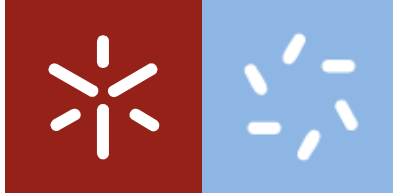




Universidade do Minho
Escola de Ciências

Mónica Cristina da Silva Fernandes

**Síntese de 6-aryl-4,8-diamino
(alquil/aryl)pirimidopirimidinas
com potencial atividade anticancerígena
para estudos SAR**



Universidade do Minho

Escola de Ciências

Mónica Cristina da Silva Fernandes

**Síntese de 6-aryl-4,8-diamino
(alquil/aryl)pirimidopirimidinas
com potencial atividade anticancerígena
para estudos SAR**

Dissertação submetida na Universidade do Minho
para a obtenção do grau de Mestre em Química Medicinal

Trabalho efetuado sob a orientação da
Professora Doutora Maria Alice Carvalho

DECLARAÇÃO

Nome: Mónica Cristina da Silva Fernandes

Endereço eletrónico: monicacsfernandes@hotmail.com

Cartão do Cidadão: 14235174 1 ZX2

Título da dissertação: Síntese de 6-aril-4,8-diamino(alquil/aril)pirimidopirimidinas com potencial atividade anticancerígena para estudos SAR

Orientador:

Professora Doutora Maria Alice Carvalho

Ano de conclusão: 2018

Mestrado em Química Medicinal

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

Universidade do Minho, ____ / ____ / ____

Assinatura: _____



*“Life is not easy for any of us. But what of that?
We must have perseverance and above all
confidence in ourselves. We must believe that
we are gifted for something and that this thing
must be attained.”*

Marie Curie

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho não seria possível sem as condições proporcionadas pela Universidade do Minho e pelo Departamento de Química.

Quero agradecer à minha orientadora e amiga, Doutora Maria Alice Carvalho, por todo o conhecimento, apoio e amizade concedidos durante este ano.

Aos meus amigos do Departamento de Química por toda a amizade e por todo o carinho com que sempre me trataram, vocês são os maiores.

À Ashly pela ajuda preciosa na realização do trabalho, e pela enorme amizade criada.

Ao David e à Juliana, por me apoiarem desde o primeiro momento em que cheguei à Universidade do Minho.

À Elisa e à Vânia pela rapidez com que sempre disponibilizaram as análises.

A todos os funcionários do Departamento de Química por toda a disponibilidade.

A todos os meus amigos pela preocupação e palavras de encorajamento.

À minha família, um enorme obrigada, em especial aos meus tios José e Susana por me acolherem, aos meus avós pelo interesse demonstrado em acompanhar sempre o meu desempenho, e aos meus pais, Fátima e Manuel, e a minha irmã Carolina, por sempre me terem apoiado e ‘aturado’ incondicionalmente.

Ao Emanuel, por todas as horas que esperou por mim, por estar sempre presente e acima de tudo por acreditar sempre em mim.

A todos, que de alguma forma contribuíram para que a realização deste trabalho fosse possível, obrigada.

RESUMO

O diaminomaleonitrilo (DAMN) obteve-se comercialmente e foi feito reagir com trietil ortoformiato para gerar o (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicianovinil)formimidato de etilo. Por reação do (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicianovinil)formimidato de etilo com diversas aminas primárias e DBU obtiveram-se 5-amino-4-(cianoformimidoil)imidazoles.

Os imidazoles foram colocados a reagir com uma diversidade de aldeídos aromáticos em meio básico tendo-se obtido as 6-carbamoilpurinas. Através de uma reação de desidratação as 6-carbamoilpurinas converteram-se em 6-cianopurinas. As 6-cianopurinas também foram obtidas por reação dos imidazoles com o ortobenzoato de etilo.

As 6-cianopurinas foram colocadas a reagir com hidrazidas em meio básico, originando as dihidro-pirimido[5,4-*d*]pirimidinas ou uma mistura desta com amidinopurina. A dihidro-pirimido[5,4-*d*]pirimidinas e as misturas de dihidro-pirimido[5,4-*d*]pirimidinas com amidinopurina foram convertidas pirimido[5,4-*d*]pirimidinas por reação com um nucleófilo.

Todos os compostos foram caracterizados pelos métodos físicos e espectroscópicos habituais, ponto de fusão, análise elementar, infravermelho, ^1H RMN, ^{13}C RMN e técnicas bidimensionais $^1\text{H}/^{13}\text{C}$.

ABSTRACT

Diaminomaleonitrile (DAMN) was obtained commercially and was treated with triethyl orthoformate to give the ethyl-(*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicyanovinyl)formimidate. Reaction of the ethyl-(*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicyanovinyl)formimidate with several primary amines followed by treatment with DBU gave the 5-amino-4-(cyanoformimidoyl)imidazoles.

The imidazoles reacted with a variety of aromatic aldehydes, in basic medium, to give the 6-carbamoylpurines. Through a dehydration reaction, the 6-carbamoylpurines were converted into 6-cyanopurines. The 6-cyanopurines were also obtained from the reaction of imidazoles with orthobenzoate.

The 6-cyanopurines reacted with hydrazides, in basic medium, generated the dihydropyrimido[5,4-*d*]pyrimidines (DHPP) or a mixture of DHPP with amidinopurine. The pure dihydropyrimido[5,4-*d*]pyrimidines or the mixtures of DHPP and amidinopurine were converted to aromatic pyrimido[5,4-*d*]pyrimidine by reaction with a nucleophile.

All compounds were characterized by the usual physical and spectroscopic methods, melting point, elemental analysis, infrared, ¹H NMR, ¹³C NMR, including heteronuclear correlation techniques (HMBC and HMQC).

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Ar	Grupo aromático
BSA	N,O-bis(trimetilsilil)acetamida
BtH	Benzotiadiazole
DAMN	Diaminomaleonitrilo
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0.]undec-7-eno
DCiPE	1,2-bis(diciclohexilfosfin)etano
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMMS	Dimetoxi(metil)silano
DMSO	Dimetilsulfoxido
DMSO-d ₆	Dimetilsulfoxido deuterado
FVP	Pirólise rápida sob vácuo (Flash Vacuum Pyrolysis)
HMBC	Correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional, em RMN
HMQC	Correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN
HT	Hidrotalcito
IV	Infravermelho
<i>m</i>	Posição <i>meta</i> do anel benzênico
MSTFA	<i>N</i> -metil- <i>N</i> -(trimetilsilil)trifluoroacetamida
MTBE	Éter-metil-terc-butílico

<i>o</i>	Posição <i>orto</i> do anel benzénico
<i>p</i>	Posição <i>para</i> do anel benzénico
<i>pf</i>	Ponto de fusão
PMHS	Polimetilhidrosiloxano
POMs	Polioxometalatos
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
ta	Temperatura ambiente
THF	Tetrahydrofurano
TLC	Cromatografia em camada fina

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	v
RESUMO	vii
ABSTRACT	ix
ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	xi
ÍNDICE	xiii
CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO	1
1.1 O cancro.....	3
1.1.1 Tratamentos disponíveis.....	4
1.2 Resultados anteriores.....	5
1.3 Métodos para a conversão de amidas em nitrilos.....	6
1.3.1 Métodos usando silanos e/ou catalisadores de complexos metálicos	6
1.3.2 Métodos usando cloreto de oxalila	13
1.3.3 Métodos usando compostos de fósforo.....	15
1.3.4 Métodos usando ácidos de Lewis	19
1.3.5 Métodos usando cloreto de paládio	23
1.3.6 Métodos usando cloreto cianúrico	25
1.3.7 Outros métodos.....	26
1.3.8 Métodos mais antigos	30
CAPÍTULO 2 - DISCUSSÃO	33
2.1 Introdução	34
2.2 Síntese de reagentes de partida.....	34
2.2.1 Síntese do imidato 51	34
2.2.2 Síntese de imidazoles 2.....	35
2.3 Síntese de Purinas	37
2.3.1 Síntese de 6-carbamoilpurinas 3.....	38
2.3.1.1 Caracterização física, analítica e espectroscópica	45
2.3.2 Síntese das 6-cianopurinas 1.....	68
2.3.2.1 A partir de imidazoles 2	68
2.3.2.2 A partir das 6-carbamoilpurinas 3	70
2.3.2.3 Caracterização física, analítica e espectroscópica	75
2.3.3 Síntese de pirimidopirimidinas	92

2.3.3.1	Síntese e tentativa de síntese de dihidro-pirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas 52	92
2.3.3.1.1	Caracterização física, analítica e espectroscópica	94
2.3.3.2	Síntese de pirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas 54	113
2.3.3.2.1	. Caracterização física, analítica e espectroscópica	116
Considerações finais		145
CAPÍTULO 3 - PARTE EXPERIMENTAL.....		147
3.1	Síntese de 6-carbamoilpurinas 3	150
3.2	Síntese de 6-cianopurinas 1	156
3.3	Síntese e tentativas de sínteses de dihidro-pirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas 52.....	161
3.4	Síntese de pirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas 54.....	169
BIBLIOGRAFIA.....		177

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

1.1 O cancro...

Os nossos órgãos são formados por tecidos, e estes por conjuntos de células. Essas células num ciclo de vida normal, crescem, dividem-se para formar novas células, envelhecem e morrem. Contudo, às vezes são formadas novas células sem que seja necessário e as células mais velhas não morrem, formando-se um conjunto de células extra, que origina o tumor (fig.1) [1].

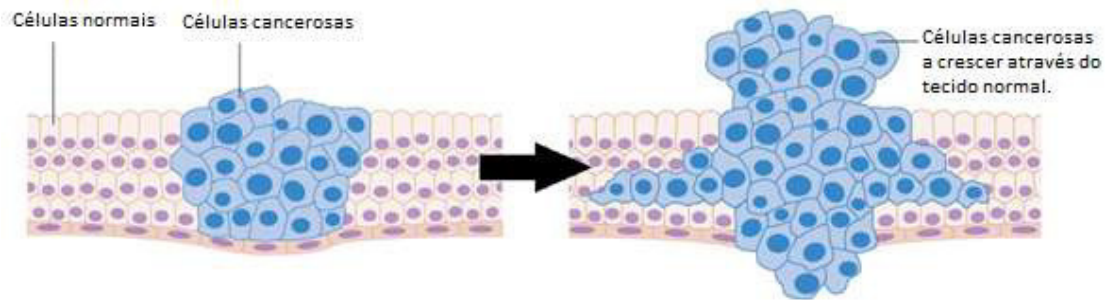


Figura 1 [2]

As causas pelas quais o cancro ocorre nos indivíduos são muito variadas, desde fatores externos, como o tabaco, organismos infecciosos, uma dieta pouco saudável, a fatores internos tais como mutações genéticas, alterações hormonais e sistema imunitário deficiente. [3]

Em 2015 registaram-se 8,8 milhões de mortes derivadas do cancro, tornando-o a principal causa de morte a nível mundial. O cancro do pulmão foi o que apresentou maior incidência com 1,69 milhões de mortes, seguidamente o cancro do fígado com 788 mil mortes, 775 mil mortes ocorreram devido ao cancro colo-rectal, o cancro do estômago provocou 754 mil mortes e o cancro da mama 571 mil mortes (gráfico 1) [4].

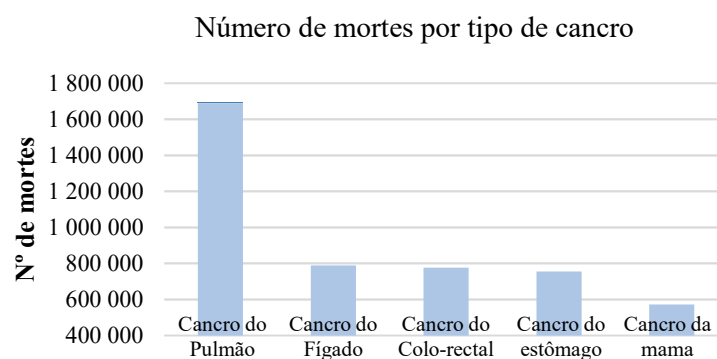


Gráfico 1

1.1.1 Tratamentos disponíveis...

O desenvolvimento de terapias capazes de combater o cancro é, hoje em dia, uma prioridade e uma necessidade. Cirurgia, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia, e terapia direcionada, são os tratamentos mais comuns para combater o cancro [5]. Na tabela 1 são apresentadas vantagens e desvantagens desses tratamentos [6].

Tabela 1 - Vantagens e desvantagens de alguns tratamentos usados no cancro.

<i>Opção de tratamento</i>	Vantagens	Desvantagens
<i>Cirurgia</i>	Útil no tratamento de cancro localizado, pode ser beneficiada se usada com quimioterapia no pré e no pós-operatório.	Possibilidade de recorrência do cancro e é ineficaz no caso das metástases.
<i>Radioterapia</i>	Cancros específicos de órgãos são curáveis com a radioterapia combinada com outras terapias, eficaz com o pós-operatório para evitar a recorrência de tumor.	Causa danos subletais em células normais.
<i>Quimioterapia</i>	Inibe a rápida proliferação das células.	Inibe o crescimento de células normais necessárias para o manutenção de folículos pilosos, medula óssea e células do trato gastrointestinal, provoca náuseas e vômitos.
<i>Terapia direccionada</i>	Interfere com moléculas específicas necessárias para o crescimento e progressão do tumor.	Os alvos das drogas podem sofrer mutação ou tornam-se resistentes a esse inibidor em particular.

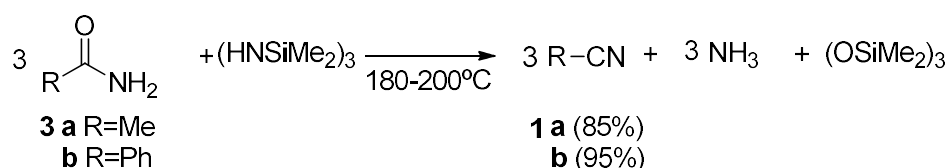
As características heterogéneas do cancro, tornam os tratamentos disponíveis atualmente insuficientes para o tratamento da doença. Por isso é necessário continuar o desenvolvimento de novas terapias.

1.3 Métodos para a conversão de amidas em nitrilos

Os métodos para desidratação de amidas apresentados na literatura mostram-se muito variados. Estes métodos envolvem o uso de silanos, de complexos metálicos, reagentes como o cloreto de oxalila, pentóxido de fósforo, tricloreto de alumínio, entre outros. Em seguida são apresentados os métodos disponíveis na literatura para a desidratação de amidas.

1.3.1 Métodos usando silanos e/ou catalisadores de complexos metálicos

Em 1970, foi apresentado por W. Dennis o método em que amidas reagiram com o hexametilciclotrisilazano (HNSiMe₂)₃ para originar o nitrilo correspondente. O autor usou como amidas, a benzamida e a acetamida, a temperaturas entre 180-200°C, e obteve, respetivamente, o benzonitrilo com 95% de rendimento e o acetonitrilo com 85 % de rendimento [13]. Nesta reação foram usados 3 equivalentes de amida por cada unidade de (HNSiMe₂)₃, para originar o nitrilo **1** como produto principal (esquema 2).



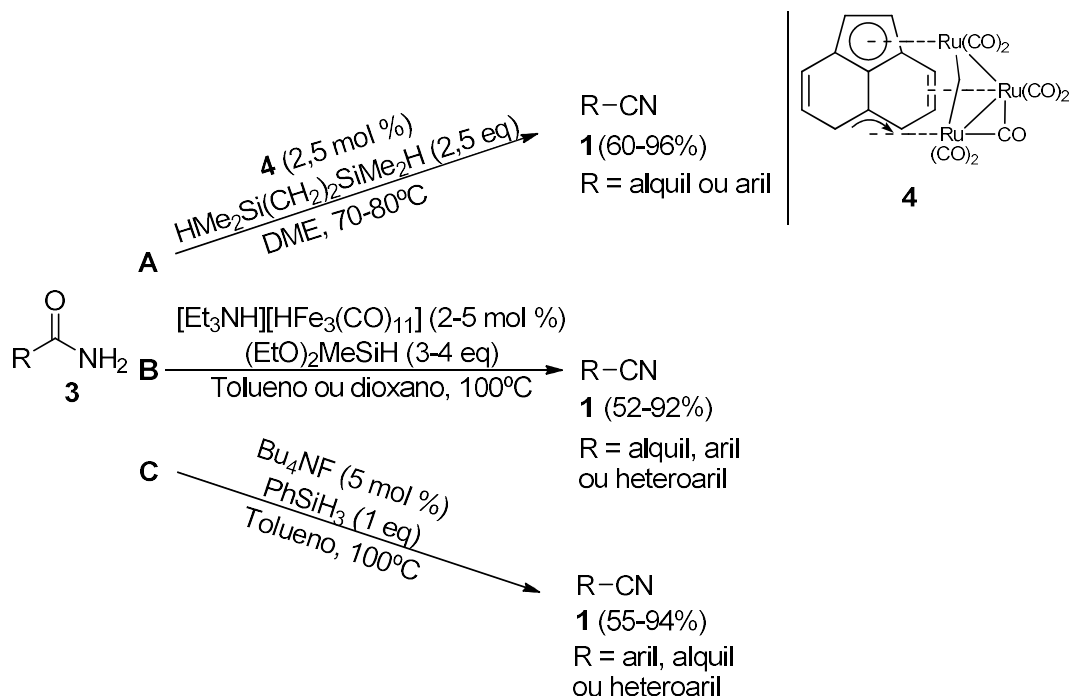
Esquema 2

Anos mais tarde, foram usados silanos em conjunto com catalisadores, apresentados por equipas distintas como a de Nagashima, Beller, Enthelar, Fenske, Sortais e Buchwald para desidratação de amidas.

Nagashima usou o complexo de ruténio ($\mu_3, \eta^2, \eta^3, \eta^5$ - acenafílen)Ru₃(CO)₇ **4**, esquema 3. Amidas primárias, arílicas e alquílicas, foram colocadas na presença de **4** (2,5 - 5 mol %) em conjunto com o silano HMe₂Si(CH₂)₂SiMe₂H (2,5 equivalentes), em DME com temperaturas a variar entre 70-80°C, sob atmosfera de nitrogénio, e foram obtidos os respetivos nitrilos com rendimentos entre 60-96% (esquema 3-A) [14].

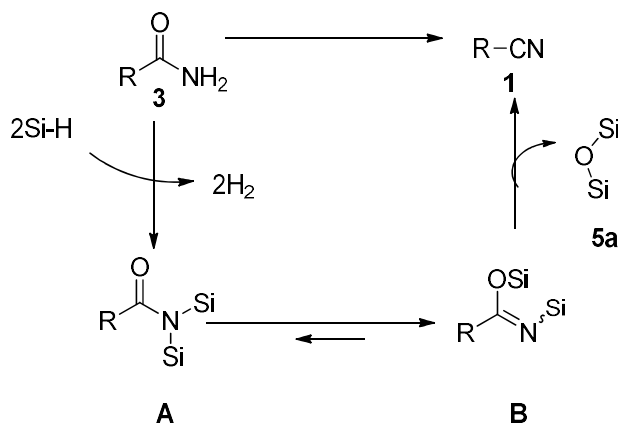
O grupo de Beller apostou nos silanos na presença de catalisadores de ferro ou fluoreto.

Quando usaram catalisadores de ferro, o método aplicado englobou o uso do catalisador $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{HFe}_3(\text{CO})_{11}]$ com quantidades a variar entre 2-5 mol %, em conjunto com o silano $(\text{EtO})_2\text{MeSiH}$ (3 ou 4 equivalentes), em tolueno ou 1,4-dioxano, a 100°C , sob atmosfera de argón. Amidas primárias aromáticas (com grupos dadores e retiradores de electrões), heteroaromáticas e alifáticas, foram sujeitas às condições reacionais apresentadas no esquema 3, e geraram os respetivos nitrilos com rendimentos razoáveis a excelentes (52-92%) (esquema 3-B) [15]. Quando diferentes amidas aromáticas, com grupos eletrodadores e eletroretiradores, uma amida heteroaromática e uma amida alifática foram tratadas com Bu_4NF (5 mol %), um equivalente do silano PhSiH_3 , em tolueno, a 100°C , sob atmosfera de argón, foram obtidos os correspondentes nitrilos com rendimentos entre 55-94% (esquema 3-C) [16]



Esquema 3

Nos três casos a reação procede de acordo com o mecanismo representado a seguir proposto inicialmente por Nagashima [14]. Este mecanismo sugere que a amida primária reage com dois equivalentes de Si-H para originar **A** que está em equilíbrio com **B**. Seguidamente o intermediário **B** liberta a espécie **5** e forma-se o nitrilo **1** (esquema 4).



Esquema 4

Mais tarde Stephan Enthaler e o seu grupo de investigação efetuaram a desidratação de amidas usando o *N*-metil-*N*-(trimetilsilil)trifluoroacetamida (MSTFA) na presença de catalisadores de urânio, zinco, ferro e cobre (esquema 5).

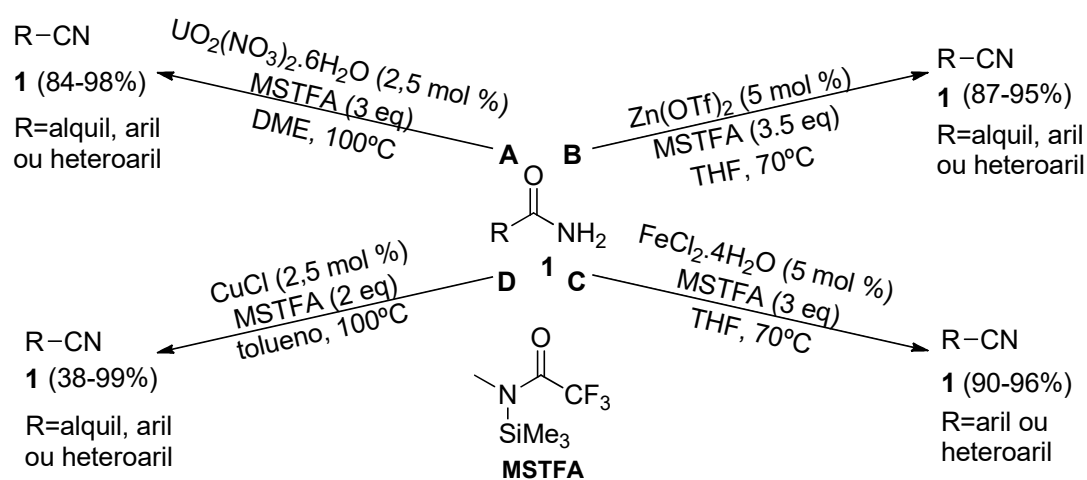
Num primeiro estudo foi aplicado o MSTFA em conjunto com um catalisador de urânio ($\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$). O modelo selecionado para otimizar as condições foi o 4-F-benzamida. Para estabelecer as melhores condições, os autores efetuaram ensaios em que variaram a quantidade de catalisador, o solvente, a temperatura de reação e a quantidade de MSTFA. Após análise dos resultados, estabeleceram $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ como fonte de urânio (2,5 mol %), MSTFA (3eq), dimetoxietano como solvente, a 100°C. As condições estabelecidas foram aplicadas aos vários tipos de benzamidas com grupos dadores e retiradores de eletrões, sistemas heteroaromáticos com núcleo de tiofeno e de piridina, e os correspondentes nitrilos foram obtidos com rendimentos entre 84-98% (Esquema 5-A) [17].

Num segundo estudo, o MSTFA foi usado em conjunto com um catalisador de zinco ($\text{Zn}(\text{OTf})_2$). O sistema otimizado incluiu $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (5 mol %), MSTFA (3.5 eq), THF, a 70°C durante 24h, resultando os nitrilos com excelentes rendimentos (87-95%). O método foi aplicado a uma amida alquílica, amidas arílicas, contendo grupos dadores e retiradores de eletrões, e amidas heteroaromáticas (Esquema 5-B) [18].

Num terceiro estudo Stephan e a sua equipa combinaram MSTFA com uma fonte de ferro. As condições determinadas foram aplicadas aos vários tipos de benzamidas com grupos eletrodadores e eletroretiradores, sistemas heteroaromáticos com núcleo de tiofeno e obtiveram-se os nitrilos **1** com excelentes rendimentos (90-96%). Quando estas condições foram aplicadas a uma amida contendo um núcleo de piridina não foi possível

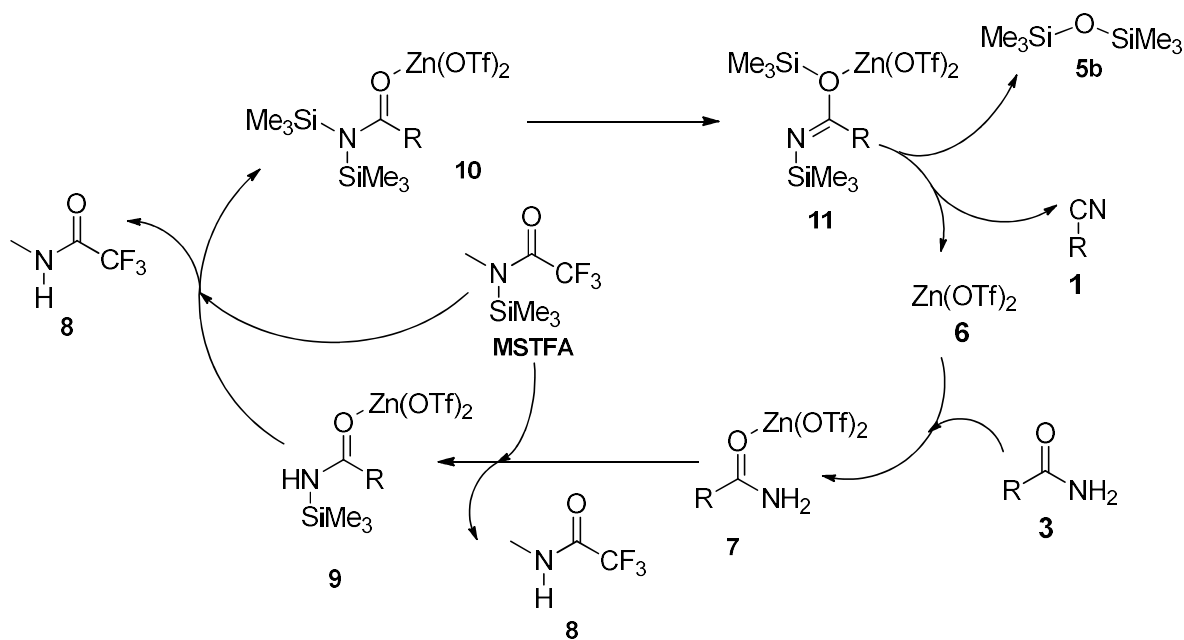
obter o respetivo nitrilo. Para além do MSTFA os autores testaram também o *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) obtendo-se resultados similares aos do MSTFA. Outras fontes de ferro como FeBr_3 , $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$ e $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ também foram usados e a benzamida foi obtida com bons rendimentos (esquema 5-C) [19].

Num quarto estudo, foi aplicado o MSTFA com catalisador de cobre (esquema 5-D). Este método foi aplicado com sucesso a amidas primárias alquílicas e arílicas com grupos eletrodadores e eletroretiradores. O novo sistema foi altamente seletivo para a conversão de amidas em nitrilos e mesmo para substratos possuidores de grupos funcionais sensíveis à redução, como grupos nitro e olefinas (esquema 5-D) [20].



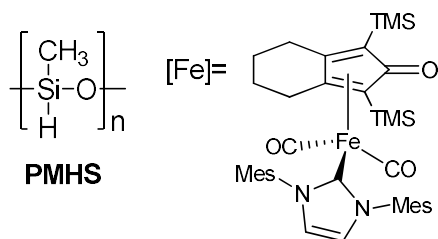
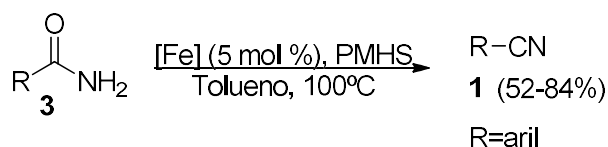
Esquema 5

Stephan Enthaler e os seus colegas propõem um mecanismo de reação similar ao reportado por Nagashima descrito anteriormente no esquema 4. O mecanismo apresentado no esquema 6 usa o catalisador de zinco como exemplo, mas o mecanismo ocorre da mesma forma para os diferentes catalisadores metálicos. Inicialmente o catalisador metálico ativa a amida primária através da coordenação com o oxigénio do carbonilo, dando assim possibilidade ao MSTFA para transferir o grupo trimetilsilil para gerar as espécies **8** e **9**. Posteriormente é transferido a partir do MSTFA um segundo equivalente de trimetilsilil à espécie monossililada **9** formando assim o intermediário **11** e novamente uma unidade de **8** é eliminada. A espécie **11** sofre um rearranjo formando a espécie **12**, na presença do catalisador é eliminado o nitrilo **1** e o siloxano **5b**.



Esquema 6

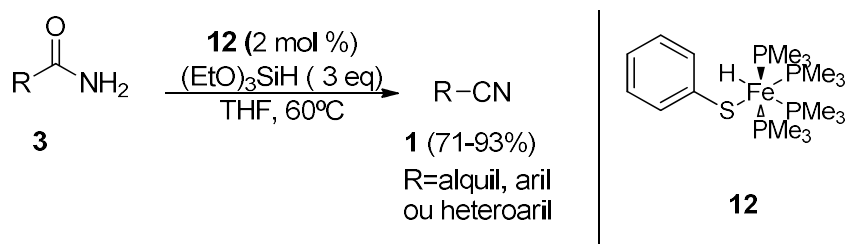
Saravanakumar Elangovan e os seus colegas sintetizaram um complexo tipo-Knölker contendo um ligando de carbeno *N*-heterocíclico que quando usado em conjunto com o polimetilhidrosiloxano (PMHS) foi aplicado na desidratação de amidas. O procedimento apresentado envolve o uso de 5 mol % de [Fe], PMHS (5 equivalentes), em tolueno, a 100°C de acordo com o esquema 7. Essas condições foram aplicadas a amidas aromáticas e os nitrilos foram obtidos com rendimentos entre 52-84% [21].



Esquema 7

Em 2016, Fenske e a sua equipa, apresentaram também um sistema para desidratação de uma variedade de amidas usando complexos de ferro como catalisadores e silanos como agentes redutores. As condições testadas compreenderam variações no solvente, na temperatura da reação, no silano (quantidade de silano a usar e diferentes

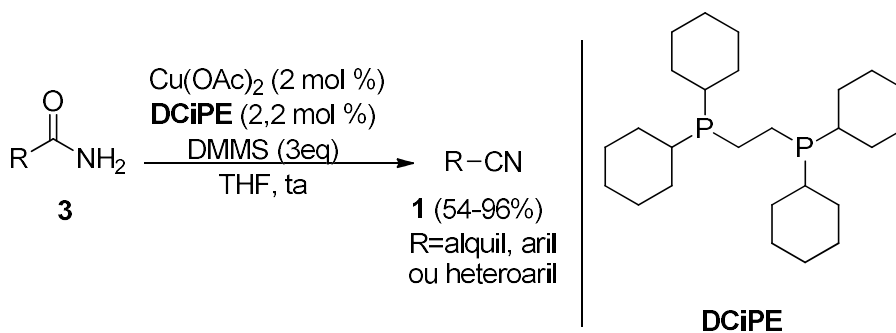
silanos), na quantidade do catalisador e no tempo de reação. Após os vários testes, os autores selecionaram como silano o $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ (3 equivalentes), o complexo de ferro **12** (2 mol %), em THF, a 60°C (esquema 8).



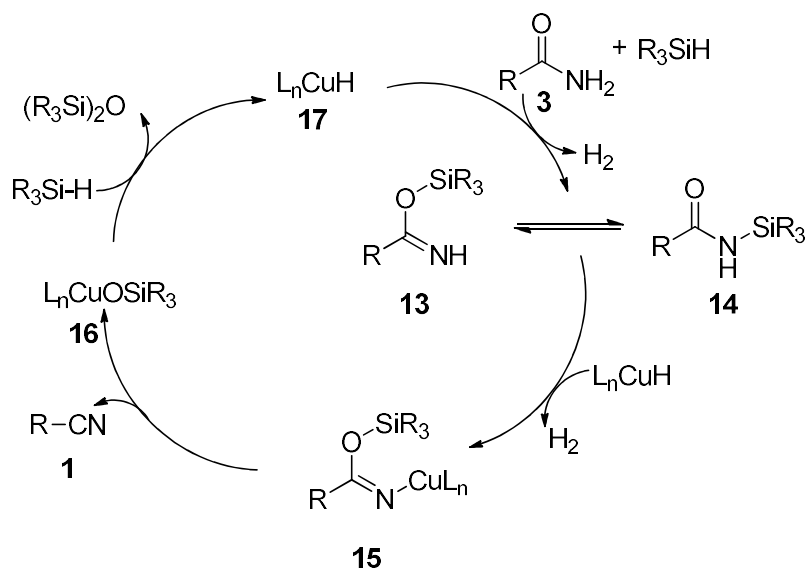
Este método foi aplicado a benzamidas substituídas, amidas alifáticas e uma amida heteroaromática e obtiveram-se os respetivos nitrilos com rendimentos entre 71 e 93% [22].

Em 2018, Buchwald e os seus colaboradores apresentam um método de desidratação de amidas usando como catalisador o hidreto de cobre (CuH), gerado “in situ”. O método reportado envolveu a adição à amida **3** de 2 mol % de acetato de cobre (II), 2,2 mol % de 1,2-bis(diciclohexilfosfin)etano (DCiPE), 3 equivalentes de dimetoxi(metil)silano (DMMS) em THF à temperatura ambiente [23].

As condições estabelecidas foram aplicadas a amidas alquílicas, arílicas e heteroarílicas, e foram obtidos rendimentos entre 54-96%.



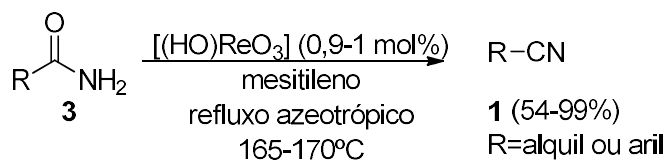
O mecanismo proposto pelos autores (esquema 10) é o similar ao apresentado por Nagashima [14] (esquema 4). Contudo, no caso presente o segundo passo de sililação foi eliminado uma vez que é o complexo de cobre que se vai ligar ao nitrogénio (esquema 10). Os autores referem que é necessário menos energia para a ligação nitrogénio-complexo de cobre do que ligação nitrogénio-silano (esquema 10).



Esquema 10

Yamamoto e o seu grupo de trabalho apresentaram complexos de Rénio (VII) como catalisadores extremamente ativos para a conversão de amidas em nitrilos. Amidas primárias, alquílicas e arílicas, foram tratadas com uma solução aquosa (65-70% peso) de ácido perrénico (0,9-1 mol%), em mesitileno, a temperaturas entre 165-170°C durante 1 dia, tendo dado origem aos respetivos nitrilos com rendimentos bons a excelentes (54-99%). O método mostrou-se interessante uma vez que para uma das amidas em estudo (2-metil-benzamida) foi possível reutilizar o catalisador em 3 ciclos catalíticos sem perda de atividade (o nitrilo aromático foi sempre obtido com rendimentos superiores a 99%) (esquema 11) [24,25].

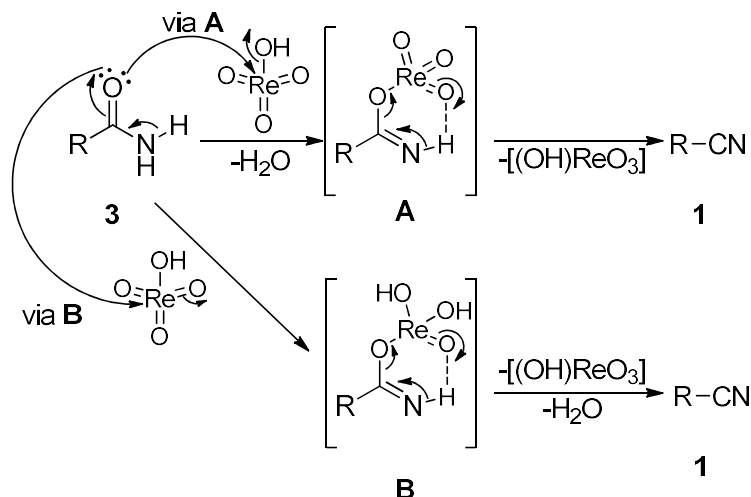
O método foi ainda aplicado a uma reação em larga escala, usando a orto-toluamida, e o nitrilo foi isolado com rendimento de 97%.



Esquema 11

O mecanismo proposto por Yamamoto apresenta-se no esquema 12 e pode seguir dois caminhos. O ataque do oxigénio da amida ao ácido perrénico pode levar à formação do intermediário **A**, com libertação de uma molécula de água, ou à espécie **B**. Se a reação tiver seguido o caminho A, o estado de transição de 6 membros evolui para o nitrilo e ácido perrénico por transferência do próton do nitrogénio para o oxigénio e clivagem

simultânea da ligação oxigênio-carbono. Se a reação tiver seguido o caminho B, o estado de transição B evolui então para o nitrilo com eliminação de uma molécula de água (esquema 12).

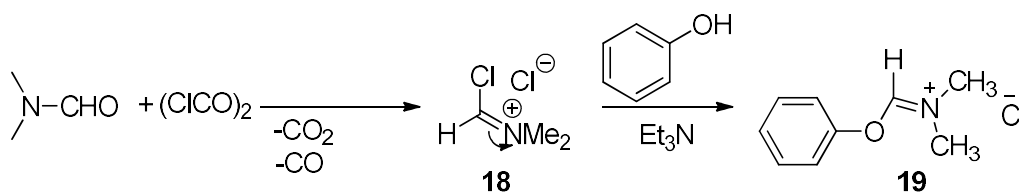


Esquema 12

1.3.2 Métodos usando cloreto de oxalila

Métodos usando (COCl)₂ foram apresentados por três grupos de investigação.

O composto **18** gerado a partir da reação do DMF com o cloreto de oxalilo (COCl)₂ foi apresentada em 1980 como agente desidratante de amidas e mais tarde, em 2013, como ponto de partida para um novo agente desidratante **19**. Este foi obtido por tratamento de **18** com fenol (esquema 13).

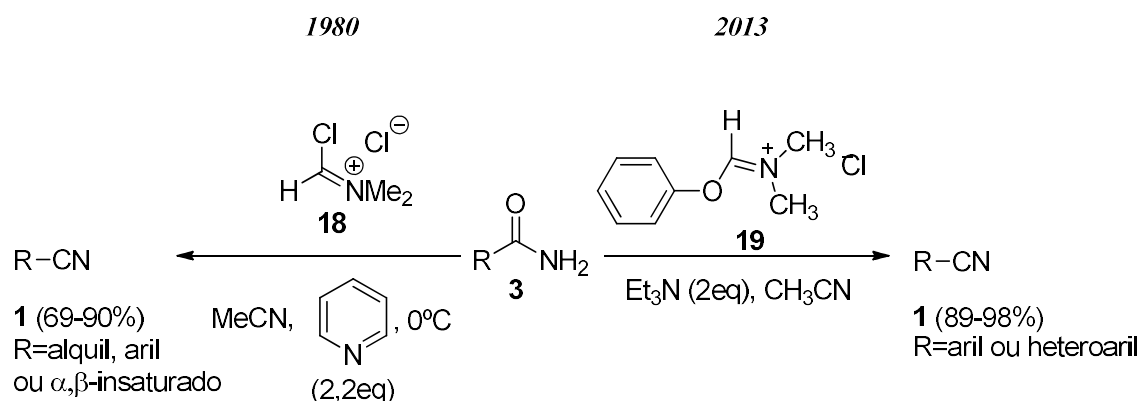


Esquema 13

O método descrito por T. M. Bargar e C. M. Riley implicou a adição da amida **3** a uma suspensão de **18** em acetonitrilo seguida da adição de piridina a 0°C. O produto da reação, o nitrilo correspondente, foi isolado após alguns minutos de reação (esquema 14) [26]. Este sistema funcionou para amidas alquílicas, aromáticas e α, β insaturadas, originando nitrilos com rendimentos entre 69-90%.

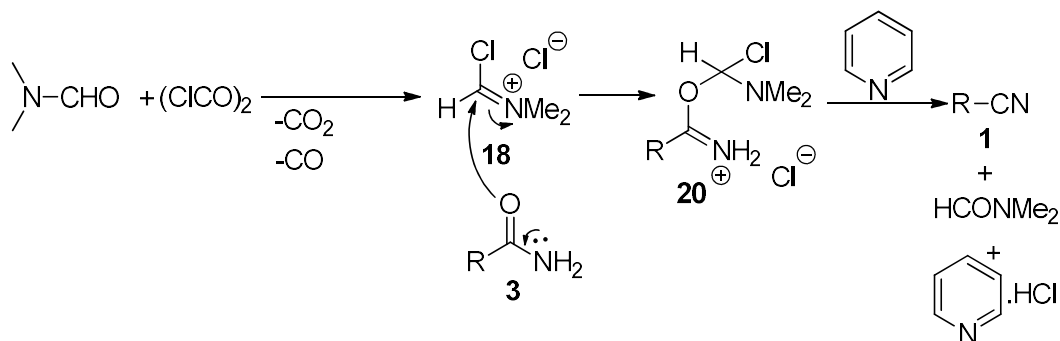
Capítulo 1- INTRODUÇÃO

Mais tarde, Yu-Qing Cao e os seus colegas usaram o composto **19** como agente desidratante. (esquema 14) [27]. O método foi aplicado a amidas aromáticas com grupos substituintes dadores e retiradores de elétrões, onde foi possível observar melhor reatividade para os anéis benzénicos contendo grupos dadores de elétrões. As reações apresentaram tempos entre 1.1-1.6h e foram obtidos nitrilos com rendimentos entre 89-98%.



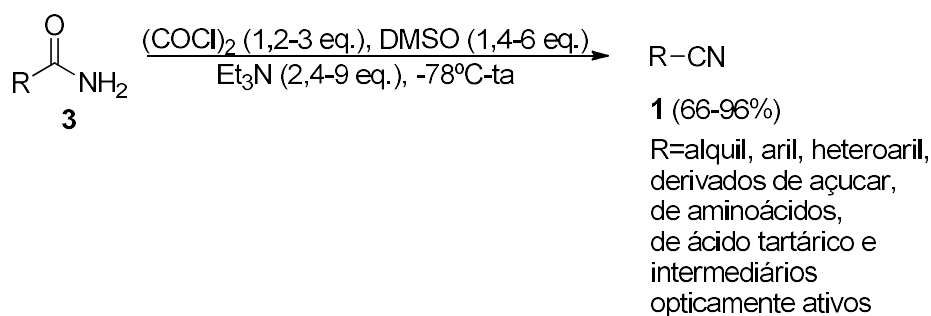
Esquema 14

O mecanismo proposto por T. M. Bargar e C. M. Riley apresenta-se no esquema 15.



Esquema 15

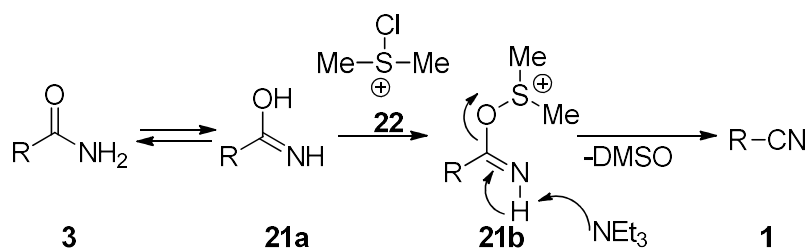
Aplicando o cloreto de oxalilo de acordo com as condições de Swern, em que este é usado juntamente com o DMSO e trietilamina (Et_3N), Ubukata e a sua equipa converteram amidas em nitrilos. Ao contrário da oxidação, que geralmente requer a preparação prévia da espécie ativada de DMSO, a desidratação foi conseguida sem esta preparação prévia. O $(\text{COCl})_2$ e a Et_3N foram sucessivamente adicionados a uma solução de amida em diclorometano e DMSO, a -78°C e em alguns casos a reação decorreu até à temperatura ambiente. Os nitrilos foram obtidos com rendimentos entre 66-96% (esquema 16) [28, 29].



Esquema 16

Este método foi aplicado a amidas alquílicas, arílicas, heteroarílicas, a derivados de açúcar, derivados de aminoácidos com grupos protetores, derivados de ácido tartárico e intermediários sintéticos opticamente ativos. Substratos contendo diversos grupos ácidos e básicos mais sensíveis não foram afetados devido à suavidade das condições usadas.

O mecanismo proposto pelos autores segue a via tradicional apresentada para as condições de Swern. A amida **3** quando em solução está em equilíbrio com a espécie **21a**, que na presença de **22** (espécie formada por reação do DMSO com o cloreto de oxalila), gera **21b**. A espécie **21b** na presença de trietilamina evolui para **1** por remoção do próton presente no grupo imina e eliminação de DMSO (esquema 17).

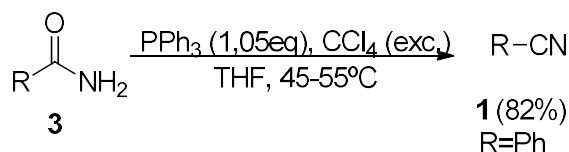


Esquema 17

1.3.3 Métodos usando compostos de fósforo

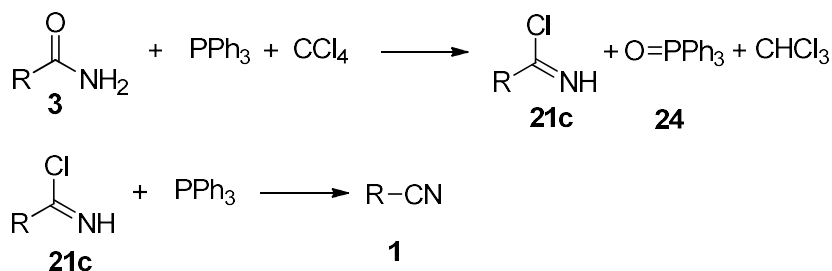
Usando as condições descritas na reação de Appel (PPh_3 e CCl_4), em 1970 Eisaku Yamato e Shigehiko Sugawara efetuaram a desidratação da benzamida.

O método usado consistiu na adição da amida em THF a uma mistura de PPh_3 (1,05 equivalentes), e CCl_4 (grande excesso), e deixaram a reação a uma temperatura de 45 a 55°C, esquema 18 [30].



Esquema 18

Os autores propuseram que o mecanismo segue a via do **esquema 19**.



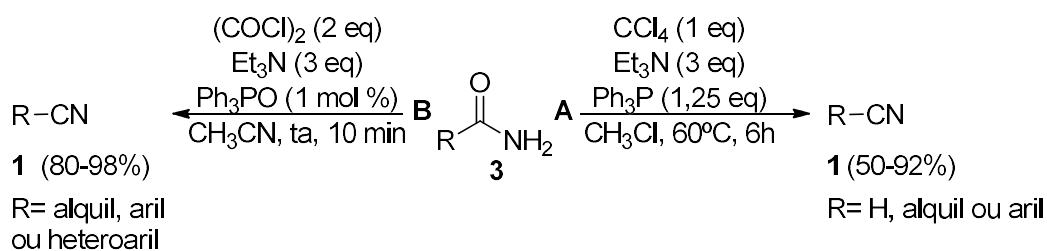
Esquema 19

Appel e a sua equipa usaram um método similar a E. Yamato para desidratar várias amidas. Além de utilização de CCl₄ e Ph₃P acrescentaram Et₃N e o método foi aplicado a diferentes amidas primárias, esquema 20A [31].

Este método apresenta alguns problemas pois a exposição a CCl₄ não é muito benéfica para o organismo, podendo provocar danos nos rins, e também se suspeita que seja cancerígeno. O uso estequiométrico de Ph₃P resulta na formação de grandes quantidades de Ph₃PO, o que dificulta o isolamento e a purificação dos produtos desejados.

Numa tentativa de tornar o método mais eficiente e mais ecológico, Sergei e a sua equipa apresentam uma adaptação do método descrito por Appel usando catálise de Ph₃PO na presença de cloreto de oxalilo (COCl)₂ e trietilamina.

Os autores conseguiram uma conversão completa de amida em nitrilo quando usaram 2 equivalentes de (COCl)₂, 1 mol % de Ph₃PO e 3 equivalentes de Et₃N, a melhor escolha como solvente foi o acetonitrilo (esquema 20B).



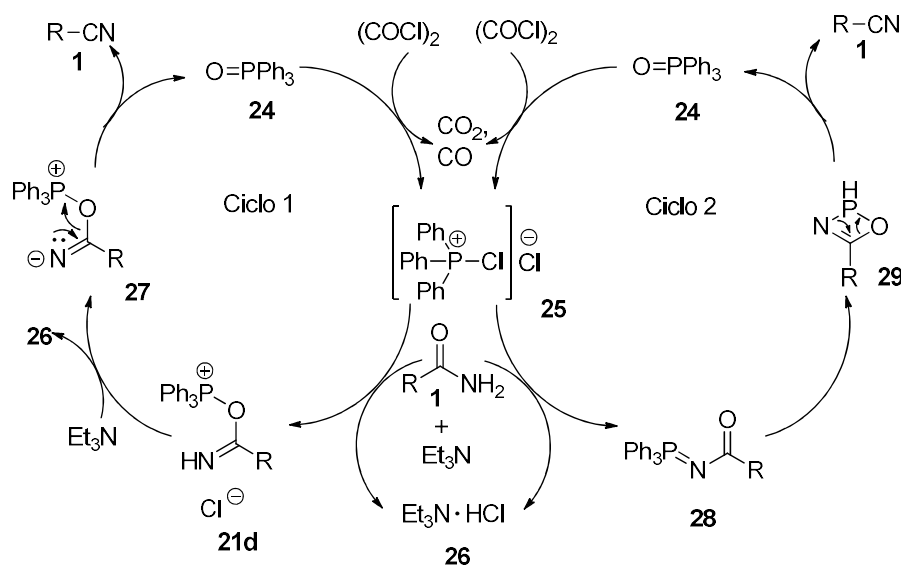
Esquema 20

Vários substratos, aromáticos, heteroaromáticos e alifáticos, incluindo derivados de α -hidroxilo e amino ácidos, foram escolhidos para se testarem as condições predefinidas. Os rendimentos da reação variaram entre 80 e 98%. O método não funcionou quando se usaram substratos possuidores de aminoácidos com grupo Boc [32].

Os autores apresentaram duas propostas de mecanismo para a formação do nitrilo (esquema 21).

Ambos os ciclos começam com a rápida formação do intermediário **25** por reação de Ph_3PO com $(\text{COCl})_2$. A seguir, no ciclo catalítico 1, o intermediário **25**, na presença de Et_3N reage com a amida **3** através do oxigênio para formar a espécie **21d**, que evolui para **27**, na presença de base (Et_3N) e finalmente origina o nitrilo e regenera **24**.

O ciclo 2 acontece através da formação de **28**, que é um intermediário muito instável. Apesar dos autores não conseguirem identificar os intermediários da reação por RMN, por a reação ser muito rápida, consideram que esta segunda via deve ser considerada como uma opção de mecanismo.

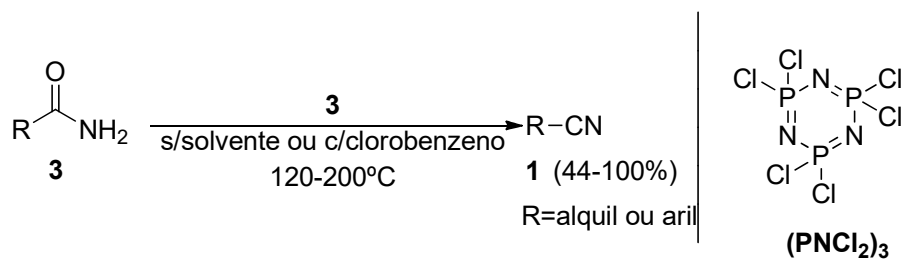


Esquema 21

Em 1972, John C. Graham e David H. Marr apresentaram o trímico de cloreto fosfonitrílico $(\text{PNCl}_2)_3$ para a conversão de amidas em nitrilos [33].

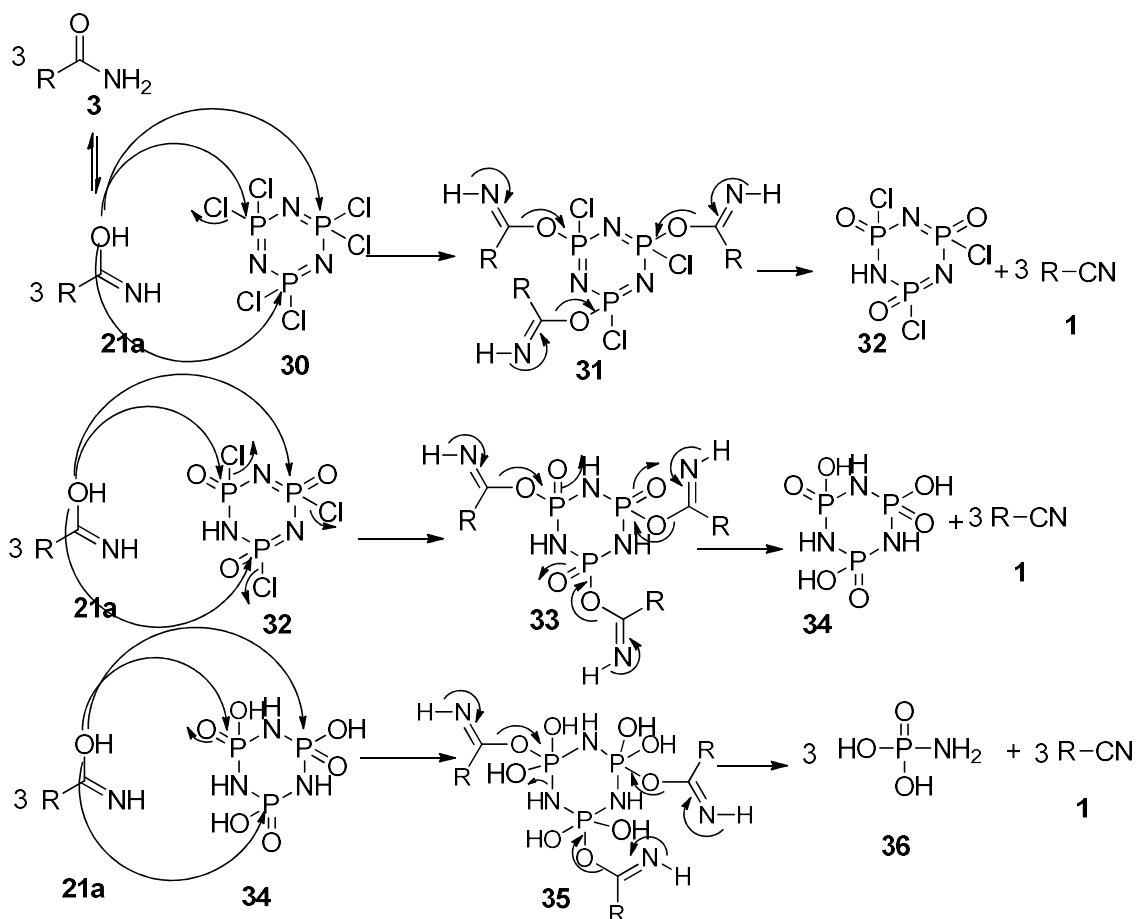
Os autores apresentam a desidratação com o $(\text{PNCl}_2)_3$ através de dois métodos, um com solvente e outro sem solvente. No primeiro caso refluxaram a amida e $(\text{PNCl}_2)_3$ em clorobenzeno. No segundo caso, a amida foi aquecida com o $(\text{PNCl}_2)_3$ até ao ponto de ebulição do nitrilo. Nessa altura ele começa a ser destilado e é separado da mistura reacional.

Vários fatores foram testados, tais como o número de equivalentes de amida (2-12 equivalentes) por cada unidade de $(\text{PNCl}_2)_3$, a temperatura ($120\text{-}200^\circ\text{C}$), e o uso ou não de solvente.



Esquema 22

As duas sínteses foram aplicadas a acríamida e amidas arílicas primárias, obtendo-se os correspondentes nitrilos com rendimentos de 44-100%.



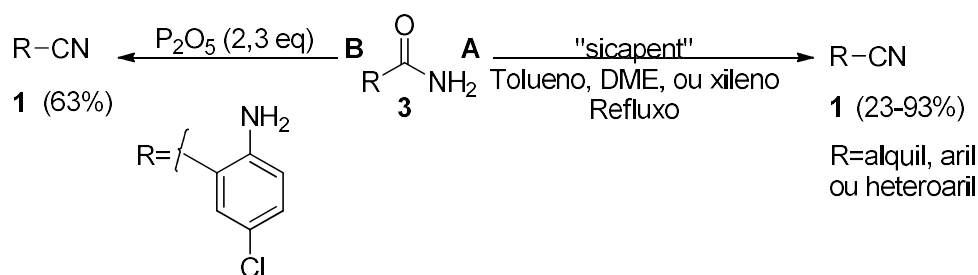
Esquema 23

O mecanismo proposto pelos autores apresenta-se no esquema 23. Cada unidade de $(\text{PNCl}_2)_3$ reage com 3 unidades de amida 3 originando 3 equivalentes do respetivo nitrilo 1. Seguidamente, o sub produto 31 originado anteriormente pode ser usado para converter

mais 3 equivalentes de amida, originando a espécie **25** que irá desidratar mais 3 equivalentes de amida **3**.

Delene Kaiser e Perry Kaye usaram SICAPENT® (pentóxido de fósforo ‘suportado’ num substrato inorgânico) na síntese de nitrilos a partir de amidas. Contudo este método normalmente só pode ser aplicado quando o nitrilo é suficientemente volátil para poder ser isolado por destilação. Por outro lado, as temperaturas elevadas que a utilização de P_2O_5 requer podem ser inconvenientes para determinados sistemas sensíveis à temperatura, e a extensa carbonização tornam a limpeza do material usado para efetuar a reação muito difícil. A reação da amida ocorreu com a “sicapent” na presença de DME, tolueno ou xileno, sob refluxo. O método foi aplicado a amidas primárias alquílicas, arílicas e heteroarílicas, obtendo-se o nitrilo com rendimentos entre 23-93% (esquema 24A) [34].

O P_2O_5 foi usado por S. S. Mahajan e A. Mahalakshmi para a desidratação da 2-amino-clorobenzamida. O método consistiu na junção do P_2O_5 com a amida, após a mistura reacional ter sido agitada durante 30 min, foi realizada uma destilação sob vácuo. No destilado obteve-se o produto desejado e um subproduto, o ácido fosfórico, que foram separados através de uma filtração. O nitrilo desejado foi obtido com 63% de rendimento (esquema 24B) [35].



Esquema 24

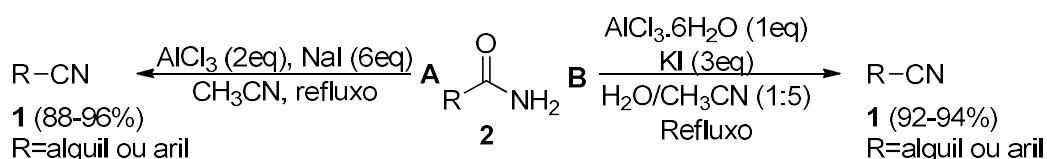
1.3.4 Métodos usando ácidos de Lewis

Boruah e o seu grupo de investigação reportaram o uso do sistema $AlCl_3$ -NaI em acetonitrilo para a desidratação de amidas e posteriormente o tricloreto de alumínio hexahidratado na presença de iodeto de potássio ($AlCl_3 \cdot 6H_2O/KI$) em meio não anidro, H_2O/CH_3CN .

Capítulo 1- INTRODUÇÃO

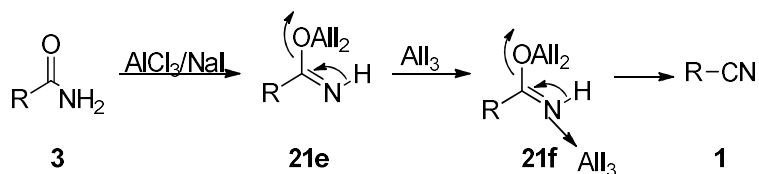
O primeiro método envolveu a junção de AlCl_3 anidro e NaI em acetonitrilo seco à temperatura ambiente. Seguidamente foi adicionada a amida e a reação continuou sob refluxo até terminar. Com este método foram desidratadas 3 amidas, uma alquílica e duas arílicas, e os rendimentos obtidos variaram de 88-96% (esquema 25A) [36].

No segundo método os autores começaram por preparar uma solução de $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e KI numa mistura de água/acetonitrilo (1:5), à temperatura ambiente, à qual adicionaram a amida e refluxaram a mistura reacional em seguida. Este método foi aplicado a amidas primárias, uma arílica e outra alquílica, permitindo produzir os respetivos nitrilos com um rendimento superior a 92% (esquema 25B) [37].



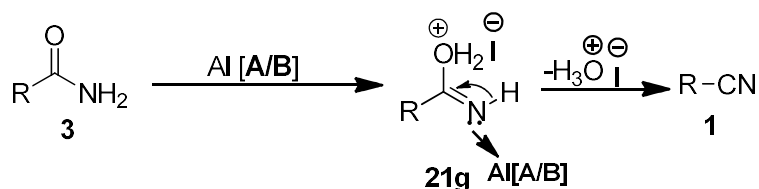
Esquema 25

No primeiro caso o mecanismo proposto pelos autores refere que a reação entre o AlCl_3 e o NaI gera iodeto de alumínio *in situ* (AlI_3) que participa na desidratação de amidas de acordo com o esquema 26. Após a formação da espécie **23b**, a libertação do hidrogénio ligada ao átomo de nitrogénio é catalisada pelo ácido de Lewis AlI_3 (esquema 26).



Esquema 26

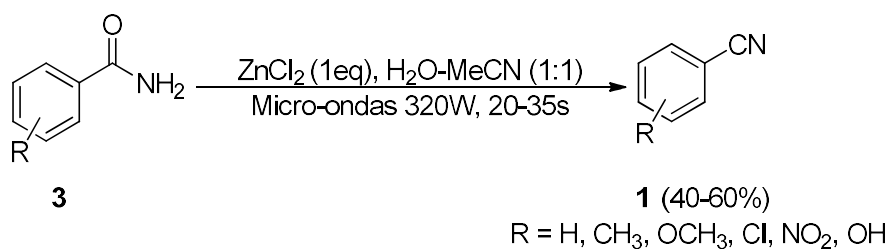
Os autores consideram que o mecanismo da reação apresentada no segundo método começa com a formação do complexo $[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6]\text{Cl}_3$, quando o AlCl_3 é dissolvido em água, que na presença de iodeto de potássio gera $[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6]\text{I}_3$. Este último complexo, em solução pode existir em equilíbrio, por exemplo, com as espécies $[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_5(\text{OH})]^{2+} \cdot \text{H}^+ \cdot 3\text{I}^-$ [A] ou $[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_4(\text{OH})_2]^+ \cdot 2\text{H}^+ \cdot 3\text{I}^-$ [B]. O ácido libertado nestes processos de equilíbrio pode protonar o oxigénio da amida resultando na sua desidratação, de acordo com o esquema 27.



Esquema 27

O cloreto de zinco (ZnCl_2) foi também apresentado como catalisador para conversão de amidas em nitrilos. K. Manjula e M. Pasha sugeriram que à mistura do ZnCl_2 em acetonitrilo aquoso era adicionada a amida e seguidamente era tudo colocado sob irradiação micro-ondas. Durante o estudo, verificaram que a utilização de tempos de reação elevados levaram a menores rendimentos pelo que o controlo cuidadoso da reação se mostrou essencial (esquema 28) [38].

Este método foi aplicado a diferentes amidas aromáticas e os nitrilos correspondentes foram isolados com rendimentos moderados a bons (40-60%), após tempos de irradiação que variaram entre 20 e 35 segundos.



Esquema 28

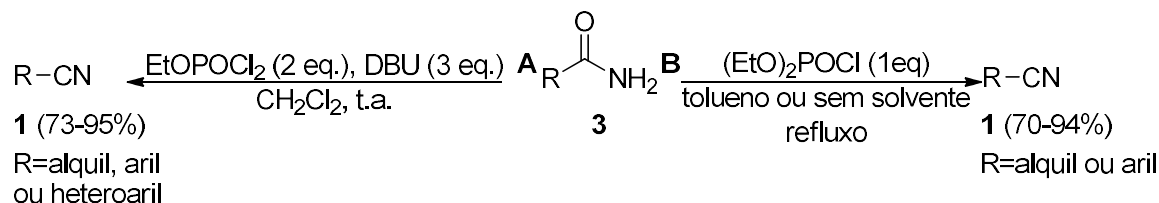
Shia e a sua equipa usaram vários agentes desidratantes de fósforo como, EtOPOCl_2 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{OPOCl}_2$, $[(\text{CH}_3)_2\text{NPOCl}_2]$ e $[(\text{CH}_3)_2\text{NPCl}_2]$ em combinação com diferentes bases (DBU, piridina ou Et_3N), na tentativa de desidratação de amidas. O EtOPOCl_2 em combinação com DBU foi a metodologia que proporcionou tempos reacionais mais curtos e rendimentos de reação mais elevados.

As condições otimizadas, foram aplicadas a amidas aromáticas, heteroaromáticas e alifáticas, obtendo-se os respetivos nitrilos com rendimentos entre 73-95% (esquema 29A) [39].

Já Z. Shahsavari-Fard e A.R. Sardarian usaram o clorofosfato de dietilo ($(\text{EtO})_2\text{POCl}$) para o mesmo fim. A reação foi efetuada usando como solvente o tolueno, ou na ausência de solvente, e em ambos os casos com aquecimento.

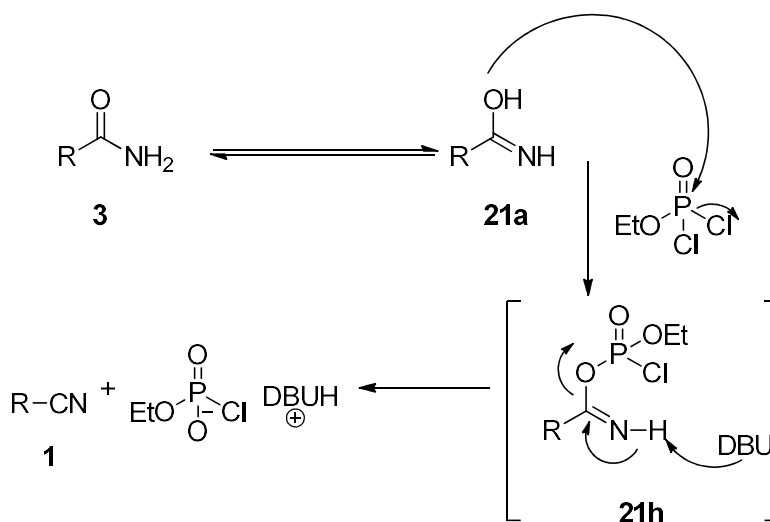
Capítulo 1- INTRODUÇÃO

O método foi aplicado a amidas primárias alquílicas e arílicas, com grupos dadores e retiradores de elétrons. Os rendimentos variaram entre 70-94 %, apresentando-se ligeiramente mais elevados nas reações em que não foi usado solvente (esquema 29B) [40].



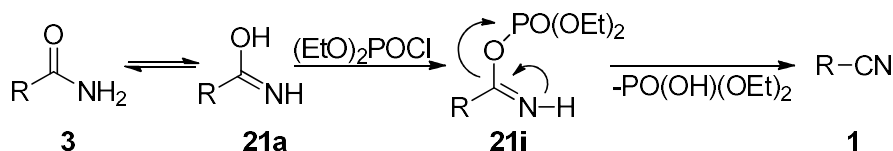
Esquema 29

No caso em que se usa o EtOPOCl_2 é proposto o mecanismo apresentado no esquema 30. Na presença de diclorofosfato de etilo a amida gera a espécie ativada **21h**, em que o grupo carboxamida está acoplado com o diclorofosfato de etilo. Na presença de DBU este intermediário evolui para originar o produto final **1**.



Esquema 30

O mecanismo proposto para o uso de $(\text{EtO})_2\text{POCl}$ está descrito no esquema 31. Foi sugerido um equilíbrio da amida primária **3** com o ácido imídico **21a**, o qual pode reagir com o clorofosfato de dietilo originando o intermediário **21i** que por eliminação de $\text{PO}(\text{OH})(\text{OEt})_2$ gera o produto final **1**.



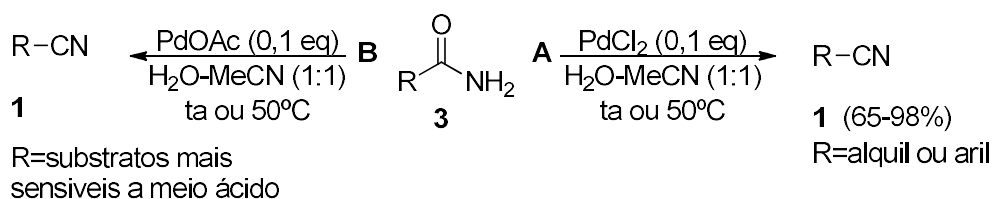
Esquema 31

Os autores consideraram que o método usando o $(\text{EtO})_2\text{POCl}$ apresenta mais vantagens que o reportado por Chun-Wei Kuo, que usou EtOPOCl_2 para o mesmo fim. A reação com $(\text{EtO})_2\text{POCl}$ apesar de levar a rendimentos de produto ligeiramente menores, proporciona reações mais rápidas, não carece de utilização de base, nem do uso de solventes tóxicos como diclorometano, é mais barato e menos sensível à humidade atmosférica.

1.3.5 Métodos usando cloreto de paládio

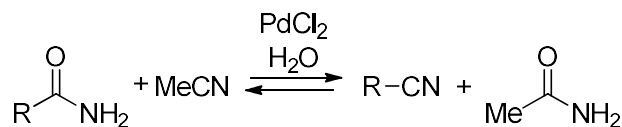
O grupo de Marazzi sugeriu o uso de PdCl_2 ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ em acetonitrilo aquoso para a desidratação de amidas.

Quando usaram o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ na desidratação, as soluções reacionais ficaram com um pH mais elevado do que quando usaram o PdCl_2 . Este resultado foi considerado importante uma vez que há substratos sensíveis a meio ácido, e nesses casos o uso de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ seria preferencial. Os autores verificaram também que a utilização da mistura de acetonitrilo e água, como solvente, era essencial para que a reação acontecesse (esquema 32A e B) [41].



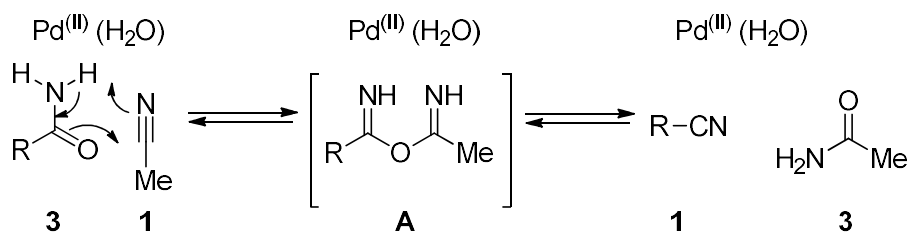
Esquema 32

Os substratos usados variaram entre amidas alifáticas a amidas aromáticas, em que as aromáticas apresentavam grupos retiradores ou grupos dadores de elétrons. Os rendimentos obtidos variaram entre 65-98%. A reação mostrou-se reversível, tendo os autores observado a transferência da água para o solvente, acetonitrilo como se observa no esquema 33.



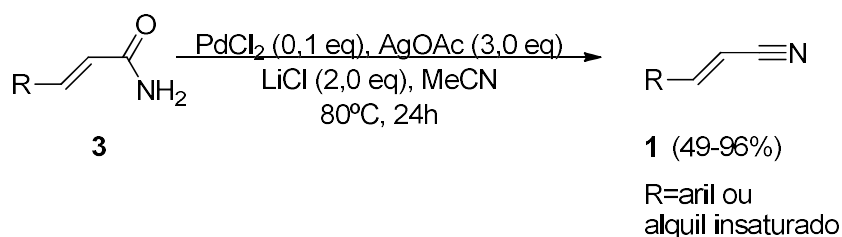
Esquema 33

Apesar do mecanismo da reação ainda não ter fundamentação experimental suficiente, os autores sugerem a formação de um complexo similar a **A**, em que devido à reversibilidade da reação, esta pode seguir em duas direções de acordo com o esquema 34.



Esquema 34

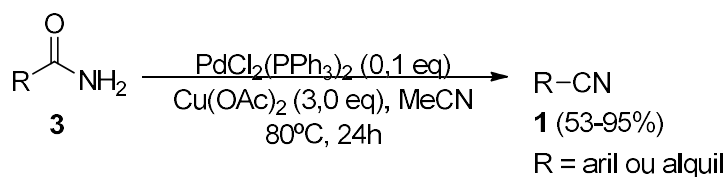
Mais tarde, o grupo de Dai apresentou dois métodos de síntese catalisada por paládio, um para amidas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturadas e outro para amidas alquílicas e arílicas. Os autores definiram como condições reacionais ideais para obter nitrilos a partir de amidas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturadas o uso de quantidade catalítica de PdCl₂ (0,1eq.), LiCl (2eq.), AgOAc (3eq.) em MeCN (esquema 35) [42]. Obtendo-se os nitrilos com rendimentos moderados a excelentes (49-96%).



Esquema 35

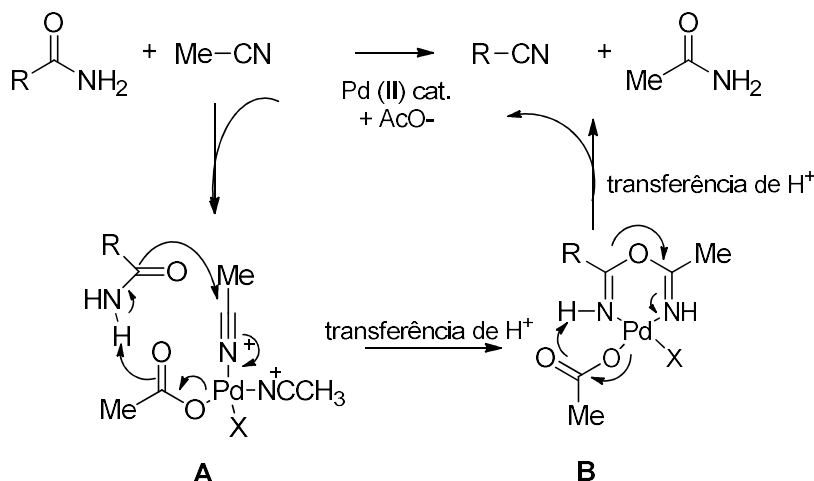
Quando as condições anteriores foram aplicadas a amidas aromáticas e alquílicas, os rendimentos obtidos foram muito baixos.

Após substituição do PdCl₂ e do AgOAc por Pd(PPh₃)₂Cl₂ e Cu(OAc)₂, respetivamente, foram obtidos os nitrilos aromáticos e alquílicos com rendimentos moderados a excelentes (53-95%), esquema 36.



Esquema 36

Mais uma vez o mecanismo da reação ainda não está muito claro. Os autores verificaram que a presença de acetonitrilo era essencial para ocorrer reação e era produzida uma quantidade equimolar de acetamida. Propuseram que o processo de desidratação da amida ocorria por troca de água entre a amida e o acetonitrilo. O processo é catalisado pelo paládio de acordo com o esquema 37.



Esquema 37

1.3.6 Métodos usando cloreto cianúrico

O cloreto cianúrico foi reportado por Fabrice Aquino e a sua equipa para desidratação de amidas heterocíclicas e por Philippe Maetz e Marc Rodriguez para obtenção de α -aminonitrilos

O procedimento geral refere a junção da amida ao DMF, à temperatura ambiente e posterior adição da solução de cloreto cianúrico em éter-metil-terc-butílico (MTBE). A reação ocorre à temperatura ambiente até terminar. O método foi aplicado a amidas derivadas de oxazole, e foram obtidos os nitrilos correspondentes com rendimentos a variar entre 63-99% (esquema 38) [43].

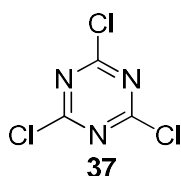


- 3 a**, R₁=H, R₂=Me, R₃=CONH₂
b, R₁=CONH₂, R₂=Me, R₃=OEt
c, R₁=H, R₂=CONH₂, R₃=OEt

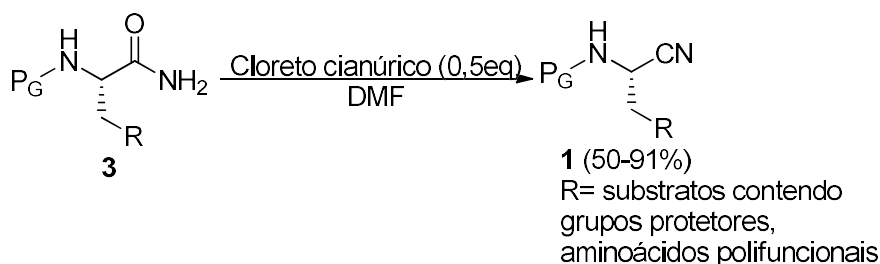
- 1 a**, R₁=H, R₂=Me, R₃=CN (99%)
b, R₁=CN, R₂=Me, R₃=OEt (63%)
c, R₁=H, R₂=CN, R₃=OEt (78%)

Esquema 38

Do mesmo modo, Philippe Maetz e Marc Rodriguez, também usaram o cloreto cianúrico combinado com DMF para desidratação de amidas quirais, para gerarem α -aminonitrilos [44].

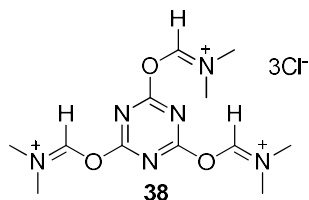


O método implica o uso de 0,5 equivalentes do cloreto cianúrico **37**, em DMF à temperatura ambiente. Os α -aminonitrilos foram obtidos com rendimentos que variaram entre 50-91 % dependendo do grupo protetor presente na amina, esquema 39.



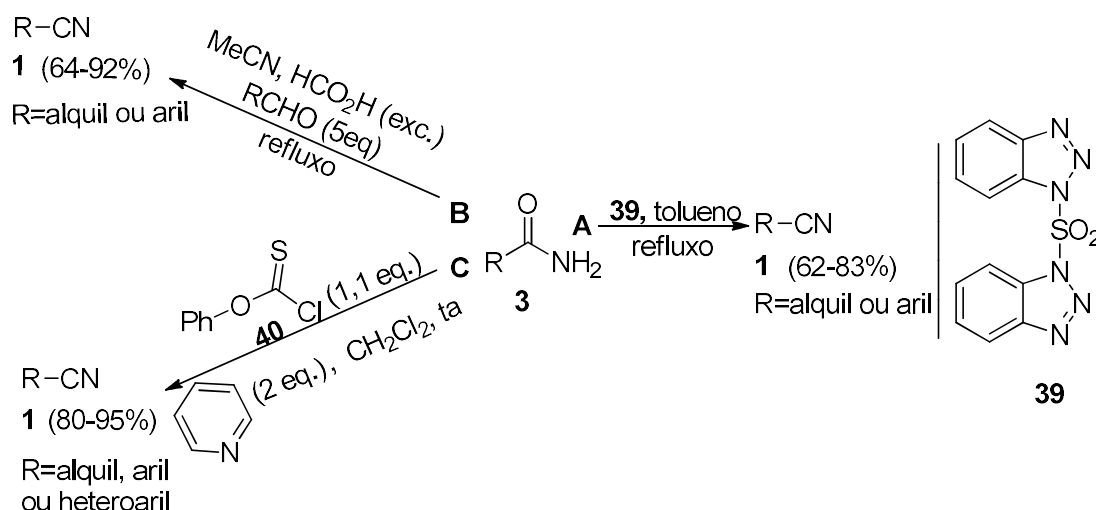
Esquema 39

Os autores acreditam que o processo de desidratação envolve como espécie reativa o aduto **38** formado pela reação entre o DMF e o cloreto cianúrico.



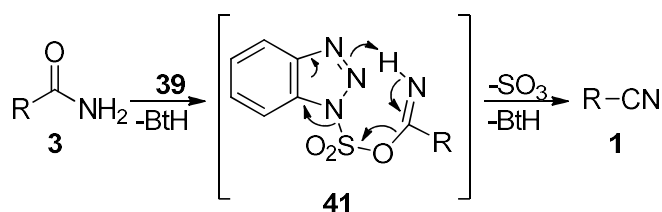
1.3.7 Outros métodos

Condições reacionais envolvendo o uso de 1,1'-sulfonildibenzotriazole, ou de ácido fórmico em conjunto com um aldeído, ou de clorotioformato de fenilo juntamente com piridina foram aplicadas para a desidratação de amidas (esquema 40).



Esquema 40

Alan R. Katrizky e os seus colaboradores referem o 1,1'-Sulfonildibenzotriazole **39** como um reagente versátil na desidratação de amidas alquílicas e aromáticas primárias. Amidas primárias foram tratadas com um equivalente de 1,1'-Sulfonildibenzotriazole **39** em tolueno, sob refluxo, tendo originado nitrilos com rendimentos entre 62-83%, esquema 40A. A reação procede de acordo com o mecanismo descrito no esquema 41 [45].

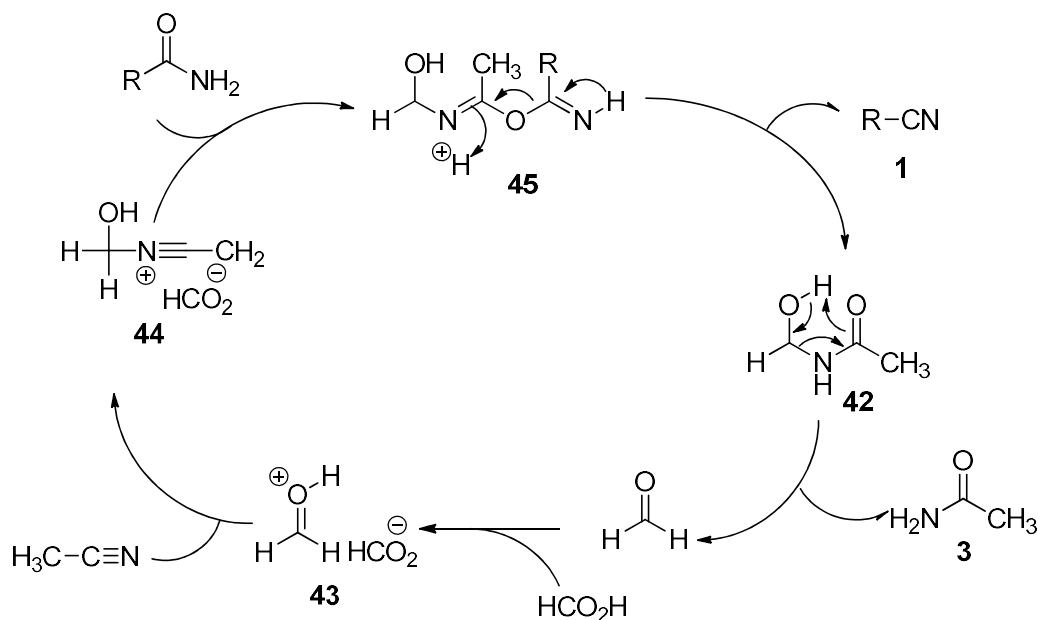


Esquema 41

No caso de Heck, Wagner e Mioskowski foi usado o ácido fórmico, catálise de um aldeído e acetonitrilo. Os melhores resultados foram obtidos com amidas primárias arílicas tendo os respectivos nitrilos sido obtidos com rendimentos entre 85-92%. Alquilamidas primárias também foram convertidas nos respetivos nitrilos com rendimentos um pouco mais baixos (64-92%). Este método pode ser aplicado a amidas que possuam diversos grupos funcionais como substituintes, em particular grupos hidroxilo, ácidos carboxílicos e cloretos. Amidas primárias contendo grupos alquino, éteres tetrahidropiraniolo ou tert-butildimetilsililo degradaram nas condições aplicadas. O procedimento apresentado por este grupo envolve a adição de excesso de ácido fórmico

e paraformaldeído (5 equivalentes) a uma solução da amida em acetonitrilo seguida de refluxo, esquema 40B.

O mecanismo proposto sugere que o aldeído facilita a transferência da molécula da água da amida para o acetonitrilo de acordo com o esquema 42 [46].



O método aplicado por D. Subhas Bose e P. Ravinder Goud envolve o uso de clorotioformato de fenilo **40** (1,1 equivalentes) e piridina (2 equivalentes) em diclorometano à temperatura ambiente. Amidas primárias alifáticas, aromáticas e hereroaromáticas foram desidratadas resultando ao nitrilos com rendimentos que entre 80-95%, esquema 40C [47].

Hidrotalcitos, molecular sieves, trióxido de tungstênio, e polioxometalatos foram também usados na desidratação de amidas.

Os hidrotalcitos (HTs), são argilas aniônicas ($Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3$) que apresentam uma forte capacidade de adsorção de metais podendo assim ser usadas para a criação de sistemas catalíticos de grande eficiência. A equipa de Kaneda sintetizou um sistema catalítico de vanádio com o hidrotalcito (V/HT), através da adição de HT a uma solução aquosa de VCl_3 .

O catalisador V/HT assim gerado foi usado para a conversão de amidas, alquílicas, arílicas e heteroarílicas, em nitrilos por refluxo em mesitileno. Os produtos finais foram isolados com rendimentos entre 50-94% (esquema 43A) [48].

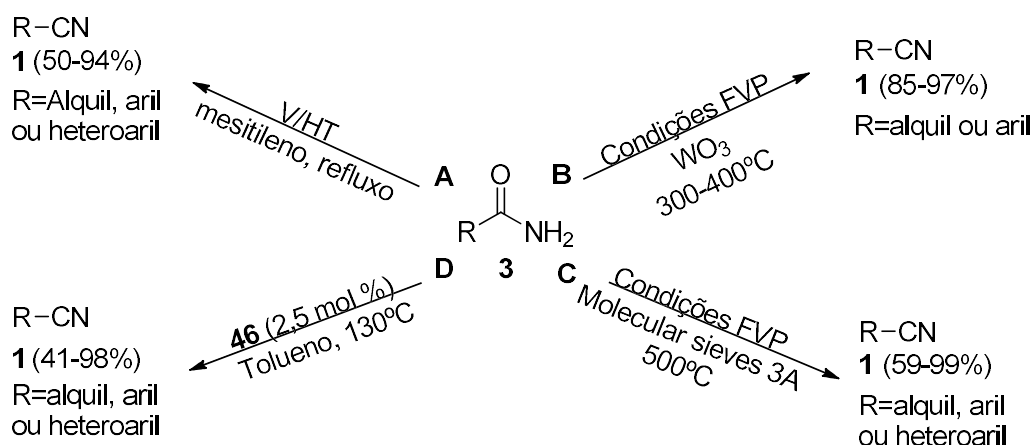
Kaneda propõe uma via similar à descrita por Yamamoto. Os autores sugeriram que a desidratação da amida ocorre por uma via similar à proposta por Ishihara e Yamamoto para a desidratação de amidas com o ácido perrénico (esquema 12) [24,25].

Jacqueline A. Campbell e a sua equipa reportaram como catalisadores, molecular sieves 3Å ou trióxido de tungsténio juntamente com o equipamento para produzir a pirólise rápida sob vácuo (Flash Vacuum Pyrolysis; FVP). O método permitiu a obtenção de nitrilos, com rendimentos excelentes a bons (59-99%), a partir de amidas primárias alquílicas, aromáticas e heteroaromáticas em condições neutras e com tempos de conversão muito curtos, quando foram usadas as molecular sieves, esquema 43C. Quando foi usado o trióxido de tungsténio as amidas alquílicas e arílicas foram convertidas em nitrilos com excelentes rendimentos (85-97%). A utilização do trióxido de tungsténio permite ainda que a reação seja efetuada na escala de multigramas, esquema 43B [49].

Os polioxometalatos (POMs) foram também propostos como catalisadores para catalise heterogénea, por Shintaro Itagaki et al. Os POMs são uma grande família de aglomerados aniônicos que consistem nos metais dos grupos 5 e 6 no seu estado de oxidação máximo.

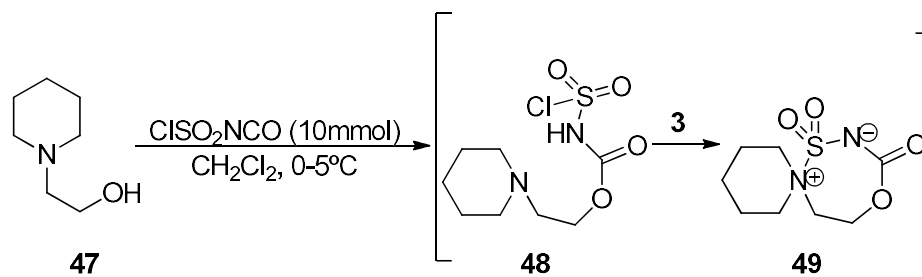
Os autores usaram 2,5 mol % do catalisador **46**, $\text{TBA}_4[\alpha\text{-H}_4\text{SiW}_{11}\text{O}_{39}]$, tolueno e refluxo a 130°C para desidratação de amidas primárias. Verificou-se também que o catalisador **I** mostrou atividade mesmo após 3 reutilizações.

Foram obtidos nitrilos com rendimentos entre 41-98% a partir de amidas primárias alquílicas, arílicas e heteroarílicas (esquema 43D) [50].



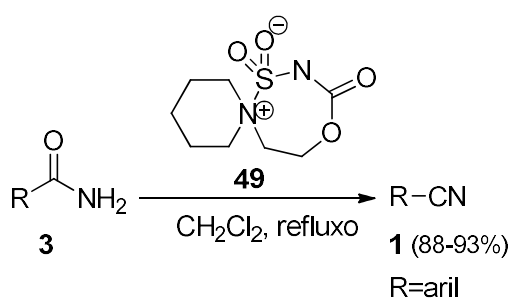
Esquema 43

O reagente cíclico tipo-Burgess **49** foi aplicado por Unnikrishann e a sua equipa para desidratarem amidas. O reagente **49** é gerado in situ, por reação de 1-(2-hidroxiethyl)-piperidina **47** com isocianato de clorossulfonilo (esquema 44).



Esquema 44

Após produção do reagente **49**, em diclorometano os autores adicionaram a amida à mistura reacional e submeteram-na a refluxo até toda a amida ser convertida em nitrilo. Foram obtidos rendimentos entre 88-93% (esquema 45) [51].

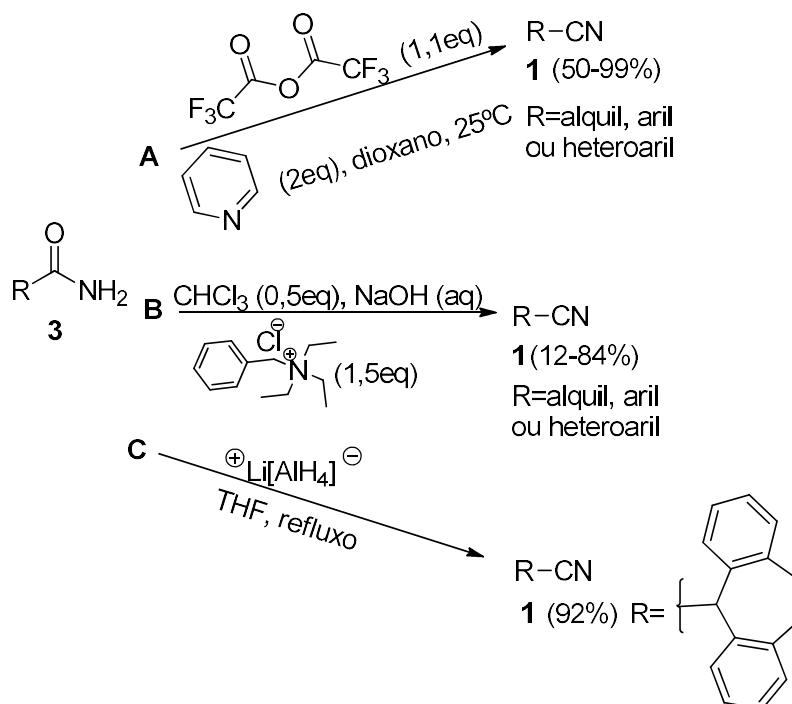


Esquema 45

1.3.8 Métodos mais antigos

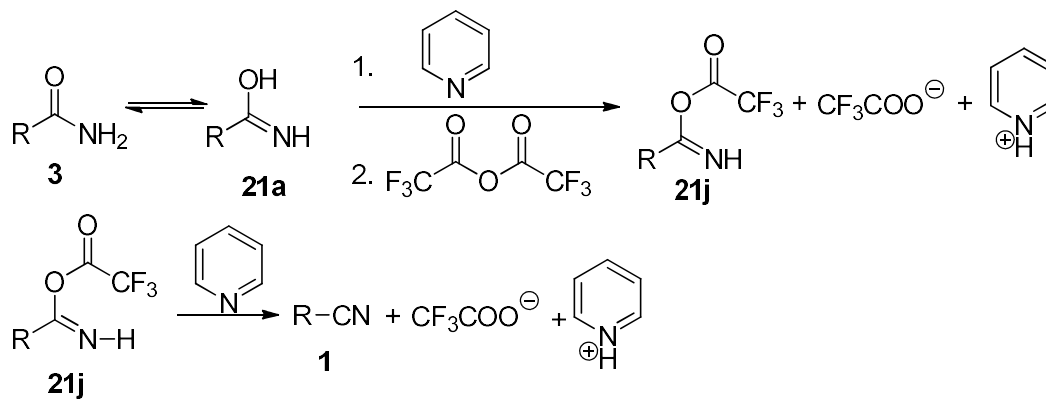
Ao recuar-se um pouco mais na cronologia encontraram-se descritos diversos métodos, contudo esses métodos apresentam pouca diversidade de exemplos e bastantes limitações quanto aos substratos possíveis de usar.

Um método para a transformação do grupo amida em nitrilo usando anidrido trifluoroacético foi apresentado por F. Campagna e a sua equipa [52]. O método descreve a adição do anidrido trifluoroacético (1,1 equivalentes) a uma solução de amida e piridina (2 equivalentes) em dioxano a temperatura inferior a 5°C. Os rendimentos obtidos do nitrilo correspondente variaram entre 50-99% para amidas alquílicas, aromáticas e heteroaromáticas, esquema 46A.



Esquema 46

Os autores sugerem que a desidratação ocorre de acordo com o esquema 47.



Esquema 47

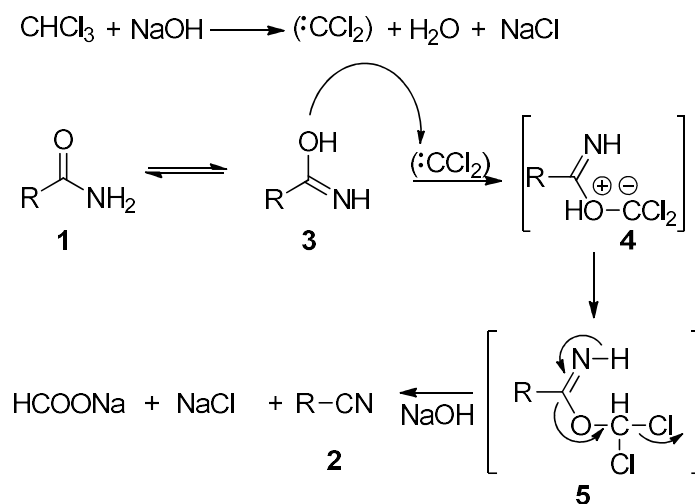
O método apresentado por Takahiro Saraie e restantes colegas envolveu o diclorometileno, um carbeno gerado in situ, num solvente orgânico.

O método consistiu na junção da amida, com cloreto de benziltriethylamónio (1,5 equivalentes), clorofórmio (0,5 equivalentes) e uma solução aquosa de 50 % de hidróxido de sódio aquoso, à temperatura ambiente.

Uma diversidade de amidas foi desidratada, desde amidas alquílicas, arílicas e heteroarílicas, obtendo-se nitrilos com rendimentos a variar entre 12-84%. Contudo, o

método mostra limitações quando aplicado a amidas contendo grupos enamina, amino ou hidroxilo, e amidas sensíveis a meio alcalino (esquema 46B). [53]

Os autores propuseram o mecanismo, em que o diclorometileno formado na fase orgânica reage com **21a** para gerar o intermediário **21k**, que após migração do próton seguida de clivagem da ligação carbono-oxigênio produz o nitrilo **1**, junto com cloreto de sódio e formiato de sódio.



Esquema 48

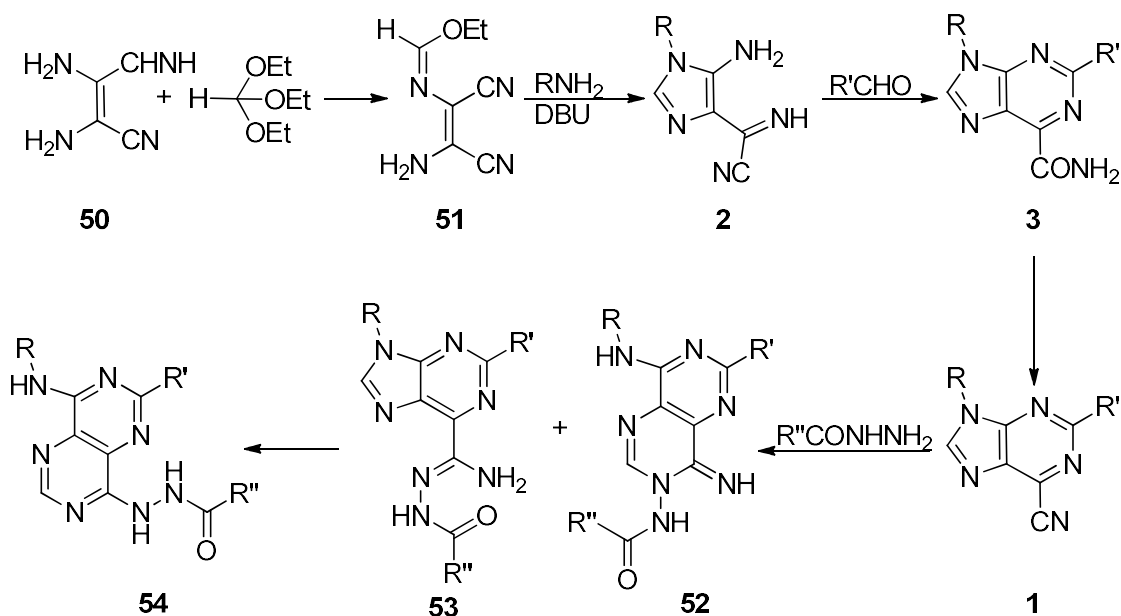
O hidreto de alumínio e lítio foi usado por L. G. Humber e M. A. Davis para converter uma cicloalquilamida primária em nitrilo por refluxo da amida com o hidreto de alumínio e lítio em THF. O nitrilo foi obtido com 92% de rendimento (esquema 46C) [54].

CAPÍTULO 2 - DISCUSSÃO

2.1 Introdução

Nesta secção são apresentados os resultados obtidos em cada etapa do trabalho.

Numa primeira parte aparecem os reagentes de partida, imidato e imidazoles, cujas sínteses já são conhecidas e os compostos já se encontram caracterizados. Numa segunda parte, são apresentados e discutidos os métodos para obtenção das 6-carbamoilpurinas **3** e das 6-cianopurinas **1**, e respetiva caracterização. Por último, apresenta-se a síntese e caracterização das pirimidopirimidinas **52** e **54**.

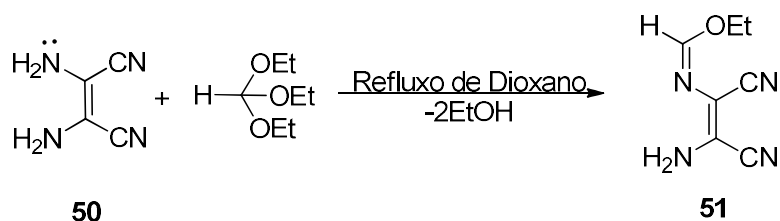


Esquema 49

2.2 Síntese de reagentes de partida

2.2.1 Síntese do imidato **51**

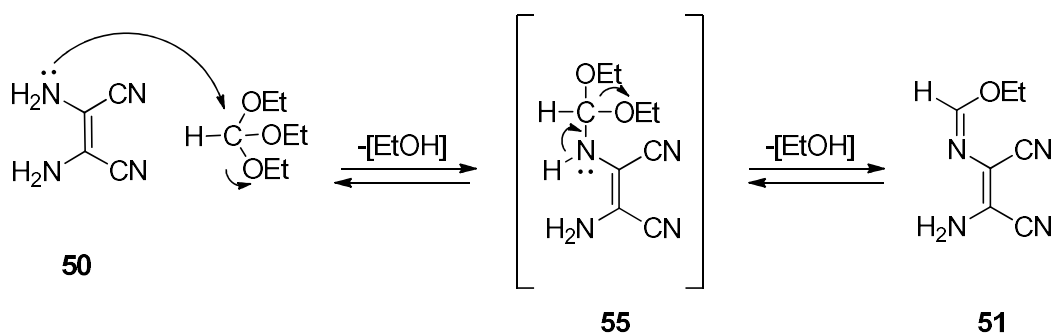
A síntese de compostos orgânicos a partir de condições pré-bióticas tem sido alvo de estudo nos últimos anos, onde, encontrar vias plausíveis para compostos bioquímicos, mais concretamente polinucleótidos, permanece bastante atual. Diversos compostos foram sintetizados a partir de oligómeros e outros derivados de HCN, entre eles o diaminomaleonitrilo (DAMN) que é resultado da polimerização de HCN. Devido à versatilidade do DAMN para originar polinucleótidos, este precursor tem sido muito usado na síntese de diferentes compostos heterocíclicos [8].



Esquema 50

Neste trabalho começou-se por sintetizar o imidato **51** usando do método descrito por D. W. Woodward [55]. O DAMN **50**, obtido comercialmente, fez-se reagir com o ortoformiato de etilo em dioxano sob refluxo, esquema 50. Após destilação do etanol, um dos sub-produtos da reação, o produto foi precipitado por adição de n-hexano ao líquido mãe. O composto foi lavado com uma mistura de n-hexano/éter etílico (1:1) e identificado como imidato **51** (13,75g, 83,84mmol, 91%) através de um TLC no qual se fez a comparação com uma amostra autêntica.

O imidato **51** é obtido a partir dos reagentes DAMN **50** e ortoformiato de etilo. Uma das unidades amina do DAMN **50** através de um ataque nucleofílico ao carbono ativado do ortoformiato de etilo elimina etanol. A eliminação dessa unidade de etanol origina **9**, que após a eliminação de uma segunda unidade de etanol origina o imidato **51**. Tratando-se de reações de equilíbrio, a reação é deslocada no sentido dos produtos por eliminação de etanol do meio reacional, esquema 51.

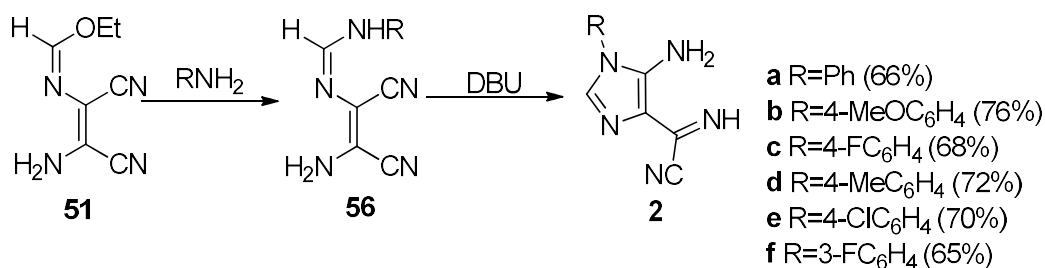


Esquema 51

2.2.2 Síntese de imidazoles 2

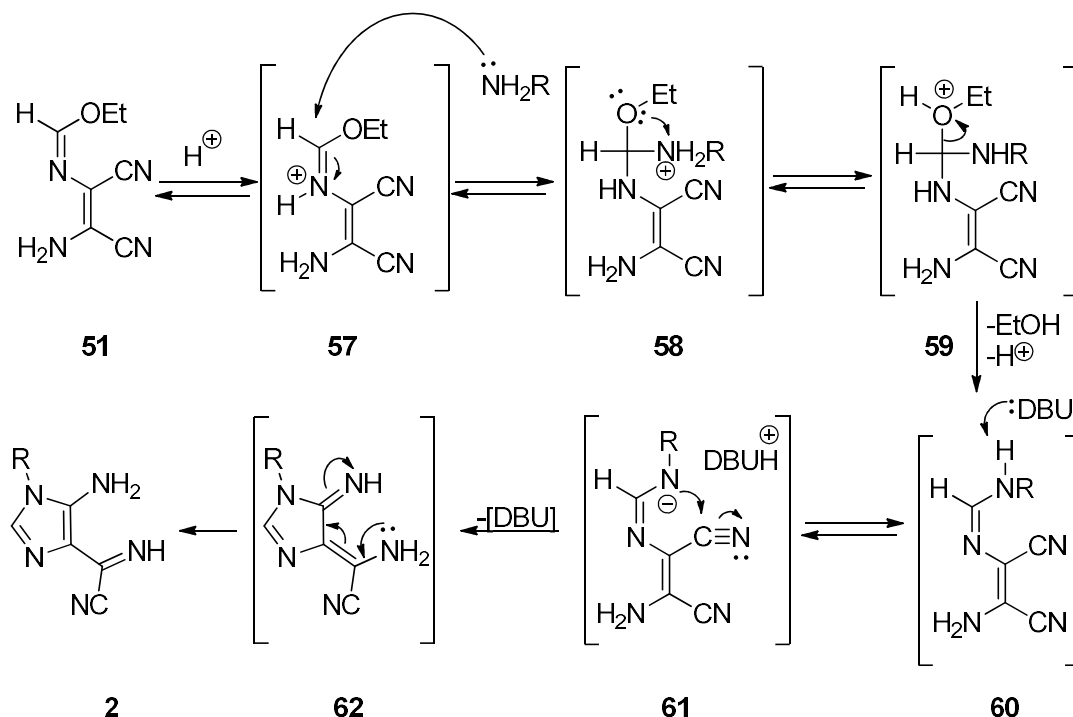
Os imidazoles **2**, são usados no nosso grupo de investigação como ponto de partida para a síntese de diversos compostos que já mostraram uma elevada importância a nível químico e biológico. Os imidazoles **2** habitualmente são obtidos em dois passos a partir do imidato, esquema 52, de acordo com o descrito previamente na literatura [56].

O método por nós usado foi uma adaptação do descrito anteriormente [56] uma vez que os imidazoles se obtiveram numa reação “one-pot” a partir do imidato. O método consistiu em fazer reagir diferentes aminas primárias com o imidato **51** para gerar as amidinas e, após verificar ausência de imidato na mistura reacional, converter as amidinas nos imidazoles por adição de base. As aminas primárias usadas foram a anilina, *p*-anisidina, a 4-fluoranilina, a 4-metilanilina, a 4-cloroanilina e a 3-fluoranilina. O imidato **51** foi colocado a reagir com cada uma das aminas em etanol e PhNH₃Cl (catalisador), a 10°C durante 19h. As reações foram controladas por TLC e quando este mostrava ausência de imidato **51** adicionava-se uma base (DBU) à mistura reacional, e o imidazole **2** precipitava do meio reacional, imediatamente a seguir. O novo produto formado **2** [56, 57] era filtrado da mistura reacional puro e identificado por TLC por comparação com uma amostra de referência. Os rendimentos obtidos de **2** apesar de moderados consideram-se muito bons uma vez que correspondem a duas etapas. O isolamento de alguns derivados mostrou-se particularmente difícil quando estes eram muito solúveis na mistura reacional (**2f**) ou então nos casos em que a mistura reacional se mostrava mais complexa por TLC (ex. **2a, c, f**).



Esquema 52

O mecanismo de reação para obtenção dos imidazoles é apresentado no esquema 53. Na presença de catálise ácida, o composto **51** fica protonado e o ataque nucleofílico da amina ao carbono da função imidato, agora ativado, ocorre mais facilmente. A eliminação de um protão e etanol leva à formação da amidina **60**. Na presença de DBU ocorre a remoção do protão mais ácido da amidina dando origem a **61**, que por ataque nucleofílico intramolecular ao carbono do grupo nitrilo origina o anel de cinco membros, o imidazole **62**. A tautomerização de um hidrogénio do grupo amina para o grupo imina de **62** leva à formação do imidazole **2**, esquema 53.



Esquema 53

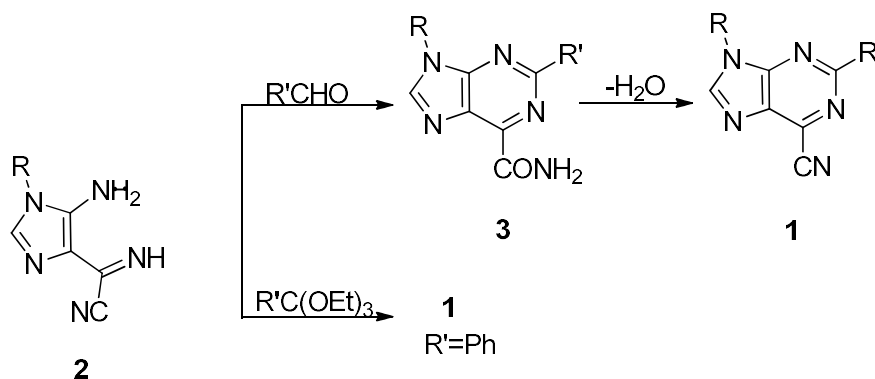
2.3 Síntese de Purinas

Ao longo dos anos, no nosso grupo de investigação tem-se estudado a reatividade dos imidazoles **2** com vários eletrófilos. Quando os imidazoles **2** se fizeram reagir com ortoformiato ou ortoacetato de etilo foram obtidas 6-cianopurinas **1** com excelentes rendimentos [8] e das reações entre **2** e aldeídos foram obtidas 6-carbamoil-1,2-dihidropurinas **63** e 6-carbamoilpurinas **3** com rendimentos bons a moderados[11].

No trabalho agora proposto pretende-se obter 6-cianopurinas **1** com diferentes substituintes em N-9 e C-2. Atendendo a que o número de ortoésteres disponíveis comercialmente é limitado e são reagentes relativamente dispendiosos em comparação, por exemplo, com aldeídos, decidiu-se sintetizar 6-carbamoilpurinas **3** e depois desidratá-las para obter as 6-cianopurinas **1** desejadas.

Nos casos em que tínhamos acesso aos ortoésteres (benzoato de etilo) as 6-cianopurinas **1** correspondentes também foram obtidas a partir de **2** e do ortoéster.

Vamos começar por descrever as reações do imidazole **2** com aldeídos que levaram à síntese das 6-carbamoilpurinas **3**, seguem-se as reações dos imidazoles **2** com ortobenzoato de etilo para gerar diretamente as 6-cianopurinas **1** e finalmente apresentar-se-ão as conversões das 6-carbamoilpurinas **3** em 6-cianopurinas **1**.



Esquema 54

2.3.1 Síntese de 6-carbamoilpurinas 3

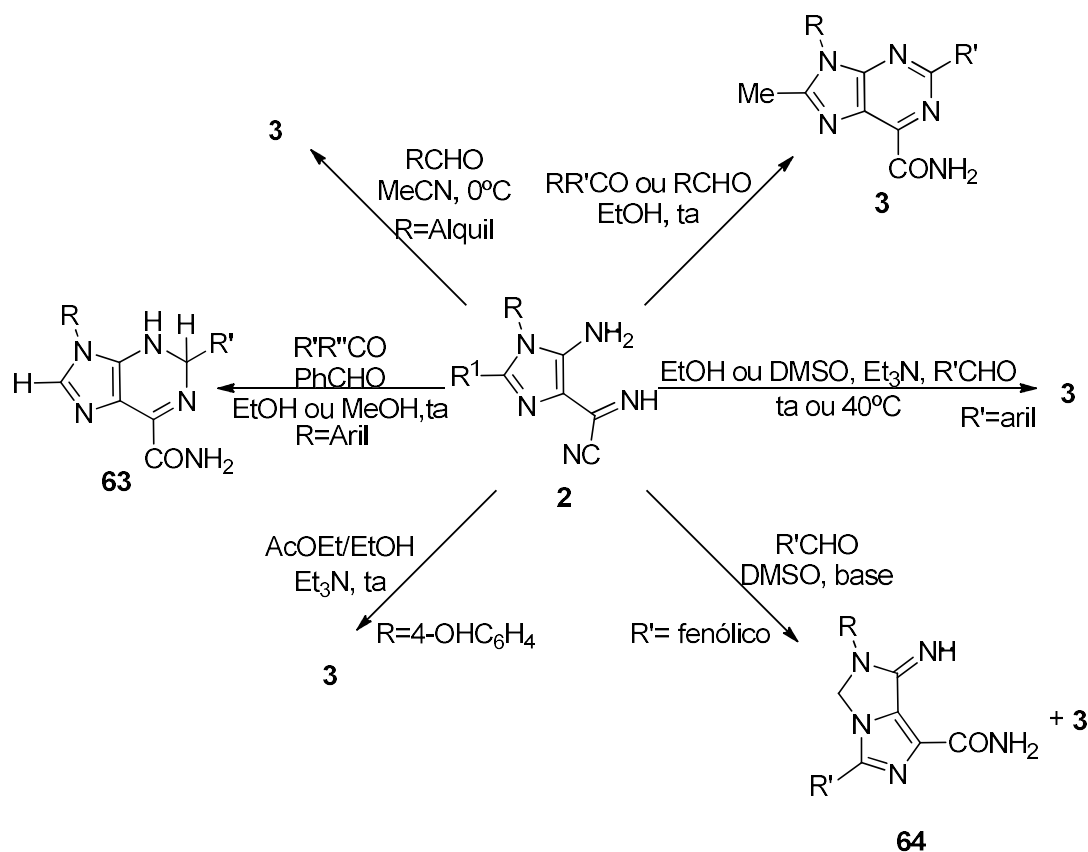
No nosso grupo de investigação os imidazoles **2** tem sido usados para gerar 6-carbamoilpurinas **3** por reação com aldeídos, embora por vezes das reações tenham sido isolados os precursores **63**. Por exemplo por reação do imidazole **2** com o benzaldeído, à temperatura ambiente, em metanol ou etanol, foi obtida a dihidropurina **63** com rendimentos a variar entre 58 e 79%. [12]

Quando o imidazole **2** (R=alquil, Ar), R¹=Me, reagiu com aldeídos ou 1,4-dicetonas, em etanol, à temperatura ambiente, foram obtidas como produto final as 6-carbamoilpurinas **3**. [59] O mesmo resultado foi obtido quando **2** (R=Alquil), reagiu com aldeídos, em acetonitrilo a 0°C, contudo os rendimentos foram bastante baixos. [60]

Os imidazoles **2** (R=Ar, Alquil) também se fizeram reagir com aldeídos aromáticos, em etanol ou DMSO e catálise básica. Também nestas condições se obtiveram as 6-carbamoilpurinas **3** quer à temperatura ambiente quer a 40°C. Quando as reações se efetuaram a 40°C, as reações ocorriam em menos tempo, mas observava-se uma maior degradação da mistura reacional e os produtos eram obtidos com rendimento mais baixo. [11]

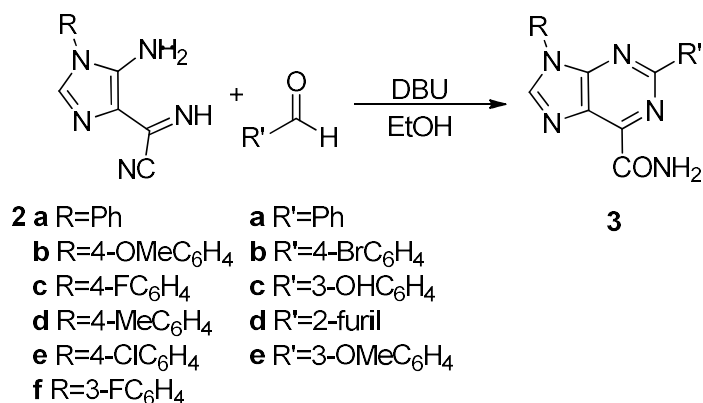
Os imidazoles **2**, também se fizeram reagir com aldeídos fenólicos em DMSO e catálise básica. Nestas reações foram obtidas 6-carbamoilpurinas **3** e imidazoimidazoles **64** como produtos competitivos [11].

Por reação dos imidazoles **2** (R=hidroxifenil) com o 4-hidroxi-benzaldeído também foram obtidas as 6-carbamoilpurinas **3**, quando a reação foi efectuada numa mistura de acetato de etilo e etanol à temperatura ambiente e catálise de trietilamina.[12], esquema 55.



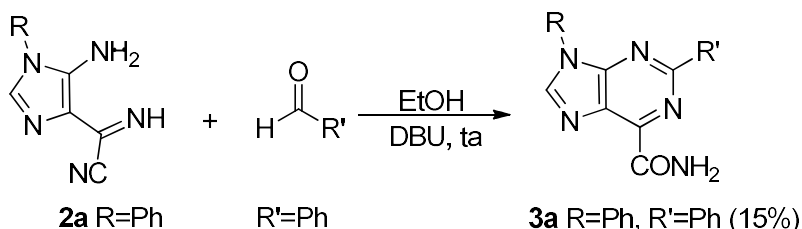
Esquema 55

Neste trabalho, pretende-se gerar 6-carbamoilpurinas **3**, com novos grupos arilo em C2, a partir do imidazole **2** por reação com aldeídos aromáticos. Para se obterem os novos derivados vai-se começar por usar o método anteriormente desenvolvido no grupo de investigação [58] mas deixando que a reação evolua até ao produto final, sem isolamento do intermediário **63**. Os aldeídos selecionados foram o benzaldeído, o 4-bromo-benzaldeído, o 3-hidroxi-benzaldeído, o 2-furfural e o 3-metoxi-benzaldeído (esquema 56).



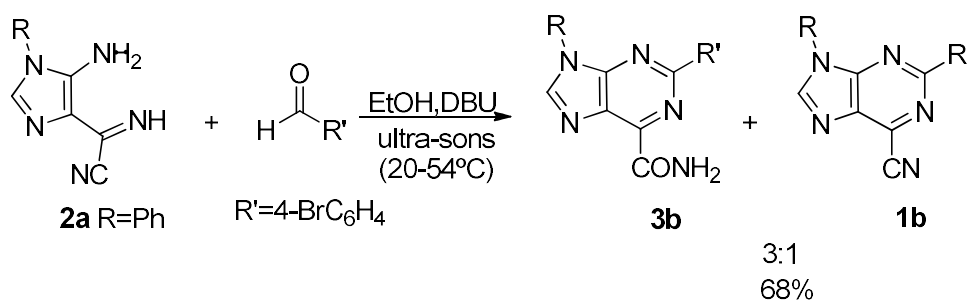
Esquema 56

O primeiro produto **3** a tentar ser obtido foi **3a**. Ao imidazole **2a**, em etanol, adicionou-se o benzaldeído, catálise básica, e deixou-se a reagir à temperatura ambiente durante 17 dias. Após este tempo obteve-se um sólido bege, que se identificou como a 6-carbamoilpurina **3a** (15%) por ¹H RMN. Apesar de se isolar o composto puro o rendimento foi muito baixo e o tempo de reação muito longo, esquema 57.



Esquema 57

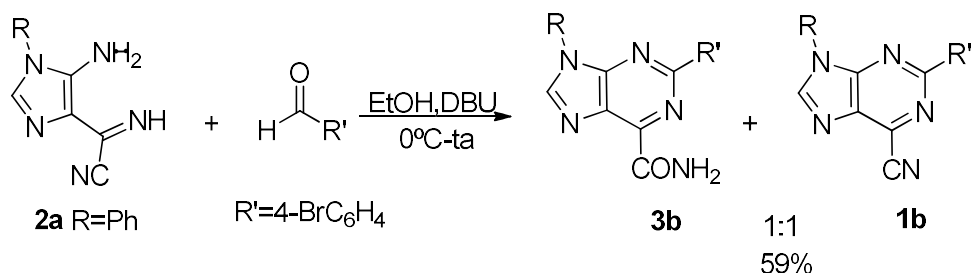
Para se tentar acelerar o processo e melhorar o rendimento, a reação foi repetida no ultra-sons usando o imidazole **2a** e o 4-bromo-benzaldeído. Ao imidazole **2a**, em etanol, adicionou-se o 4-bromo-enzaldeído, DBU (cat.), e a mistura reacional foi colocada no ultra-sons. A temperatura do banho inicialmente a 20°C subiu para 54°C e aí permaneceu. Após 1 dia isolou-se o sólido em suspensão que após análise por ¹H RMN mostrou ser constituído por uma mistura de 6-carbamoilpurina **3b** e 6-cianopurina **1b** numa proporção de 3:1, respectivamente. O rendimento da reação foi de 68%, esquema 58.



Esquema 58

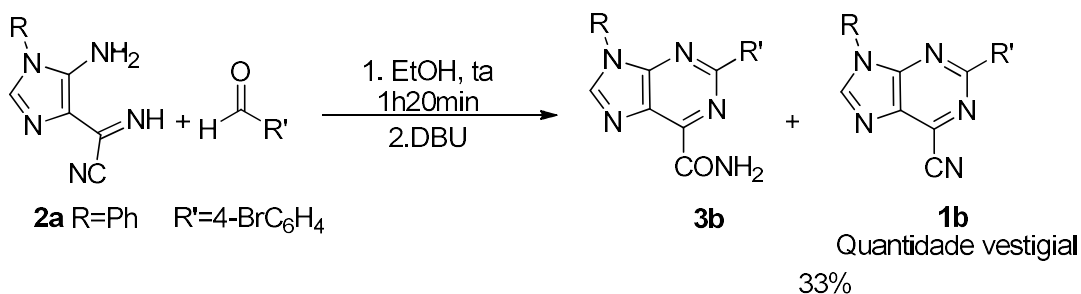
Uma vez que a 6-cianopurina **1** nunca tinha sido isolada nas reações dos imidazoles **2** com aldeídos em meio básico, considerou-se que esta poderia ser o resultado de a reação ter sido efetuada sob efeito do ultra-sons e a temperatura superior à usada anteriormente. Assim a reação foi repetida usando uma temperatura de 0°C no início. Ao imidazole **2a**, em etanol a 0°C, e sob agitação magnética eficiente, adicionou-se o 4-Br-Benzaldeído, catálise de DBU e deixou-se nessas condições durante 1h20min. Após esse

tempo a reação deixou-se continuar à temperatura ambiente durante 23 dias. Nessa altura isolou-se um sólido bege cuja a análise por ^1H RMN mostrou ser constituído por 6-carbamoilpurina **3b** e 6-cianopurina **1b** numa proporção de aproximadamente 1:1, com rendimento de 59%, esquema 59. Este resultado mostrou que a cianopurina se formava também quando a reação não era efetuada no ultra-sons e parecia mostrar que a temperatura não era o fator que estava a ser determinante para a formação de cianopurina e por isso a reação foi ainda repetida mais uma vez, para avaliar o efeito da base.



Esquema 59

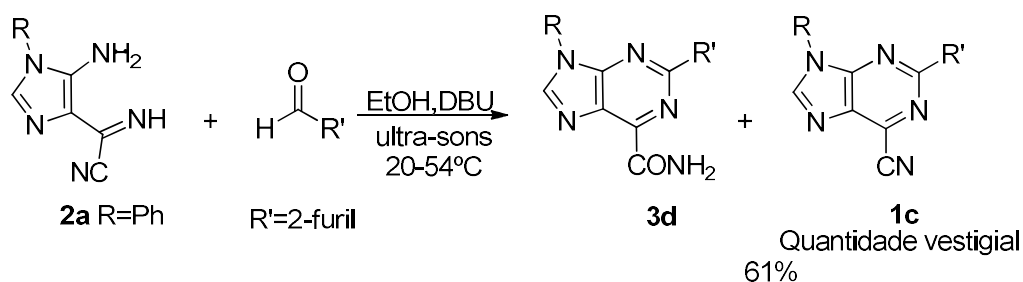
Ao imidazole **2a**, em etanol, adicionou-se o 4-bromo-benzaldeído, e após 2h à temperatura ambiente adicionou-se a catálise de DBU. Após 49 dias isolou-se um sólido constituído por 6-carbamoilpurina **3b** e quantidade vestigial de 6-cianopurina **1b** com rendimento de 33%, esquema 60. Os resultados obtidos nos vários ensaios não permitiram identificar o fator responsável pela formação dos dois produtos uma vez que os rendimentos das várias reações eram muito diferentes e bastante baixos. Por outro lado o isolamento dos produtos só era possível quando estes se encontravam em suspensão. Nas tentativas de aumentar o rendimento da reação por concentração do líquido mãe verificou-se um enegrecimento acentuado da mistura reacional e obtenção de óleos intratáveis.



Esquema 60

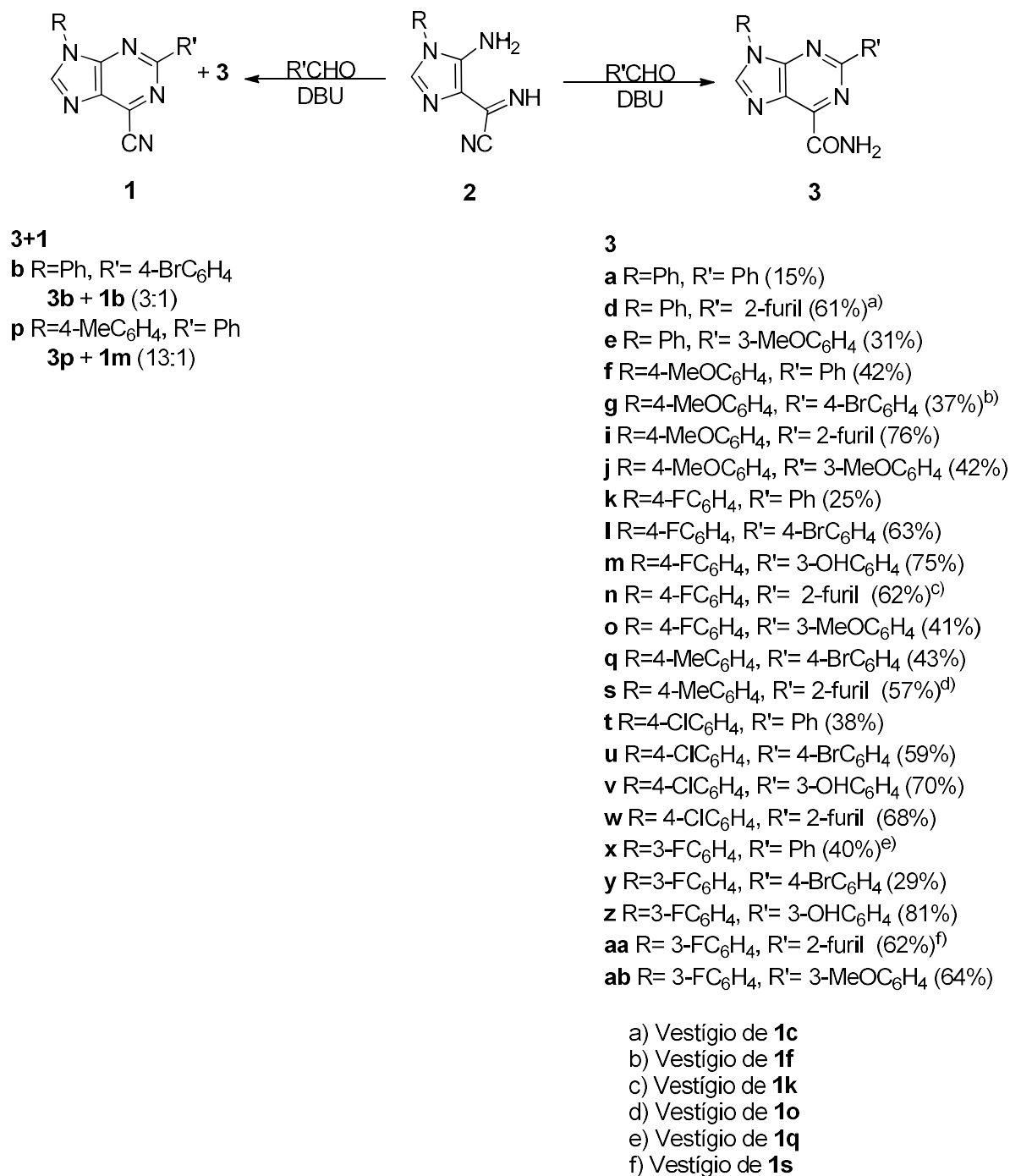
Tentou-se então obter o produto **3d** por reação de **2a** com o furaldeído. Uma vez que dos vários ensaios efetuados o mais rápido tinha ocorrido quando se usou o ultra-

sons, a reação foi efetuada no ultra-sons. Ao imidazole **2a**, em etanol, adicionou-se o 2-furfural, catálise de DBU, e colocou-se a reação no ultra-sons (20°C-54°C). Após 2 dias isolou-se um sólido constituído por 6-carbamoilpurina **3d** e vestígio de 6-cianopurina **1c**, com rendimento de 61%, esquema 60. Este resultado parecia indicar que a quantidade de 6-cianopurina formada não estava relacionada com a utilização de ultra-sons e temperatura superior à temperatura ambiente.



Esquema 61

Foram ainda efetuadas as reações dos imidazoles **2a-e** com os restantes aldeídos selecionados usando condições similares às descritas acima. Verificou-se que em todas as reações os rendimentos eram baixos e as reações eram muito difíceis de seguir por TLC uma vez que estes eram muito complexos. Tentou-se perceber se a 6-cianopurina **1** se formava no início da reação ou durante todo o tempo mas como os TLCs se mostravam muito complexos desde o início não foi possível tirar conclusões. Uma observação interessante foi o facto de a 6-cianopurina **1** só se isolar em quantidades apreciáveis quando se usou o 4-bromobenzaldeído. Este facto pode significar que a formação da 6-cianopurina **1** é resultado de o 4-bromobenzaldeído ser mais reativo do que os outros aldeídos utilizados e que a reação deixa de ser seletiva neste caso. Tendo os imidazoles **2a-e** reagido com os vários aldeídos usando condições experimentais com pequenas variações, o procedimento experimental reportado foi o que permitiu obter a 6-carbamoilpurina **3** com melhor rendimento, de acordo com o esquema 62 (15-81%).

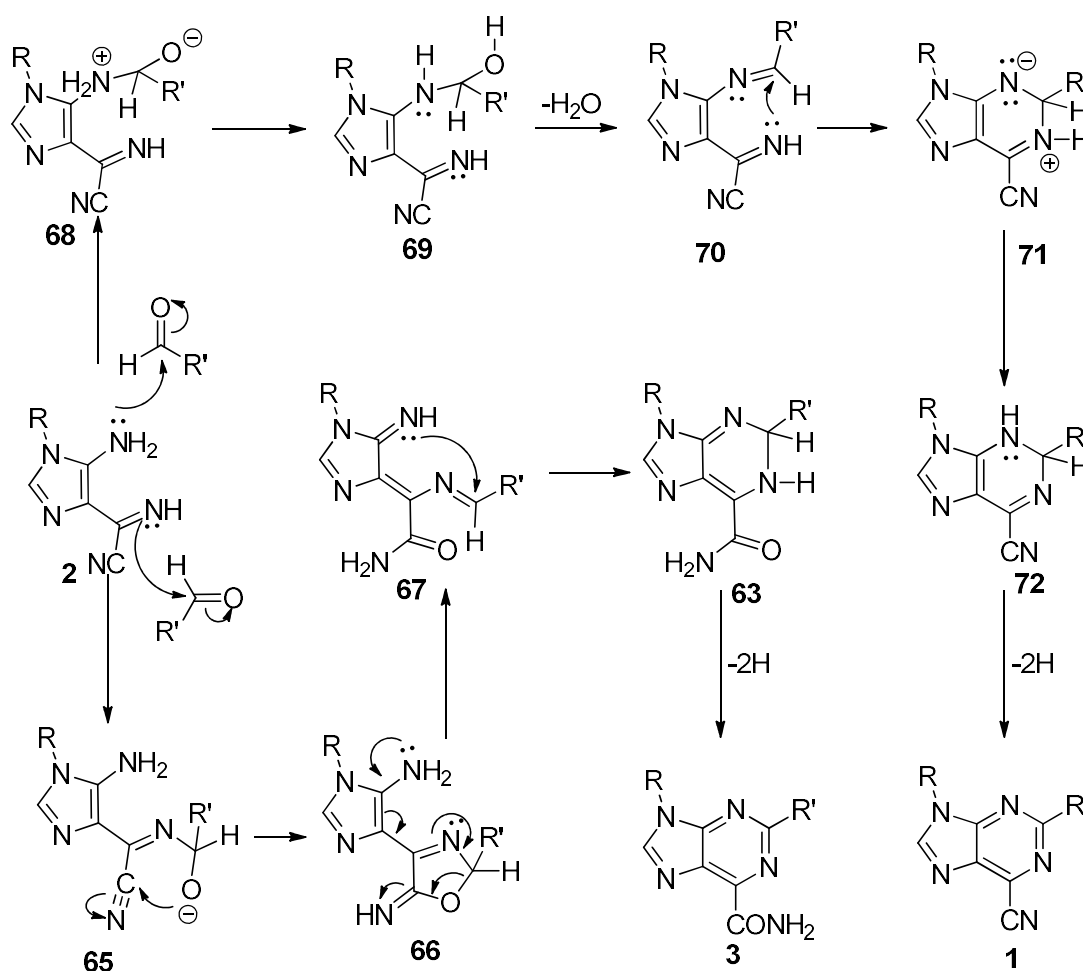


Esquema 62

Em trabalhos anteriores, das reações dos imidazoles **2** com aldeídos, em meio básico, foram obtidas as 6-carbamoilpurinas **3** mas as 6-cianopurinas **1** nunca foram detetadas nas misturas reacionais ou isoladas. No trabalho agora apresentado, as 6-cianopurinas **1** surgiram também como um dos produtos da reação. Assim, após análise dos resultados experimentais, considerou-se que a formação das 6-carbamoilurinas **3** e 6-cianopurinas **1** resultava de reações competitivas do imidazole **2** com os aldeídos.

Anteriormente já foi reportado, como é que esta reação decorre mecanisticamente para gerar a 6-carbamoyl-purina **3** [9,10].

Seguindo essa abordagem, a reação entre o imidazole **2** e o aldeído para gerar a 6-carbamoyl-purina **3**, ocorre por ataque nucleofílico a partir do átomo de nitrogénio presente no grupo cianoformimidoilo do imidazole **2** ao carbono da função aldeído, gerando **11**. O oxigénio carregado negativamente, ataca o carbono da função nitrilo para formar **12**, que após tautomerismo do protão do grupo amina em C-5 para o nitrogénio imínico de **12** origina **13**. O ataque nucleofílico do grupo imínico em C-5 à imina gera **14**, e após eliminação de dois hidrogénios forma-se a 6-carbamoyl-purina **15**.



Esquema 63

A formação da 6-cianopurina **1** pode explicar-se se o ataque do imidazole **2** ao aldeído ocorrer a partir do grupo amina em C-5. O resultado deste ataque gera **69** que, por eliminação de uma molécula de água, forma **70**. O ataque intramolecular da imina,

do grupo cianoformimidoilo, à imina recentemente formada gera **72**, que após eliminação de dois hidrogénios forma a 6-cianopurina **1**, esquema 63.

2.3.1.1 Caracterização física, analítica e espectroscópica


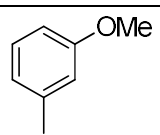
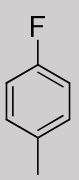
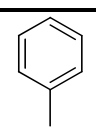
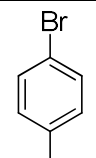
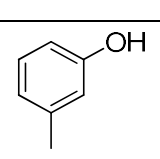

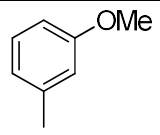
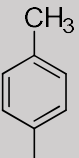
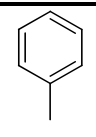
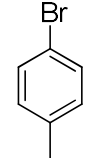

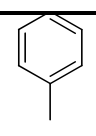
2.3.1.1.1 Dados físicos e analíticos

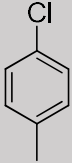
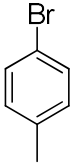
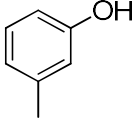

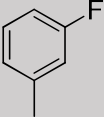
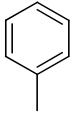
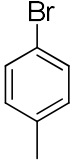
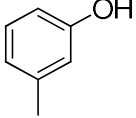

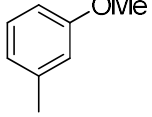
Os dados da tabela 2 confirmam a fórmula empírica da estrutura **3**, contudo alguns compostos encontram-se sob a forma hidratada.



Tabela 2- Dados físicos e analíticos para os compostos **3**.

Comp.	R	R'	η (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor esperado (valor obtido) C, H, N (%)
3a			15	b)	C ₁₈ H ₁₃ N ₅ O	68,56; 4,16; 22,21;
3b			a)	a)	C ₁₈ H ₁₂ BrN ₅ O	54,84; 3,07; 17,76;
3d			61	289-291	C ₁₆ H ₁₁ N ₅ O ₂	62,72; 3,83; 22,47 (62,84; 4,023; 22,48)
3e			31	289-291	C ₁₉ H ₁₅ N ₅ O ₂	66,03; 4,74; 19,48;
3f			42	287-289	C ₁₉ H ₁₅ N ₅ O ₂	66,05; 4,57; 19,85;
3g			37	265-267	C ₁₉ H ₁₄ BrN ₅ O ₂ ·0,4H ₂ O	52,89; 3,46; 16,23; (52,99; 3,77; 16,11)

Comp.	R	R'	η (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor esperado (valor obtido) C, H, N (%)
3i			76	264-266	$C_{17}H_{13}N_5O_3$	60,89; 3,91; 20,89; (60,70; 4,07; 20,99)
3j			42	233-235	$C_{20}H_{17}N_5O_3$	63,57; 4,97; 18,17; (63,79; 4,92; 18,04)
3k			25	298-300	$C_{18}H_{12}FN_5O \cdot 0,19H_2O$	64,20; 3,71; 20,80; (64,28; 3,82; 20,72)
3l			63	>300	$C_{18}H_{11}BrFN_5O$	52,77; 2,98; 16,54;
3m			75	>300	$C_{18}H_{12}FN_5O_2$	61,89; 3,46; 20,05; (61,70; 3,73; 20,21)
3n			62	>300	$C_{16}H_{10}FN_5O_2$	59,50; 3,24; 21,42
3o			41	268-270	$C_{19}H_{14}FN_5O$	62,41; 4,32; 18,76; (62,77; 4,26; 18,48)
3p				a)	a)	$C_{18}H_{12}BrN_5O$
3q			43	b)	$C_{19}H_{14}BrN_5O$	55,90; 3,46; 17,15;
3s			57	b)	$C_{17}H_{13}N_5O_2$	63,94; 4,10; 21,93;
3t			38	b)	$C_{18}H_{12}ClN_5O$	61,81; 3,46; 20,02;

Comp.	R	R'	η (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor esperado (valor obtido) C, H, N (%)
3u			59	b)	C ₁₈ H ₁₁ BrClN ₅ O	50,43; 2,59; 16,34;
3v			70	>300	C ₁₈ H ₁₂ ClN ₅ O ₂ ·0,1H ₂ O	58,82; 3,35; 19,05; (58,80; 3,60; 19,27)
3w			68	287- 289	C ₁₆ H ₁₀ ClN ₅ O ₂ ·0,35H ₂ O	55,53; 3,12; 20,24; (55,53; 3,30; 20,27)
3x			40	b)	C ₁₈ H ₁₂ FN ₅ O	64,86; 3,63; 21,01;
3y			29	294- 296	C ₁₈ H ₁₁ BrFN ₅ O	52,24; 3,60; 16,20;
3z			81	b)	C ₁₈ H ₁₂ FN ₅ O ₂	61,89; 3,46; 20,05; (61,77; 3,71; 20,28)
3aa			62	b)	C ₁₆ H ₁₀ FN ₅ O ₂	59,44; 3,12; 21,66;
3ab			64	b)	C ₁₉ H ₁₄ FN ₅ O ₂	62,81; 3,88; 19,27;

a) Não foi possível obter uma amostra analiticamente pura; b) Não determinado.

2.3.1.1.2 Espectroscopia de infravermelho

Nos espectros de IV das 6-carbamoilpurinas **3** observa-se um conjunto de 2-4 bandas na região entre 3458-3035 cm⁻¹ de intensidade variável que correspondem às bandas de estiramento das ligações C-H, N-H e O-H. Na zona de ν 1729-1664 cm⁻¹ é observada uma banda intensa característica associada à vibração da ligação C=O da

função amida. Bandas correspondentes às vibrações de deformação angular da ligação N-H e estiramento das ligações C=N e C=C aparecem entre 1675 e 1507 cm^{-1} de intensidade variável [61] (tabela 3).

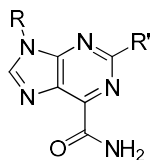


Tabela 3 Dados espectroscópicos de IV (Nujol/ cm^{-1}) para os compostos 3.

Comp.	R	R'	3500-3000	1800-1500
3a			3455 (i), 3277 (m, l), 3200 (i), 3085 (i)	1711 (i), 1572 (i), 1511 (i)
3d			3355 (m), 3176 (m, l), 3088 (f)	1669 (i), 1626 (f), 1587 (m), 1568 (m), 1506 (m)
3e			3443 (m), 3217 (m, l)	1711 (i), 1572 (m), 1567 (m), 1511 (m)
3g			3439 (m)	1697 (i), 1576 (m), 1521 (m)
3i			3372 (m), 3195 (m, l), 3084 (f)	1665 (i), 1614 (f), 1570 (m), 1522 (m)
3j			3354 (m), 3170 (m, l), 3052 (f)	1690 (i), 1604 (m), 1571 (i), 1516 (i)
3k			3387 (m), 3185 (f, l), 3102 (f)	1664 (i), 1612 (f), 1580 (m), 1521 (m)
3l			3440 (i), 3208 (m, l)	1711 (i), 1578 (m), 1518 (i)
3n			3447 (m), 3203 (m, l), 3082 (m)	1712 (i), 1574 (i), 1519 (i)

Comp.	R	R'	3500-3000	1800-1500
3o			3442 (f), 3373 (i), 3295 (m, l), 3182 (m, l), 3090 (m), 3069 (m)	1729 (f), 1710 (f), 1661 (i), 1610 (m), 1577 (i), 1521 (i)
3v			3444 (i), 3314 (m, l), 3226 (m, l), 3138 (m, l), 3087 (m)	1692 (m), 1675 (i), 1606 (m), 1565 (i), 1510 (i)
3w			3443 (m), 3217 (m, l), 3142 (f)	1711 (i), 1572 (m), 1567 (m), 1511 (m)
3y			3458 (i), 3370 (f), 3285 (f, l), 3211 (m, l), 3085 (m), 3035 (f)	1714 (i), 1675 (f), 1602 (i), 1579 (i), 1507 (i)
3z			3448 (i), 3318 (m, l), 3150 (m, l), 3088 (i)	1711 (f), 1692 (m), 1675 (i), 1607 (i), 1565 (i), 1511 (i)

2.3.1.1.3 Espectroscopia de ^1H RMN

Nos espectros de ^1H RMN das 6-carbamoilpurinas **3**, o próton C₈-H aparece como um singleto entre δ 8,93-9,17 ppm. Os dois prótons NH da função amida aparecem a desvios químicos entre δ 8,53 ppm e 7,80 ppm e apresentam-se como dois singletos largos. Tal como já se tinha verificado em resultados anteriores [60] os prótons NH da amida não apresentam um sinal equivalente no espectro de ^1H RMN devido à possibilidade de formação de uma ponte de hidrogénio entre um desses prótons com o nitrogénio da posição 7 do núcleo de purina (figura 3).

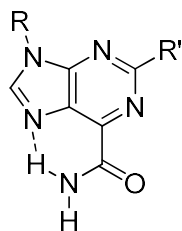


Figura 3

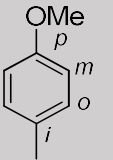
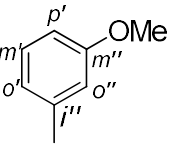
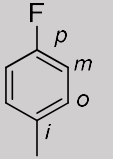
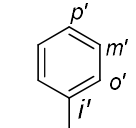
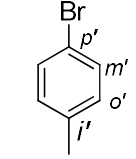
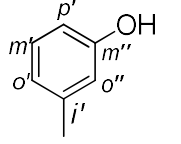
Capítulo 2 -DISCUSSÃO

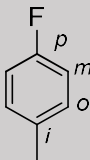
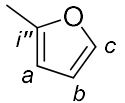
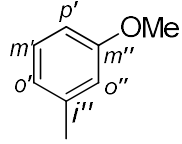
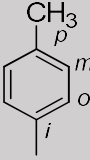
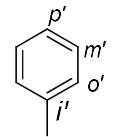
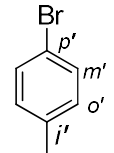
Os sinais dos prótons dos grupos substituintes presentes nas posições C-2 e N-9 aparecem nas zonas do espectro habituais para este tipo de grupos e com o tipo de sinal esperado, de acordo com o grau de substituição/vizinhança presente.


Tabela 4- Dados espectroscópicos de ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **3**.

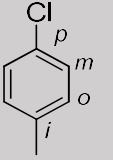
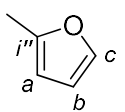
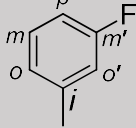
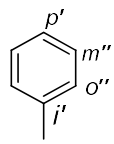
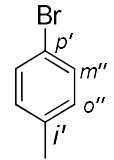
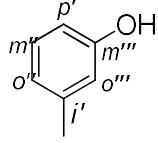
Comp.	R	R'	C8-H	NH ₂	R	R'
3a			9,12 (s, 1H)	8,09 (s, 1H)	8,02 (d, 2H, 7.2 Hz, Ho) 7,69 (t, 2H, 8Hz, Hm) 7,56-7,51 (m, 4H, Hm'+Hp+Hp') ^{b)}	8,54-8,52 (m, 3H, Ho' + NH) ^{a)} 7,56-7,51 (m, 4H, Hm'+Hp+Hp') ^{b)}
3b			9,13 (s, 1H)	8,53 (s, 1H) 8,10 (s, 1H)	7,99-7,98 (m, 2H, Ho) 7,74-7,66 (m, 4H, Hm+Hm') ^{b)} 7,58-7,53 (m, 1H, Hp)	8,45 (d, 2H, 8.4 Hz, Ho') 7,74-7,66 (m, 4H, Hm+Hm') ^{b)}
3d			9,08 (s, 1H)	8,45 (sl, 1H) 8,10 (sl, 1H)	7,96-7,92 (m, 3H, Ho+Hc) ^{b)} 7,67 (t, 2H, 8.4 Hz, Hm) 7,54 (t, 1H, Hp)	7,96-7,92 (m, 3H, Ho+Hc) ^{b)} 7,48 (d, 1H, 3.6 Hz, Ha) 6,70 (dd, 1H, 3.6, 1.6 Hz, Hb)

Comp.	R	R'	C8-H	NH ₂	R	R'
3e			9,13 (s, 1H)	8,52 (sl, 1H)	8,01 (d, 2H, 8.0 Hz, Ho) 7,69 (t, 2H, 8.0 Hz, Hm) 7,55 (t, 1H, 8.0 Hz, Hp)	8,11-8,09 (m, 2H, Ho'+NH) ^a 8,05 (d, 1H, 2.8 Hz, Ho'') 7,45 (t, 1H, 8.0 Hz, Hm') 7,09 (ddd, 1H, 8.0, 2.8, 1.2 Hz, Hp') 3,85 (s, 3H, OMe)
3f			9,03 (s, 1H)	8,09 (sl, 1H)	7,88 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho) 7,22 (d, 2H, 8.8 Hz, Hm) 3,86 (s, 3H, OCH ₃)	8,51 (dd, 3H, 7.6, 2.2 Hz, Ho'+NH) ^a 7,54-7,51 (m, 3H, Hm'+Hp')
3g			9,03 (s, 1H)	8,53 (sl, 1H) 8,10 (sl, 1H)	7,85 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho) 7,21 (d, 2H, 8.8 Hz, Hm) 3,86 (s, 3H, OCH ₃)	8,44 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho') 7,71 (d, 2H, 8.8 Hz, Hm')
3i			8,98 (s, 1H)	8,45 (sl, 1H) 8,09 (sl, 1H)	7,80 (d, 2H, 9.2 Hz, Ho) 7,20 (d, 2H, 9.2 Hz, Hm) 3,86 (s, 3H, OCH ₃)	7,90 (dd, 1H, 1.6, 0.8 Hz Hc) 7,45 (dd, 1H, 3.6, 0.8 Hz, Ha) 7,20 (dd, 1H, 3.6, 1.6 Hz, Hb)

Comp.	R	R'	C8-H	NH ₂	R	R'
3j			8,93 (s, 1H)	8,34 (sl, 1H) 7,79 (sl, 1H)	7,86 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho) 7,21 (d, 2H, 8.8 Hz, Hm) 3.88 (OCH ₃)	8,07 (dt, 1H, 6.8, 1.6 Hz, Ho') 8,03 (dd, 1H, 2.4, 1.6 Hz, Ho'') 7,43 (t, 1H, 8.0 Hz, Hm') 7,08 (ddd, 1H, 8.4, 2.8, 0.8 Hz, Hp') 3,85 (s, 3H, OMe)
3k			9,09 (s, 1H)	8,10 (sl, 1H)	8,05 (dd, 2H, 9.2, 4.8 Hz, Ho) 7,57-7,51 (m, 5H, Hp'+Hm'+Hm) ^{b)}	8,53-8,51 (m, 3H, Ho'+NH) ^{a)} 7,57-7,51 (m, 5H, Hp'+Hm'+Hm) ^{b)}
3l			9,02 (s, 1H)	8,33 (sl, 1H) 7,83 (sl, 1H)	8,02 (dd, 2H, 9.2, 4.8 Hz, Ho) 7,50 (t, 2H, 9.2 Hz, Hm)	8,43 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho') 7,71 (d, 2H, 8.8 Hz, Hm')
3m			9,07 (s, 1H)	8,46 (sl, 1H) 8,10 (sl, 1H)	8,03 (dd, 2H, 8.8, 4.8 Hz, Ho) 7,54 (t, 2H, 8.8 Hz, Hm)	9,61 (sl, 1H, OH) 7,96 (dt, 1H, 7.6, 1.2 Hz, Ho') 7,93 (t, 1H, 2.4 Hz, Ho'') 7,31 (t, 1H, 7.6 Hz, Hm') 6,90 (ddd, 1H, 7.6, 2.4, 1.2 Hz, Hp')

Comp.	R	R'	C8-H	NH ₂	R	R'
3n			8,44 (sl, 1H) 9,04 (s, 1H)	8,44 (sl, 1H) 8,09 (sl, 1H)	7,98 (dd, 2H, 9.2, 4.8 Hz, Ho) 7,53 (t, 2H, 9.2 Hz, Hm)	7,92 (dd, 1H, 1.6, 0.8 Hz, Hc) 7,48 (dd, 1H, 3.6, 0.8 Hz, Ha) 6,70 (dd, 1H, 3.6, 1.6 Hz, Hb)
3o			9,09 (s, 1H)	8,51 (sl, 1H)	7,54 (t, 1H, 8.8 Hz, Hm) 8,06-8,03 (m, 3H, Ho''+Ho) ^b	8,10-8,08 (m, 2H, Ho'+NH) ^a 8,06-8,03 (m, 3H, Ho''+Ho) ^b 7,43 (t, 1H, 8.0 Hz, Hm') 7,09 (ddd, 1H, 8.4 Hz, 2.8 Hz, 0.8 Hz, Hp') 3,84 (s, 3H, OMe)
3p			9,27 (s, 1H)	8,09 (sl, 1H)	7,87 (d, 2H, 8.4 Hz, Ho) 7,49 (d, 2H, 8.4 Hz, Hm) 2,43 (s, 3H, Me)	8,53-8,51 (m, 3H, Ho'+NH) ^a 7,55-7,51 (m, 3H, Hm'+Hp')
3q			9,07 (s, 1H)	8,53 (sl, 1H) 8,10 (sl, 1H)	7,83 (d, 2H, 8.4 Hz, Ho) 7,47 (d, 2H, 8.4 Hz, Hm) 2,42 (s, 3H, Me)	8,44 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho') 7,71 (d, 2H, 8.8 Hz, Hm')

Comp.	R	R'	C8-H	NH ₂	R	R'
3s			9,03 (s, 1H)	8,44 (sl, 1H) 8,09 (sl, 1H)	7,47-7,45 (m, 3H, Hm+Ha) ^{b)} 7,80 (d, 2H, 8.4 Hz, Ho) 2,42 (s, 3H, Me)	7,91 (dd, 1H, 1.6, 0.8 Hz, Hc) 7,47-7,45 (m, 3H, Hm+Ha) ^{b)} 6,70 (dd, 1H, 3.6, 1.6 Hz, Hb)
3t			9,13 (s, 1H)	8,09 (sl, 1H)	8,07 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho) 7,77 (d, 2H, 8.8 Hz, Hm)	8,55-8,51 (m, 3H, Ho'+NH) ^{a)} 7,54-7,52 (m, 3H, Hm'+Hp')
3u			9,13 (s, 1H)	8,53 (sl, 1H) 8,10 (sl, 1H)	8,04 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho) 7,76 (d, 2H, 8.8 Hz, Hm)	8,47 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho') 7,72 (d, 2H, 8.8 Hz, Hm')
3v			9,10 (sl, 1H)	8,46 (sl, 1H) 8,11 (sl, 1H)	8,04 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho) 7,75 (d, 2H, 8.8 Hz, Hm)	9,64 (sl, 1H, OH) 7,97 (dt, 1H, 7.6, 1.2 Hz, Ho') 7,93 (t, 1H, 2.4 Hz, Ho'') 7,31 (t, 1H, 7.6 Hz, Hm') 6,90 (ddd, 1H, 8.0, 2.4, 1.2 Hz, Hp')

Comp.	R	R'	C8-H	NH ₂	R	R'
3w			8,93 (sl, 1H)	8,27 (sl, 1H) 7,79 (sl, 1H)	7,95 (d, 2H, 9.2 Hz, Ho) 7,68 (d, 2H, 9.2 Hz, Hm)	7,83 (dd, 1H, 1.6, 0.8 Hz, Hc) 7,41 (dd, 1H, 3.6, 0.8 Hz, Ha) 6,67 (dd, 1H, 3.6, 1.6 Hz, Hb)
3x			9,17 (s, 1H)	8,10 (sl, 1H)	8,00 (dt, 1H, 8.4, 2.4 Hz, Ho) 7,97 (ddd, 1H, 8.0, 2.0, 0.8 Hz, Ho') 7,74 (dt, 1H, 8.4, 6.4 Hz, Hm) 7,39 (tdd, 1H, 8.8, 2.4, 0.8 Hz, Hp)	8,55-8,51 (m, 3H, Ho'''+NH) ^{a)} 7,57-7,52 (m, 3H, Hm'''+Hp')
3y			9,17 (s, 1H)	8,53 (sl, 1H) 8,10 (sl, 1H)	7,98-7,92 (m, 2H, Ho+Ho') 7,75-7,71 (m, 4H, Hm+Hm'') ^{a)} 7,39 (tdd, 1H, 8.4, 2.8, 0.8 Hz, Hp)	8,46 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho'') 7,75-7,71 (m, 4H, Hm+Hm'') ^{a)}
3z			9,07 (s, 1H)	8,48 (sl, 1H) 8,08 (sl, 1H)	7,95-7,86 (m, 4H, Ho+Ho'+ Ho'''+Ho''') ^{b)} 7,69 (dt, 2H, 8.4, 6.4 Hz, Hm+Hp)	7,95-7,86 (m, 4H, Ho+Ho'+ Ho'''+Ho''') ^{b)} 7,37 (td, 1H, 8.4 Hz, 2.4 Hz, Hp) 7,31 (t, 1H, 8 Hz, Hm'') 6,89 (ddd, 8.4, 2.4, 0.8 Hz, Hp') 9,78 (s, 1H, OH)

Comp.	R	R'	C8-H	NH ₂	R	R'
3aa			9,02 (s, 1H)	8,25 (sl, 1H)	7,91 (dt, 1H, 10.0, 2.0 Hz, Ho') 7,87-7,84 (m, 3H, Hc+Ho+NH) ^{a), b)} 7,69 (dt, 1H, 8.4, 6.4 Hz, Hm) 7,34 (tdd, 1H, 8.4, 2.4, 0.8 Hz, Hp)	7,87-7,84 (m, 2H, Hc+Ho+NH) ^{b)} 7,42 (dd, 1H, 3.2, 0.8 Hz, Ha) 6,68 (dd, 1H, 3.2, 1.6 Hz, Hb)
3ab			9,17 (s, 1H)	8,51 (sl, 1H)	8,00 (dt, 1H, 8.0 Hz, 2 Hz, Ho') 7,95 (dd, 1H, 8.0 Hz, 0,8 Hz, Ho) 7,72 (dt, 1H, 8.0, 6.8 Hz, Hm) 7,38 (td, 1H, 8.0, 2.0 Hz, Hp) 3,85 (s, 3H, OMe)	8,11-8,04 (m, 3H, Ho'''+Ho'''+NH) ^{a)} 7,44 (t, 1H, 8.0 Hz, Hm') 7,09 (dd, 1H, 8.0, 2.0 Hz, Hp')

a) NH coincidente com Ho, Ho' ou Ho''; **b)** Os sinais são coincidentes.

2.3.1.1.4 Espectroscopia de ^{13}C RMN

O espectro de HMQC permite-nos identificar os carbonos diretamente ligados aos prótons. Com base nesta técnica é possível atribuir o sinal ao C8-H e também os carbonos dos grupos substituintes R e R' que apresentem um próton ligado diretamente. No espectro de HMBC foi possível identificar os carbonos C4 e C5 que apresentam acoplamento a 3 ligações de distância com C8-H, o carbono C6 que acopla a 3 ligações com um dos prótons do grupo amida e o C2 que acopla quer com o próton da posição orto do grupo arilo em C2 (figura 4). Após a análise conjunta dos espectros de HMBC e HMQC, foi possível atribuir um desvio químico de C8 a δ 147,05-147,72 ppm, de C6 a δ 148,01-148,67 ppm, de C5 a δ 129,45-130,56 ppm, de C4 a δ 153,32-153,96 ppm, de C2 a δ 151,17-157,84 ppm, do grupo carbonilo da função amida a δ 163,87-165,02 ppm e dos restantes carbonos dos grupos substituintes.

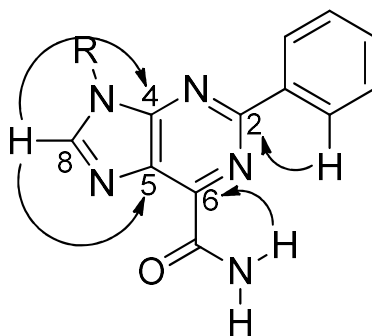


Figura 4

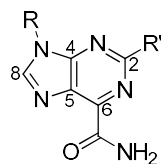
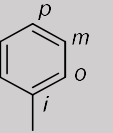
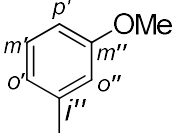
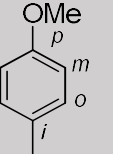
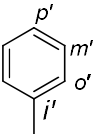
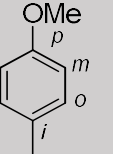
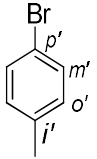
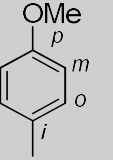
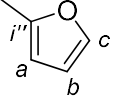
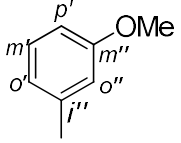
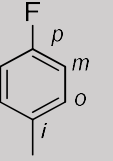
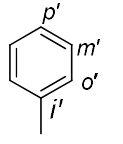
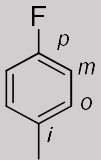
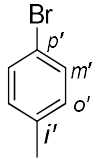
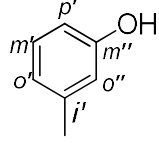
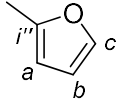


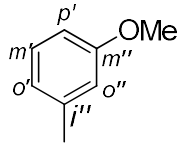
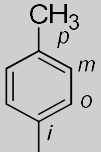
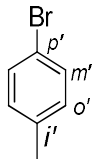
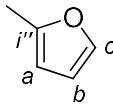
Tabela 5- Dados espectroscópicos de ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **3**.

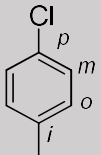
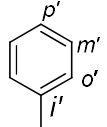
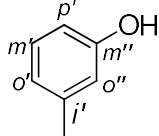
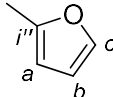
Comp.	R	R'	C=O	C8	C6	C5	C4	C2	R	R'
3a			164,54	147,17	148,34	130,29	153,81	157,66	128,16 (<i>Cp</i>) 129,73 (<i>Cm</i>) 123,51 (<i>Co</i>) 134,31 (<i>Ci</i>)	130,61 (<i>Cp'</i>) 128,66 (<i>Cm'</i>) 128,11 (<i>Co'</i>) 136,93 (<i>Ci'</i>)
3b			164,37	147,42	148,26	130,45	153,80	156,65	128,22 (<i>Cp</i>) 131,65 ou 129,72 (<i>Cm</i>) 123,59 (<i>Co</i>) 134,20 (<i>Ci</i>)	124,44 (<i>Cp'</i>) 131,65 ou 129,72 (<i>Cm'</i>) 130,06 (<i>Co'</i>) 136,15 (<i>Ci'</i>)
3d			164,30	147,05	148,67	129,68	153,58	151,67	128,34 (<i>Cp</i>) 129,74 (<i>Cm</i>) 123,80 (<i>Co</i>) 134,21 (<i>Ci</i>)	113,79 (<i>Ca</i>) 112,56 (<i>Cb</i>) 145,65 (<i>Cc</i>) 151,27 (<i>Ci'</i>)

Comp.	R	R'	C=O	C8	C6	C5	C4	C2	R	R'
3e			164,54	147,21	148,34	130,37	153,72	157,39	128,15 (<i>Cp</i>) 129,71 (<i>Cm</i>) 123,46 (<i>Co</i>) 134,29 (<i>Ci</i>)	116,05 (<i>Cp'</i>) 129,78 (<i>Cm'</i>) 159,58 (<i>Cm''</i>) 123,46 (<i>Co</i>) 120,51 (<i>Co'</i>) 138,38 (<i>Ci'</i>) 55,21 (<i>OMe</i>)
3f			164,56	147,40	148,16	130,09	153,91	157,56	158,96 (<i>Cp</i>) 114,82 (<i>Cm</i>) 125,24 (<i>Co</i>) 127,09 (<i>Ci</i>) 55,57 (<i>OMe</i>)	130,56 (<i>Cp'</i>) 128,63 (<i>Cm'</i>) 128,08 (<i>Co'</i>) 136,98 (<i>Ci'</i>)
3g			164,46	147,72	148,13	130,28	153,96	156,61	159,06 (<i>Cp</i>) 114,85 (<i>Cm</i>) 125,40 (<i>Co</i>) 127,00 (<i>Ci</i>) 55,61 (<i>OMe</i>)	124,43 (<i>Cp'</i>) 131,68 (<i>Cm'</i>) 130,08 (<i>Co'</i>) 136,25 (<i>Ci'</i>)

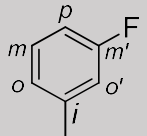
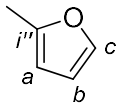
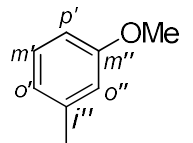
Comp.	R	R'	C=O	C8	C6	C5	C4	C2	R	R'
3i			164,27	147,28	148,48	129,45	153,67	151,17	159,10 (<i>Cp</i>) 114,80 (<i>Cm</i>) 125,55 (<i>Co</i>) 126,95 (<i>Ci</i>) 55,59 (OMe)	113,62 (<i>Ca</i>) 112,49 (<i>Cb</i>) 145,53 (<i>Cc</i>) 151,70 (<i>Ci'</i>)
3j			164,10	146,81	148,01	129,88	153,61	157,40	158,90 (<i>Cp</i>) 114,68 (<i>Cm</i>) 124,84 (<i>Co</i>) 126,90 (<i>Ci</i>) 55,36 (OMe)	115,77 (<i>Cp'</i>) 129,32 (<i>Cm'</i>) 159,45 (<i>Cm''</i>) 120,30 (<i>Co'</i>) 113,56 (<i>Co''</i>) 138,37 (<i>Ci'</i>) 55,04 (OMe)
3k			164,52	147,25	148,28	130,15	153,88	157,67	162,57 e 160,13 (d, 244 Hz, <i>Cp</i>) 116,67 e 116,44 (d, 23 Hz, <i>Cm</i>) 125,99 e 125,90 (d, 9 Hz, <i>Co</i>) 130,63 (<i>Ci</i>)	130,63 (<i>Cp'</i>) 128,64 (<i>Cm'</i>) 128,12 (<i>Co'</i>) 136,88 (<i>Ci'</i>)

Comp.	R	R'	C=O	C8	C6	C5	C4	C2	R	R'
3l			163,81	146,84	148,18	129,97	153,60	156,68	162,37 e 159,92 (d, 245 Hz, <i>Cp</i>) 116,21 e 115,98 (d, 23 Hz, <i>Cm</i>) 125,70 e 125,62 (d, 8 Hz, <i>Co</i>) 130,25 e 130,22 (d, 3 Hz, <i>Ci</i>)	124,44 (<i>Cp'</i>) 131,65 ou 129,72 (<i>Cm'</i>) 130,06 (<i>Co'</i>) 136,15 (<i>Ci'</i>)
3m			164,53	147,18	148,35	130,03	153,79	157,84	162,61 e 160,17 (d, 244 Hz, <i>Cp</i>) 116,67 e 116,44 (d, 23 Hz, <i>Cm</i>) 126,12 e 126,04 (d, 8 Hz, <i>Co</i>) 130,65 e 130,62 (d, 3 Hz, <i>Ci</i>)	117,70 (<i>Cp'</i>) 129,64 (<i>Cm'</i>) 157,63 (<i>Cm''</i>) 119,06 (<i>Co'</i>) 114,79 (<i>Co''</i>) 138,26 (<i>Ci'</i>)
3n			164,23	147,11	148,60	129,52	153,63	151,24	162,68 e 160,24 (d, 244 Hz, <i>Cp</i>) 116,66 e 116,43 (d, 23 Hz, <i>Cm</i>) 126,24 e 126,16 (d, 8 Hz, <i>Co</i>) 130,55 e 130,52 (d, 3 Hz, <i>Ci</i>)	113,79 (<i>Ca</i>) 112,52 (<i>Cb</i>) 145,63 (<i>Cc</i>) 151,61 (<i>Ci'</i>)

Comp.	R	R'	C=O	C8	C6	C5	C4	C2	R	R'
3o			164,51	147,27	148,27	130,23	153,76	157,40	162,55 e 160,11 (d, 244 Hz, Cp) 116,65 e 116,42 (d, 23 Hz, Cm) 125,90 e 125,81 (d, 9 Hz, Co) 130,63 e 130,61 (d, 2 Hz, Ci)	116,04 (Cp') 129,75 (Cm') 159,57 (Cm'') 120,51 (Co') 113,52 (Co'') 138,32 (Ci') 55,21 (OMe)
3q			164,44	147,50	148,21	130,40	153,84	156,63	137,93 (Cp) 130,13 ou 130,08 (Cm) 123,58 (Co) 131,69 (Ci) 20,68 (Me)	124,44 (Cp') 131,69 (Cm') 130,13 ou 130,08 (Co') 136,21 (Ci')
3s			164,26	147,05	148,58	129,58	153,56	151,20	137,97 (Cp) 130,07 (Cm) 123,70 (Co) 131,67 (Ci)	113,67 (Ca) 112,51 (Cb) 145,58 (Cc) 151,67 (Ci')

Comp.	R	R'	C=O	C8	C6	C5	C4	C2	R	R'
3t			164,53	147,02	148,37	130,29	153,81	157,74	132,54 (<i>Cp</i>) 129,71 (<i>Cm</i>) 125,26 (<i>Co</i>) 133,20 (<i>Ci</i>)	130,71 (<i>Cp'</i>) 128,69 (<i>Cm'</i>) 128,19 (<i>Co'</i>) 136,84 (<i>Ci'</i>)
3v			164,59	146,96	148,43	130,20	153,73	157,92	132,63 (<i>Cp</i>) 129,72 (<i>Cm</i>) 125,40 (<i>Co</i>) 133,21 (<i>Ci</i>)	117,81 (<i>Cp'</i>) 129,72 (<i>Cm'</i>) 157,68 (<i>Cm''</i>) 119,16 (<i>Co'</i>) 114,85 (<i>Co''</i>) 138,24 (<i>Ci'</i>)
3w			164,10	146,50	148,51	129,61	153,51	151,47	132,94 ou 132,82 (<i>Cp</i>) 129,54 (<i>Cm</i>) 125,31 (<i>Co</i>) 132,94 ou 132,82 (<i>Ci</i>)	113,65 (<i>Ca</i>) 112,35 (<i>Cb</i>) 145,39 (<i>Cc</i>) 151,56 (<i>Ci'</i>)

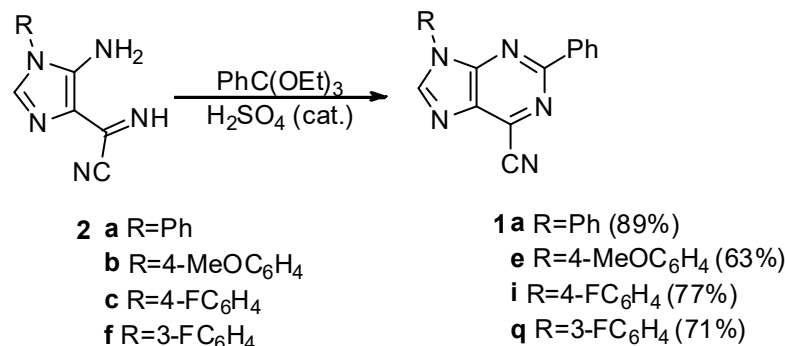
Comp.	R	R'	C=O	C8	C6	C5	C4	C2	R	R'
3x			164,49	146,98	148,45	130,36	153,77	157,77	114,97 e 114,76 (d, 21 Hz, Cp) 131,58 e 131,49 (d, 9 Hz, Cm) 163,47 e 161,03 (d, 244 Hz, Cm') 119,30 e 119,27 (d, 3 Hz, Co) 110,81 e 110,55 (d, 26 Hz, Co') 135,79 e 135,69 (d, 10 Hz, Ci)	130,72 (Cp') 128,71 (Cm'') 128,14 (Co') 136,83 (Ci')
3y			164,33	147,24	148,38	130,51	153,75	156,77	115,05 e 114,84 (d, 21 Hz, Cp) 131,57 e 131,48 (d, 9 Hz, Cm) 163,44 e 161,00 (d, 244 Hz, Cm') 119,41 e 119,38 (d, 3 Hz, Co) 110,92 e 110,66 (d, 26 Hz, Co') 135,67 e 135,57 (d, 10 Hz, Ci)	124,55 (Cp') 131,72 (Cm'') 130,10 (Co') 136,06 (Ci')
3z			165,02	147,19	148,46	130,56	153,99	158,30	115,42 e 115,21 (d, 21 Hz, Cp) 131,94 e 131,85 (d, 9 Hz, Cm) 163,79 e 161,35 (d, 244 Hz, Cm') 119,66 e 119,63 (d, 3 Hz, Co) 111,19 e 110,93 (d, 26 Hz, Co') 135,99 e 135,88 (d, 11 Hz, Ci)	118,19 (Cp') 130,14 (Cm'') 157,89 (Cm''') 119,51 (Co'') 115,08 (Co''') 138,48 (Ci')

Comp.	R	R'	C=O	C8	C6	C5	C4	C2	R	R'
3aa			163,87	146,27	148,59	129,58	153,32	151,33	114,82 e 114,62 (d, 20 Hz, <i>Cp</i>) 131,24 e 131,15 (d, 9 Hz, <i> Cm</i>) 163,31 e 161,87 (d, 244 Hz, <i> Cm '</i>) 119,14 e 119,10 (d, 4 Hz, <i> Co</i>) 110,71 e 110,45 (d, 26 Hz, <i> Co '</i>) 135,50 e 135,40 (d, 10 Hz, <i> Ci</i>)	113,49 (<i> Ca</i>) 112,19 (<i> Cb</i>) 145,32 (<i> Cc</i>) 151,47 (<i> Ci'</i>)
3ab			164,47	153,63	148,40	130,43	153,63	157,47	114,90 e 114,69 (d, 21 Hz, <i> Cp</i>) 131,53 e 131,43 (d, 10 Hz, <i> Cm</i>) 163,45 e 161,02 (d, 243 Hz, <i> Cm '</i>) 119,13 e 119,10 (d, 3 Hz, <i> Co</i>) 110,67 e 110,41 (d, 26 Hz, <i> Co '</i>) 135,78 e 135,67 (d, 11 Hz, <i> Ci</i>)	116,16 (<i> Cp'</i>) 129,80 (<i> Cm''</i>) 159,58 (<i> Cm'''</i>) 120,50 (<i> Co''</i>) 113,40 (<i> Co'''</i>) 138,24 (<i> Ci'</i>) 55,17 (OMe)

2.3.2 Síntese das 6-cianopurinas 1

2.3.2.1 A partir de imidazoles 2

Os imidazoles **2a-c** e **f** foram colocados a reagir com ortobenzoato de etilo, para originar as 6-cianopurinas **1a**, **1e**, **1i** e **1q**, de acordo com o esquema abaixo e seguindo a abordagem apresentado por Carvalho et al. [8]

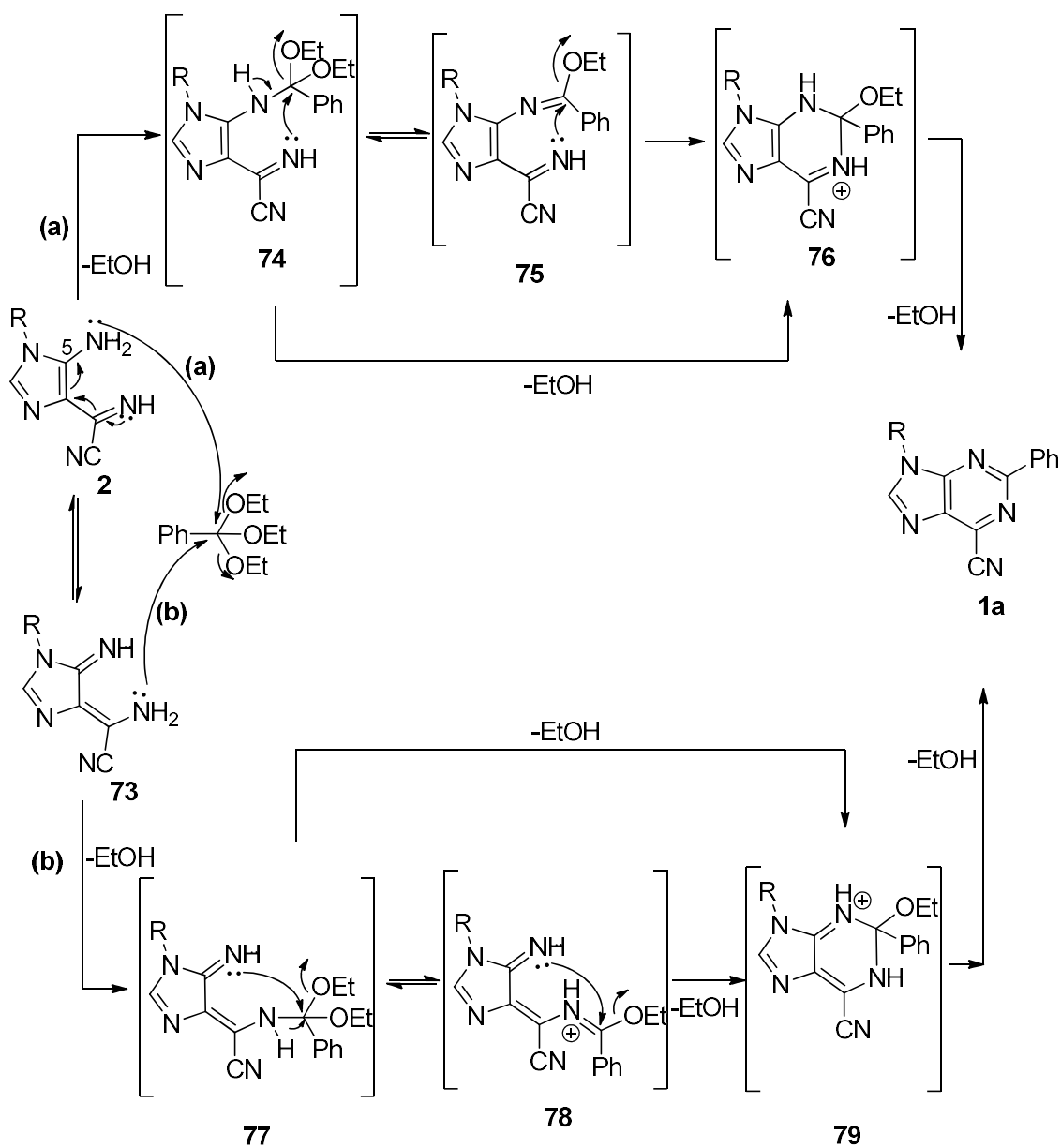


Esquema 64

Nesta reação fez-se reagir o imidazole **2a** com ortobenzoato de etilo em acetonitrilo com catálise ácida, utilizando-se temperatura ambiente. Como por TLC a reação não progredia elevou-se a temperatura para 60°C. Ao fim de 1h a reação estava terminada. A mistura reacional encontrava-se um pouco degradada devido ao aquecimento. O produto foi isolado após filtração da solução numa coluna de sílica. Estas condições de reação foram usadas para os outros imidazoles **2b**, **c** e **f**. A quantidade de solvente utilizada variou de reação para reação de acordo com o grupo substituinte R presente nos imidazoles **2**. Nos imidazoles que se mostraram mais insolúveis usou-se uma maior quantidade de solvente. Os tempos de reação variaram também de reação para reação, entre 1h30min e 2 dias, tendo-se verificado que as reações eram mais demoradas quando os reagentes eram mais insolúveis. A reação de **2b** para gerar **1e**, demorou 2 dias.

As 6-cianopurinas **1a**, **e**, **i** e **q** foram obtidas com rendimentos bons a moderados (63%-89%).

O mecanismo da reação apresenta-se no esquema 65. A estrutura mais estável em que o imidazole **2** se deve apresentar é na forma aromática, contudo, em solução ele pode apresentar-se como uma mistura de dois tautómeros, **9** e **10**. Na presença de um eletrófilo, os grupos amina presentes podem atacar o centro eletrofilico. Assim, os imidazoles, na presença de ortobenzoato de etilo e catálise ácida podem atacar o carbono eletrofilico a partir de qualquer dos seus grupos amina.



Esquema 65

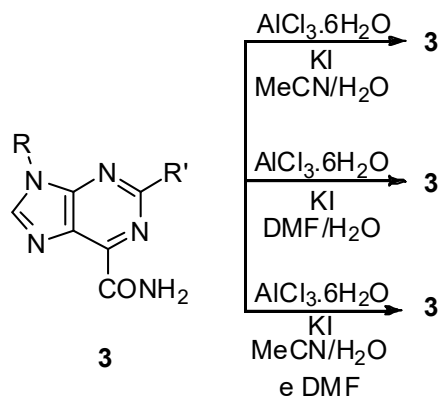
Quando o ataque parte do grupo amina da posição 5, via (a), é originado o intermediário **74**, com eliminação de uma unidade de etanol. Seguidamente por eliminação de mais uma unidade de etanol obtém-se **75**. Por ataque intramolecular entre o grupo imina e a nova função imidato gera-se a estrutura **76**, que por eliminação de etanol dá origem à 6-cianopurina **1**. Caso ocorra a ciclização na estrutura **74**, ocorre a eliminação de uma unidade de etanol e dá logo origem ao composto **76**, que, por eliminação de outra molécula de etanol gera a 6-cianopurina **1**.

Se o ataque partir do grupo amina de **73**, gera-se o intermediário **77**. A eliminação de uma molécula de etanol pode gerar a imina **78** que por ciclização intramolecular gera **79**. O mesmo intermediário **79** pode ser obtido diretamente a partir da ciclização intramolecular de **77**. A partir de **79**, após eliminação de etanol, obtém-se a 6-cianopurina **1**, esquema 65.

2.3.2.2 A partir das 6-carbamoilpurinas **3**

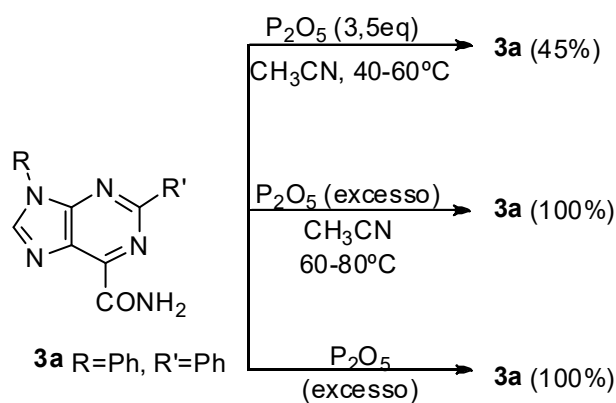
Na literatura há vários métodos descritos para desidratação de amidas embora em nenhum caso as 6-carbamoilpurinas **3** tenham sido usadas como reagentes de partida. Depois de uma breve análise de cada um dos métodos disponíveis decidiu-se testar alguns para efetuar a desidratação das 6-carbamoilpurinas **3** em estudo.

O primeiro método a ser testado foi o método descrito por Boruah e Konwar [37], em que se usava o sistema $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{KI}$ numa mistura de $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, esquema 66. Numa primeira experiência, aplicou-se o método de acordo com as condições descritas na literatura [37]. Ao balão contendo o $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, adicionou-se a mistura dos solventes acetonitrilo e água numa proporção de 5 para 1. Seguidamente, adicionou-se o KI (3eq.), e deixou-se em agitação à temperatura ambiente. Após 30 min, adicionou-se à mistura reacional a 6-carbamoilpurina **3a** (1eq.) e a suspensão colocou-se a 80°C . A reação foi seguida por TLC durante 6 dias. Após 6 dias, continuava-se a observar apenas reagente de partida, então deu-se a reação por terminada e isolou-se o sólido em suspensão que se identificou como reagente de partida (65%). As 6-carbamoilpurinas **3**, de um modo geral, são pouco solúveis em acetonitrilo. Então alterou-se o solvente para dimetilformamida e reproduziu-se a reação como na primeira tentativa. A reação foi efetuada na mistura de solventes, dimetilformamida e água numa proporção de 10 para 1. Após 6 dias a 80°C , foi obtido mais uma vez reagente de partida (54%). Numa terceira tentativa, foi usado novamente uma mistura de acetonitrilo e água (2:1), mas a 6-carbamoilpurina **3** foi dissolvida em dimetilformamida, a 80°C , e só depois é que se juntou com os restantes reagentes. Nesta reação ficou tudo em solução mas, mais uma vez, apenas se obteve reagente de partida (79%) ao fim de 5 dias, a 80°C .



Esquema 66

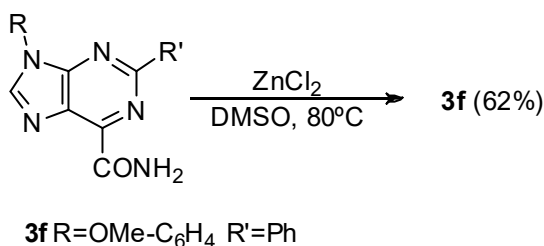
Decidiu-se então testar o método descrito por Mahajan e Mahalakshmi [35] em que o pentóxido de fósforo (P_2O_5) é usado como agente desidratante. Numa primeira tentativa, fizeram-se reagir 3,5 equivalentes de P_2O_5 com a 6-carbamoilpurina **3a**, a $40^\circ C$, usando o acetonitrilo como solvente da reação. Como após 6h não havia alterações no TLC, subiu-se a temperatura da reação para $60^\circ C$. Após 21h, a $60^\circ C$, não se observou nenhuma alteração no TLC, então deu-se a reação por terminada isolando-se o reagente de partida (45%). A reação foi ainda repetida usando o mesmo solvente que anteriormente, mas com grande excesso de P_2O_5 e manteve-se a temperatura a $60^\circ C$ desde o início. Após 20h apenas se observava reagente de partida no TLC. A temperatura subiu-se para $80^\circ C$ e assim permaneceu durante 6h. Ao fim desse tempo o TLC continuou a mostrar apenas reagente de partida, pelo que se isolou o sólido em suspensão que mostrou ser reagente de partida (100%). Tentou-se também efetuar a desidratação da 6-carbamoilpurina **3** em fase sólida. A 6-carbamoilpurina **3a** foi colocada num almofariz, adicionou-se um grande excesso de P_2O_5 e com o pilão friccionou-se um sólido contra o outro energicamente durante um longo período. Realizaram-se TLCs ao longo do processo contudo apenas reagente de partida foi observado. Concluiu-se que a reação também não ocorria em fase sólida, obtendo-se apenas reagente de partida (100%), esquema 68.



Esquema 67

K. Manjula e M. Pasha reportaram o uso de $ZnCl_2$, em acetonitrilo e água, para conversão de amidas primárias em nitrilos sob irradiação micro-ondas [38], esquema 68.

Este método, foi adaptado e aplicado à 6-carbamoilpurina **3f**. O composto **3f** e 10 equivalentes de $ZnCl_2$ foram colocados em solução em DMSO, a $80^\circ C$. Como após 24h apenas se observava reagente de partida por TLC, adicionou-se água destilada à mistura reacional, precipitou um sólido que se isolou e identificou como reagente de partida (62%).

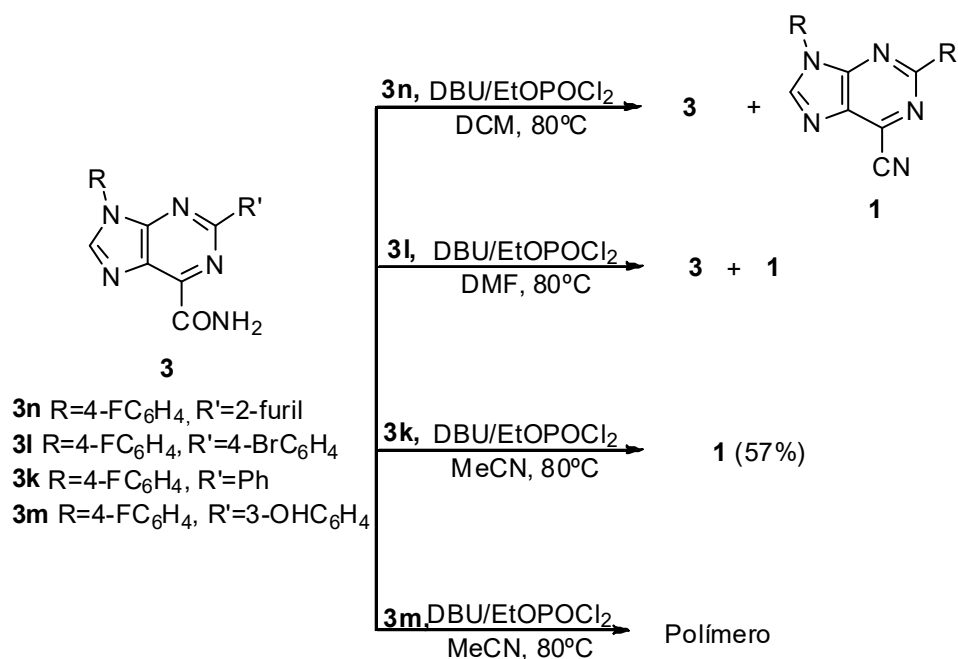


Esquema 68

Chun-Wei Kuo et al, apresentaram o DBU e o diclorofosfato de etilo como um sistema eficiente para a desidratação de amidas [39], esquema 69. Os autores colocaram a amida na presença de 3 equivalentes de DBU e 2 equivalentes de diclorofosfato de etilo em diclorometano e a reação está ficou terminada após 50 minutos.

O método foi aplicado às 6-carbamoilpurinas **3** de acordo com as condições descritas no artigo. À 6-carbamoilpurina **3n** em diclorometano adicionaram-se 6,5 equivalentes de DBU e 4 equivalentes de diclorofosfato de etilo, e colocou-se a $28^\circ C$. Após 50min foi isolado um sólido cujo espectro de 1H RMN mostrou ser constituído por

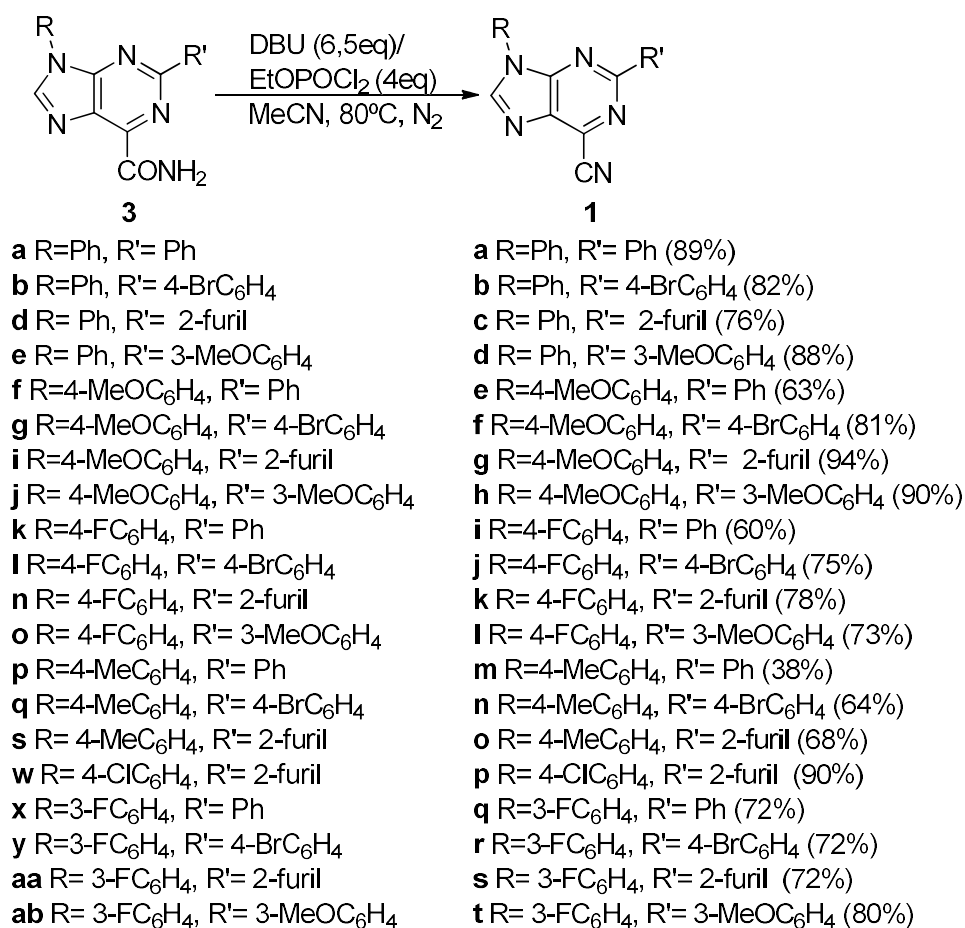
uma mistura de reagente de partida e produto (1:6). Como as 6-carbamoilpurinas **3** são bastante insolúveis em diclorometano, alterou-se o solvente do meio reacional para dimetilformamida. À 6-carbamoilpurina **3l** em dimetilformamida, adicionaram-se 6,5 equivalentes de DBU e 4 equivalentes de diclorofosfato de etilo, e colocou-se a reação a 80°C. Controlou-se a reação por TLC e como após 20h ainda se observava a mancha de reagente de partida em conjunto com uma nova mancha, adicionou-se mais DBU (3eq.) e diclorofosfato de etilo (2eq.), continuando a reação por mais 20h, a 80°C. Contudo, no TLC continuou a observar-se reagente de partida, para além da nova mancha e verificou-se o aparecimento de uma terceira mancha. Como a mistura reacional parecia estar a ficar mais complexa e o reagente não era totalmente consumido, decidiu-se terminar a reação. Adicionou-se água à solução e filtrou-se o sólido precipitado. A análise do espetro de ¹H RMN revelou sinais compatíveis com a presença de reagente de partida, sinais compatíveis com a 6-cianopurina **1** e ainda um conjunto de sinais complexo para os quais não se conseguiu propor nenhuma estrutura (esquema 69).



Esquema 69

O acetonitrilo foi o solvente escolhido para fazer-se um novo teste de desidratação. Então, à 6-carbamoilpurina **3k** em acetonitrilo, adicionaram-se 3 equivalentes de DBU e 2 equivalentes de diclorofosfato de etilo. Após 50min a 80°C, o TLC mostrou o aparecimento de uma nova mancha, contudo ainda se observava a mancha do reagente de partida. Foi adicionado mais DBU (3eq.) e mais diclorofosfato de etilo

(2eq.). Após 1h, foi realizado um novo TLC que continuou a mostrar reagente de partida. Adicionou-se mais DBU (3eq.) e mais diclorofosfato de etilo (2eq.). Por TLC, após 15min, a reação estava terminada. Um sólido foi isolado após adição de uma solução de NH₄Cl (0,42M), à mistura reacional. Por ¹H RMN observaram-se sinais compatíveis com a estrutura da 6-cianopurina **1k**. A reação anterior funcionou tendo-se obtido o produto com um rendimento de 57%, contudo usou-se um enorme excesso de DBU (9 eq.) e diclorofosfato de etilo (6 eq.). A reação foi repetida várias vezes e em todos os ensaios foi necessário usar os reagentes acima mencionados em grande excesso. De modo a reduzir a quantidade de DBU e diclorofosfato de etilo, a reação passou a realizar-se em ambiente anidro. Em condições anidras foi possível reduzir o DBU para 6,5 equivalentes e o diclorofosfato de etilo para 4 equivalentes. O produto precipitava do meio reacional arrefecido ou após adição de água (esquema 69).

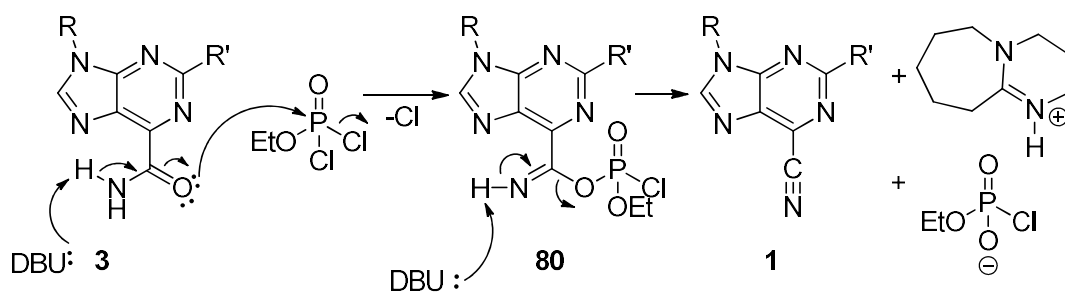


Esquema 70

O método, por nós otimizado, foi aplicado a todas as 6-carbamoilpurinas **3** e obtiveram-se as correspondentes 6-cianopurinas **1** com sucesso (esquema 70) exceto

quando aplicado à 6-carbamoilpurina **3m** que apresentava um grupo substituinte fenólico em C2. Nessa reação foi isolado um sólido cujo espectro de $^1\text{HRMN}$ mostrou tratar-se de uma mistura complexa.

O mecanismo procede de acordo com o esquema 71, em que à 6-carbamoilpurina **3** é adicionada um excesso de base (DBU), que através da remoção de um próton do nitrogénio da amida ativa o oxigénio da amida para atacar o fosfato. Após ataque do oxigénio ao fosfato forma-se o intermediário **80**. Mais uma vez um próton é removido do NH pela base, e ao gerar o grupo nitrilo o fosfato é eliminado, dando origem à 6-cianopurina **1**.



Esquema 71

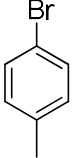

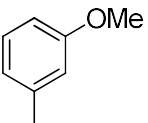
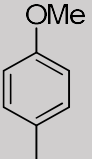
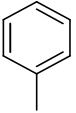
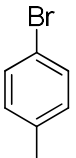

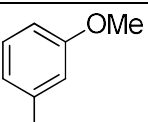
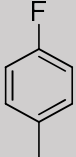
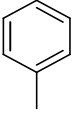
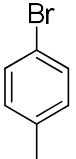

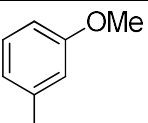
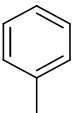
2.3.2.3 Caracterização física, analítica e espectroscópica

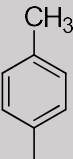
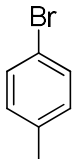

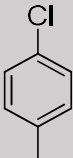


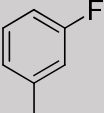
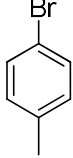

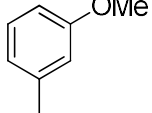
2.3.2.3.1 Dados físicos e analíticos

A fórmula empírica dos compostos de estrutura **1** é confirmada pela tabela 6, contudo alguns compostos encontram-se parcialmente hidratados.


 Tabela 6- Dados físicos e analíticos para os compostos **1**.

Comp.	R	R'	η (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor esperado (valor obtido) C, H, N (%)
1a			89	241- 243	$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_5$	72,72; 3,73; 23,56

Comp.	R	R'	η (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor esperado (valor obtido) C, H, N (%)
1b			82	277- 279	C ₁₈ H ₁₀ BrN ₅	57,34; 2,93; 18,17
1c			76	281- 283	C ₁₆ H ₉ N ₅ O	66,84; 3,42; 23,77
1d			88	232- 234	C ₁₉ H ₁₃ N ₅ O	69,30; 4,22; 20,89
1e			63	210- 212	C ₁₉ H ₁₃ BrN ₅ O	69,71; 4,00; 21,39
1f			81	235- 237	C ₁₉ H ₁₂ BrN ₅ O ₂ ·0,4H ₂ O	55,20; 3,12; 16,94 (55,24; 3,45; 16,61)
1g			94	227- 229	C ₁₇ H ₁₁ N ₅ O ₂	63,92; 3,83; 21,30
1h			90	a)	C ₂₀ H ₁₅ N ₅ O ₂	66,57; 4,46; 20,68
1i			60	242- 244	C ₁₈ H ₁₀ FN ₅	68,57; 3,20; 22,21
1j			75	279- 281	C ₁₈ H ₉ BrFN ₅	54,81; 2,43; 17,56
1k			78	280- 282	C ₁₆ H ₈ FN ₅ O	62,89; 23,09; 2,70
1l			73	a)	C ₁₉ H ₁₂ FN ₅ O	66,08; 3,50; 20,28
1m			38	a)	C ₁₉ H ₁₃ N ₅	73,30; 4,21; 22,49

Comp.	R	R'	η (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor esperado (valor obtido) C, H, N (%)
1n			64	237- 239	C ₁₉ H ₁₂ BrN ₅	56,9; 3,7; 17,25
1o			68	a)	C ₁₇ H ₁₁ N ₅ O.0,6H ₂ O	65,42; 22,44; 3,94; (65,31; 22,60; 4,16)
1p			90	238- 240	C ₁₆ H ₁₀ ClN ₅ O ₂	56,56; 2,97; 20,61; (56,63; 3,04; 20,79)
1q			72	205- 207	C ₁₈ H ₁₀ FN ₅	68,57; 3,20; 22,21
1r			72	277- 279	C ₁₈ H ₉ BrFN ₅	53,21; 3,01; 16,98
1s			72	239- 241	C ₁₆ H ₈ FN ₅ O	62,64; 2,95; 22,27
1t			80	215- 217	C ₁₉ H ₁₂ FN ₅ O	66,08; 3,50; 20,28

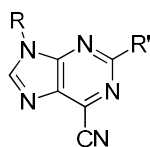
a) Não determinado.

2.3.2.3.2 Espectroscopia de infravermelho

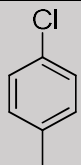

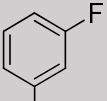
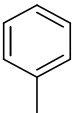
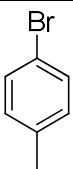

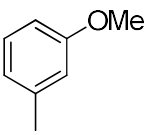
Os dados espectroscópicos de IV das 6-cianopurinas **1** apresentam-se na tabela 7. As 6-cianopurinas **1** apresentam um conjunto de bandas de intensidade variável na zona entre ν 3233-3053cm⁻¹, correspondentes às vibrações CH do anel de purina e substituintes. O grupo nitrilo aparece como uma banda de intensidade fraca na zona ν 2251-2241 cm⁻¹, contudo apenas em 2 compostos foi possível observar essa banda. Este comportamento do grupo nitrilo já foi observado anteriormente para outras 6-cianopurinas[62]. As bandas de intensidade variável que aparecem na zona entre ν 1649-1505 cm⁻¹ correspondem às vibrações de estiramento C=N e C=C. A ausência de bandas na zona ν 3458-3035 cm⁻¹ correspondentes ao NH₂ e a ausência da banda de forte

Capítulo 2 -DISCUSSÃO

intensidade ν 1729-1664 cm^{-1} correspondente ao C=O, comprova-nos a não existência do grupo amida e por consequência a desidratação das 6-carbamoilpurinas **3**. [61]

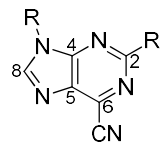

 Tabela 7-Dados espectroscópicos de IV (Nujol/cm⁻¹) para os compostos 1.

Comp.	R	R'	3500-3000	2500-2000	1800-1500
29b			3097 (m)	2251 (f)	1641 (f), 1604 (f), 1582 (m), 1563 (m), 1505 (f)
29c			3139 (f), 3115 (m), 3098 (m), 3053 (f)		1587 (m), 1564 (m), 1507 (f)
29d			3119 (m), 3060 (m, l)		1600 (f), 1581 (m), 1508 (m)
29e			3101 (m), 3062 (m)		1614 (f), 1591 (m), 1569 (m), 1518 (i)
29f			3100 (f)		1614 (f), 1584 (m), 1564 (m), 1518 (i)
29g			3113 (f), 3097 (m)	2241 (f)	1613 (f), 1583 (i), 1518 (i)
29h			3095 (f)		1602 (m), 1587 (m), 1572 (m), 1521 (m)
29j			3100 (f)		1582 (i), 1564 (f), 1514 (m)
29k			3084 (f)		1581 (i), 1516 (i)
29n			3103 (m)		1584 (m), 1563 (m), 1518 (m)
29o			3233 (f, l), 3100 (f)		1649 (f), 1584 (m), 1568 (m), 1518 (m)

Comp.	R	R'	3500-3000	2500-2000	1800-1500
29p			3074 (m)		1580 (m), 1569 (m), 1506 (i)
29q			3101 (f), 3065 (f, l)		1608 (m), 1591 (m), 1572 (m), 1507 (m)
29r				1605 (f), 1581 (m), 1563 (f), 1503 (f)	
29s			3144 (f), 3112 (m), 3055 (f)		1603 (m), 1585 (i), 1565 (i), 1508 (i)
29t			3116 (f, l)		1606 (f), 1581 (f), 1505 (f)

2.3.2.3.3 Espectroscopia de ^1H RMN

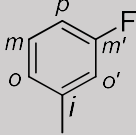
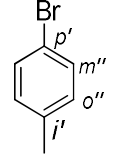
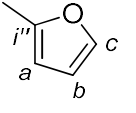
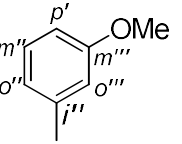
Os dados espectroscópicos de ^1H RMN das 6-cianopurinas **1** apresentam-se na tabela 8. Nos espectros de ^1H RMN das 6-cianopurinas **29** é possível observar um singlete a δ 9,35-9,11 ppm correspondente ao próton do núcleo de purina em C8. Os restantes sinais que surgem entre δ 8,39-6,71 ppm são atribuídos aos grupos arilo presentes em C2 e N9 do anel de purina. Em nenhum dos espectros foi identificado algum sinal que desaparecesse após adição de água deuterada evidenciando a ausência de próton ligado a NH.


Tabela 8- Dados espectroscópicos de ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **1**.

Comp.	R	R'	C8-H	R	R'
1a			9,29 (s, 1H)	7,99(d, 2H, 7.6 Hz, Ho) 7,69 (t, 2H, 7.6 Hz, Hm) 7,58-7,52 (m, 4H, Hm'+Hp'+Hp) ^{a)}	8,35(m, 2H, Ho') 7,58-7,52 (m, 4H, Hm'+Hp'+Hp) ^{a)}
1b			9,31 (s, 1H)	7,98-7,96 (m, 2H, Ho) 7,74-7,66 (m, 4H, Hm+Hm') ^{a)} 7,58-7,53 (m, 1H, Hp)	8,28 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho') 7,74-7,66 (m, 4H, Hm+Hm') ^{a)}
1c			9,24 (s, 1H)	7,92 (d, 2H, 7.6 Hz, Ho) 7,67 (t, 2H, 7.6 Hz, Hm) 7,56 (t, 1H, 7.6 Hz, Hp)	7,95 (dd, 1H, 1.6, 0.8 Hz, Hc) 7,38 (dd, 1H, 3.2, 0.8 Hz, Ha) 6,72 (dd, 1H, 3.2, 1.6 Hz, Hb)
1d			9,30 (s, 1H)	7,98 (d, 2H, 7.6 Hz, Ho) 7,70 (t, 2H, 7.6 Hz, Hm) 7,56 (t, 1H, 7.6 Hz, Hp) 3,83 (s, 3H, OMe)	7,95 (d, 1H, 8.0 Hz, Ho') 7,86 (t, 1H, 2.4 Hz, Ho'') 7,45 (t, 1H, 8.0 Hz, Hm') 7,11 (dd, 1H, 8.0, 2.4 Hz, Hp')
1e			9,20 (s, 1H)	7,86 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho) 7,22 (d, 2H, 8.8 Hz, Hm) 3,86 (s, 3H, OMe)	8,36 (dd, 2H, 8.4, 2.4 Hz, Ho') 7,55-7,52 (m, 3H, Hm'+Hp')

Comp.	R	R'	C8-H	R	R'
1f			9,22 (s, 1H)	7,84 (d, 2H, 9.2 Hz, Ho) 7,22 (d, 2H, 9.2 Hz, Hm) 3,86 (s, 3H, OMe)	8,28 (d, 2H, 6.8 Hz, Ho) 7,73 (d, 2H, 6.8 Hz, Hm')
1g			9,15 (s, 1H)	7,79 (d, 2H, 9.2 Hz, Ho) 7,20 (d, 2H, 9.2 Hz, Hm) 3,86 (s, 1H, OMe)	7,94 (dd, 1H, 1.6, 0.8 Hz, Hc) 7,35 (dd, 1H, 3.6, 0.8 Hz, Ha) 6,71 (dd, 1H, 3.6, 1.6 Hz, Hb)
1h			9,11 (s, 1H)	7,85 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho) 7,22 (d, 2H, 8.8 Hz, Hm) 3,88 (s, 3H, OMe)	7,96 (ddd, 1H, 6.8, 1.6, 0.4 Hz, Ho') 7,89 (dd, 1H, 2.4, 1.6 Hz, Ho'') 7,45 (t, 1H, 8.0 Hz, Hm') 7,11 (ddd, 1H, 8.0, 2.4, 0.4 Hz, Hp') 3,85 (s, 3H, OMe)
1i			9,27 (s, 1H)	8,03 (dd, 2H, 8.8, 4.8 Hz, Ho) 7,58-7,52 (m, 5H, Hp'+Hm'+Hm) ^{a)}	8,38-8,36 (m, 2H, Ho') 7,58-7,52 (m, 5H, Hp'+Hm'+Hm) ^{a)}
1j			9,28 (s, 1H)	8,00 (dd, 2H, 9.2, 4.8 Hz, Ho) 7,55 (t, 2H, 9.2 Hz, Hm)	8,26 (d, 2H, 8.4 Hz, Ho') 7,72 (d, 2H, 8.4 Hz, Hm')
1k			9,23 (s, 1H)	7,98-7,95 (m, 3H, Ho+Hc) ^{a)} 7,54 (t, 2H, 9.2 Hz, Hm)	7,98-7,95 (m, 3H, Ho+Hc) ^{a)} 7,39 (dd, 1H, 3.6, 0.8 Hz, Ha) 6,72 (dd, 1H, 3.6, 1.6 Hz, Hb)

Comp.	R	R'	C8-H	R	R'
1l			9,25 (s, 1H)	8,01 (dd, 2H, 9.2, 4.8 Hz, Ho) 7,55 (t, 2H, 9.2 Hz, Hm)	7,91 (d, 1H, 8.0 Hz, Ho') 7,82 (t, 1H, 4 Hz, Ho'') 7,42 (t, 1H, 8.0 Hz, Hm') 7,09 (dd, 1H, 8.0, 2.0 Hz, Hp') 3,82 (s, 3H, OMe)
1m			9,26 (s, 1H)	7,85 (d, 2H, 8.4 Hz, Ho) 7,50 (d, 2H, 8.4 Hz, Hm) 2,43 (s, 3H, Me)	8,39-8,37 (m, 2H, Ho') 7,56-7,54 (m, 3H, Hm'+Hp')
1n			9,23 (s, 1H)	7,81 (d, 2H, 8.4 Hz, Ho) 7,47 (d, 2H, 8.4 Hz, Hm) 2,42 (s, 3H, Me)	8,26 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho') 7,71 (d, 2H, 8.8 Hz, Hm')
1o			9,20 (s, 1H)	7,78 (d, 2H, 8.4 Hz, Ho) 7,47 (d, 2H, 8.4 Hz, Hm) 2,42 (s, 3H, Me)	7,95 (dd, 1H, 1.6, 0.8 Hz, Hc) 7,37 (dd, 1H, 3.6, 0.8 Hz, Ha) 6,71 (dd, 3.6, 1.6 Hz, Hb)
1p			9,27 (s, 1H)	7,99 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho) 7,76 (d, 2H, 8.8 Hz, Hm)	7,96 (dd, 1H, 2.0, 0.8 Hz, Hc) 7,40 (dd, 1H, 3.6, 0.8 Hz, Ha) 6,73 (dd, 1H, 3.6, 2 Hz, Hb)
1q			9,33 (s, 1H)	7,96-7,91 (m, 2H, Ho+Ho') 7,74 (dt, 1H, 8.4, 6.4 Hz, Hm) 7,41 (tdd, 1H, 8.4, 2.4, 0.8 Hz, Hp)	8,36-8,33 (m, 2H, Ho'') 7,55-7,52 (m, 3H, Hm'''+Hp')

Comp.	R	R'	C8-H	R	R'
1r			9,35 (s, 1H)	7,95-7,89 (m, 2H, Ho '+Ho) 7,77-7,71 (m, 3H, Hm+Hm'') ^{a)} 7,42 (tdd, 1H, 8.8, 2.4, 0.8 Hz, Hp)	8,27 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho'') 7,77-7,71 (m, 3H, Hm+Hm'') ^{a)}
1s			9,31 (s, 1H)	7,92 (dt, 1H, 8.4, 2.4 Hz, Ho) 7,89 (ddd, 1H, 8.0, 2.0, 0.8 Hz, Ho') 7,73 (dt, 1H, 8.0, 6.4 Hz, Hm) 7,43 (ddd, 1H, 8.4, 2.4, 0.8 Hz, Hp)	7,98 (dd, 1H, 2.0, 0.8 Hz, Hc) 7,40 (dd, 1H, 2.0, 1.6 Hz, Ha) 6,73 (dd, 1H, 2.0, 1.6 Hz, Hb)
1t			9,34 (s, 1H)	7,95 (dt, 1H, 10.0, 2.4 Hz, Ho') 7,94-7,91 (m, 2H, Ho+Ho'') ^{a)} 7,74 (dt, 1H, 8.4, 6.4 Hz, Hm) 7,40 (tdd, 1H, 8.4, 2.4, 0.8 Hz, Hp)	7,84 (dd, 1H, 2.4, 1.6 Hz, Ho''') 7,94-7,91 (m, 2H, Ho+Ho'') ^{a)} 7,44 (t, 1H, 8.0 Hz, Hm') 7,10 (ddd, 1H, 8.0, 2.4, 0.8 Hz, Hp') 3,82 (s, 3H, OMe)

a) Os sinais são coincidentes

2.3.2.3.4 Espectroscopia de ^{13}C

Os dados espectroscópicos de ^{13}C RMN das 6-cianopurinas **1** encontram-se descritas na tabela 9.

O núcleo de purina da 6-cianopurina apresenta um próton em C8. Esse próton permite-nos identificar C8 a δ 150,10-149,17 ppm por análise do espectro de HMQC, que nos mostra o acoplamento entre os carbonos e os prótons diretamente a eles ligados. Através da análise dos mesmos espectros de HMQC é também possível identificar os carbonos dos grupos aromáticos a δ 163,44-110-57ppm. Com o espectro de HMBC podemos atribuir C4 a δ 153,56-153,17 ppm e C5 a δ 134,54-133,66 ppm, que acoplam com C8-H a 3 ligações. Podemos ainda identificar C2 a δ 159,60-151,83 ppm, que acopla com os prótons *orto* ou *a*, consoante o grupo substituinte em C2 é arilo ou furilo. O grupo nitrilo aparece a δ 114,48-113,91 ppm (figura 5).

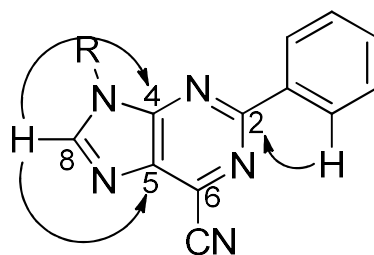


Figura 5

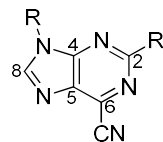
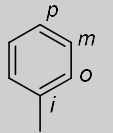
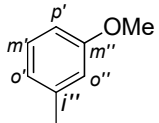
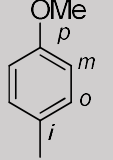
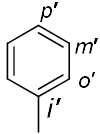
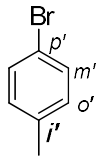
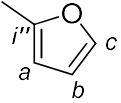
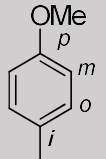
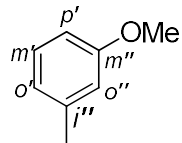
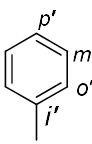
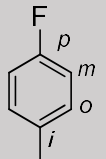
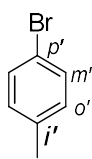
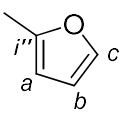
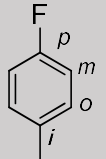
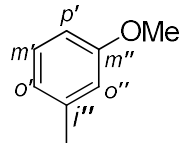
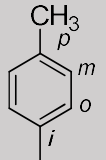
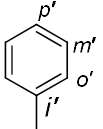
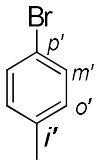
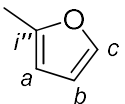


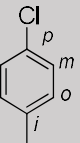
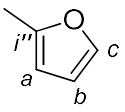
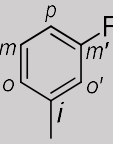
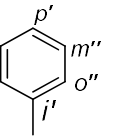
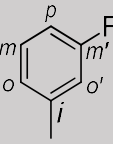
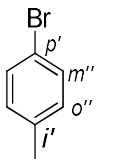
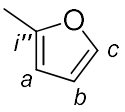
Tabela 9- Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **1**.

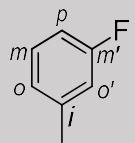
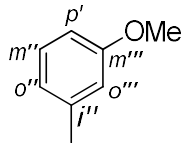
Comp.	R	R'	C8	C6	C5	C4	C2	CN	R	R'
1a			149,51	129,81	134,38	153,40	158,66	114,41	128,56 (<i>Cp</i>) 129,60 (<i>Cm</i>) 123,52 (<i>Co</i>) 133,77 (<i>Ci</i>)	131,18 (<i>Cp'</i>) 128,91 (<i>Cm'</i>) 127,90 (<i>Co'</i>) 135,93 (<i>Ci'</i>)
1b			149,81	129,55	134,54	153,43	157,69	114,29	128,62 (<i>Cp</i>) 131,96 ou 129,84 (<i>Cm</i>) 123,65 (<i>Co</i>) 133,66 (<i>Ci</i>)	125,04 (<i>Cp'</i>) 131,96 ou 129,84 (<i>Cm'</i>) 129,81 (<i>Co'</i>) 135,19 (<i>Ci'</i>)
1c			149,50	133,73	133,95	153,38	151,99	114,26	128,76 (<i>Cp</i>) 129,87 (<i>Cm</i>) 123,85 (<i>Co</i>) 133,73 (<i>Ci</i>)	114,40 (<i>Ca</i>) 112,87 (<i>Cb</i>) 146,37 (<i>Cc</i>) 150,76 (<i>Ci'</i>)

Comp.	R	R'	C8	C6	C5	C4	C2	CN	R	R'
1d			149,61	129,56	134,51	153,38	158,39	114,45	128,61 (<i>Cp</i>) 129,83 (<i>Cm</i>) 123,53 (<i>Co</i>) 133,77 (<i>Ci</i>)	116,75 (<i>Cp'</i>) 130,14 (<i>Cm'</i>) 159,66 (<i>Cm''</i>) 120,32 (<i>Co'</i>) 113,09 (<i>Co''</i>) 137,39 (<i>Ci'</i>) 55,24 (<i>OMe</i>)
1e			149,78	129,45	134,19	153,51	158,56	114,46	159,22 (<i>Cp</i>) 114,88 (<i>Cm</i>) 125,28 (<i>Co</i>) 126,51 (<i>Ci</i>) 55,60 (<i>OMe</i>)	131,13 (<i>Cp'</i>) 128,90 (<i>Cm'</i>) 127,89 (<i>Co'</i>) 136,02 (<i>Ci'</i>)
1f			150,10	129,42	134,36	153,56	157,60	114,35	159,29 (<i>Cp</i>) 114,90 (<i>Cm</i>) 125,42 (<i>Co</i>) 126,40 (<i>Ci</i>) 55,61 (<i>OMe</i>)	159,29 (<i>Cp'</i>) 131,97 (<i>Cm'</i>) 129,83 (<i>Co'</i>) 135,26 (<i>Ci'</i>)
1g			149,69	129,49	133,66	153,37	151,83	114,21	159,30 (<i>Cp</i>) 114,85 (<i>Cm</i>) 125,52 (<i>Co</i>) 126,38 (<i>Ci</i>) 55,61 (<i>OMe</i>)	114,17 (<i>Ca</i>) 112,74 (<i>Cb</i>) 146,22 (<i>Cc</i>) 150,73 (<i>Ci'</i>)

Comp.	R	R'	C8	C6	C5	C4	C2	CN	R	R'
1h			149,18	129,28	133,86	153,17	158,28	113,91	159,10 (<i>Cp</i>) 114,67 (<i>Cm</i>) 124,86 (<i>Co</i>) 126,27 (<i>Ci</i>) 55, 33 (OMe)	116,35 (<i>Cp'</i>) 129,54 (<i>Cm'</i>) 159,46 (<i>Cm''</i>) 120,09 (<i>Co'</i>) 113,91 (<i>Co''</i>) 137,30 (<i>Ci'</i>) 54,99 (OMe)
1i			149,66	129,55	134,26	153,53	158,71	114,40	162,79 e 160,35 (d, 244 Hz, <i>Cp</i>) 116,80 e 116,57 (d, 23 Hz, <i>Cm</i>) 126,11 e 126,02 (d, 9 Hz, <i>Co</i>) 130,10 e 130,07 (d, 3 Hz, <i>Ci</i>)	131,22 (<i>Cp'</i>) 128,93 (<i>Cm'</i>) 127,94 (<i>Co'</i>) 135,92 (<i>Ci'</i>)
1j			149,90	129,50	134,38	153,48	157,70	114,24	162,83 e 160,38 (d, 245 Hz, <i>Cp</i>) 116,80 e 116,57 (d, 23 Hz, <i>Cm</i>) 126,15 e 126,07 (d, 8 Hz, <i>Co</i>) 129,98 e 129,96 (d, 2 Hz, <i>Ci</i>)	125,10 (<i>Cp'</i>) 131,94 (<i>Cm'</i>) 129,82 (<i>Co'</i>) 135,10 (<i>Ci'</i>)
1k			149,55	129,59	133,74	153,40	151,93	114,15	162,86 e 160,41 (d, 245 Hz, <i>Cp</i>) 116,77 e 116,54 (d, 23 Hz, <i>Cm</i>) 126,31 e 126,22 (d, 9 Hz, <i>Co</i>) 130,01 e 129,98 (d, 3 Hz, <i>Ci</i>)	114,35 (<i>Ca</i>) 112,78 (<i>Cb</i>) 146,34 (<i>Cc</i>) 150,65 (<i>Ci'</i>)

Comp.	R	R'	C8	C6	C5	C4	C2	CN	R	R'
1l			149,65	129,80	134,33	153,39	158,38	114,40	162,80 e 160,36 (d, 244 Hz, Cp) 116,81 e 116,58 (d, 23 Hz, Cm) 125,98 e 125,89 (d, 9 Hz, Co) 130,10 (Ci)	116,35 (Cp') 129,54 (Cm') 159,46 (Cm'') 120,09 (Co') 113,91 (Co'') 137,30 (Ci') 54,99 (OMe)
1m			149,64	129,57	134,36	153,50	158,65	114,48	138,31 (Cp) 130,20 (Cm) 123,56 (Co) 131,26 (Ci) 20,69 (CH ₃)	131,19 (Cp') 128,96 (Cm') 127,95 (Co') 136,05 (Ci')
1n			149,86	129,56	134,51	153,46	157,69	114,37	138,44 (Cp) 130,26 (Cm) 123,59 (Co) 131,19 (Ci) 20,73 (Me)	125,10 (Cp') 132,01 (Cm') 129,87 (Co') 135,25 (Ci')
1o			149,48	129,60	133,82	153,31	151,88	114,21	138,40 (Cp) 130,15 (Cm) 123,69 (Co) 131,17 (Ci) 20,69 (Me)	114,24 (Ca) 112,78 (Cb) 146,28 (Cc) 150,73 (Ci')

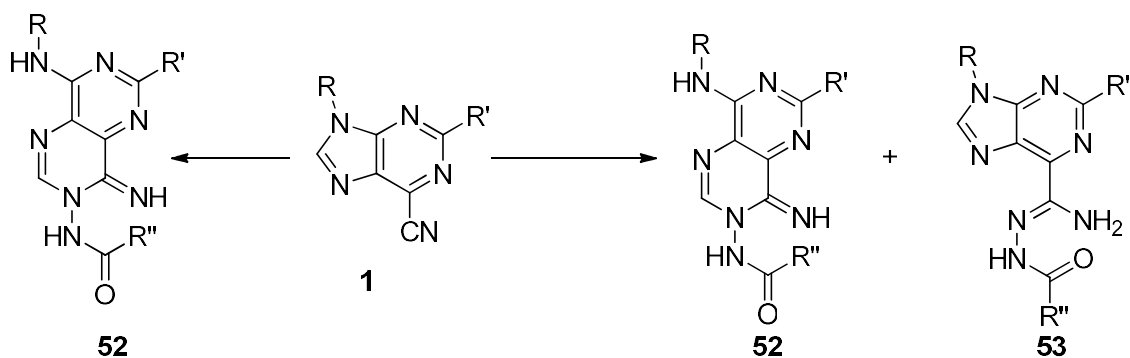
Comp.	R	R'	C8	C6	C5	C4	C2	CN	R	R'	
1p			149,29	129,71	133,91	153,32	152,00	114,18	133,14 (<i>Cp</i>) 129,81 (<i>Cm</i>) 125,50 (<i>Co</i>) 132,60 (<i>Ci</i>)	114,50 (<i>Ca</i>) 112,87 (<i>Cb</i>) 146,43 (<i>Cc</i>) 150,66 (<i>Ci'</i>)	
1q			149,29	129,70	134,42	153,33	158,78	114,30	115,41 e 115,21 (d, 20 Hz, <i>Cp</i>) 131,70 e 131,61 (d, 9 Hz, <i>Cm</i>) 163,44 e 161,00 (d, 244 Hz, <i>Cm'</i>) 119,32 e 119,29 (d, 3 Hz, <i>Co</i>) 110,83 e 110,57 (d, 26 Hz, <i>Co'</i>) 135,19 e 135,08 (d, 11 Hz, <i>Ci</i>)	131,28 (<i>Cp'</i>) 128,95 (<i>Cm''</i>) 127,91 (<i>Co''</i>) 135,85 (<i>Ci'</i>)	
1r				149,58	129,65	135,07	153,33	157,81	114,17	115,50 e 115,29 (d, 21 Hz, <i>Cp</i>) 131,70 e 131,61 (d, 9 Hz, <i>Cm</i>) 163,40 e 160,96 (d, 244 Hz, <i>Cm'</i>) 119,43 e 119,40 (d, 3 Hz, <i>Co</i>) 110,93 e 110,68 (d, 25 Hz, <i>Co'</i>) 135,03 e 134,96 (d, 7 Hz, <i>Ci</i>)	125,18 (<i>Cp'</i>) 132,00 (<i>Cm''</i>) 129,82 (<i>Co''</i>) 134,56 (<i>Ci'</i>)
1s			149,17	129,75	133,93	153,22	151,98	114,08	115,49 e 115,29 (d, 20 Hz, <i>Cp</i>) 131,67 e 131,57 (d, 10 Hz, <i>Cm</i>) 163,38 e 160,95 (d, 243, <i>Cm'</i>) 119,50 e 119,47 (d, 3 Hz, <i>Co</i>) 111,01 e 110,76 (d, 25 Hz, <i>Co'</i>) 135,12 e 135,01 (d, 11 Hz, <i>Ci</i>)	114,49 (<i>Ca</i>) 112,83 (<i>Cb</i>) 146,46 (<i>Cc</i>) 150,59 (<i>Ci'</i>)	

Comp.	R	R'	C8	C6	C5	C4	C2	CN	R	R'
1t			149,31	129,62	134,50	153,23	159,60	114,29	115,37 e 115,16 (d, 21 Hz, Cp) 131,67 e 131,57 (d, 10 Hz, Cm) 163,42 e 160,98 (d, 244, Cm') 119,19 e 119,16 (d, 3 Hz, Co) 110,73 e 110,47 (d, 26 Hz, Co') 135,18 e 135,07 (d, 11 Hz, Ci)	116,82 (Cp') 130,11 (Cm'') 158,43 (Cm''') 120,24 (Co') 112,99 (Co''') 137,18 (Ci') 55,16 (OMe)

2.3.3. Síntese de pirimidopirimidinas

2.3.3.1 Síntese e tentativa de síntese de dihidro-pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **52**

Em estudos anteriores no nosso grupo de investigação, já foi abordada a reatividade de 6-cianopurinas **1** ($R'=H$) com nucleófilos de nitrogénio como as hidrazidas, ou alcoxiaminas [7, 63]. As cianopurinas **1** ($R'=H$), na presença do nucleófilo são atacadas em C8 para gerar dihidro-pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **52**. Com o objetivo de serem obtidos novos derivados **52** ($R'\neq H$), aplicou-se o método descrito por Bacelar et al [63], às novas 6-cianopurinas **1** ($R'=Ar$, heteroaril). As hidrazidas usadas foram, a hidrazida benzoica e a hidrazida furoica. A 6-cianopurina **1a** fez-se reagir com a hidrazida benzoica em DMSO com catálise de DBU. Após 3h a reação estava completa obtendo-se o composto **52a** (68%). O mesmo método foi aplicado às restantes 6-cianopurinas **1b-t**. Quando se utilizaram as cianopurinas **1a, b, c, g, h, i, j** e **r**, com a hidrazida benzoica, o produto **52** foi isolado puro após adição de água à mistura reacional. Em todas as outras reações foram obtidos sólidos amarelos que após análise dos espectros de 1H RMN mostraram ser constituídos por uma mistura de **52** e **53** em proporções diferentes para cada reação (esquema 72). Foram efetuadas várias tentativas para se conseguir obter os compostos **52** puros contudo não se conseguiu. Os dois produtos parecem resultar de reações competitivas entre as cianopurinas e as hidrazidas. Os tempos reacionais variaram entre cerca de 1h-24h, exceto no caso da reação que originou o sólido composto por **52d** e **53d** que demorou 8 dias. O tempo da reação foi afetada de acordo com a solubilidade do reagente. Obtiveram-se rendimentos moderados a bons (51-95%), esquema 72.


52

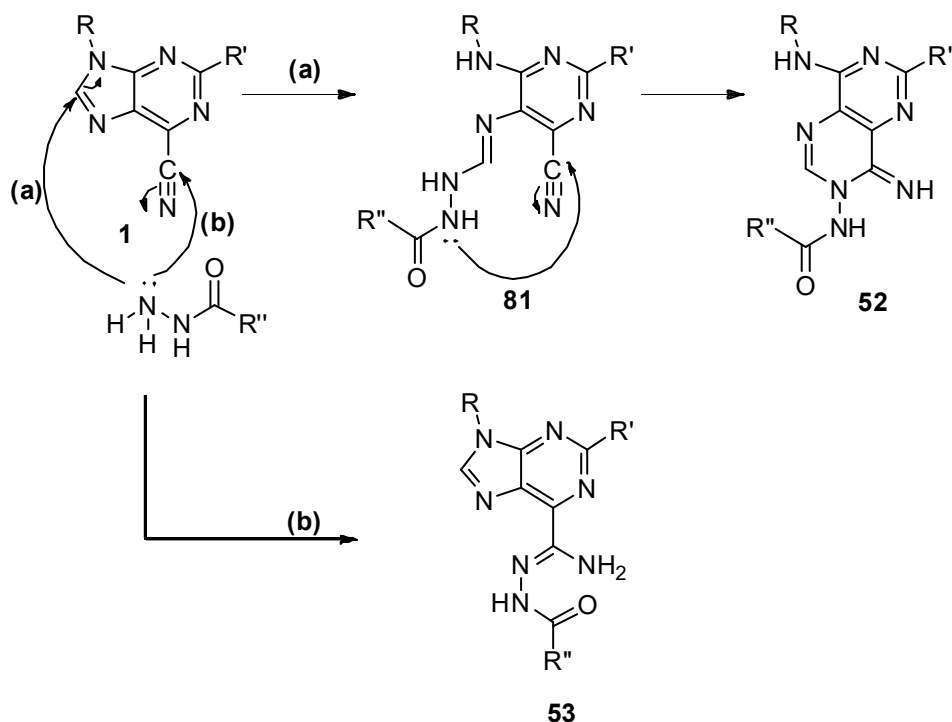
- a** R=Ph, R'= Ph, R''= Ph (68%)
c R=Ph, R'= 4-BrC₆H₄, R''= Ph (88%)
g R= Ph, R'= 3-MeOC₆H₄, R''= Ph (81%)
m R=4-MeOC₆H₄, R'= 2-furil, R''= Ph (84%)
o R= 4-MeOC₆H₄, R'= 3-MeOC₆H₄, R''= Ph (95%)
q R=4-FC₆H₄, R'= Ph, R''= Ph (86%)
s R=4-FC₆H₄, R'= 4-BrC₆H₄, R''= Ph (88%)
aa R=3-FC₆H₄, R'= 4-BrC₆H₄, R''= Ph (51%)

52+53

- b** R=Ph, R'= Ph, R''= 2-furil (8:1)
d R=Ph, R'= 4-BrC₆H₄, R''= 2-furil (2:1)
e R= Ph, R'= 2-furil, R''= Ph (4:1)
f R= Ph, R'= 2-furil, R''= 2-furil (3:1)
h R= Ph, R'= 3-MeOC₆H₄, R''= 2-furil (4:1)
i R=4-MeOC₆H₄, R'= Ph, R''= Ph (4:1)
j R=4-MeOC₆H₄, R'= Ph, R''= 2-furil (2:1)
k R=4-MeOC₆H₄, R'= 4-BrC₆H₄, R''= Ph (3:1)
l R=4-MeOC₆H₄, R'= 4-BrC₆H₄, R''= 2-furil (2:1)
n R=4-MeOC₆H₄, R'= 2-furil, R''= 2-furil (1:1)
p R= 4-MeOC₆H₄, R'= 3-MeOC₆H₄, R''= 2-furil (2:1)
r R=4-FC₆H₄, R'= Ph, R''= 2-furil (3:1)
t R=4-FC₆H₄, R'= 4-BrC₆H₄, R''= 2-furil (1:1)
u R= 4-FC₆H₄, R'= 2-furil, R''= Ph (1:1)
v R= 4-FC₆H₄, R'=2-furil, R''=2-furil (1:1)
x R= 4-FC₆H₄, R'= 3-MeOC₆H₄, R''= Ph (1:2)
w R= 4-FC₆H₄, R'= 3-MeOC₆H₄, R''= 2-furil (3:1)
y R=3-FC₆H₄, R'= Ph, R''= Ph (2:1)
z R=3-FC₆H₄, R'= Ph, R''= 2-furil (3:1)
ab R= 3-FC₆H₄, R'= 2-furil, R''= Ph (3:1)
ac R= 3-FC₆H₄, R'= 2-furil, R''= 2-furil (2:1)
ad R= 3-FC₆H₄, R'= 3-MeOC₆H₄, R''= Ph (vest. de 53ad)
ae R= 3-FC₆H₄, R'= 3-MeOC₆H₄, R''= 2-furil (5:2)

Esquema 72

O mecanismo da reação apresenta-se no esquema 73. A hidrazida pode reagir em dois locais diferentes da 6-cianopurina **1**. Pode atacar em C8 (via a) ou pode atacar no carbono do nitrilo (via b), esquema 73. Quando o ataque ocorre em C8 gera-se o intermediário **81** que através de um ataque intramolecular ao carbono do nitrilo, a partir do nitrogénio da hidrazida, ocorre uma ciclização intramolecular, obtendo-se assim a dihidro-pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **52**. Pela via b, verifica-se um ataque nucleofílico do nitrogénio primário da hidrazida ao carbono do nitrilo, gerando a 6-amidinopurina **53**.



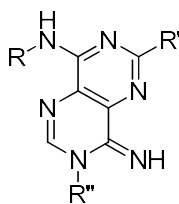
Esquema 73

2.3.3.1.1 Caracterização física, analítica e espectroscópica

Os compostos **52** foram caracterizados pelos seguintes métodos físicos e espectroscópicos, ponto de fusão, análise elementar, infravermelho, ¹H RMN, ¹³C RMN, e técnicas de correlação bidimensionais de ¹H/¹³C. As misturas **52** + **53** apenas foram caracterizadas por ¹H RMN.

2.3.3.1.1.1. Dados físicos e analíticos

Os dados físicos e analíticos para os compostos **52** encontram-se na tabela seguinte. À data de submissão deste trabalho ainda não havia dados experimentais das análises elementares.


Tabela 10- Dados físicos e analíticos para os compostos **52**.

Comp.	R	R'	R''	η (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor esperado (valor obtido) C, H, N (%)
52a				68	271- 273	C ₂₅ H ₁₉ N ₇ O	64,6; 5,02; 19,53;
52c				88	a)	C ₂₅ H ₁₈ BrN ₇ O	54,49; 4,59; 19,80;
52g				81	149- 151	C ₂₆ H ₂₁ N ₇ O ₂	63,95; 4,97; 20,59;
52m				84	a)	C ₂₄ H ₁₉ N ₇ O ₃	63,57; 4,22; 21,62;
52o				95	a)	C ₂₇ H ₂₃ N ₇ O ₃	65,71; 4,70; 19,87;
52q				86	268- 270	C ₂₅ H ₁₈ FN ₇ O	62,33; 4,46; 19,72;
52s				88	a)	C ₂₅ H ₁₇ BrFN ₇ O	55,02; 3,76; 19,01;
52aa				51	264- 266	C ₂₅ H ₁₇ BrFN ₇ O	53,82; 3,97; 17,93;

a) Não determinado.

2.3.3.1.1.2 Espectroscopia de infravermelho

Nos espectros de infravermelho dos compostos **52** observa-se um conjunto de bandas de diferentes intensidades na zona δ 3425-3053 cm^{-1} , essas bandas correspondem às vibrações de estiramento da ligação C-H e N-H. Por volta de δ 1650 cm^{-1} apresenta-se uma banda de intensidade elevada ou média que corresponde à vibração de estiramento da ligação C=O. A frequências de vibração de δ 1607-1506 cm^{-1} são observadas bandas maioritariamente intensas que correspondem à vibração da deformação angular N-H e às vibrações de estiramento C=C e C=N. [61]

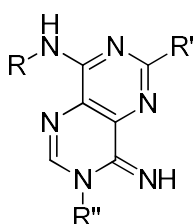
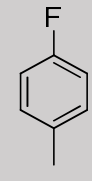
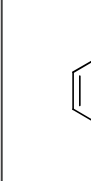






Tabela 11-Dados espectroscópicos de IV (Nujol/ cm^{-1}) para os compostos **52**.

Comp.	R	R'	R''	3500-3000	1800-1500
52a				3372 (i), 3053 (i, l)	1652 (m), 1603 (i), 1564 (i), 1547 (i)
52c				3404 (m, l), 3306 (m, l), 3200 (m, l), 3064 (m, l)	1649 (i), 1607 (i), 1563 (i)
52g				3369 (i, l), 3090 (i, l)	1657 (m), 1599 (i), 1568 (i), 1553 (i)
52m				a)	
52o				a)	
52q				3348 (m, l), 3301 (m, l), 5282 (i, l), 3093 (m, l)	1642 (i), 1574 (i), 1554 (i), 1506 (i)

Comp.	R	R'	R''	3500-3000	1800-1500
52s				a)	
52aa				3425 (m), 3281 (m, l)	1650 (i), 1618 (i), 1563 (i), 1555 (i)

a) Não determinado.

2.3.3.1.1.3 Espectroscopia de ^1H RMN

Os dados espectroscópicos de ^1H RMN das dihidro-pirimido[5,4-*d*]pirimidinas apresentam-se na tabela 12. O núcleo de pirimidopiridimidina apresenta na sua estrutura um próton ligado a um carbono, esse próton surge no espectro de ^1H RMN como um singlete com desvios por volta de 8,60 ppm. No espectro é observado também um singlete muito bem definido a integrar para um próton correspondente ao NH ligado a C8. O sinal desse próton surge com δ entre 10,47-10,14 ppm. O NH ligado a C4 e o NH pertencente ao R'' surgem de um modo geral sobrepostos como um singlete muito largo a integrar para dois prótons, com δ de 9,62-9,09 ppm. Com desvios entre 8,62 e 6,73 ppm aparecem os restantes sinais correspondentes aos prótons dos grupos substituintes R, R' e R''.

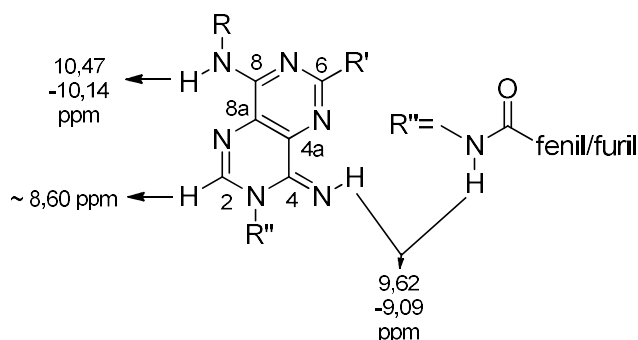


Figura 6

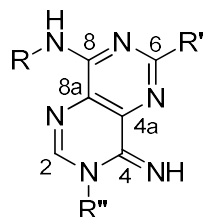
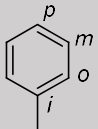
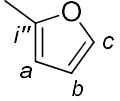
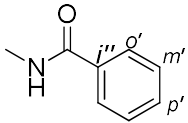
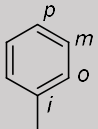
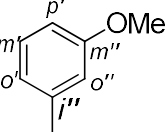
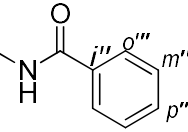
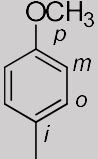
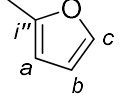
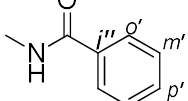


Tabela 12- Dados espectroscópicos de ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) para os compostos 52.

Comp.	R	R'	R''	C2-H	8-NH	4-NH + NH-(R'')	R	R'	R''
52a				8,62 (s, 1H)	10,24 (s, 1H)	9,58 (sl, 2H)	8,63-8,60 (m, 2H, Ho') 8,06 (d, 2H, 8.4 Hz, Ho) 7,48-7,40 (m, 5H, Hm'+Hp'+Hm) ^{a)} 7,17 (t, 1H, 8.4 Hz, Hp)	7,48-7,40 (m, 5H, Hm'+Hp'+Hm) ^{a)}	8,16 (d, 1H, 6.4 Hz, Ho'') 7,55-7,52 (m, 3H, Hp''+Hm'')
52c				8,62 (s, 1H)	10,29 (s, 1H)	9,48 (sl, 2H)	8,00 (d, 2H, 7.6 Hz, Ho) 7,48-7,40 (m, 5H, Hp''+Hm''+Hm) ^{a)} 7,19 (t, 1H, 7.6 Hz, Hp)	8,53 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho') 7,71 (d, 2H, 8.8 Hz, Hm')	8,16 (d, 2H, 6.4 hz, Ho'') 7,48-7,40 (m, 5H, Hp''+Hm''+Hm) ^{a)}

Comp.	R	R'	R''	C2-H	8-NH	4-NH + NH-(R'')	R	R'	R''
52e ^b				8,57 (s, 1H)	10,19 (s, 1H)	9,35 (sl, 2H)	8,15-8,10 (m, 4H, Ho+Ho') ^a) 7,16 (t, 1H, 7.6 Hz, Hp)	7,97 (dd, 1H, 1.6, 0.8 Hz, Hc) 7,51 (dd, 1H, 3.2, 0.8 Hz, Ha) 6,74 (dd, 1H, 3.6, 1.6 Hz, Hb)	8,15-8,10 (m, 4H, Ho+Ho') ^a) 7,48-7,41 (m, 5H, Hm'+Hp'+Hm)
52g				8,62 (s, 1H)	10,29 (s, 1H)	9,46 (sl, 2H)	8,05 (d, 2H, 8.4 Hz, Ho) 7,47-7,40 (m, 6H, Hm+Hm'+Hm'''+Hp''') ^a) 7,18 (t, 1H, 8.4 Hz, Hp)	8,22 (d, 1H, 8.0 Hz, Ho') 8,17-8,15 (m, 3H, Ho'''+Ho'') 7,11 (ddd, 1H, 8.4, 2.4, 0.8 Hz, Hp')	7,47-7,40 (m, 6H, Hm+Hm'+Hm'''+Hp''') ^a) 3,86 (s, 3H, OMe)
52m				8,55 (s, 1H)	10,14 (s, 1H)	9,50-8,80 (sl, 2H)	7,99 (d, 2H, 9.2 Hz, Ho) 7,00 (d, 2H, 9.2 Hz, Hm) 3,78 (s, 3H, OMe)	7,95 (dd, 1H, 2.0, 0.8 Hz, Hc) 7,49-7,41 (m, 4H, Hm'+Hp'+Ha) ^a) 6,73 (dd, 1H, 3.2, 2.0 Hz, Hb)	8,13 (d, 2H, 6.8 Hz, Ho') 7,49-7,41 (m, 4H, Hm'+Hp'+Ha) ^a)

Comp.	R	R'	R''	C2-H	8-NH	4-NH + NH-(R'')	R	R'	R''
52o				8,58 (s, 1H)	9,95 (sl, 1H)	9,90-8,70 (sl, 2H)	7,91 (d, 2H, 9.2 Hz, Ho) 7,02 (d, 2H, 9.2 Hz, Hm) 3,80 (s, 3H, OMe)	8,16-8,11 (m, 4H, Ho'''+Ho'+Ho'') ^{a)} 7,10 (dd, 1H, 8.4, 2.0 Hz, Hp')	8,16-8,11 (m, 4H, Ho'''+Ho'+Ho'') ^{a)} 7,47-7,40 (m, 4H, Hm'''+Hp'''+Hm')
52q				8,62 (s, 1H)	10,37 (s, 1H)	9,62 (sl, 1H) 9,24 (sl, 1H)	8,05 (dd, 2H, 9.2, 4.8 Hz, Ho) 7,31 (t, 2H, 9.2 Hz, Hm)	8,60 (d, 2H, 8.0 Hz, Ho')	8,16 (d, 2H, 6.4 Hz, Ho'') 7,55-7,49 (m, 3H, Hm'+Hp')
52s				8,55 (s, 1H)	10,34 (sl, 2H)	9,09 (sl, 1H)	8,00 (dd, 2H, 9.2, 4.8 Hz, Ho) 7,27 (t, 2H, 9.2 Hz, Hm)	8,48 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho')	8,15 (d, 2H, 6.4 Hz, Ho'') 7,47-7,39 (m, 3H, Hm'''+Hp'')
52aa				8,64 (s, 1H)	10,47 (s, 1H)	10,10-9,10 (sl, 2H)	7,97 (dt, 1H, 12.0, 2.0 Hz, Ho')	8,54 (d, 2H, 8.4 Hz, Ho'')	8,15 (d, 2H, 8.0 Hz, Ho'')
				8,64 (s, 1H)	10,47 (s, 1H)	10,10-9,10 (sl, 2H)	7,92 (dd, 1H, 8.0, 2.0 Hz, Ho) 7,51-7,40 (m, 4H, Hm+Hm'''+Hp'') ^{a)} 7,01 (td, 1H, 8.0, 2.0 Hz, Hp)	8,54 (d, 2H, 8.4 Hz, Ho'')	8,15 (d, 2H, 8.0 Hz, Ho'')

a) Os sinais são coincidentes b) A caracterização foi efectuada a partir de uma mistura de 52 e 53 numa proporção de 4:1.

2.3.3.1.1.4 Espectroscopia de ^{13}C RMN

Os dados espectroscópicos de ^{13}C RMN encontram-se na tabela 13. O espectro de HMQC permite-nos identificar C2 e todos os carbonos dos grupos substituintes que apresentem um próton a eles diretamente ligado. O sinal de C2 surge a δ de 148,58-147,58 ppm. Os sinais dos grupos substituintes apresentam-se a δ de 160,22-112,57 ppm. A atribuição dos sinais de carbono pertencentes ao núcleo de pirimidopirimidina foi efetuada pela análise conjunta das espectros de HMQC e HMBC. A correlação observada no espectro de HMBC entre C2-H e o sinal a ~ 152 ppm permitiu identificar C4. No mesmo espectro, foram ainda observadas correlações entre o sinal de C2-H e sinais que surgiam a δ 126,07-125,35 ppm e a δ 135,42-134,88 ppm que se atribuíram a C8a e C4a, respetivamente. O C8 pode ser identificado através do acoplamento com N₈-H a 2 ligações apresentando δ entre 153,82-156,23 ppm. Através da correlação em HMBC entre os prótons meta do grupo substituinte R, identificamos o sinal de C_i a 3 ligações com δ de 134,72-131,15 ppm. Os prótons em posição *orto* do grupo substituinte R' (quando R'=fenilo substituído), ou os prótons *a* (quando R'=furilo), permitiu-nos identificar C6 com δ 160,51-153,69 ppm a 3 ligações. A correlação observada entre os prótons *o* de R'' e o sinal que surge a δ 169,22-168,81 ppm permitiu identificar o carbono C=O.

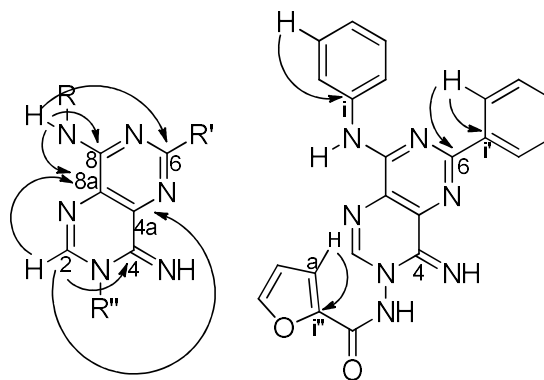


Figura 7

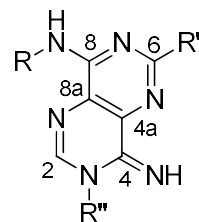
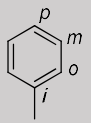
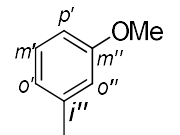
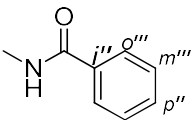
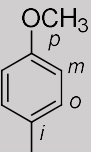
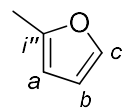
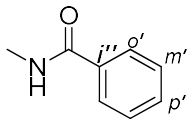
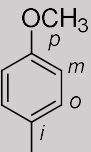
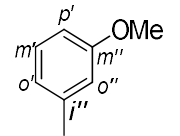
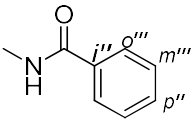
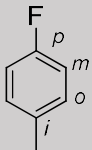
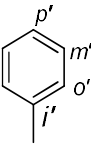
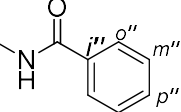

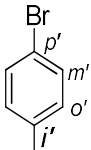
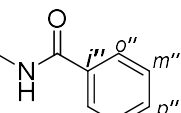


Tabela 13- Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **52**.

Comp.	R	R'	R''	C=O	C8/ C8a	C6/ C2	C4/ C4a	R	R'	R''
52a				169,13	156,54/ 125,85	160,51/ 147,87	152,71/ 135,01	124,12 (<i>Cp</i>) 127,54 (<i>Cm</i>) 121,89 (<i>Co</i>) 138,33 (<i>Ci</i>)	130,03 (<i>Cp'</i>) 128,57 (<i>Cm'</i>) 128,57 (<i>Co'</i>) 136,91 (<i>Ci'</i>)	131,14 (<i>Cp''</i>) 128,46 (<i>Cm''</i>) 128,16 (<i>Co''</i>) 136,91 (<i>Ci''</i>)
52b				169,23	156,56/ 126,07	159,58/ 148,07	152,65/ 134,93	124,24 (<i>Cp</i>) 128,62 (<i>Cm</i>) 121,99 (<i>Co</i>) 138,25 (<i>Ci</i>)	125,13 (<i>Cp'</i>) 131,52 (<i>Cm'</i>) 130,57 (<i>Co'</i>) 136,22 (<i>Ci'</i>)	130,04 (<i>Cp''</i>) 127,57 (<i>Cm''</i>) 128,21 (<i>Co''</i>) 136,95 (<i>Ci''</i>)
52e					168,81	156,38/ 125,35	153,69/ 147,76	152,61/ 135,42	123,98 (<i>Cp</i>) 128,58(<i>Cm</i>) 121,53 (<i>Co</i>) 138,49 (<i>Ci</i>)	114,88 (<i>Ca</i>) 112,61 (<i>Cb</i>) 146,08 (<i>Cc</i>) 151,72 (<i>Ci'</i>)

Comp.	R	R'	R''	C=O	C8/ C8a	C6/ C2	C4/ C4a	R	R'	R''
52g				169,18	156,45/ 125,97	160,22/ 147,93	152,69/ 135,01	124,17 (Cp) 128,50(Cm) 122,02 (Co) 138,38 (Ci)	116,95 (Cp') 129,55 (Cm') 159,48 (Cm'') 121,02 (Co') 113,66 (Co'') 138,35 (Ci') 55,17 (OMe)	130,00 (Cp'') 127,54 (Cm''') 128,19 (Co''') 137,00 (Ci'')
52m				168,91	153,82/ 125,60	156,16/ 147,60	152,56/ a)	155,88 (Cp) 113,74(Cm) 123,14 (Co) 131,52 (Ci) 55,26 (OMe)	114,77 (Ca) 112,57 (Cb) 145,97 (Cc) 151,81 (Ci')	130,20 (Cp') 127,62 (Cm') 128,16 (Co') 131,52 (Ci'')
52o				168,95	156,23/ 125,55	160,34/ 147,58	152,64/ 134,88	156,01 (Cp) 113,64(Cm) 123,37 (Co) 131,15 (Ci) 55,21 (OMe)	116,70 (Cp') 129,26 (Cm') 159,37 (Cm'') 120,81 (Co') 113,64 (Co'') 138,37 (Ci') 55,06 (OMe)	129,89 (Cp'') 127,37 (Cm''') 127,93 (Co''') 136,53 (Ci'')

Comp.	R	R'	R''	C=O	C8/ C8a	C6/ C2	C4/ C4a	R	R'	R''
52q				169,17	156,55/ 125,85	160,48/ 147,88	152,70/ 134,94	159,84 e 157,44 (d, 240 Hz, Cp) 115,30 e 115,08 (d, 22 Hz, Cm) 124,03 e 123,95 (d, 8 Hz, Co) 134,72 e 134,69 (d, 3 Hz, Ci)	130,03 (Cp') 127,55 (Cm') 128,62 (Co') 128,19 (Ci')	131,18 (Cp'') 128,48 (Cm'') 128,19 (Co'') 136,86 (Ci'')
52s				169,22	156,51/ 125,98	159,31/ 148,14	152,65/ 135,34	159,81 e 157,41 (d, 240 Hz, Cp) 115,29 e 115,07 (d, 22 Hz, Cm) 123,98 e 123,90 (d, 8 Hz, Co) 134,68 e 134,65 (d, 3 Hz, Ci)	124,98 (Cp') 131,47 (Cm') 130,49 (Co') 136,23 (Ci')	129,91 (Cp'') 127,53 (Cm'') 128,16 (Co'') 137,16 (Ci'')

a) não se observa o sinal de C4a no espectro

2.3.3.1.1.5 Caracterização das misturas de pirimidopirimidina **52** e amidinopurina **53**

Tal como já foi referido anteriormente, em alguns casos não foi possível isolar a dihidro-pirimido[5,4-*d*]pirimidina **52** pura. Nesses casos, foi isolada um sólido contendo uma mistura cuja a análise de ^1H RMN mostra tratar-se de **52** e **53**. A identificação desses produtos foi efectuada com base nos sinais de ^1H RMN presentes a $\delta \sim 8,60$ ppm e $\delta \sim 9,10$ ppm que são característicos, respectivamente, do protão H2 de **52** e do protão H8 de **53**. A confirmação das estruturas dos compostos presentes nas misturas foi ainda conseguida quando estas misturas foram convertidas nos produtos **54**, provando que **52** e **53** eram intermediários da reacção. A caracterização das misturas encontram-se na tabela 14 onde foram apenas destacados os sinais de H2 e H8, que foram usados para a identificação.

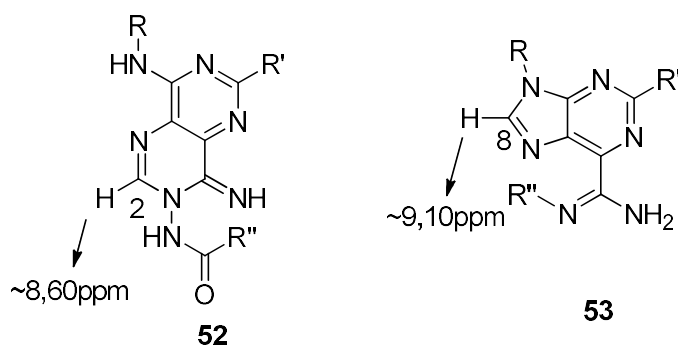
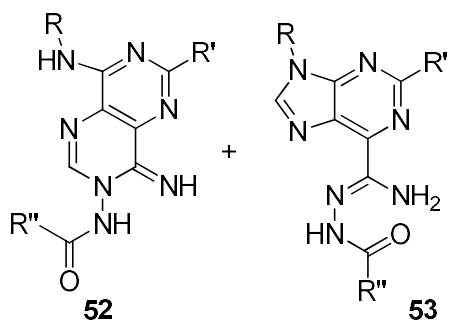
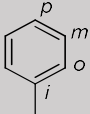
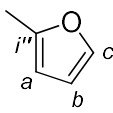
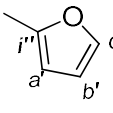
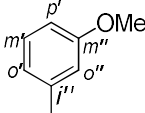
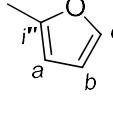
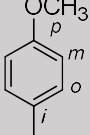
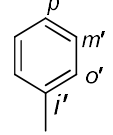
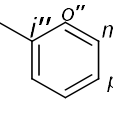
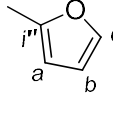
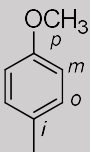
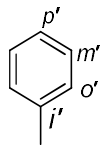
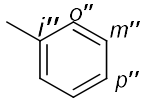
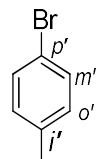
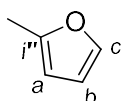
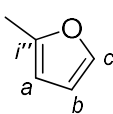
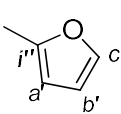


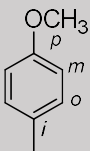
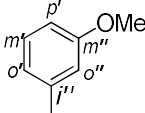
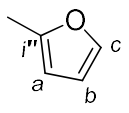
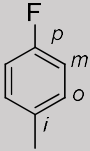
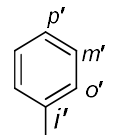
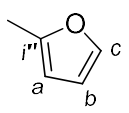
Figura 8

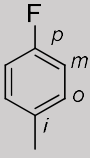
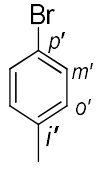
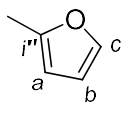
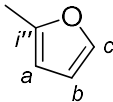
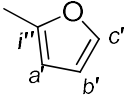
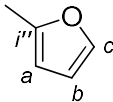
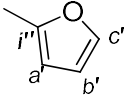
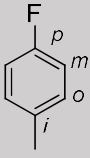
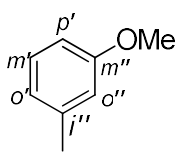
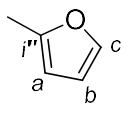

Tabela 14- Dados espectroscópicos de ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **52** e **53**.

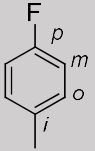
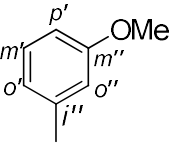
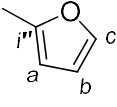
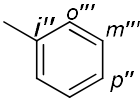

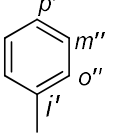
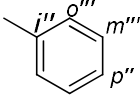

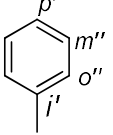
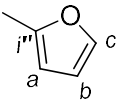
Comp	R	R'	R''	C2-H/ C8-H	Outros sinais (NH, R, R', R'')	Proporções de mistura (52:53)
52b				8,59 (s, 1H, H2)	10,45 (s, 1H)	8:1
53b					10,27 (s, 1H)	
				9,69-9,14 (sl, 4H)		
8,64-8,60 (m, 4H)						
7,99 (m, 5H)						
7,71 (m, 3H)						
7,55-7,45 (m, 8H)						
7,19 (m, 3H)						
9,12 (s, 1H, H8)	7,03 (m, 1H)					
6,70 (s, 1H)						
6,57 (m, 1H)						
52d				8,58-8,54 (m, 3H, H2+Ho')	10,43-10,14 (m, 2H)	2:1
53d					9,28 (s, 1H)	
				9,16-9,14 (m, 3H)		
8,34 (s, 1H)						
8,09-7,94 (m, 5H)						
7,76-7,67 (m, 7H)						
7,55 (m, 2H)						
9,08 (s, 1H, H8)	7,44 (m, 2H)					
7,40-7,20 (m, 4H)						
6,69 (m, 1H)						
52f				8,56 (s, 1H, H2)	10,43 (s, 1H)	3:1
					10,20 (s, 1H)	
					9,29 (sl, 4H)	

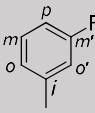
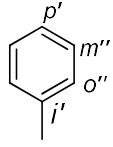
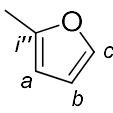
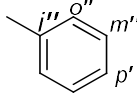
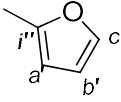
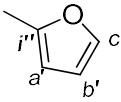
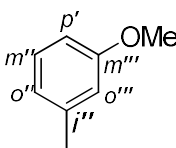
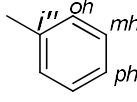
Comp	R	R'	R''	C2-H/ C8-H	Outros sinais (NH, R, R', R'')	Proporções de mistura (52:53)
53f				9,09 (s, 1H, H8)	8,11 (m, 2H) 7,93 (m, 4H) 7,80-7,35 (m, 8H) 7,30-7,05 (m, 4H) 6,73-6,58 (m, 4H)	4:1
52h				8,53 (s, 1H, H2)	10,45 (s, 1H) 10,30 (s, 1H) 10,08 (s, 1H) 9,80-9,40 (sl, 3H) 8,23-8,04 (m, 7H) 7,94 (s, 1H) 7,74-7,68 (m, 2H) 7,60 (s, 1H) 7,47-7,44 (m, 5H)	
53h				9,10 (s, 1H, H8)	7,28 (s, 1H) 7,20-7,10 (m, 4H) 7,03 (m, 1H) 6,68 (m, 1H) 6,57 (m, 1H) 3,86 (s, 3H, OMe) ^{a)} 3,84 (s, 3H, OMe) ^{b)}	
52i				8,60 (m, 1H, H2)	10,21 (s, 2H) 9,42-9,20 (sl, 4H) 8,62 (m, 4H) 8,16 (m, 4H) 7,95 (m, 4H)	
53i				9,05 (s, 1H, H8)	7,54-7,51 (m, 6H) 7,46-7,42 (m, 6H) 7,04 (m, 4H) 3,80 (s, 3H, OMe) ^{a)} 3,87 (s, 3H, OMe) ^{b)}	4:1
52j				8,57 (s, 1H, H2)	10,43 (s, 1H) 10,20 (s, 1H) 9,80-9,28 (sl, 4H) 8,62-8,60 (m, 4H) 7,94-7,89 (m, 4H)	2:1

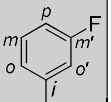
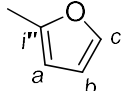
Comp	R	R'	R''	C2-H/ C8-H	Outros sinais (NH, R, R', R'')	Proporções de mistura (52:53)
53j				9,04 (s, 1H, H8)	7,73 (s, 1H) 7,54-7,51 (m, 6H) 7,24-7,15 (m, 3H) 7,05-7,01 (m, 4H) 6,69 (s, 1H) 6,56 (m, 1H)	
52k				8,62 (s, 1H, H2)	10,38 (s, 1H) 10,25 (s, 1H) 9,61-9,28 (sl, 4H) 8,54-8,50 (m, 4H) 8,16 (m, 3H) 7,90 (m, 5H) 7,72 (m, 4H)	
53k				8,99 (s, 1H, H8)	7,48-7,40 (m, 6H) 7,23 (m, 2H) 7,03 (m, 2H) 3,79 (s, 3H, OMe) ^{a)} 3,87 (s, 3H, OMe) ^{b)}	
52l				8,59 (s, 1H, H2)	10,43 (s, 1H) 10,24 (s, 1H) 9,80-9,30 (sl, 4H) 7,90 (m, 4H) 7,72 (m, 5H) 7,23-7,15 (m, 3H)	2:1
53l				9,04 (s, 1H, H8)	7,01 (m, 4H) 6,70 (s, 1H) 6,57 (s, 1H) 3,79 (s, 3H, OMe) ^{a)} 3,87 (s, 3H, OMe) ^{b)}	
52n				8,53 (s, 1H, H2)	10,42 (s, 1H) 10,15 (s, 1H) 9,40-9,30 (sl, 4H) 8,00-7,91 (m, 5H) 7,82 (m, 2H) 7,63 (s, 1H) 7,50 (m, 1H)	1:1

Comp	R	R'	R''	C2-H/ C8-H	Outros sinais (NH, R, R', R'')	Proporções de mistura (52:53)
53n				8,98 (s, 1H, H8)	7,21 (m, 3H) 7,08-6,99 (m, 4H) 6,74-6,69 (m, 3H) 6,57 (s, 1H) 3,78 (s, 3H, OMe) ^{a)} 3,86 (s, 3H, OMe) ^{b)}	
52p				8,58 (s, 1H, H2)	10,45 (s, 1H) 10,22 (s, 1H) 9,90-9,20 (sl, 4H) 8,18-8,16 (m, 2H) 8,05 (s, 2H) 7,93-7,91 (m, 6H) 7,73 (s, 1H) 7,45-7,41 (m, 2H)	2:1
53p				9,04 (s, 1H, H8)	7,23 (m, 2H) 7,12-7,01 (m, 5H) 6,68 (s, 1H) 6,56 (m, 1H) 3,79 (s, 6H, OMe) ^{a)} 3,86 (s, 6H, OMe) ^{b)}	
52r				8,55 (m, 1H, H2)	10,44 (s, 1H) 10,36 (s, 1H) 9,80-9,26 (sl, 4H) 8,61-8,59 (m, 4H) 8,08-8,02 (m, 5H) 7,93 (s, 1H) 7,74 (s, 1H)	3:1
53r				9,10 (s, 1H, H8)	7,57-7,49 (m, 6H) 7,24 (m, 3H) 7,03 (s, 1H) 7,02 (s, 1H) 6,69 (m, 1H) 6,56 (m, 1H)	

Comp	R	R'	R''	C2-H/ C8-H	Outros sinais (NH, R, R', R'')	Proporções de mistura (52:53)
52t				8,60 (s, 1H, H2)	10,42 (sl, 2H) 9,80-9,30 (sl, 4H) 8,52 (m, 4H) 8,06-7,93 (m, 5H) 7,74-7,70 (m, 5H)	1:1
53t				9,11 (s, 1H, H8)	7,54 (m, 2H) 7,30 (m, 3H) 7,03 (s, 1H) 6,69 (s, 1H) 6,57 (s, 1H)	
52u				8,51 (s, 1H, H2)	10,37-10,32 (sl, 2H) 9,40-9,26 (sl, 4H) 8,25-8,09 (m, 4H) 8,00-7,80 (m, 6H)	1:1
53u				8,96 (s, 1H, H8)	7,60-7,40 (m, 10H) 7,36 (m, 2H) 7,12 (s, 1H) 6,73 (m, 1H)	
52v				8,55 (s, 1H, H2)	10,43 (s, 1H) 10,32 (s, 1H) 9,80-9,20 (sl, 4H) 8,20 (m, 2H) 8,00-7,87 (m, 4H) 7,66 (s, 1H) 7,55 (s, 1H)	1:1
53v				9,05 (s, 1H, H8)	7,53-7,51 (m, 3H) 7,29-7,25 (m, 3H) 7,06 (m, 2H) 7,06 (m, 2H) 6,75-6,65 (m, 3H) 6,58 (s, 1H))	
52x				8,58 (s, 1H, H2)	10,45 (s, 1H) 10,38 (s, 1H) 10,20-9,30 (sl, 4H) 8,15-8,05 (m, 8H) 7,74 (s, 1H)	1:2

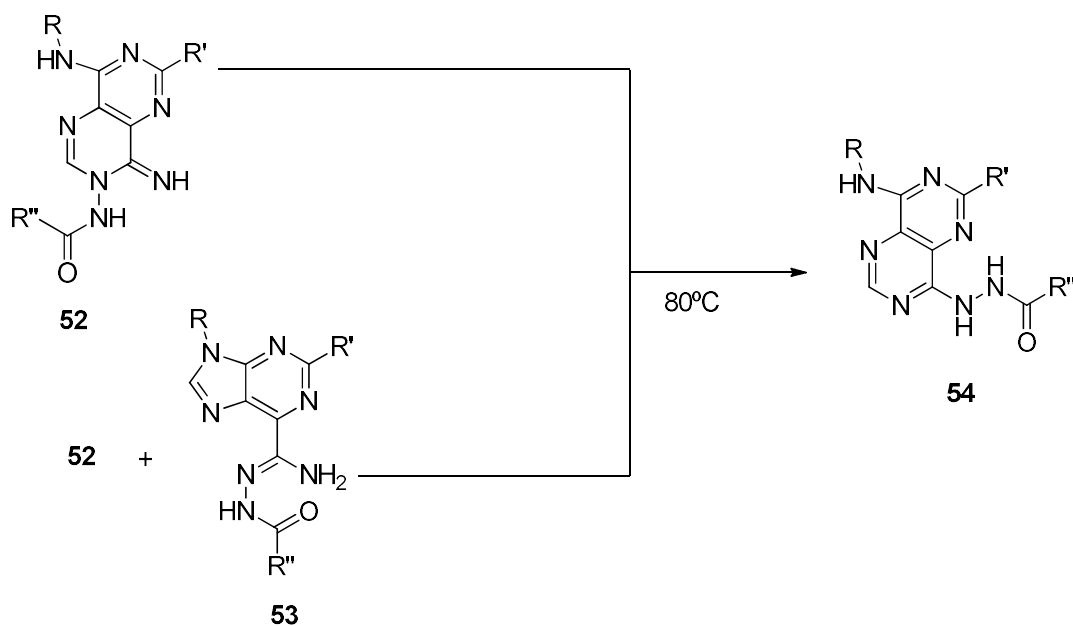
Comp	R	R'	R''	C2-H/ C8-H	Outros sinais (NH, R, R', R'')	Proporções de mistura (52:53)		
53x				9,10 (m, 1H, H8)	7,55-7,41 (m, 4H)			
52w							7,30-7,28 (m, 3H)	10,38 (s, 2H)
53w							7,12-7,01 (m, 4H)	9,90-9,20 (sl, 4H)
				8,60-8,50 (m, 3H, H2+Ho'')	7,68 (s, 1H)	2:1		
53y					6,57 (m, 1H)		8,20-8,03 (m, 10H)	
52z					3,84 (s, 3H, OMe) ^{a)}		7,58-7,40 (m, 9H)	
				9,05 (s, 1H, H8)	7,32-7,28 (m, 4H)	3:1		
					7,12 (m, 3H)		7,32-7,28 (m, 4H)	
					(m, 32H)		7,12 (m, 3H)	
					3,86 (s, 6H, OMe)			
					10,52-10,15 (sl, 4H)			
					9,15 (sl, 2H)			
					8,50 (s, 2H)			
					8,15-7,92 (m, 9H)			
					7,55-7,21 (m, 12H)			
					7,74 (m, 1H)			
					7,07 (m, 1H)			
					6,99 (m, 1H)			
					10,44 (sl, 1H)			
					10,17 (s, 1H)			
					9,57-9,27 (sl, 4H)			
					8,62-8,60 (m, 4H)			
					8,07-7,91 (m, 4H)			

Comp	R	R'	R''	C2-H/ C8-H	Outros sinais (NH, R, R', R'')	Proporções de mistura (52:53)		
53z				9,20 (s, 1H, H8)	7,75 (s, 2H) 7,56-7,40 (m, 7H) 7,16 (s, 2H) 7,03-6,98 (m, 3H) 6,69 (s, 1H) 6,58 (s, 1H)			
52ab				8,57 (s, 1H, H2)	10,40 (s, 2H) 9,50-9,15 (sl, 4H) 8,20-8,09 (m, 5H) 8,00-7,89 (m, 6H) 7,74 (s, 1H)	3:1		
53ab				9,09 (s, 1H, H8)	7,53-7,42 (m, 8H) 7,12 (s, 1H) 7,00-6,96 (m, 1H) 6,77-6,74 (m, 2H)			
52ac						8,54 (s, 1H, H2)	10,38 (s, 2H) 9,60-9,20 (sl, 4H) 8,22-8,18 (m, 1H) 8,00-7,94 (m, 6H) 7,76 (m, 2H)	2:1
53ac						9,16 (s, 1H, H8)	7,54-7,42 (m, 4H) 7,07-6,95 (m, 4H) 6,77-6,73 (m, 2H) 6,58 (m, 1H)	
52ad				8,61 (s, 1H, H2)	10,45 (s, 2H) 9,90-9,20 (sl, 4H) 8,24-8,11 (m, 9H) 7,90 (m, 2H)	53ad- vestígio		
53ad	9,10 (s, 1H, H8)			7,51-7,40 (m, 10H) 7,12 (m, 3H) 7,00 (m, 2H) 3,88 (s, 6H, OMe)				

Comp	R	R'	R''	C2-H/ C8-H	Outros sinais (NH, R, R', R'')	Proporções de mistura (52:53)
52ae				8,54 (s, 1H, H2)	10,49 (s, 1H) 10,35 (s, 1H) 9,90-9,30 (sl, 4H) 8,25-8,10 (m, 6H) 7,96-7,89 (m, 3H) 7,75 (s, 2H)	5:2
53ae				9,14 (s, 1H, H8)	7,48-7,44 (m, 4H) 7,14-6,98 (m, 5H) 6,72 (s, 1H) 6,58 (s, 1H) 3,88 (s, 3H, OMe) ^{a)} 3,89 (s, 3H, OMe) ^{b)}	

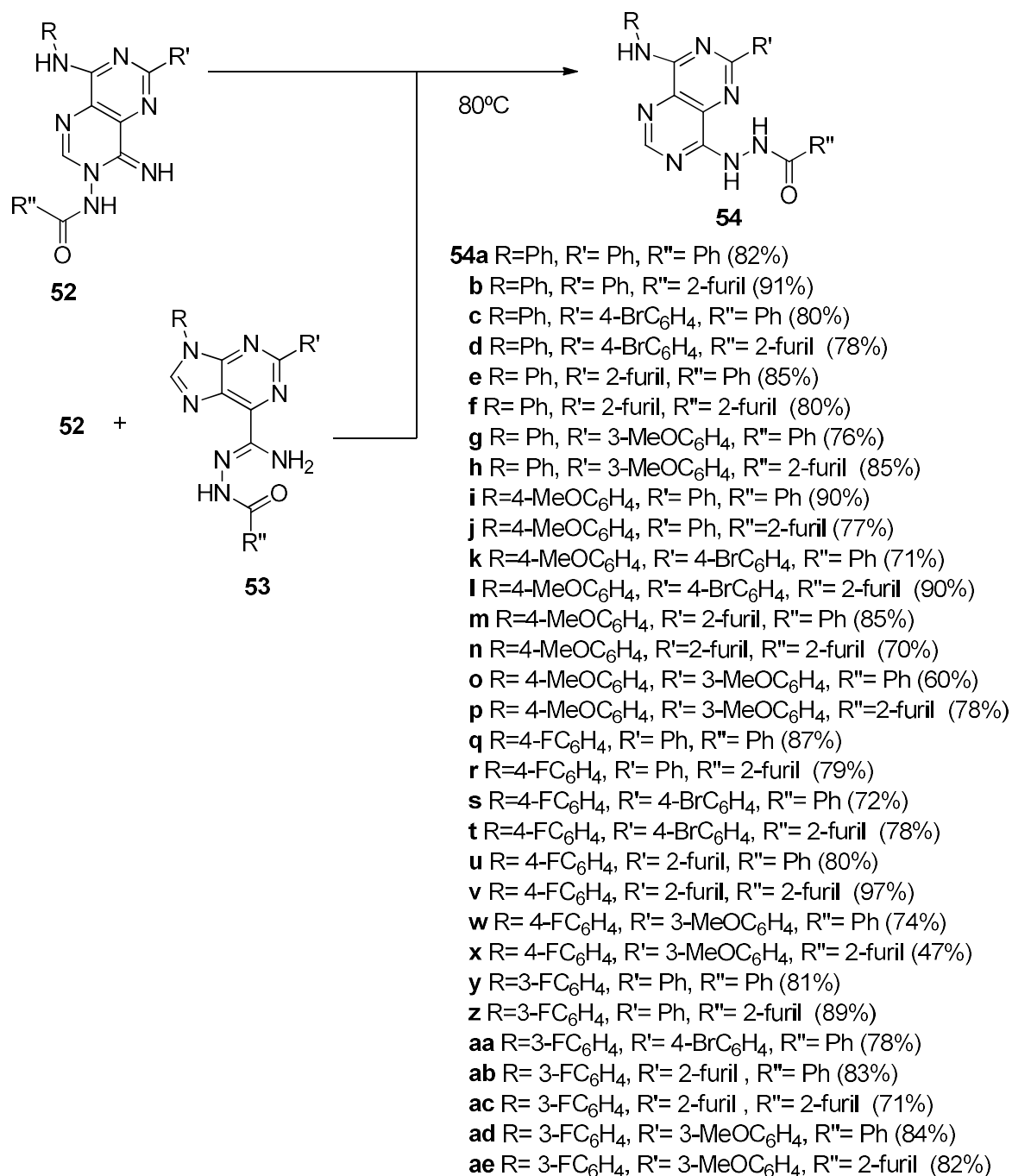
a) O sinal pertence ao composto com a estrutura **52** b) O sinal pertence ao composto com a estrutura **53**.

2.3.3.2 Síntese de pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **54**



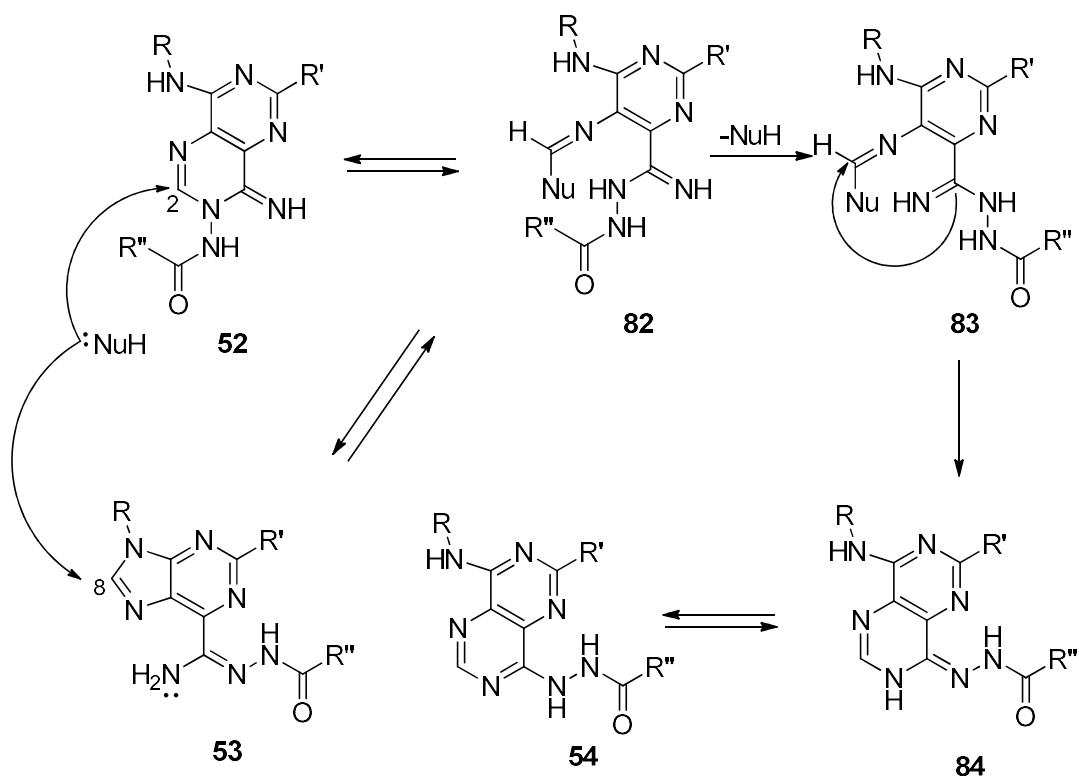
O nosso grupo de investigação já testou vários métodos para a obtenção de pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **54**. (62, 63, 64). Desde a utilização de diferentes solventes, como diclorometano, etanol ou até misturas de solventes, vários nucleófilos e diferentes temperaturas.

A partir de uma breve análise sobre os resultados obtidos com cada um dos métodos, aplicou-se aos novos compostos **52** o método que provou ser o mais eficiente anteriormente. O reagente selecionado para verificar se as novas pirimidopirimidinas **52** ($R'=Ar$) tinham o mesmo comportamento dos compostos anteriores **52** ($R'=H$) foi o composto **52a**. À pirimidopirimidina **52a**, em DMSO, adicionou-se piperidina. Após 24h a 80°C, isolou-se um composto de cor amarela ao qual se atribuiu a estrutura **54a** (82%) de acordo com os dados espectroscópicos de 1H RMN. Uma vez que a reação se mostrou tão eficiente, o procedimento foi aplicado aos outros compostos **52**. Em todos os casos a reação ocorreu de forma limpa e os produtos foram isolados com excelentes rendimentos. Um conjunto significativo de compostos **52** foi isolado como mistura de **52** e **53**. Uma vez que os compostos **54** foram gerados facilmente a partir de **52**, e anteriormente 6-amidinopurinas **53** [63] tinham sido usadas como precursores de compostos **54**, considerou-se a hipótese de se poder converter essas misturas em compostos **54**. Verificou-se esta hipótese com a mistura de **52b** e **53b**. A mistura foi tratada nas condições usadas para converter **52a** em **54a**. Após 4 horas de reação foi isolado um sólido cuja análise por 1H RMN mostrou sinais compatíveis com a estrutura **54b**. As mesmas condições reacionais foram aplicadas às outras misturas e os correspondentes compostos **54** foram obtidos com excelentes rendimentos, esquema 75.



Esquema 75

A obtenção da pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **54**, acontece a partir da estrutura **52** por um rearranjo de Dimroth [62] ou a partir da estrutura **53**. A partir da estrutura **52**, após ataque do nucleófilo em C2, ocorre abertura para gerar **82**. Seguidamente ocorre rotação na estrutura **82**, e o anel fecha novamente, aromatizando para se obter **54**. A partir de **53**, ocorre o ataque do nucleófilo a C8 do anel de purina para gerar **82** que evolui de acordo com o descrito anteriormente esquema 76.



Esquema 76

2.3.3.2.1. Caracterização física, analítica e espectroscópica

2.3.3.2.1.1 Dados físicos e analíticos

Na tabela seguinte estão apresentados os dados físicos e analíticos dos compostos **54**. À data de conclusão deste trabalho ainda não havia dados experimentais de análise elementar disponíveis.

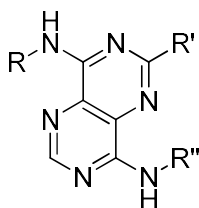
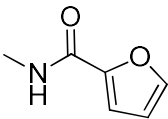
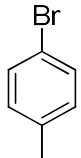
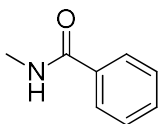
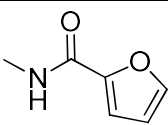

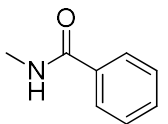
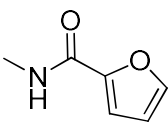
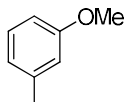
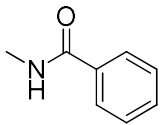
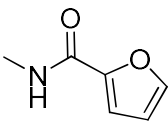
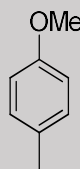
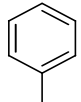
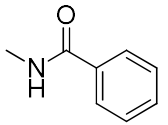
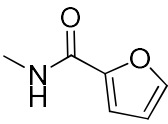
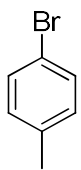
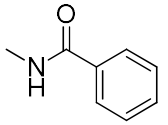
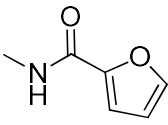
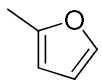
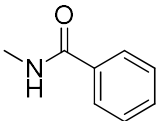
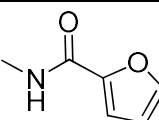
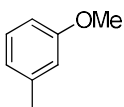
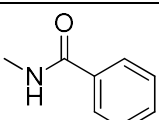
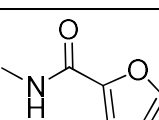
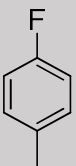
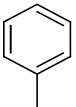
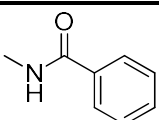
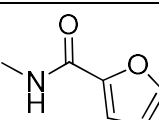
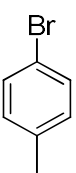
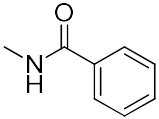
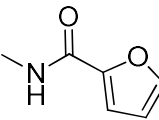
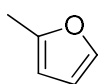
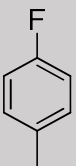
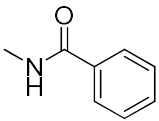
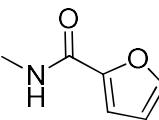
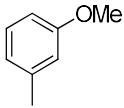
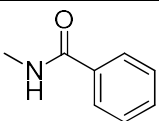
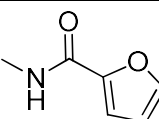
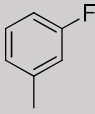
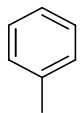
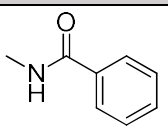
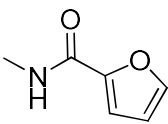
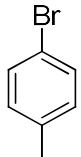
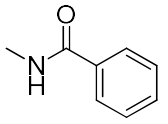

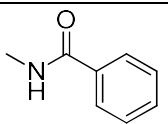
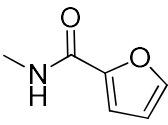
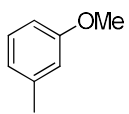
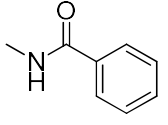
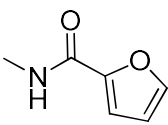


Tabela 15- Dados físicos e analíticos para os compostos **54**.

Comp	R	R'	R''	η (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor esperado (valor obtido) C, H, N (%)
54a				82	288- 290	C ₂₅ H ₁₉ N ₇ O	69,27; 4,42; 22,62; a)

Comp	R	R'	R''	η (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor esperado (valor obtido) C, H, N (%)
54b				91	298-300	$C_{23}H_{17}N_7O_2$	64,13; 4,53; 22,44; a)
54c				80	295-297	$C_{25}H_{18}BrN_7O$	57,75; 4,37; 17,42; a)
54d				78	297-299	$C_{23}H_{16}BrN_7O_2$	54,99; 3,21; 19,52; a)
54e				85	268-270	$C_{23}H_{17}N_7O_2$	64,17; 4,48; 22,01; a)
54f				80	281-283	$C_{21}H_{15}N_7O_3$	59,64; 4,18; 22,33; a)
54g				76	249-251	$C_{26}H_{21}N_7O_2$	66,04; 5,03; 19,97; a)
54h				85	259-261	$C_{24}H_{19}N_7O_3$	63,57; 4,22; 21,62; a)
54i					90	160-162	$C_{26}H_{21}N_7O_2$
54j				77	295-297	$C_{24}H_{19}N_7O_3$	62,17; 4,94; 19,52; a)
54k				71	270-272	$C_{26}H_{20}BrN_7O_2$	56,53; 4,40; 16,72; a)
54l				90	284-286	$C_{24}H_{18}BrN_7O_3$	51,83; 4,08; 16,66; a)

Comp	R	R'	R''	η (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor esperado (valor obtido) C, H, N (%)	
54m				85	265- 267	$C_{24}H_{19}N_7O_3 \cdot 0,2H_2O$	62,84; 4,44; 22,10; a)	
54n				70	273- 275	$C_{22}H_{17}N_7O_4$	57,93; 4,45; 20,61; a)	
54o				60	255- 257	$C_{27}H_{23}N_7O_3$	65,22; 5,12; 18,88; a)	
54p				78	251- 253	$C_{25}H_{21}N_7O_4$	62,11; 4,38; 20,28; a)	
54q					87	295- 297	$C_{25}H_{18}FN_7O$	65,33; 4,48; 10,94; a)
54r					79	260- 262	$C_{23}H_{16}FN_7O_2$	62,58; 3,65; 22,21; a)
54s					72	>300	$C_{25}H_{17}BrFN_7O$	57,46; 3,82; 18,36; a)
54t					78	>300	$C_{23}H_{15}BrFN_7O_2$	51,74; 3,77; 17,11; a)
54u					80	286- 288	$C_{23}H_{16}FN_7O_2 \cdot 0,4H_2O$	61,12; 4,23; 20,79; a)
54v					97	280- 282	$C_{21}H_{14}FN_7O_3$	58,47; 3,27; 22,73; a);
54w					74	267- 269	$C_{26}H_{20}FN_7O_2$	64,62; 4,63; 19,40; a)
54x					47	273- 275	$C_{24}H_{18}FN_7O_3$	60,28; 4,54; 19,22; a)

Comp	R	R'	R''	η (%)	Pf (°C)	Fórmula Molecular	Valor esperado (valor obtido) C, H, N (%)
54y				81	289- 291	C ₂₅ H ₁₈ FN ₇ O	66,51; 4,02; 21,72; a)
54z				89	293- 295	C ₂₃ H ₁₆ FN ₇ O ₂	61,70; 4,45; 20,34; a)
54aa				78	289- 291	C ₂₅ H ₁₇ BrFN ₇ O	56,67; 3,36; 18,96; a)
54ab				83	296- 298	C ₂₃ H ₁₆ FN ₇ O ₂	60,94; 4,40; 20,39; a)
54ac				71	293- 295	C ₂₁ H ₁₄ FN ₇ O ₃	56,45; 3,82; 21,33; a)
54ad				84	275- 277	C ₂₆ H ₂₀ FN ₇ O ₂	64,60; 4,83; 19,18; a)
54ae				82	272- 274	C ₂₄ H ₁₈ FN ₇ O ₃	61,14; 3,85; 20,80; a)

a) Quando se terminou a escrita deste trabalho ainda não havia dados experimentais de análise elementar.

2.3.3.2.1.2. Espectroscopia de Infravermelho

Os dados espectroscópicos de infravermelho para os compostos **54** apresentam-se na tabela 16. Na zona entre ν 3500cm⁻¹ e 3000cm⁻¹, é observado um conjunto de bandas de intensidade variável atribuíveis às vibrações de estiramento das ligações N-H e C-H. Entre ν 1700-1500cm⁻¹ aparece um conjunto de bandas com intensidades maioritariamente médias e intensas que resultam das vibrações de deformação angular N-H e de vibrações de estiramento C=C e C=N. A banda que aparece por volta de ν 1680cm⁻¹, de grande intensidade, é atribuída à vibração de estiramento C=O [61].

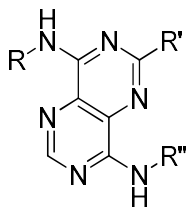
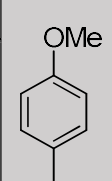
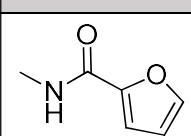
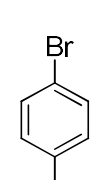
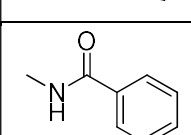
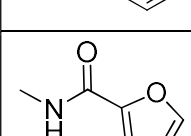

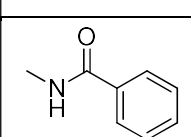
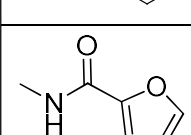
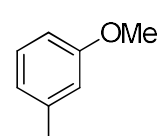
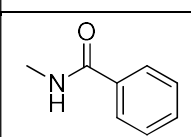
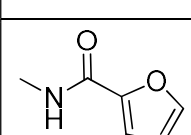
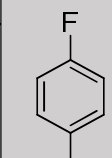
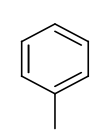
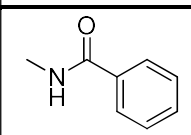
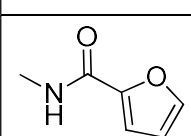
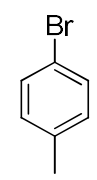
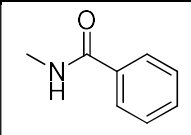
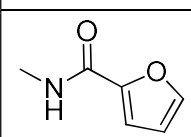

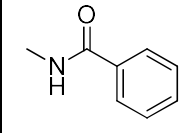
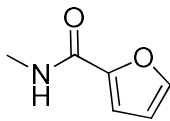
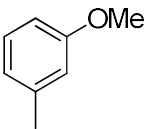
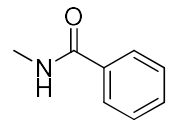
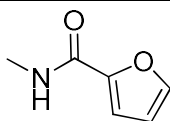
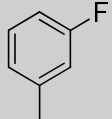
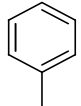
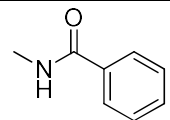
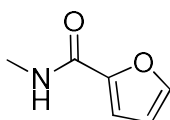
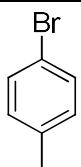
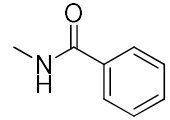

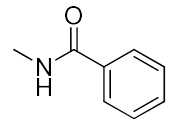
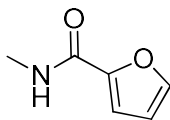
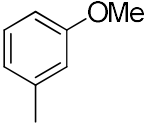
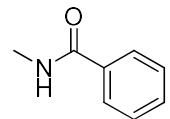
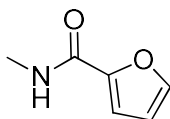


Tabela 16-Dados espectroscópicos de IV (Nujol/cm⁻¹) para os compostos 54.

Comp.	R	R'	R''	3500-3000	1700-1500	
54a				3334 (m), 3185 (i, l)	1681 (i), 1639 (m), 1626 (m), 1602 (i), 1575 (i), 1529 (i)	
54b				3355 (m), 3172 (m, l), 3110 (m), 3076 (m)	1684 (i), 1639 (m), 1598 (i), 1574 (m), 1561 (m), 1528 (i), 1510 (i)	
54c				3336 (m), 3165 (m, l), 3098 (m, l)	1681 (i), 1661 (m), 1641 (m), 1604 (i), 1581 (i), 1562 (m), 1530 (i)	
54d				3323 (f), 3161 (m, l)	1676 (i), 1643 (m), 1597 (i), 1580 (i), 1563 (i), 1530 (i)	
54e				3338 (i), 3159 (i, l)	1664 (i), 1594 (i), 1533 (i)	
54f				3338 (i)	1686 (i), 1640 (i), 1593 (i), 1573 (i), 1565 (i), 1530 (i)	
54g				3336 (i), 3159 (i, l)	1681 (i), 1638 (m), 1600 (i), 1575 (i), 1526 (i)	
54h				3350 (m, l), 3158 (i, l)	1682 (i), 1636 (m), 1594 (i), 1574 (i), 1560 (i), 1525 (i)	
54i					3330 (i), 3159 (i, l)	1681 (i), 1664 (m), 1641 (m), 1603 (i), 1594 (i), 1573 (i), 1530 (i), 1500 (i)

Comp.	R	R'	R''	3500-3000	1700-1500	
54j				3342 (i)	1676 (i), 1641 (m), 1594 (i), 1572 (i), 1527 (i)	
54k				3335 (i), 3161 (i, l)	1679 (i), 1642 (m), 1607 (i), 1594 (i), 1580 (i), 1564 (i), 1531 (i)	
54l				3340 (i, l)	1675 (i), 1642 (m), 1594 (i), 1580 (i), 1565 (i), 1528 (i)	
54m					3332 (i)	1673 (i), 1636 (m), 1610 (i), 1592 (i), 1573 (i), 1537 (i), 1503 (i)
54n				3349 (i, l)	1677 (i), 1649 (m), 1594 (i), 1571 (i), 1533 (i)	
54o					3339 (i), 3157 (i, l)	1680 (i), 1639 (m), 1600 (i), 1593 (i), 1574 (i), 1528 (i)
54p				3351 (i), 3169 (i, l), 3076 (m, l)	1684 (m), 1640 (f), 1594 (i), 1576 (m), 1529 (i)	
54q					3332 (i), 3161 (i, l), 3077 (i, l)	1681 (i), 1643 (m), 1610 (i), 1588 (i), 1578 (i), 1528 (i)
54r					3352 (m), 3158 (m, l)	1676 (i), 1642 (m), 1613 (i), 1590 (i), 1579 (i), 1530 (i)
54s					3333 (f,l), 3154 (m,l)	1676 (i), 1640 (m), 1613 (i), 1583 (i), 1567 (i) 1527 (i)
54t				3354 (m), 3164 (i, l), 3076 (i, l)	1680 (i), 1644 (m), 1611 (i), 1585 (i), 1564 (i), 1528 (i)	
54u				3338 (i), 3146 (i, l)	1677 (i), 1639 (m), 1613 (i), 1591 (i), 1577 (i), 1532 (i)	

Comp.	R	R'	R''	3500-3000	1700-1500
54v				3347 (i, l)	1684 (i), 1641 (m), 1614 (i), 1580 (i), 1533 (i)
54w				3362 (f), 3342 (f), 3162 (m), 3077 (m, l), 3027 (m, l)	1680 (i), 1638 (m), 1611 (i), 1597 (i), 1580 (i), 1528 (i)
54x				3350 (i, l), 3154 (i, l)	1679 (i), 1641 (m), 1611 (i), 1596 (i), 1578 (i), 1526 (i)
54y				3334 (i), 3158 (i, l)	1680 (i), 1640 (m), 1609 (i), 1579 (i), 1561 (i), 1527 (i), 1505 (i)
54z				3346 (i)	1681 (i), 1640 (m), 1610 (i), 1595 (i), 1579 (i), 1559 (i), 1526 (i), 1504 (i)
54aa				3337 (m), 3163 (m, l)	1682 (i), 1641 (f), 1612 (i), 1583 (i), 1562 (i), 1529 (i)
54ab				3332 (m), 3147 (i, l)	1679 (i), 1640 (m), 161 (i), 1592 (i), 1533 (i)
54ac				3342 (m)	1687 (i), 1640 (m), 1612 (i), 1593 (i), 1555 (i), 1528 (i)
54ad				3334 (m), 3158 (m, l)	1679 (i), 1639 (m), 1608 (i), 1593 (i), 1578 (i), 1563 (i), 1525 (i), 1505 (i)
54ae				3342 (i), 3079 (i, l)	1677 (i), 1641 (m), 1610 (i), 1595 (i), 1576 (i), 1560 (i), 1525 (i), 1506 (i)

2.3.3.2.1.3 Espectroscopia de ^1H RMN

Os dados espectroscópicos de ^1H RMN dos compostos **54** apresentam-se na tabela 17. O espectro de ^1H RMN pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **54** apresenta 3 a 4 singletos com desvios entre δ 10,77 e 8,52 ppm. Os singletos nessa zona do espectro correspondem ao C2-H, 8-N-H, 4-N-H e N-H (R''). O 4-N-H e o N-H (R'') apresentam-se como dois singletos geralmente largos e por vezes como estão sobrepostos aparece apenas um sinal que integra para dois prótons, δ 10,77-10,03 ppm. Com desvios entre δ 10,35-9,99 ppm surge um outro singto, este bem definido, correspondente ao 8-N-H. Nos compostos **54u** e **54v**, este sinal integra para dois prótons, pois aparece sobreposto com o sinal correspondente a um dos outros NH. O C2-H aparece entre δ 8,69-8,52 ppm como um singto e, por vezes, surge sobreposto ao sinal dos prótons em posição orto quando o R'=fenil. Entre δ 8,66 ppm e 6,71 ppm surgem os sinais correspondentes aos prótons dos grupos substituintes R, R' e R'', de acordo com o esperado.

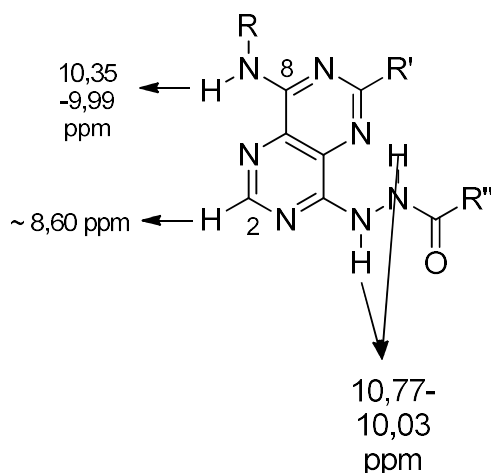


Figura 9

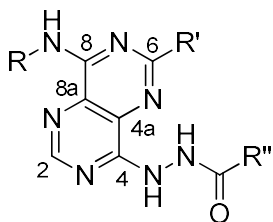
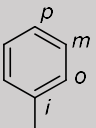
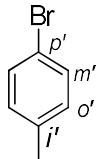
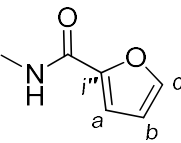
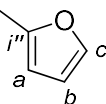
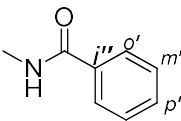
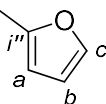
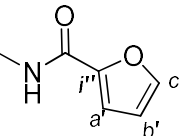
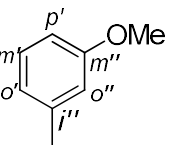
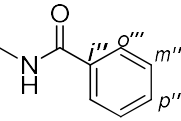
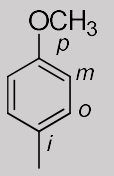
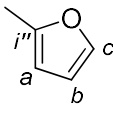
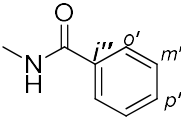
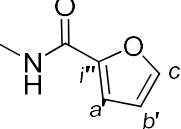
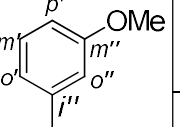
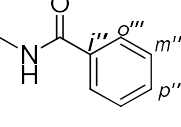
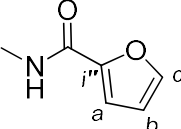
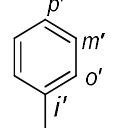
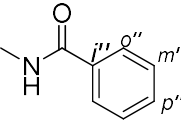
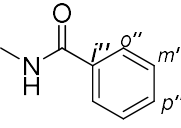


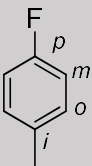
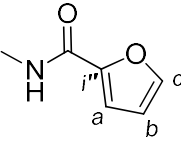
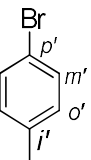
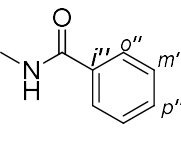
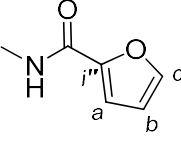
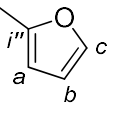
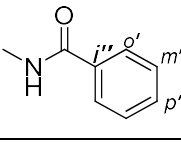
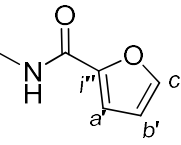
Tabela 17-Dados espectroscópicos de ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) para os compostos **54**.

Comp	R	R'	R''	C2-H	8-NH	4-NH-NH-R''	R	R'	R''
54a				8,59 (s, 1H)	10,01 (s, 1H)	10,51 (sl, 2H)	8,13 (d, 2H, 7.6 Hz, Ho) 7,48 (t, 2H, 7.6 Hz, Hm) 7,18 (t, 1H, 7.6 Hz, Hp)	8,66 (m, 2H, Ho') 7,55 (m, 5H, Hm''+Hp''+Hm') ^{a)} 7,63 (t, 1H, 7.6 Hz, Hp')	8,00 (d, 2H, 6.8 Hz, Ho'') 7,58-7,55 (m, 5H, Hm''+Hp''+Hm') ^{a)}
54b				8,59 (s, 1H)	10,10 (s, 1H)	10,64 (sl, 1H) 10,47 (sl, 1H)	8,12 (d, 2H, 7.6 Hz, Ho) 7,46 (t, 2H, 7.6 Hz, Hm) 7,17 (t, 1H, 7.6 Hz, Hp)	8,65 (m, 2H, Ho') 7,56-7,53 (m, 3H, Hp'+Hm')	7,96 (dd, 1H, 1.6, 0.4 Hz, Hc) 7,32 (dd, 1H, 3.6, 0.4 Hz, Ha) 6,72 (dd, 1H, 3.6, 1.6 Hz, Hb)
54c				8,60 (s, 1H)	10,14 (s, 1H)	10,75 (sl, 1H) 10,57 (sl, 1H)	8,08 (d, 2H, 7.6 Hz, Ho) 7,45 (t, 2H, 7.6 Hz, Hm) 7,17 (t, 1H, 7.6 Hz, Hp)	8,58 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho') 7,74 (d, 2H, 8.8 Hz, Hm')	7,99 (d, 2H, 7.2 Hz, Ho'') 7,56 (t, 2H, 7.2 Hz, Hm'') 7,63 (t, 1H, 7.2 Hz, Hp'')

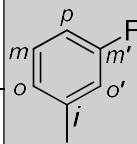
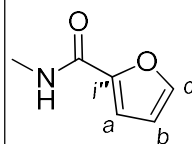
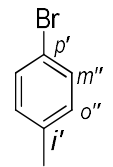
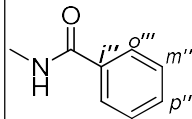
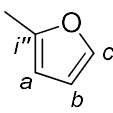
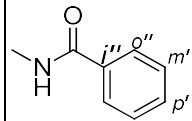
Comp	R	R'	R''	C2-H	8-NH	4-NH-NH-R''	R	R'	R''
54d				8,59 (s, 1H)	10,13 (s, 1H)	10,59 (sl, 2H)	8,07 (d, 2H, 8.0 Hz, Ho) 7,45 (d, 2H, 8.0 Hz, Hm) 7,17 (t, 1H, 8.0 Hz, Hp)	8,57 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho') 7,74 (d, 2H, 8.8 Hz, Hm')	7,96 (dd, 1H, 2.0, 0.8 Hz, Hc) 7,32 (dd, 1H, 3.6, 0.8 Hz, Ha) 6,72 (dd, 1H, 3.6, 2.0 Hz, Hb)
54e				8,57 (s, 1H)	10,07 (s, 1H)	10,74 (sl, 1H) 10,21 (sl, 1H)	8,17 (d, 2H, 8.0 Hz, Ho) 7,43 (t, 2H, 8.0 Hz, Hm) 7,15 (t, 1H, 8.0 Hz, Hp)	7,98 (d, 1H, 2.0 Hz, Hc) 7,48 (d, 1H, 3.6 Hz, Ha) 6,75 (dd, 1H, 3.6, 2 Hz, Hb)	7,98 (d, 2H, 7.2 Hz, Ho') 7,62 (t, 1H, 7.2 Hz, Hp') 7,55 (t, 2H, 7.2 Hz, Hm')
54f				8,56 (s, 1H)	10,06 (s, 1H)	10,40 (sl, 2H)	8,16 (d, 2H, 7.6 Hz, Ho) 7,42 (t, 2H, 7.6 Hz, Hm) 7,14 (t, 1H, 7.6 Hz, Hp)	7,95 (dd, 1H, 1.6, 0.8 Hz, Hc) 7,46 (dd, 1H, 3.2, 0.8 Hz, Ha) 6,74 (dd, 1H, 3.2, 1.6 Hz, Hb)	7,94 (dd, 1H, 1.6 Hz, 0.4 Hz, Hc') 7,30 (dd, 1H, 3.6, 0.4 Hz, Ha') 6,71 (dd, 1H, 3.6, 1.6 Hz, Hb')
54g				8,52 (s, 1H)	10,11 (s, 1H)	10,61 (sl, 2H)	8,11 (d, 2H, 8.0 Hz, Ho) 7,45 (t, 3H, Hm+Hm') ^{a)} 7,17 (t, 1H, 8.0 Hz, Hp) 3,88 (s, 3H, OMe)	8,23 (s, 1H, Ho'') 8,22 (d, 1H, 8.0 Hz, Ho') 7,45 (t, 3H, Hm+Hm') ^{a)} 7,10 (ddd, 1H, 8.0, 2.8, 0.8 Hz, Hp')	7,99 (d, 2H, 7.2 Hz, Ho''') 7,55 (t, 2H, 7.2 Hz, Hm''') 7,62 (t, 1H, 7.2 Hz, Hp''')

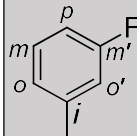
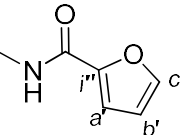
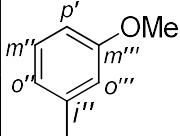
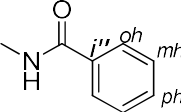
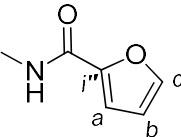
Comp	R	R'	R''	C2-H	8-NH	4-NH-NH-R''	R	R'	R''
54h				8,59 (s, 1H)	10,11 (s, 1H)	10,68 (sl, 1H) 10,47 (sl, 1H)	8,10 (d, 2H, 7.6 Hz, Ho) 7,47-7,43 (m, 3H, Hm+Hm'') ^{a)} 7,16 (t, 1H, 7.6 Hz, Hp)	8,22-8,20 (m, 2H, Ho'+Ho'') 7,47-7,43 (m, 3H, Hm+Hm'') ^{a)} 7,09 (ddd, 1H, 8.0, 2.4, 0.8 Hz, Hp') 3,88 (s, 3H, OMe)	7,96 (dd, 1H, 1.6, 0.4 Hz, Hc) 7,32 (dd, 1H, 3.6, 0.8 Hz, Ha) 6,71 (dd, 1H, 3.2, 1.6 Hz, Hb)
54i				8,55 (s, 1H)	9,99 (s, 1H)	10,56 (sl, 2H)	8,00-7,97 (m, 4H, Ho'''+Ho'') ^{a)} 7,03 (d, 2H, 9.2 Hz, Hm) 3,78 (s, 3H, OMe)	8,62 (m, 2H, Ho') 7,62 (t, 1H, 7.2 Hz, Hp') 7,57-7,51 (m, 5H, Hp'''+Hm'+Hm'') ^{a)}	8,00-7,97 (m, 4H, Ho'''+Ho'') ^{a)} 7,57-7,51 (m, 5H, Hp'''+Hm'+Hm'') ^{a)}
54j				8,57 (s, 1H)	10,03 (s, 1H)	10,65 (sl, 1H) 10,40 (sl, 1H)	8,01 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho) 7,03 (d, 2H, 8.8 Hz, Hm) 3,79 (s, 3H, OMe)	8,61 (m, 2H, Ho') 7,54-7,51 (m, 3H, Hm'+Hp')	7,96 (d, 1H, 1.2 Hz, Hc) 7,32 (d, 1H, 3.2 Hz, Ha) 6,72 (dd, 1H, 3.6, 1.6 Hz, Hb)
54k				8,56 (s, 1H)	10,04 (s, 1H)	10,73 (sl, 1H) 10,49 (sl, 1H)	7,95 (d, 2H, 9.2 Hz, Ho) 7,02 (d, 2H, 9.2 Hz, Hm) 3,78 (s, 3H, OMe)	8,55 (d, 2H, 8.4 Hz, Ho') 7,72 (d, 2H, 8.4 Hz, Hm')	7,98 (d, 2H, 7.2 Hz, Ho'') 7,55 (t, 2H, 7.2 Hz, Hm'') 7,62 (t, 1H, 7.2 Hz, Hp'')
54l				8,57 (s, 1H)	10,06 (s, 1H)	10,59 (sl, 2H)	7,95 (d, 2H, 9.2 Hz, Ho) 7,02 (d, 2H, 9.2 Hz, Hm) 3,79 (s, 3H, OMe)	8,55 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho') 7,72 (d, 2H, 8.8 Hz, Hm')	7,95 (dd, 1H, 2.0, 0.8 Hz, Hc) 7,32 (dd, 1H, 3.6, 0.4 Hz, Ha) 6,71 (dd, 1H, 3.6, 2.0 Hz, Hb)

Comp	R	R'	R''	C2-H	8-NH	4-NH-NH-R''	R	R'	R''
54m				8,55 (s, 1H)	10,01 (s, 1H)	10,44 (sl, 2H)	8,06 (d, 2H, 9.2 Hz, Ho) 7,00 (d, 2H, 9.2 Hz, Hm)	7,98 (d, 2H, 7.2 Hz, Ho') 7,62 (t, 1H, 7.2 Hz, Hp') 7,55 (t, 2H, 7.2 Hz, Hm')	7,94 (dd, 1H, 1.6, 0.8 Hz, Hc) 7,45 (dd, 1H, 3.6, 0.8 Hz, Ha) 6,73 (dd, 1H, 3.6, 1.6 Hz, Hb)
54n				8,54 (s, 1H)	10,00 (s, 1H)	10,63 (sl, 1H) 10,12 (sl, 1H)	8,05 (d, 2H, 9.2 Hz, Ho) 7,00 (d, 2H, 9.2 Hz, Hm)	7,94 (d, 1H, 1.6 Hz, Hc) 7,44 (dd, 1H, 3.6, 0.8 Hz, Ha) 6,73 (dd, 1H, 3.6, 1.6 Hz, Hb)	7,93 (dd, 1H, 1.6, 0.8 Hz, Hc') 7,30 (d, 1H, 3.6 Hz, Ha') 6,71 (dd, 1H, 3.6, 1.6 Hz, Hb')
54o				8,57 (s, 1H)	10,03 (s, 1H)	10,75 (sl, 1H) 10,03 (sl, 1H)	7,99 (d, 2H, 9.2 Hz, Ho) 7,01 (d, 2H, 9.2 Hz, Hm) 3,79 (s, 3H, OMe)	8,22-8,19 (m, 2H, Ho'+Ho'') 7,43 (t, 1H, 8.0 Hz, Hm') 7,07 (ddd, 1H, 8.0 Hz, 2.4, 0.4 Hz, Hp')	7,99 (d, 2H, 7.2 Hz, Ho''') 7,63 (t, 1H, 7.2 Hz, Hp'') 7,56 (t, 2H, 7.2 Hz, Hm''')
54p				8,56 (s, 1H)	10,03 (s, 1H)	10,65 (sl, 1H) 10,42 (sl, 1H)	7,98 (d, 2H, 9.2 Hz, Ho) 7,02 (d, 2H, 9.2 Hz, Hm)	8,21-8,17 (m, 2H, Ho'+Ho'') 7,43 (t, 1H, 8.0 Hz, Hm') 7,08 (ddd, 1H, 8.0, 2.4, 0.8 Hz, Hp')	7,95 (dd, 1H, 1.6, 0.8 Hz, Hc) 7,32 (dd, 1H, 3.6, 0.4 Hz, Ha) 6,72 (dd, 1H, 3.6, 1.6 Hz, Hb)
54q					8,59 (s, 1H)	10,23 (s, 1H)	10,76 (s, 1H) 10,50 (s, 1H)	8,13 (dd, 2H, 9.2, 4.8 Hz, Ho) 7,31 (t, 2H, 9.2 Hz, Hm)	8,65 (m, 2H, Ho') 7,56-7,53 (m, 6H, Hm'+Hm''+Hp') ^{a)}

Comp	R	R'	R''	C2-H	8-NH	4-NH-NH-R''	R	R'	R''
54r				8,58 (s, 1H)	10,22 (s, 1H)	10,66 (sl, 1H) 10,45 (sl, 1H)	8,11 (dd, 2H, 9.2, 4.8 Hz, Ho) 7,29 (t, 2H, 9.2 Hz, Hm)	8,63 (d, 2H, 7.2 Hz, Ho') 7,54-7,51 (m, 3H, Hm'+Hp')	7,96 (dd, 1H, 2.0, 0.8 Hz, Hc) 7,32 (dd, 1H, 2.4, 0.8 Hz, Ha) 6,72 (dd, 1H, 3.6, 1.6 Hz, Hb)
54s				8,58 (s, 1H)	10,25 (s, 1H)	10,70 (sl, 1H) 10,57 (sl, 1H)	8,08 (dd, 2H, 9.2, 5.2 Hz, Ho) 7,28 (t, 2H, 9.2 Hz, Hm)	8,56 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho') 7,72 (d, 2H, 8.8 Hz, Hm')	7,99 (d, 2H, 7.2 Hz, Ho') 7,62 (t, 1H, 7.2 Hz, Hp') 7,55 (t, 2H, 7.2 Hz, Hm')
54t				8,57 (s, 1H)	10,24 (s, 1H)	10,51 (sl, 2H)	8,07 (dd, 2H, 9.2, 5.2 Hz, Ho) 7,29 (m, 3H, Ha+Hm) ^{a)}	8,54 (d, 2H, 8.4 Hz, Ho') 7,73 (d, 2H, 8.4 Hz, Hm')	7,95 (d, 1H, 0.8 Hz, Hc) 7,29 (m, 3H, Ha+Hm) ^{a)} 6,71 (dd, 1H, 3.6, 2 Hz, Hb)
54u				8,57 (s, 1H)	10,21 (s, 2H)	10,74 (sl, 1H)	8,19 (dd, 2H, 9.2, 5.2 Hz, Ho) 7,27 (t, 2H, 9.2 Hz, Hm)	7,95 (dd, 1H, 1.6, 0.8 Hz, Hc) 7,48 (dd, 1H, 3.2, 0.8 Hz, Ha) 6,74 (dd, 1H, 3.2, 1.6 Hz, Hb)	7,97 (d, 2H, 7.2 Hz, Ho') 7,62 (t, 1H, 7.2 Hz, Hp') 7,56 (d, 2H, 7.2 Hz, Hm')
54v				8,56 (s, 1H)	10,20 (s, 2H)	10,65 (sl, 1H)	8,17 (dd, 2H, 9.2, 5.2 Hz, Ho) 7,26 (t, 2H, 9.2 Hz, Hm)	7,94 (s, 2H, Hc+Hc') ^{a)} 7,46 (dd, 1H, 3.2, 0.8 Hz, Ha) 6,74 (dd, 1H, 3.2, 1.6 Hz, Hb)	7,94 (s, 2H, Hc+Hc') ^{a)} 7,30 (d, 1H, 3.2 Hz, Ha') 6,71 (dd, 1H, 3.2, 1.6 Hz, Hb')

Comp	R	R'	R''	C2-H	8-NH	4-NH-NH-R''	R	R'	R''
54w				8,59 (s, 1H)	10,23 (s, 1H)	10,76 (sl, 1H) 10,52 (sl, 1H)	8,11 (dd, 2H, 8.8, 5.2 Hz, Ho) 7,29 (t, 2H, 8.8 Hz, Hm)	8,22-8,18 (m, 2H, Ho''+Ho') 7,36 (t, 1H, 8.0 Hz, Hm') 7,09 (ddd, 1H, 8.0, 2.8, 0.8 Hz, Hp') 3,88 (s, 3H, OMe)	7,99 (d, 2H, 7.2 Hz, Ho''') 7,63 (t, 1H, 7.2 Hz, Hp'') 7,56 (t, 2H, 7.2 Hz, Hm'')
54x					8,58 (s, 1H)	10,22 (s, 1H)	10,67 (sl, 1H) 10,46 (sl, 1H)	8,10 (dd, 2H, 9.2, 4.8 Hz, Ho) 7,29 (t, 2H, 9.2 Hz, Hm)	8,20-8,17 (m, 2H, Ho''+Ho') 7,43 (t, 1H, 8.0 Hz, Hm') 7,08 (ddd, 1H, 8.0, 3.6, 1.6 Hz, Hp') 3,87 (s, 3H, OMe)
54y					8,60 (s, 1H)	10,31 (s, 1H)	10,77 (sl, 1H) 10,56 (sl, 1H)	8,13 (dt, 1H, 11.6, 0.4 Hz, Ho') 7,98 (d, 1H, 3.6, 2.0 Hz, Ho) 7,59-7,53 (m, 6H, Hm''+Hm+Hm'''+Hp') ^{a)} 7,48 (dt, 1H, 8.0, 7.2 Hz, Hm) 6,99 (ddd, 1H, 8.0, 2.0, 0.8 Hz, Hp)	8,66-8,64 (m, 2H, Ho'') 7,59-7,53 (m, 6H, Hm''+Hm+Hm'''+Hp') ^{a)}

Comp	R	R'	R''	C2-H	8-NH	4-NH-NH-R''	R	R'	R''
54z				8,60 (s, 1H)	10,31 (s, 1H)	10,69 (sl, 1H) 10,54 (sl, 1H)	8,12 (dt, 1H, 12.0, 2.0 Hz, Ho')	8,65-8,63 (m, 2H, Ho'')	7,99-7,96 (m, 1H, Ho+Hc) ^{a)} 7,59-7,45 (m, 4H, Hm+Hm'''+Hp') ^{a)} 6,98 (td, 1H, 8.0, 2.0, Hp)
54aa				8,61 (s, 1H)	10,35 (s, 1H)	10,75 (sl, 1H) 10,60 (sl, 1H)	8,05 (dt, 1H, 12.0, 2.0 Hz, Ho')	8,57 (d, 2H, 8.8 Hz, Ho'')	7,99-7,96 (m, 3H, Ho+Ho''') ^{a)} 7,63 (t, 1H, 7.2 Hz, Hp'')
54ab				8,58 (s, 1H)	10,28 (s, 1H)	10,76 (sl, 1H) 10,31 (sl, 1H)	8,27 (dt, 1H, 12.0, 2.0 Hz, Ho')	7,49 (dd, 1H, 3.6 Hz, Ha)	8,02-7,97 (m, 4H, Ho'''+Ho+Hc) ^{a)} 6,77 (dd, 1H, 3.2, 1.6 Hz, Hb)

Comp	R	R'	R''	C2-H	8-NH	4-NH-NH-R''	R	R'	R''
54ac				8,58 (s, 1H)	10,24 (s, 1H)	10,66 (sl, 1H) 10,30 (sl, 1H)	8,26 (dt, 1H, 12.0, 2.4 Hz, Ho')	8,01-7,95 (m, 3H, Ho+Hc+Hc') ^{a)}	8,01-7,95 (m, 3H, Ho+Hc+Hc') ^{a)}
54ad				8,69 (s, 1H)	10,35 (s, 1H)	10,77 (sl, 1H) 10,58 (sl, 1H)	8,25-8,18 (m, 3H, Ho'+Ho''+Ho''') ^{a)}	8,25-8,18 (m, 3H, Ho'+Ho''+Ho''') ^{a)}	7,99 (d, 2H, 7.2 Hz, Hoh)
54ae				8,59 (s, 1H)	10,33 (s, 1H)	10,69 (sl, 1H) 10,52 (sl, 1H)	7,95 (dd, 1H, 8.0, 1.2 Hz, Ho)	7,50-7,44 (m, 2H, Hm''+Hm) ^{b)}	7,50-7,44 (m, 2H, Hm''+Hm) ^{b)}
						6,98 (td, 1H, 8.0, 2.0 Hz, Hp)	6,98 (td, 1H, 8.0, 2.4 Hz, Hp)	6,98 (td, 1H, 8.0, 2.4 Hz, Hp)	7,56 (t, 2H, 7.2 Hz, Hmh)
							8,23-8,16 (m, 3H, Ho'+Ho''+Ho''') ^{a)}	8,23-8,16 (m, 3H, Ho'+Ho''+Ho''') ^{a)}	7,96 (d, 1H, 0.8 Hz, Hc)
							7,93 (dd, 1H, 8.4, 1.6 Hz, Ho)	7,49-7,43 (m, 2H, Hm''+Hm) ^{b)}	7,32 (d, 1H, 3.6 Hz, Ha)
							7,49-7,43 (m, 2H, Hm''+Hm) ^{b)}	7,10 (ddd, 1H, 6.8, 2.4, 1.2 Hz, Hp')	6,72 (dd, 1H, 3.6, 1.6 Hz, Hb)

a) Sinais coincidentes. b) Sinal de Hm coincidente com Hm''

2.3.3.2.1.4 Espectroscopia de ^{13}C RMN

Os dados espectroscópicos de ^{13}C dos compostos **54** apresentam-se na tabela 18. O espectro de HMQC permite-nos identificar os carbonos que apresentam um próton a eles diretamente ligados. Deste modo, conseguimos atribuir o sinal ao C2-H, a δ 154,51-153,75 ppm, e aos carbonos dos grupos substituintes R, R' e R'', com prótons ligados, δ 163,29-107,74 ppm. A análise do espectro de HMBC, mostrou o acoplamento entre C2-H com C4 e C8a, a 3 ligações, respetivamente a δ 159,29-158,68 ppm e δ 131,76-130,73 ppm. Por vezes o C2-H também acopla com C4a a 4 ligações, surgindo este carbono a δ 131,99-131,56 ppm. O acoplamento entre o sinal de 8-NH e os sinais a δ 156,71-156,05 ppm e a δ 131,76-130,73 ppm permite identificar C8, a δ mais elevado, e confirmar a atribuição de C8a. O sinal de 8-NH habitualmente também mostra acoplamento com o Ci do substituinte R e com C6, a 4 ligações. A atribuição do sinal de C6 é confirmada através da observação do acoplamento entre os prótons orto do grupo substituinte R' e o sinal a δ 159,52-152,01 ppm. A atribuição dos sinais a Ci' e de Ci'' é feita com base na observação do acoplamento entre os prótons meta dos grupos substituintes e os correspondentes sinais dos carbonos.

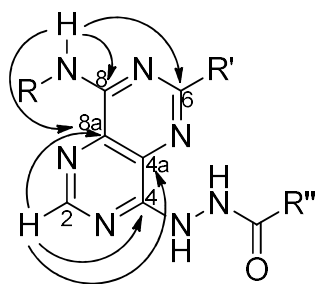
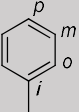
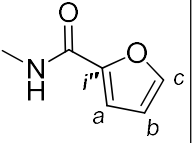
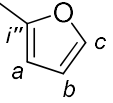
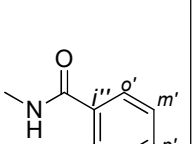
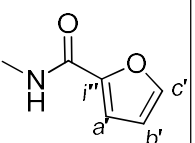
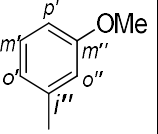
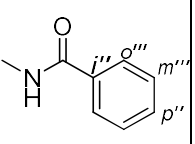
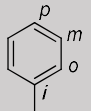
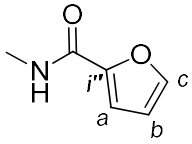
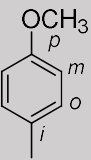
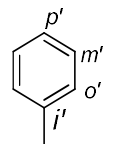
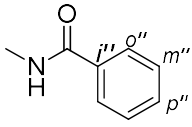
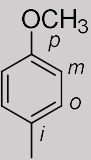
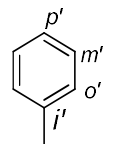
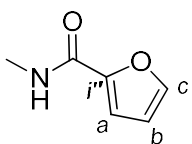
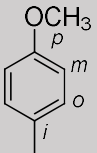
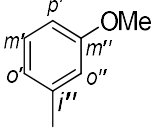
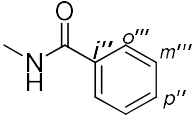
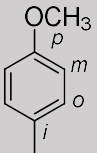
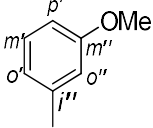
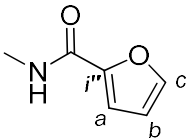
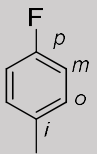
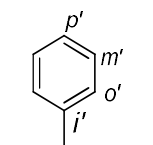
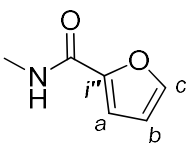


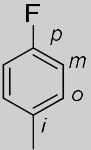
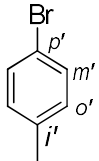
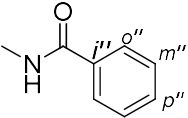
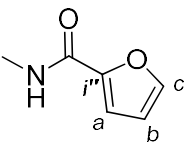
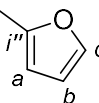
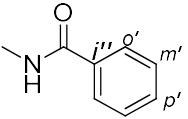
Figura 10

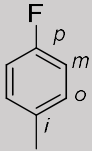
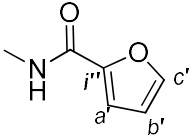
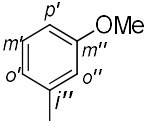
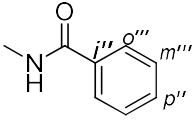
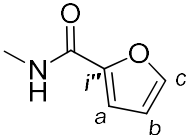
Comp	R	R'	R''	C=O	C8/ C8a	C6/ C2	C4/ C4a	R	R'	R''
54d				157,36	156,51/ 131,14	157,85/ 154,30	158,98/ 131,56	123,95 (Cp) 128,66 (Cm) 121,60 (Co) 138,46 (Ci)	124,70 (Cp') 131,48 (Cm') 130,37 (Co') 154,74 (Ci')	114,89 (Ca) 112,03 (Cb) 145,92 (Cc) 146,32 (Ci'')
54e				165,74	156,29/ 130,76	152,22 ou 152,21/ 153,94	158,78/ 131,60	123,72 (Cp) 128,60 ou 128,54 (Cm) 121,17 (Co) 138,67 (Ci)	114,03 (Ca) 112,51 (Cb) 145,64 (Cc) 152,22 ou 152,21 (Ci')	131,95 (Cp') 128,60 ou 128,54 (Cm') 127,57 (Co') 132,54 (Ci'')
54f				157,26	156,29/ 130,82	152,23/ 153,90	158,68/ 131,61	123,76 (Cp) 128,64 (Cm) 121,19 (Co) 138,67 (Ci)	114,06 (Ca) 112,53 (Cb) 145,86 ou 145,66 (Cc) 152,23 (Ci')	114,83 (Ca') 112,01 (Cb') 145,86 ou 145,66 (Cc') 146,36 (Ci'')
54g				165,89	156,41/ 131,05	158,47/ 154,25	158,99/ 131,75	123,88 (Cp) 128,58 (Cm) 121,59 (Co) 138,60 (Ci)	116,86 (Cp') 129,53 (Cm') 159,55 (Cm'') 120,77 (Co') 113,28 (Co'') 138,96 (Ci') 55,24 (OMe)	131,97 (Cp''') 128,60 (Cm''') 127,57 (Co''') 132,66 (Ci'')

Comp	R	R'	R''	C=O	C8/ C8a	C6/ C2	C4/ C4a	R	R'	R''
54h				152,44	156,42/ 131,10	158,53/ 154,16	159,04/ 131,67	123,91 (Cp) 128,59 (Cm) 121,62 (Co) 138,58 (Ci)	116,87 (Cp') 129,54 (Cm') 159,55 (Cm'') 120,79 (Co') 113,31 (Co'') 138,94 (Ci') 55,24 (OMe)	114,92 (Ca) 112,05 (Cb) 145,94 (Cc) 146,34 (Ci'')
54i				166,08	156,42/ 131,08	158,94/ 154,19	159,05/ 131,68	155,90 (Cp) 113,96 (Cm) 123,20 (Co) 131,72 (Ci) 55,43 (OMe)	132,12 (Cp') 128,74 ou 128,58 (Cm') 128,50 (Co') 137,63 (Ci')	130,89 (Cp'') 128,74 ou 128,58 (Cm'') 127,69 (Co'') 132,76 (Ci'')
54j				157,36	156,30/ 131,03	158,80/ 153,95	158,98/ 131,46	155,75 (Cp) 113,78 (Cm) 123,08 (Co) 131,61 (Ci) 55,28 (OMe)	130,71 (Cp') 128,40 ou 128,38 (Cm') 128,40 ou 128,38 (Co') 137,53 (Ci')	114,83 (Ca) 112,00 (Cb) 145,88 (Cc) 146,34 (Ci'')

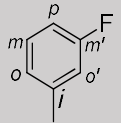
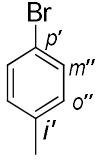
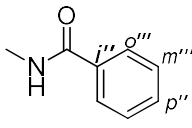
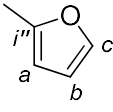
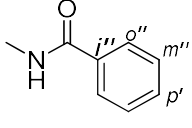
Comp	R	R'	R''	C=O	C8/ C8a	C6/ C2	C4/ C4a	R	R'	R''
54k				165,94	156,34/ 131,47	157,90/ 154,23	159,01/ 131,10	155,82 (Cp) 113,81 (Cm) 123,20 (Co) 131,47 (Ci) 55,28 (OMe)	124,60 (Cp') 131,42 (Cm') 130,37 (Co') 136,82 (Ci')	132,02 (Cp'') 128,61 (Cm'') 127,57 (Co'') 132,57 (Ci'')
54l				157,37	156,34/ 131,15	157,91/ 154,15	158,94/ 131,38	155,82 (Cp) 113,80 (Cm) 123,22 (Co) 131,47 (Ci) 55,28 (OMe)	124,60 (Cp') 131,42 (Cm') 130,36 (Co') 136,83 (Ci')	114,86 (Ca) 112,02 (Cb) 145,90 (Cc) 146,33 (Ci'')
54m				165,74	156,05/ 131,76	152,34 ou 152,33/ 153,80	158,70/ 131,44	155,67 (Cp) 113,75 (Cm) 122,75 (Co) 130,79 (Ci) 55,24 (OMe)	113,90 (Ca) 112,45 (Cb) 145,51 (Cc) 152,34 ou 152,33 (Ci')	131,93 (Cp') 128,54 (Cm') 127,57 (Co') 132,59 (Ci'')
54n				157,30	156,07/ 130,86	152,39 ou 152,31/ 153,75	158,71/ 131,39	155,71 (Cp) 113,78 (Cm) 122,80 (Co) 131,75 (Ci) 55,27 (OMe)	113,95 (Ca) 112,49 (Cb) 145,54 (Cc) 152,39 ou 152,31 (Ci')	114,85 (Ca') 112,01 (Cb') 145,87 (Cc') 146,34 (Ci'')

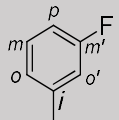
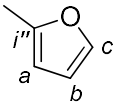
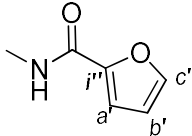
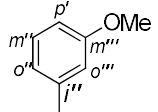
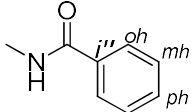
Comp	R	R'	R''	C=O	C8/ C8a	C6/ C2	C4/ C4a	R	R'	R''
54o				165,91	156,24/ 131,06	158,55/ 154,06	159,04/ 131,52 ou 131,60	155,78 (<i>Cp</i>) 113,71 (<i>Cm</i>) 123,17 (<i>Co</i>) 131,60 ou 131,52 (<i>Ci</i>) 55,29 (OMe)	116,76 (<i>Cp'</i>) 129,44 (<i>Cm'</i>) 159,51 (<i>Cm''</i>) 120,74 (<i>Co'</i>) 113,27 (<i>Co''</i>) 139,03 (<i>Ci'</i>) 55,23 (OMe)	131,99 (<i>Cp''</i>) 128,60 (<i>Cm'''</i>) 127,57 (<i>Co'''</i>) 132,59 (<i>Ci''</i>)
54p				157,43	156,25/ 131,10	158,59/ 154,00	158,97/ 131,49	155,81 (<i>Cp</i>) 113,72 (<i>Cm</i>) 123,20 (<i>Co</i>) 131,59 (<i>Ci</i>) 55,31 (OMe)	116,76 (<i>Cp'</i>) 129,47 (<i>Cm'</i>) 159,51 (<i>Cm''</i>) 120,76 (<i>Co'</i>) 113,32 (<i>Co''</i>) 139,03 (<i>Ci'</i>) 55,23 (OMe)	114,87 (<i>Ca</i>) 112,03 (<i>Cb</i>) 145,92 (<i>Cc</i>) 146,36 (<i>Ci''</i>)
54r				157,37	156,50/ 130,98	158,72/ 154,10	159,02/ 131,67	159,66 e 157,27 (d, 239 Hz, <i>Cp</i>) 115,31 e 115,09 (d, 22 Hz, <i>Cm</i>) 123,60 e 123,53 (d, 7 Hz, <i>Co</i>) 134,98 (<i>Ci</i>)	130,80 (<i>Cp'</i>) 128,46 ou 128,41 (<i>Cm'</i>) 128,46 ou 128,41 (<i>Co'</i>) 137,91 (<i>Ci'</i>)	114,87 (<i>Ca</i>) 112,02 (<i>Cb</i>) 145,91 (<i>Cc</i>) 146,34 (<i>Ci''</i>)

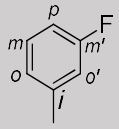
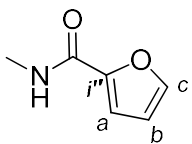
Comp	R	R'	R''	C=O	C8/ C8a	C6/ C2	C4/ C4a	R	R'	R''
54s				165,89	156,53/ 131,05	157,79/ 154,36	159,04/ 131,61	159,70 e 157,31 (d, 239 Hz, <i>Cp</i>) 115,32 e 115,10 (d, 22 Hz, <i>Cm</i>) 123,72 e 123,65 (d, 7 Hz, <i>Co</i>) 134,86 e 134,84 (d, 2 Hz, <i>Ci</i>)	124,67 (<i>Cp'</i>) 131,46 (<i>Cm'</i>) 130,39 (<i>Co'</i>) 136,70 (<i>Ci'</i>)	132,01 (<i>Cp''</i>) 128,61 (<i>Cm''</i>) 127,58 (<i>Co''</i>) 132,57 (<i>Ci''</i>)
54t				157,29	156,50/ 131,06	157,76/ 154,31	158,78/ 131,67	159,69 e 157,29 (d, 240 Hz, <i>Cp</i>) 115,32 e 115,10 (d, 22 Hz, <i>Cm</i>) 123,71 e 123,63 (d, 7 Hz, <i>Co</i>) 134,87 e 134,85 (d, 2 Hz, <i>Ci</i>)	124,64 (<i>Cp'</i>) 131,46 (<i>Cm'</i>) 130,37 (<i>Co'</i>) 136,70 (<i>Ci'</i>)	114,78 (<i>Ca</i>) 112,01 (<i>Cb</i>) 145,85 (<i>Cc</i>) 146,43 (<i>Ci''</i>)
54u				165,74	156,26/ 130,73	152,18/ 153,93	158,77/ 131,61	159,56 e 157,17 (d, 239 Hz, <i>Cp</i>) 115,25 e 115,03 (d, 22 Hz, <i>Cm</i>) 123,19 e 123,11 (d, 8 Hz, <i>Co</i>) 135,10 e 135,08 (d, 2 Hz, <i>Ci</i>)	114,05 (<i>Ca</i>) 112,50 (<i>Cb</i>) 145,62 (<i>Cc</i>) 152,18 (<i>Ci'</i>)	131,95 (<i>Cp''</i>) 128,54 (<i>Cm''</i>) 127,57 (<i>Co''</i>) 132,53 (<i>Ci''</i>)

Comp	R	R'	R''	C=O	C8/ C8a	C6/ C2	C4/ C4a	R	R'	R''
36v				157,28	156,27/ 130,79	152,21 ou 152,17/ 153,88	158,72/ 131,59	159,59 e 157,20 (d, 239 Hz, <i>Cp</i>) 115,28 e 115,06 (d, 22 Hz, <i>Cm</i>) 123,23 e 123,15 (d, 8 Hz, <i>Co</i>) 135,10 e 135,08 (d, 2 Hz, <i>Ci</i>)	114,09 (<i>Ca</i>) 112,53 (<i>Cb</i>) 145,65 (<i>Cc</i>) 152,21 ou 152,17 (<i>Ci</i>)	114,85 (<i>Ca'</i>) 112,01 (<i>Cb'</i>) 145,87 (<i>Cc'</i>) 146,33 (<i>Ci''</i>)
54w				165,89	156,41/ 131,00	159,52/ 154,19	159,06/ 131,70	159,67 e 157,27 (d, 240 Hz, <i>Cp</i>) 115,22 e 115,00 (d, 22 Hz, <i>Cm</i>) 123,66 e 123,58 (d, 8 Hz, <i>Co</i>) 134,96 e 134,94 (d, 2 Hz, <i>Ci</i>)	116,89 (<i>Cp'</i>) 129,49 (<i>Cm'</i>) 158,44 (<i>Cm''</i>) 120,76 (<i>Co'</i>) 113,20 (<i>Co''</i>) 138,88 (<i>Ci'</i>) 55,23 (OMe)	132,00 (<i>Cp''</i>) 128,59 (<i>Cm''')</i> 127,56 (<i>Co''')</i> 132,56 (<i>Ci''')</i>)
54x				157,44	156,43/ 131,04	158,50/ 154,14	159,01/ 131,68	159,70 e 157,31 (d, 239 Hz, <i>Cp</i>) 115,25 e 115,03 (d, 22 Hz, <i>Cm</i>) 123,70 e 123,62 (d, 8 Hz, <i>Co</i>) 134,97 e 134,94 (d, 3 Hz, <i>Ci</i>)	116,91 (<i>Cp'</i>) 129,52 (<i>Cm'</i>) 159,54 (<i>Cm''</i>) 120,79 (<i>Co'</i>) 113,24 (<i>Co''</i>) 138,88 (<i>Ci'</i>) 55,25 (OMe)	114,91 (<i>Ca</i>) 112,05 (<i>Cb</i>) 145,94 (<i>Cc</i>) 146,35 (<i>Ci''</i>)

Comp	R	R'	R''	C=O	C8/ C8a	C6/ C2	C4/ C4a	R	R'	R''
54y				165,92	156,55/ 131,02	158,66/ 154,37	159,15/ 131,88	110,27 e 110,06 (d, 26 Hz, Cp) 130,28 e 130,19 (d, 9 Hz, Cm) 163,29 e 160,89 (d, 240 Hz, Cm') 117,24 e 117,22 (d, 2Hz, Co) 108,29 e 108,03 (d, 26 Hz, Co') 140,56 e 140,45 (d, 11 Hz, Ci)	130,96 (Cp') 128,64 ou 128,38 (Cm'') 128,64 ou 128,38 (Co') 137,38 (Ci')	132,05 (Cp'') 128,58 (Cm''') 127,61 (Co''') 132,59 (Ci'')
54z				157,40	156,54/ 131,05	158,68/ 154,28	159,09/ 131,81	110,27 e 110,06 (d, 26 Hz, Cp) 130,27 e 130,18 (d, 9 Hz, Cm) 163,27 e 160,88 (d, 239 Hz, Cm') 117,24 (Co) 108,29 e 108,03 (d, 26 Hz, Co') 140,53 e 140,42 (d, 11 Hz, Ci)	130,95 (Cp') 128,57 ou 128,37 (Cm'') 128,57 ou 128,37 (Co') 137,36 (Ci')	114,94 (Ca) 112,06 (Cb) 145,95 (Cc) 146,32 (Ci'')

Comp	R	R'	R''	C=O	C8/ C8a	C6/ C2	C4/ C4a	R	R'	R''
54aa				165,82	156,52/ 131,06	157,69/ 154,49	159,00/ 131,70	110,35 e 110,14 (d, 21 Hz, Cp) 130,26 e 130,15 (d, 11 Hz, Cm) 163,19 e 160,80 (d, 239 Hz, Cm') 117,29 (Co) 108,34 e 108,08 (d, 26 Hz, Co') 140,35 e 140,24 (d, 11 Hz, Ci)	124,76 (Cp') 131,52 (Cm') 130,26 (Co') 136,61 (Ci')	131,97 (Cp'') 128,57 (Cm'') 127,52 (Co'') 132,51 (Ci'')
54ab				165,78	156,25/ 130,73	152,12 ou 152,01/ 154,07	158,82/ 131,79	110,11 e 109,90 (d, 21 Hz, Cp) 130,18 e 130,09 (d, 9 Hz, Cm) 163,25 e 160,85 (d, 240 Hz, Cm') 116,93 (Co) 108,00 e 107,74 (d, 26 Hz, Co') 140,61 e 140,50 (d, 11 Hz, Ci)	114,08 (Ca) 112,61 (Cb) 145,80 (Cc) 152,12 ou 152,01 (Ci')	131,99 (Cp') 128,57 (Cm') 127,58 (Co') 132,52 (Ci'')

Comp	R	R'	R''	C=O	C8/ C8a	C6/ C2	C4/ C4a	R	R'	R''
54ac				157,28	156,33/ 130,77	152,10 ou 152,02/ 153,99	158,76/ 131,74	110,11 e 109,90 (d, 21 Hz, <i>Cp</i>) 130,17 e 130,09 (d, 8 Hz, <i>Cm</i>) 163,24 e 160,84 (d, 240 Hz, <i>Cm'</i>) 116,94 (<i>Co</i>) 108,01 e 107,74 (d, 27 Hz, <i>Co'</i>) 140,59 e 140,48 (d, 11 Hz, <i>Ci</i>)	114,08 (<i>Ca</i>) 112,60 (<i>Cb</i>) 145,79 (<i>Cc</i>) 152,10 ou 152,02 (<i>Ci'</i>)	114,87 (<i>Ca'</i>) 112,00 (<i>Cb'</i>) 145,88 (<i>Cc'</i>) 146,29 (<i>Ci''</i>)
54ad				165,98	156,42/ 131,05	159,60/ 154,38	159,11/ 131,87	110,23 e 110,02 (d, 27 Hz, <i>Cp</i>) 130,17 e 130,08 (d, 9 Hz, <i>Cm</i>) 163,26 e 160,87 (d, 239 Hz, <i>Cm'</i>) 117,27 e 117,25 (d, 2 Hz, <i>Co</i>) 108,32 e 108,05 (d, 27 Hz, <i>Co'</i>) 140,54 e 140,43 (d, 11 Hz, <i>Ci</i>)	117,12 (<i>Cp'</i>) 129,60 (<i>Cm''</i>) 158,40 (<i>Cm'''</i>) 120,76 (<i>Co''</i>) 113,08 (<i>Co'''</i>) 138,83 (<i>Ci'</i>) 55,19 (OMe)	132,05 (<i>Cph</i>) 128,64 (<i>Cmh</i>) 127,60 (<i>Coh</i>) 132,53 (<i>Ci''</i>)

Comp	R	R'	R''	C=O	C8/ C8a	C6/ C2	C4/ C4a	R	R'	R''
54ae				157,43	156,42/ 131,09	159,59/ 154,30	159,06/ 131,81	110,24 e 110,04 (d, 20 Hz, Cp) 130,17 e 130,07 (d, 10 Hz, Cm) 163,25 e 160,86 (d, 239 Hz, Cm') 117,29 e 117,27 (d, 2 Hz, Co) 108,33 e 108,07 (d, 26 Hz, Co') 140,52 e 140,41 (d, 11 Hz, Ci)	117,10 (Cp') 129,60 (Cm'') 158,42 (Cm''') 120,76 (Co'') 113,11 (Co''') 138,81 (Ci') 55,18 (OMe)	114,94 (Ca) 112,06 (Cb) 145,96 (Cc) 146,32 (Ci'')

Considerações finais

Nesta tese começaram por ser sintetizados os reagentes de partida o imidato e os imidazoles. Os seus procedimentos experimentais já eram conhecidos e por consequência estes compostos também já se encontravam caracterizados.

A partir dos imidazoles foram sintetizadas as 6-carbamoilpurinas por adição de um aldeído em meio básico ao imidazole em etanol. Nos sólidos isolados, além das 6-carbamoilpurinas havia também vestígio da 6-cianopurina correspondente e em dois casos observou-se a presença de 6-cianopurina numa proporção maior. Tentou-se perceber através de um estudo muito breve qual o factor que influenciava a formação da 6-cianopurina. Uma vez que os rendimentos eram sempre muito baixos não se conseguiu tirar nenhuma conclusão contudo a proporção de 6-cianopurina pareceu depender da reatividade do aldeído e também da presença do DBU. Futuramente é necessário efectuar estudos que permitam perceber claramente que factores condicionam o caminho seguido pela reacção. É também necessário optimizar o processo de síntese das carbamoilpurinas visto que para além do rendimento obtido ser baixo o tempo reacional é elevado.

Os imidazoles fizeram-se reagir também com o ortobenzoato de etilo, na presença de catálise ácida obtendo-se as 6-cianopurinas substituídas com um grupo fenilo em C2. Os produtos foram obtidos com bons rendimentos.

Após uma pesquisa acerca de métodos de desidratação de amidas, foi possível converter as 6-carbamoilpurinas em 6-cianopurinas e deste modo obter-se uma grande variedade de 2,9-diarilo-6-cianopurinas. O método de desidratação utilizado foi bastante eficiente, rápido e versátil, não funcionando apenas para compostos contendo grupos arilo do tipo fenólico. Será necessário encontrar uma estratégia de síntese para conseguir gerar as 6-cianopurinas com grupos fenólicos como substituintes.

As 6-cianopurinas foram colocadas a reagir com hidrazidas em meio básico, e deram origem a da dihidro-pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **52** ou uma mistura deste produto com a 6-amidinopurina **53**. As condições para gerar selectivamente cada um dos compostos anteriores deverá ser objecto de estudo no futuro.

As da dihidro-pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **52** e as misturas de dihidro-pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **52** com 6-amidinopurina **53** foram convertidas em da

Capítulo 2 -DISCUSSÃO

pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **54**. Esta conversão ocorreu de uma forma fácil e limpa, e originou produtos com bons rendimentos.

CAPÍTULO 3 - PARTE EXPERIMENTAL

Parte experimental

Para efeito de pesagem foi usada uma balança digital da marca Denver Instrument Company AA-160 ($\pm 0,0001$ g).

Para a concentração e evaporação das soluções foi utilizado um evaporador rotativo Buchi Rotavapor R-114, sob pressão reduzida.

O método utilizado para seguir a evolução das reações foi cromatografia de camada fina (TLC), usando-se como eluente, geralmente, uma mistura dos solventes diclorometano/etanol numa proporção de (9:1). Foram utilizadas placas comercializadas Merck Kieselgel 60 F254, para a aplicação das soluções e a sua revelação foi feita por uma câmara de emissão de luz ultravioleta (UV) ($\lambda=254\text{nm}$) e/ou câmara de iodo.

Os espectros de ressonância magnética e nuclear de próton foram obtidos a 400 MHz num Bruker Avance II+ 400 e os espectros de ressonância magnética e nuclear de carbono-13 foram obtidos a 100 MHz (espectrómetro Bruker). A temperatura de operação do aparelho foi de 19°C salvo indicação em contrário. Para dissolver as amostras foi utilizado o solvente sulfóxido de dimetilo deuterado (DMSO- d_6) e, posteriormente, água deuterada para promover o desaparecimento dos picos referentes a prótons ligados a átomos de azoto e oxigênio. Usaram-se também as técnicas DEPT135 para distinguir os carbonos secundários dos carbonos terciários e primários, HMQC e HMBC para identificar átomos de carbono diretamente ligados a átomos de hidrogênio 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 pontos de fusão foram determinados num aparelho digital GALLEMKAMP e não foram corrigidos.

O acetonitrilo foi seco sobre hidreto de cálcio, posteriormente destilado e conservado sob N_2 (g). O benzaldeído foi purificado usando uma solução aquosa saturada de bicarbonato. Os restantes reagentes e solventes foram adquiridos comercialmente.

3.1 Síntese de 6-carbamoilpurinas 3

Procedimento geral

Método A: A uma suspensão de imidazole **2** em etanol, sob agitação magnética eficiente, adicionaram-se 1,1 equivalentes de aldeído. À suspensão resultante foi adicionado DBU (cat.). A suspensão deu origem a uma solução da qual precipitou um sólido algum tempo depois. Deixou-se a reação continuar à temperatura ambiente controlando-se por TLC. Quando terminou a reação, a suspensão foi arrefecida colocando-se o balão no gelo. Filtrou-se o sólido em suspensão e lavou-se com etanol e éter etílico frios. Analisaram-se os dados espectroscópicos de IV, ^1H RMN, ^{13}C RMN e análise elementar dos sólidos recolhidos, resultados apresentados no capítulo 2, e o produto foi identificado como sendo a 6-carbamoilpurina **15** ou como uma mistura de 6-carbamoilpurina **3** e 6-cianopurina **1**.

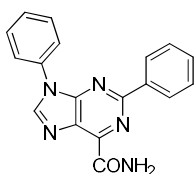
Método B: Igual ao método A mas, após adição dos reagentes, a mistura reacional foi colocada nos ultra-sons desde os 20°C até atingir os 54°C.

Método C: Igual ao método A mas a reação foi realizada a 0°C.

Método D: Igual ao método A, mas o DBU foi adicionado 2h após a mistura dos reagentes.

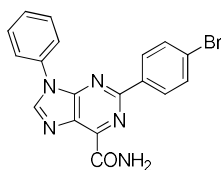
Método E: Igual ao método A mas sem catálise de DBU.

2,9-difenil-9H-purin-6-carboxamida-3a



Método A: Da reação de **2a** (2,28g; 10,79mmol) com o benzaldeído (1,26g; 11,87mmol; 1,1eq.) e catálise de DBU em EtOH (150mL), à temperatura ambiente, após 17 dias, obteve-se **3a** (0,502g; 1,58mmol; 15%) como um sólido cinzento.

Tentativa de síntese de 2-(4-bromofenil)-9-fenil-9H-purin-6-carboxamida-3b e 1b



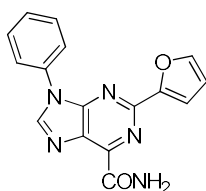
Método B: Da reação de **3a** (1,50g; 7,10mmol) com 4-bromo-benzaldeído (1,45g; 7,81mmol; 1,1eq.) em EtOH (57mL) e catálise de DBU, após 1 dia nos ultra sons e 2 meses à temperatura ambiente,

obteve-se um sólido bege composto por **3b** e **1b** (1,52g) numa proporção de 3:1.

Método C: Da reação de **2a** (2,00g; 9,47mmol) com 4-bromo-benzaldeído (1,93g; 10,42mmol; 1,1eq.) e catálise de DBU, em EtOH (40mL), a 0°C durante 1h20min e 23 dias à temperatura ambiente, obteve-se um sólido bege composto por **3b** e **1b** (2,15g) numa proporção de aproximadamente 1:1.

Método D: Da reação de **2a** (0,93g; 4,39mmol) com 4-bromo-benzaldeído (0,89g; 4,83mmol; 1,1eq.) em EtOH (60mL) e catálise de DBU, após 49 dias à temperatura ambiente, obteve-se um sólido bege composto por **3b** e vestígio de **1b** (0,573g).

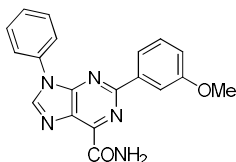
2-(furan-2-il)-9-fenil-9H-purin-6-carboxamida-3d e 1c



Método A: Da reação de **2a** (2,00g; 9,47mmol) com 2-furfural (0,86mL; 10,42mmol; 1,1eq) e catálise de DBU em EtOH (40mL), à temperatura ambiente, após 39 dias, obteve-se um sólido composto por **3d** e vestígio de **1d** (1,69g; 5,54mmol; 59%) como um sólido cor de rosa.

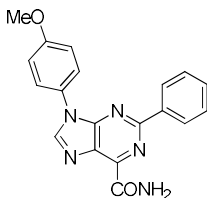
Método B: Da reação de **2a** (0,21g; 0,98mmol) com 2-furfural (0,1mL; 1,08mmol; 1,1eq.) em EtOH (6mL) e catálise de DBU, após 2 dias nos ultra sons (54°C), obteve-se um sólido bege composto por **3d** e vestígio de **1d** (0,18g; 0,60mmol; 61%).

2-(3-metoxifenil)-9-fenil-9H-purin-6-carboxamida-3e



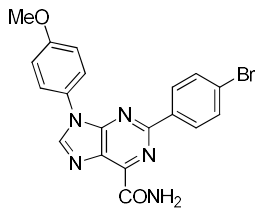
Método E: Da reação de **2a** (1,03g; 4,88mmol) com 3-metoxibenzaldeído (0,65mL; 5,37mmol; 1,1eq) em EtOH (80mL), à temperatura ambiente, após 53 dias, obteve-se **3e** (0,52g; 1,51mmol; 31%) como um sólido cinzento.

9-(4-metoxifenil)-2-fenil-9H-purin-6-carboxamida-3f



Método B: Da reação de **2b** (0,21g; 0,86mmol) com o benzaldeído (0,1mL; 0,948mmol; 1,1eq.) em EtOH (6mL) e catálise de DBU, após 7 dias nos ultra sons (54°C), obteve-se um sólido branco identificado como **3f** (0,12g; 0,36mmol; 42%).

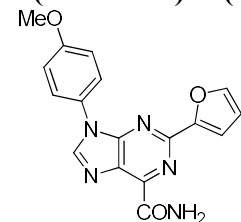
2-(4-bromofenil)-9-(4-metoxifenil)-9H-purin-6-carboxamida-3g e 1f



Método A: Da reação de **10b** (1,05g; 4,35mmol) com o 4-bromo-benzaldeído (0,89g; 4,79mmol; 1,1eq.) e catálise de DBU em EtOH (43mL), à temperatura ambiente, após 39 dias, obteve-se **3g** e vestígio de **1g** (0,99g; 2,32mmol; 53%) como um sólido cor de rosa.

Método B: Da reação de **2b** (0,50g; 2,07mmol) com o 4-bromo-benzaldeído (0,42g; 2,28mmol; 1,1eq.) em EtOH (21mL) e catálise de DBU, após 6 dias nos ultra sons, obteve-se um sólido cor salmão composto por **3g** (0,33g; 0,77mmol; 37%).

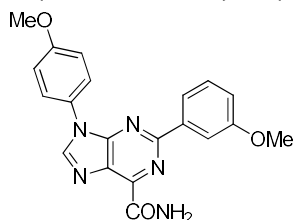
2-(furan-2-il)-9-(4-metoxifenil)-9H-purin-6-carboxamida-3i



Método A: Da reação de **2b** (2,09g; 8,66mmol) com o 2-furfural (0,79mL; 9,53mmol; 1,1eq.) e catálise de DBU em EtOH (55mL), à temperatura ambiente, após 22 dias, obteve-se **3i** (2,22g; 6,62mmol; 76%) como um sólido bege.

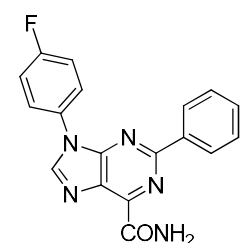
Método B: Da reação de **2b** (0,64g; 2,64mmol) com o 2-furfural (0,24g; 2,90mmol; 1,1eq.) em EtOH (22mL) e catálise de DBU, após 14 dias nos ultra sons, obteve-se um sólido bege composto por **3i** (0,56g; 1,68mmol; 64%).

2-(3-metoxifenil)-9-(4-metoxifenil)-9H-purin-6-carboxamida-3j

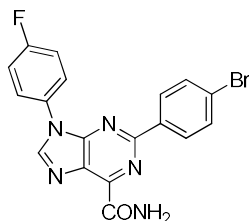


Método D: Da reação de **2b** (1,13g; 4,68mmol) com o 3-metoxi-benzaldeído (0,63g; 5,15mmol; 1,1eq.) em EtOH (85mL) e catálise de DBU, após 56 dias à temperatura ambiente, obteve-se um sólido bege composto por **3j** (0,831g; 1,95mmol; 42%).

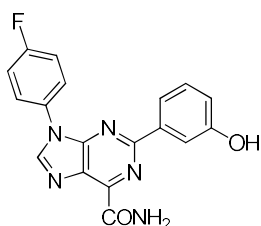
9-(4-fluorofenil)-2-fenil-9H-purin-6-carboxamida-3k



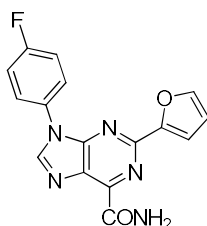
O composto **2c** (1,00g; 4,37mmol) e o benzaldeído (0,49mL; 4,81mmol; 1,1eq.) em suspensão em EtOH (15mL) e catálise de DBU, fizeram-se reagir à temperatura ambiente, durante 18 horas. Nessa altura evaporou-se o solvente, adicionou-se DMSO (2,7mL) e trietilamina (1,09mL; 7,85mmol; 5eq) ao resíduo, e colocou-se sob agitação magnética a 40°C. A reação foi controlada por TLC e após 6 dias estava terminada. Adicionou-se água à mistura reacional e o sólido precipitado foi filtrado e lavado no funil sucessivamente com água, etanol e éter etílico frios. O sólido bege identificou-se como **3k** (0,36g; 1,09mmol; 25%).

2-(4-bromofenil)-9-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-carboxamida-3l

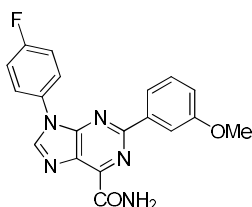
Método D: Da reação de **2c** (0,21g; 0,92mmol) com o 4-bromobenzaldeído (0,19g; 1,01mmol; 1,1eq.) em EtOH (42mL) e catálise de DBU, após 2 dias à temperatura ambiente, obteve-se um sólido bege composto por **3l** (0,24g; 0,58mmol; 63%).

9-(4-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-9H-purin-6-carboxamida-3m

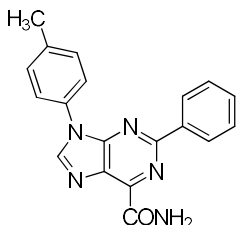
Método A: Da reação de **2c** (1,00g; 4,37mmol) com o 3-hidroxibenzaldeído (0,59g; 4,8mmol; 1,1eq.) e catálise de DBU em EtOH (20mL), à temperatura ambiente, após 7 dias, obteve-se **3m** (1,12g; 3,29mmol; 75%) como um sólido bege.

9-(4-fluorofenil)-2-(furan-2-il)-9H-purin-6-carboxamida-3n e 1k (vestígio)

Método A: Da reação de **10c** (1,02g; 4,45mmol) com o 2-furfural (0,41mL; 4,9mmol; 1,1eq.) e catálise de DBU em EtOH (20mL), à temperatura ambiente, após 13 dias, obteve-se **3n** e vestígio de **1k** (0,90g; 2,78mmol; 62%) como um sólido bege.

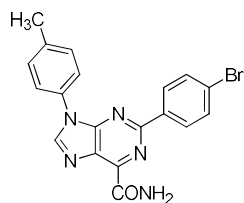
9-(4-fluorofenil)-2-(3-metoxifenil)-9H-purin-6-carboxamida-3o

Método D: Da reação de **2c** (1,46g; 6,37mmol) com o 3-metoxibenzaldeído (1,17mL; 7,01mmol; 1,1eq.) em EtOH (85mL) e catálise de DBU, após 2 meses à temperatura ambiente, obteve-se um sólido bege composto por **3o** (0,95g; 2,63mmol; 41%).

Tentativa de síntese de 2-fenil-9-(p-tolil)-9H-purin-6-carboxamida-3p e 1m

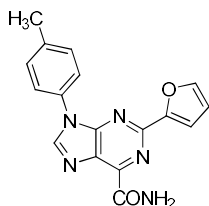
Método A: Da reação de **2d** (0,32g; 1,43mmol) com o benzaldeído (0,16mL; 1,57mmol; 1,1eq.) e catálise de DBU em EtOH (10mL), à temperatura ambiente, após 23 dias, obteve-se um sólido composto por **3p** e **1m** (0,182g) na proporção de 13:1, como um sólido cinzento.

2-(4-bromofenil)-9-(*p*-tolil)-9*H*-purin-6-carboxamida-3q



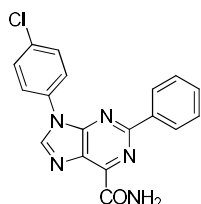
Método A: Da reação de **2d** (1,02g; 4,53mmol) com o 4-bromo-benzaldeído (0,92g; 4,98mmol; 1,1eq.) e catálise de DBU em EtOH (15mL), à temperatura ambiente, após 54 dias, obteve-se **3q** (0,79g; 1,94mmol; 43%) como um sólido bege.

2-(furan-2-il)-9-(*p*-tolil)-9*H*-purin-6-carboxamida-3s e 1o



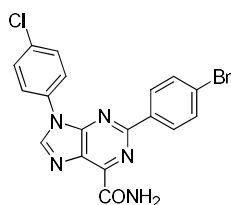
Método A: Da reação de **2d** (1,03g; 4,57mmol) com o 2-furfural (0,42g; 5,03mmol; 1,1eq.) e catálise de DBU em EtOH (20mL), à temperatura ambiente, após 13 dias, obteve-se **3s** e vestígio de **1o** (0,83g; 2,60mmol; 57%) como um sólido bege.

9-(4-clorofenil)-2-fenil-9*H*-purin-6-carboxamida-3t



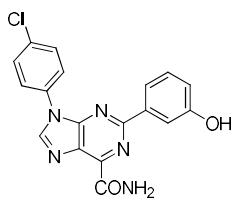
Método A: Da reação de **2e** (0,20g; 0,81mmol) com o benzaldeído (0,09mL; 0,90mmol; 1,1eq.) e catálise de DBU em EtOH (5mL), à temperatura ambiente, após 57 dias, obteve-se **3t** (0,11g; 0,31mmol; 38%) como um sólido branco.

2-(4-bromofenil)-9-(4-clorofenil)-9*H*-purin-6-carboxamida-3u



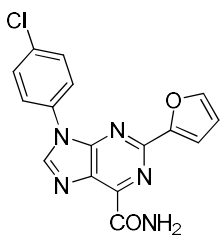
Método A: Da reação de **2d** (0,50g; 2,05mmol) com o 4-bromo-benzaldeído (0,42g; 2,25mmol; 1,1eq.) e catálise de DBU em EtOH (10mL), à temperatura ambiente, após 47 dias, obteve-se **3u** (0,52g; 1,21mmol; 59%) como um sólido castanho.

9-(4-clorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-9*H*-purin-6-carboxamida-3v



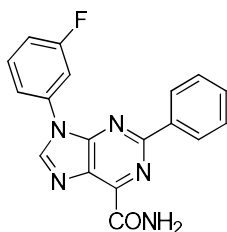
Método A: Da reação de **2d** (1,38g; 5,62mmol) com o 3-hidroxi-benzaldeído (0,76g; 6,18mmol; 1,1eq.) e catálise de DBU em EtOH (24mL), à temperatura ambiente, após 16 dias, obteve-se **3v** (1,00g; 3,95mmol; 70%) como um sólido bege.

9-(4-clorofenil)-2-(furan-2-il)-9H-purin-6-carboxamida-3w



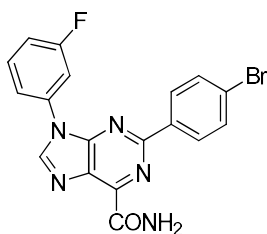
Método A: Da reação de **2d** (0,51g; 2,06mmol) com o 2-furfural (0,20g; 2,27mmol; 1,1eq.) e catálise de DBU em EtOH (10mL), à temperatura ambiente, após 36 dias, obteve-se **3w** (0,478g; 1,41mmol; 68%) como um sólido bege.

9-(3-fluorofenil)-2-fenil-9H-purin-6-carboxamida-3x e 1q



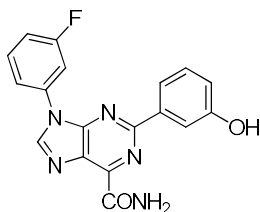
Método A: Da reação de **2f** (0,21g; 0,92mmol) com o benzaldeído (0,10g; 2,27mmol; 1,1eq.) e catálise de DBU em EtOH (5mL), à temperatura ambiente, após 2 meses, obteve-se **3x** e vestígio de **1q** (0,12g; 0,37mmol; 40%) como um sólido laranja.

2-(4-bromofenil)-9-(3-fluorofenil)-9H-purin-6-carboxamida-3y



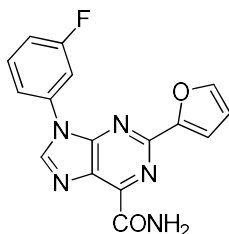
Método D: Da reação de **2f** (1,17g; 5,10mmol) com o 4-bromo-benzaldeído (1,04g; 5,62mmol; 1,1eq.) em EtOH (70mL) e catálise de DBU, após 56 dias à temperatura ambiente, obteve-se um sólido bege composto por **3y** (0,61g; 1,47mmol; 29%).

9-(3-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-9H-purin-6-carboxamida-3z



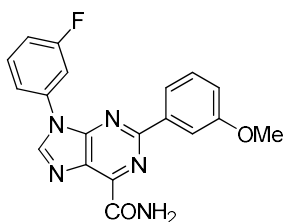
Método A: Da reação de **2f** (1,46g; 6,37mmol) com o 4-hidroxi-benzaldeído (0,86g; 7,01mmol; 1,1eq.) e catálise de DBU em EtOH (20mL), à temperatura ambiente, após 34 dias, obteve-se **3z** (1,81g; 5,18mmol; 81%) como um sólido rosa.

9-(3-fluorofenil)-2-(furan-2-il)-9H-purin-6-carboxamida-3aa e 1s



Método A: Da reação de **2f** (0,99g; 4,32mmol) com o 2-furfural (0,40mL; 4,76mmol; 1,1eq.) e catálise de DBU em EtOH (20mL), à temperatura ambiente, após 39 dias, obteve-se **3aa** e vestígio de **1s** (0,86g; 2,66mmol; 62%) como um sólido bege.

9-(3-fluorofenil)-2-(3-metoxifenil)-9H-purin-6-carboxamida-3ab



Método D: Da reação de **2f** (1,42g; 6,20mmol) com o 3-hidroxi-benzaldeído (0,831mL; 6,81mmol; 1,1eq.) em EtOH (90mL) e catálise de DBU, após 2 meses à temperatura ambiente, obteve-se um sólido cinzento composto por **3ab** (1,43g; 3,94mmol; 64%).

3.2 Síntese de 6-cianopurinas 1

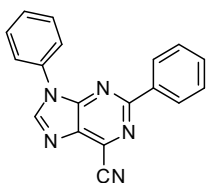
Procedimento geral

Método A: A uma suspensão do imidazole **2** em acetonitrilo, adicionaram-se 1,2 equivalentes de orto-benzoato de etilo, catálise de ácido sulfúrico e colocou-se a mistura reacional sob agitação magnética à temperatura ambiente durante aproximadamente uma hora. A mistura reacional foi em seguida colocada sob agitação magnética a 60°C e a reação foi seguida por TLC. Quando o TLC mostrou ausência do reagente limitante, a mistura reacional foi arrefecida e o sólido em suspensão foi filtrado e lavado no funil com etanol seguido de éter etílico. Nos casos em que a mistura reacional se encontrava muito enegrecida, foi adicionado acetonitrilo à mistura reacional até ficar tudo em solução. A solução foi em seguida filtrada numa camada de sílica gel de 0,5 cm de altura. A solução obtida foi concentrada quase até à secura, arrefecida em banho de gelo, e o sólido em suspensão foi filtrado sob vácuo e lavado com etanol e éter etílico frios. Após análise dos dados espectroscópicos de IV, ¹H RMN, ¹³C RMN e análise elementar, resultados apresentados no capítulo 2, o produto foi identificado como sendo a 6-cianopurina **1**.

Método B: A uma suspensão da carbamoilpurina **3** em acetonitrilo seco adicionaram-se, sob N₂ (g), 6,5 equivalentes de DBU, e a mistura reacional colocou-se sob agitação magnética a 80°C durante 10 min. Seguidamente, sob agitação magnética eficiente e N₂ (g), fez-se a adição de 4 equivalentes de diclorofosfato de etilo. A mistura reacional colocou-se novamente a 80°C e a reação controlou-se por TLC. Quando o TLC mostrou ausência de reagente limitante, a mistura reacional colocou-se à temperatura ambiente e posteriormente no gelo onde o produto precipitou. O sólido em suspensão filtrou-se sob vácuo lavando-se com etanol e éter etílico frios. Após análise dos dados

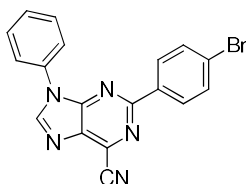
espectroscópicos de IV, ^1H RMN, ^{13}C RMN e análise elementar, resultados apresentados no capítulo 2, o o produto foi identificado como sendo a 6-cianopurina **1**.

2,9-difenil-9H-purin-6-carbonitrilo-1a



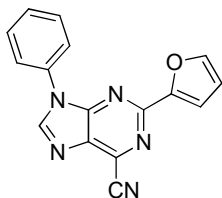
Método A: Da reação de **2a** (0,61g; 2,88mmol) com o orto-benzoato de etilo (0,78mL; 3,46mmol; 1,2eq.) e H_2SO_4 (cat.) em 8,5 mL de acetonitrilo, obteve-se após 1h30, a cianopurina **1a** (0,81g; 2,57mmol; 89%) como um sólido branco.

2-(4-bromofenil)-9-phenil-9H-purin-6-carbonitrilo-1b



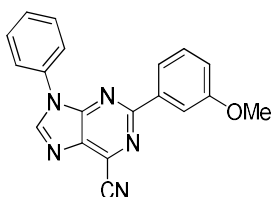
Método B: Da reação do sólido constituído por **3b** e **1b** (0,41g; 1,05mmol) com DBU (1,02mL; 6,83mmol; 6,5eq.) e diclorofosfato de etilo (0,51mL; 4,2mmol; 4eq.) em 17 mL de acetonitrilo a 80°C , obteve-se após 9 dias, a cianopurina **1b** (0,32g; 0,86mmol; 82%) como um sólido castanho.

2-(furan-2-il)-9-fenil-9H-purin-6-carbonitrilo-1c



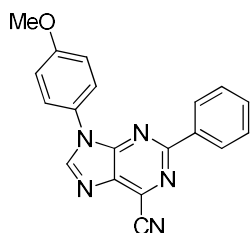
Método B: Da reação de **3d** (0,22g; 0,72mmol) com DBU (0,70mL; 4,69mmol; 6,5eq.) e diclorofosfato de etilo (0,35mL; 2,89mmol, 4eq.) em 18 mL de acetonitrilo a 80°C , obteve-se após 1h, a cianopurina **1c** (0,58g; 0,55mmol; 76%) como um sólido amarelo.

2-(3-metoxifenil)-9-fenil-9H-purin-6-carbonitrilo-1d



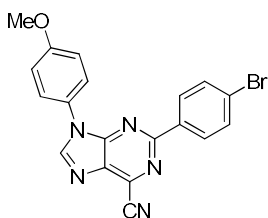
Método B: Da reação de **3e** (0,21g; 0,61mmol) com DBU (0,59mL; 3,97mmol; 6,5eq.) e diclorofosfato de etilo (0,30mL; 2,44mmol; 4eq.) em 18 mL de acetonitrilo a 80°C , obteve-se após 1h, a cianopurina **1d** (0,18g; 0,54mmol; 88%) como um sólido bege.

9-(4-metoxipenil)-2-fenil-9H-purin-6-carbonitrilo-1e



Método A: Da reação de **3f** (0,93g; 3,87mmol) com o orto-benzoato de etilo (1,05mL; 4,64mmol; 1,2eq.) e H_2SO_4 (cat.) em 11mL de acetonitrilo, obteve-se após 2 dias, a cianopurina **1e** (0,79g; 2,42mmol; 63%) como um sólido amarelo.

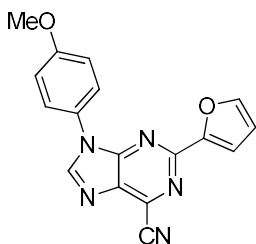
2-(4-bromofenil)-9-(4-metoxifenil)-9H-purin-6-carbonitrilo-1f



Método B: Da reação de **3g** (0,40g; 0,95mmol) com DBU (0,93mL; 6,19mmol; 6,5eq.) e diclorofosfato de etilo (0,50mL; 3,81mmol; 4eq.) em 10 mL de acetonitrilo a 80°C, obteve-se após 1h, a cianopurina **1f** (0,31g; 0,77mmol; 81%) como um sólido

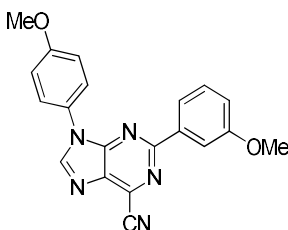
bege.

2-(furan-2-il)-9-(4-metoxifenil)-9H-purin-6-carbonitrilo-1g



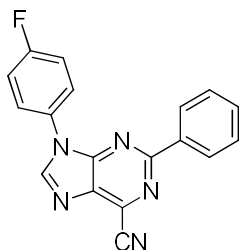
Método B: Da reação de **3i** (0,53g; 1,57mmol) com DBU (1,53mL; 10,21mmol; 6,5eq.) e diclorofosfato de etilo (0,77mL; 6,29mmol; 4eq.) em 8 mL de acetonitrilo a 80°C, obteve-se após 1h, a cianopurina **1g** (0,47g; 1,48mmol; 94%) como um sólido amarelo.

2-(3-metoxifenil)-9-(4-metoxifenil)-9H-purin-6-carbonitrilo-1h



Método B: Da reação de **3j** (0,29g; 0,77mmol) com DBU (0,75mL; 5,03mmol; 6,5eq.) e diclorofosfato de etilo (0,38mL; 3,09mmol; 4eq.) em 19 mL de acetonitrilo a 80°C, obteve-se após 1h, a cianopurina **1h** (0,25g; 0,69mmol; 90%) como um sólido branco.

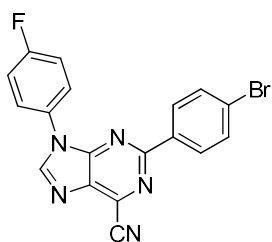
9-(4-fluorofenil)-2-fenil-9H-purin-6-carbonitrilo-1i



Método A: Da reação de **2d** (1,28g; 5,58mmol) com o orto-benzoato de etilo (1,6mL; 6,70mmol; 1,2eq.) e H₂SO₄ (cat.) em 24mL de acetonitrilo, obteve-se após 1 dia, a cianopurina **1i** (1,35g; 4,28mmol; 77%) como um sólido azul claro.

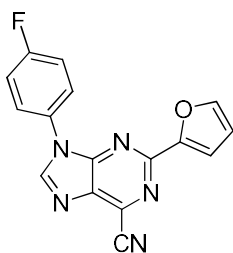
Método B: Da reação de **3k** (0,09g; 0,25mmol) com DBU (0,35mL; 2,31mmol; 20eq.) e diclorofosfato de etilo (0,18mL; 1,53mmol; 12eq.) em 3 mL de acetonitrilo a 80°C, obteve-se após 4h, a cianopurina **1i** (0,05g; 0,15mmol; 60%) como um sólido branco.

2-(4-bromofenil)-9-(4-fluorofenil)-9H-purin-6-carbonitrilo-1j



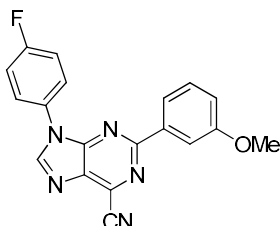
Método B: Da reação de **3l** (0,30g; 0,73mmol) com DBU (0,71mL; 4,71mmol; 6,5eq.) e diclorofosfato de etilo (0,36mL; 2,9mmol; 4eq.) em 18 mL de acetonitrilo a 80°C, obteve-se após 1h, a cianopurina **1j** (0,22g; 0,55mmol; 75%) como um sólido amarelo.

9-(4-fluorofenil)-2-(furan-2-il)-9H-purin-6-carbonitrilo-1k



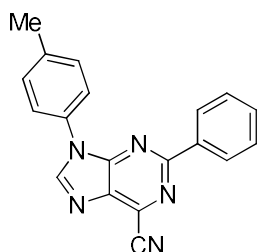
Método B: Da reação de **3n** (0,21g; 0,65mmol) com DBU (0,63mL; 4,21mmol; 6,5eq.) e diclorofosfato de etilo (0,32mL; 2,59mmol; 4eq.) em 18 mL de acetonitrilo a 80°C, obteve-se após 3h, a cianopurina **1k** (0,16g; 0,51mmol; 78%) como um sólido amarelo.

9-(4-fluorofenil)-2-(3-metoxifenil)-9H-purin-6-carbonitrilo-1l



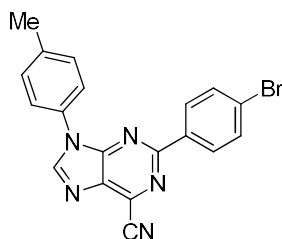
Método B: Da reação de **3o** (0,32g; 0,89mmol) com DBU (0,86mL; 5,78mmol; 6,5eq.) e diclorofosfato de etilo (0,44mL; 3,56mmol; 4eq.) em 19 mL de acetonitrilo a 80°C, obteve-se após 1h, a cianopurina **1l** (0,22g; 0,65mmol; 73%) como um sólido amarelo.

2-fenil-9-(p-tolil)-9H-purin-6-carbonitrilo-1m



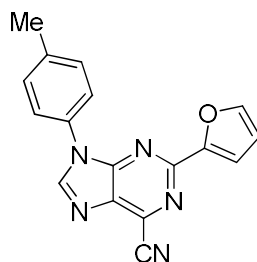
Método B: Da reação de um sólido constituído por **3p e 1p** (0,11g; 0,32mmol) com DBU (0,51mL; 3,35mmol; 11eq.) e diclorofosfato de etilo (0,31mL; 2,55mmol; 8eq.) em 5 mL de acetonitrilo a 80°C, obteve-se após 5h, a cianopurina **1m** (0,04g; 0,12mmol; 38%) como um sólido castanho.

2-(4-bromofenil)-9-(p-tolil)-9H-purin-6-carbonitrilo-1n



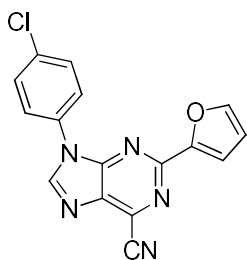
Método B: Da reação de **3q** (0,39g; 0,94mmol) com DBU (0,92mL; 6,13mmol; 6,5eq.) e diclorofosfato de etilo (0,462mL; 3,77mmol; 4eq.) em 14 mL de acetonitrilo a 80°C, obteve-se após 1h, a cianopurina **1n** (0,233g; 0,60mmol; 64%) como um sólido dourado.

2-(furan-2-il)-9-(p-tolil)-9H-purin-6-carbonitrilo-1o



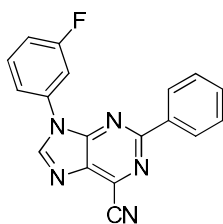
Método B: Da reação de **3s** (0,10g; 0,31mmol) com DBU (0,39mL; 2,64mmol; 8,5eq.) e diclorofosfato de etilo (0,19mL; 1,55mmol; 5eq.) em 2 mL de acetonitrilo a 80°C, obteve-se após 2h, a cianopurina **1o** (0,06g; 0,21mmol; 68%) como um sólido amarelo.

9-(4-clorofenil)-2-(furan-2-il)-9H-purin-6-carbonitrilo-1p



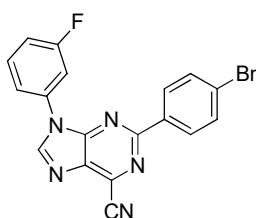
Método B: Da reação de **3w** (0,18g; 0,52mmol) com DBU (0,51mL; 3,41mmol; 6,5eq.) e diclorofosfato de etilo (0,26mL; 2,10mmol; 4eq.) em 8 mL de acetonitrilo a 80°C, obteve-se após 1h, a cianopurina **1p** (0,15g; 0,47mmol; 90%) como um sólido amarelo.

9-(3-fluorofenil)-2-fenil-9H-purin-6-carbonitrilo-1q



Método A: Da reação de **2f** (0,46g; 2,01mmol) com o orto-benzoato de etilo (0,57mL; 2,41mmol; 1,2eq.) e H₂SO₄ (cat.) em 11mL de acetonitrilo, obteve-se após 2h, a cianopurina **1q** (0,45g; 1,44mmol; 72%) como um sólido cinzento.

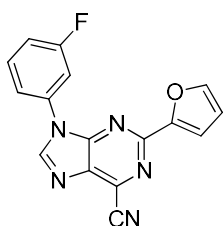
2-(4-bromofenil)-9-(3-fluorofenil)-9H-purin-6-carbonitrilo-1r



castanho.

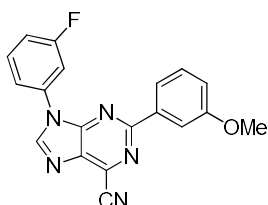
Método B: Da reação de **3y** (0,29g; 0,71mmol) com DBU (0,69mL; 4,62mmol; 6,5eq.) e diclorofosfato de etilo (0,35mL; 2,84mmol; 4eq.) em 15 mL de acetonitrilo a 80°C, obteve-se após 1h, a cianopurina **1r** (0,20g; 0,51mmol; 72%) como um sólido

9-(3-fluorofenil)-2-(furan-2-il)-9H-purin-6-carbonitrilo-1s



Método B: Da reação de **3aa** (0,40g; 1,25mmol) com DBU (1,22mL; 8,13mmol; 6,5eq.) e diclorofosfato de etilo (0,61mL; 5,00mmol; 4eq.) em 14 mL de acetonitrilo a 80°C, obteve-se após 2h, a cianopurina **1s** (0,28g; 0,90mmol; 72%) como um sólido amarelo.

9-(3-fluorofenil)-2-(3-metoxifenil)-9H-purin-6-carbonitrilo-1t



bege.

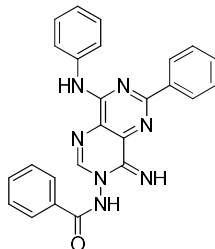
Método B: Da reação de **3ab** (0,34g; 0,94mmol) com DBU (0,90mL; 6,08mmol; 6,5eq.) e diclorofosfato de etilo (0,46mL; 3,74mmol; 4eq.) em 19 mL de acetonitrilo a 80°C, obteve-se após 1h, a cianopurina **1t** (0,26g; 0,75mmol; 80%) como um sólido

3.3 Síntese e tentativas de sínteses de dihidro-pirimido[5,4-*d*]pirimidinas 52

Procedimento geral

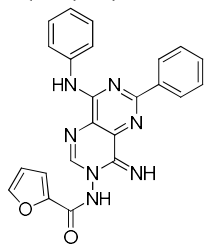
A uma suspensão de cianopurina **1** e hidrazida (1,5eq.) em DMSO, sob agitação magnética eficiente, a temperatura entre 20°C-30°C, adicionou-se DBU (cat.). A reação foi seguida por TLC e quando este mostrava ausência do reagente limitante, a reação deu-se por terminada. Adicionou-se água à mistura reacional, precipitou sólido amarelo, a suspensão foi colocada no ultra-sons até que não houvesse grânulos e finalmente arrefecida em banho de gelo. Filtrou-se o sólido em suspensão, lavando-se no funil sucessivamente com água, etanol e éter etílico frios. Após análise dos dados espectroscópicos de IV, ¹H RMN, ¹³C RMN e análise elementar (resultados apresentados no capítulo 2) o produto foi identificado como sendo a dihidro-pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **52** ou como uma mistura de dihidro-pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **52** e 6-amidinopurina **53**.

N-(4-imino-6-fenil-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)benzamide-52a



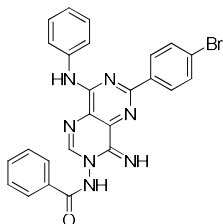
Da reação de **1a** (0,40g; 1,34mmol) com a hidrazida benzoica (0,27g; 2,01mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (2,4mL) à temperatura ambiente. Após 3h, obteve-se **52a** (0,40g; 0,91mmol; 68%) como um sólido de cor amarela.

Tentativa de síntese de *N*-(4-imino-6-fenil-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)furan-2-carboxamida-52b e 53b



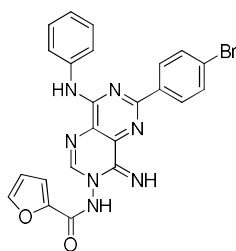
Da reação de **1a** (0,26g; 0,88mmol) com hidrazida furoica (0,17g; 1,32mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (1,2mL) a 30°C. Após 4h, obteve-se um sólido de cor amarela constituído por **52b** e **53b** (0,2g; 0,48mmol) numa proporção de 8:1 de acordo com o espectro de ¹H RMN.

N-(6-(4-bromofenil)-4-imino-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)benzamida-52c



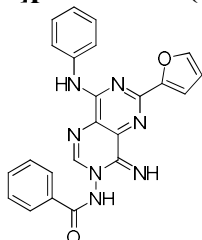
Da reação de **1b** (0,10g; 0,27mmol) com a hidrazida benzoica (0,06g; 0,41mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (0,5mL) à temperatura ambiente. Após 2h, obteve-se um sólido de cor amarela que se identificou como **52c** (0,12g; 0,24mmol; 88%).

Tentativa de síntese de N-(6-(4-bromofenil)-4-imino-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)furan-2-carboxamida- 52d e 53d



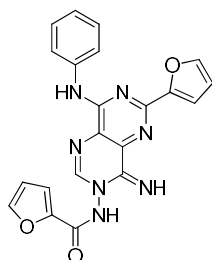
Da reação de **1b** (0,44g; 1,18mmol) com hidrazida furoica (0,22g; 1,17mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (1,5mL) à temperatura ambiente. Após 8 dias, obteve-se um sólido de cor amarela constituído por **52d** e **53d** (0,5g; 0,99mmol) numa proporção de 2:1 de acordo com o espectro de ¹H RMN.

Tentativa de síntese de N-(6-(furan-2-il)-4-imino-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)benzamida-52e e 53e



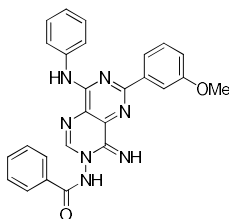
Da reação de **1c** (0,25g; 0,86mmol) com a hidrazida benzóica (0,18g; 1,28mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (2mL) a 30°C. Após 4h, obteve-se um sólido de cor amarela constituído por **52e** e **53e** (0,34g; 0,79mmol) numa proporção de 4:1 de acordo com o espectro de ¹H RMN.

Tentativa de síntese de N-(6-(furan-2-il)-4-imino-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)furan-2-carboxamida-52f e 53f



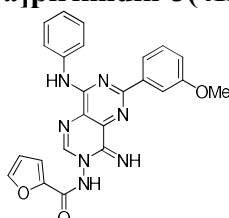
Da reação de **1c** (0,24g; 0,85mmol) com a hidrazida furoica (0,16g; 1,27mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (2mL) a 30°C. Após 2h, obteve-se um sólido de cor amarela constituído por **52f** e **53f** (0,17g; 0,41mmol) numa proporção de 3:1 de acordo com o espectro de ¹H RMN.

N-(4-imino-6-(3-metoxifenil)-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)benzamida-52g



Da reação de **1d** (0,14g; 0,43mmol) com hidrazida benzoica (0,12g; 0,86mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (2mL) a 30°C. Após 1h, obteve-se um sólido de cor amarela que se identificou como **52g** (0,16g; 0,35mmol; 81%).

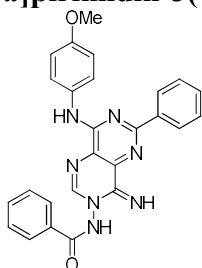
Tentativa de síntese de **N-(4-imino-6-(3-metoxifenil)-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)furan-2-carboxamida-52h e 53h**



Da reação de **1d** (0,14g; 0,43mmol) com a hidrazida furoica (0,11g; 0,86mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (1mL) a de 45°C a 30°C. Após 2h, obteve-se um sólido de cor amarela constituído por **52h** e **53h** (0,86g; 0,39mmol) numa proporção de 4:1 de acordo com o

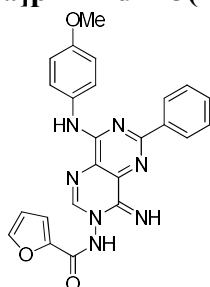
espectro de ^1H RMN.

Tentativa de síntese de **N-(4-imino-8-((4-metoxifenil)amino)-6-fenilpirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)benzamida-52i e 53i**



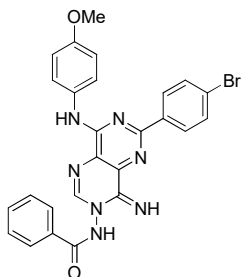
Da reação de **1e** (0,31g; 0,94mmol) com a hidrazida benzoica (0,19g; 1,40mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (1,5mL) à temperatura ambiente. Após 8h, obteve-se um sólido de cor amarela constituído por **52i** e **53i** (0,41g; 0,88mmol) numa proporção de 4:1 de acordo com o espectro ^1H RMN.

Tentativa de síntese de **N-(4-imino-8-((4-metoxifenil)amino)-6-fenilpirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)furan-2-carboxamida-52j e 53j**



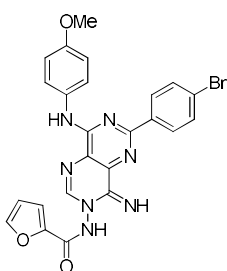
Da reação de **1e** (0,32g; 0,97mmol) com a hidrazida furoica (0,19g; 1,46mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (1,5mL) à temperatura ambiente. Após 19h, obteve-se um sólido de cor amarela constituído por **52j** e **53j** (0,33g; 0,72mmol) numa proporção de 2:1 de acordo com o espectro de ^1H RMN.

Tentativa de síntese de **N-(6-(4-bromofenil)-4-imino-8-((4-metoxifenil)amino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)benzamida-52k e 53k**



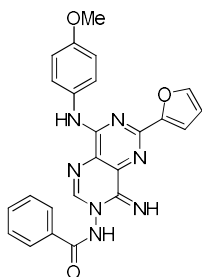
Da reação de **10f** (0,31g; 0,75mmol) com a hidrazida benzoica (0,15g; 1,13mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (1,5mL) 1h à temperatura ambiente e 4h a 30°C. Após 5h, obteve-se um sólido de cor amarela constituído por **52k** e **53k** (0,29g; 0,54mmol) numa proporção de 3:1 de acordo com o espectro de ^1H RMN.

Tentativa de síntese de **N-(6-(4-bromofenil)-4-imino-8-((4-metoxifenil)amino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)furan-2-carboxamida-52l e 53l**



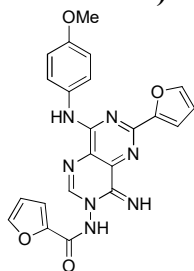
Da reação de **1f** (0,30g; 0,74mmol) com a hidrazida furoica (0,14g; 1,12mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (1,5mL) a 30°C. Após 7h, obteve-se um sólido de cor amarela constituído por **52l** e **53l** (0,23g; 0,44mmol) numa proporção de 2:1 de acordo com o espectro de ^1H RMN.

Tentativa de síntese de **N-(6-(furan-2-il)-4-imino-8-((4-metoxifenil)amino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)benzamida-52m**



Da reação de **1g** (0,30g; 0,95mmol) com a hidrazida benzoica (0,19g; 1,42mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (2mL) a 30°C. Após 1h30min, obteve-se um sólido de cor amarela que se identificou como **52m** (0,36g; 0,80mmol; 84%).

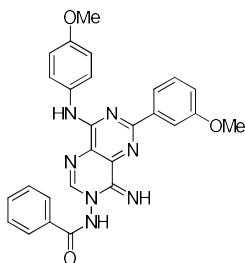
Tentativa de síntese de **N-(6-(furan-2-il)-4-imino-8-((4-metoxifenil)amino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)furan-2-carboxamida-52n e**

**53n**

Da reação de **1g** (0,24g; 0,75mmol) com a hidrazida furoica (0,14g; 1,12mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (1,8mL) a 30°C. Após 24h, obteve-se um sólido de cor amarela constituído por **52n** e **53n** (0,24g; 0,54mmol) numa proporção de 1:1 de acordo com o espectro de ¹H

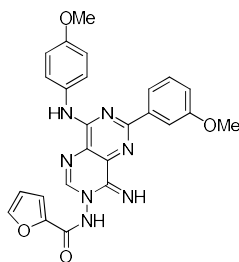
RMN.

Tentativa de síntese de **N-(4-imino-6-(3-metoxifenil)-8-((4-metoxifenil)amino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)benzamida-52o**



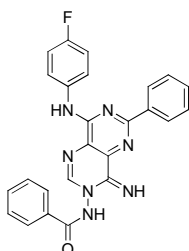
Da reação de **1h** (0,22g; 0,62mmol) com a hidrazida benzoica (0,13g; 0,93mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (2mL) a 30°C. Após 9h, obteve-se um sólido de cor amarela que se identificou como **52o** (0,29g; 0,59mmol; 95%).

Tentativa de síntese de **N-(4-imino-6-(3-metoxifenil)-8-((4-metoxifenil)amino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)furan-2-carboxamida-52p e**

53p

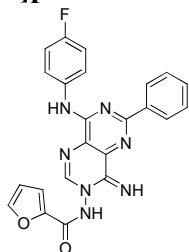
Da reação de **1h** (0,23g; 0,64mmol) com a hidrazida furoica (0,12g; 0,97mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (2mL) a 30°C. Após 24h, obteve-se um sólido de cor amarela constituído por **52p** e **53p** (0,305g; 0,630 mmol) numa proporção de 2:1 de acordo com o espectro de ¹H RMN.

N-(8-((4-fluorofenil)amino)-4-imino-6-fenilpirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)benzamida-52q



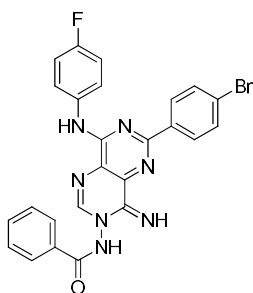
Da reação de **1i** (0,36g; 1,13mmol) com a hidrazida benzoica (0,23g; 1,70mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (2mL) à temperatura ambiente. Após 10h, obteve-se um sólido de cor amarela que se identificou como **52q** (0,44g; 0,97mmol; 86%).

Tentativa de síntese de **N-(8-((4-fluorofenil)amino)-4-imino-6-fenilpirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)furan-2-carboxamida-52r e 53r**



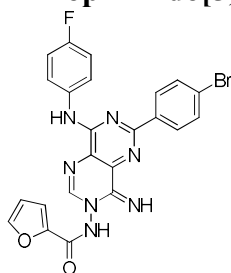
Da reação de **1i** (0,43g; 1,35mmol) com a hidrazida furoica (0,26g; 2,03mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (2,3mL) à temperatura ambiente. Após 24h, obteve-se um sólido de cor amarela constituído por **52r** e **53r** (0,80g; 1,80mmol) numa proporção de 3:1 de acordo com o espectro de ^1H RMN.

N-(6-(4-bromofenil)-8-((4-fluorofenil)amino)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)benzamida-52s



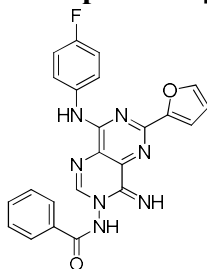
Da reação de **1j** (0,40g; 1,02mmol) com a hidrazida benzoica (0,21g; 1,53mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (2mL) à temperatura ambiente. Após 1h30min, obteve-se um sólido de cor amarela que se identificou como **52s** (0,48g; 0,90mmol; 88%).

Tentativa de síntese de **N-(6-(4-bromofenil)-8-((4-fluorofenil)amino)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)furan-2-carboxamida-52t e 53t**



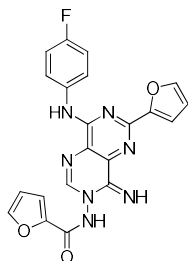
Da reação de **1j** (0,48g; 1,21mmol) com a hidrazida furoica (0,23g; 1,81mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (2,5mL) à temperatura ambiente. Após 8h, obteve-se um sólido de cor amarela constituído por **52t** e **53t** (0,39g; 0,75mmol) numa proporção de 1:1 de acordo com o espectro de ^1H RMN.

Tentativa de síntese de **N-(8-((4-fluorofenil)amino)-6-(furan-2-il)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)benzamida-52u e 53u**



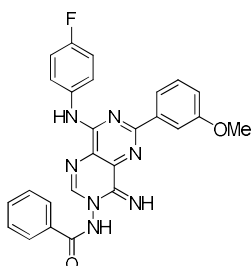
Da reação de **1k** (0,10g; 0,33mmol) com a hidrazida benzoica (0,09g; 0,66mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (1mL) a 30°C. Após 5h, obteve-se um sólido de cor amarela constituído por **52u** e **53u** (0,34g; 0,79mmol) numa proporção de 1:1 de acordo com o espectro de ¹H RMN.

Tentativa de síntese de **N-(8-((4-fluorofenil)amino)-6-(furan-2-il)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)furan-2-carboxamida-52v e 53v**



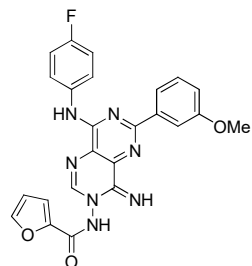
Da reação de **1k** (0,11g; 0,35mmol) com a hidrazida furoica (0,09g; 0,69mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (1mL) de 45°C a 30°C. Após 4h, obteve-se um sólido de cor amarela constituído por **52v** e **53v** (0,13g; 0,30mmol) numa proporção de 1:1 de acordo com o espectro de ¹H RMN.

Tentativa de síntese de **N-(8-((4-fluorofenil)amino)-4-imino-6-(3-metoxifenil)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)benzamida-52w e 53w**



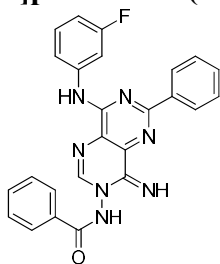
Da reação de **1l** (0,21g; 0,59mmol) com a hidrazida benzoica (0,16g; 1,19mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (2mL) a 30°C. Após 5h, obteve-se um sólido de cor amarela constituído por **52w** e **53w** (0,27g; 0,56mmol) numa proporção de 3:1 de acordo com o espectro de ¹H RMN.

Tentativa de síntese de **N-(8-((4-fluorofenil)amino)-4-imino-6-(3-metoxifenil)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)furan-2-carboxamida-52x e 53x**



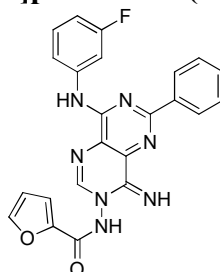
Da reação de **1l** (0,22g; 0,65mmol) com a hidrazida furoica (0,16g; 1,30mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (2mL) a 30°C. Após 7h, obteve-se um sólido de cor amarela constituído por **52x** e **53x** (0,37g; 0,78mmol) numa proporção de 1:2 de acordo com o espectro de ¹H RMN.

Tentativa de síntese de **N-(8-((3-fluorofenil)amino)-4-imino-6-fenilpirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)benzamida-52y e 53y**



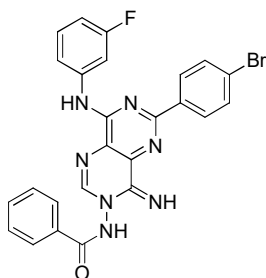
Da reação de **1q** (0,34g; 1,08mmol) com a hidrazida benzoica (0,22g; 1,62mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (1,5mL) à temperatura ambiente. Após 13h, obteve-se um sólido de cor amarela **52y** e **53y** (0,59g; 1,32mmol) numa proporção de 2:1 de acordo com o espectro de ^1H RMN.

Tentativa de síntese de **N-(8-((3-fluorofenil)amino)-4-imino-6-fenilpirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)furan-2-carboxamida-52z e 53z**



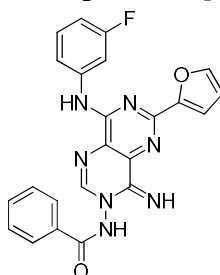
Da reação de **1q** (0,36g; 1,14mmol) com a hidrazida furoica (0,22g; 1,71mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (1,5mL) à temperatura ambiente. Após 13h, obteve-se um sólido de cor amarela **52z** e **53z** (0,52g; 1,18mmol) numa proporção de 3:1 de acordo com o espectro de ^1H RMN.

N-(6-(4-bromofenil)-8-((3-fluorofenil)amino)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)benzamida-52aa



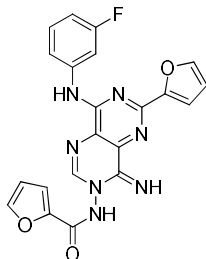
Da reação de **1r** (0,15g; 0,37mmol) com a hidrazida benzoica (0,08g; 0,56mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (1mL) a 30°C. Após 44min, obteve-se um sólido de cor amarela que se identificou como **52aa** (0,1g; 0,19mmol; 51%).

Tentativa de síntese de **N-(8-((3-fluorofenil)amino)-6-(furan-2-il)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)benzamida-52ab e 53ab**



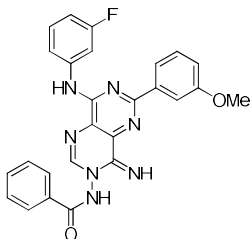
Da reação de **1s** (0,25g; 0,83mmol) com a hidrazida benzoica (0,17g; 1,25mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (1,5mL) a 30°C. Após 3h30min, obteve-se um sólido de cor amarela constituído por **52ab** e **53ab** (0,34g; 0,78mmol) numa proporção de 3:1 de acordo com o espectro de ^1H RMN.

Tentativa de síntese de **N-(8-((3-fluorofenil)amino)-6-(furan-2-il)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)furan-2-carboxamida-52ac e 53ac**



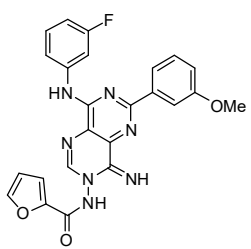
Da reação de **1s** (0,18g; 0,59mmol) com a hidrazida furoica (0,11g; 0,88mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (1,25mL) a 30°C. Após 2h, obteve-se um sólido de cor amarela constituído por **52ac** e **53ac** (0,2g) numa proporção de 2:1 de acordo com o espectro de ^1H RMN.

Tentativa de síntese de **N-(8-((3-fluorofenil)amino)-4-imino-6-(3-metoxifenil)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)benzamida-52ad e 53ad**



Da reação de **1t** (0,26g; 0,74mmol) com a hidrazida benzoica (0,20g; 1,49mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (2mL) a 30°C. Após 1h, obteve-se um sólido de cor amarela constituído por **52ad** e vestígio de **53ad** (0,37g; 0,76mmol) de acordo com o espectro de ^1H RMN.

Tentativa de síntese de **N-(8-((3-fluorofenil)amino)-4-imino-6-(3-metoxifenil)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4H)-il)furan-2-carboxamida-52ae e 53ae**



Da reação de **1t** (0,25g; 0,72mmol) com hidrazida furoica (0,18g; 1,44mmol) e com DBU (cat.) em DMSO (2mL) a 30°C. Após 1h, obteve-se um sólido de cor amarela constituído por **52ae** e **53ae** (0,25g; 0,52mmol) numa proporção de 5:2 de acordo com o espectro de ^1H RMN.

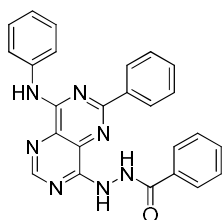
3.4 Síntese de pirimido[5,4-*d*]pirimidinas 54

Procedimento geral

A uma suspensão de composto **52**, ou a uma mistura de compostos **52** e **53**, em DMSO adicionou-se piperidina. Colocou-se a mistura reacional sob agitação magnética eficiente a 80°C e a reação foi seguida por TLC. Quando este mostrava ausência de

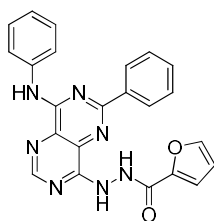
reagente a reação deu-se por terminada. À solução reacional, adicionaram-se 11 equivalentes de ácido acético. A suspensão colocou-se no gelo, adicionou-se água e completou-se a precipitação. Filtrou-se o sólido em suspensão, lavou-se sucessivamente com água, etanol e éter etílico frios. Confirmou-se a estrutura obtida como pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **54**, através dos dados espectroscópicos de IV, ¹H RMN, ¹³C RMN e análise elementar, resultados apresentados no capítulo 2.

***N'*-(6-fenil-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)benzohidrazida-54a**



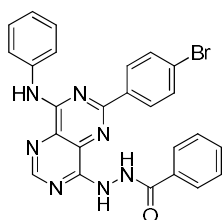
Da reação de **52a** (0,24g, 0,56mmol), em DMSO (1,5mL) com piperidina (0,56mL; 5,63mmol) a 80°C, obteve-se após 24h, **54a** (0,20; 0,46mmol; 82%), como um sólido de cor amarela.

***N'*-(6-fenil-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furan-2-carbohidrazida-54b**



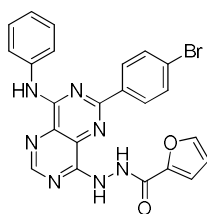
Do sólido constituído por uma mistura de **52b** e **53b** numa proporção de 8:1 (0,2g, 0,46mmol), em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 20h, **54b** (0,18g; 0,42mmol; 91%), como um sólido de cor amarela.

***N'*-(6-(4-bromofenil)-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)benzohidrazida-54c**



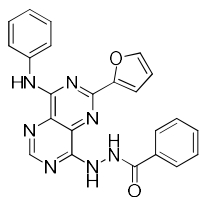
Do sólido constituído por uma mistura de **52c** e **53c** numa proporção de 2:1 (0,46g, 0,89mmol), em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 17h, **54c** (0,36g; 0,71mmol; 80%), como um sólido de cor amarela.

***N'*-(6-(4-bromofenil)-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furan-2-carbohidrazida-54d**



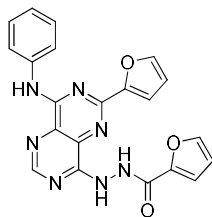
Do sólido constituído por uma mistura de **52d** e **53d** numa proporção de 2:1 (0,49g, 0,98mmol), em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 24h, **54d** (0,38g; 0,76mmol; 78%), como um sólido de cor amarela.

N'-(6-(furan-2-il)-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)benzohidrazida-54e



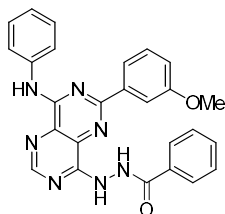
Da reação de **52e** (0,17g, 0,39mmol), em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 19h, **54e** (0,14g; 0,33mmol; 85%), como um sólido de cor amarela.

N'-(6-(furan-2-il)-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furan-2-carbohidrazida-54f



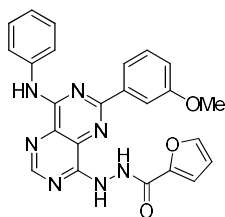
Do sólido constituído por uma mistura de **52f** e **53f** numa proporção de 3:1 (0,13g, 0,30mmol), em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 24h, **54f** (0,10g; 0,24mmol; 80%), como um sólido de cor amarela.

N'-(6-(3-metoxifenil)-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)benzohidrazide-54g



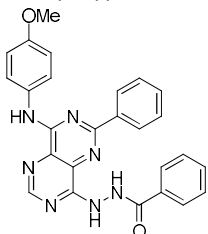
Da reação de **52g** (0,12g, 0,25mmol), em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 24h, **54g** (0,10g; 0,19mmol; 76%), como um sólido de cor amarela.

N'-(6-(3-metoxifenil)-8-(fenilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furan-2-carbohidrazida-54h



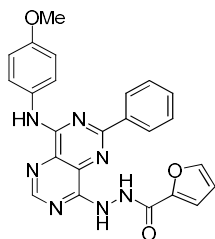
Do sólido constituído por uma mistura de **52h** e **53h** numa proporção de 4:1 (0,18g, 0,39mmol), em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 21h, **54h** (0,15g; 0,33mmol; 85%), como um sólido de cor amarela.

N'-(8-((4-metoxifenil)amino)-6-fenilpirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)benzohidrazide-54i



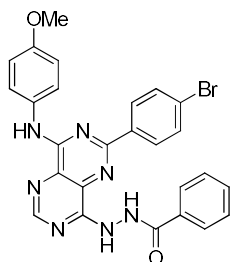
Do sólido constituído por uma mistura de **52i** e **53i** numa proporção de 4:1 (0,40g, 0,86mmol), em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 15h, **54i** (0,36g; 0,77mmol; 90%), como um sólido de cor amarela.

N'-(8-((4-metoxifenil)amino)-6-fenilpirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furan-2-carbohidrazida-54j



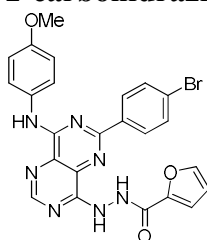
Do sólido constituído por uma mistura de **52j** e **53j** numa proporção de 2:1 (0,32g, 0,71mmol), em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 19h, **54j** (0,25g; 0,55mmol; 77%), como um sólido de cor amarela.

N'-(6-(4-bromofenil)-8-((4-metoxifenil)amino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)benzohidrazida-54k



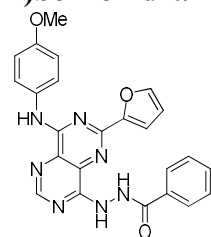
Do sólido constituído por uma mistura de **52k** e **53k** numa proporção de 3:1 (0,29g, 0,52mmol), em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 15h, **54k** (0,2g; 0,37mmol; 71%), como um sólido de cor amarela.

N'-(6-(4-bromofenil)-8-((4-metoxifenil)amino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furan-2-carbohidrazida-54l



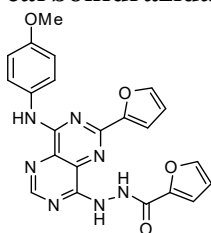
Da reação de **52l** (0,23g, 0,42mmol), em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 19h, **54l** (0,2g; 0,38mmol; 90%), como um sólido de cor amarela.

N'-(6-(furan-2-il)-8-((4-metoxifenil)amino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)benzohidrazide-54m



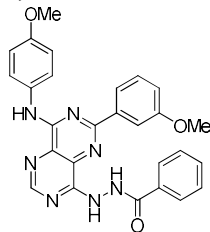
Da reação de **52m** (0,35g, 0,78mmol), em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 21h, **54m** (0,30g; 0,66mmol; 85%), como um sólido de cor amarela.

N'-(6-(furan-2-il)-8-((4-metoxifenil)amino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furan-2-carbohidrazida-54n



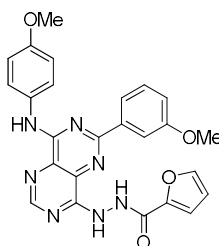
Do sólido constituído por uma mistura de **52n** e **53n** numa proporção de 1:1 (0,24g, 0,54mmol), em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 13h, **54n** (0,168g; 0,38mmol; 70%), como um sólido de cor amarela.

N'-(6-(3-metoxifenil)-8-((4-metoxifenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-il)benzohidrazida-54o



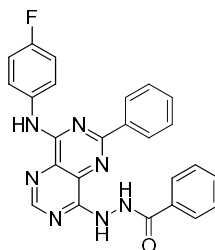
Da reação de **52o** (0,17g, 0,54mmol), em DMSO (1mL) com piperidina (0,35mL; 5,40mmol) a 80°C, obteve-se após 21h, **54o** (0,16g; 0,32mmol; 60%), como um sólido de cor amarela.

N'-(6-(3-metoxifenil)-8-((4-metoxifenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-il)furan-2-carbohidrazida-54p



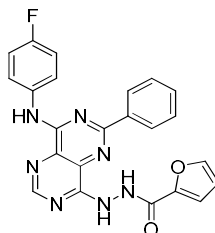
Do sólido constituído por uma mistura de **52p** e **53p** (0,30g, 0,63mmol), em DMSO em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 21h, **54p** (0,24g; 0,49mmol; 78%), como um sólido de cor amarela.

N'-(8-((4-fluorofenil)amino)-6-fenilpirimido[5,4-d]pirimidin-4-il)benzohidrazida-54q



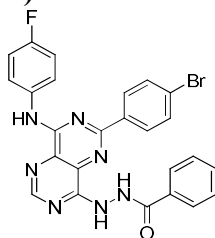
Da reação de **52q** (0,13g, 0,30mmol), em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 21h, **54q** (0,12g; 0,26mmol; 87%), como um sólido de cor amarela.

N'-(8-((4-fluorofenil)amino)-6-fenilpirimido[5,4-d]pirimidin-4-il)furan-2-carbohidrazida-54r



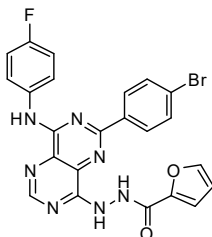
Do sólido constituído por uma mistura de **52r** e **53r** numa proporção 3:1 (0,32g, 0,73mmol), em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 15h, **54r** (0,26g; 0,58mmol; 79%), como um sólido de cor amarela.

N'-(6-(4-bromofenil)-8-((4-fluorofenil)amino)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-il)benzohidrazida-54s



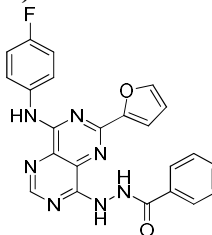
Da reação de **52s** (0,21g, 0,39mmol em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 12h, **54s** (0,15g; 0,28mmol; 72%), como um sólido de cor amarela.

N'-(6-(4-bromofenil)-8-((4-fluorofenil)amino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furan-2-carbohidrazida-54t



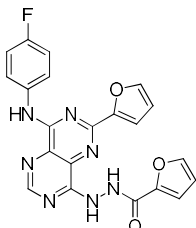
Do sólido constituído por uma mistura de **52t** e **53t** numa proporção de 1:1 (0,28g, 0,55mmol em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 19h, **54t** (0,225g; 0,43mmol; 78%) como um sólido de cor amarela.

N'-(8-((4-fluorofenil)amino)-6-(furan-2-il)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)benzohidrazida-54u



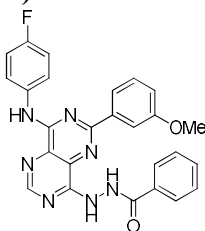
Do sólido constituído por uma mistura de **52u** e **53u** numa proporção de 1:1 (0,13g, 0,30mmol) em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 21h, **54u** (0,10g; 0,24mmol; 80%) como um sólido de cor amarela.

N'-(8-((4-fluorofenil)amino)-6-(furan-2-il)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furan-2-carbohidrazida-54v



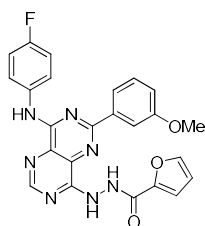
Do sólido constituído por uma mistura de **52v** e **53v** numa proporção de 1:1 (0,13g, 0,30mmol), em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 21h, **54v** (0,13g; 0,29mmol; 97%) como um sólido de cor amarela.

N'-(8-((4-fluorofenil)amino)-6-(3-metoxifenil)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)benzohidrazida-54w

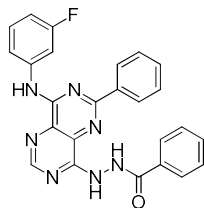


Do sólido constituído por uma mistura de **52w** e **53w** numa proporção de 3:1 (0,26g, 0,54mmol) em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 21h, **54w** (0,19g; 0,40mmol; 74%) como um sólido de cor amarela.

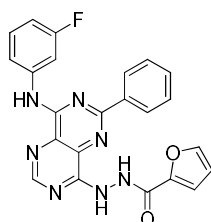
N'-(8-((4-fluorofenil)amino)-6-(3-metoxifenil)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furan-2-carbohidrazida-54x



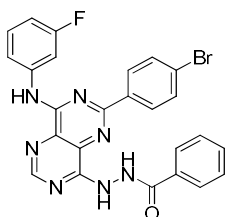
Do sólido constituído por uma mistura de **52x** e **53x** numa proporção de 1:2 (0,36g, 0,77mmol), em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 21h, **54x** (0,170g; 0,360mmol; 47%) como um sólido de cor amarela.

N'-(8-((3-fluorofenil)amino)-6-fenilpirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)benzohidrazida-**54y**

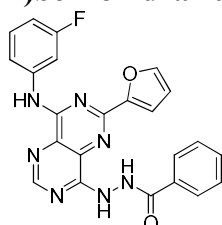
Do sólido constituído por uma mistura de **52y** e **53y** numa proporção de 2:1 (0,57g, 1,27mmol), em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 15h, **54y** (0,46g; 1,03mmol; 81%) como um sólido de cor amarela.

N'-(8-((3-fluorofenil)amino)-6-fenilpirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furan-2-carbohidrazida-54z

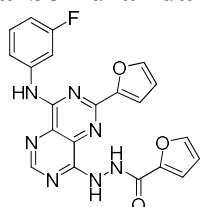
Do sólido constituído por uma mistura de **52z** e **53z** numa proporção de 3:1 (0,51g, 1,15mmol em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 17h, **54z** (0,45g; 1,02mmol; 89%) como um sólido de cor amarela.

N'-(6-(4-bromofenil)-8-((3-fluorofenil)amino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)benzohidrazida-54aa

Da reação de **52aa** (0,10g, 0,18mmol), em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 16h, **54aa** (0,08g; 0,14mmol; 78%) como um sólido de cor amarela.

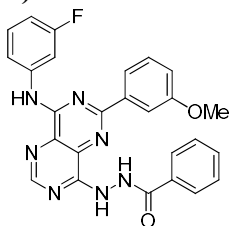
N'-(8-((3-fluorofenil)amino)-6-(furan-2-il)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)benzohidrazida-54ab

Do sólido constituído por uma mistura de **52ab** e **53ab** numa proporção de 3:1 (0,34g, 0,78mmol), em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 22h, **54ab** (0,29g; 0,65mmol; 83%) como um sólido de cor amarela.

N'-(8-((3-fluorofenil)amino)-6-(furan-2-il)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)furan-2-carbohidrazida-54ac

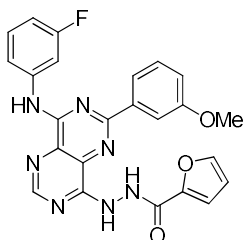
Da reação de **52ac** (0,21g, 0,49mmol), em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 16h, **54ac** (0,15g; 0,35mmol; 71%) como um sólido de cor amarela.

N'-(8-((3-fluorofenil)amino)-6-(3-metoxifenil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-il)benzohidrazida-54ad



Do sólido constituído por uma mistura de **52ad** e quantidade vestigial de **53ad** (0,37g, 0,76mmol), em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 21h, **54ad** (0,31g; 0,64mmol; 84%) como um sólido de cor amarela.

N'-(8-((3-fluorofenil)amino)-6-(3-metoxifenil)pirimido[5,4-d]pirimidin-4-il)furan-2-carbohidrazida-54ae



Do sólido constituído por uma mistura de **52ae** e **53ae** numa proporção de 5:2 (0,24g, 0,51mmol em DMSO e piperidina a 80°C, obteve-se após 20h, **54ae** (0,20g; 0,42mmol; 82%) como um sólido de cor amarela.

BIBLIOGRAFIA

4. BIBLIOGRAFIA

- [1] <https://www.ligacontracancro.pt/>
- [2] <http://www.cancerresearchuk.org>
- [3] American Cancer Society, *Cancer Facts & Figures*, **2016**
- [4] <http://www.who.int>
- [5] www.cancer.org
- [6] Hema, S., Thambiraj, S., Shankaran, D. R., *J Nanosci Nanotechnol*, **18**, **2018**, 5171-5191
- [7] Ribeiro, A., Carvalho, M. A., Proença, M. F., *Eur. J. Org. Chem*, **2009**, 4867-4872
- [8] Al-Azmi, A., Elassar, A. A., Booth, B. L., *Tetrahedron*, **59**, **2003**, 2749-2763
- [9] Alves, M., Booth, B., Carvalho, A., Dias, A., Pritchard, R., Proença M., *J. Chem. Research (S)*, **1996**, 212
- [10] Alves, M., Booth, B., Carvalho, A., Dias, A., Pritchard, R., Proença M., *J. Chem. Research (M)*, **1996**, 1101.
- [11] C. Pereira e A. Carvalho, resultados não publicados
- [12] F. Areias e M. Proença, resultados não publicados
- [13] Dennis, W. E., *J. Org. Chem.*, **1970**, 35(10), 3253-3255
- [14] Hanada, S., Motoyama, Y., Nagashima, H., *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 4097-4100
- [15] Zhou, S., Junge, K., Addis, D., Das, S., Beller, M., *Chem. Commun*, **2009**, 4883-4885.
- [16] Zhou, S., Junge, K., Addis, D., Das, S., Beller, M., *Org Lett.*, **2009**, 11 (11), 2461-2464.
- [17] Enthaler, S., Weidauer, M., *Catal Lett*, **141**, **2011**, 1079-1085
- [18] Enthaler, S., Inoue, S., *Chem. Asian J.*, **7**, **2012**, 169-175
- [19] Enthaler, S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 4760-4763
- [20] Enthaler, S., *Chem. Eur. J.*, **17**, **2011**, 9316-9319
- [21] Elangovan, S., Quintero-Duque, S., Dorcet, V., Roisnel, T., Norel, L., Darcel, C., Sortais, J., *Organometallics*, **34**, **2015**, 4521-4528
- [22] Xue, B., Sun, H., Wang, Y., Zheng, T., Li, X., Fuhr, O., Fenske, D., *Catal. Commun.*, **86**, **2016**, 148-150
- [23] Liu, R. Y., Bae, M., Buchwald, S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **140**, **2018**, 1627-1631
- [24] Ishihara, K., Furuya, Y., Yamamoto, H., *Angew. Chem.* **114** (16), **2002**, 3109-3112

- [25] Furuya, Y., Ishihara, K., Yamamoto, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 80 (2), **2007**, 400-406
- [26] Bargar, T.M., Riley, C. M., *Synth. Comm*, 10(6), **1980**, 479-487
- [27] Cao, Y., Yan, K., Ma, Y., *Org. Chem. Indian Journal*, 9 (4), **2013**, 132-136
- [28] Nakajima, N., Ubukata, M., *Tetrahedron Letters*, 38 (12), **1997**, 2099-2102
- [29] Nakajima, N., Saito, M., Ubukata, M., *Tetrahedron*, 58, **2002**, 3561-3577
- [30] Yamato, E., Sugawara, S., *Tetrahedron Letters*, 50, **1970**, 4383-4384
- [31] Appel, R., Kleinstück, R., Ziehn, K. D., *Chem. Ber.*, **1971**, 104, 1030-1034
- [32] Shipilovskikh, S. A., Vaganov, V. Y., Denisova, E. I., Rubtsov, A. E., Malkov, A. V., *Org. Lett.*, 20, **2018**, 728-731
- [33] Graham, J. C., Marr, D. H., *Can J Chemistry*, 50, **1972**, 3857-3860
- [34] Kaiser, D. A., Kaye, P. T., *Synth. Comm*, 14 (9), **1984**, 883-887
- [35] Mahajan, S. S., Mahalakshmi, A., *Ind J Chemistry*, 45 B, **2006**, 1299-1300
- [36] Konwar, D., Boruah, M., Sarmah, G. K., Bhattacharyya, N. K., Borthakur, N., Goswami, B. N., Boruah, K. R., *J. Chem. Research (S)*, **2001**, 490-492
- [37] Boruah, M., Konwar, D., *J. Org. Chem*, 67, 2002, 7138-7139
- [38] Manjula, K., Pasha, M., A., *Synth. Comm.* **2007**, 37:9, 1545-1550
- [39] Kuo, C., Zhu, J., Wu, ., Chu, C., Yao, C., Shia, K., *Chem. Commun*, 0, **2007**, 301-303
- [40] Shahsavari-Fard, Z., Sardarian, A. R., *J. Iran. Chem. Soc.*, Vol. 8, No. 1, **2011**, 204-208.
- [41] Maffioli, S. I., Marzorati, E., Marazzi, A., *Org. Letters*, 7(23), **2005**, 5237-5239
- [42] Zhang, W., Haskins, C. W., Yang, Y., Dai, M., *Org. Biomol. Chem.*, 12, **2014**, 9109-9112
- [43] Aquino, F., Karge, R., Pauling, H., Bonrath, W., *Molecules*, 2, **1997**, 176-179
- [44] Maetz, P., Rodriguez, M., *Tetrahedron Letters*, Vol. 38, No. 24, **1997**, 4221-4222
- [45] Katritzky, A. R., Zhang, G., Fan, W., *Organic preparations and procedures int.*, 25(3), **1993**, 315-319
- [46] Heck, M., Wagner, A., Mioskowski, C., *J. Org. Chem*, **1996**, 61, 6486-6487
- [47] Bose, D., S., Goud, P. R., *Tetrahedron Letters*, 40, **1999**, 747-748
- [48] Sueoka, S., Mitsudome, T., Mizugaki, T., Jitsukawa, K., Kaneda, K., *Chem. Commun*, 46, **2010**, 8243-8245
- [49] Campbell, J. A., McDougald, G., McNab, H., Rees, L. V. C., Tyas, R. G., *Synthesis*, 20, **2007**, 3179-3184

- [50] Itagaki, S., Kamata, K., Yamaguchi, K., Mizuno, N., *Chem. Cat. Chem*, **2013**, *5*, 1725-1728
- [51] Rappai, J. P., Karthikeyan, J., Prathapan, S., Unnikrishann, P. A., *Synth. Comm.*, **41**, **2011**, 2601-2606
- [52] Campagna, F., Carotti, A., Casini, G., *Tetrahedron Letters*, **21**, **1977**, 1813-1816
- [53] Saraie, T., Ishiguro, T., Kawashima, K., Morita, K., *Tetrahedron Letters*, **23**, **1973**, 2121-2124
- [54] Humber, L. G., Davis, M. A., *Can J Chemistry*, **44**, **1966**, 2113-2115
- [55] D. W. Woodward, *U. S. Pat.*, 2 534 331, 1950.
- [56] Alves, M.J., Booth, B. L., Al-Duaij, O. K., Eastwood, P., Nezhat, L., Proença, M. F. J. R. P., Ramos, A. S., *J. Chem. Research (S)*, **1993**, 402-403.
- [57] Relatório de estágio da Ana Gonçalves
- [58] Alves, M., Booth, B., Carvalho, A., Eastwood, P., Nezhat, L., Pritchard, R., Proença, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2**, **1994**, 1949
- [59] Booth, B. L., Coster, R. D., Proença, M., *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, **1**, **1987**, 1521-1526
- [60] Booth, B.L., Dias, A. M., Proença, M., *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, **1**, **1992**, 2119-2125
- [61] Silverstein, R. M., Webster, F. X., *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, **1997**, John WILEY & Sons, Inc., USA.
- [62] A. Bacelar e A. Carvalho, resultados não publicados
- [63] Bacelar, A. H., Carvalho, M. A., Proença, M. F., *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, **2010**, 3234-3239
- [64] A. Rocha e A. Carvalho, resultados não publicad

