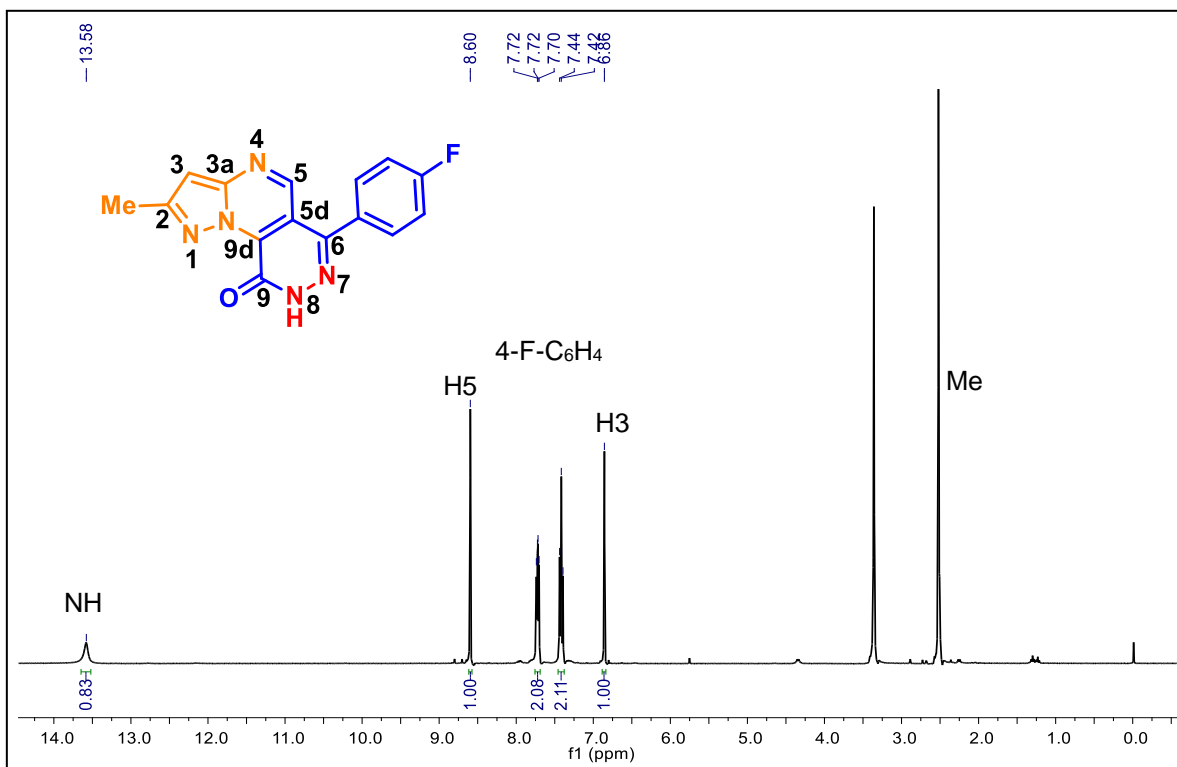


Figura 88. Espectro de RMN ^1H do composto **8d** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

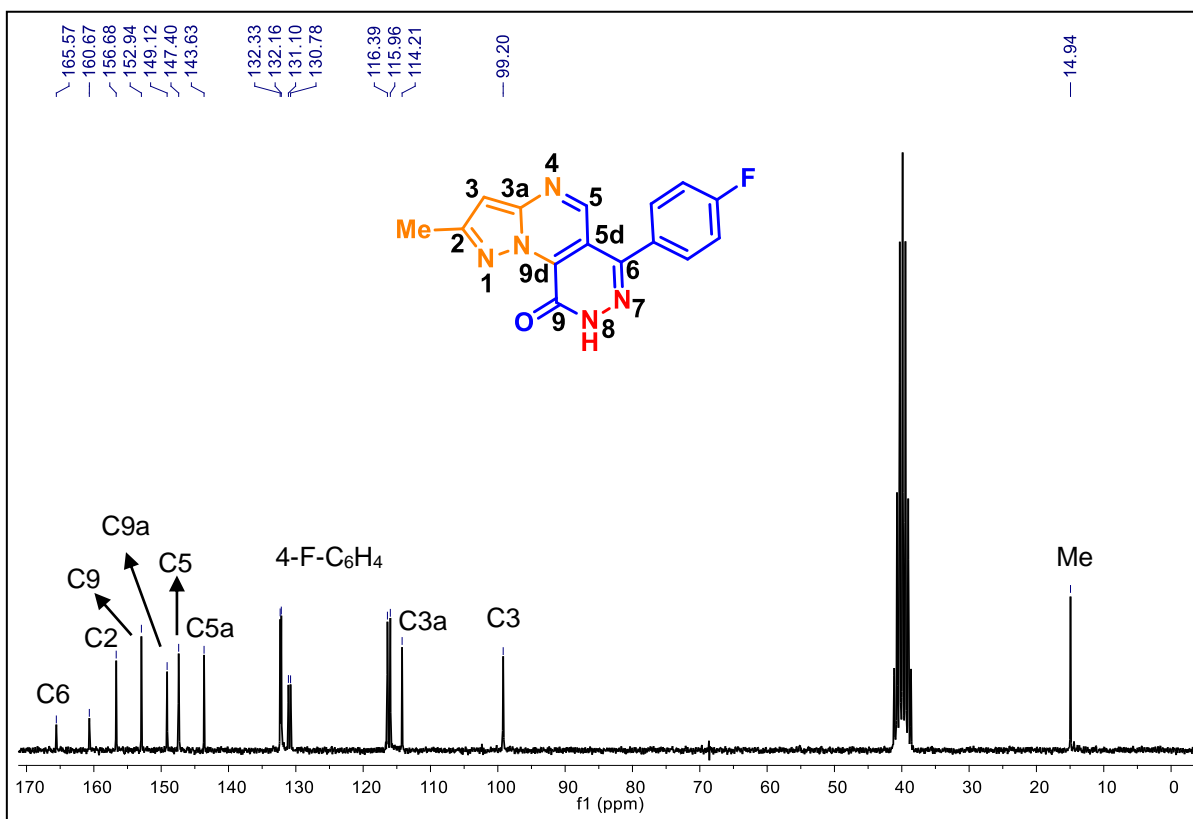


Figura 89. Espectro de RMN ^{13}C do composto **8d** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

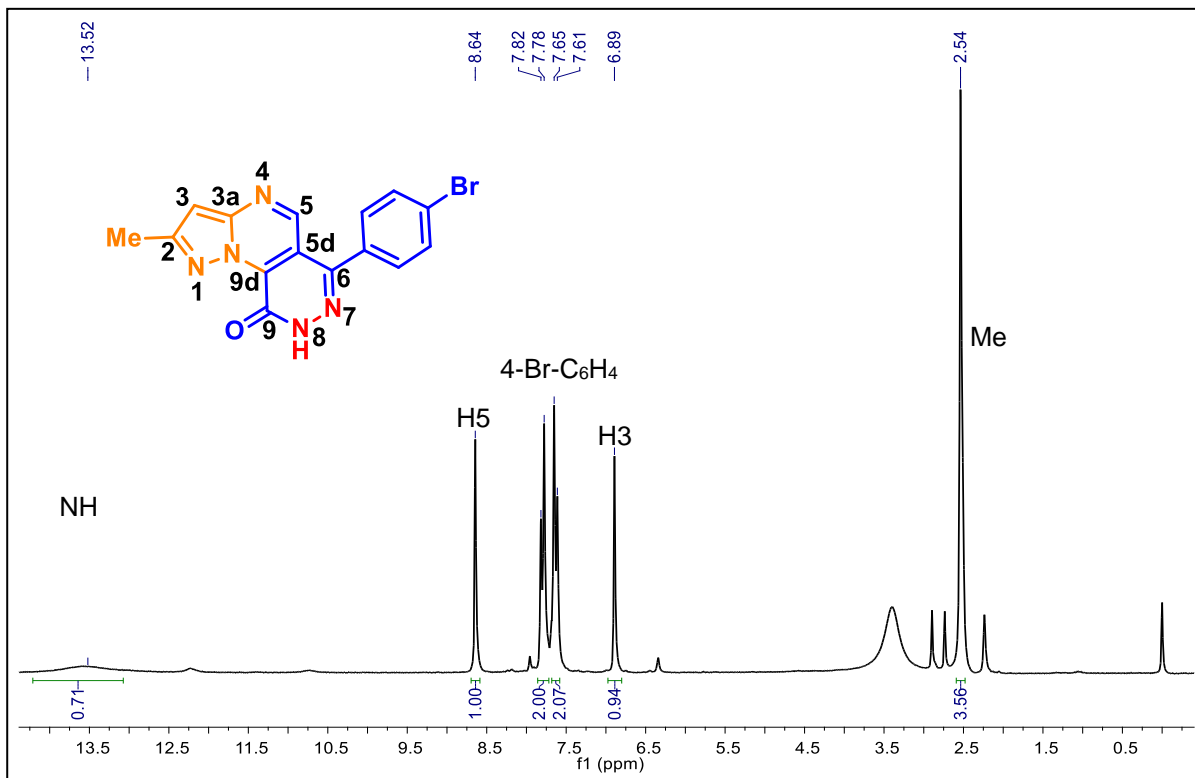


Figura 90. Espectro de RMN ¹H do composto **8e** em DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

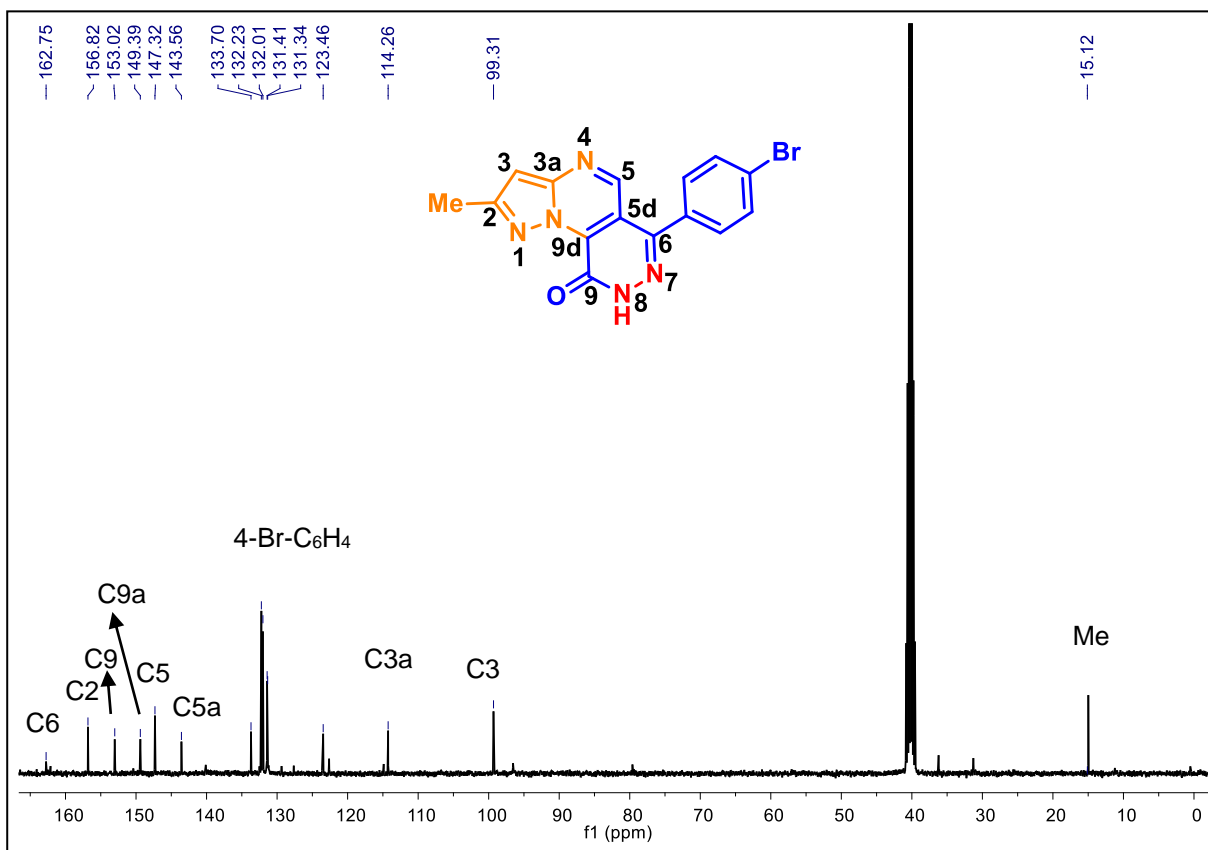
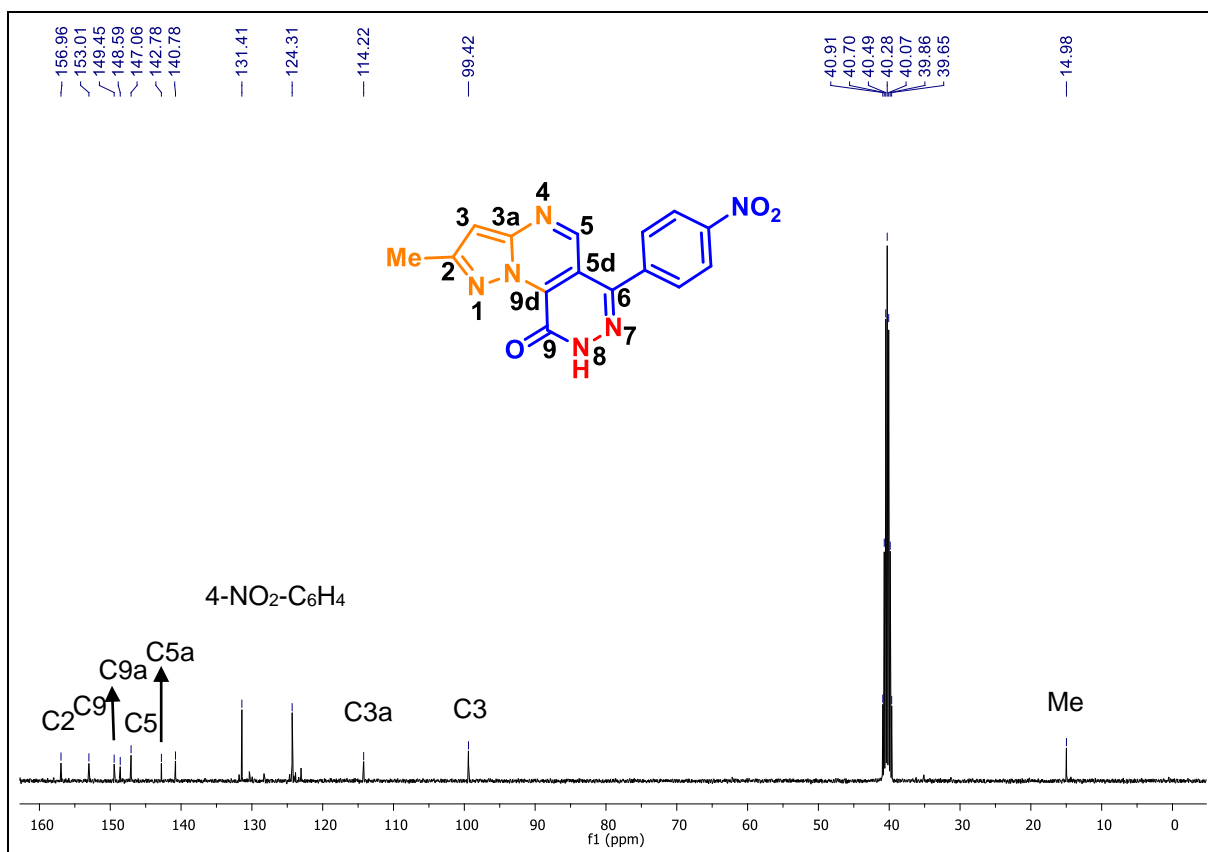
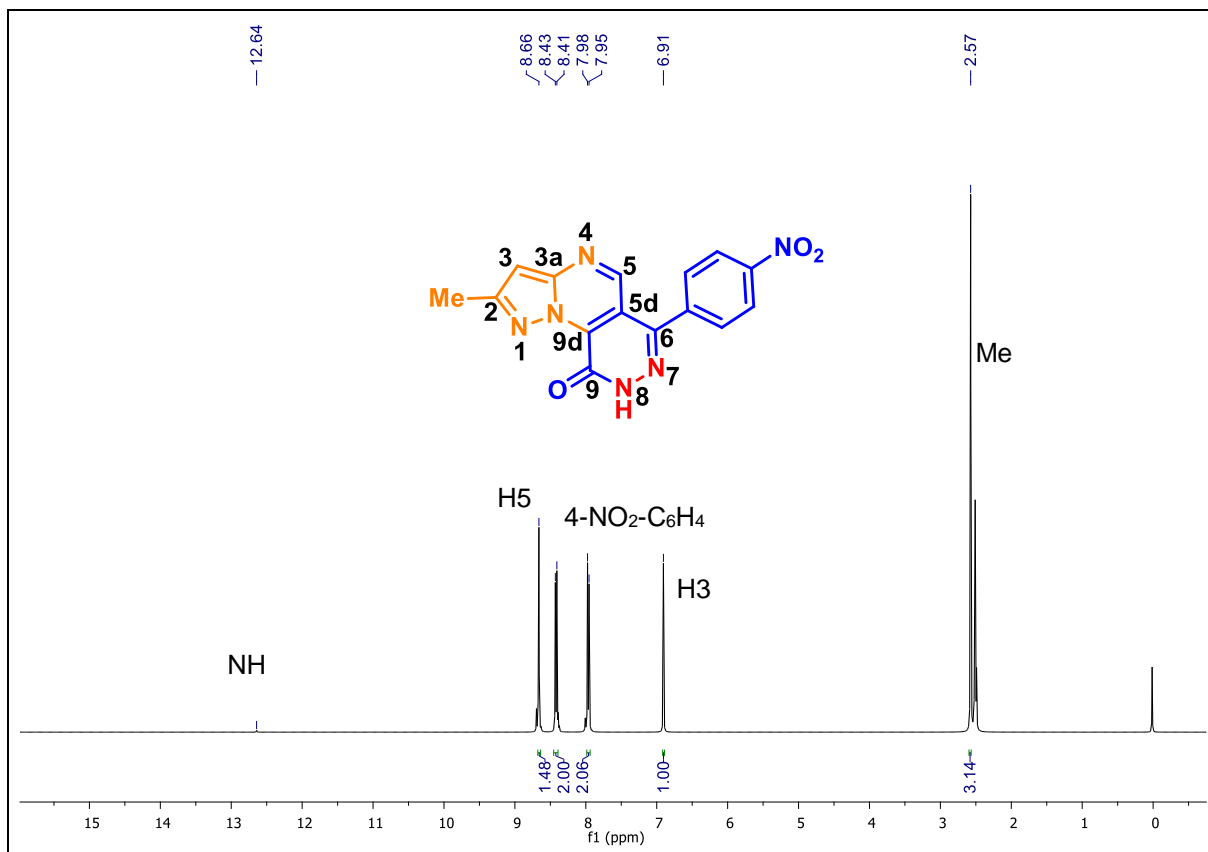


Figura 91. Espectro de RMN ¹³C do composto **8e** em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.



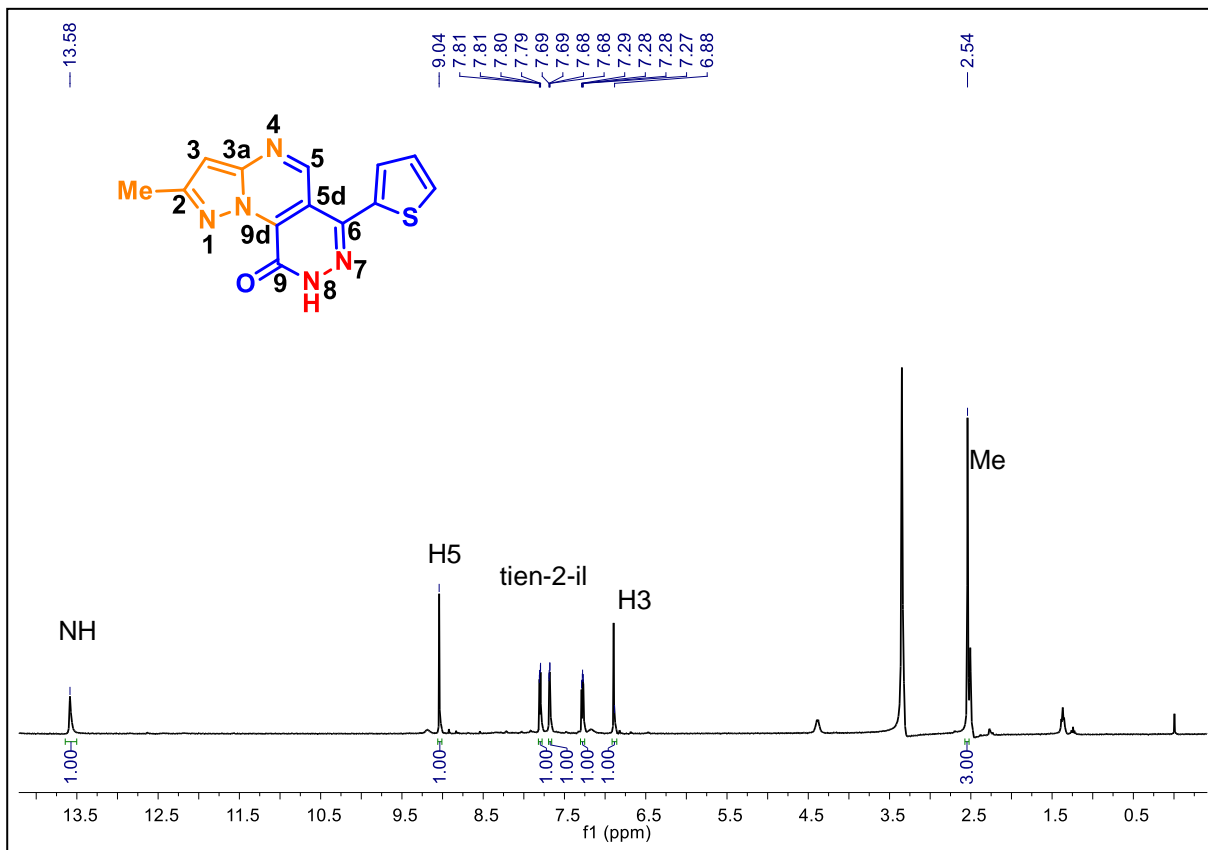


Figura 94. Espectro de RMN ¹H do composto **8g** em DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

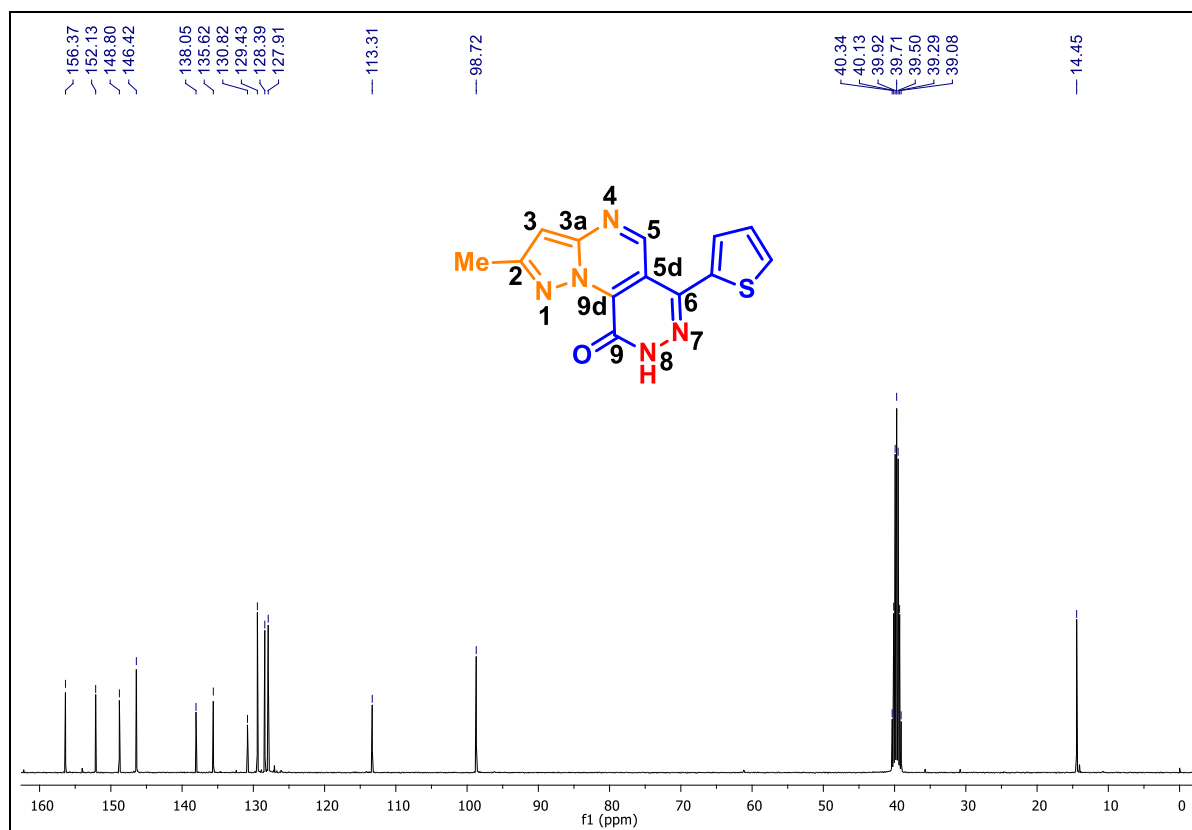


Figura 95. Espectro de RMN ¹³C do composto **8g** em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.

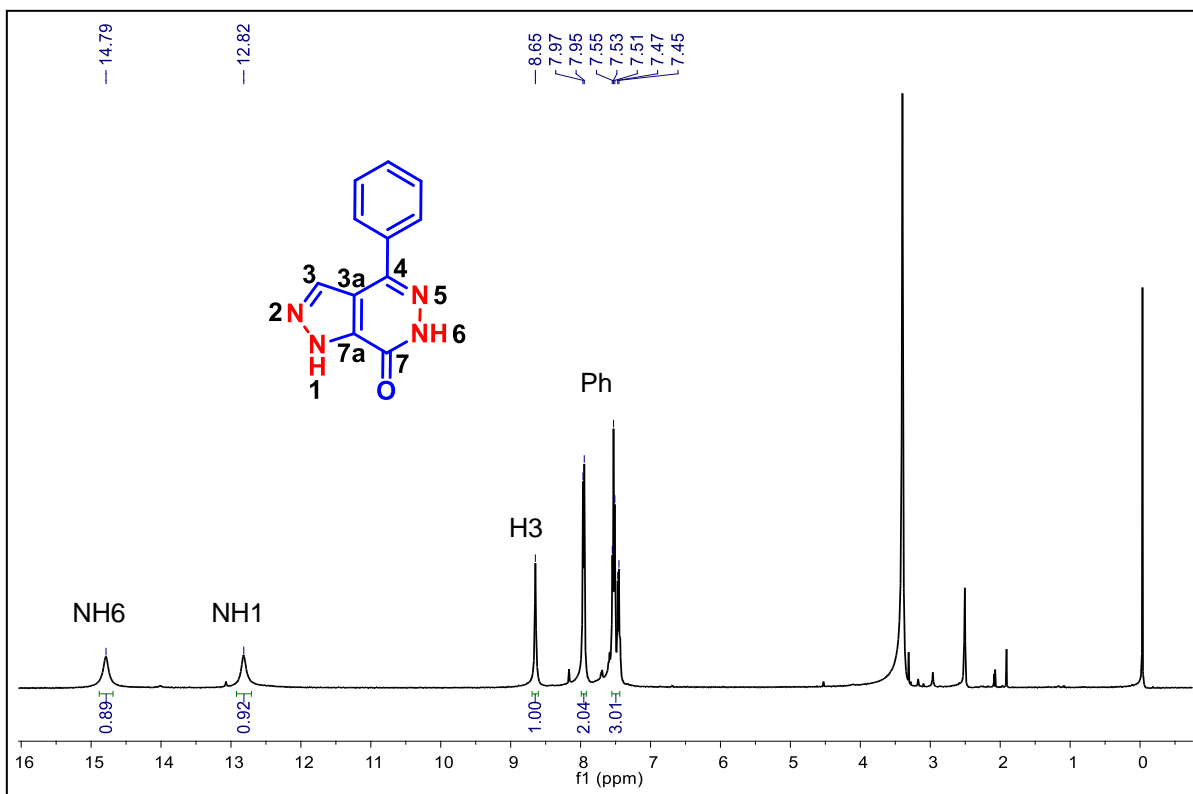


Figura 96. Espectro de RMN ^1H do composto **9a** em DMSO- d_6 a 400 MHz.

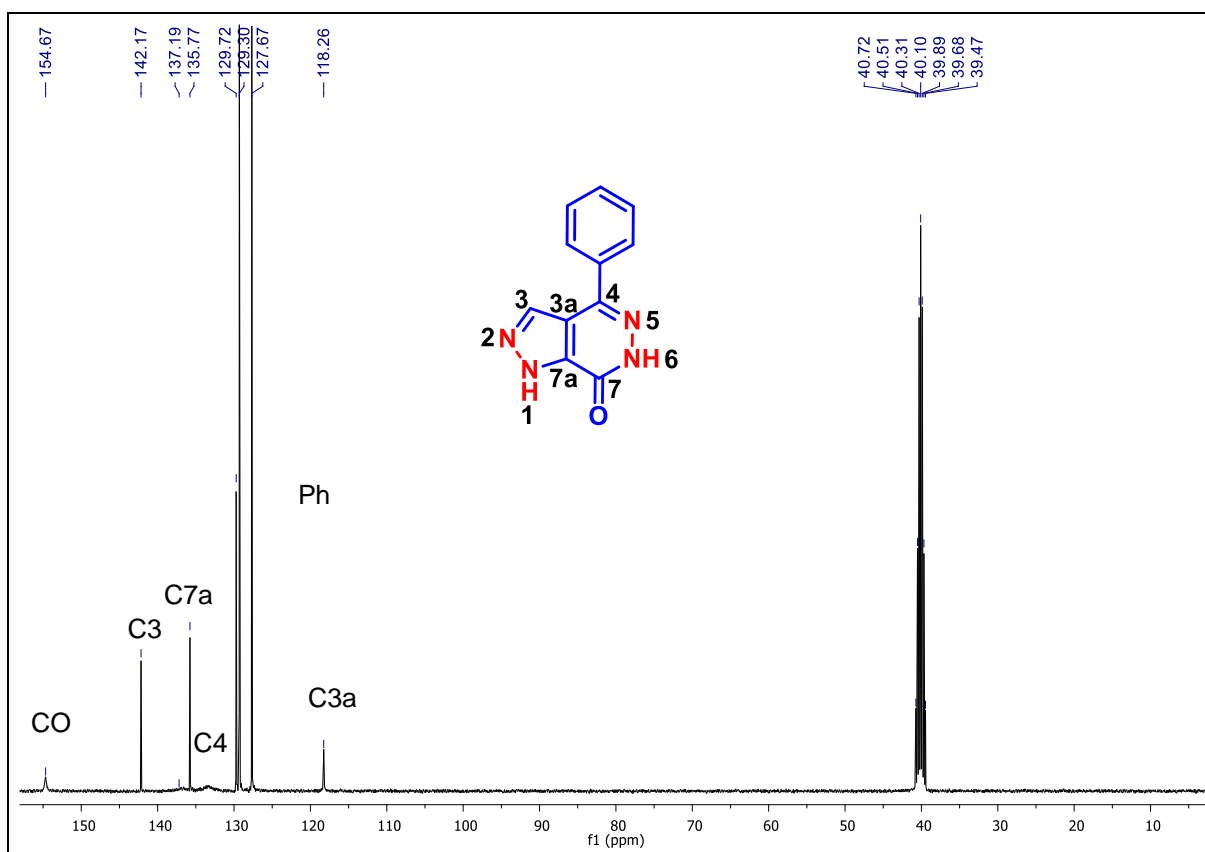


Figura 97. Espectro de RMN ^{13}C do composto **9a** em DMSO- d_6 a 100 MHz.

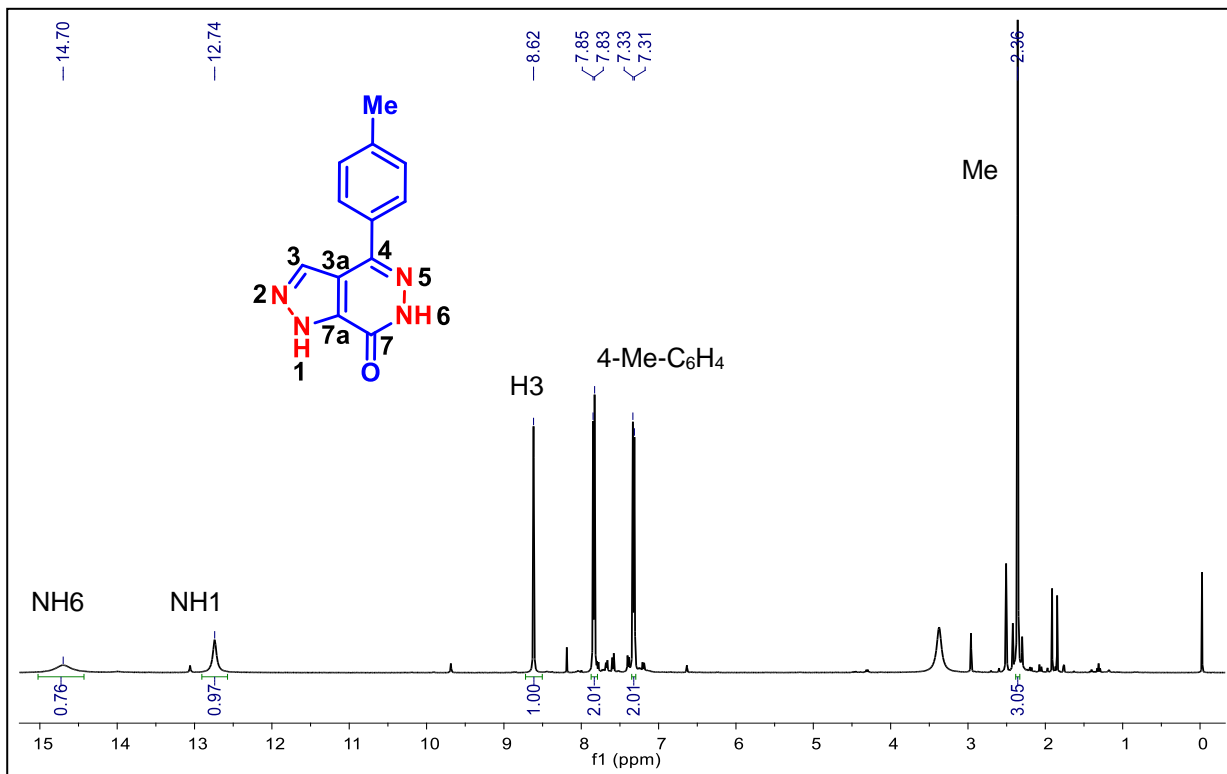


Figura 98. Espectro de RMN ^1H do composto **9b** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

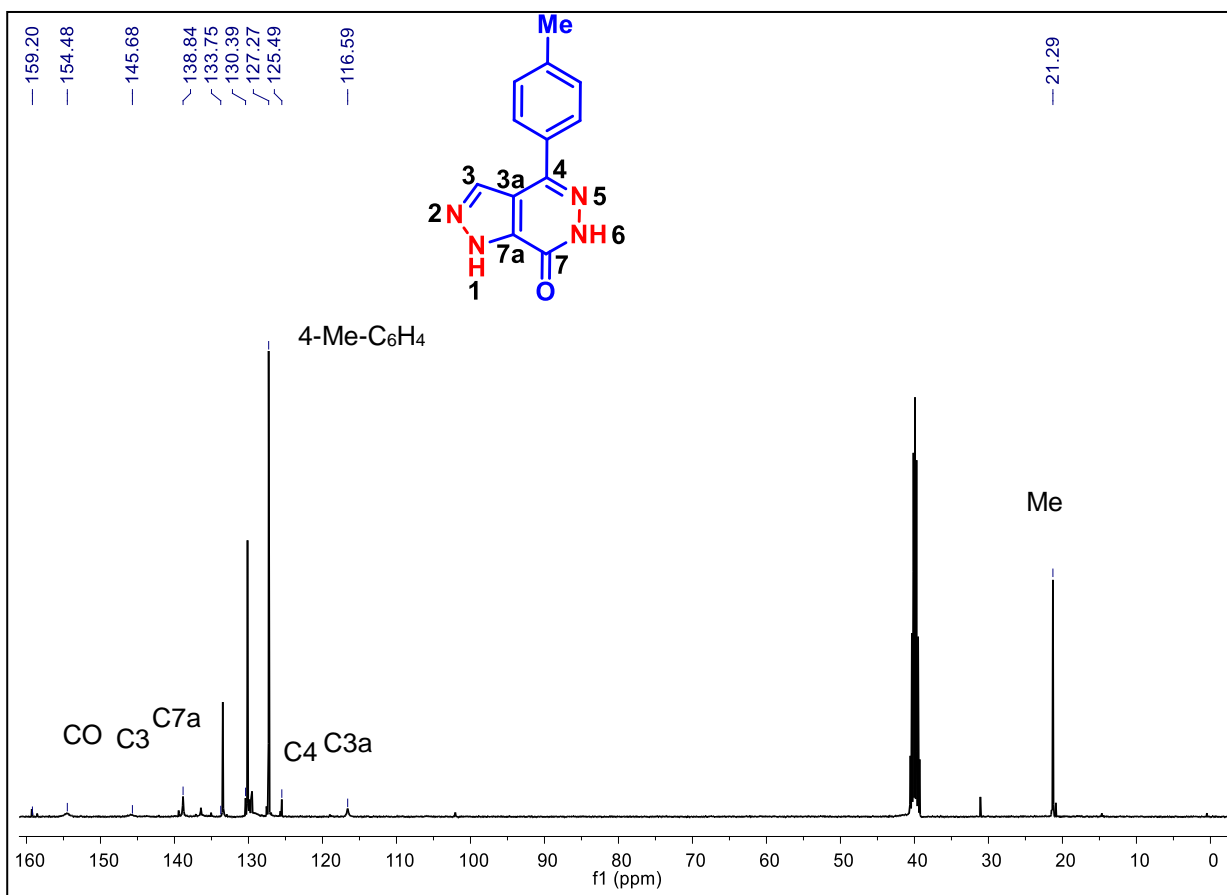


Figura 99. Espectro de RMN ^{13}C do composto **9b** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

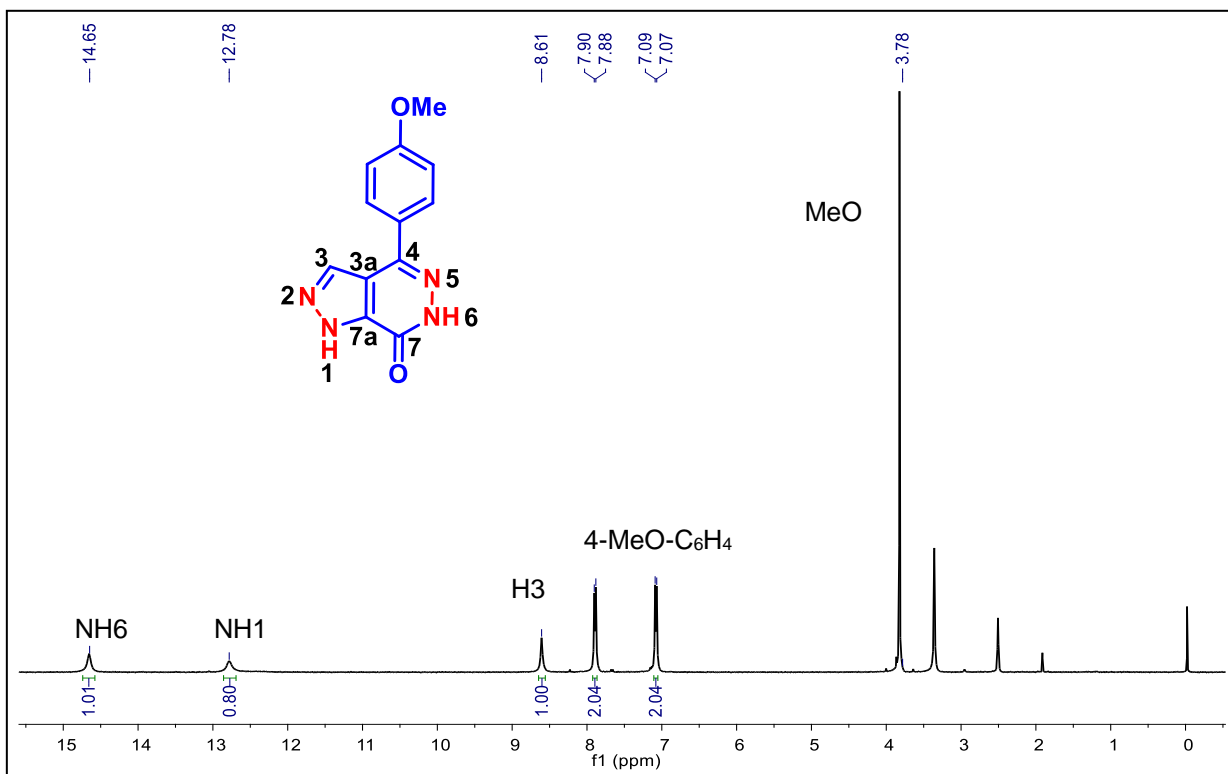


Figura 100. Espectro de RMN ^1H do composto **9c** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

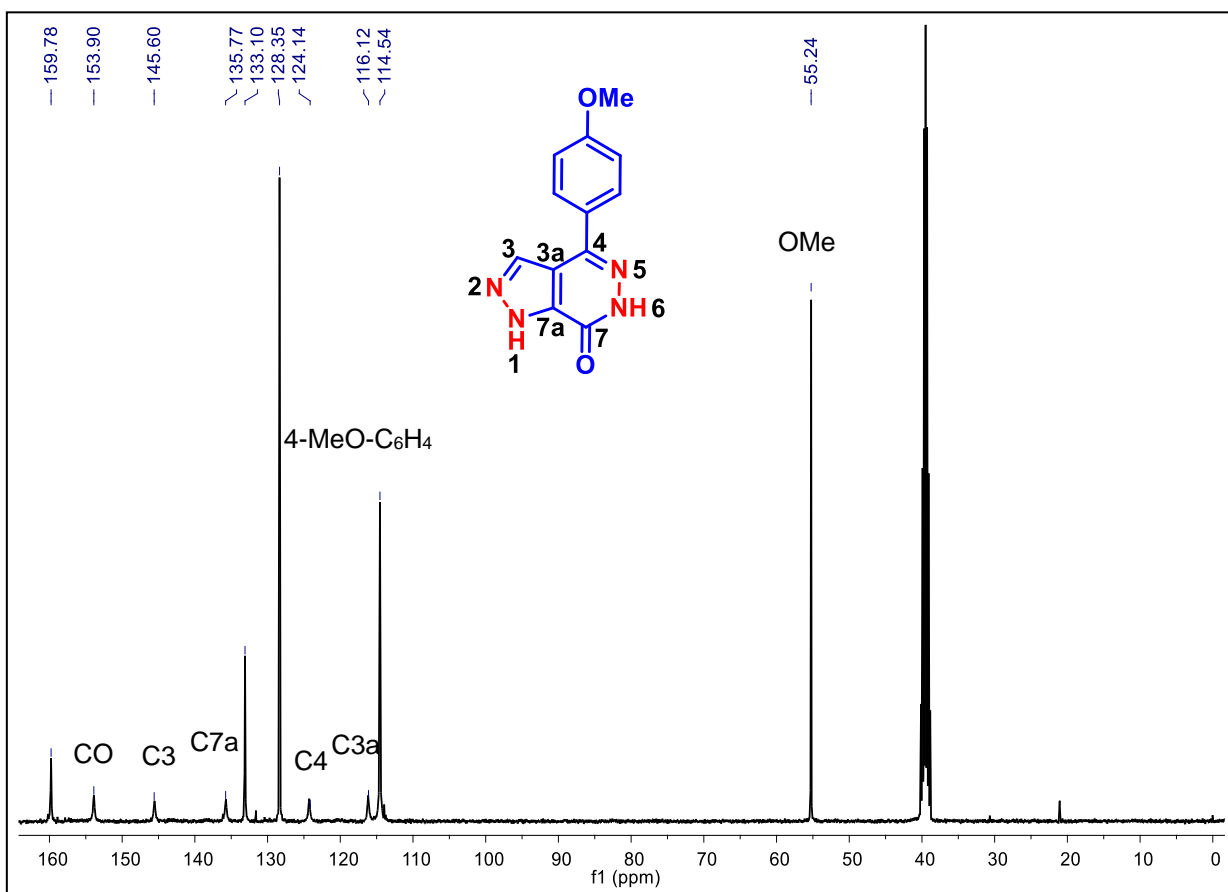


Figura 101. Espectro de RMN ^{13}C do composto **9c** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

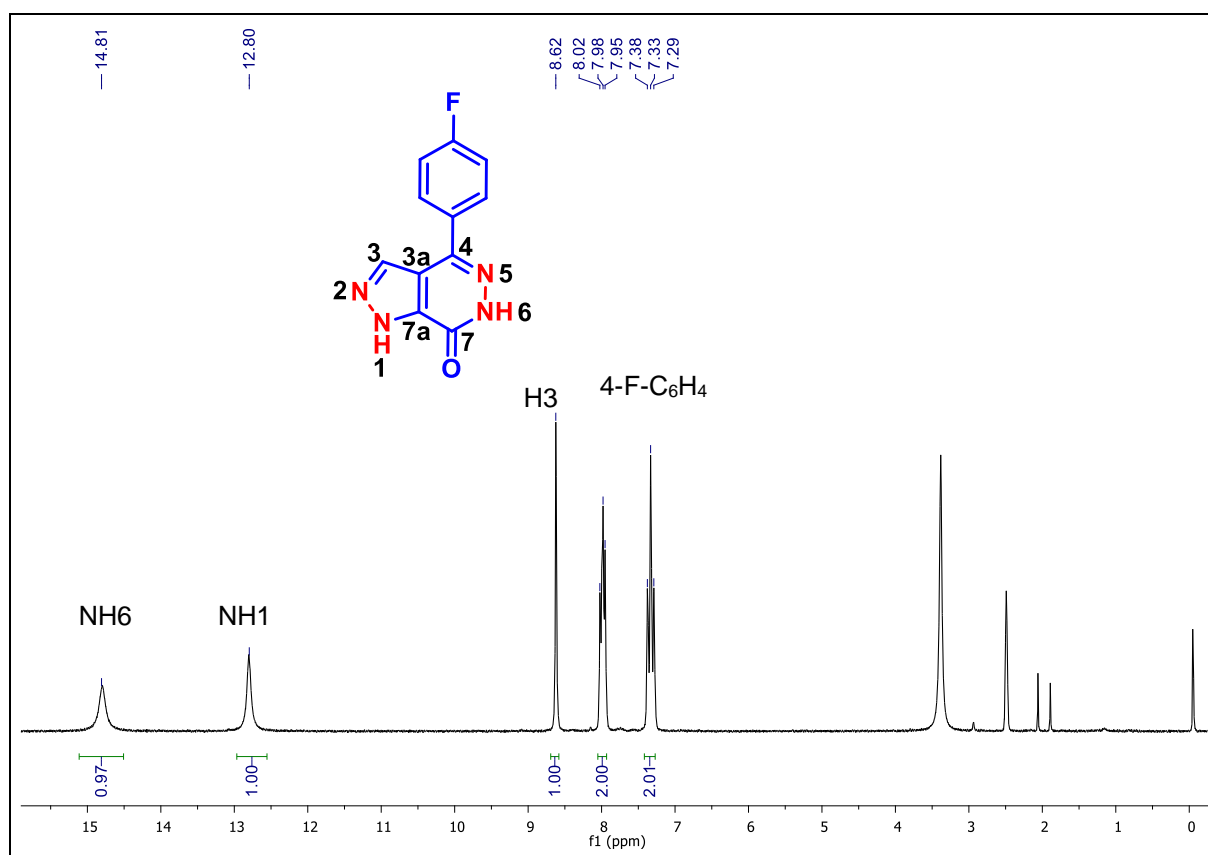


Figura 102. Espectro de RMN ^1H do composto **9d** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

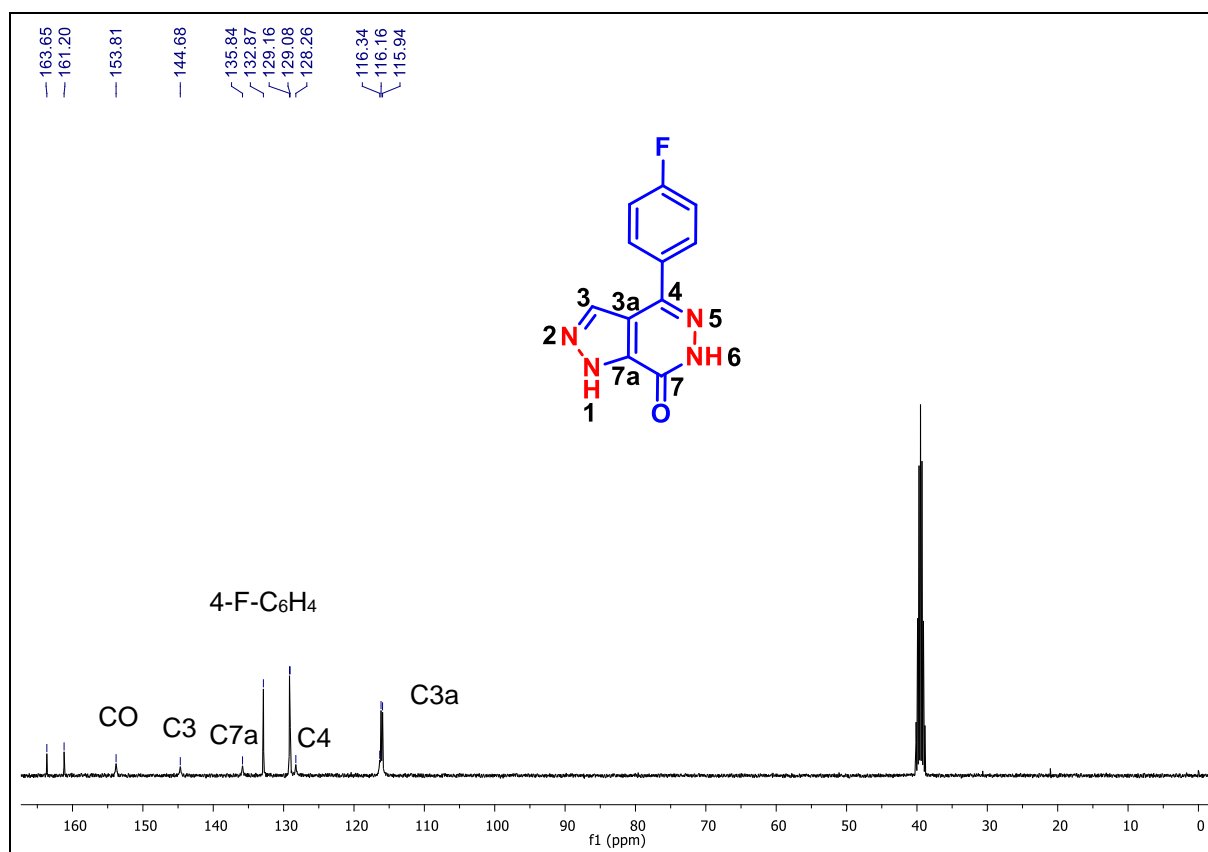


Figura 103. Espectro de RMN ^{13}C do composto **9d** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

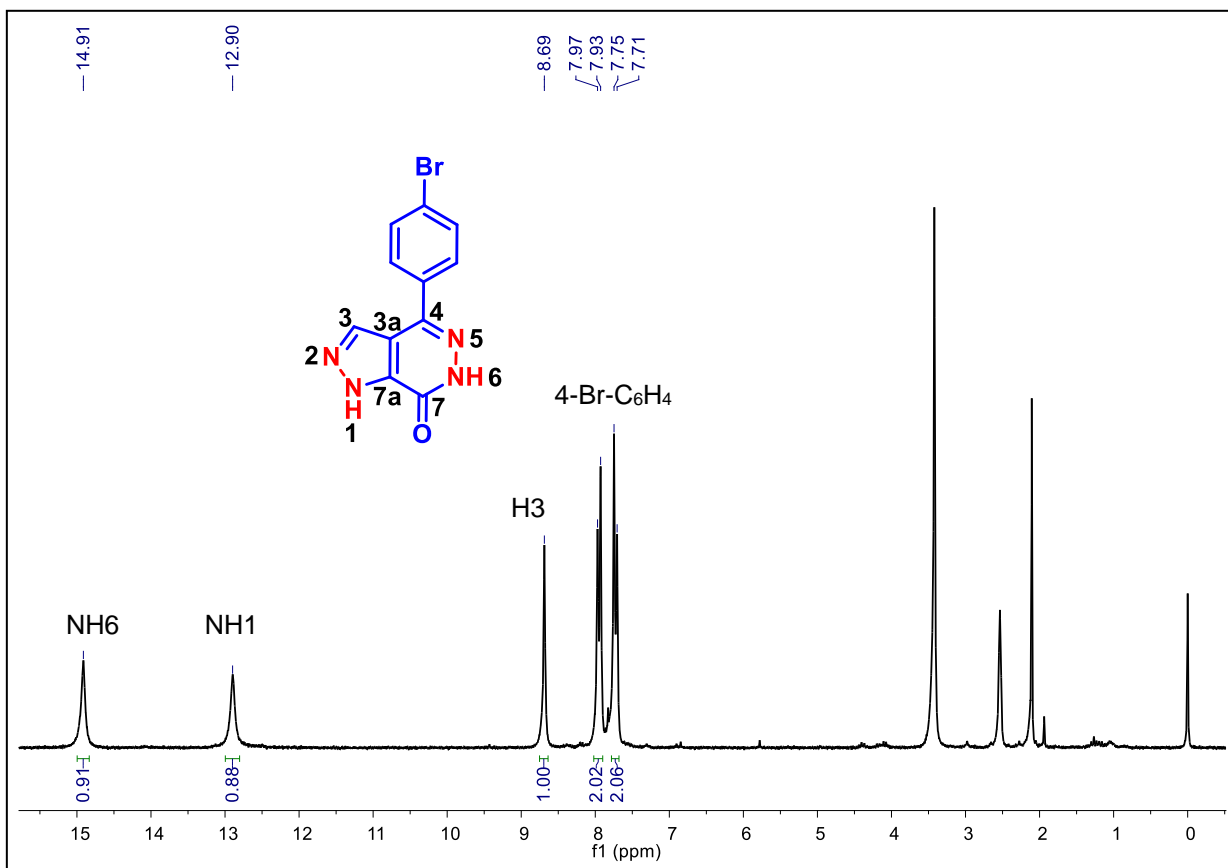


Figura 104. Espectro de RMN ¹H do composto **9e** em DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

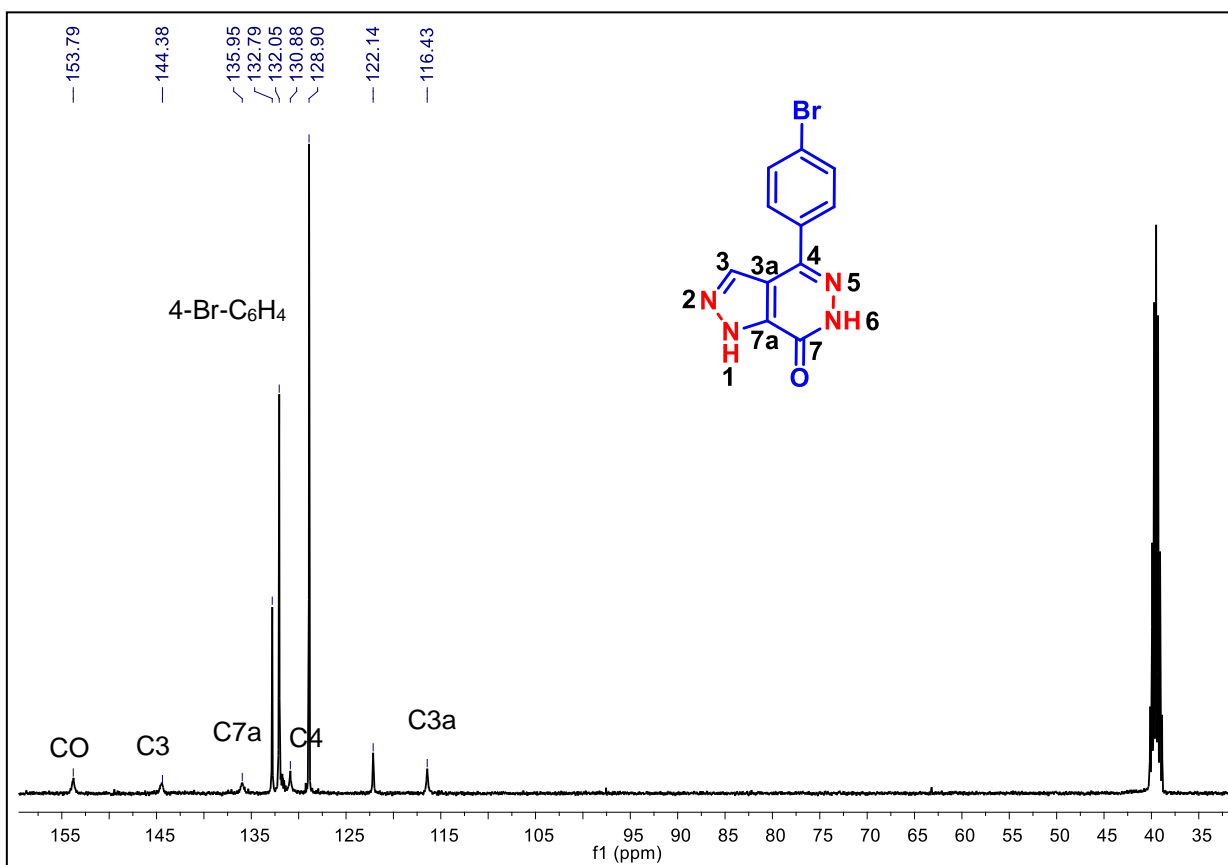


Figura 105. Espectro de RMN ¹³C do composto **9e** em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.

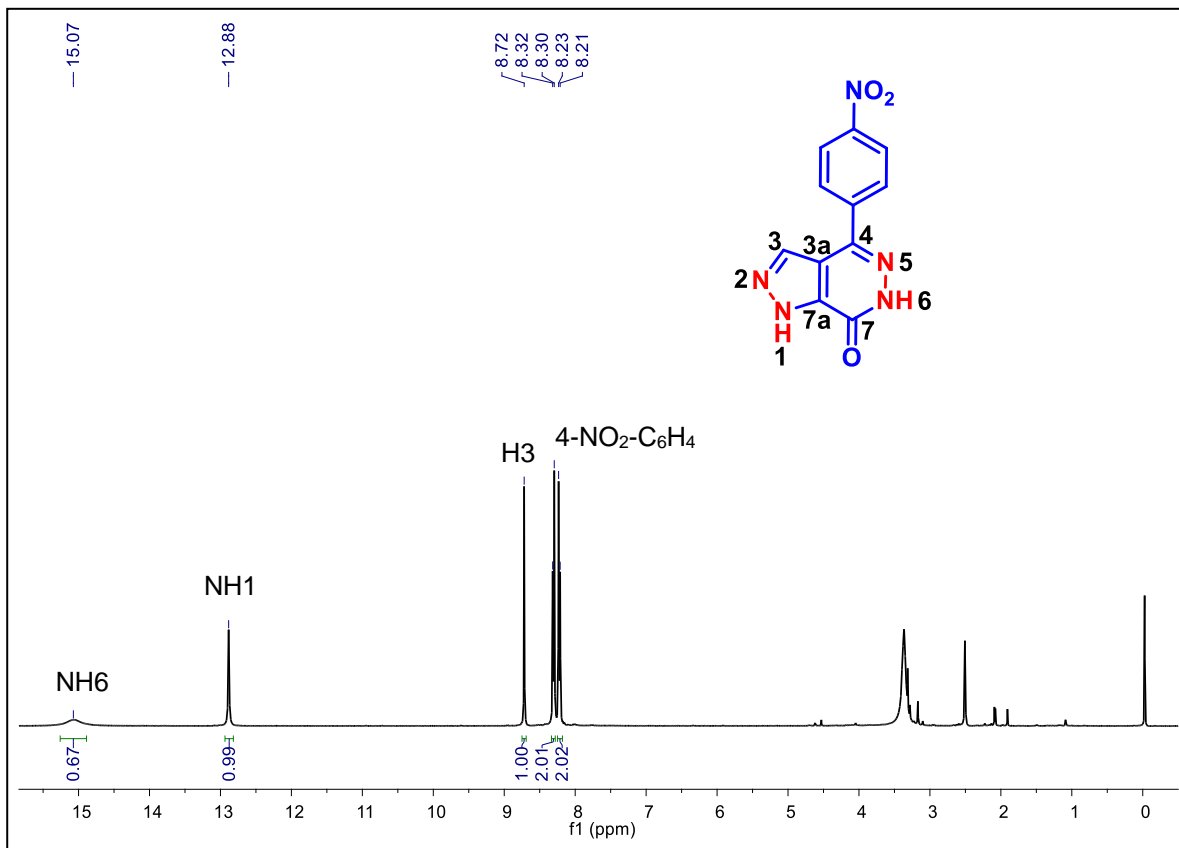


Figura 106. Espectro de RMN ^1H do composto **9f** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

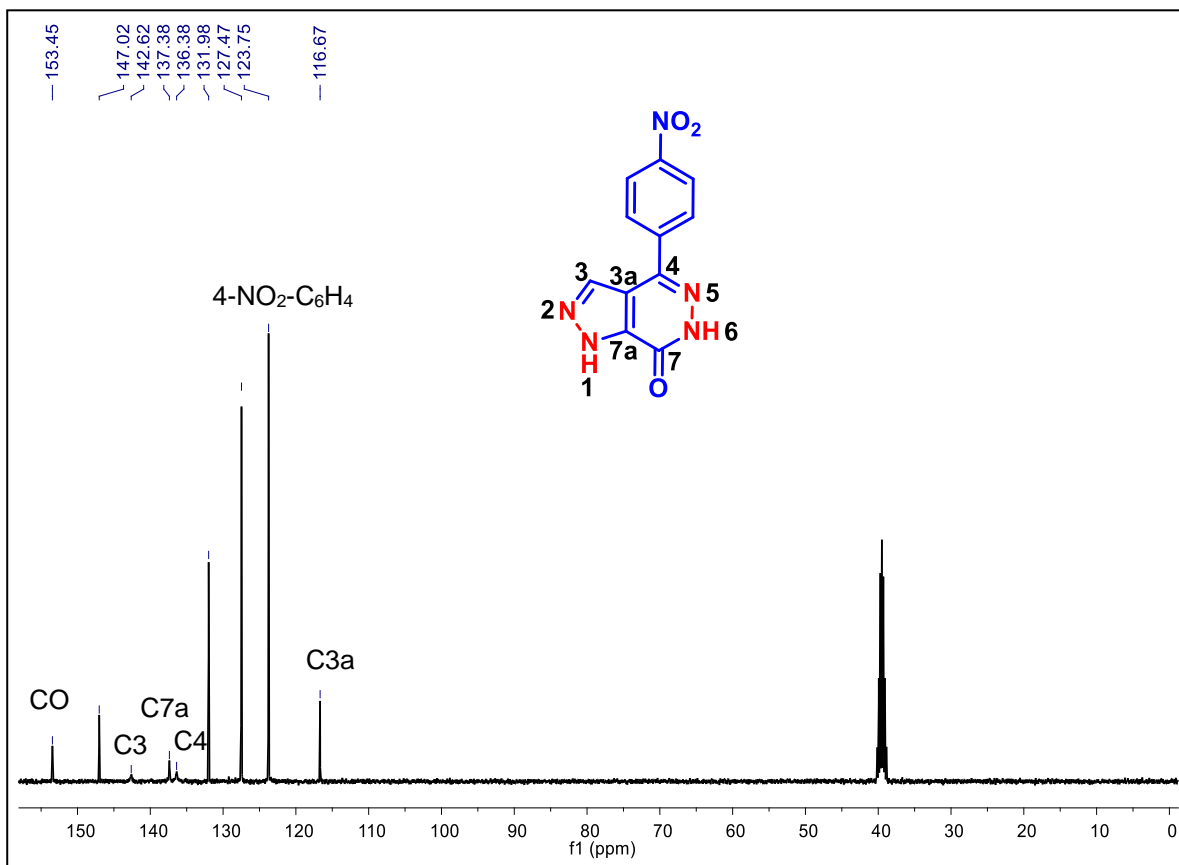


Figura 107. Espectro de RMN ^{13}C do composto **9f** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

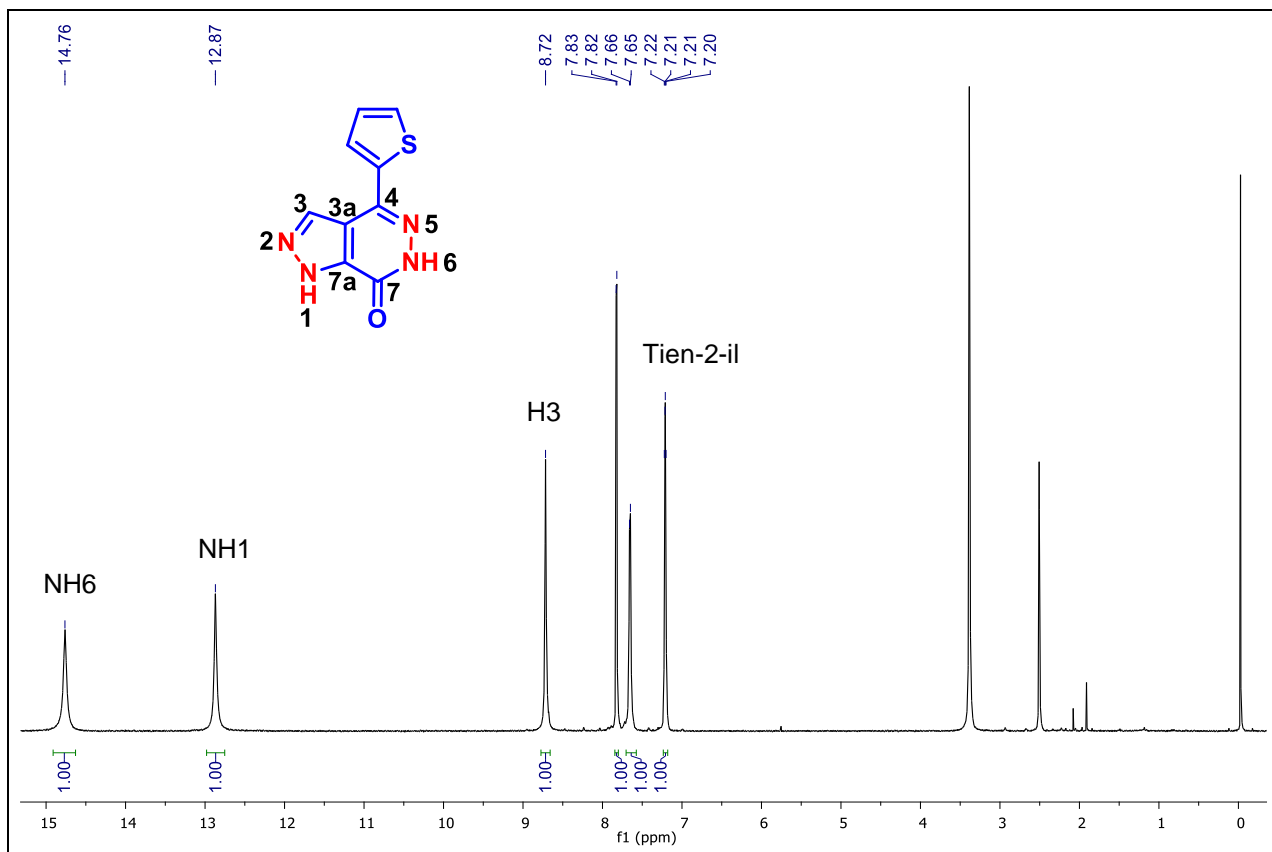


Figura 108. Espectro de RMN ^1H do composto **9g** em DMSO- d_6 a 400 MHz.

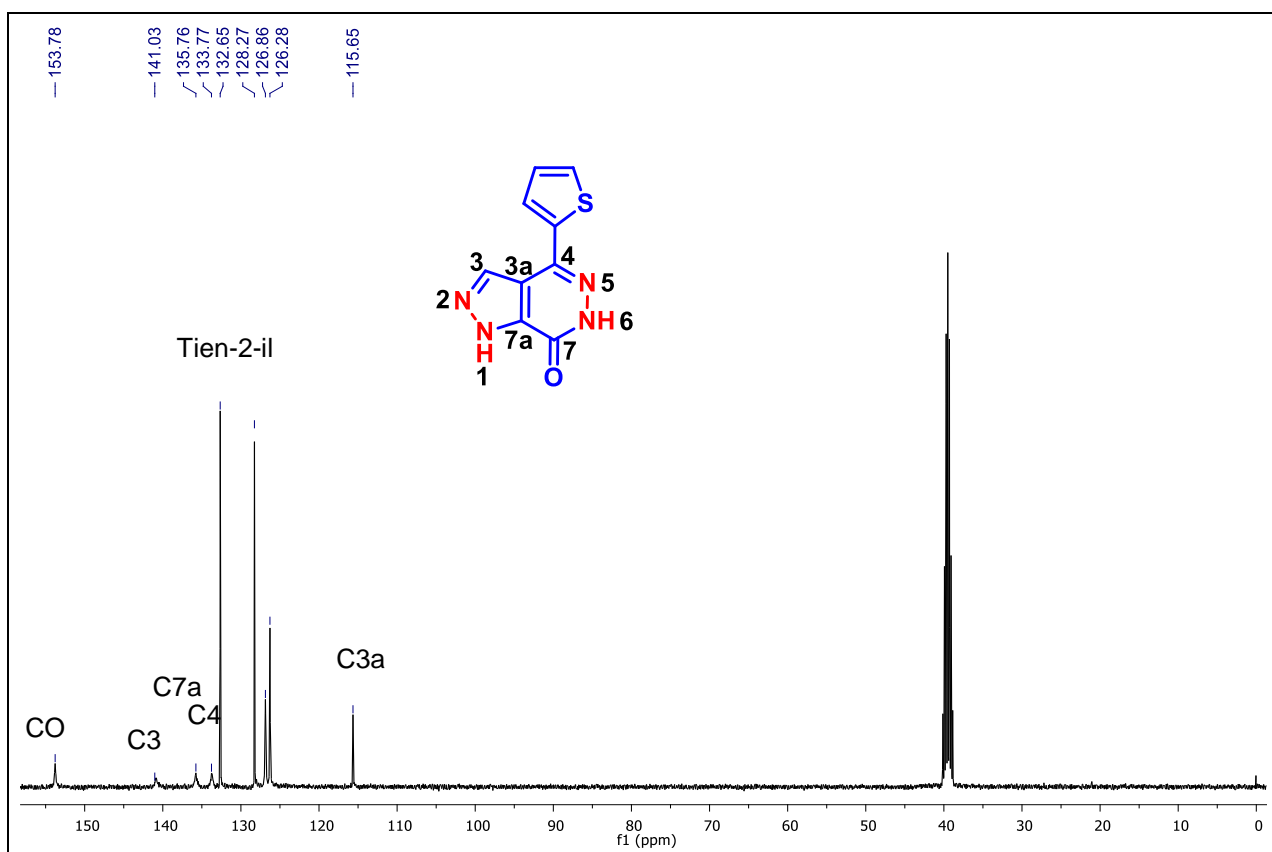


Figura 109 Espectro de RMN ^{13}C do composto **9g** em DMSO- d_6 a 100 MHz.

ANEXO 2
Espectros de massas selecionados

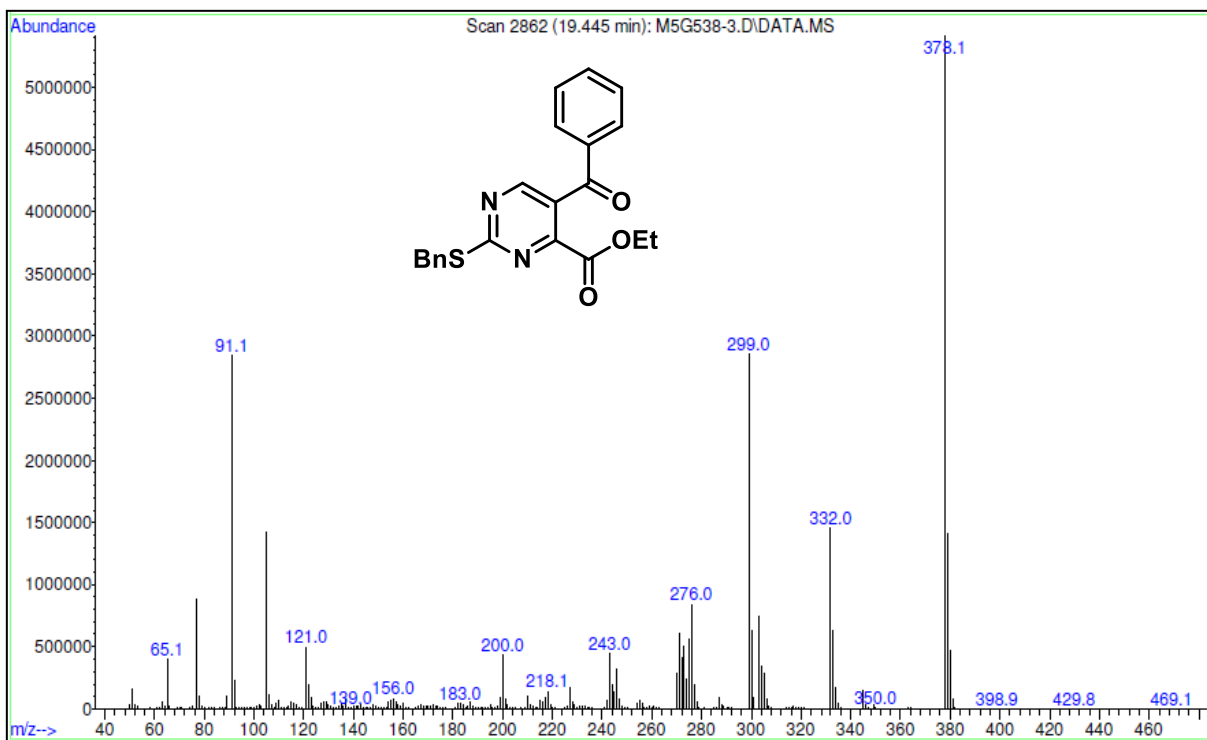


Figura 110. Espectro de massas do composto **2a**.

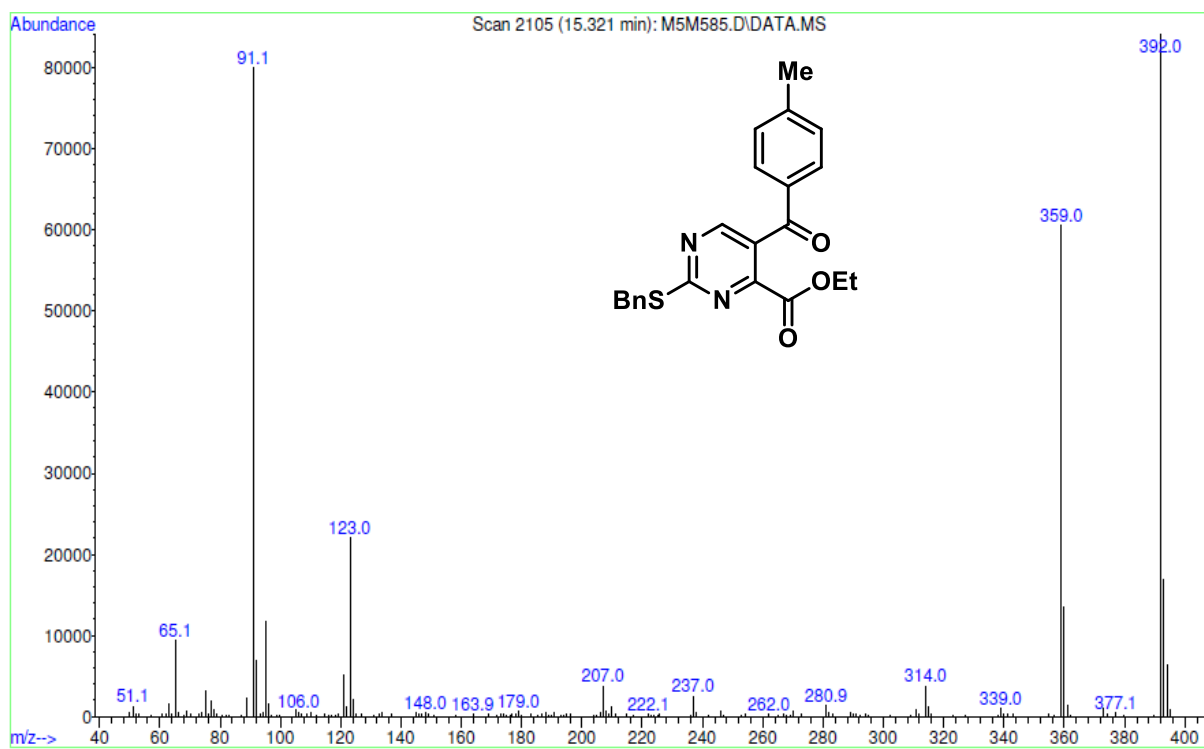


Figura 111. Espectro de massas do composto **2b**.

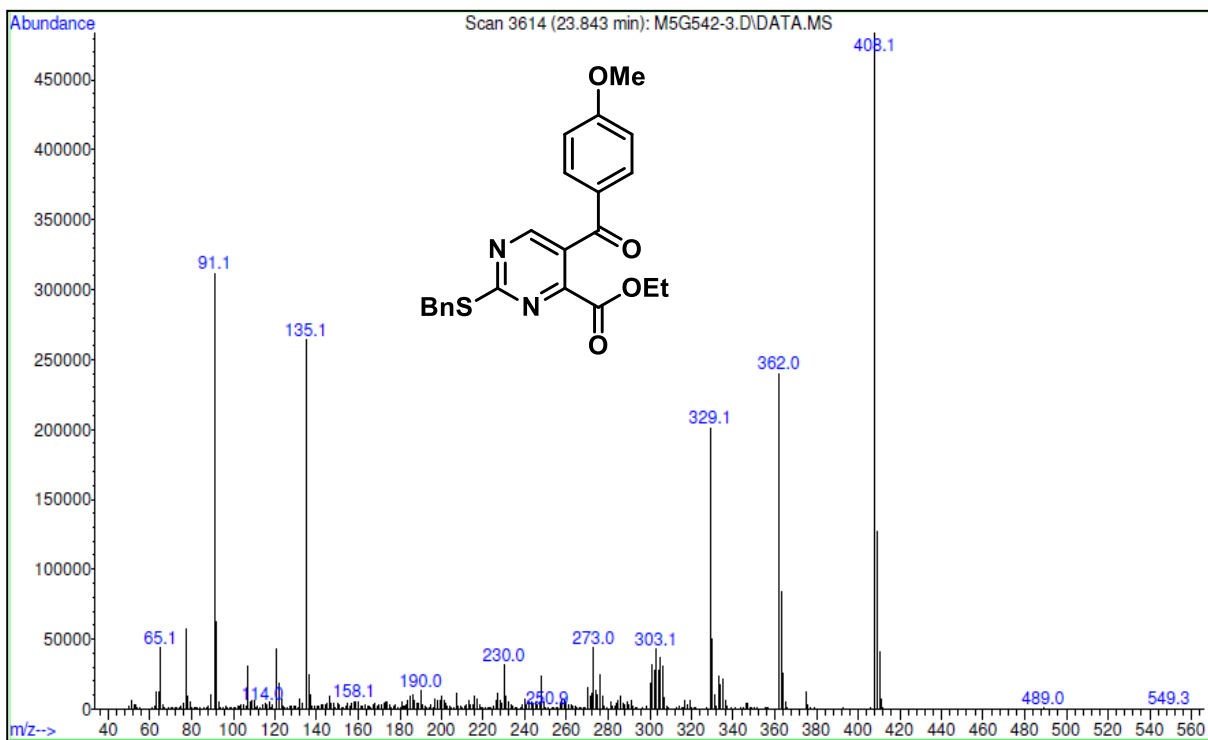


Figura 112. Espectro de massas do composto **2c**.

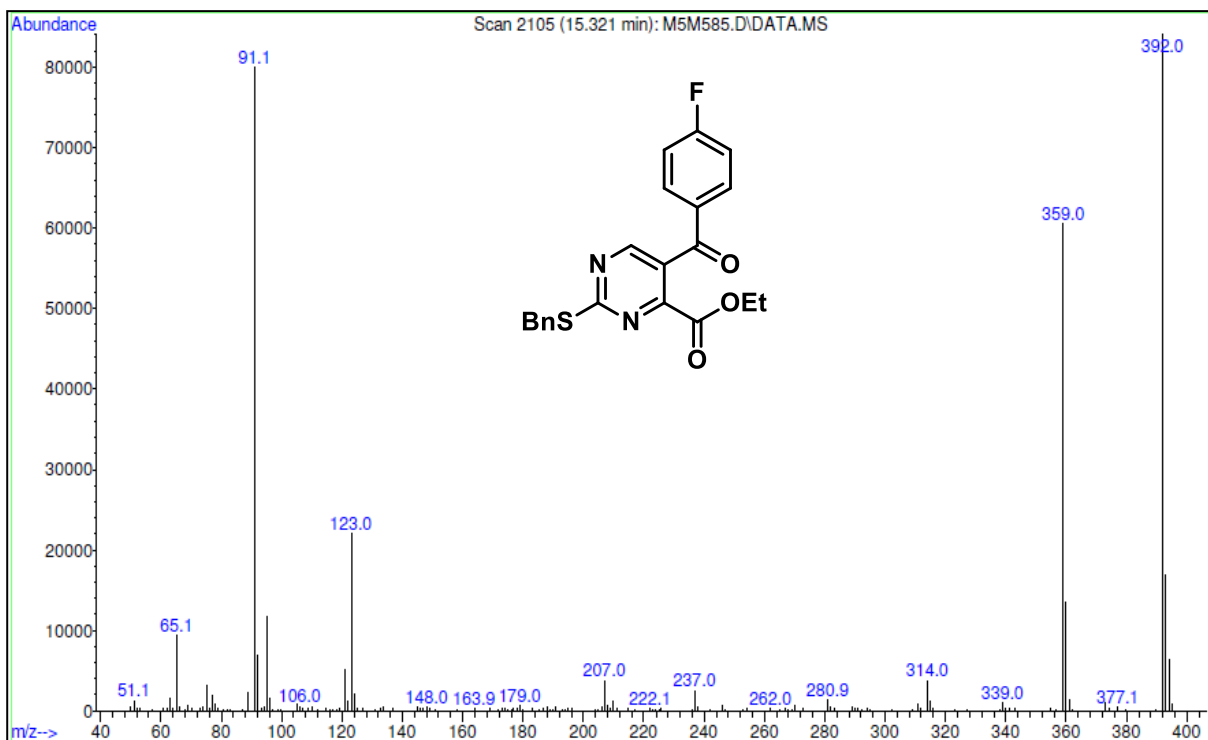


Figura 113. Espectro de massas do composto **2d**.

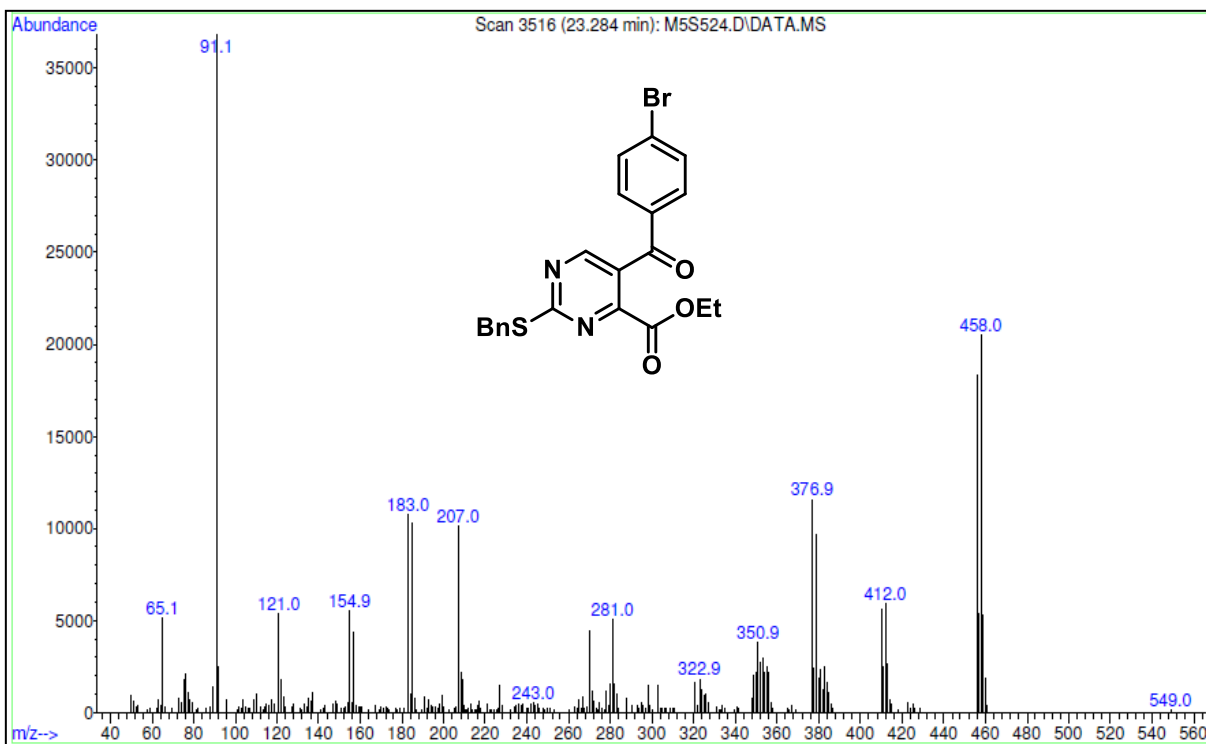


Figura 114. Espectro de massas do composto **2e**.

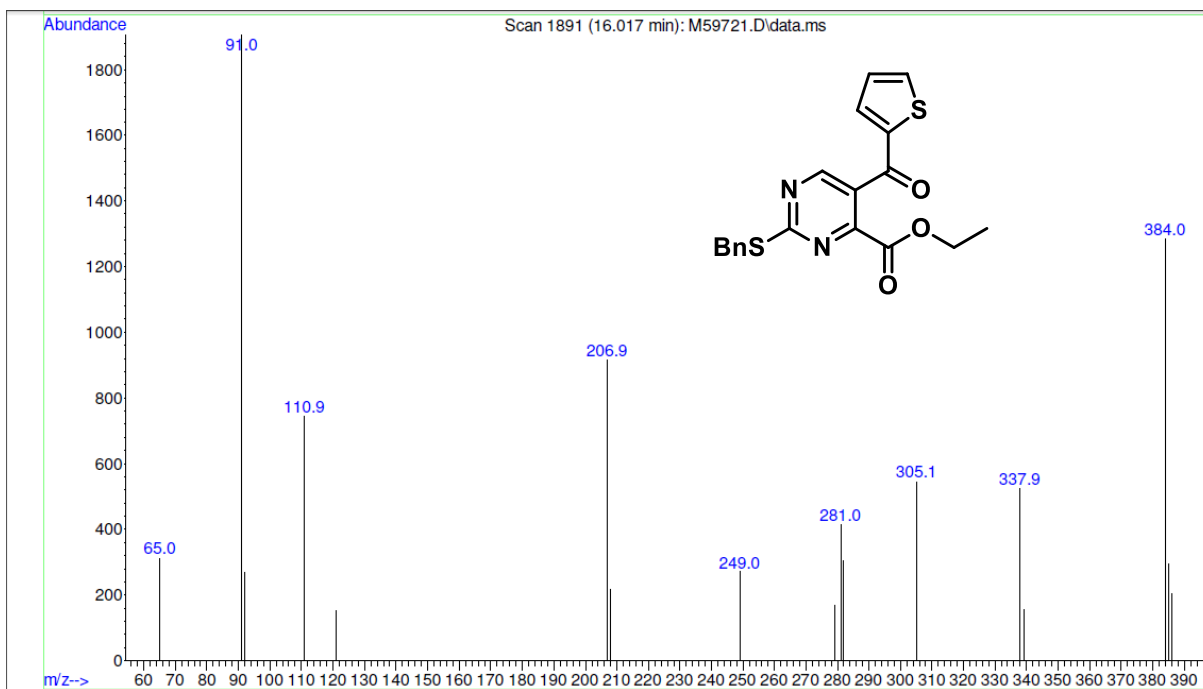


Figura 115. Espectro de massas do composto **2g**.

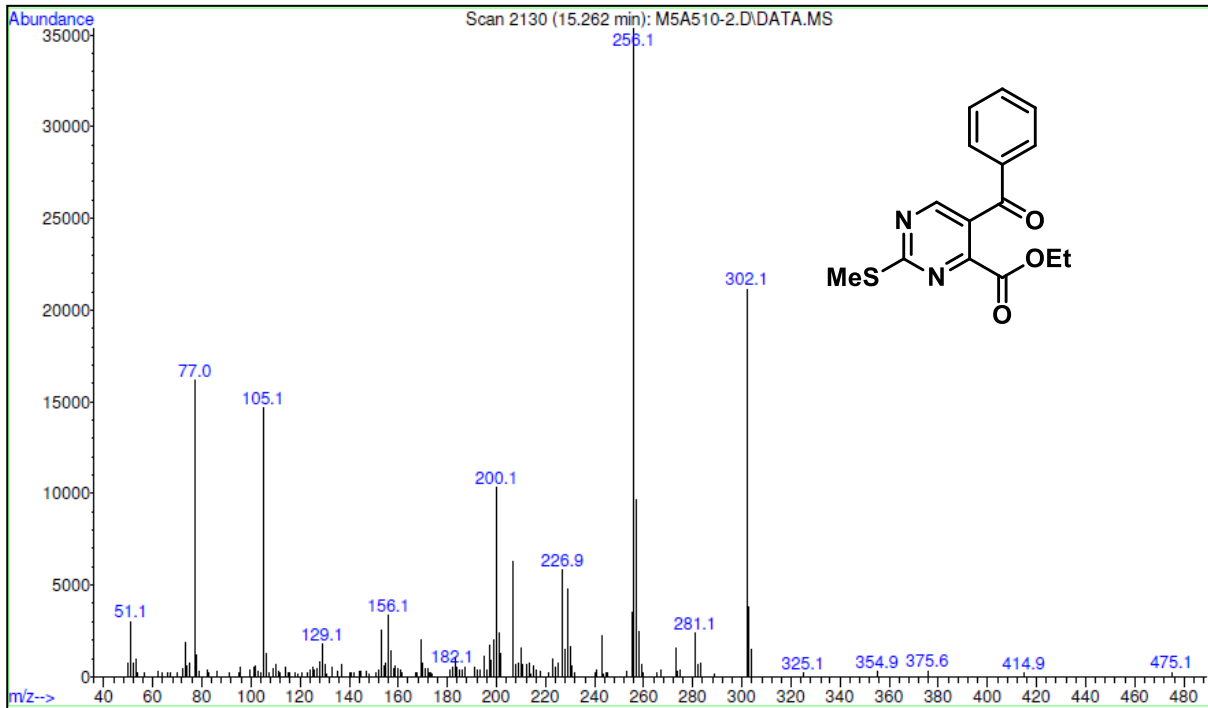


Figura 116. Espectro de massas do composto 3a.

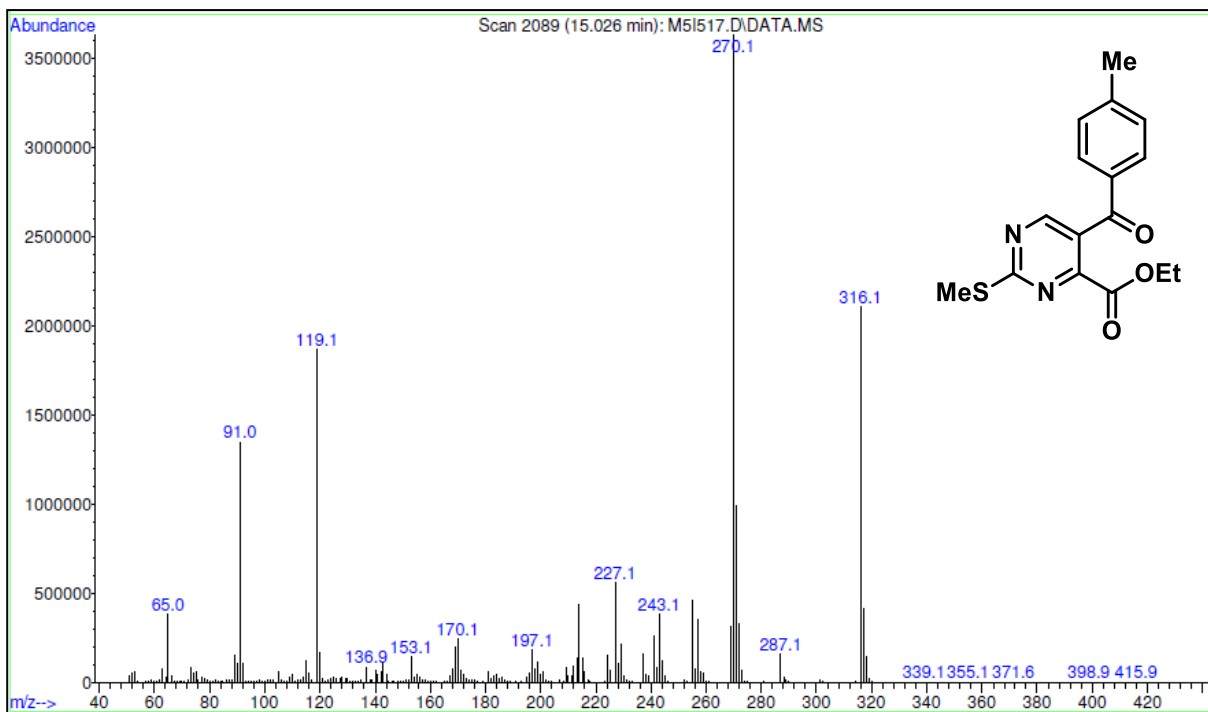


Figura 117. Espectro de massas do composto 3b.

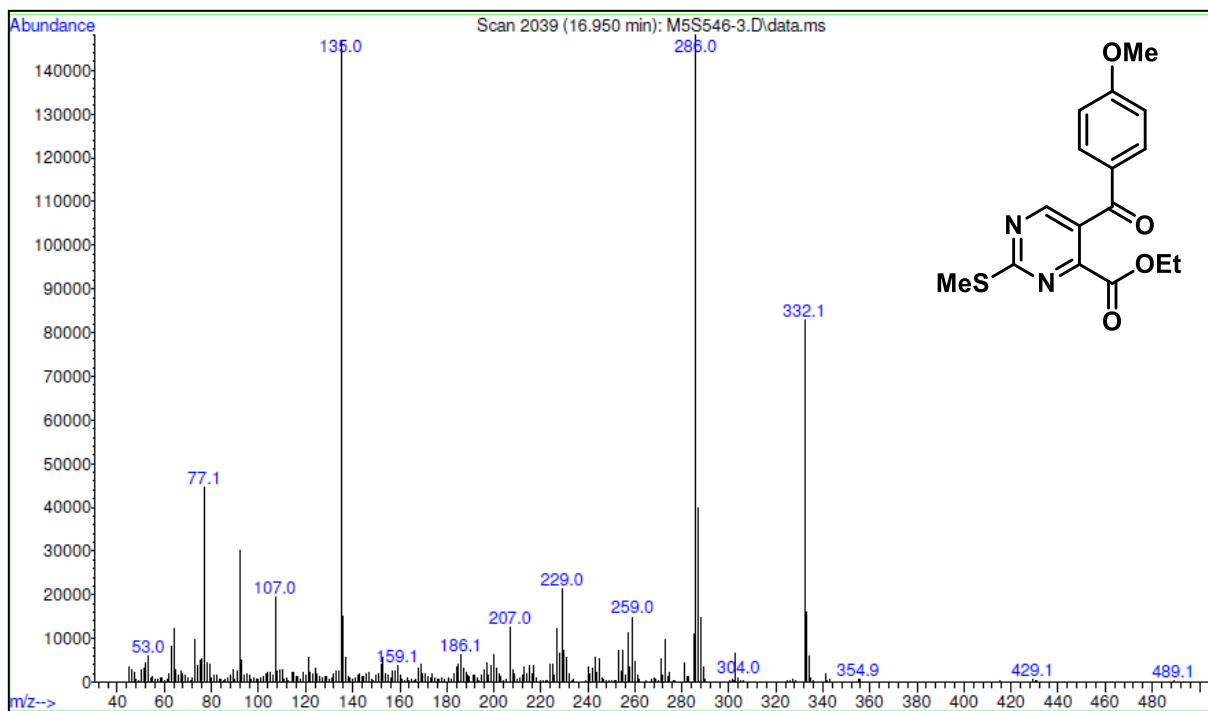


Figura 118. Espectro de massas do composto **3c**.

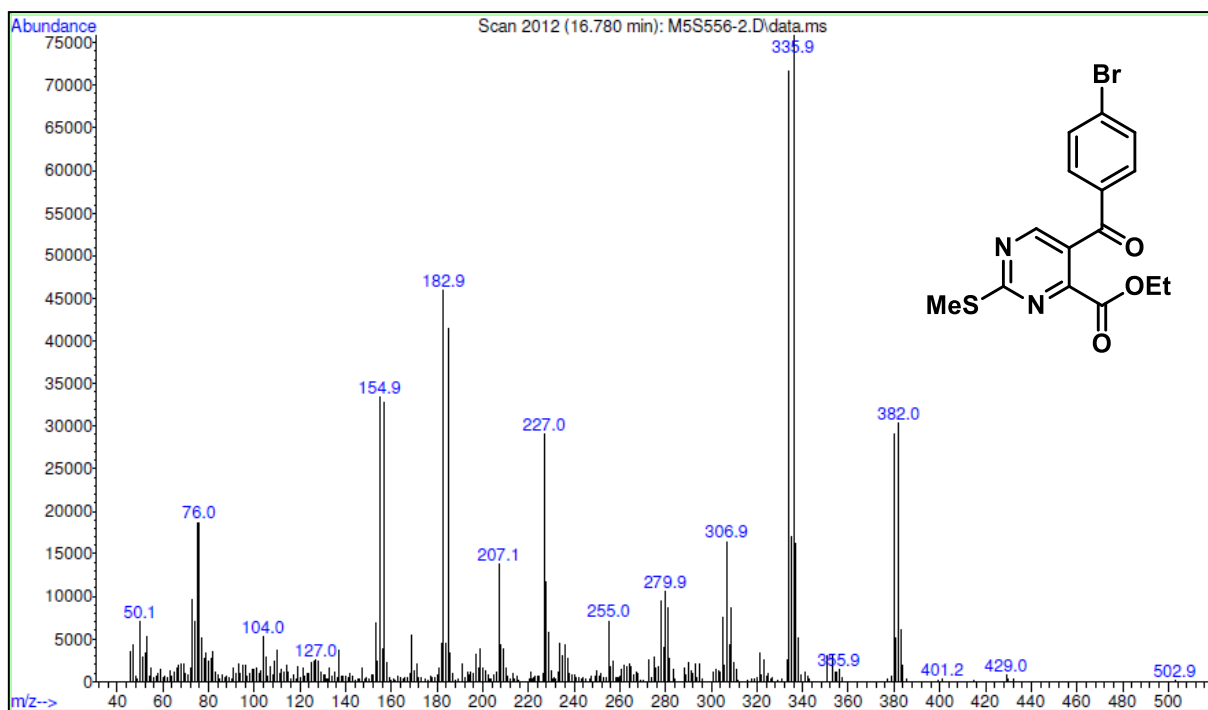


Figura 119. Espectro de massas do composto **3e**.

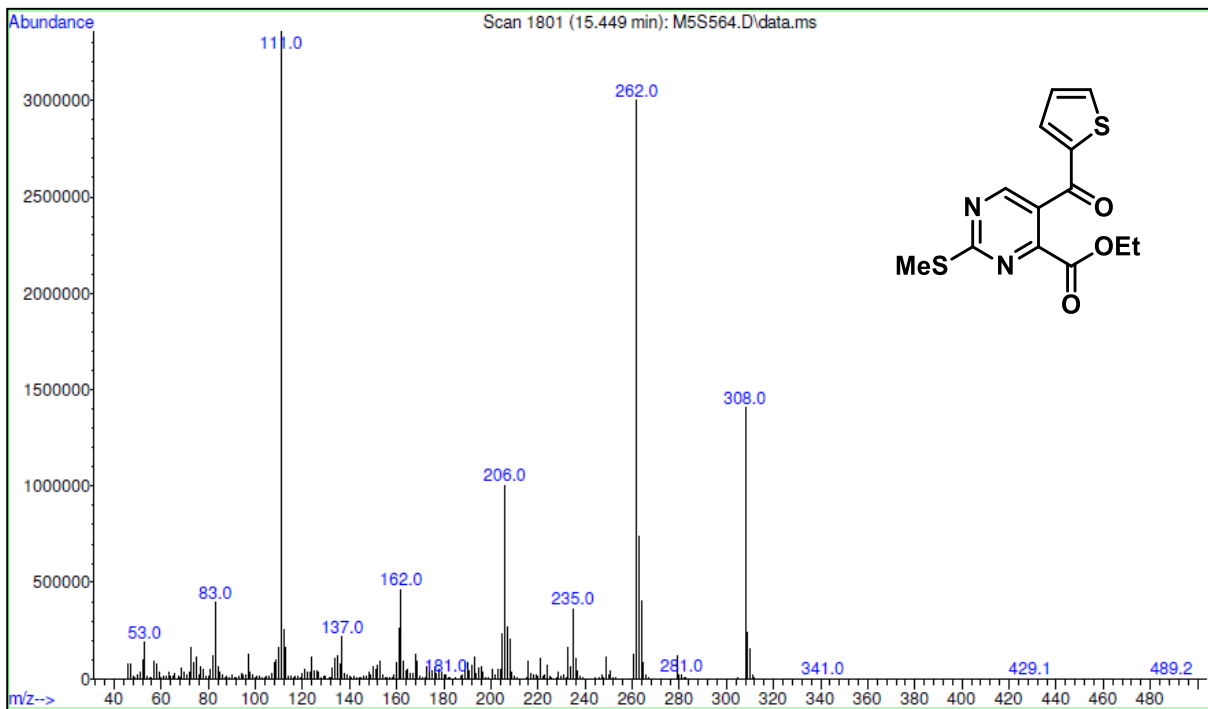


Figura 120. Espectro de massas do composto **3g**.

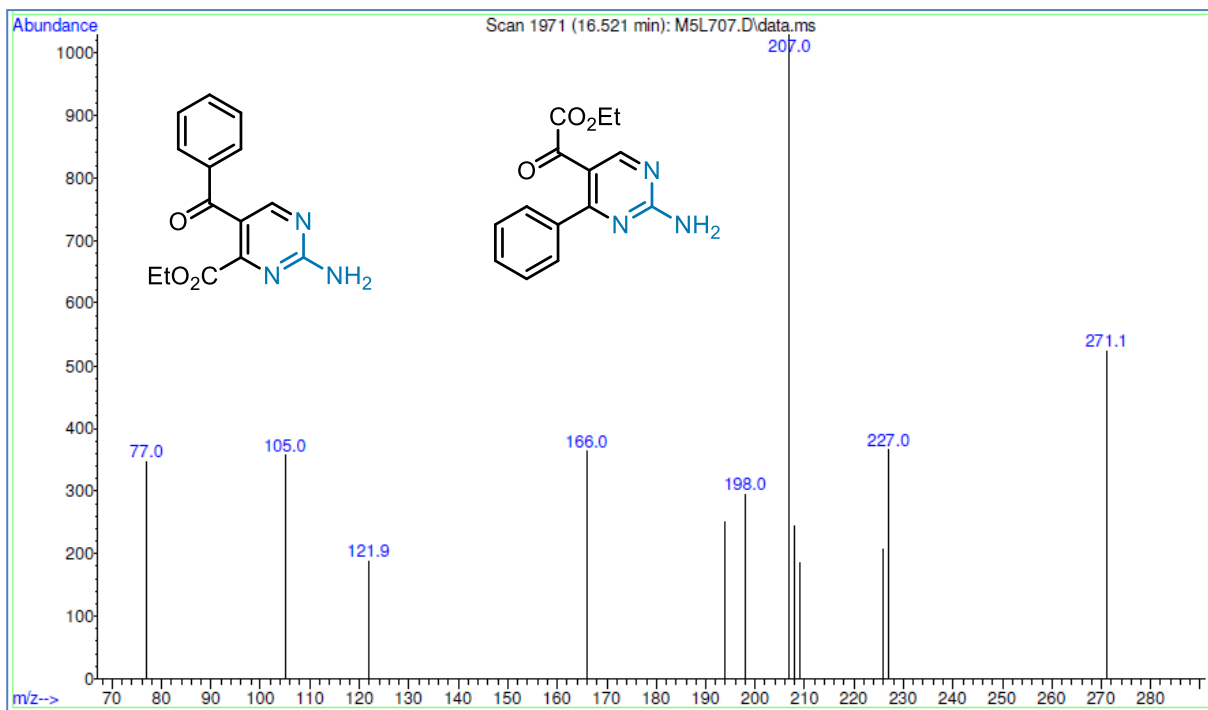


Figura 121. Espectro de massas do composto **4/4'a**.

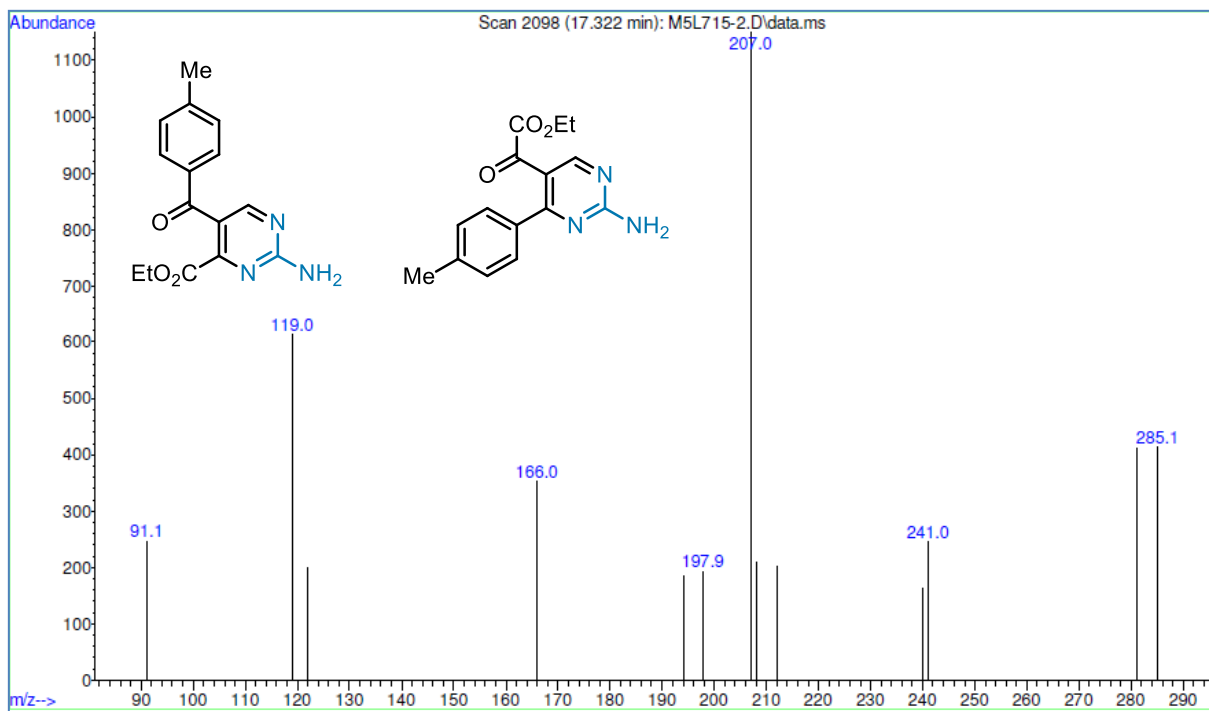


Figura 122. Espectro de massas do composto 4/4'b.

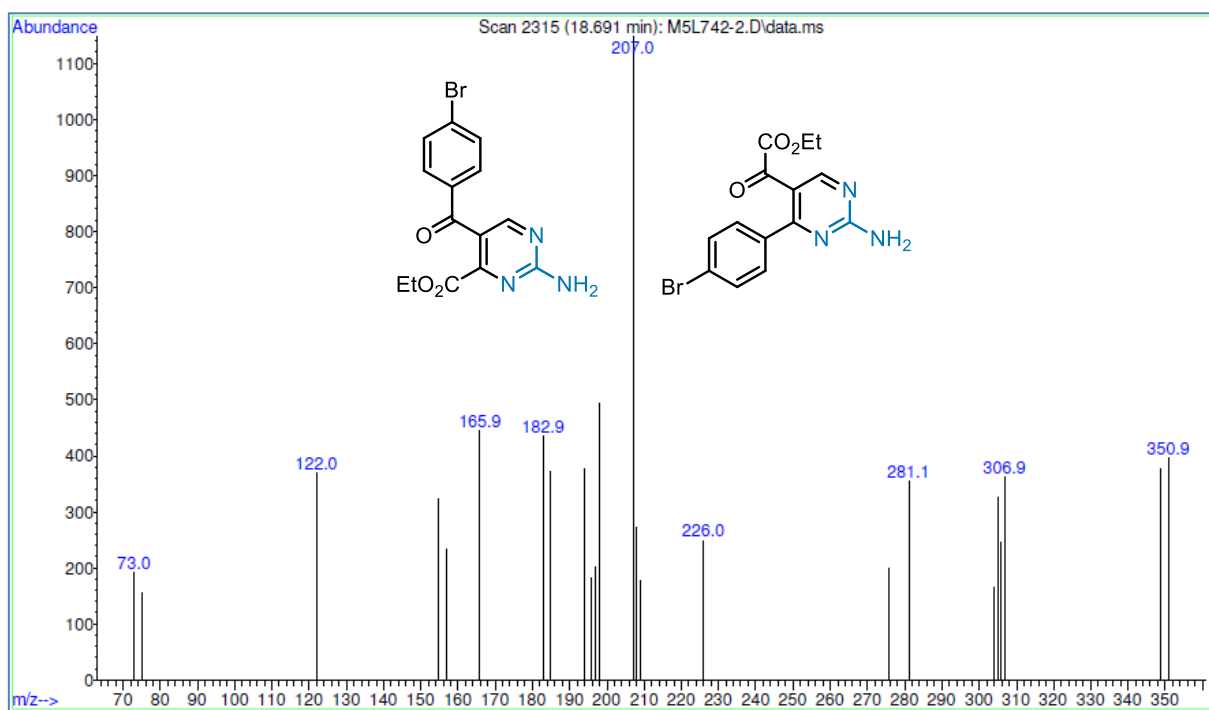


Figura 123. Espectro de massas do composto 4/4'e.

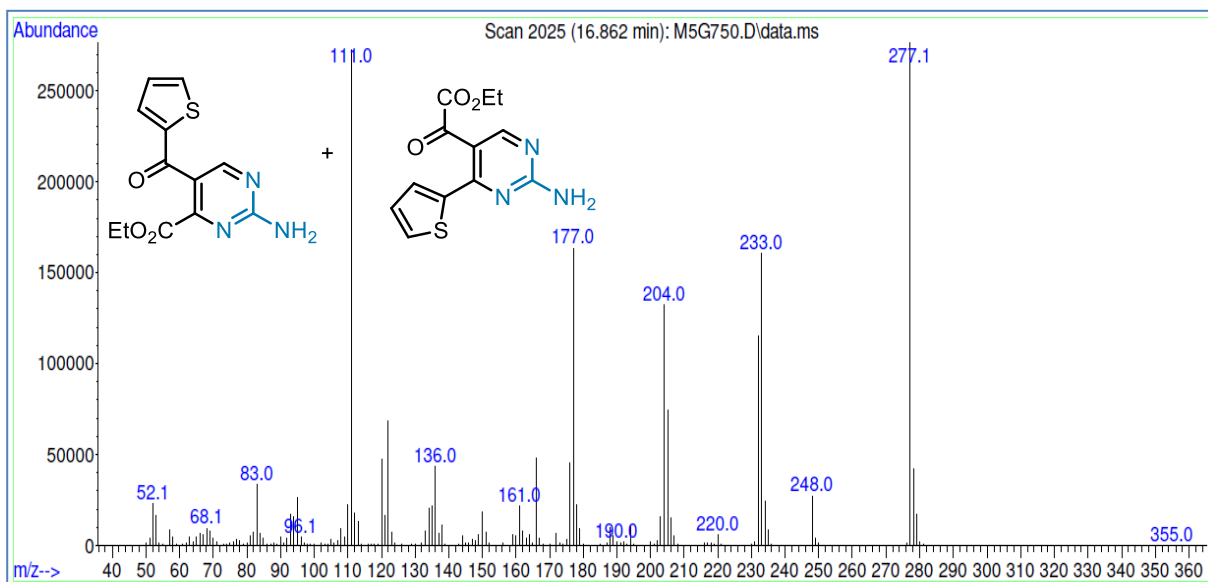


Figura 124. Espectro de massas do composto **4/4'g**.

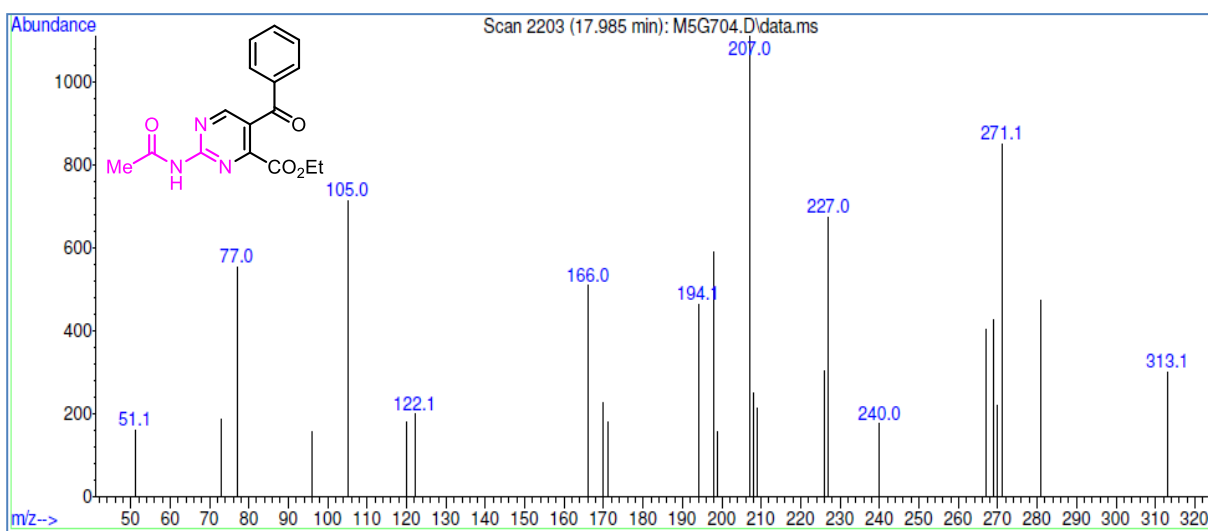


Figura 125. Espectro de massas do composto **5a**.

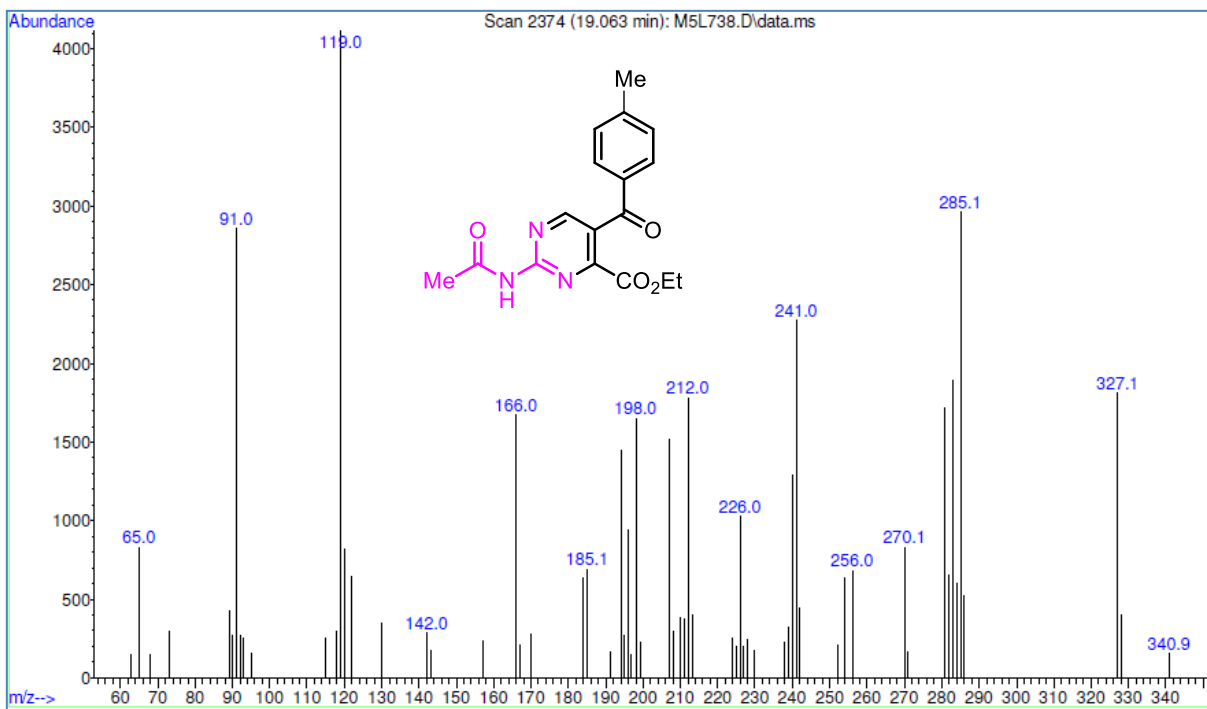


Figura 126. Espectro de massas do composto **5b**.

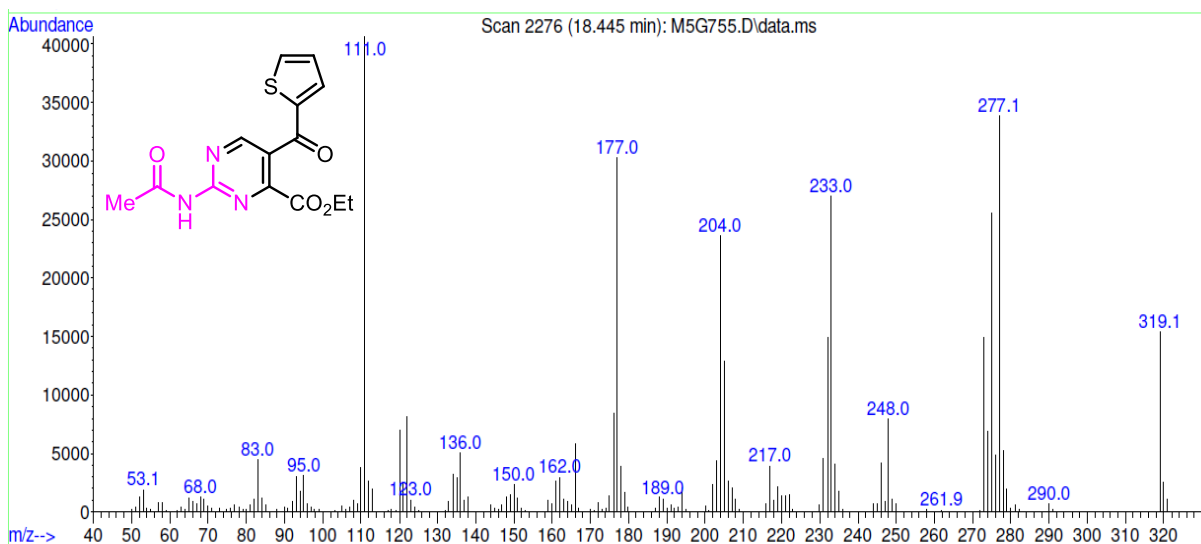


Figura 127. Espectro de massas do composto **5/5'g**.

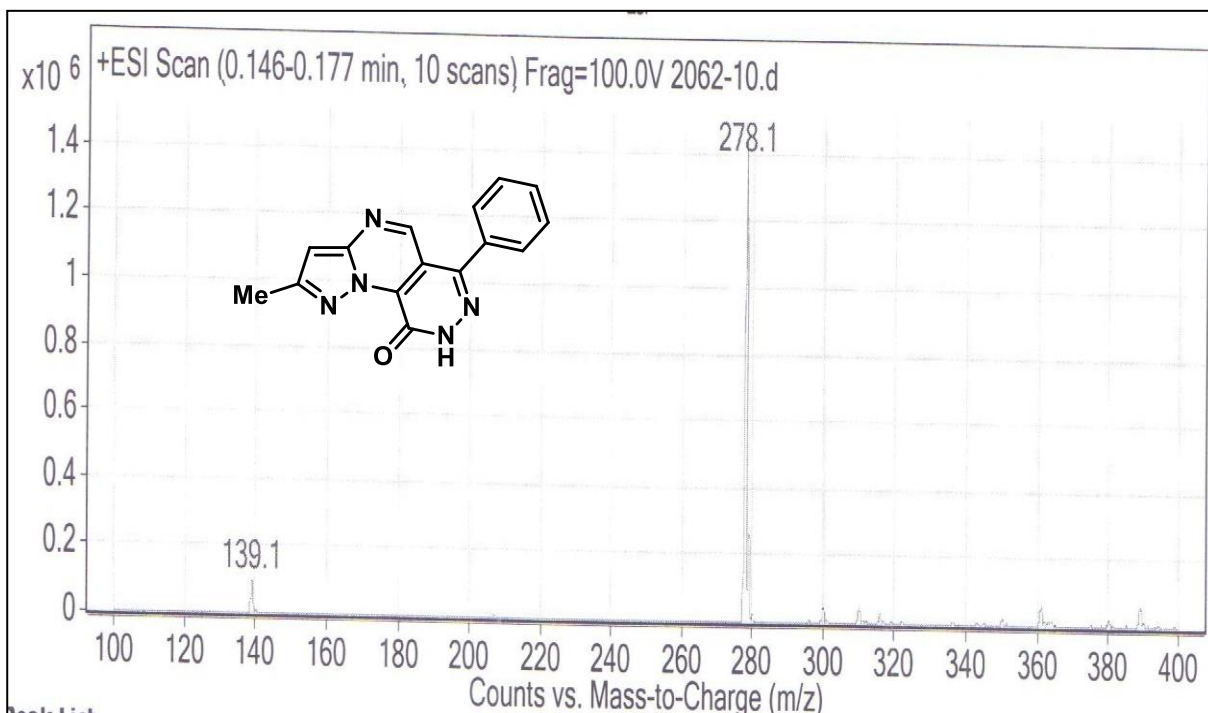


Figura 128. Espectro de massas do composto **8a**.

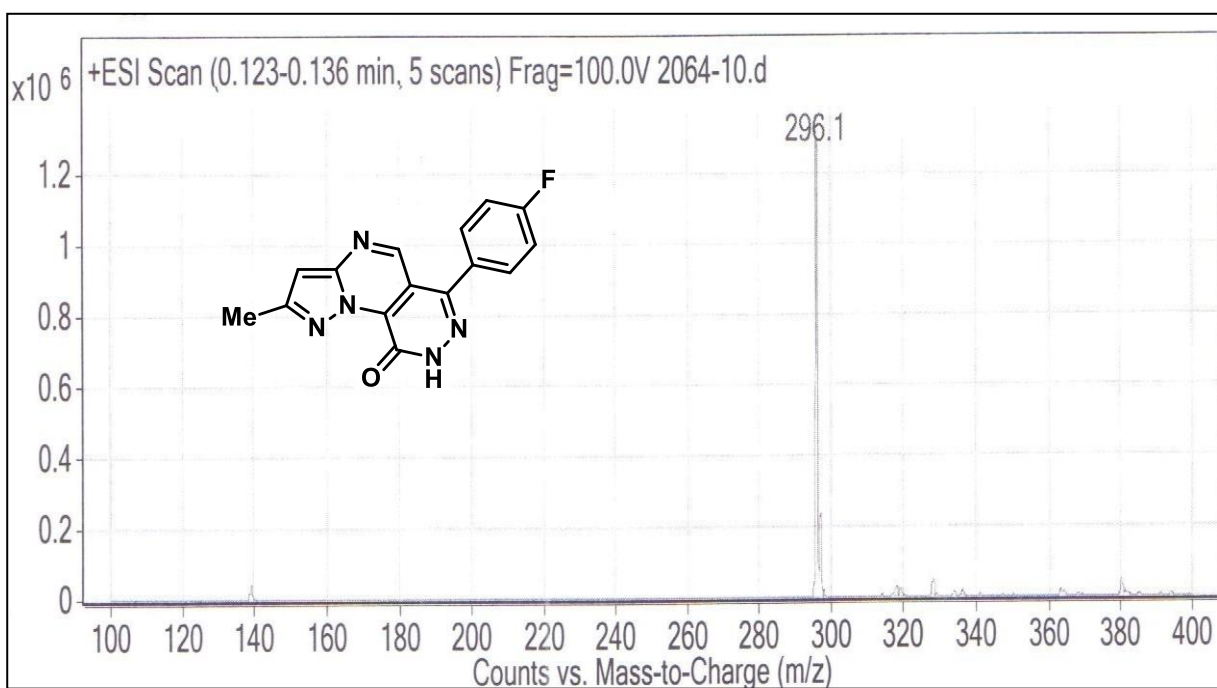


Figura 129. Espectro de massas do composto **8d**.

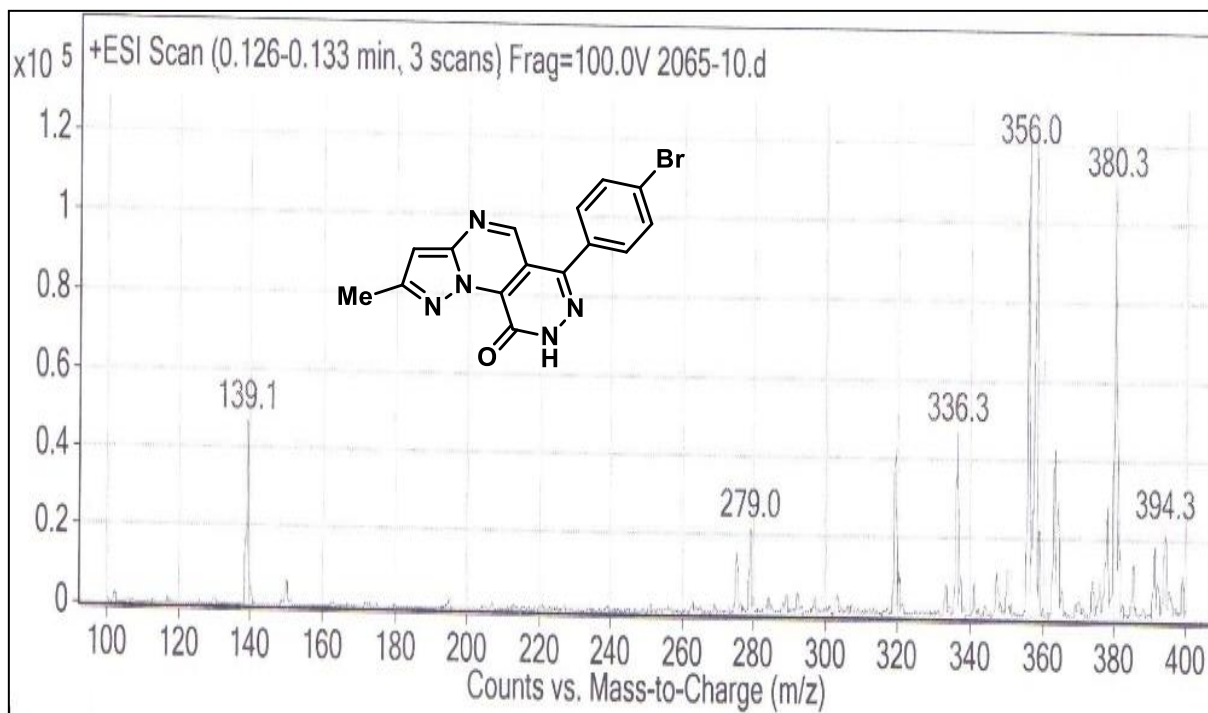


Figura 130. Espectro de massas do composto **8e**.

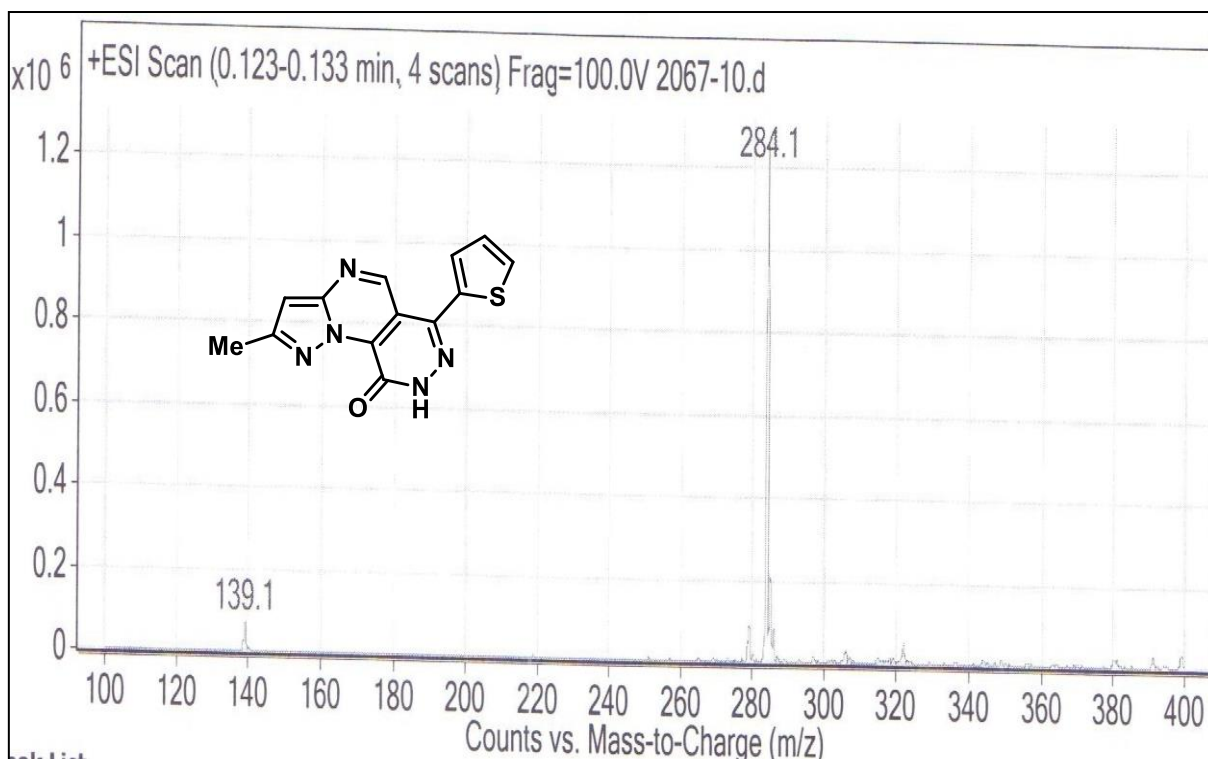


Figura 131. Espectro de massas do composto **8g**.

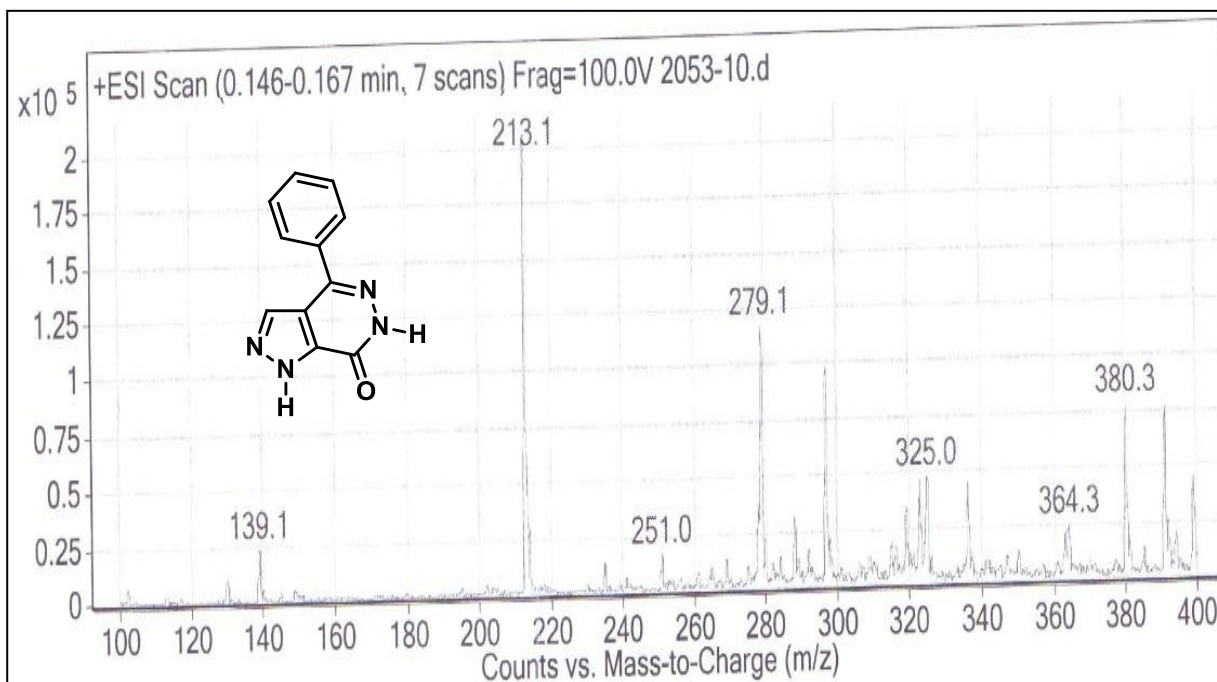


Figura 132. Espectro de massas do composto **9a**.

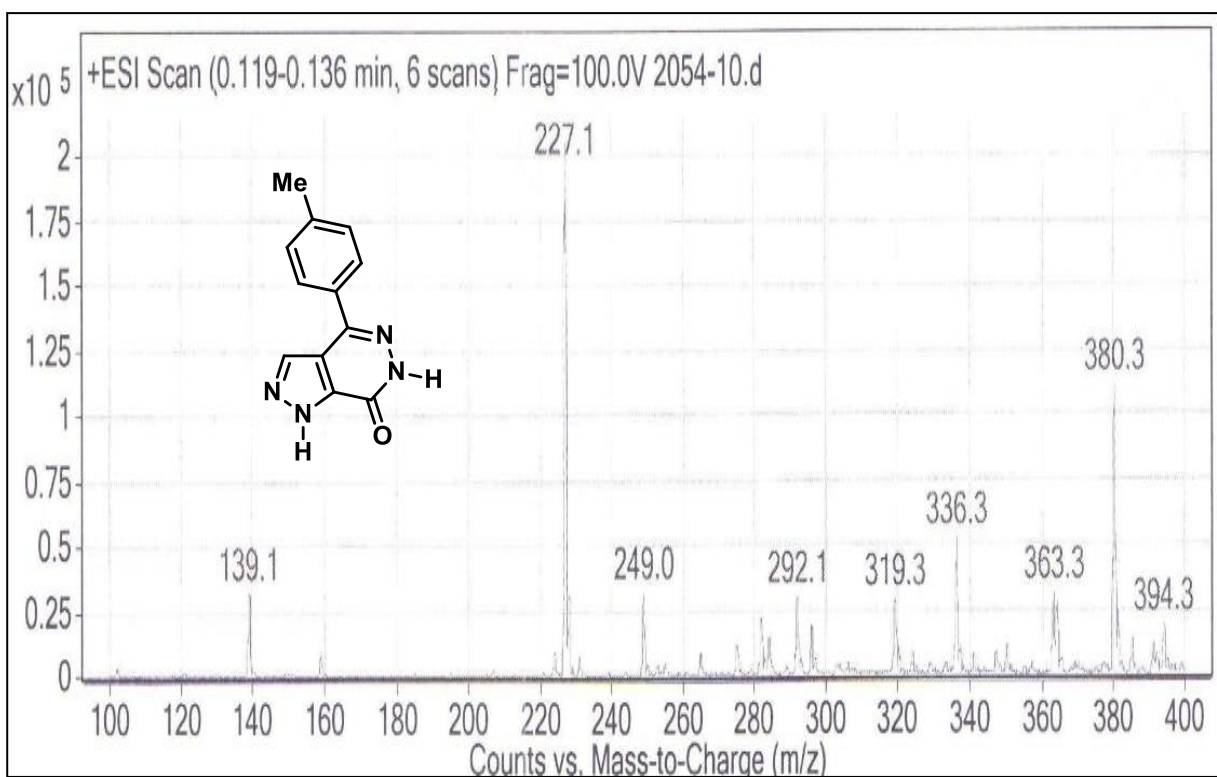


Figura 133. Espectro de massas do composto **9b**.

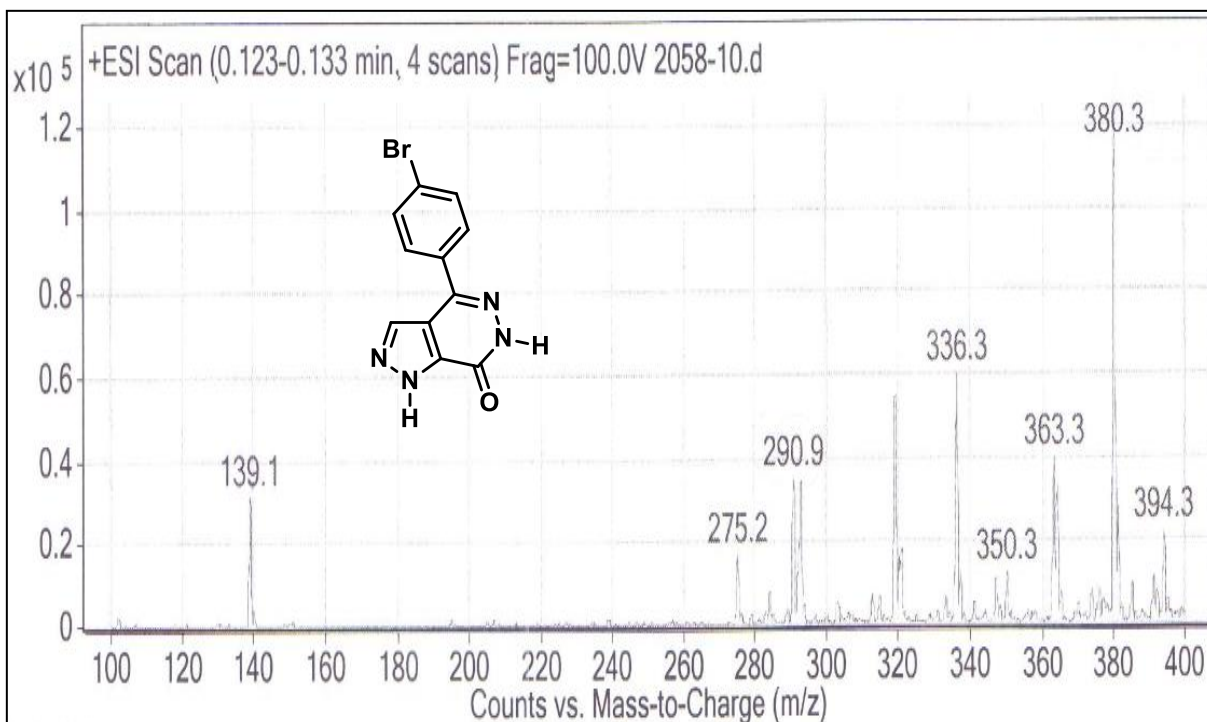


Figura 134. Espectro de massas do composto **9e**.

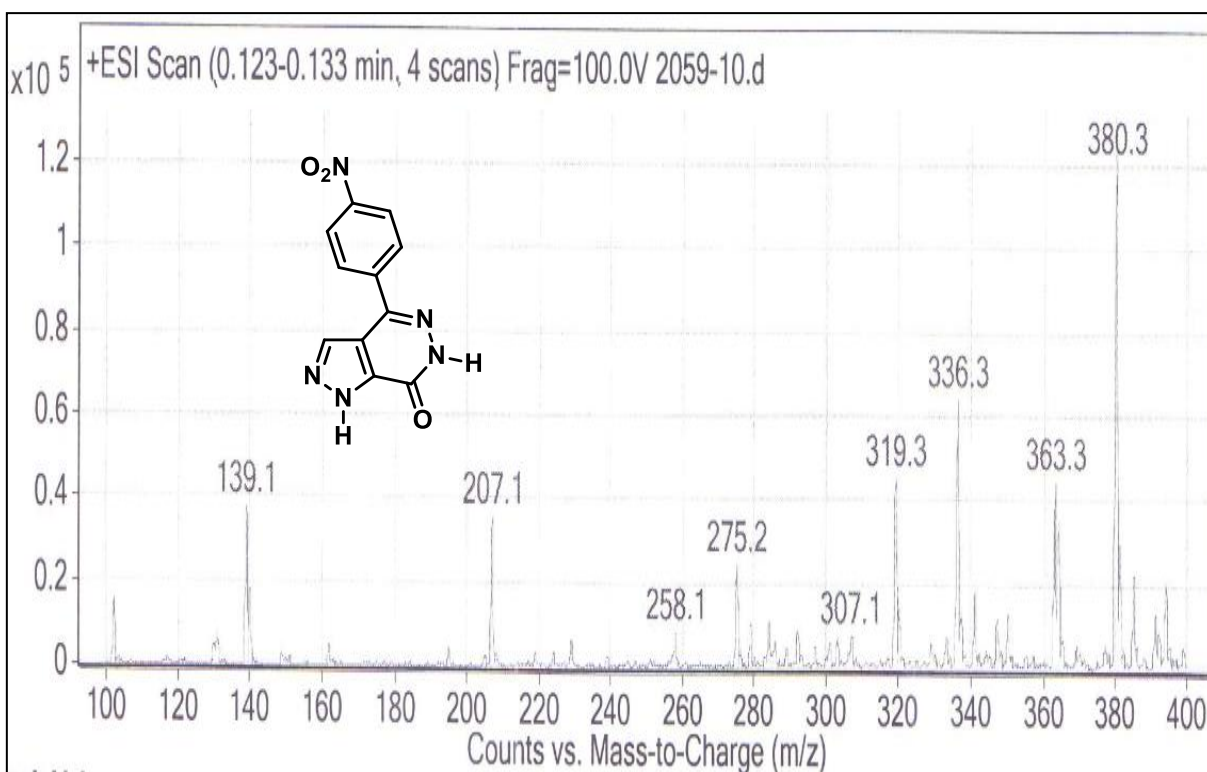


Figura 135. Espectro de massas do composto **9f**.

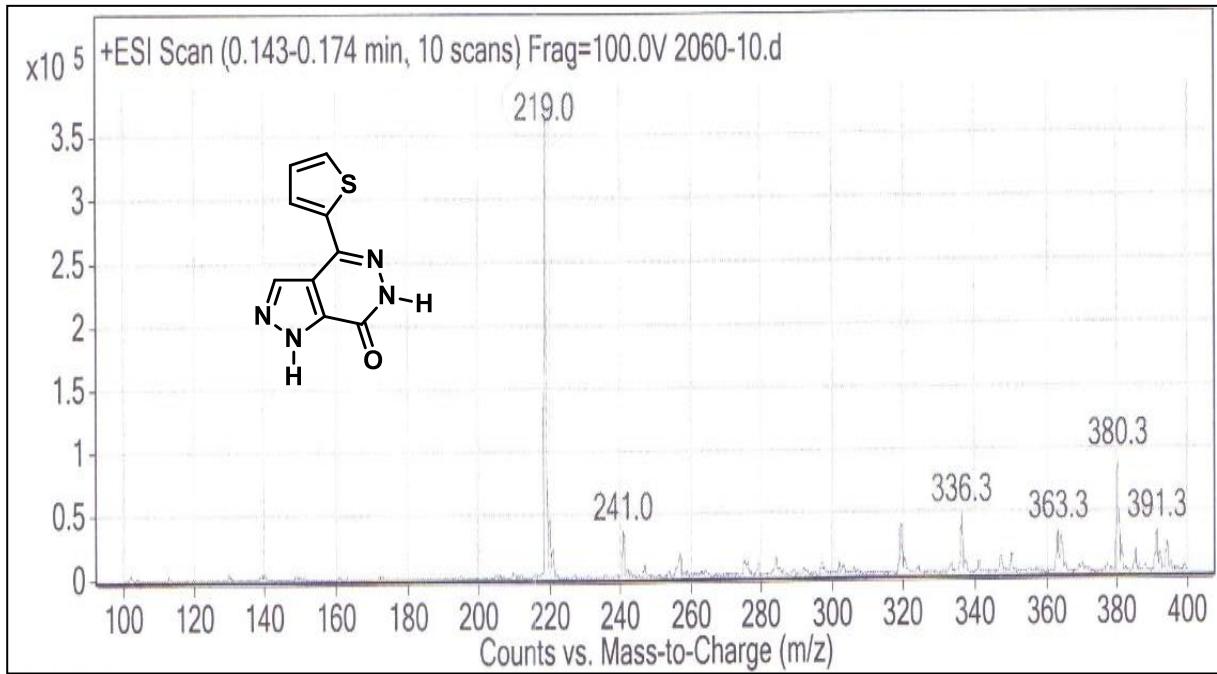


Figura 136. Espectro de massas do composto **9g**.