

Universidade do Minho
Escola de Ciências

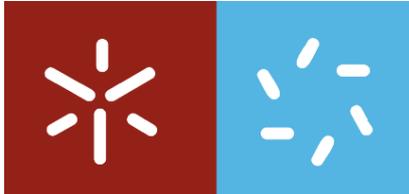
Ana Rita Almeida Abreu

**Síntese de novos derivados heterocíclicos
com potencial atividade para o combate
de parasitas humanos**

Ana Rita Almeida Abreu **Síntese de novos derivados heterocíclicos com potencial atividade para o combate de parasitas humanos**

UMinho | 2019

abril de 2019



Universidade do Minho
Escola de Ciência

Ana Rita Abreu Almeida

**Síntese de novos derivados heterocíclicos
com potencial actividade para combate de
parasitas humanos**

abril 2019

Declaração

Nome: Ana Rita Almeida Abreu

Endereço Eletrónico: anariabreu93@gmail.com

Telefone: (+351) 914 022 042

Cartão de Cidadão: 14382243

Orientadora: Professora Doutora Maria Alice Carvalho

Título da Dissertação: Síntese de novos derivados heterocíclicos com potencial atividade para o combate de parasitas humanos

Ano de Conclusão: 2019

Mestrado em Química Medicinal

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



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Universidade do Minho, 30 de abril de 2019

Assinatura: _____

Declaração de integridade

Declaro ter atuado com integridade na elaboração do presente trabalho académico e confirmo que não recorri à prática de plágio nem a qualquer forma de utilização indevida ou falsificação de informações ou resultados em nenhuma das etapas conducente à sua elaboração. Mais declaro que conheço e que respeitei o Código de Conduta Ética da Universidade do Minho.

Universidade do Minho, 30 de abril de 2019

Assinatura: _____

Agradecimentos

Durante a realização deste trabalho, produzido no âmbito desta tese, contei com o apoio de inúmeras pessoas que direta ou indiretamente contribuíram de uma forma positiva para a elaboração e finalização deste trabalho com êxito.

Este projeto embora tenha sido de carácter individual, que resultou de um enorme esforço, coragem e dedicação, assim reconheço um sincero e profundo agradecimento a todos os que me apoiaram e escutaram durante esta etapa da minha vida.

Quero manifestar o meu agradecimento, de uma forma especial aos meus colegas de trabalho quer aqueles que trabalharam comigo no laboratório, quer aqueles que trabalhavam noutros laboratórios, pelo companheirismo e apoio que tornou a realização deste trabalho mais leve.

Aos meus pais que sempre me apoiaram e incentivaram sempre o meu desenvolvimento intelectual sem criar barreiras e limites na minha educação.

Ao meu avô que embora não esteja presente fisicamente foi o grande motivo pela qual eu não desisti desta etapa e lutei para a terminar.

À minha família que me apoiou incondicionalmente, mostrando o seu amor, carinho e compreensão durante o período da realização deste projeto.

À Professora Doutora Maria Alice Carvalho pela orientação científica desta tese, pelo tempo disponibilizado e pelos ensinamentos que contribuíram para a minha formação científica e académica.

À Dra. Vânia Azevedo e Dra. Elisa Pinto, pela disponibilidade na aquisição de espectros de RMN e na realização das análises elementares.

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

A todos os que contribuíram para o equilíbrio dos meus dias, os meus sinceros agradecimentos.

Resumo

O diaminomaleonitrilo (DAMN), reagente comercial, foi utilizado como precursor de estruturas quer lineares quer heterocíclicas. A reação do DAMN com o ortoformiato de etilo (TEOF) permitiu gerar o (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicianovinil)formimidato de etilo. Este composto, por reação com aminas primárias permitiu obter as (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicianovinil)formamidas que ciclizam, em meio básico, para gerar os 5-amino-4-cianoformimidoilimidazoles.

A reação das (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicianovinil)formamidas e dos 5-amino-4-cianoformimidoilimidazoles com ortoformiato de etilo permitiu gerar as 6-cianopurinas. As 6-cianopurinas foram usadas como reagente de partida para gerar as 6-imidatopurinas por reação com o ião metóxido e estas, por reação com amidrazonas geraram 6-carbohidrazonamidopurinas.

As 6-cianopurinas foram também usadas como reagente de partida para gerar novas 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas por reação com hidrazina e 3-nitrobenzohidrazida. As 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas foram convertidos em pirimido[5,4-*d*]pirimidinas por aquecimento na presença de um nucleófilo.

Abstract

Diaminomaleonitrile (DAMN), a commercial reagent, was used as a precursor to generate both, linear and heterocyclic structures. Reaction of DAMN with triethylorthoformate (TEOF) afforded ethyl (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicyanovinyl)formimidate. This compound, on reaction with primary amines, afforded the (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicyanovinyl)formamidines which cyclize in basic medium to give the 5-amino-4-cyanoformimidoylimidazoles.

Reaction of the (*Z*)-*N*-(2-amino-1,2-dicyanovinyl)formamidines and the 5-amino-4-cyanoformimidoylimidazoles with triethylorthoformate allowed to generate 6-cyanopurines.

The 6-cyanopurines were used as the starting material to generate the 6-imidatopurines by reaction with the methoxide ion. The 6-imidatopurines were reacted with Amidrazones to generate 6-carbohydrazonamidopurines.

6-Cyanopurines were also used as starting material to generate novel 3,4-dihydropyrimido[5,4-*d*]pyrimidines by reaction with hydrazine and 3-nitrobenzohydrazide. The 3,4-dihydropyrimido[5,4-*d*]pyrimidines were converted to pyrimido[5,4-*d*]pyrimidines by heating in the presence of a nucleophile.

Índice	
Agradecimentos.....	iv
Resumo	v
Abstract	vi
Abreviaturas	x
I - Introdução	1
1.1 A leishmaniose.....	2
1.2 Ciclo de vida.....	3
1.3 Tratamento	5
1.4 Novas moléculas em estudo.....	9
II- Resultados e Discussão.....	13
2.1 Síntese de reagentes de partida.....	14
2.1.1 Síntese de 6-cianopurinas	14
2.1.2 Mecanismos de reação para obtenção dos reagentes de partida	17
2.1.3 Síntese de 6-imidatopurinas.....	21
2.1.4 Mecanismo de reação	23
2.2 Síntese de amidrazonas e 3-nitrobenzohidrazida	24
2.2.1 Reação da hidrazina com aldeídos	24
2.2.2 Reação da hidrazina com 3-nitrobenzoato de etilo	27
2.3 Caracterização física, analítica e espectroscópica das amidrazonas 49 e da 3-nitrobenzohidrazida 52a.....	28
2.3.1 Dados físicos e analíticos das amidrazonas e da 3-nitrobenzohidrazida	28
2.3.2 Espectroscopia de IV (Nujol/cm ⁻¹) das amidrazonas 49 e da 3-nitrobenzohidrazida 52a.....	30
2.3.3 Espectroscopia de ¹ H RMN (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ (ppm)) das amidrazonas 49 e da 3-nitrobenzohidrazida 52a.....	31
2.3.4 Espectroscopia de ¹³ C RMN (100MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ (ppm)) das amidrazonas 49 e da hidrazida 52a.....	33
2.4 Síntese de 6-carbohidrazinoamidopurinas 53.....	35
2.4.1 Reação das imidatopurinas 46 com amidrazonas 49	36

2.4.2 Mecanismo da reação	38
2.5 Caracterização física, analítica e espectroscópica das 6-carbohidrazonamidapurinas 53.....	39
2.5.1 Dados físicos e analíticos para as 6-carbohidrazonamidopurinas	39
2.5.2 Espectroscopia de IV (Nujol/cm ⁻¹) das 6-carbohidrazonamidopurinas 53	40
2.5.3 Caracterização espectroscópica de ¹ H RMN (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ (ppm) das 6-carbohidrazonamidopurinas 53	41
2.5.4 Caracterização espectroscópica de ¹³ C RMN (100MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ (ppm) das 6-carbohidrazonamidapurinas 53	43
2.6 Síntese das 3,4-dihidropirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas.....	45
2.6.1 Reação das 6-cianopurinas com a hidrazina e 3-nitrobenzohidrazida.....	45
2.6.2 Mecanismo de reação	48
2.7 Caracterização física, analítica e espectroscópica das 3,4-dihidropirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas 56.....	49
2.7.1 Dados físicos e analíticos para as 3,4-dihidropirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas 56	49
2.7.2 Espectroscopia de IV (Nujol/cm ⁻¹) das 3,4-dihidropirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas 56	50
2.7.3 Caracterização espectroscópica de ¹ H RMN (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ (ppm)) das 3,4-dihidropirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas 56.....	51
2.7.4 Caracterização espectroscópica de RMN de ¹³ C (100MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ (ppm)) das 3,4-dihidropirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas 56	53
2.8 Síntese de pirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas	56
2.8.1 Conversão das 3,4-dihidropirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas em pirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas	58
2.8.2 Mecanismo de reação	63
2.9 Caracterização física, analítica e espectroscópica das pirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas 57	64
2.9.1 Dados físicos e analíticos para as pirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas 57	64
2.9.2 Espectroscopia de IV (Nujol/cm ⁻¹) das pirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas 57.....	65
2.9.2 Caracterização espectroscópica de ¹ H RMN (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ (ppm)) das pirimido[5,4- <i>d</i>]pirimidinas 57	66

2.9.4 Caracterização espectroscópica de ^{13}C RMN (100MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)) das pirimido[5,4- d]pirimidinas 57	68
2.10 Reação de pirimido[4,5- d]pirimidinas com aldeídos.....	70
2.11 Caracterização física, analítica e espectroscópica das pirimido[5,4- d]pirimidin-4-il hidrazona 68	71
2.11.1 Dados físicos e analíticos das pirimido[5,4- d]pirimidin-4-il hidrazona 68 ..	71
2.11.2 Espectroscopia de IV (Nujol/ cm^{-1}) das pirimido[5,4- d]pirimidin-4-il hidrazona 68	72
2.11.3 Caracterização de espectroscópica de ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)) das pirimido[5,4- d]pirimidin-4-il hidrazona 68	73
III – Conclusão.....	76
IV- Procedimentos Experimentais	79
4.1 Técnicas gerais.....	80
4.1.1 Síntese do Imidato	80
4.1.2 Síntese das amidinas	82
4.1.3 Síntese do 5-amino-1-(<i>p</i> -toluil)-1 <i>H</i> -imidazole-4-carbimidoilcianeto	83
4.1.4 Síntese de 6-cianopurinas	84
4.1.6 Síntese de 6-imidatopurinas.....	86
4.1.8 Síntese da 3-nitrobenzohidrazida.....	89
3.1.9 Síntese das 6-carbohidrazonamidopurinas	89
4.2 Síntese das 3,4-dihidropirimido[5,4- d]pirimidinas.....	93
4.3 Síntese de pirimido[5,4- d]pirimidinas	96
4.4 Síntese de pirimido[5,4- d]pirimidin-4-il hidrazonas.....	98
Bibliografia.....	99

Abreviaturas

δ	deslocamento químico
^1H RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Protão
^{13}C RMN	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
cat.	Catálise
d	duplete
dd	duplo duplete
ddd	duplo duplete de dupletos
DAMN	diaminomaleonitrilo
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DMSO- d_6	sulfóxido de metilo deuterado
equiv.	equivalentes
f	fraco
h	horas
HMBC	Correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional, em RMN
HMQC	Correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN
Hz	hertz
i	intenso
IV	Infravermelho
J	constante de acoplamento
l	largo
LC	Leishmaniose cutânea
LCD	Leishmaniose cutânea difusa
LV	Leishmaniose visceral
m	médio
m	meta
Me	grupo metilo

MeO	grupo metóxilo
min.	minutos
MS	espetrometria de massa
m/z	razão massa/carga
<i>o</i>	orto
<i>p</i>	para
ppm	parte por milhão
Pf	ponto de fusão
s	singleto
Sb ⁱⁱⁱ	antimónio III
Sb ^v	antimonial pentavalente
SI	índice de seletividade
sl	singleto largo
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
TEOF	ortoformiato de etilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetraidrofurano
TLC	cromatografia em camada fina

I - Introdução

1.1 A leishmaniose

A leishmaniose é uma doença infecciosa considerada zoonótica, dissiminada por todo mundo, desde a Ásia até a América, atingindo o homem e os animais [1]. Afeta 88 países, dos quais 72 são países em desenvolvimento e 13 são países subdesenvolvidos [2]. A incidência anual estimada da leishmaniose é de 1 a 1,5 milhões de casos de leishmaniose cutânea e cerca de 500 mil casos de leishmaniose visceral. A prevalência é de 12 milhões de pessoas infetadas e de 350 milhões de pessoas em risco de infecção. No entanto, com o crescimento contínuo do número de habitantes no mundo, torna-se difícil fornecer estimativas reais sobre o número de pessoas realmente infetadas [2]. Dados mais recentes da Organização Mundial de Saúde indicam a ocorrência de 700 mil a 1 milhão de novos casos de pessoas infetadas e cerca de 26 mil a 65 mil mortes anuais devido à leishmaniose [3].

A leishmaniose é uma doença provocada pela *Leishmania spp.*, um protozoário parasita que consegue sobreviver em ambientes hostis, desde o intestino do inseto vetor, ao macrófago do mamífero hospedeiro [4]. Estes protozoários transmitem-se por meio de vetores flebotomíneos e levando a um amplo espectro de manifestações clínicas [5].

Esta doença detém uma grande abrangência geográfica, tendo em conta os valores de taxa de mortalidade, o que a levou a ser considerada uma ameaça à saúde pública em cerca de 88 países [6].

Esta doença manifesta-se de três formas clínicas, a leishmaniose visceral (LV), a leishmaniose cutânea difusa (LCD), e a leishmaniose cutânea (LC) [2]. Apenas duas espécies de *Leishmania spp.* conseguem manter o seu ciclo de vida no ser humano usando-o como hospedeiro, estas espécies são a *Leishmania donovani*, responsável pela leishmaniose visceral (LV), que é sempre fatal quando não tratada atempadamente, e a *Leishmania tropica*, responsável por causar a leishmaniose cutânea (LC). A infecção com *Leishmania* é por vezes assintomática, mas os parasitas em estado latente têm a capacidade de se reativar, em condições imunossuprimidas, o que resulta numa multiplicação descontrolada dos mesmos, manifestando-se clinicamente como leishmaniose visceral [7-10].

1.2 Ciclo de vida

Os parasitas *Leishmania spp.* são protozoários unicelulares que se apresentam com duas morfologias diferentes. O ciclo de vida da *Leishmania spp.* envolve uma alternância da sua forma no hospedeiro mamífero e no hospedeiro inseto (figura 1).

No mamífero o desenvolvimento do parasita é relativamente simples. No caso do inseto, a mosca da areia, o desenvolvimento do parasita é mais complexo e até hoje ainda existem dúvidas por parte da comunidade científica relativamente ao seu desenvolvimento no hospedeiro inseto [11].

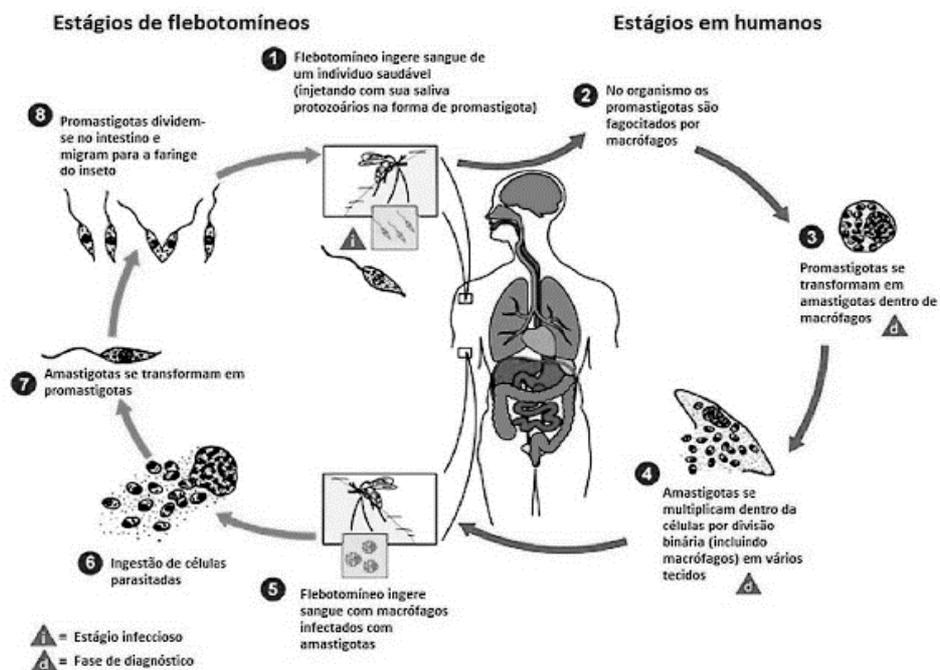


Fig. 1 – Ciclo de vida da leishmaniose. Adapt [8]

No trato gastrointestinal do inseto vetor, o parasita surge extracelularmente como um promastigota capaz de se mover através de um flagelo. Já no que diz respeito ao sistema fagolisossomal dos fagócitos mononucleares do hospedeiro vertebrado, o parasita surge intracelularmente na forma de um amastigota de forma oval não flagelado [8].

As moscas da areia do género *Phlebotomus* ou *Leutzomia* são vetores comprovados da leishmaniose. Os amastigotos, após serem ingeridos pelo hospedeiro vetor entram na corrente sanguínea do hospedeiro, migram para o intestino deste e transformam-se em promastigota.

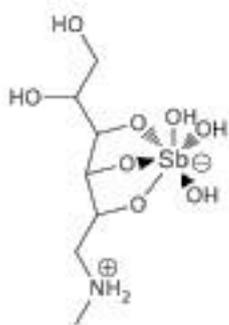
Após um período de dias a semanas, como resultado da replicação – bipartição – e subsequente migração para o foregut do inseto, os promastigotas obstruem-lhe parcialmente o trato digestivo. O inseto vetor infetado, aquando de uma nova recolha de alimento, deposita os promastigotas na corrente sanguínea do hospedeiro vertebrado, como por exemplo os caninos, os marsupiais e roedores. Uma vez dentro da corrente sanguínea do hospedeiro vertebrado, os promastigotas são fagocitados pelas células fagocíticas mononucleares deste, onde são transformados em amastigotos e aí iniciam a replicação através de fagolisossomas modificados – designados como vacúolos parasitoforos – eventualmente, as células do hospedeiro lisam e ocorre a libertação de parasitas livres que se espalham por células saudáveis e tecidos causando lesões e destruição destes. Os amastigotos presentes na corrente sanguínea de um ser humano infetado são ingeridos através da picada de um inseto vetor, e o ciclo de vida repete-se [8].

1.3 Tratamento

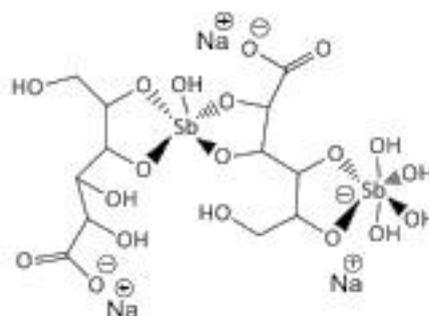
Atualmente existem perto de 25 compostos e formulações que apresentam efeito anti-leishmanial, mas apenas alguns são classificados como fármacos contra a leishmaniose em humanos. Contudo, devido à existência de várias espécies causadoras da doença e das várias manifestações clínicas, o tratamento da Leishmaniose é ainda um processo complicado e com algumas limitações [8-9].

Durante as últimas cinco décadas, os antimoniais pentavalentes, têm sido usados para o tratamento das várias formas de manifestação da leishmaniose, e ainda nos dias de hoje são usados como primeira linha de tratamento contra este parasita [10].

Os primeiros antimoniais usados contra a Leishmaniose foram Estibogluconato de Sódio **2**, comercialmente conhecido como Pentatostan, e o Antimoniato de meglumina **1**, conhecido como Glucantime. Estes foram considerados e ainda são a primeira linha de tratamento contra leishmaniose, apresentando um espectro de ação contra todas as formas conhecidas de leishmaniose [11-12].



1- Antimoniato de meglumina

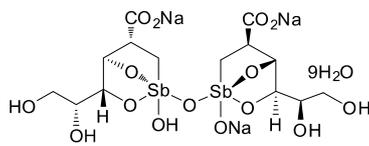


2- Estibogluconato de sódio

Fig. 2 – Estruturas dos antimoniais usados na primeira linha de tratamento

Surgiu mais tarde um novo antimonial, o antimonial pentavalente (Sb^V), considerado uma pró-droga do fármaco antimônio trivalente (Sb^{III}) **3**, e que parece ser capaz de matar o parasita, de acordo com a literatura [13-14]. Contudo, estudos realizados mostraram que estes fármacos apresentam elevada toxicidade causando vários efeitos secundários

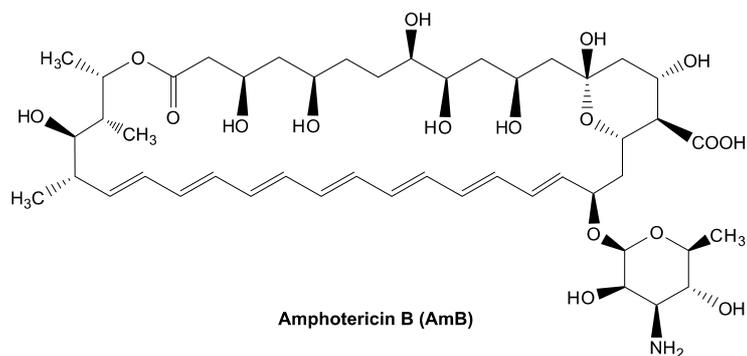
em vários órgãos do ser humano, além de que o parasita desenvolveu resistência a este tipo de fármacos [15-16].



3

Fig. 3 – Estrutura do Sbⁱⁱⁱ 3

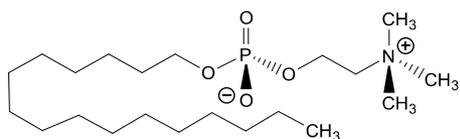
Dado o aumento da resistência e a elevada taxa de toxicidade, por parte destes últimos, foi necessário o desenvolvimento de novos fármacos e tratamentos alternativos que apresentassem menos efeitos secundários para o ser humano [17]. A Anfotericina B **4**, surgiu como um fármaco alternativo aos antimoniais apresentando eficácia elevada contra a leishmaniose, porém mostrou também elevada toxicidade [18].



4

Fig. 4 – Estrutura da Anfotericina B 4

A Miltefosina **5**, uma alquilfosfocolina, desenvolvida originalmente para o tratamento do cancro, mostrou também ter efeito anti-leishmanial. Foi usada contra a leishmaniose visceral, mas como os fármacos anteriores também apresentava sérios efeitos secundários [19].



5

Fig. 5 – Estrutura da Miltefosina 5

A Paromomicina **6**, é um antibiótico aminoglicosídeo com atividade antibacteriana e atividade contra a leishmaniose visceral e a leishmaniose cutânea. O parasita mostrou pouca resistência ao fármaco contudo ainda não há dados quanto aos efeitos secundários que este provoca no organismo humano [20-21].

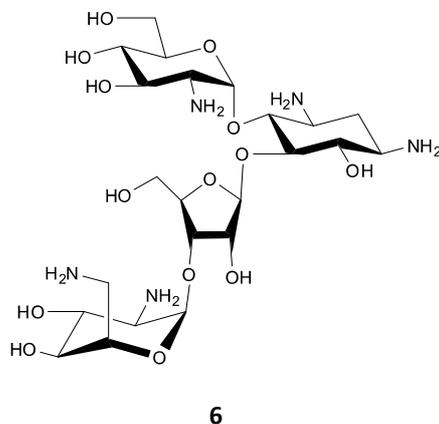


Fig. 6 – Estrutura da Paromomicina **6**

A Sitamaquina **7**, uma 8-aminoquinolina, foi desenvolvido exclusivamente para o tratamento da leishmaniose visceral. Crê-se que este fármaco afeta o crescimento do parasita e os efeitos secundários e a taxa de toxicidade estão em estudo [22-23].

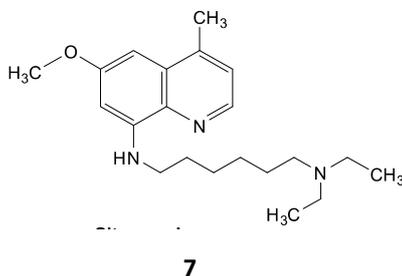
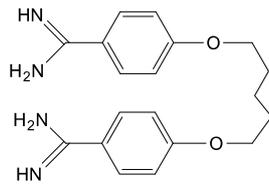


Fig. 7 – Estrutura da Sitamaquina **7**

A Pentamidina **8**, também usada como segunda linha de tratamento, tem a sua maior utilidade contra a leishmaniose visceral. Este fármaco é usado quando os antimoniais pentavalentes, primeira linha de tratamento, falham devido a resistência por parte do parasita. Embora seja um fármaco eficaz apresenta uma elevada taxa de toxicidade causando hipoglicemia, nefrotoxicidade e hipotensão, entre outros efeitos secundários [24].



8

Fig. 8 – Estrutura da Pentamidina 8

1.4 Novas moléculas em estudo

O fraco conhecimento da doença e a falta de políticas eficazes bem como a elevada toxicidade dos fármacos utilizados contra a leishmaniose são os principais obstáculos no combate à doença. Assim, a procura de novos compostos para a erradicação da leishmaniose continua a ser uma necessidade.

Na literatura têm vindo a ser reportadas estruturas heterocíclicas como novos compostos com potencial para o combate a parasitas, em particular a leishmaniose. Algumas dessas estruturas têm origem em produtos naturais outras são de origem sintética.

Alguns dos compostos que apresentaram propriedades antiparasitárias foram as quinonas, as quinolinas e os terpenóides [25].

As quinonas dividem-se em três grupos devido aos diferentes sistemas aromáticos, benzoquinonas **9**, naftoquinonas **10** e antraquinonas **11** [26].

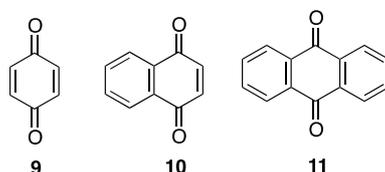


Fig. 9 – Estruturas da benzoquinona **9**, naftoquinonas **10** e antraquinonas **11**

Dos derivados de quinonas, as naftoquinonas **10** e as antraquinonas **11**, foram os que apresentaram maior atividade antiparasitária [26]. Os derivados das naftoquinonas **10** que mostraram ter maior atividade antiparasitária, foram os compostos **12-15** devido a estes terem a capacidade de se ligarem à topoisomerase I do parasita, inibindo a sua atividade catalítica [27].

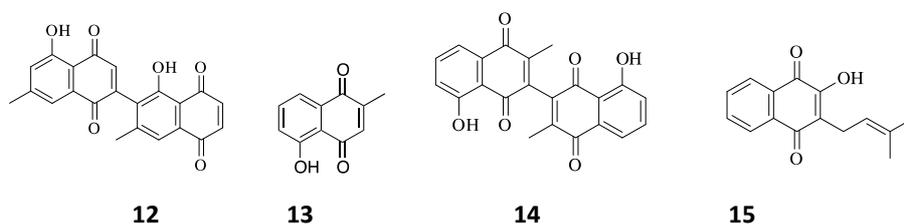


Fig. 10 – Estruturas 1,4 naftoquinonas **12-15**

Entre os derivados de antraquinonas que apresentaram atividade contra a leishmaniose temos como exemplo os compostos **16 e 17**. A presença da função aldeído e o grupo hidroxilo mostraram ser fundamentais para a atividade antiparasitária destes compostos [28-29].

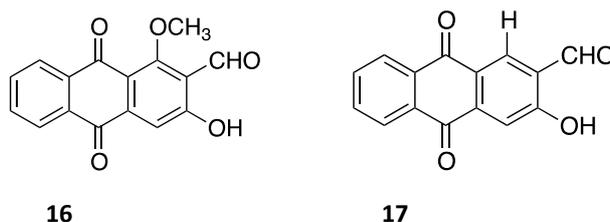


Fig.11 – Derivados de antraquinonas **16 e 17**.

Alguns derivados de quinolina **20-22**, também mostraram ter atividade contra a leishmaniose. O composto 2-*n*-propilquinolina **20** tem a capacidade de quando administrado individualmente suprimir 99% dos parasitas do fígado do hospedeiro. Os outros derivados **21-22** mostraram também ser bastantes eficazes provocando a supressão do parasita [30-31].

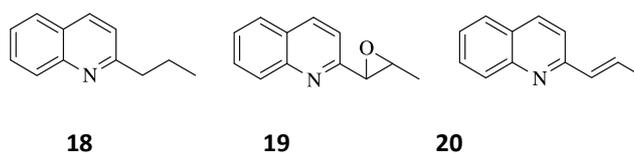
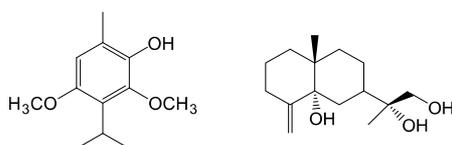


Fig.12 – Estruturas dos derivados de quinolinas **18-20**

O Espintanol **21**, mostrou ter atividade antiparasitária contra 12 espécies de leishmaniose e o Kudtrial **22**, outro derivado dos terpenóides, também mostrou ser bastante ativo. Estudos SAR efetuados, mostraram que a presença do grupo hidroxilo era essencial para a sua atividade anti-leishmanial [32-33].

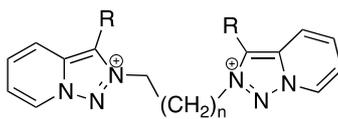


21

22

Fig.13 – Estruturas do Espitanol **21** e Kudtrial **22**

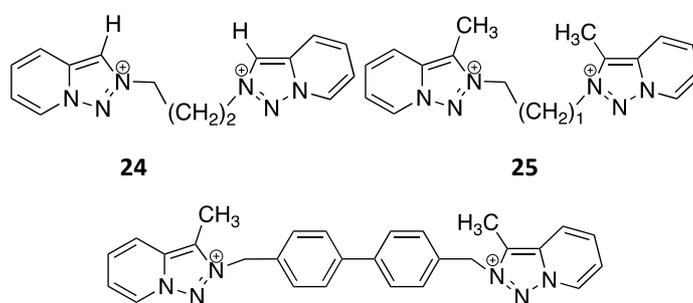
Os sais de 1,2,3-triazoles **23**, compostos de origem sintética, têm vindo a ser estudados como estruturas privilegiadas em química medicinal [5] e também eles mostraram atividade contra a leishmaniose, embora se desconheça o mecanismo de ação [36].



23

Fig. 14 – Estrutura do sal de 1,2,3-triazole **23**

Dos vários derivados sintetizados, os compostos **24-26** mostraram valores de SI₅₀ 82-200µM. Estes compostos mostraram ser mais eficazes, ter menos efeitos secundários e uma toxicidade baixa, do que os fármacos já existentes para o tratamento da leishmaniose [5].



24

25

26

Fig.15 – Estruturas dos compostos com atividade anti-leishmanial **24-26**

Os flavonoides **27-28**, também mostraram ter potencial contra a leishmaniose. Estes compostos mostraram ter uma capacidade de interromper a atividade do parasita no macrófago, do que fármacos já existentes no combate á leishmaniose [8].

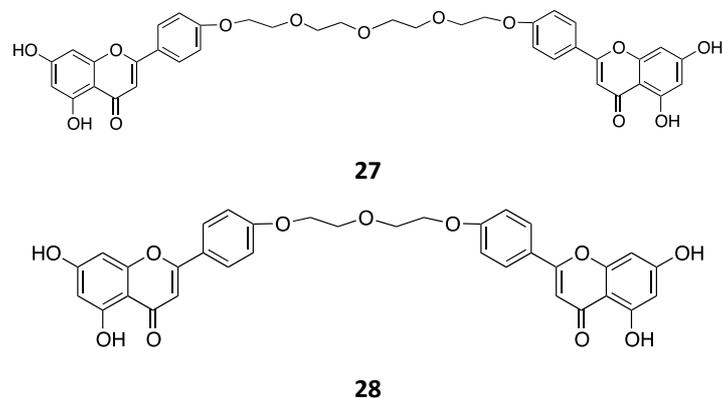


Fig.16 – Estrutura dos flavonoides 27 e 28

Apesar dos avanços relativamente aos fármacos encontrados e testados contra a leishmaniose, esta continua a ser uma epidemia que afeta com maior incidência os países em desenvolvimento [5] e por isso é necessário que a comunidade científica continue ativamente a busca de novos fármacos.

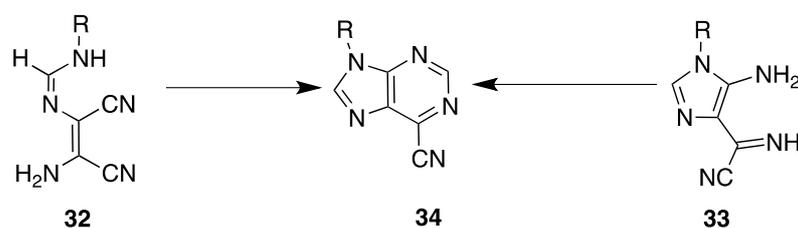
Nesta dissertação descreve-se a síntese de novos compostos heterocíclicos para serem avaliados contra a leishmaniose.

II- Resultados e Discussão

2.1 Síntese de reagentes de partida

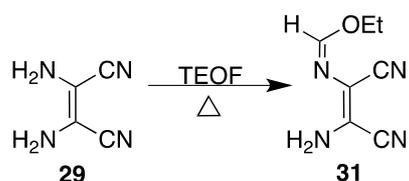
2.1.1 Síntese de 6-cianopurinas

As 6-cianopurinas **34** são reagentes necessários para a produção dos compostos de interesse biológico objeto desta dissertação e como não se encontram disponíveis comercialmente, será necessária a sua síntese. As 6-cianopurinas **34** foram preparados seguindo procedimentos já descritos na literatura [39-41], a partir das amidinas **32** ou do imidazole **33** (esquema 1).



Esquema 1

Para sintetizar as 6-cianopurinas **34** é necessário começar por preparar as amidinas **32** e o imidazole **33**, a partir do imidato **31**, que se descreve a seguir. O composto **31** foi sintetizado seguindo o método descrito por D.W. Woodward [42]. A síntese deste resulta da reação do DAMN **29** com TEOF **30** (1 equiv.) em dioxano (150 mL). A reação ocorreu sob aquecimento e tendo acoplado um sistema de destilação fracionada (esquema 2).



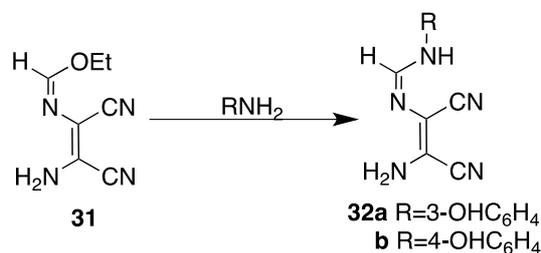
Esquema 2

Após a obtenção do produto **31**, e ter-se verificado a sua pureza por análise do espectro de ¹H RMN, realizou-se a síntese das amidinas **32a-b** e do imidazole **33a**.

Relativamente à síntese das amidinas **32a-b**, estas foram obtidas seguindo o procedimento descrito na literatura [41].

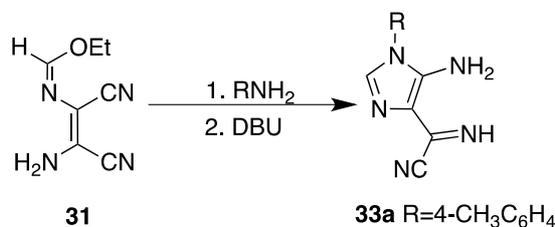
Fez-se então reagir o imidato **31** com a amina (1,05 equiv.) correspondente, em etanol, usando como catalisador o cloreto de anilíneo (PhNH₃Cl). As reações ocorreram numa

atmosfera de $N_2(g)$, à temperatura ambiente (esquema 3) durante 18 horas. Os compostos **32a-b** foram obtidos com bons rendimentos e a sua pureza foi verificada por análise dos espectros de 1H RMN.



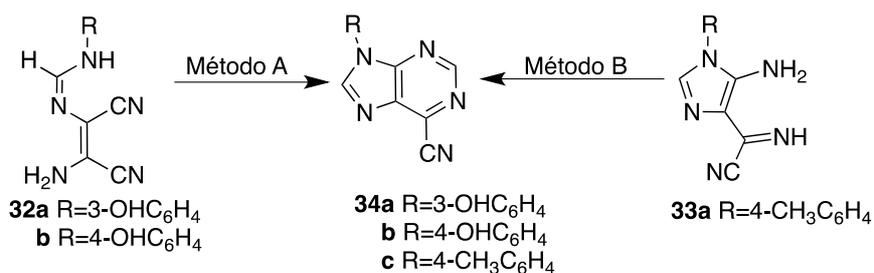
Esquema 3

Relativamente à síntese do imidazole **33a**, este foi obtido diretamente do imidato **31**, numa reação “one pot”. Fez-se reagir o imidato **31** em etanol, com a amina correspondente (1,05 equiv.) utilizando cloreto de anilíneo ($PhNH_3Cl$) como catalisador (esquema 4). A reação ocorreu sob atmosfera de $N_2(g)$ à temperatura ambiente, e quando por TLC se verificou a ausência de reagente limitante **31** adicionou-se DBU (cat.) à mistura reacional que levou à formação do imidazole **33a**. Este composto **33a** foi obtido com bom rendimento e a sua pureza foi confirmada por análise do espectro de 1H RMN.



Esquema 4

Obtidos os compostos **32a-b** e **33a**, estes foram usados para a síntese das 6-cianopurinas **34**. Estas últimas foram obtidas por dois métodos diferentes (esquema 5), a partir das amidinas **32a-b** (Método A), ou a partir do imidazole **33a** (Método B).

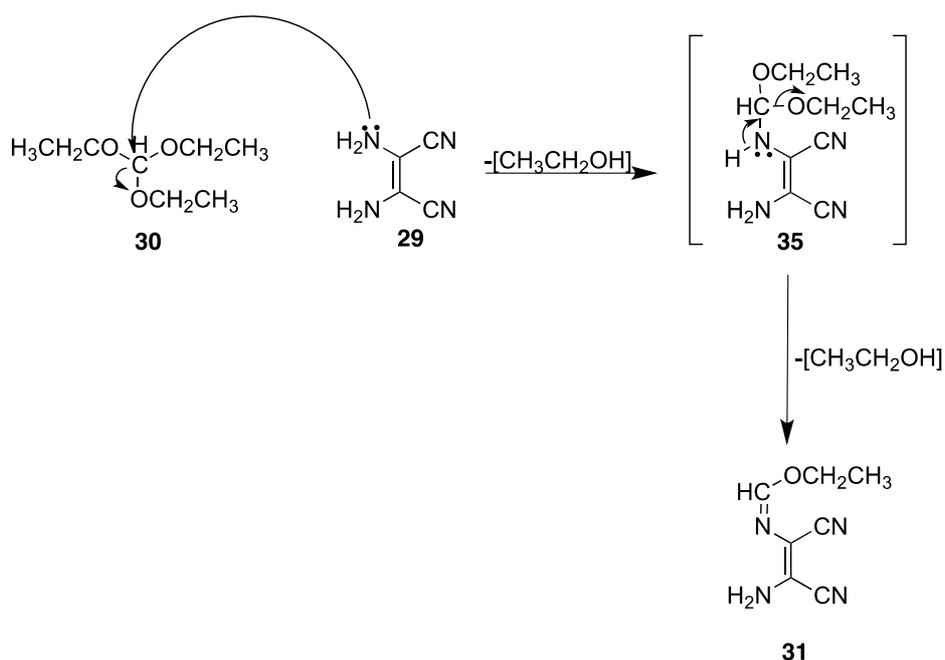


Esquema 5

A partir das amidinas **32a-b** a reação foi efetuada na ausência de solvente usando apenas um excesso de TEOF (4 equiv.). As amidinas **32a-b**, suspensas em TEOF, foram submetidas a refluxo, até o TLC da mistura reacional indicar a ausência do reagente **32a-b**. Após arrefecer a mistura reacional a -20°C , o sólido em suspensão foi filtrado e lavado com etanol e umas gotas de éter etílico. O composto **34a** foi isolado puro diretamente da mistura reacional, contudo o composto **34b** foi isolado como um sólido negro. O composto **34b** foi purificado por dissolução em acetonitrilo, seguido de filtração em sílica. O produto **34c** foi obtido a partir do imidazole **33a**, em acetonitrilo (CH_3CN), com um excesso de TEOF **30** (4 equiv.) usando catálise ácida (H_2SO_4). Após a adição do ácido, verificou-se a precipitação de um sólido do meio reacional e a reação mostrou estar terminada por TLC. O sólido em suspensão foi filtrado, lavado com etanol e éter etílico e identificado como 6-cianopurina **34c** após análise do espectro de ^1H RMN.

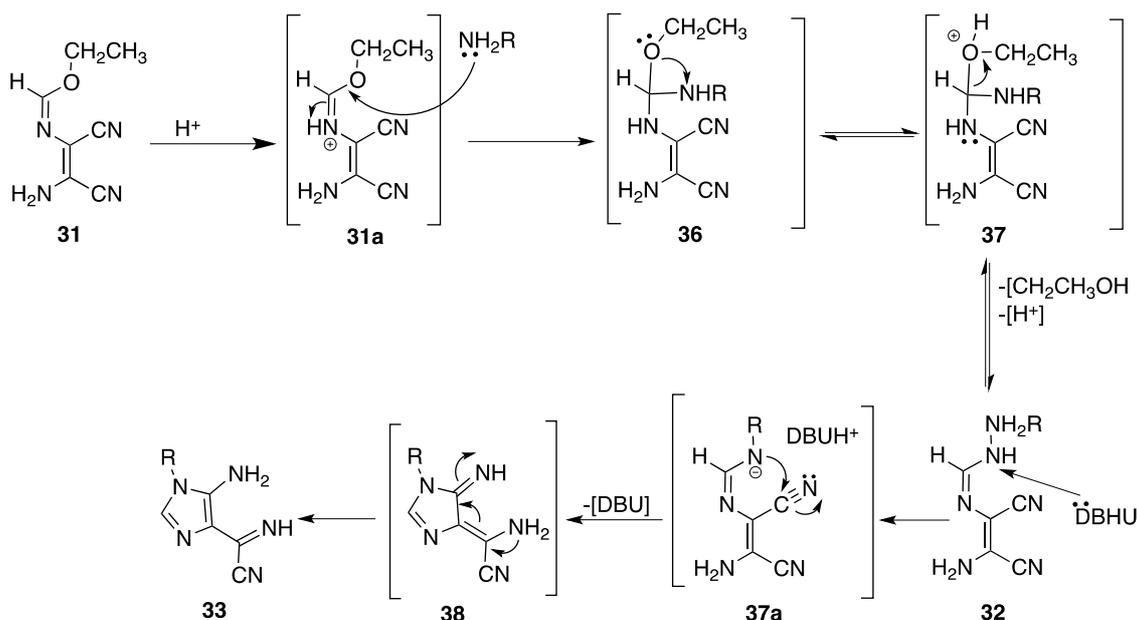
2.1.2 Mecanismos de reação para obtenção dos reagentes de partida

O imidato **31**, o nosso reagente inicial, é obtido por reação do DAMN **29** com o TEOF **30** em dioxano. O carbono ativado do TEOF **30** sofre um ataque nucleofílico realizado pelo par de elétrons do nitrogênio da amina do DAMN **29**. Este ataque nucleofílico provoca a eliminação do etanol, levando à formação do intermediário **35**. O imidato **31** é formado após a eliminação da segunda molécula de etanol (esquema 6).



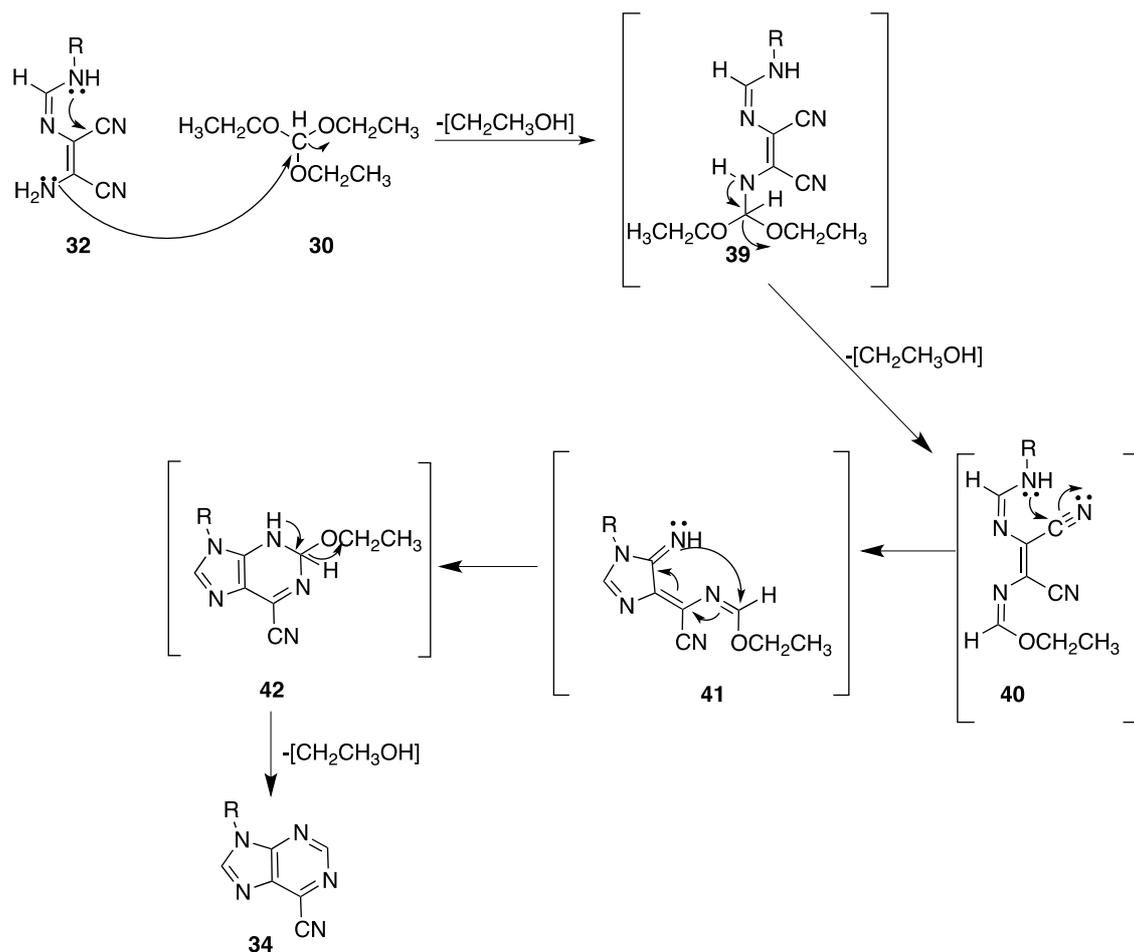
Esquema 6

Na presença de catálise ácida (PhNH_3Cl), o imidato **31** fica protonado, o que facilita o ataque nucleofílico da amina primária ao carbono eletrofílico do composto **31** formando o intermediário **36**. Com a eliminação da molécula de etanol, a amidina **32** é formada. Ao adicionar o DBU (catálise básica) é possível a remoção do próton mais ácido do grupo da amina secundária, levando à formação do sal **37**. De seguida, o nitrogênio realiza um ataque nucleofílico no carbono eletropositivo do grupo nitrilo e isto provoca a ciclização intramolecular formando o composto **38** que após sofrer tautomerização gera o composto desejado, o imidazole **33** (esquema 7).



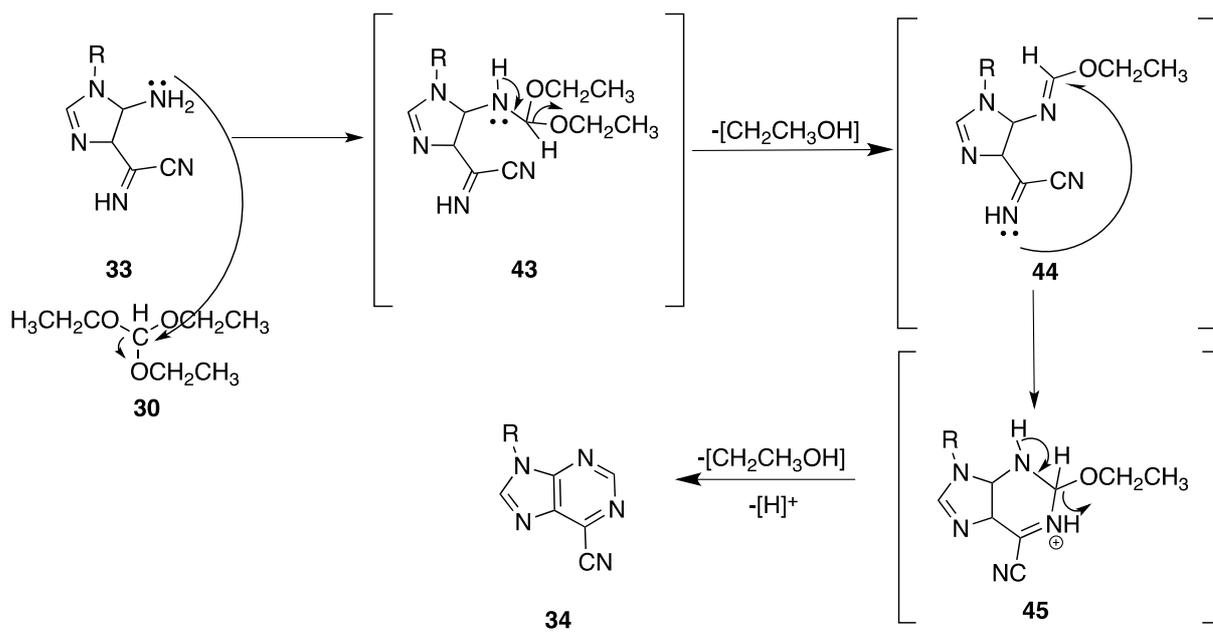
Esquema 7

Por fim para gerar as 6-cianopurinas **34**, existem duas vias de síntese possíveis, uma a partir das amidinas **32** e outra a partir do imidazole **33**. Quando as 6-cianopurinas **34** são formadas diretamente a partir das amidinas **32**, a amina primária do composto **32**, realiza um ataque nucleofílico ao carbono do TEOF **30**, o que leva à eliminação de uma molécula de etanol gerando o intermediário **39**. Com a eliminação da segunda molécula de etanol forma-se uma estrutura, também intermediária **40**. A segunda amina da função amidina ataca o carbono do grupo nitrilo formando o intermediário **41**. O nitrogénio da imina ataca nucleofílicamente a função imidato, provocando a ciclização intramolecular, originando a estrutura **42** que por eliminação de uma molécula de etanol forma a estrutura da 6-cianopurina **34** (esquema 8).



Esquema 8

Também é possível gerar as 6-cianopurinas **34** a partir do imidazole **33**. A amina primária do imidazole **33** realiza um ataque nucleofílico ao carbono eletropositivo do TEOF **30**, formando uma estrutura intermediária **43**, isto verifica-se na presença de TEOF **30**. Esta estrutura intermediária **43**, por eliminação de uma molécula de etanol evolui para o composto **44**. O nitrogénio da função imina do composto **44**, ataca o carbono eletropositivo do imidato e forma a estrutura **45**. Este composto **45**, por eliminação de um protão e de uma molécula de etanol gera a estrutura da 6-cianopurina **34** (esquema 9).

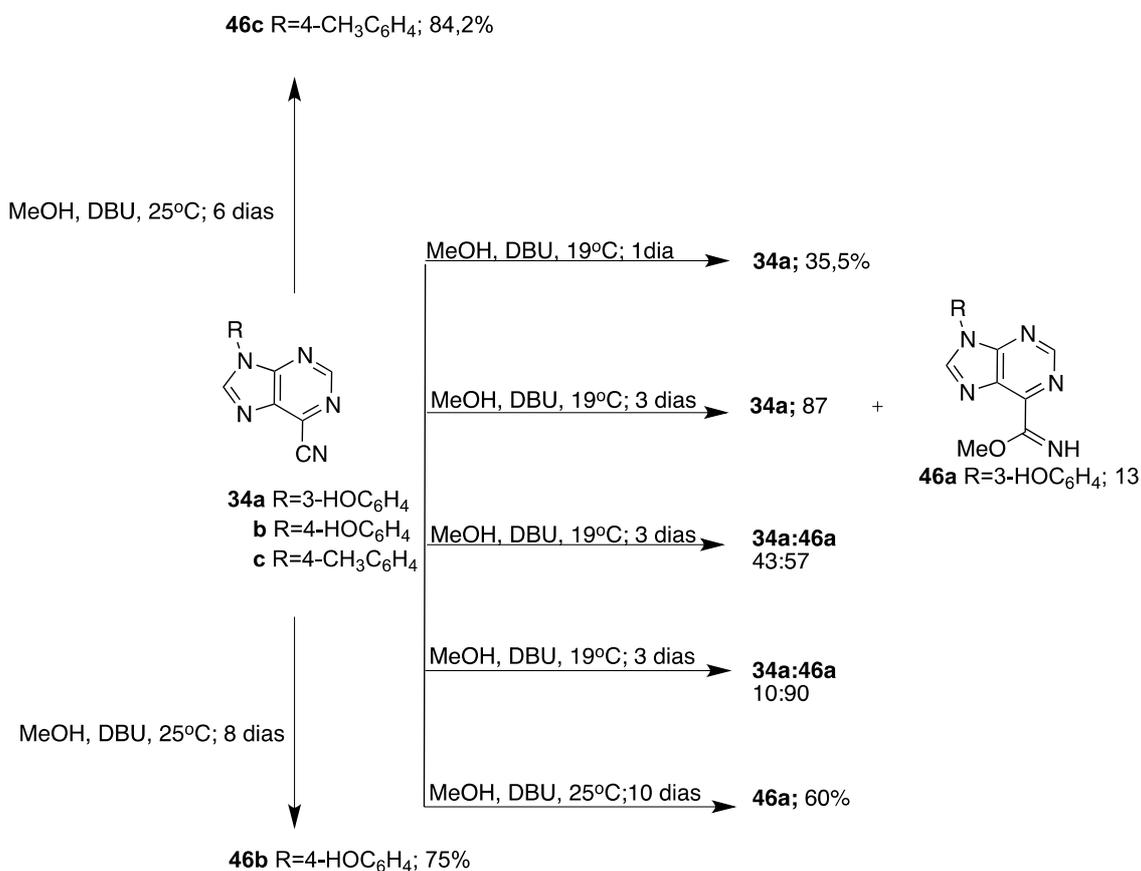


Esquema 9

2.1.3 Síntese de 6-imidatopurinas

As 6-imidatopurinas **46**, estruturas altamente versáteis, já haviam sido sintetizadas e a sua reatividade estudada pelo nosso grupo de investigação. Estes compostos **46** são bastante utilizados como reagentes de partida para gerar novos compostos heterocíclicos [43-44].

A síntese de novos derivados de 6-imidatopurinas **46a-c**, foi efetuada reproduzindo os procedimentos experimentais anteriormente utilizados pelo nosso grupo (esquema **10**) [43].



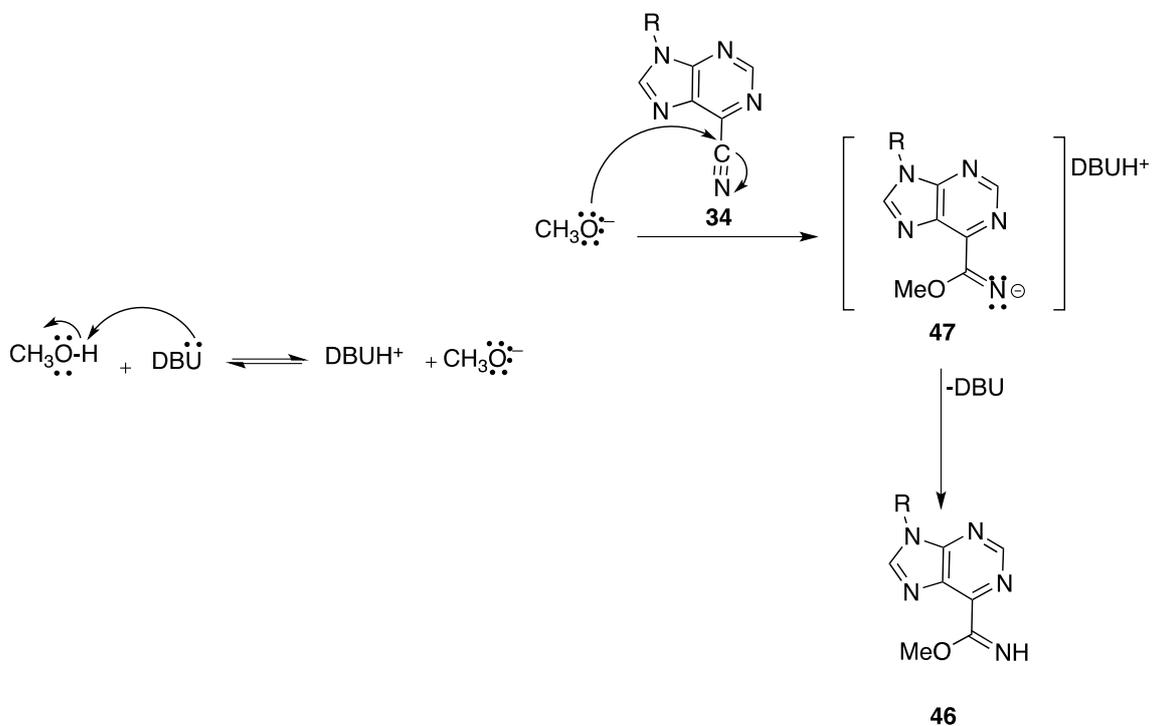
Esquema 10

Primeiramente fez-se reagir a 6-cianopurina **34a** com metanol (MeOH), na presença de DBU, à temperatura de 19°C. A reação foi monitorizada e ao fim de três dias o TLC mostrou ausência de reagente de partida **34**. Assim sendo a reação foi considerada terminada, o sólido foi filtrado e lavado com metanol e éter etílico. O composto isolado foi identificado, após análise do espectro de ¹H RMN como sendo apenas reagente de

partida **34a**. Embora se tenha considerado a reação terminada após análise do TLC, como quer o reagente de partida quer o produto apresentam manchas na mesma posição e incolores, a interpretação do resultado foi errada, por isso repetiu-se a reação, variando o volume de solvente, e a quantidade de catalisador adicionado, mas foram obtidas misturas de 6-imidatopurina **46a** com reagente **34a** em diferentes proporções, (87:13), (43:57) e (10:90) (esquema **10**). A reação foi então efetuada à temperatura de 25°C e aumentou-se o tempo de reação de 3 para 10 dias. Ao fim desse tempo, isolou-se um sólido que, após análise do espectro de ^1H RMN permitiu confirmar a presença de apenas 6-imidatopurina **46a**, obtida com bom rendimento (esquema **10**). Com base no resultado obtido na síntese da 6-imidatopurina **46a**, realizou-se a síntese das 6-imidatopurinas **46b-c**, em condições similares (esquema **10**). Após 8 e 6 dias de reação respetivamente, os produtos isolados foram identificados como 6-imidatopurinas **46b-c** após análise dos espectros de ^1H RMN.

2.1.4 Mecanismo de reação

O metanol na presença de DBU é desprotonado e gera o ião metóxido. Este por sua vez, na presença de uma 6-cianopurina **34**, ataca o grupo nitrilo para gerar a 6-imidatopurina **46** (esquema **11**).

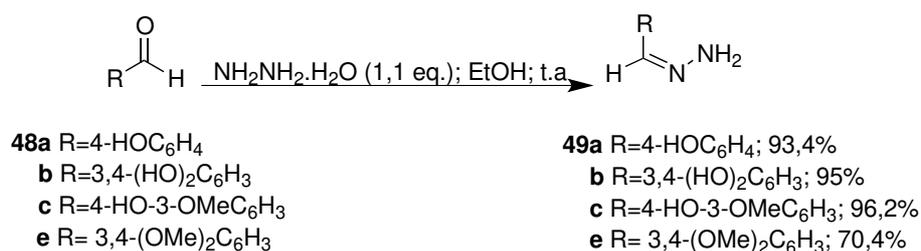


Esquema 11

2.2 Síntese de amidrazonas e 3-nitrobenzohidrazida

2.2.1 Reação da hidrazina com aldeídos

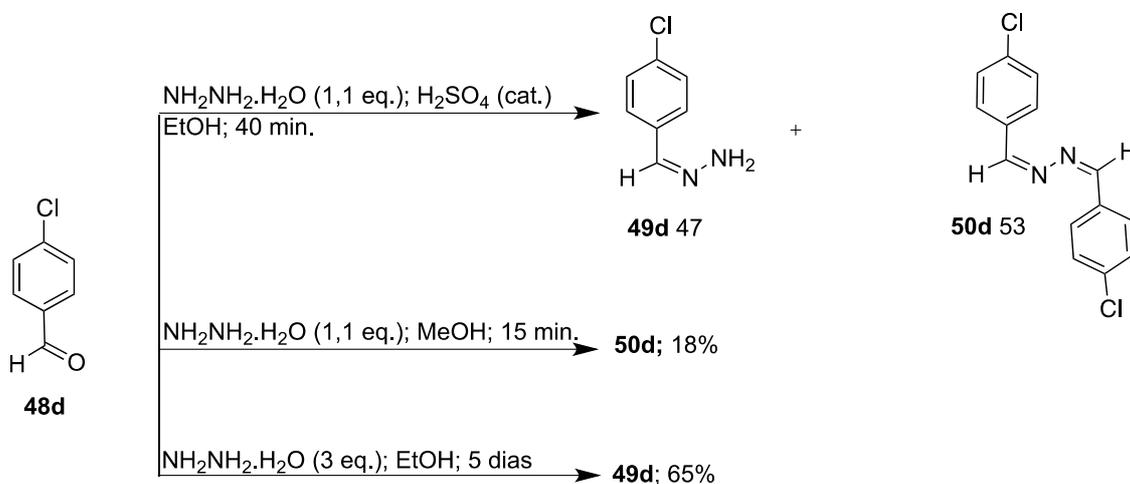
As amidrazonas de estrutura **49** são compostos que serão usados na síntese de produtos finais e que não se encontram disponíveis comercialmente, sendo necessária a sua síntese. Para se obterem os compostos desejados fizeram-se reagir os aldeídos **48a-c** e **48e** com hidrazina (NH_2NH_2) (1,1 equiv.) usando etanol como solvente, à temperatura ambiente (esquema **12**).



Esquema 12

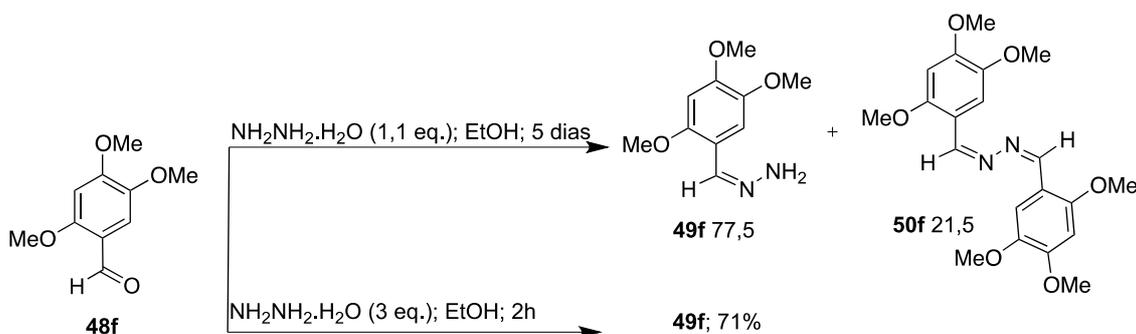
As reações foram monitorizadas por TLC, quando se verificou a ausência do reagente de partida, consideraram-se terminadas. Os sólidos foram filtrados e lavados com etanol (EtOH) e éter etílico, e por análise dos espectros de IV, ¹H RMN e ¹³C RMN, os compostos isolados foram identificados como amidrazonas **49a-c** e **49e**, obtidos com excelentes rendimentos (esquema **12**).

Fez-se também reagir o aldeído **48d** com hidrazina (1,1 equiv.), em etanol com catálise ácida (H_2SO_4) (esquema **13**).



Esquema 13

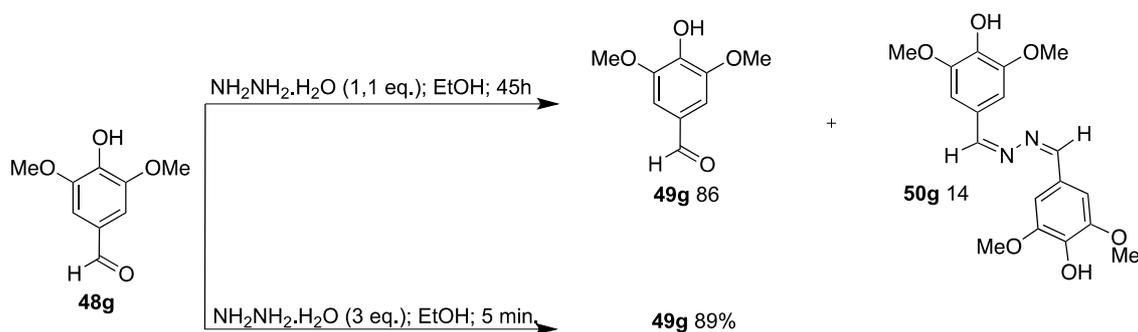
Seguiu-se a reação por TLC até se considerar terminada. Filtrou-se o sólido que havia em suspensão e lavou-se com água e umas gotas de éter etílico. Após análise do espectro de ^1H RMN do sólido isolado foi possível identificar uma mistura de **49d** e **50d** numa proporção (47:53) (esquema **13**). Este resultado mostrou que a interpretação feita do TLC estava incorreta. Verificou-se que as manchas de reagente e produto, embora diferentes, apareciam sobrepostas. Sendo assim, repetiu-se a reação usando como solvente o metanol e ausência de catálise ácida. Monitorizou-se a reação por TLC e após 15 minutos, considerou-se terminada. Isolou-se um sólido, que após analisado o espectro de ^1H RMN foi possível identificá-lo como sendo o composto **50d**, isolado com um rendimento de 18% (esquema **13**). Tendo em conta o resultado obtido, decidiu-se repetir de novo a reação, mas aumentando os equivalentes de hidrazina (3 equiv.). Após 5 dias deu-se a reação por terminada. O sólido em suspensão foi filtrado e lavado com etanol e éter etílico e por análise dos dados espectroscópicos de IV, ^1H RMN e ^{13}C RMN, identificou-se o composto como **49d**, obtido com bom rendimento (esquema **13**). Também se fez reagir, o aldeído **48f** com a hidrazina (1,1 equiv.) em etanol (esquema **14**).



Esquema 14

A reação foi seguida por TLC e após 5 dias, analisando por TLC a reação constatou-se a ausência da mancha do reagente de partida **48f**. O sólido em suspensão foi filtrado e lavado com etanol e éter etílico. Por análise do espectro de ^1H RMN foi possível identificar uma mistura de amidrazona **49f** e dímero **50f** numa proporção de 77,5:22,5. Com base neste e nos resultados obtidos anteriormente, a reação foi repetida, aumentando-se a quantidade de nucleófilo (hidrazina) para 3 equivalentes. Após 2 horas de reação, esta

foi considerada terminada, por análise do TLC, que foi levado a câmara de iodo para ser mais fácil a visualização no caso de haver manchas sobrepostas. O sólido foi filtrado, lavado com etanol e éter etílico. Analisados os dados espectroscópicos de IV, ^1H RMN e ^{13}C RMN do sólido obtido, este foi identificado como o composto **49f** (esquema **14**). Por último, fez-se também reagir o aldeído **48g** com a hidrazina (1,1 equiv.) em etanol, à temperatura ambiente (esquema **15**).



Esquema 15

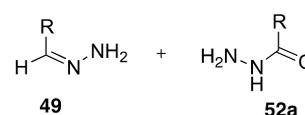
Numa primeira reação, após 45 horas, considerou-se esta terminada por análise do TLC, que mais uma vez induziu em erro a interpretação da reação devido á sobreposição das manchas o que se verificou após análise do espectro de ^1H RMN que identificou-se o sólido isolado como uma mistura de **49g** e **50g** numa proporção de 86:14 (esquema **15**). Como anteriormente, já haviam sido obtidos resultados similares, decidiu-se aumentar a quantidade de hidrazina (nucleófilo) para 3 equivalentes. Após a adição da hidrazina ao aldeído houve a precipitação imediata de um sólido e por TLC existia apenas um único composto. O sólido precipitado foi filtrado, lavado com etanol e éter etílico e por análise dos dados espectroscópicos de IV, ^1H RMN e ^{13}C RMN foi identificado como **49g** (esquema **15**).

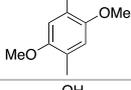
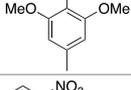
2.3 Caracterização física, analítica e espectroscópica das amidrazonas 49 e da 3-nitrobenzohidrazida 52a

2.3.1 Dados físicos e analíticos das amidrazonas e da 3-nitrobenzohidrazida

Os dados analíticos apoiam a fórmula empírica dos compostos **49** e **52a**, embora não tenha sido possível obter análises elementares corretas para os compostos **49b**, **49d-e** e **49g**. Os dados de espectrometria de massa permitiram confirmar as fórmulas moleculares dos compostos.

Tabela 1 - Dados físicos e analíticos das amidrazonas **49** e da hidrazida **52a**



Composto	R	η (%)	p. f. (°C)	Fórmula Molecular; Mr	C; H; N (%) Valores obtidos (Valores calculados)	m/z
49a		93,4	187-188	C ₇ H ₈ N ₂ O 136,15	61,75; 5,92; 20,58 (61,65; 6,00; 20,24)	136,96 [M+1] ⁺ (74,09%)
49b		95	167-168	C ₇ H ₈ N ₂ O ₂ 152,15	a) (51,94; 5,20; 17,06)	152,96 [M+1] ⁺ (72,51%)
49c		94	105-106	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₂ 166,18	57,82; 6,07; 16,86 (57,96; 6,16; 16,56)	166,96 [M+1] ⁺ (95,37%)
49d		65	155-156	C ₇ H ₇ ClN ₂ 154,60	a) (55,85; 3,74; 11,29)	156,99 [M+2] ⁺ (100%)
49e		60,4	181-182	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₂ 180,20	a) (57,48; 6,18; 9,23)	181,02 [M+1] ⁺ (79,35%)
49f		71	115-116	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₃ 210,23	57,13; 6,71; 13,33 (57,20; 6,68; 13,36)	233,04 [M+23] ⁺
49g		89	189-190	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₃ 196,20	a) (49,91; 5,78; 7,71)	b)
52a		99	145-146	C ₇ H ₇ N ₃ O ₃ 181,15	46,41; 3,90; 23,20 (46,00; 4,06; 23,66)	182,02 [M+1] ⁺ (2,48%) 180,04 [M-1] ⁻ (100%)

a) Os valores experimentais de análise elementar ainda não se encontram disponíveis à data da escrita deste trabalho

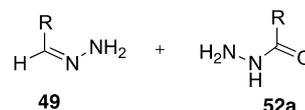
b) Não foi possível obter os valores de massa do composto **49g**

2.3.2 Espectroscopia de IV (Nujol/cm⁻¹) das amidrazonas 49 e da 3-nitrobenzohidrazida 52a

As amidrazonas **49** apresentam nos espectros de IV bandas de absorção que variam entre uma intensidade forte e média, com valores compreendidos entre 3048 a 3478 cm⁻¹ que podem ser atribuídos às vibrações de alongamento das ligações N-H e C-H. A região compreendida entre os 1510 e 1694 cm⁻¹ é caracterizada por um grupo de bandas de intensidade variável, que resulta das vibrações de estiramento C=C e C=N e também das vibrações de deformação angular das ligações N-H (tabela 2).

No caso da hidrazida **52a** o espectro de IV apresenta bandas de absorção forte e média, com valores compreendidos entre 3071 e 3275 cm⁻¹ que são sinais que podem ser atribuídos às vibrações de alongamento das ligações N-H e C-H. A região compreendida entre os 1534 e 1671 cm⁻¹ é caracterizada por um grupo de bandas de intensidade mais variável, que resulta das vibrações de estiramento C=C e C=O (Tabela 2).

Tabela 2 - Caracterização espectroscópica de IV (Nujol/cm⁻¹) das amidrazonas **55** e da hidrazida **58a** (Nujol/cm⁻¹)



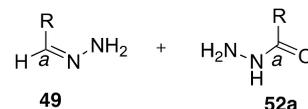
Composto	R	3500-3000	1700-1500
49a		3474 (i); 3299 (i); 3236 (m); 3165 (m)	1677 (i); 1630 (i); 1606 (m); 1583 (i); 1514 (f)
49b		3328 (i); 3282 (i); 3137 (i)	1610 (m); 1588 (m); 1530 (f)
49c		3478 (i); 3324 (m)	1692 (f); 1631 (i); 1589 (i); 1511(f)
49d		3048 (m)	1660 (f); 1624 (i); 1591 (i); 1568 (m); 1533 (f); 1515 (f)
49e		3315 (i);	1659 (f); 1622 (m); 1599 (i); 1580 (i); 1510 (f)
49f		3357 (m); 3277 (f); 3216 (m); 3069 (m)	1694 (f); 1639 (m); 1607 (i); 1583 (i); 1515 (i)
49g		3353 (i); 3476 (i); 3061 (m); 3018 (m)	1689 (f); 1623 (i); 1601 (i); 1514 (i)
52a		3275 (i); 3205 (i); 3098 (m); 3071 (m)	1671 (m); 1630 (m); 1576 (f); 1534 (i)

2.3.3 Espectroscopia de ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)) das amidrazonas **49** e da 3-nitrobenzohidrazida **52a**

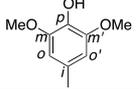
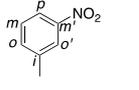
Pela análise dos espectros de ^1H RMN das amidrazonas **49** foi possível identificar um singlete correspondente ao próton imínico, $\text{C}_\alpha\text{-H}$ para valores compreendidos δ 7,52-7,91 ppm (tabela **3**). O valor do $\text{C}_\alpha\text{-H}$ da amidrazona **49f** aparece com um desvio químico mais alto δ 7,91 ppm em comparação com os restantes compostos **49**. O grupo NH_2 surge como um singlete, muitas vezes largo, com uma integração de 2H a valores de δ 6,31-6,87 ppm. Relativamente aos prótons aromáticos estes surgem com desvios químicos compreendidos δ 6,65-7,47 ppm.

Quanto ao espectro de ^1H RMN da hidrazida **52a** é possível observar um singlete largo a um desvio químico baixo que integra para 2H, que corresponde aos prótons do grupo NH_2 (δ 4,60 ppm). Foi possível observar também um singlete com um desvio químico mais alto, δ 10,14 ppm, que integra para 1H, e que foi atribuído ao NH (tabela **3**).

Tabela 3 - Caracterização espectroscópica de ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)) das amidrazonas **49** e da hidrazida **52a**



Composto	R	NH_2	$\text{C}_\alpha\text{-H}$	R
49a		6,35 (sl, 2H)	7,60 (sl, 1H)	7,28 (d, 2H, J 8.4Hz, H_m) 6,71 (d, 2H, J 8.4Hz, H_o) 9,47 (s, 1H, OH)
49b		6,31 (s, 2H)	7,52 (s, 1H)	6,65 (d, 1H, J 8Hz, H_m) 6,68 (t, 1H, J 1.6Hz, H_o) 6,94 (d, 1H, J 1.6Hz, H_o') 8,90 (sl, 2H, OH)
49c		6,39 (sl, 2H)	7,60 (s, 1H)	3,75 (s, 3H, OMe) 6,71 (d, 1H, J 8.4Hz, H_m) 6,80 (dd, 1H, J 8.4, 2Hz, H_o) 7,09 (d, 1H, J 2Hz, H_o')
49d		6,87 (sl, 2H)	7,65 (s, 1H)	7,35 (d, 2H, J 8.4Hz, H_m) 7,47 (d, 2H, J 8.4Hz, H_o)
49e		6,50 (sl, 2H)	7,62 (s, 1H)	3,73 (s, 6H, OMe) 6,89 (d, 1H, J 8.4Hz, H_m) 6,92 (dd, 1H, J 8.4, 0.8Hz, H_o) 7,12 (d, 1H, J 0.8Hz, H_o')
49f		6,50 (s, 2H)	7,91 (s, 1H)	3,67 (s, 3H, OMe) 3,77 (s, 6H, OMe) 6,64 (s, 1H, H_m) 7,17 (s, 1H, H_o')

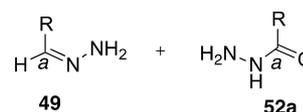
49g		6,42 (s, 2H)	7,58 (s, 1H)	3,73 (s, 6H, OMe) 6,73 (s, 2H, Ho/Ho') 10,18 (sl, 1H, OH)
52a		4,60 (sl, 2H)		7,75 (t, 1H, <i>J</i> 8Hz, H _m) 8,24 (ddd, 1H, <i>J</i> 7.8, 1.6, 1.2Hz, H _p) 8,35 (ddd, 1H, <i>J</i> 8.2, 2.4, 1.2Hz, H _o) 8,62 (d, 1H, <i>J</i> 2Hz, H _{o'}) 10,14 (sl, 1H)

2.3.4 Espectroscopia de ^{13}C RMN (100MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)) das amidrazonas **49** e da hidrazida **52a**

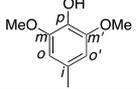
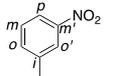
Os dados espectroscópicos de ^{13}C RMN dos compostos **49** e da hidrazida **52a** encontram-se na tabela **4**. A atribuição dos sinais foi feita a partir da análise conjunta dos espectros de ^{13}C RMN, e também dos espectros bidimensionais de HMQC e HMBC.

Os espectros de HMQC das amidrazonas **49** mostraram o acoplamento direto entre o próton $\text{C}_\alpha\text{-H}$ e C_α e entre os $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ e os correspondentes carbonos aromáticos C_{sp^2} . Pela análise dos espectros de HMBC foi possível observar o acoplamento entre o próton da função imina $\text{C}_\alpha\text{-H}$ e o C_i da unidade fenólica, também foi possível observar o acoplamento com os carbonos C_o . O carbono imínico C_α surge a valores entre δ 134,35-139,78 ppm, o C_α do composto **49f** surge a um campo um pouco mais baixo δ 134,35 ppm em comparação com os outros compostos (tabela **4**). Relativamente à hidrazida **52a** no espectro de HMBC foi possível observar o acoplamento do hidrogénio presente em C_o com o carbono C_α e o carbono C_i . O C_α da hidrazida **52a** aparece a um valor de δ 163,54 ppm mais alto, relativamente ao C_α das amidrazonas **49** (tabela **4**).

Tabela 4 - Caracterização espectroscópica de ^{13}C RMN (100MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)) das amidrazonas **49** e da hidrazida **52a**

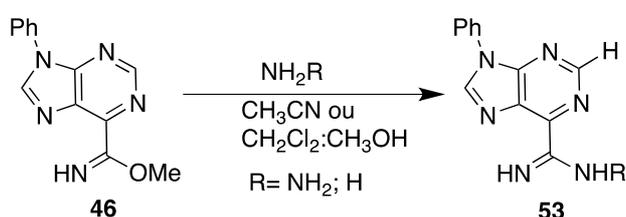


Composto	R	$\text{C}_\alpha\text{-H}$	R
49a		139,40	115,33 (C_m); 126,64 (C_o); 157,18 (C_p); 127,45 (C_i)
49b		139,78	111,83 ($\text{C}_{o'}$); 115,42 (C_o); 117,68 (C_m); 145,37 ($\text{C}_{m'}$); 145,53 (C_p); 127,99 (C_i)
49c		139,41	55,35 (OMe); 107,97 ($\text{C}_{o'}$); 115,26 (C_m); 119,09 (C_o); 146,58 (C_p); 147,79 ($\text{C}_{m'}$); 127,97 (C_i)
49d		136,60	126,62 (C_o); 128,49 (C_m); 131,48 (C_p); 135,41 (C_i)
49e		138,81	55,23 (OMe; C_p); 55,48 (MeO, $\text{C}_{m'}$); 107,35 ($\text{C}_{o'}$); 111,55 (C_o); 118,75 (C_m); 148,64 (C_p); 148,91 ($\text{C}_{m'}$); 129,36 (C_i)
49f		134,35	55,75 ($\text{C}_{m'}$); 55,78 (OMe C_o/C_p); 56,47 (OMe C_o/C_p); 98,34 ($\text{C}_{m'}$); 107,53 ($\text{C}_{o'}$); 143,12 (C_o); 149,52 (C_p); 150,83 (C_m); 116,16 (C_i)

49g		139,67	55,92 (OMe); 102,82 (Co/Co'); 135,62 (Cp); 148,13 (Cm/Cm'); 126,93 (Ci)
52a		163,54	121,77 (Co'); 125,68 (Co); 130,15 (Cm); 133,23 (Cp); 162,29 (Cm'); 147,78 (Ci)

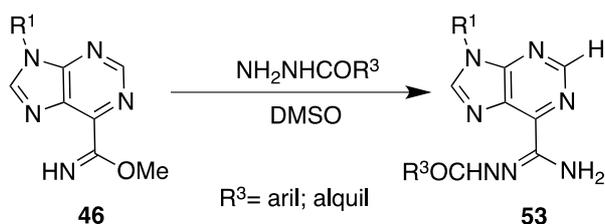
2.4 Síntese de 6-carbohidrazinoamidopurinas 53

A reatividade das 6-imidatopurinas **46** com nucleófilos de nitrogénio tem vindo a ser estudada no nosso grupo de investigação a fim de gerar os compostos com estrutura **53** (esquema **17**). Resultados obtidos anteriormente mostraram que as 6-imidatopurinas **46** reagem eficientemente com esses nucleófilos na presença de catálise ácida à temperatura ambiente. Numa primeira abordagem na síntese destes compostos **53**, foi usado como solvente o acetonitrilo (CH_3CN) e também uma mistura de solventes, especificamente diclorometano (CH_2Cl_2) e metanol (CH_3OH) (esquema **17**) [44].



Esquema 17

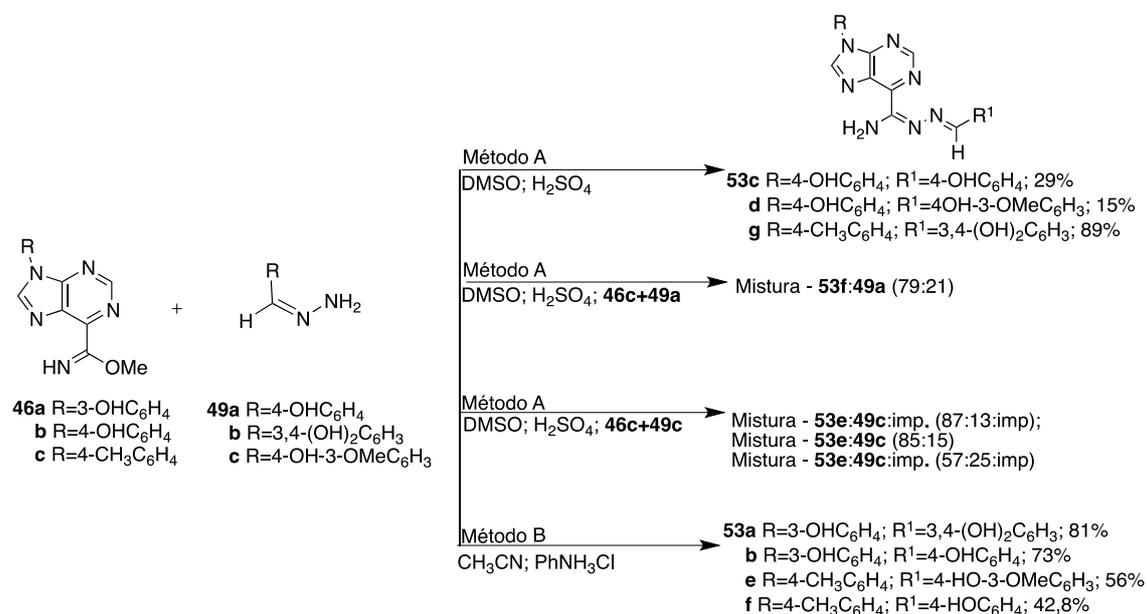
Mais tarde, novos compostos **53** foram sintetizados por reação das 6-imidatopurinas **46** com nucleófilos de nitrogénio na presença de catálise ácida usando-se como solvente o DMSO à temperatura ambiente (esquema **18**) [45].



Esquema 18

2.4.1 Reação das imidatopurinas **46** com amidrazonas **49**

Com base em resultados descritos anteriormente na literatura, [44-45] fez-se reagir as 6-imidatopurinas **46** com as amidrazonas **49** de acordo com o esquema **19**.



Esquema 19

Assim, começou-se por reagir a 6-imidatopurina **46b** com 1,5 equivalentes de amidrazona **49a e 49c** e a 6-imidatopurina **46c** com a amidrazona **49b** em DMSO com catálise ácida (H₂SO₄) à temperatura ambiente (esquema **19**, Método A). Seguiram-se as reações por TLC e após 25 minutos a 1 dia de reação, o TLC mostrou ausência de reagente de partida **46**. Às misturas reacionais foi adicionada água, induzindo a precipitação de sólido. Os sólidos foram filtrados, lavados com água e umas gotas de éter etílico. Por análise dos dados espectroscópicos de IV, ¹H RMN e ¹³C RMN, foi possível a identificação dos compostos como 6-carbohidrazonamidapurina **53c-d e g**. Os compostos **53c-d** foram obtidos com rendimentos baixos devido à solubilidade destes no meio reacional, contudo **53g** foi isolado com um bom rendimento devido à sua insolubilidade no meio reacional.

Fez-se também reagir a 6-imidatopurina **46c** com a amidrazona **49a** nas condições acima descritas. Por análise do espectro de ¹H RMN do sólido isolado, identificou-se uma mistura de **49a** com **53f** numa proporção de 21:79. A presença de **49a** no sólido isolado deve-se à insolubilidade deste reagente no solvente usado para o isolamento do

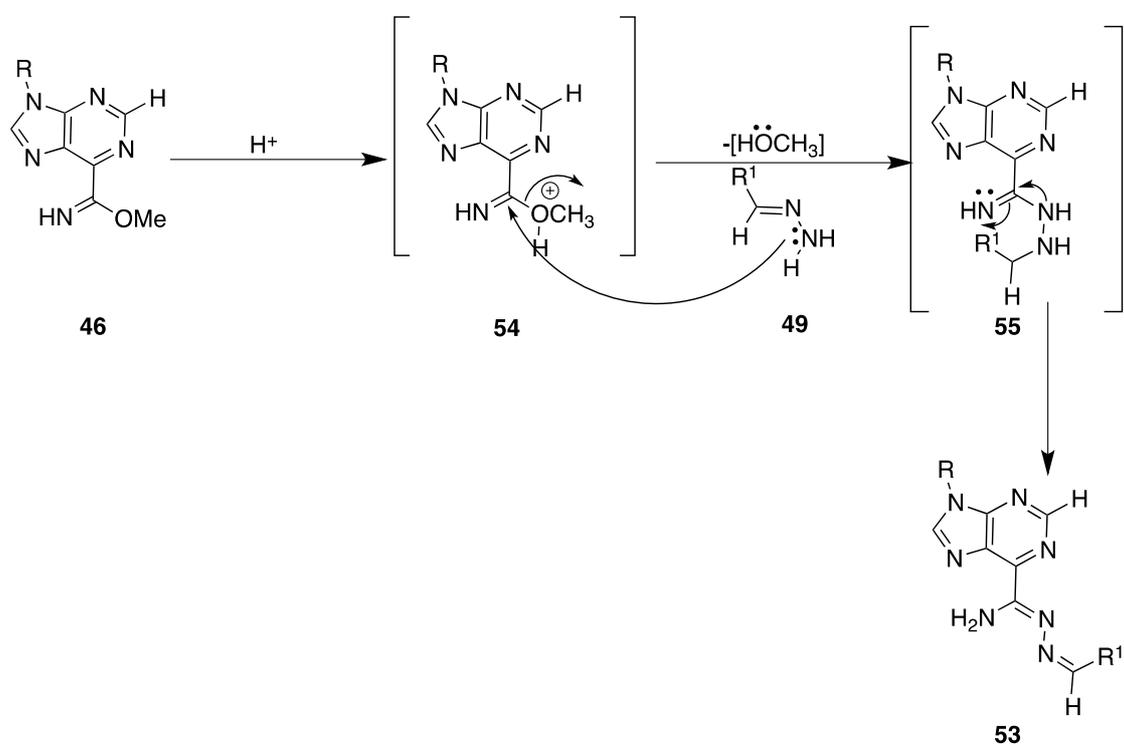
produto. Numa tentativa de purificação do produto, o sólido foi sujeito a um processo de recristalização, contudo foi isolado de novo uma mistura dos dois compostos.

Efetuuou-se também a reação da 6-imidatopurina **46c** com a amidrazona **49c**. Esta reação foi realizada três vezes, e em todas as tentativas foram isolados sólidos cuja análise por ^1H RMN mostrou tratar-se misturas de produto **53e** com a amidrazona **49c** e uma impureza desconhecida, em diferentes proporções (esquema **19**). Também nestes casos se tentou purificar o produto por recristalização, contudo foram obtidas novamente misturas. Considerando os resultados obtidos nestas últimas reações e a solubilidade das amidrazonas **49a-b**, decidiu-se efetuar a reação da 6-imidatopurina **46a** com as amidrazonas **49a-b**, segundo o procedimento também já descrito anteriormente na literatura [44]. Sendo assim, fez-se reagir **46a** com as amidrazonas **49a-b** em excesso (1,05 equiv.), usando como solvente o acetonitrilo (CH_3CN) e como catalisador o cloreto de anilínio (PhNH_3Cl) (esquema **19**, Método B). As reações foram seguidas por TLC, e quando se verificou a ausência de reagente **49a** considerou-se a reação terminada. Os sólidos foram filtrados diretamente do meio reacional, lavados com CH_3CN e, por fim, com umas gotas de éter etílico. Após a análise dos espectros de IV, ^1H RMN e ^{13}C RMN os sólidos isolados foram identificados como 6-carbohidrazonamidas **53a-b**, com bons rendimentos devido ao produto ser pouco solúvel no meio reacional (esquema **19**).

Como pelo Método A não foi possível obter um produto puro das reações da 6-imidatopurina **46c** com as amidrazonas **49a** e **49c**, estas reações foram realizadas também seguindo as condições reacionais do Método B. Seguiu-se as reações por TLC e após 2-3 dias de reação verificou-se a ausência de reagente de partida **46**. Os sólidos foram isolados diretamente do meio reacional e lavados com CH_3CN e umas gotas de éter etílico. Quando analisados os espectros de IV, ^1H RMN e ^{13}C foi possível identificar os sólidos como 6-carbohidrazonamidopurinas **53e-f**. Os produtos foram obtidos com rendimentos moderados, uma vez que estes são um pouco solúveis no meio reacional (esquema **19**).

2.4.2 Mecanismo da reação

As 6-carbohidrazonamidapurinas **53**, são formadas a partir da reação das 6-imidatopurinas **46** com amidrazonas **49**. As 6-imidatopurinas **46** na presença de catálise ácida, podem sofrer protonação na função imidato, ficando esta ativada para o ataque de um nucleofílico **49**. O nitrogénio terminal da amidrazona **49**, ataca o carbono eletropositivo para gerar um intermediário **55**, após eliminação de metanol. Este último em solução evolui para o composto final, a 6-carbohidrazonamidopurina **53** (esquema 20).



Esquema 20

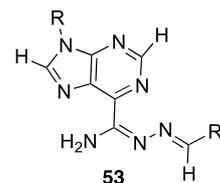
2.5 Caracterização física, analítica e espectroscópica das 6-carbohidrazonamidapurinas

53

2.5.1 Dados físicos e analíticos para as 6-carbohidrazonamidapurinas

Os dados de espectrometria de massa permitiram confirmar as fórmulas moleculares dos compostos **53**.

Tabela 5 - Dados físicos e analíticos das 6-carbohidrazonamidapurinas **53**



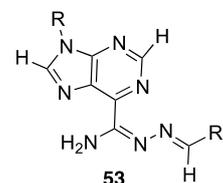
Composto	R	R ¹	η (%)	P.f. (°C)	Fórmula molecular; Mr	C; H; N; S (%) Valores obtidos (Valores calculados)	m/z
53a			80	226-227	C ₂₀ H ₁₆ N ₆ O ₃ 389,37	a) (58,61; 3,88; 25,18)	390,16 [M+1] ⁺ (100%)
53b			73	247-248	C ₂₀ H ₁₆ N ₆ O ₂ 373,37	a) (61,12; 4,05; 26,26)	374,15 [M+1] ⁺ (100%)
53c			29	245-246	C ₂₀ H ₁₆ N ₆ O ₂ 373,37	a) (61,12; 4,05; 26,26)	374,16 [M+1] ⁺ (100%)
53d			15	154-155	C ₂₁ H ₁₈ N ₆ O ₃ 403,39	a) (59,55; 4,25; 24,31)	404,17 [M+1] ⁺ (100%)
53e			59	220-221	C ₂₁ H ₁₈ N ₆ O ₂ 401,42	a) (62,83; 4,77; 24,42)	402,21 [M+1] ⁺ (100%)
53f			43	249-250	C ₂₁ H ₁₈ N ₆ O 371,40	a) (64,68; 4,61; 26,40)	372,18 [M+1] ⁺ (100%)
53g			89	190-191	C ₂₂ H ₂₀ N ₆ O ₂ 387,39	a) (62,01; 4,42; 25,31)	388,18 [M+1] ⁺ (100%)

a) Os valores experimentais de análise elementar ainda não se encontram disponíveis à data da escrita deste trabalho

2.5.2 Espectroscopia de IV (Nujol/cm⁻¹) das 6-carbohidrazonamidopurinas **53**

Os compostos **53** apresentam nos espectros de IV bandas de absorção com intensidades variáveis com valores compreendidos entre 3089 a 3475 cm⁻¹ que são sinais que podem ser atribuídos às vibrações de estiramento dos sinais N-H que se apresentam a valores mais altos e C-H que se apresentam com valores mais baixos. A região compreendida entre os 1514 e 1694 cm⁻¹ é caracterizada por um grupo de bandas de intensidade variável, que resulta das vibrações de estiramento C=C e C=N e também das vibrações de deformação angular das ligações N-H (tabela 6).

Tabela 6 - Caracterização espectroscópica de IV (Nujol/cm⁻¹) das 6-carbohidrazonamidopurinas **53**



Composto	R	R ¹	3500-3000	1700-1500
53a			3443 (i); 3328 (m); 3265 (m)	1682 (i); 1584 (m); 1542 (m); 1509 (i)
53b			3441 (i); 3326 (m); 3095 (f)	1672 (i); 1592 (i); 1508 (f)
53c			3468 (i); 3339 (m)	1684 (m); 1625 (i); 1600 (f); 1575 (i); 1514(i)
53d			3446 (i); 3286 (m); 3089 (f)	1630 (m); 1583 (i); 1514 (i)
53e			3452 (m); 3337 (i)	1613 (i); 1577 (f); 1565 (i); 1519 (i)
53f			3475 (i); 3321 (m); 3094 (f)	1622 (i); 1588 (f); 1564 (i); 1514 (i)
53g			3553 (i); 3489 (m)	1607 (i); 1591 (i); 1564 (i); 1518 (i)

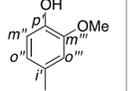
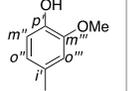
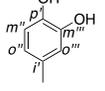
2.5.3 Caracterização espectroscópica de ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6), δ (ppm) das 6-carbohidrazonamidopurinas **53**

Nos espectros de ^1H RMN é possível identificar dois singletos que correspondem aos prótons $\text{C}_2\text{-H}$ e $\text{C}_8\text{-H}$, com desvios químicos compreendidos δ 9,01-9,23 ppm e 8,93-9,30 ppm, respetivamente. Foi possível identificar também um singlete correspondente ao $\text{C}_{10}\text{-H}$ com um valor de desvio químico compreendido δ 8,36-8,65 ppm. A função amina aparece no espectro como um singlete largo a desvios químicos compreendidos δ 7,14-7,26 ppm. Este sinal não aparece nos espectros dos compostos **53a-b e 53f**, cujos espectros foram realizados numa mistura de DMSO e TFA (tabela 7).

Tabela 7 - Caracterização espectroscópica de ^1H RMN das 6-carbohidrazonamidapurinas **53** (400MHz, DMSO- d_6), δ (ppm)



Composto	R	R ¹	C ₂ -H	C ₈ -H	C ₁₀ -H	R	R ¹ / NH ₂
53a			9,12 (s,1H)	9,13 (s,1H)	8,42 (s,1H)	6,93 (ddd, 1H, J 0.8, 2, 8Hz, Hp) 7,32 (dd, 1H, J 2, 8Hz, Ho) 7,36 (t, 1H, J 2.4Hz, Ho') 7,44 (t, 1H, J 8Hz, Hm) 10,04 (sl, 1H, OH)	6,83 (d, 1H, J 8Hz, Hm'') 7,22 (dd, 1H, J 2, 8Hz, Ho'') 7,40 (d, 1H, J 2Hz, Ho''') 9,62 (sl, 1H, OH)
53b			9,23 (s,1H)	9,30 (s,1H)	8,65 (s,1H)	6,96 (ddd, 1H, J 0.8, 2, 8.4Hz, Hp) 7,31 (ta, 1H, J 2HZ, Ho) 7,36 (dd, 1H, J 2, 8.4Hz, Ho') 7,44 (t, 1H, J 8.4Hz, Hm) 10,19 (s, 1H, OH)	6,90 (d, 2H, J 8.8Hz, Hm'') 7,87 (d, 2H, J 8.8Hz, Ho'') 10,37 (sl, 1H, OH)
53c			9,01 (s,1H)	8,96 (s,1H)	8,43 (s,1H)	6,98 (d, 2H, J 8.8Hz, Hm) 7,64 (d, 2H, J 8.8Hz, Ho) 9,92 (sl, 1H, OH)	6,84 (d, 2H, J 8.8Hz, Hm'') 7,19 (sl, 2H, NH ₂) 7,78 (d, 2H, J 8.8Hz, Ho'')

53d			9,01 (s,1H)	8,93 (s,1H)	8,42 (s,1H)	6,98 (d, 2H, <i>J</i> 8.8Hz, <i>Hm</i>) 7,64 (d, 2H, <i>J</i> 8.8Hz, <i>Ho</i>) 9,87 (sl, 1H, OH)	6,84 (d, 1H, <i>J</i> 8Hz, <i>Hm''</i>) 7,24 (dd, 1H, <i>J</i> 2, 8Hz, <i>Ho''</i>) 7,26 (sl, 2H, NH ₂) 7,62 (d, 1H, <i>J</i> 3.6Hz, <i>Ho'''</i>)
53e			9,04 (s,1H)	9,03 (s,1H)	8,42 (s,1H)	2,40 (s, 3H, CH ₃) 7,45 (d, 2H, <i>J</i> 8.4Hz, <i>Hm</i>) 7,78 (d, 2H, <i>J</i> 8.4Hz, <i>Ho</i>)	3,86 (s, 3H, OMe) 6,84 (d, 1H, <i>J</i> 8Hz, <i>Hm''</i>) 7,26 (dd, 3H, <i>J</i> 1.6, 8Hz, <i>Ho''</i> +NH ₂) 7,63 (d, 1H, <i>J</i> 1.6Hz, <i>Ho'''</i>) 9,47 (sl, 1H, OH)
53f			9,04 (s,1H)	9,03 (s,1H)	8,45 (s,1H)	2,39 (s, 3H, CH ₃) 7,43 (d, 2H, <i>J</i> 8.4Hz, <i>Hm</i>) 7,76 (d, 2H, <i>J</i> 8.4Hz, <i>Ho</i>)	6,85 (d, 2H, <i>J</i> 8.4Hz, <i>Hm''</i>) 7,78 (d, 2H, <i>J</i> 8.4Hz, <i>Ho''</i>) 9,97 (sl, 1H, OH)
53g			9,04 (s,1H)	9,03 (s,1H)	8,36 (s,1H)	2,40 (s, 3H, CH ₃) 7,44 (d, 2H, <i>J</i> 8.4Hz, <i>Hm</i>) 7,79 (d, 2H, <i>J</i> 8.4Hz, <i>Ho</i>)	6,80 (d, 1H, <i>J</i> 8.4Hz, <i>Hm''</i>) 7,14 (sl, 2H, NH ₂) 7,19 (dd, 1H, <i>J</i> 2, 8Hz, <i>Ho''</i>) 7,38 (d, 1H, <i>J</i> 2Hz, <i>Ho'''</i>) 9,50 (sl, 1H, OH)

2.5.4 Caracterização espectroscópica de ^{13}C RMN (100MHz, DMSO- d_6), δ (ppm) das 6-carbohidrazonamidapurinas **53**

Os espectros de HMQC dos compostos **53** mostram um acoplamento direto entre os prótons $\text{C}_2\text{-H}$ e $\text{C}_8\text{-H}$ com os carbonos correspondentes C_2 e C_8 , estes carbonos aparecem com desvios químicos compreendidos δ 151,72-152,22 ppm e 146,34-148,50 ppm, respectivamente. Através do espectro de HMBC foi possível a atribuição dos sinais de C_4 , C_5 e C_6 que se apresentam com desvios químicos compreendidos δ 152,46-153,00 ppm, 131,09-131,94 ppm e 142,11-148,93, respectivamente. Os carbonos C_9 e C_{10} aparecem a desvios químicos mais altos com valores correspondidos δ 154,35-154,93 ppm e 155,59-156,43 ppm (tabela **8**).

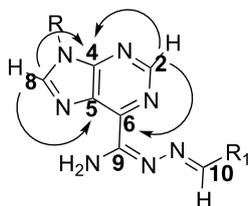
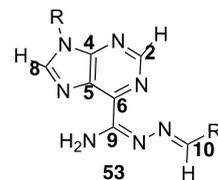
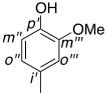
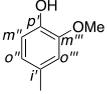
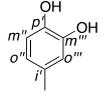


Fig.17 – Correlações em HMBC das 6-carbohidrazonamidapurinas **53**

Tabela 8 - Caracterização espectroscópica de ^{13}C RMN das 6-carbohidrazonamidapurinas **53c-e** e **53g**(100MHz, DMSO- d_6), δ (ppm) e das **53a-b** e **53f** (100MHz, DMSO- d_6 -TFA), δ (ppm))



Composto	R	R ¹	C ₂ /C ₈	C ₉ /C ₁₀	C-núcleo purina	R	R ¹
53a			151,99	154,44	131,63 (C ₅)	110,86 (Co')	114,73 (Co''')
			147,26	156,43	148,93 (C ₆) 152,65 (C ₄)	114,15 (Co) 115,48 (Cp) 130,57 (Cm) 134,95 (Ci) 158,33(Cm')	115,59 (Cm'') 121,81 (Co'') 125,90 (Ci') 145,66 (Cm''') 148,93 (Cp') ^{a)}
53b			152,22	154,35	131,94 (C ₅)	111,00 (Co')	115,96 (Cm'')
			148,50	156,36	142,11 (C ₆) 153,00 (C ₄)	114,27 (Co) 115,82 (Cp) 130,68 (Cm) 134,69 (Ci) 158,46(Cm')	124,29 (Ci') 130,96 (Co'') 161,21 (Cp')

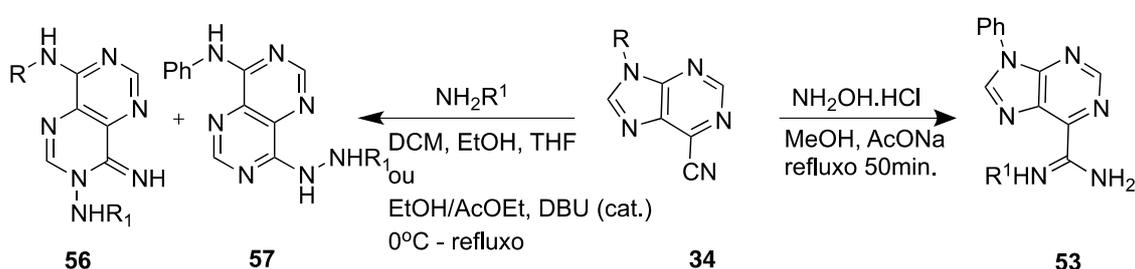
53c			151,72 146,60	154,88 155,59	131,09 (C ₅) 148,49 (C ₆) 152,59 (C ₄)	115,59 (C _m) 125,48 (C _i) 125,70 (C _o) 157,50 (C _p)	115,23 (C _{m''}) 126,38 (C _{i'}) 129,89 (C _{o''}) 159,63 (C _{p'})
53d			151,79 146,69	154,98 155,86	131,15 (C ₅) 148,57 (C ₆) 152,66 (C ₄)	116,01 (C _m) 125,53 (C _i) 125,79 (C _o) 157,56 (C _p)	55,78 (OMe) 110,42 (C _{o'''}) 115,34 (C _{m''}) 123,12 (C _{o''}) 126,89 (C _{i'}) 148,03 (C _{m'''}) 149,23 (C _{p'})
53e			151,87 146,40	154,93 155,88	131,35 (C ₅) 148,50 (C ₆) 152,51 (C ₄)	20,73 (CH ₃) 123,73 (C _o) 130,09 (C _m) 131,75 (C _i) 138,00 (C _p)	55,77 (OMe) 110,43 (C _{o'''}) 115,33 (C _{m''}) 123,16 (C _{o''}) 126,87 (C _{i'}) 148,02 (C _{m'''}) 149,24 (C _{p'})
53f			151,76 146,34	154,89 155,72	131,32 (C ₅) 148,62 (C ₆) 152,46 (C ₄)	20,70 (CH ₃) 123,65 (C _o) 130,04 (C _m) 131,80 (C _i) 137,93 (C _p)	115,60 (C _{m''}) 126,40 (C _{i'}) 129,95 (C _{o''}) 159,69 (C _{p'})
53g			151,87 146,39	154,71 156,18	131,32 (C ₅) 148,59 (C ₆) 152,51 (C ₄)	20,73 (CH ₃) 123,80 (C _o) 130,17 (C _m) 131,74 (C _i) 138,00 (C _p)	114,48 (C _{o'''}) 115,56 (C _{m''}) 121,28 (C _{o''}) 126,83 (C _{i'}) 145,55 (C _{m'''}) 148,26 (C _{p'})

a) Os carbonos C₆ e C_{p'} do composto **53a** aparecem sobrepostos a δ 148,93 ppm

2.6 Síntese das 3,4-dihidropirimido[5,4-d]pirimidinas

Durantes estes últimos anos, o nosso grupo de investigação desenvolveu métodos de síntese que permitem gerar as 3,4-dihidropirimido[5,4-d]pirimidinas **56** por reação de 6-cianopurinas **34** com nucleófilos de nitrogénio [44, 46-48]. O método de síntese desenvolvido é bastante abrangente, pois permite gerar uma grande variedade de compostos **56** com diferentes substituintes e também alguns compostos **57**.

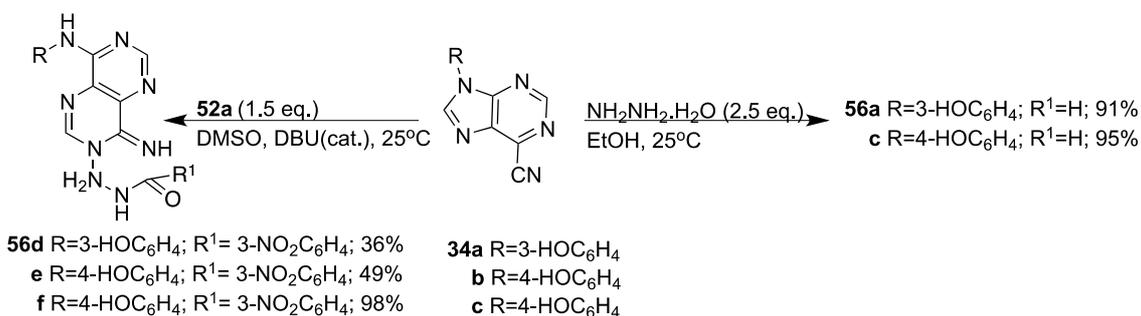
Não obstante, as reações devem ser controladas com cuidado, dado que podem existir reações competitivas gerando produtos como **53** (esquema 21).



Esquema 21

2.6.1 Reação das 6-cianopurinas com a hidrazina e 3-nitrobenzohidrazida

Tendo em atenção os resultados apresentados na literatura fez-se reagir as 6-cianopurinas **34a-c** com dois nucleófilos de azoto, a hidrazina e a 3-nitrobenzohidrazida **52a** (esquema 22).



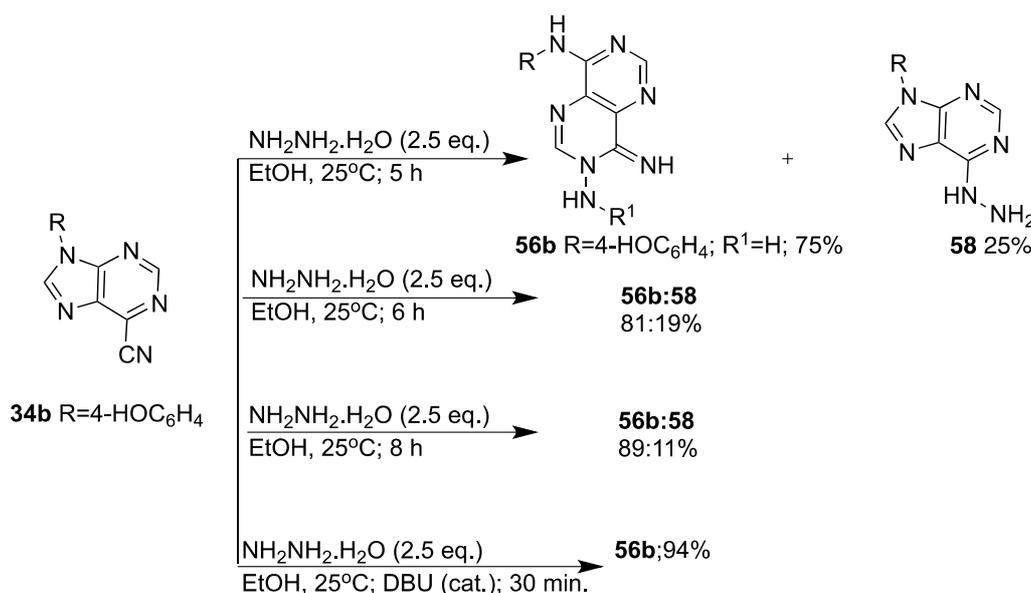
Esquema 22

As reações das 6-cianopurinas **34a** e **34c** com a hidrazina ocorreram em etanol com um excesso de hidrazina (2.5 equiv.) à temperatura de 25°C (esquema 22). As reações foram

seguidas por TLC e após se verificar ausência do reagente de partida **34**, deram-se por terminadas. Os sólidos isolados foram identificados, por análise dos seus espectros de IV, ^1H RMN e ^{13}C RMN como **56a** e **56c**.

Os compostos **56d-f**, foram obtidos por reação das 6-cianopurinas **34a-c** com a 3-nitrobenzohidrazida **52a** (1,5 equiv.) usando como solvente o DMSO, e catálise básica (DBU), à temperatura de 25°C (esquema **22**). As reações foram monitorizadas por TLC, e quando foi verificada a ausência de reagente de partida, considerou-se as reações terminadas. Após adição de água à mistura reacional precipitaram sólidos que foram isolados e identificados como **56d-f** após analisados os seus espectros de IV, ^1H RMN e ^{13}C RMN. Estes produtos foram obtidos com rendimentos baixos, com exceção do composto **56f**.

No caso da reação da 6-cianopurina **34b** com hidrazina, verificou-se que a síntese desta ocorria de forma limpa apenas na presença de catálise básica (esquema **23**).



Esquema 23

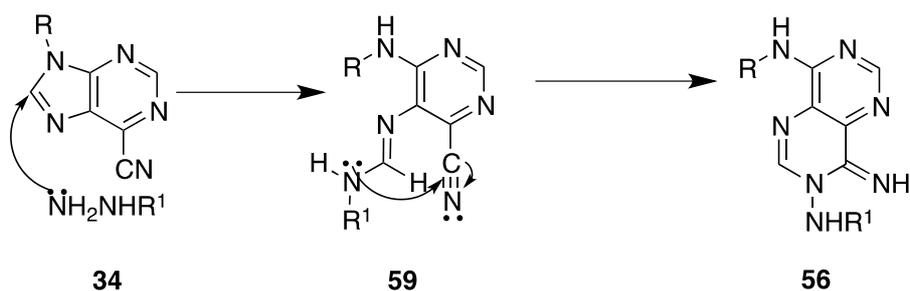
Inicialmente fez-se reagir a 6-cianopurina **34b** com a hidrazina (2,5 equiv.) usando como solvente o etanol. Monitorizou-se a reação por TLC e ao fim de 5 horas considerou-se a reação terminada. O sólido isolado foi identificado como uma mistura de **56b** com um subproduto **58**, numa proporção de (75:25), por análise do espectro de ^1H RMN. Repetiu-se de novo a reação aumentando o tempo. Os sólidos isolados das reações foram

obtidos como misturas de **56b** com o subproduto **58**, em diferentes proporções (81:19) e (89:11) (esquema **23**).

A reação foi repetida, mas usou-se catálise de DBU (esquema **23**). Quando o DBU foi adicionado à mistura reacional, observou-se a solubilização do reagente seguido da precipitação de um novo sólido. O TLC efetuado da mistura reacional mostrou ausência do reagente de partida **34b**, e o sólido em suspensão foi filtrado e lavado com etanol e umas gotas de éter etílico. O composto isolado foi identificado como **56b** após análise do seu espectro de IV, ^1H RMN e ^{13}C RMN.

2.6.2 Mecanismo de reação

O mecanismo para a formação das 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas **56** a partir das 6-cianopurinas **34**, envolve um ataque nucleofílico do nucleófilo ao carbono C₈ do anel de purina, com a abertura deste para gerar **59**. O novo anel de pirimidina é formado por ataque do azoto do nucleófilo ao grupo nitrilo dando origem ao composto **56** (esquema 24).



Esquema 24

2.7 Caracterização física, analítica e espectroscópica das 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas 56

2.7.1 Dados físicos e analíticos para as 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas 56

Os dados obtidos por espectrometria de massa apoiam a fórmula molecular dos compostos 56.

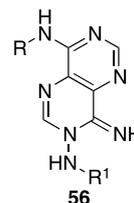


Tabela 9 - Dados físicos e analíticos das 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas 56

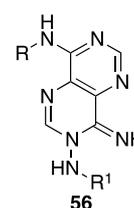
Composto	R	R ¹	η (%)	P. f. (°C)	Fórmula molecular; Mr	C; H; N; S; (%) Valores obtidos (Valores calculados)	m/z
56a		H	91	243-244	C ₁₂ H ₁₁ N ₇ O 269,26	a) (53,53; 4,12; 36,41)	270,12 [M+1] ⁺ (100%)
56b			84	245-246	C ₁₂ H ₁₁ N ₇ O 269,26	a) (53,53; 4,12; 36,41)	270,12 [M+1] ⁺ (51,82%)
56c			95	238-239	C ₁₃ H ₁₃ N ₇ 267,29	a) (58,42; 4,90; 36,68)	268,14 [M+1] ⁺ (100%)
56d			36	305-306	C ₁₉ H ₁₄ N ₈ O ₄ 418,37	a) (54,55; 3,37; 26,78)	417,15 [M-1] ⁻ (100%)
56e			49	309-310	C ₁₉ H ₁₄ N ₈ O ₄ (418,37)	a) (54,55; 3,37; 26,78)	419,17 [M+1] ⁺ (72,73%)
56f			98	311-312	C ₂₀ H ₁₆ N ₈ O ₃ 416,39	a) (57,69; 3,87; 26,91)	415,18 [M-1] ⁻ (100%)

a) Os valores experimentais de análise elementar ainda não se encontram disponíveis à data da escrita deste trabalho

2.7.2 Espectroscopia de IV (Nujol/cm⁻¹) das 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas **56**

As 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas **56** apresentam nos espectros de IV bandas de absorção de intensidade forte e média, com valores compreendidos entre 3065 a 3499 cm⁻¹ que podem ser atribuídos às vibrações de estiramento das ligações N-H e C-H. A região compreendida entre os 1514 e 1688 cm⁻¹ é caracterizada por um grupo de bandas de intensidade variável, que resulta das vibrações de estiramento C=C e C=N e também das vibrações de deformação angular das ligações do N-H (tabela **10**).

Tabela 10 - Caracterização espectroscópica de IV (Nujol/cm⁻¹) das 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas **56**



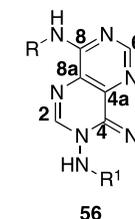
Composto	R	R ¹	3500-3000	1700-1500
56a		H	3361(i); 3322(i); 3293 (i);	1646(i); 1611(i); 1602(i); 1582(i); 1526(m)
56b			3372(m); 3312(m); 3265(m); 3188(m); 3065(m)	1631(i); 1611(i); 1582(i); 1562(i); 1514(m)
56c			3350(m); 3261(m);	1640(m); 1603(i); 1556(m); 1530(i);
56d			3362(i); 3176(m); 3093 (m)	1657(i); 1607(m); 1576(i); 1538(m)
56e			3499(i); 3422(i); 3368(i); 3147(m)	1688(i); 1657(i); 1610(i); 1577(i); 1554(i); 1524(i)
56f			3107(m); 3342(i); 3361(i)	1669(i); 1613(m); 1586(f); 1549(m); 1524(i)

2.7.3 Caracterização espectroscópica de ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)) das 3,4-dihidropirimido[5,4- d]pirimidinas **56**

Por análise dos espectros de ^1H RMN dos compostos **56**, foi possível atribuir a $\text{C}_2\text{-H}$ o singlete que aparecia com valores de desvio químico entre δ 8,14-8,68 ppm, foi também possível atribuir ao $\text{C}_6\text{-H}$ que se apresenta como um singlete, valores de desvio químico de δ 8,43-8,73 ppm.

As atribuições dos sinais a cada um dos prótons presentes nas moléculas foram confirmadas após análise dos espectros de HMBC e HMQC. Na maioria dos espectros é possível observar também um singlete bem definido, que foi atribuído ao 8-NH que aparece com desvios químicos δ 9,41-9,54 ppm e no caso das estruturas com a função hidrazida aparece com desvios químicos superiores δ 10,04-10,15 ppm (tabela **11**).

Tabela 11 - Caracterização espectroscópica de ^1H RMN das 3,4-dihidropirimido[5,4- d]pirimidinas **56** (400MHz, DMSO- d_6), δ (ppm).



Composto	R	R ¹	C ₂ -H	C ₆ -H	R	8-NH/4-NH/R ¹
56a		H	8,16 (s,1H)	8,53 (s,1H)	6,49 (ddd, 1H, J 0.8, 2.4, 8Hz, Hp) 7,10 (t, 1H, J 8Hz, Hm) 7,26 (ddd, 1H, J 0.8, 2, 8Hz, Ho) 7,48 (ta, 1H, J 2.4, 2Hz, Ho')	5,77 (s, 2H, NH ₂) 8,36 (s, 1H, 4-NH) 9,43 (s, 1H, 8-NH)
56b			8,14 (s,1H)	8,43 (s,1H)	6,72 (d, 2H, J 8.8Hz, Ho) 7,59 (d, 2H, J 8.8Hz, Hm)	5,76 (s, 2H, NH ₂) 8,30 (s, 1H, 4-NH); 9,41 (s, 1H, 8-NH);
56c			8,17 (s,1H)	8,50 (s,1H)	2,27 (s, 3H, CH ₃) 7,14 (d, 2H, J 8Hz, Hm); 7,76 (d, 2H, J 8,4Hz, Ho);	5,77 (s, 2H, NH ₂) 8,34 (s, 1H, 4-NH) 9,54 (s, 1H, 8-NH)

56d			8,68 (s,1H)	8,73 (s,1H)	8,56 (ddd, 1H, <i>J</i> 0.8, 2.4, 8Hz, <i>H_p</i>) 7,16 (t, 1H, <i>J</i> 8Hz, <i>H_m</i>) 7,34 (dd, 1H, <i>J</i> 2, 8Hz, <i>H_o</i>) 7,49 (ta, 1H, <i>J</i> 2Hz, <i>H_{o'}</i>)	7,69 (t, 1H, <i>J</i> 8Hz, <i>H_{m''}</i>) 8,28 (ddd, 1H, <i>J</i> 1.2, 2.4, 8Hz, <i>H_{p'}</i>) 8,54 (dt, 1H, <i>J</i> 1.2, 7.6Hz, <i>H_{o''}</i>) 8,92 (dd, 1H, <i>J</i> 1.6, 2.4 Hz, <i>H_{o'''}</i>) 9,51 (sl, 2H, 4-NH+OH) 10,14 (s, 1H, 8-NH)
56e			8,63 (s,1H)	8,65 (s,1H)	6,79 (d, 2H, <i>J</i> 8.8Hz, <i>H_m</i>) 7,66 (d, 2H, <i>J</i> 8.8Hz, <i>H_o</i>)	7,70 (t, 1H, <i>J</i> 8Hz, <i>H_{m''}</i>) 8,29 (dt, 1H, <i>J</i> 1.2, 8Hz, <i>H_{p'}</i>) 8,54 (d, 1H, <i>J</i> 7.6Hz, <i>H_{o''}</i>) 8,91 (ta, 1H, <i>J</i> 2Hz, <i>H_{o'''}</i>) 10,04 (sl, 2H, 4-NH+OH) 10,15 (s, 1H, 8-NH)
56f			8,64 (s,1H)	8,67(s,1H)	2,31 (s, 3H, CH ₃) 7,20 (d, 2H, <i>J</i> 8.4Hz, <i>H_m</i>) 7,81 (d, 2H, <i>J</i> 8Hz, <i>H_o</i>)	7,68 (t, 1H, <i>J</i> 8Hz, <i>H_{m''}</i>) 8,26 (ddd, 1H, <i>J</i> 0.8, 2.4, 8Hz, <i>H_{p'}</i>) 8,40 (s, 1H, 4-NH) 8,54 (d, 1H, 7.6Hz, <i>H_{o''}</i>) 8,91 (ta, 1H, <i>J</i> 2Hz, <i>H_{o'''}</i>) 10,04 (s, 1H, 8-NH)

2.7.4 Caracterização espectroscópica de RMN de ^{13}C (100MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm) das 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas 56

A partir dos espectros de ^{13}C RMN dos compostos 56 foi possível recolher o desvio químico a que apareciam todos os carbonos presentes em cada um dos compostos. A análise conjunta dos espectros de HMQC e HMBC permitiu fazer a atribuição dos sinais aos carbonos.

O espectro de HMQC mostrou uma correlação direta entre o $\text{C}_2\text{-H}$ e o $\text{C}_6\text{-H}$, aparecendo C_2 com desvios químicos δ 147,79-148,28 ppm e C_6 δ 154,80-155,98 ppm. No HMBC foi possível observar o acoplamento entre o $\text{C}_6\text{-H}$ com os carbonos C_8 e C_{4a} , com desvios químicos δ 156,35-156,62 ppm e δ 133,42-139,11 ppm respetivamente (Figura 18).

Verificou-se também o acoplamento entre $\text{C}_2\text{-H}$ e os carbonos C_4 e C_{8a} . com desvios químicos δ 152,33-156,17ppm e δ 125,19-127,80ppm. Em alguns casos foi possível observar o acoplamento entre o 8-NH e os carbonos C_8 e C_{8a} . Nos espectros com a função hidrazida foi verificado um pico com desvio químico por volta de δ 167 ppm correspondente ao carbono $\text{C}=\text{O}$.

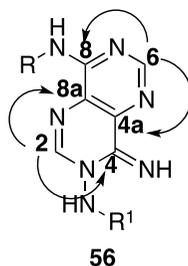
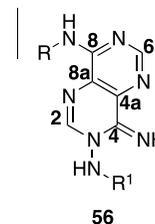


Fig.18 – Correlações em HMBC das 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas 53

Tabela 12 - Caracterização espectroscópica de ^{13}C RMN das 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas **56** (100MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm))



Composto	R	R ¹	C ₂	C ₆	C ₈ /C ₄	C _{4a} /C _{8a}	R	R ¹ /C ₉ /C _i
56a		H	148,24	154,80	156,54 156,08	138,16 125,49	108,34 (Co') 110,79 (Cp) 112,14 (Co) 129,18 (Cm) 139,58 (Ci) 157,48 (Cm')	
56b			147,93	154,98	156,60 156,17	137,81 125,19	114,91 (Cm) 123,41 (Co) 129,19 (Ci) 153,95 (Cp)	
56c			148,28	154,90	a) 156,62	a)	20,53 (CH ₃) 121,45 (Co) 128,96 (Cm) 132,75 (C-CH ₃) 136,06 (Ci)	
56d			148,00	155,98	156,54 152,47	139,11 127,63	109,30 (Co') 111,61 (Cp) 113,04 (Co) 129,12 (Cm) 157,49 (Cm') 134,35 (Ci)	122,89 (Co''') 124,31 (Cp') 129,23 (Cm'') 134,68 (Co'') 139,66 (Cm''') 147,41 (Ci') 167, 68 (C ₉)
56e			147,79	152,28	156,52 152,46	133,42 127,62	115,07 (Cm) 124,26 (Co) 154,57 (Cp)	122,92 (Co''') 124,35 (Cp') 129,15 (Cm'')

							129,47 (C _i)	134,70 (C _{o''}) 139,65 (C _{m'''}) 147,43 (C _{i'}) 167,80 (C _o)
56f			147,88	155,51	156,35 152,33	127,30 134,30 b)	20,33 (CH ₃) 121,88 (C _o) 128,80 (C _m) 133,27 (C _p) 135,47 (C _i)	122,53 (C _{o''}) 123,87 (C _{p'}) 128,80 (C _{m''}) c) 134,30 (C _{o''}) 139,90 (C _{m'''}) 147,32 (C _{i'}) 161,80 (C _o)

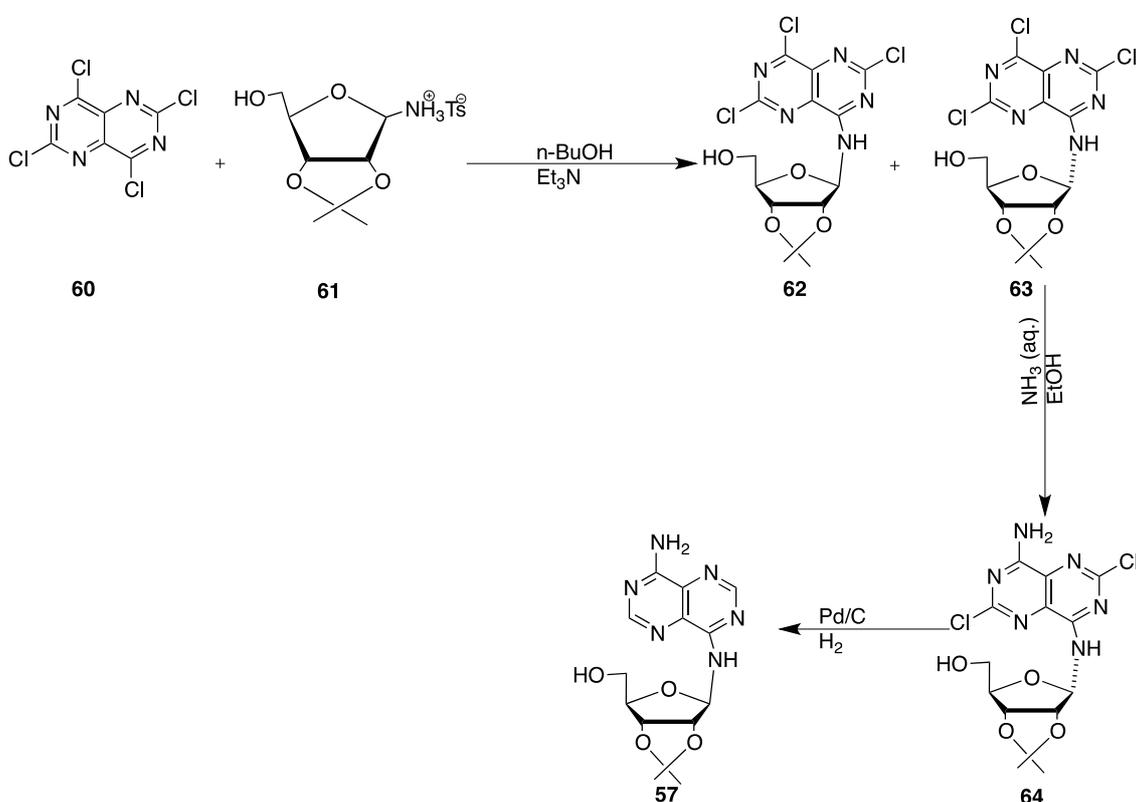
a) Não foi possível estabelecer correlação

b) Carbonos sobreposto de C_{oa}/C_{o''}

c) Carbonos sobrepostos de C_m/C_{m''}

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

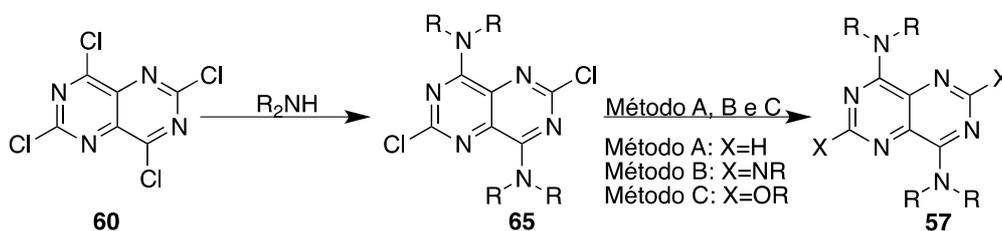
Na literatura têm vindo a ser descritos vários métodos de síntese de pirimido[5,4-*d*]pirimidina **57**. A síntese das pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **57** substituídas foi realizada a partir do derivados 2,4,6,8-tetracloro **60**. Por reação de composto **60** com o amino açúcar **61**, na presença de base (Et₃N) em butanol foram obtidos os compostos de estrutura **62-63**. Posteriormente o composto gerado **62** e o seu isómero **63** foram tratados com uma solução aquosa de amoníaco em EtOH em que apenas a estrutura **63** era reativa dando origem ao composto **64**, que por hidrogenação com Pd/C originou a pirimido[5,4-*d*]pirimidina **57** (esquema 25) [48].



Esquema 25

Curtin et al [49] também reportou a síntese da pirimido[5,4-*d*]pirimidina **57** a partir de **60** usando procedimentos ligeiramente diferentes do anteriormente descrito (esquema 26). Após reação do composto **60** com aminas secundárias e aromáticas e obtenção dos

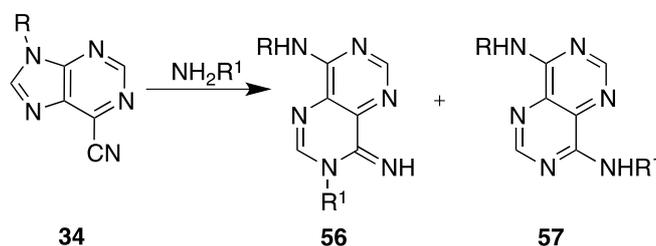
compostos **65** os autores obtiveram os compostos **57** usando três métodos diferentes (Método A, B, C).



Este grupo de investigação obteve o composto **57** a partir da hidrogenação do composto **65** com Pd/H₂/KOH (Método A). O Método B permitiu a obtenção destes mesmos compostos **57** por reação do composto **65** em THF com um excesso de amina, sob refluxo. Por último, o método utilizado por *Curtin et al* para gerar o composto **57**, consistiu na reação do composto **65** com o alcóxido de sódio, sob refluxo, utilizando o respetivo álcool como solvente (esquema **26**, Método C) [49].

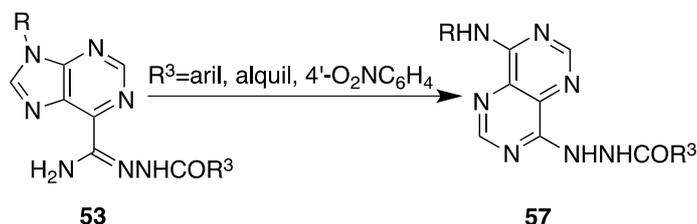
Ao longo dos anos, o nosso grupo de investigação também desenvolveu métodos de síntese para a obtenção destes compostos **57** a partir de derivados de purina [41, 44-45]. *Carvalho et al* sintetizou os compostos **57**, por reação de 6-cianopurinas **34** com aminas [44].

Desta reação, quando se usou uma amina primária, obteve-se compostos puros de estrutura **56** ou misturas de compostos **56** e **57** (esquema **27**).



Nos estudos mais recentes, efetuados pelo nosso grupo de investigação, foi reportado um método de síntese de pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **57** a partir das 6-

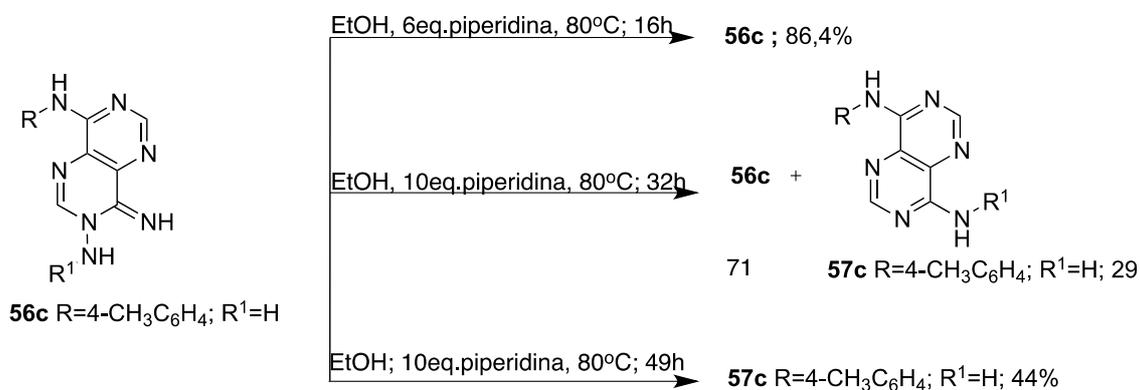
carbohidrazonamidopurinas **53** [45]. A conversão das 6-carbohidrazonamidopurinas **53** em pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **57** ocorreu em etanol ou numa mistura de solventes de etanol e DMF na presença de piperidina (esquema **28**).



Esquema 28

2.8.1 Conversão das 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas em pirimido[5,4-*d*]pirimidinas

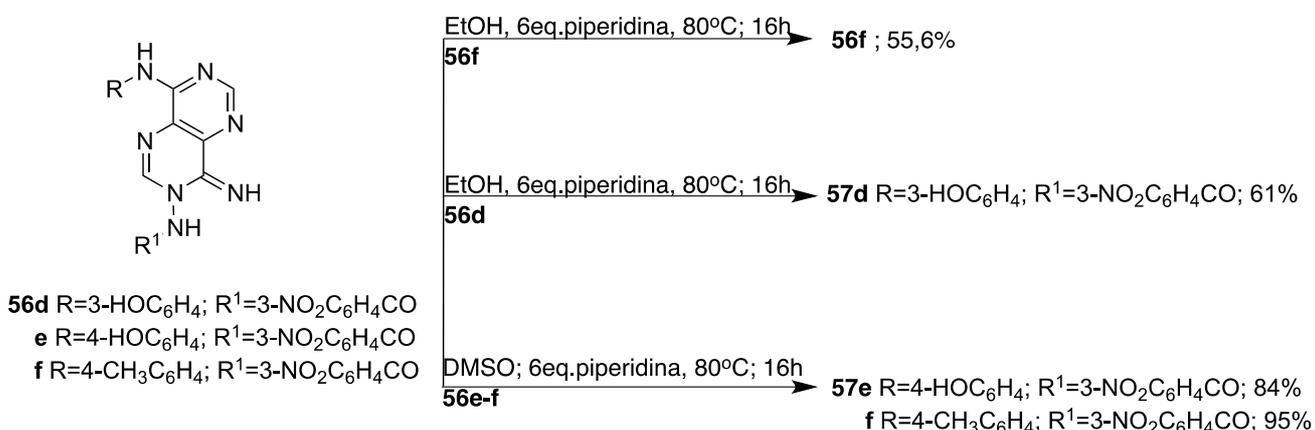
Neste capítulo será apresentada e discutida a síntese das pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **57**, a partir dos precursores **56**, tendo por base o rearranjo de Dimroth (esquemas **29-31**).



Esquema 29

Para obter a pirimido[5,4-*d*]pirimidina **57c** a partir de **56c** foi usado etanol na presença de piperidina (6 equiv.) á temperatura de 80°C (esquema **29**). Inicialmente a reação foi mantida a esta temperatura durante 16 horas e ao fim desse tempo considerou-se a reação terminada. A mistura reacional foi concentrada no evaporador rotativo e por adição de ácido acético (2,5 equiv.) e etanol verificou-se a precipitação de um sólido na mistura reacional. Após análise do espectro de ¹H RMN, identificou-se o sólido isolado como reagente de partida **56c**. Posto este resultado decidiu-se aumentar a quantidade de nucleófilo para 10 equivalentes e também o tempo de reação de 16 horas para 32

horas. Fez-se então reagir o composto **56c** sob as condições modificadas (esquema **29**). Desta reação, por análise do espectro de ^1H RMN do sólido isolado foi possível identificar uma mistura de **56c** e **57c** numa proporção de 71:29. Dado este resultado, foi possível perceber que o tempo de reação era o fator que influenciava a formação do composto **57c**. Assim, fez-se reagir de novo a 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidina **56c** seguindo as mesmas condições aumentando apenas o tempo de reação (esquema **29**). Completadas 49 horas de reação a 80°C , esta considerou-se terminada. O sólido foi isolado usando o procedimento anteriormente descrito e, após análise do espectro de IV, ^1H RMN e ^{13}C RMN foi possível identificar o produto desta reação como pirimido[5,4-*d*]pirimidina **57c** obtido com um baixo rendimento.



Esquema 30

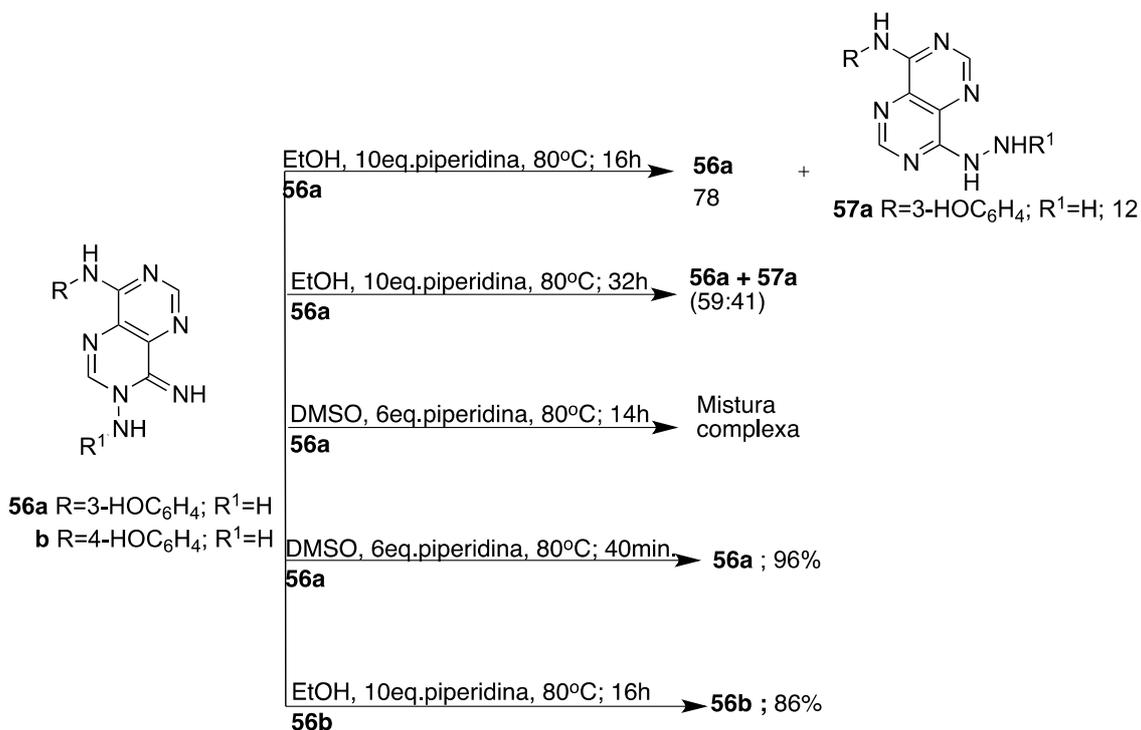
Atendendo aos resultados obtidos na síntese anterior, fez-se reagir as 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas **56d-f** com piperidina (6 equiv.). Estas foram colocadas em etanol, a 80°C , na presença de um excelente nucleófilo, a piperidina (6 equiv.). Ao fim de 16 horas deram-se as reações por terminadas. Os sólidos foram isolados seguindo o procedimento acima descrito. Por análise do espectro de IV, ^1H RMN e ^{13}C RMN foi possível identificar o produto da reação de **56d** como pirimido[5,4-*d*]pirimidina **57d**, com bom rendimento.

Relativamente à reação de **56f**, após análise do espectro de ^1H RMN, verificou-se que apenas se tinha isolado o reagente **56f** (esquema **30**).

Considerando o resultado obtido na reação da 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidina **56f**, repetiu-se a reação usando um solvente onde o reagente **56f** fosse mais solúvel. Posto

isto, fez-se reagir as 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas **56e-f** nas condições acima descritas, usando como solvente o DMSO (esquema **30**). Após 16 horas de reação a 80°C, considerou-se as reações terminadas. As misturas reacionais foram concentradas no evaporador rotativo e, após repetir este processo duas vezes, adicionou-se ácido acético (2,5 equiv.) e água. Das misturas reacionais precipitaram sólidos que foram filtrados e lavados com água e umas gotas de éter etílico. Após análise do espectro de IV, ¹H RMN e ¹³C RMN foi possível identificar os compostos isolados como pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **57e-f**, com excelentes rendimentos.

Fizeram-se também reagir as 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas **56a-b** seguindo as condições reacionais acima descritas (esquema **31**).



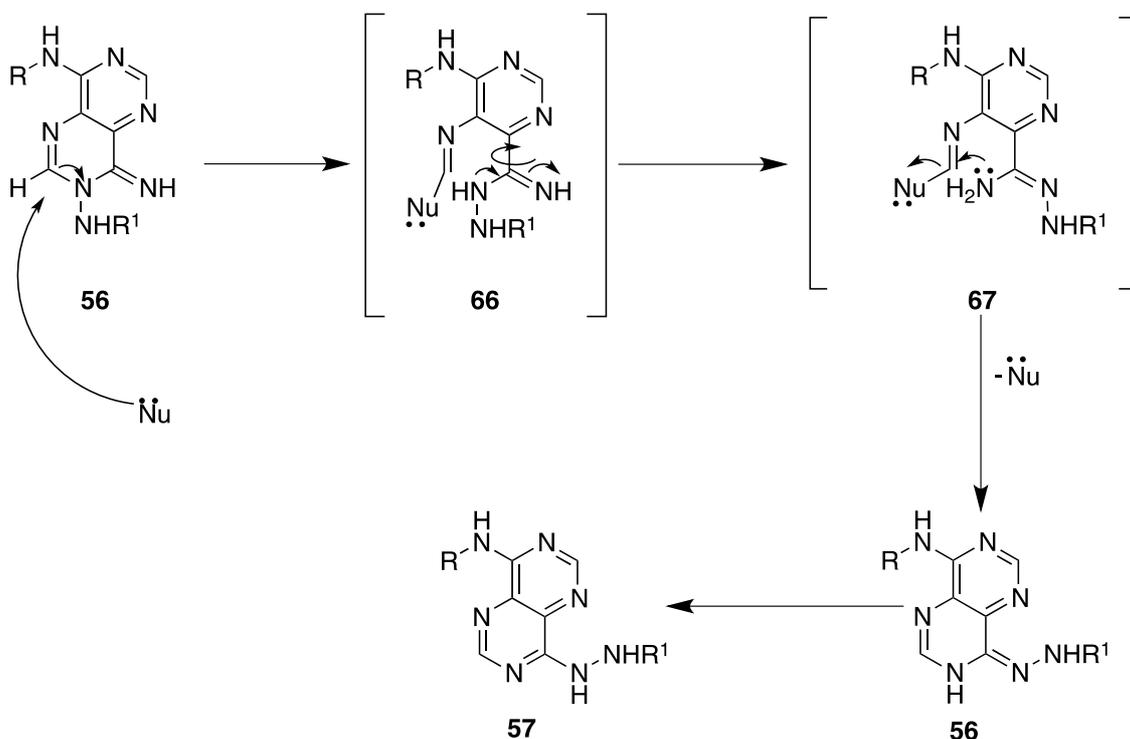
Esquema 31

Relativamente à reação da 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidina **56a** primeiramente esta foi colocada em etanol, com excesso de piperidina (10 equiv.), à temperatura de 80°C (esquema **31**). Perfazendo 16 horas de reação a 80°C considerou-se a reação terminada e isolou-se o sólido seguindo o procedimento anteriormente descrito. Após análise do espectro de ¹H RMN foi possível identificar o composto isolado como uma mistura de **56a** e **57a** numa proporção de 78:22. Analisados os resultados obtidos nesta primeira reação, decidiu-se repetir a mesma usando as mesmas condições reacionais aumentando apenas o tempo de reação de 16 para 32 horas (esquema **31**). Posto isto, após as 32 horas de reação, esta foi considerada como terminada. O sólido foi isolado e por análise do espectro de ¹H RMN, o composto mostrou ser de novo uma mistura de **56a** e **57a**, mas agora numa proporção de 59:41. Com isto, e considerando a insolubilidade do reagente **56a** em etanol, repetiu-se de novo a reação usando como solvente o DMSO. Sendo assim, fez-se reagir **56a** com piperidina em excesso (6 equiv.) em DMSO a 80°C (esquema **31**). Ao fim de 14 horas de reação, deu-se a mesma por

terminada. Um sólido foi isolado que, por análise do espectro de ^1H RMN, mostrou ser uma mistura complexa com vestígios de reagente **56a**. Tendo em conta este resultado, considerou-se que o tempo de reação foi demasiado, o que levou à formação da mistura complexa identificada por espectroscopia de ^1H RMN. Posto isto, repetiu-se a reação de **56a** em DMSO e diminuiu-se o tempo de reação para 40 minutos (esquema **31**). Foi isolado um sólido, que após análise do espectro de ^1H RMN identificou-se apenas como reagente **56a**. Quanto à 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidina **56b**, esta fez-se reagir com a piperidina em excesso (10 equiv.), usando como solvente o etanol à temperatura de 80°C. Considerou-se a reação terminada após 16 horas. O sólido isolado foi identificado por análise de espectroscopia de ^1H RMN como **56b** (esquema **31**).

2.8.2 Mecanismo de reação

As pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **57** são obtidas por reação das 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas **56** em etanol na presença de piperidina que funciona como nucleófilo. O mecanismo proposto para a obtenção destes compostos, envolve um ataque nucleofílico por parte do nucleófilo ao carbono C₂ do anel de pirimidina, ocorrendo a abertura do anel formando o intermediário **66**. Após rotação e por ataque nucleofílico ao carbono da função amidina, o nucleófilo é eliminado formando o intermediário **56** este último sofre tautomerização o que leva à formação da pirimido[5,4-*d*]pirimidina **57** (esquema **32**).



Esquema 32

2.9 Caracterização física, analítica e espectroscópica das pirimido[5,4-*d*]pirimidinas 57

2.9.1 Dados físicos e analíticos para as pirimido[5,4-*d*]pirimidinas 57

Os dados obtidos por espectrometria de massa apoiam a fórmula molecular dos compostos 57.

Tabela 13 - Dados físicos e analíticos das pirimido[5,4-*d*]pirimidinas 57



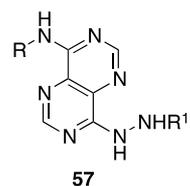
Composto	R	R ¹	η (%)	P. f.(°C)	Fórmula molecular; Mr	C; H; N; S (%) Valores obtidos (Valores calculados)	m/z
57c		H	44	235-236	C ₁₃ H ₁₃ N ₇ 267,29	a) (58,42; 4,90; 36,68)	268,11[M+1] ⁺ (100%)
57d			61	280-281	C ₁₉ H ₁₄ N ₈ O ₄ 418,37	a) (54,55; 3,37, 26,78)	419,14 [M+1] ⁺ (100%)
57e			84	279-280	C ₁₉ H ₁₄ N ₈ O ₄ 418,37	a) (54,55; 3,37, 26,78)	441,17 [M+23] ⁺ (100%) 417,19 [M-1] ⁻ (100%)
57f			95	276-277	C ₂₀ H ₁₆ N ₈ O ₃ 416,39	a) (57,69; 3,87; 26,91)	417,21 [M+1] ⁺ (8,19%)

a) Os valores experimentais de análise elementar ainda não se encontram disponíveis à data da escrita deste trabalho

2.9.2 Espectroscopia de IV (Nujol/cm⁻¹) das pirimido[5,4-*d*]pirimidinas 57

As pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **57** apresentam nos espectros de IV bandas de absorção que variam entre uma intensidade forte e média. As bandas entre 3028 a 3360 cm⁻¹ podem ser atribuídos às vibrações de estiramento das ligações dos sinais N-H e C-H. A região compreendida entre os 1509 e 1690 cm⁻¹ é caracterizada por um grupo de bandas de intensidade variável, que resulta das vibrações de estiramento C=C e C=N também das vibrações de deformação angular das ligações N-H (tabela **14**).

Tabela 14 - Caracterização espectroscópica de IV (Nujol/cm⁻¹) das pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **57**

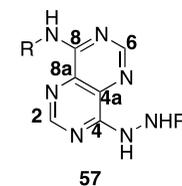


Composto	R	R ¹	3500-3000	1700-1500
57c		H	3343 (i); 3303 (i); 3250 (f); 3164 (m)	1618 (i); 1595 (i); 1565 (f); 1537(m); 1509 (f)
57d			3360 (i); 3289 (i); 3122 (m); 3095 (m)	1690 (f); 1641 (i); 1602 (m); 1582 (f); 1568 (f); 1530 (i)
57e			3565 (i)	1681 (m); 1649 (i); 1617 (f); 1572 (m); 1537 (i); 1509 (m)
57f			3354(m); 3300 (f); 3212(f); 3028 (m)	1686 (m); 1679 (m); 1631 (f); 1606 (i); 1591 (m); 1571 (i); 1534 (i); 1510 (f)

2.9.2 Caracterização espectroscópica de ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)) das pirimido[5,4- d]pirimidinas **57**

O espectro de ^1H RMN das pirimido[5,4- d]pirimidinas **57**, mostra a presença de dois singletos atribuídos ao 4-NH e ao 8-NH com desvios químicos compreendidos entre δ 9,53-9,65 ppm e δ 9,77-9,80 ppm respectivamente. Existem também dois singletos que aparecem com desvios químicos mais baixos que foram atribuídos ao C₆-H com desvios químicos entre os δ 8,48-8,56ppm e ao C₂-H com valores entre δ 8,32-8,52 ppm (tabela 15).

Tabela 15 - Caracterização espectroscópica de ^1H RMN das pirimido[5,4- d]pirimidinas **57** (400MHz, DMSO- d_6), δ (ppm).



Composto	R	R ¹	C ₂ -H	C ₆ -H	R	8-NH/4-NH/R ¹
57c		H	8,49 (s,1H)	8,52 (s,1H)	2,82 (s, 3H, CH ₃) 7,17 (d, 2H, <i>J</i> 8.4Hz, <i>Hm</i>) 7,85 (d, 2H, <i>J</i> 8.4Hz, <i>Ho</i>)	4,82 (s, 2H, NH ₂ / R ¹) 9,65 (s, 1H, 4-NH) 9,77 (s, 1H, 8-NH)
57d			8,41 (s,1H)	8,56 (s,1H)	6,52 (dd, 1H, <i>J</i> 2.4, 8Hz, <i>Hp</i>) 7,15 (t, 1H, <i>J</i> 8Hz, <i>Hm</i>) 7,34 (d, 1H, <i>J</i> 2.4Hz, <i>Ho</i>) 7,59 (t, 1H, <i>J</i> 2.4Hz, <i>Ho'</i>)	7,70 (t, 1H, <i>J</i> 8Hz, <i>Hm''</i>) 8,24 (dd, 1H, <i>J</i> 1.6, 8Hz, <i>Hp'</i>) 8,39 (d, 1H, <i>J</i> 8Hz, <i>Ho''</i>) 8,77 (s, 1H, <i>Ho'''</i>) 9,58 (sl, 1H, 4-NH)
57e			8,52 (s,1H)	8,55 (s,1H)	6,78 (d, 2H, <i>J</i> 8.8Hz, <i>Hm</i>) 7,73 (d, 2H, <i>J</i> 8.8Hz, <i>Ho</i>) 10,26 (sl, 1H, OH)	7,82 (t, 1H, <i>J</i> 8Hz, <i>Hm''</i>) 8,38 (m, 1H, <i>Hp'</i>) 8,40 (t, 1H, <i>Ho''</i>) 8,77(ta, 1H, <i>J</i> 2Hz, <i>Ho'''</i>) 9,53 (sl, 1H, 4-NH) 9,80 (s, 1H, 8-NH)
57f			8,32 (s,1H)	8,48 (s,1H)	2,82 (s, 3H, CH ₃) 7,17 (d, 2H, <i>J</i> 8.4Hz, <i>Hm</i>) 7,86 (d, 2H, <i>J</i> 8.4Hz, <i>Ho</i>)	7,64 (t, 1H, <i>J</i> 8Hz, <i>Hm''</i>) 8,15 (ddd, 1H, <i>J</i> 1.2, 2.8, 8Hz, <i>Hp'</i>) 8,39 (dt, 1H, <i>J</i> 1.2, 8.8Hz, <i>Ho''</i>) 8,77 (dd, 1H, <i>J</i> 1.6, 2.4Hz, <i>Ho'''</i>)

2.9.4 Caracterização espectroscópica de ^{13}C RMN (100MHZ, DMSO- d_6 , δ (ppm)) das pirimido[5,4- d]pirimidinas **57**

Os espectros de HMQC das pirimido[5,4- d]pirimidinas **57**, mostram uma correlação direta entre os prótons $\text{C}_2\text{-H}$ e C_2 e $\text{C}_6\text{-H}$ e C_6 surge a desvio químico compreendido entre δ 153,08-154,25 ppm e o valor do desvio químico de C_2 surge a desvio químico compreendido entre δ 154,61-155,72 ppm. No espectro de HMBC, o próton $\text{C}_6\text{-H}$ mostra correlação com C_{4a} e C_8 , o $\text{C}_2\text{-H}$ mostra correlação com o C_4 e C_{8a} (figura **19**). Os espectros também mostram uma interação entre o $\text{C}_8\text{-NH}$ com C_8 e C_{8a} , que permite a identificação destes carbonos. Os carbonos C_4 e C_8 aparecem entre δ 154,07-156,19 ppm e δ 151,09-157,20 ppm respetivamente. Os C_{4a} e C_{8a} aparecem entre δ 130,86-131,37 ppm. Além disso o HMBC permite a identificação do C_9 com desvios entre δ 161,64-163,24 ppm (tabela **16**).

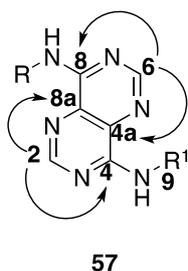
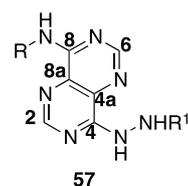


Fig. 19 – Correlações em HMBC das pirimido[5,4- d]pirimidinas **57**

Tabela 16 – Caracterização espectroscópica de ^{13}C RMN das pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **57** (100MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm)

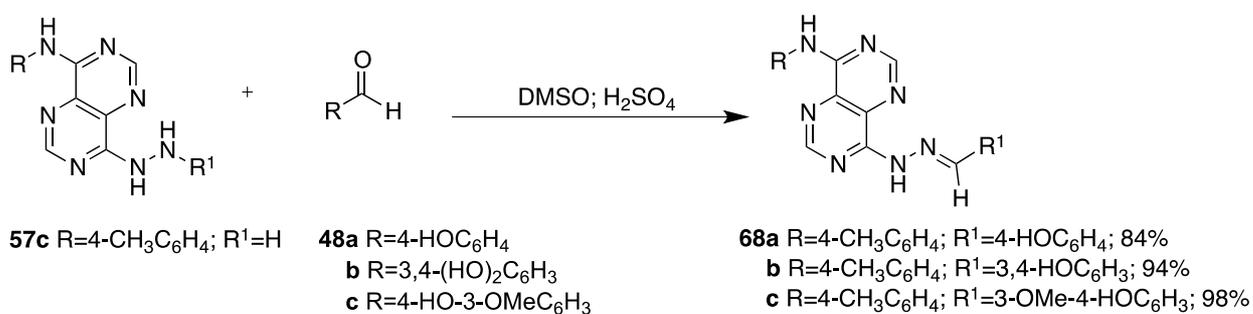


Composto	R	R ¹	C ₂ /C ₆	C ₈ /C ₄	C _{8a} /C _{4a}	R	R ¹ /C ₉
57c		H	154,76 153,63	156,19 157,20	130,87 131,37	20,53 (CH ₃) 121,37 (Co) 128,94 (Cm) 132,74 (Cp) 136,02 (Ci)	
57d a)			155,46 153,36	155,96 153,22	131,24 132,03	108,17 (Co') 123,76 (Cp') 110,72 (Cm'') 133,29 (Co'') 112,00 (Co) 147,59 (C _r) 129,21 (Cm) 139,66 (Ci) 157,52 (Cm')	121,49 (Co''') 123,76 (Cp') 129,44 (Cm'') 133,29 (Co'') 139,15 (Cm''') 147,59 (C _r) 162,32 (C ₉)
57e a)			154,61 154,25	156,27 154,07	131,89 131,11	114,99 (Cm) 123,53 (Co) 129,93 (Ci)	122,05 (Co''') 125,76 (Co'') 130,21 (Cm'') 133,73 (Cp') 135,50 (Cm''') 147,81 (C _r) 163,24 (C ₉)
57f a)			155,72 153,08	155,85 151,09	132,39 130,86	20,53 (CH ₃) 121,03 (Co) 128,96 (Cm) 132,54 (Cp) 136,31 (Ci)	121,19 (Co''') 122,70 (Cp') 129,06 (Cm'') 133,05 (Co'') 141,05 (Cm''') 147,51 (C _r) 161,64 (C ₉)

a) Espetros realizados em DMSO com piperidina no meio

2.10 Reação de pirimido[4,5-*d*]pirimidinas com aldeídos

Os compostos **68** foram obtidos por reação da pirimido[5,4-*d*]pirimidina **57c** com três aldeídos, diferentes. Assim fez-se reagir o composto **57c** com cada um dos aldeídos, em DMSO, usando catálise ácida (H_2SO_4) à temperatura de 25°C (esquema **33**). Após adição de ácido à suspensão inicial, formou-se uma solução de cor alaranjada, em todas as reações. Monitorizou-se as reações por TLC e quando se verificou a ausência do reagente **57c** deram-se estas por terminadas. Quando terminadas, adicionou-se água às misturas reacionais, das quais precipitaram sólidos. Os compostos foram filtrados e lavados com água e éter etílico no final. Os compostos obtidos foram identificados como **68a-c** e isolados com bons rendimentos.



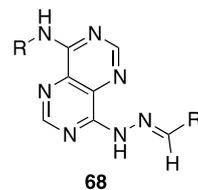
Esquema 33

2.11 Caracterização física, analítica e espectroscópica das pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il hidrazona 68

2.11.1 Dados físicos e analíticos das pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il hidrazona 68

Os dados obtidos por espectrometria de massa apoiam a fórmula molecular dos compostos.

Tabela 17 - Dados físicos e analíticos das 4-hidrazinopirimido[5,4-*d*]pirimidinas 68



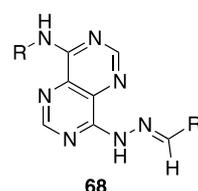
Composto	R	R ¹	η (%)	P. f. (°C)	Fórmula molecular Mr	C; H; N; S (%) Valores obtidos (Valores calculados)	m/z
68a			84,2	271-272	C ₂₀ H ₁₇ N ₇ O 371,15	a) (64,68; 4,61; 26,40)	372,19 [M+1] ⁺ (100%)
68b			94	245-246	C ₂₀ H ₁₇ N ₇ O ₂ 387,14	a) (62,01; 4,42; 25,31)	388,19 [M+1] ⁺ (85,14%)
68c			98	251-252	C ₂₁ H ₁₉ N ₇ O ₂ 401,16	a) (62,83; 4,77; 24,42)	402,16 [M+1] ⁺ (100%)

a) Os valores experimentais de análise elementar ainda não se encontram disponíveis à data da escrita deste trabalho

2.11.2 Espectroscopia de IV (Nujol/cm⁻¹) das pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il hidrazona **68**

Os compostos **68** apresentam nos espectros de IV bandas de absorção com uma intensidade forte, com valores compreendidos entre 3157 a 3353 cm⁻¹, sinais que podem ser atribuídos às vibrações de estiramento das ligações N-H. A região compreendida entre os 1511 e 1651 cm⁻¹ é caracterizada por um grupo de bandas de intensidade variável, que resulta das vibrações de estiramento C=C e C=N e também das vibrações de deformação angular das ligações N-H (tabela **18**).

Tabela 18 - Caracterização espectroscópica de IV (Nujol/cm⁻¹) das pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il hidrazona **68**

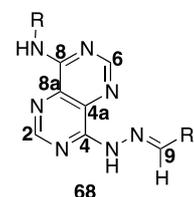


Composto	R	R ¹	3500-3000	1700-1500
68a			3353(i)	1651(i); 1600(i); 1567(m); 1536(m)
68b			3157(i)	1651(i); 1599(i); 1564(i); 1528(i);
68c			3283(i)	1653(m); 1590(i); 1564(i); 1538(i); 1538(i); 1511(i)

2.11.3 Caracterização de espectroscópica de ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)) das pirimido[5,4- d]pirimidin-4-il hidrazona **68**

Os espectros de ^1H RMN dos compostos **68**, mostram a presença de dois singletos que são correspondentes aos prótons $\text{C}_2\text{-H}$ e C_6H com desvios químicos de δ 8,53-8,57 ppm e δ 8,55-8,60 ppm respectivamente. Existe também um singlete que aparece com desvio químico mais alto que corresponde ao $\text{C}_9\text{-H}$ com valores compreendidos δ 8,62-8,67 ppm. Foi também possível observar um singlete largo com um desvio químico δ 10,01-10,31 ppm que foi atribuído ao próton do 8-NH (tabela **19**).

Tabela 19 - Caracterização espectroscópica de ^1H RMN das pirimido[5,4- d]pirimidin-4-il hidrazona **68** (400MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm))



Composto	R	R ¹	C ₂ / C ₆ -H	R	8-NH/4-NH/R ¹ /C ₉ -H
68a			8,58 (s, 1H) 8,57 (s, 1H)	2,29 (s, 3H, CH ₃) 7,18 (d, 2H, J 8.4Hz, Hm) 7,84 (d, 2H, J 8.4Hz, Ho)	6,84 (d, 2H, J 8.8Hz, Hm') 7,63 (d, 2H, J 8.8Hz, Ho') 8,62 (s, 1H, C ₉ -H) 10,01 (s, 1H, 8-NH)
68b			8,53 (s, 1H) 8,55 (s, 1H)	2,29 (s, 3H, CH ₃) 7,20 (d, 2H, J 8.4Hz, Hm) 7,82 (d, 2H, J 8.8Hz, Ho)	6,83 (d, 1H, J 8Hz, Hm') 7,07 (dd, 1H, J 2, 8.4Hz, Ho') 7,36 (d, 1H, J 2Hz, Ho'') 8,65 (s, 1H, C ₉ -H) 10,31 (s, 1H, 8-NH)
68c			8,57 (s, 1H) 8,67 (s, 1H)	2,30 (s, 3H, CH ₃) 7,21 (d, 2H, J 8.4Hz, Hm) 7,79 (d, 2H, J 8.4Hz, Ho)	3,87 (s, 3H, OMe) 6,88 (d, 1H, J 8Hz, Hm') 7,24 (dd, 1H, J 1.2, 8Hz, Ho') 7,49 (d, 1H, J 1.2Hz, Ho'') 8,60 (s, 1H, C ₉ -H) 10,31 (s, 1H, 8-NH)

2.11.4 Caracterização de espectroscópica de ^{13}C RMN (100MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)) das pirimido[5,4- d]pirimidin-4-il hidrazona **68**

Os espectros de HMQC dos compostos **68**, mostram uma correlação direta entre os prótons $\text{C}_2\text{-H}$ e C_2 e $\text{C}_6\text{-H}$ e C_6 , que se apresentam com um valor do desvio químico do C_6 surge a um desvio químico compreendido entre δ 154,17-154,45 ppm e o valor do desvio químico de C_2 surge a um desvio químico compreendido δ 150,92-152,92 ppm. No espectro de HMBC, o próton $\text{C}_6\text{-H}$ mostra correlação com C_{4a} e C_8 , o $\text{C}_2\text{-H}$ mostra correlação com o C_4 e C_{8a} (figura **20**).

Os espectros de HMBC dos compostos **68** também mostram uma interação entre o C_o'' com C_9 o que permite a identificação deste carbono a desvio químico que varia entre δ 150,51-152,73 ppm. Os carbonos C_4 e C_8 aparecem entre δ 153,44-153,57 ppm e δ 156,23-156,81 ppm respetivamente. Os C_{4a} e C_{8a} aparecem entre δ 128,99-131,61 ppm para os carbono C_{8a} e desvios químicos de δ 125,12-125,33 ppm para o C_{4a} . (tabela **20**).

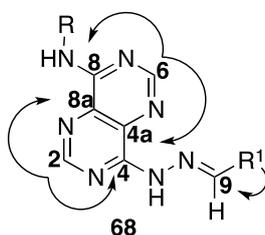
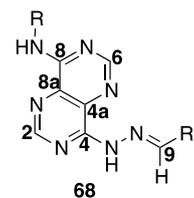


Fig.20 – Correlações de HMBC pirimido[5,4- d]pirimidin-4-il hidrazona **68**

Tabela 20 - Caracterização espectroscópica de ^{13}C RMN pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il hidrazona **68** (100MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm))



Composto	R	R ¹	C ₂ /C ₆	C ₈ /C ₄	C _{8a} /C _{4a}	R	R ¹
68a			152,87 154,17	156,23 153,44	128,99 125,23	20,53 (CH ₃) 121,78 (Co) 128,97 (Cm) 133,20 (Cp) 135,76 (Ci)	115,80 (Cm') 129,32 (Co') 131,72 (Ci') 150,51 (C ₉) 159,79 (Cp')
68b			150,92 154,45	156,54 153,57	131,61 125,33	20,58 (CH ₃) 122,06 (Co) 129,01 (Cm) 133,54 (Cp) 135,54 (Ci)	113,66 (Co'') 115,64 (Cm') 121,45 (Co') 131,95 (Ci') 145,80 (Cm'') 148,81 (Cp') 152,15 (C ₉)
68c			151,30 154,42	156,81 153,48	131,01 125,12	20,56 (CH ₃) 122,15 (Co) 129,00 (Cm) 133,67 (Cp) 135,43 (Ci)	55,76 (OMe) 110,04 (Co'') 115,56 (Cm') 123,31 (Co') 132,16 (Ci') 148,13 (Cm'') 150,00 (Cp') 152,73 (C ₉)

III – Conclusão

O principal objetivo deste trabalho, foi a síntese de novos derivados de 6-carbohidrazonamidopurinas **53** e pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **57**.

Começou-se por sintetizar os reagentes de partida, as 6-cianopurinas **34** que foram obtidas por reação das amidinas **32** com TEOF na ausência de solvente, segundo métodos já descritos na literatura. Estes compostos foram obtidos com bons rendimentos.

Após obtenção das 6-cianopurinas **34** realizou-se a síntese das 6-imidatopurinas **46** seguindo métodos de síntese também descritos anteriormente na literatura. Na síntese destes compostos houve dificuldades em seguir a reação. Nas primeiras tentativas de reação obteve-se ou apenas reagente de partida ou mistura de reagente com produto. Posto este resultado, aumentou-se o tempo de reação e realizou-se a síntese a temperatura controlada o que permitiu obter o produto desejado, a 6-imidatopurina **46**.

As amidrazonas, foram também usadas como reagentes de partida. Uma vez que não se encontram disponíveis comercialmente, foi também necessária a sua síntese. Nas primeiras tentativas de síntese foram obtidas misturas do composto desejado e de dímero. A obtenção do monómero desejado foi conseguida após aumentar a quantidade de hidrazina no meio reacional.

Obtidos todos os reagentes de partida, procedeu-se á síntese de 6-carbohidrazonamidopurinas **53**. Estas foram obtidas pela reação de diferentes 6-imidatopurinas **46** com derivados de amidrazonas usando condições de reação anteriormente descritos na literatura. Em algumas reações o uso de DMSO como solvente e catálise ácida, levou à obtenção do produto desejado puro, contudo noutras reações foram obtidas misturas. Nestes casos decidiu-se realizar a síntese usando o CH₃CN como solvente e cloreto de anilíneo como catalisador. Nas novas condições, os tempos de reação aumentaram consideravelmente, contudo foi possível a obtenção de alguns derivados puros.

A síntese de novos derivados de pirimido[5,4-*d*]pirimidinas **57** foi outro objetivo deste trabalho.

Estes compostos são obtidos por reação das 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas **56** em etanol utilizando como nucleófilo a piperidina (10/6 equiv.). Procedeu-se à síntese dos derivados **57** nas condições descritas, sendo possível a obtenção de alguns compostos puros com bons rendimentos. A síntese de alguns dos derivados **57** não foi possível utilizando as condições anteriores, sendo assim, realizou-se a síntese utilizando como solvente o DMSO e 6 equivalentes de piperidina. Nestas condições foi possível obter os restantes derivados dos compostos **57** puros com bons rendimentos. Relativamente ao derivados **57a-b** nas condições reacionais anteriormente descritas não foi possível obter estes compostos puros, apenas se obteve misturas ou mesmo reagente de partida **56a-b**.

Obtidos os compostos **57**, fez-se reagir o derivado **57c** com diferentes aldeídos **48** em DMSO na presença de catálise ácida. Os compostos **68a-c** foram obtidos com bons rendimentos.

Futuramente espera-se melhorar as condições reacionais descritas anteriormente de forma ser possível a obtenção dos restantes derivados puros e otimização dos rendimentos.

IV- Procedimentos Experimentais

4.1 Técnicas gerais

Os espectros de RMN foram registados através de um espectrómetro Bunker Avance III (1H; 400MHz, 13C; 100MHz), incluindo os espectros de correlação 1H, 13C (HMQC, HMBC) sendo usado o DMSO deuterado para solubilizar as amostras. Os espectros de IV foram registados pelo FT-IR Bomem MB 104 utilizando o Nujol e células de NaCl. As análises elementares foram realizadas por o instrumento LECO CHNS-932. Os espectros de massa foram registados num aparelho Kratus Concept, usando a técnica FAB (Fast Atom Bombardment) com matriz de álcool 3-nitrobenzílico. Todas as reações elaboradas foram monitorizadas por TLC, placas de sílica gel 60 F254 (Merck) sendo usadas também placas de vidro da mesma marca. Os pontos de fusão foram determinados com um aparelho de ponto de fusão da Stuart, mas a máquina não possui uma calibração correta.

4.1.1 Síntese do Imidato

Num balão com 250 mL de capacidade foi adicionado o DAMN **29** (10,22 g; 94,54 mmol). Suspendeu-se o sólido em 150 mL de dioxano, e a esta suspensão acastanhada adicionou-se 1 equiv. de TEOF **30** (15,73 mL; 94,54 mmol). Ao balão foi acoplado um sistema de destilação fracionada previamente. A reação ocorreu sob agitação eficiente à temperatura de 123°C.

Ao fim de 40 minutos considerou-se a reação terminada após a recolha de 80 mL de destilado.

Desligou-se o sistema de aquecimento e deixou-se arrefecer o balão até à temperatura ambiente.

Após arrefecimento a solução acastanhada foi filtrada sob um funil de placa porosa, com uma camada fina de sílica e Kieselguhr (0,5 cm). Obteve-se uma solução amarelada, colocou-se no gelo e adicionou-se 60mL de n-hexano. Precipitou um sólido cristalino de cor bege.

O sólido precipitado foi filtrado sob vácuo e lavado com uma mistura de 2:1 de n-hexano/ éter etílico.

Depois de seco o sólido foi recolhido e identificado como imidato **31** (13,50 g; 82,31 mmol; 87%) após análise do espectro de ¹H RMN.

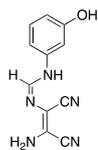
4.1.2 Síntese das amidinas

Procedimento Geral: Para um balão com 50 mL de capacidade adicionou-se o imidato **33**, um sólido de cor bege cristalino, adicionou-se etanol e a respetiva amina (1,05 equiv.) sob uma agitação eficiente. Levou-se ao ultrassons entre 5 a 10 minutos.

Após ultrassons adicionou-se à suspensão amarela-alaranjada uma quantidade catalítica de cloreto de anilíneo (PhNH₃Cl), e atmosfera inerte de N₂.

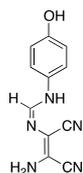
Aproximadamente ao fim 18 horas a reação encontrava-se terminada. Filtrou-se o sólido em suspensão sob vácuo e lavou-se com etanol (8-10 mL) e éter etílico (5 mL) bem frios. Recolheu-se um sólido de cor verde claro. Depois de seco o sólido foi identificado como amidina **32** após análise do espetro de ¹H RMN.

(Z)-N'-((Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)-N-(3-hidroxifenil)formimidamida 32a



O composto **34a** (3,54 g; 15,59 mmol) foi obtido como um sólido tipo pó de cor verde claro, a partir do imidato **33** (4,00 g; 24,45 mmol) com a amina (1,05 equiv.; 2,85 g; 25,67 mmol), em etanol (18 mL) com PhNH₃Cl com um rendimento de 64%.

(Z)-N'-((Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)-N-(4-hidroxifenil)formimidamida 32b



O composto **34b** (4,00 g; 24,40 mmol) foi obtido como um sólido tipo pó de cor amarelo-claro, a partir do imidato **33** (4,00 g; 24,40 mmol) com a amina (1,05 equiv.; 2,80 g; 25,62 mmol), em etanol (18 mL) com PhNH₃Cl com um rendimento de 65%.

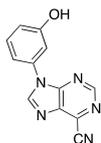
4.1.3 Síntese do 5-amino-1-(*p*-toluol)-1*H*-imidazole-4-carbimidoilcianeto

Num balão de fundo redondo com 100 mL de capacidade adicionou-se o imidato **31** (3,17 g; 19,30 mmol), e etanol (25 mL). De seguida adicionou-se a amina correspondente (1,05 equiv.; 2,17 g; 20,26 mmol) e levou-se ao ultrassons durante 5 minutos. Após ultrassons colocou-se o balão com a mistura reacional sob uma agitação eficiente. Sob agitação adicionou-se como catalisador PhNH₃Cl. Fechou-se o balão com uma rolha e removeu-se o oxigénio com a introdução de N₂ gasoso. A reação foi deixada sob agitação até ao dia seguinte. No dia seguinte o TLC mostrou ausência de reagente **33**. Adicionou-se DBU (cat.) e mais etanol (5 mL). Deixou-se a reagir até se verificar a ausência de amidina por TLC. O sólido em suspensão foi filtrado e lavado com etanol (8 mL) e éter etílico (8 mL) bem frios. Recolheu-se um sólido de cor branca. Depois de seco o sólido foi identificado como imidazole **33a** (3,40 g; 15,07 mmol; 78%) por análise do espectro de ¹H RMN.

4.1.4 Síntese de 6-cianopurinas

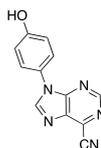
Método A: Para um balão com 25 mL de capacidade foi adicionado a amidina **32** juntou-se o TEOF **37** (4 equiv.) e colocou-se a suspensão sob refluxo. Passados 10 minutos a mistura reacional entrou em ebulição e a reação encontrava-se terminada. O balão continha uma solução de cor escura. Desligou-se o refluxo, deixou-se o balão arrefecer por minutos à temperatura ambiente sendo depois colocado a -20°C até ao dia seguinte. O sólido precipitado da solução filtrou-se, lavou-se com etanol (2 mL) e éter etílico (2 mL). O sólido obtido foi identificado como 6-cianopurina **36** após análise do espectro de ¹H RMN.

9-(3-hidroxifenil)-9H-purina-6-carbonitrilo **34a**



Método A: O composto **34a** (0,70 g; 2,97 mmol) foi obtido como um sólido de cor bege-acinzentado, a partir da (Z)-N'-((Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)-N-(3-hidroxifenil)formimidamida **32a** (0,86 g; 3,80 mmol) em TEOF **30** (4 equiv.; 2,52 mL; 15,20 mmol), após 40 minutos de reação, com 78% de rendimento.

9-(4-hidroxifenil)-9H-purina-6-carbonitrilo **34b**



Método A: O composto **34b** (1,12 g; 4,93 mmol) foi obtido como um sólido de cor preto, a partir da (Z)-N'-((Z)-2-amino-1,2-dicianovinil)-N-(4-hidroxifenil)formimidamida **32b** (0,76 g; 3,21 mmol) em TEOF **30** (4 equiv.; 3,28 mL; 19,73 mmol), após 30 minutos de reação, com 65% de rendimento.

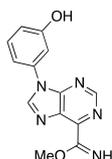
4.1.5 Síntese 9-(*p*-toluil)-9*H*-purina-6-carbonitrilo **34c**

Para um balão com 100mL de capacidade foi adicionado o imidazole **33a** (3,78 g; 15,00 mmol) juntou-se TEOF **30** (4 equiv.; 9,97 mL; 60,00 mmol), CH₃CN (60 mL) e por fim catálise de H₂SO₄. Levou-se o balão ao ultrassons durante 5-15 minutos. Após ultrassons colocou-se o balão com a mistura reacional sob uma agitação eficiente à temperatura ambiente (16°C). Passados 5 minutos um sólido de cor branca precipitou da mistura reacional. Realizou-se TLC 15 minutos após retirar a reação dos ultrassons e verificou-se que tinha terminado. Filtrou-se e lavou-se o sólido precipitado com éter etílico (20 mL) bem frio. O sólido obtido foi identificado como 6-cianopurina **34c** (2,98 g; 12,66 mmol; 84%) após análise do espectro de ¹H RMN.

4.1.6 Síntese de 6-imidatopurinas

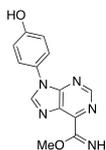
Procedimento geral: Para um balão de fundo redondo de 25 mL de capacidade adicionou-se a 6-cianopurina **34**, metanol (1,5-8 mL) e colocou-se sob agitação eficiente a uma temperatura compreendida entre os 19°C e os 27°C. Sob agitação, adicionou-se DBU (cat.). A reação foi monitorizada por TLC até se verificar a inexistência de reagente de partida **34**. Após 1 a 10 dias de reação esta encontrava-se terminada. Após arrefecimento em gelo, o sólido em suspensão foi filtrado e lavado com uma mistura de 4:1 de etanol e éter etílico. Depois de seco, o sólido recolhido foi identificado como 6-imidatopurina **46** após análise do espectro de ^1H RMN.

Metil 9-(3-hidroxifenil)-9H-purina-6-carbimidato **46a**



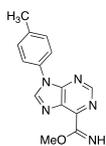
O composto **46a** (0,75 g; 2,78 mmol) foi obtido por reação da 6-cianopurina **34a** (1,70 g; 7,20 mmol) em metanol (5 mL) com DBU, após 10 dias de reação, com rendimento de 60%

Metil 9-(4-hidroxifenil)-9H-purina-6-carbimidato **46b**



O composto **46b** (1,21 g; 4,45 mmol) foi obtido por reação da 6-cianopurina **34b** (1,40 g; 5,87 mmol) em metanol (1,5 mL) com DBU, após 8 dias de reação com rendimento de 75%

Metil 9-(*p*-toluil)-9H-purina-6-carbimidato **46c**

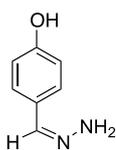


O composto **46c** (0,53 g; 2,00 mmol) foi obtido por reação da 6-cianopurina **34c** (0,56 g; 2,38 mmol) em metanol (8 mL) com DBU, após 6 dias de reação, com rendimento de 84,2%

4.1.7 Síntese de amidrazonas

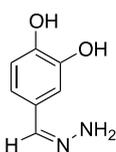
Procedimento Geral: A uma solução/suspensão de aldeído em etanol, foram adicionados lentamente entre 1,1 a 3 equivalentes de hidrazina monohidratada, sob agitação magnética e à temperatura ambiente (19-27°C). Imediatamente após a adição da hidrazina ocorreu a precipitação de um sólido. À mistura foi adicionado mais etanol e esta permaneceu sob agitação magnética até estar terminada por TLC (5 minutos a 20 dias). O balão foi arrefecido em banho de gelo. Os sólidos foram filtrados sob vácuo e lavados com etanol e éter etílico frios. Depois de secos os sólidos foram recolhidos e identificados como amidrazonas **49a-g**, após análise dos espectros de IV, ¹H RMN, ¹³C RMN e análise elementar.

(Z)-4-(hidrazonametil)fenol **49a**



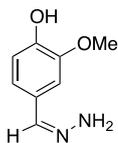
O composto **49a** (0,211 g; 1,56 mmol) foi obtido por reação do aldeído 4-hidroxibenzaldeído **48a** (0,21 g; 1,66 mmol) com hidrazina monohidratada (1,1 equiv.; 0,09 mL) em etanol (1,2 mL), após 30 minutos de reação, com rendimento de 93,4%

(Z)-4-hidrazonametil)benzeno-1,2-diol **49b**



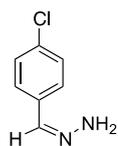
O composto **49b** (0,25 g; 1,64 mmol) foi obtido por reação do aldeído 3,4-hidroxibenzaldeído **48b** (0,25 g; 1,72 mmol) com hidrazina monohidratada (1,1 equiv.; 0,09 mL) em etanol (2 mL), após 19 horas de reação, com rendimento de 95%

(Z)-4-(hidrazonametil)-2-metoxifenol 49c



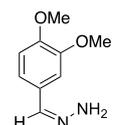
O composto **49c** (0,25 g; 1,49 mmol) foi obtido por reação do aldeído 3-metoxi-4-hidroxibenzaldeído **48c** (0,24 g; 1,55 mmol) com hidrazina monohidratada (1,1 equiv.; 0,08 mL) em etanol (3 mL) após 3 horas de reação, com rendimento de 96.2%

(Z)-(4-clorobenzildieno)hidrazina 49d



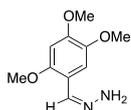
O composto **49d** (0,38 g; 2,43 mmol) foi obtido por reação do aldeído 4-clorobenzaldeído **48d** (0,53 g; 3,76 mmol) com hidrazina monohidratada (3 equiv.; 0,56 mL) em etanol (1 mL) após 5 dias de reação, com rendimento de 65%

(Z)-(3,4-dimetoxibenzildieno)hidrazina 49e



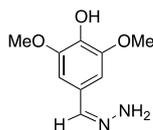
O composto **49e** (0,13 g; 0,74 mmol) foi obtido por reação do aldeído 3,4-dimetoxibenzaldeído **48e** (0,20 g; 1,23 mmol) com hidrazina monohidratada (1,1 equiv.; 0,07 mL) em etanol (1 mL), após 1h30minutos de reação, com rendimento de 60,4%

(Z)-(2,4,5-trimetoxibenzildieno)hidrazina 49f



O composto **49f** (0,25 g; 1,20 mmol) foi obtido por reação do aldeído 2,4,5-trimetoxibenzaldeído **48f** (0,34 g; 1,71 mmol) com hidrazina monohidratada (3 equiv.; 0,26 mL) em etanol (8 mL), após 2 horas de reação, com rendimento de 71%

(Z)-4-(hidrazonametil)--2,6-dimetoxifenol 49g



O composto **49g** (0,13 g; 0,64 mmol) foi obtido por reação do aldeído 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldeído **48g** (0,13 g; 0,72 mmol) com hidrazina monohidratada (3 equiv.; 0,11 mL) em etanol (6 mL), após 5 minutos de reação, com rendimento de 89%

4.1.8 Síntese da 3-nitrobenzohidrazida

A uma suspensão de 3-nitro-benzoato de etilo **51a** (0,80 g; 4,11 mmol) em etanol (1 mL), foi adicionada catálise ácida (H_2SO_4) sob agitação magnética eficiente. Por fim foram adicionados lentamente 5 equivalentes de hidrazina monohidratada (1,23 mL). Colocou-se o balão com a mistura reacional sob uma agitação eficiente à temperatura ambiente (20-27°C). Após alguns minutos sob agitação, um sólido de cor branca precipitou do meio reacional. Após 4 dias de reação o TLC mostrou ausência do reagente de partida. Filtrou-se e lavou-se o sólido em suspensão com água e éter etílico (1 mL) frio. Recolheu-se um sólido de cor branca. Depois de seco o sólido foi identificado como 3-nitrobenzohidrazida **52a** (0,74 g; 4,07 mmol; 99%) após análise dos espectros de ^1H RMN, ^{13}C RMN, IV e análise elementar.

3.1.9 Síntese das 6-carbohidrazonamidopurinas

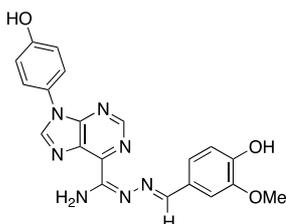
Procedimento Geral

Método A: Para um balão com 25 mL de capacidade foi adicionado a 6-imidatopurina **46**, CH_3CN (10 mL) e 1,05 equivalentes de amidrazona. A mistura foi colocada sob agitação magnética e à temperatura ambiente e por fim adicionou-se catálise ácida de PhNH_3Cl . A reação permaneceu sob agitação magnética até estar terminada (3 a 14 dias). Terminada a reação, o sólido em suspensão foi filtrado e lavado com acetonitrilo (2 mL) e éter etílico (3 mL) frios. Depois de seco o sólido foi recolhido e identificado como 6-carbohidrazonamidopurina **53**, após análise dos espectros de IV, ^1H RMN, ^{13}C RMN.

Método B: Para um balão com 25mL de capacidade foi adicionado a 6-imidatopurina **46**, DMSO (1 mL) e 1.5 equivalentes de amidrazona. A reação foi colocada sob agitação magnética, à temperatura ambiente, e, com bastante cuidado foi adicionado catálise de ácido sulfúrico (H_2SO_4). A reação permaneceu sob agitação magnética eficiente, à temperatura ambiente, até estar terminada (evidência por TLC). Foi então adicionada água à solução tendo precipitado um sólido. O sólido foi filtrado e lavado com H_2O e

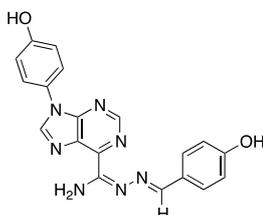
umas gotas de éter etílico. Depois de seco o sólido foi recolhido e identificado como 6-carbohidrazonamidopurina **53**, após análise dos espectros de IV, ¹H RMN, ¹³C RMN.

(6E,N'E)- N'-(4-hidroxi-3-metoxibenzildieno)-9-(4-hidroxifenil)-9H-purine-6-carboximidamida 53d



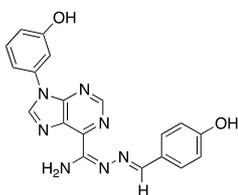
Método B: A purina **53d** (0,05 g; 0,11 mmol) foi obtida como um sólido amarelo, a partir da 9-(4-hidroxifenil)-9H-purine-6-carboximidoate **46b** (0,20 g; 0,73 mmol) com (Z)-(3,4-dimetoxibenzildieno)hidrazina **49e** (1,5 equiv.; 0,18 g; 1,10 mmol), em DMSO (1 mL) com H₂SO₄ (cat.), após 6 horas de reação, com rendimento de 15%.

(6E,N'E)- N'-(4-hidroxibenzildieno)-9-(4-hidroxifenil)-9H-purine-6-carboximidamida 53c



Método B: A purina **53c** (0,07 g; 0,21 mmol) foi obtido como um sólido laranja, a partir da 9-(4-hidroxifenil)-9H-purine-6-carboximidoate **46b** (0,19 g; 0,70 mmol) com (Z)-4-(hidrazonametil)fenol **49a** (0,14 g; 1,06 mmol; 1,5 equiv.) em DMSO (1 mL) com H₂SO₄ (cat.), após 6 horas de reação, com rendimento de 29%

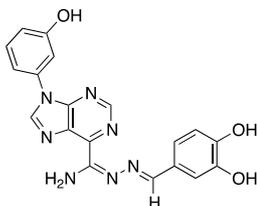
(6E,N'E)- N'-(4-hidroxibenzildieno)-9-(3-hidroxifenil)-9H-purine-6-carboximidamida 53b



Método A: A purina **53b** (0,12 g; 0,31 mmol) foi obtido como um sólido laranja, a partir da 9-(3-hidroxifenil)-9H-purine-6-carboximidoate **46a** (0,11 g; 0,43 mmol) com (Z)-4-(hidrazonametil)fenol **49a** (1,05 equiv.; 0,06 g; 0,45 mmol) em CH₃CN (10 mL) com PhNH₃Cl (cat.), após 13 dias de reação, com rendimento de 73%

(6E,N'E)-

carboximidamida 53a

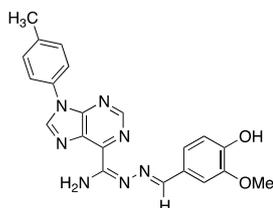


N'-(3,4-dihidroxi benzildieno)-9-(3-hidroxifenil)-9H-purine-6-

Método A: A purina **53a** (0,12 g; 0,31 mmol) foi obtido como um sólido amarelo, a partir da 9-(3-hidroxifenil)-9H-purine-6-carboximidoate **46a** (0,10 g; 0,38 mmol) com (Z)-4-hidrazonametil)benzeno-1,2-diol **49b** (1,05 equiv.; 0,06 g; 0,40 mmol) em CH₃CN (10 mL) com PhNH₃Cl (cat.), após 14 dias de reação, com rendimento de 81%.

(6E,N'E)-

carboximidamida 53e

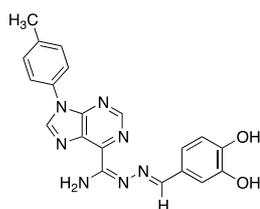


N'-(4-hidroxi-3-metoxibenzildieno)-9-(p-toluil)-9H-purine-6-

Método A: A purina **53e** (0,14 g; 0,35 mmol) foi obtido como um sólido amarelo torrado, a partir da 9-(3-toluilfenil)-9H-purine-6-carboximidoate **46c** (0,16 g; 0,60 mmol) com (Z)-(3,4-dimetoxibenzildieno)hidrazina **49e** (1,05 equiv.; 0,10 g; 0,63 mmol) em CH₃CN (10 mL), com PhNH₃Cl (cat.), após 3 dias de reação, com rendimento de 56%.

(6E,N'E)-

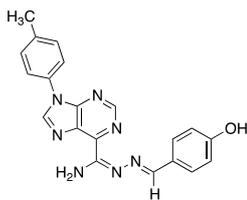
53g



N'-(3,4-dihidroxi benzildieno)-9-(p-toluil)-9H-purine-6-carboximidamida

Método B: A purina **53g** (0,28g; 0,72mmol) foi obtido como um sólido amarela, a partir da 9-(4-toluilfenil)-9H-purine-6-carboximidoate **46c** (0,22g; 0,80mmol) com (Z)-4-hidrazonametil)benzeno-1,2-diol **49b** (1,5 equiv.; 0,18 g; 1,21 mmol) em DMSO (1 mL) com H₂SO₄ (cat.), após 1 dia de reação, com rendimento de 89%.

(6E,N'E)- N'-(4-hidroxi benzildieno)-9-(p-toluil)-9H-purine-6-carboximidamida 53f



Método A: A purina **53f** (0,10 g; 0,26 mmol) foi obtido como um sólido amarelo, a partir da 9-(3-toluilfenil)-9*H*-purine-6-carboximidoate **46c** (0,17 g; 0,62 mmol) com (*Z*)-4-(hidrazonametil)fenol **49a** (1,05 equiv.; 0,09 g; 0,65 mmol) em CH₃CN (10 mL) com PhNH₃Cl (cat.), após 2 dias de reação, com rendimento de 43%.

4.2 Síntese das 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidinas

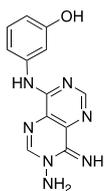
Procedimento Geral:

Método A: À 6-cianopurina **34**, colocada sob agitação magnética em etanol, foi adicionada hidrazina (2,5 equiv.). Após adicionar a hidrazina verificou-se a precipitação de um sólido. A reação continuou a 25°C, sob uma agitação eficiente durante 1h-1h30, até estar terminada (evidência por TLC). Filtrou-se o sólido em suspensão e lavou-se com etanol. Obteve-se um sólido de cor bege, que se identificou como após análise dos espectros de IV, ¹H RMN, ¹³C RMN.

Método B: O procedimento é semelhante ao método A, apenas foi adicionada quantidade catalítica de DBU à reação.

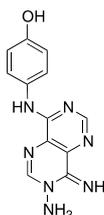
Método C: À 6-cianopurina **36** e a 3-nitrobenzohidrazida **52** (1,5 equiv.) foram colocadas num balão ao qual se adicionou, em seguida, DMSO e catálise de DBU. A reação ocorreu a 25°C e foi monitorizada por TLC. Após terminada a reação, adicionou-se água destilada (3-5mL) à mistura reacional. Precipitou um sólido que se filtrou e lavou com água. O sólido obtido foi identificado como **62** após análise dos espectros de IV, RMN de ¹H e ¹³C.

3-((7-amino-8-imino-7,8-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)amino)fenol **56a**



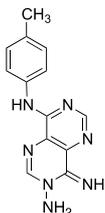
Método A: O composto **56a** (0,79 g; 2,93 mmol) foi obtido como um sólido de cor bege a partir da 6-Cianopurina **34a** (0,77 g; 3,22 mmol), hidrazina monohidratada (2,5 equiv.; 0,40 mL; 8,06 mmol), em etanol (13 mL), após 2h40minutos de reação, com rendimento de 91%.

4-((7-amino-8-imino-7,8-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)amino)fenol **56b**



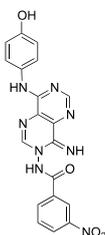
Método B: O composto **56b** (0,11 g; 0,40 mmol) foi obtido como um sólido de cor bege a partir da 6-cianopurina **34b** (0,14 g; 0,60 mmol), a hidrazina monohidratada (2,5 equiv.; 0,07 mL; 1,50 mmol), em etanol (3 mL) com DBU (cat.), após 45 minutos, com rendimento de 84%.

4-imino-*N*⁸-(*p*-toluil)pirimido[5,4-*d*]pirimidina-3,8(4*H*)-diamina 56c



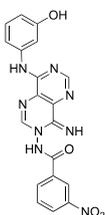
Método A: O composto **56c** (1,60 g; 5,97 mmol) foi obtido como um sólido de cor bege a partir da 6-cianopurina **34c** (1,47 g; 6,27 mmol), a hidrazina monohidratada (2,5 equiv.; 0,78 mL; 15,69 mmol) em etanol (25 mL), após 3 horas de reação, com rendimento de 95%.

N-(8-((4-hidroxifenil)amino)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)-3-nitrobenzamida 56e



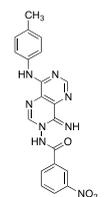
Método C: O composto **56e** (0,15 g; 0,35 mmol) foi obtido como um sólido amarelo a partir da 6-cianopurina **34b** (0,17 g; 0,72 mmol), a 3-nitrobenzohidrazida **52a** (1,5 equiv.; 0,19 g; 1,08 mmol) em DMSO (0,5 mL) com DBU (cat.), após 20 horas de reação, com rendimento de 49%.

N-(8-((3-hidroxifenil)amino)-4-iminopirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)-3-nitrobenzamida 56d



Método C: O composto **56d** (0,07 g; 0,17 mmol) foi obtido como um sólido verde a partir da 6-cianopurina **34a** (0,11g; 0,46mmol), a 3-nitrobenzohidrazida **52a** (1,5 equiv.; 0,12 g; 0,69 mmol) em DMSO (1 mL) com DBU (cat.), após 4 horas de reação, com rendimento de 36%.

N-(4-imino-8-(*p*-toluillamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)-3-nitrobenzamida 56f



Método C: O composto **56f** (0,57 g; 1,36 mmol) foi obtido como um sólido amarelo a partir da 6-cianopurina **34c** (0,32 g; 1,37 mmol), a 3-nitrobenzohidrazida **52a** (1,5 equiv.; 0,37 g; 2,06 mmol) em DMSO (3 mL) com DBU (cat.), após 1h10 minutos de reação, com rendimento de 98%.

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

Procedimento Geral

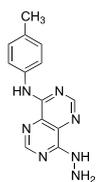
Método A: A 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidina **56** foi dissolvida em etanol, juntou-se piperidina (6-10 equiv.) e a reação foi colocada sob agitação magnética eficiente a 80°C. A reação foi seguida por IV. Terminada a reação, o solvente e a piperidina foram eliminados por evaporação e ao resíduo resultante foi adicionado ácido acético (2,5 equiv.) e etanol. O sólido em suspensão foi filtrado sob vácuo e lavado com etanol (1mL) e éter etílico (1,5mL).

O sólido isolado foi identificado como pirimido[5,4-*d*]pirimidina **57** após análise dos espectros de IV, de ¹H RMN e ¹³C RMN.

Método B: A 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidina **56** foi dissolvida em DMSO, juntou-se piperidina (6 equiv.) e a reação foi colocada sob agitação magnética eficiente a 80°C. A reação foi seguida por IV. Terminada a reação, a piperidina foi eliminada por evaporação e ao resíduo adicionou-se ácido acético (2,5 equiv.) e água destilada (5 mL).

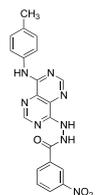
O sólido em suspensão foi filtrado sob vácuo e lavado com água destilada e éter etílico. O sólido isolado foi identificado como pirimido[5,4-*d*]pirimidina **57** após análise dos espectros de IV, de ¹H RMN e ¹³C RMN.

8-hidrazinil-*N*-(*p*-toluil)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-amina **57c**



Método A: O composto **57c** (0,20 g; 0,76 mmol) foi obtido como um sólido de cor bege por reação da 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidina **56c** (0,40 g; 1,50 mmol) com piperidina (10 equiv.; 1,50 mL; 14,20 mmol) em etanol (5 mL), após 34 horas de reação, com um rendimento de 44%.

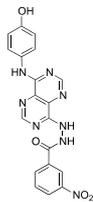
3-nitro-*N'*-(8-(*p*-toluilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)benzohidrazida **57f**



Método B: O composto **57f** (0,11 g; 0,27 mmol) foi obtido como um sólido de cor laranja por reação da dihidropirimidopirimidina **56f** (0,12 g; 0,28 mmol) com piperidina (6 equiv.; 0,17 mL; 1,70 mmol), em DMSO (1mL), após 17h30 minutos de reação, com um rendimento de 95%.

***N'*-(8-((4-hidroxifenil)amino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-nitrobenzohidrazida**

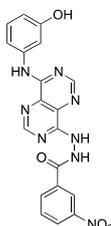
57e



Método B: O composto **57e** (0,07 g; 0,19 mmol) foi obtido como um sólido de cor laranja por reação da 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidina **56e** (0,09 g; 0,22 mmol) com piperidina (6 equiv.; 0,13 mL; 1,35 mmol), em DMSO (1 mL), após 17h30minutos de reação, com um rendimento de 84%.

***N'*-(8-((3-hidroxifenil)amino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-nitrobenzohidrazida**

57d



Método A: O composto **57d** (0,04 g; 0,09 mmol) foi obtido como um sólido de cor laranja por reação da 3,4-dihidropirimido[5,4-*d*]pirimidina **56d** (0,06 g; 0,15 mmol), com piperidina (6 equiv.; 0,09 mL; 0,88 mmol), em etanol (8 mL), após 16 horas de reação, com um rendimento de 61%.

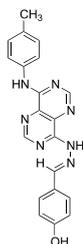
4.4 Síntese de pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il hidrazonas

Procedimento geral:

Num balão de fundo redondo com 25 mL de capacidade adicionou-se a pirimido[5,4-*d*]pirimidina **57c**. Adicionou-se o aldeído (1,05 equiv.) e suspendeu-se ambos os sólidos em DMSO (1mL). Levou-se ao ultrassons de forma a transformar numa mistura homogénea. Colocou-se sob agitação eficiente a 25°C e adicionou-se catalise ácida (H₂SO₄). Após adição do ácido a mistura reacional ficou em solução, uma solução de cor laranja. A reação foi seguida por TLC e quando se observou a ausência de reagente de partida, considerou-se a reação terminada. Adicionou-se água destilada (5-8 mL) e da solução precipitou um sólido.

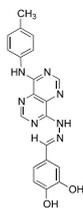
Filtrou-se e lavou-se o sólido precipitado com água destilada (30mL). Obteve-se um sólido de cor laranja, identificado como 4-hidrazinopirimido[5,4-*d*]pirimidinas **68** por análise dos espectros de IV, de ¹H RMN e ¹³C RMN.

(*E*)-4-((2-(8-(*p*-toluilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)hidrazona)metil)fenol 68a



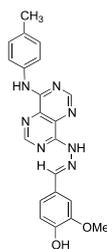
O composto **68a** (0,15 g; 0,40 mmol) foi obtido com um sólido laranja por reação da pirimido[5,4-*d*]pirimidina **57c** (0,13 g; 0,47 mmol) com 4-hidroxibenzaldeído **48a** (1,05 equiv.; 0,06 g; 0,50 mmol), em DMSO (1 mL), após 1h18minutos de reação, com rendimento de 84%.

(*E*)-4-((2-(8-(*p*-toluilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)hidrazona)metil)benzeno-1,2-diol 68b



O composto **68b** (0,15 g; 0,38 mmol) foi obtido com um sólido laranja por reação da pirimido[5,4-*d*]pirimidina **57c** (0,11 g; 0,41 mmol) com 3,4-hidroxibenzaldeído **48b** (1,05 equiv.; 0,06 g; 0,43 mmol), em DMSO (1 mL), após 30 minutos de reação, com rendimento de 94%.

(*E*)-2-metoxi-4-((2-(8-(*p*-toluilamino)pirimido[5,4-*d*]pirimidin-4-il)hidrazono)metil)fenol 68c



O composto **68c** (0,15 g; 0,38 mmol) foi obtido com um sólido laranja por reação da pirimido[5,4-*d*]pirimidina **57c** (0,10 g; 0,40 mmol) com 3-metoxi-4-hidroxibenzaldeído **48c** (1,05 equiv.; 0,06 g; 0,41 mmol), em DMSO (1 mL), após 20 minutos de reação, com rendimento de 98%.

Bibliografia

- [1] P. Desjeux, *El Servier*, 27, (2004), 305-318;
- [2] M. B. Bhuwan; S. K. Rakesh; A. Srivastava; V.J. Tripathi; K. T. Vinod; *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.*, 9, (2009), 107-123;
- [3] WHO, World Health Organization **2019** (<https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/leishmaniasis>) (acesso em 24-04-2019);
- [4] D. G. Alvarenga, P. M. F. Escalda, A. S. V. Costa, M. T. F. D. Monreal, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2, (2010), 194-197;
- [5] M. M. Álvaro, G. B. Rafael, M. E. Rubén, M. Clotilde, S. G. Ramón, A. Belén, M. S. Manuel, *Royal Society of Chemistry*, 7, (2017), 15715;
- [6] M. B. Bhuwan; S. K. Rakesh; A. Srivastava; V.J. Tripathi; K. T. Vinod; *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 9, (2009), 107-123;
- [7] C. Andrea, B. Maria Laura, *Journal of Medicinal Chemistry*, 52, (2009), 7339-7359;
- [8] S. Nisha, B. M. Bhuwan, B. Surabhi, S. K. Rakesh, T. K. Vinod, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2013;
- [9] M. M. Bastos, N. Boechat, A. T. P. C. Gomes, M. G. P. M. S. Neves, J. A. S. Cavalheiro, *Revista Virtual de Química*, 4, (2012);
- [10] F. Frézard, C. Demicheli, R. R. Ribeiro, *Molecules*, 14, (2009), 2317;
- [11] S. Espuelas, D. Plano, P. Nguewa, M. Font, J. A. Palop, J. M. Irache, C. Sanmartin, *Curr. Med. Chemistry*, 19, (2012), 4259;
- [12] N. Lee, S. Bertholet, A. Debrabant, J. Muller, R. Duncan, H. L. Nakhasi, *Cell Death Differ*, 9 (2002), 53;
- [13] G. Sudhandiran, C. J. Shaha, *Biol. Chemistry*, 278, (2003), 2512;
- [14] K. C. Carter, S. Hutchison, F. L. Henriquez, D. Légaré, M. Ouellette, C. W. Roberts, A. B. Mullen, *Antimicrob. Agents Chemother*, 50 (2006), 88;
- [15] R. K. Singh, H. P. Pandey, S. Sundar, *Ind. J. Med. Res.*, 123, (2006), 331;
- [16] S. L. Croft, G. H. Coombs, *Trends Parasitol.*, 19, (2003), 502;
- [17] C. Paris, P. M. Loiseau, C. Bories, J. Breard, *Antimicrob. Agents Chemother*, 48 (2004), 852;

- [18] T. P. Dorlo, A. D. Huitema, J. H. Beijnen, P. J. de Vries, *Antimicrob. Agents Chemother*, 56, (2012), 3864;
- [19] S. Sundar, J. Chakravarty, *Expert. Opin. Investig. Drugs*, 17, (2008), 787;
- [20] S. Sundar, N. Agrawal, R. Arora, D. Agarwal, M. Rai, J. Chakravarty, *Clin. Infect. Dis.*, 49, (2009), 914;
- [21] P. M. Loiseau, S. Cojean, J. Schrével, *Parasite*, 18, (2011), 115;
- [22] C. Lopez-Martin, J. M. Perez-Victoria, L. Carvalho, S. Castanys, F. Gamarro, *Antimicrob. Agents Chemother*, 52, (2008), 4030;
- [23] M. Bassilin, G. H. Coombs, M. P. Barrett, *Mol. Biochem. Parasitol.*, 109, (2000), 37;
- [24] B. B. Mishra, N. Kishore, R. K. Singh, V. K. Tiwari, *Scope of Alkaloids in Antileishmanial Drug Discovery and Development. In Handbook of Natural Products*, 2013, 1263–1299;
- [25] B. B. Mishra, V. K. Tiwari, *Eur. J. Med. Chemistry*, 46, (2011), 4769;
- [26] M. J. Chan-Bacab, L. M. Pena-Rodriguez, *Nat. Prod. Rep.*, 18, (2001), 674;
- [27] V. Mahiou, F. Roblot, R. Hocquemiller, A. J. Cave, *Nat. Prod.*, 59, (1996), 694;
- [28] G. Bringmann, S. Rüdener, A. Irmer, T. Bruhn, R. Brun, T. Heimberger, T. Stuhmer, R. Bargou, M. Chatterjee, *Phytochemistry*, 69, (2008), 250;
- [29] A. A. Sittie, E. Lemmich, C. E. Olsen, L. Hvidd, A. Kharazmi, F. K. Nkrumah, S. B. Christensen, *Planta Med.*, 65, (1999), 259;
- [30] A. Fournet, R. Hocquemiller, F. Roblot, A. Cave, P. Richomme, J. J. Bruneton, *Nat. Prod.*, 56 (1993), 1547;
- [31] A. Fournet, J. C. Gantier, A. Gautheret, L. Leysalles, M. H. Munos, J. Mayrargue, H. Moskowitz, A. Cave, R. Hocquemiller, *J. Antimicrob. Chemother.*, 33, (1994), 537;
- [32] C. Lavaud, G. Massiot, C. Vasquez, C. Moretti, M. Sauvain, L. Balderrama,

Phytochemistry, 40, (1995), 317;

[32] R. Hocquemiller, D. Cortes, G. J. Arango, S. H. Myint, A. Cavé, A. Angelo, V. Muñoz, A. J. Fournet, *Nat. Prod.*, 54 (1991), 445;

[34] S. do Socorro S Rosa Mdo, R. R. Mendonça-Filho, H. R. Bizzo, I. de Almeida Rodrigues, R. M. Soares, T. Souto-Padrón, C. S. Alviano, A. H. Lopes, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 47, (2003), 1895;

[35] M. A. Vannier-Santos, P. F. O. Pimenta, W. J. Souza, *Submicrosc. Cytol. Pathol.*, 20, (1988), 583;

[36] R. Adam, P. B. Ramos, S. L. Molina, B. Abarca, R. Ballesteros, M. E. G. Resende, M. A. Dea-Ayuela, G. Alzuet-Pina, *Bioorg. Med. Chemistry*, 22, (2014), 4018-4027;

[37] B. Abarca, A. Asensio, R. Ballesteros, J. Bosch, G. Jones, F. Mojarrad, M. R. Metni, C. M. Richardson, G. Jones, P. C. Yates, G. Hajós, G. Timari, *Tetrahedron*, 39, (1993), 4307-4314;

[39] B. L. Booth, R. G. Pritchard, *J. Heterocyclic Chem.* 34 (1997) 739-743;

[40] Al-Azmi, A. A. Elassar, B. L. Booth, *Tetrahedron*. 59 (2003) 2749-2763;

[41] A. H. Bacelar, M. A. Carvalho, M. F. Proença, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 3234-3239;

[42] D. W. Woodward, *U. S. Patent* (1950) 2534331;

[43] M. Carvalho, T. Esteves, M. F. Proença, *Org. Biomol. Chemistry*, 2, (2004), 1019;

[44] M. J. Alves, M. A. Carvalho, S. Esperança, T. Esteves, M. F. Proença, *European Journal Organic Chemistry*, (2007), 1324;

[45] A. Rocha, Ana H. Bacelar, J. Fernandes, M. F. Proença, M. Alice Carvalho *Synlett* **2014**, 25, 343-348;

[46] A. Al-Azmi, B. L. Booth, R. A. Carpenter, M. A. Carvalho, E. Marrelec, Robin G. Pritchard, M. F. Proença, *Journal Chem. Soc. Perkin Trans*, 1 (2001), 2532;

[47] A. Ribeiro, M. A. Carvalho, M. F. Proença, *European Journal of Organic Chemistry*, (2009), 4867;

- [48] Y. S. Sanghvi, S. B. Larson, S. S. Matsumoto, D. F. Nord, L. D. Smee, R. C. Willis, T. L. Avery, R. K. Robins, G. R. Revankar, *J. Med. Chem.* 32 (1989), 629-637;
- [49] N. J. Curtin, H. C. Barlow, K. J. Bowman, A. H. Calvert, R. Davison, B. T. Golding, B. Huang, P. J. Loughlin, D. R. Newell, P. G. Smith, R. J. Griffin, *J. Med. Chem.* 47 (2004), 4905-4922;