



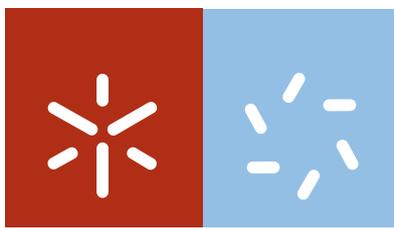
Universidade do Minho
Escola de Ciências

Síntese e atividade antituberculose de
novos compostos heterocíclicos de azoto
que incorporam unidades de hidrazida

Ana Helena Dias Bacelar

Ana Helena Dias Bacelar

**Síntese e atividade antituberculose de
novos compostos heterocíclicos de azoto
que incorporam unidades de hidrazida**



Universidade do Minho

Escola de Ciências

Ana Helena Dias Bacelar

**Síntese e atividade antituberculose de
novos compostos heterocíclicos de azoto
que incorporam unidades de hidrazida**

Tese de Doutoramento em Ciências
Especialidade de Química

Trabalho realizado sob a orientação da
Doutora Maria Alice Gonçalves Carvalho

DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO

Universidade do Minho, ___/___/_____

Assinatura: _____

Aos Meus Pais, Sara e Dâmaso

AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento do presente trabalho teve o apoio de várias pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a sua elaboração e concretização. Gostaria de prestar o meu profundo agradecimento a todos aqueles que me apoiaram e tornaram a realização deste trabalho possível.

Desejo manifestar o meu agradecimento, à minha orientadora, Doutora Maria Alice Gonçalves Carvalho, pelo convite para a realização deste trabalho, por toda a disponibilidade, pela forma crítica, exigente, criativa e pelos conhecimentos científicos transmitidos ao longo da realização do trabalho.

À Professora Doutora Maria Fernanda Proença e à Doutora Alice Dias, pela disponibilidade, pela acessibilidade e apoio concedido.

Ao Doutor Magdi Zaki pela presença “até altas horas” e por todo o apoio prestado.

À Doutora Elisa, pela rapidez e prontidão na aquisição dos espectros de RMN e na realização das análises elementares.

À Universidade do Minho e ao Centro de Química pelas condições proporcionadas.

A todos os funcionários do Departamento de Química pela disponibilidade e simpatia.

À Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) e ao Fundo Social Europeu, Programa Operacional Potencial Humano (POHP) do QREN pelo apoio financeiro que me foi concedido através do financiamento da bolsa de doutoramento SFRH/2005/24959/2005.

À Carla, à Marta, à Xana, à Paula e à Cidália por todos os momentos partilhados, pelo incentivo nos momentos de desânimo, pelo apoio incondicional durante os últimos anos. Sem dúvida, que o laboratório teve mais brilho e cor convosco por perto. Obrigada.

Aos meus amigos, mas sempre mais a ti Andrea e a ti Daniela, por toda a paciência, todo o conforto e todo o tempo que me dedicaram. Obrigada pelo vosso mimo e pelo vosso sorriso.

Aos meus queridos e imprescindíveis pais, Sara e Dâmaso, à minha irmã Paula, ao meu sobrinho Miguel e ao meu cunhado Jaime, pela confiança e apoio incondicional.

A Ti, José Carlos, pela tranquilidade do teu sorriso e das tuas palavras. Pela tua constante preocupação, por todos os gestos de carinho e amor. Por toda a paciência, força, confiança e apoio incondicional demonstrados.

A Todos os que contribuíram para o equilíbrio dos meus dias, os meus sentidos agradecimentos.

RESUMO

Neste trabalho foi feita a síntese e caracterização de novos compostos que, na maioria, incorporam na sua estrutura uma ou mais unidades de hidrazida.

Foram sintetizados derivados de (*Z*)-*N*-Aril e alquil-*N*-(2-amino-1,2-dicianovinil)formimidamidas e (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicianovinil)formamidrazonas que, por ciclização intramolecular, geraram 5-aminoimidazoles, contendo em C4 um grupo nitrilo ou um grupo cianoformimidoilo.

As (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicianovinil)formamidrazonas, após tratamento com base reagiram com nucleófilos de azoto e de carbono para dar origem a 4-carbamohidrazonoil-1*H*-imidazoles, 4*H*-1,2,4-triazolo-1*H*-imidazoles, 5-amino-6,7-diciano-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinas, 5-amino-4-(1-amino-2,2-dicianovinil)-1*H*-imidazoles e 5,7-diamino-6-ciano-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinas.

Da reação de *N*¹-aril ou alquil-5-amino-4-cianoformimidoilimidazoles com orto-ésteres foi possível obter 6-cianopurinas. As 6-cianopurinas contendo em *N*⁹ uma unidade de amida foram geradas a partir de (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicianovinil)formamidrazonas por reação com ortoformiato de etilo.

A reação de *N*¹-aril e alquil-5-amino-4-cianoformimidoilimidazoles com paraformaldeído permitiu isolar os intermediários 5-amino-2,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il-1*H*-imidazole, que por oxidação formaram as *N*¹-aril e alquil-6-carbamoilpurinas. Por reação com acetilacetona geraram-se novos derivados de 6-carbamoilpurina. A reação de (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicianovinil)formamidrazona com aldeídos aromáticos (fenólicos e não fenólicos) permitiu gerar, dependendo das condições experimentais, 1-imino-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-*d*]imidazole-7-carboxamidas e novas 6-carbamoilpurinas.

O estudo de reatividade de 6-carbamoilpurinas e 6-cianopurinas, em meio básico, permitiu gerar, eficientemente, várias estruturas de pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona, 9*H*-purina-6-carboximidoato e 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidina. Estas últimas, por ciclização intramolecular geraram as [4,5-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*d*]pirimidina-7-amina que, por sua vez, deram origem, na presença de ácido, às 6-(4*H*-1,2,4-triazolo)-9*H*-purinas.

A reação de 9*H*-purina-6-carboximidoato com hidrazidas permitiu gerar 9*H*-purina-6-carbohidrazonamidas, que, na presença de um nucleófilo formaram pirimido[5,4-*d*]pirimidinas.

A atividade antimicrobiana de 125 compostos novos foi avaliada no *Mycobacterium tuberculosis* estirpe H₃₇Rv, pelo Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility – TAACF no National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Dos compostos testados, 66 apresentaram atividade.

ABSTRACT

In this work is described the synthesis and characterization of new compounds that mostly incorporate in its structure one or more hydrazide units.

Were synthesized (*Z*)-*N*-aryl and alkyl-*N*-(2-amino-1,2-dicyanovinyl)formimidamides and (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicyanovinyl)formamidrazones derivatives, that in presence of base cyclized to generate 5-aminoimidazole, with a cyano or cyanoformimidoil group in 4 position.

The reaction between *N*¹-aryl or alkyl-5-amino-4-cyanoformimidoilimidazoles and orthoesters gave 6-cyanopurines. The 9-amide-6-cyanopurines were obtained from (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicyanovinyl)formamidrazones by reaction with ethylorthoformate.

The (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicyanovinyl)formamidrazones, were cyclized in basic medium and reacted with nitrogen and carbon nucleophiles to generate 4-carbamohydrzonoyl-1*H*-imidazoles, 4-(4*H*-1,2,4-triazol-2-yl)-1*H*-imidazoles, 5-amino-6,7-dicyano-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridines, 5-amino-4-(1-amino-2,2-dicyanovinyl)-1*H*-imidazoles and 5,7-diamino-6-cyano-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridines.

The reaction between *N*¹-aryl or alkyl-5-amino-cyanoformimidoilimidazoles and paraformaldehyde gave 5-amino-2,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl-1*H*-imidazole, that evolved to *N*¹-aryl or alkyl-6-carbamoylpurines and by reaction with acetilacetone generated new 6-carbamoylpurines. The reaction of (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicyanovinyl)formamidrazone with aromatic aldehydes (phenolic and non phenolic) leads to formation of 1-imino-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[1,5-*d*]imidazole-7-carboxamides and new 6-carbamoylpurines, depending on the experimental reaction conditions.

The reactivity of 6-carbamoylpurines and 6-cyanopurines with nucleophiles leads to formation of pyrimido[5,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one, 9*H*-purine-6-carboximidoate e 4-iminopyrimido[5,4-*d*]pyrimidines. The last ones cyclized intramolecularly to generate [4,5-*e*] [1,2,4]triazolo[1,5-*d*]pyrimidin-7-amine, which originated, in presence of acid, 6-(4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-9*H*-purines.

The reaction between 9*H*-purine-6-carboximidoate with hidrazides leads to formation of 9*H*-purine-6-carbohydrazonamides, that in presence of a convenient nucleophile generates pyrimido[5,4-*d*]pyrimidines.

The antimycobacterial activity of 125 new synthesized compounds was evaluated on *Mycobacterium tuberculosis* strain H₃₇Rv, by Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility – TAACF, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), USA. From the tested compounds, 66 showed activity.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	iii
RESUMO	v
ABSTRACT.....	vii
ABREVIATURAS	xvii
NOTAS INTRODUTÓRIAS	xxi
I - Introdução	1
1. Tuberculose – Perspetiva histórica.....	3
1.1. Desenvolvimento de novos fármacos.....	6
1.1.1. Estruturas de Purina	7
1.1.1.1. Purinas não substituídas em N9.....	8
1.1.1.2. Purinas substituídas em N9: não nucleósidos	10
1.1.1.2.1. 9-alkil e 9-aryl purinas	10
1.1.1.2.2. 9-sulfonilpurinas.....	22
1.1.1.2.3. 9-esteres.....	23
1.1.1.3. Purinas substituídas em N9: análogos de nucleósidos.....	24
1.1.1.4. Heterominas.....	28
1.1.2. Pirimidinas e estruturas contendo a unidade de pirimidina	29
1.1.3. Análogos de isoniazida, pirazinamida, ácido <i>p</i> -aminosalicílico, etambutol e quinolonas	33
2. Objetivo e Plano de trabalhos	37
II - Discussão De Resultados.....	41
1. Síntese de amidinas e amidrazonas.....	43
1.1. Reação de (<i>Z</i>)- <i>N</i> -(2-amino-1,2-dicianovinil)formimidato de etilo com:.....	44
1.1.1. aminas	44
1.1.2. hidrazina e hidrazidas.....	45
1.1.3. Caracterização Analítica e Espectroscópica de amidinas e amidrazonas	51
1.1.3.1. Dados físicos e analíticos.....	51
1.1.3.2. Espectroscopia de IV.....	52
1.1.3.3. Espectroscopia de ¹ H RMN	53
1.1.3.4. Espectroscopia de ¹³ C RMN.....	54

2. Síntese de 5-amino-4-cianoformimidoilimidazoles e 5-amino-4-cianoimidazoles.....	56
2.1. Ciclização de (Z)-N-Alquil e Aril-N-(2-amino-1,2-dicianovinil)-formamidinas na presença de DBU.....	56
2.2. Ciclização de (Z)-N-hidrazida-N-(2-amino-1,2-dicianovinil)-formamidinas na presença de NaCO ₃ e KOH.....	57
2.3. Caracterização Analítica e Espectroscópica de 5-amino-4-cianoformimidoilimidazoles e de 5-amino-4-cianoimidazoles	60
2.3.1. Dados físicos e analíticos	60
2.3.2. Espectroscopia de IV.....	60
2.3.3. Espectroscopia de ¹ H RMN	61
2.3.4. Espectroscopia de ¹³ C RMN.....	63
3. Reatividade de Imidazoles	65
3.1. Reação de 1-amida-5-amino-4-cianoformimidoilimidazoles com:	69
3.1.1. nucleófilos de azoto	69
3.1.2. nucleófilos de carbono.....	74
3.1.3. Caracterização Analítica e Espectroscópica de:	78
3.1.3.1. Imidazoles 3.1, 3.10, 3.13 e 3.4.....	78
3.1.3.1.1. Dados físicos e analíticos	78
3.1.3.1.2. Espectroscopia de IV	79
3.1.3.1.3. Espectroscopia de ¹ H RMN	80
3.1.3.1.4. Espectroscopia de ¹³ C RMN	82
3.1.3.2. 5,7-diamino-6-ciano-3H-imidazo[4,5-b]piridinas e 5-amino-6,7-diciano-3H-imidazo[4,5-b]piridinas	84
3.1.3.2.1. Dados físicos e analíticos	84
3.1.3.2.2. Espectroscopia de IV	84
3.1.3.2.3. Espectroscopia de ¹ H RMN	85
3.1.3.2.4. Espectroscopia de ¹³ C RMN	86
3.2. Reação de imidazoles com eletrófilos	89
3.2.1. Reação com orto-ésteres	89
3.2.2. Reação com compostos carbonilo	95
3.2.2.1. Tentativa de síntese de 6-carbamoilpurinas a partir de 6-cianopurinas.....	95
3.2.2.2. Síntese de 6-carbamoilpurinas a partir da reação de 5-amino-4-cianoformimidoilimidazoles com:.....	99
3.2.2.2.1. paraformaldeído	99

3.2.2.2.2. acetilacetona.....	102
3.2.2.2.3. aldeídos aromáticos.....	103
3.2.2.2.3.1. Mecanismo da Reação de formação de imidazo-imidazoles.....	111
3.2.3. Caracterização Espectroscópica e Analítica de:.....	113
3.2.3.1. Amidrazonas portadoras do grupo <i>N,N</i> -dimetilamino.....	113
3.2.3.1.1. Dados físicos e analíticos.....	113
3.2.3.1.3. Espectroscopia de ¹ H RMN.....	114
3.2.3.2. 6-cianopurinas.....	115
3.2.3.2.1. Dados físicos e analíticos.....	115
3.2.3.2.2. Espectroscopia de IV.....	115
3.2.3.2.3. Espectroscopia de ¹ H RMN.....	116
3.2.3.2.4. Espectroscopia de ¹³ C RMN.....	117
3.2.3.3. 2,5-dihidro-1,3-oxazole.....	118
3.2.3.3.1. Dados físicos e analíticos.....	118
3.2.3.3.2. Espectroscopia de IV.....	119
3.2.3.3.3. Espectroscopia de ¹ H RMN.....	120
3.2.3.3.4. Espectroscopia de ¹³ C RMN.....	121
3.2.3.4. dihidropurinas.....	122
3.2.3.4.1. Dados físicos e analíticos.....	122
3.2.3.4.2. Espectroscopia de IV.....	122
3.2.3.4.3. Espectroscopia de ¹ H RMN.....	123
3.2.3.4.4. Espectroscopia de ¹³ C RMN.....	124
3.2.3.5. 6-carbamoilpurinas.....	125
3.2.3.5.1. Dados físicos e analíticos.....	125
3.2.3.5.2. Espectroscopia de IV.....	126
3.2.3.5.3. Espectroscopia de ¹ H RMN.....	128
3.2.3.5.4. Espectroscopia de ¹³ C RMN.....	130
3.2.3.6. imidazo[1,5- <i>d</i>]imidazoles.....	134
3.2.3.6.1. Dados físicos e analíticos.....	134
3.2.3.6.2. Espectroscopia de IV.....	134
3.2.3.6.3. Espectroscopia de ¹ H RMN.....	135
3.2.3.6.4. Espectroscopia de ¹³ C RMN.....	136
4. Reatividade de 6-ciano e 6-carbamoilpurinas com nucleófilos.....	139
4.1. Reação de 6-cianopurinas com metóxido de sódio.....	139

4.1.1. Síntese de 6-imidatopurinas	139
4.2. Caracterização Analítica e Espectroscópica de 6-imidatopurinas	140
4.2.1. Dados físicos e analíticos	140
4.2.2. Espectroscopia de IV	141
4.2.3. Espectroscopia de ¹ H RMN	142
4.2.4. Espectroscopia de ¹³ C RMN	143
4.3. Reatividade de 6-cianopurinas com nucleófilos de azoto	145
4.3.1. Síntese de 3,4-dihidropirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas	145
4.3.1.1. Reação de 9-aryl-6-cianopurinas com hidrazidas	151
4.3.1.2. Reação de 9-amido-6-cianopurinas com hidrazidas	156
4.4. Caracterização Analítica e Espectroscópica de 3,4-dihidropirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas	158
4.4.1. Dados físicos e analíticos	158
4.4.2. Espectroscopia de IV	160
4.4.3. Espectroscopia de ¹ H RMN	163
4.4.4. Espectroscopia de ¹³ C RMN	163
4.5. Reatividade de 6-carbamoilpurinas com nucleófilos de azoto	173
4.5.1. Síntese de pirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinonas	173
4.6. Caracterização Analítica e Espectroscópica de pirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinonas	176
4.6.1. Dados físicos e analíticos	176
4.6.2. Espectroscopia de IV	177
4.6.3. Espectroscopia de ¹ H RMN	179
4.6.4. Espectroscopia de ¹³ C RMN	183
5. Reatividade de 6-imidatopurinas com hidrazidas	187
5.1. Síntese de 6-carbohidrazonamidapurinas	187
5.2. Caracterização Analítica e Espectroscópica de 6-carbohidrazonamidapurinas	191
5.2.1. Dados físicos e analíticos	191
5.2.2. Espectroscopia de IV	194
5.2.3. Espectroscopia de ¹ H RMN	196
5.2.4. Espectroscopia de ¹³ C RMN	200
6. Síntese de pirimido[5,4-<i>d</i>]pirimidinas	205
6.1. Caracterização Analítica e Espectroscópica de pirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas	210
6.1.1. Dados físicos e analíticos	210
6.1.2. Espectroscopia de IV	213
6.1.3. Espectroscopia de ¹ H RMN	214

6.1.4. Espectroscopia de ¹³ C RMN.....	219
7. Reatividade de compostos que incorporam a unidade de pirimido-pirimidina.....	223
7.1. Síntese de pirimido[4,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[1,5- <i>d</i>]pirimidinas	223
7.2. Tentativa de síntese de 1,2,4-triazolo[4,3- <i>e</i>]pirimidinas	228
7.3. Síntese de 6-triazolopurinas.....	232
7.4. Caracterização Analítica e Espectroscópica de:.....	237
7.4.1. pirimido[4,5- <i>e</i>][1,2,4]triazolo [1,5- <i>d</i>]pirimidinas	237
7.4.1.1. Dados físicos e analíticos.....	237
7.4.1.2. Espectroscopia de IV.....	238
7.4.1.3. Espectroscopia de ¹ H RMN	239
7.4.1.4. Espectroscopia de ¹³ C RMN.....	241
7.4.2. 1,2,4-triazolopurinas.....	245
7.4.2.1. Dados físicos e analíticos.....	245
7.4.2.2. Espectroscopia de IV.....	246
7.4.2.3. Espectroscopia de ¹ H e de ¹³ C RMN.....	246
8. Atividade Biológica	251
8.1. 5-amino-4-cianoformimidoilimidazoles e 5-amino-4-cianoimidazoles	252
8.2. imidazo[4,5- <i>b</i>]piridinas	252
8.3. Compostos di ou trisubstituídos contendo um sistema de purina	253
8.4. 3,4-dihidropirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas e pirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinonas.....	257
8.5. pirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas.....	260
8.6. pirimido[4,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[1,5- <i>d</i>]pirimidinas.....	262
9. Considerações finais	265
III - Parte Experimental.....	267
INSTRUMENTAÇÃO	269
1. Síntese de amidinas e amidrazonas.....	270
2. Síntese de imidazoles	274
2.1. Síntese de 5-amino-4-cianoformimidoilimidazoles	274
3. Reatividade de imidazoles.....	277
3.1. com nucleófilos de azoto	277
3.1.1. Síntese de 5-amino-4-carbohidrazonamidas.....	277
3.1.2. Síntese de 1-acetamido-5-amino- <i>N</i> '-(furano-2-carbonil)-1 <i>H</i> -imidazole-4-carbohidrazonoilciano.....	278

3.1.3. Síntese de 5-amino-4-triazoloimidazóis	279
3.2. com nucleófilos de carbono	280
3.2.1. Síntese de 5-amino-4-(1-amino-2,2-dicianovinil)imidazoles	280
3.2.2. Síntese de imidazo[4,5- <i>b</i>]piridinas	281
3.3. com eletrófilos	284
3.3.1. Síntese de 6-cianopurinas	284
3.3.2. reação com compostos de carbonilo	286
3.3.2.1. Paraformaldeído.....	286
3.3.2.1.1. Procedimento Experimental Geral para a síntese de 4-(5-imino-2,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il)-1 <i>H</i> -imidazole-5-amina	286
3.3.2.1.2. Procedimento Experimental Geral para a síntese de 6-Carbamoilpurinas	287
3.3.2.2. Acetilacetona	289
3.3.2.2.1. Procedimento Experimental Geral para a síntese de 9-aril ou alqui- 2-metil-6-carbamoilpurinas.....	289
3.3.2.2.2. Síntese de 2-metil-9-amida-6-carbamoilpurinas.....	291
3.3.2.3. Aldeídos aromáticos	292
3.3.2.3.1. Síntese de <i>N</i> -(5-((<i>E</i>)-4-hidroxibenzilideneamino)-4-(<i>N</i> ¹ -isonicotinoilcarbamo-hidrazonoil)-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)acetamida.....	292
3.3.2.3.2. Síntese de dihidropurinas	293
3.3.2.3.3. Síntese de 9-amido-2-aril-6-carbamoilpurinas	294
3.3.2.3.4. Síntese de imidazo[1,5- <i>d</i>]imidazoles.....	297
4. Reatividade de 6-ciano e 6-carbamoilpurinas com nucleófilos	301
4.1. Reação de 6-cianopurinas com hidróxido de sódio	301
4.1.1. Síntese de 1-(4-fluorofenil)-5-formamido-1 <i>H</i> -imidazole-4-carbonilociano	301
4.2. Reação de 6-cianopurinas com metóxido de sódio.....	301
4.2.1. Síntese de 6-imidatopurinas	301
4.3. Reação de 6-cianopurinas com nucleófilos de azoto	303
4.3.1. Síntese de 3,4-dihidropirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas	303
4.3.1.1. Procedimento Experimental Geral	303
4.4. Reação de 6-carbamoilpurinas com nucleófilos de azoto	313
4.4.1. Síntese de pirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinonas.....	313
4.4.1.1. Procedimento Experimental Geral	313
5. Reatividade de 6-imidatopurinas com hidrazidas	317

5.1. Síntese de 6-carbohidrazonamidapurinas	317
5.1.1. Procedimento Experimental Geral.....	317
6. Síntese de pirimido[5,4-<i>d</i>]pirimidinas	324
6.1. Procedimento Experimental Geral para a síntese de pirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas a partir de 6-carbohidrazonamidapurinas	324
7. Reatividade de compostos que incorporam a unidade de pirimido-pirimidina.....	331
7.1. Síntese de pirimido[4,3- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[1,5- <i>d</i>]pirimidinas	331
7.1.1. Procedimento Experimental Geral.....	331
7.2. Síntese de 6-triazolopurinas.....	335
7.2.1. Procedimento Experimental Geral.....	335
7.3. Síntese de pirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas a partir das 3,4-dihidropirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas .	337
REFERÊNCIAS	339

ABREVIATURAS

Abreviatura	Designação
Ar	grupo aromático
aq.	solução aquosa
^{13}C RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
cat.	catálise
CH_3CN	acetonitrilo
comp	composto
conc.	concentrado
d	duplete
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0.]undec-7-eno
DCM	diclorometano
dd	duplo duplete
DHP	dihidropurina
DMAc	dimetilacetamida
DMF	dimetilformamida
DMFDEA	dimetilformamida dietilacetal
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DMSO-d $_6$	sulfóxido de dimetilo deuterado
EC $_{50}$	concentração mínima de composto para o qual existe 50% de sobrevivência de células VERO <i>mammalian</i>
eq	equivalentes
Et $_3\text{N}$	triethylamina
EtOH	etanol
f	fraco
FAB	<i>Fast Atom Bombardment</i> , em espectrometria de massa
^1H RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Protão
HMBC	Correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional, em RMN
HMQC	Correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectroscopy</i> , em espectrometria de massa
i	intenso

<i>i</i>	ípsio
IC ₅₀	concentração inibitória a 50%
IC ₉₀	concentração inibitória a 90%
IV	Infravermelho
<i>J</i>	constante de acoplamento (expressa em Hertz)
l	largo
m	médio (nas descrições de IV)
m	múltiplo (nas descrições de ¹ H RMN)
<i>m</i>	meta
Me	grupo metilo
MeO	grupo metoxilo
MeOH	metanol
MS	espectrometria de massa
ml	muito largo
<i>Mtb</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
m/z	razão massa/carga
Nu	nucleófilo
<i>o</i>	orto
OMS	Organização Mundial de Saúde
<i>p</i>	para
ppm	parte por milhão
Pf	ponto de fusão
Ph	grupo fenilo
q	quarteto
Rf	factor de retenção
sat.	saturada
SI	índice de seletividade (<i>Selective Index</i>)
sl	singleto largo
t	tripleto
T	temperatura
t. a.	temperatura ambiente
TB	Tuberculose
TEOF	ortoformiato de etilo
TFA	ácido trifluoracético

TLC	cromatografia em camada fina
Δ	aquecimento à temperatura de refluxo
λ	comprimento de onda
δ	deslocamento químico

NOTAS INTRODUTÓRIAS

Explicação do sistema de referências

O sistema de referências é baseado no usado por A. R. Katritzky e C. W. Rees na obra “Comprehensive Heterocyclic Chemistry”, Pergamon Press, New York, 1984, com algumas adaptações.

A designação das referências foi feita por um conjunto de caracteres em que os primeiros números significam o ano de publicação. Segue-se um conjunto de letras que designa a revista científica, segundo códigos definidos pelo sistema CASSI (Chemical Abstracts Service Source Index) e, por último, cita-se a página da publicação. Para revistas científicas com várias secções, a secção é referenciada entre parêntesis, imediatamente após a sigla que designa a revista.

As patentes são designadas por três letras, as teses pela sigla TH e os resultados não publicados por UP.

Páginas da Internet, revistas ou livros menos comuns são designados pelo código “MI” (miscellaneous).

No caso de livros, todo o conjunto de caracteres é precedido pela letra “B”.

Explicação do sistema de numeração dos compostos

A numeração dos compostos na Introdução é feita de 1 a 145.

A numeração dos novos compostos na Discussão de Resultados, é feita da seguinte forma:

- o primeiro número corresponde ao número do capítulo onde é feita a discussão da síntese desse composto;
- o segundo número corresponde à numeração do composto dentro do capítulo.

Quando determinado composto é isolado como subproduto/contaminante, por exemplo, no capítulo 1 e a sua síntese discutida no capítulo 2, a numeração atribuída corresponde aquela que aparece no capítulo 2.

I - Introdução

1. Tuberculose – Perspetiva histórica

A tuberculose (TB) é uma doença provocada por um microorganismo, a bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), que foi descrito pela primeira vez em 1882, por Robert Koch. O primeiro passo para a cura efetiva da doença foi dado em 1906, quando foi desenvolvida uma vacina contra a TB, o *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), a partir de estirpes da variante bovina, o *Mycobacterium bovis*. Contudo, a vacina apresentava limitações e a grande revolução na terapia dá-se em 1952 com a descoberta da isoniazida **1** (INH). A INH apresentava uma atividade sem precedentes face ao *Mtb*, baixo custo e fracos efeitos secundários e, ainda hoje se mantém na primeira linha das drogas mais ativas. Seguiu-se o desenvolvimento de outros fármacos antituberculares, tais como a pirazinamida **2** (PZA) e o etambutol **3**. Na década de 60 continuam a desenvolver-se outras drogas das quais se destaca a rifampicina **4** (RIF), um derivado de um grupo vasto de compostos possuidores de atividade antituberculose, as rifamicinas – figura 1. No entanto, o elevado custo deste fármaco torna-o um obstáculo ao uso em alguns países subdesenvolvidos. A RIF **4** tem sido juntamente com a INH **1**, um dos principais fármacos usados no tratamento da TB [2008DDT1090].

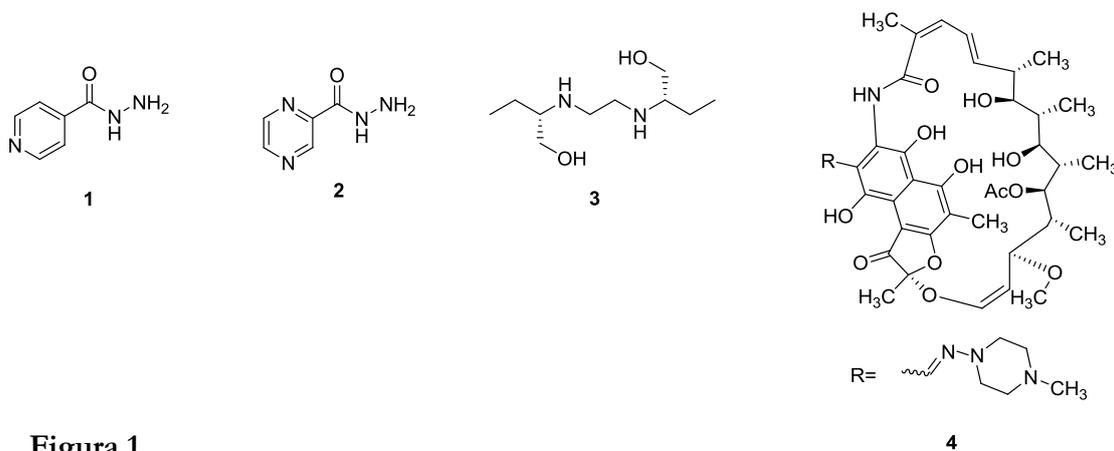


Figura 1

A batalha contra a tuberculose parecia, então, ganha e esta passou a ser encarada como uma doença do passado, graças à capacidade adquirida para a curar. Porém, na década de 80 a doença ressurge como uma séria ameaça à saúde pública, que avança, sem controlo, em muitas regiões do Mundo. Em 1993, a Organização Mundial de Saúde (OMS), confrontada com o aumento significativo do número de casos de TB registados, reconhece-a como uma emergência global. Esta declaração teve como base os impressionantes números da TB no Mundo: cerca de 2 mil milhões de pessoas infetadas pelo *Mtb*, 9 milhões de novos casos anuais e 2 milhões de mortes/ano [2008]ME2606, 2010MI1, 2010MI2, 2010R413].

As causas para este cenário foram analisadas pela OMS que incluiu, entre as principais, o aparecimento de estirpes resistentes do *Mtb* aos fármacos usados no tratamento da doença, e ao fenómeno sinérgico associado ao síndrome da SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) causado pelo vírus VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana).

Os fármacos chamados de primeira linha, **1**, **2**, **3** e **4**, são ainda hoje os mais usados no tratamento da TB já que apresentam menores efeitos secundários e são melhor tolerados. O regime preferido para o tratamento da doença, incluiu uma fase inicial, com duração de cerca de dois meses, em que são administrados quatro fármacos, isoniazida **1**, pirazinamida **2**, etambutol **3** e rifampicina **4**, seguido de uma fase de quatro meses com **1** e **4** [2010R413]. Este regime, quando aplicado corretamente tem taxas de sucesso elevadas, prevenindo o aparecimento de formas resistentes. Todavia, quando estão presentes estirpes resistentes e multirresistentes (tuberculose multirresistente), este tipo de tratamento não é eficaz, sendo necessário recorrer aos fármacos de segunda linha. São eles a cicloserina **5** (1952), etionamida **6** (1956), ácido *p*-aminosalicílico **7** (1945) e as fluorquinolonas **8a-e** – figura 2 [2010R413].

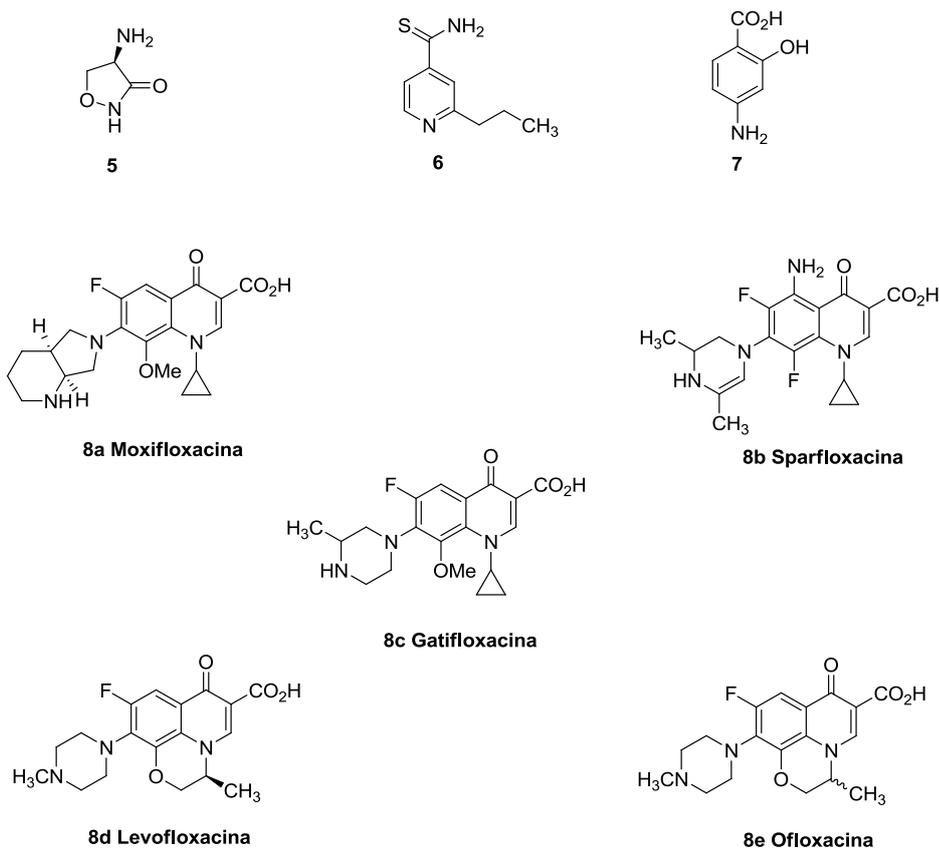


Figura 2

Clinicamente, o grande problema e preocupação associados ao uso de fármacos de segunda linha resulta dos maiores efeitos secundários, do maior custo dos medicamentos e da maior toxicidade destes fármacos. Para além daqueles fatores, a sua menor eficácia leva a que os tratamentos tenham de ser mais prolongados (18-24 meses), potenciando altas taxas de abandono [2008MI1].

Na tuberculose classificada como multirresistente (MDR-TB) a estirpe é resistente, pelo menos, às duas drogas mais ativas: a isoniazida e a rifampicina. A tuberculose classificada como extensivamente resistente (XDR-TB) é uma variante de MDR-TB que também é resistente a todas as fluorquinolonas e a mais um dos três fármacos de segunda linha usados no tratamento da doença: cicloserina **5**, etionamida **6** ou ácido *p*-aminosalicílico **7** [2008]ME2606].

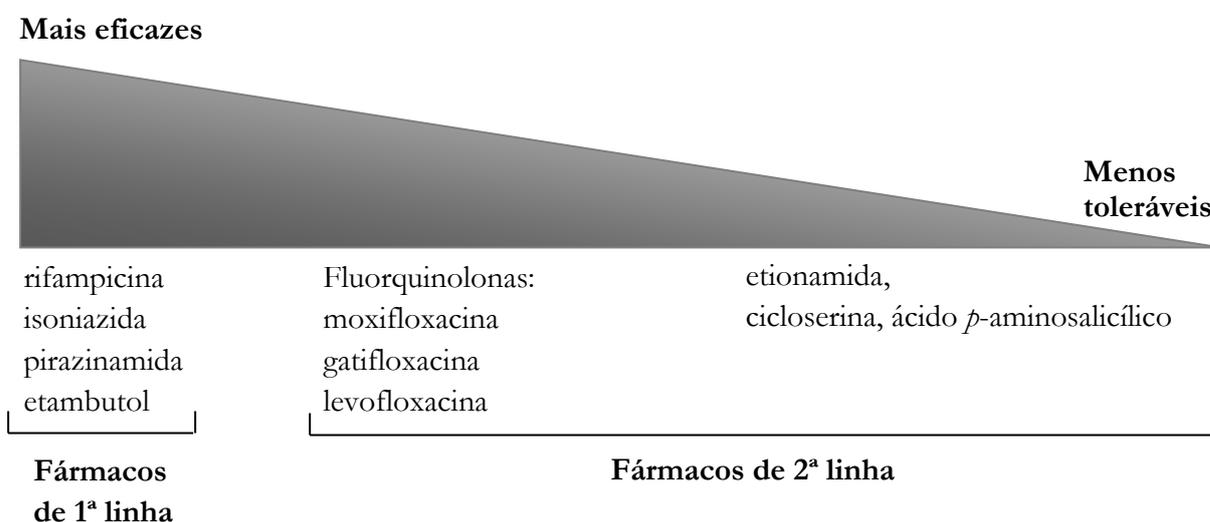


Figura 3 – Fármacos usadas no tratamento da Tuberculose. Os fármacos de primeira linha estão listados à esquerda e várias classes de fármacos de segunda linha, em ordem decrescente de tolerabilidade e eficácia, estão listadas à direita [2008]ME2606].

A resistência aos fármacos de primeira linha, associado aos longos tempos de duração da terapia, e ao ressurgimento da doença nos pacientes com SIDA renovou o interesse da comunidade científica para a descoberta de novos medicamentos que pudessem levar ao tratamento da doença, especialmente o caso da tuberculose multirresistente (MDR-TB). Encontrar e aprovar uma nova droga é um processo lento e moroso, que envolve um alto investimento, e os trabalhos de síntese constituem o primeiro grande passo para o desenvolvimento de novos fármacos que possam atuar no *Mtb*.

1.1. Desenvolvimento de novos fármacos

Na literatura existe um elevado número de estruturas heterocíclicas reportadas como potenciais agentes antituberculose. De entre os vários compostos sintetizados recentemente, o nitroimidazopirano PA-824 **9**, a diarilquinolona R207910/TMC207 **10**, o derivado de isoniazida **11**, a linezolide (oxazolidinona) **12**, o nitroimidazo-oxazole OPC-67683 **13**, a diamina SQ-109 **14** (análoga do etambutol) e o pirrole LL3858 **15** perfilam-se como futuros fortes candidatos a ser usados no tratamento da TB, encontrando-se em fase de desenvolvimento avançado – figura 4 [2007BMC2479, 2010R413, 2010COCB456, 2010T162].

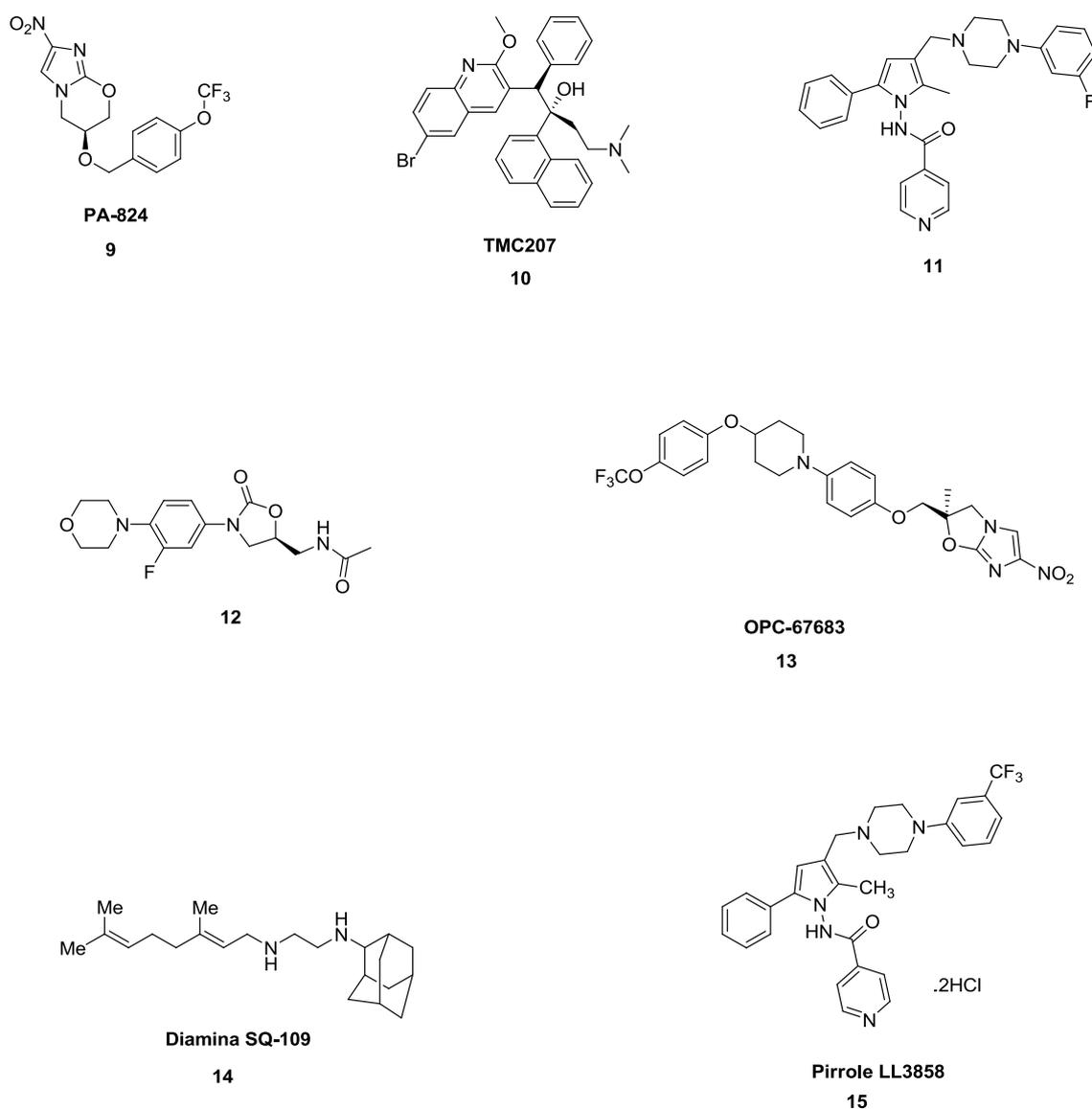


Figura 4

Outras classes estruturais identificadas como ativas e que se encontram em fase de desenvolvimento menos avançado são reportadas na literatura como potenciais drogas – figura 5 [1999BP221].

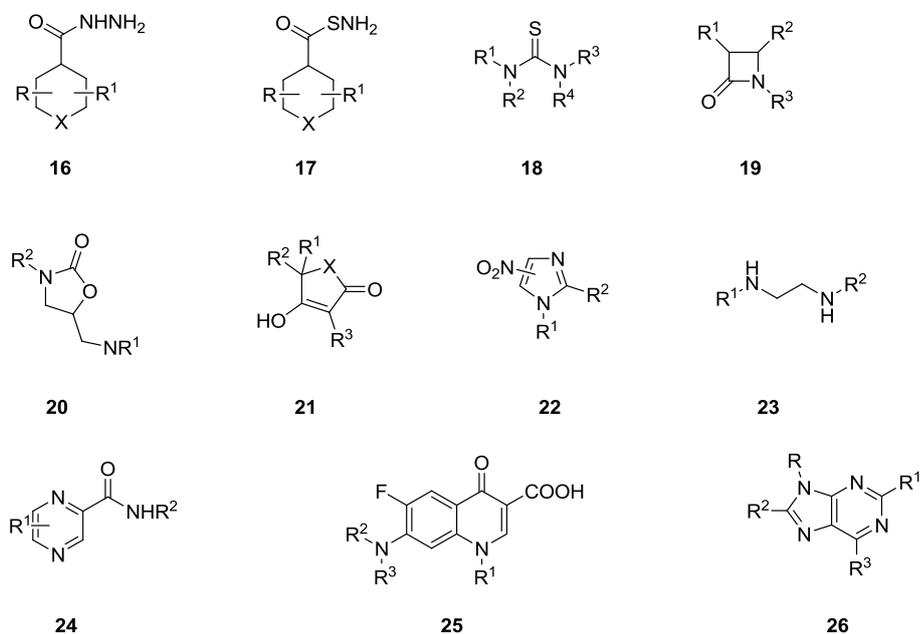


Figura 5

São vários os grupos de investigação que têm direcionado o seu trabalho para o desenvolvimento de novos compostos com potencial antituberculose. Dentro do vasto leque de compostos referenciados como capazes de inibir o crescimento do *Mtb* encontram-se estruturas base de purina, de pirimidina e quinolonas similares às sintetizadas nesta tese.

Nas páginas que se seguem serão apresentadas essas estruturas, que foram agrupadas de acordo com a classe a que pertencem. A secção 1.1.1. incide nas estruturas de purina, a secção 1.1.2. nas pirimidinas e estruturas contendo a unidade de pirimidina e em 1.1.3. abordam-se os análogos de isoniazida, pirazinamida, ácido *p*-aminosalicílico, etambutol e quinolonas.

1.1.1. Estruturas de Purina

Inúmeras estruturas que incorporam o anel de purina são reportadas na literatura como promissores agentes antituberculose. Vários grupos de investigação estudaram a influência da introdução de diferentes grupos substituintes na posição 2, 6, 8 e 9 do sistema de purina – figura 6.

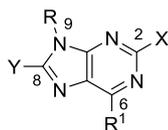
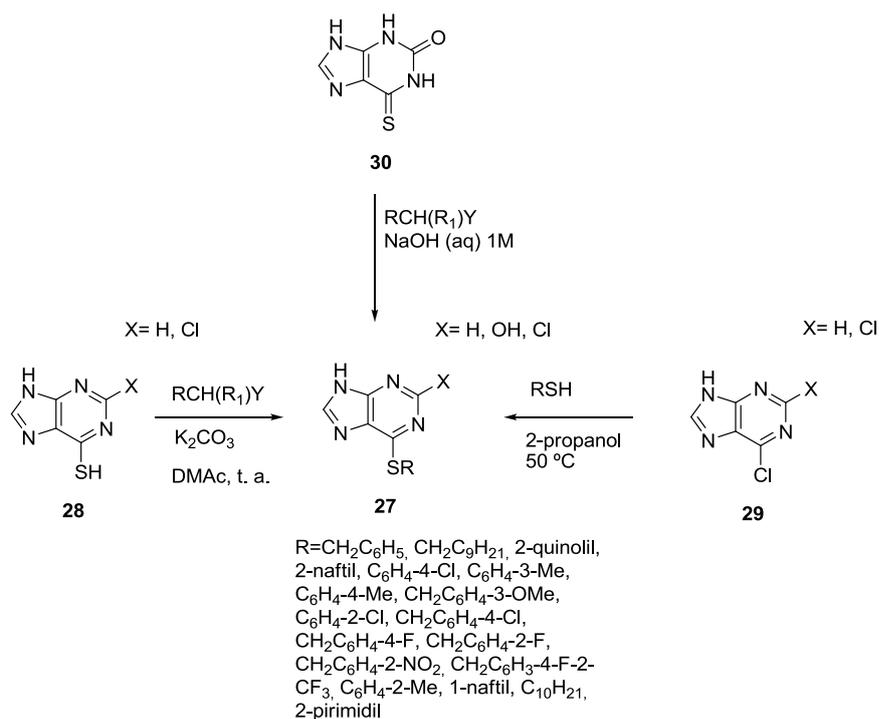


Figura 6

Faz-se, de seguida, uma abordagem à síntese e atividade biológica de vários compostos que contém a unidade de purina. A discussão divide-se em purinas não substituídas em N9 (secção 1.1.1.1.), purinas substituídas em N9: não nucleósidos (secção 1.1.1.2.), purinas substituídas em N9: análogos de nucleósidos (secção 1.1.1.3.). Na secção 1.1.1.4 são abordadas as heterominas, compostos análogos de purinas.

1.1.1.1. Purinas não substituídas em N9

Existe um leque variado de purinas não substituídas em N9 que foram sintetizadas e testadas no *Mycobacterium tuberculosis* estirpe H₃₇Rv. Pathak et al [2004JME273] reportam a síntese e atividade biológica de 6-tioalquil e 6-tioarilpurinas de estrutura geral **27** – esquema 1. As 6-tioalquilpurinas foram preparadas por reação da 6-mercaptopurina **28** com haletos de alquilo na presença de carbonato de potássio, em DMAc, à temperatura ambiente, ou por reação de 6-cloropurinas **29** com tióis alquílicos ou arílicos em 2-propanol, a 50 °C. As 6-tioarilpurinas foram obtidas usando o último método por reação com tióis arílicos. As 2-hidroxipurinas (X=OH) foram preparadas por reação de 6-tioxantinas **30** com haletos de alquilo, em solução aquosa 1 M de NaOH.



Esquema 1

Todas as 6-tiopurinas **27** foram testadas no *Mtb* estirpe H₃₇Rv e apresentaram percentagens de inibição, a 6,25 µg/mL, acima dos 50%. Destaca-se nesta série de derivados a 6-(deciltio)purina **27a** que apresenta uma atividade antituberculose promissora: MIC₉₀ = 3,13 µg/mL – figura 7.

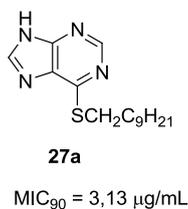
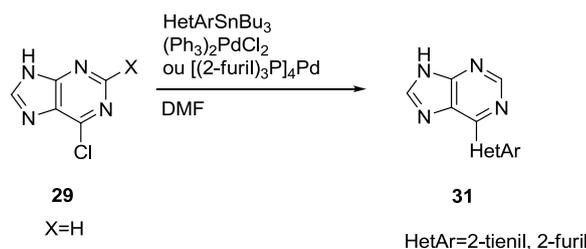


Figura 7

O grupo norueguês de Lise-Lotte Gundersen [2002]JME1383] sintetizou as 6-heteroarilpurinas **31**, usando como reagente de partida a 6-cloropurina **29**, que por acoplamento de Stille incorpora o substituinte heteroaril na posição 6 do anel – esquema 2.



Esquema 2

A percentagem de inibição no *Mtb* dos compostos **31**, a 6,25 µg/mL, foi muito baixa (7 e 6%), mostrando que estes derivados são inativos na estirpe H₃₇Rv.

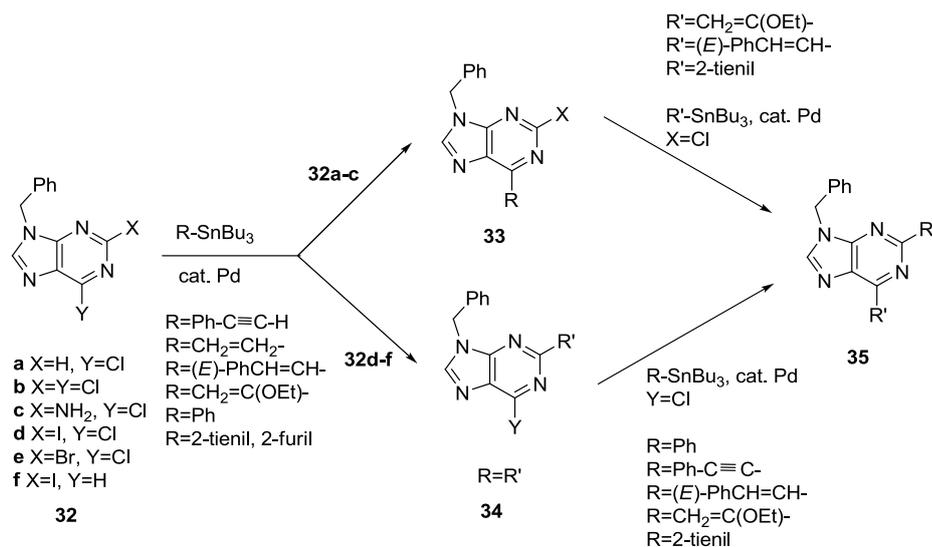
1.1.1.2. Purinas substituídas em N9: não nucleósidos

1.1.1.2.1. 9-alkil e 9-aryl purinas

Lise-Lotte Gundersen e colaboradores desenvolveram a síntese e determinaram a atividade biológica no *Mtb* H₃₇Rv de uma enorme variedade de purinas substituídas em N9, nomeadamente, 9-alkil e 9-aryl purinas [1994T9743, 1996T5625, 2000BMCL1207, 2002JME1383, 2003TL3359, 2005JME2710, 2005BMC6360, 2007BMC7144, 2009BMC6512].

O grupo de investigação referido começou por fixar a posição 9 do anel de purina, sintetizando 9-benzilpurinas com uma grande variedade de substituintes nas posições 2 e 6 [1994T9743, 1996T5625, 2000BMCL1207].

O método de síntese para a obtenção destes compostos envolve acoplamentos de Stille a partir das (di)halopurinas **32**, obtendo-se **33** e **34** – esquema 3. Posteriormente, também por acoplamento de Stille são obtidas as 2,6-disubstituídas-9-benzilpurinas **35**. As reações são efetuadas em DMF, com aquecimento (60-110 °C) na presença de 1,5 equivalentes de RSnBu₃, com catálise de (Ph₃P)₂PdCl₂.



Esquema 3

Os derivados sintetizados, **33**, **34** e **35**, foram testados no *Mtb* estirpe H₃₇Rv e uma alta atividade inibitória foi encontrada para as 9-benzilpurinas **33a** e **33b**, com MIC = 3,13 e 0,78 µg/mL, respetivamente – figura 8. As 9-benzilpurinas substituídas em C2, **34** e **35**, não apresentaram atividade relevante.

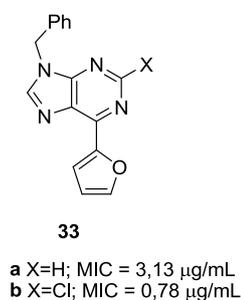
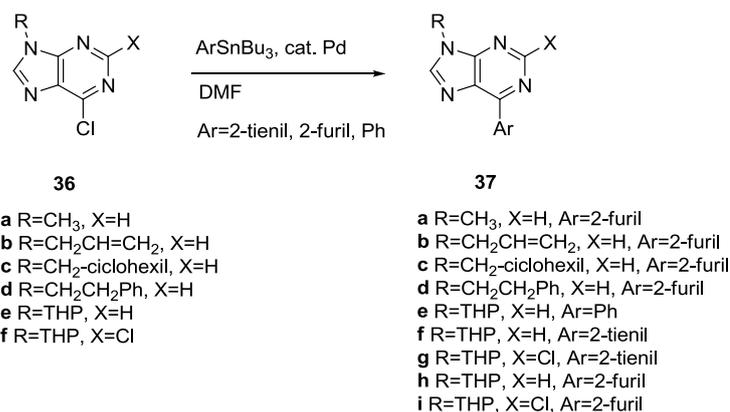


Figura 8

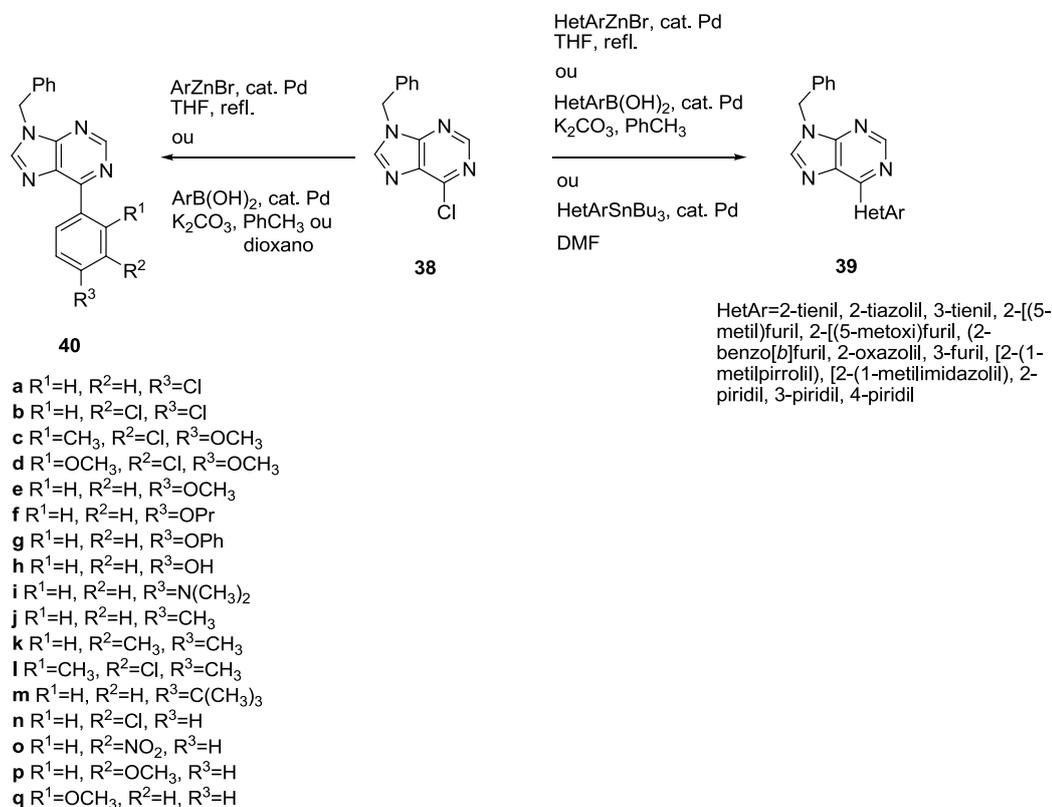
Depois de sintetizar e avaliar a atividade biológica de 9-benzilpurinas, o grupo de Lise-Lotte Gundersen, interessou-se pelo estudo de purinas com diferentes substituintes alquilo em N9 [2002JME1383]. Baseado nos resultados descritos anteriormente, fixaram na posição 2 do sistema de purina um átomo de H ou Cl e na posição 6 substituintes arilo ou heteroarilo [2000BMCL1207]. Os substituintes arilo, heteroarilo foram facilmente introduzidos na posição 6 por acoplamento de Stille entre as 6-cloropurinas **36** com os reagentes organometálicos apropriados – esquema 4.



Esquema 4

As purinas **37** foram avaliadas no *Mtb* H₃₇Rv e mostram-se, na generalidade, inativas. Deste modo, ficou claro para os autores a importância do grupo R=CH₂Ph na posição 9 do anel (compostos **33a** e **33b**).

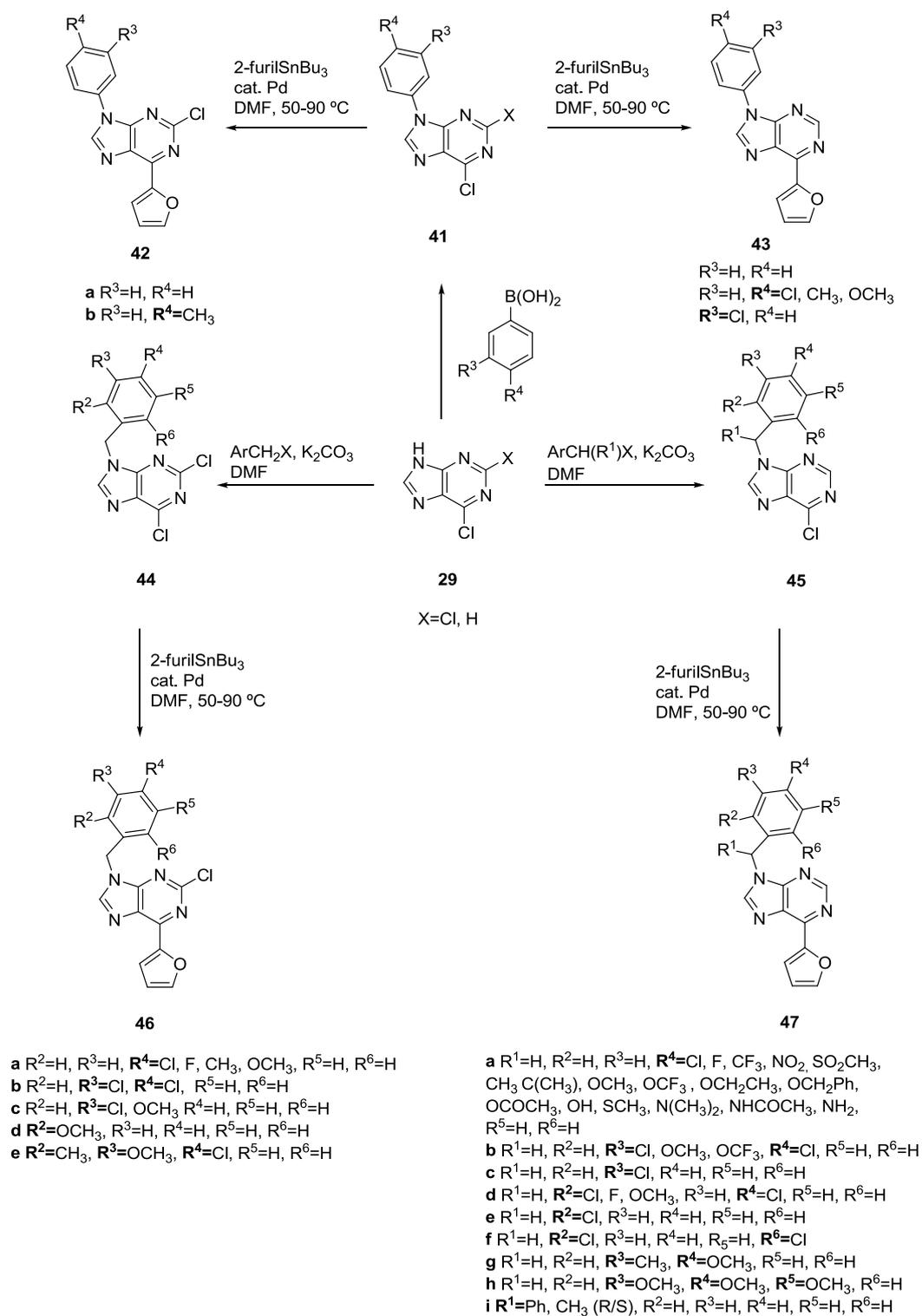
Encontrado o grupo benzilo como substituinte mais ativo em N9, os autores foram levados a avaliar a importância da posição 6. Deste modo, sintetizaram e avaliaram no *Mtb* H₃₇Rv várias 6-aryl **40** e 6-heteroaryl-9-benzilpurinas **39** [2005BMC6360]. Os produtos **39** e **40** foram preparados por acoplamento de Stille, de Negishi ou de Suzuki a partir de **38** – esquema 5.



Esquema 5

Os resultados biológicos de **39** mostraram que a posição do heteroátomo é crucial. Assim, 3-tienil e 3-furilpurinas são inativas ao contrário dos derivados 2-tienil e 2-furil (**33a**). Os restantes compostos **39** também não se mostraram capazes de inibir o *Mtb*. O mesmo foi verificado para a generalidade dos compostos **40**, embora se destaque o composto **40e** com MIC = 6,25 µg/mL.

Uma vez encontrado o melhor substituinte para a posição 6, o grupo 2'-furil, o grupo norueguês continuou os estudos fixando este grupo em C6 e introduzindo em N9 substituintes arilo **42** e **43** e benzilo **46** e **47** – esquema 6. As 9-arilpurinas **41** foram obtidas por reação da 6-cloropurina **29** com ácidos borónicos, seguindo-se acoplamento de Stille para introduzir o substituinte 2'-furil em C6, compostos **42** e **43**. As reações ocorreram em DMF, entre 50-90 °C. As 9-benzilpurinas **44** e **45** foram obtidas a partir de **29** por reação com haletos de alquila apropriados em DMF, na presença de carbonato de potássio. Depois da alquilação, a introdução do substituinte 2'-furil em C6 fez-se por acoplamento de Stille, gerando **46** e **47** – esquema 6.



Esquema 6

Todos os compostos **43**, **46** e **47** sintetizados foram testados no *M. tuberculosis*. Os compostos que apresentaram atividade mais relevante estão listados na figura 9. Os resultados mostraram que os compostos possuidores do substituinte benzilo em N9 com substituintes na posição *para*

são os mais ativos. O composto mais ativo de toda a série foi a *p*-metoxi-9-benzil-6-(2'-fúril)-2-cloropurina **46** R⁴=OCH₃, com MIC = 0,39 µg/mL e baixa toxicidade, SI > 26, nas células VERO *mammalian*. No geral, as 9-aryl purinas **43** apresentaram atividade muito pouco significativa, destacando-se apenas o derivado **43** listado na figura 9, com % de inibição de 81.

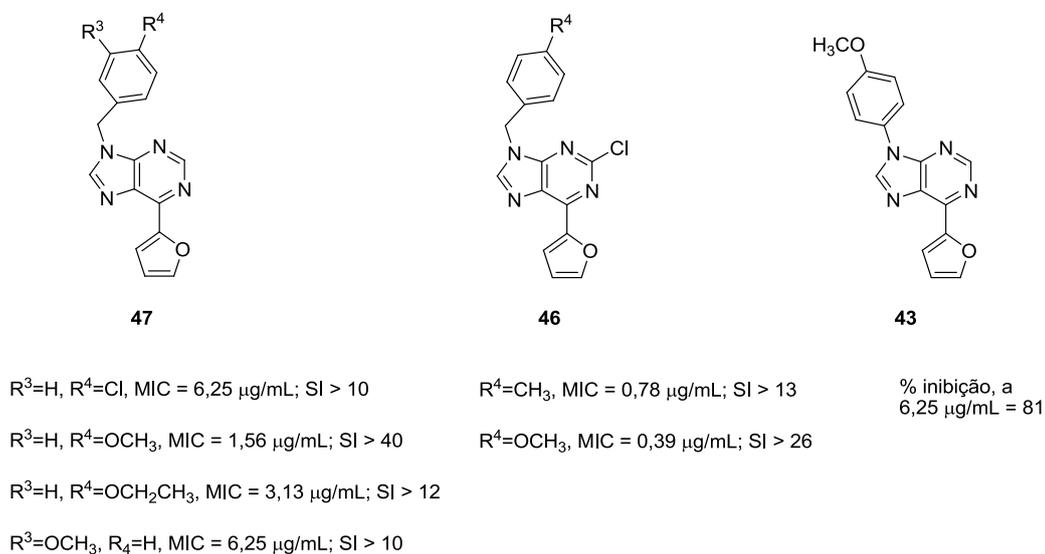
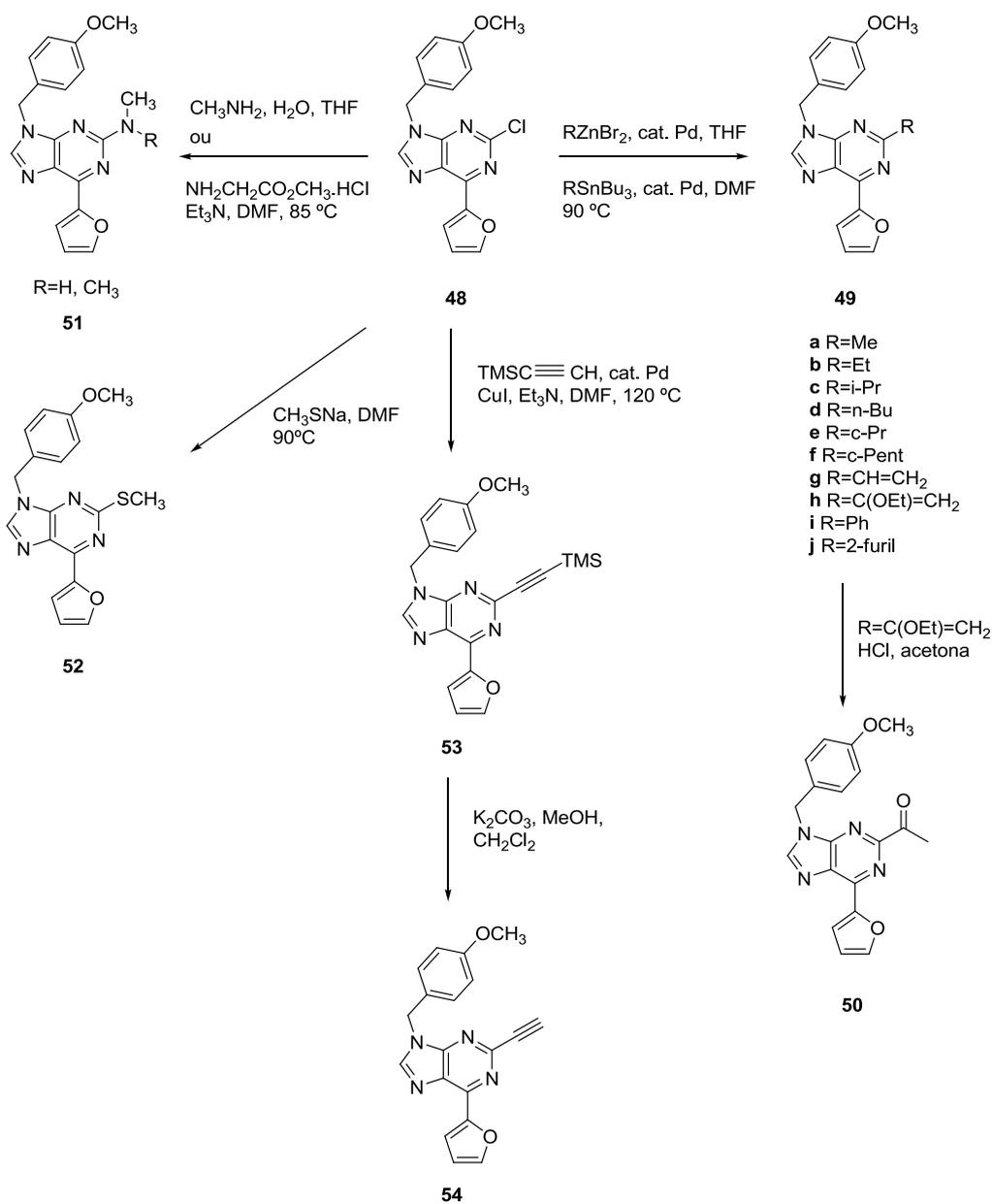


Figura 9

Uma vez fixados os substituintes em N9 (9-metoxibenzil) e C6 (2'-fúril), os investigadores avaliaram a importância dos substituintes em C2 e C8 [2007BMC7144].

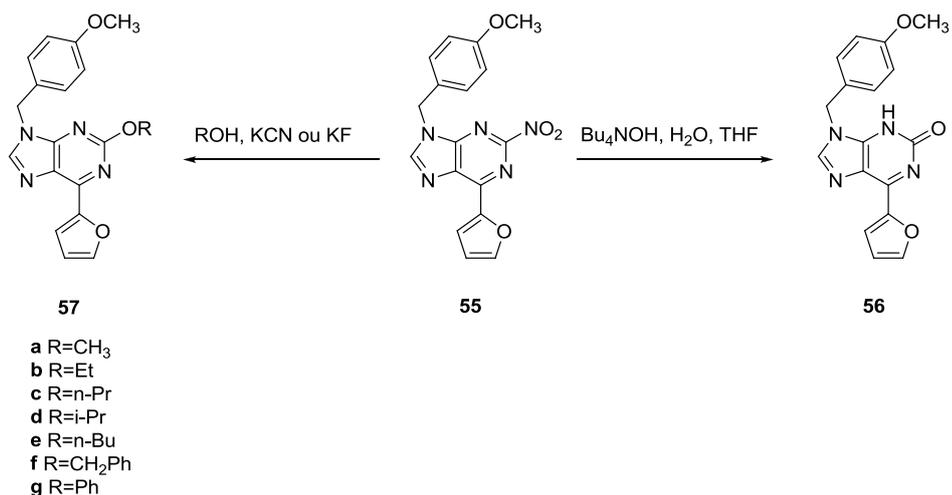
De forma a introduzir em diferentes grupos alquilo, alquenilo ou arilo, em C2, utilizaram como material de partida a 2-cloropurina **48**. Os derivados **49** foram obtidos por reação de **48** por acoplamento de Negishi ou de Stille, dependendo do reagente organometálico utilizado – esquema 7. A partir de **49h** foi obtido o derivado acilado em C2, **50**, por reação com HCl em acetona. A obtenção dos derivados **51** ocorreu a partir de **48** por reação com metilamina (**51** R=H) ou com o sal de HCl do metil-2-aminoacetato (**51** R=CH₃). A reação com metiltiolato de sódio, em DMF, a 90°C, originou o metiltioderivado **52**.

O derivado **53**, formado a partir de **48** por acoplamento de Sonogashima, com trimetilsililacetileno (TMS), origina por clivagem do grupo TMS a 2-etinilpurina **54** – esquema 7.



Esquema 7

Para introduzir em C2 grupos alcoxi, compostos **57**, Lise-Lotte Gundersen utilizou como reagente de partida a 2-nitropurina **55** [2007BMC7144]. Por reação com álcoois primários e secundários, na presença de cianeto de potássio ou de fluoreto de potássio obteve-se **57**. A dihidropurina **56**, foi obtida a partir de **55** na presença de hidróxido de tetrabutilamônio, em THF – esquema 8.

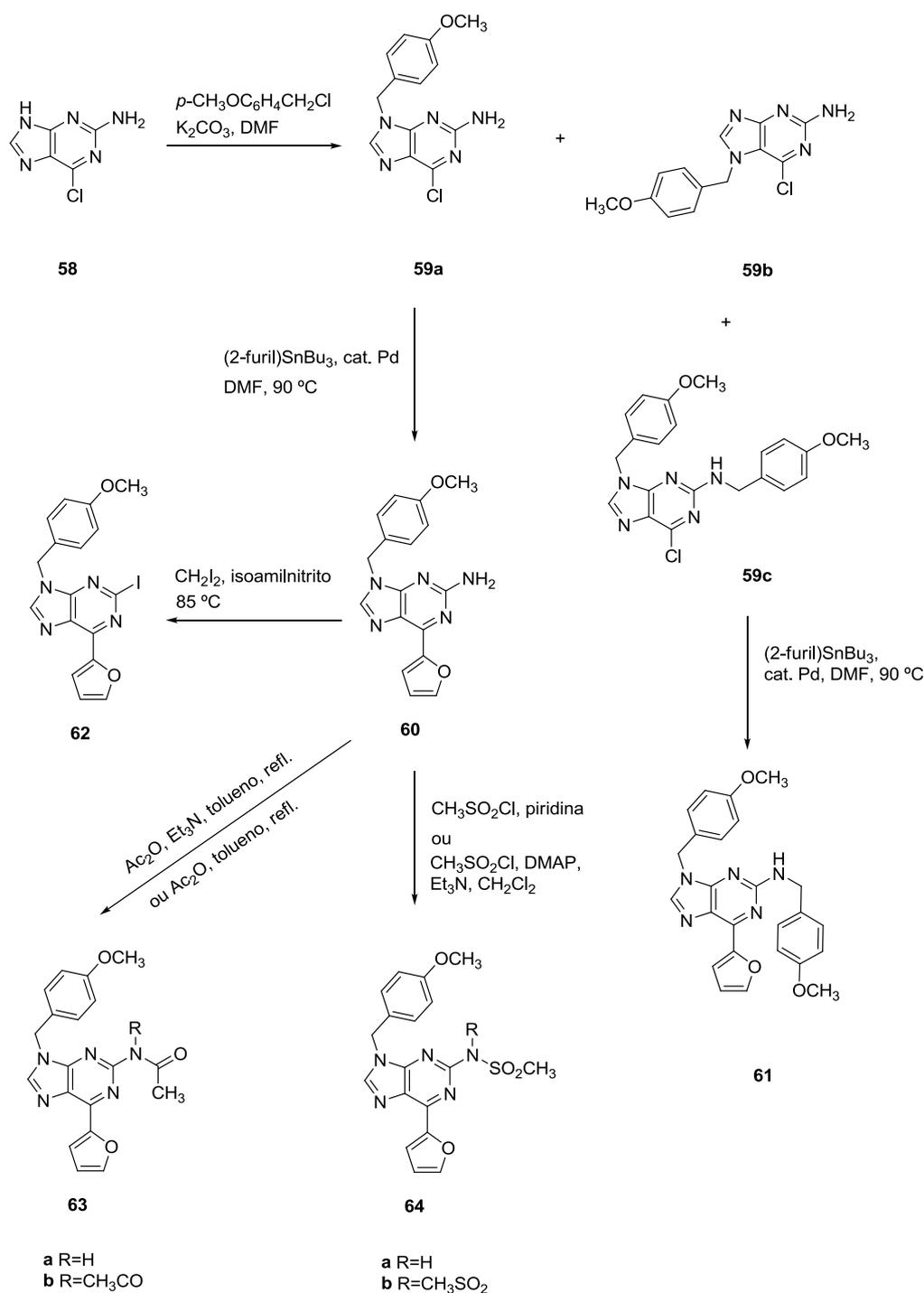


Esquema 8

Para obter derivados com um grupo amina em C2, os mesmos autores, usam como reagente de partida a 2-aminopurina **58** [2007BMC7144]. Por reação com 1-cloro-4-metilbenzo, introduziram o substituinte alquila em N9, **59a**. Contudo, ocorrem reações competitivas e a alquilação ocorreu também em N7, gerando **59b**, e o produto dialquilado em N9 e C2 também foi isolado, **59c** – esquema 9.

Depois de aplicado o processo de separação para a mistura obtida, o grupo 2'-fúril foi introduzido na posição 6 de **59a** e **59c** por acoplamento de Stille.

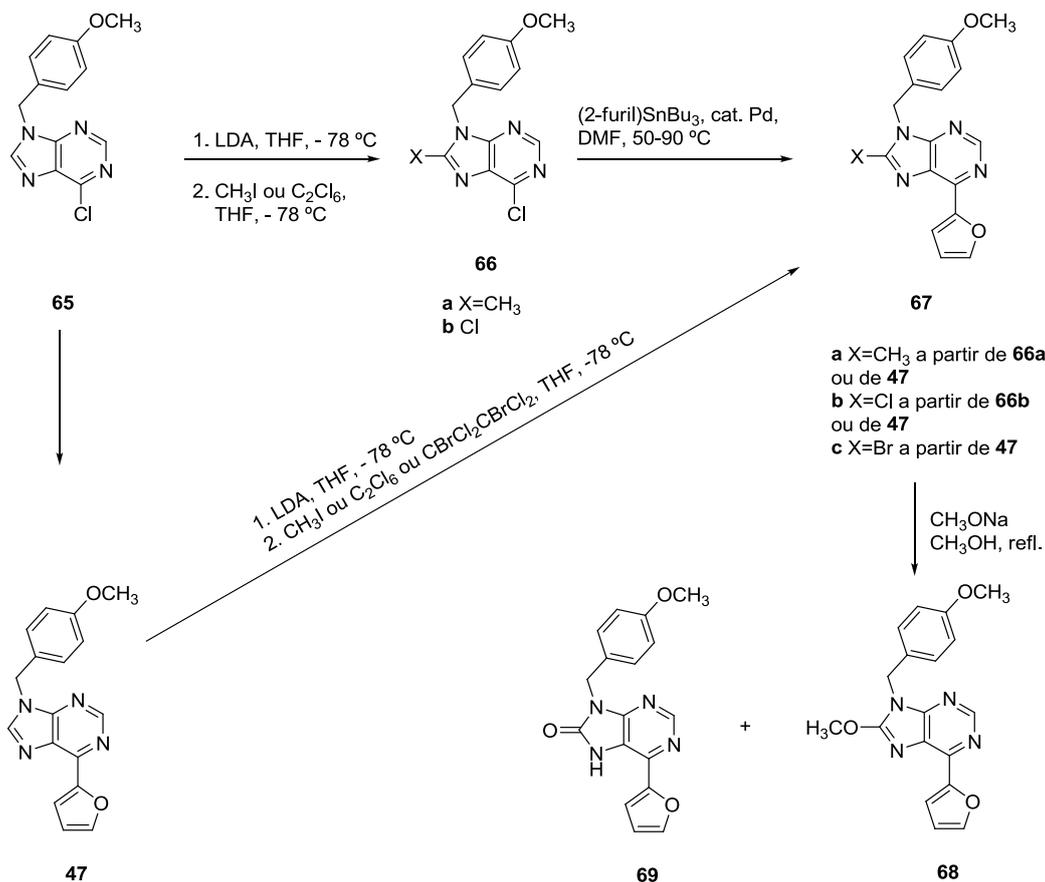
A partir de **60**, ocorre iodação gerando **62**. Os acilados **63** são obtidos por reação de **60** com ácido acético, em tolueno, na presença ou ausência de base dependendo do substituinte R. Os autores obtiveram ainda os sulfonilados **64**, usando como condições experimentais cloreto de sulfonilo e piridina (**64a** R=H) ou cloreto de sulfonilo, dimetilaminopiridina (DMAP) e base (**64b** R=CH₃SO₂) – esquema 9.



Esquema 9

Depois de sintetizados uma série de derivados com diferentes substituintes em C2, os autores obtiveram compostos com substituintes variados em C8 [2007BMC7144]. Para obter **67** usaram a 6-cloropurina **65** como reagente de partida. Por reação de **65** com LDA, iodeto de metilo ou hexacloroetano, em THF, a baixa temperatura foram obtidas os derivados **66**, que por acoplamento de Stille, geraram **67a** e **67b**, substituídos em C8, N9 e C6 – esquema 10. A 8-bromopurina **67c** foi obtida a partir de **47** por reação com 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano,

na presença de lítio. A 8-metilpurina **67a** e a 8-cloropurina **67b** foram também obtidas, seletivamente, a partir de **47**, por reação com iodeto de metilo e hexacloroetano, respectivamente. O composto **67b** foi convertido na 8-metoxipurina **68**, detetando nesta reação a oxopurina **69**, como composto minoritário. Segundo os autores este contaminante pode resultar da clivagem de **68**.



Esquema 10

Os compostos cuja síntese foi descrita anteriormente foram testados no *Mtb* estirpe H₃₇Rv. Os compostos com atividade biológica mais significativa estão listados na figura 10.

Os resultados obtidos permitiram ao grupo de investigação concluir que purinas com substituintes em C2 que apresentam diferentes propriedades eletrônicas (Cl, OCH₃ e CH₃) exibem alta atividade antituberculose. O tamanho do substituinte parece ter grande importância: a atividade diminui com o aumento do tamanho dos substituintes em C2. Por exemplo, a atividade apresentada pela 2-iodopurina **62** (% inibição a 6,25 µg/mL = 43) é menor que a apresentada pela 2-cloropurina **48** (% inibição a 6,25 µg/mL = 98). Por sua vez, a introdução de cadeias insaturadas na posição 2 também não é favorável: composto **49b** R=CH₂CH₃; MIC = 1,56

$\mu\text{g}/\text{mL}$; composto **49g** $\text{R}=\text{CH}=\text{CH}_2$: $\text{MIC} = 3,13 \mu\text{g}/\text{mL}$; composto **54** $\text{R}=\text{C}\equiv\text{CH}$: $\text{MIC} = 6,25 \mu\text{g}/\text{mL}$.

Os resultados encontrados para C8, mostraram que esta posição não deve ser substituída. Os compostos com substituintes maiores **57c** e **57d** não se mostraram capazes de inibir o *Mtb* H₃₇Rv. Porém os derivados **67a** e **67b** e **69**, apresentaram atividade, embora pouco significativa – figura 10.

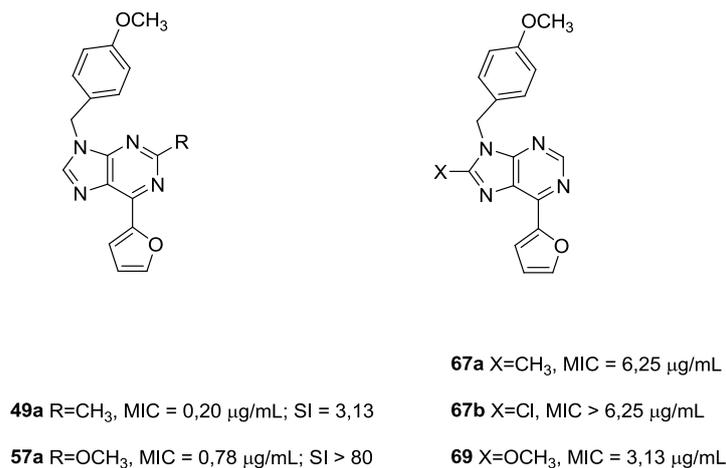


Figura 10

De um modo geral as conclusões a que o grupo de investigação chegou são resumidas na figura seguinte [2007BMC7144]:

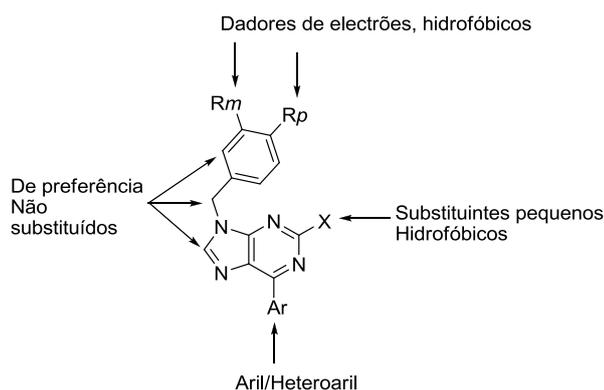
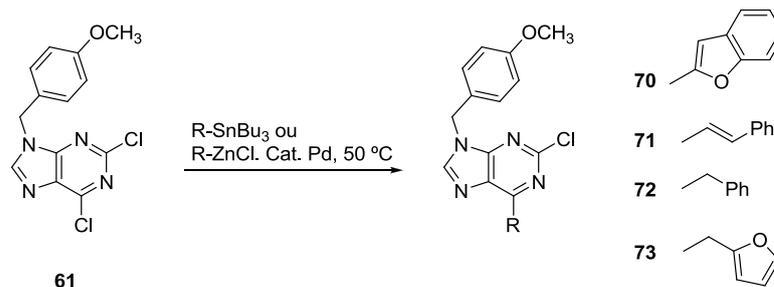


Figura 11

Mais recentemente, o mesmo grupo de investigação, depois de fixar o grupo em N9 (*p*- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$) e C2 (Cl) foi rever o grupo em C6 [2009BMC6512]. Assim, sintetizaram os novos derivados **70-73**, a partir da 2,6-dicloropurina **51** – esquema 11.



Esquema 11

Dos novos derivados sintetizados somente a 6-benzofurilpurina **70** apresentou capacidade de inibição do *Mtb* H₃₇Rv: IC₉₀ < 0,20 µg/mL.

Os resultados descritos anteriormente referem que purinas que incorporam grupos arilo, metilo ou mesmo um próton em N9 do anel de purina são essencialmente inativas contra o *Mtb*. Contudo, o estudo da atividade antimicobacteriana descrito por C. Correia e M. A. Carvalho para 9-aryl-6-aminopurinas **74**, permitiu identificar estes derivados como fortemente ativos contra o bacilo [2009T6903]. Os dois compostos mais ativos da série sintetizada, **74a** e **74b**, apresentam em comum o grupo substituinte em N9, 4-metilfenilo – figura 12. A natureza deste substituinte parece ser determinante uma vez que os compostos **74** que apresentaram um grupo metilo ou fenilo em N9 exibiram atividade moderada ou mostraram-se inativos. As purinas sintetizadas exibiram valores de índice de seletividade baixos nas células VERO *mammalian*, pelo que estes compostos foram considerados ligeiramente tóxicos.

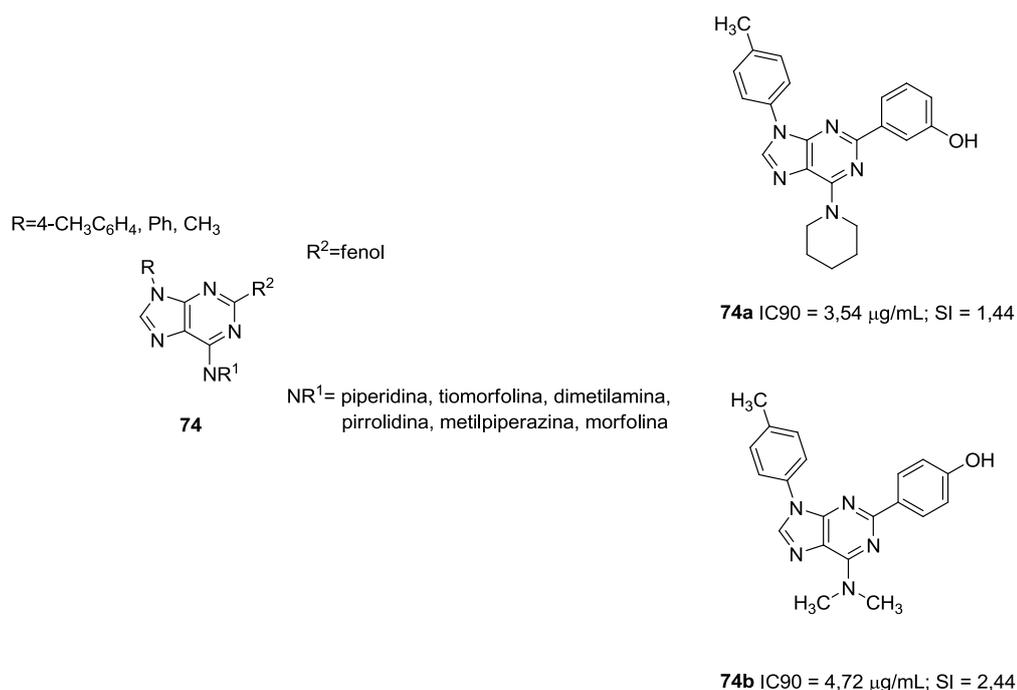


Figura 12

1.1.1.2.2. 9-sulfonilpurinas

Claudiu T. Supuran e colaboradores [2001TL1675] sintetizaram e testaram no *Mtb* H₃₇Rv 9-sulfonil **78** e 9-sulfenil-6-mercaptapurinas **79**. Estes compostos perfilam-se como potenciais agentes antituberculose, com destaque para os compostos **78a-d** que apresentam valores de MIC muito baixos (0,39-3,13 µg/mL) e índices de seletividade muito elevados. Os restantes compostos **78** apresentaram valores de MIC entre 0,78 µg/mL (R=4-BrC₆H₄) e 3,39 µg/mL (R=4-FC₆H₄) mas apresentaram valores de seletividade muito baixos (SI entre 0,30-2,5) o que os torna muito tóxicos – figura 13.

Relativamente aos compostos **79**, apenas foram sintetizados dois derivados **79a** e **79b**. O composto **79b** mostrou uma alta atividade antituberculose.

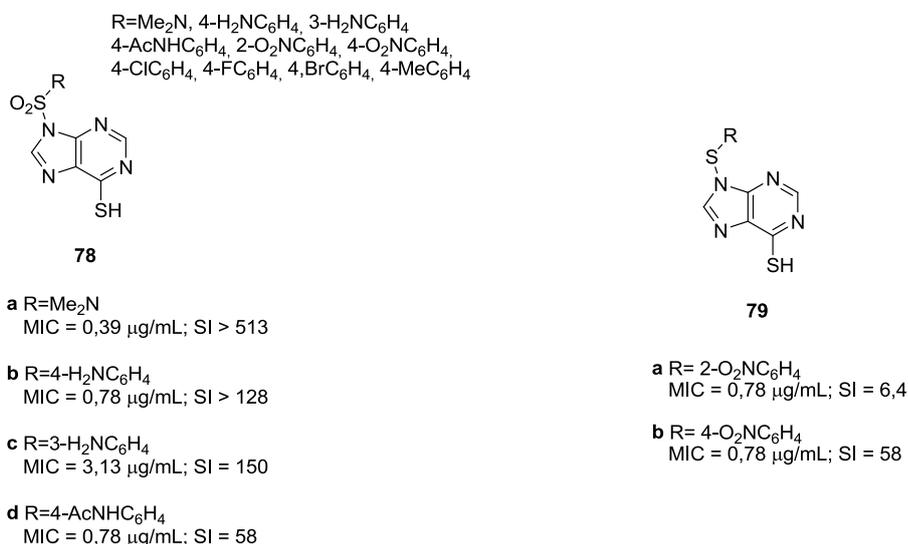
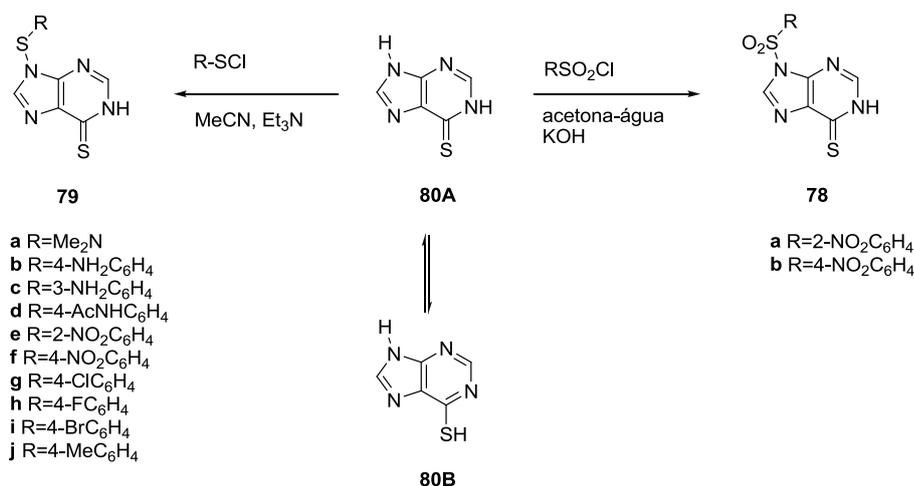


Figura 13

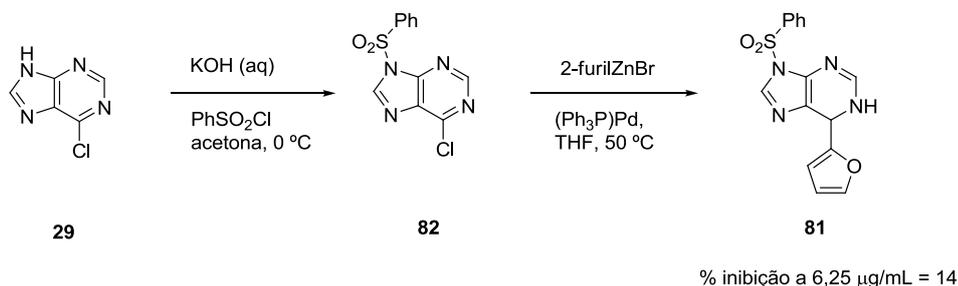
A síntese dos compostos anteriores envolve a sulfonilação/sulfenilação da 6-mercaptapurina **80**, usada como reagente de partida nestas reações – esquema 12.

Da reação de **80** com haletos de sulfonilo, nas condições de Schotten-Baumann, obtém-se **78** e com haletos de sulfenilo gera-se **79**, na presença de trietilamina, em acetonitrilo.



Esquema 12

Baseando-se nos resultados de Supuran et al, o grupo de Lise-Lotte Gundersen reporta a síntese e atividade da 9-fenilsulfonil-6-(2'-fúril)purina **81** [2005]ME2710] – esquema 13. O resultado da atividade antituberculose mostrou, ao contrário dos derivados **78**, que o composto **81** é muito pouco promissor, percentagem de inibição de 14 %.



Esquema 13

1.1.1.2.3. 9-ésteres

Estruturas de purina portadoras de um grupo éster na posição 9 são também reportadas na literatura como potenciais agentes antituberculose [2004]ME273]. Os compostos **83** e **84** sintetizados e testados por Pathak e colaboradores, apresentam excelentes valores de MIC₉₀ e de SI. O destaque é dado para os compostos **83a** e **83b** e para o composto **84a** – figura 14.

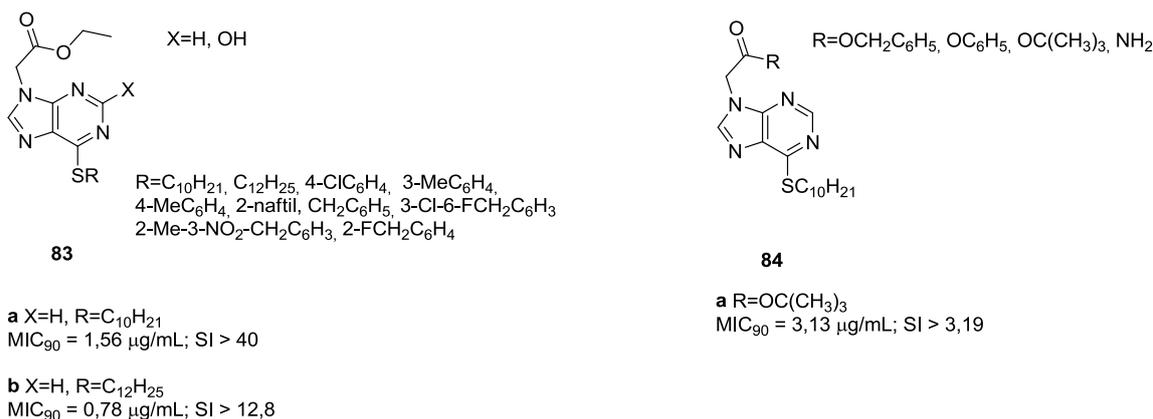
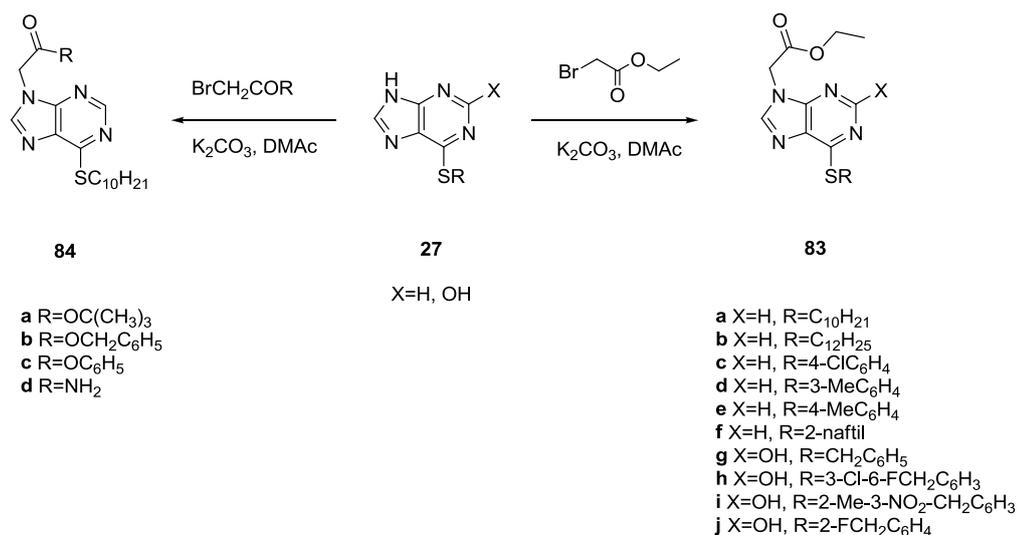


Figura 14

Estas estruturas são obtidas por reação das 6-tioalquil ou aril purinas **27**, em DMAc, com derivados de bromoacetato, na presença de carbonato de potássio, à temperatura ambiente – esquema 14.

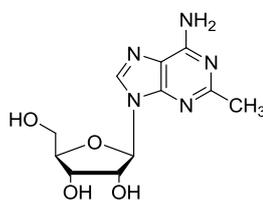


Esquema 14

1.1.1.3. Purinas substituídas em N9: análogos de nucleósidos

Purinas com uma unidade de ribose em N9 apresentam-se, igualmente, como potenciais agentes antituberculose. Na literatura existe uma enorme variedade deste tipo de estruturas registadas como ativas no *Mycobacterium tuberculosis* [2002]JME1383, 2003]JAC801, 2006]JME31, 2006OL4707, 2006]JME7623, 2007]JME4766, 2007]JME6080, 2008]JME5349, 2008]JME7495].

A 2-metil-adenosina **85** [2003]AC801] é referenciada na literatura como um potencial agente antituberculose apresentando um MIC = 3,1 µg/mL.

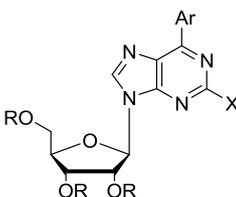


85

MIC = 3,1 µg/mL

Figura 15

Vários autores interessaram-se por sintetizar e estudar a atividade biológica de compostos análogos de 2-metil-adenosina **85**. O grupo de Lise-Lotte Gudersen obteve análogos de **85**, **86**, com diferentes substituintes em C6 e C2, sendo também feitas alterações na unidade de açúcar [2002]ME1383]. Contudo, quando avaliados no *Mtb* H₃₇Rv, os compostos mostraram-se inativos.



86

X=H, R=Ac, Ar=Ph
X=H, R=H, Ar=Ph
X=H, R=H, Ar=2-tienil
X=H, R=H, Ar=2-furil
X=Cl, R=H, Ar=2-furil

Figura 16

Ravindranadh e colaboradores [2006]JME31, 2006OL4707, 2006JME7623, 2007]ME6080, 2008]ME7495, 2008]ME5349] fizeram estudos de estrutura atividade para os substituintes na posição 9 do sistema de purina nomeadamente unidade de açúcar, grupo de ligação do açúcar à unidade arílica e ao grupo arilo.

As alterações efetuadas na unidade de açúcar permitiram concluir que a remoção de um grupo OH, **88** e **89**, não tornava os compostos mais ativos. O composto **87** mostrou uma atividade inferior à do composto “lead”. A substituição do açúcar pelas estruturas cíclicas **90** e **91** ou pelo alceno **92** tornaram os compostos inativos (MIC₉₉ > 200 µM) – figura 17. [2006]ME7623].

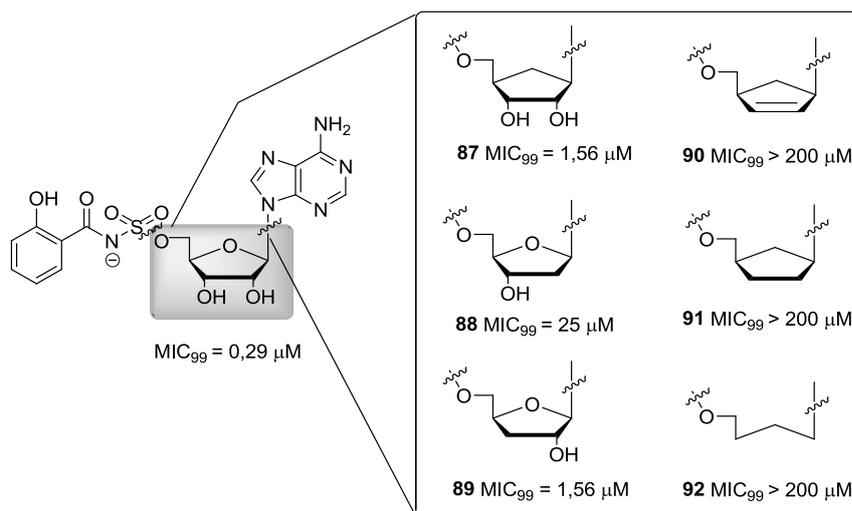


Figura 17

As alterações ao grupo de ligação do açúcar à unidade arílica mostraram que os melhores resultados são obtidos para a acilsulfamida **94**, cujo composto apresentou um MIC₉₉ = 0,19 µM. O acilsulfamato **93** apresentou também uma boa atividade e os restantes grupos de ligação **96**, **97** e **98** mostraram uma atividade baixa ou inexistente (MIC₉₉ > 100 µM) [2006]JME31, 2006OL4707] – figura 18.

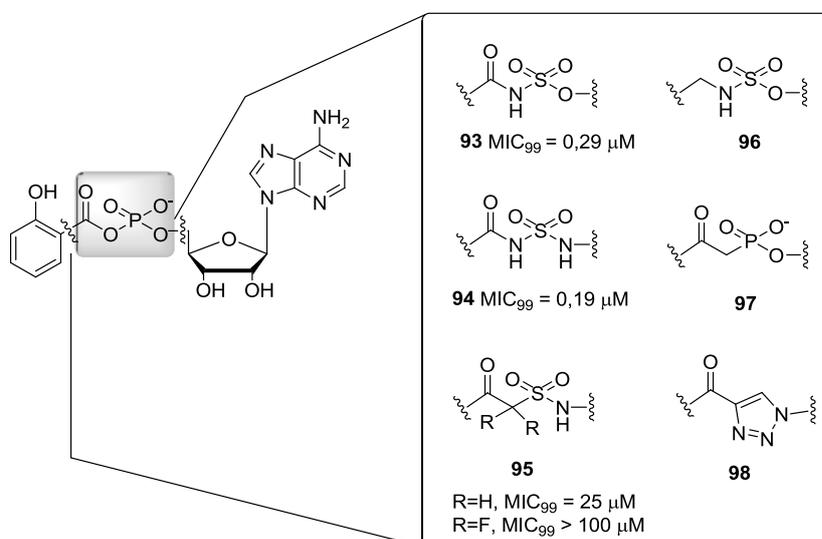


Figura 18

As alterações feitas ao grupo arilo não conduziram a um aumento da atividade antituberculose [2007]JME6080]. As estruturas **99** e **101** a **110**, que constam da figura 19, mostraram-se inativas, com MIC₉₉ > 200. Os compostos **100** foram os que apresentaram melhores resultados biológicos destacando-se o composto **100d**, o mais ativo desta série, MIC₉₉ = 0,098 µM, com um substituinte flúor na posição 4. Nesta série destacam-se ainda mais três

derivados **100f-h** (MIC_{99} entre 0,78 e 1,56 μM), com diferentes substituintes na posição 4 ou 6 da unidade arílica. Todos apresentam em comum, o grupo OH na posição 2 daquela unidade.

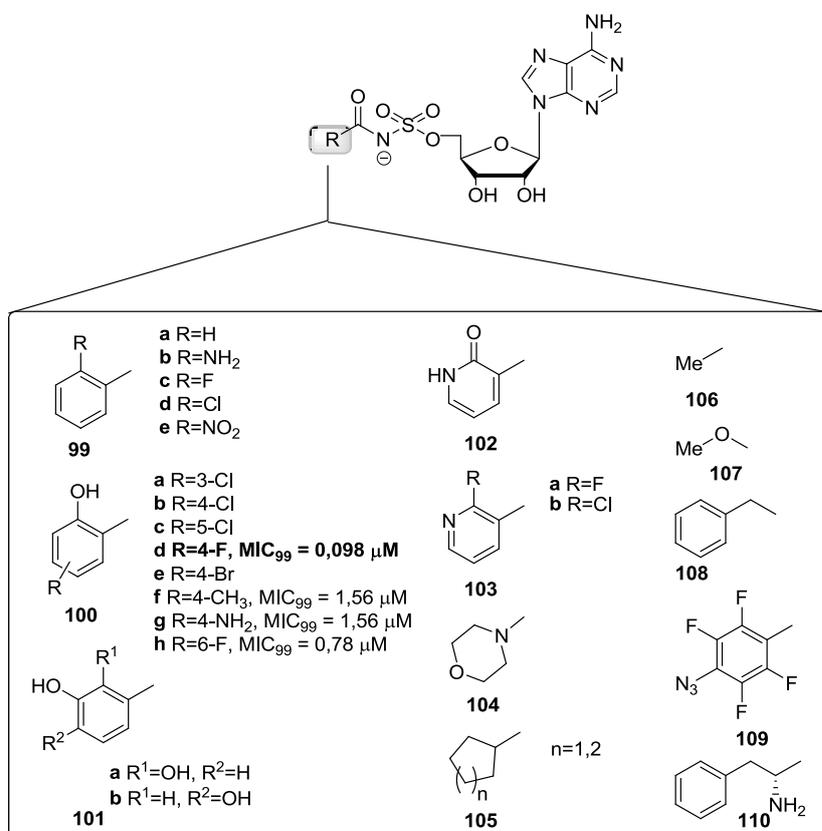


Figura 19

As alterações efetuadas no anel de purina [2008JME7495, 2008JME5349] em C2, C8 e C6 mostraram que, no geral, os compostos **111** substituídos em C8 são poucos ativos ($MIC_{99} > 50 \mu M$) ao passo que compostos **113a-d** com diferentes grupos em C2 apresentaram uma excelente atividade – figura 20. Os restantes compostos **113** apresentaram $MIC_{99} = 25-50 \mu M$. Os compostos **112c-e** apresentam uma atividade similar ao “lead”, contudo o N6-ciclopropil **112h** mostrou um significativo aumento no valor da atividade biológica: $MIC_{99} = 0,098 \mu M$ – figura 20. As restantes estruturas **112** apresentaram valores de $MIC_{99} > 100 \mu M$.

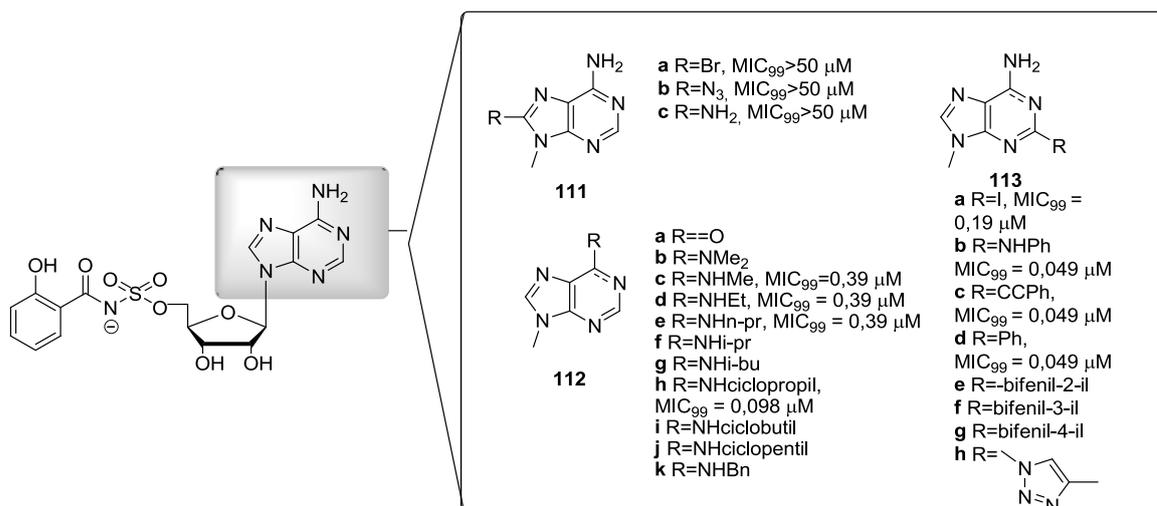


Figura 20

1.1.1.4. Heterominas

Ainda no domínio das purinas são reportadas na literatura as agelasinas **114** F e D, produtos naturais, como agente antituberculose – figura 21. Face a esta informação alguns autores interessaram-se pela síntese em laboratório de novos derivados [2006JNP381, 2009T5199].

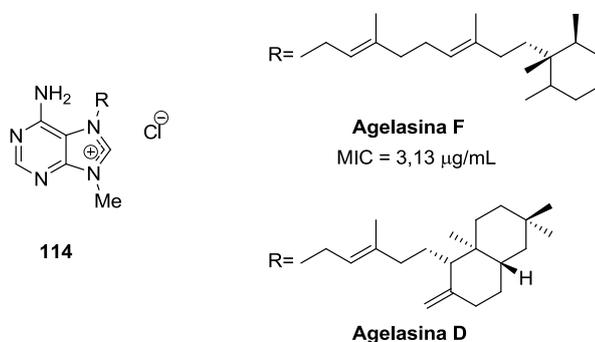


Figura 21

Os compostos **115** e **116** revelaram-se ativos com valores de MIC entre 3,13 e > 6,25 μg/mL. O sal de cloreto de 7,9-dialquilpurina **117** isolado das esponjas marinhas exibiu também uma elevada atividade contra o bacilo *Mtb* (MIC = 3,13 μg/mL) [2005OBC1025] – figura 22.

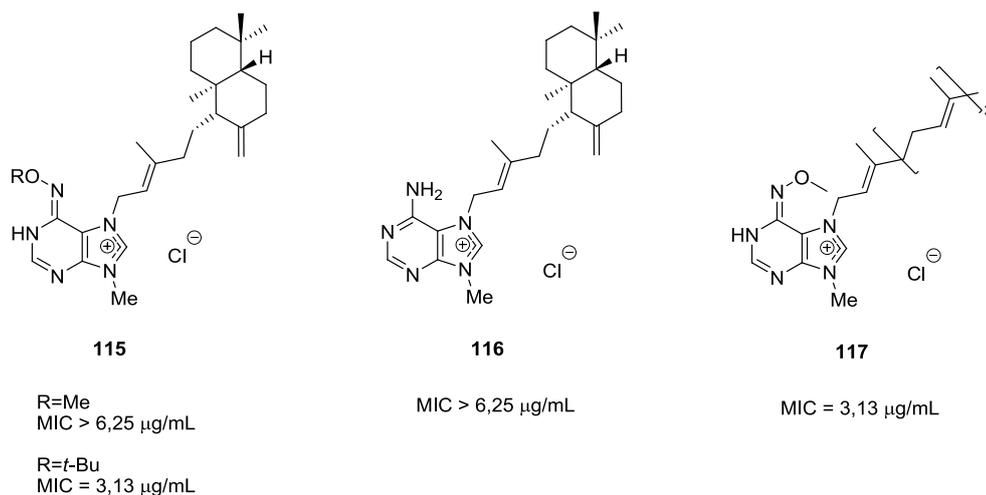


Figura 22

1.1.2. Pirimidinas e estruturas contendo a unidade de pirimidina

Pirimidinas e estruturas que incorporam o anel de pirimidina são reportadas na literatura como promissoras e potenciais agentes antituberculose. Vários grupos de investigação estudaram a influência da introdução de diferentes grupos substituintes nas posições 2, 3, 4 e 6 do anel de pirimidina – figura 23.

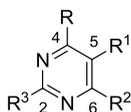


Figura 23

Trabalhos recentes apontam 4-cloropirimidinas **118** [2002BMC869], 2,4,6-trissubstituídas pirimidinas **119** [2003BMC1755, 2005BMC5218, 2009BMCL3297, 2010BMC3885], N1-benzilpirimidinas substituídas em C5 **120** [2008BMC6075], dihidropirimidinas **121** [2009APC469], 2,2-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidinas **122** [2009EJM3837], pirimidinoimidazoles **123** [2010NC1060] como compostos capazes de inibir o bacilo *Mtb* – figura 24.

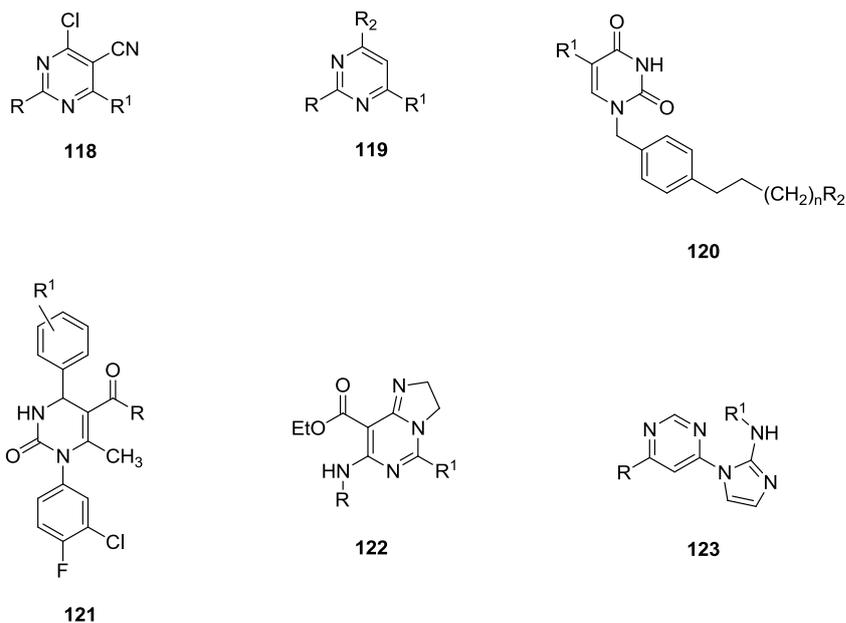


Figura 24

As 4-cloropirimidinas **118** com substituintes arilo, heteroarilo e alquiltio na posição 6 e substituintes alquiltio na posição 2 do heterociclo mostraram uma elevada atividade, MIC 0,78-1,5 $\mu\text{g/mL}$ [2002BMC869]. De todos os compostos testados nesta série, os mais ativos foram os que apresentaram substituintes arílicos e heteroarílicos em C6, nomeadamente, $R^1=2\text{-tienil}$, 2-furil e $3\text{-FC}_6\text{H}_4$.

Dos compostos com estrutura geral **119**, destaca-se a anilino pirimidina **124** que apresenta um MIC 3,12 $\mu\text{g/mL}$ quando avaliada a sua atividade no *Mtb* [2003BMC1755] – figura 25. As pirimidinas **119**, reportadas por A. Agarwal et al [2005BMC5218] apresentaram apenas atividade biológica moderada: 12,5-25 $\mu\text{g/mL}$. Da série de compostos testados pelo grupo de investigação destacam-se os derivados **125** (MIC = 12,5 $\mu\text{g/mL}$).

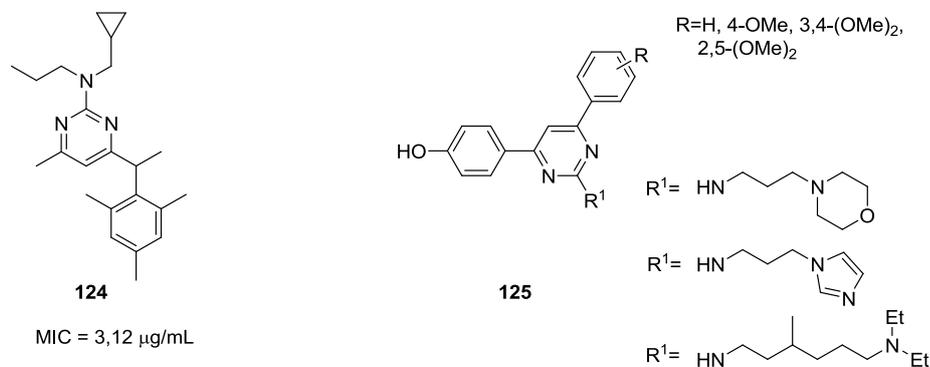


Figura 25

O grupo de investigação de Lise-Lotte Gundersen desenvolveu a síntese de pirimidinas trissubstituídas **126**, a partir das 6-(2'-fúril)-9-benzilpurinas discutidas na secção anterior e/ou de dicloropirimidinas – figura 26. A atividade no *Mtb*, estirpe H₃₇Rv, e os valores de IC₉₀ < 1,5 µg/mL encontrados fizeram destes compostos promissores [2009BMCL3297, 2010BMC3885].

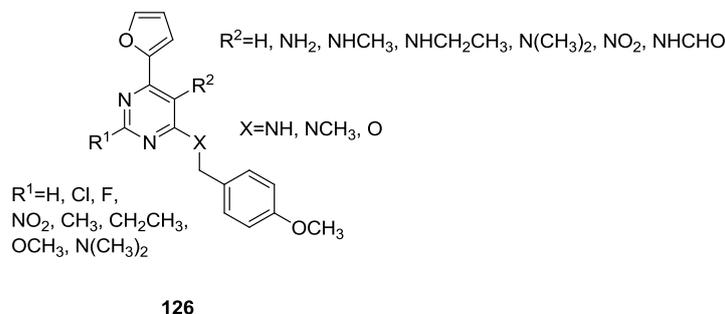


Figura 26

Os estudos de estrutura-atividade permitiram a estes autores concluir que compostos **126** com um grupo *N*-metilbenzilamino (X=NCH₃) mostraram uma melhor atividade quando comparados com compostos com X=NH e O. Os compostos identificados como mais ativos desta série foram as *N*-metilbenzilaminopirimidinas R¹=R²=H, X=NCH₃ e R¹=Cl, R²=H, X=NCH₃ (IC₉₀ = 7,1 e 3,0 µg/mL, respetivamente) – figura 27.

Contudo, quando um grupo formamido é introduzido na posição 5 da pirimidina verificou-se que a atividade aumenta significativamente. O composto **126c** apresenta um IC₉₀ = 0,56 µg/mL e foi o mais eficiente e promissor – figura 27.

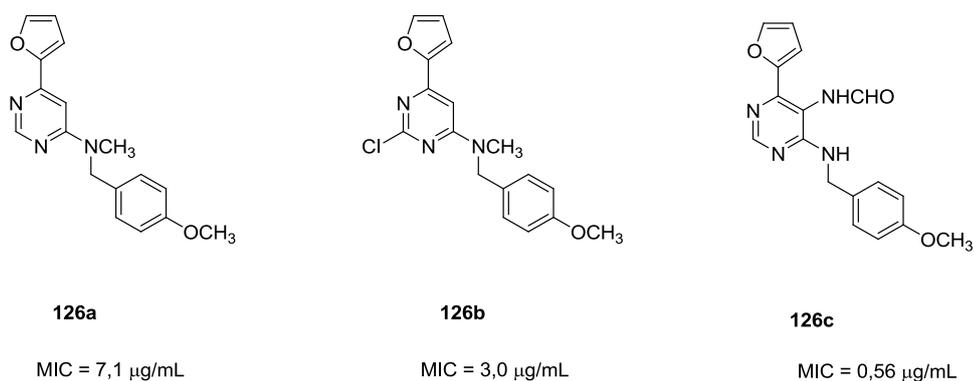


Figura 27

As dihidropirimidinas de estrutura **121** apresentaram alguma capacidade para inibir o *Mtb* H₃₇Rv [2009APC469]. Os autores introduziram diferentes grupos substituintes nas posições *orto*,

meta e *para* do anel aromático: R¹=H, 2-Cl, 3-Cl, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-F, 4-OCH₃, 3,4-(OCH₃)₂, 4-OH com R=OC₂H₅ ou NH(C₆H₄)CH₃ – figura 28. Os estudos de estrutura-atividade levaram os autores a concluir que compostos substituídos na posição *para* do anel aromático (R¹) são mais ativos que os substituídos em *orto* ou *meta*. O composto mais ativo da série, **121a**, apresentou uma inibição de 74%.

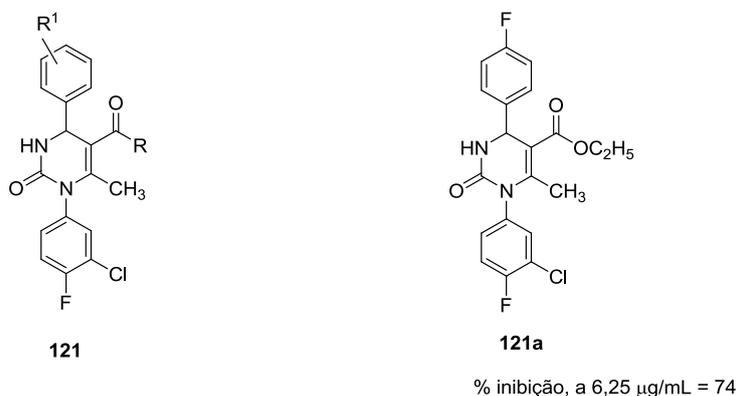


Figura 28

Os estudos realizados por Chhabria e Jani mostram que as 2,3-dihidroimidazo[1,2-d]pirimidinas **122**, estruturas similares ao PA-824, podem resultar em compostos promissores no combate ao bacilo *Mtb* [2009EJM3837]. Os resultados permitiram concluir que compostos **122** com substituintes *para* no substituinte R mostram-se ativos e que a presença de grupos electrorretiradores e do grupo OCH₃ aumentam a atividade – figura 29.

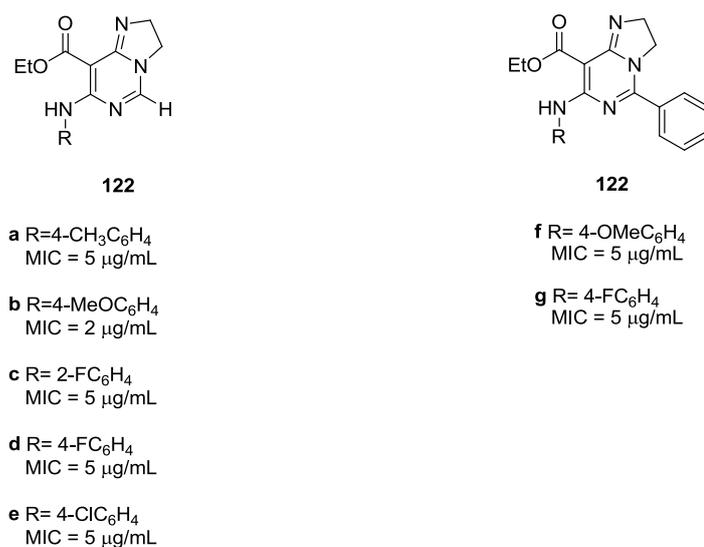


Figura 29

As pirimidinoimidazoles **123a-d** foram identificadas como uma nova classe de compostos antituberculose [2010NC1060]. Os resultados *in vitro* foram promissores e a toxicidade dos compostos nas células BHK21 e HepG2 é considerada satisfatória – figura 30.

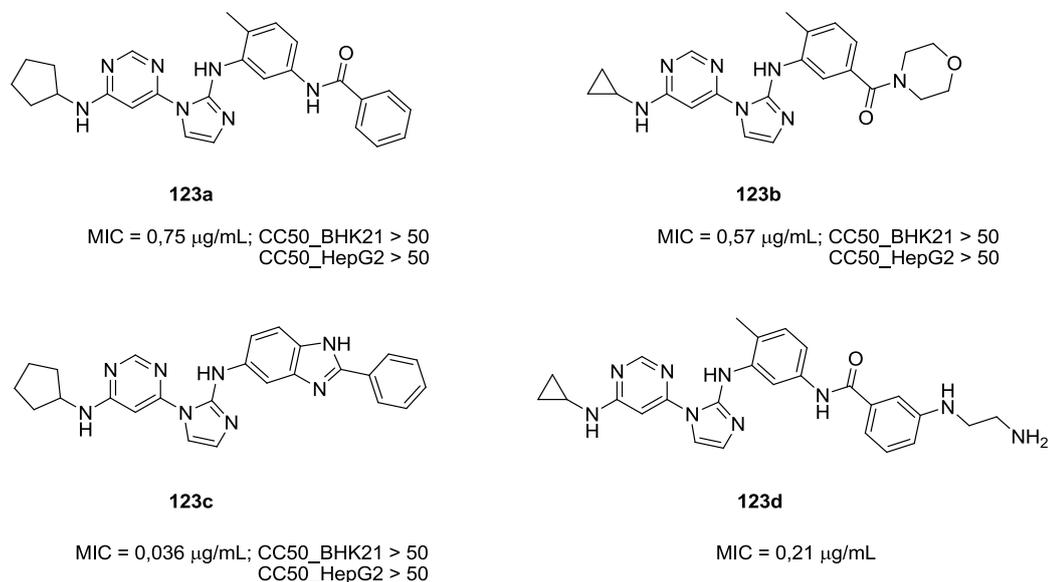


Figura 30

Depois de selecionados estes novos compostos, **123a-c** foram selecionados para testes *in vivo*. Apesar dos bons resultados *in vitro*, *in vivo* os resultados não foram aceitáveis.

1.1.3. Análogos de isoniazida, pirazinamida, ácido *p*-aminosalicílico, etambutol e quinolonas

Alguns grupos de investigação direcionaram o seu trabalho para o desenvolvimento de análogos lipofílicos da isoniazida **1** [2003APR778, 2005BMCL2509, 2005BMCL4502, 2007BMCL5483, 2007EJM420, 2009EJM4169, 2007BMC2551].

Tarek AbouI-Fadl e colaboradores [2003APR778] incorporaram a unidade de isoniazida em indoles, obtendo **127** – figura 31. Após a síntese, avaliaram a atividade biológica dos mesmos em diferentes estirpes do *Mtb*. Os compostos apresentaram valores de MIC entre 2,7-3,5 µg/mL. Também Sriram et al [2005BMC4502] prepararam e avaliaram a atividade biológica de vários derivados de isoniazida **128** – figura 31. Os resultados de **128** foram promissores com valores de MIC entre 0,56-4,65 µM. Para além disso, os compostos não se mostraram tóxicos. Do conjunto de compostos sintetizados destaca-se **128a** que se apresenta três vezes mais ativo que a isoniazida (MIC 2,04 µM). R. Maccardi et al [2005BMCL2509] sintetizaram e testaram no *M. tuberculosis*

H₃₇Rv os derivados de isoniazida **129** e **130** – figura 31. Todos os compostos apresentaram boa atividade *in vitro*, com valores de MIC entre 0,025 e 1,6 µg/mL para **129** e 0,5 e 10 µg/mL para **130**. Para além disso, os compostos apresentaram baixa toxicidade: os seus valores de índice de seletividade situam-se acima de 78 até > 2500. O composto **129** R=H, R¹=CH₃ é o mais ativo de todos os testados: MIC = 0,025 µg/mL e SI > 2500.

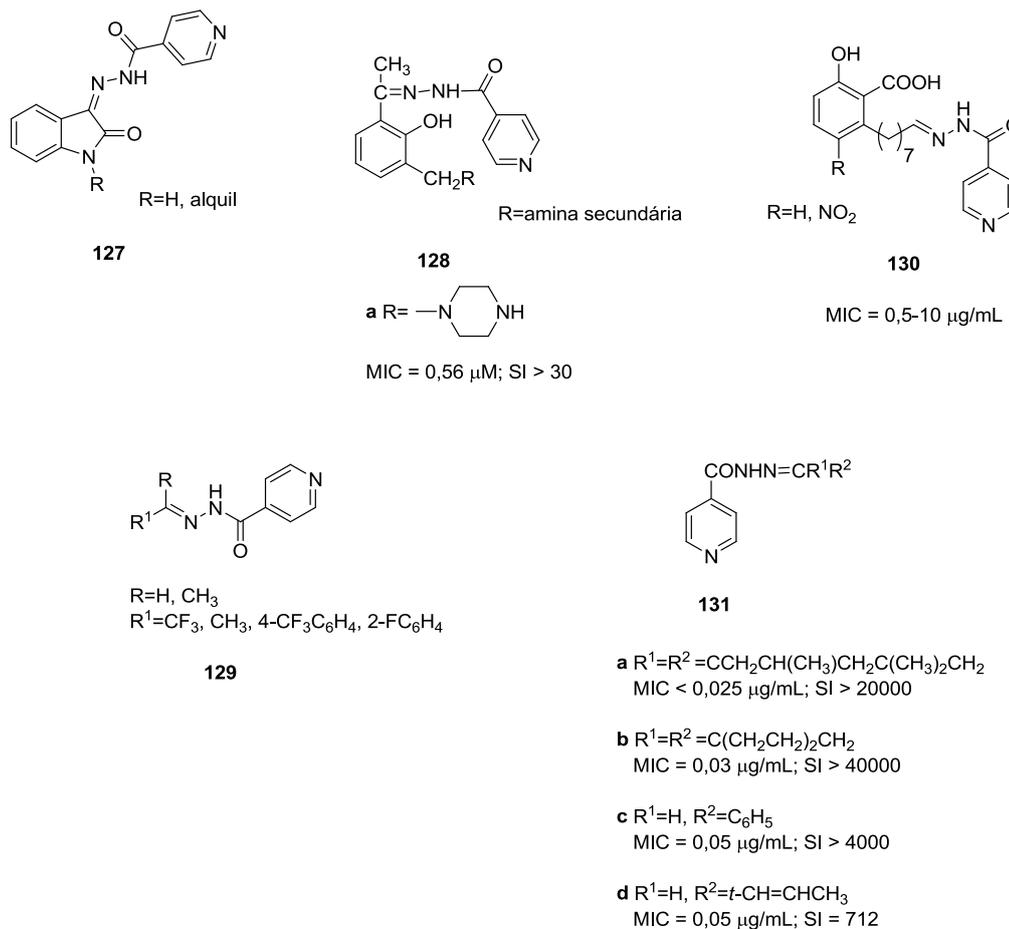


Figura 31

Estudos *in vitro* e *in vivo* das bases de Schiff **131**, efetuados pela equipa de Michael J. Hearn [2009E]M4169], mostram elevados níveis de atividade *in vitro* e resultados promissores *in vivo* – figura 31. Os investigadores prepararam derivados aromáticos e alifáticos com elevada lipofilicidade por reação da isoniazida com cetonas ou aldeídos. Todos os compostos apresentaram atividade com valores de MIC < 6,25 µg/mL. Os índices de seletividade obtidos para os compostos variam de 8 a > 40 000. Os compostos que apresentaram melhores resultados biológicos encontram-se listados na figura 31. Os resultados *in vivo* foram promissores, destacando-se **131b** que apresentou valores próximos da isoniazida.

A. Domling et al [2007BMCL5483], G. Chandrasekara Reddy et al [2007EJM420] sintetizaram os derivados de piridina **132**, **133** que se mostraram também capazes de inibir o crescimento do *Mtb* – figura 32.

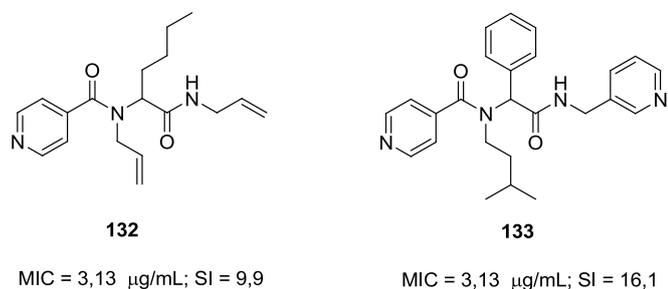


Figura 32

Ales Imramovsky e colaboradores [2007BMC2551] fizeram combinações de 2 drogas ativas, isoniazida, pirazinamida, ácido *p*-aminosalicílico, etambutol e ciprofloxacina e geraram as moléculas **134-139** – figura 33. A atividade antituberculose dos compostos foi testada no *Mycobacterium tuberculosis* estirpe H₃₇Rv e os resultados, *in vitro*, mostraram-se muito promissores. Os compostos apresentaram baixa toxicidade com valores de SI superiores a 100, à exceção de **137** e **138**.

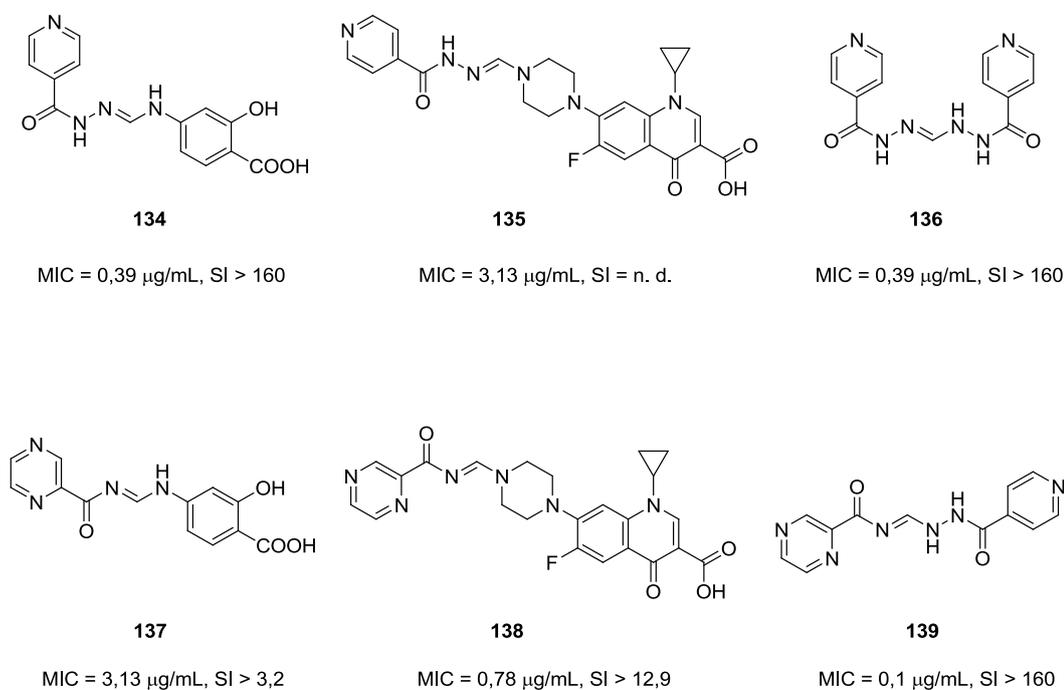


Figura 33

Derivados de fluoroquinolonas, **140** (% inibição 6-100, a 6,25 µg/mL) e **141** (% inibição 44-98, a 6,25 µg/mL), foram sintetizados e avaliada a sua atividade antituberculose por Yue-Ling Zhao e colaboradores [2005BMC3921]. Nitroquinolonas **142** (MIC 0,08-16,09 µM), [1,2,3]trizolo[4,5-*b*]quinolonas **143** (MIC 0,5-3,2 µg/mL) e outros derivados contendo anéis de quinolina **144** (MIC 3,12-25 µM) e **145** (% inibição 26-99, a 6,25 µg/mL) são reportados na literatura como bons inibidores ao crescimento do *Mtb* [2007BMCL4791, 2009EJM345, 2009EJM2017] – figura 34.

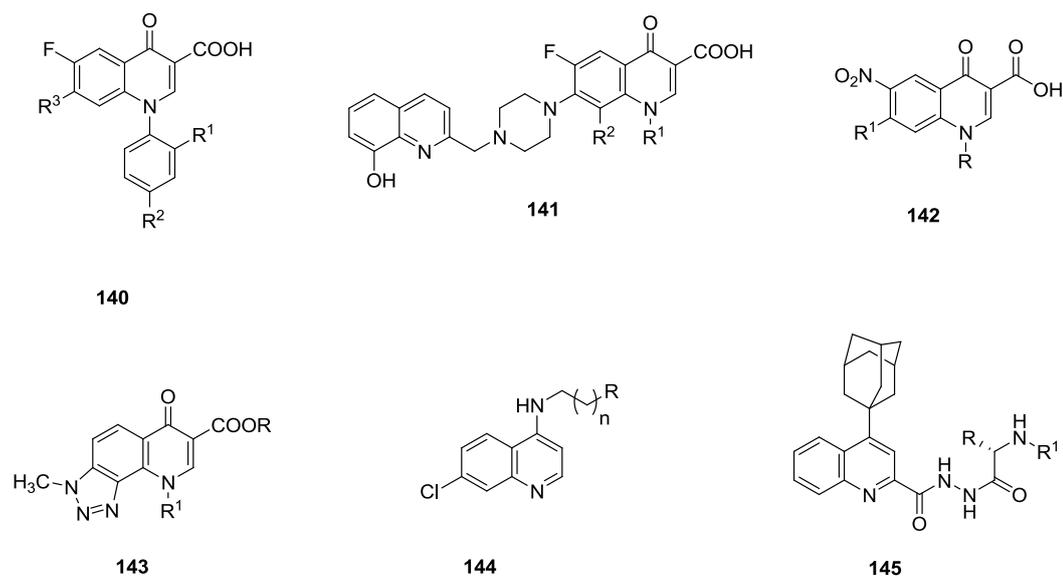


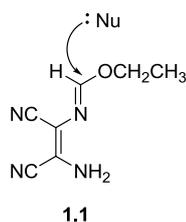
Figura 34

2. Objetivo e Plano de trabalhos

Na literatura existe um elevado número de estruturas heterocíclicas identificados como agentes antituberculose. O interesse da comunidade científica pela procura de novas drogas que permitissem combater eficazmente a TB é notório pelo número de publicações que se encontram na literatura. Nesta tese propôs-se sintetizar compostos heterocíclicos de azoto acoplados a unidades de isoniazida e outras hidrazidas. As novas estruturas sintetizadas apresentam diferenças pontuais de forma a ser possível realizar um estudo que possa relacionar a atividade biológica com a estrutura química.

Vários métodos de síntese anteriormente desenvolvidos pelo grupo de investigação foram aplicados para preparar os reagentes de partida. Desenvolveram-se novos métodos de síntese para a obtenção de estruturas novas e o estudo detalhado das condições experimentais que permitam a introdução de novos grupos nas estruturas base foi efetuado.

O (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicianovinil)formimidato de etilo **1.1** será utilizado como reagente de partida de todos os compostos propostos nesta tese.



Por reação de **1.1** com aminas (alquílicas e arílicas), hidrazina e hidrazidas foi possível sintetizar as amidinas e amidrazonas **1.4**.

A reação de **1.4** com aldeídos aromáticos, em meio básico, conduziu à formação competitiva de dois produtos: as 6-carbamoilpurinas **3.7** e os imidazo[1,5-*d*]imidazoles **3.24**. Tratando-se de produtos competitivos foram efetuados estudos para estabelecer as condições reacionais que permitissem obter seletivamente cada um deles.

Na presença de base e à temperatura ambiente, os compostos **1.4** evoluem para os 1,5-diamino-4-cianoformimidazolimidazoles **2.1** por ciclização intramolecular. Se a base utilizada para promover a ciclização for mais forte, obtém-se as 1,5-diamino-4-cianoimidazoles **2.3**.

As estruturas **2.1** são extremamente versáteis, e a sua ampla utilização em síntese de heterocíclicos reflete a importância desta família de compostos. No trabalho desta tese, a reatividade dos imidazoles **2.1** com nucleófilos e eletrófilos foi amplamente estudada, mostrando a versatilidade destes compostos como intermediários na síntese de novas estruturas.

O estudo de reatividade **2.1** com nucleófilos de azoto conduziu à substituição nucleofílica do grupo nitrilo para gerar os imidazoles **3.1** portadores de duas unidades de hidrazida, que por ciclização intramolecular deram origem as *4H*-1,2,4-triazol-3-il-1*H*-imidazoles **3.13**. As *3H*-imidazo[4,5-*b*]piridinas **3.5** e **3.6** obtiveram-se por reação de **2.1** com malononitrilo, em condições reacionais apropriadas. Por reação dos mesmos imidazoles **2.1** com acetilacetona e paraformaldeído foram obtidos como único produto as 6-carbamoilpurinas **3.7**. Por reação de **2.1** com excesso de ortoformiato de etilo, foram isoladas as 6-cianopurinas **3.9**, com bons rendimentos. Estas estruturas foram também obtidas a partir de **1.4**.

A reatividade de **3.7**, com nucleófilos, conduziu à formação das pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **4.27**.

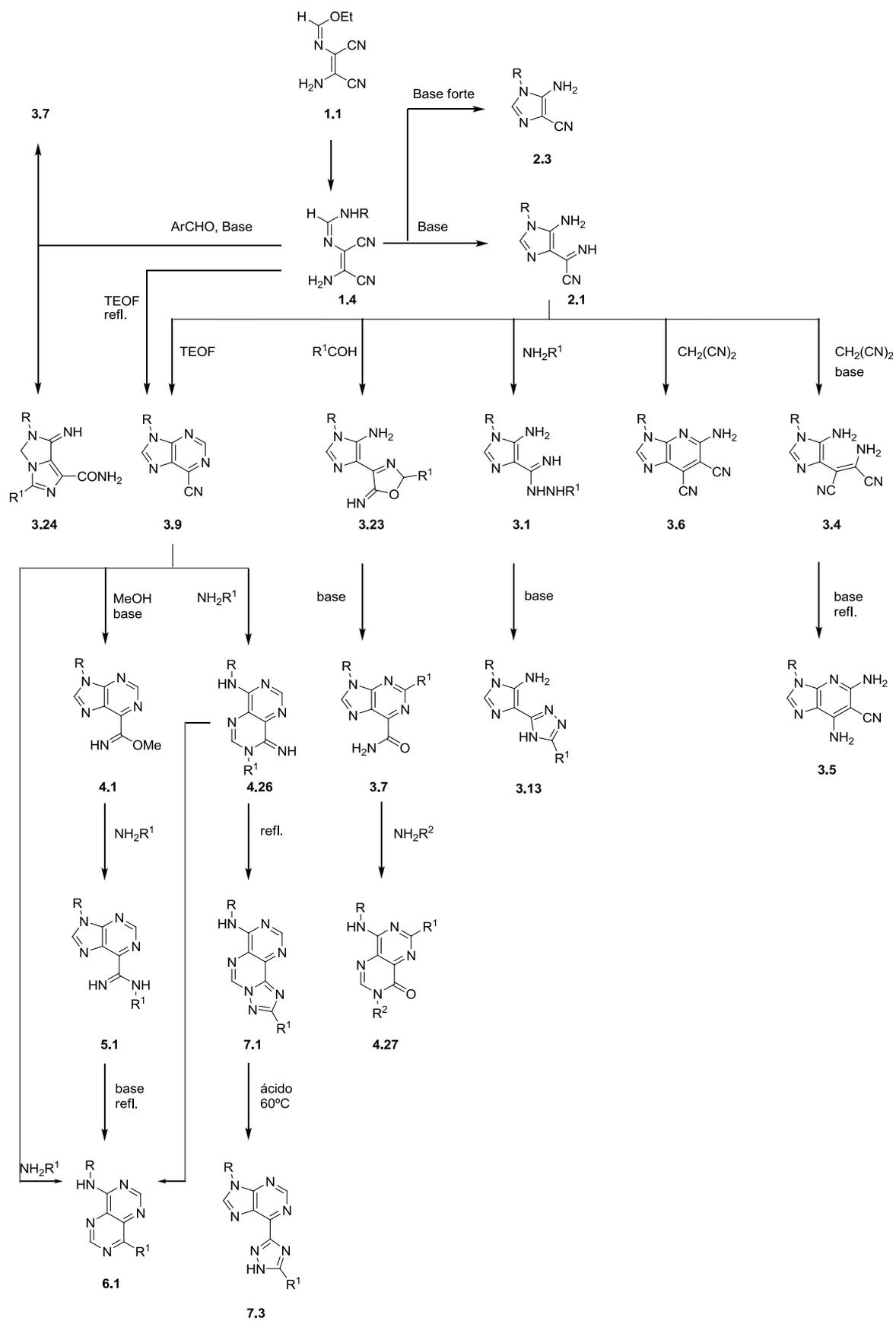
O estudo de reatividade de **3.9**, com nucleófilos, à temperatura ambiente, permitiu gerar as 6-imidatopurinas **4.1** e as estruturas de 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas **4.26**.

Os compostos **4.1** foram convertidos nas 6-carbohidrazonamidapurinas **5.1**, com excelentes rendimentos. Por sua vez, estes compostos na presença de um bom nucleófilo, por abertura seguida de ciclização intramolecular, originaram as pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **6.1**. Estas estruturas foram também encontradas como resultado do rearranjo de Dimroth das estruturas não aromáticas **4.26**. As estruturas **6.1** foram ainda obtidas diretamente a partir das 6-cianopurinas **3.9** por reação com hidrazidas, na presença de ácido trifluoracético.

A reatividade de compostos que incorporam a unidade de pirimido-pirimidina, nomeadamente **4.26** foi estudada e foi possível obter as 1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pirimidinas **7.1**. Por sua vez, estas estruturas, na presença de ácido trifluoracético e calor permitiram isolar as estruturas de 1,2,4-triazolopurina **7.3**.

As novas estruturas foram caracterizadas por análise elementar, espectroscopia de infravermelho, espectroscopia de massa e ressonância magnética e nuclear de próton e carbono.

A atividade antituberculose de alguns dos novos compostos no bacilo *Mycobacterium tuberculosis* estirpe H₃₇Rv (ATCC 27294) foi avaliada pelo Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility – TAACF no National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), nos Estados Unidos.

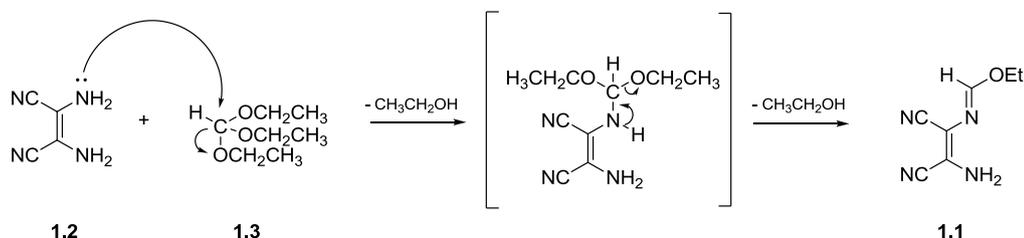


II - Discussão De Resultados

1. Síntese de amidinas e amidrazonas

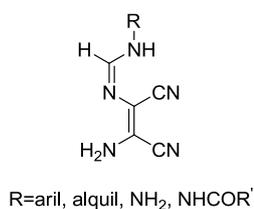
A síntese das novas estruturas heterocíclicas, que incorporam unidades de hidrazida e que foram obtidas ao longo do desenvolvimento do trabalho desta tese, pressupõe a preparação de reagentes de partida que não se encontram disponíveis comercialmente.

O imidato **1.1** foi utilizado como reagente de partida na síntese de todos os compostos e foi obtido a partir dos reagentes comerciais, diaminomaleonitrilo (DAMN) **1.2** e ortoformiato de etilo **1.3**, com bons rendimentos seguindo o procedimento descrito por Woodward [1950USP2534331]. Esta reação ocorre por ataque nucleofílico de um dos grupos amino do DAMN ao carbono central da função orto-éster, com libertação de etanol, conforme o esquema 1.1:



Esquema 1.1

O primeiro problema que se coloca é sintetizar as amidinas e as amidrazonas de estrutura **1.4**, por reação do imidato com aminas e hidrazidas. Discute-se, neste capítulo, as condições reacionais que levaram à formação dos compostos **1.4** desejados.

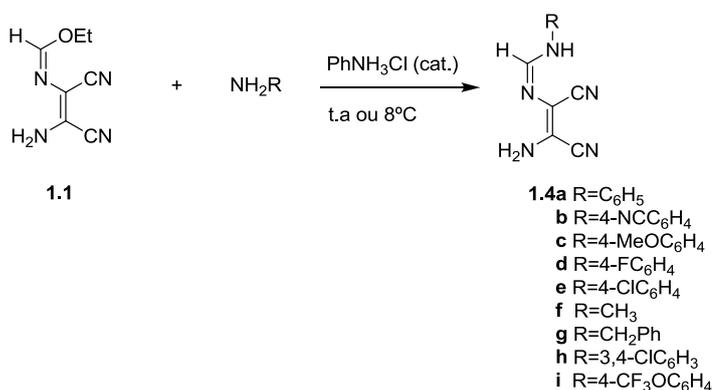


1.4

1.1. Reação de (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicianovinil)formimidato de etilo com:

1.1.1. aminas

O grupo de investigação desenvolveu, ao longo dos últimos anos, uma vasta experiência na síntese de amidinas **1.4**, por reação do imidato **1.1** com amoníaco, aminas alquílicas e aromáticas [1990JCS(P1)1705, 1992JCS(P1)2119, 1993JCR(S)402, 1993JCR(M)2701, 1994JHC345]. As reações ocorrem, geralmente, na presença de catálise ácida, com ligeiro a largo excesso de amina, à temperatura ambiente ou a 8 °C. O etanol e o metanol foram os solventes utilizados na maioria das reações e os produtos precipitam do meio reacional ao fim de tempo variável, dependendo do carácter nucleofílico da amina. Nesta tese, foram sintetizadas e usadas como precursoras de outras estruturas heterocíclicas as amidinas **1.4a-g**, aplicando o método de síntese reportado pelo grupo de investigação [1993JCR(S)402, 1993JCR(M)2701, 1994JHC345] – esquema 1.2. Durante o desenvolvimento do trabalho foi necessário sintetizar, ainda, os novos derivados **1.4h** e **i**, aplicando-se o mesmo método de síntese. A maior dificuldade na síntese destes últimos compostos prende-se com a sua solubilidade que é muito maior do que nos casos anteriores, o que dificultou o isolamento destes produtos, conduzindo a rendimentos mais baixos. Estes compostos foram completamente caracterizados por análise elementar e ponto de fusão (Tabela 1.1), espectroscopia de IV (Tabela 1.2), ¹H RMN (Tabela 1.3) e ¹³C RMN (Tabela 1.4).

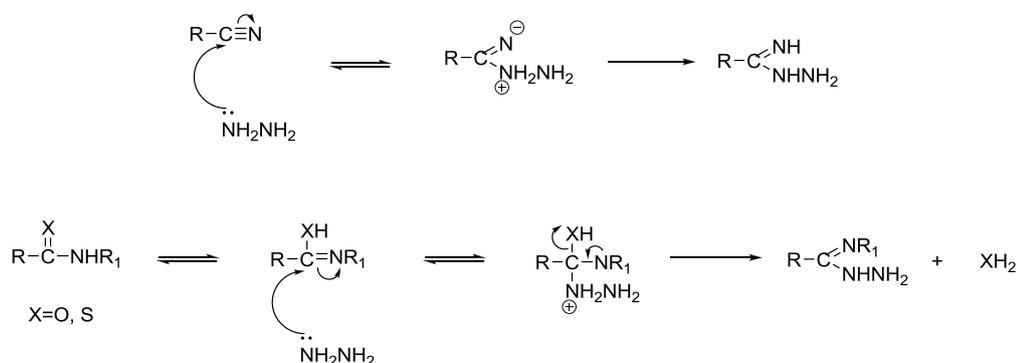


Esquema 1.2

1.1.2. hidrazina e hidrazidas

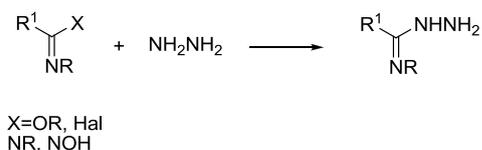
Com vista a introduzir uma função NHCOR' no imidato **1.1** e obter as amidrazonas desejadas, fez-se uma pesquisa bibliográfica para selecionar o melhor método para obter as estruturas **1.4** protegidas em N1.

Segundo a literatura, derivados com estrutura **1.4** R=NHCOR' podem ser obtidos por vários métodos de síntese que envolvem, de um modo geral, o ataque nucleofílico de uma hidrazida a uma ligação carbono-azoto, tal como na síntese de amidinas [1970CRV151]. O ataque nucleofílico da hidrazina a uma amida ou derivados também pode levar à formação de uma amidrazona, esquema 1.3:



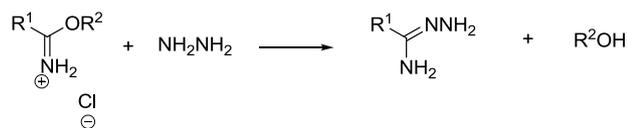
Esquema 1.3

Os imidatos ($X=OR$) e haletos de imidoílo ($X=Hal$), amidinas ($X=NR$) e amidoximas ($X=NOH$) são também muito usados na síntese de amidrazonas por reação com hidrazina.



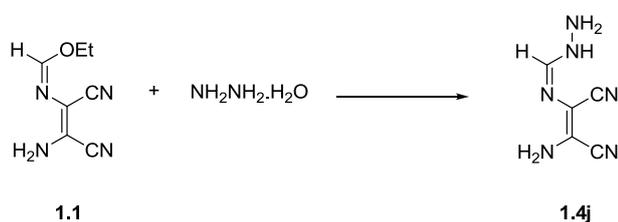
Esquema 1.4

Pinner, e mais tarde, Oberhummer fizeram reagir imidatos ou os seus sais com hidrazina, substituída ou não. As melhores condições para a obtenção das amidrazonas envolviam condições anidras, temperaturas negativas e quantidades equimolares de hidrazina e sal de imidato [1970CRV151]:



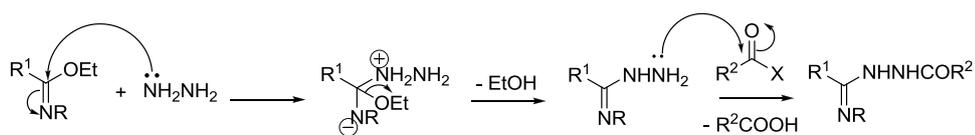
Esquema 1.5

No entanto, segundo os trabalhos de A. P. Freitas [1992]CS(P1)913], uma suspensão de imidato **1.1** em 1,4-dioxano, quando em contacto com uma quantidade equimolar de hidrazina monohidratada, reage imediatamente à temperatura ambiente. A reação é ligeiramente exotérmica, e o produto precipita sob a forma de um sólido amarelo claro, identificado como (*Z*)-*N*-3-(2-amino-1,2-dicianovinil)formamidrazona **1.4j** [1992]CS(P1)913] – esquema 1.6.



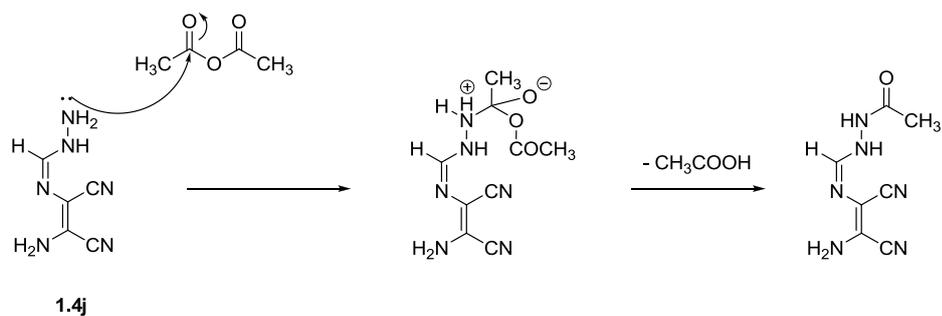
Esquema 1.6

Assim, uma via de síntese possível para obter os compostos desejados passa por sintetizar a amidrazona não substituída **1.4j** é fazê-la reagir com compostos carbonílicos, anidridos ou cloretos de ácido, que permitem introduzir o grupo protetor de acordo com o esquema 1.7 [1970CRV70].



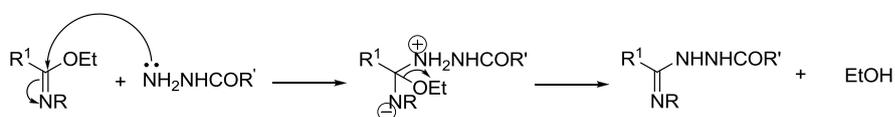
Esquema 1.7

A. P. Freitas [1992]CS(P1)913] verificou que quando suspendeu a amidrazona **1.4j** em acetonitrilo e adicionou uma quantidade equimolar de anidrido acético, a reação foi imediata formando-se uma solução homogênea esverdeada donde precipitaram cristais brancos. A amidrazona funciona como agente nucleofílico atacando um dos grupos carbonilo do anidrido acético:



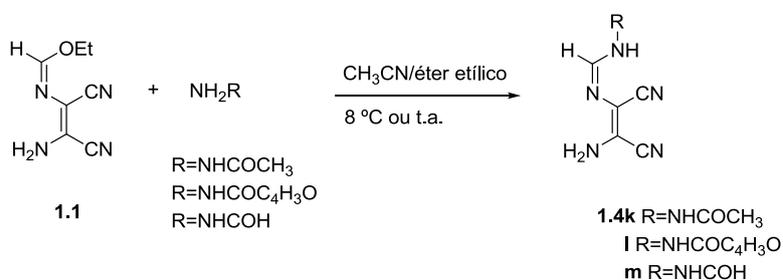
Esquema 1.8

Outra via para obter as amidrazonas **1.4** protegidas em N1, num só passo, seria fazendo reagir imidatos, diretamente, com uma hidrazida:



Esquema 1.9

Seguindo este último método, a síntese das amidrazonas **1.4** foi efetuada, com sucesso, num só passo reacional, por reação do imidato **1.1** com a hidrazida acética, hidrazida furóica e hidrazida fórmica – esquema 1.10. Após alguns ensaios preliminares para a escolha do melhor solvente para cada uma das reações, foram selecionadas misturas de acetonitrilo/éter etílico, que solubilizavam parcialmente o material de partida, e ao mesmo tempo, possibilitavam a precipitação do produto no meio reacional. As reações foram efetuadas à temperatura ambiente (**1.4k**), ou a 8 °C, (**1.4l** e **1.4m**) e seguidas por TLC. Quando o TLC mostrou ausência de reagente de partida (3-5 dias) os sólidos em suspensão foram filtrados e a análise por ¹H RMN e ¹³C RMN permitiu atribuir-lhes a estrutura proposta.

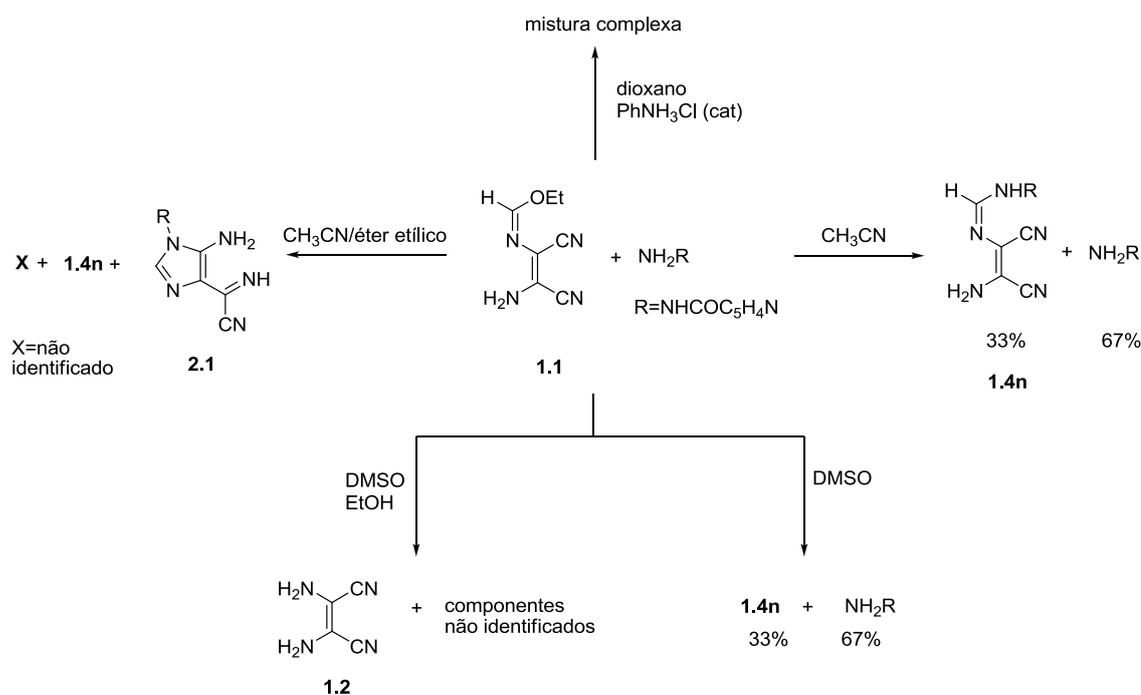


Esquema 1.10

Os compostos **1.4k-m** foram particularmente difíceis de obter pois mostraram-se estruturas extremamente instáveis em solução. O seu isolamento foi possível apenas quando as condições experimentais proporcionaram a precipitação dos produtos do meio reacional à medida que se formavam. Os compostos mostraram-se igualmente instáveis no estado sólido. Quando as amostras eram expostas à luz e à humidade, enegreciam muito facilmente com o decorrer do tempo.

Apesar das inúmeras tentativas efetuadas, não foi possível obter as amidrazonas **1.4n** (R=NHCOC₅H₄N) e **1.4o** (R=NHCOC₆H₅) por reação do imidato **1.1** com as respetivas hidrazidas: isoniazida e hidrazida benzóica. Descrevem-se de seguida, algumas das tentativas falhadas.

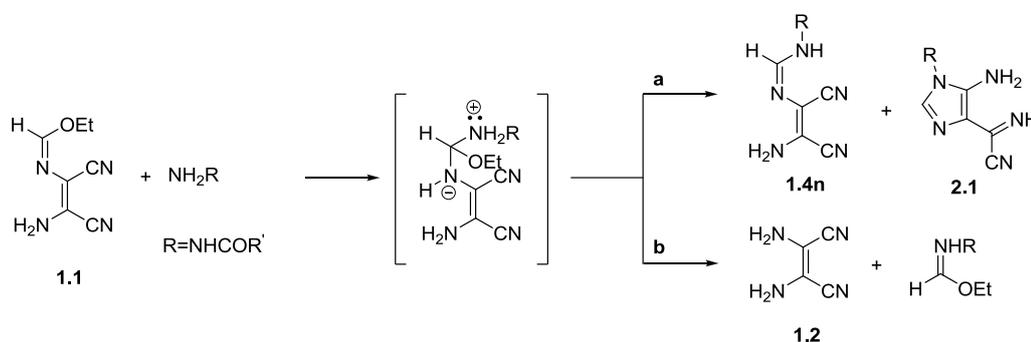
Quando se tentou introduzir uma unidade de isoniazida no imidato **1.1**, começou-se por reproduzir as condições experimentais usadas por A. P. Freitas para a síntese da amidrazona **1.4j** (R=H). Deste modo, fez-se a reação de **1.1** com um equivalente de isoniazida, na presença de dioxano, à temperatura ambiente. A mistura reacional foi colocada, sob agitação magnética e verificou-se o enegrecimento do material existente em suspensão. Por TLC a mistura reacional apresentava-se muito complexa e ao fim de três dias não foi possível isolar qualquer produto sólido. Devido à baixa solubilidade da isoniazida, num novo ensaio efetuado, usou-se uma mistura de DMSO e etanol. A análise da mistura reacional, por ¹H RMN, após dois dias de reação, mostrou como produto principal o DAMN **1.2** – esquema 1.11



Esquema 1.11

Com base nestes resultados, efetuaram-se mais alguns ensaios em que se usou como solvente acetonitrilo, misturas de acetonitrilo/éter etílico e DMSO. As reações mostraram-se muito demoradas e de difícil controlo por TLC (tempo de reação superiores a vinte dias) e das misturas reacionais foram isolados sólidos cuja análise por ^1H RMN mostrou misturas complexas e onde apenas foi possível identificar a presença da amidrazona **1.4n** e o imidazole **2.1** – esquema 1.11.

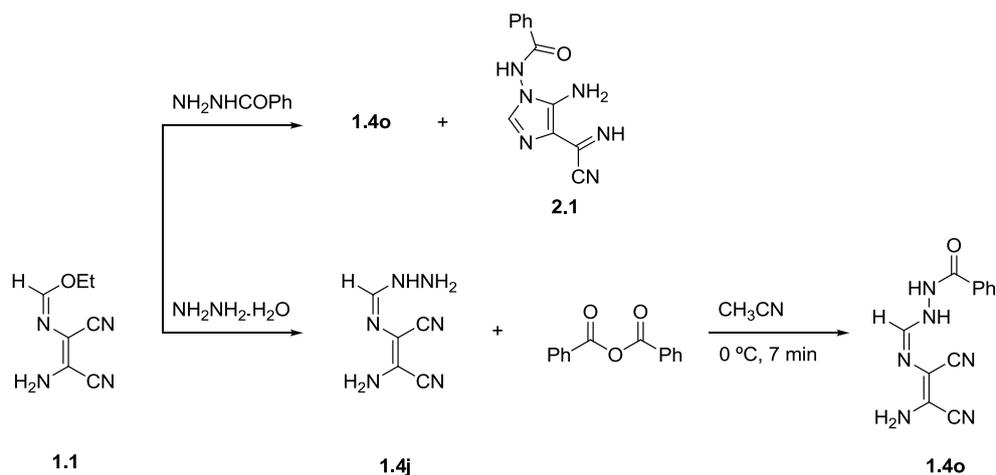
Os resultados obtidos permitem concluir que a reação do imidato com a izonizida ocorre lentamente levando à formação do produto desejado **1.4** ou **2.1** (caminho **a**) contudo, outras reações competitivas podem ocorrer gerando polímeros negros ou pode ainda ocorrer hidrólise/aminólise do imidato **1.1** levando à formação do composto **1.2** (caminho **b**) – esquema 1.12.



Esquema 1.12

Quando se tentou introduzir uma unidade de hidrazida benzóica na função imidato de modo a obter a amidrazona **1.4o**, utilizou-se como solvente misturas de acetonitrilo/éter etílico (em proporções variáveis), com o objetivo de solubilizar parcialmente ambos os reagentes e favorecer a precipitação do produto do meio reacional à medida que era gerado. Ao fim de 7-10 dias, isolaram-se das misturas reacionais, sólidos cuja análise por ^1H RMN permitiu identificar a presença da amidrazona **1.4o** e o imidazole **2.1** – esquema 1.13. Os baixos rendimentos obtidos nas várias tentativas e as dificuldades no controlo da reação levou-nos a sintetizar a amidrazona seguindo uma abordagem equivalente à reportada por A. P. Freitas [1992]CS(P1)913] e que a seguir será discutida.

Assim, fez-se reagir o imidato **1.1** com uma quantidade equimolar de hidrazina monohidratada, gerando a amidrazona **1.4j** e posteriormente fez-se a acilação com anidrido benzóico, disponível comercialmente. A reação ocorreu a baixa temperatura, em acetonitrilo, e obteve-se o composto pretendido **1.4o** ao fim de 7 minutos de reação – esquema 1.13. A quantidade de solvente é um fator importante uma vez que o ácido benzóico pode precipitar do meio quando se usa pouco solvente.

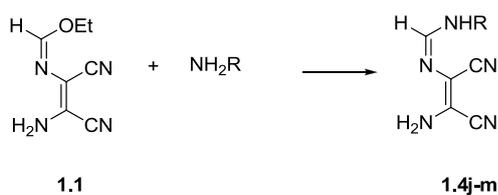


Esquema 1.13

A amidrazona **1.4k** ($\text{R}=\text{NHCOCH}_3$) foi sintetizada também segundo a abordagem reportada por A. P. Freitas [1992]JCS(P1)913] uma vez que os tempos de reação eram bastante longos na nossa abordagem anterior. Depois de gerada a amidrazona **1.4j** fez-se a acilação com anidrido acético num volume reduzido de acetonitrilo. A reação é imediata e o produto precipita do meio reacional. O rendimento global é de 67%, ou seja, da mesma ordem de grandeza que o obtido pelo método descrito anteriormente. No entanto, nesta via de síntese encurtou-se muito o tempo de reação.

As tabelas seguintes resumem as condições experimentais e os rendimentos obtidos na síntese das amidrazonas **1.4**.

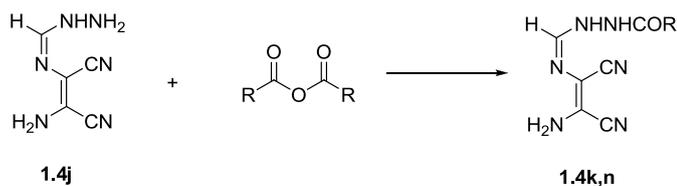
Método A



Composto	R	Condições experimentais	Rendimento (%)
1.4j ^{a)}	NH_2	Dioxano, t.a, 3 min	92
1.4k		$\text{CH}_3\text{CN}/\text{éter etílico}$, t.a, 4 dias	59
1.4l		$\text{CH}_3\text{CN}/\text{éter etílico}$, 8°C , 3 dias	88
1.4m		$\text{CH}_3\text{CN}/\text{éter etílico}$, 8°C , 5 dias	75

^{a)} [1992]JCS(P1)913]

Método B



Composto	R	Condições experimentais	Rendimento (%)
1.4k^{a)}	CH ₃	CH ₃ CN, t.a, 2min.	81
1.4o		CH ₃ CN, banho gelo, 7min.	88

^{a)} [1992]CS(P1)913]

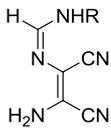
1.1.3. Caracterização Analítica e Espectroscópica de amidinas e amidrazonas

A caracterização espectroscópica completa de todos os compostos **1.4** sintetizados apresenta-se a seguir. Os dados físicos e analíticos aparecem na tabela 1.1, e os dados espectroscópicos de IV, ¹H e ¹³C RMN aparecem nas tabelas 1.2, 1.3 e 1.4 respectivamente.

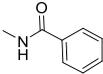
1.1.3.1. Dados físicos e analíticos

Os dados analíticos apoiam a fórmula empírica dos compostos, embora o composto **1.4o** se encontre na forma hidratada. Não foi possível obter análises elementares corretas para os compostos **1.4l** e **1.4m** devido à facilidade de decomposição destes.

Tabela 1.1 – Dados físicos e analíticos para os compostos **1.4**



Comp	R	D (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor Obtido (Esperado) C; H; N (%)
1.4h		42	> 146 ^{a)}	C ₁₁ H ₇ N ₅ Cl ₂	47,31; 2,65; 25,31 (47,17; 2,52; 25,00)
1.4i		13	150-151	C ₁₂ H ₈ N ₅ OF ₃	48,81; 2,59; 23,56 (48,81; 2,62; 23,54)
1.4l		88	> 157 ^{a)}	C ₁₀ H ₈ N ₆ O ₂	n. o. (49,18; 3,30; 34,41)

1.4m		75	142-143	C ₆ H ₆ N ₆ O	n. o. (40,45; 3,39; 47,17)
1.4o		88	> 151 ^{a)}	C ₁₂ H ₁₀ N ₆ O.H ₂ O	52,69; 4,62; 30,92 (52,94; 4,44; 30,87)

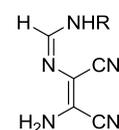
^{a)} funde com decomposição

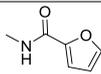
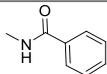
n. o. = não obtido

1.1.3.2. Espectroscopia de IV

Os espectros de infravermelho dos compostos **1.4** apresentam as bandas correspondentes às vibrações de estiramento das ligações NH dos grupos amino e amidina na região 3040-3477 cm⁻¹. O padrão complexo e as bandas largas existentes nesta região sugerem a existência de pontes de hidrogênio intermoleculares. Nos espectros de IV das amidrazonas e amidinas são ainda características as bandas 2195-2230 cm⁻¹ relativas a vibração de estiramento das duas ligações C≡N da molécula. As vibrações de estiramento das ligações C=N e C=C e as bandas relativas às vibrações de deformação angular das ligações NH surgem entre 1523 cm⁻¹ e 1661 cm⁻¹. As amidrazonas **1.4** R=NHCOR' apresentam para além das bandas acima mencionadas, uma banda intensa a cerca de 1667-1687 cm⁻¹ atribuída a vibração de estiramento do grupo carbonilo (C=O).

Tabela 1.2 - Dados espectroscópicos de IV (Nujol/cm⁻¹) para os compostos **1.4**

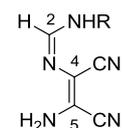


Comp	R	3500-3000	3000-1700	1700-1500
1.4h		3461i, 3377i, 3349i	2227i 2211i	1652i(l), 1598i(l)
1.4i		3477i, 3365i, 3293m(l), 3216i(l), 3177m(l), 3040f(l)	2225i 2215i	1660i, 1642i, 1606i, 1523m
1.4l		3452m, 3269i, 3148i(l)	2228i 2211i	1667i, 1639i, 1593i, 1567i
1.4m		3422i, 3313i, 3160m(l)	2230i 2195i	1668i, 1621i, 1615i, 1565i
1.4o		3384i(l)	2220i 2210i	1687i, 1661i, 1627i

1.1.3.3. Espectroscopia de ^1H RMN

Os espectros de ^1H RMN das amidrazonas **1.4h-m** e **1.4o** apresentam um singleto largo, entre δ 7,52-7,95 ppm correspondente ao próton ligado ao átomo de carbono da função amidrazona. O grupo amino existente no substituinte vinílico surge como um singleto largo a δ 6,28-6,53 ppm, integrando para dois prótons em todas as amidrazonas, e que troca por adição de D_2O . Os prótons NH ligados do grupo amidina (**1.4h** e **1.4i**) e do grupo NHCOR' (**1.4k-m** e **1.4o**) surgem aproximadamente a δ 10,10-10,59 ppm também como um singleto largo. No caso dos compostos **1.4k-m** e **1.4o**, este sinal é coincidente como o NH da função NHCOR' e integra para dois prótons. Este alargamento de bandas foi observado anteriormente para outras amidinas *N*-arílicas [1993JCR(S)402, 1993JCR(M)2701]. Os dados espectroscópicos obtidos para estes compostos são comparáveis aos das amidinas aromáticas [1993JCR(S)402, 1993JCR(M)2701] e os deslocamentos químicos observados para os espectros das amidrazonas **1.4l-m** e **1.4o** são semelhantes à da amidrazona **1.4k** [1992JCS(P1)913].

Tabela 1.3 - Dados espectroscópicos de ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) para os compostos **1.4**



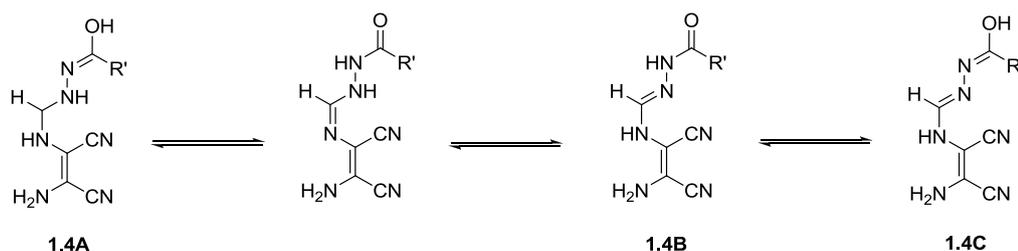
Comp	R	H2	NH ₂	NH	R
1.4h		7,95(sl,1H)	6,53(s,2H)	10,14(sl,1H)	7,78(d,1H, <i>J</i> 2.4 Hz, <i>H_oa</i>) 7,80(d,1H, <i>J</i> 8.8 Hz, <i>H_m</i>) 7,43(dd,1H, <i>J</i> 2.4, 8.8 Hz, <i>H_o</i>)
1.4i		7,91(sl,1H)	6,51(s,2H)	10,11(sl,1H)	7,73(d,2H, <i>J</i> 8.4 Hz, <i>H_o</i>) 7,27(d,2H, <i>J</i> 8.4 Hz, <i>H_m</i>)
1.4k^{a)}		7,50(s,1H)	6,36(s,2H)	10,10(sl,2H) ^{b)}	1,92(s,3H, <i>CH</i> ₃) 10,10(sl,2H, <i>NH</i> + <i>NH</i>) ^{b)}
1.4l		7,67(sl,1H)	6,28(s, 2H)	10,57(sl,2H) ^{b)}	7,88(s,1H, <i>H_c</i>) 7,23(s,1H, <i>H_a</i>) 6,66(dd,1H, <i>J</i> 1.8, 3.6 Hz, <i>H_b</i>) 10,57(sl,2H, <i>NH</i>) ^{b)}
1.4m		7,52(sl,1H)	6,44(s,2H)	10,59(sl,2H) ^{b)}	7,99(s,1H, <i>COH</i>) 10,59(sl,2H, <i>NH</i> + <i>NH</i>) ^{b)}
1.4o		7,69(sl,2H)	6,33(s,2H)	10,32(sl,2H) ^{b)}	7,85(d,2H, <i>J</i> 7.8 Hz, <i>H_o</i>) 7,58(t,1H, <i>J</i> 7.8 Hz, <i>H_p</i>) 7,49(t,2H, <i>J</i> 7.8 Hz, <i>H_m</i>) 10,32(sl,2H, <i>NH</i> + <i>NH</i>) ^{b)}

^{a)} [1992JCS(P1)913]

^{b)} os sinais são coincidentes

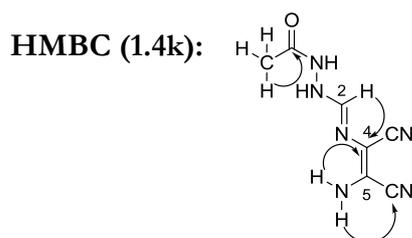
1.1.3.4. Espectroscopia de ^{13}C RMN

Os espectros de ^{13}C RMN dos compostos sintetizados apresentam picos largos para quase todos os átomos de carbono, especialmente, C2 e C4. Havendo possibilidade de conjugação da ligação $\text{C}=\text{N}$ da amidrazona/amidina com a ligação $\text{C}=\text{C}$ do substituinte vinílico ou com o substituinte R (no caso das amidrazonas $\text{R}=\text{NHCOR}'$), podem coexistir em solução os seguintes tautômeros **1.4A** e **1.4B** e **1.4C**, o que vai levar ao alargamento das bandas:



O espectro de HMQC mostrou o acoplamento a uma ligação entre H-C2, exceto para o composto **1.4l**, surgindo este carbono a desvio químico ~ 148 ppm.

Apenas no espectro de HMBC da amidrazona **1.4k** foi possível observar o acoplamento a três ligações entre os hidrogénios do grupo amino vinílico e C4, os hidrogénios do grupo amino vinílico e o carbono do grupo nitrilo ligado a C5 e o hidrogénio ligado ao carbono da função amidrazona (H-C2) e C4. Também foi observado o acoplamento a duas ligações entre o grupo metilo e o grupo carbonilo da função amidrazona:

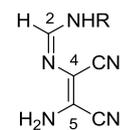


Foi com estes dados, e por conseqüente analogia, que se atribuiu aos restantes compostos os desvios químicos dos núcleos de carbono. Assim, C4 surge a $\delta \sim 104$ ppm, C5 a $\delta \sim 118$ ppm, $\text{C}\equiv\text{N}$ ligado a C4 a $\delta \sim 114$ ppm e $\text{C}\equiv\text{N}$ ligado a C5 a $\delta \sim 115$ ppm

Comparando os dados espectroscópicos verifica-se que as amidrazonas apresentam desvios químicos comparáveis aos apresentados por amidinas aromáticas.

Os deslocamentos químicos dos sinais observados nos espectros destas amidinas são semelhantes aos reportados na literatura [1993]CR(S)402, 1993]CR(M)2701, 1992]CS(P1)913].

Tabela 1.4 – Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **1.4**



Comp	R	C2	C4	C5	CN	R
1.4h		147,22 (l)	104,67 (l)	119,52	115,68(C5) 114,79(C4)	133,87(Ci), 131,44(Cm) 130,69(Cp), 123,55(Co) 125,19(Coa), 132,01(Cma)
1.4i		147,34 (l)	104,71	119,54	115,66(C5) 114,76(C4)	119,88(Co), 121,82(Cm) 120,17(q, J 254 Hz, OCF ₃) 138,55(Ci), 143,30(d, J 1 Hz, Cp)
1.4k^a		144,88	104,34	118,40	115,69(C5) 114,80(C4)	20,44(CH ₃) 165,65(C=O)
1.4l		147,74 (l)	104,49 (l)	118,88	115,53(C5) 115,07(C4)	145,81(Cc), 114,78(Ca), 111,93(Cb) n. d. (C=O) n. d. (Ci)
1.4m		144,00	103,66 (l)	118,83	115,64(C5) 114,77(C4)	156,38(COH)
1.4o		146,69 (l)	104,49 (l)	118,72	115,60(C5) 114,98(C4)	127,58(Co), 128,43(Cm), 131,77(Cp) 132,43(Ci) 164,17(C=O)

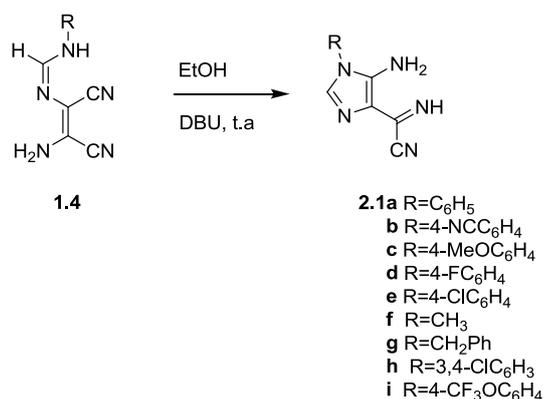
n. d. = não detetado

a) espectro adquirido a 75 MHz.

2. Síntese de 5-amino-4-cianoformimidazolimidazoles e 5-amino-4-cianoimidazoles

2.1. Ciclização de (*Z*)-*N*-Alquil e Aril-*N*-(2-amino-1,2-dicianovinil)-formamidinas na presença de DBU

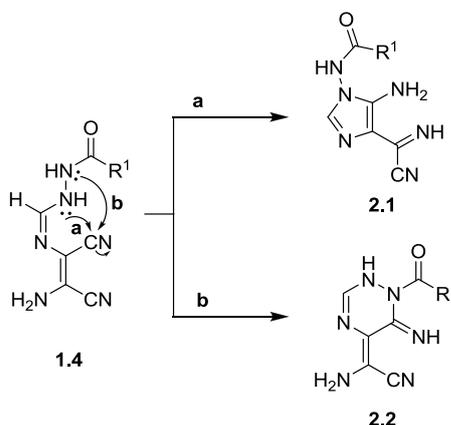
As amidinas de estrutura **1.4** (R=*N*-alquil, -benzil e -aril), cuja síntese se abordou no capítulo 1 da Discussão de Resultados, foram anteriormente usadas como precursoras de imidazoles **2.1** com um variadíssimo leque de substituintes R [1992JCS(P1)2789, 1992JCS(P1)913, 1993JCR(S)402, 1993JCR(M)2701, 1994JHC345]. A reação de ciclização intramolecular da amidina ocorre facilmente em etanol e DBU, precipitando os produtos da mistura reacional após algumas horas, à temperatura ambiente. Durante o desenvolvimento do trabalho foram sintetizadas os imidazoles **2.1a-g** aplicando o método de síntese reportado pelo grupo de investigação [1993JCR(S)402, 1993JCR(M)2701] – esquema 2.1. Durante o desenvolvimento do trabalho que se apresenta foi necessário obter dois novos imidazoles **2.1h** e **2.1i**. A reação de ciclização das respectivas amidinas ocorreu facilmente em etanol e DBU tendo os produtos precipitado da mistura reacional. Os novos derivados **h** e **i** foram completamente caracterizados por análise elementar (Tabela 2.1), espectroscopia de IV (Tabela 2.2), ¹H (Tabela 2.3) e ¹³C RMN (Tabela 2.4).



Esquema 2.1

2.2. Ciclização de (*Z*)-*N*-hidrazida-*N*-(2-amino-1,2-dicianovinil)-formamidinas na presença de NaCO₃ e KOH

Por analogia com o trabalho desenvolvido e descrito até aqui, tendo em conta que o ataque ao carbono do grupo nitrilo pode ocorrer a partir de N1 ou N2, poderia obter-se como produto o imidazole **2.1**, caminho **a**, ou a triazina **2.2**, caminho **b** – esquema 2.2



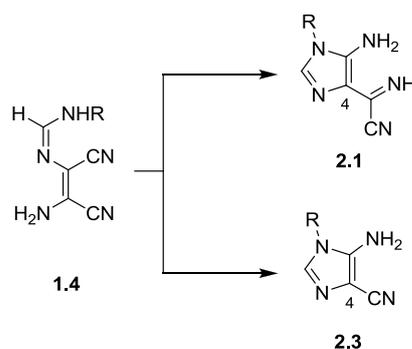
Esquema 2.2

O efeito retirador de elétrons pelo grupo carbonilo (C=O) afeta a nucleofilia do azoto secundário (N1), devendo o ataque nucleofílico ocorrer a partir de N2, o que na verdade se verificou experimentalmente (caminho **a**).



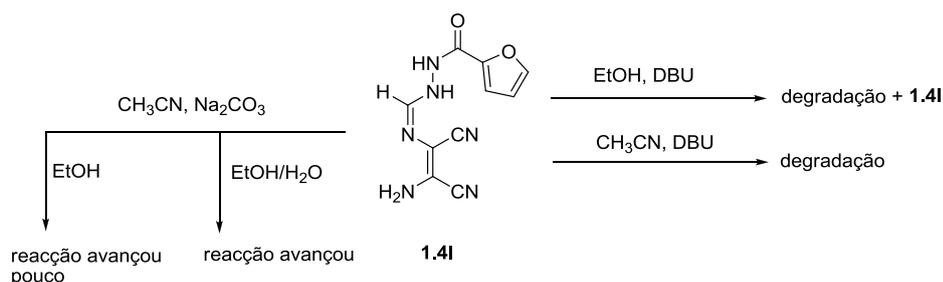
Considerando que anéis de imidazole são tradicionalmente obtidos quando amidinas são tratadas com base, começou-se por aplicar condições experimentais similares às amidrazonas.

O substituinte na posição 4 dos imidazoles depende fortemente da base utilizada para induzir a ciclização e de um controlo cuidadoso do tempo de reação. Assim, dependendo das condições reacionais é possível gerar 1,5-diamino-4-(cianoformimidoil)imidazoles **2.1** ou 1,5-diamino-4-cianoimidazoles **2.3** [1992]CS(P1)913, 1993JCR(S)402, 1993JCR(M)2701] – esquema 2.3.



Esquema 2.3

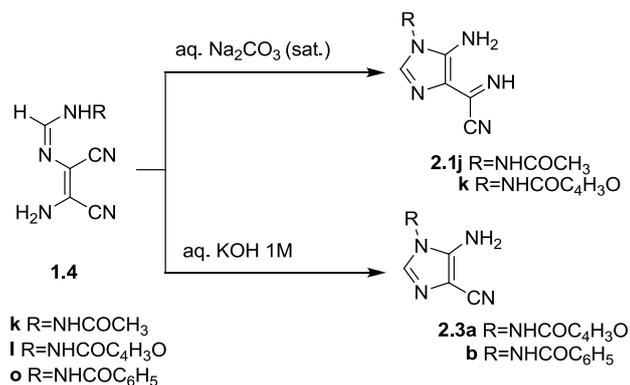
De modo a estabelecer as melhores condições para a ciclicização das amidrazonas **1.4** iniciaram-se os testes com o derivado furano – esquema 2.4. Assim, a uma suspensão de **1.4l** em etanol, adicionou-se DBU e colocou-se a mistura reacional sob agitação magnética à temperatura ambiente. A reação mostrou-se lenta e com degradação. 27 h após início da reação, apesar do TLC indicar a presença de um outro composto, recolheu-se da mistura reacional enegrecida apenas reagente de partida. Num novo ensaio, suspendeu-se a mesma amidrazona em acetonitrilo e DBU obtendo-se, após 24 h de reação, uma solução avermelhada enegrecida da qual não se conseguiu precipitar qualquer sólido. Numa nova tentativa, suspendeu-se a amidrazona em acetonitrilo e empregou-se uma base inorgânica: Na₂CO₃(s). A solubilidade do sal é baixa em acetonitrilo mas quando se retirou uma amostra da mistura reacional para fazer TLC e se dissolveu em água e etanol a reação avançou muito, mostrando reagente de partida e uma mancha amarela, nova, forte. Ao mesmo tempo aplicou-se na mesma placa de TLC, uma amostra da mistura dissolvida em etanol. Neste caso, a mancha de reagente de partida era a mais forte, havendo apenas vestígios de produto.



Esquema 2.4

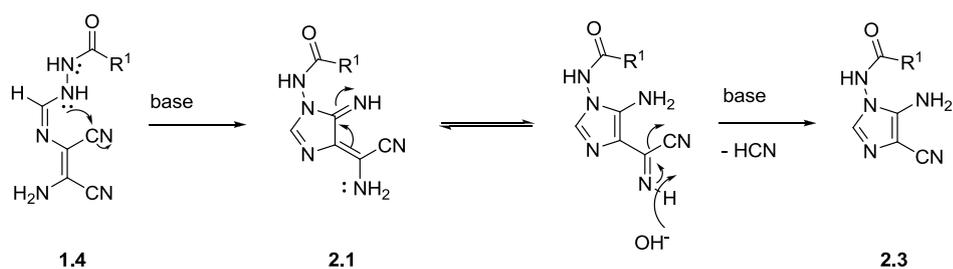
Considerando os resultados decidiu-se usar a base inorgânica em solução aquosa. Assim, adicionaram-se algumas gotas de uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio à suspensão de amidrazona **1.4k** (R=NHCOCH₃) em etanol. O TLC mostrou claramente ausência de reagente de partida 20 minutos após o início da reação. De forma a isolar o produto, adicionou-se etanol à suspensão reacional. O imidazole solubilizou e precipitou o carbonato. Depois de filtrado o carbonato, submeteu-se a solução etanólica a uma cromatografia em flash seca. Foi isolado um sólido, com 50% de rendimento, ao qual foi atribuída a estrutura **2.1j**. O espectro de ¹H RMN mostrou um singlete a δ 7,21 ppm atribuído a H2, um singlete largo a integrar para dois prótons a δ 6,78 ppm que troca por adição de água deuterada atribuído ao NH₂ e um singlete a δ 11,02 ppm atribuído ao NH. Em ¹³C RMN, a δ 132 ppm surge o sinal atribuído a C2, tal como descrito para outros imidazoles [1992]JCS(P1)913, 1993]CR(S)402,

1993JCR(M)2701, 1994JHC345]. As mesmas condições de ciclização foram aplicadas à amidrazona **1.4l** tendo sido isolado o produto **2.1k**, com 49% de rendimento – esquema 2.5. Quando as amidrazonas **1.4l** e **1.4o** se trataram com uma solução aquosa de KOH ocorreu a solubilização completa e o TLC mostrou a formação de um só produto. O produto **2.3** foi obtido após realização de uma cromatografia em flash seca, usando como eluente a acetona – esquema 2.5.



Esquema 2.5

A ciclização das amidrazonas **1.4** acontece na presença de base, gerando o anel de 5 membros uma vez que a reação ocorre a partir do átomo de azoto N2, obtendo-se o composto **2.1**. Se a base utilizada for suficientemente forte, a ciclização é seguida da eliminação de uma molécula de HCN, originando o 5-amino-4-cianoimidazole **2.3** correspondente:



Esquema 2.6

O imidazole **2.1** facilmente elimina HCN, pelo que o controlo rigoroso do tempo de reação é fundamental.

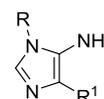
Os dados espectroscópicos completos que apoiam as estruturas anteriores encontram-se, a seguir, nas tabelas 2.1 (análise elementar), 2.2 (espectroscopia de IV), 2.3 (espectroscopia de ¹H RMN) e 2.4 (espectroscopia de ¹³C RMN).

2.3. Caracterização Analítica e Espectroscópica de 5-amino-4-cianoformimidoil imidazoles e de 5-amino-4-cianoimidazoles

2.3.1. Dados físicos e analíticos

Os dados analíticos apoiam a fórmula empírica dos compostos, estando alguns na forma hidratada.

Tabela 2.1 - Dados analíticos e físicos para os compostos 2.1 e 2.3



Comp	R	R ¹	D (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor Obtido (Esperado) C; H; N (%)
2.1h			72	169-170	C ₁₂ H ₅ N ₅ Cl ₂	49,52; 1,92; 24,41 (49,68; 1,74; 24,14)
2.1i			70	> 146 ^{a)}	C ₁₃ H ₅ N ₅ OF ₃	50,96; 2,02; 23,01 (51,16; 1,98; 22,95)
2.1j			50	> 146 ^{a)}	b)	b)
2.1k			49	> 170 ^{a)}	C ₁₁ H ₆ N ₆ O ₂ .H ₂ O	51,95; 2,44; 33,21 (51,97; 2,38; 33,06)
2.3a			52	> 256 ^{a)}	C ₁₀ H ₅ N ₅ O ₂ .2H ₂ O	52,91; 2,54; 30,66 (52,87; 2,22; 30,83)
2.3b			36	252-253	C ₁₂ H ₇ N ₅ O.H ₂ O	60,69; 3,12; 29,43 (60,76; 2,97; 29,52)

^{a)} funde com decomposição

b) [1992]CS(P1)913]

2.3.2. Espectroscopia de IV

Nos espectros de IV dos compostos 2.1 e 2.3 as bandas correspondentes às vibrações de estiramento NH e NH₂ surgem entre os 3405-3114 cm⁻¹.

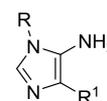
Quando se comparam os espectros de IV dos imidazoles 2.1 e 2.3 verifica-se que a diferença mais significativa se refere à absorção relativa à vibração de estiramento da ligação C≡N: uma banda intensa, no caso das 4-cianoimidazolas 2.3a-b, que está ausente nas 4-

cianoformimidoilimidazolas **2.1h-k**. De facto, esta banda nem sempre é observada nos compostos de estrutura **2.1** [1990JCS(P1)1705, 1992(P1)2119, 1993JCR(M)2701, 1994JHC345].

As vibrações de estiramento das ligações C=C e C=N e de deformação NH aparecem representadas por várias bandas intensas entre 1644 e 1503 cm^{-1} . Os compostos **2.1j-k** e **2.3a-b** apresentam ainda uma banda intensa entre 1672-1699 cm^{-1} devida à vibração do grupo carbonilo.

Os espectros destes compostos são muito semelhantes aos reportados em bibliografia para análogos [1992JCS(P1)913, 1993JCR(S)402, 1993JCR(M)2701].

Tabela 2.2 - Dados espectroscópicos de IV (Nujol/ cm^{-1}) para os compostos **2.1** e **2.3**



Comp	R	R ¹	3500-3000	3000-1700	1700-1500
2.1h			3405m, 3286i, 3116m, 3079m, 3025m		1630i, 1609i, 1582i, 1569i, 1546i, 1503m
2.1i			3401m(l), 3282i, 3064f, 3050f		1627i, 1598m, 1583i, 1569m, 1541i, 1514i
2.1j^{a)}			3400m, 3285i, 3250m, 3150m, 3116m		1699i, 1633i, 1573i, 1535i
2.1k			3316i, 3221i(l)		1685i, 1623m, 1590m
2.3a			3346i, 3272i, 3122i	2216i	1681i, 1638i, 1588i, 1527i
2.3b			3332i, 3277i, 3161i, 3114i	2119i	1672i, 1644i, 1591m, 1581i, 1524i, 1503m

^{a)} [1992JCS(P1)913]

2.3.3. Espectroscopia de ¹H RMN

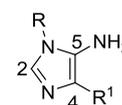
Quando se comparam os espectros de ¹H RMN dos imidazoles sintetizadas verifica-se que não há uma grande diferença entre os 4-cianoformimidoil **2.1** e os 4-cianoimidazoles **2.3**. O próton presente na posição C2 do anel de imidazole surge como um singlete bem definido entre δ 7,21-7,49 ppm. Comparando os imidazoles R=aril com os R=NHCOR', verifica-se um ligeiro deslocamento do sinal de H2 para δ menores. Este deslocamento foi anteriormente verificado em imidazoles com substituintes alquílicos na posição 1 [B-1984MI1].

O grupo amino presente na posição C5 surge como um singlete largo a integrar para dois prótons no caso das 4-cianoformimidoil a δ 6,76-6,88 ppm, ao passo que nas 4-cianoimidazolas o grupo amino aparece como um singlete bem definido, a δ 6,53-6,56 ppm. Para os imidazoles **2.1k** e **2.3a-b** surge a δ 11-12 ppm um singlete referente ao hidrogénio ligado ao átomo de azoto do substituinte R em N1 a integrar para um próton. Para o imidazole **2.1j** o sinal aparece como um singlete largo a integrar para dois prótons: NH do grupo cianoformimidoilo e NH do substituinte R. Nas restantes cianoformimidoilimidazoles o NH do grupo cianoformimidoilo surge a desvio químico de 11 ppm, como um singlete largo, que troca por adição de D₂O.

O efeito retirador de eletrões (pelo C=O e pelo C≡N) tornam estes prótons bastante ácidos.

Os desvios químicos obtidos para os prótons destas estruturas estão em conformidade com os atribuídos para este tipo de imidazoles na literatura [1992]CS(P1)913, 1993]CR(S)402, 1993]CR(M)2701].

Tabela 2.3 - Dados espectroscópicos de ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) para os compostos **2.1** e **2.3**



Comp	R	R ¹	H2	5-NH ₂	R	R ¹
2.1h			7,49 (s,1H)	6,81 (sl,2H)	7,88(d,1H,J 2.4 Hz,H <i>o</i>) 7,84(d,1H,J 8.8 Hz,H <i>m</i>) 7,53(dd,1H,J 2.4, 8.8 Hz,H <i>o</i>)	11,13(sl,1H,NH)
2.1i			7,49 (s,1H)	6,76 (sl,2H)	7,66(dd,2H,J 2.4, 6.8 Hz,H <i>o</i>) 7,59(d,2H,J 8.4 Hz,H <i>m</i>)	11,13(sl,1H,NH)
2.1j^a			7,21 (s, 1H)	6,78 (sl, 2H)	11,02 ^b (sl,2H,NH+NH(R ¹)) 2,00(s,3H,CH ₃)	11,02 ^b (sl,2H, NH(R)+NH)
2.1k			7,34 (s,1H)	6,88 (sl,2H)	11,60(sl,1H,NH) 7,99(d,1H,J 1.5 Hz,H <i>o</i>) 7,32(d,1H,J 3.3 Hz,H <i>a</i>) 6,73(dd,1H,J 1.5, 3.3 Hz,H <i>b</i>)	10,97(sl,1H,NH)
2.3a			7,30 (s,1H)	6,53 (s,2H)	11,53(s,1H,NH) 7,98(d,1H,J 1.8 Hz,H <i>o</i>) 7,31(sl,1H,H <i>a</i>) 6,72(dd,1H,J 1.8, 3.6 Hz,H <i>b</i>)	----
2.3b			7,32 (s,1H)	6,56 (s,2H)	11,57(s,1H,NH) 7,96(d,2H,J 7.5Hz,H <i>o</i>) 7,64(t,1H,J 7.5Hz,H <i>p</i>) 7,54(t,2H,J 7.5Hz,H <i>m</i>)	----

a) [1992]CS(P1)913]

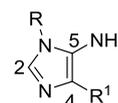
b) Os sinais são coincidentes

2.3.4. Espectroscopia de ^{13}C RMN

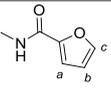
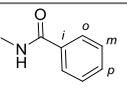
Analisando os espectros de ^{13}C RMN dos imidazoles obtidos verifica-se que o C2 surge a $\delta \sim 132$ ppm tanto nos 4-cianoformimidoil **2.1** como nos 4-cianoimidazoles **2.3**. O deslocamento químico deste carbono não parece ser influenciado pelos substituintes presentes na posição 1 e 4, ao contrário do que se verifica para o C4 e C5. Assim, quando em C4 está presente um grupo nitrilo, o sinal correspondente surge a desvio químico ~ 87 ppm ao passo que, quando está presente o grupo cianoformimidoilo o sinal aparece a $\delta \sim 113$ ppm, para os derivados **2.1j** e **2.1k** e a desvio químico de ~ 116 ppm para os derivados arílicos, **2.1h-i**. Verificam-se também variações relevantes em C5, carbono onde se encontra ligado o grupo amino: nos imidazoles **2.1h-k** o sinal surge a $\delta \sim 144$ ppm, ao passo que nos imidazoles **2.3a** e **2.3b** o sinal aparece com um desvio químico $\delta \sim 148$ ppm. Por último, o grupo nitrilo aparece a $\delta \sim 113$ ppm no caso dos cianoformimidoilimidazoles e surge a $\delta \sim 117$ ppm para os cianoimidazoles. Pela análise da tabela, pode verificar-se que existe uma boa concordância de valores de deslocamentos químicos dos átomos de carbono entre as estruturas **2.1** e entre as estruturas **2.3**.

Os desvios químicos encontrados para estas estruturas estão em conformidade com os obtidos para estruturas análogas [1992]CS(P1)913, 1993]CR(S)402, 1993]CR(M)2701, 1994]JHC345].

Tabela 2.4 - Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **2.1** e **2.3**



Comp	R	R ¹	C2	C4	C5	R	R ¹
2.1h^a			131,90	116,20	143,87	127,38(C _{oa}), 131,55(C _m), 125,54(C _o), 131,33(C _p), 133,64(C _i) 132,11(C _{ma})	142,87(C6) 113,23(CN)
2.1i^a			132,04	116,28	143,90	127,12(C _m) 122,54(C _o) 119,99(q, J 256Hz, OCF ₃) 147,91(C _p), 132,87(C _i)	142,98(C6) 113,24(CN)
2.1j			132,06	113,71	143,77	21,66(CH ₃) 169,33(C=O)	142,93(C6) 113,98(CN)
2.1k			132,15	113,45 ^b)	144,51	146,24(C _i), 115,93(C _b), 112,19(C _a), 145,65(C _j), 156,99(C=O)	142,86(C6) 113,34(CN) ^b)

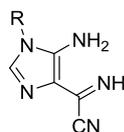
2.3a		132,54	87,17	148,19	145,46(<i>C_d</i>), 112,21(<i>C_a</i>), 116,09(<i>C_b</i>), 146,33(<i>C_i</i>) 157,00(C=O)	117,24(CN)
2.3b		132,59	87,18	148,14	128,05(<i>C_d</i>), 128,47(<i>C_m</i>), 132,52(<i>C_p</i>), 131,34(<i>C_i</i>) 165,77(C=O)	117,28(CN)

a) espectro obtido a 100 MHz.

b) dada a proximidade dos valores de desvio químico, os núcleos de carbono podem ser atribuídos ao contrário

3. Reatividade de Imidazoles

No nosso grupo de investigação têm vindo a ser estudada a reatividade de 5-amino-4-cianoformimidoilimidazoles **2.1** (R=aril, alquil) como precursores de heterocíclicos de azoto. O grupo cianoformimidoilo desempenha um papel fundamental na reatividade destes compostos, o que faz deles reagentes muito versáteis. Estes compostos são intermediários de um processo desenvolvido no nosso laboratório que permite a síntese seletiva de várias estruturas heterocíclicas fundidas com o anel de imidazole.



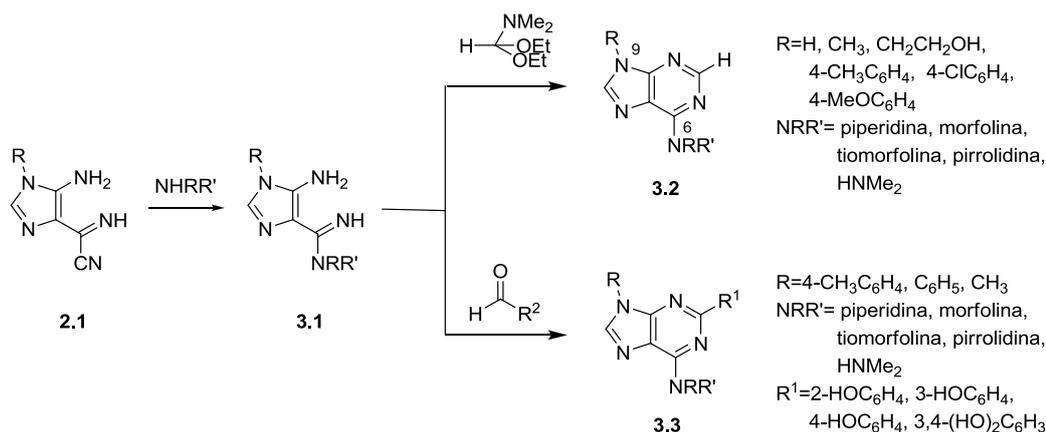
2.1

R=aril, alquil

Faz-se, em seguida, um enquadramento do trabalho desenvolvido pelo grupo de investigação, ao longo dos anos, neste domínio.

Dentro do elevado número de estruturas sintetizadas no nosso laboratório, tendo **2.1** como precursor, encontram-se, entre outras, imidazopiridinas e as purinas substituídas em C6 nomeadamente: 6-aminopurinas, 6-cianopurinas e 6-carbamoilpurinas. As purinas estão entre as classes mais poderosas de compostos biologicamente ativos e a sua atividade está inteiramente relacionada com a posição e natureza dos substituintes, pelo que, a síntese de novos derivados se revela de extrema importância [2006BMC3987].

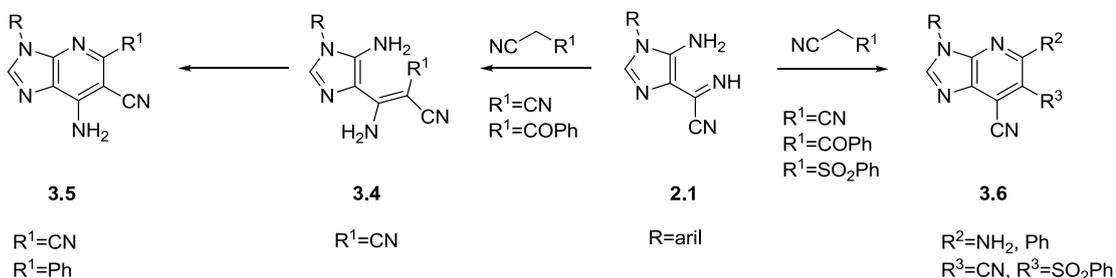
Por reação de **2.1** com aminas secundárias, geram-se as 4-amidino-5-aminoimidazoles de estrutura **3.1** – esquema 3.1. As reações ocorrem à temperatura ambiente, usando excesso de amina, e os produtos precipitam do meio reacional com rendimentos de 64-89% [2007EJO4881, 2001JCS(P1)1241]. Por sua vez, a reatividade de 4-amidinoimidazoles **3.1** foi já amplamente estudada pelo grupo de investigação, através da reação com orto-ésteres e aldeídos fenólicos. Da reação de **2.1** com DMFDEA foram isoladas com sucesso as 6-aminopurinas **3.2**. As reações ocorreram à temperatura ambiente e os produtos precipitaram do meio reacional e foram isolados por filtração com rendimentos de 70% [2007EJO4881]. Quando a reação desses imidazoles foi efetuada com aldeídos fenólicos isolaram-se as estruturas de 6-amino-2-(hidroxifenol)-9-alkil ou 9-arilpurinas **3.3**, ao fim de intervalos de tempo variáveis, com rendimentos de 48-85% [2009T6903].



Esquema 3.1

Recentemente, os excelentes resultados biológicos apresentados por estruturas do tipo **3.3** no *Mycobacterium tuberculosis*, levaram-nos a estudar a reatividade dos imidazoles **2.1** $\text{R}=\text{NHCOR}'$ com nucleófilos de azoto (hidrazidas) com vista a preparar novos derivados de purina **3.3** que incorporassem na molécula duas unidades de hidrazida: uma na posição 9 e outra na posição 6. A estratégia de síntese passava, primeiramente, pela obtenção de estruturas análogas a **3.1** e por reação com aldeídos seguia-se a obtenção dos produtos desejados **3.3**.

O grupo de investigação também desenvolveu uma vasta experiência na síntese de compostos com o núcleo de imidazo[4,5-*b*]piridina a partir de *N*-aril-5-amino-4-cianoformimidoilimidazoles **2.1**. As reações são, mais uma vez, iniciadas na posição 4 do anel de imidazole, no grupo cianoformimidoilo. Os produtos foram isolados com excelentes rendimentos, ao fim de 1 a 20 dias de reação, quando os imidazoles foram combinados com malononitrilo e com outros nucleófilos de carbono. Dependendo das condições reacionais foi possível gerar, seletivamente, as estruturas **3.4**, **3.5** e **3.6** ($\text{R}=\text{aril}$) [2007T3745, 2003JOC276, 2006UP1] – esquema 3.2.



Esquema 3.2

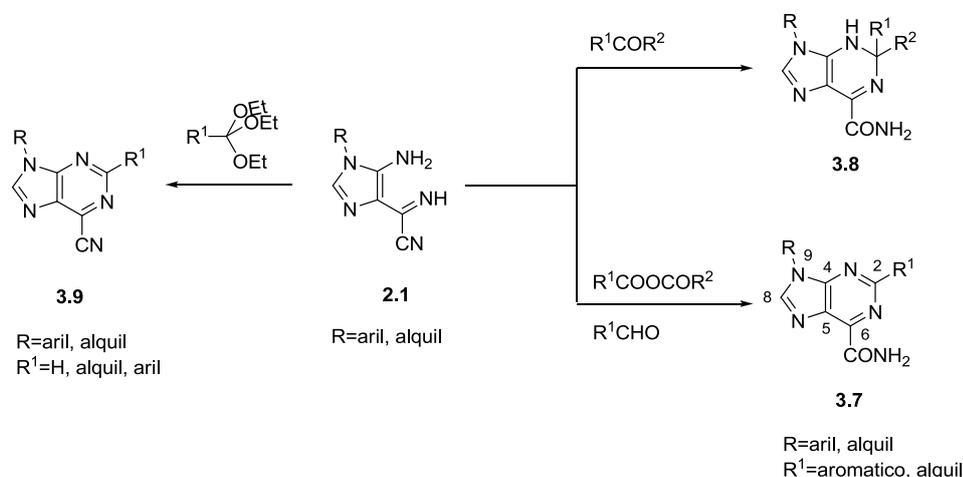
Mais uma vez foi proposta a síntese de novos derivados **3.5** e **3.6**, através do estudo de reatividade dos imidazoles **2.1** $\text{R}=\text{NHCOR}'$ com malononitrilo. As condições experimentais para

a obtenção destes produtos foram reajustadas e encontraram-se novos métodos de síntese para os compostos pretendidos e que serão discutidos ao longo da secção 3.1.2.

Por último, inúmeras estruturas de 6-carbamoilpurinas **3.7** e 6-cianopurinas **3.9** foram obtidas, nos últimos anos, pelo nosso grupo de investigação. As 6-cianopurinas são obtidas, de modo geral, por reação de **2.1** com orto-ésteres, na presença de ácido sulfúrico. Os produtos precipitam do meio reacional ao fim de intervalos de tempo curtos, com bons rendimentos – esquema 3.3 [2001]JCS(P1)2532].

Por sua vez, estruturas de 6-carbamoil-1,2-dihidropurinas **3.8** e 6-carbamoilpurinas **3.7** são isoladas por reação de 5-amino-4-cianoformimidoilimidazoles com compostos carbonílicos. As reações ocorrem, de modo geral, à temperatura ambiente ou a 60 °C, usando excesso de eletrófilo [1990]JCS(P1)1705] e, em alguns casos, na presença de base [2006TH1, 2010TH1]. A formação destes compostos tem vindo a ser estudada detalhadamente no nosso grupo de investigação [1990]JCS(P1)1705, 1992]JCS(P1)913, 1993]JCS(S)402, 1993]JCR(M)2701, 1994]JHC345].

Os processos descritos e que envolvem **2.1** como intermediários, revelaram ser processos gerais e simples para a obtenção de purinas, possibilitando a introdução regio-seletiva de diversos substituintes na posição 2, 6 e 9 do anel de purina.



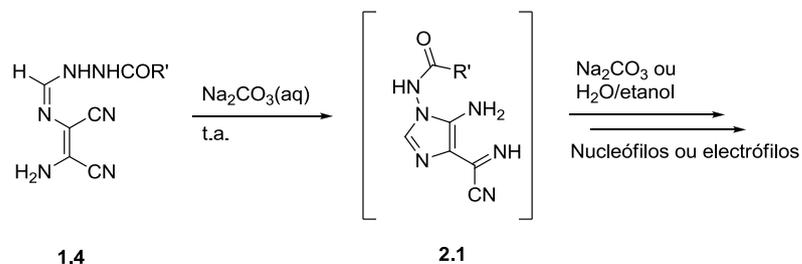
Esquema 3.3

Dada a experiência desenvolvida na síntese destes compostos, planeou-se a obtenção de novos derivados de 6-cianopurina **3.9** R=NHCOR' para, posteriormente, ser estudada a sua reatividade face a nucleófilos. A síntese de novas 6-carbamoilpurinas substituídas em N9 por uma unidade de hidrazida e em C2 por um substituinte aromático também foi planeada uma vez que, havia resultados no grupo de investigação que mostravam que estruturas análogas eram altamente promissoras como agentes antituberculose [2010UP1]. Perspetivou-se também a síntese de novos

derivados **3.7** não substituídos em C2 e de estruturas contendo um grupo alquil nessa posição. Estes compostos seriam, numa nova fase, usados como reagentes de partida de outras estruturas heterocíclicas.

A síntese de imidazoles **2.1** possuidores de um grupo R=NHCOR' em N¹ já foi tentado anteriormente, contudo o método de isolamento não era adequado para a síntese em escala superior a 100 mg pelo que a reatividade de tais compostos nunca foi estudada [1994TH1].

Uma vez que o isolamento destes imidazoles **2.1** implicava a realização de uma flash seca, com baixos rendimentos, como descrito no capítulo 2, colocou-se a hipótese do não isolamento destes intermediários. Assim nas reações que se descrevem ao longo deste capítulo, as amidrazonas **1.4** foram ciclizadas na presença de Na₂CO₃ (aq) e quando o TLC indicou ausência de reagente de partida, o carbonato foi, em alguns casos, precipitado por adição de etanol e eliminado por filtração:



Esquema 3.4

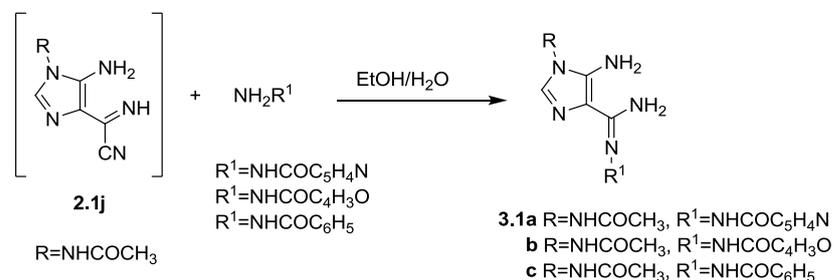
Neste capítulo será discutida, numa primeira parte, a reatividade dos imidazoles R=NHCOR' face a nucleófilos de azoto (hidrazidas) e carbono (malononitrilo). Numa segunda parte será abordada e discutida a reatividade desses mesmos imidazoles face a electrófilos: ortoésteres e compostos de carbonilo (aldeídos). Na maioria dos casos, verificou-se que os produtos finais isolados reproduzem os que foram previamente obtidos pelos métodos tradicionais. No entanto, novos produtos finais foram também obtidos.

3.1. Reação de 1-amida-5-amino-4-cianoformimidazolimidazoles com:

3.1.1. nucleófilos de azoto

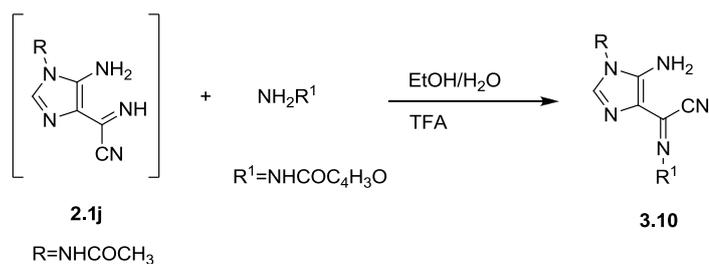
Os estudos realizados com nucleófilos de azoto, mostraram ser possível gerar as estruturas **3.1**. Para obter os derivados de imidazole **3.1**, portadores de duas unidades de hidrazida, adicionou-se a hidrazida (1,2 eq) à solução etanólica do imidazole **2.1j** ($R=NHCOCH_3$) – esquema 3.5. As reações foram controladas por TLC, tendo-se mostrado limpas. Na maioria dos casos os produtos precipitaram do meio reacional após 16 – 22 h de reação. Quando tal não aconteceu, devido à elevada solubilidade do produto na mistura EtOH/H₂O, o conteúdo reacional foi concentrado no evaporador rotativo, caso **3.1c**, controlando a temperatura do banho de água a 40 °C. Quando se tentou tratar os líquidos-mãe das reações, por eliminação do solvente no evaporador rotativo, verificou-se por TLC uma extensa degradação da mistura reacional, o que inviabilizou a obtenção de mais do que uma fração de produto puro.

Embora o método de síntese destes compostos não se possa considerar excelente, dado que os rendimentos das reações não são elevados (33-58%), permitem-nos obter o produto final **3.1** em apenas um passo sequencial.



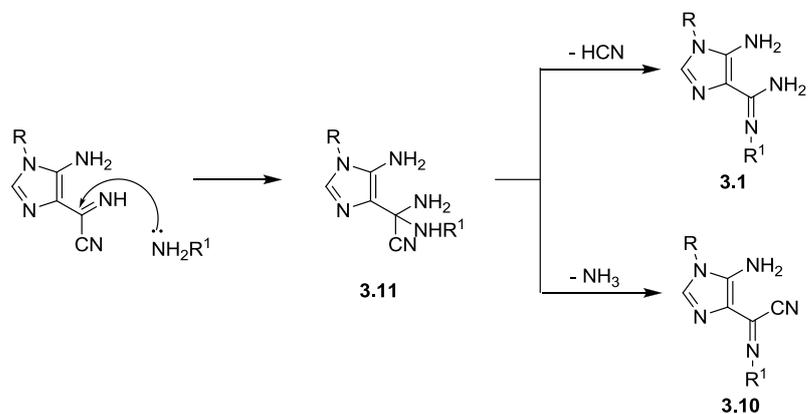
Esquema 3.5

As hidrazidas também se fizeram reagir com o imidazole **2.1** em meio ácido. Após adição da hidrazida à solução etanólica de **2.1j**, adicionou-se, sob agitação magnética eficiente, TFA. A reação ocorreu à temperatura ambiente e ao fim de 34 minutos começou a precipitar sólido na mistura reacional. A reação deu-se por terminada ao fim de 3 h 04 min, altura em que o TLC do líquido sobrenadante mostrou ausência de reagente de partida. O sólido em suspensão foi filtrado, lavado com etanol e éter etílico. O produto levemente esverdeado, foi submetido para espectroscopia de ¹H RMN e mostrou ser o composto **3.10** (59%) – esquema 3.6.



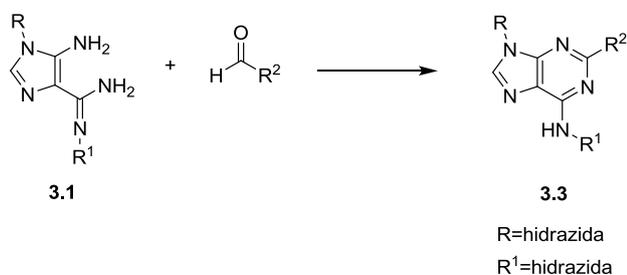
Esquema 3.6

A formação dos compostos **3.1** e **3.10** envolve o ataque do nucleófilo ao carbono da função cianoformimidoilo levando à formação do intermediário **3.11**. Por eliminação de HCN gera-se a unidade de imidazole **3.1**. Por eliminação de amoníaco, favorecida pelo meio ácido, gera-se a unidade de imidazole **3.10**.



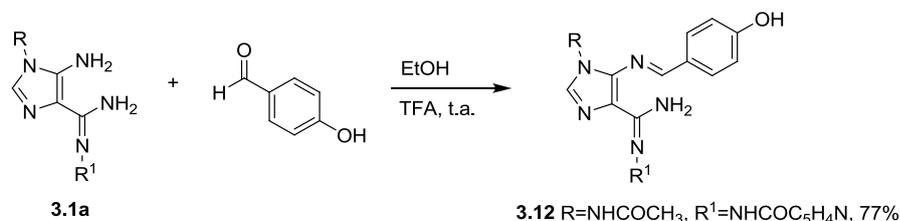
Esquema 3.7

Conforme planeado, uma vez sintetizadas as estruturas **3.1**, possíveis precursoras de **3.3**, traçou-se a hipótese de síntese destes compostos por reação de **3.1** com aldeídos, de acordo com o esquema 3.8:



Esquema 3.8

O composto **3.1a** ($R=\text{NHCOCH}_3$, $R^1=\text{NHCOC}_5\text{H}_4\text{N}$) colocou-se em suspensão com o 4-hidroxibenzaldeído, à temperatura ambiente, em EtOH e adicionou-se 2 equivalentes de ácido trifluoracético – esquema 3.9. A suspensão deu origem a uma solução avermelhada e após 25 minutos de reação começou a precipitar um sólido amarelo. O TLC mostrou ausência de reagente de partida ao fim de 1 h 30 min. O sólido amarelo foi filtrado, lavado com éter etílico e por TLC mostrou uma mancha amarela única.



Esquema 3.9

O espectro de ^1H RMN do composto obtido, em DMSO- d_6 , mostrou uma mistura complexa onde se conseguiu identificar os sinais de H_o e H_m da unidade de isoniazida. Dois singletos foram também observados, um a $\delta \sim 8$ ppm que foi atribuído a H2 do imidazole **3.12** e outro a $\delta \sim 8,69$ ppm. Este último era compatível com a estrutura de imina presente em **3.12**. Foi ainda possível identificar os prótons H_o' (δ 7,32 ppm) e H_m' (δ 6,74 ppm) do aldeído que parecem indicar que esta unidade está incorporada na molécula. Foram ainda obtidos espectros de ^1H RMN ao longo do tempo, tendo-se verificado o aumento da complexidade da mistura mas foi possível identificar o aparecimento de sinais atribuíveis ao aldeído livre, o que poderá indicar a hidrólise do composto amarelo.

Não foi possível caracterizar espectroscopicamente por ^1H ou ^{13}C RMN o composto obtido uma vez que este se mostrou extremamente instável em solução de DMSO- d_6 .

Os dados físicos e analíticos, bem como os dados de IV obtidos para o compostos amarelo, encontram-se listados nas tabelas seguintes.

Tabela 3.1 - Dados físicos e analíticos para o composto **3.12**

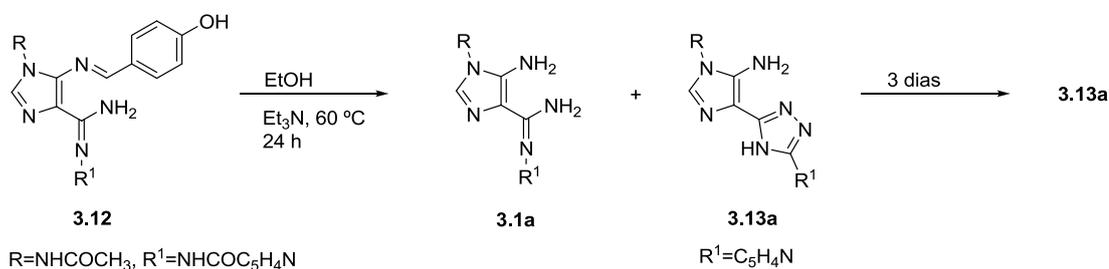
D (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor Obtido (Esperado) C; H; N (%)
77	238-239	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	51,30; 5,21; 25,47 (51,58; 5,01; 25,33)

No espectro de IV obtido para a imina **3.12**, verifica-se a existência de uma banda intensa e muito larga a 3182 cm^{-1} , atribuível à vibração dos grupos NH e do grupo OH. A 1716 e 1704 cm^{-1} surgem as bandas correspondentes à vibração dos dois grupos carbonilo. A região compreendida entre 1564 - 1689 cm^{-1} é caracterizada por um conjunto de bandas intensas, que são atribuídas às vibrações de estiramento C=C, C=N e deformação angular NH.

Tabela 3.2 - Dados espectroscópicos de IV (Nujol/ cm^{-1}) para o composto **3.12**

 R=NHCOCH ₃ R ¹ =NHCOC ₅ H ₄ N	3500-3000	1700-1500
	3182i(ml)	1716i, 1704i, 1689i, 1665i, 1603i, 1591i, 1564i

Como o sólido isolado se mostrou muito instável em solução de DMSO, à temperatura ambiente, submeteu-se o sólido amarelo **3.12**, a aquecimento a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, em etanol e trietilamina (10 eq) – esquema 3.10. O sólido em suspensão passou para solução e ao fim de 1 h havia uma nova suspensão amarela no balão de reação. A análise do sólido em suspensão por espectroscopia de próton, 24 h após o início do aquecimento, mostrou a presença de dois compostos que não tinham incorporado o grupo 4-HOC₆H₄. Um dos compostos foi identificado como sendo o composto **3.1a**, por comparação com o padrão, e o outro como sendo o composto **3.13a** (NH a 14 ppm, típico de anel de triazole). De facto, quando se deu por terminada a reação, três dias depois, e se isolou o sólido amarelo em suspensão, obteve-se o composto **3.13a** puro, com um rendimento de 34%. Este resultado mostrava que tinha ocorrido clivagem da imina em vez de fecho do anel de pirimidina.

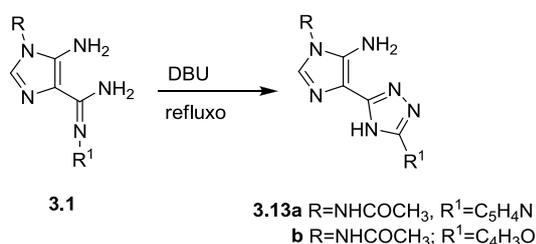


Esquema 3.10

Não foi possível, com estas condições experimentais, obter as estruturas de purina pretendidas **3.3**.

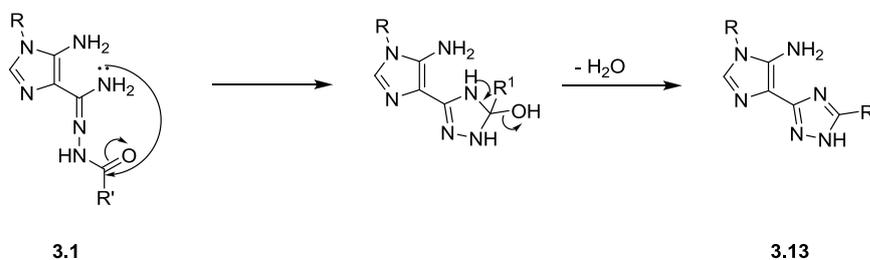
Uma vez que com a abordagem utilizada se obtiveram os triazoles **3.13**, decidiu-se converter os derivados **3.1** em **3.13**. Compostos contendo anéis de 1,2,4-triazoles são muito atrativos sob o ponto de vista biológico, apresentando um espectro de atividade biológica relevante, nomeadamente antiviral e antifúngica [2006CHC1377].

A ciclização intramolecular das estruturas **3.1** ocorreu, então, na presença de base e calor, e ao fim de 48-52 h isolaram-se da mistura reacional, sólidos amarelo acastanhados cujos dados espectroscópicos de ^1H e ^{13}C RMN identificaram a imidazotriazola **3.13** como sendo o produto da reação – esquema 3.11.



Esquema 3.11

O mecanismo para a síntese de **3.13** a partir de **3.1** envolve o ataque nucleofílico do átomo de azoto do grupo amina presente em C6 ao grupo carbonilo da hidrazida formando um anel de cinco membros. Por eliminação de água, gera-se o produto tricíclico **3.13**:



Esquema 3.12

Os compostos isolados foram devidamente caracterizados por análise elementar (Tabela 3.3), espectroscopia de IV (Tabela 3.4), ^1H RMN (Tabela 3.5) e ^{13}C RMN (Tabela 3.6). Os dados espectroscópicos completos encontram-se na secção 3.1.3.1. deste capítulo.

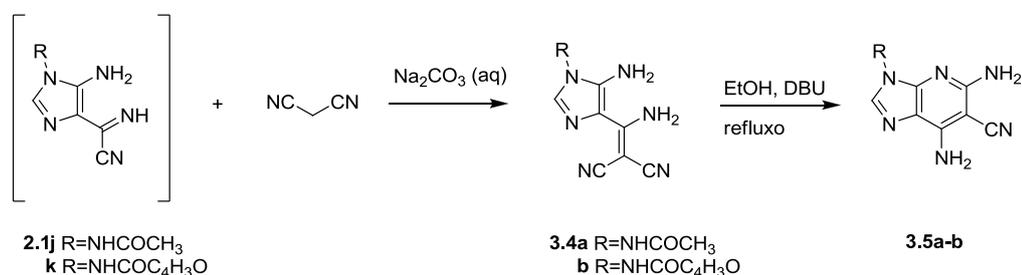
3.1.2. nucleófilos de carbono

Os estudos de reatividade dos imidazoles **2.1** R=NHCOR' com nucleófilos de carbono permitiram gerar derivados análogos das estruturas heterocíclicas **3.4**, **3.5** e **3.6**.



Quando a adição do malononitrilo foi feita à solução aquosa de carbonato do imidazole **2.1j** (R=NHCOCH₃) ocorreu a precipitação de um sólido laranja, 4 minutos após adição do malononitrilo. O sólido foi isolado após adição de umas gotas de água destilada à mistura reacional. Os dados espectroscópicos mostraram tratar-se do intermediário **3.4a** – esquema 3.13. O espectro de próton mostrou um singlete a desvio químico de 7,36 ppm atribuído a um CH e dois singletos a integrar para dois prótons cada, que desaparecem por adição de D₂O. Em ¹³C RMN, C2 surge a δ 133 ppm, típico para anel de imidazole. Por sua vez, o espectro de IV mostrou duas bandas de forte intensidade a frequência de 2207 e 2188 cm⁻¹ atribuíveis a uma estrutura com dois grupos nitrilo.

Este composto, **3.4a**, foi submetido a refluxo, em etanol e DBU e ao fim de 6 h 20 min, da mistura reacional precipitou um sólido castanho que foi isolado e identificado como sendo a imidazopiridina **3.5a**. As mesmas condições experimentais foram aplicadas à reação de **2.1k** com o malononitrilo, obtendo-se o imidazole intermediário **3.4b** que, por ciclização intramolecular, em condições similares às descritas anteriormente, originou **3.5b** – esquema 3.13.

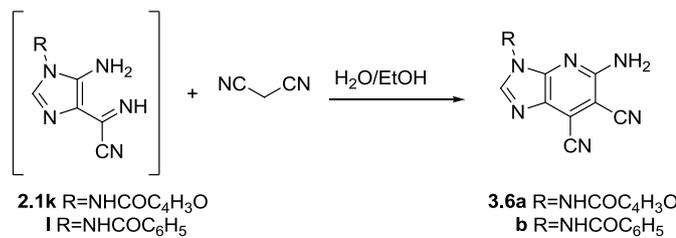


Esquema 3.13

Por sua vez, quando à solução etanólica de imidazole **2.1k** (R=NHCOC₄H₉O), se adicionou, em banho de gelo o malononitrilo, a solução adquiriu um tom alaranjado e 40 min depois, o TLC

mostrava uma mancha azul fluorescente, típica dos compostos **3.6** [2003JOC276] – esquema 3.14. A reação deu-se por terminada ao fim de 2 h 25 min e o balão reacional foi colocado no congelador. Ao fim de aproximadamente, 24 h, existia mais sólido depositado no fundo do balão que foi filtrado e identificado como sendo a imidazopiridina **3.6a**. Desvios químicos de 8,62 ppm para H2 e de um singlete correspondente apenas a um grupo amina, bem como C2 a surgir a δ 147,84 ppm suportaram esta estrutura.

As mesmas condições experimentais foram aplicadas à solução etanólica de **2.11** ($R=NHCOC_6H_5$) e o respetivo produto foi isolado após 20 h (4 h, temperatura ambiente, 16 h no congelador), com um rendimento de 33%. Neste caso, não precipitou qualquer sólido após a estadia no congelador e foi necessário concentrar o conteúdo da mistura reacional. Após concentração, foi possível isolar, por adição de uma mistura etanol/éter etílico um sólido castanho (**3.6b**) – esquema 3.14.

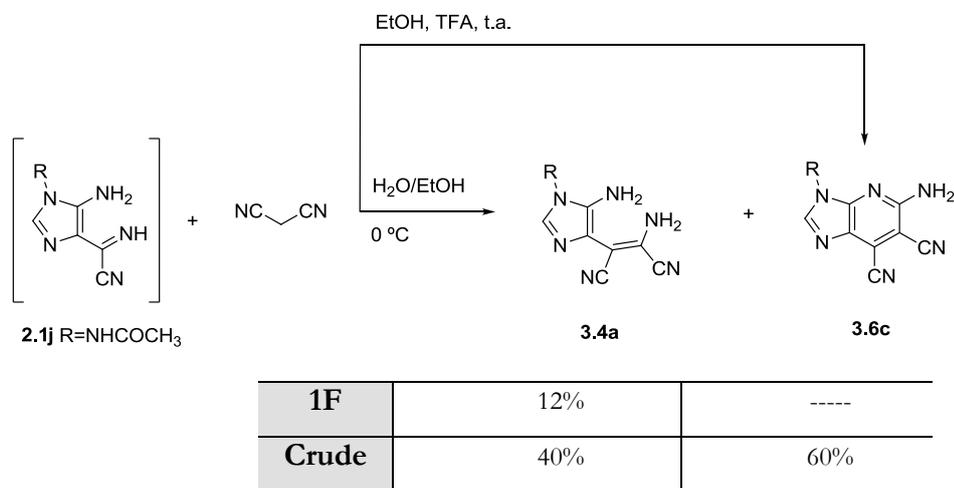


Esquema 3.14

Quando se tentou obter o derivado **3.6c** ($R=NHCOCH_3$), utilizando condições experimentais similares às descritas para **3.6a**, 17 minutos após adição do malononitrilo começou a precipitar sólido no balão. Um TLC feito ao líquido sobrenadante, 46 min depois, mostrava ausência de reagente de partida. O sólido em suspensão foi filtrado e lavado com etanol e éter etílico. Obteve-se um produto branco, sem fluorescência no UV. O composto foi submetido para espectroscopia de próton e mostrou tratar-se do intermediário **3.4a** (12%), por comparação com o espectro de uma amostra autêntica – esquema 3.15. No líquido mãe laranja precipitou mais sólido, mas resolveu-se analisar o conteúdo da mistura reacional por ¹H RMN antes de filtrar. A análise do resíduo mostrou tratar-se de uma mistura de **3.4a** com a imidazopiridina pretendida **3.6c**. Este ensaio permitiu concluir que a reação, nestas condições, gera o intermediário **3.4** que é muito insolúvel tornando a conversão no produto final mais difícil. O mesmo deve acontecer na formação dos produtos **3.6a** e **3.6b**, o que pode explicar os baixos rendimentos obtidos nas reações.

Uma vez que se pretendia obter o composto **3.6c** puro, e uma separação por flash se encontrava fora de hipótese uma vez que **3.5** e **3.6** apresentam R_f muito semelhante, um

procedimento alternativo foi pensado para a síntese do derivado **3.6c**. Em condições ácidas estaria favorecida a eliminação de amoníaco e seria possível, em princípio, obter seletivamente **3.6c** – esquema 3.15.



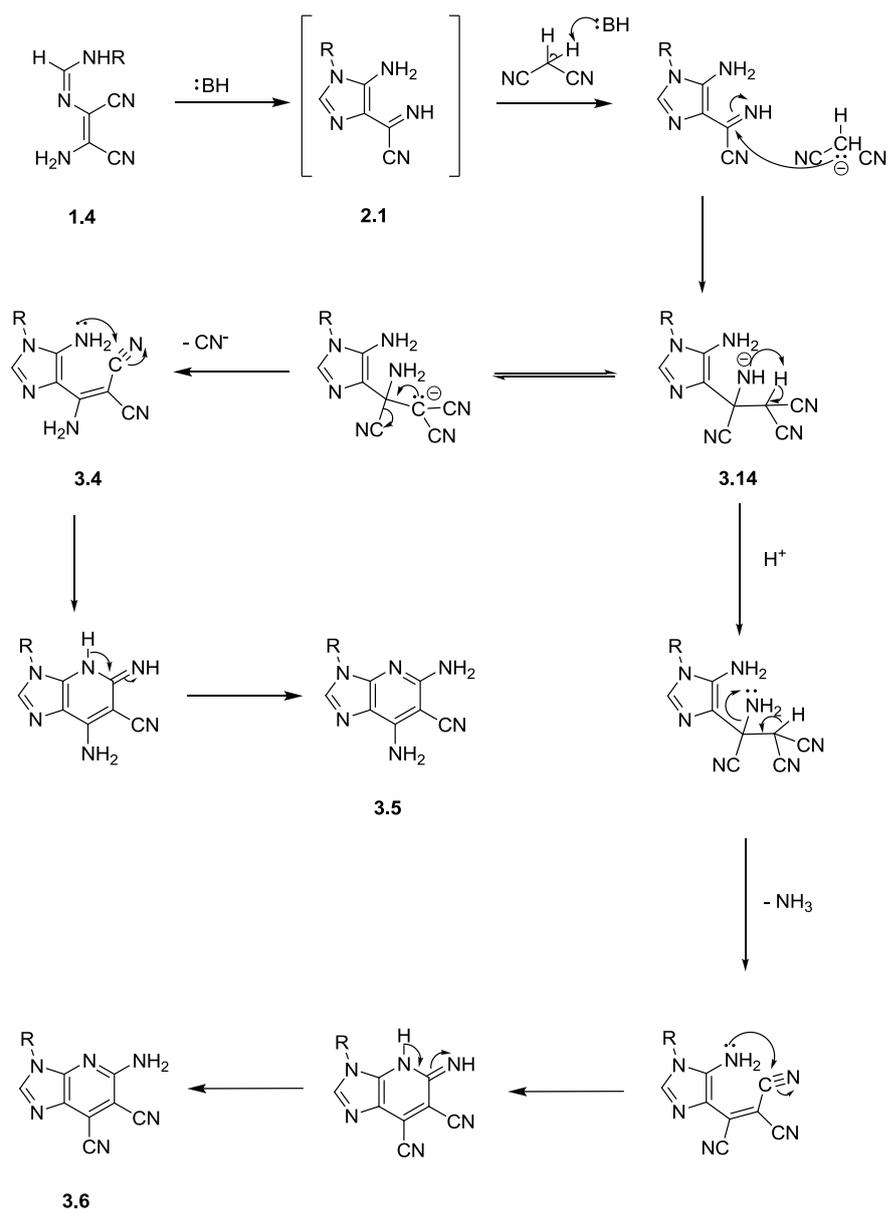
Esquema 3.15

Deste modo, gerou-se o imidazole **2.1j** por adição de trietilamina (cat.) à suspensão amarela clara de amidrazona **1.4k** ($R = \text{NHCOCH}_3$), usando como solvente o etanol. O conteúdo do balão passou, lentamente, para solução de cor laranja avermelhado. A reação foi seguida por TLC e quando este mostrou ausência de amidrazona adicionou-se TFA. Seguiu-se a adição, à temperatura ambiente, do malononitrilo e a solução adquiriu um tom castanho amarelado forte. Colocou-se o balão, sob agitação magnética, e minutos depois precipitou sólido da mistura reacional. O TLC mostrou a formação de um único produto, uma mancha amarela no visível, que se mostrava azul fluorescente no UV. A mistura reacional foi concentrada até à secura, dissolvida em acetonitrilo e filtrada numa camada de sílica fina. Depois de concentrar a solução resultante obteve-se um sólido amarelo que foi identificado sendo a imidazopiridina **3.6c** com um rendimento de 30%. Uma vez que o produto formado é bastante solúvel nas condições de reação, resolveu-se fazer uma análise do resíduo por ^1H RMN. O espectro de protão mostrou apenas a existência de **3.6c** em solução, mostrando que, nestas condições, a reação é completa. A reação não foi repetida e os rendimentos não foram otimizados.

O mecanismo proposto para a formação de **3.5** e **3.6** pressupõe, após a ciclização intramolecular das amidrazonas **1.4** para gerar os cianoformimidoilimidazoles **2.1**, o ataque nucleofílico do anião do malononitrilo ao carbono do grupo cianoformimidoilo, gerando **3.14** – esquema 3.16. A transferência do hidrogénio ácido para o azoto adjacente gera o carbanião que rapidamente evolui para o alqueno **3.4** com eliminação do ião cianeto.

O ataque nucleofílico do azoto da função amina a um dos grupos nitrilo leva à ciclização intramolecular para gerar as imidazo[4,5-*b*]piridinas **3.5**.

Em meio ácido, após a formação de **3.14** deve ocorrer a protonação do azoto pelo ácido do meio. A eliminação de amoníaco conduz à formação do imidazole intermediário que cicliza intramolecularmente por ataque do azoto da função amino a um dos grupos nitrilo levando à formação do produto final **3.6** como se esquematiza a seguir:



Esquema 3.16

3.1.3. Caracterização Analítica e Espectroscópica de:

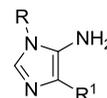
3.1.3.1. Imidazoles 3.1, 3.10, 3.13 e 3.4

Foram sintetizadas várias estruturas contendo anéis de imidazole, nomeadamente, estruturas **3.1**, **3.10**, **3.13** e **3.4** que foram caracterizadas por espectroscopia de IV (Tabela 3.4), de ^1H e ^{13}C RMN (Tabela 3.5 e 3.6, respetivamente).

3.1.3.1.1. Dados físicos e analíticos

Os dados físicos e analíticos para essas estruturas apresentam-se na tabela seguinte. Os dados analíticos apoiam a fórmula empírica dos compostos, estando alguns na forma hidratada.

Tabela 3.3 - Dados físicos e analíticos para os compostos **3.1**, **3.10**, **3.13** e **3.4**



Comp	R	R ¹	D (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor Obtido (Esperado) C; H; N (%)
3.1a			58	> 300	C ₁₂ H ₁₄ N ₈ O ₂ ·H ₂ O	44,98; 5,21; 34,79 (45,00; 5,03; 34,98)
3.1b			43	214-215	C ₁₁ H ₁₃ N ₇ O ₃ ·H ₂ O	42,71; 4,83; 31,60 (42,72; 4,85; 31,72)
3.1c			33	230-231	C ₁₃ H ₁₅ N ₇ O ₂ ·2H ₂ O	46,31; 5,77; 28,92 (46,29; 5,68; 29,07)
3.10			59	292-294	C ₁₂ H ₁₁ N ₇ O ₃	47,99; 3,89; 32,51 (47,84; 3,68; 32,55)
3.13a			52	> 300	C ₁₂ H ₁₂ N ₈ O	50,98; 4,39; 39,28 (50,70; 4,25; 39,42)
3.13b			46	199-200	C ₁₁ H ₁₁ N ₇ O ₂ ·2,2H ₂ O	42,36; 4,95; 31,05 (42,23; 4,93; 31,35)

3.4a			81	> 298 ^{a)}	C ₉ H ₉ N ₇ O.0,3H ₂ O	45,83; 3,99; 41,30 (45,68; 4,06; 41,46)
3.4b			52	> 120 ^{a)}	C ₁₂ H ₉ N ₇ O ₂	50,67; 3,44; 34,35 (50,88; 3,20; 34,62)

a) funde com decomposição

3.1.3.1.2. Espectroscopia de IV

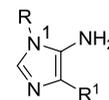
A tabela 3.4 apresenta um conjunto de bandas, intensas e por vezes largas, na região dos 3500-3000 cm⁻¹, atribuídas às vibrações de estiramento NH e CH. O elevado número de bandas, que torna a região complexa e que é observado em todos os compostos, sugere a existência de pontes de hidrogénio intermoleculares.

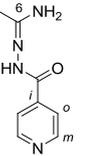
Nos espectros de IV dos imidazoles **3.1a-c** e **3.10** verifica-se a existência de duas bandas intensas entre 1697-1621 cm⁻¹ correspondentes à vibração de estiramento dos dois grupos carbonilo: um no grupo acetamido em N1 e outro presente na função amidrazona em C6. No composto **3.10** foi registado a frequência de vibração de 2231 cm⁻¹, uma banda fraca, atribuível ao grupo nitrilo do substituinte R¹.

Relativamente aos imidazoles **3.13a-b** e **3.4a-b** verifica-se a presença de uma banda intensa com frequência de vibração de 1698-1668 cm⁻¹ atribuível à vibração do grupo carbonilo na função amida em N1. Nos compostos **3.4a-b**, surgem duas bandas de forte intensidade a 2221-2188 cm⁻¹, atribuídas às vibrações de estiramento dos dois grupos nitrilo.

Para todos os compostos, na região dos 1648-1505 cm⁻¹ há a salientar a presença de um conjunto de bandas que se atribuem à vibração de deformação angular do grupo amino e às vibrações de estiramento C=C e C=N.

Tabela 3.4 - Dados de IV (Nujol/cm⁻¹) para os compostos **3.1**, **3.10**, **3.13** e **3.4**

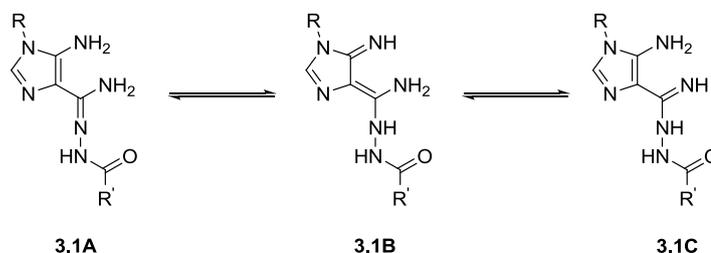


Comp	R	R ¹	3500-3000	3000-1700	1700-1500
3.1a			3448i, 3324i, 3293i, 3129m		1665i, 1637i, 1616m, 1598i, 1566m

3.1b		3426m, 3334i, 3239-3165i(l), 3132i		1677i, 1621i, 1580m, 1565m, 1542f, 1508i
3.1c		3443i, 3332i, 3227-3120m(l)		1695i, 1634i, 1593m, 1577i, 1550m, 1536m, 1505f
3.10		3470m, 3286m, 3179i(l), 3118i	2231f	1697i, 1676i, 1637i, 1586i, 1557m, 1542i, 1533i, 1515f
3.13a		3378i, 3259i, 3198i, 3136i, 3057i		1695i, 1640i, 1615i, 1606i, 1569f
3.13b		3410i, 3290i, 3126i		1698i, 1648i, 1624m, 1609m, 1577f, 1534f, 1516f
3.4a		3454i, 3396i, 3333i(l), 3118i(l)	2207i, 2188i	1689i, 1640i, 1616i, 1582i, 1537i
3.4b		3462i, 3444i, 3318i(l), 3190i(l)	2221i, 2193i	1668i, 1621i, 1588i, 1565m, 1546i, 1524i

3.1.3.1.3. Espectroscopia de ^1H RMN

Nos espectros de ^1H RMN dos compostos **3.1a** e **3.1c**, os sinais obtidos eram largos e indefinidos possivelmente devido à rotação livre em torno da ligação simples C4-C6 e ao possível tautomerismo. Assim, aquando da preparação da amostra para aquisição dos espectros, adicionou-se TFA.



A análise dos espectros de ^1H RMN das estruturas de imidazole isoladas permite verificar que o próton H2 surge a δ 7,55-7,11 ppm para as estruturas **3.1**, a δ 7,29 ppm para **3.10** e para as

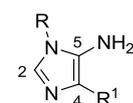
estruturas ciclizadas **3.13**, e a δ 7,90-7,36 ppm para os compostos **3.4**, valores típicos atribuíveis a anéis de imidazole.

É também típico nos espectros destes compostos, a existência de um singlete largo, a integrar para dois prótons, que trocam por adição de D₂O, sinal que foi atribuível ao grupo amina da posição 5. De acordo com a tabela, este sinal aparece entre δ 5,34 ppm e δ 6,93 ppm. Para os compostos **3.1**, não foi possível fazer a atribuição, com certeza, do sinal do NH₂ em C5 e do sinal do NH₂ ligado a C6.

Verifica-se uma excelente concordância de valores de desvio químico para o substituinte da posição 1, R, em todos os compostos isolados.

Particularmente, típico dos compostos **3.13** é o singlete a desvio químico, por volta dos 14 ppm, que troca por adição de D₂O, e que foi atribuído ao NH do anel de triazole. Esta atribuição está em conformidade com o descrito na literatura [1998]ME2126]. Já nos compostos **3.4**, verifica-se a existência de um singlete largo a δ 7,34-7,59 ppm, atribuído ao grupo NH₂ do substituinte R¹.

Tabela 3.5 - Dados espectroscópicos de ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) para os compostos **3.1**, **3.10**, **3.13** e **3.4**



Comp	R	R ¹	H2	NH ₂	R	R ¹
3.1a^a; ^{b)}			7,55 (s,1H)	6,93 ^{c)} (sl,2H)	11,24(s,1H,NH) 2,05(s,3H,CH ₃)	8,46(s,2H,NH ₂) ^{c)} 10,43(s,1H,NH) 7,89(d,2H, <i>J</i> 6Hz,H _o) 8,82(d,2H, <i>J</i> 6Hz,H _m)
3.1b			7,11 ^{d)}	6,24 ^{c)} (s,2H)	10,98(s,1H,NH) 2,01(s,3H,CH ₃)	5,96(s,2H,NH ₂) ^{c)} 9,97(s,1H,NH) 7,82(s,1H,H _c) 7,11 ^{d)} (s,2H,H _a +H ₂) 6,61(d,1H, <i>J</i> 1.5 Hz,H _b)
3.1c^a; ^{b)}			7,12 (s,1H)	6,21 ^{c)} (sl,2H)	10,96(s,1H,NH) 2,02(s,3H,CH ₃)	5,99(s,2H,NH ₂) ^{c)} 10,00(s,1H,NH) 7,86(d,2H, <i>J</i> 6.8 Hz,H _o) 7,47(m,3H,H _m +H _p)
3.10^{b)}			7,29 (s,1H)	6,22 (sl,2H)	11,19(s,1H,NH) 2,05(s,3H,CH ₃)	14,19(s,1H,NH) 7,96(d,1H, <i>J</i> 1.2 Hz,H _c) 7,72(s,1H,H _a) 6,74(dd,1H, <i>J</i> 1.2, 3.4 Hz,H _b)
3.13a			7,29 (s,1H)	5,89 (s,2H)	11,06(sl,1H,NH) 2,04(s,3H,CH ₃)	14,05(sl,1H,NH) 8,01(dd,2H, <i>J</i> 1.5, 4.5 Hz,H _o) 8,65(dd,2H, <i>J</i> 1.5, 4.5 Hz,H _m)

3.13b^{b)}		7,28 (s,1H)	5,77 (s,2H)	11,02(s,1H,NH) 2,03(s,3H,CH ₃)	13,80(s,1H,NH) 7,75(d,1H, <i>J</i> 1.2 Hz,H <i>c</i>) 6,92(d,1H, <i>J</i> 2.8 Hz,H <i>a</i>) 6,59(dd,1H, <i>J</i> 1.2, 2.8 Hz,H <i>b</i>)
3.4a		7,36 (s,1H)	6,10 (s,2H)	10,84(sl,1H,NH) 1,99(s,3H,CH ₃)	7,59(sl,2H,NH ₂)
3.4b		7,90 (s,1H)	5,34 (s,2H)	7,55 (dd,1H, <i>J</i> 0.9, 1.8 Hz,H <i>c</i>) 6,70 (dd,1H, <i>J</i> 0.9, 3.2 Hz,H <i>a</i>) 6,43 (dd,1H, <i>J</i> 1.8, 3.2 Hz,H <i>b</i>)	7,34(sl,2H,NH ₂)

a) espectros obtidos em DMSO-*d*₆:TFA

b) espectros obtidos num espectrômetro de 400 MHz

c) a atribuição pode ser feita ao contrário

d) os sinais são coincidentes

3.1.3.1.4. Espectroscopia de ¹³C RMN

O espectro bidimensional de HMQC mostrou correlação H-C2, para todas as estruturas permitindo atribuir a C2 o sinal que surgia a $\delta \sim 129$ -134 ppm. A observação das tabelas permite verificar uma excelente concordância nos valores registados para C2 do anel de imidazole para todas as estruturas.

O espectro de HMBC mostrou correlação a três ligações entre H-C2 e C4 e C5 para todos os compostos sintetizados. Em relação a C5, verifica-se uma boa concordância de valores entre os compostos **3.1**, **3.10** e **3.13** (surge a desvio químico de $\delta \sim 139$ ppm) e para os compostos **3.4** (δ 140-143 ppm). O sinal de C4 surge a desvio químico mais alto nos compostos **3.1**, **3.10** e **3.4** ($\delta \sim 117$ -108 ppm) relativamente a **3.13** ($\delta \sim 105$ ppm).

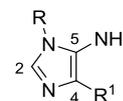
O sinal de C6 (carbono diretamente ligado a C4) aparece a desvio químico entre ~ 142 ppm e 156 ppm para os compostos **3.1**, **3.10** e **3.13** e a desvio químico um pouco mais alto, ~ 162 ppm para os compostos **3.4**.

Particularmente, nos compostos **3.13**, o sinal C8 surge entre 152-158 ppm. Para o composto **3.13a**, foi verificada a correlação a três ligações entre o H_o do substituinte R¹ e esse carbono. Para o composto **3.10** regista-se um sinal a $\delta \sim 120$ ppm, atribuído ao grupo nitrilo ligado em C6. Nos compostos **3.4**, aos dois grupos nitrilo do substituinte R¹ foi atribuído o sinal a desvio químico de ~ 118 -119 ppm. O carbono C7 do substituinte R¹ surge a desvio de ~ 40 -42 ppm.

Nos espectros de ¹³C RMN dos imidazoles **3.1** podemos verificar a presença de dois sinais a desvio químico de ~ 169 -154 ppm atribuíveis aos grupos carbonilo da função hidrazida em N1 e

em C6. Já nos compostos **3.13** e **3.4a**, apenas se observa um sinal acima dos 160 ppm, atribuível à ligação C=O do substituinte acetamida em N1, sinal que no composto **3.4b** surge a ~ 154 ppm.

Tabela 3.6 - Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **3.1**, **3.10**, **3.13** e **3.4**



Comp	R	R ¹	C2	C4	C5	R	R ¹
3.1a^a,b)			133,99	101,46	144,63	20,73(CH ₃) 169,13(C=O)	156,94(C6) 121,84(C _o) 149,96(C _m) 139,29(C _i) 164,77(C=O)
3.1b			129,02	108,69	139,38	20,71(CH ₃) 168,87(C=O)	150,56(C6) 144,56(C _i), 111,60(C _a) 112,64(C _b), 147,85(C _i) 153,75(C=O)
3.1c^b			129,01	108,67	139,35	20,65(CH ₃) 168,82(C=O)	150,25(C6) 127,31(C _o) 128,02(C _m) 130,50(C _p) 134,93(C _i) 162,37(C=O)
3.10^a			129,32	117,4	139,41	20,72(CH ₃) 168,84(C=O)	142,56(C6) 120,01(CN) 143,53(C _i), 108,51(C _a) 111,64(C _b), 147,11(C _i) 155,71(C=O)
3.13a			131,18	104,67	139,72	20,79(CH ₃) 169,03(C=O)	153,01(C6) 158,26(C8) 120,09(C _o) 150,15(C _m) 138,62(C _i)
3.13b^b			131,09	104,85	139,41	20,72(CH ₃) 168,95(C=O)	153,77 ^c (C6) 152,17 ^c (C8) 143,07(C _i), 108,35(C _a) 111,43(C _b), 147,10(C _i)
3.4a			132,85	108,06	142,77	20,92(CH ₃) 169,12(C=O)	162,85(C6) 42,76(C7) 118,22(CN)
3.4b			133,41	109,05	140,83	153,79(C=O) 153,77(C _i) 141,99(C _i) 109,42(C _a) 110,71(C _b)	162,59(C6) 40,71(C7) 119,09(CN)

a) espectro obtido em DMSO- d_6 .TFA

b) espectro obtido a 100 MHz

c) dada a proximidade dos valores de deslocamento químico, os núcleos de carbono podem ser atribuídos ao contrário

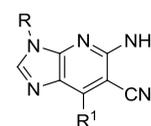
3.1.3.2. 5,7-diamino-6-ciano-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinas e 5-amino-6,7-diciano-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinas

Todos os compostos **3.5** e **3.6** foram convenientemente caracterizados por análise elementar (Tabela 3.7), por espectroscopia de IV (Tabela 3.8), ¹H RMN (Tabela 3.9) e ¹³C RMN (Tabela 3.10).

3.1.3.2.1. Dados físicos e analíticos

Os dados físicos e analíticos são apresentados a seguir. Os dados analíticos apoiam a estrutura proposta contudo, alguns compostos apresentam-se parcialmente hidratados.

Tabela 3.7 - Dados analíticos e físicos para os compostos **3.5** e **3.6**



Comp	R	R ¹	D (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor Obtido (Esperado) C; H; N (%)
3.5a		NH ₂	40	297-298	C ₉ H ₉ N ₇ O ₂ ·0,9H ₂ O	43,94; 4,19; 39,25 (43,68; 4,37; 39,64)
3.5b			47	252-253	C ₁₂ H ₉ N ₇ O ₂	50,73; 3,02; 34,41 (50,88; 3,20; 34,62)
3.6a		CN	84	> 202 ^a)	C ₁₃ H ₇ O ₂ N ₇ ·H ₂ O	50,38; 2,66; 31,13 (50,16; 2,89; 31,51)
3.6b			33	> 300	C ₁₅ H ₉ N ₇ O ₂ ·1,4H ₂ O	54,98; 3,65; 29,71 (54,84; 3,89; 29,86)
3.6c			30	282-283	C ₁₀ H ₇ N ₇ O ₂ ·H ₂ O	46,17; 3,29; 37,54 (46,33; 3,09; 37,84)

a) funde com decomposição

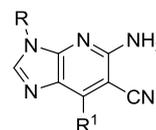
3.1.3.2.2. Espectroscopia de IV

Nos espectros de IV das 5-amino-3-aryl-6,7-diciano-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinas **3.6** observa-se um conjunto de bandas correspondentes às vibrações de estiramento NH entre 3467 e 3114 cm⁻¹. A vibração de estiramento das ligações C≡N surge entre 2231-2223 cm⁻¹ como uma banda de

intensidade média, larga. Entre 1639 e 1511 cm^{-1} surge um conjunto de bandas atribuídas às vibrações de estiramento das ligações C=N e C=C e à deformação angular NH. Já nos espectros de IV das 5,7-diamino-6-ciano-3H-imidazo[4,5-*b*]piridinas **3.5** surge uma banda intensa correspondente à vibração de estiramento do grupo nitrilo na região dos 2208-2198 cm^{-1} . Na região entre 3482 e 3120 cm^{-1} surgem as bandas correspondentes às vibrações de estiramento das ligações NH. As bandas atribuídas às vibrações de estiramento das ligações C=C e C=N e de deformação angular NH aparecem entre 1641 e 1515 cm^{-1} . De salientar que quer nos compostos **3.5**, quer nos **3.6** se verifica a existência de uma banda intensa por volta de 1700 atribuível à vibração do grupo carbonilo, presente no substituinte R.

Os dados de IV encontrados para as estruturas **3.5** e para as estruturas **3.6** estão de acordo com os reportados em bibliografia para compostos análogos [2007T3745, 2003JOC276, 2006TH1].

Tabela 3.8 - Dados espectroscópicos de IV (Nujol/ cm^{-1}) para os compostos **3.5** e **3.6**



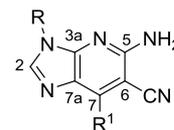
Comp	R	R ¹	3500-3000	3000-1700	1700-1500
3.5a			3482f, 3309i(l), 3123i(l)	2198i	1673i, 1641i, 1586i, 1532f
3.5b		NH ₂	3467i, 3315i(l), 3120i(l)	2208i	1700i, 1644i, 1600i, 1540m, 1515m
3.6a			3467i, 3351i, 3309i, 3197i(l), 3115i	2230m(l)	1633i, 1605i, 1583i, 1511m
3.6b		CN	3465i, 3350i, 3234f(l)	2231m	1682i, 1639i, 1604m, 1581i, 1557f, 1517f
3.6c			3417i, 3310i(l), 3193i(l), 3114i	2223m	1691i, 1648i, 1635i, 1604i, 1579m, 1511m

3.1.3.2.3. Espectroscopia de ¹H RMN

A análise dos dados espectroscópicos de ¹H RMN permite-nos verificar que nos compostos **3.6** o próton H2 surge por volta de δ 8,5-8,6 ppm, ao passo que nos compostos **3.5** esse próton sofre desvio para campo mais alto: δ 7,8-7,9 ppm. O grupo amino, presente na posição 5 do heterociclo também sofre um desvio significativo quando R¹ varia, surgindo por volta dos 7,5

ppm nos compostos **3.6** e por volta dos 6,3 ppm nos compostos **3.5**. O grupo NH₂ ligado na posição 7 do anel surge nos compostos **3.5** por volta dos 7 ppm como um singlete a integrar para dois prótons que trocam após adição de água deuterada. A observação da tabela permite verificar uma boa concordância de valores para os três compostos **3.6** e para os dois compostos **3.5**. Os deslocamentos químicos dos sinais observados nos espectros de **3.5** e **3.6** estão em concordância com os reportados para compostos análogos [2007T3745, 2003JOC276, 2006TH1].

Tabela 3.9 - Dados espectroscópicos de ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) para os compostos **3.5** e **3.6**



Comp	R	R ¹	H2	5-NH ₂	R	R ¹
3.5a			7,79 (s,1H)	6,27 (s,2H)	11,18(sl,1H,NH) 2,01(s,3H,CH ₃)	6,99 (s,2H)
3.5b		NH ₂	7,94 (s,1H)	6,31 (s,2H)	11,76(sl,1H,NH) 7,99(d,1H,J 1.8 Hz,H _c) 7,33(d,1H,J 3.3 Hz,H _a) 6,71(dd,1H,J 1.8, 3.3 Hz,H _b)	7,04 (s,2H)
3.6a			8,62(s,1H)	7,49(s,2H)	12-11(sl,1H,NH) 8,03(d,1H,J 1.8 Hz,H _c) 7,39(d,1H,J 3.3 Hz,H _a) 6,76(dd,1H,J 1.8, 3.3 Hz,H _b)	----
3.6b^{a)}		CN	8,64(s,1H)	7,46(s,2H)	12,19(sl,1H,NH) 7,99(d,2H,J 7.2 Hz,H _o) 7,68(t,1H,J 7.2 Hz,H _p) 7,58(t,2H,J 7.2 Hz,H _m)	----
3.6c^{a)}			8,47(s,1H)	7,47(s,2H)	11,54(sl,1H,NH) 2,07(s,3H,CH ₃)	----

a) espectro obtido a 400 MHz

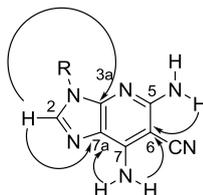
3.1.3.2.4. Espectroscopia de ¹³C RMN

As estruturas dos compostos **3.5** e **3.6** foram ainda confirmadas por ¹³C RMN e técnicas de correlação de H/C. Nos espectros de HMQC observou-se a correlação a uma ligação entre H e carbonos e nos espectros de HMBC observou-se correlação entre H e os carbonos a três ligações. O HMQC mostrou acoplamento direto entre H-C2, em todos os compostos **3.5** e **3.6**.

Nos espectros HMBC dos compostos **3.5** observou-se o acoplamento a três ligações entre H2, C3a e C7a, entre 5-NH₂ e C6 e entre 7-NH₂ e C7a e C6. No composto **3.5b**, verificou-se

ainda a interação entre 5-NH₂ e C3a (4 ligações) e C5 (duas ligações). Assim, atribuiu-se o desvio químico de C2 a $\delta \sim 139$ ppm, C3a a $\delta \sim 147$ ppm, C5 a $\delta \sim 159$ ppm, C6 a $\delta \sim 70$ ppm, C7 a $\delta \sim 151$ ppm, C7a a $\delta \sim 113$ ppm. O ¹³C RMN confirmou, nestes compostos, a presença de apenas um grupo nitrilo com o sinal a surgir a $\delta \sim 117$ ppm.

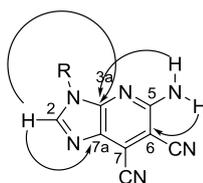
HMBC (3.5):



No espectro bidimensional HMBC observou-se, em todos os compostos **3.6**, o acoplamento a três ligações entre o H2 e C3a e C7a, entre 5-NH₂ e C6 e ainda, o acoplamento a quatro ligações com C3a.

Deste modo, atribuiu-se o desvio químico de C2 a $\delta \sim 148$ ppm, C3a a $\delta \sim 149$ ppm, C5 a $\delta \sim 158$ ppm, C6 a $\delta \sim 87$ ppm, C7 a $\delta \sim 113$ ppm e C7a a $\delta \sim 125$ ppm. A presença dos dois grupos nitrilo é confirmada por ¹³C RMN através de dois sinais presentes por volta dos $\delta \sim 115$ ppm. Verifica-se uma excelente concordância entre os valores dos desvios químicos registados para todos os carbonos destas imidazopiridinas **3.6**.

HMBC (3.6):



Os deslocamentos químicos dos sinais observados nos compostos **3.5** e **3.6** estão em concordância com os reportados em bibliografia para compostos análogos [2007T3745, 2003JOC276, 2006TH1].

Comparando os dois núcleos base sintetizados, verifica-se que os composto **3.6** C2 surge a campo mais baixo relativamente ao carbono equivalente de **3.5**, evidenciando uma maior densidade de carga em **3.5**. A diferença mais acentuada no desvio químico dos carbonos destas estruturas é, como esperado, ao nível de C7a, C7 e C6 dada a presença de um grupo nitrilo ou de um grupo amina em C7.

Tabela 3.10 - Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **3.5** e **3.6**



Comp	R	R ¹	C2	C3a	C5	C6	C7	C7a	CN	R	R ¹
3.5a			139,15	146,96	159,33	69,68	150,75	113,41	117,06	20,54(C=O) 168,90(CH ₃)	-----
3.5b		NH ₂	139,21	147,18	159,41	69,70	150,83	113,48	117,10	146,51(C _i), 115,98(C _a), 112,29(C _b), 145,56(C _i) 157,23(C=O)	-----
3.6a			147,84	149,03	158,28	87,35	112,91	125,40	115,05 ^b	146,94(C _i), 116,72(C _a), 112,47(C _b), 153,35(C _i) 157,09(C=O)	115,25 ^b
3.6b^a		CN	147,97	149,08	158,24	87,22	112,92	125,52	115,07 ^b	127,79(C _o), 132,88(C _p), 128,79(C _m), 130,89(C _i) 165,85(C=O)	115,11 ^b
3.6c^a			147,82	148,89	158,23	87,21	112,86	125,40	115,08 ^b	169,01(C=O) 20,40(CH ₃)	115,02 ^b

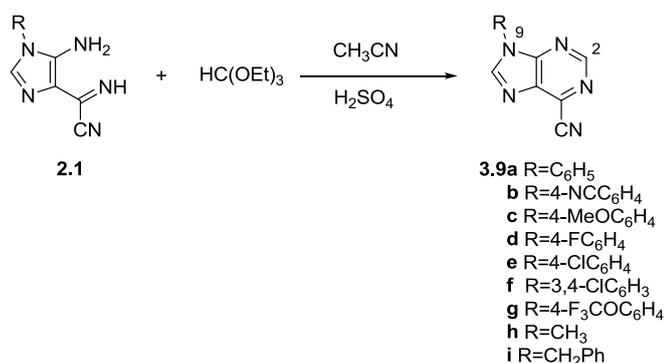
^a) espectro obtido a 100 MHz.

^b) Dada a proximidade dos desvios químicos, os núcleos de carbono podem ser atribuídos ao contrário.

3.2. Reação de imidazoles com eletrófilos

3.2.1. Reação com orto-ésteres

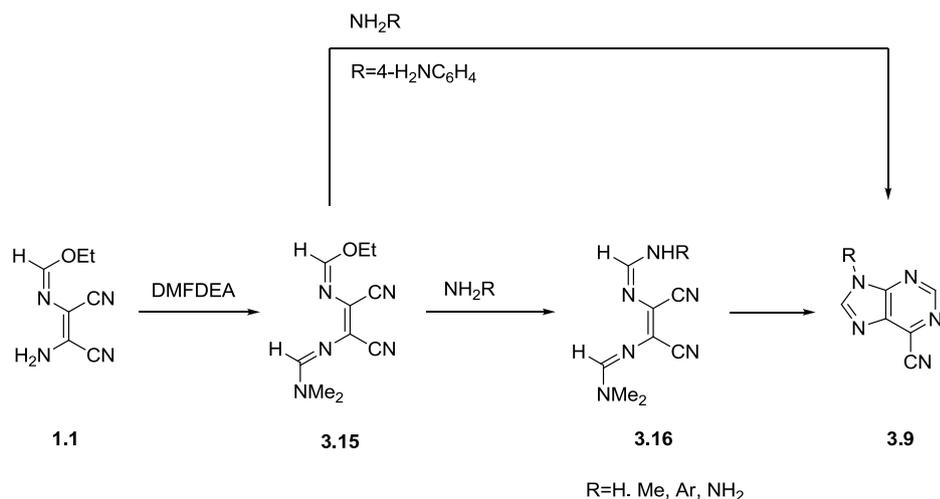
Durante o desenvolvimento do trabalho experimental, por reação das 5-amino-4-cianoformimidoilimidazolas **2.1** com excesso de ortoformiato de etilo, foram obtidas as 6-cianopurinas **3.9a-i**, na presença de ácido sulfúrico [2001]CS(P1)2532] – esquema 3.17. As reações ocorreram à temperatura ambiente e ao fim de 2 - 4 horas foram isolados os produtos desejados que precipitaram do meio reacional. Os derivados de purina **f** e **g** foram completamente caracterizados por se tratarem de compostos novos. O método reportado pelo grupo de investigação é relativamente versátil uma vez que permite obter um variado leque de compostos com diferentes substituintes nas posições 2 e 9 do heterociclo, por reação com orto-ésteres.



Esquema 3.17

Quando se pensou em obter os derivados de purina R=NHCOR', colocou-se novamente de lado a hipótese de obtenção destas estruturas usando o método reportado anteriormente: o método de síntese de 6-cianopurinas **3.9** a partir dos imidazoles **2.1** uma vez que estes imidazoles eram obtidos com baixíssimos rendimentos.

Neste sentido, uma nova via de síntese foi traçada para a obtenção destas estruturas. Anteriormente, compostos de estrutura **3.15** e **3.16** tinham sido usados com sucesso como precursores na síntese de 6-cianopurinas **3.9** [1999]HC193] – esquema 3.18.



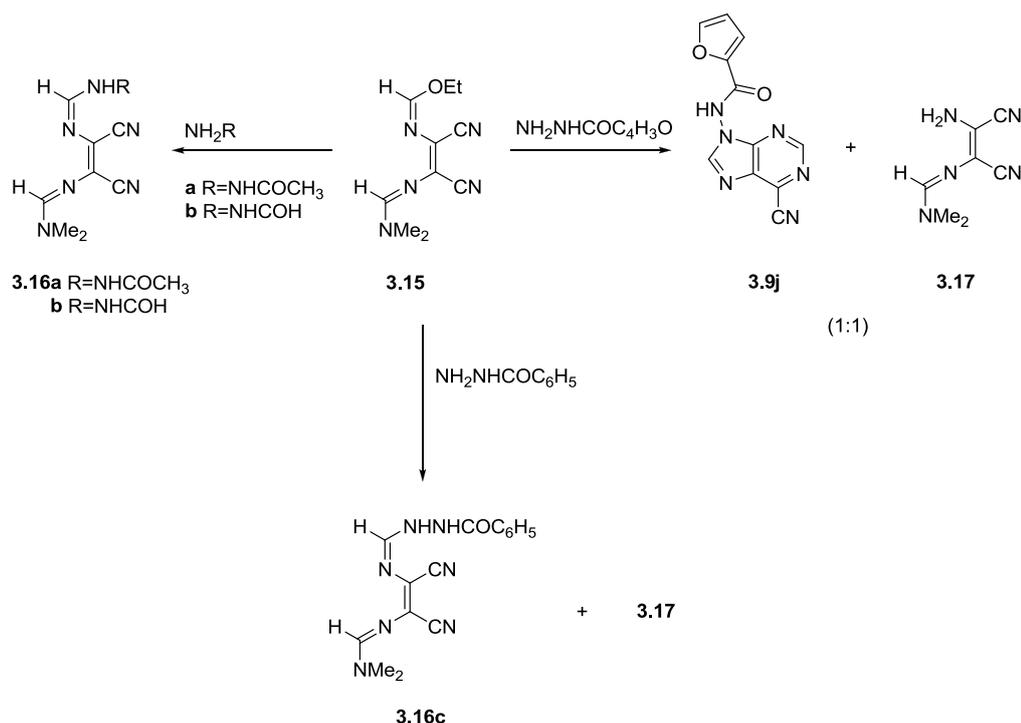
Esquema 3.18

Aproveitando o carácter nucleofílico do grupo amina presente no imidato **1.1**, fez-se a reação com DMFDEA e preparou-se o imidato **3.15** segundo o procedimento descrito por M. A. Carvalho [1997TH1, 1999JHC193]. Considerando que anteriormente se havia verificado que as amidinas de estrutura **3.16** ($\text{R} = \text{H, Me, Ar, NH}_2$) eram extremamente instáveis em solução, decidiu-se tentar fazer a reação de **3.15** com as hidrazidas nas condições usadas anteriormente na formação dos compostos **1.4**.

O imidato **3.15** fez-se reagir com a hidrazida acética e fórmica usando como solvente uma mistura de acetonitrilo:éter etílico. As reações foram efetuadas à temperatura ambiente, sob agitação magnética. A reação com a hidrazida fórmica estava terminada após 2 h e a reação com a hidrazida acética após 24 h, de acordo com os TLC's. Os produtos em suspensão foram filtrados e identificados como **3.16a** e **3.16b** – esquema 3.19. Por ^1H RMN verificou-se a ausência do grupo etoxilo e destacaram-se dois sinais CH distintos, um para o grupo amidina outro para o grupo amidrazona.

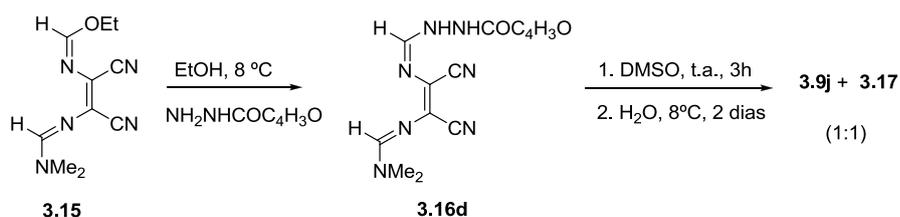
Quando o imidato **3.15** se fez reagir com a hidrazida benzóica, nas condições reacionais anteriores, após 16 h 20 min de reação, isolou-se da mistura reacional avermelhada, um sólido cujo ^1H RMN mostrou a presença da amidrazona **3.16c** e o composto **3.17** – esquema 3.19.

Quando se aplicaram as mesmas condições experimentais à hidrazida furóica, o reagente de partida **3.15** desapareceu completamente ao fim de 18 h de reação. A solução vermelho-escuro, foi concentrada no evaporador rotativo e por adição de uma mistura acetonitrilo/éter etílico precipitou um sólido cujo ^1H RMN permitiu identificar a 6-cianopurina **3.9j** e ainda o composto **3.17**, numa proporção 1:1. A identificação dos compostos foi feita por comparação com padrões – esquema 3.19.



Esquema 3.19

Num novo ensaio, fez-se reagir o imidato **3.15** com a hidrazida furóica utilizando como solvente, uma quantidade reduzida de etanol. A reação deixou-se a ocorrer a 8°C e 16 h após o início da reação, existia em suspensão um sólido alaranjado. O TLC mostrou ausência de reagente de partida, o sólido foi isolado e identificado como sendo a amidrazona **3.16d** (59%) – esquema 3.20. A observação de um espectro de ^1H RMN de **3.16d** obtido 1 h após dissolução da amostra em DMSO, permitiu verificar a presença de um composto minoritário que não existia aquando da aquisição inicial do espectro. Uma análise mais cuidada do espectro permitiu identificar o novo composto como a 6-cianopurina **3.9j** – esquema 3.20. Posto isto, reproduziram-se as condições do tubo de ^1H RMN em balão adicionando uma pequena quantidade de DMSO à amidrazona **3.16d**. Após 3 h deu-se por terminada a reação, e a adição de água ao conteúdo do balão fez precipitar um sólido vermelho escuro, que se isolou. O ^1H RMN mostrou uma mistura de 6-cianopurina **3.9j** e composto **3.17** numa proporção de aproximadamente 1:1.



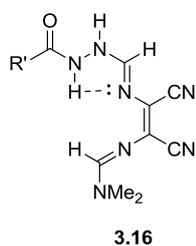
Esquema 3.20

Como os compostos **3.17** e **3.9** apresentam R_f muito semelhante em TLC e solubilidade semelhantes, não se conseguiu arranjar forma de os separar.

Mais uma vez, este não é o método mais adequado para a síntese das purinas **3.9** R=NHCOR'.

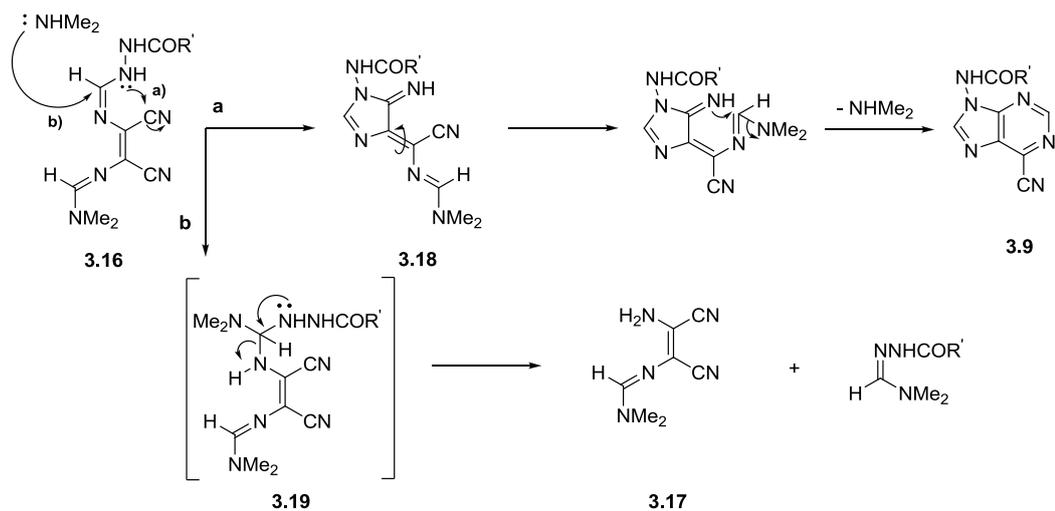
Os compostos **3.16a-b** e **3.16d** sintetizados foram caracterizados por ponto de fusão, análise elementar (Tabela 3.15), por espectroscopia de IV (Tabela 3.16) e por espectroscopia de ¹H RMN (Tabela 3.17) na secção 3.2.3.1. Não foi possível obter espectros de ¹³C RMN destes compostos pois estes mostraram-se muito instáveis em solução de DMSO-d₆, originando espectros muito complexos. Tentou-se ainda obter os espectros em CDCl₃-d₆ mas os compostos não eram solúveis em CDCl₃. As amostras foram preparadas e os espectros foram traçados imediatamente a seguir. Estes compostos mostraram-se, ainda, instáveis no estado sólido, quando as amostras eram expostas à luz e à humidade e enegreciam muito facilmente com o decorrer do tempo.

Estes resultados mostram que a nova abordagem apresenta um novo problema, a formação do composto **3.17**. Atendendo à estrutura da amidrazona **3.16**, é possível a existência de pontes de hidrogénio intramoleculares:



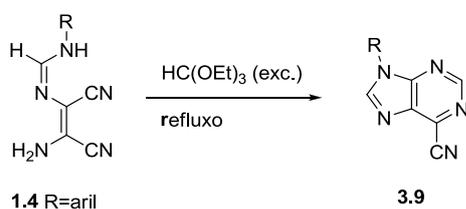
3.16

Estas pontes de hidrogénio dificultam a ciclização para o imidazole **3.18**, esquema 3.21, e, por outro lado, ativam o carbono da amidrazona **3.16** para ataque nucleofílico. A purina **3.9** deve formar-se como habitualmente. Inicia-se com a ciclização para formar o imidazole **3.18** (caminho **a**) que em seguida fecha o anel de pirimidina com libertação de dimetilamina. O composto **3.17** deve formar-se por ataque da dimetilamina, libertada na formação da purina **3.9** (caminho **b**) à amidrazona **3.16**, conduzindo à formação do intermediário **3.19** que pode evoluir para **3.17** – esquema 3.21.



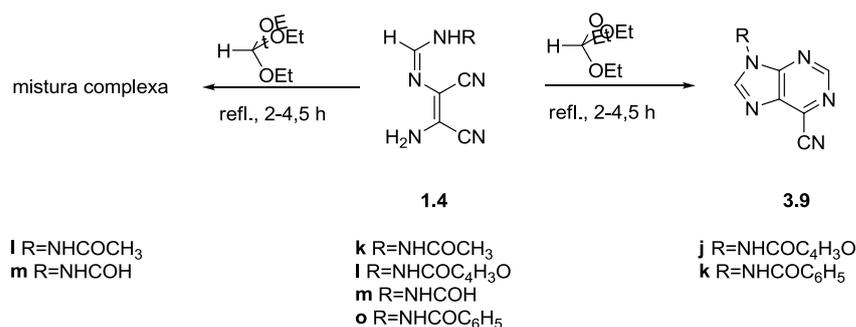
Esquema 3.21

Assim, foi traçada uma nova abordagem para a síntese dos compostos de estruturas **3.9** a partir das amidrazonas **1.4** – esquema 3.22. Estudos anteriores mostraram que as amidinas de estrutura **1.4** em que $\text{R}=\text{alquil}$, aril foram usadas com sucesso na síntese de 6-cianopurinas por reação com excesso de ortoformiato de etilo, na presença de calor [2001]CS(P1)2532].



Esquema 3.22

Atendendo à instabilidade das amidrazonas **1.4** $\text{R}=\text{NHCOR}'$ na presença de luz e calor, observada anteriormente durante a síntese destes compostos, esta via de síntese não se mostrava, à partida, muito promissora. Ainda assim, suspendeu-se a amidrazone **1.4i** ($\text{R}=\text{NHCOC}_4\text{H}_9\text{O}$) em excesso de ortoformiato de etilo e colocou-se a mistura reacional em refluxo. O sólido cor de tijolo isolado ao fim de 3 h de reação, foi identificado como sendo o composto **3.9j** (56%) com base nos espectros de ^1H RMN e de ^{13}C RMN. As mesmas condições experimentais foram aplicadas à amidrazone **1.4o** ($\text{R}=\text{NHCOPh}$) e ao fim de 3 h 54 min de reação isolou-se a 6-cianopurina respetiva, **3.9k** – esquema 3.23.

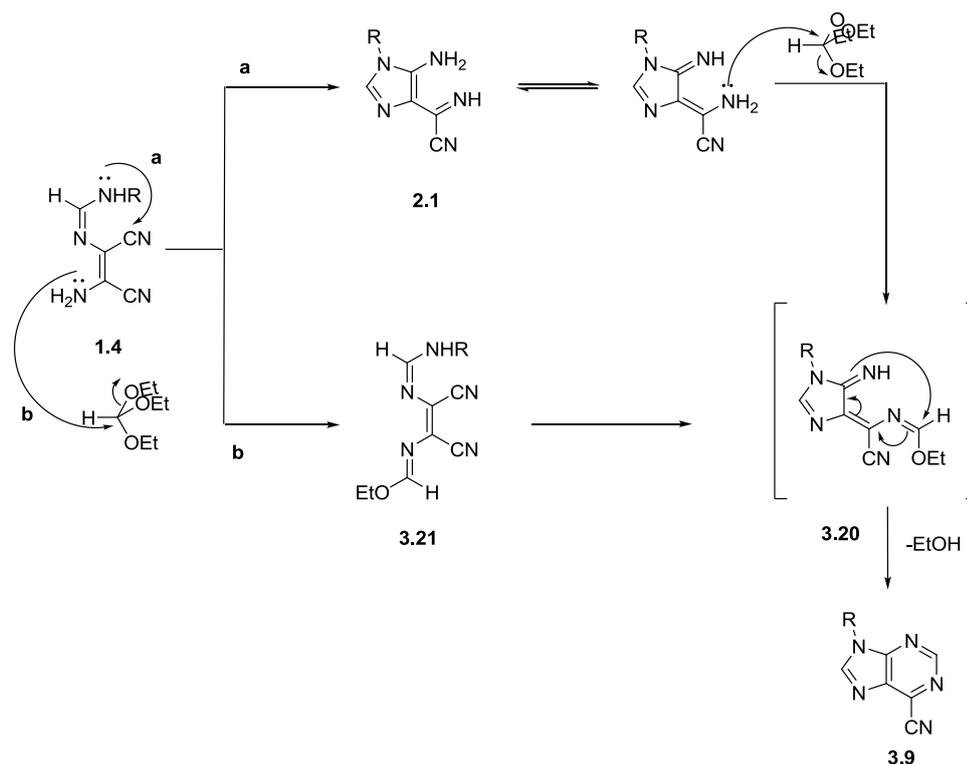


Esquema 3.23

Quando se aplicaram as mesmas condições às amidrazonas **1.4k** (R=NHCOCH₃) e **1.4m** (R=NHCOH) obtiveram-se misturas complexas (análise do resíduo por ¹H RMN) e não foi possível identificar nenhum dos componentes da mistura. Embora o método apresente limitações permite-nos obter algumas 6-cianopurinas em apenas três passos sequenciais a partir dos reagentes comerciais.

A formação das 6-cianopurinas a partir de **1.4** e ortoformiato de etilo pode ocorrer por dois caminhos competitivos e neste momento ainda não há evidência experimental que suporte qualquer um deles – esquema 3.24.

Se a reação se iniciar seguindo o caminho **a**, uma vez formado o imidazole **2.1**, o ataque nucleofílico do azoto do grupo cianoformimidoilo ao carbono eletrofílico do ortoformiato de etilo gera o intermediário **3.20**. O ataque do grupo imino presente na posição 5 do anel de imidazole ao carbono eletrofílico fecha o anel de pirimidina, que por eliminação de etanol gera a purina final **3.9**. Considerando a outra possibilidade de reação, caminho **b**, após ataque nucleofílico do grupo amino livre ao ortoformiato de etilo gera-se o imidato **3.21**. Por ação do calor, pode ocorrer a ciclização para fechar o anel de imidazole formando o intermediário **3.20**, comum aos dois caminhos. Posteriormente, ocorre o fecho do anel de pirimidina e por eliminação de etanol gera-se a purina desejada.



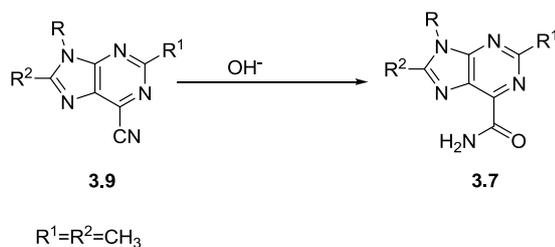
Esquema 3.24

Os compostos **3.9** sintetizados foram caracterizados por análise elementar (Tabela 3.18), espectroscopia de IV (Tabela 3.19), de ¹H (Tabela 3.20) e ¹³C RMN (Tabela 3.21). Todos os dados espectroscópicos encontram-se na secção 3.2.3.2.

3.2.2. Reação com compostos carbonilo

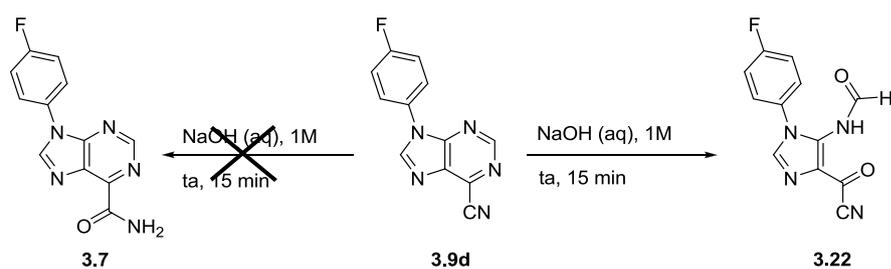
3.2.2.1. Tentativa de síntese de 6-carbamoilpurinas a partir de 6-cianopurinas

Anteriormente no nosso laboratório a 6-cianopurina **3.9** (R¹=R²=CH₃), foi convertida na 6-carbamoilpurina **3.7** por hidrólise alcalina do grupo nitrilo – esquema 3.25. Com o objetivo de obter 6-carbamoilpurinas **3.7** não substituídas em C2 (R¹=H) tentou-se, numa primeira abordagem, a hidrólise básica do grupo nitrilo das 6-cianopurinas **3.9** (R¹=R²=H) correspondentes.



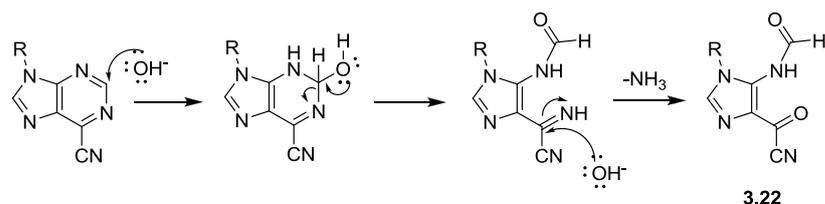
Esquema 3.25

Assim, quando se suspendeu a 6-cianopurina **3.9a**, $R=C_6H_5$, $R^1=R^2=H$, em NaOH 1 M, a análise da mistura reacional por 1H RMN mostrou a presença de um novo composto cujo conjuntos de sinais mostraram que a hidrólise do grupo nitrilo não ocorreu (ausência de grupos NH_2 no espectro de próton). Contudo, não se conseguiu isolar qualquer sólido devido à elevada solubilidade do produto em água. Condições similares foram aplicadas à 6-cianopurina **3.9d**, $R=4-FC_6H_4$, $R^1=R^2=H$, mas usando EtOH como solvente. O TLC mostrou ausência de reagente de partida quinze minutos após o início da reação. Adicionou-se acetonitrilo, eliminou-se o sólido em suspensão, o líquido mãe foi concentrado no evaporador rotativo até precipitar um sólido branco que se isolou. O 1H RMN do produto obtido mostrou dois singletos, um a δ 8,50 ppm e outro a δ 8,03 ppm correspondentes a dois prótons CH e os sinais correspondentes a H_o e H_m do substituinte em N9 passaram a aparecer a desvio químico mais baixo, relativamente ao reagente de partida. A interpretação dos espectros de correlação HMQC e HMBC do composto isolado mostrou que não se tinha formado a 6-carbamoylpurina, como desejado, mas um novo composto de estrutura **3.22** – esquema 3.26.



Esquema 3.26

O mecanismo proposto para a síntese do composto **3.22** apresenta-se de seguida, esquema 3.27:



Esquema 3.27

A formação do composto **3.22** envolve o ataque nucleofílico do íon hidróxido ao C2 do anel de purina, levando a abertura do anel de pirimidina. Um segundo íon hidróxido ataca o carbono do grupo cianoformimidoilo, levando à eliminação de amónia e à formação do produto final **3.22**.

A estrutura **3.22** sintetizada foi atribuída com base na análise dos seus espectros de IV, ^1H e ^{13}C RMN e análise elementar. Os dados físicos e analíticos apresentam-se a seguir.

Tabela 3.11 - Dados físicos e analíticos para o composto 1-(4-fluorofenil)-5-formamido-1*H*-imidazole-4-carbonilciano **3.22**

D (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor Obtido (Esperado) C; H; N (%)
52	210-212	$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{FN}_4\text{O}_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$	50,51; 3,66; 19,78 (50,53; 3,53; 19,64)

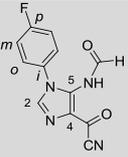
O espectro de IV do imidazole sintetizado mostra uma banda larga na região dos 3500-3000 cm^{-1} correspondente à vibração de estiramento NH. Entre 1701-1541 cm^{-1} registam-se as bandas de intensidade forte ou média correspondentes às vibrações de estiramento das ligações C=O (~ 1701 cm^{-1}), C=C e C=N.

Tabela 3.12 - Dados de IV (Nujol/ cm^{-1}) para o composto 1-(4-fluorofenil)-5-formamido-1*H*-imidazole-4-carbonilciano **3.22**

3500-3000	3000-1750	1750-1500
3332-3325i(l)		1701i, 1698i, 1638i, 1541m

O espectro de ^1H RMN do imidazole apresenta um singlete a δ 8,50 ppm, atribuído a H2. O CH do grupo da posição 5 surge como um singlete a δ 8,03 ppm e o sinal para o protão NH não foi detetado no espectro.

Tabela 3.13 - Dados de ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) para o composto 1-(4-fluorofenil)-5-formamido-1*H*-imidazole-4-carbonilciano **3.22**

Comp	H2	COH	NH	Ar
	8,50 (s,1H)	8,03 (s,1H)	n. d.	7,82(dd,2H, <i>J</i> 5.1, 9 Hz, <i>H_o</i>) 7,14(t,2H, <i>J</i> 9 Hz, <i>H_m</i>)

n. d. – não detetado

No espectro de HMQC verificou-se correlação direta H-C2 e H-CO ao passo que no espectro de HMBC foi possível verificar a correlação entre H2 e C5 e C4, a três ligações e entre H-C6 e C5. Verificou-se ainda o acoplamento a quatro ligações entre H2 e C=O. Os desvios químicos atribuídos a cada carbono encontram-se listados na tabela 3.14.

HMBC (3.22):

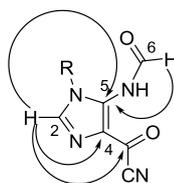
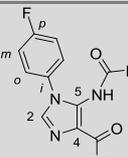


Tabela 3.14 - Dados de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) para o composto 1-(4-fluorofenil)-5-formamido-1*H*-imidazole-4-carbonilciano **3.22**

	C2	C4	C5	C=O	COH	CN	Ar
	147,74	120,08	139,22	155,66	165,91	119,09	121,90(d, <i>J</i> 7.73 Hz, <i>C_o</i>) 115,13(d, <i>J</i> 22.05 Hz, <i>C_m</i>) 157,69(d, <i>J</i> 238.05 Hz, <i>C_p</i>) 135,74(d, <i>J</i> 2.33 Hz, <i>C_i</i>)

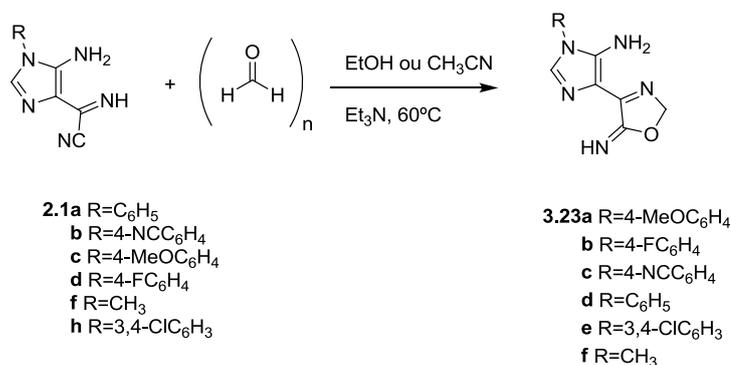
Falhada esta via de síntese para as 6-carbamoilpurinas, traçou-se um caminho alternativo, que a seguir se apresenta e discute.

3.2.2.2. Síntese de 6-carbamoilpurinas a partir da reação de 5-amino-4-cianoformimidazolizoles com:

3.2.2.2.1. paraformaldeído

A nova via de síntese perspeticuada para a síntese das estruturas pretendidas, 6-carbamoilpurinas não substituídas em C2, propunha fazer a reação dos imidazoles **2.1** com o paraformaldeído.

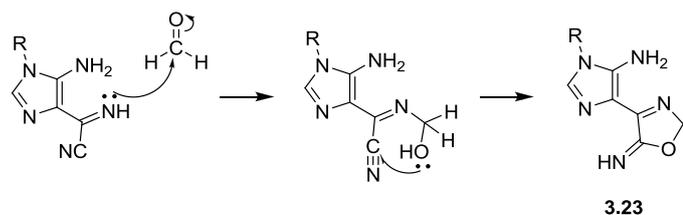
Neste sentido, fez-se reagir o imidazole **2.1c** R=4-MeOC₆H₄ com paraformaldeído (1 eq), em EtOH na presença de trietilamina a 60 °C. Cinco minutos após o início da reação, da mistura reacional isolou-se um sólido amarelo acastanhado. O produto obtido foi submetido para espectroscopia de próton e mostrou um singlete a δ 7,49 ppm, valor típico para um CH do anel de imidazole e um singlete a δ 5,85 ppm a integrar para dois prótons que não trocaram após adição de água deuterada. O espectro de ¹³C RMN não mostrou nenhum sinal atribuível a um grupo nitrilo e mostrou um pico a δ 91,38 ppm que pode ser atribuído a um carbono sp³. Por sua vez, o espectro de IV também mostrou ausência da vibração atribuível ao grupo nitrilo. Estruturas de imidazo-oxazole já tinham sido previamente obtidas como intermediários na síntese de 6-carbamoilpurinas [1996]CR(S)212] e a estrutura **3.23a** foi proposta para o produto isolado – esquema 3.28.



Esquema 3.28

As mesmas condições de reação foram aplicadas a outros derivados **2.1** e os respectivos produtos **3.23** foram isolados com rendimentos aceitáveis (Secção 3.2.3.3.1., Tabela 3.22) ao fim de aproximadamente 5 a 40 minutos de reação.

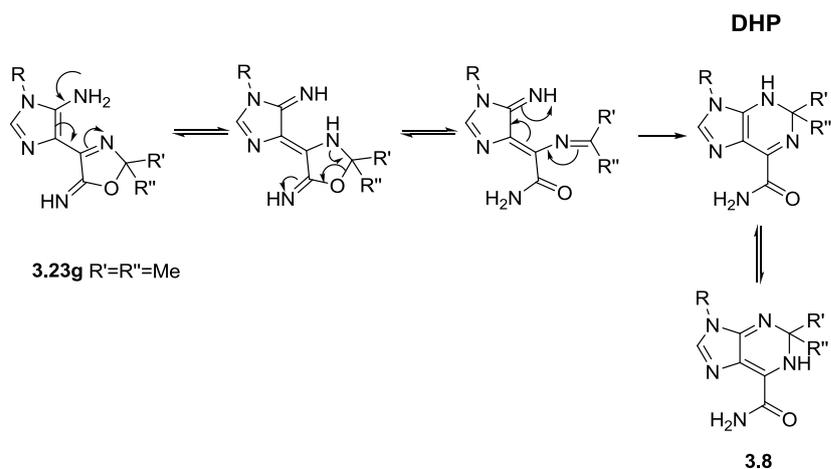
O mecanismo proposto para a síntese dos compostos **3.23** esquematiza-se a seguir, esquema 3.29.



Esquema 3.29

O ataque nucleofílico ao grupo carbonilo da função aldeído ocorre a partir do átomo de azoto do grupo cianoformimidoilo presente em C4 do anel de imidazole. O ataque intramolecular do grupo hidroxilo ao nitrilo próximo gera a estrutura de imidazo-oxazole **3.23**.

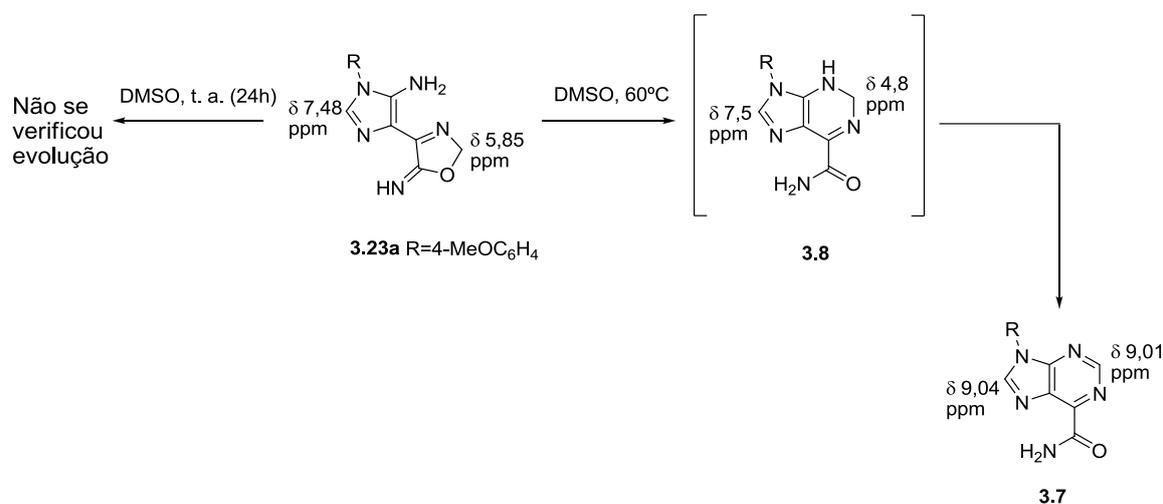
Os intermediários isolados **3.23** mostraram-se extremamente estáveis, à temperatura ambiente, em solução de DMSO, ao contrário dos análogos que haviam sido obtidos anteriormente. Os análogos isolados previamente **3.23g** mostraram-se extremamente instáveis em solução e evoluíam em poucos minutos para as 6-carbamoil-1,2-dihidropurinas **3.8** (DHP) de acordo com o seguinte mecanismo [1994JCS(P1)3571, 1994JCS(P2)1949]:



Esquema 3.30

Uma vez que os compostos **3.23a-f** se mostraram estáveis à temperatura ambiente decidiu-se submeter uma solução de DMSO do composto **3.23a** a aquecimento, a 60 °C – esquema 3.31. A solução previamente amarela ficou alaranjada. O espectro de ¹H RMN mostrou o aparecimento de um conjunto de novos sinais, onde foi possível identificar sinais atribuíveis a um CH a δ 9,04 ppm, típico de 6-carbamoilpurinas, a presença da imidazo-oxazole de partida e a existência de um conjunto de sinais a desvio químico de 4,8 ppm que parecia indicar a presença de dihidropurina (DHP) **3.8** – esquema 3.31. Prolongou-se o aquecimento durante 4 horas e um novo espectro mostrou ausência de reagente de partida e um aumento na proporção da purina relativamente à

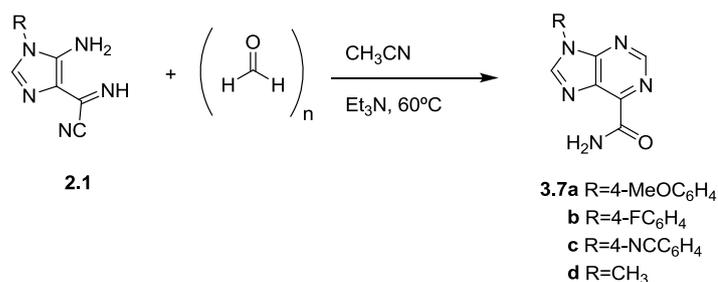
DHP. As DHP são facilmente oxidadas e por eliminação de hidrogénio, geram-se as carbamoilpurinas **3.7**.



Esquema 3.31

Entretanto, realizou-se um ensaio, em balão, colocando uma mistura do imidazole **2.1d**, R=4-FC₆H₄, com paraformaldeído, 10 equivalentes de trietilamina na presença de EtOH, em refluxo. A mistura reacional foi escurecendo e 20 minutos após o início da reação fez-se um TLC onde foi possível identificar uma mancha amarela forte e outra mancha com R_f superior. Ao fim de 7 horas, altura em que o balão continha uma solução enegrecida, desligou-se o refluxo e deixou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente durante dois dias. Ao fim deste tempo, verificou-se a existência de um sólido negro precipitado na mistura reacional que foi filtrado e cujo espectro de ¹H RMN mostrou tratar-se da 6-carbamoilpurina **3.7b** (21%). Devido ao baixo rendimento, analisou-se o resíduo por ¹H RMN após eliminação de todo o solvente e verificou-se a existência de purina como componente maioritário na mistura complexa. Como o rendimento era baixo e a degradação era muita, por este método, a 6-carbamoilpurina **3.7b** R=4-FC₆H₄ foi também obtida a partir do imidazo-oxazole intermediário **3.23**. Para isso, colocou-se uma suspensão de **3.23b** em acetonitrilo e algumas gotas de DMSO a 60 °C. Quatro horas após o início da reação, existia em suspensão um sólido branco que foi filtrado e cujo ¹H RMN mostrou tratar-se da purina pretendida pura (40% de rendimento). O DMSO dificultou a precipitação de mais produto, uma vez que a análise ao resíduo, mostrou existir mais purina.

As restantes 6-carbamoilpurinas **3.7a** e **3.7c-d** foram geradas a partir dos imidazoles **2.1** respetivas por reação com o paraformaldeído, na presença de trietilamina e calor (60 °C) sem isolamento do intermediário **3.23**, ao fim de 2-3 dias de reação – esquema 3.32. Os produtos precipitaram do meio reacional com rendimentos moderados (45-65%).

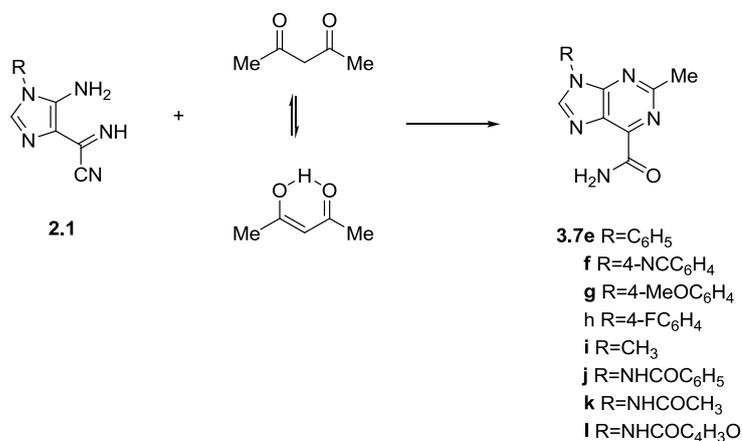


Esquema 3.32

3.2.2.2.2. acetilacetona

De modo a introduzir um grupo alquilo na posição 2 do anel de purina utilizou-se a abordagem previamente reportada e desenvolvida no grupo de investigação [1990JCS(P1)1705, 2007T3745]. Por reação dos imidazoles **2.1** com acetilacetona, sob agitação magnética à temperatura ambiente isolaram-se as respetivas 6-carbamoilpurinas **3.7e-l**, ao fim de 18-21 horas de reação, sob a forma de sólidos brancos. Nos casos em que R=NHCOR', o imidazole **2.1** gerou-se *in situ* e à solução etanólica dos imidazoles adicionou-se acetilacetona. Após cerca de 18 h, os produtos precipitaram da mistura reacional (exceto **3.7k**) e foram isolados com rendimentos entre 61-75% – esquema 3.33.

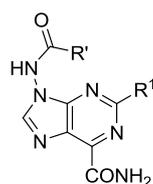
O mecanismo seguido pela reação é equivalente ao descrito para a reação com o paraformaldeído, no entanto neste caso o grupo abandonante é a acetona. Os compostos novos foram caracterizados por ponto de fusão e análise elementar (Tabela 3.30), IV (Tabela 3.31) e espectroscopia de ¹H e ¹³C RMN (Tabela 3.32 e 3.33).



Esquema 3.33

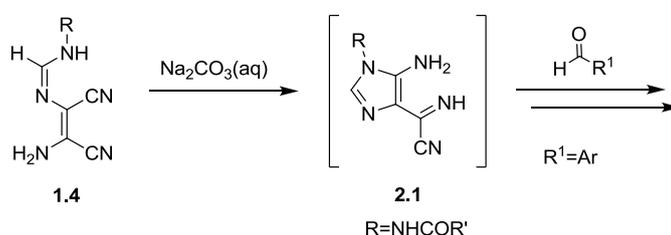
3.2.2.2.3. aldeídos aromáticos

Sintetizados os derivados **3.7a-1** com C2=H, CH₃, planeou-se de seguida a síntese das 6-carbamoilpurinas **3.7** substituídas em N9 por uma unidade de hidrazida (R=NHCOR') e em C2 por um grupo arilo. Como referido anteriormente, resultados recentes no grupo de investigação mostraram que compostos análogos de **3.7** eram altamente promissores como agentes antituberculose [2010TH1].



3.7

A primeira abordagem planeada para tentar obter os compostos desejados **3.7** R=NHCOR', R¹=Aril, passou por fazer reagir os imidazoles **2.1** (sem isolamento) com aldeídos aromáticos, fenólicos e não fenólicos:

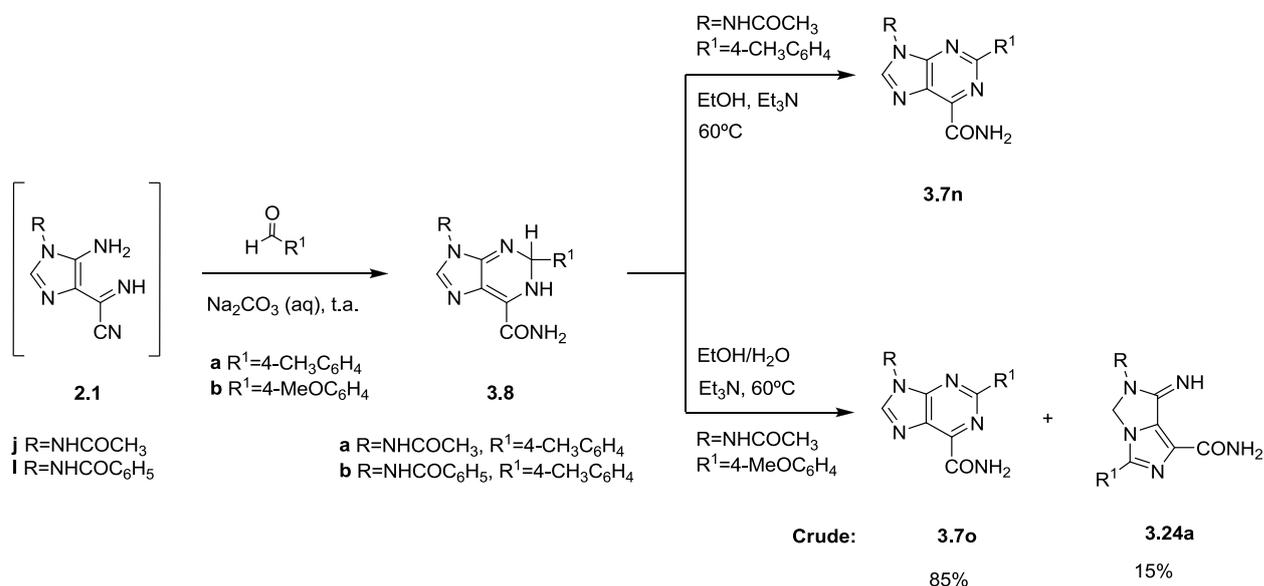


Esquema 3.34

Fez-se reagir a solução aquosa de carbonato do imidazole **2.1j** (R=NHCOCH₃) e **2.1i** (R=NHCOPh) com o *p*-metilbenzaldeído. As reações decorreram à temperatura ambiente, sob agitação magnética eficiente, com 1,1 eq de aldeído e, nos dois casos, precipitaram sólidos da mistura reacional que foram isolados após adição de água destilada – esquema 3.35. Os dados analíticos (Tabela 3.26) estabeleceram as fórmulas moleculares e a estrutura de dihidropurina (DHP) **3.8** foi proposta com base nos dados espectroscópicos de IV (Tabela 3.27), ¹H RMN (Tabela 3.28) e ¹³C RMN (Tabela 3.29).

A DHP **3.8a** foi convertida na respetiva 6-carbamoilpurina **3.7n**, em etanol e na presença de base, a 60 °C, condições experimentais similares às usadas no grupo de investigação para a obtenção de compostos análogos [1990JCS(P1)1705, 1992JCS(P1)913, 1993JCS(S)402,

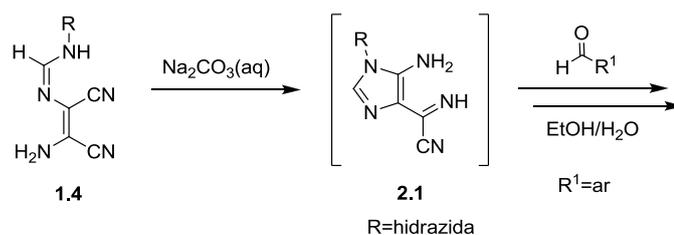
1993JCR(M)2701, 1994JHC345, 2006TH1]. A mistura reacional enegreceu bastante e o sólido bege, em suspensão, foi filtrado após três dias de reação.



Esquema 3.35

Por sua vez, quando se adicionou, à temperatura ambiente, à solução aquosa de carbonato do imidazole **2.1j** o *p*-anisaldeído não precipitou sólido quando o TLC mostrou ausência de reagente. A mistura reacional estava escura e viscosa e o TLC para além da mancha amarela típica de DHP mostrava a existência de outros produtos em solução. Decidiu-se precipitar o carbonato de sódio, por adição de etanol. O carbonato foi filtrado e a solução etanólica de DHP, após adição de trietilamina, foi colocada a 60 °C. A reação deu-se por terminada ao fim de 4 h e uma vez que a mistura reacional se encontrava muito enegrecida, não se conseguiu precipitar qualquer sólido após redução do volume de etanol e eliminação da trietilamina no evaporador rotativo. Contudo, analisou-se por ¹H RMN o óleo resultante, que mostrou uma mistura de dois compostos sendo o composto principal a 6-carbamoilpurina **3.7o** (85%). O outro composto (15%) era uma estrutura nova, mais tarde isolada, caracterizada e isolada como **3.24a** – esquema 3.35.

Dada a imiscibilidade verificada entre aldeídos e soluções aquosas, decidiu-se aplicar condições experimentais que pudessem permitir a obtenção das purinas diretamente, sem isolamento das DHP's. Assim, nas reações que se passam a descrever, o aldeído foi adicionado à solução etanólica de **2.1**, esquema 3.36.



Esquema 3.36

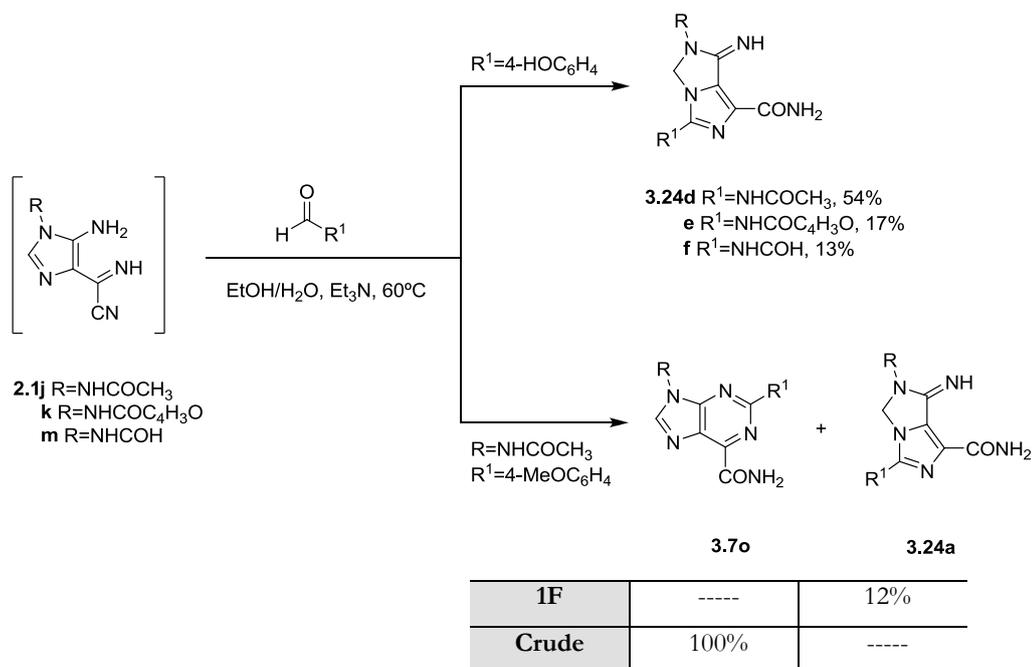
Começou por adicionar-se o *p*-anisaldeído à solução etanólica do imidazole **2.1j** (R=NHCOCH₃) na presença de trietilamina e a mistura reacional foi colocada sob agitação, a 60 °C. Após 4 h, precipitou da solução escura, um sólido de cor acinzentada que foi filtrado. Os dados espectroscópicos do sólido cinzento isolado coincidiam inteiramente com os obtidos para o composto minoritário detetado por ¹H RMN no crude da reação anterior. A estrutura de imidazo-imidazole **3.24a** foi proposta para o sólido obtido com base nos dados de análise elementar (Tabela 3.34), IV (Tabela 3.35), ¹H RMN e ¹³C RMN (Tabela 3.36 e 3.37). O espectro de ¹H RMN para **3.24a** mostra um pico a integrar para dois prótons a δ 5,73 ppm sinal atribuído aos prótons H-5 e o espectro de ¹³C RMN regista para C5 um valor de δ 64,50 ppm.



3.24a

Uma análise por ¹H RMN do resíduo do líquido mãe, antes de qualquer tratamento adicional, mostrou a presença de apenas 6-carbamoilpurina **3.7o** e do aldeído usado em excesso. Tentou-se isolar a carbamoilpurina, mas uma vez que o líquido mãe se encontrava negro não se conseguiu precipitar um sólido puro. Efetuou-se, então, uma flash seca ao resíduo contudo, a carbamoilpurina degradou na sílica. Este ensaio permitiu-nos concluir que a reação, nestas condições experimentais, não é seletiva, apesar de se conseguir obter um dos produtos puros – esquema 3.37.

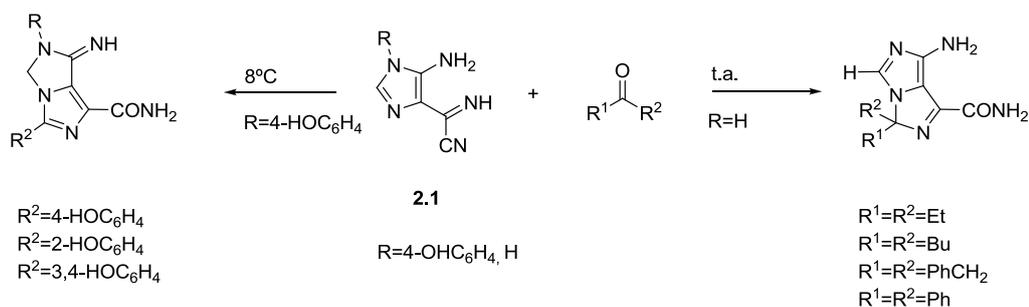
Quando se aplicaram as mesmas condições experimentais à reação da solução etanólica de **2.1j** com o 4-hidroxifenilaldeído precipitou de uma solução escura um sólido cinzento, após 4 h 10 min de reação. O espectro de ¹H RMN para o composto isolado mostrou um sólido puro cujos desvios químicos eram compatíveis com a estrutura de imidazo-imidazole **3.24d**, obtido com um rendimento de 54% - esquema 3.37. Um TLC feito ao líquido mãe, negro, mostrou em solução apenas a mancha correspondente ao imidazo-imidazole, o que sugere que a reação é, com este aldeído, nestas condições experimentais, seletiva no sentido da formação de **3.24**.



Esquema 3.37

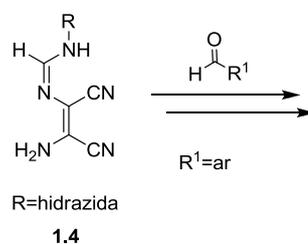
As condições experimentais foram reproduzidas para os imidazoles **2.1k** e **2.1m** com o 4-hidroxibenzaldeído e em ambos os casos foram isolados sólidos ao fim de 1 h de reação. O rendimento das reações foi bastante baixo, 17% para **3.24e** e 13% para **3.24f** – esquema 3.37. As misturas reacionais enegreceram muito e a análise ao resíduo de **3.24e** mostrou misturas complexas, onde não havia sinais atribuíveis nem à estrutura de purina nem à de imidazo-imidazole, o que poderá indicar a degradação dos imidazoles **2.1** de partida. As reações foram ainda repetidas, alterando ligeiramente as condições de reação mas os resultados foram idênticos.

Estruturas de imidazo-imidazole já tinham sido isoladas no nosso laboratório mas apenas quando se reagiu o imidazole de estrutura **2.1** R=4-HOC₆H₄, com o 2-hidroxi, 4-hidroxi e 3,4-hidroxibenzaldeído – esquema 3.38. As condições experimentais que levaram à formação seletiva destes compostos envolviam baixas temperaturas (0 °C-4 °C) e atmosfera de azoto. As reações estavam terminadas ao fim de 9-17 dias e os produtos isolados com 34-76% de rendimento [2006TH1]. Estrutura semelhante foi igualmente isolada por reação do imidazole não substituído **2.1** R=H com cetonas, conforme o esquema 3.38 [1990JCS(P1)1705]:



Esquema 3.38

Uma vez que, com as condições reacionais aplicadas até então, se verificou um rápido escurecimento das soluções reacionais e uma extensa degradação, projetou-se a síntese diretamente a partir das amidrazonas **1.4** por reação com os aldeídos, esquema 3.39:



Esquema 3.39

O solvente usado nas reações que a seguir se descrevem foi o acetonitrilo. Ensaios preliminares apontaram este solvente como o mais indicado uma vez que, não gerava tanta degradação. As reações foram feitas inicialmente a 60 °C.

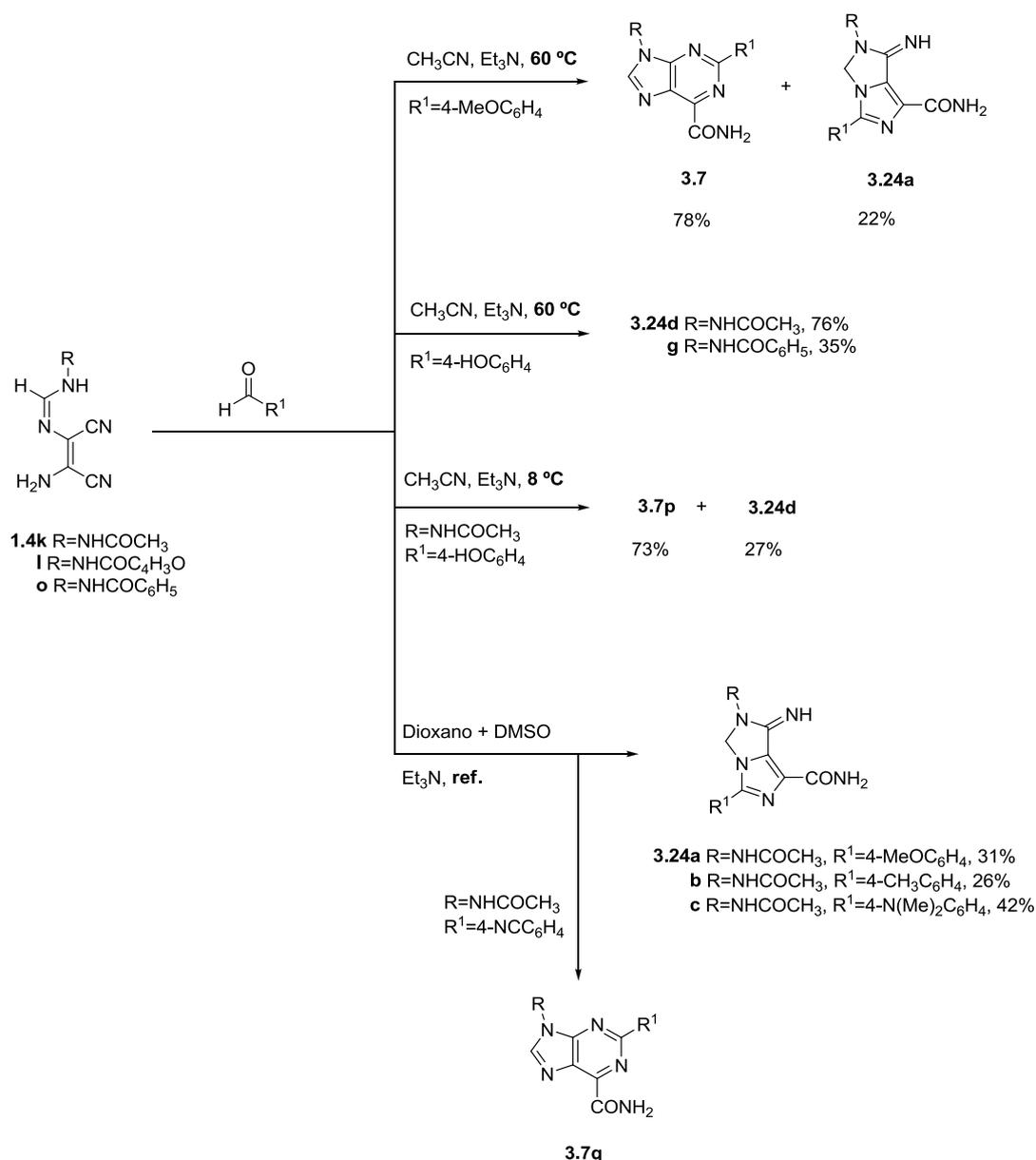
Por reação de **1.4k** com o *p*-anisaldeído, a 60 °C, precipitou da solução amarela um sólido arroxeado, ao fim de 24 h. A análise por ¹H RMN mostrou que o sólido era uma mistura, onde o composto maioritário era a 6-carbamoilpurina **3.7o**. O outro composto foi identificado como **3.24a**, por comparação com o padrão – esquema 3.40. Nestas condições experimentais, obteve-se um resultado idêntico ao obtido anteriormente. Em TLC, o R_fs correspondentes a **3.7o** e a **3.24a** são muito próximos o que pôs de parte a hipótese de separação por cromatografia em flash seca.

Quando a reação entre a amidrazona **1.4k** e o 4-hidroxibenzaldeído ocorreu a 60 °C, em acetonitrilo e base, o imidazo-imidazole **3.24d** foi isolado puro, com um rendimento de 76%, ao fim 22 horas de reação – esquema 3.40. A análise ao crude mostrou apenas a presença de imidazo-imidazole e de aldeído em excesso. Este resultado foi idêntico ao descrito anteriormente, contudo, verificou-se uma menor degradação da mistura reacional, aumentando-se o rendimento do produto isolado. A amidrazona **1.4o** (R=NHCOPh) foi submetida à reação com este aldeído,

usando as mesmas condições experimentais e isolou-se o composto **3.24e** puro, ao fim de 4 h de reação, com um rendimento de 35% - esquema 3.40.

Para tentar perceber o modo como a temperatura poderia influenciar a formação dos produtos, repetiu-se a reação entre **1.4k** e o 4-hidroxibenzaldeído, a 8 °C. A análise da mistura reacional por ¹H RMN permitiu identificar uma mistura de dois compostos. O composto principal tratava-se da 6-carbamoilpurina **3.7p** e o outro produto identificou-se como sendo **3.24d**, de acordo com o padrão – esquema 3.40.

Este resultado mostra que a temperatura mais baixa a carbamoilpurina também se forma como produto competitivo nesta reação.



Esquema 3.40

Foram colocadas reações a ocorrer a temperatura mais elevada, utilizando um solvente de maior ponto de ebulição, com o objetivo de gerar **3.24**. Da reação de **1.4k** com o *p*-anisaldeído, em refluxo de dioxano e DMSO (gotas), na presença de base, isolou-se um sólido cinzento que se recolheu e identificou como sendo a estrutura de imidazo-imidazole **3.24a** (R=NHCOCH₃, R¹=4-MeOC₆H₄) por comparação com os dados espectroscópicos obtidos anteriormente para o mesmo composto – esquema 3.40. A análise do crude mostrou apenas a existência de imidazo-imidazole, contudo, não se conseguiu isolar uma nova fração de sólido, após concentração do líquido mãe no evaporador rotativo e adição de solventes. A mistura reacional degradou muito com o aumento da temperatura (óleo negro, material polimérico) o que contribuiu para o baixo rendimento.

Quando se aplicaram as mesmas condições experimentais à reação da amidrazona **1.4k** com o *p*-metilbenzaldeído, e com o 4-dimetilbenzaldeído isolou-se **3.24b** e **3.24c**, com rendimentos de 26% e 42%, respetivamente – esquema 3.40. Para garantir que não houve formação de purina, analisou-se o crude por ¹H RMN e, de facto, não havia qualquer vestígio de purina.

Quando a reação ocorreu entre **1.4k** e o 4-cianobenzaldeído, nas mesmas condições experimentais, a análise ao crude após 45 minutos de reação mostrou formação de 6-carbamoilpurina **3.7q**, não havendo vestígios de imidazo-imidazole – esquema 3.40. Estes resultados permitem concluir que a formação dos produtos competitivos está dependente quer da temperatura quer do aldeído usado.

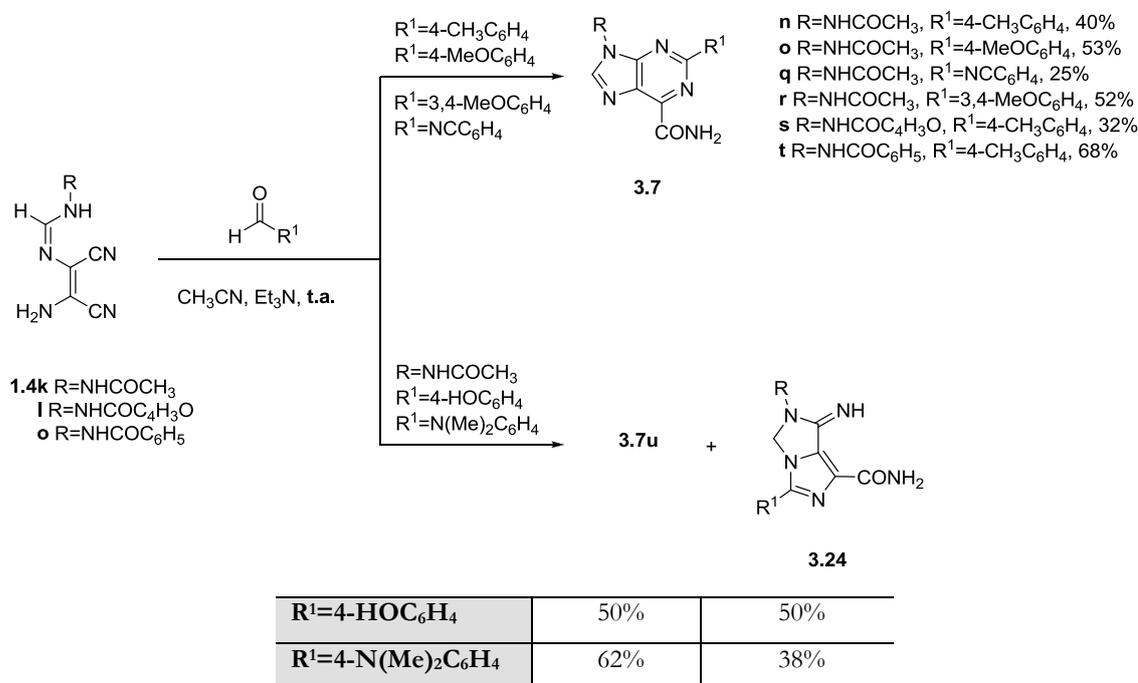
Dos dados espectroscópicos dos compostos **3.24**, que são apresentados na secção 3.2.3.6., destacam-se algumas características principais. O espectro de ¹H RMN mostra um singlete, que integra para dois prótons, entre os 5,7-6,2 ppm que foi atribuído aos prótons H-5 do anel de imidazolina. A δ 8,5-9,5 ppm surge um singlete que se atribuiu ao próton imínico N7. Os dois prótons do grupo amida mostraram-se não equivalentes, aparecendo como dois singletos, cada um a integrar para um próton. Os espectros de ¹³C RMN confirmaram atribuição das estruturas **3.24** mostrando um pico a δ 64-67 ppm correspondente ao C5 do anel de imidazolina.

De modo a poder gerar com o melhor rendimento possível os compostos **3.7**, as purinas, as reações foram repetidas à temperatura ambiente. Descrevem-se de seguida os resultados obtidos.

As reações da amidrazona **1.4k** com o *p*-anisaldeído, o *p*-metilbenzaldeído, 3,4-dimetoxibenzenaldeído e 4-cianobenzaldeído efetuaram-se em acetonitrilo, na presença de trietilamina (10 equivalentes), à temperatura ambiente, durante um período de tempo variável. Das soluções, inicialmente amarelas, precipitaram sólidos claros. A formação das DHP intermediárias foi detetada por TLC mas a facilidade com que estes compostos são oxidados, por

eliminação de hidrogénio, para gerar a estrutura aromática só permitiu obter a purina no estado puro. A análise espectroscópica dos sólidos isolados mostrou que se tratavam de compostos puros com sinais compatíveis com a estrutura de 6-carbamoilpurina **3.7** – esquema 3.41. Os rendimentos obtidos nestas reações foram baixos, devido à elevada solubilidade dos produtos na mistura reacional e à elevada degradação da mesma. A análise ao crude em todos os casos, mostrou existir apenas mais 6-carbamoilpurina, o que mostra que a reação é seletiva, à temperatura ambiente.

As condições experimentais foram aplicadas à reação das amidrazonas **1.4i** e **1.4o** com o *p*-metilbenzaldeído. As reações estavam terminadas ao fim de 24 h e os produtos foram isolados com um rendimento de 32 e 68%, respetivamente.



Esquema 3.41

Por sua vez, das reações da amidrazona **1.4k** com o 4-hidroxibenzaldeído e com o 4-dimetilaminobenzaldeído, à temperatura ambiente, obtiveram-se sólidos. A análise do crude por ¹H RMN, estabeleceu a proporção de **3.7** e **3.24**. Para a reação do 4-dimetilaminobenzaldeído, a purina é o composto maioritário, enquanto que no caso do 4-hidroxibenzaldeído a proporção de **3.7** e **3.24** é de 1:1 – esquema 3.41.

Nestas condições experimentais, para o 4-hidroxibenzaldeído e para o 4-dimetilaminobenzaldeído, a reação não foi seletiva, à temperatura ambiente, no sentido de formação das purinas desejadas **3.7**.

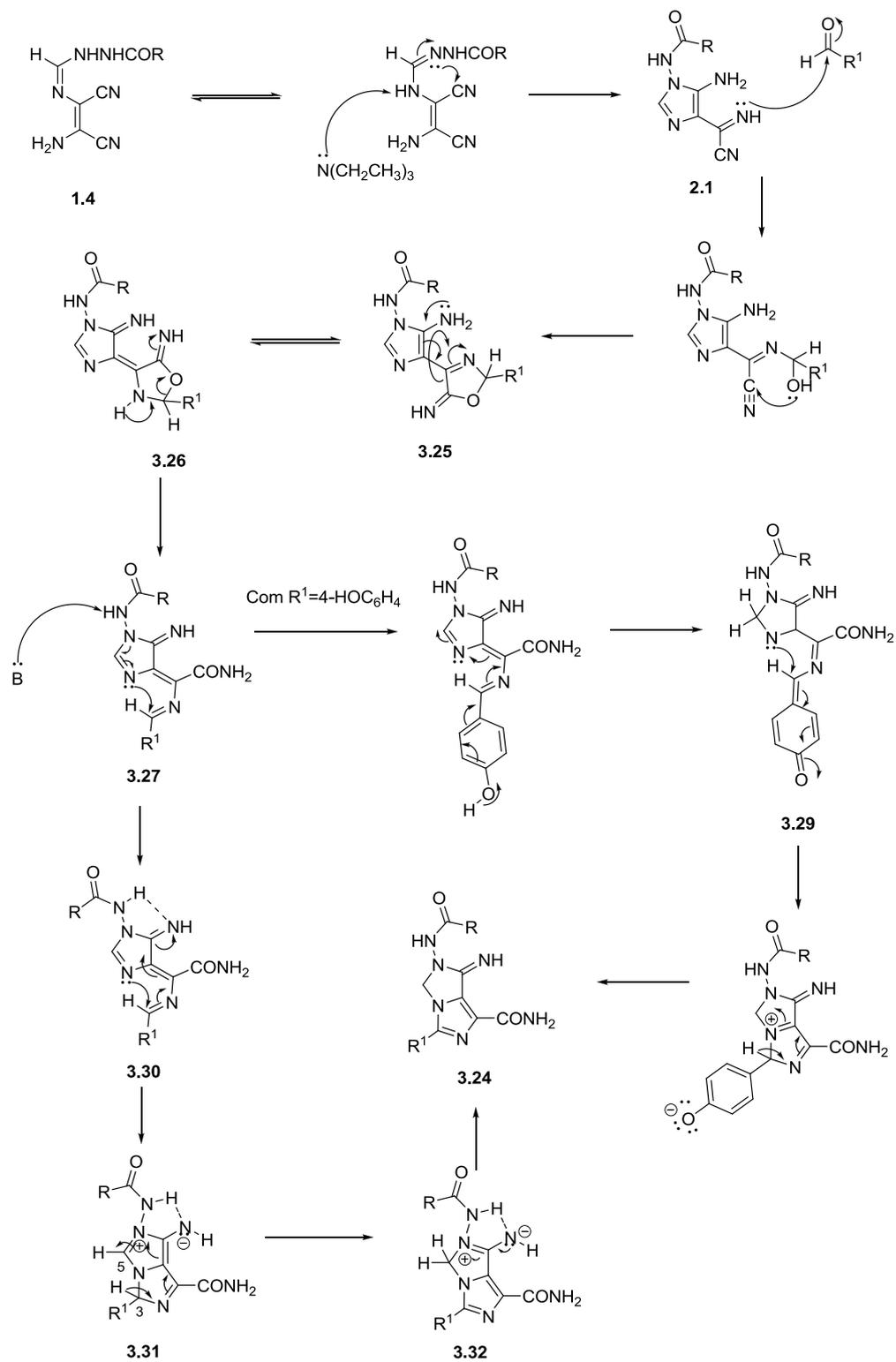
Embora o método presentemente desenvolvido para gerar **3.7** não se possa classificar de excelente, ele permite alcançar as 6-carbamoilpurinas em apenas três passos sequenciais a partir do diaminomaleonitrilo disponível no mercado.

Todas as 6-carbamoilpurinas **3.7** isoladas foram devidamente caracterizadas por análise elementar (Tabela 3.30), IV (Tabela 3.31), ^1H RMN (Tabela 3.32) e ^{13}C RMN (Tabela 3.33).

3.2.2.2.3.1. Mecanismo da Reação de formação de imidazo-imidazoles

Anteriormente já tinha sido possível obter imidazo-imidazoles **3.24** com o substituinte $\text{R}^1=2$ -hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo e 3,4-di-hidroxifenilo [2006TH1, 2010TH1]. O mecanismo proposto para a síntese desses derivados descreve-se no esquema 3.42. Este mecanismo, no início é igual ao descrito anteriormente para as 6-carbamoilpurinas **3.7**, isto é, desde a amidina **1.4** até ao intermediário **3.27**. Quando o substituinte é $\text{R}^1=4\text{-HOC}_6\text{H}_4$, o próton ácido do grupo hidroxilo pode tautomerizar para C2 do imidazole gerando **3.29**, que em seguida cicliza para gerar o produto final **3.24**.

Para os derivados em que na posição N1 do imidazole existe a função amida, pode existir uma ponte de hidrogénio entre o NH da amida e o azoto imínico como representado em **3.30**. Esta ponte de hidrogénio deve aumentar a densidade de carga negativa no azoto diretamente ligado a N1 do imidazole. Este aumento de densidade eletrónica induz o aumento da nucleofilia do azoto N3, que ataca a função imina fechando um novo anel de imidazole. Simultaneamente deverá ocorrer a estabilização da carga negativa gerada no azoto da posição 5, **3.31**. A tautomerização do próton de C3 para C5 dá origem a **3.32**, que finalmente evolui para o produto final.



Esquema 3.42

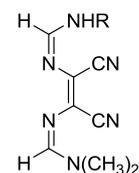
3.2.3. Caracterização Espectroscópica e Analítica de:

3.2.3.1. Amidrazonas portadoras do grupo *N,N*-dimetilamino

3.2.3.1.1. Dados físicos e analíticos

Os dados analíticos apoiam a fórmula empírica de qualquer um dos compostos, estando alguns na forma hidratada.

Tabela 3.15 - Dados físicos e analíticos para os compostos **3.16**



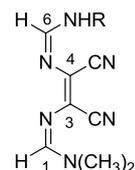
Comp	R	D (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor Obtido (Esperado) C; H; N (%)
3.16a		61	> 120 ^{a)}	C ₁₀ H ₁₃ N ₇ O	48,39; 5,12; 39,68 (48,58; 5,30; 39,65)
3.16b		67	115-116	C ₉ H ₁₁ N ₇ O.2H ₂ O	39,98; 5,31; 36,48 (40,15; 5,62; 36,41)
3.16d		59	120-121	C ₁₃ H ₁₃ N ₇ O ₂ .H ₂ O	48,98; 4,97; 30,98 (49,21; 4,76; 30,90)

a) funde com decomposição

3.2.3.1.2. Espectroscopia de IV

As amidrazonas **3.16** possuem um conjunto de bandas de intensidade forte ou média, devida à vibração de estiramento NH, entre 3100 e 3336 cm⁻¹. Os espectros de IV mostram duas bandas de intensidade média muito próximas a 2200 e 2198 cm⁻¹ para os dois grupos nitrilo com exceção de **3.16d** onde apenas foi registada uma banda de intensidade média. A região compreendida entre 1700-1500 cm⁻¹ é caracterizada por um conjunto de bandas intensas que foram atribuídas às vibrações de estiramento C=O, C=N, C=C e ainda a vibrações de deformação angular da ligação NH.

Tabela 3.16 - Dados espectroscópicos de IV (Nujol/cm⁻¹) para os compostos **3.16**

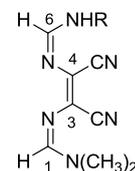


Comp	R	3500-3000	3000-1700	1700-1500
3.16a		3315i, 3305i; 3122m	2204m 2197m	1698i, 1665i, 1601i, 1556i, 1510i
3.16b		3336i, 3300i, 3140m	2201m 2198m	1699i, 1651i, 1598i, 1505i
3.16d		3320i, 3290i, 3100i	2206m	1675i, 1668i, 1605i, 1515i

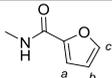
3.2.3.1.3. Espectroscopia de ¹H RMN

Nos espectros de ¹H RMN das amidrazonas **3.16** o grupo –N=CHN(CH₃)₂ comum a todas as estruturas apresenta o seu protão H1, como um singlete com desvio químico entre 7,83-7,86 ppm. Os dois grupos metilo surgem como dois singletos entre 3,04-3,11 ppm. Para além do grupo amidina referido, as estruturas **3.16**, possuem um grupo amidrazona comum –N=CHNHR. Uma análise geral da tabela permite verificar que o desvio químico de H6 surge entre 7,73-7,90 ppm. Como referido na discussão de resultados, estes compostos mostraram-se muito instáveis em solução e por esse motivo não foi possível obter os espectros de ¹³C RMN pelo que, a atribuição dos desvios químicos a H1 e H6 foi feita com base em estrutura análogas [1997TH1] e, genericamente, com base na forma dos picos. O sinal para H1 aparece como um singlete bem definido, ao passo que o sinal H6 surge como um singlete largo [1997TH1].

Tabela 3.17 - Dados espectroscópicos de ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) para os compostos **3.16**



Comp	R	H1	H6	N(CH ₃) ₂	R
3.16a		7,84(s,1H)	7,73(sl,1H)	3,11(s,3H) 3,04(s,3H)	1,73(s,3H,CH ₃)
3.16b		7,83(s,1H)	7,90(sl,1H)	3,10(s,3H) 3,04(s,3H)	7,99(s,1H,COH)

3.16d		7,86(s,2H)	7,86(sl,2H)	3,11(s,3H) 3,06(s,3H)	8,42(s,1H,H _c) 7,12(s,1H,H _a) 6,64(d,1H,J 1.5Hz,H _b)
--------------	---	------------	-------------	--------------------------	--

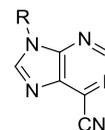
3.2.3.2. 6-cianopurinas

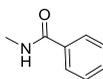
Todos os compostos novos **3.9** foram caracterizados por espectroscopia de IV (Tabela 3.19), ¹H e ¹³C RMN (Tabela 3.20 e 3.21, respetivamente), ponto de fusão e análise elementar (Tabela 3.18) que permitiu atribuir-lhes a estrutura proposta.

3.2.3.2.1. Dados físicos e analíticos

Obtiveram-se análises elementares corretas mas as mesmas mostram que as moléculas se encontravam parcialmente hidratadas.

Tabela 3.18 - Dados físicos e analíticos para os compostos **3.9**



Comp	R	D (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor Obtido (Esperado) C; H; N (%)
3.9f		85	> 205 ^{a)}	C ₁₂ H ₅ N ₅ Cl ₂ ·0,1H ₂ O	49,33; 2,03; 23,79 (49,52; 1,79; 24,07)
3.9g		88	119-120	C ₁₃ H ₆ N ₅ OF ₃ ·0,3H ₂ O	50,46; 2,00; 22,23 (50,26; 2,13; 22,55)
3.9j		56	> 156 ^{a)}	C ₁₁ H ₆ N ₆ O ₂	51,81; 2,42; 32,94 (51,97; 2,38; 33,06)
3.9k		51	> 186 ^{a)}	C ₁₃ H ₈ N ₆ O·0,25H ₂ O	58,16; 2,945; 30,92 (58,10; 3,17; 31,28)

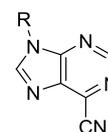
^{a)} funde com decomposição

3.2.3.2.2. Espectroscopia de IV

As estruturas de cianopurinas sintetizadas apresentam na zona dos 3500-3000 cm⁻¹ um conjunto de bandas de intensidade variável atribuídas às vibrações CH do anel de purina e dos substituintes. Os compostos em que R=NHCOR' apresenta esta zona mais complexa, devido

ainda à presença da vibração de estiramento NH. O grupo nitrilo surge como uma banda de fraca intensidade por volta dos 2233-2249 cm^{-1} . No composto **3.9f** essa banda não foi observada. A presença de uma banda de fraca intensidade ou mesmo a ausência de banda referente ao grupo nitrilo foi anteriormente observada para outras cianopurinas [1994TH1, 1990H435, 1988S389, 1980CPB150]. Nos compostos em que $\text{R}=\text{NHCOR}'$ é ainda detetável a 1673-1677 cm^{-1} uma banda intensa, correspondente à vibração de estiramento do grupo carbonilo. Na zona dos 1700-1500 cm^{-1} surgem ainda as bandas correspondentes às vibrações de estiramento $\text{C}=\text{N}$ e $\text{C}=\text{C}$ e de deformação angular NH. Estes dados de IV são típicos de 6-cianopurinas conforme é reportado na literatura [1994TH1, 1990H435, 1988S389, 1980CPB150].

Tabela 3.19 - Dados espectroscópicos de IV ($\text{Nujol}/\text{cm}^{-1}$) para os compostos **3.9**

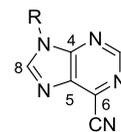


Comp	R	3500-3000	3000-1700	1700-1500
3.9f		3113i, 3098m, 3064f		1619f, 1598m, 1582i
3.9g		3141i, 3093m, 3083m	2247f	1602i, 1592i, 1572i, 1519i
3.9j		3430i(l), 3173i(l), 3079i(l)	2233f	1673i, 1592i, 1528m
3.9k		3209i(l), 3177i(l), 3122i, 3031i(l)	2249f	1677i, 1644f, 1600i, 1588m, 1579f, 1520i

3.2.3.2.3. Espectroscopia de ^1H RMN

Nos espectros de ^1H RMN das cianopurinas **3.9**, os prótons ligados a C2 e C8 são detetados a $\delta > 9$ ppm como um singlete. Os sinais de H2 e H8 aparecem bastantes próximos, com H2 a surgir sempre a desvio químico mais alto, casos **3.9f** e **3.9g**. No caso em que $\text{R}=\text{NHCOR}'$ esses prótons aparecem praticamente equivalentes a δ 9,18 ppm para **3.9k** e δ 9,17 ppm e δ 9,15 ppm para **3.9j**.

Tabela 3.20 - Dados espectroscópicos de ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **3.9**



Comp	R	H2	H8	R
3.9f		9,38(s,1H)	9,21(s,1H)	8,31(d,2H, J 2.1 Hz, H_{oa}) 8,00(dd,2H, J 2.1, 8.7 Hz, H_{m}) 7,95(d,2H, J 8.7 Hz, H_o)
3.9g		9,35(s,1H)	9,19(s,1H)	8,05(d,2H, J 8.4Hz, H_o) 7,70(d,2H, J 8.4Hz, H_m)
3.9j		9,17(s,1H) ^{a)}	9,15(s,1H) ^{a)}	12,49(s,1H,NH) 8,09(d,1H, J 1.6 Hz, H_c) 7,48(d,1H, J 3.2 Hz, H_a) 6,80(dd,1H, J 1.6, 3.2 Hz, H_b)
3.9k		9,18(s,2H)	9,18(s,2H)	12,55(s,1H,NH) 8,03(d,2H, J 7.2 Hz, H_o) 7,72(t,1H, J 7.2 Hz, H_p) 7,62(t,2H, J 7.2 Hz, H_m)

^{a)} a atribuição pode ser feita ao contrário

3.2.3.2.4. Espectroscopia de ^{13}C RMN

A atribuição dos sinais de ^{13}C RMN das purinas sintetizadas foi feita com a análise conjunta dos espectros de ^{13}C RMN e dos espectros de correlação bidimensional HMQC e HMBC. O espectro de HMQC mostrou o acoplamento direto H-C2 e H-C8, surgindo estes carbonos a $\delta \sim 153$ ppm (típico para um anel de pirimidina) e a $\delta 149$ -151 ppm, respectivamente. Nos espectros de HMBC foi possível verificar a correlação a três ligações entre H2 e C4 e C6 e entre H8 e C4 e C5. Assim, C4 aparece a $\delta \sim 152$ ppm, C5 a $\delta 132$ -135 ppm, C6 a $\delta 129$ -130 ppm. O desvio químico a $\delta \sim 114$ ppm foi atribuído ao grupo nitrilo ligado na posição 6 do anel. Nos compostos **3.9j** e **3.9k**, foi ainda identificado o grupo carbonilo que surge a $\delta \sim 157$ ppm e $\delta \sim 166$ ppm, respectivamente.

A observação da tabela 3.21 permite verificar uma boa concordância de valores registrados para os núcleos de carbono do anel de purina, o que permite concluir uma influência fraca do substituinte em N9 sobre os carbonos do anel.

HMBC (3.9):

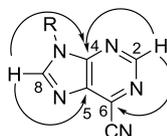
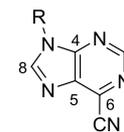


Tabela 3.21 - Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **3.9**



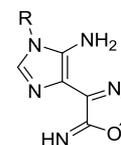
Comp	R	C2	C4	C5	C6	C8	CN	R
3.9f		153,01	152,24	135,59	129,33	149,17	114,13	125,33(C o_a), 131,56(C m) 123,67(C o), 133,39(C i) 131,12(C p), 131,99(C m_a)
3.9g		152,89	152,65	135,46	129,27	149,42	114,16	125,86(C o), 122,43(C m) 132,55(C i) 147,86(d, J 1.5 Hz, C p)
3.9j		153,31	151,98	132,68	130,05	151,34	114,01	147,35(C c), 117,33(C a) 112,60(C b) 114,48(C i) 157,08 (C=O)
3.9k		153,29	152,01	132,73	129,98	151,42	114,04	127,92(C o), 133,24(C m), 128,96(C p), 130,38(C i) 166,14 (C=O)

3.2.3.3. 2,5-dihidro-1,3-oxazole

3.2.3.3.1. Dados físicos e analíticos

Os dados físicos e analíticos referentes aos compostos **3.23** isolados encontram-se na tabela seguinte. Foram encontradas análises elementares corretas para os compostos, embora alguns, casos **3.23d** e **3.23f** se encontrassem parcialmente hidratados.

Tabela 3.22 - Dados físicos e analíticos para os compostos **3.23**



Comp	R	D (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor Obtido (Esperado) C; H; N (%)
3.23a		61	> 146 ^a)	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₂	57,55; 4,57; 25,81 (57,56; 4,80; 25,83)
3.23b		88	> 151 ^a)	C ₁₂ H ₁₀ N ₅ OF	55,62; 3,73; 27,18 (55,60; 3,86; 27,03)

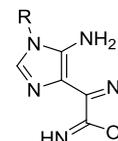
3.23c		61	> 167 ^{a)}	C ₁₃ H ₁₀ N ₆ O	58,69; 3,91; 31,35 (58,64; 3,76; 31,58)
3.23d		35	> 126 ^{a)}	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ O.0,2H ₂ O	59,11; 4,66; 28,22 (58,87; 4,66; 28,62)
3.23e		59	> 170 ^{a)}	C ₁₂ H ₉ N ₅ OCl ₂	46,33; 2,91; 22,48 (46,60; 2,91; 22,65)
3.23f	CH ₃	86	154-155	C ₇ H ₉ N ₅ O.0,3H ₂ O	45,41; 4,98; 37,75 (45,55; 5,21; 37,96)

^{a)} funde com decomposição

3.2.3.3.2. Espectroscopia de IV

Os espectros de IV das 2,5-dihidro-1,3-oxazole **3.23** mostram 2 ou 5 bandas intensas na região 3425-3068 cm⁻¹ devidas às vibrações de estiramento NH, e na região 1681-1504 cm⁻¹ aparece também um conjunto de 4 a 6 bandas intensas correspondentes às vibrações de estiramento C=C, C=N e de deformação angular NH.

Tabela 3.23 - Dados espectroscópicos de IV (Nujol/cm⁻¹) para os compostos **3.23**

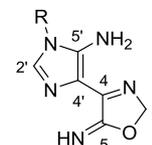


Comp	R	3500-3000	3000-1700	1700-1500
3.23a		3393i, 3250i		1674i, 1631i, 1614i, 1603i, 1565i, 1519i
3.23b		3405i(l), 3287i(l), 3068i(l)		1681i, 1635i, 1610i, 1598i, 1553i, 1517i
3.23c		3410i, 3261i, 3073i(l)	2228i	1675i, 1633i, 1601i, 1552i, 1518i
3.23d		3425i(l), 3369i(l), 3324i(l), 3278i, 3245i, 3139i(l)		1679i, 1610i, 1594i, 1569i, 1547i, 1509i
3.23e		3411i(l), 3288i(l), 3255i, 3071i		1674i, 1633i, 1608i, 1593i, 1574i, 1548i, 1504i
3.23f	CH ₃	3423i, 3284m, 3243i, 3104i(l)		1673i, 1640i, 1604i, 1572i

3.2.3.3.3. Espectroscopia de ^1H RMN

A análise dos dados espectroscópicos de ^1H RMN mostrou um singlete a integrar para um próton com desvio químico entre 7,29-7,69 ppm, valor típico para um CH de anel de imidazole, atribuível a H2'. Verificou-se também a existência de um singlete que integrava para dois prótons a aproximadamente $\delta \sim 5,81-5,88$ ppm que não trocaram após adição de água deuterada e que foram atribuídos a H2. Foi ainda possível verificar nos espectros um singlete a integrar para dois prótons a desvio químico 6,20-6,45 ppm correspondente ao grupo NH_2 e um singlete bem definido, a integrar para um próton a desvio de 9 ppm que correspondem ao NH presente na posição 5 do anel de oxazole.

Tabela 3.24 - Dados espectroscópicos de ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **3.23**



Comp	R	NH	NH_2	H2'	H2	R
3.23a		9,06 (s,1H)	6,20 (s,2H)	7,49 (s,1H)	5,85 (s,2H)	7,44(d,2H,J 8.7 Hz,H o) 7,13(d,2H,J 8.7 Hz,H m) 3,82(s,3H,OCH $_3$)
3.23b		9,05 (s,1H)	6,29 (s,2H)	7,55 (s,1H)	5,86 (s,2H)	7,59(dd,2H,J 4.8, 8.8 Hz,H o) 7,44(t,2H,J 8.8 Hz,H m)
3.23c		9,03 (s,1H)	6,45 (s,2H)	7,69 (s,1H)	5,88 (s,2H)	8,1 (d,2H,J 8.7 Hz,H o) 7,79(d,2H,J 8.7 Hz, H m)
3.23d		9,06 (s,1H)	6,29 (s,2H)	7,54 (m,6H) ^{a)}	5,86 (s,2H)	7,54 (m,6H) ^{a)}
3.23e		9,02 (s,1H)	6,41 (s,2H)	7,61 (s,1H)	5,86 (s,2H)	7,91(s,1H,H o a) 7,86(d,1H,J 8.4 Hz,H m) 7,56(d,1H,J 8.4 Hz,H o)
3.23f	CH_3	9,04 (s,1H)	6,29 (s,2H)	7,29 (s,1H)	5,81 (s,2H)	3,47(s,3H,CH $_3$)

^{a)} H2'+H o +H m +H p

3.2.3.3.4. Espectroscopia de ^{13}C RMN

Os dados espectroscópicos de ^{13}C RMN confirmaram a estrutura proposta. Nos espectros de HMQC foi possível verificar correlação direta entre H-C2' e H-C2. Assim, C2' surge com $\delta \sim 132$ ppm, típico de um anel de imidazole e o carbono C2 no anel de oxazole surge a $\delta \sim 91$ ppm, desvio químico típico de um carbono sp^3 deste tipo de estrutura. Os espectros de HMBC mostraram correlação a três ligações entre H-C2', C5' e C4' e entre H-C2 e C4. Verificou-se também correlação entre os prótons NH_2 e C4' e entre o NH e C5. Deste modo, C5 surge a $\delta \sim 167$ ppm em todas as estruturas, C4 a $\delta \sim 150$ ppm e C5' aparece entre $\delta 143$ - 144 ppm.

HMBC (3.23):

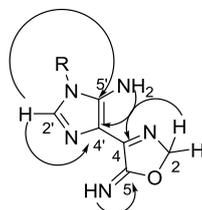
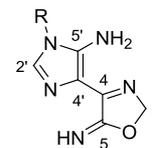


Tabela 3.25 - Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **3.23**



Comp	R	C2'	C5'	C4'	C4	C5	C2	R
3.23a		132,17	144,02	110,98	150,16	166,80	91,38	126,66(C _o), 115,02(C _m) 159,33(C _p) n. d. (C _i) 55,57(OCH ₃)
3.23b		132,02	143,89	111,05	150,14	166,74	91,36	127,58(d, J 8.7 Hz, C _o) 116,72(d, J 22.8 Hz, C _m) 161,77(d, J 244 Hz, C _p) 130,37(d, J 2 Hz, C _i)
3.23c		131,70	143,43	111,55	150,15	166,66	91,38	134,08(C _o), 125,51(C _m) 143,43(C _p), 138,08(C _i)
3.23d		131,95	143,64	111,25	150,17	166,73	91,34	129,93(C _p), 128,59(C _m) 124,82(C _o), 134,07(C _i)
3.23e		131,78	143,70	111,11	150,10	166,69	91,38	125,55(C _o), 131,57(C _m) 131,33(C _p), 127,38(C _o) 132,10(C _m), 133,91(C _i)
3.23f	CH ₃	132,50	144,66	110,94	149,96	166,89	91,28	29,85(CH ₃)

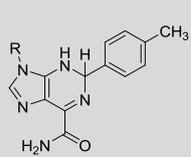
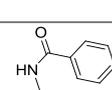
3.2.3.4. dihidropurinas

Os dados espectroscópicos de IV (Tabela 3.27), ^1H e ^{13}C RMN (Tabela 3.28 e 3.29) e de análise elementar (Tabela 3.26) das duas dihidropurinas sintetizadas encontram-se a seguir.

3.2.3.4.1. Dados físicos e analíticos

Foram encontradas análises elementares corretas embora os compostos se encontrassem sob a forma hidratada.

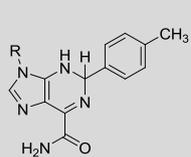
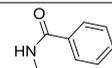
Tabela 3.26 - Dados físicos e analíticos para as 2-*p*-toluol-3,9-dihidro-2*H*-purina-6-carboxamida 3.8

DHP	Comp	R	D (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor obtido (esperado) C; H; N (%)
	3.8a		74	> 197	C ₁₅ H ₁₆ N ₆ O ₂ .H ₂ O	54,67; 5,61; 25,34 (54,54; 5,49; 25,44)
	3.8b		88	> 172	C ₁₈ H ₁₆ N ₆ O ₃ .2H ₂ O	54,05; 5,29; 21,02 (54,00; 5,03; 20,99)

3.2.3.4.2. Espectroscopia de IV

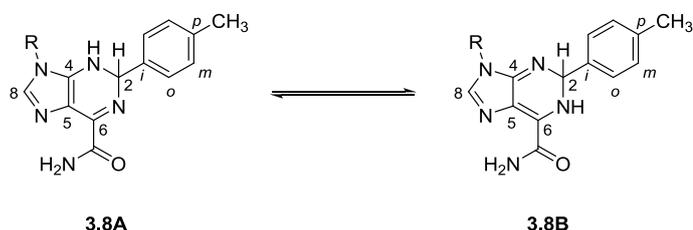
Nos espectros de IV das dihidropurinas sintetizadas observa-se um conjunto de bandas correspondentes às vibrações de estiramento NH/NH₂ entre 3014-3432 cm⁻¹. Na região 1648-1687 cm⁻¹ surgem as bandas, intensas, resultantes das vibrações de estiramento das ligação C=O da função amida em C6 e da função carbonilo do substituinte em N9. A 1509-1617 cm⁻¹ observa-se um conjunto de bandas atribuídas às vibrações de estiramento das ligações C=N e C=C e à vibração de deformação angular NH. Os dados de IV encontrados são muito semelhantes aos reportados em bibliografia para este tipo de compostos [1994JCS(P2)1949, 2010TH1].

Tabela 3.27 -Dados espectroscópicos de IV (Nujol/cm⁻¹) para as 2-*p*-toluil-3,9-dihidro-2*H*-purina-6-carboxamida **3.8**

DHP	Comp	R	3500-3000	1700-1500
	3.8a		3400i, 3352i, 3208i(l), 3116i(l), 3014i(l)	1679i, 1648i, 1616i, 1589i, 1573i, 1529i, 1509i
	3.8b		3432i, 3284i(l)	1687i, 1662i, 1630m, 1594m, 1579m, 1537m

3.2.3.4.3. Espectroscopia de ¹H RMN

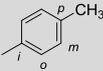
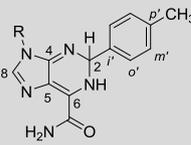
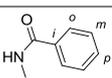
Os espectros de ¹H RMN mostraram bandas largas, confundindo-se por vezes com a linha de base, devido à presença das duas formas tautoméricas **3.8A** e **3.8B**, uma vez que o protão pode estar no azoto N1 ou N3. Isto sugere que, em solução, estas dihidropurinas se apresentam como uma mistura dos dois tautómeros em equilíbrio.



Assim, os espectros foram traçados após adição de TFA à solução do tubo de ¹H RMN. Após adição do ácido os espectros apresentavam-se com picos bem definidos para todos os protões [1992JCS(P1)2119].

O protão H2 surge como um singleto que integra para um protão, com um desvio químico de 6,62-6,59 ppm, ao passo que H8 surge a δ 8,13-7,97 ppm, também como um singleto bem definido. O protão do grupo NH da posição N1 não é visível em nenhum dos espectros. Os dois protões do grupo amida aparecem como dois singletos distintos por volta de δ 8,84 ppm e δ 8,30 ppm. Estes não são quimicamente equivalentes provavelmente por existir uma ponte de hidrogénio intramolecular entre um dos protões do grupo NH₂ e N7. Os sinais foram atribuídos por analogia com os dados reportados na literatura para este tipo de estrutura [2006TH1, 2010TH1].

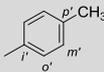
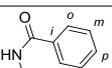
Tabela 3.28 - Dados de ^1H RMN (300 MHz **(a)** e 400 MHz **(b)**, DMSO- d_6 .TFA) para as 2-*p*-toluil-3,9-dihidro-2*H*-purina-6-carboxamida **3.8**

DHP	R	NH ₂	H2	H8	R	
	 (a)	8,80 (s,1H) 8,26 (s,1H)	6,59 (s,1H)	7,97 (s,1H)	11,81(s,1H,NH) 2,06(s,3H,CH ₃)	7,27(d,2H, <i>J</i> 8.4Hz,H <i>o</i>) 7,22(d,2H, <i>J</i> 8.4Hz,H <i>m</i>) 2,29(s,3H,CH ₃)
	 (b)	8,84 (s,1H) 8,32 (s,1H)	6,62 (s,1H)	8,13 (s,1H)	7,99(d,2H, <i>J</i> 7.2Hz,H <i>o</i>) 7,69(t,1H, <i>J</i> 7.2Hz,H <i>p</i>) 7,60(t,2H, <i>J</i> 7.6Hz,H <i>m</i>)	7,41 (d,2H, <i>J</i> 8.4Hz,H <i>o</i>) 7,25(d,2H, <i>J</i> 8.4Hz,H <i>m</i>) 2,30(s,3H,CH ₃)

3.2.3.4.4. Espectroscopia de ^{13}C RMN

Existe uma boa concordância de valores de desvios químicos dos átomos de carbono encontrados para estas dihidropurinas relativamente a estruturas do mesmo tipo [2006TH1, 2010TH1]. A atribuição foi feita com base na análise dos espectros bidimensionais de HMBC e HMQC. O espectro de HMQC mostra o acoplamento direto entre H-C2 e entre H-C8, permitindo atribuir o desvio químico de C2 a $\delta \sim 65$ ppm e C8 a $\delta \sim 143$ ppm. No espectro de HMBC, o próton H8 acopla a três ligações com C4 e C5 e o próton H2 acopla com C6, C4 e C*o* e ainda a duas ligações com C*i*'. Estes acoplamentos permitiram identificar C4 a $\delta \sim 151$ ppm, C5 a $\delta \sim 114$ ppm, C6 a $\delta \sim 146$ ppm. O carbono da função amida C=O surge a 158 ppm. A análise da tabela 3.29, permite verificar que existe uma excelente concordância de valores para as duas estruturas sintetizadas.

Tabela 3.29 - Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 .TFA) para as 2-*p*-toluil-3,9-dihidro-2*H*-purina-6-carboxamida **3.8**

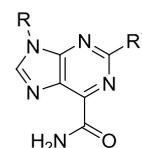
R	C2	C4	C5	C6	C8	CONH ₂	R	
	64,69	151,84	114,46	146,30	143,43	158,61	20,45(CH ₃) 169,15(C=O)	125,74(C <i>o</i>) 129,18(C <i>m</i>) 139,15(C <i>p</i>) 134,65(C <i>i</i>) 20,69(CH ₃)
	64,93	151,89	114,15	146,68	143,48	158,56	128,10(C <i>o</i>) 128,73(C <i>m</i>) 133,12(C <i>p</i>) 130,55(C <i>i</i>) 165,76(C=O)	125,80(C <i>o</i>) 129,22(C <i>m</i>) 139,24(C <i>p</i>) 134,58(C <i>i</i>) 20,70(CH ₃)

3.2.3.5. 6-carbamoilpurinas

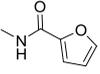
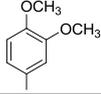
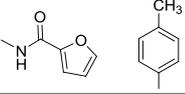
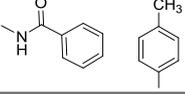
3.2.3.5.1. Dados físicos e analíticos

Os dados obtidos na análise elementar dos compostos **3.7** estavam de acordo com a estrutura proposta embora os compostos estivessem parcialmente hidratados, conforme pode ser analisado na tabela 3.30.

Tabela 3.30 - Dados físicos e analíticos para os compostos **3.7**



Comp	R	R ¹	D (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor obtido (esperado) C; H; N (%)
3.7a			45	> 286 ^a)	C ₁₃ H ₁₁ N ₅ O ₂	57,91; 4,25; 25,81 (57,99; 4,09; 26,02)
3.7b			56	297-299	C ₁₂ H ₈ N ₅ OF	55,76; 3,16; 26,89 (56,03; 3,11; 27,24)
3.7c		H	65	> 265 ^a)	C ₁₃ H ₈ N ₆ O.0,3H ₂ O	58,04; 3,37; 30,81 (57,91; 3,19; 31,18)
3.7d	CH ₃		50	> 289 ^a)	C ₇ H ₇ N ₅ O	47,54; 4,03; 39,32 (47,46; 3,98; 39,53)
3.7e			81	283-285	C ₁₃ H ₁₁ N ₅ O	61,73; 4,34; 27,33 (61,66; 4,35; 27,67)
3.7f			58	> 300	C ₁₄ H ₁₀ N ₆ O.0,5H ₂ O	58,33; 3,82; 29,65 (58,54; 3,83; 29,27)
3.7g			78	231-232	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₂	59,61; 4,77; 24,81 (59,36; 4,59; 24,73)
3.7h		CH ₃	76	b)	b)	b)
3.7i	CH ₃		61	> 300	C ₈ H ₉ N ₅ O	50,39; 4,86; 36,44 (50,26; 4,74; 36,63)
3.7j			61	> 300	C ₁₄ H ₁₂ N ₆ O ₂	56,51; 4,31; 28,02 (56,75; 4,08; 28,36)
3.7k			68	> 284 ^a)	C ₉ H ₁₀ N ₆ O ₂	45,98; 4,49; 35,70 (46,15; 4,30; 35,88)

3.7l		75	280-282	$C_{12}H_{10}N_6O_3 \cdot 3,1H_2O$	41,91; 4,37; 24,56 (42,13; 4,74; 24,58)
3.7n		40	> 300	$C_{15}H_{14}N_6O_2 \cdot 0,1H_2O$	57,44; 4,56; 27,16 (57,66; 4,55; 26,91)
3.7o		53	> 300	$C_{15}H_{14}N_6O_3$	54,91; 4,33; 25,58 (55,21; 4,32; 25,75)
3.7q		52	> 298 ^{a)}	$C_{16}H_{16}N_6O_4 \cdot 0,3H_2O$	(53,05; 4,67; 23,15) 53,13; 4,59; 23,24
3.7r		25	> 300	$C_{15}H_{11}N_7O_2 \cdot H_2O$	53,36; 3,82; 28,70 (53,10; 3,83; 28,91)
3.7s		32	263-264	$C_{18}H_{14}N_6O_3$	59,55; 4,01; 22,98 (59,67; 3,89; 23,19)
3.7t		68	148-150	$C_{20}H_{16}N_6O_2$	64,30; 4,55; 22,39 (64,51; 4,33; 22,57)

a) funde com decomposição

b) [2007I3745]

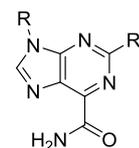
3.2.3.5.2. Espectroscopia de IV

Analisando a tabela 3.31, verifica-se um conjunto de bandas variável entre 3450-3064 cm^{-1} que correspondem às vibrações de estiramento das ligações NH e CH do anel de purina e substituintes.

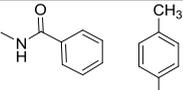
Nos espectros de IV obtidos verifica-se, na região 1680-1714 cm^{-1} , uma banda intensa devido à vibração de estiramento C=O do grupo carbamilo. Nos compostos **3.7j-t** regista-se, ainda, uma banda a 1663-1629 cm^{-1} correspondente à vibração do grupo carbonilo da função R=NHCOR'. As bandas que aparecem entre 1675-1501 cm^{-1} incluem as vibrações de deformação angular da ligação NH e as vibrações de estiramento das ligações C=N e C=C.

Compostos análogos foram já sintetizados e apresentam espectros de IV comparáveis [1990]JCS(P1)1705].

Tabela 3.31 - Dados espectroscópicos de IV (Nujol/cm⁻¹) para os compostos **3.7**

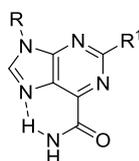


Comp	R	R ¹	3500-3000	3000-1800	1750-1500
3.7a			3450i		1710i, 1610i, 1574i, 1519i
3.7b			3431i, 3256i(l), 3100m, 3408m		1714i, 1606i, 1575i, 1523i
3.7c		H	3425i, 3103i	2232i	1714i, 1609f, 1580i, 1569i, 1513i
3.7d	CH ₃		3354i(l), 3174i(l), 3071i(l)		1711i, 1627f, 1609f, 1582i, 1509f
3.7e			3443i		1712i, 1575i, 1513f
3.7f			3423i, 3282i(l), 3214i(l), 3092m, 3055f	2232i	1713i, 1675f, 1610m, 1576i, 1546m, 1519i
3.7g			3448i, 3406m, 3280m, 3203i(l)		1709i, 1610f, 1595f, 1579i, 1573i, 1521i
3.7i	CH ₃	CH ₃	3339i, 3195i(l), 3121i(l)		1708i, 1629i, 1602i, 1582i, 1513i
3.7j			3433i(l), 3363i(l)		1685i, 1583i, 1542i
3.7k			3324i(l), 3172i(l)		1694i, 1626i, 1583i, 1547i
3.7l			3434i(l), 3363i(l), 3230i(l)		1685i, 1606f, 1584i, 1557i, 1542i
3.7n			3416i, 3307i, 3204i(l), 3118m		1708i, 1683i, 1655m, 1599i, 1583i, 1569i, 1521i, 1501m
3.7o			3399i, 3247i(l), 3120i, 3064m		1702i, 1658i, 1608i, 1590i, 1574i, 1517i, 1503m
3.7q			3386i, 3255i(l), 3119i, 3089m		1702i, 1659i, 1606i, 1591i, 1578i, 1519m
3.7r			3409i, 3202i(l)	2223i	1701i, 1665i, 1586m, 1518m
3.7s			3406i; 3230i(l)		1676i, 1663i, 1590i, 1569i, 1504m

3.7t		3423-3163im(l)	1685i, 1644i, 1600i, 1575i, 1536i, 1502i, 1510i
-------------	---	----------------	--

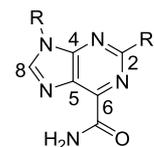
3.2.3.5.3. Espectroscopia de ¹H RMN

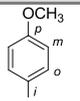
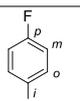
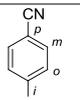
Nos espectros de ¹H RMN dos compostos **3.7**, verifica-se a existência de um singlete para cada um dos prótons do grupo amida, que surgem a $\delta = 8,64-8,32$ ppm e $\delta = 8,18-8,02$ ppm. A não equivalência destes dois prótons já foi verificada anteriormente em compostos análogos, e foi interpretada como resultado de uma ponte de hidrogénio intramolecular com N7 [1990]JCS(P1)1705].



O próton ligado a C8 surge a desvio químico acima de 9 ppm, típico da aromaticidade de um anel de purina, quando em N9 existe um grupo arilo à exceção do composto **3.7g** em que esse próton aparece a desvio químico de 8,93 ppm. Quando em N9 existe um grupo alquilo ou NHCOR' o próton aparece a $\delta < 9$ ppm, evidência de uma menor proteção deste próton. Quando em C2 existe um próton, este surge também a $\delta > 9$ ppm.

Tabela 3.32 - Dados espectroscópicos de ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) para os compostos **3.7**



Comp	R	R ¹	NH ₂	H8	R	R ¹
3.7a			8,40(s,1H) 8,08(s,1H)	9,04(s,1H)	7,78(d,2H,J 8.8 Hz,H _o) 7,17(d,2H,J 8.8 Hz,H _m) 3,84(s,3H,OCH ₃)	9,04(s,1H,CH)
3.7b		H	8,40(s,1H) 8,09(s,1H)	9,06(s,1H)	7,55(t,2H,J 8.9 Hz,H _o) 7,96 (dd,2H,J 5.1, 9.15 Hz,H _m)	9,11(s,1H,CH)
3.7c			8,38(s,1H) 8,10(s,1H)	9,11(s,1H)	8,48(d,2H,J 8.7 Hz,H _o) 8,15(d,2H,J 8.7 Hz,H _m)	9,29(s,1H,CH)

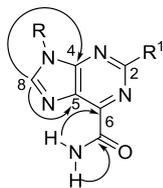
3.7d	<chem>CH3</chem>	8,38(s,1H) 8,05(s,1H)	9,04(s,1H)	3,87(s,3H,CH ₃)	9,02(s,1H,CH)
3.7e		8,35(s,1H) 8,06(s,1H)	9,03(s,1H)	7,88(d,2H,J 8.1 Hz,H _o) 7,64(t,2H,J 8.1 Hz,H _m) 7,52(t,1H,J 8.1 Hz,H _p)	2,75(s,3H,CH ₃)
3.7f		8,32(s,1H) 8,13(s,1H)	9,17(s,1H)	8,24(d,2H,J 8.8 Hz,H _o) 8,14(d,2H,J 8.8 Hz,H _m)	2,77(s,3H,CH ₃)
3.7g		8,53(s,1H) 8,05(s,1H)	8,93(s,1H)	7,85(d,2H,J 9 Hz,H _o) 6,93(d,2H,J 9 Hz,H _m) 3,84(s,3H,OCH ₃)	2,73(s,3H,CH ₃)
3.7h		8,34(s,1H) 8,06(s,1H)	9,00(s,1H)	7,50(t,2H,J 8.9 Hz,H _o) 7,92 (dd,2H,J 5.1, 8.9 Hz,H _m)	2,74(s,3H,CH ₃)
3.7i	<chem>CH3</chem>	8,45(s,1H) 8,18(s,1H)	8,71(s,1H)	2,80(s,3H,CH ₃)	2,80(s,3H,CH ₃)
3.7j		8,64(s,1H) 8,08(s,1H)	8,86(s,1H)	8,06(m,2H,H _o +NH) 7,33(m,3H,H _m +H _p)	2,68(s,3H,CH ₃)
3.7k		8,47(s,1H) 8,02(s,1H)	8,61(s,1H)	1,91(s,3H,CH ₃)	2,67(s,3H,CH ₃)
3.7l		8,61(s,1H) 8,07(s,1H)	8,81(s,1H)	7,59(dd,1H,J 0.8, 1.6 Hz,H _c) 6,73(dd,1H,J 0.8, 3.2 Hz,H _a) 6,46(dd,1H,J 1.6, 3.2 Hz,H _b)	2,69(s,3H,CH ₃)
3.7n		8,43(s,1H) 8,06(s,1H)	8,72(s,1H)	11,74(sl,1H,NH) 2,19(s,3H,CH ₃)	8,42(d,2H,J 8.4 Hz,H _{o'}) 7,34(d,2H,J 8.4 Hz,H _{m'}) 2,39(s,3H,CH ₃)
3.7o		8,44(s,1H) 8,04(s,1H)	8,69(s,1H)	11,72(sl,1H,NH) 2,19(s,3H,CH ₃)	8,47(d,2H,J 8.8 Hz,H _{m'}) 7,08(d,2H,J 8.8 Hz,H _{o'}) 3,84(s,3H,OCH ₃)
3.7q		8,46(s,1H) 8,06(sl,2H) ^{a)}	8,70(s,1H)	11,74(sl,1H,NH) 2,19(s,3H,CH ₃)	8,13 (dd,2H,J 2.1, 8.7 Hz,H _{o'}) 8,06 ^{a)} (sl,2H,H _{o'} +NH) 7,11(d,2H,J 8.7 Hz,H _{m'})
3.7r		8,54(s,1H) 8,11(s,1H)	8,83(s,1H)	11,74(sl,1H,NH) 2,20(s,3H,CH ₃)	8,70(d,2H,J 8.4 Hz,H _{o'}) 8,02(d,2H,J 8.4 Hz,H _{m'})
3.7s		8,46(s,1H) 8,07(s,1H)	8,86(s,1H)	12,33(s,1H,NH) 8,10(d,1H,J 1.6 Hz,H _c) 7,49(d,1H,J 3.2 Hz,H _a) 6,82(dd,1H,J 1.6, 3.2 Hz,H _b)	8,39(d,2H,J 8.4 Hz,H _{o'}) 7,32(d,2H,J 8.4 Hz,H _{m'}) 2,37(s,3H,CH ₃)
3.7t		8,52(s,1H) 8,08(d,2H) ^{a)}	8,90(s,1H)	8,08 ^{a)} (d,2H,H _o +NH) 7,62(m,3H,H _m +H _p)	8,40(d,2H,J 8.4 Hz,H _{o'}) 7,31(d,2H,J 8.4 Hz,H _{m'}) 2,37(s,3H,CH ₃)

a) os sinais são coincidentes

3.2.3.5.4. Espectroscopia de ^{13}C RMN

Analisando os dados espectroscópicos de ^{13}C RMN podemos verificar uma excelente concordância entre os valores dos desvios químicos registados para os carbonos do anel heterocíclico, tendo a atribuição sido feita com o auxílio de técnicas de correlação H/C. O espectro de HMQC mostra o acoplamento direto entre H-C8 ($\text{R}^1=\text{H}$, alquil, aril) e H-C2 ($\text{R}^1=\text{H}$). No espectro de HMBC observou-se, em todos os compostos, o acoplamento a três ligações entre H8 e C4 e C5, entre um dos prótons do grupo NH_2 e C6. Em alguns compostos, verificou-se o acoplamento a duas ligações entre o outro próton do grupo NH_2 e o carbono da função amida $\text{C}=\text{O}$. Para os compostos em que $\text{R}^1=\text{H}$, **3.7a-d**, verificou-se ainda o acoplamento entre H₂ e C4 e C6 ao passo que nos compostos em que $\text{R}^1=\text{CH}_3$, **3.7e-l**, se verificou o acoplamento entre estes prótons e C2 (duas ligações) e C6 (quatro ligações). Nos compostos em que $\text{R}^1=\text{aromático}$, **3.7n-t**, verificou-se o acoplamento entre os prótons *orto* do substituinte R^1 e C2, o que permitiu atribuir este sinal com segurança.

HMBC (3.7):

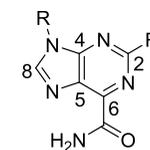


Assim, C2 surge ligeiramente acima dos 150 ppm quando $\text{R}^1=\text{H}$ e acima dos 159 ppm quando $\text{R}^1=\text{CH}_3$. Quando $\text{R}^1=\text{aromático}$, o sinal de C2 surge com desvio químico de 156-158 ppm. A presença de um grupo metilo, dador, ou aromático, desvia o sinal de C2 para valores de campo mais baixo. Os valores de C5 e C6 são, também, um pouco variáveis apresentando desvios químicos de 125,71-131,54 ppm e 144,67-148,64 ppm.

A observação da tabela 3.33, permite verificar uma boa concordância nos valores dos desvios químicos registados para os restantes carbonos destas estruturas. C8 surge com desvio químico de ~ 146 - 149 ppm, C4 surge a $\delta \sim 152$ - 153 ppm, e o grupo amida aparece por volta dos 164-165 ppm para todos os compostos.

Os deslocamentos químicos dos sinais observados nos espectros são muito similares aos encontrados para estruturas de purina análogas [2010TH1].

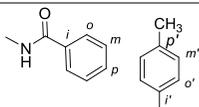
Tabela 3.33 - Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **3.7**



Comp	R	R ¹	C2	C4	C5	C6	C8	CONH ₂	R	R ¹
3.7a			151,93	153,00	131,01	148,17	147,19	164,33	125,49 (<i>C_o</i>), 114,72(<i>C_m</i>), 159,08(<i>C_p</i>) n. d. (<i>C_i</i>) 55,57(OCH ₃)	-----
3.7b		H	152,03	152,96	131,15	148,27	147,08	164,30	126,21 (<i>J</i> 9 Hz, <i>C_o</i>) 116,49 (<i>J</i> 22.5 Hz, <i>C_m</i>) 161,45 (<i>J</i> 244.5 Hz, <i>C_p</i>) 130,42(<i>C_i</i>)	-----
3.7c			152,19	152,81	131,54	148,62	146,58	164,24	123,71(<i>C_o</i>), 133,90(<i>C_m</i>), 110,45(<i>C_p</i>) 137,98(<i>C_i</i>), 118,26 (CN)	-----
3.7d	CH ₃		151,35	153,66	130,69	147,19	148,82	164,37	29,80(CH ₃)	-----
3.7e			161,47	153,43	129,25	148,13	146,27	164,37	123,78(<i>C_o</i>), 129,62(<i>C_p</i>), 128,21(<i>C_m</i>) 134,19(<i>C_i</i>)	25,64(CH ₃)
3.7f		CH ₃	161,71	153,30	129,49	148,40	145,81	164,27	123,60(<i>C_o</i>), 138,11(<i>C_m</i>), 110,31(<i>C_p</i>) 133,86(<i>C_i</i>) 118,26(CN)	25,66(CH ₃)
3.7g			161,34	153,57	129,04	147,91	146,52	164,38	125,56(<i>C_o</i>), 114,71(<i>C_m</i>), 159,02(<i>C_p</i>) 126,94(<i>C_i</i>) 55,56(OCH ₃)	25,60(CH ₃)
3.7i	CH ₃		161,55	153,63	125,71	145,92	148,23	163,97	25,31(s,3H,CH ₃)	25,31(CH ₃)

Tabela 3.33 (continuação) - Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **3.7**

Comp	R	R ¹	C2	C4	C5	C6	C8	CONH ₂	R	R ¹
3.7j			159,30	152,45	127,00	144,67	148,80	165,27	127,64(C <i>o</i>), 128,47(C <i>m</i>), 132,24(C <i>p</i>), 131,28(C <i>i</i>) 168,25(C=O)	25,54(CH ₃)
3.7k		CH ₃	160,43	152,42	126,76	146,34	148,53	164,85	21,76(CH ₃) 170,85(C=O)	25,43(CH ₃)
3.7l			159,30	152,28	126,87	144,88	148,42	165,19 ^a	142,07(C <i>l</i>), 109,54(C <i>a</i>), 110,69(C <i>b</i>) 153,75(C <i>i</i>) 162,50(C=O) ^a	25,48(CH ₃)
3.7n			158,01	153,08	127,36	148,64	148,83	164,53	20,49(CH ₃) 169,39(C=O)	128,13(C <i>o'</i>), 129,29(C <i>m'</i>), 140,56(C <i>p'</i>), 134,02(C <i>i'</i>), 21,01(CH ₃)
3.7o			157,95	153,10	127,04	148,54	148,62	164,57	20,47(CH ₃) 169,37(C=O)	114,01(C <i>o'</i>), 129,85(C <i>m'</i>), 161,47(C <i>p'</i>), 129,22(C <i>i'</i>) 55,32(OCH ₃)
3.7q			157,94	153,09	127,08	148,65 ^a	148,72	164,64	20,50(CH ₃) 169,44(C=O)	121,67(C <i>o</i>), 111,22(C <i>o'</i>), 111,49(C <i>m</i>), 148,69 ^a (C <i>m'</i>), 151,30(C <i>p</i>), 129,31(C <i>i</i>) 55,65(OCH ₃ - <i>m'</i>), 55,59(OCH ₃ - <i>p'</i>)
3.7r			155,99	153,19	128,17	148,70	149,85	164,29	20,49(CH ₃) 169,44(C=O)	128,78(C <i>o'</i>), 132,76(C <i>m'</i>), 118,70(C <i>p'</i>) 140,82(C <i>i'</i>) 112,91(CN)
3.7s			158,16	153,28	127,38	148,85	148,91	164,53	147,12(C <i>l</i>), 117,00(C <i>a</i>), 112,54(C <i>b</i>) 144,76(C <i>i</i>) 157,14(C=O)	128,13(C <i>o'</i>), 129,31(C <i>m'</i>), 140,59(C <i>p'</i>), 133,92(C <i>i'</i>) 20,99(CH ₃)

3.7t

157,89	153,24	127,50	148,43	148,98	164,61	127,88(<i>Co</i>), 128,74(<i>Cm</i>), 132,54(<i>Cp</i>), 131,76(<i>Ci</i>) 166,40(C=O)	128,09(<i>Co</i>), 129,27(<i>Cm'</i>), 134,13(<i>Co'</i>), 140,55(<i>Cp'</i>) 20,99(CH ₃)
--------	--------	--------	--------	--------	--------	--	---

n. d. = não detetado

a) dada a proximidade dos desvios químicos, os núcleos de carbono podem ser atribuídos ao contrário

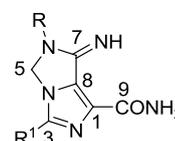
3.2.3.6. imidazo[1,5-c]imidazoles

As estruturas de todos os compostos novos **3.24** sintetizados foram confirmadas por análise elementar (Tabela 3.34), IV (Tabela 3.35), ¹H RMN (Tabela 3.36), ¹³C RMN (Tabela 3.37).

3.2.3.6.1. Dados físicos e analíticos

Foram encontradas análises elementares corretas (Tabela 3.34), embora a maioria dos compostos se encontrassem sob a forma hidratada.

Tabela 3.34 - Dados físicos e analíticos para os compostos **3.24**



Comp	R	R ¹	D (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor obtido(esperado) C; H; N (%)
3.24a			31	> 211 ^{a)}	C ₁₅ H ₁₆ N ₆ O ₃ ·1,3H ₂ O	51,51; 5,27; 23,56 (51,22; 5,29; 23,90)
3.24b			26	239-240	C ₁₅ H ₁₃ N ₇ O ₂	55,86; 4,31; 30,01 (55,72; 4,05; 30,33)
3.24c			42	> 244 ^{a)}	C ₁₆ H ₁₉ N ₇ O ₂ ·H ₂ O	53,25; 5,91; 26,89 (53,48; 5,85; 27,29)
3.24d			76	> 300	C ₁₄ H ₁₄ N ₆ O ₃ ·2H ₂ O	48,27; 5,06; 23,93 (48,00; 5,14; 24,00)
3.24e			17	263-264	C ₁₇ H ₁₄ N ₆ O ₄ ·0,8H ₂ O	53,63; 4,26; 21,73 (53,63; 4,10; 22,08)
3.24f			13	> 240 ^{a)}	C ₁₃ H ₁₂ N ₆ O ₃	52,24; 4,26; 27,78 (52,00; 4,03; 27,99)
3.24g			35	228-230	C ₁₉ H ₁₆ N ₆ O ₃ ·3H ₂ O	55,13; 5,13; 20,29 (55,07; 5,31; 20,29)

^{a)} funde com decomposição

3.2.3.6.2. Espectroscopia de IV

Analisando os dados espectroscópicos de IV dos imidazo-imidazoles **3.24** sintetizados é de destacar a presença das bandas intensas correspondentes à vibração dos dois grupos carbonilo a

1714-1665 cm^{-1} . Os espectros de IV apresentam as bandas de estiramento de deformação angular das ligações N-H, e vibrações de estiramento C=N e C=C entre 1504-1662 cm^{-1} . A região dos 3500-3000 cm^{-1} é característica por apresentação de uma banda intensa a 3466-3377 cm^{-1} seguidas de duas bandas igualmente intensas, mas largas, atribuídas às vibrações de estiramento O-H, para os compostos **3.24d-g** e N-H para todos os compostos.

Tabela 3.35 - Dados espectroscópicos de IV (cm^{-1}) para os compostos **3.24**



Comp	R	R ¹	3500-3000	1750-1500
3.24a			3425i, 3309i	1704i, 1673i, 1642m, 1610i, 1548i, 1538i
3.24b			3440i, 3319i	1703i, 1673i, 1641f, 1596f, 1546i
3.24c			3398i, 3258i, 3195i(l)	1694i, 1667i, 1651i, 1613i, 1542i
3.24d			3428i, 3217i(l)	1697i, 1676i, 1611i, 1585i, 1504m
3.24e			3409i, 3307i, 3231i(l) 3140 i(l)	1702i, 1684i, 1662i, 1642i, 1614i, 1596i, 1587i, 1575i, 1533i, 1547i, 1533i
3.24f			3377i, 3263i(l), 3194i(l)	1714i, 1665i, 1636i, 1558i, 1538i
3.24g			3466i, 3304-3219i(l)	1694i, 1671i, 1614i, 1603i, 1584i, 1531i(l)

3.2.3.6.3. Espectroscopia de ¹H RMN

Nos espectros de ¹H RMN dos compostos isolados observa-se que os prótons H5 estão sujeitos ao mesmo ambiente químico, pois são equivalentes, aparecendo entre δ 5,68-6,35 ppm. O próton imínico N7 surge entre δ 8,38-9,52 ppm, como um singlete bem definido, a integrar para um próton e desaparece por adição de água deuterada.

Os dois prótons do grupo amida, surgem como dois singletos largos, cada um a integrar para um próton a 8,29-7,61 ppm e 7,54-8,16 ppm. A não equivalência destes prótons foi também verificada nas estruturas de 6-carbamoilpurina. Nos compostos **3.24** a não equivalência destes

protões pode dever-se também à existência de uma ponte de hidrogénio intramolecular entre N2 e um dos hidrogénios do grupo carbamóilo.

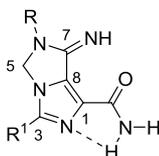
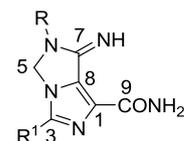


Tabela 3.36 - Dados espectroscópicos de ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) para os compostos **3.24**



Comp	R	R ¹	NH ₂	H5	NH	R	R ¹
3.24a a);b)			7,70 (s,1H) 7,62 (s,1H)	5,73 (s,2H)	9,30 (s,1H)	10,42(sl,1H,NH) 1,93(s,3H,CH ₃)	7,06(d,2H, <i>J</i> 8.7Hz,H _o) 7,83(d,2H, <i>J</i> 8.7Hz,H _m) 3,82(s,3H,OCH ₃)
3.24b b)			8,29 (s,1H) 8,16 (s,1H)	6,15 (s,2H)	9,49 (s,1H)	10,90(s,1H,NH) 2,04(s,3H,CH ₃)	7,39(d,2H, <i>J</i> 8.4Hz,H _o) 7,86(d,2H, <i>J</i> 8.4Hz,H _m) 2,39(s,3H,CH ₃)
3.24c			7,61 (s,1H) 7,54 (s,1H)	5,68 (s,2H)	8,49 (sl,1H)	10,39(sl,1H,NH) 1,94(s,3H,CH ₃)	6,78(d,2H, <i>J</i> 8.8Hz,H _o) 7,69(d,2H, <i>J</i> 8.8Hz,H _m) 2,97(s,6H,N(CH ₃) ₂)
3.24d			7,62 (s,1H) 7,58 (s,1H)	5,69 (s,2H)	8,51 (s,1H)	10,21(sl,2H,NH+OH) 1,92(s,1H,CH ₃)	6,88(dd,2H, <i>J</i> 2, 6.8Hz,H _o) 7,72(dd,2H, <i>J</i> 2, 6.8Hz,H _m) 10,21(sl,2H,NH+OH)
3.24e a);b)			8,27 (s,1H) 8,16 (s,1H)	6,20 (s,2H)	9,52 (s,1H)	8,06(dd, <i>J</i> 0.8, 1.6Hz,H _c) 6,94(dd, <i>J</i> 0.8, 3.6Hz,H _a) 6,78(dd, <i>J</i> 1.6, 3.6Hz,H _b) 12,10(s,1H,NH)	6,94(dd,2H, <i>J</i> 2, 6.8Hz,H _o) 7,81(dd,2H, <i>J</i> 2, 6.8Hz,H _m) 11,03(s,1H,OH)
3.24f			8,25 (s,1H) 8,15 (s,1H)	6,15 (s,2H)	9,50 (sl,1H)	11,60(sl,1H,NH) 8,33(s,1H,COH)	6,94(dd,2H, <i>J</i> 2, 6.8Hz,H _o) 7,90(dd,2H, <i>J</i> 2, 6.8Hz,H _m) 10,27(s,1H,OH)
3.24g			7,86 (s,1H) 7,79 (s,1H)	6,35 (s,2H)	8,38 (s,1H)	8,03(d,2H, <i>J</i> 6.8Hz,H _o) 7,42(m,3H,H _m +H _p)	6,93(s,2H, <i>J</i> 8.4Hz,H _o) 7,77(d,2H, <i>J</i> 8.4Hz,H _m)

a) espectro obtido em DMSO-*d*6.TFA

b) espectro obtido num espectrómetro de 300 MHz

3.2.3.6.4. Espectroscopia de ^{13}C RMN

As estruturas propostas foram apoiadas pela espectroscopia de ^{13}C RMN. A atribuição dos desvios químicos foi feita com base nas técnicas bidimensionais de HMQC e HMBC. O espectro

de HMQC mostrou em todos os compostos o acoplamento direto H-C5. O desvio químico para C5 surge entre os 64-67 ppm.

No espectro de HMBC foi possível observar o acoplamento a três ligações entre H5 e C7, C8 e C3; o hidrogénio do grupo imino e C8; um dos protões do grupo amida e C9 (a duas ligações) e o outro protão e C1. Nos espectros de HMBC são, ainda, visíveis as correlações entre os protões *orto* do substituinte R¹ e C3.

Posto isto, foi atribuído o desvio químico de ~ 131 ppm a C1, δ ~ 129 ppm a C8, δ ~ 141 ppm a C3 e δ ~ 163 ppm ao grupo carbonilo da função amida em C9. O protão *orto* do substituinte R¹ permitiu confirmar a atribuição do sinal de C3.

Quando os espectros são adquiridos por adição de TFA, casos **3.24b**, **3.24e-f**, verifica-se uma alteração nos valores de desvio químico de C1, C3, C5 e C8. Nestes casos, C1 surge a δ ~ 136 ppm, C3 a δ ~ 145 ppm, C5 a δ ~ 67 ppm e C8 ~ 126 ppm.

Verifica-se uma excelente concordância de valores para os desvios químicos registados para os carbonos destas estruturas e os reportados [2006TH1, 2010TH1].

HMBC (3.24):

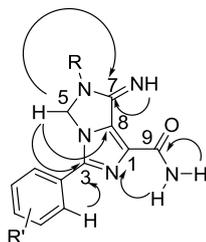
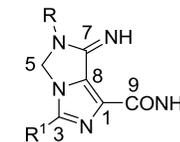


Tabela 3.37 - Dados espectroscópicos de ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) para os compostos 3.24



Comp	R	R ¹	C1	C3	C5	C7	C8	C9	R	R ¹
3.24a ^{b)}			131,52	141,04	64,50	152,55	129,98	163,89	20,57(CH ₃) 169,17(C=O)	114,48(C _o), 127,91(C _m), 120,83(C _p), 160,29(C _i) 55,39(OCH ₃)
3.24b ^{a)}			135,98	144,93	67,16	152,15	126,47	163,12	20,60(CH ₃) 169,10(C=O)	126,79(C _o), 126,74(C _m), 140,86(C _p), 124,42(C _i) 21,01(CH ₃)
3.24c			131,33	141,95	64,33	152,65	129,30	163,92	20,55(CH ₃) 169,19(C=O)	111,82(C _o), 127,29(C _m), 150,84(C _p), 115,54(C _i) 39,71((CH ₃) ₂)
3.24d			131,37	141,42	64,45	152,50	129,69	163,88	20,51(CH ₃) 169,09(C=O)	115,80(C _o), 127,95(C _m), 158,90(C _p), 119,15(C _i)
3.24e ^{a)} b)			136,17	145,51	67,22	152,41	125,75	163,19	147,03(C _d), 117,12(C _a), 112,47(C _b), 144,72(C _i) 156,61(C=O)	115,98(C _o), 128,70(C _m), 159,92(C _p), 117,98(C _i)
3.24f ^{a)}			136,00	145,39	67,16	151,78	125,80	163,15	160,69(COH)	115,95(C _o), 128,68(C _m), 159,88(C _p), 117,94(C _i)
3.24g			131,29	142,96	64,37	152,30	129,21	163,94	127,73(C _o), 127,77(C _m) 130,21(C _p), n. d. (C _i) 166,21(C=O)	115,88(C _o), 128,09(C _m), 159,11(C _p), 119,08(C _i)

a) espectro obtido em DMSO-d₆.TFA

b) espectro obtido num espectrómetro a 75 MHz.

n. d. = não detetado

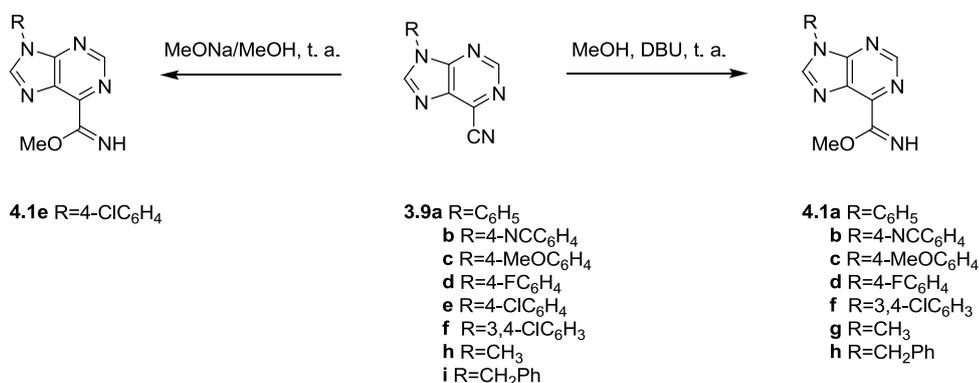
4. Reatividade de 6-ciano e 6-carbamoilpurinas com nucleófilos

4.1. Reação de 6-cianopurinas com metóxido de sódio

4.1.1. Síntese de 6-imidatopurinas

Neste subcapítulo descreve-se a síntese de 6-imidatopurinas **4.1** (R=aril, alquil, amida), estruturas extremamente versáteis e muito utilizadas como reagentes de partida na síntese de novos compostos heterocíclicos [2004OBC1019, 2007EJO1324].

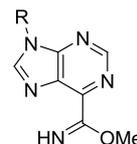
Deu-se início ao trabalho reproduzindo os procedimentos experimentais utilizados pelo grupo de investigação para obtenção das 6-imidatopurinas, R=aril, alquil **4.1a-d** e **4.1f-h** [2004OBC1019]. Por reação das 6-cianopurinas **3.9** com metanol, na presença de DBU, à temperatura ambiente e ao fim de intervalos de tempo variáveis foram isolados os produtos desejados que precipitaram do meio reacional – esquema 4.1. À 6-cianopurina **3.9e** foi adicionado diretamente solução concentrada de metóxido de sódio, em metanol, à temperatura ambiente. O produto **4.1e** precipitou do meio reacional ao fim de 7 minutos, como um sólido branco, com um rendimento de 61%. Os derivados **4.1e** e **4.1f** foram completamente caracterizados, por se tratar de compostos novos.



Esquema 4.1

Os estudos para obter as 6-imidatopurinas com R=NHCOR' foram iniciados com o derivado **3.9j** (R'=NHCOC₄H₉O). Quando se fez reagir a 6-cianopurina **3.9j** com metanol e DBU, à temperatura ambiente, isolou-se da mistura reacional reagente de partida ao fim de dois dias de reação. Optou-se então por tratar a 6-cianopurina **3.9j** com uma solução de metóxido de sódio em metanol – esquema 4.2. O produto, amarelo, foi isolado com um rendimento de 60%, ao fim de 20 minutos de reação. As mesmas condições experimentais foram aplicadas à purina **3.9k**

Tabela 4.1. Dados físicos e analíticos para os compostos **4.1**



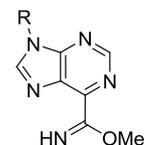
Comp	R	D (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor Obtido (Esperado) C; H; N (%)
4.1e		61	217-218	C ₁₃ H ₁₀ N ₅ ClO.1,4H ₂ O	50,02; 3,98; 22,13 (49,97; 4,10; 22,42)
4.1f		65	181-182	C ₁₃ H ₉ N ₅ OCl ₂	48,30; 2,91; 21,90 (48,47; 2,82; 21,74)
4.1i		60	>300	C ₁₂ H ₁₀ N ₆ O ₃	50,45; 3,69; 29,55 (50,35; 3,52; 29,36)
4.1j		85	>250 ^{a)}	C ₁₄ H ₁₂ N ₆ O ₂	56,73; 4,19; 28,45 (56,75; 4,08; 28,36)

^{a)} funde com decomposição

4.2.2. Espectroscopia de IV

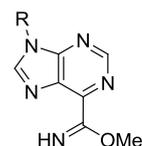
A análise dos espectros de IV das 6-imidatopurinas obtidas permite observar para todos os compostos a presença de uma banda intensa a 3230-3293 cm⁻¹ atribuída à vibração de estiramento NH da função imidato. Nos compostos **4.1i** e **4.1j** verifica-se ainda a presença de uma banda larga, de intensidade média ou forte, atribuível à vibração do grupo NH da função amida em N9 do heterociclo. Na região 1700-1500 cm⁻¹ surge um conjunto de bandas intensas atribuídas às vibrações de estiramento das ligações C=N e C=C do anel. Nos compostos **4.1i** e **4.1j**, a banda intensa a uma frequência de 1596 cm⁻¹, ausente nos compostos **4.1e** e **4.1f**, pode atribuir-se à vibração do grupo carbonilo da função amida. Estes dados de IV são típicos de 6-imidatopurinas conforme é reportado na literatura [2004OBC1019].

Tabela 4.2 - Dados espectroscópicos de IV (Nujol/cm⁻¹) para os compostos **4.1**



Comp	R	3500-3000	1700-1500
4.1e		3279i	1641i, 1574i, 1509i

Tabela 4.2 - Dados espectroscópicos de IV (Nujol/cm⁻¹) para os compostos 4.1

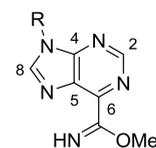


Comp	R	3500-3000	1700-1500
4.1f		3280i	1642i, 1575i, 1500i
4.1i		3500-3100m(l), 3293m	1646i, 1596i, 1557i
4.1j		3500-3100i(l), 3230i	1643i, 1596i, 1580i, 1536i

4.2.3. Espectroscopia de ¹H RMN

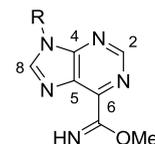
Nos espectros de ¹H RMN dos compostos isolados os prótons H2 e H8 surgem como singletos, a integrar para um próton cada, a um desvio químico acima dos 9 ppm quando R=aril, compostos 4.1e e 4.1f. Para os compostos em que R=NHCOR', 4.1i e 4.1j, H2 surge entre δ 8,81-8,83 ppm e H8 surge a δ 8,99-8,91 ppm. Nos espectros é ainda detetado um singlete por volta dos 10 ppm, que desaparece após adição de D₂O que foi atribuído ao grupo NH da função imidato ligada a C6. Entre δ 3,92-4,40 ppm surge um singlete a integrar para três prótons, sinal atribuído ao grupo metilo da função imidato. Os desvios químicos registados para estes compostos estão em concordância para os reportados em bibliografia para compostos análogos [2004OBC1019].

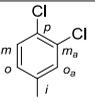
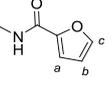
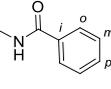
Tabela 4.3 - Dados espectroscópicos de ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) para os compostos 4.1



Comp	R	H2	H8		R
4.1e		9,53(s,1H)	9,63(s,1H)	10,30(s,1H,NH) 4,40(s,3H,OCH ₃)	8,42(d,2H, <i>J</i> 8.7 Hz,H _o) 8,17(d,2H, <i>J</i> 8.7 Hz,H _m)

Tabela 4.3 - Dados espectroscópicos de ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **4.1**

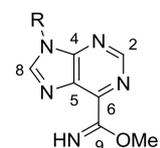


Comp	R	H2	H8		R
4.1f		9,12(s,1H)	9,24(s,1H)	9,85(s,1H,NH) 3,96(s,3H,OCH ₃)	8,35(d,1H, <i>J</i> 2.4 Hz,H _{oa}) 8,03(dd,1H, <i>J</i> 2.4, 8.7 Hz,H _o) 7,95(d,1H, <i>J</i> 8.7 Hz,H _m)
4.1i		8,83(s,1H)	8,93(s,1H)	9,99(s,1H,NH) 3,92(s,3H,OCH ₃)	7,59(dd,1H, <i>J</i> 0.6, 1.8 Hz,H _c) 6,74(dd,1H, <i>J</i> 0.6, 3.2 Hz,H _a) 6,47(dd,1H, <i>J</i> 1.8, 3.2 Hz,H _b)
4.1j		8,81(s,1H)	8,99(s,1H)	10,02(s,1H,NH) 3,92(s,3H,OCH ₃)	8,05(m,2H,H _o) 7,32(m,3H,H _m +H _p)

4.2.4. Espectroscopia de ^{13}C RMN

Através da análise dos espectros de ^{13}C RMN das 6-imidatopurinas isoladas, é possível verificar que C2 aparece com desvio químico de 150-152 ppm, ao passo que C8 surge a δ 147-149 ppm. Nos espectros de HMBC foi possível verificar a correlação a três ligações entre H-C2 e C4 e C6 e entre H-C8 e C4 e C5. Assim, C4 surge por volta dos 152 ppm, C5 a δ 128-131 ppm, C6 a δ 142-144 ppm e C8 δ 147-149 ppm. A correlação observada em HMBC entre o grupo metilo e C9 e entre o NH da função imidato e C6 permitiram atribuir com segurança o desvio químico a C6 e C9. O grupo metilo da função imidato surge a δ 53 ppm ao passo que C9 surge a δ 164 ppm. Nos compostos **4.1i** e **4.1j**, R=NHCOR', foi ainda identificado o grupo carbonilo que aparece acima dos 160 ppm.

Tabela 4.4. Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **4.1**



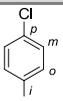
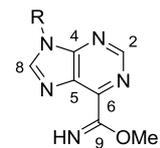
Comp	R	C2	C4	C5	C6	C8		R
4.1e		152,15	152,95	129,61	144,37	147,21	164,25(C ₉) 53,38(OCH ₃)	125,39(C _o), 129,62(C _m) 132,94(C _p), 132,74(C _i)

Tabela 4.4. Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **4.1**



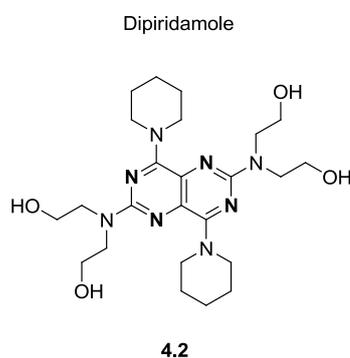
Comp	R	C2	C4	C5	C6	C8		R
4.1f^{a)}		152,22	152,89	131,10	144,42	146,99	164,18(C9) 53,37(OCH ₃)	133,87(C <i>i</i>), 131,44(C <i>m</i>) 130,69(C <i>p</i>), 123,55(C <i>o</i>) 125,19(C <i>oa</i>)
4.1i		150,25	151,51	128,69	142,33	149,09	164,82(C9) 53,00(OCH ₃)	110,75(C <i>b</i>), 109,59(C <i>a</i>), 142,17(C <i>i</i>), 153,63(C <i>i</i>), 162,55(C=O)
4.1j^{a)}		150,10	151,62	128,76	142,13	149,41	164,88(C9) 52,93(OCH ₃)	127,61(C <i>o</i>), 127,12(C <i>m</i>), 128,41(C <i>p</i>), 139,84(C <i>i</i>), 164,21(C=O)

a) espectro obtido a 100 MHz

4.3. Reatividade de 6-cianopurinas com nucleófilos de azoto

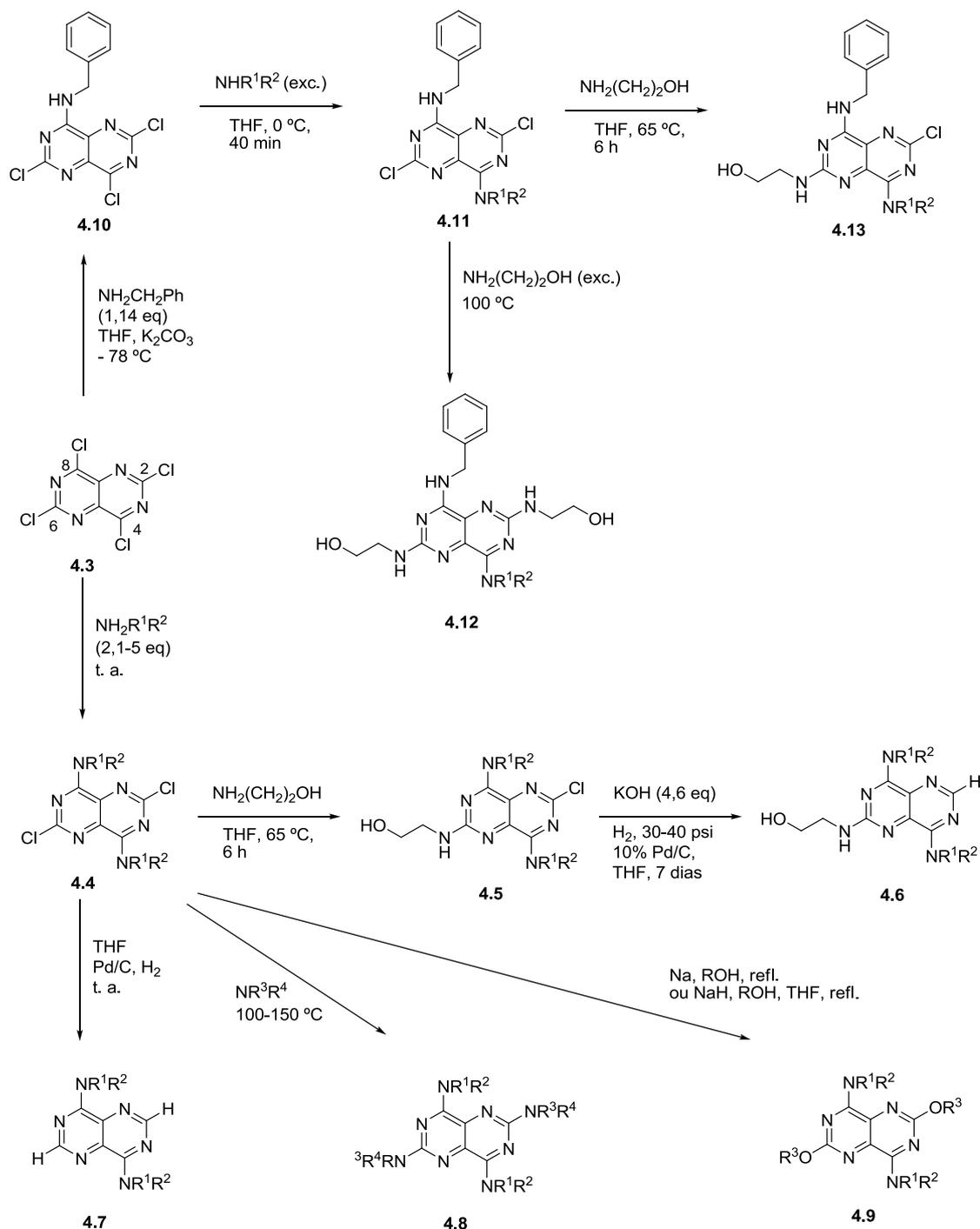
4.3.1. Síntese de 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas

Será abordada e discutida, neste subcapítulo, a reatividade das 6-cianopurinas **3.9** (R=aril, NHCOR') com nucleófilos de azoto. Os produtos gerados, as pirimido-pirimidinas, pertencem a uma importante classe de compostos biologicamente ativos. Um exemplo desses compostos é a dipiridamole, estrutura **4.2** que possui atividade cardiovascular e é ainda prescrita para prevenir a excessiva coagulação sanguínea [1985USP4518596].



Um número elevado de estruturas de pirimido[5,4-*d*]pirimidina são reportadas como agentes antivirais e antitumorais [1981JME393, 1989JME629, 1994NN1125, 1989USP4801698, 1999USP5977102, 1997USP5618814, 1998USP5707989, 2004JME4905, 2002JCS(P1)108, 1997JME1820], inibidores da tirosina cinase [1998USP5707989, 1997JME1820] e ainda como agentes antialérgicos [2005USP159414-A1] e broncodilatadores [1992USP5162316, 2010JBS349].

Os métodos reportados na literatura para a síntese destes compostos envolvem, na maioria, a substituição nucleofílica aromática de átomos de cloro do derivado 2,4,6,8-tetracloropirimido[5,4-*d*]pirimidina **4.3**, por tratamento com aminas primárias, secundárias e hidrazina [1989JME629, 2002JCS(P1)108, 2004JME4905, 2004CCHTS413]. Curtin et al [2004JME4905] reportam a síntese e atividade biológica de uma série de derivados de pirimido[5,4-*d*]pirimidina com diferentes substituintes nas posições 2,6- e 4,8- do anel, usando o método de síntese descrito anteriormente. As estruturas obtidas e os métodos de síntese utilizados por estes autores encontram-se compilados no esquema 4.4.



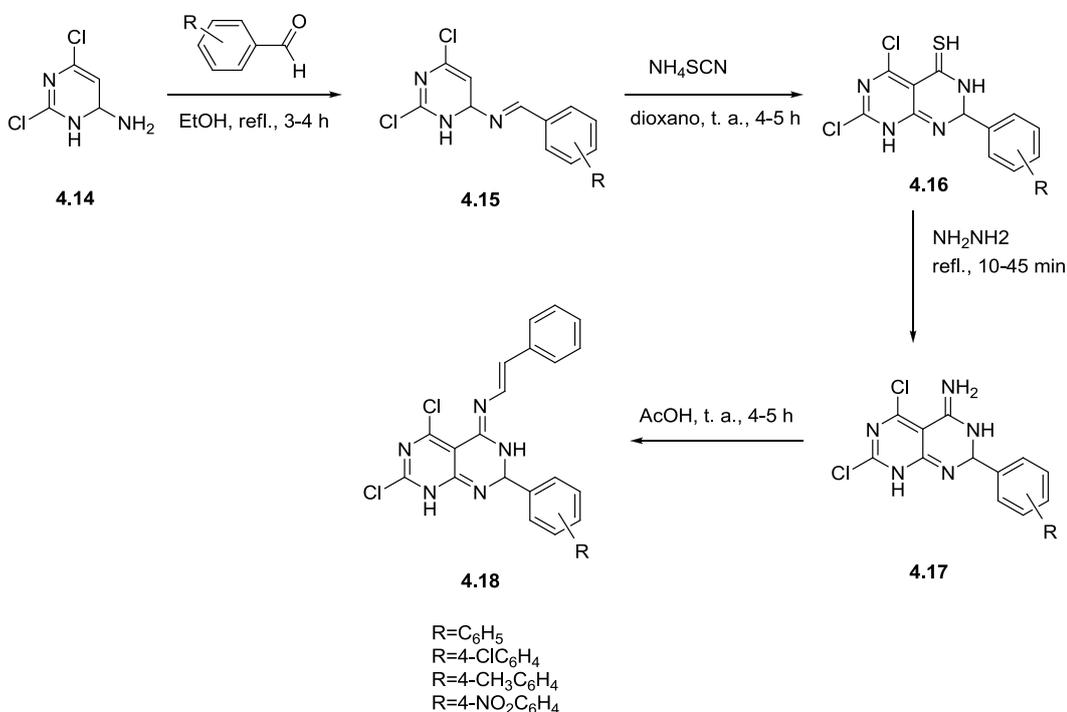
Esquema 4.4

A reação de **4.3** com excesso de amina conduziu à formação da 2,6-dicloropirimido[5,4-*d*]pirimidina **4.4** substituída simetricamente nas posições 4 e 8. Por transformação química destes derivados diclorados, foi possível substituir os átomos de cloro nas posições 2 e 6 por novas unidades, aplicando condições experimentais que variam consoante os substituintes dessas posições, obtendo **4.7**, **4.8** e **4.9**. Em condições de temperatura controlada, foi possível efetuar a

substituição nucleofílica apenas em C6, obtendo-se os derivados monoclorados **4.5**. Estes, por hidrogenação, originaram **4.6**.

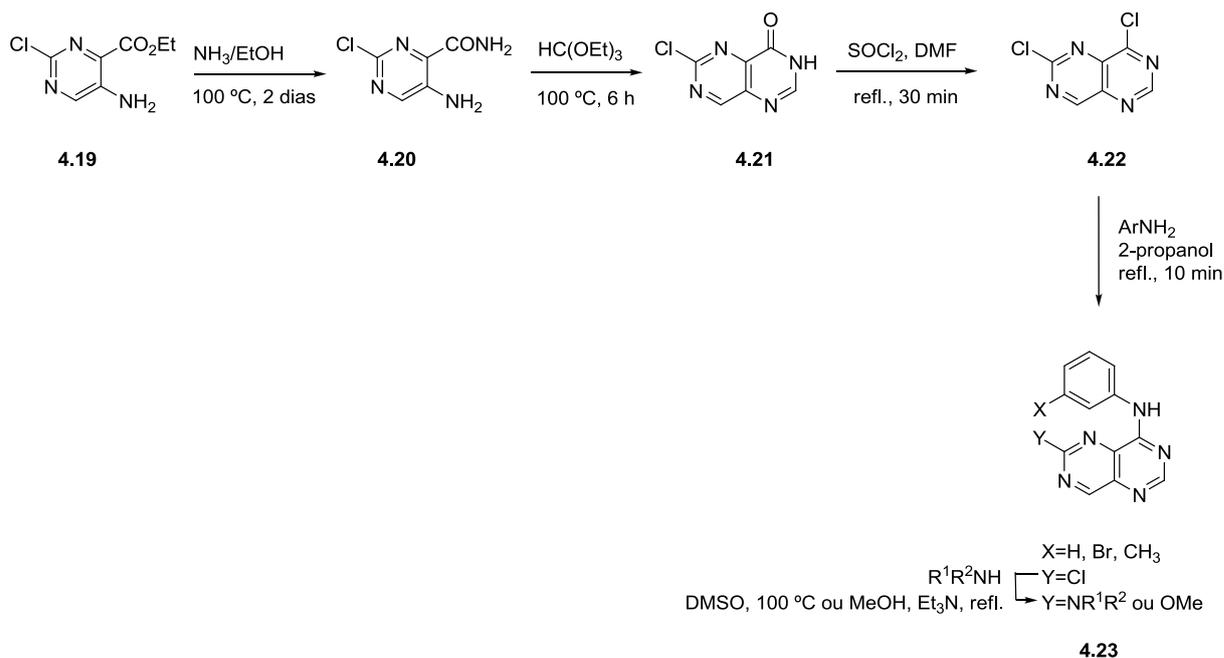
O mesmo grupo de investigação descreveu ainda a síntese de pirimido[5,4-*d*]pirimidinas assimetricamente substituídas nas posições 4 e 8. Partindo de **4.3** foi possível introduzir seletivamente, através de um controlo rigoroso das condições experimentais, uma amina primária na posição 8 para gerar **4.10**. Seguiram-se reações deste com aminas primárias e secundárias em C8 que possibilitaram gerar a pirimido-pirimidina **4.11** assimetricamente substituída. Por reação com etanolamina, o composto **4.11** pode originar o derivado tetrasubstituído **4.12** ou o trisubstituído **4.13**, dependendo da quantidade de amina usada na reação. Assim, usando excesso de etanolamina, na ausência de THF, e temperatura de 100 °C, obtém-se **4.12**. A pirimido-pirimidina trisubstituída **4.13** é obtida sob aquecimento em THF com etanolamina por substituição nucleofílica seletiva em C6.

As pirimido[5,4-*d*]pirimidinas podem também ser sintetizadas a partir de pirimidinas por reação com reagentes adequados. Sharma et al [2006HAC245], sintetizaram estruturas de pirimido-pirimidina por condensação de 4-amino-2,6-dicloropirimidina **4.14** com aldeídos, seguido de ciclização com tiocianato de amónio, à temperatura ambiente, de acordo com o esquema 4.5:



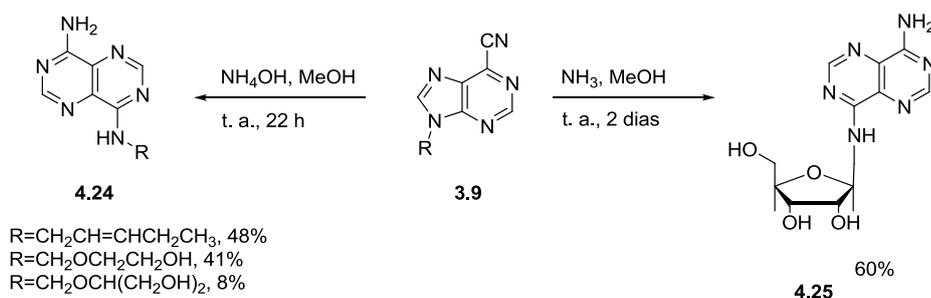
Esquema 4.5

Rewcastle e colaboradores [1997]JME1820, 2000COR679] reportam a síntese de (4-fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidinas substituídas em C6 em cinco passos sequenciais que são descritos no esquema 4.6. Após conversão do aminoéster **4.19** na pirimidinona **4.21**, obtém-se por reação com cloreto de tionilo a 4,6-dicloropirimido[5,4-*d*]pirimidina **4.22**. Por reação de **4.22** com aminas nucleofílicas, e em condições experimentais apropriadas geram-se os produtos finais **4.23** desejados.



Esquema 4.6

O tratamento de 6-cianopurinas **3.9** (R=H, açúcar) com amônia, em metanol, ou com um largo excesso de amoníaco, em metanol, resultaram também na formação de pirimido-pirimidinas [1989USP4801698, 1981JME393, 1981JME941, 1994NN1125, 1995NN1601]. No geral, as reações decorreram à temperatura ambiente, em metanol com rendimentos baixos [1981JME393, 1981JME941, 1995NN1601] – esquema 4.7.

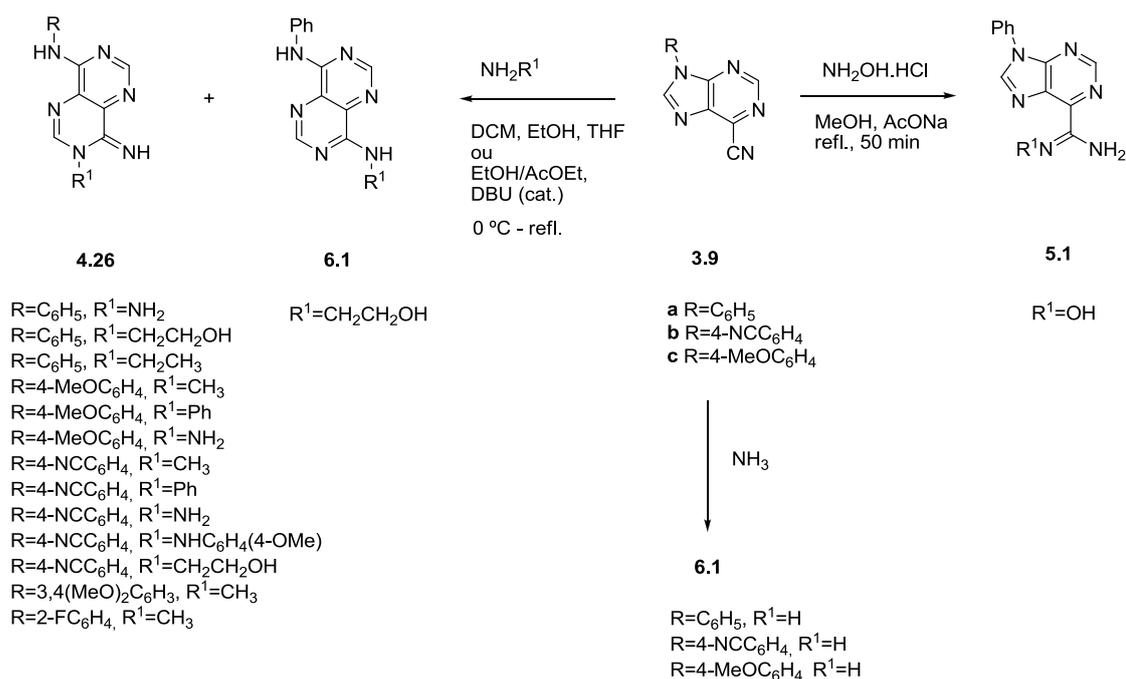


Esquema 4.7

Durante os últimos anos, no nosso grupo de investigação foram desenvolvidos métodos de síntese que permitem gerar, exclusivamente, estruturas de pirimido-pirimidina **4.26** por reação das 9-aryl-6-cianopurinas **3.9** com aminas primárias, hidrazina e aminoálcool [2001JCS(P1)2532, 2007EJO1324, 2009EJO4867] – esquema 4.8. Os rendimentos obtidos são excelentes, acima dos 90%, com exceção das reações em que se usou como nucleófilo a metoxifenilamina (38%) e anilina (60%).

O método de síntese desenvolvido pelo grupo de investigação é bastante versátil pois permite obter uma grande variedade de compostos **4.26** com diferentes substituinte R e R¹.

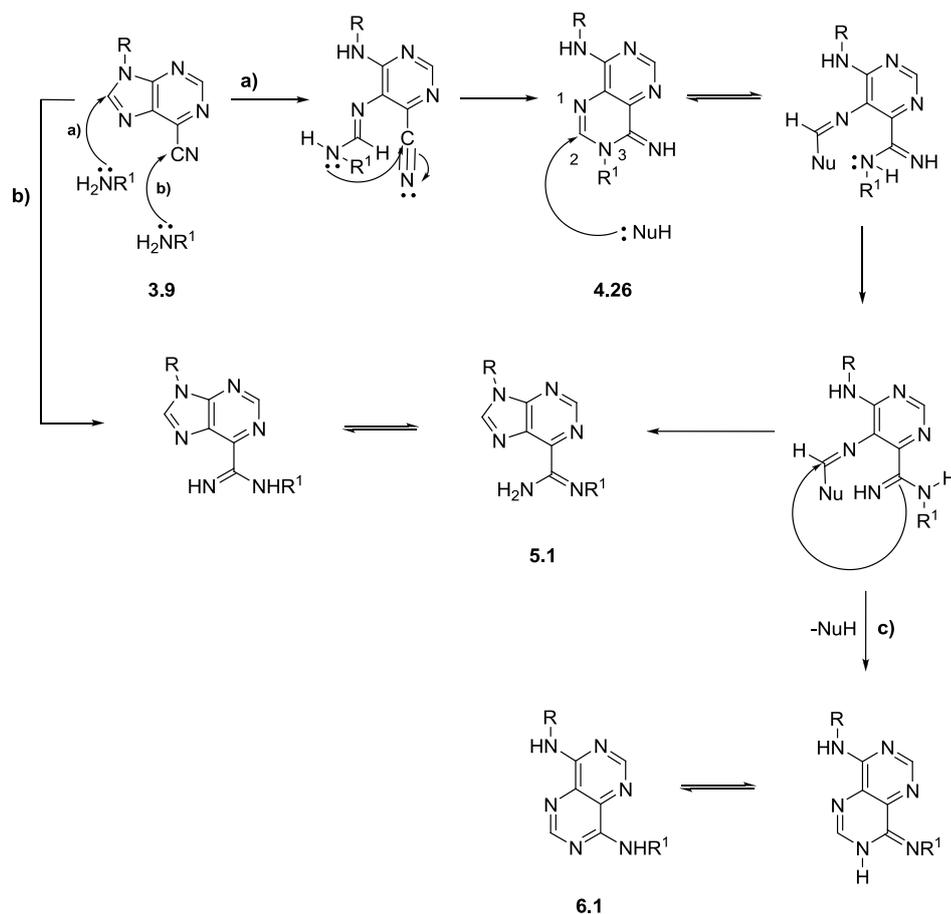
Contudo, as reações devem ser seguidas rigorosamente uma vez que, podem acontecer reações competitivas. Em alguns casos, o produto **6.1** foi identificado nas reações, embora como composto minoritário [2007EJO1324]. Nas reações com o amoníaco o único composto isolado foi a estrutura aromática **6.1**. Quando se utilizou a hidroxilamina como nucleófilo, a reação seguiu um caminho diferente e obteve-se como único produto a 6-amidinopurina **5.1** [2007EJO1324, 2009EJO4867] – esquema 4.8.



Esquema 4.8

O mecanismo proposto para estas reações descreve-se no esquema 4.9. O mecanismo para a síntese de **4.26** a partir de **3.9**, envolve o ataque do nucleófilo ao C8 do anel de purina, com abertura do anel (caminho **a**). O fecho do novo anel de pirimidina ocorre por ataque do azoto do nucleófilo ao grupo nitrilo, substituinte do anel de purina. A reação com o amoníaco deve seguir o mesmo caminho (ataque a C8), mas o composto **4.26** (R¹≠H) rapidamente tautomeriza para a

estrutura aromática **6.1**, mais estável. A conversão de **4.26** em **6.1** corresponde a um rearranjo de Dimroth. Na presença de um nucleófilo, a pirimido-pirimidina **4.26** é atacada em C2 do anel gerando a estrutura aberta. Após rotação da função amidina, ocorre o fecho do novo anel de pirimidina seguido de aromatização, para gerar **6.1** (caminho **c**). Se o ataque nucleofílico ocorrer no nitrilo (caminho **b**), então gera-se a estrutura **5.1**.



Esquema 4.9

Os resultados obtidos até ao momento sugerem que a natureza da amina é decisiva para o caminho que segue a reação. O trabalho que se apresenta neste capítulo pretende estudar a reatividade das 6-cianopurinas com novos nucleófilos de azoto: hidrazidas. Se as 6-cianopurinas reagirem com as hidrazidas da mesma forma que as aminas primárias será possível obter pirimido-pirimidinas **4.26** contendo unidades de hidrazida incorporadas na estruturas heterocíclica ou como substituinte se o composto sofrer rearranjo, produto **6.1**.

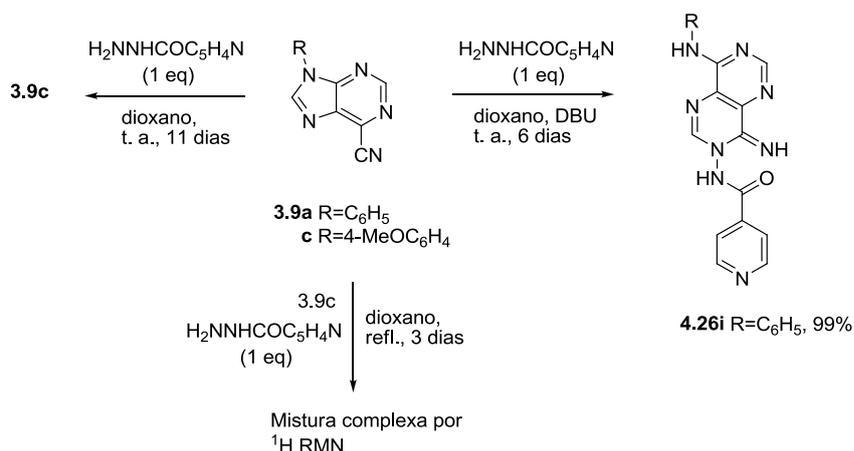
Numa primeira abordagem fez-se reagir as 6-cianopurinas **3.9** com hidrazidas nas condições experimentais previamente utilizadas, pelo grupo de investigação.

Os primeiros ensaios foram efetuados usando as purinas R=aril por serem de síntese mais fácil. Pretendia-se nesta fase estabelecer as melhores condições reacionais que levassem à formação dos compostos desejados **4.26**. Seguiram-se as reações com as purinas R=NHCOR', aplicando condições experimentais similares. Os resultados obtidos descrevem-se em seguida.

4.3.1.1. Reação de 9-aryl-6-cianopurinas com hidrazidas

A 6-cianopurina **3.9c** (R=4-MeOC₆H₄) fez-se reagir com uma quantidade equimolar de isoniazida à temperatura ambiente, utilizando como solvente o dioxano. Ao fim de onze dias, o TLC mostrava apenas a existência dos reagentes de partida no meio reacional. Uma vez que a reação não progredia, submeteu-se a mistura reacional a aquecimento. Após três dias de refluxo, a análise do espectro de ¹H RMN, do sólido laranja isolado, mostrou uma mistura complexa na qual não foi possível identificar nenhum dos compostos formados – esquema 4.10. Uma vez que o aquecimento tornava a reação não seletiva, tentou-se uma nova abordagem.

Preparou-se um ensaio com a purina **3.9a** (R=Ph) em dioxano usando catálise básica (DBU) e a reação foi colocada à temperatura ambiente e seguida por TLC. Ao fim de seis dias, o sólido amarelo em suspensão foi isolado. A análise dos espectros de ¹H RMN e ¹³C RMN do sólido isolado permitiram identificar a pirimido-pirimidina **4.26i** como o produto da reação, com um rendimento de 99% - esquema 4.10.

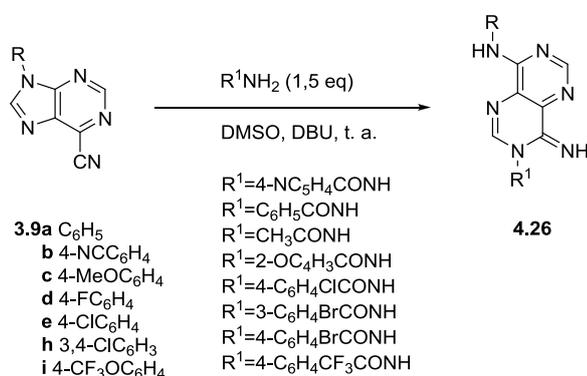


Esquema 4.10

Contudo, novos estudos foram efetuados com o objetivo de diminuir o tempo de reação. Neste sentido, procurou-se um solvente que solubilizasse os reagentes de partida e que possibilitasse o uso de um deles em excesso, o que permitiria aumentar a velocidade da reação.

Testes de solubilidade mostraram que o DMSO poderia ser um solvente adequado. Os reagentes eram solúveis e em princípio, tudo indicava que o produto precipitaria do meio reacional uma vez que, se tinha constatado anteriormente a baixa solubilidade de **4.26i** em DMSO aquando da preparação da amostra para aquisição do espectro de protão.

Fez-se reagir **3.9d** com um excesso de isoniazida, 1,5 equivalentes, em presença de base e de uma quantidade mínima de DMSO. A pirimido-pirimidina **4.26i** (R=4-FC₆H₄; R¹=4-NC₅H₄CONH) foi isolada com excelente rendimento, após 2 horas de reação. Estas condições foram reproduzidas para as restantes purinas **3.9a-e** e **3.9h-i** fazendo a combinação com as diferentes hidrazidas listadas no esquema 4.11.

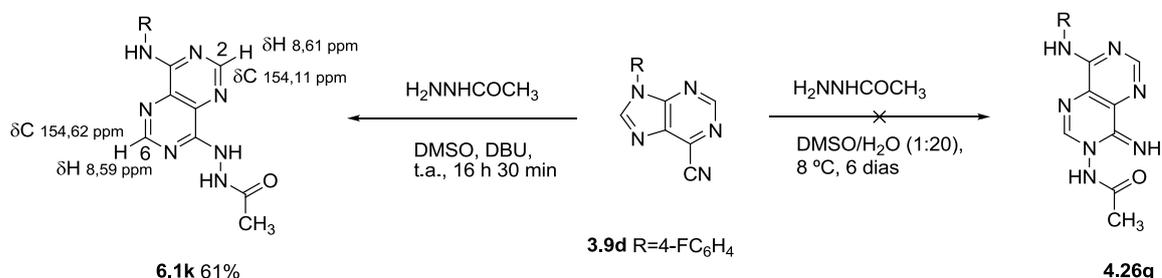


Esquema 4.11

As reações ocorreram à temperatura ambiente e na maioria dos casos, obtiveram-se suspensões ao fim de 30 minutos a 4 horas. Os produtos foram isolados após adição de água destilada à mistura reacional. Estas condições experimentais permitiram uma diminuição drástica nos tempos de reações e os produtos foram obtidos eficientemente. O método de síntese desenvolvido permitiu sintetizar um elevado número de compostos com este núcleo base (Tabela 4.5), uma vez que o número de hidrazidas existente no mercado é vasto o que permite fazer a combinação de diferentes grupos substituintes R e R¹ de modo a poder efetuar-se o estudo de estrutura-atividade para estes compostos no bacilo da tuberculose.

Quando as condições experimentais anteriores se aplicaram à reação de **3.9d** (R=4-FC₆H₄) com a hidrazida acética, após 16 h 30 min de reação à temperatura ambiente, e depois da adição de água destilada ao balão de reação não precipitou qualquer sólido. O balão foi colocado no frigorífico e ao fim de 6 dias o sólido que estava em suspensão foi filtrado. Recolheram-se mais duas frações de sólido que mostraram tratar-se do mesmo composto por análise espectroscópica. Da análise cuidada dos espectros de ¹H e ¹³C RMN concluiu-se que não se obteve o produto

esperado **4.26q** mas sim o produto **6.1k** – esquema 4.12. No espectro de ^1H RMN os prótons H2 e H6 surgiam a desvio químico praticamente equivalente e no espectro de ^{13}C RMN os carbonos C2 e C6 apareciam ambos a desvio químico de 154 ppm. Estes dados apontavam para uma estrutura aromática e simétrica.



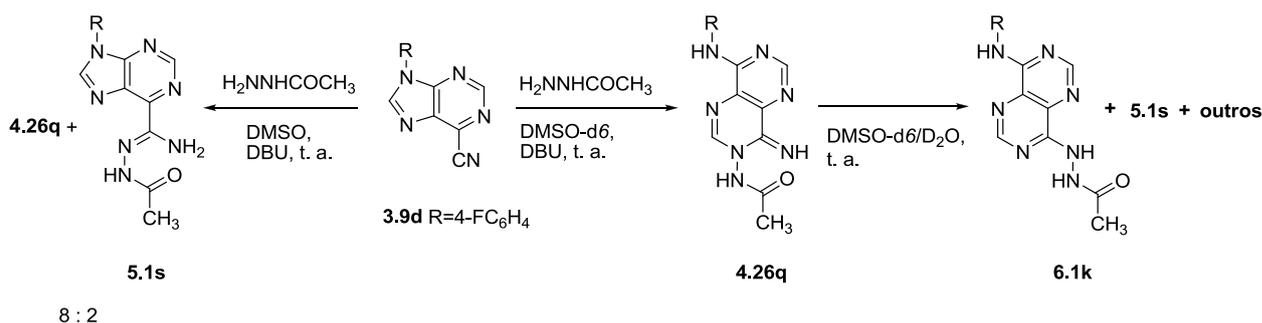
Esquema 4.12

Uma vez que o composto **6.1k** pode corresponder ao produto do rearranjo de Dimroth de **4.26q**, pensou-se que **6.1k** se poderia ter formado por se ter usado tempo a mais na reação. A reação é de difícil controlo por TLC uma vez que **3.9d** e **4.26q** tem R_f semelhante. Perante este resultado, repetiu-se a reação reduzindo a quantidade de solvente e o tempo de reação. Quando o TLC parecia mostrar a ausência de reagente de partida, a mistura reacional foi analisada por ^1H RMN. O espectro mostrou a mistura de dois compostos identificados como **4.26q** e **5.1s** numa proporção de 8:2 – esquema 4.13. Perante este resultado considerou-se a hipótese de, neste caso, estarem a ocorrer reações competitivas, ataque a C8 para gerar **4.26q** e ataque ao grupo nitrilo para gerar **5.1s**.

Para se confirmar esta hipótese, a reação foi repetida e seguida por ^1H RMN. A análise cuidada dos espectros de ^1H RMN ao longo do tempo, mostrou que a reação é limpa e o ataque ocorre, seletivamente, em C8. A observação dos espectros 20 h após o consumo completo do reagente de partida **3.9d**, permitiu verificar que a pirimido-pirimidina **4.26q** formada é estável. Após adição de água ao tubo de ^1H RMN, verificou-se que o composto **4.26q** começava a degradar. De entre os picos novos surgidos no espectro foi possível identificar a presença dos sinais correspondentes ao composto **6.1k** e **5.1s** – esquema 4.13. Concluiu-se que a reação não é competitiva, ocorrendo seletivamente o ataque a C8 do anel de purina. A adição de água e o meio básico são a causa da evolução de **4.26q** para **6.1k** e **5.1s**.

Análise da mistura reaccional por ^1H RMN:

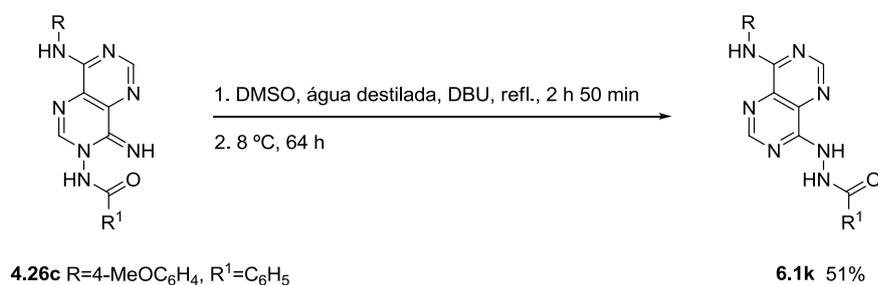
Reacção seguida em ^1H RMN:



8 : 2

Esquema 4.13

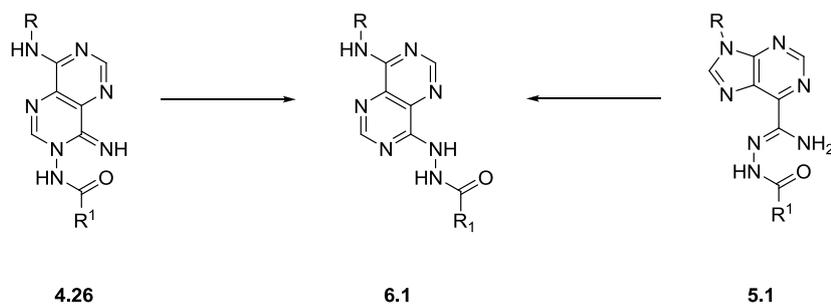
Uma vez que a partir de **3.9d** foi possível obter **6.1k** e que a análise do espectro de ^1H RMN mostra uma evolução de **4.36q** para **6.1k** na presença de água, base e DMSO, a frio, submeteu-se a pirimidino-pirimidina não aromática **4.26c** às condições experimentais que permitiram gerar **6.1k**, substituindo o frio por aquecimento de modo a acelerar o rearranjo. Colocou-se a mistura reaccional sob aquecimento, em água, base e DMSO, sendo isolado o composto **6.1k** ao fim de 2 h 50 min de reacção, com um rendimento de 51% - esquema 4.14.



Esquema 4.14

Atendendo ao facto de por ^1H RMN se ter observado a formação de **6.1k** a partir de **4.26**, e de esta conversão não ser limpa, e ainda ter-se obtido um rendimento de cerca de 50% quando se efetuou a reação em larga escala (em balão) considerou-se que os compostos **4.26** não eram os melhores precursores para gerar **6.1k**.

No grupo de investigação havia alguns resultados prévios que apontavam os compostos **5.1** como possíveis precursores de **6.1**. [2008UP1] – esquema 4.15.

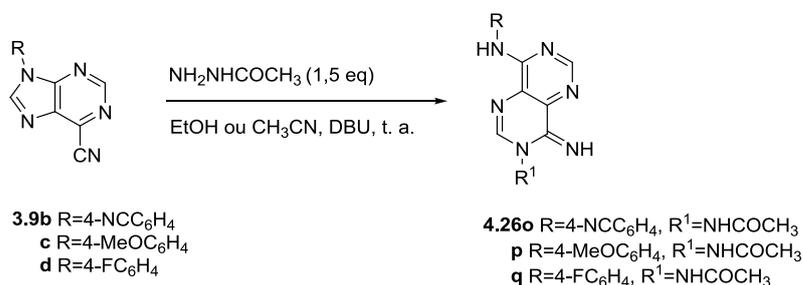


Esquema 4.15

Essa via de síntese mostrou-se bastante eficaz e as condições experimentais que levaram à formação de **6.1k** a partir de **5.1s** serão discutidas mais tarde, no capítulo 6.

Face ao estudado, procuraram-se as novas condições experimentais que levassem à formação da pirimido-pirimidina **4.26q** em que $R^1 = \text{CH}_3\text{CONH}$.

Atendendo ao facto de que a hidrazida acética é mais solúvel em solventes orgânicos que as restantes e que no final da reação os compostos eram mais solúveis na mistura DMSO/ H_2O , dificultando a precipitação do produto, decidiu-se substituir o solvente DMSO por etanol. A purina **3.9d** fez-se reagir com a hidrazida acética em etanol, na presença de DBU à temperatura ambiente. Durante todo o tempo em que a reação ocorreu observou-se sempre sólido em suspensão e por TLC a reação estava terminada ao fim de 30 h. Isolou-se o sólido acinzentado que por espectroscopia de ^1H RMN mostrou tratar-se do composto desejado **4.26q**. Resolveu-se empregar estas últimas condições experimentais à reação das 6-cianopurinas **3.9b** ($R = 4\text{-NCC}_6\text{H}_4$) e **3.9c** ($R = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$) com a hidrazida acética. No caso **3.9c** substituiu-se o etanol por acetonitrilo, devido ao facto de a purina de partida ser mais solúvel neste solvente.

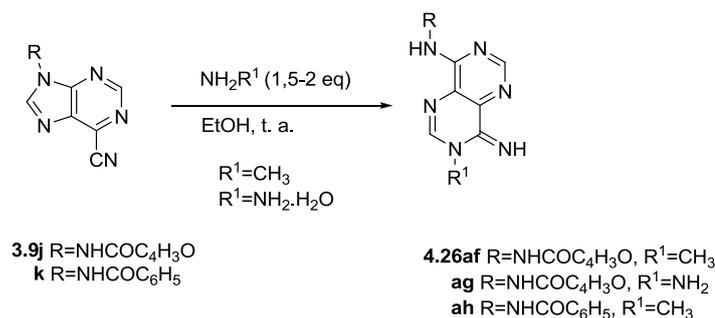


Esquema 4.16

4.3.1.2. Reação de 9-amido-6-cianopurinas com hidrazidas

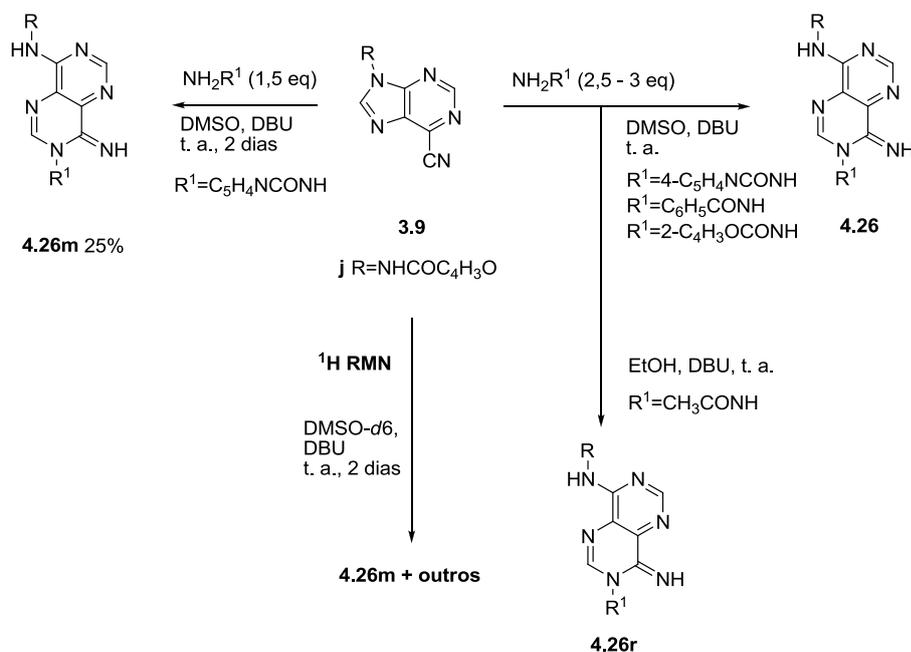
Estudou-se, de seguida, a reatividade das 6-cianopurinas substituídas em N9 com uma unidade de amida. O estudo da reatividade das purinas **3.9j-k** com aminas e hidrazina foi realizado em condições similares às utilizadas pelo grupo de investigação para a obtenção das pirimido-pirimidinas **4.26** (R=aril, R¹=alquil, NH₂) [2007EJO1324].

As reações com a metilamina e com a hidrazina monohidratada foram rápidas e os produtos foram isolados da mistura reacional com rendimentos moderados: 59-74%. As reações ocorreram à temperatura ambiente, em etanol, e estavam terminadas ao fim 1 h – 18 h – esquema 4.17.



Esquema 4.17

Uma vez que as hidrazidas são muito menos solúveis que aminas primárias ou a hidrazina, as reações com hidrazida iniciaram-se usando DMSO como solvente – esquema 4.18. A 6-cianopurina **3.9j** (R=NHCOC₄H₉O) fez-se reagir com a isoniazida (1,5 eq), em DMSO, na presença de catálise básica e temperatura ambiente. Ao fim de dois dias, o espectro de ¹H RMN do sólido amarelo isolado mostrou tratar-se do composto pretendido **4.26m**. Uma vez que o tempo de reação tinha sido muito elevado e o rendimento extremamente baixo, 25%, decidiu-se repetir a reação e segui-la por ¹H RMN de modo a verificar se seria um processo seletivo ou não, esquema 4.18.



Esquema 4.18

O estudo por $^1\text{H RMN}$ permitiu verificar que a reação é muito lenta. Verificou-se, inicialmente, a formação da pirimido-pirimidina **4.26m** no entanto, após dois dias surgiram sinais correspondentes à formação de outros compostos não identificados. Assumiu-se que estes novos compostos se formavam a partir de **4.26m** na presença de nucleófilo. As condições de reação foram então ajustadas para tentar aumentar a velocidade de reação. Reduziu-se a quantidade de DMSO e de base e aumentou-se a quantidade de nucleófilo para 2,5 equivalentes. Repetiu-se a reação em balão nas novas condições e ao fim de 24h analisou-se a mistura reacional por $^1\text{H RMN}$. O espectro de $^1\text{H RMN}$ mostrou a presença de 6-cianopurina (25%), hidrazida livre e o produto **4.26m** (75%). Este resultado mostrou que a reação ainda não estava terminada, contudo ainda não se observava a formação de outros produtos. O produto foi isolado puro, ao fim de aproximadamente 30 h, com um rendimento de 56%. Este produto mostrou-se muito solúvel nas condições em que foi isolado e os rendimentos não se conseguiram melhorar. Aplicando condições de reação equivalentes, obtiveram-se os compostos **4.26** usando diferentes hidrazidas (isoniazida, hidrazida furóica e hidrazida benzóica) – esquema 4.18. Dada a elevada solubilidade de **3.9j**, quando da reação com a hidrazida acética, utilizou-se como solvente de reação EtOH. Os respetivos produtos **4.26** foram isolados com rendimentos moderados.

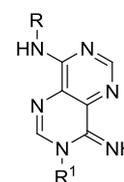
4.4. Caracterização Analítica e Espectroscópica de 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas

A estrutura de 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidina foi atribuída com base na análise elementar (Tabela 4.5) e na análise dos seus espectros de IV (Tabela 4.6), ^1H e ^{13}C RMN (Tabela 4.7 e 4.8, respetivamente).

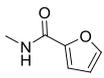
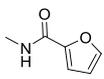
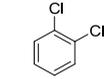
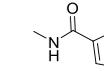
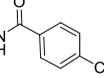
4.4.1. Dados físicos e analíticos

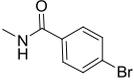
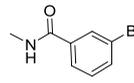
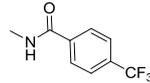
Os dados obtidos para a análise elementar destes compostos permitiu verificar que a maioria se encontravam parcialmente hidratados e por vezes a incorporar na rede cristalina sulfóxido de dimetilo, solvente utilizado na síntese dos mesmos.

Tabela 4.5 - Dados físicos e analíticos para os compostos **4.26**



Comp	R ¹	R	D (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor Obtido (Esperado) C; H; N (%)
4.26a			93	313-315	C ₁₉ H ₁₅ N ₇ O	63,83; 4,42; 27,19 (63,87; 4,20; 27,45)
4.26b			87	> 300	C ₂₀ H ₁₄ N ₈ O	62,85; 3,81; 28,99 (62,83; 3,66; 29,32)
4.26c			89	> 236 ^{a)}	C ₂₀ H ₁₇ N ₇ O ₂ ·0,1(CH ₃) ₂ SO	61,32; 4,49; 24,81 (61,40; 4,46; 24,82)
4.26d			88	> 309 ^{a)}	C ₁₉ H ₁₄ N ₇ OF	60,64; 4,01; 25,88 (60,80; 3,73; 26,13)
4.26e			82	> 300	C ₁₉ H ₁₄ N ₇ OCl ₁ ·0,3H ₂ O	57,82; 3,58; 24,34 (57,52; 3,68; 24,72)
4.26f			79	> 273 ^{a)}	C ₁₉ H ₁₃ N ₇ OCl ₂ ·H ₂ O	51,36; 3,60; 21,98 (51,37; 3,40; 22,07)
4.26g			81	280-281	C ₂₀ H ₁₄ N ₇ O ₂ F ₃ ·1,1H ₂ O	52,44; 3,66; 20,87 (52,08; 3,52; 21,27)
4.26h			51	>298 ^{a)}	C ₁₈ H ₁₄ N ₈ O ₃ ·H ₂ O	52,92; 4,03; 27,65 (52,94; 3,95; 27,44)
4.26i			99	> 300	C ₁₈ H ₁₄ N ₈ O·0,1(CH ₃) ₂ SO	59,89; 4,01; 30,52 (59,70; 3,99; 30,62)

Comp	R ¹	R	D (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor Obtido (Esperado) C; H; N (%)
4.26j			64	> 300	C ₁₉ H ₁₃ N ₉ O.1,8H ₂ O	54,92; 4,02; 29,95 (54,88; 4,00; 30,33)
4.26k			92	287-290	C ₁₉ H ₁₆ N ₈ O ₂ .3H ₂ O	51,81; 4,87; 25,47 (51,58; 4,98; 25,33)
4.26l			86	> 293 ^{a)}	C ₁₈ H ₁₃ N ₈ OF.0,9H ₂ O	55,07; 3,77; 28,56 (55,04; 3,79; 28,17)
4.26m			56	> 300	C ₁₇ H ₁₃ N ₉ O ₃ .1,5H ₂ O	48,62; 3,94; 29,97 (48,80; 3,85; 30,13)
4.26n			76	194-196	C ₁₄ H ₁₃ N ₇ O.1,3H ₂ O	53,00; 4,86; 30,56 (52,76; 4,89; 30,78)
4.26o			84	> 300	C ₁₅ H ₁₂ N ₈ O	321,1219 ^{e)} (321,1212) 321 ^{b)}
4.26p			53	247-248	C ₁₅ H ₁₅ N ₇ O ₂ .0,6H ₂ O	53,37; 5,08; 29,37 (53,60; 4,82; 29,18)
4.26q			60	> 300	C ₁₄ H ₁₂ N ₇ OF.0,2H ₂ O	55,79; 3,44; 26,42 (55,89; 3,29; 26,85)
4.26r			44	204-205	C ₁₃ H ₁₂ N ₈ O ₃ .0,8H ₂ O	45,39; 4,23; 32,84 (45,56; 4,00; 32,70)
4.26s			36	223-226	C ₁₇ H ₁₃ N ₇ O ₂	58,92; 3,97; 27,99 (58,79; 3,75; 28,24)
4.26t			58	> 253 ^{a)}	C ₁₈ H ₁₅ N ₇ O ₃	57,36; 4,24; 25,69 (57,29; 4,01; 25,98)
4.26u			76	> 267 ^{a)}	C ₁₇ H ₁₂ N ₇ O ₂ F	55,66; 3,33; 23,43 (55,38; 3,23; 23,80)
4.26v			79	> 300	C ₁₇ H ₁₂ N ₇ O ₂ Cl.1,2H ₂ O	50,78; 3,87; 24,44 (50,62; 3,60; 24,31)
4.26w			100	> 270 ^{a)}	C ₁₇ H ₁₁ N ₇ O ₂ Cl ₂ .H ₂ O	47,27; 3,22; 22,67 (47,02; 3,02; 22,58)
4.26x			47	> 300	C ₁₈ H ₁₂ N ₇ O ₃ F ₃	50,26; 2,94; 22,56 (50,12; 2,80; 22,73)
4.26y			46	214-216	C ₁₁ H ₁₀ N ₈ O ₂ .2,5H ₂ O	45,11; 4,03; 26,33 (45,18; 4,00; 26,35)
4.26z			60	> 277 ^{a)}	C ₂₀ H ₁₆ N ₇ O ₂ Cl.0,3H ₂ O	56,56; 3,702; 22,72 (56,29; 3,89; 22,98)

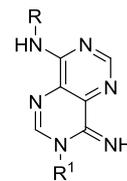
Comp	R ¹	R	D (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor Obtido (Esperado) C; H; N (%)
4.26aa			70	298-300	C ₁₉ H ₁₃ N ₇ OCIF.0,15H ₂ O	53,21; 4,017; 30,55 (53,37; 3,87; 30,95)
4.26ab			83	264-265	C ₂₀ H ₁₆ N ₇ O ₂ Br	51,30; 3,51; 21,33 (51,52; 3,46; 21,03)
4.26ac			50	290-292	C ₁₉ H ₁₃ N ₇ OFBr	50,41; 3,054; 21,29 (50,22; 2,86; 21,59)
4.26ad			88	> 300	C ₂₁ H ₁₆ N ₇ O ₂ F ₃ .H ₂ O	53,49; 3,94; 20,37 (53,28; 3,83; 20,71)
4.26ae	CH ₃		59	286-288	C ₁₂ H ₁₁ N ₇ O ₂ .0,2H ₂ O	45,71; 3,91; 38,54 (45,86; 3,65; 38,92)
4.26af			74	260-261	C ₁₁ H ₁₀ N ₈ O ₂ .0,25H ₂ O	49,88; 4,16; 33,97 (49,90; 3,95; 33,96)
4.26ag	NH ₂		74	259-260	C ₁₃ H ₁₂ N ₈ O.0,4H ₂ O	51,62; 4,45; 36,78 (51,45; 4,25; 36,92)

- a) Funde com decomposição
b) FAB – [M+1]⁺
c) HRMS

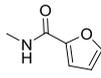
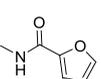
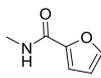
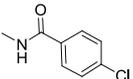
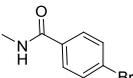
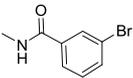
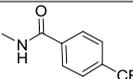
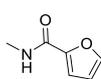
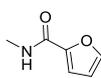
4.4.2. Espectroscopia de IV

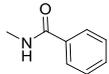
Nos espectros de IV das estruturas sintetizadas, é possível verificar na zona dos 3500-3000 cm⁻¹ um conjunto de bandas atribuíveis às vibrações de estiramento N-H e C-H. Em todos os compostos é visível uma frequência de vibração a 1600-1700 cm⁻¹ correspondente ao grupo carbonilo. Nos compostos com duas unidades de hidrazida é ainda visível outra banda intensa a 1600 cm⁻¹ que corresponde à vibração do outro grupo carbonilo presente no substituinte R. Verifica-se ainda a existência de bandas entre 1503-1660 cm⁻¹ correspondentes às vibrações de deformação angular N-H e a vibrações de estiramento C=C e C=N.

Tabela 4.6 - Dados espectroscópicos de IV (Nujol/cm⁻¹) para os compostos 4.26



Comp	R ¹	R	3500-3000	3000-1700	1700-1500
4.26a			3303i(l), 3228i(l), 3108i(l)		1657i, 1599i, 1564i, 1525i
4.26b			3355(i), 3298, 3230, 3191	2225i	1652i, 1602, 1564i, 1545i, 1520i
4.26c			3404(i), 3257(l)		1639i, 1590i, 1607i, 1567i, 1537i, 1506i
4.26d			3310, 3108,		1658i, 1611i, 1572i, 1523i, 1506
4.26e			3237i(l), 3109i(l)		1658i, 1602i, 1587i, 1561i, 1524i
4.26f			3264i, 3109i		1656i, 1606i, 1592i, 1557i, 1522i
4.26g			3449f(l), 3183i(l), 3044i(l)		1662m, 1617i, 1581i, 1565i, 1531i, 1508i
4.26h			3472i, 3301i(l)		1652i, 1598i, 1567i, 1538i
4.26i			3242i(l), 3109i		1660i, 1604i, 1573i, 1564i, 1525i
4.26j			3373i(l), 3268i(l), 3186i(l), 3101i(l)	2226i	1661i, 1608i, 1562i, 1546i
4.26k			3353i, 3301i(l)		1678i, 1598i, 1574i, 1538i, 1511i
4.26l			3212i(l), 3067i(l)		1681i, 1652i, 1620i, 1584i, 1549i, 1530i, 1509i
4.26m			3359i(l), 3177i(l)		1668i, 1650i, 1588i(l), 1531i
4.26n			3369i		1648m, 1615i, 1608i, 1569i
4.26°			3351i, 3248i(l)	2237i	1684i, 1660m, 1614i, 1598i, 1558i, 1523i

Comp	R ¹	R	3500-3000	3000-1700	1700-1500
4.26p			3369i, 3226i(l), 3039m		1679i, 1596i, 1575i, 1528i, 1510i
4.26q			3336(bs)		1660m, 1615i, 1584i, 1567i, 1536i, 1504i
4.26r			3286i		1702m, 1619i, 1595i, 1562i, 1509m
4.26s			3403i, 3293i, 3118i		1656i, 1602i, 1567i, 1535i
4.26t			3411i, 3295i		1654i, 1602i, 1570i, 1537i, 1507i
4.26u			3390i, 3295i, 3120i		1655i, 1611i, 1590i, 1572i, 1532i, 1505i
4.26v			3460i(l), 3292i(l), 3095i(l)		1645m, 1615i, 1563i
4.26w			3289i(l), 3096i(l)		1615i, 1602i, 1557i
4.26x			3401i, 3294i(l), 3100i		1654i, 1609i, 1586i, 1533i
4.26y			3477i, 3283i(l)		1666i, 1599i, 1562i, 1541i
4.26z			3302i, 3214i(l), 3105i		1656i, 1597i, 1569i, 1515i
4.26aa			3303i, 3239i(l), 3107i(l)		1658i, 1610i, 1581i, 1571i, 1518i, 1506i
4.26ab			3299i, 3249i(l), 3107i(l)		1655i, 1613i, 1580i, 1568i, 1529i, 1505i
4.26ac			3300i, 3240i(l), 3106i		1657i, 1612i, 1580i, 1570i, 1503i
4.26ad			3303i, 3230i(l), 3097i(l)		1656i, 1598i, 1570i, 1516i
4.26ae	CH ₃		3310i, 3188i(l), 3090i(l)		1629i, 1593i, 1565i, 1524i
4.26af	NH ₂		3322i, 3179i(l), 3122i		1618i, 1597i, 1560i, 1519i

Comp	R ¹	R	3500-3000	3000-1700	1700-1500
4.26ag			3311i		1613i, 1551i, 1509i

4.4.3. Espectroscopia de ¹H RMN

A análise dos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 4.7) permitiu atribuir ao próton H2 o desvio químico entre 8,08-8,97 ppm, enquanto que a H6 se atribuiu o desvio químico de 8,54-8,84 ppm para as estruturas R=aril. Para os compostos em que R=NHCOR', estes prótons surgem com desvios químicos de 8,06-8,65 ppm e 8,41-8,70 ppm, respetivamente. Verifica-se um desvio para valores mais baixos relativamente ao reagente de partida, 6-cianopurina, onde esses prótons surgiam a $\delta \sim 9$ ppm. A atribuição dos sinais de H2 e H6 foi feita considerando que se H2 se encontrava ligado a um anel não aromático deveria aparecer a desvio químico mais baixo do que H6, ligado num anel aromático. Por outro lado, as atribuições efetuadas foram confirmadas após análise dos espectros bidimensionais de HMQC e HMBC.

Nos espectros é ainda visível, na maioria dos casos, um singlete bem definido, a integrar para um próton, que desaparece após adição de água deuterada, sinal que foi atribuído ao grupo NH ligado a C8 e que surge com desvio químico aproximado de 10-10,5 ppm. É também detetado um sinal a $\sim 11-9$ ppm, que surge como um singlete largo que integra para dois prótons que foi atribuído ao grupo NH ligado em C4 e o NH da hidrazida (NH(R¹)).

Quando comparadas com as 6-cianopurinas de partida verifica-se que as estruturas isoladas apresentam uma alteração significativa no desvio químico dos prótons *orto* do substituinte R que passam a surgir a campo mais alto, mais protegidos.

Os dados espectroscópicos obtidos para as estruturas sintetizadas são comparáveis aos reportados na literatura [2007EJO1324].

4.4.4. Espectroscopia de ¹³C RMN

O espectro HMQC mostrou correlação direta entre H-C2 e H-C6 aparecendo estes carbonos a desvio químico aproximado de 148 ppm e 155-156 ppm, respetivamente. No HMBC observou-se o acoplamento a três ligações entre H-C6 e C8 e C4a; e entre H-C2 e C4 e C8a. Em alguns casos, foi ainda possível verificar o acoplamento entre o NH ligado em C8 e C8 e C8a. Assim, atribuíram-se os desvios químicos de 156 ppm a C8, 126-128 ppm para C8a, 134-139 ppm para

C4a, 152-154 ppm para C4 – tabela 4.8. Verifica-se em todos os espectros a presença de um sinal acima dos 160 ppm que foi atribuído ao grupo carbonilo da função hidrazida em R¹. Nos compostos com duas unidades de hidrazida (R=NHCOR', R¹=NHCOR''), verifica-se a existência de dois sinais atribuíveis aos dois grupos carbonilo, um acima dos 160 ppm e outro a 158 ppm.

HMBC (4.26):

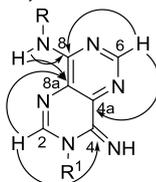
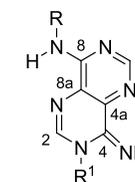
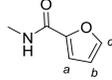
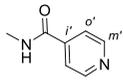
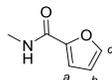
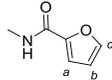
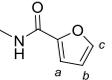


Tabela 4.7 - Dados espectroscópicos de ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) para os compostos 4.26



Comp	R ¹	R	8-NH	4-NH+ NH (R ¹)	H2	H6	R	R ¹
4.26a			10,23 (s,1H)	9,48 (sl,2H)	8,62 (s,1H)	8,70 (s,1H)	7,95(d,2H, <i>J</i> 7.8Hz,H _o) 7,44(m,5H,H _m +H _{m'} +H _p) 7,15(t,1H, <i>J</i> 7.8Hz,H _p)	8,13(d,2H, <i>J</i> 8.1Hz,H _o) 7,44(m,5H,H _m +H _{m'} +H _p)
4.26b			10,60 (s,1H)	9,58 (sl,2H)	8,63 (s,1H)	8,81 (s,1H)	8,28(d,2H, <i>J</i> 8.7Hz,H _o) 7,86(d,2H, <i>J</i> 8.7Hz,H _m)	8,11(d,2H, <i>J</i> 8.1Hz,H _o) 7,46(m,3H,H _{m'} +H _p)
4.26c			10,17 (s,1H)	9,39 (sl,2H)	8,60 (s,1H)	8,63 (s,1H)	7,80(d,2H, <i>J</i> 9Hz,H _o) 6,96(d,2H, <i>J</i> 9Hz,H _m) 3,76(s,3H,OCH ₃)	8,12(d,2H, <i>J</i> 8.1Hz,H _o) 7,44(m,3H,H _{m'} +H _p)
4.26d			10,32 (s,1H)	9,49 (sl,2H)	8,61 (s,1H)	8,68 (s,1H)	7,96(dd,2H, <i>J</i> 5.1, 8.9Hz,H _o) 7,23(t,2H, <i>J</i> 8.9Hz,H _m)	8,12(d,2H, <i>J</i> 9Hz,H _o) 7,43(m,3H,H _{m'} +H _p)
4.26e			10,61 (s,1H)	10,92-10,96 (sl,2H)	8,97 (s,1H)	8,84 (s,1H)	7,98(dd,2H, <i>J</i> 2, 6.8Hz,H _o) 7,48(dd,2H, <i>J</i> 2, 6.8Hz,H _m)	8,09(d,2H, <i>J</i> 7.2Hz,H _o) 7,61(d,2H, <i>J</i> 7.2Hz,H _{m'}) 7,68(t,1H, <i>J</i> 7.2Hz,H _p)
4.26f			9,4-10,4 (sl, 3H,8- NH+4- NH+NH(R ¹))	9,4-10,4 (sl, 3H,8- NH+4- NH+NH(R ¹))	8,59 (s,1H)	8,77 (s,1H)	8,44(d,1H, <i>J</i> 2.4Hz,H _o) 8,02(dd,1H, <i>J</i> 2.4, 8.7Hz, H _o) 7,64(d,1H, <i>J</i> 8.7Hz,H _m)	8,12(d,2H, <i>J</i> 8.1Hz,H _o) 7,45(m,3H,H _{m'} +H _p)
4.26g			10,36 (sl,1H)	9,55 (sl,2H)	8,59 (s,1H)	8,70 (s,1H)	8,08 (dd,2H, <i>J</i> 2.4, 7Hz, H _o) 7,42(m,5H,H _m +H _{m'} +H _p)	8,08(d,2H, <i>J</i> 9.2Hz,H _o) 7,42(m,5H,H _m +H _{m'} +H _p)

Comp	R ¹	R	8-NH	4-NH+ NH (R ¹)	H2	H6	R	R ¹
4.26h			10,5-9,51 (sl,4H, 8-NH+4-NH+NH(R ¹)+NH(R))	10,5-9,51 (sl, 4H, 8-NH+4-NH+NH(R ¹)+NH(R))	8,56 (s,1H)	8,58 (s,1H)	7,92(d,1H, <i>J</i> 1.2Hz, <i>H_c</i>) 7,27(d,1H, <i>J</i> 3.4Hz, <i>H_a</i>) 6,69(dd,2H, <i>J</i> 1.2, 3.4Hz, <i>H_b</i>)	8,11(d,2H, <i>J</i> 7.2Hz, <i>H_o</i>) 7,42(t,2H, <i>J</i> 7.2Hz, <i>H_m</i>) 7,46(t,1H, <i>J</i> 7.2Hz, <i>H_p</i>)
4.26i			10,36 (s,1H)	9,2-9,8(sl,2H)	8,72 (s,1H)	8,67 (s,1H)	7,93(d,2H, <i>J</i> 7.8Hz, <i>H_o</i>) 7,40(t,2H, <i>J</i> 7.8Hz, <i>H_m</i>) 7,16(t,1H, <i>J</i> 7.8Hz, <i>H_p</i>)	8,01(dd,2H, <i>J</i> 1.5, 4.5Hz, <i>H_o</i>) 8,62(dd,2H, <i>J</i> 1.5, 4.5Hz, <i>H_m</i>)
4.26j			10,76 (s,1H)	9,56(sl,2H)	8,77 (s,1H)	8,86 (s,1H)	8,28(d,2H, <i>J</i> 8.7Hz, <i>H_o</i>) 7,86(d,2H, <i>J</i> 8.7Hz, <i>H_m</i>)	8,02(dd,2H, <i>J</i> 1.5, 4.2Hz, <i>H_o</i>) 8,63(dd,2H, <i>J</i> 1.5, 4.2Hz, <i>H_m</i>)
4.26k			10,28 (s,1H)	9,42(sl,2H)	8,70 (s,1H)	8,66 (s,1H)	7,81(d,2H, <i>J</i> 9Hz, <i>H_o</i>) 6,97(d,2H, <i>J</i> 9Hz, <i>H_m</i>) 3,76(s,3H, OCH ₃)	8,01(d,2H, <i>J</i> 5.7Hz, <i>H_o</i>) 8,62(d,2H, <i>J</i> 6Hz, <i>H_m</i>)
4.26l			10,47 (s,1H)	9,40(sl,2H)	8,72 (s,1H)	8,73 (s,1H)	7,96(dd,2H, <i>J</i> 5.1, 9Hz, <i>H_o</i>) 7,25(t,2H, <i>J</i> 9Hz, <i>H_m</i>)	8,02(dd,2H, <i>J</i> 1.5, 4.5Hz, <i>H_o</i>) 8,62(dd,2H, <i>J</i> 1.5, 4.5Hz, <i>H_m</i>)
4.26m			10,66(sl,2H, 8-NH+NH(R))	8,98-9,04(sl,2H)	8,65 (s,1H)	8,70 (s,1H)	7,94(d,1H, <i>J</i> 0.8Hz, <i>H_c</i>) 7,29(d,1H, <i>J</i> 3.2Hz, <i>H_a</i>) 6,70(dd,2H, <i>J</i> 0.8, 3.2Hz, <i>H_b</i>) 10,66(sl,2H,8-NH+NH(R))	8,01(dd,2H, <i>J</i> 1.6, 4.4Hz, <i>H_o</i>) 8,62(dd,2H, <i>J</i> 1.6, 4.4Hz, <i>H_m</i>)
4.26n			9,75 (s,1H)	n.d.	8,09 (s,1H)	8,56 (s,1H)	7,89(d,2H, <i>J</i> 7.8Hz, <i>H_o</i>) 7,36(t,2H, <i>J</i> 7.8Hz, <i>H_m</i>) 7,11(t,1H, <i>J</i> 7.8Hz, <i>H_p</i>)	2,05(s,3H, CH ₃)
4.26o			10,20 (s,1H)	10,16(sl,2H)	8,12 (s,1H)	8,68 (s,1H)	8,22(d,2H, <i>J</i> 8.7Hz, <i>H_o</i>) 7,81(d,2H, <i>J</i> 8.7Hz, <i>H_m</i>)	2,06(s,3H, CH ₃)

Comp	R ¹	R	8-NH	4-NH+ NH (R ¹)	H2	H6	R	R ¹
4.26p			9,67 (s,1H)	n.d.	8,08 (s,1H)	8,48 (s,1H)	7,74(d,2H, <i>J</i> 9Hz, H θ) 6,93(d,2H, <i>J</i> 9Hz, H m) 3,74(s,3H, OCH ₃)	2,04(s,3H, CH ₃)
4.26q			9,88 (s,1H)	~ 11 (sl,2H)	8,10 (s,1H)	8,54 (s,1H)	7,91(dd,2H, <i>J</i> 4.8, 8.9Hz, H θ) 7,20(t,2H, <i>J</i> 8.9Hz, H m)	2,05(s,3H, CH ₃)
4.26r			11-9 (sl,4H, 8-NH+4- NH+NH(R ¹)+ NH(R))	11-9 (sl, 4H, 8-NH+4- NH+NH(R ¹)+ NH(R))	8,06 (s,1H)	8,44 (s,1H)	7,91(d,1H, <i>J</i> 0.9Hz, H c) 7,24(d,1H, <i>J</i> 3.3Hz, H a) 6,67(dd,1H, <i>J</i> 0.9, 3.2Hz, H b)	2,03(s,3H, CH ₃)
4.26s			10,22 (s,1H)	9,47 (sl,2H)	8,61 (s,1H)	8,69 (s,1H)	7,94(d,2H, <i>J</i> 7.8Hz, H θ) 7,39(t,2H, <i>J</i> 7.8Hz, H m) 7,15(t,1H, <i>J</i> 7.8Hz, H p)	7,75(d,1H, <i>J</i> 0.9Hz, H c) 7,06(d,1H, <i>J</i> 3.3Hz, H a) 6,57(dd,2H, <i>J</i> 0.9, 3.3Hz, H b)
4.26t			10,15 (s,1H)	9,39 (sl,2H)	8,59 (s,1H)	8,62 (s,1H)	7,80(d,2H, <i>J</i> 9.2Hz, H θ) 6,96(d,2H, <i>J</i> 9.2Hz, H m) (s,3H, OCH ₃)	7,74(d,1H, <i>J</i> 0.4Hz, H c) 7,05(d,1H, <i>J</i> 3.2Hz, H a) 6,57(dd,2H, <i>J</i> 2, 3.2Hz, H b)
4.26u			10,31 (s,1H)	9,46 (sl,2H)	8,60 (s,1H)	8,66 (s,1H)	7,94(dd,2H, <i>J</i> 5.1, 9.2Hz, H θ) 7,23(t,2H, <i>J</i> 9.2Hz, H m)	7,75(d,1H, <i>J</i> 0.6Hz, H c) 7,06(d,1H, <i>J</i> 3Hz, H a) 6,57(dd,2H, <i>J</i> 0.6, 3Hz, H b)
4.26v			10,33 (sl,1H)	9,56 (sl,2H)	8,59 (s,1H)	8,70 (s,1H)	8,02(dd,2H, <i>J</i> 2.1, 7.1Hz, H θ) 7,45(dd,2H, <i>J</i> 2.1, 7.1Hz, H m)	7,75(s,1H, H c) 7,06(d,1H, <i>J</i> 3.2Hz, H a) 6,57(dd,2H, <i>J</i> 1.6, 3.2Hz, H b)
4.26w			9,2-11(sl,3H, 8- NH+4- NH+NH(R ¹))	9,2-11(sl,3H, 8-NH+4- NH+NH(R ¹))	8,59 (s,1H)	8,76 (s,1H)	8,43(d,1H, <i>J</i> 2.4Hz, H θ) 8,01(dd,1H, <i>J</i> 2.4, 8.7Hz, H θ) 7,64(d,1H, <i>J</i> 8.7Hz, H m)	7,76(s,1H, H c) 7,06(d,1H, <i>J</i> 3Hz, H a) 6,57(dd,2H, <i>J</i> 1.8, 3Hz, H b)
4.26x			10,42 (s,1H)	9,49 (sl,2H)	8,61 (s,1H)	8,71 (s,1H)	8,07(dd,2H, <i>J</i> 2, 7Hz, H θ) 7,39(t,2H, <i>J</i> 8.4Hz, H m)	7,76(d,1H, <i>J</i> 0.8Hz, H c) 7,07(d,1H, <i>J</i> 3.2Hz, H a) 6,58(dd,2H, <i>J</i> 0.8, 3.2Hz, H b)

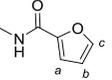
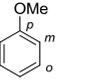
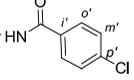
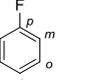
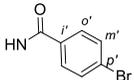
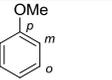
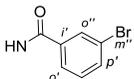
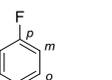
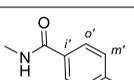
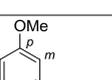
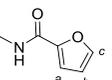
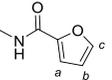
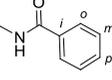
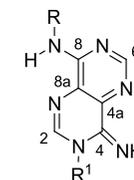
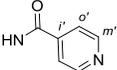
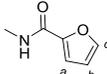
Comp	R ¹	R	8-NH	4-NH+ NH (R ¹)	H2	H6	R	R ¹
4.26y			10,60-10,61 (sl,2H, 8- NH+NH(R))	9,48-9,47 (sl,2H)	8,57 (s,1H)	8,60 (s,1H)	7,94(d,1H, <i>J</i> 0.9Hz, <i>Hc</i>) 7,28(d,1H, <i>J</i> 3.6Hz, <i>Ha</i>) 6,69(dd,1H, <i>J</i> 0.9Hz, 3.6Hz, <i>Hb</i>)	7,77(s,1H, <i>Hc</i>) 7,07(d,1H, <i>J</i> 3Hz, <i>Ha</i>) 6,58(dd,1H, <i>J</i> 2.1, 3Hz, <i>Hb</i>)
4.26z			10,24 (s,1H)	9,37 (sl,2H)	8,66 (s,1H)	8,65 (s,1H)	7,82(d,2H, <i>J</i> 9Hz, <i>Ho</i>) 6,97(d,2H, <i>J</i> 9Hz, <i>Hm</i>) 3,76(s,3H, OCH ₃)	8,15(d,2H, <i>J</i> 8.7Hz, <i>Ho</i>) 7,44(d,2H, <i>J</i> 8.7Hz, <i>Hm</i>)
4.26aa			10,41 (sl,1H)	9,41 (sl,2H)	8,67 (s,1H)	8,70 (s,1H)	7,96(dd,2H, <i>J</i> 5.4, 8.7Hz, <i>Ho</i>) 7,24(t,2H, <i>J</i> 8.7Hz, <i>Hm</i>)	8,15(d,2H, <i>J</i> 8.7Hz, <i>Ho</i>) 7,44(d,2H, <i>J</i> 8.7Hz, <i>Hm</i>)
4.26ab			10,26 (s,1H)	9,36 (sl,2H)	8,66 (s,1H)	8,69 (s,1H)	7,82(d,2H, <i>J</i> 9.2Hz, <i>Ho</i>) 6,97(d,2H, <i>J</i> 9.2Hz, <i>Hm</i>) 3,77(s,3H, OCH ₃)	8,34(d,2H, <i>J</i> 8Hz, <i>Ho</i>) 7,74(d,2H, <i>J</i> 8Hz, <i>Hm</i>)
4.26ac			10,39 (sl,1H)	9,43 (sl,2H)	8,66 (s,1H)	8,70 (s,1H)	7,96(dd,2H, <i>J</i> 5.1, 8.7Hz, <i>Ho</i>) 7,24(t,2H, <i>J</i> 8.7Hz, <i>Hm</i>)	8,09(d,1H, <i>J</i> 7.8Hz, <i>Ho</i>) 8,33(s,1H, <i>Ho</i>) 7,61(d,2H, <i>J</i> 7.8Hz, <i>Hp</i>) 7,34(t,1H, <i>J</i> 7.8Hz, <i>Hm</i>)
4.26ad			10,23 (s,1H)	9,35-9,34 (sl,2H)	8,65 (s,1H)	8,66 (s,1H)	7,81(d,2H, <i>J</i> 8.7Hz, <i>Ho</i>) 6,97(d,2H, <i>J</i> 8.7Hz, <i>Hm</i>) 3,77(s,3H, OCH ₃)	8,08(d,2H, <i>J</i> 8.7Hz, <i>Ho</i>) 7,58(d,2H, <i>J</i> 8.7Hz, <i>Hm</i>)
4.26ae	CH ₃		10,5-9,5 (sl,4H, 8-NH+4- NH+NH(R ¹) +NH(R))	10,5-9,5 (sl, 4H, 8- NH+4-NH +NH(R ¹) +NH(R))	8,06 (s,1H)	8,44 (s,1H)	7,91(d,1H, <i>J</i> 0.9Hz, <i>Hc</i>) 7,24(d,1H, <i>J</i> 3.3Hz, <i>Ha</i>) 6,67(dd,1H, <i>J</i> 0.9Hz, 3.3Hz, <i>Hb</i>)	2,03(s,3H, CH ₃)
4.26af			n.d.	n.d.	8,17 (s,1H)	8,42 (s,1H)	7,91(s,1H, <i>Hc</i>) 7,24(d,1H, <i>J</i> 3.3Hz, <i>Ha</i>) 7,86(dd,2H, <i>J</i> 1.5, 3.3Hz, <i>Hb</i>)	5,80(s,2H, NH)
4.26ag	NH ₂		10,79 (sl,1H)	10,66(sl,1H) 10,01(sl,1H)	8,69 (s,1H)	8,70 (s,1H)	7,95(d,2H, <i>J</i> 7.2Hz, <i>Ho</i>) 7,62(t,1H, <i>J</i> 7.2Hz, <i>Hp</i>) 7,53(t,2H, <i>J</i> 7.2Hz, <i>Hm</i>)	6,6-6,8(sl,2H, NH)

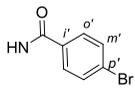
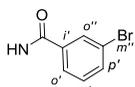
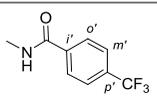
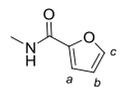
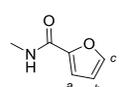
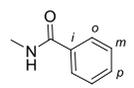
Tabela 4.8 - Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) para os compostos 4.26



Comp	R ¹	R	C2	C4	C4a	C6	C8	C8a	R	R ¹
4.26a			148,65	152,75	134,90	155,78	156,60	126,84	122,10(<i>Co</i>), 124,23(<i>Cp</i>), 128,51(<i>Cm</i>), 138,21(<i>Ca</i>)	128,17(<i>Co</i>), 127,61(<i>Cm</i>), 130,26(<i>Cp</i>), 136,30(<i>Ca</i>), 168,86(C=O)
4.26b			149,19	152,77	136,53	154,93	156,35	127,03	121,36(<i>Co</i>), 132,89(<i>Cm</i>) 105,12(<i>Cp</i>), 143,03(<i>Ca</i>) 119,19(CN)	128,08(<i>Co</i>), 127,64(<i>Cm</i>), 130,20(<i>Cp</i>), 136,59(<i>Ca</i>) 168,76(C=O)
4.26c			148,45	152,72	134,45	155,98	156,55	126,92	123,91(<i>Co</i>), 113,73(<i>Cm</i>) 156,16(<i>Cp</i>), 131,11(<i>Ca</i>) 55,30(OCH ₃)	128,21(<i>Co</i>), 127,62(<i>Cm</i>), 130,21(<i>Cp</i>), 136,04(<i>Ca</i>) 169,07(C=O)
4.26d			148,66	152,73	134,88	155,73	156,59	126,77	124,14(<i>d</i> , <i>J</i> 7.5Hz, <i>Co</i>) 115,11(<i>d</i> , <i>J</i> 22.5Hz, <i>Cm</i>) 160,30(<i>Cp</i>), 134,59(<i>Ca</i>)	128,16(<i>Co</i>), 127,61(<i>Cm</i>), 130,25(<i>Cp</i>), 136,32(<i>Ca</i>) 168,84(C=O)
4.26e			147,39	155,46	134,77	157,04	156,65	128,13	124,10(<i>Co</i>), 128,38(<i>Cm</i>), 136,76(<i>Cp</i>), 128,54(<i>Ca</i>)	128,59(<i>Co</i>), 128,42(<i>Cm</i>), 133,04(<i>Cp</i>), 130,63(<i>Ca</i>) 165,76(C=O)
4.26f			148,99	152,76	135,65	155,33	156,40	126,85	122,84(<i>Co</i>), 121,74(<i>Co</i>) 125,35(<i>Cm</i>), 130,70(<i>Cm</i>) 127,45 (<i>Ca</i>), 138,68(<i>Cp</i>)	128,13(<i>Co</i>), 127,64(<i>Cm</i>), 130,31(<i>Cp</i>), 136,19(<i>Ca</i>) 168,71(C=O)
4.26g			148,83	152,75	135,42	155,45	156,54	126,74	123,50(<i>Co</i>), 121,29(<i>Cm</i>) 144,17(<i>d</i> , <i>J</i> 1Hz, <i>Cp</i>), 136,26(<i>Ca</i>) 120,13(<i>q</i> , <i>J</i> 254Hz, OCF ₃)	128,10(<i>Co</i>), 127,59(<i>Cm</i>), 130,23(<i>Cp</i>), 137,53(<i>Ca</i>) 168,72(C=O)
4.26h			148,69	152,68	134,87	156,07	158,53	125,61	145,77(<i>Ca</i>), 114,67(<i>Ca</i>), 111,93(<i>Cb</i>) 146,35(<i>Ca</i>) 156,81(C=O)	128,11(<i>Co</i>), 127,63(<i>Cm</i>), 130,32(<i>Cp</i>), 136,11(<i>Ca</i>) 168,75(C=O)

Comp	R ¹	R	C2	C4	C4a	C6	C8	C8a	R	R ¹
4.26i			147,93	152,34	137,78	155,92	156,57	127,52	122,23(<i>Co</i>), 128,53(<i>Cm</i>), 124,38(<i>Cp</i>), 138,11(<i>Co</i>)	122,53(<i>Co</i> '), 149,30(<i>Cm</i> '), 145,14(<i>Co</i> '), 168,01(C=O)
4.26j			148,27	152,53	134,23	155,52	156,44	127,70	121,69(<i>Co</i>), 132,88(<i>Cm</i>), 105,57(<i>Cp</i>), 142,69(<i>Co</i> '), 119,09(CN)	122,52(<i>Co</i> '), 149,31(<i>Cm</i> '), 145,02(<i>Co</i> '), 167,95(C=O)
4.26k			147,77	152,29	133,61	156,44	156,16	127,46	123,92(<i>Co</i>), 113,68(<i>Cm</i>), 156,00(<i>Cp</i>), 131,00(<i>Co</i> '), 55,26(OCH ₃)	122,53(<i>Co</i> '), 149,30(<i>Cm</i> '), 145,14(<i>Co</i> '), 168,01(C=O)
4.26l			146,93	154,61	134,62	157,02	156,83	128,03	124,76(d, <i>J</i> 9Hz, <i>Co</i>) 115,31(d, <i>J</i> 22.5Hz, <i>Cm</i>) 159,14(d, <i>J</i> 240.75Hz, <i>Cp</i>), 134,21(d, <i>J</i> 2.25Hz, <i>Co</i>)	123,78(<i>Co</i> '), 147,01(<i>Cm</i> '), 146,93(<i>Co</i> '), 164,93(C=O)
4.26m			148,07	152,22	133,54	156,23	158,71	126,18	145,85(<i>Co</i> '), 114,79(<i>Ca</i>), 111,95(<i>Cb</i>), 146,21(<i>Co</i> '), 156,90(C=O)	122,49(<i>Co</i> '), 149,26(<i>Cm</i> '), 145,08(<i>Co</i> '), 167,99(C=O)
4.26n			149,40	153,91	138,99	155,38	156,67	124,93	121,68(<i>Co</i>), 128,48(<i>Cm</i>) 123,81(<i>Cp</i>), 138,46(<i>Co</i>)	20,78(CH ₃) 169,96(C=O)
4.26o			149,79	153,70	139,79	154,93	156,39	125,39	121,10(<i>Co</i>), 132,83(<i>Cm</i>) 104,87(<i>Cp</i>), 143,08(<i>Co</i> '), 119,19(CN)	20,76(CH ₃) 169,89(C=O)
4.26p			149,18	153,95	138,63	155,51	156,66	124,81	123,53(<i>Co</i>), 113,66(<i>Cm</i>) 155,86(<i>Cp</i>), 131,38(<i>Co</i> '), 55,24(OCH ₃)	20,80(CH ₃) 170,01(C=O)
4.26q			149,41	153,93	139,04	155,36	156,89	124,87	123,78(d, <i>J</i> 7.73Hz, <i>Co</i>) 115,06(d, <i>J</i> 21.75Hz, <i>Cm</i>) 158,49(d, <i>J</i> 239.25Hz, <i>Cp</i>), 134,86(d, <i>J</i> 2.25Hz, <i>Co</i>)	20,77(CH ₃) 169,92(C=O)

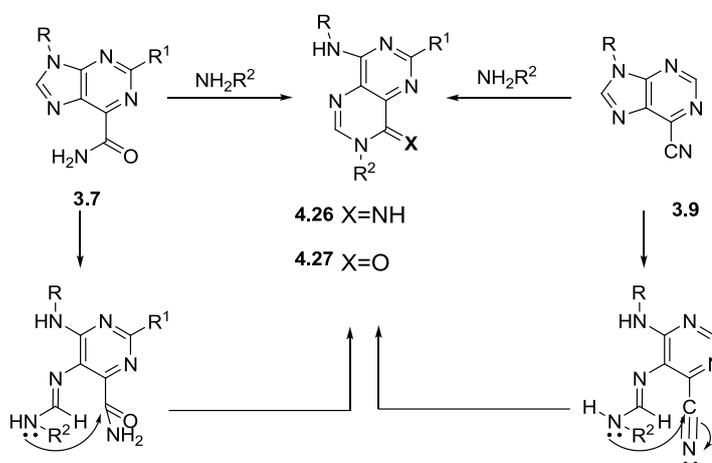
Comp	R ¹	R	C2	C4	C4a	C6	C8	C8a	R	R ¹
4.26r			149,28	153,75	138,78	155,72	158,71	123,91	145,68(<i>Cc</i>), 114,45(<i>Ca</i>), 111,89(<i>Cb</i>), 146,46(<i>Cl</i>) 156,92(C=O)	20,76(CH ₃) 169,91(C=O)
4.26s			148,38	152,70	134,75	155,83	156,57	126,89	122,07(<i>Co</i>), 128,49(<i>Cm</i>) 124,22(<i>Cp</i>), 138,18(<i>Cl</i>)	112,46(<i>Ca</i>), 111,22(<i>Cb</i>), 143,78(<i>Cc</i>), 150,48(<i>Cl</i>) 162,24(C=O)
4.26t			148,16	152,64	134,36	155,96	156,45	126,88	123,80(<i>Co</i>), 113,65(<i>Cm</i>) 156,09(<i>Cp</i>), 131,05(<i>Cl</i>) 55,23(OCH ₃)	112,33(<i>Ca</i>), 111,16(<i>Cb</i>), 143,68(<i>Cc</i>), 150,59(<i>Cl</i>) 162,35(C=O)
4.26u			148,39	152,70	134,73	155,81	156,57	126,86	124,13(d, <i>J</i> 7.5Hz, <i>Co</i>) 115,11(d, <i>J</i> 22.5Hz, <i>Cm</i>) 158,71(d, <i>J</i> 240Hz, <i>Cp</i>) 134,55(d, <i>J</i> 2.25Hz, <i>Cl</i>)	112,47(<i>Ca</i>), 111,23(<i>Cb</i>), 143,79(<i>Cc</i>), 150,48(<i>Cl</i>) 162,27(C=O)
4.26v			148,51	152,70	135,10	155,60	156,45	126,87	123,49(<i>Co</i>), 128,35(<i>Cm</i>) 137,28(<i>Cp</i>), 122,95(<i>Cl</i>)	112,50(<i>Ca</i>), 111,21(<i>Cb</i>), 143,81(<i>Cc</i>), 150,36(<i>Cl</i>) 162,09(C=O)
4.26w			148,72	152,72	135,40	155,45	156,39	126,92	122,84(<i>Coa</i>), 121,73(<i>Co</i>), 130,31(<i>Cm</i>), 138,63(<i>Cp</i>), 130,69(<i>Cma</i>), 125,39(<i>Cl</i>)	112,59(<i>Ca</i>), 111,26(<i>Cb</i>), 143,88(<i>Cc</i>), 150,31(<i>Cl</i>) 162,05(C=O)
4.26x			148,54	152,71	135,04	155,66	156,56	126,83	123,56(<i>Co</i>), 121,30(<i>Cm</i>) 144,24(<i>Cp</i>), 137,46(<i>Cl</i>) 120,14(q, <i>J</i> 254Hz, OCF ₃)	112,58(<i>Ca</i>), 111,23(<i>Cb</i>), 143,86(<i>Cc</i>), 150,28(<i>Cl</i>) 162,03(C=O)
4.26y			148,58	152,70	134,90	156,13	158,81	125,45	145,84(<i>Cc</i>); 114,77(<i>Ca</i>); 111,93(<i>Cb</i>); 146,21(<i>Cl</i>) 156,97(C=O)	112,65(<i>Ca</i>); 111,26(<i>Cb</i>); 143,92(<i>Cc</i>); 150,14(<i>Cl</i>) 161,96(C=O)
4.26z			148,13	152,40	133,70	155,97	156,44	127,24	123,89(<i>Co</i>), 113,66(<i>Cm</i>) 156,14(<i>Cp</i>), 131,03(<i>Cl</i>) 55,25(OCH ₃)	130,09(<i>Co</i>), 127,40(<i>Cm</i>), 134,42(<i>Cp</i>), 136,30(<i>Cl</i>), 168,38(C=O)
4.26aa			148,35	152,45	134,06	155,80	156,57	127,24	124,23(d, <i>J</i> 8.25Hz, <i>Co</i>) 115,15(d, <i>J</i> 22.5Hz, <i>Cm</i>) 158,76(d, <i>J</i> 239Hz, <i>Cp</i>) 134,51(d, <i>J</i> 6.3Hz, <i>Cl</i>)	130,12(<i>Co</i>), 127,44(<i>Cm</i>), (<i>Cp</i>), 146,93(<i>Cl</i>), 168,38(C=O)

Comp	R ¹	R	C2	C4	C4a	C6	C8	C8a	R	R ¹
4.26ab			147,93	152,34	133,58	155,99	156,44	127,40	123,90(<i>Co</i>), 113,67(<i>Cm</i>), 156,16(<i>Cp</i>), 131,00(<i>Cl</i>), 55,24(OMe)	128,91(<i>Co</i>), 131,20(<i>Cm</i>), 124,26(<i>Cp</i>), 141,74(<i>Cl</i>) 168,25(C=O)
4.26ac			148,24	152,39	133,98	155,75	156,53	127,28	124,19(d, <i>J</i> 7.5Hz, <i>Co</i>) 115,11(d, <i>J</i> 22.5Hz, <i>Cm</i>) 158,73(d, <i>J</i> 240Hz, <i>Cp</i>) 134,50(d, <i>J</i> 2.25Hz, <i>Cl</i>)	130,99(<i>Co</i>), 129,64(<i>Cm</i>), 132,26(<i>Cp</i>), 127,09(<i>Co</i>), 140,08(<i>Cm</i>), 120,90(<i>Cl</i>) 168,04(C=O)
4.26ad			148,07	152,37	133,67	155,96	156,43	127,23	123,89(<i>Co</i>), 113,66(<i>Cm</i>) 156,14(<i>Cp</i>), 131,00(<i>Cl</i>) 55,24(OCH ₃)	130,37(<i>Co</i>), 130,32(<i>Cm</i>), 114,71(<i>Cp</i>), 133,65(<i>Cl</i>), 168,48(C=O);
4.26ae	CH ₃		148,70	155,63	137,98	155,10	158,93	124,51	145,72 (<i>Cl</i>), 114,56(<i>Ca</i>), 111,89(<i>Cb</i>) 146,36(<i>Cl</i>) 157,11(C=O)	35,46(CH ₃)
4.26af	NH ₂		147,74	155,66	135,46	156,41	158,81	125,92	145,92(<i>Cl</i>), 114,88(<i>Ca</i>), 112,00(<i>Cb</i>) 146,17(<i>Cl</i>) 156,99(C=O)	-----
4.26ag			147,52	155,57	134,19	157,07	158,92	126,65	127,58(<i>Co</i>), 128,58(<i>Cm</i>), 132,09(<i>Cp</i>), 132,27(<i>Cl</i>) 165,47(C=O)	-----

4.5. Reatividade de 6-carbamoilpurinas com nucleófilos de azoto

4.5.1. Síntese de pirimido[5,4-*d*]pirimidinonas

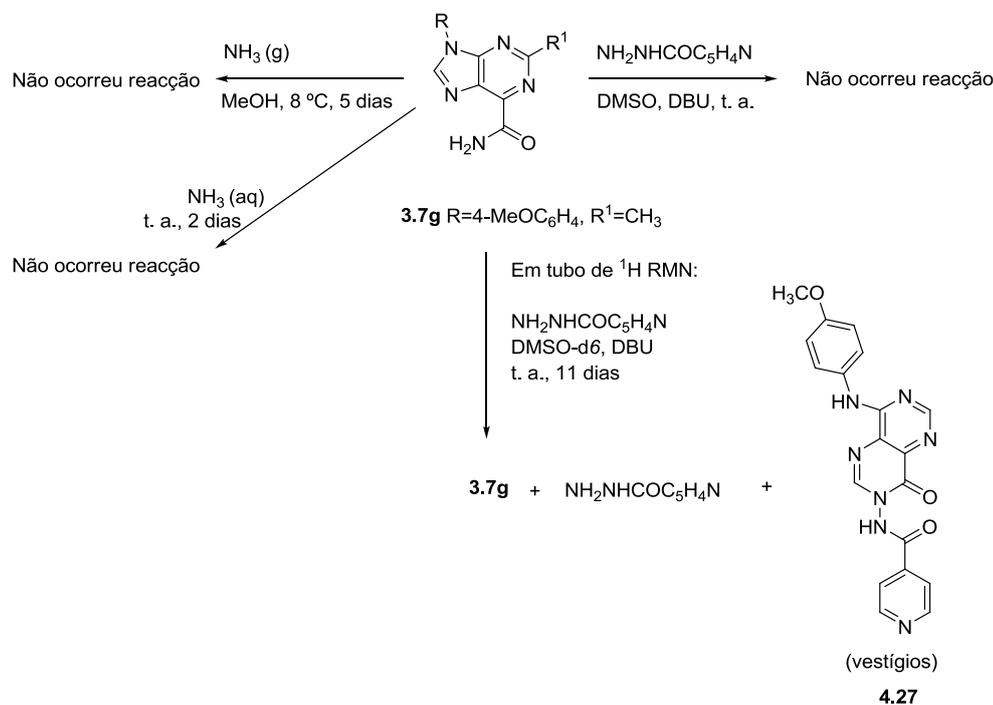
Uma vez sintetizadas as 6-carbamoilpurinas de estrutura **3.7**, deu-se início ao estudo da reatividade destes compostos com nucleófilos de azoto. Este estudo foi planeado com o objetivo de obter os compostos **4.27** (X=O) – esquema 4.19. Esperava-se que se os compostos **3.7** reagissem com nucleófilos de azoto do mesmo modo que reagem os compostos **3.9** então seria possível obter **4.27**.



Esquema 4.19

Assim, começou por fazer-se reagir a 6-carbamoilpurina **3.7g** (R=4-MeOC₆H₄, R¹=CH₃) com 1,5 equivalentes de isoniazida em DMSO, na presença de DBU, à temperatura ambiente e ao fim de seis dias reação a análise por RMN à mistura reacional apenas mostrou os reagentes de partida. A mesma reação foi efetuada e seguida em tubo de ¹H RMN e mostrou ser muito lenta uma vez que ao fim de onze dias apenas se via vestígios do produto resultante da abertura a C8 – esquema 4.20.

Fez-se um ensaio borbulhando amoníaco gasoso, durante cerca de 30 minutos, na suspensão branca de **3.7g** em metanol e o balão reacional foi colocado sob agitação magnética, a 8° C. Por TLC a reação não avançava e ao fim de 5 dias, uma análise por ¹H RMN da mistura reacional mostrou apenas reagente de partida. Paralelamente, fez-se um ensaio com amoníaco em solução aquosa, mas ao fim de dois dias de reação apenas existia reagente de partida em suspensão – esquema 4.20.

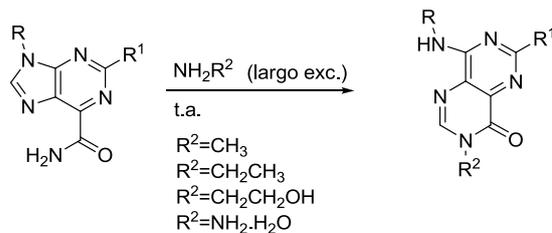


Esquema 4.20

A baixa solubilidade dos reagentes de partida **3.7** e da isoniazida e a baixa nucleofilicidade do amoníaco poderão ser responsáveis pela ausência de reação. Assim, decidiu-se investir na reatividade das 6-carbamoilpurinas **3.7** com aminas primárias, hidrazina e aminoálcoois. Foram selecionados nucleófilos líquidos, ou que possuíssem baixo ponto de ebulição, o que permitia o seu uso em excesso e no final eliminação no evaporador rotativo.

Começou-se por fazer reagir a 6-carbamoilpurina **3.7g** (R=4-MeOC₆H₄; R¹=CH₃) com largo excesso de metilamina aquosa (40%). Ao fim de 18 horas de reação, um TLC feito à mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida. Isolou-se o sólido branco em suspensão e submeteu-se a fração recolhida para espectroscopia de ¹H RMN. A análise do espectro de ¹H RMN mostrou tratar-se do produto **4.27c** resultante da abertura do anel de purina em C8 pela metilamina. Foi possível também verificar a incorporação da unidade de metilamina.

As mesmas condições experimentais foram aplicadas às restantes carbamoilpurinas **3.7** nas reações com aminas primárias e hidrazina (em largo excesso) e foi possível recolher após 4 h - 48 h as respetivas pirimido[5,4-*d*]pirimidinonas **4.27a-r**. Quando se fez as reações usando como nucleófilo a etanolamina, adicionou-se à mistura reacional DBU e os produtos **4.27j-l** precipitaram no meio reacional após 3 h - 24 h, com rendimentos de 62-94% - esquema 4.21.

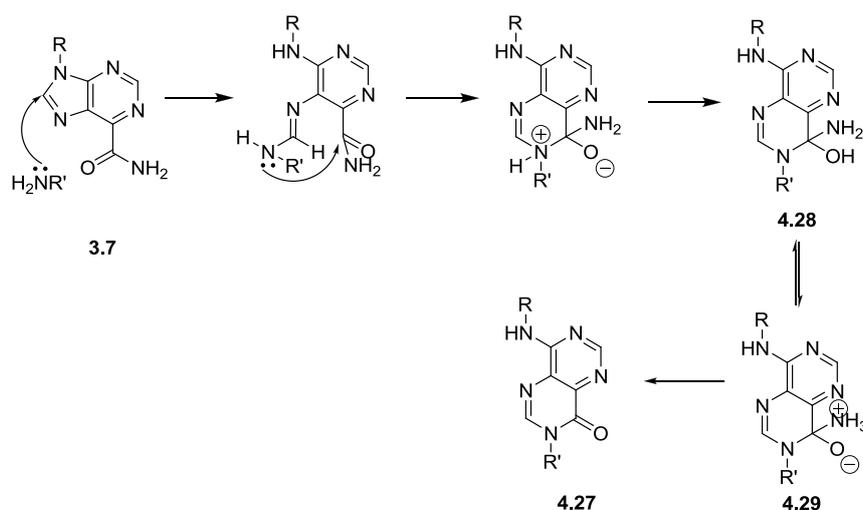


3.7b R=4-FC₆H₄, R¹=H
e R=C₆H₅, R¹=CH₃
f R=4-NCC₆H₄, R¹=CH₃
g R=4-MeOC₆H₄, R¹=CH₃
h R=4-FC₆H₄, R¹=CH₃
j R=NHCOC₆H₅, R¹=CH₃
l R=NHCOCH₃, R¹=CH₃
m R=NHCOC₄H₃O, R¹=CH₃

4.27a R=4-FC₆H₄, R¹=H, R²=CH₃
b R=C₆H₅, R¹=CH₃, R²=CH₃
c R=4-MeOC₆H₄, R¹=CH₃, R²=CH₃
d R=4-FC₆H₄, R¹=CH₃, R²=CH₃
e R=NHCOC₆H₅, R¹=CH₃, R²=CH₃
f R=NHCOCH₃, R¹=CH₃, R²=CH₃
g R=NHCOC₄H₃O, R¹=CH₃, R²=CH₃
h R=C₆H₅, R¹=CH₃, R²=CH₂CH₃
i R=4-FC₆H₄, R¹=CH₃, R²=CH₂CH₃
j R=4-FC₆H₄, R¹=H, R²=CH₂CH₂OH
k R=4-FC₆H₄, R¹=CH₃, R²=CH₂CH₂OH
l R=4-MeOC₆H₄, R¹=CH₃, R²=CH₂CH₂OH
m R=4-FC₆H₄, R¹=H, R²=NH₂
n R=C₆H₅, R¹=CH₃, R²=NH₂
o R=4-NCC₆H₄, R¹=CH₃, R²=NH₂
p R=4-MeOC₆H₄, R¹=CH₃, R²=NH₂
q R=4-FC₆H₄, R¹=CH₃, R²=NH₂
r R=NHCOC₄H₃O, R¹=CH₃, R²=NH₂

Esquema 4.21

O mecanismo proposto para a síntese de **4.27** a partir de **3.7**, esquema 4.22, envolve o ataque nucleofílico da amina a C8 do anel de purina, com abertura do anel de imidazole. O fecho do novo anel de pirimidina ocorre por ataque do azoto do nucleófilo ao grupo amida, substituinte da posição 6 do anel gerando o intermediário **4.28**. As aminas são mais básicas que os hidroxilos pelo que o protão do hidroxilo pode tautomerizar para o grupo amino próximo gerando o intermediário **4.29**. Por eliminação de NH₃ gera-se o produto final **4.27**.



Esquema 4.22

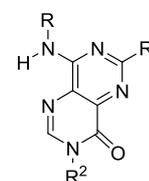
4.6. Caracterização Analítica e Espectroscópica de pirimido[5,4-*d*]pirimidinonas

Os compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de ^1H RMN (Tabela 4.11), ^{13}C RMN (Tabela 4.12), IV (Tabela 4.10) e análise elementar (Tabela 4.9).

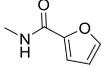
4.6.1. Dados físicos e analíticos

Obtiveram-se análises elementares corretas para os compostos sintetizados estando alguns na forma hidratada.

Tabela 4.9 - Dados físicos e analíticos para os compostos 4.27



Comp	R	R ¹	R ²	D (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor Obtido (Esperado) C; H; N (%)
4.27a		H	CH ₃	78	> 267 ^a)	C ₁₃ H ₁₀ N ₅ OF.1,2H ₂ O	53,52; 4,26; 23,71 (53,31; 4,24; 23,92)
4.27b				88	> 300	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O	62,96; 4,79; 26,23 (62,92; 4,87; 26,22)
4.27c				79	284-286	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₂	60,64; 4,97; 23,58 (60,61; 5,05; 23,57)
4.27d				97	> 300	C ₁₄ H ₁₂ N ₅ OF	58,71; 4,22; 24,30 (58,95; 4,21; 24,56)
4.27e		CH ₃	CH ₃	55	> 300	C ₁₅ H ₁₄ N ₆ O ₂	58,19; 4,78; 26,92 (58,06; 4,55; 27,08)
4.27f				62	> 300	C ₁₀ H ₁₂ N ₆ O ₂	48,09; 4,99; 33,70 (48,38; 4,87; 33,85)
4.27g				59	> 300	C ₁₃ H ₁₂ N ₆ O ₃	52,27; 4,25; 27,72 (52,00; 4,03; 27,99)
4.27h				85	246-248	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O	64,12; 5,10; 24,83 (64,06; 5,34; 24,91)
4.27i		CH ₃	CH ₂ CH ₃	87	270-272	C ₁₅ H ₁₄ N ₅ OF	60,48; 4,67; 23,42 (60,20; 4,68; 23,41)

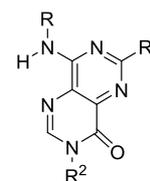
Comp	R	R ¹	R ²	D (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor Obtido (Esperado) C; H; N (%)
4.27j		H	CH ₂ CH ₂ OH	62	> 288 ^{a)}	C ₁₄ H ₁₂ N ₅ O ₂ F.1,2H ₂ O	(52,07; 4,42; 21,74) (52,08; 4,50; 21,69)
4.27k				70	> 300	C ₁₅ H ₁₄ N ₅ O ₂ F	57,23; 4,45; 22,15 (57,14; 4,44; 22,22)
4.27l		CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	94	260-262	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₃ .0,6H ₂ O	57,00; 5,56; 20,34 (56,84; 5,39; 20,72)
4.27m		H	NH ₂	52	> 300	C ₁₂ H ₉ N ₆ O.F.0,1H ₂ O	52,41; 3,35; 30,42 (52,59; 3,36; 30,68)
4.27n				72	> 300	C ₁₃ H ₁₂ N ₆ O.0,2H ₂ O	57,65; 4,29; 30,82 (57,44; 4,57; 30,93)
4.27o				81	> 300	C ₁₄ H ₁₁ N ₇ O.2,3H ₂ O	50,56; 4,46; 28,90 (50,24; 4,67; 29,30)
4.27p		CH ₃	NH ₂	79	> 300	C ₁₄ H ₁₄ N ₆ O ₂ .0,1H ₂ O	56,04; 4,74; 28,01 (55,76; 4,58; 27,73)
4.27q				82	> 300	C ₁₃ H ₁₁ N ₆ O.F	54,31; 3,78; 29,14 (54,55; 3,85; 29,37)
4.27r				71	> 300	C ₁₂ H ₁₁ N ₇ O ₃ .1,5H ₂ O	(43,87; 4,55; 29,71) (43,90; 4,30; 29,87)

a) funde com decomposição

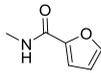
4.6.2. Espectroscopia de IV

Nos espectros de IV das estruturas **4.27** surge na região compreendida entre 3477-3020 cm⁻¹ duas a quatro bandas, que são atribuídas às vibrações de estiramento da ligação NH (ν superiores) e CH (ν inferiores) e OH (compostos **4.27j-l**). A região entre 1677-1505 cm⁻¹ é caracterizada por um conjunto de bandas de intensidade média a forte, resultantes das vibrações de estiramento C=O, C=C, C=N e adicionalmente das vibrações de deformação angular NH. O grupo C=O identifica-se a 1698-1659 cm⁻¹ como uma banda de intensidade forte.

Tabela 4.10. Dados espectroscópicos de IV (Nujol/cm⁻¹) para os compostos 4.27



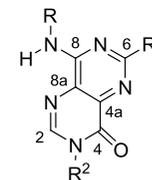
Comp	R	R ¹	R ²	3500-3000	3000-1700	1700-1500
4.27a		H	CH ₃	3392i(l), 3260i(l), 3033i(l)		1679i, 1643m, 1611i, 1583i, 1556i, 1525i, 1504i
4.27b				3362i, 3069i, 3020i(l)		1687i, 1650f, 1602i, 1584i, 1561i, 1532i
4.27c				3343i, 3066i		1672i, 1640f, 1609i, 1602i, 1583i, 1563i, 1527i, 1507i
4.27d				3353i, 2397i(l), 3068i		1687i, 1615i, 1604i, 1590i, 1562i, 1531i, 1505i
4.27e		CH ₃	CH ₃	3344i, 3228m(l), 3059i		1668i, 1645i, 1596i, 1561i, 1519m
4.27f				3341i, 3240m, 3065i		1676i, 1651i, 1601i, 1511i
4.27g				3352i, 3255i, 3061i		1659i, 1644i, 1600i, 1563i, 1520i
4.27h				3341i, 3295i(l)		1683i, 1615i, 1606i, 1591i, 1569i, 1536i, 1508i
4.27i		CH ₃	CH ₂ CH ₃	3352i, 3066i		1688i, 1643f, 1613i, 1593i, 1562i, 1524i, 1505i
4.27j		H	CH ₂ CH ₂ OH	3477i(l), 3266m(l), 3220f, 3032f		1665i, 1648f, 1617i, 1586i, 1559i, 1532i, 1510i
4.27k				3428f, 3341i, 3295i(l), 3097f		1683i, 1615i, 1606i, 1591i, 1569i, 1535i, 1508i
4.27l		CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	3435i, 3361i, 3309m, 3072m		1698i, 1677m, 1613i, 1596i, 1578i, 1531m, 1509i
4.27m		H	NH ₂	3362i, 3323i, 3183m(l), 3065m(l)		1689i, 1608i, 1583i, 1558i, 1530i, 1505i
4.27n				3477i, 3266m(l), 3220f, 3183f, 3032f		1665i, 1648f, 1617i, 1586i, 1559i, 1532i, 1510i
4.27o		CH ₃	NH ₂	3314i(l), 3130i(l)	2231i	1670i, 1610i, 1582i, 1552i, 1523i

Comp	R	R ¹	R ²	3500-3000	3000-1700	1700-1500
4.27p				3381i, 3309i, 3174i, 3076f		1691i, 1634f, 1617m, 1601i, 1578i, 1561i, 1528i, 1511i
4.27q				3384i, 3309i, 3166i, 3075f		1691i, 1609i, 1585i, 1561i, 1524i, 1506i
4.27r				3331i, 3168i, 3110m		1663m, 1628i, 1602i, 1585i, 1561i, 1527m

4.6.3. Espectroscopia de ¹H RMN

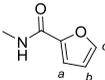
No espectros de ¹H RMN das pirimido[5,4-*d*]pirimidinonas é visível um singlete, a integrar para um próton, a desvio químico entre 9,62-10,75 ppm, que troca após adição de D₂O e que foi atribuído ao grupo NH ligado a C8. O próton ligado a C2 surge com um desvio químico entre 8,25-8,58 ppm. Nos compostos com R¹=CH₃, este grupo surge por volta dos 2,50 ppm, ao passo que, quando R¹=H o próton surge com desvio químico de 8,50-8,58 ppm.

Tabela 4.11 - Dados espectroscópicos de ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **4.27**



Comp	R	R ¹	R ²	8-NH	H2	R	R ¹	R ²
4.27a		H	CH ₃	9,94 (s,1H)	8,54 (s,1H)	7,95(dd,2H, <i>J</i> 4.9, 9 Hz,H <i>o</i>) 7,20(t,2H, <i>J</i> 9 Hz,H <i>m</i>)	8,57 (s,1H)	3,54 (s,3H)
4.27b				9,68 (s,1H)	8,48 (s,1H)	7,99(d,2H, <i>J</i> 7.4 Hz,H <i>o</i>) 7,35(t,2H, <i>J</i> 7.4 Hz,H <i>m</i>) 7,09(t,1H, <i>J</i> 7.4 Hz,H <i>p</i>)	2,50 (s,3H)	3,53 (s,3H)
4.27c				9,62 (s,1H)	8,46 (s,1H)	7,85(d,2H, <i>J</i> 9 Hz,H <i>o</i>) 6,93(d,2H, <i>J</i> 9 Hz,H <i>m</i>) 3,75(s,3H,OCH ₃)	2,49 (s,3H)	3,52 (s,3H)
4.27d				9,81 (s,1H)	8,48 (s,1H)	7,99(dd,2H, <i>J</i> 4.8, 9 Hz,H <i>o</i>) 7,19(t,2H, <i>J</i> 9 Hz,H <i>m</i>)	2,50 (s,3H)	3,52 (s,3H)
4.27e		CH ₃	CH ₃	10,75 (s,1H)	8,53 (s,1H)	7,93(d,2H, <i>J</i> 7.5 Hz,H <i>o</i>) 7,61(t,1H, <i>J</i> 7.5 Hz,H <i>p</i>) 7,53(t,2H, <i>J</i> 7.5 Hz,H <i>m</i>)	2,49 (s,3H)	3,54 (s,3H)
4.27f				9,85 (s,1H)	8,40 (s,1H)	1,92(s,3H,CH ₃)	2,44 (s,3H)	3,49 (s,3H)
4.27g				n.d.	8,27 (s,1H)	7,71(d,2H, <i>J</i> 1.5 Hz,H <i>c</i>) 6,89(d,2H, <i>J</i> 3.3 Hz,H <i>a</i>) 6,55(dd,2H, <i>J</i> 1.5, 3.3 Hz,H <i>b</i>)	2,32 (s,3H)	3,45 (s,3H)

4.27h				9,68 (s,1H)	8,51 (s,1H)	7,98(d,2H, <i>J</i> 7.4 Hz,H θ) 7,36(t,2H, <i>J</i> 7.4 Hz,H m) 7,09(t,1H, <i>J</i> 7.4 Hz,H p)	2,50 (s,3H)	4,04(q,3H, <i>J</i> 6.9 Hz,CH ₂) 1,29(t,3H, <i>J</i> 7.2 Hz,CH ₃)
4.27i		CH ₃	CH ₂ CH ₃	9,81 (s,1H)	8,51 (s,1H)	7,99(dd,2H, <i>J</i> 4.8, 9.1 Hz,H θ) 7,20(t,2H, <i>J</i> 9.1 Hz,H m)	2,49 (s,3H)	4,04(q,3H, <i>J</i> 6.9 Hz,CH ₂) 1,29(t,3H, <i>J</i> 7.2 Hz,CH ₃)
4.27j		H	CH ₂ CH ₂ OH	9,98 (s,1H)	8,42 (s,1H)	7,95(dd,2H, <i>J</i> 4.8, 8.9 Hz,H θ) 7,21(t,2H, <i>J</i> 8.9 Hz,H m)	8,58 (s,1H)	4,07(t,2H, <i>J</i> 5.2 Hz,CH ₂) 3,67(q,2H, <i>J</i> 5.4 Hz,CH ₂) 4,97(t,1H, <i>J</i> 5.6 Hz,OH)
4.27k				9,81 (s,1H)	8,35 (s,1H)	8,0(dd,2H, <i>J</i> 5.2, 9 Hz,H θ) 7,19(t,2H, <i>J</i> 9 Hz,H m)	2,51 (s,3H)	4,07(t,2H, <i>J</i> 5.2 Hz,CH ₂) 3,67(q,2H, <i>J</i> 5.2 Hz,CH ₂) 4,97(t,1H, <i>J</i> 5.6 Hz,OH)
4.27l		CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	9,63 (s,1H)	8,33 (s,1H)	7,85(d,2H, <i>J</i> 9 Hz,H θ) 6,93(d,2H, <i>J</i> 9 Hz,H m)	3,75 (s,3H)	4,06(t,2H, <i>J</i> 5.1Hz,CH ₂) 3,67(q,2H, <i>J</i> Hz,CH ₂) 4,98(t,1H, <i>J</i> Hz,OH)
4.27m		H	NH ₂	9,99 (s,1H)	8,58 (s,1H)	7,94(dd,2H, <i>J</i> 5.1, 9 Hz,H θ) 7,20(t,2H, <i>J</i> 9 Hz,H m)	8,52 (s,1H)	6,08 (s,2H)
4.27n				9,74 (s,1H)	8,46 (s,1H)	7,89(d,2H, <i>J</i> 7.5 Hz,H θ) 7,36(t,2H, <i>J</i> 7.5 Hz,H m) 7,09(t,1H, <i>J</i> 7.5 Hz,H p)	2,50 (s,3H)	6,06 (s,2H)
4.27o		CH ₃	NH ₂	10,19 (s)	8,48 (s,1H)	8,29(d,2H, <i>J</i> 8.8 Hz,H θ) 7,81(d,2H, <i>J</i> 8.8 Hz,H m)	2,60 (s,3H)	6,08 (s,2H)
4.27p				9,66 (s,1H)	8,46 (s,1H)	7,85(d,2H, <i>J</i> 9.3 Hz,H θ) 6,93(d,2H, <i>J</i> 9.3 Hz,H m) 3,75(s,3H, OCH ₃)	2,49 (s,3H)	6,05 (s, 2H)

4.27q		9,81 (s,1H)	8,45 (s,1H)	7,99(dd,2H, <i>J</i> 4.8, 8.8 Hz, <i>H</i> <i>o</i>) 7,19(t,2H, <i>J</i> 8.8 Hz, <i>H</i> <i>m</i>)	2,52 (s,3H)	6,04 (s,2H)
4.27r		10,21 (sl,1H)	8,25 (s,1H)	7,69(s,1H, <i>H</i> <i>c</i>) 6,88(d,1H, <i>J</i> 3.2 Hz, <i>H</i> <i>a</i>) 6,55(dd,1H, <i>J</i> 1.6, 3.2 Hz, <i>H</i> <i>b</i>)	2,32 (s,3H)	5,93 (s,2H)

n.d.=não detetado

4.6.4. Espectroscopia de ^{13}C RMN

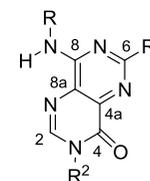
A análise dos espectros de ^{13}C RMN confirma a estrutura de pirimido[5,4-*d*]pirimidinona proposta para os compostos isolados. O espectro de HMQC mostrou o acoplamento direto H-C2 em todos os compostos, aparecendo este carbono com o desvio químico de 146,21-148,99 ppm. O espectro de HMBC mostra, para todos os compostos, o acoplamento a três ligações entre H-C2 e C4 (C=O); H-C2 e C8a. Assim, atribuiu-se o desvio químico de 157,98-159,82 ppm a C4 e o desvio de 128,04-132,26 ppm a C8a. Quando $\text{R}^1=\text{CH}_3$, verifica-se correlação entre os prótons do grupo metilo e C6 (duas ligações) e C8 (quatro ligações), surgindo estes carbonos a desvio químico de 163,13-164,70 ppm e 155,22-157,86 ppm, respectivamente. Para os compostos **4.27b-d**, foi ainda possível verificar acoplamento entre o grupo metilo incorporado em N3, e C2 e C4 o que permitiu confirmar com segurança a atribuição desses desvios químicos. No caso das pirimido-pirimidinonas não substituídas em N^1 , verifica-se acoplamento a três ligações entre H-C6 e C8 e C4a e entre H-C2, C8a e C4. Nestes compostos, C6 surge com desvio químico de 155 ppm, C8 a $\delta \sim 157$ ppm, C4a a $\delta \sim 139$ ppm, C8a a $\delta \sim 131$ ppm e C4 a $\delta \sim 159$ ppm.

Quando em N9 está presente uma unidade de amida, verifica-se a presença de um outro sinal acima de δ 160 ppm, atribuível ao grupo carbonilo desta função, no caso dos compostos **4.27e** e **4.27f**, ao passo que para o derivado **4.27g** e **4.27r** ($\text{R}=\text{NHCOC}_4\text{H}_9\text{O}$) o grupo carbonilo surge tipicamente a $\delta \sim 153$ ppm.

HMBC (4.27):

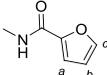


Tabela 4.12 - Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) para os compostos 4.27



Comp	R	R ¹	R ²	C2	C4	C4a	C6	C8	C8a	R	R ¹	R ²
4.27a		H	CH ₃	148,82	159,08	139,75	155,10	156,90	131,01	123,61(d _J 8.25 Hz, C _o) 115,03(d _J 22.5 Hz, C _m) 158,40(d _J 239.5 Hz, C _p) 134,90(d _J 2.55 Hz, C _i)	----	34,24
4.27b				147,97	159,08	139,82	164,08	156,71	129,01	121,17(C _o), 128,47(C _m) 123,43(C _p), 138,79(C _i)	26,16	34,17
4.27c				147,77	159,11	139,58	164,15	156,61	128,93	122,89(C _o), 113,60(C _m) 155,50(C _p), 131,79(C _i) 55,18(OCH ₃)	26,16	34,14
4.27d				147,96	159,08	139,83	164,06	156,68	128,97	123,14(d _J 7.5 Hz, C _o) 115,00(d _J 22.5 Hz, C _m) 158,21(d _J 239.25 Hz, C _p) 135,19(d _J 2.33 Hz, C _i)	26,14	34,17
4.27e ^a		CH ₃	CH ₃	148,82	157,98	137,11	163,87	157,86	128,04	127,58(C _o), 128,60(C _m) 132,01(C _p), 132,48(C _i) 165,37(C=O)	25,05	34,29
4.27f				145,26	159,82	137,39	164,53	155,22	132,26	21,31(CH ₃) 164,40(C=O)	26,13	33,72
4.27g				146,84	159,21	137,95	164,49	155,89	129,71	143,49(C _i), 111,15(C _a), 111,42(C _b), 150,32(C _c) 153,72(C=O)	25,98	33,94

4.27h				147,40	158,41	139,99	164,14	156,72	128,93	121,21(<i>C_o</i>), 128,48(<i>C_m</i>) 123,46(<i>C_p</i>), 138,78(<i>C_i</i>)	26,17	41,94(<i>CH₂</i>) 14,30(<i>CH₃</i>)
4.27i^{b)}		CH ₃	CH ₂ CH ₃	147,35	158,36	139,97	164,08	156,67	128,85	123,16(d, <i>J</i> 7 Hz, <i>C_o</i>) 114,97(d, <i>J</i> 22 Hz, <i>C_m</i>) 158,21(d, <i>J</i> 239 Hz, <i>C_p</i>) 135,16(d, <i>J</i> 3 Hz, <i>C_i</i>)	26,11	41,90(<i>CH₂</i>) 14,26(<i>CH₃</i>)
4.27j^{b)}		H	CH ₂ CH ₂ OH	148,99	158,64	139,95	155,03	156,91	130,92	123,62(d, <i>J</i> 7 Hz, <i>C_o</i>) 115,02(d, <i>J</i> 22 Hz, <i>C_m</i>) 158,21(d, <i>J</i> 239 Hz, <i>C_p</i>) 134,89(d, <i>J</i> 3 Hz, <i>C_i</i>)	----	49,24(<i>CH₂</i>) 57,84(<i>CH₂</i>)
4.27k^{b)}				148,12	158,63	140,00	163,99	156,67	128,86	123,14(d, <i>J</i> 7 Hz, <i>H_o</i>) 114,97(d, <i>J</i> 22 Hz, <i>H_m</i>) 158,21(d, <i>J</i> 239 Hz, <i>C_p</i>) 135,16(d, <i>J</i> 3 Hz, <i>C_i</i>)	26,10	49,15(<i>CH₂</i>) 57,92(<i>CH₂</i>)
4.27l		CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	148,01	158,72	139,82	164,12	156,67	128,89	122,96(<i>C_o</i>), 113,64(<i>C_m</i>) 155,55(<i>C_p</i>), 131,81(<i>C_i</i>) 55,21(<i>OCH₃</i>)	26,16	49,15(<i>CH₂</i>) 57,95(<i>CH₂</i>)
4.27m^{b)}		H	NH ₂	148,27	158,65	139,72	155,23	157,00	130,60	123,69(d, <i>J</i> 7.7 Hz, <i>C_o</i>) 115,08(d, <i>J</i> 22.3 Hz, <i>C_m</i>) 158,47(d, <i>J</i> 240 Hz, <i>C_p</i>) 135,86(d, <i>J</i> 2.63 Hz, <i>C_i</i>)	----	----
4.27n^{b)}				148,75	158,96	139,87	163,13	157,47	128,63	122,84(<i>C_o</i>), 128,57(<i>C_m</i>) 125,43(<i>C_p</i>), 137,19(<i>C_i</i>)	23,76	----
4.27o^{b)}		CH ₃	NH ₂	147,73	158,49	140,30	164,01	156,62	128,84	120,87(<i>C_o</i>), 132,85(<i>C_m</i>) 104,72(<i>C_p</i>), 143,25(<i>C_i</i>) 119,21(<i>CN</i>)	26,09	----
4.27p^{b)}				147,26	158,67	139,57	164,35	156,69	128,56	122,97(<i>C_o</i>), 113,67(<i>C_m</i>) 155,59(<i>C_p</i>), 131,74(<i>C_i</i>) 55,22(<i>OCH₃</i>)	26,17	----

4.27q ^{b)}		147,32	158,54	139,75	164,19	156,71	128,52	123,15(d, <i>J</i> 8 Hz, <i>C<i>o</i></i>) 114,98(d, <i>J</i> 22 Hz, <i>C<i>m</i></i>) 158,23(d, <i>J</i> 239 Hz, <i>C<i>p</i></i>) 135,10(d, <i>J</i> 3 Hz, <i>C<i>i</i></i>)	26,08	----
4.27r ^{b)}		146,21	158,78	137,93	164,70	155,88	129,51	143,34(<i>C<i>i</i></i>), 111,41(<i>C<i>a</i></i>), 110,96(<i>C<i>b</i></i>), 150,56(<i>C<i>i</i></i>) 153,41(C=O)	26,03	----

a) espectro adquirido em DMSO-d₆.TFA

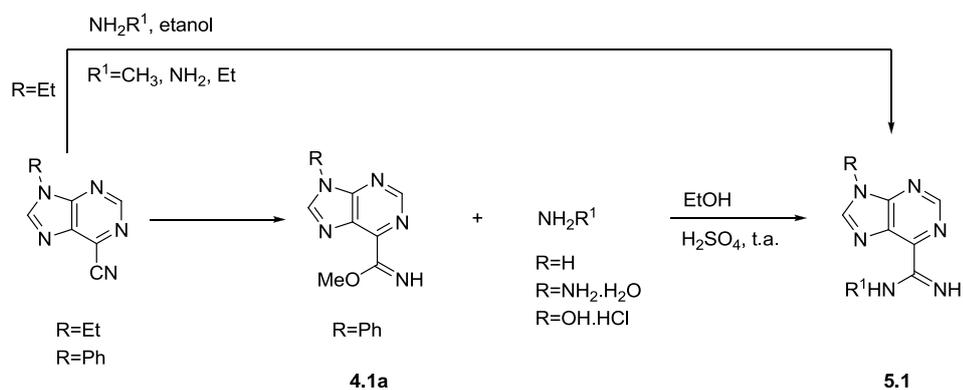
b) espectro adquirido a 100 MHz

5. Reatividade de 6-imidatopurinas com hidrazidas

5.1. Síntese de 6-carbohidrazonamidapurinas

Neste capítulo será estudada a reatividade de 6-imidatopurinas **4.1** na presença de nucleófilos de azoto: hidrazidas. Trabalhos anteriores do grupo de investigação mostraram que a imidatopurina **4.1a** reagia com aminas primárias, em etanol, à temperatura ambiente, na presença de catálise ácida para gerar as amidinopurinas **5.1** [2007EJO1324] – esquema 5.1.

Mais recentemente, verificou-se também que as 6-cianopurinas podiam ser usadas como reagentes de partida para gerar as estruturas **5.1**. Contudo, as condições para obter seletivamente estes compostos aplicando esta via de síntese estão fortemente dependentes da purina utilizada como reagente de partida, do nucleófilo e do solvente utilizado [2005UP1].



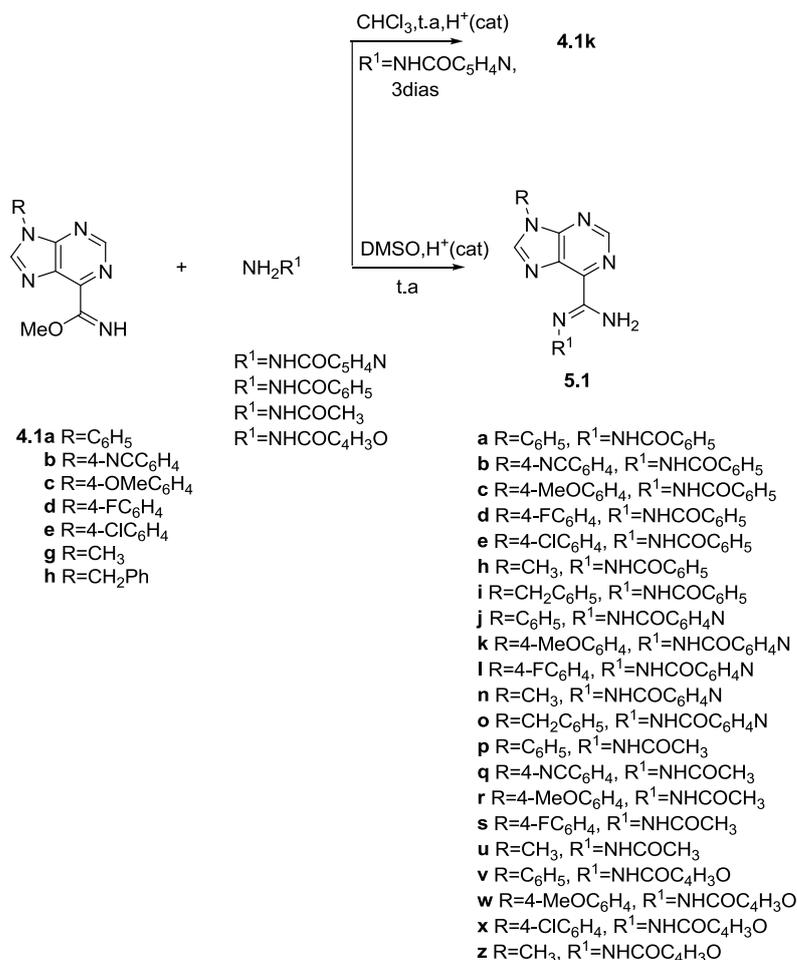
Esquema 5.1

Face a este conhecimento e partindo do pressuposto que as hidrazidas reagissem de modo semelhante, num primeiro ensaio, fez-se reagir as 6-imidatopurinas **4.1** (R=alquil, aril) com hidrazidas nucleofílicas nas condições experimentais previamente utilizadas pelo grupo de investigação.

Assim, fez-se reagir **4.1c** (R=4-MeOC₆H₄) com um equivalente de isoniazida em clorofórmio, com catálise ácida, à temperatura ambiente. O TLC não mostrou o desaparecimento do reagente de partida, ao fim de 3 dias de reação.

Uma vez que, o DMSO mostrou ser um solvente eficiente na síntese das 3,4-dihidropirimido[5,4-d]pirimidinas **4.26**, cuja síntese foi apresentada e discutida no capítulo 4, fez-se também um ensaio usando DMSO como solvente. Fez-se reagir **4.1c** com excesso de isoniazida (1,5 eq) num pequeno volume de DMSO, em presença de catálise ácida. A reação foi colocada à temperatura ambiente e seguida por TLC. Quando o TLC mostrou ausência de

reagente de partida, três horas após o início da reação, o sólido amarelo em suspensão foi isolado após adição de água destilada. Com base na análise dos espectros de ^1H RMN e de ^{13}C RMN foi possível identificar a 6-carbohidrazonamidopurina **5.1k** ($\text{R}=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^1=\text{NHCOC}_5\text{H}_4\text{N}$) como produto da reação, com um rendimento de 85%. Estas condições foram reproduzidas para os restantes compostos **4.1a-l** e **4.1g-h** em combinação com as diferentes hidrazidas listadas no esquema 5.2. As reações demoraram entre 45 min - 3 h a completarem-se, os produtos precipitaram do meio reacional e foram isolados com excelentes rendimentos (Tabela 5.1).



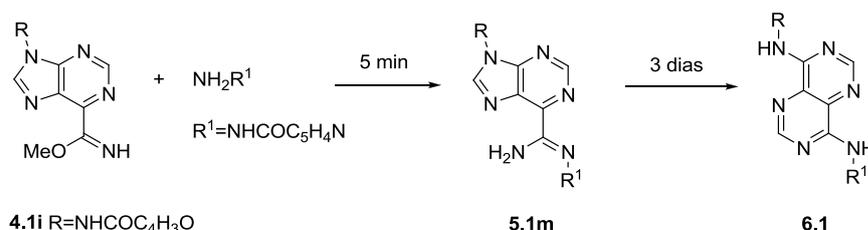
Esquema 5.2

Foi estudada, posteriormente, a reatividade das 6-imidatopurinas **4.1i** e **4.1j** $\text{R}=\text{NHCOR}'$ com hidrazidas, para obter estruturas com duas unidades de hidrazida na mesma molécula. A 6-imidatopurina **4.1i** ($\text{R}=\text{NHCOC}_4\text{H}_3\text{O}$) e a isoniazida, foram colocadas a reagir à temperatura ambiente na presença de catálise ácida. Da mistura reacional foi isolado um sólido laranja após 15 minutos de reação, altura em que o TLC mostrou ausência de reagente de partida. Com base na análise do espectro de ^1H RMN do produto obtido foi possível identificar o composto **5.1m**

como produto da reação com rendimento de 50%. Uma análise mais cuidada do espectro de ^1H RMN do sólido laranja mostrou vestígios de um contaminante cujos sinais evidenciaram abertura do anel de purina em C8. Devido ao baixo rendimento e de modo a perceber se haveria reações competitivas (ataque a C8/função imidato), decidiu-se fazer um estudo da reação por ^1H RMN – esquema 5.3.

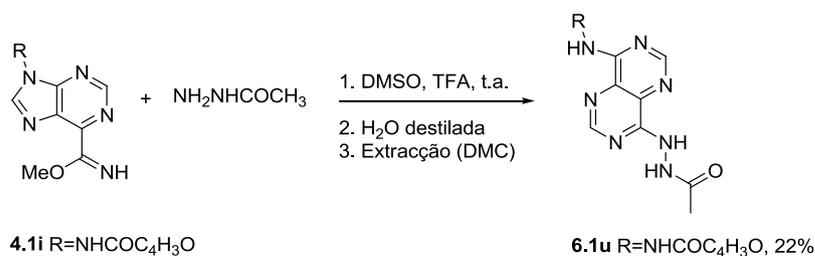
Do estudo por ^1H RMN, foi possível verificar que a reação é seletiva, completa e rápida. Ao fim de, aproximadamente, cinco minutos todo o reagente de partida tinha sido consumido e apenas existia em solução o composto **5.1m** e o excesso da hidrazida. Ao fim de 16,5 h, o espectro de ^1H RMN mostrou a presença de um novo composto (50%), cujos sinais indicavam tratar-se da pirimido-pirimidina aromática **6.1** (produto termodinâmico). Ao fim de três dias, o espectro de ^1H RMN, apenas mostrou vestígios de **5.1m** em solução, e os restantes sinais foram atribuídos à estrutura **6.1**.

Estudo por ^1H RMN:



Esquema 5.3

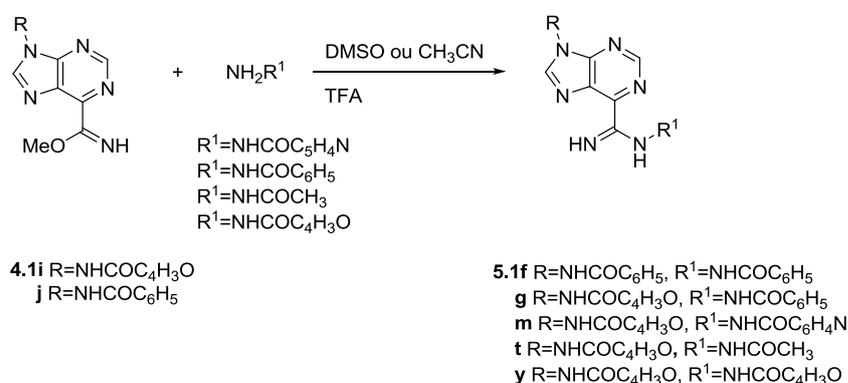
Numa outra reação em que se fez reagir a 6-imidatopurina **4.1i** com a hidrazida acética, em DMSO e catálise de TFA, não precipitou qualquer sólido após adição de água destilada. A mistura reacional foi extraída com diclorometano, este foi eliminado de seguida e o resíduo foi tratado com éter etílico. Precipitou um sólido branco que se identificou como sendo a pirimido-pirimidina **6.1u**, com um rendimento de 22%, esquema 5.4.



Esquema 5.4

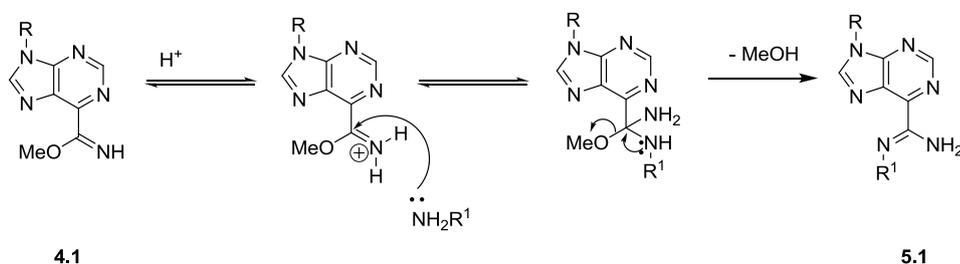
Dada à elevada solubilidade dos produtos das reações das imidatopurinas **4.1** com a hidrazida acética na mistura DMSO/H₂O procuraram-se as condições experimentais que possibilitassem a precipitação de **5.1t** no meio reacional. Neste sentido, o DMSO foi substituído por CH₃CN, e após adição de TFA obteve-se, ao fim de 5 minutos, o produto desejado **5.1t** com um rendimento de 93%, por reação de **4.1i** com hidrazida acética.

De modo a obter os restantes compostos **5.1** puros, ajustaram-se as condições experimentais, utilizando como solvente ora DMSO ora acetonitrilo. As reações foram seguidas por TLC e o tempo de reação foi controlado rigorosamente. Assim, as 6-imidatopurinas **4.1i** e **4.1j** fizeram-se reagir com as hidrazidas e os produtos **5.1f-g**, **5.1m**, **5.1t** e **5.1y** obtiveram-se ao fim de 4-16 minutos – esquema 5.5.



Esquema 5.5

O mecanismo proposto para a síntese das 6-carbohidrazonamidopurinas **5.1**, consta do esquema 5.6. Na presença de catálise ácida a função imidato deve estar activada para sofrer ataque nucleofílico por parte da hidrazida. A saída de metanol permite gerar o produto final que precipita do meio deslocando o equilíbrio.



Esquema 5.6

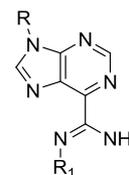
5.2. Caracterização Analítica e Espectroscópica de 6-carbohidrazonamidapurinas

Todos os compostos novos foram convenientemente caracterizados com base nos resultados obtidos por análise elementar e espectrometria de massa (Tabela 5.1), ¹H RMN (Tabela 5.3), ¹³C RMN (Tabela 5.4), IV (Tabela 5.2).

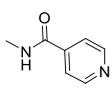
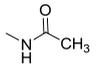
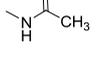
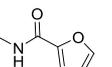
5.2.1. Dados físicos e analíticos

Não foram conseguidas análises elementares corretas para alguns compostos que acabaram por ser submetidos para espectrometria de massa de alta resolução. Os dados físicos e analíticos encontrados para os produtos isolados encontram-se na tabela seguinte. Alguns compostos encontram-se na forma hidratada e incorporam na rede cristalina DMSO, solvente usado na reação.

Tabela 5.1 - Dados físicos e analíticos para os compostos **5.1**



Comp	R ¹	R	D (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor obtido(esperado) C; H; N (%)
5.1a			85	236-240	C ₁₉ H ₁₅ N ₇ O.0,1(CH ₃) ₂ SO	63,25; 4,45; 26,97 (63,15; 4,28; 26,86)
5.1b			97	> 335	C ₂₀ H ₁₄ N ₈ O.0,65H ₂ O	60,97; 3,89; 28,45 (60,97; 3,95; 28,39)
5.1c			92	231-238	C ₂₀ H ₁₇ N ₇ O ₂	62,02; 4,39; 25,32 (61,77; 4,29; 24,97)
5.1d			81	254-257	C ₁₉ H ₁₄ N ₇ OF	60,80; 3,73; 26,13 (60,55; 3,87; 25,98)
5.1e			94	>227 ^a)	C ₁₉ H ₁₄ N ₇ OCl.1,1H ₂ O	55,50; 3,94; 23,85 (55,77; 3,87; 25,55)
5.1f			50	298-300	C ₁₈ H ₁₄ N ₈ O ₃ .3,1H ₂ O	48,45; 3,14; 25,12 (48,34; 4,23; 24,76)
5.1g			69	297-298	C ₂₀ H ₁₆ N ₈ O ₂ .3H ₂ O	52,86; 4,85; 24,65 (52,99; 4,72; 24,34)

5.1h		86	285-289	$C_{14}H_{13}N_7O \cdot 2,9H_2O$	48,39; 5,41; 28,23 (48,43; 5,55; 28,05)
5.1i		95	218-222	$C_{20}H_{17}N_7O \cdot 2,5H_2O$	57,69; 5,29; 23,56 (57,76; 5,21; 23,41)
5.1j		90	288-291	$C_{18}H_{14}N_8O \cdot 0,15(CH_3)_2SO$	59,15; 4,08; 30,48 (59,40; 4,03; 30,29)
5.1k		85	231-234	$C_{19}H_{16}N_8O_2 \cdot 0,2(CH_3)_2SO$	57,48; 4,26; 27,87 (57,68; 4,26; 27,75)
5.1l		96	>300	$C_{18}H_{13}N_8OF \cdot 0,2(CH_3)_2SO \cdot H_2O$	53,95; 3,77; 27,46 (53,90; 3,96; 27,34)
5.1m		50	>300	$C_{13}H_{12}N_8O_3 \cdot H_2O$	45,15; 4,21; 32,56 (45,09; 4,07; 32,36)
5.1n		77	>300	$C_{13}H_{12}N_8O$	297,1219 297 ^{b)} (297,1207) ^{c)}
5.1o		79	262-263	$C_{19}H_{16}N_8O$	373,1527 373 ^{b)} (373,1599) ^{c)}
5.1p		51	235-237	$C_{14}H_{13}N_7O \cdot 0,05(CH_3)_2SO$	56,77; 4,55; 32,57 (56,61; 4,45; 32,79)
5.1q		83	>300	$C_{15}H_{12}N_8O \cdot 0,15(CH_3)_2SO$	55,68; 3,97; 33,95 (55,35; 3,89; 33,77)
5.1r		57	215-216	$C_{15}H_{15}N_7O_2 \cdot H_2O$	52,49; 5,02; 28,69 (52,47; 4,99; 28,56)
5.1s		81	299-302	$C_{14}H_{12}N_7OF \cdot 0,5(CH_3)_2SO$	50,85; 4,34; 27,96 (51,14; 4,26; 27,84)
5.1t		93	>300	$C_{16}H_{12}N_8O_4 \cdot 3,2H_2O$	43,85; 3,937; 25,47 (47,88; 4,20; 25,59)
5.1u		47	>300	$C_9H_{11}N_7O \cdot 0,3,1H_2O$	37,46; 5,91; 33,63 (37,40; 5,96; 33,93)
5.1v		96	219-221	$C_{17}H_{13}N_7O_2$	58,97; 3,97; 28,03 (58,79; 3,77; 28,23)
5.1w		94	>265 ^{a)}	$C_{18}H_{15}N_7O_3 \cdot 1,5H_2O$	53,51; 4,61; 24,31 (53,46; 4,49; 24,25)
5.1x		59	>230 ^{a)}	$C_{17}H_{12}N_7O_2Cl \cdot H_2O$	51,12; 3,61; 24,67 (51,07; 3,53; 24,52)
5.1y		86	263-264	$C_{16}H_{12}N_8O_4 \cdot 2H_2O$	46,18; 3,91; 26,95 (46,16; 3,87; 26,91)

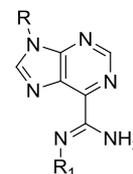
5.1z	CH ₃	69	219-221	C ₁₂ H ₁₁ N ₇ O ₂ .H ₂ O	47,31; 4,37; 32,25 (47,50; 4,29; 32,34)
-------------	-----------------	----	---------	---	--

- a) funde com decomposição
- b) FAB – [M+1]⁺
- c) HRMS

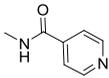
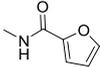
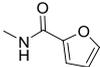
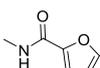
5.2.2. Espectroscopia de IV

Os espectros de IV de **5.1** apresentam na região compreendida entre 3471-3053 cm^{-1} um conjunto de duas ou cinco bandas de intensidade média ou forte, sendo as de valor superior atribuídas a vibrações de estiramento N-H e as de valor mais próximo de 3100 cm^{-1} atribuídas a vibrações de estiramento C-H. A região compreendida entre 1665-1504 cm^{-1} é caracterizada por um conjunto de bandas também de intensidade forte ou média, que podem ser atribuídas às vibrações de estiramento C=C, C=N e às vibrações de deformação angular N-H e à vibração de estiramento do grupo C=O. Este último é identificado numa banda de intensidade média a forte, com uma frequência de vibração de 1682-1595 cm^{-1} .

Tabela 5.2 - Dados espectroscópicos de IV (Nujol/ cm^{-1}) para os compostos **5.1**

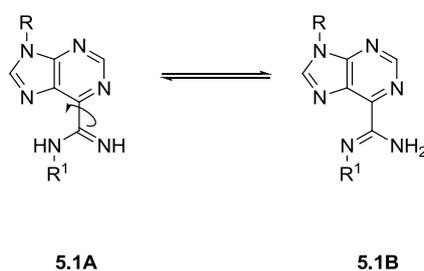


Comp	R ¹	R	3500-3000	3000-1700	1700-1500
5.1a			3378m, 3316i, 3181i, 3097m		1650i, 1600i, 1590i, 1573i, 1532i, 1509i
5.1b			3411i, 3322i(l),	2229	1656m, 1629i, 1598i, 1582i, 1523i
5.1c			3305i, 3203i, 3083m		1642i, 1595i, 1567i, 1536i, 1519i
5.1d			3372m, 3305i, 3178i, 3099i		1644i, 1595i, 1567i, 1536i, 1517i
5.1e			3302i, 3180i(l), 3102i		1644i, 1600i, 1594i, 1567i, 1532i, 1504i
5.1f			3329i(l), 3147i(l)		1685i, 1649i, 1623i, 1587i, 1576i, 1542i
5.1g			3319i(l), 3152i(l)		1650i, 1595i, 1579i, 1543i(l)
5.1h		CH ₃	3374-3110i(l)		1682i, 1650i, 1629i, 1590i, 1540i, 1512m
5.1i			3463i(l), 3412i(l), 3067i		1645i, 1605i, 1586i, 1548i, 1505i

5.1j		3377i, 3246i, 3072i(l)		1680m, 1600i, 1573i, 1536i, 1517i
5.1k		3340i, 3234i, 3087i		1681m, 1597i, 1574i, 1525i
5.1l		3374i, 3255i		1677m, 1597i, 1577i, 1535i, 1524i
5.1m	 	3471i(l), 3403i, 3178i(l)		1653i, 1597i, 1573i, 1546i
5.1n	CH ₃	3433i, 3164i(l)		1678m, 1598i, 1569i
5.1o		3348i, 3154i, 3066i		1685m, 1632m, 1567i, 1536i
5.1p		3459i, 3363i, 3203i(l), 3057i(l)		1680i, 1655i, 1590i, 1576i, 1567i
5.1q		3460i, 3362i, 3199i(l), 3060i(l)	2232	1681i, 1665i, 1608m, 1578i
5.1r		3451i, 3356i, 3177i(l)		1678i, 1576i, 1561i
5.1s	 	3336i(l)		1660m, 1615i, 1584i, 1567i, 1536i, 1504i
5.1t		3425i, 3350i, 3286i, 3232i, 3125i		1689i, 1675i(l), 1598i, 1579i, 1572i, 1542i
5.1u	CH ₃	3422i, 3339i, 3053i(l)		1678i, 1659m, 1589i, 1580i, 1551i, 1511m
5.1v		3393i(l), 3338i(l), 3144i		1673m, 1650i, 1638i, 1617i, 1584i, 1567i, 1544i, 1509i
5.1w		3380i(l), 3334i(l), 3141i		1639i, 1616i, 1586i, 1567i, 1546i, 1515i
5.1x	 	3359i(l), 3219i(l)		1664i, 1619m, 1587i, 1566i, 1538i, 1507i
5.1y		3323i(l), 3218i(l), 3064i(l)		1668i, 1650i, 1585i(l), 1528i
5.1z	CH ₃	3155i, 3413i, 3302i(l), 3134i, 3088i		1682i, 1637m, 1591i, 1542i, 1514i

5.2.3. Espectroscopia de ^1H RMN

Aquando da aquisição do espectro de ^1H RMN do composto **5.1k**, em DMSO, observaram-se bandas muito largas e sinais muito pouco definidos, particularmente, os sinais dos prótons referentes ao substituinte R^1 bem como os dos prótons do grupo amina. Esta observação leva a pressupor a existência de um processo de equilíbrio tautomérico lento devido à possibilidade de existir em solução as duas formas tautoméricas **5.1A** e **5.1B**, bem como a possibilidade de rotação livre em torno de C6 e de outras ligações simples presentes no substituinte da posição 6 da purina.

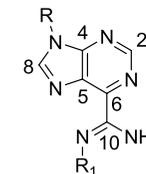


Assim, de modo a aumentar a definição dos sinais os espectros dos compostos **5.1** foram adquiridos após adição de uma gota de TFA ao tubo de ^1H RMN. A solução, inicialmente mais escura adquiriu um tom mais claro após adição do ácido.

Nos espectros de ^1H RMN dos compostos **5.1**, o sinal H2 e H8 aparecem a desvio químico de acima de δ 9 ppm, desvios típicos para um sistema de anel de purina. A atribuição segura dos prótons H2 e H8 só foi possível após a análise dos espectros bidimensionais de HMQC e HMBC. A análise da tabela 5.3 permite concluir que, quando $\text{R}=\text{aril}$, o próton H2 aparece a desvio químico menor que o próton H8. Esta situação inverte-se quando temos como substituinte em N9 um grupo alquilo ou um grupo amida. Este comportamento pode justificar-se como consequência de um efeito protector que estes grupos exercem sobre esse próton. Os prótons do grupo amina – NH_2 surgem como um singleto, largo, a integrar para dois prótons. A posição dos substituintes R, é similar à apresentada no reagente de partida o que confirma a existência do anel de purina.

Nos derivados com duas unidades de hidrazida é ainda visível nos espectros um sinal para o grupo NH a 12 ppm que corresponde ao NH da função amida em N9.

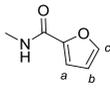
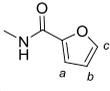
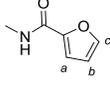
Tabela 5.3 - Dados espectroscópicos de ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆.TFA) para os compostos 5.1



Comp	R ¹	R	NH ₂	H2	H8	R	R ¹
5.1a			9,63 (sl,2H)	9,27 (s,1H)	9,39 (s,1H)	7,95(d,2H,J 7.8 Hz,H _o) 7,69(t,2H,J 7.8 Hz,H _m) 7,57(m,4H,H _m ' + H _p ' + H _p)	8,01(d,2H,J 7.2 Hz,H _o) 7,57(m,4H,H _m ' + H _p ' + H _p)
5.1b			10,40 (s,2H)	9,38 (s,1H)	9,59 (s,1H)	8,29(d,2H,J 8.7 Hz,H _o) 8,22(d,2H,J 8.7 Hz,H _m)	8,02(d,2H,J 7.2 Hz, H _o) 7,65(t,1H,J 7.2 Hz,H _p) 7,58(t,2H,J 7.2 Hz,H _m)
5.1c			10,29 (s,2H)	9,31 (s,1H)	9,34 (s,1H)	7,82(d,2H,J 9 Hz,H _o) 7,23(d,2H,J 9 Hz,H _m) 3,86(s,3H,OC ₃)	8,02(d,2H,J 7.2 Hz,H _o) 7,57(t,2H,J 7.2 Hz,H _m) 7,66(t,1H,7.2 Hz,H _p)
5.1d			9,98 (s,2H)	9,28 (s,1H)	9,40 (s,1H)	8,00(m,4H,H _o + H _o) 7,55(m,4H,H _m ' + H _m)	7,64(t,1H,J 6.9 Hz,H _o) 7,55(m,4H,H _m ' + H _m)
5.1e			10,36 (sl,2H)	9,35 (s,1H)	9,48 (s,1H)	7,79(d,2H,J 6.6 Hz,H _m) 8,02(d,4H,J 6.6 Hz,H _o + H _o)	8,02(d,4H,J 6.6 Hz,H _o + H _o) 7,66(t,1H,J 7.2 Hz,H _p) 7,58(t,2H,J 7.2 Hz,H _m)
5.1f			10,28 (sl,2H)	9,31 (s,1H)	9,28 (s,1H)	12,68(s,1H,NH) 8,05(m,2H,H _o + H _o) 7,65(t,3H,J 8 Hz,H _p ' + H _m) 7,74(t,1H,J 8 Hz,H _p)	8,05(m,2H,H _o + H _o) 7,59(t,2H,J 7.2 Hz,H _m) 7,65(t,3H,J 7.2 Hz,H _p ' + H _m)
5.1g			9,70 (sl,2H)	9,25 (s,1H)	9,19 (s,1H)	12,63(sl,1H,NH) 8,11(d,1H,J 0.9 Hz,H _c) 7,51(d,1H,J 3.6 Hz,H _a) 6,82(dd,1H,J 0.9, 3.6Hz,H _b)	8,01(d,2H,J 7.2 Hz,H _o) 7,56(t,2H,J 7.2 Hz,H _m) 7,65(t,1H,J 7.2 Hz,H _p)
5.1h		CH ₃	9,45	9,19 (s,1H)	8,93 (s,1H)	3,94(s,3H,CH ₃)	7,99(d,2H,J 7.4 Hz,H _o) 7,52(d,2H,J 7.4 Hz,H _m) 7,60(t,1H,J 7.4 Hz,H _p)

Tabela 5.3 (continuação) - Dados espectroscópicos de ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, TFA) para os compostos 5.1

Comp	R ¹	R	NH ₂	H2	H8	R	R ¹
5.1i			10,13 (s,2H)	9,26 (s,1H)	9,21 (s,1H)	7,36(m,5H,H _o +H _m +H _p) 5,65(s,2H,CH ₂)	8,00(d,2H,J 7.4 Hz,H _o) 7,63(t,1H,J 7.4 Hz, H _p) 7,57(t,2H,J 7.4 Hz,H _m)
5.1j			9,93	9,30	9,46	7,95(d,2H,J 7.7 Hz,H _o) 7,69(t,2H,J 7.7 Hz,H _m) 7,58(t,1H,J 7.7 Hz,H _p)	8,29(d,2H,J 6.3 Hz,H _o) 8,93(d,2H,J 6.3 Hz,H _m)
5.1k			9,56 (s)	9,24	9,34	7,83(d,2H,J 9 Hz,H _o) 7,23(d,2H,J 9 Hz,H _m) 3,86(s,3H,OCH ₃)	8,27(d,2H,J 6.3 Hz,H _o) 8,86(d,2H,J 6.3 Hz,H _m)
5.1l			9,86 (s,2H)	9,30	9,42	7,99(dd,2H,J 4.8, 9 Hz,H _o) 7,56(t,2H,J 9 Hz, H _m)	8,27(d,2H,J 6.3 Hz,H _o) 8,92(d,2H,J 6.3 Hz,H _m)
5.1m			9,94 (sl,2H)	9,28	9,27	12,59(sl,1H,NH) 8,11(d,1H,J 1.2 Hz,H _c) 7,50(d,1H,J 3.6 Hz,H _a) 6,82(dd,1H,J 1.2, 3.6 Hz,H _b)	8,24(d,2H,J 6 Hz,H _o) 8,92(d,2H,J 6 Hz,H _m)
5.1n		CH ₃	9,95 (s,2H)	9,26	9,02	3,96(s,3H,CH ₃)	8,25(d,2H,J 6.3 Hz,H _o) 8,92(d,2H,J 6.3 Hz,H _m)
5.1o			9,90 (s,2H)	9,22	9,26	7,34(m,5H,H _o +H _m +H _p) 5,64(s,2H,CH ₂)	8,22(d,2H,J 6.3 Hz,H _o) 8,90(d,2H,J 6.3 Hz,H _m)
5.1p			10,27 (s,2H)	9,29 (s,1H)	9,44 (s,1H)	7,93(d,2H,J 7.8 Hz,H _o) 7,68(t,2H,J 7.8 Hz,H _m) 7,57(t,1H,J 7.8 Hz,H _p)	2,03(s,3H)
5.1q			10,28	9,35 (s,1H)	9,56 (s,1H)	8,27(d,2H,J 8.7 Hz,H _o) 8,20(d,2H,J 8.7 Hz,H _m)	2,03(s,3H)
5.1r			10,26 (sl,2H)	9,27 (s,1H)	9,35 (s,1H)	7,80(dd,2H,J 2.1, 2.1 Hz, H _o) 7,22(dd,2H,J 2.1, 2.1 Hz, H _m) 2,03(s,3H,OCH ₃)	2,03(s,3H)

5.1s		10,24	9,29 (s,1H)	9,40 (s,1H)	7,97(dd,2H, <i>J</i> 4.8, 9 Hz, <i>H_o</i>) 7,55(t,2H, 9 Hz, <i>H_m</i>)	2,03(s,3H)
5.1t		10,24 (sl,2H)	9,24 (s,1H)	9,28 (s,1H)	12,58(s,1H,NH) 8,11(d,1H, <i>J</i> 0.9 Hz, <i>H_c</i>) 7,49(d,1H, <i>J</i> 3.6 Hz, <i>H_a</i>) 6,82(dd,1H, <i>J</i> 0.9, 3.6 Hz, <i>H_b</i>)	2,03(s,3H)
5.1u	CH ₃	6,71	8,59 (s,1H)	8,92 (s,1H)	3,84(s,3H,CH ₃)	2,26(s,3H)
5.1v		10,22 (sl,2H)	9,31 (s,1H)	9,45 (s,1H)	7,95(d,2H, <i>J</i> 7.8 Hz, <i>H_o</i>) 7,69(t,2H, <i>J</i> 7.8 Hz, <i>H_m</i>) 7,58(t,1H, <i>J</i> 7.8 Hz, <i>H_p</i>)	8,01(s,1H, <i>H_c</i>) 7,36(d,1H, <i>J</i> 2.8 Hz, <i>H_a</i>) 6,75(sl,1H, <i>H_b</i>)
5.1w		10,31 (s,2H)	9,29 (s,1H)	9,37 (s,1H)	7,82(d,2H, <i>J</i> 9 Hz, <i>H_o</i>) 7,22(d,2H, <i>J</i> 9 Hz, <i>H_m</i>) 3,86(s,3H,OCH ₃)	8,01(s,1H, <i>H_c</i>) 7,37(d,1H, <i>J</i> 3 Hz, <i>H_a</i>) 6,75(sl,1H, <i>H_b</i>)
5.1x		10,11 (s,2H)	9,19 (s,1H)	9,32 (s,1H)	8,02(m,3H, <i>H_o</i> + <i>H_c</i>) 7,79(d,2H, <i>J</i> 8.4 Hz, <i>H_m</i>)	8,02(m,3H, <i>H_o</i> + <i>H_c</i>) 7,28(d,1H, <i>J</i> 2.8 Hz, <i>H_a</i>) 6,76(sl,1H, <i>H_b</i>)
5.1y		10,19 (sl,2H)	9,28 (s,1H)	9,23 (s,1H)	12,63(s,1H,NH) 8,11(d,1H, <i>J</i> 1.2 Hz, <i>H_c</i>) 7,49(d,1H, <i>J</i> 3.3 Hz, <i>H_a</i>) 6,82(dd,1H, <i>J</i> 1.2, 3.3 Hz, <i>H_b</i>)	8,01(s,1H, <i>H_c</i>) 7,37(d,1H, <i>J</i> 2.7 Hz, <i>H_a</i>) 6,74(d,1H, <i>J</i> 1.6 Hz, <i>H_b</i>)
5.1z	CH ₃	10,14 (sl,2H)	9,25 (s,1H)	8,99 (s,1H)	3,95(s,3H,CH ₃)	7,99(s,1H, <i>H_c</i>) 7,35(d,1H, <i>J</i> 3 Hz, <i>H_a</i>) 6,73(s,1H, <i>H_b</i>)

5.2.4. Espectroscopia de ^{13}C RMN

O espectro de HMQC dos compostos **5.1** mostra o acoplamento direto entre o próton H-C2 e H-C8. No espectro de HMBC é visível o acoplamento a três ligações entre o próton H2 com C4 e C6; entre o próton H8 e C4 e C5. A análise conjunta destas correlações permite atribuir aos carbonos C2 e C8 o desvio químico aproximado de 152,81-150,80 ppm e 151,13-147,94 ppm, a C4 desvio químico 154,06-152,40 ppm, C5 a δ 132,19-128,77 ppm e C6 a δ 142,59-138,96 ppm. Os valores de C8 apresentam uma ligeira oscilação, resultado da influência do substituinte em N9 sobre este carbono. Quando em N9 existe um substituinte aromático C8 aparece deslocado para campo maior (menor valor de δ) ao passo que, quando em N9 existe um grupo alquila ou um grupo amida, o carbono aparece a maior valor de δ . Ao carbono C10 foi atribuído o sinal que surgia a δ 160,16-156,65 ppm. Este sinal não foi observado no espectro de **5.1f** e **5.1t** possivelmente como consequência do tautomerismo já discutido.

HMBC (5.1):

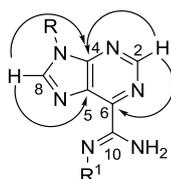
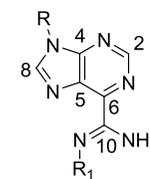
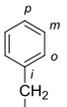
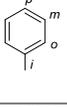
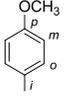
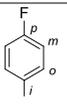
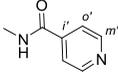
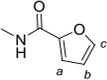
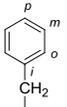
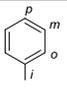


Tabela 5.4 - Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 :TFA) para os compostos **5.1**



Comp	R ¹	R	C2	C4	C5	C6	C8	C10	R	R ¹
5.1a			152,23	153,13	131,65	141,47	148,70	157,32	123,97(C _o), 129,77(C _m) 128,78(C _p), 133,72(C _i)	128,03(C _o '), 128,40(C _m '), 132,09(C _p '), 132,52(C _i '), 165,29(C=O)
5.1b			152,52	153,31	132,19	139,88	148,94	158,45	124,10(C _o), 134,02(C _m) 111,12(C _p), 137,46(C _i) 118,12(CN)	128,14(C _o '), 128,50 (C _m '), 132,59(C _p '), 131,50(C _i '), 165,56(C=O)
5.1c			152,10	153,14	131,29	142,18	148,62	156,79	125,71(C _o), 114,85(C _m) 159,36(C _p), 126,54(C _i) 55,67(OCH ₃)	128,01(C _o '), 128,37(C _m '), 131,88(C _p '), 133,04(C _i '), 165,24(C=O)
5.1d			152,28	153,30	131,64	140,72	149,06	156,63	126,47(d, J 9 Hz, C _o) 116,67(d, J 23 Hz, C _m) 161,74(d, J 245 Hz, C _p) 132,17(d, J 11 Hz, C _i)	128,10(C _o '), 128,43(C _m '), 132,29(C _p '), 131,64(C _i '), 165,44(C=O)
5.1e			152,35	153,35	131,92	139,69	149,18	158,38	125,64(C _o), 129,75(C _m) 133,26(C _p), 132,50(C _i)	128,12(C _o '), 128,48(C _m '), 132,50(C _p '), 131,54(C _i '), 165,62(C=O)
5.1f			152,75	152,59	129,30	141,08	151,02	n. d.	127,95(C _o), 129,01(C _m) 133,29(C _p), 130,46(C _i) 166,27(C=O)	128,13(C _o '), 128,51(C _m '), 132,55(C _p '), 131,58(C _i '), 165,50(C=O)
5.1g			152,65	152,40	128,94	142,59	150,49	156,55 (l)	147,38(C _a), 112,63(C _b) 117,29(C _a), 144,58(C _i) 157,20(C=O)	128,08(C _o '), 128,47(C _m '), 132,34(C _p '), 132,07(C _i '), 165,38(C=O)
5.1h		CH ₃	151,50	153,81	130,84	140,69	150,46	156,69	30,13(CH ₃)	128,00(C _o '), 128,34(C _m '), 131,93(C _p '), 132,80(C _i '), 165,33(C=O)

Comp	R ¹	R	C2	C4	C5	C6	C8	C10	R	R ¹
5.1i			151,83	153,50	131,26	139,80	150,33	157,77	127,78(<i>Co</i>), 128,08(<i>Cm</i>) 128,83(<i>Cp</i>), 135,85(<i>Co</i>) 47,06(CH ₂)	128,18(<i>Co</i> '), 128,44(<i>Cm</i> '), 132,41(<i>Cp</i> '), 131,76(<i>Co</i> '), 165,45 (C=O)
5.1j			152,40	153,20	131,53	139,64	149,24	157,41	124,06(<i>Co</i>), 129,82(<i>Cm</i>) 128,91(<i>Cp</i>), 133,68(<i>Co</i>)	123,38(<i>Co</i> '), 146,29(<i>Cm</i> '), 145,55(<i>Co</i> '), 162,88(C=O)
5.1k			152,21	153,12	131,12	140,02	149,15	157,72	125,70(<i>Co</i>), 114,83(<i>Cm</i>) 159,40(<i>Cp</i>), 126,40(<i>Co</i>) 55,66(OCH ₃)	122,88(<i>Co</i> '), 147,06(<i>Cm</i> '), 145,11(<i>Co</i> '), 163,09(C=O)
5.1l			152,36	153,22	131,34	139,61	149,28	159,06	126,53(d, J 8,25 Hz, <i>Co</i>) 116,67(d, J 8,25 Hz, <i>Cm</i>) 161,81(d, J 116,67 Hz, <i>Cp</i>) 129,97(d, J 3 Hz, <i>Co</i>)	123,17(<i>Co</i> '), 146,45(<i>Cm</i> '), 146,50(<i>Co</i> '), 162,90(C=O)
5.1m			152,81	152,40	128,96	140,79	150,88	156,69 (l)	147,44(<i>Co</i> '), 112,66(<i>Cb</i> '), 117,37(<i>Ca</i> '), 144,54(<i>Co</i> '), 157,19(C=O)	123,15(<i>Co</i> '), 146,78(<i>Cm</i> '), 149,14(<i>Co</i> '), 162,93(C=O)
5.1n		CH ₃	151,64	153,92	130,83	138,61	151,11	158,61	30,23(CH ₃)	123,13(<i>Co</i> '), 146,71(<i>Cm</i> '), n. d. (<i>Co</i> '), 162,93(C=O)
5.1o			151,91	153,38	130,95	139,38	150,33	158,13	135,86(<i>Co</i> '), 127,81(<i>Co</i>) 128,85(<i>Cm</i> '), 128,20(<i>Cp</i>) 47,10(CH ₂)	123,08(<i>Co</i> '), 146,79(<i>Cm</i> '), 144,86(<i>Co</i> '), 162,97(C=O)
5.1p			152,30	153,37	131,92	139,60	149,35	158,55	124,01(<i>Co</i>), 129,82(<i>Cm</i>) 128,92(<i>Cp</i>), 133,60(<i>Co</i>)	21,01(CH ₃) 168,69(C=O)

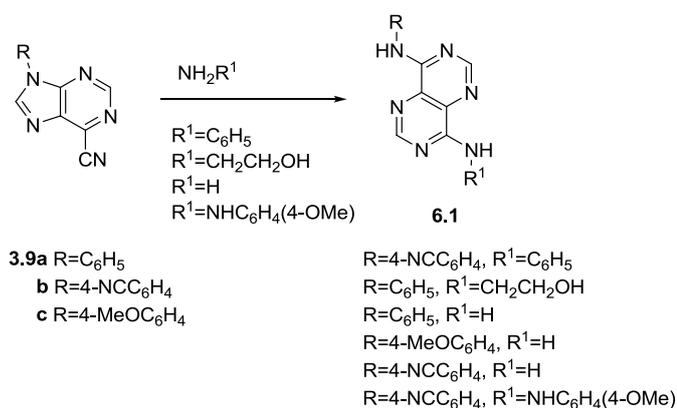
Comp	R ¹	R	C2	C4	C5	C6	C8	C10	R	R ¹
5.1q			152,45	153,23	132,11	140,01	148,82	158,17	124,05(C <i>o</i>), 134,02(C <i>m</i>) 111,06(C <i>p</i>), 137,45(C <i>i</i>) 118,16(CN)	21,01(CH ₃) 168,58(C=O)
5.1r			152,11	153,38	131,60	139,80	149,38	157,80	125,68(C <i>o</i>), 114,84(C <i>m</i>) 159,43(C <i>p</i>), 126,30(C <i>i</i>) 55,64(OCH ₃)	21,00(CH ₃) 168,44(C=O)
5.1s			152,29	153,43	131,75	139,57	149,41	160,16	129,91(C <i>i</i>) 126,52(d, J 9 Hz, C <i>o</i>) 116,69(d, J 22,5 Hz, C <i>m</i>)	21,03(CH ₃) 168,65(C=O)
5.1t			152,56	152,34	128,77	142,17	150,52	n. d.	147,34(C <i>i</i>), 112,59(C <i>a</i>), 117,25(C <i>b</i>), 144,54(C <i>i</i>) 157,15(C=O)	20,99(CH ₃) 168,34(C=O)
5.1u		CH ₃	150,80	152,97	129,99	138,77	147,94	157,64	29,68(CH ₃)	20,29(CH ₃) 172,51(C=O)
5.1v			152,25	153,31	131,88	139,94	149,22	158,21 (l)	123,97(C <i>o</i>), 129,75(C <i>m</i>) 128,84(C <i>p</i>), 133,59(C <i>i</i>)	146,30(C <i>i</i>), 115,95(C <i>a</i>), 112,20(C <i>b</i>), 145,67(C <i>i</i>) 156,63(C=O)
5.1w			152,19	153,50	131,72	139,47	149,58	158,66 (l)	125,72(C <i>o</i>), 114,85(C <i>m</i>) 159,46(C <i>p</i>), 126,31(C <i>i</i>) 55,66(OCH ₃)	146,38(C <i>i</i>), 116,07(C <i>a</i>), 112,25(C <i>b</i>), 145,61(C <i>i</i>) 156,70 ou 157,95 (C=O)
5.1x			152,27	153,27	131,81	140,34	148,93	157,55	125,60(C <i>o</i>), 129,71(C <i>m</i>), 133,19(C <i>p</i>), 132,53(C <i>i</i>)	112,18(C <i>a</i>), 115,86(C <i>b</i>), 146,26(C <i>i</i>), 145,75(C <i>i</i>)
5.1y			152,72	152,53	129,21	141,31	150,90	158,49	147,39(C <i>i</i>), 117,29(C <i>a</i>), 112,63(C <i>b</i>), 144,55(C <i>i</i>) 157,19(C=O)	146,40(C <i>i</i>), 116,07(C <i>a</i>), 112,24(C <i>b</i>), 145,56(C <i>i</i>) 157,78(C=O)

Comp	R ¹	R	C2	C4	C5	C6	C8	C10	R	R ¹
5.1z		CH ₃	151,55	154,07	131,15	138,96	151,13	156,70	30,21(CH ₃)	146,30(C _d), 115,93(C _a), 111,22(C _b), 145,72(C _i) 158,19(C=O)

n. d. = não detetado

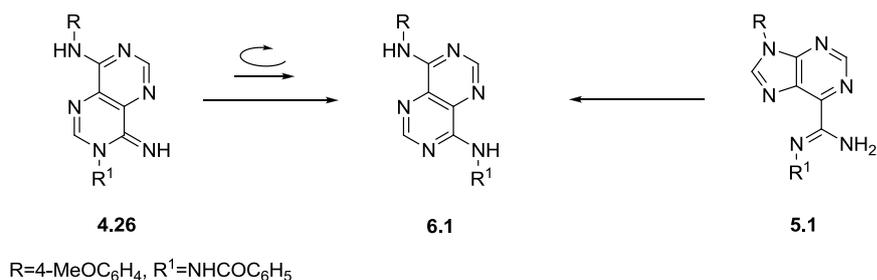
6. Síntese de pirimido[5,4-*d*]pirimidinas

No grupo de investigação, por reação das 6-cianopurinas **3.9a-c** com aminas, amoníaco e hidrazina obtiveram-se, com sucesso, as estruturas de pirimido[5,4-*d*]pirimidina **6.1** – esquema 6.1. Os produtos foram isolados após longos tempos de reação, quer à temperatura ambiente, quer em refluxo, usando metanol ou THF como solvente, com catálise básica. As condições experimentais aplicadas permitiram concluir que o produto é gerado por rearranjo de Dimroth do precursor 3,4-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidinas de estrutura geral **4.13** [2007EJO1324].



Esquema 6.1

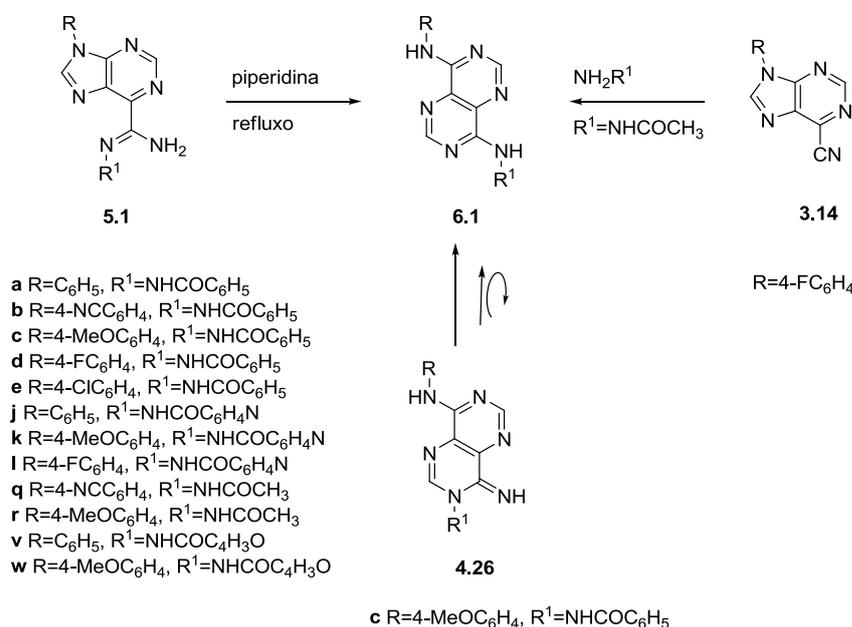
Neste capítulo será discutida a síntese de estruturas **6.1**, com $\text{R} = \text{aril}$, alquil e NHCOR' e $\text{R}^1 = \text{hidrazida}$, tendo por base a reatividade das 6-carbohidrazonamidapurinas **5.1**. As estruturas **6.1** foram já encontradas como resultado do rearranjo de Dimroth dos compostos **4.26** (capítulo 4), o que vai de encontro ao reportado pelo grupo de investigação. Contudo, devido às dificuldades encontradas na síntese destes compostos por este método e que foram discutidas anteriormente no capítulo 4, decidiu-se obter os produtos **6.1** partindo das 6-carbohidrazonamidapurinas de estrutura **5.1**. Havia no grupo de investigação alguns resultados prévios que apontavam os compostos **5.1** como possíveis precursores de **6.1** [2007EJO1324, 2008UP1] – esquema 6.2.



Esquema 6.2

Deste modo, colocou-se a 6-carbohidrazonamidapurina **5.1c** ($R=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^1=\text{NHCOC}_6\text{H}_5$) sob refluxo, em etanol na presença de um bom nucleófilo: piperidina. A reação foi seguida por TLC, e quando este mostrou ausência de reagente de partida, ao fim de aproximadamente 14 h 32 min de reação, foi isolado um sólido amarelo da mistura reacional. Uma vez que os compostos **4.26**, **6.1** e **5.1** apresentam a mesma fórmula empírica, a única forma de identificar claramente cada estrutura é através de uma análise espectroscópica cuidada. Assim, a análise do espectro de ^1H RMN do sólido obtido permitiu confirmar a estrutura aromática **6.1c** por comparação com o espectro obtido para o mesmo composto sintetizado pelo método descrito anteriormente, rearranjo de Dimroth da 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidina **4.26c** ($R=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^1=\text{NHCOC}_6\text{H}_5$). Estas condições experimentais foram reproduzidas para os compostos **5.1** listados no esquema 6.3, obtendo-se deste modo as restantes pirimido[1,5-*d*]pirimidinas **6.1** com bons rendimentos. É de salientar que em grande parte das reações se utilizou como solvente misturas de EtOH/DMF para promover o aumento da solubilidade dos compostos na mistura reacional.

O composto **6.1k** ($R=4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^1=\text{NHCOCH}_3$), foi isolado na reação da 6-cianopurina $R=4\text{-FC}_6\text{H}_4$ com a hidrazida acética e a sua síntese foi, já, discutida no capítulo 4.

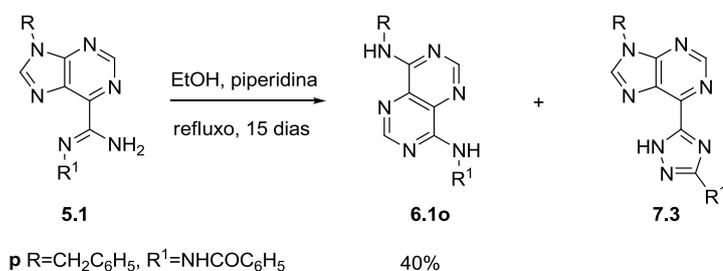


Esquema 6.3

Todos os compostos sintetizados até então, tem como substituinte R um grupo arílico. Neste sentido, tentou-se reproduzir as condições de reação para um derivado em que R alquílico. Neste

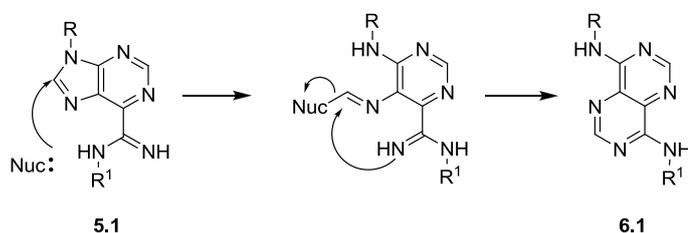
caso, esperava-se uma maior dificuldade de reação no anel de purina, devido ao aumento da densidade electrónica em C8.

Assim, colocou-se uma suspensão amarelo vivo de **5.1i** ($R=CH_2Ph$, $R^1=NHCOC_6H_5$) em EtOH com piperidina, sob refluxo. Analisou-se a mistura reacional por 1H RMN ao fim de 7 dias e ainda havia reagente de partida pelo que, a mesma foi refluxada por mais 8 dias. Concentrou-se a solução amarela no evaporador rotativo e por adição de uma mistura etanol/éter etílico e por fricção da espátula nas paredes do balão isolou-se um sólido branco. Os dados espectroscópicos mostraram que se tratava do composto pretendido **6.1o**, embora exista um componente minoritário, cerca de 5%, cujos dados espectroscópicos indicam tratar-se do produto tricíclico **7.3** – esquema 6.4. Este ensaio permitiu concluir que também é possível gerar estruturas **6.1**, com R =alquil a partir de **5.1**, usando um bom nucleófilo e condições drásticas, embora não se trate de uma conversão limpa.



Esquema 6.4

O mecanismo de formação das pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **6.1** a partir de **5.1**, envolve o ataque do nucleófilo ao C8 do anel de purina, com abertura do anel, seguido de ciclização intramolecular para gerar o produto **6.1**.

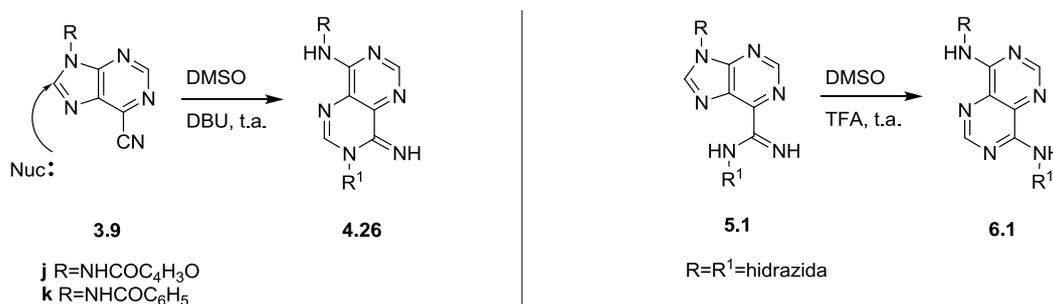


Esquema 6.5

Depois de sintetizados os compostos com substituinte R =aril e testada a reatividade do derivado **5.1** ($R=CH_2Ph$), procuraram estabelecer-se as melhores condições experimentais que

levassem à formação dos compostos **6.1** $R=NHCOR'$ e deste modo obter moléculas que incorporassem na sua estrutura duas unidades de hidrazida.

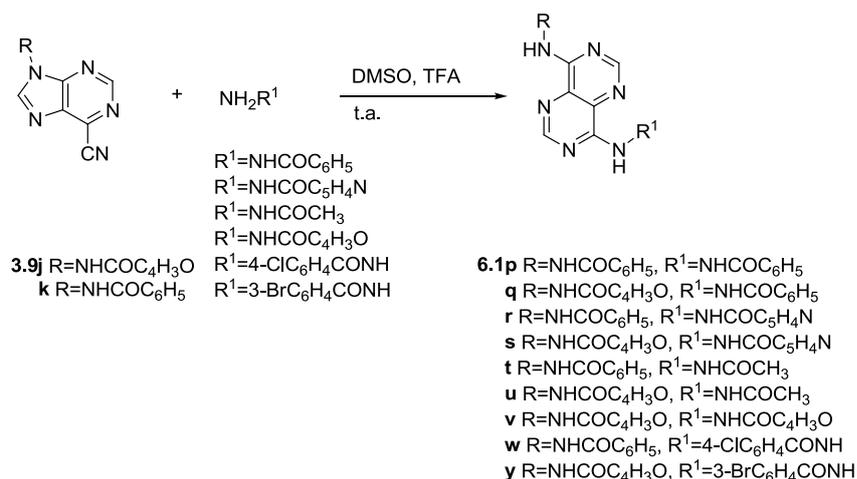
De acordo com os resultados descritos até agora é possível verificar que as 6-cianopurinas **3.9j-k** reagem com nucleófilos de azoto, em meio básico, para gerarem os compostos de estrutura **4.26**. Pode verificar-se também que os compostos de estrutura **6.1** se podem obter a partir das 6-carbohidrazonamidapurinas **5.1**, em meio ácido, tempos de reação curtos e condições suaves – esquema 6.6.



Esquema 6.6

Atendendo a estes resultados, decidiu-se tentar obter os compostos **6.1** diretamente a partir das 6-cianopurinas **3.9** usando as condições experimentais que permitiram obter **6.1** a partir das 6-carbohidrazonamidapurinas **5.1**. Desta forma, o método de síntese envolveria um caminho mais curto, obtendo-se os compostos desejados, num só passo, a partir dos reagentes de partida **3.9**.

Neste sentido, a 6-cianopurina **3.9j** fez-se reagir com a isoniazida na presença de catálise ácida, à temperatura ambiente. Após 16 h 09 min de reação existia no balão uma suspensão acastanhada à qual se adicionou água destilada. Foi recolhido um sólido castanho-claro, cujos dados espectroscópicos confirmaram como produto o composto **6.1s**. Foram aplicadas as mesmas condições experimentais às reações de **3.9j** e **k** com várias hidrazidas e os produtos **6.1p-y** – esquema 6.7 foram obtidos com rendimentos bons a moderados (Tabela 6.1).

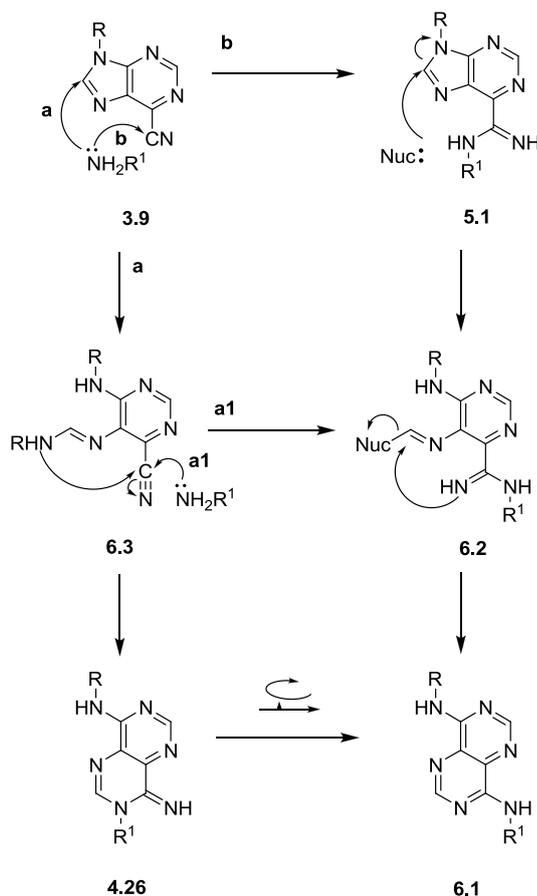


Esquema 6.7

O mecanismo proposto para a síntese dos compostos **6.1** está descrito no esquema 6.8.

Seguindo o caminho **a**, o mecanismo proposto envolve o ataque do nucleófilo ao C8 do anel de purina, com abertura de anel e fecho do novo anel de pirimidina por ataque do azoto do nucleófilo ao grupo nitrilo gerando **4.26**. A conversão da pirimido-pirimidina não aromática **4.26** na pirimido-pirimidina aromática **6.1** ocorrerá, então, por rearranjo de Dimroth.

Seguindo o caminho **b**, após ataque ao grupo nitrilo da posição 6 para gerar **5.1**, ocorre o ataque do nucleófilo ao C8 do anel de purina, com abertura do anel, seguido de ciclização intramolecular gerando o produto final **6.1**. O intermediário **6.2** pode também ser gerado a partir de **6.3** se o nucleófilo existente no meio atacar o nitrilo (caminho **a1**). Tentou seguir-se a reação por ¹H RMN, de modo a concluir sobre o caminho seguido pela mesma, mas o resultado não foi claro nem conclusivo.



Esquema 6.8

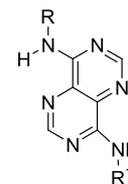
6.1. Caracterização Analítica e Espectroscópica de pirimido[5,4-*d*]pirimidinas

Todos os compostos novos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de IV (Tabela 6.2), ¹H (Tabela 6.3) e ¹³C RMN (Tabela 6.4) e análise elementar (Tabela 6.1).

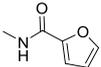
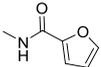
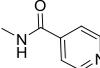
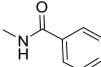
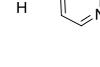
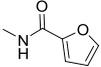
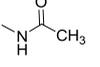
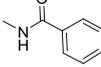
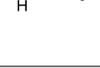
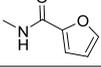
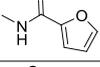
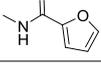
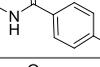
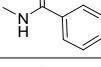
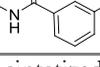
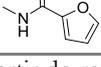
6.1.1. Dados físicos e analíticos

Os dados analíticos apoiam a fórmula empírica dos compostos, contudo alguns foram obtidos na forma hidratada.

Tabela 6.1 - Dados físicos e analíticos para os compostos 6.1



Comp	R ¹	R	D (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor obtido(esperado) C; H; N (%)
6.1a			51	> 300	C ₁₉ H ₁₅ N ₇ O.0,55H ₂ O	62,15; 4,32; 26,73 (62,14; 4,39; 26,71)
6.1b			82	> 300	C ₂₀ H ₁₄ N ₈ O.0,2H ₂ O	62,36; 3,98; 28,85 (62,24; 3,73; 29,05)
6.1c			51 ^{a)}	249-251	C ₂₀ H ₁₇ N ₇ O ₂ .1,05H ₂ O	59,12; 4,83; 24,09 (59,12; 4,71; 24,14)
6.1d			58	295-297	C ₁₉ H ₁₄ N ₇ OF.0,1H ₂ O	60,34; 3,93; 25,92 (60,51; 3,77; 26,01)
6.1e			66	> 300	C ₁₉ H ₁₄ N ₇ OCl.0,3H ₂ O	57,52; 3,81; 24,28 (57,52; 3,68; 24,72)
6.1f			81	> 300	C ₁₈ H ₁₄ N ₈ O	60,13; 4,08; 31,17 (60,34; 3,91; 31,28)
6.1g			85	> 300	C ₁₉ H ₁₃ N ₈ O ₂	58,67; 4,05; 28,46 (58,76; 4,12; 28,87)
6.1h			86	> 300	C ₁₈ H ₁₃ N ₈ OF	57,35; 3,51; 29,60 (57,44; 3,48; 29,77)
6.1i			67	> 300	C ₁₅ H ₁₂ N ₈ O.0,7H ₂ O	53,96; 4,28; 33,40 (54,11; 4,03; 33,67)
6.1j			62	221-223	C ₁₅ H ₁₅ N ₇ O ₂ .H ₂ O	52,16; 5,05; 28,50 (52,48; 4,96; 28,57)
6.1k			61 ^{b)}	254-256	C ₁₄ H ₁₂ N ₇ OF.H ₂ O	50,89; 4,45; 29,40 (50,76; 4,23; 29,60)
6.1l			65	254-255	C ₁₇ H ₁₃ N ₇ O ₂	58,67; 3,89; 28,46 (58,79; 3,77; 28,23)
6.1m			58	242-243	C ₁₈ H ₁₅ N ₇ O ₃	57,34; 4,15; 26,10 (57,29; 4,01; 25,98)
6.1n			82	287-288	C ₁₇ H ₁₂ N ₇ O ₂ F	55,60; 3,37; 26,45 (55,89; 3,29; 26,85)
6.1o			40	132-133	C ₂₀ H ₁₇ N ₇ O.0,2H ₂ O	64,01; 4,69; 26,35 (64,06; 4,68; 26,15)
6.1p			87	> 300	C ₂₀ H ₁₆ N ₈ O ₂ .H ₂ O	57,55; 4,42; 26,81 (57,41; 4,34; 26,78)

6.1q			77	> 300	$C_{18}H_{14}N_8O_3 \cdot H_2O$	53,01; 4,02; 27,59 (52,94; 3,95; 27,44)
6.1r			92	> 300	$C_{19}H_{15}N_9O_2 \cdot 1,5H_2O$	53,31; 4,37; 29,45 (53,27; 4,23; 29,43)
6.1s			50	> 300	$C_{17}H_{13}N_9O_3 \cdot 3,5H_2O$	44,85; 4,27; 27,37 (44,93; 4,41; 27,75)
6.1t			84	242-243	$C_{15}H_{14}N_8O_2$	53,32; 4,22; 32,98 (53,25; 4,17; 33,12)
6.1u			95	237-239	$C_{13}H_{12}N_8O_3 \cdot 0,5H_2O$	46,31; 3,91; 33,41 (46,29; 3,88; 33,22)
6.1v			82	> 300	$C_{16}H_{12}N_8O_4 \cdot 2,2H_2O$	45,82; 3,75; 26,33 (45,76; 3,91; 26,69)
6.1w			62	> 300	$C_{20}H_{15}N_8O_2Cl \cdot 2H_2O$	51,03; 4,11; 24,01 (51,02; 4,07; 23,90)
6.1y			79	293-294	$C_{18}H_{13}N_8O_3 \cdot Br \cdot H_2O$	44,39; 3,24; 23,12 (44,37; 3,10; 23,00)

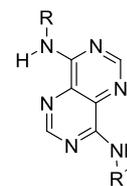
a) composto sintetizado a partir do rearranjo de Dimroth da estruturas **4.26c**

b) composto sintetizado a partir de **3.9d**

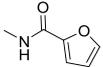
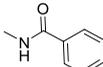
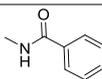
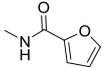
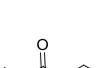
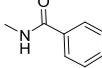
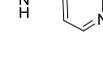
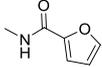
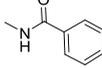
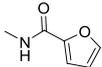
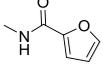
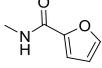
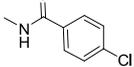
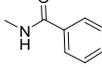
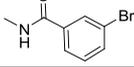
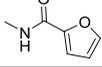
6.1.2. Espectroscopia de IV

Nos espectros de IV dos compostos **6.1**, é possível verificar na zona dos 3500-3000 cm^{-1} um conjunto de bandas atribuíveis às vibrações de estiramento da ligação N-H e C-H, as bandas surgem intensas e largas. A região compreendida entre 1693-1505 cm^{-1} é caracterizada por um conjunto de bandas de intensidade variável, resultantes das vibrações de deformação angular N-H e de vibrações de estiramento C=C, C=N e C=O. Esta última é identificada a uma frequência de vibração de 1693-1575 cm^{-1} .

Tabela 6.2 - Dados espectroscópicos de IV (Nujol/ cm^{-1}) para os compostos **6.1**



Comp	R ¹	R	3500-3000	3000-1700	1700-1500
6.1a			3315i, 3169i(l)		1670i, 1638f, 1680i, 1539i, 1530i
6.1b			3296i, 3159i(l)	2222i	1683i, 1646f, 1606i, 1591i, 1583i, 1566m, 1536i, 1525i
6.1c			3369i, 3177i(l)		1666i, 1602f, 1579i, 1537i, 1511i
6.1d			3316i, 3164i(l)		1683i, 1648f, 1614i, 1587i, 1581i, 1569m, 1529i, 1544i, 1509i
6.1e			3319i, 3188i(l)		1683i, 1645f, 1608i, 1591i, 1575m, 1540i
6.1f			3160i(l)		1690i, 1630m, 1611i, 1596m, 1568i, 1541i, 1528i
6.1g			3156i(l)		1690i, 1635f, 1614i, 1597i, 1571i, 1542i, 1512i
6.1h			3326i, 3258i(l)		1693i, 1673i, 1615i, 1598i, 1586i, 1559i, 1531i, 1509i
6.1i			3350i, 3249i(l)	2237i	1684i, 1659f, 1613i, 1596i, 1561i, 1524i
6.1j			3368i, 3232i(l), 3039i(l)		1678i, 1598i, 1578i, 1526i, 1512i
6.1k			3360i, 3243i(l), 3038i(l)		1683i, 1654f, 1620i, 1603m, 1583i, 1532i, 1511i

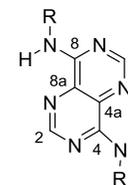
6.1l		3338i, 3168i(l)	1666i, 1627i, 1596i, 1574i, 1537i
6.1m		 3353i	1688m, 1658i, 1631i, 1594i, 1576i, 1538i, 1505i
6.1n		3211, 3168i(l), 3091i	1693i, 1631m, 1617i, 1598i, 1588i, 1572i, 1542i, 1510i
6.1o		3365i, 3343i, 3205m(l), 3058f	1665i, 1602f, 1579i, 1543i
6.1p		 3170i(l)	1647i, 1602i, 1577i, 1552i, 1538i
6.1q		3452i(l), 3145i(l)	1652i, 1575i(l), 1536i(l)
6.1r		 3174i(l), 3045i	1648i, 1600m, 1576i, 1551i, 1539i
6.1s		 3211i(l), 3110i	1667i, 1654i, 1582i, 1549i, 1525i
6.1t		 3331i(l), 3187i(l)	1683i, 1664i, 1581i, 1561i, 1525i
6.1u		 3223i(l)	1678i, 1667i, 1597i, 1585i, 1561i, 1527i
6.1v		 3441i(l), 3336i(l)	1654i, 1592i, 1583i, 1509i
6.1w		 3286i, 3168i(l)	1649i, 1596i, 1568i, 1537i
6.1y		 3350i, 3344i, 3197i(l)	1671i, 1652i, 1587i, 1568i, 1515i

6.1.3. Espectroscopia de ^1H RMN

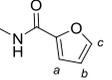
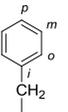
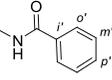
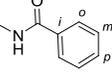
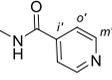
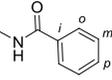
A análise dos dados espectroscópicos de ^1H RMN permitiu atribuir ao próton H2 e H6 desvios químicos de valores aproximados a δ 8,53-8,79 ppm, exceto nos compostos **6.1l-n**, onde os valores de δ encontrados são um pouco mais baixos (δ 8,27-8,48 ppm) visto que as amostras continham piperidina. Estes sinais aparecem praticamente equivalentes, com desvio muito próximo um do outro e a sua atribuição só foi possível após análise dos espectros bidimensionais de HMBC e HMQC. Em alguns compostos, casos **6.1p**, **6.1s**, **6.1v**, **6.1w** e **6.1y** estes sinais surgem mesmo como um singlete, a integrar para dois prótons. A aproximação dos valores de H2 e H6 nestas estruturas deve-se ao facto de ambos os prótons estarem ligados a anéis de pirimidina aromática. Os compostos **6.1p** e **6.1v** são simétricos, apresentam os mesmos grupos na posição 4

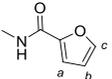
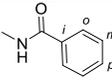
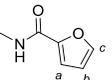
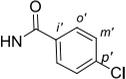
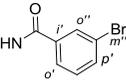
e 8, o número de sinais no espectro é metade do habitual. Nos espectros de ^1H RMN é ainda visível um singlete bem definido, muito ácido, na maioria dos casos, a integrar para um próton, que desaparece após adição de água deuterada, sinal que foi atribuído ao grupo NH ligado a C8 e que surge com desvio químico entre 9,62 e 10,78 ppm. Já o NH ligado a C4 surge como um singlete largo, também muito ácido, a integrar para um ou dois prótons (neste caso, sinal sobreposto com o NH da função hidrazida em R¹), com desvio químico entre os 10-11 ppm. A atribuição dos desvios químicos dos grupos NH só foi possível após análise dos espectros de HMBC. De salientar ainda o sinal do grupo CH₂ do composto **6.10** que surge como um duplete a δ 4,73 ppm e a posição e sinal do NH ligado a C8 que surge como um tripleto bem definido, que integra para um próton, que troca por adição de água deuterada. Os desvios químicos encontrados para estas estruturas estão de acordo com os reportados em bibliografia para compostos análogos [2007EJO1324, 2002JCS(P1)108].

Tabela 6.3 - Dados espectroscópicos de ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **6.1**



Comp	R ¹	R	4-NH	8-NH	H2	H6	R	R ¹
6.1a			10,69 (sl,1H)	10,06 (s,1H)	8,59 (s,1H)	8,67 (s,1H)	8,01(d,2H,J 7.8 Hz,H _o) 7,39(t,2H,J 7.8 Hz,H _m) 7,13(t,1H,J 7.8 Hz,H _p)	7,96(d,2H,J 7.2 Hz,H _o) 7,60(t,1H,J 7.2 Hz,H _p) 7,52(t,2H,J 7.2 Hz,H _m) 10,41(sl,1H,NH)
6.1b			10,54 ^a (sl,3H)	10,54 ^a (sl,3H)	8,64 (s,1H)	8,79 (s,1H)	8,34(d,2H,J 8.8 Hz,H _o) 7,85(d,2H,J 8.8 Hz,H _m)	7,96(d,2H,J 7.2 Hz,H _o) 7,61(t,1H,J 7.2 Hz,H _p) 7,53(t,2H,J 7.2 Hz,H _m) 10,54(sl,3H,4-NH+NH+8-NH) ^a
6.1c			10,64 (sl,1H)	10,01 (s,1H)	8,59 ^b (s,1H)	8,61 ^b (s,1H)	7,88(d,2H,J 9 Hz,H _o) 6,96(d,2H,J 9 Hz,H _m) 3,76(s,3H,OCH ₃)	7,96(d,2H,J 7.2 Hz,H _o) 7,53(t,3H,J 7.2 Hz,H _m) 7,61(t,1H,J 7.2 Hz,H _p) 10,36(sl,1H,NH)
6.1d			10,73 (s,1H)	10,24 (s,1H)	8,61 (s,1H)	8,66 (s,1H)	8,02(dd,2H,J 4.8, 9 Hz,H _o) 7,23(t,2H,J 9 Hz,H _m)	7,96(d,2H,J 7.2 Hz,H _o) 7,53(d,2H,J 7.2 Hz,H _m) 7,61(t,1H,J 7.2 Hz,H _p)
6.1e			10,66 (sl,1H)	10,27 (s,1H)	8,61 (s,1H)	8,70 (s,1H)	8,09(d,2H,J 8.8 Hz,H _o) 7,44(d,2H,J 8.8 Hz,H _m)	7,96(d,2H,J 7.2 Hz,H _o) 7,53(t,1H,J 7.2 Hz,H _m) 7,61(t,2H,J 7.2 Hz,H _p) 10,40(sl,1H,NH)
6.1f			11,06 (sl,1H)	10,11 (s,1H)	8,63 (s,1H)	8,69 (s,1H)	8,02(d,2H,J 7.2 Hz,H _o) 7,39(t,2H,J 7.2 Hz,H _m) 7,14(t,1H,J 7.2 Hz,H _p)	8,81(dd,2H,J 1.5, 4.5 Hz,H _m) 7,86(dd,2H,J 1.5, 4.5 Hz,H _o)
6.1g			10,43 ^b (sl,1H)	10,04 (s,1H)	8,60 (s,1H)	8,62 (s,1H)	7,86(m,4H,H _o +H _o) 6,96(d,2H,J 9 Hz,H _m) 3,76(s,3H,OCH ₃)	8,80(dd,2H,J 1.5, 4.5 Hz,H _m) 7,86(m,4H,H _o +H _o) 10,01(sl,1H,NH) ^b
6.1h			10,98 ^b (sl,1H)	10,22 (s,1H)	8,62 (s,1H)	8,67 (s,1H)	8,02(dd,2H,J 5.1, 9 Hz,H _o) 7,23(t,2H,J 9 Hz,H _m)	8,80(dd,2H,J 1.5, 4.5 Hz,H _m) 7,86(dd,2H,J 1.5, 4.5 Hz,H _o) 10,50(sl,1H,NH) ^b

6.1i			10,13 ^b (sl,1H)	10,54 (s,1H)	8,56 (s,1H)	8,72 (s,1H)	8,32(d,2H, <i>J</i> 9 Hz,H _o) 7,84(d,2H, <i>J</i> 9 Hz,H _m)	20,68(s,3H,CH ₃) 10,23(sl,1H,NH) ^b
6.1j			10,05 (sl,2H)	9,98 (s,1H)	8,58 ^b (s,1H)	8,57 ^b (s,1H)	7,86(d,2H, <i>J</i> 8.7 Hz,H _o) 6,95(d,2H, <i>J</i> 8.7 Hz,H _m) 3,75(s,3H,OCH ₃)	1,95(s,3H,CH ₃) 10,05(sl,2H)
6.1k			10,09 (sl,2H)	10,15 (s,1H)	8,59 (s,1H)	8,61 (s,1H)	7,99(dd,2H, <i>J</i> 5.1, 8.7 Hz,H _o) 7,21(t,2H, <i>J</i> 8.7 Hz,H _m)	1,95(s,3H,CH ₃) 10,09(sl,2H)
6.1l^c			n. d.	9,63 (sl,1H)	8,27 (s,1H)	8,52 (s,1H)	7,99(d,2H, <i>J</i> 7.5 Hz,H _o) 7,36(d,2H, <i>J</i> 7.5 Hz,H _m) 7,09(m,2H,H _p +H _a)	7,85(d,1H, <i>J</i> 1.8 Hz,H _o) 7,09(m,2H,H _p +H _a) 6,64(dd,1H, <i>J</i> 1.8, 3.2 Hz,H _b)
6.1m^c			n. d.	9,62 (sl,1H)	8,30 (s,1H)	8,48 (s,1H)	7,86(sd,3H, <i>J</i> 8.7 Hz,H _o +H _c) 6,94(d,2H, <i>J</i> 8.7 Hz,H _m)	7,86(sd,3H,H _o +H _c) 7,10(d,1H, <i>J</i> 3.2 Hz,H _a) 6,64(dd,1H, <i>J</i> 1.8, 3.2 Hz,H _b)
6.1n^c			9,62-9,77 (sl,2H) ^a	9,62-9,77 (sl,2H) ^a	8,32 (s,1H)	8,52 (s,1H)	8,01(dd,2H, <i>J</i> 5.2, 8.8 Hz,H _o) 7,20(t,2H, <i>J</i> 8.8 Hz,H _m)	7,85(dd,1H, <i>J</i> 0.8, 1.6 Hz,H _c) 7,11(dd,1H, <i>J</i> 0.8, 3.4 Hz,H _a) 6,64(dd,1H, <i>J</i> 1.6, 3.4 Hz,H _b)
6.1^o			10,62 ^b (sl,1H)	8,96 (t,1H)	8,49 (s,1H)	8,51 (s,1H)	7,36(d,2H, <i>J</i> 7.2 Hz,H _o) 7,30(t,2H, <i>J</i> 7.2 Hz,H _m) 7,22(t,1H, <i>J</i> 7.2 Hz,H _p) 4,73(d, <i>J</i> 7.2 Hz,2H, CH ₂)	7,95(d,2H, <i>J</i> 7.2 Hz,H _o) 7,52(d,2H, <i>J</i> 7.2 Hz,H _m) 7,60(t,1H, <i>J</i> 7.2 Hz,H _p) 10,18(sl,1H,NH) ^b
6.1p			10,69 (sl,2H)	10,32 (sl,2H)	8,58 (s,2H)	8,58 (s,2H)	7,96(d,2H, <i>J</i> 7.2 Hz,H _o) 7,61(t,1H, <i>J</i> 7.2 Hz,H _p) 7,53(t,2H, <i>J</i> 7.2 Hz,H _m) 10,32(sl,2H,NH+8-NH)	7,96(d,2H, <i>J</i> 7.2 Hz,H _o) 7,61(t,1H, <i>J</i> 7.2 Hz,H _p) 7,53(t,2H, <i>J</i> 7.2 Hz,H _m) 10,69(sl,2H)
6.1q			10,2-10,4 (sl,2H)	10,78 (s,1H)	8,58 ^b (s,1H)	8,57 ^b (s,1H)	7,95(m,3H,H _c +H _o) 7,28(d,1H, <i>J</i> 3.2 Hz,H _a) 6,94(dd,2H, <i>J</i> 1.6, 3.2 Hz,H _b) 11,02(s,1H,NH)	7,95(m,3H,H _c +H _o) 7,61(t,1H, <i>J</i> 7.2 Hz,H _p) 7,53(t,2H, <i>J</i> 7.2 Hz,H _m) 10,2-10,4(sl,2H)
6.1r			10,49 ^b (sl,1H)	10,69 (s,1H)	8,60 ^b (s,1H)	8,59 ^b (s,1H)	7,96(d,2H, <i>J</i> 7.2 Hz,H _o) 7,61(t,1H, <i>J</i> 7.2 Hz,H _p) 7,59(t,2H, <i>J</i> 7.2 Hz,H _m) 11,02(s,1H,NH)	8,80(dd,2H, <i>J</i> 1.2, 3.3 Hz,H _m) 7,86(dd,2H, <i>J</i> 1.2, 3.3 Hz,H _o) 10,34(sl,1H,NH) ^b

6.1s		10,44 ^{b)} (s,1H)	10,59 (s,1H)	8,59 ^{a)} (s,2H)	8,59 ^{a)} (s,2H)	7,93(d,1H,J 1.6 Hz,H _c) 7,28(d,1H,J 3.2 Hz,H _a) 6,69(dd,1H,J 1.6, 3.2 Hz, H _b) 11,02(s,1H,NH)	8,80(d,2H,J 6 Hz,H _m) 7,86(d,2H,J 6 Hz,H _o) 10,34(s,1H,NH) ^{b)}
6.1t		10,07 (s,1H)	10,69 (s,1H)	8,54 (s,1H)	8,58 (s,1H)	7,95(d,2H,J 8.1 Hz,H _o) 7,60(t,1H,J 8.1 Hz,H _p) 7,52(t,2H,J 8.1 Hz,H _m)	10,29(sl,1H,NH) 1,95(s,3H,CH ₃)
6.1u		10,07 ^{a)} (s,2H)	10,2 (sl,1H)	8,53 (s,1H)	8,57 (s,1H)	10,57(sl,1H,NH) 7,93(d,1H,J 1.6 Hz,H _c) 7,27(d,1H,J 3.2 Hz,H _a) 6,69(dd,2H,J 1.6, 3.2 Hz,H _b)	10,07(s,2H,NH+4-NH) ^{a)} 1,94(s,3H,CH ₃)
6.1v		10,27 (sl,2H)	10,58 (sl,2H)	8,57 (s,2H)	8,57 (s,2H)	7,93(d,2H,J 1.6 Hz, H _c +H _{c'}) 7,28(d,2H,J 3.2 Hz,H _a +H _{a'}) 6,69(dd,2H,J 1.6,3.2 Hz,H _b +H _{b'}) 10,58(sl,2H,NH+8-NH)	7,93(d,2H,J 1.6 Hz, H _c +H _{c'}) 7,28(d,2H,J 3.2 Hz,H _a +H _{a'}) 6,69(dd,2H,J 1.6, 3.2 Hz,H _b +H _{b'}) 10,27(sl,2H,NH+4-NH)
6.1w		10,79 (s,1H)	10,33 (sl,2H)	8,58 ^{a)} (s,2H)	8,58 ^{a)} (s,2H)	7,96(q,4H,H _o +H _{o'}) 7,53(t,2H,J 7.6 Hz,H _m) 7,61(dt,3H,H _m +H _p) 10,69(s,1H,NH)	7,96(q,4H,H _o +H _{o'}) 7,61(dt,3H,H _m +H _p)
6.1y		10,63 ^{a)} (sl,4H)	10,63 ^{a)} (sl,4H)	8,58 ^{a)} (s,2H)	8,58 ^{a)} (s,2H)	7,92(d,1H,J 1.2 Hz,H _c) 7,28(d,1H,J 3.2 Hz,H _a) 6,69(dd,1H,J 1.2, 3.2 Hz,H _b)	8,37(s,1H,H _o) 8,13(t,1H,J 7.8 Hz,H _{o''}) 7,95(d,1H,J 7.8 Hz,H _p) 7,51(t,1H,J 7.8 Hz,H _m)

^{a)} os sinais são coincidentes

^{b)} Dada a proximidade dos núcleos de carbono os sinais podem ser atribuídos ao contrário

^{c)} Os compostos foram isolados na forma de sais de piperidina. Os sinais dos prótons para a piperidina surge a $\delta \sim 1,55$ ppm (sl, 6H) e $\delta \sim 2,95$ ppm (m, 4H).

6.1.4. Espectroscopia de ^{13}C RMN

O espectro de HMQC das estruturas isoladas mostrou correlação direta entre H-C2 e H-C6 aparecendo estes carbonos a desvio químico de 154,16-154,97 ppm e 154,68-152,76 ppm, respetivamente. Em alguns compostos, casos **6.1g**, **6.1p** ($\text{R}=\text{R}^1=\text{NHCOC}_6\text{H}_5$), **6.1v** ($\text{R}=\text{R}^1=\text{NHCOC}_4\text{H}_9\text{O}$) e **6.1y** o desvio químico para esses carbonos chega mesmo a ser equivalente. No espectro de HMBC observou-se o acoplamento a três ligações entre H-C6 e C8 e C4a; e entre H-C2 e C4 e C8a. Em alguns casos, foi ainda possível verificar o acoplamento entre o NH ligado em C8 e este carbono e C8a e também entre o NH ligado em C4 e o grupo carbonilo da função hidrazida em R^1 . Assim, atribuíram-se os desvios químicos de 155,81-158,83 ppm a C8, δ 130,82-132,90 ppm para C8a, δ 130,52-133,71 ppm para C4a e δ 155,08-158,91 ppm para C4. Verifica-se em todos os espectros em que $\text{R}=\text{aril}$, alquil a presença de um sinal acima de δ 160 ppm que foi atribuído ao grupo carbonilo da função hidrazida em R^1 . Nos compostos com duas unidades de hidrazida ($\text{R}=\text{R}^1=\text{hidrazida}$), verifica-se a existência de dois sinais atribuíveis aos dois grupos carbonilo, um acima dos δ 160 ppm e outro a δ 158 ppm.

Apesar de terem a mesma fórmula molecular, estes compostos distinguem-se facilmente por análise espectroscópica das 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas **4.26**. O espectro de ^{13}C RMN acaba por ser essencial na caracterização e na atribuição das estruturas. Enquanto que C2 surge, nos compostos não aromáticos **4.26**, com um desvio químico de ~ 148 ppm, nestes compostos esse sinal aparece a ~ 154 -155 ppm, dada a aromaticidade do anel. Ocorrem também diferenças, no desvio químico de C8a e C4a que para os compostos **6.1** surgem ambos com valor muito próximo ($\delta \sim 132$ ppm) ao passo que nos compostos **4.26** C8a surge entre $\delta \sim 126$ -128 ppm e C4a surge a $\delta \sim 134$ -139 ppm. Estas diferenças devem-se, mais uma vez, ao facto de os compostos **6.1** apresentarem um carácter aromático maior que os compostos **4.26**.

O quadro seguinte mostra, a título de exemplo, as alterações mais significativas, em ^{13}C RMN, verificadas entre **4.26** e **6.1**.

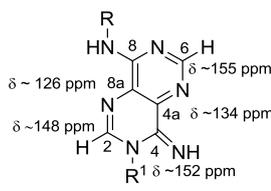
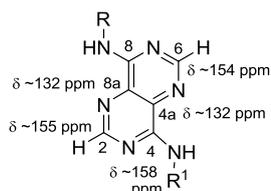
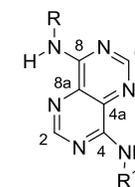
3,4-dihidropirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas 4.26	Pirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas 6.1
	

Tabela 6.4 - Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) para os compostos 6.1



Comp	R ¹	R	C2	C4	C4a	C6	C8	C8a	R	R ¹
6.1a			154,44	158,72	131,10	154,12	156,34	132,06	121,58(Co), 128,55(Cm), 123,26(Cp), 138,42(Ci)	127,54(Co'), 128,52(Cm'), 131,79(Cp'), 132,54(Ci')
6.1b			154,94	158,86	131,59	153,70	156,38	132,17	121,21(Co), 132,56(Cm), 142,98(Cp), 132,86(Ci), 119,15(CN)	127,51(Co'), 128,48(Cm'), 131,59(Cp'), 132,56(Ci')
6.1c			154,46 ^a	158,90	130,95	154,31 ^a	156,38	132,07	123,39(Co), 113,68(Cm), 155,86(Cp), 131,40(Ci) 55,25(OCH ₃)	127,55(Co'), 128,51(Cm'), 131,89(Cp'), 132,56(Ci')
6.1d			154,28	158,74	131,12	154,16	156,51	132,49	123,82(J 8.25 Hz, Co) 115,14(J 22.5 Hz, Cm) 158,6(J 240 Hz, Cp) 134,78(J 2.25 Hz, Ci)	127,61(Co'), 128,55(Cm'), 131,99(Cp'), n. d. (Ci')
6.1e			154,68	158,91	131,21	153,98	156,40	132,08	123,13(Co), 128,35(Cm), 127,47(Cp), 137,52(Ci)	127,52(Co'), 128,48(Cm'), 131,87(Cp'), 132,54(Ci')
6.1f			154,28	158,77	131,07	154,50	156,52	132,18	121,70(Co), 128,53(Cm), 123,96(Cp), 138,38(Ci)	121,59(Co'), 150,15(Cm'), 151,15(Ci') 163,90(C=O)
6.1g			154,40 ^b	158,72	130,90	154,40 ^b	156,39	132,16	123,43(Co), 113,58(Cm), 155,87(Cp), 131,36(Ci), 55,24(OCH ₃)	121,38(Co'), 150,51(Cm'), 139,49(Ci') 164,01(C=O)
6.1h			154,54	158,65	131,09	154,21	156,50	132,10	123,72(J 7.5 Hz, Co) 115,09(J 22.05 Hz, Cm) 158,51(J 240 Hz, Cp) 134,78(Ci)	121,74(Co'), 150,49(Cm'), 139,57(Ci') 163,98(C=O)

Tabela 6.4 (continuação) - Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) para os compostos 6.1

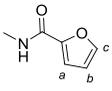
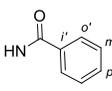
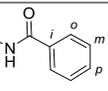
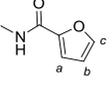
Comp	R ¹	R	C2	C4	C4a	C6	C8	C8a	R	R ¹
6.1i			154,97	157,99	131,99 ^{a)}	153,40	156,23	132,90 ^{a)}	121,11(C _o), 132,90(C _m), 104,94(C _p), 143,07(C _i), 119,22(CN)	20,71(CH ₃) 167,96(C=O)
6.1j			154,40	158,57	130,81	154,23	156,36	132,02	123,38(C _o), 113,69(C _m), 155,85(C _p), 131,41(C _i), 55,25(OCH ₃)	20,65(CH ₃) 168,28(C=O)
6.1k			154,62	158,65	131,05	154,11	156,97	132,02	123,74(J 8 Hz, C _o) 115,17(J 22 Hz, C _m) 158,56(J 239 Hz, C _p) 134,86(J 2.6 Hz, C _i)	20,70(CH ₃) 168,41(C=O)
6.1l ^{c)}			154,90	155,08 ^{a)}	133,71	152,76	155,81	131,40	120,89(C _o), 128,54(C _m), 123,24(C _p), 138,86(C _i)	144,75(C _i), 113,05(C _a), 111,87(C _b), 148,19(C _i) 155,07 ^{a)} (C=O)
6.1m ^{c)}			154,86	155,39	133,00	153,12	155,86	131,41	122,77(C _o), 113,11(C _m), 155,45(C _p), 131,81(C _i), 55,21(OCH ₃)	144,78(C _i), 113,68(C _a), 111,83(C _b), 155,45(C _i) 155,48(C=O)
6.1n ^{c)}			154,96	155,40	133,27	152,90	155,89	131,44	123,08(J 7 Hz, C _o) 115,02(J 22 Hz, C _m) 158,16(J 239 Hz, C _p) 135,21(J 3 Hz, C _i)	144,80(C _i), 113,15(C _a), 111,81(C _b), 148,01(C _i) (C=O)
6.1o			154,16	158,81	130,52	154,68	158,47	132,55 ^{b)}	127,22(C _o), 128,25(C _m), 126,76(C _p), 139,03(C _i) 43,28(CH ₂)	127,51(C _{o'}), 128,45(C _m), 131,82(C _p), 132,55 ^{b)} (C _{i'}) 165,40(C=O)
6.1p			154,60 ^{b)}	158,83	130,96	154,60 ^{b)}	158,83	130,96	127,55(C _o), 128,52(C _m), 131,93(C _p), 132,47(C _i) 165,47(C=O)	127,55(C _{o'}), 128,52(C _m), 131,93(C _p), 132,47(C _{i'}) 165,47(C=O)
6.1q			154,51	158,77	130,97	154,59	158,81	130,89	145,80(C _i), 114,69(C _a), 111,92(C _b), 146,30(C _i) 157,08(C=O)	127,53(C _{o'}), 128,50(C _m), 131,91(C _p), 132,46(C _{i'}) 165,45(C=O)

Tabela 6.4 (continuação) - Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **6.1**

Comp	R ¹	R	C2	C4	C4a	C6	C8	C8a	R	R ¹
6.1r			154,51	158,61	131,02	154,66	158,81	130,91	127,53(C _o), 128,50(C _m), 131,91(C _p), 132,45(C _i), 165,45(C=O)	121,36(C _o), 150,49(C _m '), 139,42(C _i) 163,98(C=O)
6.1s			154,54	158,60 ^{a)}	130,97	154,62	158,78 ^{a)}	130,97	145,85(C _i), 111,96(C _b), 114,75(C _a), 146,30(C _i), 157,09(C=O)	121,41(C _o '), 150,48(C _m '), 139,49(C _i) 163,98(C=O)
6.1t			154,50	158,43	130,88	154,54	158,78	130,84	127,55(C _o), 131,93(C _m), 128,52(C _p), 132,47(C _i), 165,46(C=O)	20,64(CH ₃) 168,28(C=O)
6.1u			154,44	158,44	130,87	154,57	158,75	130,87	145,83(C _i), 111,95(C _b), 114,72(C _a), 146,30(C _i), 157,09(C=O)	20,64(CH ₃) 168,29(C=O)
6.1v			154,53 ^{b)}	158,77	130,92	154,53 ^{b)}	158,77	130,92	145,81(C _i), 114,71(C _a), 111,93(C _b), 146,30(C _i), 157,08(C=O)	145,81(C _i), 114,71(C _a), 111,93(C _b), 146,30(C _i) 157,08(C=O)
6.1w			154,61	158,75 ^{a)}	130,98 ^{a)}	154,56	158,82 ^{a)}	130,94 ^{a)}	127,54(C _o), 128,51(C _m), 131,92(C _p), 132,47(C _i), 165,48(C=O)	129,46(C _o '), 128,68(C _m '), 136,78(C _i '), 131,22(C _p '), 164,51(C=O)
6.1y			154,50 ^{b)}	158,61	130,91	154,50 ^{b)}	158,72	130,82	145,73(C _i), 114,64(C _b), 111,87(C _a), 146,28(C _i), 157,03(C=O)	130,32(C _o '), 129,12 (C _m '), 121,75(C _i '), 132,14(C _p '), 126,60(C _o ''), 134,63(C _m ''), 164,03(C=O)

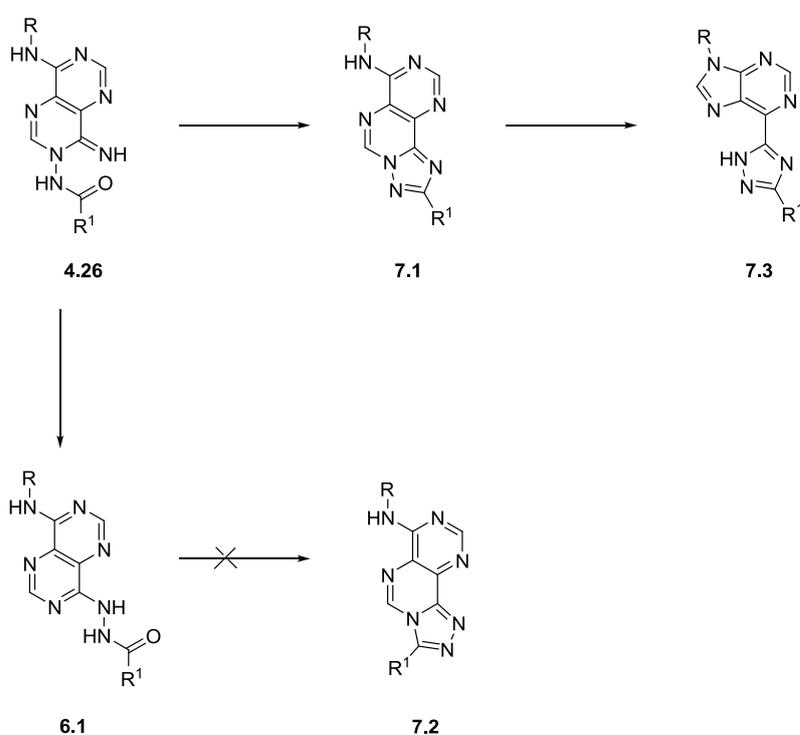
^{a)} Dada a proximidade dos núcleos de carbono os sinais podem ser atribuídos ao contrário

^{b)} os sinais são coincidentes

^{c)} Os compostos foram isolados na forma de sais de piperidina. Os sinais dos carbonos para a piperidina surgem a $\delta \sim 44,73$ ppm, 23,84 ppm e 22,93 ppm.

7. Reatividade de compostos que incorporam a unidade de pirimido-pirimidina

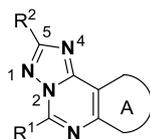
Neste capítulo será estudada a reatividade dos compostos que incorporam a unidade de pirimido-pirimidina. Inicialmente são discutidas as condições experimentais que levaram à formação de pirimido[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*d*]pirimidinas **7.1** a partir das 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas **4.26** e as tentativas de síntese, sem sucesso, para obtenção do isómero 1,2,4-triazolo[4,3-*c*]pirimidina **7.2** a partir dos compostos aromáticos pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **6.1**. Na secção 7.3 serão descritas as condições que permitiram gerar os compostos 1,2,4-triazolopurinas **7.3** – esquema 7.1.



Esquema 7.1

7.1. Síntese de pirimido[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidinas

Os primeiros exemplos de compostos com o núcleo de 1,2,4-triazolo[1,5-*d*]pirimidina foram reportados por Yamasaki et al em 1981 [1981JOC3956]:

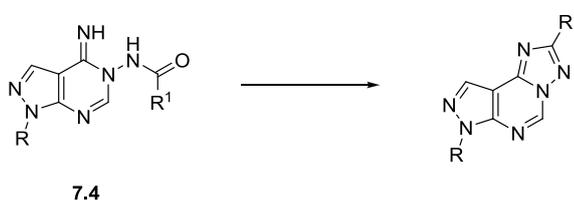


Nos últimos anos tem-se verificado um crescente interesse neste tipo de estruturas que transparece no elevado número de artigos científicos existentes neste domínio. Estas estruturas constituem uma interessante classe de compostos heterocíclicos devido à versatilidade do método de síntese com que são geradas e ao largo espectro de atividade biológica por elas apresentado como antagonistas nos receptores de adenosina A_3 , A_{2A} e A_{2B} [1998JME2126, 2004BMC4831, 2005JME152, 2006COR259, 2007BMC1376, 2007PS183, 2009BMC967].

A grande vantagem deste sistema fundido está relacionada com o largo número de substituições que podem ser feitas em R^1 e R^2 do heterociclo, que resultam numa grande variedade de combinações.

Baraldi et al [2004T5093] e Tyurin et al [2005RJOC916] fundiram o anel de triazole no anel de pirimidina, por ciclização intramolecular de **7.4**, com eliminação de água – Tabela 7.1.

Tabela 7.1 - Síntese do anel de triazole, por ciclização intramolecular de **7.4**

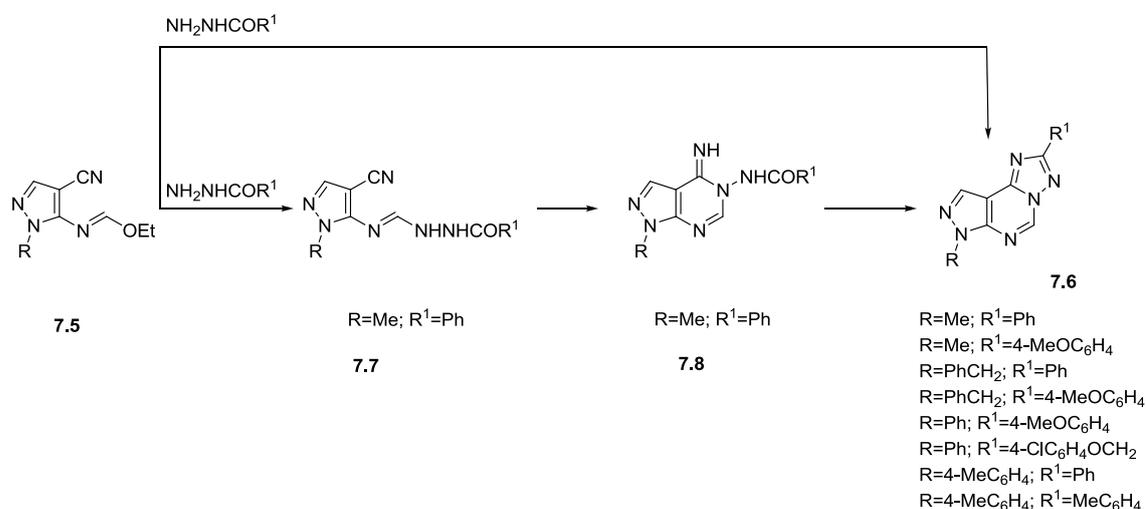


R	R ¹	Condições de reação	D (%)	Referência
H		Bromobenzeno, refluxo, 10h	64	[2005RJOC916]
		POCl ₃ , refluxo, 8h	57	[2004T5093]
	H	POCl ₃	n. d.	[2004T5093]
	CO ₂ Et	POCl ₃ ,	n. d.	[2004T5093]

n. d. = não disponível

Outro método reportado para a síntese destes compostos consiste em fazer reagir o imidato **7.5** com hidrazidas, sob refluxo em bromobenzeno – esquema 7.2. Os compostos **7.6** foram obtidos com rendimentos de 50%, numa reação em cascata. A natureza do produto isolado pressupõe a formação de **7.7** e **7.8**, como intermediários e de facto, Tyurin et al confirmaram

experimentalmente a sequência ao isolar o intermediário **7.7** e o **7.8** que posteriormente foi convertido no produto final **7.6** [2005RJOC916].



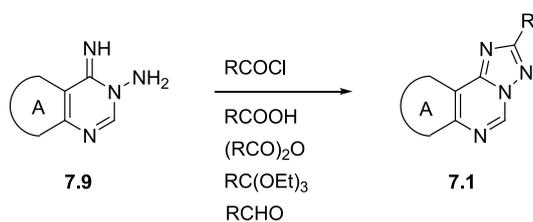
Esquema 7.2

A condensação das hidrazidas com o imidato requer condições drásticas e os produtos finais tem de ser purificados por cromatografia. A baixa solubilidade dos compostos fazem da cromatografia um processo pouco eficiente já que leva a um elevado consumo de solventes, o que constituiu uma desvantagem do método apresentado pelos autores anteriores.

Mais recentemente, A. V. Dolzhenko e colaboradores [2009TL5617] obtiveram derivados de [1,2,4]-triazolo[1,5-*d*]pirimidinas por reação de **7.9** com aldeídos aromáticos (RCHO), na presença de base, seguido de oxidação com diacetato de iodobenzeno. A variedade de aldeídos existente no mercado permite introduzir diversos substituintes na posição 2 (substituinte R) do sistema heterocíclico. O método desenvolvido permitiu a este grupo de investigação sintetizar os compostos com bons rendimentos, sem qualquer purificação adicional. Anéis de triazole foram também obtidos diretamente por reação de compostos de estrutura **7.9** com ácidos (RCOOH), ortoésteres (RC(OEt)₃), cloretos de ácido (RCOCl) e com anidridos ((RCO)₂O).

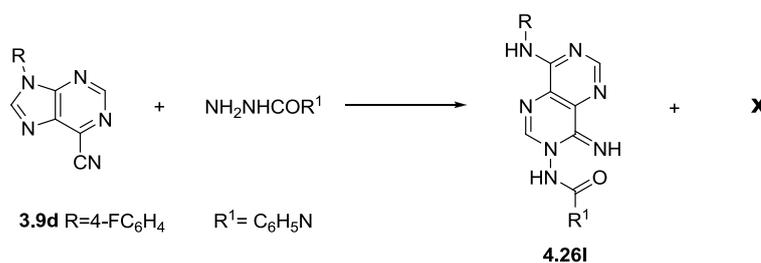
Os derivados obtidos, reportados na literatura, estão compilados na tabela seguinte.

Tabela 7.2 - Síntese de derivados de [1,2,4]-triazolo[1,5-*d*]pirimidinas contendo o anel de triazole por reação de **7.9** com composto carbonílicos



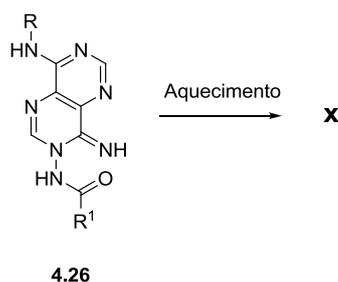
A	Derivado de ácido	R	Condições de reação	ϑ (%)	Referência
	CH ₃ COOH	CH ₃	DMF, Refluxo, 5 h	64	[2004T5093]
	CH(OEt) ₃	H	DMF, refluxo, 1 h	52	[2004T5093]
	(CO ₂ Et) ₂ O	CH ₂ CH ₃	DMF, Refluxo, 8 h	88	[2004T5093]
	CH ₂ (CO ₂ Et) ₂	CH ₂ CO ₂ Et	DMF, Refluxo, 10 h	42	[2004T5093]
	CH(OEt) ₃	H	AcOH, refluxo, 2 h	92	[2005R]OC916]
	RCHO	Ar	1. Et ₃ N, refluxo 2. PhI(OAc) ₂ , t. a.	53-90	[2009TL5617]

O método de síntese encontrado por nós para a síntese dos derivados 1,2,4-triazolo[1,5-*d*]pirimidina é bastante simples e eficiente. Aquando da caracterização das 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas **4.26**, constatou-se que estes compostos apresentavam uma solubilidade muito baixa em sulfóxido de dimetilo, sendo, por vezes, necessário submetê-los a aquecimento prolongado para que solubilizassem. A análise do espectro de ¹H RMN do sólido obtido na reação da 6-cianopurina **3.9d** R=4-FC₆H₄ com a isoniazida revelou a presença do composto **4.261** pretendido (R=4-FC₆H₄, R¹=C₆H₅N) e ainda um outro composto minoritário **x**, identificado mais tarde como **7.1** – esquema 7.3.



Esquema 7.3

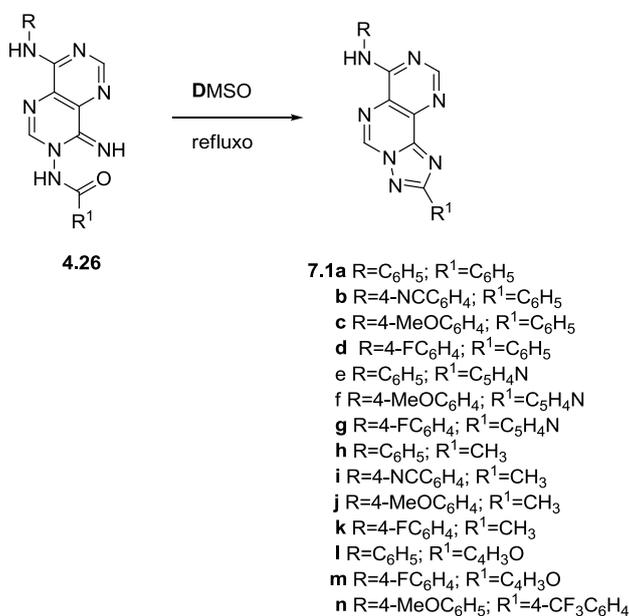
Contudo, o TLC do mesmo sólido mostrava a existência de um só composto. Uma análise mais cuidada do espectro de ¹H RMN, permitiu verificar que, o composto minoritário **x** continha sinais idênticos ao do composto **4.26** com a exceção de dois grupos NH. Supôs-se então que o contaminante **x** poderia ser um produto resultante de **4.26** por aquecimento – esquema 7.4.



Esquema 7.4

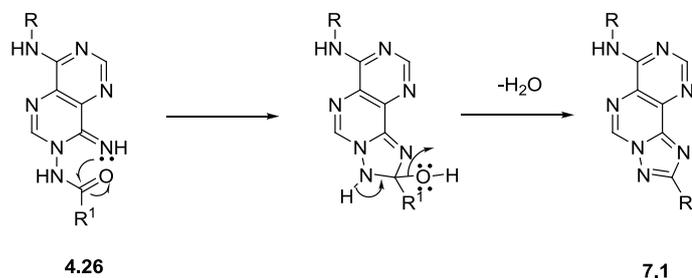
Para confirmar esta suposição submeteu-se a amostra contida no tubo de ^1H RMN a aquecimento durante alguns minutos. A análise do espectro de protão obtido após o aquecimento revelou que a proporção de componente minoritário tinha, de facto, aumentado.

As condições de reação do tubo foram reproduzidas num balão, colocando o composto **4.261** ($\text{R}=4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^1=\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$) sob aquecimento em DMSO. Ao fim de 2 horas, foi isolado da mistura reacional, após adição de água destilada, um sólido ao qual se atribuiu a estrutura **7.1g** com base na análise dos espectros de ^1H e ^{13}C RMN e análise elementar. Esta metodologia foi reproduzida para algumas estruturas **4.26** obtendo-se as pirimido[4,5-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*d*]pirimidinas **7.1a-n**, com bons rendimentos (Tabela 7.4) – esquema 7.5.



Esquema 7.5

O mecanismo proposto para a síntese de **7.1** a partir de **4.26** – esquema 7.6, envolve o ataque nucleofílico do átomo de azoto do grupo imina ao grupo carbonilo da hidrazida formando um anel de cinco membros. Por eliminação de água gera-se o composto tricíclico **7.1**.

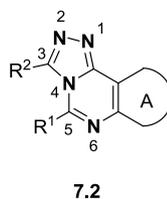


Esquema 7.6

O método desenvolvido é um método bastante versátil por permitir introduzir uma variedade bastante grande de substituintes nas posições 9, 7 (NHR) e 2 (R¹) do heterociclo.

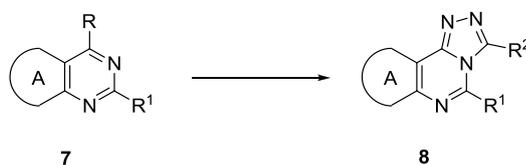
7.2. Tentativa de síntese de 1,2,4-triazolo[4,3-*c*]pirimidinas

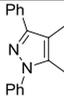
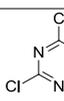
Vários autores interessaram-se também pela síntese do isômero 1,2,4-triazolo[4,3-*c*]pirimidina **7.2**.



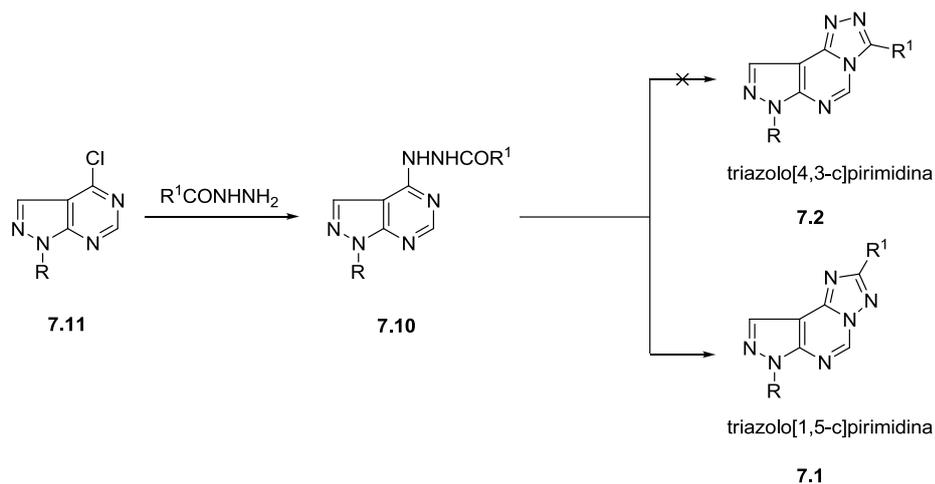
Há vários métodos descritos na literatura para a obtenção destes compostos que se descrevem na tabela seguinte.

Tabela 7.3 - Síntese de 1,2,4-triazolo[4,3-*c*]pirimidina descrita na literatura



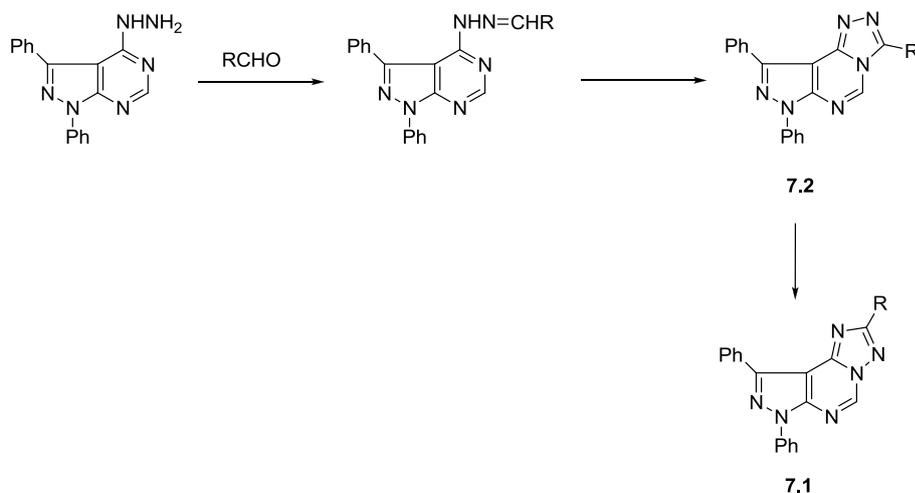
A	R	R ¹	R ²	Condições de reação	Referência Bibliográfica
	NHN=CHR ²	=O	n-C ₇ H ₅ Ph 4-FC ₆ H ₄ 4-ClC ₆ H ₄ 4-MeC ₆ H ₄ 4-MeOC ₆ H ₄ 4-O ₂ NC ₆ H ₄	HNO ₃ (70%), DMF, 100 °C, 1-5 h	[1999CC1461]
	NHNH ₂	=O	Me n-C ₇ H ₅ Ph 4-FC ₆ H ₄ 4-ClC ₆ H ₄ 4-MeC ₆ H ₄ 4-MeOC ₆ H ₄ 4-O ₂ NC ₆ H ₄	RC(OEt) ₃ , TFA, t.a., 1 h	[1999CC1461]
	NHNH ₂	H	H Me	HC(OEt) ₃ ou RCOCl, ácido acético (cat.), refluxo, 2 h	[2006RCB2247]
	NHN=CHR ²	H	C ₆ H ₅ 4-ClC ₆ H ₄ 4-MeC ₆ H ₄ 4-MeOC ₆ H ₄ 4-O ₂ NC ₆ H ₄ 4-Me ₂ NC ₆ H ₄ PhCH=CH- 1-naphthyl 2-furyl CH ₃ H	FeCl ₃ , EtOH, t.a., 12 h	[2008T10339]
	NHN=CHPh	C ₆ H ₅ 4-ClC ₆ H ₄ 4-MeC ₆ H ₄ 4-O ₂ NC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	1,4-dioxano, Pb(OAc) ₄ , refluxo, 4-6 h	[2006HAC245]

O grupo de investigação de Mezheritsky [2005ARK1] para obter novos derivados de 1,2,4-triazolo[4,3-*c*]pirimidina começou por preparar os compostos **7.10**, por reação de **7.11** com hidrazidas e estudou a ciclização destas estruturas – esquema 7.7. A desidratação destes compostos ocorreu em condições drásticas de aquecimento e, ao contrário do esperado, o produto obtido não foi a triazolo[4,3-*c*]pirimidina **7.2** mas o respetivo isómero triazolo[1,5-*d*]pirimidina **7.1**.



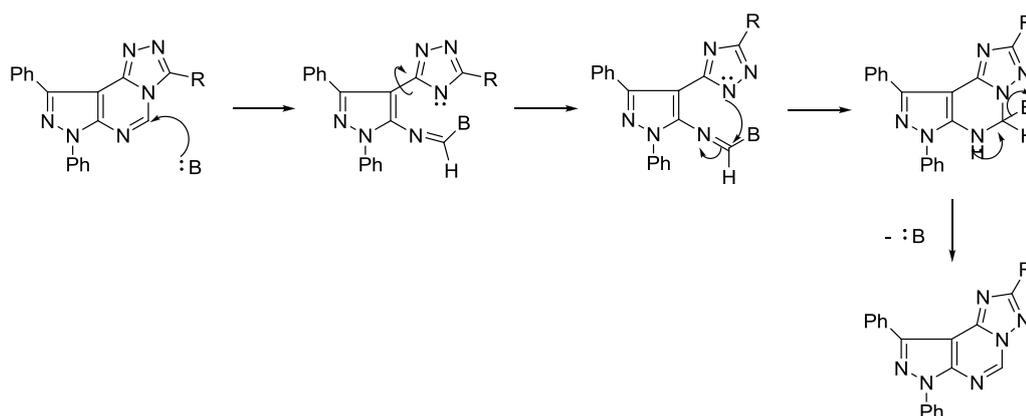
Esquema 7.7

Os derivados **7.1** também foram obtidos a partir do isômero 1,2,4-triazolo[4,3-*d*]pirimidina **7.2** – esquema 7.8. A. S. Shawahi et al quando refluxaram em etanol, na presença de acetato de sódio, a 1,2,4-triazolo[4,3-*d*]pirimidina **7.2**, obtiveram a 1,2,4-triazolo[1,5-*d*]pirimidina **7.1**, produto termodinamicamente mais estável [2008T10339].



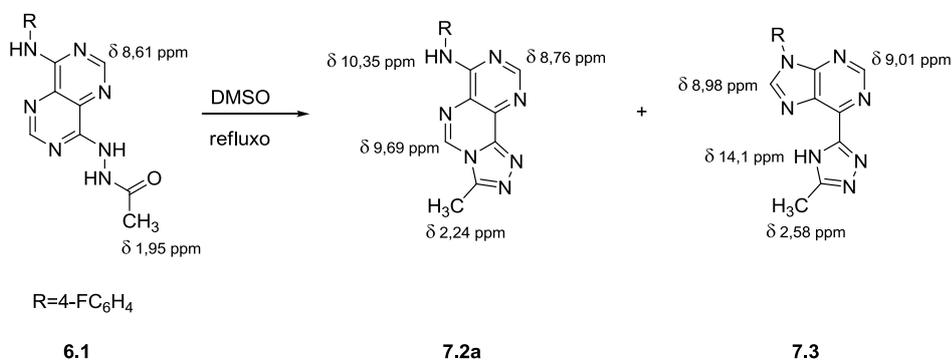
Esquema 7.8

O mecanismo de conversão de **7.2** em **7.1** descreve-se no esquema 7.9. Na presença de um nucleófilo o anel de triazole é atacado em C5 gerando a estrutura aberta. Após rotação do anel de triazole ocorre o fecho do novo anel de pirimidina.



Esquema 7.9

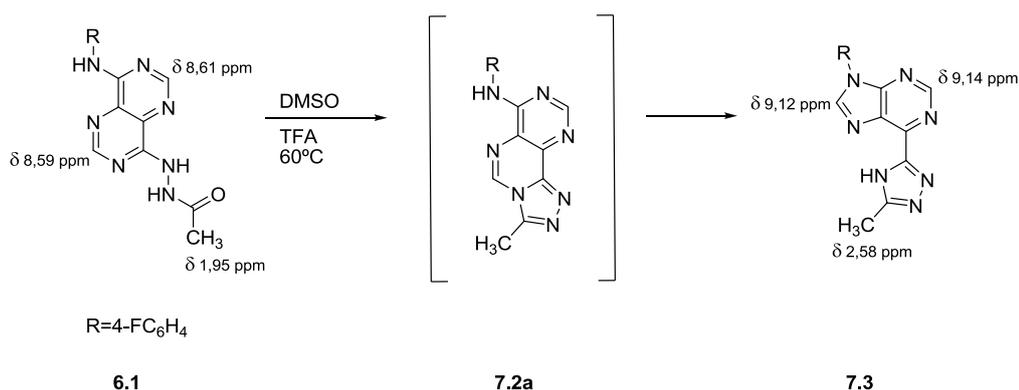
As primeiras tentativas para gerar **7.2** a partir de **6.1** ($R=4\text{-FC}_6\text{H}_4$) foram realizadas aplicando as condições experimentais que haviam permitido gerar as triazolo[1,5-*c*]pirimidinas **7.1**, aquecimento em DMSO. O sólido isolado ao fim de 7 h de aquecimento mostrou tratar-se de uma mistura de pelo menos dois compostos – esquema 7.10. O composto maioritário foi identificado como sendo a triazolopurina **7.3** (89%). Havia ainda um conjunto de sinais compatíveis com a estrutura tricíclica **7.2a** e ainda outros sinais para os quais não se conseguiu atribuir estrutura.



Esquema 7.10

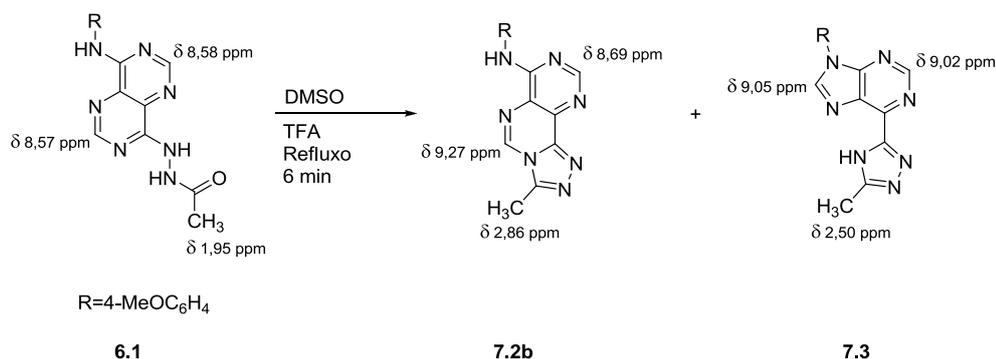
Como nestas condições não era possível obter os compostos desejados tentou-se a ciclização usando meio ácido e aquecimento, a 60 °C. O ensaio foi efetuado em tubo de ^1H RMN.

A primeira análise ao tubo de ^1H RMN, realizada ao fim de 24 h, mostrou a presença de reagente de partida (32%), a presença da 6-triazolopurina **7.3** (62%) e a presença de um outro conjunto de sinais atribuídos à 1,2,4-triazolo[4,3-*c*]pirimidina **7.2a** (6%). A análise espectroscópica por ^1H RMN ao fim de 48 h, mostrou apenas em solução a 1,2,4-triazolo[1,5-*c*]purina **7.3** e vestígios do composto **7.2a** (1,6%) – esquema 7.11.



Esquema 7.11

Fez-se ainda um novo ensaio em meio ácido, onde foi aumentada a temperatura e diminuída a quantidade de ácido. Ao fim de 6 minutos de aquecimento a análise à mistura reacional mostrou a existência de 6-triazolopurina **7.3** (32%) e de 1,2,4-triazolo[4,3-*c*]pirimidina **7.2b** (68%) e apenas vestígios de reagente de partida – esquema 7.12.



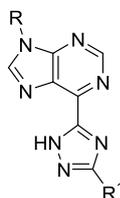
Esquema 7.12

Os estudos efetuados permitem-nos concluir que a estrutura tricíclica formada **7.2** não é estável nas condições de reação usadas evoluindo rapidamente para o produto termodinamicamente mais estável, a 6-triazolopurina **7.3**. Não foi, por este método, possível gerar os compostos desejados.

7.3. Síntese de 6-triazolopurinas

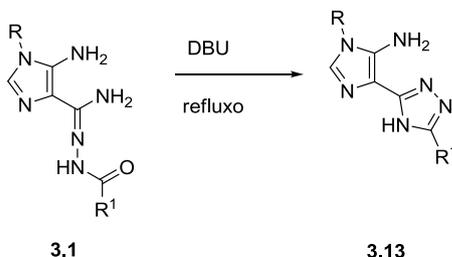
Na secção 7.3. deste capítulo é abordada a síntese de 1,2,4-triazolopurinas de estrutura **7.3**, a partir do estudo de reatividade dos 1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pirimidina **7.1** sintetizados e descritos

anteriormente. Serão ainda discutidas as tentativas de síntese efetuadas para fechar o anel de triazole na posição 6 das 6-carbohidrazonamidopurinas **5.1**.



7.3

O fecho do anel de triazole já foi efetuada com sucesso na síntese dos compostos de estrutura **3.13**, por ciclização intramolecular de **3.1** (Capítulo 3). As condições usadas para a sua obtenção foram o aquecimento na presença de base, esquema 7.13.



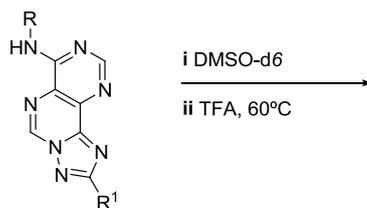
3.1

3.13

Esquema 7.13

Quando se submeteu o composto **7.1d** para ressonância magnética e nuclear de carbono foi necessário preparar uma solução concentrada da amostra. Devido à baixa solubilidade do composto tricíclico **7.1d** em sulfóxido de dimetilo, foi necessário adicionar ácido trifluoroacético à amostra, na tentativa de melhorar a solubilidade. Mesmo nestas condições a solubilidade era baixa pelo que se aqueceu a amostra a 60 °C, para assegurar que o conteúdo do tubo permaneceria em solução – esquema 7.14.

Em tubo de ^1H RMN:

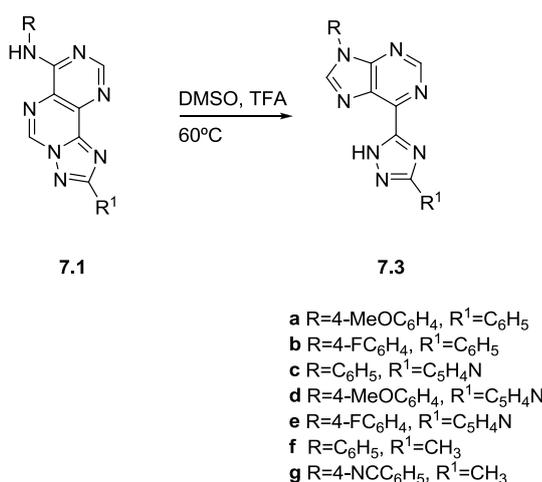


7.1d R=4-FC₆H₄, R¹=C₆H₅

Esquema 7.14

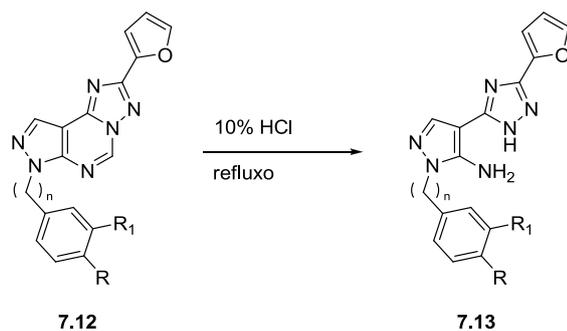
Para garantir que o tratamento a que o composto foi submetido não o degradava, foi efetuado um espectro de ^1H RMN e em seguida efetuou-se o de ^{13}C RMN. No final do ^{13}C RMN fez-se um novo espectro de ^1H RMN. A análise do espectro de ^1H RMN final revelou a existência de uma nova espécie em solução. O tubo foi então mantido nas condições anteriores e a evolução foi seguida por ^1H RMN. Os espectros efetuados ao longo do tempo, mostraram uma evolução limpa do composto **7.1d** para uma nova estrutura, a triazolopurina **7.3**.

Posto isto, reproduziram-se as condições de reação do tubo num balão, colocando o composto **7.1f** ($\text{R}=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^1=\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$) em DMSO, com catálise ácida, num banho de água a 60°C . Ao fim de seis dias, foi isolado da mistura reacional, após adição de água destilada, um sólido amarelo claro, ao qual se atribuiu a estrutura **7.3d** com base na análise dos espectros de ^1H e de ^{13}C RMN. As mesmas condições experimentais foram aplicadas aos restantes derivados **7.1** e ao fim de 6-10 dias, isolaram-se das misturas reacionais sólidos amarelos claros, com rendimentos 56-92% (Tabela 7.8) – esquema 7.15.



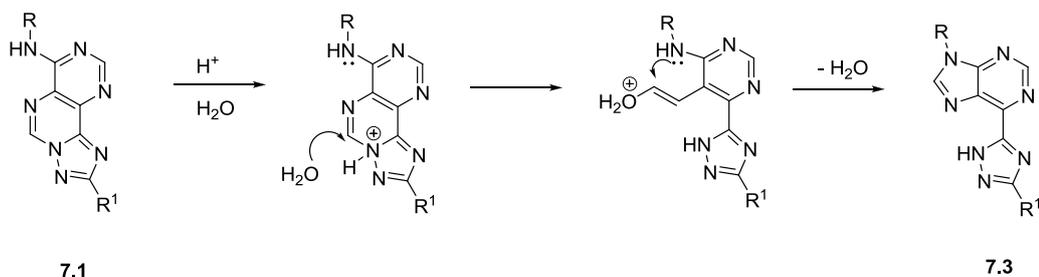
Esquema 7.15

O grupo italiano de Baraldi e colaboradores reportam também a abertura do anel de pirimidina na presença de ácido [1998JME2126], desenvolvendo um processo semelhante ao por nós utilizado. O tratamento dos compostos **7.12** com ácido clorídrico diluído, sob aquecimento, induziu a abertura do anel de pirimidina, gerando os 5-amino-4-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)pirazoles de estrutura **7.13**, com rendimentos de 69-83% - esquema 7.16.



Esquema 7.16

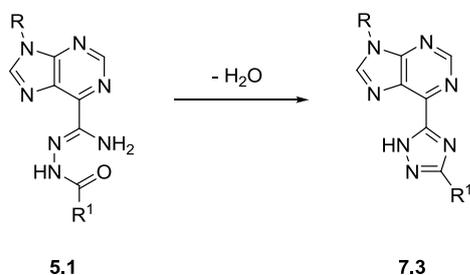
O mecanismo de síntese sugerido para a formação de **7.3** envolve a protonação do azoto do anel de triazole e conseqüente ataque do nucleófilo existente no meio ao C5 do anel de pirimidina, com abertura do anel, seguido de ciclização intramolecular para gerar o produto **7.3** – esquema 7.17.



Esquema 7.17

Uma vez que os tempos de reação para a obtenção dos compostos **7.3** eram bastante elevados, e a sua síntese envolvia uma série sequencial extensa, considerou-se a hipótese de estudar a via de síntese alternativa.

As 6-triazolopurinas desejadas **7.3** poderiam ser obtidas a partir de **5.1** por desidratação:



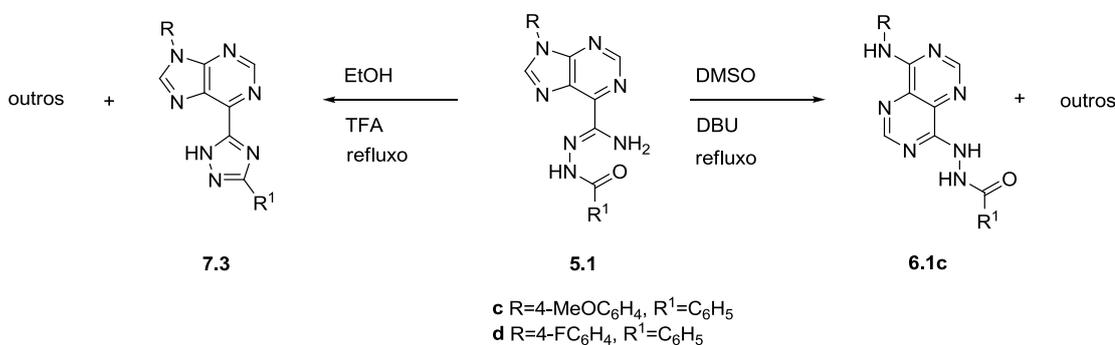
Esquema 7.18

À partida, os compostos **5.1** pareciam ser os precursores mais adequados para a síntese de **7.3**, contudo aquando da caracterização espectroscópica dos compostos **7.1** verificou-se que seria possível a obtenção de **7.3**, por abertura do anel de pirimidina.

Neste sentido, foram realizados alguns estudos a partir do derivado **5.1c** e **5.1d**. Foram feitos ensaios quer em meio básico, quer em meio ácido, que se descrevem de seguida.

O composto **5.1c** (R=4-MeOC₆H₄, R¹=C₆H₅) foi submetido a aquecimento em DMSO e DBU e da mistura reacional isolou-se um sólido cujo ¹H RMN mostrou uma mistura cujo componente maioritário era pirimido[4,5-*d*]pirimidina **6.1c** – esquema 7.19.

Um novo ensaio foi realizado usando o composto **5.1d** (R=4-FC₆H₄, R¹=C₆H₅). Este foi submetido a refluxo em etanol e catálise ácida. Uma análise à mistura reacional, após 5 h de reação mostrou uma mistura complexa, na qual se identificou claramente reagente de partida **5.1d** e o respetivo triazole **7.3** – esquema 7.19. A mistura reacional foi refluxada durante mais dois dias, altura em que o TLC mostrou ausência de material de partida. Do meio reacional precipitou, a frio, um sólido branco, que foi isolado e identificado como sendo o triazole **7.3** (R=4-FC₆H₄, R¹=C₆H₅), com um rendimento de 43%. Por TLC, verificou-se a existência de mais compostos e uma análise por ¹H RMN ao líquido mãe mostrou uma mistura complexa.



Esquema 7.19

Com base nestes resultados e atendendo a que os compostos **7.3** se obtinham eficientemente a partir dos compostos **7.1** decidiu-se não investir mais tempo a encontrar as condições adequadas para a nova abordagem proposta.

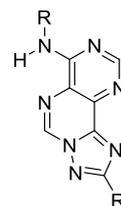
7.4. Caracterização Analítica e Espectroscópica de:

7.4.1. pirimido[4,5-*e*][1,2,4]triazolo [1,5-*c*]pirimidinas

7.4.1.1. Dados físicos e analíticos

Os dados obtidos para a análise elementar destes compostos permitiu verificar que alguns se encontravam parcialmente hidratados e por vezes a incorporar na rede cristalina sulfóxido de dimetilo, solvente utilizado na síntese dos mesmos.

Tabela 7.4 - Dados físicos e analíticos para os compostos 7.1



Comp	R	R ¹	D (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor obtido(esperado) C; H; N (%)
7.1a			74	> 300	C ₁₉ H ₁₃ N ₇ ·0,3H ₂ O	66,48; 4,23; 28,33 (66,20; 3,98; 28,43)
7.1b			100	> 300	C ₂₀ H ₁₂ N ₈	65,85; 3,27; 30,86 (65,93; 3,32; 30,75)
7.1c			86	272-274	C ₂₀ H ₁₅ N ₇ ·0,2H ₂ O	64,41; 4,13; 26,30 (64,48; 4,05; 25,99)
7.1d			79	> 300	C ₁₉ H ₁₂ N ₇ F	63,70; 3,62; 27,06 (63,87; 3,36; 27,45)
7.1e			74	> 300	C ₁₈ H ₁₂ N ₈	63,32; 3,53; 32,66 (63,53; 3,57; 32,94)
7.1f			71	> 300	C ₁₉ H ₁₄ N ₈ ·0,06(CH ₃) ₂ SO	61,23; 3,83; 29,89 (60,94; 3,94; 29,55)
7.1g			65	> 300	C ₁₈ H ₁₁ FN ₈	60,55; 2,98; 31,01 (60,33; 3,09; 31,27)
7.1h			71	248-250	C ₁₄ H ₁₁ N ₇ ·0,35H ₂ O	59,31; 4,25; 34,22 (59,30; 4,13; 34,59)
7.1i		CH ₃	83	> 300	C ₁₄ H ₁₁ N ₇ ·0,5H ₂ O·0,35(CH ₃) ₂ SO	55,43; 4,10; 32,85 (55,69; 3,87; 33,11)
7.1j			52	> 300	C ₁₅ H ₁₃ N ₇ O	58,55; 4,13; 32,03 (58,63; 4,26; 31,90)

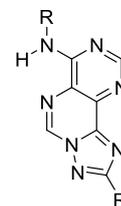
7.1k		81	280-282	C ₁₄ H ₁₀ FN ₇	56,87; 3,22; 33,33 (56,95; 3,41; 33,21)
7.1l		69	> 291 ^{a)}	C ₁₇ H ₁₁ N ₇ O.2,2H ₂ O	55,37; 4,30; 26,20 (55,34; 4,18; 26,59)
7.1m	 	81	229-230	C ₁₇ H ₁₀ N ₇ FO	58,82; 2,91; 28,24 (58,79; 2,88; 28,24)
7.1n	 	69	> 300	C ₂₁ H ₁₄ F ₃ N ₇ O	57,52; 3,02; 22,55 (57,67; 3,23; 22,42)

a) funde com decomposição

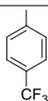
7.4.1.2. Espectroscopia de IV

A análise dos espectros de IV dos compostos **7.1** permite verificar a existência de uma banda intensa entre 3251–3388 cm⁻¹ correspondente à vibração de estiramento NH. Por volta dos 1600 cm⁻¹ verifica-se a existência de uma banda intensa que se atribuiu à vibração de deformação angular NH e entre 1598 e 1501 cm⁻¹ verifica-se um conjunto de bandas atribuídas às vibrações de estiramento C=C e C=N.

Tabela 7.5 - Dados espectroscópicos de IV (Nujol/cm⁻¹) para os compostos **7.1**



Comp	R	R ¹	3500-3000	3000-1700	1700-1500
7.1a			3387i, 3294i		1657f, 1598i, 1573i, 1547i, 1528i, 1519i
7.1b			3383i	2219i	1592i, 1573i, 1548i, 1519i
7.1c			3372i		1595i, 1558i, 1528i, 1504m
7.1d			3388i, 3277i(l)		1612i, 1579i, 1554i, 1563i, 1513i, 1507i
7.1e			3251i(l)		1604i, 1598i, 1573i, 1549i, 1527i, 1517i
7.1f			3373i		1597i, 1558i, 1528m, 1504m

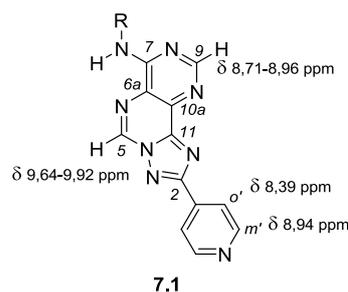
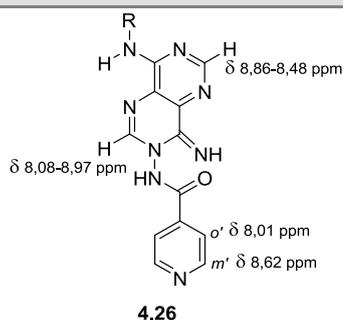
7.1g		3251i(l)		1604i, 1598i, 1573i, 1549i, 1527i, 1517i
7.1h		3267m(l)		1598i, 1575i, 1548i, 1532i
7.1i		3365m	2223i	1656f, 1598i, 1548i, 1531i, 1513i
7.1j	 CH ₃	3362m		1598i, 1588i; 1551i, 1533i, 1517i
7.1k		3350i		1609i, 1583i, 1557i, 1535i, 1518m, 1503i
7.1l		3348i		1600i, 1575m, 1554i, 1531m, 1504i
7.1m	 	3348i		1602m, 1581i, 1557i, 1531i, 1501i
7.1n	 	3272i		1602i, 1567m, 1556i, 1528m, 1504i

7.4.1.3. Espectroscopia de ¹H RMN

Os dados espectroscópicos de ¹H RMN que constam na tabela 7.6 apoiam a estrutura **7.1** proposta. O singlete atribuído a H9 aparece entre δ 8,71-8,96 ppm, ao passo que, o sinal atribuído a H5 surge no espectro acima de δ 9 ppm para todos os derivados isolados. O desvio químico tão elevado a que aparece este próton pode dever-se a efeitos anisotrópicos exercidos pelo sistema aromático. Nos espectros é ainda visível um singlete bem definido, a integrar para um próton, que desaparece após adição de água deuterada, sinal que foi atribuído ao grupo NH ligado a C7 e que surge com desvio químico entre 10,11-10,70 ppm. Relativamente ao substituinte presente na posição 2 (R¹) verifica-se que todos os sinais aparecem deslocados para campo mais baixo relativamente ao material de partida. Quando R¹=CH₃ verifica-se que este sinal surge a desvio químico por volta de 2,60 ppm, surgindo no reagente de partida a δ 2,00 ppm.

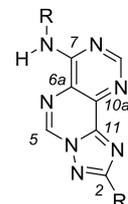
O quadro seguinte mostra, a título de exemplo, as alterações mais significativas verificadas em ¹H RMN entre o reagente de partida **4.26** e o correspondente produto **7.1**.

3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidina 1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pirimidina



Os dados espectroscópicos obtidos para estas estruturas estão de acordo com os reportados para compostos análogos [2005ARK1].

Tabela 7.6 - Dados espectroscópicos de ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **7.1**



Comp	R	R ¹	7-NH	H5	H9	R	R ¹
7.1a			10,15 (s,1H)	9,82 (s,1H)	8,82 (s,1H)	7,97(d,2H, <i>J</i> 7.8 Hz, <i>H_o</i>) 7,41(t,2H, <i>J</i> 7.8 Hz, <i>H_m</i>) 7,17(t,1H, <i>J</i> 7.8 Hz, <i>H_p</i>)	8,31(d,2H, <i>J</i> 7.8 Hz, <i>H_o</i>) 7,61(m,3H, <i>H_m</i> ' + <i>H_p</i>)
7.1b ^{a);b)}			10,70 (s,1H)	9,91 (s,1H)	8,96 (s,1H)	8,32 (d,4H, <i>J</i> 8.7 Hz, <i>H_o</i> + <i>H_o</i>) 7,87(d,2H, <i>J</i> 8.7 Hz, <i>H_m</i>)	8,32 (d,4H, <i>J</i> 8.4 Hz, <i>H_o</i> ' + <i>H_o</i>) 7,61(m,3H, <i>H_m</i> ' + <i>H_p</i>)
7.1c			10,23 (s,1H)	9,82 (s,1H)	8,74 (s,1H)	7,81(d,2H, <i>J</i> 9 Hz, <i>H_o</i>) 6,97(d,2H, <i>J</i> 9 Hz, <i>H_m</i>) 3,77(s,3H,OCH ₃)	8,30(d,2H, <i>J</i> 7.5 Hz, <i>H_o</i>) 7,60(m,3H, <i>H_m</i> ' + <i>H_p</i>)
7.1d			10,41 (s,1H)	9,86 (s,1H)	8,80 (s,1H)	7,98 (dd,2H, <i>J</i> 5.1, 8.7 Hz, <i>H_o</i>) 7,25(t,2H, <i>J</i> 8.7 Hz, <i>H_m</i>)	8,31(d,2H, <i>J</i> 7.8 Hz, <i>H_o</i>) 7,61(m,3H, <i>H_m</i> ' + <i>H_p</i>)
7.1e			10,14 (s,1H)	9,86 (s,1H)	8,83 (s,1H)	7,96(d,2H, <i>J</i> 7.5 Hz, <i>H_o</i>) 7,41(t,1H, <i>J</i> 7.5 Hz, <i>H_m</i>) 7,17(t,1H, <i>J</i> 7.5 Hz, <i>H_p</i>)	8,83 (dd,2H, <i>J</i> 1.5, 4.5 Hz, <i>H_m</i>) 8,19 (dd,2H, <i>J</i> 1.5, 4.5 Hz, <i>H_o</i>)
7.1f			10,30 (s,1H)	9,92 (s,1H)	8,76 (s,1H)	7,80(d,2H, <i>J</i> 8.7 Hz, <i>H_o</i>) 6,97(d,2H, <i>J</i> 8.7 Hz, <i>H_m</i>) 3,77(s,3H,OCH ₃)	8,94 (dd,2H, <i>J</i> 1.5, 4.8 Hz, <i>H_m</i>) 8,39 (dd,2H, <i>J</i> 1.5, 4.8 Hz, <i>H_o</i>)
7.1g			10,24 (s,1H)	9,85 (s,1H)	8,81 (s,1H)	7,97 (dd,2H, <i>J</i> 5.1, 9 Hz, <i>H_o</i>) 7,23(t,2H, <i>J</i> 9 Hz, <i>H_m</i>)	8,83 (dd,2H, <i>J</i> 1.5, 4.5 Hz, <i>H_m</i>) 8,19 (dd,2H, <i>J</i> 1.5, 4.5 Hz, <i>H_o</i>)

7.1h		10,25 (s,1H)	9,71 (s,1H)	8,78 (s,1H)	7,95(d,2H,J 7.5 Hz,H _o) 7,40(t,2H,J 7.5 Hz,H _m) 7,15(t,1H,J 7.5 Hz,H _p)	2,62(s,3H,CH ₃)
7.1i		10,46 (s,1H)	9,69 (s,1H)	8,90 (s,1H)	8,27(d,2H,J 8.7 Hz,H _o) 7,82(d,2H,J 8.7 Hz,H _m)	2,63(s,3H,CH ₃)
7.1j		10,17 (s,1H)	9,68 (s,1H)	8,71 (s,1H)	7,80(d,2H,J 9 Hz,H _o) 6,96(d,2H,J 9 Hz,H _m) 3,76(s,3H,OMe)	2,61(s,3H,CH ₃)
7.1k		10,11 (s,1H)	9,64 (s,1H)	8,76 (s,1H)	7,96 (dd,2H,J 5.1, 9 Hz,H _o) 7,21(t,2H,J 9 Hz,H _m)	2,63(s,3H,CH ₃)
7.1l		10,28 (s,1H)	9,79 (s,1H)	8,79 (s,1H)	7,95(d,2H,J 7.6 Hz,H _o) 7,40(t,2H,J 7.6 Hz,H _m) 7,15(t,1H,J 7.6 Hz,H _p)	8,00(d,1H,J 1.6 Hz,H _c) 7,36(d,1H,J 3.2 Hz,H _a) 6,78 (dd,1H,J 1.6, 3.2 Hz,H _b)
7.1m		10,41 (s,1H)	9,81 (s,1H)	8,79 (s,1H)	7,96 (dd,2H,J 4.8, 8.8 Hz,H _o) 7,24(t,2H,J 8.8 Hz,H _m)	8,02(d,1H,J 1.6 Hz,H _c) 7,37(d,1H,J 3.2 Hz,H _a) 6,78 (dd,1H,J 1.6, 3.2 Hz,H _b)
7.1n		10,25 (s,1H)	9,83 (s,1H)	8,75 (s,1H)	6,98(d,2H,J 9Hz,H _m) 7,82(m,4H,H _o +H _m) 3,77(s,3H,OCH ₃)	8,23(d,2H,J 8.7 Hz,H _o) 7,82(m,4H,H _o +H _m)

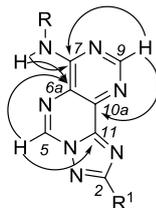
a) espectro adquirido a T=60°C

b) espectro adquirido com adição de TFA

7.4.1.4. Espectroscopia de ¹³C RMN

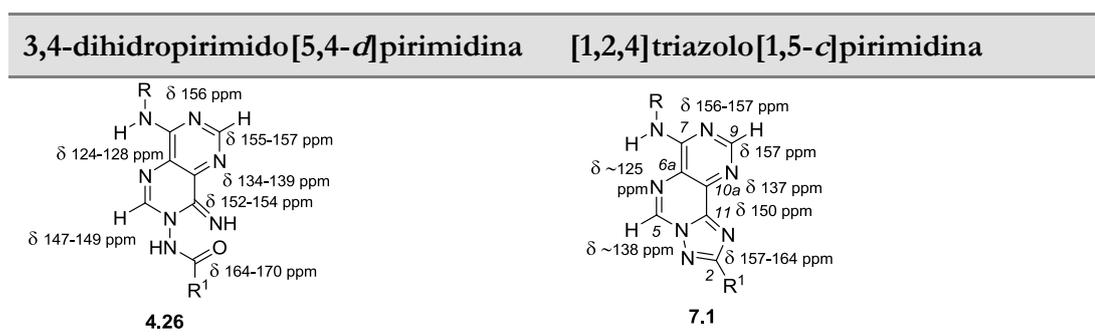
Da análise dos espectros de ¹³C RMN foi possível estabelecer com segurança a estrutura dos compostos sintetizados. O espectro bidimensional de HMQC mostrou acoplamento direto H-C5 e H-C9. Estes carbonos aparecem a desvio químico de 138,12-138,97 ppm e 156,28-157,32 ppm, respetivamente, em todos os compostos isolados. O HMBC mostrou o acoplamento a três ligações entre H5 e C11 e C6a e entre H9 e C7 e C10a. Em alguns compostos foi ainda possível verificar o acoplamento entre o NH ligado a C7 e este carbono (a duas ligações) e a C6a (a três ligações). Assim, tendo por base estes acoplamentos foi possível atribuir o desvio químico de C6a a δ 124,51-125,10 ppm, C7 a δ 156,28-156,80 ppm, C10a a δ 137,26-137,98 ppm e C11 a δ 149,46-150,71 ppm. O protão presente na posição *orto* do substituinte R¹ permitiu atribuir com segurança o desvio químico de C2. Este carbono surge a entre δ 157,28-164,95 ppm. A variação encontrada para o desvio químico deste carbono nas diferentes estruturas mostra que este sinal está dependente do substituinte R¹.

HMBC (7.1):



As maiores diferenças relativamente às pirimido-pirimidinas que lhes deram origem estão ao nível do carbono C5, que passou a aparecer a um desvio químico de 138 ppm, o carbono C11 surge agora a $\delta \sim 150$ ppm e C2 aparece a $\delta 157-164$ ppm. A variação encontrada nos desvios químicos dos outros carbonos não é significativa.

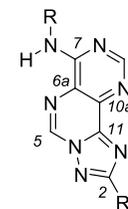
O quadro seguinte mostra, a título de exemplo, as alterações mais significativas verificadas em ^{13}C RMN entre o reagente **4.26** e o correspondente produto **7.1**.



A maioria dos compostos sintetizados mostrou ser muito insolúvel em solventes orgânicos e por isso, alguns espectros foram adquiridos com temperatura (60 °C ou 70 °C) e outros obtidos em solução de DMSO-*d*₆ acidificada com ácido trifluoracético. Mesmo assim, em alguns casos as soluções preparadas estavam muito diluídas. Apesar das tentativas, não foi possível fazer a aquisição do espectro de ^{13}C RMN para o derivado **7.1b** R=4-NCC₆H₄, R¹=Ph devido à elevada insolubilidade.

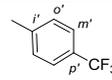
A análise da tabela 7.7 permite verificar que todos os compostos obtidos apresentam espectros de ^{13}C RMN comparáveis, havendo uma boa concordância de valores de desvio químico para os núcleos de carbonos nas várias estruturas.

Tabela 7.7 - Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **7.1**



Comp	R	R ¹	C2	C5	C6a	C7	C9	C10a	C11	R	R ¹
7.1a^a			164,43	138,12	124,88	156,61	156,80	137,68	150,20	121,94(C _o), 128,32(C _m), 123,97(C _p), 138,72(C _i)	128,95(C _o '), 127,02 (C _m '), 130,78(C _p '), 129,39(C _i)
7.1c			164,50	138,88	125,08	156,80	157,20	137,75	150,46	124,07(C _o), 113,79(C _m) 156,17(C _p), 131,13(C _i) 55,34(OCH ₃)	129,32(C _o '), 127,24(C _m '), 131,22(C _p '), 129,59(C _i)
7.1d^b			164,44	138,63	124,75	156,58	156,66	137,54	150,08	123,96(d _i J 8.0 Hz, C _o) 114,82(d _i J 22.4 Hz, C _m) 158,57(d _i J 241 Hz, C _p) 134,39(d _i J 2.6 Hz, C _i)	126,97(C _o '), 128,85(C _m '), 130,69(C _p '), 129,34(C _i)
7.1e^c			162,37	138,72	124,87	156,57	156,90	137,98 ^b	150,42	121,93(C _o), 128,24(C _m), 123,96(C _p), 137,98 ^b (C _i)	120,82(C _o '), 150,54(C _m '), 136,55(C _i)
7.1f			161,68	138,97	125,08	156,71	157,32	137,82	150,71	124,06(C _o), 113,69(C _m) 156,16(C _p), 131,04(C _i) 55,25(OCH ₃)	121,98(C _o '), 148,48(C _m) n. d. (C _i)
7.1g^c			162,42	138,72	124,92	156,59	156,89	137,79	150,27	124,03(d _i J 7.5 Hz, C _o) 114,82(d _i J 22.4 Hz, C _m) 158,59(d _i J 252 Hz, C _p) 134,35(C _i)	120,83(C _o '), 150,54(C _m '), 136,55(C _i)

Tabela 7.7 (Continuação) - Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) para os compostos 7.1

Comp	R	R ¹	C2	C5	C6a	C7	C9	C10a	C11	R	R ¹
7.1h			164,95	138,55	124,81	156,67	156,89	137,49	149,70	122,12(C _o), 128,50(C _m), 124,09(C _p), 138,30(C _i),	14,26(CH ₃)
7.1i ^{b)}			164,92	138,61	124,82	156,28 ^{f)}	156,28 ^{f)}	137,71	149,46	121,36(C _o), 132,53(C _m), 105,23(C _p), 142,63(C _i), 118,71(CN)	13,92(CH ₃)
7.1j		CH ₃	164,94	138,38	124,76	156,66	157,05	137,31	149,73	123,93(C _o), 113,69(C _m), 156,05(C _p), 131,20(C _i), 55,27(OCH ₃)	14,28(CH ₃)
7.1k ^{c)}			164,78	138,19	124,51	156,50	156,60	137,26	149,46	123,89(d _J 8.25 Hz, C _o) 114,72(d _J 22.5 Hz, C _m) 158,50(d _J 240 Hz, C _p) 134,41(d _J 3 Hz, C _i)	13,91(CH ₃)
7.1l ^{d)}			157,32	138,93	125,20	156,74	157,01	137,78	150,19	122,22(C _o), 128,56(C _m) 124,23(C _p), 138,27(C _i)	113,30(C _a), 112,44(C _b), 145,93(C _c)
7.1m ^{d)}	 		157,28	138,92	125,10	156,70	156,93	137,76	150,13	124,24(d _J 8 Hz, C _o) 115,10(d _J 22 Hz, C _m) 158,68(d _J 240 Hz, C _p) 134,60(d _J 3 Hz, C _i)	113,23(C _a), 112,30(C _b), 145,90(C _c)
7.1n ^{d);e)}	 		163,49	138,30	124,78	156,48	156,82	137,41	150,21	123,56(C _o), 113,58(C _m), 156,00(C _p), 130,91(C _i) 55,05(OCH ₃)	131,87(C _i); 128,80(C _o); 128,57(C _m); 124,17(C _p)

a) Espectro adquirido a T=50 °C;

b) Espectro adquirido a T=60 °C em DMSO- d_6 .TFA;

c) Espectro adquirido a T=60 °C;

d) Espectro adquirido num espectrômetro a 100 MHz

e) Espectro adquirido a 70 °C; f) os sinais são coincidentes; n. d. = não detetado

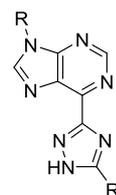
7.4.2. 1,2,4-triazolopurinas

As estruturas de triazole sintetizadas foram atribuídas com base na análise dos seus espectros de IV (Tabela 7.9), ¹H RMN (Tabela 7.10) e ¹³C RMN (Tabela 7.11), espectrometria de massa e análise elementar (Tabela 7.8).

7.4.2.1. Dados físicos e analíticos

Não foi possível obter análises elementares corretas para os compostos **7.3c** e **7.3e** porque o sólido incorpora na rede cristalina DMSO e água, solventes utilizados na síntese dos mesmos. Esses compostos foram submetidos a espectrometria de massa de alta resolução que permitiu confirmar a fórmula molecular.

Tabela 7.8 - Dados físicos e analíticos para os compostos **7.3**



Comp	R	R ¹	D (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor obtido(esperado) C; H; N (%)	m/z ^{a)} [M+1] ⁺ [M]
7.3a			89	252-253	C ₂₀ H ₁₅ N ₇ O·0,2H ₂ O	64,27; 4,20; 26,22 (64,41; 4,13; 26,30)	-----
7.3b			81	271-272	C ₁₉ H ₁₂ FN ₇	63,56; 3,65; 27,70 (63,86; 3,38; 27,44)	-----
7.3c			88	291-293	C ₁₈ H ₁₂ N ₈	341,1248 (341,1263) ^{b)}	341 (340)
7.3d			56	> 300	C ₁₉ H ₁₄ N ₈ O	61,35; 3,66; 30,55 (61,62; 3,81; 30,25)	-----
7.3e			92	> 300	C ₁₈ H ₁₁ FN ₈	359,1159 (359,1164) ^{b)}	359 (358)
7.3f			66	288-289	C ₁₄ H ₁₁ N ₇ ·1,1H ₂ O	56,47; 4,47; 32,78 (56,60; 4,45; 33,02)	-----
7.3g		CH ₃	73	> 300	C ₁₅ H ₁₀ N ₈ ·0,4H ₂ O	58,21; 3,49; 36,22 (58,25; 3,58; 35,97)	-----

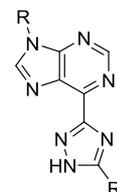
a) FAB

b) HRMS

7.4.2.2. Espectroscopia de IV

A análise da tabela dos dados espectroscópicos de IV permite verificar que na zona dos 3500-3000 cm^{-1} surge uma ou duas bandas intensas correspondente à vibração de estiramento do grupo NH. Entre os 1677-1506 cm^{-1} surge um conjunto de quatro a cinco bandas, geralmente, intensas correspondentes à vibração de estiramento C=C, C=N e deformação angular NH.

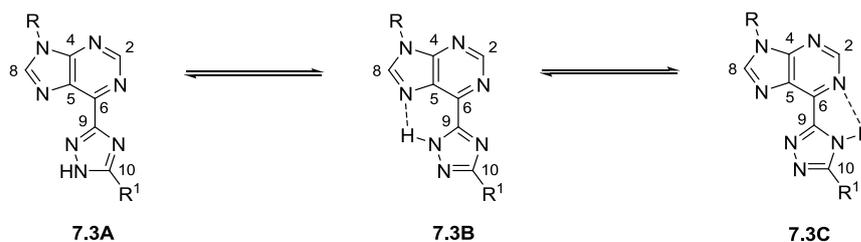
Tabela 7.9 - Dados espectroscópicos de IV (Nujol/ cm^{-1}) para os compostos **7.3**



Comp	R	R ¹	3500-3000	3000-1700	1700-1500
7.3a			3305i		1612i, 1602i, 1576i, 1540i, 1516i
7.3b			3263i		1614i, 1581, 1536i, 1517i
7.3c			3098i		1634i, 1601i, 1576i, 1537i, 1510i
7.3d			3105i		1635i, 1612i, 1576i, 1520i
7.3e			3099i		1635i, 1613i, 1578i, 1525i
7.3f			3055i		1619f, 1589i, 1542m, 1517i, 1509i
7.3g		CH ₃	3102i, 3069i	2228i	1677f, 1606i, 1580i, 1517i, 1506i

7.4.2.3. Espectroscopia de ¹H e de ¹³C RMN

As 1,2,4-triazolopurinas mostraram-se muito insolúveis em solventes orgânicos. Quando se adquiriu o espectro de ¹H RMN do composto **7.3a** (R=4-MeOC₆H₄, R¹=C₆H₅) em DMSO-*d*₆, foi possível verificar em solução a presença de dois tautómeros numa proporção de 1:1.



Após análise conjunta dos espectros de ^1H e ^{13}C RMN para **7.3a** foi possível identificar um dos tautômeros como sendo **7.3A**. Em ^1H RMN, próton presente em C8 surge com um desvio de 9,10 ppm, o próton em C2 a δ 9,09 ppm e o próton do grupo NH surge a δ 15,16 ppm. Em ^{13}C RMN, verificou-se a correlação entre o NH do anel de triazole e C9, a três ligações, o que permitiu atribuir, com certeza, **7.3A**. Para o outro tautômero, o próton presente em C8 surge com desvio químico de 9,05 ppm, H2 surge a δ 8,96 ppm e o grupo NH a δ 15,01 ppm. Neste caso, o espectro de ^{13}C RMN não mostrou correlação entre o NH do anel de triazole e C9, podendo então tratar-se de **7.3B** ou **7.3C**. Prevê-se que o composto mais provável seja **7.3B** uma vez que a existência de uma ponte de hidrogênio de seis membros (**7.3B**) é mais favorável que uma de cinco (**7.3C**). Estas observações estão de acordo com a literatura que reporta que a proporção de cada tautômero depende do meio, da natureza dos substituintes e das pontes de hidrogênio entre os substituintes e o anel de triazole [B-1996CHC(II)128]. O mesmo espectro de ^1H RMN mostrou, ainda, sinais dupletos, bem definidos, para os prótons *Ho* e *Hm* do substituinte R, e um singlete bem definido a integrar para três prótons correspondentes ao grupo metoxilo da posição *para*. Estes sinais apareceram equivalentes para os dois tautômeros. Os sinais correspondentes aos prótons *Ho'*, *Hm'* e *Hp'* do substituinte R¹, mostraram-se igualmente equivalentes nos dois tautômeros, contudo, mostraram-se largos e indefinidos. O espectro deste composto também foi obtido em solução de DMSO-*d*₆.TFA (Tabela 7.10).

Para promover o aumento da solubilidade dos compostos e para aumentar a definição dos sinais, os espectros dos compostos **7.3** foram obtidos em solução de DMSO-*d*₆ acidificada com TFA. Nestas condições, o sinal para o próton em C8 surge na zona 9,08-9,23 ppm e o próton em C2 surge a δ 8,99-9,16 ppm, ambos como um singlete a integrar para um próton, valores CH típicos de anel de purina. Esta atribuição apenas foi confirmada com segurança, após análise dos espectros bidimensionais de HMBC e HMQC. Acima de δ 15 ppm surge um singlete largo relativo ao próton NH do anel de triazole, que troca por adição de água deuterada e não foi observado para **7.3f** e **7.3g**. Este valor é típico e identificativo de um NH num sistema de triazole [1998]ME2126]. A posição do grupo metilo substituinte, R¹, nos compostos **7.3f** e **7.3g** a δ 2,50 ppm mostra que o grupo metilo está ligado a um anel heterocíclico.

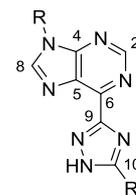
Nos espectros de ^{13}C RMN, os picos relativos a C6, C9 e C10 são, em geral, largos e, em alguns casos, não são detectáveis. Isto pode explicar-se pela possibilidade destes compostos exibirem tautomerismo, como já referido, e a conversão de um tautómero noutro ser um processo relativamente lento. Apenas para os compostos **7.3f** e **7.3g** foi possível observar todos os sinais esperados.

O espectro bidimensional de HMQC mostrou acoplamento direto entre H-C2 e H-C8, surgindo estes carbonos com desvios químicos de δ 152,17-152,36 ppm e δ 145-147,29 ppm, respetivamente.

Os espectros de HMBC mostraram correlação a três ligações entre H-C2 e C4 e C6 e entre H-C8 e C4 e C5. Os espectros de HMBC mostraram correlação entre o grupo metilo R^1 e C10, em **7.3f-g**. Também nos espectros do composto **7.3a** e **7.3c** se verificou correlação entre o $\text{H}\alpha'$ do substituinte R^1 e C10. Posto isto, atribuiu-se o desvio químico de 152,31-152,89 ppm a C4, δ 130,05-130,83 ppm a C5, δ 142,96-146,06 ppm a C6 e δ 155,71-162,65 ppm a C10. Por último e por exclusão de partes, atribuiu-se a C9 o desvio químico de 151,71-155,21 ppm. Para os compostos **7.3b**, **7.3c** e **7.3e** não foi detetado o carbono correspondente a C9.

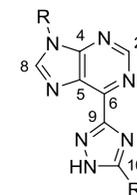
No que diz respeito ao substituinte R^1 (aromático), ligado no anel de 5 membros, verifica-se que os carbonos $\text{C}\alpha'$ do substituinte, surgem a desvio químico ligeiramente mais baixo quando comparados com as 6-carbohidrazonamidapurinas **5.1**. Quando R^1 =alquilo, compostos **7.3f** e **7.3g**, verifica-se um deslocamento mais acentuado, o grupo metilo passa a surgir com desvio químico ~ 12 ppm, ao passo que nas estruturas de 6-carbohidrazonamidapurina **5.1** o grupo surgia a $\delta \sim 20$ ppm.

Tabela 7.10 - Dados espectroscópicos de ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 .TFA) para os compostos **7.3**



Comp	R	R ¹	7-NH	H2	H8	R	R ¹
7.3a			15,16 (sl,1H)	8,99 (s,1H)	9,08 (s,1H)	7,80(d,2H,J 9 Hz,H θ) 7,18(d,2H,J 9 Hz,H m) 3,84(s,3H,OCH $_3$)	8,16(d,2H,J 6.9 Hz,H θ) 7,53(m,3H,H m '+H p)
7.3b			15,17 (sl,1H)	9,11 (sl,2H)	9,11 (sl,2H)	7,99(dd,2H,J 4.8, 9 Hz,H θ) 7,52(m,5H,H m +H p +H m)	8,15(d,2H,J 6.9 Hz,H θ) 7,52(m,5H,H m +H p +H m)
7.3c			15,77 (sl,1H)	9,16 (s,1H)	9,21 (s,1H)	7,96(d,2H,J 7.5 Hz,H θ) 7,67(t,2H,J 7.5 Hz,H m) 7,54(t,1H,J 7.5 Hz,H p)	8,89(d,2H,J 6.6 Hz,H m) 8,33(d,2H,J 6.6 Hz,H θ)
7.3d			15,55 (sl,1H)	9,12 (s,1H)	9,09 (s,1H)	7,82(d,2H,J 9 Hz,H θ) 7,20(d,2H,J 9 Hz,H m) 3,85(s,3H,OCH $_3$)	8,79(d,2H,J 5.4 Hz,H m) 8,14(d,2H,J 5.4 Hz,H θ)
7.3e			15,73- 15,60 (sl,1H)	9,15 (s,1H)	9,17 (s,1H)	7,99(dd,2H,J 4.8, 8.8 Hz,H θ) 7,23(t,2H,J 8.8 Hz, H m) 7,53(t,2H,J 8.8 Hz,H p)	8,87(d,2H,J 6 Hz,H θ) 8,29(d,2H,J 6 Hz,H m)
7.3f			n. d.	9,07 (s,1H)	9,11 (s,1H)	7,94(d,2H,J 7.6 Hz,H θ) 7,65(t,2H,J 7.6 Hz,H m) 7,52(t,1H,J 7.6 Hz,H p)	2,51(s,3H,CH $_3$)
7.3g		CH $_3$	n. d.	9,10 (s,1H)	9,23 (s,1H)	8,29(d,2H,J 8.7 Hz,H θ) 8,15(d,2H,J 8.7 Hz,H m)	2,50(s,3H,CH $_3$)

Tabela 7.11 - Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 :TFA) para os compostos 7.3



Comp	R	R ¹	C2	C4	C5	C6	C8	C9	C10	R	R ¹
7.3a			152,24	152,89	130,05	142,96	147,29	151,71	162,65	125,51(C _o), 114,74(C _m), 159,07(C _p), 126,95(C _i), 55,94(OCH ₃)	126,02(C _o '), 128,83(C _m '), 129,32(C _p '), 130,52(C _i ')
7.3b			152,36	152,66	130,44 ^{a)} (sl)	n.d.	146,77	n.d.	n.d.	126,16(d, J 1,425 Hz, C _o) 116,51(d, J 23,175 Hz, C _m) 161,43(d, J 244 Hz, C _p) 130,59(d, J 2,85 Hz, C _i)	126,26(C _o '), 128,995(C _m '), 129,82(C _p '), 130,44 ^{a)} (C _i ')
7.3c			152,33	152,85	130,48	142,96	147,24 ^{a)} (sl)	n.d.	158,96	123,76(C _o), 129,67(C _m), 128,36(C _p), 134,12(C _i)	121,44(C _o '), 147,31 ^{a)} (C _m '), 141,22(C _i ')
7.3d			152,35	152,83	130,29	142,98	147,30	n.d.	159,20	125,44(C _o), 114,54 (C _m), 159,15(C _p), 126,93(C _i), 55,89(OCH ₃)	121,32(C _o '), 147,34 (C _m '), 141,10(C _i ')
7.3e			152,33	152,89	130,33	142,96	147,28	n.d.	n.d.	126,21(d, J 6,75 Hz, C _o) 116,5(d, J 22 Hz, C _m) 161,45(d, J 244 Hz, C _p) 130,45(d, J 2 Hz, C _i)	121,23(C _o '), 147,71(C _m '), 140,57(C _i ')
7.3f			152,17	152,42	130,49	145,46	146,43	154,87	155,73	123,69(C _o), 128,20(C _m), 129,60(C _p), 134,18(C _i)	11,95(CH ₃)
7.3g		CH ₃	152,41	152,31	130,83	146,06	145,85	155,21	155,71	123,58(C _o), 133,84(C _m), 110,27(C _p), 138,13(C _i), 118,26(CN)	11,98(CH ₃)

a) dada a proximidade dos valores dos desvios químicos, os núcleos de carbono podem ser atribuídos ao contrário;

n.d. = não detetado

8. Atividade Biológica

Neste capítulo apresentam-se os resultados da atividade biológica dos compostos obtidos ao longo do trabalho experimental, cuja síntese foi descrita nos capítulos anteriores.

A atividade antimicobacteriana e a citotoxicidade dos compostos novos sintetizados foi avaliada no *Mycobacterium tuberculosis* estirpe H₃₇Rv, ao abrigo do programa Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility – TAACF no National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), nos Estados Unidos. Os compostos foram preparados de acordo com as quantidades requeridas, e apenas foram testados aqueles que apresentaram um elevado grau de pureza que foi avaliado por análise elementar.

Os testes biológicos foram efetuados de acordo com os protocolos descritos na literatura [1997AAC1004, 2001AAC1943, 2010MI3]. Os compostos são testados em dez diluições, tipicamente de 100 µg/mL a 0,19 µg/mL e o resultado é apresentado em termos de IC₅₀ e IC₉₀, definido como a concentração mínima necessária para efetuar uma redução na fluorescência da amostra de 50% e 90%, respetivamente, em relação aos padrões. Os valores de IC₅₀ e IC₉₀ são calculados com base em curvas de inibição. Neste teste, os compostos com valores de IC₉₀ ≤ 10 µg/mL são considerados ativos contra o *Mycobacterium tuberculosis*.

Os compostos considerados ativos passam a ser sujeitos a testes de citotoxicidade. A determinação da citotoxicidade dos compostos (EC₅₀) é feita usando células VERO *Mammalianum*. O EC₅₀ é dividido pelo IC₉₀, obtendo-se o valor de SI (Índice de Seletividade). Compostos com valores de SI ≥ 10 são selecionados para testes adicionais.

Foram testados estruturas de imidazoles, imidizopiridinas, várias estruturas de purina e de pirimido-pirimidina e, ainda, 1,2,4-triazolopirimidinas.

Dos 125 compostos novos testados, 66 apresentaram atividade no *Mycobacterium tuberculosis* estirpe H₃₇Rv.

Os resultados obtidos descrevem-se e discutem-se de seguida.

8.1. 5-amino-4-cianoformimidazolimidazoles e 5-amino-4-cianoimidazoles

Os resultados da atividade biológica dos derivados de imidazole testados apresentaram valores de IC_{90} superiores a 100 $\mu\text{g/mL}$, indicativo que a atividade antimicobacteriana no *Mycobacterium tuberculosis* estirpe H₃₇Rv é muito fraca ou até mesmo inexistente. Os compostos foram, por isso, considerados inativos.

Tabela 8.1 - Atividade antimicobacteriana no *Mycobacterium tuberculosis* estirpe H₃₇Rv para os imidazoles **2.1j-k** e **2.3a**

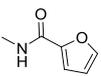
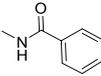
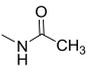
Comp	R	R ¹	IC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	IC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	Classificação
2.1j			> 100	> 100	Inativo
2.1k			> 100	> 100	Inativo
2.3a			> 100	> 100	Inativo

8.2. imidazo[4,5-*b*]piridinas

Na tabela 8.2 encontram-se os resultados dos testes biológicos das imidazo[4,5-*b*]piridinas sintetizadas. Os 4 compostos testados **3.5a** e **3.6a-c** apresentaram $IC_{90} > 100$ $\mu\text{g/mL}$ sendo por isso, considerados compostos inativos no *Mtb* estirpe H₃₇Rv.

Tabela 8.2 - Atividade antimicobacteriana no *Mycobacterium tuberculosis* estirpe H₃₇Rv para as imidazo[4,5-*b*]piridinas **3.5a** e **3.6a-c**

Comp	R	R ¹	IC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	IC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	Classificação
3.5a		NH ₂	> 100	> 100	Inativo

Comp	R	R ¹	IC ₅₀ (µg/mL)	IC ₉₀ (µg/mL)	Classificação
3.6a			> 100	> 100	Inativo
3.6b		CN	> 100	> 100	Inativo
3.6c			> 100	> 100	Inativo

8.3. Compostos di ou trissubstituídos contendo um sistema de purina

Na tabela 8.3 encontram-se resumidos os resultados de atividade biológica obtidos para os compostos contendo um sistema de purina. Foram testados no *Mtb* estirpe H₃₇RV estruturas de 6-cianopurinas **3.9**, 6-imidatopurinas **4.1**, 6-carbamoilpurinas **3.7**, 6-carbohidrazonamidapurinas **5.1** e 6-triazolopurinas **7.3**.

Os resultados da atividade antimicobacteriana no *Mtb* estirpe H₃₇Rv apresentados na tabela 8.3 para as estruturas **3.9** (R²=CN) e **4.1** (R²= CNH(OMe)), apresentaram valores de IC₉₀ superiores a 100 µg/mL e todos os compostos foram considerados inativos. Relativamente às 6-carbamoilpurinas (R²=CONH₂) testadas, o composto **3.7e** (R=C₆H₅, R¹=CH₃) apresentou atividade biológica, embora fraca (IC₅₀ = 42,22 µg/mL) e todos os outros derivados foram considerados inativos (IC₉₀ > 100 µg/mL).

Os resultados obtidos para as 6-carbohidrazonamidapurinas **5.1** revelam que estas estruturas são altamente promissoras como potenciais agentes antituberculose e permitiram identificar alguns compostos “lead”. Dos 25 compostos testados nesta família, 20 mostraram alguma atividade no *Mtb* H₃₇Rv, 11 foram considerados ativos, passando à segunda fase de testes, e 9 fracamente ativos. A quantidade de compostos sintetizados e testados nesta família permite fazer uma relação estrutura/atividade que leva a concluir que os substituintes em N9 (R) e C6 (R²) no anel de purina, exercem uma influência significativa na atividade biológica. De modo geral, compostos com substituintes aromáticos em N9 mostraram-se ativos. Pelo contrário, compostos que em N9 possuem R=alquilo são, em geral, fracamente ativos ou inativos (**5.1i**, **5.1n**, **5.1o**, **5.1u**, **5.1z**), independente do substituinte em C6. Existe contudo uma exceção, **5.1h** (R=CH₃, R²=C(NH)NHCOC₆H₅), que apresenta um IC₉₀ = 4,71 µg/mL.

Os compostos portadores de unidades amida em N9 mostraram-se inativos. Os valores de IC₉₀ encontrados foram superiores a 100 µg/mL.

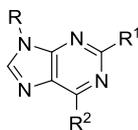
De todos os compostos ativos encontrados, destacam-se, pelos excelentes valores apresentados, os compostos **5.1a**, **5.1c**, **5.1d**, **5.1k**, **5.1l**, **5.1p**, **5.1s**, **5.1v**, **5.1w** e **5.1x** por

apresentarem valores baixos de IC₉₀, entre 0,5 µM e 2 µM. Estes compostos apresentaram, contudo, baixa seletividade (0,04 - 2,32). Os resultados indicam claramente que a atividade depende quer do substituinte presente em N9 quer do grupo presente em C6 da purina.

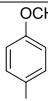
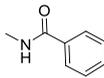
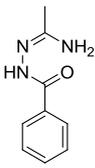
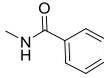
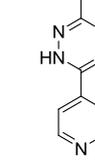
Os resultados obtidos para as 1,2,4-triazolopurinas **7.3** destacou-se o derivado **7.3a** (R=4-MeOC₆H₄, R²=5-(3-metil-1,2,4-triazola)) que apresenta um IC₉₀ < 0,20 µg/mL. Nesta família de compostos é, ainda, de destacar a 6-triazolopurina **7.3c** (R=C₆H₅, R²=5-[3-(4-piridil)-1,2,4-triazola]) que apresentou um IC₉₀ = 19,85 µg/mL o que faz deste derivado um composto fracamente ativo. Os restantes compostos **7.3** apresentaram IC₉₀ > 100 µg/mL e foram considerados sob o ponto de vista biológico fracamente ativos, visto que apresentaram valores de IC₅₀ moderados, 10,52 < IC₅₀ < 61,88 µg/mL.

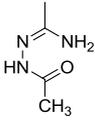
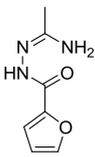
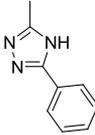
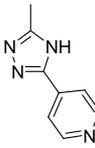
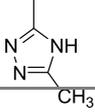
Da análise anterior pode concluir-se que a unidade de carbohidrazonamida na posição 6 do anel de purina, bem como a existência de um grupo arilo em N9 e um protão em C2 são fundamentais para a atividade biológica dos compostos que incorporam a estrutura de purina. O anel de triazole na posição 6 do sistema de purina também revelou resultados promissores.

Tabela 8.3 - Atividade antimicobacteriana no *Mycobacterium tuberculosis* estirpe H₃₇Rv e toxicidade para as di ou tri-substituídas purinas de estrutura geral:



Comp	R	R ¹	R ²	IC ₅₀ (µg/mL)	IC ₉₀ (µg/mL)	IC ₉₀ (µM)	Classificação
3.9j		H	CN	> 100	> 100	n. c.	Inativo
3.9k				> 100	> 100	n. c.	Inativo
4.1i		H		> 100	> 100	n. c.	Inativo
4.1j				> 100	> 100	n. c.	Inativo
3.7a		H	CONH ₂	> 100	> 100	n. c.	Inativo
3.7b				> 100	> 100	n. c.	Inativo
3.7d	CH ₃			> 100	> 100	n. c.	Inativo

Comp	R	R ¹	R ²	IC ₅₀ (µg/mL)	IC ₉₀ (µg/mL)	IC ₉₀ (µM)	Classificação
3.7e				42,22	> 100	n. c.	Fracamente Ativo
3.7g				> 100	> 100	n. c.	Inativo
3.7i	CH ₃			> 100	> 100	n. c.	Inativo
3.7j		CH ₃	CONH ₂	> 100	> 100	n. c.	Inativo
3.7k				> 100	> 100	n. c.	Inativo
3.7l				> 100	> 100	n. c.	Inativo
5.1a				< 0,20	< 0,20	< 0,50	Ativo EC ₅₀ < 0,06 SI < 0,30
5.1b				8,56	11,90	31	Fracamente Ativo
5.1c				< 0,20	< 0,20	< 0,50	Ativo EC ₅₀ < 0,06 SI < 0,302
5.1d				< 0,20	< 0,20	< 0,50	Ativo EC ₅₀ < 0,06 SI < 0,302
5.1e		H		1,68	> 100	n. c.	Fracamente Ativo
5.1f				> 100	> 100	n. c.	Inativo
5.1g				> 100	> 100	n. c.	Inativo
5.1h	CH ₃			0,84	4,71	16	Ativo EC ₅₀ = 0,21 SI = 0,04
5.1i				3,61	> 100	n. c.	Fracamente Ativo
5.1j				< 0,20	> 50	140	Fracamente Ativo
5.1k		H		0,40	0,86	2	Ativo*
5.1l				< 0,39	< 0,39	1	Ativo*

Comp	R	R ¹	R ²	IC ₅₀ (μg/mL)	IC ₉₀ (μg/mL)	IC ₉₀ (μM)	Classificação
5.1n	CH ₃			< 0,20	> 100	n. c.	Fracamente Ativo
5.1o				< 0,20	14,53	39	Fracamente Ativo
5.1p				2,77	4,14	14	Ativo EC ₅₀ = 3,65 SI = 0,88
5.1q				20,15	28,72	90	Fracamente Ativo
5.1r		H		11,57	> 100	n. c.	Fracamente Ativo
5.1s				1,68	2,75	9	Ativo EC ₅₀ = 6,39 SI = 2,32
5.1t				> 100	> 100	n. c.	Inativo
5.1u	CH ₃			> 100	> 100	n. c.	Inativo
5.1v				< 0,20	< 0,20	0,6	Ativo SI > 0,53
5.1w				< 0,20	< 0,20	0,5	Ativo SI < 0,30
5.1x		H		0,55	0,86	0,5	Ativo EC ₅₀ = 0,15 SI = 0,18
5.1y				> 100	> 100	n. c.	Inativo
5.1z	CH ₃			23,35	> 100	n. c.	Fracamente Ativo
7.3a		H		< 0,20	< 0,20	0,54	Ativo*
7.3b				> 100	> 100	n. c.	Inativo
7.3c		H		5,87	19,85	58	Fracamente Ativo
7.3e				10,52	> 100	n. c.	Fracamente Ativo
7.3f		H		61,88	> 100	n. c.	Fracamente Ativo

Comp	R	R ¹	R ²	IC ₅₀ (µg/mL)	IC ₉₀ (µg/mL)	IC ₉₀ (µM)	Classificação
7.3g				36,24	> 100	n. c.	Fracamente Ativo

* Os valores de EC₅₀ e SI não são conhecidos até ao momento.

8.4. 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas e pirimido[5,4-*d*]pirimidinonas

Na tabela 8.4 encontram-se resumidos os resultados de atividade biológica obtidos para as 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas **4.26** e para as pirimido[5,4-*d*]pirimidinonas **4.27**.

Os resultados da atividade antimicrobiana das 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas **4.26** revelam que estes compostos parecem ser altamente promissores como agentes antituberculose. Dos 30 compostos testados nesta família, 24 apresentaram atividade, sendo 9 foram considerados ativos e 15 fracamente ativos no *Mycobacterium tuberculosis* estirpe H₃₇Rv.

A análise dos valores de IC₉₀ obtidos permite dizer que, todos os compostos com os grupos electroretiradores presentes em C8, R=4-NCC₆H₄, compostos **4.26b** (IC₅₀ = 2,47 µg/mL, IC₉₀ = 13,80 µg/mL), **4.26j** (IC₅₀ = 17,20 µg/mL, IC₉₀ > 100 µg/mL), **4.26o** (IC₅₀ = 42,10 µg/mL, IC₉₀ > 100 µg/mL) e R=4-CF₃OC₆H₄, composto **4.26g** (IC₅₀ = 22,43 µg/mL, IC₉₀ > 100 µg/mL) mostraram baixa atividade antituberculose independentemente do substituinte R².

De um modo geral, os compostos portadores de duas unidades de amida mostraram-se, também, fracamente ativos (**4.26m**, IC₅₀ = 51,21 µg/mL, IC₉₀ > 100 µg/mL) ou inativos (**4.26r** e **4.26y**).

Todos os compostos com o grupo R²=NHCOCH₃, **4.26n-r** revelaram-se fracamente ativos, verificando-se o mesmo para os compostos com o grupo R²=4-ClC₆H₄CONH, R²=4-BrC₆H₄CONH, R²=3-BrC₆H₄CONH e R²=4-F₃CC₆H₄CONH. Os compostos contendo o grupo NHCOC₅H₄N, NHCOC₆H₅ e NHCOC₄H₃O como R² mostraram-se, na generalidade, ativos. Contudo, todos os compostos ativos mostraram-se pouco seletivos estando os valores de índice de seletividade compreendidos entre 0,23 e 0,60.

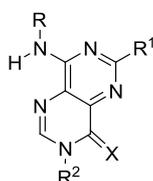
O composto que se apresenta com maior atividade biológica e com menor toxicidade desta série de derivados é o **4.26d** (R=4-FC₆H₄, R²=NHCOC₆H₅) com valores de IC₉₀ = 13 µM e de SI = 0,60.

Os resultados encontrados mostram que não é condição necessária e suficiente a existência de uma unidade de isoniazida incorporada na estrutura dos compostos para que estes apresentem atividade. É também possível concluir que a introdução de uma segunda unidade de hidrazida nas moléculas (R=NHCOR') não aumenta a atividade biológica destes compostos.

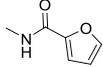
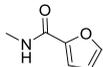
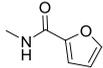
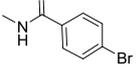
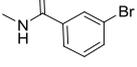
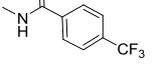
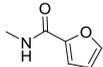
No que diz respeito às pirimido[5,4-*d*]pirimidinonas **4.27**, os resultados mostraram que a maioria dos compostos testados foram inativos no *Mtb* estirpe H₃₇Rv. Apenas os compostos **4.27a** e **4.27h** mostraram atividade biológica com valores de IC₅₀ de 26,96 µg/mL e 83,98 µg/mL, respetivamente. Estes dois compostos foram considerados fracamente ativos.

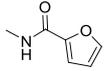
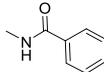
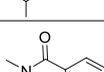
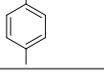
Fazendo uma comparação entre as duas estruturas-base testadas e, embora o número de compostos testados não seja muito elevado, a relação estrutura-atividade permite concluir que os substituintes R, R¹, R² e X exercem uma influência significativa na atividade biológica.

Tabela 8.4 - Atividade antimicobacteriana e toxicidade no *Mycobacterium tuberculosis* estirpe H₃₇Rv para os derivados **4.26** e **4.27**.



Comp	R	R ¹	R ²	X	IC ₅₀ (µg/mL)	IC ₉₀ (µg/mL)	IC ₉₀ (µM)	Classificação
4.26a					3,65	6,22	17	Ativo EC ₅₀ = 2,35 SI = 0,38
4.26b					2,47	13,80	36	Fracamente Ativo
4.26c					4,11	9,23	24	Ativo EC ₅₀ = 2,12 SI = 0,23
4.26d		H			2,92	5,06	13	Ativo EC ₅₀ = 3,05 SI = 0,60
4.26e				NH	13,00	>100	n. c.	Fracamente Ativo
4.26f					6,66	55,77	131	Fracamente Ativo
4.26g					22,43	> 100	n.c.	Fracamente Ativo
4.26i					4,30	7,69	21	Ativo EC ₅₀ = 4,37 SI = 0,59
4.26j		H		NH	17,20	> 100	n. c.	Fracamente Ativo
4.26k					1,59	4,22	11	Ativo EC ₅₀ = 1,15 SI = 0,27

Comp	R	R ¹	R ²	X	IC ₅₀ (µg/mL)	IC ₉₀ (µg/mL)	IC ₉₀ (µM)	Classificação
4.26l					0,91	3,58	10	Ativo EC ₅₀ = 1,53 SI = 0,43
4.26m					51,21	> 100	n. c.	Fracamente Ativo
4.26n					44,91	> 50	n. c.	Fracamente Ativo
4.26o					42,10	> 100	n. c.	Fracamente Ativo
4.26p		H		NH	46,52	> 100	n. c.	Fracamente Ativo
4.26q					18,70	28,97	93	Fracamente Ativo
4.26r					> 100	> 100	n. c.	Inativo
4.26s					3,16	4,86	14	Ativo*
4.26t					3,56	> 100	n. c.	Fracamente Ativo
4.26u		H		NH	2,17	3,57	10	Ativo*
4.26w					1,22	5,04	12	Ativo EC ₅₀ = 0,34 SI = 0,07
4.26y					> 100	> 100	n. c.	Inativo
4.26z		H		NH	> 100	> 100	n. c.	Inativo
4.26aa					> 100	47,63	116	Fracamente Ativo
4.26ab		H		NH	> 100	> 100	n. c.	Inativo
4.26ac		H		NH	> 100	> 100	n. c.	Inativo
4.26ad		H		NH	> 100	> 100	n. c.	Inativo
4.26ae		H	CH ₃	NH	79,02	> 100	n. c.	Fracamente Ativo

Comp	R	R ¹	R ²	X	IC ₅₀ (µg/mL)	IC ₉₀ (µg/mL)	IC ₉₀ (µM)	Classificação
4.26af		CH ₃	NH ₂	NH	92,39	> 100	n. c.	Fracamente Ativo
4.26ag					62,44	> 100	n. c.	Fracamente Ativo
4.27a		H	CH ₃	O	26,96	> 100	n. c.	Fracamente Ativo
4.27b					> 100	> 100	n. c.	Inativo
4.27c		CH ₃	CH ₃	O	> 100	> 100	n. c.	Inativo
4.27d					> 100	> 100	n. c.	Inativo
4.27e					> 100	> 100	n. c.	Inativo
4.27h		CH ₃	CH ₂ CH ₃	O	83,98	> 100	n. c.	Fracamente Ativo
4.27i					> 100	> 100	n. c.	Inativo
4.27j		H	CH ₂ CH ₂ OH	O	> 100	> 100	n. c.	Inativo
4.27k		CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	O	> 100	> 100	n. c.	Inativo
4.27m		H	NH ₂	O	> 100	> 100	n. c.	Inativo
4.27p					> 100	> 100	n. c.	Inativo
4.27q		CH ₃	NH ₂	O	> 100	> 100	n. c.	Inativo
4.27r					> 100	> 100	n. c.	Inativo

* Os valores de EC₅₀ e SI não são conhecidos até ao momento.

8.5. pirimido[5,4-*d*]pirimidinas

Os resultados da atividade antimicrobiana das pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **6.1** revelam que estas estruturas são promissoras como agentes antituberculose. Foram testados 18 compostos e 10 apresentaram atividade biológica no *Mycobacterium tuberculosis* estirpe H₃₇Rv.

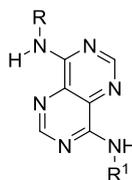
Da análise da tabela 8.5, pode concluir-se que todos os compostos com o grupo electoretirador ciano na posição *para* do anel aromático, **6.1b** e **6.1i** se mostraram inativos no *Mtb*, apresentando um $IC_{90} > 100 \mu\text{g/mL}$ independentemente do substituinte R^1 . As estruturas portadoras de duas unidades de hidrazida mostraram-se, no geral, também inativas, à exceção do composto **6.1r** ($R=\text{NHCOC}_6\text{H}_5$, $R^1=\text{NHCOC}_5\text{H}_4\text{N}$) que apresentou $IC_{90} = 17 \mu\text{M}$.

Em contrapartida, os restantes compostos com $R=\text{aril}$ mostraram, na generalidade, atividade. Os compostos com maior atividade biológica desta série foram **6.1k** ($R=4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^1=\text{NHCOCH}_3$) e **6.1n** ($R=4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^1=\text{NHCOC}_4\text{H}_3\text{O}$) com valores de $IC_{90} = 1 \mu\text{M}$ e $0,5 \mu\text{M}$, respetivamente. Os restantes compostos ativos, **6.1f**, **6.1g**, **6.1j** e **6.1l** apresentaram valores de $IC_{90} > 5 \mu\text{M}$. Os compostos apresentaram, genericamente, baixa seletividade.

Os resultados obtidos levam a concluir-se que as pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **6.1** podem constituir uma nova classe estrutural de agentes antituberculose.

Fazendo uma comparação dos resultados obtidos com os compostos **6.1** e os seus isómeros de estrutura **4.26** (Tabela 8.4) verifica-se que os compostos **4.26p**, $R=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ e **4.26q**, $R=4\text{-FC}_6\text{H}_4$ ambos com $R^1=\text{NHCOCH}_3$ não tem atividade antituberculose significativa ao passo que os compostos **6.1j** e **6.1k** com os mesmos substituintes R e $R^1=\text{NHCOCH}_3$ se apresentam ativos, com excelentes resultados de IC_{90} . Tal facto, pode sugerir que os dois isómeros devem ter alvos diferentes e mecanismos de ação diferentes.

Tabela 8.5 - Atividade antimicobacteriana no *Mycobacterium tuberculosis* estirpe H₃₇Rv e toxicidade para as pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **6.1**



Comp	R	R ¹	IC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	IC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	IC ₉₀ (μM)	Classificação
6.1b			> 100	> 100	n. c.	Inativo
6.1c			11,78	> 100	n. c.	Fracamente Ativo
6.1d			< 0,78	89,27	238	Fracamente Ativo
6.1e			36,63	> 100	n. c.	Fracamente Ativo

Comp	R	R ¹	IC ₅₀ (μg/mL)	IC ₉₀ (μg/mL)	IC ₉₀ (μM)	Classificação
6.1p			> 100	> 100	n. c.	Inativo
6.1q			> 100	> 100	n. c.	Inativo
6.1f			0,66	1,24	3,5	Ativo EC ₅₀ = 5,83 SI = 4,71
6.1g			0,86	1,29	3,3	Ativo EC ₅₀ = 0,84 SI = 0,65
6.1h			> 100	> 100	n. c.	Inativo
6.1r			3,56	6,83	17	Ativo EC ₅₀ = 29,60 SI = 4,33
6.1i			> 100	> 100	n. c.	Inativo
6.1j			0,71	1,49	5	Ativo EC ₅₀ = 6,10 SI = 4,09
6.1k			< 0,20	0,36	1	Ativo*
6.1t			> 100	> 100	n. c.	Inativo
6.1u			> 100	> 100	n. c.	Inativo
6.1l			1,10	1,94	6	Ativo*
6.1n			< 0,20	< 0,20	< 0,5	Ativo EC ₅₀ = 0,11 SI > 0,57
6.1v			> 100	> 100	n. c.	Inativo

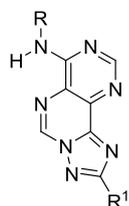
* Os valores de EC₅₀ e SI para o composto não são conhecidos até ao momento.

8.6. pirimido[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidinas

Dos 13 compostos testados no *Mtb* nesta família, os derivados **7.1a** (IC₉₀ = 73 μM), **7.1c** (IC₉₀ = 77 μM), **7.1d** (IC₉₀ = 80 μM), todos com substituinte comum R¹=C₆H₅, foram os que apresentaram melhores resultados biológicos, sendo contudo compostos com atividade pouco significativa. Os restantes compostos que incorporam a unidade de triazolopirimidina,

apresentaram $IC_{90} > 100 \mu\text{g/mL}$ o que indica que a sua atividade antituberculose é muito fraca ou até mesmo inexistente.

Tabela 8.6 - Atividade antimicobacteriana no *Mycobacterium tuberculosis* estirpe H₃₇Rv para as pirimido[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidinas **7.1**



Comp	R	R ¹	IC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	IC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	IC ₉₀ (μM)	Classificação
7.1a			14,67	24,86	73	Fracamente Ativo
7.1b			> 100	> 100	n. c.	Inativo
7.1c			19,03	31,35	77	Fracamente Ativo
7.1d			27,56	57,75	80	Fracamente Ativo
7.1e			> 100	> 100	n. c.	Inativo
7.1f			> 100	> 100	n. c.	Inativo
7.1g			> 100	> 100	n. c.	Inativo
7.1h			> 100	> 100	n. c.	Inativo
7.1i		CH ₃	> 100	> 100	n. c.	Inativo
7.1j			> 100	> 100	n. c.	Inativo
7.1l			> 100	> 100	n. c.	Inativo
7.1m			38,17	> 100	n. c.	Fracamente Ativo
7.1n			> 100	> 100	n. c.	Inativo

9. Considerações finais

Nesta tese foram sintetizadas várias estruturas heterocíclicas de azoto que incorporam uma ou duas unidades de hidrazida. A estratégia de síntese adotada possibilitou a obtenção de compostos com um vasto leque de substituintes permitindo correlacionar a estrutura/atividade. As sínteses mostraram-se particularmente difíceis quando se tentou introduzir mais que uma unidade de hidrazida. Todos os compostos novos foram completamente caracterizados estruturalmente.

Uma vez sintetizados a atividade antimicobacteriana foi avaliada no *Mtb* estirpe H₃₇Rv.

Os compostos que apresentaram maior atividade no bacilo *M. tuberculosis* pertencem à classe das pirimido[5,4-*d*]pirimidinas e às purinas. A quantidade de compostos sintetizados e testados permitiu fazer uma relação estrutura/atividade que levou a concluir que os substituintes exercem uma influência significativa na atividade biológica.

No que diz respeito às estruturas de purina, de um modo geral, compostos com substituintes aromáticos mostraram-se ativos. Pelo contrário, compostos com substituintes alquílicos mostraram-se inativos. Por sua vez, os compostos portadores de duas unidades de hidrazida não mostraram atividade relevante. Dos resultados obtidos pode concluir-se que a unidade de carbohidrazonamida na posição 6 do anel de purina, bem como a existência de um grupo arilo em N9 e um próton em C2 são fundamentais para a atividade biológica dos compostos que incorporam a estrutura de purina. O anel de triazole na posição 6 do sistema de purina também revelou resultados promissores.

No que diz respeito às pirimido-pirimidinas os resultados da atividade antimicobacteriana permitem verificar que, os compostos contendo o grupo $\text{NHCOC}_5\text{H}_4\text{N}$, NHCOC_6H_5 e $\text{NHCOC}_4\text{H}_3\text{O}$ como R¹ mostraram-se, na generalidade, ativos. Todos os compostos com os grupos electroretiradores presentes em C8 mostram baixa atividade independentemente do substituinte R¹. É também possível concluir que a introdução de uma segunda unidade de hidrazida nas moléculas (R=NHCOR²) não aumenta a atividade biológica destes compostos.

Como trabalho futuro pretende-se dar continuidade à síntese de novos derivados de purina e de pirimido-pirimidina incorporando novos substituintes nas moléculas, com o objetivo de aumentar a atividade antimicobacteriana dos mesmos.

III - Parte Experimental

INSTRUMENTAÇÃO

As pesagens foram efetuadas numa balança digital da marca Denver Instrument Company AA-160 ($\pm 0,0001$ g). Os produtos foram secos a pressão reduzida e, por vezes, numa pistola de vácuo da marca Büchi T0-50.

Os espectros de ressonância magnética e nuclear de protão foram obtidos a 300 MHz num espectrómetro Varian Unity Plus ou a 400 MHz num Bruker Avance II₊ 400 e os espectros de ressonância magnética de carbono foram obtidos a 75 MHz (espectrómetro Varian) ou a 100 MHz (espectrómetro Bruker). A temperatura de operação dos aparelhos foi de 19 °C. Foi utilizado como solvente sulfóxido de dimetilo deuterado (DMSO-*d*₆) e foi utilizada água deuterada para promover o desaparecimento dos picos referentes a prótons ligados a átomos de azoto e oxigénio. Foram ainda usadas as técnicas de HMBC e HMQC para identificar átomos de carbono diretamente ligados a átomos de hidrogénio ou a três ligações destes, respetivamente.

Os espectros de infravermelho foram registados num espectrofotómetro Bomem MB104 e a preparação das amostras sólidas foi feita com Nujol em células de NaCl.

As análises elementares dos compostos foram obtidas num analisador LECO CHNS-932.

Os espectros de massa foram registados num aparelho Kratos Concept, usando a técnica FAB (Fast Atom Bombardment) com matriz de álcool 3-nitrobenzílico.

Os pontos de fusão foram determinados num aparelho digital GALLEMKAMP e não foram corrigidos.

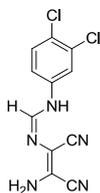
A evolução das reações foi seguida, sempre que possível, por cromatografia em camada fina (TLC) em placas comercializadas de sílica gel Merck Kieselgel 60 F254, sendo a revelação feita por luz ultravioleta (λ 254 nm) e/ou câmara de iodo. A mistura de solventes usada como eluente foi, geralmente, diclorometano/etanol (9:1). Nas cromatografias em flash seca, usou-se gel de sílica 60 Merck, tamanho da partícula $< 0,063$ mm. Foram usadas pequenas colunas com placa porosa e a altura da sílica foi variável.

Para concentração e evaporação de soluções foi utilizado um evaporador rotativo Büchi Rotavapor R-114, sob pressão reduzida (trompa de água).

Os materiais de partida foram adquiridos comercialmente, geralmente, nas firmas Sigma Aldrich e Merck e foram usados sem qualquer purificação. Os solventes usados nas reações tinham a designação de puros.

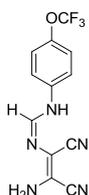
1. Síntese de amidinas e amidrazonas

(*Z*)-*N*'-((*Z*)-2-amino-1,2-dicianovinil)-*N*-(3,4-diclorofenil)formimidamida - 1.4h



A uma suspensão bege de (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicianovinil)formimidato de etilo **1.1** (2,000 g; 12,20 mmol) e cloreto de anilíneo (cat.) em EtOH (5 mL), adicionou-se a 3,4-dicloroanilina (2,501 g; 12,20 mmol). Colocou-se a mistura reacional, sob agitação magnética, no frigorífico (8 °C). Ao fim de 19 h 30 min a suspensão encontrava-se homogénea, acastanhada, e o TLC feito à mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida. Filtrou-se o sólido em suspensão e lavou-se com umas gotas de etanol e com éter etílico frios, abundantemente. O sólido castanho-claro obtido foi identificado como sendo **1.4h** (1,444 g; 5,78 mmol; 42%) com base na análise dos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 1.3), ¹³C RMN (Tabela 1.4), IV (Tabela 1.2) e análise elementar (Tabela 1.1). Concentrou-se o líquido mãe no evaporador rotativo e adicionou-se EtOH (4 mL), DBU (cat.) e colocou-se a mistura reacional em agitação magnética, à temperatura ambiente. Ao fim de 1 h 30 min havia sólido precipitado e o TLC mostrou ausência de amidina de partida. Filtrou-se o sólido em suspensão e lavou-se com éter etílico bem frio. O sólido castanho-claro foi identificado como sendo [5-amino-1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-imidazol-4-il](imino)acetonitrilo **2.1h** (0,333 g; 1,19 mmol; 17%) com base na análise dos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 2.3), ¹³C RMN (Tabela 2.4), IV (Tabela 2.2) e análise elementar (Tabela 2.1).

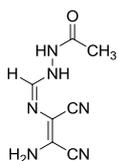
(*Z*)-*N*'-((*Z*)-2-amino-1,2-dicianovinil)-*N*-(4-(trifluorometoxi)fenil)formimidamida - 1.4i



A uma suspensão bege de (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicianovinil)formimidato de etilo **1.1** (1,500 g; 9,15 mmol) e cloreto de anilíneo (cat.) em EtOH (8 mL), adicionou-se a 4-trimetoxifluoranilina (1,62 g; 9,15 mmol). Após adição da amina a suspensão adquiriu um tom amarelo e a mistura reacional foi colocada, sob agitação magnética, no frigorífico (8 °C). Ao fim de 19 h a suspensão encontrava-se arroxeadada e o TLC feito à mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida. Filtrou-se o sólido existente em suspensão e lavou-se no funil com etanol e éter etílico. O sólido branco isolado foi identificado como sendo **1.4i** (0,348 g, 1,18 mmol, 13%) com base na análise dos dados analíticos e espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 1.3), ¹³C RMN (Tabela 1.4), IV (Tabela

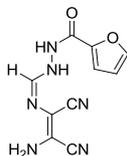
1.2) e análise elementar (Tabela 1.1). O líquido mãe foi concentrado no evaporador rotativo e, posteriormente, adicionou-se EtOH (4 mL) e DBU (cat.) e colocou-se a mistura reacional em agitação magnética, à temperatura ambiente. Ao fim de 1 h 30 min havia sólido precipitado e o TLC mostrou ausência de amidina. Filtrou-se o sólido castanho claro em suspensão e lavou-se com éter etílico bem frio (0,416 g). Por concentração do líquido mãe recolheu-se uma segunda fração de sólido (0,194 g). As duas frações mostraram-se idênticas por TLC, pelo que foram combinadas e o sólido isolado foi identificado como sendo {5-amino-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-imidazol-4-il}(imino)acetonitrilo **2.1i** (0,61 g; 2,07 mmol; 23%) com base na análise dos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 2.3), ¹³C RMN (Tabela 2.4), IV (Tabela 2.2) e análise elementar (Tabela 2.1).

***N'*-[(*Z*)-{(Z)-2-amino-1,2-dicianoetenil}imino}metil]acetohidrazida - 1.4k**



A uma mistura de (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicianovinil)formimidato de etilo **1.1** (0,130 g; 0,79 mmol) com hidrazida acética (0,088 g; 1,19 mmol) adicionou-se uma mistura de acetonitrilo:éter etílico (1 mL : 2 mL), obtendo-se uma suspensão esbranquiçada. Ao fim de quatro dias, sob agitação magnética, à temperatura ambiente deu-se por terminada reação e filtrou-se o sólido branco em suspensão. O sólido foi lavado com éter etílico e identificado como sendo **1.4k** (0,090 g; 0,47 mmol; 59%) com base nos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 1.3), ¹³C RMN (Tabela 1.4), IV (Tabela 1.2) e análise elementar (Tabela 1.1).

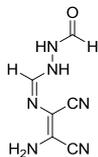
***N'*-[(*E*)-{(Z)-2-amino-1,2-dicianoetenil}imino}metil]furano-2-carbohidrazida – 1.4l**



A uma mistura de (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicianovinil)formimidato de etilo **1.1** (1,880 g; 11,46 mmol) com hidrazida furóica (1,203 g; 9,55 mmol) adicionou-se uma mistura acetonitrilo:éter etílico (3 mL : 3 mL). Obteve-se uma suspensão de cor alaranjada que se colocou, sob agitação magnética, no frigorífico (8° C). Ao fim de dois dias, havia uma suspensão branca no balão. Filtrou-se o sólido em suspensão após adição de umas gotas de acetonitrilo e éter etílico e lavou-se no funil, abundantemente com éter etílico frio. O produto **1.4l** (2,059 g; 8,44 mmol; 88%) foi obtido como um sólido branco e identificado com base nos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 1.3),

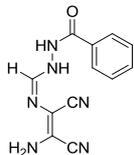
¹³C RMN (Tabela 1.4), IV (Tabela 1.2) e análise elementar (Tabela 1.1).

***N'*-[(*E*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetenil]imino}metil]formicahidrazida - 1.4m**



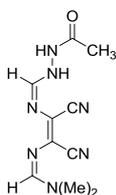
A uma mistura de (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicianovinil)formimidato de etilo **1.1** (1,681 g; 10,25 mmol) com hidrazida fórmica (0,615 g; 10,25 mmol) adicionou-se uma mistura de acetonitrilo:éter etílico (2 mL : 2 mL). Obteve-se uma suspensão esbranquiçada e colocou-se o balão em agitação magnética no frigorífico (8 °C). A reacção deu-se por terminada após 5 dias, altura em que o balão continha uma suspensão homogénea branca. Filtrou-se o sólido em suspensão após adição de umas gotas de acetonitrilo e lavou-se no funil abundantemente com éter etílico. O produto branco obtido foi identificado como sendo **1.4m** (1,290 g; 7,68 mmol; 75%) com base nos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 1.3), ¹³C RMN (Tabela 1.4), IV (Tabela 1.2) e análise elementar (Tabela 1.1).

***N'*-[(*E*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetenil]imino}metil]benzohidrazida - 1.4o**



A uma suspensão cinzenta esverdeada de (*Z*)-*N*-3-(2-amino-1,2-dicianovinil)formamidrazona **1.4j** (0,410 g; 2,73 mmol) em acetonitrilo (2,5 mL), adicionou-se o anidrido benzóico (0,62 g; 2,73 mmol), sob agitação magnética, em banho de gelo. Um TLC feito 7 min após o início da reacção, mostrou ausência de reagente de partida e o balão continha uma suspensão mais densa. Filtrou-se o sólido em suspensão, após adição de umas gotas de acetonitrilo, e lavou-se com éter etílico. O sólido isolado foi identificado como sendo **1.4o** (0,607 g; 2,39 mmol; 88%) com base nos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 1.3), ¹³C RMN (Tabela 1.4), IV (Tabela 1.2) e análise elementar (Tabela 1.1).

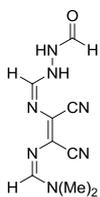
(*Z*)-*N'*-((*Z*)-2-((*Z*)-(2-acetilhidrazinil)metileneamino)-1,2-dicianovinil)-*N,N*-dimetilformimidamida – 3.16a



Colocou-se uma solução amarela alaranjada de (*Z*)-*N*-(1,2-diciano-2-[(*i*-dimetilamino)metilidenamino]vinil)formimidato de etilo **3.15** (0,100 g; 0,46 mmol) com hidrazida acética (0,034 g; 0,46 mmol) numa mistura acetonitrilo:éter etílico (0,5 mL : 0,6 mL), sob agitação magnética, à temperatura

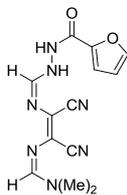
ambiente. Ao fim de 3 h 54 min de reação verificou-se a existência de um sólido amarelo em suspensão. Deu-se por terminada a reação ao fim de 24 h, e filtrou-se o sólido em suspensão. O sólido amarelo foi lavado no funil com umas gotas de acetonitrilo e, abundantemente, com éter etílico. O produto obtido foi identificado como sendo **3.16a** (0,069 g; 0,279 mmol; 61%) com base nos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 3.17), IV (Tabela 3.16) e análise elementar (Tabela 3.15).

(Z)-N'-((Z)-1,2-diciano-2-((Z)-(2-formilhidrazinil)metileneamino)vinil)-N,N-dimetilformimidamida - 3.16b



Colocou-se uma suspensão de (Z)-N-(1,2-diciano-2-[(i-dimetilamino)metilidenamino]vinil)formimidato de etilo **3.15** (0,100 g; 0,46 mmol) com hidrazida fórmica (0,033 g; 0,55mmol) numa mistura acetonitrilo:éter etílico (0,5 mL : 0,5 mL), sob agitação magnética, à temperatura ambiente. A suspensão dissolveu parcialmente, dando origem a uma solução amarelo/alaranjado. Após 20 minutos de reação, começou a precipitar um sólido amarelo-alaranjado. A reação deu-se por terminada ao fim de 2 h. O sólido laranja foi filtrado e lavado com éter etílico frio. O sólido isolado foi identificado como sendo **3.16b** (0,073 g; 0,31 mmol; 67%) com base nos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 3.17), IV (Tabela 3.16) e análise elementar (Tabela 3.15).

(Z)-N'-((Z)-1,2-diciano-2-((Z)-(2-(furano-2-carbonil)hidrazinil)metileneamino)vinil)-N,N-dimetilformimidamida - 3.16d

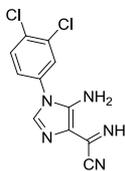


Colocou-se uma suspensão de (Z)-N-(1,2-diciano-2-[(i-dimetilamino)metilidenamino]vinil)formimidato de etilo **3.15** (0,100 g; 0,46 mmol) com hidrazida furóica (0,058 g; 0,46 mmol) em etanol (0,8 mL), sob agitação magnética, a 8 °C. Ao fim de 16 h, deu-se por terminada a reação, altura em que o balão continha uma suspensão laranja. Filtrou-se o sólido em suspensão e lavou-se abundantemente com éter etílico. O sólido amarelo alaranjado foi identificado como sendo **3.16d** (0,080 g; 0,27 mmol; 59%) com base nos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 3.17), IV (Tabela 3.16) e análise elementar (Tabela 3.15).

2. Síntese de imidazoles

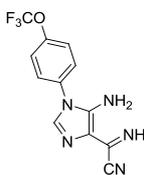
2.1. Síntese de 5-amino-4-cianoformimidoilimidazoles

[5-amino-1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-imidazol-4-il](imino)acetonitrilo - 2.1h



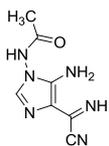
A uma suspensão castanha (*Z*)-*N'*-((*Z*)-2-amino-1,2-dicianovinil)-*N*-(3,4-diclorofenil)formimidamida **1.4h** (1,170 g; 4,18 mmol) em etanol (6 mL), adicionou-se DBU (cat.), obtendo-se uma suspensão castanho mais escuro. A mistura reacional foi colocada sob agitação magnética, à temperatura ambiente. Ao fim de 2 h deu-se por terminada a reação, altura em que o TLC mostrou ausência de reagente de partida. Filtrou-se o sólido castanho-claro em suspensão e lavou-se abundantemente com éter etílico. O sólido isolado foi identificado como sendo **2.1h** (0,836 g, 2,99 mmol, 72%) com base nos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 2.3), ¹³C RMN (Tabela 2.4), IV (Tabela 2.2) e análise elementar (Tabela 2.1).

{5-amino-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-imidazol-4-il}(imino)acetonitrilo - 2.1i



A uma suspensão de (*Z*)-*N'*-((*Z*)-2-amino-1,2-dicianovinil)-*N*-(4-(trifluorometoxi)fenil)formimidamida **1.4i** (0,300 g; 1,26 mmol) em EtOH (1,5 mL) adicionou-se DBU (cat.) e colocou-se a mistura reacional, sob agitação magnética, à temperatura ambiente. Ao fim de 1 h 30 min de reação, o TLC mostrou ausência de reagente de partida e filtrou-se o sólido existente em suspensão. O sólido lavou-se no funil com etanol e éter etílico e foi identificado como sendo **2.1i** (0,210 g; 0,88 mmol, 70%) com base nos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 2.3), ¹³C RMN (Tabela 2.4), IV (Tabela 2.2) e análise elementar (Tabela 2.1).

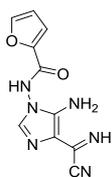
N-{5-amino-4-[ciano(imino)metil]-1*H*-imidazol-1-il}acetamida - 2.1j



Colocou-se, sob agitação magnética, uma suspensão bege de *N'*-[(*Z*)-{(Z)-2-amino-1,2-dicianoetenil}imino]metil]acetohidrazida **1.4k** (0,100 g; 0,52 mmol) em solução aquosa saturada de carbonato de sódio (13 gotas de pipeta). Ao fim de 17 min, o balão continha uma solução castanho-avermelhada e um TLC feito à mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida. Adicionou-se 10 mL de etanol à mistura reacional e precipitou o carbonato de sódio que foi filtrado. Adicionou-se sílica gel à solução etanólica, secou-se e

efetuou-se uma flash seca usando como eluente o dioxano (150 mL). A solução obtida foi concentrada no evaporador rotativo dando origem a um sólido rosado que foi filtrado e lavado com éter etílico. O sólido isolado foi identificado como sendo **2.1j** (0,049 g; 0,26 mmol; 50%) com base nos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 2.3), ^{13}C RMN (Tabela 2.4), IV (Tabela 2.2) e análise elementar (Tabela 2.1).

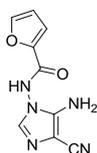
***N*-{5-amino-4-[ciano(imino)metil]-1*H*-imidazol-1-il}furano-2-carboxamida - 2.1k**



Colocou-se, sob agitação magnética, uma suspensão bege de *N*'-[(*E*)-{(Z)-2-amino-1,2-dicianoetenil}imino]metil]furano-2-carbohidrazida **1.4l** (0,100 g; 0,41 mmol) em solução aquosa saturada de carbonato de sódio (14 gotas de pipeta) e umas gotas de etanol. Ao fim de 12 min, o balão continha uma suspensão verde escura e o TLC feito à mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida. Adicionou-se 10 mL de etanol à mistura reacional, precipitando o carbonato de sódio que foi filtrado. Adicionou-se sílica gel à solução etanólica, secou-se e efetuou-se uma flash seca, usando como eluente o dioxano (150 mL). A solução obtida foi concentrada no evaporador rotativo e por fricção da espátula nas paredes do balão precipitou sólido que foi filtrado e lavado com éter etílico. O sólido isolado foi identificado como sendo **2.1k** (0,049 g; 0,20 mmol; 49%) com base nos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 2.3), ^{13}C RMN (Tabela 2.4), IV (Tabela 2.2) e análise elementar (Tabela 2.1).

2.2. Síntese de 5-amino-4-cianoimidazoles

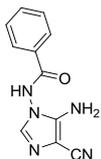
***N*-(5-amino-4-ciano-1*H*-imidazol-1-il)furano-2-carboxamida - 2.3a**



Uma suspensão amarela de *N*'-[(*E*)-{(Z)-2-amino-1,2-dicianoetenil}imino]metil]furano-2-carbohidrazida **1.4l** (0,080 g; 0,33 mmol) em solução aquosa de KOH (1 M, 1 mL) foi colocada sob agitação magnética à temperatura ambiente. Instantes depois, o balão continha uma solução de cor avermelhada escuro. Trinta minutos depois, o TLC da mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida. Adicionou-se cerca de 2 mL de etanol à solução aquosa, seguindo-se adição de sílica gel. Secou-se e fez-se uma flash seca usando-se como eluente acetona (10 mL). A solução roxa obtida foi

concentrada no evaporador rotativo dando origem a um sólido roxo que foi filtrado e lavado com éter etílico. O sólido obtido foi identificado como sendo **2.3a** (0,036 g; 0,17 mmol; 52%) com base nos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 2.3), ^{13}C RMN (Tabela 2.4), IV (Tabela 2.2) e análise elementar (Tabela 2.1).

***N*-(5-amino-4-ciano-1*H*-imidazol-1-il)benzamida - 2.3b**



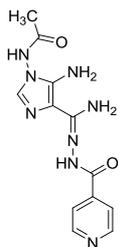
Uma suspensão acinzentada de N^1 -[(*E*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetil]imino}metil]benzohidrazida **1.4o** (0,100 g; 0,39 mmol) em solução aquosa de KOH (1 M, 1 mL) foi colocada sob agitação magnética à temperatura ambiente. A suspensão dissolveu e, aproximadamente, trinta minutos depois, o TLC da mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida. Adicionou-se cerca de 2 mL de etanol à solução aquosa, seguindo-se adição de sílica gel. Secou-se e fez-se uma flash seca usando-se como eluente acetona (10 mL). A solução obtida foi concentrada no evaporador dando origem a um sólido que foi filtrado e lavado com éter etílico frio. O sólido obtido foi identificado como sendo **2.3b** (0,032 g; 0,14 mmol; 36%) com base na análise dos espectros de ^1H RMN (Tabela 2.3), ^{13}C RMN (Tabela 2.4), IV (Tabela 2.2) e análise elementar (Tabela 2.1).

3. Reatividade de Imidazoles

3.1. com nucleófilos de azoto

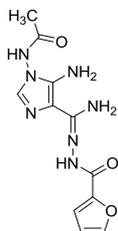
3.1.1. Síntese de 5-amino-4-carbohidrazonamidas

N-(5-amino-4-(*N'*-isonicotinoilcarbamoilhidrazonoil)-1*H*-imidazol-1-il)acetamida - 3.1a



Colocou-se, sob agitação magnética, uma suspensão bege de *N'*-[(*Z*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetenil]imino}metil]acetohidrazida **1.4k** (0,144 g; 0,75 mmol) em solução aquosa saturada de carbonato de sódio (16 gotas de pipeta). Ao fim de 5 min, o balão continha uma solução castanha e um TLC feito à mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida. Adicionou-se 18 mL de etanol à mistura reacional e precipitou o carbonato de sódio que foi filtrado. À solução etanólica, castanha amarelada, adicionou-se a isoniazida (0,123 g; 0,90 mmol). Colocou-se a mistura reacional castanha alaranjada, sob agitação magnética eficiente, à temperatura ambiente. Após 1 h 20 min registou-se o início de precipitação de sólido amarelo na mistura reacional. A reação deu-se por terminada a reação após 16 h altura em que o TLC mostrou ausência de reagente de partida. O sólido amarelo foi filtrado e lavado abundantemente com éter etílico. O produto foi identificado como sendo **3.1a** (0,131 g; 0,43 mmol; 58%) com base na análise dos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 3.5), ¹³C RMN (Tabela 3.6), IV (Tabela 3.4) e análise elementar (Tabela 3.3).

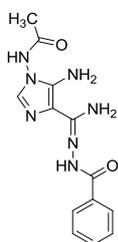
N-(5-amino-4-(*N'*-furano-2-carbonilcarbamoilhidrazonoil)-1*H*-imidazol-1-il)acetamida - 3.1b



Colocou-se, sob agitação magnética, uma suspensão bege de *N'*-[(*Z*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetenil]imino}metil]acetohidrazida **1.4k** (0,120 g; 0,63 mmol) em solução aquosa saturada de carbonato de sódio (16 gotas de pipeta). Ao fim de 5 min, o balão continha uma solução castanha e um TLC feito à mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida. Adicionou-se 8 mL de etanol à mistura reacional e precipitou o carbonato de sódio que foi filtrado. À solução etanólica do imidazole, castanha amarelada, adicionou-se a hidrazida furóica (0,096 g; 0,76 mmol). Colocou-se a mistura reacional

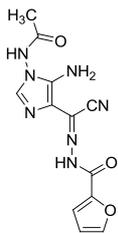
castanha alaranjada, sob agitação magnética, à temperatura ambiente. A reação deu-se por terminada ao fim 18 h e filtrou-se o sólido amarelo claro existente em suspensão. O sólido foi lavado no funil com éter etílico (0,063 g). Precipitou mais sólido no líquido mãe que foi filtrado e lavado com éter etílico (0,015 g). As duas frações mostraram-se idênticas por TLC e foram combinados e o produto foi identificado como sendo **3.1b** (0,078 g; 0,27 mmol; 43%) com base na análise dos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 3.5), ¹³C RMN (Tabela 3.6), IV (Tabela 3.4) e análise elementar (Tabela 3.3).

***N*-(5-amino-4-(*N*'-benzoilcarbamohidrazonoil)-1*H*-imidazol-1-il)acetamida - 3.1c**



Colocou-se, sob agitação magnética, uma suspensão bege de *N*'-[(*Z*)-{(Z)-2-amino-1,2-dicianoetenil]imino}metil]acetohidrazida **1.4k** (0,080 g; 0,42 mmol) em solução aquosa saturada de carbonato de sódio (12 gotas de pipeta). Ao fim de 5 min, o balão continha uma solução castanha e um TLC feito à mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida. Adicionou-se 6 mL de etanol à mistura reacional e precipitou o carbonato de sódio que foi filtrado. À solução etanólica do imidazole, castanha amarelada, adicionou-se a hidrazida benzóica (0,068 g; 0,50 mmol). Colocou-se a mistura reacional, sob agitação magnética eficiente, à temperatura ambiente. Após 22 h deu-se por terminada a reação, altura em que o TLC mostrou ausência de reagente de partida. Concentrou-se a solução castanha amarelada no evaporador rotativo e, num banho de gelo, adicionou-se acetonitrilo/éter etílico ao óleo obtido. Precipitou um sólido amarelo que foi filtrado e lavado com éter etílico. O sólido amarelo isolado foi identificado como sendo **3.1c** (0,042 g; 0,14 mmol; 33%) com base na análise dos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 3.5), ¹³C RMN (Tabela 3.6), IV (Tabela 3.4) e análise elementar (Tabela 3.3).

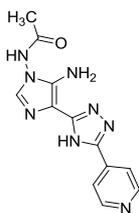
3.1.2. Síntese de 1-acetamido-5-amino-*N*'-(furano-2-carbonil)-1*H*-imidazole-4-carbohidrazonoilciano



Colocou-se, sob agitação magnética, uma suspensão bege de *N'*-[(*Z*)-{(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetenil}imino}metil]acetohidrazida **1.4k** (0,107 g; 0,56 mmol) em solução aquosa saturada de carbonato de sódio (16 gotas de pipeta). Ao fim de 5 min, o balão continha uma solução castanha e um TLC feito à mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida. Adicionou-se 20 mL de etanol à mistura reacional e precipitou o carbonato de sódio que foi filtrado. À solução etanólica do imidazole, castanha amarelada, adicionou-se a hidrazida furóica (0,084 g; 0,67 mmol) e o TFA (60µL). Colocou-se a mistura reacional, sob agitação magnética eficiente, à temperatura ambiente, que adquiriu um tom alaranjado. A reação deu-se por terminada ao fim 3h 04 min (evidência por TLC) e filtrou-se o sólido existente em suspensão. O sólido esverdeado foi lavado no funil com etanol e éter etílico (0,090 g). Precipitou mais sólido no líquido mãe que foi filtrado e lavado com éter etílico (0,008 g). As duas frações mostraram-se idênticas por TLC e foram combinados e o produto foi identificado como sendo **3.10** (0,098 g; 0,33 mmol; 59%) com base na análise dos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 3.5), ¹³C RMN (Tabela 3.6), IV (Tabela 3.4) e análise elementar (Tabela 3.3).

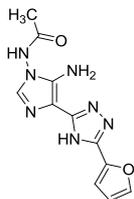
3.1.3. Síntese de 5-amino-4-triazoloimidazóis

N-(5-amino-4-(5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-imidazol-1-il)acetamida - **3.13a**



A uma suspensão de *N*-(5-amino-4-(*N'*-isonicotinoilcarbamoilhidrazonoil)-1*H*-imidazol-1-il)acetamida **3.1a** (0,080 g; 0,27 mmol) em EtOH (6 mL) adicionou-se o DBU (cat.) e colocou-se a mistura reacional, em refluxo. Ao fim de 2 dias deu-se por terminada a reação e filtrou-se o sólido bege em suspensão que foi lavado com umas gotas de etanol e com éter etílico, abundantemente (0,033 g). Concentrou-se o líquido mãe avermelhado no evaporador rotativo e por adição de uma mistura etanol/éter etílico, com o balão em gelo, precipitou sólido que foi filtrado e lavado com etanol e éter etílico (0,008 g). As duas frações mostraram-se idênticas por TLC e foram combinadas e o produto identificado como **3.13a** (0,041 g, 0,14 mmol, 52%) com base na análise dos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 3.6), ¹³C RMN (Tabela 3.7), IV (Tabela 3.5) e análise elementar (Tabela 3.4).

***N*-(5-amino-4-(5-(furan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-imidazol-1-il)acetamida - 3.13b**

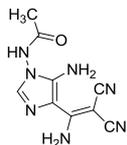


A uma suspensão branca do *N*-(5-amino-4-(*N'*-furan-2-carbonilcarbamohidrazonoil)-1*H*-imidazol-1-il)acetamida **3.1b** (0,140 g; 0,48 mmol) em EtOH (6 mL) adicionou-se a trietilamina (0,48 mmol; 694 μ L) e colocou-se a mistura reacional, sob agitação magnética, a 60 °C. Com o decorrer do tempo, a mistura reacional adquiriu uma tonalidade castanha-clara e ao fim de 2,5 dias deu-se por terminada a reação. Filtrou-se o sólido bege em suspensão e lavou-se com umas gotas de etanol e com éter etílico, abundantemente. O sólido foi identificado como sendo **3.13b** (0,059 g, 0,22 mmol, 46%) com base na análise dos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 3.6), ^{13}C RMN (Tabela 3.7), IV (Tabela 3.5) e análise elementar (Tabela 3.4).

3.2. com nucleófilos de carbono

3.2.1. Síntese de 5-amino-4-(1-amino-2,2-dicianovinil)imidazoles

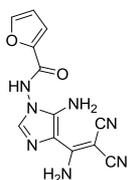
***N*-(5-amino-4-(1-amino-2,2-dicianovinil)-1*H*-imidazol-1-il)acetamida - 3.4a**



Colocou-se, sob agitação magnética, uma suspensão bege de *N'*-[(*Z*)-{(Z)-2-amino-1,2-dicianoetenil}imino]metil]acetohidrazida **1.4k** (0,100 g; 0,52 mmol) em solução aquosa saturada de carbonato de sódio (12 gotas de pipeta). Ao fim de aproximadamente 5 min, o balão continha uma solução castanha e um TLC feito à mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida. À solução aquosa do imidazole, adicionou-se, sob agitação magnética, à temperatura ambiente, o malononitrilo (0,048 g; 0,73 mmol). A solução ficou imediatamente laranja e cerca de quatro minutos depois começou a precipitar sólido laranja no balão. A suspensão ficou mais densa e adicionaram-se umas gotas de água destilada. Filtrou-se o sólido em suspensão e lavou-se abundantemente no funil com água destilada, umas gotas de etanol e com éter etílico. O sólido laranja isolado foi identificado como **3.4a** (0,098 g; 0,42 mmol; 81%) com base na análise dos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 3.6), ^{13}C RMN (Tabela 3.7), IV (Tabela 3.5) e análise elementar

(Tabela 3.4).

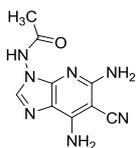
***N*-(5-amino-4-(1-amino-2,2-dicianovinil)-1*H*-imidazol-1-il)furano-2-carboxamida - 3.4b**



Colocou-se, sob agitação magnética, uma suspensão bege de *N'*-[(*E*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetenil]imino}metil]furano-2-carbohidrazida **1.41** (0,075 g; 0,31 mmol) em solução aquosa saturada de carbonato de sódio (14 gotas de pipeta) e umas gotas de etanol. Ao fim de 12 min, o balão continha uma suspensão verde escura e o TLC feito à mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida. Adicionou-se à solução aquosa de cor castanho escuro de imidazole, o malononitrilo (0,028 g; 0,43 mmol), sob agitação magnética, à temperatura ambiente. A solução adquiriu um tom laranja/avermelhado que foi escurecendo com o decorrer do tempo. Ao fim de 1 hora havia sólido precipitado na mistura reacional e deu-se por terminada a reação. Filtrou-se o sólido de cor castanha e lavou-se com muito éter etílico. O sólido isolado foi identificado como **3.4b** (0,044 g; 0,16 mmol, 52%) com base na análise dos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 3.6), ¹³C RMN (Tabela 3.7), IV (Tabela 3.5) e análise elementar (Tabela 3.4).

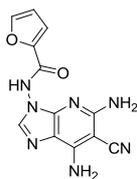
3.2.2. Síntese de imidazo[4,5-*b*]piridinas

***N*-(5,7-diamino-6-ciano-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)acetamida – 3.5a**



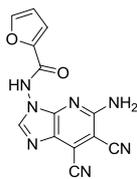
A uma suspensão de *N*-(5-amino-4-(1-amino-2,2-dicianovinil)-1*H*-imidazol-1-il)acetamida (0,120 g; 0,52 mmol) **3.4a** em etanol (6 mL) adicionou-se a trietilamina (5,20 mmol; 721 μ L) e colocou-se a mistura reacional em refluxo. Ao fim de 6 h 20 min deu-se por terminada a reação e concentrou-se a mistura reacional no evaporador rotativo. Com o balão mergulhado em banho de gelo, por adição de uma mistura acetonitrilo/éter etílico precipitou um sólido castanho claro que foi filtrado e lavado abundantemente com éter etílico. O produto isolado foi identificado como **3.5a** (0,048 g; 0,21 mmol, 40%) com base na análise dos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 3.9), ¹³C RMN (Tabela 3.10), IV (Tabela 3.8) e análise elementar (Tabela 3.7).

***N*-(5,7-diamino-6-ciano-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)furan-2-carboxamida – 3.5b**



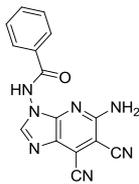
A uma suspensão de *N*-(5-amino-4-(1-amino-2,2-dicianovinil)-1*H*-imidazol-1-il)furano-2-carboxamida **3.4b** (0,100 g; 0,35 mmol) em EtOH, adicionou-se a trietilamina (3,5 mmol; 485 μ L) e colocou-se a mistura reacional acastanhada em refluxo. Ao fim de 24 h deu-se por terminada a reação e filtrou-se o sólido castanho claro existente em suspensão (0,023 g) e lavou-se com éter etílico. Concentrou-se o líquido mãe no evaporador rotativo e com o balão mergulhado em banho de gelo, e adição de uma mistura etanol/éter etílico precipitou sólido que foi filtrado e lavado abundantemente com éter etílico (0,024 g). O produto isolado foi identificado como **3.5b** (0,047 g; 0,17 mmol, 47%) com base na análise dos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 3.9), ^{13}C RMN (Tabela 3.10), IV (Tabela 3.8) e análise elementar (Tabela 3.7).

***N*-(5-amino-6,7-diciano-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)furano-2-carboxamida - 3.6a**



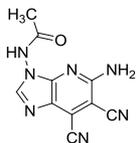
Colocou-se, sob agitação magnética, uma suspensão bege de *N*'-[(*E*)-{(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetenil]imino}metil]furano-2-carbohidrazida **1.41** (0,200 g; 0,82 mmol) em solução aquosa saturada de carbonato de sódio (18 gotas de pipeta) e umas gotas de etanol. Ao fim de 10 min, o balão continha uma suspensão verde e o TLC feito à mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida. Adicionou-se 20 mL de etanol à mistura reacional, precipitando o carbonato de sódio que foi filtrado. À solução etanólica de cor castanho amarelado adicionou-se o malononitrilo (0,076 g; 1,15 mmol) e colocou-se o balão, sob agitação magnética, num banho de gelo. A solução adquiriu um tom laranja e ao fim de 40 minutos verificou-se a existência de um sólido laranja no balão. Colocou-se o balão no congelador, ao fim de 2 h 25 min de reação. No dia seguinte filtrou-se o sólido laranja existente em suspensão e lavou-se abundantemente com éter etílico (0,114 g). Concentrou-se o líquido mãe no evaporador rotativo e recolheu-se uma segunda fração de sólido castanho alaranjado por adição de uma mistura etanol/éter etílico (0,089 g). As duas frações mostraram-se iguais por TLC pelo que foram combinadas e o sólido isolado foi identificado como sendo **3.6a** (0,203 g; 0,69 mmol; 84%) com base na análise dos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 3.9), ^{13}C RMN (Tabela 3.10), IV (Tabela 3.8) e análise elementar (Tabela 3.7).

***N*-(5-amino-6,7-diciano-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)benzamida – 3.6b**



Uma suspensão acinzentada de *N*'-[(*E*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetenil]imino}metil]benzohidrazida **1.4o** (0,185 g; 0,73 mmol) em solução aquosa de Na₂CO₃ (sat.) foi colocada sob agitação magnética à temperatura ambiente. A suspensão dissolveu e, aproximadamente, 8 minutos depois, o TLC da mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida. Adicionou-se 20 mL de etanol à mistura reacional e precipitou o carbonato de sódio, que foi filtrado. À solução etanólica do imidazole adicionou-se o malononitrilo (1,02 mmol; 0,067 g), sob agitação magnética, à temperatura ambiente. Colocou-se a mistura reacional sob agitação magnética, em banho de gelo. Ao fim de 4 horas deu-se por terminada a reação e deixou-se o balão no congelador durante 16 h. Concentrou-se a mistura reacional no evaporador rotativo e precipitou um sólido amarelo acastanhado que foi filtrado e lavado com éter etílico. O sólido isolado foi identificado como **3.6b** (0,073 g; 0,24 mmol; 33%) com base na análise dos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 3.9), ¹³C RMN (Tabela 3.10), IV (Tabela 3.8) e análise elementar (Tabela 3.7).

***N*-(5-amino-6,7-diciano-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)acetamida – 3.6c**



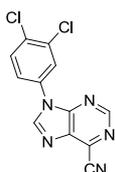
Colocou-se, sob agitação magnética, uma suspensão bege de *N*'-[(*Z*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetenil]imino}metil]acetohidrazida **1.4k** (0,093 g; 0,48 mmol) em etanol e adicionou-se 30μL de trietilamina. O conteúdo do balão deu origem a uma solução avermelhado escuro com o decorrer do tempo. Quando o TLC mostrou ausência de reagente de partida, adicionou-se o TFA (0,24 mmol; 18 μL) e de seguida adicionou-se o malononitrilo (0,045 g; 0,68 mmol) à solução que adquiriu um tom castanho amarelado intenso. Poucos minutos depois, precipitou sólido da mistura reacional. Fez-se TLC que mostrou ausência de reagente de partida. Concentrou-se a mistura reacional até a secura, adicionou-se acetonitrilo e passou-se a solução numa camada de sílica. A solução rosada obtida foi concentrada no evaporador rotativo e por adição de uma mistura etanol/éter etílico precipitou um sólido amarelo. O sólido foi filtrado e lavado no funil com éter etílico. O produto isolado foi identificado como **3.6c** (0,033 g; 0,14 mmol; 30%) com base na análise dos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 3.9), ¹³C RMN (Tabela 3.10), IV

(Tabela 3.8) e análise elementar (Tabela 3.7).

3.3. com eletrófilos

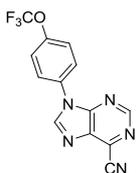
3.3.1. Síntese de 6-cianopurinas

9-(3,4-diclorofenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo – 3.9f



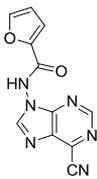
A uma suspensão roxa de [5-amino-1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-imidazol-4-il](imino)acetonitrilo **2.1h** (0,521 g; 1,86 mmol) em acetonitrilo (3 mL) adicionou-se o ortoformiato de etilo (1237 μ L; 7,44 mmol). Seguiu-se a adição de ácido sulfúrico (cat.) e a suspensão ficou, de imediato, amarela e poucos minutos depois apresentava-se cinzenta. Um TLC feito à mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida, ao fim de 1 h 15 min, altura em que se deu por terminada a reação. Filtrou-se o sólido roxo-acastanhado em suspensão e lavou-se o sólido no funil, abundantemente, com éter etílico. O produto foi identificado como **3.9f** (0,458 g; 1,58 mmol; 85%) com base na análise dos dados espectroscópicos de IV (Tabela 3.19), ^1H RMN (Tabela 3.20), ^{13}C RMN (Tabela 3.21) e análise elementar (Tabela 3.18).

9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo – 3.9g



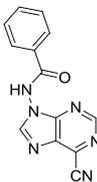
A uma suspensão bege de {5-amino-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-imidazol-4-il}(imino)acetonitrilo **2.1i** (0,386 g; 1,31 mmol) em acetonitrilo (1 mL) adicionou-se o ortoformiato de etilo (871 μ L; 5,24 mmol). Seguiu-se a adição de ácido sulfúrico (cat.) e a suspensão ficou imediatamente amarela. Passados alguns minutos a suspensão ficou esverdeada e ao fim de 3 horas havia uma solução escura no balão. Um TLC feito à mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida. Concentrou-se a solução escura até à secura e por adição de n-hexano precipitou um sólido que foi filtrado e lavado abundantemente com éter etílico frio. O produto foi identificado como **3.9g** (0,351 g; 1,15 mmol; 88%) com base na análise dos dados espectroscópicos de IV (Tabela 3.19), ^1H RMN (Tabela 3.20), ^{13}C RMN (Tabela 3.21) e análise elementar (Tabela 3.18).

***N*-(6-ciano-9*H*-purin-9-il)furano-2-carboxamida – 3.9j**



Uma suspensão bege de *N*'-[(*E*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetenil]imino}metil]furano-2-carbohidrazida **1.4l** (1,128 g; 4,62 mmol) em trietilortoformiato (4 mL) foi colocada em refluxo dando origem a uma solução vermelho-escuro. Três horas após o início da reação, um TLC mostrou ausência de reagente de partida. Concentrou-se a mistura reacional no evaporador rotativo quase até à secura e adicionou-se n-hexano, obtendo-se um óleo escuro. Decantou-se o n-hexano e solubilizou-se o óleo em acetonitrilo. Filtrou-se a solução escura numa camada de sílica e a solução laranja obtida foi concentrada no evaporador rotativo. Precipitou um sólido alaranjado que foi filtrado e lavado com éter etílico (0,474 g). O líquido mãe foi concentrado e obteve-se uma segunda fração de sólido (0,184 g). As duas frações mostraram-se idênticas por TLC e foram combinadas e o sólido isolado foi identificado como sendo **3.9j** (0,658 g; 2,59 mmol; 56%) com base na análise dos dados espectroscópicos de IV (Tabela 3.19), ¹H RMN (Tabela 3.20), ¹³C RMN (Tabela 3.21) e análise elementar (Tabela 3.18).

***N*-(6-ciano-9*H*-purin-9-il)benzamida – 3.9k**



Colocou-se uma suspensão verde acastanhada de *N*'-[(*E*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetil]imino}metil]benzohidrazida **1.4o** (0,500 g; 2,21 mmol) em ortoformiato de etilo (3 mL), sob refluxo. A suspensão escureceu muito com o passar do tempo e 3 h 54 min após o início da reação, um TLC mostrou ausência de reagente de partida. Concentrou-se a mistura reacional no evaporador rotativo quase até à secura e adicionou-se n-hexano, obtendo-se um óleo escuro. Decantou-se o n-hexano e solubilizou-se o óleo em acetonitrilo. Filtrou-se a solução escura numa camada de sílica. A solução de cor alaranjada foi concentrada no evaporador rotativo. Por adição de uma mistura etanol/éter etílico precipitou um sólido alaranjado que foi filtrado e lavado com éter etílico (0,112 g). O líquido mãe foi concentrado e obteve-se uma segunda fração de sólido (0,151 g). O líquido mãe foi guardado no congelador e o sólido precipitado após 24 h foi recolhido por filtração (0,035 g). As três frações mostraram-se idênticas por TLC e foram combinadas e o sólido isolado foi identificado como sendo **3.9k** (0,298 g; 1,13 mmol; 51%) com base na análise dos dados espectroscópicos de IV (Tabela 3.19), ¹H RMN (Tabela 3.20), ¹³C

RMN (Tabela 3.21) e análise elementar (Tabela 3.18).

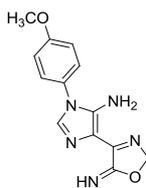
3.3.2. reação com compostos de carbonilo

3.3.2.1. Paraformaldeído

3.3.2.1.1. Procedimento Experimental Geral para a síntese de 4-(5-imino-2,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il)-1*H*-imidazole-5-amina

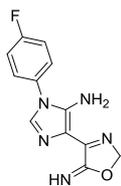
A uma suspensão de 5-amino-4-cianoformimidoilimidazole **2.1** com paraformaldeído (1 equivalente) em etanol ou acetonitrilo adicionou-se a trietilamina (10 equivalentes). A mistura reacional foi colocada, sob agitação magnética, a 60 °C, até o material de partida ser consumido (evidência por TLC - DCM/EtOH (9:1)). Na maioria dos casos a suspensão inicial solubilizou ao fim de poucos minutos e de seguida precipitou sólido. O sólido em suspensão foi filtrado e lavado abundantemente com éter etílico. O produto foi identificado como sendo a 4-(5-imino-2,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il)-1*H*-imidazole-5-amina **3.23** com base nos dados espectroscópicos de IV (Tabela 3.23), ¹H RMN (Tabela 3.24), ¹³C RMN (Tabela 3.25) e análise elementar (Tabela 3.22).

4-(5-imino-2,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-imidazole-5-amina – 3.23a



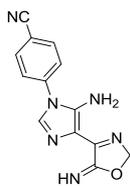
De uma suspensão verde de 5-amino-4-(1'-amino-2',2'-dicianovinil)-1-(4'-metoxifenil)imidazole **2.1c** (0,100 g; 0,41 mmol) em etanol (2 mL) obteve-se, ao fim 7 min, o produto **3.23a** como um sólido castanho-claro cristalino (0,067 g; 0,25 mmol; 61%).

1-(4-fluorofenil)-4-(5-imino-2,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il)-1*H*-imidazole-5-amina – 3.23b



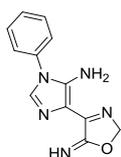
De uma suspensão castanha de 5-amino-4-(1'-amino-2',2'-dicianovinil)-1-(4'-fluorofenil)imidazole **2.1d** (0,197 g; 0,86 mmol) em acetonitrilo (6 mL) obteve-se, ao fim de 5 min, o produto **3.23b** como um sólido bege (0,196 g; 0,76 mmol; 88%).

4-[5-amino-4-(5-imino-2,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il)-1*H*-imidazole-1-il]benzonitrilo – 3.23c



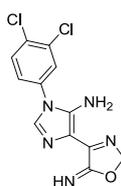
De uma suspensão castanha de 5-amino-4-(1'-amino-2',2'-dicianovinil)-1-(4'-cianofenil)imidazole **2.1b** (0,233 g; 0,99 mmol) em acetonitrilo (4 mL) obteve-se, ao fim de 5 min de reação, o produto **3.23c** como um sólido castanho-claro (0,168 g; 0,60 mmol; 61%).

4-(5-imino-2,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il)-1-fenil-1*H*-imidazole-5-amina – 3.23d



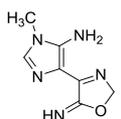
De uma suspensão amarela de 5-amino-4-(1'-amino-2',2'-dicianovinil)-1-(fenil)imidazole **2.1a** (0,101 g; 0,48 mmol) em etanol (1,5 mL) obteve-se, ao fim de 13 min, o produto **3.23d** como um sólido castanho-claro (0,041 g; 0,17 mmol; 35%).

1-(3,4-diclorofenil)-4-(5-imino-2,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il)-1*H*-imidazole-5-amina – 3.23e



De uma suspensão castanha de 5-amino-4-(1'-amino-2',2'-dicianovinil)-1-(3,4-clorofenil)imidazole **2.1h** (0,115 g; 0,41 mmol) em etanol (4 mL), obteve-se ao fim de 40 min, o produto **3.23e** como um sólido castanho-claro (0,073 g; 0,24 mmol; 59%).

4-(5-imino-2,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il)-1-metil-1*H*-imidazole-5-amina – 3.23f



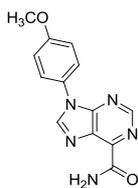
De uma suspensão amarela de 5-amino-4-(1'-amino-2',2'-dicianovinil)-1-metilimidazole **2.1f** (0,150 g; 1,01 mmol) em etanol (0,5 mL), obteve-se, ao fim de 30 min de reacção, o produto **3.23f** como um sólido verde (0,155 g; 0,87 mmol; 86%).

3.3.2.1.2. Procedimento Experimental Geral para a síntese de 6-Carbamoilpurinas

A uma suspensão ou solução de 5-amino-4-cianoformimidoilimidazole **2.1** com paraformaldeído (1 equivalente) em etanol ou acetonitrilo adicionou-se a trietilamina (10 equivalentes). A mistura reacional foi colocada, sob agitação magnética, a 60 °C, até o material de partida ser consumido (evidência por TLC - DCM/EtOH(9:1)). Depois de se verificar a

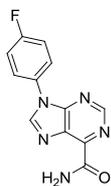
formação do intermediário 4-(5-imino-2,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il)-1*H*-imidazole-5-amina **3.23** por TLC, aumentou-se o volume de solvente, de modo a solubilizá-lo, e deixou-se continuar a reação até se verificar a ausência deste (evidência por TLC). O sólido existente na solução escura foi filtrado e lavado abundantemente com éter etílico. O produto foi identificado como sendo 6-carbamoilpurina **3.7** com base nos dados espectroscópicos de IV (Tabela 3.31), ¹H RMN (Tabela 3.32), ¹³C RMN (Tabela 3.33) e análise elementar (Tabela 3.30).

9-(4-metoxifenil)-9*H*-purina-6-carboxamida – 3.7a



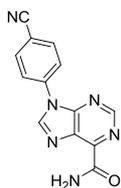
De uma suspensão verde de 5-amino-4-(1'-amino-2',2'-dicianovinil)-1-(4'-metoxifenil)imidazole **2.1c** (0,180 g; 0,75 mmol) em acetonitrilo (3 mL) precipitou a 4-(5-imino-2,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-imidazole-5-amina **3.23a**. Adicionou-se 10 mL de CH₃CN obtendo-se uma solução avermelhada. O produto **3.7a** (0,092 g; 0,34 mmol; 45%) foi obtido ao fim de 2 dias de reação, como um sólido rosa.

9-(4-fluorofenil)-9*H*-purina-6-carboxamida – 3.7b



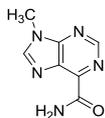
De uma solução de 5-amino-4-(1'-amino-2',2'-dicianovinil)-1-(4'-fluorofenil)imidazole **2.1d** (0,320 g; 1,40 mmol) em acetonitrilo (4 mL) precipitou o intermediário 1-(4-fluorofenil)-4-(5-imino-2,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il)-1*H*-imidazole-5-amina **3.23b**. Adicionou-se 8 mL de CH₃CN, obtendo-se uma solução vermelha. O produto **3.7b** (0,203 g; 0,79 mmol; 56%) foi obtido ao fim de 2,5 dias, como um sólido castanho claro.

9-(4-cianofenil)-9*H*-purina-6-carboxamida – 3.7c



De uma suspensão castanha de 5-amino-4-(1'-amino-2',2'-dicianovinil)-1-(4'-cianofenil)imidazole **2.1b** (0,123 g; 0,52 mmol) em acetonitrilo (6 mL) precipitou o intermediário 4-[5-amino-4-(5-imino-2,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il]benzonitrilo **3.23c**. Adicionou-se 8 mL de CH₃CN, obtendo-se uma solução vermelho escuro. Obteve-se, ao fim de três dias de reação um sólido castanho escuro (0,069 g). Precipitou mais sólido no líquido mãe, que foi filtrado e lavado com éter etílico (0,020 g). As duas frações mostraram-se equivalentes por TLC, foram combinadas e o produto obtido foi identificado como sendo **3.7c** (0,089 g; 0,34 mmol; 65%).

9-metil-9*H*-purina-6-carboxamida – 3.7d



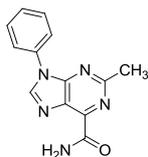
De uma solução de 5-amino-4-(1'-amino-2',2'-dicianovinil)-1-metilimidazole **2.1f** (0,150 g; 1,01 mmol) em acetonitrilo (2 mL) precipitou a 4-(5-imino-2,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il)-1-metil-1*H*-imidazole-5-amina **3.23f**. Adicionou-se 8 mL de CH₃CN obtendo-se uma solução vermelha. Obteve-se, ao fim de dois dias de reação, um sólido castanho (0,066 g). Por concentração do líquido mãe, e por adição de uma mistura etanol/éter etílico, em banho de gelo, recolheu-se uma segunda fração de sólido (0,025 g). As duas frações mostraram-se equivalentes por TLC e foram combinadas e o produto obtido foi identificado como sendo **3.7d** (0,091 g; 0,51 mmol; 50%).

3.3.2.2. Acetilacetona

3.3.2.2.1. Procedimento Experimental Geral para a síntese de 9-aryl ou alqui- 2-metil-6-carbamoilpurinas

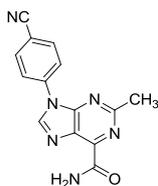
A acetilacetona (94 equivalentes) foi adicionada a uma solução de cianoformimidoilimidazole **2.1** em acetonitrilo ou etanol. A mistura reacional foi deixada sob agitação magnética, à temperatura ambiente, até todo o material de partida ser consumido (evidência por TLC - DCM/EtOH (9:1)). O sólido em suspensão foi filtrado e lavado com etanol e éter etílico. O produto foi identificado como 2-metil-6-carbamoilpurina **3.7** com base nos dados espectroscópicos de IV (Tabela 3.31), ¹H RMN (Tabela 3.32), ¹³C RMN (Tabela 3.33) e análise elementar (Tabela 3.30).

2-metil-9-fenil-9*H*-purina-6-carboxamida – 3.7e



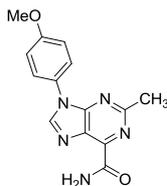
De uma solução amarela de 5-amino-4-(1'-amino-2',2'-dicianovinil)-1-(fenil)imidazole **2.1a** (0,300 g; 1,42 mmol) e acetilacetona (133,48 mmol; 13,7 mL) em acetonitrilo (4 mL) isolou-se um sólido amarelo, ao fim de 18 h de reação, que foi identificado como sendo o produto **3.7e** (0,291g; 1,15mmol; 81%).

9-(4-cianofenil)-2-metil-9*H*-purina-6-carboxamida – 3.7f



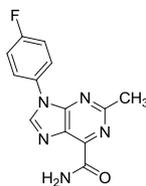
De uma suspensão castanha de 5-amino-4-(1'-amino-2',2'-dicianovinil)-1-(4'-cianofenil)imidazole **2.1b** (0,200 g; 0,85 mmol) e acetilacetona (79,9 mmol; 8,2 mL) em acetonitrilo (12 mL) isolou-se, ao fim de 10 dias, o produto **3.7f** como um sólido castanho-claro (0,135 g; 0,49 mmol; 58%).

9-(4-metoxifenil)-2-metil-9*H*-purina-6-carboxamida – 3.7g



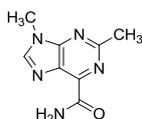
De uma suspensão esverdeada de 5-amino-4-(1'-amino-2',2'-dicianovinil)-1-(4'-metoxifenil)imidazole **2.1c** (0,263 g; 1,09 mmol) e acetilacetona (102,5 mmol; 10,5 mL) numa mistura de diclorometano/etanol (12 mL/6 mL) obteve-se, ao fim de 20 h, um sólido bege após concentração da mistura reacional vermelha no evaporador rotativo (0,178 g). Concentrou-se o líquido mãe e por adição de éter etílico precipitou mais sólido que foi filtrado (0,062 g). O TLC mostrou que as duas frações recolhidas eram idênticas pelo que foram combinadas sendo o composto identificado como sendo **3.7g** (0,240 g; 0,85 mmol; 78%).

9-(4-fluorofenil)-2-metil-9*H*-purina-6-carboxamida – 3.7h



De uma solução amarela de 5-amino-4-(1'-amino-2',2'-dicianovinil)-1-(4'-fluorofenil)imidazole **2.1d** (0,240 g; 1,05 mmol) e acetilacetona (98,7 mmol; 10 mL) em acetonitrilo (12 mL), obteve-se após 19 h de reação um sólido branco, fofo (0,184 g). Por concentração do líquido mãe e por adição de éter etílico precipitou mais sólido que foi filtrado e lavado com éter etílico (0,032 g). O TLC mostrou que as duas frações recolhidas eram idênticas pelo que foram combinadas sendo o composto identificado como sendo **3.7h** (0,216 g; 0,80 mmol; 76%).

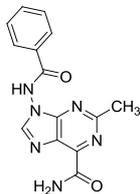
9-(acetilamino)-2-metil-9*H*-purina-6-carboxamida – 3.7i



De uma suspensão de 5-amino-4-(1'-amino-2',2'-dicianovinil)-1-(metil)imidazole **2.1f** (0,205 g; 1,39 mmol) e acetilacetona (130,66 mmol; 13,3 mL) em acetonitrilo (6 mL) obteve-se, ao fim de 18 h, o produto **3.7i** como um sólido branco (0,160 g; 0,084 mmol; 61%).

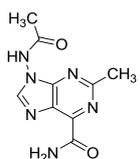
3.3.2.1.2. Síntese de 2-metil-9-amida-6-carbamoilpurinas

2-metil-9-[(fenilcarbonil)amino]-9H-purina-6-carboxamida - 3.7j



Uma suspensão acinzentada de N^1 -[(*E*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetenil]imino}metil]benzohidrazida **1.4o** (0,200 g; 0,79 mmol) em solução aquosa de Na_2CO_3 (sat., 18 gotas de pipeta) foi colocada sob agitação magnética à temperatura ambiente. A suspensão dissolveu e, aproximadamente, 8 minutos depois, o TLC da mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida. Adicionou-se 20 mL de etanol à mistura reacional e precipitou o carbonato de sódio, que foi filtrado. À solução etanólica verde acastanhada adicionou-se a acetilacetona (83,19 mmol; 8,5 mL). A solução adquiriu um tom amarelo e 30 min depois, começou a precipitar sólido na mistura reacional. Ao fim de 17 h deu-se por terminada a reação, altura em que o TLC mostrou ausência de reagente de partida, e o sólido em suspensão foi filtrado e lavado com etanol e éter etílico. O produto foi obtido como um sólido esbranquiçado identificado como sendo **3.7j** (0,142 g; 0,48 mmol; 61%) com base nos dados espectroscópicos de IV (Tabela 3.31), ^1H RMN (Tabela 3.32), ^{13}C RMN (Tabela 3.33) e análise elementar (Tabela 3.30).

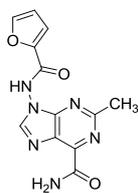
9-(acetilamino)-9H-purina-6-carboxamida – 3.7k



Colocou-se, sob agitação magnética, uma suspensão bege de N^1 -[(*Z*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetenil]imino}metil]acetohidrazida **1.4k** (0,120 g; 0,63 mmol) em solução aquosa saturada de carbonato de sódio (16 gotas de pipeta). Ao fim de 5 min, o balão continha uma solução castanha e um TLC feito à mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida. Adicionou-se 12 mL de etanol à mistura reacional e precipitou o carbonato de sódio que foi filtrado. À solução etanólica do imidazole, castanha amarelada, adicionou-se a acetilacetona (58,75 mmol; 6 mL), sob agitação magnética eficiente, à temperatura ambiente, e a solução adquiriu um tom laranja acentuado e a reação deu-se por terminada ao fim de 18 h, altura em que o TLC mostrou ausência de reagente de partida. Concentrou-se a solução laranja no evaporador rotativo e precipitou um sólido amarelo que foi filtrado e lavado

com etanol e éter etílico (0,067 g) Após concentração do líquido mãe recolheu-se uma segunda fração de sólido que foi filtrado e lavado com éter etílico (0,033 g). O TLC mostrou que as duas frações recolhidas eram idênticas pelo que foram combinadas e o composto foi identificado como **3.7k** (0,10 g; 0,43 mmol; 68%) com base nos dados espectroscópicos de IV (Tabela 3.31), ¹H RMN (Tabela 3.32), ¹³C RMN (Tabela 3.33) e análise elementar (Tabela 3.30).

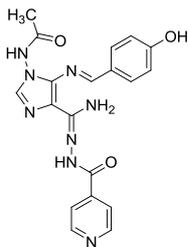
[(furan-2-il-carbonil)amino]-2-metil-9H-purina-6-carboxamida – 3.7l



Colocou-se, sob agitação magnética, uma suspensão bege de *N*'-[(*E*)-{(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetenil]imino}metil]furano-2-carbohidrazida **1.4j** (0,140 g; 0,57 mmol) em solução aquosa saturada de carbonato de sódio (14 gotas de pipeta) e umas gotas de etanol. Ao fim de 12 min, o balão continha uma suspensão verde escura e o TLC feito à mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida. Adicionou-se 10 mL de etanol à mistura reacional, precipitando o carbonato de sódio que foi filtrado. À solução etanólica castanha amarelada adicionou-se a acetilacetona (53,96 mmol; 6,4 mL), sob agitação magnética, à temperatura ambiente. A solução adquiriu um tom amarelo alaranjado e decorridas 17 h, verificou-se que havia sólido em suspensão. Um TLC feito à mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida e o sólido em suspensão foi filtrado e lavado com éter etílico (0,098 g). Precipitou sólido no líquido mãe que foi filtrado e lavado com éter etílico (0,026 g). As duas frações recolhidas eram idênticas por TLC e foram combinadas sendo o composto branco identificado como **3.7l** (0,124 g; 0,43 mmol; 75%) com base nos dados espectroscópicos de IV (Tabela 3.31), ¹H RMN (Tabela 3.32), ¹³C RMN (Tabela 3.33) e análise elementar (Tabela 3.30).

3.3.2.3. Aldeídos aromáticos

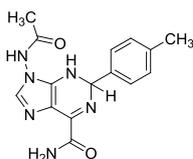
3.3.2.3.1. Síntese de *N*-(5-((*E*)-4-hidroxibenzilideneamino)-4-(*N*'-isonicotinoilcarbamoil)-1*H*-imidazol-1-il)acetamida



A uma suspensão amarela de *N*-(5-amino-4-(*N'*-isonicotinoilcarbamoilhidrazonoil)-1*H*-imidazol-1-il)acetamida **3.1a** (0,080 g; 0,26 mmol) com o 4-hidroxibenzaldeído (0,29 mmol; 0,036 g) em EtOH (6 mL) adicionou-se TFA (41 μ L). A suspensão deu origem a uma solução avermelhada ao fim de 10 min e, 25 min depois, começou a precipitar um sólido amarelo. A reação deu-se por terminada ao fim de 1 h 30 min. Filtrou-se o sólido em suspensão e lavou-se no funil com éter etílico. O produto obtido foi identificado como **3.12** com base no TLC, ^1H RMN, na análise elementar (Tabela 3.1) e no espectro de IV (Tabela 3.2) obtido para o composto.

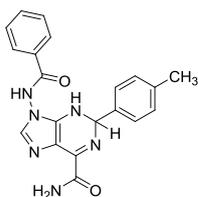
3.3.2.3.2. Síntese de dihidropurinas

9-acetamido-2-*p*-toluil-3,9-dihidro-2*H*-purina-6-carboxamida **3.8a**



Colocou-se, sob agitação magnética, uma suspensão bege de *N'*-[(*Z*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetil]imino}metil]acetohidrazida **1.4k** (0,080g; 0,42mmol) em solução aquosa saturada de carbonato de sódio (13 gotas de pipeta). Passados 4 minutos, adicionou-se o metilbenzaldeído (0,46mmol; 54 μ L) à suspensão acastanhada. Após adição do aldeído a suspensão adquiriu um tom amarelo e 4 minutos depois, o TLC mostrou ausência de reagente de partida. Após adição de umas gotas de água destilada, filtrou-se o sólido em suspensão que foi lavado com água destilada, etanol e éter etílico. O produto amarelo isolado foi identificado como sendo **3.8a** (0,097g; 0,31mmol; 74%) com base nos dados espectroscópicos de IV (Tabela 3.27), ^1H RMN (Tabela 3.28), ^{13}C RMN (Tabela 3.29) e análise elementar (Tabela 3.26).

9-benzamido-2-*p*-toluil-3,9-dihidro-2*H*-purina-6-carboxamida **3.8b**

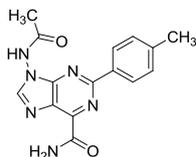


Colocou-se, sob agitação magnética, uma suspensão bege de *N'*-[(*E*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetil]imino}metil]benzohidrazida **1.4o** (0,080g; 0,32mmol) em solução aquosa saturada de carbonato de sódio (16 gotas de pipeta). Passados 5 minutos, adicionou-se o metilbenzaldeído (0,35mmol; 41 μ L) à suspensão esverdeada. Após adição do aldeído a

suspensão adquiriu um tom amarelo torrado e 2h depois, o TLC mostrou ausência de reagente de partida. O balão continha, nesta altura, uma suspensão laranja, escura. Após adição de umas gotas de água destilada, filtrou-se o sólido laranja em suspensão que foi lavado com água destilada, etanol e éter etílico. O produto isolado foi identificado como sendo **3.8b** (0,103g; 0,28mmol; 88%) com base nos dados espectroscópicos de IV (Tabela 3.27), ¹H RMN (Tabela 3.28), ¹³C RMN (Tabela 3.29) e análise elementar (Tabela 3.26).

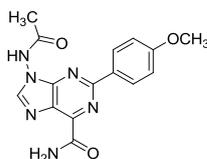
3.3.2.3.3. Síntese de 9-amido-2-aryl-6-carbamoilpurinas

9-acetamido-2-*p*-toluyl-9*H*-purina-6-carboxamida – 3.7n



A uma suspensão bege de *N'*-[(*Z*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetil]imino}metil]acetohidrazida **1.4k** (0,090 g; 0,47 mmol) com 4-metilbenzaldeído (0,056 g; 0,47 mmol; 55,2 μL) em acetonitrilo (1 mL) adicionou-se a trietilamina (4,70 mmol; 652 μL), sob agitação magnética, à temperatura ambiente. Após adição da trietilamina obteve-se uma solução amarela. Verificou-se o início de precipitação de sólido após 40 minutos de reação. Deu-se por terminada a reação ao fim de 7 dias. O sólido em suspensão foi filtrado e lavado com umas gotas de etanol frio e com éter etílico (0,040 g). Concentrou-se o líquido mãe e por adição de uma mistura etanol/acetonitrilo frios recolheu-se uma segunda fração de sólido (0,020 g). As duas frações mostraram-se idênticas por TLC e foram combinadas. O produto isolado foi identificado como **3.7n** (0,060 g; 0,19 mmol; 40%) com base nos dados espectroscópicos de IV (Tabela 3.31), ¹H RMN (Tabela 3.32), ¹³C RMN (Tabela 3.33) e análise elementar (Tabela 3.30).

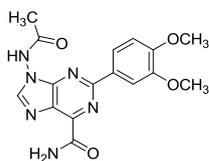
9-acetamido-2-(4-metoxifenil)-9*H*-purina-6-carboxamida – 3.7o



A uma suspensão bege de *N'*-[(*Z*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetil]imino}metil]acetohidrazida **1.4k** (0,090 g; 0,47 mmol) em acetonitrilo (1 mL) adicionou-se o *p*-anisaldeído (0,47 mmol, 57 μL) e a trietilamina (4,47 mmol; 620 μL), sob agitação magnética, à temperatura

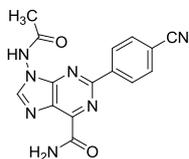
ambiente. Após adição da trietilamina obteve-se uma solução amarela que escureceu com o decorrer do tempo. Verificou-se o início de precipitação de sólido após 1 h 35 m de reação. Deu-se por terminada a reação ao fim de 19 h, altura em que o TLC mostrou ausência de reagente de partida. O produto foi obtido como um sólido amarelo e identificado como **3.7o** (0,076 g, 0,25 mmol, 53%) com base nos dados espectroscópicos de IV (Tabela 3.31), ¹H RMN (Tabela 3.32), ¹³C RMN (Tabela 3.33) e análise elementar (Tabela 3.30).

9-acetamido-2-(3,4-dimetoxifenil)-9H-purina-6-carboxamida – 3.7q



A uma suspensão branca de *N'*-[(*Z*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetil]imino}metil]acetohidrazida **1.4k** (0,080 g; 0,42 mmol) em acetonitrilo (2 mL) adicionou-se o 3,4-dimetoxibenzaldeído (0,070 g; 0,42 mmol) e a trietilamina (4,20 mmol; 583 μL), sob agitação magnética, à temperatura ambiente. Após adição da trietilamina obteve-se uma solução amarela que escureceu com o decorrer do tempo. Deu-se por terminada a reação ao fim de 5 dias, altura em que o TLC mostrou ausência de reagente de partida. O balão continha nesta altura uma suspensão arroxeadada/esbranquiçada e o sólido em suspensão foi filtrado após adição de umas gotas de acetonitrilo. O produto **3.7q** foi obtido como um sólido branco (0,080 g, 0,22 mmol, 52%) com base nos dados espectroscópicos de IV (Tabela 3.31), ¹H RMN (Tabela 3.32), ¹³C RMN (Tabela 3.33) e análise elementar (Tabela 3.30).

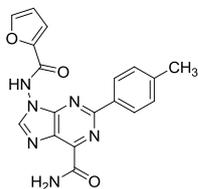
9-acetamido-2-(4-cianofenil)-9H-purina-6-carboxamida – 3.7r



A uma suspensão branca de *N'*-[(*Z*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetil]imino}metil]acetohidrazida **1.4k** (0,13 g; 0,68 mmol) em acetonitrilo (1 mL) adicionou-se o 4-cianobenzaldeído (0,68 mmol, 0,089 g) e a trietilamina (4,32 mmol; 600 μL), sob agitação magnética, à temperatura ambiente. Após adição da trietilamina obteve-se uma solução amarela/alaranjada que escureceu com o decorrer do tempo (vermelho escuro). Ao fim de 2 dias deu-se por terminada a reação e filtrou-se o sólido em suspensão. O produto **3.7r** foi obtido como um sólido branco (0,053 g, 0,17 mmol, 25%) com base nos dados

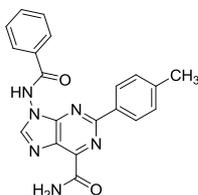
espectroscópicos de IV (Tabela 3.31), ^1H RMN (Tabela 3.32), ^{13}C RMN (Tabela 3.33) e análise elementar (Tabela 3.30).

9-(furano-2-carboxamido)-2-*p*-toluil-9*H*-purina-6-carboxamida – 3.7s



A uma suspensão bege de N^1 -[(*E*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetil]imino}metil]furano-2-carbohidrazida **1.4j** (0,084 g; 0,34 mmol) com 4-metilbenzaldeído (41 μL ; 0,34 mmol) em acetonitrilo (1 mL) adicionou-se a trietilamina (1388 μL ; 9,88 mmol), sob agitação magnética, à temperatura ambiente. A suspensão ficou amarela e solubilizou parcialmente com o decorrer do tempo. A reação deu-se por terminada ao fim de 24 h e filtrou-se o sólido existente em suspensão. O produto foi obtido como um sólido bege e identificado como sendo **3.7s** (0,040 g; 0,11 mmol; 32%) com base nos dados espectroscópicos de IV (Tabela 3.31), ^1H RMN (Tabela 3.32), ^{13}C RMN (Tabela 3.33) e análise elementar (Tabela 3.30).

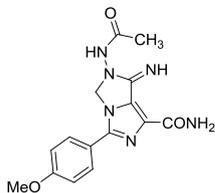
9-benzamido-2-*p*-toluil-9*H*-purina-6-carboxamida – 3.7t



A uma suspensão amarela de N^1 -[(*E*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetil]imino}metil]benzohidrazida **1.4o** (0,200 g; 0,79 mmol) com 4-metilbenzaldeído (0,79 mmol, 93 μL) em acetonitrilo (1 mL) adicionou-se a trietilamina (7,87 mmol; 1094 μL), sob agitação magnética, à temperatura ambiente. Após adição da base, obteve-se uma solução laranja avermelhado. Deu-se por terminada a reação ao fim de 27 horas, altura em que o balão continha uma solução de cor violeta avermelhado. Concentrou-se a mistura reacional até à secura no evaporador rotativo, e adicionou-se éter etílico em abundância. Precipitou um sólido castanho-escuro que foi filtrado e lavado com éter etílico (0,2732 g). Lavou-se o sólido a quente com uma mistura etanol/éter etílico. O produto foi obtido como um sólido bege (0,200 g; 0,54 mmol; 68%) e identificado como sendo **3.7t** com base nos dados espectroscópicos de IV (Tabela 3.31), ^1H RMN (Tabela 3.32), ^{13}C RMN (Tabela 3.33) e análise elementar (Tabela 3.30).

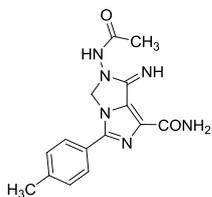
3.3.2.3.4. Síntese de imidazo[1,5-*c*]imidazoles

2-acetamido-1-imino-5-(4-metoxifenil)-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-*c*]imidazole-7-carboxamida – 3.24a



A uma suspensão acinzentada de *N*¹-[(*Z*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetil]imino}metil]acetohidrazida **1.4k** (0,080 g; 0,42 mmol) em dioxano (1mL) adicionou-se o 4-anisaldeído (0,42 mmol, 51 μ L) e a trietilamina (4,20 mmol; 583 μ L). A suspensão ficou com um tom amarelo esverdeado. Colocou-se a mistura reacional sob refluxo e este escureceu. Adicionou-se 20 μ L de DMSO e deu-se por terminada a reação ao fim de 22 minutos. Concentrou-se a mistura reacional no evaporador rotativo e tratou-se o crude com uma mistura de acetonitrilo e éter etílico. Colocou-se o balão em gelo e filtrou-se o sólido em suspensão. O sólido cinzento arroxeadado foi lavado com etanol e éter etílico, abundantemente (0,030 g). Recolheu-se uma segunda fração de sólido que precipitou no líquido mãe (0,011 g). Por TLC, as duas frações eram idênticas e foram combinadas e o produto foi identificado como **3.24a** (0,041 g; 0,13 mmol; 31%) com base nos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 3.36), ¹³C RMN (Tabela 3.37), IV (Tabela 3.35) e análise elementar (Tabela 3.34).

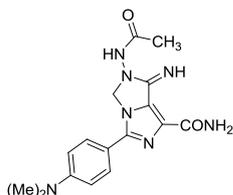
2-acetamido-1-imino-5-*p*-toluil-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-*c*]imidazole-7-carboxamida – 3.24b



A uma suspensão de *N*¹-[(*Z*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetil]imino}metil]acetohidrazida **1.4k** (0,102 g; 0,53 mmol) em dioxano (1 mL) adicionou-se o 4-metilbenzaldeído (0,53 mmol, 63 μ L) e a trietilamina (5,30 mmol; 735 μ L) e obteve-se uma suspensão amarela. Colocou-se a mistura reacional em refluxo e a suspensão ficou laranja e de seguida, deu origem a uma solução escura. Adicionou-se 20 μ L de DMSO e ao fim de 45 minutos deu-se por terminada a reação. Concentrou-se a mistura reacional no evaporador rotativo (solução negra). Por adição de uma mistura etanol e acetonitrilo precipitou um sólido que foi filtrado e lavado com etanol e éter etílico. O produto foi identificado como **3.24b** (0,043 g; 0,14

mmol; 26%) com base nos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 3.36), ^{13}C RMN (Tabela 3.37), IV (Tabela 3.35) e análise elementar (Tabela 3.34).

2-acetamido-5-(4-(dimetilamino)fenil)-1-imino-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-*c*]imidazole-7-carboxamida – 3.24c



A uma suspensão acinzentada de N^1 -[(*Z*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetil]imino}metil]acetohidrazida **1.4k** (0,100 g; 0,52 mmol) em acetonitrilo (1 mL) adicionou-se o aldeído (0,078 g; 0,52 mmol) e a trietilamina (5,20 mmol; 721 μL). A suspensão ficou amarela. Colocou-se a mistura reacional sob refluxo e todo o conteúdo do balão solubilizou e enegreceu. Deu-se por terminada a reação ao fim de 40 minutos. Adicionou-se uma mistura de etanol e acetonitrilo e precipitou sólido na mistura reacional. Colocou-se o balão em gelo e filtrou-se o sólido em suspensão. O sólido cinzento claro foi lavado com etanol e éter etílico, abundantemente. O produto foi identificado como **3.24c** (0,076 g, 0,22 mmol, 42%) com base nos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 3.36), ^{13}C RMN (Tabela 3.37), IV (Tabela 3.35) e análise elementar (Tabela 3.34).

2-acetamido-5-(4-hidroxifenil)-1-imino-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-*c*]imidazole-7-carboxamida – 3.24d



Método A

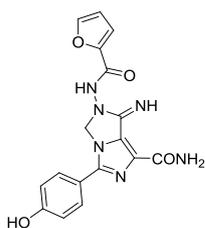
Adicionou-se uma solução aquosa de $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{sat.})$ à N^1 -[(*Z*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetil]imino}metil]acetohidrazida **1.4k** (0,100 g; 0,52 mmol) e colocou-se a mistura reacional, sob agitação magnética, à temperatura ambiente. Cerca de 4 minutos depois, adicionou-se etanol à mistura reacional, precipitou o carbonato que foi eliminado por filtração. À solução etanólica castanho amarelada adicionou-se o 4-hidroxibenzaldeído (0,070 g; 0,57 mmol) e a trietilamina (5,21 mmol; 723 μL). Colocou-se a mistura reacional amarelo acastanhada sob agitação magnética, a 60 °C. Ao fim de 25 minutos, verificou-se que a solução estava preta e 3 h depois havia sólido branco precipitado no balão. Fez-se um TLC que mostrou ausência de reagente de partida e

filtrou-se o sólido em suspensão que foi lavado no funil com éter etílico. O produto obtido foi identificado como **3.24d** (0,089 g, 0,28 mmol, 54%) com base nos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 3.36), ^{13}C RMN (Tabela 3.37), IV (Tabela 3.35) e análise elementar (Tabela 3.34).

Método B

A uma suspensão branca de N^1 -[(*Z*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetil]imino}metil]acetohidrazida **1.4k** (0,104 g; 0,54 mmol) em acetonitrilo (1 mL) adicionou-se o 4-hidroxibenzaldeído (0,055 g; 0,54 mmol) e a trietilamina (4,47 mmol; 620 μL). Colocou-se a mistura reacional sob agitação magnética, a 60 °C. Após adição da trietilamina obteve-se uma solução amarela. Ao fim de 22 h deu-se por terminada a reação. Nesta altura existia no balão uma suspensão arroxeadada. Filtrou-se o sólido em suspensão e lavou-se no funil com etanol e éter etílico frio. O produto obtido foi identificado como **3.24d** (0,123 g, 0,41 mmol, 76%) com base nos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 3.36), ^{13}C RMN (Tabela 3.37), IV (Tabela 3.35) e análise elementar (Tabela 3.34).

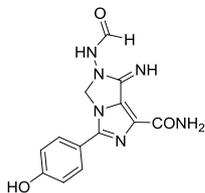
2-(furano-2-carboxamido)-5-(4-hidroxifenil)-1-imino-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-c]imidazole-7-carboxamida – 3.24e



Adicionou-se uma solução aquosa de Na_2CO_3 (sat.) à N^1 -[(*E*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetenil]imino}metil]furano-2-carbohidrazida **1.4l** (0,100 g; 0,41 mmol) e colocou-se a mistura reacional, sob agitação magnética, à temperatura ambiente. 15 minutos depois, adicionou-se etanol, precipitou o carbonato que foi eliminado por filtração. À solução etanólica acastanhada adicionou-se o 4-hidroxibenzaldeído (0,05 g; 0,41 mmol) e a trietilamina (4,10 mmol; 769 μL) e colocou-se a mistura reacional sob agitação, a 60 °C. Ao fim de aproximadamente 1h, havia um sólido esverdeado em suspensão que foi filtrado e lavado com éter etílico. O produto obtido foi identificado como **3.24e** (0,025 g, 0,07 mmol, 17%) com base nos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 3.36), ^{13}C RMN (Tabela 3.37), IV (Tabela 3.35) e análise elementar

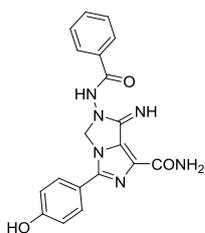
(Tabela 3.34).

2-formamido-5-(4-hidroxifenil)-1-imino-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-*c*]imidazole-7-carboxamida – 3.24f



Adicionou-se uma solução aquosa de Na_2CO_3 (sat.) à N^1 -[(*E*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetenil]imino}metil]formicahidrazida **1.4m** (0,100 g; 0,56 mmol) e colocou-se a mistura reacional, sob agitação magnética, à temperatura ambiente. 15 minutos depois, adicionou-se etanol, precipitou o carbonato que foi eliminado por filtração. À solução etanólica escura adicionou-se o 4-hidroxibenzaldeído (0,56 mmol; 0,069 g) e a trietilamina (5,60 mmol; 780 μL) e colocou-se a mistura reacional sob agitação, a 60 °C. Ao fim de aproximadamente 1 h, havia um sólido cinzento em suspensão que foi filtrado e lavado com éter etílico. O produto obtido foi identificado como sendo **3.24f** (0,020 g, 0,07 mmol, 13%) com base nos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 3.36), ^{13}C RMN (Tabela 3.37), IV (Tabela 3.35) e análise elementar (Tabela 3.34).

2-benzamido-5-(4-hidroxifenil)-1-imino-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-*c*]imidazole-7-carboxamida – 3.24g

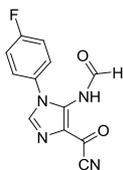


A uma suspensão amarela de N^1 -[(*E*)-{[(*Z*)-2-amino-1,2-dicianoetil]imino}metil]benzohidrazida **1.4o** (0,11 g; 0,43 mmol) em acetonitrilo (1,5 mL) adicionou-se o 4-hidroxibenzaldeído (0,52 mmol; 0,053 g) e a trietilamina (4,30 mmol; 469 μL). Após adição da trietilamina obteve-se uma solução laranja. Colocou-se a mistura reacional sob agitação magnética, a 60 °C. A solução enegreceu e ao fim de 4 h deu-se por terminada a reação. Nesta altura existia no balão um sólido escuro. Filtrou-se o sólido em suspensão e lavou-se no funil com etanol e éter etílico frio (0,043 g). Recolheu-se uma segunda fração de sólido por concentração do líquido mãe (0,015 g). As duas frações mostraram-se idênticas e foram combinadas e o produto identificado como **3.24g** (0,058 g; 0,15 mmol; 35%) com base nos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 3.36), ^{13}C RMN (Tabela 3.37), IV (Tabela 3.35) e análise elementar (Tabela 3.34).

4. Reatividade de 6-ciano e 6-carbamoilpurinas com nucleófilos

4.1. Reação de 6-cianopurinas com hidróxido de sódio

4.1.1. Síntese de 1-(4-fluorofenil)-5-formamido-1*H*-imidazole-4-carbonilociano

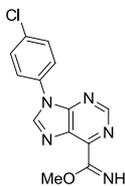


A uma suspensão cinzenta de 9-(4-fluorofenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9d** (0,100 g; 0,42 mmol) em EtOH (0,5 mL), adicionou-se, sob agitação magnética, à temperatura ambiente, uma solução aquosa de NaOH 1M (628 µL). A suspensão ficou verde passado alguns instantes e aproximadamente 15 minutos depois, tornou-se numa suspensão castanho amarelado. Um TLC feito à mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida (DCM/EtOH (9:1)). Por adição de acetonitrilo precipitou-se o hidróxido de sódio que foi eliminado por filtração. Por concentração do líquido mãe amarelo no evaporador rotativo obteve-se um sólido branco que foi filtrado e lavado com éter etílico. O produto obtido foi identificado como **3.22** (0,058 g; 0,22 mmol; 52%) com base nos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 3.13), ¹³C RMN (Tabela 3.14), IV (Tabela 3.12) e análise elementar (Tabela 3.11).

4.2. Reação de 6-cianopurinas com metóxido de sódio

4.2.1. Síntese de 6-imidatopurinas

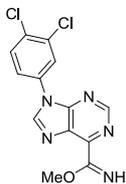
metil 9-(4-clorofenil)-9*H*-purina-6-carbimidato - **4.1e**



Colocou-se uma suspensão roxa de 9-(4-clorofenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9e** (0,316 g; 1,24 mmol) em metóxido de sódio (2,48 mmol; 1,19 mmol/mL; 2,08 mL) em agitação magnética, à temperatura ambiente. Aproximadamente 7 minutos depois, um TLC feito à mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida. Deu-se por terminada a reação e filtrou-se o sólido de cor arroxeadada claro existente em suspensão. O sólido foi lavado, abundantemente, com metanol e com éter etílico. O produto foi identificado como sendo **4.1e** (0,219 g; 0,76 mmol; 61%) com base nos dados espectroscópicos de ¹H RMN

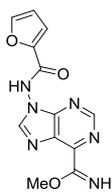
(Tabela 4.3), ^{13}C RMN (Tabela 4.4), IV (Tabela 4.2) e análise elementar (Tabela 4.1).

metil 9-(3,4-diclorofenil)-9H-purina-6-carbimidato - 4.1f



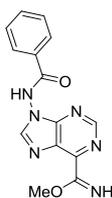
A uma suspensão de 9-(3,4-diclorofenil)-9H-purina-6-carbonitrilo **3.9f** (0,500 g; 1,72 mmol) em MeOH (3,6 mL) adicionou-se DBU (5 gotas de pipeta) e colocou-se a mistura reacional, sob agitação magnética, à temperatura ambiente. O TLC mostrou ausência de reagente de partida ao fim de 18 horas, altura em que o balão continha uma suspensão de cor esverdeado-claro. O sólido foi filtrado e lavado abundantemente no funil com etanol e éter etílico. O produto foi identificado como **4.1f** (0,358 g; 1,11 mmol; 65%) com base nos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 4.3), ^{13}C RMN (Tabela 4.4), IV (Tabela 4.2) e análise elementar (Tabela 4.1).

metil 9-[(furano-2-il-carbonil)amino]-9H-purina-6-carboximidoato – 4.1i



Uma solução escura de *N*-(6-ciano-9H-purin-9-il)furano-2-carboxamida **3.9j** (0,352 g; 1,39 mmol) em metóxido de sódio (2,77 mmol; 3 mL) foi colocada em agitação magnética à temperatura ambiente. Um TLC feito à mistura reacional, após 20 minutos de reação, mostrou ausência de reagente de partida. Nesta altura o balão continha uma solução com a mesma cor que foi concentrada no evaporador rotativo quase até a secura. Uma mistura de MeOH/éter etílico levou à precipitação de um sólido amarelo. O balão foi deixado num banho de gelo durante alguns minutos e o sólido amarelo foi filtrado e lavado com umas gotas de metanol e éter etílico. O sólido isolado foi identificado como **4.1i** (0,241 g; 0,84 mmol; 60%) com base nos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 4.3), ^{13}C RMN (Tabela 4.4), IV (Tabela 4.2) e análise elementar (Tabela 4.1).

metil 9-[(fenilcarbonil)amino]-9H-purina-6-carboximidoato 4.1j



Colocou-se uma solução vermelho escuro de *N*-(6-ciano-9H-purin-9-il)benzamida **3.9k** (0,271 g; 1,03 mmol) em metóxido de sódio (2,054 mmol; 0,309 mmol/mL; 6,7 mL) em agitação magnética, à temperatura ambiente. Aproximadamente 14 minutos depois, um TLC feito à mistura reacional mostrou ausência de reagente de partida. Concentrou-se a solução vermelha no

evaporador rotativo quase até à secura e por fricção da espátula nas paredes do balão surgiu um sólido amarelado. Colocou-se o balão em gelo, após adição de umas gotas de metanol. Minutos depois, filtrou-se o sólido em suspensão e lavou-se, abundantemente, com éter etílico frio. O sólido amarelo foi identificado como **4.1j** (0,260 g; 0,88 mmol; 85%) com base nos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 4.3), ^{13}C RMN (Tabela 4.4), IV (Tabela 4.2) e análise elementar (Tabela 4.1).

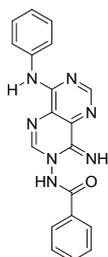
4.3. Reação de 6-cianopurinas com nucleófilos de azoto

4.3.1. Síntese de 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas

4.3.1.1. Procedimento Experimental Geral

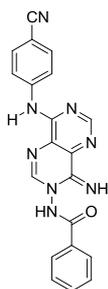
A hidrazida (1-3 equivalentes) foi adicionada a uma suspensão ou solução de 6-cianopurina **3.9** em DMSO (método A), dioxano (método B), EtOH (método C) ou CH_3CN (método D). Seguiu-se a adição de uma quantidade catalítica de DBU (20-50 μL) e a mistura reacional foi colocada sob agitação magnética à temperatura ambiente, até todo o material de partida ser consumido (evidência por TLC - DCM/EtOH (9:1)). Às reações que ocorrem em DMSO, adicionou-se água destilada (aproximadamente, 10 mL), previamente arrefecida num banho de gelo. O sólido em suspensão foi filtrado e lavado, primeiro, com água destilada, depois com etanol e, por último, com éter etílico. Nas reações que ocorrem em etanol, dioxano ou acetonitrilo, os precipitados precipitaram do meio reacional, foram filtrados e lavados com etanol e éter etílico. O produto foi identificado como sendo 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidina **4.26** com base nos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 4.7), ^{13}C RMN (Tabela 4.8), IV (Tabela 4.6) e análise elementar (Tabela 4.5).

***N*-(4-imino-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)benzamida - 4.26a**



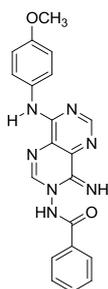
A partir da hidrazida benzóica (0,219 g; 1,61 mmol), e de 9-fenil-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9a** (0,237 g; 1,07 mmol) em DMSO (2 mL) e DBU (20 μL) foi isolado, ao fim de 3 h 45 min de reação, o sólido que precipitou de uma solução de tom caramelo. O produto **4.26a** foi obtido como um sólido amarelo (0,353 g; 0,99 mmol; 93%).

***N*-(8-(4-cianofenilamino)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)benzamida - 4.26b**



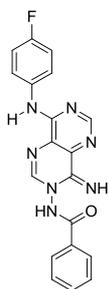
A partir da hidrazida benzóica (0,190 g; 1,40 mmol), e de 9-(4-cianofenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9b** (0,230 g; 0,93 mmol) em DMSO (0,6 mL) e DBU (40 μ L) foi isolado, ao fim de 2 h 45 min de reação, o sólido que precipitou de uma solução castanho caramelo. O produto **4.26b** foi obtido como um sólido amarelo (0,308 g; 0,81 mmol, 87%).

***N*-(4-imino-8-(4-metoxifenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)benzamida - 4.26c**



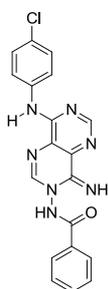
A partir da hidrazida benzóica (0,22 g; 1,62 mmol), e de 9-(4-metoxifenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9c** (0,27 g; 1,08 mmol) em DMSO (1,2 mL) e DBU (20 μ L) foi isolado, ao fim de 3 h de reação, o produto **4.26c** como um sólido amarelo (0,371 g; 0,96 mmol, 89%).

***N*-(8-(4-fluorofenilamino)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)benzamida - 4.26d**



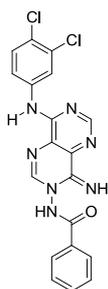
A partir da hidrazida benzóica (0,084 g; 0,62 mmol), e de 9-(4-fluorofenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9d** (0,098 g; 0,41 mmol) em DMSO (1 mL) e DBU (40 μ L) foi isolado, ao fim de 1 h 55 min de reação, o sólido que precipitou de uma solução escura. O produto **4.26d** foi obtido como um sólido amarelo (0,135 g; 0,36 mmol, 88%).

***N*-(8-(4-clorofenilamino)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)benzamida - 4.26e**



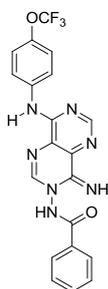
A partir da hidrazida benzóica (0,080 g; 0,59 mmol) e de 9-(4-clorofenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9e** (0,100 g; 0,39 mmol) em DMSO (0,2 mL) e DBU (40 μ L) foi isolado, ao fim de 35 min de reação, o produto **4.26e** como um sólido amarelo (0,124 g; 0,32 mmol, 82%).

***N*-(8-(3,4-diclorofenilamino)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)benzamida - 4.26f**



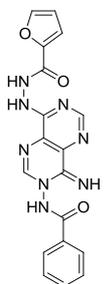
A partir da hidrazida benzóica (0,069 g; 0,51 mmol) e de 9-(3,4-diclorofenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9f** (0,100 g; 0,34 mmol) em DMSO (0,2 mL) e DBU (40 μ L) foi isolado, ao fim de 40 min de reação, o sólido que precipitou de uma solução escura. O produto **4.26f** foi obtido como um sólido alaranjado (0,114 g; 0,27 mmol, 79%).

***N*-(4-imino-8-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)benzamida - 4.26g**



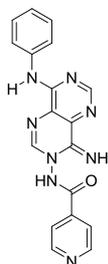
A partir da hidrazida benzóica (0,044 g; 0,32 mmol) e de 9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9g** (0,064 g; 0,21 mmol) em DMSO (0,4 mL) e DBU (20 μ L) foi isolado, ao fim de 20 min de reação, o sólido que precipitou de uma solução escura. O produto **4.26g** foi obtido como um sólido amarelo (0,075 g; 0,17 mmol, 81%).

***N'*-(8-(2-acetilhidrazinil)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furano-2-carbohidrazida - 4.26h**



A partir da hidrazida benzóica (0,159 g; 1,17 mmol) e de *N*-(6-ciano-9*H*-purina-9-il)furano-2-carboxamida **3.9j** (0,100 g; 0,39 mmol) em DMSO (0,2 mL) e DBU (20 μ L) foi isolado, ao fim de 48 h de reação, o sólido em suspensão acastanhada. O produto **4.26h** foi obtido como um sólido amarelo acastanhado (0,077 g; 0,20 mmol, 51%).

***N*-(4-imino-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)isonicotinamida - 4.26i**



Método A:

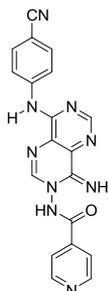
A partir da isoniazida (0,18 g; 1,35 mmol), e de 9-fenil-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9a** (0,20 g; 0,90 mmol) em DMSO (1 mL) e DBU (20 μ L) foi isolado, ao fim de 4 h 30 min de reação, o sólido amarelo que precipitou de uma solução escura. O sólido foi identificado como **4.26i** (0,26 g; 0,73 mmol; 81%).

Método B:

A partir da isoniazida (0,123 g; 0,90 mmol), e de 9-fenil-9*H*-purina-6-

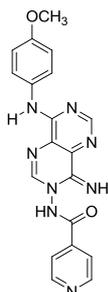
carbonitrilo **3.9a** (0,20 g; 0,90 mmol) em dioxano (3 mL) e DBU (30 μ L) foi isolado, ao fim de 6 dias de reação, o sólido amarelo-torrado existente em suspensão. O sólido foi identificado como **4.26i** (0,32 g; 0,89 mmol; 99%).

***N*-(8-(4-cianofenilamino)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)isonicotinamida - 4.26j**



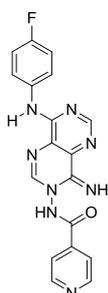
A partir da isoniazida (0,269 g; 1,97 mmol), e de 9-(4-cianofenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9b** (0,322 g; 1,31 mmol) em DMSO (1,8 mL) e DBU (50 μ L) foi isolado, ao fim de 2 h 25 min de reação, o sólido que precipitou de uma solução escura. O produto **4.26j** foi obtido como um sólido amarelo torrado (0,321 g; 0,84 mmol; 64%).

***N*-(4-imino-8-(4-metoxifenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)isonicotinamida - 4.26k**



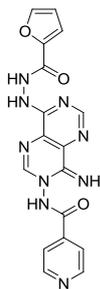
A partir da isoniazida (0,185 g; 1,35 mmol), e de 9-(4-metoxifenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9c** (0,227 g; 0,90 mmol) em DMSO (2 mL) e DBU (20 μ L) foi isolado, ao fim de 6 h 15 min de reação, o sólido amarelo que precipitou de uma solução castanha dourada. O produto **4.26k** foi obtido como um sólido amarelo vivo (0,323 g; 0,83 mmol; 92%).

***N*-(8-(4-fluorofenilamino)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)isonicotinamida - 4.26l**



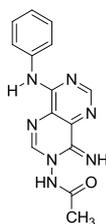
A partir da isoniazida (0,189 g; 1,38 mmol), e de 9-(4-fluorofenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9d** (0,219 g; 0,92 mmol) em DMSO (1,2 mL) e DBU (40 μ L) foi isolado, ao fim de 2 h de reação, o sólido que precipitou de uma solução castanho dourado. O produto **4.26l** foi obtido como um sólido amarelo (0,298 g; 0,79 mmol; 86%).

***N*-(8-(2-(furan-2-carbonil)hidrazinil)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)isonicotinamida – 4.26m**



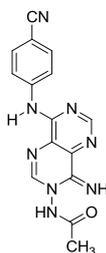
A partir da isoniazida triturada (0,134 g; 0,98 mmol) e de *N*-(6-ciano-9*H*-purin-9-il)furano-2-carboxamida **3.9j** (0,100 g; 0,39 mmol) em DMSO (0,3 mL) e DBU (25 μ L) foi isolado, ao fim de 30 h de reação, o sólido que precipitou de uma solução castanho amarelado. O produto **4.26m** foi obtido como um sólido amarelo (0,0869 g; 0,222 mmol, 56%).

***N*-[4-imino-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il]acetamida - 4.26n**



A partir da hidrazida acética (0,100 g; 1,35 mmol) e de 9-fenil-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9a** (0,200 g; 0,90 mmol) em DMSO (0,4 mL) e DBU (40 μ L) foi isolado, ao fim de 6 h de reação, o sólido que precipitou de uma solução escura. O produto **4.26n** foi obtido como um sólido amarelo claro (0,202 g; 0,68 mmol, 76%).

***N*-[8-[(4-cianofenil)amino]-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il]acetamida - 4.26o**



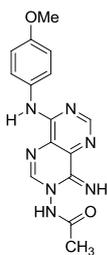
Método A:

A partir da hidrazida acética (0,037 g; 0,50 mmol), e de 9-(4-cianofenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9b** (0,082 g; 0,33 mmol) em DMSO (1,5 mL) e DBU (20 μ L) foi isolado, ao fim de 26 h de reação, o sólido existente em suspensão. O sólido foi identificado como **4.26o** (0,045 g; 0,14 mmol; 42%).

Método C:

A partir da hidrazida acética (0,090 g; 1,22 mmol) e de 9-(4-cianofenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9b** (0,200 g; 0,81 mmol) em EtOH (1 mL) e DBU (40 μ L) foi isolado, ao fim de 25h de reação, o sólido em suspensão. O produto **4.26o** foi obtido como um sólido verde acinzentado (0,2178 g; 0,68 mmol, 84%).

***N*-(4-imino-8-(4-metoxifenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)acetamida - 4.26p**



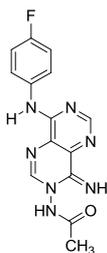
Método A:

A partir da hidrazida acética (0,048 g; 0,65 mmol), e de 9-(4-metoxifenil)-9H-purina-6-carbonitrilo **3.9c** (0,108 g; 0,43 mmol) em DMSO (1 mL) e DBU (20 μ L) foi isolado, ao fim de 16 h 30 min de reação, o sólido verde claro existente em suspensão. O sólido foi identificado como **4.26p** (0,076 g; 0,23 mmol; 53%).

Método D:

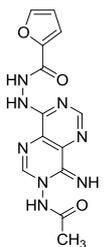
A partir da hidrazida acética (0,084 g; 1,14 mmol) e de 9-(4-metoxifenil)-9H-purina-6-carbonitrilo **3.9c** (0,190 g; 0,76 mmol) em CH_3CN (3 mL) e DBU (40 μ L) foi isolado, ao fim de 7 dias de reação, o sólido em suspensão. O produto **4.26p** foi obtido como um sólido amarelo-claro (0,115 g; 0,35 mmol; 46%)

***N*'**-{8-[(4-fluorofenil)amino]-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il}acetamida - **4.26q**



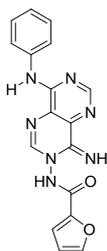
A partir da hidrazida acética (0,099 g; 1,34 mmol) e de 9-(4-fluorofenil)-9H-purina-6-carbonitrilo **3.9d** (0,212 g; 0,89 mmol) em EtOH (2 mL) e DBU (40 μ L) foi isolado, ao fim de 30 h de reação, o sólido em suspensão. O produto **4.26q** foi obtido como um sólido acinzentado (0,167 g; 0,53 mmol, 60%).

N'-(8-(2-acetilhidrazinil)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furano-2-carbohidrazida - **4.26r**



A partir da hidrazida acética (0,087 g; 1,17 mmol) e de *N*-(6-ciano-9*H*-purin-9-il)furano-2-carboxamida **3.9j** (0,100 g; 0,39 mmol) em EtOH (2mL) e DBU (20 μ L) foi isolado, ao fim de 48 h de reação, o sólido em suspensão vermelha. O produto **4.26r** foi obtido como um sólido vermelho (0,055 g; 0,17 mmol, 44%).

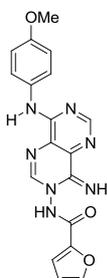
N-[4-imino-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il]furano-2-carboxamida - **4.26s**



A partir da hidrazida furóica (0,086 g; 0,68 mmol) e de 9-fenil-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9a** (0,100 g; 0,45 mmol) em DMSO (0,6 mL) e DBU (20 μ L) foi isolado, ao fim de 45 min de reação, o sólido amarelo-claro que precipitou de uma solução castanho amarelado (0,043 g). Precipitou mais sólido no líquido mãe e fez-se a filtração do mesmo (0,0135 g). As duas frações mostraram-se

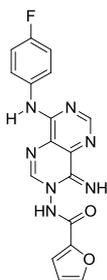
idênticas por TLC e foram combinadas. O produto foi identificado como **4.26s** (0,057 g; 0,16 mmol, 36%).

***N*-(4-imino-8-(4-metoxifenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)furano-2-carboxamida - 4.26t**



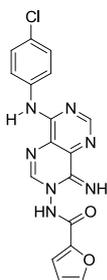
A partir da hidrazida furóica (0,076 g; 0,60 mmol) e de 9-(4-metoxifenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9c** (0,100 g; 0,40 mmol) em DMSO (0,2 mL) e DBU (20 μ L) foi isolado, ao fim de 59 min de reação, o sólido que precipitou de uma solução escura. O produto **4.26t** foi obtido como um sólido amarelo (0,088 g; 0,23 mmol, 58%).

***N*-(8-[(4-fluorofenil)amino]-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)furano-2-carboxamida - 4.26u**



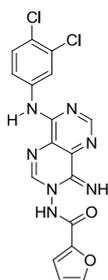
A partir da hidrazida furóica (0,079 g; 0,63 mmol) e de 9-(4-fluorfenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9d** (0,100 g; 0,42 mmol) em DMSO (0,6 mL) e DBU (20 μ L) foi isolado, ao fim de 50 min de reação, o sólido que precipitou de uma solução escura. O produto **4.26u** foi obtido como um sólido amarelo (0,118 g; 0,32 mmol, 76%).

***N*-(8-(4-clorofenilamino)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)furano-2-carboxamida - 4.26v**



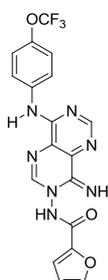
A partir da hidrazida furóica (0,074 g; 0,59 mmol) e de 9-(4-clorofenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9e** (0,100 g; 0,39 mmol) em DMSO (2 mL) e DBU (40 μ L) foi isolado, ao fim de 55 min de reação, o produto **4.26v** que foi obtido como um sólido castanho escuro (0,119 g; 0,31 mmol, 79%).

***N*-(8-(3,4-diclorofenilamino)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)furano-2-carboxamida - 4.26w**



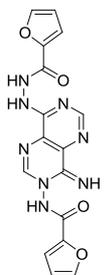
A partir da hidrazida furóica (0,064 g; 0,51 mmol) e de 9-(3,4-diclorofenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9f** (0,100 g; 0,34 mmol) em DMSO (0,4 mL) e DBU (40 μ L) foi isolado, ao fim de 35 min de reação, o sólido que precipitou de uma solução escura. O produto **4.26w** foi obtido como um sólido amarelo escuro (0,143 g; 0,34 mmol, 100%).

***N*-(4-imino-8-(4-(trifluormetoxi)fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)furano-2-carboxamida - 4.26x**



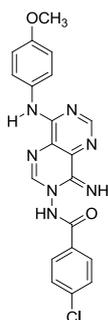
A partir da hidrazida furóica (0,1129 g; 0,370 mmol) e de 9-(4-(trifluormetoxi)fenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9g** (0,100 g; 0,346 mmol) em DMSO (0,2 mL) e DBU (40 μ L) foi isolado, ao fim de 30 min de reação, o sólido que precipitou de uma solução escura. O produto **4.26x** foi obtido como um sólido amarelo (0,075 g; 0,174 mmol, 47%).

***N*-(8-(2-(furano-2-carbonil)hidrazinil)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)furano-2-carboxamida - 4.26y**



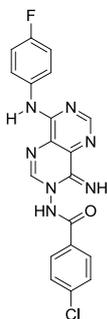
A partir da hidrazida furóica (0,147 g; 1,17 mmol) e de *N*-(6-ciano-9*H*-purina-9-il)furano-2-carboxamida **3.9j** (0,098 g; 0,39 mmol) em DMSO (0,2 mL) e DBU (20 μ L) foi isolado, ao fim de 15 h 40 min de reação, o produto **4.26y** obtido como um sólido amarelo acastanhado (0,067 g; 0,18 mmol, 46%).

4-cloro-*N*-(4-imino-8-(4-metoxifenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)benzamida 4.26z



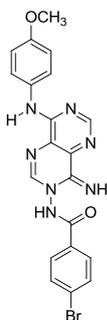
A partir da hidrazida 4-clorobenzóica (0,077 g; 0,45 mmol) e de 9-(4-metoxifenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9c** (0,075 g; 0,30 mmol) em DMSO (0,4 mL) e DBU (20 μ L) foi isolado, ao fim de 1 h de reação, o sólido que precipitou de uma solução escura. O produto **4.26z** foi obtido como um sólido amarelo (0,077 g; 0,18 mmol, 60%).

4-cloro-*N*-(8-(4-fluorofenilamino)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)benzamida
4.26aa



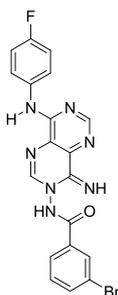
A partir da hidrazida 4-clorobenzóica (0,111 g; 0,65 mmol) e de 9-(4-fluorofenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9d** (0,103 g; 0,43 mmol) em DMSO (0,5 mL) e DBU (50 μ L) foi isolado, ao fim de 1h de reação, o sólido que precipitou de uma solução amarelo acastanhado. O produto **4.26aa** foi obtido como um sólido laranja (0,124 g; 0,30 mmol, 70%).

4-bromo-*N*-(4-imino-8-(4-metoxifenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)benzamida - 4.26ab



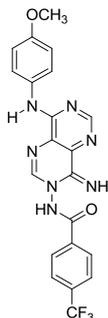
A partir da hidrazida 4-bromobenzóica (0,129 g; 0,60 mmol) e do 9-(4-(metoxifenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9c** (0,100 g; 0,40 mmol) em DMSO (0,2 mL) e DBU (40 μ L) foi isolado, ao fim de 45 min de reação, o sólido que precipitou de uma solução amarela. O produto **4.26ab** foi obtido como um sólido amarelo (0,153 g; 0,38 mmol; 83%).

3-bromo-*N*-(8-(4-fluorofenilamino)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)benzamida
- 4.26ac



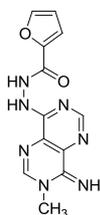
A partir da hidrazida 3-bromobenzóica (0,135 g; 0,63 mmol) e de 9-(4-fluorofenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9d** (0,100 g; 0,42 mmol) em DMSO (0,4 mL) e DBU (40 μ L) foi isolado, ao fim de 30 min de reação, o sólido que precipitou de uma solução escura. O produto **4.26ac** foi obtido como um sólido amarelo alaranjado (0,096 g; 0,21 mmol, 50%).

***N*-(4-imino-8-(4-metoxifenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)-4-(trifluorometil)benzamida - 4.26ad**



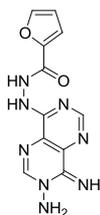
A partir da hidrazida 4-trifluorometilbenzóica (0,122 g; 0,60 mmol) e de 9-(4-metoxifenil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9c** (0,100 g; 0,40 mmol) em DMSO (0,2 mL) e DBU (40 μ L) foi isolado, ao fim de 45 min de reação, o sólido que precipitou de uma solução amarela. O produto **4.26ad** foi obtido como um sólido amarelo (0,157 g; 0,35 mmol, 88%).

Síntese de *N'*-(8-imino-7-metil-7,8-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furano-2-carbohidrazida - 4.26ae



A uma suspensão castanha de *N*-(6-ciano-9*H*-purin-9-il)furano-2-carboxamida **3.9j** (0,100 g; 0,39 mmol) em EtOH (1 mL) adicionou-se a metilamina aquosa 40% (0,061 g; 0,787 mmol; 68 μ L), sob agitação magnética, à temperatura ambiente. A suspensão solubilizou parcialmente e ao fim de poucos minutos precipitou da mistura reacional um sólido amarelo-alaranjado. A reação deu-se por terminada ao fim de 18 h, altura em que o TLC mostrou ausência de reagente de partida. Filtrou-se o sólido em suspensão e lavou-se abundantemente com éter etílico. O sólido laranja isolado foi identificado como **4.26ae** (0,066 g; 0,23 mmol; 59%) com base na análise dos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 4.7), ^{13}C RMN (Tabela 4.8), IV (Tabela 4.6) e análise elementar (Tabela 4.5).

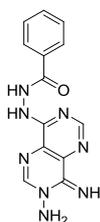
Síntese de *N'*-(7-amino-8-imino-7,8-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furano-2-carbohidrazida - 4.26af



A uma suspensão castanha de *N*-(6-ciano-9*H*-purin-9-il)furano-2-carboxamida **3.9j** (0,100 g; 0,39 mmol) em EtOH (1 mL) adicionou-se a hidrazina monohidratada (0,039 g; 0,788 mmol; 38,20 μ L), sob agitação magnética, à temperatura ambiente. A suspensão solubilizou parcialmente e ao fim de poucos minutos precipitou da mistura reacional um sólido laranja. A reação deu-se por terminada ao fim de 1 h, altura em que o TLC mostrou ausência de reagente de partida. Filtrou-se o sólido laranja em suspensão após adição de éter etílico e lavou-se abundantemente com éter etílico (0,0732 g). Por

concentração do líquido mãe no evaporador rotativo recolheu-se uma segunda fração de sólido, que foi lavada com éter etílico (0,0091 g). As duas frações mostraram-se idênticas por TLC e foram combinadas sendo o produto laranja identificado como **4.26af** (0,082 g; 0,29 mmol; 74%) com base nos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 4.7), ¹³C RMN (Tabela 4.8), IV (Tabela 4.6) e análise elementar (Tabela 4.5).

Síntese de *N'*-(7-amino-8-imino-7,8-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)benzohidrazida - **4.26ag**



A uma suspensão laranja escuro de *N*-(6-ciano-9*H*-purin-9-il)benzamida **3.9k** (0,100 g; 0,38 mmol) em EtOH (1,5 mL) adicionou-se a hidrazina monohidratada (0,038 g; 0,758 mmol; 37 μ L), sob agitação magnética, à temperatura ambiente. A suspensão ficou laranja. A reação deu-se por terminada ao fim de 2 h 30 min, altura em que o TLC mostrou ausência de reagente de partida. Filtrou-se o sólido laranja em suspensão após adição de éter etílico e lavou-se no funil com umas gotas de etanol e abundantemente com éter etílico (0,062 g). Precipitou sólido no líquido mãe, o qual foi filtrado e lavado com éter etílico (0,0218 g). As duas frações mostraram-se idênticas por TLC e foram combinadas e o produto laranja obtido foi identificado como **4.26ag** (0,084 g; 0,28 mmol; 74%) com base nos dados espectroscópicos de ¹H RMN (Tabela 4.7), ¹³C RMN (Tabela 4.8), IV (Tabela 4.6) e análise elementar (Tabela 4.5).

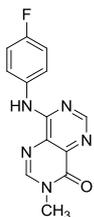
4.4. Reação de 6-carbamoilpurinas com nucleófilos de azoto

4.4.1. Síntese de pirimido[5,4-*d*]pirimidinonas

4.4.1.1. Procedimento Experimental Geral

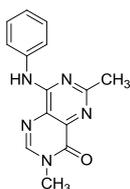
Colocou-se, sob agitação magnética, à temperatura ambiente, uma suspensão de 6-carbamoilpurina **3.7** com amina, aminoálcool ou hidrazina, até o material de partida ser consumido (evidência por TLC - DCM/EtOH (9:1)). O sólido em suspensão foi filtrado e lavado abundantemente com água destilada, etanol e éter etílico. O produto foi identificado como sendo a pirimido[5,4-*d*]pirimidinona **4.27** com base nos dados espectroscópicos de IV (Tabela 4.10), ¹H RMN (Tabela 4.11), ¹³C RMN (Tabela 4.12) e análise elementar (Tabela 4.9).

8-(4-fluorofenilamino)-3-metilpirimido[5,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona - 4.27a



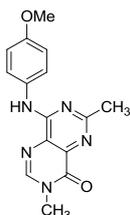
De uma suspensão castanha de 9-(4-fluorofenil)-9*H*-purina-6-carboxamida **3.7b** (0,095 g; 0,37 mmol) em metilamina aquosa 40% (2 mL, 23,23 mmol), obteve-se ao fim de 4 h de reação, um sólido rosa claro que foi identificado como sendo **4.27a** (0,079 g; 0,29 mmol; 78%).

3,6-dimetil-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona - 4.27b



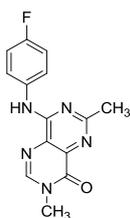
De uma suspensão branca de 2-metil-9-fenil-9*H*-purina-6-carboxamida **3.7e** (0,100 g; 0,40 mmol) em metilamina aquosa 40% (23,23 mmol; 2 mL) obteve-se, ao fim de 22 h de reação, um sólido branco que foi identificado como sendo **4.27b** (0,093 g; 0,35 mmol; 88%).

8-(4-metoxifenilamino)-3,6-dimetilpirimido[5,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona - 4.27c



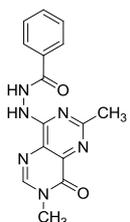
De uma suspensão esbranquiçada de 9-(4-metoxifenil)-2-metil-9*H*-purina-6-carboxamida **3.7g** (0,080 g; 0,28 mmol) em metilamina aquosa 40% (2 mL; 23,23 mmol), obteve-se ao fim de 18 h de reação, um sólido branco que foi identificado como sendo **4.27c** (0,065 g; 0,22 mmol; 79%).

8-(4-fluorofenilamino)-3,6-dimetilpirimido[5,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona - 4.27d



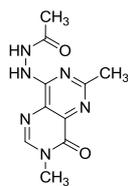
De uma suspensão creme de 9-(4-fluorofenil)-2-metil-9*H*-purina-6-carboxamida **3.7h** (0,080 g; 0,30 mmol) em metilamina aquosa 40% (29,04 mmol; 2,5 mL) obteve-se, ao fim de 23 h de reação, um sólido branco identificado como sendo **4.27d** (0,084 g; 0,29 mmol; 97%).

N'-(2,7-dimetil-8-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)benzohidrazida - 4.27e



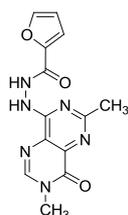
De uma suspensão amarela de 2-metil-9-[(fenilcarbonil)amino]-9*H*-purina-6-carboxamida **3.7j** (0,060 g; 0,20 mmol) em metilamina aquosa 40% (2 mL, 23,23 mmol), obteve-se ao fim de 48 h de reação, um sólido amarelo que foi identificado como sendo **4.27e** (0,033 g; 0,11 mmol; 55%).

***N'*-(2,7-dimetil-8-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)acetohidrazida - 4.27f**



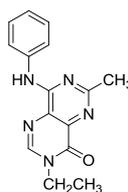
De uma suspensão amarela de 9-(acetilamino)-9*H*-purina-6-carboxamida **3.7i** (0,060 g; 0,26 mmol) em metilamina aquosa 40% (11,62 mmol, 1 mL), obteve-se ao fim de 24 h de reação, um sólido amarelo claro que foi identificado como sendo **4.27f** (0,040 g; 0,16 mmol; 62%).

***N'*-(2,7-dimetil-8-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furano-2-carbohidrazida - 4.27g**



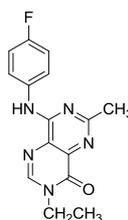
De uma suspensão amarela de [(furano-2-ilcarbonil)amino]-2-metil-9*H*-purina-6-carboxamida **3.7m** (0,050 g; 0,17 mmol) em metilamina aquosa 40% (23,23 mmol; 2 mL), obteve-se ao fim de 16 h de reação, um sólido amarelo pálido que foi identificado como sendo **4.27g** (0,030 g; 0,10 mmol; 59%).

3-etil-6-metil-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona - 4.27h



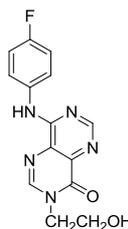
De uma suspensão branca de 2-metil-9-fenil-9*H*-purina-6-carboxamida **3.7e** (0,100 g; 0,40 mmol) em etilamina aquosa 70% (12,38 mmol; 1 mL) obteve-se, ao fim de 21 h 45 min de reação, um sólido branco que foi identificado como sendo **4.27h** (0,096 g; 0,34 mmol; 85%)

3-etil-8-(4-fluorofenilamino)-6-metilpirimido[5,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona - 4.27i



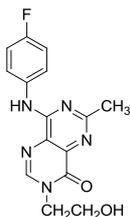
De uma suspensão amarelo pálido de 9-(4-fluorofenil)-2-metil-9*H*-purina-6-carboxamida **3.7h** (0,100 g; 0,39 mmol) em etilamina aquosa 70% (24,76 mmol; 2 mL) obteve-se, ao fim de 21 h de reação, um sólido branco que foi identificado como sendo **4.27i** (0,101 g; 0,34 mmol; 87%).

8-(4-fluorofenilamino)-3-(2-hidroxi-etil)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona - 4.27j



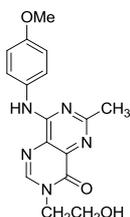
De uma suspensão negra de de 9-(4-fluorofenil)-9*H*-purina-6-carboxamida **3.7c** (0,100 g; 0,39 mmol) em etanolamina (33,44 mmol; 2 mL) e DBU (40 µL), obteve-se ao fim de 5 h de reação um sólido arroxeadado que foi identificado como sendo **4.27j** (0,072 g; 0,24 mmol; 62%).

8-(4-fluorofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-6-metilpirimido[5,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
4.27k



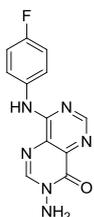
De uma suspensão amarelada de 9-(4-fluorofenil)-2-metil-9*H*-purina-6-carboxamida **3.7h** (0,070 g; 0,27 mmol) em etanolamina (16,72 mmol; 1 mL) com DBU (40 μ L) obteve-se, ao fim de 24 h de reação, um sólido branco rosado que foi identificado como sendo **4.27k** (0,061 g; 0,19 mmol; 70%).

3-(2-hidroxietil)-8-(4-metoxifenilamino)-6-metilpirimido[5,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
4.27l



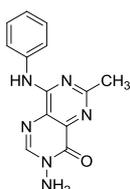
De uma suspensão amarelada de 9-(4-metoxifenil)-2-metil-9*H*-purina-6-carboxamida **3.7g** (0,050 g; 0,17 mmol) em etanolamina (33,44 mmol; 2 mL) com DBU (40 μ L) obteve-se, ao fim de 3 h de reação, um sólido esbranquiçado fofo que foi identificado como sendo **4.27l** (0,052 g; 0,16 mmol; 94%).

3-amino-8-(4-fluorofenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona - **4.27m**



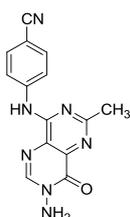
De uma suspensão castanha de de 9-(4-fluorofenil)-9*H*-purina-6-carboxamida **3.7b** (0,060 g; 0,23 mmol) em etanol (0,5 mL) com hidrazina monohidratada (200 μ L), obteve-se, ao fim de 15 h 50 min, um sólido acastanhado claro que foi identificado como sendo **4.27m** (0,032 g; 0,12 mmol; 52%).

3-amino-6-metil-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona - **4.27n**



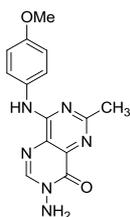
De uma suspensão esbranquiçada de 2-metil-9-fenil-9*H*-purina-6-carboxamida **3.7e** (0,045 g; 0,18 mmol) em etanol (0,4 mL) com hidrazina monohidratada (200 μ L) obteve-se ao fim de 6 h de reação um sólido branco que foi identificado como sendo **4.27n** (0,034 g; 0,13 mmol; 72%).

4-(7-amino-2-metil-8-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-ilamino)benzonitrilo
4.27o



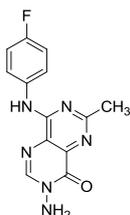
De uma suspensão bege de 9-(4-cianofenil)-2-metil-9*H*-purina-6-carboxamida **3.7f** (0,044 g; 0,16 mmol) em etanol (0,2 mL) com hidrazina monohidratada (600 μ L) obteve-se, ao fim de 16 h de reação, um sólido castanho claro que foi identificado como sendo **4.27o** (0,038 g; 0,13 mmol; 81%).

3-amino-8-(4-metoxifenilamino)-6-metilpirimido[5,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona - 4.27p



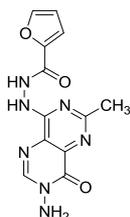
De uma suspensão esbranquiçada de 9-(4-metoxifenil)-2-metil-9*H*-purina-6-carboxamida **3.7g** (0,040 g; 0,14 mmol) em etanol (0,2 mL) com hidrazina monohidratada (800 μ L) obteve-se, ao fim de 4 h de reação, um sólido branco que foi identificado como sendo **4.27p** (0,034 g; 0,11 mmol; 79%).

3-amino-8-(4-fluorfenilamino)-6-metilpirimido[5,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona - 4.27q



De uma suspensão branca de 9-(4-fluorofenil)-2-metil-9*H*-purina-6-carboxamida **3.7h** (0,029 g; 0,11 mmol) em etanol (0,6 mL) com hidrazina monohidratada (150 μ L), obteve-se, ao fim de 6 h 20 min de reação um o sólido branco que foi identificado como sendo **4.27q** (0,025 g; 0,09 mmol; 82%).

N'-(7-amino-2-metil-8-oxo-7,8-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furano-2-carbohidrazida - 4.27r



De uma suspensão amarela de [(furano-2-ilcarbonil)amino]-2-metil-9*H*-purina-6-carboxamida **3.7m** (0,050 g; 0,17 mmol) em etanol (0,2 mL) com hidrazina monohidratada (300 μ L), obteve-se ao fim de 5 h de reação, um sólido amarelo que foi identificado como **4.27r** (0,035 g; 0,12 mmol; 71%).

5. Reatividade de 6-imidatopurinas com hidrazidas

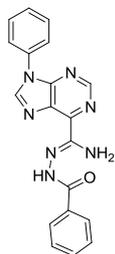
5.1. Síntese de 6-carbohidrazonamidapurinas

5.1.1. Procedimento Experimental Geral

A uma suspensão de 6-imidatopurina **4.1** em DMSO ou CH_3CN adicionou-se a hidrazida (1,2-1,5 equivalentes), seguindo-se a adição de uma gota de pipeta de H_2SO_4 concentrado (10 μ L) ou TFA. A mistura reacional foi deixada sob agitação magnética, à temperatura ambiente até todo o material de partida ser consumido (evidência por TLC - DCM/EtOH (9:1)). Adicionou-se água destilada à mistura reacional, previamente arrefecida num banho de gelo. O sólido em suspensão foi filtrado e lavado, primeiro, com água destilada, depois com etanol e éter etílico. O produto foi

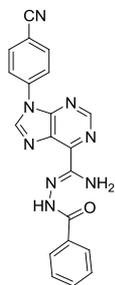
identificado como sendo 6-carbohidrazonamidapurina **5.1** com base nos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 5.3), ^{13}C RMN (Tabela 5.4), IV (Tabela 5.2) e análise elementar (Tabela 5.1).

(*Z*)-*N'*-benzoil-9-fenil-9*H*-purina-6-carbohidrazonamida – 5.1a



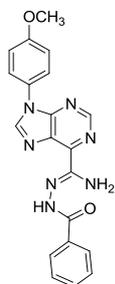
De uma suspensão acinzentada de metil-9-fenil-9*H*-purina-6-carbimidato **4.1a** (0,153 g; 0,60 mmol) em DMSO (2 mL), com a hidrazida benzóica (0,123 g; 0,90 mmol), após adição do H_2SO_4 conc. obteve-se ao fim de 1 h 10 min, o produto **5.1a**, obtido como um sólido amarelo (0,183 g; 0,51 mmol; 85%).

(*Z*)-*N'*-benzoil-9-(4-cianofenil)-9*H*-purina-6-carbohidrazonamida – 5.1b



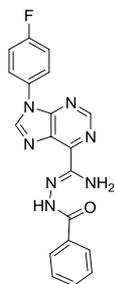
De uma suspensão de metil 9-(4-cianofenil)-9*H*-purina-6-carbimidato **4.1b** (0,200 g; 0,72 mmol) em DMSO (1,6 mL), com hidrazida benzóica (0,147 g; 1,08 mmol), após adição do H_2SO_4 conc. obteve-se, ao fim de 2 h 45 min, o produto **5.1b** que foi isolado como um sólido amarelo escuro (0,268 g; 0,70 mmol; 97%).

(*Z*)-*N'*-benzoil-9-(4-metoxifenil)-9*H*-purina-6-carbohidrazonamida – 5.1c



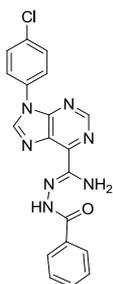
De uma suspensão de metil 9-(4-metoxifenil)-9*H*-purina-6-carbimidato **4.1c** (0,201 g; 0,71 mmol) em DMSO (1,4 mL) com hidrazida benzóica (0,252 g; 0,65 mmol), após adição do H_2SO_4 conc., obteve-se ao fim de 1 h 45 min, o produto **5.1c** obtido como um sólido esverdeado (0,252 g; 0,65 mmol; 92%).

(*Z*)-*N'*-benzoil-9-(4-fluorofenil)-9*H*-purina-6-carbohidrazonamida – 5.1d



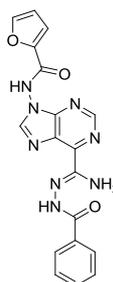
De uma suspensão de metil 9-(4-fluorofenil)-9*H*-purina-6-carbimidato **4.1d** (0,216 g; 0,80 mmol) em DMSO (1,2 mL), com a hidrazida benzóica (0,163 g; 1,20 mmol), após adição de H_2SO_4 conc. obteve-se, ao fim de 1 h, o produto **5.1d** como um sólido cinzento (0,242 g; 0,65 mmol; 81%).

(Z)-N'-benzoil-9-(4-clorofenil)-9H-purina-6-carbohidrazonamida – 5.1e



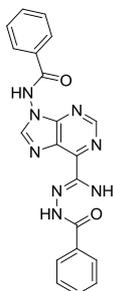
De uma suspensão arroxeadada de metil 9-(4-clorofenil)-9H-purina-6-carbimidato **4.1e** (0,100 g; 0,35 mmol) em DMSO (0,4 mL), com a hidrazida benzóica (0,071 g; 0,52 mmol), após adição do H₂SO₄ conc. obteve-se ao fim de 33 min, o produto **5.1e**, obtido como um sólido rosado (0,129 g; 0,33 mmol; 94%).

(Z)-N-(6-(N'-benzoilcarbamo-hidrazonoil)-9H-purin-9-il)furano-2-carboxamida – 5.1f



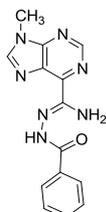
De uma suspensão de metil 9-(furano-2-carboxamida)-9H-purina-6-carbimidato **4.1i** (0,050 g; 0,18 mmol) em DMSO (0,1 mL) com hidrazida benzóica (0,031 g; 0,23 mmol) e após adição do H₂SO₄ conc., obteve-se ao fim de 7 minutos um sólido amarelo (0,029 g). Precipitou mais sólido da mesma cor no líquido mãe que foi filtrado (0,007 g). As duas frações eram idênticas por TLC e foram combinadas e o produto foi identificado como sendo **5.1f** (0,036 g; 0,09 mmol; 50%).

(Z)-N-(6-(N'-benzoilcarbamo-hidrazonoil)-9H-purin-9-il)benzamida – 5.1g



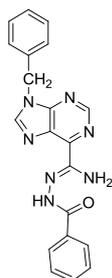
De uma solução amarela de metil 9-benzamido-9H-purina-6-carbimidato **4.1j** (0,085 g; 0,29 mmol) em DMSO (0,1 mL), com hidrazida benzóica (0,059 g; 0,43 mmol), após adição de TFA (2gotas) obteve-se, ao fim de 5 min, um sólido amarelo (0,048 g). Precipitou mais sólido no líquido mãe que foi filtrado (0,032 g) e submetido ao mesmo tratamento. As duas frações eram idênticas por TLC e foram combinadas sendo o composto identificado como **5.1g** (0,080 g; 0,20 mmol; 69%).

(Z)-N'-benzoil-9-metil-9H-purina-6-carbohidrazonamida – 5.1h



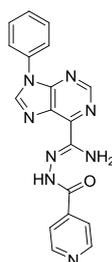
De uma suspensão rosa-salmão de metil 9-metil-9H-purina-6-carbimidato **4.1g** (0,150 g; 0,79 mmol) em DMSO (0,6 mL), com hidrazida benzóica (0,160 g; 1,18 mmol), após adição do H₂SO₄ conc. obteve-se, ao fim de 45 min, o produto **5.1h** como um sólido amarelo (0,202 g; 0,68 mmol; 86%).

(Z)-N'-benzoil-9-benzil-9H-purina-6-carbohidrazonamida – 5.1i



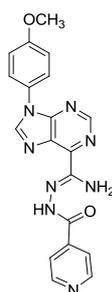
De uma suspensão esbranquiçada de metil 9-benzil-9H-purina-6-carbimidato **4.1g** (0,200 g; 0,75 mmol) em DMSO (1,2 mL), com hidrazida benzóica (0,153 g; 1,13 mmol), após adição do H₂SO₄ conc. obteve-se, ao fim de 35 min, o produto **5.1i** como um sólido amarelo (0,262 g; 0,71 mmol; 95%).

(Z)-N'-isonicotinoil-9-fenil-9H-purina-6-carbohidrazonamida - 5.1j



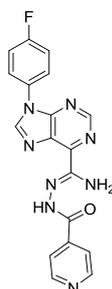
De uma suspensão cinzenta de metil 9-fenil-9H-purina-6-carbimidato **4.1a** (0,180 g; 0,71 mmol) em DMSO (1,4 mL) com isoniazida (0,146 g; 1,07 mmol) e após adição de H₂SO₄ conc., obteve-se ao fim de 55 min de reação uma suspensão de cor amarelo alaranjado. O produto **5.1j** foi obtido como um sólido amarelo (0,229 g; 0,64 mmol; 90%).

N'-isonicotinoil-9-(4-metoxifenil)-9H-purina-6-carbohidrazonamida – 5.1k



De uma suspensão cinzenta de metil 9-(4-metoxifenil)-9H-purina-6-carbimidato **4.1c** (0,205 g; 0,73 mmol) em DMSO (1,6 mL) com isoniazida (0,149 g; 1,09 mmol), após adição do H₂SO₄ conc. obteve-se, ao fim 3 h de reação, o produto **5.1k** como um sólido amarelo (0,240 g; 0,62 mmol; 85%).

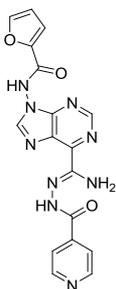
(Z)-9-(4-fluorofenil)-N'-isonicotinoil-9H-purina-6-carbohidrazonamida – 5.1l



De uma suspensão verde-escura de metil 9-(4-fluorofenil)-9H-purina-6-carbimidato **4.1d** (0,211 g; 0,78 mmol) em DMSO (1,2 mL) com isoniazida (0,160 g; 1,17 mmol) e após adição de H₂SO₄ conc., obteve-se ao fim de 1 h, o produto **5.1l** como um sólido amarelo (0,282 g; 0,75 mmol; 96%)

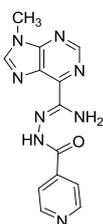
(Z)-N-(6-(N'-isonicotinoilcarbamoil)-9H-purin-9-il)furano-2-carboxamida –

5.1m



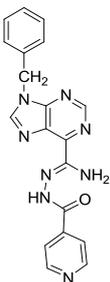
De uma suspensão amarela de metil 9-(furano-2-carboxamida)-9H-purina-6-carbimidato **4.1i** (0,050 g; 0,18 mmol) em DMSO (0,1 mL), com isoniazida (0,036 g; 0,26 mmol) e após adição de H₂SO₄ conc., ao fim de 15 min, o produto **5.1m** como um sólido laranja amarelado (0,033 g; 0,09 mmol; 50%).

N'-isonicotinoil-9-metil-9H-purina-6-carbohidrazonamida – 5.1n



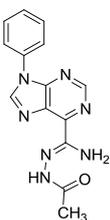
De uma suspensão salmão de metil 9-metil-9H-purina-6-carbimidato **4.1g** (0,151g; 0,54mmol) em DMSO (0,8mL) com isoniazida (0,111 g; 0,81 mmol), após adição do ácido sulfúrico concentrado, obteve-se ao fim de 30 min, o produto **5.1n** como um sólido laranja (0,178g; 0,60mmol; 77%).

(Z)-9-benzil-N'-isonicotinoil-9H-purina-6-carbohidrazonamida – 5.1o



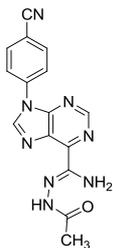
De uma suspensão de metil 9-benzil-9H-purina-6-carbimidato **4.1h** (0,150 g; 0,56 mmol) em DMSO (1 mL) com a isoniazida (0,116 g; 0,84 mmol), após adição do H₂SO₄ concentrado, obteve-se, ao fim de 25 min, o produto **5.1o** que foi isolado como um sólido laranja (0,163 g; 0,44 mmol; 79%).

(Z)-N'-acetil-9-fenil-9H-purina-6-carbohidrazonamida – 5.1p



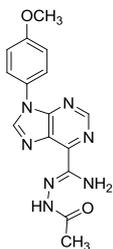
De uma suspensão de metil 9-fenil-9H-purina-6-carbimidato **4.1a** (0,189 g; 0,75 mmol) em DMSO (1,2 mL), com a hidrazida acética (0,08 g; 1,12 mmol) e após adição do H₂SO₄ conc., ao fim de 1 h, o produto **5.1p** como um sólido verde granuloso (0,111 g; 0,38 mmol; 51%).

(Z)-N'-acetil-9-(4-cianofenil)-9H-purina-6-carbohidrazonamida – 5.1q



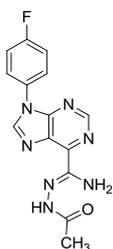
De uma suspensão castanho-escuro de metil 9-(4-cianofenil)-9H-purina-6-carbimidato **4.1b** (0,207 g; 0,75 mmol) em DMSO (1,4 mL), com hidrazida acética (0,083 g; 1,12 mmol) e após adição de H₂SO₄ conc. isolou-se, ao fim de 1 h 40 min, o produto **5.1q** obtido como um sólido acinzentado (0,199 g; 0,62 mmol; 83%).

(Z)-N'-acetil-9-(4-metoxifenil)-9H-purina-6-carbohidrazonamida - 5.1r



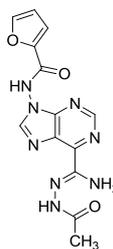
De uma suspensão esverdeada de metil 9-(4-metoxifenil)-9H-purina-6-carbimidato **4.1c** (0,080 g; 0,28 mmol) em DMSO (0,4 mL), com a hidrazida acética (0,031 g; 0,42 mmol), após adição do H₂SO₄ conc., obteve-se, ao fim de 40 min, o produto **5.1r** como um sólido acinzentado (0,052 g; 0,16 mmol; 57%).

(Z)-N'-acetil-9-(4-fluorofenil)-9H-purina-6-carbohidrazonamida – 5.1s



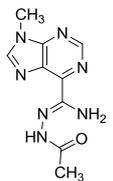
De uma suspensão acinzentada de metil 9-(4-fluorofenil)-9H-purina-6-carbimidato **4.1d** (0,204 g; 0,75 mmol) em DMSO (1,6 mL), com hidrazida acética (0,084 g; 1,13 mmol) e após adição de H₂SO₄ conc., isolou-se, ao fim de 1 h 40 min, o produto **5.1s** foi obtido como um sólido acinzentado (0,190 g; 0,61 mmol; 81%).

(Z)-N-(6-(N'-acetilcarbamoil)-9H-purin-9-il)furano-2-carboxamida – 5.1t



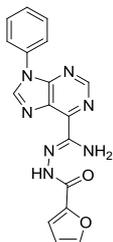
De uma suspensão amarela de metil 9-(furano-2-carboxamida)-9H-purina-6-carbimidato **4.1i** (0,040 g; 0,14 mmol) em CH₃CN (0,1 mL), com hidrazida acética (0,011 g; 0,15 mmol) e após adição de TFA (20 µL), obteve-se ao fim de 5 min o produto **5.1t** como um sólido branco (0,042 g; 0,13 mmol; 93%).

(Z)-N'-acetil-9-metil-9H-purina-6-carbohidrazonamida – 5.1u



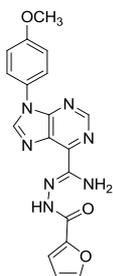
De uma suspensão rosa-salmão de metil 9-metil-9H-purina-6-carbimidato **4.1g** (0,150 g; 0,79 mmol) em DMSO (0,6 mL), com hidrazida acética (0,087 g; 1,18 mmol) e após adição de H₂SO₄ conc., isolou-se, ao fim de 30 min, o produto **5.1u** como um sólido acinzentado (0,086 g; 0,37 mmol; 47%).

(Z)-N'-(furano-2-carbonil)-9-fenil-9H-purina-6-carbohidrazonamida – 5.1v



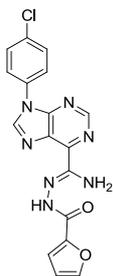
De uma suspensão de metil 9-fenil-9H-purina-6-carbimidato **4.1a** (0,131 g; 0,52 mmol) em DMSO (0,8 mL), com hidrazida furóica (0,073 g; 0,58 mmol) e após adição de H₂SO₄ conc., isolou-se ao fim de 1 h 05 min, o produto **5.1v** que foi obtido como um sólido amarelo vivo (0,174 g; 0,50 mmol; 96%).

(Z)-N'-(furano-2-carbonil)-9-(4-metoxifenil)-9H-purina-6-carbohidrazonamida – 5.1w



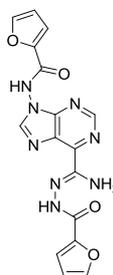
De uma suspensão cinzenta de metil 9-(4-metoxifenil)-9H-purina-6-carbimidato **4.1c** (0,200 g; 0,71 mmol) em DMSO (0,6 mL), com hidrazida furóica (0,134 g; 1,06 mmol) e após adição do H₂SO₄ conc. obteve-se, ao fim de 35 min, o produto **5.1w** como um sólido verde (0,253 g; 0,67 mmol; 94%).

(Z)-9-(4-clorofenil)-N'-(furano-2-carbonil)-9H-purina-6-carbohidrazonamida – 5.1x



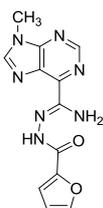
De uma suspensão roxa de metil 9-(4-clorofenil)-9H-purina-6-carbimidato **4.1e** (0,080 g; 0,27 mmol) em DMSO (0,2 mL), com hidrazida furóica (0,053 g; 0,42 mmol) e após adição de TFA, ao fim de 20 min, o produto **5.1x** como um sólido esverdeado (0,061 g; 0,16 mmol; 59%).

(Z)-N-(6-(N'-furano-2-carbonilcarbamoil)-9H-purin-9-il)furano-2-carboxamida – 5.1y



De uma solução amarela de metil 9-(furano-2-carboxamida)-9H-purina-6-carbimidato **4.1i** (0,100 g; 0,35 mmol) em DMSO (0,4 mL) com hidrazida furóica (0,066 g; 0,52 mmol), após adição de TFA (2 gotas) obteve-se, ao fim de 16 min, o produto **5.1y** como um sólido amarelo (0,112 g; 0,30 mmol; 86%).

(Z)-N⁹-(furano-2-carbonil)-9-metil-9H-purina-6-carbohidrazonamida – 5.1z



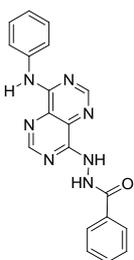
De uma suspensão bege de metil 9-metil-9H-purina-6-carbimidato **4.1g** (0,100 g; 0,52 mmol) em DMSO (2 mL) com hidrazida furóica (0,099 g; 0,79 mmol) e após adição do H₂SO₄ conc. obteve-se, ao fim de 20 min, o produto **5.1z** como um sólido amarelo torrado (0,102 g; 0,36 mmol; 69%).

6. Síntese de pirimido[5,4-d]pirimidinas

6.1. Procedimento Experimental Geral para a síntese de pirimido[5,4-d]pirimidinas a partir de 6-carbohidrazonamidapurinas

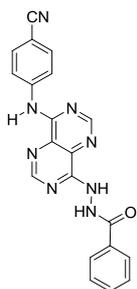
A uma suspensão de 6-carbohidrazonamida **5.1** em EtOH ou numa mistura EtOH/DMF adicionou-se piperidina (20 a 60 µL) e colocou-se a mistura reacional sob, em refluxo, até todo o material de partida ser consumido (evidência por TLC - DCM/EtOH (9:1)). O sólido em suspensão foi filtrado e lavado no funil com etanol e éter etílico. O produto foi identificado como sendo pirimido[5,4-d]pirimidina **6.1** com base nos dados espectroscópicos de, ¹H RMN (Tabela 6.3), ¹³C RMN (Tabela 6.4), IV (Tabela 6.2) e análise elementar (Tabela 6.1).

N⁹-(8-(fenilamino)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-il)benzohidrazida – 6.1a



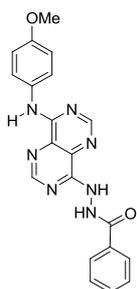
De uma suspensão amarela de (Z)-N⁹-benzoil-9-fenil-9H-purina-6-carbohidrazonamida **5.1a** (0,100 g; 0,28 mmol) em EtOH (10 mL) e DMF (0,4 mL) com piperidina (50 µL) obteve-se ao fim 29 h 55 min um sólido amarelo (0,024 g). Por concentração do líquido mãe no evaporador rotativo e por adição de etanol frio surgiu mais sólido que foi filtrado e lavado com éter etílico (0,027 g). As duas frações mostraram-se idênticas por TLC e foram combinadas. O produto obtido foi identificado como **6.1a** (0,051 g; 0,14 mmol; 51%).

***N'*-(8-(4-cianofenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)benzohidrazida – 6.1b**



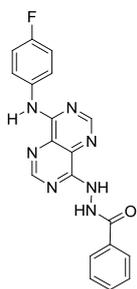
De uma suspensão laranja de (*Z*)-*N'*-benzoil-9-(4-cianofenil)-9*H*-purina-6-carbohidrazonamida **5.1b** (0,050 g; 0,13 mmol) em EtOH (16 mL) e DMF (0,1 mL) com piperidina (50 μ L) obteve-se ao fim de 24 h o produto **6.1b** como um sólido amarelo (0,041 g; 0,11 mmol; 82%).

***N'*-(8-(4-metoxifenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)benzohidrazida – 6.1c**



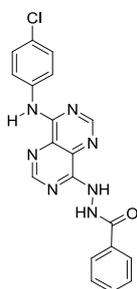
De uma suspensão amarela (*Z*)-*N'*-benzoil-9-(4-metoxifenil)-9*H*-purina-6-carbohidrazonamida **5.1c** (0,020 g; 0,05 mmol) em EtOH (8 mL) e piperidina (20 μ L), obteve-se ao fim de 14 h 32 min de reação o produto **6.1c** como um sólido amarelo (0,09 g; 0,23 mmol, 45%).

***N'*-(8-(4-fluorofenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)benzohidrazida – 6.1d**



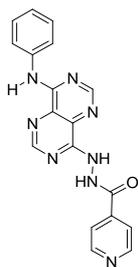
De uma suspensão amarela de (*Z*)-*N'*-benzoil-9-(4-fluorofenil)-9*H*-purina-6-carbohidrazonamida **5.1d** (0,100 g; 0,27 mmol) em EtOH (10 mL) e DMF (0,4 mL) com piperidina (50 μ L) obteve-se, ao fim de 48 h o produto **6.1d** com um sólido amarelo (0,058 g; 0,15 mmol; 58%).

***N'*-(8-(4-clorofenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)benzohidrazida – 6.1e**



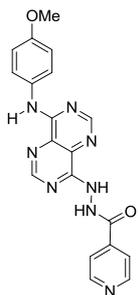
De uma suspensão esverdeada de (*Z*)-*N'*-benzoil-9-(4-clorofenil)-9*H*-purina-6-carbohidrazonamida **5.1e** (0,050 g; 0,13 mmol) em EtOH (8 mL) com piperidina (50 μ L) obteve-se ao fim de 32 h o produto **6.1e** como um sólido amarelo (0,033 g; 0,08 mmol; 66%).

N'-(8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)isonicotinohidrazida – 6.1f



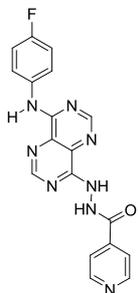
De uma suspensão amarela de (*Z*)-*N'*-isonicotinoil-9-fenil-9*H*-purina-6-carbohidrazonamida **5.1j** (0,100 g; 0,28 mmol) em EtOH (10 mL) e DMF (0,2 mL) com piperidina (50 μ L) obteve-se, ao fim de 3 dias e 6 horas o produto **6.1f** como um sólido amarelo (0,081 g; 0,23 mmol; 81%).

N'-(8-(4-metoxifenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)isonicotinohidrazida – 6.1g



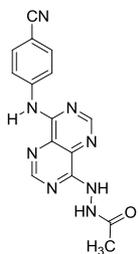
De uma suspensão amarela de (*Z*)-*N'*-isonicotinoil-9-(4-metoxifenil)-9*H*-purina-6-carbohidrazonamida **5.1k** (0,099 g; 0,26 mmol) em EtOH (10 mL) e DMF (0,2 mL) com piperidina (60 μ L) obteve-se, ao fim 48 h um sólido amarelo (0,071 g). Por concentração do líquido mãe no evaporador rotativo e após adição de etanol e éter etílico precipitou sólido que foi filtrado e lavado com éter etílico (0,013 g). As duas frações mostraram-se idênticas por TLC e foram combinadas e o produto foi identificado como **6.1g** (0,084 g; 0,22 mmol; 85%).

N'-(8-(4-fluorofenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)isonicotinohidrazida – 6.1h



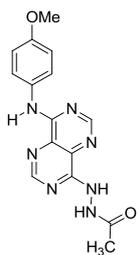
De uma suspensão laranja de (*Z*)-9-(4-fluorofenil)-*N'*-isonicotinoil-9*H*-purina-6-carbohidrazonamida **5.1l** (0,150 g; 0,40 mmol) em EtOH (10 mL) e DMF (0,1 mL) com piperidina (50 μ L) obteve-se ao fim de 48 h o produto **6.1h** como um sólido amarelo (0,129 g; 0,34 mmol; 86%).

N'-(8-(4-cianofenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)acetohidrazida – 6.1i



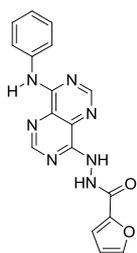
De uma suspensão acinzentada de (*Z*)-*N'*-acetil-9-(4-cianofenil)-9*H*-purina-6-carbohidrazonamida **5.1q** (0,100 g; 0,31 mmol) em EtOH (14 mL) e DMF (0,5 mL) com piperidina (30 μ L) obteve-se ao fim 48 h 30 min o produto **6.1i** como um sólido amarelo (0,067 g; 0,21 mmol; 67%).

***N'*-(8-(4-metoxifenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)acetohidrazida – 6.1j**



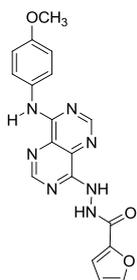
De uma suspensão cinzenta de (*Z*)-*N'*-acetil-9-(4-metoxifenil)-9*H*-purina-6-carbohidrazonamida **5.1r** (0,100 g; 0,31 mmol) em EtOH (14 mL) e DMF (1 mL) com piperidina (40 μ L) obteve-se ao fim 56 h de reação o produto **6.1j** como um sólido amarelo (0,062 g; 0,19 mmol; 62%).

***N'*-(8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furano-2-carbohidrazida – 6.1l**



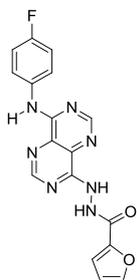
De uma suspensão de (*Z*)-*N'*-furano-(2-carbonil)-9-fenil-9*H*-purina-6-carbohidrazonamida **5.1v** (0,150 g; 0,43 mmol) em EtOH (16 mL) com piperidina (60 μ L) obteve-se, ao fim de 46 h de reação, por concentração no evaporador rotativo da solução amarela alaranjada e por fricção da espátula nas paredes do balão, com adição de éter etílico e umas gotas de etanol, um sólido amarelo. O produto foi identificado como **6.1l** (0,098 g; 0,28 mmol; 65%).

***N'*-(8-(4-metoxifenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furano-2-carbohidrazida – 6.1m**



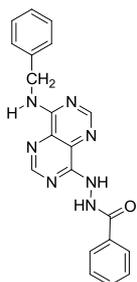
De uma suspensão amarela de (*Z*)-*N'*-(furano-2-carbonil)-9-(4-metoxifenil)-9*H*-purina-6-carbohidrazonamida **5.1w** (0,113 g; 0,30 mmol) em EtOH (10 mL) e DMF (0,1 mL) com piperidina (60 μ L) obteve-se, ao fim 46 h, por concentração da solução castanha amarelada no evaporador rotativo e adição de etanol um sólido amarelo que foi filtrado e lavado com éter etílico. O produto **6.1m** (0,066 g; 0,18 mmol; 58%) foi obtido como um sólido amarelo torrado.

***N'*-(8-(4-fluorofenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furano-2-carbohidrazida – 6.1n**



De uma suspensão amarela de (*Z*)-9-(4-fluorofenil)-*N'*-(furano-2-carbonil)-9*H*-purina-6-carbohidrazonamida (0,125 g; 0,34 mmol) em EtOH (16 mL) e com piperidina (60 μ L) obteve-se, ao fim de 49 h de reação, um sólido amarelo (0,063 g). Precipitou mais sólido no líquido mãe que foi filtrado e lavado com éter etílico (0,019 g). Por concentração do líquido mãe no evaporador rotativo, e após adição de etanol e éter etílico, filtrou-se o sólido precipitado (0,020 g). As três frações mostraram-se idênticas por TLC e foram combinadas e o produto identificado como **6.1n** (0,102 g; 0,28 mmol; 82%).

***N'*-(8-(benzilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)benzohidrazida- 6.1o**

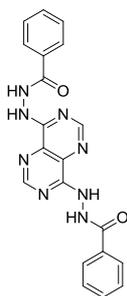


De uma suspensão amarelo vivo de (*Z*)-*N'*-benzoil-9-benzil-9*H*-purina-6-carbohidrazonamida **5.1i** (0,048 g; 0,13 mmol) em EtOH (16 mL) com piperidina (60 μ L), obteve-se ao fim de 15 dias, por concentração no evaporador rotativo da solução amarela alaranjada e por fricção da espátula nas paredes do balão, com adição de éter etílico e umas gotas de etanol, um sólido amarelo. O produto foi identificado como **6.1o** (0,019 g; 0,05 mmol; 40%).

6.2. Procedimento Experimental Geral para a síntese de pirimido[5,4-*d*]pirimidinas a partir de 6-cianopurinas

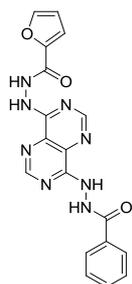
A uma solução de 6-cianopurina **3.9** com hidrazida (1,5 eq) em DMSO adicionou-se o TFA (20-40 μ L) e colocou-se a mistura reacional, sob agitação magnética, à temperatura ambiente até todo o material de partida ser consumido (evidência por TLC - DCM/EtOH (9:1)). Adicionou-se água destilada (aproximadamente, 10 mL) à mistura reacional previamente arrefecida num banho de gelo. O sólido em suspensão foi filtrado e lavado, primeiro, com água destilada, depois com etanol e, por último, com éter etílico. O produto foi identificado como sendo pirimido[5,4-*d*]pirimidina **6.1** com base nos dados espectroscópicos de, ^1H RMN (Tabela 6.3), ^{13}C RMN (Tabela 6.4), IV (Tabela 6.2) e análise elementar.

***N',N'*-(pirimido[5,4-*d*]pirimidina-4,8-diil)dibenzohidrazida – 6.1p**



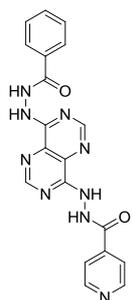
De uma solução vermelha de *N*-(6-ciano-9*H*-purin-9-il)benzamida **3.9k** (0,100 g; 0,38 mmol) com hidrazida benzóica (0,080 g; 0,57 mmol) com DMSO (0,2 mL) e após adição de TFA (20 μ L) obteve-se ao fim de 23 h, o produto **6.1p** como um sólido amarelo-claro/bege (0,133 g; 0,33 mmol; 87%).

***N'*-(8-(2-benzoilhidrazinil)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furano-2-carbohidrazida – 6.1q**



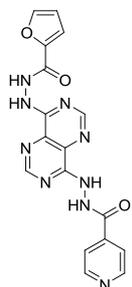
Da solução avermelhada *N*-(6-ciano-9*H*-purin-9-il)furano-2-carboxamida **3.9j** (0,100 g; 0,39 mmol) com hidrazida benzóica (0,080 g; 0,59 mmol) em DMSO (0,1-0,2 mL), após adição de TFA (20 µL), obteve-se ao fim de 16 h 09 min, o produto **6.1q** como um sólido castanho amarelado (0,116 g; 0,30 mmol; 77%).

***N'*-(8-(2-benzoilhidrazinil)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)isonicotinohidrazida – 6.1r**



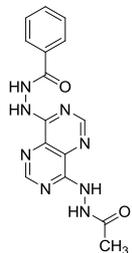
Da solução vermelho escuro de *N*-(6-ciano-9*H*-purin-9-il)benzamida **3.9k** (0,100 g; 0,38 mmol) e isoniazida (0,078 g; 0,57 mmol) com DMSO (0,4 mL), após adição de TFA (20 µL) obteve-se, ao fim de 48 h, o produto **6.1r** como um sólido castanho-claro (0,142 g; 0,35 mmol; 92%).

***N'*-(8-(2-(furano-2-carbonil)hidrazinil)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)isonicotinohidrazida – 6.1s**



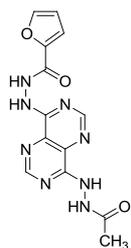
Da solução vermelho-escuro de *N*-(6-ciano-9*H*-purin-9-il)furano-2-carboxamida **3.9j** (0,065 g; 0,26 mmol) com isoniazida (0,053 g; 0,39 mmol) em DMSO (0,2 mL), após adição de TFA (20 µL), obteve-se ao fim de 16 h 09 min, o produto **6.1s** como um sólido amarelo alaranjado (0,052 g; 0,13 mmol; 50%).

***N'*-(8-(2-acetilhidrazinil)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)benzohidrazida – 6.1t**



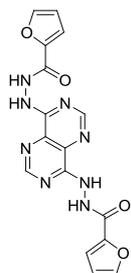
Da solução castanho escuro de *N*-(6-ciano-9*H*-purin-9-il)benzamida **3.9k** (0,100 g; 0,38 mmol) com hidrazida acética (0,042 g; 0,57 mmol) em DMSO (0,2 mL), após adição de TFA (40 µL) obteve-se, ao fim de 15 h 15 min, o produto **6.1t** como um sólido amarelo-claro (0,108 g; 0,32 mmol; 84%).

***N'*-(8-(2-acetilhidrazinil)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furano-2-carbohidrazida – 6.1u**



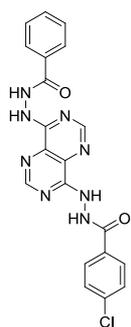
Da solução vermelho escuro de *N*-(6-ciano-9*H*-purin-9-il)furano-2-carboxamida **3.9j** (0,100 g; 0,39 mmol) com hidrazida acética (0,044 g; 0,59 mmol) em DMSO (0,2 mL), após adição de TFA (20 μ L), obteve-se ao fim de 16 h 15 min, o produto **6.1u** como um sólido bege (0,120 g; 0,37 mmol; 95%).

***N',N'*-(pirimido[5,4-*d*]pirimidina-4,8-diil)difurano-2-carbohidrazida – 6.1v**



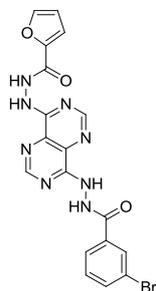
Da solução vermelho-escuro de *N*-(6-ciano-9*H*-purin-9-il)furano-2-carboxamida **3.9j** (0,100 g; 0,39 mmol) com hidrazida furóica (0,074 g; 0,59 mmol) em DMSO (0,2 mL), após adição de TFA (20 μ L) obteve-se ao fim de 28 h 20 min, o produto **6.1v** como um sólido castanho (0,122 g; 0,32 mmol; 82%).

***N'*-(8-(2-benzoilhidrazinil)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)-4-clorobenzohidrazida – 6.1w**



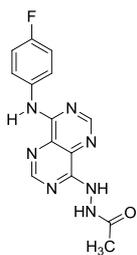
De uma solução de castanha de *N*-(6-ciano-9*H*-purin-9-il)benzamida **3.9k** (0,054 g; 0,21 mmol) com a hidrazida 4-clorobenzóica (0,054 g; 0,32 mmol) em DMSO (0,4 mL) e após adição de TFA (30 μ L) obteve-se, ao fim de 20 h 45 min, o produto **6.1w** como um sólido amarelo-claro (0,057 g; 0,13 mmol; 62%).

***N'*-(8-(2-(3-bromobenzoil)hidrazinil)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furano-2-carbohidrazida – 6.1y**



Da solução castanho escura de *N*-(6-ciano-9*H*-purin-9-il)furano-2-carboxamida **3.9j** (0,070 g; 0,28 mmol) com a hidrazida 3-bromobenzóica (0,09 g, 0,41 mmol) em DMSO (0,4 mL) e após adição de TFA (30 μ L) obteve-se, ao fim de 16 h 30 min, o produto **6.1y** como um sólido amarelo (0,104 g; 0,22 mmol; 79%).

Síntese de *N'*-(8-(4-fluorofenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)acetohidrazida – 6.1k



A partir da hidrazida acética (0,037 g; 0,51 mmol) e de 9-(4-fluorofenil-9*H*-purina-6-carbonitrilo **3.9d** (0,082 g; 0,34 mmol) em DMSO (1 mL) e DBU (20 μ L) deu-se por terminada a reação ao fim de 16 h 30 min. de reação. À solução escura adicionou-se água destilada e umas gotas de etanol mas não precipitou qualquer sólido, e colocou-se o balão reacional no frigorífico, 8 °C. Ao fim de seis dias filtrou-se o sólido em suspensão que depositou no fundo do balão (0,023 g) e lavou-se com água destilada, etanol e éter etílico. Colocou-se o líquido mãe, a 8 °C, e 7 dias depois filtrou-se outra fração de sólido (0,042 g). As duas frações mostraram-se idênticas por ^1H RMN e foram combinadas e o produto obtido foi identificado como sendo **6.1k** (0,065 g; 0,21 mmol; 62%) com base na análise dos dados espectroscópicos de IV (Tabela 6.2), ^1H RMN (Tabela 6.3), ^{13}C RMN (Tabela 6.4) e análise elementar (Tabela 6.1).

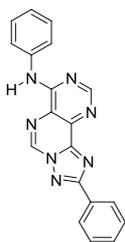
7. Reatividade de compostos que incorporam a unidade de pirimido-pirimidina

7.1. Síntese de pirimido[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidinas

7.1.1. Procedimento Experimental Geral

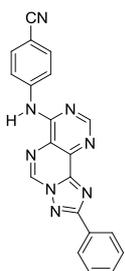
Colocou-se em aquecimento, uma suspensão de 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidina **4.26** em DMSO. Depois da reação ter terminado, adicionou-se água destilada à mistura reacional, previamente arrefecida num banho de gelo. O sólido em suspensão foi filtrado e lavado, primeiro, com água destilada, depois com etanol e éter etílico. O produto foi identificado como sendo pirimido[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*d*]pirimidina **7.1** com base nos dados espectroscópicos de ^1H RMN (Tabela 7.6), ^{13}C RMN (Tabela 7.7), IV (Tabela 7.5) e análise elementar (Tabela 7.4).

4-[(2-fenilpirimido[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)amino]benzonitrilo – 7.1a



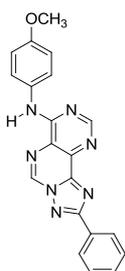
A partir de *N*-(4-imino-8-(fenilamina)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)benzamida **4.26a** (0,150 g; 0,42 mmol) em DMSO (1 mL) foi obtido o produto **7.1a** (0,105 g; 0,31 mmol, 74%) como um sólido amarelo, ao fim de 2 h de reação. A amostra foi recristalizada com dioxano.

4-[(2-fenilpirimido[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)amino]benzonitrilo – 7.1b



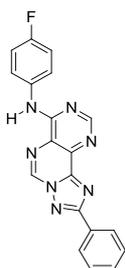
A partir de *N*-(8-(4-cianofenilamino)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)benzamida **4.26b** (0,100 g; 0,26 mmol) em DMSO (1,5 mL) foi obtido o produto **7.1b** (0,096 g; 0,26 mmol, 100%) como um sólido amarelo acastanhado, ao fim de 2 h 15 min de reação.

N-(4-metoxifenil)-2-fenilpirimido[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina-7-amina – 7.1c



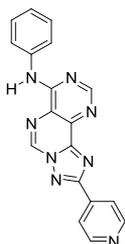
A partir de *N*-(4-imino-8-(metoxifenilamina)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)benzamida **4.26c** (0,250 g; 0,65 mmol) em DMSO (1,4 mL) foi obtido o produto **7.1c** como um sólido amarelo claro (0,206 g; 0,56 mmol, 86%) ao fim de 40 min de reação.

N-(4-fluorofenil)-2-fenilpirimido[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina-7-amina – 7.1d



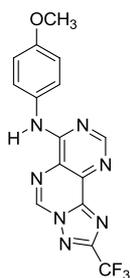
A partir de *N*-(8-(4-fluorofenilamina)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)benzamida **4.26d** (0,127 g; 0,34 mmol) em DMSO (1,2 mL) foi obtido o produto **7.1d** (0,095 g; 0,27 mmol, 79%) como um sólido amarelo, ao fim de 25 min de reação. A amostra foi recristalizada com dioxano.

4-[(2-fenilpirimido[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-7-il)amino]benzonitrilo – 7.1e



A partir de *N*-(4-imino-8-(fenilamina)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)isonicotinamida **4.26i** (0,150 g; 0,42 mmol) em DMSO (1 mL) foi obtido o produto **7.1e** como um sólido amarelo claro (0,105 g; 0,31 mmol, 74%) ao fim de 1 h 49 min de reação.

***N*-(4-metoxifenil)-2-(trifluorometil)pirimido[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina-7-amina – 7.1n**



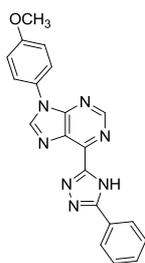
A partir de *N*-(4-imino-8-(metoxifenilamina)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)-4-trifluorometilbenzamida **4.26ad** (0,090 g; 0,26 mmol) em DMSO (0,6 mL) foi obtido o produto **7.1n** como um sólido amarelo claro cristalino (0,062 g; 0,18 mmol; 69%) ao fim de 1 h de reação.

7.2. Síntese de 6-triazolopurinas

7.2.1. Procedimento Experimental Geral

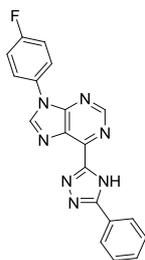
A uma suspensão de **7.1** em DMSO adicionou-se TFA (4-6 gotas de pipeta, ~ 40-60 μ L) e colocou-se a mistura reacional, sob agitação magnética, a 60 °C, até todo o material de partida ser consumido (evidência por TLC - DCM/EtOH (9:1)). De seguida, adicionou-se água destilada (aproximadamente, 10 mL) à mistura reacional, previamente arrefecida num banho de gelo. O sólido em suspensão foi filtrado e lavado, primeiro, com água destilada, depois com etanol e, por último, com éter etílico. O produto foi identificado como sendo 1,2,4-triazolopurina **7.3** com base nos dados espectroscópicos de, ^1H RMN (Tabela 7.10), ^{13}C RMN (Tabela 7.11), IV (Tabela 7.9) e análise elementar (Tabela 7.8).

9-(4-metoxifenil)-6-(5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-9*H*-purina – 7.3a



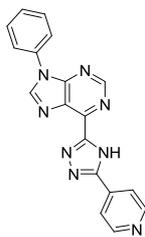
De uma suspensão amarela de *N*-(4-metoxifenil)-2-fenilpirimido[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina-7-amina **7.1c** (0,100 g; 0,27 mmol) em DMSO (0,8 mL) com TFA (4 gotas de pipeta) obteve-se, ao fim de 6 dias de reação, o produto **7.3a** como um sólido amarelo solto (0,087 g; 0,24 mmol; 89%)

9-(4-fluorofenil)-6-(5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-9*H*-purina – 7.3b



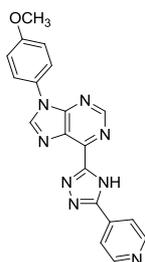
De uma suspensão amarela de *N*-(4-fluorofenil)-2-fenilpirimido[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidina-7-amina **7.1d** (0,150 g; 0,42 mmol) em DMSO (1 mL) com TFA (4 gotas de pipeta) obteve-se, ao fim de 10 dias de reação, o produto **7.3b** como um sólido bege (0,123 g; 0,34 mmol; 81%)

9-fenil-6-(5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-9*H*-purina – 7.3c



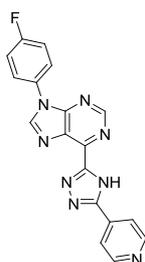
De uma suspensão amarela clara de 4-[(2-fenilpirimido[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*e*]pirimidin-7-il)amino]benzocitrilo **7.1e** (0,090 g; 0,27 mmol) em DMSO (0,8 mL) com TFA (5 gotas de pipeta) obteve-se, ao fim de 6 dias de reação, o produto **7.3c** como um sólido bege (0,082 g; 0,24 mmol; 88%)

9-(4-metoxifenil)-6-(5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-9*H*-purina – 7.3d



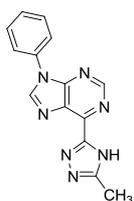
De uma suspensão amarela de *N*-(4-metoxifenil)-2-piridin-4-il pirimido[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*e*]pirimidina-7-amina **7.1f** (0,150 g; 0,41 mmol) em DMSO (1 mL) com TFA (4 gotas de pipeta) obteve-se, ao fim de 8 dias, o produto **7.3d** como um sólido amarelo claro (0,086 g; 0,23 mmol; 56%)

9-(4-fluorofenil)-6-(5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-9*H*-purina – 7.3e



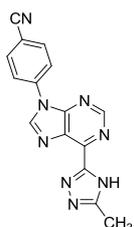
De uma suspensão amarela de *N*-(4-fluorofenil)-2-piridin-4-ilpirimido[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*e*]pirimidina-7-amina **7.1g** (0,090 g; 0,25 mmol) em DMSO (1,5 mL) com TFA (5 gotas de pipeta) obteve-se, ao fim de 7 dias, o produto **7.3e** como um sólido amarelo claro (0,082 g; 0,23 mmol; 92%).

6-(5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-9-fenil-9*H*-purina – 7.3f



De uma suspensão castanho claro de 2-metil-*N*-fenilpirimido[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*e*]pirimidina-7-amina **7.1h** (0,075 g; 0,27 mmol) em DMSO (0,6 mL) com TFA (6 gotas de pipeta) obteve-se, ao fim de 7 dias de reação, o produto **7.3f** como um sólido amarelo claro (0,051 g; 0,18 mmol; 66%).

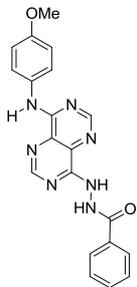
4-(6-(5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-9*H*-purin-9-il)benzocitrilo – 7.3g



De uma suspensão castanho claro de 4-[(2-metilpirimido[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*e*]pirimidin-7-il)amino]benzocitrilo **7.1i** (0,090 g; 0,30 mmol) em DMSO (0,5 mL) com TFA (6 gotas de pipeta) obteve-se, ao fim de 6 dias de reação, o produto **7.3g** como um sólido bege (0,067 g; 0,22 mmol; 73%).

7.3. Síntese de pirimido[5,4-*d*]pirimidinas a partir das 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas

N'-(8-(4-metoxifenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)benzohidrazida – 6.1c



A uma suspensão de *N*-(4-imino-8-(4-metoxifenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)benzamida **4.26c** (0,100 g; 0,26 mmol) em DMSO (0,2 mL), adicionou-se água destilada (25 mL) e 2 gotas de DBU. Colocou-se a mistura reacional em refluxo. Ao fim de 2 h 50 min, deu-se por terminada a reação e colocou-se o balão no frigorífico. Ao fim de 64 h, a 8° C, filtrou-se o sólido fofo em suspensão e lavou-se com etanol e éter etílico. O produto bege cristalino foi identificado como sendo **6.1c** (0,051 g; 0,13 mmol; 51%) com base na análise dos dados espectroscópicos de IV (Tabela 6.2), ¹H RMN (Tabela 6.3), ¹³C RMN (Tabela 6.4) e análise elementar (Tabela 6.1).

REFERÊNCIAS

- [1950USP2534331] Woodward, D. W., U. S. Patent 2534331, 1950
- [1970CRV151] Douglas G. Neilson, R. Roger, J. W. M. Heatlie e L. R. Newlands, Chem. Rev., 1970, 151
- [1980CPB150] A. Yamane, H. Inoue, T. Hueda, Chem. Pharm. Bull, 1980, 28, 150
- [1981JME393] P. C. Srivastava, G. R. Revankar, R. K. Robins, R. J. Rousseau, J. Med. Chem., 1981, 24, 393.
- [1981JME941] J. D. Westover, G. R. Revankar, R. K. Robins, R. D. Madsen, J. R. Orgden, J. A. North, R. W. Mancuso, R. J. Rousseau, E. L. Stephen, J. Med. Chem., 1981, 24, 941.
- [1981JOC3956] Chiji Yamazaki, Journal of Organic Chemistry, 1981, 3956
- [B-1984MI1] L. Bukowsky, Pol. J. Pharmacol Pharm., 1984, 683
- [1985USP4518596] J. Roch, E. Muller, B. Narr, J. Nickl, W. Haarmann, J. M. Weisenberger, US Patent 4518596; DE 2926804A1; Chem. Abstr. 95:25109s.
- [1988S389] B. L. Booth, R. D. Coster, M. F. Proença, Synthesis, 1988, 5, 389
- [1989USP4801698] P. D. Cook, D. A. Berry, US Patent 4801698; EP 257488A2; Chem. Abstr. 109:110861h.
- [1989JME629] Y. S. Sanghvi, S. B. Larson, S. S. Matsumoto, L. D. Nord, D. F. Smee, R. C. Willis, T. L. Avery, R. K. Robins, G. R. Revankar, J. Med. Chem. 1989, 32, 629
- [1990JCS(P1)1705] Alves, M. J.; Booth, B. L.; Freitas, A. P.; Proença, M.F., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1990, 1705
- [1990H435] K. Tanji e T. Higashino, *Heterocycles*, 1990, 30, 435
- [1992USP5162316] W. J. Coates, US Patent 5162316, EP 351058A1, Chem. Abstr.113:40711r, 1992
- [1992JCS(P1)913] Booth, B. L.; Freitas, A. P.; Proença, M. F.; Alves, M. J., J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1992, 913

- [1992]CS(P1)2119 Booth, B. L.; Dias, M. A.; Proença, M. F., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1992, 2119
- [1992]CS(P1)2798 A. H. M. Al-Shaar, R. K. Chambers, D. W. Gilmour, D. J. Lythgoe, I. McClenaghan e C. A. Ramsden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1992, 2789
- [1993]CR(S)402 M. J. Alves, B. L. Booth, O. Kh. Al-Duaij, P. Eastwood, L. Nezhat, M. F. Proença e A. S. Ramos, *J. Chem. Research (S)*, 1993, 402
- [1993]CR(M)2701 M. J. Alves, B. L. Booth, O. Kh. Al-Duaij, P. Eastwood, L. Nezhat, M. F. Proença e A. S. Ramos, *J. Chem. Research (M)*, 1993, 2701
- [1994]CS(P2)1949 M. J. Alves, B. L. Booth, M. A. Carvalho, P. R. Eastwood, L. Nezhat and M. F. Proença, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1994, 1949
- [1994]CS(P1)3571 M. J. Alves, O. Al-Duaij, B. L. Booth, M. A. Carvalho, P. R. Eastwood and M. F. Proença, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1994, 3571
- [1994]HC345 Alves, M. J.; Booth, B. L.; Proença, M. F., *J. Heterocycl. Chem.*, 1994, 31, 345
- [1994]NN1125 T. E. Mabry, C. D. Jones, T. S. Chou, J. M. Colacino, G. B. Grindey, J. F. Worzalla, H. L. Pearce, *Nucleosides Nucleotides*, 1994, 13, 1125
- [1994]T9743 Gundersen, L.-L.; Bakkestuen, A. K.; Aasen, A. J.; ØverÅs, H.; Rise, F., *Tetrahedron*, 1994, 50, 9743
- [1994]TH1 A. P. Freitas, Tese de Doutorado, Universidade do Minho, 1994
- [1995]NN1601 T. S. Rao, G. R. Revankar, *Nucleosides Nucleotides*, 1995, 14, 1601
- [B-1996]CHC(II)128 A. R. Katritzky, C. W. Rees, CBE, Scriven, E., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Pergamon Press, 1996, 4, 128
- [1996]JCR(S)212 Alves, M. J.; Booth, B. L.; Carvalho, M. A., Dias, A. M., Pritchard, R. G. e Proença, M. F., *J. Chem. Research (S)*, 1996, 212
- [1996]T5625 Langli, G.; Gundersen, L.-L.; Rise, F., *Tetrahedron*, 1996, 52, 5625
- [1997]AAC1004 A. Collins e S. G. Franzblau, *Antimicrobial Agents and Chemoterapy*, 1997, 1004
- [1997]TH1 M. A. G. Carvalho, Tese de Doutorado, Universidade do Minho,

1997

- [1997USP5618814] A. Heckel, U. Bamberger, A. Mauz, US Patent 5618814; DE 4325900A1; Chem. Abstr. 123:228203n, 1997.
- [1997JME1820] G. W. Rewcastle, A. J. Bridges, D. W. Fry, J. R. Rubin, W. A. Denny, J. Med. Chem., 1997, 40, 1820
- [1998USP5707989] F. Himmelsbach, T. von Rüden, G. Dahmann, T. Metz, US Patent 5707989; DE 4431867A1; Chem. Abstr. 124:343326n, 1998
- [1998JME2126] P. G. Baraldi, B. Cacciari, G. Spalluto, M. Bergonzoni, S. Dionisotti, E. Ongini, K. Varani e P. A. Borea, J. Med. Chem., 1998, 41, 2126
- [1999USP5977102] F. Himmelsbach, G. Dahmann, T. Von Rüden, T. Metz, US Patent 5977102; WO 97/32882A1; Chem. Abstr.127:278208w, 1999
- [1999BP221] Clifton E. Barry, Richard A. Slayden, Andrea E. Sampson and Richard E. Lee; Biochemical Pharmacology, 2000, 59, 221
- [1999CC1461] Tomohisa Nagamatsu e Takayuki Fujita, Chem. Commu., 1999, 1461
- [1999JHC193] Alves, M. J., Carvalho, M. A., Fernanda, M., Proença, J. R. P., Booth, B. L. and Pritchard, R. G., Journal of Heterocyclic Chemistry, 1999, 36, 193
- [2000BMCL1207] Anne Kristin Bakkestuen, Lise-Lotte Gundersen, Geir Langli, Fusheng Liu, Jens M. J. Nolsøe, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1207
- [2000COR679] G. W. Rewcastle, W. A. Denny, D. H. Showalter, Curr. Org. Chem., 2000, 4, 679
- [2001AAC1943] I. Orme, J. Secrist, S. Anathan, C. Kwong, J. Maddry, R. Reynolds, A. Poffenberger, M. Michael, L. Miller, J. Krahenbuh, L. Adams, A. Biswas, S. Franzblau, D. Rouse, D. Winfield, J. Brooks, *Antimicrobial Agents and Chemoterapy*, 2001, 1943
- [2001JCS(P1)1241] Booth, B. L.; Cabral, I. M.; Dias, M. A.; Freitas, A. P., Proença, M. F. et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 2001, 1241
- [2001JCS(P1)2532] A. Al-Azmi, B. L. Booth, R. A. Carpenter, A. Carvalho, E. Marrelec, Robin G. Pritchard and M. Fernanda J. R. P. Proença, J. Chem. Soc., Perkin Trans.1, 2001, 2532

- [2001TL1675] Andrea Scozzafava, Antonio Mastrolorenzo and Claudiu T. Supuran, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2001, 11, 1675
- [2002BMC869] Nidhi Agarwal, Pratibha Srivastava, Sandeep K. Raghuwanshi, D.N. Upadhyay, Sudhir Sinha, P.K. Shuklab and Vishnu Ji Ram, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2002, 10, 869
- [2002]ME1383] Lise-Lotte Gundersen, Jon Nissen-Meyer, and Bjørn Spilsberg, *J. Med. Chem.*, 2002, 1383
- [2002]JCS(P1)108] Julian S. Northen, F. Thomas Boyle, William Clegg, Nicola J. Curtin, Andrew J. Edwards, Roger J. Griffin and Bernard T. Golding, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2002, 108
- [2003APR778] Tarek AbouI-Fadl, Faragany AbdeI-Hamid. Mohammed and Ehsan AbdeI-Saboor Hassan, *Arch. Pharm. Res.*, 2003, 26, 778
- [2003BMC1755] Jody Morgan, Rachada Haritakul and Paul A. Keller, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2003, 13, 1755
- [2003]JAC801] Esther W. Barrow, Louise Westbrook, Namita Bansal, William J. Suling, Joseph A. Maddry, William B. Parker and William W. Barrow, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003, 53, 801
- [2003]JOC276] Zaki, M and Proença, M. F., *Journal of Organic Chemistry*, 2003, 276
- [2003TL3359] Anne Kristin Bakkestuen and Lise-Lotte Gundersen, *Tetrahedron Letters*, 2003, 3359
- [2004BMC4831] Chi B. Vu, Deborah Pan, Bo Peng, Li Sha, G.Kumaravel et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2004, 14, 4831
- [2004]ME273] Ashish K. Pathak, Vibha Pathak, Laine E. Seitz, William J. Suling, and Robert C. Reynolds, *J. Medicinal Chemistry*, 2004, 47, 273
- [2004]ME4905] Nicola J. Curtin, Hannah C. Barlow, Karen J. Bowman, A. Hilary Calvert, Richard Davison, *J. Medicinal Chemistry*, 2004, 4905
- [2004T5093] Pier Giovanni Baraldi, Hussein El-Kashef, Abdel-Rahman Farghaly, Patrice Vanelle e Francesca Fruttarolo, *Tetrahedron*, 2004, 5093
- [2004CCHTS413] M. El-Araby, R. S. Pottorf, M. R. Player, *Comb. Chem. High Throughput Screening*, 2004, 7, 413
- [2004OBC1019] M. Carvalho, T. Esteves e M. Proença, *Org. Biomol. Chemistry*, 2004,

2, 1019

- [2005USP159414-A1] P. Nickolaus; C. J. M. Meade; D. Martyres; J. Mack; B. Jung; H. Dollinger; G. Dahmann; C. Meade, US patent 159414-A1, 2005
- [2005BMCL2509] Rosanna Maccari, Rosaria Ottàna and Maria Gabriella Vigorita, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2005, 15, 2509
- [2005BMCL4502] Dharmarajan Sriram, Perumal Yogeewari and Kasinathan Madhu, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2005, 15, 4502
- [2005BMC3921] Yue-Ling Zhao, Yeh-Long Chen, Jia-Yuh Sheu, I-Li Chen, Tai-Chi Wang and Cherng-Chyi Tzeng, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2005, 13, 3921
- [2005BMC5218] Anu Agarwal, Kumkum Srivastava, S. K. Puri, S. Sinha and Prem M. S. Chauhan, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2005, 15, 5218
- [2005BMC6360] Morten Brændvang and Lise-Lotte Gundersen, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2005, 13, 6360
- [2005JME152] Stefano Moro, Paolo Braiuca, Francesca Deflorian, Cristina Ferrari et al, *J. Medicinal Chemistry*, 2005, 48, 152
- [2005JME2710] Anne Bakkestuen, Lise-Lotte Gundersen and Bibigul T. Utenova, *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 2710
- [2005OBC1025] A. Bakkestuen, Lise-Lotte Gundersen, D. Petersen, B. Utenova and A. Vilks, *Org. Biomol. Chemistry*, 2005, 3, 1025
- [2005R]OC916] R. V. Tyurin, E. V. Vorob'ev, L. G. Minyaeva, V. V. Krasnikov and V. V. Mezheritskii, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2005, 41, 916
- [2005ARK1] Valery V. Mezheritsky, Vladimir I. Minkin, Lyudmila G. Minyaeva, Roman G. Tyurin et al, *Arkivoc*, 2005, 9
- [2005UP1] Sandra Esperança, M. A. Carvalho, Resultados não publicados, 2005
- [2006COR259] Pier Giovanni Baraldi, Mojgan Tabrizi, Romeo Romagnoli et al, *Current Organic Chemistry*, 2006, 10, 259
- [2006BMC3987] M. Legraverend e D. Grierson, *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, 14, 3987
- [2006CHC1377] A. Al-Masoudi, Y. A. Al-Soud, N. J. Al-Salihi, and N. A. Al-Masoudi *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2006, 42, 1377

- [2006HAC245] Pratibha Sharma, Ashok Kumar, and Nilesh Rane, *Heteroatom Chemistry*, 2006, 245
- [2006JME31] Ravindranadh V. Somu, Helena Boshoff, Chunhua Qiao, Eric M. Bennett, Clifton E. Barry, and Courtney C. Aldrich, *J. Med. Chem.*, 2006, 49, 31
- [2006JME7623] Ravindranadh V. Somu, Daniel J. Wilson, Eric M. Bennett, Helena I. Boshoff, Laura Celia, Brian J. Beck, Clifton E. Barry III and Courtney C. Aldrich, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, 49, 7623
- [2006JNP381] Anders Vik, Erik Hedner, Colin Charnock, rjan Samuelsen, Rolf Larsson, Lise-Lotte Gundersen, and Lars Bohlin, *J. Nat. Prod.*, 2006, 69 (3), 381
- [2006OL4707] Jagadeshwar Vannada, Eric M. Bennett, Daniel J. Wilson, Helena I. Boshoff, Clifton E. Barry, and Courtney C. Aldrich, *Org. Lett.*, 21, 2006, 4707
- [2006RCB2247] E. V. Vorob'ev, M. E. Kletskii, V. V. Krasnikov, V. V. Mezheritskii and D. V. Steglenko, *Russian Chemical Bulletin*, 2006, 2247
- [2006TH1] F. Areias, Tese de Doutorado, Universidade do Minho, 2006
- [2006UP1] F. Areias e M. F. Proença, Resultados não publicados, 2006
- [2007EJO1324] M. Alice Carvalho, S. Esperança, T. Esteves and M. Fernanda Proença, *European Journal of Organic Chemistry*, 2007, 1324
- [2007BMCL1376] Bernard R. Neustadt, Hong Liu, Jinsong Hao et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007, 1376
- [2007BMC2479] Janin, Y. L., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2007, 2479
- [2007BMC2551] Aleš Imramovský, Slovenko Polanc, Jarmila Vinšová, Marijan Kočvar, Josef Jampílek, Zuzana Rečková, Jarmila Kaustová, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2007, 2551
- [2007BMC7144] Morten Brændvang and Lise-Lotte Gundersen, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2007, 15, 7144
- [2007BMCL4791] A. Carta, M. Palomba, G. Paglietti, P. Molicotti, B. Pagliettib, Sara Cannasb and S. Zanettib, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2007, 17, 4791

- [2007BMCL5483] Alexander Domling, Sepp Achatz and Barbara Beck, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007, 17, 5483
- [2007EJM420] B. Narayana Swamy, T.K. Suma, G. Venkateswara Rao, G. Chandrasekara Reddy, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, 42, 420
- [2007EJO4881] M. J. Alves, M. A. Carvalho, Silvia Carvalho, Alice M. Dias, Francisco H. Fernandes, M. F. Proença, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 4881
- [2007T3745] Zaki, M and Proença, M. F., *Tetrahedron*, 2007, 3745
- [2007JME4766] Dinesh Rai, Monika Johar, Naveen C. Srivastav, Tracey Manning, B. Agrawal, Dennis Y. Kunimoto, and Rakesh Kumar, *J. Med. Chem.*, 2007, 50, 4766
- [2007JME6080] Chunhua Qiao, Amol Gupte, Helena I. Boshoff, Daniel J. Wilson, Eric M. Bennett, Ravindranadh V. Somu, Clifton E. Barry, and Courtney C. Aldrich, *J. Med. Chem.*, 2007, 50, 6080
- [2007PS183] Barbara Cacciari, Chiara Bolcato, Giampiero Spalluto, Karl-Norbet Klotz, Magdalena Bacilieri, Francesca Deflorian and Stefano Moro, *Purinergic Signalling*, 2007, 183
- [2008T10339] Ahmad Sami Shawali, Hamdi M. Hassaneen, Nabil Kh. Shurrab, *Tetrahedron*, 2008, 64, 10339
- [2008BMC6075] Cécile Gasse, Dominique Douguet, Valérie Huteau, Gilles Marchal, Hélène Munier-Lehmann and Sylvie Pochet, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008, 16, 6075
- [2008DDT1090] Rivers, E.C.; Mancera, R.L., *Drug Discovery Today*, 2008, 13, 1090
- [2008JME2606] Maria-Teresa Gutierrez-Lugo and Carole A. Bewley, *J. Med. Chemistry*, 2008, 51, 2606
- [2008JME5349] João Neres, Nicholas P. Labello, Ravindranadh V. Somu, Helena I. Boshoff, Daniel J. Wilson, Jagadeshwar Vannada, Liqiang Chen, Clifton E. Barry III, Eric M. Bennett, and Courtney C. Aldrich, *J. Med. Chemistry*, 2008, 51, 5349
- [2008JME7495] Amol Gupte, Helena I. Boshoff, Daniel J. Wilson, João Neres, Nicholas P. Labello, Ravindranadh V. Somu, Chengguo Xing, Clifton E. Barry III, and Courtney C. Aldrich, *J. Med. Chem.*, 2008, 23, 7495

- [2008MI1] Anne J. Lenaerts, Mary Ann DeGroot and Ian M. Orme, *Trends in Microbiology*, 2008, 48
- [2008UP1] Magdi Zaki, M. F. Proença, *Resultados não publicados*, 2008
- [2009APC469] Paresh Zalavadiya, Satish Tala, Jignesh Akbari, and Hitendra Joshi, *Arch. Pharm. Chem.*, 2009, 342, 469
- [2009BMCL967] Bernard R. Neustadt, Hong Liu, Jinsong Hao et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009, 967
- [2009BMC6512] Morten Brændvang, Vebjørn Bakken, Lise-Lotte Gundersen, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2009, 17, 6512
- [2009BMCL3297] Morten Brændvang, Colin Charnock, Lise-Lotte Gundersen, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009, 19, 3297
- [2009EJO4867] A. Ribeiro, M. A. Carvalho, M. F. Proença, *European Journal of Organic Chemistry*, 2009, 4867
- [2009EJM345] Palaniappan Senthilkumar, Murugesan Dinakaran, Perumal Yogeewari, Dharmarajan Sriram, Arnab China, Valakunja Nagaraja, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 44, 345
- [2009EJM2017] Amit Nayyar, Sanjay R. Patel, Mushtaque Shaikh, Evans Coutinho, Rahul Jain, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 44, 2017
- [2009EJM3837] Mahesh T. Chhabria, Mitesh H. Jani, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 44, 3837
- [2009EJM4169] Michael J. Hearn, Michael H. Cynamon, Michaeline F. Chen et al, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 44, 4169
- [2009T6903] Carla Correia, M. A. Carvalho, M. F. Proença, *Tetrahedron*, 2009, 6903
- [2009T5199] Heidi Roggen, Colin Charnock, Lise-Lotte Gundersen, *Tetrahedron*, 2009, 65, 5199
- [2009TL5617] Anton V. Dolzhenko, Giorgia Pastorin, Anna V. Dolzhenko, Wai Keung Chui, *Tetrahedron Letters*, 2009, 5617
- [2010BMC3885] Matthew L. Read, Morten Brændvang, Pedro O. Miranda, Lise-Lotte Gundersen, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2010, 18, 3885

- [2010TH1] C. Correia, Tese de Doutoramento, Universidade do Minho, 2010
- [2010NC1060] Kevin Pethe et al, Nature Communications, 2010, 1060
- [2010R413] Chen-Yuan Chiang, Rosella Centis and Giovanni Battista Migliori, Respirology, 2010, 15, 413
- [2010COCB456] Clifton E Barry and John S Blanchard, Current Opinion in Chemical Biology, 2010, 14, 456
- [2010JBS349] P. Gupta, V. Kumar e S. Paul, J. Braz. Chem. Soc., 2010, 21, 349
- [2010UP1] C. Correia, M. A. Carvalho, Resultados não publicados, 2010
- [2010MI162] Ann M. Ginsberg, Tuberculosis, 2010, 90, 162
- [2010MI1] <http://www.who.org> (World Health Organization. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning and Financing)
- [2010MI2] <http://www.tballiance.org>
- [2010MI3] <http://www.taacf.org>