



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

TESE DE DOUTORADO

**PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A
MARCADORES FLUORESCENTES**

ZENAIDE SEVERINA DO MONTE

Recife
2016



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTES

ZENAIDE SEVERINA DO MONTE*

Tese Apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof^o. Dr. Sebastião José de Melo

Coorientador: Prof^o. Dr. Severino Alves Júnior

Recife
2016

ZENAIDE SEVERINA DO MONTE

“PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE”

Tese Apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciências Farmacêuticas

Aprovada em: 15/07/2016

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Sebastião de Melo (Presidente e Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Emerson Peter da Silva Falcão (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Dr.^a Gláucia Manoella de Souza Lima (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Dr.^a Nereide Stela Santos Magalhães (Examinadora Interna)
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

**Dedico este trabalho a minha MÃEZINHA,
Zenaide Hortência de Souza e pai José
Severino do Monte (*In Memoriam*), pois
me proporcionaram educação de
qualidade durante toda minha formação.**

AGRADECIMENTOS

A Deus primeiramente, pois tudo foi feito com a permissão Dele, sem Ele nada do que foi feito seria realizado!

Meu Deus! Agradeço a minha mãe, Zenaide Hortência de Souza, meu alicerce na vida, pessoa me ama incondicionalmente, me apoia, me compreende em todas as minhas escolhas. Minha Grande Professora na Matéria Vida!

A meus irmãos, especialmente à Mirtes Severina do Monte e Josilda Severina do Monte, juntas sempre somos e seremos mais fortes.

Em especial, a Fernando José França, companheiro e melhor amigo, que me apóia em tudo que faço, com exceção o desistir de investir em ser professora. Sou-lhe imensamente grata! Pois, nunca me deixou esmorecer, por muitas vezes quis desistir de ser professora e o mesmo nunca permitiu.

Ao orientador e Prof. Sebastião José de Melo pela oportunidade oferecida, pela orientação, pelo aprendizado no desenvolvimento deste trabalho, pela colaboração fundamental nesta etapa tão importante da minha vida profissional e pessoal. Desde o primeiro encontro profissional, elaboração do projeto, eu já sabia e sentia que daria certo este trabalho.

Ao co-orientador e Prof. Severino Alves Junior pela orientação, discussões e no trabalho.

Ao Prof. Rajendra Mohan Srivastava pela experiência transmitida, pela orientação, pelas discussões, colaboração e revisão de parte deste trabalho.

Aos Professores Elba Lúcia Cavalcanti Amorim, Gláucia Manoella de Souza Lima, Nereide Stela Santos Magalhães, Pedro Rolin Neto, Ricardo Oliveira, Teresinha Gonçalves da Silva, pelas valiosas discussões e grande colaboração nas diversas etapas deste trabalho.

Aos técnicos da Central Analítica, especialmente Abene e Eliete.

Aos amigos do Laboratório de Sínteses e Química de Produtos Naturais e aos do Laboratório Terras Raras.

A coordenação do PPGCF e a todos os Professores que contribuíram para a minha formação.

**Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive.**

Fernando António Nogueira Pessoa

RESUMO

Compostos heterocíclicos do tipo pirimidina são conhecidos pela enorme riqueza de seus potenciais biológicos e farmacológicos. Numerosas reações de heterociclização que permitem a obtenção dessa classe de compostos são igualmente reconhecidas, devido à diversidade de atividades e do conhecimento prévio de inúmeras viabilidades sintéticas. As modificações estruturais obtidas na busca da otimização das rotas sintéticas conferem às novas moléculas diferentes propriedades físicas e alteram a reatividade das moléculas, acarretando em mudanças na distribuição nas células e nos tecidos. Essas discretas modificações estruturais podem revelar efeitos biológicos que haviam estado latentes ou eclipsados pelos efeitos colaterais do composto protótipo. Sendo assim, o presente trabalho apresenta a síntese por método convencional dos derivados da pirimidina **3a-q** e **5o-q**. Estes compostos foram avaliados quanto às propriedades duais: Antimicrobiana e Fotoluminescência, estas apresentaram resultados promissores, podem atuar como boas sondas fluorescentes. Foram realizados também estudos Espectrofotométricos em diferentes solventes além de determinarmos o Cálculo do Orbital Molecular de Fronteira nesta série. Realizou-se também a nanoencapsulação em lipossomas para o composto **3o**. Obtivemos também *p*-arilamidinas **3a-j** por método convencional e avaliamos as propriedades Antimicrobiana e Citotóxica, as quais apresentaram resultados significativos. Realizamos a síntese dos derivados pirimidínicos **3a-f** e **6a-f** pelo método em Irradiação em micro-ondas, em fase sólida e em solução, respectivamente. Estudamos também para estes as propriedades Antimicrobiana e Antioxidante, cujos os resultados foram satisfatórios. Foram obtidos bons rendimentos para todos os compostos obtidos. Um estudo inédito de RMN bidimensional, COSY, HSQC e HMBC foram aplicados às pirimidinas foi realizado, proporcionando a caracterização estrutural destes compostos. Os resultados obtidos apresentaram significativa potencialidades biológicas, farmacológicas e fotofísicas.

Palavras-chave: Pirimidina. Propriedades Biológicas. Propriedades Farmacológicas. Sondas Fluorescentes. RMN.

ABSTRACT

Heterocyclic compounds of pyrimidine are known for rich biological and pharmacological potential. A number of heterocyclic reactions that enable the obtention of this class of compounds are also recognized, due to the diversity of activities and prior knowledge of their various synthetic viabilities. The structural modifications obtained in search for the best synthetic routes conferred different physical properties on the new molecules and altered the reactivity of the molecules, resulting in changes in the distribution in cells and tissues. These discrete structural changes may reveal biological effects that may have been latent or eclipsed by the side effects of the compound prototype. This work presents the synthesis by conventional method of derivatives from pyrimidine **3a-q** and **5o-q**. These compounds were evaluated for dual properties: antimicrobial and photoluminescence. They showed promising results can act as fluorescent probes. Spectroscopic studies were carried out with different solvents and the Frontier Molecular Orbital calculation for this series was determined. Nanoencapsulation of liposomes for the compound **3o** was prepared. The conventional method was used to obtain **3a-j** *p*-arilamidinas. Results were significant for the antimicrobial and cytotoxic properties. Finally, the synthesis of pyrimidines derivatives **3a-f** and **6a-f** by a new method, solid phase micro-wave and in solution, respectively was carried out. We have studied both the Antimicrobial and Antioxidant properties with satisfactory results. Good yields were obtained for all compounds obtained. New studies of two-dimensional NMR, COSY, HSQC and HMBC were performed besides the characterization of the compounds by standard methods. The results show that the compounds obtained have great biological, pharmacological potential and Photophysical.

Keywords: Pyrimidine. Biological Properties. Pharmacological Properties. Fluorescent Probes. MRN.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Anel Pirimidínico	31
Figura 2:	Basicidade de composto nitrogenados	31
Figura 3:	Estruturas de ressonância nas substituições nucleófilicas do anel pirimidínico	32
Figura 4:	Estrutura molecular do composto 4-(1-(2-clorobenzoil)-2-oxoindolin-3-ilidenoamino)- <i>N</i> -(4,6-dimetilpirimidin-2-il)benzenossulfonamida	39
Figura 5:	Diagrama de Franck-Condon. Adaptado: http://chemwiki.ucdavis.edu/Physical_Chemistry/Spectroscopy/Electronic_Spectroscopy/Electronic_Spectroscopy%3A_Interpretation . Acessado em 03/04/16.	41
Figuras 6 a e b:	Diagrama de Franck-Condon. Adaptado: http://chemwiki.ucdavis.edu/Physical_Chemistry/Spectroscopy/Electronic_Spectroscopy/Electronic_Spectroscopy%3A_Interpretation . Acessado em 03/04/16.	42
Figura 7:	Representações dos spins no estado fundamental singleto e tripleto e do estado excitado tripleto.	43
Figura 8:	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) do composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(<i>m</i> -nitrofenil)-pirimidina (3a)	49
Figura 9:	Espectro de RMN ¹³ C (400 MHz, DMSO-d ₆) do composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(<i>m</i> -nitrofenil)-pirimidina (3a).	50
Figura 10:	Espectro de RMN bidimensional, HSQC (400 MHz, DMSO-d ₆) do composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(<i>m</i> -nitrofenil)-pirimidina (3a)	51
Figura 11:	Espectro de RMN bidimensional, HMBC (400 MHz, DMSO-d ₆) do composto (3a).	52
Figura 12:	Composto do 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(<i>m</i> -nitrofenil)-pirimidina (3a)	53
Figura 13:	Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) do composto 4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -dietilaminofenil)-6-(<i>p</i> -nitrofenil)-pirimidina (3f)	54

Figura 14:	Espectro de RMN bidimensional, COSY (300 MHz, DMSO-d ₆) do composto 4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -dietilaminofenil)-6-(<i>p</i> -nitrofenil)-pirimidina (3f)	55
Figura 15:	Espectro de RMN bidimensional, COSY (300 MHz, DMSO-d ₆) do composto 4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -dietilaminofenil)-6-(<i>p</i> -nitrofenil)-pirimidina (3f)	56
Figura 16:	Espectro de RMN bidimensional, HSQC (300 MHz, DMSO-d ₆) do composto 4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -dietilaminofenil)-6-(<i>p</i> -nitrofenil)-pirimidina (3f)	57
Figura 17	Espectro de RMN bidimensional, HMBC (300 MHz, DMSO-d ₆) do composto 4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -dietilaminofenil)-6-(<i>p</i> -nitrofenil)-pirimidina (3f)	58
Figura 18:	Espectro de massa do pico base do Composto do 4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -dietilaminofenil)-6-(<i>p</i> -clorofenil)-pirimidina (3o)	62
Figura 19:	Espectro de massas (HRMS-IT-TOF) do composto 4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -dietilaminofenil)-6-(<i>p</i> -clorofenil)-pirimidina (3o)	63
Figura 20:	Espectro de infravermelho do composto 4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -dietilaminofenil)-6-(<i>p</i> -nitrofenil)-pirimidina (3f)	64
Figura 21:	Placas com os halos de inibições dos compostos 5a-c e da gentamicina frente à bactéria <i>Bacillus subtilis</i> .	65
Figura 22:	Microplaca com os compostos Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -dietilaminofenil)-6-(<i>p</i> -pirrolinafenil)-pirimidina (5a=2.1A), 4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -anisil)-6-(<i>p</i> -clorofenil)-pirimidina (3m=POPY) e 4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -aminofenil)-6-(<i>p</i> -nitrofenil)-pirimidina (3o=SZ15) frente a <i>Candida Albicans</i> .	66
Figura 23:	Espectro de varredura do composto do 4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -dietilaminofenil)-6-(<i>p</i> -clorofenil)-pirimidina nas concentrações de 10-1µg/mL (3o).	70
Figura 24:	Gráfico da análise de regressão linear no comprimento de onda de 251 nm do composto 4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -dietilaminofenil)-6-(<i>p</i> -clorofenil)-pirimidina (3o)	70
Figura 25:	Solução da formulação de lipossomas contendo o composto (3o) com concentração de 1mg/mL.	71
Figura 26:	Calculo das distribuições espaciais orbitais moleculares de	74

fronteira (HOMO e LUMO) e sua diferença de energia para os compostos **3l-q (a-f)**, e **5o-q (g-i)**.

- Figura 27: Distribuições espaciais p-fenilas em relação ao plano do anel pirimidina para os compostos **3l-q (a-f)**, e **5o-q (g-i)**. 75
- Figura 28: Os valores dos ângulos diedros absolutos entre o plano dos substituintes p-fenilas em relação ao plano do anel pirimidina para os compostos **3l-q (a-f)**, e **5o-q (g-i)**. 76
- Figura 29: Espectro de absorção dissolvido em metanol com uma concentração de 1,5.10⁻⁵ M (compostos **5o** e **5q**) e 2,5.10⁻⁵ M (compostos **3o** e **3q**). 79
- Figura 30: Espectros de absorção normalizada (linha vermelho e verde), excitação (linha preta) e emissão (linha azul) dos compostos **3o(a/b)**, **3q(c/d)**, **5o(e/f)** e **5q(g/h)** em metanol e etanol, respectivamente. 83
- Figura 31: Distribuição molecular do HOMO, LUMO e LUMO 1 nos compostos **3o(a)**, **3q(c)**, **5o(a)** e **5q(c)**. 85
- Figura 32: Espectros de excitação normalizada (linha preta) e emissão (linha verde e vermelha) a dos compostos **3o(a)**, **3q(b)**, **5o(c)** e **5q(d)** em estado sólido. 87
- Figura 33: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) do composto 4-nitrobenzamidina (**3a**). 98
- Figura 34: Espectro de RMN ¹³C (400 MHz, CD₃OD) do composto 4-nitrobenzamidina (**3a**). 99
- Figura 35: Espectro de RMN bidimensional, COSY (300 MHz, CD₃OD) do composto 4-nitrobenzamidina (**3a**). 100
- Figura 36: Espectro de RMN bidimensional, HSQC (300 MHz, CD₃OD) do composto 4-nitrobenzamidina (**3a**). 101
- Figura 37: Microplaca com os compostos 4-trifluorometilbenzamidina (**3f=6**) e 4-bromometilbenzamidina (**3g=3**) frentes a *Pseudomonas aeruginosa*. 103
- Figura 38: Derivados do ácido da pirimidina-5-carboxílico-2-amino-4-aril 112
- Figura 39: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) do composto 4- 118

Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*p*-succinimidafenil)-pirimidina (**6b**)

- Figura 40 Espectro de RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆) do composto 4- 119
Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*p*-succinimidafenil)-pirimidina (**6b**).
- Figura 41 Espectro de RMN bidimensional, COSY (300 MHz, DMSO-d₆) 120
do composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*p*-succinimidafenil)-
pirimidina (**6b**)
- Figura 42 Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) do composto 4- 121
Amino-5-ciano-2-(*p*-metoxifenil)-6-(*p*-succinimidafenil)-pirimidina
(**6d**)
- Figura 43 Espectro de ¹³C RMN apresentou 16 sinais do composto 4- 122
Amino-5-ciano-2-(*p*-metoxifenil)-6-(*p*-succinimidafenil)-pirimidina
(**6d**)

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1:	Reação de síntese dos derivados da 4,6-diaminopirimidina	33
Esquema 2:	Reação de Síntese dos derivados da 4-amino-2-aril-5-ciano-6{3,4(<i>N</i> -ftalimidofenil))}pirimidina	33
Esquema 3:	Reação de síntese dos derivados da Dicloroaminopirimidina	34
Esquema 4:	Reação de Síntese dos derivados da 1- <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	34
Esquema 5:	Reação de Síntese dos derivados da Pirazolopirimidinas	35
Esquema 6:	Reação de síntese dos derivados de pirrazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina	35
Esquema 7:	Reação de Síntese dos derivados da triazolo[4,3- <i>a</i>]pirimidina	36
Esquema 8:	Reação de síntese dos derivados da 3,4-dihidro-5-(5-mercapto-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-6-metil-4-fenilpirimidin-2(1 <i>H</i>)-one	36
Esquema 9:	Reação de Síntese derivados da pirimidina substituídas 1,2,3 triazol	37
Esquema 10:	Reação de síntese de Etil 4-hidroxi pirimidina-5-carboxilato de metilo	37
Esquema 11:	Reação de Síntese dos derivados de pirazolo [40'30':5,6]pirido [2,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-onas	38
Esquema 12:	Reação de síntese de derivados da 3- [8- (etoxicarbonil)-9-metil-tieno [3,2- <i>e</i>] [1,2,4] triazolo [1,5- <i>c</i>] pirimidin-2-il] amidas de ácido propanoico	38
Esquema 13:	Reação de síntese dos derivados da pirimidina 3(a-q) e 5(o-q) por método convencional	46
Esquema 14:	Mecanismo de formação da 4-amino-2,6-diaril-5-aminopirimidina (3a-q) da reação entre a arilamidina 1 e 2-cianocinamonitrilo 2	61

Esquema 15:	Reação de síntese dos derivados das arilamidinas	93
Esquema 16	Reação de síntese de derivados de amidinas	93
Esquema 17:	Síntese de derivados de <i>N</i> -monossubstituída Arilamidinas	94
Esquema 18:	Síntese de derivados das acetamidinas	94
Esquema 19:	Síntese de derivados de sulfonil amidinas ou β -amino sufonil amidinas	94
Esquema 20:	Síntese de derivados das formamidina <i>N</i> -sulfonil	95
Esquema 21:	Síntese da obtenção da α -amino amidinas	95
Esquema 22	Derivados da arilamidinas 3a-j	96
Esquema 23	Reação de síntese dos derivados da aminação de 4,6-dicloropirimidina com aminas aromáticas e subsequente acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura	113
Esquema 24:	Reação de síntese dos derivados do 2,6-diaril-4-aminopirimidinas	113
Esquema 25:	Reação de síntese dos derivados de 4,6dihidroprimidinasdiaril	114
Esquema 26:	Reação de síntese dos derivados da pirimidina 3a-f , 4a-f e 6a-f por método em Micro-ondas	115
Esquema 27:	Síntese dos derivados do aduto de Knoevenagel 3a-d .	127
Esquema 28:	Síntese da reação da 4-metoxibenzonitrila	128
Esquema 29:	Reação de obtenção das arilamidinas 3a-j	129
Esquema 30	Síntese dos derivados pirimidínicos 5o-q por método convencional	135
Esquema 31	Síntese dos derivados pirimidínicos funcionalizados com pirrolina e maleimida 5o-q por método convencional	136
Esquema 32	Síntese dos derivados pirimidínicos 3a-f por método em irradiação em micro-ondas	146
Esquema 33	Síntese dos derivados pirimidínicos funcionalizadas com succiminida 6a-f por método em irradiação em micro-ondas.	147

LISTA DE TABELA

Tabela 1:	HMBC correlação do composto 4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -dietilaminofenil)-6-(<i>p</i> -nitrofenil)-pirimidina 3f	59
Tabela 2:	Propriedade Antimicrobiana dos compostos 3a-q e 5o-q	67
Tabela 3:	Variação da concentração da curva analítica do composto 4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -dietilaminofenil)-6-(<i>p</i> -clorofenil)-pirimidina 3o	69
Tabela 4:	Dados fotofísicas dos compostos 3o , 3q , 5o e 5q em diferentes solventes, à temperatura ambiente.	80
Tabela 5:	Propriedade Antimicrobiana dos compostos 3a-j	104
Tabela 6:	Resultados da triagem biológica do IC ₅₀ e índice de seletividade (IS), respectivamente, para o efeito de compostos 3a-j .	105
Tabela 7:	Efeito da inibição do crescimento (% de inibição) em linhagens celulares de carcinoma humano (em 25 µg/mL).	106
Tabela 8:	Tabela 8. Concentração Mínima Inibitória dos compostos 6a-f	123
Tabela 9:	Potencial Antioxidante dos compostos 3a-f e 6a-f	124
Tabela 10:	Microrganismo da Coleção de Microrganismo do dept ^a de Antibiótico (UFPEDA)	151

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A = Estado fundamental

B = Estado excitado

CCD = Cromatografia de camada delgada

CD₃OD-d₆ = metanol deuterado

CDCl₃-d₆ = clorofórmio deuterado

CI = Conversão interna

CPS = Contagem por segundo

CSI = Cruzamento intersistema

d = Duplete

DFT = Teoria Funcional da Densidade

DMSO-d₆ = sulfoxido deuterado

HOMO = Orbital ocupado de maior energia

LUMO = orbital não ocupado de menor energia

m = Múltiplo

MHz = Unidade de frequência mega-hertz

mmol = Quantidade de material em milimol

nm = Unidade de medida em nanômetros

P_{ka} = Constante de acidez

ppm = Medida em partes por milhão

RMN ¹³C = Ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN ¹H = Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN-2D = Ressonância magnética nuclear bidimensional

RV = Relaxação vibracional

s = Singleto

t = Tripleto

TIC= Transferência de carga intermolecular

TMS = Tetrametilsilano

LISTA DE SÍMBOLOS

δ = Deslocamento químico

J = Constante de acoplamento

n_{abs} = nº de fótons absorvidos

= Rendimento quântico

ν = Modos vibracionais

$\pi \rightarrow \pi^*$ = transição (π) ligante e (π^*) antiligante

SUMÁRIO

1	CAPÍTULO 1	Pirimidinas: Síntese por Método Convencional, Caracterizações, Atividade Antimicrobiana, Espectroscopia Óptica e Cálculo do Orbital Molecular	27
2.		INTRODUÇÃO	28
2.1		Objetivos	30
2.2		Objetivo Geral	30
2.2.1		Objetivos Específicos	30
3		REVISÃO DE LITERATURA	31
3.1		Pirimidinas	31
3.2		Sínteses dos Derivados da Pirimidina	32
3.3		Luminescência	39
3.3.1		Espectros eletrônicos de absorção e emissão	40
3.3.2		Processo de desativação radiativo e não radioativo	42
3.3.3		Fatores que Afetam a Fluorescência	43
4		RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
4.1		Síntese dos derivados da pirimidina por método convencional	46
4.2		Caracterizações dos derivados da pirimidina 3(a-q) e 5(o-q)	47
4.2.1		Análise dos dados de RMN de ¹H e ¹³C uni e bidimensionais do composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(m-nitrofenil)-pirimidina (3a)	48
4.2.2		Análise dos dados de RMN de ¹H e ¹³C uni e bidimensionais do composto 4-Amino-5-ciano-2-(p-dietilaminofenil)-6-(p-nitrofenil)-pirimidina (3f)	54
4.3		Mecanismo de formação de 4-amino-2,6-diaril-5-	60

	cianopirimidinas	
4.4	Espectrometria de Massas	61
4.5	Espectrometria de na Região do Infravermelho	64
4.6	Avaliação da Atividade Antimicrobiana dos derivados da pirimidina 3a-q e 5o-q	65
4.6.1	Atividade Antimicrobiana Qualitativa	65
4.6.2	Atividade Antimicrobiana Quantitativa: Concentração Mínima Inibitória (CMI)	66
4.7	Avaliação da Nanoencapsulação em Lipossomas	68
4.7.1	Desenvolvimento da curva analítica do composto 3o por espectroscopia UV-vis	69
4.7.2	Espectro de varredura compostos 4-Amino-5-ciano-2-(p-dietilaminofenil)-6-(p-clorofenil)-pirimidina (3o)	69
4.7.3	Avaliação dos lipossomas com o formulação do composto 4-Amino-5-ciano-2-(p-dietilaminofenil)-6-(p-clorofenil)pirimidina (3o)	71
4.7.4	Avaliação antimicrobiana do lipossomas da formulação do composto 4-Amino-5-ciano-2-(p-dietilaminofenil)-6-(p-clorofenil)-pirimidina (3o)	71
4.8	Propriedade Ópticas: Estudo Fotofísicos	72
4.8.1	Cálculos dos Orbitais Moleculares	72
4.8.2	Espectroscopia de Absorção em solução	78
4.8.3	Espectroscopia de fotoluminescência em solução e em estado sólido	82
5	CONSIDERAÇÕES	88
6 CAPÍTULO 2	Arilamidinas: Síntese, Avaliação da Atividade Antimicrobiana e Citotoxicidade	89
7	INTRODUÇÃO	90
7.1	Objetivos	90

7.2	Objetivo Geral	91
7.2.1	Objetivos Específicos	91
8	REVISÃO DE LITERATURA	92
8.1	Amidinas	92
8.2	Sínteses dos derivados das Amidinas	92
9	RESULTADOS E DISCUSSÃO	96
9.1	Síntese dos derivados da arilamidinas por método convencional	96
9.2	Caracterizações dos derivados da arilamidinas	96
9.2.1	Análise dos dados de RMN de ¹H e ¹³C uni e bidimensionais do composto 4-nitrobenzamidina (3a)	97
9.3	Avaliação da Atividade Antimicrobiana dos derivados da arilamidinas 3a-j	102
9.3.1	Atividade Antimicrobiana Qualitativa	102
9.3.2	Atividade Antimicrobiana Quantitativa	102
10	Avaliação da Citotoxicidade	104
11	CONSIDERAÇÕES	107
12	CAPÍTULO 3 Pirimidinas: Síntese por Micro-ondas, Caracterizações, Atividade Antimicrobiana e Antioxidante.	108
13	INTRODUÇÃO	109
13.1	Objetivos	110
13.2	Objetivo Geral	110
13.2.1	Objetivos Específicos	110
14	REVISÕES DE LITERATURA	112
15	RESULTADOS E DISCUSSÃO	115
15.1	Síntese dos derivados da pirimidina por micro-	115

	ondas	
15.2	Caracterizações dos derivados da pirimidina 6a-f	117
15.2.1	Análise dos dados de RMN de ¹ H e ¹³ C uni e bidimensionais do composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(<i>p</i> -succinimidafenil)-pirimidina (6b)	117
15.2.2	Análise dos dados de RMN de ¹ H e ¹³ C uni e bidimensionais do composto 4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -metoxifenil)-6-(<i>p</i> -succinimidafenil)-pirimidina (6d)	120
15.3	Avaliação da Atividade Antimicrobiana dos derivados da arilamidinas 6a-f	122
15.4	Avaliação da Atividade Antioxidante dos derivados 3a-f e 6a-f	123
16	CONSIDERAÇÕES	125
17	CAPÍTULO 4 Experimental	126
18	MATERIAIS E MÉTODOS	127
18.1	Síntese do aduto de Knoevenagel	127
18.2	Síntese da <i>p</i> -metoxibenzonitrila	128
18.3	Síntese das Amidinas	129
18.3.1	Obtenção dos <i>p</i> -benzoiminoéter	129
18.3.2	Síntese dos derivados das <i>p</i> -arilamidinas	130
18.4	Dados espectrais e características físico-químicas dos derivados da arilamidinas (3a-j)	131
18.4.1	4-nitrobenzamidina (3b)	131
18.4.2	4-metoxibenzamidina (3b)	131
18.4.3	4-metilbenzamidina (3c)	131
18.4.4	4-dietilaminobenzamidina (3d)	132
18.4.5	4-aminobenzamidina (3e)	132
18.4.6	4-trifluorometilbenzamidina (3f)	133

18.4.7	4-bromometilbenzamidina (3g)	133
18.4.8	4-clorobenzamidina (3h)	133
18.4.9	2,6-diclorobenzamidina (3i)	134
18.4.10	3-clorobenzamidina (3j)	134
18.5	Sínteses dos derivados pirimidínicos 3a-q por método convencional	134
18.6	Síntese dos derivados pirimidínicos funcionalizados com pirrolina ou com maleimida 5o-q por método convencional	136
18.7	Dados espectrais e características físico-química dos derivados da pirimidina (3a-q) e (5o-q)	137
18.7.1	4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(<i>m</i> -nitrofenil)-pirimidina (3a)	137
18.7.2	4-Amino-5-ciano-2- <i>p</i> -fenil-6-(<i>p</i> -nitrofenil)-pirimidina (3b)	137
18.7.3	4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -anisil)-6-(<i>m</i> -nitrofenil)-pirimidina (3c)	138
18.7.4	4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -anisil)-6-(<i>p</i> -nitrofenil)-pirimidina (3d)	138
18.7.5	4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -dietilaminofenil)-6-(<i>m</i> -nitrofenil)-pirimidina (3e)	139
18.7.6	4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -dietilaminofenil)-6-(<i>p</i> -nitrofenil) pirimidina (3f)	139
18.7.7	4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -metilfenil)-6-(<i>m</i> -nitrofenil)-pirimidina (3g)	140
18.7.8	4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -metilfenil)-6-(<i>p</i> -nitrofenil)-pirimidina (3h)	140
18.7.9	4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -nitrofenil)-6-(<i>m</i> -nitrofenil)-pirimidina (3i)	140
18.7.10	4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -nitrofenil)-6-(<i>p</i> -nitrofenil)-pirimidina (3j)	141

18.7.11	4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -aminofenil)-6-(<i>m</i> -nitrofenil)- pirimidina (3k)	141
18.7.12	4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -aminofenil)-6-(<i>p</i> -nitrofenil)- pirimidina (3l)	142
18.7.13	4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -clorofenil)-6-(<i>p</i> -metilfenil)- pirimidina (3m)	142
18.7.14	4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -nitrofenil)-6-(<i>p</i> -anisil)- pirimidina (3n)	143
18.7.15	4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -dietilaminofenil)-6-(<i>p</i> - clorofenil)-pirimidina (3o)	143
18.7.16	4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -anisil)-6-(<i>p</i> -clorofenil)- pirimidina (3p)	143
18.7.17	4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -aminofenil)-6-(<i>p</i> -anisil)-pirimidina (3q)	144
18.7.18	Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -dietilaminofenil)-6-(<i>p</i> - pirrolinafenil)-pirimidina (5o)	144
18.7.19	4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -anisil)-6-(<i>p</i> -pirrolinafenil)- pirimidina (5p)	145
18.7.20	4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -maleimidafenil)-6-(<i>p</i> - anisilfenil)-pirimidina (5q)	145
18.8	Síntese dos derivados pirimidínicos 3a-f em Irradiação por Micro-ondas em fase sólida	146
18.9	Síntese dos derivados pirimidínicos funcionalizados com succinimida 6a-f por método em Irradiação por Micro-ondas	146
18.10	Dados espectrais e características físico-química dos derivados da pirimidina (6a-f)	147
18.10.1	4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(<i>m</i> -succinimida)- pirimidina (6a)	147
18.10.2	4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(<i>p</i> -succinimida)-pirimidina (6b)	148
18.10.3	4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -anisil)-6-(<i>m</i> -succinimida)-	148

	pirimidina (6c)	
18.10.4	4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -anisil)-6-(<i>p</i> -succinimida)-pirimidina (6d)	149
18.10.5	4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -dietilaminofenil)-6-(<i>m</i> -succinimida)-pirimidina (6e)	149
18.10.6	4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -dietilaminofenil)-6-(<i>p</i> -succinimida)-pirimidina (6f)	149
18.11	Medidas fotofísicas dos marcadores	150
18.12	Cálculos dos orbitais moleculares	150
18.13	Estudo da Atividade Biológica	151
18.13.1	Atividade Antimicrobiana	151
18.13.2	Padronização da suspensão antimicrobiana	151
18.13.3	Realização do teste	152
18.13.4	Determinação da Concentração Mínima Inibitória (CMI)	152
18.14	Avaliação e determinação da eficiência da nanoencapsulação em lipossomas do composto 4-Amino-5-ciano-2-(<i>p</i> -dietilaminofenil)-6-(<i>p</i> -clorofenil)-pirimidina (3o)	153
18.15	Avaliação da Atividade Citotóxica	154
18.15.1	Linhagens Cancerígenas de Humano	155
18.16	Avaliação da Atividade Antioxidante	156
18.16.1	Quantificação da atividade antioxidante	156
19	CONSIDERAÇÕES FINAIS	157
	REFERÊNCIAS	158
	APÊNDICE 1: Artigo Publicado no Synthetic Communications An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry	169
	APÊNDICES 1: Manuscritos submetidos para jornais	170

internacionais

ANEXOS 1: Espetros de IV, ¹H RMN, ¹³C RMN, ¹H-¹H COSY, HMBC, HSQC e MALDI-TOF e LCMS-IT-TOF dos compostos primeiro capítulo 173

ANEXOS 2: Espetros de ¹H RMN e ¹³C RMN dos compostos do segundo capítulo 237

ANEXOS 3: Espetros de IV, ¹H RMN e ¹³C RMN dos compostos do terceiro capítulo 251

CAPÍTULO 1: Pirimidinas: Síntese por Método Convencional, Caracterizações, Atividade Antimicrobiana, Espectroscopia Óptica do Experimental ao Teórico

1 CAPÍTULO 1: Pirimidinas: Síntese por Método Convencional, Caracterizações, Atividade Antimicrobiana, Espectroscopia Óptica do Experimental ao Teórico

2. INTRODUÇÃO

No passado havia a busca por substâncias químicas com ação terapêutica de origem natural para cura de patologias, mas eram desconhecidas as ações dessas substâncias. Contudo, com o passar dos anos houve o aumento significativo da população e consequentemente das patologias fazendo-se necessários um estudo mais aprofundado do conhecimento e do tratamento das doenças, surgindo assim, outras substâncias terapêuticas de origem microbiana, mineral, semissintética e principalmente sintética. Esse quadro social corroborou para o surgimento de novas áreas do conhecimento correlacionada à química, bioquímica e farmacologia **(XAVIER et al., 2013; PIZZUTI, 2005)**.

Na química, por exemplo, temos a síntese orgânica que contribui significativa na obtenção de novas moléculas de origem sintética e derivadas de um protótipo de fonte natural com aplicação comprovada, como o derivado 5-hidroximetil-2-metoxi-4-aminopirimidina, isolado a partir do *Bacillus megatherium* que apresentou atividade antimicrobiana com amplo espectro de fungos e bactérias **(PIZZUTI, 2005)**. Logo, graças ao grande progresso da síntese orgânica, no arsenal terapêutico predominam atualmente os fármacos de origem sintética, que são em sua maioria heterociclos nitrogenados. Os mesmos são distribuídos na natureza e fazem parte de estruturas químicas fundamentais para a vida **(ROCHA et al., 2011; MENDONÇA et al., 2005; MONTANARI 1995; KOROLKOVAS e BURCKHALTER, 1982)**.

Outra aplicação desses heterociclos nitrogenados muito explorado se revela na química medicinal **(JOULE, MILLES e SMITH, 2000)**, estes compostos atuam como blocos de construção **(FRUTOS, et al., 2013; JOULE, MILLES e SMITH, 2000)** para inúmeros componentes farmacêuticos (APIs) presentes em medicamentos **(JALLI et**

al., 2013), como os derivados de pirimidinas que são subestruturas de nucleotídeos que fazem a composição do DNA e RNA (**AL-ISSA et al., 2012**). Por outro lado, pirrolidinas tem sido alvo de pesquisas por apresentarem potenciais atividades antimicrobianas podendo atuar como farmacóforo (**HENSLER et al., 2006; LOKHANDE, BOBADE e KHADSE, 2003; SHAMS et al., 2001**). Sabe-se que, a resistência bacteriana aos antibióticos e agentes antimicrobianos tem se propagado na humanidade e consequentemente a busca incessante de novos quimioterápicos é a única maneira combater essa ameaça (**HE et al., 2011**).

WU et al., **(2007)** propuseram rotas sintéticas inéditas que vislumbram o desenvolvimento e a produção de fármacos, tal como os compostos derivados da pirimidina, como pirrazolo[1,5-a]pirimidina, que têm especiais sítios de interações que aumentam sua afinidade para se ligar a hormônios, enzimas e proteínas. Assim como, na química biológica propuseram estudos que indicam que compostos contendo funções imida, como o núcleo imidínico e o ftalimidínico encontrado na talidomida, pode apresentar atividade antitumoral, inibindo a angiogênese. Estes são alguns dos principais fatores que justificam o incremento de inúmeros heterocíclicos nitrogenados desenvolvidos nos últimos anos (**EICHER e HAUPTMANN, 2003; MONTEIRO, 2005**).

A disponibilidade de pirimidinas fluorescentes seriam interessantes para estudos bioanalíticos. Por isso, desde a década de 80, que o grupo de pesquisa do Laboratório de Síntese e Química de Produtos Naturais (LSQPN) da Universidade Federal de Pernambuco vem desenvolvendo novas rotas sintéticas que vislumbrem as obtenções de novos heterociclos nitrogenados estrategicamente substituídos que possibilitem a derivação para outros compostos, com aplicações comprovadas ou conhecidas. Estes podem revelar potenciais aplicações nas obtenções de certos sensores fluorescentes com sítios de interações específicos no organismo. Visto que, as variações estruturais desses análogos conferem às novas moléculas diferentes propriedades físicas e alteram as suas reatividades, que por sua vez provocam mudanças em sua distribuição nas células e tecidos, bem como no acesso aos sítios ativos de enzimas e receptores. Mesmo uma alteração muito pequena na estrutura química pode revelar efeitos biológicos que estavam latentes ou eclipsados pelos efeitos colaterais do composto protótipo (**KOROLOVAS, 1988**). Como em trabalhos anteriores com os derivados

pirimidínicos que apresentaram significativas atividades anti-inflamatória e antitumoral (**FALCÃO et al., 2006; MONTEIRO, 2005; SANTOS, 2000**), e na perspectiva de continuar com nossa pesquisa sobre pirimidinas, estamos sintetizando inéditos derivados de pirimidinas contendo outros heterociclos, tais como, pirrolina e maleimida para avaliar suas propriedades farmacológicas e fluorescentes.

2.1 Objetivos

2.2 Objetivo geral

Sintetizar e caracterizar novos derivados pirimidínicos, mais especificamente aqueles contendo os grupos maleimida e pirrolina para avaliar as propriedades farmacológicas e simultaneamente determinar seu perfil luminescência.

2.2.1 Objetivos Específicos

- ü Obter uma nova série de derivados pirimidínicos e identificar aqueles com propriedade fluorescente relevante;
- ü Obter uma nova série de derivados pirimidínicos funcionalizando com grupo imidínico (maleimide e pirrolina) como substituinte no carbono-6 do anel pirimidínico e identificar aqueles com propriedade fluorescente relevante;
- ü Determinar as estruturas dos novos compostos obtidos através dos métodos espectroscópicos: ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN¹H e RMN ¹³C), espectrometria de massas (MALDI-TOF e LCMS-IT-TOF) e de infravermelho (IV);
- ü Determinar a atividade antimicrobiana dos compostos obtidos;
- ü Realizar o estudo do orbital molecular de fronteira da série sintetizada;
- ü Realizar o estudo fotofísico da série sintetizada.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Pirimidinas

Pirimidinas são compostos heteroaromáticos, ou seja, heterocíclicos, aromáticas no caso, nitrogenados. Os átomos de nitrogênio localizados nas posições 1 e 3 do anel aromático são isoeletrônicos ao anel benzênico (Figura 1) **(JOULE e MILLS, 2000)**. Estes compostos recebem a nomenclatura dos heterocíclicos, no qual os nitrogênios recebem as menores numerações, assim, podem ser denominados de 1,3-diazobenzeno **(SOLOMONS e FRYHLE, 2009)**.

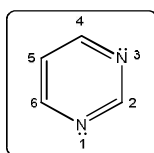


Figura 1: Anel Pirimidínico

A pirimidina tem seus átomos de nitrogênios com hibridização sp^2 , na qual o par de elétrons livres ocupa um orbital ortogonal aos orbitais p, logo não faz parte do sistema π . Essa característica lhe confere a propriedade de uma base fraca, sendo mais fraca ainda do que aminas não aromáticas e a amônia (Figura 2).

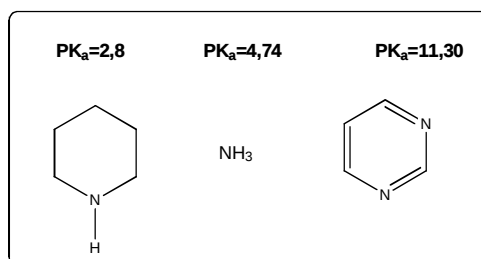


Figura 2: Basicidade de composto nitrogenados

A pirimidina é uma estrutura π deficiente de elétrons, portanto é pouco susceptível ao ataque eletrofílico, devido à eletronegatividade do átomo de nitrogênio e a não participação de elétrons no sistema π , logo o átomo de nitrogênioceptor de

elétrons, pois a pirimidina é desativada para ataque eletrofílico (**CAREY e SUNDBERG, 1990; MONTEIRO, 2005**).

Sendo assim, a eletronegatividade do nitrogênio torna o anel aromático aceitor de substituições nucleofílicas, pois há um excesso de cargas negativas no anel. As substituições nucleofílicas ocorrem preferencialmente nos carbonos C2, C4 e C6, pois há uma maior carência eletrônica nestas posições, essas estruturas de ressonância são relativamente estáveis (Figura 3). Já a distribuição de densidades eletrônicas e os híbridos de ressonância da pirimidina, o carbono C5 corresponde ao mais susceptível sítio de ataque eletrofílico (**BROWN, 1984; SANTOS, 2000; SINGH, 1982**).

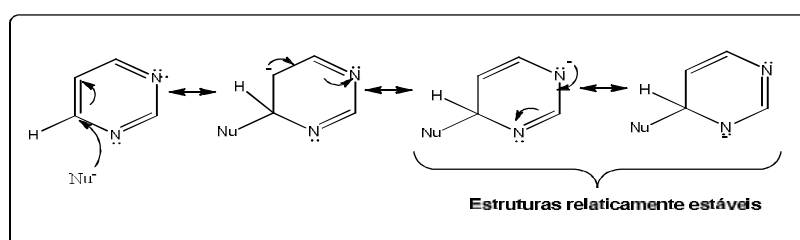
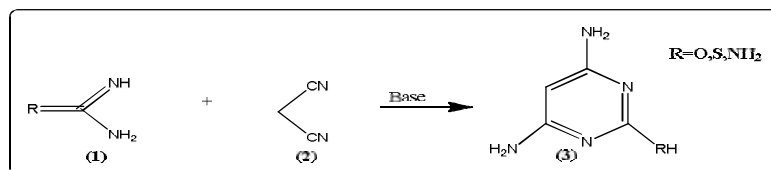


Figura 3: Estruturas de ressonância das substituições nucleofílicas do anel pirimidínico

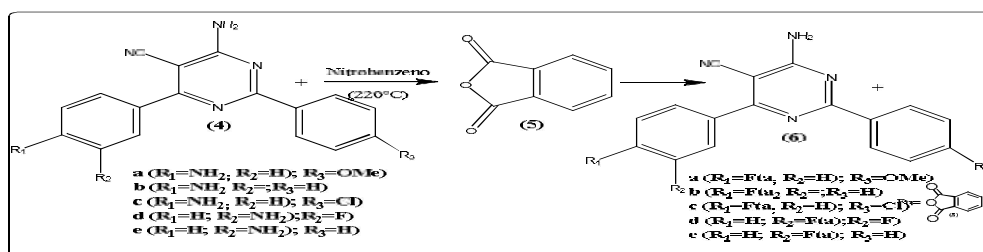
3.2 Sínteses dos Derivados da Pirimidina

Os primeiros métodos de síntese das pirimidinas podem ter sido originados a partir de reações catalíticas da formamida e o HCN e em temperaturas moderadas (**MONTEIRO, 2005; SALADINO, 2002**). Várias rotas sintéticas foram relatadas na literatura para classe de compostos heterociclos aminados. Sabe-se que, as pirimidinas podem ser obtidas através de reação de condensação entre malononitrila com derivados de amidinas substituídas e não substituídas (ureia, tio-ureia, guanidina, metil uréia etc.) (**TAYLOR e MCKILLOP, 1970**). Como por exemplo, a reação de condensação catalisada por base, guanidina, por exemplo, com a malononitrila produzindo a 4,6-diamonopirimidina e derivados (**3**) (Esquema 1), levando-se a prever que a condensação de amidinas (**1**) com malononitrila (**2**) (**BROWN e MASON, 1962**).



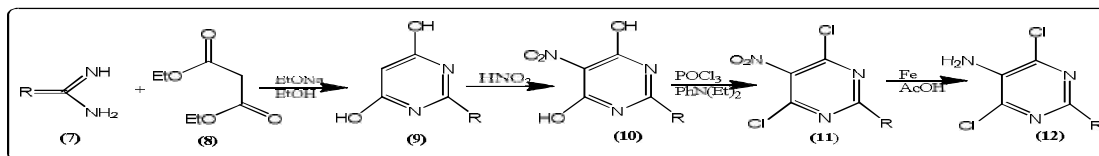
Esquema 1: Reação de síntese dos derivados da 4,6-diaminopirimidina.

Assim como, **BROWN e MASON (1962)** o nosso grupo de pesquisa LSQPN usou está reação de condensação para obtenção de uma série de derivados de pirimidinas funcionalizadas **(6)** que, ocorreram entre 4-amino-pirimidinas-5-carbonitrilas **(4)** e o anidrido ftálico **(5)** (Esquema 2). Para esses derivados foram avaliados propriedades duais, a citotoxicidade e a atividade anti-inflamatório, todos apresentaram resultados promissores **(FALCÃO et al., 2003)**.



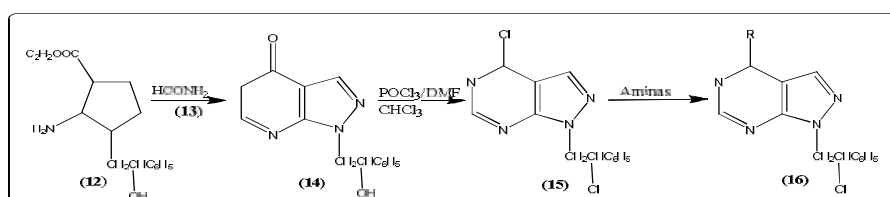
Esquema 2: Reação de Síntese dos derivados da 4-amino-2-aryl-5-ciano-6{3,4(N-ftalimidofenil)}pirimidina.

A pirimidina-4,6-diol **(9)** foi obtida pela reação de condensação da amidina não substituída **(7)** com malonato de dietila **(8)** na presença de etóxido de sódio. Em meio à nitração controlada o composto **(9)**, esta produziu seu análogo 5-nitro-pirimidina-4,6-diol **(10)**. Este em meio ao cloreto de fosforila converte-se completamente em seu correspondente diclonitropirimidina **(11)**, contudo, quando submetido à redução promove a formação da dicloaminopirimidina **(12)** (Esquema 3) **(BAINDUR et al., 2003)**, essa reação ocorreu com um excesso de uma amina primária, ou secundária, ou hidrazina, ou ainda hidroxilamina, os quais foram eliminados em excesso de isocianato, que estava ligado a uma resina, a piperidina foi usada como base, essa proporcionou a obtenção dos produtos desejados **(12)** em bons rendimentos e purezas.



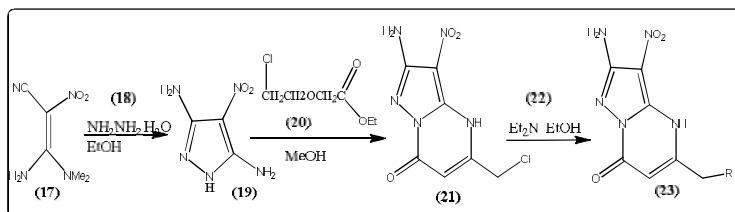
Esquema 3: Reação de síntese dos derivados da Dicloroaminopirimidina.

A síntese de uma nova classe de pirazolo[3,4-*d*]-pirimidinona (**14**) foi obtido pela reação de cicloadição entre o 5-amino-1-(2-hidroxi-2-feniletil)1-*H*-pirazol (**12**) com formamida (**13**), que por cloração com complexo Vilsmeier (POCl_3 :DMF/1:1) produziu o derivado dihalogenado (**15**) direcionando o átomo de cloro para a posição 4 do anel pirimidínico e o nitrogênio na posição 1 da cadeia lateral do anel pirazólico. A substituição regioseletiva do cloro em C4 do composto (**15**) ocorreu com excesso de várias aminas primárias e secundárias, em meio ao tolueno, que deu origem ao produto desejado 1-*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (**16**) com bons rendimentos (Esquema 4) (SCHENONE et al., 2004). Esse trabalho foi avaliado quanto à propriedade biológica, apontando que os novos compostos são potentes inibidores do crescimento celular do tumor.



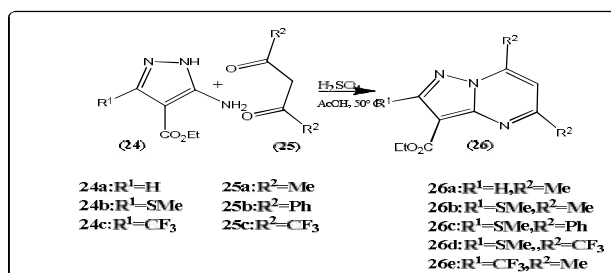
Esquema 4: Reação de Síntese dos derivados da 1-*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina.

A síntese de pirazolopirimidinas (**23**) ocorre através de duas reações de condensações. A primeira foi obtida entre 1-dimetilamino-2-nitroenamina (**17**) com hidrazina (**18**) dando origem ao pirazolo (**19**), esse por sua vez na segunda reação reagiu com 4-cloro-3-oxo-butanoato (**20**) formando 3,5-diamino-nitropirazol (**21**). Diferentes reações foram obtidas entre (**21**) com diferentes agentes nucleofílicos, mas que na presença de trietilamina (**22**) produziu o produto desejado (Esquema 5) (MAKAROV, et al., 2005). Esses foram identificados como sendo potentes inibidores do vírus coxsackie B3.



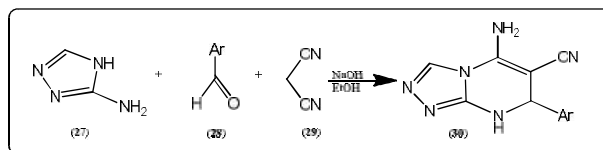
Esquema 5: Reação de Síntese dos derivados da Pirazolopirimidinas.

Outro procedimento clássico foi à síntese dos derivados de pirrazolo[1,5-a]pirimidina (**25**) obtidos pela condensação de aminopirrazolos (**23**) com 1,3-dicarbonílicos (**24**) em meio ácido, mas que também poderia ocorrer se o meio fosse básico (Esquema 6). Esses foram analisados quanto a sua propriedade luminescente. Observou-se que composto com grupo retirador de elétrons, como o trifluorometil, substituído pirrazolo[1,5-a]pirimidina (**25e**) apresentou maior fluorescência do que grupo tiometil, grupo doador de elétrons (**25b**) (WU, et al., 2007). Esse trabalho nos motivou a realizar o estudo de propriedades luminescentes na nossa nova série pirimidinas que será posteriormente discutida.



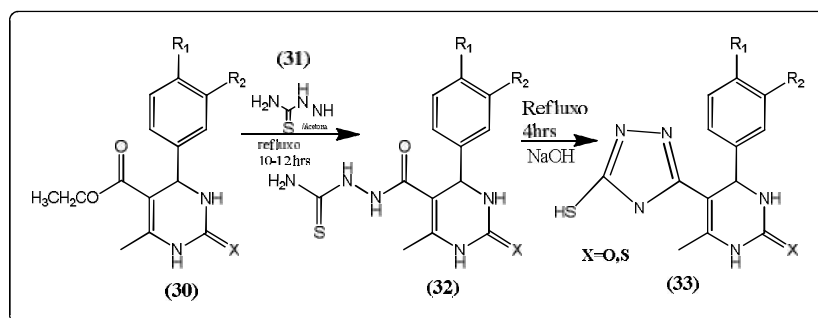
Esquema 6: Reação de síntese dos derivados de pirrazolo[1,5-a]pirimidina.

O composto 5-amino-7-aryl-7,8-dihidro-[1,2,3]-triazolo[4,3-a]pirimidina-6-carbonitrilas (**30**) foi obtido por via de três componentes, 3-amino-1,2,4-triazolo (**27**), por aldeído aromático (**28**) e malononitrila (**29**) em meio básico, e por um novo método de obtenção de derivados das pirimidinas na ocasião, irradiação no ultrassom, realizada a temperatura ambiente (Esquema 7) (ABLAJAN, et al., 2012).



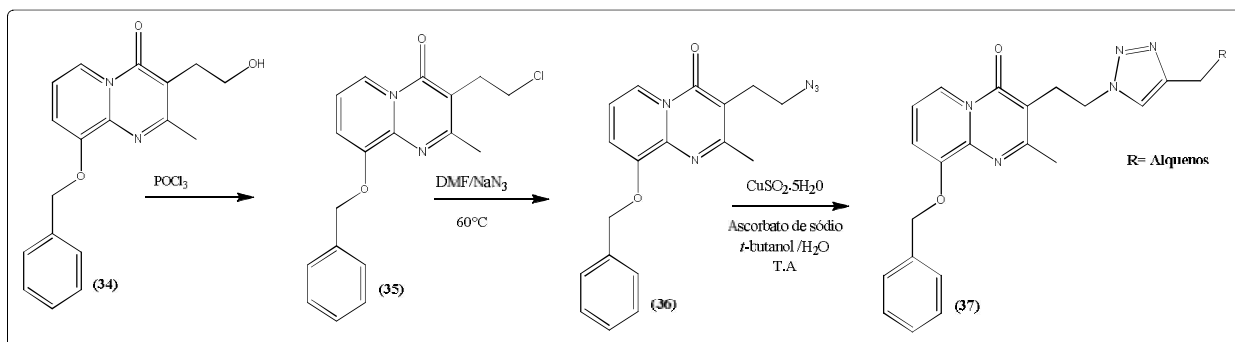
Esquema 7: Reação de Síntese dos derivados da triazolo[4,3-a]pirimidina.

A pirimidina éster etílico **(32)** foi preparada a partir do benzaldeído Acetoacetato de etila **(30)** com a tiourea **(31)** em presença de um ácido mineral pela reação de Biginelli (Esquema 8). O composto **(32)** em meio básico, hidróxido de sódio, produziu o seu correspondente, o composto 3,4-dihidro-5-(5-mercaptop-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-metil-4-fenilpirimidin-2(1H)-one **(33)** (Esquema 8) (ANDREWS e MANSUR, 2014). Da série sintetizada a maior parte dos compostos mostrou promissoras atividade antibacteriana quando comparado coma ciprofloxacina, uma droga padrão.



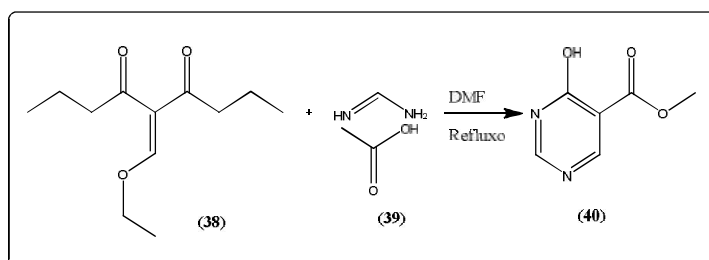
Esquema 8: Reação de síntese dos derivados da 3,4-dihidro-5-(5-mercaptop-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-metil-4-fenilpirimidin-2(1H)-one.

Os derivados do composto pirimidina substituídas em 1,2,3-Triazole **(37)** foram sintetizados usando Reação Click e avaliados quanto à atividade biológica. O composto 9-(benziloxi)-3-(2-cloroetil)-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-one **(2)** foi obtido entre uma reação com o cloreto e o composto **(1)**. O composto 3-(2-azidoetil)-9-(benziloxi)-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-one em meio à azida produziram os compostos **(37)** (Esquema 9), que foram concentrados com sulfato de sódio (SRIDHARAN, SABARINATHAN e ANTONY, 2014).



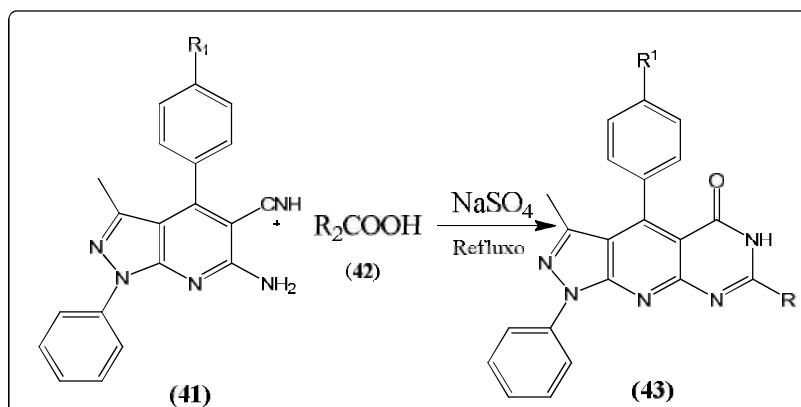
Esquema 9: Reação de Síntese derivados da pirimidina substituídas 1,2,3 triazolo.

O composto Etil 4-hidroxi pirimidina-5-carboxilato de metila (**40**) foi obtido partindo-se de 2- (etoximetileno) malonato de dietilo (EMME) (**38**) com o acetato de formamidina (**39**). O método utilizado foi one-step, no qual obtiveram uma molécula simples que, em comparação com o já relatado na literatura da época apresentou o rendimento mais elevado do que outros métodos (Esquema 10) (**JAYAVEERA et al, 2015**).



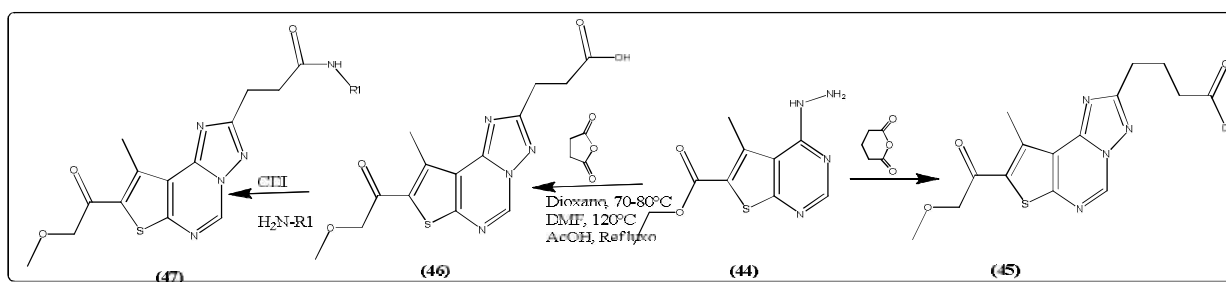
Esquema 10: Reação de síntese de Etil 4-hidroxi pirimidina-5-carboxilato de metilo.

Num recente trabalho foram sintetizados derivados de uma nova série de pirazolo [40'30':5,6]pirido [2,3-*d*] pirimidin-5(6H)-onas (**43**), que foram obtidos a partir de 6-amino-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carbonitrila (**41**) com excesso de ácido carboxílico (**42**) (Esquema 11) (**QUIROGA et al., 2015**). Esses derivados desejados foram obtidos com bons rendimentos e graus de purezas, foram facilmente obtidos através de um método vantajoso “work-up”. Esses compostos foram avaliados quanto ao perfil fluorescente, às amostras foram avaliadas no estado sólido. Apresentaram excelentes rendimentos quânticos.



Esquema 11: Reação de Síntese dos derivados de pirazolo [40'30':5,6]pirido [2,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-onas.

Os compostos 4-[8-(Etoxicarbonil)-9-metiltieno[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-2-il] ácido butanoico **(46)** e 3-[8-(etoxicarbonil)-9-metiltieno[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-2-il] ácido propanoico **(48)** foram obtidos a partir das reações de síntese entre etil 4-hidrazinil-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidine-6-carboxalato **(44)** com anidridos glutárico **(45)** e anidrido succínico **(47)**, respectivamente. Os compostos finais foram derivados da 3-[8-(etoxicarbonil)-9-metiltieno[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-2-il] ácidos amidas propanoicos **(49)** obtidos da síntese entre o compostos **(48)** com amidas (Esquema 12). Essa síntese se processa com o Rearranjo Dimroth, em condições de temperaturas amenas, as condições mais adequadas para essa reação foi a de ebulição em meio ácido acético glacial. Esses compostos apresentaram atividades antimicrobianas moderadas quando comparadas com o padrão **(VLASOV, 2015)**.



Esquema 12: Reação de síntese de derivados da 3- [8- (etoxicarbonil)-9-metil-tieno [3,2-*e*] [1,2,4] triazolo [1,5-*c*] pirimidin-2-il] amidas de ácido propanoico.

Derivados da pirimidina podem atuar com bons agentes antimicrobianos, é armas importantes para o combate a resistência da infecção causada por bactérias. Nos últimos anos, o aumento na resistência de microrganismo s em direção a agentes antimicrobianos tornou-se um grave problema de saúde, por isso existem muitos grupos de pesquisa, como o nosso investigando a ação de novas moléculas a fim de suprir uma necessidade de agentes antimicrobianos seguros, potentes, e novos, como em nosso caso a pirimidina. Outro exemplo, é o composto 4-(1-(2-clorobenzoil)-2-oxoindolin-3-ilidenoamino)-N-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)benzenossulfonamida (Figura 4), que exibiu boa atividade antimicrobiana devido à presença de um grupo cloro ligado a benzoíla, esse foi comparado com uma fármaco comercial (RANI, et al., 2016).

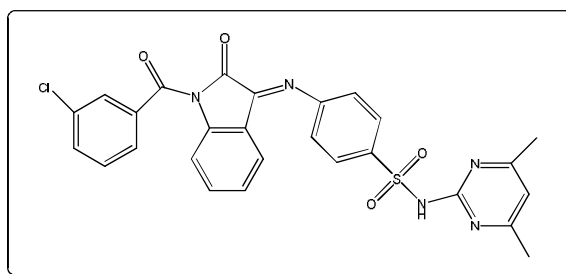


Figura 4: Estrutura molecular do composto 4-(1-(2-clorobenzoil)-2-oxoindolin-3-ilidenoamino)-N-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)benzenossulfonamida

3.3 Luminescência

A luminescência é a emissão de luz por algumas substâncias, a partir de estados eletrônicos excitados, essa pode ser subdividida em fluorescência e fosforescência. A fluorescência ocorre com a emissão de luz a partir do estado eletrônico singlete, em que os spins estão desemparelhados, ou seja, o elétron excitado não muda a orientação do spin (transição permitida), já a fosforescência com a emissão de luz no estado eletrônico tripleto, ou seja, o elétron no estado eletrônico excitado muda a orientação do spin (transição proibida) e emparelha com o elétron que permaneceu no orbital fundamental.

Na luminescência o sistema é abastecido por energia absorvida de forma continua logo, apresenta emissão de luz continua para espécie que será

eletronicamente excitada para uma maior energia e quando a luminescência ocorre o sistema emissor perde a energia adquirida.

A luminescência também pode ser classificada de acordo com outras fontes de energias utilizadas. Existem diferentes fontes de energia, como: a radiação na radioluminescência (raios X ou γ), catodoluminescência (partícula β), anodoluminescência (partícula α), sonoluminência (líquido em exposição as ondas sonoras intensas), eletroluminescência (por passagem conduzida de corrente elétrica), cristalloluminescência (por processo de cristalização) lioluminescência (por processo de dissolução de cristais), triboluminescência (por esmagamento ou fricção de algumas substâncias sólidas), bioluminescência (reação química orgânica) e por fim a quimiluminescência (por processo de reação química) (LAKOWICZ, 2006; KULICH, 2007).

3.3.1 Espectros eletrônicos de absorção e emissão

Moléculas que se encontram no estado eletrônico fundamental apresentam estado vibracional de menor energia, mas se um fóton de radiação for absorvido por essa molécula, a mesma será elevada para diferentes níveis vibracionais e rotacionais de maior energia neste estado eletrônico. Esses diferentes níveis vibracionais e rotacionais geram bandas evidenciadas no espectro de absorção, que por sua vez representam o estado de transição fundamental para excitado. As transições relativas aos movimentos rotacionais ocorrem em espaços curtos, isso não gera bandas bem resolvidas. Já as vibracionais ocorrem com espaços maiores entre os níveis de energia gerando assim picos com melhor resolução e bem finos tanto para o espectro eletrônico de absorção como de emissão (LAKOWICZ, 2006; ALBANI, 2007).

Sendo assim, como os estados eletrônicos estão acoplados com estados vibracionais da molécula, o espectro de absorção e emissão pode ser representado em linhas, sendo o estado fundamental (A) e o estado excitado (B) (Figura 5), bem como as energias de modos vibracionais por $v(0,1,2,3, \text{etc.})$ tanto para o estado fundamental como excitado. Note que, a absorção é representada por duas transições (fundamental $\rightarrow$ excitado), no sentido $A \rightarrow B$, bem como a emissão

(excitado $\rightarrow$ fundamental), no sentido $B \rightarrow A$, essas linhas verticais são chamadas de transições de Franck-Condon **(LAKOWICZ, 2006; ALBANI, 2007)**.

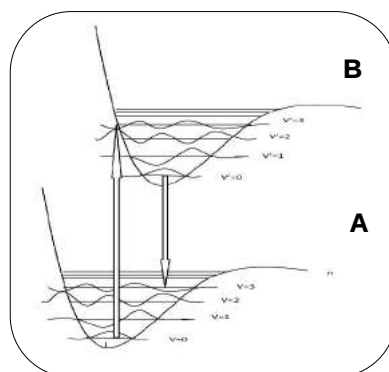
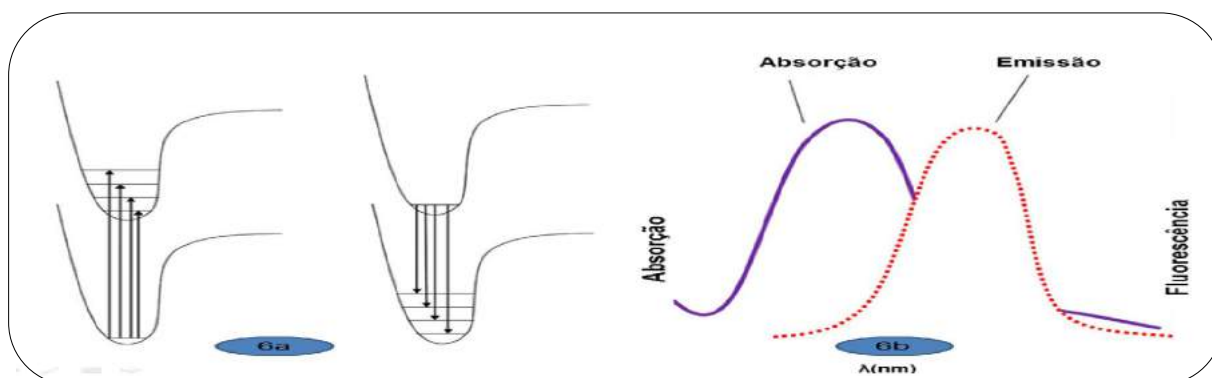


Figura 5: Diagrama de Franck-Condon. Adaptado: http://chemwiki.ucdavis.edu/Physical_Chemistry/Spectroscopy/Electronic_Spectroscopy/Electronic_Spectroscopy%3A_Interpretation. Acessado em 03/04/16.

Tanto o espectro de absorção quanto o de emissão podem apresentar transições ou não por diferentes estados de relaxação vibracional, por exemplo, na absorção a transição ocorre entre o primeiro estado fundamental (menor energia) para o primeiro estado eletrônico excitado (maior energia) ou ainda para outros estados com maior energia (Figura 6a). Bem como, o espectro emissão poderá ser oriundo do primeiro estado vibracional excitado maior energia para um dos diferentes estados fundamentais. Nesse último caso, sempre haverá transições para direções com valores menores de energia, tão logo esses se apresentaram em comprimento de ondas (λ) maiores (Figura 6b). **(LAKOWICZ, 2006; ALBANI, 2007)**.



Figuras 6a e 6b: Diagrama de Franck-Condon. Adaptado: http://chemwiki.ucdavis.edu/Physical_Chemistry/Spectroscopy/Electronic_Spectroscopy/Electronic_Spectroscopy%3A_Interpretation. Acessado em 03/04/16.

3.3.2 Processo de desativação radiativo e não radioativo

A fluorescência e fotoluminescência são processos de decaimento de desativação radiativa. O estado eletrônico fundamental singlete os dois elétrons estão emparelhados seja no orbital atômico ou molecular, e esses devem possuir spins opostos, já o estado excitado singlete e o tripleto os spins estão desemparelhados. Para que haja a inversão do spin no estado eletrônico excitado tripleto é necessário que seja formado o estado eletrônico excitado singlete, que por sua vez é formado a partir do estado fundamental singlete. Caso haja a transição para o estado excitado singlete sem que haja a alteração do spin original, este por sua vez pode inverte o spin gerando assim o estado excitado tripleto (Figura 7). Como o estado excitado tripleto não existe sem que haja o excitado singlete, temos aí um processo chamado de cruzamento intersistema (CSI), ou seja, com transição isoenergética entre dois estado que possuem multiplicidades diferentes **(NATÁLIA et al., 2014; LAKOWICZ, 2006; ALBANI, 2007)**.

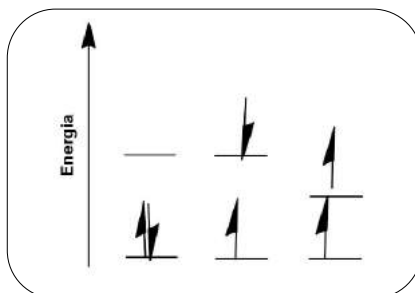


Figura 7: Representações simbólicas dos spins no estado fundamental singlete e tripleto e do estado excitado tripleto.

O processo fotoluminescente que ocorre no estado singlete é denominado de fluorescência, já o estado tripleto é denominado fosforescência. A intensidade da fluorescência depende de outros fatores além da competição com a fosforescência, tais como conversão interna (CI), que ocorre quando a transição é entre estado energético de mesma multiplicidade e CSI, que são chamados de processos intramoleculares, além de interações com meio, que podem transferir ou absorver parte da energia que poderia ser utilizada na intensidade de fluorescência, chamados de processos intermoleculares (NATÁLIA et al., 2014; LAKOWICZ, 2006; ALBANI, 2007).

3.3.3 Fatores que Afetam a Fluorescência

Os fatores que interferem na fluorescência além dos já descritos, são (ALBANI, 2007; KULICH, 2007):

O rendimento quântico (Φ), obtido pela razão entre o número de fótons emitidos (n_{em}) pelo número de fótons absorvidos (n_{abs}), sendo considerado um bom rendimento moléculas com magnitudes entre 0,1 e 1;

O pH que influencia significativamente na propriedade da luminescência de moléculas protonadas e não protonadas, pois os solventes próticos são um fator relevante para fluorescência e moléculas aromáticas ácidas ou básicas;

O aumento de temperatura que pode interferir no aumento do processo de desativação na conversão interna, mas por ter um tempo de vida curto não influencia negativamente na fluorescência;

Moléculas ricas em elétrons π , relativamente rígidas, contendo os heteroátomos são potencialmente fluorescentes, pois por serem rígidas minimizam o processo de desativação por CI, aumentando assim o rendimento, já para os elétrons π aumenta as interações e conjugações em moléculas planares, o que favorece a fluorescência;

Moléculas de transições $\pi \rightarrow \pi^*$ (entre orbital π antiligante e π ligante) e em menos interferência $n \rightarrow \pi^*$ (entre orbital π antiligante e não ligante);

Solventes próticos, polaridade e viscosidade interferem na luminescência. A viscosidade pode provocar um menor choque entre as colisões bimoleculares desativadoras (quenching – que ocorre com a transferência de energia por processo não radiativo, da substância de interesse no estado excitado, ou seja, o fluoróforo, para outras moléculas, denominadas de agentes desativadores), devido a diminuição da difusão de espécies desativadoras e do oxigênio no meio. O oxigênio desativa a formação do estado tripleto, o que favorece que fluorescência, já o solvente prótico e a polaridade afetam a energia do estado excitado.

Geralmente nas transições $\pi \rightarrow \pi^*$ (comum na fluorescência) a molécula no estado excitado é polar e tem caráter mais básico, do que no seu estado fundamental, logo ao aumentar a polaridade do solvente ou do seu caráter prótico, tem-se a diminuição da energia do estado excitado, com deslocamento batocrômico em direção ao vermelho. Essa diminuição de energia pode provocar a aumento do processo CI o que provoca a diminuição da fluorescência. Para as transições $n \rightarrow \pi^*$ o estado excitado é menos polar e o aumento da polaridade ou do caráter prótico do solvente ocasiona deslocamentos hipsocrômico em direção ao azul. Outro efeito é decorrente da mudança do estado singleto de transições $\pi \rightarrow \pi^*$ para $n \rightarrow \pi^*$ se as energias deles são próximas para permitir a troca que ocorre na presença de solventes polares ou de maior caráter prótico, isso explica por que algumas moléculas não fluorescem bem quando em solventes apolares não próticos enquanto fluorescem bem em solventes polares próticos;

Moléculas com certos substituintes também aumentam a fluorescência, tais como hidroxí (-OH), metoxi (-OR), amino (-NR₂), cianeto (-CN), sulfônico (-SO₃H) podem aumentar a fluorescência, mas grupos cetônicos (-C=O), carboxílico (-COOH) e halogênios (-X) podem favorecer CSI o que diminui a fluorescência. Sendo assim,

PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

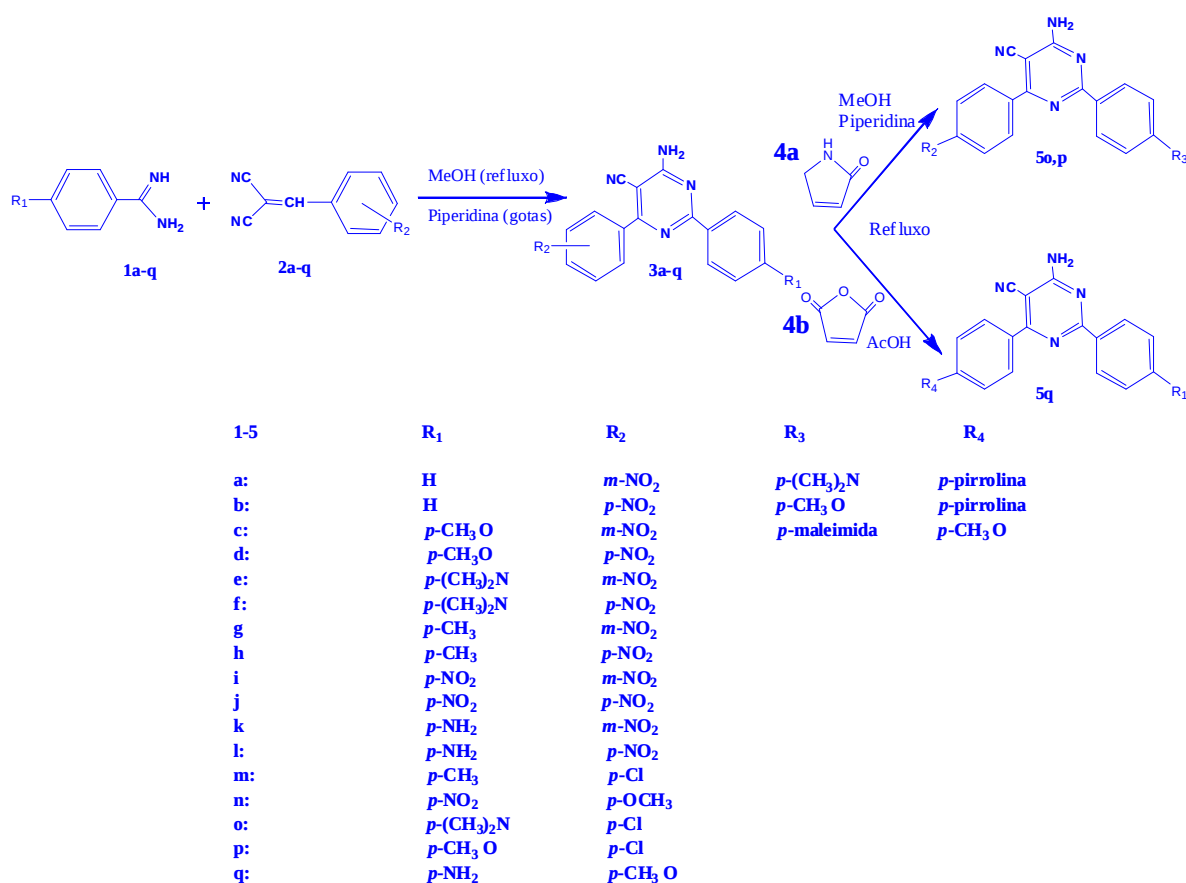
Zenaide S. do Monte

sintetizamos derivados pirimidínicos com substituintes doadores e retiradores de elétrons para avaliar se os mesmos podem atuar como boas sondas fluorescentes.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

1.4.1 Síntese dos derivados da pirimidina por método convencional

Sintetizamos 20 compostos por síntese convencional, dos quais 15 são inéditos (Esquema 13).



Esquema 13: Reação de síntese dos derivados da pirimidina **3(a-q)** e **5(o-q)** por método convencional.

A síntese foi realizada por método convencional aplicando procedimentos conhecidos com adaptações (ANJOS, et al., 2008; FALCÃO, et al., 2006; ABDEL e AHMED, 2015), (Esquema 13).

Os compostos **3a**, **3b**, **3d** e **3p** foram relatados na literatura (XAVIER, et al., 2013; ANJOS, 2008; FALCÃO, et al., 2006), estes foram obtidos com pequenos rendimentos e/ou usando base diferente. Contudo, os compostos **3a-d** e **3p**, descrito neste manuscrito foram obtidos em 6 horas de reação, com rendimento de 98%, 98%, 89%, 91%, e 87% respectivamente. Monteiro (2005) sintetizaram os compostos **3a-d**, com rendimento de 37%, 39%, 35% e 51% respectivamente, em 7 horas de tempo reacional. Falção e colaboradores (2006) sintetizaram os compostos **3b** e **3d** com rendimentos de 33% e 32% respectivamente, em 7 horas de tempo reacional. Melo e colaboradores (2002) sintetizaram o composto **3p** com rendimentos de 56%, em 7 horas de tempo reacional. Os compostos **3a** e **3b** foram obtidos por Xavier e colaboradores (2013) com rendimentos abaixo dos sintetizados neste trabalho, 40% e 67%, respectivamente, usando micro-ondas, em 40 minutos de tempo reacional, em meio ao carbonato de potássio, como base.

4.2 Caracterizações dos derivados da pirimidina 3(a-q) e 5(o-q)

Os compostos foram caracterizados por espectroscopia, como IV, ¹H-RMN, ¹³C-RMN e espectro de massa. Dos compostos sintetizados **3(a-q)** e **5(o-q)** selecionamos alguns para fazer um estudo inédito de RMN, obtivemos as caracterizações usando experimentos da Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Correlações Bidimensionais 2D: ¹H-¹H COSY (Espectroscopia Correlação), (HSQC) Correlação Heteronuclear de Múltipla Ligação (HMBC) e Correlação Quântica Única Heteronuclear. Considerando que todos os compostos têm três anéis aromáticos e oito carbonos quaternários, selecionamos os compostos **3a**, **3d**, **3f-g**, **3k** e **3n** para realizar o estudo desta série sintetizada por método de síntese convencional.

Verificamos que ao usamos espectros ^1H e ^{13}C era impossível atribuir todos os sinais.

Vale salientar, que no composto **5p** o substituinte na posição 4, um anel pirrolina, são observados três sinais adicionais no espectro de RMN de ^1H , que são atribuídas ao grupo metileno núcleos ($\text{H}5''''$) e $\text{H}3''''$ e $\text{H}4''''$. O sinal no δ 3,30 ppm (s, 2H), foi atribuída ao grupo metileno. Não se observou acoplamento com núcleo $\text{H}4''''$ porque o ângulo diedro entre eles está perto de 90° , sendo observado um singleto com a área de integração relativa igual a dois. Os sinais a δ 6,85 ppm (d, 1H, $J = 6,6$ Hz) e 6,55 ppm (d, 1H, $J = 6,6$ Hz) foram atribuídos ao núcleos $\text{H}3''''$ e $\text{H}4''''$, respectivamente.

A seguir serão apresentados os resultados e discussão detalhados de dois dos compostos um no sistema meta, composto **3a**, e outro para substituído, composto **3d**, selecionados para o estudo da espectroscopia bidimensional. Saliento que, embora o composto **3a** já seja relatado na literatura, percebemos que não havia o estudo aprofundado das caracterizações dos átomos de hidrogênio e carbono, não apenas para este composto, assim como, para derivados de pirimidinas, isso nos levou a realizar este estudo na nossa série.

4.2.1 Análise dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais do composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (**3a**)

O espectro de RMN de ^1H do composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (**3a**) (Figura 8) mostra um sinal largo centrado em 8,1 ppm, atribuído ao grupo amino, dois tripletos em δ 8,78 ppm (1H, J 1,6 Hz) e em δ 7,91 ppm (1H, J 8,4 Hz), atribuídos aos núcleos $\text{H}2''$ e $\text{H}5''$, respectivamente, e dois multipletos, sendo o primeiro entre δ 8,5 e 8,3 ppm (4H) e o segundo entre δ 7,7 e 7,4 ppm (3H).

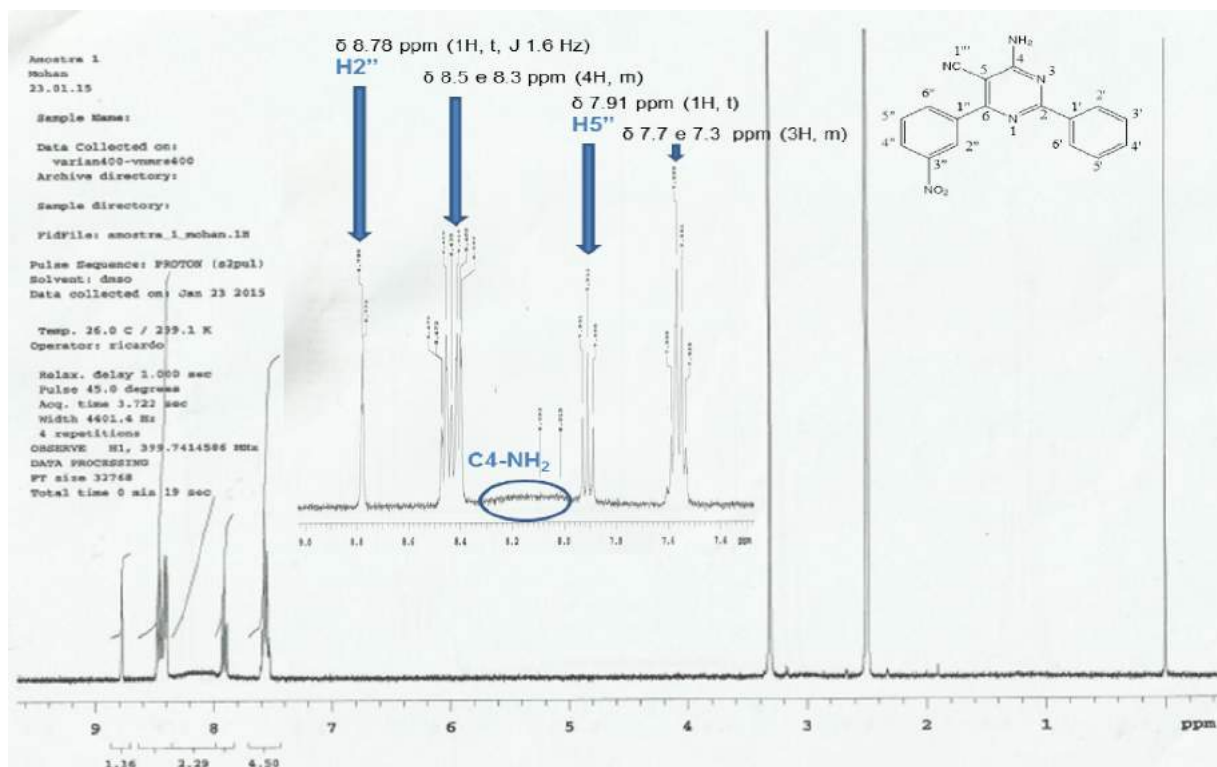


Figura 8: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (**3a**)

A atribuição para os sinais do espectro de RMN de ¹³C (Figura 9) só foi possível usando os espectros HSQC e HMBC.

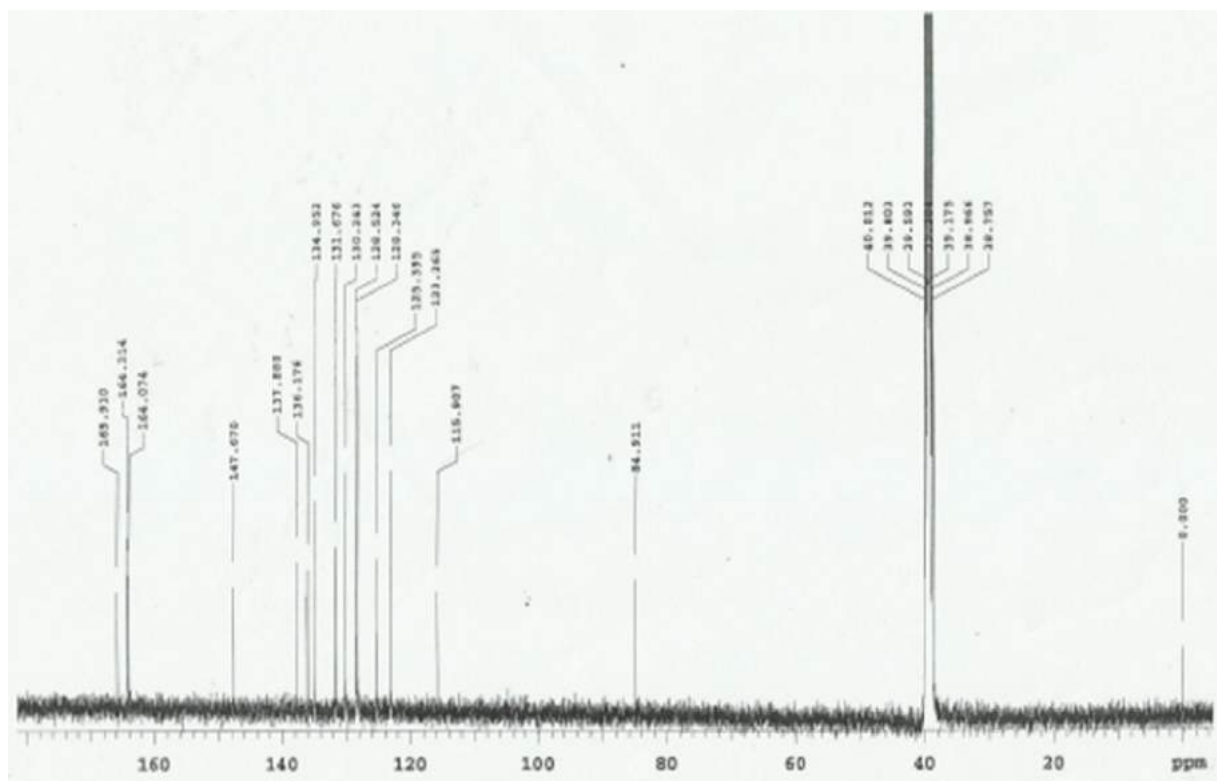


Figura 9: Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (**3a**).

A partir do espectro HSQC acoplado, foi possível atribuir os núcleos $\text{C}2''$ e $\text{C}5''$ em δ 123,3 ppm e 130,2 ppm, respectivamente (Figura 10).

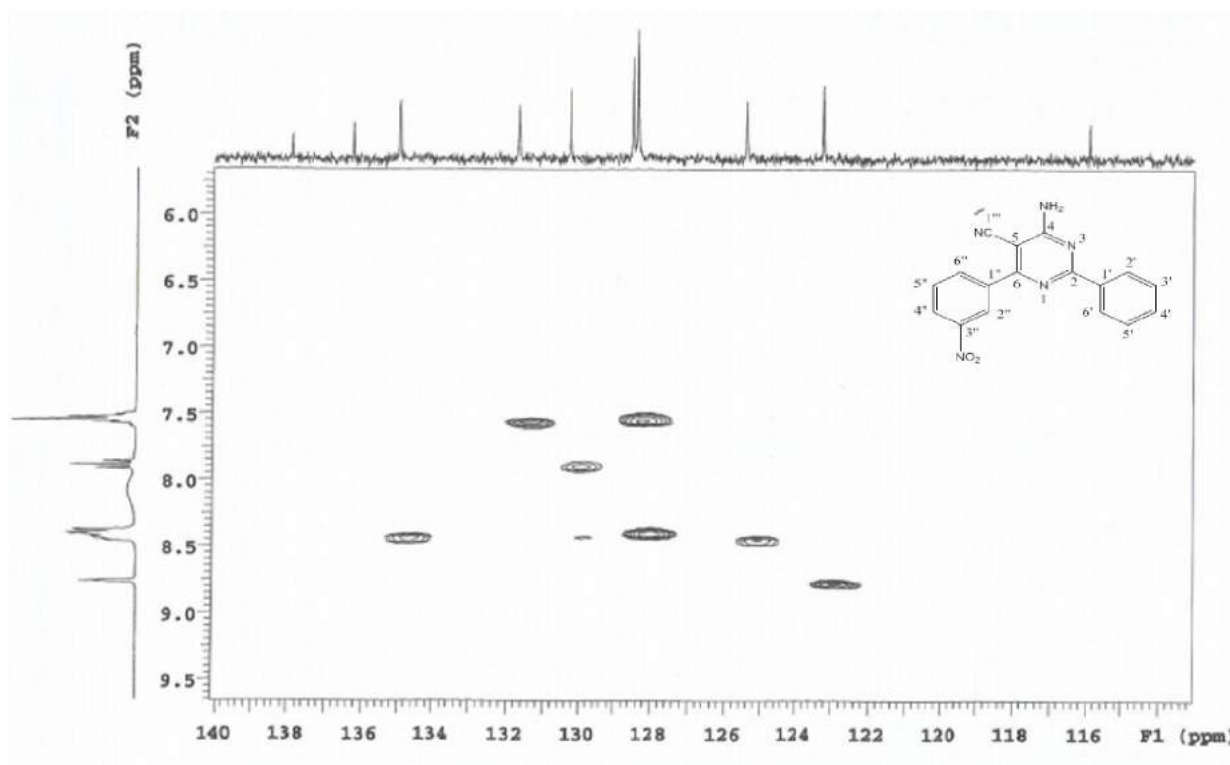


Figura 10: Espectro de RMN bidimensional, HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (**3a**)

O tripleto em 7,91 ppm apresenta correlação HMBC (Figura 11) com dois sinais em δ_c 147,7 ppm e 137,9 ppm, que foram atribuídos aos núcleos C3'' e C1'', respectivamente. O multipletto observado entre δ 7,7 e 7,4 ppm apresenta correlação HMBC com três sinais no espectro de RMN de ^{13}C , os quais estão em δ 136,2 ppm (carbono quaternário), 128,5 e 128,3 ppm, que são carbonos hidrogenados.

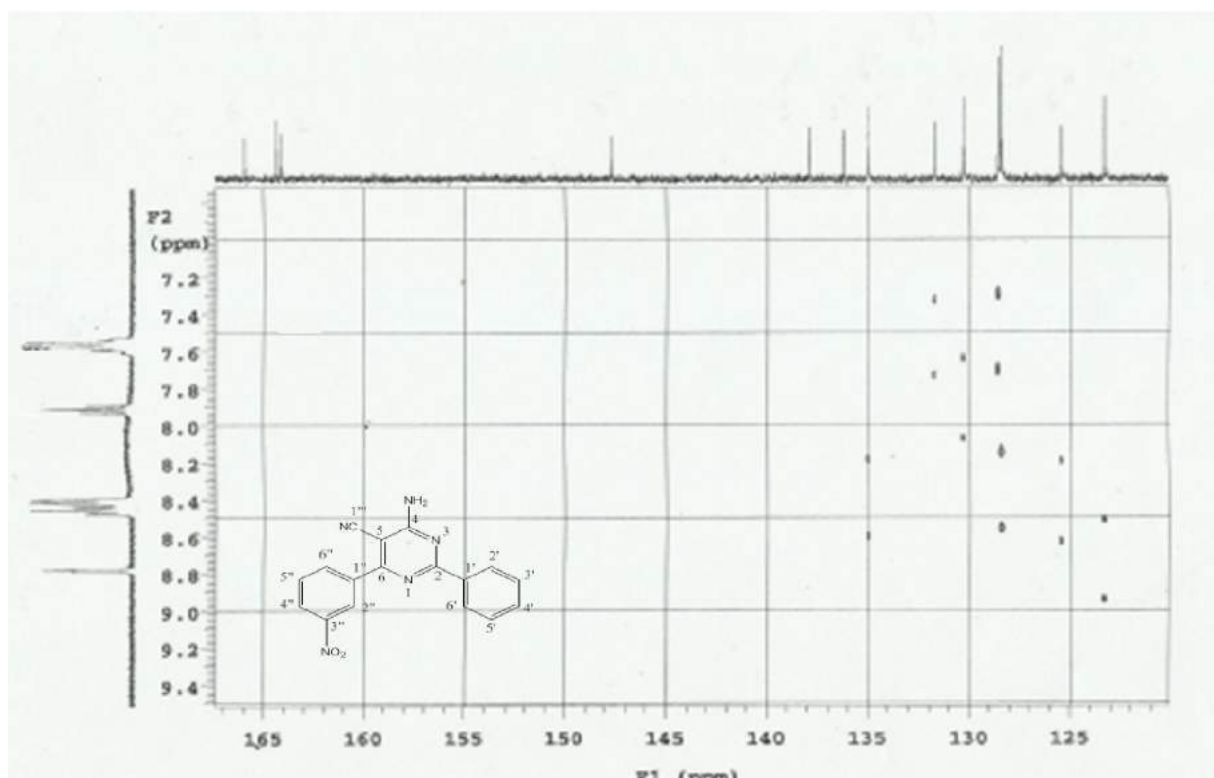


Figura 11: Espectro de RMN bidimensional, HMBC (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **(3a)**.

Vale salientar que, a atribuição feita a H2'' núcleo é explicada por duas razões: primeiro, o deslocamento aparece em campo mais baixo devido à sua estrutura, onde o próton mencionado tem um grupo nitro na posição orto e o anel pirimidina está também ligado na posição orto ao hidrogénio (Ligação 1'' → 6, veja Figura 12). Uma vez que o próton H2'' aromático "tem dois grupos de retiradores de elétrons - do anel de pirimidina de um lado e o grupo nitro, por outro lado, este hidrogénio aromático terá um deslocamento químico alto, pois é menos blindando. Além disso, assumindo que a estrutura da molécula é plana, o par de elétrons livres em N1 desempenha uma adicional sobre H2'', influencia causando uma maior transferência para o campo mais baixo.

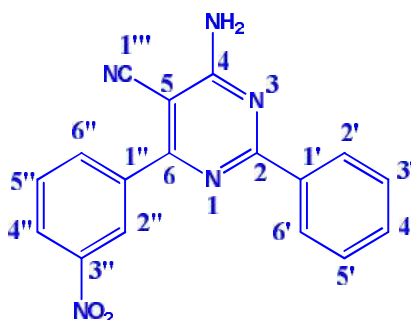


Figura 12: Composto do 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (**3a**)

Os sinais em δ 136,2 e 128,5 ppm não apresentam nenhuma outra correlação HMBC, enquanto o sinal em δ 128,3 ppm apresenta correlação HMBC com um sinal no multipeto observado entre δ 8,5 e 8,3 ppm. Considerando a simetria da estrutura e as áreas de integração no espectro de RMN de ^1H , pode-se concluir que essas correlações HMBC e HSQC só são possíveis para o grupo fenila. Portanto, o sinal em δ 136,2 foi atribuído a núcleo C1', o sinal em δ 128,5 ppm foi atribuído aos núcleos C3' e C5', enquanto o sinal em δ 128,3 ppm foi atribuído aos núcleos C2' e C6'.

Uma vez definida a atribuição para os núcleos C2', C3', C4', C5' e C6', usando o espectro HSQC, foi possível atribuir, no espectro de RMN de ^1H , os sinais para os núcleos H3', H4' e H5', que compõe o multipeto observado entre δ 7,7 e 7,4 ppm, e os núcleos H2' e H6', que integram o multipeto observado entre δ 8,5 e 8,3 ppm. No espectro HMBC, observa-se correlação entre o sinal em δC 164,1 ppm e aquele atribuído aos núcleos H2' e H6' em δ 8,40 ppm (2H, J 8,0 Hz e 1,6 Hz). Portanto, o sinal em δ 164,1 ppm foi atribuído ao núcleo C2. O sinal em δ 8,40 ppm também apresenta correlação HMBC com o sinal em δC 131,7 ppm, o qual foi atribuído ao núcleo C4'.

O multipeto observado entre δ 8,5 e 8,3 ppm é constituído por quatro núcleos de ^1H , tendo sido atribuído dois (H2' e H6'). Portanto, os dois núcleos que faltam ser atribuídos são H4'' e H6'', que se apresentam sobreposto em δH 8,46 ppm. Esse sinal apresenta correlação HMBC com o sinal em δC 165,9 ppm, que foi atribuído ao núcleo C6. Com isso, faltam atribuir apenas os sinais em δC 164,3 ppm, 135,0 ppm, 125,4 ppm e 84,9 ppm. O sinal em δC 84,9 ppm foi atribuído ao C5 porque sofre efeito de anisotropia do grupo CN, que por sua vez são assinalados em δC 164,3 ppm, pois não apresenta

correlação HMBC, enquanto os outros dois sinais apresentam correlação HMBC com os sinais atribuídos aos núcleos H4'' e H6''. Assim, os sinais em δ 135,0 ppm e δ 125,4 ppm foram atribuídos aos núcleos C4'' e C6'', respectivamente. Portanto, esses três núcleos de carbono integram um mesmo sistema. Os sinais mais intensos no espectro de RMN de ^{13}C apresentam-se em δ 128,5 e 128,3 ppm.

4.2.2 Análise dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**3f**)

O espectro de ^1H -RMN (Figura 13) do composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**3f**), foi examinado, observou-se que o mesmo apresentou um singlete em δ 3,01 ppm atribuído a H1'', e quatro sinais a δ 6,77; 7,64; 7,97 e 8,24 ppm.

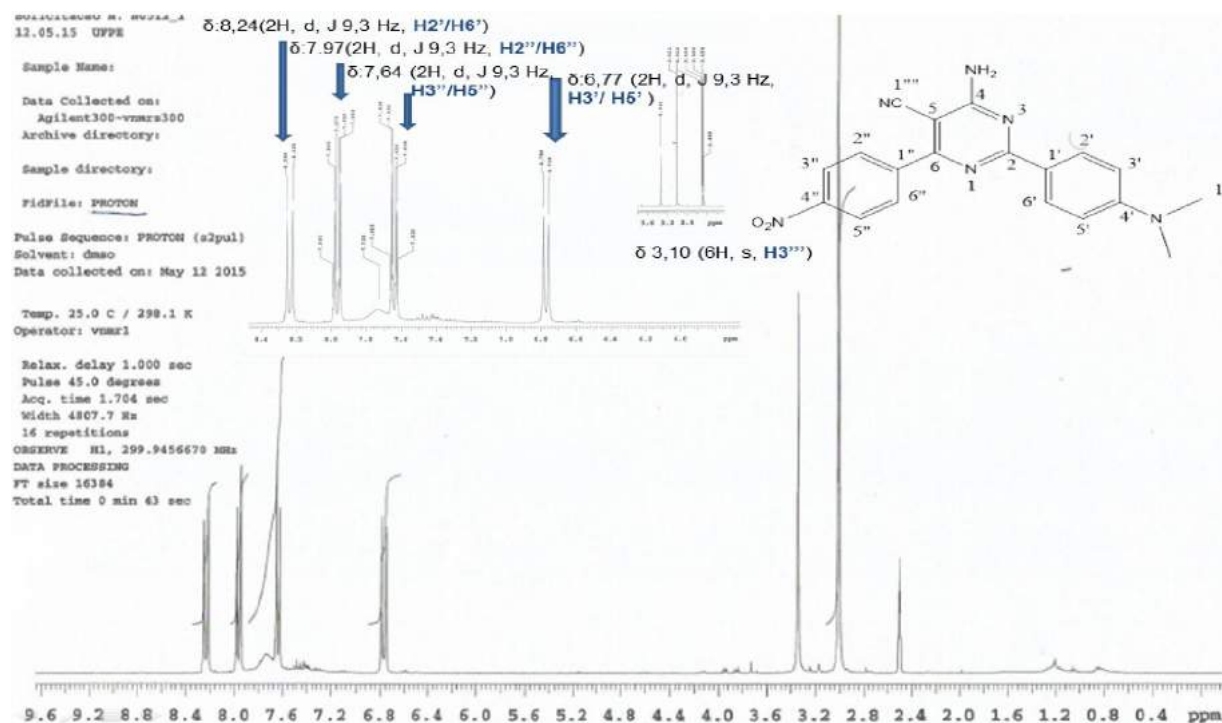


Figura 13: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) do composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**3f**)

Observamos duas correlações COSY (Figura 14): δ 6,77 com δ 8,24 ppm; e δ 7,64 com δ 7,97. Portanto, existem dois sistemas AA'BB', com todos mostrando uma constante de acoplamento igual a 9,30 Hz. Também uma banda centrado em δ 7,73 ppm foi observada e atribuído aos núcleos de hidrogênios do grupo amino.

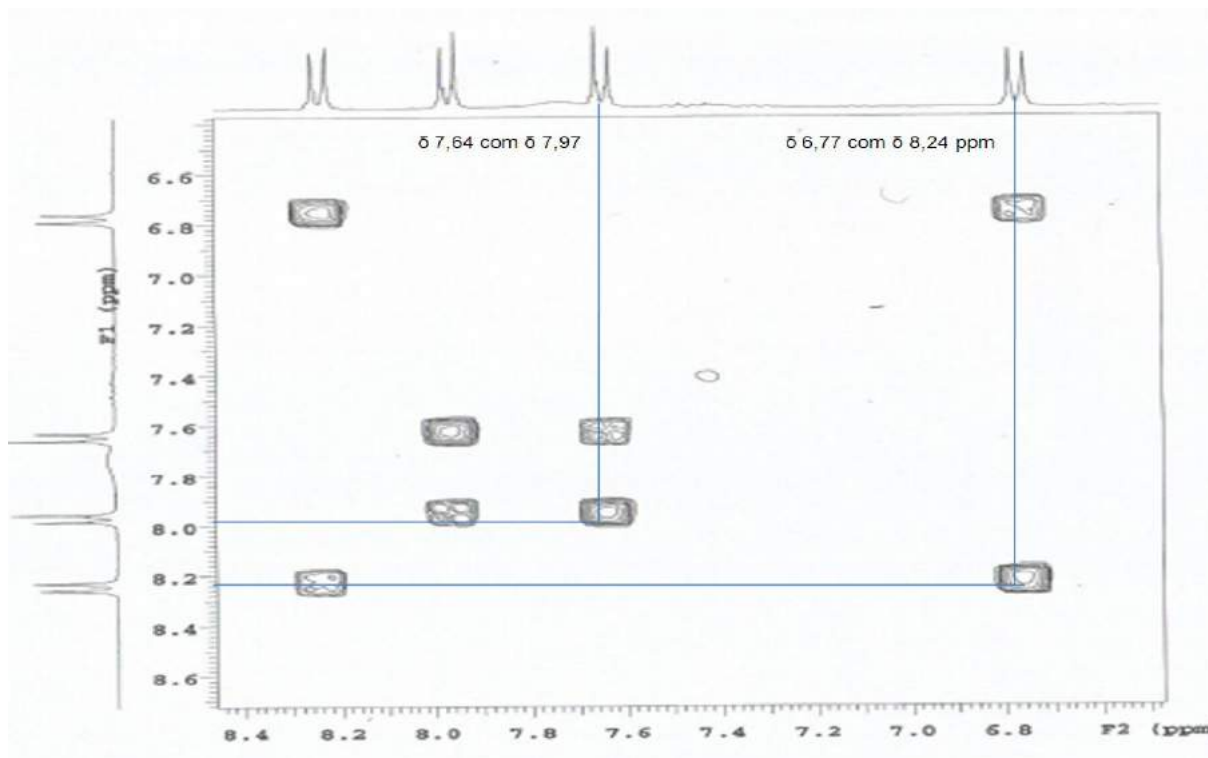


Figura 14: Espectro de RMN bidimensional, COSY (300 MHz, DMSO-d6) do composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**3f**)

O espectro de ^{13}C RMN apresentou 14 sinais (Figura 15). O sinal a δ_{C} 39,7 ppm foi facilmente atribuídas a grupos metilos. Para atribuir todos os outros, era necessário obter espectros 2D.

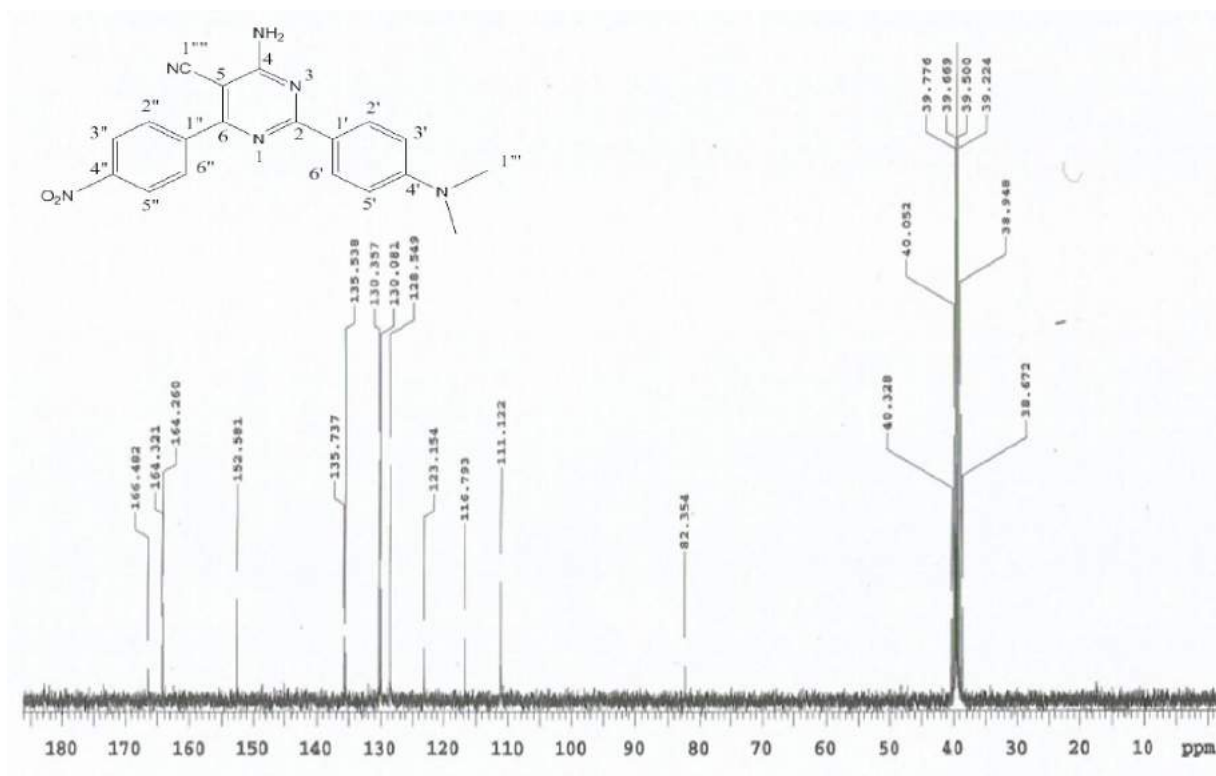


Figura 15: Espectro de RMN ^{13}C (300 MHz, DMSO-d_6) do composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**3f**)

No espectro HSQC (Figura 16), foram observadas as seguintes correlações para os sistemas AA'BB': δ_{H} 6,77 ppm – δ_{C} 111,1 ppm; δ_{H} 7,64 ppm – δ_{C} 128,5 ppm; δ_{H} 7,97 ppm – δ_{C} 130,4 ppm; e δ_{H} 8,24 ppm – δ_{C} 130,1 ppm. Mas uma atribuição completa só foi possível utilizando a experiência HMBC (Figura 17, Tabela 1). Neste espectro, as correlações foram observadas a partir do sinal atribuído ao grupo metilo (δ_{H} 3,01 ppm), com os seguintes sinais: δ_{C} 152,6 ppm, atribuída ao núcleo C4', e δ_{C} 39,7 ppm apresenta todas as correlações HMBC observadas e as atribuições feitas.

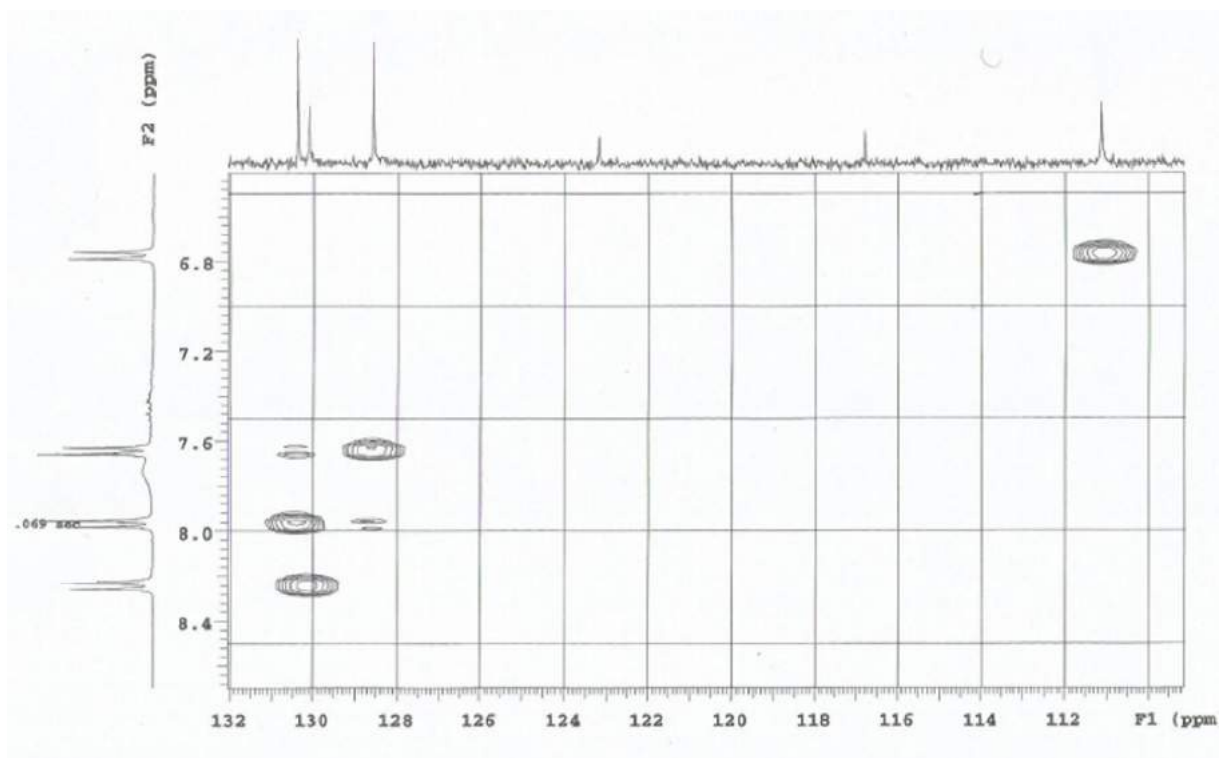


Figura 16: Espectro de RMN bidimensional, HSQC (300 MHz, DMSO-d₆) do composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**3f**)

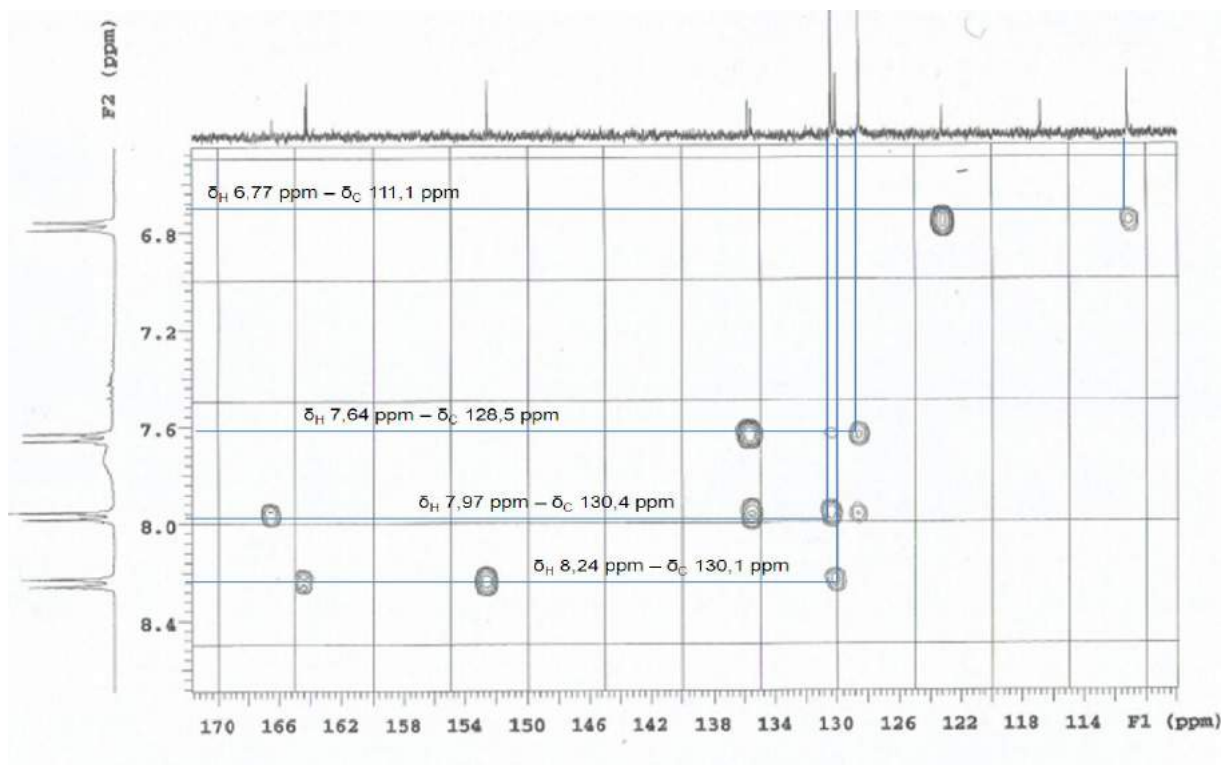


Figura 17: Espectro de RMN bidimensional, HMBC (300 MHz, DMSO-d₆) do composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**3f**)

Tabela 1: HMBC correlação do composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina **3f**.

Sinais ^1H NMR	Sinais ^{13}C NMR
δ_{H} 8,24 ppm (núcleos H2' e H6')	δ_{C} 164,2 ppm (núcleo C2)
	δ_{C} 152,6 ppm (núcleo C4')
	δ_{C} 130,1 ppm (núcleos C2' e C6')
δ_{H} 7,97 ppm (núcleos H2'' e H6'')	δ_{C} 166,5 ppm (núcleo C6)
	δ_{C} 135,5 ppm (núcleo C4'')
	δ_{C} 130,4 ppm (núcleos C2'' e C6'')
δ_{H} 7,64 ppm (núcleos H3'' e H5'')	δ_{C} 128,5 ppm (núcleos C3'' e C5'')
	δ_{C} 135,7 ppm (núcleo C1'')
	δ_{C} 130,4 ppm (núcleos C2'' e C6'')
δ_{H} 6,77 ppm (núcleos H3' e H5')	δ_{C} 128,5 ppm (núcleos C3'' e C5'')
	δ_{C} 123,1 ppm (núcleo C1')
	δ_{C} 111,1 ppm (núcleos C3' e C5')

Os sinais em δ_{C} 164,3, 116,8 e 82,4 ppm ainda não foram atribuídos. Além disso, os núcleos C4, C5 e C1''' não foram atribuídos. Considerando a estrutura do composto **3f**, foi atribuído o sinal em δ_{C} 82,4 para o núcleo C5 devido sua proximidade a um carbono de hibridização sp. O núcleo C1''' é deslocado para campo mais baixo do núcleo C4, fazendo com que o sinal δ_{C} 164,30 ppm fossem atribuído ao núcleo C4.

Estratégias semelhantes foram utilizadas para atribuir os sinais dos grupos *p*-nitro fenil e *m*-nitro fenil de todos os outros compostos da série deste trabalho. As demais caracterizações estrutura dos demais compostos seguem na parte experimental, assim como a cópias dos respectivos espectros seguem no anexo 1.

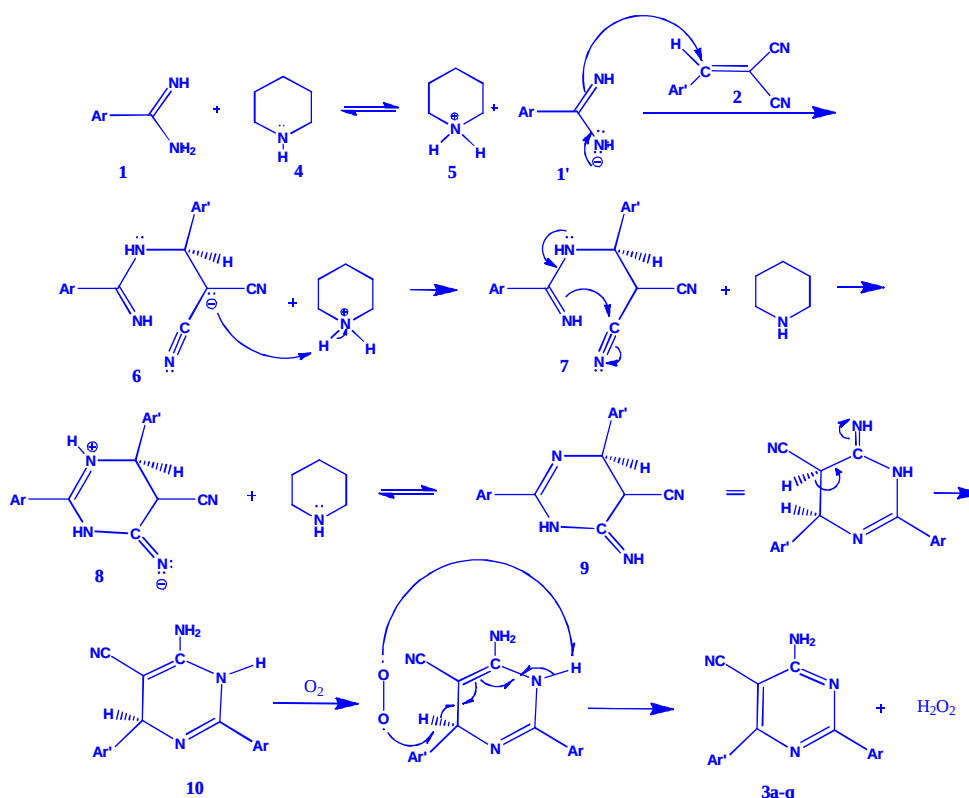
4.3 Mecanismo de formação de 4-amino-2,6-diaril-5-cianopirimidinas

Um breve relato do mecanismo de formação de 4-amino-2,6-diaril-5-aminopirimidinas foram propostos e publicados por dois artigos na literatura com a proposta para o mecanismo de formação de 4-oxo-5-cianopirimidinas (**SANTOS 2000; MENDONÇA et al., 2005**). No presente trabalho, estamos tentando dar mais detalhes e esclarecimentos sobre o mecanismo de formação das pirimidinas do título. Estes são dados abaixo:

Inicialmente, tentamos ver se a reação poderia ser concluída sem a utilização de uma base. Para isso, utilizaram-se os reagentes **1a** e **2a** em metanol e submetido a refluxo por um período de 6 horas. A solução foi monitorada por cromatografia em camada fina, esta mostrou claramente a ausência de qualquer formação de produto. Apenas foram observados os reagentes de partida. No entanto, quando uma quantidade catalítica de piperidina foi adicionada aos reagentes **1a** e **2a** em metanol seguido por refluxo, a formação do produto foi claramente observada. Assim, é evidente que uma base é importante para que a reação seja efetiva e haja a formação do produto. A piperidina abstrai um próton a partir de arilamidina para produzir um ânion estável **1'**, que, em seguida, ataca o carbono-3 da 2-cianocinnamônitrila **2**, (Esquema 14). O ânion **6** abstrai um próton a partir de **4** para dar origem a **7** em que o azoto imidina é adequadamente configurado para atacar o átomo de carbono de um dos grupo para formar **8**, que vai para **9**. Este intermediário, em seguida, tautomeriza a **10**, que é a 3,6-di-hidro-pirimidina. Este, na presença de ar reage com o oxigênio atmosférico para fornecer o **3a** o produto final. Da mesma forma, **3b-t** também são formadas.

Para isolar **10** tentamos a reação sob uma atmosfera de azoto, em que o cromatograma em camada fina (CCD) mostrou uma mancha de baixa rotatividade com $R_f = 0,2$ e outro ponto a $R_f = 0,4$ (acetato-n-hexano de etilo, 7: 3). Este último ponto foi atribuída a pirimidina **3** e não hidropirimidina **10**. Esse ponto de baixa rotatividade é assumido como sendo **10**. Quando a solução foi aquecida de novo, sem azoto, este

ponto de baixa rotatividade e lenta eluição desapareceu, como indicado por CCD e a mancha com o valor R_f 0,4 intensificada. Isto é indicativo da aromatização de **10** ocorre na presença de ar. Por conseguinte, parece que o oxigênio birradical é responsável pela aromatização de **10-3**.



Esquema 14: Mecanismo de formação da 4-amino-2,6-diaril-5-aminopirimidina (**3a-q**) da reação entre a arilamidina **1** e 2-cianocinamonitrilo **2**.

4.4 Espectrometria de Massas

Através da técnica de Espectrometria de Massas (MS/Maldi-TOF ou LCMS (LC-MS-IT-TOF) com a detecção apenas do íon molecular foi possível comprovar a formação dos derivados da pirimidina **3a-q** e **5o-q**. Por exemplo, (Figura 18 e 19), o composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-clorofenil)-pirimidina (**3o**) durante o processo de ionização tem o acréscimo de próton na razão m/z , apresentando assim

no espectro um $[M+H]^+$ de 350,1138 m/z. Pode-se notar uma característica importante neste espectro em relação à abundância isotópica do átomo de cloro. Sabe-se que na natureza existem dois isótopos estáveis deste átomo, um com massa 35 e outro de massa 37, na proporção de 3:1 respectivamente. Deste modo, ao analisar o espectro pode-se observar em aproximadamente 350,1138 m/z e em 352,1083 m/z os dois picos referentes à proporção do composto detectado no aparelho de massas com os seus respectivos isótopos do átomo de cloro em suas devidas proporções.

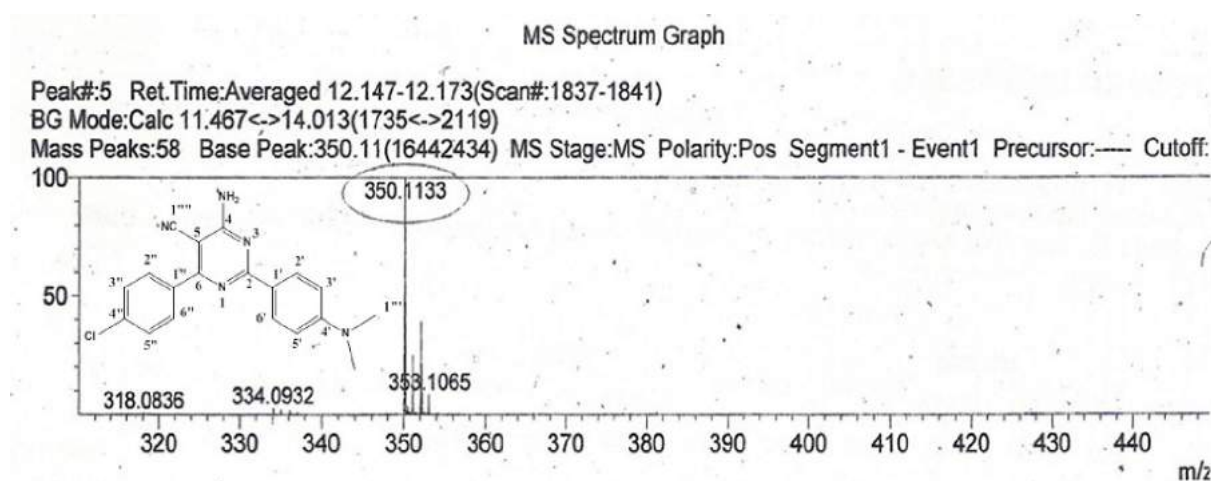


Figura 18: Espectro de massa do pico base do Composto do 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-clorofenil)-pirimidina (**3o**)

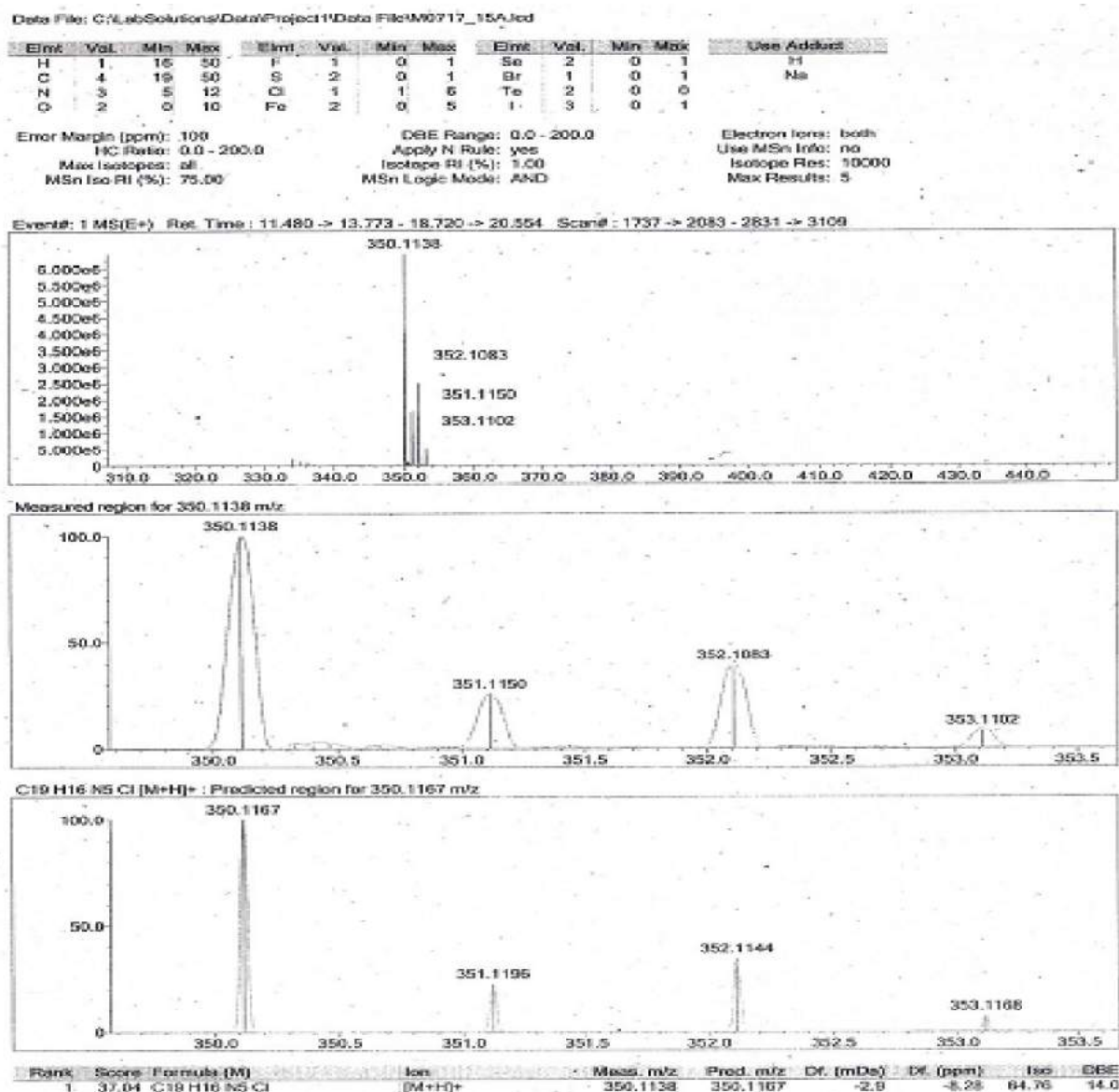


Figura 19: Espectro de massas LCMS (LC-MS-IT-TOF) do composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-clorofenil)-pirimidina (**30**)

As demais pirimidinas sintetizadas mostraram padrão espectroscópico de massa semelhante. Todos os espectros para estes compostos podem ser visualizados na seção Anexo 1 desta tese.

4.5 Espectrometria de na Região do Infravermelho

As absorções do composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**3f**) (Figura 20) apresentaram estiramentos simétrico e assimétrico para banda da amina (-NH_2) 3117 cm^{-1} e 3039 cm^{-1} , respectivamente. A banda C-H de sistemas saturados, os substituintes em C2 e C6 fenilas, entre $2900\text{-}2080\text{ cm}^{-1}$, banda da cabonitrila (-CN) entre 2230 cm^{-1} , bandas das ligações NO, C=C entre 1600 cm^{-1} , $1580\text{-}1520\text{ cm}^{-1}$, respectivamente. A deformação angular fora do plano das bandas C-H entre $1400\text{-}1340\text{ cm}^{-1}$. Por analogia, foram realizadas as caracterizações dos demais compostos sintetizados.

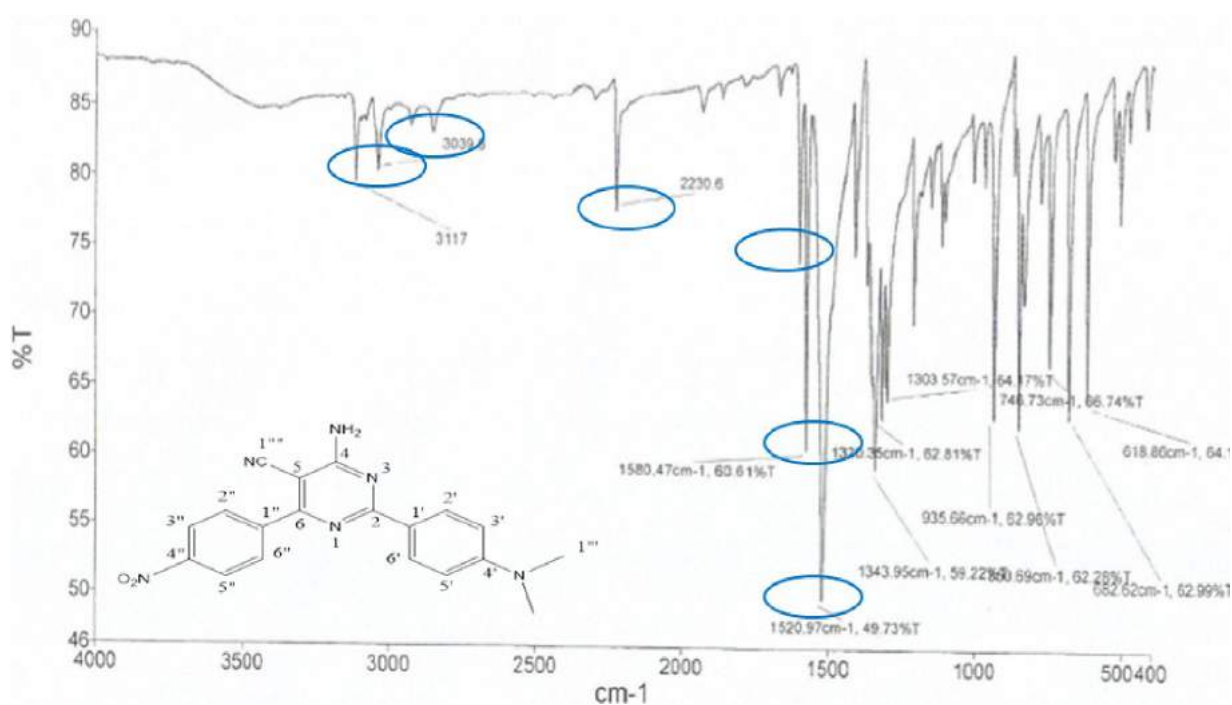
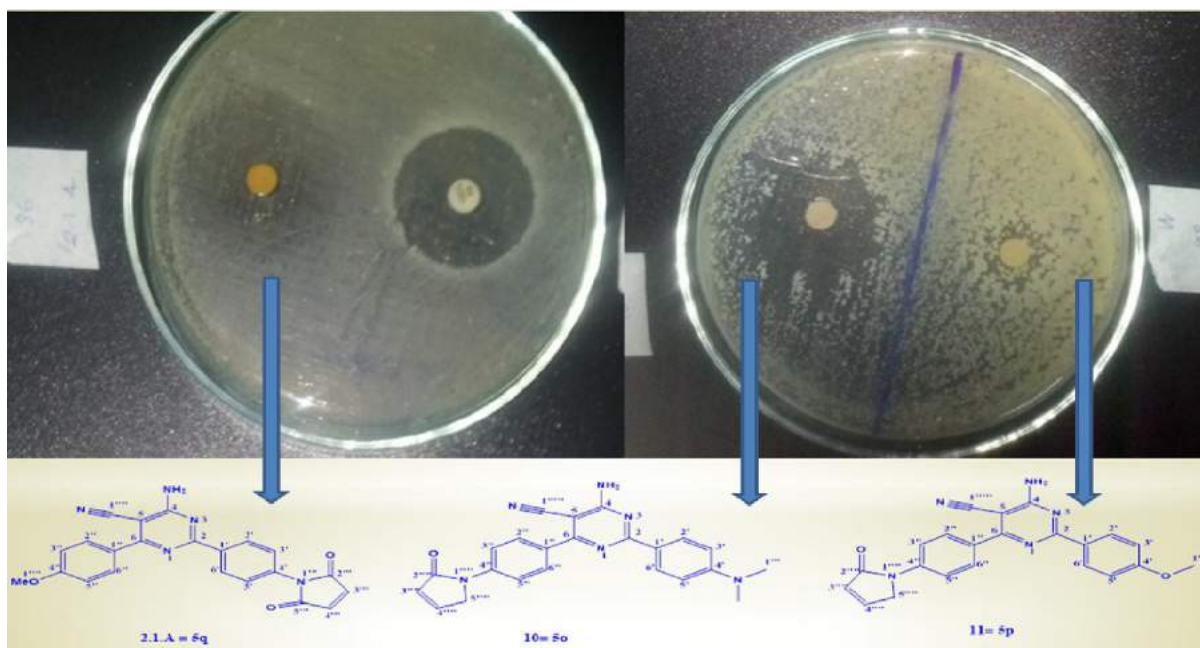


Figura 20: Espectro de infravermelho do composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**3f**)

4.6 Avaliação da Atividade Antimicrobiana dos derivados da pirimidina 3a-q e 5o-q

4.6.1 Atividade Antimicrobiana Qualitativa

Os compostos **3a-q** e **5o-q** foram testados qualitativamente em duplicata utilizando o método de difusão em ágar nos meios sólidos (BHI, SAB). Halos de inibições com diâmetros maior ou igual a 10 mm frente as bactérias *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis* e *Klebsiella pneumoniae* assim como, a levedura *Candida albicans*. Contudo, em apenas *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans* foram adotados como mínimo necessário para inibição do crescimento antimicrobiano. Com por exemplo, os compostos **5o** e **5q**, que inibiram o crescimento dos microorganismos (Figuras 21) com valores maiores que o padrão, gentamicina, frente à bactéria *Bacillus subtilis*. Estes resultados qualitativos foram importantes para definirmos quais microrganismos que seriam realizados os testes quantitavos.



Figuras 21: Placas com os halos de inibições dos compostos **5o-q** e da gentamicina frente à bactéria *Bacillus subtilis*.

4.6.2 Atividade Antimicrobiana Quantitativa: Concentração Mínima Inibitória (CMI)

A atividade antimicrobiana dos compostos **3a-q** e **5o-q** foi avaliada nos microrganismo do teste avaliativo qualitativo que apresentaram halo de inibição com valores maiores ou iguais a 10 mm, estas foram *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans*. Assim, foi determinada, a Concentração Inibitória Mínima (CMI) frente a cada microrganismo testado (Tabela 2). Usamos o controle bacteriano o antibiótico gentamicina na de concentração 4 µg/mL, e controle antifúngico o antibiótico anfotericina B na concentração de 1 µg/mL.

As concentrações das CMI de 0,1; 0,5 e 0,25 mg/mL (Figura 22), para os compostos Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-pirrolinafenil)-pirimidina (**5o = 2.1A**), 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*p*-clorofenil)-pirimidina (**3q = POPY**) e 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-aminofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**3o = SZ15**) seguem representadas frente a *Candida Albicans*.

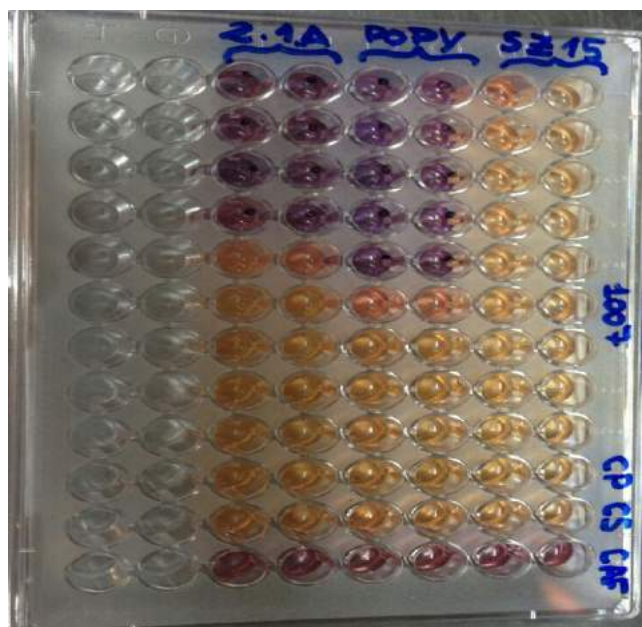
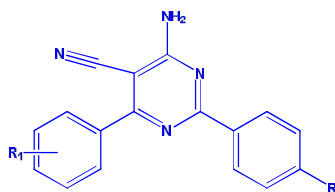


Figura 22: Microplaca com os compostos Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-pirrolinafenil)-pirimidina (**5o=2.1A**), 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*p*-clorofenil)-pirimidina (**3q=POPY**) e 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-aminofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**3o=SZ15**) frente a *Candida Albicans*.

Tabela 2: Concentração Mínima Inibitória dos compostos **3a-q** e **5o-q**.

PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte



Amostra	R ₁	R	<i>S. aureus</i> CMI(mg/mL)	<i>B. subtilis</i> CMI(mg/mL)	<i>P. aeruginosa</i> CMI(mg/mL)	<i>C. albicans</i> CMI(mg/mL)
3a	<i>m</i> -NO ₂	H	0,8	0,8	0,8	—
3b	<i>p</i> -NO ₂	H	>3,2	>3,2	>3,2	—
3c	<i>m</i> -NO ₂	<i>p</i> -CH ₃ O	>3,2	>3,2	3,2	—
3d	<i>p</i> -NO ₂	<i>p</i> -CH ₃ OPh	>3,2	>3,2	>3,2	—
3e	<i>m</i> -NO ₂	<i>p</i> -(CH ₃) ₂ N	0,2	1,6	0,8	—
3f	<i>p</i> -NO ₂	<i>p</i> -(CH ₃) ₂ N	0,2	0,2	0,4	—
3g	<i>m</i> -NO ₂	<i>p</i> -CH ₃	0,4	0,2	3,2	—
3h	<i>p</i> -NO ₂	<i>p</i> -CH ₃	>3,2	>3,2	>3,2	—
3i	<i>m</i> -NO ₂	<i>p</i> -NO ₂	>3,2	>3,2	>3,2	—
3j	<i>p</i> -NO ₂	<i>p</i> -NO ₂	>3,2	>3,2	>3,2	—
3k	<i>m</i> -NO ₂	<i>p</i> -NH ₂	0,1	0,2	0,4	—
3l	<i>p</i> -NH ₂	<i>p</i> -NO ₂	—	—	—	0,125
3m	<i>p</i> -CH ₃	<i>p</i> -Cl	0,125	—	—	—
3n	<i>p</i> -NO ₂	<i>p</i> -CH ₃ O	—	0,25	—	—
3o	<i>p</i> -(CH ₃) ₂ N	<i>p</i> -Cl	0,125	—	—	—
3p	<i>p</i> -CH ₃ O	<i>p</i> -Cl	0,125	0,25	—	—
3q	<i>p</i> -NH ₂	<i>p</i> -CH ₃ O	0,125	0,125	—	0,0625
5o	<i>p</i> -(CH ₃) ₂ N	<i>p</i> -pirrolina	—	0,125	—	0,125
5p	<i>p</i> -CH ₃ O	<i>p</i> -pirrolina	—	0,125	—	—
5q	<i>p</i> -maleimida	<i>p</i> -CH ₃ O	0,25	—	—	—

Os resultados das CMI das atividades antibacteriana e antifúngica mostram que todos os compostos **3a-q** e **5o-q**, apresentaram capacidade de inibir o crescimento de pelo menos um microrganismo.

Os compostos **3a-k** apresentaram amplo espectro bacteriano. Estes não foram testados para *Candida albicans*. Nesta serie observamos que, **3a**, **3e-g** apresentaram bons resultados para CMI, estes compreendidos entre 0,4 e 0,1 mg/mL, resultados moderados compreendidos entre 0,8 e 1,6 mg/mL, já os demais apresentaram resultados igual ou superior a 3,2 mg/mL.

Referente aos resultados obtidos da CMI para os compostos **3l-q** e **5o-q**, três compostos **3l**, **3q** e **5o** apresentaram CMI para *Candida albicans*, dois destes compostos apresentaram resultados bons (0,125 mg/mL) e outro excelente (0,0625 mg/mL). O composto **3l** apresentou CMI para nenhuma bactéria. Grande parte dos compostos **3k**, **3m**, **3o**, **3pq**, **5o** e **5p** apresentaram CMI entre 0,125-0,1 mg/mL para alguma bactéria avaliada, o composto **3q** apresentou CMI 0,125mg/mL para duas bactéria *S. aureus* e *B. subtilis*. Nossos resultados foram tão significativos quantos os de **Desai e colaboradores (2013)**, que avaliaram atividade antimicrobiana de derivados da pirimidina, nos quais os compostos que apresentaram resultados da CMI abaixo de 62,5 mg/mL foram considerados excelentes, os entre 125-62,5 mg/mL foram considerados bons e os entre 250-125 mg/mL foram considerados moderados.

4.7 Avaliação da nanoencapsulação em lipossomas

Realizamos a nanoencapsulação do composto, 4-amino-5-ciano-2-(p-dietilaminofenil)-6-(p-clorofenil)-pirimidina (**3o**), em nano partículas de lipossomas para avaliar a estabilidade da encapsulação na série de compostos. Também testamos se o composto encapsulado (formulação) teria no teste antimicrobiano a redução da CMI quando comparados com o resultado obtido para o composto **3o** livre. A seguir serão apresentados resultados e discussões para o estudo da curva analítica no ultravioleta, o estudo da nanoencapsulação e testes antimicrobianos.

4.7.1 Desenvolvimento da curva analítica do composto **3o** por espectroscopia UV-vis

A linearidade (Tabela 3) foi avaliada através de análise de regressão linear, utilizando ajuste dos dados pelo método dos mínimos quadrados.

Tabela 3: Variação da concentração da curva analítica do composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-clorofenil)-pirimidina **3o**.

[3o] µg/mL	$C1.V1 = C2.V2$	Alíquotas em µL
0,5	$200.V1 = 0,5.10$	25
1,0	$200.V1 = 1,0.10$	50
1,5	$200.V1 = 1,5.10$	75
2,0	$200.V1 = 2,0.10$	100
2,5	$200.V1 = 2,5.10$	125
3,0	$200.V1 = 3,0.10$	150

4.7.2 Espectro de varredura compostos 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-clorofenil)-pirimidina (**3o**)

O comprimento de onda de maior absorbância do composto **3o** foi determinado em espectrofotômetro UV-Vis entre os comprimentos de onda de 200 e 500 nm nas concentrações de 1,5 e 10 µg/mL, a partir de uma solução padrão de 0,4 mg/mL em metanol. O espectro de varredura revelou dois picos de absorbância máxima nos comprimentos de onda de 251 nm e 380 nm (Figura 23). As concentrações variadas apresentaram um aumento nas absorbâncias proporcionalmente ao aumento das concentrações selecionadas.

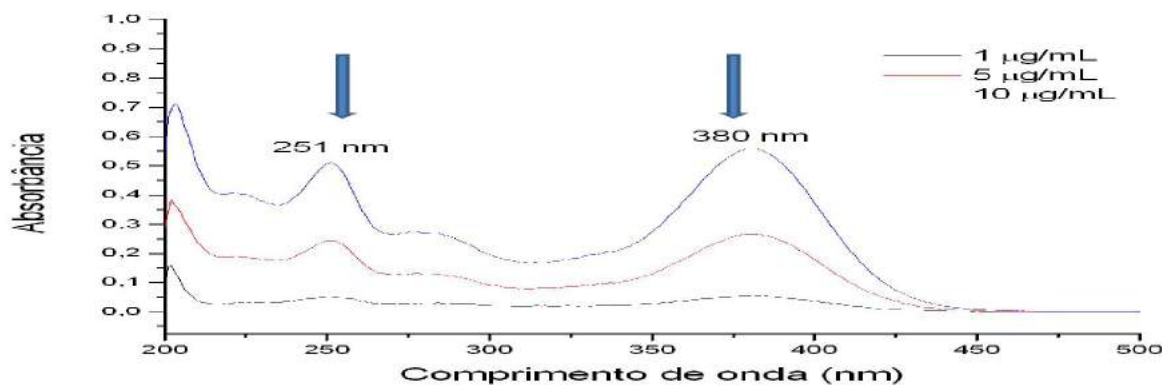


Figura 23: Espectro de varredura do composto do 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-clorofenil)-pirimidina nas concentrações de 10-1µg/mL (**30**).

O composto foi determinado no comprimento de onda de 251 nm pelo método de espectroscopia e apresentou linearidade na faixa de 0,5 a 3,0 µg/mL, conforme a equação linear: $y = 0,04909x + 0,04032$, em que y é o valor da absorbância e x a concentração (µg/mL) equivalente do composto **30**, respectivamente. O coeficiente de correlação obtido foi de 0,9988, significando que 99,88% da variação total em torno da média é explicada pela regressão linear, comprovando a adequação do método ao intervalo avaliado (Figura 24).

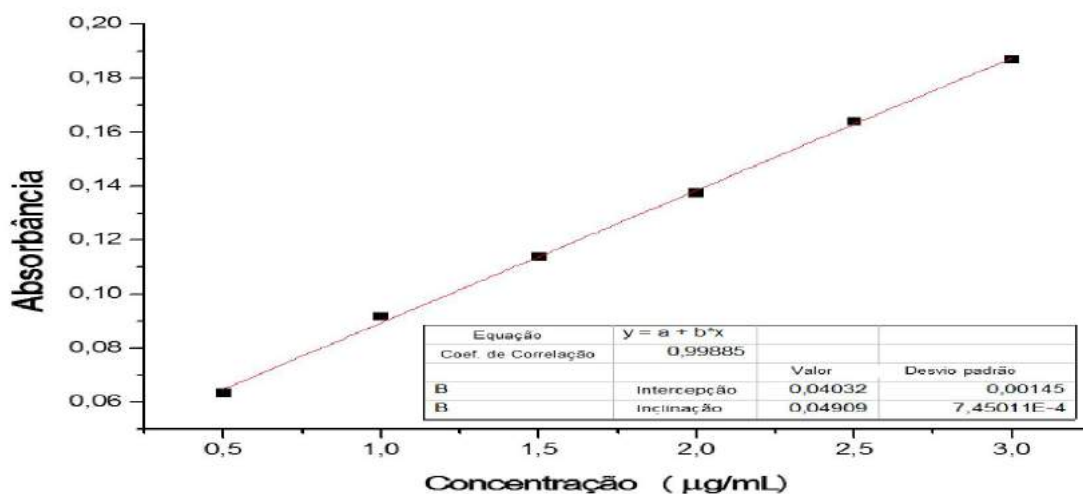


Figura 24: Gráfico da análise de regressão linear no comprimento de onda de 251 nm do composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-clorofenil)-pirimidina (**30**)

4.7.3 Avaliação dos lipossomas com a formulação do composto 4-Amino-5-ciano-2-(p-dietilaminofenil)-6-(p-clorofenil)-pirimidina (**3o**)

A formulação em lipossomas apresentou-se estável, com reflexo azulado (efeito tyndall), sem presença de precipitado e homogênea (Figura 25). Os lipossomas exibiram tamanho médio de partícula de $109,6 \pm 0,93$ nm com uma distribuição de tamanho estreita e monodispersa ($PDI = 0,212$) e potencial zeta de $33,36 \pm 1,25$. Com relação à eficiência de encapsulação, valores elevados, acima de 90% ($92,17 \pm 0,05$ %), foram obtidos.



Figura 25: Solução da formulação em lipossomas contendo o composto **3o** com concentração de 1mg/mL.

4.7.4 Avaliação antimicrobiana do lipossomas da formulação do composto 4-Amino-5-ciano-2-(p-dietilaminofenil)-6-(p-clorofenil)-pirimidina (**3o**)

Os lipossomas contendo o composto **3o** foram testados quanto à propriedade antimicrobiana e foi determinada a CMI. Como controle foi utilizado a gentamicina, para a bactéria e anfotericina B para levedura.

Os resultados da CMI das atividades antibacteriana mostraram que o composto **3o** foi ativo contra duas bactéria *B. subtilis* e a *S. aureus* na concentração de 0,5 mg/mL. Mas, já quanto à propriedade antifúngica nenhum resultado foi evidenciado.

Constatamos a princípio que, a nanoencapsulação não interfere no resultado da CMI da atividade antimicrobiana.

4.8 Propriedades ópticas: estudos fotofísico

Os compostos obtidos **3o**, **3q**, **5o** e **5q** são candidatos promissores à propriedade fluorescente, devido às suas características fotoluminescentes. Esta avaliada quanta á emissão e excitação em solução e em estado sólido. Além de ter sido realizado um estudo do comportamento da espectroscopia de UV-vis em diferentes solventes, também foi realizado um estudo teórico que convergiu para o experimental do comportamento do HOMO e LUMO nas moléculas.

O comportamento fotofísico dos compostos **3o**, **3q**, **5o** e **5q** foram avaliados, espectroscopia de UV-Vis e fotoluminescência, além do estudo dos cálculos dos orbitais moleculares para os compostos **3l-q** e **5o-q**. As medições foram feitas a temperatura ambiente (25°C) e o comprimento de onda máximo de absorção do UV-Vis foram utilizados para comprimento de onda de excitação para as medidas de emissão de luminescência.

4.8.1 Cálculos dos Orbitais Moleculares

As geometrias moleculares otimizadas de todos os compostos **3l-q (a-f)**, e **5o-q (g-i)** são fornecidas (Figuras 26 e 27). As simulações revelam que todos os substituintes *p*-fenilas localizados nas posições C2 e C6 estão fora do plano do anel da pirimidina. Os valores absolutos dos ângulos diedros entre o plano desses substituintes *p*-fenilas em relação ao plano do anel pirimidina (Figura 28), num mesmo composto, são intrinsecamente relacionada com a distribuição espacial do orbital molecular ocupado mais alto (HOMO) no anel *p*-fenil principalmente no grupo *p*-substituinte (Figuras 26 e 27).

Por conseguinte, verifica-se que menor ângulo diedro destes substituintes *p*-fenila variando de 14,6°- 34,9° e correspondem à região molecular em que o HOMO está localizado. O maior ângulo diedro correspondente está variando de 49,8°- 89,0. Está alta distorção angular pode está sendo provocada pela proximidade com a carbonitrila liga ao C5 do anel da pirimidina. No entanto, o composto **3o** não seguiu esta tendência. Além disso, queremos apontar os pequenos ângulos diedros entre o plano de substituintes *p*-fenil nas posições C2 de anel de pirimidina dos compostos **3q** (15,7°, Figura 28 (f)) e **5o** (14,6°, Figura 28 (g)), e na posição C6 do anel de pirimidina do composto **5p** (16,6°, Figura 28 (h)). Além disso, os ângulos diedros entre o anel fenila e o substituinte pirrolina dos compostos **5o** e **5q** são cerca de 51,9° e de 11,7°, respectivamente, e o substituinte maleimida do composto **5q** foi cerca de 39,2° (Figura 28).

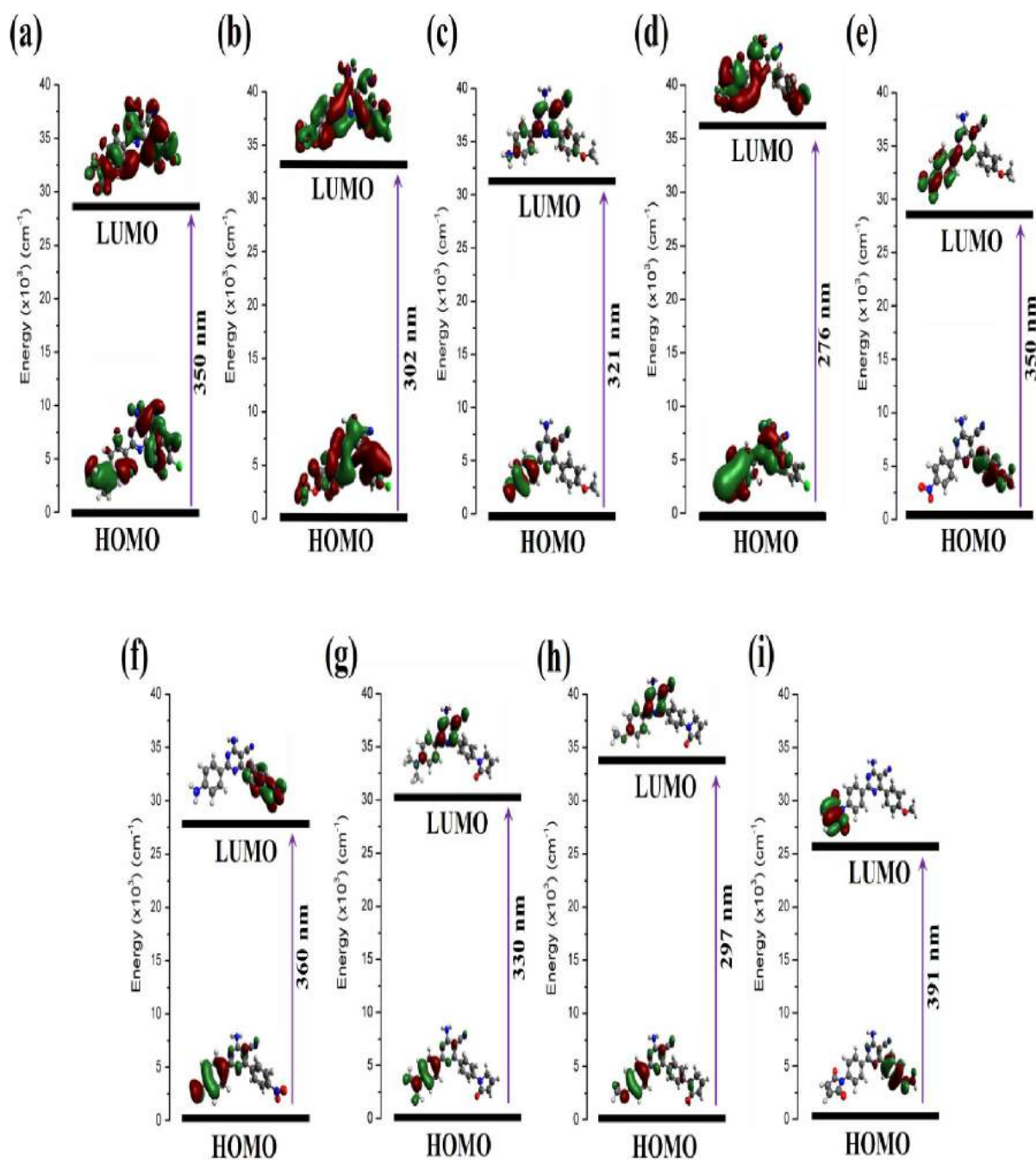


Figura 26: Calculo das distribuições espaciais orbitais moleculares de fronteira (HOMO e LUMO) e sua diferença de energia para os compostos **3l-q** (a-f), e **5o-q** (g-i).

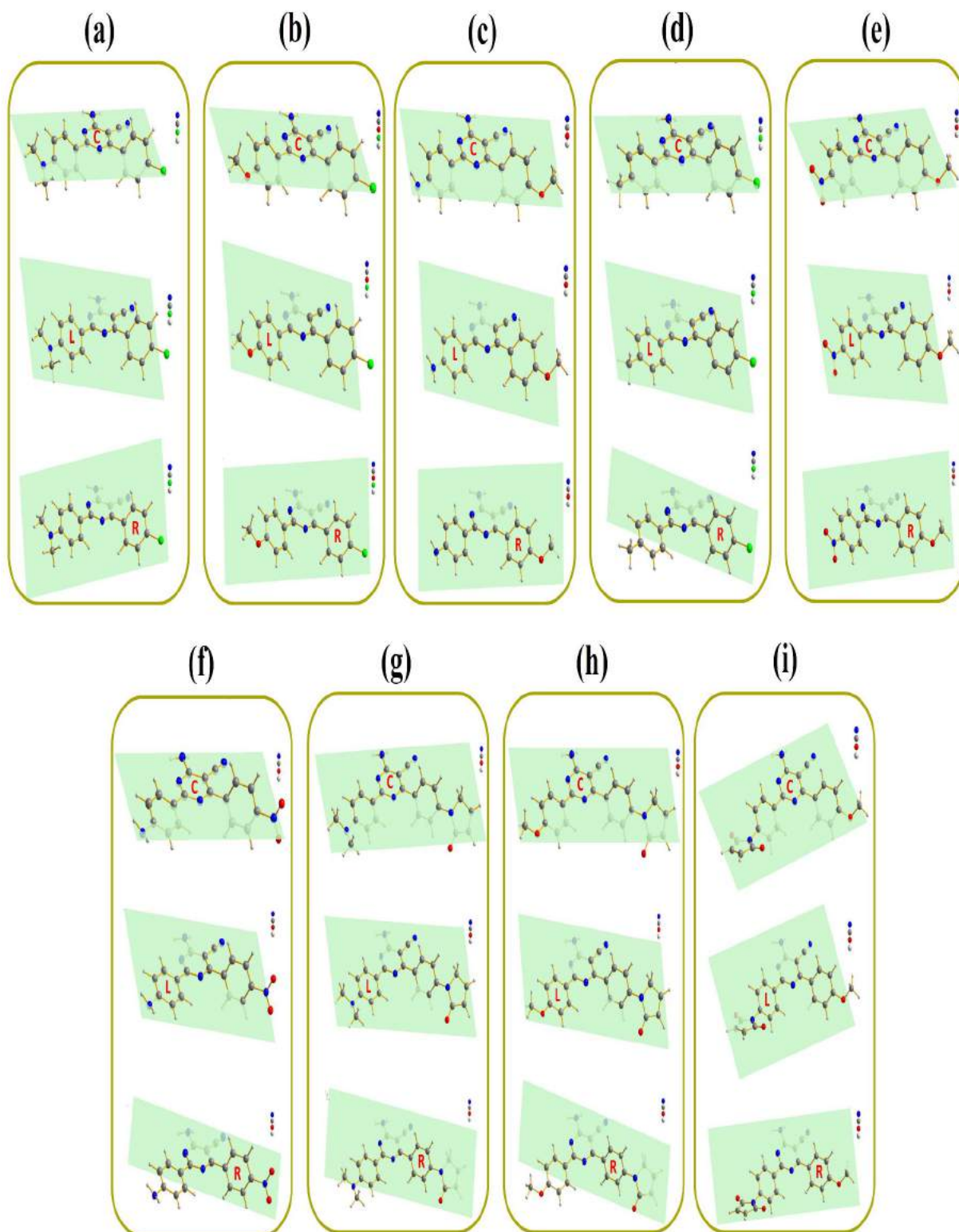


Figura 27: Representação do plano do anel de 2(*p*-fenil) anéis de 3a-3f (a) (para a esquerda), 6(*p*-fenil) (à direita) e pirimidina (Central) **3l-q (a-f)**, e **5o-q (g-i)**.

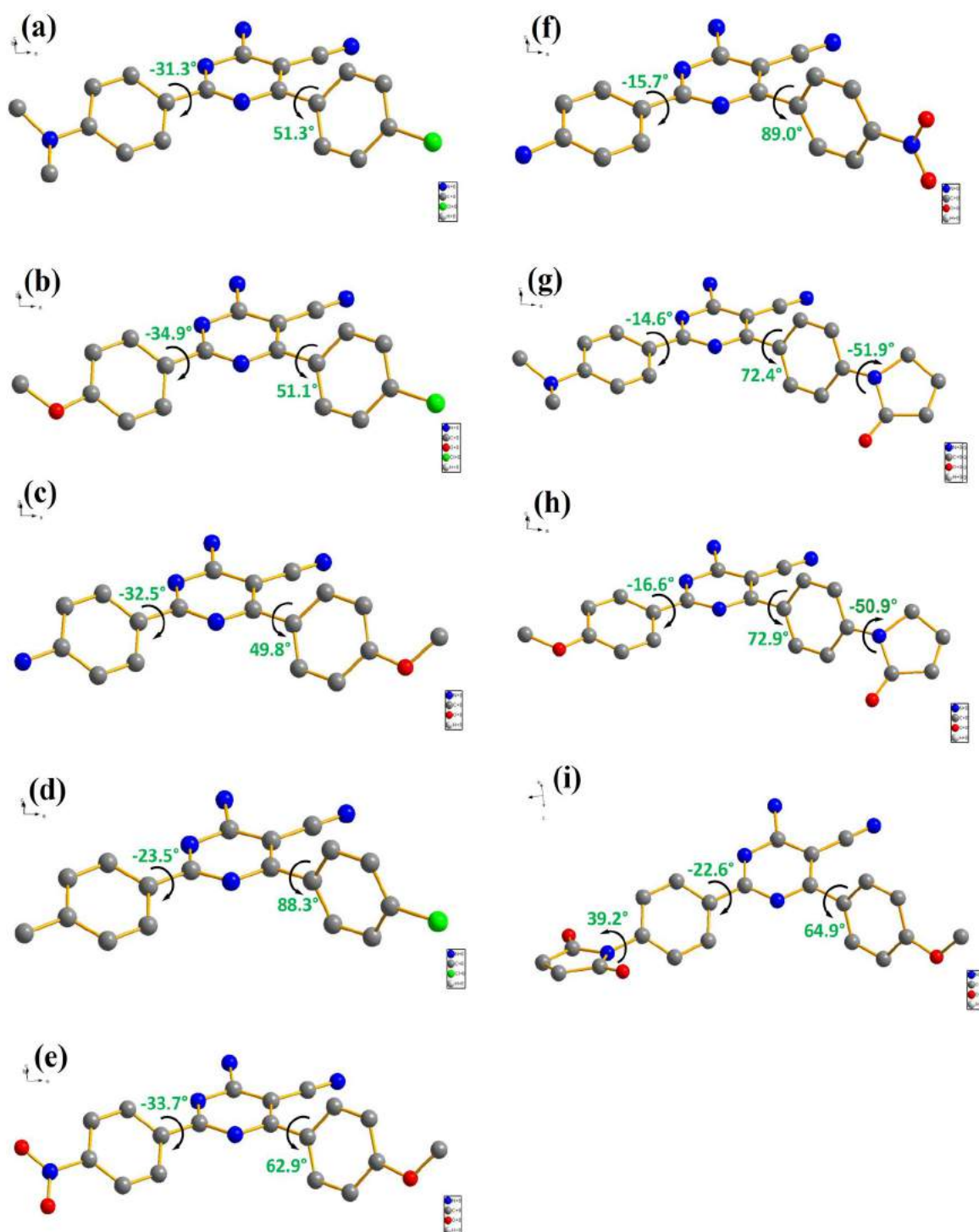


Figura 28: Valores dos ângulos diedros absolutos entre o plano dos substituintes *p*-fenilas em relação ao plano do anel pirimidina para os compostos **3l-q** (a-f), e **5o-q** (g-i).

Os efeitos das características dos substituintes que doam elétrons no p-substituinte do anel de fenila, na densidade de elétrons na distribuição do HOMO e LUMO (menor orbital molecular não ocupado), tal como por meio de cálculo DFT para a molécula com a geometria otimizada. A simulação revelou que a densidade de elétrons do HOMO é a região com maior doador de elétrons (ou menor acceptor de elétron). Dessa forma, uma transição eletrônica de HOMO para LUMO, ou vice-versa, promove uma mudança na distribuição de densidade de elétrons na molécula, relativamente à distribuição HOMO.

Neste contexto, observa-se o comportamento de três diferentes orbitais nas simulações: i) tanto HOMO quanto LUMO apresentam distribuições na densidade de elétrons em toda a extensão da molécula induzida por substituinte cloreto, como visto nos compostos **3l**, **3m** e **3o** (Figura 26). ii) Os HOMOS estão localizados principalmente acima de substituinte p-fenila, enquanto que em LUMOS a distribuição da densidade de elétrons se estende principalmente sobre o anel de pirimidina, como visto por **3n**, **5o** e **5p** (Figura 26) iii) O HOMO e LUMO estão localizados em regiões distintas da molécula, como visto para os compostos **3p** e **5q**, HOMO localizados ao longo do substituinte p-fenil com menor caráter elétron-receptor e LUMO sobre substituinte p-fenil na posição C6. O composto **5q** (Figura 27 (f)), o HOMO está localizado ao longo do substituinte p-fenil (doador de elétrons), e o anel pirimidina (elétron-aceitador), ao passo que o LUMO está localizado ao longo do resíduo p-maleimida (substituinte elétron aceitador). Em suma, podemos dizer que os substituintes nas posições C2 e C6 do anel pirimidina, revelou que a distribuição molecular e natureza do HOMO e LUMO são amplamente dependentes da natureza, elétron-doador/receptor dos substituintes p-fenil, principalmente na posição C6 do anel de pirimidina.

Neste contexto, percebe-se que as moléculas com substituinte clorofenil na posição C6 do anel de pirimidina apresenta maior estabilidade ($\Delta E = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$) quando substituinte na posição C2 não apresenta característica pronunciada elétron-doador / receptor. Este comportamento pode ser visto por análise de HOMO e LUMO dos compostos (**3l**)**a**, (**3m**)**b** e (**3o**)**d** (Figura 26). Comparando-se a diferença de energia entre HOMO e LUMO, e a distribuição do orbital molecular dos compostos **3n**, **3p** e **5q**, verifica-se que com o substituinte doador de elétrons na posição C2 do anel de

pirimidina, em conjunto com o grupo anisil elétrons aceitador na posição C6, promove maior estabilização da molécula em detrimento de outros substituintes (Figuras 26-28).

Esta tendência está de acordo com o comportamento exibido por moléculas **5o** e **5p**. Os comportamentos apresentados até agora, mostra a forte dependência da distribuição molecular orbital, e gap de energia entre HOMO-LUMO com a natureza elétron-doador/receptor do substituinte na posição C6 do anel de pirimidina. Estes comportamentos, até então incomum com derivados da pirimidina típico, pode ser explicado, principalmente, pela presença de grupos amino e ciano no C4 e C5 posições de anel de pirimidina, respectivamente, que afeta sua característica elétron/receptor.

4.8.2 Espectroscopia de Absorção em solução.

Para realização destas medidas, bem como para obtenção dos coeficientes de extinção molar, foram preparadas soluções dos compostos em diferentes solventes orgânicos com concentrações definidas na ordem de 10^{-6} molar. Os solventes utilizados neste estudo foram: apolar e aprótico (clorofórmio), dipolar e aprótico (acetonitrila), dipolar aprótico (diclorometano) e polares e próticos (etanol e metanol). Os espectros foram normalizados de absorção no UV-Vis dos compostos em diferentes solventes.

Os compostos **3o**, **3q**, **5o** e **5q** (Figuras 29) apresentam máximo de absorção (λ_{abs}^{max}), localizado, respectivamente, em aproximadamente, 245, 346, 276 e 260 nm. As variações dos compostos **3q** e **5q** quanto às localizações dos máximos apresentaram uma grande dependência de 21-60 nm e 38-42 nm, respectivamente, com as variações dos solventes. As variações dos compostos **3o** e **5q** quanto às localizações dos máximos apresentaram uma pequena dependência de 1-3 nm e de 12-16 nm, respectivamente, com as variações dos solventes. Os compostos **3o**, **3q**, **5o** e **5q** apresentaram coeficiente de extinção molar de acordo com as transições $\pi \rightarrow \pi^*$ (Tabela 4).

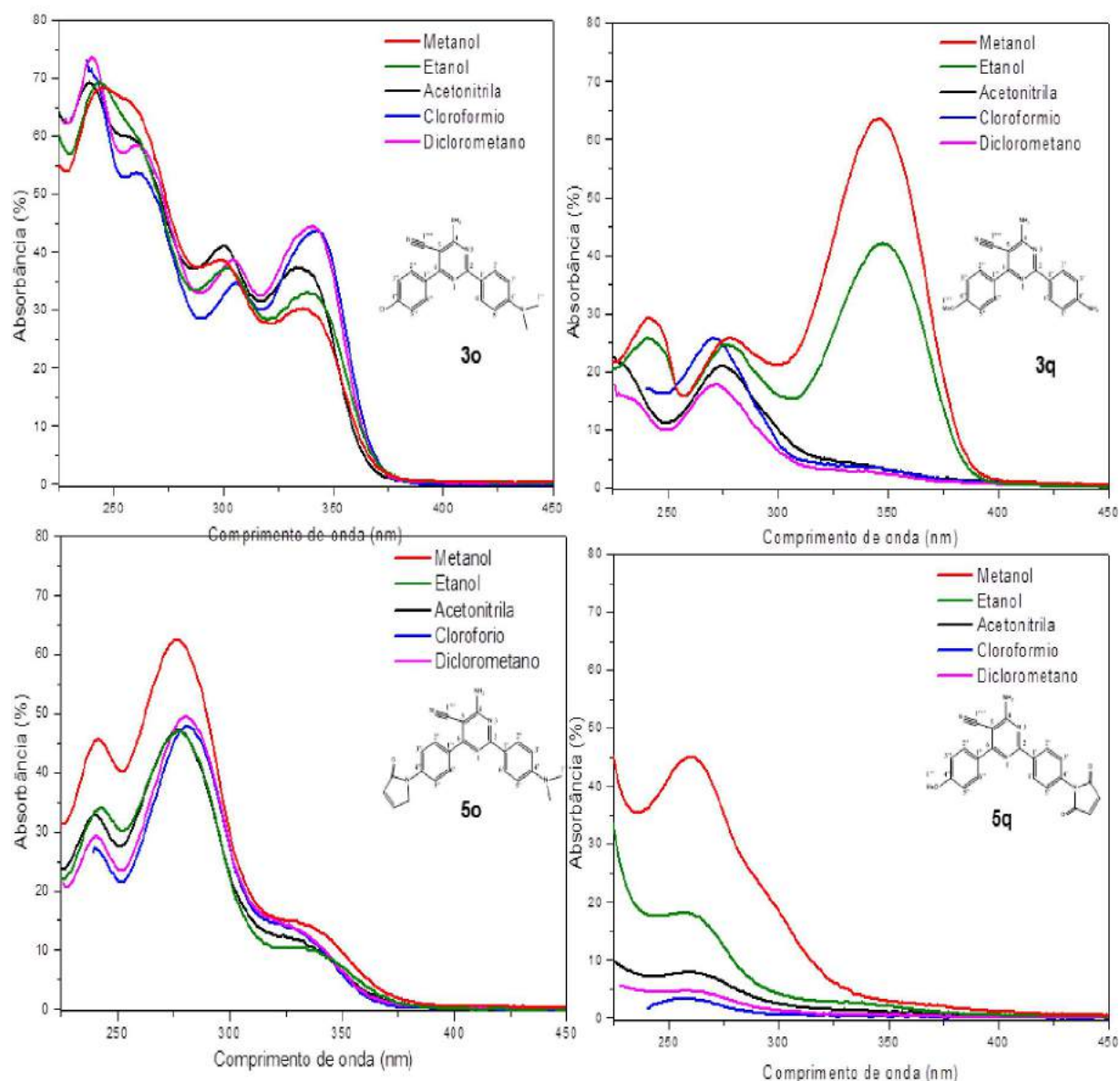


Figura 29: Espectros de absorção dissolvido em metanol com uma concentração de 1,5.10⁵ M (compostos **5o** e **5q**) e 2,5.10⁵ M (compostos **3o** e **3q**).

Nos espectros de absorções dos compostos (Figura 29) foram observadas bandas, a qual a de menor energia pode está associada à transição $\pi \rightarrow \pi^*$, as demais provavelmente estão associadas aos cromóforos presentes nos substituintes em C2 e C6. Nos compostos **3o** a banda de menor energia foi a menos intensa, já nos demais

compostos **3q**, **5o** e **5q** as bandas de menores energias foram associadas as mais intensas.

No espectro de absorção do composto **3o** é observada três bandas, a de menor energia associadas às transições $\pi \rightarrow \pi^*$, sendo está a mais intensa, as demais podem está associadas aos cromóforos presentes nos carbonos C2 e C6.

A absorção e emissão de espectros em alguns solventes foram exibidas nas Figuras 26 e os dados espectroscópicos são resumidos na Tabela 4.

Tabela 4: Dados fotofísicas dos compostos **3o**, **3q**, **5o** e **5q** em diferentes solventes, à temperatura ambiente.

Compostos	Solventes	Absorbância		Emissão λ_{Max}^{em}/nm	Deslocamento Stokes $/cm^{-1}$
		λ_{Max}^a/nm ($\epsilon^a/10^4 M^{-1}cm^{-1}$)	λ_{Max}^b/nm ($\epsilon^b/10^4 M^{-1}cm^{-1}$)		
3a	Metanol	340 (1.1)	296 (1.5)	384	3.370
	Etanol	342 (1.2)	298 (1.5)	414	5.085
	Acetonitrila	338 (1.4)	297 (1.6)	- ^d	- ^d
	Clorofórmio	343 (1.6)	302 (1.3)	- ^d	- ^d
	Diclorometano	341 (1.6)	301 (1.5)	- ^d	- ^d
3c	Metanol	345 (2.6)	279 (1.0)	410	4.595
	Etanol	346 (1.7)	277 (0.9)	420	5.092
	Acetonitrila	329 (0.2)	274 (0.8)	- ^d	- ^d
	Clorofórmio	332 (0.2)	270 (1.0)	- ^d	- ^d
	Diclorometano	327 (0.1)	271 (0.7)	- ^d	- ^d
5a	Metanol	335 (1.1)	275 (5.0)	460	8.112
	Etanol	337 (0.8)	276 (3.8)	455	7.696
	Acetonitrila	332 (0.9)	276 (3.7)	- ^d	- ^d
	Clorofórmio	332 (1.0)	280 (3.8)	- ^d	- ^d
	Diclorometano	331 (1.0)	280 (3.2)	- ^d	- ^d
5c	Metanol	302 (0.9)	257 (3.6)	360	5,335
	Etanol	321 (0.2)	254 (1.5)	415	7,056
	Acetonitrila	- ^c	258 (0.4)	- ^d	- ^d
	Clorofórmio	- ^c	257 (0.2)	- ^d	- ^d
	Diclorometano	- ^c	256 (0.4)	- ^d	- ^d

^a primeiro estado excitado (máximo de absorção de mais baixa energia).

^a Fluorescência máxima no estado excitado com a máxima absorção de menor energia.

^b segundo estado excitado

^c Não detectado devido a uma emissão muito fraco.

^d Não foram realizados

Considerando as transições HOMO $\rightarrow$ LUMO, poderia ser possível associar as bandas como em **3q** e **5o** dos espectros misto de transições $\pi \rightarrow \pi^*$, enquanto a **3o**

apresenta apenas uma transição de transfência de carga intramolecular (TCI) e **5c** transições $\pi \rightarrow \pi^*$. Essas informações estão de acordo com a magnitude do coeficiente de extinção molar da banda de menor energia (ϵ) na Tabela 4. O **3q** e **5q** apresentaram diferentes perfis espectrais devido à mudança de solvente. Notamos que os solventes próticos são responsáveis por maiores mudanças na absorção que indicam uma forte sensibilidade dos grupos de doadores. Em contraste, compostos **3a** e **5a** (Figura 29) não apresentam alterações significativas face ao aumento da polaridade do solvente. Estes comportamentos foram correlacionados com o tipo de p-substituinte e as suas interações com o solvente (ligações de hidrogénio e / ou dipolo-dipolo), que mostra uma forte dependência do carácter doador-aceitador de 6-(p-fenila). Deste modo, quanto maior o carácter do substituinte doador, maior a alteração nos espectros de absorção. Observamos também que as mudanças de absorção estão intrinsecamente relacionadas com os substituintes no fenil das TCI na molécula, que são fortemente dependentes de interação polar. Esse comportamento pode estar associado aos compostos **3q** e **5q**. O composto **5a** além apresentar TCI (Figura 27), sugerimos que o mecanismo envolvido na transição $\pi \rightarrow \pi^*$ aqui é mais pronunciado. Comportamento semelhante é observado para composto **3o**, ausência de mecanismo TIC.

Os compostos **3q** e **5q** mostra uma diminuição sistemática para ϵ face a redução da polaridade do solvente. O composto **3q** apresenta uma diminuição notável de $1,7 \times 10^4$ (etanol) para $0,2 \times 10^4 \text{ L M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (acetonitrila), enquanto que no composto **5q** é de $0,2 \text{ L M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (etanol) para não detectado (acetonitrila). Além disso, o composto **3o** exibiu um ligeiro crescimento de ϵ , passando de $1,1 \times 10^4$ (metanol) a $1,6 \times 10^4 \text{ L M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (diclorometano). Este comportamento está associado ao mecanismo mencionado acima a localização dos orbitais de fronteira molecular. O composto **5o** não apresentar uma tendência no perfil ϵ , provavelmente, correlacionado com uma oscilação entre os mecanismos de transições eletrônicas (TCI e $\pi \rightarrow \pi^*$), como mencionado antes, ver tabela 4.

4.8.3 Espectroscopia de fotoluminescência em solução e em estado sólido.

Os espectros de fluorescência foi registada em solução de metanol e em estado sólido a uma concentração de $2,5 \times 10^{-5}$ M (compostos **3o** e **3q**) e de $1,5 \times 10^{-5}$ M (compostos **5o** e **5q**) são mostrados na Figura 30 copia dos espectros no estado sólido e em solução metanólica e etanólica, respectivamente.

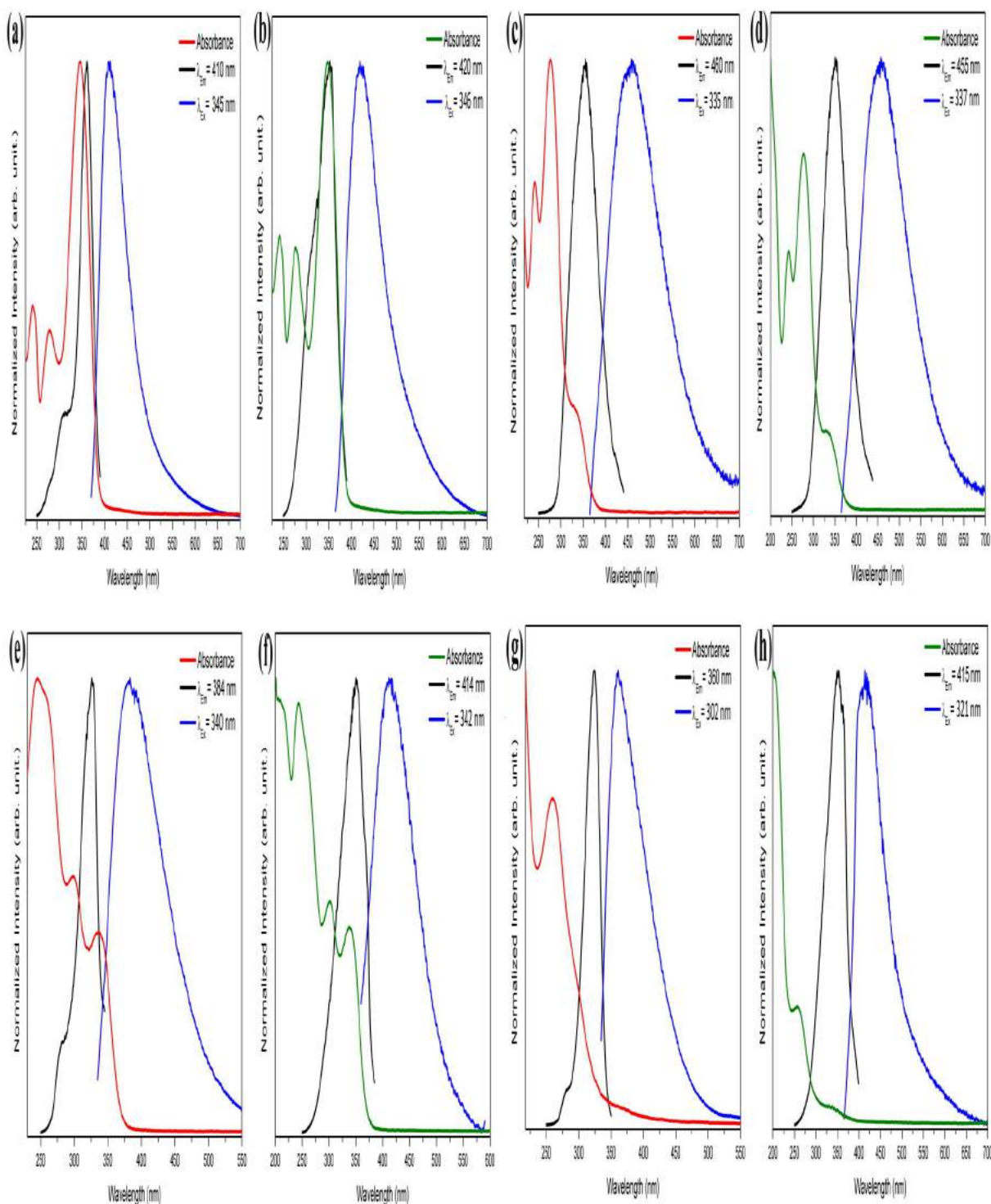


Figura 30: Espectros de absorção normalizada (linha vermelho e verde), excitação (linha preta) e emissão (linha azul) dos compostos **3o(a/b)**, **3q(c/d)**, **5o(e/f)** e **5q(g/h)** em metanol e etanol, respectivamente.

As propriedades fotofísicas experimentais foram realizadas para os derivados de pirimidina **3o**, **3q**, **5o** e **5q** em solução e no estado sólido, à temperatura ambiente. Figura 30 investigaram-se as propriedades ópticas dos compostos **3o**, **3q**, **5o** e **5q** em diferente solvente usando espectroscopia de fotoluminescência associadas com a absorção espectros. A sua absorção e emissão de espectros em metanol, etanol, acetonitrila, clorofórmio e diclorometano foram exibidos nas Figuras 30 e 29, ao lado que os dados espectroscópicos são resumidos na Tabela 4.

Os picos de máximo de emissão em (λ_{em}^{max}), dos compostos em solução metanólica e etanólica situam-se entre 360 e 460 nm, e entre 414 e 415, respectivamente. Logo, os espectros de emissão moléculas apresentam bandas largas na região do ultravioleta-visível (UV-VIS), com picos máximos centrado variando 360-460 nm. Os compostos **3o** e **3q** mostram bandas na região de cor de amarelo e apresenta os respectivos pontos de 0,423, 0,475 e 0,485, 0,542 (x, y) no diagrama de coordenadas cromaticidade de acordo com a Comissão Internacional de Iluminação em 1931 (CIE). Além disso, as bandas dos compostos **5o** e **5q** apresentam na região de cor vermelha e CIE Coordenadas de 0,569, 0,415 e 0,608, 0,389, respectivamente, comportamento observado normalmente em heterocíclicos de estrutura similar (KUPLICH, 2007).

A ausência de bandas de absorção de alta energia diminuiu nos espectros de excitação em todos os compostos, isso sugere uma maior incidência de processo não radioativo, promovendo uma desativação dos estados excitados eletrônicos molecular por mecanismos, tal como colisão molecular, cross-relaxamento, entre outros (NATÁLIA et al., 2014).

Todos os compostos apresentam grande deslocamento de Stokes, maior do que 3.370 cm^{-1} (Tabela 4). O composto **3o** apresenta o menor valor, que podem está associado à baixa estabilização do estado excitado molecular pelo solvente, promovendo a mudança observada. Por outro lado, o composto **5o** mostra os valores mais elevados de deslocamento de Stokes (8.112 cm^{-1} -metanol e 7.696 cm^{-1} - etanol) e apresenta a grande estabilização para solventes polares no estado excitado (Figura 31). Além disso, deve-se notar que os valores dos deslocamentos são mais proeminentes para amostras medidas em etanol, isto porque as interações de LUMO

com o grupo hidrofóbico sobre moléculas do solvente leva a um melhor efeito de estabilização. Em contraste, tem-se o composto **5o**, que mostra um comportamento diferente, uma vez que a distribuição LUMO permite interações de ligação de hidrogênio, com o grupo OH do solvente, aumentando o efeito de estabilidade.

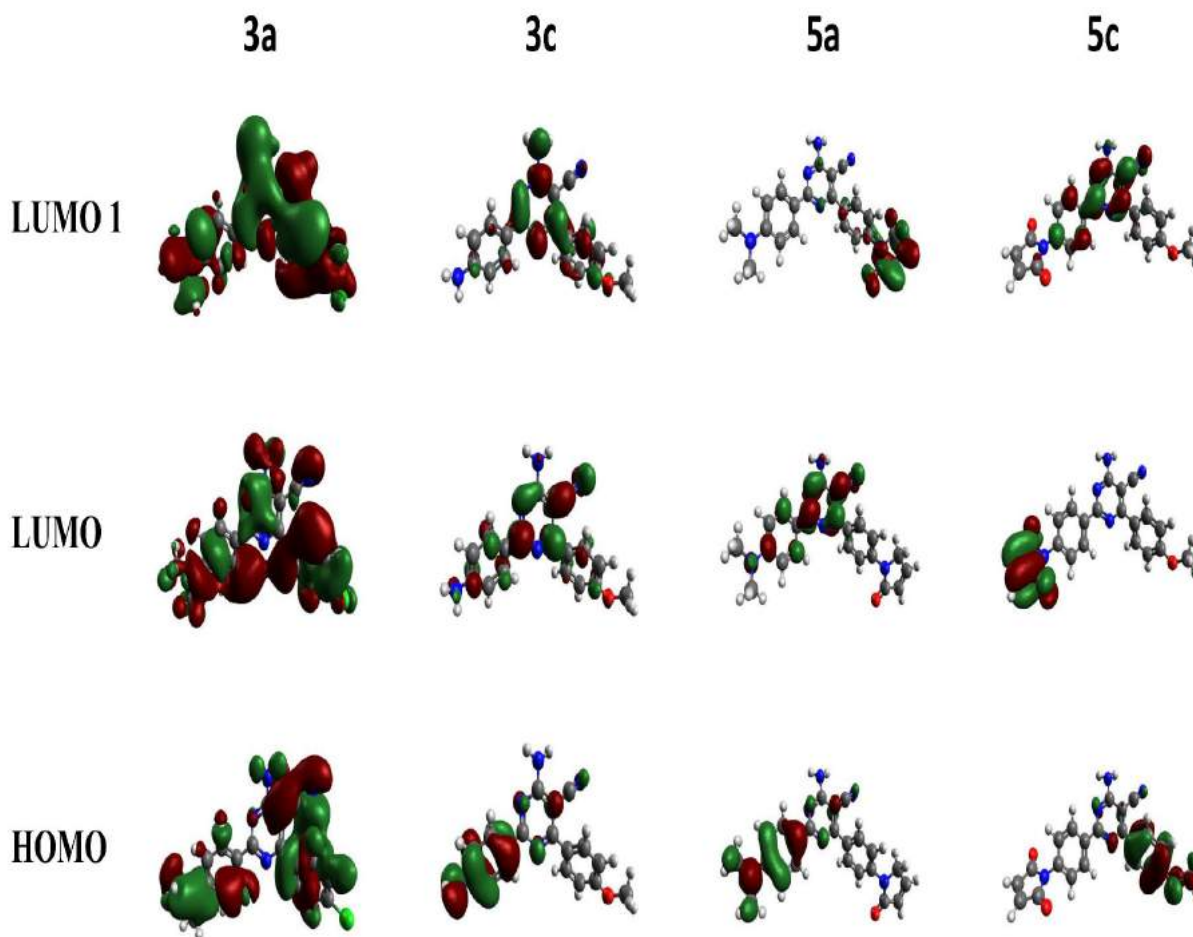


Figura 31: Distribuição molecular do HOMO, LUMO e LUMO 1 nos compostos **3o(a)**, **3q(c)**, **5o(a)** e **5q(c)**.

Na Figura 32, as medições espectroscópicas no estado sólido mostram valores mais baixos de gap no estado excitado do que as amostras em solvente.

Em suma, observou-se que nesta classe de moléculas aqui é encontrado propriedades fotoluminescentes. Pois, os compostos apresentam elevado

deslocamento Stokes, sendo o mais pronunciado o composto **5o** (Tabela 4), estes resultados apontam que os compostos podem atuar como uma boa sonda fluorescente. Ou ainda, atuar como materiais de OLED (organic light-emitting diode, diodo emissor de luz orgânico). Como, os compostos apresentaram emissões na região do visível, este pode ser um precursor promissor para o desenvolvimento de novos materiais de OLED, utilizados quer como componente único ou como um ligante para posterior síntese de complexos metálicos (por exemplo, com irídio, paládio e platina, etc.).

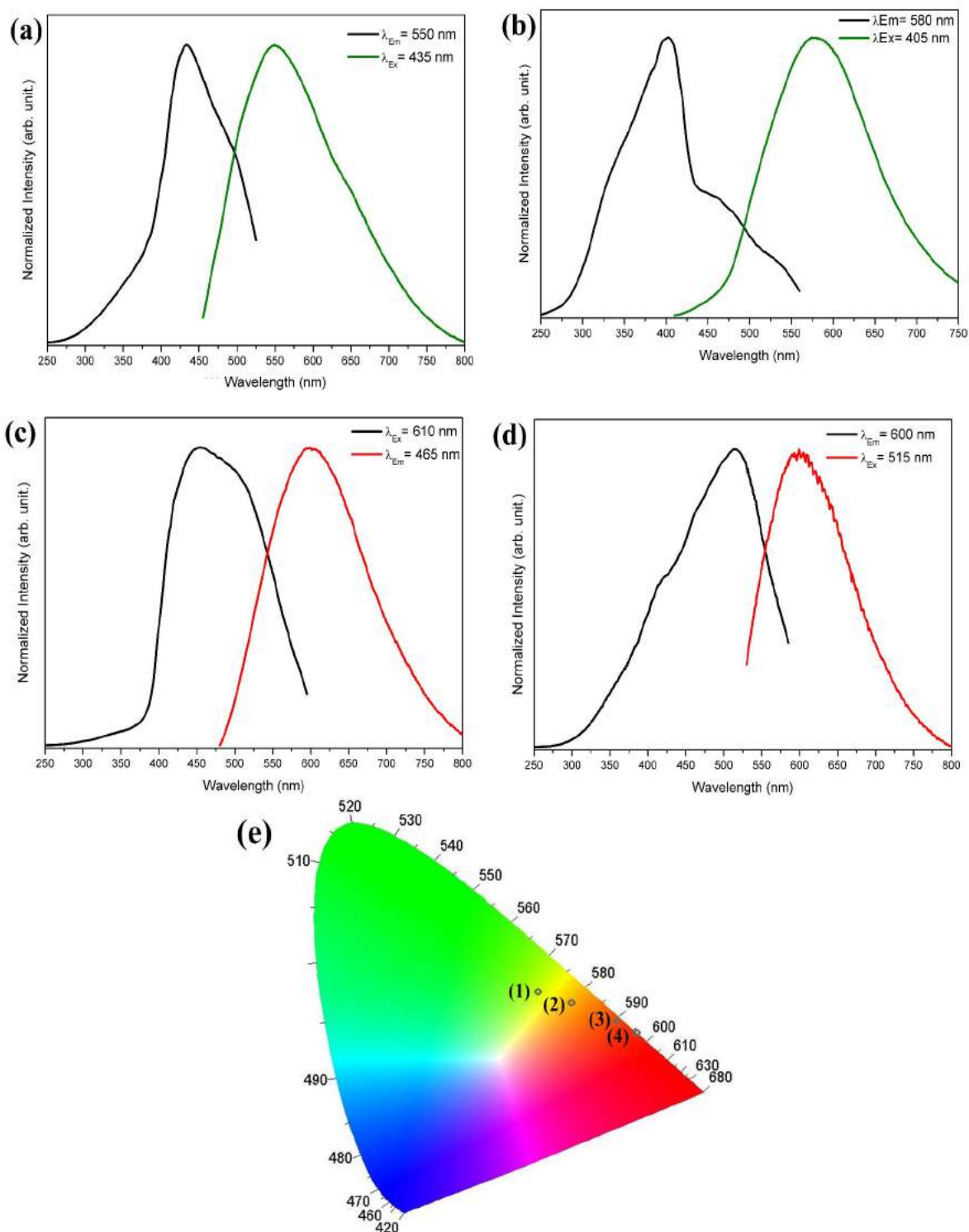


Figura 32: Espectros de excitação normalizada (linha preta) e emissão (linha verde e vermelha) a dos compostos **3o(a)**, **3q(b)**, **5o(c)** e **5q(d)** em estado sólido.

5 CONSIDERAÇÕES

Foi obtida uma série de 20 derivados pirimidínicos **3(a-q)** e **5(o-q)**, dos quais 15 são inéditos.

A síntese foi realizada por método convencional aplicando procedimentos conhecidos com adaptações.

Um estudo inédito experimental de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de prótons e carbonos bidimensionais foi realizado para os compostos **3a**, **3d**, **3f-g** e **3k**.

Os compostos foram caracterizados pelos métodos espectroscópicos de infravermelho, ressonância magnética 1D e 2D nuclear de prótons e de carbonos e espectroscopia de massas (MALD –TOF MS e LC-MS-IT-TOF).

Os compostos apresentaram elevadas purezas e rendimentos entre (58-98)%.

Um estudo das propriedades antimicrobianas foi realizado. Nesta série verificara-se resultado antimicrobiano de excelente a moderados. Destaco o resultado do composto **3p** que, apresentou excelente CMI para *Candida albicans*, 0,0625 mg/mL.

Um estudo de nanoencapsulação em micropartículas de lipossomas foi realizado com o composto **3o**. A formulação em lipossomas apresentou-se estável sem presença de precipitado e homogênea e com eficiência de encapsulação, valores elevados, acima de 90%. Para está formulação em lipossomas foi determinado a CMI para às bactérias.

Um estudo das propriedades fotofísicas do experimental e teórico apontaram que os compostos **3o**, **3q**, **5o**, e **5q** podem atua como marcador fluorescente. Os compostos apresentaram elevado deslocamento Stokes. Notadamente, observa-se que a fotoluminescência em estado líquido é maior que em estado sólido.

*CAPÍTULO 2: Arilamidinas: Síntese,
Avaliação da Atividade Antimicrobiana e
Citotoxicidade*

6 CAPÍTULO 2: Arilamidinas: Síntese, Avaliação da Atividade Antimicrobiana e Citotoxicidade

7. INTRODUÇÃO

Amidina, na química de heterocíclicos, é um intermediário muito utilizado nas sínteses de importantes sistemas, tais como pirimidinas, oxazóis, triazinas e tiazóis. Amidinas constituem uma classe de compostos orgânicos que exibem uma variedade de atividades biológicas que os torna potenciais candidatos para o desenvolvimento de novas drogas descobertas (MARZANO, et al., 2011; CAUSEY, et al., 2010 ; ARAFA, et al., 2005; HALLINAN, et al., 2004; DYATKINA, et al., 2002;). O grupo amidínico pode ser encontrado em grande parte dos princípios ativos de fármacos, atuando como bom farmacóforo na química medicinal e farmacológica (MARINS, 2006). Na química medicinal, a amidina tem potencial ação biológica e apresenta semelhança com as purinas e pirimidinas podendo agir contra agentes patogênicos como: *Giardia lamblia*, *Leishmania sp*, *Pneumocystis carinii*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma sp*, *Cryptosporidium sp*, *Canthamoeba polyphaga* e *Plasmodium sp*, dentre outras. Como por exemplo, temos a distamicina um produto natural extraído de *Streptomyces* que, tem atividade antiviral. O grupo amidina também está presente em compostos com atividade antitrombótica (SANTOS, BERNARDINO e SOUZA, 2006; MARINS, 2006). Em vista disto, realizamos um estudo da atividade antimicrobiana e citotóxica das arilamidinas sintetizadas neste trabalho.

7.1 Objetivos

7.2 Objetivo Geral

Sintetizar e caracterizar os derivados de arilamidinas além de avaliar a atividade biológica.

7.2.1 Objetivos Específicos

- ü Obter uma série de derivados arilamidinas;
- ü Determinar as estruturas dos novos compostos obtidos através dos métodos espectroscópicos: ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN¹H e RMN ¹³C), e de infravermelho (IV);
- ü Determinar a atividade antimicrobiana da serie sintetizada;
- ü Determinar a atividade citotóxica da serie sintetizada.

8 REVISÃO DE LITERATURA

8.1 Amidinas

As amidinas são caracterizadas por dois átomos de nitrogênio, substituídos ou não, ligados a um mesmo átomo de carbono. São compostos nitrogenados análogos ao ácido carboxílico e ésteres que combinam ligação dupla C=N com a ligação simples C-N com um parcial caráter da ligação dupla, semelhante à função amida (**MARINS, 2006**). As amidinas podem ser: não substituídas(**a**) , monossubstituídas(**b**), simétricas dissustituídas(**c**), não simétricas dissustituídas(**d**) e trissubstituídas(**e**) (Figura 6) (**SANTOS, BERNARDINO e SOUZA, 2006; MARINS, 2006**).

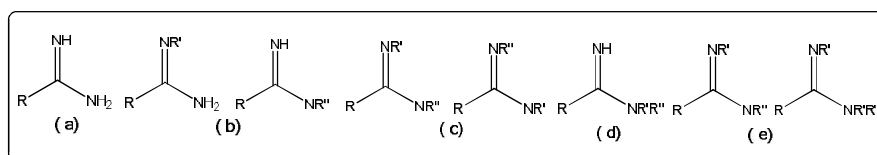
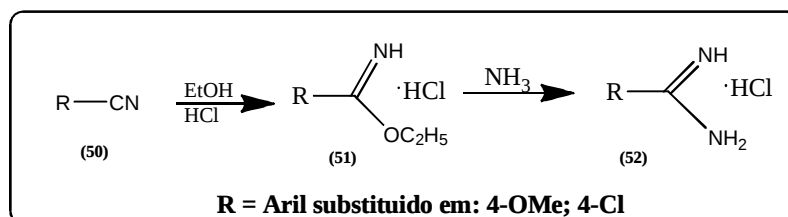


Figura 6: Classificações de amidinas

8.2 Sínteses dos derivados das Amidinas

Os métodos de sínteses das amidinas são por vias dos substratos de nitrilas, isonitrilas, amidas, ésteres, ácidos carboxílicos em presença de um catalizador. Um método de obtenção das amidinas simples é geralmente sintetizado a partir de sua nitrila correspondente pela reação de **Pinner (1892)** amplamente utilizado por nosso grupo de pesquisa. Como por exemplo, a nitrila (**50**) reage com a base, piridina, formando o produto correspondente que, reage com o etanol anidro, formando o intermediário imidato (**51**) (Esquema 15), este reage com amônia gasosa para gerar a amidina (**52**) (**ANJOS, et al., 2008; FALCÃO, et al., 2006**).

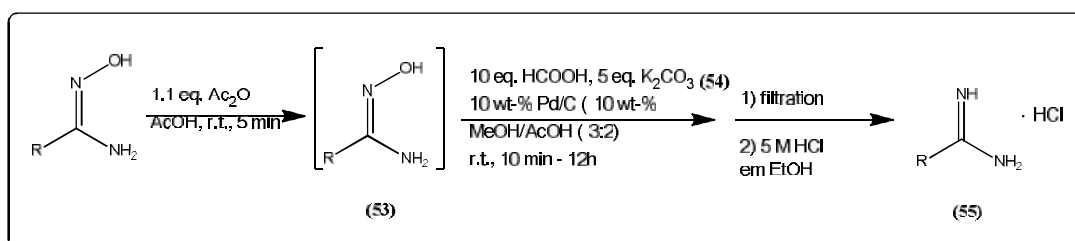


Esquema 15: Reação de síntese dos derivados das arilamidinas.

Vale salientar que, esse método pode não funcionar ou até apresentar um baixo rendimento, quando se tratar da síntese de uma amidina monossustituída. Tem-se que, tomar maiores cuidados com o grupo ciano, visto que esse não pode estar ligado a um substituinte retirador de elétrons. Mas, esse problema pode ser resolvido quando no meio reacional tiver um ácido de Lewis, pois esse gerará um intermediário mais reativo **(SANTOS, BERNARDINO e SOUZA, 2006; GARIGIPATI, 1990)**. Ou ainda, o substituinte ligado ao grupo ciano ser aromáticos, heteroaromáticos e radicais alquila.

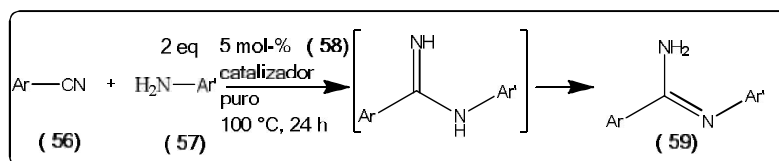
A seguir serão apresentadas novas vias para a síntese de amidinas substituídas ou não.

Também foram sintetizadas por um método mais simples as amidinas **(55)** por redução amidoxima acilada **(53)** com formiato de potássio **(54)** (Esquema 16) **(NADRAH E DOLENC, 2007)**.



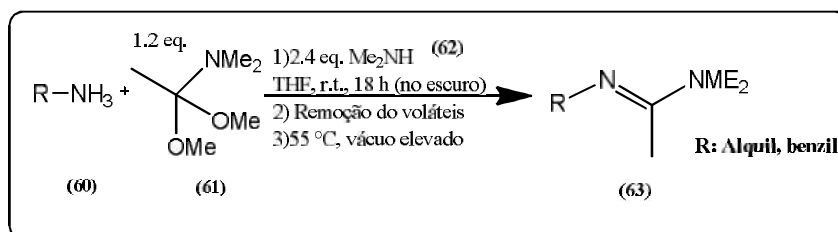
Esquema 16: Reação de síntese de derivados de amidinas.

A síntese de Arilamidinas N-monossustituída **(59)** foram obtidas pela reação de adição de nitrilas **(56)** e aminas **(57)** catalisadas com Ytterbium Amidas **(58)** (Esquema 17), em condições livre de solvente e a 100 °C (Esquema 16) **(WANG, XU E SHEN, 2008)**.



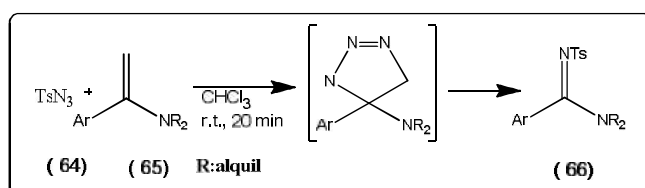
Esquema 17: Síntese de derivados de N-monossustituída Arilamidinas.

Sabe-se que, a síntese de derivados das acetamidinas (**63**) e éster imidato pode ser obtida a partir da reação de condensação de uma amina primária (**60**) com *N,N*-dimetilacetamida dimetil acetal (**61**), quando se controla a temperatura e o solvente. Contudo, quando no meio reacional tinha dimetilamina (**62**) (Esquema 18) em excesso, era suprimida a formação do éster imidato o que permitia assim a formação exclusiva da acetamidinas (**HARJANI, LIANG E JESSOP, 2011**).



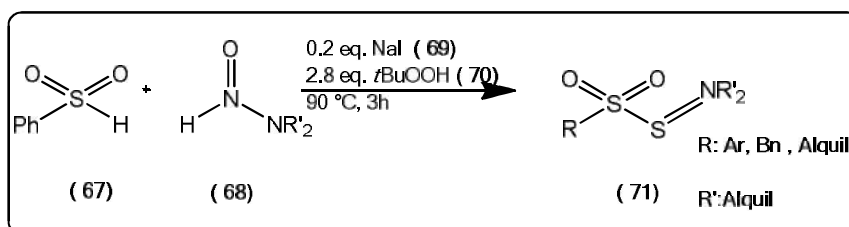
Esquema 18: Síntese de derivados das acetamidinas.

Já a síntese da sulfonil amidinas ou β -amino sulfonil amidinas (**66**) foram obtidas através da reação rápida de aminas (**64**) com azidas (**65**) em presença de catalizador livre (Esquema 19) (**GAO, ZHAO E MENG, 2011**).



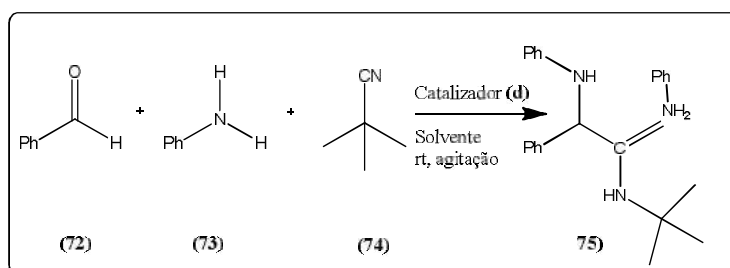
Esquema 19: Síntese de derivados de sulfonil amidinas ou β -amino sulfonil amidinas.

As sínteses das formamidinas N-sulfonil **(71)** ocorreram através de uma condensação direta de sulfonamida **(67)** e formamidas **(68)**, em presença do catalizador NaI **(69)** e agente oxidante TBHP **(70)** (Esquema 20). Essa síntese aplicou a química verde, que foi caracterizada por economia de átomos **(CHEN, XU e WAN, 2011)**.



Esquema 20: Síntese de derivados das formamidina N-sulfonil.

Recentemente, a síntese da obtenção da α -amino amidinas **(75)** utilizando iodo molecular (d), como catalizador, na reação de acoplamento de três produtos: os aldeídos **(72)**, a amina **(73)** e o isocianato **(74)**. Na estratégia de síntese apresentada concluiu-se que quando se usava a menor quantidade molar de iodo molecular eram obtidos os maiores rendimentos dos produtos (Esquema 21), assim como quando no meio reacional estava sobrecarregado do catalizador o rendimento diminuía bastante, assim como quando na ausência do catalizador o produto não era obtido **(ADIYALA et al, 2014)**.

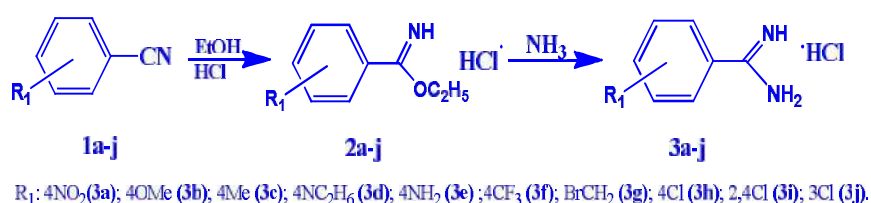


Esquema 21: Síntese da obtenção da α -amino amidinas.

9 RESULTADOS E DISCUSSÃO

9.1 Síntese dos derivados da arilamidinas por método convencional

Sintetizamos 10 derivados da arilamidinas **3a-j** por síntese convencional, das quais 3 compostos **3b**, **3h** e **3i** já haviam sido sintetizados por nosso grupo de pesquisa em trabalhos anteriores (MELO et al., 2002; ANJOS, et al., 2008; FALCÃO, et al., 2006, FRANCISCO, 2007), e as 7 outras, **3a**, **3b-g** e **3j** foram sintetizadas pela primeira vez no nosso grupo neste trabalho, saliento que todos já são vendidos comercialmente. A síntese convencional foi realizada aplicando procedimentos conhecidos com adaptações (ANJOS, et al., 2008; FALCÃO, et al., 2006), (Esquema 22).



Esquema 22: Derivados da arilamidinas **3a-j**

9.2 Caracterizações dos derivados da arilamidinas

Os compostos foram caracterizados por espectroscopia, como IV, ¹H-RMN, ¹³C-RMN. Dos compostos sintetizados **3a-j** selecionamos o composto 4-nitrobenzamidina (**3a**) para fazer um estudo inédito de RMN, obtivemos a caracterização usando experimentos da Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de

Correlações Bidimensionais 2D: ^1H - ^1H COSY (Espectroscopia Correlação), (HSQC) Correlação Heteronuclear de Múltipla Ligação (HMBC) e Correlação Quântica Única Heteronuclear. Considerando que todos os compostos têm um anel aromático e quatro carbonos quaternários. Uma estratégia semelhante foi utilizada para atribuir os sinais de todos os compostos **3b-j**, estes foram caracterizados pelos seus dados de espectroscopia, tais como, ^1H -RMN e ^{13}C -RMN. Para todos os compostos foram determinados ponto e fusão e IV. Todos os derivados de arilamidinas são compostos cristalinos estáveis, estes foram cristalizados e recristalizados em n-pentano. A seguir serão apresentados os resultados e discussões detalhados composto **3a**.

9.2.1 Análise dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais do composto 4-nitrobenzamidina (**3a**)

O espectro de RMN de ^1H do 4-nitrobenzamidina (**3a**) (Figura 33) mostraram dois dubletos atribuídos aos núcleos ($\text{H}2''$ e $\text{H}6''$) e ($\text{H}3''$ e $\text{H}5''$) com J 6 Hz, sendo o primeiro entre δ 8.37 ppm (2H) e o segundo entre δ 8.17 ppm (2H), respectivamente.

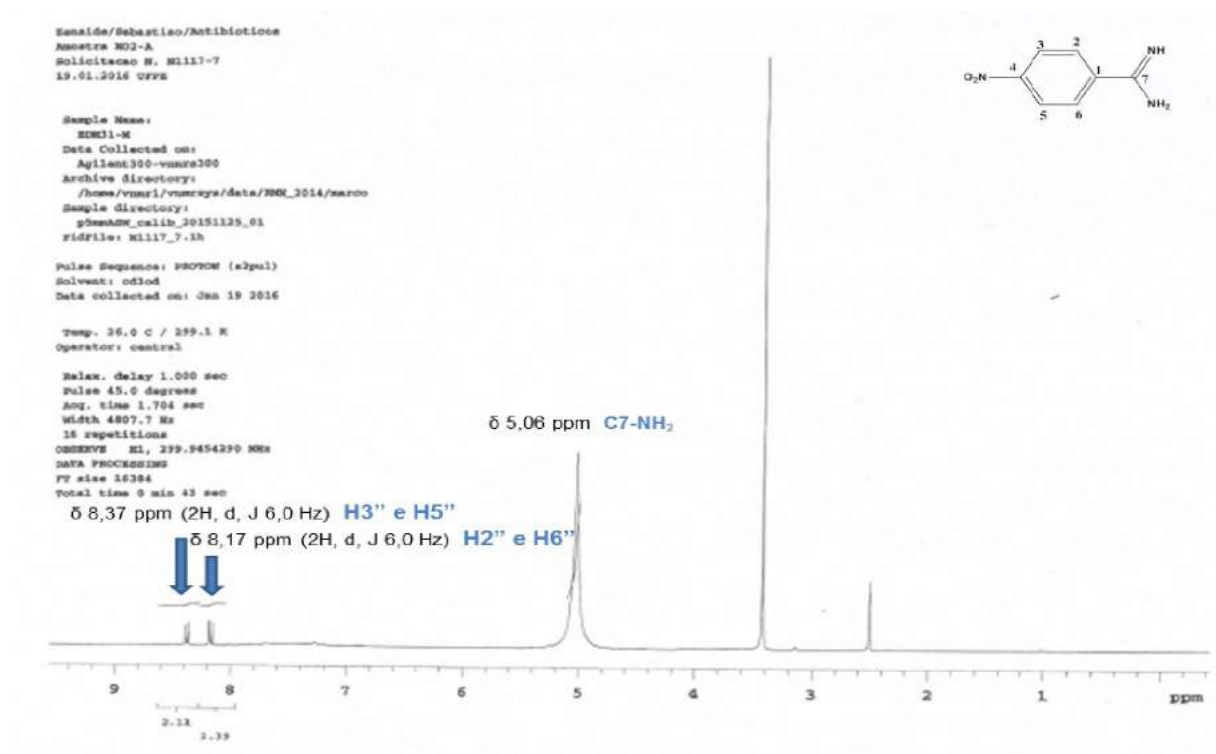


Figura 33: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) do composto 4-nitrobenzamidina (3a).

O espectro de RMN de ¹³C (Figura 34) apresentou 7 sinais, que somente foram possíveis de atribuir usando os espectros 2D. A atribuição para os sinais do espectro de RMN de ¹³C foi confirmada usando os espectros COSY e HSQC.

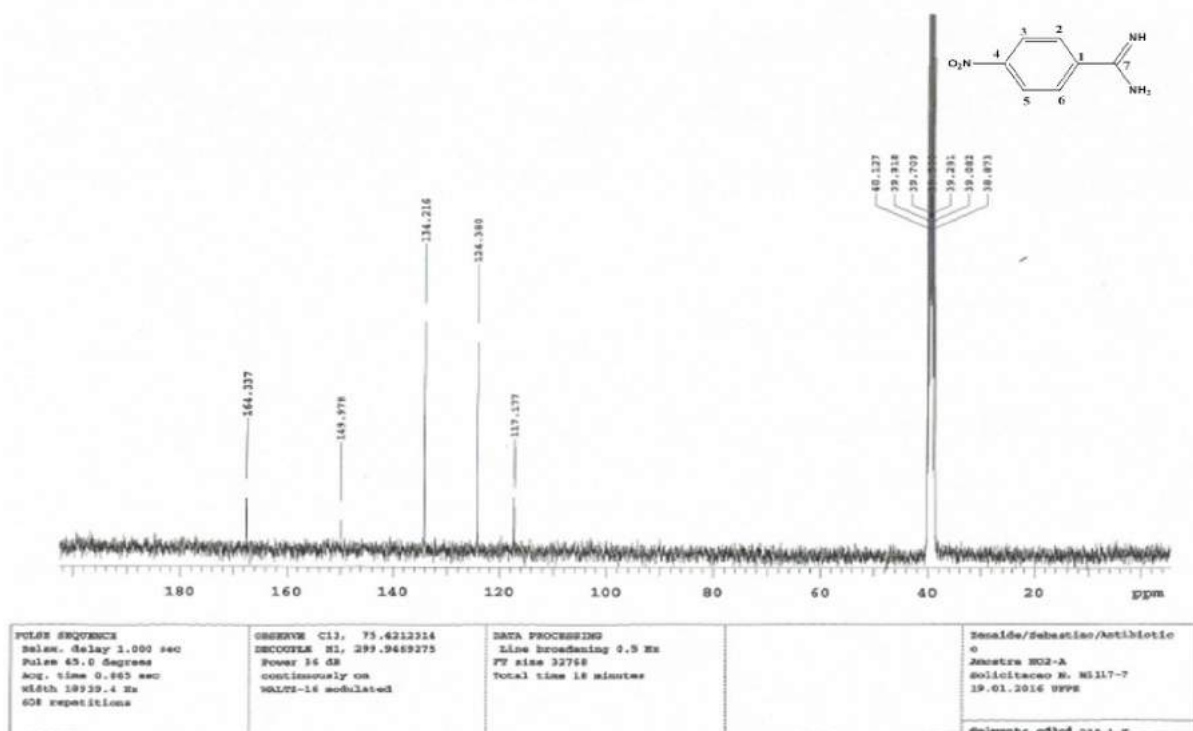


Figura 34: Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz, CD_3OD) do composto 4-nitrobenzamidina (3a).

Observou-se uma correlação COSY: δ 8,37 com δ 8,17 ppm. Portanto, há um sistema AA'BB', com todos mostrando um constante de acoplamento igual a 6.0 Hz (Figura 35). Também foi observada uma banda centrado em δ 5,06 ppm e atribuída aos átomos de hidrogénio do grupo amino de carbono C7 (Figuras 33 e 34).

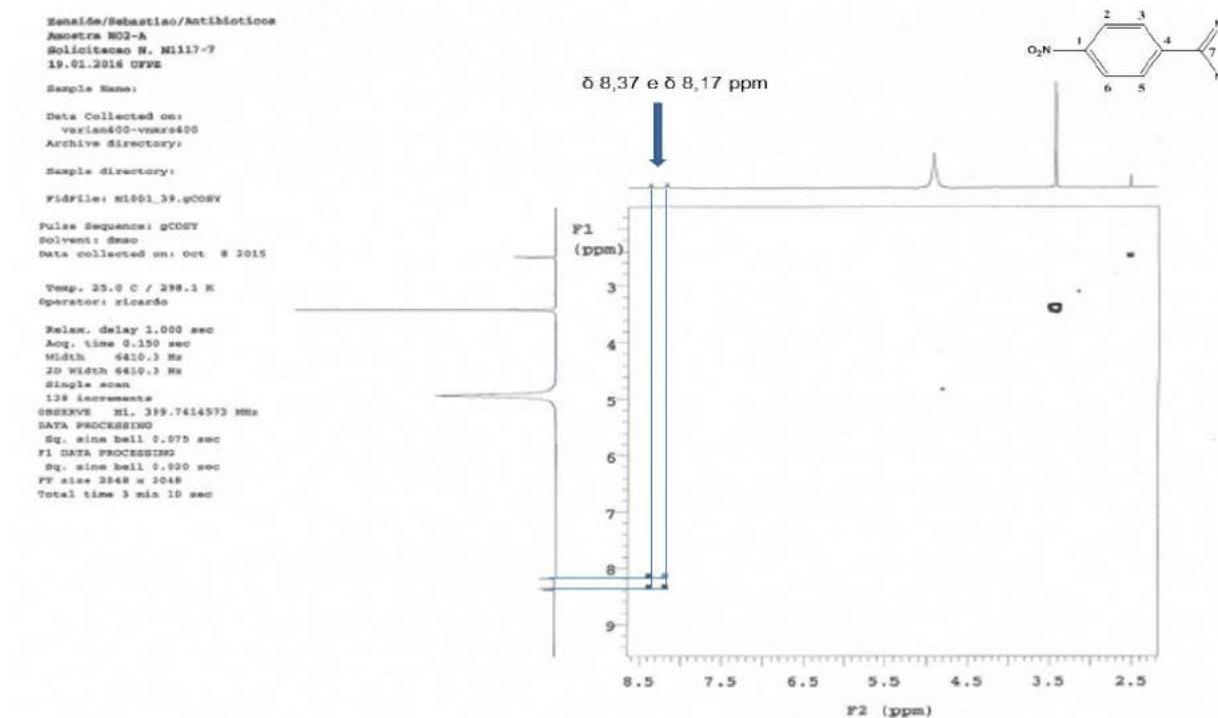


Figura 35: Espectro de RMN bidimensional, COSY (300 MHz, CD₃OD) do composto 4-nitrobenzamidina (**3a**).

No espectro HSQC (Figura 36), foram observadas as seguintes correlações para o sistema AA'BB': δ_H 8,37 ppm - δ_C 124,4 ppm; δ_H 8,17 ppm - δ_C 134,2.

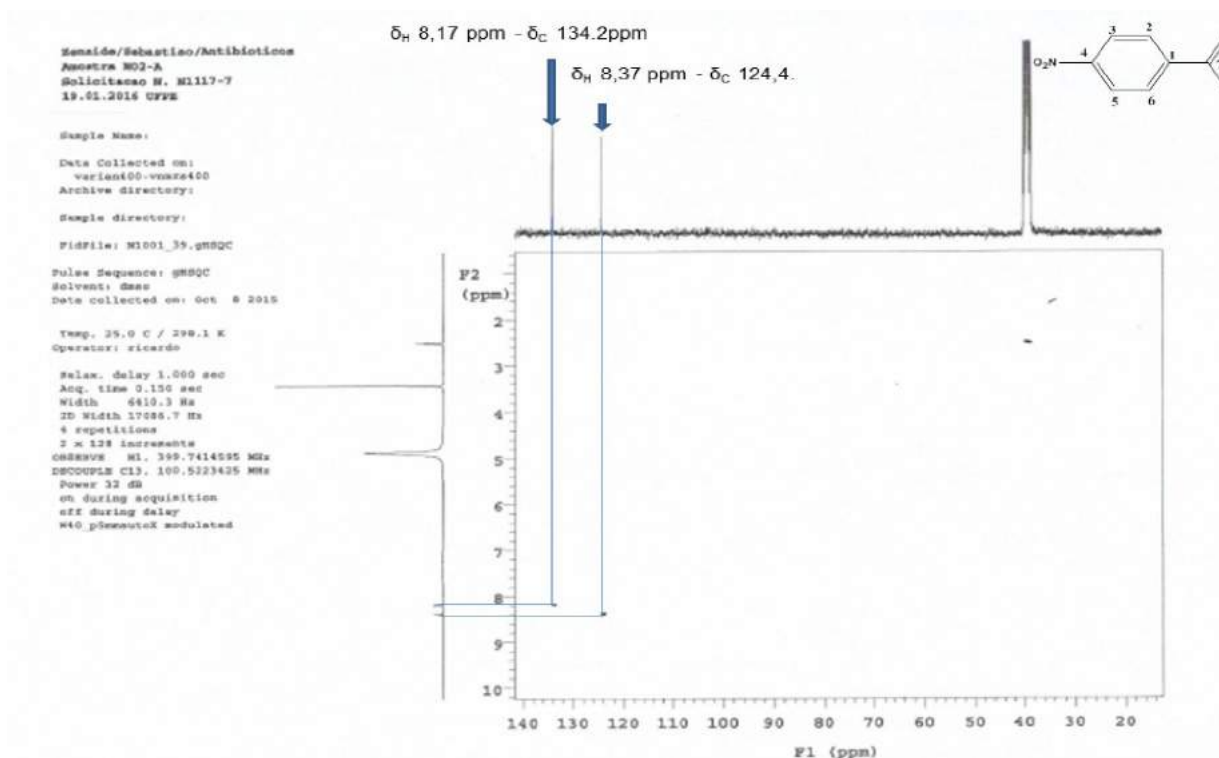


Figura 36: Espectro de RMN bidimensional, HSQC (300 MHz, CD₃OD) do composto 4-nitrobenzamidina (**3a**).

Consequentemente, as demais atribuições feitas foram possíveis. Assim pode-se dizer que δ_H 8,37 ppm (núcleos H3 e H5) correlacionadas δ_C 117,2 ppm (núcleo C1) e 150,0 ppm (núcleo C4) e δ_C 124,4 ppm (núcleo C3 e C5) e δ_H 8,17 (H2 e H6 núcleos) correlaciona δ_C 150,0 ppm (núcleo C4), 117,2 ppm (núcleo C1) e 164,3 ppm (núcleos C7) e 134,2 ppm (núcleos C2 e C6). Como os demais compostos **3b-j** são para substituídos foram usadas estratégias semelhantes foram utilizadas para atribuir os sinais das demais arilamidinas *p*-substituídas deste trabalho. As demais caracterizações estrutura dos demais compostos seguem na parte experimental, assim como a cópias dos respectivos espectros seguem no anexo 2.

9.3 Avaliação da Atividade Antimicrobiana dos derivados da arilamidinas 3a-j

9.3.1 Atividade Antimicrobiana Qualitativa

Os compostos **3a-j** foram testados qualitativamente em duplicata utilizando o método de difusão em ágar nos meios sólidos (BHI, SAB). A presença de halos de inibições frente as bactérias *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis* e *Klebsiella pneumoniae* assim como, a levedura *Candida albicans*. Contudo, em apenas *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans* notou-se que, os compostos selecionados inibiam o crescimento dos microrganismos. Estes resultados foram importantes para definirmos em quais microrganismos poderiam ser realizados os testes quantitativos.

9.3.2 Atividade Antimicrobiana Quantitativa

A atividade antimicrobiana dos compostos **3a-j** foi avaliada nas microrganismo testadas no teste avaliativo qualitativo que apresentaram halo de inibição, estas foram *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans*. Foi assim determinada, a Concentração Inibitória Mínima (CMI) frente a cada microrganismo testado.

Foi utilizada como controle bacteriano o antibiótico gentamicina na de concentração 4 µg/mL, e controle antifúngico o antibiótico anfotericina B na concentração de 1 µg/mL. Os compostos **3f**, **3g** e **3i** foram testados quanto à sua atividade contra bactérias Gram negativas (*Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella entérica* e *Pseudomonas aeruginosa*) e levedura (*Cândida albicans*).

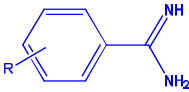
Os resultados revelaram que a maioria dos compostos sintetizados não mostrou boa inibição contra os microrganismos testados (Tabela 5). Os compostos 4-trifluorometilbenzamidina (**3f=6**) e 4-bromometilbenzamidina (**3g=3**) (Figura 37)

apresentaram resultado anti-bacteriano, foram moderadamente ativos contra *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella enteritidis* e *Candida albicans* e o composto **3i** foi apenas moderadamente ativo contra *Pseudomonas aeruginosa*. Nenhum dos compostos **3a-j** mostraram-se melhores ativos do que os controles testados, nossos resultados também foram comparados com **Desai e colaboradores (2013)** para definirmos se nossas arilamidinas haviam tido ou não bons resultados antimicrobianos.



Figura 37: Microplaca com os compostos 4-trifluorometilbenzamidina (**3f=6**) e 4-bromometilbenzamidina (**3g=3**) frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

Tabela 5: Concentração Mínima Inibitória dos compostos **3a-j**.



Amostras	R	<i>K. pneumoniae</i> CMI(mg/mL)	<i>S. enteritidis</i> CMI(mg/mL)	<i>P. aeruginosa</i> CMI(mg/mL)	<i>C. albicans</i> CMI(mg/mL)
3a	<i>p</i> -NO ₂	—	—	—	—
3b	<i>p</i> -CH ₃ O	—	—	—	—
3c	<i>p</i> -CH ₃	—	—	—	—
3d	<i>p</i> -(CH ₃) ₂ N	—	—	—	—
3e	<i>p</i> -NH ₂	—	—	—	—
3f	<i>p</i> -CF ₃	1,0	1,0	0,5	0,5
3g	<i>p</i> -BrCH ₂	1,0	1,0	0,5	0,5
3h	<i>p</i> -Cl	—	—	—	—
3i	2,4-Cl	—	—	0,5	—
3j	3-Cl	—	—	—	—

10 Avaliação da Citotoxicidade

Na busca de novas moléculas com atividade citotóxica *in vitro* para utilização em estudos contra o câncer foi realizado um screening com 10 compostos derivados de arilamidina **3a-j** (Tabela 6), na concentração de 25 µM. Esta concentração foi utilizada como referência para que uma molécula apresente características satisfatórias para atuar como promissor antitumoral é necessário que apresente uma alta citotoxicidade com baixas dosagens segundo o **National Cancer Institute (NCI) (ALLEY , 1988)**.

A atividade citotóxica dos compostos **3a-j** foi realizada pelo ensaio de MTT frente às células HEp-2 (carcinoma epidermóide de laringe), HL-60 (leucemia promielocítica - humana), HT-29 (câncer de cólon), MCF-7 (adenocarcinoma de mama - humano), e NCI-H292 (carcinoma mucoepidermóide de pulmão).

Tabela 6: Resultados da triagem biológica da IC₅₀ e índice de seletividade (IS), respectivamente, para o efeito de compostos **3a-j**.

Compostos	CI ₅₀ (µg/mL)				
	HEp-2	HL-60	HT-29	MCF-7	NCIH-292
3a	10,4 (8,7-11,9)	> 25 µg/mL	36,0 (19,8-65,4)	5,8 (5,4-6,2)	5,1 (4,7-5,7)
3b	11,9 (8,7-16,2)	> 25 µg/mL	> 25 µg/mL	17,9 (15,0-21,4)	6,0 (5,3-6,8)
3c	13,9 (12,4-15,7)	7,1 (6,3 - 8,1)	24,8 (22,2-27,6)	42,8 (20,6-89,2)	6,0 (5,6-6,3)
3d	> 25 µg/mL	2,0 (1,6-2,4)	25,4 (23,5-27,6)	8,8 (6,9-11,1)	> 25 µg/mL
3e	> 25 µg/mL	> 25 µg/mL	> 25 µg/mL	> 25 µg/mL	> 25 µg/mL
3f	1,3 (1,0-1,7)	16,7 (12,5-22,3)	-	5,07 (3,7-6,8)	-
3g	30,7 (20,4-46,1)	> 25 µg/mL	> 25 µg/mL	22,1 (20,0-24,4)	-
3h	26,3 (19,6-35,2)	> 25 µg/mL	> 25 µg/mL	27,7 (19,8-38,7)	-
3i	21,6 (20,4-22,9)	5,4 (4,6-6,3)	26,5 (21,1-33,2)	28,3 (19,8-41,8)	-
3j	> 25 µg/mL	> 25 µg/mL	> 25 µg/mL	6,4 (5,5-7,3)	-
Doxorrubicina	0,7 (0,3-1,4)	0,06 (0,05-0,08)	0,4 (0,3-0,5)	0,11 (0,08-0,15)	0,01 (0,04-0,3)

Dos dez derivados p-arilamidínicos **3a-j** apenas um deles **3e** não apresentou resultado significativo para nenhuma célula testada. Na célula HEp-2 (carcinoma epidermóide de laringe) observamos que os compostos **3a-c**, **3f** e **3i** apresentaram bons resultados para amostras puras. Contudo, em comparação com o padrão (Doxorrubicina) utilizado o mais significativo foi o composto **3f** (IC₅₀ = 1,3 µg/mL), pois apresentou valor próximo do dobro do determinado para o padrão. Na célula HL-60 (leucemia promielocítica - humana) observamos que os compostos **3c**, **3d**, **3f** e **3i** apresentaram bons resultados para amostras puras, o mais significativo foi **3d** (IC₅₀ = 2,0 µg/mL) apresentou resultado de aproximadamente 3,5 do determinado para o padrão. Na célula HT-29 (câncer de cólon) observamos que os compostos **3c** e **3d** apresentaram bons resultados para amostras puras. Na célula MCF-7 (adenocarcinoma de mama - humano) observamos que os compostos **3a**, **3b**, **3d**, **3f**, **3g** e **3i** apresentaram bons resultados para amostras puras. Na célula NCI-H292 (carcinoma mucoepidermóide de pulmão) observou-se que os compostos **3a-c** apresentaram bons resultados para amostras puras **ALLEY 1988**.

Verificou-se que todos os compostos apresentaram um índice de seletividade significativo (Tabela 6), isto é, um valor maior ou igual a 2,0 (HOUGHTON et al., 2007), o que significa que o composto é duas ou mais vezes ativo nas linhagens de células neoplásicas do que em células normais. Ressalta-se a seletividade do composto **3c**, com IS >2,0 em todas as linhagens tumorais testadas. A seletividade também ocorreu em várias outras linhagens com os resultados bem significativos, não sendo possível calcular o IS, quando a substância foi considerada inativa, ou seja, não foi possível calcular a IC₅₀ (quando IC₅₀ > 25µg/mL). Este último valor, reflete a baixa citotoxicidade na linhagem de células normais demonstrando que o composto teste é mais citotóxico para a linhagem de células neoplásicas (HOUGHTON et al., 2007).

Os compostos inibiram pelo menos 70% o crescimento celular da linhagem, frente à no mínimo uma linhagem celular (Tabela 7).

Tabela 7: Efeito da inibição do crescimento (% de inibição) em linhagens celulares de carcinoma humano (em 25 µg/mL).

Compostos	HEp-2	EM	HT-29	EM	HL-60	EM	MCF-7	EM	NCIH-292	EM
3a	>100	1,4	94,9	0,1	64,5	2,4	>100	0,5	86,5	5,4
3b	93,4	1,6	54,5	1,7	71,6	0,4	98,4	0,9	>100	0,7
3c	89,5	6,2	88,1	1,3	>100	0,1	80,4	0,7	>100	1,1
3d	48,9	2,4	94,8	1,4	>100	0,0	99,1	0,2	60,1	0,9
3e	>100	3,0	41,7	1,2	57,3	2,3	96,0	0,4	>100	0,8
3f	>100	1,6	79,9	1,3	87,3	4,0	83,6	1,1	>100	0,5
3g	99,3	0,6	70,5	5,2	55,4	0,3	98,5	1,9	98,9	0,4
3h	SA	SA	38,1	1,1	46,2	2,3	71,0	0,6	59,4	1,7
3i	81,0	6,3	88,2	1,3	>100	0,1	80,6	2,0	93,8	3,0
3j	SA	SA	37,0	1,8	23,2	0,2	94,6	1,0	81,2	2,0
Doxorrubicina	51,6	3,7	92,9	0,6	>100	0,9	86,2	0,5	90,9	0,4

SA: Sem atividade; EM: Erro médio.

11 CONSIDERAÇÕES

Foi obtida uma série de 10 derivados arilamidinas **3a-j** todos já relatados na literatura, inclusive 3 compostos **3b**, **3h** e **3i** já haviam sido sintetizados por nosso grupo de pesquisa em trabalhos anteriores e os 7 outros, **3a**, **3b-g** e **3j** foram sintetizadas pela primeira vez no nosso grupo neste trabalho, saliento que todos já são vendidos comercialmente.

A síntese foi realizada por método convencional aplicando procedimentos conhecidos com adaptações.

Um estudo experimental de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de prótons e carbonos bidimensionais foi realizado para o composto **3a**.

Os compostos foram caracterizados pelos métodos espectroscópicos de infravermelho, ressonância magnética 1D e 2D nuclear de prótons e de carbonos.

Os compostos apresentaram elevadas purezas e rendimentos entre (66-92,9)%.

O estudo das propriedades antimicrobianas foi realizado, verificou-se que as arilamidinas têm baixa ação contra os microrganismos testados.

O estudo da atividade citotóxica apresentou bons resultados em todas as células testadas com inibição em pelo menos 70%. Os compostos mais significativo foram **3d** e **3f**. O composto **3c**, apresentou $IS > 2,0$ em todas as linhagens tumorais testadas.

*CAPÍTULO 3: Pirimidinas: Síntese por
Micro-ondas, Caracterização, Atividade
Antimicrobiana e Antioxidante*

12 CAPÍTULO 3: Pirimidinas: Síntese por Micro-ondas, Caracterização, Atividade Antimicrobiana e Antioxidante

13. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos a indústria química e farmacêutica têm se preocupado com o uso exacerbado e o consumo de recursos e de materiais químicos que gerem resíduos tóxicos ao meio ambiente e a população de modo em geral. Nesta perspectiva, hoje há uma preocupação com não apenas diminuir os custos e consumo de substâncias que causem impacto ambiental e problemas a saúde, como também com as regulamentações ambientais e com o alto custo associado ao tratamento, remoção e remediação dos efeitos dos resíduos. Isto torna necessárias reflexões sob o uso de energia e dos recursos naturais para a manutenção do modo de vida da sociedade moderna que, vem sendo tema de exaustivas discussões entre governos e órgãos regulamentadores **(DUARTE, SANGI, CORRÊA, 2010)**. Os órgãos competentes têm procurado cobrar ações de pesquisadores neste sentido, em especial as indústrias químicas e farmacêuticas sofrem constantes pressões para diminuir custos e os consumos de recursos, gerando menor impacto ambiental. Mediante os fatos apresentados e com vista na manutenção da boa qualidade de vida e em prol de um ambiente mais sustentável torna-se extremamente importante uma conduta química com o aprimoramento de técnicas e metodologias, que gerem menor quantidade de resíduos e efluentes tóxicos **(SANGI, PAIXÃO e CORRÊA, 2013)**. Esta preocupação surgiu com uma nova área do conhecimento, Química Verde, que tem como um de seus principais princípios a eficiência energética dos processos químicos **(XAVIER, et al., 2013)**.

Nosso grupo de pesquisa vem incessantemente sintetizando novos derivados de pirimidinas como já mencionado em capítulos anteriores, bem como vem estudando e potencializando novas propriedades biológicas e farmacológicas já evidenciadas na literatura **(ANJOS, 2008; FALÇÃO et al., 2006; MENDONÇA, et al., 2003; MELO, et al., 2002; DOS SANTOS, 2000)**. Entretanto, os métodos de obtenção destes novos

derivados foram sintetizados por síntese convencional, que por muitas vezes utilizam solventes (substâncias) nocivos à saúde. Preocupados com a situação atual decidimos implementar uma ferramenta que tivesse crescente destaque neste campo na área da síntese. Logo, este trabalho também propôs a síntese através de novo método a Irradiação em Micro-ondas para obtenção de derivados pirimidínicos, a fim de reduzir o tempo reacional, eliminar o uso de solventes tóxicos, minimizar a produção de resíduos e desenvolver uma nova metodologia de síntese da série em discussão. Propusemos a síntese em fase sólida e líquida não apenas por serem ambientalmente sustentáveis, mas também para fazermos comparações com nossos métodos de obtenções já empregados e com os métodos relatados por outros grupos de pesquisas. Pois, sabemos que a indústria farmacêutica visa métodos rápidos que empregue a química verde, a fim de minimizar e ou eliminar o uso ou até geração de substâncias nocivas a saúde. Em sendo assim, uma nova abordagem de síntese de pirimidinas será discutida através de um método fácil, rápido, barato e ambientalmente sustentável.

13.1 Objetivos

13.2 Objetivo Geral

Sintetizar e caracterizar novos derivados de pirimidinas por Irradiação em Micro-Ondas e avaliar o potencial biológico.

13.2.1 Objetivos Específicos

- ü Obter uma série de derivados pirimidínicos em Irradiação em Micro-ondas em fase sólida;
- ü Funcionalizar com a succinimida estes derivados pirimidínicos no carbono-6 do anel pirimidínico em Irradiação em Micro-ondas em fase líquida;

- ü Determinar as estruturas dos novos compostos obtidos através dos métodos espectroscópicos: ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN¹H e RMN ¹³C), e de infravermelho (IV);
- ü Determinar a atividade antimicrobiana da série sintetizada em Irradiação em Micro-ondas.
- ü Avaliar a atividade antioxidante dos derivados pirimidínicos.

14 REVISÃO DE LITERATURA

Muitos trabalhos têm sido relatados na literatura aplicando a Irradiação em Micro-ondas como método de obtenção de síntese de compostos orgânicos. Pois, como Já dito anteriormente quando comparado com método convencional de síntese observa-se a redução drástica do tempo reacional. Pois, em Irradiação por Micro-ondas podemos obter o produto em questão de minutos ou até segundos, além de aumentar significativamente o rendimento, bem como atender a princípios básicos da química verde. Como por exemplo, temos a síntese dos derivados do ácido da pirimidina-5-carboxílico-2-amino-4-aril (Figura 38) (**MATLOOBI e KAPPE, 2007**), um método em irradiação por micro-ondas que ocorreu tanto em fase de solução quanto em fase sólida, mostraram-se eficiente e rápido nas obtenções dos derivados.

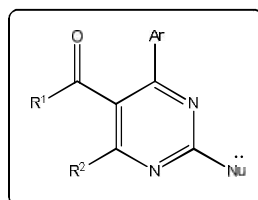
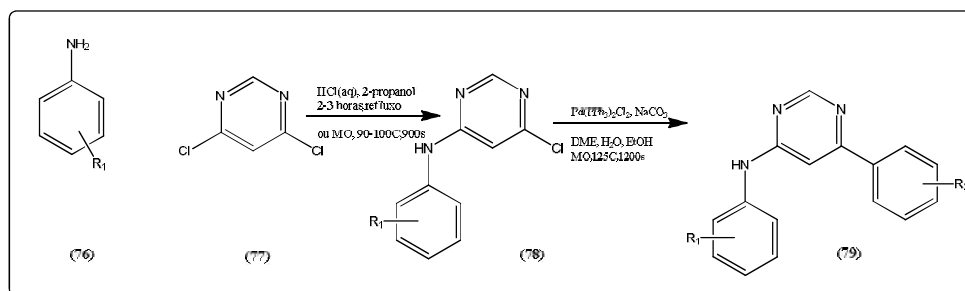


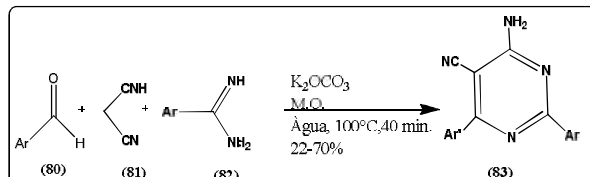
Figura 38: Derivados do ácido da pirimidina-5-carboxílico-2-amino-4-aril

Uma série com quatro diferentes pirimidinas aminadas monossustituídas (**78**) foram sintetizadas com bons rendimentos usando irradiação em micro-ondas e por síntese convencional. Observou-se que por irradiação em micro-ondas além dos compostos apresentarem maiores rendimentos o tempo reacional foi drasticamente reduzido, pois por síntese convencional levava de 2 a 3 horas para obtê-los enquanto que por micro-ondas o tempo foi de 900 segundos. Estes derivados no passo seguinte, também por micro-ondas com a reação de Suzuki-Miyaura de acoplamento cruzado em meio ao ácido benzeno substituído produziram os compostos (**79**) também com bons rendimentos (Esquema 23) (**HARTUNG, et al., 2006**).



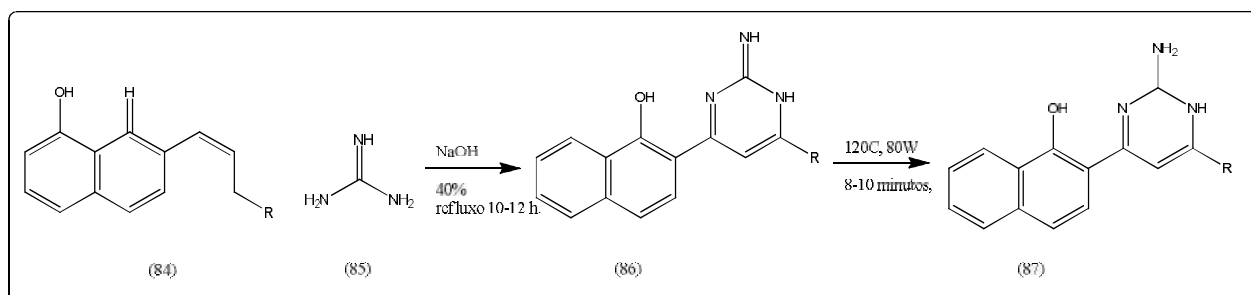
Esquema 23: Reação de síntese dos derivados da amina de 4,6-dicloropirimidina com aminas aromáticas e subsequente acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura.

Novos derivados da pirimidina **(83)** (esquema 24) foram obtidos em uma única etapa usando aldeídos substituídos **(80)**, malononitrila **(81)** e amidinas substituídas **(82)**. **O método utilizado foi** micro-ondas e levaram-se 40 minutos, usaram meio aquoso de carbonato de potássio como base. O rendimento foi considerado satisfatório e para estes derivados foram realizadas atividades antinociceptiva em rendimentos químicos satisfatório **(XAVIER , et al., 2013)**.



Esquema 24: Reação de síntese dos derivados do 2,6-diaril-4-aminopirimidinas.

Uma reação de vários componente eficiente e conveniente para a síntese de 2-imino-4,6-dihidropirimidinasdiaril **(87)** (Esquema 25) foi realizada a partir de chalconas **(84)** e cloridrato de guanidina **(85)** na presença de uma quantidade catalítica de uma base sob condições livres de solvente usando irradiação de micro-ondas. As pirimidinas sintetizadas foram obtidas com simplicidade operacional, tempos de reação curtos, excelente rendimentos e condições ambientalmente favoráveis **(KUNDAN et. al., 2014)**.

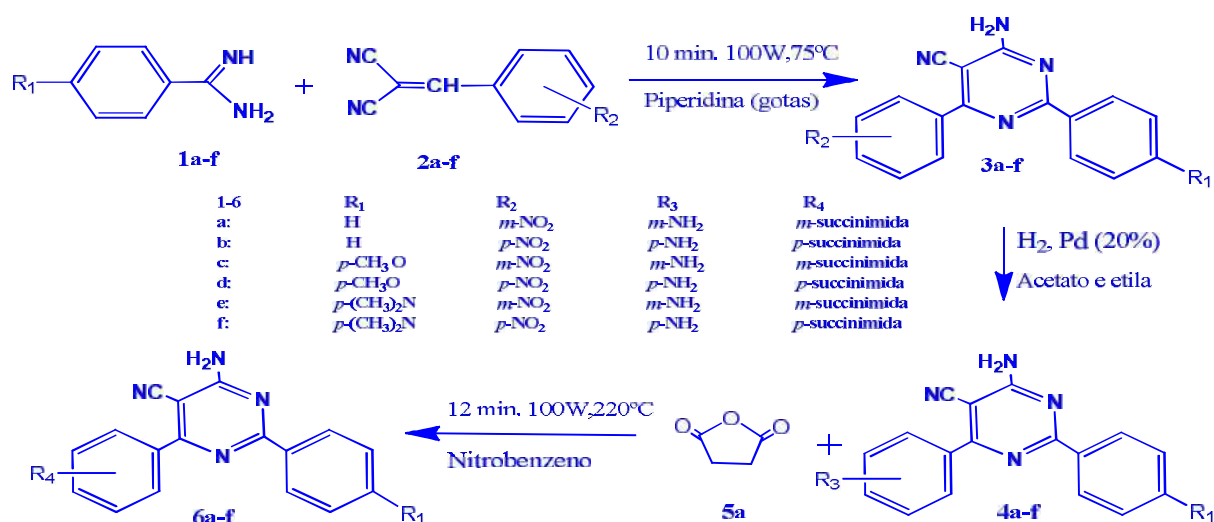


Esquema 25: Reação de síntese dos derivados de 4,6-dihidropirimidinas diaril.

15 RESULTADOS E DISCUSSÃO

15.1 Síntese dos derivados da pirimidina por micro-ondas

Sintetizamos 18 compostos, dos quais 6 são inéditos. Entretanto, a síntese foi realizada por método micro-ondas e este método foi desenvolvido e ajustado neste trabalho (Esquema 26).



Esquema 26: Reação de síntese dos derivados da pirimidina **3(a-f)**, **4(a-f)** e **6(a-f)** por em método Micro-ondas.

A síntese das pirimidinas **3a-f** relatadas neste capítulo foram obtidas em Micro-ondas em fase sólida. Estes mesmos compostos já haviam sido obtidos por síntese convencional, vale salientar. Para síntese utilizamos dois reagentes já apresentados no capítulo 1, arilamidinas **1a-c** e intermediário de Michael **2a-b**, estes foram macerados, homogeneizados e depois adicionados no tubo de ensaio apropriado para reator de micro-ondas, posteriormente adicionaram-se gotas catalíticas da base, piperidina. Dando sequência a reação em uma segunda etapa, reduzimos os grupos *m,p* nitro substituídos dos compostos formados na primeira etapa, para isso usamos um método

simples. Para obtenção dos novos compostos **4a-f** borbulhou-se hidrogênio à solução do composto e deixou-se sob pressão positiva em meio ao acetato de etila. A reação foi mantida em temperatura ambiente por aproximadamente 2 horas na presença de paládio 20%. Estes compostos reduzidos a *m,p* amino substituídos foram em seguida funcionalizados **6a-f** com o anidrido succínico solubilizados no nitrobenzeno em uma terceira etapa, esta reação ocorreu em micro-ondas, neste caso em solução. A reação em micro-ondas em fase solida levou 10 minutos, a ciclização ocorreu à 75°C, a 100W e a funcionalização ocorreu a 220 °C, a 100W, e levou 12 minutos para obtenção dos compostos desejados, ambas obtiveram bons rendimentos quando comparados com a literatura (**XAVIER et al., 2013; SANTOS, 2006**).

Para mostrar a eficiência do método apresentado aqui, pode-se realizar uma breve comparação com a metodologia utilizada por **Xavier e colaboradores (2013)** para a obtenção de derivados pirimidínicos **3a, 3b e 3d 3p**, como já dito no primeiro capítulo foram obtidos em 40 minutos de tempo reacional utilizando água como solvente e uma base inorgânica, carbonato de potássio. Nós conseguimos reduzir significativamente o tempo reacional e não fizemos uso de solvente. Pois, para a obtenção dos nossos compostos levamos 10 minutos de tempo reacional e os nossos rendimentos estiveram acima dos da literatura. Assim como também, podemos comparar com **Santos (2006)**, que obteve os compostos **3a-d, 4a-d e 6a-d** por síntese convencional, com baixos rendimentos e tempo reacional de 7 horas na obtenção dos compostos **3a-f** e de 2 horas dos compostos **6a-d**. Os nossos compostos tiveram bons rendimentos e pureza considerável para os compostos sintetizados, além de apresentar um novo método de obtenção em relação aos da literatura. A pureza e rendimento podem ser justificados pelo método desenvolvido e pelo método de purificação, no caso a cristalizações e recristalizações em ciclo hexano e acetato de etila 6:4 a baixa temperatura.

15.2 Caracterizações dos derivados da pirimidina 6a-f

Os compostos foram caracterizados por espectroscopia, como IV, ¹H-RMN, ¹³C-RMN. Dos compostos sintetizados **3a-f** e **6a-f** selecionamos dois para fazer um estudo inédito de RMN, obtivemos as caracterizações.

usando experimento da Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Correlação Bidimensional 2D ¹H-¹H COSY (Espectroscopia Correlação), este estudo também foi realizado pela primeira vez. Considerando que todos os compostos têm três anéis aromáticos e oito carbonos quaternários, selecionamos os compostos **6b** e **6d** para realizar o estudo desta série sintetizada por método de síntese em micro-ondas. A seguir serão apresentados os resultados e discussões detalhados dos dois compostos no sistema para substituídos para o estudo da espectroscopia bidimensional 2D para o composto **6b** e 1D para o composto **6d**. As demais caracterizações estrutura dos demais compostos seguem na parte experimental, assim como a cópias dos respectivos espectros seguem no anexo 3.

15.2.1. Análise dos dados de RMN de ¹H e ¹³C uni e bidimensionais do composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*p*-succinimidafenil)-pirimidina (**6b**)

O espectro de RMN de ¹H do composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*p*-succinimidafenil)-pirimidina (**6b**) (Figura 39) mostra um sinal largo centrado em 7,9 ppm, atribuído ao grupo amino, e quatro sinais a δ 7,57-7,48; 7,78; 8,0 e 8,41 ppm.

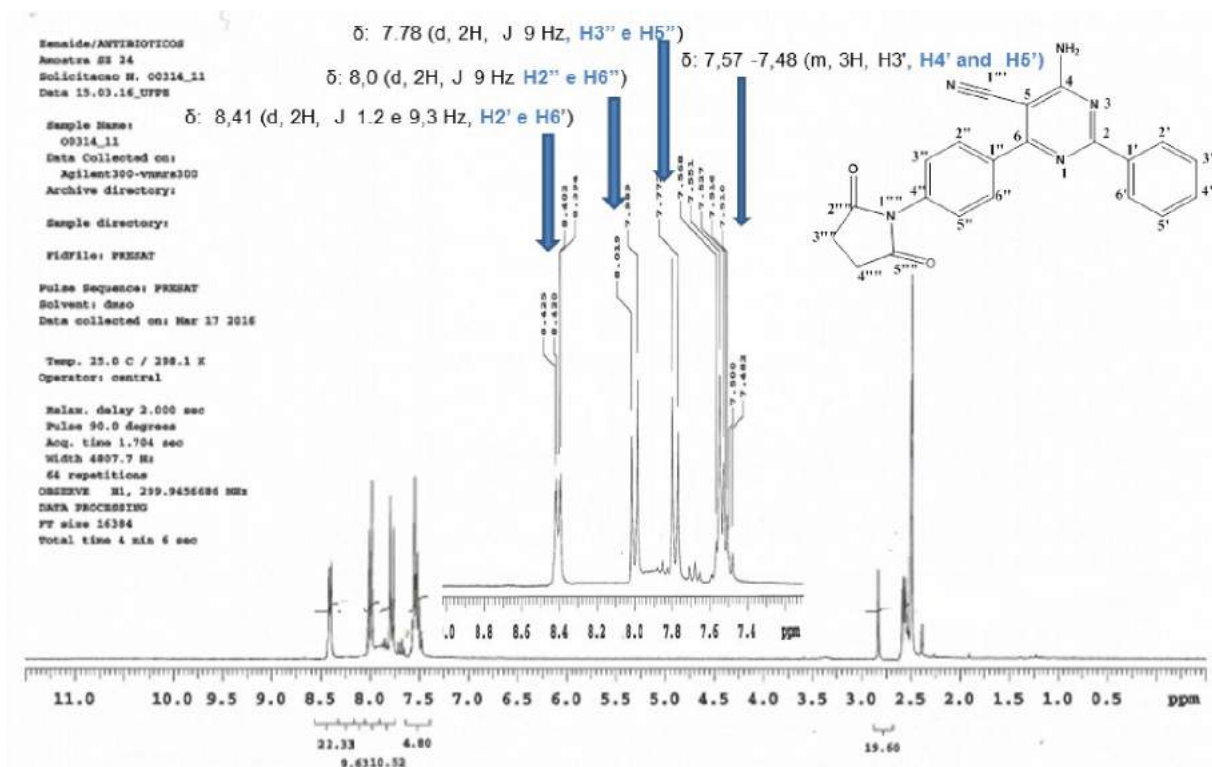


Figura 39: Espectro de RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) do composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(p-succinimidafenil)-pirimidina (**6b**)

As atribuições para alguns dos sinais do espectro de RMN de 13C (Figura 40) foi possível considerando as atribuições do composto **6b**, visto que apenas uma modificação ocorreu no composto, no caso no C4''. Para as atribuições do carbono da carbonila.

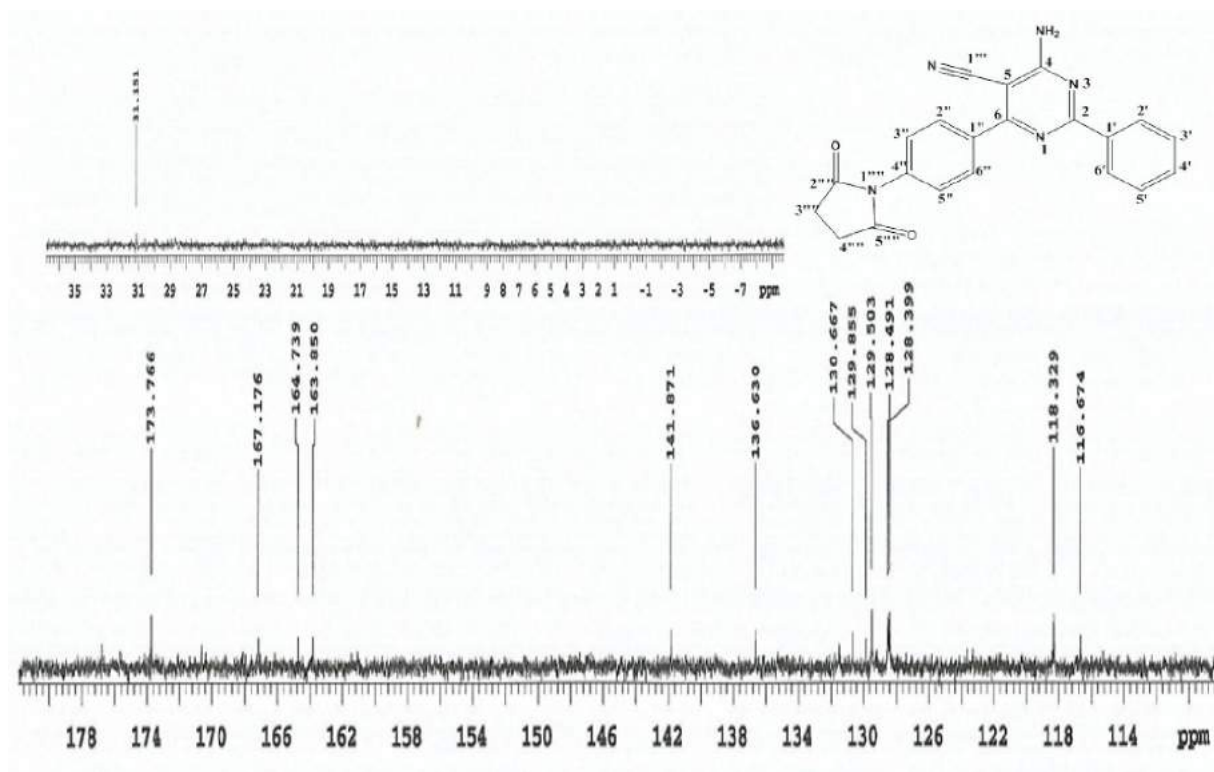


Figura 40: Espectro de RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆) do composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*p*-succinimidafenil)-pirimidina (**6b**).

Observamos duas correlações COSY (Figura 41): δ 7,57-7,48 com δ 8,41 ppm; e δ 7,78 com δ 8,0. Portanto, existem dois sistemas AA'BB', com todos mostrando uma constante de acoplamento igual a 9,0 Hz.

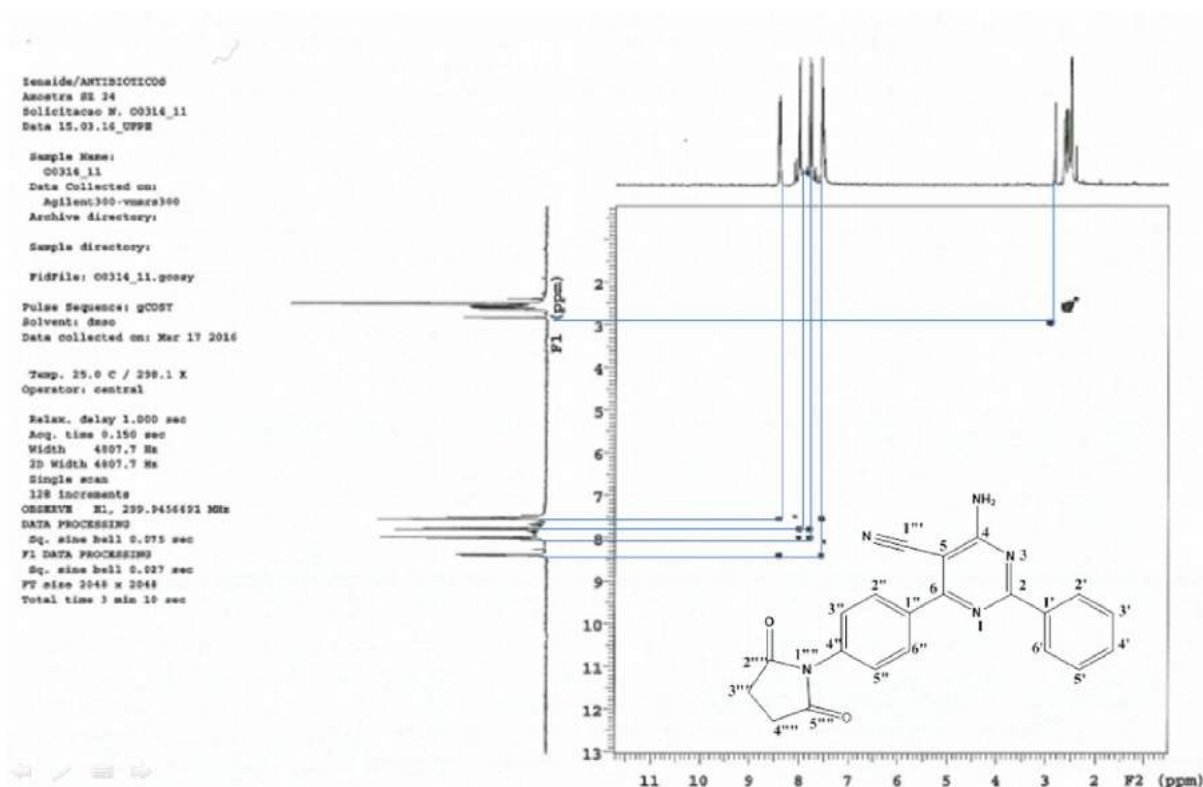


Figura 41: Espectro de RMN bidimensional, COSY (300 MHz, DMSO-d₆) do composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*p*-succinimidafenil)-pirimidina (**6b**)

15.2.2 Análise dos dados de RMN de ¹H e ¹³C uni e bidimensionais do composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-metoxifenil)-6-(*p*-succinimidafenil)-pirimidina (**6d**)

O espectro de ¹H-RMN (Figura 42) do composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-metoxifenil)-6-(*p*-succinimidafenil)-pirimidina (**6d**), foi examinado e observou-se que o mesmo apresentou um singleto em δ 3,84 ppm atribuído a H1'', e quatro sinais a δ 7,08; 7,68; 7,98 e 8,37 ppm. Como o grupo metila está ligado a um átomo de oxigênio apresentará o valor do deslocamento químico foi em campo alto, pois o efeito eletro-atraente do oxigênio diminui a densidade eletrônica sobre os prótons, reduzindo a blindagem deste.

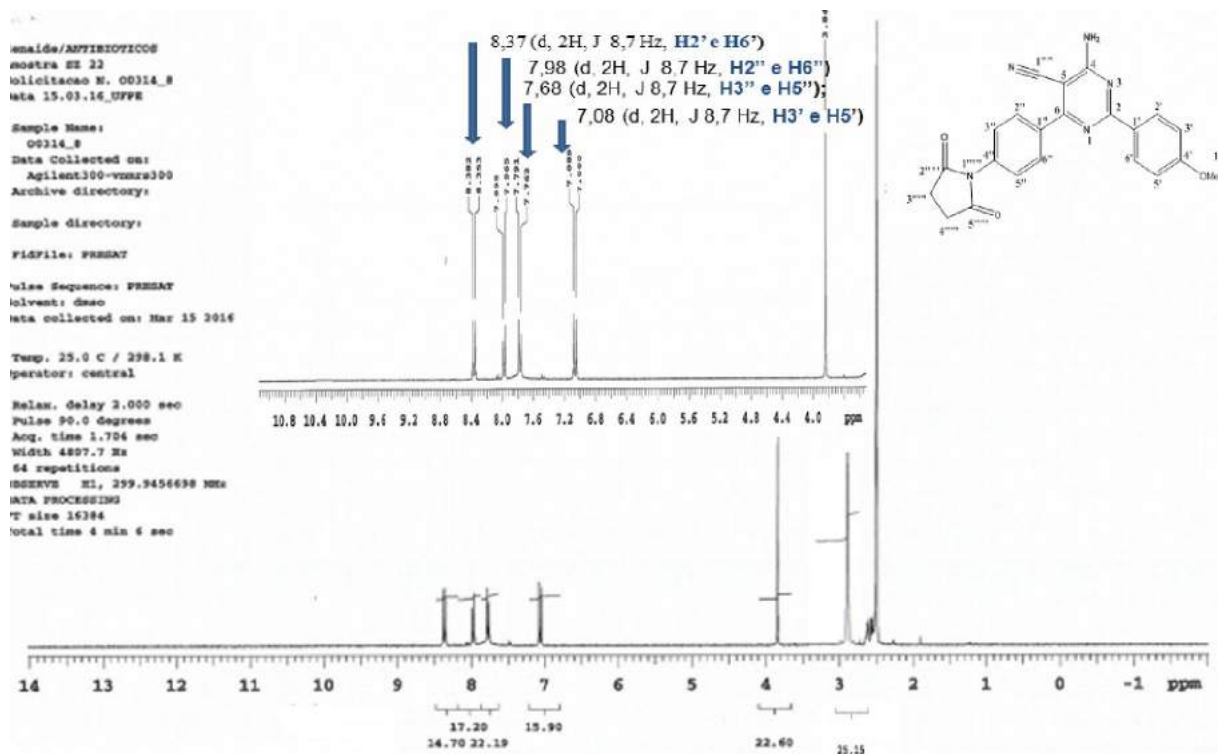


Figura 42: Espectro de RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) do composto 4-Amino-5-ciano-2-(p-metoxifenil)-6-(p-succinimidafenil)-pirimidina (**6d**)

Observamos duas correlações δ 7,78 com δ 8,37 ppm; e δ 7,08 com δ 7,98. Portanto, existem dois sistemas AA'BB', com todos mostrando uma constante de acoplamento igual a 8,7 Hz. Também uma banda centrado em δ 7,78 ppm foi observada e atribuído aos núcleos de hidrogênios do grupo amino.

O espectro de ¹³C-RMN (Figura 43) do composto 4-Amino-5-ciano-2-(p-metoxifenil)-6-(p-succinimidafenil)-pirimidina (**6d**) apresenta um sinal a δ_c 55,4 ppm foi facilmente atribuídas a grupos metilos O sinal em δ_c 82,4 foi atribuído para o núcleo C5 devido sua proximidade a um carbono de hibridização sp. O núcleo C1''' é deslocados para campo mais baixo do núcleo C4, fazendo com que o sinal δ_c 164,3 ppm fosse atribuído ao núcleo C4. Já para o C2''' e C5''' por que em um campo baixo apresentou um δ_c 173,6 ppm e grupo metilênicos C3''' e C4''' apresentou δ_c 33,8 ppm. Os demais

carbonos foram atribuídos considerando as atribuições já evidenciadas do composto que o antecede, no caso o composto **3d**.

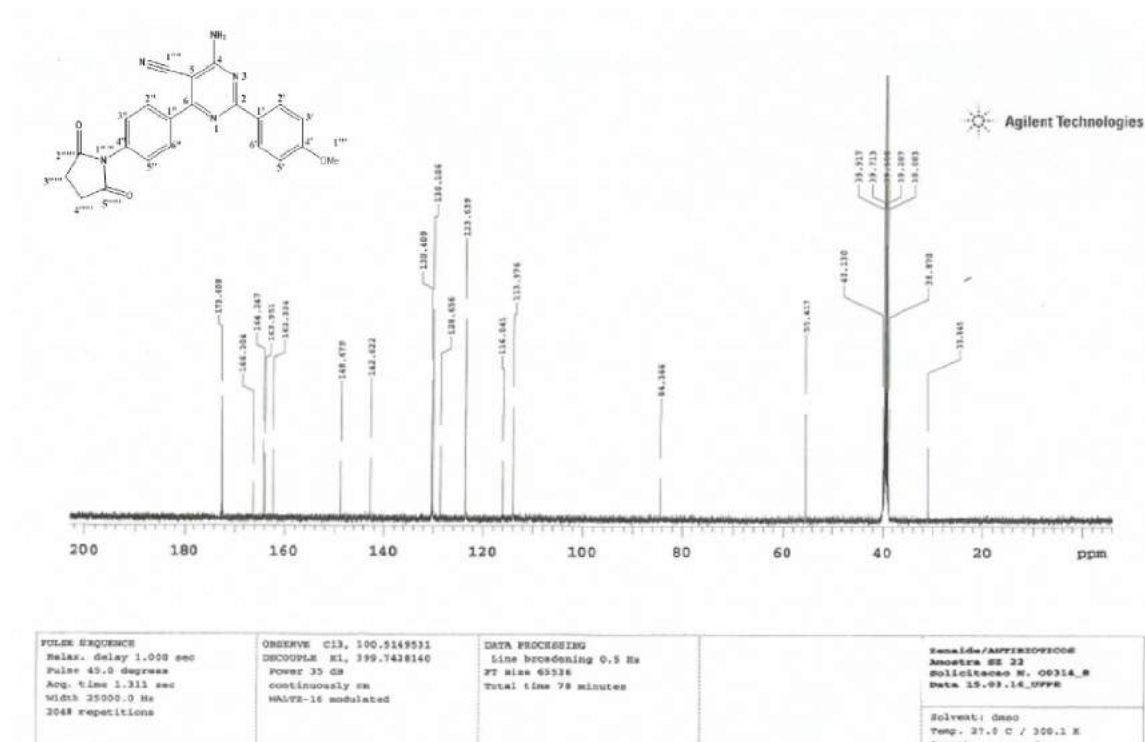
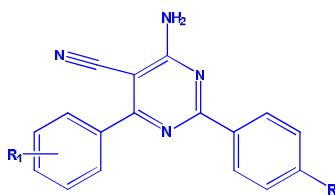


Figura 43: Espectro de ^{13}C RMN apresentou 16 sinais do composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-metoxifenil)-6-(*p*-succinimidafenil)-pirimidina (**6d**)

15.3 Avaliação da Atividade Antimicrobiana dos derivados da arilamidinas 6a-f

A atividade antimicrobiana dos compostos **6a-f** foram avaliadas nos microrganismo *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Candida albicans*. A CMI frente a cada microrganismo testado estiveram acima de 1,0 mg/mL (Tabela 8), exceto no composto **6f** que foi de 1,0 mg/mL para os microrganismos *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis*. Usamos o controle bacteriano o antibiótico gentamicina na de concentração 4 $\mu\text{g/mL}$, e controle antifúngico o antibiótico anfotericina B na concentração de 1 $\mu\text{g/mL}$.

Tabela 8. Concentração Mínima Inibitória dos compostos **6a-f**



Amostra	R ₁	R	<i>S. aureus</i> CMI(mg/mL)	<i>B. subtilis</i> CMI(mg/mL)	<i>P. aeruginosa</i> CMI(mg/mL)	<i>K. pneumoniae</i> CMI(mg/mL)	<i>S. enteritidis</i> CMI(mg/mL)	<i>C. albicans</i> CMI(mg/mL)
6a	<i>m</i> -succinimida	H	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
6b	<i>p</i> -succinimida	H	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
6c	<i>m</i> -succinimida	<i>p</i> -CH ₃ O	0,1	0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
6d	<i>p</i> -succinimida	<i>p</i> -CH ₃ O	0,1	0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
6e	<i>m</i> -succinimida	<i>p</i> -(CH ₃) ₂ N	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
6f	<i>p</i> -succinimida	<i>p</i> -(CH ₃) ₂ N	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1

15.4 Avaliação da Atividade Antioxidante dos derivados 3a-f e 6a-f

A avaliação de atividade antioxidante é de fundamental importância no estudo de novos potenciais sequestradores de radicais livres, visto que muitos dos efeitos nocivos ao organismo são causados por radicais livres.

A análise dos dados (Tabela 9) da avaliação da atividade antioxidante pelo método de descoloramento do radical livre DPPH, mostrou que o derivado **3a** e **3b** foram as mais ativas, com o CE₅₀ variando entre 17,09 e 18,05 µg/mL, apresentaram moderada atividade antioxidante quando comparados com o padrão (ácido ascórbico), apresentando assim maior capacidade “sequestradora” de radicais livres.

Tabela 9. Os resultados do ensaio CE_{50} para os compostos **3a-f** and **6a-f**

Compostos	CE_{50} ($\mu\text{g/mL}$)
3a	$18,05 \pm 2,27$
3b	$17,29 \pm 4,60$
3c	$467,72 \pm 17,22$
3d	$274,59 \pm 17,85$
3e	$3211,28 \pm 443,74$
3f	$1335,41 \pm 274,92$
6a	$46,95 \pm 4,94$
6b	$38,51 \pm 0,96$
6c	$128,08 \pm 13,22$
6d	$138,57 \pm 6,78$
6e	$5769,37 \pm 1399,07$
6f	$4871,44 \pm 722,52$
Ácido Ascórbico	14,02

16 CONSIDERAÇÕES

Foi obtido uma série de 18 derivados arilaminicos **3(a-f)**, **4(a-f)** e **5(a-f)** dos quais 12 já foram relatados na literatura por nosso grupo de trabalho empregando síntese por método convencional.

A síntese foi realizada por novo método por Irradiação em Micro-Ondas em fase sólida e em solução.

Um estudo experimental de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de prótons e carbonos bidimensionais e unidimensionais foi realizado para o composto **6b** e **6d**, respectivamente.

Os compostos foram caracterizados pelos métodos espectroscópicos de infravermelho, ressonância magnética 1D e 2D nuclear de prótons e de carbonos.

Os compostos apresentaram elevadas purezas e rendimentos entre (78-93)%.

Um estudo das propriedades antimicrobianas foi realizado, verificou-se **6a-f** têm ação inibitória contra microrganismo.

Os ensaios para a avaliação da atividade antioxidante pelo método de descoramento do radical livre DPPH, mostraram que os derivados **6a** e **6b**, apresentaram potente capacidade sequestradora de radicais livres, apresentando assim uma moderada atividade antioxidante.

CAPÍTULO 4: Experimental

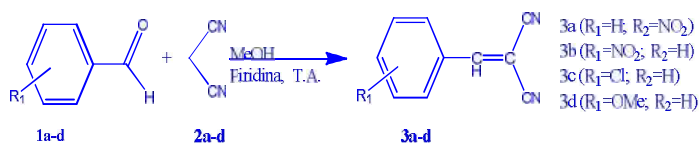
17 CAPÍTULO 4: Experimental

18 MATERIAIS E MÉTODOS

Os solventes utilizados foram obtidos comercialmente e foram utilizados sem prévia purificação. As análises de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidas em espectrômetro Varian Unity Plus de frequência 300 MHz ou em um espectrômetro Varian URMNS de frequência 400 MHz. O deslocamento químico foram obtidos em partes por milhão (ppm), tendo como padrão interno tetrameltisilano (TMS) como referência para RMN ^1H $\delta=0,00$ ppm, para clorofórmio deuterado (CDCl_3) $\delta=7,27$ ppm, para o metanol deuterado (CD_3OD) $\delta=3,31$ e $4,78$ e para dimetil sufoxido deuterado (DMSO) $\delta=2,5$. Todas as constantes de acoplamento (J) foram medidas em Hertz (Hz) e as multiplicidades expressas em singleto (b) banda, (s), duplete (d), tripleto (t) e mutiplete (m). Os espectros de infravermelho (IV) com transformada de Fourier no instrumento Bruker Modelo IFS66 sendo as amostras preparadas como filmes finos ou pastilhas de KBr as leituras obtidas na faixa de 650 a 4000 cm^{-1} . As medidas fotofísicas como excitação, emissão e absorbância foram obtidos no espectrofluorímetro Horiba-Jobin Yvon Fluorolog-3 em temperatura ambiente, em cubetas de quartzo de 1 cm e as soluções preparadas a 10^{-6} molar. As análises qualitativa da atividade antimicrobiana foram realizada em concentração de 10mg/mL e 20 mg/mL .

18.1 Síntese do aduto de Knoevenagel

O aduto de Knoevenagel **3a-d** foi obtido através da condensação de Knoevenagel, por meio da reação de aldeídos substituídos **1a-d** com a **2a-d** malononitrila (Esquema 27), em meio à piridina, como base (PATAI, 1960).

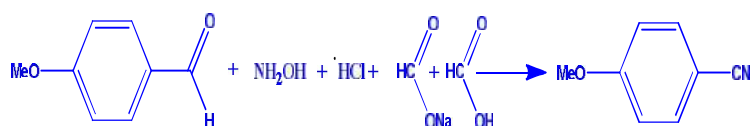


Esquema 27: Síntese dos derivados do aduto de Knoevenagel **3a-d**.

Em um balão de fundo redondo, foram adicionadas quantidades equimolares do aldeído aromático convenientemente substituído **1a-d** e da malononitrila **2a-d**. Os reagentes são mantidos em agitação, utilizando metanol como solvente, a temperatura ambiente por tempo reacional de 1 a 2 horas, sendo a reação acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) até o seu término. Ao final da reação, pode-se observar a formação dos cristais, estes foram filtrados a vácuo e armazenado em dessecador. O produto da parte líquida restante foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando-se como solvente de eluição a mistura de n-hexano-acetato de etila (8:2). Por fim, o produto obtido é recristalizado em metanol e armazenado em dessecador.

18.2 Síntese da *p*-metoxibenzonitrila

As *p*-metoxibenzonitrilas foram obtidas a partir da reação entre *p*-metoxibenzaldeído com o cloridrato de hidroxilamina em excesso, na presença de formiato de sódio e ácido fórmico (Esquema 28).



Esquema 28: Síntese da reação da 4-metoxibenzonitrila.

Em um balão de fundo redondo de 500 mL, adaptado com condensador e sob agitação, foi adicionado 0,1 mol de *p*-metoxibenzaldeído, 0,1 mol de cloridrato de hidroxilamina, 0,184 mol de formiato de sódio e 3,98 mol de ácido fórmico(PA). A mistura foi refluxada em banho de óleo aquecido, por 2 horas, reação acompanhada por CCD, utilizando como eluente o sistema acetato de etila-hexano (1:1). Em seguida a *p*-metoxibenzonitrila foi cristalizada utilizando-se gelo. O material foi filtrado a vácuo em funil sintetizado e lavado com água gelada, para eliminar o excesso de ácido fórmico. Os cristais foram então mantidos em dessecador até peso constante. O ponto de fusão dos cristais da *p*-metoxibenzonitrila obtida foi semelhante ao da literatura 57-59 °C (**CRAGOE et al., 1967**).

Após o sistema montado e as Juntas vedadas adequadamente, o ácido sulfúrico (PA) começou a ser gotejado no cloreto de sódio e o ácido clorídrico a circular pelo dedo frio, borbulhando através do tubo de vidro na solução de nitrila e etanol. O material foi mantido sob agitação a temperatura ambiente por 6 horas, sendo a reação acompanhada por CCD, utilizando como eluente o sistema n-hexano-acetato de etila (8:2). Ao fim, o aparato foi desmontado e o líquido reacional evaporado a pressão reduzida e sem aquecimento em rota evaporador. Em seguida, o material foi cristalizado com éter seco e filtrado a vácuo e guardado em dessecador até a etapa reacional seguinte, a reação de síntese da amidina.

18.3.2 Síntese dos derivados das *p*-arilamidinas

Tomando-se o mesmo cuidado, descrito na reação anterior, quanto à umidade, foi montado um aparato semelhante. A um balão de 1000 mL, adaptado a um condensador, foi colocado 500 mL de hidróxido de amônio (PA). Esse balão foi colocado em banho de óleo na placa aquecedora convencional. Na parte superior do condensador foi acoplado adaptador, conectado por uma mangueira de borracha, a um dedo frio contendo hidróxido de potássio até aproximadamente 1/3 do volume. O dedo frio, por sua vez foi conectado a um tubo de vidro adaptado a uma das duas bocas do balão de 125 mL, aonde foi colocado iminoéter dissolvidos com metanol (Grau HPLC), sendo a solução mantida sob agitação. A outra boca do balão foi acoplada a um tubo contendo cloreto de cálcio. Uma vez montado o sistema, o aquecimento foi acionado e a amônia gasosa começou a ser produzida, circulando pelos tubos até borbulhar na solução contendo o iminoéter. A reação dura entre 3 e 4 horas, sendo acompanhada por CCD, utilizando o mesmo sistema de eluição utilizado na reação anterior. As *p*-arilamidinas (Esquema 30) foram recrystalizadas em n-heptano ou n-pentano.

18.4 Dados espectrais e características físico-químicas dos derivados da arilamidinas (3a-j)

A seguir serão apresentados os resultados da espectroscopia de IV, RMN ^1H e de ^{13}C , pontos de fusões e rendimentos para os derivados da arilamidinas (**3a-j**). As cópias dos espectros selecionados serão apresentadas no anexo 2 deste trabalho.

18.4.1. 4-nitrobenzimidamide (3a)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de n-pentano com rendimento 99%, p.f. 179-181, $R_f = 0$ (n-hexano-etil acetato 7:3); IV, KBr, $\gamma_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 3103 ($\text{NH}_{2\text{assim.}}$), 3001 ($\text{NH}_{2\text{sim.}}$), 1674 ($\text{C}=\text{N}$); ^1H -RMN (DMSO-d_6 300 MHz), δ : 8,37 (d, 2H, J 6,0 Hz, H2 e H6); 8,17 (d, 2H, J 6,0 Hz, H3 e H5) e 5,06 (b, 2H, C7- NH_2). ^{13}C -NMR (DMSO-d_6 300 MHz), δ : 164,3 (1C, C7); 150,0 (1C, C1); 124,4 (2C, C2 and C6) 133,3 (1C, C4) e 134,2 (2C, C3 e C5).

18.4.2 4-metoxibenzamidina (3b)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de n-pentano com rendimento de 89,90%, p.f. 205-207, $R_f = 0$ (n-hexano-etil acetato 8:2); IV, KBr, $\gamma_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 3107 ($\text{NH}_{2\text{assim.}}$), 3019 ($\text{NH}_{2\text{sim.}}$), 1602 ($\text{C}=\text{N}$); ^1H -NMR (DMSO-d_6 300 MHz), δ : 7,80 (d, 2H, J 9,0 Hz, H3 e H5); 7,13 (d, 2H, J 9,0 Hz, H2 e H6); 4,85 (b, 2H, C7- NH_2) e 3,89(s, -OMe). ^{13}C -NMR (DMSO-d_6 300 MHz), δ : 166,0 (1C, C7); 160,0 (1C, C1); 131,0 (2C, C2 e C6); 120,8 (1C, C4); 115,8 (2C, C3 e C5) e 56,2(1C, -OMe).

18.4.3 4-metilbenzamidina (3c)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de n-pentano com rendimento 90%, p.f. 199-201, $R_f = 0$ (n-hexano-etil acetato 8:2); IV, KBr, $\gamma_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3123 ($\text{NH}_{2\text{assim.}}$), 2990 ($\text{NH}_{2\text{sim.}}$), 1676 ($\text{C}=\text{N}$); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 300 MHz), δ : 7,73 (d, 2H, J 9,0 Hz, H3 e H5); 7,43 (d, 2H, J 9,0 Hz, H2 e H6); 4,90 (b, 2H, C7-NH₂) e 2,45 (s, -Me). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 300 MHz), δ : 168,2 (1C, C7); 146,7 (1C, C1); 131,0 (2C, C2 e C6); 129,0 (2C, C3 e C5); 126,4 (1C, C4) e 21,6 (1C, -Me).

18.4.4 4-dietilaminobenzamidina (3d)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de n-pentano com rendimento 89%, p.f. 201-203, $R_f = 0$ (n-hexano-etil acetato 8:2); IV, KBr, $\gamma_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3369 ($\text{NH}_{2\text{assim.}}$), 3019 ($\text{NH}_{2\text{sim.}}$), 1654 ($\text{C}=\text{N}$); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 300 MHz), δ : 8,44 (d, 2H, J 9,0 Hz, H3 e H5); 8,06 (d, 2H, J 9,0 Hz, H2 e H6); 5,12 (b, 2H, C7-NH₂) e 3,30 (s, -NC₂H₅). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 300 MHz), δ : 166,0 (1C, C7); 147,8 (1C, C1); 135,0 (2C, C2 e C6); 131,8 (1C, C4); 125,3 (2C, C3 e C5) e 49,0 (1C, -NC₂H₅).

18.4.5 4-aminobenzamidina (3e)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de n-pentano com rendimento 92,90%, p.f. 136-138, $R_f = 0$ (n-hexano-etil acetato 8:2); IV, KBr, $\gamma_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3080 ($\text{NH}_{2\text{asim.}}$), 3004 ($\text{NH}_{2\text{sim.}}$), 1659 ($\text{C}=\text{N}$); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 300 MHz), δ : 7,33 (d, 2H, J 9,0 Hz, H3 e H5); 6,70 (d, 2H, J 9,0 Hz, H2 e H6) e 4,92 (b, 2H, C7-NH₂). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 300 MHz), δ : 154,4 (1C, C7); 135,7 (1C, C1); 130,3 (2C, C2 e C6); 128,6 (1C, C4) e 128,4 (2C, C3 e C5).

18.4.6 4-trifluorometilbenzamidina (3f)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de n-pentano com rendimento 82,90%, p.f. 215-217, $R_f = 0$ (n-hexano-etil acetato 8:2); IV, KBr, $\gamma_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3289 ($\text{NH}_{2\text{assim.}}$), 3198 ($\text{NH}_{2\text{sim.}}$), 1612 ($\text{C}=\text{N}$); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 300 MHz), δ : 8,00 (d, 2H, J 9,0 Hz, H3 e H5); 7,09 (d, 2H, J 9,0 Hz, H2 e H5) e 4,85 (b, 2H, C7-NH₂). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 300 MHz), δ : 159,6 (1C, C7); 134,5 (1C, C1); 134,0 (1C, C4); 132,0 (2C, C2 e C6); 131,3 (2C, C3 e C5) e 128,0 (1C, C8).

18.4.7 4-bromometilbenzamidina (3g)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de n-pentano com rendimento 76%, p.f. 203-205, $R_f = 0$ (n-hexano-etil acetato 8:2); IV, KBr, $\gamma_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3213 ($\text{NH}_{2\text{assim.}}$), 3104 ($\text{NH}_{2\text{sim.}}$), 1615 ($\text{C}=\text{N}$); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 300 MHz), δ : 7,97 (d, 2H, J 9,0 Hz, H3 e H5); 7,09 (d, 2H, J 9,0 Hz, H2 e H6) e 4,83 (b, 2H, C7-NH₂); 4,70 (s, 1H, H7); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 300 MHz), δ : 166,0 (1C, C7) 140,6 (1C, C1); 134,2 (2C, C3 e C5). 130,1 (2C, C2 e C6) e 119,0 (1C, C4).

18.4.8 4-clorobenzamidina (3h)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de n-pentano com rendimento 90,75%, p.f. 219-221, $R_f = 0$ (n-hexano-etil acetato 8:2); IV, KBr, $\gamma_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3092 ($\text{NH}_{2\text{assim.}}$), 3001 ($\text{NH}_{2\text{sim.}}$), 1593 ($\text{C}=\text{N}$); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 300 MHz), δ : 7,72 (d, 2H, J 9,0 Hz, H3 e H5); 7,58 (d, 2H, J 9,0 Hz, H2 e H6) e 4,84 (b, 2H, C7-NH₂). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 300 MHz), δ : 166,0 (1C, C7) 140,6 (1C, C1); 134,2 (2C, C3 e C5). 130,1 (2C, C2 e C6) e 119,0 (1C, C4).

18.4.9 2,6-diclorobenzamidina (3i)

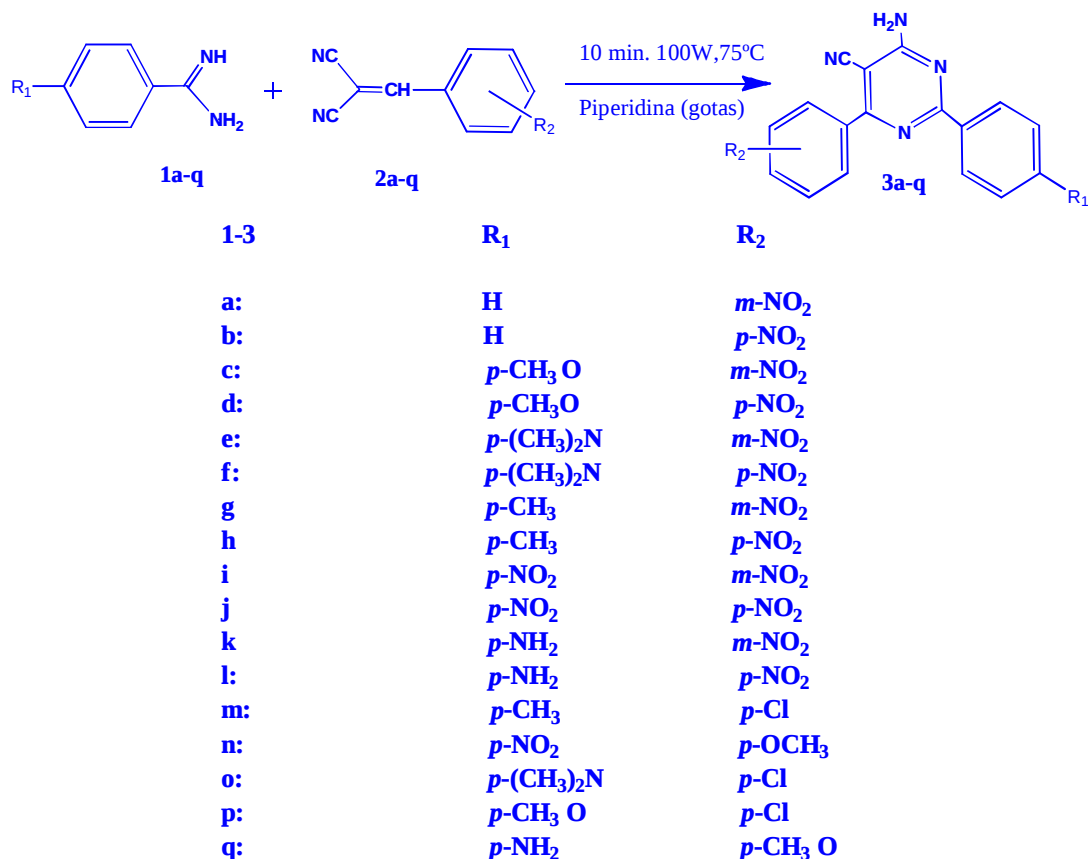
Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de n-pentano com rendimento 81%, p.f. 225-227, $R_f = 0$ (n-hexano-etil acetato 8:2); IV, KBr, $\gamma_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3319 ($\text{NH}_{2\text{assim.}}$), 3114 ($\text{NH}_{2\text{sim.}}$), 1525 ($\text{C}=\text{N}$); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 300 MHz), δ : 7,82-7,72 (m, 2H, H5 e H6); 7,65-7,60 (t, J 7,5 Hz, 1H, H2) e 4,83 (b, 2H, C7-NH₂); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 300 MHz), δ : 168,6 (1C, C7); 135,2 (1C, C3); 130,5 (1C, C2); 129,6 (1C, C5) 129,0 (1C, C4) e 123,0 (1C, C1).

18.4.10 3-clorobenzamidina (3j)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de n-pentano com rendimento 66%, p.f. 216-218, $R_f = 0$ (n-hexano-etil acetato 8:2); IV, KBr, $\gamma_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3424 ($\text{NH}_{2\text{assim.}}$), 3114 ($\text{NH}_{2\text{sim.}}$), 1698 ($\text{C}=\text{N}$); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 300 MHz), δ : 8,48-8,45 (dd, 1H, J H5) 8,40 (s, 1H, H2); 8,31 (d, 2H, H3 e H6) e 4,81 (b, 2H, C7-NH₂); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 300 MHz), δ : 159,6 (1C, C7); 131,3 (1C, C3); 128,5 (1C, C4); 126,6 (1C, C5) 1285,5 (1C, C6); 123,1 (1C, C2).

18.5 Sínteses dos derivados pirimidínicos 3a-q por método convencional

Os derivados pirimidínicos foram obtidos segundo metodologia adaptada (MELO et al., 2002), a partir de reações sucessivas (Esquema 30).

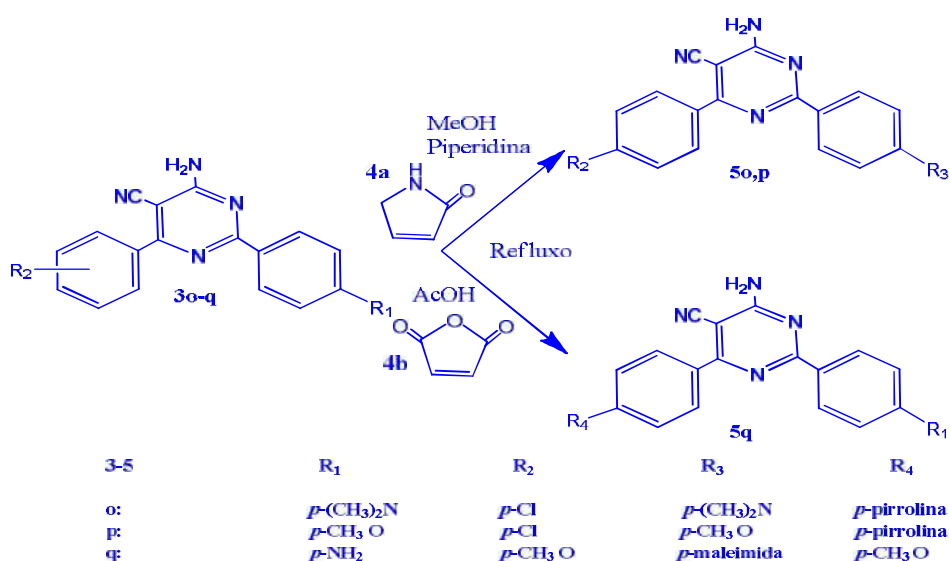

 Esquema 30: Síntese dos derivados pirimidínicos **3a-q** por método convencional.

Os derivados pirimidínicos **3a-q** foram obtidos a partir da reação entre quantidades equimolares (5,63 mmol) dos derivados da arilamidina **1a-q**, e do intermediário bisnitrílico **2a-q** foram dissolvidos em 20 mL de metanol em um balão de fundo redondo, mantido sob agitação e em refluxo, no qual foram sendo adicionadas lentamente 10 gotas de piperidina, a reação duraram 6 horas. O meio reacional foi esfriado à temperatura ambiente, sendo que em alguns casos, houve a formação de cristais, que foram separados por filtração a vácuo. Em todos os outros casos o líquido reacional foi evaporado sob pressão reduzida e o sólido resultante foi purificado por cromatografia em coluna sílica-gel, sendo utilizado como solvente em diferentes sistemas de eluição, sendo a polaridade aumentada gradualmente. O produto uma vez obtido foi recristalizado em solvente apropriado. Os rendimentos e ponto de fusão dos compostos foram determinados.

18.6 Síntese dos derivados pirimidínicos funcionalizados com pirrolina ou com maleimida 5o-q por método convencional

Em um balão de fundo redondo foram adicionados quantidades equimolares (3,46 mmol) dos compostos **3o** e **3p** com o pirrolina **4a**, estes foram solubilizados em metanol, e na mistura foram adicionadas gotas catalíticas de piperidina. A reação foi realizada à temperatura de refluxo, e acompanhada por CCD, durante 2 horas, quando todos os reagentes foram consumidos e a mesma foi considerada finalizada percebeu a formação de cristais dos compostos **5o** e **5p** (Esquema 31). Os compostos foram cristalizados em solvente metanol.

Em um balão de fundo redondo foram adicionados quantidades equimolares (3,46 mmol) dos compostos **3q** com o maleimida **4b**, estes foram solubilizados em ácido acético. A reação foi realizada à temperatura de refluxo, e acompanhada por CCD, durante 2 horas, quando todos os reagentes foram consumidos e a mesma foi considerada finalizada percebeu a formação de cristais dos compostos **5q** (Esquema 32). Os compostos foram lavados com bastante água destilada na filtração a vácuo para se retirar o excesso de ácido acético e posteriormente armazenado em dessecador.



Esquema 31: Síntese dos derivados pirimidínicos funcionalizados com pirrolina e maleimida **5o-q** por método convencional.

18.7 Dados espectrais e características físico-química dos derivados da pirimidina (3a-q) e (5o-q)

A seguir serão apresentados os resultados da espectroscopia de IV, RMN ¹H e de ¹³C, espectroscopia de massas (CG-MS e MALDI-TOF), pontos de fusões e rendimentos para os compostos sintetizados **(3a-q)** e **(5o-q)**. As cópias dos espectros selecionados serão apresentadas nos anexos deste trabalho.

As cópias dos espectros selecionados serão apresentadas nos anexos deste trabalho.

18.7.1 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (3a)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de MeOH com rendimento de 98%, p.f.. 221-222, R_f = 0,41; (n-hexano-acetato de etila 7:3); IV, KBr, y_{max} cm⁻¹: 3494 (NH₂assim.), 3388 (NH₂sim.), 2214 (CN), 1621 (C=N); ¹H-NMR (DMSO-d₆ 300 MHz), δ: 8,78 (t, 1H, H₂'', J 1.60 Hz); 8,46 (t, 2H, H₄'' e H₆'', J 8.4 Hz); 8,43 (d, 2H, H₂' e H₆', J 8,4 Hz); 7,95-8,55 (b, 2H, C₂-NH₂); 7,91 (t, 1H, H₅'') e 7,57-7,54 (3H, H₃', H₄' e H₅') ; ¹³C-NMR (DMSO-d₆ 300 MHz), δ: 166,0 (1C, C₅''); 164,4 (1C, C₁''); 164,2 (1C, C₂) ; 147,8 (1C, C₆); 138,0 (1C, C₄'); 136,3 (1C, C₆''); 135,0 (1C, C₄''); 131,8 (1C, C₁''); 130,3 (1C, C₂''); 128,6 (2C, C₂' e C₆') ; 128,4 (1C, C₃''); 125,5 (1C, C₁'); 123,3 (1C, C₄); 116,0 (2C, C₃' e C₅') e 85,0 (1C, C₅). MS (MALDI TOF MS: m/z (massa molecular obtida = 318,0946; massa molecular calculada C₁₇H₁₂N₅O₂ [M+1]⁺ = 318,0984).

18.7.2 4-Amino-5-ciano-2-*p*-fenil-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (3b)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de MeOH com rendimento de 98%, p.f. 220-221, R_f = 0,42; (n-hexano-acetato de etila, 7:3); IV, KBr, y_{max} cm⁻¹ : 3436 (NH₂assim.), 3326 (NH₂sim.), 2227 (CN), 1647 (C=N); ¹H-RMN δ: (DMSO-d₆ 400 MHz), δ: 8,47 (d, 2H, J 1,8 e 11.2 Hz, H₂' e H₆'); 8,59 (s, 2H, C₂-NH₂); 8,05 (d, J 11,2 Hz H₂'' e H₆''); 7,58 (d, 2H, J 11,2 Hz, H₃'' e H₅'') e 7,50 -7,40

(m, 3H, H3', H4' e H5'); ¹³C- RMN (DMSO-d6 400 MHz), δ: 166,3 (1C, C6) e 164,2 (1C, C1'''); 163,9 (1C, C2); 162,3 (1C,C1''); 148,5 (1C,C4''); 135,9 (2C, C2'' e C6''); 131,2 (2C, C3'' e C5''); 127,9 (2C, C2' e C6'); 124,9 (1C, C1'); 112,6 (2C, C3' e C5'); 113,6 (1C, C4); 84,9 (1C, C5). MS (MALDI TOF MS: m/z (molecular massa obtida =318,1087; massa molecular calculada C₁₇H₁₂N₅O₂ [M+1]⁺= 318,0984).

18.7.3 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (3c)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de ACN com rendimento de 89%, p.f. 226-227, R_f =0,4 (n-hexano-acetato de etila 7:3); IV, KBr, y_{max} cm⁻¹: 3439 (NH₂assim.), 3327 (NH₂sim.), 2227 (CN), 1647 (C=N); ¹H- RMN (DMSO-d6 400 MHz), δ: 8,61 (s,1H, H2''); 8,43-8,34 (m, 4H, , H2' e H6'; H4'' e H6''); 8,22-8,20 (d, 1H, H3''); 8,20-8,09 (b , 2H, C2-NH₂) 7,91-7,87 (t, 1H, H5''); 7,55-7,54 (m, 2H, J 5,7 H3' e H5') e δ 3,84 (s, 3H); ¹³C-RMN (DMSO-d6 400 MHz), δ: 166,2 (1C, C6); 164,2 (1C, C1'''); 163,9 (1C, C2); 162,3 (1C, C4'); 148,7 (1C, C3''); 142,6 (1C,C1''); 135,0 (1C,C4''); 131,8 (1C, C5''); 130,1 (1C, C6''); 130,3 (2C, C2' e C6'); 128,6 (1C, C1'); 123,6 (1C, C2''); 113,9 (2C, C3' e C5''); 116,0 (1C, C4); 84,3 (1C, C5) e 55,4 (1C,C1'''). MS (MALDI TOF MS: m/z (massa molecular obtida =348,1148; massa molecular calculada C₁₈H₁₄N₅O₃ [M+1]⁺ = 348,1018).

18.7.4 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (3d)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de ACN com rendimento 91%, p.f. 221-222, R_f = 0,45 (n-hexano-acetato de etila 7:3); IV, KBr, y_{max} cm⁻¹: 3109 (NH₂asim.), 3033 (NH₂sim.), 2227 (CN), 1601 (C=N); ¹H- RMN (DMSO-d6 400 MHz), δ: 8,38 (d, 2H, J 8,8 Hz, H2'' e H6''); 8,32 (d, 2H, J 8,8 Hz, H2' e H6'); 8.16 (d, 2H, J 6,6 Hz, H3'' e H5''); 7,92 (b, 2H, C2-NH₂); 7,04 (d, 2H, J = 8,8 Hz, H3' e H5'); e δ 3,81 (s, 3H); ¹³C-RMN (DMSO-d6 400 MHz), δ: 166,2 (1C,C4''); 163,9 (1C, C2) 164.2 (1C, C1'''); 148,6 (1C, C6); 142,6 (1C,C1''); 130,3 (2C, C2' e C6'); 130,0 (2C, C2'' e C6''); 128,6 (1C, C1'); 123,6 (2C, C3'' e C5''); 55,3 (1C,C1'''); 116,0 (1C, C4); 113,9

(2C, C3' e C5'); e 84,3 (1C, C5). MS (MALDI TOF MS: m/z (massa molecular obtida =348,1148; massa molecular calculada $C_{18}H_{14}N_5O_3$ $[M+1]^+ = 348,1018$).

18.7.5 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (3e)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de MEOH com rendimento 90%, p.f. 236-237, $R_f = 0,7$ (n-hexano-acetato de etila 6:4); IV, KBr, ν_{max} cm^{-1} : 3123 (NH_2 assim.), 3033 (NH_2 sim.), 2228 (CN), 1685 (C=N); 1H -RMN (DMSO- d_6 300 MHz); δ : 8,61 (s, 1H, H2''); 8,43-8,35 (m, 4H, H2' e H6', H4'', H6''); 8,32-8,28 (b, 2H, C2- NH_2); 8,23-8,20 (d, J 8,0 Hz, 2H, H3' e H5'); 7,58-7,52 (m, 1H, H5'') e 3,03 (s, 6H); ^{13}C -RMN (DMSO- d_6 300 MHz), δ : 165,9 (1C, C6) e 164,4 (1C, C1'''); 164,1 (1C, C2); 147,7 (1C, C3''); 137,8 (1C, C4'); 136,2 (1C, C1''); 135,0 (1C, C4''); 131,7 (1C, C5''); 130,3 (2C, C2' e C6'); 128,6 (1C, C6''); 128,4 (1C, C1'); 125,4 (1C, C2''); 123,3 (2C, C3' e C5'); 115,9 (1C, C4); 84,9 (1C, C5) e 39,6 (2C, C1'''). MS (MALDI TOF MS: m/z (massa molecular obtida = 360,1383 massa molecular calculada $C_{19}H_{16}N_6O_3$ $M = 360,1335$).

18.7.6 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (3f)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de MEOH com rendimento 92%, p.f. 222-223, $R_f = 0,75$ (n-hexano-acetato e etila 6:4); IV, KBr, ν_{max} cm^{-1} : 3117 (NH_2 assim.), 3039 (NH_2 sim.), 2230 (CN), 1602 (C=N); 1H -RMN (DMSO- d_6 300 MHz), δ : 8,24 (d, 2H, J 9,3 Hz, H2' e H6'); 7,97 (d, 2H, J 9,3 Hz, H2'' e H6''); 7,73 (b, 2H, C2- NH_2); 7,64 (d, 2H, J 9,3 Hz, H3'' e H5''); 6,77 (d, 2H, J 9,3 Hz, H3' e H5') e δ 3,10 (s, 6H); ^{13}C -RMN (DMSO- d_6 300 MHz), δ : 166,50 (1C, C6); 164,3 (1C, C1'''); 164,2 (1C, C2); 152,6 (1C, C4'); 135,7 (1C, C1''); 135,5 (1C, C4''); 130,4 (2C, C2'' e C6''); 130,1 (2C, C2' e C6'); 128,5 (2C, C3'' e C5''); 123,1 (1C, C1'); 116,8 (1C, C4); 111,1 (2C, C3' e C5'); 82,4 (1C, C5); e δ 39,7 (2C, C1'''). MS (MALDI TOF MS: m/z (massa molecular obtida = 360,3219; massa molecular calculada $C_{19}H_{16}N_6O_3$ $M^+ = 360,1335$).

18.7.7 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-metilfenil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (3g)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de MEOH com rendimento 95%, p.f. 241-243, $R_f = 0,55$ (n-hexano-acetato de etila-metanol 6:3:1); IV, KBr, $\gamma_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3443 (NH_2 assim.), 3352 (NH_2 sim.), 2167(CN), 1606 ($\text{C}=\text{N}$); ^1H -RMN (DMSO-d_6 300 MHz) δ : 8,75 (t, J 2,10 Hz, 1H, H_2''); 8,47-8,39 (m, 2H, H_4'' e H_6''); 8,29 (d, J 8,10 Hz, 2H, H_2' e H_6'); 8,06 (b, 2H, $\text{C}_2\text{-NH}_2$); 7,89 (t, J 8,10 Hz, 1H, H_5'') 7,34 (d, J 8,10 Hz, 2H, H_3' e H_5'); e 2,38 (s, 3H); ^{13}C -RMN (DMSO-d_6 300 MHz), δ : 166,0 (1C, C_6) e 164,4 (1C, C_1'''); 164,3 (1C, C_2); 147,8 (1C, C_3''); 141,9 (1C, C_4'); 135,1 (1C, C_4''); 133,6 (1C, C_1'); 130,4 (1C, C_5''); 129,3 (2C, C_3' e C_5'); 128,5 (2C, C_2' e C_6'); 125,5 (1C, C_6''); 125,4 (1C, C_2''); 123,4 (1C, C_1''); 116,1 (1C, C_4); 84,7 (1C, C_5) e 21,2 (1C, C_1'''). MS (MALDI TOF MS: m/z (massa molecular obtida = 332,3184; massa molecular calculada $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+1]^+ = 332,1069$).

18.7.8 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-metilfenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (3h)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de MEOH com rendimento 96%, p.f. 289-291, $R_f = 0,65$ (n-hexano-acetato de etila-metanol 6:3:1); IV, KBr, $\gamma_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3480 (NH_2 asim.), 3348 (NH_2 sim.), 2217 (CN), 1638 ($\text{C}=\text{N}$); ^1H -RMN (DMSO-d_6 400 MHz), δ : 8,31 (d, 2H, J 8,0 Hz, H_2' e H_6'); 8,29 (d, 2H, J 8,0 Hz, H_2'' e H_6''); 7,90 (d, 2H, J 8,0 Hz, H_3'' e H_5''); 7,65-7,30 (b, 2H, $\text{C}_2\text{-NH}_2$); 7,00 (d, 2H, J 8,0 Hz, H_3' e H_5') e δ 3,10 (s, 6H); ^{13}C -RMN (DMSO-d_6 300 MHz), δ : 165,9 (1C, C_6); 164,4 (1C, C_1'''); 164,2 (1C, C_2); 159,3 (1C, C_4'); 148,0 (1C, C_4''); 138,00 (1C, C_1''); 131,2 (2C, C_2'' e C_6''); 130,3 (2C, C_2' e C_6'); 130,2 (1C, C_1'); 128,5 (2C, C_3'' e C_5''); 127,9 (2C, C_3' e C_5'); 116,1 (1C, C_4); 84,7 (1C, C_5); e δ 21,1 (1C, C_1'

18.7.9 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-nitrofenil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (3i)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de MEOH com rendimento 91%, p.f. 260-262, $R_f = 0,7$ (n-hexano-acetato de etila 7:3); IV, KBr, $\gamma_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3092 (NH_2 assim.), 3003 (NH_2 sim.), 2225 (CN), 1699 ($\text{C}=\text{N}$); ^1H -RMN (DMSO-d_6

d6 400 MHz); δ : 8,77 (t, J 2,0 Hz, 1H, H2''); 8,47-8,43 (m, J 9,2 Hz, 2H, H2'' e H6''); 8,40 (d, J 9.2 Hz, 2H, H2' e H6'); 8,28-8,10 (b, 2H, C2-NH₂); 7,92 (t, J 7.6 Hz, 1H, H5'') e 7,54 (d, J 9.2 Hz, 2H, H3' e H5'); 13C- RMN (DMSO-d6 300 MHz), δ : 166,0 (1C, C6) e 164,4 (1C, C1'''); 164,2 (1C, C2); 148,7 (1C, C4'); 147,8 (1C, C3''); 138,0 (1C, C1''); 136,3 (1C, C1'); 131,8 (1C, C6''); 130,3 (1C, C5''); 128,6 (2C, C3' e C5'); 128,4 (1C, C4''); 125,5 (2C, C2' e C6'); 123,3 (1C, C2''); 116,0 (1C, C4) e 85,0 (1C, C5).

18.7.10 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-nitrofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (3j)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de MEOH com rendimento 90%, p.f. 237-239, R_f = 0,65(n-hexano-acetato de etila 7:3); IV, KBr, $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3107 (NH₂assim.), 3019 (NH₂sim.), 2230 (CN), 1602 (C=N); 1H- RMN (DMSO-d6 400 MHz), δ : 8,37 (d, 2H, J 8,4 Hz, H2' e H6'); 8,37 (d, 2H, J 8,4 Hz, H2'' e H6''); 8,37-8,17 (b, 2H, C2-NH₂); 8,17 (d, 2H, J 8,4 Hz, H3'' e H5'') e 8,17 (d, 2H, J 8,4 Hz, H3' e H5'); 13C- RMN (DMSO-d6 300 MHz), δ : 165,9 (1C, C6); 164,4 (1C, C1'''); 164,2 (1C, C2); 150,0 (2C, C4' e C4''); 138,0 (2C, C2' e C6'); 137,0 (1C, C1''); 136,3 (1C, C1'); 136,0 (2C, C2'' e C6''); 124,4 (4C, C3' e C5'; C3'' e C5''); 115,6 (1C, C4) e 86,1 (1C, C5). MS (MALDI TOF MS: m/z (massa molecular obtida = 362,3434; massa molecular calculada C₁₇H₁₁N₆O₄ M⁺ = 362,0764).

18.7.11 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-aminofenil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (3k)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de MEOH com rendimento 97%, p.f. 243-245, R_f = 0,2 (acetato de etila-metanol 9,7:0,3); IV, KBr, $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3451 (NH₂assim.), 3338 (NH₂sim.), 2299 (CN), 1654 (C=N); 1H- RMN (DMSO-d6 400 MHz), δ : 8,77 (s, 1H, H2''); 8,59 (d, J 8,8 Hz, 2H, H2' e H6'); 8,48-8,42 (m, 2H, H4'' e H6''); 8,39 (d, J 8,8 Hz, 2H, H3' e H5'); 8,30-8,00 (b, 2H, C2-NH₂); e 7,91 (t, J 16.0 Hz, 1H, H5''); 13C-RMN (DMSO-d6 300 MHz), δ : 166,2 (1C, C6) e 164,4 (1C, C1'''); 162,3 (1C, C2); 149,3 (1C, C4'); 147,8 (1C, C3''); 142,0 (1C, C1'); 138,0 (2C, C2' e C6'); 137,0 (1C, C1''); 136,3 (1C, C1'); 136,0 (2C, C2'' e C6''); 124,4 (4C, C3' e C5'; C3'' e C5''); 115,6 (1C, C4) e 86,1 (1C, C5).

137,6 (1C,C1"); 135,1 (1C, C6"); 130,4 (1C, C5"); 129,6 (2C, C2' e C6"); 125,6 (1C,C4"); 123,4 (1C, C2"); 123,3 (2C, C3' e C5"); 115,6 (1C, C4) e 86,1 (1C, C5).

18.7.12 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-aminofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (3l)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de MeOH com rendimento 97%, p.f. 221-223 °C, Rf = 0,30 (ciclo-hexano-acetato de etila 7:3); IV, KBr, γ_{max} cm⁻¹: 3449 (NH₂assim.), 32948 (NH₂sim.), 2192 (CN), 1627 (C=N); 1H-RMN (DMSO-d6 400 MHz), δ : 8,42 (d, 2H, J 8,0 Hz, H2' e H6'); 8,36 (d, 2H, J 8,0 Hz, H2" e H6"); 8,02 (b, 2H, C2-NH₂); 7,90 (d, 2H, J = 8,0 Hz, H3' e H5'); 7,55(d, 2H, J = 8,0 Hz, H3" e H5"); 7,06 (s, 2H, C4'-NH₂); 8,41 e δ 3,03 (s, 6H); 13C-RMN (DMSO-d6 400 MHz), δ : 166,5 (1C, C6) ; 164,3 (1C, C1"); 164,1 (1C, C2) ; 148,7 (1C, C4"); 142,4 (1C, C4'); 136,2 (1C,C1"); 131,7 (1C, C1'); 130,1 (2C, C3" e C5"); 128,6 (2C, C2' e C6"); 128,5 (2C, C2" e C6"); 123,61 (2C, C3' e C5"); 115,8 (1C, C4) e 85,2 (1C, C5). MS (LS/MS: m/z (massa molecular obtida 332,3284; massa molecular calculada 332,1022), M⁺.

18.7.13 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-clorofenil)-6-(*p*-metilfenil)-pirimidina (3m)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de ACN com rendimento 96%, p.f. 225-227, Rf = 0,55 (ciclo-hexano-acetato de etila-metanol 6:3:1); IV, KBr, γ_{max} cm⁻¹: 3346 (NH₂assim.), 3029 (NH₂sim.), 2221 (CN), 1604 (C=N); 1H-RMN (DMSO-d6 400 MHz), δ : 8,85 (b, 2H, C2-NH₂); 8,39 (d, 2H, J 7,6 Hz, H2' e H6'); 8,13 (d, 2H, J 8,8 Hz, H2" e H6"); 7,53 (d, 2H, J 7,6 Hz, H3' e H5"); 7,66 (d, 2H, J 8,8 Hz, H3" e H5") e δ 2,68 (s, 3H); 13C-RMN (DMSO-d6 400 MHz), δ : 167,0 (1C, C6) ; 164,5 (1C, C1"); 164,0 (1C, C2) ; 135,8 (1C, C4"); 135,4 (1C, C4'); 135,3 (1C, C1"); 130,5 (2C, C2" e C6"); 130,4 (2C, C2' e C6"); 128,5 (2C, C3" e C5"); 128,4 (2C, C3' e C5"); 116,2 (1C, C4) ; 82,8 (1C, C5) e 22,1 (1C,C1"); LCMS-IT-TOF: m/z (massa molecular obtida 320,7756; massa calculada 320,2028), [M]⁺.

18.7.14 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-nitrofenil)-6-(*p*-anisil)-pirimidina (3n)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de MeOH com rendimento 77%, p.f. 224-236 °C, Rf =0,45 (ciclo-hexano-acetato de etila 7:3); IV, KBr, $\gamma_{\max}$ cm⁻¹: 3436 (NH_{2assim.}), 3239 (NH_{2sim.}), 2221 (CN), 1648 (C=N); 1H-RMN (DMSO-d₆ 400 MHz), δ : 8,42 (d, 2H, J 8,04 Hz, H2' e H6'); 8,35 (d, 2H, J =8,8 Hz, H2'' e H6''); 8,01 (b, 2H, C2-NH₂); 8,19 (d, 2H, J 8,8 Hz, H3'' e H5''); 7,07 (d, 2H, J 80 Hz, H3' e H5') e δ 3,84 (s, 3H); 13C-RMN (DMSO-d₆ 300 MHz), δ : 166,3 (1C, C6) ; 164,2 (1C, C1'''); 164,0(1C, C2) ; 162,2 (1C, C4''); 148,7 (1C, C1'); 142,6 (1C,C4''); 130,3 (2C, C2' e C6'); 130,1 (2C, C3'' e C5''); 128,6 (1C, C1'); 123,6 (2C, C2'' e C6''); 116,0 (1C, C4) ; 114,0 (2C, C3' e C5'); 84,3 (1C, C5) e 55,4 (2C,C1'); LCMS-IT-TOF: m/z (massa molecular obtida 347,3275; massa calculada 346,0885), this is [M+1]⁺.

18.7.15 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-clorofenil)-pirimidina (3o)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de ACN com rendimento 97%, p.f. 221-223°C, Rf = 0,45; ciclo-hexano-acetato de etila 7:3); IV, KBr, $\gamma_{\max}$ cm⁻¹: 3435 (NH_{2assim.}), 3238 (NH_{2sim.}), 2221 (CN), (C=N) 1647 ; 1H-RMN (DMSO-d₆ 400 MHz), δ : 8,46 (b, 2H, C2-NH₂); 8,24 (d, 2H, J 9.2 Hz, H2' e H6'); 7.97 (d, 2H, J 9.2 Hz, H2'' e H6''); 7,65 (d, 2H, J = 9,2 Hz, H3'' e H5''); 6,78 (d, 2H, J = 9,2 Hz, H3' e H5') e δ 3,03 (s , 6H); 13C-RMN (DMSO-d₆ 400 MHz), δ : 166,5 (1C, C6) ; 164,3 (1C, C1'''); 164,2 (1C, C2) ; 152,6 (1C, C4'); 135,7 (1C, C4''); 135,5 (1C,C1''); 130,3 (2C, C2'' e C6''); 130,0 (2C, C2' e C6'); 128,5 (2C, C3'' e C5''); 123,1 (1C, C1'); 116,8 (1C, C4) ; 111,1 (2C, C3' e C5'); 82,4 (1C, C5) e 39,6 (2C,C1'''). LCMS-IT-TOF: m/z (massa molecular obtida = 350.1133; massa molecular calculada C₁₉H₁₆N₆O₃ M⁺ = 350,1094).

18.7.16 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*p*-clorofenil)-pirimidina (3p)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de ACN com rendimento 87%, p.f. 221-223 °C, Rf = 0,30; (ciclo-hexano-acetato de etila, 7:3); IV, KBr, $\gamma_{\max}$ cm⁻¹ : 3422 (NH_{2assim.}), 3237 (NH_{2sim.}), 2218 (CN), 1640 (C=N); 1H-RMN (DMSO-d₆ 400 MHz), δ :

8,42 (d, 2H, J 8,0 Hz, H2' e H6''); 8,35 (d, 2H, J 8,0 Hz, H2'' e H6''); 8,02 (b, 2H, C2-NH₂); 8,19 (d, 2H, J 8,0 Hz, H3'' e H5''); 7,08 (d, 2H, J 8,0 Hz, H3' e H5') e δ 3,84 (s, 3H); 13C-RMN (DMSO-d₆ 400 MHz), δ : 166,3 (1C, C6) ; 164,2 (1C, C1'''); 163,9 (1C, C2) ; 162,3 (1C, C4'); 148,7 (1C, C4''); 142,6 (1C, C1''); 130,3 (2C, C2' e C6'); 130,0 (2C, C2'' e C6''); 128,6 (1C, C1'); 123,6 (2C, C3' e C5'); 116,0 (1C, C4) ; 114,0 (2C, C3'' e C5''); 84,3 (1C, C5) ; e δ 55,3 (1C, C1'''). LCMS-IT-TOF: m/z (massa molecular obtida 336,0778; massa molecular calculada 336,0778) M⁺.

18.7.17 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-aminofenil)-6-(*p*-anisil)-pirimidina (3q)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de MeOH com rendimento 97,82%, p.f. 236-238 °C, R_f = 0,40 (ciclo-hexano-acetato de etila 7:3); IV, KBr, $\gamma_{\max}$ cm⁻¹: 3436 (NH₂_{assim.}), 3239 (NH₂_{sim.}), 2221 (CN), 1648 (C=N); 1H- RMN (DMSO-d₆ 400 MHz), 1H-NMR (DMSO-d₆ 400 MHz), δ : 8,60 (b, 2H, C2-NH₂); 8,42 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H2' e H6''); 8,35 (d, 2H, J 8,4 Hz, H2'' e H6''); 8,02 (b, 2H, C4'-NH₂); 8,19 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H3'' e H5''); 7,07 (d, 2H, J 8,4 Hz, H3' e H5') e δ 3,84 (s, 3H); 13C-RMN (DMSO-d₆ 400 MHz), δ : 166,3 (1C, C6) ; 164,2 (1C, C1'''); 164,0 (1C, C2) ; 162,2 (1C, C4''); 148,7 (1C, C1'); 142,6 (1C, C4''); 130,3 (2C, C2' e C6'); 130,1 (2C, C3'' e C5''); 128,6 (1C, C1'); 123,6 (2C, C2'' e C6''); 116,0 (1C, C4) ; 114,0 (2C, C3' e C5'); 84,3 (1C, C5) ; e δ 55,4 (2C, C1'). LCMS-IT-TOF: m/z (massa molecular obtida 318,2736; massa molecular calculada 318,1277), M⁺.

18.7.18 Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-pirrolinafenil)-pirimidina (5o)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de MeOH com rendimento 65%, p.f. 322-324 °C, R_f = 0,20 (ciclo-hexano-acetato de etila 7:3); IV, KBr, $\gamma_{\max}$ cm⁻¹: 3334 (NH₂_{assim.}), 3270 (NH₂_{sim.}), 2219, (CN), 1587 (C=N); 1H-RMN (DMSO-d₆ 400 MHz), δ : 8,22 (d, 2H, J 8,4 Hz, H2' e H6''); 7,95 (d, 2H, J 8,4 Hz, H2'' e H6''); 7,70 (b, 2H, C2-NH₂); 7,64 (d, 2H, J 8,4 Hz, H3'' e H5''); 6,80 (d, 2H, J 8,4 Hz, H3' e H5'); 6,52 (d, 1H, J 6,6 Hz, H3'''); 6,38 (m, 1H, J 6,6 Hz, H4'''); 3,30 (s, 2H, H5''') e 2,99 (s, 6H); 13C-RMN (DMSO-d₆ 400 MHz), δ : 164,5 (1C, C6) ; 164,2 (1C, C1'''); 164,1

(1C, C2); 161,4 (1C, C2'''''); 153,8 (1C, C4'); 152,6 (1C, C4'''''); 138,0 (1C, C4''); 135,0 (1C, C1''); 130,4 (2C, C2'' e C6''); 130,3 (2C, C2' e C6'); 128,6 (1C, C3'''''); 125,4 (1C, C1'); 123,3 (2C, C3'' e C5''); 116,2 (1C, C4); 114,0 (2C, C3' e C5'); 84,1 (1C, C5); 52,8 (1C, C5''''') e 39,4 (2C, C1''). LCMS-IT-TOF: m/z (massa molecular obtida 396,0357; massa molecular calculada 396,1699), M⁺.

18.7.19 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*p*-pirrolinaclorofenil)-pirimidina (5p)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de ACN com rendimento 87%, p.f. 221-223 °C, R_f = 0,30; (ciclo-hexano-acetato de etila, 7:3); IV, KBr, γ_{max} cm⁻¹: 3422 (NH₂_{assim.}), 3237 (NH₂_{sim.}), 2218 (CN), 1640 (C=N); 1H-RMN (DMSO-d₆ 400 MHz), δ : 8,42 (d, 2H, J 8,0 Hz, H2' e H6''); 8,35 (d, 2H, J 8,0 Hz, H2'' e H6''); 8,02 (b, 2H, C2-NH₂); 8,19 (d, 2H, J 8,0 Hz, H3'' e H5''); 7,08 (d, 2H, J 8,0 Hz, H3' e H5'); 6,80 (m, 1H, J = 6,6, H3'''''); 6,72 (m, 1H, J = 6,6, H4'''''); 3,84 (s, 3H) e δ 3.30 (s, 3H, H5''''') ; 13C-RMN (DMSO-d₆ 400 MHz), δ : 166,3 (1C, C6); 164,2 (1C, C1'''''); 163,9 (1C, C2); 162,3 (1C, C4'); 148,7 (1C, C4''); 142,6 (1C, C1''); 130,3 (2C, C2' e C6'); 130,0 (2C, C2'' e C6''); 128,6 (1C, C1'); 123,6 (2C, C3' e C5'); 116,0 (1C, C4); 114,0 (2C, C3'' e C5''); 84,3 (1C, C5); e δ 55,3 (1C, C1'''''). LCMS-IT-TOF: m/z (massa molecular obtida 336,0778; massa molecular calculada 336,0778) M⁺.

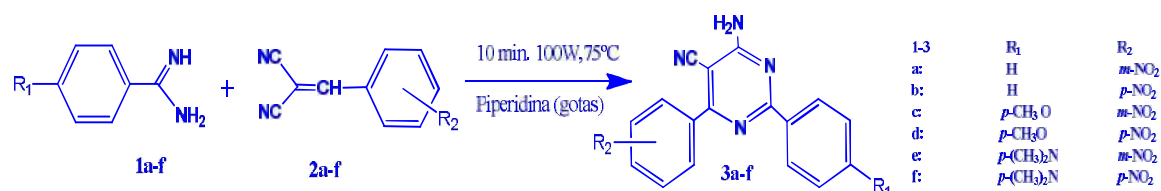
18.7.21 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-maleimidafenil)-6-(*p*-anisil fenil)-pirimidina (5q)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de MeOH com rendimento 71%, p.f. 319-321, R_f = 0,25 (ciclo-hexano-acetato de etila 7:3); IV, KBr, γ_{max} cm⁻¹: 3476 (NH₂_{assim.}), 3212 (NH₂_{sim.}), 2213 (CN), 1621 (C=N); 1H-RMN (DMSO-d₆ 400 MHz), δ : "); 8,40 (b, 2H, C2-NH₂); δ : 8,40 (b, 2H, C2-NH₂); 7,98 (d, 2H, J = 11,6 Hz, H2' e H6''); 7,79 (s, 2H, H1''' e H2'''); 7,37 (d, 2H, J = 7,6 Hz, H2'' e H6''); 7,20 (d, 2H, J = 7,6 Hz, H3'' e H5''); 7,11 (d, 2H, J = 11,6 Hz, H3' e H5') e 3.88 (s, 3H'''''); 13C-NMR (DMSO-d₆ 300 MHz), δ : 166,9 (1C, C6); 164,6 (1C, C1'''''); 164,2 (1C, C1''); 164,1 (2C, C1''' e C2'''); 164,0 (1C, C2); 134,9 (1C, C1'); 130,9 (1C, C1''); 130,2 (2C, C2' e C6'); 128,5 (2C, C2'' e C6''); 124,0 (2C, C3' e C5'); 113,8 (1C, C4); 113,7 (2C, C3'' e C5'');

84,4 (1C, C5) ; e 55.4 (2C,C1'''''). LCMS-IT-TOF: m/z (massa molecular obtida 384.9397; massa molecular calculada 383,4027), [M+1]⁺.

18.8 Síntese dos derivados pirimidínicos 3a-f em Irradiação por Micro-ondas em fase sólida

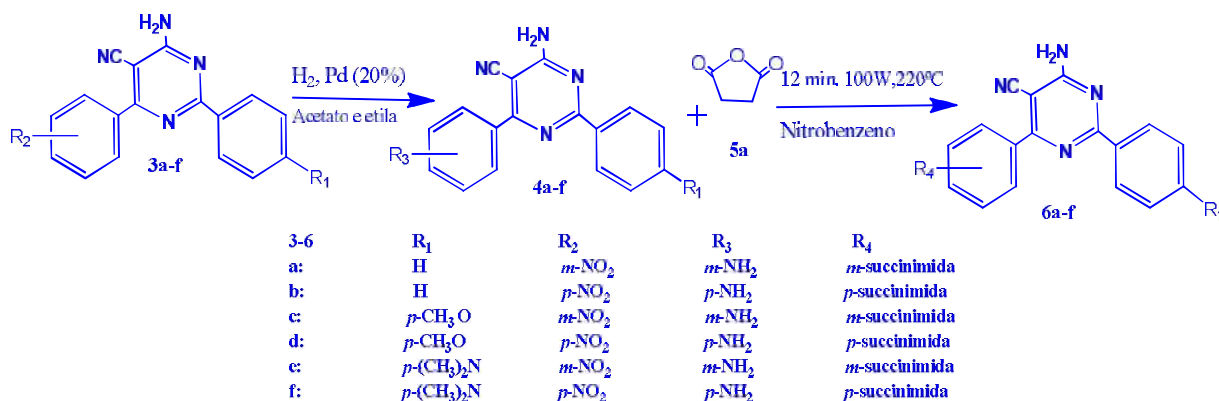
Os derivados das pirimidinas (**3a-f**) (Esquema 32) foram obtidos pela reação entre arilamidinas (**1a-f**) e intermediários de Michael (**2a-f**) em irradiação por micro-ondas. Os reagentes foram homogeneizado e posteriormente transportados para o frasco do reator do micro-onda, em que foram adicionadas gotas catalíticas da base, piperidina, os parâmetros estabelecidos o micro-ondas foram 100 W de potência, 75° C de temperatura e o tempo reacional em torno de 10 minutos. Todas as reações ocorreram em fase sólida.



Esquema 32: Síntese dos derivados pirimidínicos **3a-f** por método em irradiação em micro-ondas

18.9 Síntese dos derivados pirimidínicos funcionalizados com succinimida 6a-f por método em Irradiação por Micro-ondas

Os compostos **4a-f** (Esquema 33) foram obtidos após redução dos compostos **3a-f**, esta redução ocorreu sob a ação de hidrogênio gasoso. Os compostos **3a-f** foram solubilizados em acetato de etila, usou-se paládio como catalisador, a solução foi mantida em refluxo a temperatura ambiente por um período de até 2 horas.



Esquema 33: Síntese dos derivados pirimidínicos funcionalizadas com succiminida **6a-f** por método em irradiação em micro-ondas.

Em uma terceira e última etapa obtivemos os compostos **6a-f** (Esquema 33), estes obtidos após reação entre **4a-f** com o anidrido succínico **5a** por síntese em micro-onda em solução, utilizando-se nitrobenzeno como solvente. Os parâmetros estabelecidos para o micro-ondas foram 100 W de potência, 220° C de temperatura e o tempo reacional foi de 12 minutos. Foram cristalizados e recristalizados e ciclohexano/acetato de etila (6:4).

18.10 Dados espectrais e características físico-química dos derivados da pirimidina (6a-f)

18.10.1 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*m*-succinimida)-pirimidina (6a)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de ciclohexano/acetato de etila (6:4) com rendimento de 89%, p.f. 220-222, R_f = 0,15; IV, KBr, γ_{max} cm⁻¹: 3404 (NH₂assim.), 3343 (NH₂sim.), 2265 (CN), 1797 (C=O); 1601 (C=N); ¹H-NMR (DMSO-d₆ 300 MHz), δ: 8,78 (s, 1H, H₂"); 8,46 (t, 2H, H₄" e H₆", J 8,4 Hz); 8,43 (d, 2H, H₂' e H₆', J 8,4 Hz); 8,01 (b, 2H, C₂-NH₂); 7,91 (t, 1H, H₅" e 7,57-7,54 (3H, H₃', H₄' e H₅"); 2,82 (s, 2H, 3"" e 4 ""); ¹³C-NMR (DMSO-d₆ 300 MHz), δ: 191,0 (2C, C₂"" e C₅"""); 165,6 (1C, C₅"); 164,4 (1C, C₁"); 164,2 (1C, C₂); 147,8 (1C, C₆); 138,0 (1C, C₄"); 136,3 (1C, C₆"); 135,0 (1C, C₄"); 131,8 (1C, C₁"); 130,3 (1C, C₂"); 128,6

(2C, C2' e C6''); 128,4 (1C, C3''); 125,5 (1C, C1'); 123,3(1C,C4); 116,0 (2C, C3' e C5') e 85,0 (1C, C5); 23,7 (2C, C3''' e C4''').

18.10.2. 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*p*-succinimida)-pirimidina (6b)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de ciclohexano/acetato de etila (6:4) com rendimento de 98%, p.f. 220-221, R_f = 0,12; IR, KBr, ν_{max} cm⁻¹ : 3436 (NH₂assim.), 3326 (NH₂sim.), 2227 (CN), 1647 (C=N); ¹H-RMN δ : (DMSO-d₆ 300 MHz), δ : 8,41 (d, 2H, J 1,2 e 9,3 Hz, H2' e H6'); 8,0 (d, 2H, J 9 Hz H2'' e H6''); 7,9 (b, 2H, C2-NH₂); 7,78 (d, 2H, J 9 Hz, H3'' e H5'') e 7,57-7,48 (m, 3H, H3', H4' e H5'); ¹³C- RMN (DMSO-d₆ 300 MHz), δ : 173,8 (2C, C2''' e C4'''); 166,3 (1C, C6) e 164,2 (1C, C1'''); 163,9 (1C, C2); 162,3 (1C,C1''); 148,5 (1C,C4''); 135,9 (2C, C2'' e C6''); 131,2 (2C, C3'' e C5''); 127,9 (2C, C2' e C6'); 124,9 (1C, C1'); 112,6 (2C, C3' e C5'); 113,6 (1C, C4) ; 84,9 (1C, C5); 31,1 (2C, C3''' e C4''').

18.10.3 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*m*-succinimida)-pirimidina (6c)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir ciclohexano/acetato de etila (6:4) com rendimento de 78%, p.f. 224-226, R_f =0,8 (n-hexano-acetato de etila 7:3); IR, KBr, ν_{max} cm⁻¹: 3467(NH₂assim.), 3345 (NH₂sim.), 2217 (CN), 1798 (C=O); 1647 (C=N); ¹H- RMN (DMSO-d₆ 300 MHz), δ : 8,77 (s,1H, H2''); 8,47-8,38 (m, 4H, , H2' e H6'; H4'' e H6''); 8,40 (d, 2H, H3''); 8,36-8,34 (b , 2H, C2-NH₂) 7,92-7,84 (t, 1H, H5''); 7,58-7,52 (m, 2H, J = 5,7 H3' e H5'); 2,90 (s, 2H, 3''' e 4'''); e 3,85 (s, 3H); ¹³C-RMN (DMSO-d₆ 300 MHz), δ : 174,0(2C, C2''''' e C5'''''); 166,2 (1C, C6); 164,2 (1C, C1'''); 163,9 (1C, C2); 162,3 (1C, C4'); 148,7 (1C, C3''); 142,6 (1C,C1''); 135,0 (1C,C4''); 131,8 (1C, C5''); 130,1 (1C, C6''); 130,3 (2C, C2' e C6'); 128,6 (1C, C1'); 123,6 (1C, C2''); 113,9 (2C, C3' e C5'); 116,0 (1C, C4); 82,3 (1C, C5) e 55,3 (1C,C1'''); 32,0 (2C, C3''' e C4''').

18.10.4 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*p*-succinimida)-pirimidina ¹ (6d)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de ciclohexano/acetato de etila (6:4) com rendimento de 94%, p.f. 224-226, $R_f = 0,75$; IV, KBr, $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3109 (NH₂asim.), 3033 (NH₂sim.), 2227 (CN), 1601 (C=N); ¹H-RMN (DMSO-d₆ 400 MHz), 8,37 (d, 2H, J 8,7 Hz, H2' e H6'); 7,98 (d, 2H, J 8,7 Hz, H2'' e H6''); 7,78 (b, 2H, C2-NH₂); 7,68 (d, 2H, J 8,7 Hz, H3'' e H5''); 7,08 (d, 2H, J 8,7 Hz, H3' e H5'); 3,84 (s, 3H) e 2,89 (s, 2H, H3''' e H4'''); ¹³C-RMN (DMSO-d₆ 400 MHz), δ : 173,6 (2C, C2'''' e C5'''); 166,2 (1C, C4''); 163,9 (1C, C2); 164,2 (1C, C1'''); 148,6 (1C, C6); 142,6 (1C, C1''); 130,3 (2C, C2' e C6'); 130,0 (2C, C2'' e C6''); 128,6 (1C, C1'); 123,6 (2C, C3'' e C5''); 55,3 (1C, C1''); 116,0 (1C, C4); 113,9 (2C, C3' e C5'); 84,3 (1C, C5); e 32,6 (2C, C3''' e C4''').

18.10.5 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*m*-succinimida)-pirimidina (6e)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de ciclohexano/acetato de etila (6:4) com rendimento 93%, p.f. 223-225, $R_f = 0,7$ (n-hexano-acetato de etila 6:4); IV, KBr, $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3423 (NH₂assim.), 3433 (NH₂sim.), 2288 (CN), 1807 (C=O); 1685 (C=N); ¹H-RMN (DMSO-d₆ 300 MHz); δ : 8,91 (t, 1H, H2''); 8,52-8,44 (m, 4H, H2' e H6', H4'', H6''); 7,62-7,38 (b, 2H, C2-NH₂); 8,59-8,40 (m, J 8,0 Hz, 2H, H3' e H5'); 7,98-7,82 (t, 1H, H5''); 3,23 (s, 6H) e 2,67 (s, 4H, H3''' e H5'''). ¹³C-RMN (DMSO-d₆ 300 MHz), δ : 170,6 (2C, C2'''' e C5'''); 166,0 (1C, C6); 164,4 (1C, C1'''); 164,1 (1C, C2); 147,7 (1C, C3''); 137,9 (1C, C4'); 136,2 (1C, C1''); 135,0 (1C, C4''); 131,7 (1C, C5''); 129,3 (2C, C2' e C6'); 128,6 (1C, C6''); 128,4 (1C, C1'); 125,4 (1C, C2''); 123,3 (2C, C3' e C5'); 116,6 (1C, C4); 83,5 (1C, C5); 39,33 (2C, C1'') e 31,1 (2C, C3''' e C4''').

18.10.6 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-succinimida)-pirimidina (6f)

Este composto foi obtido como cristais incolores a partir de ciclohexano/acetato de etila (6:4) com rendimento 89%, p.f. 220-222, $R_f = 0,8$; IV, KBr, $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3457

(NH₂assim.), 3369 (NH₂sim.), 2336 (CN), 1756 (C=O); 1602 (C=N); 1H- RMN (DMSO-d₆ 300 MHz), δ: 8,24 (d, 2H, J 6,9 Hz, H2' e H6'); 7,98 (d, 2H, J 6,9 Hz, H2'' e H6''); 7,68 (b, 2H, C2-NH₂); 7,58 (d, 2H, J 6,9 Hz, H3'' e H5''); 6,75 (d, 2H, J 6,9 Hz, H3' e H5'); 3,04 (s , 4H, H3'''' e H4'''''); e 2,08 (s , 6H) 13C-RMN (DMSO-d₆ 300 MHz), δ:170,4 (2C, C2'''' e C5'''''); 166,7 (1C, C6) ; 164,3 (1C, C1'''); 164,2 (1C, C2) ; 152,5 (1C, C4'); 135,7 (1C, C1''); 135,5 (1C,C4''); 130,4 (2C, C2'' e C6''); 130,1 (2C, C2' e C6'); 128,5 (2C, C3'' e C5''); 123,1 (1C, C1'); 116,8 (1C, C4); 111,1 (2C, C3' e C5'); 82,3 (1C, C5); 39,7 (2C, C1'') e 28,7 (2C,C3'''' e C4''''').

18.11 Medidas fotofísicas

As medidas fotofísicas foram realizadas no fluorímetro a 298K em um equipamento Jobin-Yvon Ramanor U-1000 com duplo monocromador. Para excitação foi utilizado um monocromador Jobin-Yvon modelo H-10, usando uma lâmpada de Xe-Hg (150W). Foi utilizado como detector uma fotomultiplicadora RCA C31034RF refrigerada por um sistema peltier. O registro e o processamento do sinal serão feitos através de uma interface Spectralink ligada a um microcomputador IBM^R (NOVA, 2003). Os produtos foram solubilizados em metanol anidro na concentração de 10⁻⁶ molar e analisados em cubetas de quartzo na região do UV-Visível.

18.12 Cálculos dos orbitais moleculares

Os cálculos teóricos dos orbitais para os compostos **3l-q** e **5o-q** foram realizados utilizando a Teoria Funcional da Densidade (DFT) semiempírico. A completa otimização da geometria foi realizada utilizando PM3 Hamiltoniano como incorporado no pacote de Gauss 09. ou nenhuma simetria coordenadas internas restrições foram aplicadas durante a otimização. Os estados fundamentais foram calculados com os empregos funcionais B3LYP um conjunto base 6-31G* fornecida pelo pacote de software Gamess 64. Além disso, as imagens de HOMO (ocupa mais alto orbital

molecular) e LUMO de distribuição (mais baixo orbital molecular desocupado) foram prestados usando Software Avogadro.

18.13 Estudo da Atividade Biológica

18.13.1 Atividade Antimicrobiana

Os testes qualitativos e quantitativos foram realizados frente às bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e levedura, pertencentes à Coleção de Microrganismo do Departamento de Antibióticos da UFPE

18.13.2 Padronização da suspensão antimicrobiana

Bacillus subtilis–UFPEDA-86 e *Staphylococcus aureus* – UFPEDA-02, *Escherichia coli* –UFPEDA-224, *Samonella enteritidis* –UFPEDA-414, *Pseudomonas aeruginosa* –UFPEDA-416, *Klebsiella pneumoniae* –UFPEDA-396 e *Candida albicans*–UFPEDA-1002 em meios de cultura Brain Heart Infusion (BHI) até atingir tuvações.

As suspensões bacteriana foram preparadas com densidade de 0,5 da escala de McFaland e realizado o teste de difusão em disco segundo **Bauer e colaboradores (1966)**, utilizando os microrganismo (Tabela 10) da Coleção de Microrganismo do dept^a de Antibiótico (UFPEDA).

Tabela 10. Microrganismo da Coleção de Microrganismo do dept^a de Antibiótico (UFPEDA)

Microrganismo	(UFPDA)
<i>Bacillus subtilis</i>	86
<i>Staphylococcus aureus</i>	02
<i>Escherichia coli</i>	224
<i>Samonella enteritidis</i>	414
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	416
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	396
<i>Candida albicans</i>	1002

As placas foram cultivadas a 37°C por 24/48 horas para as bactérias e levedura, repectivamente. Após esse período, o diâmetro dos halos foi medido em milímetros.

18.13.3 Realização do teste

A preparação dos discos de papel foi realizada com o auxílio de uma micropipeta com 50µL de solução de cada composto, a cada disco de papel. A atividade antimicrobiana foi realizada por meio do teste de difusão em disco utilizado disco de papel impregnado com placas de Petri esterelizadas, e em seguida, transferidos para placa e Petri contendo 10 mL dos meios de culturas específicos (MH para bacteriana e SAB para fungo) que foram precisamente semeadas com 100 das suspensões padronizados. As palcas de Petri foram incubadas foram incubadas a 30° C (levedura) por 48 horas e 37°C (Gram-positivas e Gram-negativa) por 24 horas. Os testes foram realizados em duplicatas e após 24 horas foram feitas as leituras através da medição dos diâmetros (mm) dos halos de inibição e os resultados representam a média aritmética. Todos os compostos obtidos por síntese convencional foram solubilizados em quantidades suficiente de metanol (MeOH) para preparação das soluções em concentrações de 1 mg.mL⁻¹.

18.13.4 Determinação da Concentração Mínima Inibitória (CMI)

A CMI foi determinada pela técnica de diluição em microplacas (96 orifícios) de acordo com a metodologia descrita segundo a norma M100-S24 do Manual Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2014) para as bactérias aeróbicas. Os orifícios das microplacas (96 poços) foram preenchidos com 80µL dos microrganismo selecionados no teste qualitativo, estes foram *Staphylococcus aureus* – UFPEDA-02; *Bacillus subtilis* –UFPEDA-86, *Pseudomonas aeruginosas* –UFPEDA-416, *Salmonella enteritidis* –UFPEDA-414 e *Klebsiella pneumoniae* –UFPEDA-396, e

80µL de CMI. Em seguida foram acrescentados 100µL das soluções dos compostos **3a-q** e **5o-q** avaliados e foram realizadas com diluições seriadas de 3,2 a 0,0125 mg /m. Compostos pirimidínicos **3a-k** de 0,5 a 0,00195 mg/mL. Compostos pirimidínicos **3l-q**, **5o-q** e composto **3o** nanoencapsulado de 1,0 a 0,00195 mg/mL. Compostos amidínicos **3j-q** de 1,0 a 0,00195 mg/mL. Adicionalmente foram distribuídos 10µL das suspensões dos microrganismos em cada orifício das microplacas. Como controles foram utilizados a gentamicina, oxacilina e ciprofloxacina para as bactérias. Estes foram usados em concentrações adequadas para cada microrganismo, visando alcançar a CMI, sendo considerada como a menor concentração do composto capaz de inibir o crescimento de 90% das microrganismo. Também foram realizados o controle do meio de cultura, o controle de crescimento bacteriano e o controle negativo (solventes).

18.14 Avaliação e determinação da eficiência da nanoencapsulação em lipossomas do composto 4-Amino-5-ciano-2-(p-dietilaminofenil)-6-(p-clorofenil)-pirimidina (3o)

Os lipossomas convencionais contendo o composto 4-Amino-5-ciano-2-(p-dietilaminofenil)-6-(p-clorofenil)-pirimidina (**3o**) foram obtidos pelo método de hidratação do filme lipídico proposto por **Lira e colaboradores (2009)**, com pequenas modificações. Inicialmente, o fármaco (10 mg) e os lipídios (42 mM), fosfatidilcolina de soja (PC), colesterol (CH) e estearilamina (SA) (70: 20: 10) foram solubilizados separadamente em uma solução de clorofórmio: metanol (3:1). Todos os componentes foram misturados e a solução resultante foi submetida à rotaevaporação sob pressão reduzida até a formação de um filme uniforme. O filme lipídico foi hidratado utilizando 10 mL de tampão PBS pH 7,4 obtendo uma formulação com concentração de 1mg/mL.

Para obtenção de lipossomas unilamelares pequenos a solução foi submetida à sonda de ultrassom (Vibra Cell, BRANSON, USA) a 200 W e 40 Hz por 300 s. Os lipossomas foram caracterizados através da determinação do tamanho médio e o índice de polidispersão por espectroscopia de autocorrelação de fótons (PCS), utilizando analisador de partículas a laser DelsaTMNano-S (Beckman Coulter, Califórnia, USA). A carga da superfície foi determinada pela técnica de mobilidade eletroforética, utilizando o Zeta size nano ZS. A eficiência de encapsulação foi determinada pela técnica de ultrafiltração/ultracentrifugação utilizando unidades filtrantes Microcon® (Millipore, EUA), na qual as amostras de lipossomas (400 µL) foram centrifugadas (Ultra centrifuge KT-20000, Kubota, Japão) a 14.000 rpm por 30 min a 4°C. A concentração do composto **3I** no ultrafiltrado (fármaco livre) foi determinada por espectroscopia de UV-VIS no comprimento de onda de 251 nm. Por fim, a eficiência de encapsulação (%) foi calculada pela diferença entre as concentrações do fármaco total na suspensão e não encapsulada (livre). A curva analítica para o doseamento foi obtida em 6 concentrações de 0,5 a 3,0 µg/mL, cujas soluções foram obtidas a partir de solução estoque de 0,2 mg/mL. A caracterização físico-química dos lipossomas foi monitorada através da evolução do pH dos lipossomas realizado em pHmêtro (Bioblock Científico 99.622, Prolabo, Paris, França). Todas as análises foram realizadas em triplicata.

18.15 Avaliação da Atividade Citotóxica

A atividade citotóxica foi obtida através do método do MTT que consiste em uma dosagem colorimétrica baseada na conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo tetrazólio (MTT), de cor amarela em formazam insolúvel, de cor púrpura, que precipita devido à ação da enzima succinil-desidrogenase presente somente nas mitocôndrias de células metabolicamente ativas (**ALLEY et al., 1988; MOSMANN, 1983**).

18.15.1 Linhagens Cancerígenas de Humano

As linhagens de células tumorais humanas utilizadas foram: HEp-2 (carcinoma epidermóide de laringe), HT-29 (câncer de cólon), NCI-H292 (carcinoma mucoepidermóide de pulmão), HL-60 (leucemia promielocítica aguda) e MCF-7 (adenocarcinoma de mama - humano) obtidas da seção de culturas celulares do Banco de Células do Rio de Janeiro e mantidas de acordo com o protocolo estabelecido pelo Laboratório de Cultura de Células do Departamento de Antibióticos da UFPE. As células foram cultivadas em meio DMEM suplementado com 10% de soro fetal bovino, 1% de antibiótico (penicilina e estreptomicina) e L-glutamina, cultivados em placas de cultura com 96 poços nas seguintes concentrações: 2×10^5 células/poço (HEp-2, HT-29 e NCI-H292) e $0,3 \times 10^6$ células/poço (HL-60), incubadas a 37 °C, em atmosfera úmida (5% de CO₂) durante 24 h (BUTLER; DAWSON, 1992). Em seguida, os compostos, dissolvidos em DMSO na concentração estoque de 10 mg/mL foram adicionadas aos poços em concentração única (50 µg/mL), compostos considerados ativos em concentrações seriadas (0,00019 - 50 µg/mL) e a doxorrubicina (0,009 - 5 µg/mL) utilizada como controle positivo. Após 72 horas de incubação das placas foi adicionado em cada poço 25 µL do MTT (5 mg/mL). Após 3 h de incubação, o meio de cultura com MTT foram aspirados e 100 µL de DMSO adicionado a cada poço para a dissolução dos cristais de formaram. A absorbância foi medida em um leitor de microplacas no comprimento de onda de 540 nm. Para triagem inicial dos compostos, o percentual de inibição do crescimento celular (IC%) foi determinado considerando a média do controle negativo como 100% de proliferação. Uma escala de intensidade foi utilizada para avaliar o potencial citotóxico das amostras testadas. Amostras sem atividade, com pouca atividade (inibição de crescimento celular variando de 1 a 50%), com atividade moderada (inibição de crescimento celular variando de 50 a 75%) e com alta atividade (inibição de crescimento variando de 75 a 100%) (FOUCHE et al., 2008). Os compostos que causaram uma inibição maior que 75% foram submetidas ao ensaio de determinação da concentração que inibe 50% do crescimento celular em relação ao controle negativo (CI₅₀). A porcentagem de inibição x log da concentração foi registrada e suas CI₅₀ e os respectivos intervalos de confiança (IC 95%) calculados a partir da

regressão não linear no programa GraphPad Prism 5.0. Cada amostra foi testada em triplicata em dois experimentos independentes.

18.16 Avaliação da Atividade Antioxidante

18.16.1 Quantificação da atividade antioxidante

A atividade sequestradora de radicais livres foi determinada medindo a capacidade de um composto para remover os radicais livres do 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH), conforme descrito por **Sobrinho e colaboradores (2011)** com modificações.

Os compostos **3a-f** e **6a-f** foram diluídos em metanol P.A numa concentração de 0,5 mg/mL em balão volumétrico de 100 mL, em triplicata. Alíquotas de 100 a 1000 µL de cada composto ou padrão foram transferidos para tubos de ensaio, aferindo-se o volume final para 5 mL com metanol P.A. As concentrações finais dos compostos foram de 10-500 µg/mL. A 0,5 mL das concentrações dos compostos diluídos em metanol foram adicionados 3 mL da solução de DPPH a 40 µg/mL (ou 3 mL de metanol para fazer o branco) em cada tubo, em duplicata. As soluções foram agitadas cuidadosamente e deixadas em repouso por 30 minutos, ao abrigo da luz, a temperatura ambiente. A absorbância da mistura foi medida a 517 nm, contra um branco preparado com metanol. A solução do controle negativo consiste na utilização da solução de DPPH a 40 µg/mL. A atividade de remoção de radicais livres foi expressa como a Concentração Eficiente capaz de capturar 50% dos radicais (CE₅₀).

19 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Ø Trinta e dois compostos derivados pirimidínicos foram sintetizados, dos quais dezenove inéditos;
- Ø Dez compostos derivados amidínicos foram sintetizados;
- Ø Um novo método foi desenvolvido para obtenção dos derivados de pirimidina, no caso a síntese por Irradiação em micro-ondas em fase sólida e em solução;
- Ø Todos os compostos tiveram rendimento acima de 58%;
- Ø A atividade antimicrobiana, citotóxica e antioxidante foram determinadas nas series sintetizadas, os resultados foram significativos;
- Ø Os compostos foram caracterizados por método espectrocópicos uni e bidimensionais de RMN, infravermelho, massas e fotofísicos do experimental ao teórico;
- Ø Os compostos são fotoluminescentes e podem atuar como marcador fluorescente, uma vez que apresentam elevado deslocamento Stokes;
- Ø A fotoluminescência em estado líquido é maior que em estado sólido;
- Ø Os compostos podem atuar como material OLED, maiores estudos deve haver neste sentido.

REFERÊNCIAS

ABDEL, H.; AHMED, M. Asian Journal Pharmacie Clinical Research. v.8, n.4, p.7-12, 2015.

ABLAJAN, K.; KAMIL, W.; TUOHETI, A.; WAN-FU, S. An Efficient Three Component One-Pot Synthesis of 5-Amino-7-aryl-7,8-dihydro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]-pyrimidine-6-carbonitriles. *Molecules*. v.17, p.1860, 2012.

ADIYALA, P.R.; CHANDRASEKHAR, D. ; KAPURE, J.S.; REDDY, C.N.; MAURYA, R.A. Synthesis of α -amino amidines through molecular iodine-catalyzed three-component coupling of isocyanides, aldehydes and amines. *Beilstein Journal Organic Chemistry*. v.10, p.2065-2070, 2014.

ALBANI, J.R. Principles and Applications of Fluorescence Spectroscopy. Blackwell, Oxford, 2007.

ANDREWS, B.; MANSUR, AHMED. Synthesis and characterization of pyrimidine bearing 1,2,4-triazole derivatives and their potential antibacterial action. *Der Pharma Chemica*. v. 6, n.1, p.162-169, 2014.

AL-ISSA, S.A. Synthesis of a New Series of Pyridine and Fused Pyridine Derivatives. *Molecules*. v. 17, p.10902-10915, 2012.

ALLEY, M. C.; SCUDIERE, D. A.; MONKS, A.; HURSEY, M. L.; CZERWINSKI, M. J.; FINE, D. L.; ABBOTT, B. J.; MAYO, J. G.; SHOEMAKER, R. H.; BOYD, M. R. *Journal of Cancer Research*. v.48, p.589-601, 1988.

ANJOS, J.V.; FRANCISCO, J.B.; MENDONÇA, JR.; COSTA-SILVA, J.H.; DE SOUZA, I.A.; DE MELO, S.J. *Latin American Journal of Pharmacy*. v.2, n.343, 2008,.

ARAFA, R. K.; BRUN, R.; WENZLER, T.; TANIOUS, F. A.; WILSON, W. D.; STEPHENS, C. E.; BOYKIN, D. W. Synthesis, DNA Affinity, and Antiprotozoal Activity of Fused Ring Dicationic Compounds and Their Prodrugs. *Journal Medicinal Chemistry* v. 48, p. 5480-5488, 2005.

BAINDUR, N.; CHADHA, N.; PLAYER, M.R. Solution-phase synthesis of a library of 3,5,7-trisubstituted 3H[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidines. *Journal of combinatorial chemistry*. v. 5, p.653-659, 2003.

BAUER, A.W.; KIRBY, W.N.; SHERRIS, J.C. et al. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *American Journal of Clinical Pathology*. v.45, p.493-496, 1966.

BROWN, D.J.; Pyrimidines and their benzo derivatives. KATRITZKY A.R.; REES, C.W., Eds., *Comprehensive heterocyclic chemistry, the structure, reactions, synthesis and uses of heterocyclic compounds*. Pergamon Press, Oxford, 3^o ed, p. 57-155, 1984.

BROWN, D.J.; MASON, S.F. *The pyrimidines*. Interscience Publishers, New York. p. 31-115, 1962.

BARROS, C. J. P. Síntese E Caracterização De 1,2,4-Oxadiazóis E O-Glicosídeos 2,3-Insaturados Inéditos. *Dissertação (Mestrado em Química)*. Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2012.

CAREY, F.A e SUNDBERG, R.J. *The chemistry of heterocycles structure, reactions, synthesis and applications*, Plenum Publishing, 1990.

CAUSEY, C. P.; JONES, J. E.; SLACK, J. L.; KAMEI, D.; JONES, J. E., JR.; SUBRAMANIAN, V.; KNUCKLEY, B.; EBRAHIMI, P.; CHUMANEVICH, A. A.; LUO, Y.; HASHIMOTO, H.; SATO, M.; HOFSETH, L. J.; THOMPSON, P. R. CHUMANEVICH, A. A.; LUO, Y.; HASHIMOTO, H.; SATO, M.; HOFSETH, L. J.; THOMPSON, P. R. *The*

Development of N- α -(2-Carboxyl)benzoyl-N5-(2-fluoro-1-iminoethyl)-l-ornithine Amide (o-F-amidine) and N- α -(2-Carboxyl)benzoyl-N5-(2-chloro-1-iminoethyl)-l-ornithine Amide (o-Cl-amidine) As Second Generation Protein Arginine Deiminase (PAD) Inhibitors. Journal Medicinal Chemistry v.54, p.6919-6935, 2011.

CHEN, S. ; XU, Y. ; WAN, X. Direct Condensation of Sulfonamide and Formamide: NaI-Catalyzed Synthesis of N-Sulfonyl Formamidine Using TBHP as Oxidant. Organic Letters. v.13, p.6152-6155, 2011.

CRAGOE, E. J.; WOLTERSD. O. W.; BICKING, J. B.; KWONG, S. F.; JONES, J. H. Pyrazine diuretics. 2. N-amidino-3-amino-5-substituted L-halopyrazinecarboxamides. Journal Medicinal Chemistry. v.10, p.66–75, 1967.

DESAI, N. C.; RAJPARA K. M. JOSHI, V. V.; VAGHAN H. V. SATODIYA, H. M. Synthesis of promising antimicrobial agents: a novel series of N-(4-(2,6-dichloroquinolin-3-yl)-6-(aryl)pyrimidin-2-yl)-2-morpholinoacetamides. Medicinal Chemistry Research. v. 22, p.1172–1183, 2013.

DUARTE, P. D.; SANGI, D. P.; CORRÊA, A. G. Rev. Síntese de Compostos N-Heterociclos Empregando Micro-ondas Virtual Quimica. v,2, n.3, p. 204-213, 2010.

DYATKINA, N. B.; ROBERTS, C. D.; KEICHER, J. D.; DAI, Y.; NADHERNY, J. P.;ZHANG, W.; SCHMITZ, U.; KONGPACHITH, A.; FUNG, K.; NOVIKOV, A. A.;LOU, L.; VELLIGAN, M.;KHORLIN, A. A.; CHEN, M. S. Minor Groove DNA Binders as Antimicrobial Agents. 1. Pyrrole Tetraamides Are Potent Antibacterials against Vancomycin Resistant Enterococci and Methicillin Resistant Staphylococcus aureus. Journal Medicinal Chemistry. v.45, p.805-817, 2002.

EICHER, I. E HAUPTMANN, S. The chemistry of heterocycles structure, reactions, syntresys and applications, Wiley-UCH, 2º ed., 2003.

FALCÃO, E.P.S. Novas pirimidinas: Síntese e avaliação de suas propriedades farmacológicas. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas). Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2003.

FALCÃO, E.P.S.; DE MELO, S.J.; SRIVASTAVA, R.M.; CATANHO, M.T.J.A.; DO NASCIMENTO, S.C. Eur. Journal Medicinal Chemistry. v.41, p.276-282, 2006.

FRANCISCO, J. B. M. J. Síntese de Glicopiranosídeos 2,3-insaturados acoplados a heterocíclicos em C-4, Funcionalização da posição C-5 dos glicoheteroíclos 4'-(5-halo-uracil-1-il) através de reações catalisadas por coplexos de Pd(0). Tese (Doutorado em Ciências Biológicas). Universidade Federal de Pernambuco, 2007.

FOUCHE, G.; CRAG, G. M.; PILLAY, P.; KOLESNIKOVA, N.; MAHARAJ, V. J. J. Ethnopharmacol. v.119, n.455, p.461, 2008.

FRUTOS, R.P.; WEI,X.; PATEL, N.D.; TAMPONE, T.G.; MULDER, J.A.; BUSACCA, C.A.; SENANAYAKE, C.H. One-Pot Synthesis of 2,5-Disubstituted Pyrimidines from Nitriles. Journal of Organic Chemistryv. 78, p.5800-5803, 2013.

FUKUSHIMA, R.S.; WEIMER, P.J.; KUNZ, D.A. Use of photocatalytic reduction to hasten preparation of culture media for saccharolytic Clostridium species. Brazilian Journal of Microbiology Brazilian Journal of Microbiology. v.34, n.1,p. 22-26, 2003.

GAO, T.; ZHAO, M. ; MENG, X.; LI, C.; CHEN, B. Facile Synthesis of Sulfonyl Amidines and β -Amino Sulfonyl Enamines under Transition-Metal-Free Conditions. Synlett. p.1281-1284, 2011.

GARIGIPATI, R.S. An efficient conversion of nitriles to amidines. Tetrahedron Letters. v.31,n.14, p.1969-1972,1990.

HALLINAN, E. A.; HAGEN, T. J.; BERGMANIS, A.; MOORE, W. M.;JEROME, G. M.; SPANGLER, D. P.; STEVENS, A. M.; SHIEH, H. S.;MANNING, P. T.; PITZELE, B. S. J.

5-Fluorinated L-Lysine Analogues as Selective Induced Nitric Oxide Synthase Inhibitors
Journal Medicinal Chemistry. v.47, p.900-906, 2004.

HARTUNG, C.G.; BACKES, A.C.; FELBER, B.; MISSIO, A.; PHILIPP, A. Efficient microwave-assisted synthesis of highly functionalized pyrimidine derivatives. Tetrahedron. 62, 43, 10055-10064, 2006.

HARJANI, J.R.; LIANG, C.; JESSOP, P. G. A Synthesis of Acetamidines. Journal of Organic Chemistry. v.76, p.1683-1691, 2011.

HAWSER, S.; ISLAM, K. Comparisons of the effects of fungicidal and fungistatic antifungal agents on the morphogenetic transformation of *Candida albicans*. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v.43, n.3, p.411-413, 1999.

HENSLER, M.E.; BERNSTEIN, G.; NIZET, V.; NEFZI, A. Pyrrolidine bis-cyclic guanidines with antimicrobial activity against drug – resistant gram – positive pathogens identified from a mixture – based combinatorial library. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. v.16, p. 5073-5079, 2006.

HÖRNER, M.; GIGLIO, V.F.; SANTOS, A.J.R.W.A.; WESTPHALEN, A.B.; INGLESIAS, B.A.; MARTINS, P.R.; AMARAL, C.H.; MICHELOT, T.M.; REETZ, L.G.B.; BERTONCHELI, C.M.; PARAGINSKI, G.L.; HORNER, R. Triazenos e atividade antibacteriana. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. v. 44, n.3, p.441-449, 2008.

HOUGHTON, P.; FANG, R.; TECHATANAWAT, I.; STEVENTON, G.; HYLANDS, P. J.; LEE, C.C. The sulphorhodamine (SRB) assay and other approaches to testing plant extracts and derived compounds for activities related to reputed anticancer activity. Methods. v.42, p.377-387, 2007.

JALLI, V.P.; JAGGAVARAPU, S.R.; KAMALAKARAN, A.S.; GANGISETTY, S.K.; NANUBOLU, J.B.; GANGISETTY, G. Direct access to novel chromeno-pyrimidine-N-

oxides via tandem base catalyzed double nucleophilic addition/dehydration reaction. Tetrahedron Lett. V.54, p.1491-1494, 2013.

JAYAVEERA, K.N.; MALLIKARJUNA, M.; SAILAJA S.; KUNDANA, N.; YOGANANDA, R. An improved Synthesis of Ethyl 4-hydroxypyrimidine-5-carboxylate. Journal of Pharmacy and Chemistry. v.9,p.1, 2015,.

JOULE, J.A.; MILLES, K.; SMITH, G.F. Heterocyclic chemistry, Blackwell Publishing, 4° ed., 2000.

KOROLKOVAS, A. E BURCKHALTER, J. H. – Química farmacêutica, Rio de Janeiro: Editora Guanabara Dois S.A. p.3-83,1982,.

KUNDAN, LAL, PALIWAL, L. J.BAGADE, M.B. Microwave Initiated Synthesis of Pyrimidine Analogues and Study of their Antimicrobial Properties. American Journal of PharmTech Research v.4,p.3, 2014.

KUPLICH, M.D. Síntese de novos heterociclos benzólicos fluorescente e sua incorporação em matriz de celulose. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal Rural do Rio Grande do Sul, 2007.

LAKOWICZ, J. R. Principles of fluorescence spectroscopy. Springer Science + Business Media, 3° ed., 2006.

LIRA, M.C.B.; SIQUEIRA-MOURA, M.P.; ROLIM-SANTOS, H.M.L.; GALETTI, F.C.S. SIMIONI, A.R.; SANTOS, N.P.; EGITO, E.S.T.; SILVA, C.L.; TEDESCO, A.C.; SANTOS-MAGALHÃES, N.S. In vitro uptake and antimycobacterial activity of liposomal usnic acid formulation. Journal of Liposome Research. v.19, p. 49-58, 2009.

LOKHANDE, T.N.; BOBADE, A.S.; KHADSE, B.G. Synthesis of 4-(pyrrolidine anilino)-N-aryl/substituted aryl and heteroaryl succinimides as antimicrobial and antifungal. Indian Drug. v. 40, p.147-150, 2003.

MATLOOBI, M.; KAPPE, O.C. Microwave-Assisted Solution- and Solid-Phase Synthesis of 2-Amino-4-arylpyrimidine Derivatives. Journal of Combinatorial Chemistry. v.9, p.275–284, 2007.

MAKAROV, V.A.; RIABOVA, O.; GRAMIK, V.G.;DAHSE, H.;STELZNER, A.; WUTZLER, P.; SCHMIDTKE, M. Anti-coxsackoevirus B3 activity of 2-amino-3-nitropyrazolo[1,5- α]pyrimidines and their analogs. Biorganic & medicinal Chemistry Letters. v. 15, p. 37-39, 2005.

MARTINS, T.S. e ISOLANI, P. C. Rare earths: industrial and biological applications. Química Nova. v. 28, n. 1, p.111-117, 2005.

MARINS, L.M.S. Síntese de Novas Amidinas Triazólicas com Potenciais Atividades Antagonistas NMDA Subtipo NR2B no Sistema Nervoso Central. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal Fluminense, 2006.

MARZANO, C.; SBOVATA, S. M.; GANDIN, V.; COLAVITO, D.; GIUDICE, E. D.;MICHELIN, R. A.; VENZO, A.; SERAGLIA, R.; BENETOLLO, F.; SCHIAVON, M.;BERTANI, R. A. A New Class of Antitumor trans-Amine-Amidine-Pt(II) Cationic Complexes: Influence of Chemical Structure and Solvent on in Vitro and in Vivo Tumor Cell Proliferation. Journal Medicinal Chemistry. v.53, p.6210-6227, 2010.

MELO, S. J. DE; SANTOS, L.C.; FALCÃO, E.P.S.; SRIVASTAVA, R. M. AND LUU-DUC, C. Synthesis of new 4-amino-5-ciano-2,6-diarylpyrimidines. Journal Chemistry Research, v.5, p.216-217, 2002.

MENDONÇA, JR.; FRANCISCO, J.B.; DOS ANJOS, J.V.; FALCÃO, E.P.S.; YAMAMOTO, A.P.; DE MELO, S.J.; SRIVASTAVA, R.M. A simple approach for the synthesis of 2,6-diaryl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidine-5-carbonitriles. *Heterocyclic Communications*. v.11,p.479–484, 2005.

MONTANARI, C. A. Química Medicinal: contribuição e perspectiva no desenvolvimento da farmacoterapia. *Química Nova*. v.18, n.1, p.56-64,1995.

MONTEIRO, M. R. L. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia de Produtos Bioativos). Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2005.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*. v.65, p.55-63, 1983.

NADRAH, K.; DOLENC, M. S. Preparation of amidines by amidoxime reduction with potassium formate. *Synlett*. p.1257-1258, 2007.

SRIDHARAN, S.; SABARINATHAN, N.; ANTONY, S.A. Synthesis, characterization and anti microbial screening of novel 1-pyrazole acid 2,4,5-tri aryl imidazole derivatives. *International Journal of ChemTech Research*. v.6,n.2, p.1220-1227, 2014.

NOVA, S.P.V. Novos Macrociclos de Lantanídeos: Marcadores Fotônicos ProJetados para Aplicações Biotecnológicas.Tese (Doutorado em Química). Universidade Federal de Pernambuco, 2003.

PATAI, S.J.I *Journal of chemical society*. p.2020-2024, 1960.

SOBRINHO, T.J.S.P., CASTRO, V.T.N.A., SARAIVA, A.M., ALMEIDA, D.M., TAVARES, E.A., AMORIM, E.L.C. Phenolic content and antioxidant capacity of four *Cnidoscopus* species (Euphorbiaceae) used as ethnopharmacologicals in Caatinga, Brazil. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. v.5, p.2310-2316, 2011.

PINNER, A.; Em Die Iminoäther und ihre Derivative, Oppenheim: Berlin, 1892.

PIZZUTI, L. Síntese de 4-(fur-2-il)- e (tien-2-il) pirimidinas a partir de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal de Santa Maria, 2005.

QUIROGA, J.; ACOSTA, P.; ORTIZ, A.; INSUASTY, B.; ABONIA, R. Synthesis and study of fluorescence properties of novel pyrazolo[4,3-b]pyridine-5(6H)-one derivatives. Journal of Molecular Structure. v.1097, p.69-75, 2015.

RANI, J.; KUMAR, S. SAINI, M.; MUNDLIA, J. VERMA, P. K. Biological potential of pyrimidine derivatives in a new era. Research on Chemical Intermediates. p. 1-28, 2016.

ROCHA, T. A.; ALEXANDRINO, D. S. ; SILVA, T. G.; FALCÃO, E. P. S. Síntese de novo heterociclo 4-amino-pirimidinico 2,6-bissubstituído e avaliação de sua atividade citotóxica. Química Nova. v. 34, 2011.

SALADINO, R.; CIAMBECCCHINI, U.; MAGA, G.; MASTROMARINO, P.; CONTI, C., BOTTA, M. A new and eficiente synthesis of substituted 6-[(2'-dialkylamino)ethyl]pyrimidine and 4-N,N-dialkyl-6vinyl-cytosine derivatives and evaluation of their anti-rubella activity. Bioorganic & Medicinal Chemistry. v,10, p.2143-2153,2002.

SANGI, D. P.; PAIXÃO, M.W.; CORRÊA, A.G. Microwave-Assisted Synthesis of Nitroketene N,O-aminoacetals and Nitroketene N,N-aminals Brazilian Meeting on Organic Synthesis. v.1, p.1, 2013.

SANTOS C.S. Síntese de 4-amino-pirimidininas e avaliação de suas propriedades biológicas. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2000.

SANTOS, M.S.S.; BERNARDINO, A.M.R.; SOUZA, M.C. Principais métodos de síntese de amidinas. *Quimica Nova*. 29, 6, 1301-1306, 2006.

SCHENONE, S.; BRUNO, O.; BONDAVLLI, F.; RANISE, A.; MOSTI, L.; MENOZZI, G.; FOSSA, P.; DONININI, S.; SANTORO, A.; ZICHE, M.; MANETTI, F.; BOTTA, M. Antiproliferative activity of new 1-aryl-4-amino-1H-pyrazolo [3,4-d]pyrimidine derivatives toward the human epidermoid carcinoma A431 cell line. *European Journal of Medicinal Chemistry*. v.39, p.939-946, 2004.

SINGH, A.K. Analytical reactions of substituted pyrimidines. *Talanta*. v.29, p.95-102, 1982.

SOLOMONS, T.W.G e FRYHLE, C. B. *Química Orgânica*, vol 1 e 2. LTC, 9 ed., 2009.

TAYLOR, E.C.; MICKILLOP, A. The Chemistry of cyclic enaminonitriles and aminonitriles. *Advances in organic Chemistry: Methods and results*. New York. John Wiley & Sons, ed., v.7, p.103-106, 1970.

VLASOV, S.V. Synthesis and antimicrobial activity of 3-(thieno[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-yl)propanoic and butanoic acids. *Der Pharma Chemica*. v.7, n.11, p.26-31, 2015.

WANG, J.; XU, F.; SHEN, Q. Addition of amines to nitriles catalyzed by ytterbium amides: an efficient one-step synthesis of monosubstituted N-arylamidines. *Organic Letters*. v.10, n.3, p.445–448, 2008.

WU, YAN-CHAO; LI, HUI-JING; LIU, LI; WANG, DONG; YANG, HUA-ZHENG; CHEN, YONG-JUN. Efficient construction of pyrazolo[1,5-a]pyrimidine scaffold and its exploration as a new heterocyclic fluorescent platform. *Journal of Fluorescence*. v.18, p.357-363, 2007.

XAVIER, A. L.; SIMAS, A. M.; FALCÃO, EMERSON P.S., DOS ANJOS, J. V.
Antinociceptive pyrimidine derivatives: aqueous multicomponent microwave assisted
synthesis. Tetrahedron Letters. v. 54, n. 26, p. 3462-3465, 2013.

APÊNDICE 1: Artigo Publicado no Synthetic Communications An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry

SYNTHETIC COMMUNICATIONS®
2016, VOL. 46, NO. 11, 983–991
<http://dx.doi.org/10.1080/00397911.2016.1151051>



Synthesis of 4-amino-2,6-diaryl-5-cyanopyrimidines as antimicrobial agents

Zenaide Severina do Monte^{a,b}, Maria Renata Leite Monteiro^b, Camila Beatriz Atanásio Borba^b, Norma Buarque de Gusmão^b, Emerson Peter da Silva Falcão^c, Ricardo Oliveira Silva^d, Rajendra M. Srivastava^d, and Sebastião José de Melo^{a,b}

^aDepartment of Pharmaceutical Sciences, Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil; ^bDepartment of Antibiotics, Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil; ^cDepartment of Nutrition (UFPE), Núcleo de Nutrição, Vitoria de Santo Antão, Brazil; ^dDepartment of Fundamental Chemistry (UFPE), Recife, Brazil

APÊNDICES 2: Manuscritos submetidos para jornais internacionais

Manuscrito 1

Antimicrobial and optical properties of the novel bent-shaped cyanopyrimidine derivatives: effect of electron-donor/acceptor substituents in molecular topology

Zenaide Severina do Monte¹, Amanda Maria da Silva², Leonis Lourenço da Luz³, Filipe Gabriel Barbosa Mauricio⁵, Ingrid Távora Weber^{4,5}, Janete Magali de Araújo², Gláucia Manuella de Souza Lima², Ricardo Oliveira Silva³, Severino Alves Junior³, Sebastião José de Melo^{1,2,}*

1. Department of Pharmaceutical Sciences -50740-560, Recife, PE, Brazil.
2. Department of Antibiotic, Federal University of Pernambuco -50740-560, Recife, PE, Brazil.
3. Fundamental Department of Chemistry, Federal University of Pernambuco -50740-560, Recife, PE, Brazil.
4. Materials Science Program, Federal University of Pernambuco - 50740-560, Recife, PE, Brazil.
5. Inorganic and Materials Laboratory, University of Brasília - 70910-000, Asa Norte, Brasília, DF, Brazil.

*Corresponding author: Department of Antibiotic, Federal University of Pernambuco - 50740-560, Recife, PE, Brazil E-mail: melosebastiao@yahoo.com.br

Manuscrito 2

Pyrimidines Derivatives Synthesis by Microwave-Irradiation as dual property: antioxidant and Antimicrobial activity.

Zenaide Severina do Monte¹, Amanda Maria da Silva², Allan Jonathan Chernichiarro Corrêa¹, Gláucia Manuella de Souza Lima², Elba Lucia Cavalcanti de Amorim¹, Sebastião José de Melo^{1,2,}*

1. Department of Pharmaceutical Sciences -50740-560, Recife, PE, Brazil.

2. Department of Antibiotic, Federal University of Pernambuco -50740-560, Recife, PE, Brazil.

*Corresponding author: Department of Antibiotic, Federal University of Pernambuco - 50740-560, Recife, PE, Brazil E-mail: melosebastiao@yahoo.com.br

Manuscrito 3

Synthesis and antimicrobial activity of arylamidines derivatives

Zenaide S. Monte^{1,4}, Amanda M. Silva^{2,3}, Gláucia M.S. Lima^{2,3}, Sebastião J. Melo^{1,4,*}

¹ Department Pharmaceutical Sciences, ²Department of Biomedicine, ³Industrial Biotechnology Program & ⁴Department of Antibiotics, Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife 50740-560, PE, Brazil .

Corresponding author: *Sebastião José de Melo, Department of Antibiotics, Federal University of Pernambuco, Recife 50740-560, PE, Brazil. E-mail: melosebastiao@yahoo.com.br

ANEXOS 1: Espectros de IV, ¹H RMN, ¹³C RMN, ¹H-¹H COSY, HMBC, HSQC e MALDI-TOF e LCMS-IT-TOF dos compostos primeiro capítulo

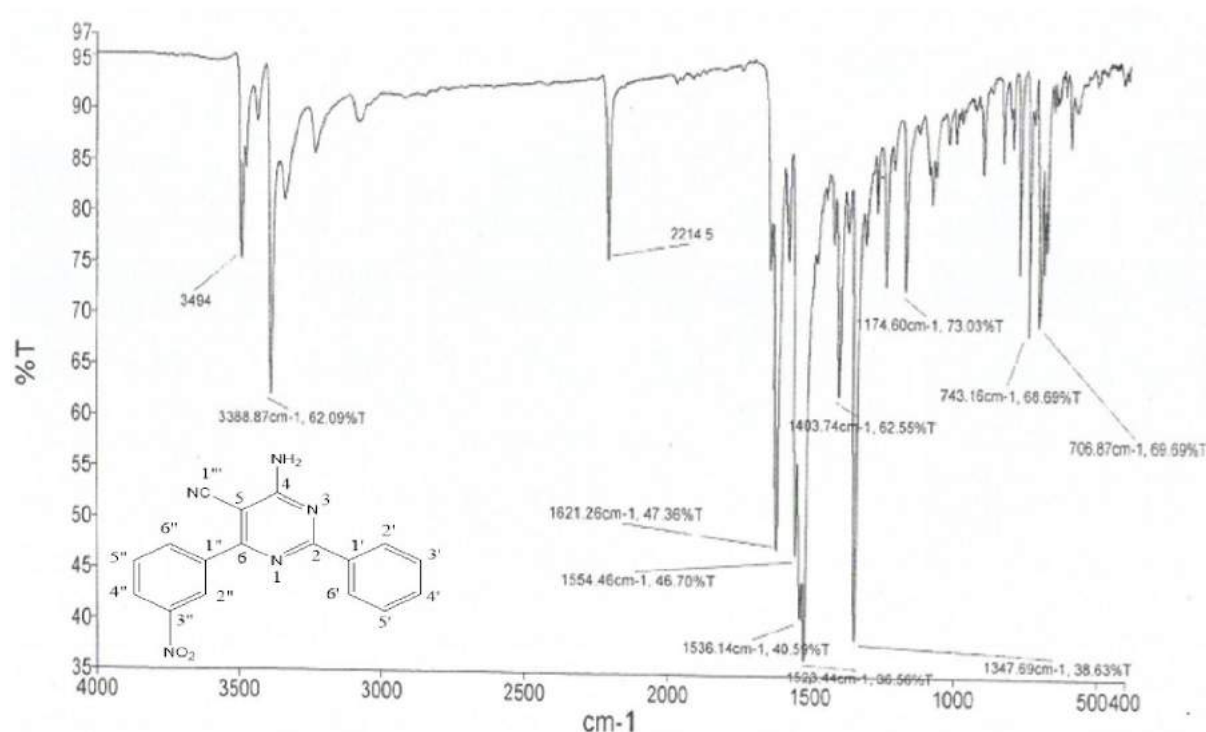
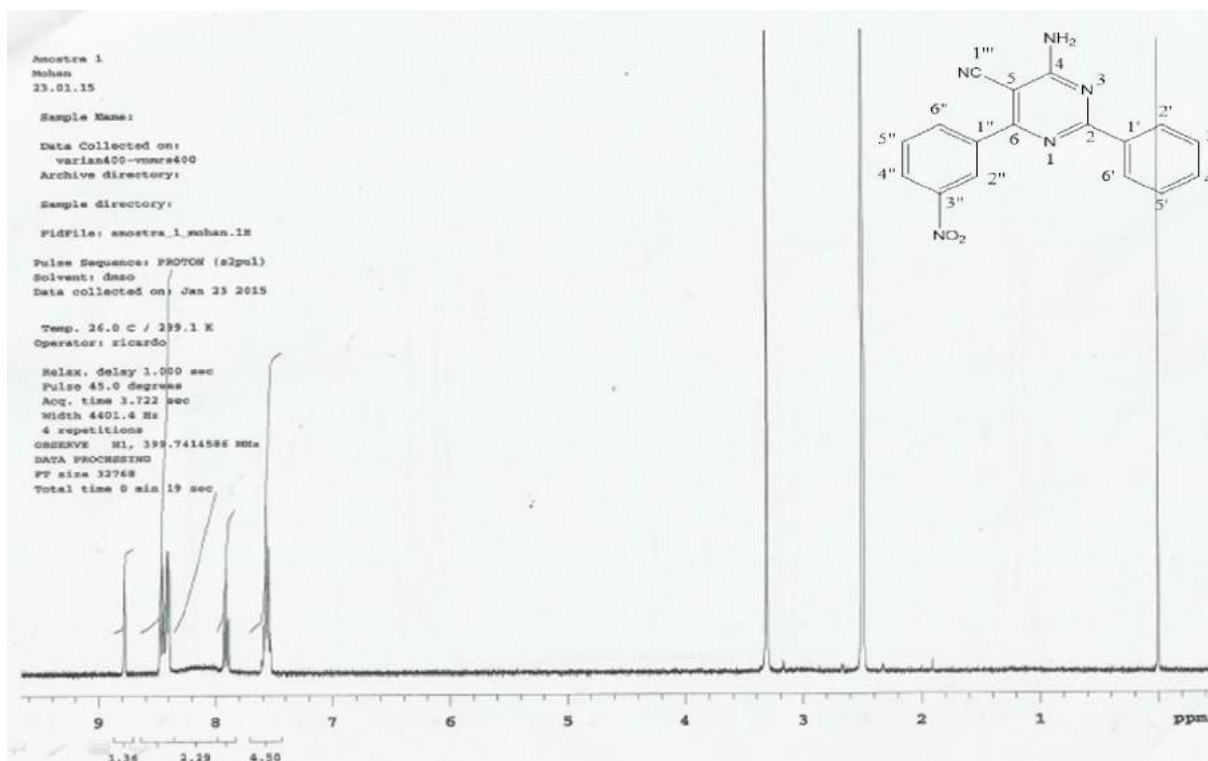


Figura 44: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (**3a**)

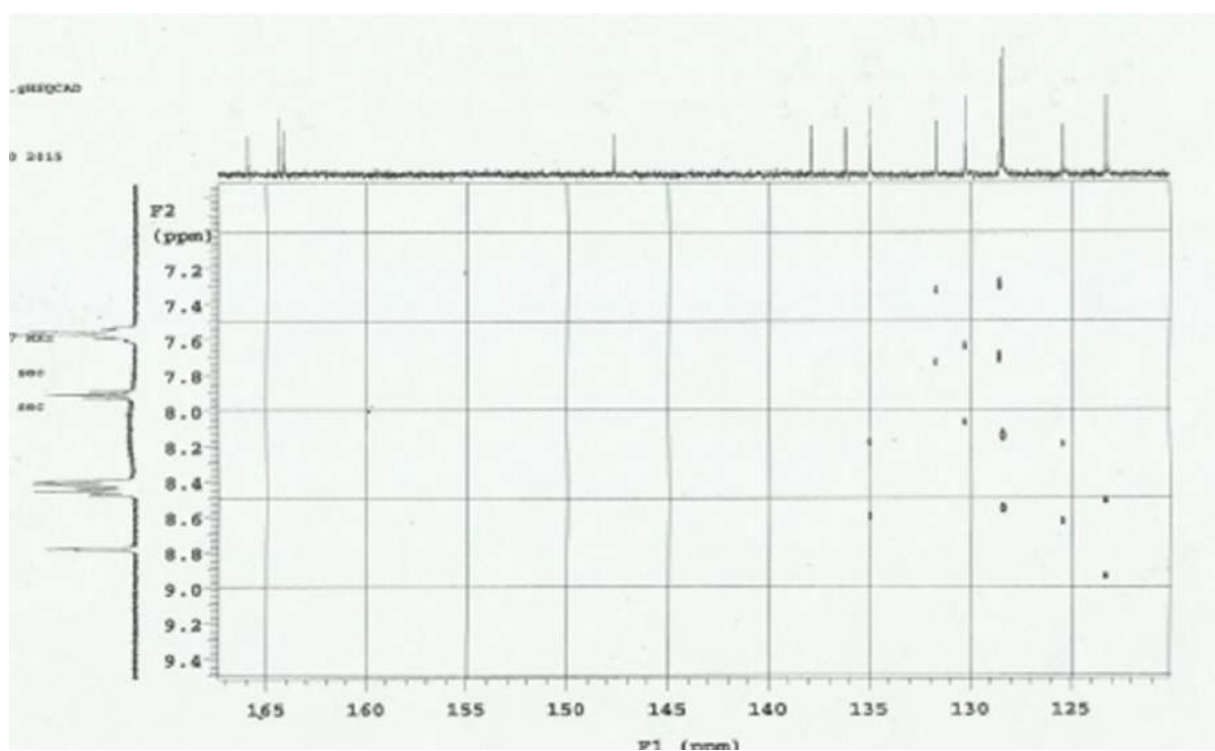
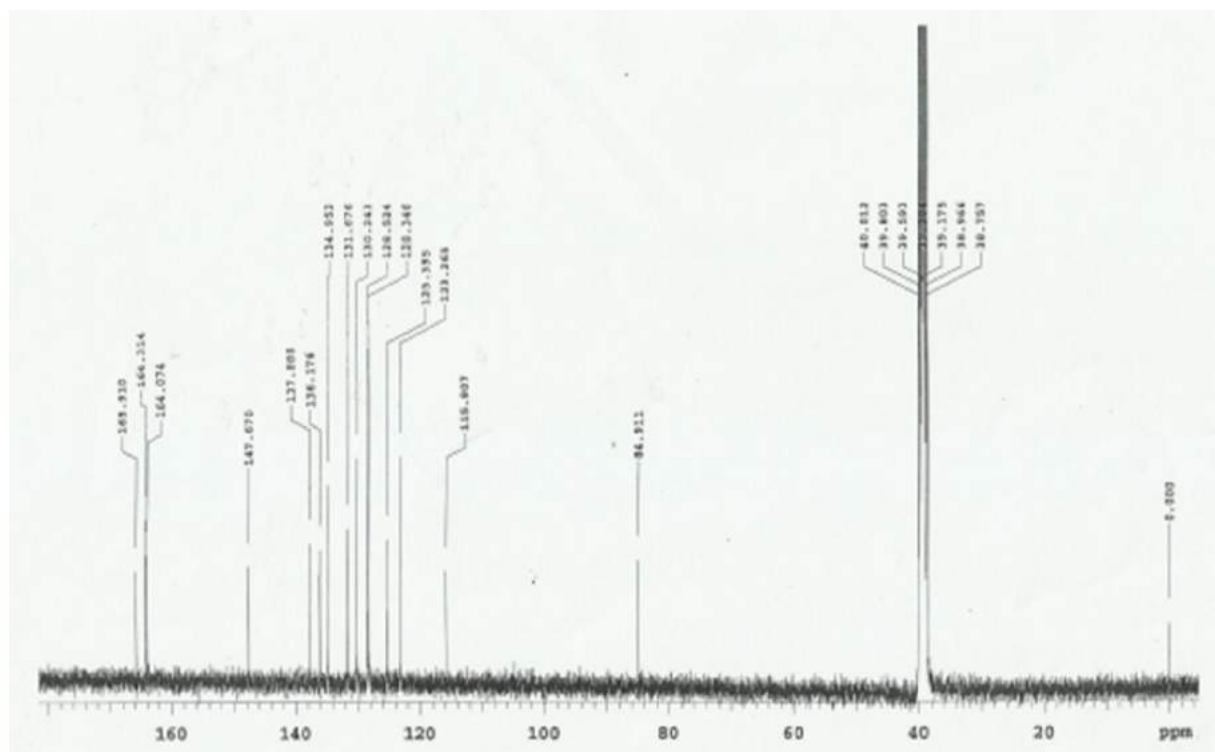
PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

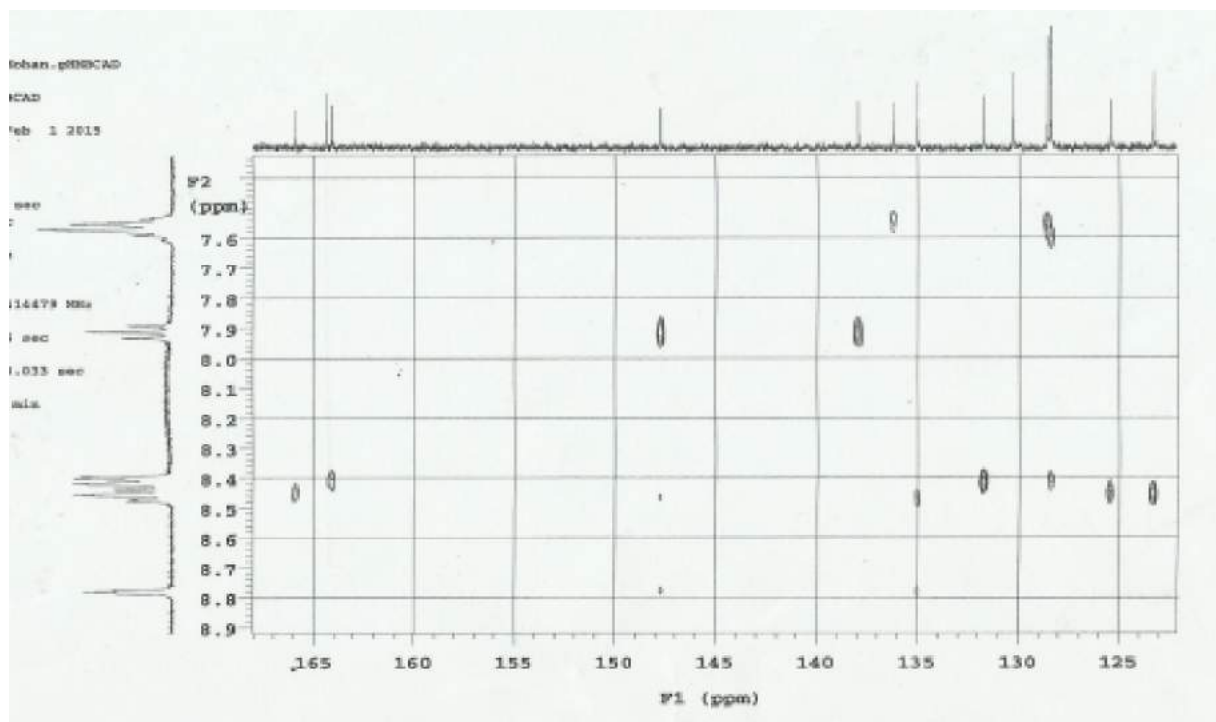
Zenaide S. do Monte



PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte





Figuras 45: Espectros do ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, HSQC e HMBC, respectivamente, composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (**3a**)

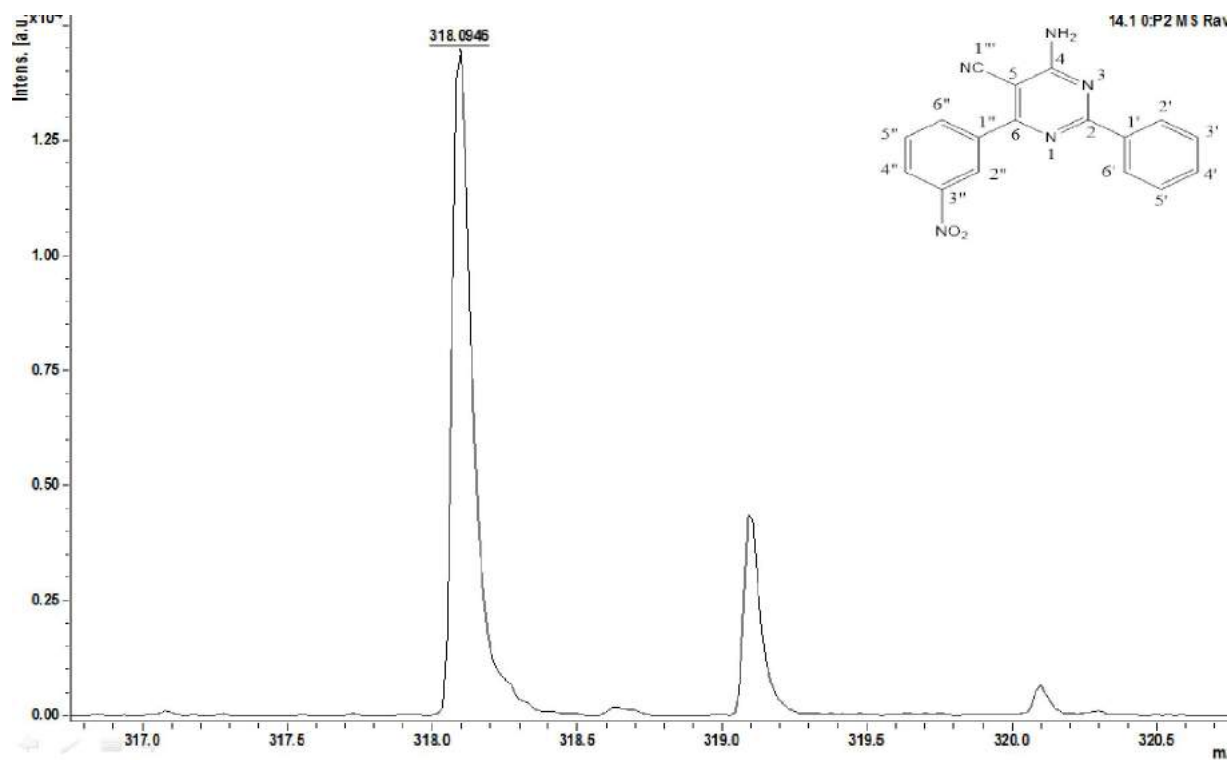


Figura 46: Espectro do MALDI TOF MS, composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina(**3a**)

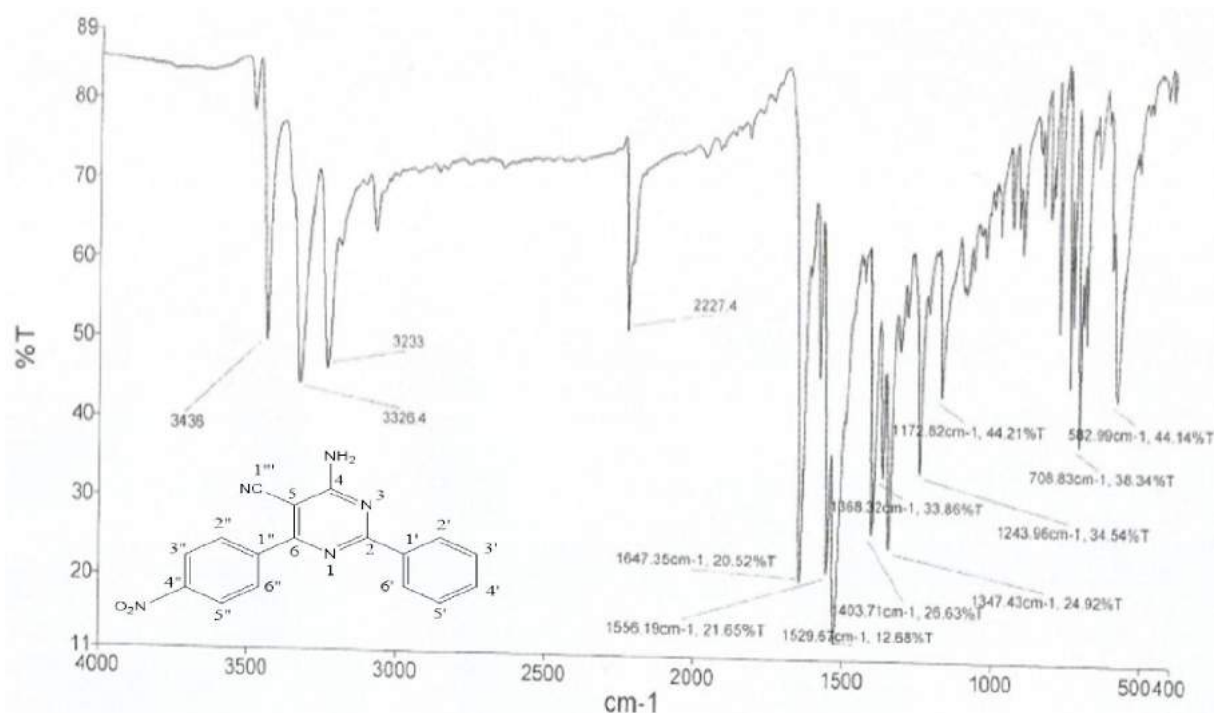
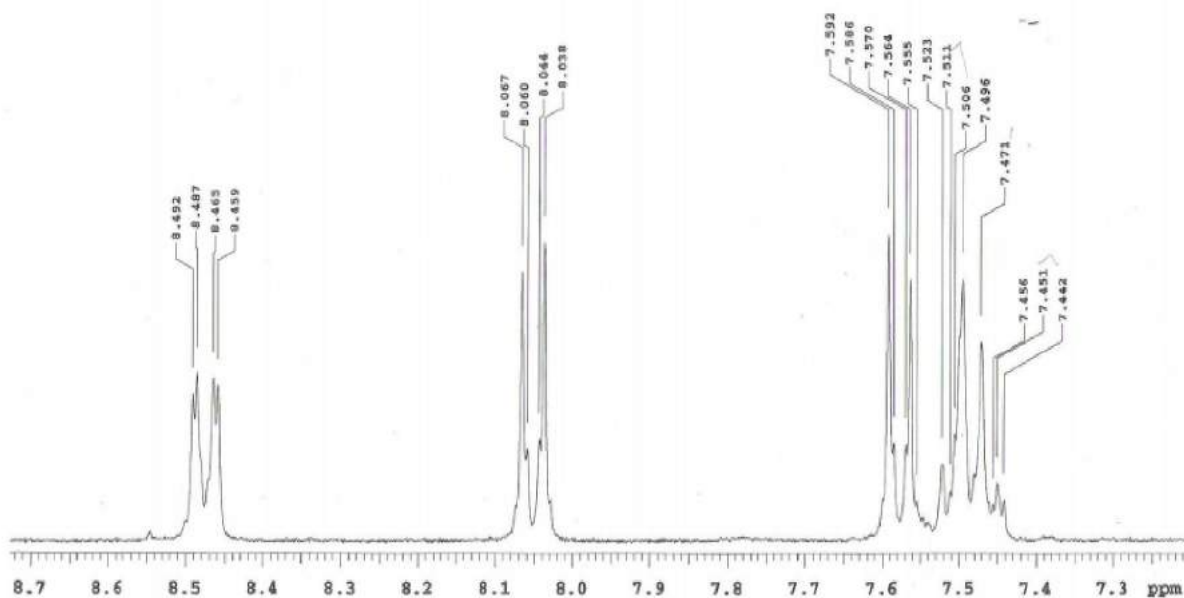
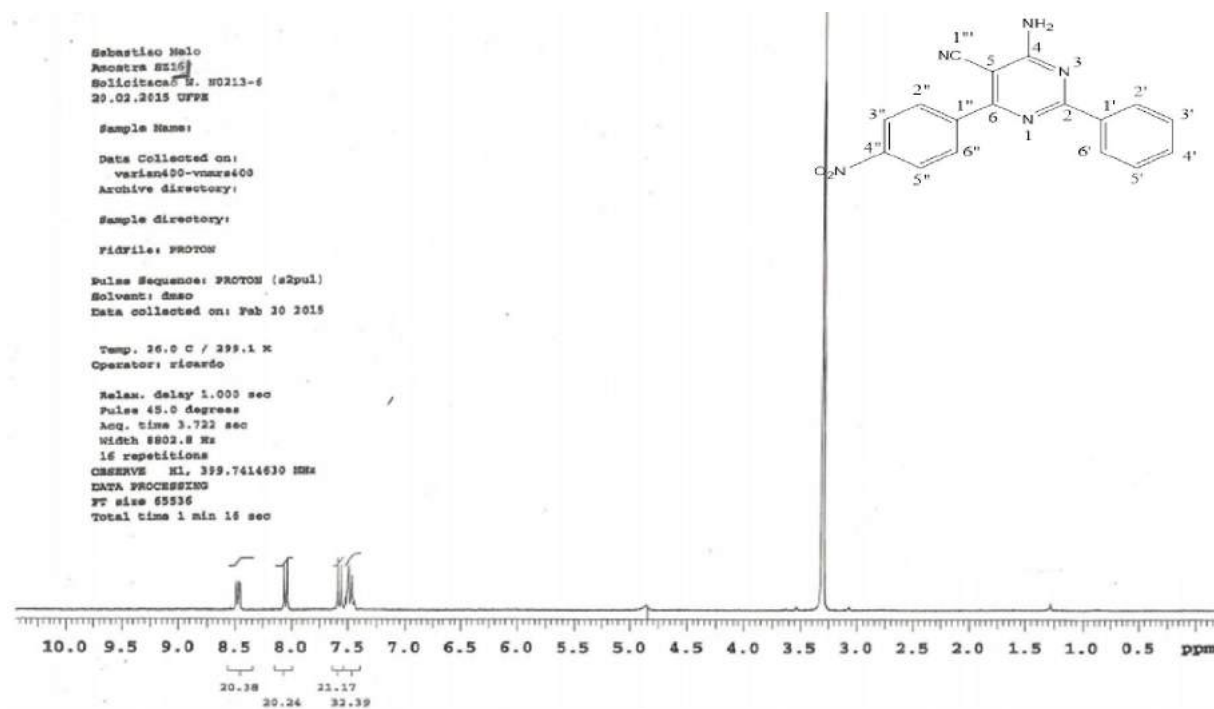
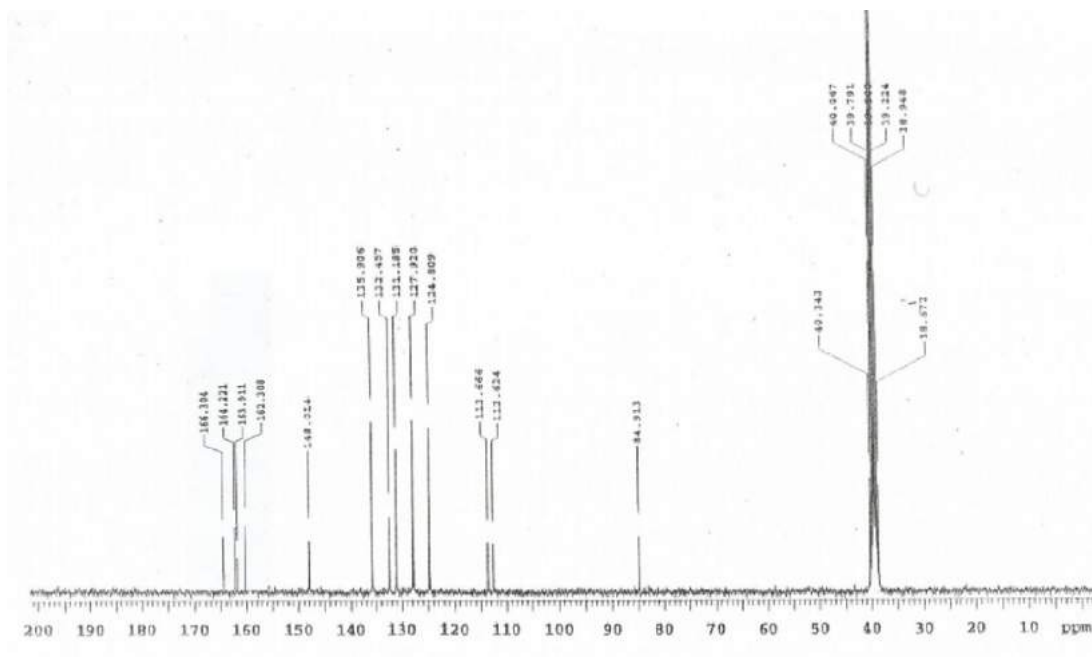


Figura 47: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**3b**)

PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte





Figuras 48: Espectros do ^1H -NMR e ^{13}C -NMR, respectivamente, composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**3b**)

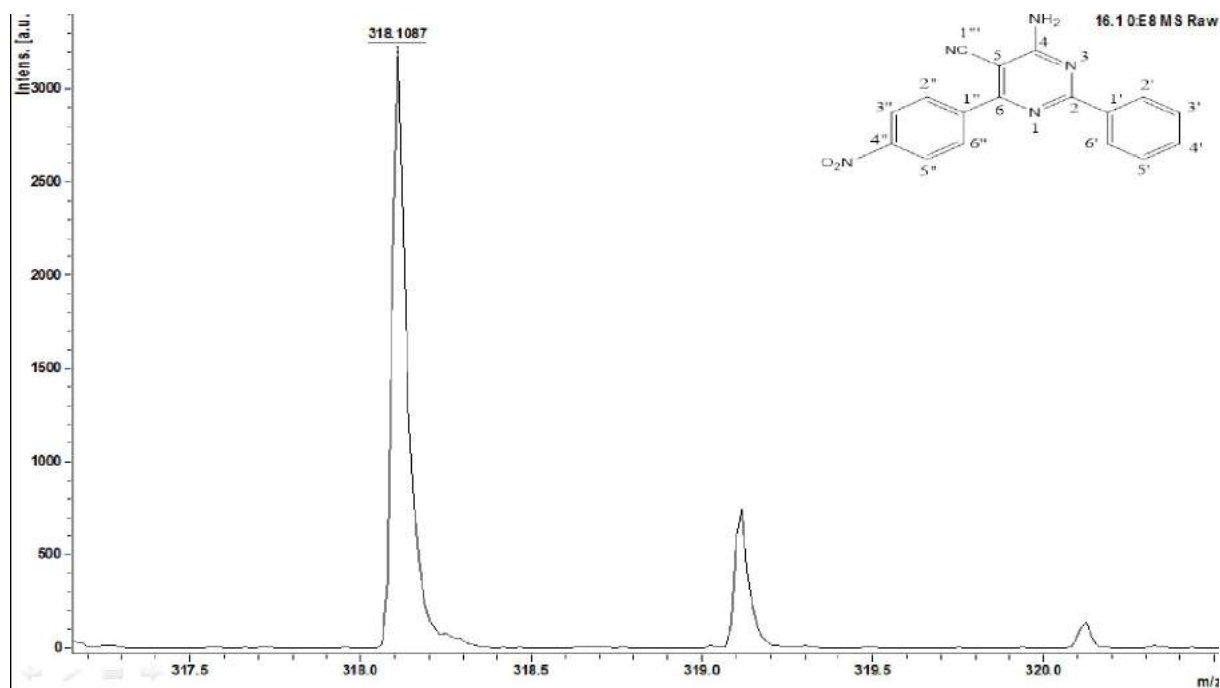


Figura 49: Espectro do MALDI TOF MS, composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina(**3b**)

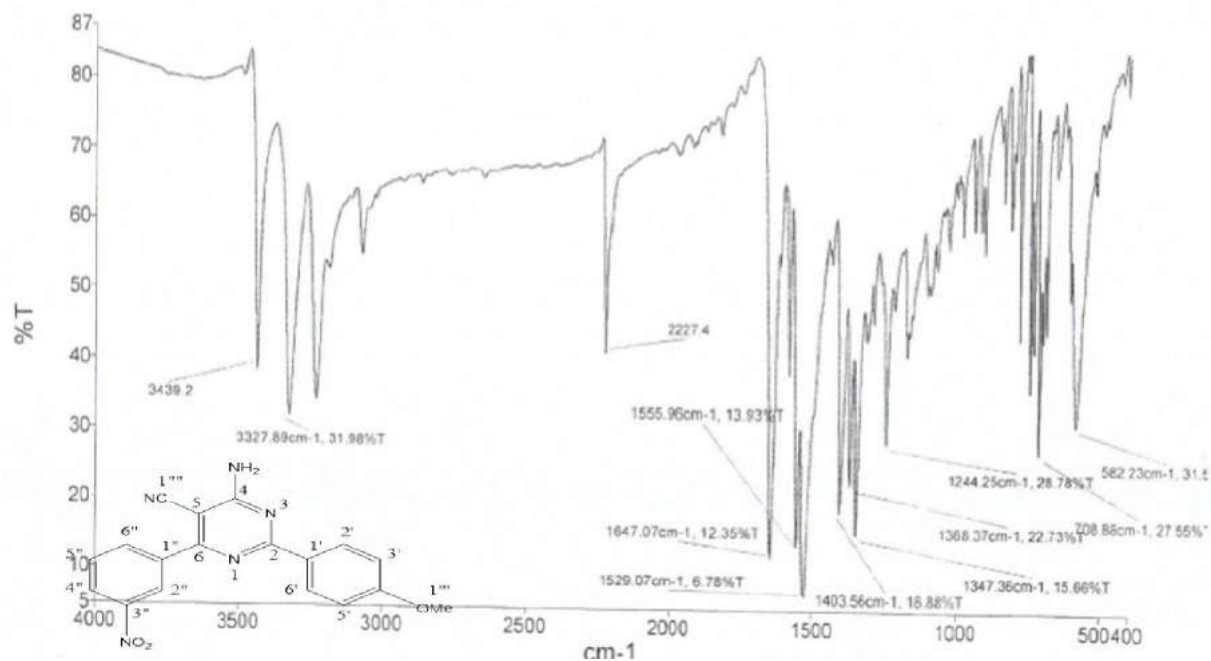
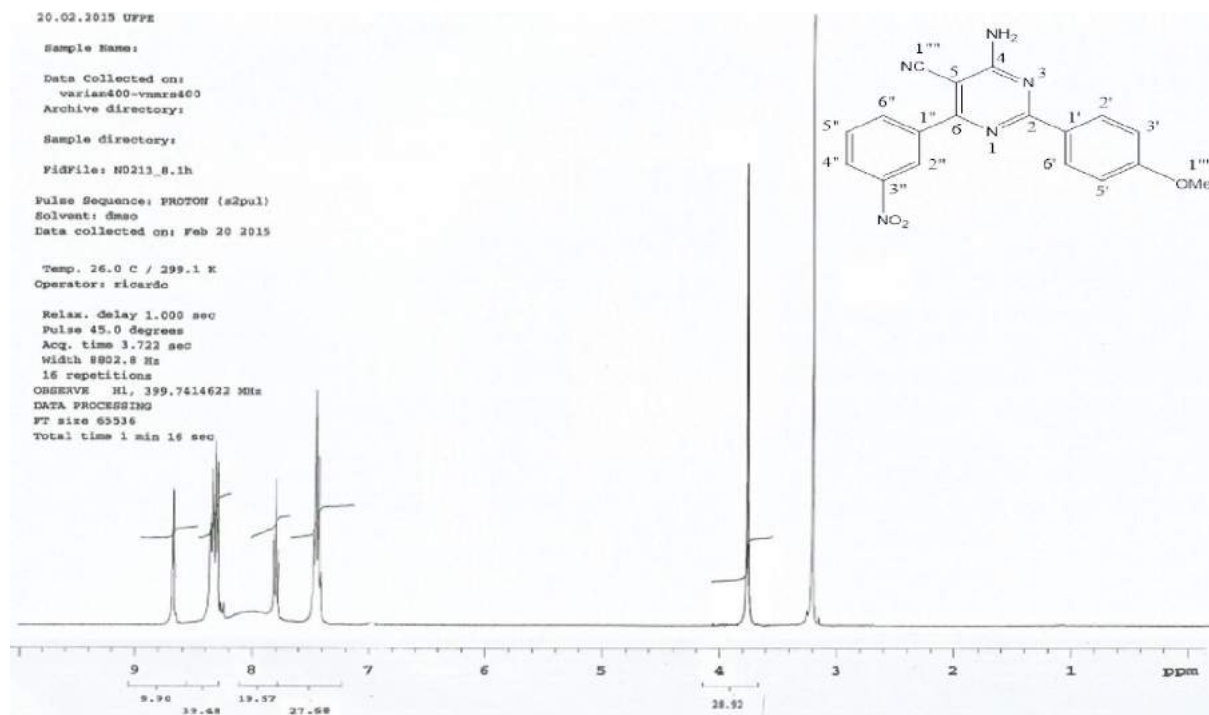
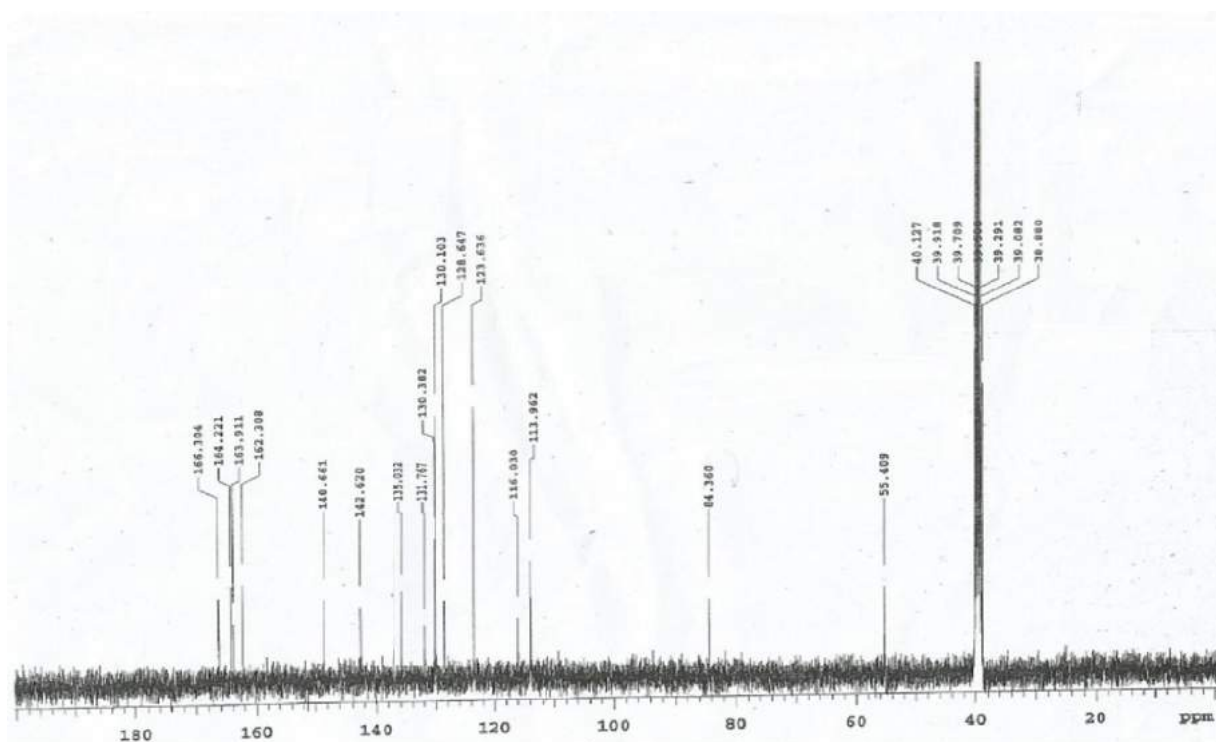
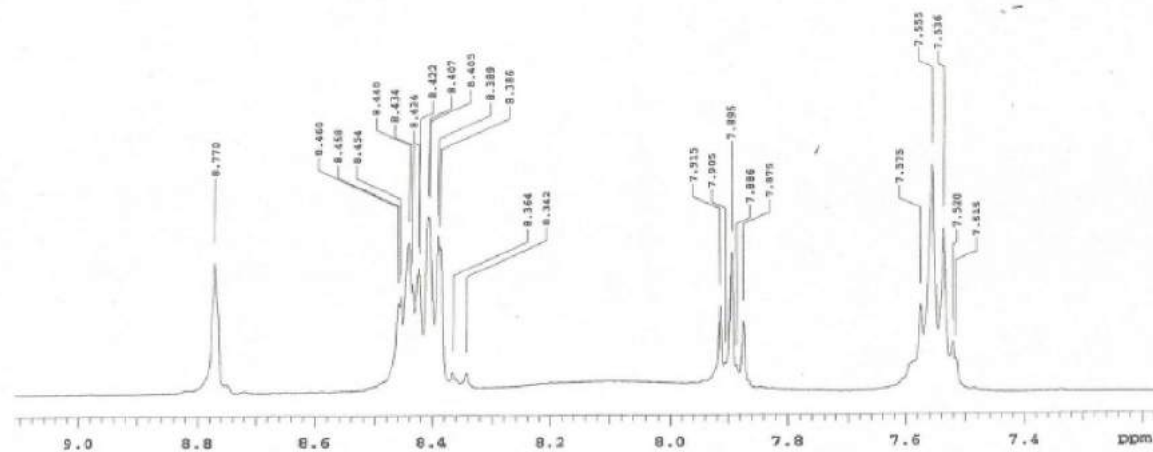


Figura 50: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (**3c**)





Figuras 51: Espectros do ^1H -NMR e ^{13}C -NMR, respectivamente, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (**3c**)

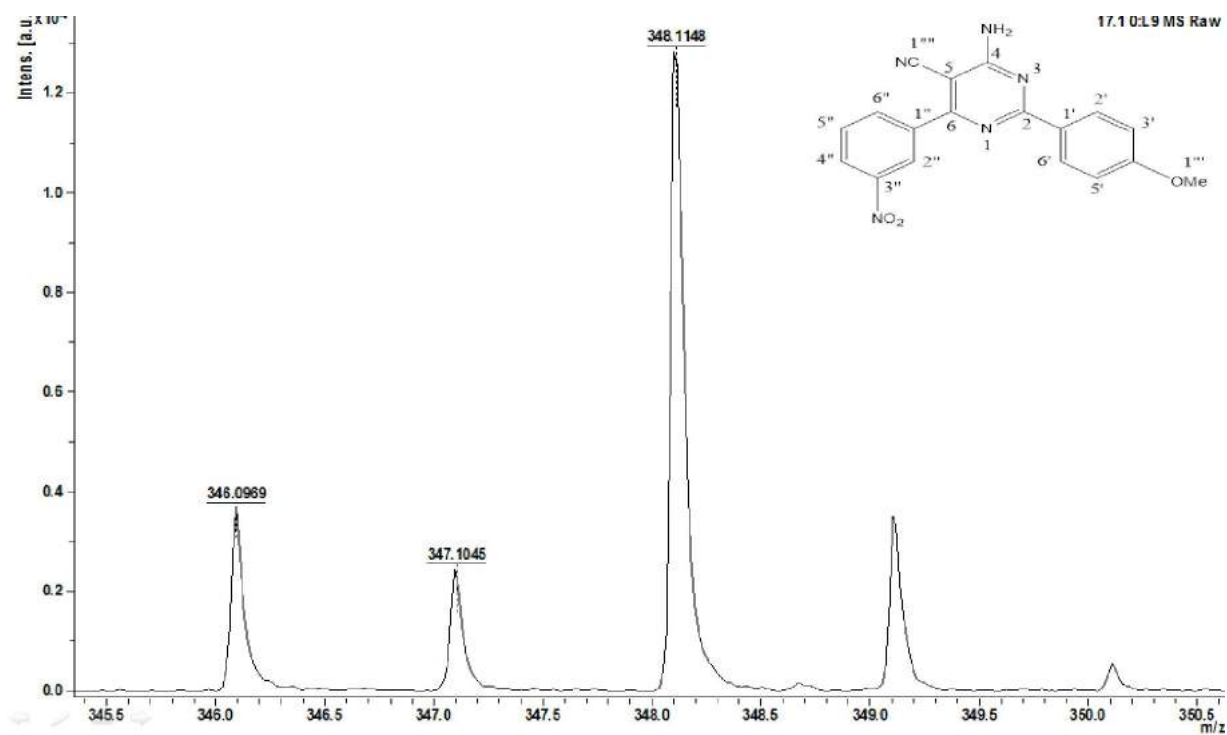


Figura 52: Espectro do MALDI TOF MS, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (**3c**)

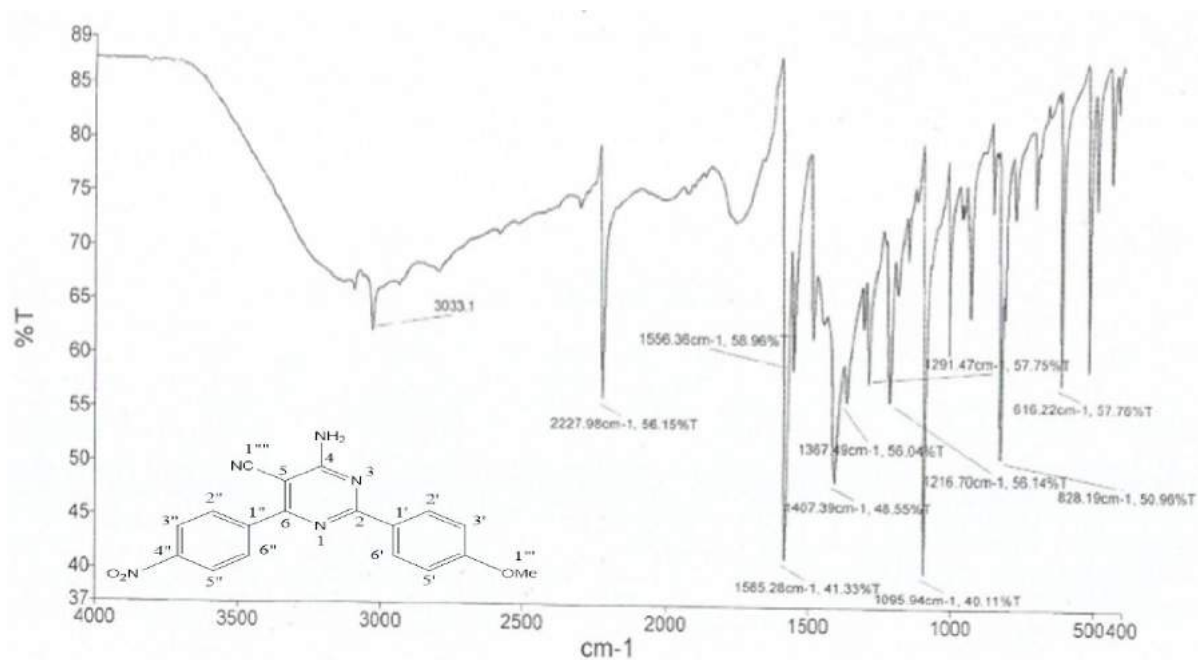
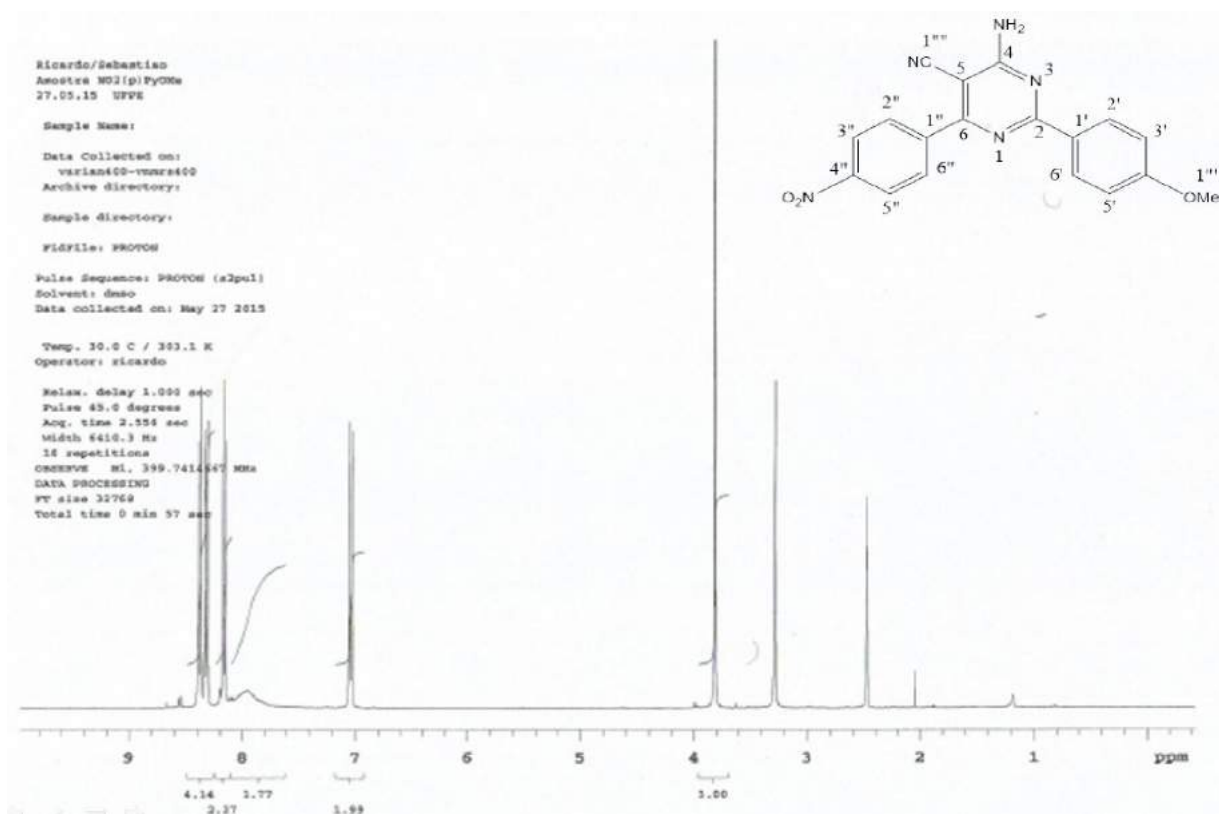
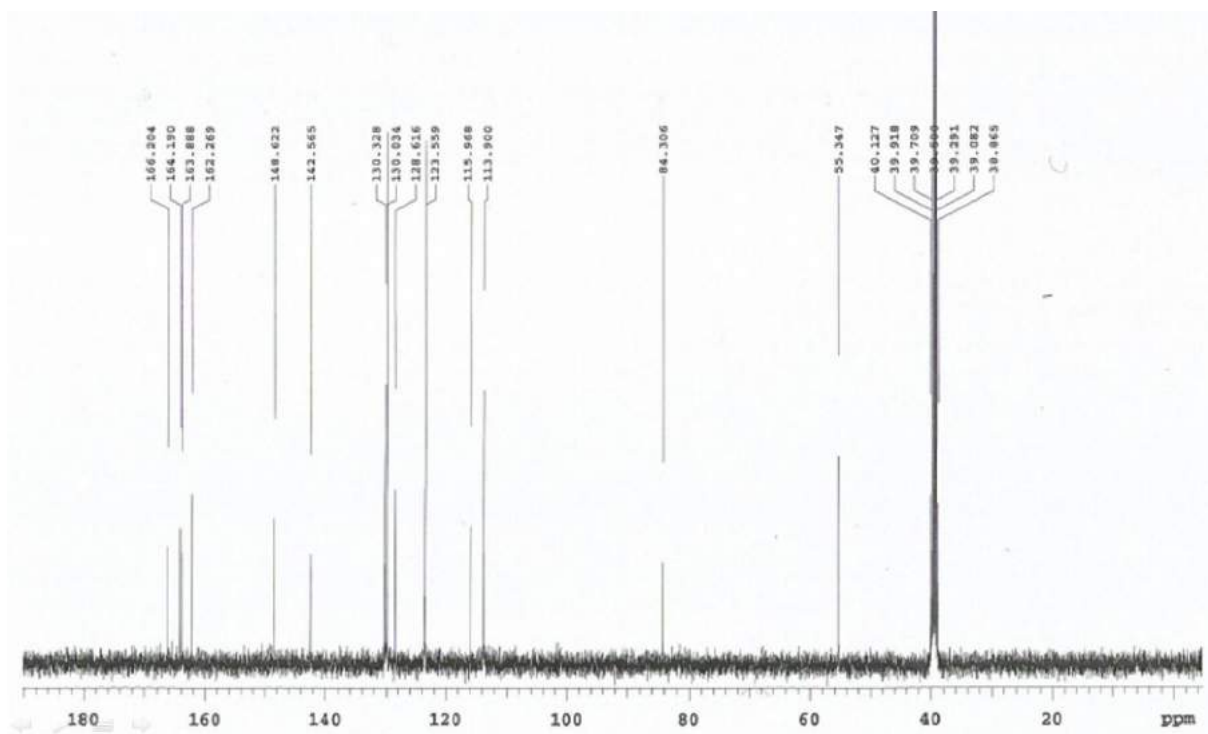
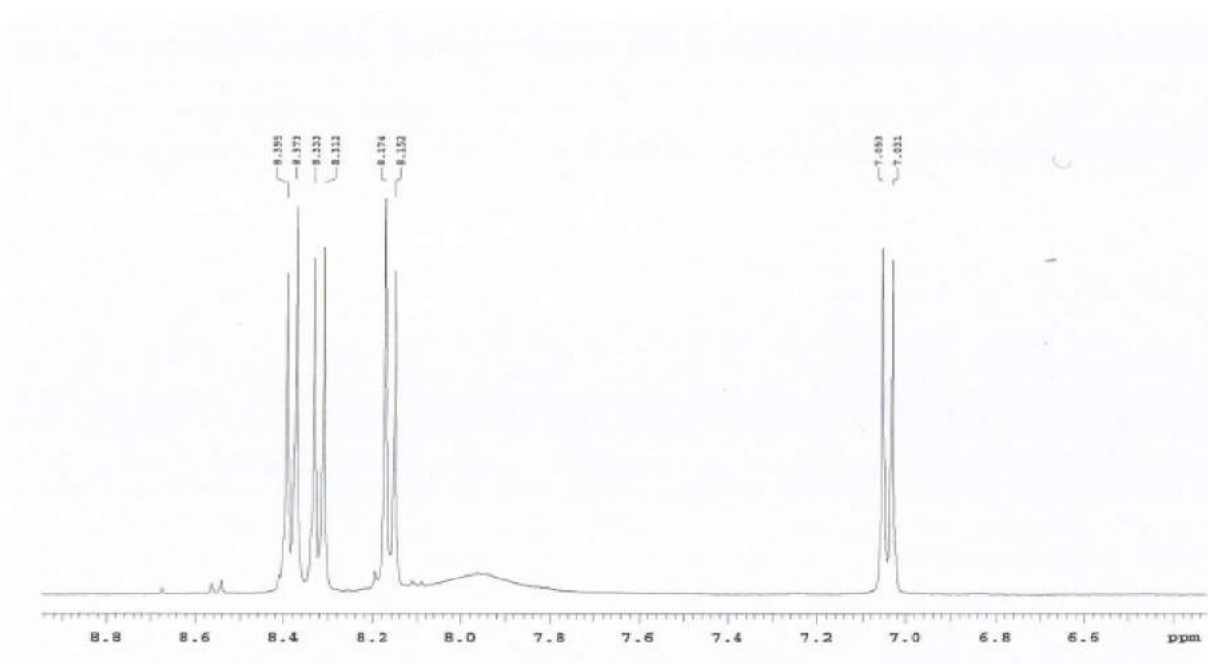


Figura 53: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**3d**)



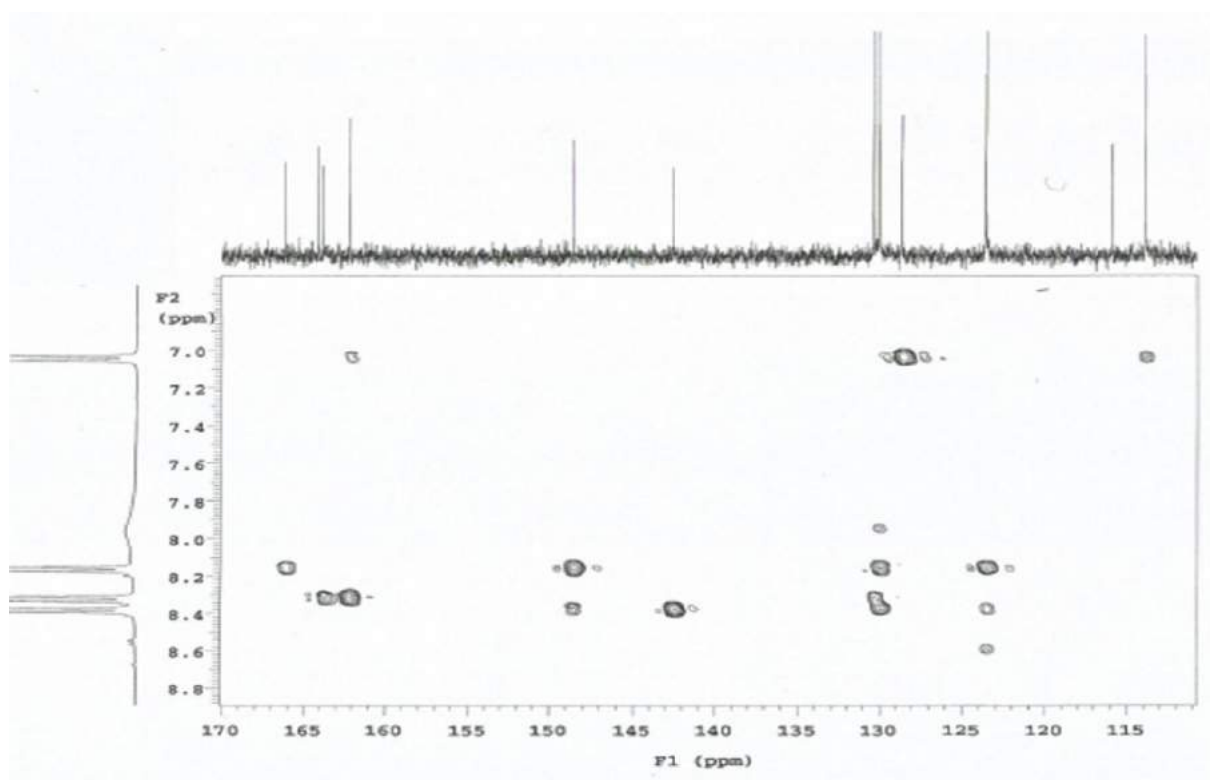
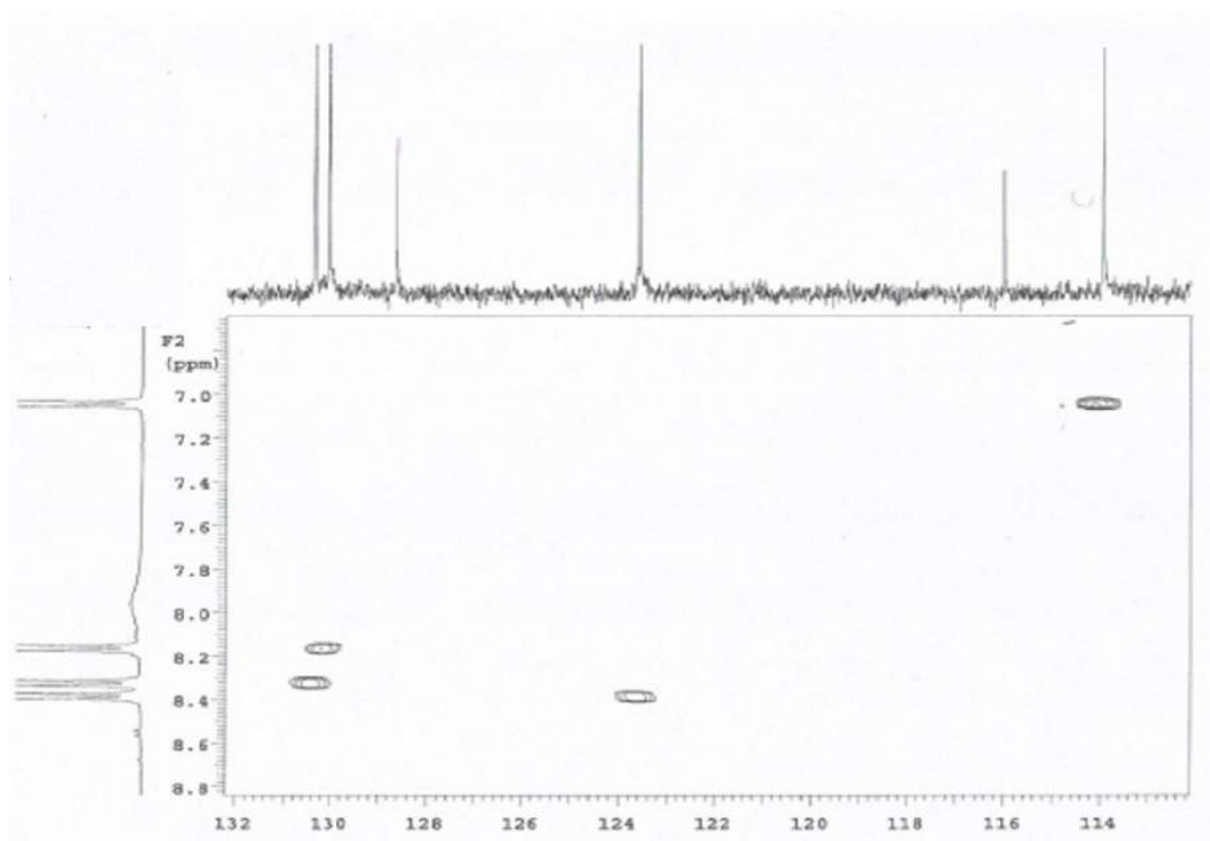
PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

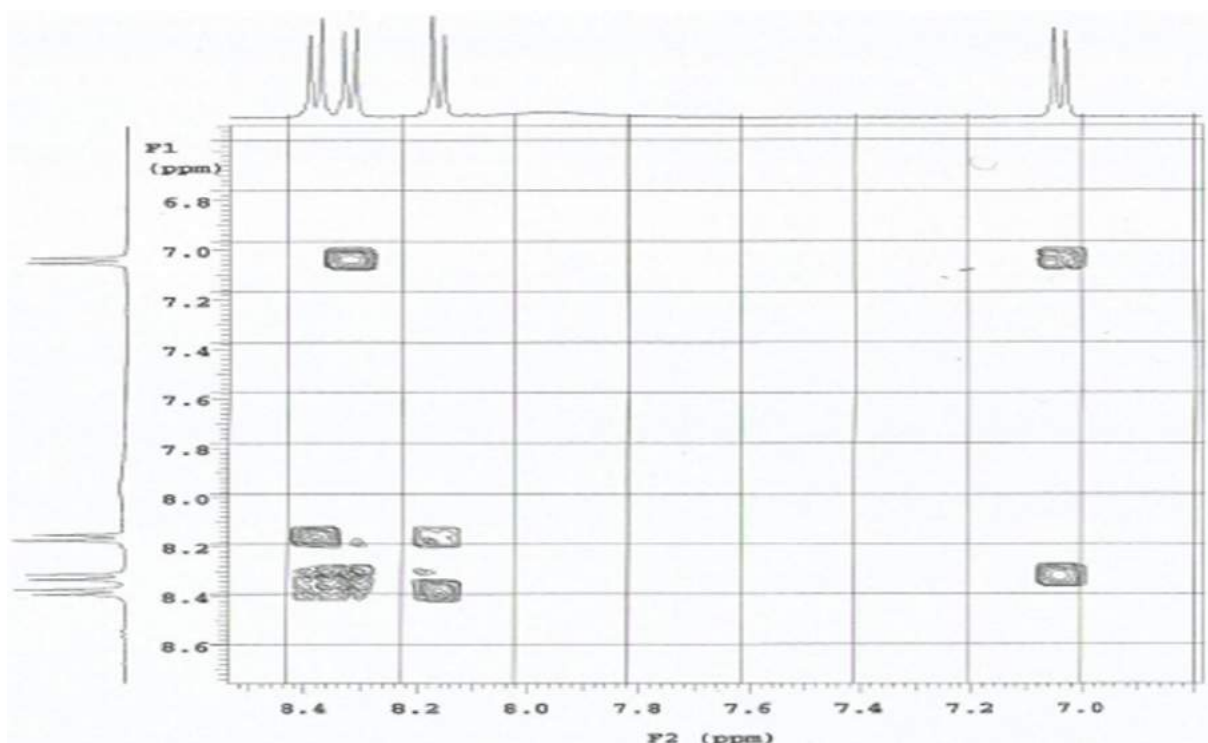
Zenaide S. do Monte



PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte





Figuras 54: Espectros do ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, HSQC, HMBC e COSY, respectivamente, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**3d**)

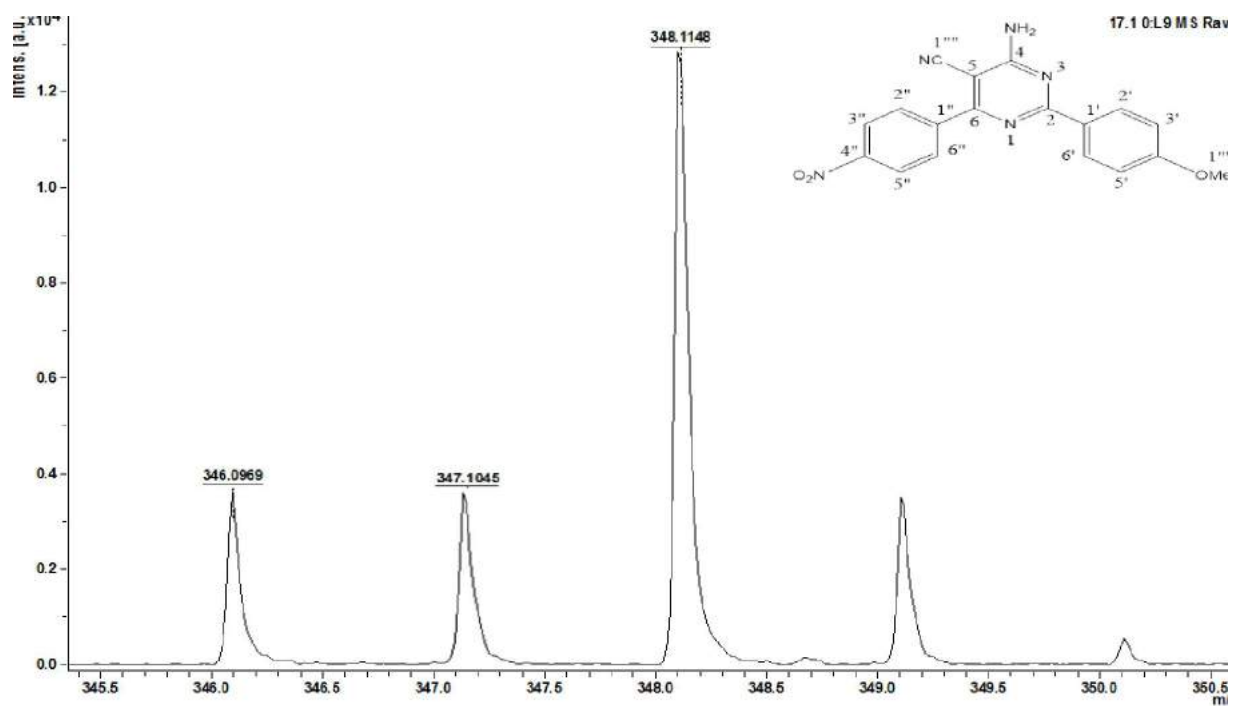


Figura 55: Espectro do MALDI TOF MS, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**3d**)

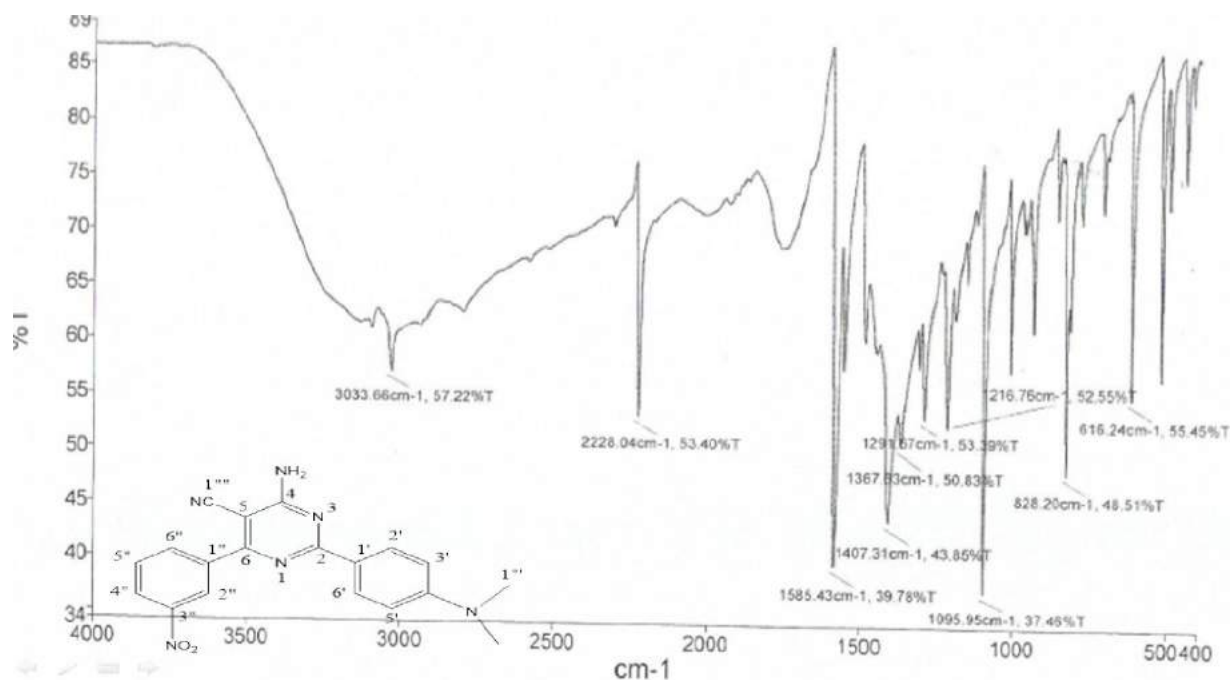
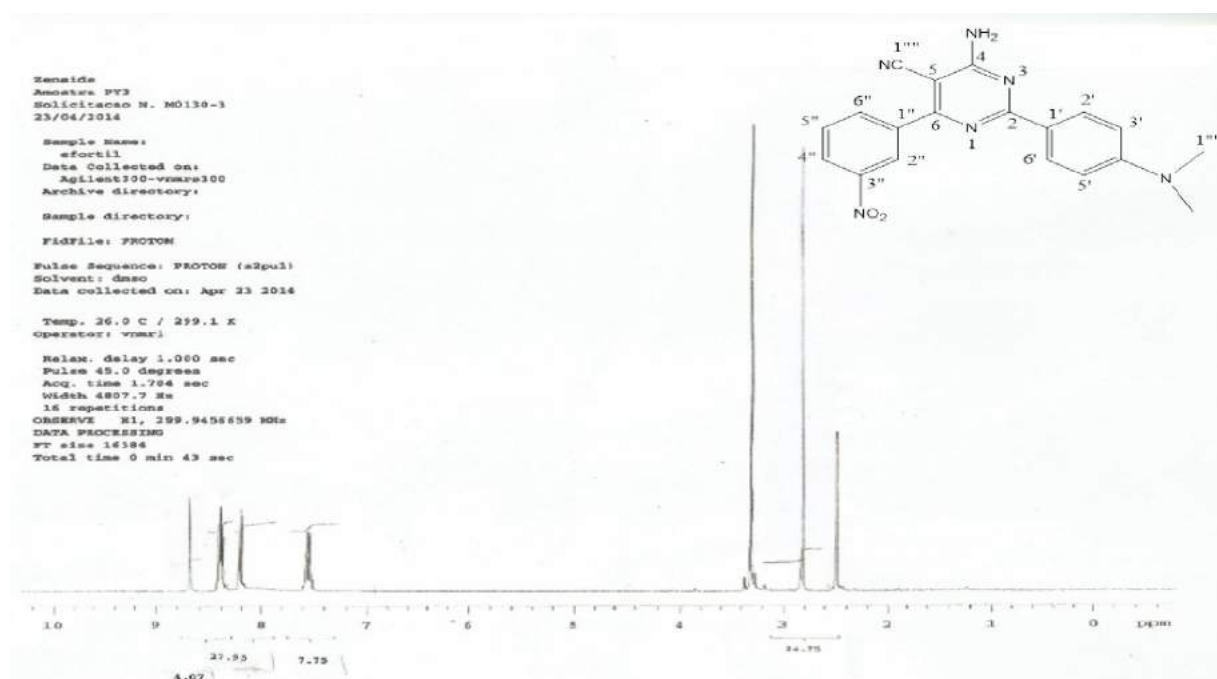
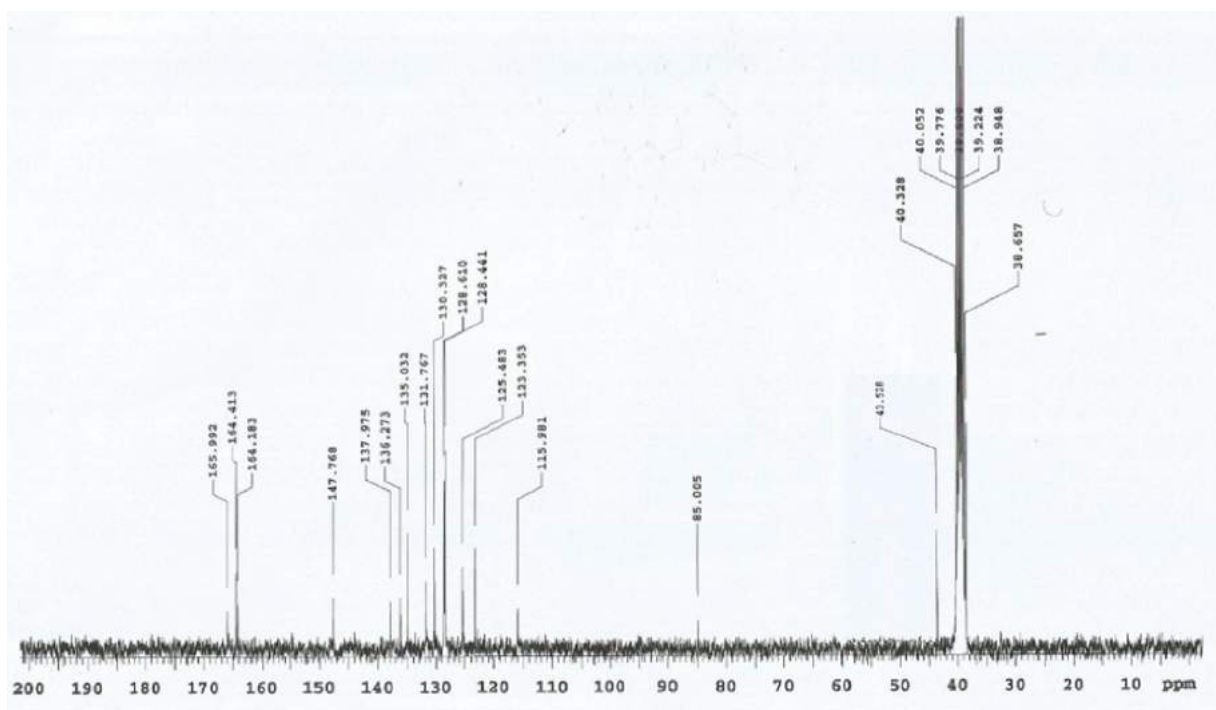
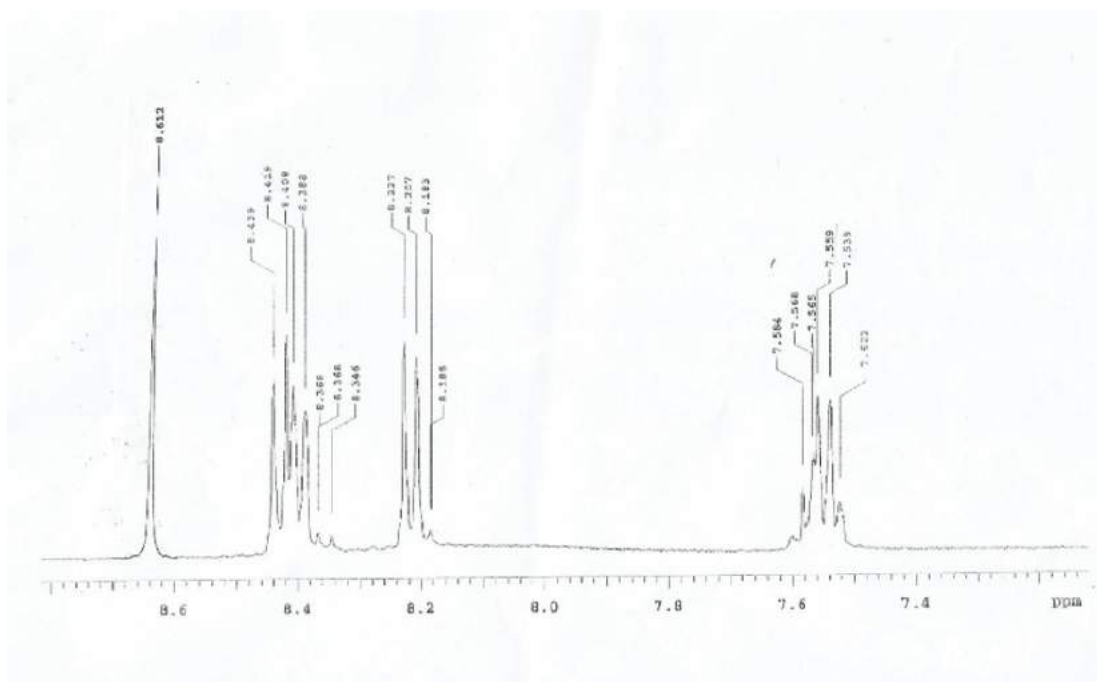


Figura 56: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (**3e**)





Figuras 57: Espectros do ^1H -NMR e ^{13}C -NMR, respectivamente composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (**3e**)

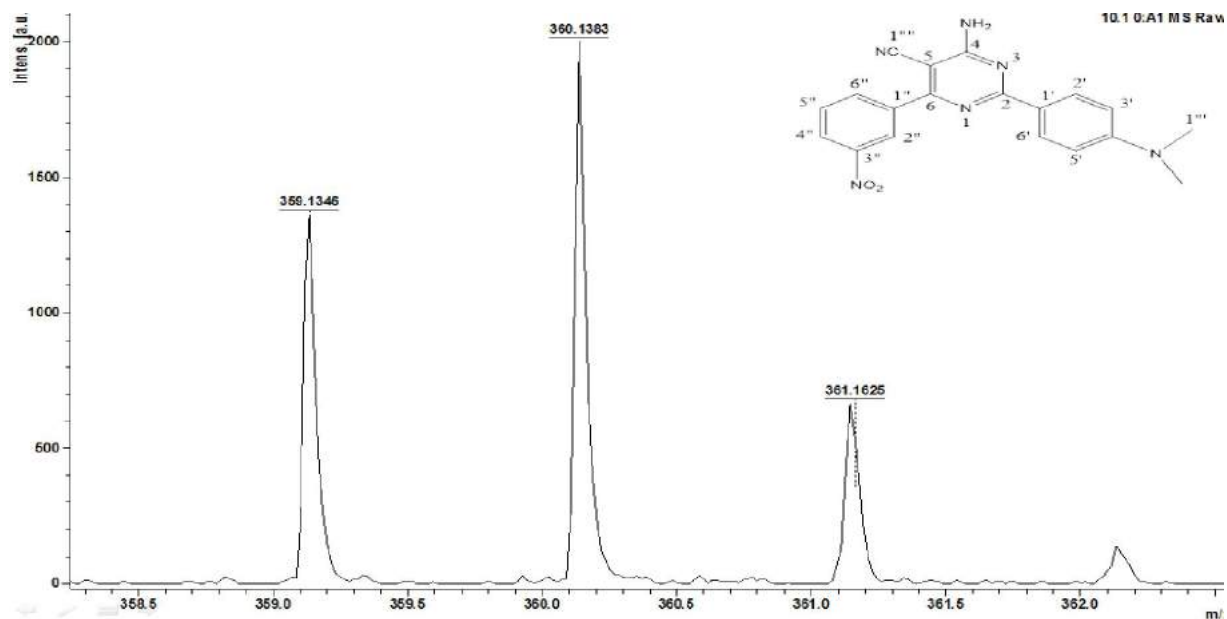
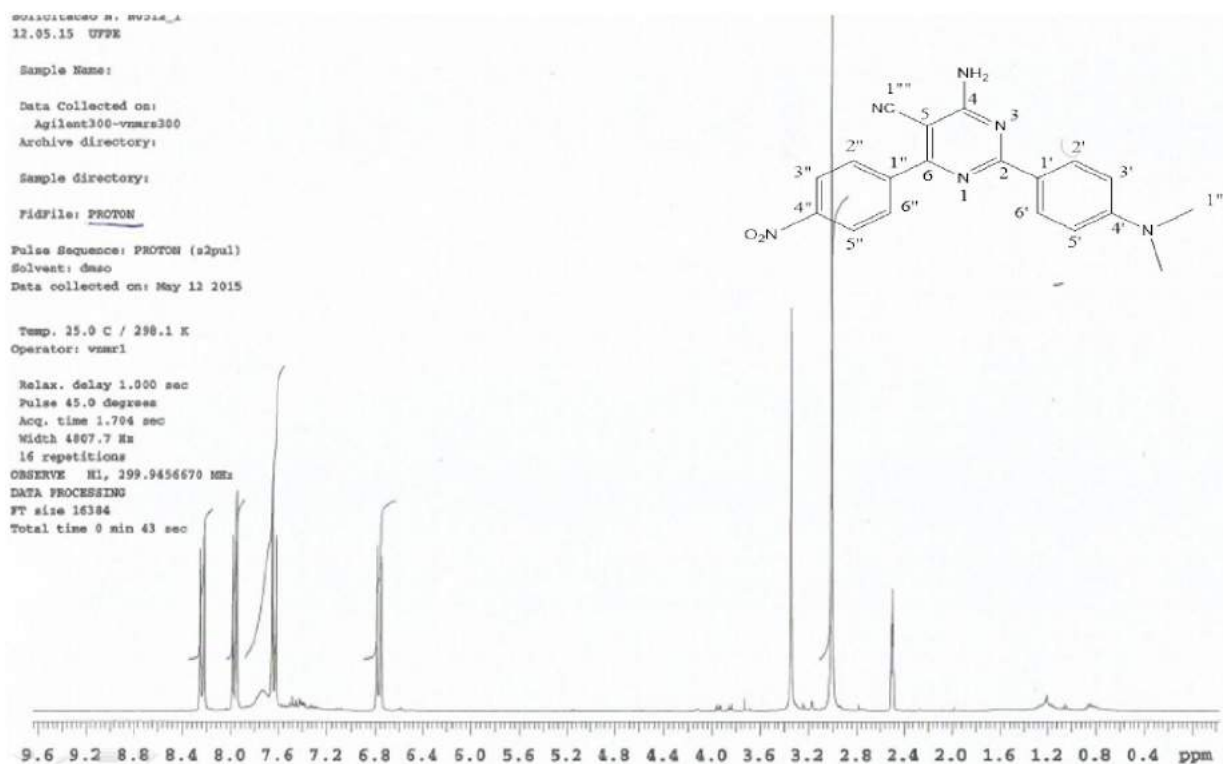
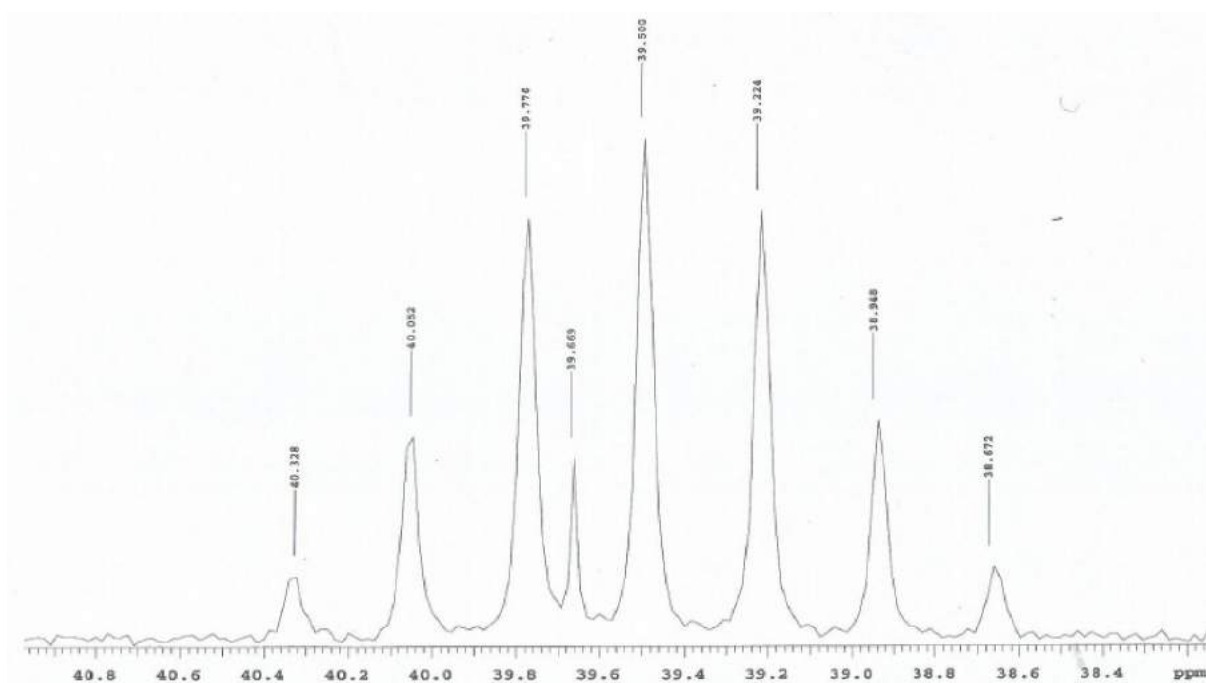
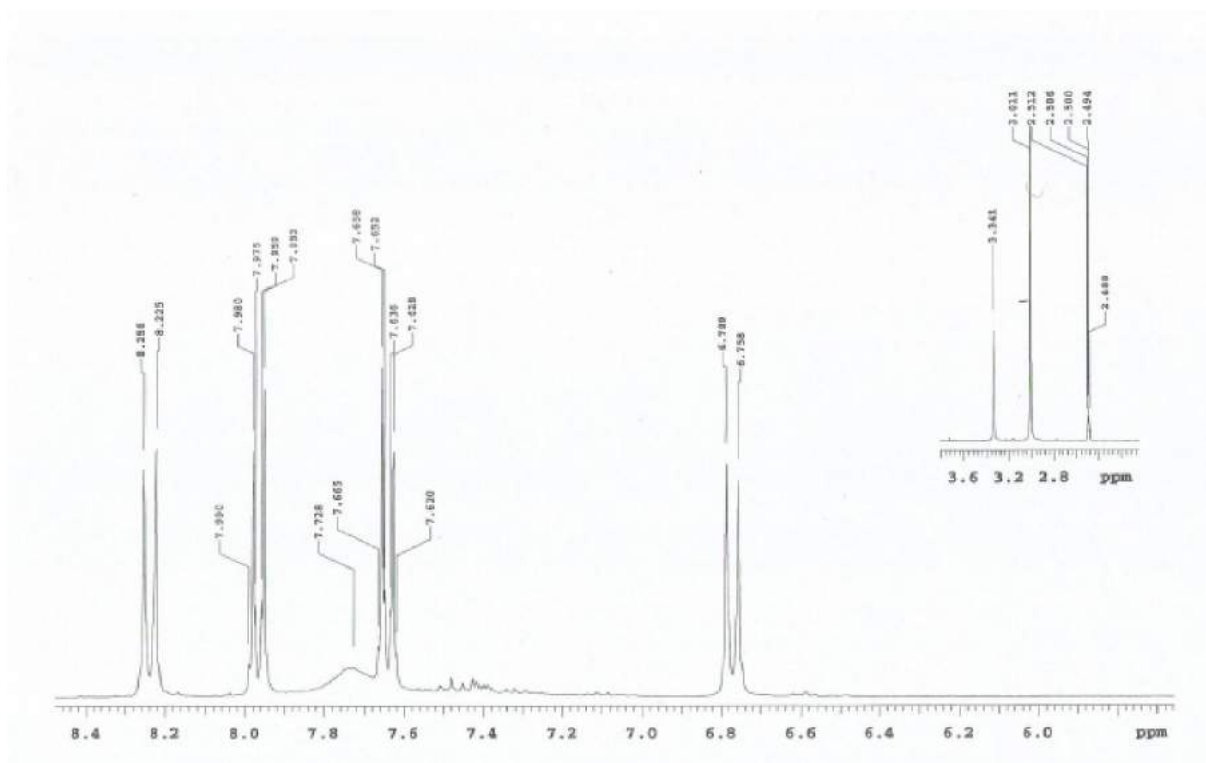


Figura 58: Espectro do MALDI TOF MS, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (**3e**)



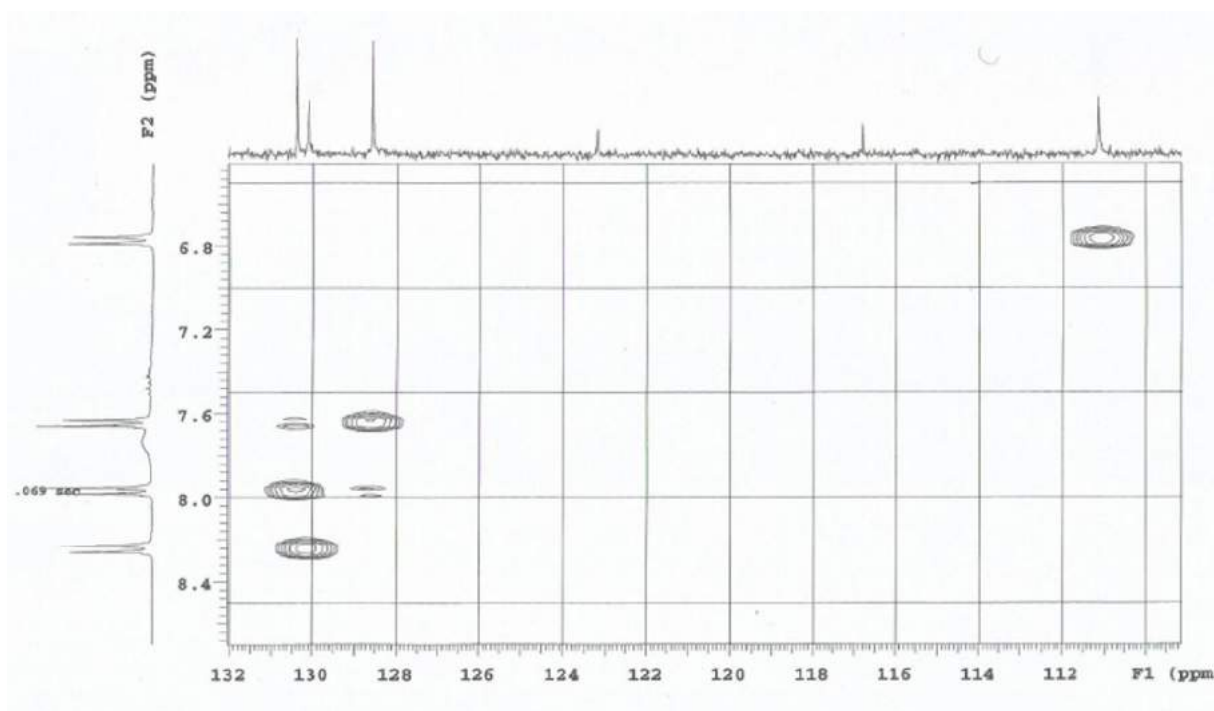
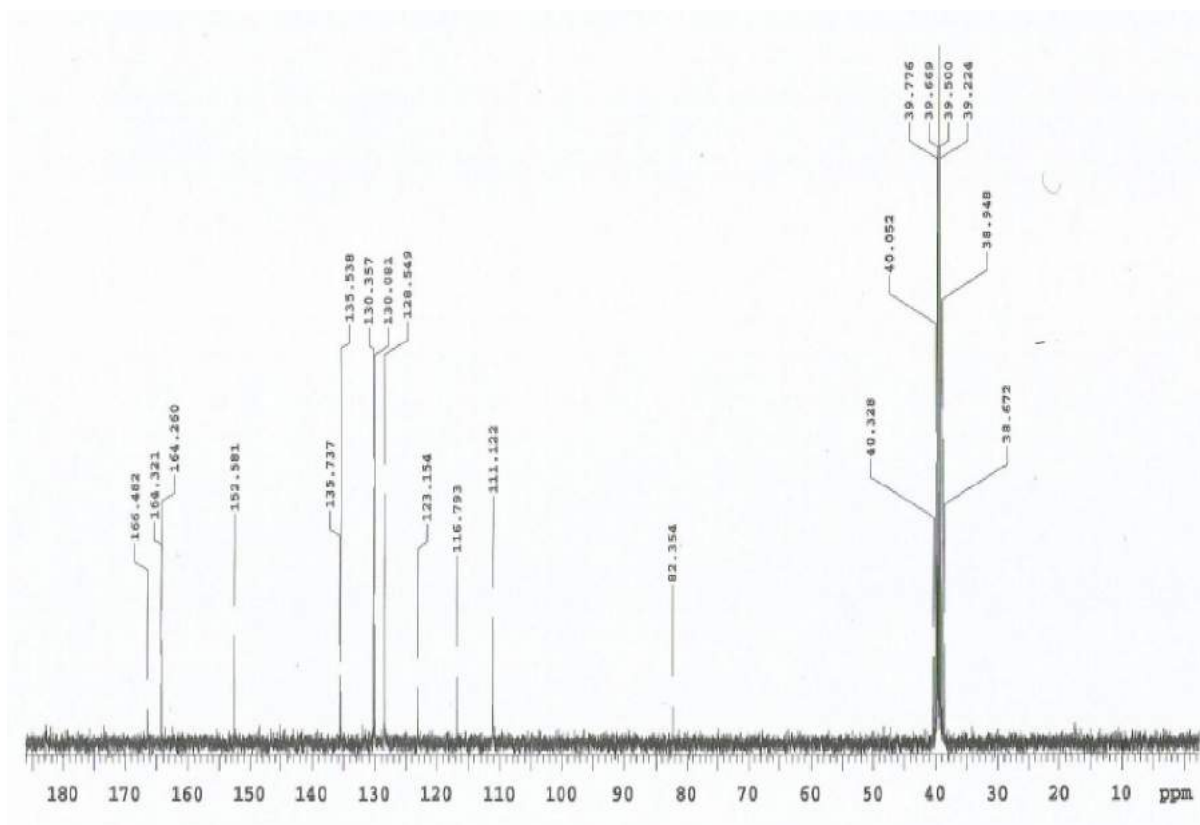
PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte



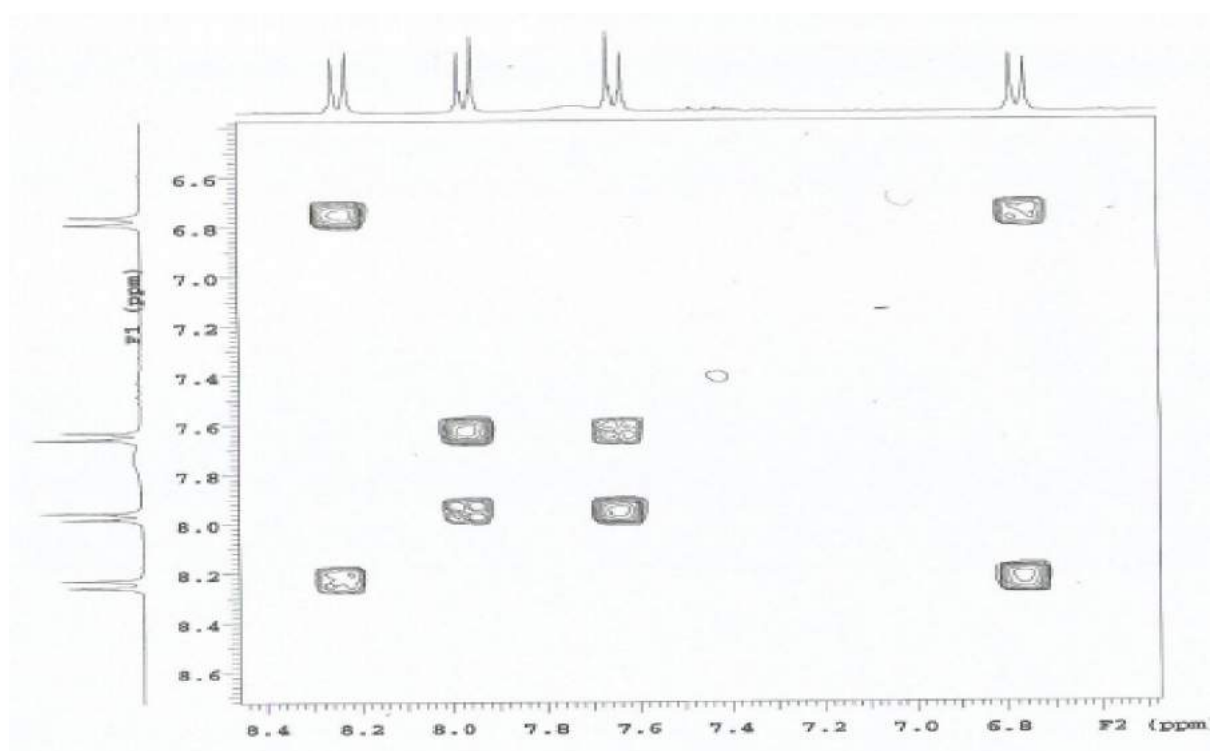
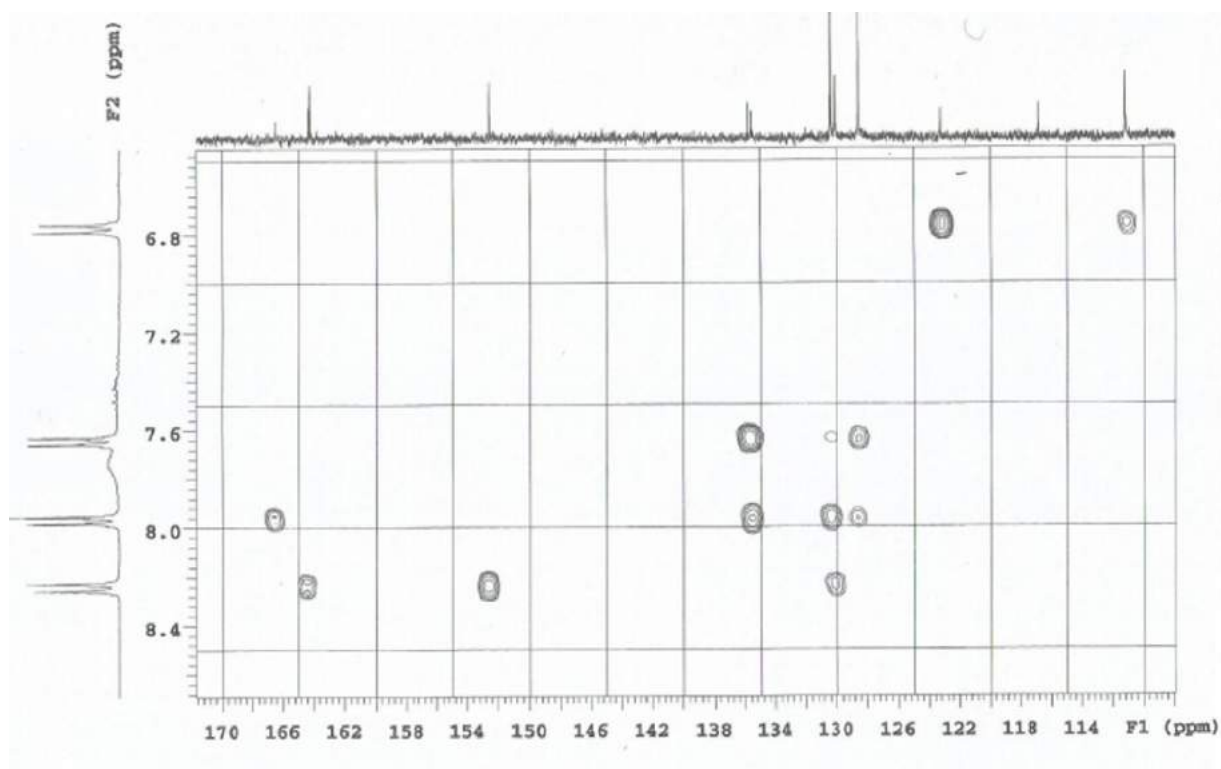
PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

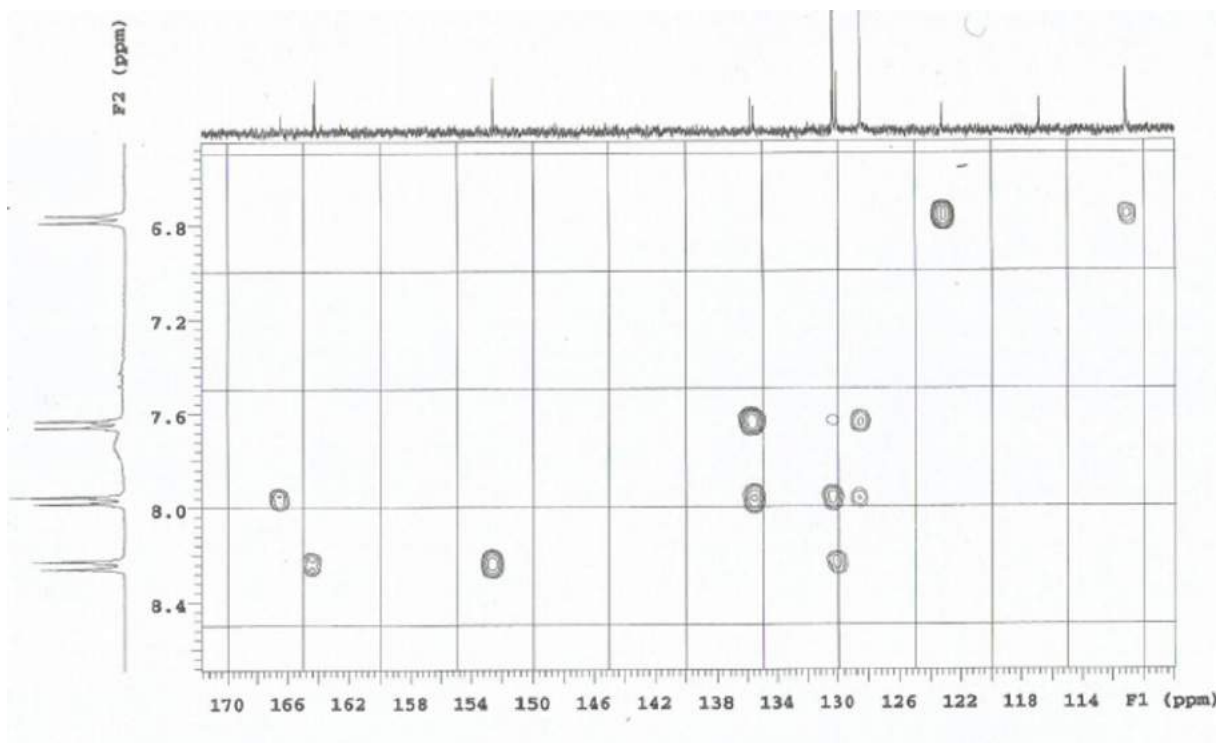
Zenaide S. do Monte



PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte





Figuras 59: Espectros do ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, HSQC, HMBC e COSY, respectivamente, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**3f**)

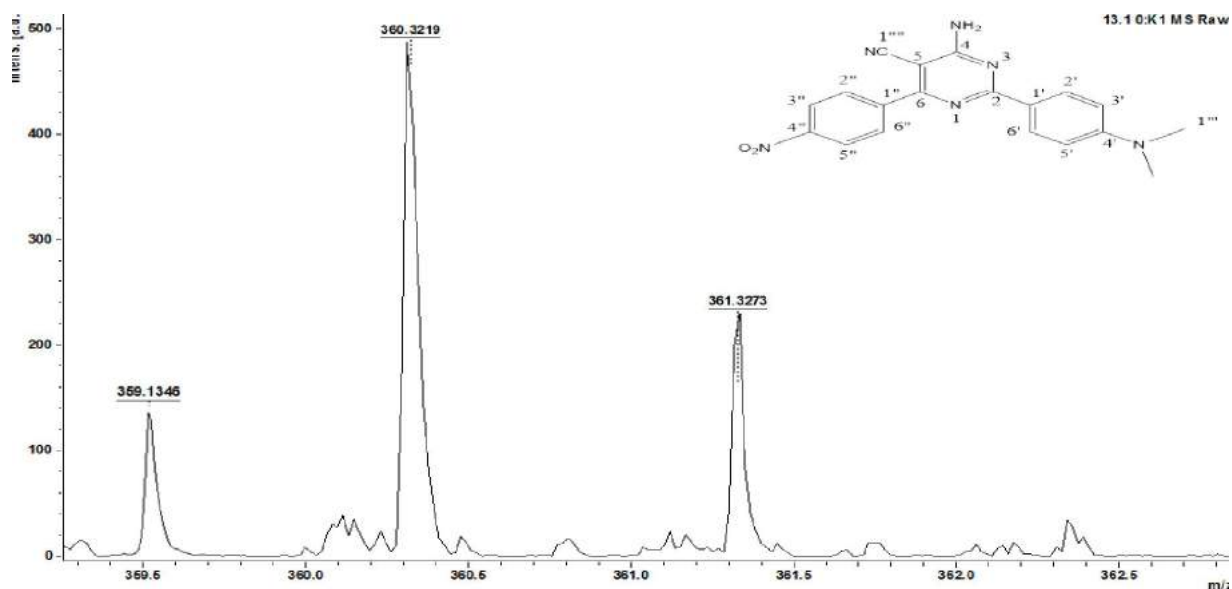


Figura 60: Espectro do MALDI TOF MS, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**3f**)

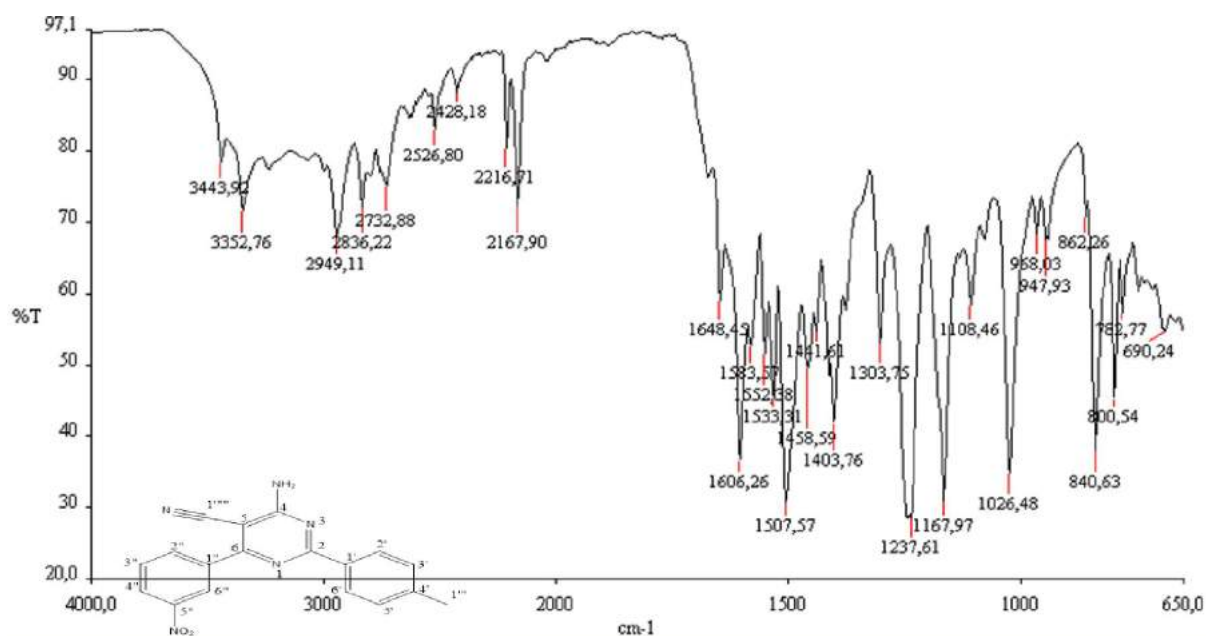
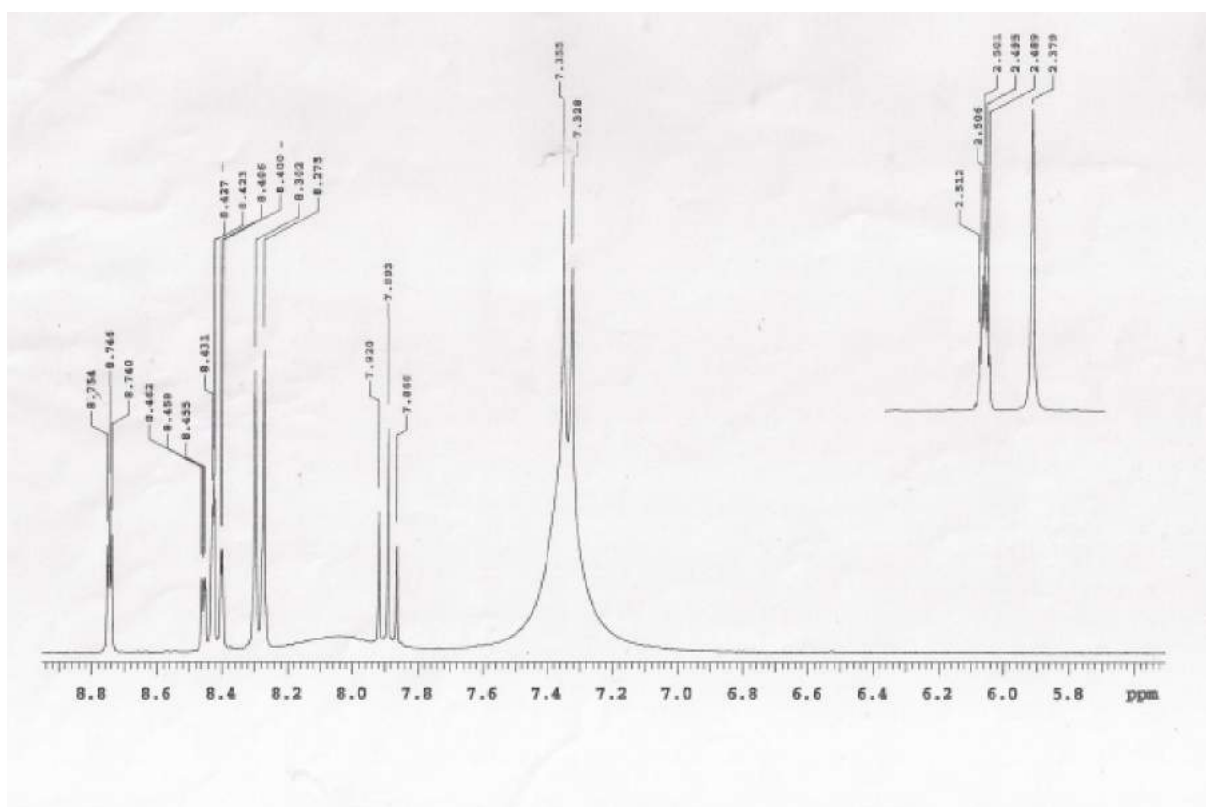
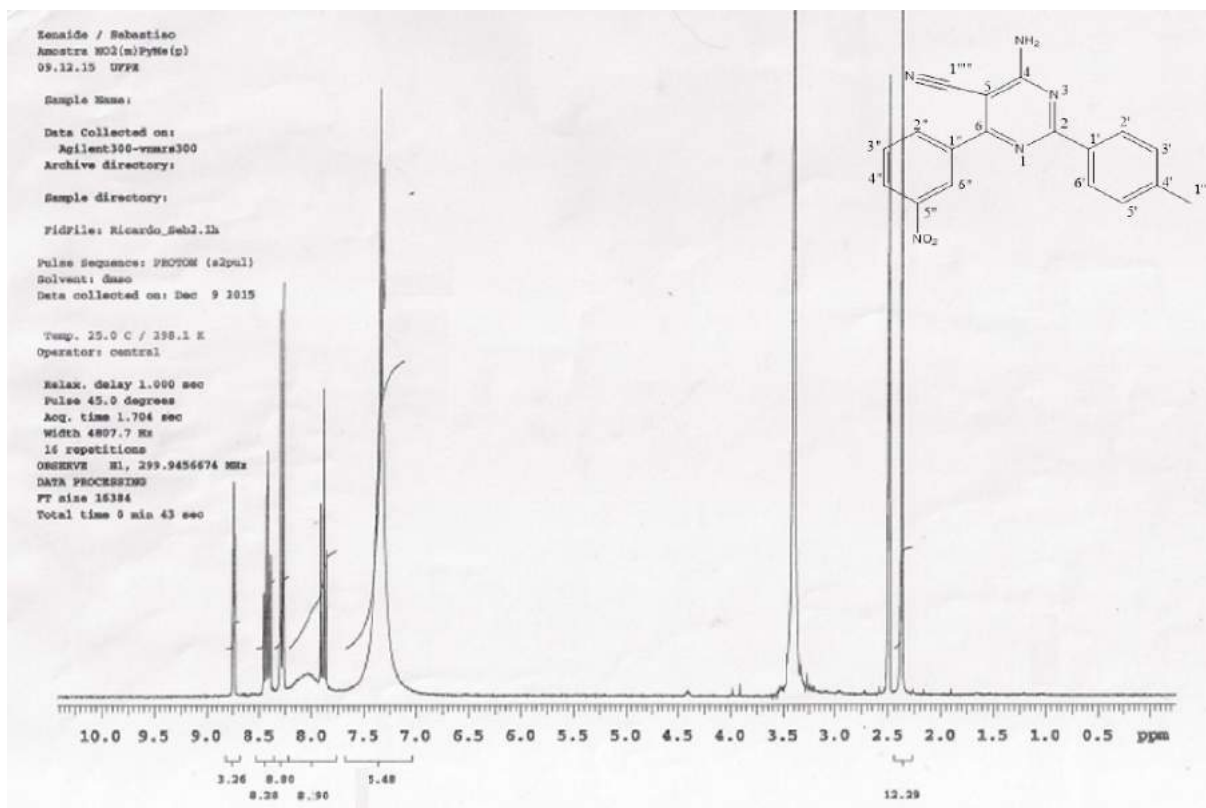


Figura 61: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-metilfenil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (**3g**)

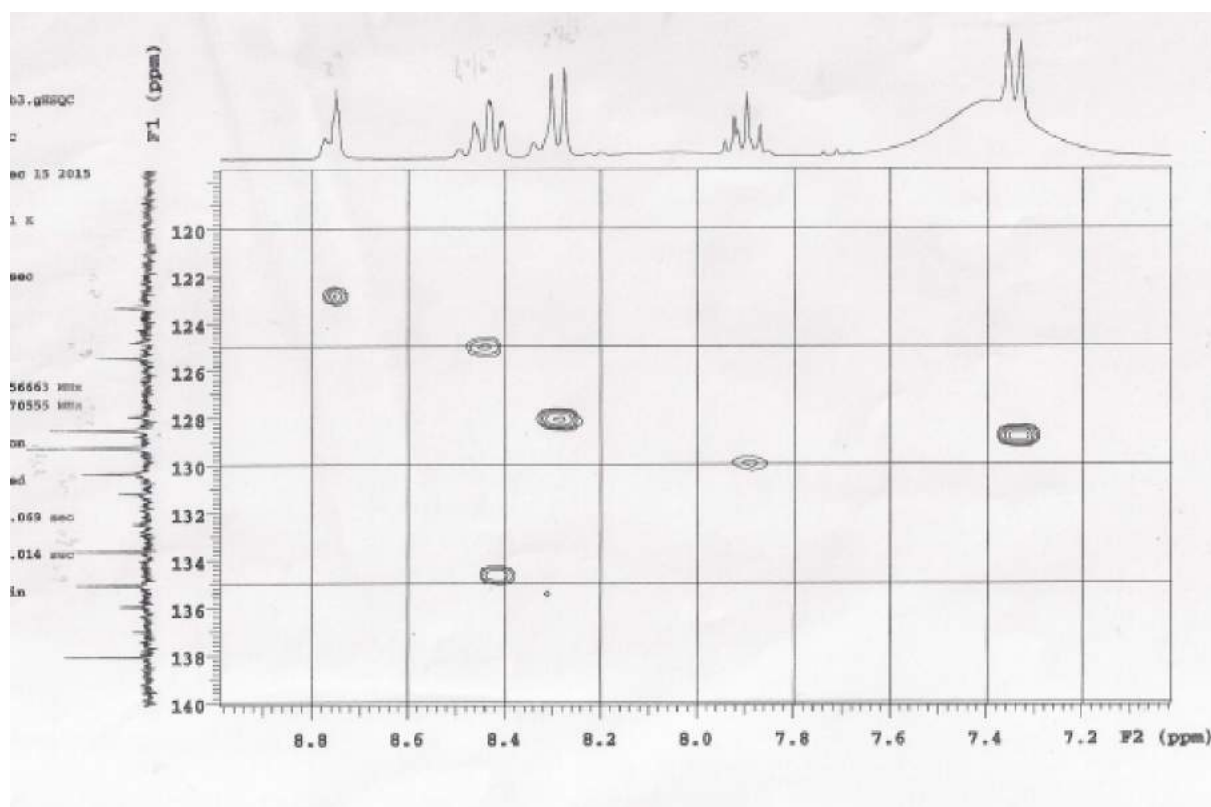
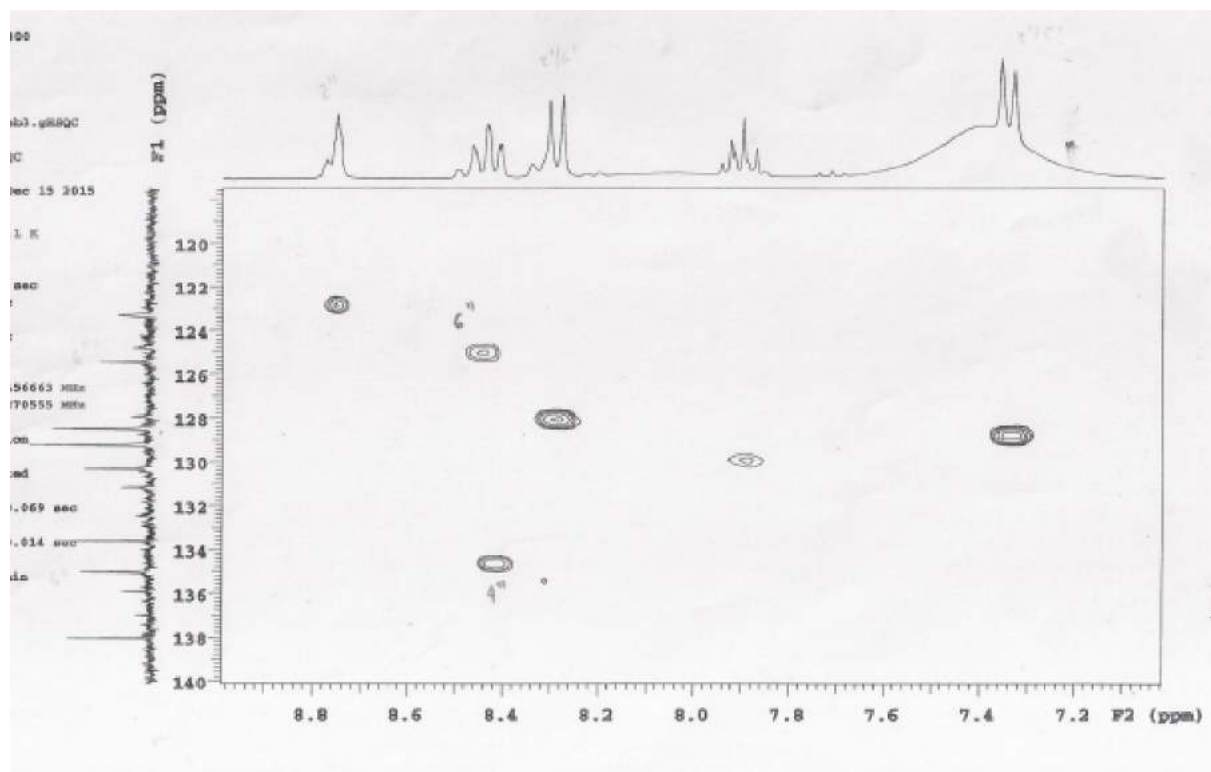
PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte



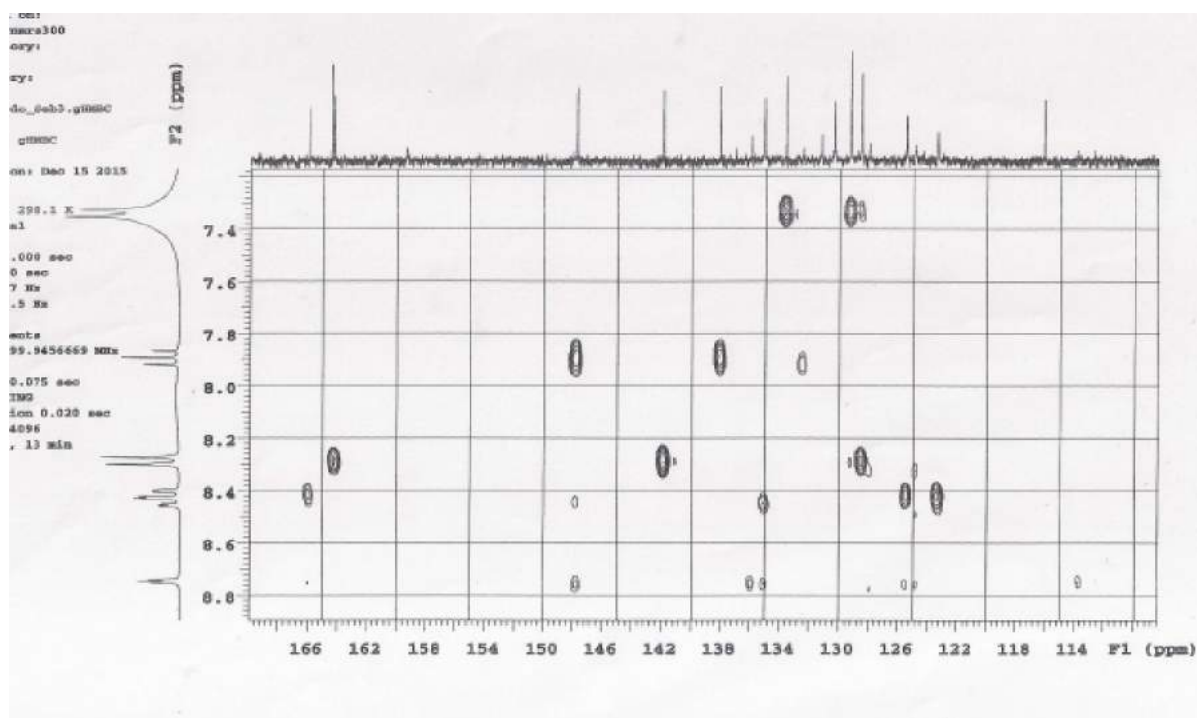
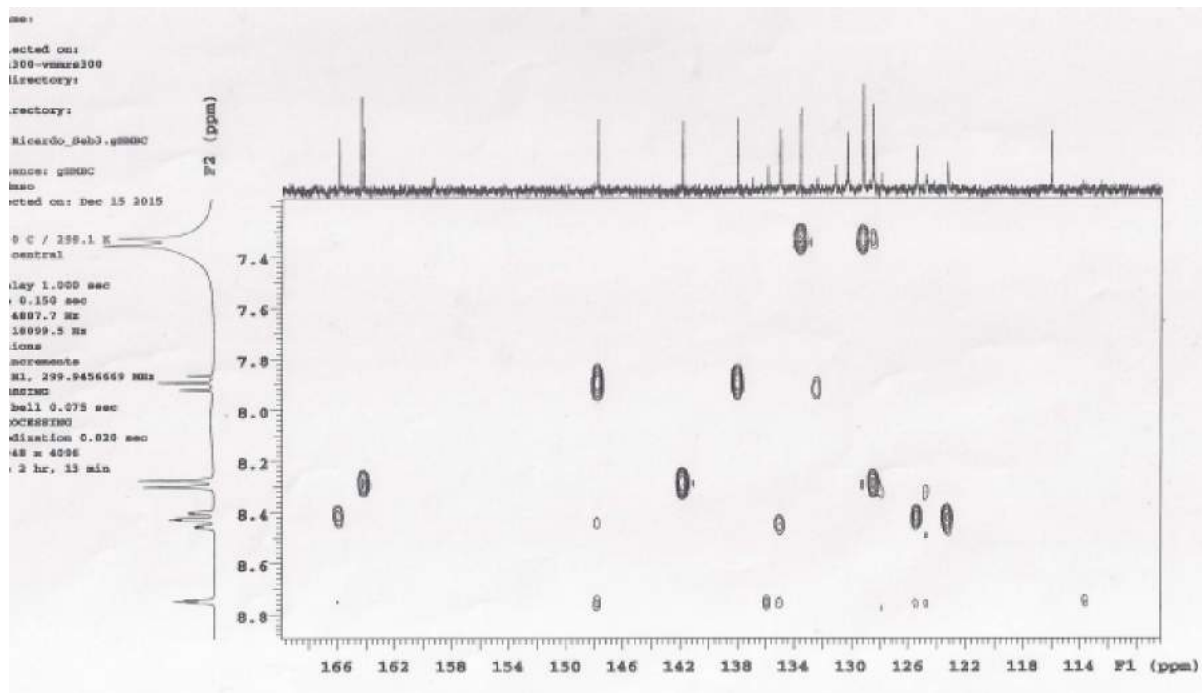
PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte



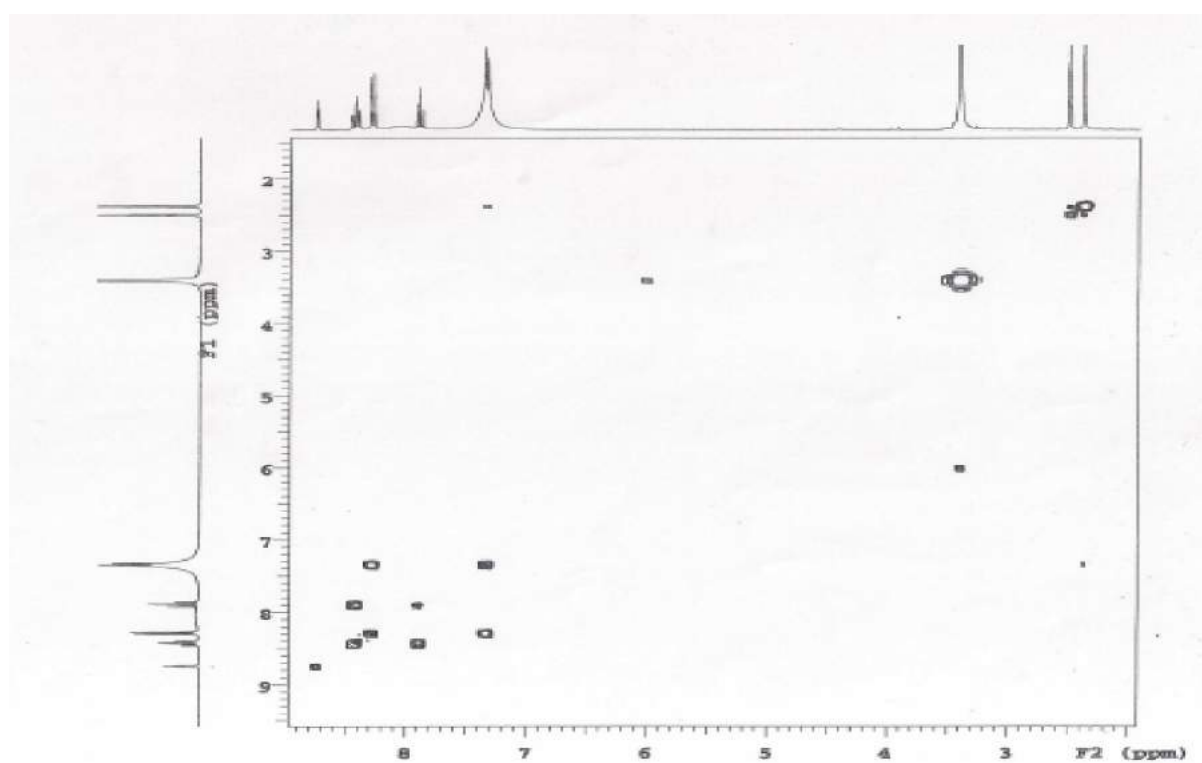
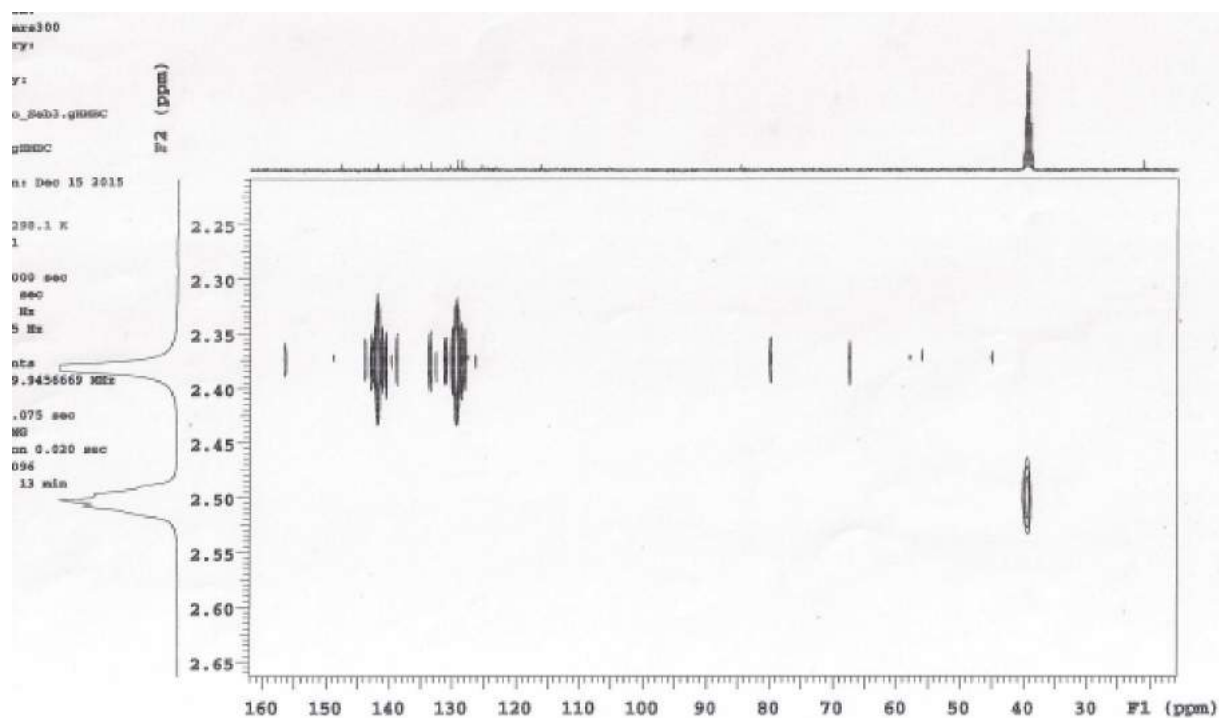
PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

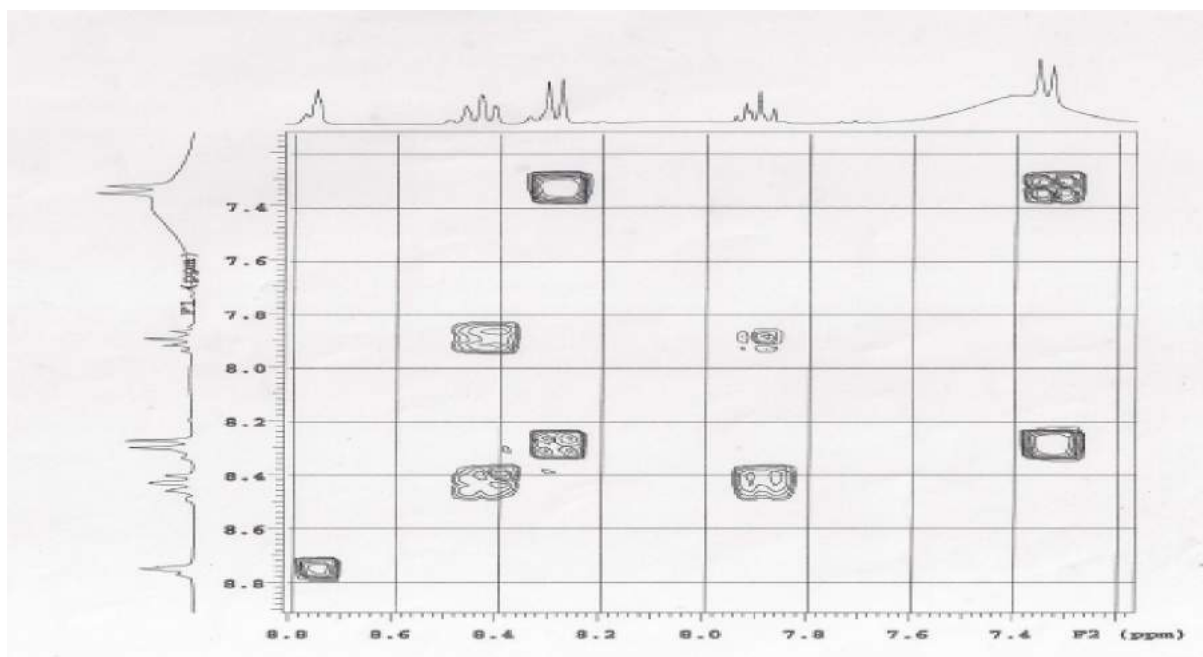
Zenaide S. do Monte



PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte





Figuras 62: Espectros do ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, HSQC, HMBC e COSY, respectivamente, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-metilfenil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (**3g**)

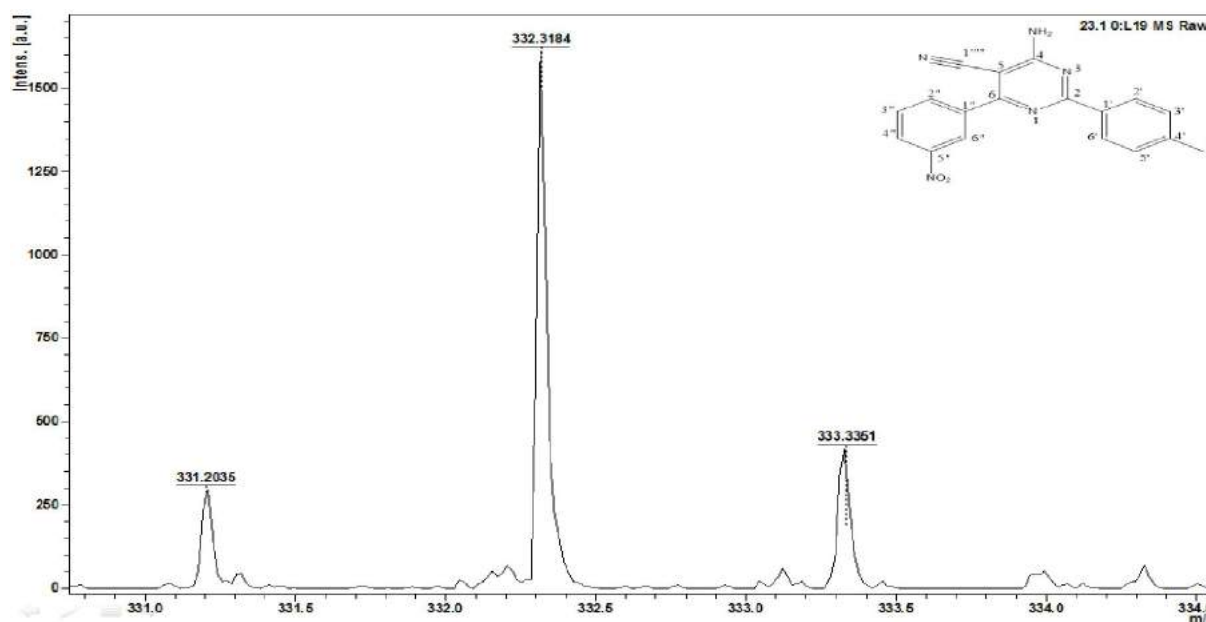


Figura 63: Espectro do MALDI TOF MS, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-metilfenil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (**3g**)

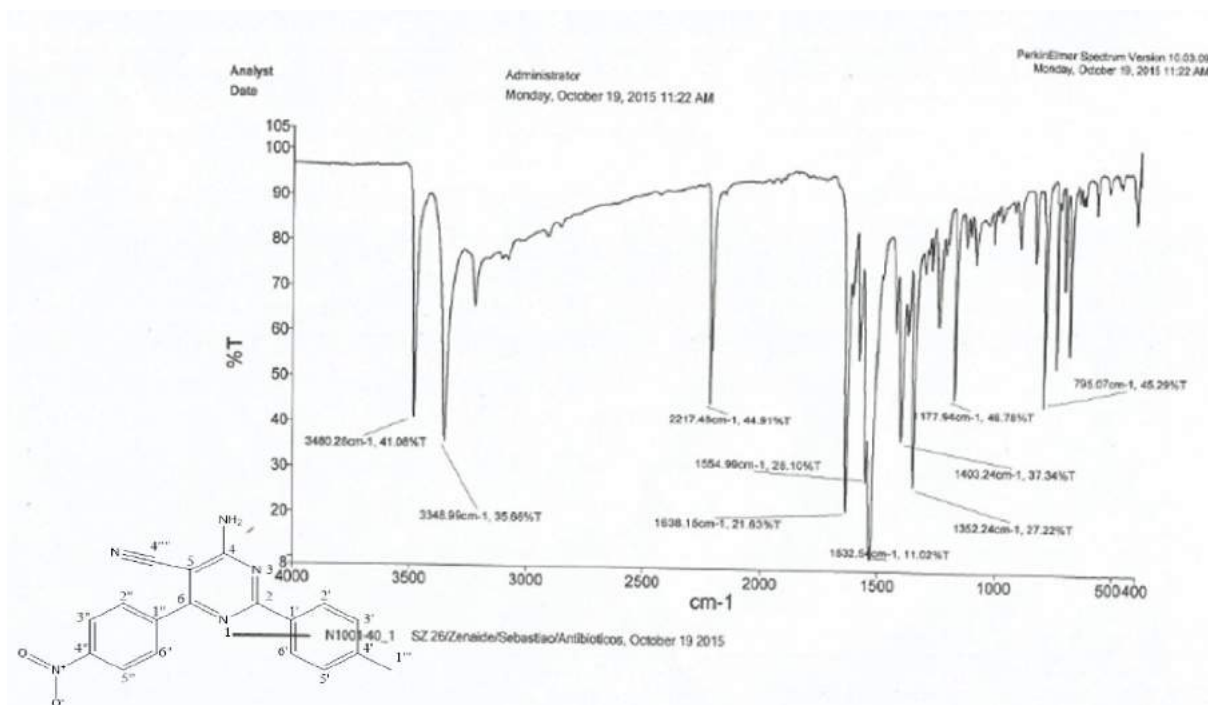
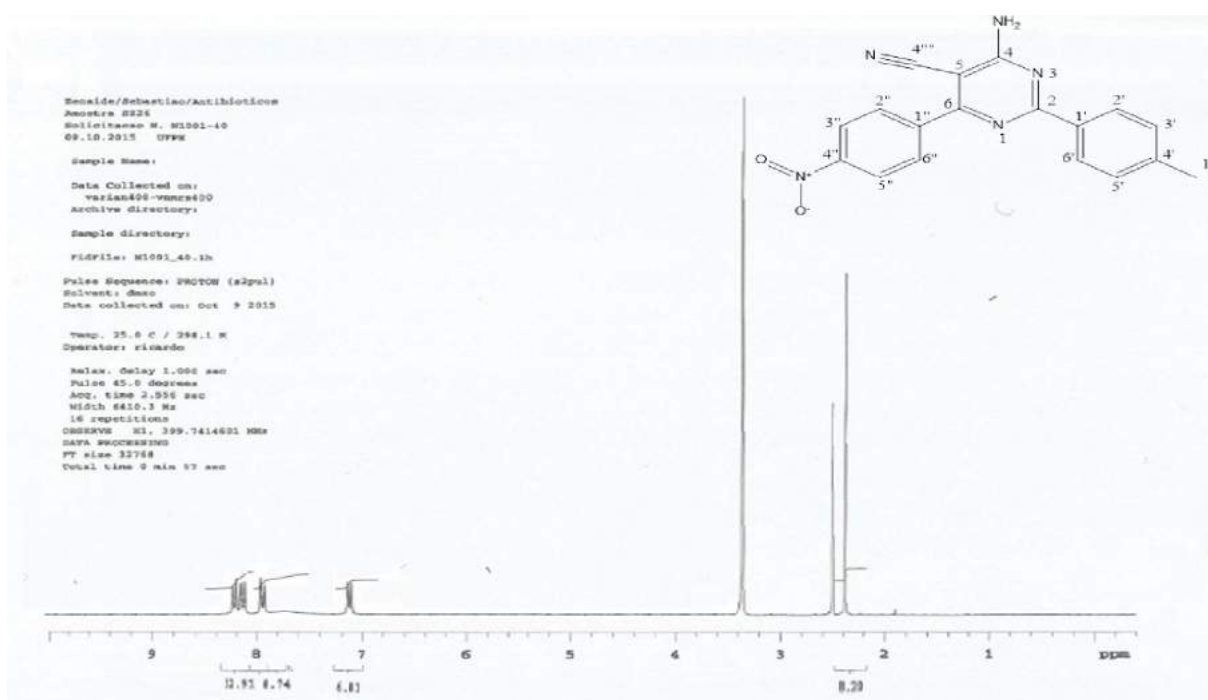
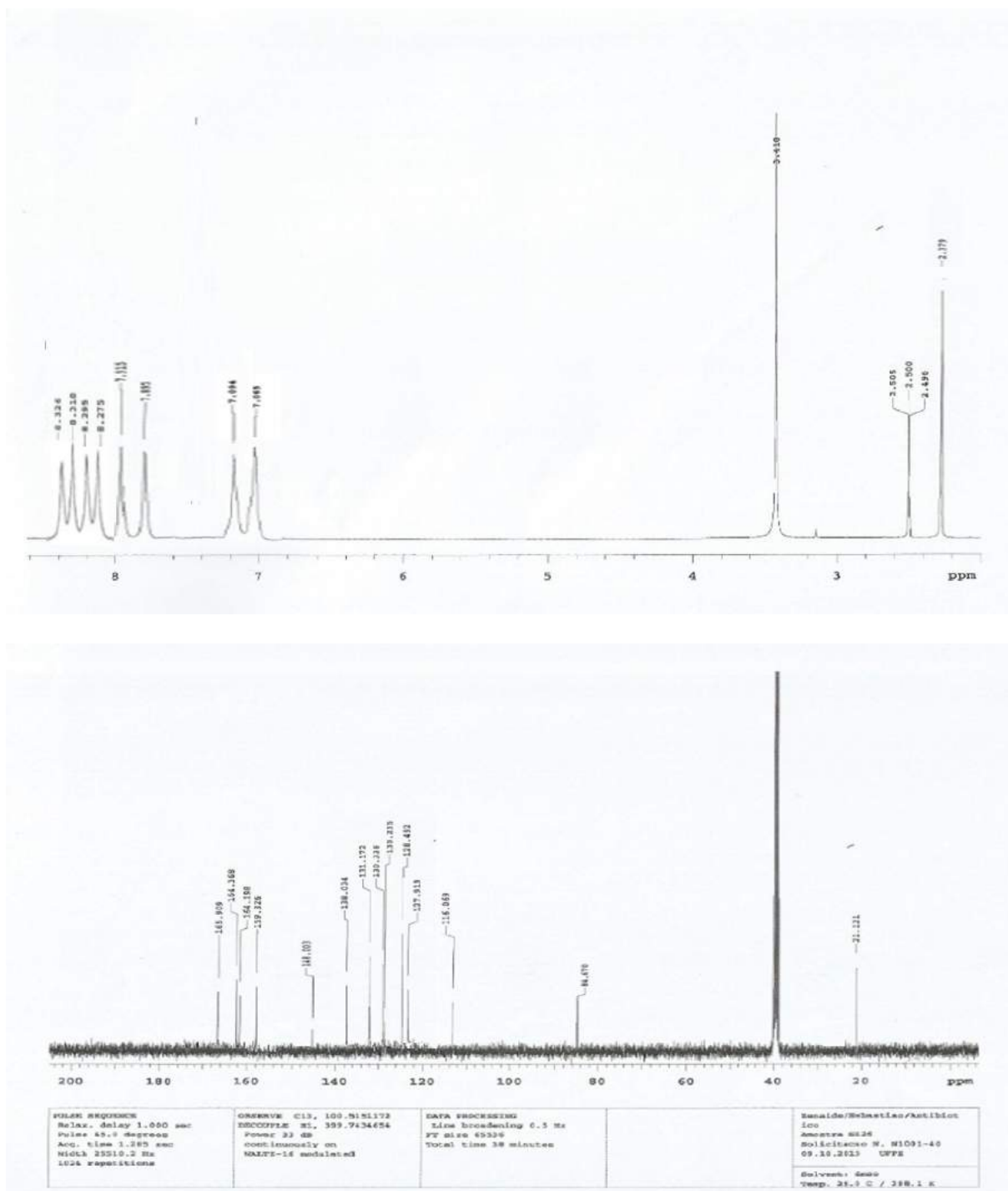


Figura 64: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-metilfenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**3h**)





Figuras 65: Espectros do ¹H-NMR e ¹³C-NMR, respectivamente, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-metilfenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**3h**)

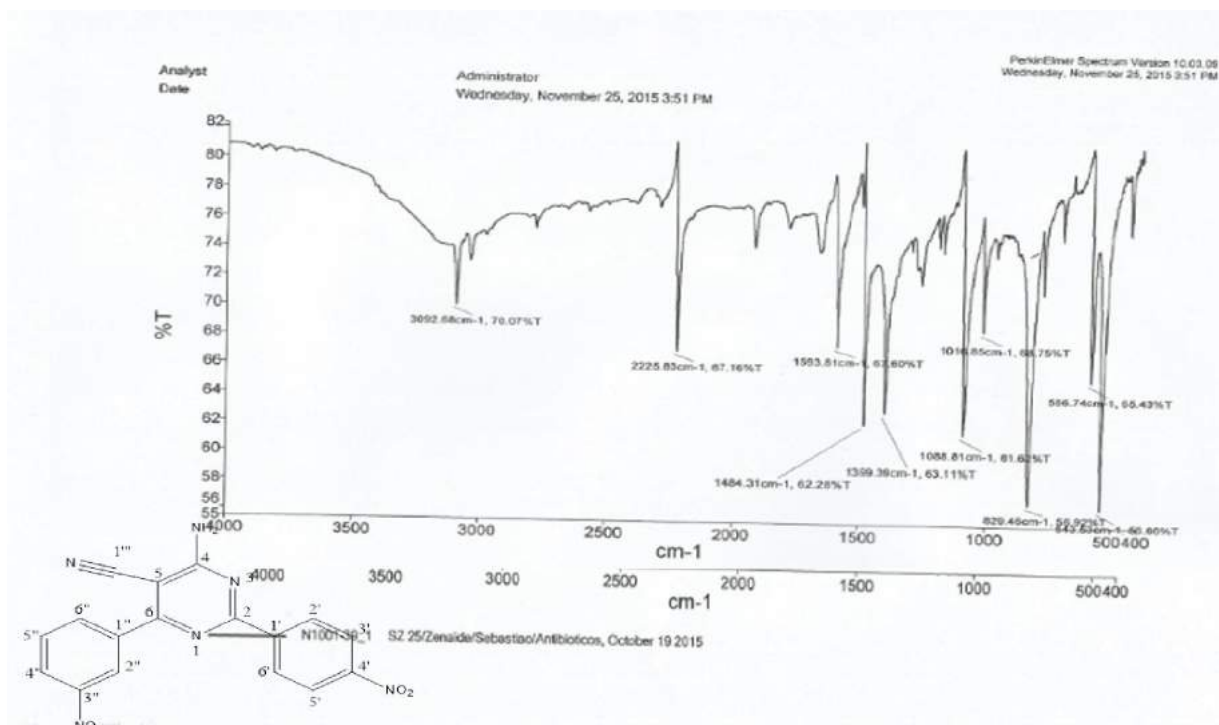
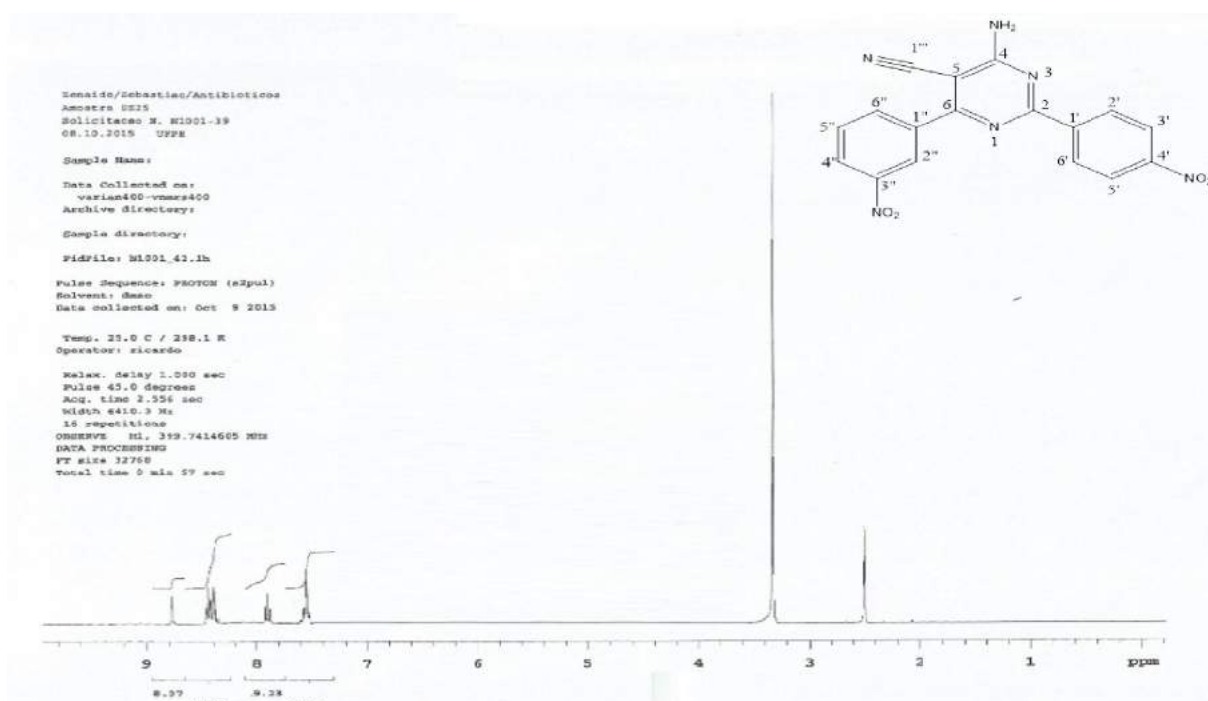
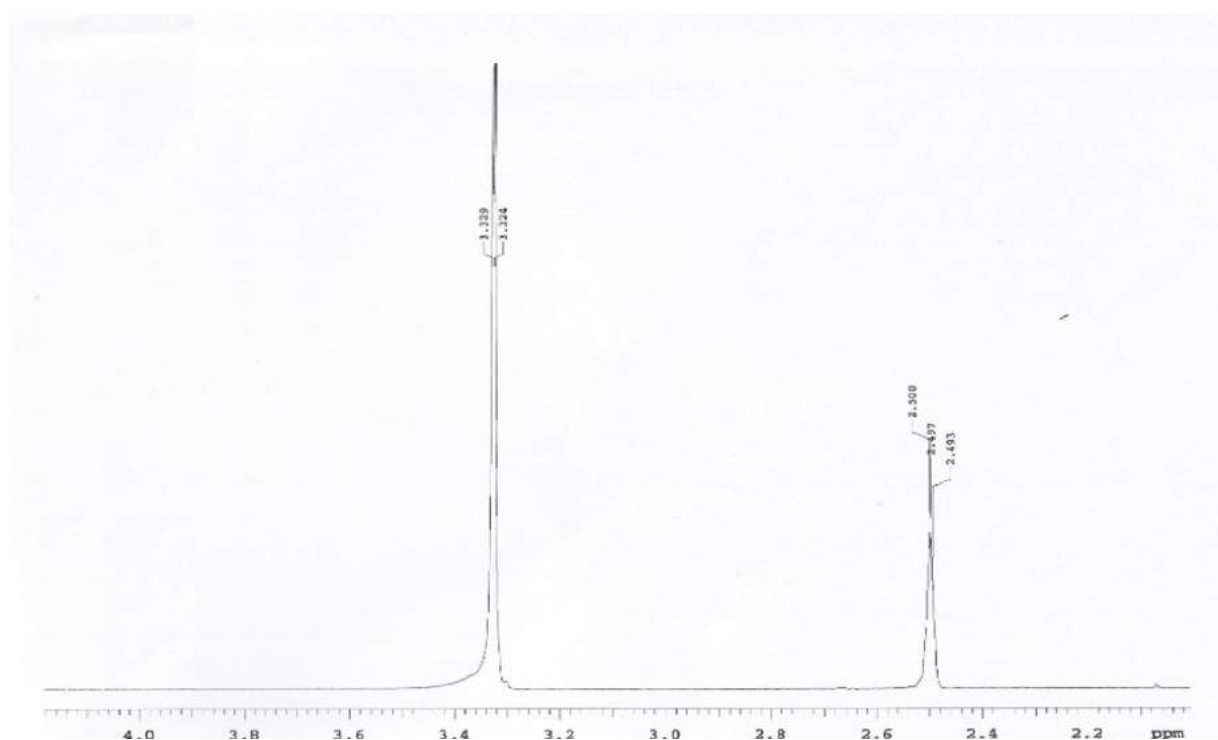
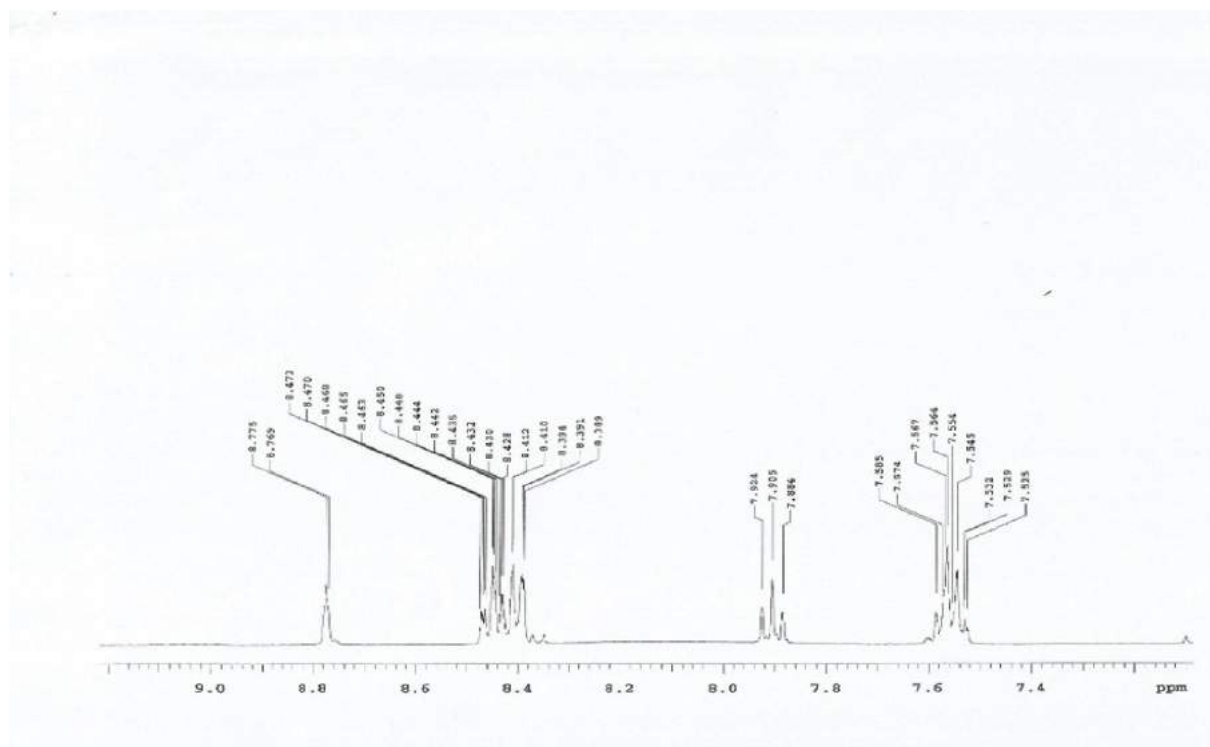


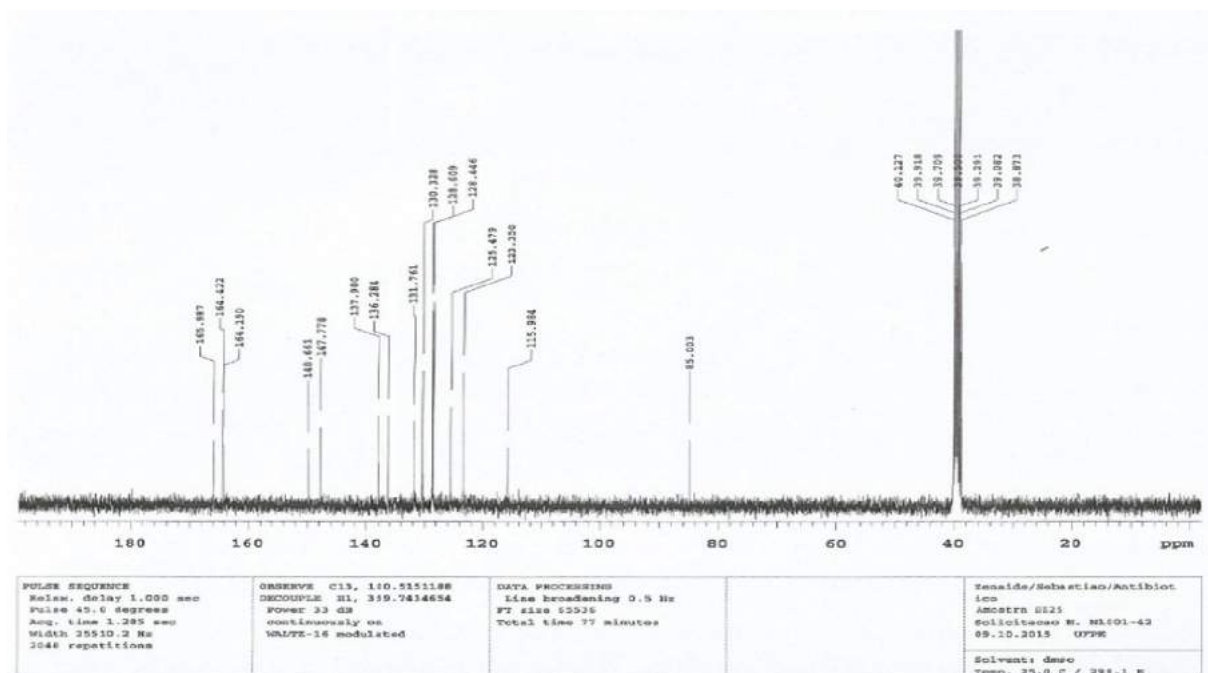
Figura 66: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-nitrofenil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (**3i**)



PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte





Figuras 67: Espectros do ^1H -NMR e ^{13}C -NMR, respectivamente, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-nitrofenil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (**3i**)

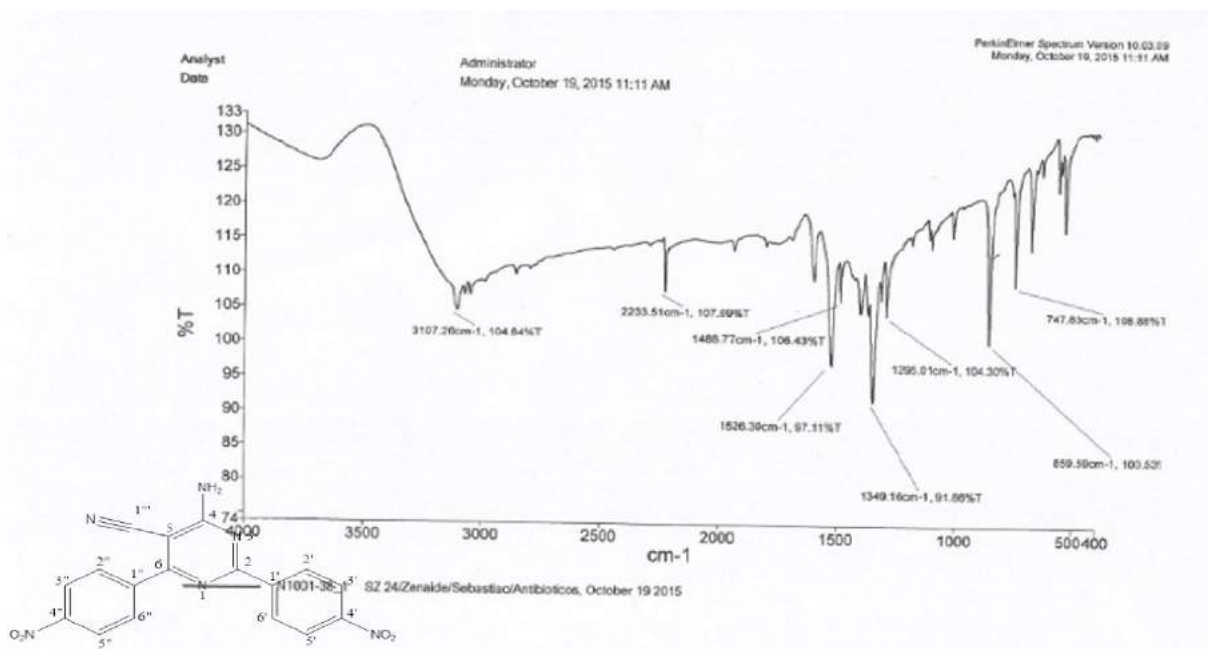
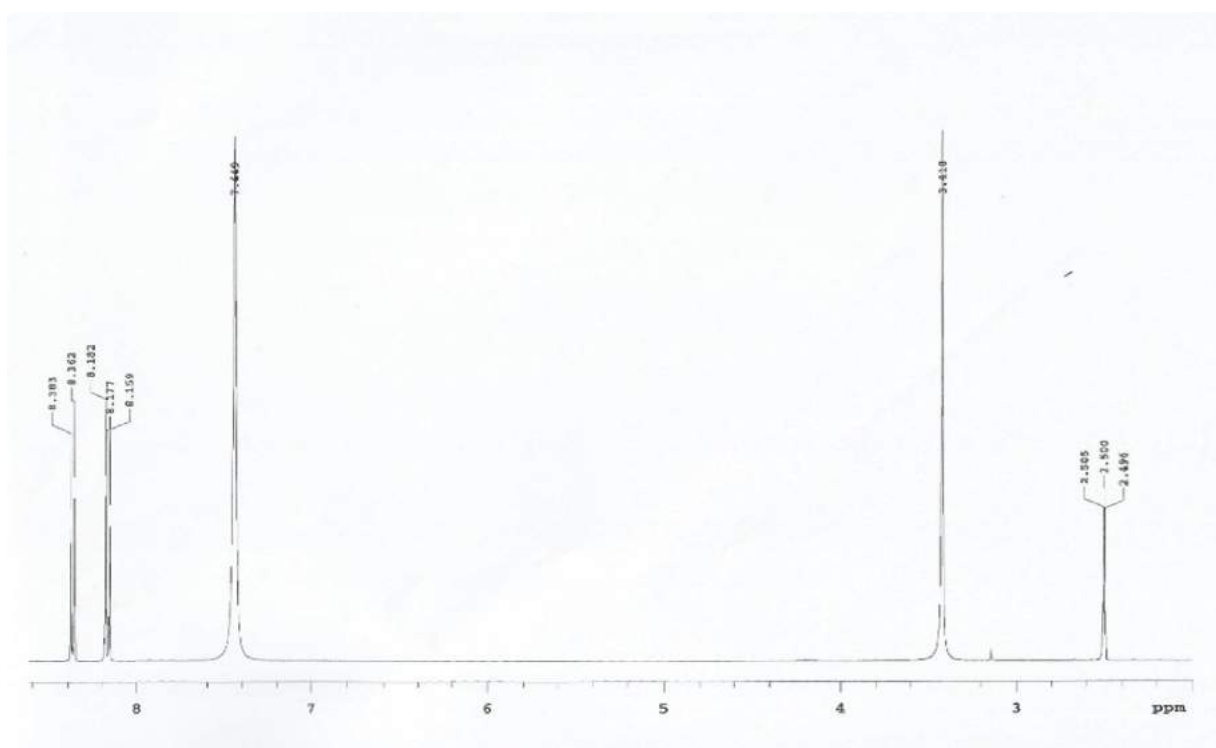
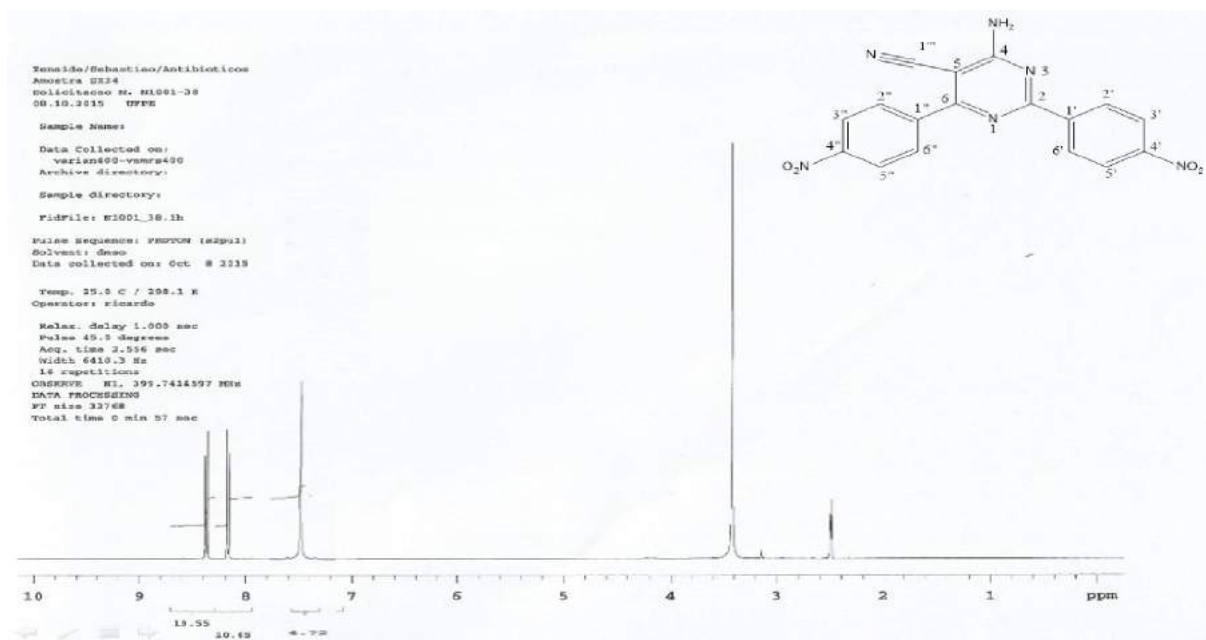
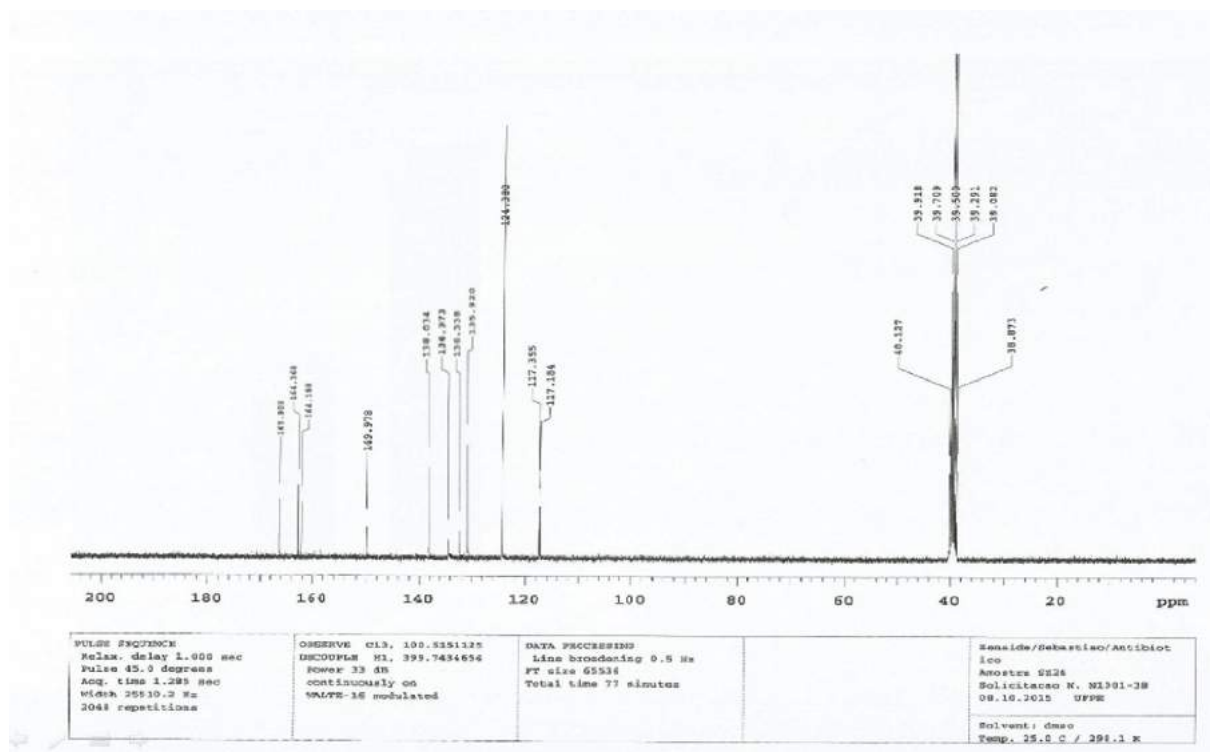


Figura 68: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-nitrofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina(**3i**)

PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte





Figuras 69: Espectros do ^1H -NMR e ^{13}C -NMR , respectivamente, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-nitrofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina(**3j**)

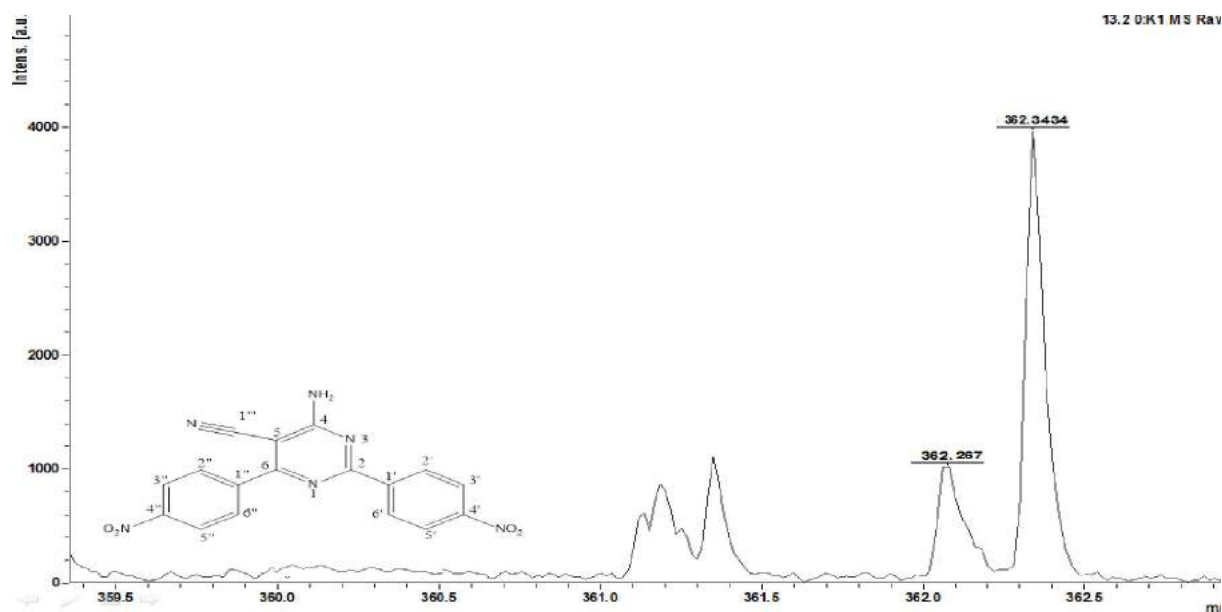


Figura 70: Espectro do MALDI TOF MS, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-nitrofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina(**3j**)

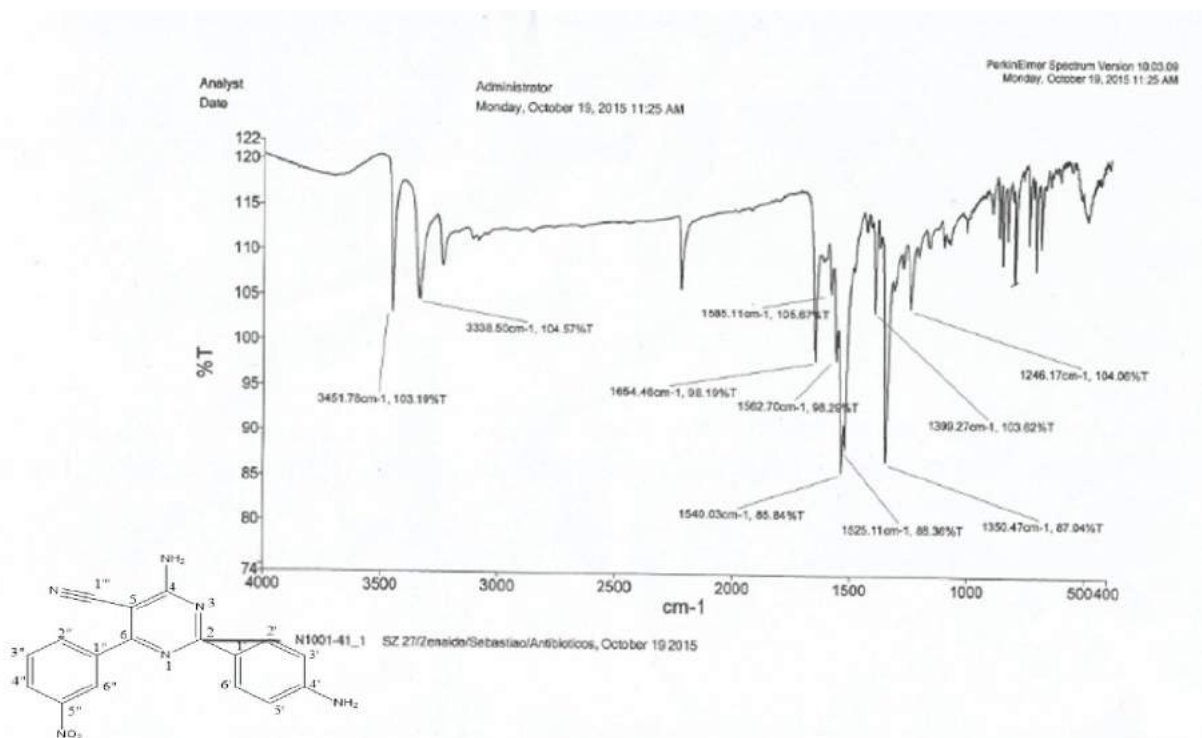
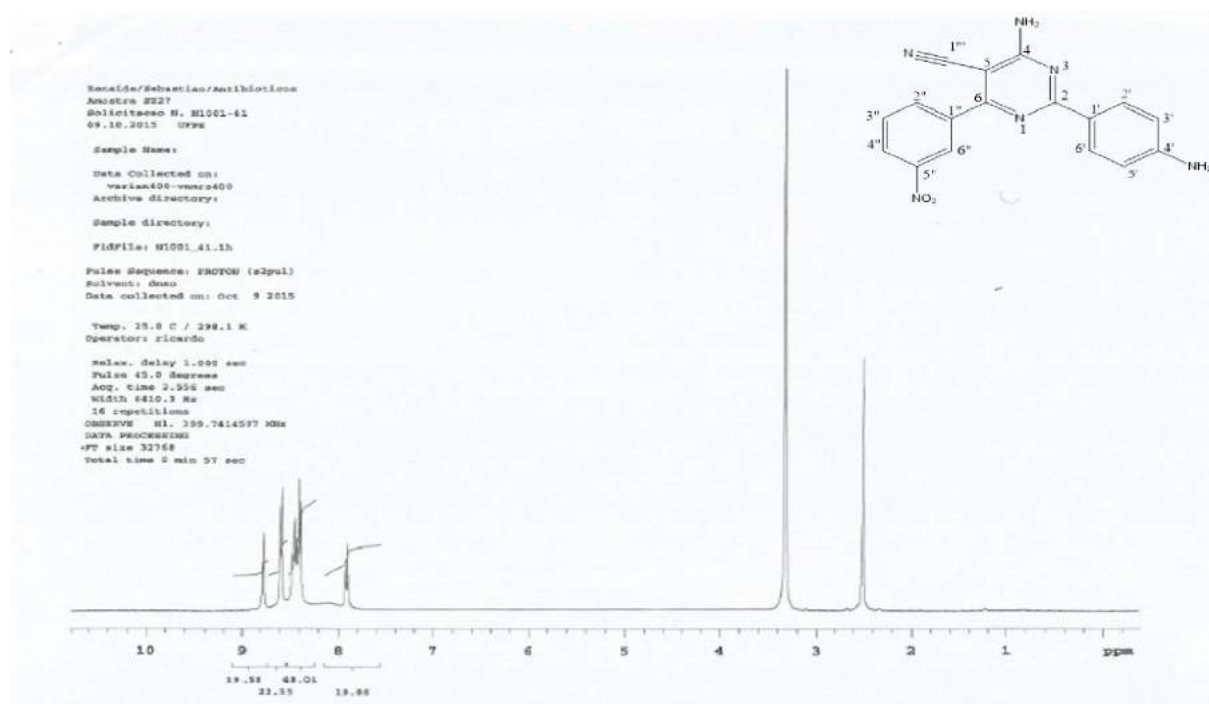
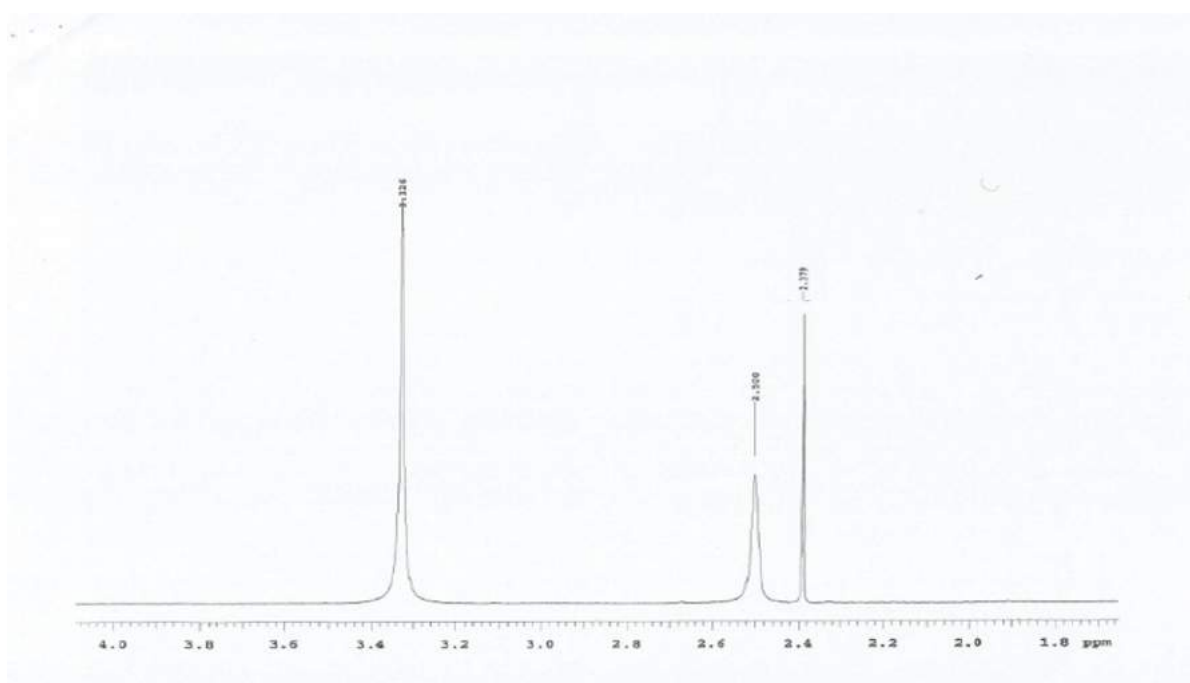
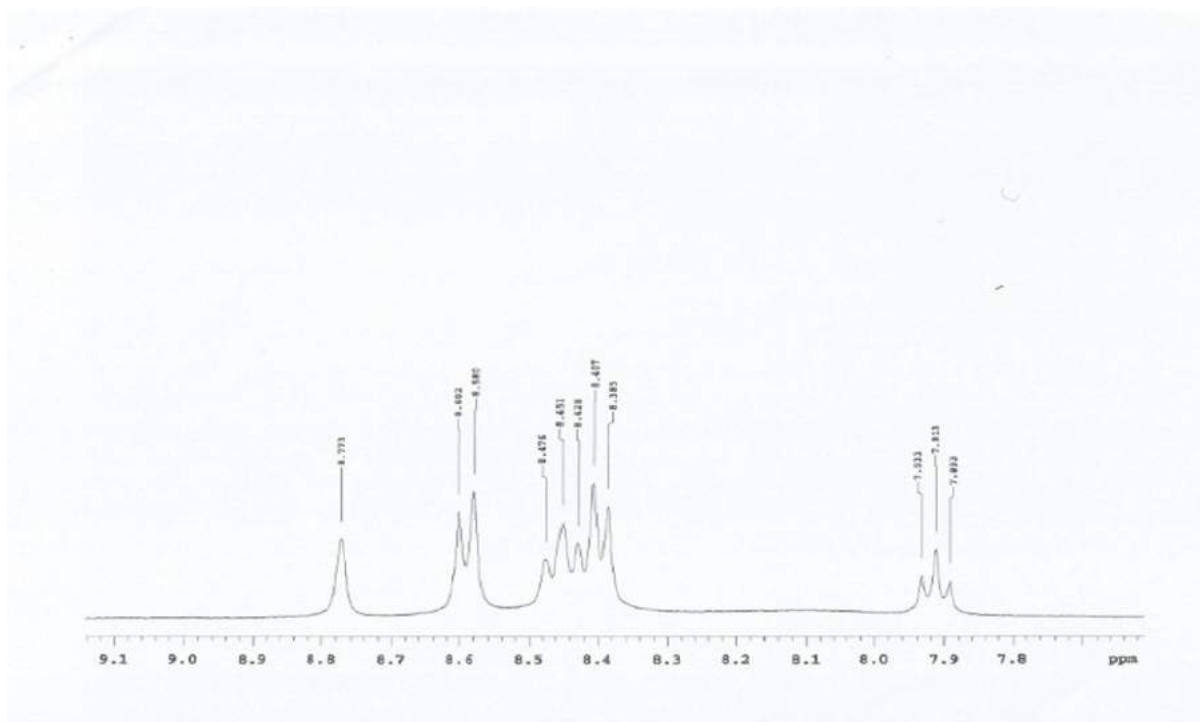


Figura 71: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-aminofenil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina(3k)



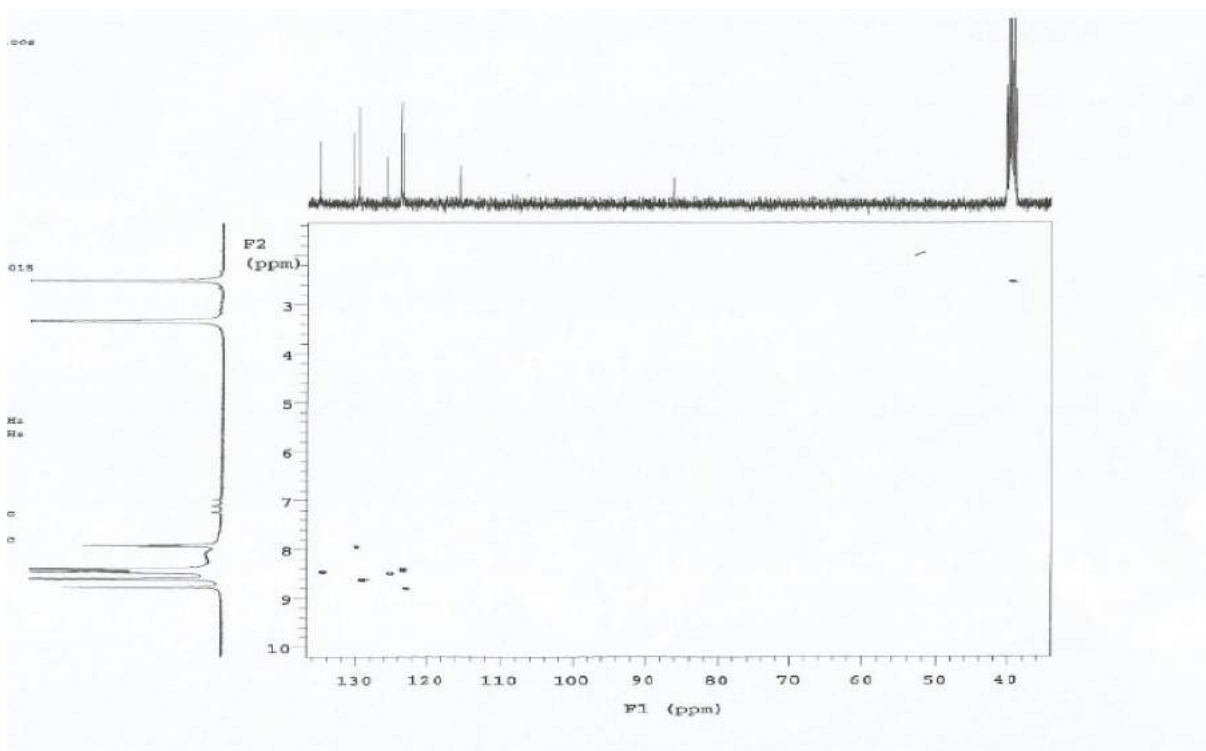
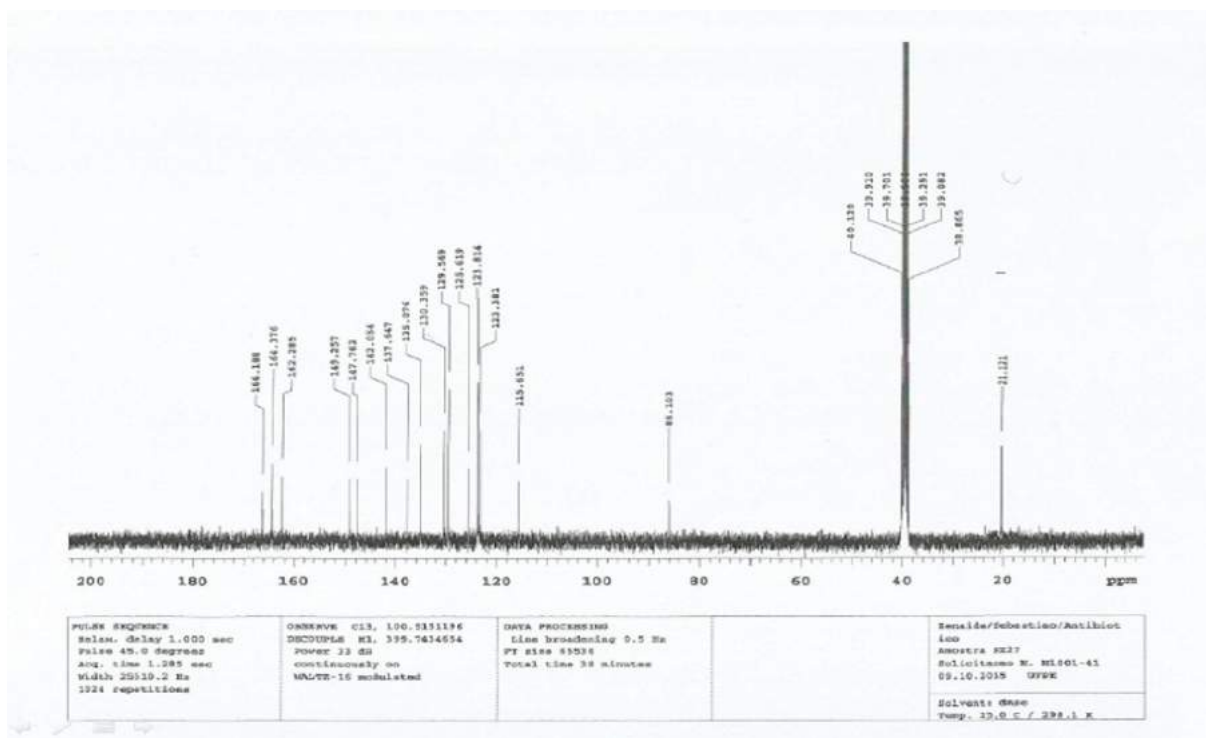
PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte



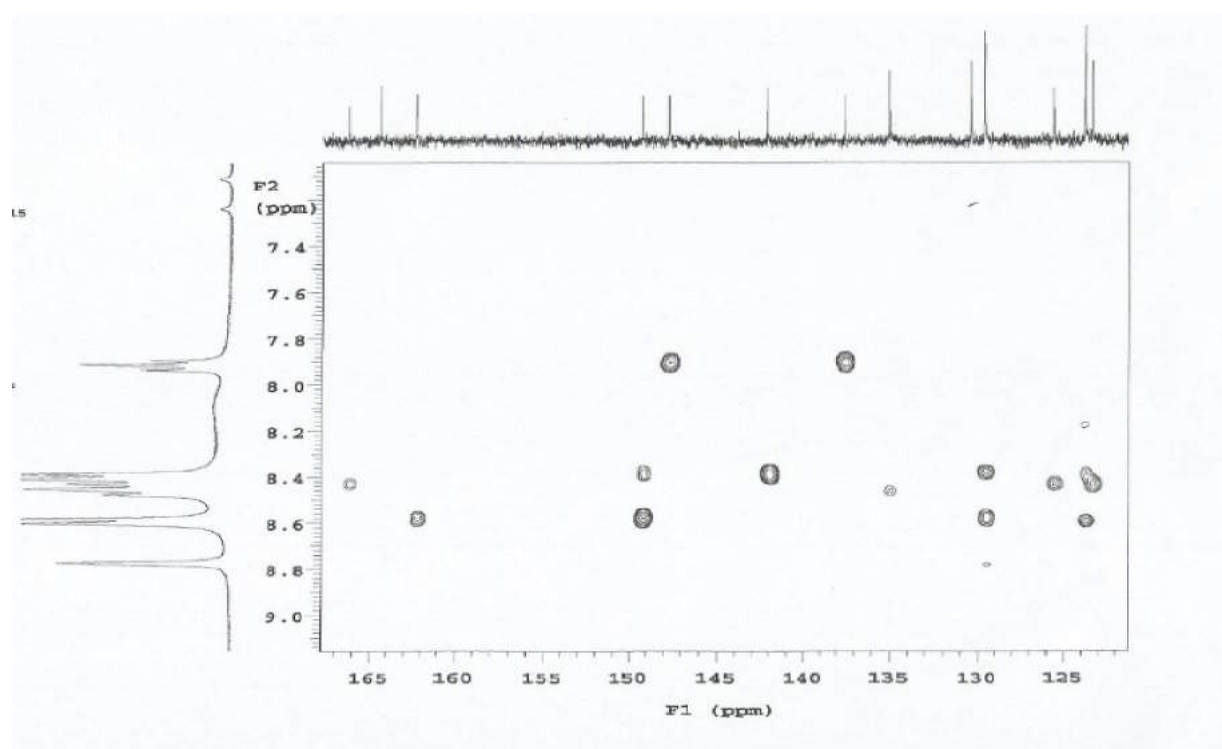
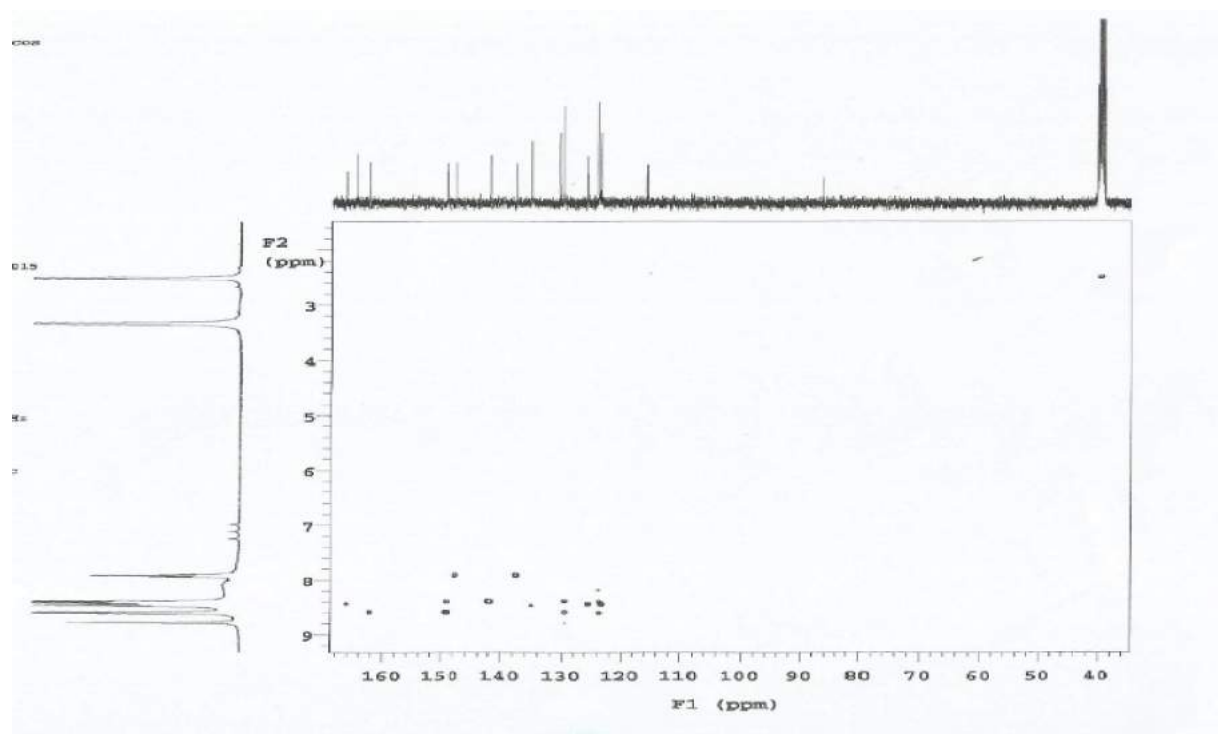
PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

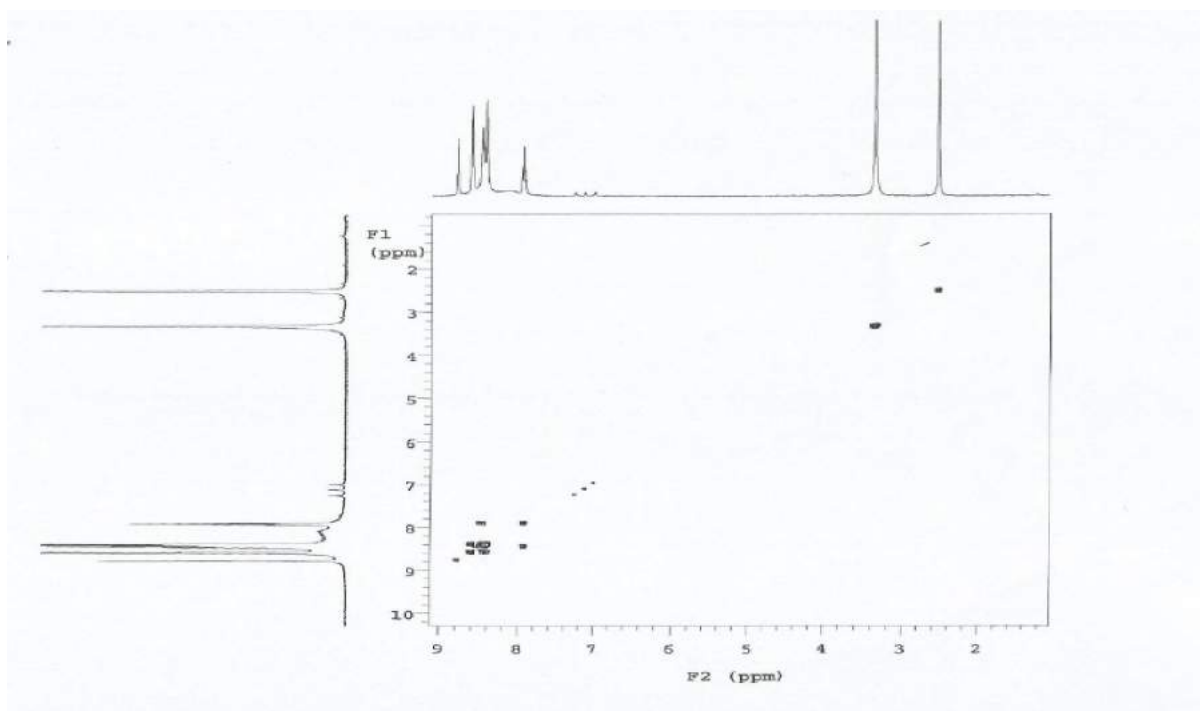
Zenaide S. do Monte



PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte





Figuras 72: Espectros do ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, HSQC, HMBC e COSY, respectivamente, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-aminofenil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina (**3k**)

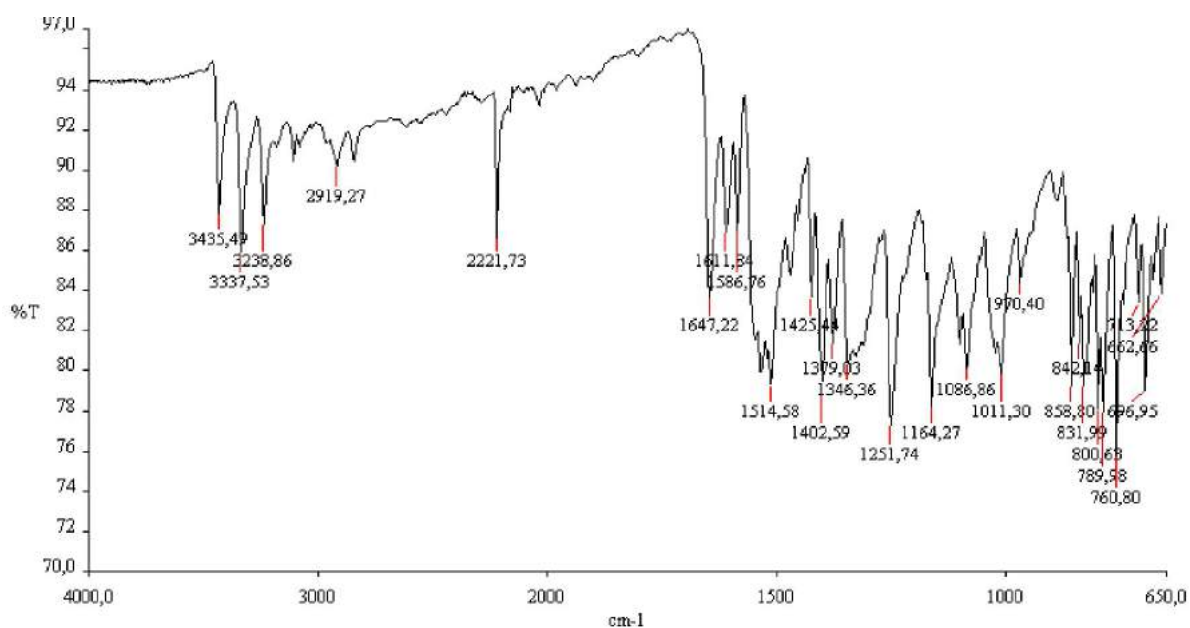
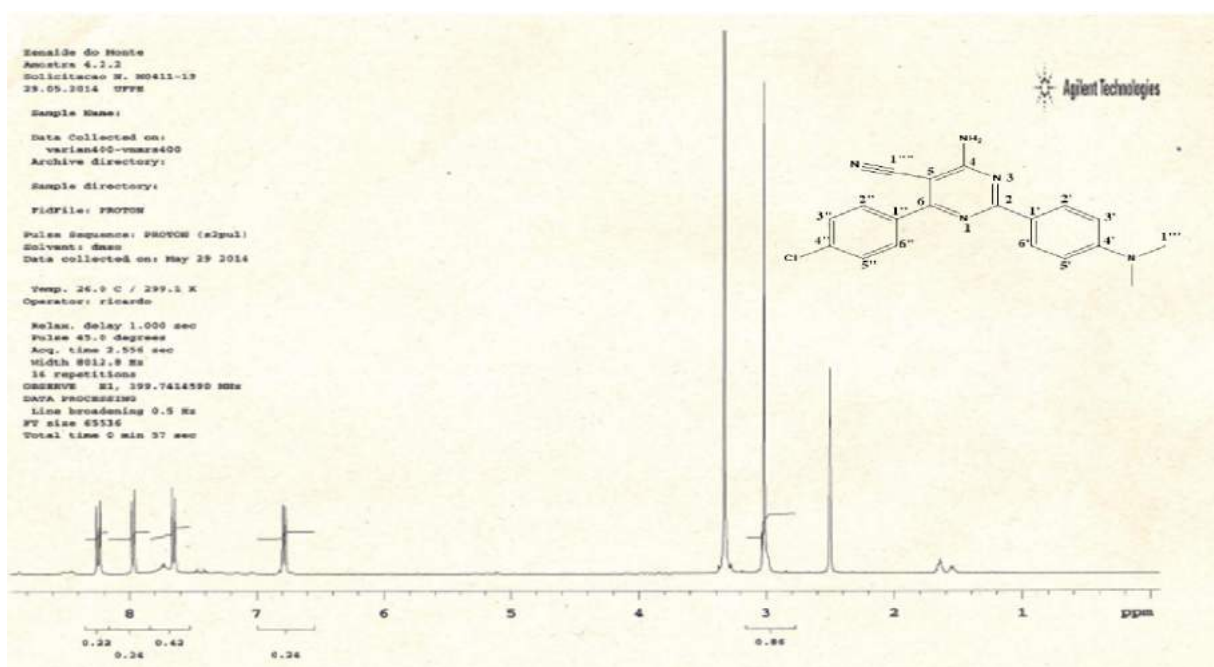
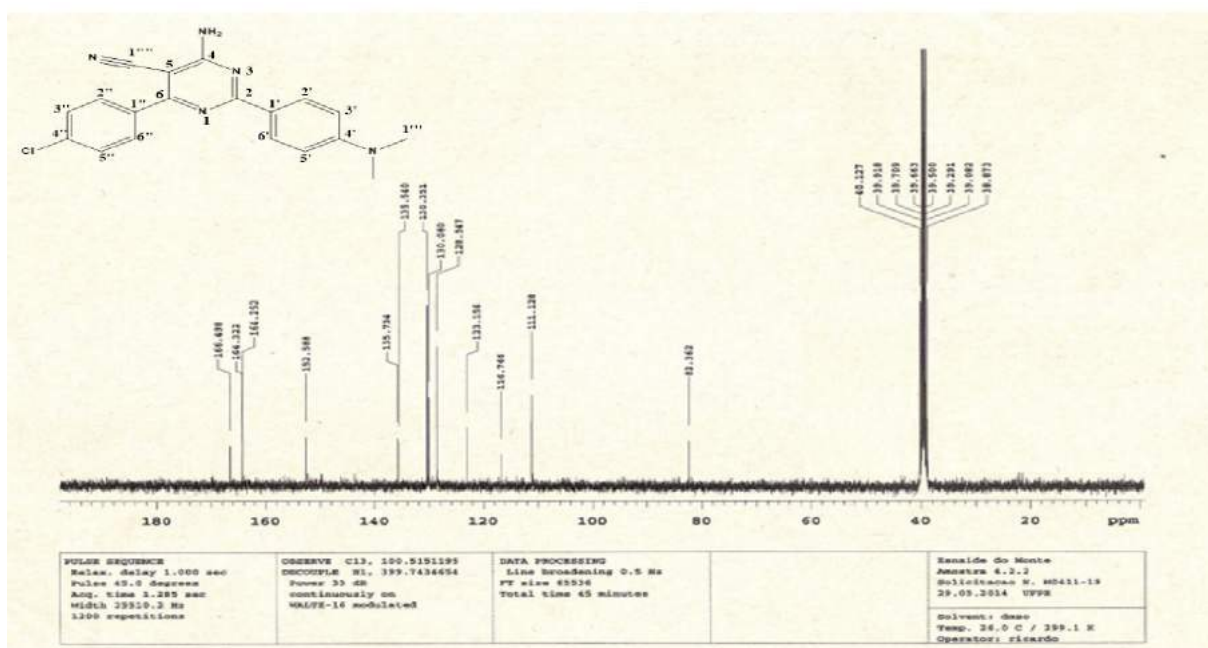
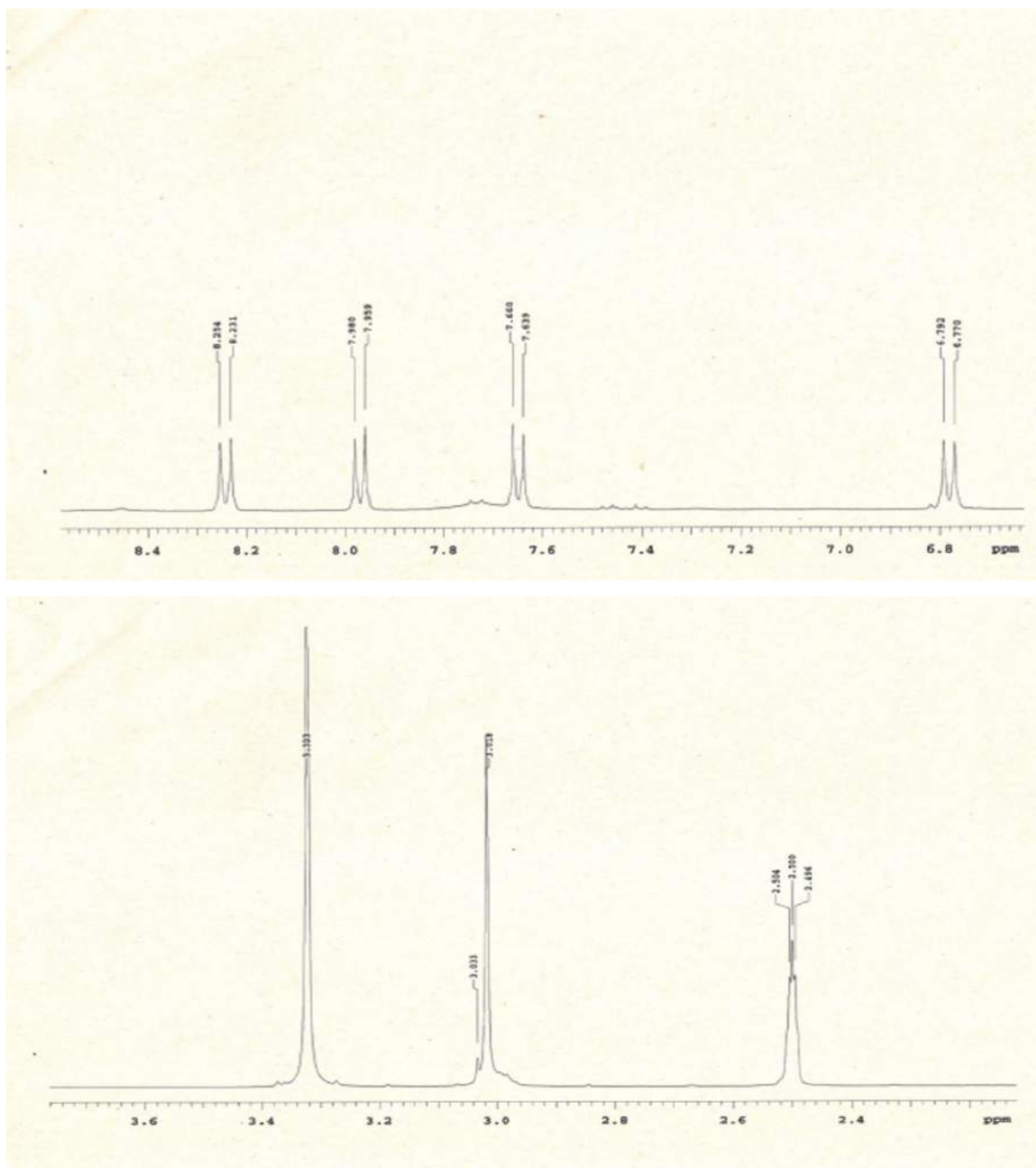


Figura 73: Espectro do IV, KBr, composto 44-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-clorofenil)-pirimidina (**30**)





Figuras 74: Espectros do ¹H-NMR e ¹³C-NMR , respectivamente, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-clorofenil)-pirimidina (**3I**)

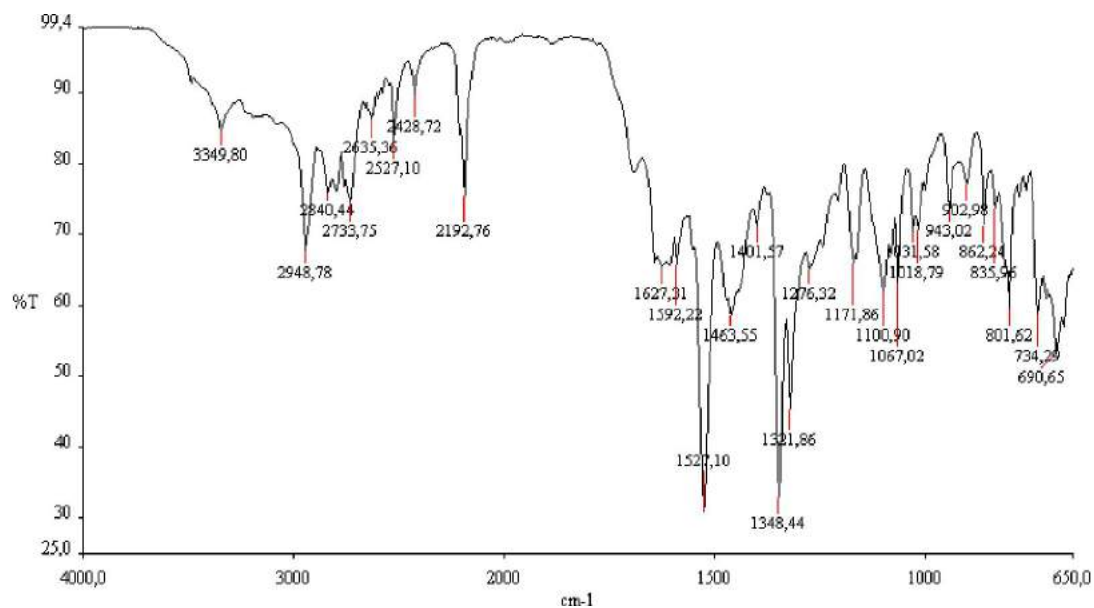
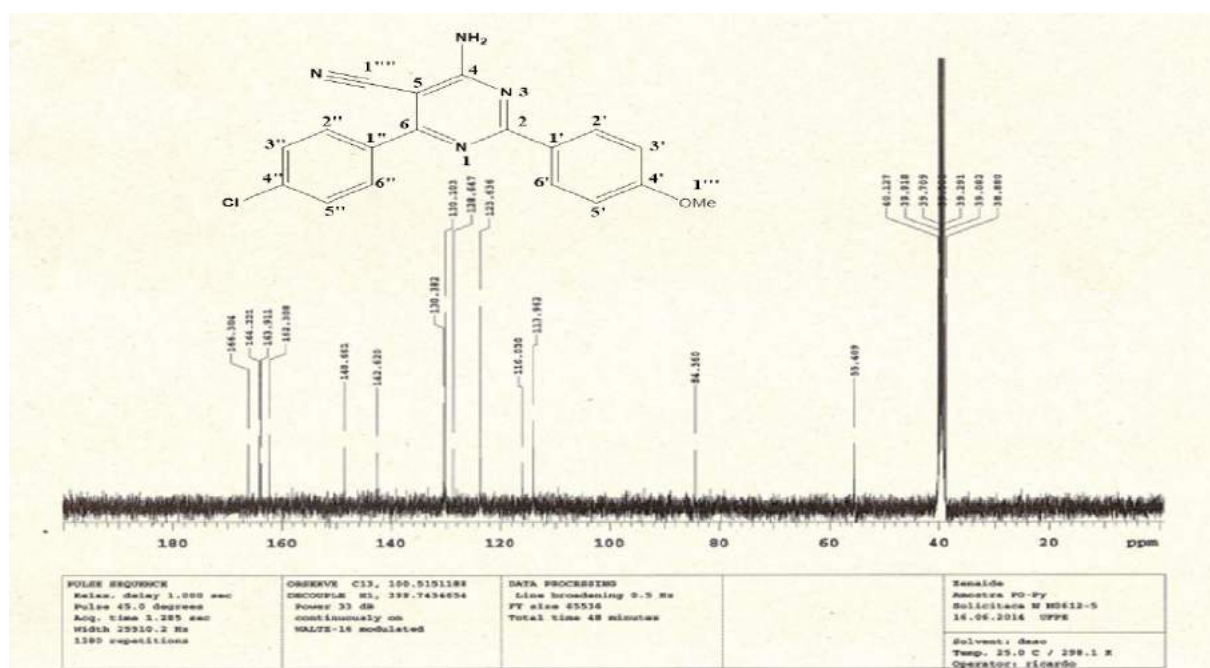
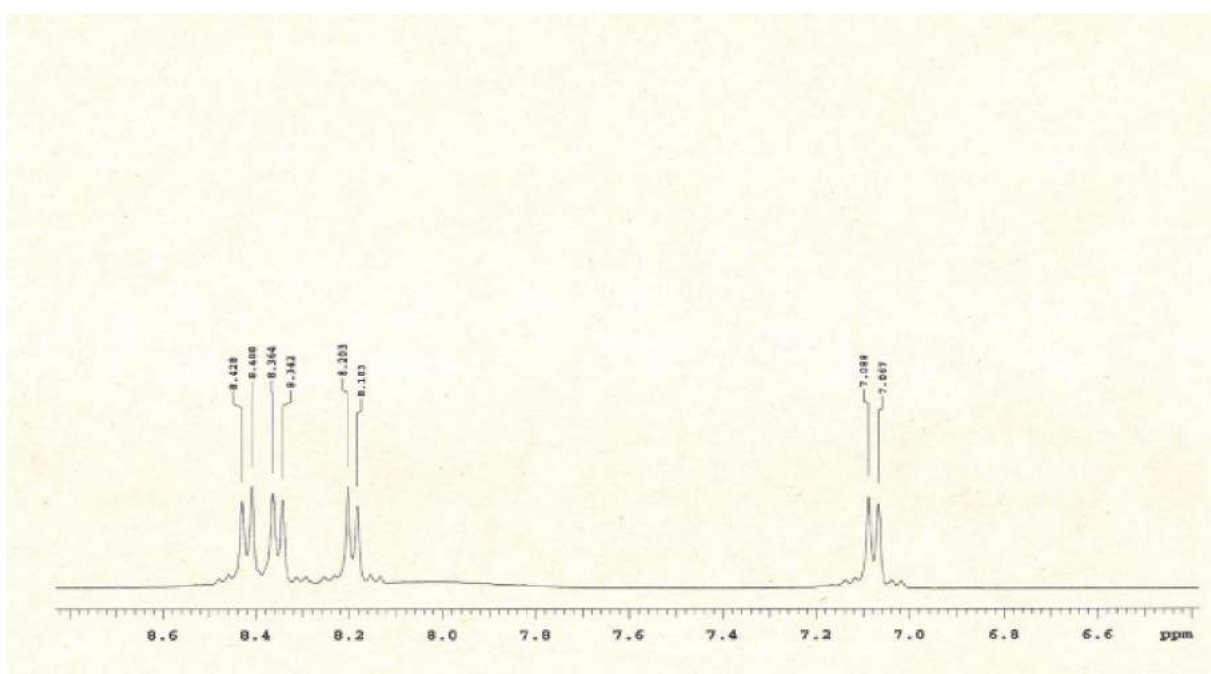
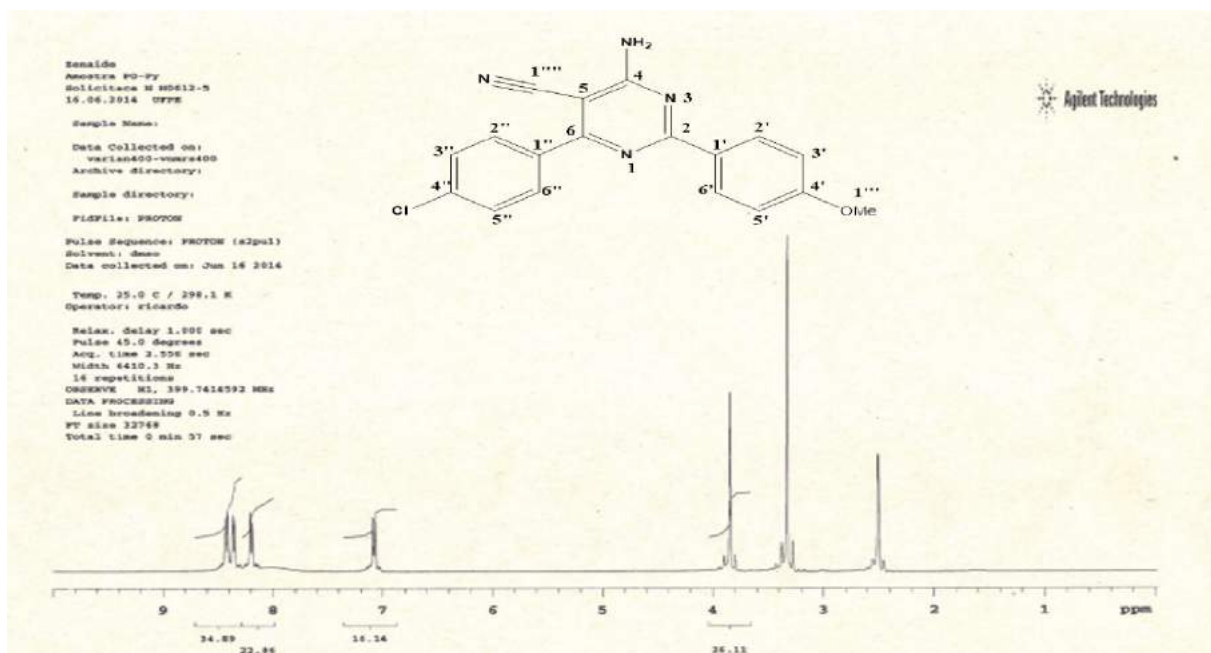


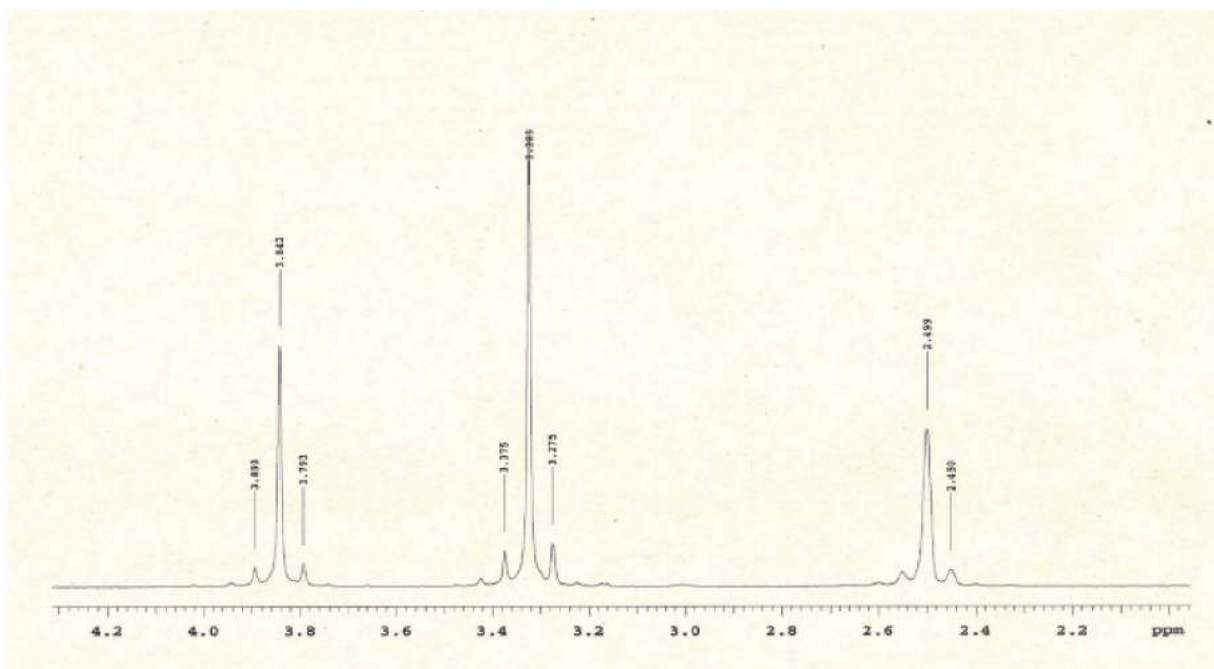
Figura 75: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-aminofenil)-6-(*m*-nitrofenil)-pirimidina(**3k**)



PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte





Figuras 76: Espectros do ^1H -NMR e ^{13}C -NMR , respectivamente, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*p*-clorofenil)-pirimidina (**3m**)

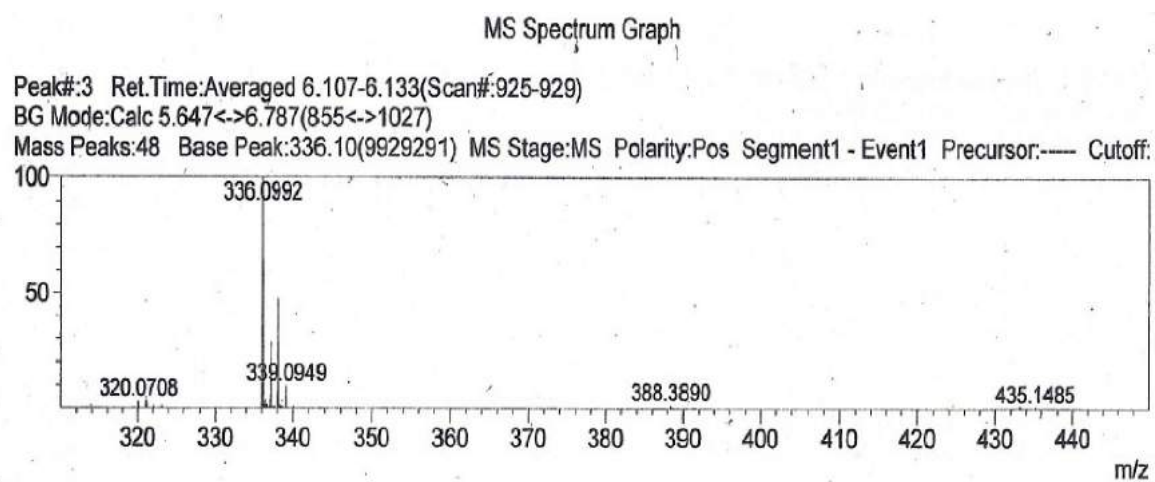


Figura 77: Espectro do LC/MS do composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*p*-clorofenil)-pirimidina (**3m**)

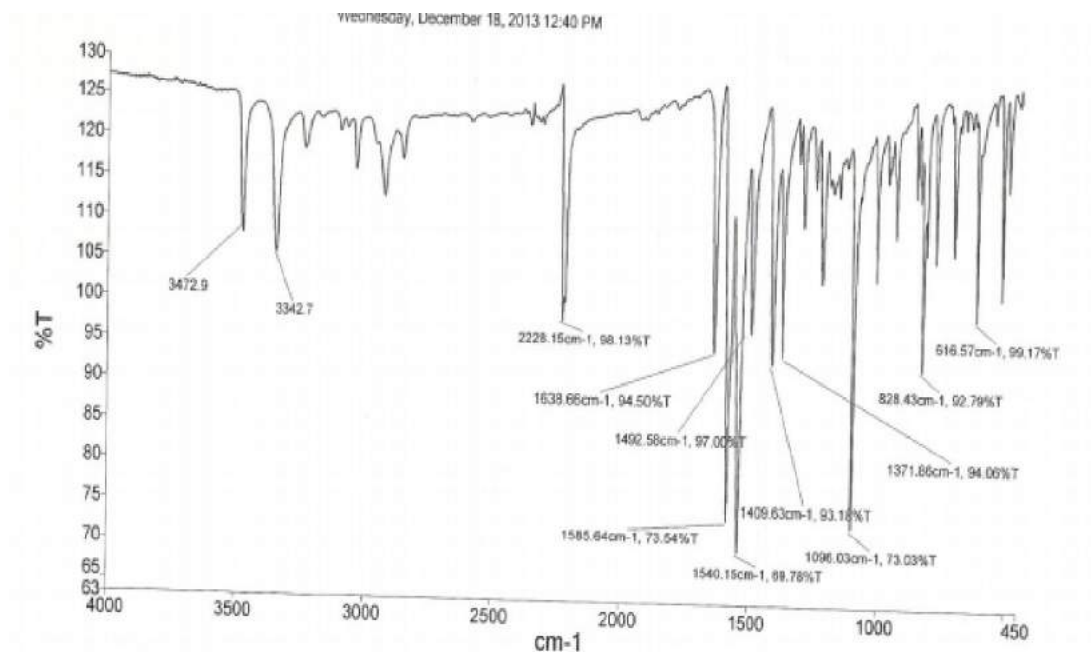
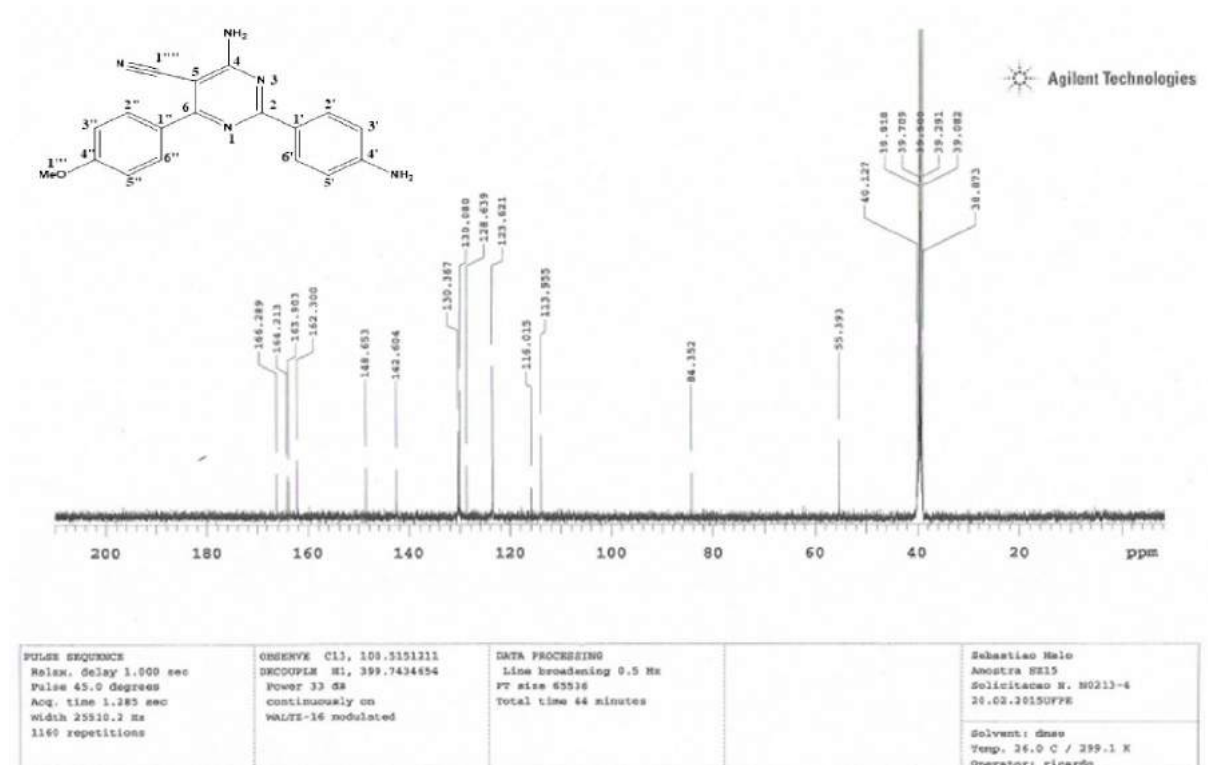


Figura 78: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-aminofenil)-6-(*p*-anisil)-pirimidina (**3n**)



PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte

Sebastiao Melo
Amosra 0215
Solicitação N. N0213-4
29.02.2015UPPE



Sample Name:

Date Collected on:
Varian400-vsmrps400
Archive directory:

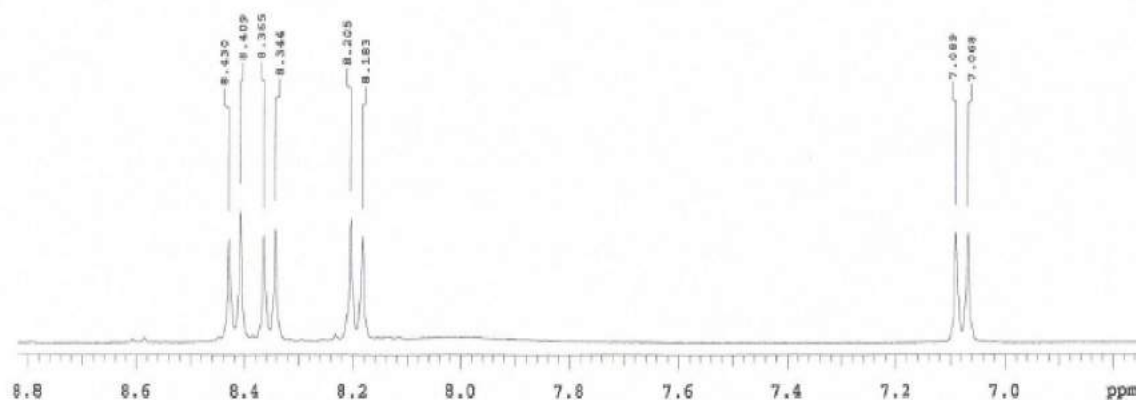
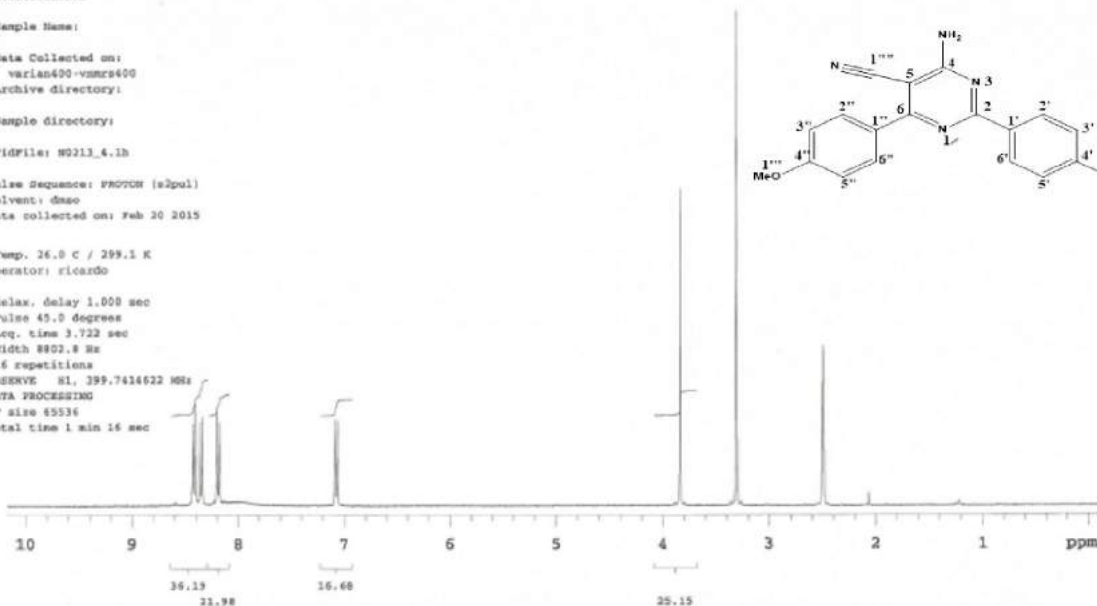
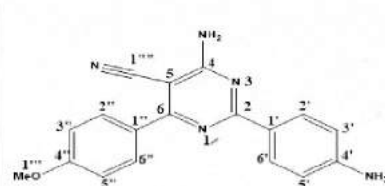
Sample directory:

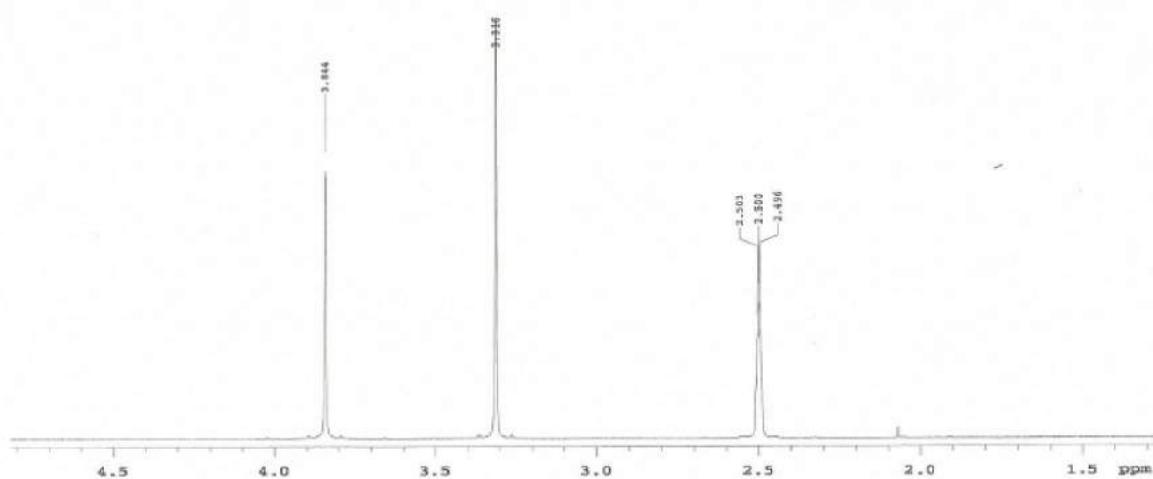
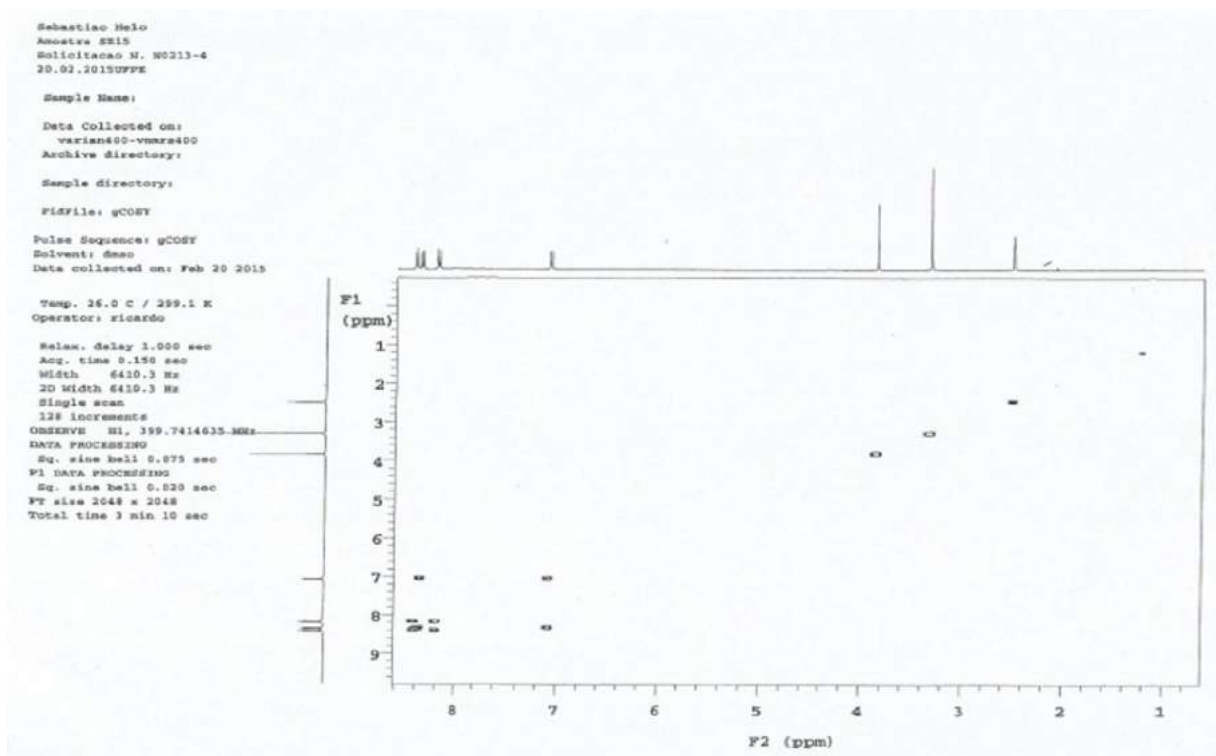
FidFile: N0213_4.1h

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Date collected on: Feb 20 2015

Temp. 26.0 C / 299.1 K
Operator: ricardo

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.722 sec
Width 8902.8 Hz
16 repetitions
OBSERVE E1, 399.7414622 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 1 min 16 sec





Figuras 79: Espectros do ^1H -NMR, ^{13}C -NMR e COSY, respectivamente, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-aminofenil)-6-(*p*-anisil)-pirimidina (**3n**)

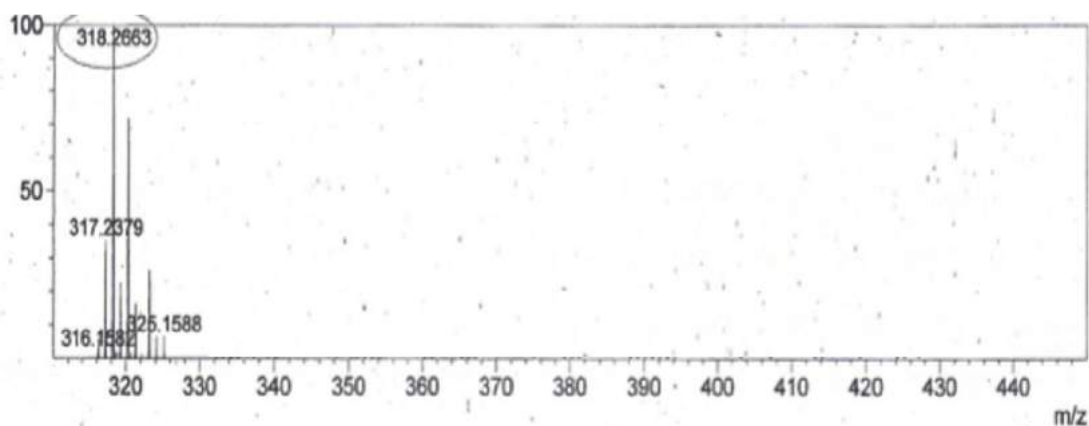


Figura 80: Espectro do LC/MS do composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-aminofenil)-6-(*p*-anisil)-pirimidina (**3n**)

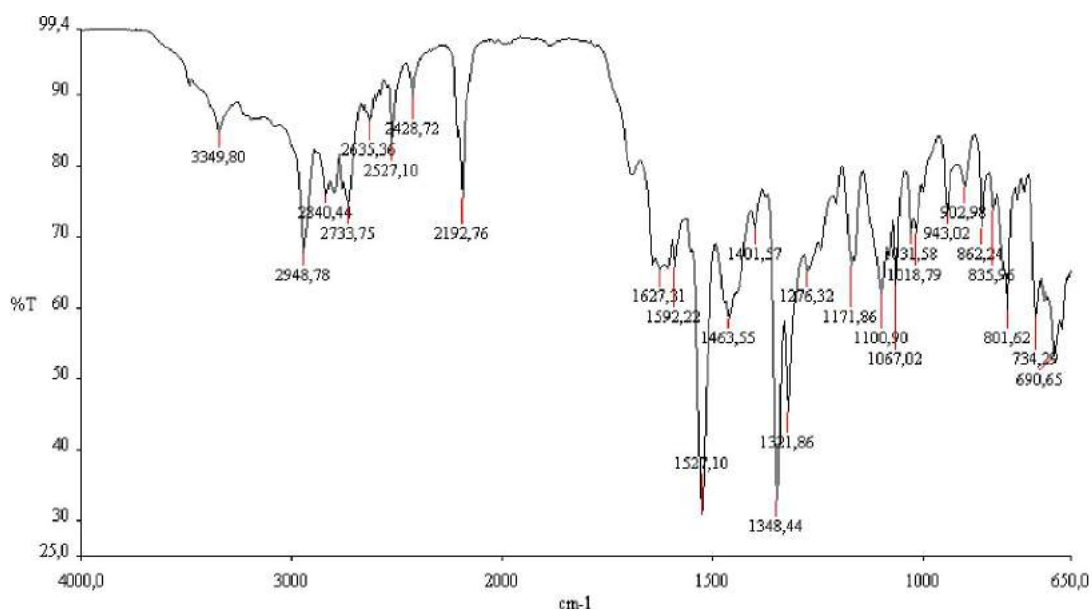
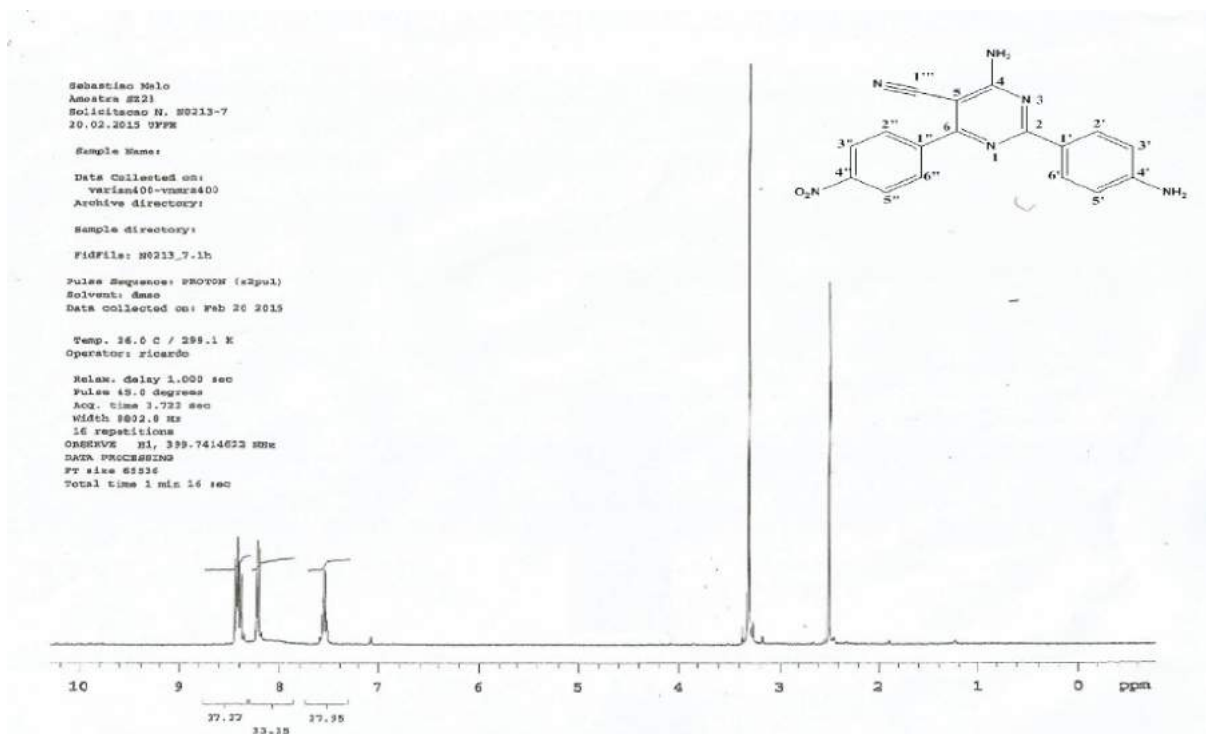


Figura 81: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-aminofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**3o**)



Figuras 82: Espectros do ^1H -NMR e ^{13}C -NMR , respectivamente, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-aminofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**30**)

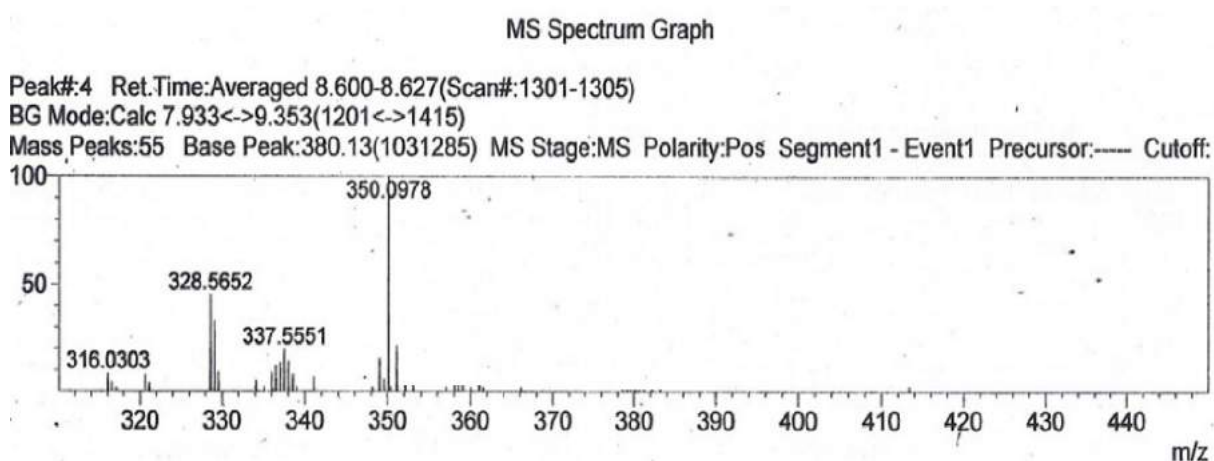


Figura 83: Espectro do LC/MS do composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-aminofenil)-6-(*p*-nitrofenil)-pirimidina (**30**)

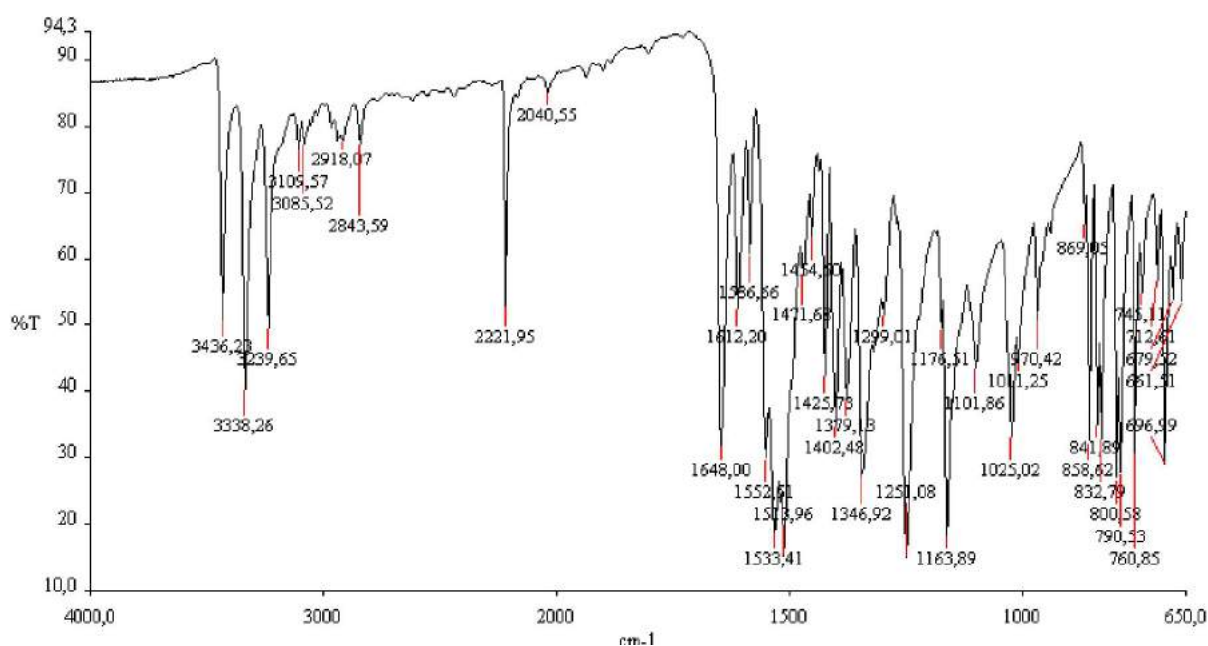
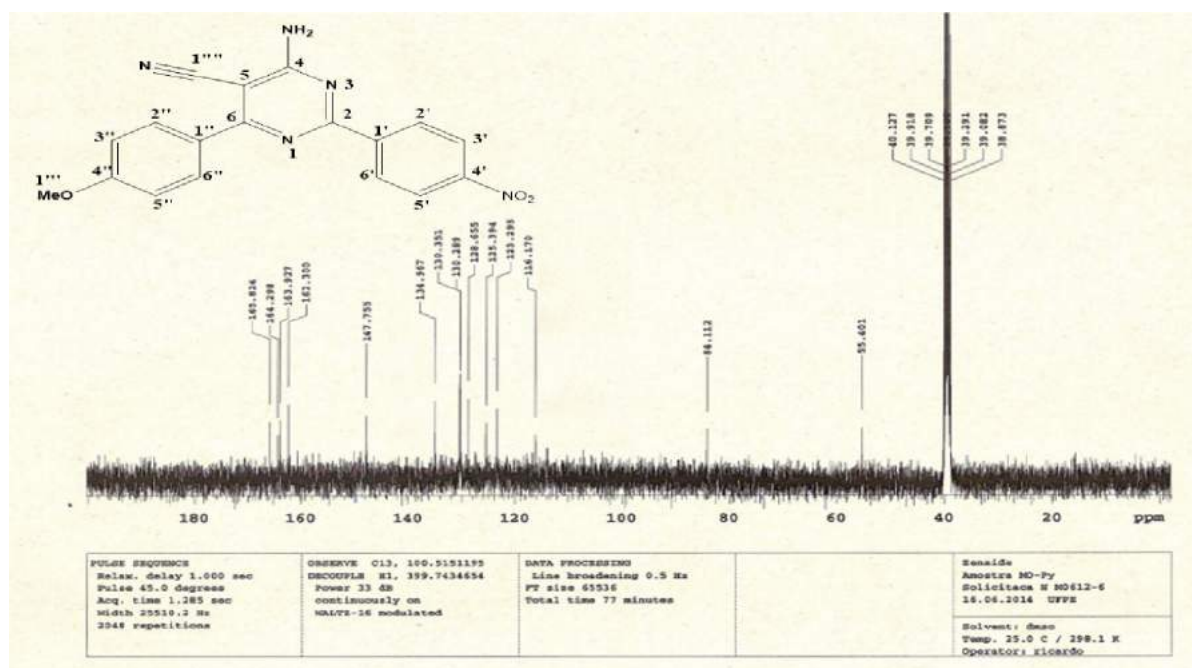
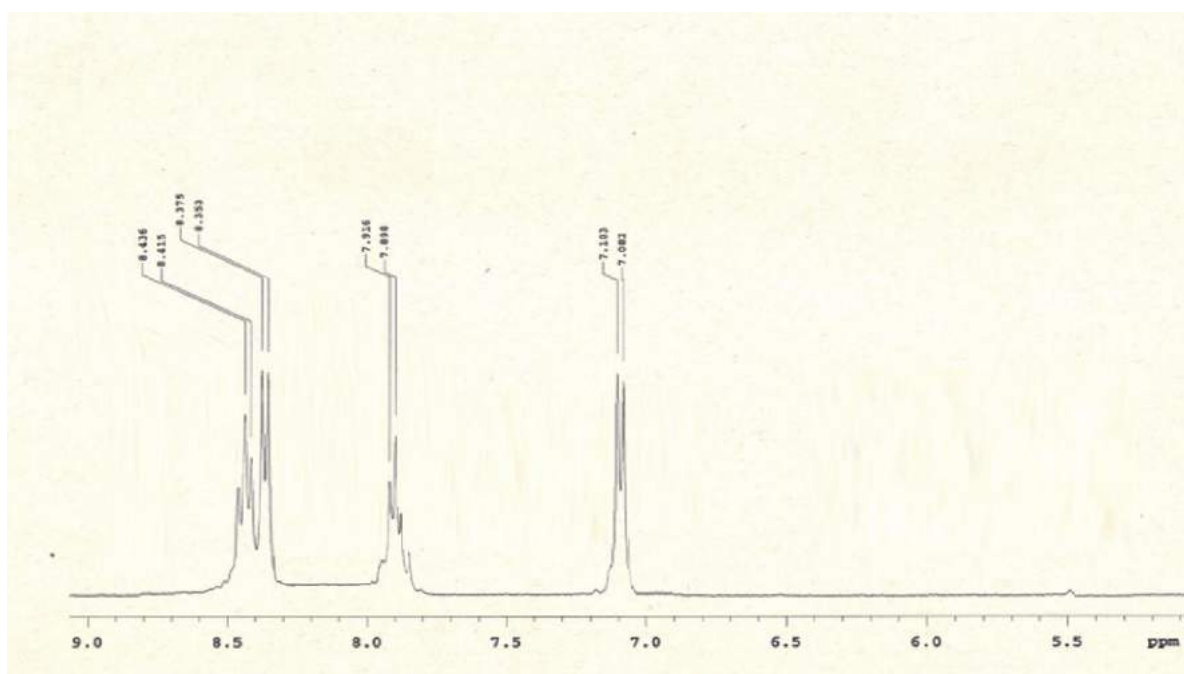
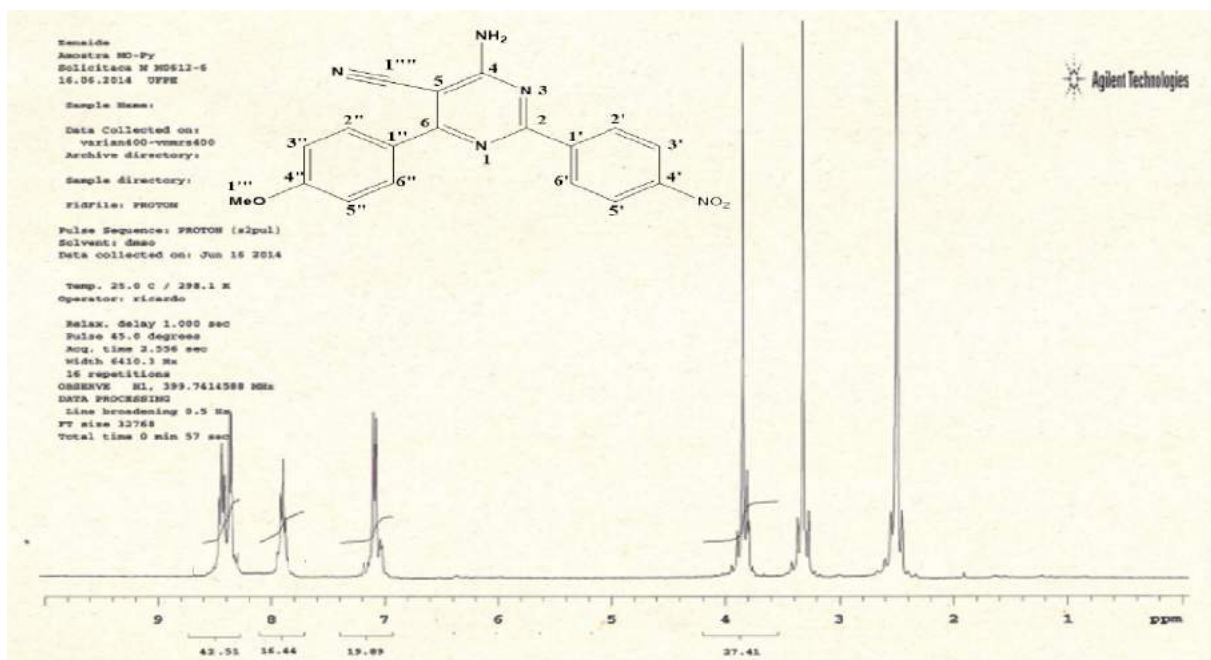


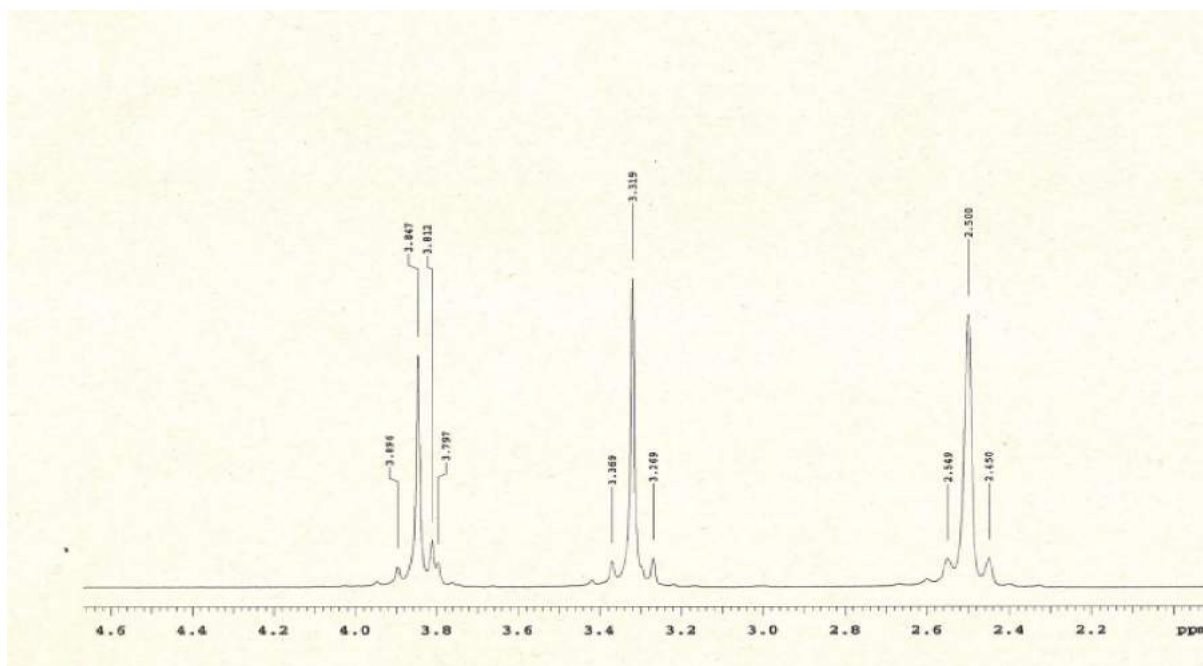
Figura 84: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-nitrofenil)-6-(*p*-anisil)-pirimidina (**3p**)



PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte





Figuras 85: Espectros do ^1H -NMR e ^{13}C -NMR , respectivamente, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*- nitrofenil)-6-(*p*- anisil)-pirimidina (**3p**)

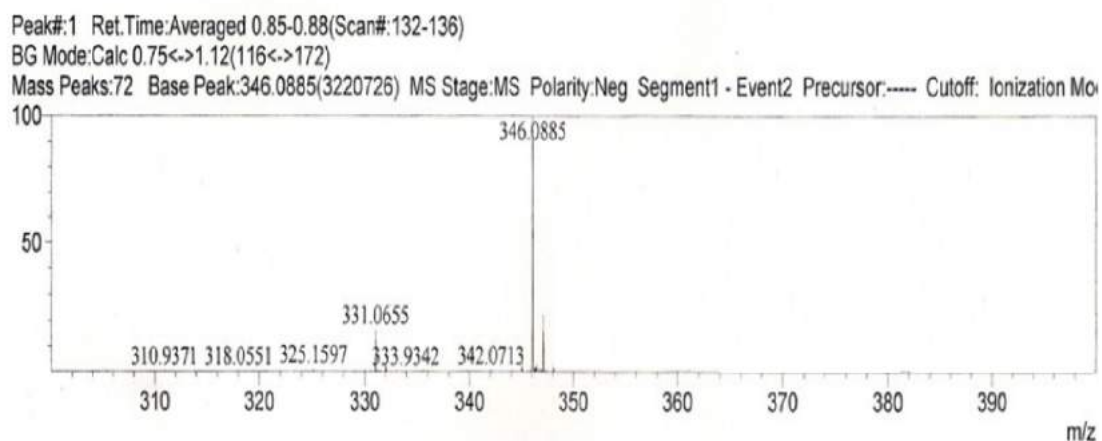


Figura 86: Espectro do LC/MS do composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*- nitrofenil)-6-(*p*- anisil)-pirimidina (**3p**)

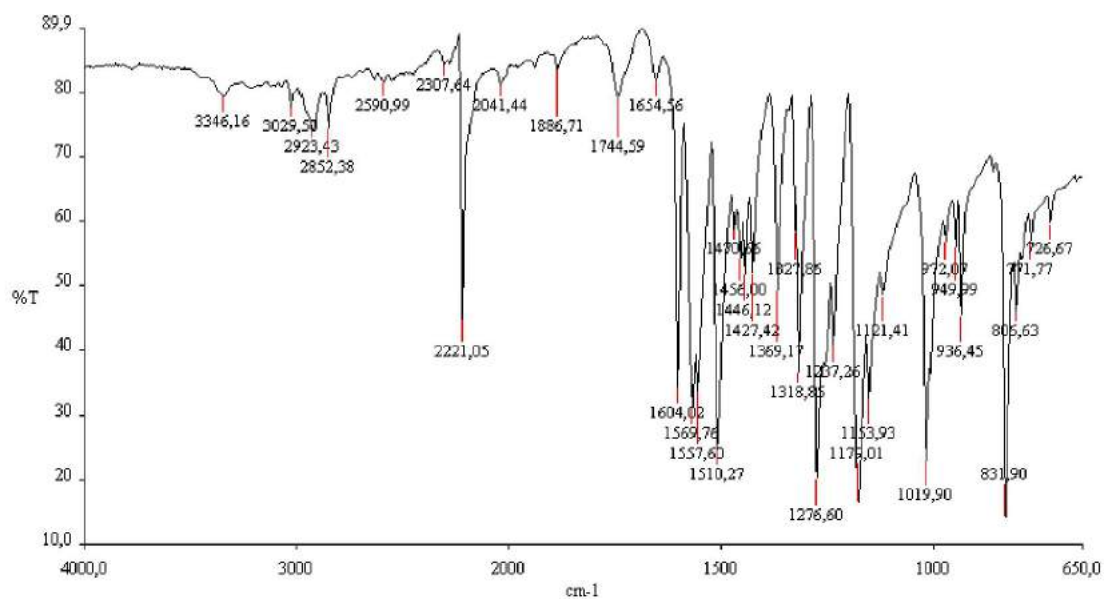
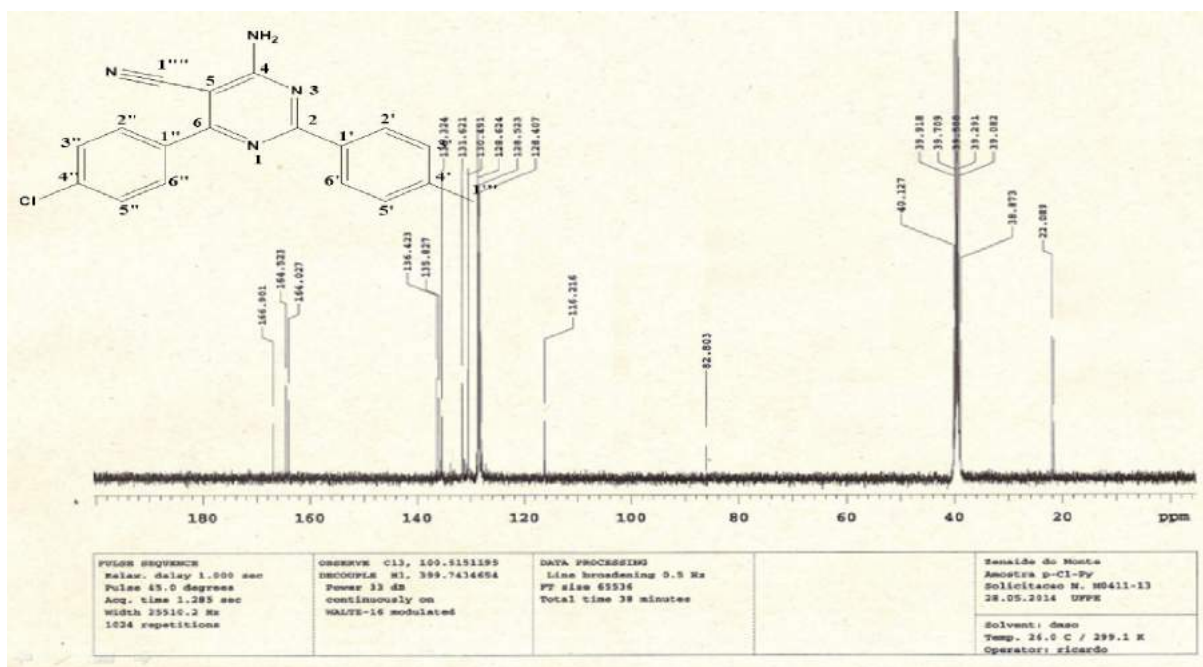
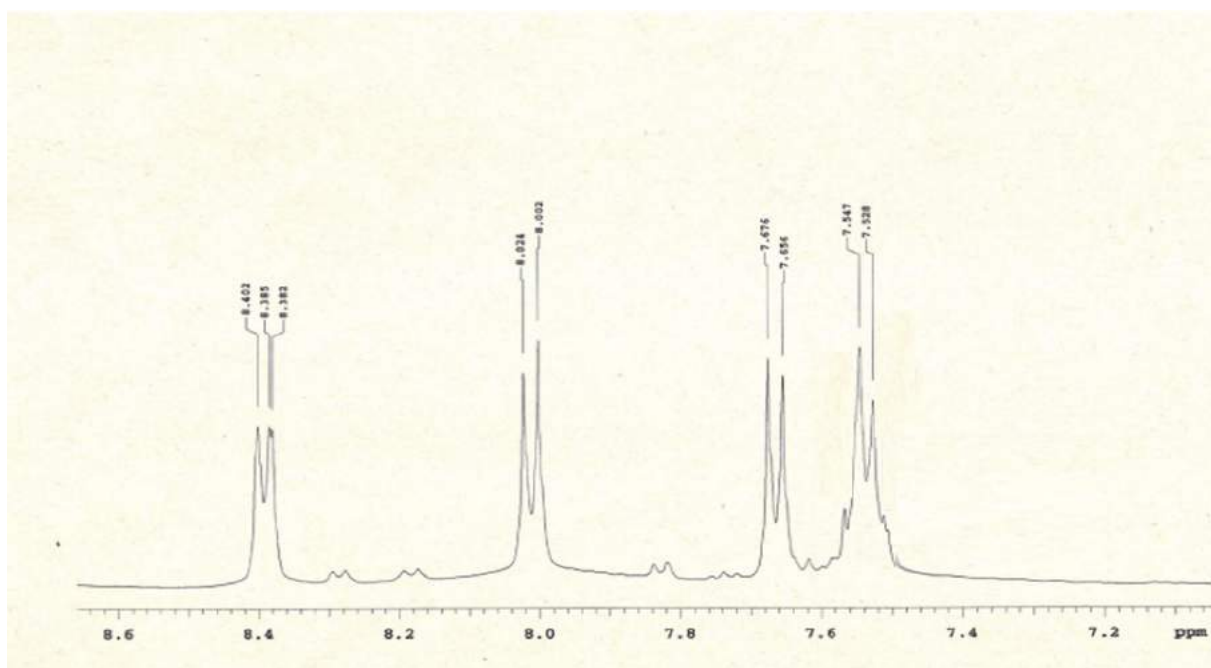
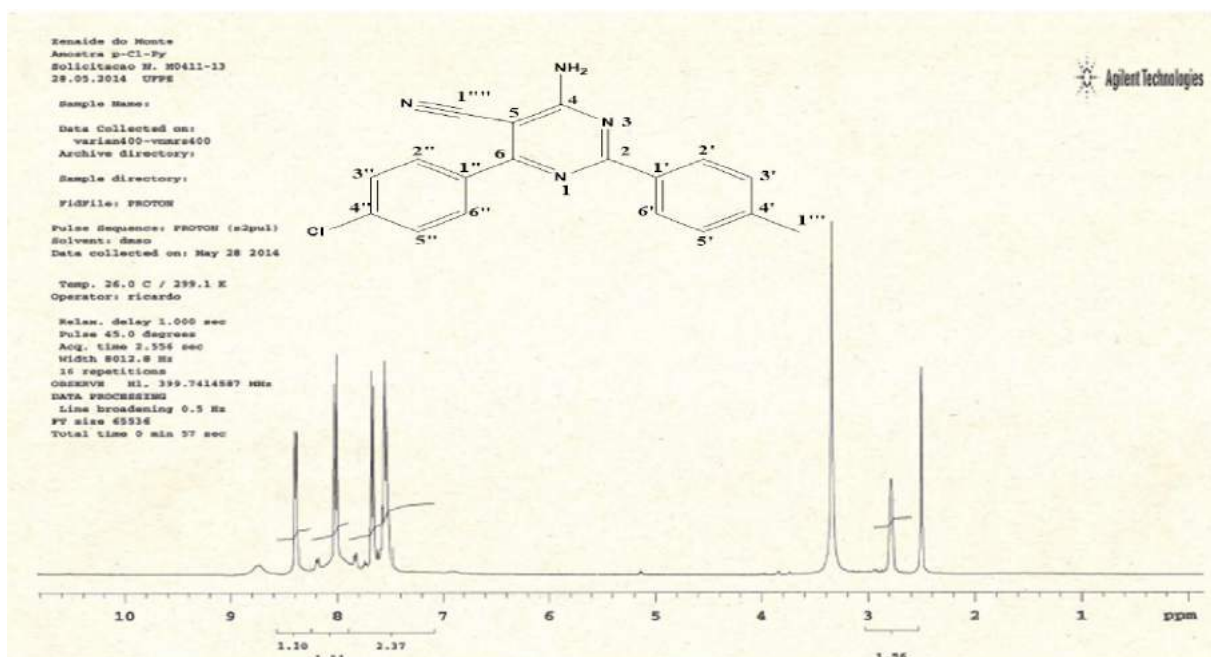


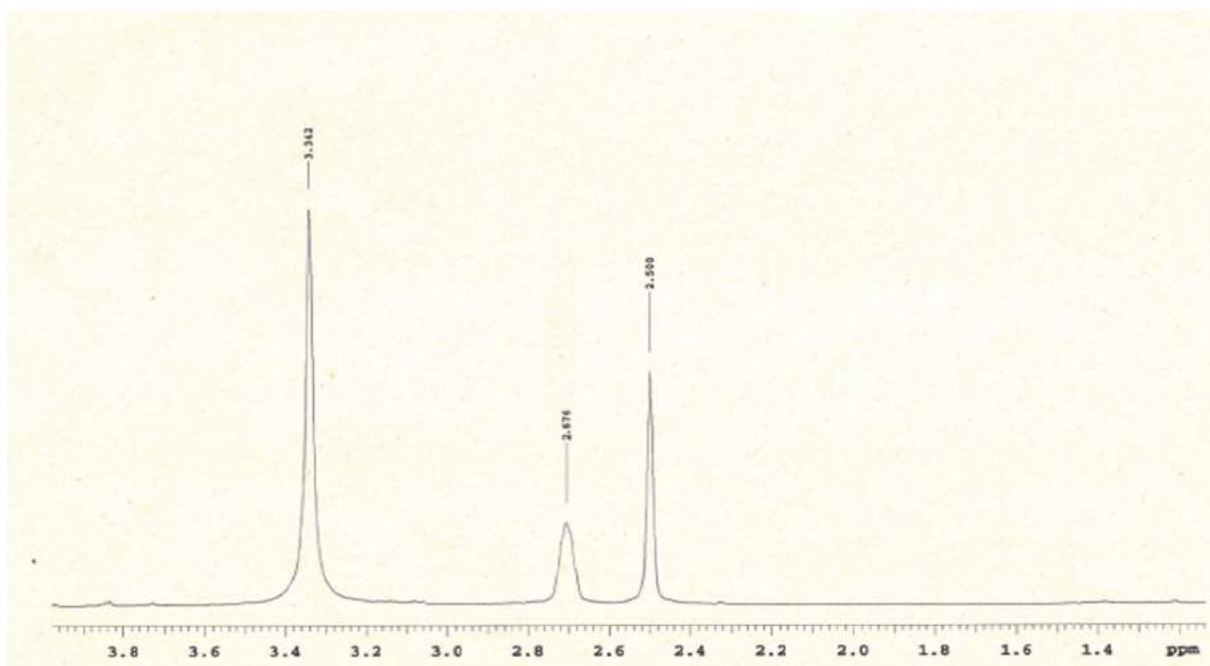
Figura 87: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-clorofenil)-6-(*p*-metilfenil)-pirimidina (**3q**)



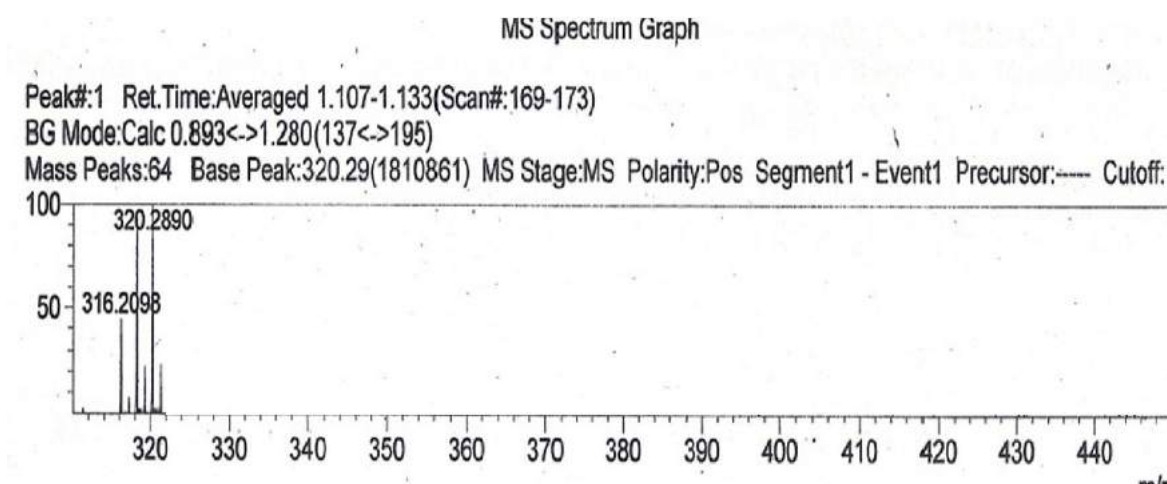
PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte





Figuras 88: Espectros do ^1H -NMR e ^{13}C -NMR , respectivamente, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-clorofenil)-6-(*p*- metilfenil)-pirimidina (**3q**)



Figuras 89: Espectro do LC/MS do composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-clorofenil)-6-(*p*- metilfenil)-pirimidina (**3q**)

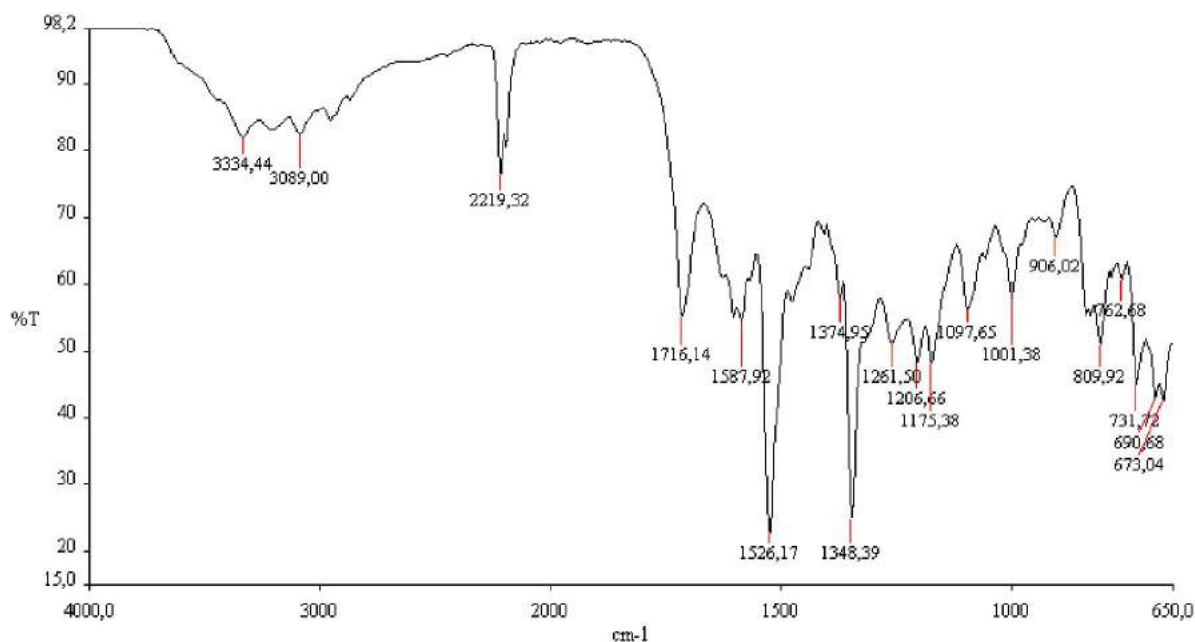
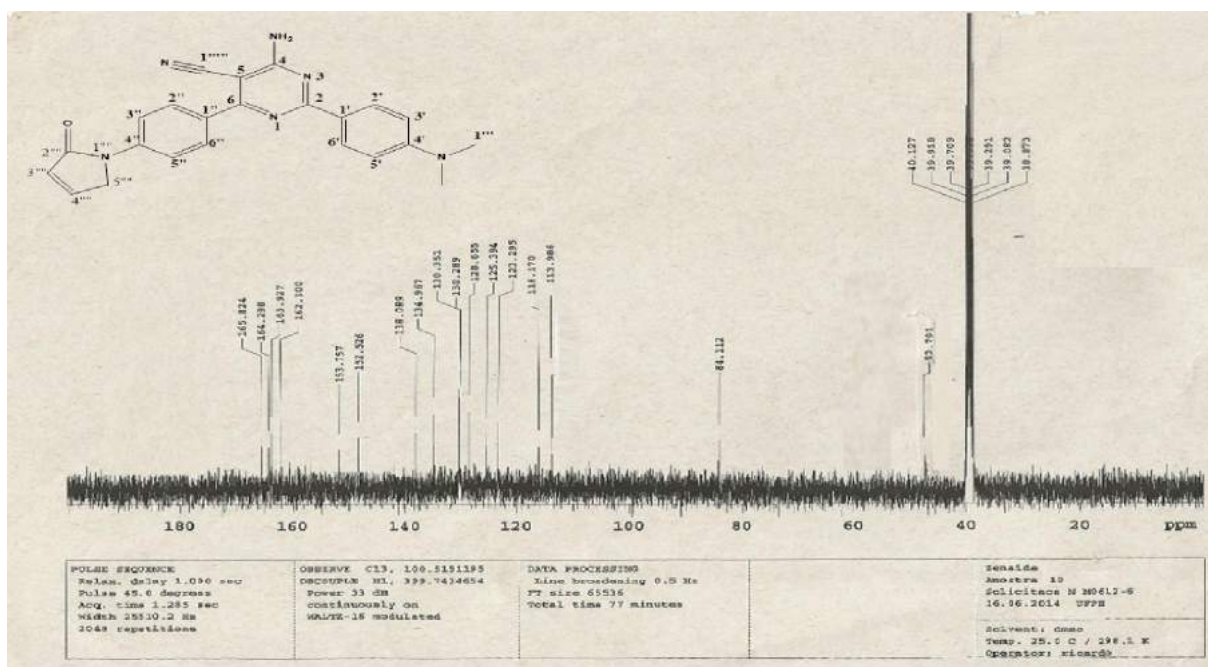
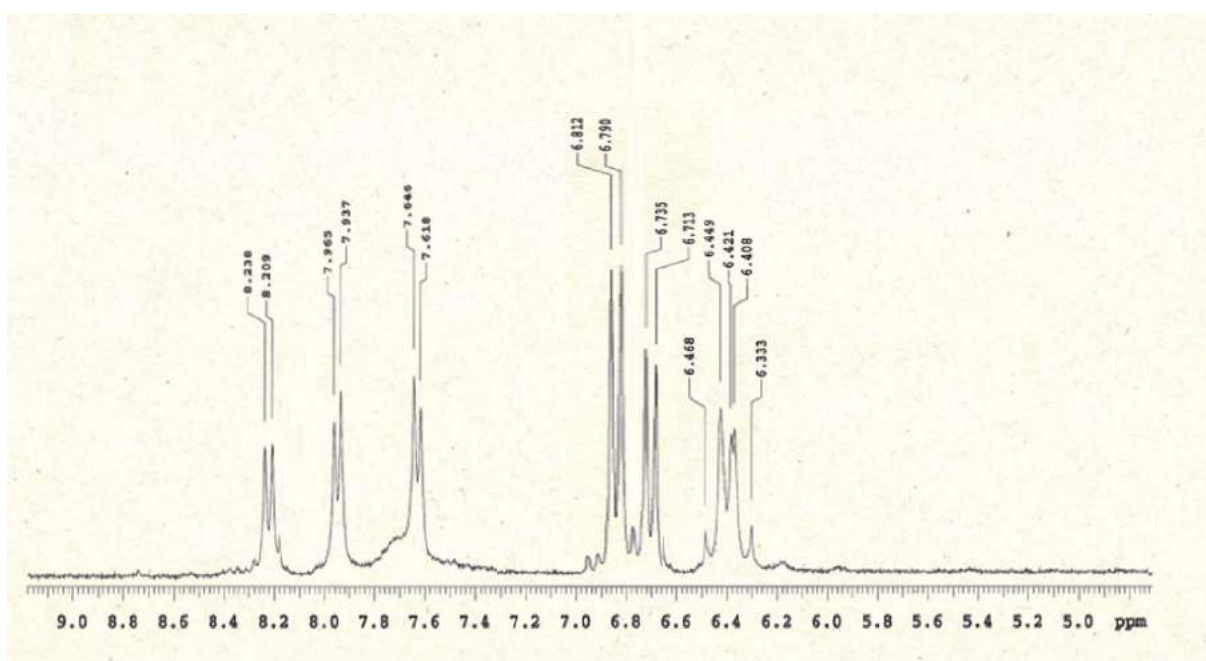
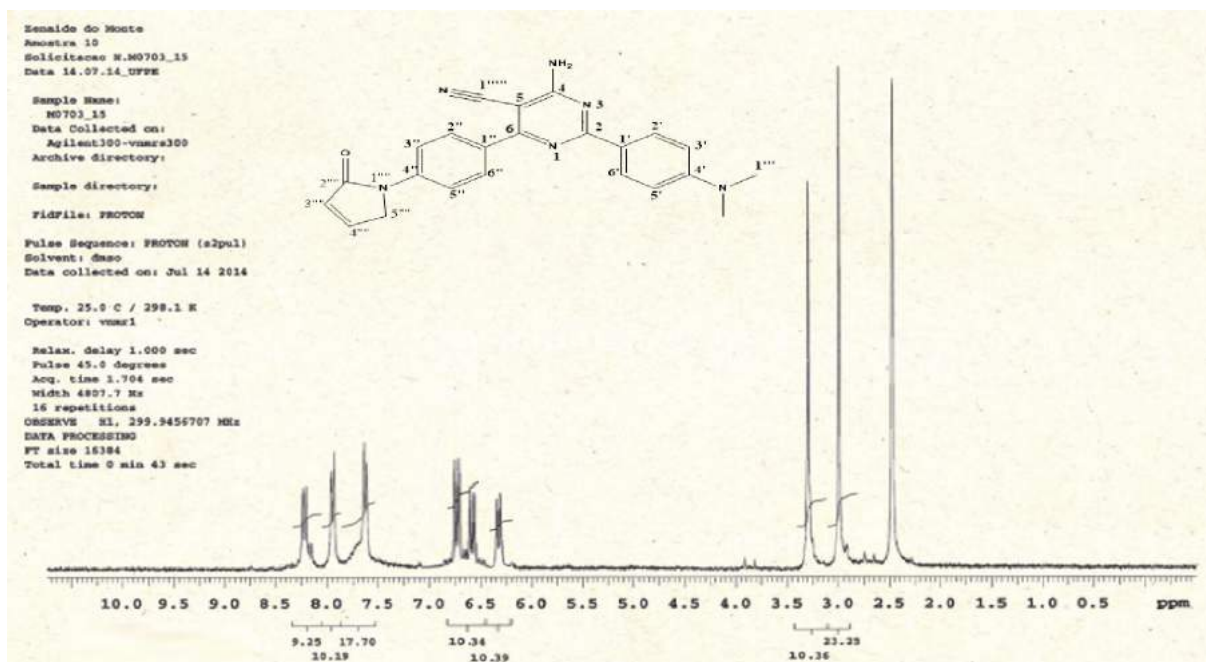


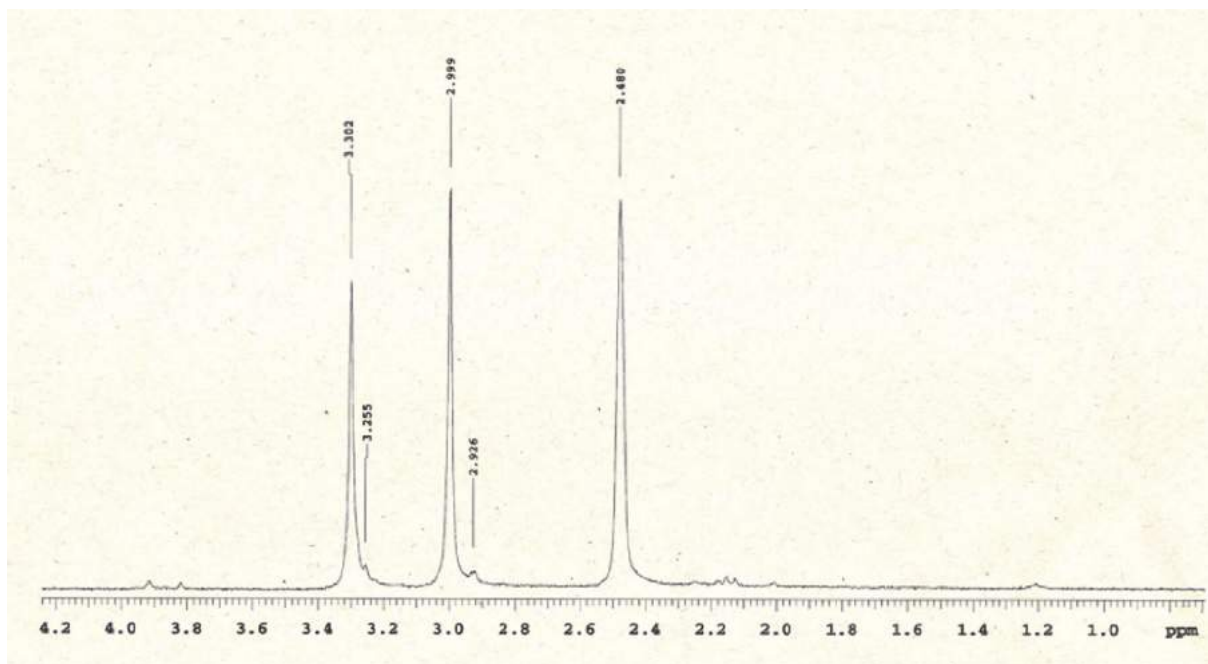
Figura 90: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-pirrolinafenil)-pirimidina (**5q**)



PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte





Figuras 91: Espectros do ^1H -NMR e ^{13}C -NMR , respectivamente, composto 4-Amino-5-cyano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*p*-pirrolinafenil)-pirimidina (**5q**)

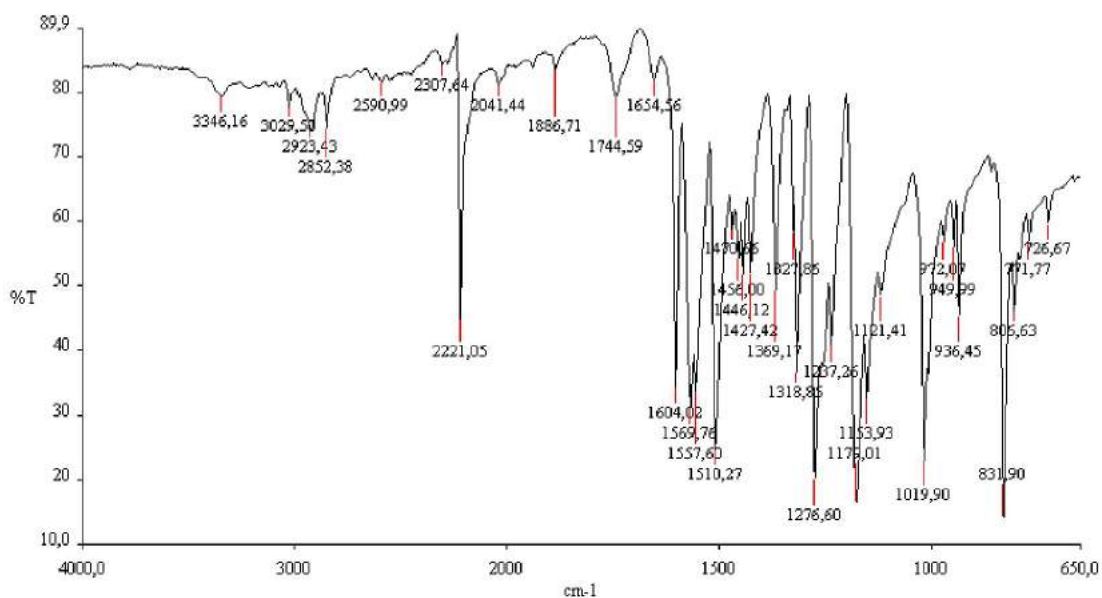
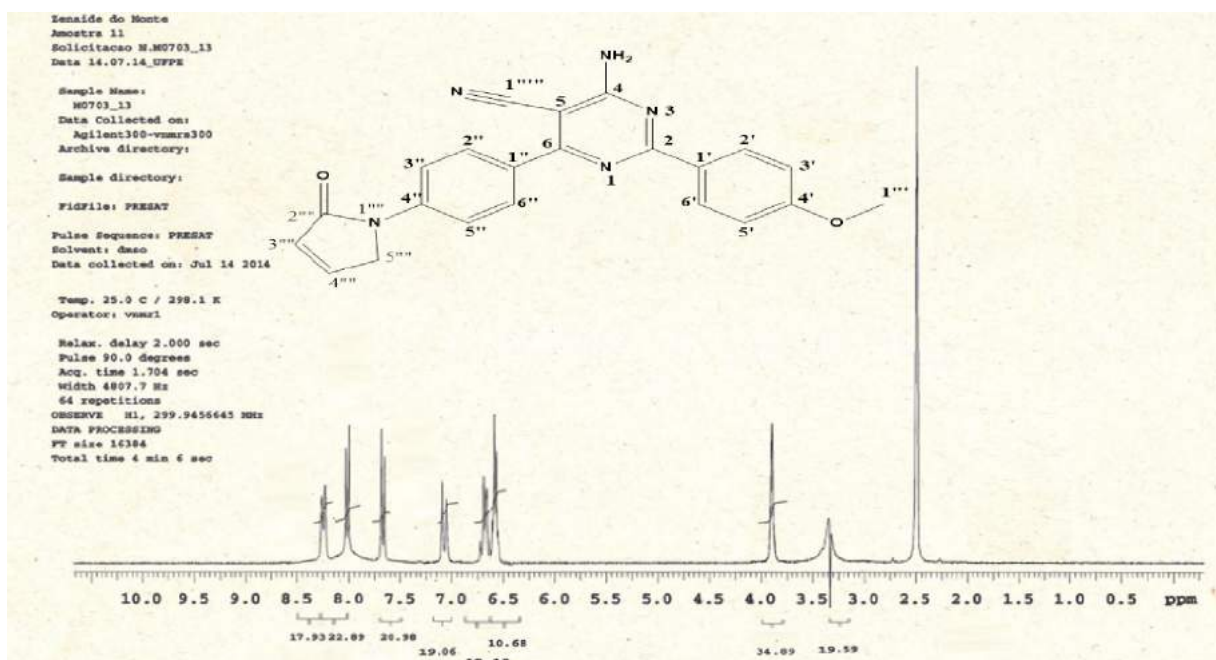
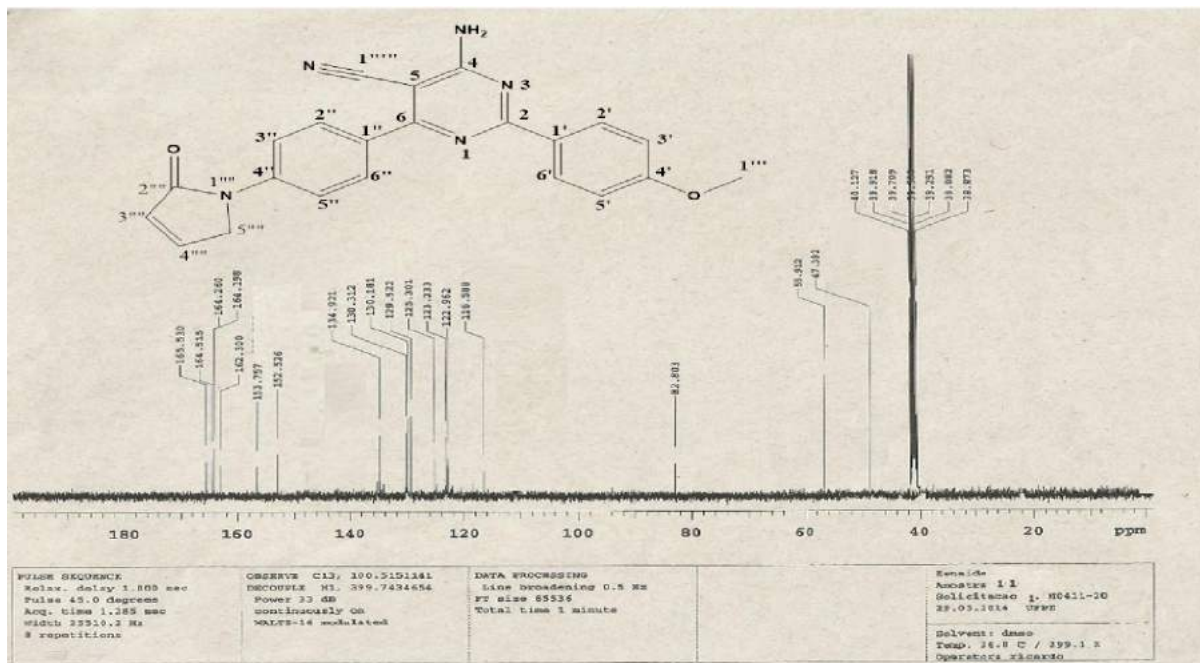
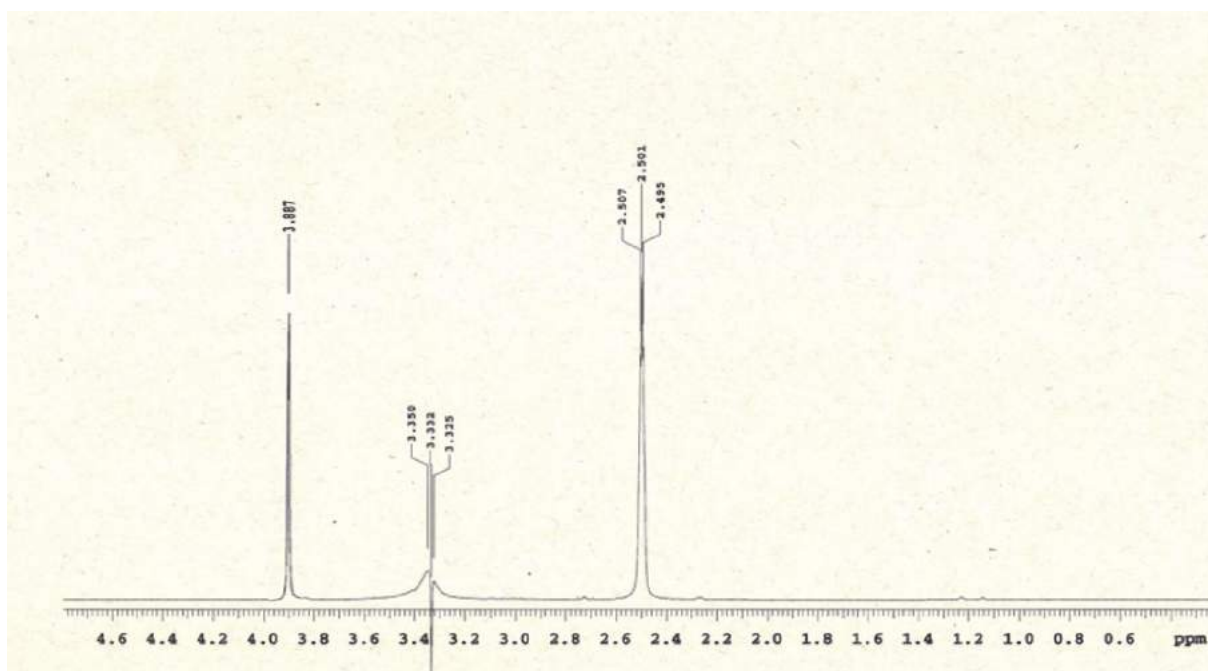
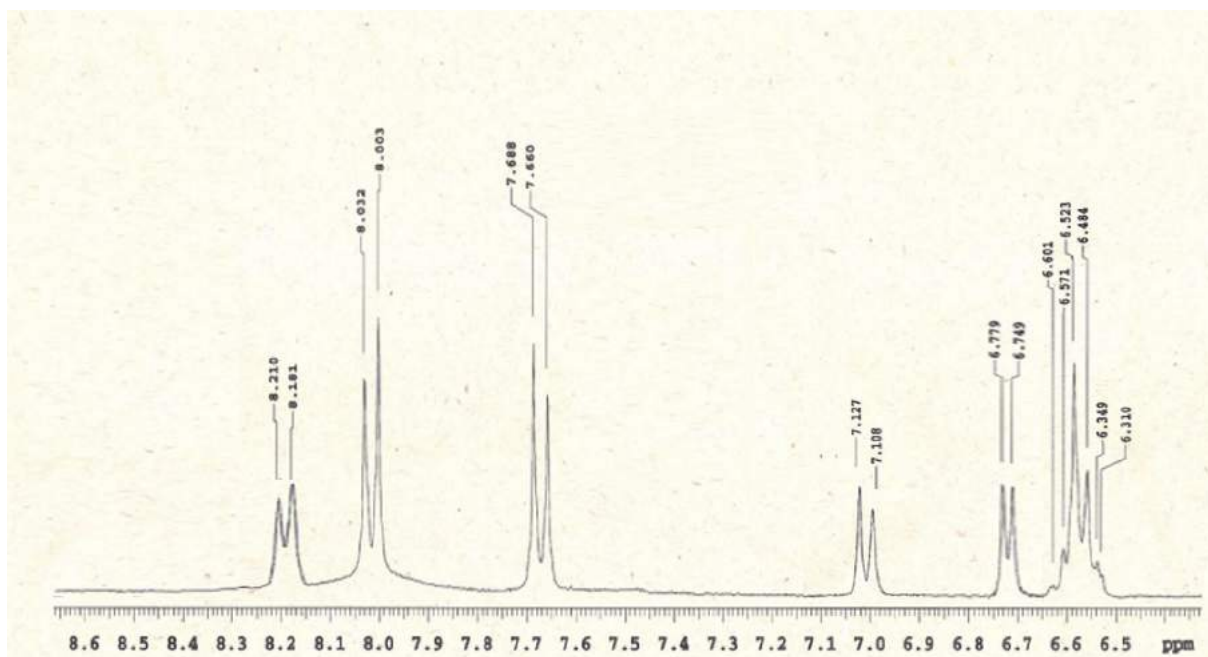


Figura 92: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*p*-pirrolinafenil)-pirimidina (**5p**)

PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte





Figuras 93: Espectros do ^1H -NMR e ^{13}C -NMR, respectivamente, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*p*-pirrolinafenil)-pirimidina (**5p**).

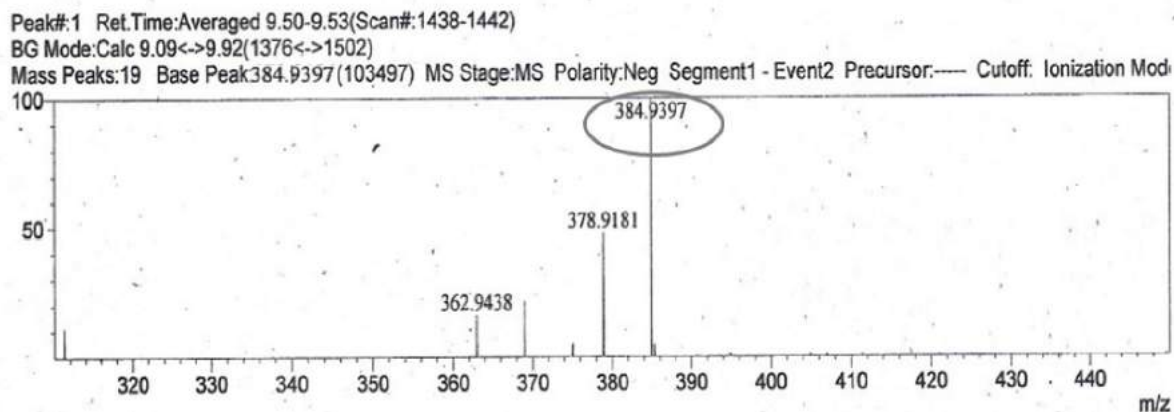


Figura 94: Espectro do LC/MS do composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*p*-pirrolinafenil)-pirimidina (**5p**)

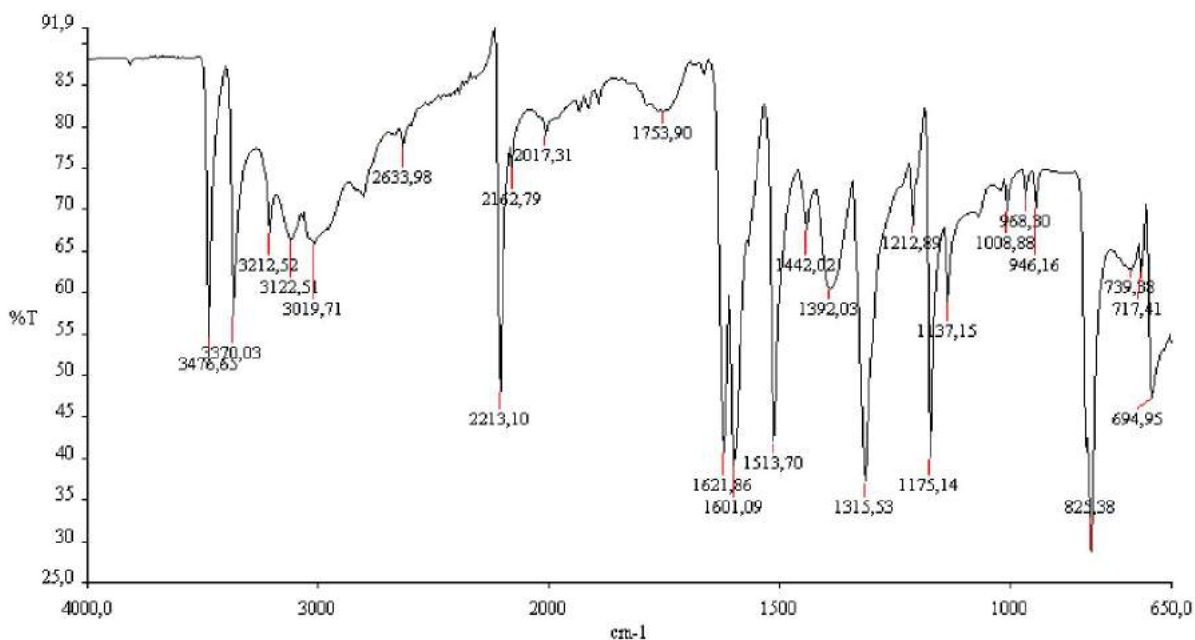
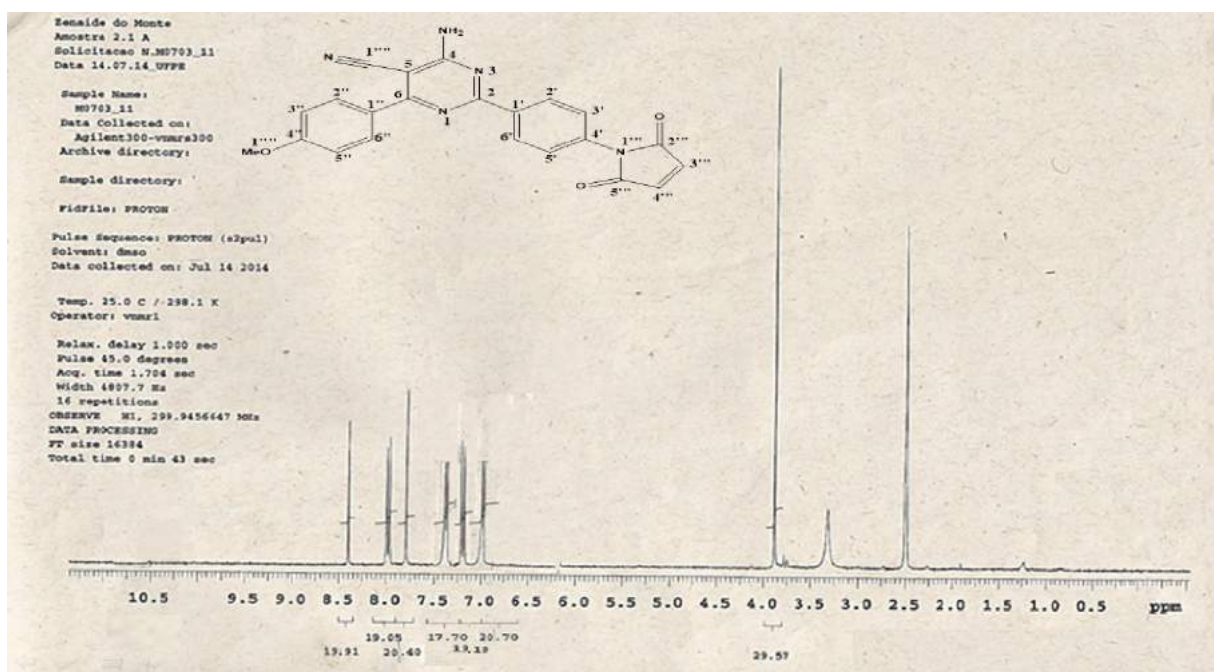
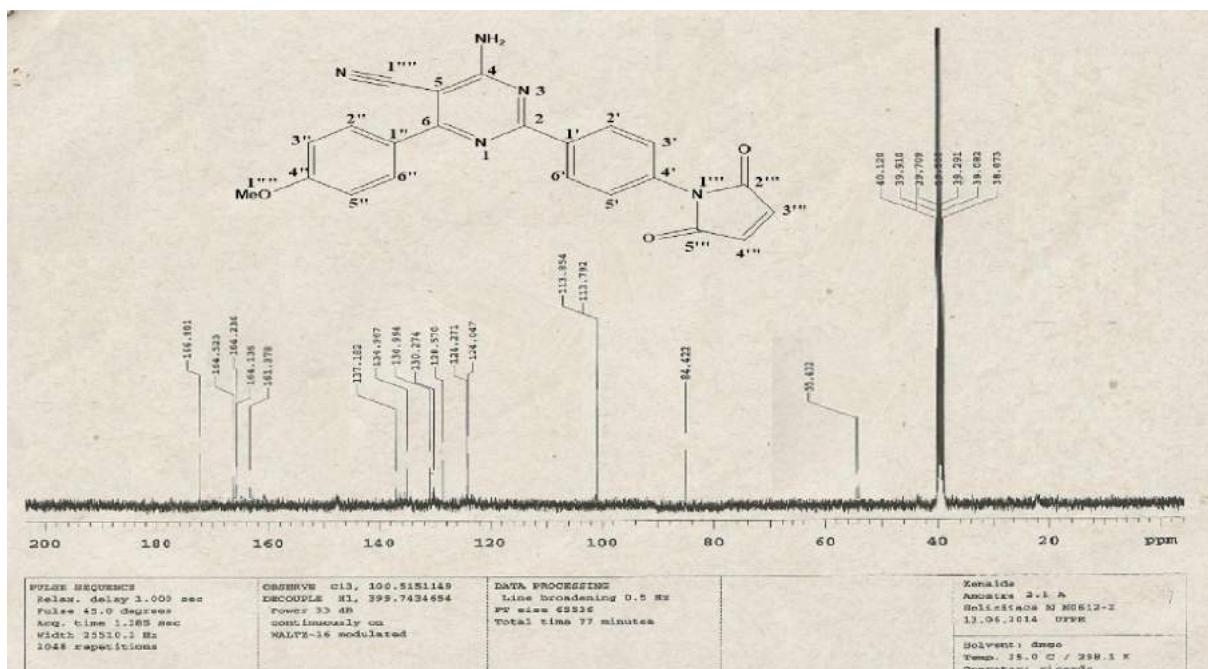
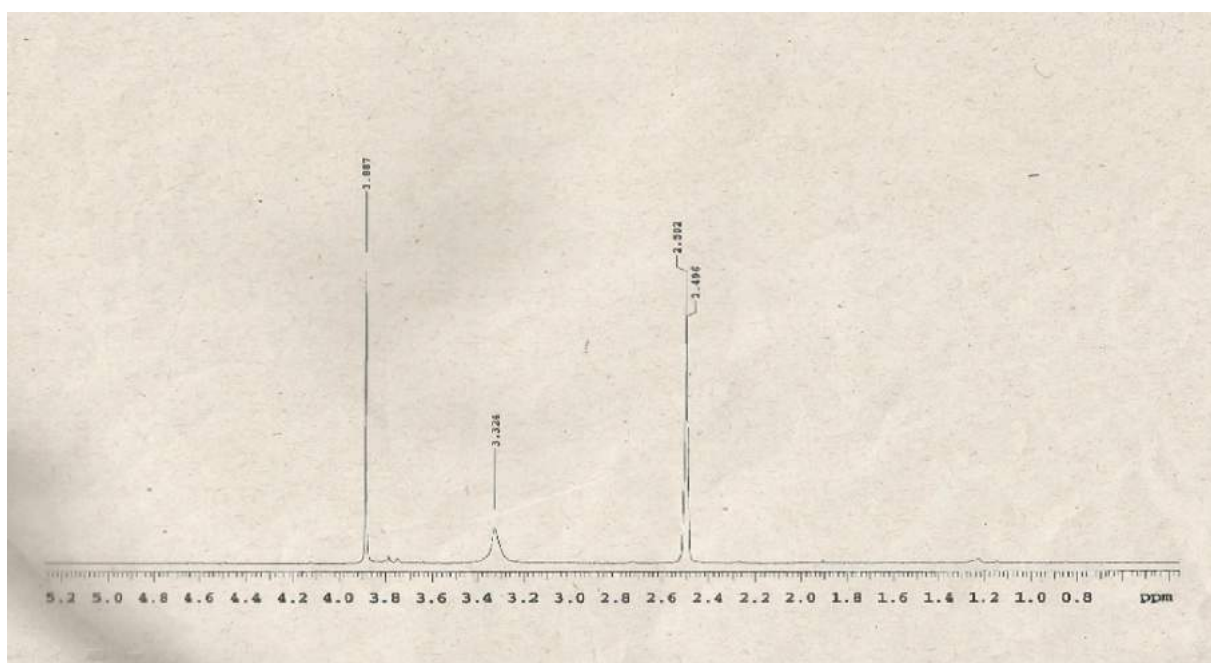
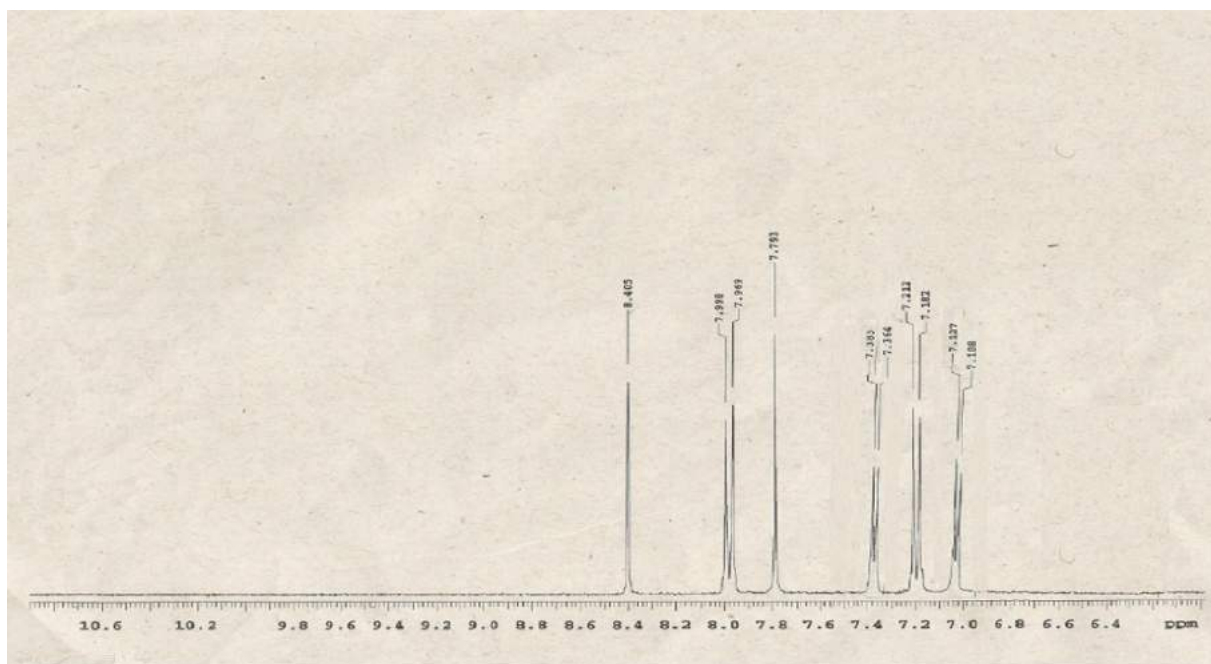


Figura 95: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-maleimidafenil)-6-(*p*-anisil)-pirimidina (**5q**)

PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte





Figuras 96: Espectros do 1H-NMR e 13C-NMR, respectivamente, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-maleimidafenil)-6-(*p*-anisil)-pirimidina (**5q**).

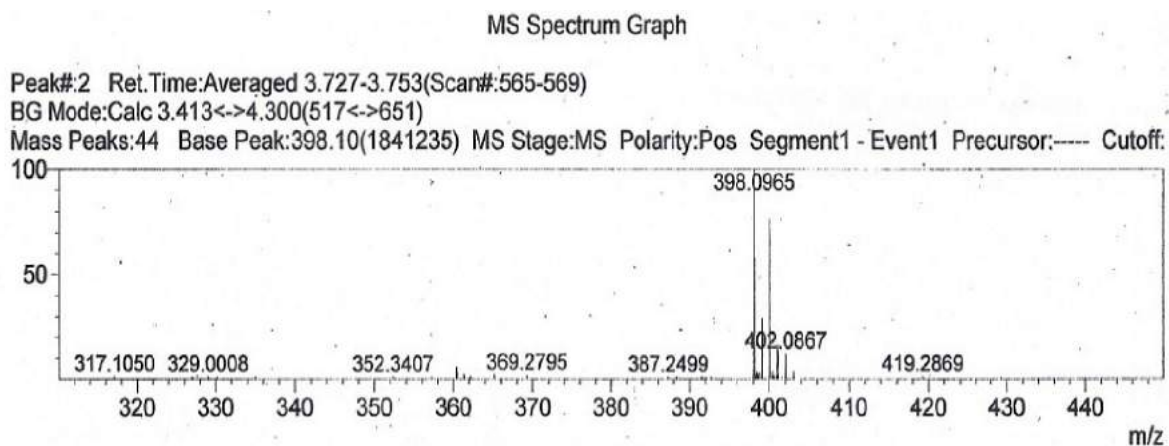
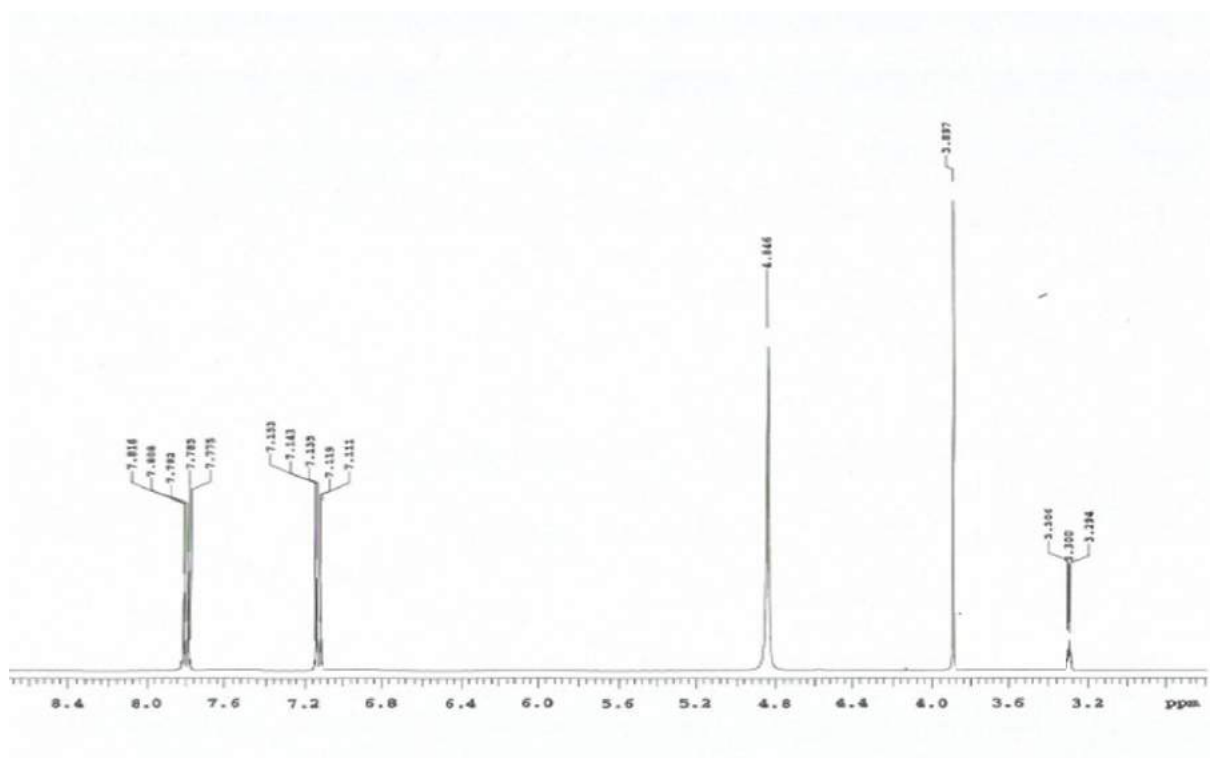
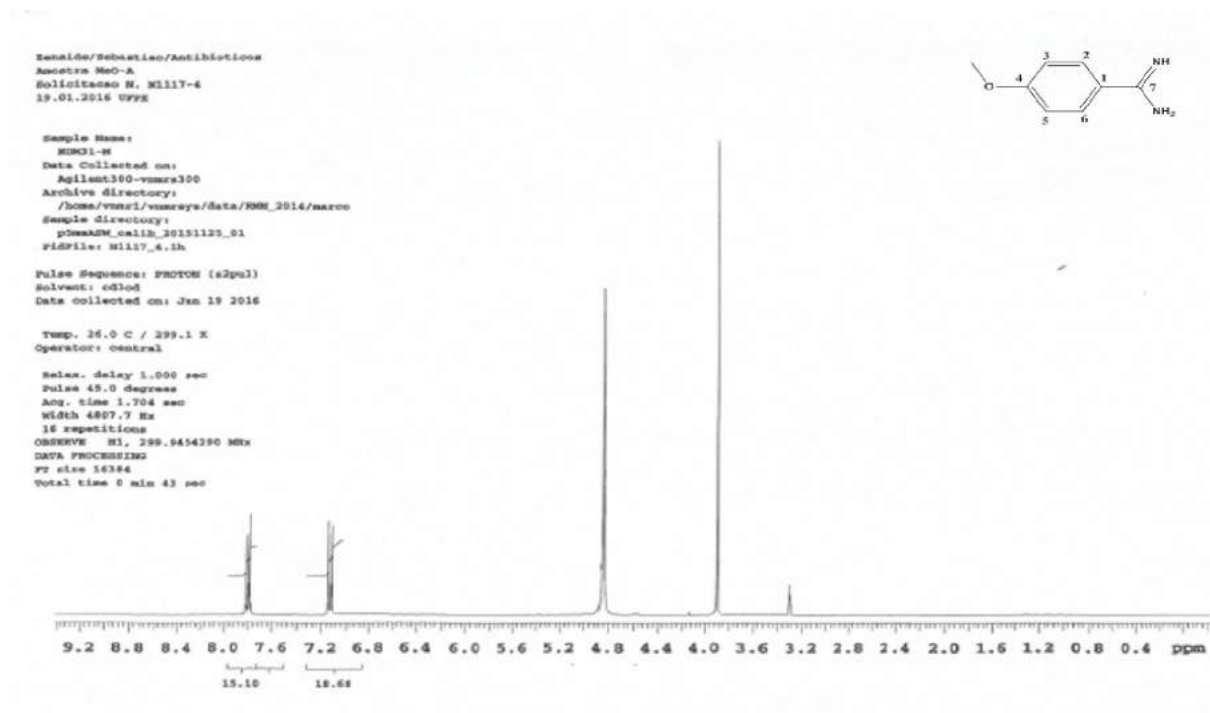


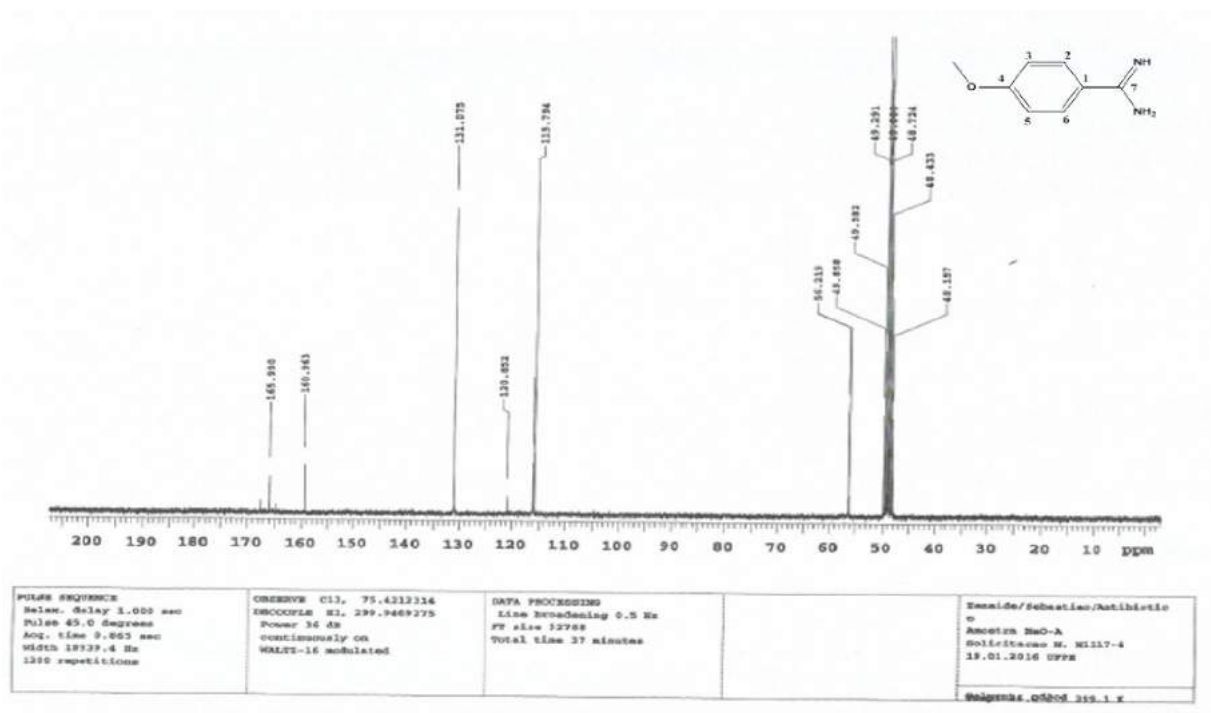
Figura 97: Espectro do LC/MS do composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-maleimidafenil)-6-(*p*- anisil)-pirimidina (**5q**)

ANEXOS 2: Espetros de ^1H RMN e ^{13}C RMN dos compostos do segundo capítulo

PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte





Figuras 98: Espectros do ^1H -NMR e ^{13}C -NMR, respectivamente 4-metoxibenzamidina (3b).

PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte

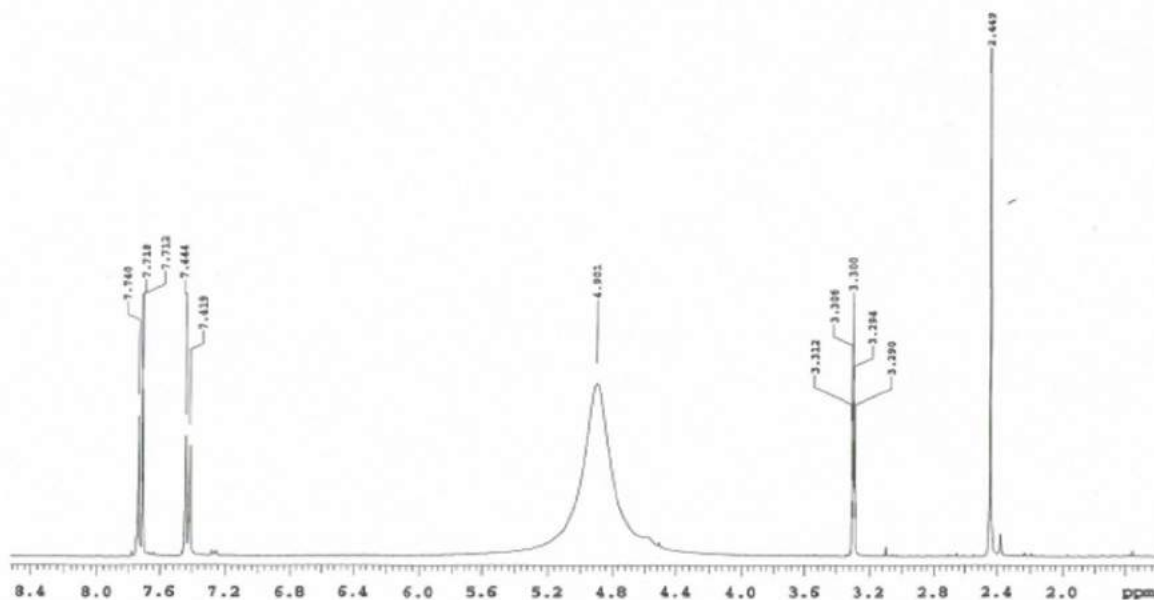
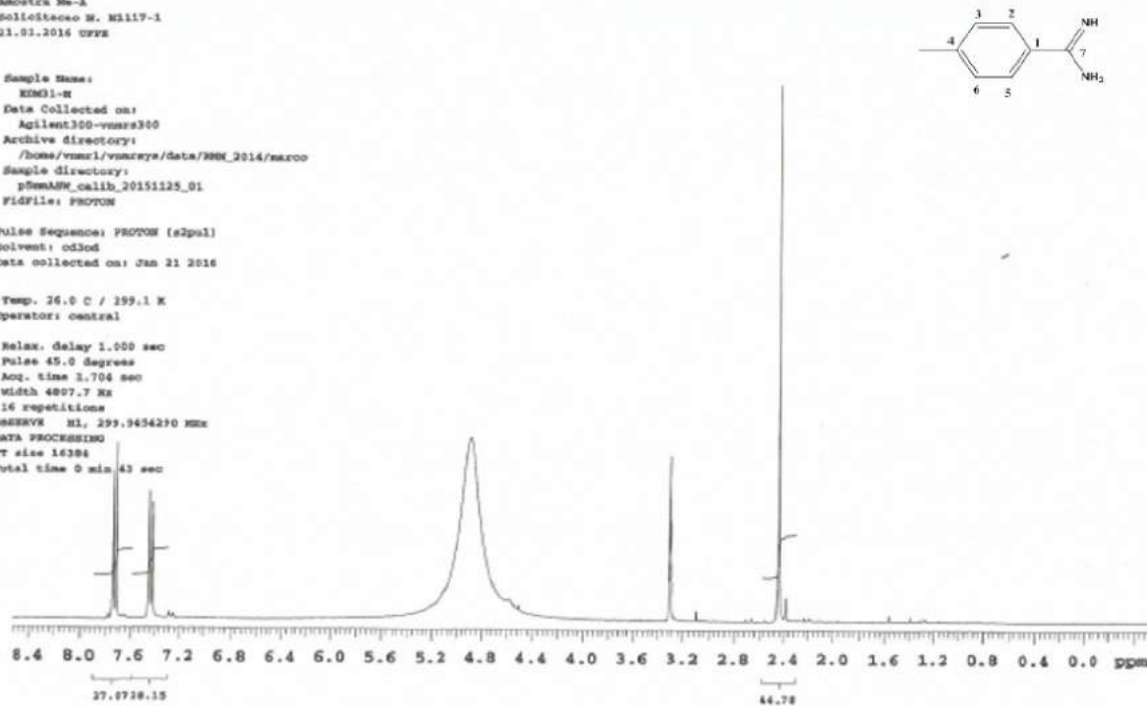
Zenaide/Sebastiao/Antibioticos
Amotica Me-A
Solicitação N. N3117-1
21.01.2016 UFPA

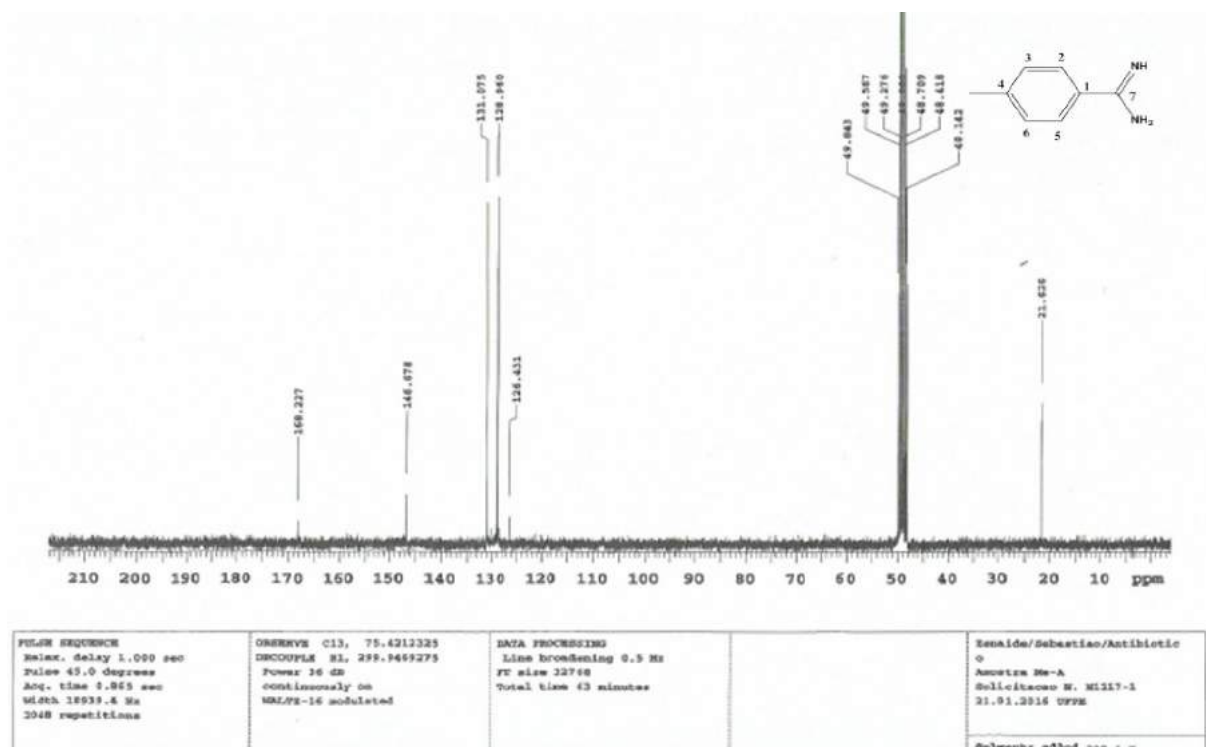
Sample Name:
K0M31-M
Data Collected on:
Agilent300-vnmr300
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmr300/data/2006_2014/macro
Sample directory:
p00m300_calib_20151125_01
FidFile: PROTON

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: cd3od
Data collected on: Jan 21 2016

Temp. 26.0 C / 299.1 K
Operator: central

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.704 sec
Width 4007.7 Hz
16 repetitions
OBSERVE N1, 299.9454270 MHz
DATA PROCESSING
FT size 16384
Total time 0 min 43 sec





Figuras 99: Espectros do ¹H-NMR e ¹³C-NMR, respectivamente, composto 4-metilbenzamidina (**3c**).

PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte

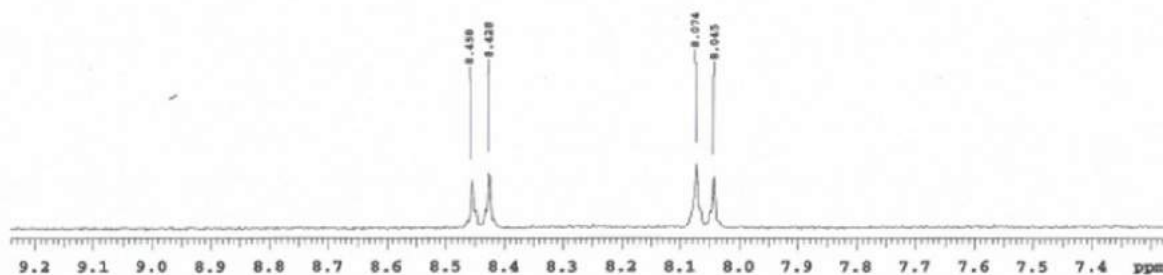
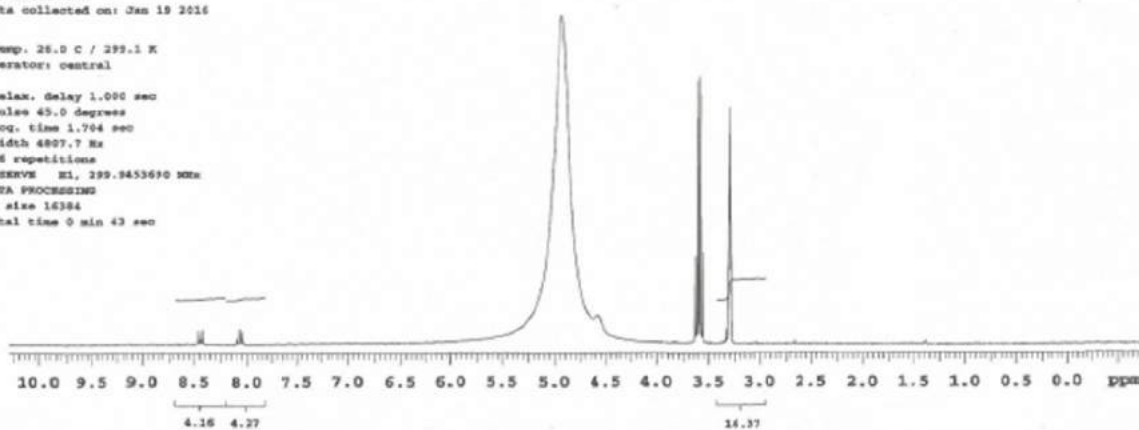
Zenaide/Sebastiao/Antibioticos
 Anoseta WC2H6-A
 Solicitacao N. N1117-3
 19.01.2016 UFPR

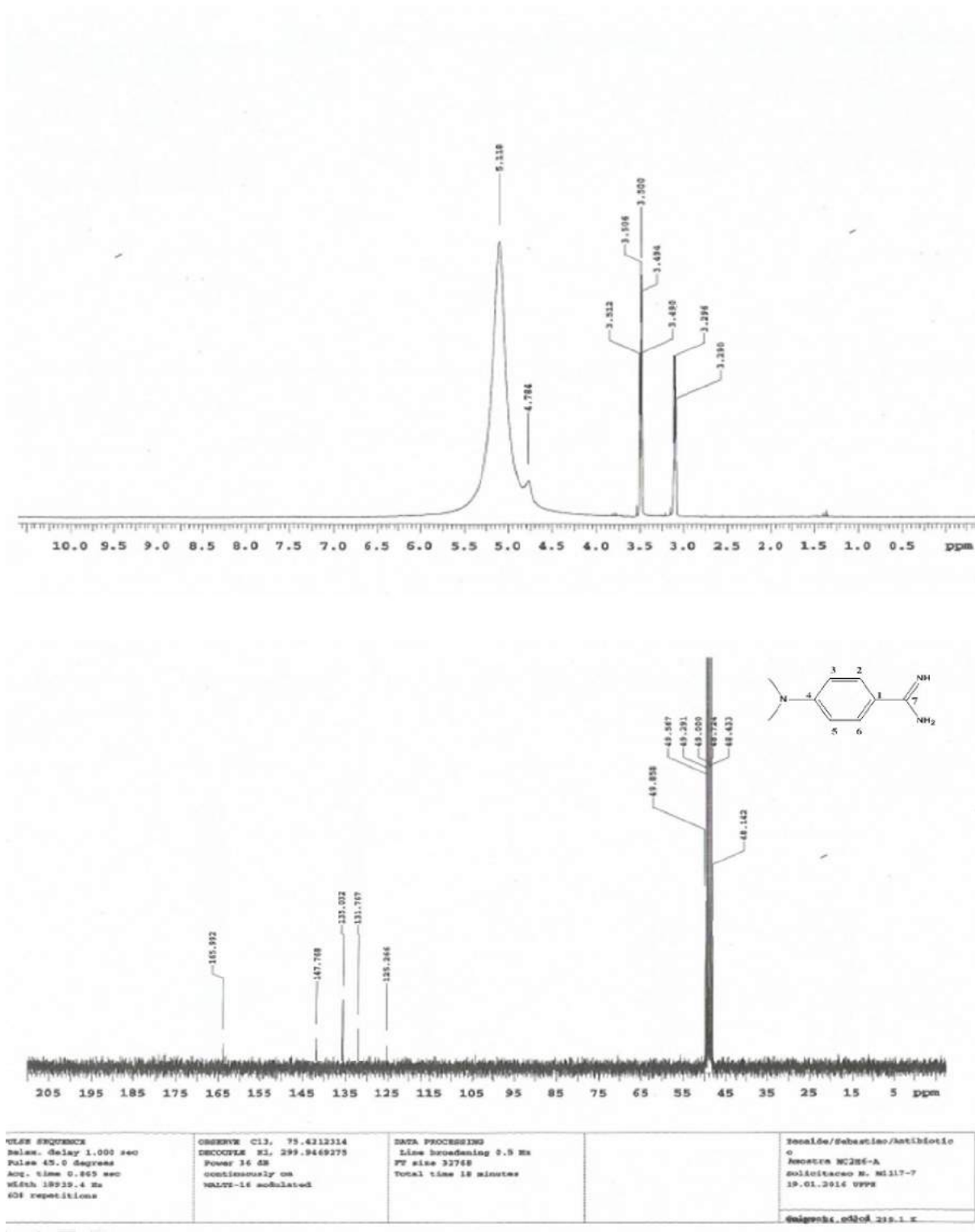
Sample Name:
 XING1-M
 Data Collected on:
 Agilent300-vnmr300
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmr300/data/2016/marco
 Sample directory:
 p5mshw_calib_20151125_01
 FIDFile: N1117_3.fh

Pulse Sequence: PROTON (a2pul)
 Solvent: cd3cd
 Data collected on: Jan 19 2016

Temp: 25.0 C / 299.1 K
 Operator: central

Relax. Delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.704 sec
 Width 4007.7 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE E1, 299.9453670 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 16384
 Total time 0 min 43 sec





Figuras 99: Espectros do 1H-NMR e 13C-NMR , respectivamente, composto 4-diethylaminobenzamidina (**3d**)

PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte

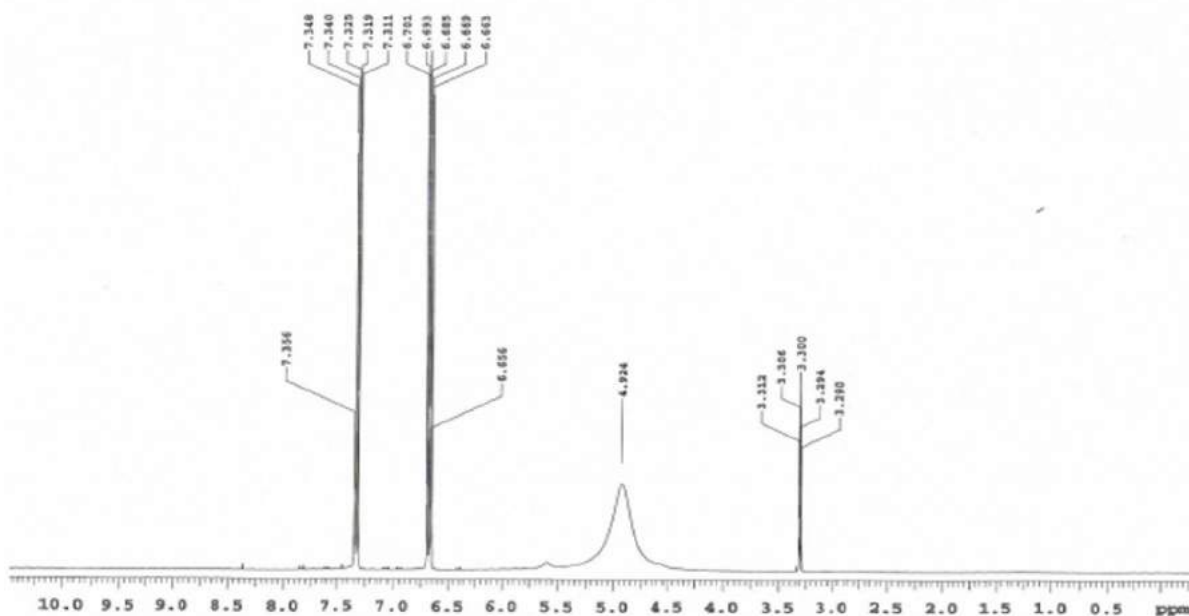
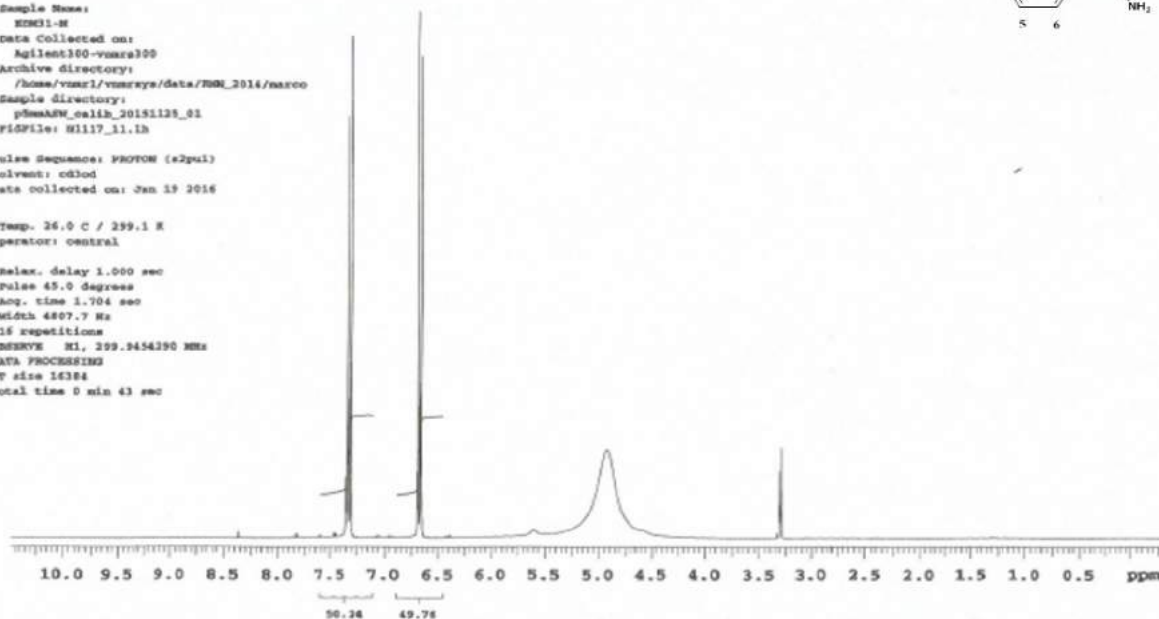
Zenaide/Sebastiao/Antibioticos
Apostru N2-A
Soliciteco N. 1117-11
19.01.2016 UVX

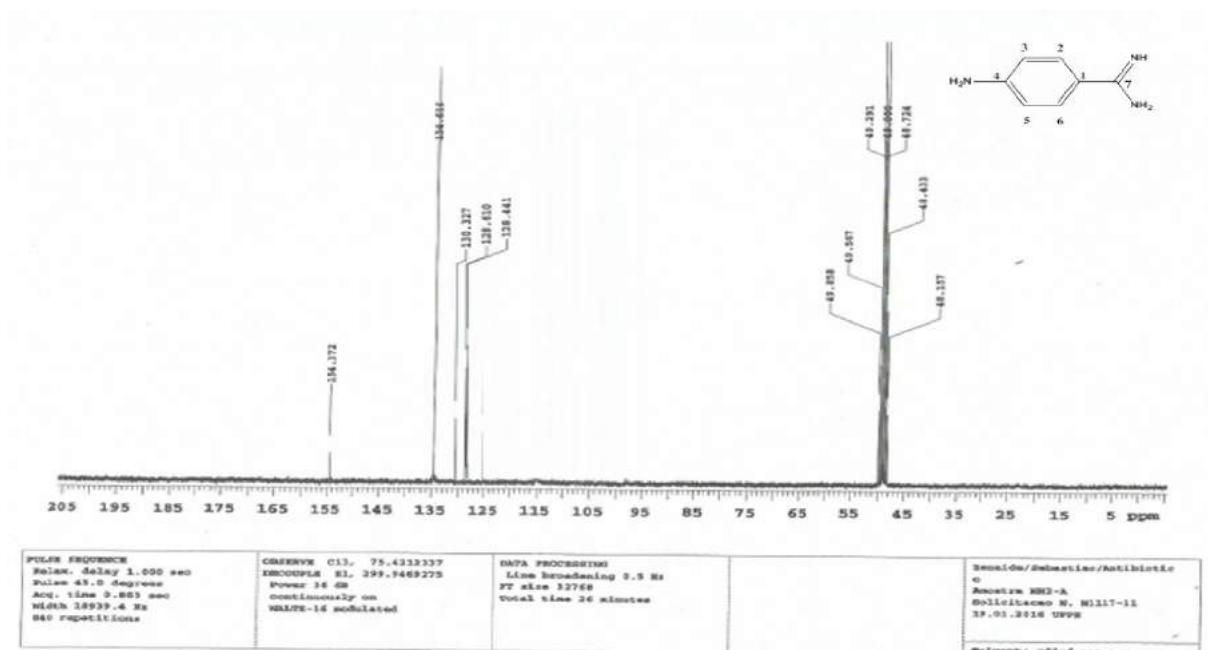
Sample Name:
H2N11-H
Data Collected on:
Agilent100-vmsa300
Archive directory:
/home/vmsr1/vmsr3ys/data/T00_2014/marco
Sample directory:
p0mashw_ovalh_20151125_01
File: 1117_11.1h

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: cd3od
Data collected on: Jan 19 2016

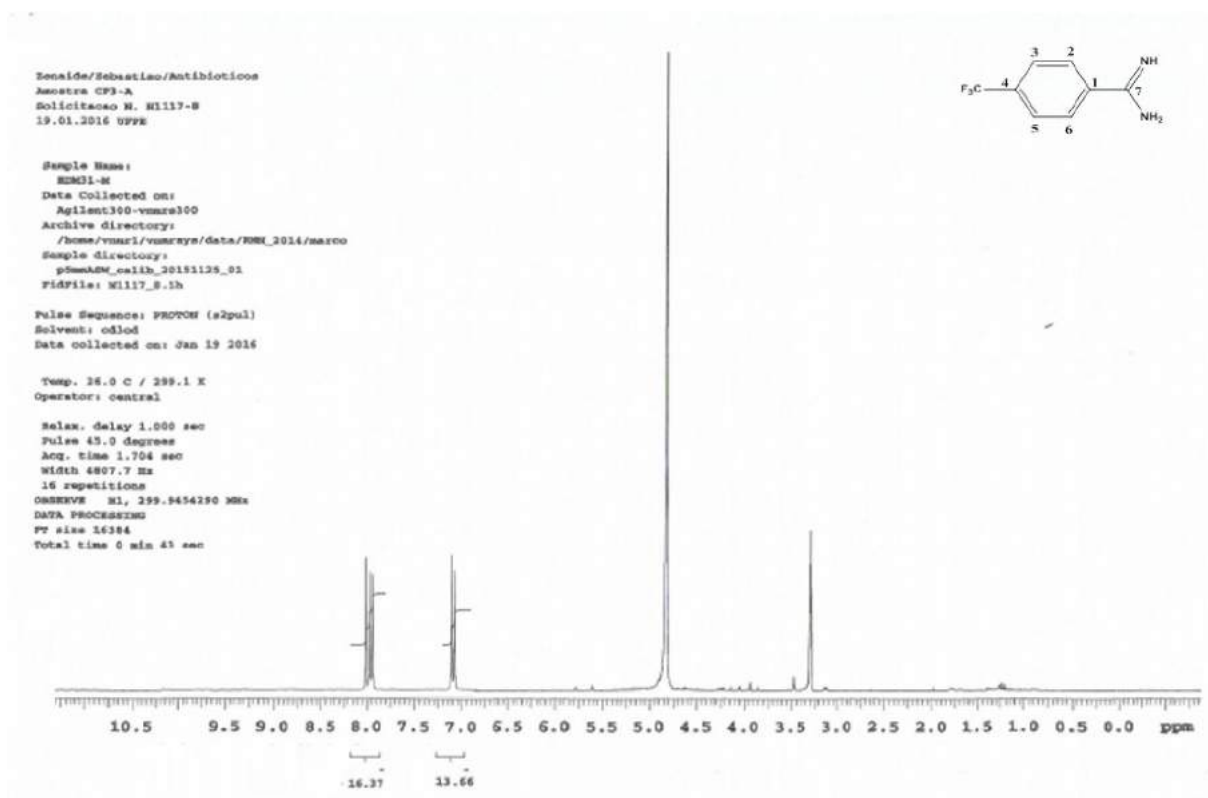
Temp. 26.0 C / 299.1 K
Operator: central

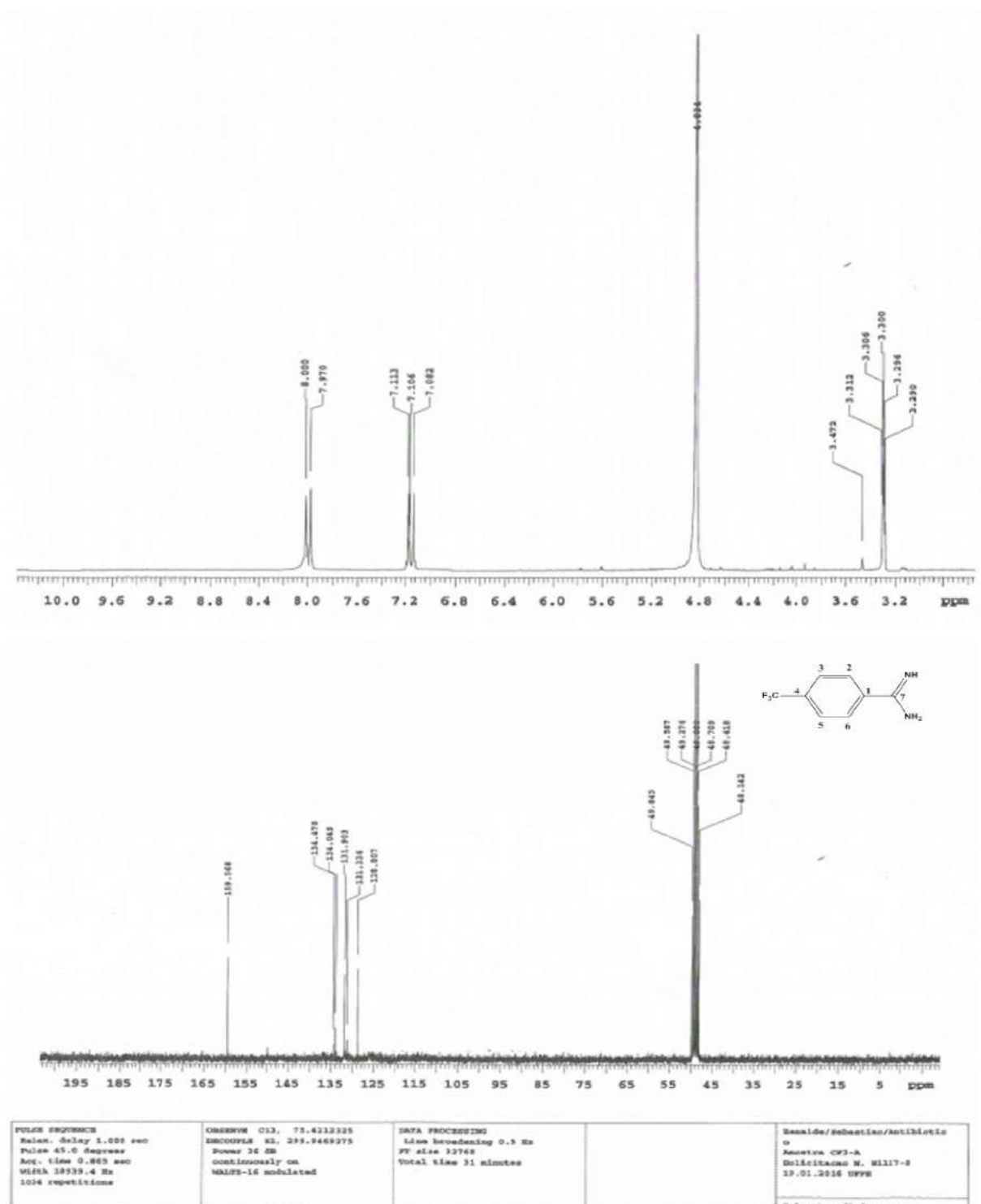
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.704 sec
Width 4607.7 Hz
15 repetitions
OBSERVE M1, 299.9454190 MHz
DATA PROCESSING
PT size 16384
Total time 0 min 43 sec





Figuras 100: Espectros do ^1H -NMR e ^{13}C -NMR, respectivamente, composto 4-aminobenzamidina (**3e**).

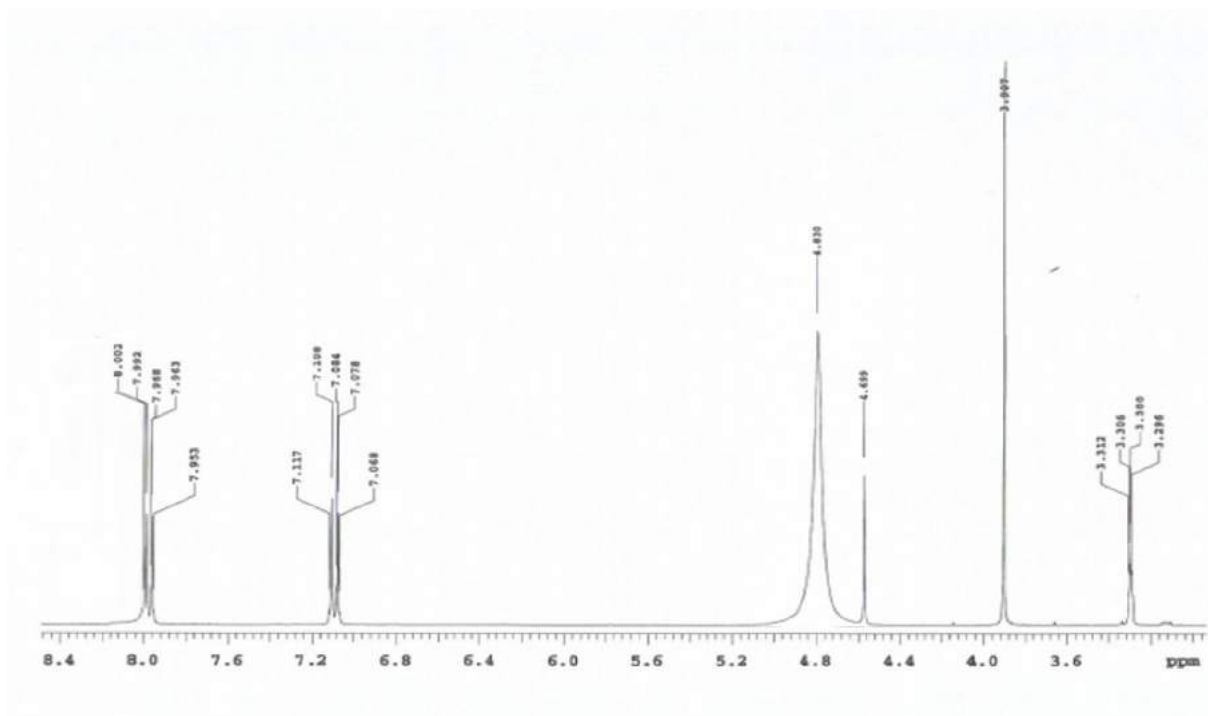
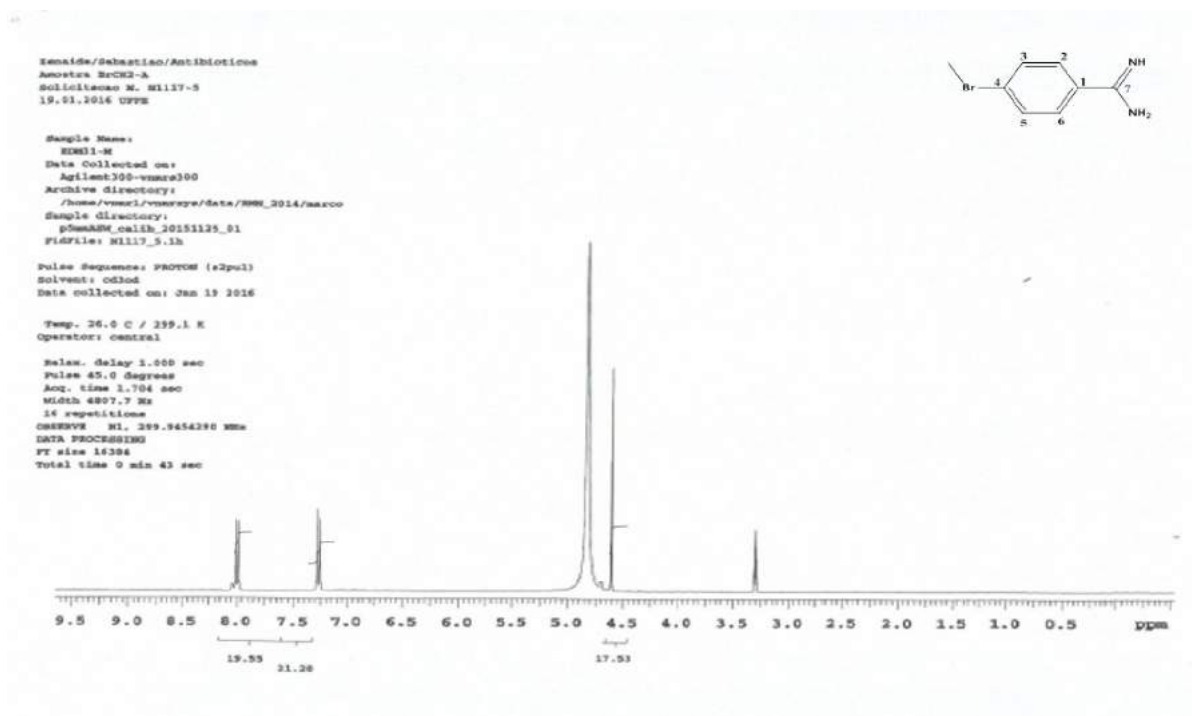




Figuras 101: Espectros do 1H-NMR e 13C-NMR, respectivamente, composto 4-trifluorometilbenzamidina (**3f**).

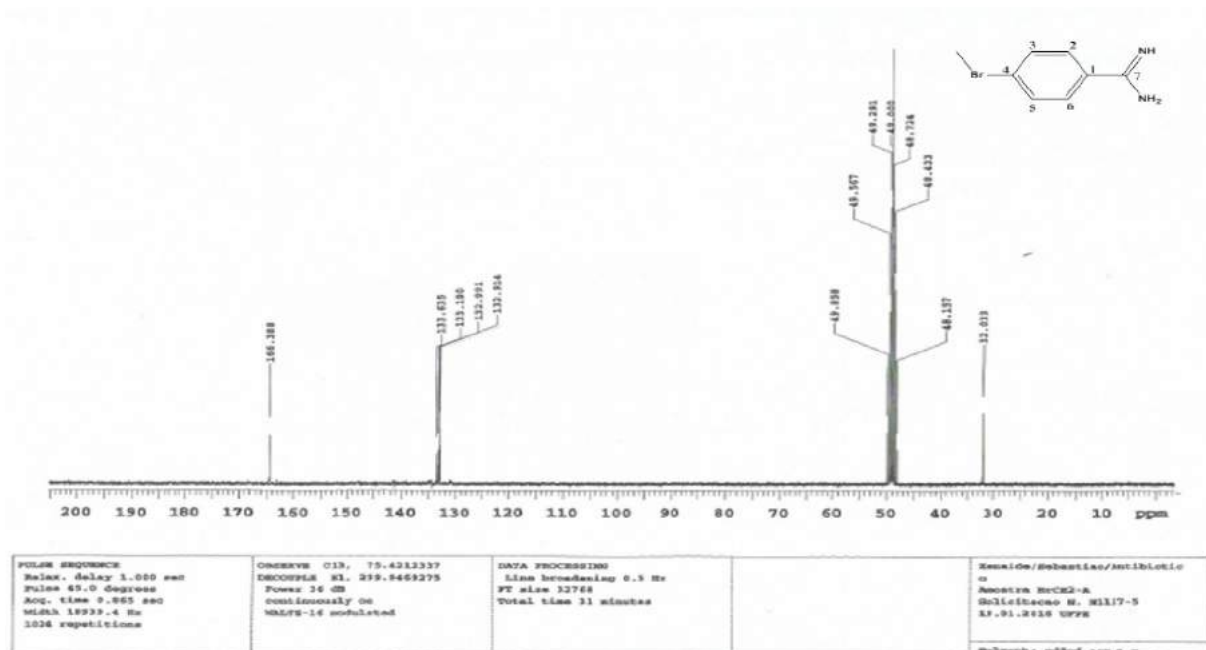
PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte

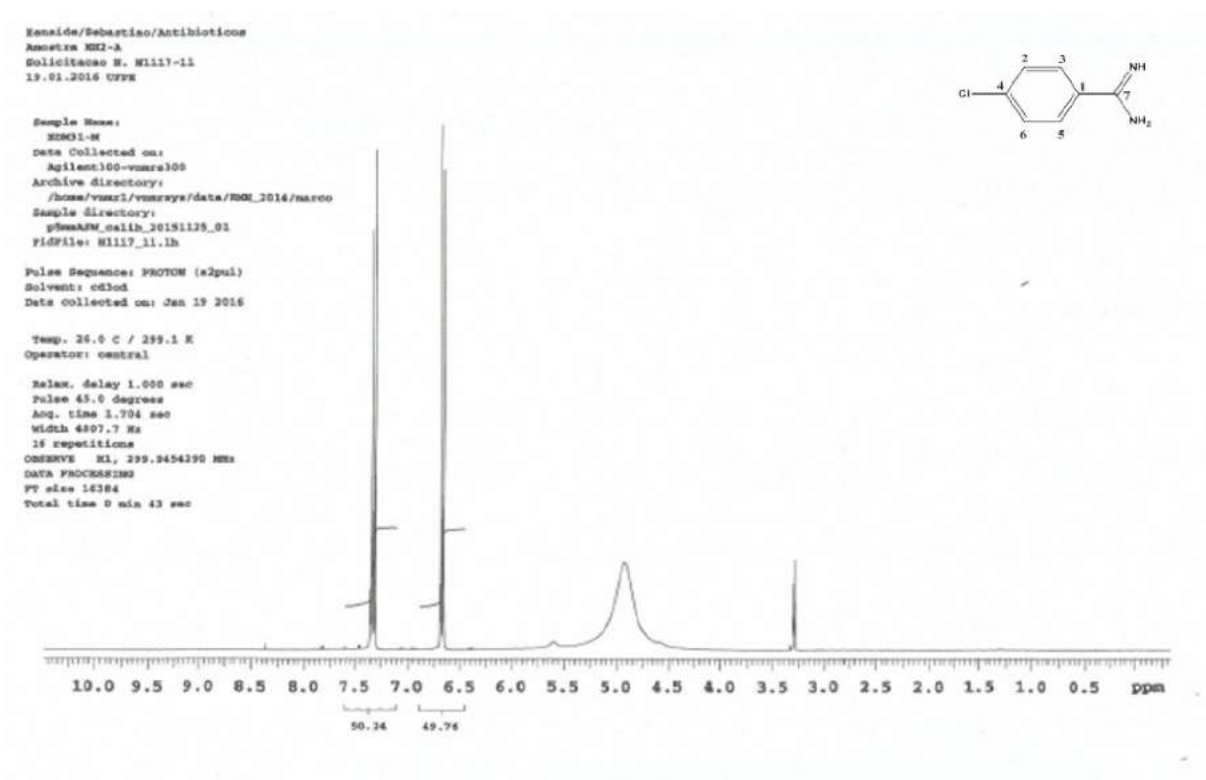


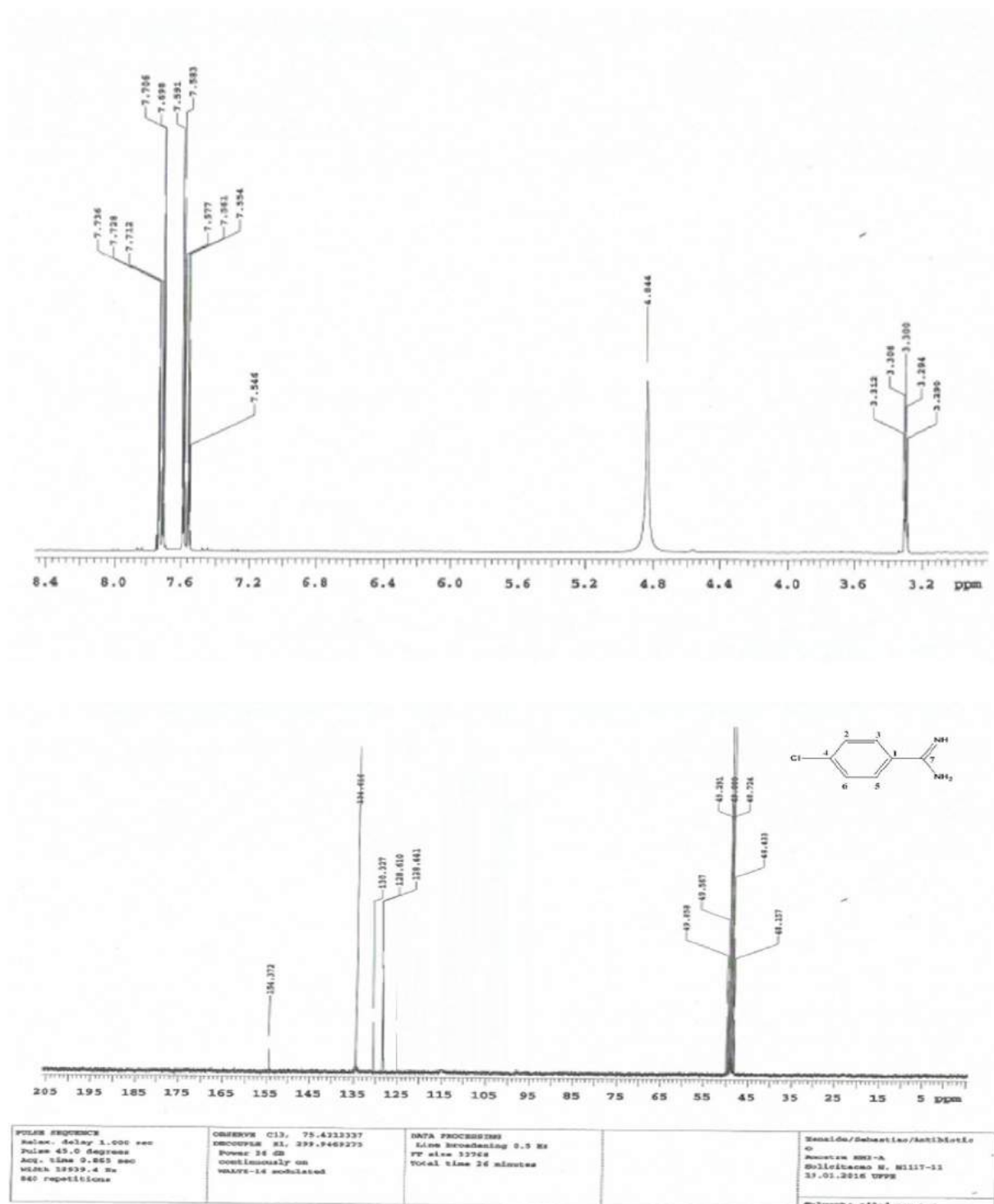
PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte



Figuras 102: Espectros do ^1H -NMR e ^{13}C -NMR, respectivamente, composto 4-bromometilbenzamidina (**3g**).





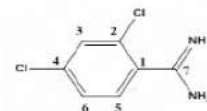
Figuras 103: Espectros do 1H-NMR e 13C-NMR, respectivamente, composto 4-clorobenzamidina (**3h**).

PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte

Exatide/Sebastiao/Potibioticos
Acquire -Cl-A
Solitacao M. Millit-10
19.01.2016 09:06

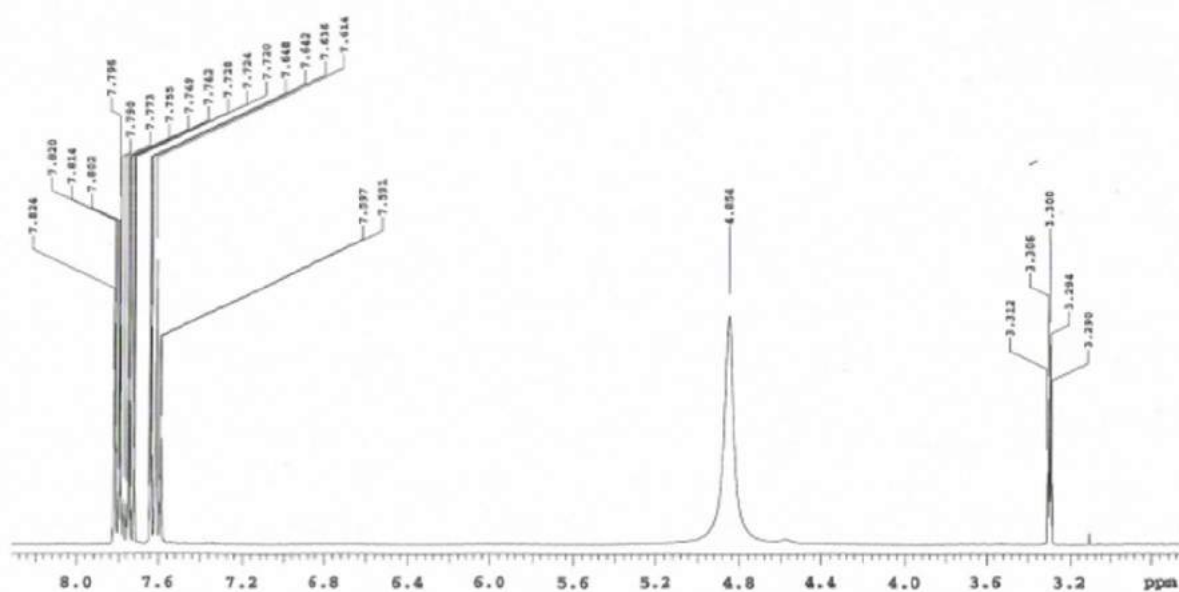
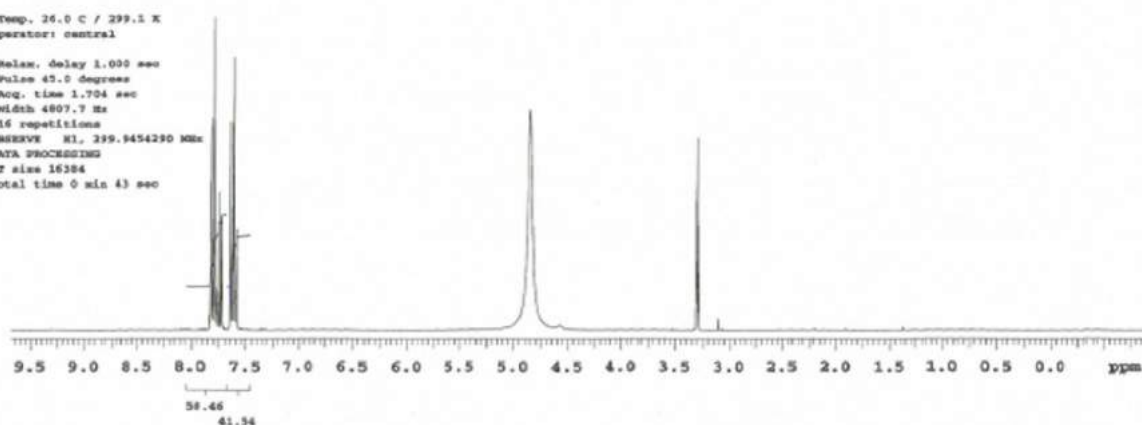
Sample Name:
RMO1-M
Data Collected on:
Agilent300-vnmr100
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data/RMO_2014/marco
Sample directory:
pnmamr_calib_20151125_01
File: R1117_10.1h

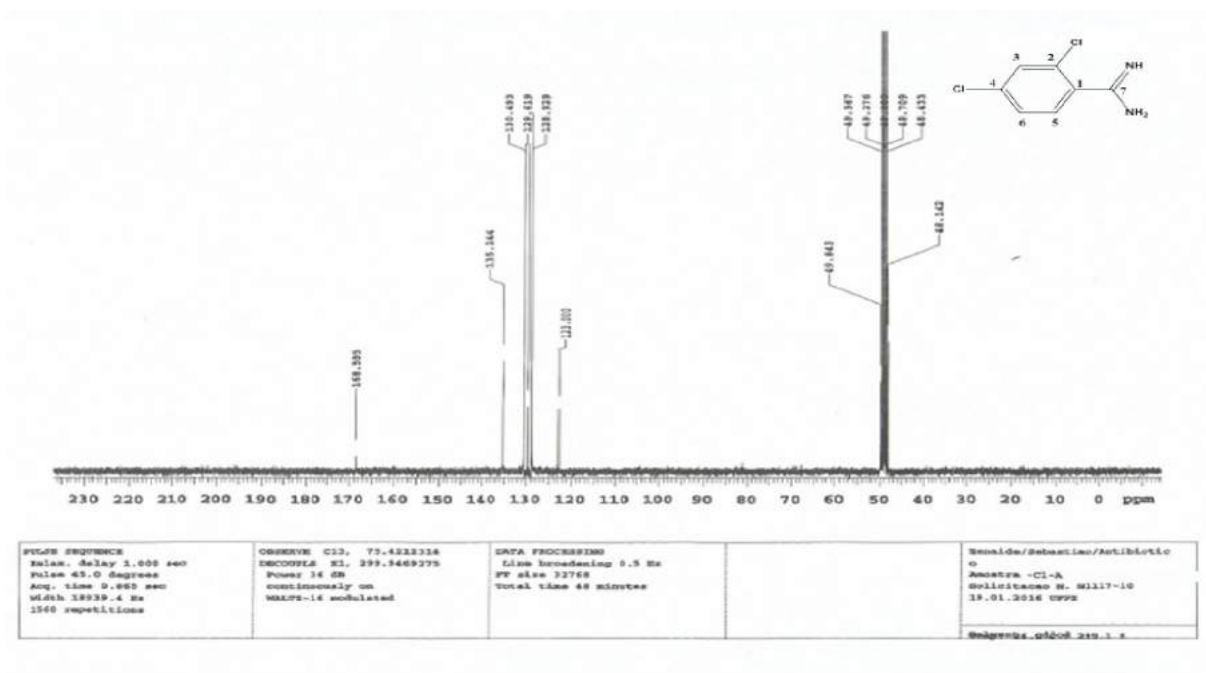


Pulse Sequence: PROTON (a2pul)
Solvent: cd3cl
Data collected on: Jan 19 2016

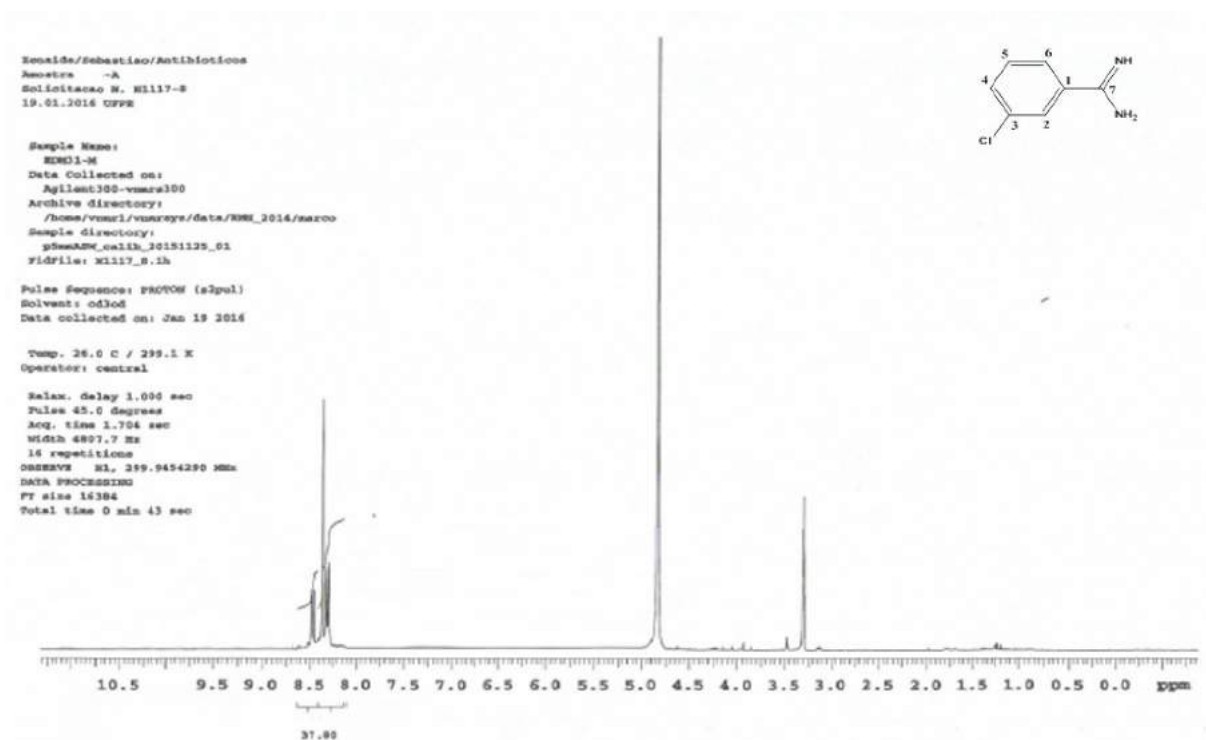
Temp. 26.0 C / 299.1 K
Operator: central

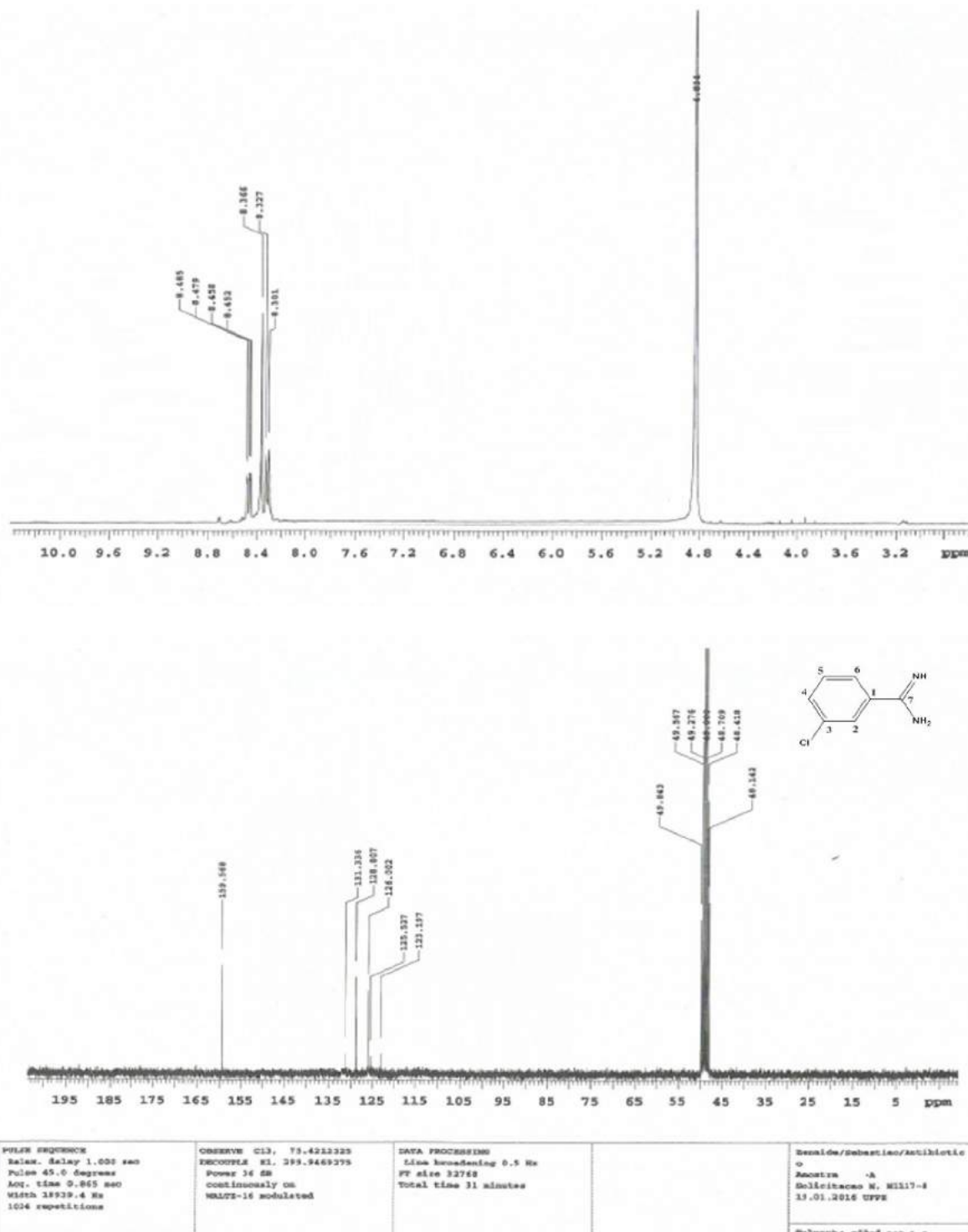
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.704 sec
Width 4807.7 Hz
16 repetitions
OBSERVE KL 399.9454290 MHz
DATA PROCESSING
F2 size 16384
Total time 0 min 43 sec





Figuras 104: Espectros do ^1H -NMR e ^{13}C -NMR, respectivamente, composto 2,6-diclorobenzamidina (**3i**).





Figuras 105: Espectros do ¹H-NMR e ¹³C-NMR, respectivamente, composto 3-clorobenzamidina (**3**).

ANEXOS 3: Espectros de IV, ^1H RMN e ^{13}C RMN dos compostos do terceiro capítulo

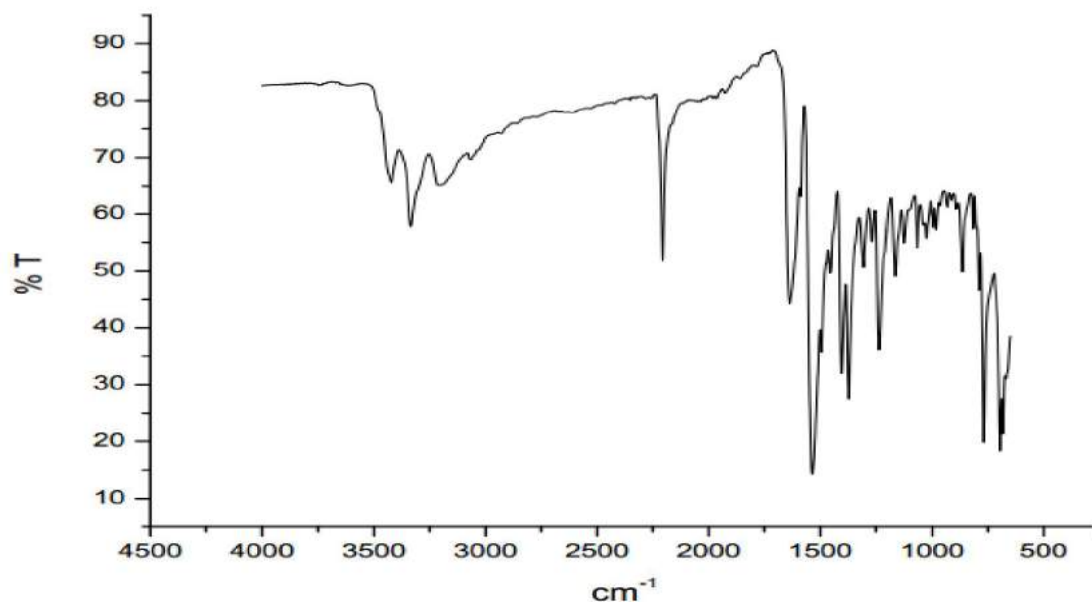
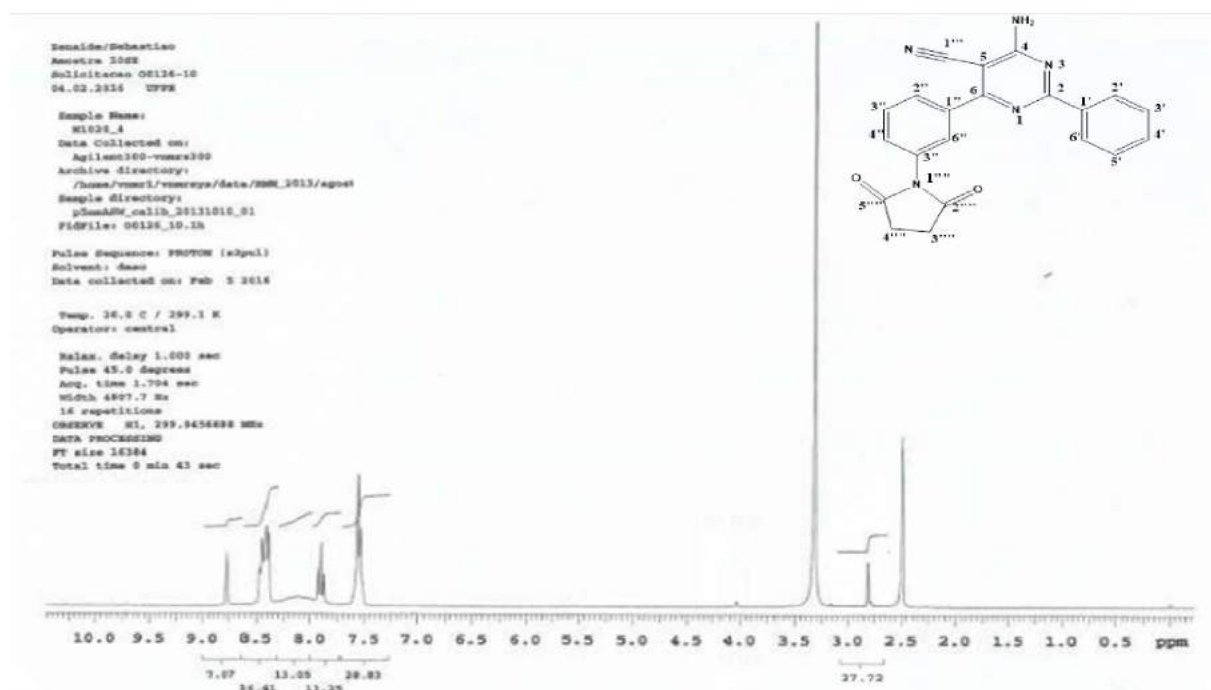
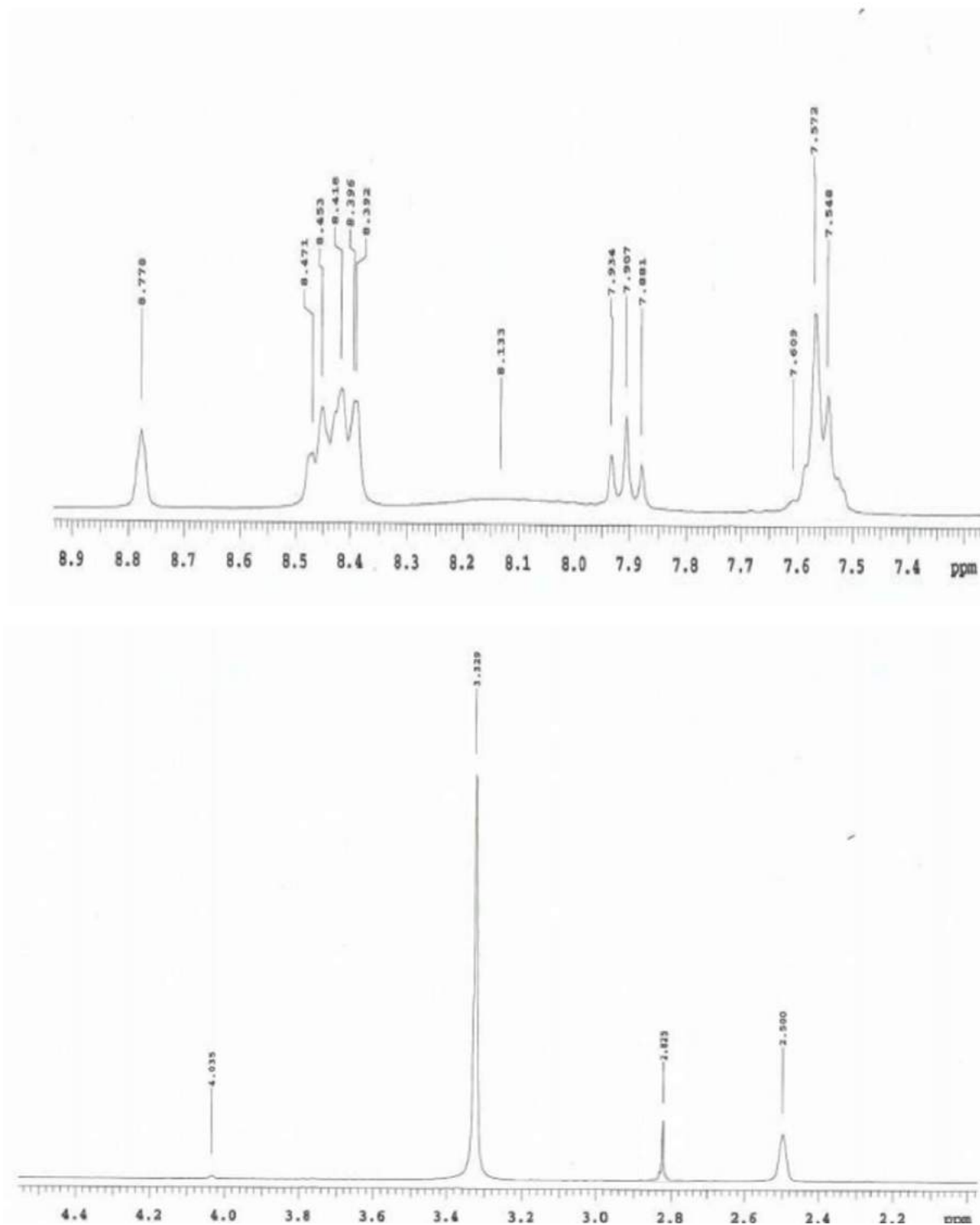
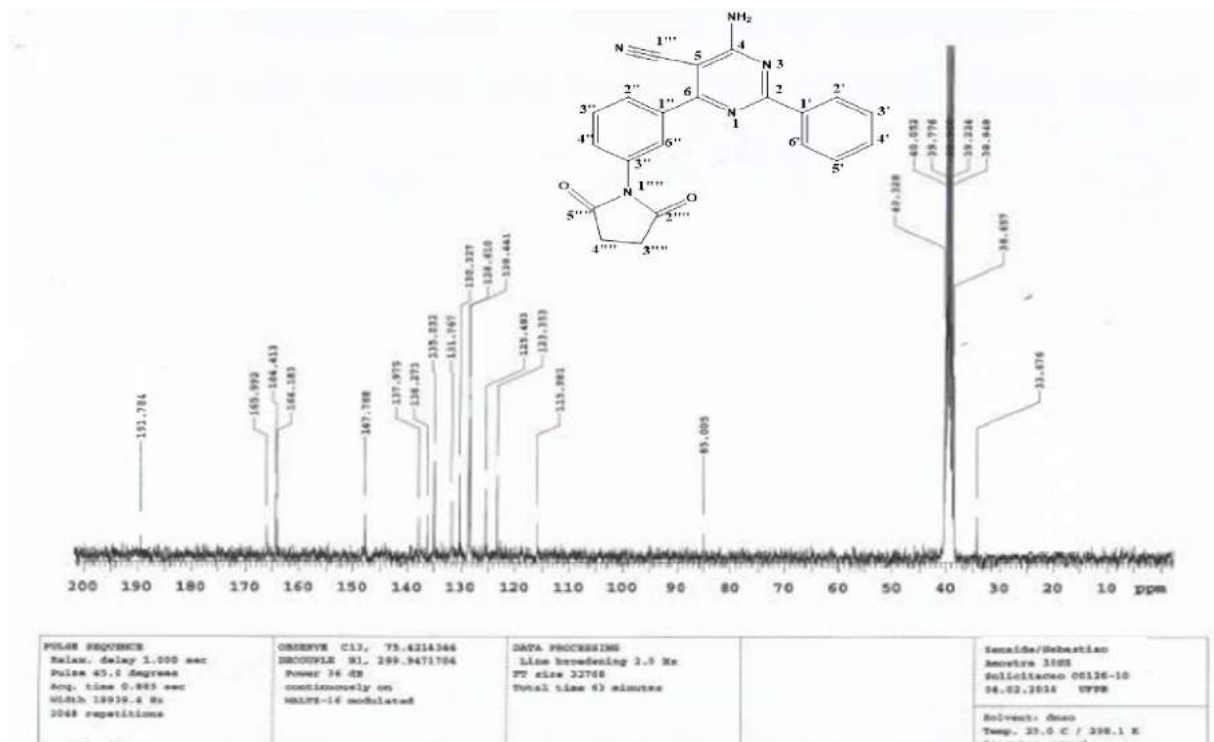


Figura 106: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*m*-succimida)-pirimidina (**6a**)







Figuras 107: Espectros do ¹H-NMR e ¹³C-NMR, respectivamente, composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*m*-succimida)-pirimidina (**6a**).

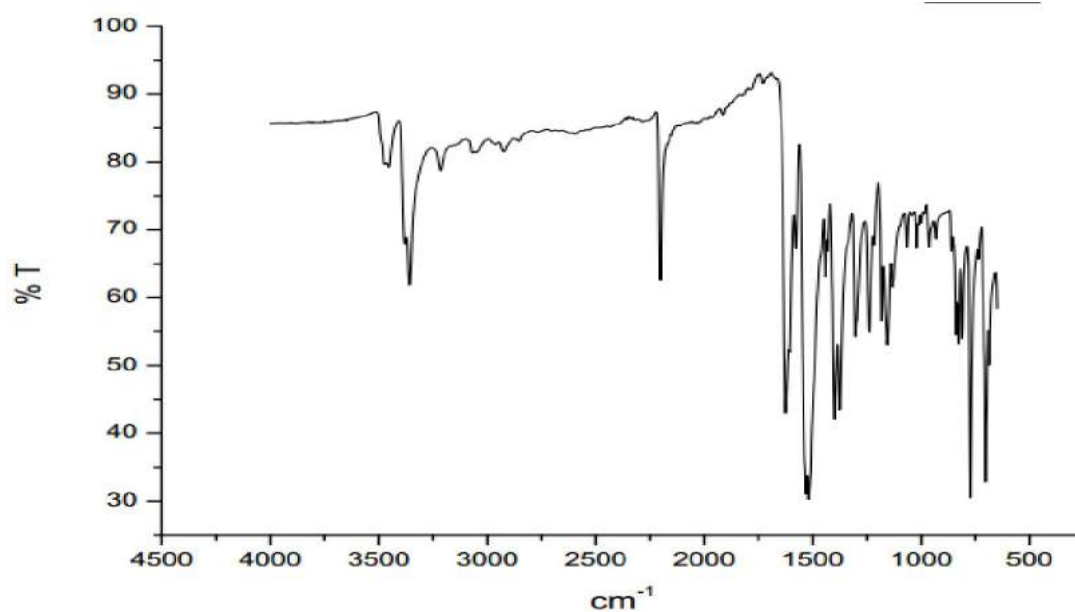


Figura 108: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-fenil-6-(*p*-succimida)-pirimidina (**3b**)

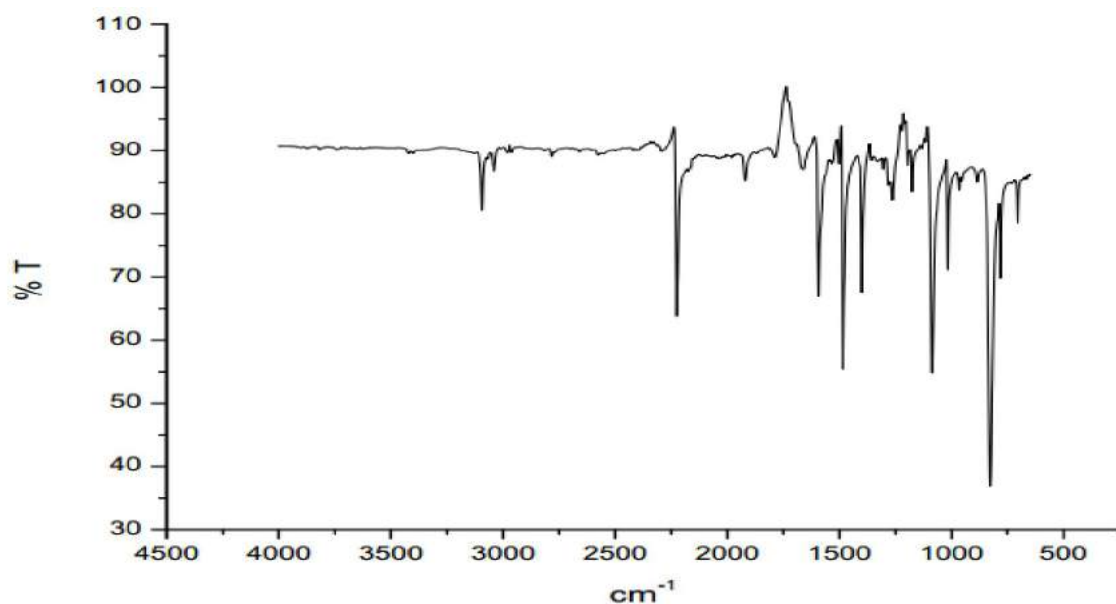
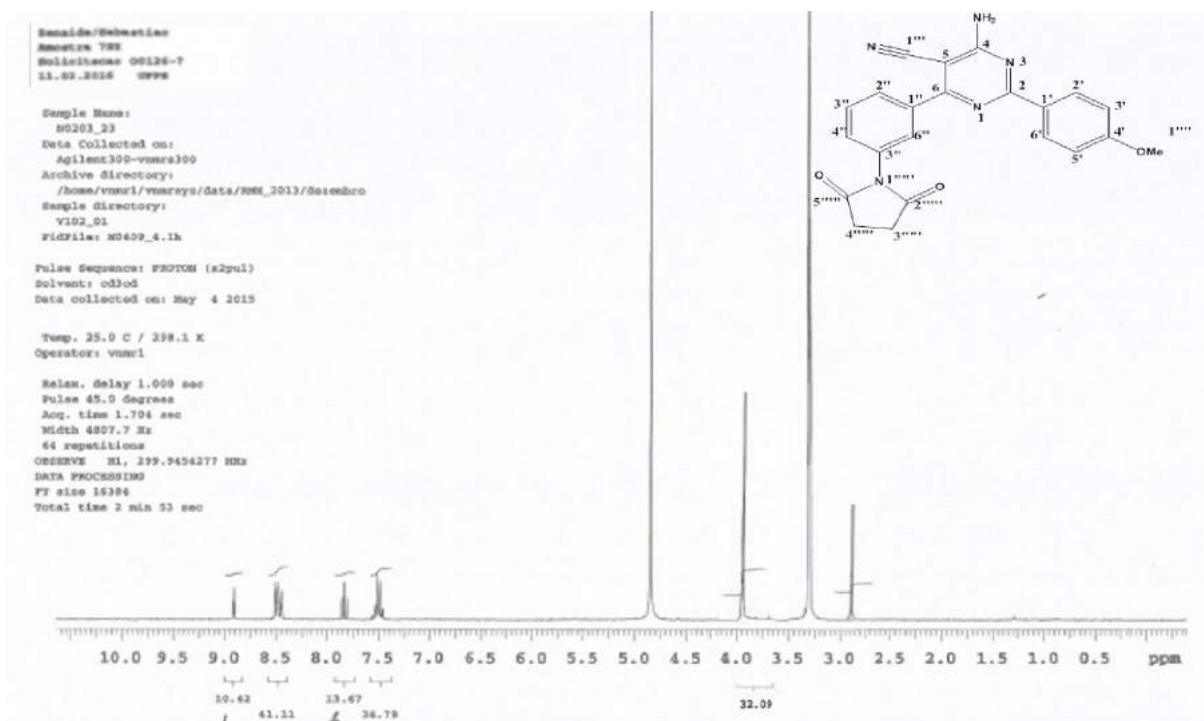
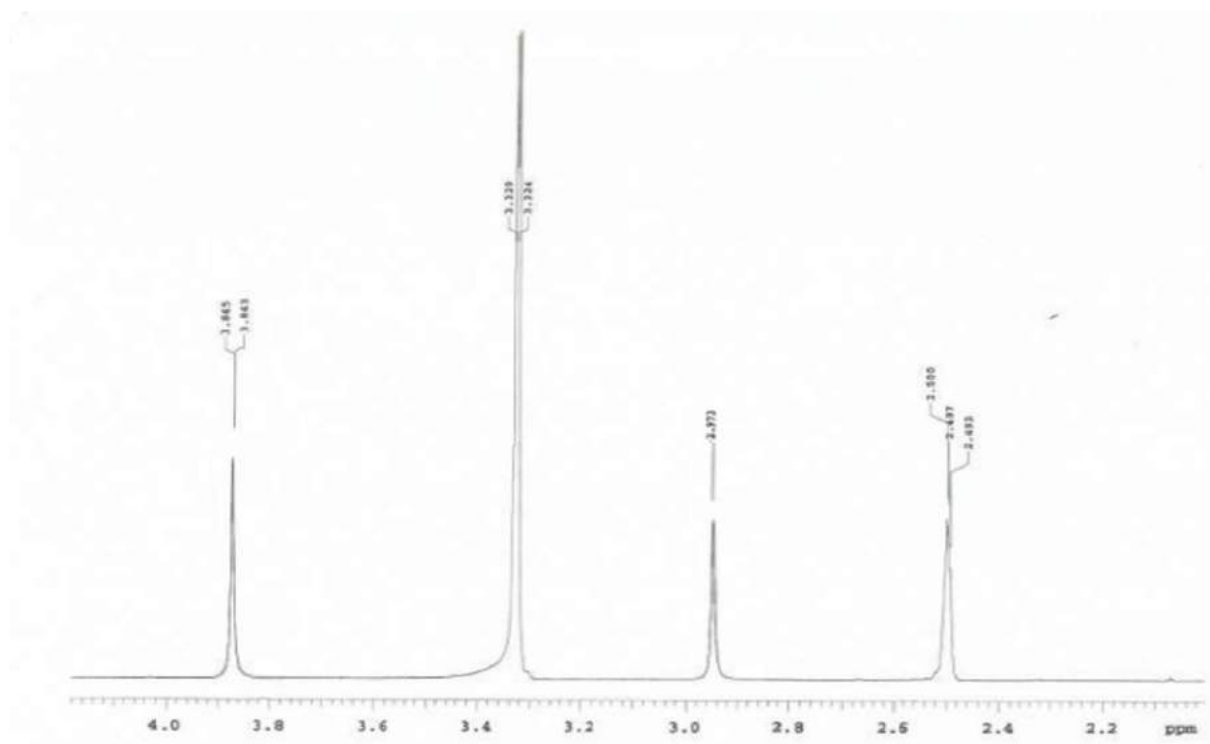
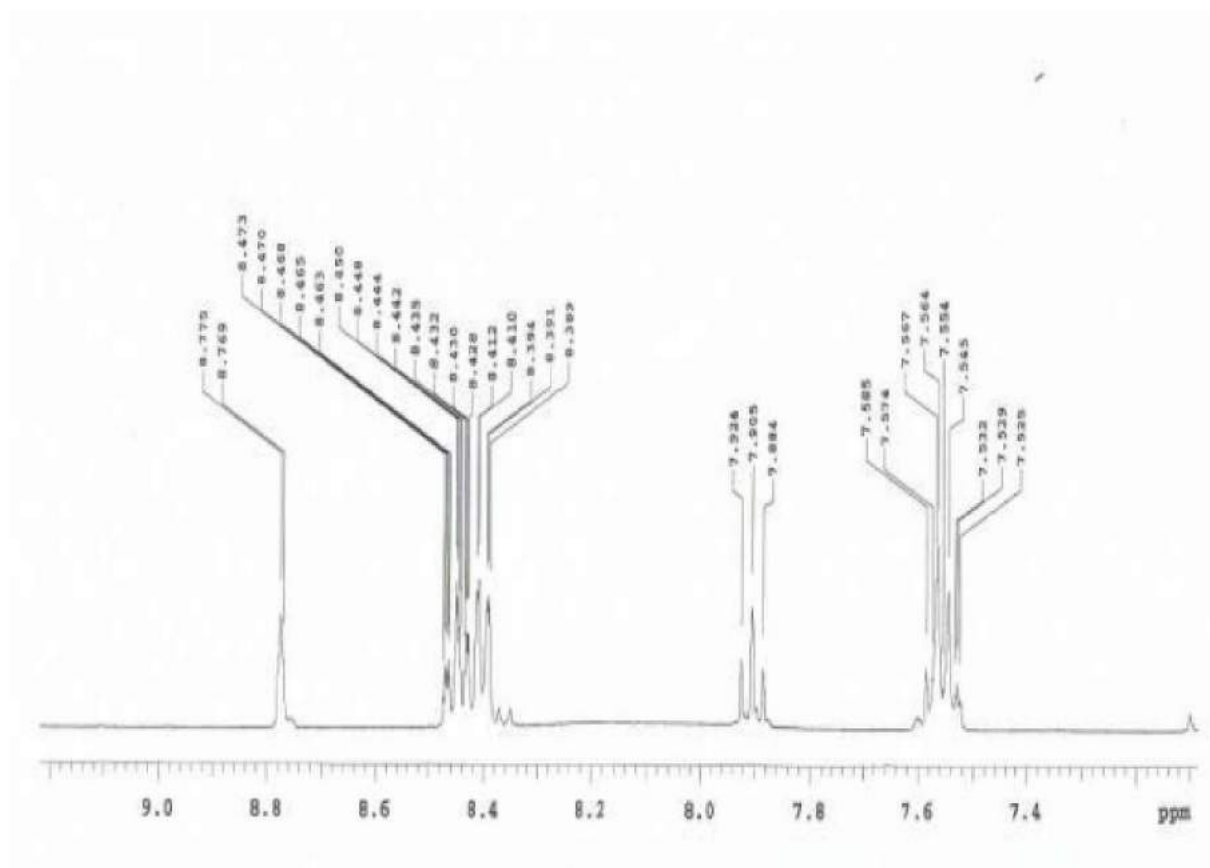
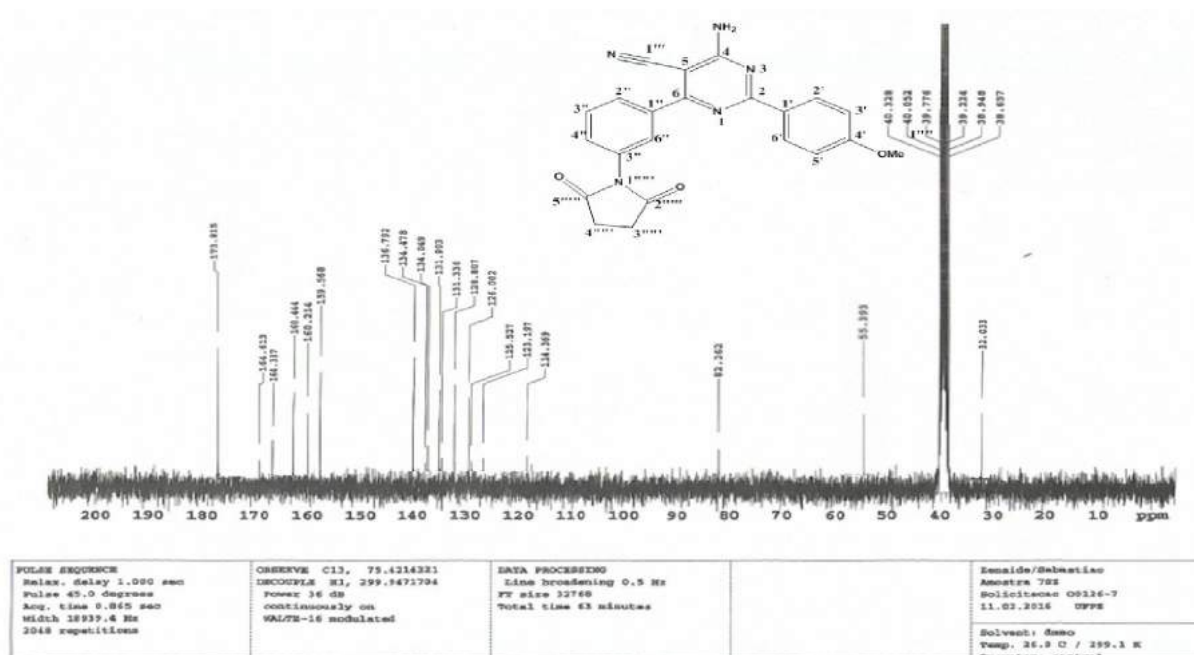


Figura 109: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*m*-succimida)-pirimidina (**6c**)







Figuras 110: Espectros do ¹H-NMR e ¹³C-NMR, respectivamente, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*m*-succimida)-pirimidina (**6c**).

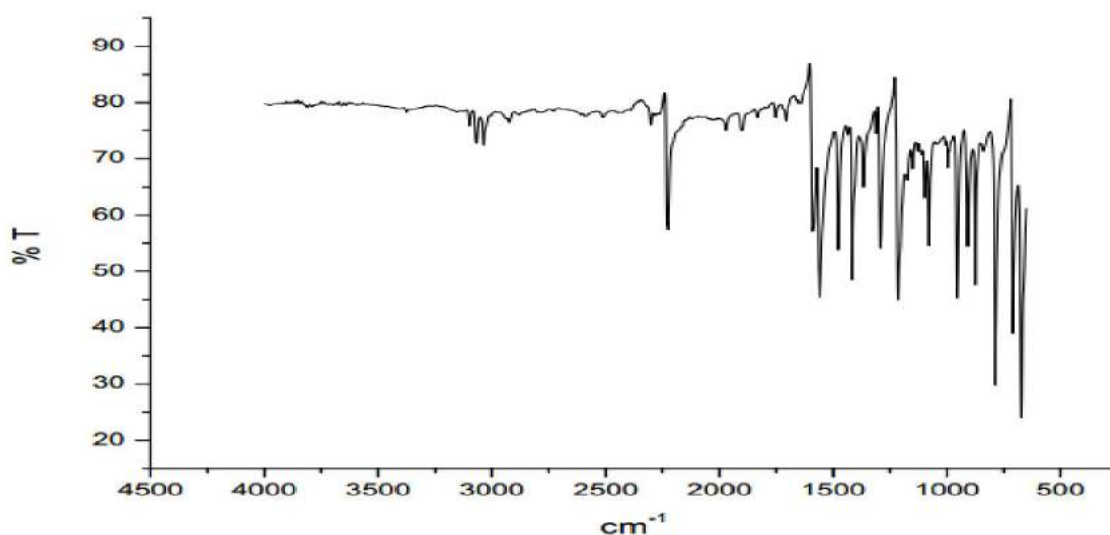


Figura 111: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-anisil)-6-(*p*-succimida)-pirimidina (**6d**)

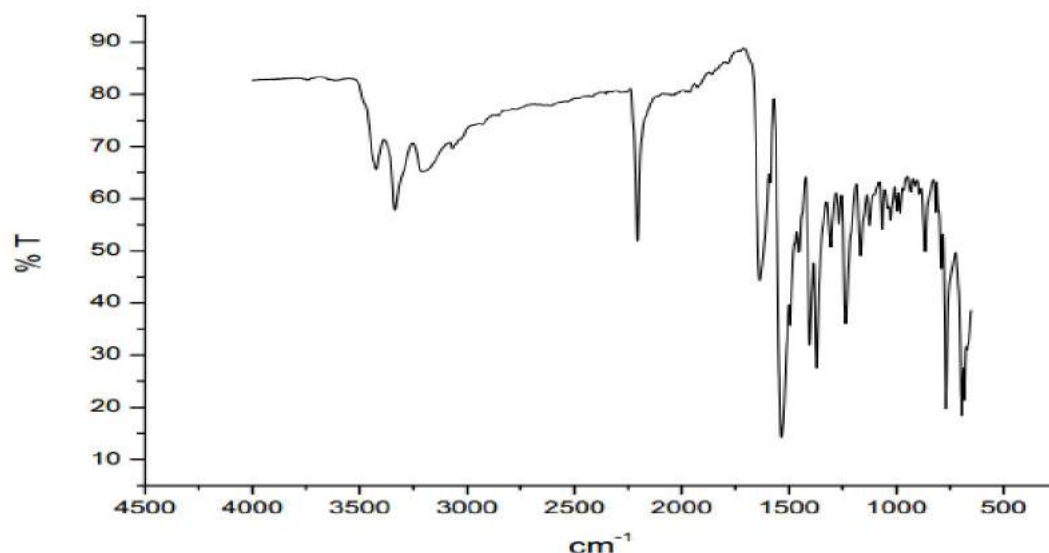
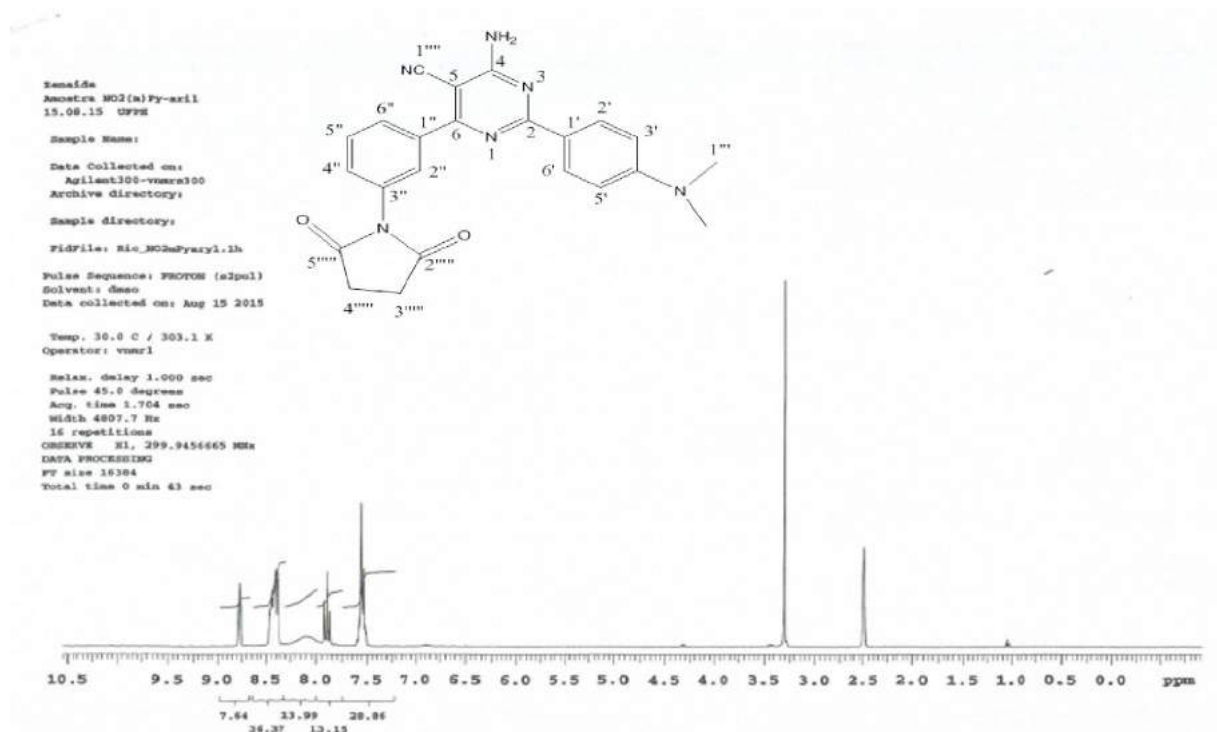
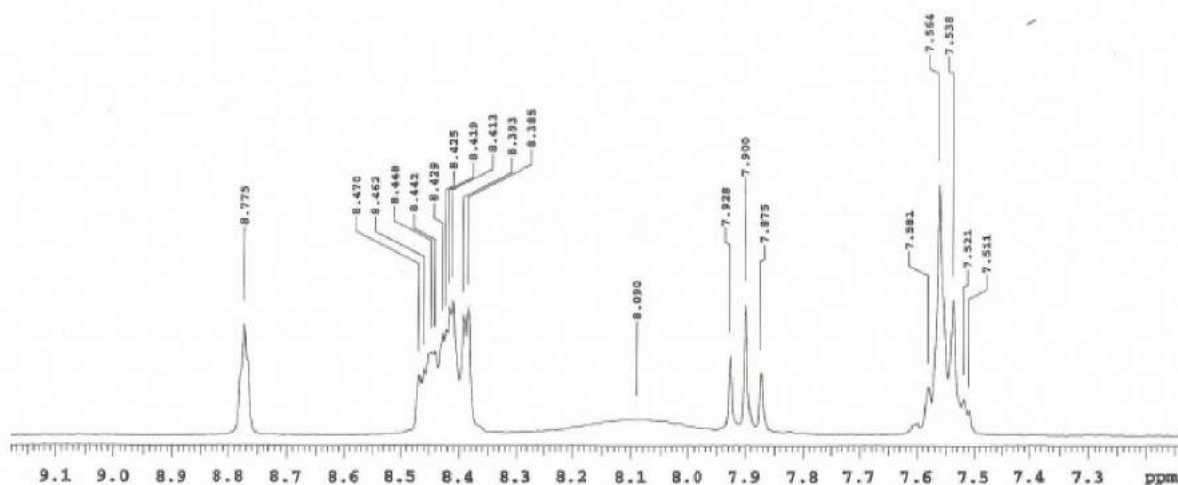


Figura 112: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dimetilaminofenil)-6-(*m*-succimida)-pirimidina (**6e**)



PIRIMIDINAS: DE POTENCIAIS FÁRMACOS A MARCADORES FLUORESCENTE

Zenaide S. do Monte



Zenaide/ANTIBIOTICOS
Amostra SE 23
Solisitacao M. 00314_9
Data 15.03.16_UVPE

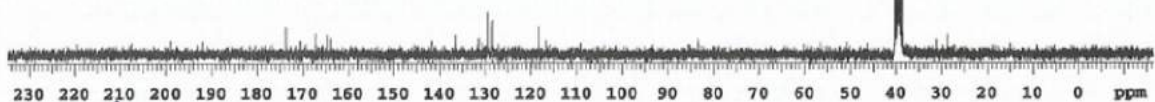
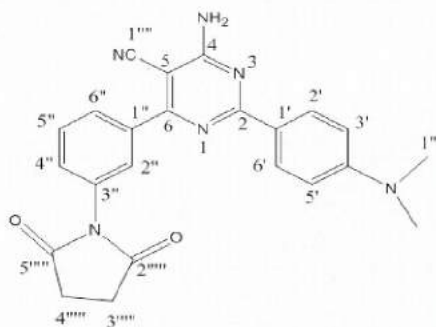
Sample Name:
00314_9
Data Collected on:
Agilent300-nmr300
Archive directory:
Sample directory:

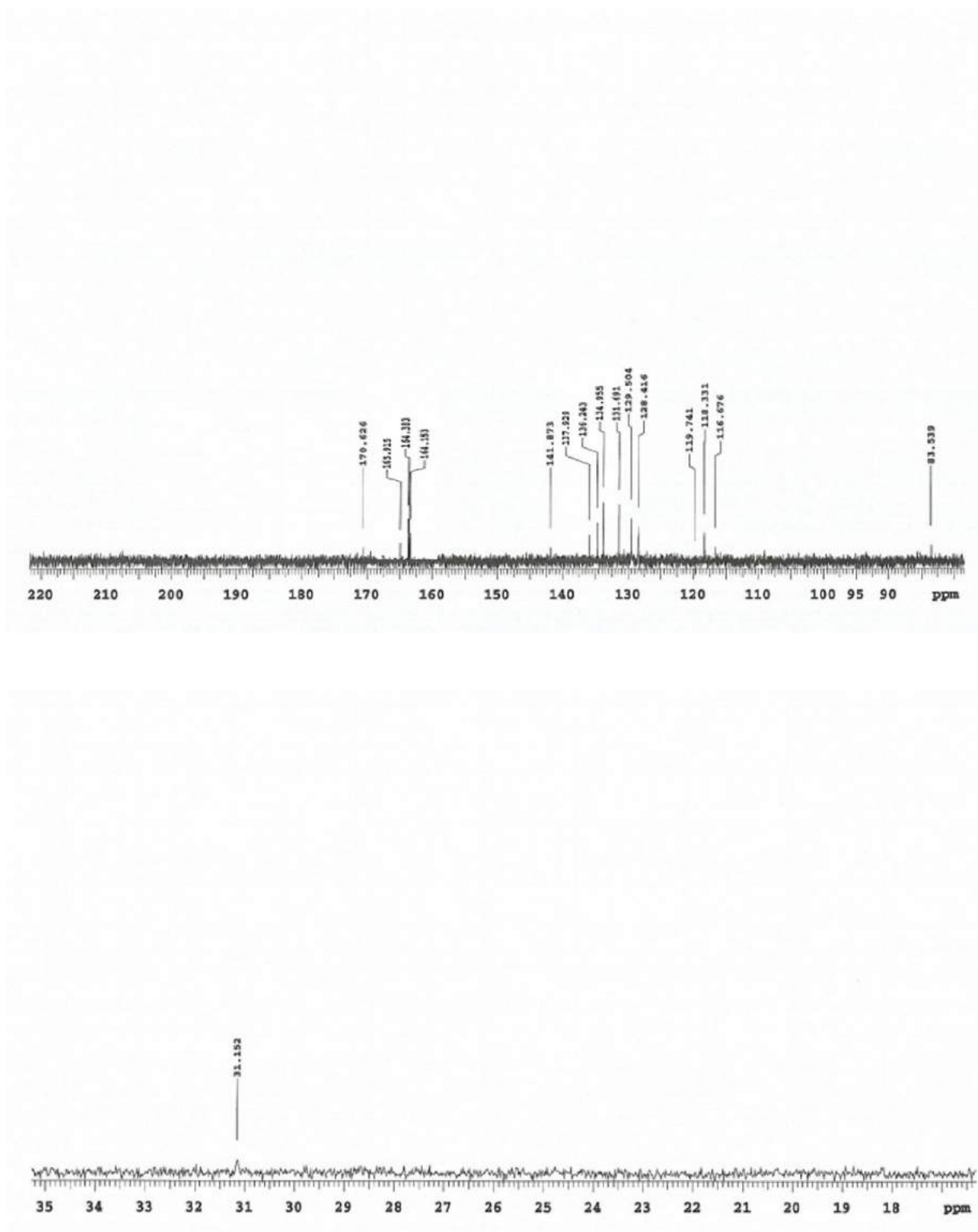
File: CARBON

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 15 2016

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: central

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 0.865 sec
Width 18939.4 Hz
896 repetitions
OBSERVE C13, 75.4214676 MHz
DECOUPLE H1, 299.9471704 MHz
Power 36 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 32768
Total time 31 min





Figuras 113: Espectros do ¹H-NMR e ¹³C-NMR, respectivamente, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dietilaminofenil)-6-(*m*-succimida)-pirimidina (**3e**)

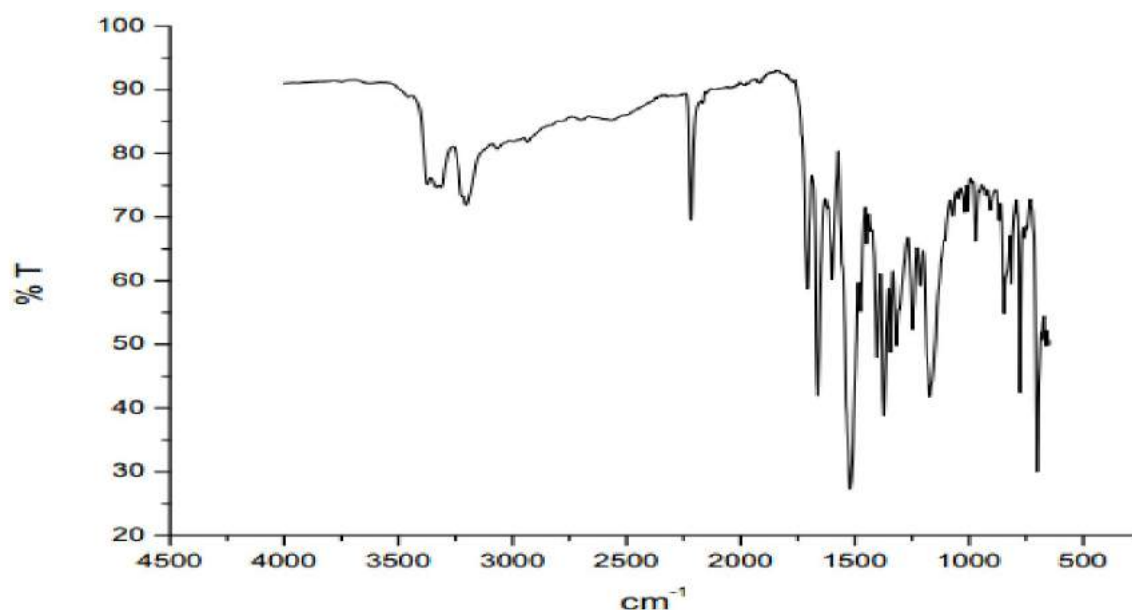
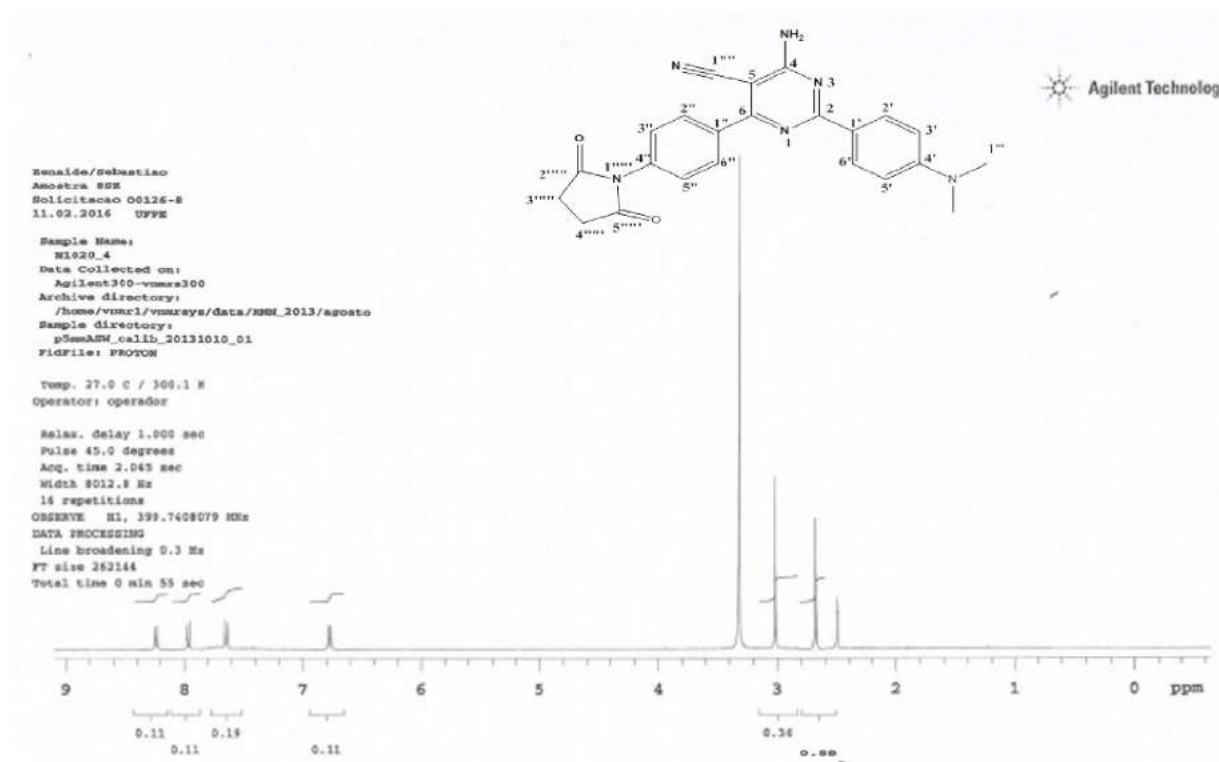
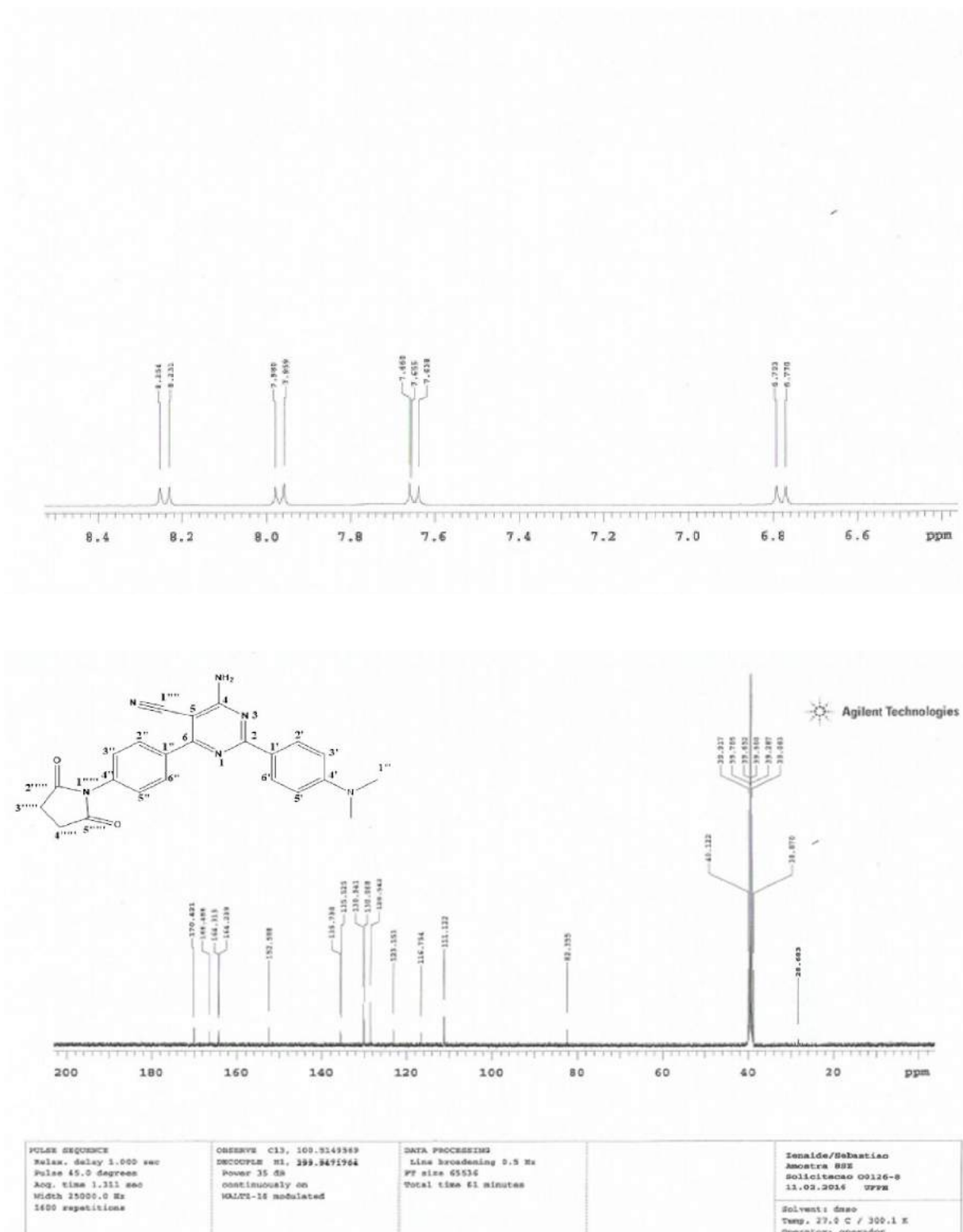


Figura 114: Espectro do IV, KBr, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dimetilaminofenil)-6-(*p*-succimida)-pirimidina (**6f**)





Figuras 115: Espectro do ¹H-NMR e ¹³C-NMR, respectivamente, composto 4-Amino-5-ciano-2-(*p*-dimetilaminofenil)-6-(*p*-succimida)-pirimidina (**6f**)