



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ**

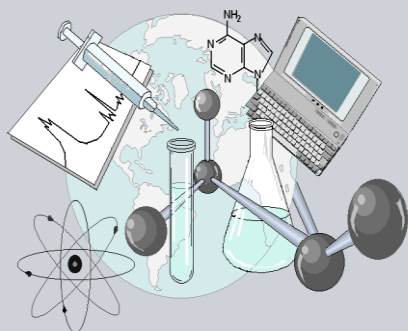
**CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**“Síntese de novos aza-heterociclos possuindo núcleos pirimidínicos e triazinônicos com potencial aplicação sintética”**

Dissertação apresentada por **Davana Silva Gonçalves** ao Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química do Centro de Ciências Exatas da Universidade Estadual de Maringá como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Química



**Centro de  
Ciências Exatas**

**MARINGÁ, FEVEREIRO/2015**



**Universidade Estadual de Maringá**  
**Centro de Ciências Exatas**  
**Programa de Pós-Graduação em Química - PQU**

**Síntese de novos aza-heterociclos possuindo  
núcleos pirimidínicos e triazinônicos com potencial  
aplicação sintética**

**Mestranda: Davana Silva Gonçalves**  
**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fernanda Andréia Rosa**

**MARINGÁ, FEVEREIRO/2015**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)  
(Biblioteca Central - UEM, Maringá – PR., Brasil)

G635s      Gonçalves, Davana Silva  
            Síntese de novos aza-heterociclos possuindo  
            núcleos pirimidínicos e triazinônicos com potencial  
            aplicação sintética / Davana Silva Gonçalves. --  
            Maringá, 2015.  
            150 f. : il. col., figs., tabs.

            Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Andréia Rosa  
            orientador.

            Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de  
            Maringá, Departamento de Química, Programa de Pós-  
            Graduação em Química, 2015.

            1. Pirimidina - Novos aza-hetrociclos. 2.  
            Triazinona. 3. Reação de ciclocondensação I. Rosa,  
            Fernanda Andréia, orient. II. Universidade Estadual  
            de Maringá. Departamento de Química. Programa de  
            Pós-Graduação em Química. III. Título.

CDD 21.ed.547.2

*A minha família, especialmente meus pais  
**Luzia F. Gonçalves** e **Oswaldo S. Gonçalves**,  
e irmão **Luciano S. Gonçalves**, por todo apoio,  
incentivo e carinho, e ao meu namorado  
**Darlan E. Gatti**, pela paciência e  
por sempre estar ao meu lado.*

A Prof<sup>ª</sup>. Dra. **Fernanda Andréia Rosa**  
pela confiança, orientação e apoio, meu  
sincero agradecimento e admiração.

*“Eu sou parte de uma equipe,  
então, quando venço, não sou eu apenas quem vence.  
De certa forma termino o trabalho de um grupo enorme de pessoas!”*  
*Airton Senna*

## AGRADECIMENTOS

A minha querida orientadora professora Dra. Fernanda Andréia Rosa, pela oportunidade de ter realizado esse trabalho, pelo crescimento, aprendizado e amizade.

Aos professores Dr. Emerson Meyer e Dra. Maria Helena Sarragiotto pela disponibilidade e colaboração no exame de qualificação.

A todos os professores, colegas e amigos do laboratório, especialmente prof. Dr. Ernani A. Basso, prof<sup>a</sup>. Dra. Gisele de F. G. Bandoch, Michael J. V. da Silva, Andrey P. Jacomini, Thiago F. de Souza, Diego A. dos S. Yamazaki, Ulisses Z. Melo, Narcimário P. Coelho, Thais Pavani e Rai G. M. da Silva pela convivência, amizade e companheirismo.

A aluna de iniciação científica Leticia Schiavon, pela dedicação e grande colaboração na reta final desse trabalho.

Aos professores Maria Helena Sarragiotto e Emerson Meyer, pelos empréstimos de materiais que contribuíram para a realização desse trabalho.

A Ivânia T. A. Schuquel e Ana M. A. Barelli pelas análises de RMN, amizade e convivência;

Ao professor Dr. Sidnei Moura e Silva da Universidade de Caxias do Sul (UCS) pela disponibilidade na realização das análises de massas de alta resolução.

A coordenação e professores do programa de Pós-graduação em Química da Universidade Estadual de Maringá.

As entidades financiadoras CAPES, CNPq e Fundação Araucária pelo financiamento à pesquisa.

A todos, cujo nome não foi citado, que de alguma forma contribuíram para que eu pudesse chegar até aqui hoje, meu muito obrigado.

## RESUMO

### Síntese de novos aza-heterociclos possuindo núcleos pirimidínicos e triazinônicos com potencial aplicação sintética

A obtenção da nova e versátil pirimidina polifuncionalizada (79%) foi possível a partir da reação de ciclocondensação da  $\beta$ -enaminodictona [EtCO<sub>2</sub>C(O)C(=CHNMe<sub>2</sub>)C(O)CO<sub>2</sub>Et] com cloridrato de benzamidina. A reatividade da pirimidina polifuncionalizada obtida, foi testada frente aos 1,2-dinucleófilos monoidrato de hidrazina, fenilhidrazina e 4-clorofenilhidrazina, levando a obtenção dos heterociclos 5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5-*d*]piridazin-8(7*H*)-ona (83%), 5-carboxietil-2,7-difenilpirimido[4,5-*d*]piridazin-8-ona (83%) e 5-carboxietil-7-(4clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5-*d*]piridazin-8-ona (67%). Além disso, a reação da pirimidina polifuncionalizada com cloridrato de hidroxilamina levou a obtenção do novo heterociclo 5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5-*d*][1,2]oxazin-8-ona (70%), sendo possível o isolamento do seu intermediário 4-carboxietil-5-(2-etoxi-1-hidroxiimino-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (86%). A reatividade da pirimidina polifuncionalizada também foi testada frente ao 1,4-dinucleófilo 1,2-fenilenodiamina, levando a obtenção do heterociclo 3-(4-carboxietil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona (55%). Também, foi realizada a síntese de derivados *N*-carbo-hidrazidas (51-62%) a partir dos compostos pirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas. E, a partir do derivado *N*-carbo-hidrazidas com substituinte 4-clorohidrazina foi obtido o derivado carbo-acilhidrazônico (73%), comprovando o potencial sintético que possuem. A síntese para obtenção da 6-metil-4-(*N,N*-dimetilfomimidamidil)-[1,2,4](3*H*)triazin-5-ona (79%) foi realizada a partir da ciclização intramolecular do *N'*[(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]-*N,N*-dimetilhidrazonoformamida utilizando catalise ácida de BF<sub>3</sub>.MeOH. Através de uma reação *one-pot* da 2-hidrazonopropanoidrazida com 2 equivalentes de DMFDMA ou DMADMA e catalise do ácido BF<sub>3</sub>.MeOH, também foi possível a obtenção das novas 6-metil-4-(*N,N*-dimetilfomimidamidil)-[1,2,4](3*H*)triazin-5-ona(94%) e da 6-metil-4-(*N,N*-dimetilacetimidamidil)-[1,2,4](3*H*)triazin-5-ona (62%).

*Palavras chave:* pirimidina, reação de ciclocondensação, pirimido[4,5-*d*]piridazinona, pirimido[4,5-*d*]oxazinona, quinoxalinona, 1,2,4-triazin-5-ona.



## ABSTRACT

### Synthesis of new aza-heterocycles having pyrimidines and triazinônicos nucleus with potential synthetic application

The obtaining of the new and versatile pyrimidine polyfunctionalized (79%) was possible from the cyclocondensation reaction of  $\beta$ -enaminodiketone [EtCO<sub>2</sub>C(O)C(=CHNMe<sub>2</sub>)C(O)CO<sub>2</sub>Et] with benzamidine hydrochloride. The reactivity of the pyrimidine polyfunctionalized obtained was tested front the 1,2-dinucleophiles hydrazine monohydrate, phenylhydrazine and 4-chlorophenylhydrazine, leading to attainment of heterocycles 5-carboxyethyl-2-phenylpyrimido[4,5-*d*]pyridazin-8(7*H*)-one (83%), 5-carboxyethyl-2,7-difenilpirimido[4,5-*d*]pyridazin-8-one (83%) and 5-carboxyethyl-7-(4-chlorophenyl)-2-phenylpyrimido[4,5-*d*]pyridazin-8-one (67%). Moreover, the reaction of the pyrimidine polyfunctionalized with hydroxylamine hydrochloride to obtain the new heterocyclic 5-carboxyethyl-2-phenylpyrimido[4,5-*d*][1,2]oxazin-8-one (70%), and was possibility of isolating its intermediate 4-carboxyethyl-5-(2-ethoxy-1-hydroxyimino-2-oxoacetyl)-2-phenylpyrimidine (86%). The reactivity of pyrimidine polyfunctionalized was also tested against 1,4-dinucleophile 1,2-phenylenediamine, leading to obtaining heterocyclic 3-(4-carboxyethyl-2-phenylpyrimidin-5-yl)quinoxalin-2(1*H*)-one (60%). Also, it obtained the synthesis of *N*-carbohydrazide derivative (51-62%) from the compound pyrimido[4,5-*d*]pyridazin-8-ones. And, from the *N*-carbohydrazide derivative with substituent 4-clorohidrazina was obtained carbo-acilhydrazonic (73%), confirming the synthetic potential they have. The synthesis to obtain 6-methyl-4-(*N,N*-dimethylfomimidamidil)-[1,2,4](3*H*)triazin-5-one (79%) was made from the intramolecular cyclization of *N*'-[(2-(dimethylamino)methylene)hydrazinyl]-1-oxopropan-2-ylidene]-*N,N*-dimethylhydrazonoformamida using acid catalysis BF<sub>3</sub>.MeOH. Through a *one-pot* reaction of 2-hydrazonopropanohidrazida with 2 equivalents of DMFDMA or DMADMA and catalysis of acid BF<sub>3</sub>.MeOH, also was possible to obtain new 6-methyl-4-(*N,N*-dimethylfomimidamidil)-[1,2,4](3*H*)triazin-5-one (94%) and 6-methyl-4-(*N,N*-dimethylacetimidamidil)-[1,2,4](3*H*)triazin-5-one (62%).

**Keywords:** *pyrimidine, cyclocondensation reaction, pyrimido[4,5-*d*]pyridazinone, pyrimido[4,5-*d*]oxazinone, quinoxalinone, 1,2,4-triazin-5-one.*

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	1
1.1. Introdução.....	2
1.2. Objetivos.....	4
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	7
2.1. Síntese de Pirimidinas .....	8
2.1.1. Síntese de Pirimido-piridazinonas .....	12
2.1.2. Síntese de Pirimido-oxazinona .....	14
2.1.3. Síntese de Quinoxalin-2-onas.....	15
2.2. Síntese de Triazinonas .....	17
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	21
3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos .....	22
3.2. Síntese dos Compostos.....	26
3.2.1. Pirimidinas .....	26
3.2.1.1. Síntese da $\beta$ -enaminodicetona (2).....	26
3.2.1.2. Síntese da Pirimidina Polifuncionalizada (3).....	27
3.2.1.3. Síntese dos derivados Pirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-onas (4a-c).....	30
3.2.1.4. Síntese do derivado pirimido[4,5- <i>d</i> ][1,2]oxazin-8-ona (5) .....	32
3.2.1.5. Síntese do derivado Quinoxalin-2-ona (6) .....	34
3.2.1.6. Síntese dos derivados carboidrazidas (7a-c), (9) e (10) .....	35
3.2.1.7. Síntese do derivado carbo-acilidrazônico (8c).....	39
3.2.2. Triazinonas .....	39
3.2.2.1. Síntese da 2-hidrazonopropanoidrazida (11).....	39
3.2.2.2. Síntese dos precursores 12 e 13.....	40
3.2.2.3. Síntese das 1,2,4-triazin-5-onas 14(a,b).....	42
3.2.2.4. Síntese do precursor 13c.....	44
3.3. Identificação Estrutural .....	46

3.3.1.	Pirimidina Polifuncionalizada (3).....	51
3.3.2.	Pirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazinonas (4a-c) .....	52
3.3.3.	Oxima (5') .....	53
3.3.4.	Pirimido[4,5- <i>d</i> ][1,2]oxazin-8-ona (5).....	54
3.3.5.	Quinoxalin-2-ona (6) .....	54
3.3.6.	Derivados carboidrazidas .....	55
3.3.6.1.	5-carboidrazidas 7(a,c) (derivada das pirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazinonas) e 9 (derivada da pirimido[4,5- <i>d</i> ]oxazinona).....	55
3.3.6.2.	4-carboidrazida 10 (derivada da quinoxalin-2-ona).....	56
3.3.7.	Derivado carbo-acilidrazônico (8c) .....	57
3.3.8.	Intermediários à 1,2,4-triazin-5-ona .....	58
3.3.8.1.	<i>N</i> -(2-hidrazonopropanoil)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazonoformamida (12a).....	58
3.3.8.2.	<i>N</i> -(2-hidrazonopropanoil)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazonoacetamida (12b) .....	59
3.3.8.3.	<i>N</i> '-[(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]- <i>N,N</i> -dimetilhidrazonoformamida (13a) .....	59
3.3.8.4.	<i>N</i> '-[(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]- <i>N,N</i> -dimetilhidrazonoacetamida (13b).....	60
3.3.8.5.	<i>N</i> '-[(2-benzilidenohidrazinil)-1-oxopropan-2-ilideno]-benzilidenohidrazida (13c).....	60
3.3.9.	Triazinonas .....	61
<b>4.</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>63</b>
<b>5.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>66</b>
5.1.	Técnicas de Síntese .....	67
5.1.1.	Procedimento para síntese da 4-carboxietil-5-(2-etoxi-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (3) .....	67
5.1.2.	Procedimento geral para síntese das 5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-ona 7-substituídas (4a-c).....	68
5.1.3.	Procedimento para síntese da 4-carboxietil-5-(2-etoxi-1-hidroxiimino-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (5').....	68

5.1.4. Procedimento para síntese da 5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ][1,2]oxazin-8-ona (5).....	69
5.1.5. Procedimento para a síntese da 4-carboidrazinil-5-[2-hidrazino- <i>N</i> -hidroxi-2-oxoetanimidoil]-2-fenilpirimidina (5'').....	69
5.1.6. Procedimento para síntese da 3-(4-carboxietil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1 <i>H</i> )-ona (6).....	70
5.1.7. Procedimento geral de síntese da 5-carboidrazinil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8(7 <i>H</i> )-ona 7-substituídas (7a e 7c) e da 3-(4-carboidrazinil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1 <i>H</i> )-ona (10).....	70
5.1.8. Procedimento para síntese da 5-carboidrazinil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ][1,2]oxazin-8-ona (9).....	71
5.1.9. Procedimento para síntese da 5-carbo-(2-benzilidenoidrazinil)-7-(4clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5 <i>d</i> ]piridazin-8-ona (8c).....	71
5.1.10. Procedimento geral para síntese do <i>N'</i> -(2-hidrazonopropanoil)- <i>N,N</i> -dimetilidrazonoformamida (12a) e <i>N'</i> -(2-hidrazonopropanoil)- <i>N,N</i> -dimetilidrazonoacetamida (12b).....	72
5.1.11. Procedimento geral para síntese da <i>N'</i> -[(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]- <i>N,N</i> -dimetilidrazonoformamida ou acetamida (13a,b).....	72
5.1.12. Procedimento geral para síntese do <i>N'</i> -[(2-benzilidenoidrazinil)-1-oxopropan-2-ilideno]-benzilidenoidrazida (13c).....	72
5.1.13. Procedimento para síntese da 6-metil-4-( <i>N,N</i> -dimetilfomimidamidil)-[1,2,4](3 <i>H</i> )triazin-5-ona (14a) e 6-metil-4-( <i>N,N</i> -dimetilacetimidamidil)-[1,2,4](3 <i>H</i> )triazin-5-ona (14b).....	73
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	74
<b>7. ANEXOS</b> .....	78

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Numeração e nomenclatura dos compostos sintetizados.....	24
Tabela 2. Condições empregadas na otimização do composto (3).....	28
Tabela 3. Condições empregadas na otimização do rendimento do composto 4a.....	30
Tabela 4. Rendimentos obtidos na síntese das pirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-onas 4.....	31
Tabela 5. Condições reacionais empregadas na otimização do rendimento do composto pirimido[4,5- <i>d</i> ][1,2]oxazin-8-ona (5).....	33
Tabela 6. Condições reacionais empregadas na otimização do rendimento do composto quinoxalin-2-ona (6).....	35
Tabela 7. Condições reacionais empregadas na otimização do rendimento do derivado carboidrazida (7a).....	36
Tabela 8. Rendimentos obtidos na síntese das carboidrazidas 7(a-c), 9 e 10. ....	37
Tabela 9. Condições reacionais empregadas na síntese dos intermediários 12a e 13a. ....	40
Tabela 10. Condições reacionais empregadas na síntese dos intermediários 12b e 13b. ....	42
Tabela 11. Condições empregadas na obtenção da 1,2,4-triazin-5-ona (14a).....	44
Tabela 12. Condições empregadas para a síntese do composto 13c. ....	45
Tabela 13. Condições empregadas na tentativa de ciclização intramolecular do composto 13c. ....	46
Tabela 14. Dados de RMN de <sup>1</sup> H e de <sup>13</sup> C dos compostos sintetizados .....	47
Tabela 15. Rendimentos, propriedades físicas, massa molar e ponto de fusão dos compostos sintetizados. ....	50

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de compostos comerciais contendo núcleos heterocíclicos.....	2
Figura 2. Compostos comerciais contendo o núcleo pirimidínico e triazinônico.....	3
Figura 3. Estrutura do heterociclo pirimidina. ....	8
Figura 4. Diferentes formas isoméricas do núcleo pirimido-oxazinona.....	14
Figura 5. Estrutura do heterociclo 1,2,4-triazin-5-ona.....	17
Figura 6. Numeração dos compostos sintetizados. ....	22
Figura 7. Nomenclatura da pirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-ona 4b apresentada como exemplo.....	23
Figura 8. Possíveis centros 1,3-dieletrofílicos frente a dinucleófilos do tipo <i>NCN</i> . ....	27
Figura 9. Possíveis centros 1,2, 1,4 e 1,5-dieletrofílicos da pirimidina polifuncionalizada (3).....	29
Figura 10. Derivados pirimidínicos. ....	35
Figura 11. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> que comprova a abertura da 1,2-oxazin-8-ona.....	38
Figura 12. Correlações do composto 12a através da técnica de RMN 2D de NOESY..	41
Figura 13. Principal fragmentação detectada via espectrometria de massas para o composto 3.....	52
Figura 14. Correlações do composto <b>8c</b> através da técnica de RMN 2D de NOESY....	58
Figura 15. Principal fragmentação detectada via espectrometria de massas para o composto 3.....	62
Figura 16. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do 4-carboxietil-5-(2-etoxi-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (3) em CDCl <sub>3</sub> .....	79

Figura 17. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 4-carboxietil-5-(2-etoxi-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (3) em $\text{CDCl}_3$ .....	80
Figura 18. Espectro de RMN 2D de HSQC do 4-carboxietil-5-(2-etoxi-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (3) em $\text{CDCl}_3$ .....	81
Figura 19. Espectro de RMN 2D de HMBC do 4-carboxietil-5-(2-etoxi-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (3) em $\text{CDCl}_3$ .....	82
Figura 20. a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e b) análise [ESI(+)-MS/MS] da 4-carboxietil-5-(2-etoxi-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (3).....	83
Figura 21. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8(7 <i>H</i> )-ona (4a) em $\text{DMSO-d}_6$ .....	84
Figura 22. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8(7 <i>H</i> )-ona (4a) em $\text{DMSO-d}_6$ .....	85
Figura 23. Espectro de RMN 2D de HSQC do 5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8(7 <i>H</i> )-ona (4a) em $\text{DMSO-d}_6$ .....	86
Figura 24. Espectro de RMN 2D de HMBC do 5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8(7 <i>H</i> )-ona (4a) em $\text{DMSO-d}_6$ .....	87
Figura 25. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 5-carboxietil-2,7-difenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-ona (4b) em $\text{CDCl}_3$ .....	88
Figura 26. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da 5-carboxietil-2,7-difenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-ona (4b) em $\text{CDCl}_3$ .....	89
Figura 27. Espectro de RMN 2D de HSQC da 5-carboxietil-2,7-difenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-ona (4b) em $\text{CDCl}_3$ .....	90
Figura 28. Espectro de RMN 2D de HMBC da 5-carboxietil-2,7-difenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-ona (4b) em $\text{CDCl}_3$ .....	91
Figura 29. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 5-carboxietil-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-ona (4c) em $\text{CDCl}_3$ .....	92

Figura 30. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da 5-carboxietil-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-ona (4c) em $\text{CDCl}_3$ .....	93
Figura 31. Espectro de RMN 2D de HSQC da 5-carboxietil-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-ona (4c) em $\text{CDCl}_3$ .....	94
Figura 32. Espectro de RMN 2D de HSQC da 5-carboxietil-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-ona (4c) em $\text{CDCl}_3$ .....	95
Figura 33. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 4-carboxietil-5-(2-etoxi-1-hidroxiimino-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (5') em $\text{CDCl}_3$ .....	96
Figura 34. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da 4-carboxietil-5-(2-etoxi-1-hidroxiimino-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (5') em $\text{CDCl}_3$ .....	97
Figura 35. Espectro de RMN 2D de HSQC da 4-carboxietil-5-(2-etoxi-1-hidroxiimino-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (5') em $\text{CDCl}_3$ .....	98
Figura 36. Espectro de RMN 2D de HMBC da 4-carboxietil-5-(2-etoxi-1-hidroxiimino-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (5') em $\text{CDCl}_3$ .....	99
Figura 37. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ][1,2]oxazin-8-ona (5) em $\text{CDCl}_3$ .....	100
Figura 38. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da 5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ][1,2]oxazin-8-ona (5) em $\text{CDCl}_3$ .....	101
Figura 39. Espectro de RMN 2D de HSQC da 5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ][1,2]oxazin-8-ona (5) em $\text{CDCl}_3$ .....	102
Figura 40. Espectro de RMN 2D de HMBC da 5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ][1,2]oxazin-8-ona (5) em $\text{CDCl}_3$ .....	103
Figura 41. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 3-(4-carboxietil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1 <i>H</i> )-ona (6) em $\text{DMSO-d}_6$ .....	104
Figura 42. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da 3-(4-carboxietil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1 <i>H</i> )-ona (6) em $\text{DMSO-d}_6$ .....	105



Figura 43. Espectro de RMN 2D HSQC da 3-(4-carboxietil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1 <i>H</i> )-ona (6) em DMSO- $d_6$ .....	106
Figura 44. Espectro de RMN 2D HMBC da 3-(4-carboxietil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1 <i>H</i> )-ona (6) em DMSO- $d_6$ .....	107
Figura 45. Espectro de RMN de $^1H$ da 5-carboidrazinil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8(7 <i>H</i> )-ona (7a) em DMSO- $d_6$ .....	108
Figura 46. Espectro de RMN de $^{13}C$ da 5-carboidrazinil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8(7 <i>H</i> )-ona (7a) em DMSO- $d_6$ .....	109
Figura 47. Espectro de RMN 2D HSQC da 5-carboidrazinil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8(7 <i>H</i> )-ona (7a) em DMSO- $d_6$ .....	110
Figura 48. Espectro de RMN 2D HMBC da 5-carboidrazinil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8(7 <i>H</i> )-ona (7a) em DMSO- $d_6$ .....	111
Figura 49. Espectro de RMN de $^1H$ da 5-carboidrazinil-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-ona (7c) em DMSO- $d_6$ .....	112
Figura 50. Espectro de RMN de $^{13}C$ da 5-carboidrazinil-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-ona (7c) em DMSO- $d_6$ .....	113
Figura 51. Espectro de RMN 2D de HSQC da 5-carboidrazinil-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-ona (7c) em DMSO- $d_6$ .....	114
Figura 52. Espectro de RMN 2D de HMBC da 5-carboidrazinil-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-ona (7c) em DMSO- $d_6$ .....	115
Figura 53. Espectro de RMN de $^1H$ da 5-carboidrazinil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ][1,2]oxazin-8-ona (9) em DMSO- $d_6$ .....	116
Figura 54. Espectro de RMN de $^{13}C$ da 5-carboidrazinil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ][1,2]oxazin-8-ona (9) em DMSO- $d_6$ .....	117
Figura 55. Espectro de RMN 2D de HSQC da 5-carboidrazinil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ][1,2]oxazin-8-ona (9) em DMSO- $d_6$ .....	118

Figura 56. Espectro de RMN 2D de HMBC da 5-carboidrazinil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ][1,2]oxazin-8-ona (9) em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	119
Figura 57. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da 3-(4-carboidrazinil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1 <i>H</i> )-ona (10) em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	120
Figura 58. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da 3-(4-carboidrazinil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1 <i>H</i> )-ona (10) em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	121
Figura 59. Espectro de RMN 2D de HSQC da 3-(4-carboidrazinil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1 <i>H</i> )-ona (10) em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	122
Figura 60. Espectro de RMN 2D de HMBC da 3-(4-carboidrazinil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1 <i>H</i> )-ona (10) em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	123
Figura 61. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da 5-carbo-[(2 <i>E</i> )-2-benzilidenoidrazinil]-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-ona (8c) em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	124
Figura 62. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da 5-carbo-[(2 <i>E</i> )-2-benzilidenoidrazinil]-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-ona (8c) em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	125
Figura 63. Espectro de RMN 2D de HMBC da 5-carbo-[(2 <i>E</i> )-2-benzilidenoidrazinil]-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-ona (8c) em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	126
Figura 64. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da <i>N'</i> -(2-hidrazonopropanoil)- <i>N,N</i> -dimetilidrazonoformamida (12a) em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	127
Figura 65. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da <i>N'</i> -(2-hidrazonopropanoil)- <i>N,N</i> -dimetilidrazonoformamida (12a) em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	128
Figura 66. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da <i>N'</i> -(2-hidrazonopropanoil)- <i>N,N</i> -dimetilidrazonoacetamida (12b) em CDCl <sub>3</sub> .....	129
Figura 67. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da <i>N'</i> -(2-hidrazonopropanoil)- <i>N,N</i> -dimetilidrazonoacetamida (12b) em CDCl <sub>3</sub> .....	130
Figura 68. Espectro de RMN 2D de HSQC da <i>N'</i> -(2-hidrazonopropanoil)- <i>N,N</i> -dimetilidrazonoacetamida (12b) em CDCl <sub>3</sub> .....	131

Figura 69. Espectro de RMN 2D de HMBC da <i>N</i> -(2-hidrazonopropanoil)- <i>N,N</i> -dimetilidrazonoacetamida (12b) em CDCl <sub>3</sub> .....	132
Figura 70. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da <i>N'</i> [(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]- <i>N,N</i> -dimetilidrazonoformamida (13a) em CDCl <sub>3</sub> .....	133
Figura 71. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da <i>N'</i> [(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]- <i>N,N</i> -dimetilidrazonoformamida (13a) em CDCl <sub>3</sub> .....	134
Figura 72. Espectro de RMN 2D de HSQC da <i>N'</i> [(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]- <i>N,N</i> -dimetilidrazonoformamida (13a) em CDCl <sub>3</sub> .....	135
Figura 73. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da <i>N'</i> [(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]- <i>N,N</i> -dimetilidrazonoacetamida (13b) em CDCl <sub>3</sub> .....	136
Figura 74. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da <i>N'</i> [(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]- <i>N,N</i> -dimetilidrazonoacetamida (13b) em CDCl <sub>3</sub> .....	137
Figura 75. Espectro de RMN 2D de HSQC da <i>N'</i> [(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]- <i>N,N</i> -dimetilidrazonoacetamida (13b) em CDCl <sub>3</sub> .....	138
Figura 76. Espectro de RMN 2D de HMBC da <i>N'</i> [(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]- <i>N,N</i> -dimetilidrazonoacetamida (13b) em CDCl <sub>3</sub> .....	139
Figura 77. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da <i>N'</i> [(2E) 2-benzilidenoidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]-benzilidenoidrazida (13c) em CDCl <sub>3</sub> .....	140
Figura 78. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da <i>N'</i> [(2E) 2-benzilidenoidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]-benzilidenoidrazida (13c) em CDCl <sub>3</sub> .....	141
Figura 79. Espectro de RMN 2D de HSQC da <i>N'</i> [(2E) 2-benzilidenoidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]-benzilidenoidrazida (13c) em CDCl <sub>3</sub> .....	142
Figura 80. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da 6-metil-4-( <i>N,N</i> -dimetilfomimidamidil)-[1,2,4](3 <i>H</i> )triazin-5-ona (14a) em CDCl <sub>3</sub> .....	143
Figura 81. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da 6-metil-4-( <i>N,N</i> -dimetilfomimidamidil)-[1,2,4](3 <i>H</i> )triazin-5-ona (14a) em CDCl <sub>3</sub> .....	144

Figura 82. Espectro de RMN 2D de HSQC da 6-metil-4-( <i>N,N</i> -dimetilfomimidamidil)-[1,2,4](3 <i>H</i> )triazin-5-ona (14a) em CDCl <sub>3</sub> .....	145
Figura 83. a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e b) análise [ESI(+)-MS/MS] da 6-metil-4-( <i>N,N</i> -dimetilfomimidamidil)-[1,2,4](3 <i>H</i> )triazin-5-ona (14a).....	146
Figura 84. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da 3,6-dimetil-4-( <i>N,N</i> -dimetilacetimidamidil)-[1,2,4]triazin-5-ona (14b) em CDCl <sub>3</sub> .....	147
Figura 85. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da 3,6-dimetil-4-( <i>N,N</i> -dimetilacetimidamidil)-[1,2,4]triazin-5-ona (14b) em CDCl <sub>3</sub> .....	148
Figura 86. Espectro de RMN 2D de HSQC da 3,6-dimetil-4-( <i>N,N</i> -dimetilacetimidamidil)-[1,2,4]triazin-5-ona (14b) em CDCl <sub>3</sub> .....	149
Figura 87. Espectro de RMN 2D de HMBC da 3,6-dimetil-4-( <i>N,N</i> -dimetilacetimidamidil)-[1,2,4]triazin-5-ona (14b) em CDCl <sub>3</sub> .....	150

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus;</i>
DMFDMA	<i>N,N</i> -dimetilformamida dimetilacetal;
DMADMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida dimetilacetal;
Py	Piridina;
Cat.	Catalisador;
Eq.	Equivalente;
t.a.	Temperatura ambiente;
CCD	Cromatografia em camada delgada;
Rend.	Rendimento;
Comp.	Composto;
RMN	Ressonância Magnética Nuclear;
2D	Bidimensional;
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation;</i>
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation;</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy;</i>
CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio deuterado;
DMSO-d <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado;
MHz	Mega hertz;
<i>J</i>	Constante de acoplamento;
$\delta$	Deslocamento químico;
PM	Peso molecular;
ppm	Parte por milhão;
[M+H] <sup>+</sup>	Íon molecular na forma protonada.
CC	Cromatografia em coluna
MO	Micro-ondas

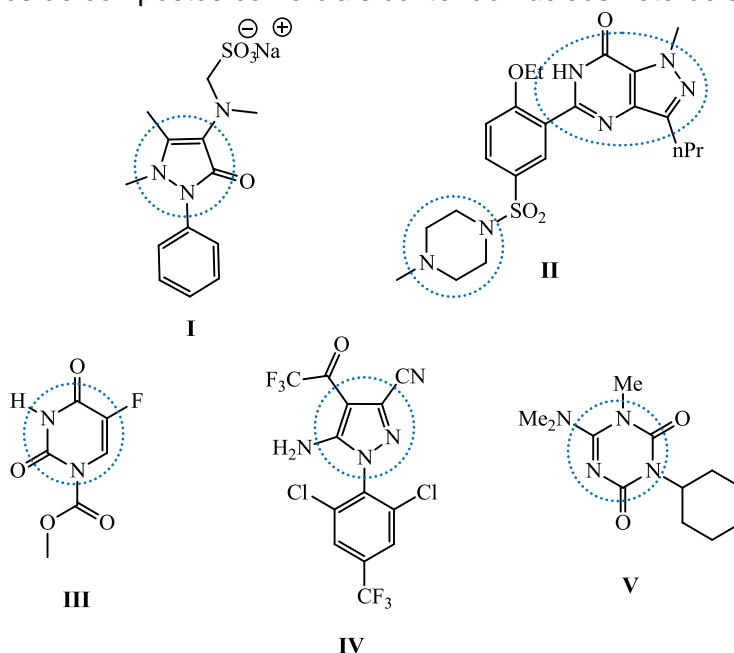
## **1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS**

---

## 1.1. Introdução

Os núcleos heterocíclicos são muito importantes devido a estarem presentes em diversos compostos biologicamente ativos. Muitos deles já são mundialmente conhecidos e comercializados de acordo com as atividades farmacológicas diversificadas que possuem como, por exemplo, a dipirona **(I)**, utilizado como anti-inflamatório e analgésico, a sildenafil **(II)**, utilizado no tratamento de disfunção erétil e a carbamato de fluorouracila **(III)** utilizado como antitumoral. Além disso, esses núcleos também são empregados em insumos agrícolas, como, por exemplo, o fipronil **(IV)** utilizado como inseticida<sup>[1]</sup> e a hexazinona **(V)**, utilizada como herbicida<sup>[2]</sup> (**Figura 1**).

**Figura 1.** Exemplos de compostos comerciais contendo núcleos heterocíclicos.



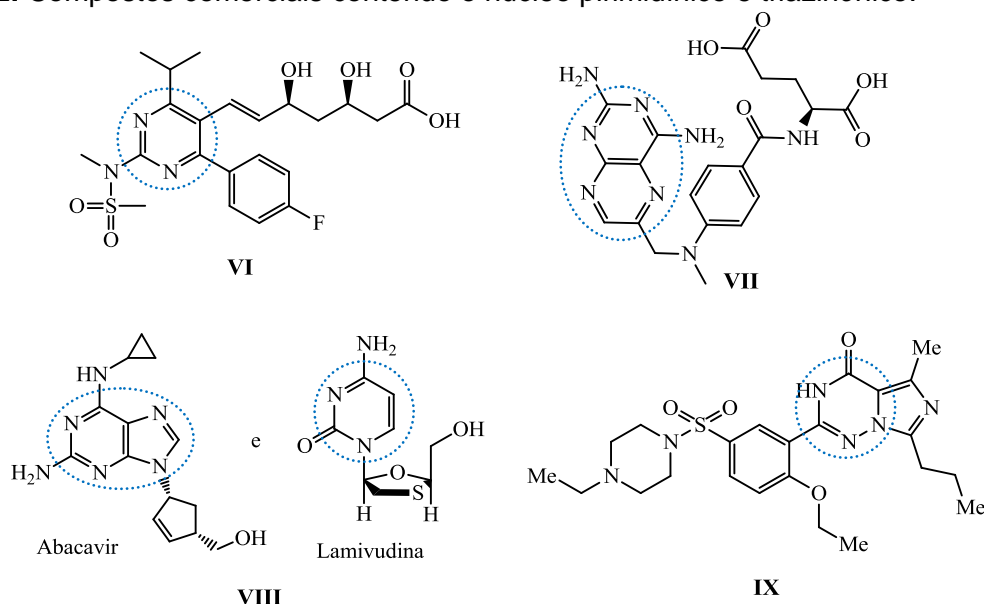
Os compostos possuindo núcleos heterocíclicos são uma das maiores fontes de fármacos sintéticos e estão envolvidos em diversos tipos de reações químicas. Sua importância também está relacionada à possibilidade da introdução de átomos ou da mudança de heteroátomos, ou ainda por condensar novos grupos substituintes formando um novo anel<sup>[3]</sup>, o que lhes conferem novas e diferentes propriedades biológicas ou potencializam as já existentes.

Muitos desses anéis heterocíclicos possuem apenas átomos de carbono e nitrogênio em sua estrutura e são chamados de aza-heterociclos. Entre as várias

classes desses compostos nitrogenados, destacam-se as pirimidinas e as triazinonas que são compostos aza-heterociclos de seis membros.

Os núcleos pirimidínicos e triazinônicos pertencem a uma classe de moléculas notáveis por apresentarem um amplo espectro de atividades biológicas comprovadas. Vários medicamentos com esses núcleos já são comercializados como, por exemplo, Crestor® (rosuvastatina) **(VI)** utilizado para diminuir o colesterol e triglicérides no sangue<sup>[4]</sup>, Metotrexato® ou MTX **(VII)** utilizado para tratar cânceres da mama, pele, cabeça e pescoço, ou de pulmão<sup>[5]</sup>, Epzicom® (abacavir/lamivudina) **(VIII)**, utilizado para combater o HIV<sup>[6]</sup> e o Levitra® (vardenafila) **(IX)**, utilizado no tratamento de disfunção erétil<sup>[7]</sup> **(Figura 2)**.

**Figura 2.** Compostos comerciais contendo o núcleo pirimidínico e triazinônico.



Esses núcleos têm despertado muito interesse por possuírem um vasto campo de aplicações farmacológicas e também agrícolas<sup>[8]</sup>. Vários desses compostos heterocíclicos já são conhecidos por desempenhar papéis importantes como analgésico<sup>[9]</sup>, anti-hipertensivo<sup>[10]</sup>, antipirético<sup>[11]</sup>, antiviral<sup>[12]</sup>, anti-inflamatório<sup>[13]</sup>, antitumoral<sup>[14]</sup>, antileishmania<sup>[15,16]</sup>, pesticidas<sup>[17]</sup> herbicidas, desfolhantes, dessecantes e reguladores de crescimento de plantas<sup>[18,19]</sup> e assim, despertam o interesse de pesquisadores no desenvolvimento de metodologias de síntese para obtenção de compostos possuindo os núcleos pirimidínicos e triazinônicos.

Alguns métodos para síntese desses núcleos são descritos na literatura. Para a síntese de pirimidina, o método mais utilizado ocorre através da reação de



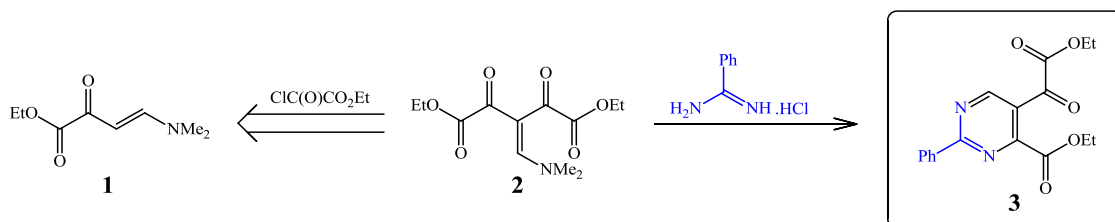
ciclocondensação envolvendo compostos do tipo 1,3-dinucleofílicos com compostos 1,3 dieletrofílicos<sup>[20]</sup>. Já para a síntese das triazinonas a reação pode ocorrer por ciclocondensação de compostos 1,2-dinucleofílicos com compostos 1,4-dieletrofílicos, ou através da ciclização intramolecular de um precursor ao heterociclo<sup>[20,21]</sup>. Algumas dessas metodologias serão apresentadas na revisão da literatura.

## 1.2. Objetivos

Considerando a grande importância dos compostos heterocíclicos nitrogenados e a ampla aplicabilidade farmacológica e sintética que possuem, têm-se como objetivos:

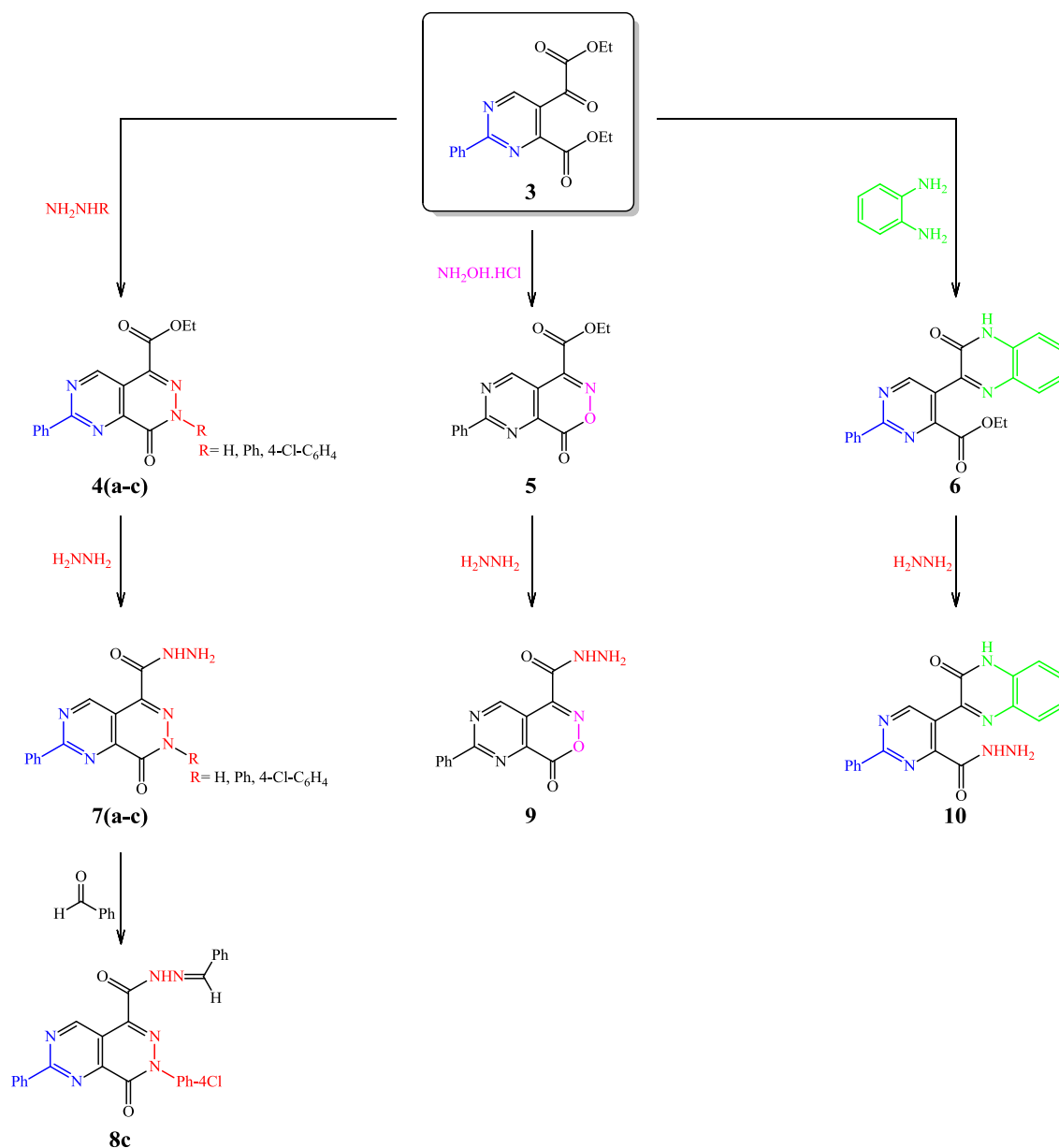
- a. A síntese da nova pirimidina polifuncionalizada **(3)** através da ciclocondensação da  $\beta$ -enaminodicetona **(2)** com cloridrato de benzamidina **(Esquema 1)**.

Esquema 1.



- b. Explorar o potencial de reatividade da pirimidina **(3)** através de reações com 1,2-dinucleófilos e 1,4-dinucleófilos, visando à obtenção de novas estruturas estrategicamente funcionalizadas **(4a-c, 5 e 6)**. **(Esquema 2)**.
- c. Derivatizar os compostos obtidos no item **(b)** a partir dos centros eletrofílicos remanescente da pirimidina polifuncionalizada **(3)** visando a obtenção dos compostos **(7a-c, 8c, 9 e 10)**. **(Esquema 2)**.

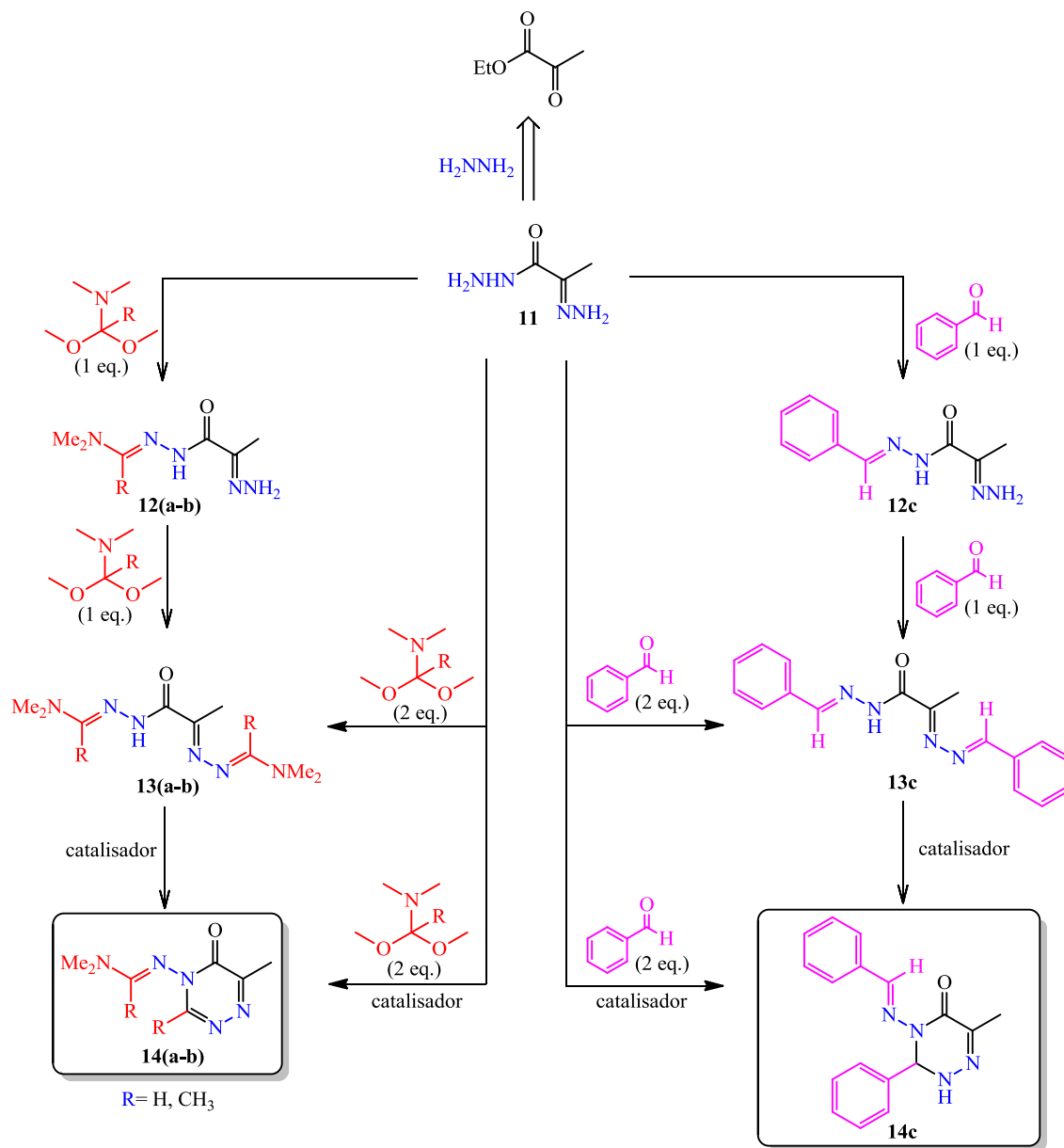
**Esquema 2.**



**d.** Sintetizar precursores de compostos triazinônicos (**12a-b** e **13a-c**) através da condensação do composto **11** com *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (DMFDMA), *N,N*-dimetilacetamida dimetilacetal (DMADMA) e com benzaldeído (**Esquema 3**).

**e.** Obter as triazinonas **14(a-c)** via ciclização intramolecular dos blocos precursores **13(a-c)** e também através de reação *one-pot* a partir do composto **11** (**Esquema 3**).

Esquema 3.



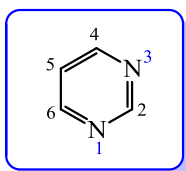
## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

---

## 2.1. Síntese de Pirimidinas

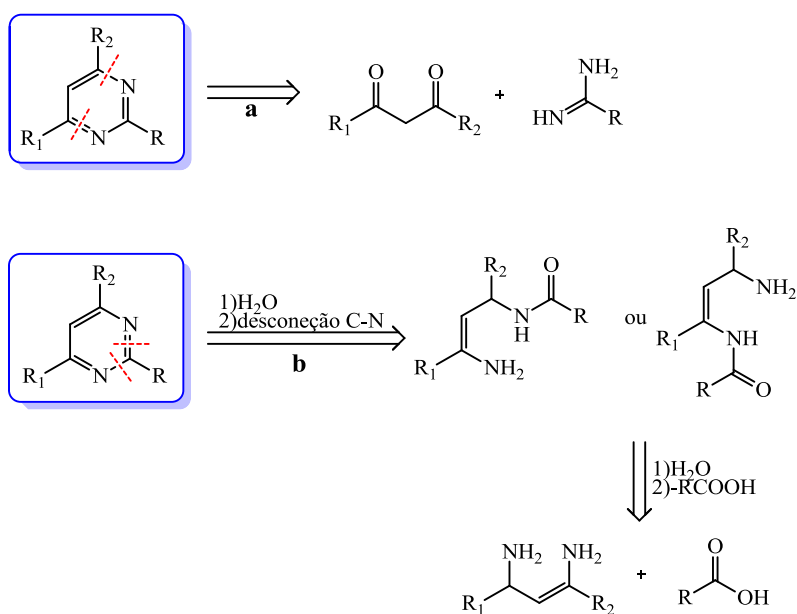
As Pirimidinas são heterociclos aromáticos, nos quais se observam dois átomos de carbono substituídos por nitrogênios, nas posições 1 e 3 do anel benzênico<sup>[22]</sup> (**Figura 3**).

**Figura 3.** Estrutura do heterociclo pirimidina.



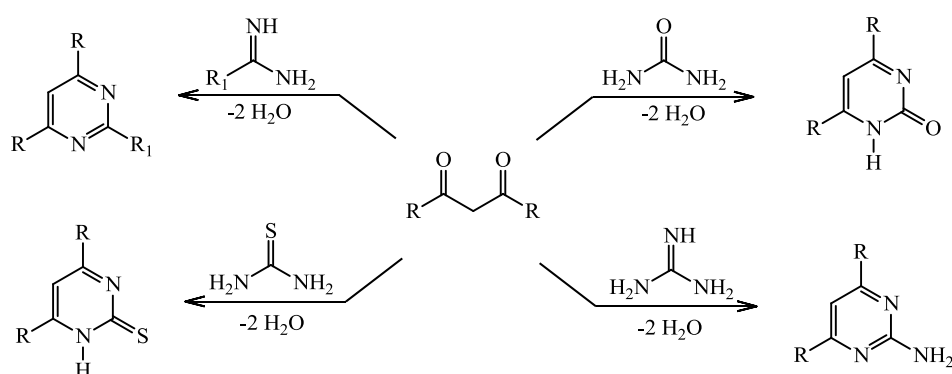
A retrosíntese da pirimidina pode ocorrer por dois caminhos (**Esquema 4**). Pelo caminho **a**, a desconexão entre N1/C6 e N3/C4, sugere compostos 1,3-dicarbonílicos e sistemas *NCN* do tipo amidina, como blocos precursores para a síntese da pirimidina. Pelo caminho **b** a desconexão de N1/C2 ou N3/C2 leva aos compostos diaminoalcenos e ácidos carboxílicos, que são propostos como material de partida<sup>[20]</sup>.

**Esquema 4.**



Assim, uma variedade de processos para síntese de pirimidinas tem sido adotados, porém, o método mais comum e versátil para obtenção desse núcleo envolve o caminho **a**, através de reações de ciclocondensação do tipo 3+3 entre compostos 1,3-dieletrofílicos (CCC) e compostos 1,3-dinucleofílicos (NCM)<sup>[23]</sup>. O sistema nucleofílico é geralmente um derivado de amidina e o sistema eletrofílico pode ser um composto β-dicarbonílico, β-cetoéster, éster malônico, α-cianocetona e α-cianoéster. A condensação dos fragmentos nucleofílicos e eletrofílicos pode ser facilitada por catalisadores ácidos ou básicos<sup>[22]</sup>. A síntese de Pinner, por exemplo, consiste na ciclocondensação de 1,3-dicarbonílicos com derivados de amidinas, ureia, tioureia e guanidinhas, levando a formação de pirimidinas, pirimidinonas e tiopirimidinas (**Esquema 5**)<sup>[22]</sup>.

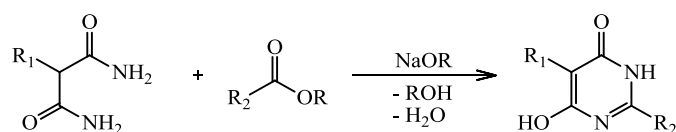
**Esquema 5.**



Preparação de pirimidinas pelo caminho **b**, também são conhecidas, porém são menos empregadas.

A síntese de Remfry-Hull, que ocorre através da ciclocondensação de malonamidas com ésteres carboxílicos levou a formação de 6-hidroxipirimidin-4(3H)-onas (**Esquema 6**)<sup>[20]</sup>.

**Esquema 6.**

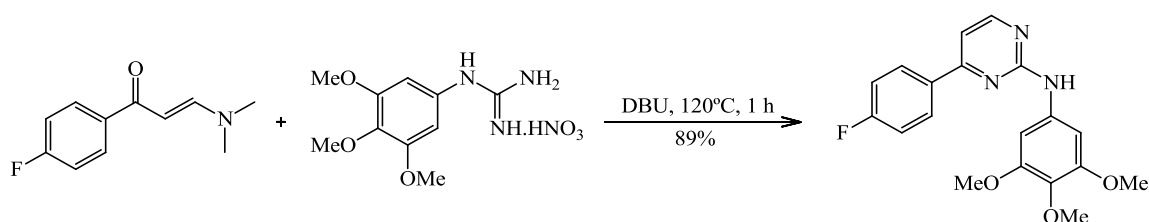


Como dito anteriormente, o caminho **a** é o método mais utilizado para a obtenção de pirimidinas, e muitas metodologias encontradas na literatura foram

baseadas na síntese de Pinner, utilizando precursores análogos aos compostos 1,3-dicarbonílicos.

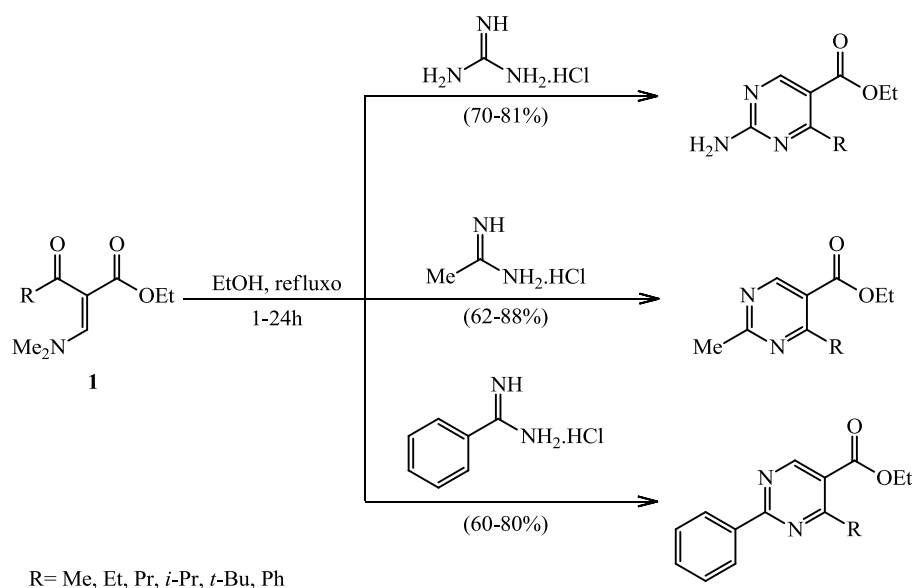
As enamionas, por exemplo, possuem sítios reativos bastante distintos, onde o carbono- $\alpha$  é um centro nucleofílico e o carbono carbonílico de cetona e o carbono- $\beta$  são os dois centros eletrofílicos, e podem reagir com compostos 1,3-dieletrofílicos. Kidemet e col.<sup>[24]</sup> utilizaram 1-(4-fluorfenil)-3-dimetilamina-2-propeno-1-ona e *N*-fenilguanidina para a obtenção do anel pirimidínico com 89% de rendimento (**Esquema 7**).

**Esquema 7.**



Também foi relatada a síntese de pirimidinas através da reação de ciclocondensação de  $\beta$ -enaminodicetonas com sistemas 1,3-dinucleofílicos. Schenone e col.<sup>[25]</sup> relataram a ciclocondensação de 3-dimetilamino-2-propenoatos de etila com cloridrato de guanidina, acetamidina e benzamidina, para a formação de uma série de 2-aminopirimidinas, 2-metilpirimidinas e 2-fenilpirimidinas respectivamente (**Esquema 8**).

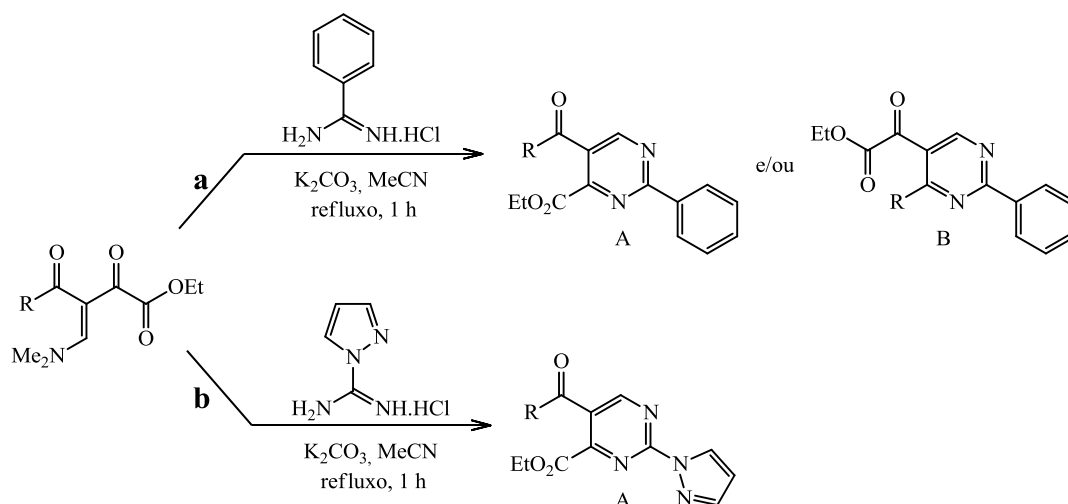
Esquema 8.



Rosa e col.<sup>[26]</sup> relataram a síntese de pirimidinas através de enaminodietonas não simétricas com derivados de cloridrato de amidinas (**Esquema 9**). A regioquímica da reação dependeu da estrutura da enaminodietona e do dinucleófilo. Assim, quando foi utilizado o dinucleófilo cloridrato de benzamidina (**a**), foi obtida uma mistura de regioisômeros, dependente do efeito eletrônico do substituinte R da enaminodietona, com rendimentos de 50-86%. Com a mudança do dinucleófilo para cloridrato de 1*H*-pirazol-1-carboxamidina (**b**), ocorreu à formação somente do regioisômero **A** com rendimentos de 60-77%, não havendo influência do substituinte R da enaminodietona na reação.



Esquema 9.

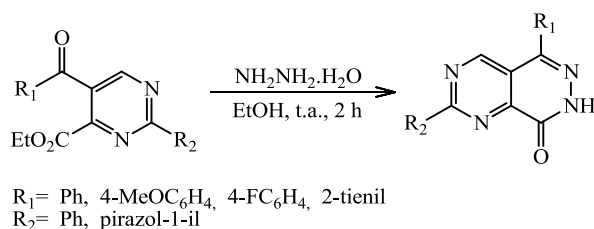


### 2.1.1. Síntese de Pirimido-piridazinonas

Poucos métodos para a síntese de pirimido-piridazinonas são relatados na literatura, e o método mais comum para a preparação desse núcleo envolve a reação de ciclocondensação de pirimidinas estrategicamente substituídas com hidrazinas.

Rosa e col.<sup>[26]</sup>, relataram a síntese de pirimido-piridazinonas (**Esquema 10**), através da reação de 2-fenilpirimidina-4-carboxilatos de etila 5-acil-substituídas com monohidrato de hidrazina em etanol, obtendo as 2-fenilpirimido[4,5-*d*]piridazin-8(7H)onas com rendimentos entre 81-92%

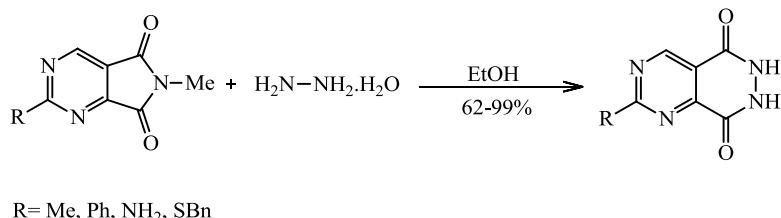
Esquema 10.



Metodologias para preparação de compostos análogos as pirimido-piridazinonas, como pirimido-piridazidionas também são relatadas. Tominaga e col.<sup>[27]</sup>, realizaram a síntese das 4-amino-5,6,7,8-tetraidropirimido[4,5-*d*]piridazina-

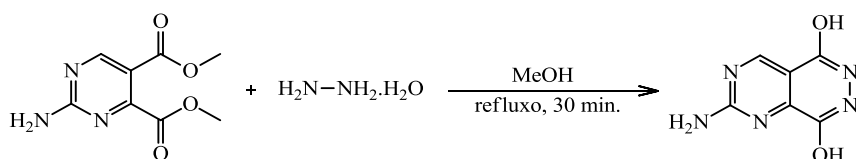
5,8-dionas através da reação de ciclização da 4-amino-6-metil-6,7-diidro-5H-azolo[3,4-d]pirimidino-5,7-dionas com monodrato de hidrazina (**Esquema 11**).

**Esquema 11.**



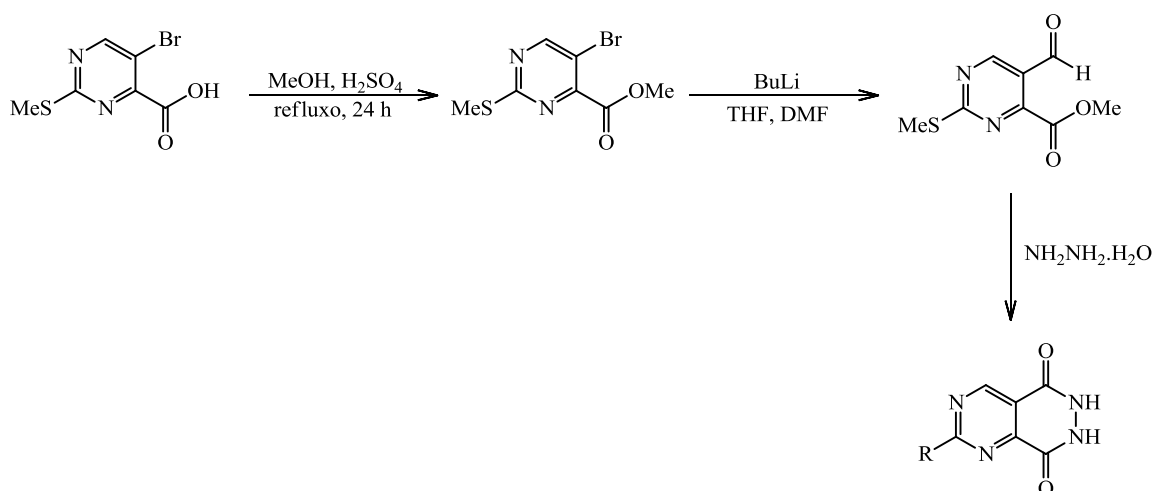
Jones<sup>[28]</sup> publicou a síntese de 2-aminopirimido[4,5-d]piridazina-5,8-diol através da reação de ciclização de 2-amino-4,5-pirimidinodicarboxilato de dimetila com monodrato de hidrazina, obtendo o produto com rendimento de 93% (**Esquema 12**).

**Esquema 12.**



Holder e col.<sup>[29]</sup> patentearam a pirimido-piridazindiona apresentada no **Esquema 13**, o qual foi obtida através de três etapas de reação.

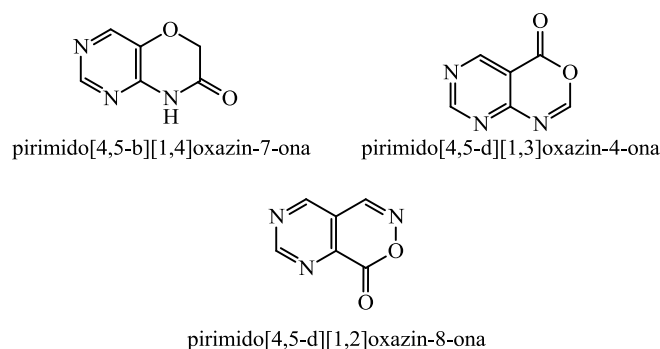
**Esquema 13.**



### 2.1.2. Síntese de Pirimido-oxazinona

Foram encontrados na literatura somente três artigos que apresentaram o anel pirimidínico fundido com um anel de oxazinona, dois deles relatam a síntese da pirimido[4,5-*b*][1,4]oxazin-7-ona<sup>[30,31]</sup> e outro a síntese da pirimido[4,5-*d*][1,3]-oxazin-4-onas<sup>[32]</sup>. No entanto, não foi encontrado nenhum relato de pirimido[4,5-*d*][1,2]-oxazin-8-onas, como objetivado nesse trabalho (**Figura 4**).

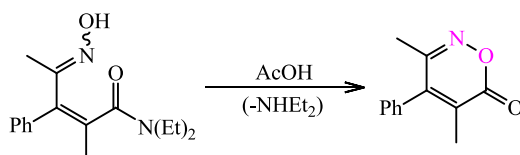
**Figura 4.** Diferentes formas isoméricas do núcleo pirimido-oxazinona.



Assim, essa revisão se restringiu na busca por metodologias para preparação do núcleo 1,2-oxazinona, visto que tal núcleo está relacionado com esse trabalho.

Pennings e Reinhoudt<sup>[33]</sup>, realizaram a ciclização da *N,N*-dietil-4-hidroxiimino-2-metil-3-fenil-2-pentenamida sob agitação de ácido acético, em temperatura ambiente, durante três horas, obtendo a 6*H*-1,2-oxazin-6-ona com rendimento de 61% (**Esquema 14**).

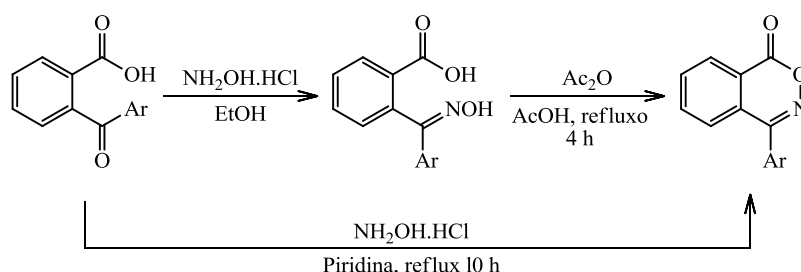
**Esquema 14.**



Abubshait e col.<sup>[34]</sup> estudaram a reação do ácido aroilbenzóico com cloridrato de hidroxilamina em diferentes condições reacionais (**Esquema 15**). Quando o ácido foi condensado com cloridrato de hidroxilamina sob refluxo de etanol, obteve-se o derivado oxima, que foi prontamente convertida em

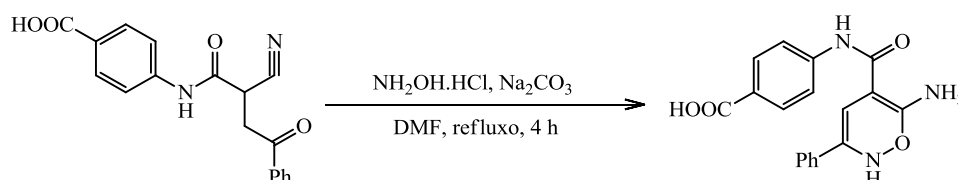
benzo(1,2)oxazin-1-ona através do tratamento com anidrido acético, sob refluxo de ácido acético. Por outro lado, a benzo(1,2)oxazin-1-ona foi também obtida quando o ácido reagiu com cloridrato de hidroxilamina sob refluxo de piridina.

**Esquema 15.**



Um estudo de derivados de cianoacetamida como material de partida para a preparação de anéis heterocíclicos foi relatado por Fadda e col.<sup>[35]</sup>, onde o composto de partida reagiu com cloridrato de hidroxilamina e excesso de carbonato de sódio, sob refluxo de DMF, durante quatro horas, levando ao ácido 4-(6-amino-3-fenil-2*H*-1,2-oxazina-5-carboxamido) benzóico **2** com 53% de rendimento (**Esquema 16**).

**Esquema 16.**

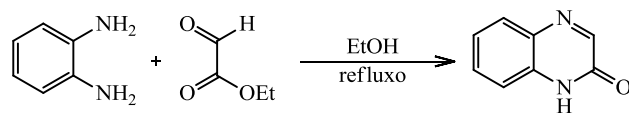


### 2.1.3. Síntese de Quinoxalin-2-onas

As quinoxalinonas já são estudadas há muito tempo e são amplamente relatadas na literatura<sup>[36,37]</sup>, por apresentarem diversas atividades farmacológicas, como por exemplo, antitumoral<sup>[38]</sup>, antibacteriana<sup>[39]</sup> e antialérgica<sup>[40]</sup>. Em geral, esse núcleo é obtido pela reação de ciclocondensação da 1,2-fenilenodiamina com um composto 1,2-dieletrófilico<sup>[41,42]</sup>.

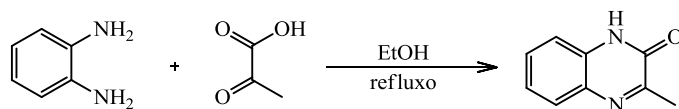
Chen e col.<sup>[43]</sup> relataram a síntese da quinoxalin-2(1*H*)-ona com rendimento de 88%, através da reação da 1,2-fenilenodiamina com glicoxilato de etila, em refluxo de etanol (**Esquema 17**).

**Esquema 17.**



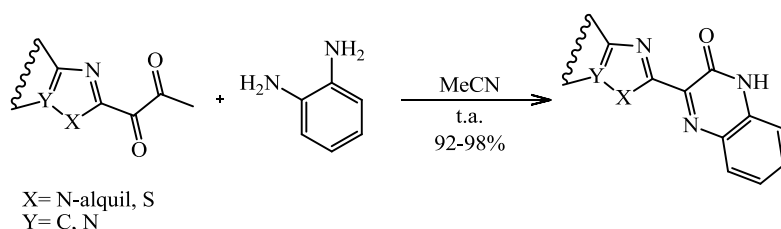
Yuan e col.<sup>[44]</sup>, também utilizaram 1,2-fenilenodiamina para a preparação da 3-metilquinoxalin-2(1*H*)-ona, através da reação com ácido pirúvico, sob refluxo de etanol, durante 1 hora e 50 minutos, obtendo o produto com 82% de rendimento. (**Esquema 18**).

**Esquema 18.**



Recentemente, Geraschenko e col.<sup>[45]</sup> relataram a condensação de diferentes 2-azolilglicoxalatos de etila com 1,2-fenilenodiamina (**Esquema 19**). A reação ocorre em acetonitrila, temperatura ambiente durante doze horas.

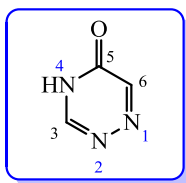
**Esquema 19.**



## 2.2. Síntese de Triazinonas

As Triazinonas são heterociclos contendo três átomos de nitrogênio e um carbono carbonílico, sendo que as posições desses átomos podem variar. Por exemplo, quando os nitrogênios estão nas posições 1,2 e 4 e o carbono carbonílico na posição 5, são chamadas 1,2,4-triazin-5-onas (**Figura 5**).

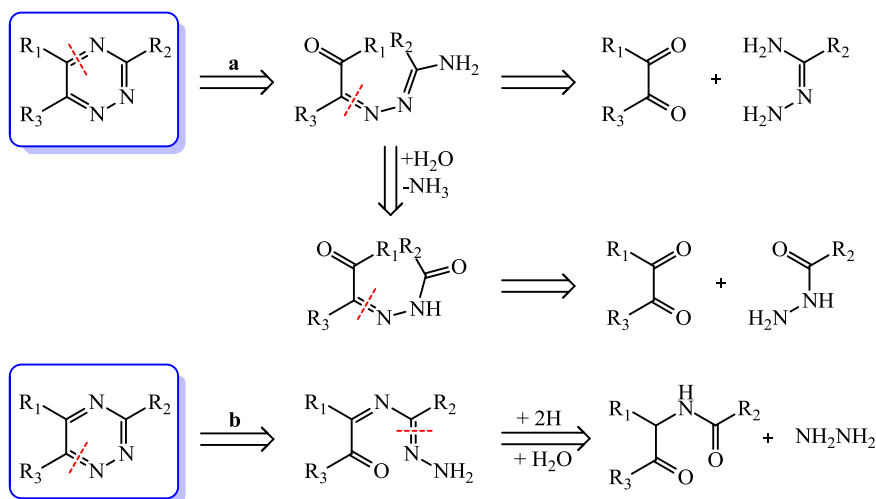
**Figura 5.** Estrutura do heterociclo 1,2,4-triazin-5-ona.



A retró síntese da 1,2,4-triazinona pode ser analisada com base na retró síntese da 1,2,4-triazina<sup>[20]</sup>, que oferece duas rotas viáveis (**Esquema 20**).

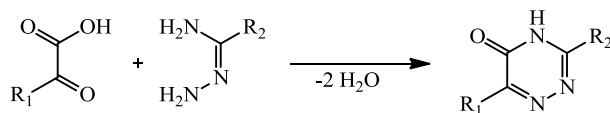
Pelo caminho **a**, após a desconexão da ligação N4/C5, obtém-se um intermediário que leva a compostos 1,2-dicarbonílicos e amidrazonas ou semicarbazidas como possíveis blocos precursores para a reação de ciclocondensação. Alternativamente, a eliminação de amônio do intermediário formado sugere compostos 1,2-dicarbonílicos e hidrazidas como possíveis materiais de partida. Pelo caminho **b** a desconexão de N1/C6 produz um intermediário, que leva aos precursores hidrazina e  $\alpha$ -acilamino cetonas.

**Esquema 20.**



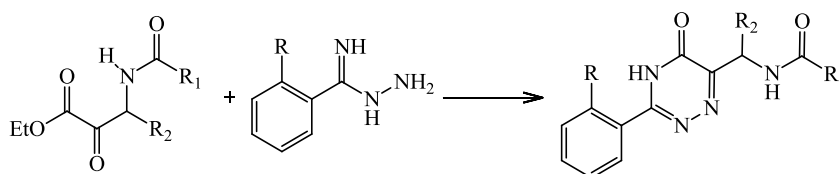
Vários métodos para a síntese das triazinonas têm sido relatados. Um dos mais importantes e utilizados para obtenção desse núcleo é através da reação de ciclocondensação. Assim, as 1,2,4-triazin-5(4*H*)-onas, pode ser obtidas através da reação de compostos 1,2-dieletrófilicos e  $\alpha$ -ceto ácidos carboxílicos com amidrazonas (**Esquema 21**)<sup>[20]</sup>.

**Esquema 21.**



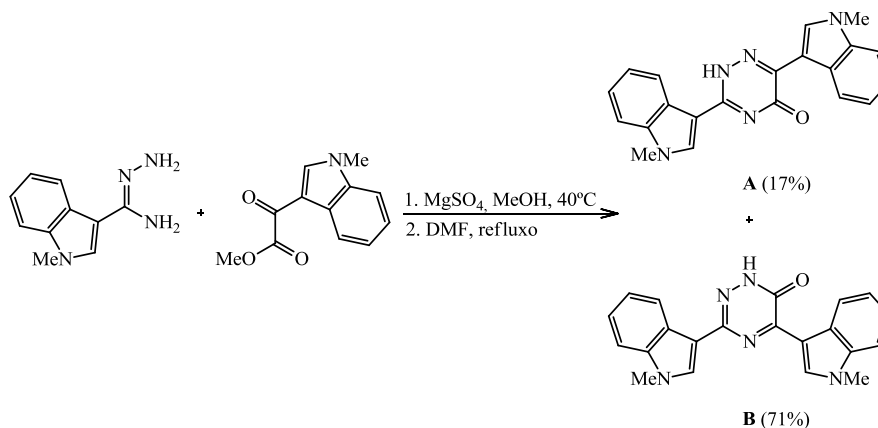
Olszewska e col.<sup>[46]</sup>, por exemplo, relataram a síntese de 1,2,4-triazin-5-ona 3,6-disubstituídas através da reação de um composto 1,2-dieletrófilico com um composto 1,4-dinucleofílico, utilizando 3-aciloamino- $\alpha$ -ceto-ésteres com benzamidrazona (**Esquema 22**).

**Esquema 22.**



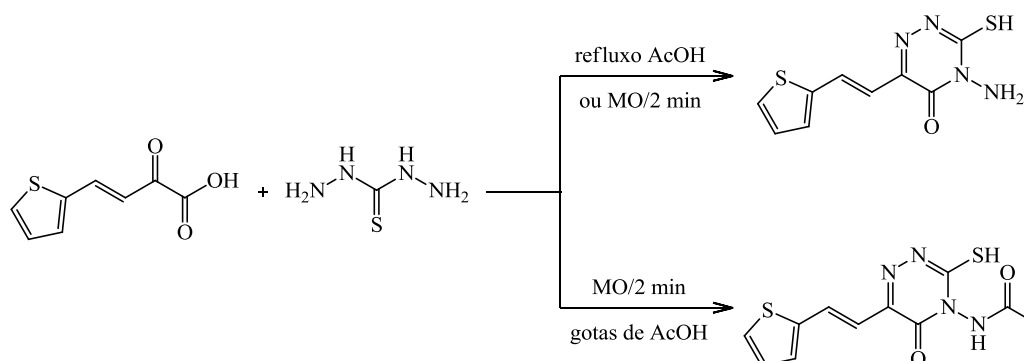
Neil e col.<sup>[63]</sup>, através da reação de ciclocondensação de amidrazona com um cetoéster na presença de  $MgSO_4$ , em metanol, seguido de refluxo em DMF, obtiveram uma mistura dos isômeros 1,2,4-triazin-5-ona **A** e 1,2,4-triazin-6-ona **B**. (**Esquema 23**).

### Esquema 23.



Saad e col.<sup>[47]</sup>, prepararam a 4-amino-3-mercaptop-6-[2-(2-tienil)vinil]-1,2,4-triazin-5(4*H*)-ona por dois métodos, através do método convencional e sob irradiação por micro-ondas (**Esquema 24**). Primeiramente, através do método convencional, a reação entre tiocarboidrazida com ácido 2-oxo-4-(2-tienil) but-3-enóico, sob refluxo de ácido acético glacial e tempo reacional de duas horas, levou ao produto com rendimento de 62%. Posteriormente realizou-se a reação entre a tiocarboidrazida com ácido 2-oxo-4-(2-tienil) but-3-enóico sem a presença do solvente, sob irradiação de microondas. Nesse caso o rendimento aumentou para 98%, e o tempo reacional diminuiu para apenas 2 minutos. Quando realizaram a reação entre os compostos tiocarboidrazida com ácido 2-oxo-4-(2-tienil) but-3-enóico sob irradiação por micro-ondas na presença de algumas gotas de ácido acético glacial, obtiveram a 1,2,4-triazin-5(4*H*)-ona na forma acetilada com 85% de rendimento.

### Esquema 24.

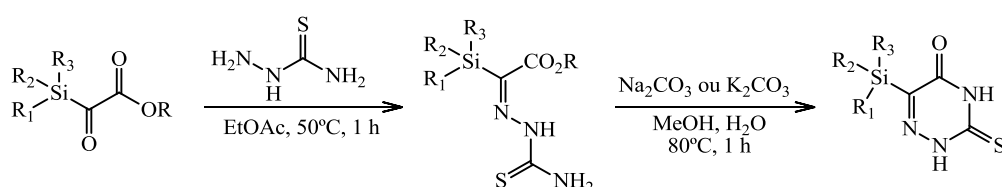




A obtenção do núcleo triazinônico também pode ser realizado em duas etapas: através de uma reação de condensação dos compostos 1,2-eletrofilicos e 1,3-nucleofílicos, o qual, leva a formação de um intermediário, e posteriormente a ciclização intramolecular desse intermediário, através de tratamento térmico, presença de ácido ou de base<sup>[48,21]</sup>.

Bolm e col.<sup>[21]</sup>, relataram na literatura a obtenção de novas 1,2,4-triazin-5-onas, através da ciclização intramolecular de  $\alpha$ -silitiosemicarbazonas, sob condições básicas (**Esquema 25**). Tiossemicarbazonas silil substituídas contendo substituintes ( $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ) maiores do que o grupo trimetilsilano, ciclizaram de forma eficaz para a desejada 6-triorganilsilil-3-tioxo-3,4-diidro-2H-1,2,4-triazina-5-onas com bons rendimentos de 72-88%.

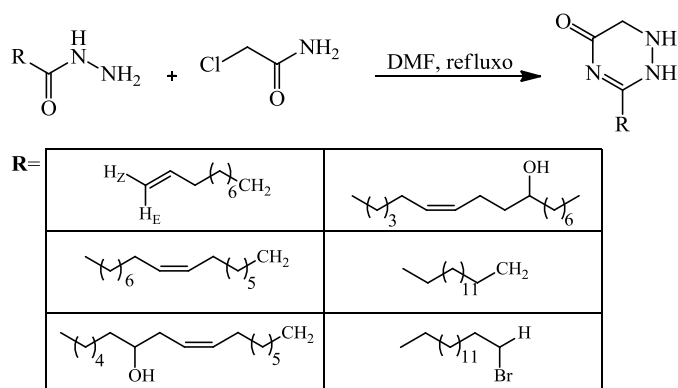
**Esquema 25.**



$R = \text{Et, Bn,}$   
 $R_{1/2} = \text{Et, Me, Ph}$   
 $R_3 = \text{Et, } t\text{-Bu, Ph, Me}$

Também, foi relatada a síntese de 1,2,4-triazin-5-ona através de uma reação *one-pot*. Nesse caso, Farshori e col.<sup>[49]</sup>, realizaram a ciclocondensação de hidrazidas substituídas com cloroacetamida, sob refluxo de *N,N*-dimetilformamida (DMF), no período de 26-30 horas, obtendo as 1,6-diidro-1,2,4-triazin-5(2H)-onas com rendimentos de 67-85% (**Esquema 26**).

**Esquema 26.**



### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

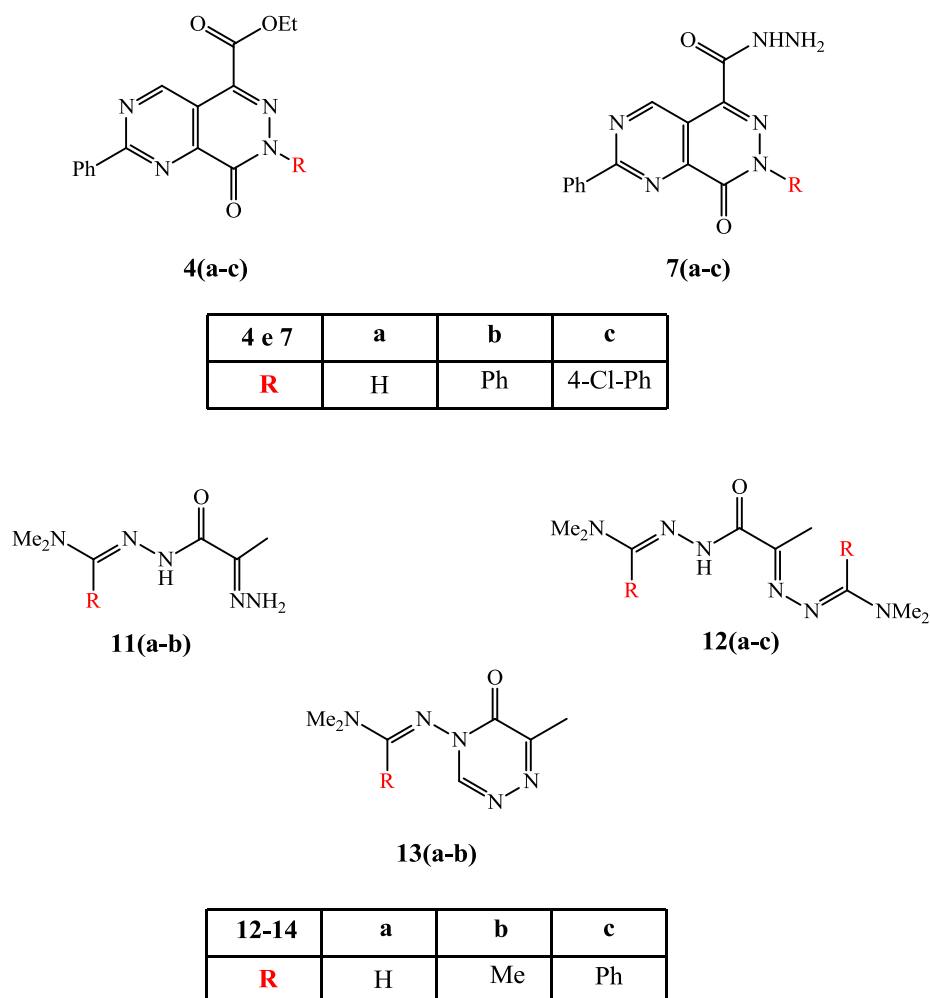
---

Nessa parte do trabalho, serão apresentadas a numeração, a nomenclatura, a síntese e a identificação estrutural dos compostos sintetizados.

### 3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos

As numerações dos compostos seguem uma sequência de números (**1-20**) (**Tabela 1**) para os diferentes compostos e sequência de letras (**a-c**) para variação em R (**Figura 6**).

**Figura 6.** Numeração dos compostos sintetizados.

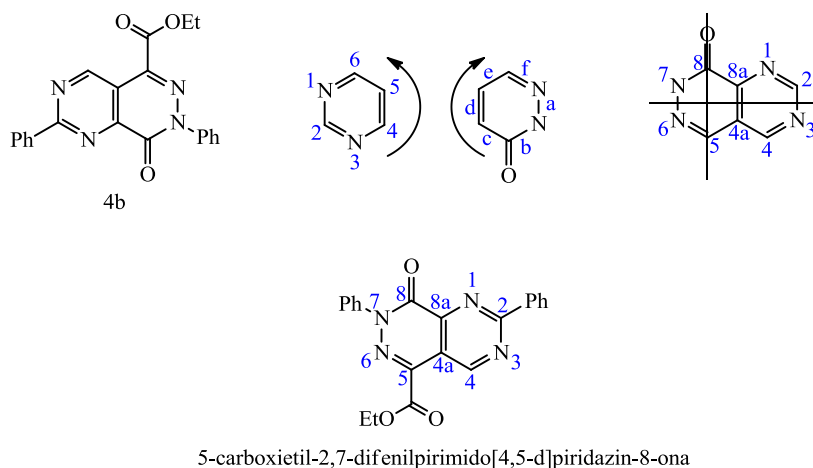


A nomenclatura dos compostos sintetizados seguem as regras da IUPAC e para os compostos heterocíclicos fundidos, foi aplicada a nomenclatura desenvolvida por Hantzsch-Widman<sup>[50,22]</sup>, descritas na **Tabela 1**. Considerando que os heterociclos contém heteroátomos e apresentam dois anéis condensados, a

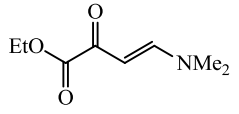
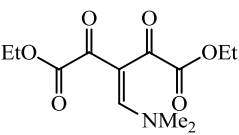
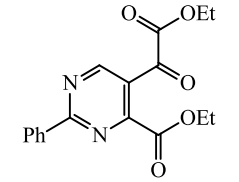
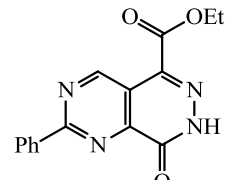
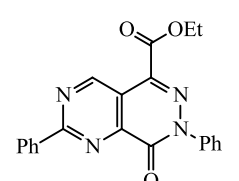
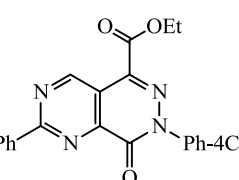
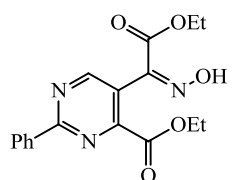
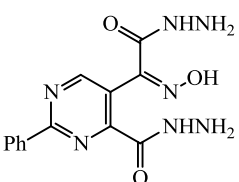
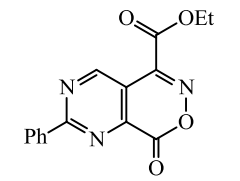
nomenclatura da pirimido[4,5-*d*]piridazin-8-ona **4b** é apresentada como exemplo na **Figura 7**, onde é baseada nos seguintes critérios:

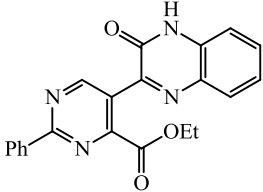
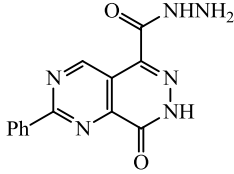
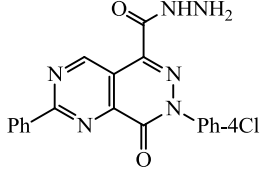
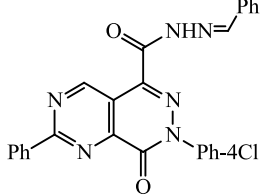
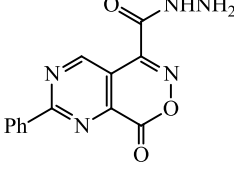
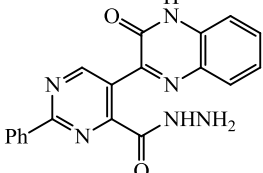
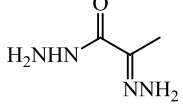
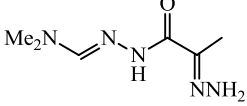
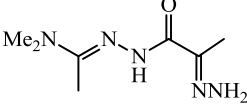
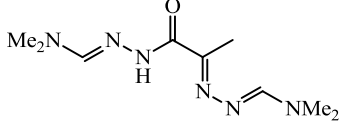
- [1] o heterociclo condensado é separado no ponto de intersecção e os heterociclos são tratados separadamente;
- [2] a seguir é feita a escolha do heterociclo principal, sendo a prioridade para o heterociclo que apresenta maior número de átomos de nitrogênio e maior número de átomos de carbono (anel maior), ou maior número de heteroátomos diferentes, e heteroátomos que tenham os menores números de localização;
- [3] os heterociclos são numerados separadamente, letras são colocadas nas ligações do heterociclo principal e números nos átomos do heterociclo secundário;
- [4] os átomos comuns aos heterociclos são representados por letras e números dentro de colchetes, em que a sequência de números deve corresponder a direção das letras do heterociclo principal;
- [5] combinam-se os sistemas e o composto é numerado colocando no quadrante superior direito o maior número de nitrogênios possível.
- [6] A numeração inicia no sentido horário a partir do primeiro átomo após a última geminação anelar no quadrante superior direito.

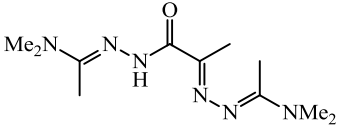
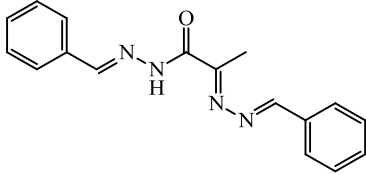
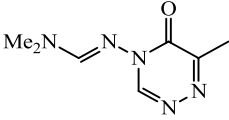
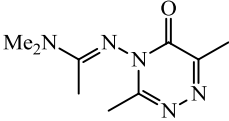
**Figura 7.** Nomenclatura da pirimido[4,5-*d*]piridazin-8-ona **4b** apresentada como exemplo.



**Tabela 1.** Numeração e nomenclatura dos compostos sintetizados.

Numeração	Estrutura	Nomenclatura
1		( <i>E</i> )-4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enoato de etila
2		3-[(dimetilamino)metilideno]-2,4-dioxopentanodioato de dietila
3		4-carboxietil-5-(2-etoxi-2-oxoacetyl)-2-fenilpirimidina
4a		5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8(7 <i>H</i> )-ona
4b		5-carboxietil-2,7-difenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-ona
4c		5-carboxietil-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-ona
5'		4-carboxietil-5-(2-etoxi-1-hidroxiimino-2-oxoacetyl)-2-fenilpirimidina
5''		4-carboidrazinil-5-[2-hidrazino- <i>N</i> -hidroxi-2-oxoetanimidóil]-2-fenilpirimidina
5		5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ][1,2]oxazin-8-ona

6		3-(4-carboxietil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1 <i>H</i> )-ona
7a		5-carboidrazinil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8(7 <i>H</i> )-ona
7c		5-carboidrazinil-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-ona
8c		5-carbo-[(2 <i>E</i> )-2-benzilidenoidrazinil]-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-ona
9		5-carboidrazinil-2-fenilpirimido[4,5- <i>d</i> ][1,2]oxazin-8-ona
10		3-(4-carboidrazinil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1 <i>H</i> )-ona
11		2-hidrazonopropanoidrazida
12a		<i>N</i> -(2-hidrazonopropanoil)- <i>N,N</i> -dimetilidrazonoformamida
12b		<i>N</i> -(2-hidrazonopropanoil)- <i>N,N</i> -dimetilidrazonoacetamida
13a		<i>N'</i> -[(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]- <i>N,N</i> -dimetilidrazonoformamida

13b		<i>N'</i> -[(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]- <i>N,N</i> -dimetilidrazonoacetamida
13c		<i>N'</i> -[(2 <i>E</i> ) 2-benzilidenoidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]-benzilidenoidrazida
14a		6-metil-4-( <i>N,N</i> -dimetilfomimidamidil)-[1,2,4](3 <i>H</i> )triazin-5-ona
14b		3,6-dimetil-4-( <i>N,N</i> -dimetilacetimidamidil)-[1,2,4]triazin-5-ona

## 3.2. Síntese dos Compostos

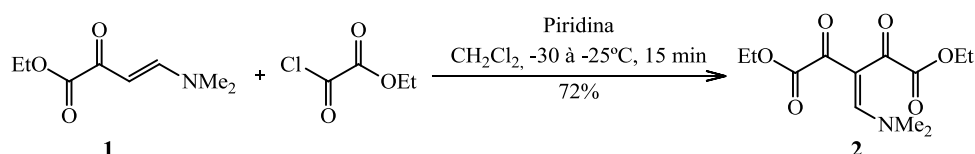
### 3.2.1. Pirimidinas

Para a síntese da pirimidina polifuncionalizada (**3**), foi necessária a obtenção do bloco precursor  $\beta$ -enaminodicetona (**2**) a partir da  $\beta$ -enaminocetona (**1**), também sintetizada nesse trabalho de acordo com a literatura<sup>[51]</sup>.

#### 3.2.1.1. Síntese da $\beta$ -enaminodicetona (**2**)

A  $\beta$ -enaminodicetona (**2**) foi obtida através da C-acilação da  $\beta$ -enaminocetona (**1**)<sup>[52]</sup> utilizando cloreto de etiloxalila, de acordo com a metodologia descrita na literatura<sup>[51]</sup> (**Esquema 27**).

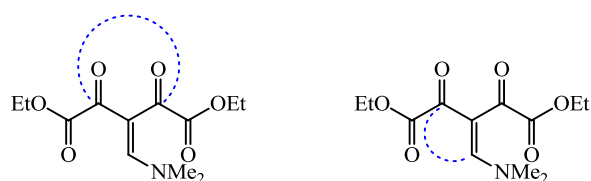
Esquema 27.



### 3.2.1.2. Síntese da Pirimidina Polifuncionalizada (3)

Dados da literatura mostram que as enaminodicetonas polifuncionalizadas apresentam comportamento 1,3-dieletrofílico frente à dinucleófilos do tipo *NCN* (**Figura 8**). Considerando esse sistema, diferentes compostos podem ser obtidos a partir dessas reações<sup>[26]</sup>.

**Figura 8.** Possíveis centros 1,3-dieletrofílicos frente a dinucleófilos do tipo *NCN*.

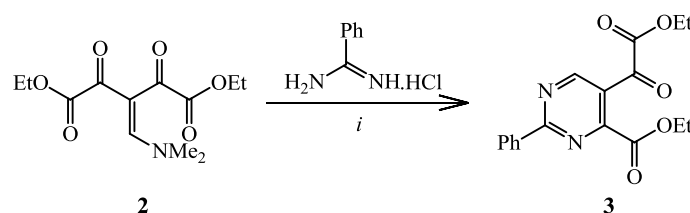


Primeiramente a reação da β-enaminodicetona (**2**) com cloridrato de benzamidina foi testada conforme metodologia descrita na literatura, ou seja, utilizando acetonitrila e carbonato de potássio, para tornar a benzamidina livre da forma cloridrato<sup>[26]</sup> (Entrada 1, **Tabela 2**). No entanto, essa metodologia não foi eficiente, pois não foi observado a formação do produto esperado.

Várias condições foram testadas para a otimização da síntese do núcleo pirimidínico, mostradas na **Tabela 2**, como a troca da base, do solvente, da temperatura e o aumento do tempo de reação. Quando foi utilizado piridina no meio reacional (Entradas 2,3,4 – **Tabela 2**) observou-se a formação do produto desejado, no entanto também se observou através do espectro de RMN de <sup>1</sup>H, a formação de um subproduto, que não foi isolado e caracterizado. O tempo reacional foi otimizado através da CCD, sendo que o melhor resultado obtido foi o da Entrada 5 (**Tabela 2**), utilizando etanol como solvente, sem a presença de base, durante 24 h, assim, não ocorreu a formação do subproduto e o rendimento da pirimidina (**3**) aumentou para 79%.



**Tabela 2.** Condições empregadas na otimização do composto **(3)**.



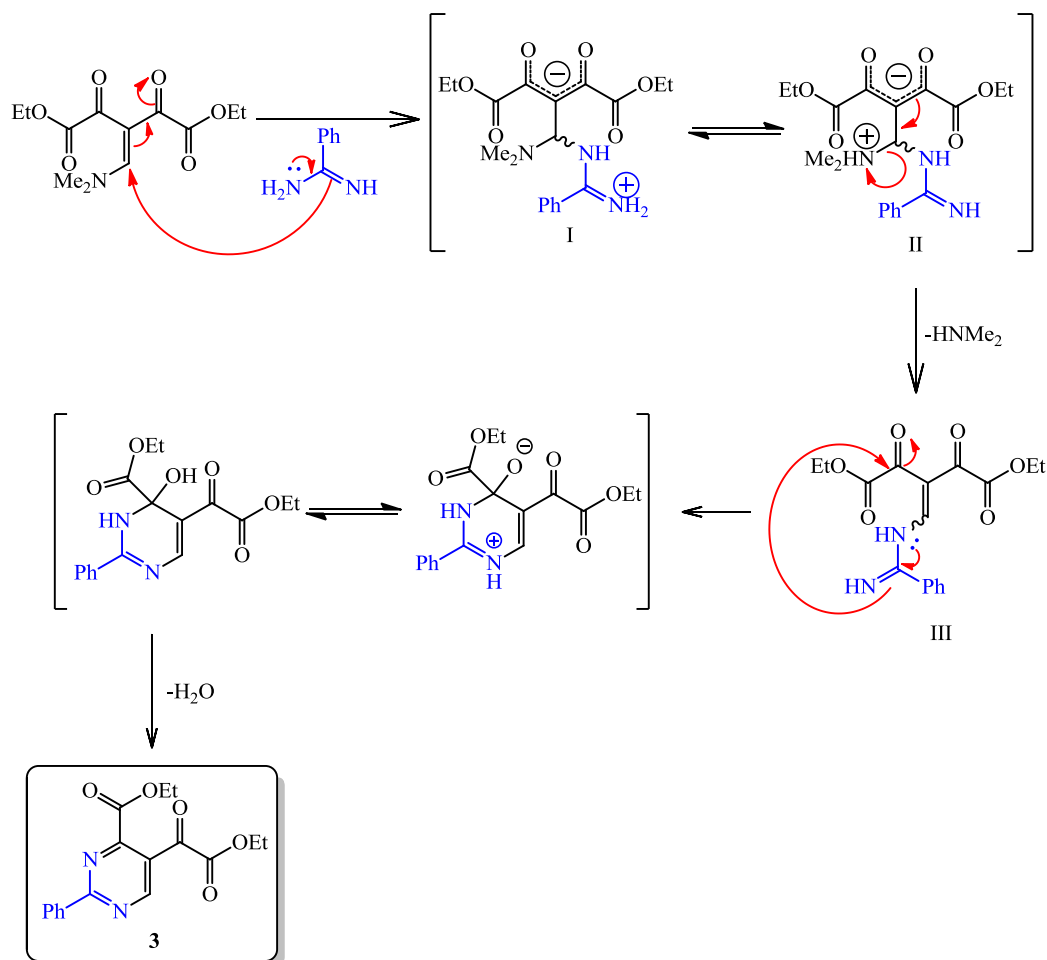
Entrada	<i>i</i>	Rendimento(%)
1	MeCN, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , refluxo, 2h30min	- <sup>a</sup>
2	MeCN, py, refluxo, 7 h	49 <sup>b</sup>
3	EtOH, py, refluxo, 4 h	46 <sup>b</sup>
4	EtOH, py, refluxo, 24 h	56 <sup>b</sup>
5	EtOH, refluxo, 24 h	79 <sup>b</sup>
6	EtOH, N(Et) <sub>3</sub> , refluxo, 24 h	- <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Não ocorreu a formação do produto, <sup>b</sup>Purificação via CC

A reação de ciclocondensação da  $\beta$ -enaminodiketona com cloridrato de benzamidina levou a obtenção de apenas um regioisômero da pirimidina, o qual foi identificado como a estrutura **(3)**, através de análise de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, HSQC, HMBC e espectrometria de massas de alta resolução.

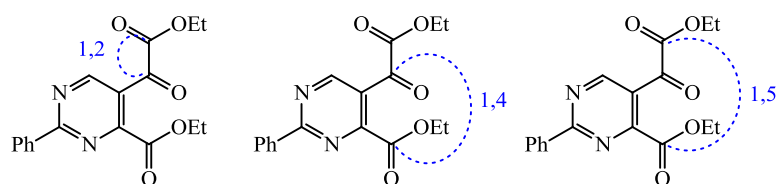
Propõe-se que o mecanismo da reação de síntese da pirimidina **(3)**, ocorre pelo ataque do par de elétrons da ligação dupla da benzamidina no carbono- $\beta$  do bloco precursor  $\beta$ -enaminodiketona **(2)** levando a formação do intermediário **I**, que está em equilíbrio com o intermediário **II**, o qual sofre eliminação da dimetilamina formando o intermediário **III**. Assim, a heterociclicização acontece com o ataque do segundo par de elétrons da ligação dupla do grupo amidina ao carbono carbonílico vizinho ao grupo éster, seguindo do prototropismo que conduz a diidropirimidina, e através da eliminação de uma molécula de água estabelece o sistema aromático **(Esquema 28)**.

Esquema 28.



A pirimidina polifuncionalizada (**3**) possui grande potencial sintético, pois apresenta três centros eletrofílicos remanescentes do composto  $\beta$ -enaminodione (**2**), os quais podem se comportar como 1,2, 1,4 e 1,5-dieletrófilos (**Figura 9**). Assim, foram realizadas reações com dois diferentes compostos 1,2-dinucleofílicos e um composto 1,4-dinucleofílico, a fim de explorar a reatividade da pirimidina (**3**) através dos centros 1,2 e 1,4-dieletrófilos, possibilitando a obtenção de heterocíclios fundidos ou ligados ao núcleo pirimidínico.

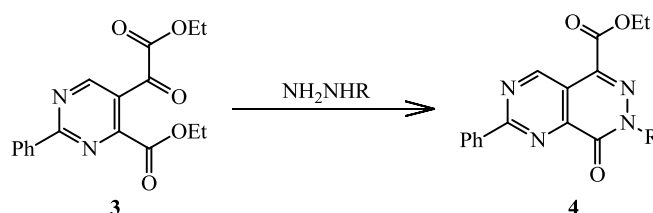
**Figura 9.** Possíveis centros 1,2, 1,4 e 1,5-dieletrófilos da pirimidina polifuncionalizada (**3**).



### 3.2.1.3. Síntese dos derivados Pirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas (4a-c)

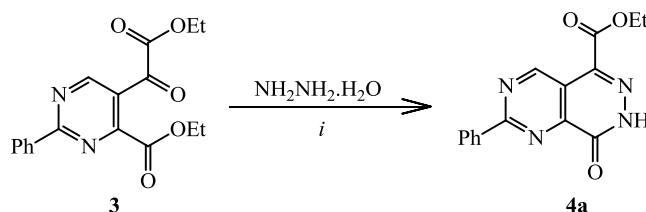
Avaliou-se a reatividade da pirimidina polifuncionalizada (**3**) frente a 1,2-dinucleófilos do tipo *NN*, onde já se esperava o comportamento 1,4-dieletrófilico devido ao anel de seis membros a ser formado ser um produto cinético, ou seja, formar-se mais rápido do que um possível anel de quatro membros, levando a pirimido[4,5-*d*]piridazin-8-ona (**4**) (**Esquema 29**).

**Esquema 29.**



Primeiramente, a reação foi realizada com monidrato de hidrazina, empregando condições já descritas na literatura<sup>[26]</sup>, etanol, temperatura ambiente, durante 2 horas (Entrada 1 – **Tabela 3**). No entanto, foi necessário o emprego de refluxo de etanol e também um aumento do tempo de reação para 4h30min (Entrada 2 – **Tabela 3**), o que provocou um aumento significativo no rendimento do produto. Um teste utilizando catalise de ácido acético também foi realizado, mas não apresentou mudanças significativas no rendimento da reação (**Tabela 3**). A formação do produto e o consumo dos reagentes foram observados através de CCD durante a reação.

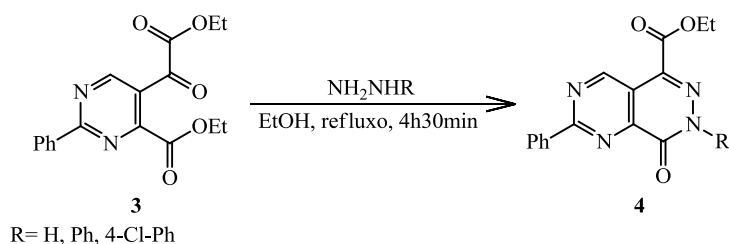
**Tabela 3.** Condições empregadas na otimização do rendimento do composto **4a**.



Entrada	<i>i</i>	Rendimento(%)
1	EtOH, t.a, 2 h	42
2	EtOH, refluxo, 4h30min	83
3	cat. ác. acético, EtOH, refluxo, 4h30min	84

Visto que a otimização da condição reacional foi realizada para a obtenção do composto (**4a**), a mesma foi aplicada para as demais hidrazinas substituídas (fenil-hidrazina e 4-cloro-fenil-hidrazina). As pirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas precipitaram no meio reacional, foram filtradas e obtidas na forma de sólido, os quais foram caracterizados através de análise de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC, HMBC. Os produtos e rendimentos são apresentados na **Tabela 4**.

**Tabela 4.** Rendimentos obtidos na síntese das pirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas **4**.

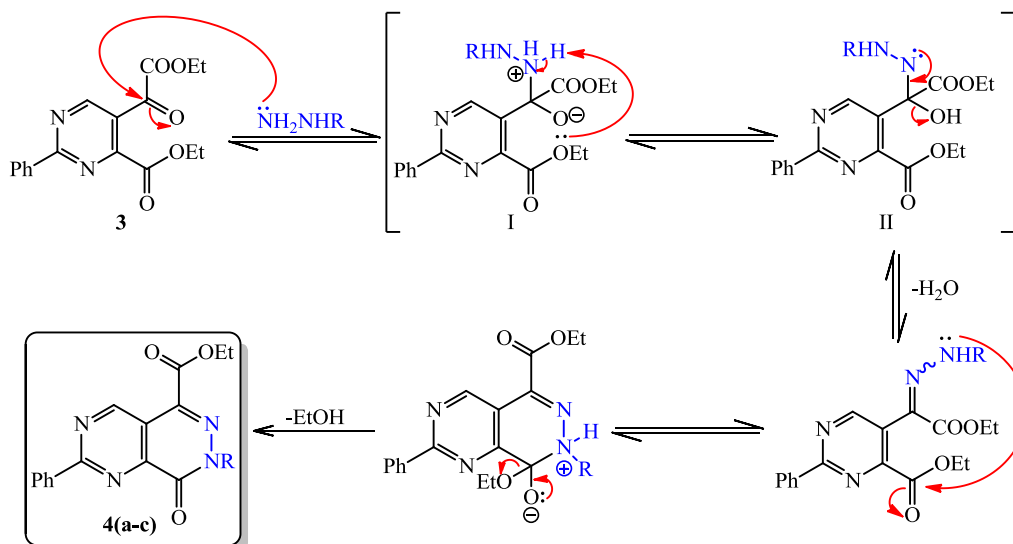


Pirimido[4,5- <i>d</i> ]piridazin-8-ona	Estrutura	Rendimento(%)
4a		83
4b		83
4c		67

Propõe-se que o mecanismo para a formação das pirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas ocorre em duas etapas: através da reação de adição nucleofílica seguida de substituição nucleofílica acíclica (**Esquema 30**). O par de elétrons do nitrogênio reage com o carbono carbonílico da cetona, levando a formação do intermediário **I** que está em equilíbrio com o intermediário **II**, o qual sofre a eliminação de uma molécula de água, formando a hidrazona. Assim a

heterociclização acontece com o ataque do par de elétrons do segundo nitrogênio da hidrazina no carbono carbonílico do éster, ocorrendo a eliminação de uma molécula de etanol, levando a formação do produto desejado **4(a-c)**.

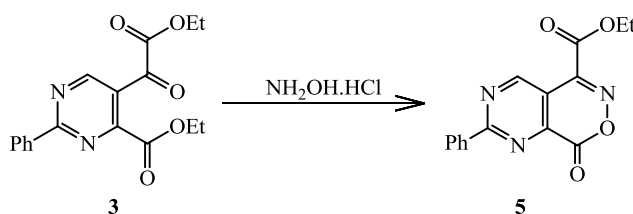
Esquema 30.



### 3.2.1.4. Síntese do derivado pirimido[4,5-d][1,2]oxazin-8-ona (**5**)

Avaliou-se também a reatividade da pirimidina polifuncionalizada (**3**) frente a 1,2-dinucleófilo do tipo  $\text{NO}$ , onde já se esperava que a mesma reagisse como 1,4-dieletrófilo, semelhante a reação com hidrazina, formando um novo composto com um anel heterocíclico oxazinona fundido ao núcleo pirimidínico (**Esquema 31**).

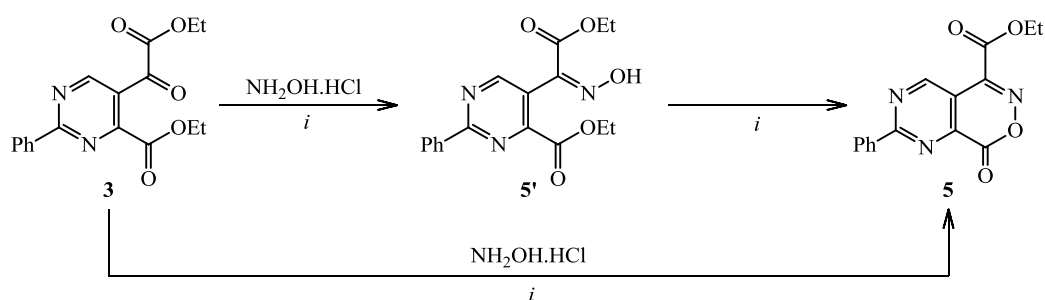
Esquema 31.



Para essa reação, utilizou-se metodologias encontradas na literatura para a síntese de 1,2-oxazinona<sup>[33]</sup> e benzo-(1,2)-oxazinona<sup>[34]</sup>. Assim, a pirimidina

polifuncionaliza (**3**) foi submetida à reação com cloridrato de hidroxilamina, sob refluxo de etanol durante 21 horas (Entrada 1 – **Tabela 5**). O produto foi isolado e através de análise de RMN de  $^1\text{H}$ , pode-se observar a obtenção do intermediário oxima (**5'**).

**Tabela 5.** Condições reacionais empregadas na otimização do rendimento do composto pirimido[4,5-*d*][1,2]oxazin-8-ona (**5**).



Entrada	Material de partida	<i>i</i>	Produto	Rend. (%)
1	3 + NH <sub>2</sub> OH.HCl	EtOH, refluxo, 21 h	5'	82
2	3 + NH <sub>2</sub> OH.HCl	Piridina, EtOH, refluxo, 21 h	5'	86
3	3 + NH <sub>2</sub> OH.HCl	AcOH, refluxo, 15 h	5	55
4	3 + NH <sub>2</sub> OH.HCl	AcOH, refluxo, 24 h	5	54
5	7'	AcOH, refluxo, 15 h	5	70

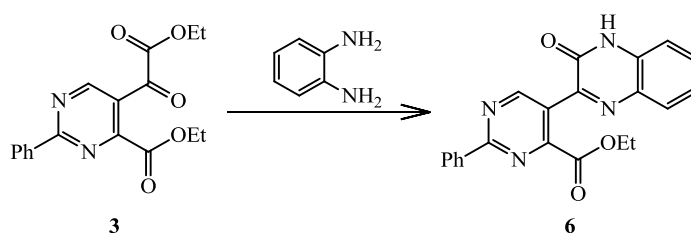
Outra reação foi realizada, partindo da pirimidina (**3**), sob refluxo de etanol e piridina, conforme apresentado na Entrada 2 (**Tabela 5**), com a intenção de se obter a pirimido[4,5-*d*][1,2]oxazin-8-ona (**5**), no entanto, novamente ocorreu a formação do intermediário (**5'**).

Como a maioria dos dados da literatura para síntese da oxazinonas utiliza ácido acético para a ciclização de compostos análogos, a reação foi novamente realizada, partindo da pirimidina (**3**), com hidroxilamina, utilizando como meio reacional refluxo de ácido acético. Assim, após 15 horas de reação (Entrada 3 – **Tabela 5**), o produto desejado (**5**) foi obtido e então caracterizado através das técnicas de RMN, com rendimento de 55%. Essa condição reacional também foi testada com 24 h de reação (Entrada 4 – **Tabela 5**), no entanto não houve mudança significativa no rendimento. A metodologia da Entrada 3 – **Tabela 5**, foi também empregada com o objetivo de realizar a ciclização da oxima (**5'**). Assim, com o tempo de reação de 15 horas (Entrada 5 – **Tabela 5**), foi possível a obtenção da pirimido[4,5-*d*][1,2]oxazin-8-ona (**5**) com bom rendimento de 70%.

### 3.2.1.5. Síntese do derivado Quinoxalin-2-ona (6)

A reatividade da pirimidina polifuncionalizada (**3**) também foi avaliada frente a 1,4-dinucleófilo, utilizando o composto 1,2-fenilenodiamina, onde já se esperava que a mesma reagisse como 1,2-dieletrófilo, devido à estabilidade do anel de seis membros a ser formado (**Esquema 32**).

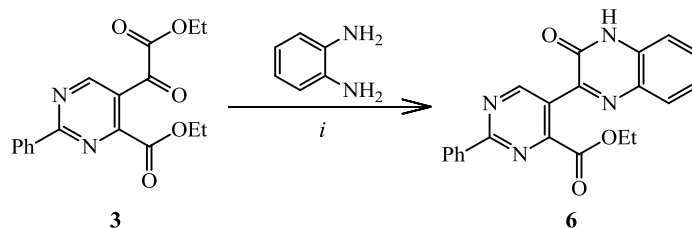
Esquema 32.



As condições reacionais empregadas para obtenção desse composto foram baseadas na literatura<sup>[43]</sup> e naquelas utilizadas para a síntese do composto (**4**): refluxo de etanol (**Tabela 6**). A reação foi testada inicialmente sem a presença de catalisador, onde, com 2 horas de reação o meio reacional ficou turvo, com início de precipitação. Nesse momento, observou-se através de CCD que ainda havia o material de partida, pirimidina (**3**). Após 6 horas e 30 minutos de reação não foi mais observado a presença do material de partida, indicando o fim da reação, no entanto o rendimento não foi satisfatório (Entrada 1 – **Tabela 6**).

Um novo teste foi realizado com a utilização de catálise de ácido acético, com o intuito de protonar a carbonila de cetona, deixando-a mais suscetível ao ataque do par de elétrons do nitrogênio da 1,2-fenilenodiamina, para aumentar o rendimento do produto, o qual foi para 55% (Entrada 2 – **Tabela 6**). Assim, aumentou-se o tempo reacional para 24 h (Entrada 3 – **Tabela 6**), havendo um aumento de 5% no rendimento.

**Tabela 6.** Condições reacionais empregadas na otimização do rendimento do composto quinoxalin-2-ona (**6**).

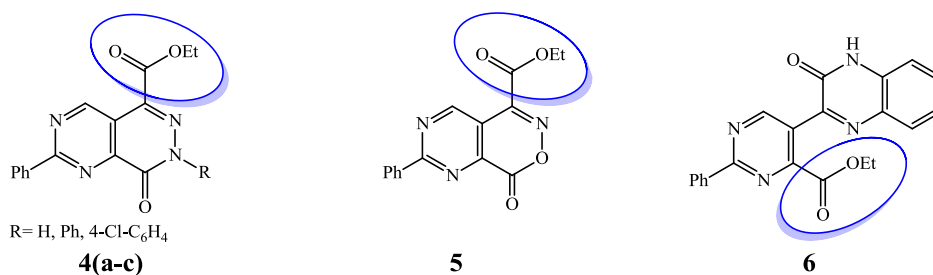


Entrada	<i>i</i>	Rendimento (%)
1	EtOH, refluxo, 6h30min	45
2	cat. AcOH, EtOH, refluxo, 6h30min	55
3	cat. AcOH, EtOH, refluxo, 24 h	60

### 3.2.1.6. Síntese dos derivados carboidrazidas (**7a-c**), (**9**) e (**10**)

A fim de comprovar o potencial sintético dos derivados pirimidínicos sintetizados, fez-se a transformação do grupo éster presente nos compostos **4(a-c)**, **5** e **6** (**Figura 10**) em carboidrazidas, que ocorreu através de uma reação de substituição nucleofílica acílica.

**Figura 10.** Derivados pirimidínicos.



Os compostos possuindo grupo carboidrazida apresentam reatividade 1,2-dinucleofílica e por isso possuem grande aplicabilidade na síntese orgânica, possibilitando a síntese de inúmeros outros compostos<sup>[53,54]</sup>.

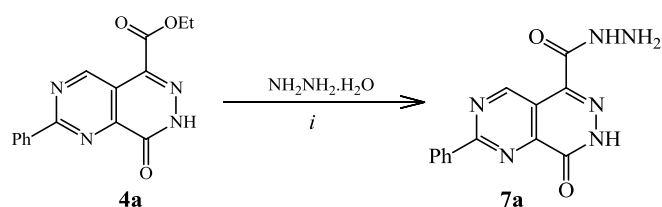
Para essa reação, utilizou-se o composto pirimido[4,5-*d*]piridazinonas (**4a**) para a otimização das condições reacionais. Inicialmente, foi utilizado excesso de monodrato de hidrazina (80%) (20 eq.) conforme citado na literatura<sup>[51]</sup>, e utilizou-se uma mistura dos solventes acetonitrila:etanol (1:1), devido à baixa



solubilidade dos reagentes de partida em etanol, obtendo-se a carboidrazida (**7a**) com rendimento de 62% (Entrada 1 – **Tabela 7**).

Com o intuito de melhorar o rendimento, um novo teste foi realizado, com quantidade maior de monoidrato de hidrazina (35%) (30 eq.), na ausência dos solventes acetonitrila e etanol (Entrada 2 – **Tabela 7**). Nesse caso, o solvente da reação foi a água que estava presente no monoidrato de hidrazina. A reação foi realizada a temperatura de 90°C em 2 horas e 40 minutos, no entanto, não foi eficiente, pois houve a sobra de material de partida e dificuldades para a purificação. Com o aumento do tempo para acima de 3 horas, o produto não foi obtido, notando-se uma possível decomposição do material de partida.

**Tabela 7.** Condições reacionais empregadas na otimização do rendimento do derivado carboidrazida (**7a**).

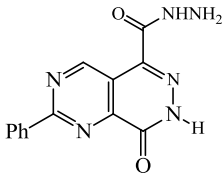
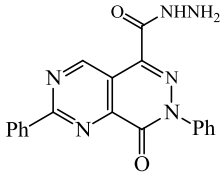
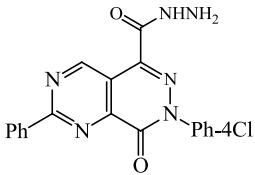
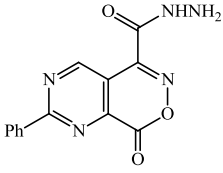
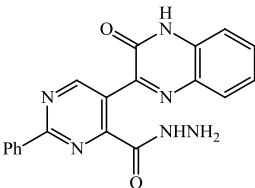


Entrada	<i>i</i>	Rendimento(%)
1	MeCN:EtOH (1:1), refluxo, 24 h	62
2	90°C, 2h40min	- <sup>a</sup>

<sup>a</sup>-produto não foi obtido puro

Assim a melhor condição reacional obtida, apresentada na Entrada 1 (**Tabela 7**) foi aplicada para os demais compostos, pirimido[4,5-*d*]piridazinonas **4(b-c)**, pirimido[4,5,*d*][1,2]oxazin-8-ona (**5**) e quinoxalin-2-ona (**6**). Os compostos obtidos foram caracterizados através das técnicas de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e os resultados de rendimentos das carboidrazidas são apresentados na **Tabela 8**.

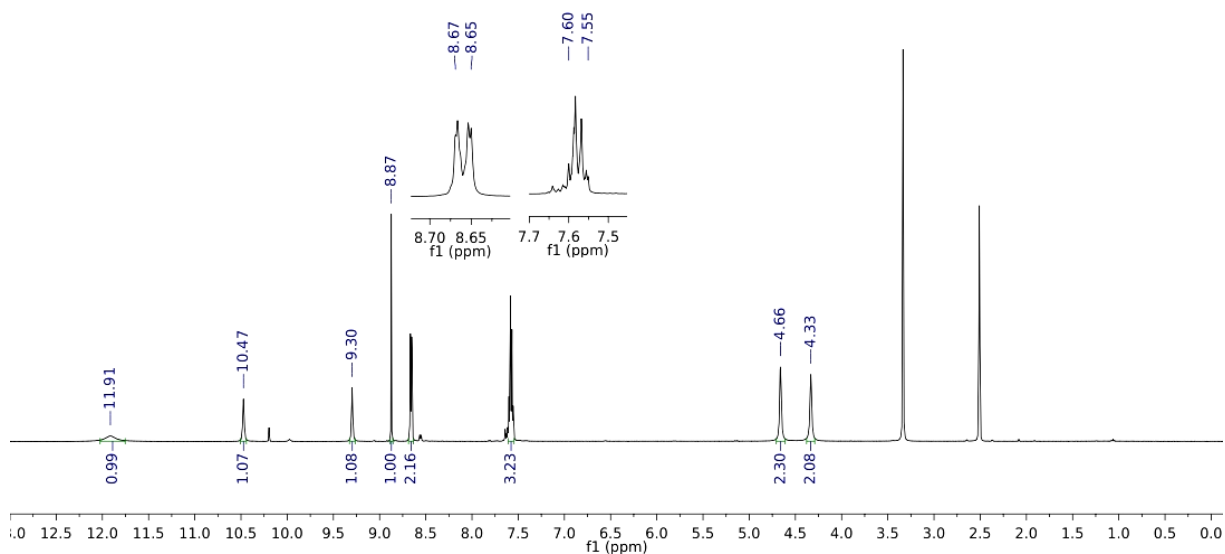
**Tabela 8.** Rendimentos obtidos na síntese das carbohidrazidas **7(a-c)**, **9** e **10**.

carbohidrazidas	Estrutura	Rendimento(%)
7a		62
7b		- <sup>a</sup>
7c		51
9		58 <sup>b</sup>
10		55

<sup>a</sup>-não foi isolado, <sup>b</sup>-obtido com modificação na metodologia aplicada

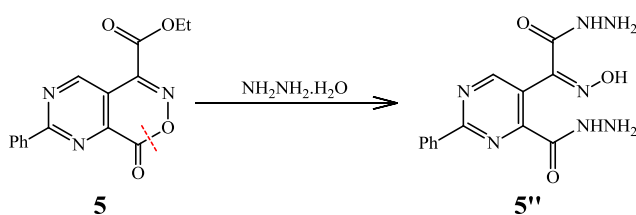
Os compostos **7b** e **9** não foram obtidos com a aplicação dessa metodologia. O composto **7b** não pode ser isolado por dificuldades na purificação, e o composto **9** não foi obtido pois ocorreu a abertura do anel 1,2-oxazin-8-ona, observado pelo espectro de RMN de <sup>1</sup>H (**Figura 11**).

**Figura 11.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-d}_6$  que comprova a abertura da 1,2-oxazin-8-ona.



Isso pode ter ocorrido pelo fato de haver um grande excesso de monidrato de hidrazina no meio reacional, assim, certamente a carbonila presente no núcleo oxazinônico também sofreu o ataque do par de elétrons do nitrogênio da hidrazina, clivando a ligação simples carbono-oxigênio, levando a formação de um novo composto (**5''**), possuindo um grupo oxima e mais dois grupos carbohidrazidas na mesma estrutura (**Esquema 33**).

**Esquema 33.**

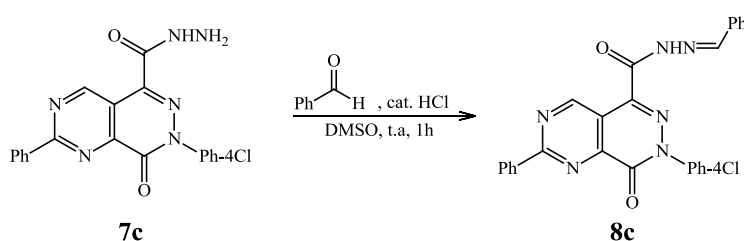


O composto **9**, foi obtido quando se utilizou menor quantidade de monidrato de hidrazina (2 eq.), refluxo da mistura de solventes acetonitrila e etanol (1:1), por 24 horas. O produto foi obtido com 58% de rendimento, e caracterizado através das técnicas de RMN.

### 3.2.1.7. Síntese do derivado carbo-acilidrazônico (8c)

A reação para a obtenção do composto carbo-acilidrazônico (**8c**), foi realizada a partir da reação de condensação da carboidrazida (**7c**) com benzaldeído (**Esquema 34**). A condição reacional empregada baseou-se em dados da literatura<sup>[55]</sup>, utilizando DMSO, catalise de ácido clorídrico e temperatura ambiente. O produto foi obtido com 73% de rendimento.

Esquema 34.



Esse composto pertence à classe das bases de Schiff e assim como as carboidrazidas são de grande importância para a síntese orgânica, além de apresentarem diversas atividades farmacológicas comprovadas, como por exemplo, antimicrobiano<sup>[56]</sup>, analgésico<sup>[57]</sup>, antiinflamatório<sup>[58]</sup>, antitumoral<sup>[59]</sup> e antidepressivo<sup>[60]</sup>.

## 3.2.2. Triazinonas

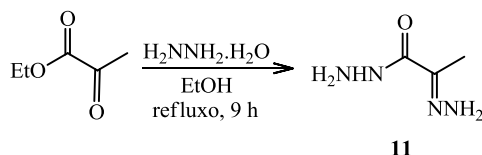
Para sintetizar os precursores e a triazinona, foi necessário sintetizar primeiramente o material de partida 2-hidrazonopropanoidrazida (**11**) já relatado na literatura<sup>[61]</sup>.

### 3.2.2.1. Síntese da 2-hidrazonopropanoidrazida (11)

O composto 2-hidrazonopropanoidrazida<sup>[61]</sup> foi utilizado como material de partida para a síntese dos precursores à triazinona, e foi obtido através da reação de condensação do piruvato de etila com monodrato de hidrazina, porém com

modificações nas condições descritas na literatura, utilizou-se refluxo de etanol por 9 horas (**Esquema 38**).

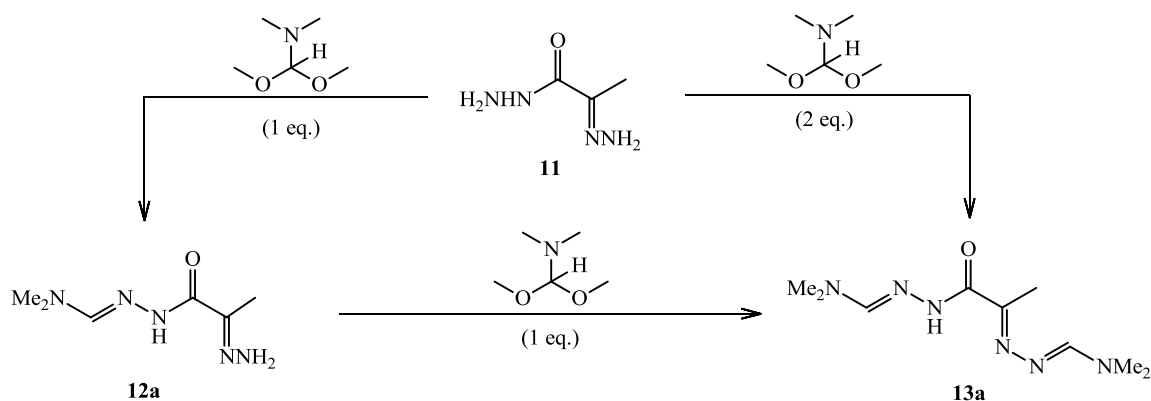
**Esquema 38.**



### 3.2.2.2. Síntese dos precursores 12 e 13

A reação de condensação do composto 2-hidrazono-3-metilbut-3-en-2-ona (**11**) com *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (DMFDMA), *N,N*-dimetilacetamida dimetilacetal (DMADMA) levou aos intermediários **12(a-b)** e **13(a-b)** respectivamente, de acordo com a estequiometria da reação (**Tabela 9**). A otimização das condições reacionais foram feitas para os compostos **12a** e **13a**, e posteriormente aplicada para o **12b** e **13b**.

**Tabela 9.** Condições reacionais empregadas na síntese dos intermediários **12a** e **13a**.

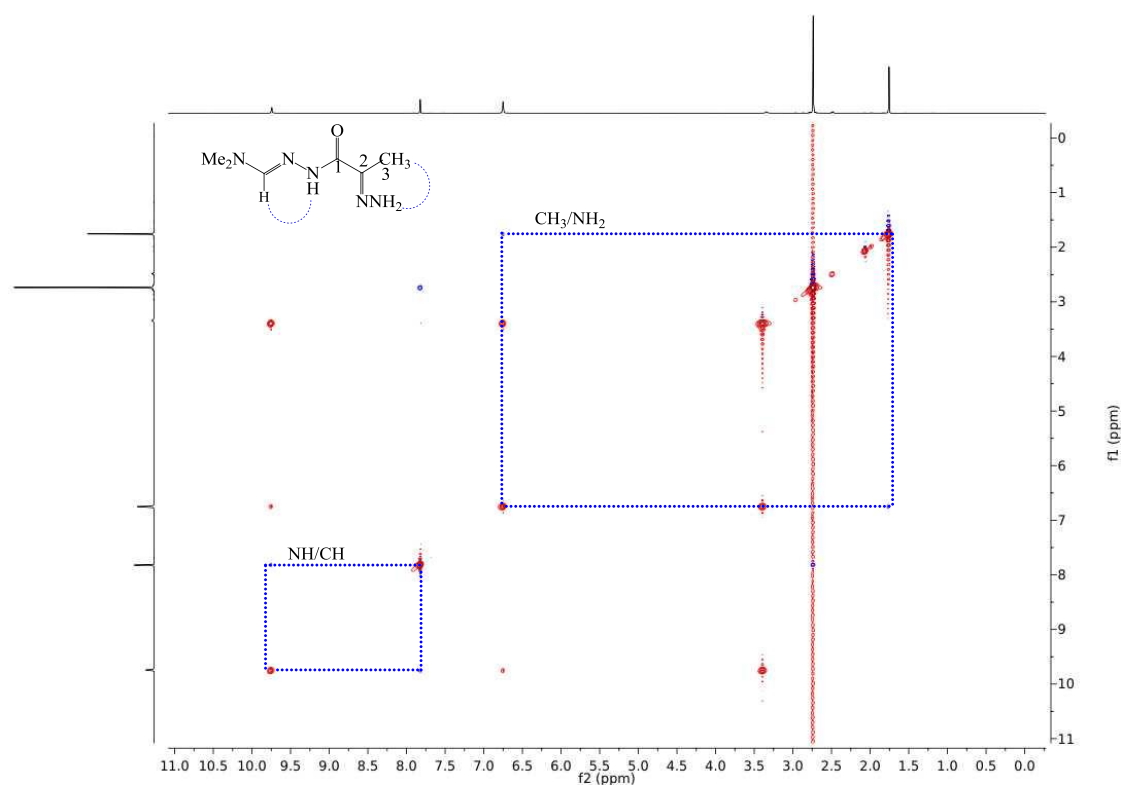


Entrada	Material de Partida	Condição reacional	Produto	Rend.(%)
1	11 + DMFDMA (1eq.)	MeOH, t.a., 3 h	12a	99
2	11 + DMFDMA (2eq.)	Tolueno, refluxo, 8 h	13a	87
3	11 + DMFDMA (2eq.)	Tolueno, refluxo, 16 h	13a	99
4	12a + DMFDMA (1eq.)	Tolueno, refluxo, 8 h	13a	75
5	12a + DMFDMA (1eq.)	Tolueno, refluxo, 16 h	13a	94

A síntese do composto **12a** foi feita através da reação do composto **11** com um equivalente de DMFDMA, metanol, em temperatura ambiente, durante 3 horas (Entrada 1, **Tabela 9**). Após a evaporação do solvente o composto **12a** foi obtido, não sendo necessária purificação, com rendimento de 99%.

Para verificar se a condensação ocorreu no nitrogênio da hidrazida, ou no nitrogênio da hidrazona, utilizou-se a técnica de RMN de NOESY (**Figura 12**). Assim, observou-se a correlação da metila (C3) com os dois hidrogênios do NH<sub>2</sub>, e também a correlação do hidrogênio imínico com um hidrogênio ligado ao nitrogênio, então, concluiu-se que a condensação ocorreu no nitrogênio do grupo hidrazida.

**Figura 12.** Correlações do composto **12a** através da técnica de RMN 2D de NOESY.

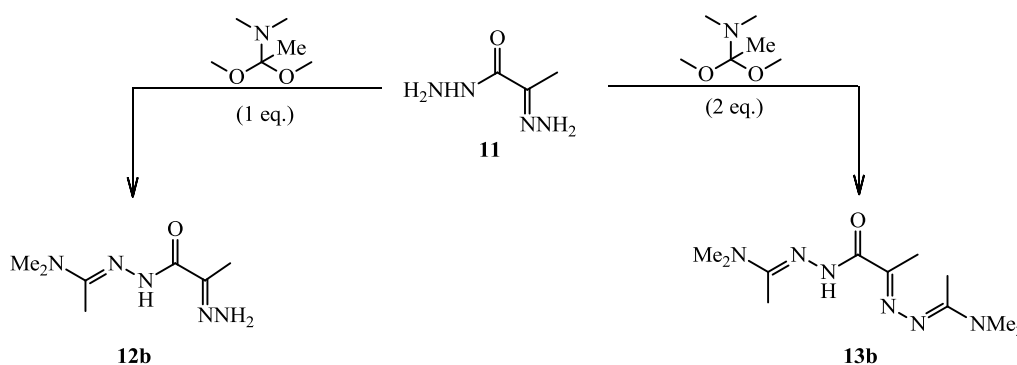


Por outro lado, quando foram utilizados dois equivalentes de DMFDMA, a condensação ocorreu no grupo hidrazida e também no grupo hidrazona do composto **11**, levando a formação do intermediário **13a**. Para a síntese desse composto a condição reacional utilizada foi refluxo de tolueno, durante 16 horas (Entrada 3, **Tabela 9**), assim o composto **13a** foi obtido com 99% de rendimento. O uso de tolueno como solvente dessa reação, foi baseado em testes feitos anteriormente para a obtenção da 1,2,4-triazin-5-ona a partir do composto **11**, pela metodologia *one-pot* (Tabela 11 – **Entrada 3**).

A síntese do composto **13a** também foi possível a partir da reação do composto **12a** com mais um equivalente de DMFDMA. Utilizou-se como condição reacional, refluxo de tolueno (Entrada 5, **Tabela 9**), e obteve-se o produto com 94% de rendimento.

A síntese dos compostos **12b** e **13b**, foi realizada somente utilizando como material de partida o composto **11**, empregando as metodologias otimizadas para os compostos **12a** e **13a**, e são apresentados na **Tabela 10**.

**Tabela 10.** Condições reacionais empregadas na síntese dos intermediários **12b** e **13b**.



Entrada	Material de Partida	Condição reacional	Produto	Rend.(%)
1	11 + DMADMA (1eq.)	MeOH, t.a., 3 h	12b	82
2	11 + DMADMA (2eq.)	Tolueno, refluxo, 16 h	13b	72

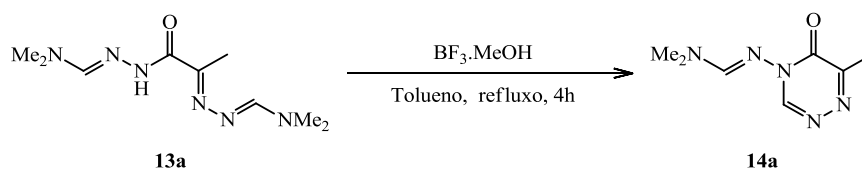
### 3.2.2.3. Síntese das 1,2,4-triazin-5-onas **14(a,b)**

A triazinona **14a** foi sintetizada por duas metodologias diferentes: através da reação de ciclocondensação do composto **13a** e através de uma reação *one-pot* partindo do composto **11**.

Para a reação de ciclocondensação do composto **13a** (**Esquema 35**), utilizou-se refluxo de tolueno e um catalisador, conforme descrito na literatura [48].

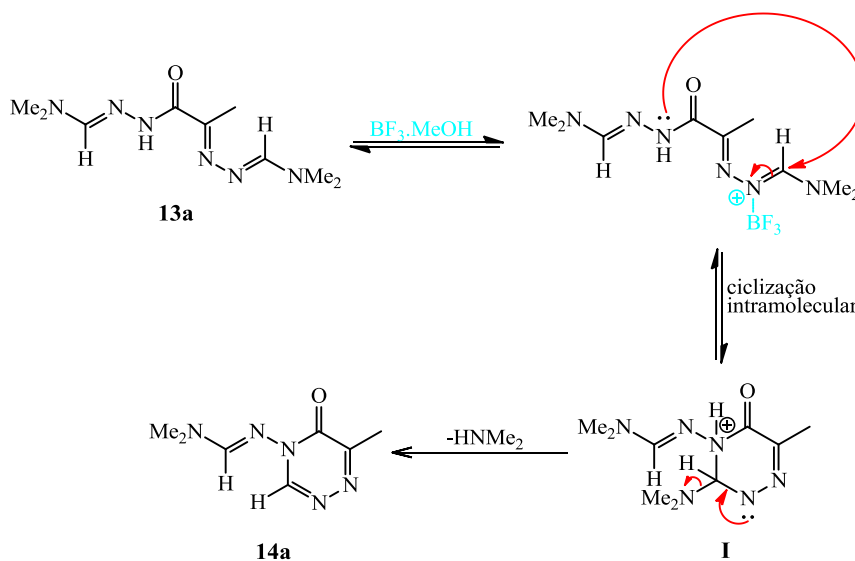
A reação foi então realizada sob catálise ácida, utilizando o ácido de Lewis  $\text{BF}_3$  ( $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$ ), pois somente sob refluxo de tolueno, não observou-se a ciclização do composto **13a** (Entrada 5, **Tabela 9**). O tempo reacional foi otimizado através de CCD, observando-se que com 4 horas de reação, o material de partida **13a** já havia sido consumido e um novo composto foi obtido com rendimento de 79% e foi caracterizado pelas técnicas de RMN.

### Esquema 35.



Sugere-se que a ciclocondensação foi possível, pois o  $\text{BF}_3$  complexou com o nitrogênio do carbono imínico do composto **13a** deixando-o mais reativo, assim o ataque do par de elétrons do nitrogênio do grupo hidrazida no carbono imínico da hidrazona levou ao intermediário **I**, o qual sofreu a eliminação da dimetilamina, obtendo-se a 1,2,4-triazin-5-ona (**14a**), conforme mostra o mecanismo no **Esquema 36**.

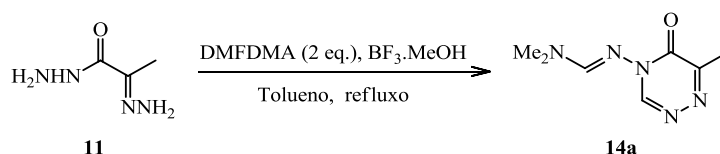
### Esquema 36.



Através das condições e quantidades de reagentes utilizados nas etapas das reações para a obtenção dos intermediários **12a** e **13a** e da 1,2,4-triazin-5-ona (**14a**), observou-se que ela também poderia ser sintetizada através de uma reação *one-pot*, reagindo o composto de partida **11** com dois equivalentes de DMFDMA e catalise de  $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$  em tolueno. Assim, foi necessário somente a otimização do tempo reacional (**Tabela 11**), uma vez que observou-se através da CCD que a ciclização não ocorreu em 8 horas de reação, e sim a condensação do material de partida com o DMFDMA, e somente com 12 horas foi obtido a 1,2,4-triazin-5-ona (**14a**) com 94% de rendimento.



**Tabela 11.** Condições empregadas na obtenção da 1,2,4-triazin-5-ona (**14a**).

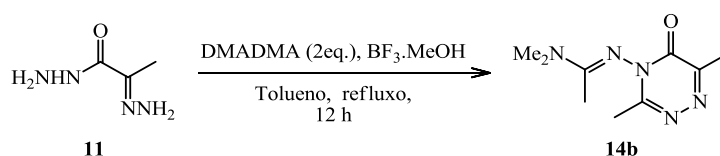


Entrada	Condição reacional	Rendimento(%)
1	Tolueno, refluxo, 8 h	- <sup>a</sup>
2	Tolueno, refluxo, 10 h	- <sup>a</sup>
3	Tolueno, refluxo, 12 h	94

<sup>a</sup>-material de partida ainda observado.

Assim, a melhor condição (Entrada 3 – **Tabela 11**), foi estendida para a obtenção da 1,2,4-triazin-5-ona (**14b**) (**Esquema 37**), que foi obtida com 62% rendimento e caracterizada através de análise de RMN.

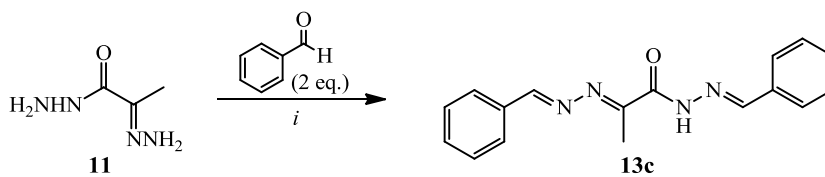
**Esquema 37.**



#### 3.2.2.4. Síntese do precursor 13c

Com o intuito de se obter diferentes substituintes no núcleo triazinônico, utilizou-se o material de partida **11** e dois equivalentes de benzaldeído para a obtenção do composto **13c**. As condições reacionais foram otimizadas, tendo como melhor condição a utilização de DMSO, catalise de ácido acético, e temperatura ambiente por 6 horas (Entrada 3, **Tabela 12**). Assim, a condensação ocorreu no grupo hidrazida e no grupo hidrazona do composto **11**. O composto **13c** foi obtido como um sólido amarelo, sem a necessidade de purificação, com 86% de rendimento. O mesmo foi caracterizado através das técnicas de RMN.

**Tabela 12.** Condições empregadas para a síntese do composto **13c**.

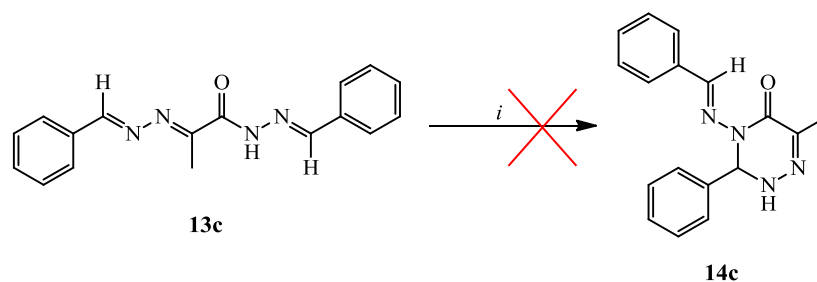


Entrada	<i>i</i>	Rendimento(%)
1	EtOH, ác. acético, refluxo, 3h30min	60 <sup>a</sup>
2	DMSO, ac. acético, t.a.,4 h	79 <sup>b</sup>
3	DMSO, ac. acético, t.a.,6 h	86 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Purificado por CC, <sup>b</sup>sem a necessidade de purificação

Com a obtenção desse novo precursor, vários testes foram realizados para a ciclização intramolecular do mesmo e obtenção da triazinona (**14c**) (**Tabela 13**). No entanto, nenhuma metodologia foi satisfatória para obtenção deste produto. Provavelmente, a ciclização intramolecular não ocorreu devido ao fato do heterociclo a ser formado não ser um anel aromático, assim, essa reação não foi favorecida.

**Tabela 13.** Condições empregadas na tentativa de ciclização intramolecular do composto **13c**.



Entrada	<i>i</i>	Rendimento(%)
1	Tolueno, BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub> , refluxo, 7h	- <sup>a</sup>
2	Ác. acético, refluxo, 2h30min	- <sup>a</sup>
3	Tolueno, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , refluxo, 22h	- <sup>a</sup>
4	Tolueno, piridina, refluxo, 17h	- <sup>a</sup>
5	Tolueno, DBU, refluxo, 6h30min	- <sup>a</sup>
6	EtOH, DBU, refluxo, 6h30min	- <sup>a</sup>
7	[Hmin]H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , t.a., 6h30min	- <sup>a</sup>

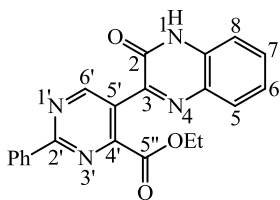
<sup>a</sup>não ocorreu ciclização

### 3.3. Identificação Estrutural

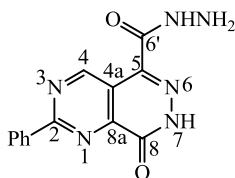
Os compostos foram caracterizados via RMN uni (<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C) e bidimensional (HSQC, HMBC e NOESY) a 300 e 500 MHz, utilizando CDCl<sub>3</sub> ou DMSO-d<sub>6</sub> como solvente. Os dados espectroscópicos de RMN <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C dos compostos obtidos estão listados na **Tabela 14**.

**Tabela 14.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  dos compostos sintetizados

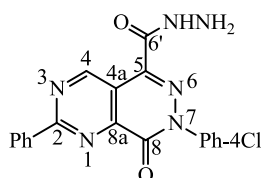
Comp.	Estrutura	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ , $J$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$
3 <sup>a</sup>		1,40 (t, 3H, $J=7,1$ , $\text{CH}_3$ ), 1,46 (t, 3H, $J=7,1$ , $\text{CH}_3$ ), 4,38 (q, 2H, $J=7,1$ , $\text{CH}_2$ ), 4,48 (q, 2H, $J=7,1$ , $\text{CH}_2$ ), 7,52-7,59 (m, 3H, Ar), 8,56-8-58 (m, 2H, Ar), 9,12 (s, 1H, H6).	13,9 (2 $\text{CH}_3$ ), 63,1 ( $\text{CH}_2$ ), 63,4 ( $\text{CH}_2$ ), 127,0 (C5), 128,8, 129,2, 132,3, 135,7 (Ar), 155,9 (C4), 159,0 (C6), 160,3 (C5'), 164,8 (C7'), 166,7 (C1), 183,8 (C6')
4 <sup>a</sup> <sup>d</sup>		1,39 (t, 3H, $J=7,1$ , $\text{CH}_3$ ), 4,43 (q, 2H, $J=7,1$ , $\text{CH}_2$ ), 7,60-7,66 (m, 3H, Ar), 8,54-8,55 (m, 2H, Ar), 10,15 (s, 1H, H4), 13,66 (s, 1H, NH)	14,4 ( $\text{CH}_3$ ), 62,3 ( $\text{CH}_2$ ), 120,8 (4a), 129,0, 129,5, 132,6, 136,3 (Ar), 133,7 (C5), 149,2 (C8a), 158,8 (C8), 159,5 (C4), 162,7 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 164, 4 (C2)
4 <sup>b</sup> <sup>a</sup>		1,50 (t, 3H, $J=7,1$ , $\text{CH}_3$ ), 4,55 (q, 2H, $J=7,1$ , $\text{CH}_2$ ), 7,45-7,62 (m, 6H, Ar), 7,73-8,76 (m, 4H, Ar), 10,34 (s, 1H, H4).	14,2 ( $\text{CH}_3$ ), 62,7 ( $\text{CH}_2$ ), 119,2 (4a), 125,4, 128,7, 128,8, 129,0, 129,6, 132,5, 135,9, 140,9 (2Ar), 133,3 (C5), 149,3 (C8a), 157,5 (C8), 159,4 (C4), 162,3 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 166,5 (C2)
4 <sup>c</sup> <sup>a</sup>		1,48 (t, 3H, $J=7,1$ , $\text{CH}_3$ ), 4,55 (q, 2H, $J=7,1$ , $\text{CH}_2$ ), 7,49-7,74 (m, 7H, Ar), 8,70-8,74 (m, 2H, Ar), 10,33 (s, 1H, H4).	14,4 ( $\text{CH}_3$ ), 62,0 ( $\text{CH}_2$ ), 119,4 (4a), 126,8, 129,1, 129,3, 129,8 134,7, 136,0, 139,5 (2Ar), 133,8 (C5), 149,5 (C8a), 157,8 (C8), 159,6 (C4), 162,3 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 166,8 (C2)
5 <sup>c</sup>		1,31 (t, 3H, $J=7,1$ , $\text{CH}_3$ ), 1,43 (t, 3H, $J=7,1$ , $\text{CH}_3$ ), 4,34 (q, 2H, $J=7,14$ , $\text{CH}_2$ ), 4,45 (q, 2H, $J=7,14$ , $\text{CH}_2$ ), 7,50-7,54 (m, 3H, Ar), 8,53-8-55 (m, 2H, Ar), 8,95 (s, 1H, H6) 10,5 (s, 1H, NH)	13,9 ( $\text{CH}_3$ ), 14,0 ( $\text{CH}_3$ ) 62,5 ( $\text{CH}_2$ ), 62,8 ( $\text{CH}_2$ ), 121,2 (C5), 128,7, 128,8, 131,7, 136,2 (Ar), 146,3 (C6') 153,9 (C4), 159,7 (C6), 162,3 (C5'), 164,3 (C7'), 165,2 (C2).
5 <sup>a</sup>		1,53 (t, 3H, $J=7,1$ , $\text{CH}_3$ ), 4,60 (q, 2H, $J=7,1$ , $\text{CH}_2$ ), 7,55-7,68 (m, 3H, Ar), 8,67-8-70 (m, 2H, Ar), 10,05 (s, 1H, H4)	14,3 ( $\text{CH}_3$ ), 64,0 ( $\text{CH}_2$ ), 116,9 (4a), 129,2, 129,9, 133,6, 135,3 (Ar), 145,5 (C5), 145,7 (C8a), 158,8 (C4), 160,0 (C8), 160,5 (C6'), 169,2 (C2)

6<sup>b</sup>

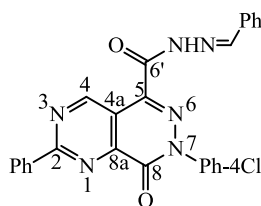
1,18 (t, 3H, J=7,1, CH<sub>3</sub>), 13,7 (CH<sub>3</sub>), 61,8 (CH<sub>2</sub>),  
 4,28 (q, 2H, J=7,1, CH<sub>2</sub>), 115,5, 123,8, 128,2,  
 7,37-7,42 (m, 2H, Ar), 128,9, 131,2, 131,8,  
 7,57-7,66 (m, 4H, Ar), 132,0, 132,2, 135,8 (2Ar),  
 7,86-7,89 (m, 1H, Ar), 125,5 (C5'), 153,3 (C3),  
 8,47-8-50 (m, 2H, Ar), 154,4 (C2), 156,4 (C4'),  
 9,39 (s, 1H, H6'), 12,82 159,9 (C6'), 163,5 (C2'),  
 (s, 1H, NH) 164,4 (C5'')

7a<sup>d</sup>

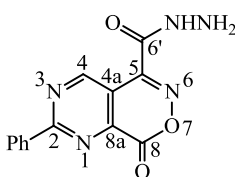
4,65 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,58- 120,5 (4a), 129,0, 129,5,  
 7,64 (m, 3H, Ar), 8,51- 132,6, 136,5 (Ar), 136,7  
 8,53 (m, 2H, Ar), 9,96 (s, (C5), 149,5 (C8a), 158,7  
 1H, NH), 10,16 (s, 1H, (C8), 159,8 (C4), 161,8  
 H4), 12,80 (sl, 1H, NH) (C6'), 164,6 (C2)

7c<sup>d</sup>

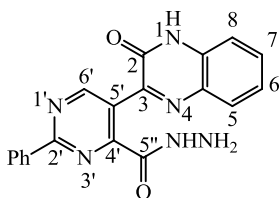
4,73 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,61- 119,8 (4a), 129,0, 129,5,  
 7,66 (m, 5H, Ar), 7,85- 132,6, 136,5 (Ar), 136,8  
 7,88 (m, 2H, Ar), 8,56- (C5), 150,1 (C8a), 157,42  
 8,58 (m, 2H, Ar), 10,20 (C8), 159,9 (C4), 161,3  
 (s, 1H, H4), 10,12 (sl, 1H, (C6'), 165,1 (C2)  
 NH)

8c<sup>d</sup>

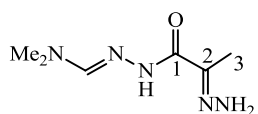
7,48-7,51 (m, 3H, Ar), 120,0 (4a), 127,7, 128,4,  
 7,65-7,69 (m, 5H, Ar), 129,1, 129,2, 129,4,  
 7,76-7,78 (m, 2H, Ar), 129,6, 130,9, 132,8,  
 7,85-7,87 (m, 2H, Ar), 133,3, 134,4, 136,4,  
 8,59-8,61 (m, 2H, Ar), 140,3 (Ar), 136,2 (C5),  
 8,57 (s, 1H, NCH) 10,28 150,2 (C8a), 150,2 (CHN)  
 (s, 1H, H4), 12,10 (sl, 1H, 157,6 (C8), 159,0 (C6'),  
 NH) 160,1 (C4), 165,0 (C2)

9<sup>d</sup>

5,84 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,60- 119,1 (4a), 128,7, 129,5,  
 7,63 (m, 3H, Ar), 8,50-8- 132,5, 136,4 (Ar), 137,8  
 52 (m, 2H, Ar), 10,29 (s, (C5), 148,4 (C8a), 158,9  
 1H, H4), 14,64 (sl, 1H, (C4), 157,2 (C8), 157,9  
 NH) (C6'), 163,7 (C2)

10<sup>b</sup>

4,66 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,32- 115,9, 123,8, 129,1,  
 7,37 (m, 2H, Ar), 7,55- 129,2, 130,9, 132,0,  
 7,68 (m, 4H, Ar), 7,82- 132,4, 132,9, 136,5 (2Ar),  
 7,84 (m, 1H, Ar), 8,68- 126,8 (C5'), 154,9 (C2),  
 8,71 (m, 2H, Ar), 9,14 (s, 156,9 (C3), 157,1 (C4'),  
 1H, H6'), 10,58 (s, 1H, 159,9 (C6'), 162,0 (C5''),  
 NH) 163,5 (C2')

12a<sup>b</sup>

1,76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,74 (s, 9,1 (C3), 37,1 (NMe<sub>2</sub>),  
 6H, NMe<sub>2</sub>), 6,75 (s, 2H, 137,1 (C2), 153,9 (CHN),  
 NH<sub>2</sub>), 7,82 (s, 1H, HCN), 160,6 (C1)  
 9,74 (s, 1H, NH)

12b <sup>c</sup>		1,96 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1,97 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2,98 (s, 6H, NMe <sub>2</sub> ), 5,65 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 8,85 (s, 1H, NH)	8,35 (C3), 13,22 (CH <sub>3</sub> ), 32,4 (NMe <sub>2</sub> ), 141,5 (C2), 161,0 (C1), 164,1 (CHN)
13a <sup>a</sup>		2,19 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2,90 (s, 6H, NMe <sub>2</sub> ), 3,01 (s, 6H, NMe <sub>2</sub> ), 7,89 (s, 1H, HCN), 7,96 (s, 1H, HCN), 9,21 (s, 1H, NH).	11,8 (C3), 35,4 e 41,0 (Me <sub>2</sub> N), 37,9 (Me <sub>2</sub> N), 152,8 (C2), 156,8 (CHN), 161,6 (CHN), 162,1 (C1).
13b <sup>c</sup>		2,21 (s, 3H, C3), 1,98 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2,25 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3,00 (s, 6H, NMe <sub>2</sub> ), 3,08 (s, 6H, NMe <sub>2</sub> ), 9,13 (s, 1H, NH).	11,7 (C3), 12,62 (CH <sub>3</sub> ), 13,35 (CH <sub>3</sub> ), 38,0 (Me <sub>2</sub> N), 38,4 (Me <sub>2</sub> N), 151,5 (C2), 162,2 (C1), 164,4 (CHN) 165,2 (CHN)
13c <sup>a</sup>		2,36 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 7,40-7,86 (m, 10H, 2Ar), 8,24 (s, 1H, HCN), 8,30 (s, 1H, HCN), 10,28 (s, 1H, NH).	12,9 (C3), 128,8-133,7 (Ar), 148,8 (CHN), 159,7 (C2) 159,7 (CHN), 160,1 (C1)
14a <sup>a</sup>		2,52 (s, 3H, H6'), 3,02 e 3,06 (sd, 6H, NMe <sub>2</sub> ), 8,13 (s, 1H, HCN), 8,29 (s, 1H, HCN).	18,1 (C6'), 34,6 (Me <sub>2</sub> N), 41,3 (Me <sub>2</sub> N), 145,6 (CHN), 152,0 (C6), 160,2 (C5), 161,4 (C3)
14b <sup>a</sup>		2,35 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2,48 (s, 3H, H6'), 2,58 (s, 3H, H3'), 3,11 (s, 6H, NMe <sub>2</sub> )	11,24 (C3'), 12,65 (CH <sub>3</sub> ), 13,71 (C6'), 38,1 (Me <sub>2</sub> N), 142,8 (C6), 163,8 (C3), 165,3 (C5), 166,0 (CCN)

Os espectros de RMN foram registrados em <sup>a</sup>Espectrômetro de 300,06 MHz utilizando como solvente CDCl<sub>3</sub> ou <sup>b</sup>DMSO-d<sub>6</sub> e em <sup>c</sup>Espectrômetro de 500,13 MHz utilizando CDCl<sub>3</sub> ou <sup>d</sup>DMSO-d<sub>6</sub>.

As propriedades físicas, massa molar e ponto de fusão, foram determinados através de espectrometria de massas de alta resolução e aparelho ponto de fusão, respectivamente, e são apresentadas na **Tabela 15**.

**Tabela 15.** Rendimentos, propriedades físicas, massa molar e ponto de fusão dos compostos sintetizados.

Comp.	Rend. (%)	Fórmula Molecular	PM Calculado	[M+H] <sup>ta</sup>	Faixa de fusão (°C) <sup>c</sup>
3	79	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	328,1059	329,1132	83-85
4a	83	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	296,0909	297,0999	270-272
4b	83	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	372,1222	373,1306	199-202
4c	67	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	406,0833	407,0905	242-244
5'	86	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	343,1168	344,1249	149-151
5''	53	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub>	315,1080	316,1163	203-205
5	70	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	297,0750	298,0824	174-176
6	55	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	372,1222	373,1329	219-223
7a	62	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	282,0865	283,0974	282-284
7c	51	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	392,0789	393,0856	205-207
8c	73	C <sub>26</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	480,1102	481,1184	158-160
9	58	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	283,0705	284,0814	286-288
10	55	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	358,1178	359,1261	290-292
12a	99	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O	171,1120	172,1204	169-172
12b	82	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O	185,1277	186,1354	146-150
13a	99	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O	226,1542	227,1608	150-153
13b	72	C <sub>11</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O	254,1855	255,1945	98-101
13c	86	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O	292,1324	- <sup>b</sup>	- <sup>d</sup>
14a	94	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O	181,0964	182,1048	- <sup>d</sup>
14b	62	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O	209,1277	210,1360	122-125

<sup>a</sup>adquirido através de espectrômetro de massas híbrido (Bruker Scientific) de alta resolução e alta precisão (5 µ/L) microTof (Q-TOF); <sup>b</sup>composto em processo de análise; <sup>c</sup>determinado via aparelho de ponto de fusão tendo como padrão interno ácido benzoico, com taxa de 1°C/min; <sup>d</sup>composto a ser analisado.

### 3.3.1. Pirimidina Polifuncionalizada (3)

A caracterização do composto **3** foi possível através das técnicas de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC e HMBC em  $\text{CDCl}_3$ .

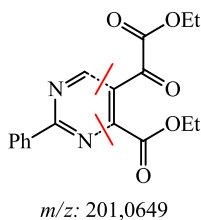
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 16 – anexo**), foram observados os sinais referentes aos hidrogênios dos dois grupos etoxilas, não mais equivalentes como eram no composto  $\beta$ -enaminodicetona, devido à mudança da vizinhança química. Esses sinais apresentaram-se como um conjunto de tripleto e quarteto em 1,40 ppm e 4,38 ppm, respectivamente, referente a etoxila ligada ao C5' e sinais entre 1,46 ppm e 4,48 ppm referente a outra etoxila ligada ao C7'. Os sinais característicos dos hidrogênios aromáticos da fenila, apresentaram-se como multipletos, com deslocamentos químico na faixa de 7,52-7,59 ppm, com integração de três hidrogênios e entre 8,56-8,58 ppm, também como multipletos com integração de dois hidrogênios, e o sinal do hidrogênio do anel pirimidínico foi observado em 9,12 ppm. Nota-se também que não há mais os sinais das metilas do grupo  $\text{NMe}_2$  do composto de partida, confirmando o novo produto.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 17 – anexo**) apresentou número de sinais equivalentes ao número de átomos de carbono da estrutura proposta e foram atribuídos via HSQC e HMBC (**Figuras 18 e 19 – anexo**). O sinal com deslocamento químico de 13,9 ppm refere-se aos dois carbonos das metilas das etoxilas, os sinais com deslocamento em 63,1 ppm é referente ao  $\text{CH}_2$  da etoxila ligado ao carbono cetônico e em 63,4 ppm referente ao  $\text{CH}_2$  da etoxila ligada ao anel pirimidínico. Os carbonos do anel pirimidínico C2, C4, C5 e C6 apresentaram sinais com deslocamento de 166,7 ppm, 155,9, 127,0 ppm e 159,0 ppm, respectivamente, sinais entre 128,8-135,7 ppm correspondem aos carbonos aromáticos do substituinte fenila, os sinais com deslocamentos químicos de 160,3 e 164,8 ppm correspondem os carbonos carbonílicos de éster C5' e C7' e o sinal com deslocamentos de 183,8 ppm a carbonila de cetona.

Através da espectrometria de massas de alta resolução confirmou-se a obtenção da pirimidina polifuncionalizada (**3**). Na **Figura 20 (anexo)** observa-se picos relativos ao íon molecular na forma protonada:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  de  $m/z$  329.1132 (calculado: 329,1138). No espectro MS/MS do íon molecular  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , observa-se que o pico base em  $m/z$  201,0649 (calculado: 201,0755), refere-se à quebra do anel pirimidínico (**Figura 13**).



**Figura 13.** Principal fragmentação detectada via espectrometria de massas para o composto **3**.



### 3.3.2. Pirimido[4,5-*d*]piridazinonas (**4a-c**)

Os compostos **4a**, **4b** e **4c** foram caracterizados estruturalmente via análises de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC e HMBC, utilizando DMSO- $d_6$  como solvente para o **4a** e  $\text{CDCl}_3$  para os demais.

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figuras 21, 25 e 29 – anexo**), observaram-se somente sinais de uma etoxila, não havendo mais as duas etoxilas da pirimidina (**3**) utilizada como material de partida, comprovando os novos compostos. Os sinais de tripleto foram observados no intervalo de 1,39-1,50 ppm e os sinais de quartetos na faixa de 4,43-4,5 ppm. O sinal com deslocamento químico no intervalo de 10,15-10,33 ppm foi atribuído ao hidrogênio do anel pirimidínico. Para o composto **4a**, os sinais de hidrogênios aromáticos estão presentes na região de 7,60-7,66 ppm como multiplete com integração de três hidrogênios e 8,54-8,55 ppm como multiplete com integração de dois hidrogênios, para o composto **4a**, os hidrogênios aromáticos estão na região de 7,60-7,66 ppm como um multiplete, referente a três hidrogênios e em 8,54-8,55 ppm referente a mais dois hidrogênios, para o composto **4b**, os hidrogênios aromáticos estão na região de 7,45-7,62 ppm como multiplete, referente a seis hidrogênios e em 7,73-8,76 ppm referente a mais quatro hidrogênios e o composto **4c** apresentou sinais de multipletos na região de 7,49-7,74 ppm referente a sete hidrogênios e em 8,70-8,74 ppm referente a mais dois hidrogênios. Um novo singlete em 13,66 ppm foi observado para o composto **4a**, e refere-se ao hidrogênio ligado ao nitrogênio.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figuras 22, 26 e 30 – anexo**), apresentaram sinais que condizem com a quantidade de átomos de carbonos dos compostos **4a**, **4b** e **4c** e foram atribuídos via HSQC e HMBC (**Figuras 23, 24, 27, 28, 31 e 32 – anexo**). Os sinais dos carbonos das etoxilas foram observados no intervalo de 14,2-14,4 e 62,0-62,3 ppm. Dois sinais no intervalo de 119,2-120,8 ppm e 149,2-149,5 ppm referem-se aos dois carbonos quaternários 4a e 8a

respectivamente. Para o composto **4a**, os sinais entre 129,0-136,3 ppm são referente aos carbonos aromáticos de uma fenila, já para o composto **4b**, os sinais entre 125,4-140,9 ppm são referentes aos carbonos aromáticos de duas fenilas e para o composto **4c** entre 126,8-139,5 ppm são referentes aos carbonos aromáticos de uma fenila e uma 4-cloro-fenila. Os sinais característicos no intervalo de 157,5-158,8 ppm foram atribuídos ao C8, os carbonos C2 e C4 do anel pirimidínico apresentaram sinais no intervalo de 164,4-166,5 ppm e 159,4-159,5 ppm respectivamente, e a carbonila de éster apresentou sinal com deslocamento no intervalo de 162,3-162,7 ppm. Os espectros não apresentaram mais os carbonos carbonílicos de cetona que estavam presentes no material de partida **3**, visto que com a ciclização ocorreu a perda desse grupo, comprovando os novos compostos **4a**, **4b** e **4c**.

### 3.3.3. Oxima (5')

O composto **5'** foi caracterizado estruturalmente via análises de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC e HMBC, utilizando DMSO- $d_6$  como solvente. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 33 – anexo**), foram observados os sinais referentes aos hidrogênios de dois grupos etoxilas, como um conjunto de tripletos e quartetos em 1,31 ppm e 4,45 ppm referente a etoxila ligada ao C7' e sinais entre 1,43 ppm e 4,34 ppm referente a outra etoxila ligada ao C5'. Os sinais característicos dos hidrogênios aromáticos foram observados com deslocamentos químico na faixa de 7,50-7,54 ppm como multiplete com integração de três hidrogênios e entre 8,53-8,55 ppm, também como multiplete com integração de dois hidrogênios, o sinal do hidrogênio do anel pirimidínico (H6) foi observado em 8,95 ppm. Um novo sinal foi observado em 10,5 ppm foi atribuído ao hidrogênio da oxima.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 34 – anexo**) apresentou número de sinais equivalentes ao número de átomos de carbono da estrutura proposta e foram atribuídos via HSQC e HMBC (**Figuras 35 e 36 – anexo**). Os sinais apresentam deslocamentos químicos bastante próximos aos da pirimidina **3**. O sinal com deslocamento químico de 13,9 ppm e 14,0 ppm, foram atribuídos aos dois carbonos do  $\text{CH}_3$  dos grupos etoxilas, os sinais com deslocamento em 62,5 ppm e 62,8 ppm atribuídos aos carbonos do  $\text{CH}_2$  dos grupos etoxilas. Os carbonos do anel pirimidínico C2, C4, C5 e C6 apresentaram sinais com deslocamento de 165,2 ppm, 153,9 ppm, 121,2 ppm e 159,7 ppm respectivamente, os sinais de carbonos

aromáticos apresentaram deslocamento entre 128,7-136,2 ppm, os sinais com deslocamentos químico de 162,3 e 164,3 ppm correspondem os carbonos carbonílicos de éster C5' e C7' e um sinal com novo deslocamento químico de 146,3 ppm foi observado e atribuído ao carbono da oxima e a carbonila de cetona não foi mais observada.

### 3.3.4. Pirimido[4,5-d][1,2]oxazin-8-ona (5)

O composto **5** foi caracterizado estruturalmente via análises de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC e HMBC, utilizando DMSO- $d_6$  como solvente. Com a ciclização do composto **5'**, ocorreu a perda de uma etoxila e do hidrogênio que estava ligado ao oxigênio da oxima, assim no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 37 – anexo**), foram observados os sinais referentes aos hidrogênios de somente um grupo etoxila em 1,53 ppm e 4,60 ppm, os sinais característicos dos hidrogênios aromáticos com deslocamentos químicos na faixa de 7,55-7,68 ppm como multiplete com integração de três hidrogênios e entre 8,67-8,70 ppm, também como multiplete com integração de dois hidrogênios, e o sinal do hidrogênio do anel pirimidínico (H4) foi observado em 10,05 ppm.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 38 – anexo**) apresentou número de sinais equivalentes ao número de átomos de carbono da estrutura proposta e foram atribuídos via HSQC e HMBC (**Figuras 39 e 40 – anexo**). O sinal com deslocamento químico de 14,3 ppm e 64,0 ppm, refere-se aos carbonos da etoxila, dois sinais 116,9 e 145,7 ppm referem-se aos dois carbonos quaternários 4a e 8a respectivamente. Os sinais entre 129,2-135,3 ppm são referentes aos carbonos aromáticos da fenila, o sinal característicos em 160,0 ppm foi atribuído ao C8. Os carbonos C2 e C4 do anel pirimidínico apresentaram sinais de 169,2 ppm e 158,8 ppm, respectivamente e a carbonila de éster apresentou sinal com deslocamento de 160,5 ppm.

### 3.3.5. Quinoxalin-2-ona (6)

O composto **6** foi caracterizado estruturalmente via análises de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC e HMBC, utilizando DMSO- $d_6$  como solvente. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 41 – anexo**), observou-se somente os sinais característicos de uma etoxila, com tripleto e quarteto na região de 1,18 ppm e 4,30 ppm, respectivamente.

Os sinais característicos de hidrogênios aromáticos da fenila e da quinoxalinona foram observados na região de 7,37-8,50 ppm, o hidrogênio do anel pirimidínico (H6') apresentou um sinal como singleto com deslocamento em 9,39 ppm e em 12,82 ppm um novo singleto observado, foi atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 42 – anexo**) apresentou sinais que condizem com a quantidade de átomos de carbonos do composto proposto e foram atribuídos via HSQC e HMBC (**Figuras 43 e 44 – anexo**). Os sinais em 13,7 e 61,8 ppm referem-se aos carbonos da etoxila, o padrão de sinais entre 115,5-135,8 ppm, são correspondentes aos carbonos aromáticos da fenila e do grupo quinoxalinona, exceto o sinal em 125,5 ppm que corresponde ao C5'. O sinal com deslocamento químico de 156,4 ppm refere-se ao C4' e os sinais em 153,3 e 154,4 ppm ao C3 e C2, respectivamente. O carbono C6' apresentou um sinal característico com deslocamento de 159,9 ppm e a carbonila de éster apresentou um sinal em 164,4 ppm. O espectro não apresenta mais os sinais da carbonila de cetona e nem o sinal da carbonila do éster vizinho a ela da pirimidina **3**, indicando que a reação ocorreu nesses dois carbonos, como 1,2-dieletrofílico.

### 3.3.6. Derivados carboidrazidas

#### 3.3.6.1. 5-carboidrazidas **7(a,c)** (derivada das pirimido[4,5-*d*]piridazinonas) e **9** (derivada da pirimido[4,5-*d*]oxazinona)

Os compostos foram caracterizados estruturalmente via análises de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC e HMBC, utilizando DMSO- $d_6$  como solvente. Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figuras 45, 49 e 53 – anexo**), pode-se observar a ausência dos tripletos e quartetos que existiam nos composto **4(a,c)**, e **5** e novos sinais de hidrogênios ligados a nitrogênio, indicando que a reação ocorreu, sendo assim, os sinais com deslocamento químico no intervalo de 4,65-5,84 ppm corresponde aos dois hidrogênios do  $\text{NH}_2$ . Os sinais de hidrogênios aromáticos foram observados para o composto **7a** com deslocamento de 7,58-8,53 ppm, pertencentes a uma fenila, para o composto **7c** os sinais com deslocamento de 7,61-8,58 ppm pertencem a uma fenila e a uma 4-cloro-fenila, para o composto **9** os sinais com deslocamento de 7,60-8,52 ppm também pertencem a somente uma fenila. O sinal que correspondem ao hidrogênio de NH do grupo carboidrazida, apresentou deslocamento no intervalo

de 9,96-14,64 ppm, o sinal do hidrogênio do anel pirimidínico apresentou deslocamento no intervalo de 10,16-10,29 ppm e o composto **7a** apresentou mais um sinal de NH em 12,80 ppm, pertencente ao anel piridazinônico.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figuras 46, 50 e 54 – anexo**), apresentam sinais que condizem com a quantidade de átomos de carbonos dos compostos propostos e foram atribuídos via HSQC e HMBC (**Figuras 47, 48, 51, 52, 55 e 56 – anexo**). Os sinais de carbono referente às etoxilas presentes nos compostos anteriores não foram mais observados nesses espectros. Para os compostos **7a, 7c** e **9**, foram observados sinais com deslocamento químico no intervalo de 119,1-120,5 ppm referente ao C4a, carbonos entre 128,7-136,5 ppm referentes aos carbonos aromáticos de uma fenila para o composto **7a** e **9** e de uma fenila e uma 4-cloro-fenila para o composto **7c**. Sinais com deslocamento químico de aproximadamente 136,8 ppm correspondem ao C5, no intervalo de 148,4-149,5 ppm correspondem ao carbono C8a, e sinais com aproximadamente 158 ppm correspondem ao carbono C8. Um novo sinal no intervalo de 157,9-162,0 ppm foi atribuído ao carbono carbonílico da carboidrazida (C6'), e não se observa mais o sinal da carbonila do éster. Um sinal com deslocamento químico no intervalo de 163,7-164,6 ppm foi atribuído ao C2 e no intervalo de 157,2-159,9 ppm atribuído ao C4.

#### 3.3.6.2. 4-carboidrazida **10** (derivada da quinoxalin-2-ona)

O composto foi caracterizado estruturalmente via análises de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC e HMBC, utilizando DMSO- $d_6$  como solvente. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 57 – anexo**), pode-se observar a ausência dos tripletos e quartetos que existiam nos composto **6** e novos sinais de hidrogênios ligados a nitrogênio, indicando que a reação ocorreu. O sinal com deslocamento químico de 4,66 ppm foi atribuído aos dois hidrogênios do  $\text{NH}_2$ . Os sinais dos hidrogênios aromáticos foram observados com deslocamentos químicos de 7,32-8,71 ppm e pertencem a uma fenila e a quinoxalinona. O sinal que correspondem ao hidrogênio de NH do grupo carboidrazida, apresentou deslocamento de 10,58 ppm, o sinal com deslocamento químico de 9,14 ppm foi atribuído ao hidrogênio do anel pirimidínico.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 58 – anexo**) apresentou sinais que condizem com a quantidade de átomos de carbonos do composto proposto e foram atribuídos via HSQC e HMBC (**Figuras 59 e 60 – anexo**). Os sinais de carbonos

referentes às etoxilas presentes nos compostos anteriores não foram mais observados nesses espectros. O espectro de  $^{13}\text{C}$  apresentou sinais com deslocamento químico entre 115,9-136,5 ppm referentes a uma fenila e ao grupo quinoxalinona, com excessão do sinal em 126,8 ppm que foi atribuído ao carbono quaternário C5', o outro carbono quaternário C4' apresentou sinal com deslocamento de 157,1 ppm. Os carbonos do anel pirimídicos C2' e C6' apresentaram sinais com deslocamento de 163,5 ppm e 159,9 ppm respectivamente, o sinal com deslocamento de 154,9 ppm foi atribuído ao carbono carbonílico C2 e o novo sinal em 162,0 ppm atribuído a carbonila da carboidrazida (C5'').

### 3.3.7. Derivado carbo-acilidrazônico (8c)

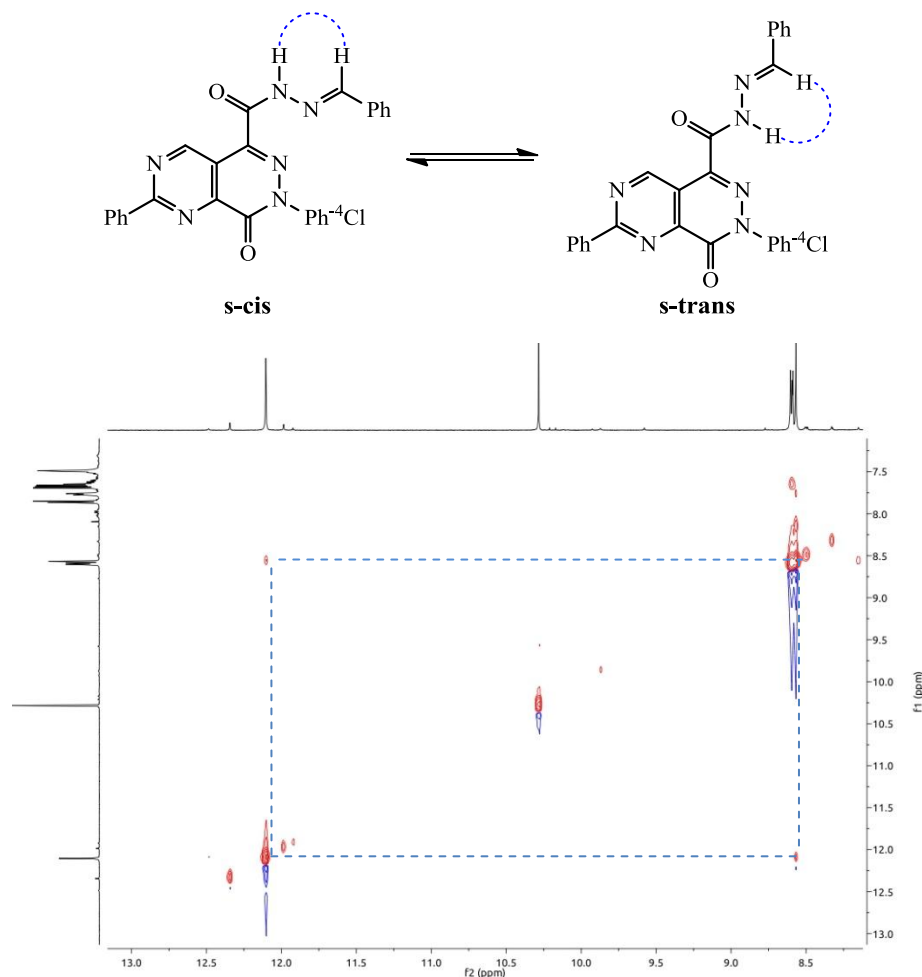
Os compostos foram caracterizados estruturalmente via análises de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC e HMBC, utilizando DMSO- $d_6$  como solvente. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 61 – Anexos**) apresentou um singlete na região característica de hidrogênios imínicos, com deslocamento químico de 8,57 ppm, que foi atribuído ao hidrogênio ligado ao carbono do grupo carbo-acilidrazonico. Na faixa de 7,48-8,61 ppm observou-se sinais de multipletos, atribuídos aos hidrogênios aromáticos da fenila e da 4-cloro-fenila. Observou-se também sinal em 10,28 ppm, como singlete, atribuído ao hidrogênio do anel pirimidínico H4 e o sinal em 12,1 ppm atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 62 – anexo**) apresentaram sinais que condizem com a quantidade de átomos de carbonos do composto proposto e foram atribuídos via HMBC (**Figura 63 – anexo**). Foram observados sinais com deslocamentos químicos de 120,0 ppm atribuído ao C4a, e 150,2 ppm atribuído ao C8a, carbonos entre 128,4-140,3 ppm referem-se aos carbonos aromáticos de uma fenila e uma 4-cloro-fenila. Sinais com deslocamento químico de 136,2 ppm correspondem ao C5, e sinais com 157,6 ppm correspondem ao carbono carbonílico C8. Um sinal com deslocamento de 159,0 ppm foi atribuído ao carbono carbonílico da carboidrazida (C6'). Os sinais com deslocamento químico de 165,0 ppm e 160,1 ppm foram atribuídos ao C2 e C4, respectivamente.

A disposição espacial do grupamento carbo-acilidrazonico, foi atribuído através da técnica de RMN NOESY 2D (**Figura 14**) como o estereoisômero *E*, devido a interação espacial observada entre o hidrogênio imínico (8,57 ppm) com o

hidrogênio ligado ao nitrogênio (12,10 ppm), possível apenas para tal estereoisômero.

**Figura 14.** Correlações do composto **8c** através da técnica de RMN 2D de NOESY.



### 3.3.8. Intermediários à 1,2,4-triazin-5-ona

#### 3.3.8.1. *N*-(2-hidrazonopropanoil)-*N,N*-dimetilhidrazonoformamida (**12a**)

O composto **12a** foi caracterizado estruturalmente via análises de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e NOESY, utilizando DMSO-d<sub>6</sub> como solvente. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H (**Figura 64 – anexo**), observou-se um singlete em 1,76 ppm, referente aos hidrogênios da metila (C3). Um singlete observado em 2,74 ppm é referente aos seis hidrogênios das duas metilas ligadas ao nitrogênio, um singlete em 6,75 ppm referem-se a dois hidrogênios ligados aos nitrogênios do grupo hidrazona, que foi identificado via NOESY 2D (**Figura 12**). Um sinal em 7,82 ppm, um singlete

característico foi atribuído ao hidrogênio imínico e um singlete em 9,74 ppm atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio. O sinal dos dois hidrogênios ligado ao nitrogênio do grupo hidrazida do material de partida **11** não foi mais observado, comprovando a obtenção do novo composto **12a**.

Os sinais do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 65 – anexo**) foram observados com deslocamento químico de 9,1 ppm referente ao carbono da metila (C3), com deslocamento químico de 37,1 ppm referente aos dois carbonos das metilas ligado ao nitrogênio do grupo  $\text{NMe}_2$ , o sinal com deslocamento químico de 137,1 ppm refere-se ao C2 do grupo hidrazona, e os sinais com deslocamentos químicos de 153,9 ppm e 160,6 ppm foram atribuídos ao carbono imínico e ao carbono carbonílico C1, respectivamente.

### 3.3.8.2. *N*-(2-hidrazonopropanoil)-*N,N*-dimetilhidrazonoacetamida (**12b**)

O composto **12b** foi caracterizado estruturalmente via análises de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC e HMBC utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente e apresentou padrão de sinais parecidos com o do composto **12a**, no entanto, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 66 – anexo**), observou-se dois singletos com integração de três hidrogênios, um em 1,96 ppm atribuído aos hidrogênios da metila ligado ao carbono imínico e outro com deslocamento de 1,97 atribuído ao carbono (C3), e o sinal do hidrogênio imínico não foi observado para esse composto.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 67 – anexo**), somente um novo sinal foi observado, com deslocamento químico de 13,22 ppm, referente ao carbono da metila ligada ao carbono imínico, comprovado via HSQC e HMBC (**Figuras 68 e 69 – anexo**).

### 3.3.8.3. *N*'-[(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]-*N,N*-dimetilhidrazonoformamida (**13a**)

A caracterização estrutural do composto **13a** foi feita via RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e HSQC, utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 70 – anexo**) apresentou sinais em 2,19 ppm, sendo um singlete referente a três hidrogênios da metila (C3), um singlete com deslocamento químico de 2,90 ppm referente a seis hidrogênios do grupo  $\text{NMe}_2$ , os outros seis hidrogênios ligados ao nitrogênio do outro grupo  $\text{NMe}_2$  foram observados como um singlete em 3,01 ppm.



Em 7,89 ppm observou-se um singlete atribuído a um hidrogênio imínico e em 7,96 ppm um singlete atribuído ao outro hidrogênio imínico, e um sinal em 9,21 ppm como singlete alargado foi atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio.

No espectro de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 71 – anexo**), pode-se observar sinais com deslocamentos químicos de 11,8 ppm para carbono da metila (C3), sinais com deslocamento entre 35,4-41,0 ppm, referentes as metilas ligadas aos nitrogênios dos grupos  $\text{NMe}_2$ , atribuídos via HSQC (**Figura 72 – anexo**). O sinal com deslocamento químico de 152,8 ppm foi atribuído ao C2, 156,8 e 161,6 ppm atribuídos aos carbonos imínicos e um sinal em 162,1 ppm atribuído ao carbono carbonílico (C1).

#### 3.3.8.4. *N'*-(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil)-1-oxopropan-2-ilideno]-*N,N*-dimetilhidrazonoacetamida (**13b**)

O composto **13b** foi caracterizado estruturalmente via análises de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC e HMBC utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente e apresentou padrão de sinais parecidos com o do composto **13a**, no entanto, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 73 – anexo**), dois novos sinais como singletos com integração de três hidrogênios, com deslocamento químico de 1,98 ppm e 2,25 ppm, foram atribuídos as duas novas metilas ligada aos carbonos imínicos e o espectro não apresentou os dois sinais de hidrogênios imínicos como no do composto **13a**.

No espectro de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 74 – anexo**), pode-se observar os sinais dos carbonos das duas novas metilas ligadas ao carbono imínico com deslocamentos químicos de 12,62 ppm e 13,35 ppm, e os sinais dos carbonos imínicos um pouco mais deslocados em 164,4 ppm e 165,2 ppm, atribuídos via HSQC e HMBC (**Figuras 75 e 76 – anexo**).

#### 3.3.8.5. *N'*-(2-benzilidenohidrazinil)-1-oxopropan-2-ilideno]-benzilidenohidrazida (**13c**)

A caracterização estrutural do composto **13c** foi feita via RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e HSQC, utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 77 – anexo**) apresentou sinal em 2,36 ppm, sendo um singlete referente a três hidrogênios da metila (C3), sinais entre 7,40-7,86 ppm como multipletos, foram atribuídos as duas fenilas e dois singletos com deslocamentos químicos de 8,24

ppm e 8,30 ppm atribuídos aos dois hidrogênios imínicos, indicando que a condensação ocorreu nos dois grupos hidrazida e hidrazona do material de partida **11**. O sinal em 10,28 ppm como singleto alargado foi atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 78 – anexo**), pode-se observar sinais com deslocamentos químico de 12,9 ppm para carbono da metila (C3), sinais com deslocamentos entre 128,8-133,7 ppm, referentes aos carbonos aromáticos das duas fenilas, os sinais em 148,8 ppm e 159,7 ppm foram atribuídos aos dois carbonos imínicos, via HSQC (**Figura 79 – anexo**). Os outros sinais com deslocamentos de 159,7 ppm e 160,1 ppm, foram atribuídos ao C2 e ao carbono carbonílico, respectivamente.

### 3.3.9. Triazinonas

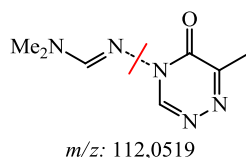
As 1,2,4-triazin-5-onas **14(a,b)** foram caracterizadas via RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e HSQC, utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figuras 80 e 84 – anexo**) mostram que a ciclização intramolecular dos intermediários **13(a,b)** ocorreu com perda de um grupo  $\text{NMe}_2$  e também, que não há mais o sinal de um hidrogênio ligado ao nitrogênio. Observa-se apenas os sinais de singletos, com deslocamento químico de aproximadamente 2,5 ppm referente aos hidrogênios da metila (C6') e com deslocamentos químicos no intervalo de 3,02-3,11 ppm foram observados dois singletos referentes aos hidrogênios das metilas ligadas ao nitrogênio do grupo  $\text{NMe}_2$ . No espectro do composto **14a** (**Figura 80 – anexo**) os sinais de singleto em 8,13 ppm e 8,29 ppm foram atribuídos aos hidrogênios imínicos, que mudaram bastante o deslocamento em relação ao intermediário **13a** devido a ciclização. E no espectro do composto do composto **14b** (**Figura 84 – anexo**), observa-se um singleto com deslocamento de 2,35 ppm atribuído aos hidrogênios da metila ligada ao carbono imínico.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 81 e 85 – anexo**), foi observado singletos com deslocamento químico no intervalo de 13,7-18,1 ppm referente ao carbono da metila (C6'), no intervalo de 34,6-41,4 ppm sinais referentes aos carbonos das metilas ligados ao nitrogênio do grupo  $\text{NMe}_2$ , um sinal no intervalo de 142,8-152,0 ppm foi atribuído ao C6 e no intervalo de 160,3-165,3 ppm atribuído ao carbono carbonílico (C5), via HSQC para o composto **14a** (**Figura 82 – anexo**) e HSQC e HMBC para o composto **14b** (**Figura 86 e 87 – anexo**). Dois sinais no

intervalo de 145,6-166,0 ppm foram atribuídos ao carbonos imínicos, e para o composto **14b**, os sinais em 11,24 ppm e 12,65 ppm foram atribuídos ao carbono C3' e ao carbono ligado ao carbono imínico, respectivamente.

Através da espectrometria de massas de alta resolução confirmou-se a obtenção da 1,2,4-triazin-5-ona (**14a**). No espectro de massas (**Figura 83 - anexo**) observa-se o pico relativo ao íon molecular na forma protonada:  $[M+H]^+$  de  $m/z$  182,1046 (calculado: 182,1037). No espectro MS/MS do íon molecular  $[M+H]^+$ , observa-se que o pico base em  $m/z$  112,0519 (calculado: 112,0503), refere-se à perda do substituinte *N,N*-dimetilfomimidamida (**Figura 15**).

**Figura 15.** Principal fragmentação detectada via espectrometria de massas para o composto **14a**.



## **4. CONCLUSÕES**

---

Considerando os resultados obtidos pode-se concluir que:

- a. A reação de ciclocondensação da  $\beta$ -enaminodicetona (**2**) com cloridrato de benzamidina foi um método simples para a obtenção da nova pirimidina polifuncionalizada (**3**) de forma regioseletiva, com rendimento de 79%;
- b. A pirimidina polifuncionalizada (**3**) possui centros eletrofílicos remanescentes da  $\beta$ -enaminodicetona (**2**), conferindo a ela uma potencial reatividade 1,4-dieletrofílico frente a compostos 1,2-dinucleofílicos, e 1,2-dieletrofílico frente a compostos 1,4-dinucleofílicos, o que possibilitou a síntese de novos aza-heterociclos poli-funcionalizados.
- c. O potencial sintético da pirimidina polifuncionalizada (**3**) foi comprovado pela reação com os 1,2-dinucleófilo hidrazina, fenilhidrazina e 4-cloro-fenilhidrazina, e a reação de ciclização levou a formação das pirimido[4,5,*d*]piridazin-8-onas **4a,b,c** com rendimentos de 67-83%.
- d. O potencial sintético da pirimidina polifuncionalizada também foi comprovado com o 1,2-dinucleófilo hidroxilamina, levando a uma metodologia de síntese para a obtenção do composto pirimido[4,5-*d*][1,2]oxazin-8-ona (**5**), nunca relatado na literatura, sendo possível o isolamento do seu intermediário oxima (**5'**) ou sua obtenção sem o isolamento do mesmo, com rendimentos de 55-70%.
- e. O potencial sintético da pirimidina polifuncionalizada (**3**) também foi comprovado com o 1,4-dinucleófilo 1,2-fenilenodiamina, e a reação de ciclização levou a formação da quinoxalin-2-ona (**6**) com rendimentos de 60%.
- f. A síntese dos derivados 5-carboidrazidas (**7a,c** e **9**) e 4-carboidrazida (**10**), demonstra a versatilidade da pirimidina polifuncionalizada, sendo possível a derivatização do núcleo.

- g.** A partir da derivatização da pirimido[4,5-*d*]piridazin-8-ona **4c**, foi possível a obtenção do derivado 5-carboidrazida **7c** (51%) e 5-carbo-acilidrazonico **8c** com bom rendimento de 73%, sendo que tais compostos apresentam potencial sintético e farmacológico;
- h.** Através da condensação do composto **11** com DMFDMA ou DMADMA obteve-se diferentes intermediários dependendo da estequiometria da reação. Ao utilizar um equivalente ocorreu à condensação somente no grupo hidrazida, obtendo os intermediários **12(a,b)** e quanto se utilizou dois equivalentes foi possível a condensação nos grupos hidrazida e hidrazona, obtendo o intermediário **13(a,b)**, que são os precursores aos heterociclos objetivados (**14a,b**).
- i.** A adição do ácido de Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$ , promove a ciclização intramolecular do intermediário **13(a,b)**, obtendo as 1,2,4-triazin-5-onas (**14a,b**).
- j.** Através da reação do composto **11** com DMFDMA e a adição do ácido de Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$ , foi possível desenvolver uma metodologia *one-pot* para a síntese das 1,2,4-triazin-5-onas (**14a,b**), obtidas em bons rendimento de 62-94%
- k.** Através das metodologias desenvolvidas foi possível a síntese de 14 compostos aza-heterociclos e 5 compostos intermediários inéditos, que possuem potencial aplicação sintética e/ou farmacológica.

## **5. PARTE EXPERIMENTAL**

---

Os reagentes e solventes empregados nas sínteses, caracterizações e purificações foram adquiridos de fontes comerciais (Sigma-Aldrich, Merck, Carlo Erba, Nuclear, Vetec, Synth). Foram utilizados diclorometano seco e piridina purificada, obtidos conforme a literatura<sup>[62]</sup>.

As CCDs utilizadas para monitorar as reações foram preparadas em placa de vidro de 5 x 20 cm com camada de gel de sílica (sílica gel 60G e 60GF254 – Merck) de aproximadamente 0,25 milímetros. As revelações das placas foram feitas com iodo ressublimado. As cromatografias em coluna (CC) foram realizada em colunas de vidro, utilizando sílica gel 60 (0,063–0,200 mm) da Merck, como fase estacionária. O diâmetro interno e altura da coluna variaram de acordo com a quantidade de material a ser cromatografado.

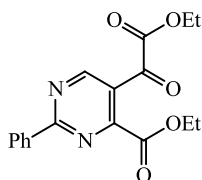
Os espectros de RMN foram obtidos em espectrômetro de 300 MHz ou 500 MHz, Bruker modelo Avance III HD. As amostras foram submetidas à análise utilizando clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) ou dimetil sulfoxido deuterado (DMSO-d<sub>6</sub>) empregando tetrametilsilano (TMS) como padrão interno.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em um espectrômetro de alta resolução e alta precisão (5 µL/L) microTof (Q-TOF) Bruker Scientific via injeção de amostra por HPLC (Shimadzu).

O ponto de fusão foi determinado através do aparelho de ponto de fusão MQAPF-307 – Microquímica, tendo como padrão interno ácido benzoico (Sigma-Aldrich).

## 5.1. Técnicas de Síntese

### 5.1.1. Procedimento para síntese da 4-carboxietil-5-(2-etoxi-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (3)

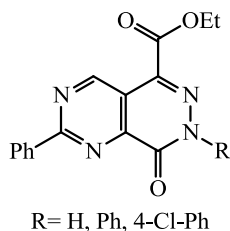


A β-enaminodicetona **2** (1 mmol: 0,271 g) e cloridrato de benzamidina (1,1 mmol: 0,1740 g) foram agitados sob refluxo de etanol (10 mL) por 24 h. Após, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o produto obtido foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura 30:70 de hexano:acetato de etila. O produto foi obtido como um sólido amorfo avermelhado,



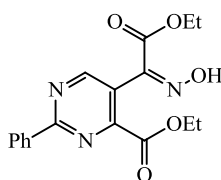
com 79% de rendimento. As propriedades físicas e os dados espectroscópicos constam nas **Tabelas 14 e 15**.

### 5.1.2. Procedimento geral para síntese das 5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5-d]piridazin-8-ona 7-substituídas (**4a-c**)



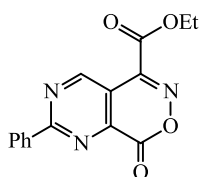
A pirimidina **3** (0,5 mmol: 0,164 g) e uma solução de hidrazina (0,6 mmol - monoidrato de hidrazina: 0,024 g, fenilidrazina: 0,067 g ou 4-cloro-fenilidrazina: 0,085 g) foram agitados sob refluxo de etanol (10 mL) por 4h30min, em seguida a reação foi resfriada em banho de gelo e o sólido precipitado foi filtrado, lavado com 20 mL de etanol gelado e seco sob vácuo. O composto **4a** foi obtido como um sólido branco, o composto **4b** como um sólido bege e o **4c** como um sólido rosa, com grau de pureza satisfatória, não sendo necessária purificação. Os rendimentos, propriedades físicas e dados espectroscópicos constam nas **Tabelas 14 e 15**.

### 5.1.3. Procedimento para síntese da 4-carboxietil-5-(2-etoxi-1-hidroxiimino-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (**5'**)



A pirimidina **3** (0,5 mmol: 0,164 g), cloridrato de hidroxilamina (0,6 mmol: 0,043 g) e piridina seca (0,6 mmol: 0,048 mL) foram agitados sob refluxo de etanol (10 mL) por 21 h. Em seguida a solução foi resfriada em banho de gelo e o sólido precipitado foi filtrado, lavado com 20 mL de etanol e seco sob vácuo. O produto foi obtido como um sólido marrom, com grau de pureza satisfatória, não sendo necessária purificação, com 86% de rendimento. As propriedades físicas e dados espectroscópicos constam nas **Tabelas 14 e 15**.

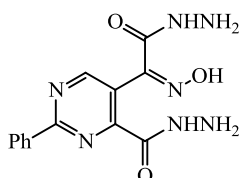
#### 5.1.4. Procedimento para síntese da 5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5-*d*][1,2]oxazin-8-ona (5)



*Através da reação one-pot:* A pirimidina **3** (0,5 mmol: 0,164 g) e cloridrato de hidroxilamina (0,6 mmol: 0,043 g) foram agitados sob refluxo de ácido acético (10 mL) por 15 horas. Em seguida foi adicionado água gelada ao meio reacional e o sólido precipitado foi filtrado, lavado com 60 mL de água gelada e seco sob vácuo. O produto foi obtido como um sólido bege, com grau de pureza satisfatória, não sendo necessária purificação, com 70% de rendimento.

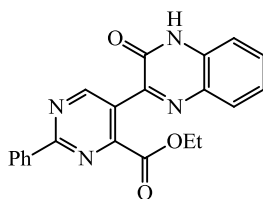
*Através do intermediário 5':* O composto **5'** (0,5 mmol: 0,171 g) foi agitado sob refluxo de ácido acético (10 mL) por 15 horas. Em seguida foi adicionado água gelada ao meio reacional e o sólido precipitado foi filtrado, lavado com 60 mL de água gelada e seco sob vácuo. O produto foi obtido como um sólido bege, com grau de pureza satisfatória, não sendo necessária purificação, com 55% de rendimento. As propriedades físicas e dados espectroscópicos constam nas **Tabelas 14 e 15**.

#### 5.1.5. Procedimento para a síntese da 4-carboidrazinil-5-[2-hidrazino-*N*-hidroxi-2-oxoetanimidoil]-2-fenilpirimidina (5'')



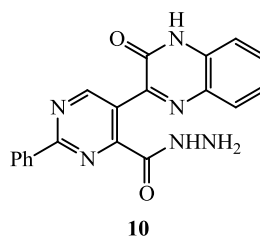
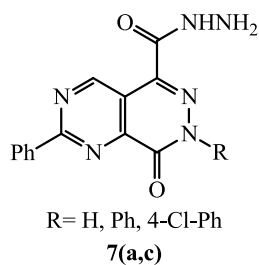
O composto **5** (0,5 mmol: 0,148 g), foi solubilizado na mistura de solventes acetonitrila:etanol 1:1 (10 mL), e foi adicionado à solução monoidrato de hidrazina 80% (10 mmol, 0,401 g). A reação foi mantida sob refluxo por 24h, e em seguida a solução foi resfriada em banho de gelo, e o sólido precipitado foi filtrado, lavado com 20 mL de etanol gelado. O produto obtido foi recristalizado com etanol a quente e novamente resfriado, o sólido foi filtrado, lavado com 20 mL de etanol gelado e seco sob vácuo. O composto foi obtido como um sólido marrom com rendimento de 53%. As propriedades físicas constam na **Tabela 15**.

### 5.1.6. Procedimento para síntese da 3-(4-carboxietil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1H)-ona (6)



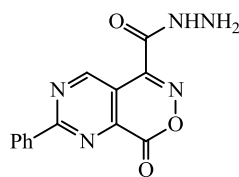
A pirimidina **3** (0,5 mmol: 0,164 g), 1,2-fenilenodiamina (0,6 mmol: 0,065 g) e 2 gotas de ácido acético, foram agitados sob refluxo de etanol (10 mL) por 24 h, a solução foi resfriada em banho de gelo e o sólido precipitado foi filtrado, lavado com 20 mL de etanol e seco sob vácuo. O composto foi obtido como um sólido alaranjado, com grau de pureza satisfatória, não sendo necessária purificação, com 60% de rendimento. As propriedades físicas e dados espectroscópicos constam nas Tabelas 14 e 15.

### 5.1.7. Procedimento geral de síntese da 5-carboidrazinil-2-fenilpirimido[4,5-d]piridazin-8(7H)-ona 7-substituídas (7a e 7c) e da 3-(4-carboidrazinil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1H)-ona (10).



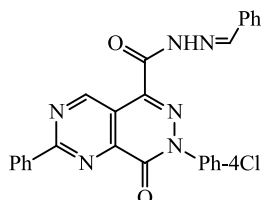
O composto **4a** (0,5 mmol: 0,113 g), **4c** (0,5 mmol: 0,203 g) ou **6** (0,5 mmol: 0,186 g) foi solubilizado na mistura de solventes acetonitrila:etanol 1:1 (10 mL), e foi adicionado à solução excesso de monohidrato de hidrazina 80% (10 mmol, 0,401 g). A reação foi mantida sob refluxo por 24h, em seguida a solução foi resfriada em banho de gelo e o sólido precipitado foi filtrado, lavado com 20 mL de etanol gelado. O produto obtido foi recristalizado com etanol a quente e novamente resfriado em banho de gelo, o sólido precipitado foi filtrado, lavado com 20 mL de etanol gelado e seco sob vácuo. Os compostos foram obtidos como sólidos amarelos. Os rendimentos, propriedades físicas e dados espectroscópicos constam nas Tabelas 14 e 15.

### 5.1.8. Procedimento para síntese da 5-carboidrazinil-2-fenilpirimido[4,5-*d*][1,2]oxazin-8-ona (9)



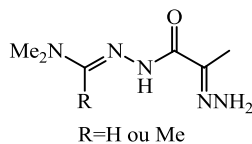
O composto **5** (0,5 mmol: 0,148 g), foi solubilizado na mistura de solventes acetonitrila:etanol 1:1 (10 mL), e foi adicionado à solução monohidrato de hidrazina 80% (1 mmol: 0,040 g). A reação foi mantida sob refluxo por 24h, e em seguida a solução foi resfriada em banho de gelo, e o sólido precipitado foi filtrado, lavado com 20 mL de etanol gelado. O produto obtido foi recristalizado com etanol a quente e novamente resfriado, o sólido foi filtrado, lavado com 20 mL de etanol gelado e seco sob vácuo. O composto foi obtido como um sólido verde em rendimento de 58%. As propriedades físicas e dados espectroscópicos constam nas Tabelas 14 e 15.

### 5.1.9. Procedimento para síntese da 5-carbo-(2-benzilidenoidrazinil)-7-(4clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5-*d*]piridazin-8-ona (8c)



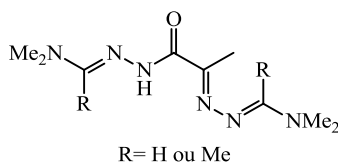
O composto **7c** (0,5 mmol: 0,2156 g), benzaldeído (0,55 mmol: 0,059 g) e 2 gotas de ácido clorídrico, foram agitados em DMSO (10 mL) a temperatura ambiente, durante 1 h. Em seguida adicionou-se água gelada ao meio reacional, a solução foi resfriada em banho de gelo e o sólido precipitado foi filtrado, lavado com 60 mL de água gelada e seco sob vácuo. O composto foi obtido como um sólido verde, com grau de pureza satisfatória, não sendo necessária purificação, em 73% de rendimento. As propriedades físicas e dados espectroscópicos constam nas Tabelas 14 e 15.

**5.1.10. Procedimento geral para síntese do *N*-(2-hidrazonopropanoil)-*N,N*-dimetilidrazonoformamida (12a) e *N*-(2-hidrazonopropanoil)-*N,N*-dimetilidrazonoacetamida (12b).**



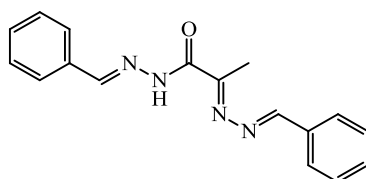
O composto **11** (1 mmol: 0,116 g) e DMFDMA (1,2 mmol: 0,152 g) ou DMADMA (1,2 mmol: 0,177 g) foram agitados com metanol (10 mL) a temperatura ambiente durante 3 h, em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo seco sob vácuo. Os compostos foram obtidos como sólidos amarelos, com grau de pureza satisfatória, não sendo necessária purificação. Os rendimentos, propriedades físicas e dados espectroscópicos constam nas **Tabelas 14 e 15**.

**5.1.11. Procedimento geral para síntese da *N*'-[(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]-*N,N*-dimetilidra-zonoformamida ou acetamida (13a,b)**



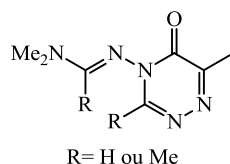
O composto **11** (1 mmol: 0,116 g) e DMFDMA (2,2 mmol: 0,279 g) ou DMADMA (2,2 mmol: 0,326 g), foram agitados sob refluxo de tolueno (10 mL) durante 16 h. Em seguida o solvente foi parcialmente evaporado sob pressão reduzida e ao resíduo foi adicionado hexano gelado ao meio reacional, a solução foi resfriada em banho de gelo e o sólido precipitado foi filtrado, lavado com 20 mL de hexano gelado e seco sob vácuo. Os compostos foram obtidos como sólidos amarelos, com grau de pureza satisfatória, não sendo necessária purificação. Os rendimentos, propriedades físicas e dados espectroscópicos constam nas **Tabelas 14 e 15**.

**5.1.12. Procedimento geral para síntese do *N*'-[(2-benzilidenoidrazinil)-1-oxopropan-2-ilideno]-benzilidenoidrazida (13c)**



O composto **11** (1 mmol: 0,116 g), benzaldeído (2,2 mmol: 0,231 g) e 5 gotas de ácido acético, foram agitados em DMSO (10 mL) a temperatura ambiente, durante 6 h. Em seguida adicionou-se água gelada ao meio reacional, a solução foi resfriada em banho de gelo e o sólido precipitado foi filtrado, lavado com 60 mL de água gelada e seco sob vácuo. O composto foi obtido como um sólido amarelo, com grau de pureza satisfatória, não sendo necessária purificação, em 86% de rendimento. As propriedades físicas e dados espectroscópicos constam nas **Tabelas 14 e 15**.

### 5.1.13. Procedimento para síntese da 6-metil-4-(*N,N*-dimetilfomimidamidil)-[1,2,4](3*H*)triazin-5-ona (**14a**) e 6-metil-4-(*N,N*-dimetilacetimidamidil)-[1,2,4](3*H*)triazin-5-ona (**14b**)



*Através da reação one-pot:* O composto **11** (1 mmol: 0,116 g), DMFDMA (2,2 mmol: 0,279 g) ou DMADMA (2,2 mmol: 0,326 g) e 5 gotas de  $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$ , foram agitados em refluxo de tolueno (10 mL) durante 12 h, em seguida o solvente foi parcialmente evaporado sob pressão reduzida e adicionou-se hexano gelado ao meio reacional, a solução foi resfriada em banho de gelo e o sólido precipitado foi filtrado, lavado com 20 mL de hexano gelado. O produto obtido foi recristalizado com hexano a quente e novamente resfriado, o sólido foi filtrado, lavado com 20 mL de hexano gelado e seco sob vácuo.

*Através dos intermediários 13a:* O composto **13a** (1 mmol: 0,226 g) e 5 gotas de  $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$  foram mantidos em refluxo de tolueno (10 mL) durante 4 h. Em seguida o solvente foi parcialmente evaporado, sob pressão reduzida e adicionou-se hexano gelado ao meio reacional, a solução foi resfriada em banho de gelo e o sólido precipitado foi filtrado, lavado com 20 mL de hexano gelado. O produto obtido foi recristalizado com hexano a quente e novamente resfriado, o sólido foi filtrado, lavado com 20 mL de hexano gelado e seco sob vácuo. Os compostos foram obtidos como sólidos amarelos. Os rendimentos, propriedades físicas e dados espectroscópicos constam nas **Tabelas 14 e 15**.

## **6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

1. CASIDA, E. J. et. al.. M. **Chemical Research in Toxicology**, 11, 1998. 1529.
2. HUNTER, W. J.; SHANER, D. L. **Current Microbiology**, 64, 2012. 405.
3. SHAWALI, A. S.; M., S. **Current Organic Chemistry**, 11, 2007. 773.
4. **Drugs.com**. Disponível em: <<http://www.drugs.com/crestor.html>>. Acesso em: 13 junho 2014.
5. **Drugs.com**. Disponível em: <<http://www.drugs.com/methotrexate.html>>. Acesso em: 13 junho 2014.
6. **Drugs.com**. Disponível em: <<http://www.drugs.com/epzicom.html>>. Acesso em: 13 junho 2014.
7. ORMROD, D.; EASTHOPE, S. E.; FIGGITT, D. P. **Drugs Aging**, 19, 3, 2002. 217.
8. MAJUMDAR, C. K.; PONRA, S.; GHOSH, D. **Synthesis**, 7, 2011. 1132.
9. PEMMSIN, M. et al. **European Journal of Chemistry**, 23, 1988. 534.
10. CAMMITO, A. et al. **European Journal of Chemistry**, 25, 1990. 635.
11. SMITH, P. A. S.; KAN, R. O. **Journal of Organic Chemistry** , 29, 1964. 2261.
12. BALZARINI, J.; MCGUIGAN, C. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 50, 2002. 5.
13. VEGA, S. et al. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, 27, 1990. 269.
14. SZTANKE, K. et al. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 19, 2009. 5095.
15. COSTA, V. E. et al. **Journal of Natural Products**, 69, 2006. 292.
16. BEATRIZ, A.; LIMA, D. P. D. **Recent Advances in the Synthesis of Organic Compounds to Combat Neglected Tropical Diseases**. [S.l.]: Bentham e Books, 2014.
17. TETSUO, S. et al. Japanese Patent JP 62 132 884, 1987.
18. RUI-YANG YANG, A. P. K. **Tetrahedron Letters**, 42, 2001. 4433.
19. SHISHOO, C. J.; JAIN, K. S. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, 29, 1992. 883.
20. EICHER, T.; HAUPTMANN, S. **The Chemistry of Heterocycle**. 2ª edição. ed. [S.l.]: Wiley-VCH, 2003.
21. BOLM, C.; KASYANB, A.; S., S. **Tetrahedron Letters**, 46, 2005. 4049.
22. STEFANI, H. A. **Introdução à Química de Compostos Heterocíclicos**. [S.l.]: Guanabara Koogan, 2009.
23. BROWN, D. J. **The Chemistry of Heterocyclic Compounds**. New York: Wiley



- Interscience Publishers, v. 52, 1993.
24. KIDEMET, D. IVAYLO E.; VESNA P. **Synlett**, 16, 2005. 2531.
  25. SCHENONE, P.; SANSEBASTINO, L.; MOSTI, L. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, 27, 1990. 295.
  26. ROSA, F. A. et al. **Synthesis**, 2008. 3639.
  27. TOMINAGA, Y.; SHIGEMITSU, Y.; SASAKI, K. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, 39, 2002. 571.
  28. JONES, R. G. **Journal of the American Chemical Society**, 78, 1956. 159.
  29. HOLDER, S. et al. PCT Int. Appl. WO2014037750 A1, 2014.
  30. SAZONOV, N. V.; SAFONOVA, T. . S. **Union Scientific Research Pharmaceutical Chemistry**, 9, 1972. 1285.
  31. SAZANOV, N. V.; SAFANOVA, T. S. **Union Scientific Research Pharmaceutical Chemistry**, 5, 1976. 681.
  32. JAKOBSEN, P.; HORNEMAN, A. M.; PERSSON, E. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 8, 2000. 2803.
  33. PENNING, M. K. M.; REINHOUDT, D. N. **Journal of Organic Chemistry**, 47, 1982. 4419.
  34. ABUBSHAIT, S. A. et al. **Journal of Saudi Chemical Society**, 15, 2011. 59.
  35. FADDA, A. A.; MUKHTAR, M. M.; REFAT, H. M. **American Journal of Organic Chemistry**, 2, 2012. 32.
  36. GOWENLOCK, A. H.; NEWBOLD, G. T.; SPRING, F. S. **Journal of the Chemical Society**, 1945. 622.
  37. L'ITALIEN, Y. J.; BANKS, C. K. **Journal of the American Chemical Society**, 73, 1951. 3246.
  38. NOOLVI, M. N. et al. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 46, 2011. 2327.
  39. PARHI, A. K. et al. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 23, 2013. 4968.
  40. AGER, I. R. et al. **Journal of Medicinal Chemistry**, 31, 1988. 1098.
  41. NOOLVI, M. N. et al. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 46, 2011. 2327.
  42. YANG, Y. et al. **Chinese Chemical Letters**, 20, 2008. 52.
  43. CHEN, P. et al. **Tetrahedron Letters**, 42, 2001. 4293.

44. YUAN, H. et al. **Medicinal Chemistry Research**, 18, 2009. 671.
45. GERASCHENKO, O. V. et al. **Synthesis**, 46, 2014. 1487.
46. OLSZEWSKA, T. et al. **Tetrahedron**, 69, 2013. 474.
47. SAAD, H. A.; YOUSSEF, M. M.; MOSSELHI, M. A. **Molecules**, 16, 2011. 4937.
48. ALEKSEYEV, V.; SAMINSKAYA, A. G.; YAKIMOVICH, S. I. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, 48, n. 3, 2012. 506.
49. FARSHORI, N. N. et al. **Indian Journal of Chemistry**, 50B, 2011. 605.
50. EICHER, T.; HAUPTMANN, S. **The Chemistry of Heterocycles**. New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1995.
51. SILVA, M. J. V. D. **Estudo da Regioquímica da Ciclocondensação de Enaminodicetona Frente à Hidrazinas: Síntese de Pirazóis, Pirazolopiridazinonas e Derivados com Potencial Atividade Antitumoral**. Dissertação (Mestrado em Química). Maringá, p. 164. 2014.
52. HANZLOWSKY, A. et al. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 40, 2003. 487.
53. MLOSTON, G. et al. **Tetrahedron: Asymmetry**, 23, 2012. 795.
54. ABD ALLA, M. S. M. et al. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 45, 2010. 1267.
55. UNSAL-TAN, O.; OZDEN, K.; RAUK, A.; BALKAN, A. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 45, 2010. 2345.
56. VICINI, P. et al. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 37, 2002. 553.
57. SILVA, G. A. et al. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 12, 2004. 3149.
58. DUARTE, C. D. et al. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 15, 2007. 2421.
59. TERZIOGLU, N.; GÜRSOY, A. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 38, 2003. 781.
60. ERGENÇ, N.; GÜNAY, N. S. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 33, 1998. 143.
61. BARTON, D. H. R. et al. **Tetrahedron**, 52, n. 47, 1996. 14673.
62. PERRIN, D. D.; ARMAREGO, L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**. 3. ed. New York: Pergamon Press, 1996.
63. GARG N. K.; STOLTZ B. M. **Tetrahedron Letters**. 46, 2005. 1997.

## **7. ANEXOS**

---

Figura 16. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 4-carboxietil-5-(2-etoxi-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (**3**) em  $\text{CDCl}_3$ .

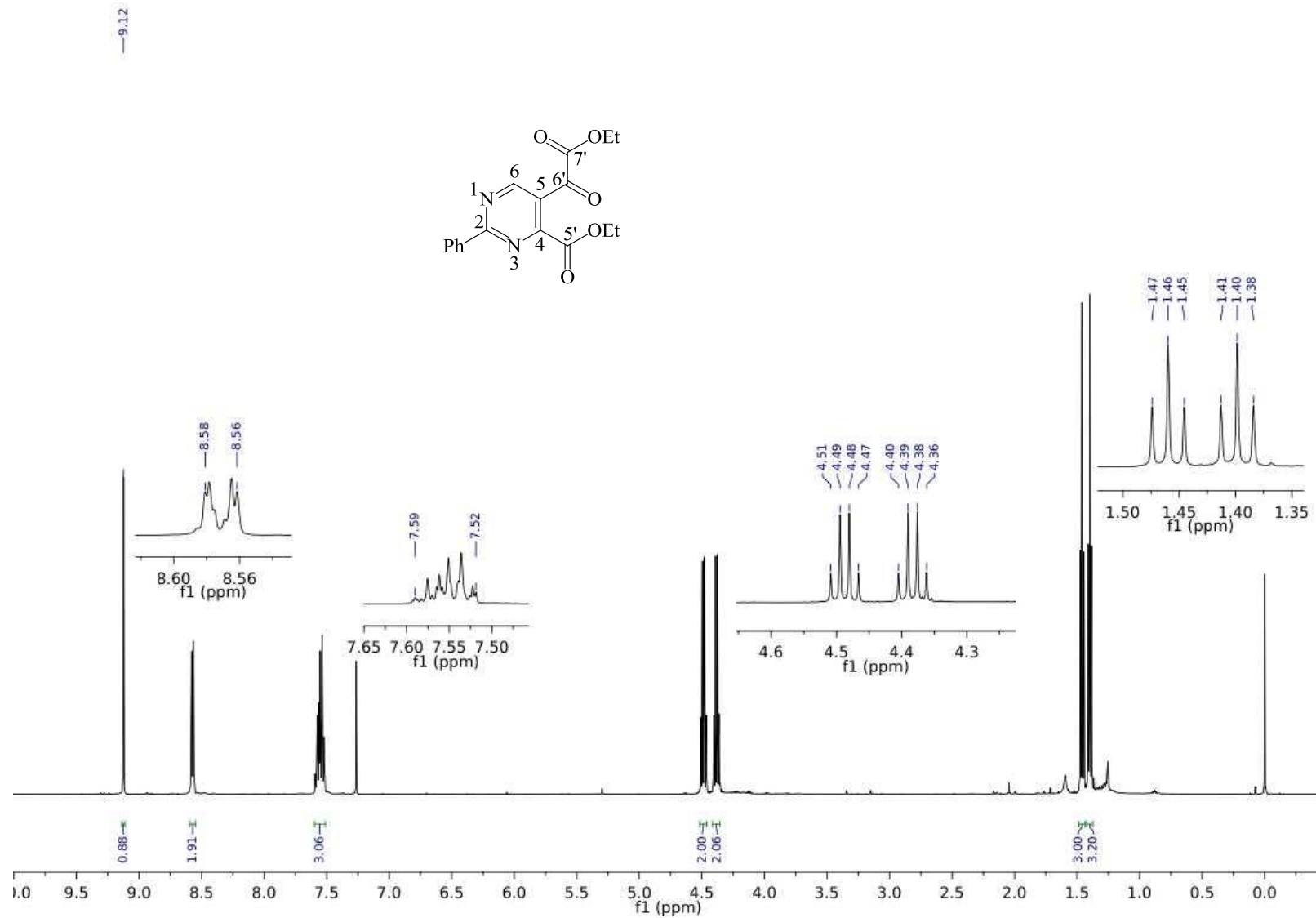


Figura 17. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 4-carboxietil-5-(2-etoxi-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (**3**) em  $\text{CDCl}_3$ .

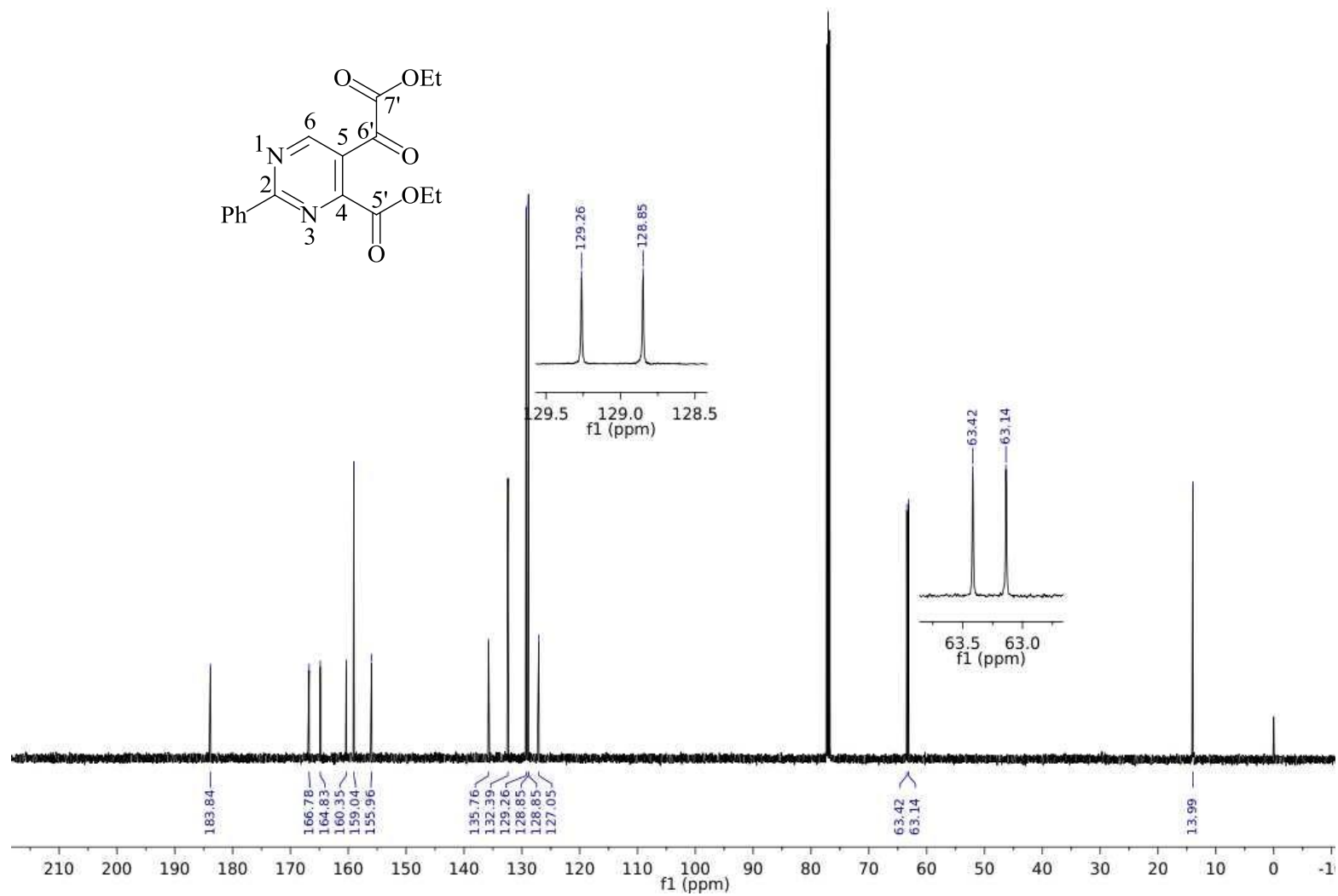


Figura 18. Espectro de RMN 2D de HSQC do 4-carboxietil-5-(2-etoxi-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (**3**) em CDCl<sub>3</sub>.

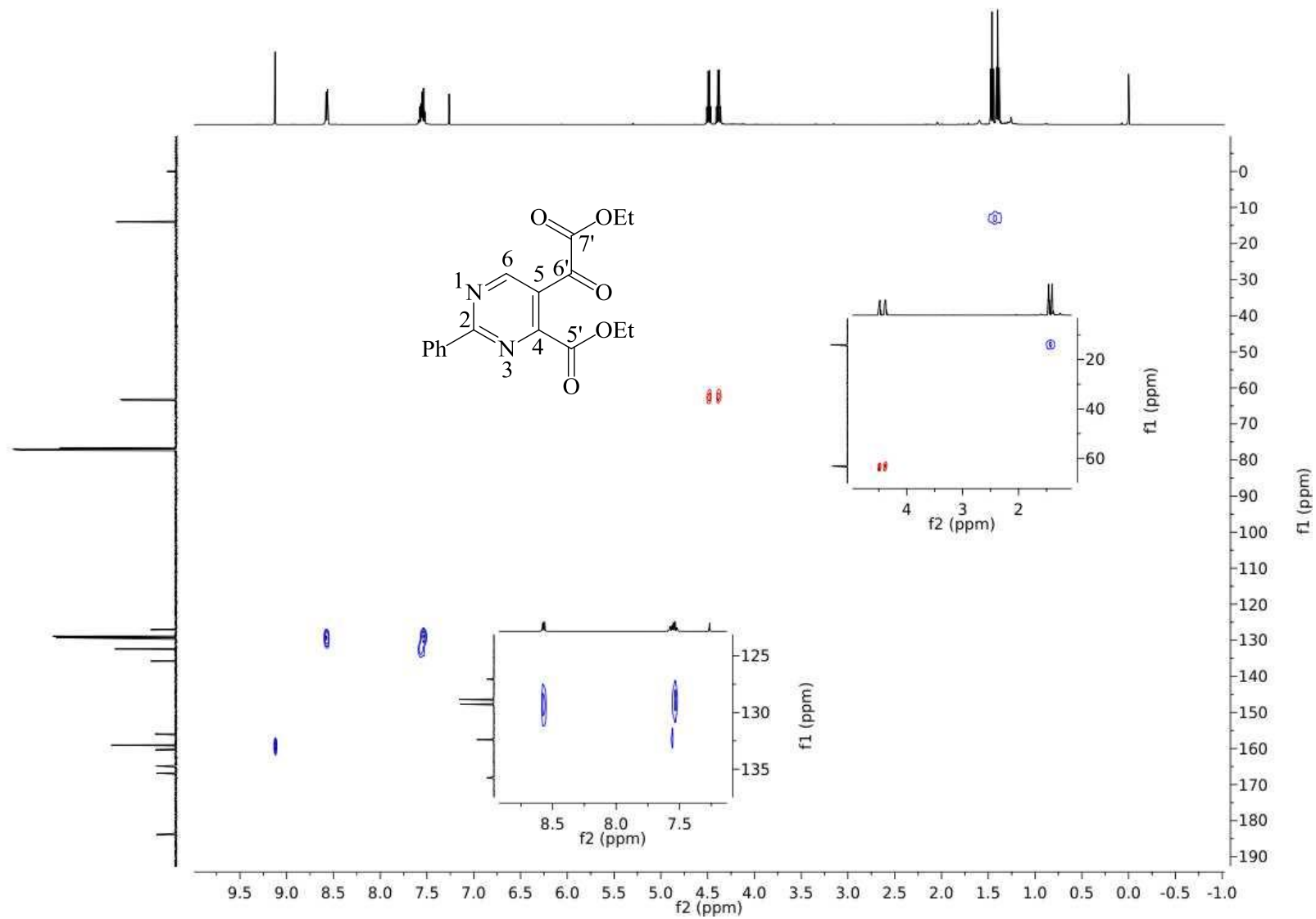
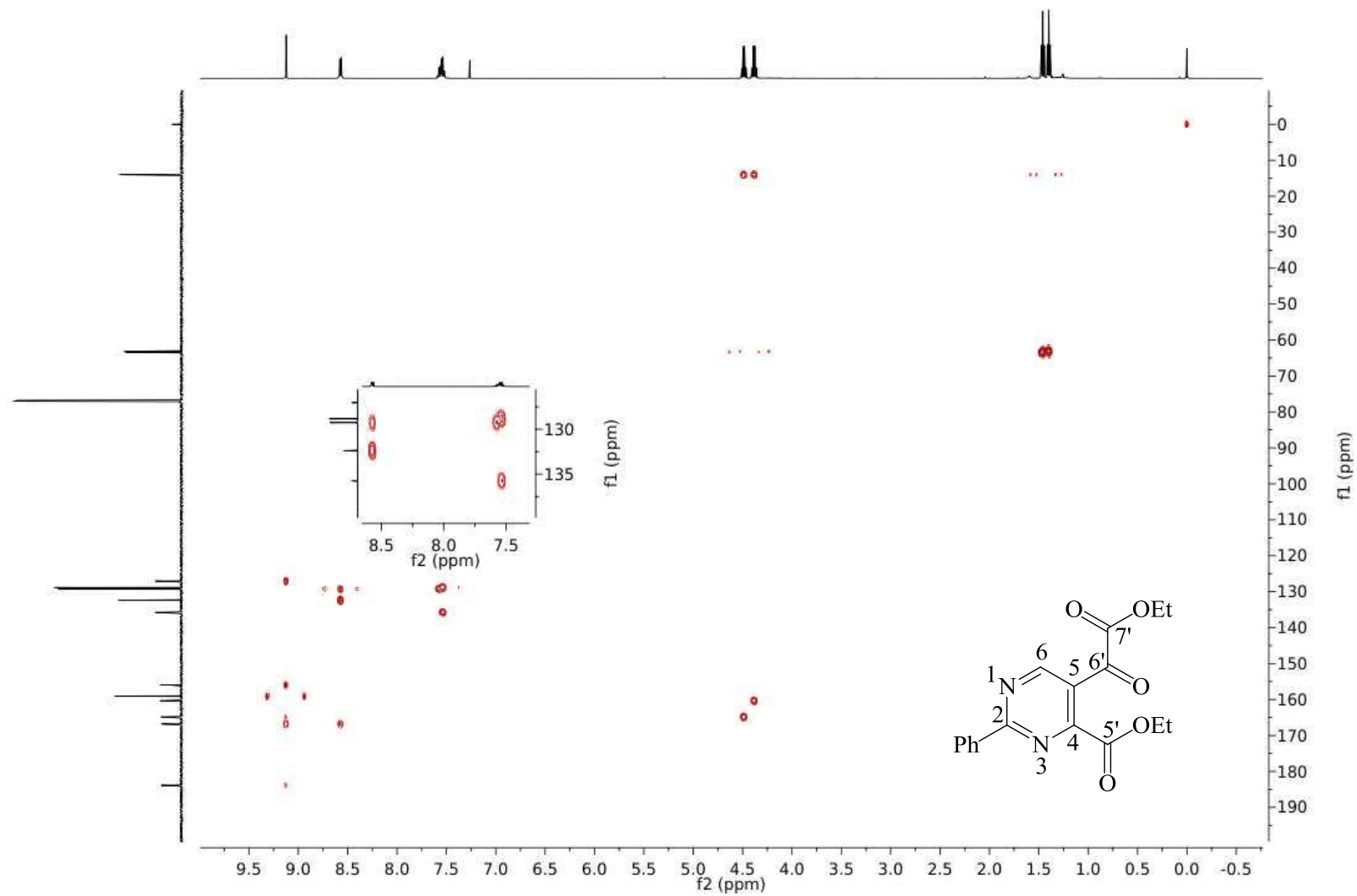


Figura 19. Espectro de RMN 2D de HMBC do 4-carboxietil-5-(2-etoxi-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (**3**) em CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 20. a)** Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e **b)** análise [ESI(+)-MS/MS] da 4-carboxietil-5-(2-etoxi-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (**3**).

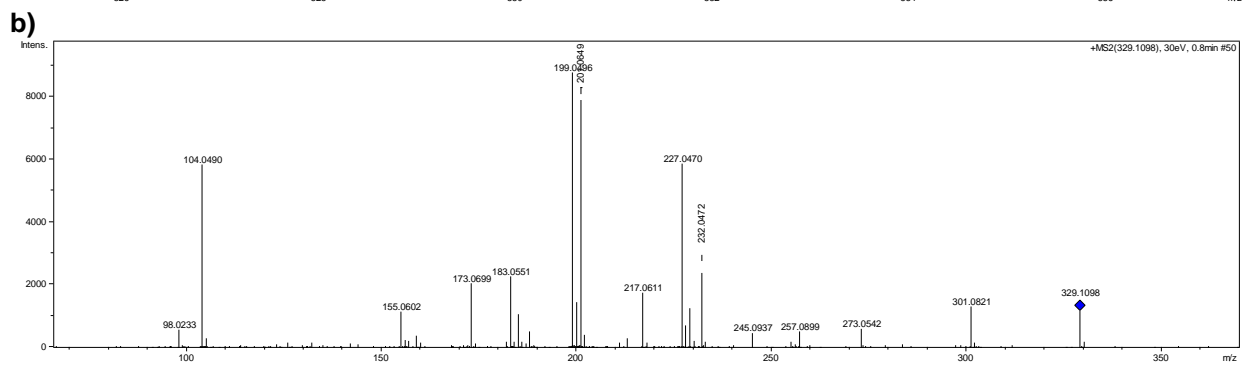
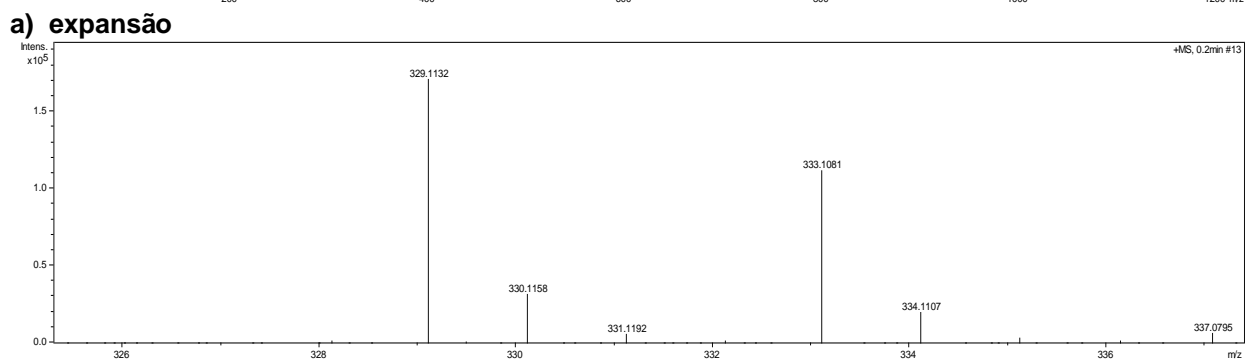
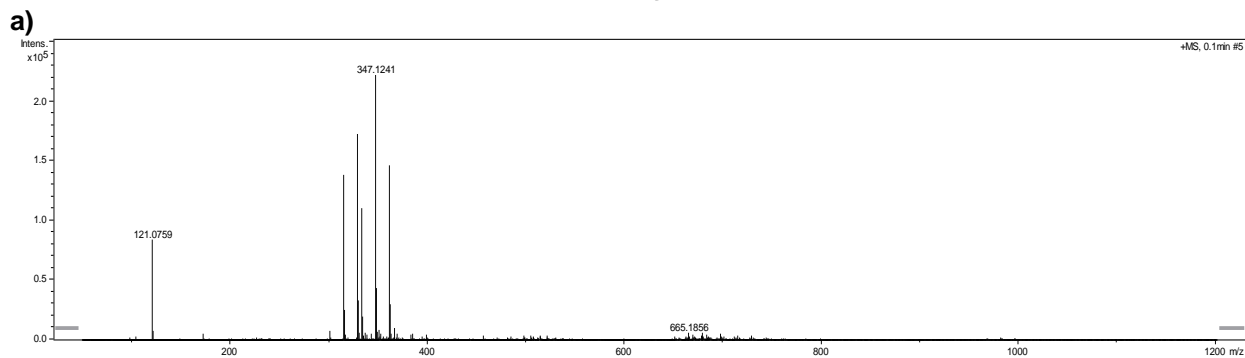
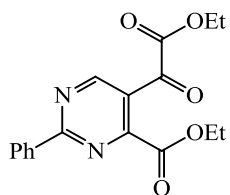




Figura 21. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5-*d*]piridazin-8(7*H*)-ona (**4a**) em  $\text{DMSO-}d_6$ .

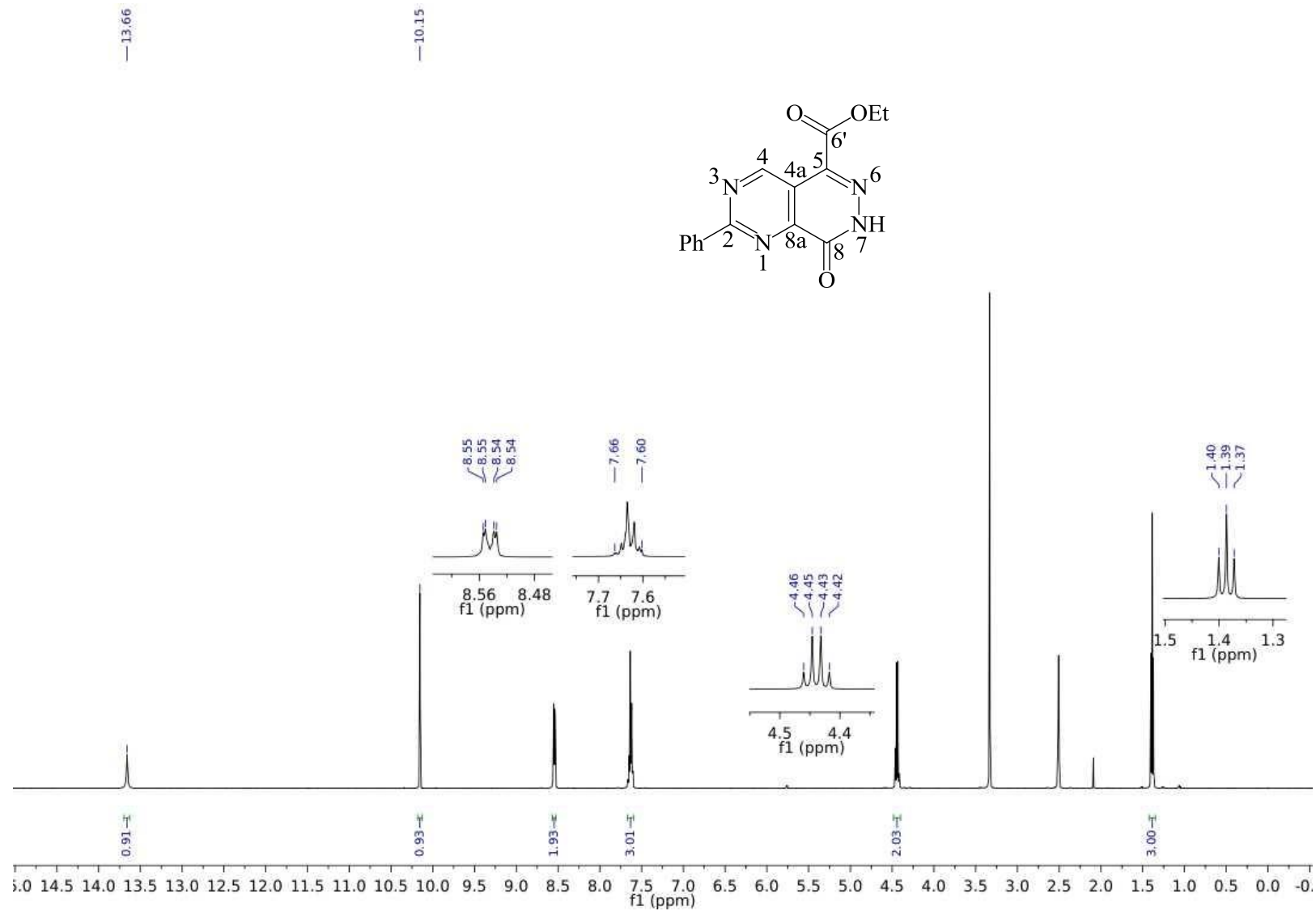


Figura 22. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5-*d*]piridazin-8(7*H*)-ona (**4a**) em  $\text{DMSO-}d_6$ .

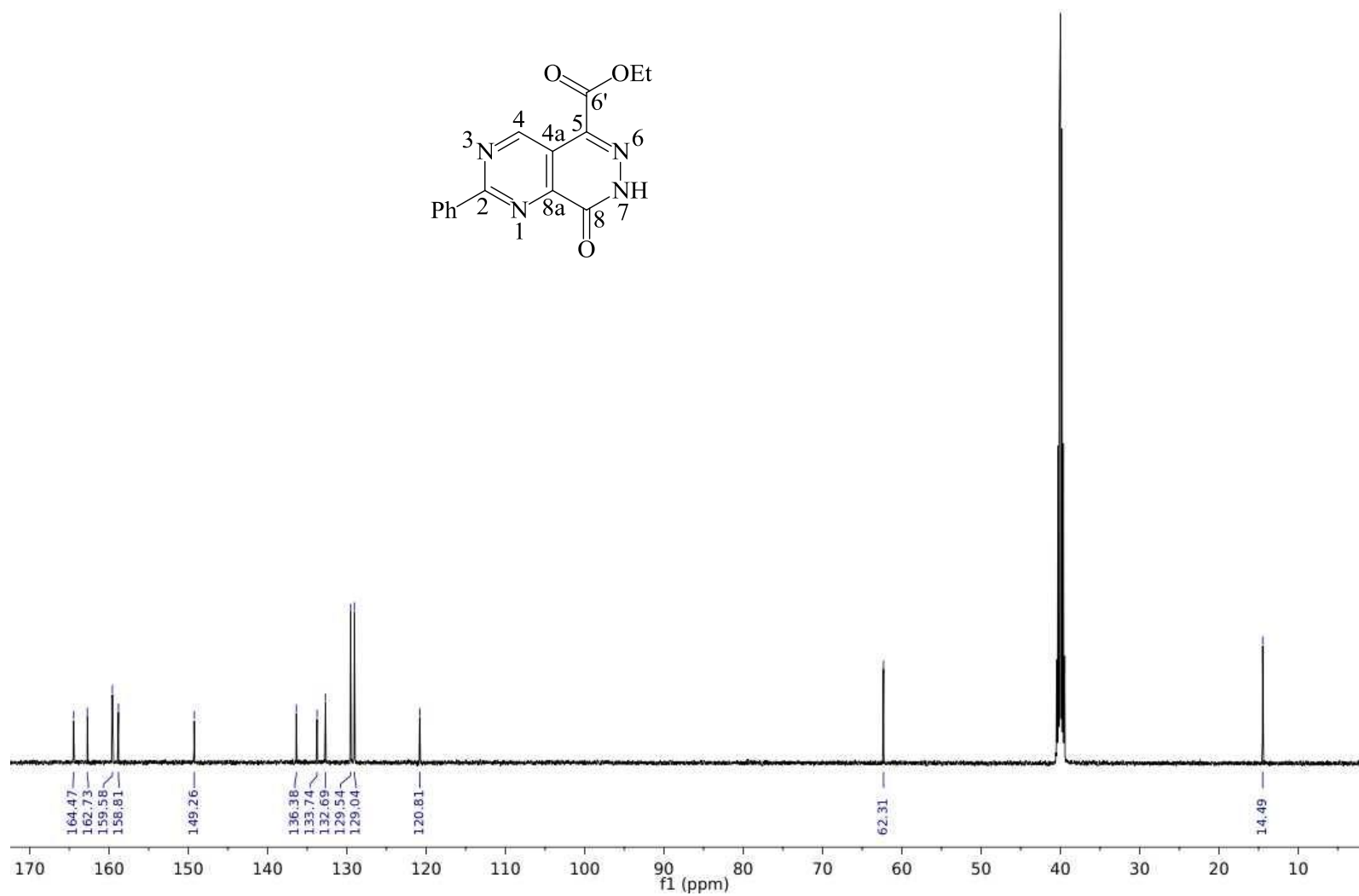


Figura 23. Espectro de RMN 2D de HSQC do 5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5-d]piridazin-8(7H)-ona (**4a**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

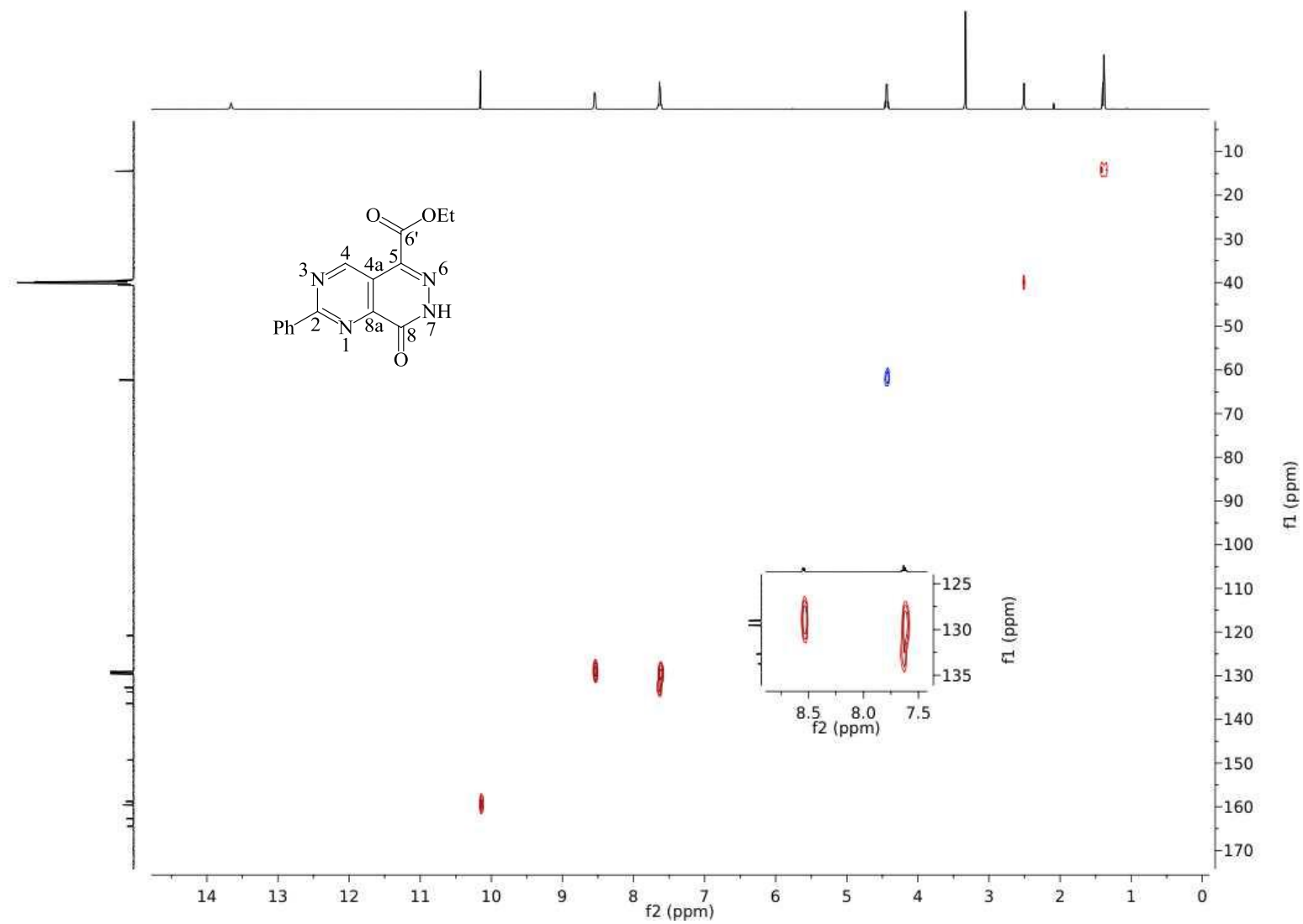


Figura 24. Espectro de RMN 2D de HMBC do 5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5-d]piridazin-8(7H)-ona (**4a**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

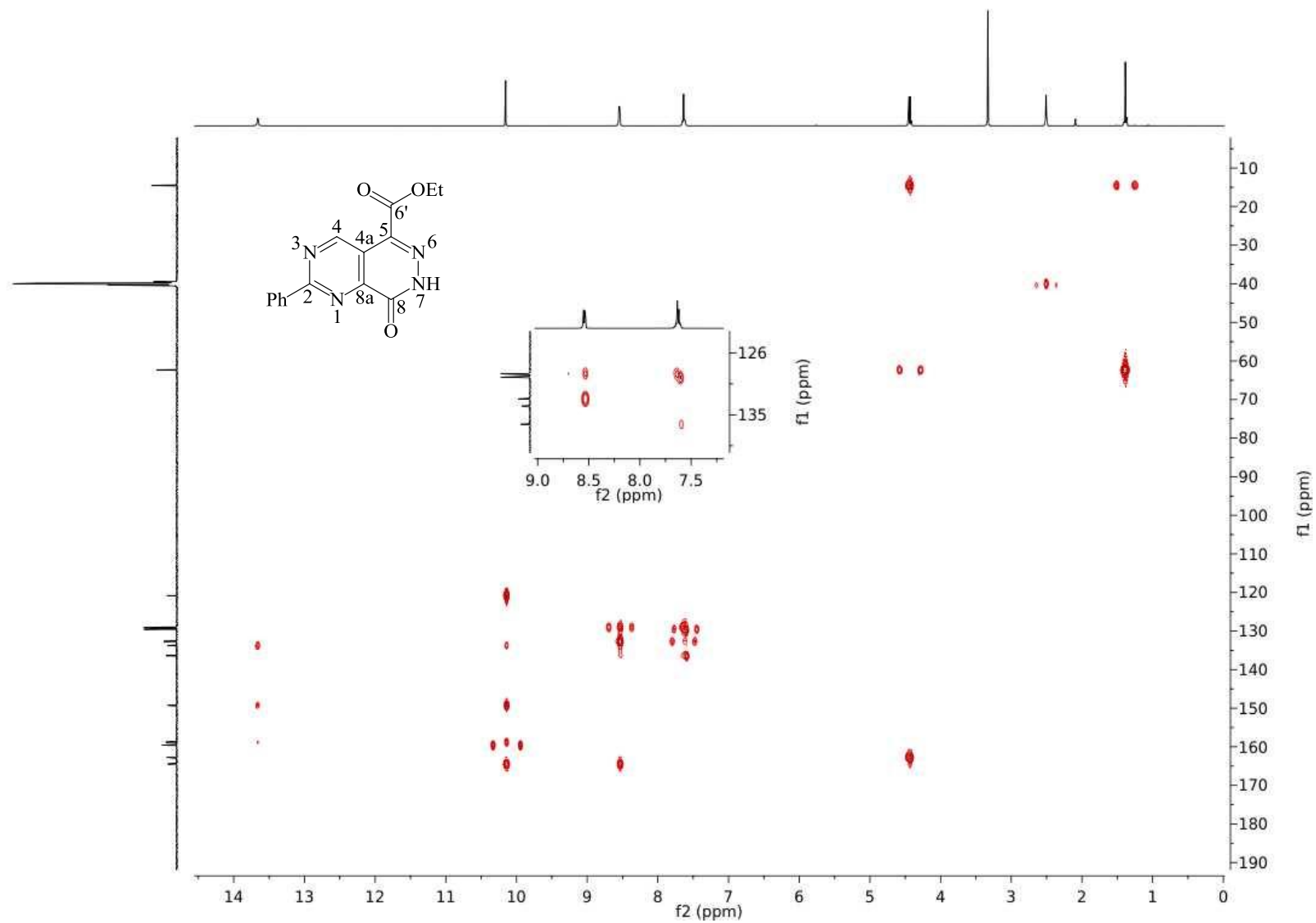


Figura 25. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5-carboxietil-2,7-difenilpirimido[4,5-d]piridazin-8-ona (**4b**) em  $\text{CDCl}_3$ .

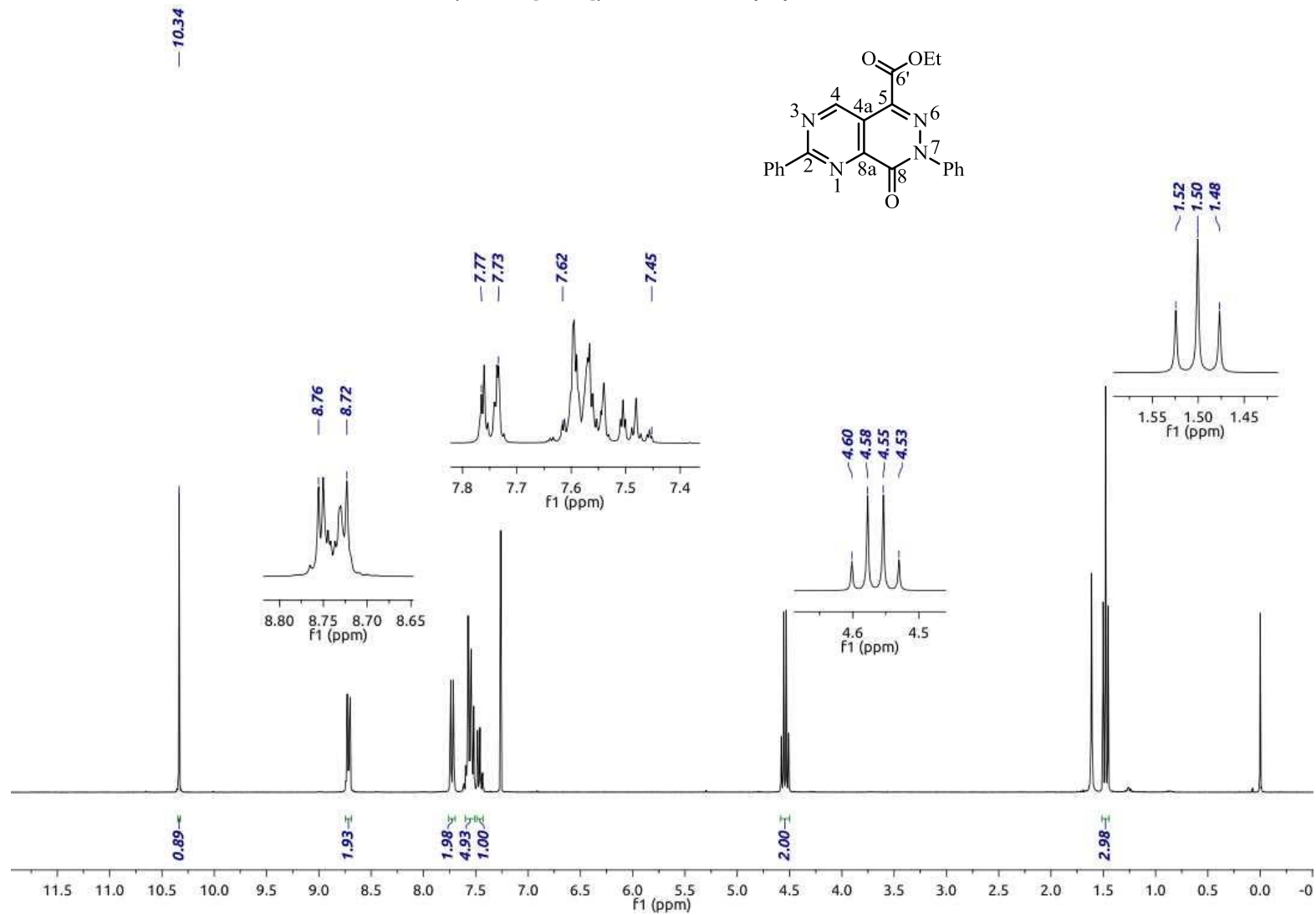


Figura 26. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 5-carboxietil-2,7-difenilpirimido[4,5-*d*]piridazin-8-ona (**4b**) em  $\text{CDCl}_3$ .

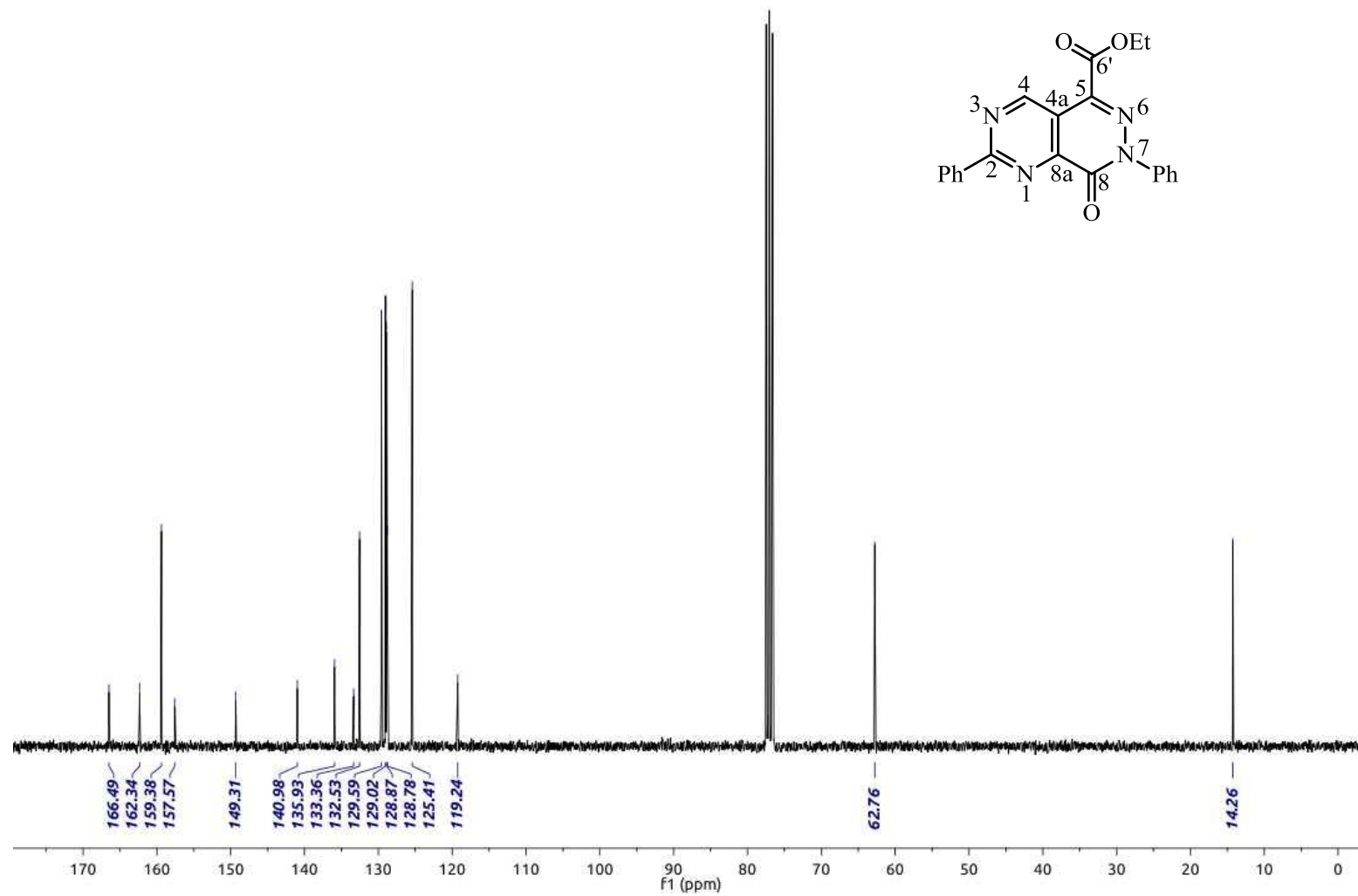


Figura 27. Espectro de RMN 2D de HSQC da 5-carboxietil-2,7-difenilpirimido[4,5-d]piridazin-8-ona (**4b**) em CDCl<sub>3</sub>.

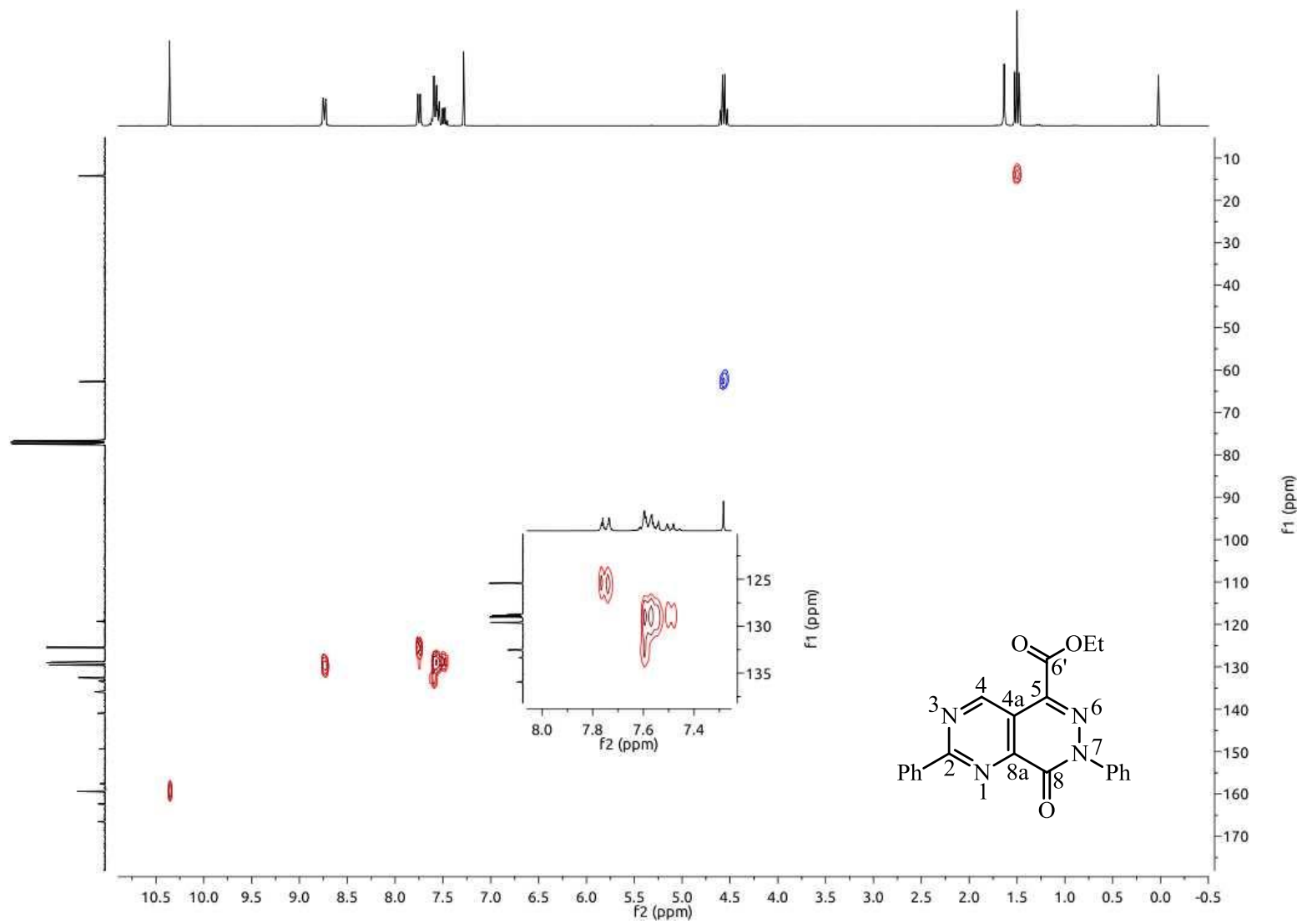


Figura 28. Espectro de RMN 2D de HMBC da 5-carboxietil-2,7-difenilpirimido[4,5-d]piridazin-8-ona (**4b**) em CDCl<sub>3</sub>.

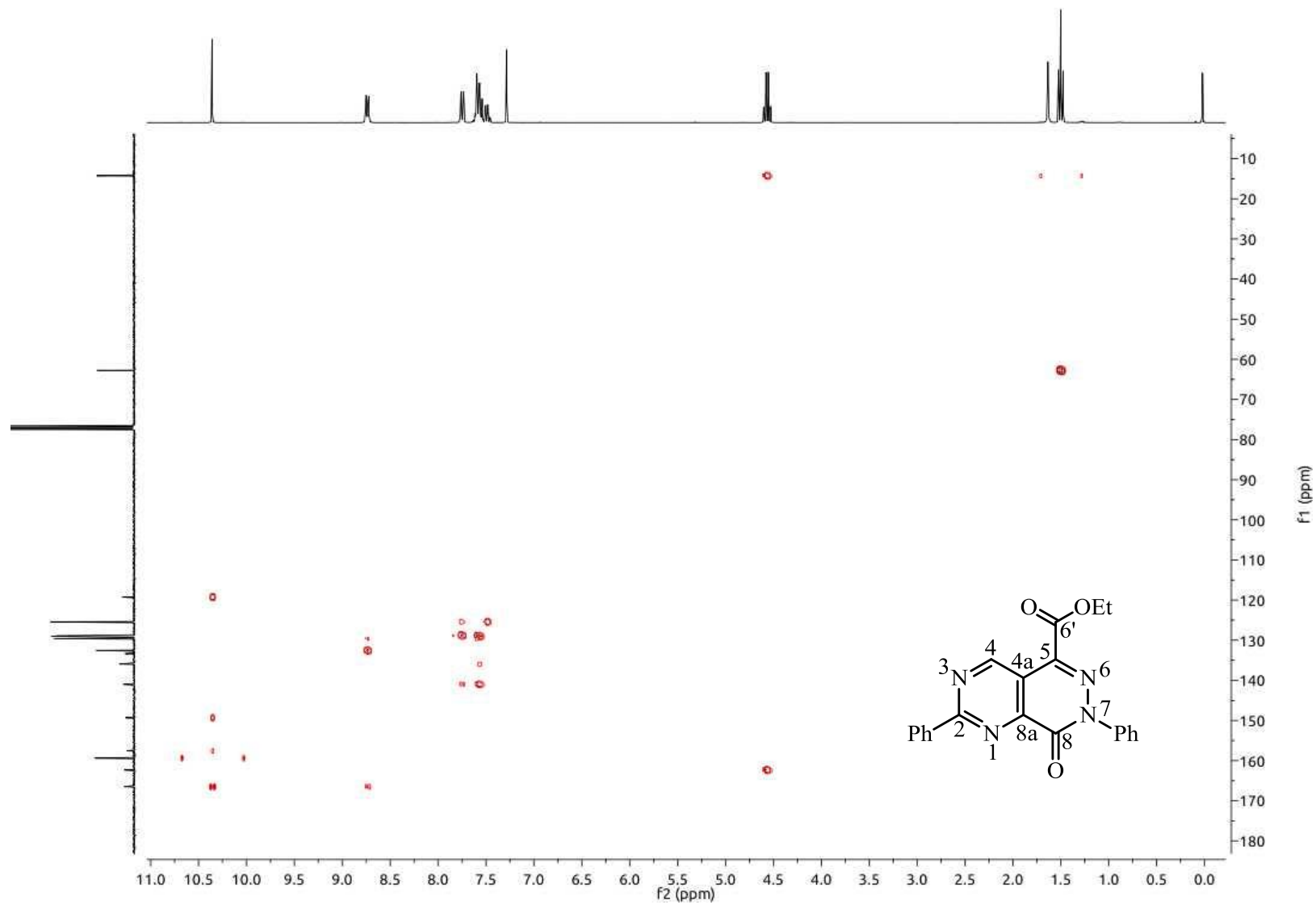




Figura 29. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5-carboxietil-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5-d]piridazin-8-ona (**4c**) em  $\text{CDCl}_3$ .

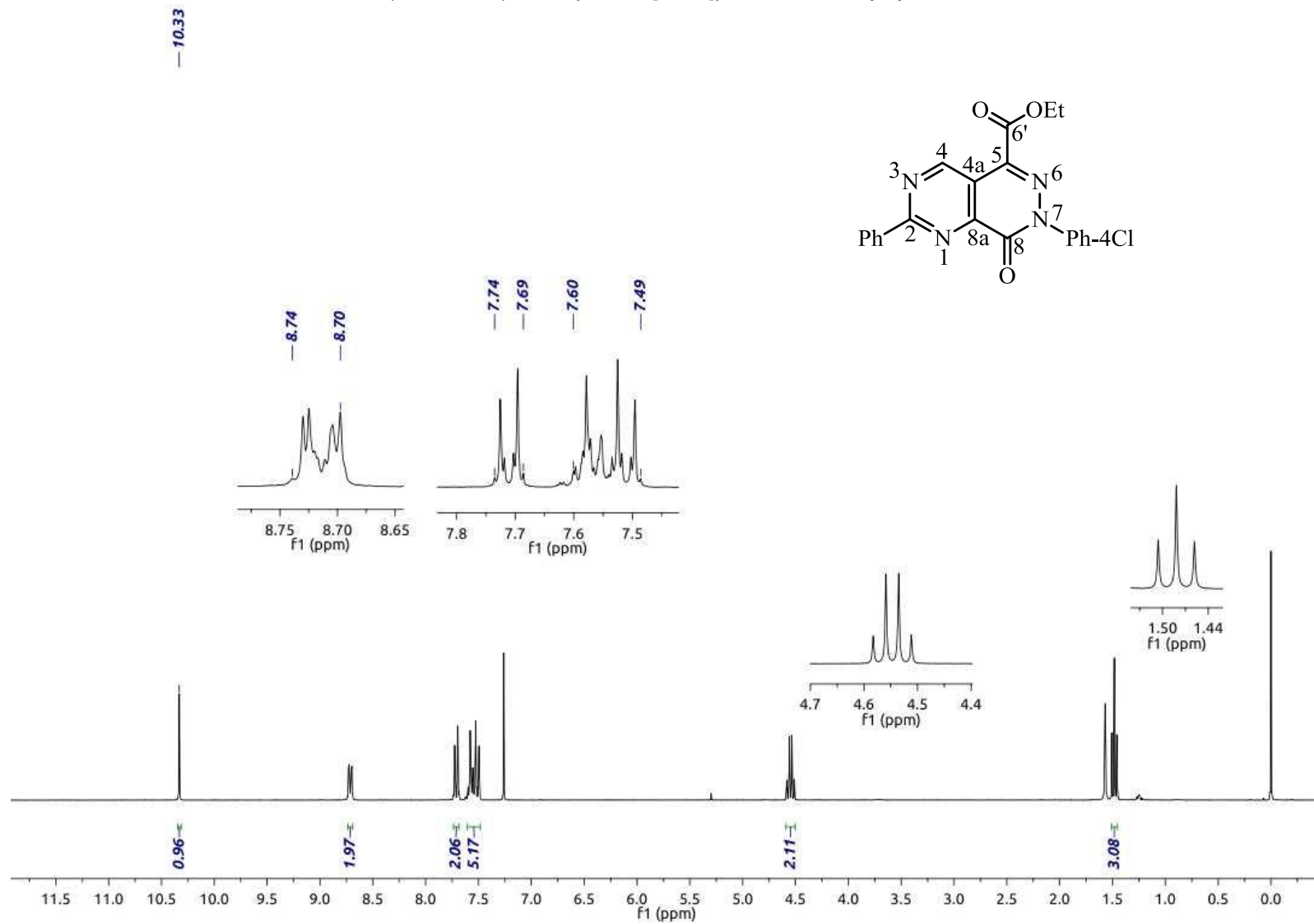


Figura 30. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 5-carboxietil-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5-d]piridazin-8-ona (**4c**) em  $\text{CDCl}_3$ .

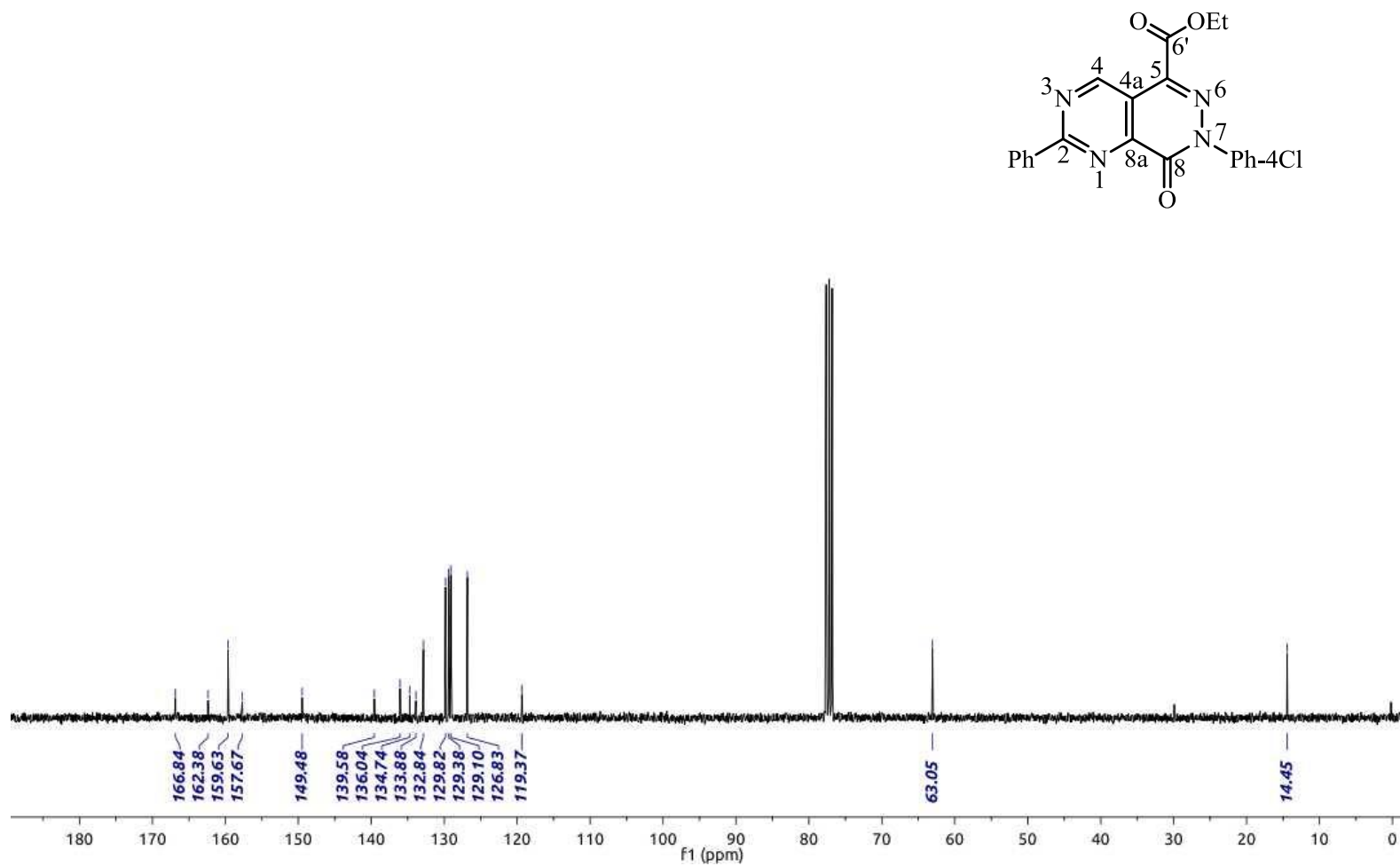


Figura 31. Espectro de RMN 2D de HSQC da 5-carboxietil-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5-d]piridazin-8-ona (**4c**) em CDCl<sub>3</sub>.

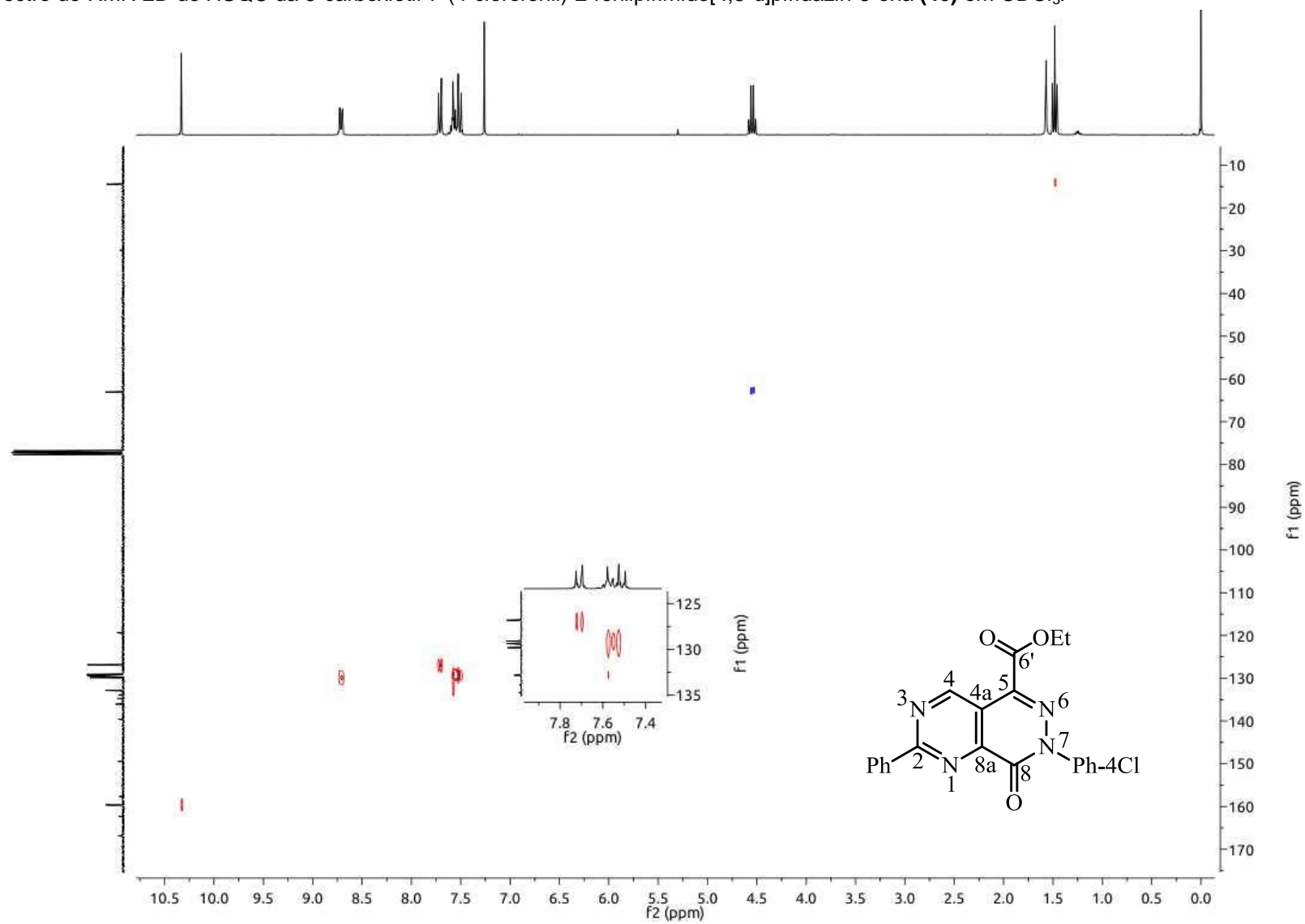


Figura 32. Espectro de RMN 2D de HSQC da 5-carboxietil-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5-d]piridazin-8-ona (**4c**) em CDCl<sub>3</sub>.

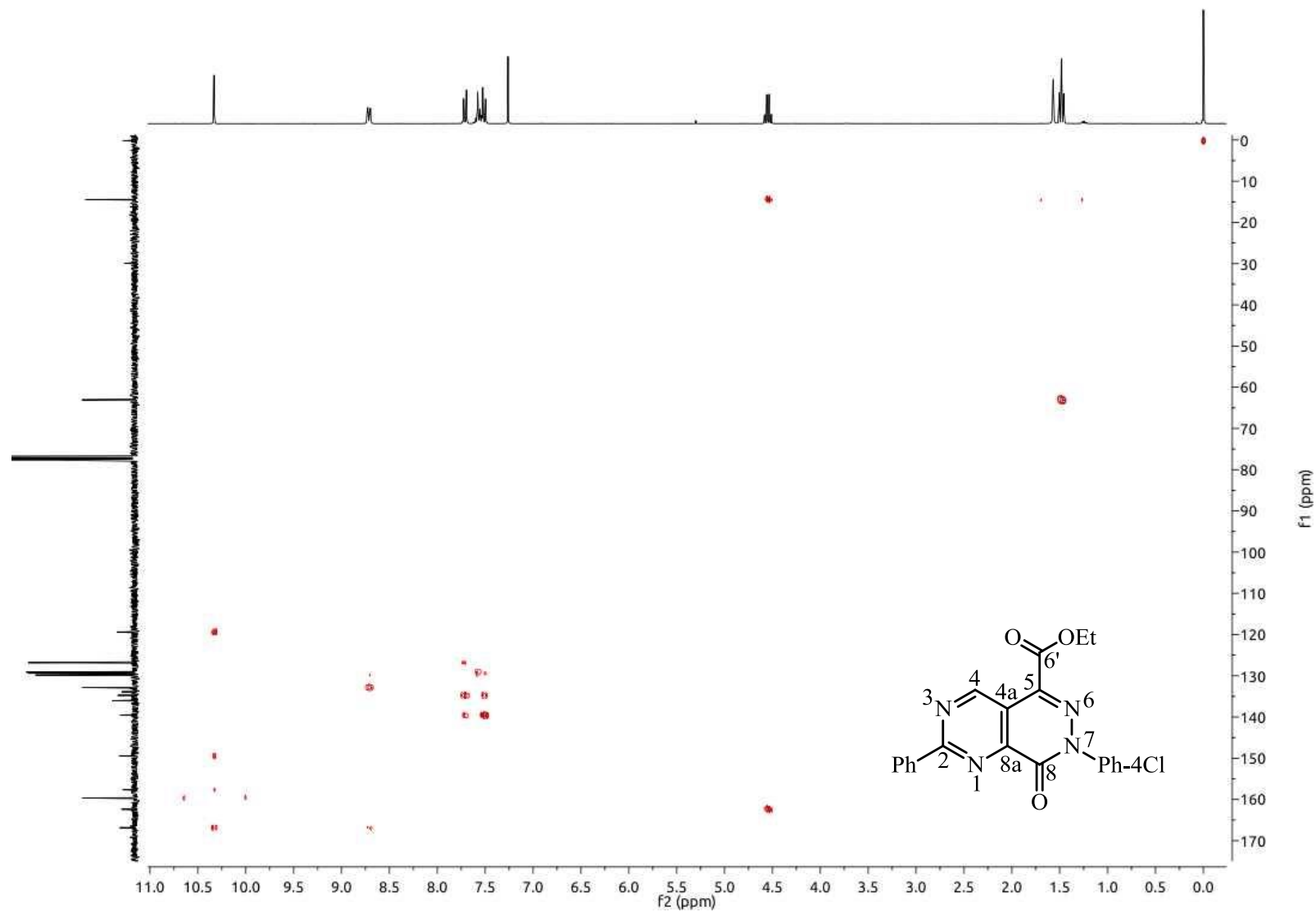


Figura 33. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 4-carboxietil-5-(2-etoxi-1-hidroxiimino-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (**5'**) em  $\text{CDCl}_3$ .

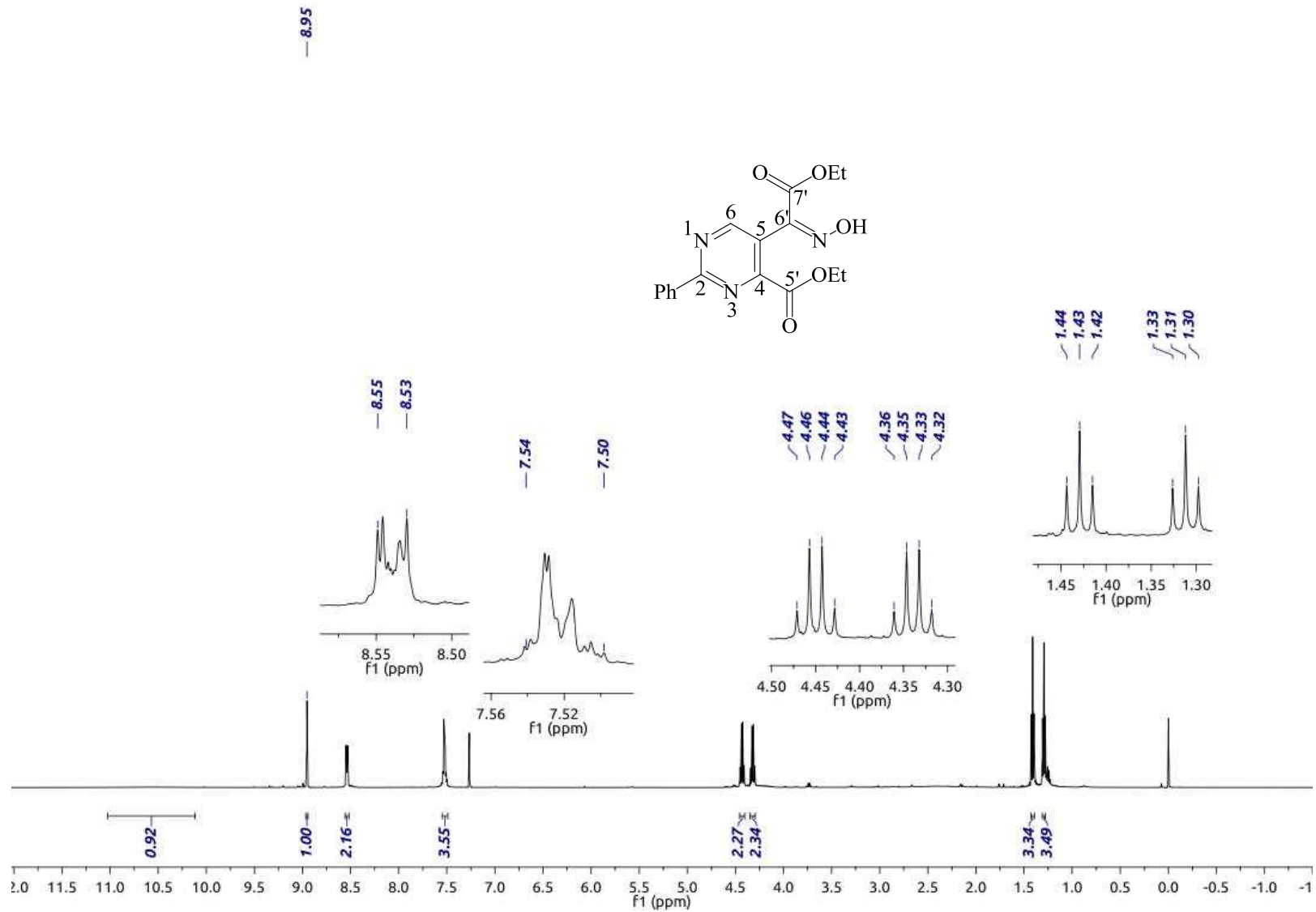


Figura 34. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 4-carboxietil-5-(2-etoxi-1-hidroxiimino-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (**5'**) em  $\text{CDCl}_3$ .

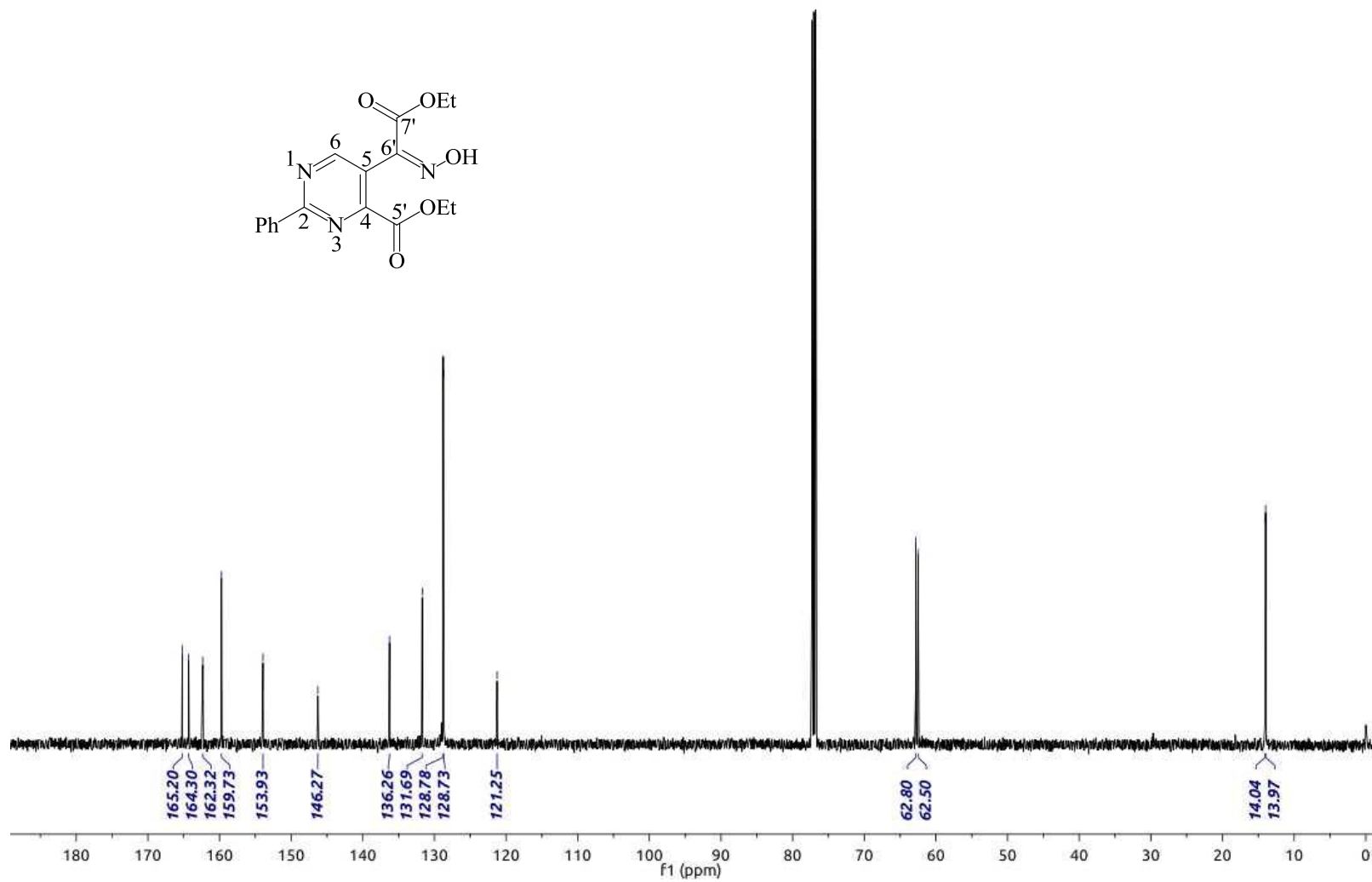


Figura 35. Espectro de RMN 2D de HSQC da 4-carboxietil-5-(2-etoxi-1-hidroxiimino-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (**5'**) em CDCl<sub>3</sub>.

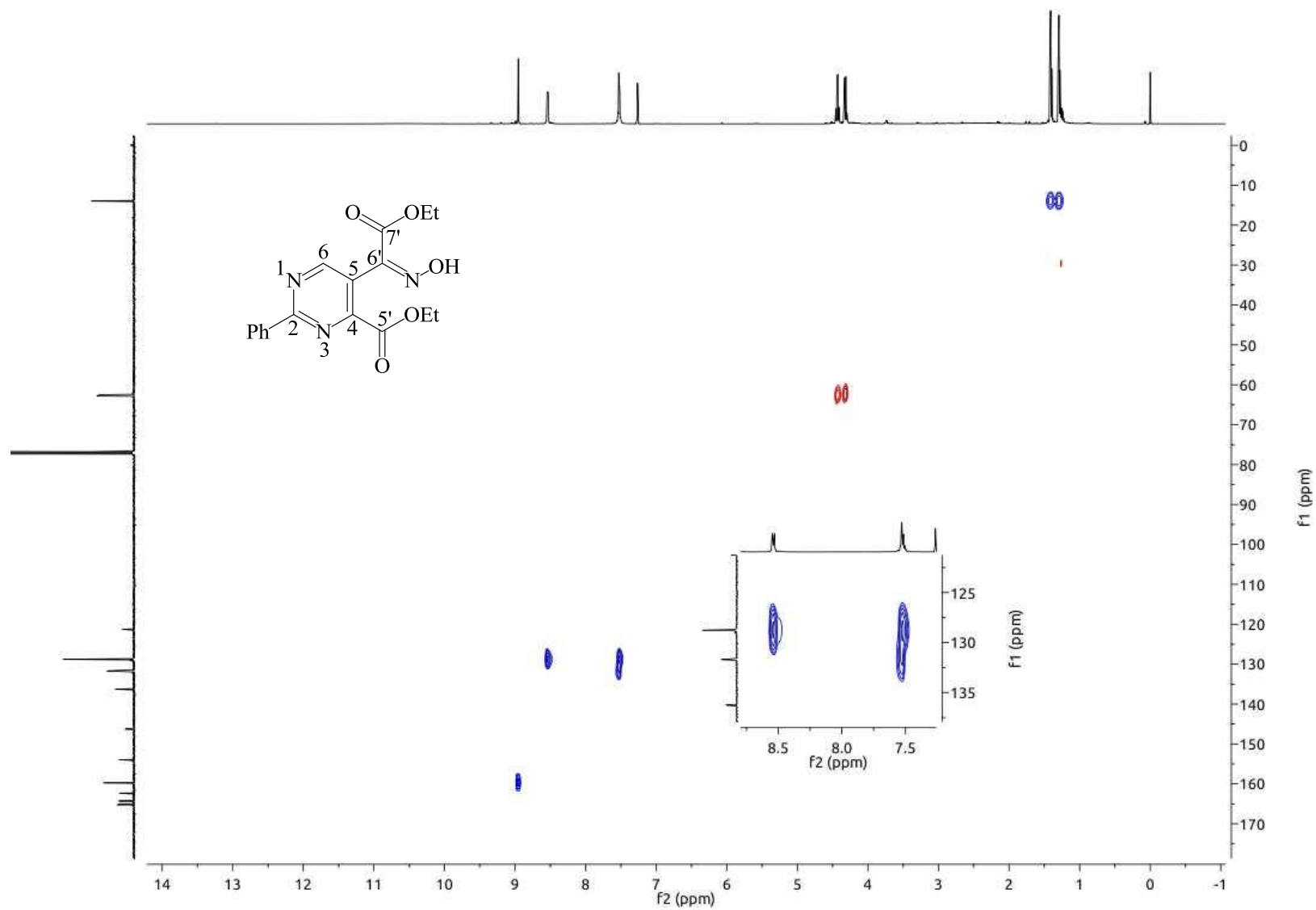


Figura 36. Espectro de RMN 2D de HMBC da 4-carboxietil-5-(2-etoxi-1-hidroxiimino-2-oxoacetil)-2-fenilpirimidina (5') em CDCl<sub>3</sub>.

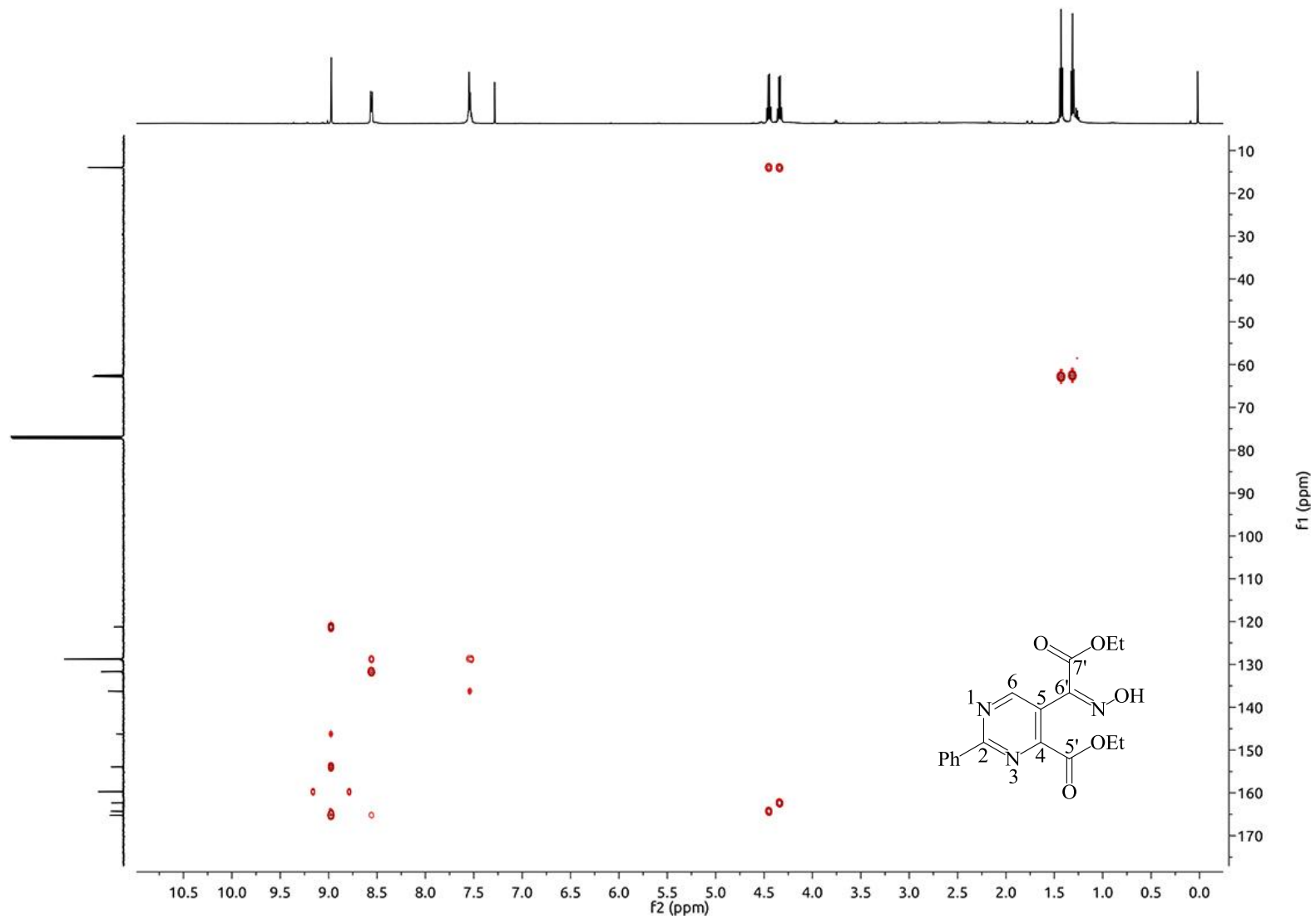




Figura 37. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5-d][1,2]oxazin-8-ona (**5**) em  $\text{CDCl}_3$ .

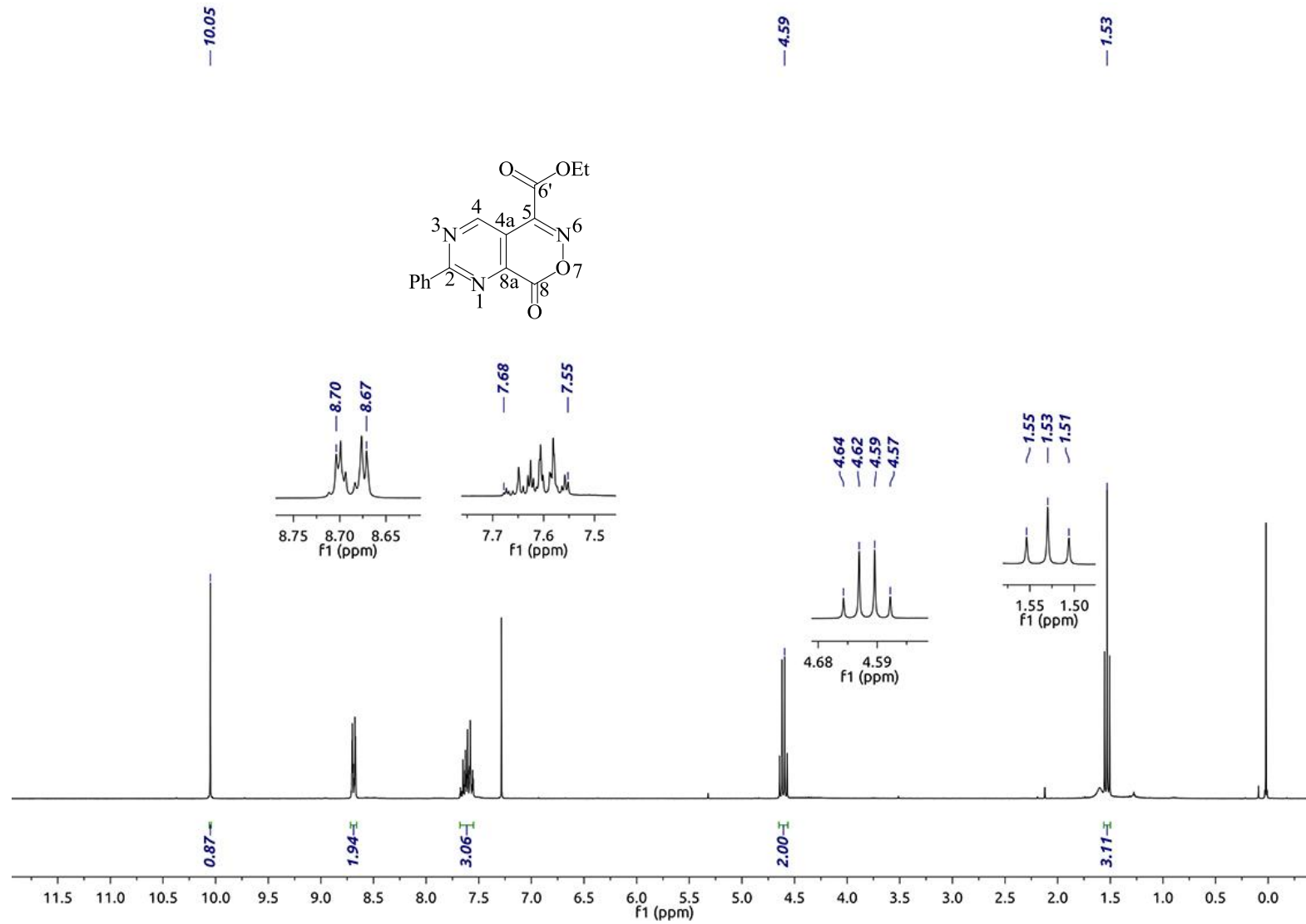


Figura 38. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5-d][1,2]oxazin-8-ona (**5**) em  $\text{CDCl}_3$ .

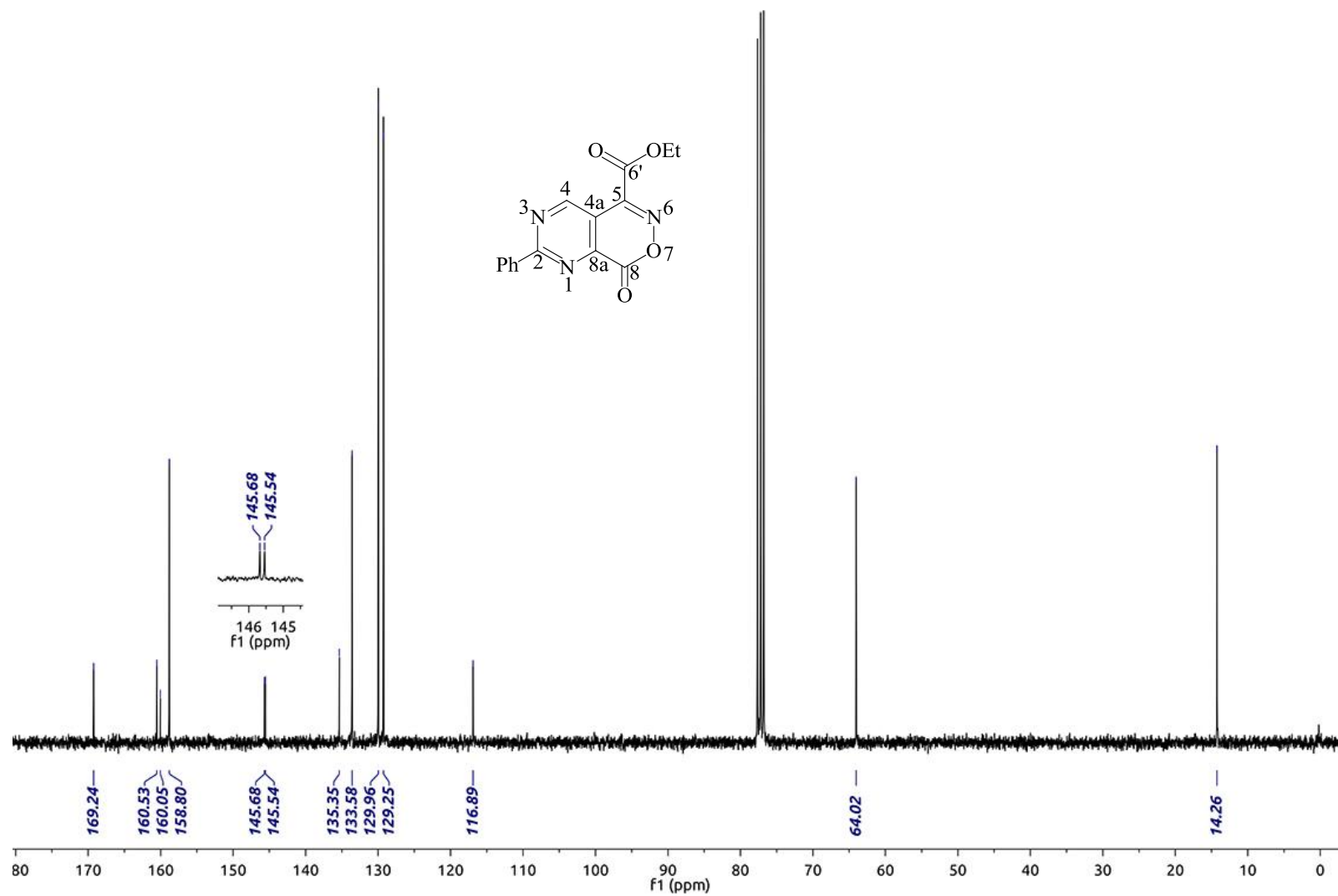


Figura 39. Espectro de RMN 2D de HSQC da 5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5-d][1,2]oxazin-8-ona (**5**) em CDCl<sub>3</sub>.

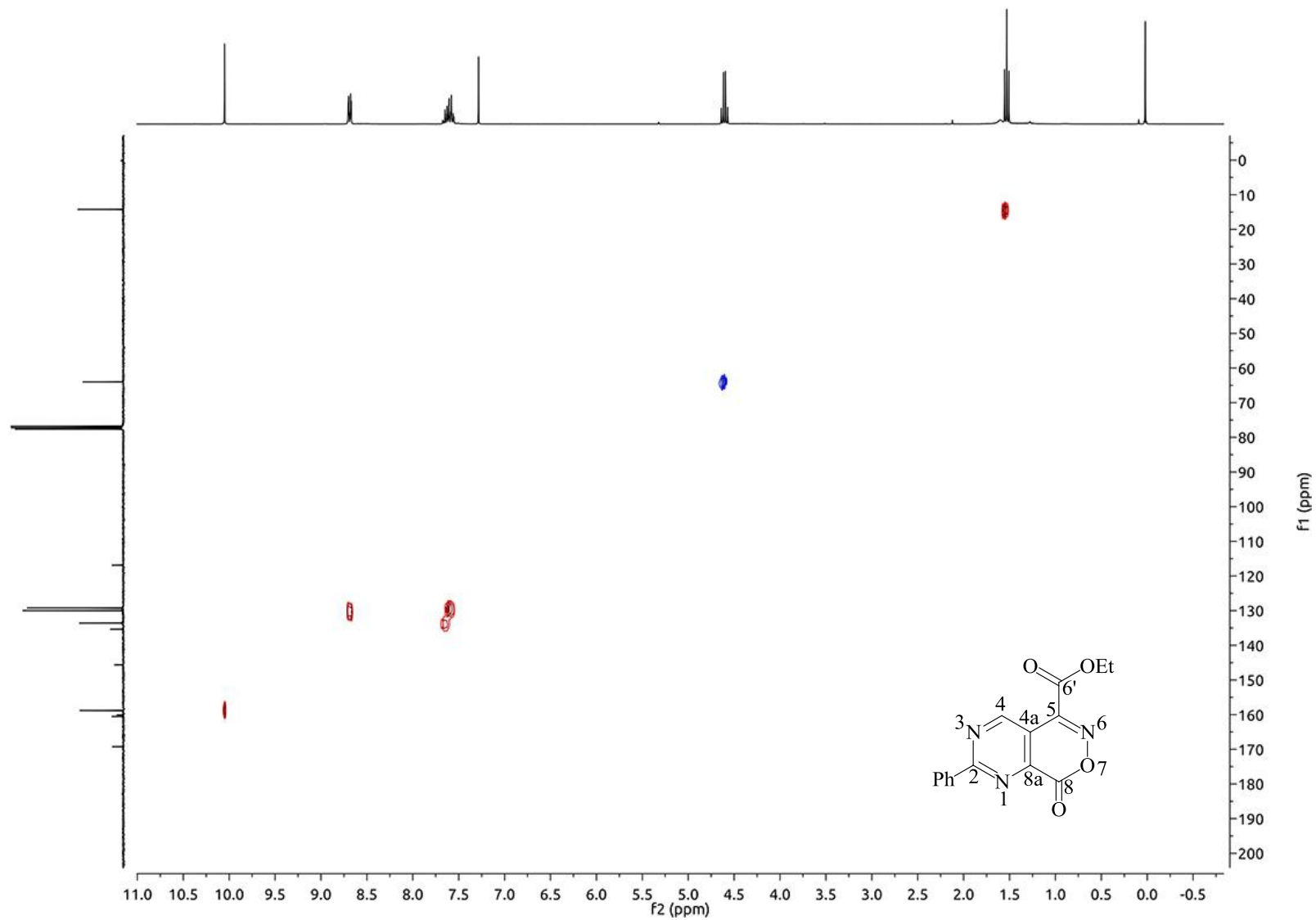


Figura 40. Espectro de RMN 2D de HMBC da 5-carboxietil-2-fenilpirimido[4,5-d][1,2]oxazin-8-ona (**5**) em CDCl<sub>3</sub>.

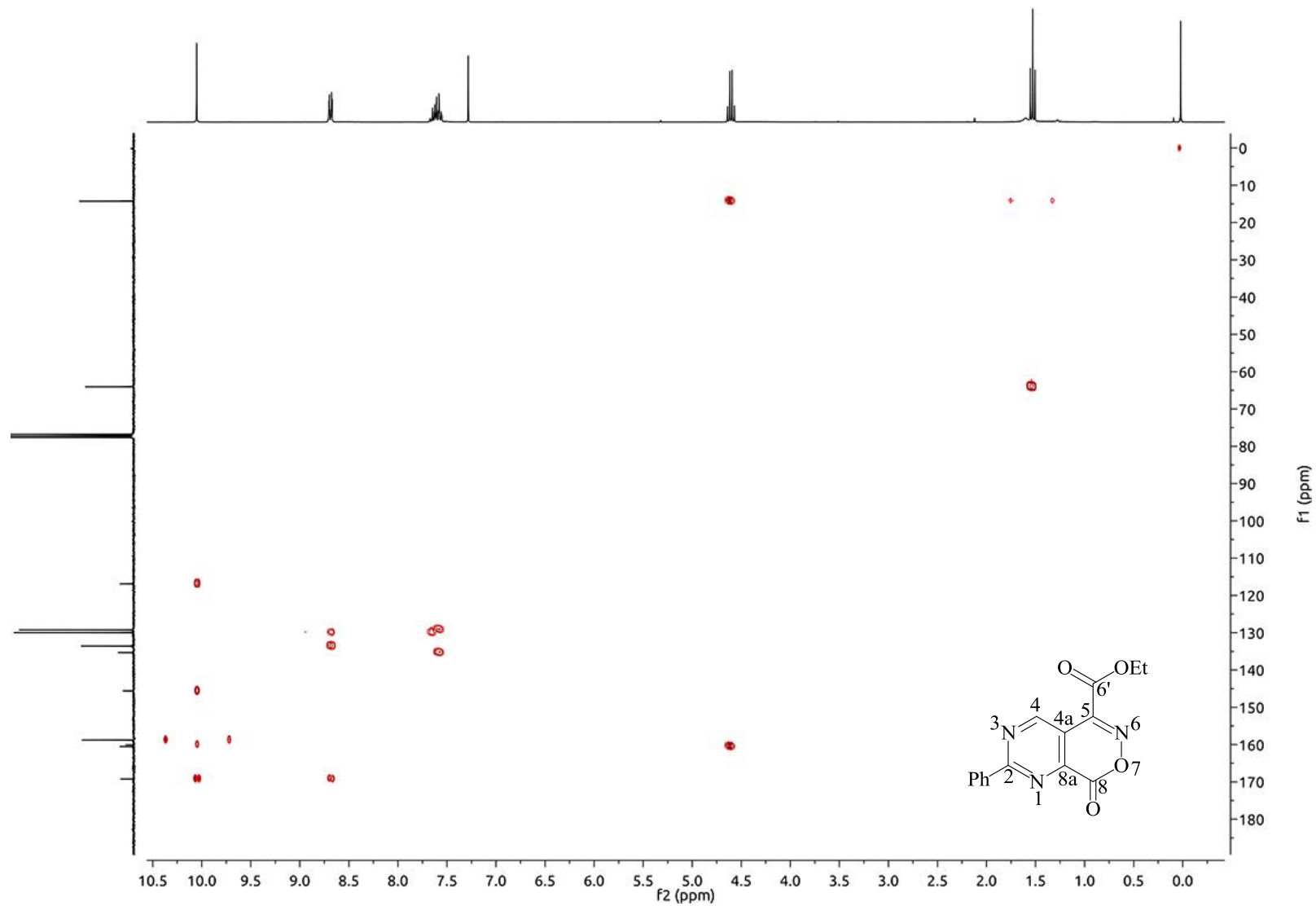


Figura 41. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-(4-carboxietil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1H)-ona (**6**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

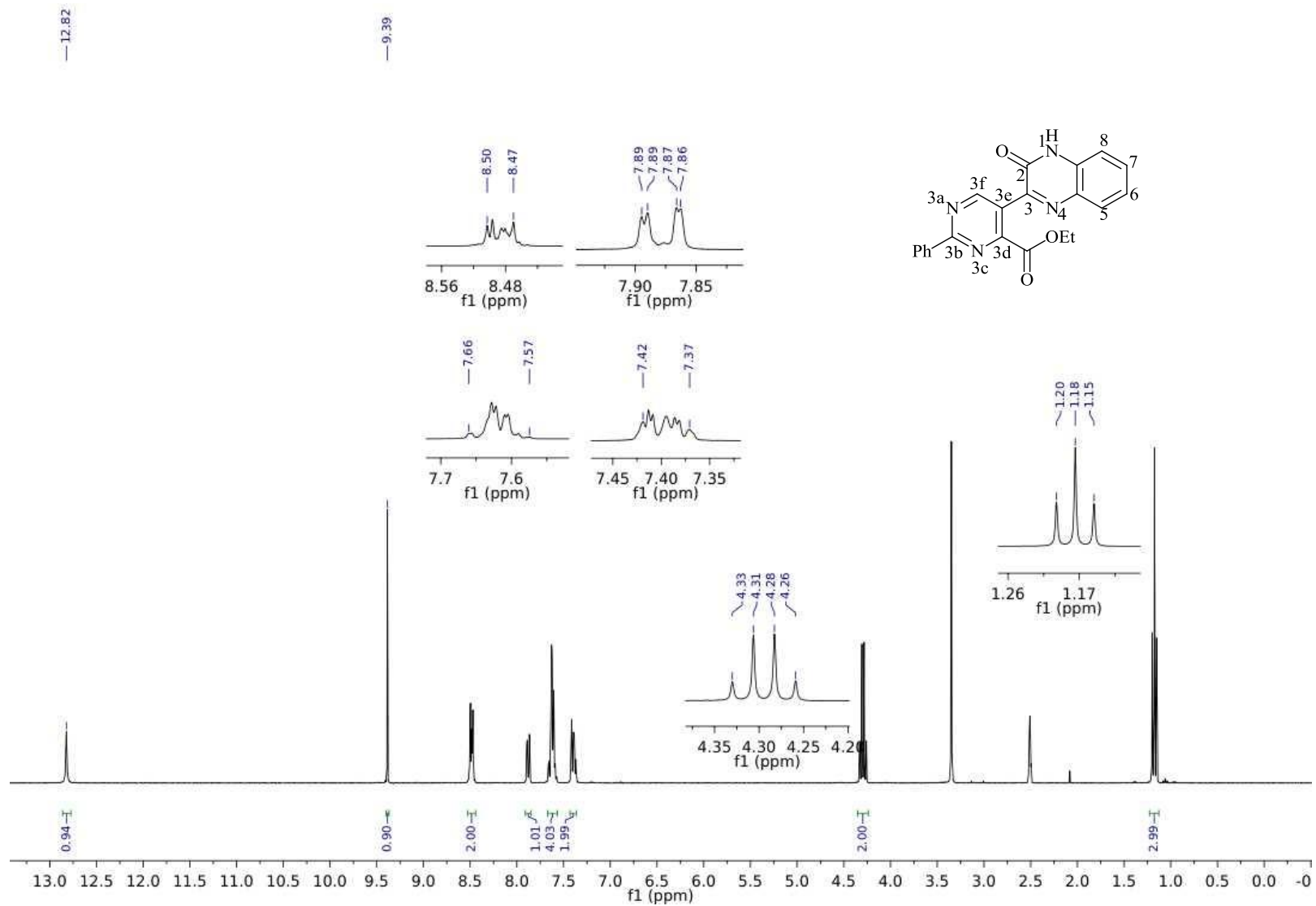


Figura 42. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-(4-carboxietil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1H)-ona (**6**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

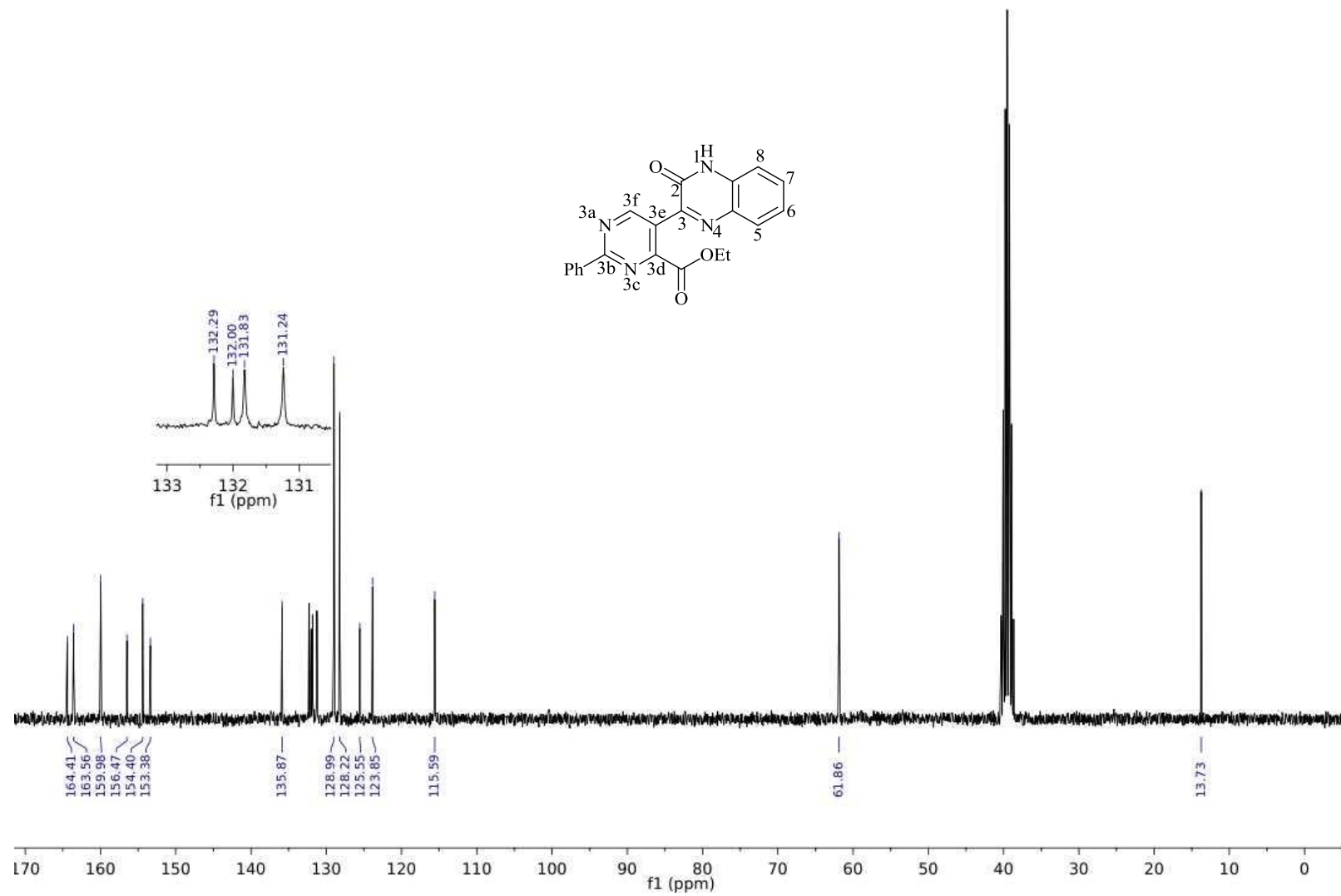


Figura 43. Espectro de RMN 2D HSQC da 3-(4-carboxietil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1H)-ona (**6**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

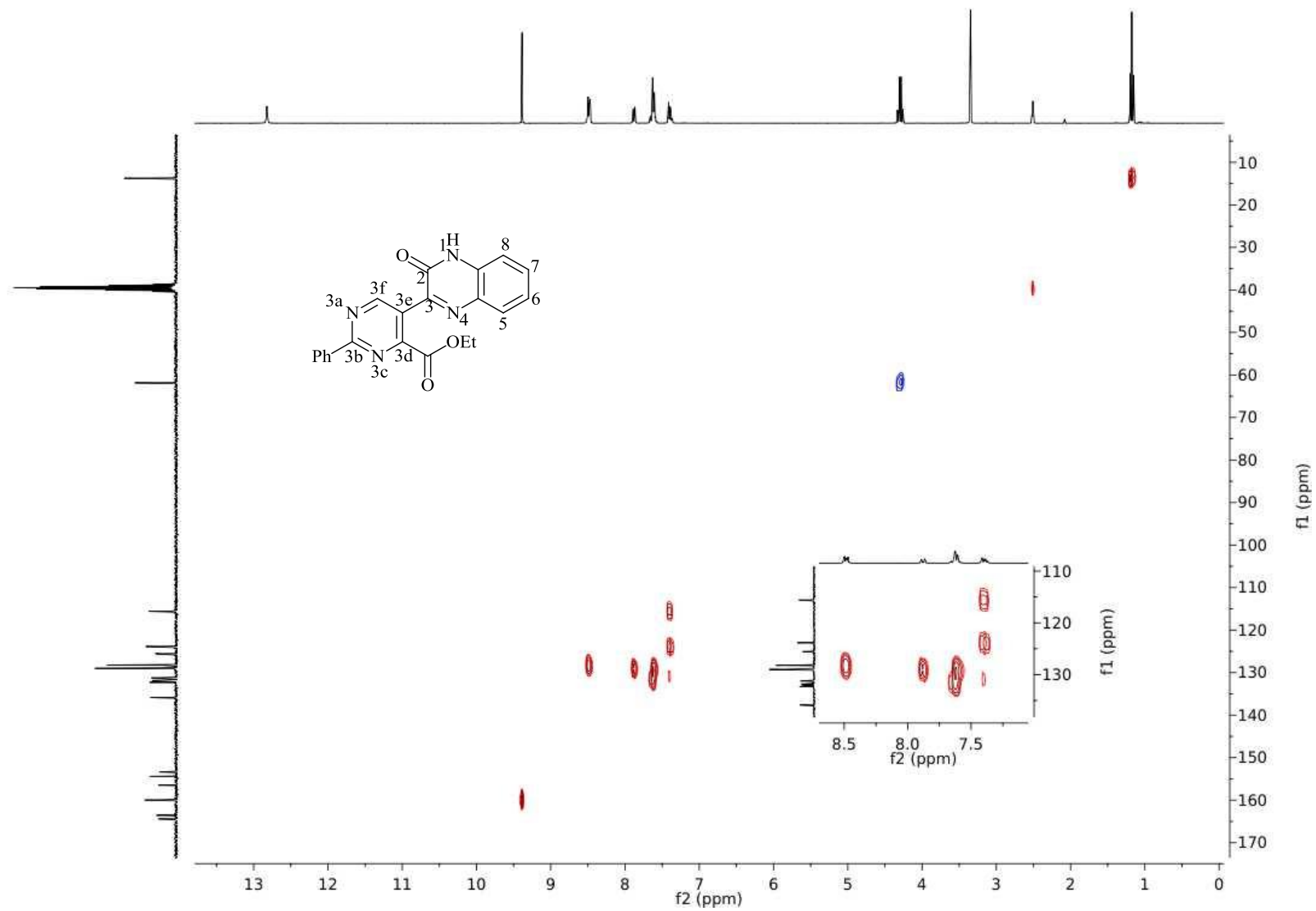


Figura 44. Espectro de RMN 2D HMBC da 3-(4-carboxietil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1H)-ona (**6**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

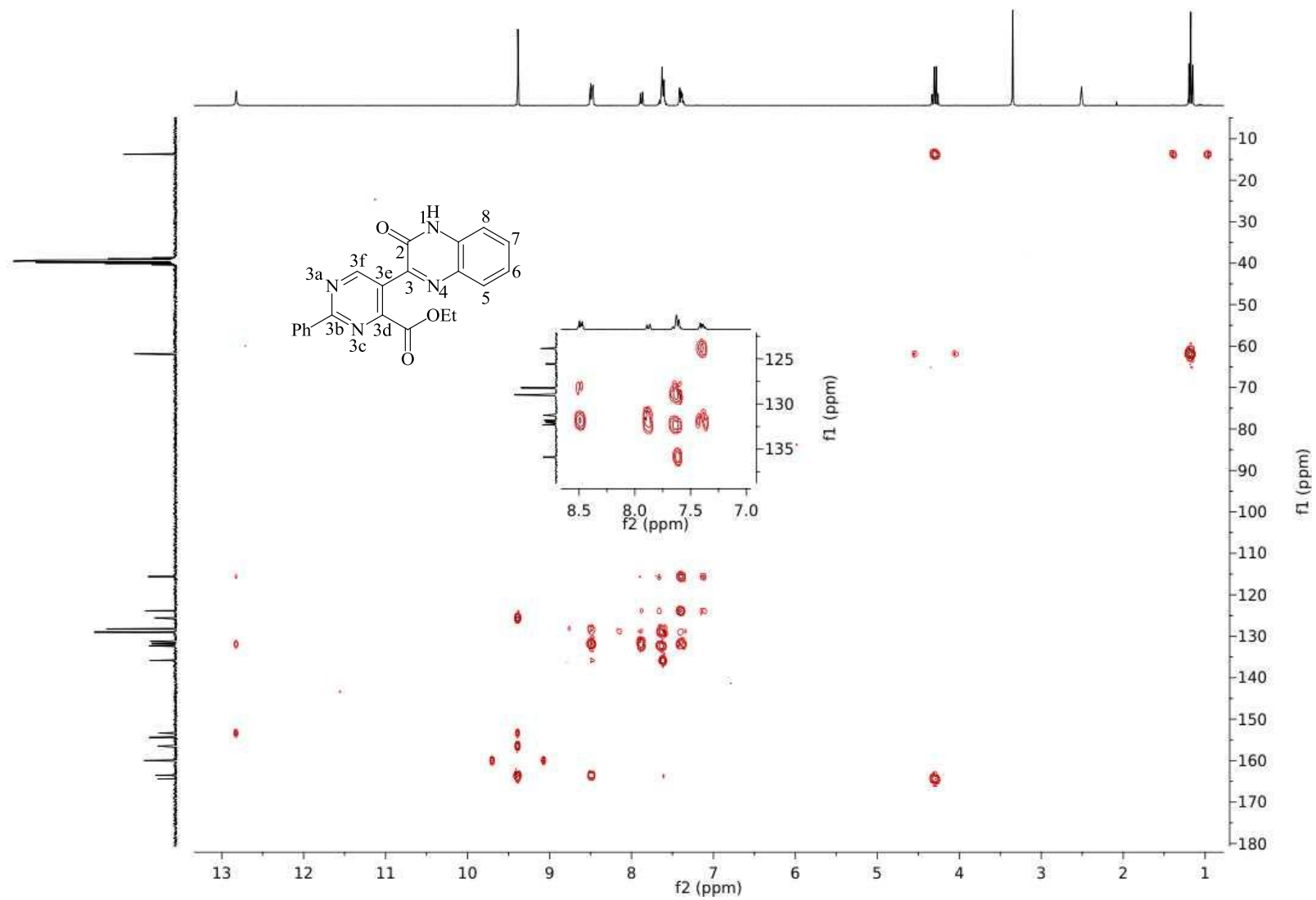




Figura 45. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5-carboidrazinil-2-fenilpirimido[4,5-*d*]piridazin-8(7*H*)-ona (**7a**) em  $\text{DMSO-}d_6$ .

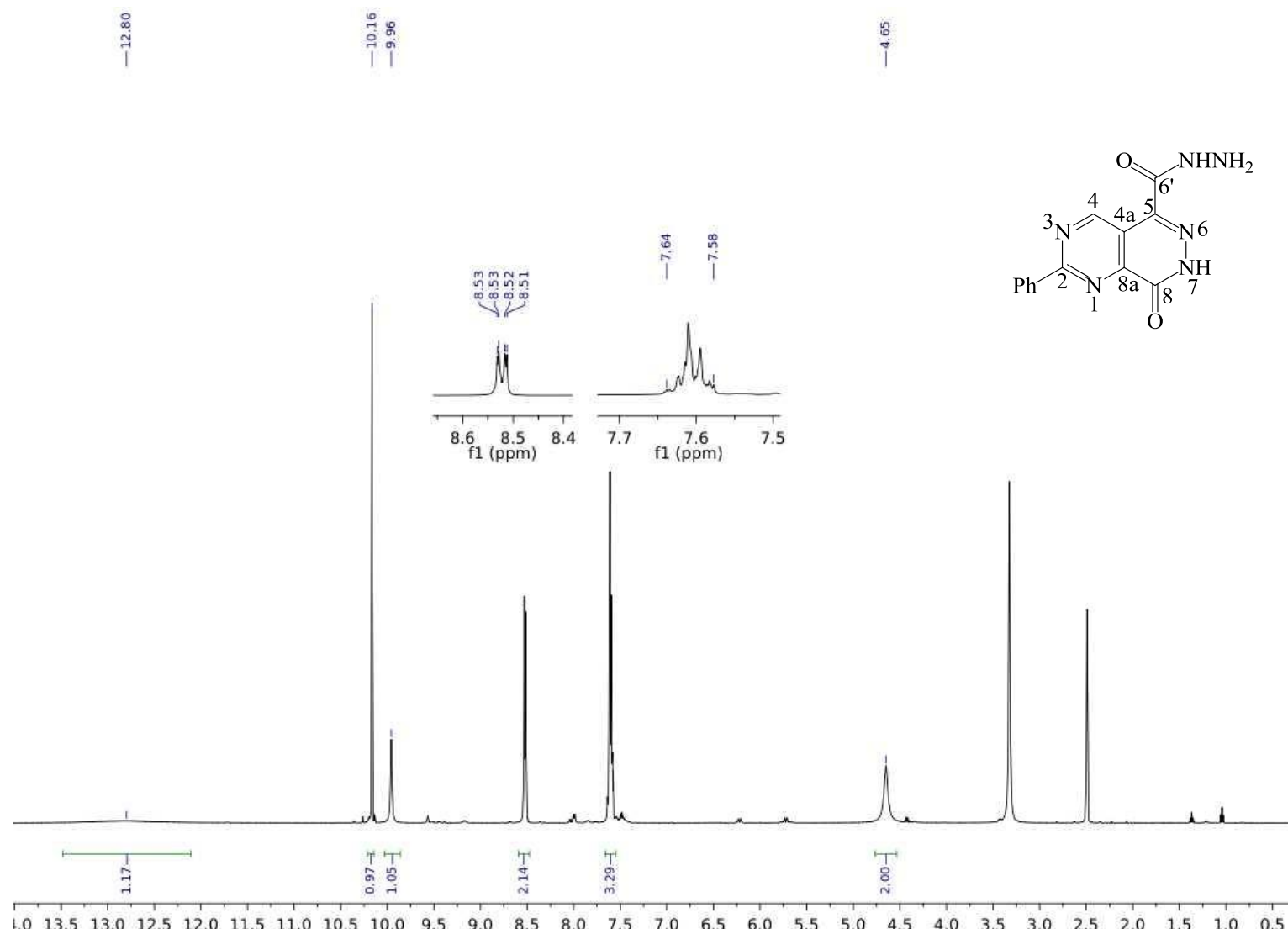


Figura 46. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 5-carboidrazinil-2-fenilpirimido[4,5-d]piridazin-8(7H)-ona (**7a**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

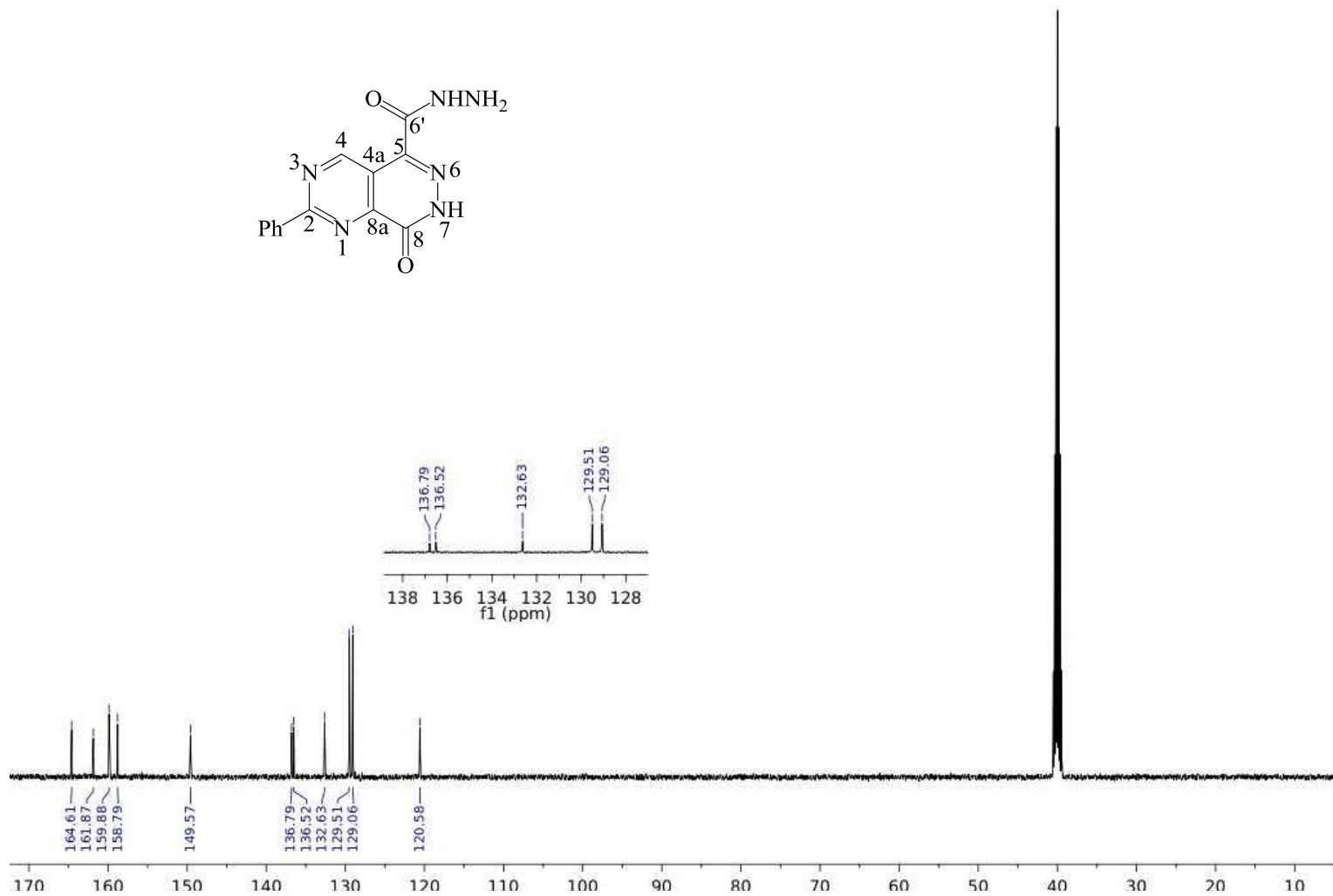


Figura 47. Espectro de RMN 2D HSQC da 5-carboidrazinil-2-fenilpirimido[4,5-d]piridazin-8(7H)-ona (**7a**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

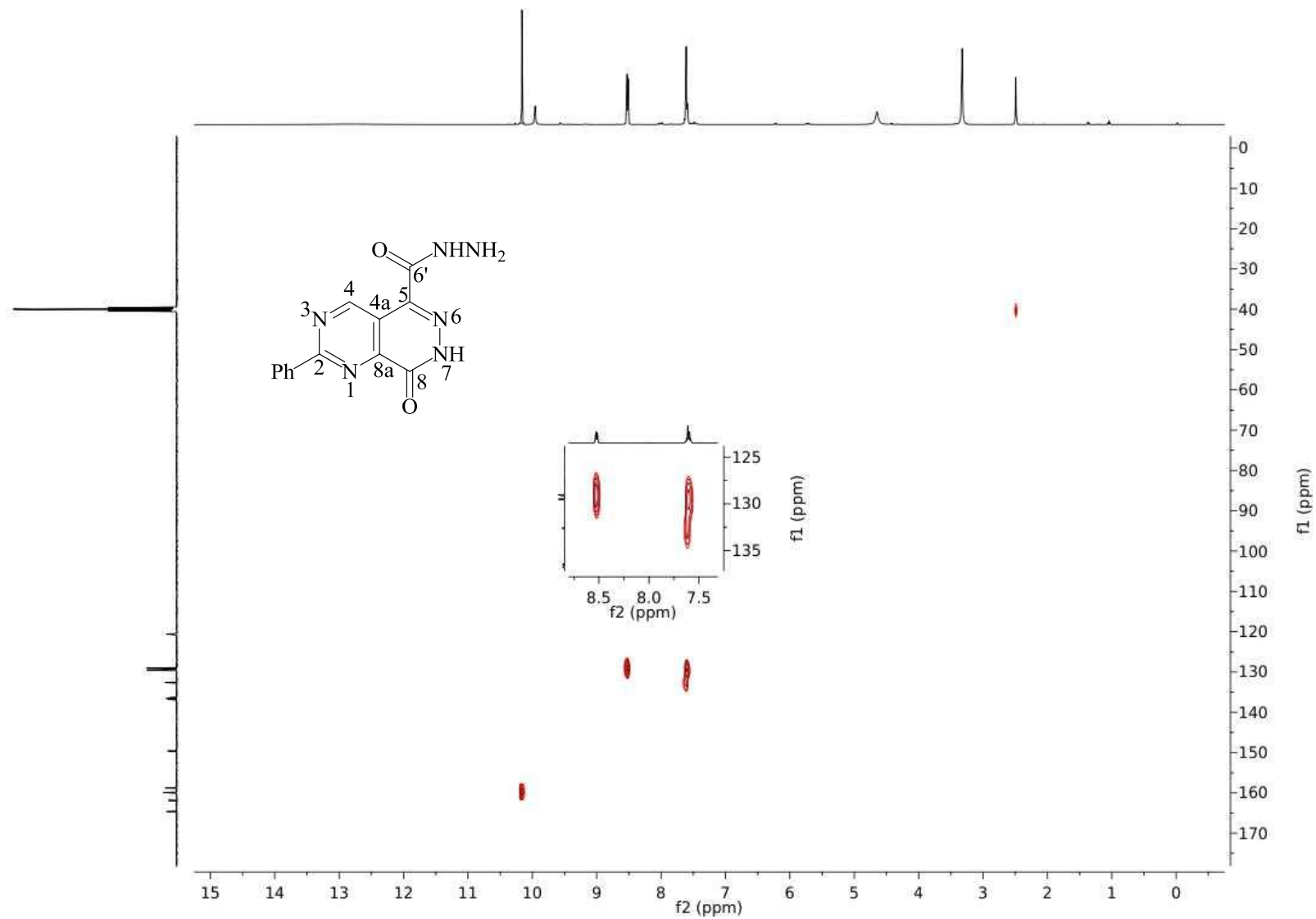


Figura 48. Espectro de RMN 2D HMBC da 5-carboidrazinil-2-fenilpirimido[4,5-*d*]piridazin-8(7*H*)-ona (**7a**) em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

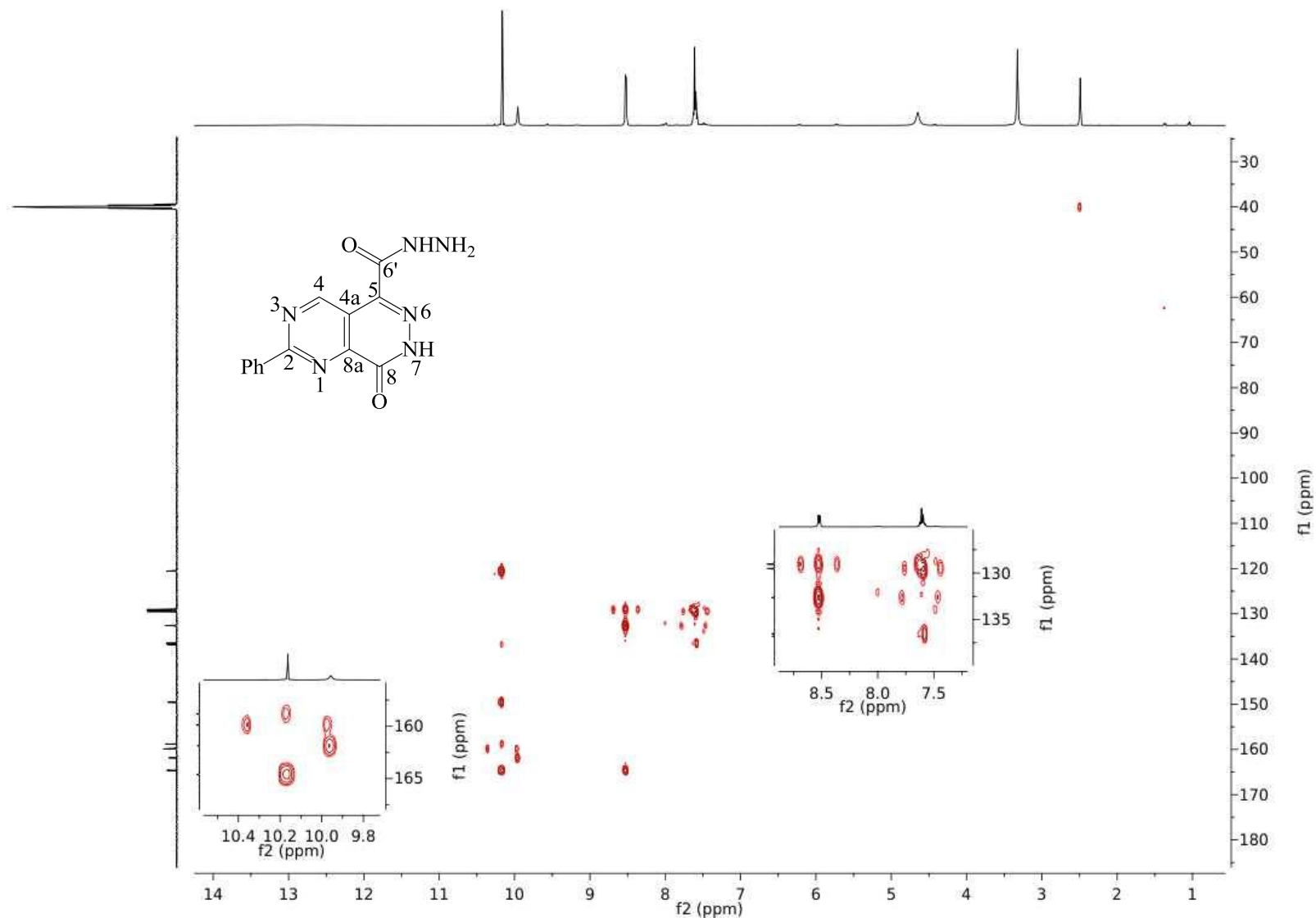


Figura 49. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5-carboidrazinil-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5-d]piridazin-8-ona (**7c**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

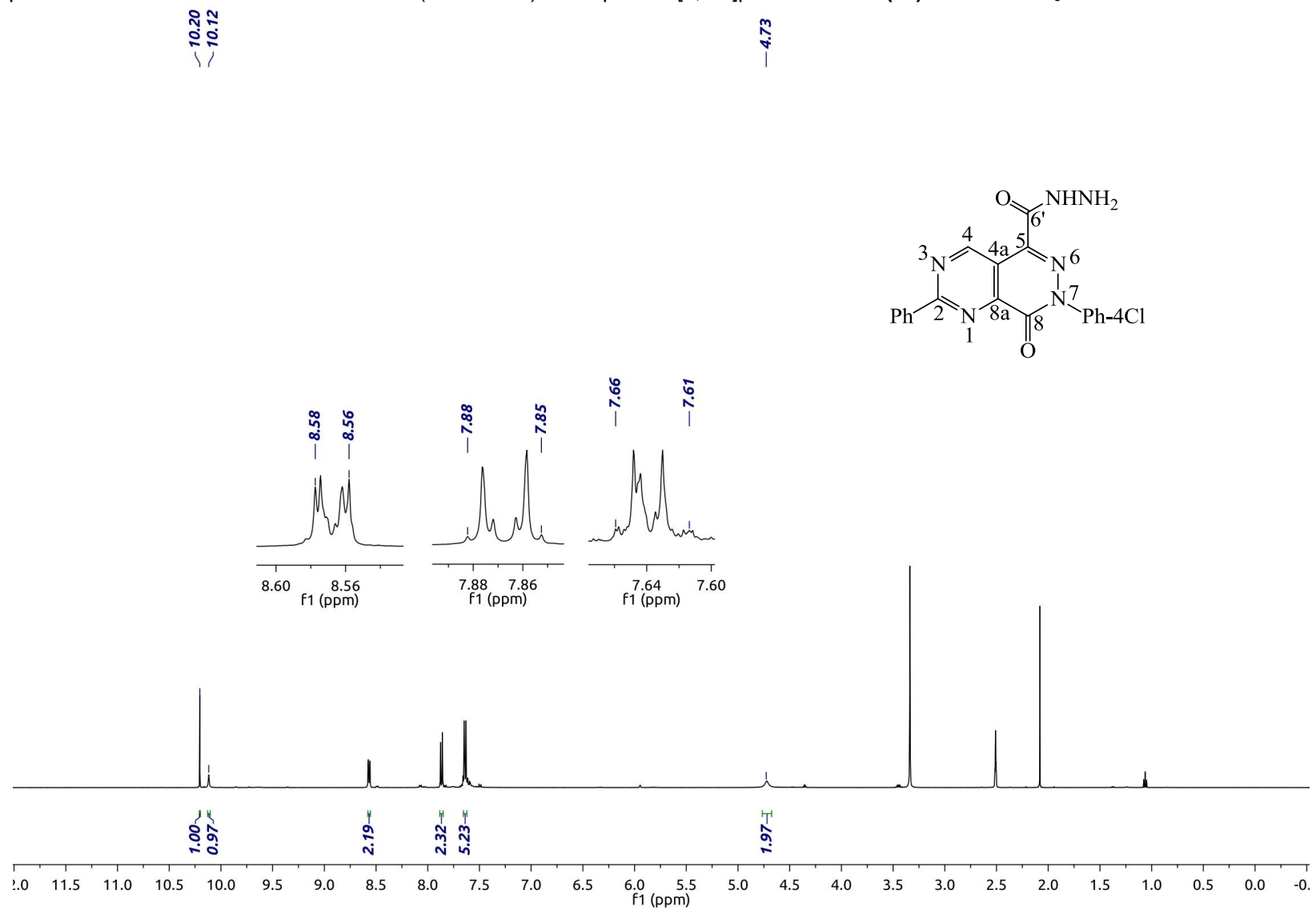


Figura 50. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 5-carboidrazinil-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5-*d*]piridazin-8-ona (**7c**) em  $\text{DMSO-}d_6$ .

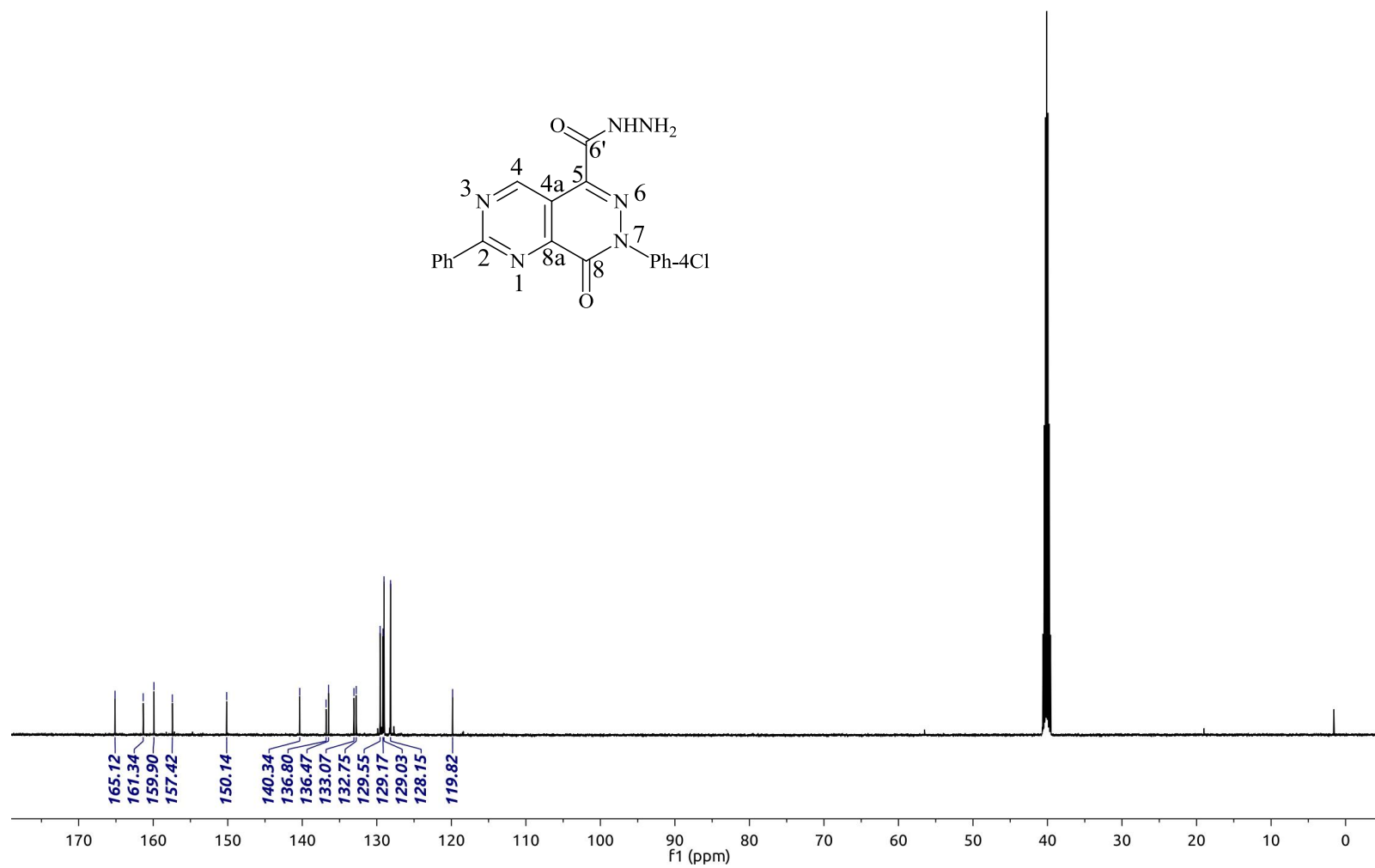


Figura 51. Espectro de RMN 2D de HSQC da 5-carboidrazinil-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5-d]piridazin-8-ona (**7c**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

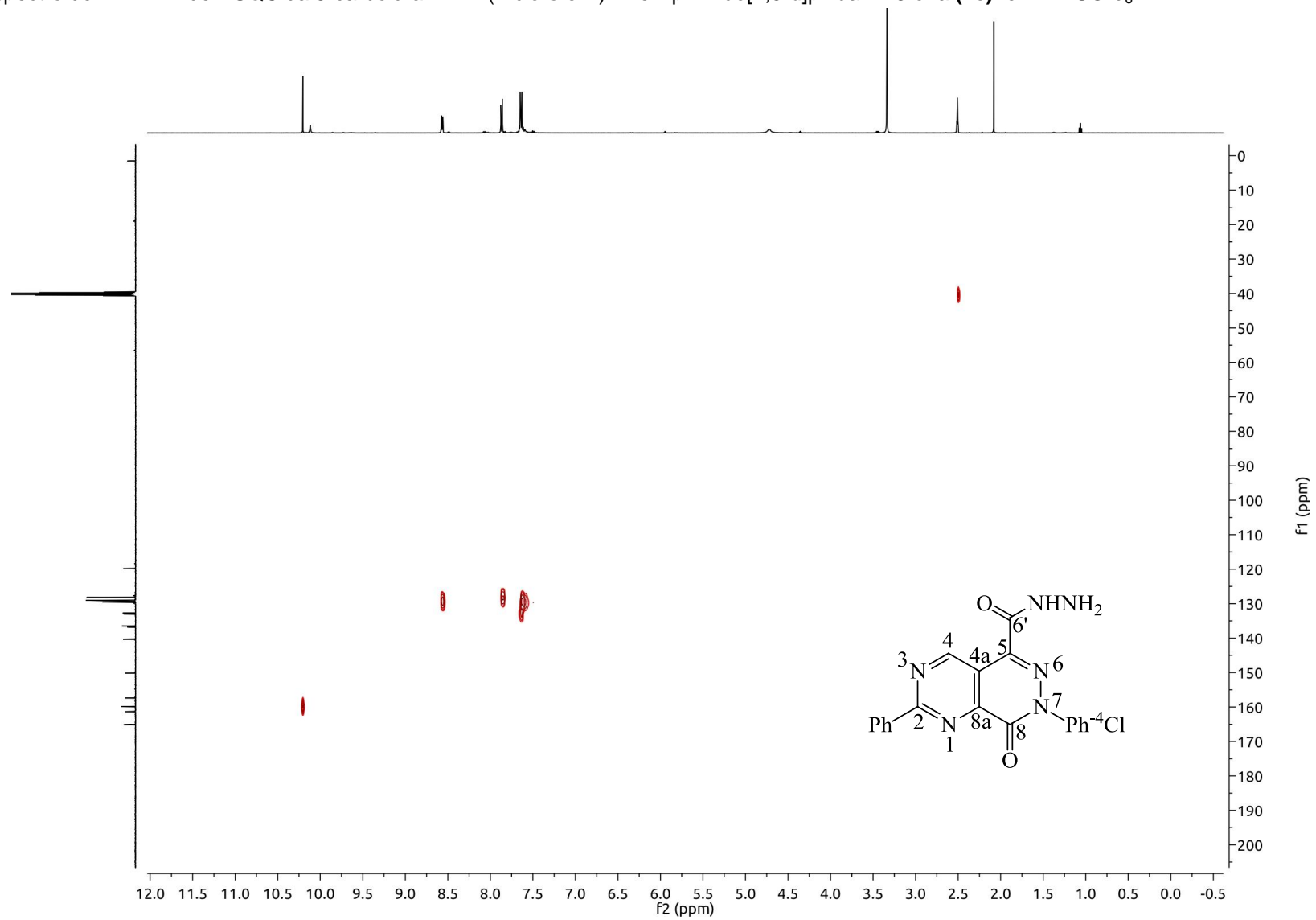






Figura 53. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5-carboidrazinil-2-fenilpirimido[4,5-d][1,2]oxazin-8-ona (**9**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

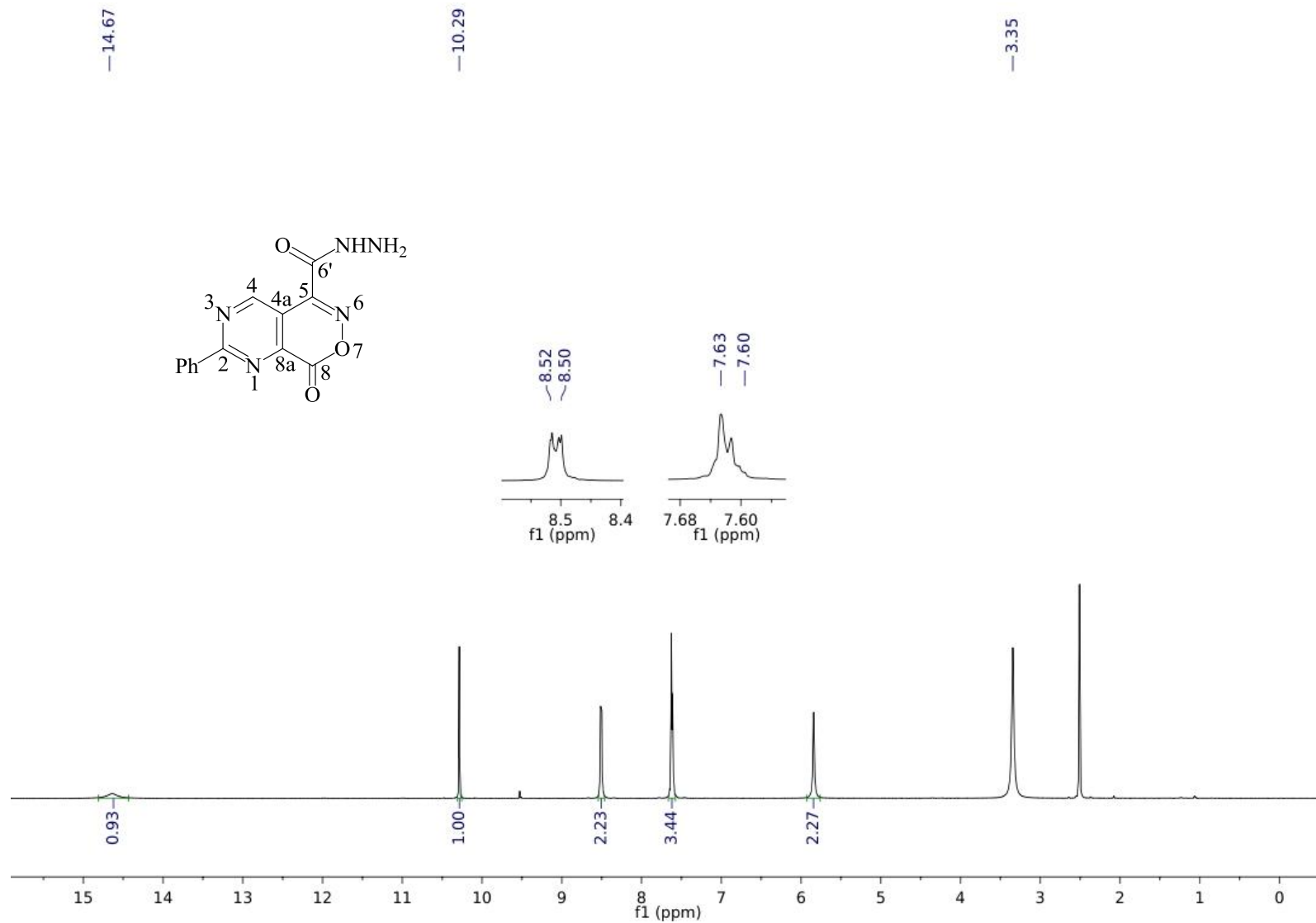


Figura 54. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 5-carboidrazinil-2-fenilpirimido[4,5-d][1,2]oxazin-8-ona (**9**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

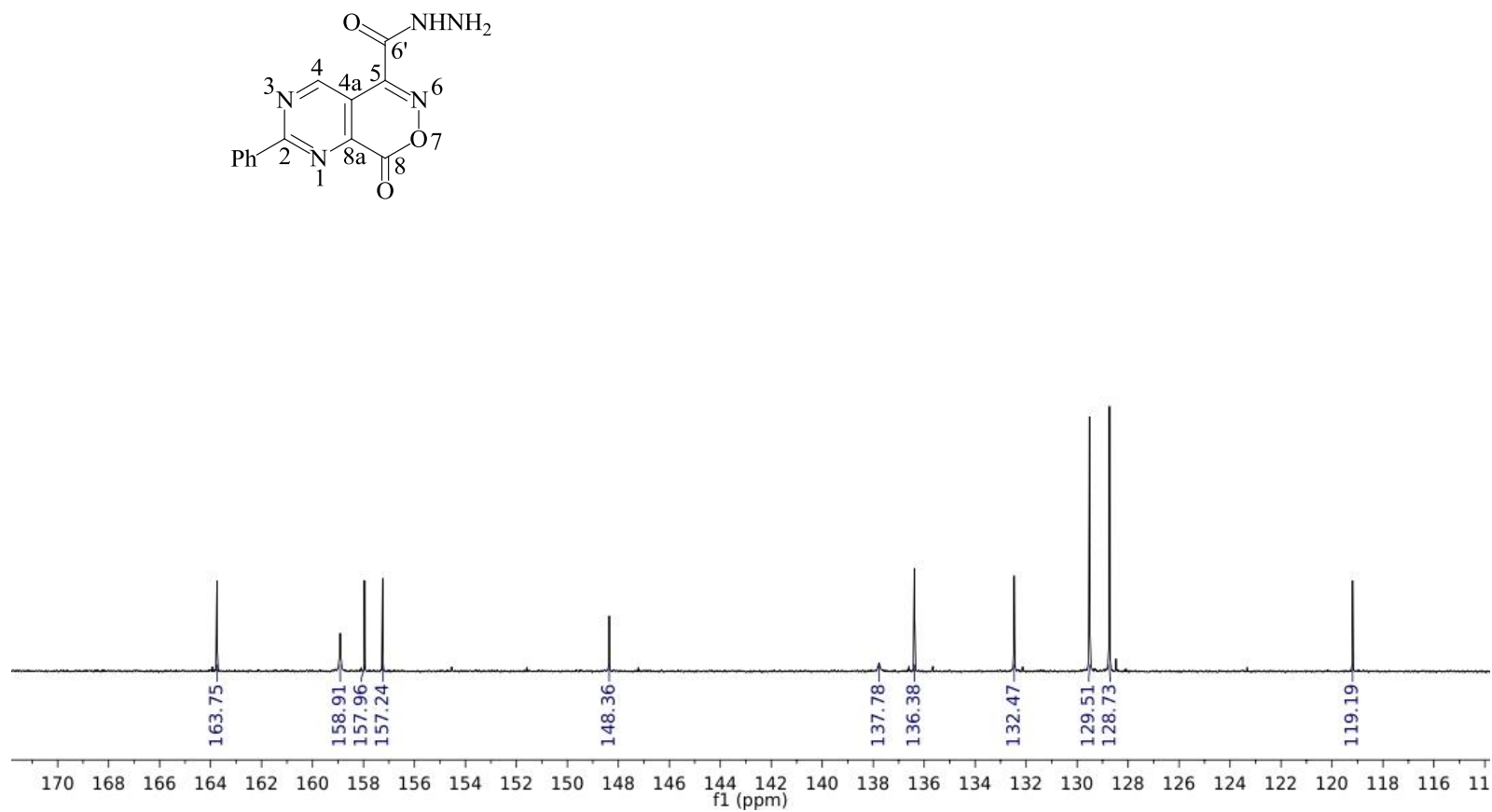


Figura 55. Espectro de RMN 2D de HSQC da 5-carboidrazinil-2-fenilpirimido[4,5-d][1,2]oxazin-8-ona (**9**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

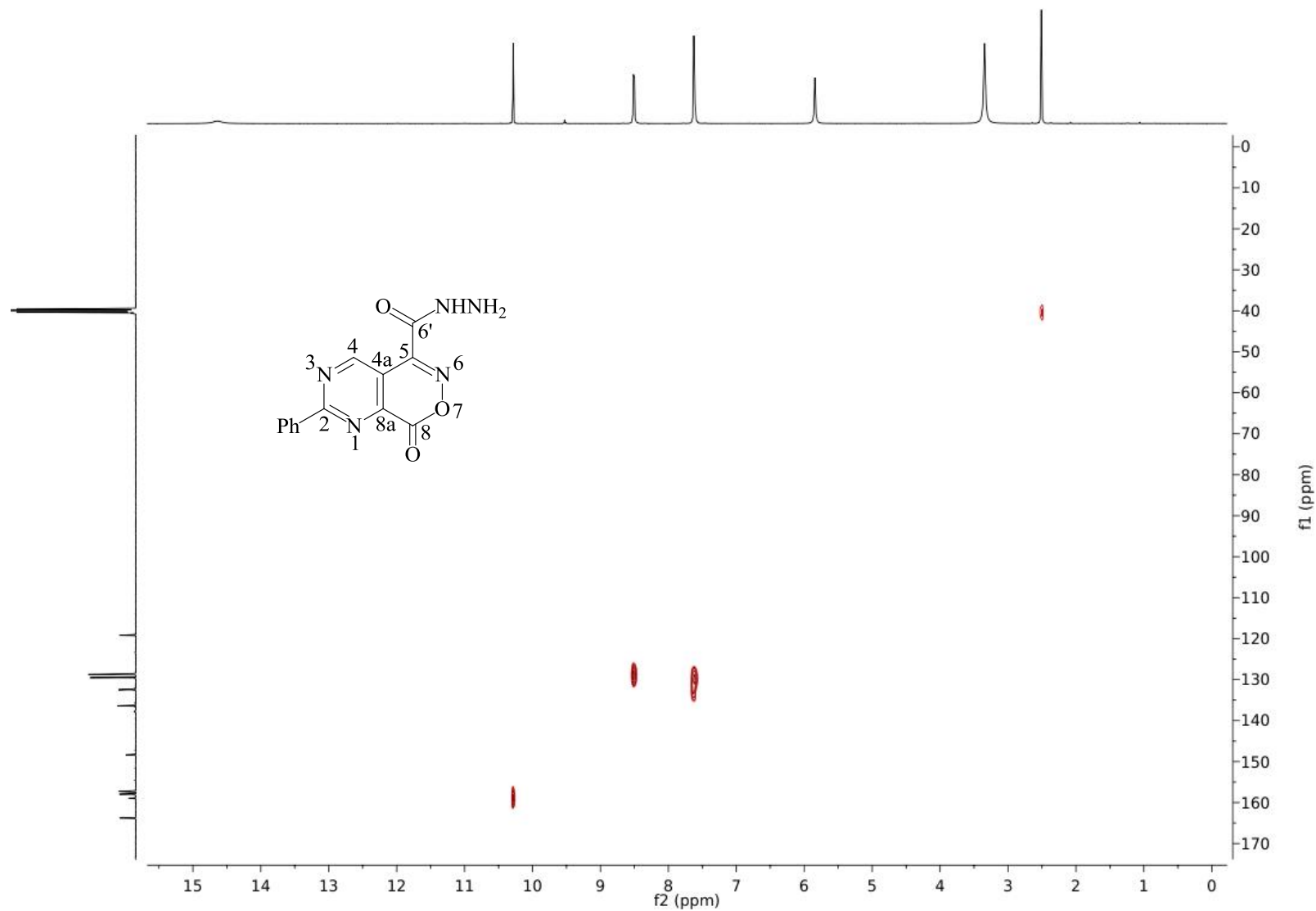


Figura 56. Espectro de RMN 2D de HMBC da 5-carboidrazinil-2-fenilpirimido[4,5-d][1,2]oxazin-8-ona (**9**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

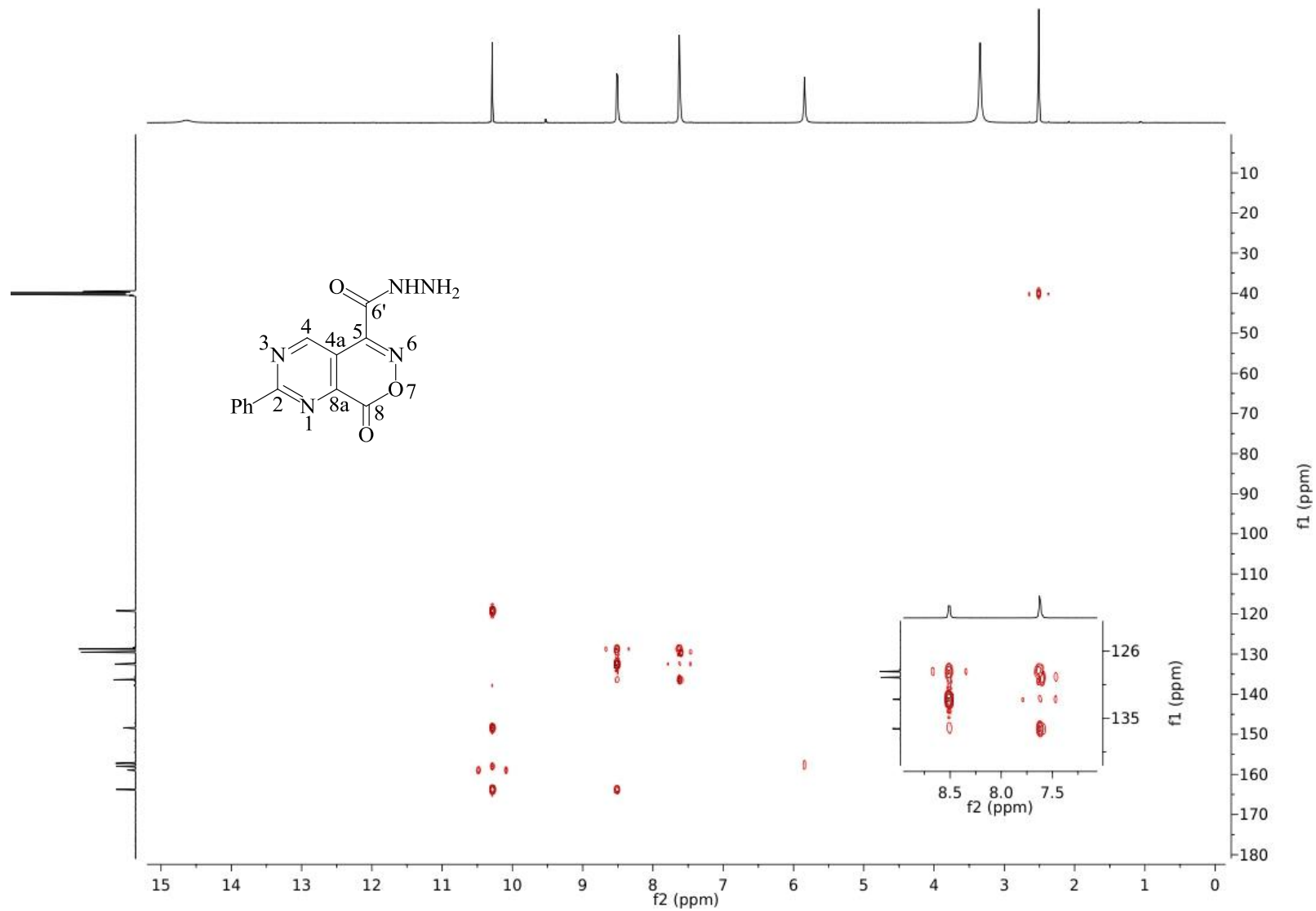


Figura 57. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-(4-carboidrazinil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1H)-ona (**10**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

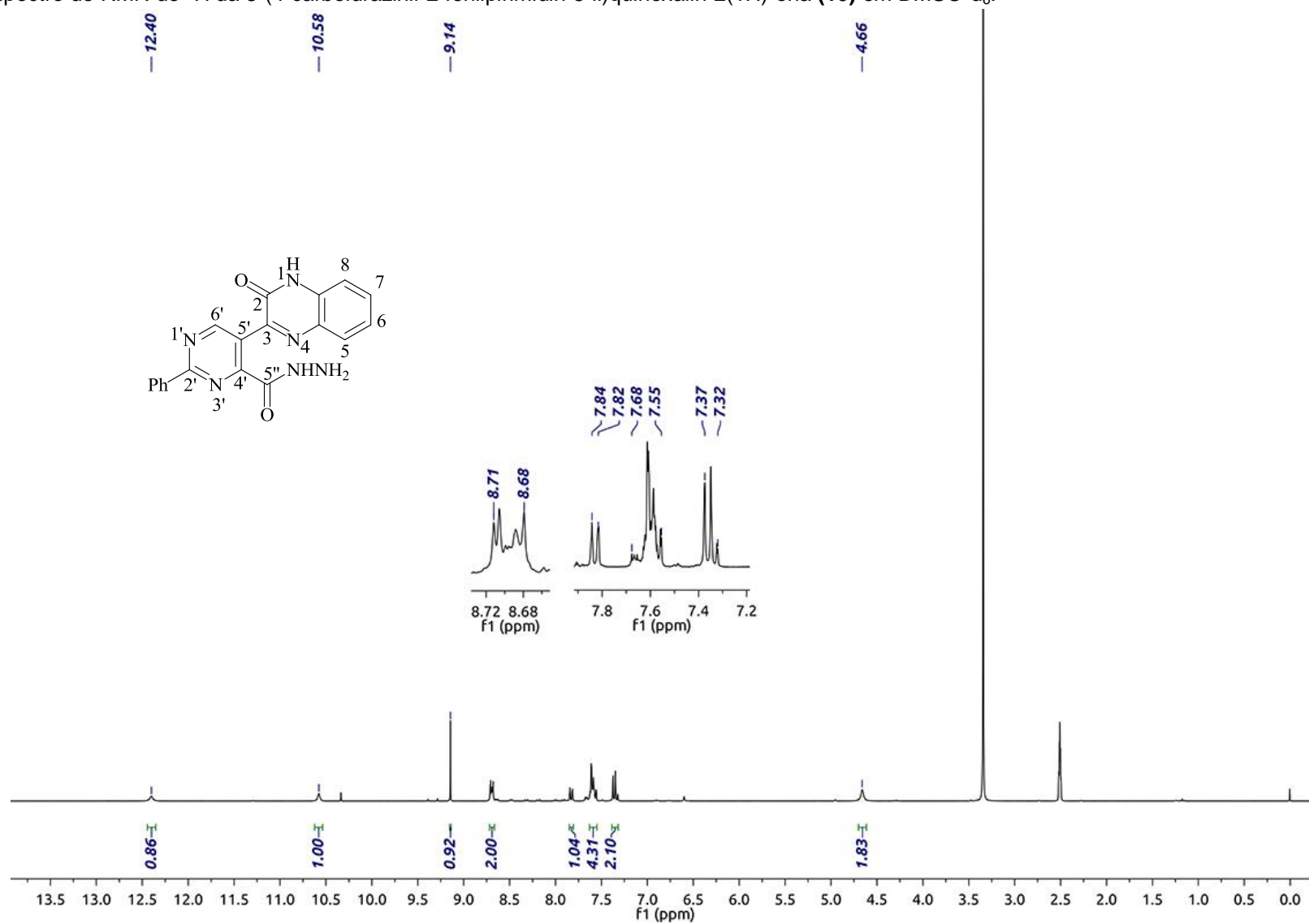


Figura 58. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-(4-carboidrazinil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1H)-ona (**10**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

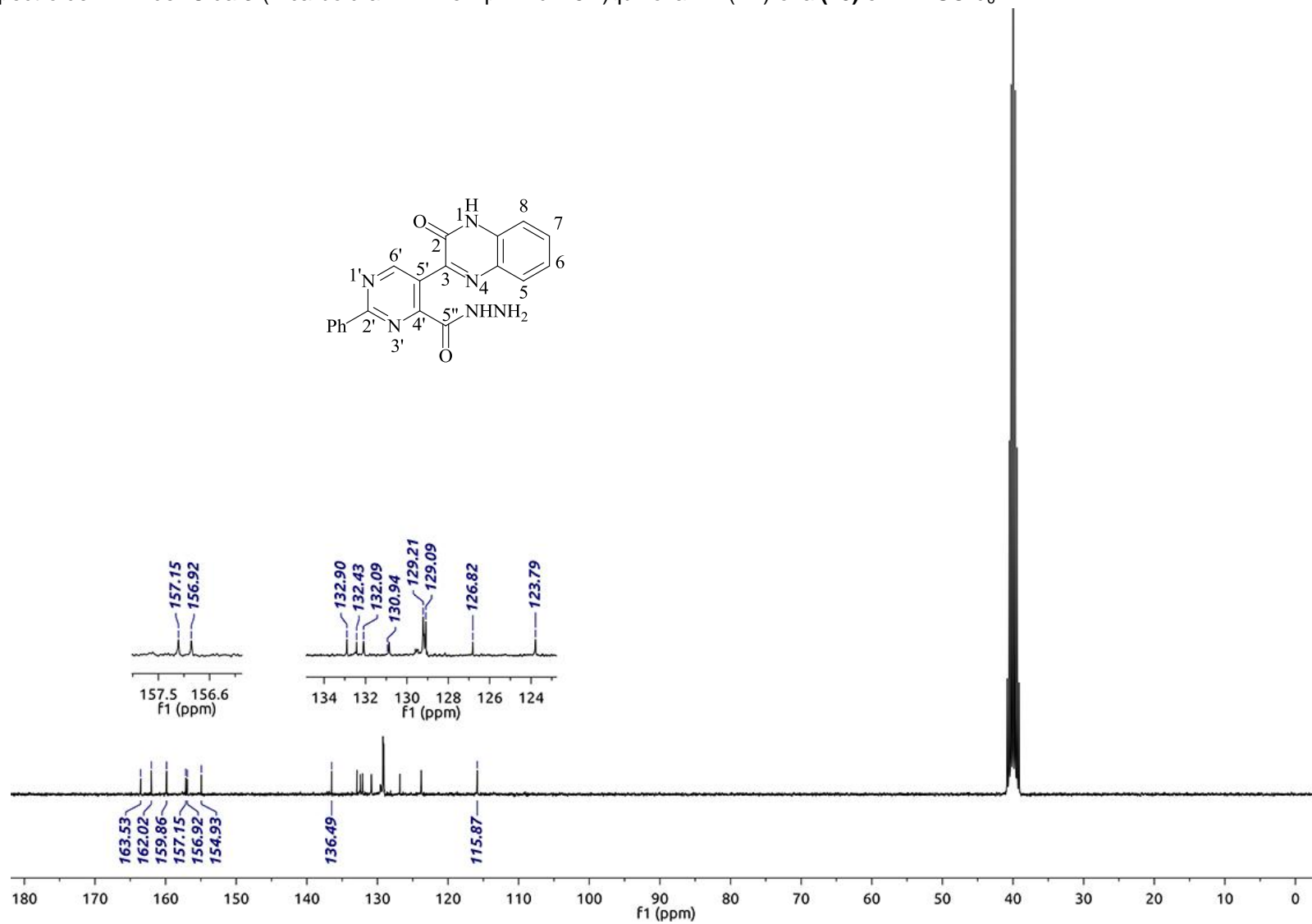


Figura 59. Espectro de RMN 2D de HSQC da 3-(4-carboidrazinil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1H)-ona (**10**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

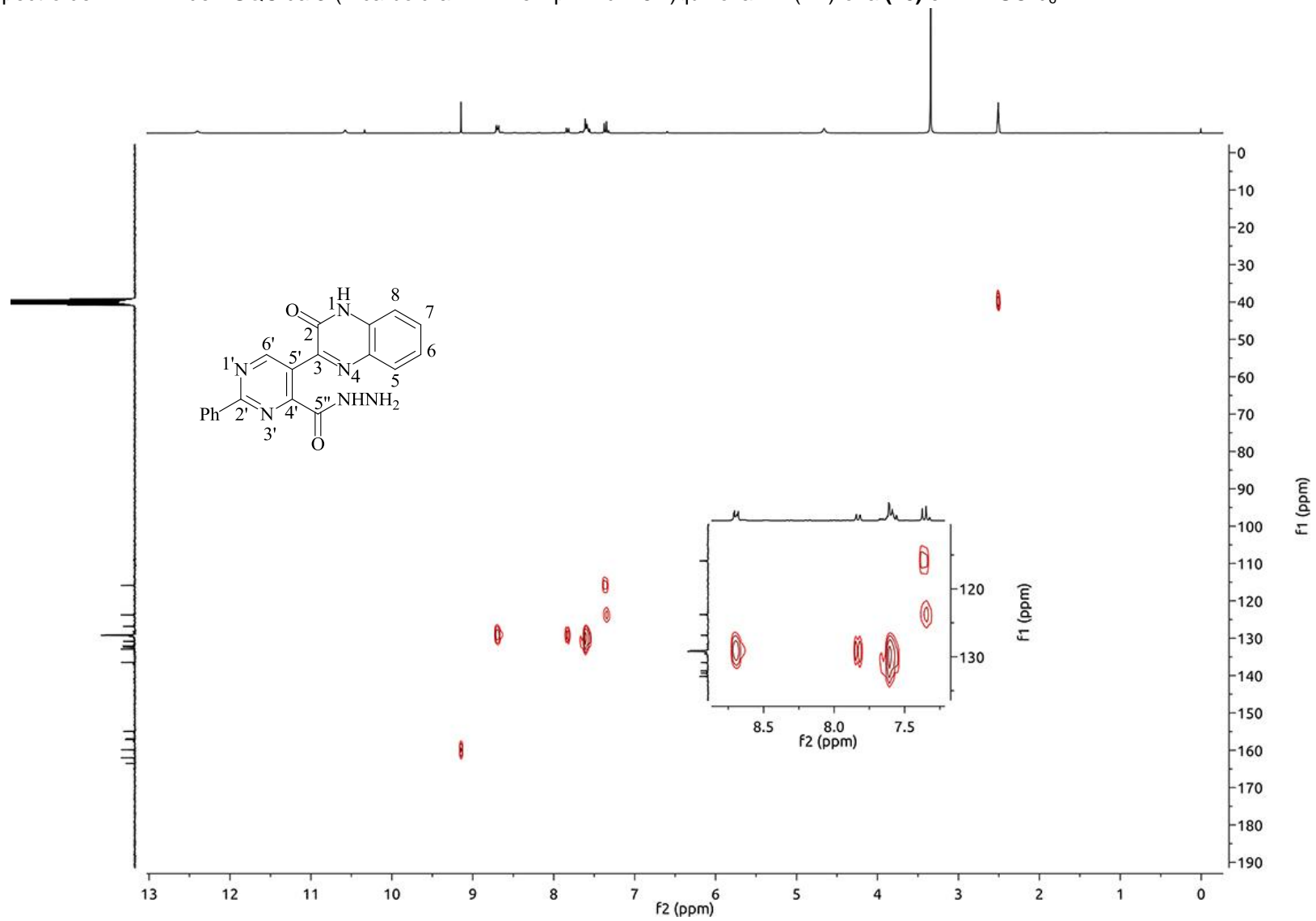


Figura 60. Espectro de RMN 2D de HMBC da 3-(4-carboidrazinil-2-fenilpirimidin-5-il)quinoxalin-2(1H)-ona (10) em DMSO-d<sub>6</sub>.

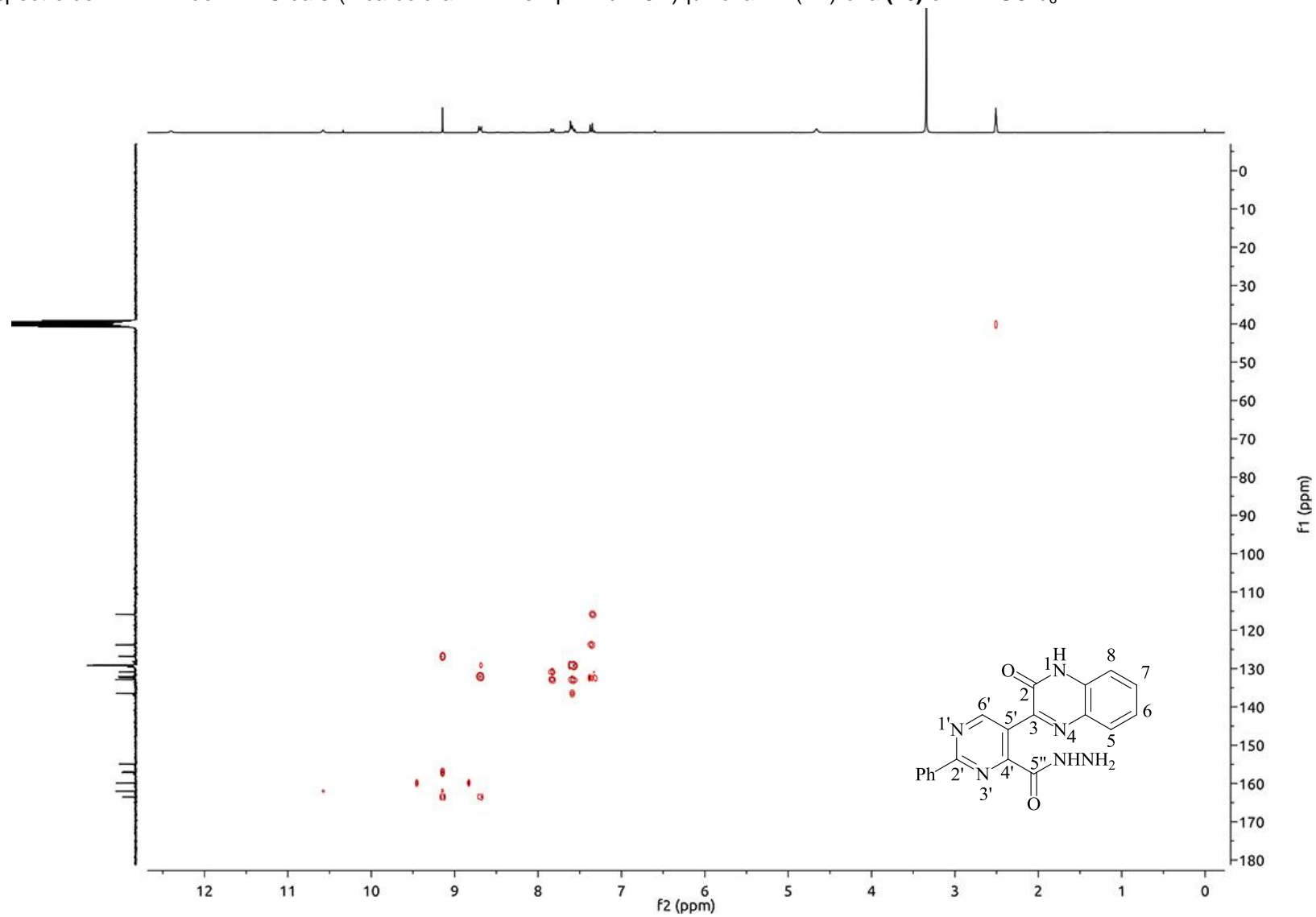




Figura 61. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5-carbo-[(2E)-2-benzilidenidrazinil]-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5-d]piridazin-8-ona (**8c**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

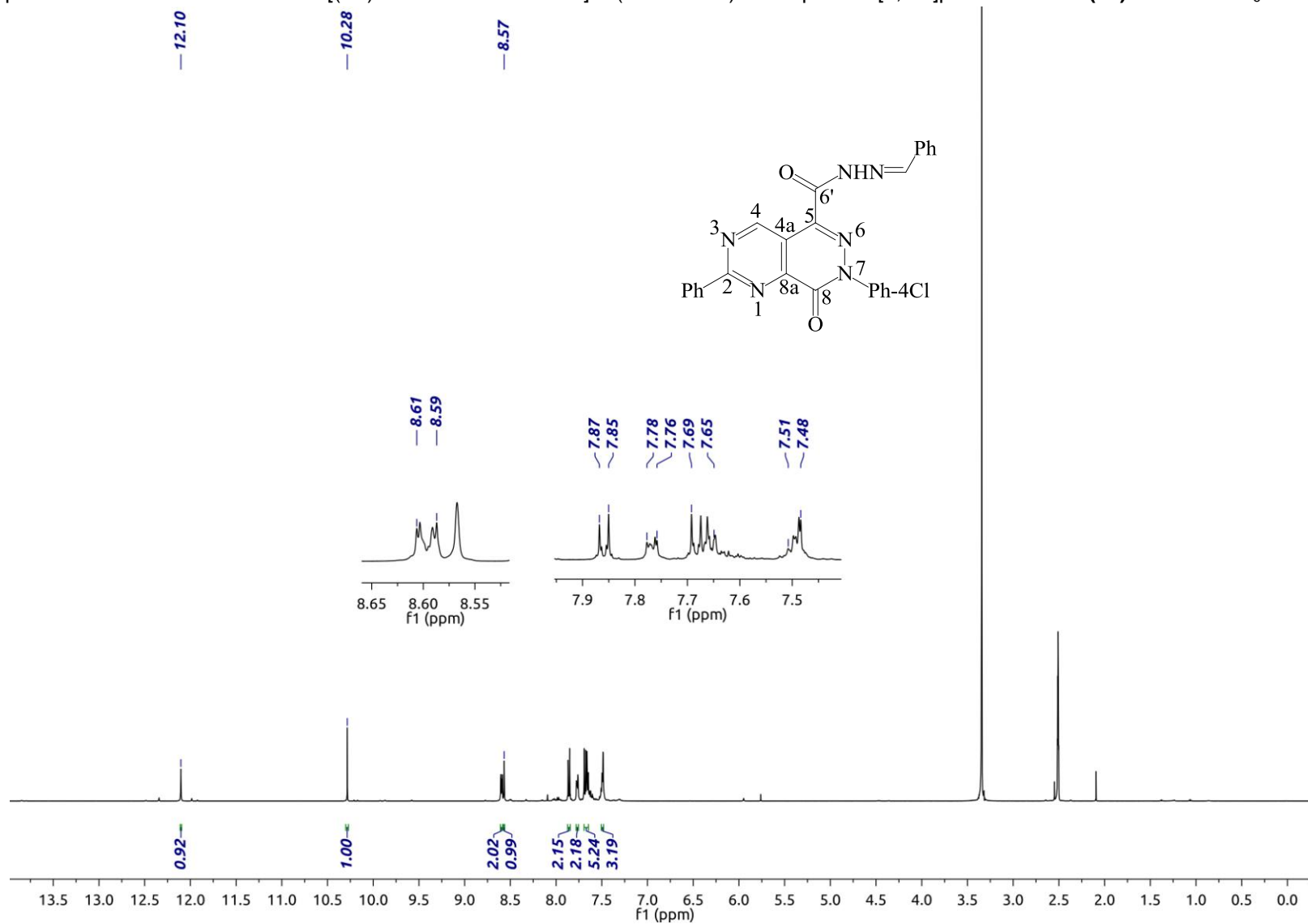


Figura 62. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 5-carbo-[(2E)-2-benzilidenidrazinil]-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5-d]piridazin-8-ona (**8c**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

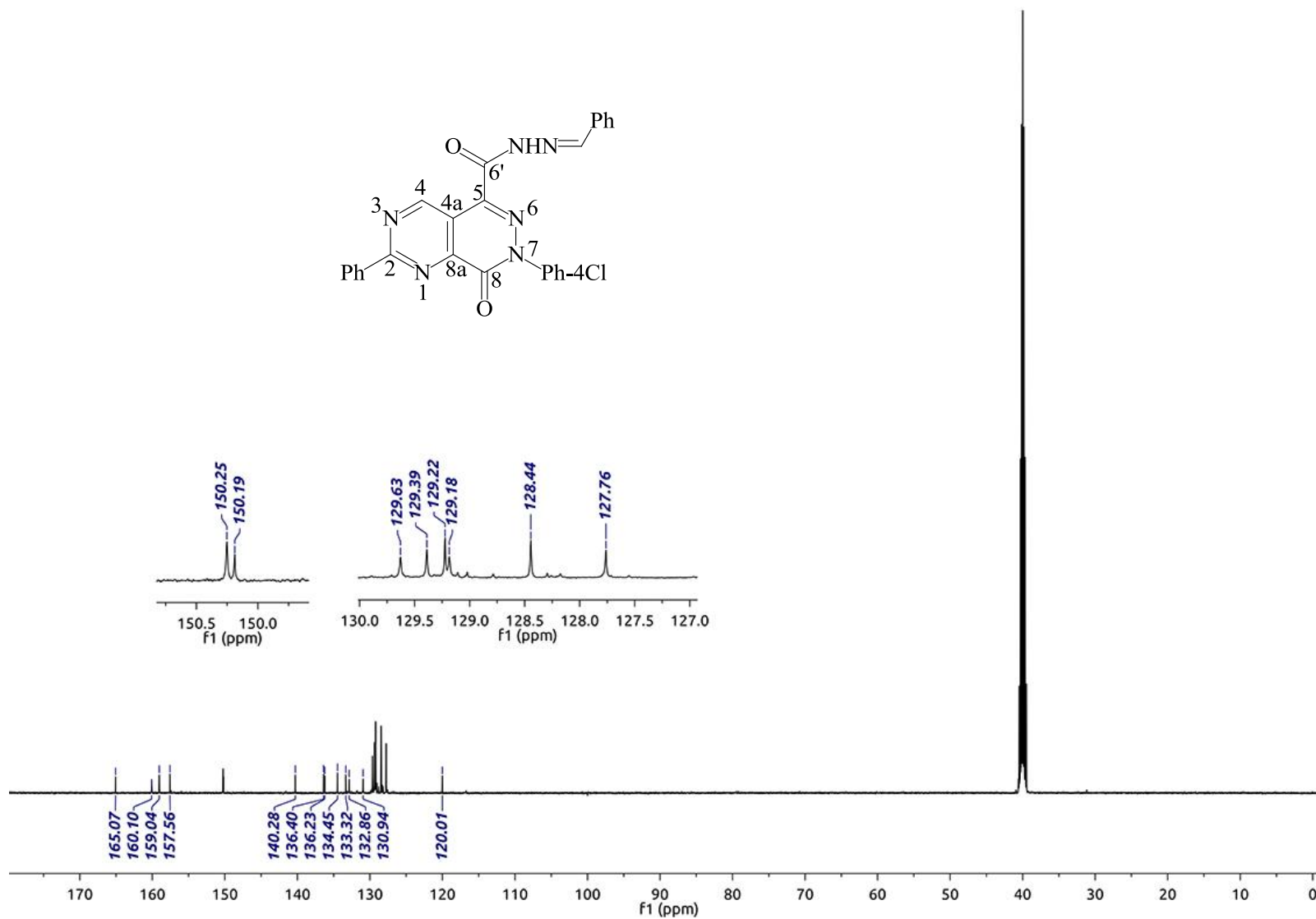


Figura 63. Espectro de RMN 2D de HMBC da 5-carbo-[(2E)-2-benzilidenoidrazinil]-7-(4-clorofenil)-2-fenilpirimido[4,5-d]piridazin-8-ona (**8c**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

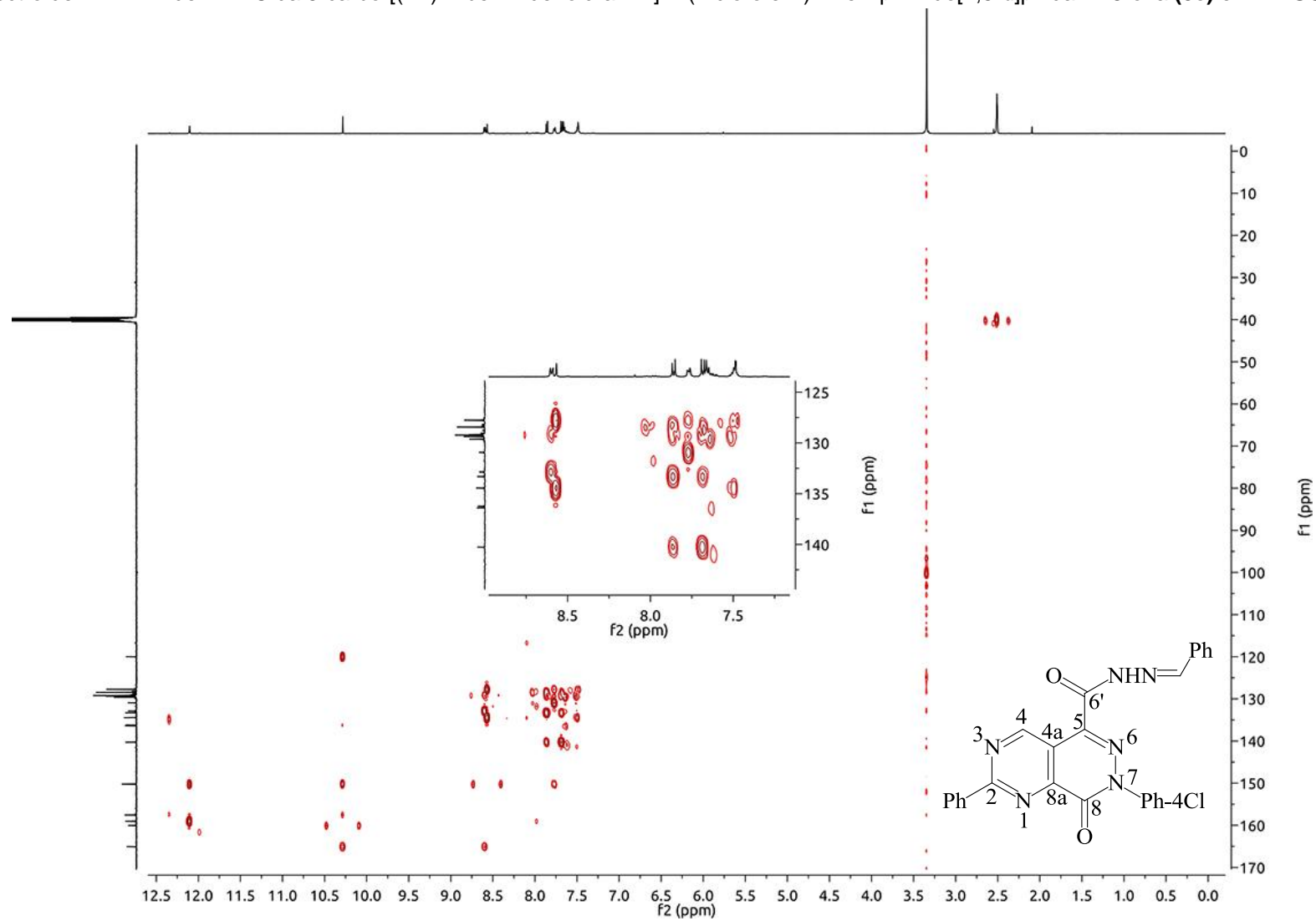


Figura 64. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da *N'*-(2-hidrazonopropanoil)-*N,N*-dimetilhidrazonoformamida (**12a**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

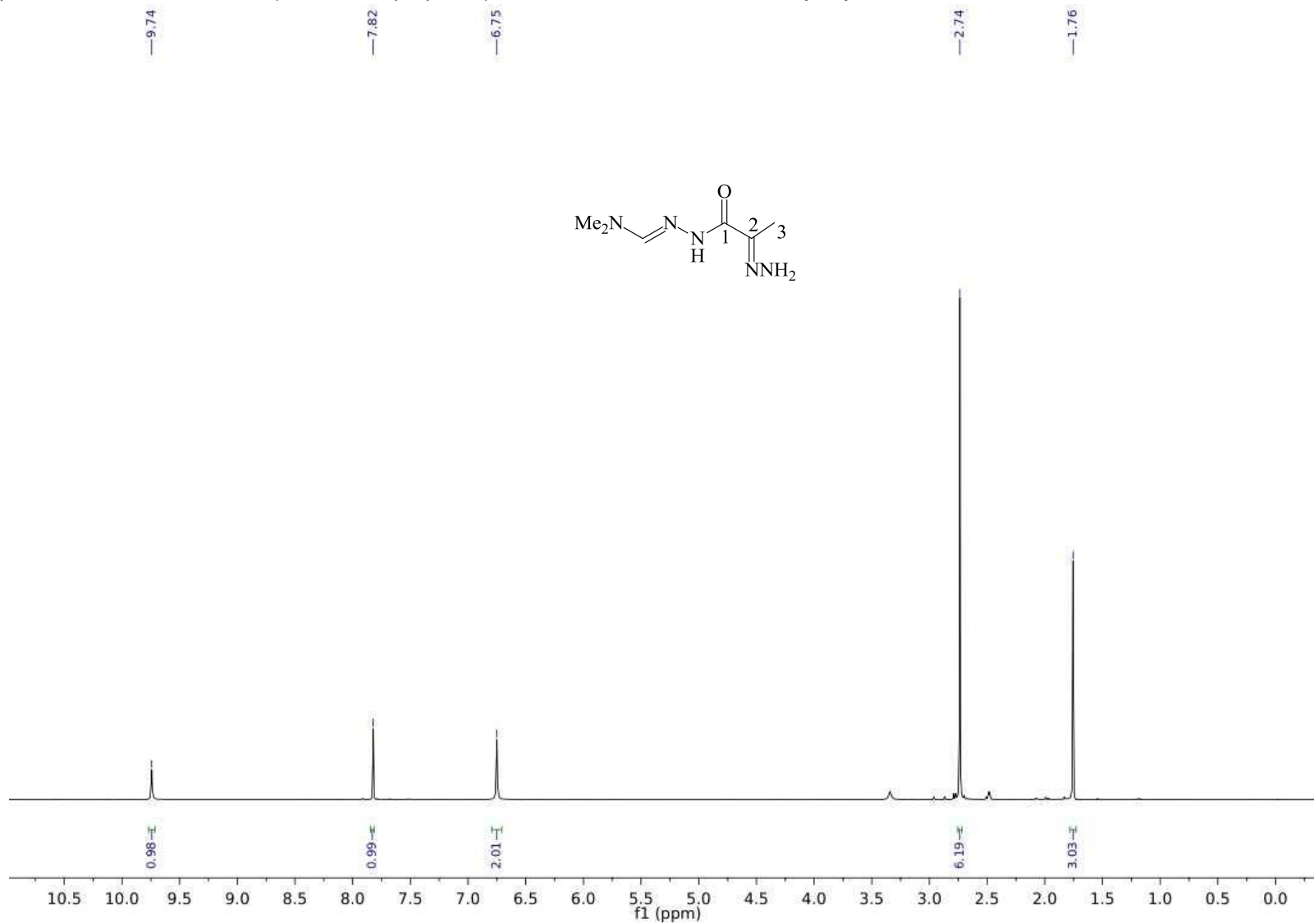


Figura 65. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da *N*'-(2-hidrazonopropanoil)-*N,N*-dimetilidrazonoformamida (**12a**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

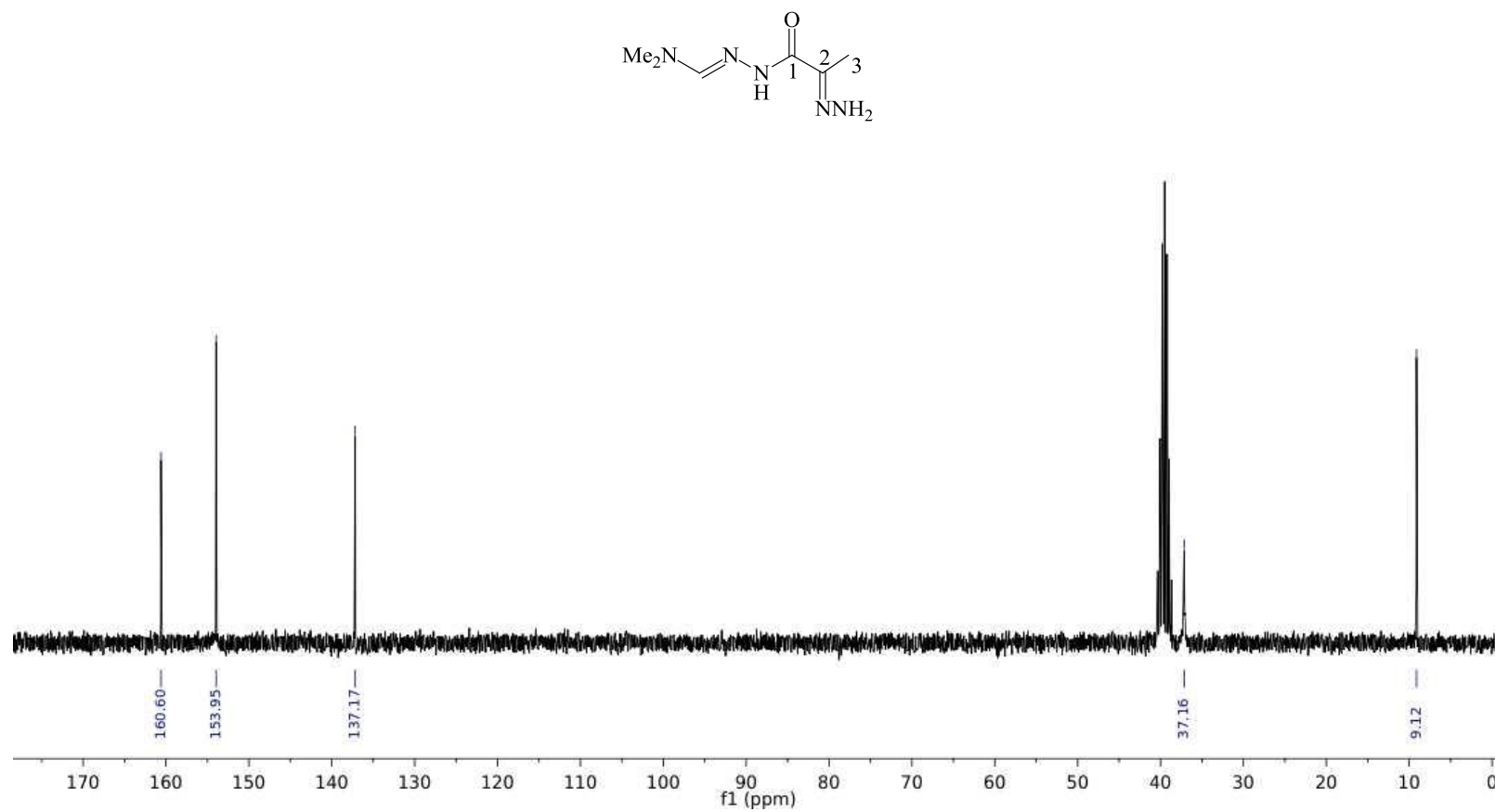


Figura 66. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da *N*-(2-hidrazonopropanoil)-*N,N*-dimetilhidrazonoacetamida (**12b**) em  $\text{CDCl}_3$ .

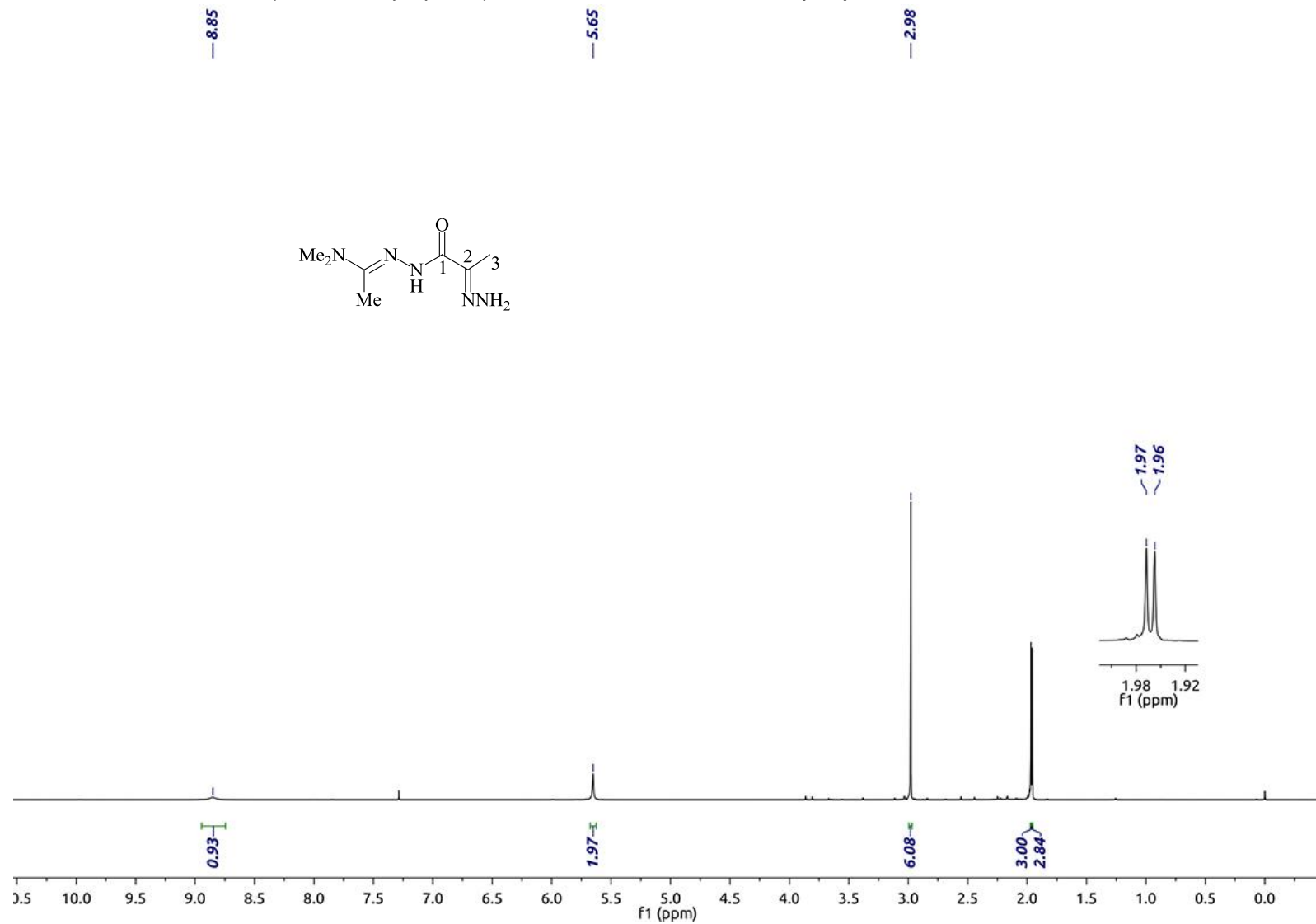


Figura 67. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da *N*-(2-hidrazonopropanoil)-*N,N*-dimetilhidrazonoacetamida (**12b**) em  $\text{CDCl}_3$ .

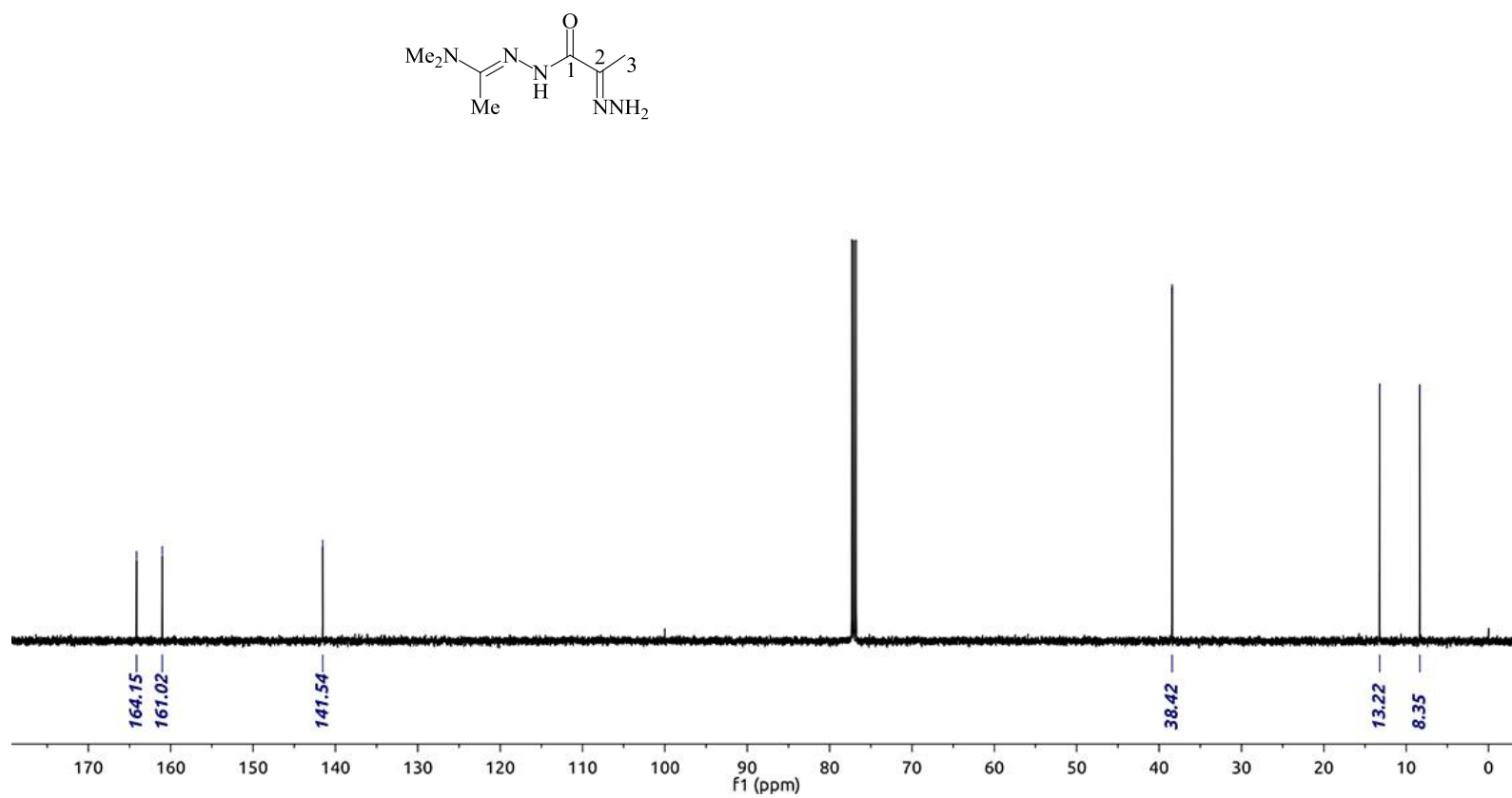
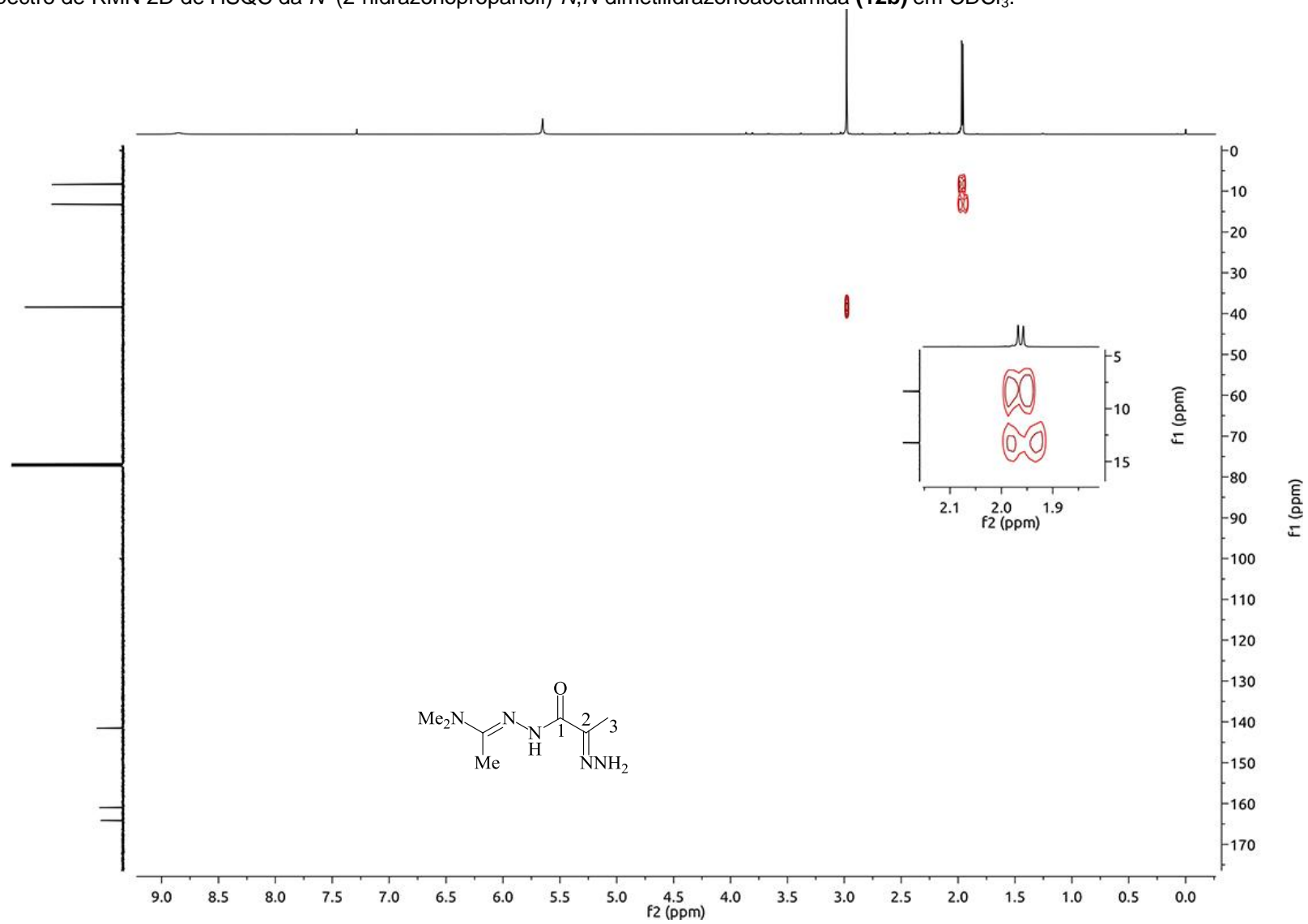


Figura 68. Espectro de RMN 2D de HSQC da *N*-(2-hidrazonopropanoil)-*N,N*-dimetilidrazonoacetamida (**12b**) em CDCl<sub>3</sub>.







**Figura 70.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da *N'*-(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil)-1-oxopropan-2-ilideno]-*N,N*-dimetilidrazonofornamida (**13a**) em  $\text{CDCl}_3$ .

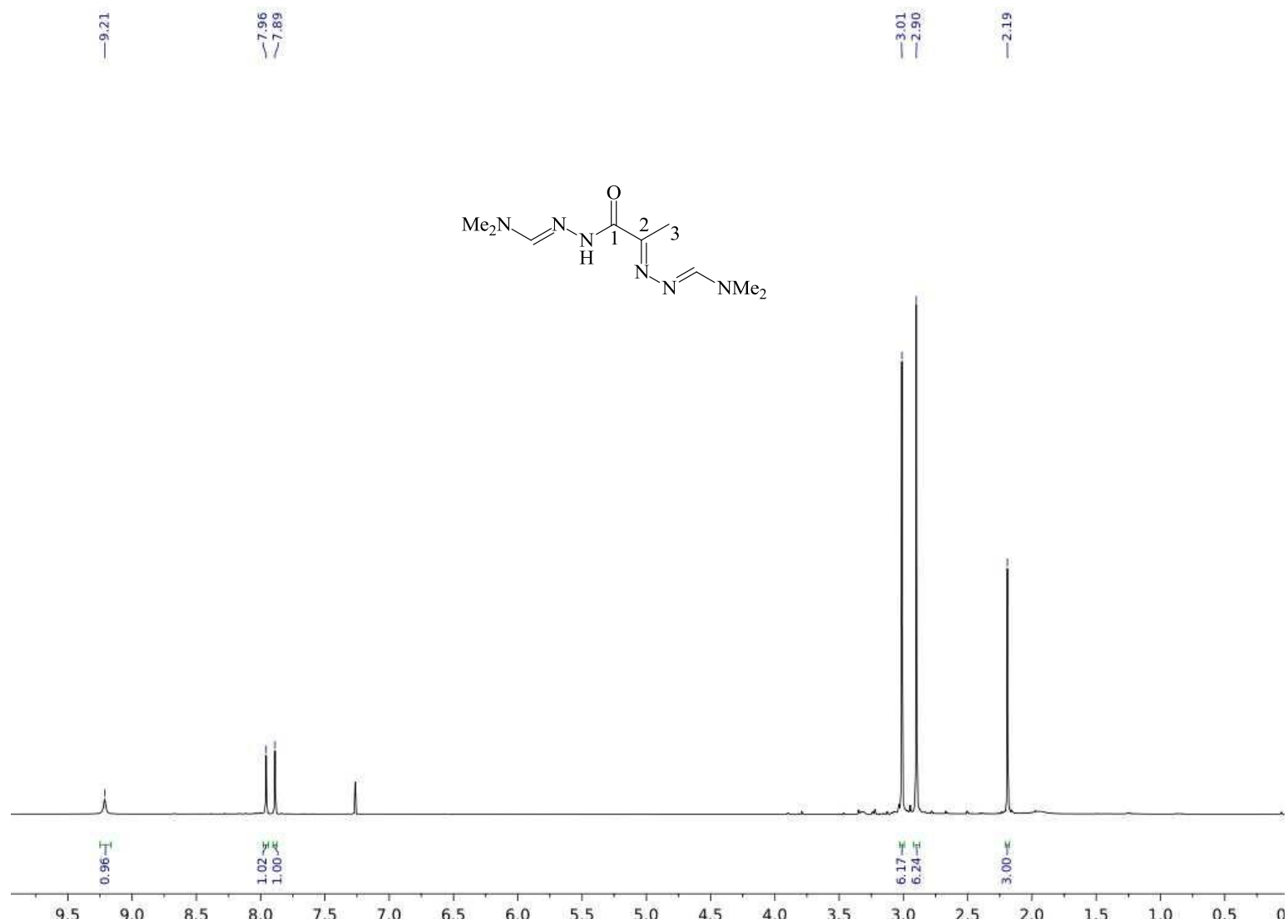


Figura 71. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da *N'*-[(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]-*N,N*-dimetilidrazonoformamida (**13a**) em  $\text{CDCl}_3$ .

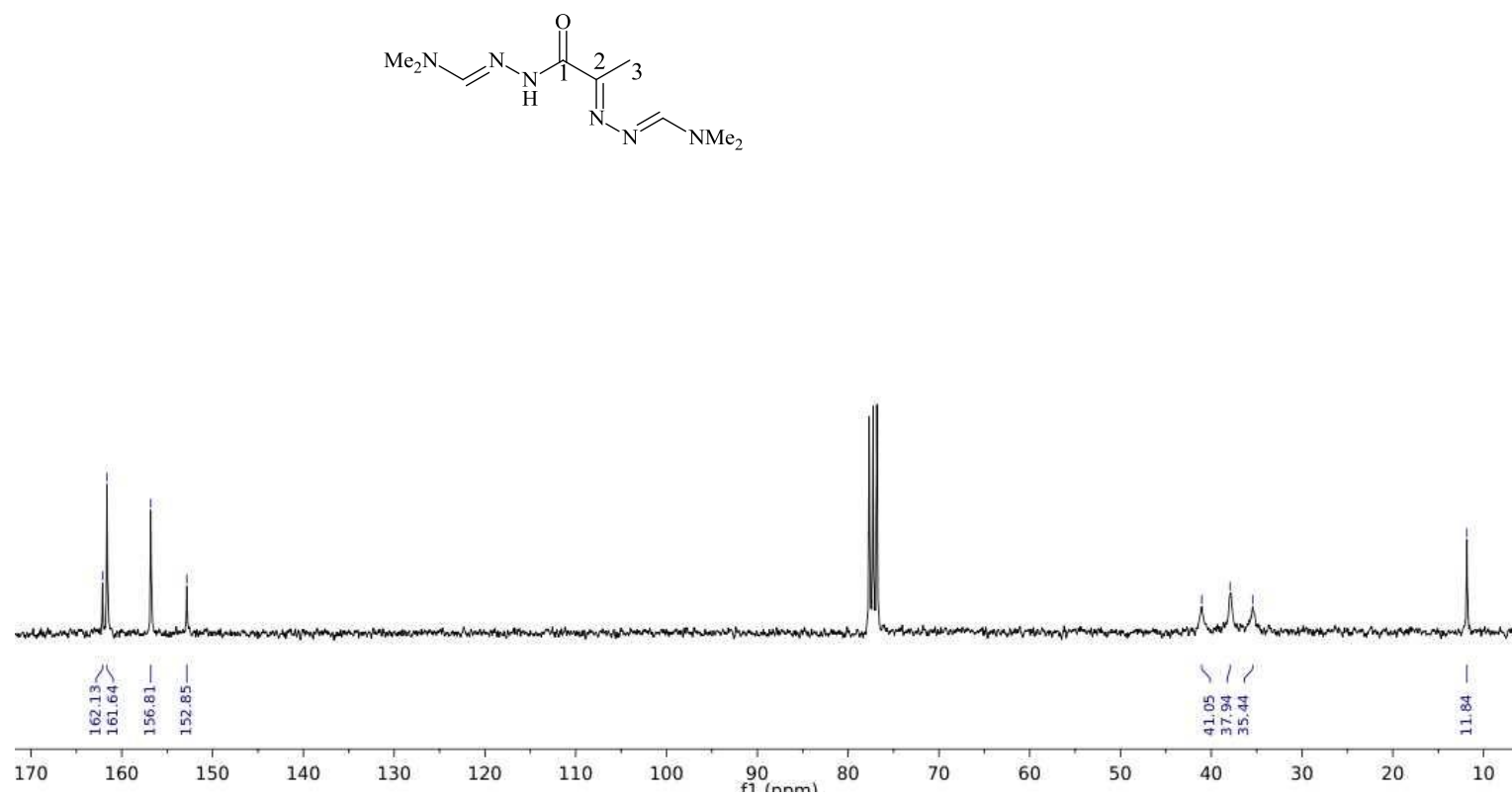


Figura 72. Espectro de RMN 2D de HSQC da *N'*-(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil)-1-oxopropan-2-ilideno]-*N,N*-dimetilidrazonoformamida (**13a**) em  $\text{CDCl}_3$ .

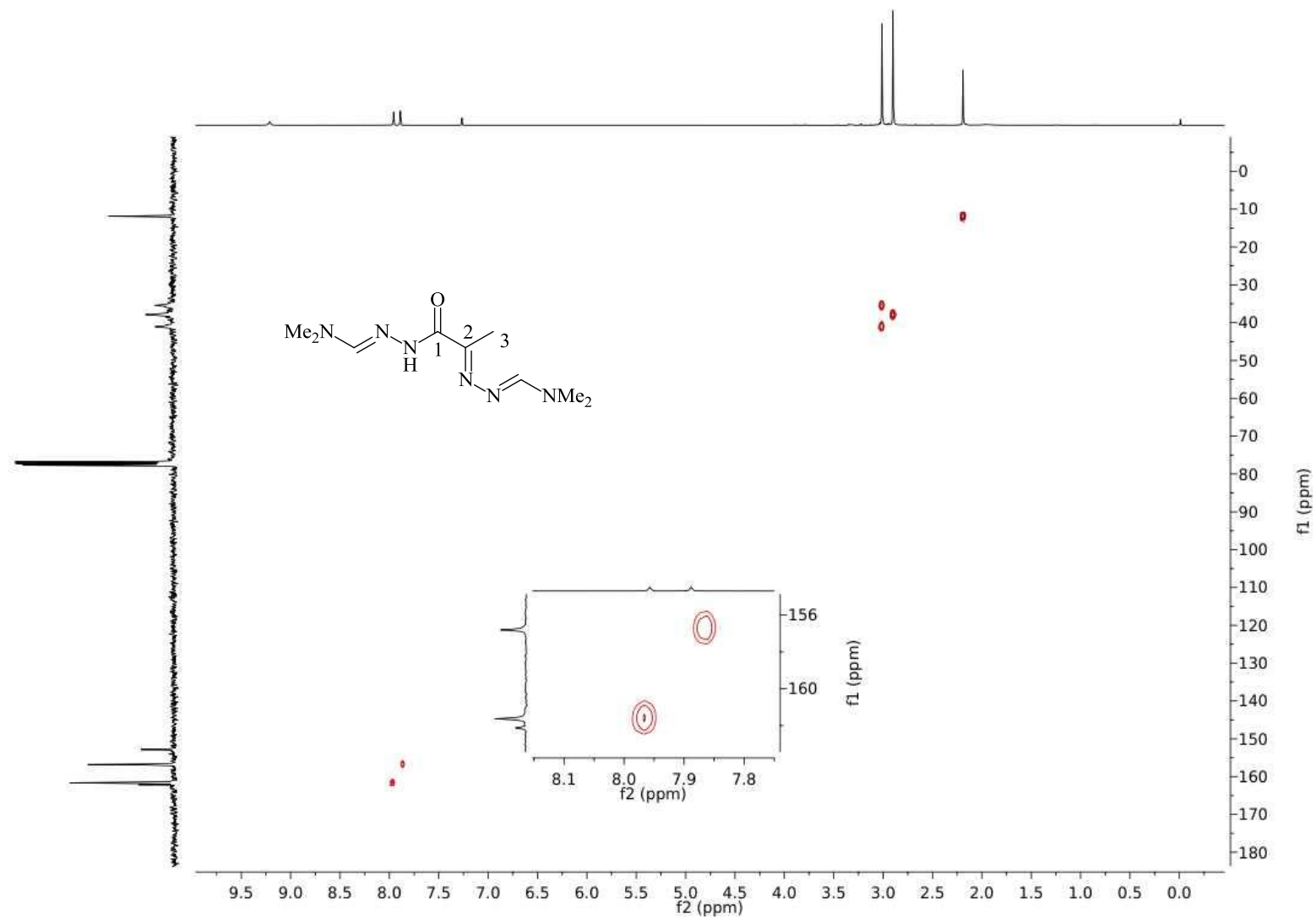


Figura 73. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da *N'*-(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil)-1-oxopropan-2-ilideno]-*N,N*-dimetilidrazonoacetamida (**13b**) em  $\text{CDCl}_3$ .

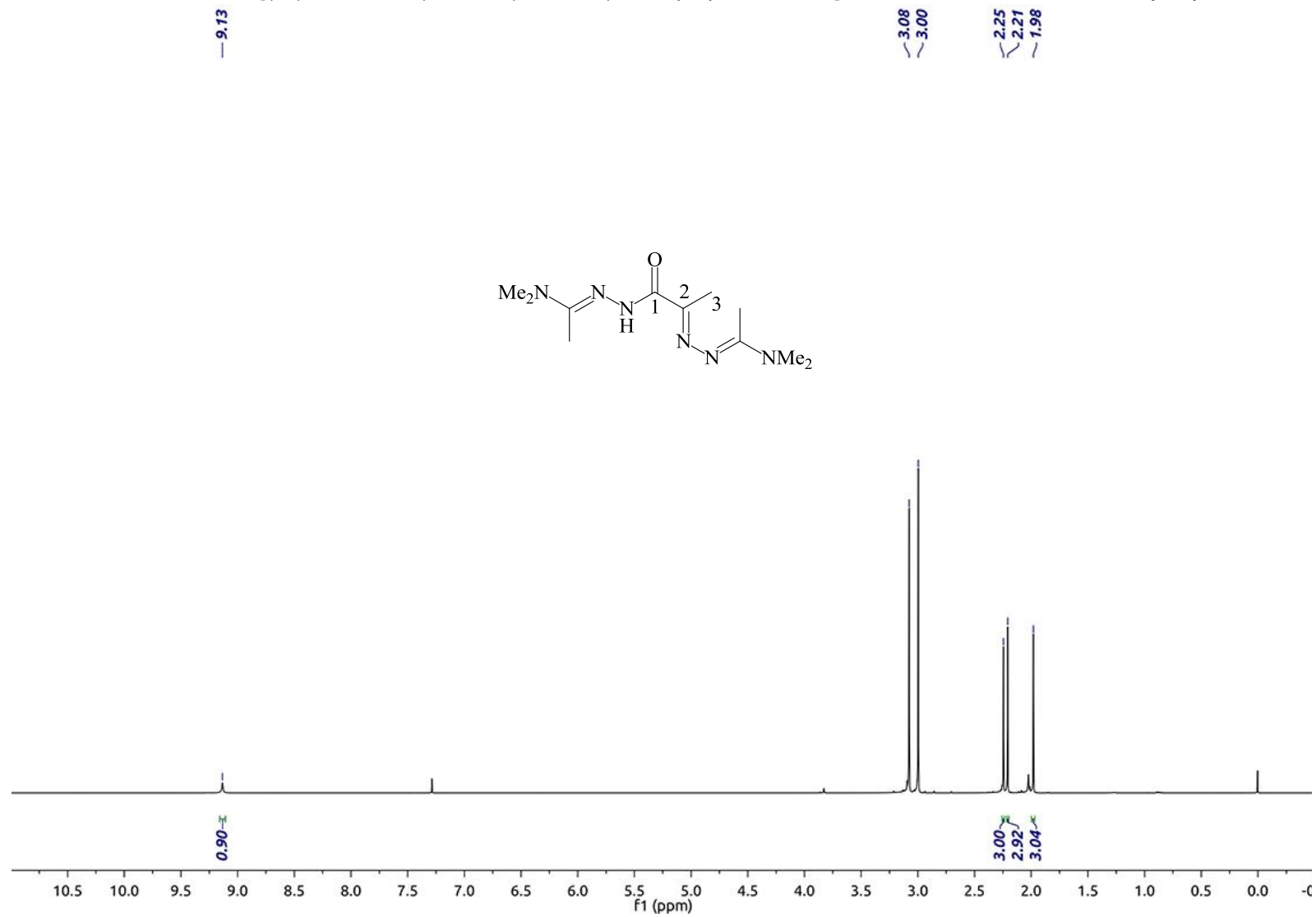


Figura 74. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da *N'*-(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil)-1-oxopropan-2-ilideno]-*N,N*-dimetilidrazonoacetamida (**13b**) em  $\text{CDCl}_3$ .

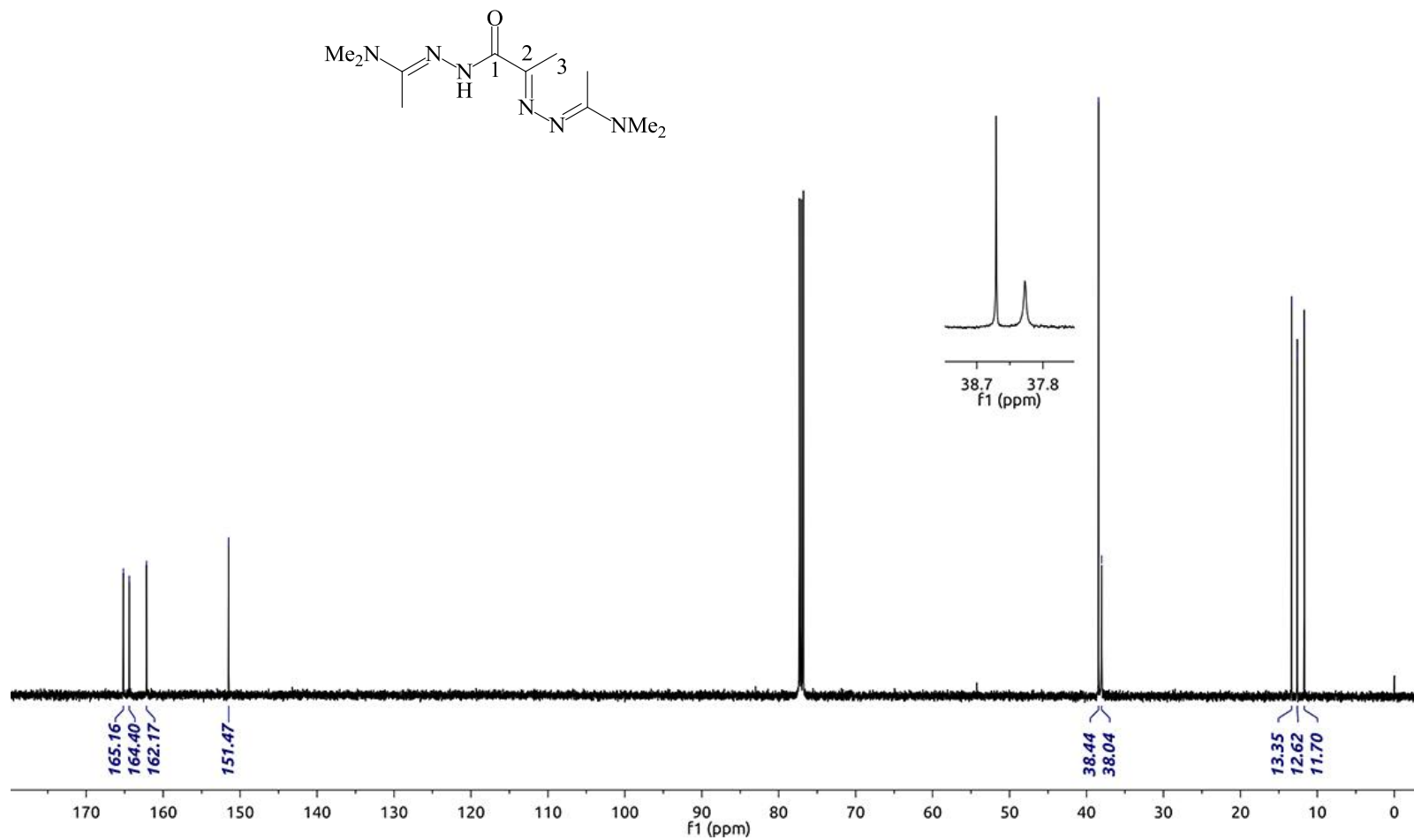


Figura 75. Espectro de RMN 2D de HSQC da *N'*-[(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]-*N,N*-dimetilidrazonoacetamida (**13b**) em CDCl<sub>3</sub>.

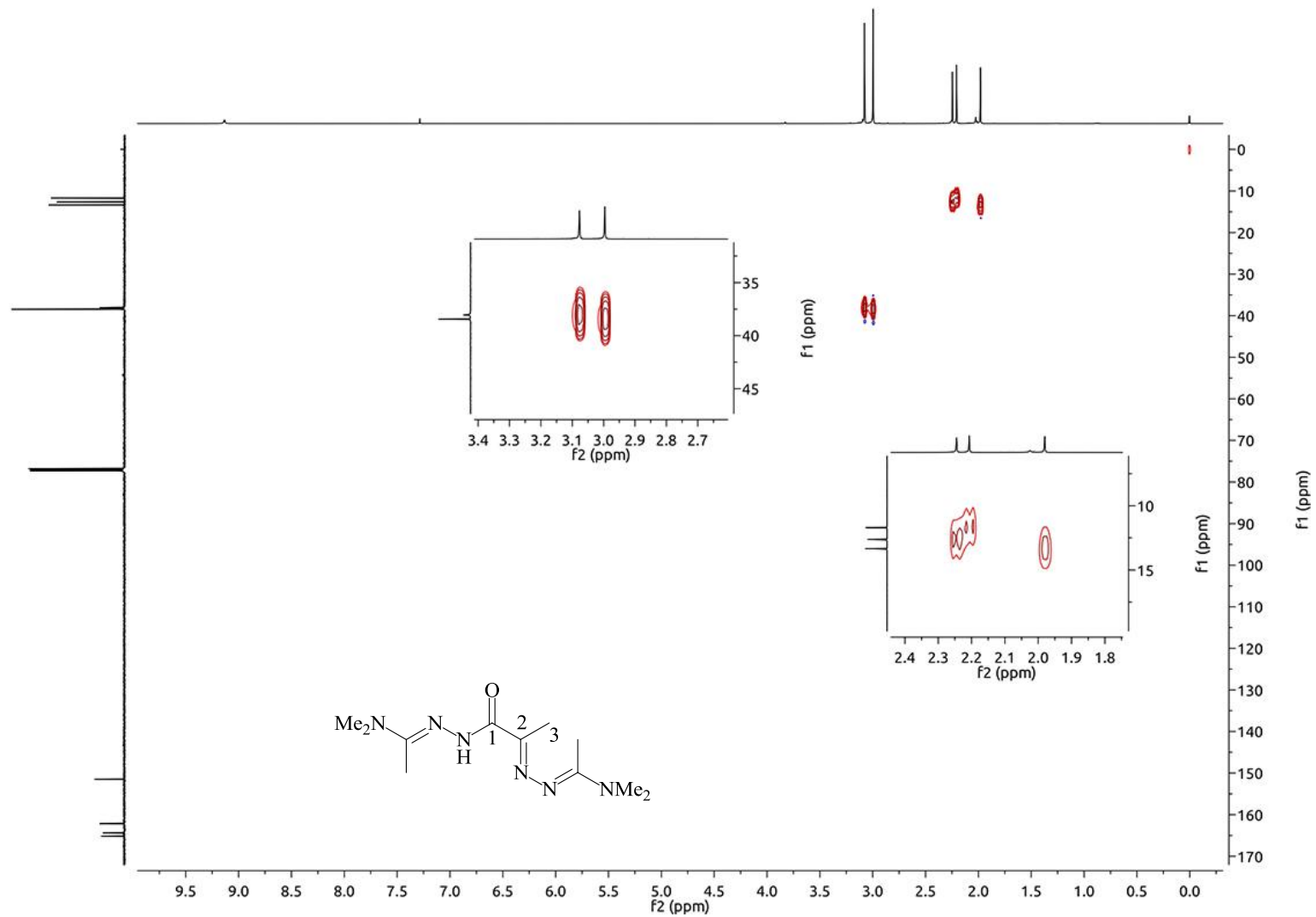


Figura 76. Espectro de RMN 2D de HMBC da *N'*-(2-(dimetilamino)metileno)hidrazinil)-1-oxopropan-2-ilideno]-*N,N*-dimetilidrazonoacetamida (**13b**) em CDCl<sub>3</sub>.

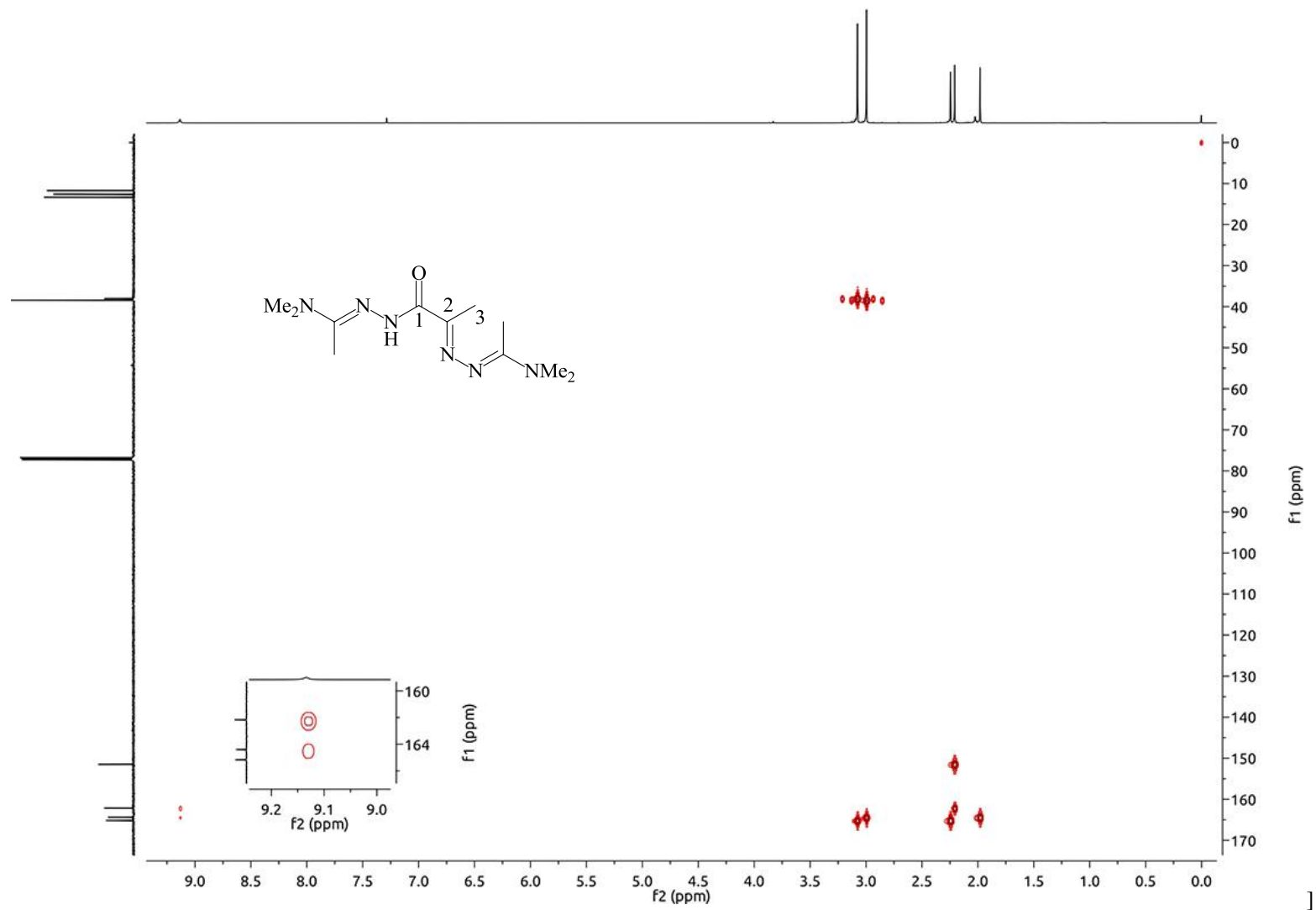




Figura 77. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da *N'*-(2*E*) 2-benzilidenoidrazinil)-1-oxopropan-2-ilideno]-benzilidenoidrazida (**13c**) em  $\text{CDCl}_3$ .

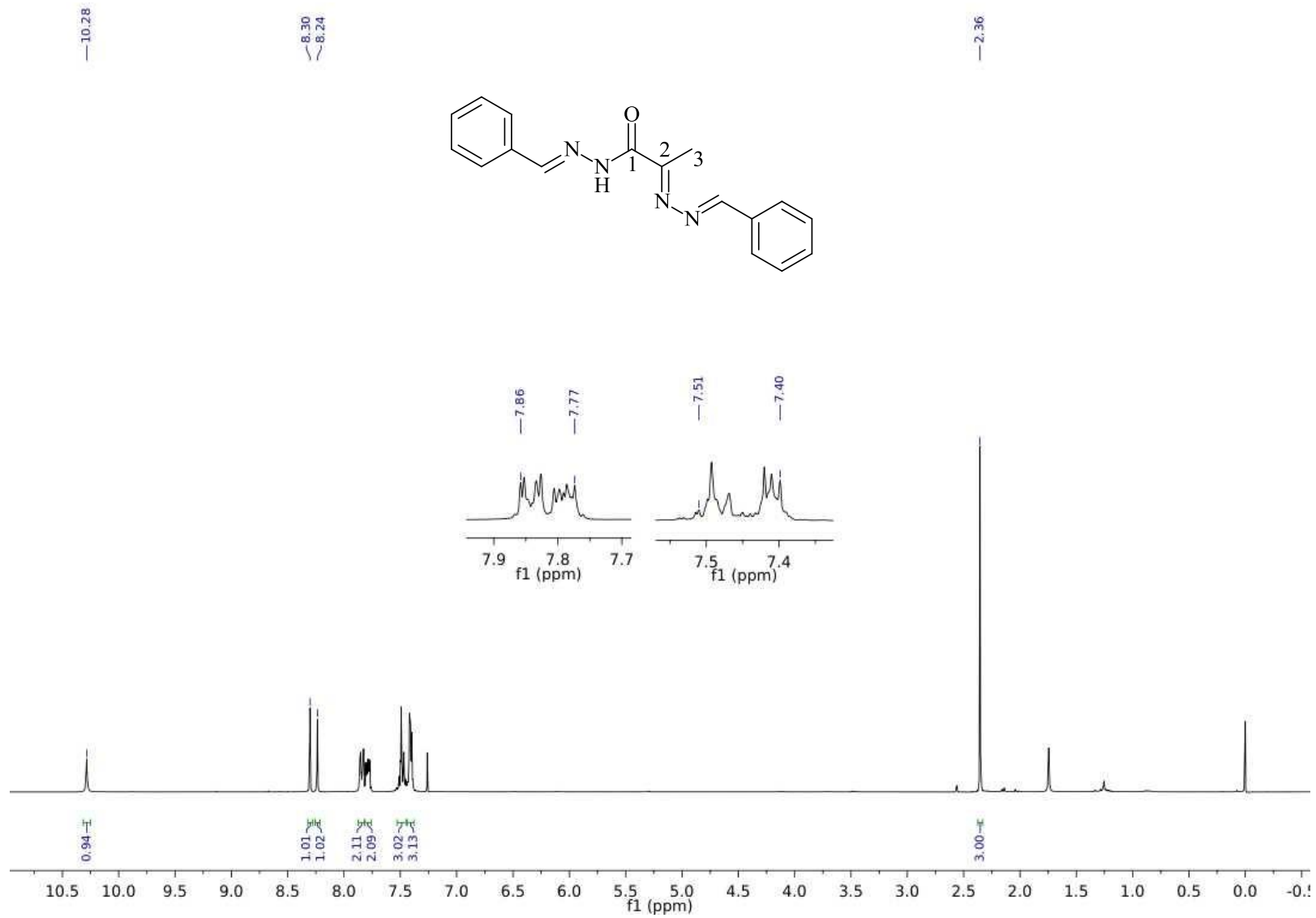


Figura 78. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da *N*'-[(2E) 2-benzilidenidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]-benzilidenidrazida (**13c**) em  $\text{CDCl}_3$ .

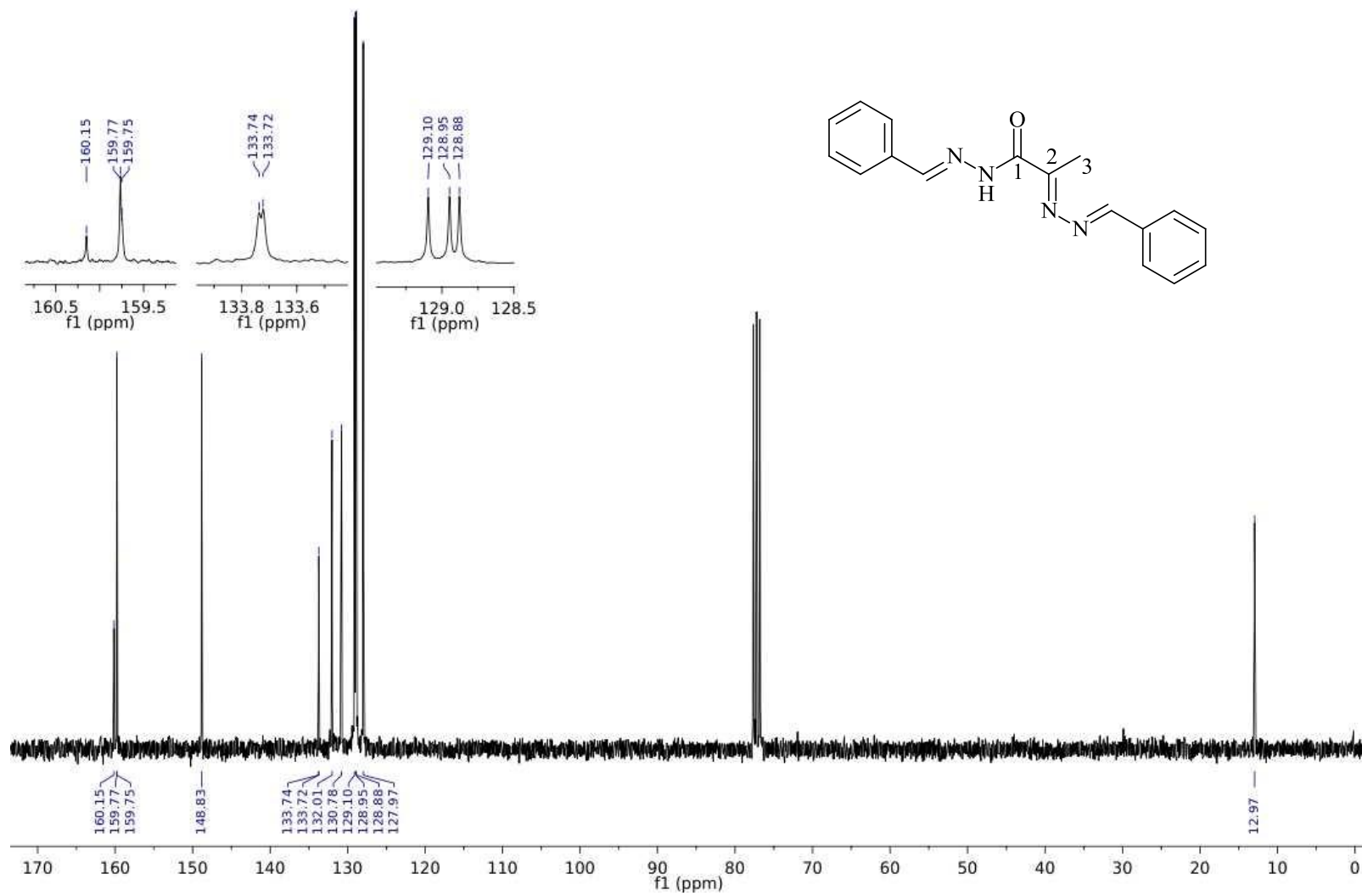


Figura 79. Espectro de RMN 2D de HSQC da *N'*-[(2E) 2-benzilidenoidrazinil]-1-oxopropan-2-ilideno]-benzilidenoidrazida (**13c**) em CDCl<sub>3</sub>.

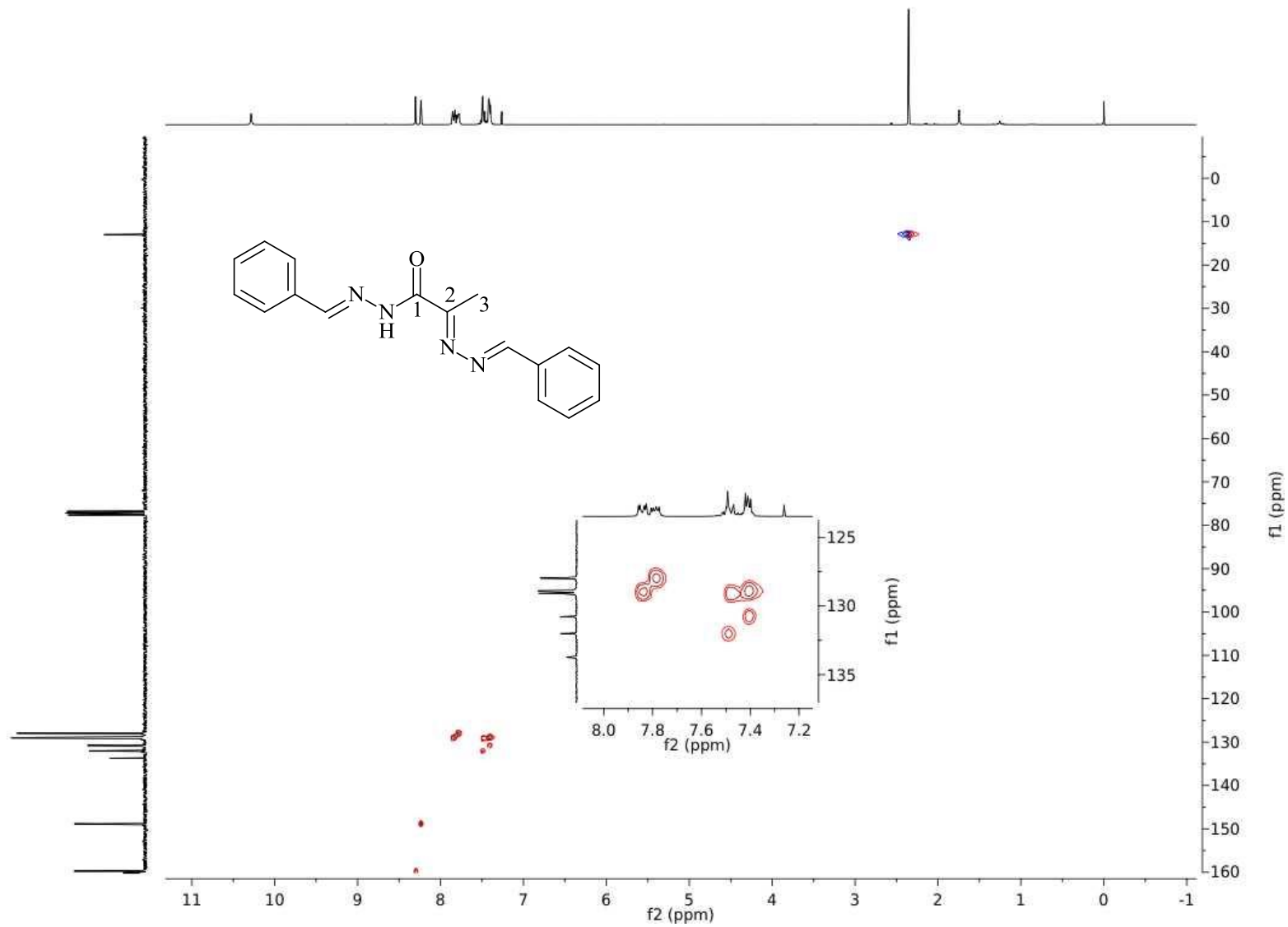


Figura 80. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 6-metil-4-(*N,N*-dimetilfomimidamidil)-[1,2,4](3*H*)triazin-5-ona (**14a**) em  $\text{CDCl}_3$ .

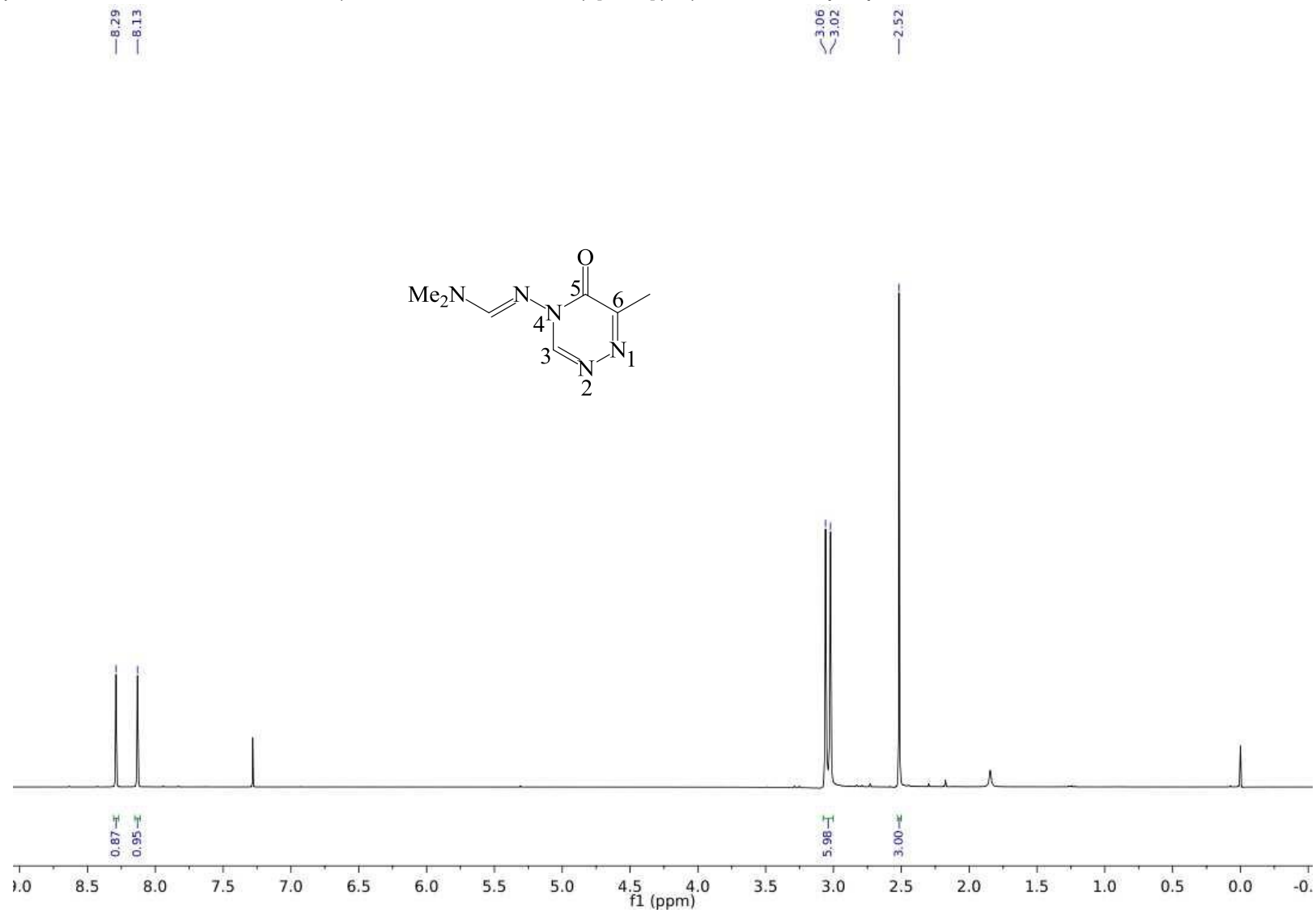


Figura 81. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 6-metil-4-(*N,N*-dimetilformimidamidil)-[1,2,4](3*H*)triazin-5-ona (**14a**) em  $\text{CDCl}_3$ .

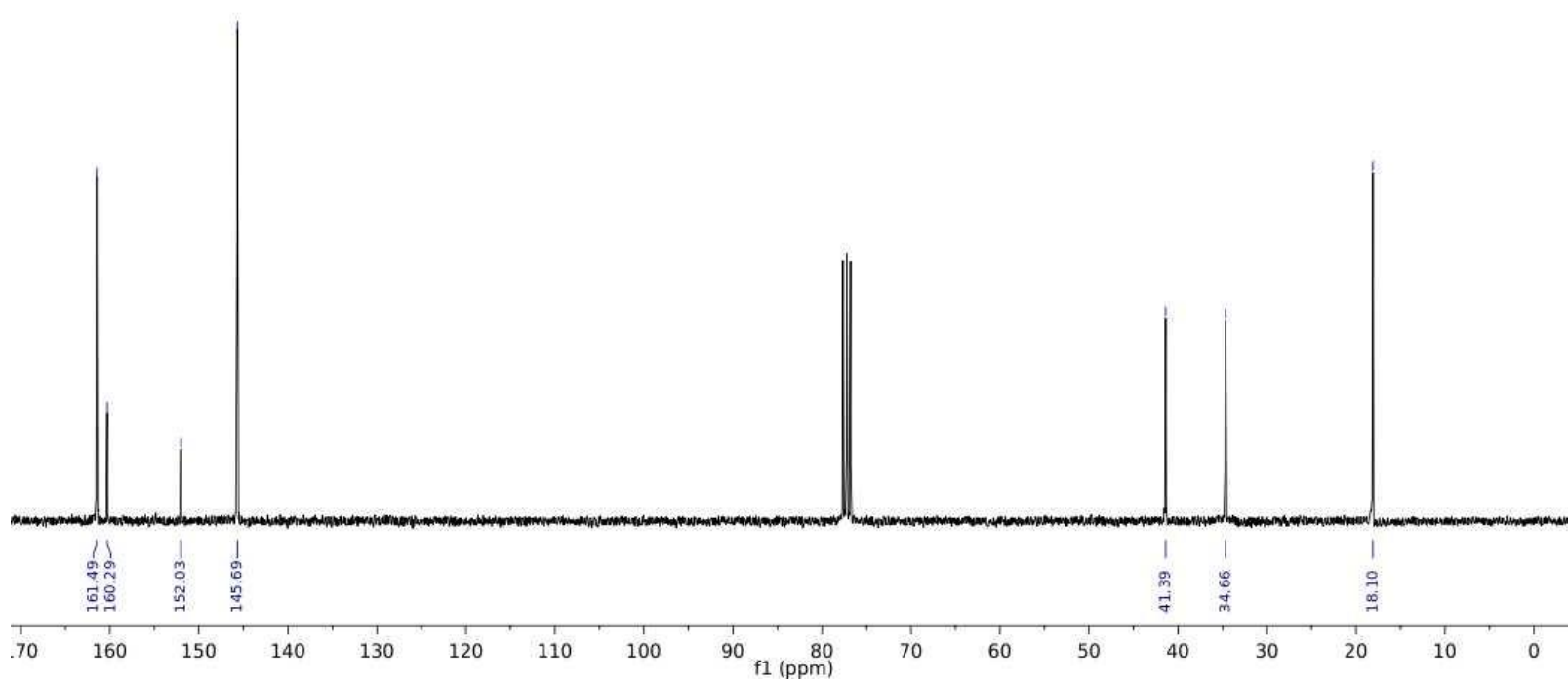
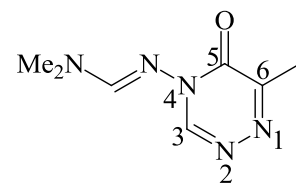
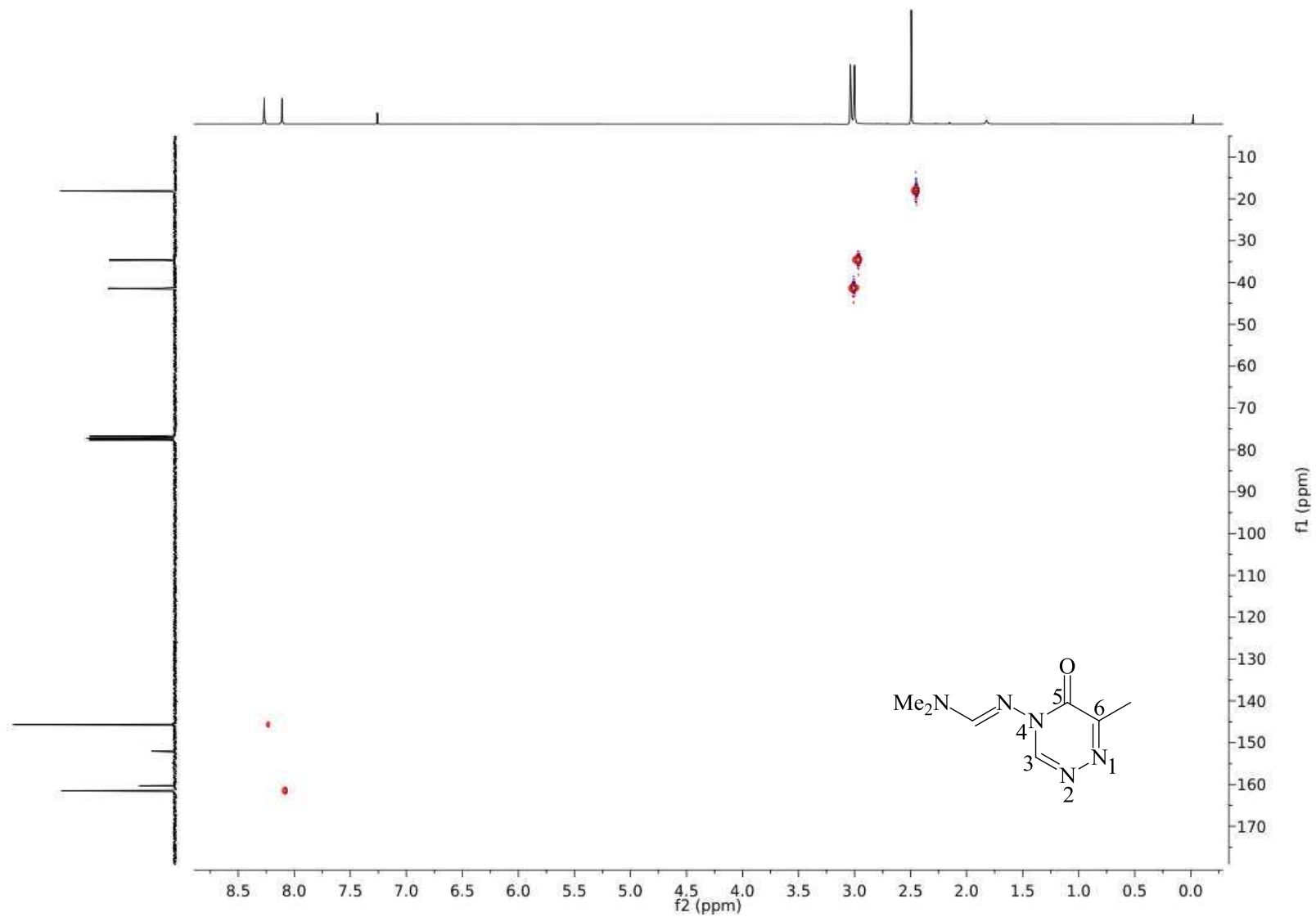
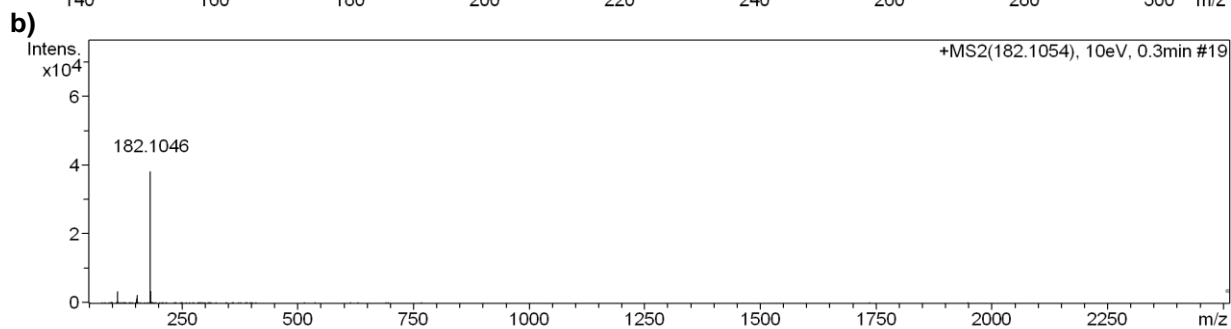
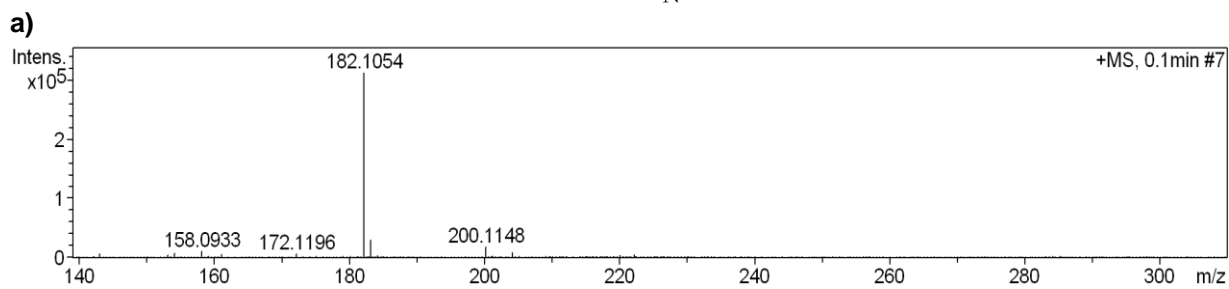
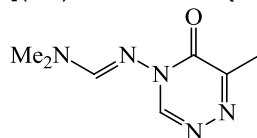


Figura 82. Espectro de RMN 2D de HSQC da 6-metil-4-(*N,N*-dimetilfomimidamidil)-[1,2,4](3*H*)triazin-5-ona (**14a**) em CDCl<sub>3</sub>.

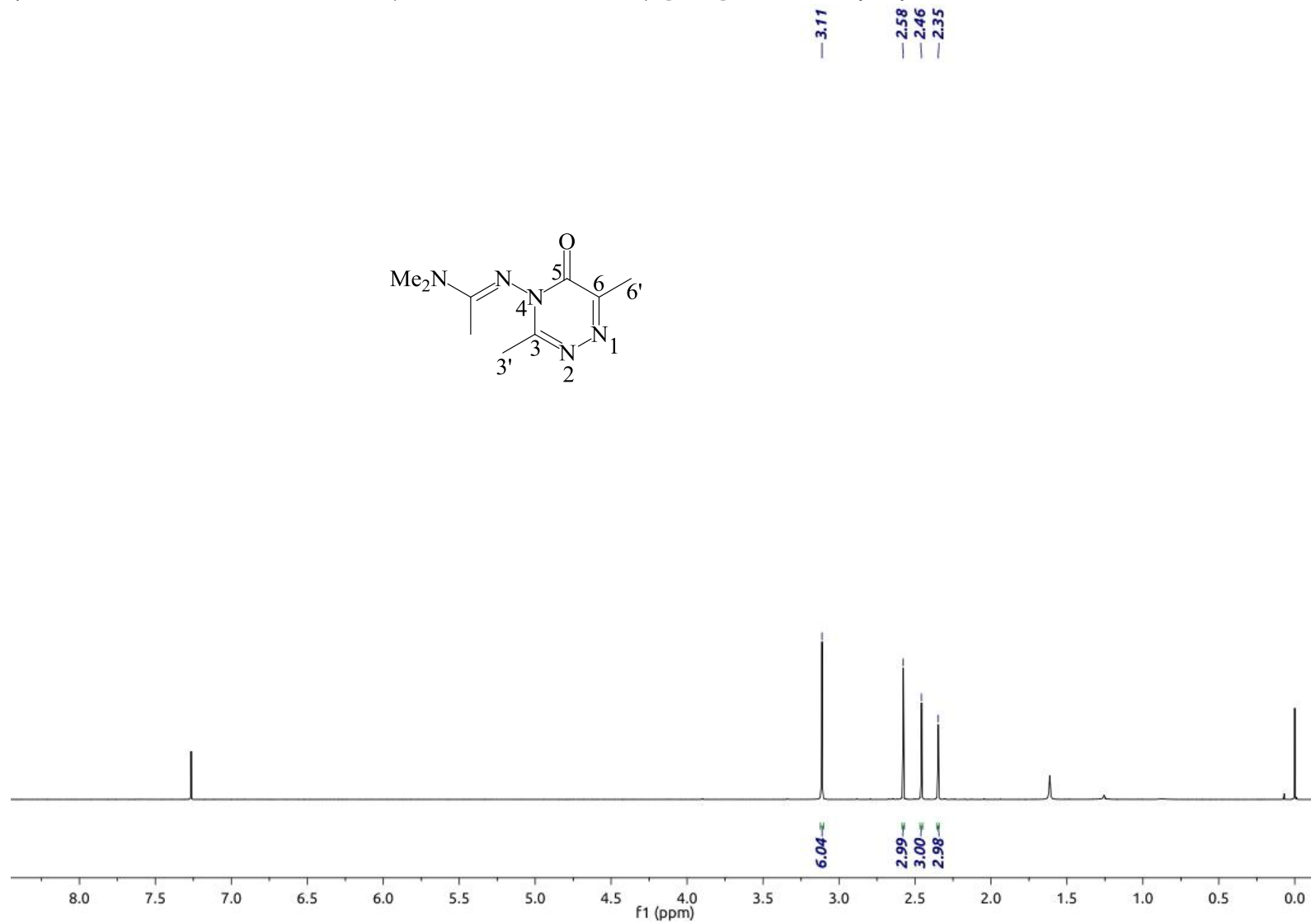


**Figura 83. a)** Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e **b)** análise [ESI(+)-MS/MS] da 6-metil-4-(*N,N*-dimetilfomimidamídi)-[1,2,4](3*H*)triazin-5-ona (**14a**).



#	m/z	I
1	98.0680	106
2	99.0588	97
3	112.0519	3239
4	113.0770	97
5	137.0494	53
6	141.0784	77
7	153.0779	1141
8	154.1003	2164
9	155.1003	186
10	182.1046	37973
11	183.1067	3170
12	184.1081	95
13	193.4960	37
14	237.4865	34
15	259.4954	34
16	266.6113	35
17	275.3510	48
18	291.6410	36
19	312.6213	40
20	359.0347	32

Figura 84. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3,6-dimetil-4-(*N,N*-dimetilacetimidamido) -[1,2,4]triazin-5-ona (**14b**) em  $\text{CDCl}_3$ .





**Figura 85.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3,6-dimetil-4-(*N,N*-dimetilacetimidamídi)l -[1,2,4]triazin-5-ona (**14b**) em  $\text{CDCl}_3$ .

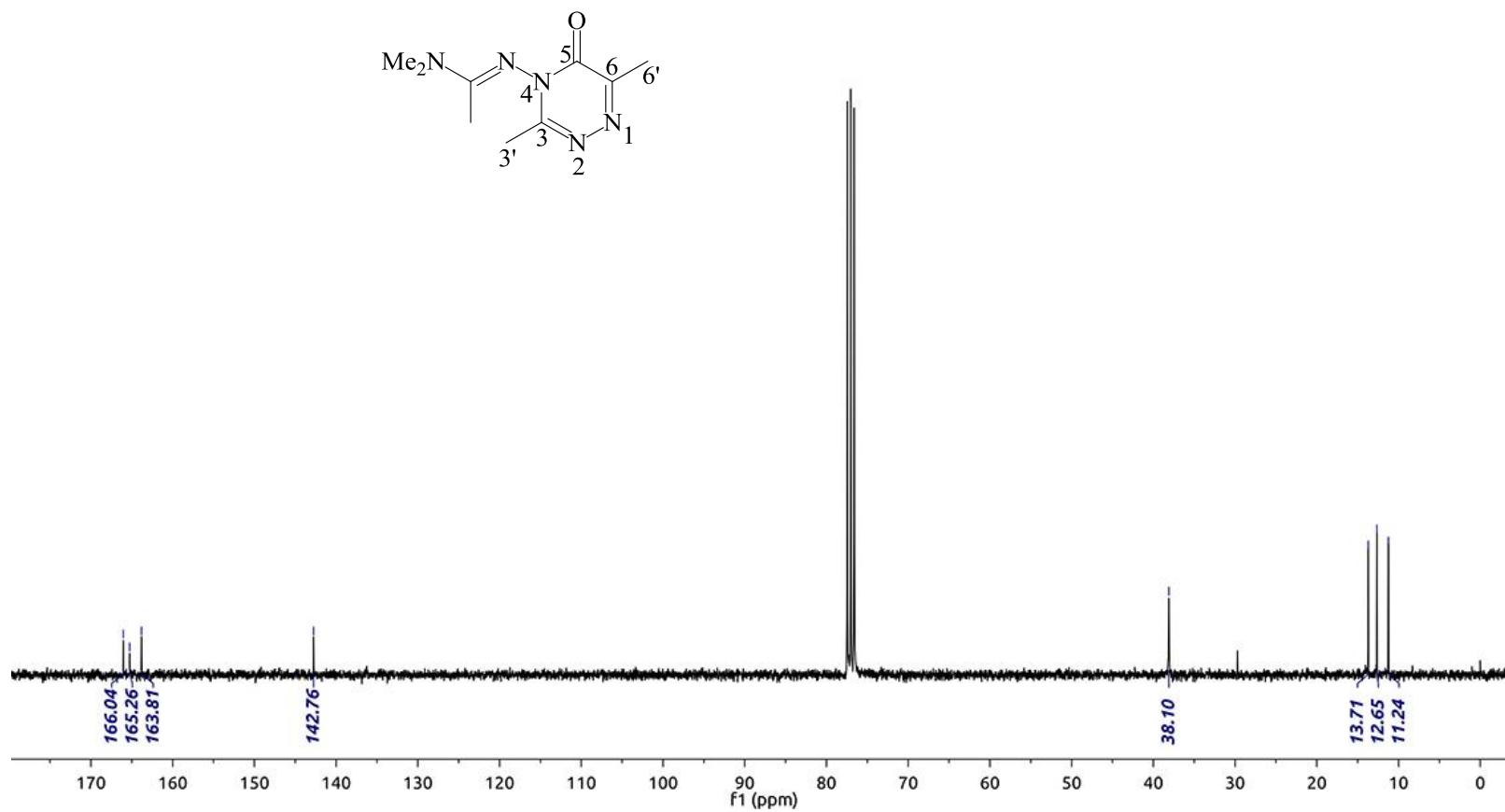


Figura 86. Espectro de RMN 2D de HSQC da 3,6-dimetil-4-(*N,N*-dimetilacetimidamídi)l-[1,2,4]triazin-5-ona (**14b**) em CDCl<sub>3</sub>.

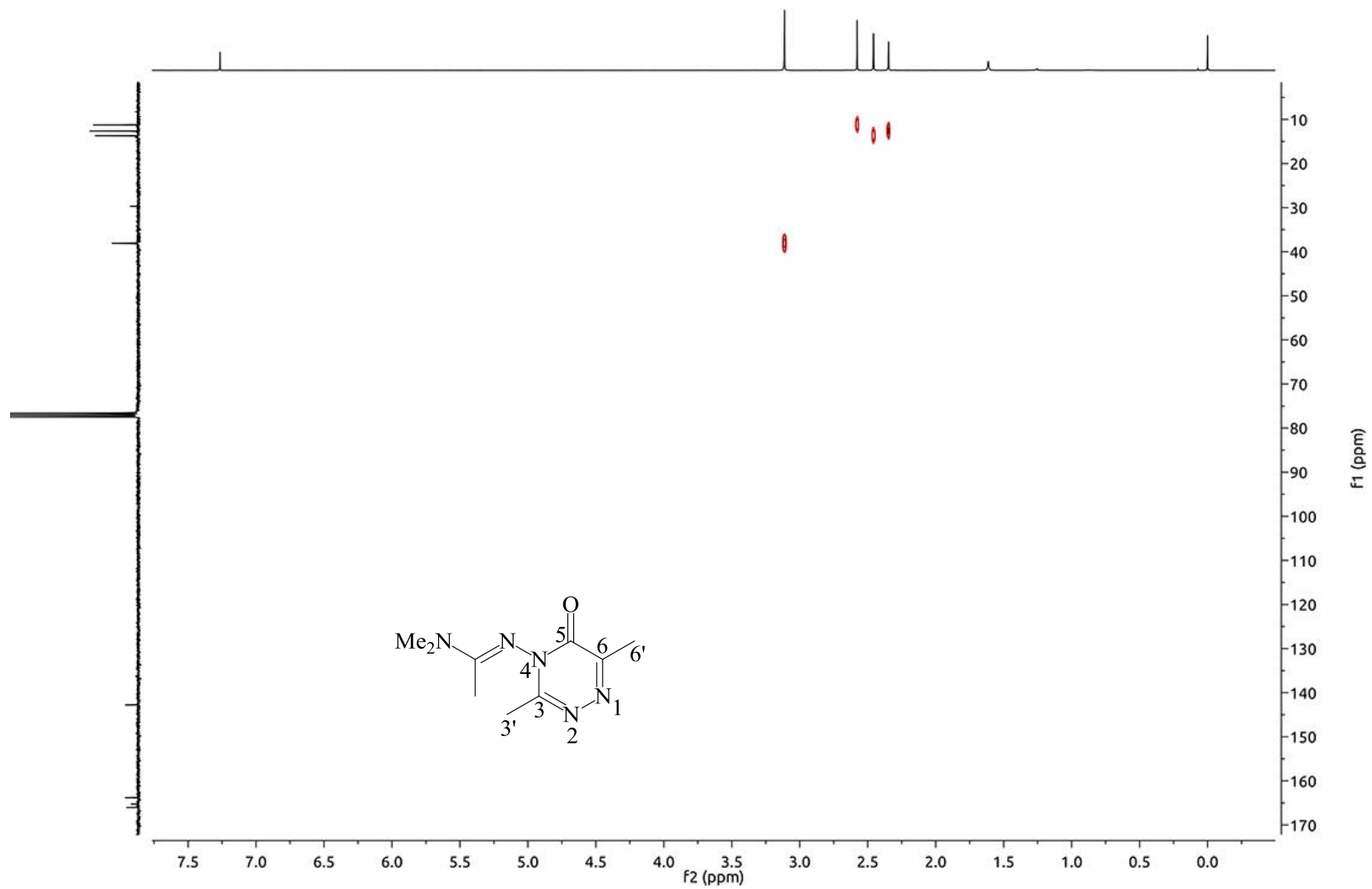


Figura 87. Espectro de RMN 2D de HMBC da 3,6-dimetil-4-(*N,N*-dimetilacetimidamidil) -[1,2,4]triazin-5-ona (**14b**) em CDCl<sub>3</sub>.

