

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Síntese e Docking de novas 2-amino-4-fenil-pirimidinas  
substituídas no C6 por carbo/heterociclos aromáticos  
com potencial atividade biológica.**

**Synthesis and docking of novel 2-amino-4-phenil-pyrimidines substituted  
by carbo/heterocycles with potential biological activity.**

**Dissertação de Mestrado em Química**

**Jorge Welton de Souza Pina**

**VITÓRIA  
2019**

**Jorge Welton de Souza Pina**

**Síntese e Docking de novas 2-amino-4-fenil-pirimidinas  
substituídas no C6 por carbo/heterociclos aromáticos  
com potencial atividade biológica.**

Dissertação apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Química do Centro de Ciências  
Exatas da Universidade Federal do  
Espírito Santo como requisito parcial  
para obtenção do título de Mestre em  
Química, na área de Síntese  
Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Sandro José  
Greco

**VITÓRIA**  
**2019**

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

---

P645s Pina, Jorge Welton de Souza, 1990-  
Síntese e docking de novas 2-amino-4-fenil-pirimidinas substituídas no C6 por carbo/heterociclos aromáticos com potencial atividade biológica / Jorge Welton de Souza Pina. - 2019.  
197 f. : il.

Orientador: Sandro José Greco.  
Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências Exatas.

1. Pirimidina. 2. Reação de Biginelli modificada por Atwal. 3. Ancoragem molecular. I. Greco, Sandro José. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências Exatas. III. Título.

CDU: 54

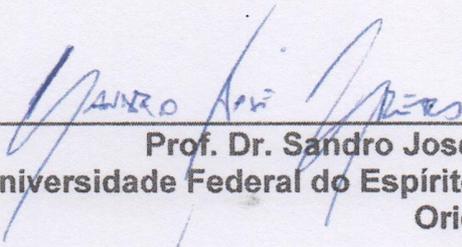
---

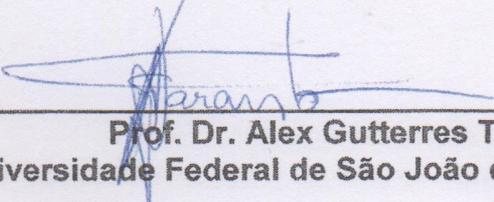
Síntese e Docking de novas 2-amino-4-fenil-pirimidinas  
substituídas no C6 por carbo/heterociclos aromáticos com  
potencial atividade biológica

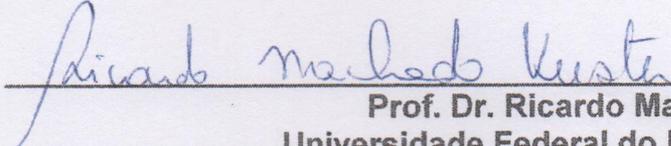
Jorge Welton de Souza Pina

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da  
Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Mestre em Química.

Aprovada em 01/04/2019 por:

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Sandro José Greco  
Universidade Federal do Espírito Santo  
Orientador

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Alex Gutterres Taranto  
Universidade Federal de São João del-Rei

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Ricardo Machado Kuster  
Universidade Federal do Espírito Santo

*Aos meus pais.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado a oportunidade de realizar este projeto.

Agradeço aos meus pais pelo apoio, incentivo e paciência, mesmo não sabendo o que realmente faço.

A Larissa por sempre estar ao meu lado, me ouvindo e me apoiando, mesmo nos momentos de estresse, nunca deixando meu ânimo cair e me incentivando sempre a seguir em frente. Pelo amor, carinho e companheirismo. Obrigado!

Aos meus amigos de laboratório, Bárbara, Eclair, Regina, Mayara, Mariana, Ana Paula e Rodrigo. No início éramos apenas colegas com o mesmo propósito, porém com o passar dos anos vi crescer uma amizade para a vida. Obrigado pela troca de conhecimento, paciência e disposição em sempre ajudar. Aos meus amigos da Orgânica, Lucas, Thais e Dani, obrigado pela amizade e companheirismo mesmo nos momentos onde os nervos estão a flor da pele.

Ao laboratório Instrumentação, RMN e Massas pelas análises realizadas.

Ao laboratório Multiusuário de RMN da UFF (LaReMN), para realização de algumas análises.

Ao Professor Sandro José Greco pela excelente orientação e paciência durante estes dois anos. Pelas ótimas aulas de Síntese Orgânica onde no início, para mim, era difícil lembrar os nomes das reações, e por sempre estar presente nos momentos de dúvidas onde não encontrávamos saída.

Agradeço a disponibilidade dos professores da banca e pela avaliação deste trabalho.

Ao Labpetro por proporcionar toda estrutura necessária para a realização deste projeto.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química da UFES pelo apoio institucional e à CAPES pela bolsa.

Agradeço a todos que fizeram parte do meu dia-a-dia nesses dois anos que de uma forma ou de outra contribuíram e fizeram parte de mais essa realização.

A persistência é o menor caminho do êxito.

Charles Chaplin

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Primeiras estruturas extraídas contendo heterociclos.....	16
Figura 2: Fármacos comercializados contendo heterocíclicos. ....	17
Figura 3: Estrutura dos fármacos contendo pirimidinas biologicamente importantes. ....	18
Figura 4: Pirimidina. ....	18
Figura 5: Estruturas de deslocalização eletrônica da pirimidina. ....	19
Figura 6: Reações típicas das pirimidinas. ....	19
Figura 7: Retrossíntese para preparação da pirimidina.....	20
Figura 8: Métodos de ciclo condensação para formação do núcleo pirimidínico via síntese de Pinner. ....	21
Figura 9: Síntese de pirimidinas a partir de $\beta$ -ceto ésteres com amidinas. ....	21
Figura 10: Síntese dos análogos pirimidínicos a base de ureias.....	21
Figura 11: Síntese de grupos pirimidínicos utilizando 1,3-biseletrofilos. ....	22
Figura 12: Síntese de Remfry-Hull. ....	22
Figura 13: Síntese de Shaw. ....	23
Figura 14: Síntese de derivados pirimidínicos a partir de fosfonas. ....	23
Figura 15: Síntese de pirimidinas polissubstituídas. ....	24
Figura 16: Reação de Biginelli original. ....	24
Figura 17: Síntese de Biginelli. ....	25
Figura 18: Síntese de Biginelli utilizando tioureias(35) ou guanidina(36). ....	25
Figura 19: Intermediários propostos para as rotas citadas. Modificado de Suresh & Sandhu. <sup>9</sup> .....	27
Figura 20: Produtos primários da reação bimolecular. ....	28
Figura 21: Reação pós formação do Intermediário iônico – carbênio. ....	28
Figura 22: Mecanismo de formação de 3,4-diidropirimidinona via íon imínio. ...	29
Figura 23. Modificação de Atwal original para obtenção de diidropirimidinonas a partir de cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas. ....	29
Figura 24: Reações de oxidação que podem ocorrer com as pirimidinas formadas na reação de Atwal. ....	30
Figura 25: Formação de possíveis subprodutos relacionados a oxidação do composto diidropirimidinico.....	31
Figura 26: Anel aminopirimidinico. ....	32

Figura 27: Representação de moléculas biologicamente e farmacologicamente importantes. ....	32
Figura 28: Reação de formação intermediários sintéticos $\beta,\gamma$ -enonas (1), formação das séries de 2-aminopirimidinas (2). ....	33
Figura 29: Síntese de derivados de 2-aminopirimidinas 80b e 80d. ....	34
Figura 30: Esquema sintético para síntese de novos derivados pirimidínicos. ....	35
Figura 31: Síntese de novos 2-amino-4,6-difenilpirimidinas substituídas. ....	36
Figura 32: Síntese de novas pirimidinas carbazólicas. ....	37
Figura 33: Rota sintética para Triazolilmetoxi aminopirimidinas. ....	38
Figura 34: Síntese de aminopirimidinas fundidas com 1,2,3-triazol. ....	38
Figura 35: Síntese de novos pirazol-piridino-2-aminopirimidinas. ....	39
Figura 36: Síntese de 4-aminopirimidinas bicíclicas. ....	40
Figura 37: Síntese de novas 1,5-Benzodiazepinas tricíclicas. ....	41
Figura 38: Síntese de derivados 2-aminopirimidínicos. ....	42
Figura 39: Síntese de aminopirimidinas fundidas a indóis. ....	43
Figura 40: Modelo proposto de derivados de aminopirimidinas. ....	44
Figura 41: Estrutura ancorada do composto 99 no sítio de ligação de DHFR de <i>C. albicans</i> (PDB ID: 4HOE). ....	45
Figura 42: Estrutura ancorada do composto 100 no sítio de ligação de DHFR de <i>C. albicans</i> (PDB ID: 1IYK). ....	45
Figura 43: Síntese de 2,4,6-aminopirimidinas substituídas. ....	46
Figura 44: Estrutura do composto 102 em 2D ancorada no sitio de ligação da <i>M. Tuberculosis DHFR</i> . ....	47
Figura 45: Ciclocondensação de aminopirimidinas a partir de cicloalcanonas. ....	48
Figura 46: Interações formadas no sitio de ligação com o composto 104. ....	48
Figura 47: Esqueleto das aminopirimidinas analisadas e estrutura do composto 105. ....	49
Figura 48: Orientação e padrão de ligação do ligante 105 com os resíduos de aminoácidos presentes no sitio de ligação. ....	50
Figura 49: Síntese de novos híbridos aminopirimidinil-benzimidazóis. ....	51
Figura 50: Conformação tridimensional para o composto 106d ancorado no DNA girase. ....	52
Figura 51: Rota sintética para formação das tioaminopirimidinas. ....	53
Figura 52: Estrutura da Pirimidina 107 ancorada no sitio de ligação. ....	53

Figura 53: Estruturas das novas 2-amino-4-fenil-pirimidinas substituídas 118-123.....	54
Figura 54: Estruturas cristalinas das proteínas COX-2, Sars-CoV e B-Raf.....	69
Figura 55: Ligantes cristalográficos (amarelo) e estruturas reancoradas (cinza). Da esquerda para direita tem-se: ligantes cristalográficos de COX-2, B-Raf e Sars-CoV. ....	69
Figura 56: Interações 3D à esquerda e 2D a direita para o celecoxib no sitio de ligação da enzima COX-2. Os hidrogênios foram omitidos para uma melhor visualização. Os hidrogênios foram omitidos para uma melhor visualização. ....	71
Figura 57: Modelo 3D à esquerda e o modelo 2D à direita para as interações intermoleculares no sitio de ligação da proteína COX-2 e os compostos (a) 118, (b) 119, (c) 120, (d) 121, (e) 122, (f) 123a, (g) 124b e (h) 125c. Os hidrogênios foram omitidos para uma melhor visualização. ....	76
Figura 58: A direita temos o modelo 3D e a esquerda o modelo 2D para o composto 118, mostrando a interação no sitio de ligação para proteína do vírus Sars-CoV. Os hidrogênios foram omitidos para uma melhor visualização. ....	77
Figura 59: A direita temos o modelo 3D e a esquerda o modelo 2D para o composto 122 (a) e 123c (b), mostrando a interação no sitio de ligação para protease do vírus Sars-CoV. Os hidrogênios foram omitidos para uma melhor visualização. ....	79
Figura 60: A direita temos o modelo 3D e a esquerda o modelo 2D para o composto 123a (a) e 123b (b), mostrando a interação no sitio de ligação para protease do vírus Sars-CoV. Os hidrogênios foram omitidos para uma melhor visualização. ....	80
Figura 61: Modelo 3D a direita e a esquerda 2D para o composto 123a (a), 123b (b) e 123c (c) mostrando a interação do ligante no sitio de ligação. Os hidrogênios foram omitidos para uma melhor visualização. ....	83
Figura 62: A direita temos o modelo 3D e a esquerda o modelo 2D para o composto 118 (a), 119 (b), mostrando a interação no sitio de ligação para proteína B-Raf. Os hidrogênios foram omitidos para uma melhor visualização. ....	84

Figura 63: Modelo 3D à esquerda e o modelo 2D à direita para as interações intermoleculares no sítio e ligação da proteína B-Raf e os compostos (a) 120, (b) 121, (c) 122. Os hidrogênios foram omitidos para uma melhor visualização. ....	86
Figura 64: Análise retrossintética para a preparação de pirimidinas. ....	87
Figura 65: Etapas de síntese do aldeído 112. ....	88
Figura 66: Mecanismo para a reação de formação da Fenil-D-glicosazona 110. ....	88
Figura 67: Mecanismo para a formação de fenil-D-glicotriazol 111. ....	89
Figura 68: Mecanismo da clivagem oxidativa na formação do aldeído 112. ....	90
Figura 69: Síntese das aminopirimidinas 118 e 119 pela reação multicomponente de Biginelli. ....	90
Figura 70: Espectro de infravermelho para pirimidina 118. ....	92
Figura 71: Espectro de RMN <sup>1</sup> H para pirimidina 118. ....	93
Figura 72: Espectro de COSY <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H para pirimidina 118. ....	93
Figura 73: Espectro de RMN <sup>13</sup> C para pirimidina 118. ....	94
Figura 74: Espectro de Massas para pirimidina 118 (ESI(+)) FT-ICR MS). ....	95
Figura 75: Chalconas sintetizadas. ....	96
Figura 76: Mecanismo da reação de condensação de Claisen-Schmidt. ....	96
Figura 77: Espectro de infravermelho para a chalcona 115. ....	98
Figura 78: Espectro de RMN <sup>1</sup> H para chalcona 115. ....	99
Figura 79: Espectro de COSY <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H para chalcona 115. ....	99
Figura 80: Espectro de RMN <sup>13</sup> C para chalcona 115. ....	100
Figura 81: Espectro de Massas para chalcona 115 (ESI(+)) FT-ICR MS). ....	101
Figura 82: Espectro de infravermelho para a chalcona 117c. ....	102
Figura 83: Espectro de RMN de <sup>1</sup> H para a chalcona 117c. ....	103
Figura 84: Espectro de RMN de <sup>13</sup> C para a chalcona 117c. ....	104
Figura 85: Espectro de ESI (+) FT-ICR MS para chalcona 117c. ....	105
Figura 86: Pirimidinas Sintetizadas. ....	105
Figura 87: Formação da espécie nucleofílica da guanidina. ....	106
Figura 88: Proposta de mecanismo para a reação de Biginelli modificada por Atwal. ....	107
Figura 89: Espectro de infravermelho da pirimidina 121. ....	109
Figura 90: Espectro de RMN <sup>1</sup> H para pirimidina 121. ....	110

Figura 91: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para pirimidina 121.....	111
Figura 92: Espectro de Massas para pirimidina 121 (ESI(+)) FT-ICR MS).....	112
Figura 93: Espectro de infravermelho da pirimidina 123c. ....	113
Figura 94: Algumas estruturas de ressonância do núcleo triazólico substituído. .....	114
Figura 95: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para a pirimidina 123c. ....	114
Figura 96: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para a pirimidina 123c.....	116
Figura 97: Espectro de Massas para pirimidina 123c (ESI(+)) FT-ICR MS).....	117
Figura 98: Representação de ORTEP para estrutura cristalina da pirimidina 118. .....	118
Figura 99: Representação de ORTEP para estrutura cristalina da pirimidina 121. .....	119

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Energias de interação ligante/receptor entre as pirimidinas sintetizadas, as substâncias controle e as proteínas COX-2, Sars-CoV e B-Raf. ....	70
Tabela 2: Metodologias adotadas para reação em micro-ondas para as pirimidinas 118 e 119.....	91
Tabela 3: Resumo das condições reacionais para a obtenção das chalconas 114-117.....	97
Tabela 4: Resumo da reação de Atwal empregado na síntese da pirimidinas 120-123.....	108
Tabela 5: Dados cristalinos e refinamento da estrutura da pirimidina 118. ....	119

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Å - Angstrom

CCF – Cromatografia em camada fina

d – Dubleto

E1cB – Eliminação via carbânion

Hz – Hertz

IC<sub>50</sub> – Concentração necessária para inibir 50% da viabilidade celular

I.V. - Infravermelho

m - Multipleteo

P.A. – Pureza analítica

PDB – Protein Data Bank

q - Quinteto

RMN <sup>1</sup>H – Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio

RMN <sup>13</sup>C – Ressonância Magnética Nuclear de carbono

RNA - Ácido ribocoreco

s - Singleto

t.a. – Temperatura ambiente

T – Transmitância

t – Tripleto

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\gamma$  – Gamma

$\lambda$  - Lambda

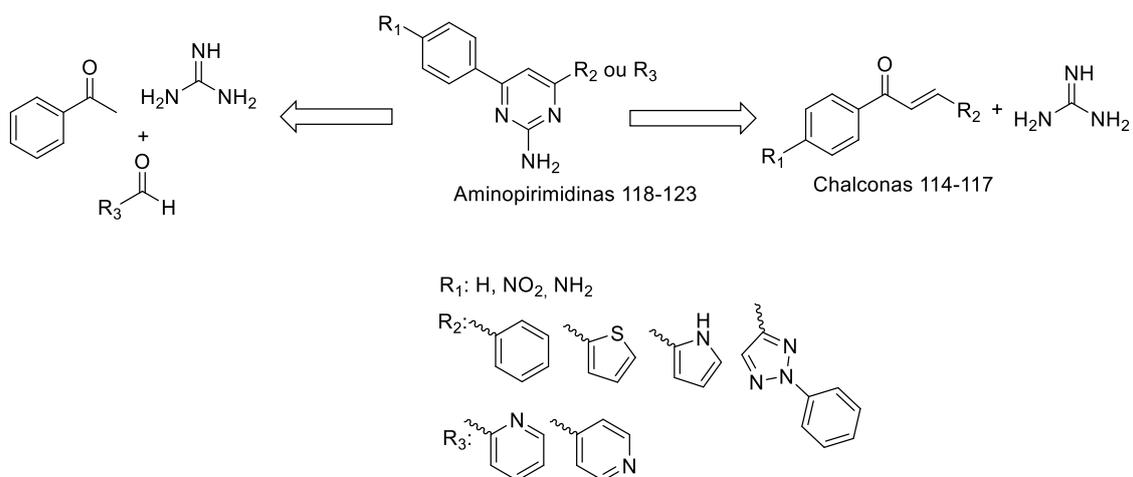
$\Delta$  – Aquecimento

$\delta$  – Deslocamento químico

$^{\circ}\text{C}$  – Graus Celsius

## RESUMO

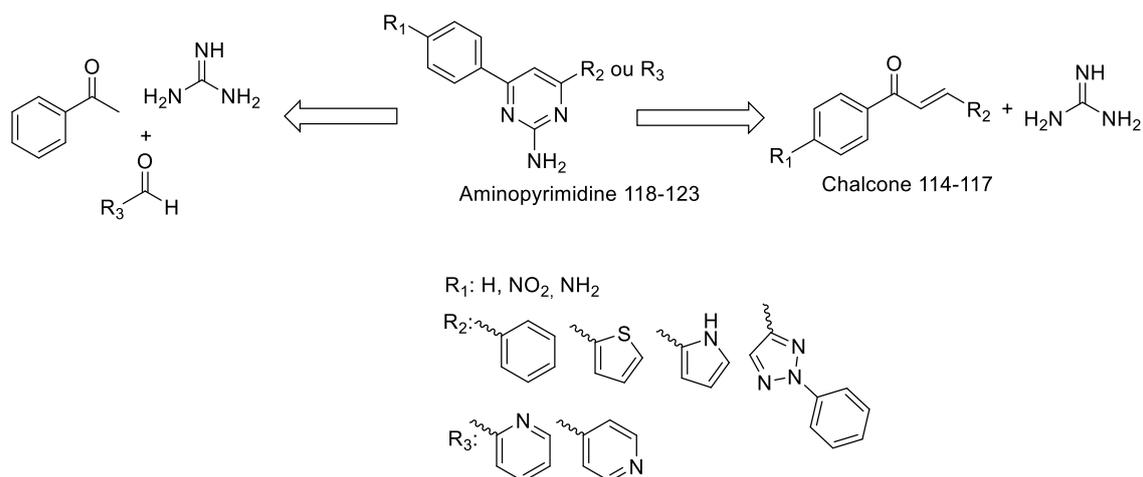
Atualmente, a síntese de compostos orgânicos representa uma significativa parte no processo de descoberta e desenvolvimento de novos compostos bioativos. Dentre essa gama destaca-se o anel pirimidínico, uma das substâncias chave que sustentam a vida como coenzimas, vitaminas e ácidos nucleicos. Durante as últimas décadas, estudos relatam meios de sintetizar núcleos que mimetizam funções e células do nosso organismo a fim de facilitar a interação desses possíveis fármacos com as células afetadas. Demais outras discussões estão voltadas para os núcleos pirimidínicos dada a sua familiaridade com o nosso organismo. Com base nisso visou-se sintetizar e caracterizar novas 2-amino-4-fenil-pirimidinas substituídas no C6 por carbo/heterociclos a fim de avaliar possíveis atividades antiviral, anti-inflamatória e anticancerígena. Neste trabalho foi sintetizado o aldeído fenil-triazólico em uma sequência de três etapas com rendimentos consideráveis. Em seguida utilizou-se este aldeído e outros carbo/heterociclos para sintetizar chalconas substituídas através da metodologia clássica de condensação de Claisen-Schmidt que serviram de material de partida na síntese das moléculas pretendidas. Foram sintetizadas estruturas pirimidínicas, através da reação multicomponente de Biginelli e pela reação de Biginelli modificada por Atwal. Os rendimentos foram consideráveis, variando de 20-82% para síntese das pirimidinas. Os estudos de ancoragem molecular mostram grandes potenciais para as atividades antiviral e anticâncer. As pirimidinas 123a e 123c apresentaram melhor desempenho dentre as moléculas sintetizadas, sendo que, todas as pirimidinas sintetizadas obtiveram valores de energia de interação do receptor/ligante no sítio de ligação mais significativos quando comparado as estruturas cristalográficas controle para as proteínas estudadas. Além disso pode-se relatar duas estruturas cristalográficas inéditas para as pirimidinas 118 e 121 confirmando e definindo a posição estrutural de cada átomo nestes núcleos. Todas as estruturas pirimidínicas sintetizadas apresentaram resultados relevantes através do estudo de ancoragem molecular para as atividades biológicas propostas, mostrando assim uma potencial probabilidade de inibição nesses sítios.



**Palavras-chave:** Pirimidina, Reação de Biginelli modificada por Atwal, Ancoragem molecular.

## ABSTRACT

Currently, the synthesis of organic compounds represents a significant part in the process of discovery and development of new bioactive compounds. Among this range highlight the pyrimidine ring, one of the key substances that sustain life as coenzymes, vitamins and nucleic acids. Over the last few decades, studies have reported on ways to synthesize core that mimic functions and cells in our body to facilitate the interaction of these potential drugs with the affected cells. Further discussions are focused on the pyrimidine core given their familiarity with our organism. Based on this it was aimed to synthesize and characterize new C6 substituted 2-amino-4-phenyl-pyrimidines by carbo/heterocycles in order to evaluate possible antiviral, anti-inflammatory and anticancer activities. In this study the phenyl-triazole aldehyde was synthesized in a three-step sequence with considerable yields. This aldehyde and other carbo / heterocycles were then used to synthesize substituted chalcones by the classical Claisen-Schmidt condensation methodology which served as a starting material in the synthesis of the desired molecules. Pyrimidine structures were synthesized through the multicomponent reaction of Biginelli and the Biginelli reaction modified by Atwal. Yields were considerable, ranging from 20-82% for pyrimidine synthesis. Molecular anchorage studies show great potentials for antiviral and anticancer activities. Pyrimidines 123a and 123c presented better performance among the synthesized molecules, and all the synthesized pyrimidines obtained values of receptor/ligand interaction energy at the most significant binding site when compared to control crystallographic structures for the proteins studied. In addition, two new crystallographic structures for pyrimidines 118 and 121 can be reported confirming and defining the structural position of each atom of these cores. All the pyrimidine structures synthesized presented relevant results through the molecular anchorage study for the proposed biological activities, thus showing a potential probability of inhibition of these sites.



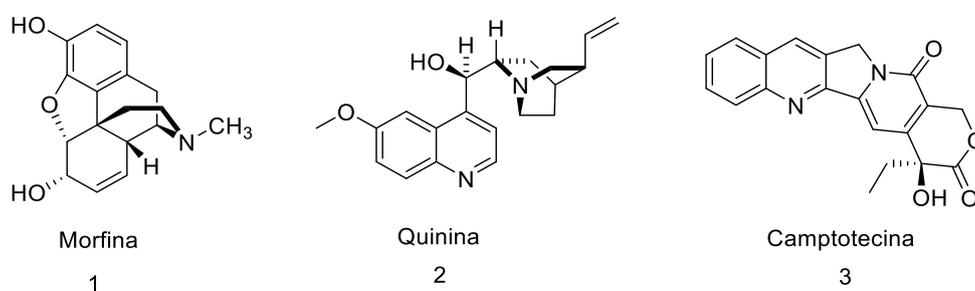
**Keyword:** Pyrimidine, Biginelli's reaction modified by Atwal, Molecular Docking.

# SUMÁRIO

1. Introdução .....	16
2. Pirimidinas.....	18
2.1 Síntese de Pirimidinas .....	20
2.2 Síntese das aminopirimidinas .....	31
2.3 Estudos teóricos envolvendo pirimidinas .....	44
3 Objetivos.....	54
4 Materiais e Métodos .....	54
4.1 Ancoragem Molecular (Docking) .....	54
4.2 Materiais .....	55
4.3 Métodos .....	56
5 Procedimentos Experimentais.....	58
5.1 Preparação de Fenil-D-glicosazona .....	58
5.1.1 Preparação de Fenil-D-glicotriazol .....	59
5.1.2 Preparação de 2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxialdeído.....	59
5.2 Metodologia Geral para o preparo das chalconas.....	60
6 Metodologia geral para o preparo das pirimidinas (118-123) .....	63
6.1 Método A (118-119) .....	63
6.2 Método B (120-123) .....	65
8 Resultados e Discussão .....	68
8.1 Ancoragem Molecular .....	68
8.1.1 Ancoragem molecular (Docking): Enzima COX-2 .....	71
8.1.2 Ancoragem molecular: protease do vírus Sars-CoV .....	77
8.1.3 Ancoragem molecular: Enzima B-Raf .....	81
8.2 Síntese Orgânica.....	87
8.2.1 Síntese do 2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxialdeído.....	88
8.2.2 Síntese das 2-aminopirimidinas 118-123 através da reação multicomponente de Biginelli .....	90
8.3.1 Síntese das Chalconas .....	95
8.4 Síntese das 2-aminopirimidinas 120-123 através da reação de Atwal..	105
9. Raios-X .....	117
10 Conclusão .....	120
11 Referências.....	121
12 Anexos .....	131

## 1. Introdução

Uma das principais classes de estruturas químicas com crescimento exponencial no planejamento de fármacos devido a sua ampla aplicação são os heterociclos.<sup>1,2,3</sup> Como o nome sugere, heterociclos são compostos cíclicos contendo um ou mais heteroátomos como N, O, S, P, Si, B e Se. A primeira descoberta desse tipo de estrutura foi reconhecida como o estágio inicial da química orgânica há dois séculos com o isolamento de alcalóides como a morfina das sementes de papoula, a quinina das cascas da cinchona e a camptotecina da árvore da alegria chinesa (Figura 1).<sup>4,5</sup>

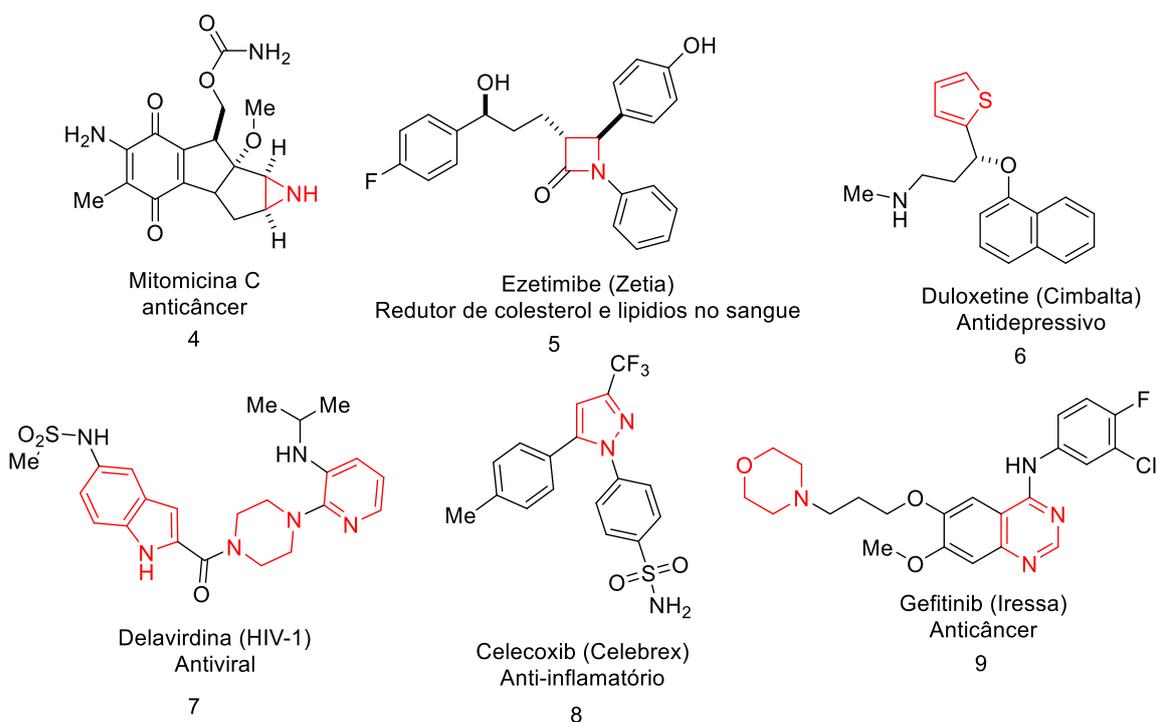


**Figura 1:** Primeiras estruturas extraídas contendo heterociclos.

Depois desses, notava-se que os heterociclos extraídos de fontes naturais possuíam características estruturais semelhantes ao DNA, que foi isolado anos mais tarde. Vale ressaltar que nas principais unidades constituintes do DNA encontram-se as bases nitrogenadas, que são formadas por dois tipos de heterociclos: púricas: adenina e guanina e as pirimidínicas: citosina e timina. Ao longo do tempo, cada vez mais os heterociclos foram encontrados em numerosos campos bioquímicos, fisiológicos e metabólicos, como no processo de fotossíntese, em estruturas de aminoácidos e vitaminas, além de neurotransmissores endógenos, dentre outros.<sup>6,7,8</sup>

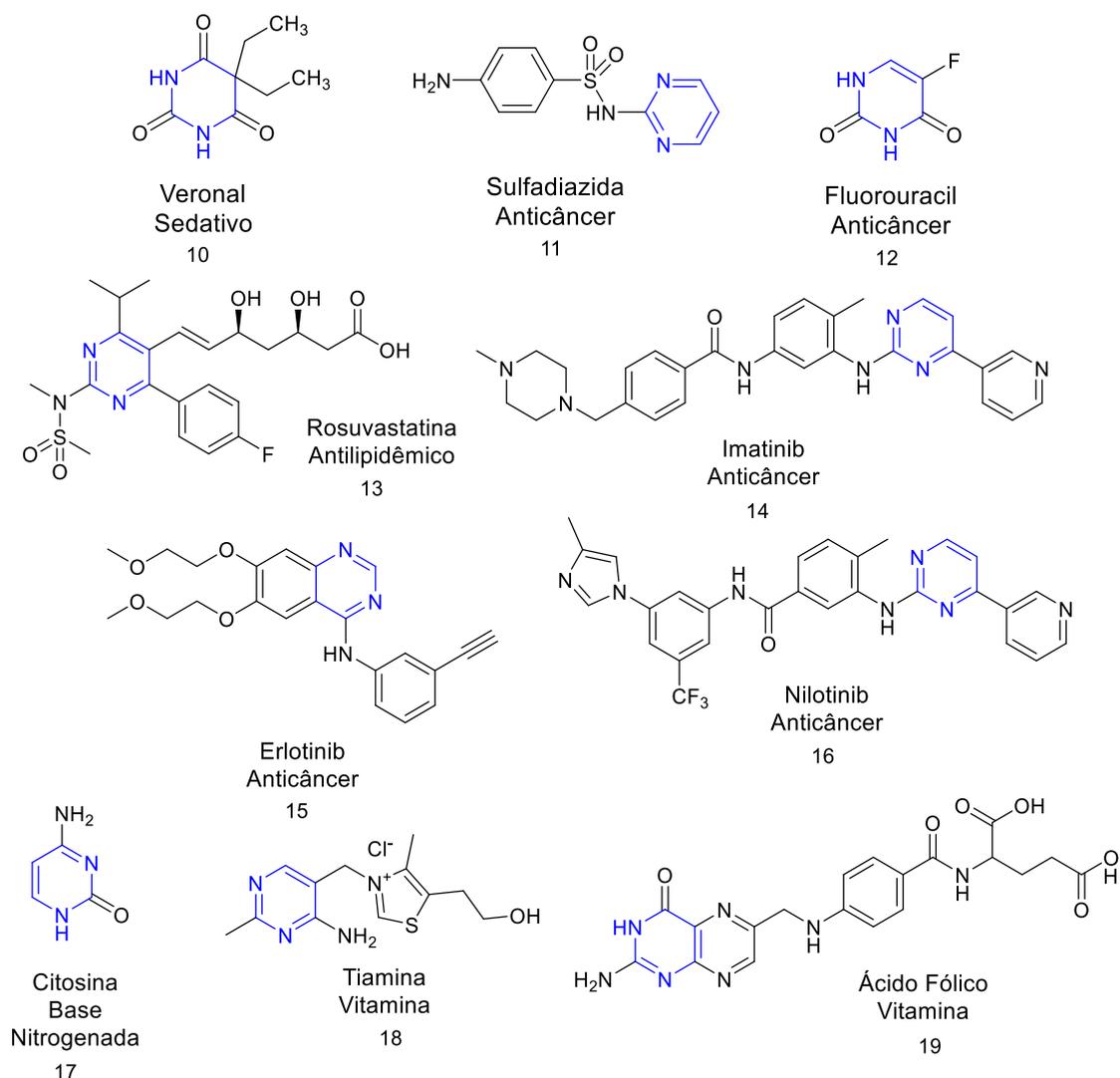
Dessa forma, é evidente pensar que os heterociclos desempenham um papel extremamente importante na descoberta de novos fármacos, em geral, e na síntese orgânica medicinal, em particular. Princípios ativos contendo heterociclos são encontrados em todas as áreas terapêuticas, incluindo doenças

cardiovasculares e metabólicas, sistema nervoso central (SNC), neoplasia maligna, patologias bacterianas, além de doenças infecciosas em geral.<sup>9,10</sup> Alguns exemplos de fármacos já comercializados contando com a presença de diversos heterociclos são mostrados na Figura 2.



**Figura 2:** Fármacos comercializados contendo heterocíclicos.

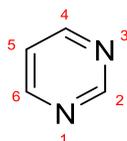
Dentre essas estruturas heterocíclicas destaca-se o anel pirimidínico que como faz parte de classes chave de substâncias que sustentam a vida, como coenzimas, vitaminas e ácidos corecos<sup>11</sup> (Figura 3), torna-se um núcleo atrativo para construção de fármacos. Esse interesse é facilmente notado pelos medicamentos conhecidos contendo pirimidinas, como Veronal, Sulfadiazina, Fluorouracil, Rosuvastatina, imatinib, erlotinib e nilotinib (Figura 3).<sup>12,13,14</sup>



**Figura 3:** Estrutura dos fármacos contendo pirimidinas biologicamente importantes.

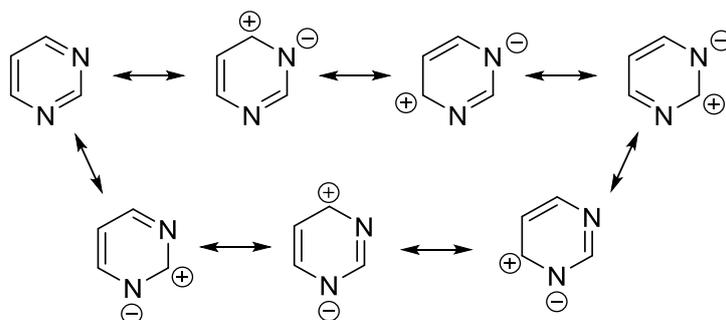
## 2. Pirimidinas

As pirimidinas são heterociclos de seis membros com uma estrutura semelhante ao benzeno, exceto que dois átomos de carbono são substituídos por átomos de nitrogênio nas posições 1 e 3 (Figura 4).<sup>9,15</sup>



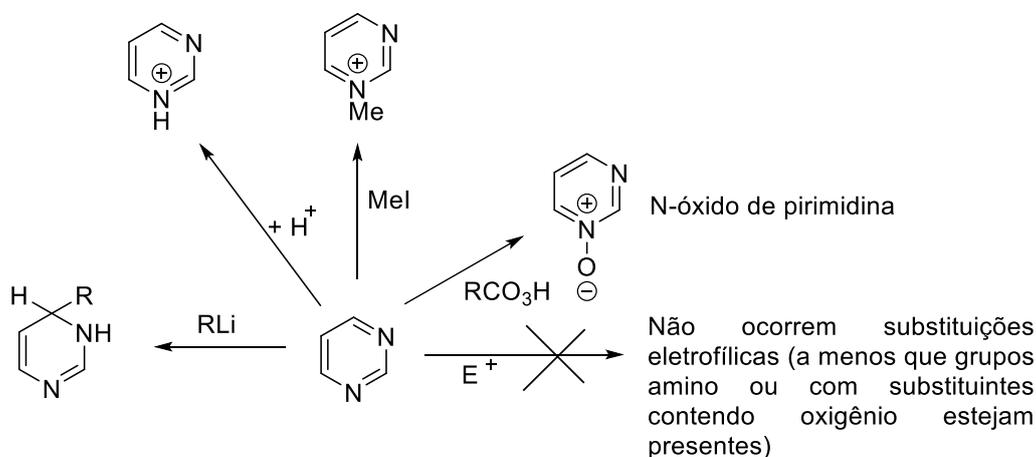
**Figura 4:** Pirimidina.

Quanto a sua reatividade, as posições 2, 4 e 6 possuem maior deficiência eletrônica, como previsto pelas suas estruturas de deslocalização eletrônica (Figura 5) podendo, portanto, reagir com nucleófilos principalmente se bons grupos de saída estiverem presentes de maneira a facilitar a substituição nucleofílica aromática.<sup>9,16</sup> Em contrapartida, a posição 5 fornece uma alta densidade eletrônica sendo, portanto, propensa a reagir através de substituições eletrofílicas aromáticas. Dessa forma, reações de nitração, nitroação, sulfonação, halogenação, etc. Cabe ressaltar que tais reações ocorrem mais facilmente quando grupos ativantes contendo nitrogênio e oxigênio estão presentes. Em termos de basicidade, as pirimidinas ( $PK_a=1,3$ ) são bases mais fracas do que a piridina ( $PK_a=5.2$ ) e a piridazina ( $PK_a=2.3$ ), e ligeiramente mais forte que a pirazina ( $PK_a=0.6$ ).<sup>4,6</sup>



**Figura 5:** Estruturas de deslocalização eletrônica da pirimidina.

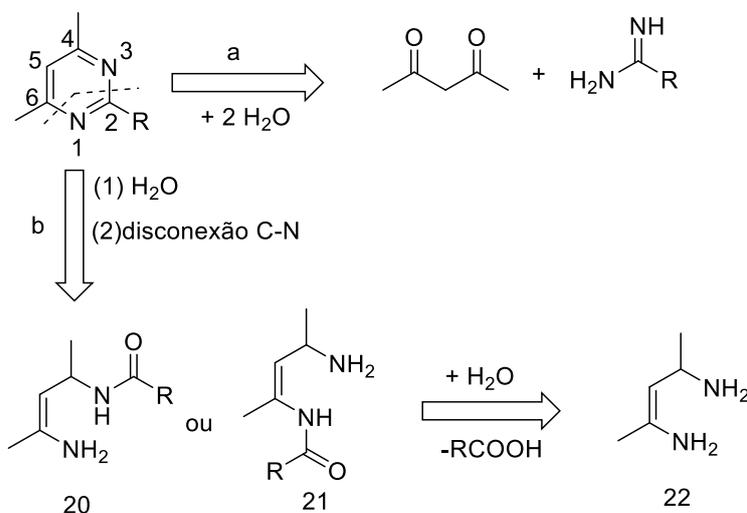
Em termos gerais, a reatividade das pirimidinas pode ser resumida conforme mostra a Figura 6.<sup>17</sup>



**Figura 6:** Reações típicas das pirimidinas.

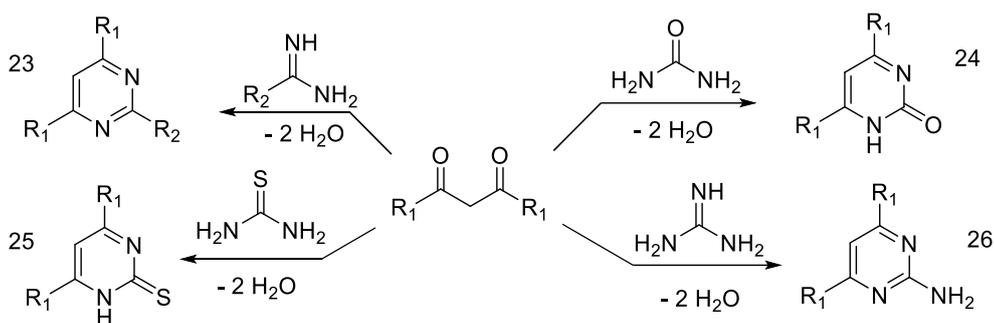
## 2.1 Síntese de Pirimidinas

Observando a retrossíntese proposta na Figura 7 é possível analisar a operação retroanalítica **a**, com desconexão em N1/C6 e N3/C4 resultando a um composto 1,3-dicarbonilado e de uma amidina ou sistemas N-C-N como bloco de construção para a síntese de pirimidinas. Analisando a operação retroanalítica **b**, com desconexão em N1/C2 ou N3/C2, duas estruturas 20 e 21 são obtidas e alternativamente o diaminoalqueno 22 (ou estruturas equivalentes) e ácidos carboxílicos podem ser utilizados como material de partida.<sup>15</sup>



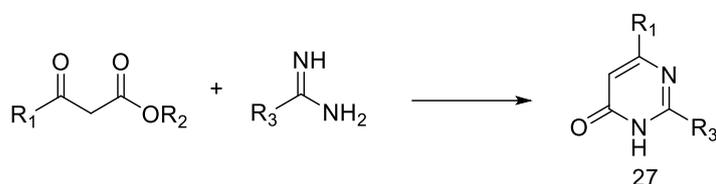
**Figura 7:** Retrossíntese para preparação da pirimidina.

Partindo desse artifício, uma das metodologias clássicas para a síntese de pirimidinas é baseada em uma abordagem que envolve a construção do heterociclo pela condensação de dicarbonilados com amidinas ou de substratos contendo substituintes de interesse como ureias, tioureias e guanidinas, fornecendo pirimidinas 4,6 ou 2,4,6-substituídas (23), 2-pirimidinonas (24), 2-tiopirimidinonas (25), e 2-aminopirimidinas (26), também conhecida como **síntese de Pinner** (Figura 8).<sup>18</sup>



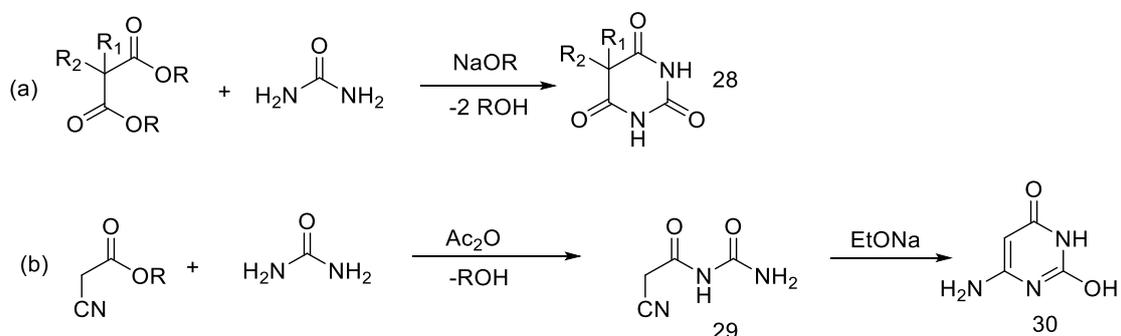
**Figura 8:** Métodos de ciclo condensação para formação do núcleo pirimidínico via síntese de Pinner.

De maneira análoga,  $\beta$ -ceto ésteres reagem com amidinas para formar as respectivas pirimidin-4(3H)-onas (27).<sup>15</sup>



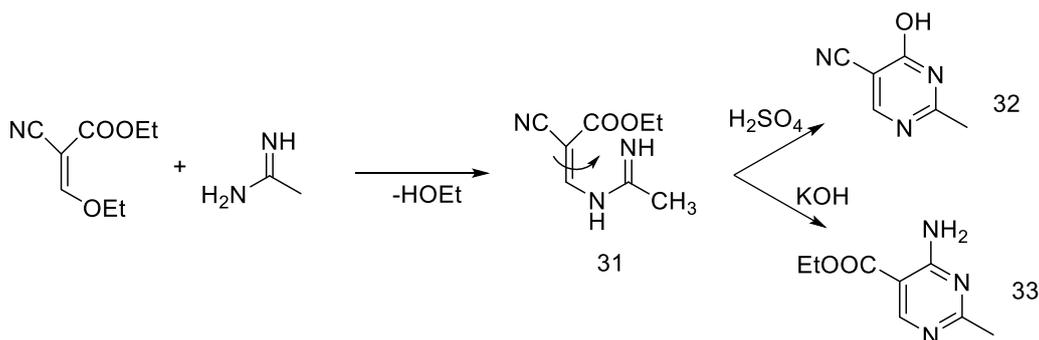
**Figura 9:** Síntese de pirimidinas a partir de  $\beta$ -ceto ésteres com amidinas.

Outras reações que estão intimamente relacionadas ao protocolo de Pinner podem ser vistas na Figura 10: (a) condensações catalisadas por base entre ureias e malonatos para fornecer derivados de ácido barbitúrico (28), (b) condensação da ureia com cianoacetatos promovidos por  $\text{Ac}_2\text{O}$  para formar o cianoacetil-ureídeos (29) seguido de ciclização induzida pela base para formar derivados 4-aminouracilas (30).<sup>19</sup>



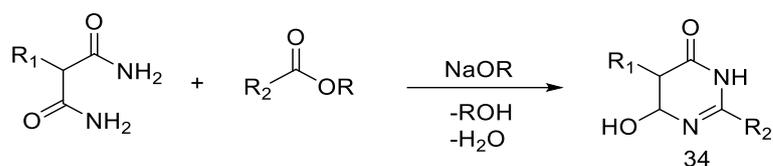
**Figura 10:** Síntese dos análogos pirimidínicos a base de ureias.

Sistemas  $\beta$ -dicarbolinados mascarados como (alcoximetileno)- malonatos ou -cianoacetatos podem também ser utilizados como 1,3-biseletrofilos na ciclocondensação de Pinner. Como exemplo, pode-se destacar a reação do etoximetilencianoacetato com a acetamidina. A ciclização do produto primário (31) pode ser direcionada pelo meio reacional: o meio ácido favorece a formação da pirimidina (32) via o grupo éster, enquanto que em meio básico a ciclização ocorre através da função nitrila (33).<sup>15</sup>



**Figura 11:** Síntese de grupos pirimidínicos utilizando 1,3-biseletrofilos.

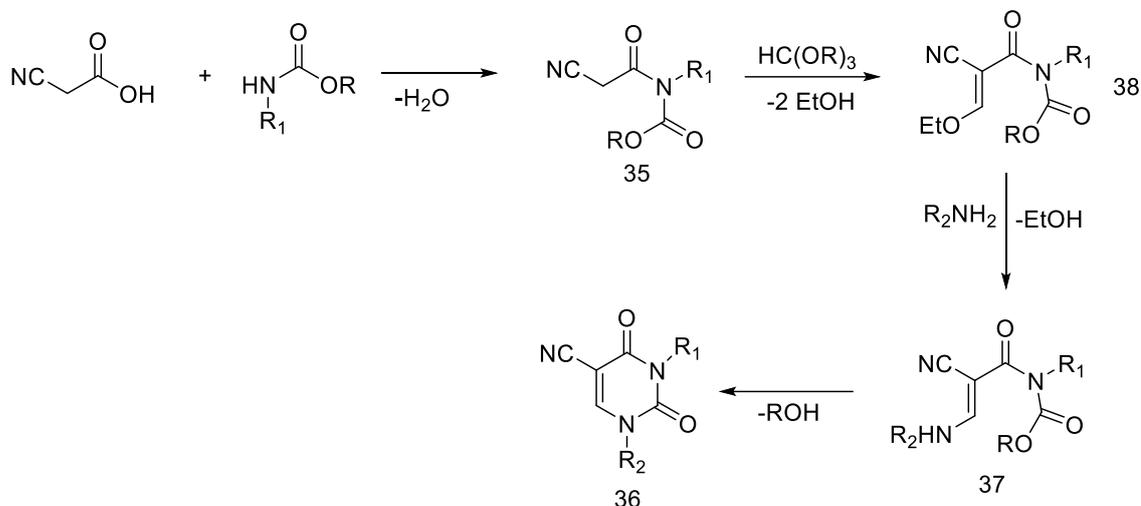
Síntese das pirimidinas baseadas em sistemas derivados de 1,3-diaminopropenos ou diaminopropanos são menos usuais para fins preparativos e podem ser realizados mediante duas metodologias: a primeira trata-se da ciclocondensação de malonamidas com ésteres carboxílicos catalisada por base levando a formação da 6-hidroxipirimidina-4-(3H)-onas (34), conforme mostrado na Figura 12. Essa reação é conhecida como **síntese de Remfry-Hull**.<sup>15</sup>



**Figura 12:** Síntese de Remfry-Hull.

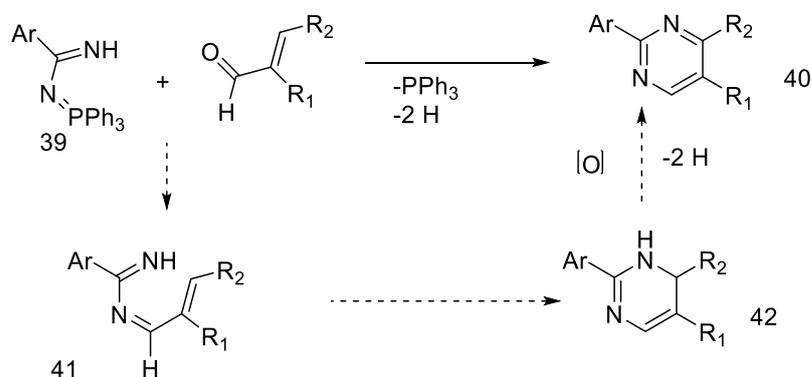
Já a segunda utiliza uma sequência reacional a partir do ácido cianoacético e de N-alkiluretanos para a síntese de derivados de uracila ou timina. Esta reação é conhecida como **síntese de Shaw**. Na primeira etapa, forma-se uma N-diacilamida (35), que é condensada com ortoformiato para formar o enol éter (38). A aminólise de (38) proporciona à enamina (37), que

cicliza para formar o derivado 5-cianouracilo (36) mediante formação intramolecular da amida (Figura 13).<sup>15</sup>



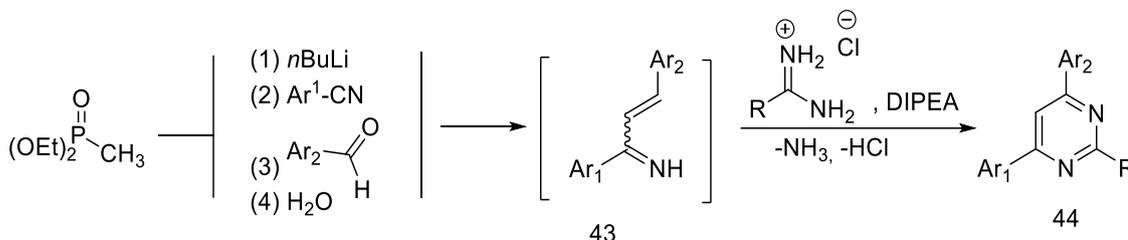
**Figura 13:** Síntese de Shaw.

Fosfazeno (39) contendo uma fração amidínica sofre ciclocondensação oxidativa com aldeídos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados para sintetizar pirimidinas do tipo (40). Devido a formação sem precedente da 1,3-diazina, inicialmente uma reação aza-Wittig deve ocorrer para obter o intermediário 1,3-diazahexa-1,3,5-trieno (41), em seguida uma eletrociclização  $6\pi$  de (41) gera a 1,6-di-hidropirimidina (42) que após a sua desidrogenação forma a pirimidina (40) (Figura 14).<sup>20</sup>



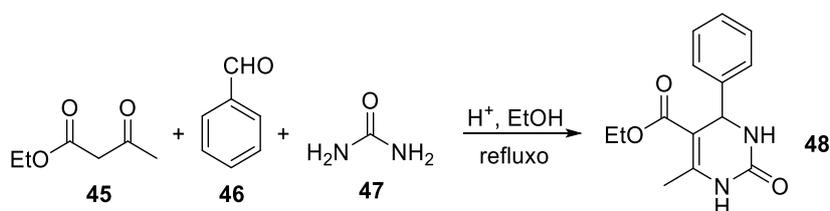
**Figura 14:** Síntese de derivados pirimidínicos a partir de fosfonas.

Pirimidinas polissubstituídas 44 podem ser obtidas a partir de iminas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas 43 e amidinas ou guanidinas em um procedimento *one-pot*.<sup>21</sup> A imina 43 é gerada *in situ* num processo sequencial multicomponente a partir do metilfosfonato, nitrilas e aldeídos (estes dois últimos preferencialmente aromáticos) (Figura 15).<sup>15</sup>



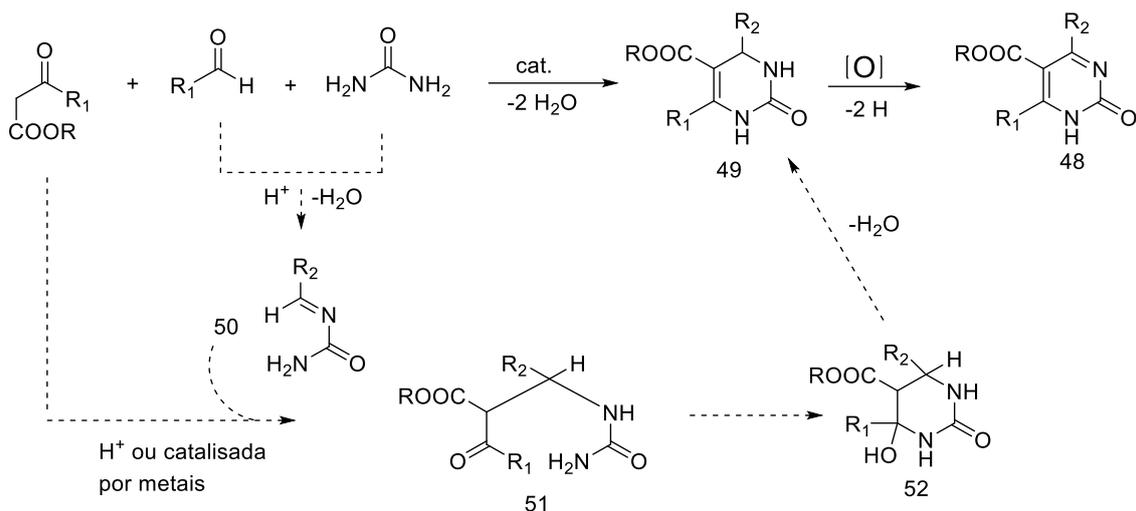
**Figura 15:** Síntese de pirimidinas polissubstituídas.

O procedimento de síntese mais comum para a obtenção de diidropirimidinonas e pirimidinas é o da reação multicomponente de Biginelli. Esta metodologia foi reportada por ele, pela primeira vez, em 1893 na síntese de 3,4-diidropirimidin-2(IH)-onas obtidas de maneira simples *one pot* através da condensação entre um aldeído aromático, ureia e acetoacetato de etila, utilizando ácido clorídrico como catalisador (Figura 16).<sup>22</sup>



**Figura 16:** Reação de Biginelli original.

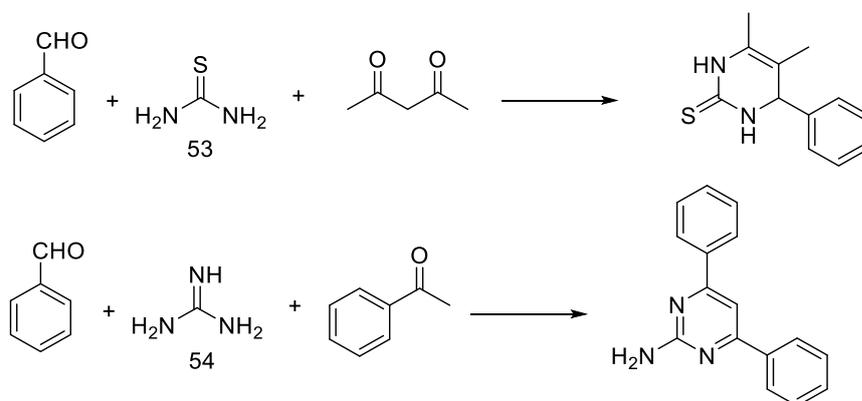
Nessa metodologia um  $\beta$ -cetoéster, um aldeído (preferencialmente aromático) e ureia reagem sob catálise ácida, com ácidos de Brønsted ou de Lewis, para formar 3,4-diidropirimidin-2-onas (49), cuja desidrogenação<sup>18</sup> leva a pirimidin-2-onas (48) (Figura 17).<sup>23,24,25</sup>



**Figura 17:** Síntese de Biginelli.

O passo determinante no mecanismo na síntese de Biginelli é a formação catalisada por ácido de uma acilimina (50) a partir da reação entre o aldeído e a ureia. Por N-protonação (ou coordenação N-metal), a imina (50) é ativada (como íon imínio) e interceptada pelo  $\beta$ -cetoéster (como enol ou enolato) para dar origem a um ureídeo de cadeia aberta (51), que subsequentemente cicliza (via ciclização do ureídeo (52) e a sua desidratação) para formar a diidropirimidinona (48).<sup>26,27</sup>

A síntese de Biginelli mostra uma flexibilidade considerável, portanto, ela foi estendida a outros sistemas N-C-N como tioureias (53)<sup>28,29</sup> ou guanidina (54) (Figura 18).<sup>30,31</sup>



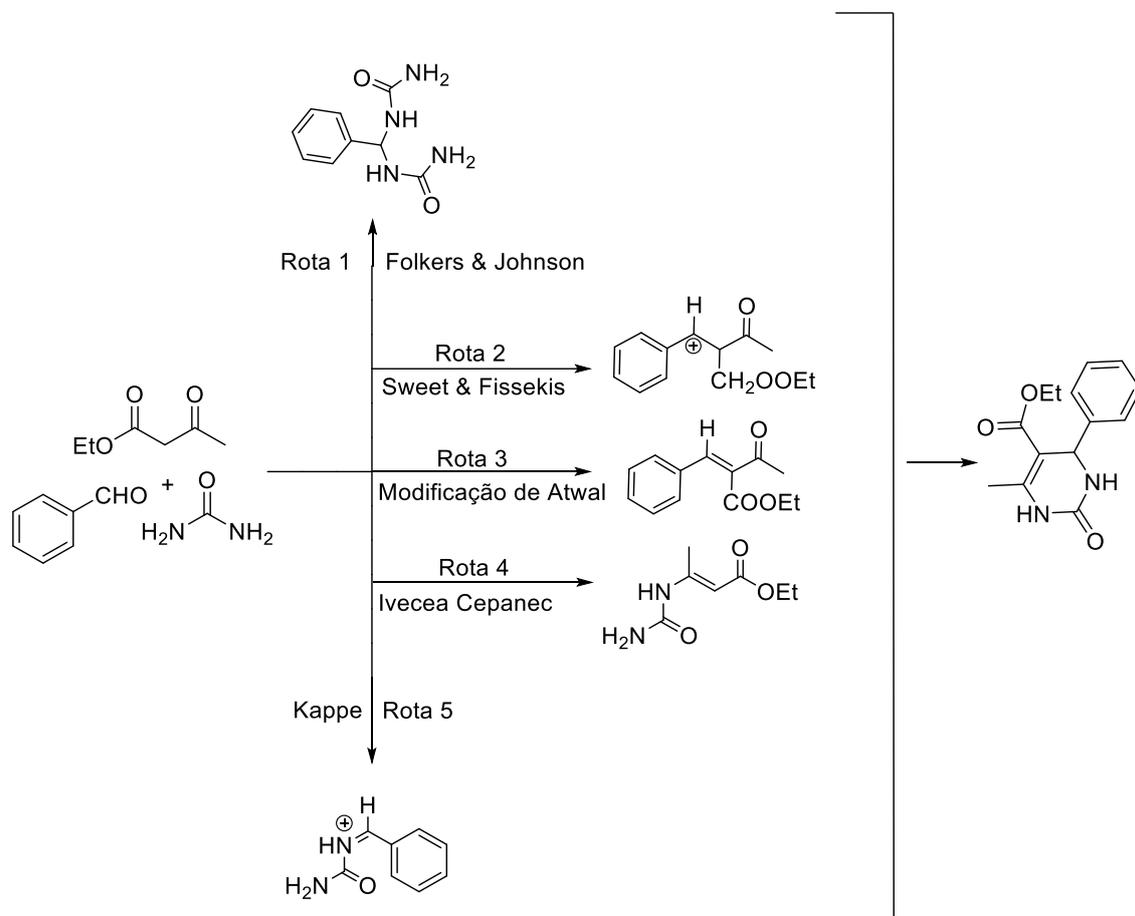
**Figura 18:** Síntese de Biginelli utilizando tioureias(35) ou guanidina(36).

Esta reação pode ser feita também na sua versão assimétrica onde a presença de organocatalisadores quirais são responsáveis pela indução de assimetria. Com isso, a formação de diidropirimidinonas ou -tionas pode ser realizada enantiosseletivamente.<sup>32,33,34,35,36</sup>

No decorrer dos anos, vários pesquisadores se propuseram a explicar e estudar a formação do núcleo pirimidínico formado através da reação de Biginelli. Pensando em como houvera a formação do aduto foram propostos cinco diferentes mecanismos a partir da reatividade dos três componentes dessa reação,<sup>37</sup> expostos a seguir:

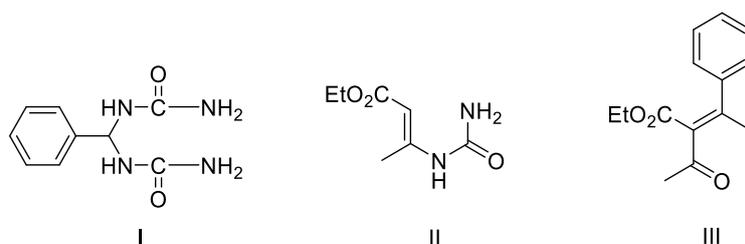
1. Condensação do aldeído com o composto 1,3-carbonilado através da condensação aldólica seguida pelo ataque nucleofílico da molécula de ureia.
2. Condensação do aldeído com o composto 1,3-carbonilado através da reação de Knoevenagel subsequentemente com a adição da ureia como nucleófilo.
3. Condensação do aldeído com a ureia via N-benzilideno-ureia e depois a adição nucleofílica do composto 1,3-carbonilado.
4. Condensação do aldeído com 2 moléculas de ureia via formação N-benzilideno-bis-ureia e depois com posterior adição nucleofílica do composto 1,3-carbonilado.
5. Condensação nucleofílica da ureia com o composto 1,3-carbonilado via formação ureia-crotonados, que ataca nucleofilicamente o aldeído da reação.

A Figura 19 ilustra os mecanismos propostos citados nas rotas acima.



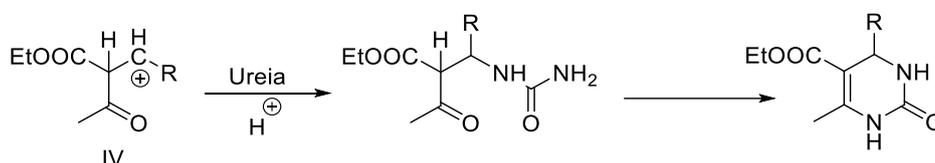
**Figura 19:** Intermediários propostos para as rotas citadas. Modificado de Suresh & Sandhu.<sup>9</sup>

O primeiro mecanismo citado e aceito por mais de quatro décadas foi o mecanismo proposto por Folkers e colaboradores em 1933, que sugeriram que a reação de três componentes proposta por Biginelli irá ser prosseguida a partir de um dos três possíveis produtos primários da reação bimolecular (Figura 20) do sistema ureia/aldeído/acetoacetato.<sup>38</sup> Experimentalmente, foi demonstrado que apenas dois produtos (I e II) foram capazes de realizar a síntese da pirimidina proposta por Biginelli. O composto III não reagiu ou mostrou rendimentos muito baixos após o tratamento com a ureia.<sup>22,38</sup> Anos mais tarde Mamaev e colaboradores mostraram que o composto I é o intermediário chave para a síntese de variadas diidropirimidinas.<sup>22,39</sup>



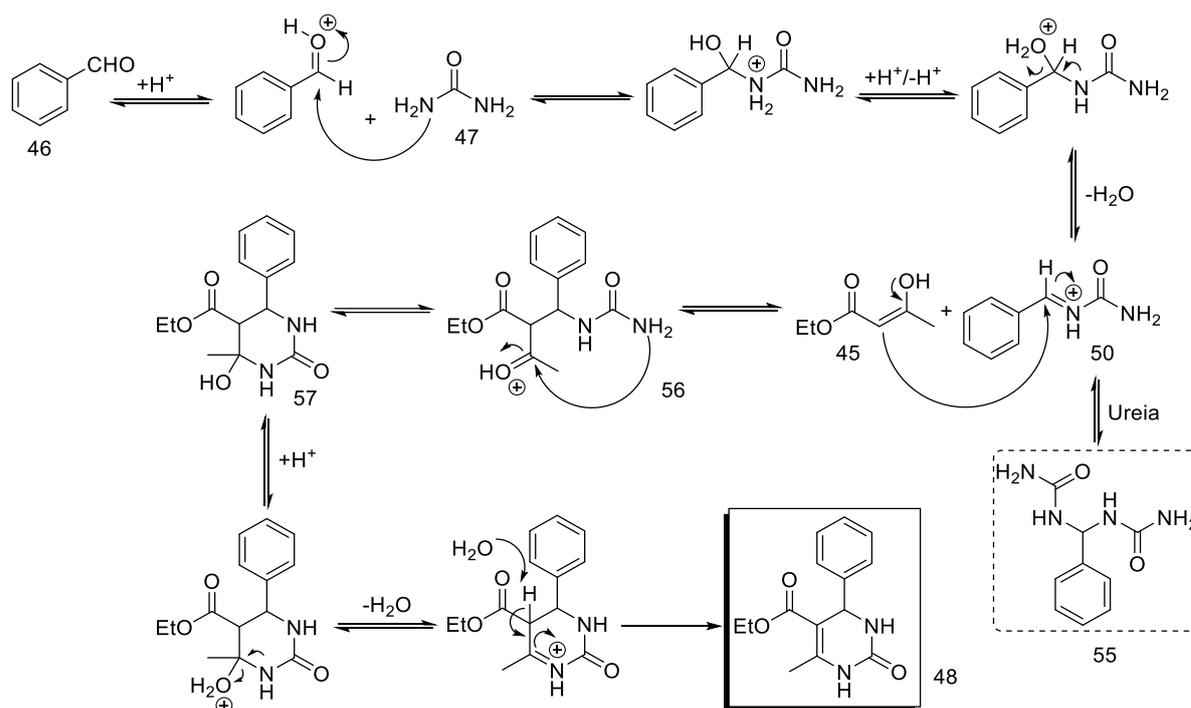
**Figura 20:** Produtos primários da reação bimolecular.

Em 1973, Sweet e Fissekis reavaliaram a reação e defendiam um mecanismo contraditório a sugestão de Folkers,<sup>38</sup> prosseguindo através da reação aldólica pelo intermediário iônico (IV) – carbênio, proposto como principal intermediário na reação (Figura 21).<sup>40</sup>



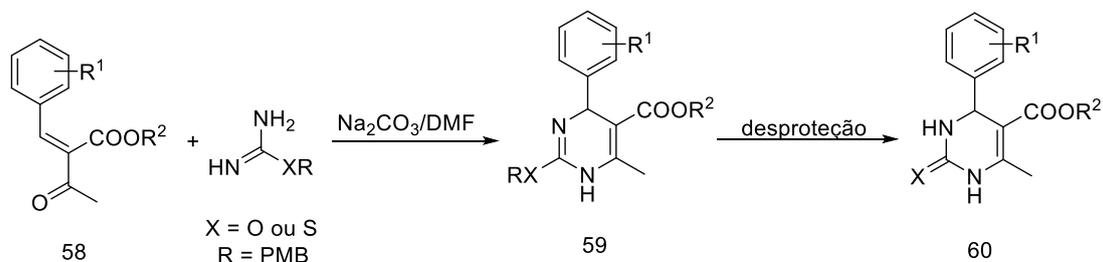
**Figura 21:** Reação pós formação do Intermediário iônico – carbênio.

O mecanismo da reação de Biginelli aceita atualmente se inicia com um ataque nucleofílico da uréia (47) ao aldeído protonado. Há formação subsequente do íon imínio 50 que pode sofrer ataque nucleofílico da forma enólica do acetoacetato de etila (45) para formar o intermediário 56 ou de outra molécula de ureia para formar a 1,1'-(fenilmetileno)diuréia (55). O intermediário 56 sofre reação intramolecular para formar o intermediário 57, que perde sua hidroxila através da assistência anquimérica do nitrogênio adjacente para, por fim, formar o anel 3,4-diidropirimidinônico 48, clássico produto de Biginelli (Figura 22).<sup>22</sup>



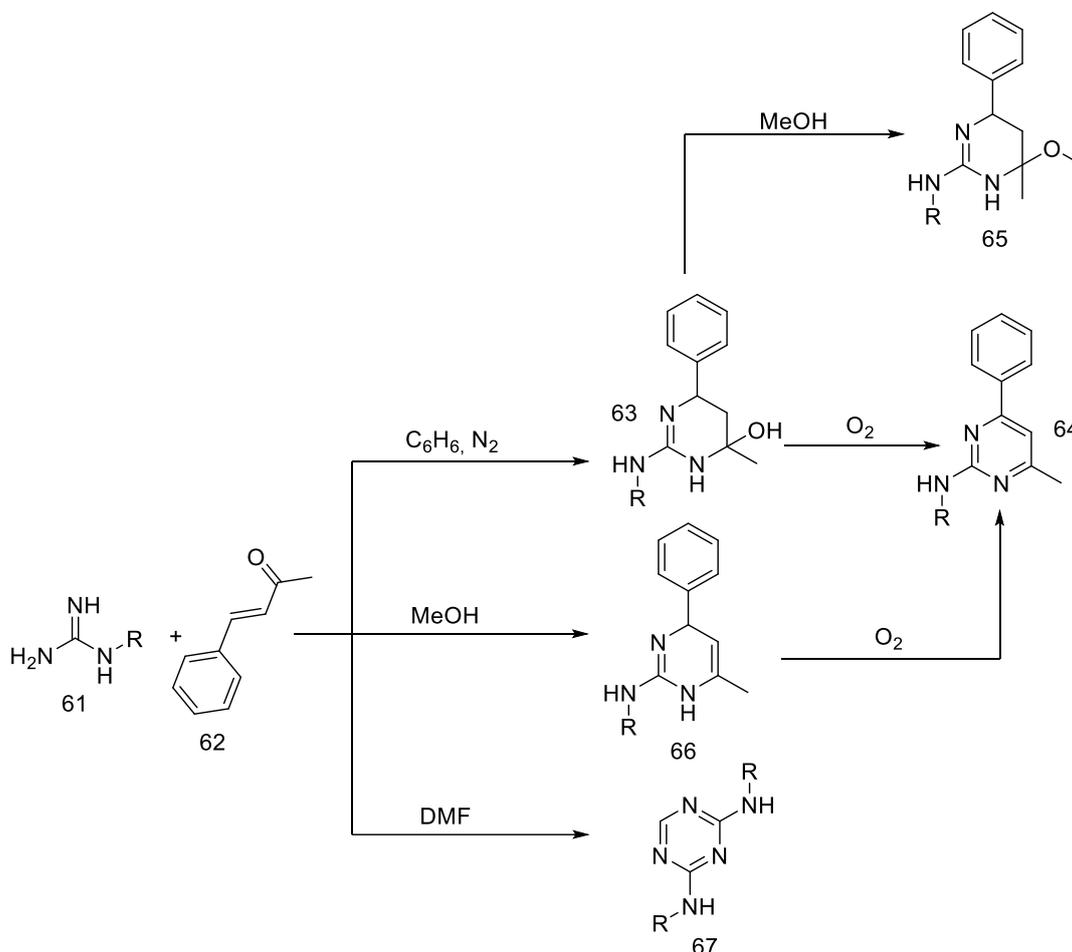
**Figura 22:** Mecanismo de formação de 3,4-diidropirimidinona via íon imínio.

Em busca de uma alternativa à reação de Biginelli, Atwal e colaboradores,<sup>41</sup> no ano de 1987, produziram diidropirimidinonas através da reação utilizando cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas substituídas e derivados de ureia e tioureia protegidos por *p*-metóxi benziléter (PMB) com posterior desproteção (Figura 23). Essa proposta viria para superar os problemas associados ao fraco rendimento dos compostos sintetizados pela metodologia de Biginelli. A nova abordagem envolvia dois passos, primeiro, foi a síntese separada do composto carbonilado insaturado e o segundo passo envolveu a adição catalisada por base de ureias substituídas.



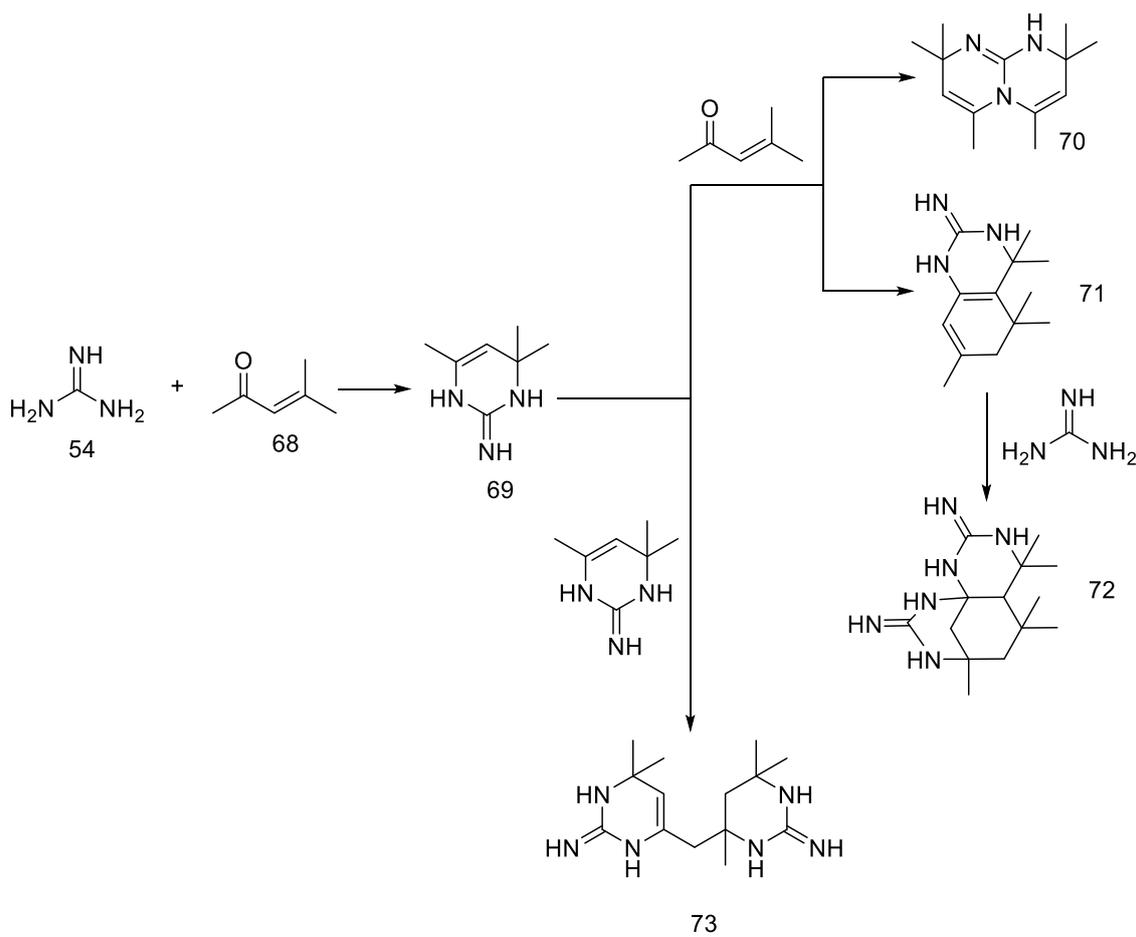
**Figura 23.** Modificação de Atwal original para obtenção de diidropirimidinonas a partir de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

Porém, estudos posteriores demonstraram que um dos problemas encontrados para a reação de Biginelli modificada por Atwal é a oxidação do produto formado em solução pelo oxigênio do ar.<sup>42,43,44,45,46</sup> Um esquema ilustrativo dessas reações de oxidação é mostrado na Figura 24.



**Figura 24:** Reações de oxidação que podem ocorrer com as pirimidinas formadas na reação de Atwal.

As diidropirimidinas obtidas nessas reações entre compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados e a guanidina também podem reagir com os materiais de partida.<sup>45,47</sup> Wendelin e colaboradores,<sup>45,48</sup> mostraram a possibilidade de variadas formações de subprodutos a partir de um composto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado (Figura 25):



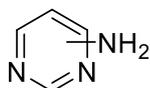
**Figura 25:** Formação de possíveis subprodutos relacionados a oxidação do composto diidropirimidinico.

A reação a partir da guanidina (54) e do óxido de mesitila (68) forma o composto (69) que reage novamente com a cetona insaturada e produz dois subprodutos, a pirimido[1,2- $\alpha$ ]pirimidina (70) e 3,4,5,6-tetraidro-1H-quinazolin-2-ilidenoamina (71). O composto (71) ainda pode reagir com a guanidina (54) para formação de um composto tricíclico (72). Também é possível adicionar um grupamento metila e uma ligação dupla carbono-carbono, se o produto (69) reagir com ele mesmo, para formação do composto (73).<sup>45</sup>

## 2.2 Síntese das aminopirimidinas

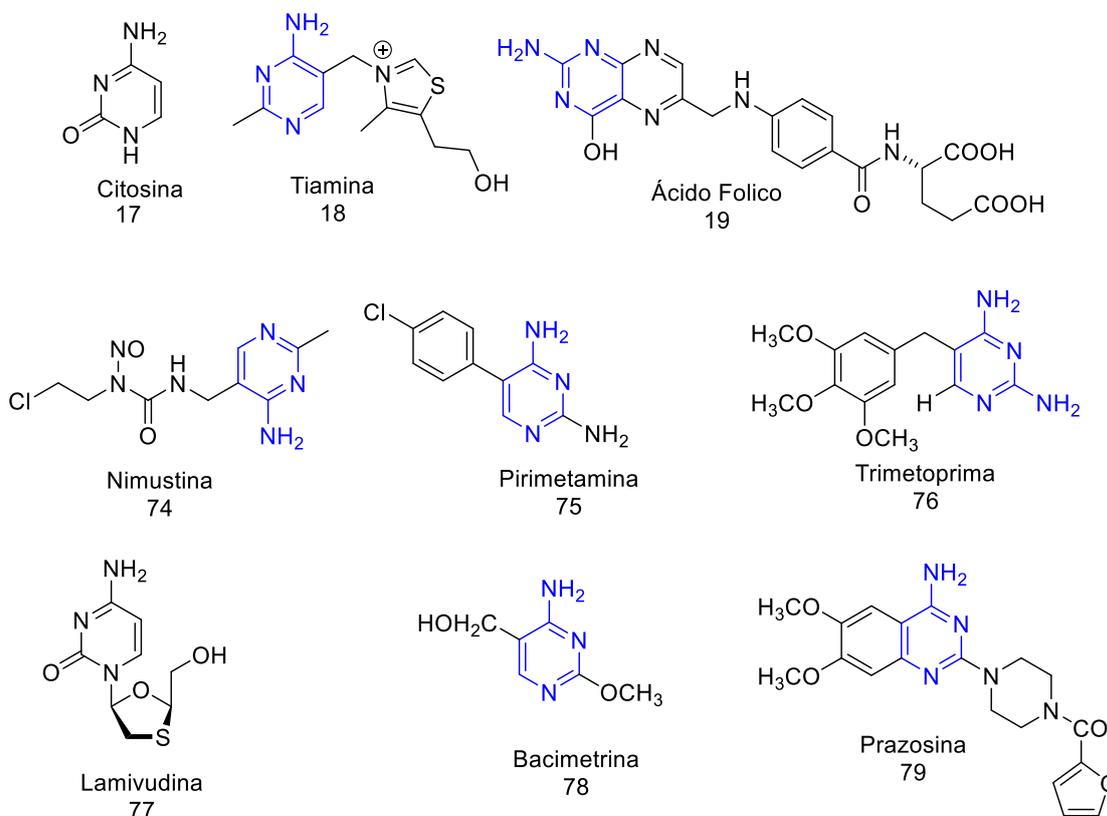
As aminopirimidinas, além de possuírem grande versatilidade na química medicinal, são intermediários sintéticos atrativos para síntese orgânica. Seu

núcleo é composto por um anel pirimidínico de seis membros ligado a um grupo amino como mostrado na Figura 26.<sup>49,50</sup>



**Figura 26:** Anel aminopirimidínico.

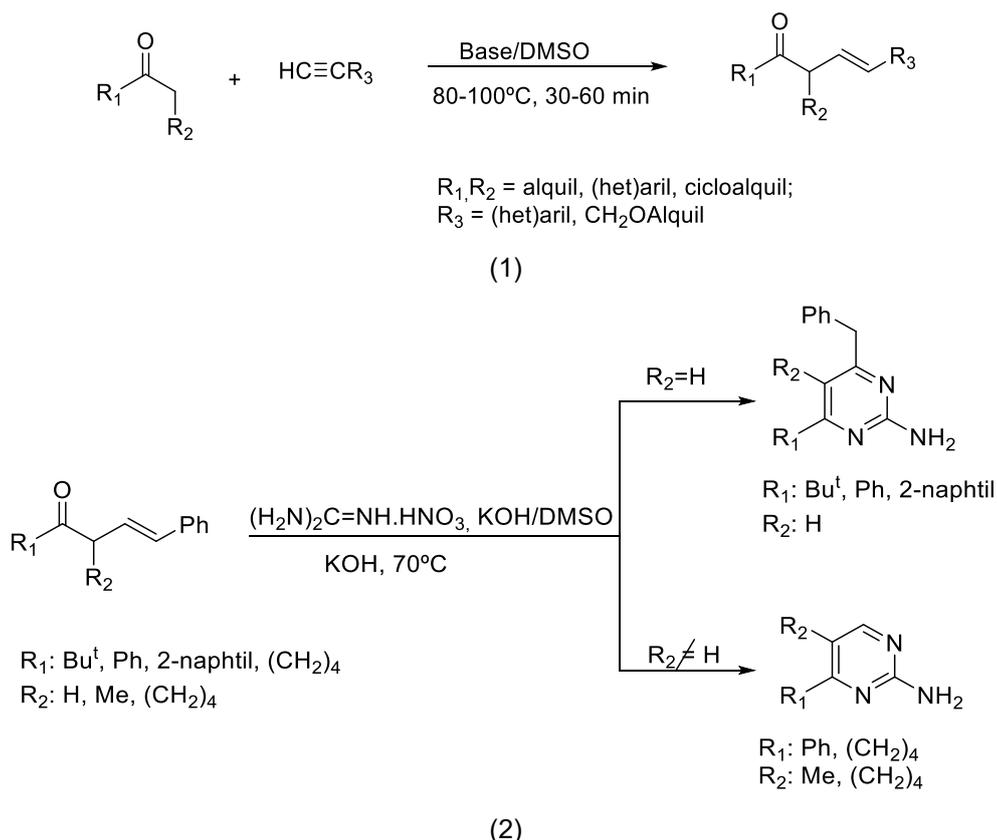
As aminopirimidinas estão presentes em uma gama de moléculas importantes no meio biológico e farmacológico (Figura 27). Tal fato pode ser observado na estrutura da citosina (17), um dos constituintes mais importantes dos ácidos corecos, em algumas vitaminas como tiamina (18) e o ácido fólico (19) bem como compostos antineoplásicos como a nimustina (74).<sup>51</sup> Outros compostos que possuem o núcleo aminopirimidínico em sua constituição são: pirimetamina (75) e trimetoprima (76) (inibidores seletivos da DHPR)<sup>52</sup>, lamivudina (77) (anti-HIV)<sup>53</sup>, bacimetrina (78) (antibiótico)<sup>54</sup>, e prazosina (79) (anti-hipertensivo)<sup>55</sup>.



**Figura 27:** Representação de moléculas biologicamente e farmacologicamente importantes.

No caso do preparo de 2-aminopirimidinas frequentemente utiliza-se a síntese convergente que se baseia na condensação de dieletrófilos (cadeia de três carbonos) tendo nas posições 1 e 3 a presença de um grupo carbonílico, éster ou nitro, com dinucleófilos, contendo a fração N-C-N. Basta então utilizar-se um reagente comercial como a guanidina funcionando como componente dinucleofílico, para formação do anel pirimidínico ser acompanhada pela introdução do grupo amino na posição 2. Usualmente a condensação é realizada em solventes polares com aquecimento na presença de um agente de condensação.<sup>9,56</sup>

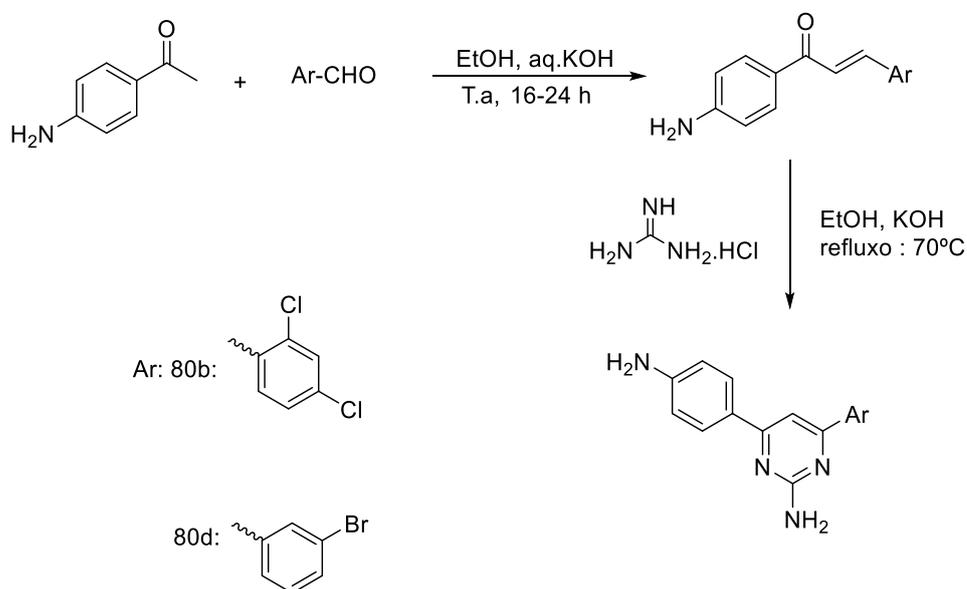
Uma possível estratégia para síntese de aminopirimidinas foi racionalizada partindo de cetonas e acetilenos, formando como intermediários sintéticos  $\beta,\gamma$ -enonas e posteriormente duas séries de 2-aminopirimidinas (Figura 28), 4-benzil substituídas e não-substituídas.<sup>57</sup>



**Figura 28:** Reação de formação intermediários sintéticos  $\beta,\gamma$ -enonas (1), formação das séries de 2-aminopirimidinas (2).

No entanto, o estudo das reações que envolvem 2-aminopirimidinas substituídas demonstram facilidade acessível quando lança-se mão de  $\alpha,\beta$ -carbonilados (chalconas) devido a flexibilidade dos diversos síntons para a construção de compostos carbo e heterocíclicos de grande valor farmacológico. Essa metodologia faz uso da reação de Atwal.

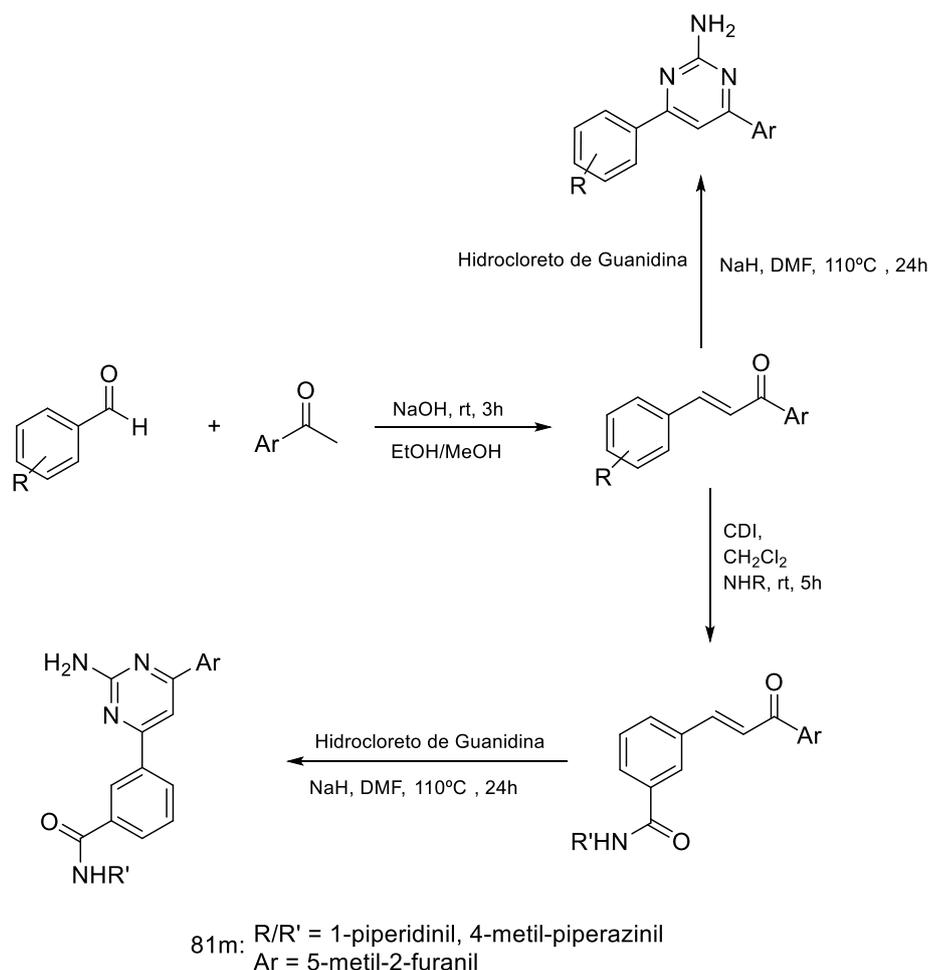
Tal fato foi demonstrado com chalconas sintetizadas através da condensação clássica de Claisen–Schmidt, derivadas da 4-aminoacetofenona e diversos aldeídos aromáticos e heteroaromáticos. Essas chalconas desempenham papel importante como intermediários sintéticos para construção de 2-aminopirimidinas 4,6-disubstituídas, na reação com hidrocloreto de guanidina em meio básico, resultando em altos rendimentos reacionais. Vale destacar que foram feitas varreduras *in vivo* para atividade anti-inflamatória e analgésica para tais estruturas, onde os compostos 80b ( $62.51 \pm 2.33 \mu\text{g/mL}$  /  $75.22 \pm 1.08 \mu\text{g/mL}$ ) e 80d ( $62.13 \pm 2.25 \mu\text{g/mL}$  /  $75.78 \pm 2.31 \mu\text{g/mL}$ ) (Figura 29) apresentaram melhores resultados, em 3h, quando comparados com o controle ibuprofeno ( $79.97 \pm 2.38 \mu\text{g/mL}$ ).<sup>58</sup>



**Figura 29:** Síntese de derivados de 2-aminopirimidinas 80b e 80d.

Outro exemplo da reação de Atwal é a síntese de treze derivados de 2-aminopirimidina que foram analisados como potenciais antagonistas dos receptores de adenosina A<sub>1</sub> e A<sub>2A</sub>, referentes a doença de parkinson, a fim de

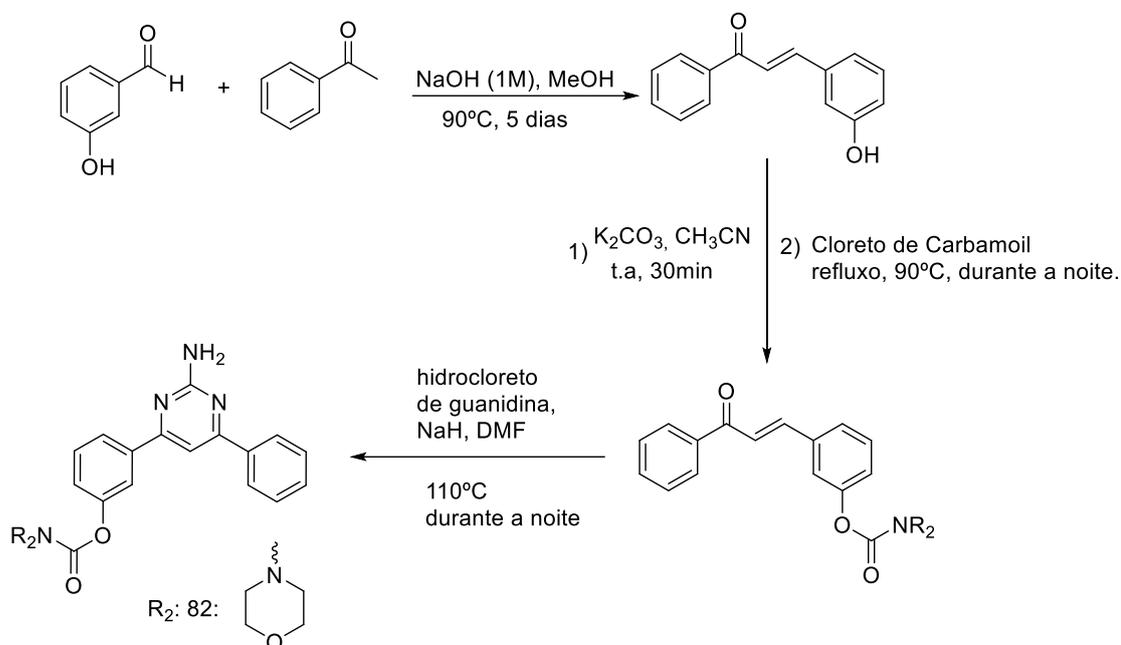
investigar melhor as relações de estrutura-atividade desta classe de compostos (Figura 30). O composto (81m) mostrou altas afinidades para ambos os receptores, com um valor de  $A_{2A}K_i$  de 6,34 nM e um valor de  $A_1K_i$  de 9,54 nM, sendo que todos os compostos selecionados indicaram baixa citotoxicidade. Ademais, um estudo de ancoragem molecular revelou que as interações entre os compostos sintetizados e o sítio de ligação da adenosina  $A_{2A}$  envolvem muito provavelmente os aminoácidos Phe-168 e Asn-253, interações que são similares para os antagonistas do receptor de adenosina  $A_{2A}$  estruturalmente relacionados.<sup>59</sup>



**Figura 30:** Esquema sintético para síntese de novos derivados pirimidínicos.

Sarel J. Robinson e colaboradores funcionalizaram com carbamato uma nova série de 2-amino-4,6-difenilpirimidinas substituídas, as quais também foram avaliadas como potenciais antagonistas do receptor de adenosina  $A_1$  e  $A_{2A}$  (Figura 31). A maioria dos compostos sintetizados exibiu promissora afinidade tanto para os receptores de adenosina  $A_1$  quanto  $A_{2A}$ , com valores de  $A_1K_i$

variando de 0,175 a 10,7 nM e valores de  $A_{2AK}$  variando de 1,58 a 451 nM. A atividade *in vivo* ilustrada para o 3-(2-amino-6-fenilpirimidin-4-il) fenilmorfolin-4-carboxilato (82c) indica o potencial destes compostos como agentes terapêuticos no tratamento da doença de Parkinson.<sup>60</sup>

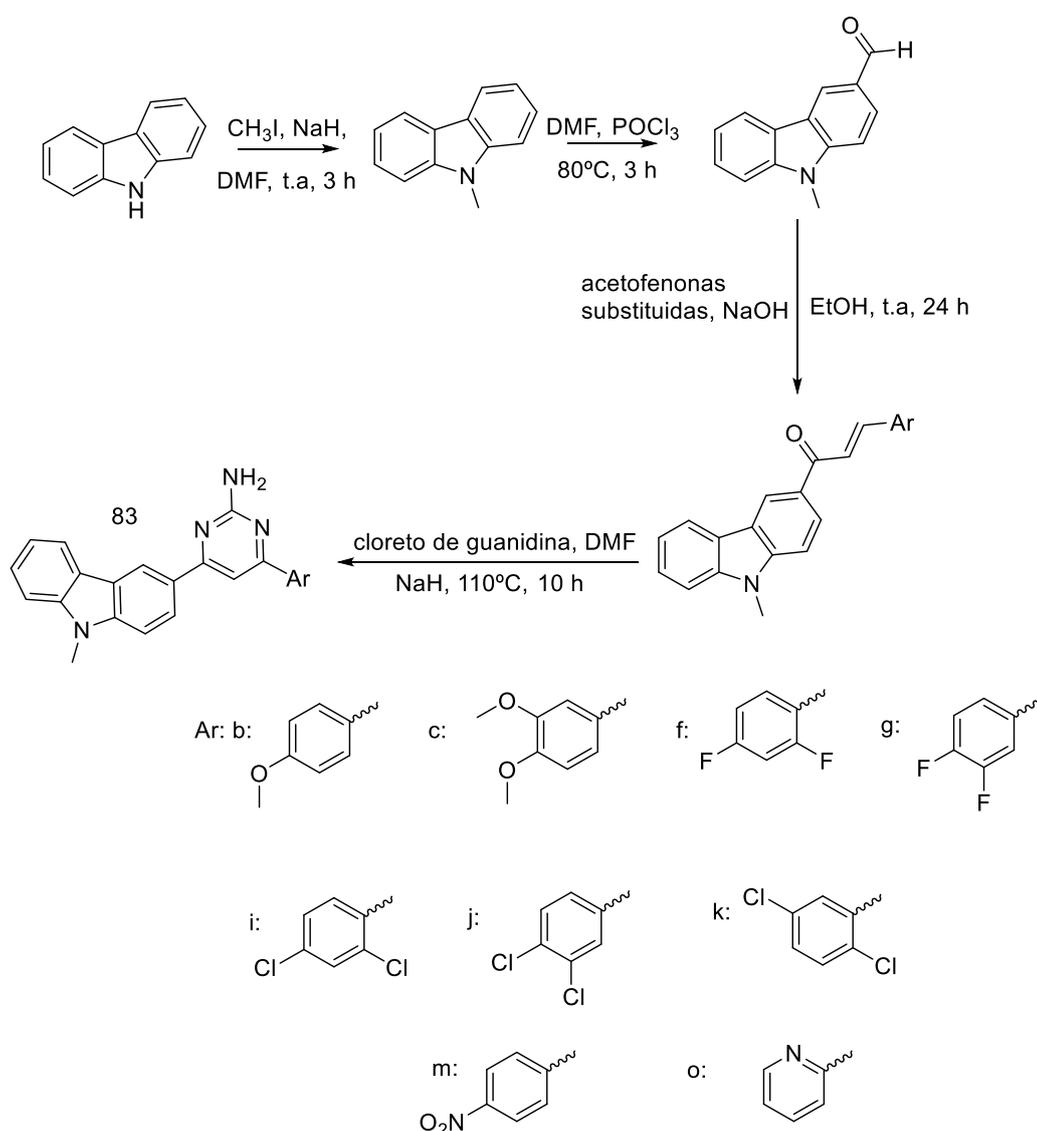


**Figura 31:** Síntese de novos 2-amino-4,6-difenilpirimidinas substituídas.

Racionalizando unir dois farmacóforos ativos que gerariam novas moléculas susceptíveis a exibir propriedades biológicas interessantes a estratégia sintética da construção de aminopirimidinas foi então considerada. A síntese de aminopirimidinas carbazólicas iniciou-se pela condensação de Claisen-Schmidt do 3-formil-9-metilcarbazol com várias acetofenonas aromáticas e acetofenonas heteroaromáticas em hidróxido de sódio aquoso.<sup>61</sup>

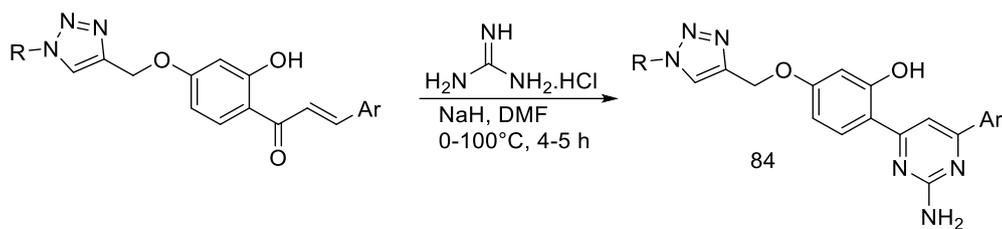
Posteriormente a formação da pirimidina se deu pelo uso de cloridrato de guanidina na presença de NaH em DMF. Essa nova série de pirimidinas carbazólicas (Figura 32) foi testada *in vitro* frente a inibição de uréase e quanto a atividade antimicrobiana. Verificou-se que os compostos 83c, 83f, 83g, 83i, 83j e 83k foram ativos contra a uréase. E ainda que o composto 4-(2,4-diclorofenil)-6-(9-metil-9H-carbazol-3-il)pirimidin-2-amina 83i é o mais potente apresentando atividade inibidora da urease com um valor  $\text{IC}_{50} 19,4 \pm 0,43 \mu\text{M}$ . Os compostos

83c, 83g, 83j e 83o mostraram boa atividade antibacteriana contra bactérias gram positivas *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus*, e as gram negativas, *Escherichia coli*, *Shigella flexenari* e *Salmonella typhi* comparado ao controle Tetraciclina. Os compostos 83b, 83c, 83m e 83o mostraram boa atividade antifúngica contra as culturas *Candida albicans* e *Aspergillus niger*.<sup>61</sup>



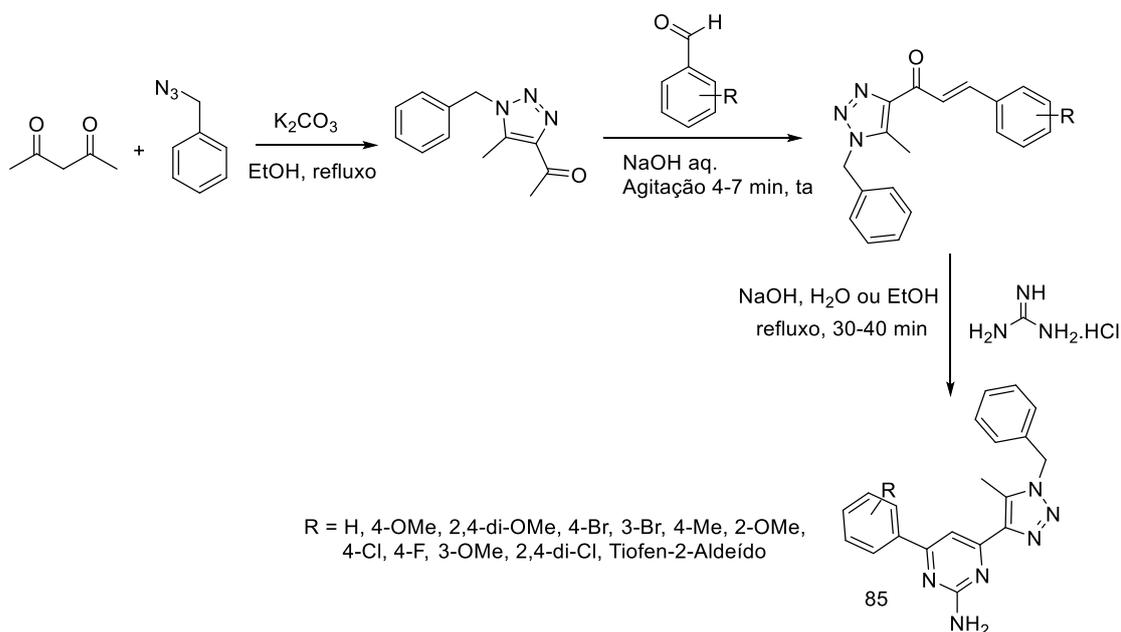
**Figura 32:** Síntese de novas pirimidinas carbazólicas.

Triazolilmetoxiaminopirimidinas (84, Figura 33) foram desenvolvidas partindo de chalconas através de metodologia já citada. Essas aminopirimidinas triazolilmetoxi foram testadas contra PknG de *Mycobacterium tuberculosis* exibindo atividade de moderada a boa (23-53% de inibição a 100  $\mu$ M), comparável à ação de um inibidor padrão.<sup>62</sup>



**Figura 33:** Rota sintética para Triazolilmetoxi aminopirimidinas.

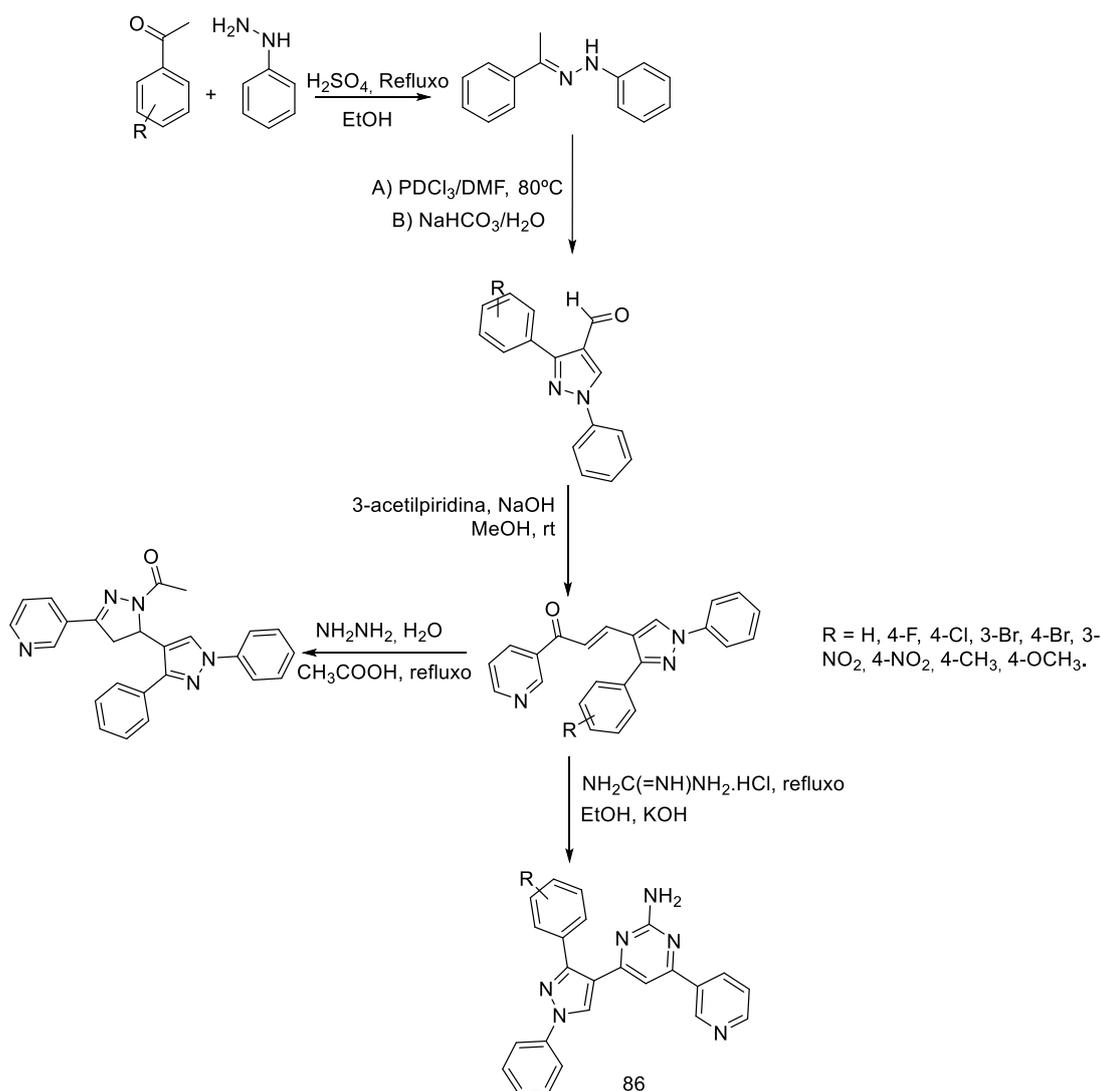
Estruturas que contenham aminopirimidinas fundidas com 1,2,3-triazol se mostram uma síntese eficiente quando realizada pela primeira vez com conceitos de química verde utilizando água como solvente (Figura 34). As moléculas híbridas exibiram atividade anti-bacteriana contra três patógenos humanos *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*. Em comparação com o controle tetraciclina, alguns deles são igualmente potentes e alguns são mais potentes, como as moléculas 85a (-H), 85b (-4OMe), 85c (-2,4 diOMe), 85g (-2OMe), 85i (-4F), 85k (-2,4-di-Cl) (MIC 2 mg/mL) e 85d (-4Br) (MIC 5 mg/mL) contra *P. aeruginosa*.<sup>63</sup>



**Figura 34:** Síntese de aminopirimidinas fundidas com 1,2,3-triazol.

Uma série de novos pirazol-piridino-2-aminopirimidinas foram sintetizadas através de interessante rota sintética (Figura 35), e ainda avaliados quanto à sua citotoxicidade *in vitro* contra linhagem de células de cancro humano Hela (colo

do útero humano), NCI-H460 (pulmão humano), PC-3 (próstata humana) e NIH-3T3 (fibroblastos embrionados). A maioria destes compostos exibiu citotoxicidade moderada a boa contra células de cancro testadas e baixa toxicidade contra células saudáveis. Os análogos, 86 b-g (4-F, 4-Cl, 3-Br, 4-Br, 3-NO<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>) e 86i (4-OCH<sub>3</sub>), mostraram citotoxicidade significativa em comparação com o fármaco controle etoposida. Destaque para o composto 69g (4-NO<sub>2</sub>) que apresentou atividade superior com valor de IC<sub>50</sub> de 5,47 ± 0,44 μM contra linhagem de células cancerígenas Hela.<sup>64</sup>



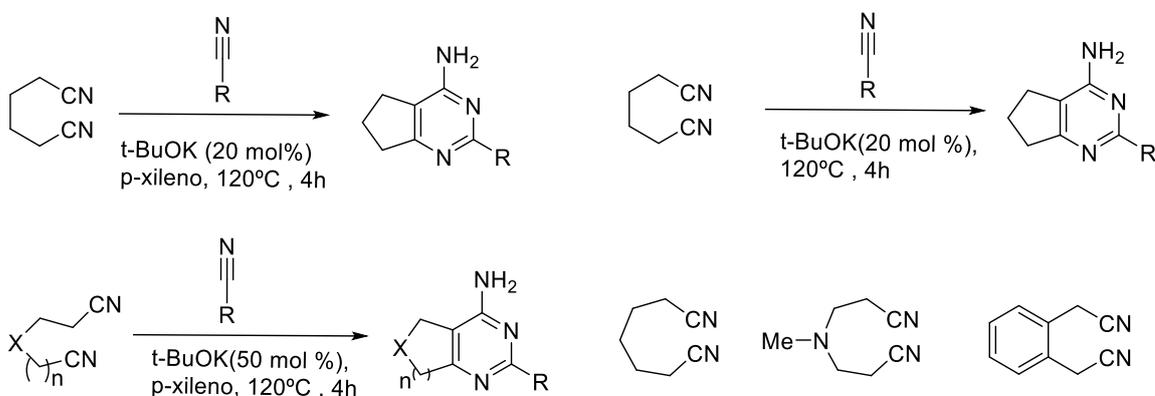
**Figura 35:** Síntese de novos pirazol-piridino-2-aminopirimidinas.

As chalconas pirazólicas precursoras foram preparadas pelos correspondentes 3-aryl-1-fenilpirazol-4-carboxaldeídos que, por sua vez, foram sintetizados utilizando as fenil-hidrazonas de Vilsmeier-Haack.<sup>64</sup>

Subsequentemente, a condensação de Claisen-Schmidt entre 3-aryl-1-fenilpirazol-4-carboxaldeídos com 3-acetilpiridina em NaOH metanólico produziu as correspondentes chalconas pirazólicas. Além disso, o tratamento dessas chalconas com cloridrato de guanidina na presença de KOH etanólico, proporcionou os derivados de pirazolilaminopirimidina.<sup>64,65</sup>

Estudos de Serghei Chercheja e colaboradores apontam outra via para síntese de aminopirimidinas. Um método conveniente envolvendo a reação de dinitrilas com mononitrilas na presença de terc-butóxido de potássio catalítico. Estas reações se processam através da ciclização Thorpe-Ziegler da dinitrila para formar um intermediário  $\beta$ -cianoenamina, que depois sofre anelação com a mononitrila *in situ* para formar a 4-aminopirimidinas bicíclicas (Figura 36). Essa metodologia foi descrita pela primeira vez utilizando a integralização das duas etapas em uma reação *one-pot* do tipo dominó.<sup>66</sup>

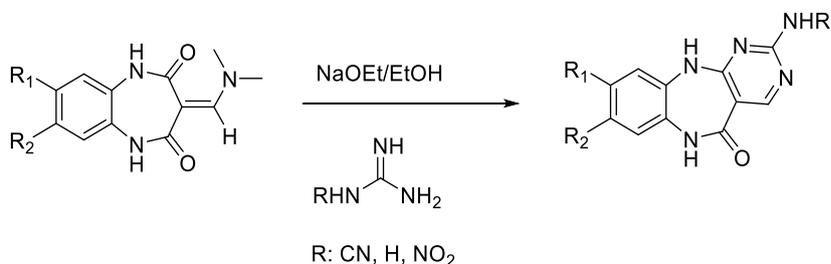
Este método mostrou-se eficiente para uma gama de materiais de partida fornecendo diversas 4-aminopirimidinas bicíclicas de maneira mais conveniente em comparação com os métodos existentes.<sup>66</sup>



**Figura 36:** Síntese de 4-aminopirimidinas bicíclicas.

A incorporação de ciclos a aminopirimidinas pode ser verificado no trabalho de Qomi e Habibi. Usando uma abordagem baseada em enaminonas sintetizaram uma série de novas 1,5-benzodiazepinas tricíclicas fundidas com aminopirimidina (Figura 37). O passo chave na estratégia sintética envolve a formação da estrutura C=C-NMe<sub>2</sub> em grupos carbonila vicinais da 1H-1,5-benzodiazepina-2,4-(3H,5H)-diona (BZD). Essa alternativa sintética das 1,5-

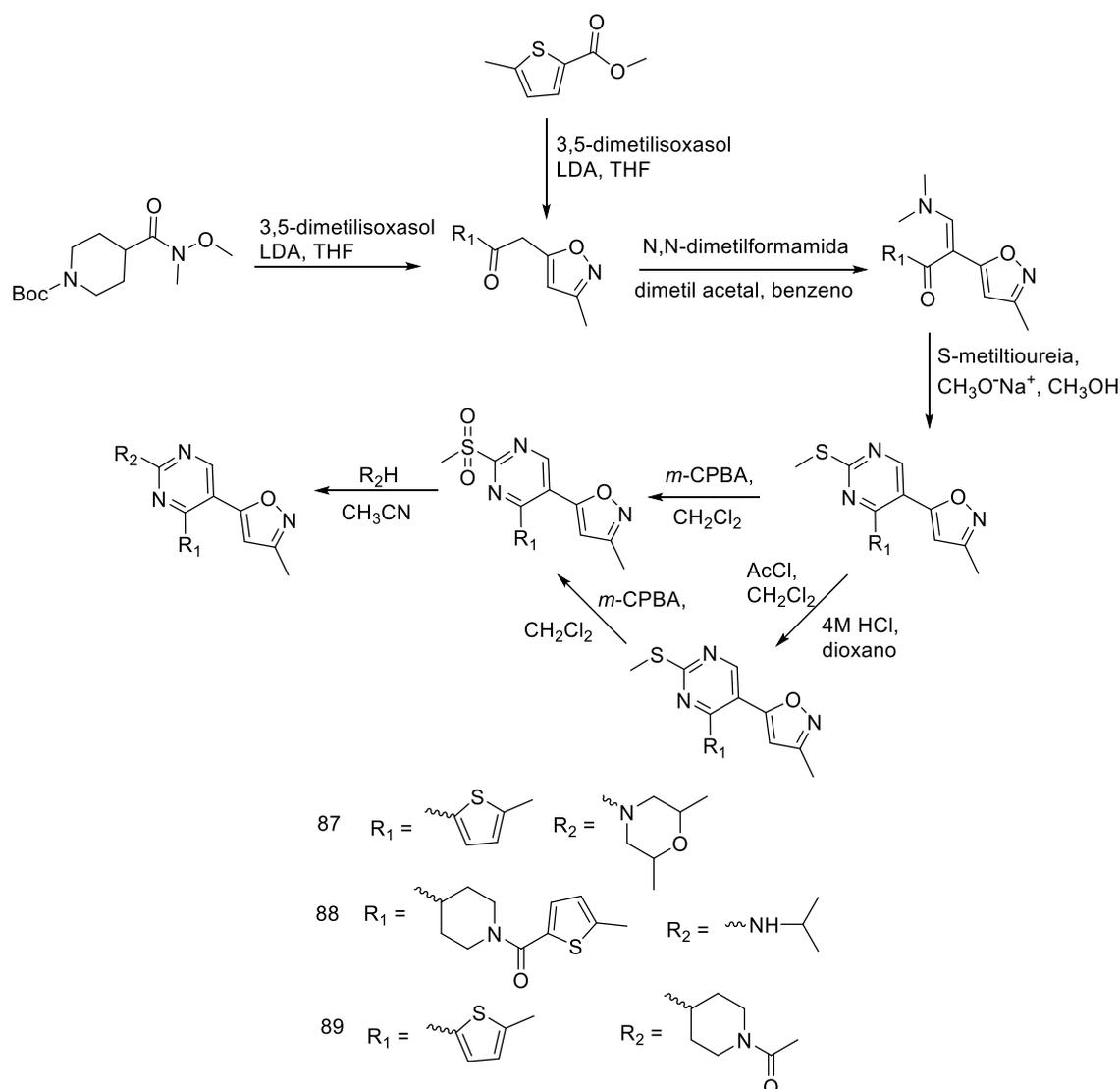
benzodiazepinas fundidas com pirimidina foi realizada por um método simples e eficiente, com bons a excelentes rendimentos utilizando etóxido de sódio e etanol sob refluxo. Os intermediários de  $\beta$ -enaminoamida foram condensados com guanidina para formar os correspondentes tricíclicos.<sup>67</sup>



**Figura 37:** Síntese de novas 1,5-Benzodiazepinas tricíclicas.

Derivados da guanidina, como a metilureia foi utilizada ainda na síntese e identificação de uma série de derivados de 2-aminopirimidina que inibiram especificamente a via de sinalização Wnt canônica com um mínimo ou nenhum sinal de toxicidade celular (Figura 38). Essa via desempenha um papel fundamental tanto no desenvolvimento embrionário quanto no adulto. As moléculas 87 e 88 mostraram atividade inibitória promissora com valores de IC<sub>50</sub> de aproximadamente 10  $\mu$ M, mas baixa solubilidade e estabilidade metabólica. O núcleo pirimidínico foi então racionalizado de forma variada para obter compostos ativos com um melhor perfil físico-químico.<sup>68</sup>

O composto 89 mostrou atividade de inibição de Wnt comparável às moléculas 87 e 88, com propriedades físico-químicas melhoradas. E o aprimoramento estrutural da morfolina na posição 2 da pirimidina mostrou-se interessante nos aspectos de atividade e biodisponibilidade.<sup>68</sup>

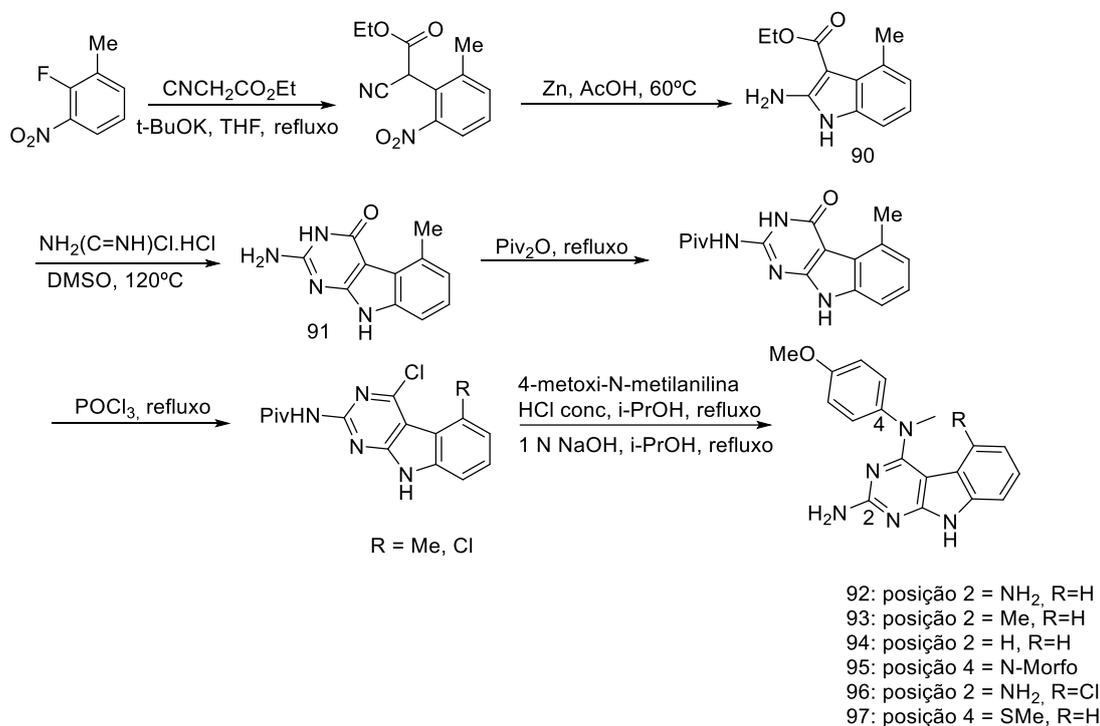


**Figura 38:** Síntese de derivados 2-aminopirimidínicos.

A estratégia utilizada para molécula-alvo possuir o núcleo aminopirimidínico foi bastante interessante. Na rota sintética proposta podemos notar que a ciclização ocorre na etapa onde foi utilizado a metilureia como nucléfilo da reação. Posteriormente, com o intuito de inserir grupos amino na estrutura, o metiltiofenil é modificado para metilsulfonas que são excelentes grupos de saída em reações de substituição nucleofílica aromática.<sup>68</sup>

Foram reportadas mais recentemente, aminopirimidinas fundidas a indóis como potenciais Agentes de segmentação de microtúbulos (MTA) (Figura 41). A substituição nucleofílica aromática de 4-cloro-pirimidoindóis 2,5-substituídos com apropriadas arilaminas foi a etapa final empregada na síntese das moléculas alvo. Destaca-se a etapa de ciclocondensação de 90 com cloridrato

de cloreto carbamimidico em DMSO à 120°C, formando a 2-amino-4-oxo-pirimidoindole 91.<sup>69</sup>



**Figura 39:** Síntese de aminopirimidinas fundidas a indóis.

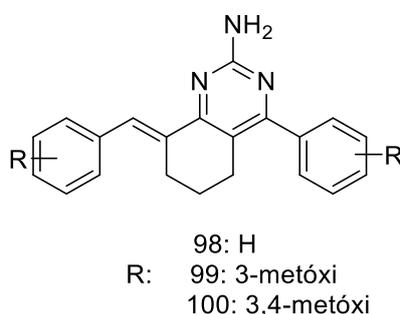
O composto 92, contendo o grupo 2-NH<sub>2</sub>, mostrou potente atividade comparado ao análogo 78 grupo 2-H, o que indica que a substituição na posição 2 com uma amina foi importante para a atividade. Além disso, a substituição na posição 5 do esqueleto pirimidoindole com um metil ou cloro demonstrou ser prejudicial para a atividade. A restrição conformacional do grupo 4-N-aril utilizando uma porção 1,2,3,4-tetra-hidroquinolina sem uma substituição em 5 (95) apenas diminuiu ligeiramente a atividade em comparação com 92 e 93 nas linhagens de células de cancro MDA-MB-435.<sup>69</sup>

O composto 96 com restrição de conformacional semelhante a 95, mas com uma substituição de 5-Cl estericamente volumosa diminuiu substancialmente a atividade. A substituição do grupo metóxi da aril amina na posição 4 (4'-OMe) por um grupo 4'-SMe, composto 97, resultou em um aumento de EC<sub>50</sub> para despolimerização de microtúbulos, indicando o provável papel da ligação de hidrogênio da 4'-OMe e/ou de interação com a tubulina devido impedimentos estéricos nesta posição.<sup>69</sup>

### 2.3 Estudos teóricos envolvendo pirimidinas

O estudo de ancoragem molecular é baseado em uma estratégia alvo-molecular que está associado a busca de ligantes através dos métodos computacionais. O objetivo central é prever se a interação dos compostos irá se ordenar com o sítio ligante do alvo-molecular, com o intuito de identificar ligantes promissores com potencial atividade farmacológica. Tais técnicas são empregadas há algum tempo no processo de planejamento de fármacos. A ideia geral é obter um conjunto de conformações do complexo ligante-receptor e classificá-las em ordem de prioridade com base em suas estabilidades energéticas.<sup>70</sup>

Em uma pesquisa relacionada a este tema propuseram a construção de vinte novos modelos derivados de aminopirimidinas (Figura 40) com o intuito de serem testados quanto a atividade antifúngica. Para este estudo foram utilizados dois alvos antifúngicos, *C. albicans* di-hidrofolato redutase (PDB: 4HOE) e *C. albicans* N-miristoil transferase (PDB: 1IYK).<sup>71</sup>

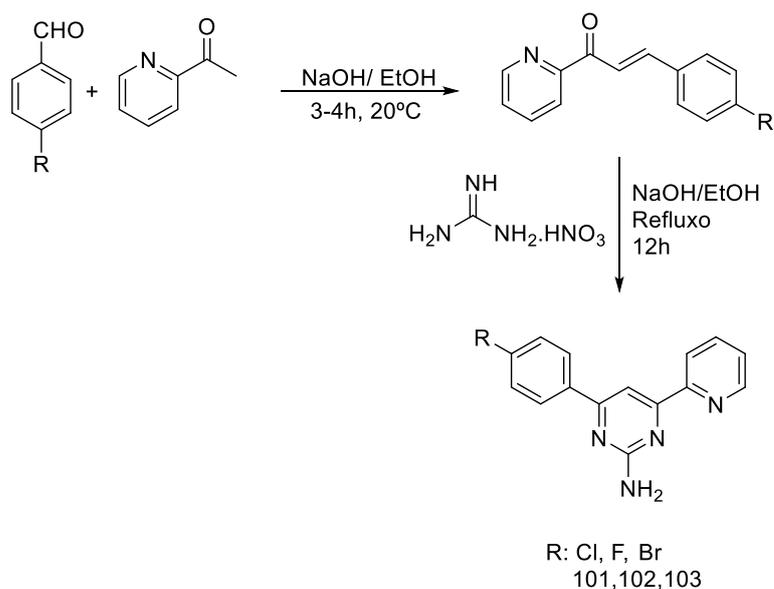


**Figura 40:** Modelo proposto de derivados de aminopirimidinas.

Os fármacos controle utilizados para os testes foram o Miconazol, Cetoconazol e Clotrimazol. Os resultados obtidos mostraram que os compostos 98, 99 e 100 apresentaram, pelo menos, um dos valores de melhor correlação do que aos fármacos controle. O composto 99 apresentou a melhor energia de estabilização para a proteína do fungo *C. albicans* di-hidrofolato redutase, sendo esta mais negativa que os apresentados para os fármacos controle. Pode-se observar pela Figura 41 as interações entre o grupamento amino e os resíduos de Ile19 e Ala11 formando ligações de hidrogênio. Outra ligação de hidrogênio formada é através do grupamento metóxi com o resíduo de Glh32 e também se

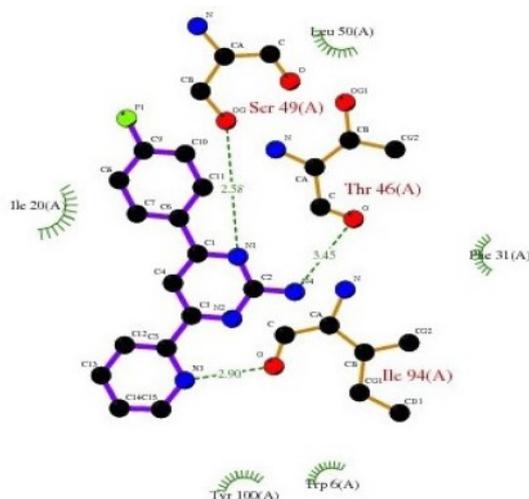


Atrelado ao estudo de ancoragem, a síntese orgânica tem sido um importante aspecto a estabelecer uma relação entre estrutura química e atividade farmacológica. Outra pesquisa que traz estudos relacionados a microbiologia mostra que as aminopirimidinas se apontam como grandes potenciais inibitórios para essa classe medicinal. Neste estudo foi realizado a síntese de derivados de 2,4,6-aminopirimidinas (Figura 43) substituídas através da ciclização entre uma chalcona com nitrato de guanidina em solução etanólica básica. <sup>72</sup>



**Figura 43:** Síntese de 2,4,6-aminopirimidinas substituídas.

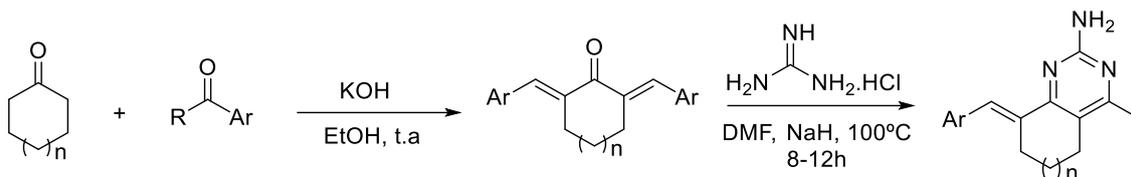
Os resultados de ancoragem indicaram uma menor *pseudofilia EpsH* contra *Vibrio Cholera* (PDB: 2QV8) e *M. Tuberculosis DHFR* (PDB: IDF7) sendo estes os possíveis alvos para os compostos. As estruturas 101 (-7,91 kcal/mol), 102 (-7.53 kcal/mol) e 103 (-7.56 kcal/mol) apresentaram as melhores energias de interações e também apresentaram os melhores valores relacionados a inibição dos testes biológicos. Dentre estes o composto 101 apresentou a menor energia de complexação no sítio de ligação, porém não muito distante dos valores das estruturas 102 e 103. Estes compostos apresentaram interações com resíduos de aminoácidos cruciais no sítio de ligação, sendo eles, Leu65, Ser66, Ile14, Asp19, Thr46, Ile94 e Ser49, todos relacionados a ligações de hidrogênio (Figura 44). <sup>72</sup>



**Figura 44:** Estrutura do composto 102 em 2D ancorada no sítio de ligação da *M. Tuberculosis* DHFR.

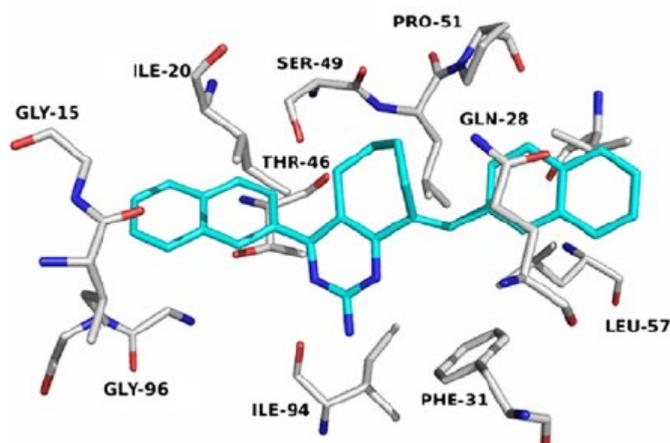
A análise microbiológica mostrou que a função de retirada de elétrons do grupo fenila substituída em C-4 expôs atividade antimicrobiana significativa contra *S. aureus*, *V. cholerae*, *S. typhi*, *K. pneumoniae*, *A. flavus*, *C. albicans*, *Mucor* e *Candida 6* com um valor de MIC de 6,25 µg/mL. Em conclusão, pode-se analisar que os compostos sintetizados contendo os derivados de aminopirimidinas podem atuar como bons agentes antituberculares, além de serem bons agentes antimicrobianos, apontados nos estudos biológicos. Portanto, é plausível afirmar que os estudos de docking ampliaram o escopo dessas moléculas a fim de desenvolver uma nova classe de agentes antituberculosos.<sup>72</sup>

Uma nova série de compostos precursores (Cicloalcanonas) para a ciclocondensação de novas aminopirimidinas também foi estudada a fim de se obter resultados contra cepa *Mycobacterium tuberculosis H<sub>37</sub>Rv* e as enzimas  $\alpha$ -glucosidase e glicogênio fosforilase responsáveis pelas doenças de tuberculose e diabetes, respectivamente. A síntese dos compostos alvo se deu de maneira simples, envolvendo a reação de diferentes bis-benzilideno ciclohexanonas e bis-benzilideno cicloheptanonas com cloridrato de guanidina na presença de NaH em DMF como solvente.<sup>73</sup>



**Figura 45:** Ciclocondensação de aminopirimidinas a partir de cicloalcanonas.

Os estudos de docking mostraram que dentre as aminopirimidinas sintetizadas, o composto 104, apresentou a melhor interação contra as células de *M. Tuberculosis DHFR* (PDB: IDF7). As interações formadas apresentaram resíduos de Phe31 particularmente importantes, envolvidos em interações  $\pi$ - $\pi$  com o anel aromático (Figura 46).<sup>73</sup>



**Figura 46:** Interações formadas no sítio de ligação com o composto 104.

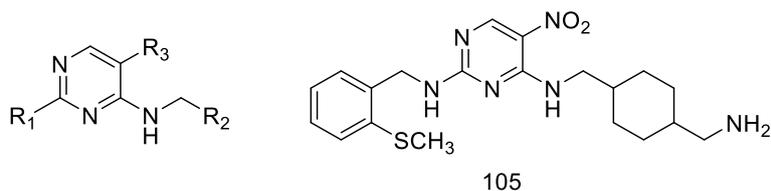
Foram sintetizados 19 compostos derivados de 2-aminopirimidinas e dentre eles 7 apresentaram resultados eficientes contra a cepa *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* com o resultado de MIC variando de 12.5 a 3.12  $\mu\text{g/mL}$ . O composto 104 conduziu à inibição do crescimento de 58% da bactéria intracelular em sua MIC de 3,12  $\mu\text{g/mL}$  em comparação com a droga padrão INH com redução de 99% no crescimento da bactéria. As aminopirimidinas também foram testadas quanto as células para as enzimas  $\alpha$ -glucosidase e glicogênio fosforilase. Dentre os compostos sintetizados, 15 apresentaram boas inibições

chegando a diminuir o crescimento celular em 72%. O Composto 104 apresentou bons valores de inibição para essas enzimas. <sup>73</sup>

A análise comparativa dos dados de docking e os estudos *in vitro* indicaram que estes compostos podem ser usados para o projeto de novos inibidores com alto grau de confiança. <sup>73</sup>

Outro estudo envolvendo aminopirimidinas mostrou que com estudos computacionais pode-se propor a melhor posição para interação no sítio de ligação além de explorar as interações com os resíduos de aminoácidos do receptor. <sup>74</sup>

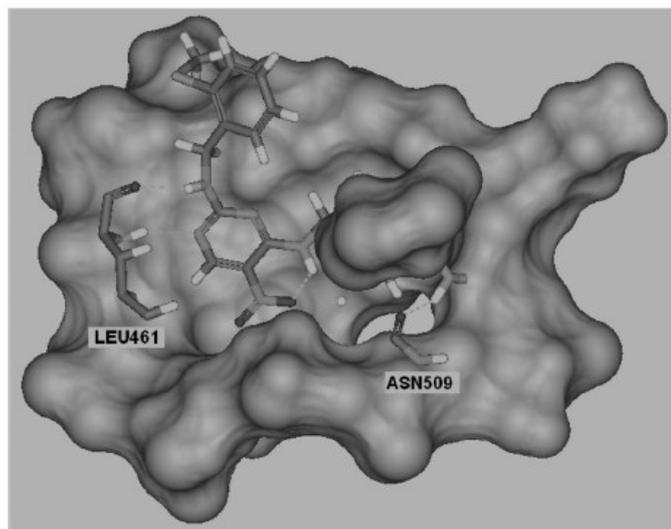
Nesta pesquisa foi realizada a análise 3D-QSAR em um conjunto de 56 aminopirimidinas (Figura 47) inibidoras de proteínas quinases (PKC) utilizando o alinhamento baseado em encaixe. O melhor modelo 3D-QSAR exibiu o maior valor de  $Q^2$  (0,825) e também apresentou altos valores de  $R^2$  (0,937),  $F$  (184,600) e baixo SD (0,240). <sup>74</sup>



**Figura 47:** Esqueleto das aminopirimidinas analisadas e estrutura do composto 105.

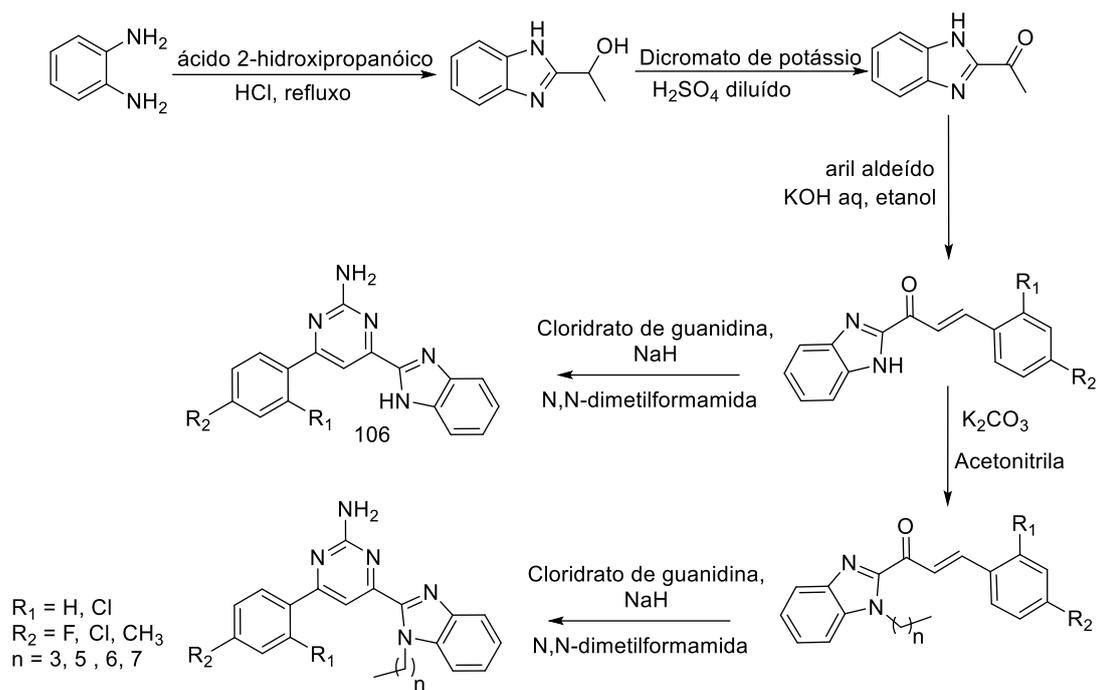
Para a simulação de ancoragem, a estrutura da proteína foi coletada no banco de dados *Protein Data Bank* sob o código 1XJD. Os resultados da análise mostraram que cada molécula exibia pelo menos duas ligações de hidrogênio com os resíduos de aminoácidos Leu461 e Asn509 relativamente importantes presentes no sítio de ligação da proteína. As moléculas também exibiram interações adicionais de ligação de hidrogênio com outros resíduos de aminoácidos como: Lys388, Glu459, Asp508 e Asp522. Na figura 48, esta representada a molécula 105, que se estabeleceu fortemente no sítio de ligação formando uma rede de interações de ligações de hidrogênio, dentre estas uma entre o grupamento NH e a carbonila do resíduo de Leu461 (NH-CO), entre o N do ligante e o grupamento NH do resíduo de Leu461 e a terceira ligação, entre

o NH do ligante e a carbonila do resíduo de Asn509. A molécula também se ajustou firmemente na bolsa hidrofóbica que consiste nos resíduos de aminoácidos de Leu386, Val394, Leu396, Ala407, Thr442, Met458, Leu461, Gly464, Leu511 e Ala521.<sup>74</sup> Todas as análises produzidas trouxeram informações preciosas que podem ser utilizadas para o design de novas moléculas que podem ser exploradas como novos agentes terapêuticos no tratamento de várias doenças.<sup>74</sup>



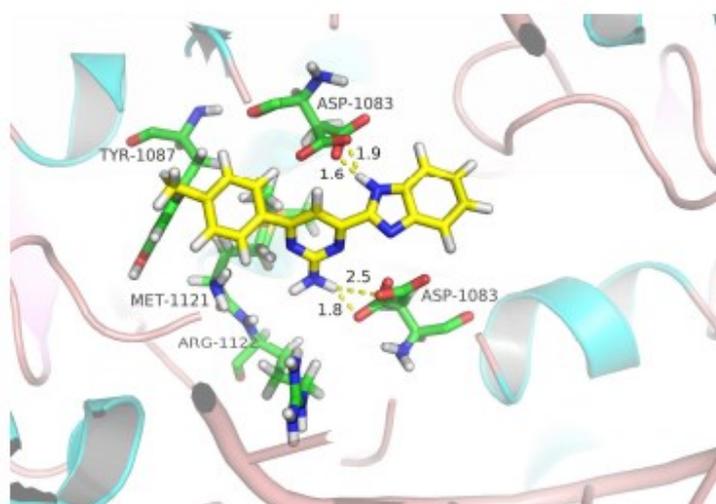
**Figura 48:** Orientação e padrão de ligação do ligante 105 com os resíduos de aminoácidos presentes no sítio de ligação.

Alternativamente, outra série de novas aminopirimidinas substituídas com heterociclos, neste caso os benzimidazóis, foram sintetizadas para testes como agentes potencialmente antimicrobianos. Após o preparo de chalconas benzimidazólicas e posterior ciclocondensação de aminopirimidinas (Figura 49), foi realizada a avaliação bioativa *in vitro* de alguns dos compostos-alvo, os quais exerceram boa atividade antibacteriana e antifúngica em comparação com os fármacos de referência. Assim, o composto 106d inibi o crescimento de *A. flavus* e *E. coli* com valores de MIC de 1,1 e 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectivamente. A molécula ativa 106d ( $R_1$ : H,  $R_2$ :  $\text{CH}_3$ ) apresentou baixa toxicidade celular, além disso, o composto foi capaz de regular beneficemente a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS).<sup>75</sup>



**Figura 49:** Síntese de novos híbridos aminopirimidinil-benzimidazóis.

Estudo de ancoragem molecular revelou que o composto 106d poderia se ligar com a DNA girase pela formação de ligações de hidrogênio. Os dados da estrutura cristalina (complexo de DNA girase) foram obtidos a partir do banco de dados de proteínas (código PDB: 2XCS), que foi racionalizado para investigar o mecanismo bacteriano. A interação do composto 106d pode ser mostrada na figura 50 com o receptor de DNA girase. O grupo NH do anel benzimidazol está próximo ao resíduo de Asp1083 da girase através de pontes de hidrogênio com uma distância de 1,6 e 1,9 Å, respectivamente. O composto 106d (Figura 50) também pode formar ligações de hidrogênio com o resíduo Asp1083 através do átomo de hidrogênio do grupo NH<sub>2</sub> que revelou que os grupos NH e NH<sub>2</sub> desempenharam um papel importante na atividade biológica. Além disso, pode-se notar interações eletrostáticas entre o fragmento aromático do composto 70d e os resíduos Arg1122, Met1121, Ala1120, Tyr1087 e Asp1083 no DNA girase.<sup>75</sup>

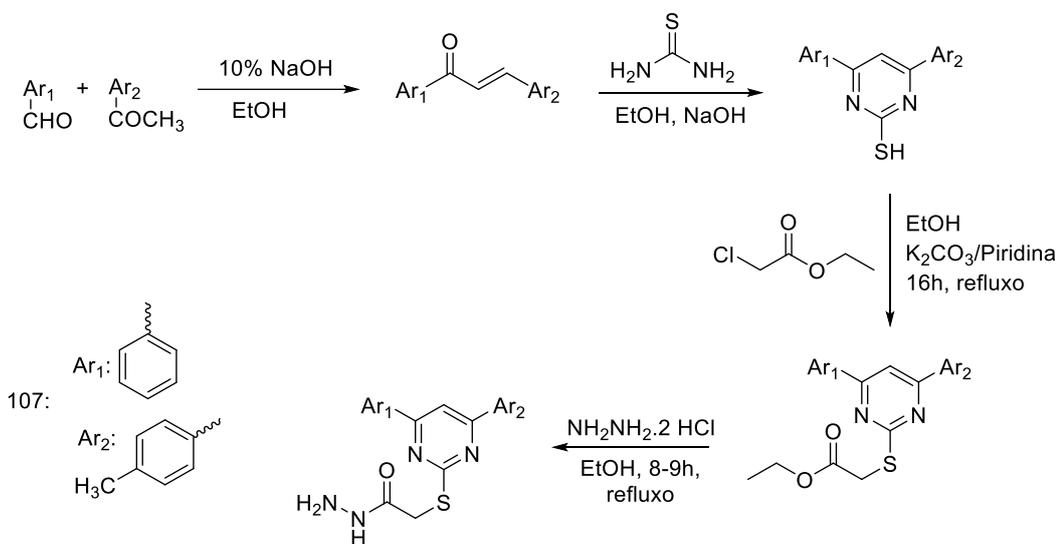


**Figura 50:** Conformação tridimensional para o composto 106d ancorado no DNA girase.

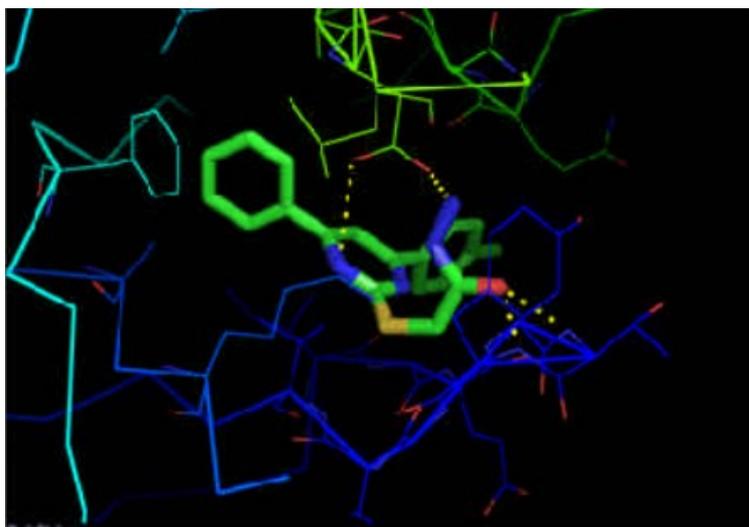
A exploração preliminar para o mecanismo antimicrobiano revelou que o composto 106d poderia efetivamente intercalar-se no DNA para formar um complexo supramolecular estável, o qual poderia bloquear adicionalmente a replicação do DNA para exercer as bioatividades.<sup>75</sup>

A síntese de núcleos pirimidínicos se tornou bastante peculiar tendo em si uma grande variabilidade que pode ser utilizada para demasiadas funções farmacológicas. Núcleos pirimidínicos derivados de chalconas são bem reportados pela literatura, mas a ciclocondensação derivada da adição de amidinas que torna a síntese deste núcleo vantajosa.

Visando à formação de núcleos pirimidínicos contendo o grupamento enxofre, foi feita a síntese utilizando chalconas como precursores, reagidas com tioureia que posteriormente se transformariam em pirimidintioesteres após sofrerem reação com cloroacetato de etila em meio etanólico. Nesta reação foi adicionado ainda um grupamento amina a partir do cloridrato de hidrazina (Figura 51). Neste estudo foi realizada a síntese de 10 novos derivados pirimidínicos que foram submetidos a estudos computacionais para a proteína quinase 2 (PDB:1GII) responsável pelo câncer de mama. Os resultados mostraram que todas as estruturas apresentaram melhores valores de energia em comparação com o fármaco controle (6-mercaptopurina) utilizado, porém a estrutura 107 (Figura 52) apresentou a melhor energia de complexação no sitio de ligação com o valor de -10,0084 kcal/mol possuindo quatro ligações de hidrogênio no respectivo sitio.<sup>76</sup>



**Figura 51:** Rota sintética para formação das tioaminopirimidinas.

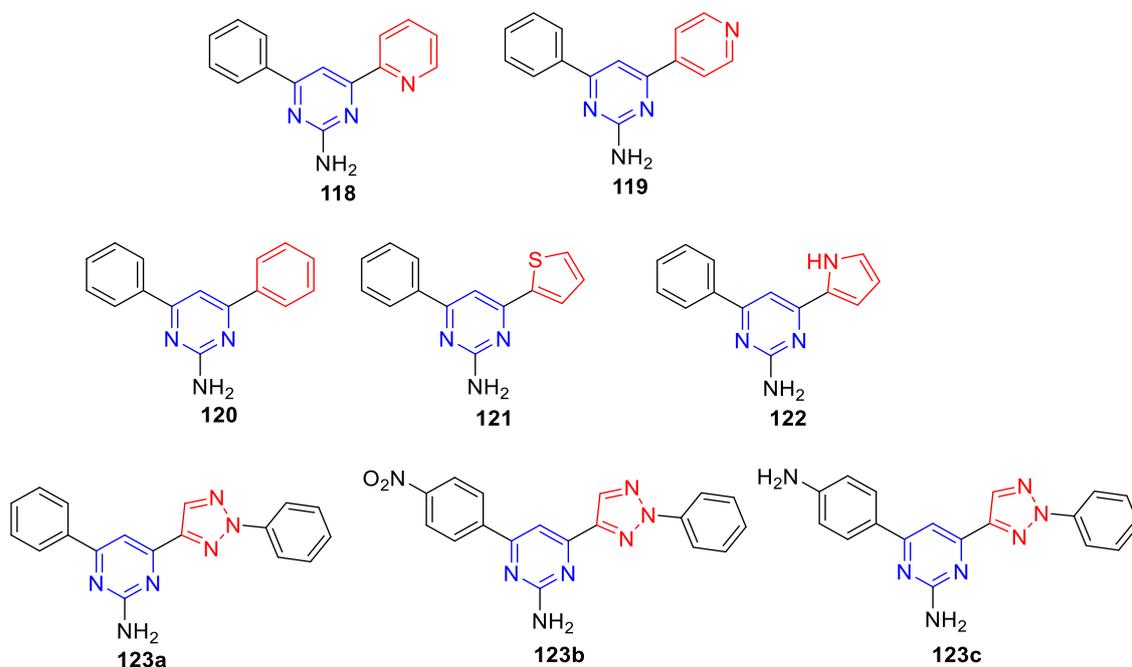


**Figura 52:** Estrutura da Pirimidina 107 ancorada no sítio de ligação.

Como foi reportado, várias estruturas contendo núcleos com pirimidinas são de relevada importância para síntese, pois podem carregar em sua estrutura uma variabilidade de possíveis conformações contendo heterociclos, além das possíveis atividades relacionadas com cada uma dessas estruturas.

### 3 Objetivos

O presente trabalho teve como objetivo a síntese e caracterização por técnicas espectroscópicas de novas pirimidinas substituídas em C<sub>2</sub> por um grupamento amina, em C<sub>4</sub> por um grupo fenila ou fenila *p*-substituída e em C<sub>6</sub> por um grupo carbo/heterociclo aromático, a fim de se avaliar o sinergismo do núcleo pirimidínico com os demais heterociclos mostrados na figura 41. A introdução da fenila também no C<sub>6</sub> servirá para avaliar a importância dos diferentes heterociclos associados a estrutura da aminopirimidinas. Cabe destacar que tais moléculas serão testadas em diversas linhagens de câncer humano a fim de avaliar a sua citotoxicidade.



**Figura 53:** Estruturas das novas 2-amino-4-fenil-pirimidinas substituídas 118-123.

## 4 Materiais e Métodos

### 4.1 Ancoragem Molecular (Docking)

O estudo de ancoragem molecular foi realizado utilizando o software gratuito AutoDock Vina<sup>77</sup> com as proteínas COX-2<sup>78</sup>, Sars-CoV<sup>79</sup> e B-Raf<sup>80</sup> obtidas no *Protein Data Bank* (PDB) sob os códigos 1CX2, 1UK4 e 3OG7,

respectivamente. As estruturas tridimensionais das substâncias foram obtidas com o software Chem3D, do pacote ChemOffice. Inicialmente os ligantes cristalográficos foram separados da proteína conforme descrito na literatura.<sup>70</sup> Em seguida, uma caixa (*grid box*) com dimensões 12x10x10 Å e coordenadas, x =23,776, y =21,575 e z =15,436 foi criada para a proteína COX-2; 12x12x12 Å e coordenadas x =71,957 , y =0,097 e z =5,016 para a proteína Sars-CoV; e 11x10x10 Å com coordenadas x = 2,643 y = -2,280 e z = -19,403 para a proteína B-Raf, todas centradas nos respectivos ligantes, foram criadas para cobrir o sítio de ligação das proteínas. Assim, o ligante cristalográfico de cada proteína foi reancorado (*redocking*) no respectivo receptor, a fim de validar a eficiência dos cálculos de ancoragem. Na sequência, após otimização estrutural de todos os compostos sintetizados, do fármaco controle e da validação da metodologia, estudos de ancoragem foram realizados com as proteínas-alvo, obtendo como resultado as superposições dos ligantes nos sítios de ligação e as respectivas energias de interação ligante/receptor e podem ser visualizadas pelo *software DS Visualizer 2017*.<sup>77</sup>

## 4.2 Materiais

Os reagentes utilizados neste trabalho foram: benzaldeído (Vetec) 2-piridinocarboxaldeído (Aldrich), 4-piridinocarboxaldeído (Aldrich), 2-tiofenocarboxaldeído (Loba Chemie), 2-pirrolcarboxaldeído (TCI), Fenilidrazina (Vetec), Hidróxido de sódio (Vetec), ácido acético P.A. (Vetec), ácido sulfúrico P.A. (Fmaia), ácido *p*-toluenossulfônico (Vetec), D-(+)-glicose (Vetec), Acetofenona (Neon), Hidroclorato de guanidina (Sigma), *p*-nitroacetofenona (Aldrich), *p*-aminoacetofenona (Agros Organics) periodato de sódio (Dinâmica), sulfato de cobre (II) pentaidratado (Synth) e trietilamina (Dinâmica). A maioria dos reagentes foram utilizados sem purificação prévia, exceto benzaldeído, 2-piridinocarboxaldeído e 4-piridinocarboxaldeído que foram purificados por uma extração ácido-base. Os solventes utilizados foram: água destilada, metanol P. A. (Vetec), etanol absoluto P. A. (Vetec), hexano P. A. (Vetec), acetato de etila P.A. (Vetec), diclorometano (Vetec).

## **4.3 Métodos**

### **4.3.1 Cromatografia em Camada Fina (CCF)**

As análises de cromatografia em camada fina foram realizadas utilizando cromatofolhas de alumínio recobertas com sílica gel UV254 (250 µm, 20x20 cm). As amostras foram diluídas em um solvente de escolha e aplicadas sobre a placa com auxílio de um capilar de vidro. Sua revelação foi efetuada por exposição à luz ultravioleta (250 e 300 nm) ou com uso de um relevador como solução ácida de vanilina sob aquecimento.

### **4.3.2 Pontos de Fusão**

Para determinação do ponto de fusão dos materiais de partida, intermediários e produtos finais foi utilizado um equipamento digital Fisatom 430D e estão apresentados sem correção.

### **4.3.3 Espectroscopia de Infravermelho (IV)**

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectroscópio Perkin Elmer *Spectrum 400* utilizando como parâmetros 16 scans (varreduras) e resolução de comprimento de 4 cm<sup>-1</sup>. Os espectros foram obtidos em uma das duas configurações: a primeira em pastilhas de KBr ou em modo de Reflectância Total Atenuada (ATR) com cristal horizontal de seleneto de zinco (ZnSe).

### **4.3.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C)**

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>hidrogênio e carbono<sup>13</sup> dos materiais de partida, intermediários e produtos finais foram obtidos em um espectrômetro Varian 400 MHz com sonda Broadband 1H/X/D de 5 mm. Os deslocamentos químicos (δ) são reportados em partes por milhão (ppm) referentes ao padrão interno (TMS) ou ao sinal do próprio solvente. Foram utilizados como solventes CDCl<sub>3</sub> (CIL, 99,8%), DMSO-d<sub>6</sub> (Sigma-Aldrich, 99,9%).

#### 4.3.5 Espectrometria de Massas

Os espectros de massa foram registrados em espectrômetro de massa de alta resolução e precisão (modelo 9.4 T Solarix, Bruker Daltonics), operados em ambos os modos de ionização: ionização por eletrospray positiva e negativa com espectrometria de massa por ressonância cíclotron de conversão de Fourier, ESI (+) e ESI (-) - Os espectros de FT-ICR MS foram adquiridos com poder de resolução de  $m / \Delta m_{50\%}$  ca. 500000, em que  $\Delta m_{50\%}$  é a largura total do pico a uma altura máxima do meio-pico de  $m / z$  400 e uma precisão da massa  $<1$  ppm. Ele fornece uma atribuição de fórmula molecular inequívoca para íons moleculares carregados individualmente como valores  $[M - H]^+$  ou  $[M + H]^-$  e DBE (equivalentes de ligação dupla).

#### 4.3.6 Difração de Raio-X (DRX)

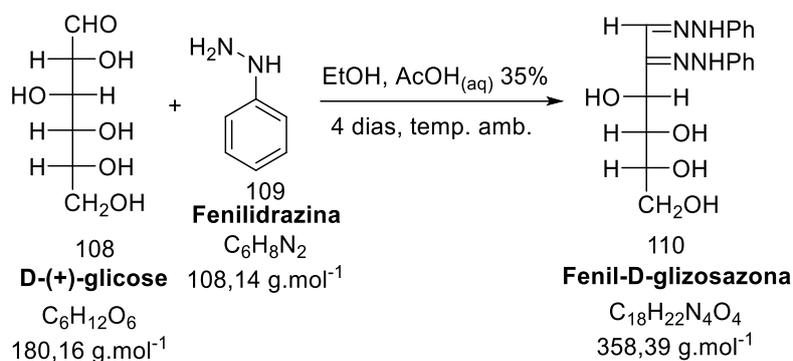
Os experimentos de difração de raios X foram realizados no difratômetro Oxford-Diffraction GEMINI usando monocromador de grafite com uma fonte de radiação de  $MoK\alpha$  ( $\lambda = 0,7107 \text{ \AA}$ ) ou radiação de  $CuK\alpha$  ( $\lambda = 1,542 \text{ \AA}$ ) usando espelho monocromador. A temperatura foi controlada utilizando-se o equipamento Oxford Cryojet com precisão de  $\pm 2$  K. O equipamento de difração é equipado com um detector de área do tipo CCD. A integração dos dados foi realizada utilizando-se o pacote CrysAlis.<sup>81</sup> Os parâmetros finais de células unitárias foram ajustados utilizando-se todas as reflexões observadas. Correção de absorção analítica das intensidades difratadas foram realizadas utilizando o pacote CrysAlis e correção analítica por faces.<sup>82</sup> O programa XPREP60 foi utilizado na redução dos dados e na identificação dos grupos de espaço. Todas as estruturas foram resolvidas por método direto usando o programa SHELXS.<sup>83</sup> Para cada composto, as posições de todos os átomos puderam ser determinadas inequivocamente por mapas de diferença de Fourier sucessivos. Refinamentos foram realizados usando o programa Olex2 – 1.2 onde todos os átomos foram refinados anisotropicamente, exceto os átomos de hidrogênio ou quando relatado.<sup>84</sup>

### 4.3.7 Reator de micro-ondas

A reação em micro-ondas foi realizada no reator Discover SP da CEM, que opera a uma frequência de 2,45 GHz e potência máxima de 300 W. O equipamento pode realizar reações em temperaturas variando de -80 até 300°C e pressão máxima de 300 psi.

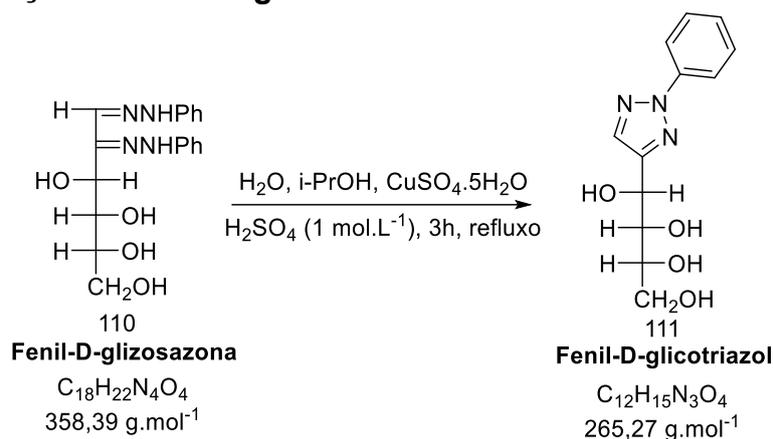
## 5 Procedimentos Experimentais

### 5.1 Preparação de Fenil-D-glicosazona



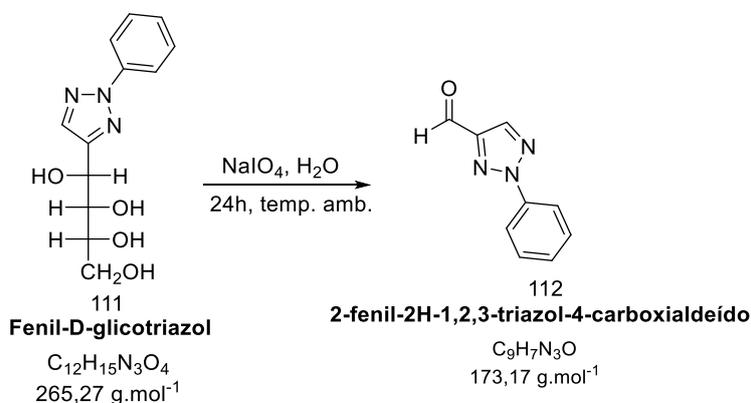
Em um balão de fundo redondo de 250 mL, adicionou-se 9,8738 g de D-(+)-glicose (0,055 mol) e 90 mL de uma solução de ácido acético em água 35% (v/v), agitou-se essa mistura até sua completa solubilização. Em seguida, adicionou-se 17 mL de fenilidrazina (0,17 mol) e 90 mL de etanol P.A. A mistura reacional foi mantida sob agitação constante por 4 dias. O precipitado formado foi filtrado em funil de Buchner e lavado com água gelada em abundância, fornecendo um sólido amarelo com intervalo de fusão 206-207°C (lit. 206-207°C)<sup>85,86</sup> e 61% de rendimento.

### 5.1.1 Preparação de Fenil-D-glicotriazol



Em um balão de fundo redondo de 1L adicionou-se 4,0392 g de fenil-D-glicosazona (0,011 mol), 10 mL de uma solução aquosa 1 mol.L<sup>-1</sup> de ácido sulfúrico, 360 mL de água destilada, 7,8510 g de sulfato de cobre pentaidratado (0,031 mol) e 240 mL de isopropanol. Essa mistura foi mantida sob agitação e refluxo por 3 horas, quando se pode observar a formação de um precipitado violeta. O conteúdo do balão foi filtrado à quente para remoção do sólido supracitado enquanto o líquido verde filtrado foi evaporado à pressão reduzida até que seu volume atingisse, aproximadamente, 150 mL. O filtrado foi deixado na geladeira por uma noite para favorecer o processo de precipitação do sólido de interesse que foi então filtrado a vácuo e lavado com água gelada, originando um sólido bege com intervalo de fusão igual a 194-196°C (lit. 195-196°C)<sup>85,86</sup>. O rendimento obtido nessa reação foi de 42%.

### 5.1.2 Preparação de 2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxialdeído



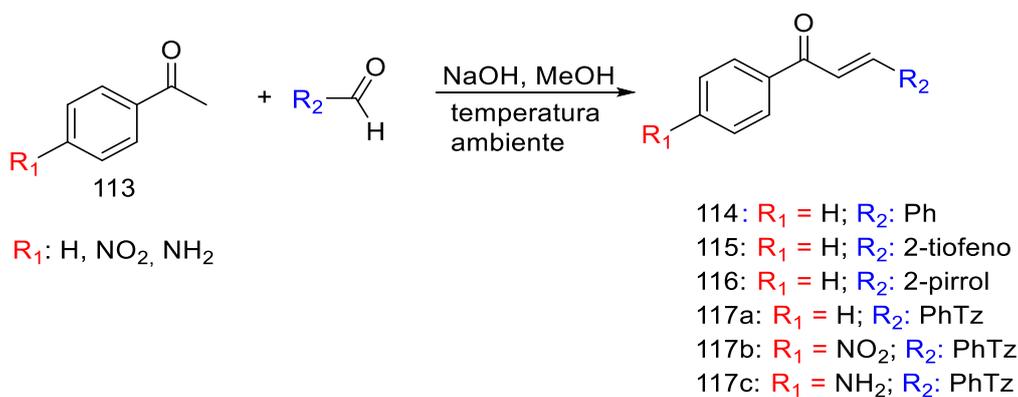
Em um balão de fundo redondo de 125 mL foram adicionados 0,5025 g de fenil-D-glicotriazol (0,0019 mol), 1,470 g de periodato de sódio (0,0069 mol,

dissolvido em 10 mL de água) e 50 mL de água. A suspensão formada foi agitada por 24h e o sólido presente no balão foi filtrado a vácuo e lavado com água gelada. Esse processo forneceu um sólido bege que fundiu no intervalo de 64-65°C (lit. 65-66°C)<sup>85,86</sup>, com rendimento igual a 91%.

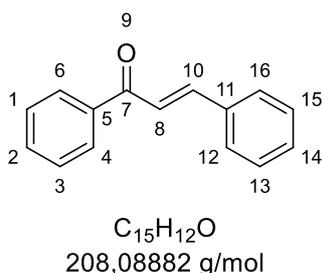
**IV** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2863 (C-H<sub>aldeído</sub>); 1698 (C=O); 1596 (C=N); 1315 (C-N).

**RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 10,22 (1H, s, H1), 8,26 (1H, s, H8), 8,16 - 8,14 (2H, m, H10 e H14), 7,52 – 7,43 (2H, m, H11 e H13), 7,45 – 7,43 (1H, m, H12).

## 5.2 Metodologia Geral para o preparo das chalconas



A um balão de fundo redondo de 5 mL foram adicionados 0,031 mL de uma solução aquosa de NaOH 10% (m/m), 3 mL de metanol e 1 mmol do respectivo aldeído (R<sub>2</sub>). Essa mistura foi mantida sob agitação a baixa temperatura (0-10°C) enquanto se adicionou, lentamente, 1 mmol da respectiva cetona (R<sub>1</sub>). Ao término da adição, o banho de gelo foi retirado e a mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente. Ao término da reação, a reação foi vertida em gelo e o sólido formado foi filtrado e lavado com água gelada.

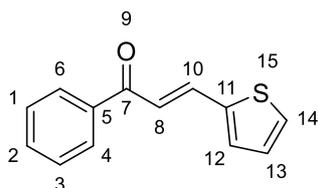


**2-propen-1-ona (114):** sólido branco, 90% de rendimento, intervalo de fusão: 56-58°C (lit: 56-58°C).<sup>87</sup>

**IV** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3080 (Ph); 1661 (C=O); 1574(C=C); 976 (C-H ar).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** δ 8.04 – 8.01 (m, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.67 – 7.63 (m, *J* = 5.5, 3.5 Hz, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.52 – 7.49 (m, *J* = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 3.4, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H).

**ESI (+) FT-ICR MS:** Dímero [2M + Na]<sup>+</sup> exp = 439,16681; calc = 439,16740.



C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>OS  
214,0452 g.mol<sup>-1</sup>

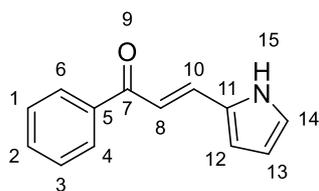
**1-fenil-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona (115):** sólido amarelado, 89,45% de rendimento, intervalo de fusão: 54-56°C (lit: 60°C).<sup>88</sup>

**IV (ATR, cm-1):** 1656 (C=O); 1585(C=C); 688 (CH- S ar).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.99 (2H, m, *J* = 11.5), 7.93 (1H, d, *J* = 15.3), 7.56 (1H, tt, *J* = 17.3), 7.48 (2H, m), 7.40 (1H, d, *J* = 5.1), 7.35 (1H, d, *J* = 3.6), 7.32 (1H, d, *J* = 15.3), 7.08 (1H, dd, *J* = 8.7).

**RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 189.15, 140.10, 137.91, 137.21, 133.51, 133.34, 130.95, 129.25, 129.18, 128.77, 120.79.

**ESI (+) FT-ICR MS:** [M + Na]<sup>+</sup> exp = 237,03450; calc = 237,03446. Dímero [2M + Na]<sup>+</sup> exp = 451,07964; calc = 451,08024.



C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO  
197,0841 g.mol<sup>-1</sup>

**1-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)prop-2-en-1-ona (116):**

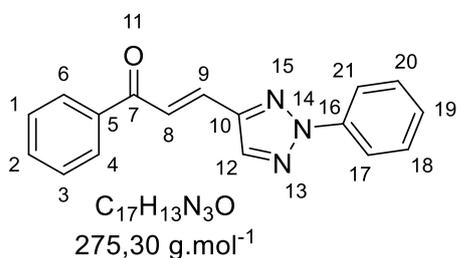
sólido amarelo, 89,45% de rendimento, intervalo de fusão: 134-136°C (lit: 136°C).<sup>89</sup>

**IV (ATR, cm-1):** 3255 (N-H), 1649 (C=O); 1585(C=C); 1238 (CH- N ar).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 11.59 (s, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.64 – 7.62 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.50 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 3.3 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 188.27, 138.13, 134.12, 132.40, 128.94, 128.56, 127.74, 124.13, 116.23, 114.42, 110.44.

**ESI (+) FT-ICR MS:**  $[M + H]^+$  exp = 198,09131; calc = 198,09134. Dímero  $[2M + Na]^+$  exp = 417,15736; calc = 417,15735.



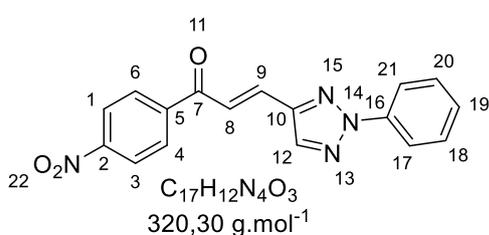
**1-fenil-3-(2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)prop-2-en-1-ona (117a):** sólido bege 93% de rendimento, intervalo de fusão: 131-133°C. (lit. 130-132°C).<sup>86</sup>

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 1662 (C=O); 1503, 1595 (C=C); 1605 (C=N); 1261 (C-N).

**RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm):** 7,45 (1H, m, H19); 7,58 (4H, m, H1, H3, H18 e H20); 7,68 (1H, m, H2); 7,73 (1H, d, J = 15,8, H8); 8,05 (2H, m, H4 e H6); 8,08 (1H, d, J = 15,8, H9); 8,13 (2H, m, H17 e H21); 8,72 (1H, s, H12).

**RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 189.22, 146.19, 139.24, 137.43, 136.94, 133.95, 131.66, 130.24, 129.36, 128.99, 128.73, 126.24, 119.08

**ESI (+) FT-ICR MS:**  $[M+H]^+$  exp = 276.11316 m/z, calc = 276.11316 m/z; Dímero  $[2M + Na]^+$  exp = 573.20102 m/z, calc = 573.20095 m/z



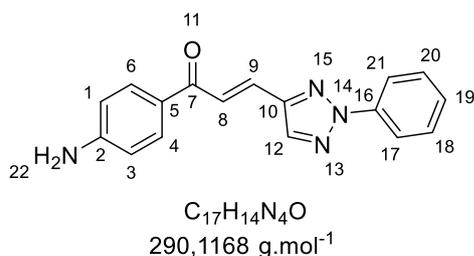
**1-(4-nitrofenil)-3-(2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)prop-2-em-1-ona (117b):** sólido alaranjado, 67% de rendimento, intervalo de fusão: 201-203°C. (lit. 203-205°C).<sup>86</sup>

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 1663 (C=O); 1522, 1593 (C=C); 1612 (C=N); 1257 (C-N).

**RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):** 7,45 (1H, m, H19); 7,58 (2H, m, H18 e H20); 7,77 (1H, d, J = 15,8, H9); 8,05 (2H, m, H17 e H21); 8,07 (1H, d, J = 15,8, H8); 8,35 (4H, m, H1, H3, H4 e H6); 8,72 (1H, s, H12).

**RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 188.60, 150.45, 145.95, 142.19, 139.21, 137.27, 133.02, 130.38, 130.30, 128.87, 126.00, 124.43, 119.14.

**ESI (+) FT-ICR MS:**  $[M - H]^+$  exp = 365.08914 m/z, calc = 365.08914 m/z; Dímero  $[2M - H]^+$  exp = 685.17993 m/z, calc = 685.18008 m/z



**1-(4-aminofenil)-3-(2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)prop-2-em-1-ona (117c):** sólido amarelo, 45% de rendimento, intervalo de fusão: 191-193°C.

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3427, 3338, 3210, 3059, 1658, 1597, 1557, 1181, 830 1663 (C=O); 1522, 1593 (C=C); 1612 (C=N); 1257 (C-N).

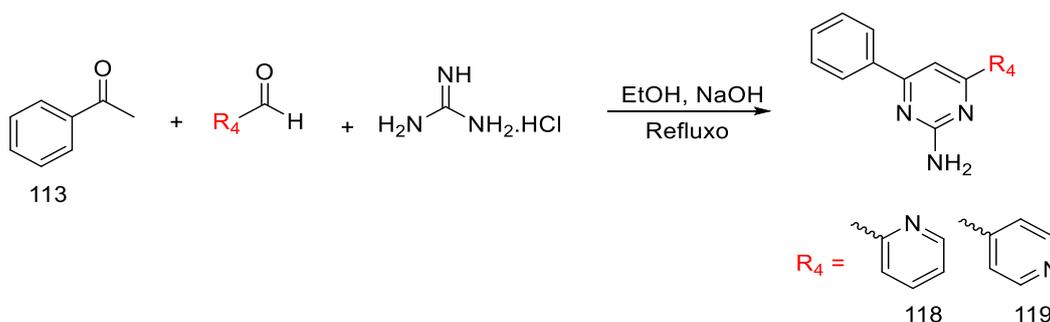
**RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm):** 8.66 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.22 (s, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 185.53, 154.69, 146.68, 139.31, 136.49, 131.68, 130.23, 129.07, 128.55, 126.85, 125.19, 118.99, 113.24.

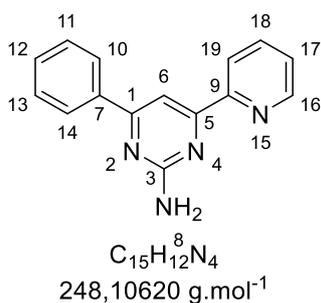
**ESI (+) FT-ICR MS:** [M+H]<sup>+</sup> exp = 291.12409 m/z, calc = 291.12404 m/z; Dímero [2M + Na]<sup>+</sup> exp = 603.22296 m/z, calc = 603.22274 m/z

## 6 Metodologia geral para o preparo das pirimidinas (118-123)

### 6.1 Método A (118-119)



Em um balão de fundo redondo adicionou-se 5 mL de etanol, 4 mmol de NaOH e 1 mmol do aldeído (R<sub>4</sub>). Essa mistura foi mantida sob agitação até a solubilização do NaOH. Após solubilização, a reação foi colocada em banho de gelo (0-10°C) e adicionou-se, lentamente, 1 mmol da respectiva cetona (Acetofenona (87)). Ao término da adição da cetona, foi adicionado 3 mmol de cloridrato de guanidina e logo após elevou-se a temperatura até o refluxo do solvente (aproximadamente 80°C). Findada a reação, verificada por CCF, o solvente foi rotaevaporado e o sólido resultante recristalizado em etanol.



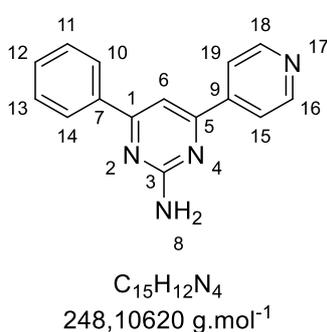
**4-fenil-6-(piridin-2-il)pirimidin-2-amina (118):** Sólido amarelo, 40%, P.F: 140-142°C (lit: 166°C).<sup>90</sup>

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3326, 3205 (N-H); 1639, 1360(Py); 1543 (C=N); 1230 (C-N).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.75 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.41 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 2.8, 1.7 Hz, 1H), 7.86 (tt, *J* = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 4H), 7.41 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ ppm: 166.36, 164.67, 163.01, 154.34, 149.47, 137.01, 136.37, 130.72, 128.72, 127.30, 125.11, 121.70, 104.42.

**ESI (+) FT-ICR MS:** [M + Na]<sup>+</sup> exp = 271,09536; calc = 271,09542. Dímero [2M + Na]<sup>+</sup> exp = 519,20107; calc = 519,20154.



**4-fenil-6-(piridin-4-il)pirimidin-2-amina (119):** Sólido Branco, 30%, Pf: 179-180°C (lit: 176-178°C).<sup>91</sup>

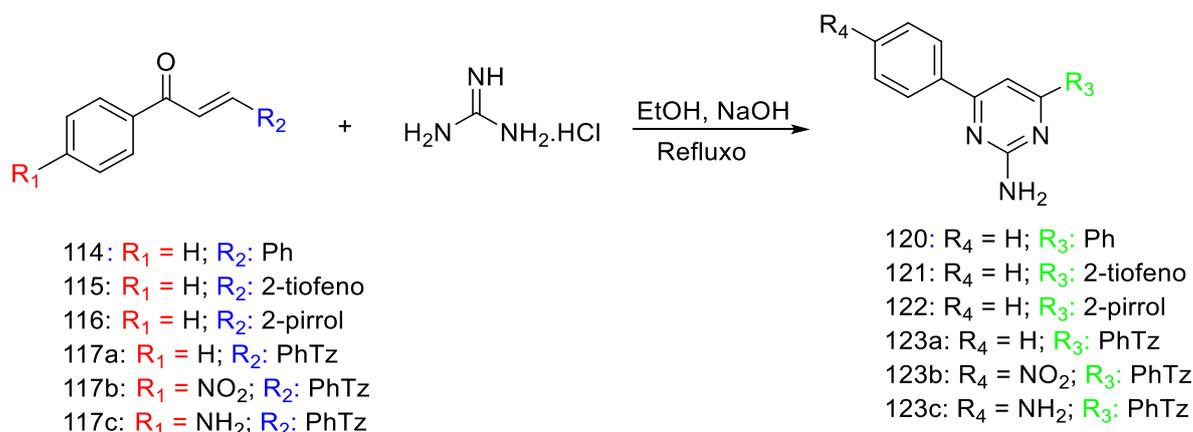
**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3491, 3312, 3186 (N-H); 1630, 1359(Py); 1561 (C=N); 1214 (C-N).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ 8.76 (dd, *J* = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 8.24 (dt, *J* = 7.6, 3.3 Hz, 2H), 8.15 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 3H), 6.91 (s, 2H).

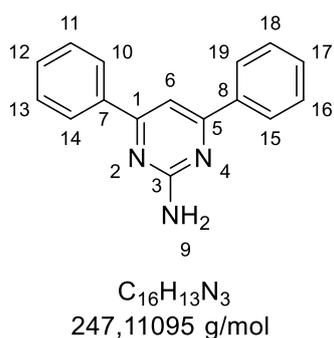
**RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ ppm: 165.99, 164.54, 163.06, 150.74, 144.95, 137.38, 131.15, 129.09, 127.48, 121.43, 102.84.

**ESI (+) FT-ICR MS:** [M + H]<sup>+</sup> exp = 249,1135; calc = 249,1134.

## 6.2 Método B (120-123)



Em um balão de fundo redondo adicionou-se 5 mL de etanol, 1,5 mmol de cloridrato de guanidínio e 4 mmol de NaOH. Essa mistura foi mantida sob agitação até a solubilização do NaOH, adicionando-se, em seguida, 1 mmol da chalcona correspondente e elevando a temperatura até o refluxo do solvente (aproximadamente 80°C). O curso reacional foi monitorado por CCF e o término da reação foi verificado após o consumo do reagente limitante. A reação foi concentrada sob pressão reduzida, solubilizada em diclorometano e filtrada em sílica com uma proporção de solvente de 95:5 hexano em acetato de etila ou recristalizada em etanol.



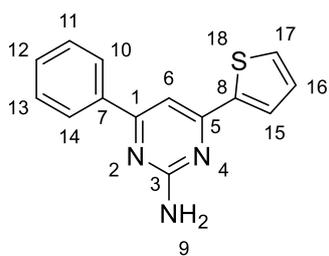
**4,6-difenil-pirimidin-2-amina (120):** Sólido branco, rendimento de 70%, intervalo de fusão: 118-120°C (lit:118-119°C).<sup>92</sup>

**IV (ATR,  $cm^{-1}$ ):** 3474, 3298 (N-H); 1625, 1362(Py); 1565 (C=N); 1218 (C-N); 928, 832, 760 (C-H ar).

**RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)** 8.10 – 8.02 (m, 4H), 7.54 – 7.51 (m, 6H), 7.47 (s, 1H), 5.36 (s, 2H).

**RMN  $^{13}C$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$**  166.41, 163.52, 137.69, 130.89, 129.08, 127.43, 104.58.

**ESI (+) FT-ICR MS:**  $[M + H]^+$  exp = 249,11820; calc = 249,11822.



$C_{14}H_{11}N_3S$   
253,06737 g.mol<sup>-1</sup>

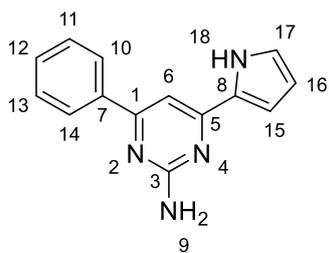
**4-fenil-6-(tiofen-3-il)pirimidin-2-amina (121):** Sólido amarelo, rendimento de 20%, intervalo de fusão: 118-120°C (lit: 114°C).<sup>89</sup>

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3327, 3210 (N-H); 1635, 1364(Py); 1561 (C=N); 1234 (C-N); 683 (CH- S ar).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) 8.22 – 8.16 (m, 2H), 8.12 (dd, *J* = 3.7, 1.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 3H), 7.23 (dd, *J* = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ ppm: 164.96, 164.14, 160.51, 143.67, 137.56, 130.94, 130.26, 129.04, 128.85, 128.36, 127.33, 100.63.

**ESI (+) FT-ICR MS:** [M + H]<sup>+</sup> exp = 254,07465; calc = 254,07464.



$C_{14}H_{12}N_4$   
236,10620 g.mol<sup>-1</sup>

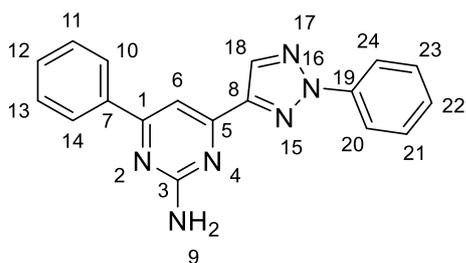
**4-fenil-6-(1H-pirrol-2-il)pirimidin-2-amina (122):** Sólido avermelhado, rendimento de 30%, intervalo de fusão: 123-125°C (lit:164°C).<sup>89</sup>

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3373, 3289 (N-H); 1649, 1370(Py); 1557 (C=N); 1254 (C-N); 833 (C-N ar).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) 11.49 (s, 1H), 8.20 – 8.08 (m, 2H), 7.62 – 7.41 (m, 4H), 7.01 – 6.98 (m, 2H), 6.40 (s, 2H), 6.21 (dd, *J* = 5.9, 2.4 Hz, 1H),

**RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ ppm: 163.89, 158.81, 137.72, 130.46, 130.31, 128.81, 126.88, 122.29, 110.90, 109.89, 99.82.

**ESI (+) FT-ICR MS:** [M + H]<sup>+</sup> exp = 237,11341; calc = 237,11347.



$C_{18}H_{14}N_6$   
314,34 g.mol<sup>-1</sup>

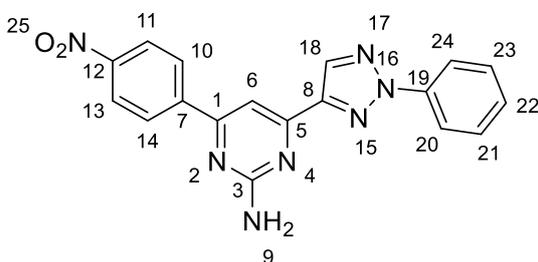
**2-amino-4-fenil-6-(2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)pirimidina (123a):** sólido amarelado, rendimento de 70%, intervalo de fusão: 207-209°C.

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3475, 3313 (N-H); 1622, 1346 (Py); 1583 (C=N); 1227 (C-N).

**RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):** 6,92 (2H, s, H9); 7,47 (1H, m, H12); 7,53 (3H, m, H21, H22 e H23); 7,61 (2H, m, H11 e H13); 7,75 (1H, s, H6); 8,13 (2H, m, H10 e H14); 8,16 (2H, m, H20 e H24); 8,59 (1H, s, H18).

**RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 165.52, 164.52, 157.70, 148.34, 139.44, 137.27, 135.87, 131.17, 130.25, 129.17, 128.76, 127.30, 119.18, 102.53.

**ESI (+) FT-ICR MS:** [M+H]<sup>+</sup> exp = 315.13524 m/z, calc = 315.13527 m/z; Dímero [2M + Na]<sup>+</sup> exp = 651.24512 m/z, calc = 651.24521 m/z



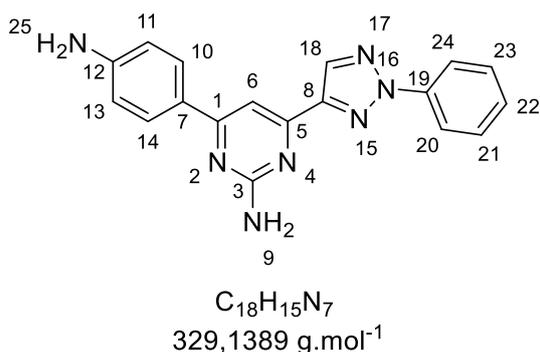
$C_{18}H_{13}N_7O_2$   
359,34 g.mol<sup>-1</sup>

**2-amino-4-(4-nitrofenil)-6-(2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)pirimidina (123b):** sólido amarelo, rendimento de 82%. Não fundiu até a temperatura de 270°C.

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3507, 3354 (N-H); 1632, 1347 (Py); 1576 (C=N); 1235 (C-N).

**RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):** 7,10 (2H, s, H9); 7,49 (1H, m, H22); 7,62 (2H, m, H21 e H23); 7,87 (1H, s, H6); 8,13 (2H, m, H20 e H24); 8,37 (2H, m, H10 e H14); 8,43 (2H, m, H11 e H13); 8,63 (1H, s, H18).

**RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 166.5, 165.8, 162.3, 152.4, 148.2, 146.1, 143.9, 139.2, 131.4, 130.4, 130.1, 123.4, 118.9, 117.9.



**2-amino-4-(4-aminofenil)-6-(2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)pirimidina (123c):** sólido amarelo, rendimento de 55%, intervalo de fusão: 260°C.

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3654, 3436, 3317, 2978 (N-H); 1632, 1346 (Py); 1585 (C=N); 1292 (C-N).

**RMN de <sup>1</sup>H (400 Hz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm): 8.56 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 6.64 (s, J = 1.9 Hz, 2H), 5.70 (s, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ ppm: 165.56, 164.29, 156.67, 152.09, 148.72, 139.49, 135.69, 130.24, 128.66, 123.89, 119.13, 113.74, 100.75

**ESI (+) FT-ICR MS:** [M+H]<sup>+</sup> exp = 330.14617 m/z, calc = 330.14617 m/z; Dímero [2M+H]<sup>+</sup> exp = 659.28532 m/z, calc = 659.28506 m/z.

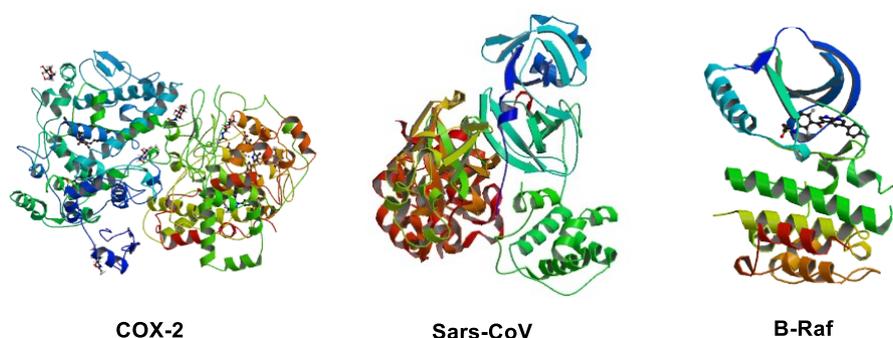
## 8 Resultados e Discussão

### 8.1 Ancoragem Molecular

A fim de avaliar o sinergismo entre o núcleo pirimidínico e dos núcleos heterocíclicos no intuito de prever acerca da atividade biológica dos compostos sintetizados, foi realizado o estudo de ancoragem molecular com o propósito de se determinar a energia de interação entre as estruturas sintetizadas e os possíveis receptores alvo. Os alvos escolhidos foram a Ciclooxygenase-2 (COX-2), Sars-CoV e B-raf, que são respectivamente, responsáveis por estímulos inflamatórios, vírus responsável pela síndrome respiratória aguda e uma via responsável pelo crescimento celular relacionado ao câncer.

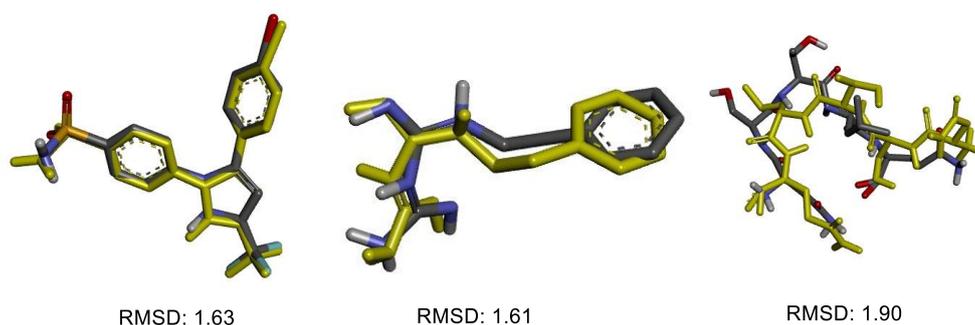
Para avaliar possíveis atividades biológicas dos compostos sintetizados foram realizados estudos computacionais por meio de Ancoragem Molecular com o *software* gratuito AutoDock Vina.

Tal estudo foi realizado utilizando as estruturas cristalinas das proteínas COX-2, Sars-CoV e B-Raf (Figura 54) e seus respectivos ligantes que foram obtidas no *Protein Data Bank* (PDB) sob os códigos 1CX2, 1UK4 e 3OG7, todas elucidadas por difração de Raio-X.



**Figura 54:** Estruturas cristalinas das proteínas COX-2, Sars-CoV e B-Raf.

Visando validar a eficiência do método de ancoragem escolhido, as proteínas e seus respectivos ligantes foram preparados conforme descrito na literatura. Primeiramente foi extraído o ligante de sua respectiva proteína ou protease, a fim de reancora-los (Figura 55) para se obter uma melhor exatidão no processo de ancoragem. A proteína então foi preparada removendo todas as moléculas de água ou átomos que não sejam importantes para a ancoragem e então aplicada a ancoragem no *software* Auto dock Vina.



**Figura 55:** Ligantes cristalográficos (amarelo) e estruturas reancoradas (cinza). Da esquerda para direita tem-se: ligantes cristalográficos de COX-2, B-Raf e Sars-CoV.

Os resultados de reancoragem molecular são úteis para verificar visualmente se o método utilizado é capaz de simular a conformação

cristalográfica do ligante no sítio de ligação. Foram utilizados os compostos ligantes: celecoxib, ligante 1 (com atividade junto a Sars-CoV), fenformina (tendo atividade bioativa com a proteína B-Raf). Após a reancoragem os compostos ligantes foram sobrepostos nos sítios ativos das proteínas escolhidas e em seguida as mesmas análises foram feitas para as pirimidinas sintetizadas 118-123c, todas previamente otimizadas usando o método semi-empírico PM3 disponibilizado no software Gaussian 09W. Os resultados são mostrados a seguir de acordo com a Tabela 1.

**Tabela 1:** Energias de interação ligante/receptor entre as pirimidinas sintetizadas, as substâncias controle e as proteínas COX-2, Sars-CoV e B-Raf.

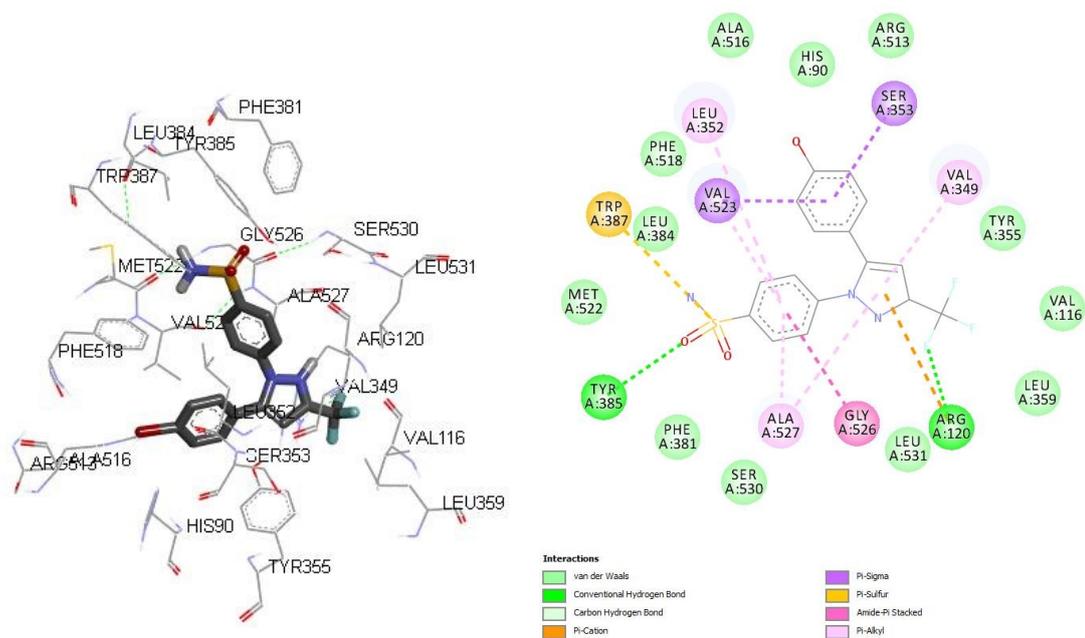
Ligante	Energia Ligante (kcal.mol <sup>-1</sup> )		
	COX-2	Sars-CoV	B-Raf
Celecoxib	-13,0	-	-
Ibuprofeno	-7,0	-	-
Ligante 1	-	-4,4	-
Fenformina	-	-	-7,6
118	-9,4	-6,1	-8,5
119	-9,1	-6,0	-8,4
120	-9,6	-6,0	-8,8
121	-9,0	-5,6	-8,0
122	-8,9	-6,1	-8,2
123a	-6,0	-6,3	-9,4
123b	-6,9	-5,3	-9,2
123c	-6,8	-6,1	-9,1

Vale notar que todos os valores são negativos porque representam a energia de estabilização da formação do complexo receptor-ligante, ou seja, representam energia liberada pela formação de um complexo estável e assim, quanto mais negativa esta energia for, mais estável será o complexo formado.

É possível observar também que para a proteína COX-2, todas as moléculas sintetizadas, possuem valores maiores que o valor de estabilização formado para o fármaco controle celecoxib e valores melhores em comparação com o fármaco ibuprofeno. Ainda se observa que para a protease do vírus Sars-CoV, todos os compostos sintetizados apresentaram valores menores de energia proposto para o inibidor - ligante 1. Para a B-Raf, todos os compostos sintetizados também apresentaram energias de interação receptor/ligante menores que o controle Fenformina, mostrando uma possível inibição neste sítio.

### 8.1.1 Ancoragem molecular (Docking): Enzima COX-2

Iniciou-se o estudo de ancoragem molecular pelos fármacos controle, a exemplo da proteína COX-2 com o celecoxib. A seguir são mostradas as interações obtidas pelo *software* DS Visualizer 2017 mostrados na Figura 56.



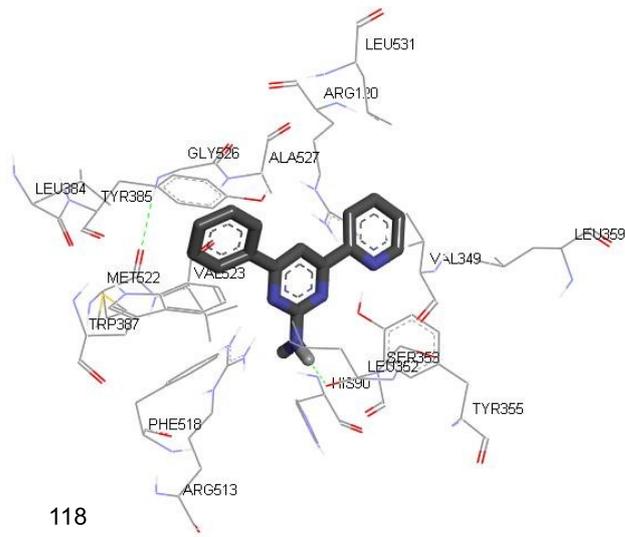
**Figura 56:** Interações 3D à esquerda e 2D a direita para o celecoxib no sítio de ligação da proteína COX-2. Os hidrogênios foram omitidos para uma melhor visualização. Os hidrogênios foram omitidos para uma melhor visualização.

Pode-se notar a predominância de interações de van der Waals entre o fármaco controle celecoxib e o sítio de ligação da COX-2, como por exemplo com os resíduos de Leu531, Leu384 e Leu359, Tyr-355, Ser530. Interações do tipo  $\pi$ -alquila também podem ser observadas, como por exemplo, Ala527 e Val349. Outras interações como  $\pi$ -sigma podem ser observados nos resíduos Val523 e Ser353 dentre outras interações.

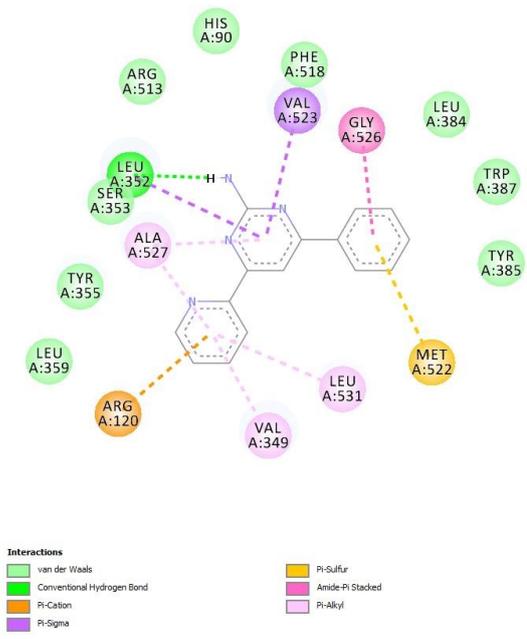
As interações dos compostos sintetizados com a proteína COX-2 estão destacadas na Figura 57. Podemos observar características semelhantes entre os compostos sintetizados (118-122) e o fármaco controle celecoxib no que diz respeito às interações mostradas com o sítio de ligação da supracitada enzima. Das nove interações mostradas para o fármaco controle, oito estão presentes nos compostos sintetizados a saber: Leu352 e Val523 formado por uma ligação de hidrogênio e uma ligação  $\pi$ -sigma, respectivamente, são uma das principais

e cruciais interações que mostram a presença de alguma atividade em compostos contendo núcleos pirimidínicos de acordo com a literatura.<sup>93,94</sup>

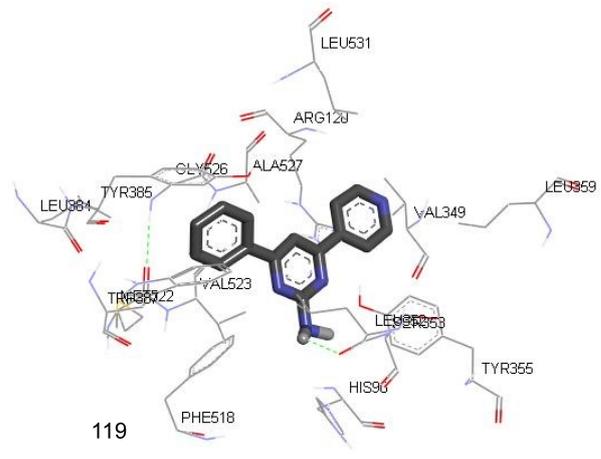
No grupamento fenílico na posição C4, podemos ver duas interações que são características dos compostos 118,119,120,121 e 122 formadas por uma interação amida- $\pi$ -stacking com o resíduo de Gly526 e uma interação  $\pi$ -enxofre com o resíduo de Met522. Outra semelhança entre esses compostos foi para posição C6 do anel pirimidínico contendo os grupos heterocíclicos. Pode-se observar quatro interações, três do tipo  $\pi$ -alquila com os resíduos de Leu531, Val349 e Ala527, em que este último, também interage com o núcleo pirimidínico destes compostos. Os compostos 123a-c obtiveram as maiores energias de estabilização formadas pelo complexo receptor/ligante apresentados. No grupamento triazólico pode-se notar semelhanças nas interações dos três compostos com os resíduos de Val349, Leu531 e Ala527 que são interações do tipo  $\pi$ -sigma. No anel fenílico acoplado ao grupo triazólico podemos analisar que nos compostos 123b e 123c, divergem apenas com uma interação a mais do que mostrado no composto 123a, essa interação é mostrada com o resíduo de Met113 do tipo  $\pi$ -enxofre. No carbono C4 do anel pirimidínico para as estruturas contendo os núcleos triazólicos em C6, podemos ver características semelhantes mostrando resíduos Arg513 com uma interação do tipo  $\pi$ -cátion, uma interação do tipo  $\pi$ -alquila com o resíduo de Ala516 e uma interação com o resíduo de Val523 do tipo  $\pi$ -sigma presentes nos três compostos. Apenas nos compostos 123b e 123c podemos ver dois tipos de interações, provavelmente mostradas pela presença dos substituintes *para*, que são interações relacionadas a ligação de hidrogênio e a ligação  $\pi$ -par solitário, com os resíduos de Leu352 e Gln192.



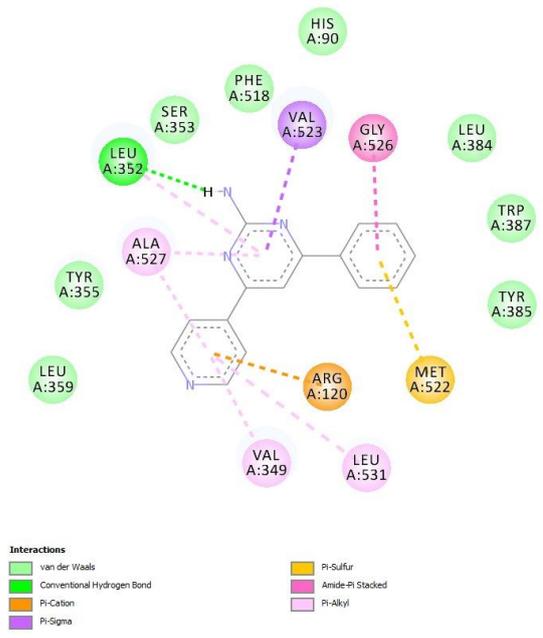
118



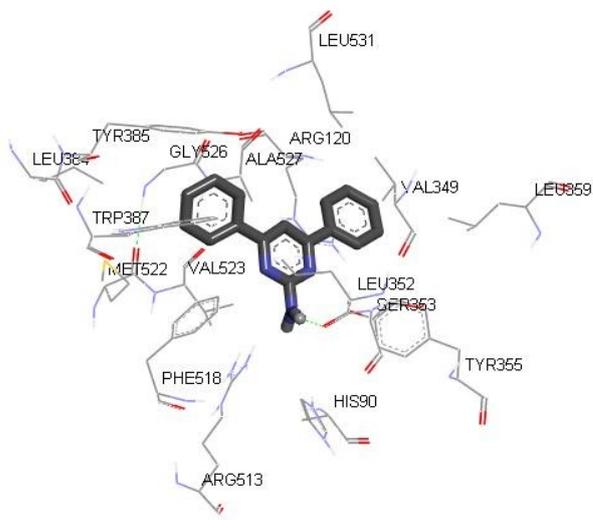
(a)



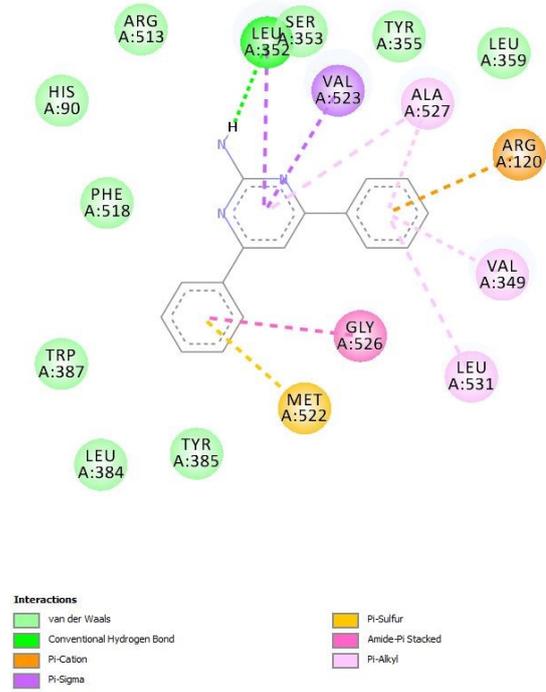
119



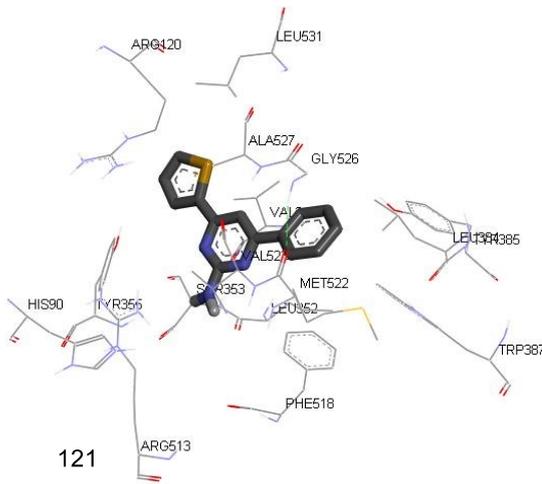
(b)



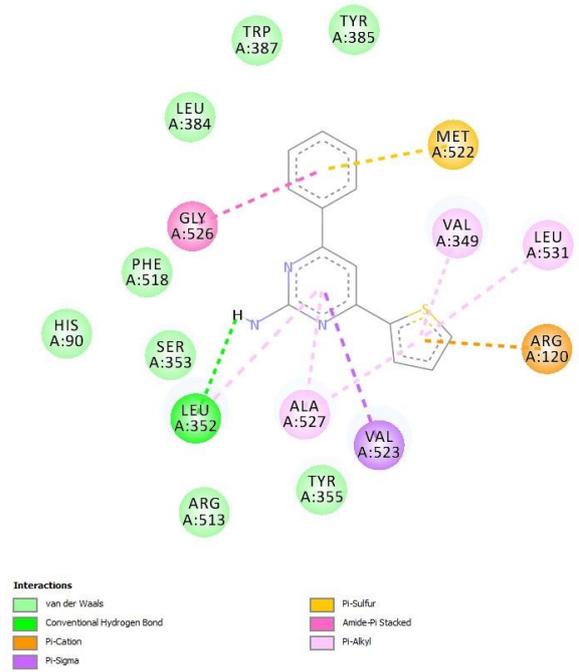
120



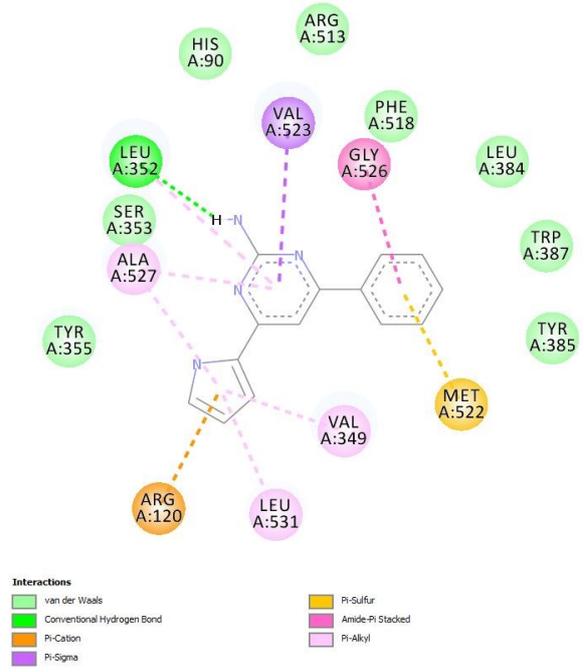
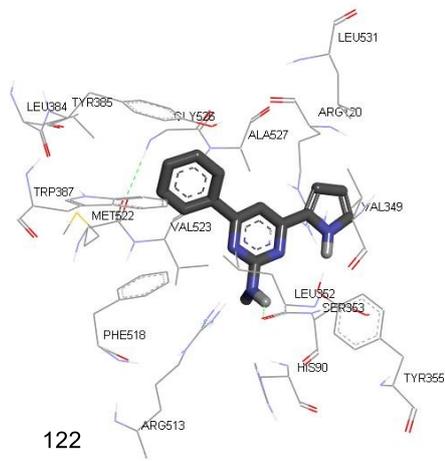
(c)



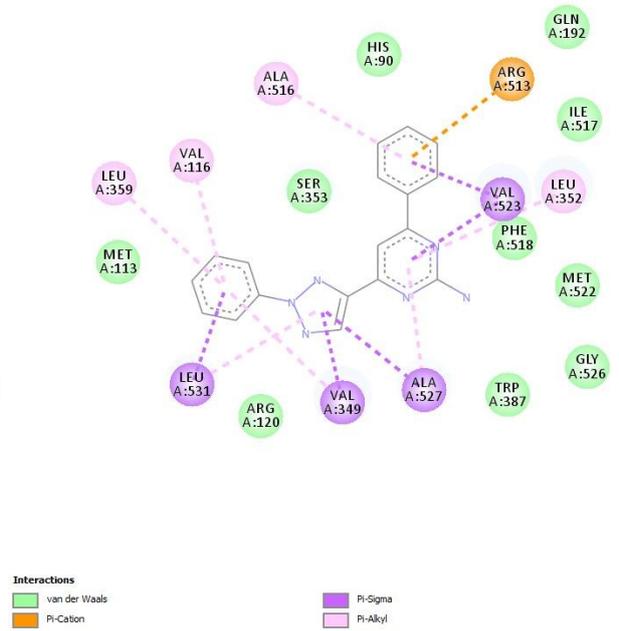
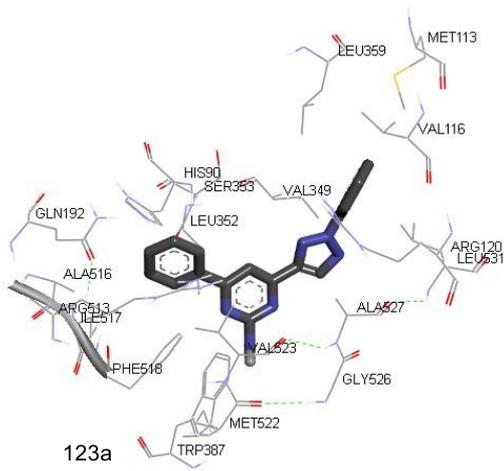
121



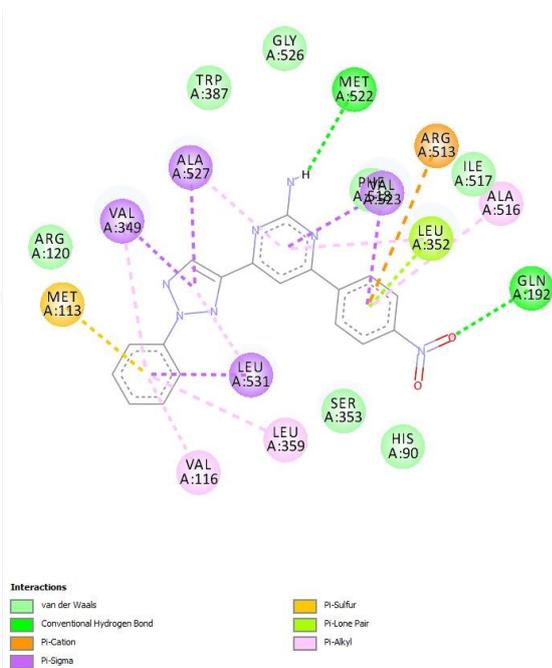
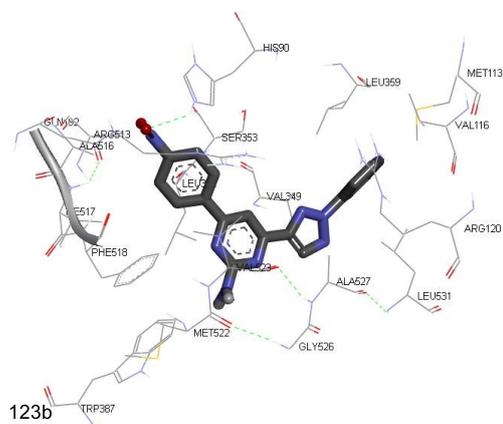
(d)



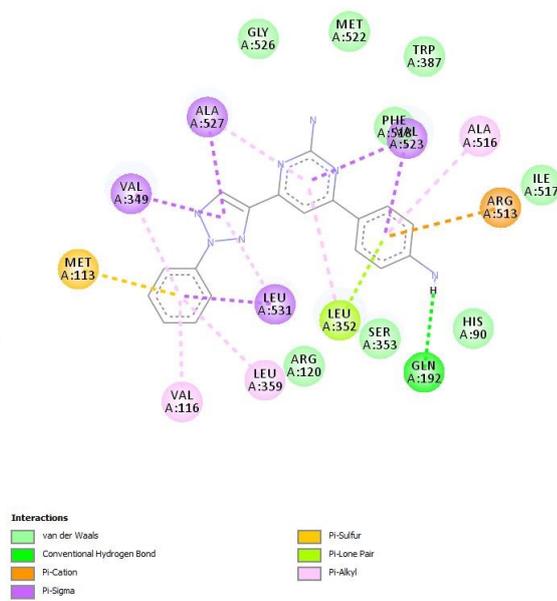
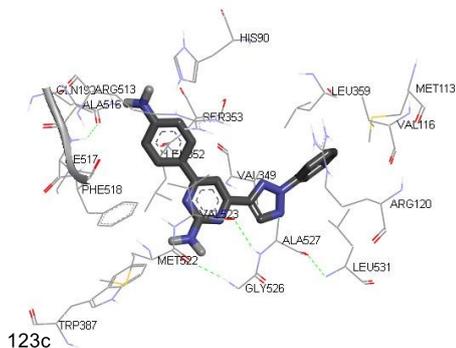
(e)



(f)



(g)



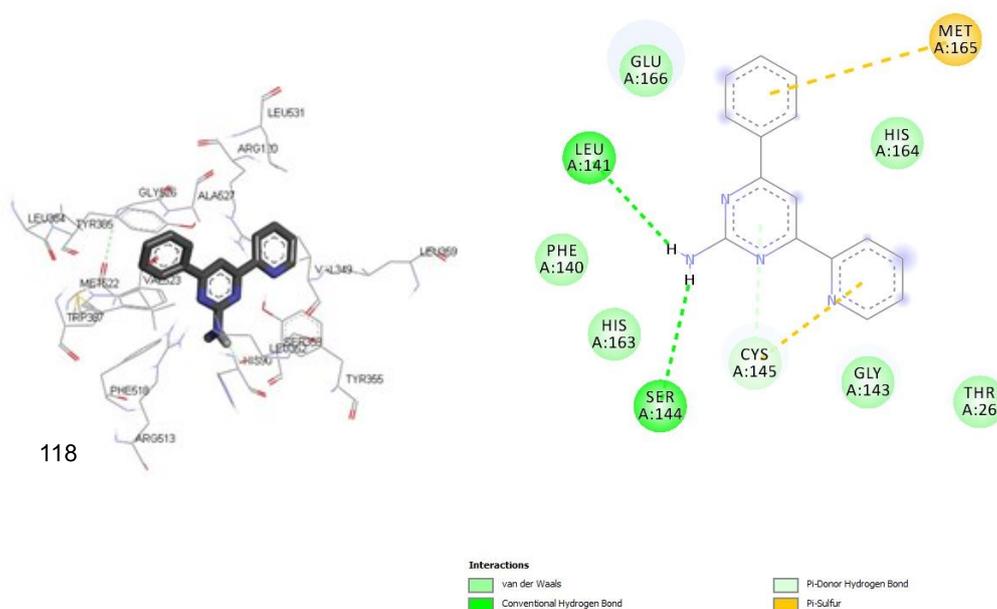
(h)

**Figura 57:** Modelo 3D à esquerda e o modelo 2D à direita para as interações intermoleculares no sítio de ligação da proteína COX-2 e os compostos (a) 118, (b) 119, (c) 120, (d) 121, (e) 122, (f) 123a, (g) 123b e (h) 123c. Os hidrogênios foram omitidos para uma melhor visualização.

### 8.1.2 Ancoragem molecular: protease do vírus Sars-CoV

Para a protease do vírus Sars-CoV, todos os valores encontrados de energia para os compostos sintetizados, se comparados com o Ligante 1 foram menores, variando de  $-5,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$  a  $-6,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ .

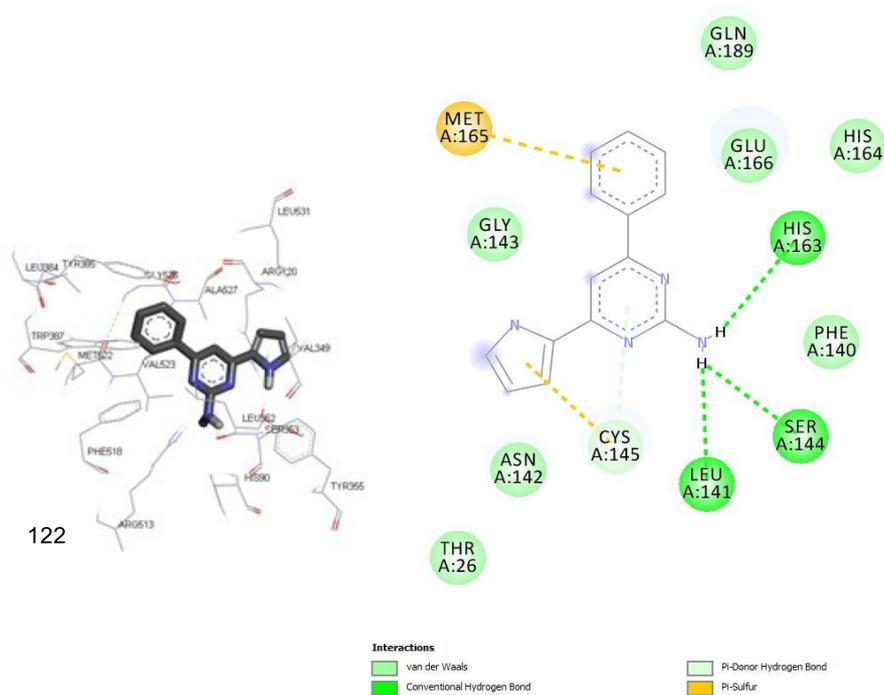
As menores energias de interações foram apresentadas para os compostos 118, 122 e 123c e as suas respectivas interações com o sítio de ligação da proteína são mostradas na Figura 58 e 59. Ao observarmos a estrutura 2D para o composto 118, podemos analisar quatro interações, uma do tipo  $\pi$ -doadora de hidrogênio (Cys145) no anel heterocíclico 2-piridino, uma do tipo  $\pi$ -enxofre no anel fenílico (Met165) e duas ligações de hidrogênio interagindo no grupamento amina (Leu141 e Ser144), bem como variadas interações do tipo van der Waals.



**Figura 58:** A direita temos o modelo 3D e a esquerda o modelo 2D para o composto 118, mostrando a interação no sítio de ligação para proteína do vírus Sars-CoV. Os hidrogênios foram omitidos para uma melhor visualização.

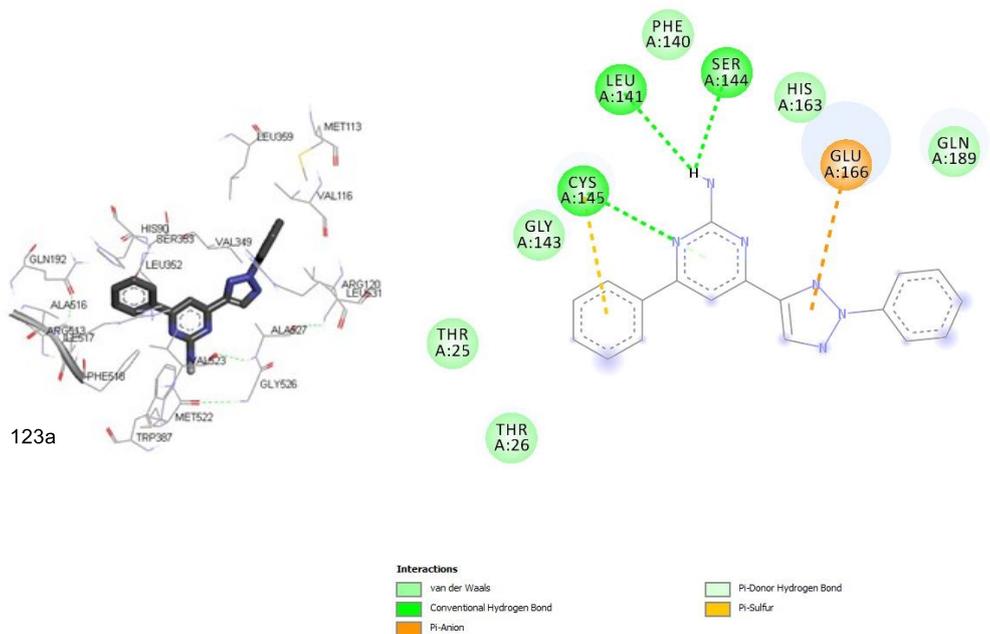
Para o composto 119 (Figura 57, (a)) pode-se observar interações do tipo van der Waals predominantes na imagem. A exemplo de interações do tipo van der Waals temos: Glu166, His164, Thr26. Interações do tipo  $\pi$ -doadora de hidrogênio nos grupamentos do anel pirimidínico e ao heterociclo (pirrol) com

resíduo de Cys145. Ainda pode-se analisar interações do tipo  $\pi$ -*enxofre*, representado pelo resíduo de Met165 no grupo fenílico. Semelhante ao composto 118, a aminopirimidina 96 mostrou uma interação do tipo ligação de hidrogênio no grupamento amina com a Leu141 e Ser144, além do composto 122 ter mais uma interação com o resíduo de His163 no grupo amina. Nota-se no composto 123c interações do tipo van der Waals predominantes, além de interações convencionais de hidrogênio no anel pirimidínico e nos grupos amina com os resíduos de Glu166 e Gln189. Também observa-se interações no anel triazólico ( $\pi$ -*doador* ligação de hidrogênio) e ao grupo fenila ligado ao mesmo ( $\pi$ -*doador* ligação de hidrogênio,  $\pi$ -*alquila* e  $\pi$ - $\pi$  em forma de *T*), representados pelos resíduos Cys145, Leu27 e Leu141, His41. Nota-se a falta da ligação do tipo  $\pi$ -*enxofre* na estrutura 123c, com o resíduo de Met165 característico nos dois compostos com grupamento fenila.

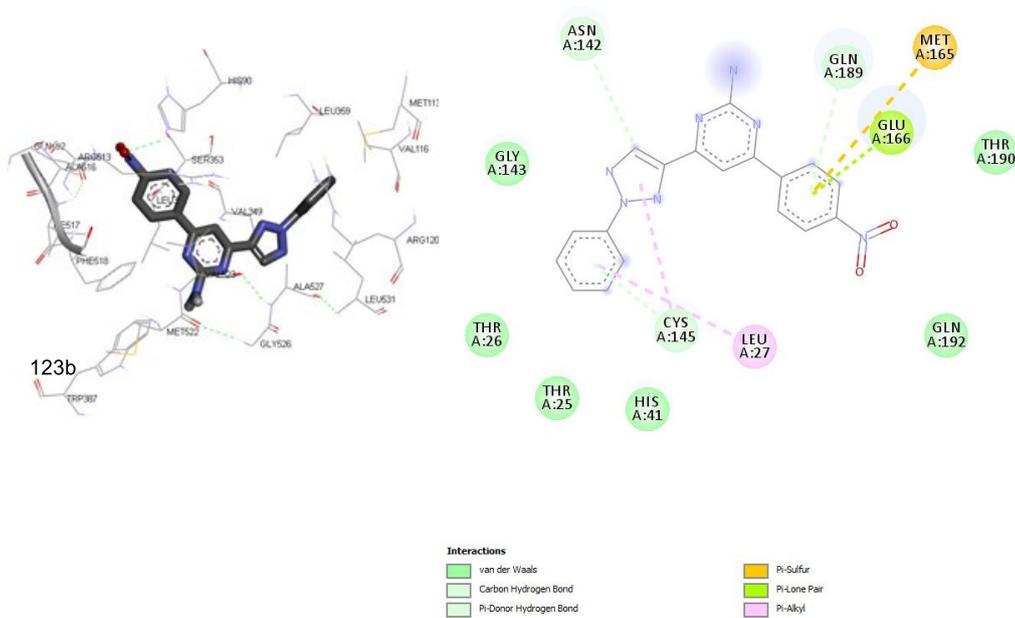


(a)





(a)



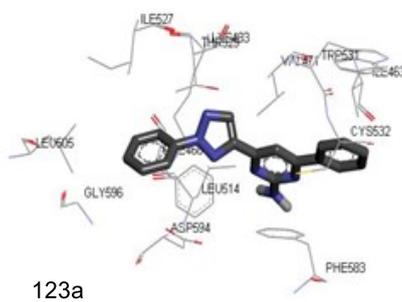
(b)

**Figura 60:** A direita temos o modelo 3D e a esquerda o modelo 2D para o composto 123a (a) e 123b (b), mostrando a interação no sítio de ligação para protease do vírus Sars-CoV. Os hidrogênios foram omitidos para uma melhor visualização.

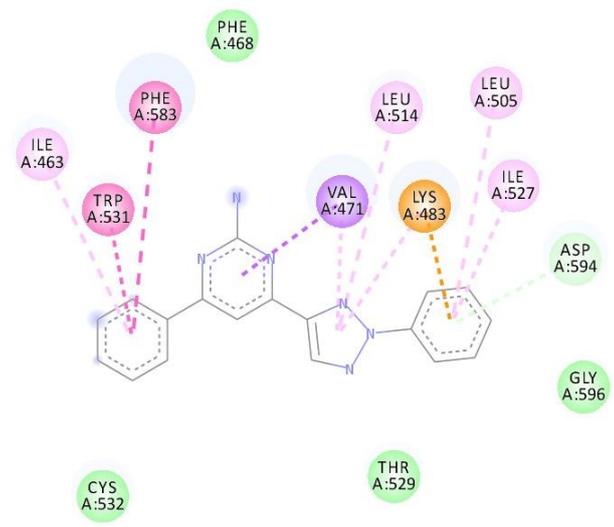
### 8.1.3 Ancoragem molecular: Enzima B-Raf

Os estudos computacionais mostrados para essa proteína relacionados aos compostos sintetizados revelaram que todas as estruturas apresentaram valores próximos as energias de estabilização para o fármaco controle fenformina.

É possível observar, novamente, a predominância de interações intermoleculares do tipo van der Waals, nas estruturas 123a e 123b (Figura 61). Já na estrutura 123c vemos que em sua maioria a interações de van der Waals como para ligações do tipo  $\pi$ -*alquila*. A de se esperar semelhanças nas interações dos anéis pirimidínicos com ligações do tipo  $\pi$ -*sigma* (Val471) entre todas as estruturas e uma interação  $\pi$ -*alquila* (Ala481) para o composto 123b. No grupamento fenílico podemos ver interações do tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking* (Trp531, Phe583) e do tipo  $\pi$ -*alquila* (Ile463) tanto para as estruturas 123a e 123c. A estrutura 123c apresenta ainda duas ligações convencionais de hidrogênio no grupamento amina com os resíduos de Gly534 e Cys532. Para a estrutura 123b no grupamento fenílico p-substituído com o grupamento nitro pode-se analisar interações do tipo  $\pi$ -*cátion* (Lys483) e  $\pi$ -*alquila* (Leu514). Podemos ver também interações do tipo  $\pi$ -*alquila* (Leu514 e Lys483) e  $\pi$ -*sigma* (Val471) nos anéis triazólicos das estruturas 123a e 123c. A estrutura 123b apresentou apenas interações do tipo  $\pi$ -*sigma*, com os resíduos Val471 e Ile463. Os anéis fenílicos ligados as estruturas triazólicas apresentaram interações  $\pi$ -*alquila* (Leu505, Ile527),  $\pi$ -*cátion* (Lys483) e van der Waals (Asp594) para a estrutura 123a e interações do tipo  $\pi$ -*alquila* (Leu505, Ile527 e Lys483) e van der Waals (Asp594) para a estrutura 123c (Figura 61).

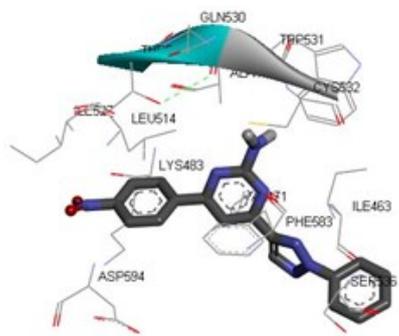


123a

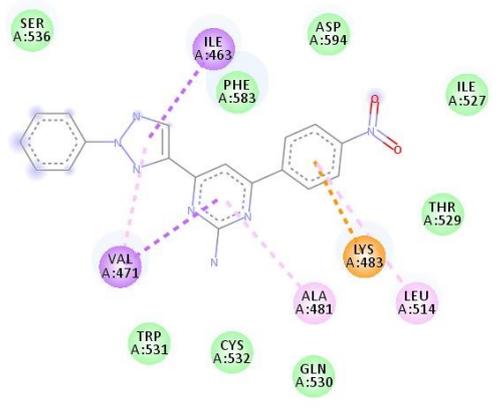


- Interactions**
- van der Waals
  - Pi-Cation
  - Pi-Donor Hydrogen Bond
  - Pi-Sigma
  - Pi-Pi Stacked
  - Pi-Alkyl

(a)

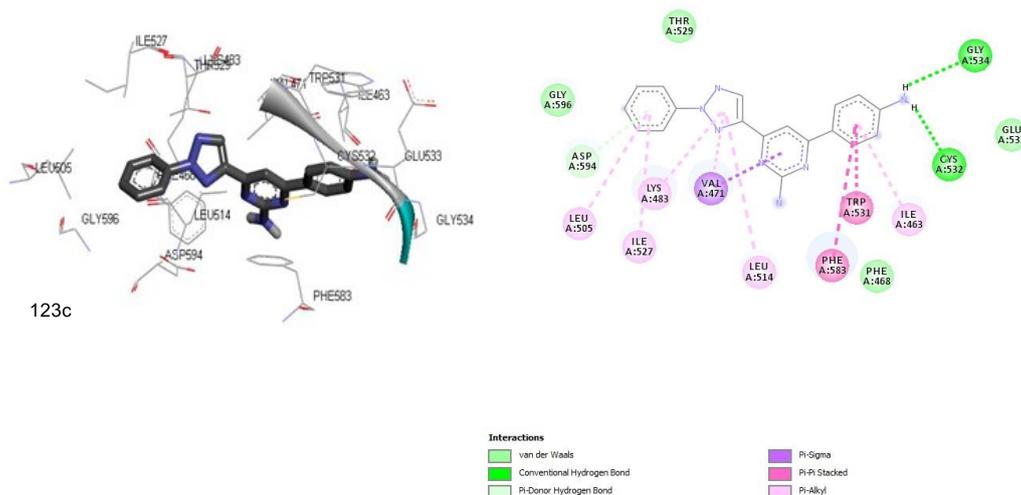


123b



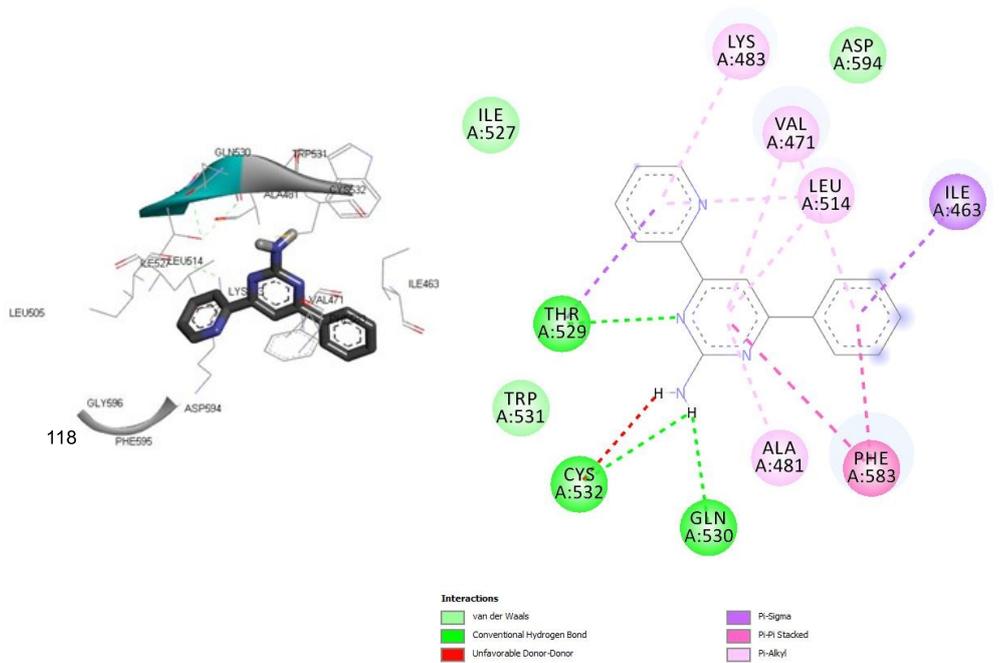
- Interactions**
- van der Waals
  - Pi-Cation
  - Pi-Sigma
  - Pi-Alkyl

(b)

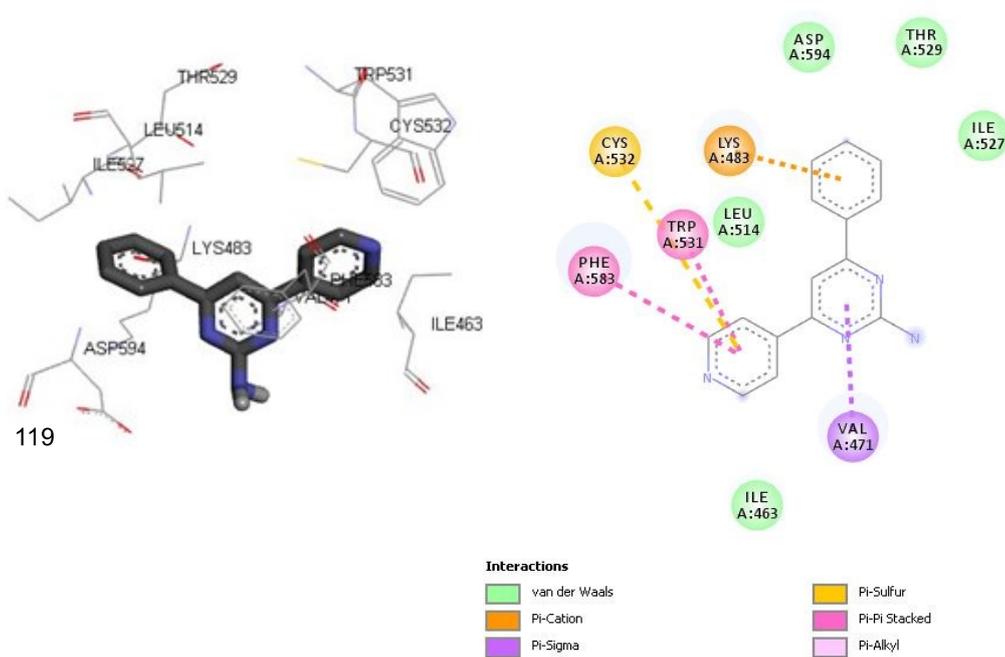


**Figura 61:** Modelo 3D a direita e a esquerda 2D para o composto 123a (a), 123b (b) e 123c (c) mostrando a interação do ligante no sítio de ligação. Os hidrogênios foram omitidos para uma melhor visualização.

Para o composto 118 observa-se na Figura 62 (a), que há várias interações do tipo van der Waals,  $\pi$ -sigma,  $\pi$ - $\pi$  stacking,  $\pi$ -alquila, além das ligações de hidrogênio. Interações do tipo van der Waals aparecem com os resíduos Ile527, Asp594 e Trp531; já para as interações do tipo  $\pi$ -sigma,  $\pi$ - $\pi$  stacking,  $\pi$ -alquila temos seguidamente os aminoácidos Ile463, Phe583, acompanhadas por Leu514, Val471 e Lys483 e Ala481. Ao analisarmos o modelo 2D para o composto 119 (Figura 62 (b)), observa-se a predominância de interações do tipo van der Waals, como por exemplo, com a Ile527 e Ile463, Asp594. Ainda é possível verificar interações no anel pirimidínico do tipo  $\pi$ -sigma e interações na piridina do tipo  $\pi$ - $\pi$  stacking e  $\pi$ -enxofre, junto aos resíduos de aminoácidos Val471, Phe583, Trp531 e Cys532 respectivamente, como também interações do tipo  $\pi$ -cátion no grupamento fenila junto ao resíduo de aminoácido Lys483.



(a)

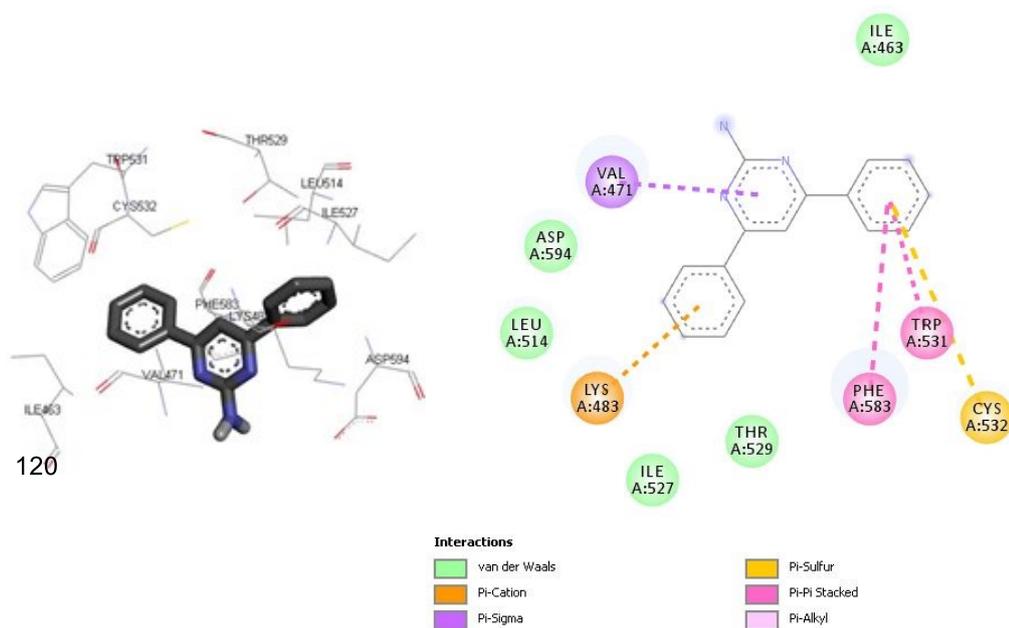


(b)

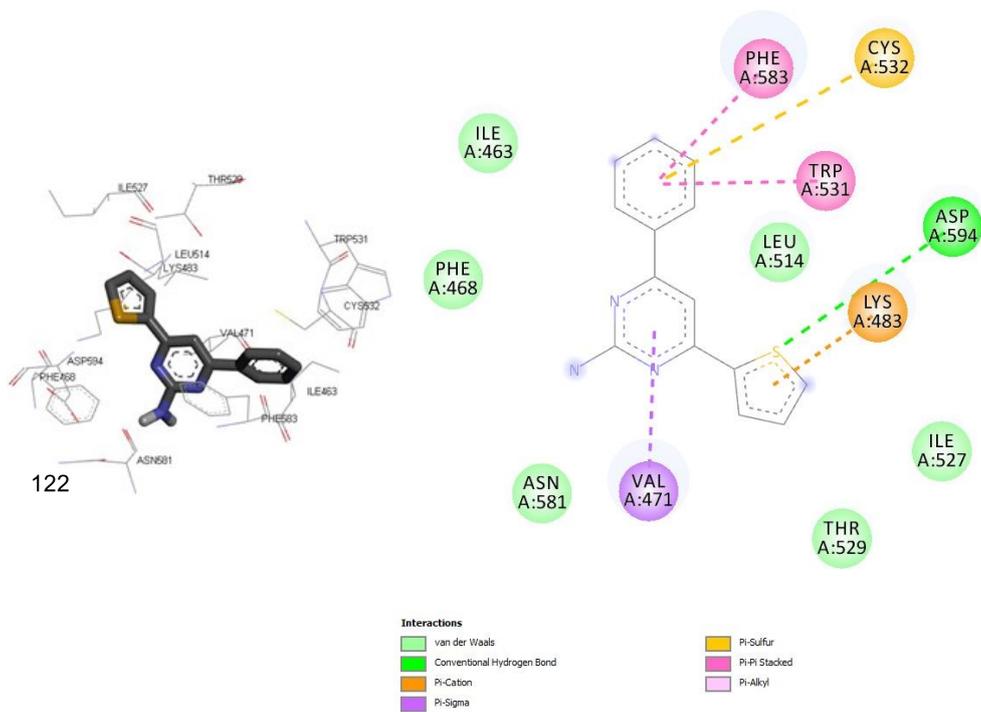
**Figura 62:** A direita temos o modelo 3D e a esquerda o modelo 2D para o composto 118 (a), 119 (b), mostrando a interação no sítio de ligação para proteína B-Raf. Os hidrogênios foram omitidos para uma melhor visualização.

Ao analisarmos a estrutura 2D do composto 120 na Figura 63 (a), podemos observar a presença de três tipos de interações nos anéis fenílicos:  $\pi$ -

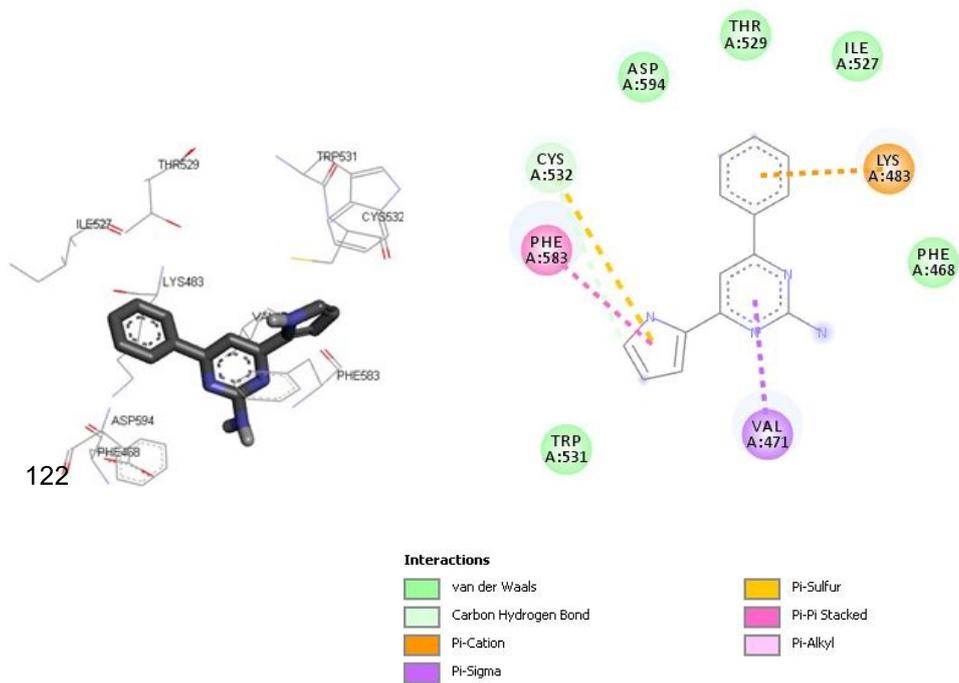
*cátion*,  $\pi$ - $\pi$  *stacking* e  $\pi$ -*enxofre*, com os aminoácidos: Lys483, Phe583, Trp531 e Cys532, respectivamente. Ainda se observa uma interação no anel pirimidínico do tipo  $\pi$ -*sigma* com aminoácido Val471. Para os compostos 121 e 122 de acordo com a Figura 61, observar-se a predominância das interações de van der Waals e  $\pi$ -*sigma*. Ao analisarmos o modelo 2D do composto 121 (Figura 63 (b)) podemos verificar a presença de interações no anel pirimidínico do tipo  $\pi$ -*sigma* junto ao aminoácido Val471, também vemos dois tipos de interações no grupamento fenila do tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking* e  $\pi$ -*enxofre* com os aminoácidos Phe583, Trp531 e Cys532 respectivamente. Ainda a dois tipos de interações no anel do heterociclo do tipo  $\pi$ -*cátion* e ligação de hidrogênio como por exemplo a Lys483 e Asp594. A predominância de interações do tipo van der Waals pode ser notada junto ao modelo 2D do composto 122 (Figura 63 (c)), que podem ser dados como exemplos, Asp594, Trp531, Phe468. A dois tipos de interação no anel do heterociclo (pirrol) sendo elas  $\pi$ - $\pi$  *stacking* e  $\pi$ -*enxofre* junto aos aminoácidos Phe583 e Cys532 respectivamente, ainda a uma interação do tipo  $\pi$ -*sigma* junto ao aminoácido Val471 junto ao anel pirimidínico e uma interação junto ao aminoácido Lys483 com o grupamento fenila.



(a)



(b)



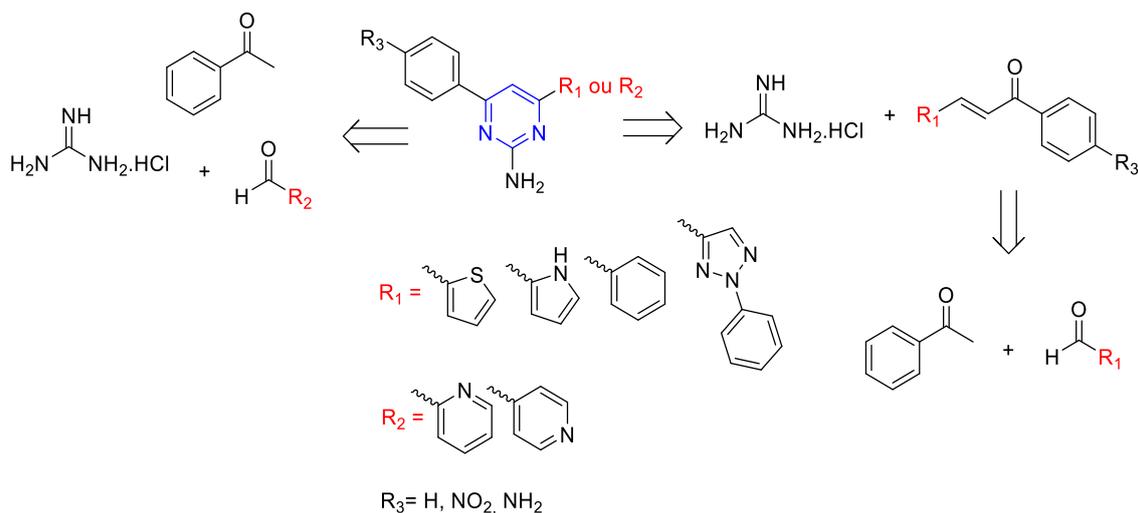
(c)

**Figura 63:** Modelo 3D à esquerda e o modelo 2D à direita para as interações intermoleculares no sítio e ligação da proteína B-Raf e os compostos (a) 120, (b) 121, (c) 122. Os hidrogênios foram omitidos para uma melhor visualização.

Após a análise dos dados e dos valores de energia apresentados pode-se presumir que os compostos sintetizados têm uma correlação de possível atividade antiviral e anticâncer, relacionados para a protease do vírus Sars-CoV e para proteína B-Raf. Para a proteína COX-2 os compostos apresentaram interações similares ao fármaco controle utilizado, porém o alto valor de energia de ligação não pode nos mostrar essa certeza de inibição.

## 8.2 Síntese Orgânica

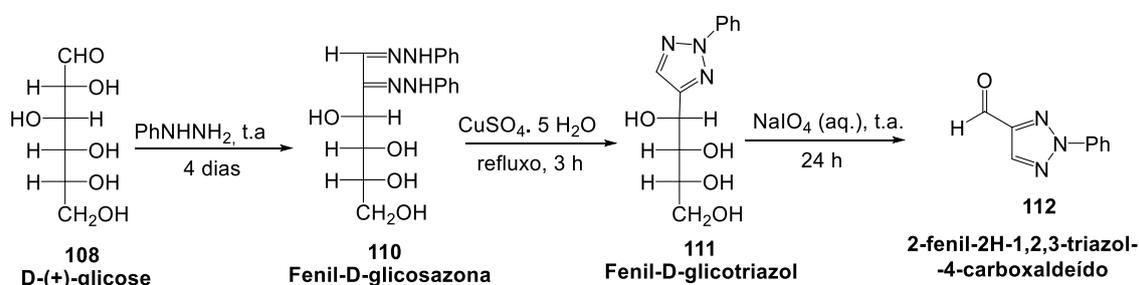
A síntese das pirimidinas é mostrada a seguir de acordo com a análise retrossintética mostrada na Figura 64. Inicialmente se fez a reação multicomponente de Biginelli utilizando diferentes aldeídos carbo/heterociclos, acetofenona e o cloreto de guanidina em meio básico. Além dessa metodologia também foi realizada a preparação das moléculas-alvo através da reação de Biginelli modificada por Atwal utilizando chalconas percussoras juntamente com o cloreto de guanidina. As chalconas foram sintetizadas por sua vez utilizando-se a reação clássica de condensação de Claisen-Schimidt.



**Figura 64:** Análise retrossintética para a preparação de pirimidinas.

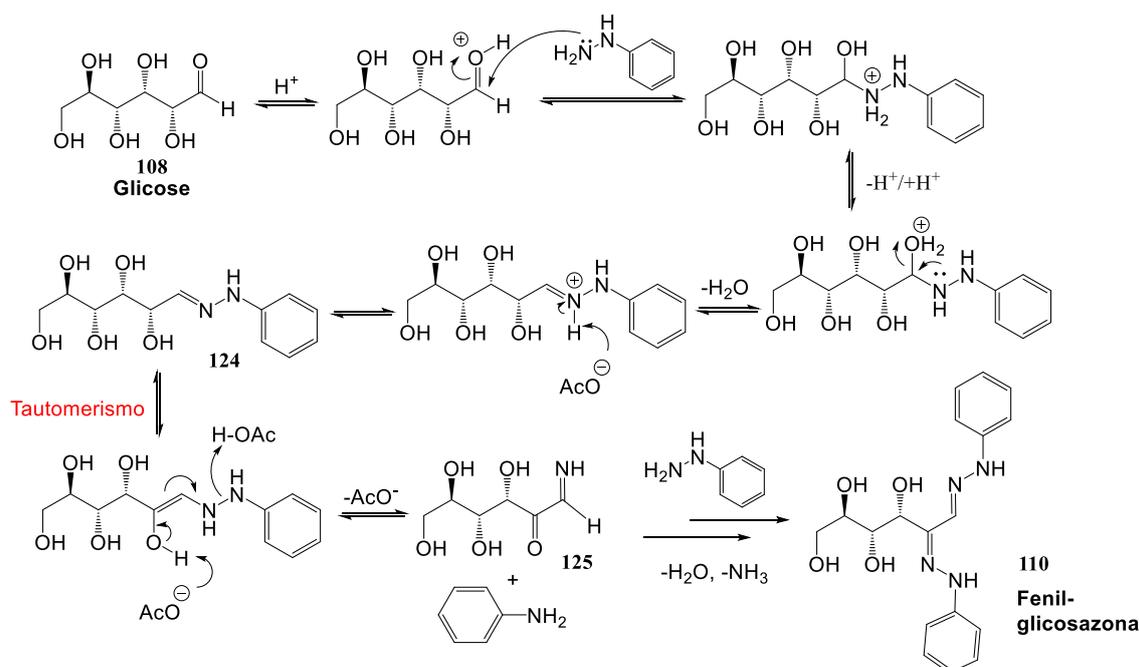
## 8.2.1 Síntese do 2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxaldeído

Em nosso laboratório essa síntese foi realizada a partir da D-(+)- glicose como mostrado na Figura 65:



**Figura 65:** Etapas de síntese do aldeído 112.

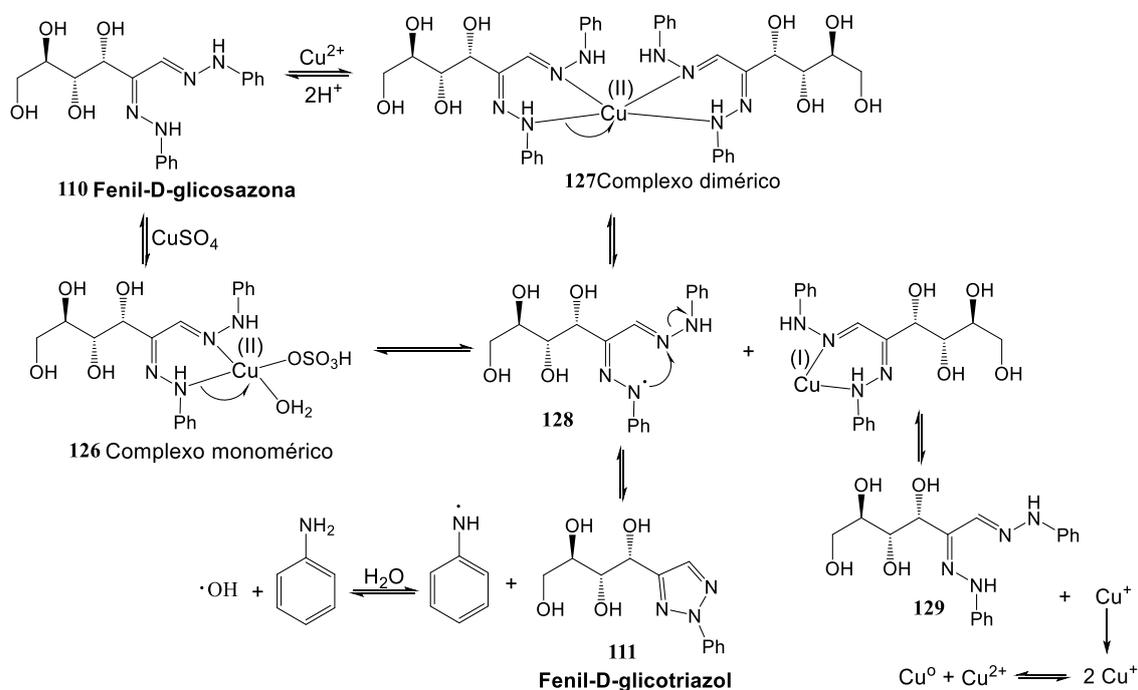
O tratamento da D-(+)-glicose com fenilidrazina em meio ácido forma inicialmente uma fenilidrazona (124), através do ataque nucleofílico do nitrogênio monossustituído da fenilidrazina e posterior eliminação de água. A hidrazona formada, entretanto, se decompõe para dar origem ao intermediário 125 que reagirá ainda com dois equivalentes de fenilidrazina de maneira similar ao primeiro ataque nucleofílico descrito para, por fim, formar a fenil-D-glicosazona 110 (Figura 66).



**Figura 66:** Mecanismo para a reação de formação da Fenil-D-glicosazona 110.

A fenil-D-glicosazona pôde ser oxidada para formar um derivado triazólico.<sup>95</sup> Neste caso, utilizou-se sulfato de cobre (II) como agente oxidante.

O mecanismo sugerido por El Khadem, em 1998,<sup>96</sup> para essa reação tem como primeira etapa a reação da osazona com os íons  $\text{Cu}^{2+}$ , formando um complexo osazona-Cu(II). O ligante, tanto no complexo dimérico quanto no complexo monomérico, perde um elétron e promove o Cu (II) a Cu (I), formando assim um complexo osazona-Cu(I) que não é estável e sobre decomposição para formar o radical 128. Esse radical (128) sofre uma reação intramolecular, gerando o fenil-D-glicotriazol (111) (Figura 56).



**Figura 67:** Mecanismo para a formação de fenil-D-glicotriazol 111.

O fenil-D-glicotriazol quando tratado com periodato de sódio sofre uma clivagem oxidativa para formar o aldeído triazólico 112 (Figura 68).<sup>96</sup>

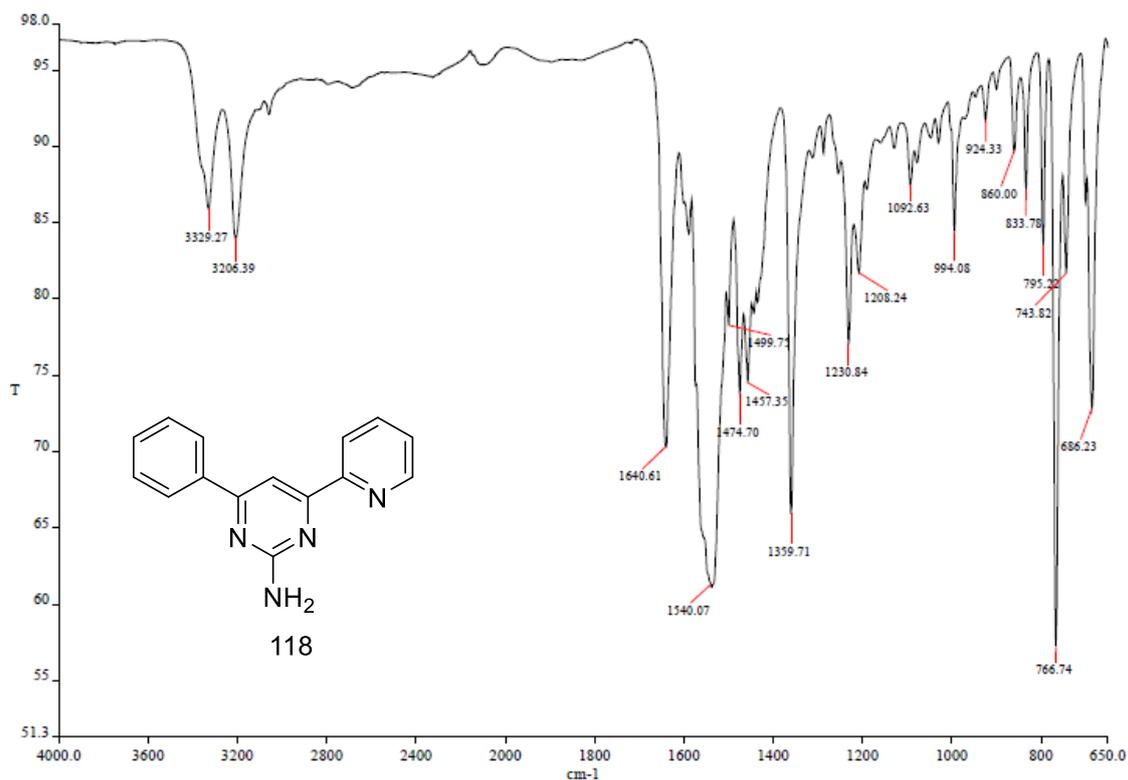


Diante da semelhança estrutural entre os compostos 118 e 119 descreveremos a seguir a caracterização estrutural apenas para o composto 118. Porém, cabe ressaltar que as atribuições estruturais de todos os compostos se encontram, na íntegra, na seção procedimento experimental e os respectivos espectros na parte dos anexos. Visando melhorar o rendimento dessas reações partiu-se para o uso de micro-ondas cujas metodologias utilizadas são expostas na Tabela 2. Infelizmente os resultados não foram muito diferentes se comparado aos obtidos anteriormente.

**Tabela 2:** Metodologias adotadas para reação em micro-ondas para as pirimidinas 118 e 119.

Pirimidinas	Base	Tempo reacional	Rendimento	Solvente	Metodologia	Purificação
118	NaOH	15 min	40%	EtOH	80 °C, 150W	recristalização
119	NaOH	10 min	10%	EtOH	80 °C, 150W	recristalização

No espectro de infravermelho da 2-amino-4-fenil-6-(2)-piridil-pirimidina 118 (Figura 70) verifica-se as bandas em 3329 e 3206  $\text{cm}^{-1}$  referentes ao grupo  $\text{NH}_2$  ligado ao anel pirimidínico; uma banda em 1540  $\text{cm}^{-1}$  relacionada ao estiramento da ligação C=N e em 1230  $\text{cm}^{-1}$  relacionado ao estiramento da ligação C-N; já as bandas em 1640 e 1359  $\text{cm}^{-1}$  são características do anel pirimidínico.



**Figura 70:** Espectro de infravermelho para pirimidina 118.

Em seu espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 71) pode-se notar a presença do sinal alargado em 5,37 ppm referente a amina integrando para dois hidrogênios, outro sinal característico do núcleo pirimidínico é o hidrogênio H6 em 8,17 ppm integrando para um hidrogênio, sendo este o único no anel. Em 8,75 ppm nós temos a presença do H16 mais desblindado referente ao hidrogênio próximo ao nitrogênio da piridina e seguidamente em 8,41 ppm o hidrogênio H19 com uma constante de acoplamento  $J = 7,9$  Hz que está intrinsicamente associado ao H18 com  $J = 7,7$  Hz e o H18 com o H17 em  $J = 7,5$  Hz em 7,86 ppm e 7,41 ppm, confirmado pelo espectro de COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H na Figura 72. Os demais hidrogênios são referentes ao grupamento fenila da estrutura.

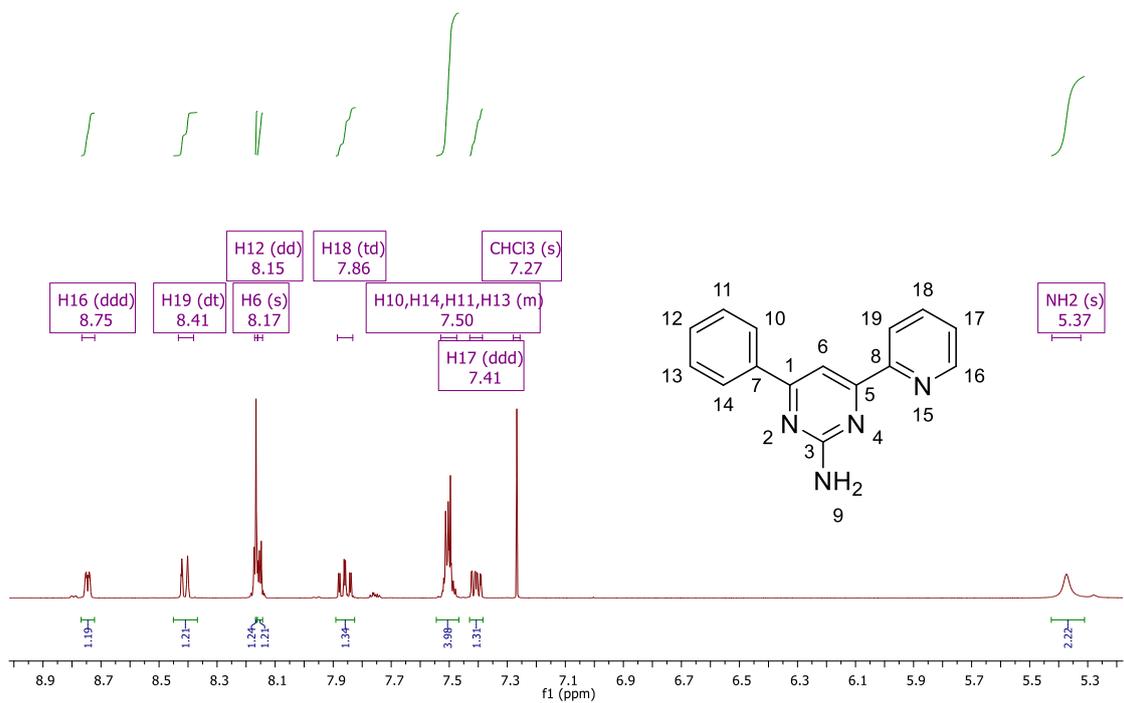


Figura 71: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para pirimidina 118.

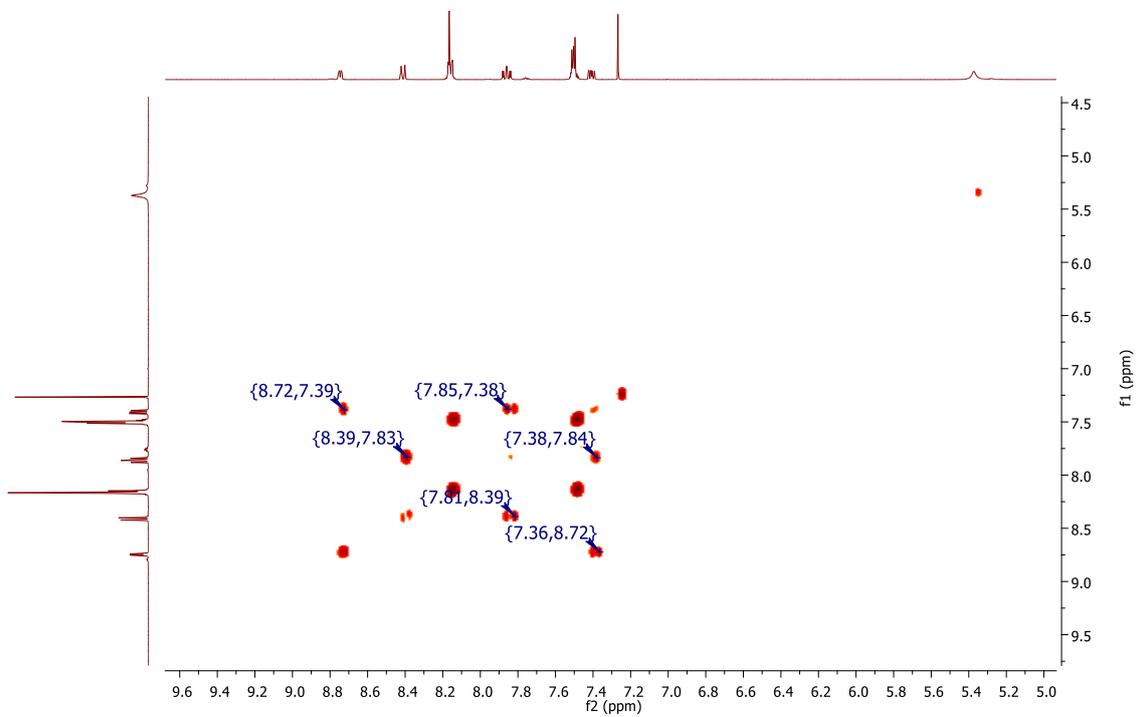
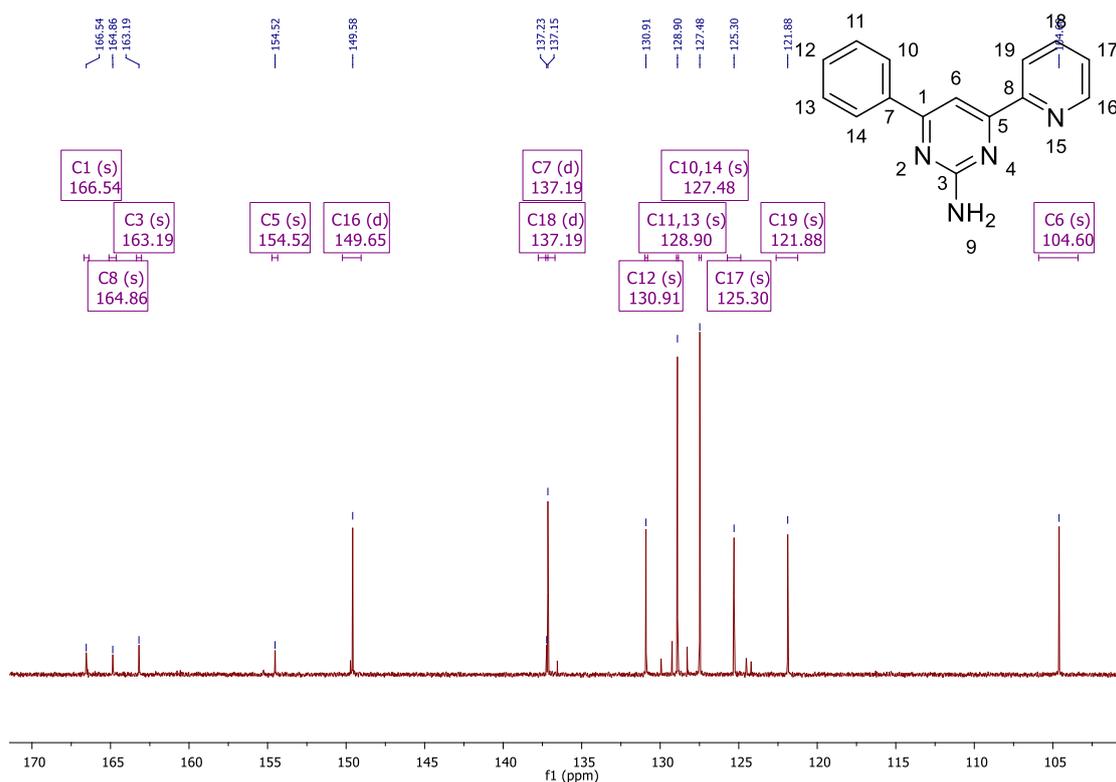


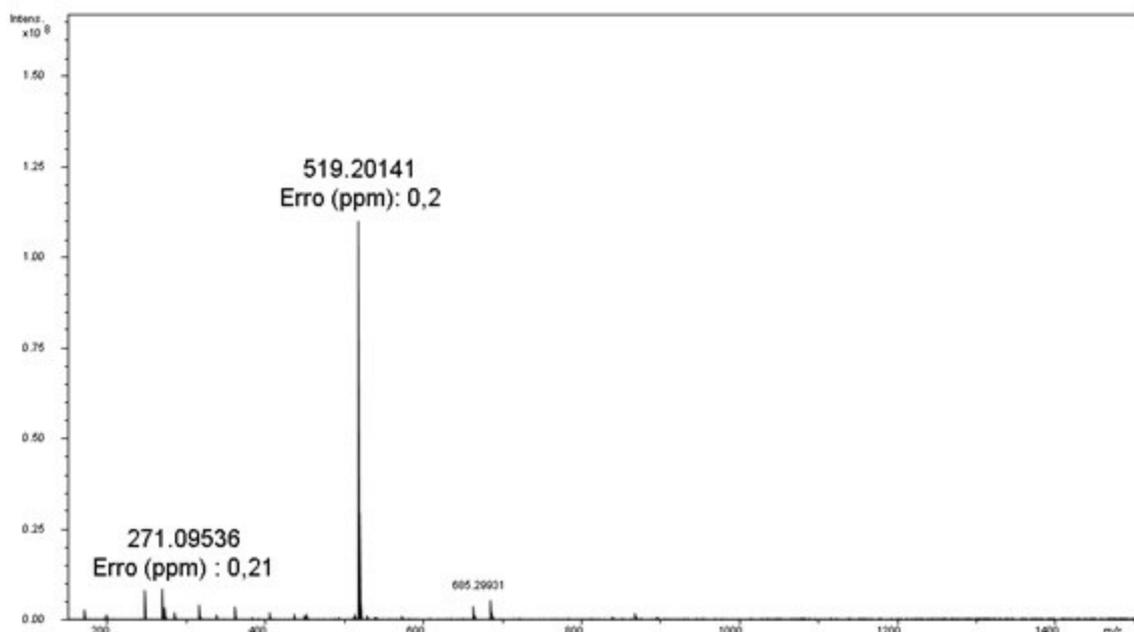
Figura 72: Espectro de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  para pirimidina 118.

Para o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 73) pode-se notar a presença dos sinais característicos do anel pirimidínico em 166,5 ppm, 163,2 ppm e 154,5 ppm além do carbono referente ao C6 em 104,6 ppm. Também podemos analisar a presença do carbono referente ao C16 e ao C8 mais desblindado sendo os mais próximos ao nitrogênio da piridina.



**Figura 73:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para pirimidina 118.

A estrutura da pirimidina 118 também pôde ser analisada e confirmada por FT-MS (Figura 74). A ionização na fonte ESI(+) permitiu a obtenção experimental do sinal com razão massa/carga do íon molecular combinado com um cátion de sódio  $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_4 + \text{Na}]^+$  de 271,09536  $m/z$  enquanto o valor calculado para a estrutura seria de 271,09542  $m/z$  com um erro de 0,21 ppm. Também pode-se observar a formação do dímero do íon molecular combinado com um cátion de sódio  $[\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_8 + \text{Na}]^+$  de 519,20141  $m/z$  enquanto o valor calculado para a estrutura seria de 519,20161  $m/z$  com um erro de 0.2 ppm.



**Figura 74:** Espectro de Massas para pirimidina 118 (ESI(+)) FT-ICR MS).

### 8.3.1 Síntese das Chalconas

Devido aos resultados insatisfatórios obtidos para os compostos 118-119 com a metodologia de Biginelli lançou-se mão da reação de Atwal ao qual possui chalconas como intermediário.

As chalconas 114-117 (Figura 75) foram sintetizadas através da condensação de Claisen-Schimidt, na qual se utiliza uma cetona enolizável, no nosso caso a acetofenona, o respectivo aldeído não-enolizável (Benzaldeído, 2-tiofenocarboxaldeído, 2-pirrolcarboxaldeído e aldeído fenil-triazólico) utilizando metanol como solvente em meio básico usando hidróxido de sódio aquoso. Cabe destacar que após diversas tentativas infrutíferas de purificar as chalconas oriundas do 2 e 4-piridinocarboxaldeído impediram o uso da metodologia de Atwal para a síntese dos compostos 118 e 119.

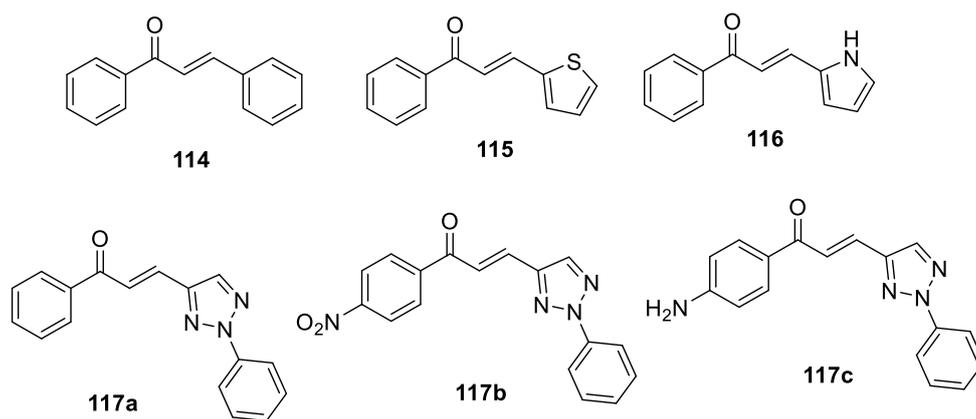


Figura 75: Chalconas sintetizadas.

O mecanismo para a reação da chalcona se inicia pela formação do enolato correspondente, através de uma etapa de reação ácido-base (Figura 76). O enolato formado se adiciona à carbonila eletrofílica do aldeído originando uma β-hidróxicetona após outra etapa ácido-base. A β-hidróxicetona formada sofre reação de eliminação via base conjugada (E1cB) para formar a cetona α,β-insaturada (neste caso, uma chalcona).

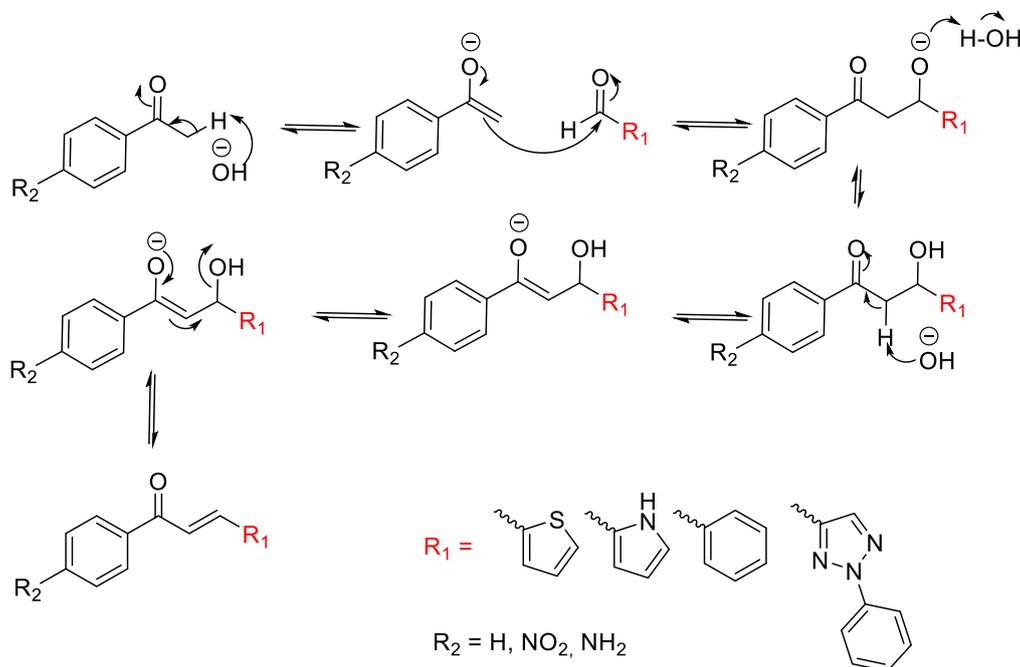
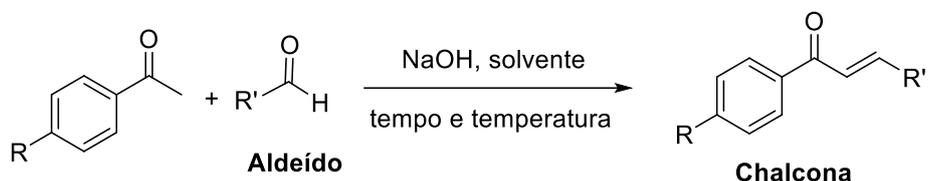


Figura 76: Mecanismo da reação de condensação de Claisen-Schmidt.

As condições reacionais para a preparação das chalconas 114-117 estão resumidas na Tabela 3.

**Tabela 3:** Resumo das condições reacionais para a obtenção das chalconas 114-117.

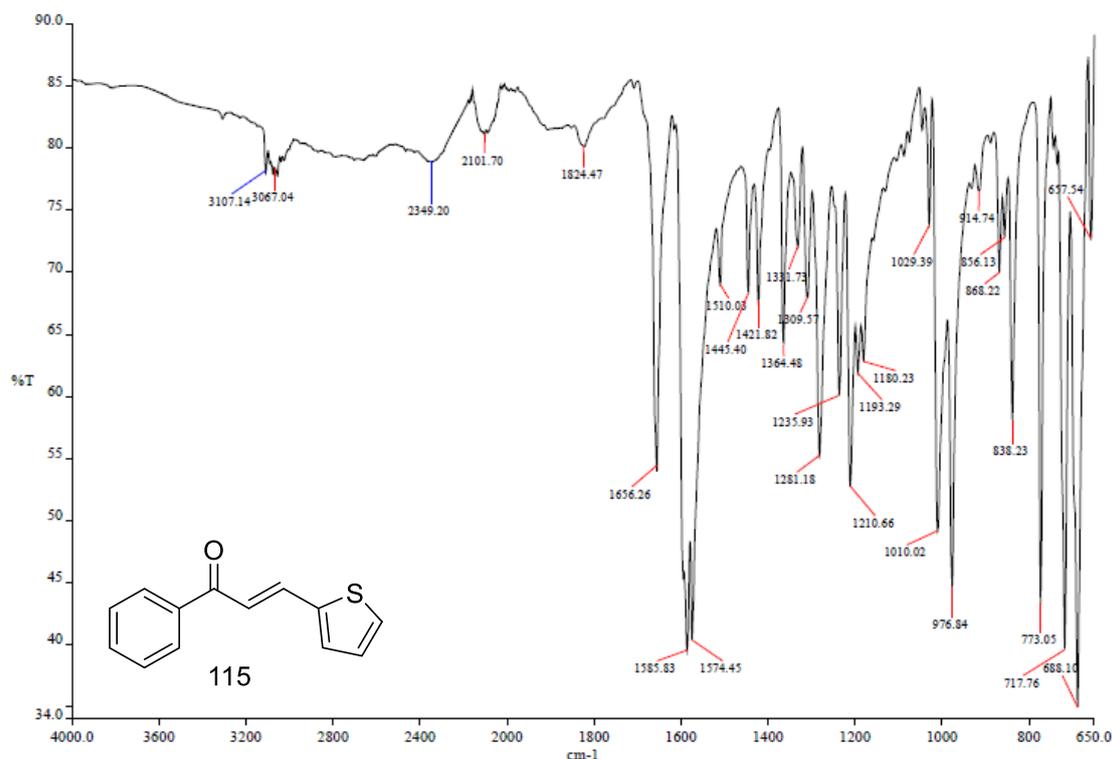


Cetona	Aldeído	Temperatura	Solvente	Tempo	Chalcona	Rendimento	P.f.
		ambiente	MeOH	7h	<b>114</b>	90%	56-58°C
		ambiente	MeOH	2,4h	<b>115</b>	91%	54-56°C
		ambiente	MeOH	1,5h	<b>116</b>	75%	134-136°C
		ambiente	MeOH	21h	<b>117a</b>	97%	131-133°C
		ambiente	MeOH	3h	<b>117b</b>	54%	203-205°C
		ambiente	MeOH	21h	<b>117c</b>	45%	191-193°C

Novamente considerando a semelhança estrutural entre as chalconas 114-116 aonde a diferença é apenas o carbo/heterociclo no carbono C6 do anel pirimidínico apresentaremos a seguir, para fins de exemplificação, a elucidação estrutural da chalcona 115. Mais uma vez cabe ressaltar que as atribuições completas dessas chalconas encontram-se na seção intitulada procedimento experimental e os espectros na parte dos anexos.

No espectro de IV (Figura 77) desta chalcona foi possível observar uma banda relacionada ao estiramento C=O da carbonila conjugada em 1656  $\text{cm}^{-1}$ , uma banda em 1585  $\text{cm}^{-1}$  referente a dupla ligação C=C aromática e uma banda

em  $688\text{ cm}^{-1}$  correspondente a ligações C-H em compostos contendo enxofre (S) aromáticas.

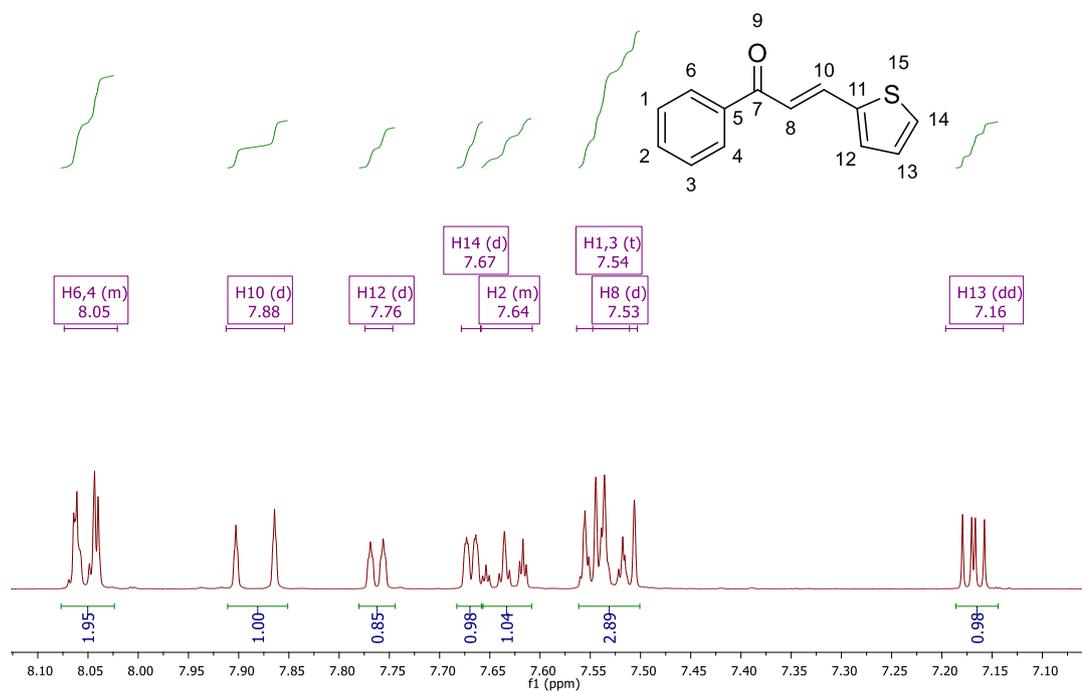


**Figura 77:** Espectro de infravermelho para a chalcona 115.

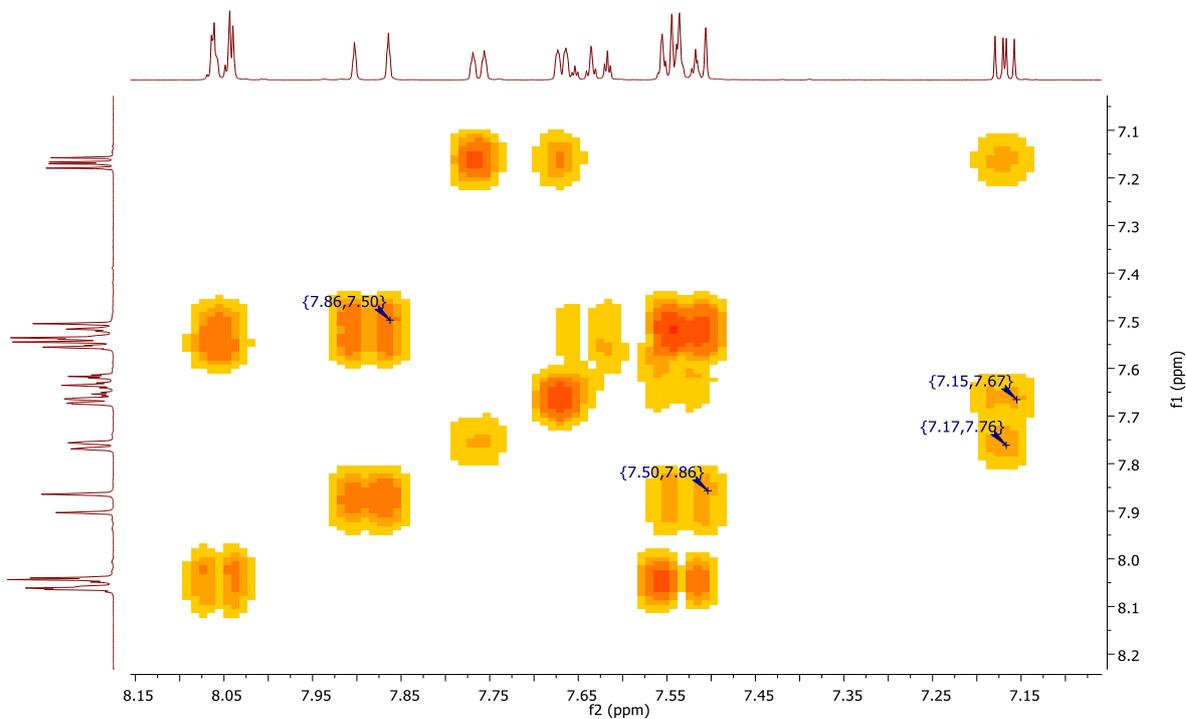
O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 78) para a chalcona 115 mostrou os seguintes sinais característicos: um duplete em 7,88 ppm com constante de acoplamento (J) igual a 15,3 Hz correspondente ao hidrogênio ligado ao carbono  $\beta$ -carbonila (H10), integrando para um hidrogênio; e um duplete em 7,53 ppm, com  $J = 15,3$  Hz e integrando para um hidrogênio correspondente ao carbono  $\alpha$ -carbonila (H8). Valores de (J) elevado sugerem que a dupla conjugada da chalcona tem conformação do tipo E. Em 7,16 ppm é possível visualizar um duplóduplete correspondente ao hidrogênio H13. Os demais sinais no espectro de  $^1\text{H}$  são em 7,76 e 7,67 ppm referem-se aos hidrogênios H12 e H14. Por fim, os 5 hidrogênios da fenila encontram-se distribuídos nos sinais em 7,54 e 8,05 ppm.

O acoplamento entre os hidrogênios H13 (7,16 ppm), H12 (7,76 ppm) e H14 (7,67 ppm) podem ser visualizados no espectro bidimensional

homonucleares COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (Figura 79). Através dessa técnica também se pôde determinar o acoplamento entre os H10 (7,88 ppm) e H8 (7,53 ppm).

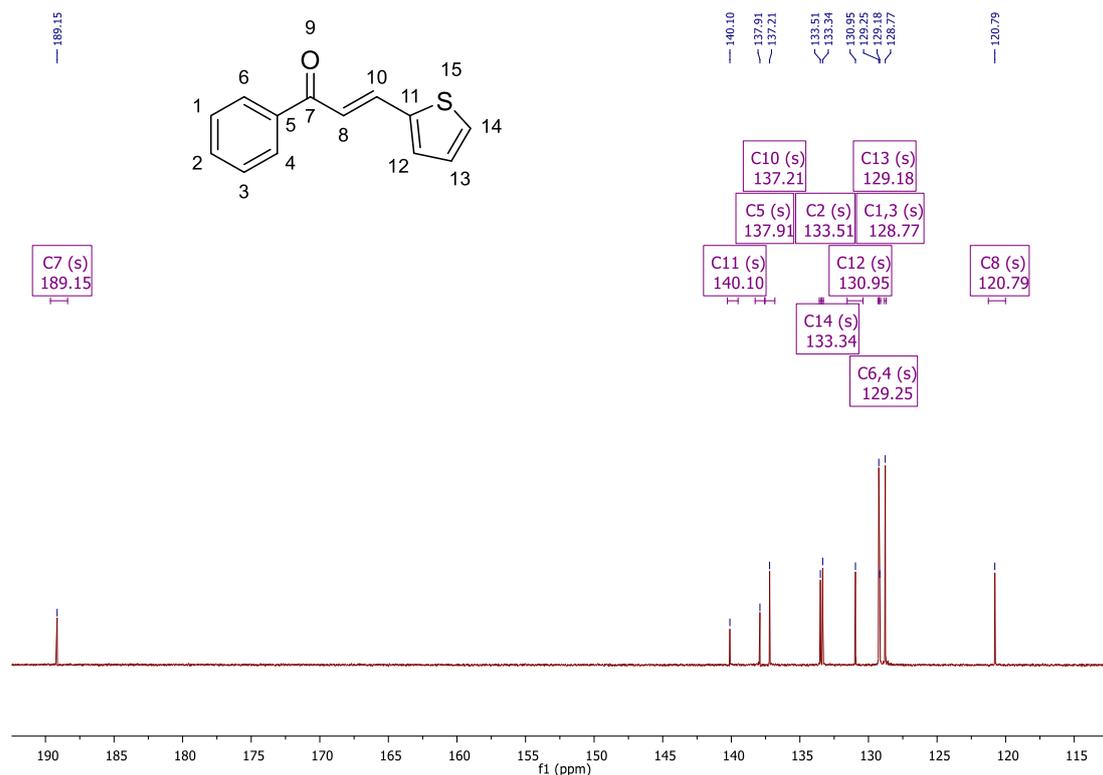


**Figura 78:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para chalcona 115.



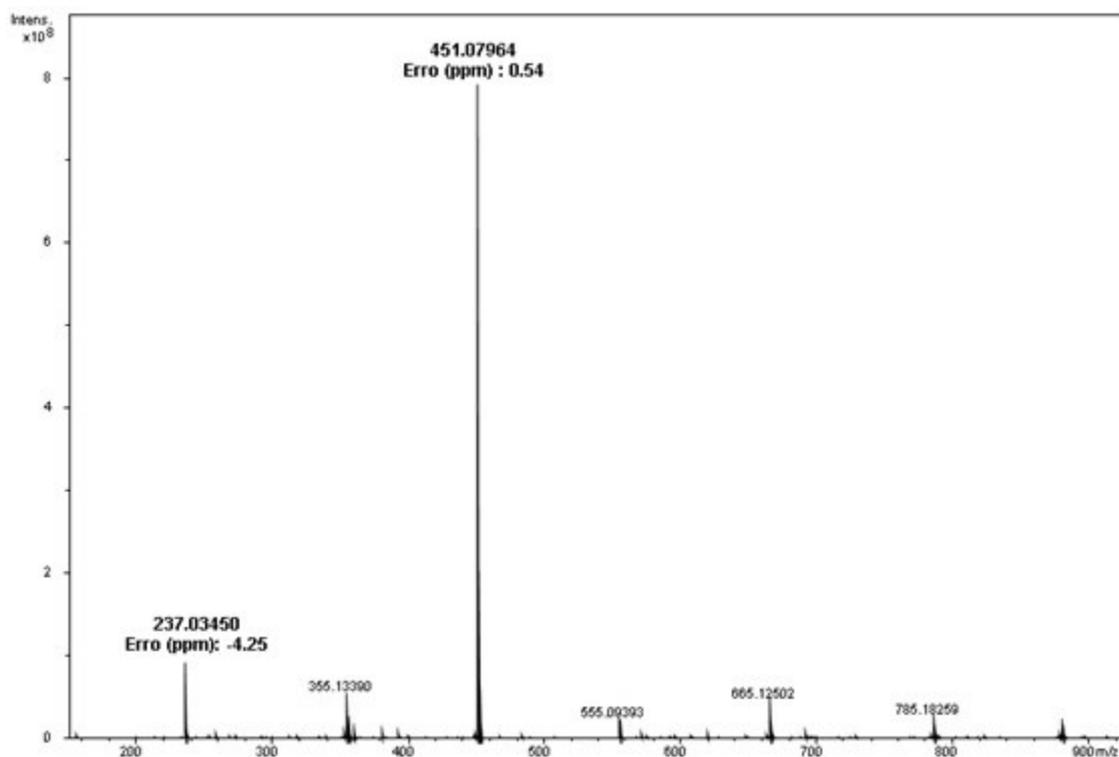
**Figura 79:** Espectro de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  para chalcona 115.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 80) podemos identificar todos os carbonos da estrutura e principalmente os característicos da formação da chalcona. Em 189,2 ppm a presença do carbono 7, tendo seu deslocamento mais desblindado decorrente ao oxigênio da carbonila e a formação dos carbonos referentes a dupla conjugada a carbonila, carbono 8 e carbono 10 em, 120,8 ppm e 137,2 ppm, respectivamente.



**Figura 80:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para chalcona 115.

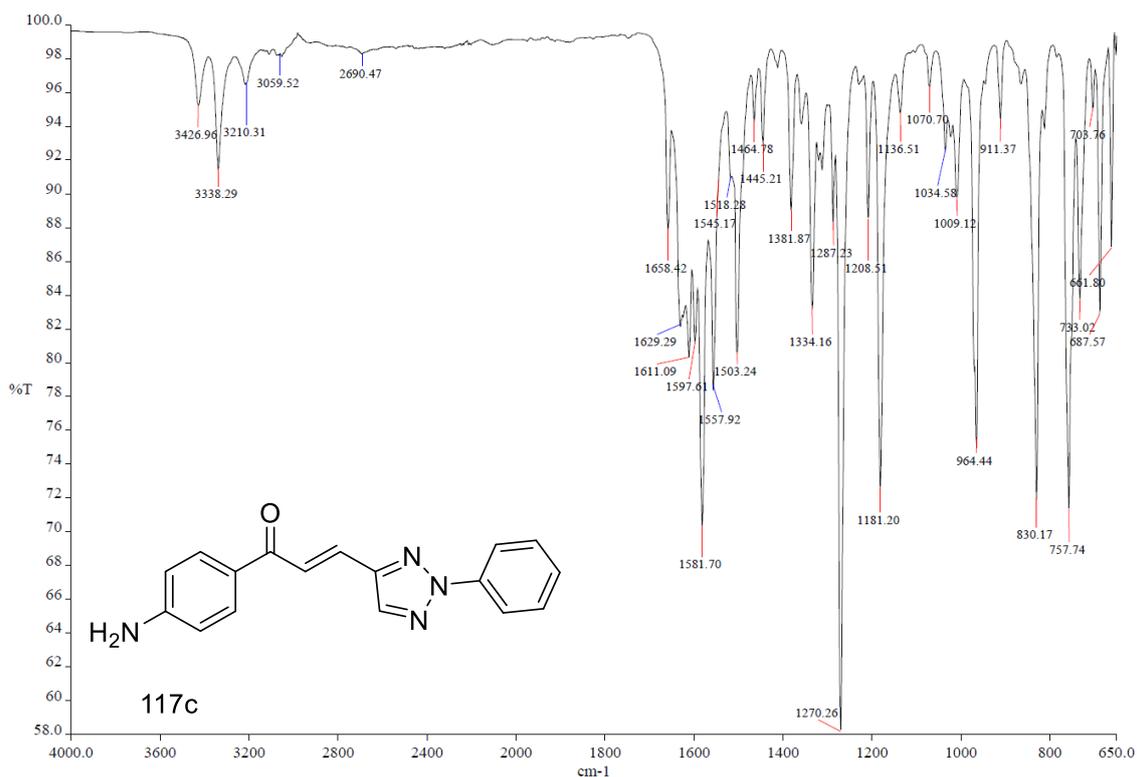
A estrutura da chalcona 115 também pôde ser analisada e confirmada por FT-MS foi confirmada por FT-MS (Figura 81). A ionização na fonte ESI-(+) permitiu a obtenção experimental do sinal razão massa/carga do íon molecular da chalcona combinada com um cátion de sódio  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  de 237,03450  $m/z$  enquanto o valor calculado para a estrutura seria de 237,03446  $m/z$  com um erro de -4.25 ppm. Também pode-se observar a formação do dímero do íon molecular combinado com um cátion de sódio  $[2\text{M} + \text{Na}]^+$  de 451,07964  $m/z$  enquanto o valor calculado para a estrutura seria de 451,07969  $m/z$  com um erro de 0.54 ppm.



**Figura 81:** Espetro de Massas para chalcona 115 (ESI(+)) FT-ICR MS).

Novamente para exemplificar a caracterização das chalconas estruturalmente semelhantes 117a-c discutiremos a seguir a elucidação estrutural do composto 117c.

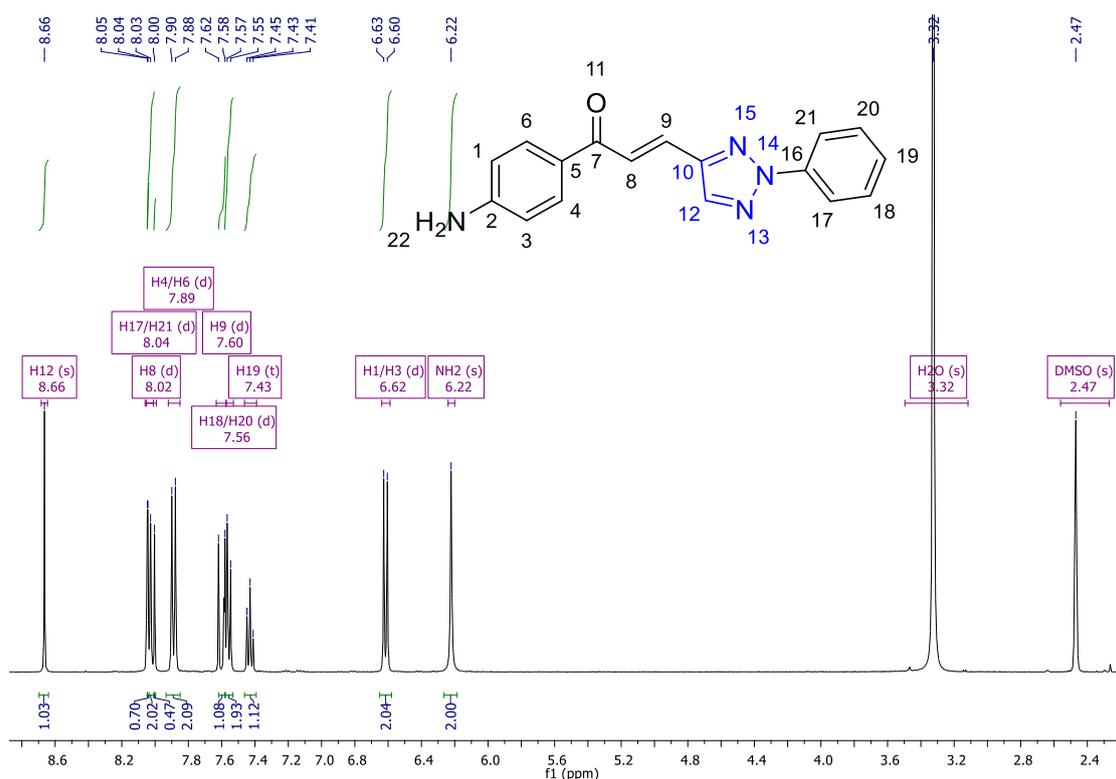
No espectro de infravermelho (Figura 82) foi possível observar uma banda relacionada ao estiramento C=O da carbonila conjugada em  $1658\text{ cm}^{-1}$ . Bandas em  $1581$  e  $1503\text{ cm}^{-1}$  foram atribuídas às ligações C-C aromáticas, sendo que a primeira pode estar coincidindo com o estiramento da ligação C=C conjugada à carbonila; a banda em  $3059\text{ cm}^{-1}$  corresponde a deformações C-H aromáticas. Adicionalmente podem-se observar bandas relacionadas a presença do anel triazólico em  $1629$ ,  $1611$  e  $1270\text{ cm}^{-1}$  atribuídas a estiramentos C=N e C-N, respectivamente. Por fim, podemos observar duas bandas referentes ao estiramento da ligação N-H da função amina presente no anel fenílico em  $3426$  e  $3338\text{ cm}^{-1}$ .



**Figura 82:** Espectro de infravermelho para a chalcona 117c.

A formação de 117c pode ser comprovada pelo seu espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 83) através da presença de um singlete em 8.66 ppm referente ao único hidrogênio do anel triazólico. Esse sinal é muito característico e se destaca no espectro de todas as moléculas sintetizadas contendo o núcleo triazólico. Além disso, é possível observar os dois dubletos referentes aos hidrogênios metínicos H8 e H9 que aparecem em 7.60 ppm ( $J = 15.6$  Hz) e em 8.02 ppm ( $J = 15.8$  Hz), respectivamente. Aqui, novamente, o alto valor da constante de acoplamento encontrado sugere que a forma obtida para a chalcona foi o isômero E. O singlete em 6.22 ppm foi atribuído aos hidrogênios referentes ao grupo amina da estrutura, integrando para 2H. Na região aromática temos inicialmente um dublete em 6.62 ppm ( $J = 8.7$  Hz) referente aos hidrogênios H1 e H3 do anel aromática substituído em *para* pela função amina. Esse sinal está mais blindado devido ao efeito mesomérico doador de elétrons exercido pelo grupo amina, que resulta em uma maior blindagem dos hidrogênios em posição *meta* em relação ao NH<sub>2</sub>. Dessa forma, o sinal dublete em 7.89 ppm ( $J = 8.7$  Hz) foi atribuído aos hidrogênios H4 e H6, mais desblindados em relação aos

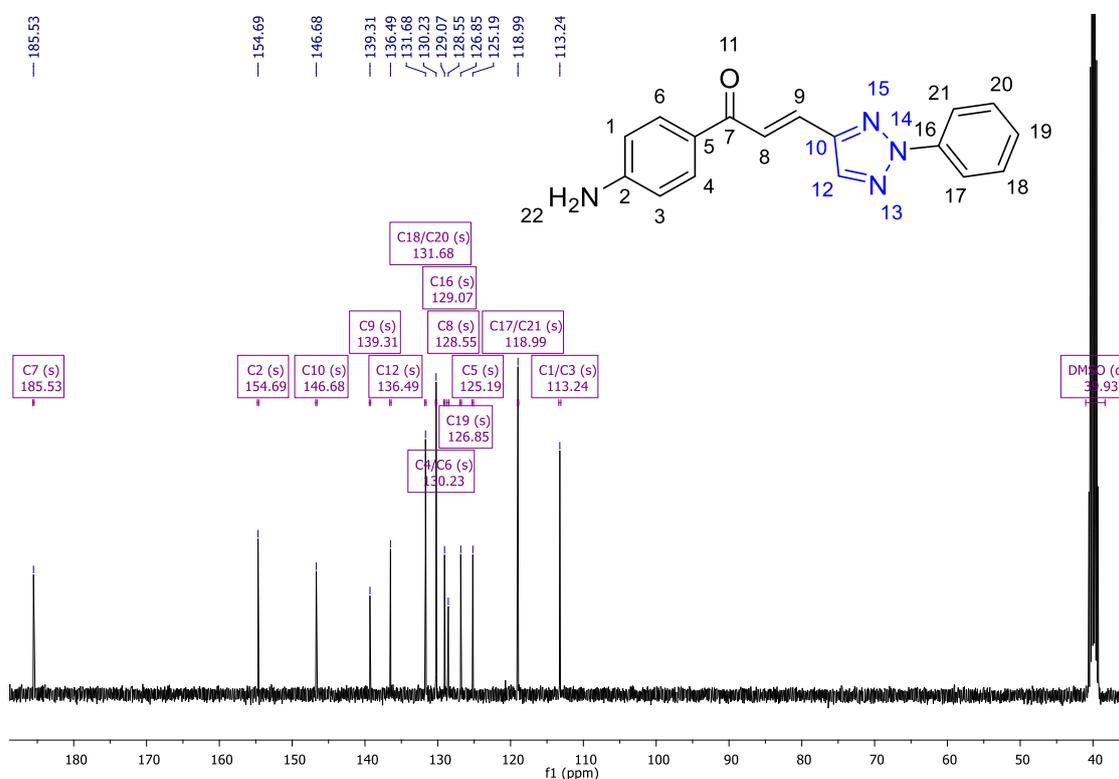
anteriores como citado. E por fim, mas não menos importante, os hidrogênios do anel fenílico ligado ao triazol são atribuídos aos sinais em 7.43, 7.56 e 8.04 ppm. O primeiro, um tripleto integrando para 1H com constante de acoplamento de 7.4 Hz referente ao hidrogênio H19. Os outros dois sinais foram atribuídos aos hidrogênios H18/H20 e H17/H21, dubletos com constante de acoplamento de 8.3 e 7.6 Hz, integrando para 2H cada sinal.



**Figura 83:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para a chalcona 117c.

Além da análise de RMN de  $^1\text{H}$  caracterizou-se 117c por RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 84), no qual atribuiu-se os sinais dos carbonos metínicos C8 e C9 correspondem a 128.5 e 139.3 ppm, respectivamente. Os sinais dos carbonos do anel fenílico *para* substituído se encontram em 113.2 ppm, para C1 e C3, 130.2 ppm referente a C4 e C6, 154.7 ppm para C2 e 125.2 ppm atribuído a C5. Enquanto que para os carbonos do anel fenílico ligado ao triazol, temos os sinais atribuídos aos carbonos C17 e C21 em 119.0 ppm, além do sinal em 126.85 ppm para C19 e 131.68 ppm atribuído aos carbonos C18 e C20. Quanto ao anel

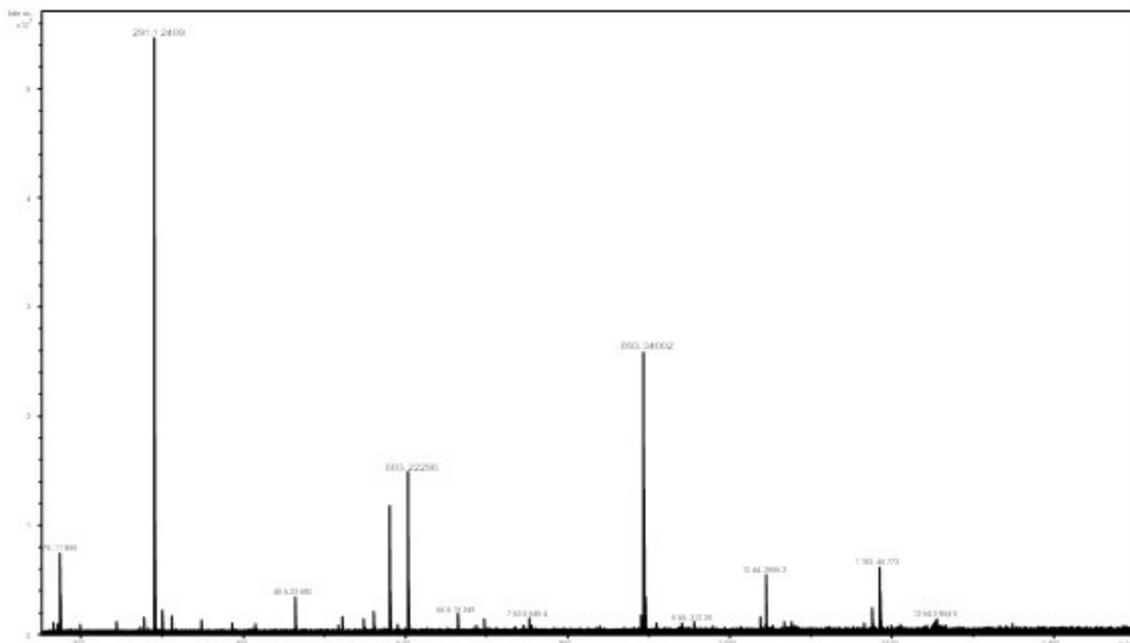
triazólico, vemos que os dois carbonos presentes na estrutura, C10 e C12, estão ligados diretamente a átomos de nitrogênio, esses por sua vez irão provocar um efeito indutivo retirador de elétrons nesses carbonos, desblindando-os, e conseqüentemente, aumentando seus valores de deslocamento químico no espectro. Assim, atribuem-se os sinais em 136.5 e 146.7 ppm aos carbonos C12 e C10, respectivamente. Finalmente, o sinal correspondente ao carbono da carbonila C7 encontra-se em 185.7 ppm e caracteriza-se pelo maior deslocamento químico no espectro, visto que este carbono está mais desblindado devido ao efeito indutivo retirador de elétrons do oxigênio, mais eletronegativo.



**Figura 84:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para a chalcona 117c.

No espectro de ESI (+) FT-ICR MS de 117c (Figura 85) encontra-se o pico referente ao cátion  $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}]^+$  com sinal em 291.12409  $m/z$  que quando comparado com o valor teórico (291.12404  $m/z$ ) fornece um erro relativo de -0.17 ppm, dentro dos limites de confiabilidade do aparelho. Além disso, encontra-se

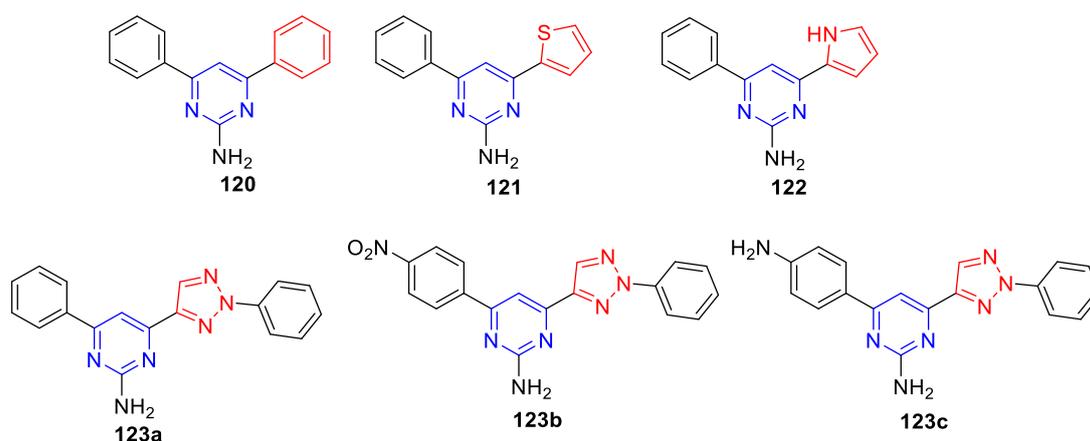
o pico atribuído ao dímero  $[C_{34}H_{28}O_2N_8 + Na]^+$  em  $603.22296 m/z$ , com erro relativo de  $-0.37 ppm$ , que corrobora com a caracterização do composto.



**Figura 85:** Espectro de ESI (+) FT-ICR MS para chalcona 117c.

#### 8.4 Síntese das 2-aminopirimidinas 120-123 através da reação de Atwal

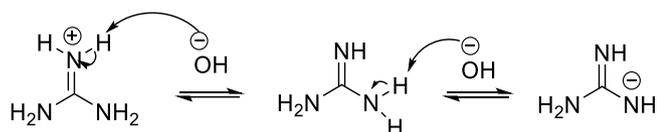
Uma vez obtidas as chalconas precursoras na reação de Atwal partiu-se para a síntese das respectivas 2-aminopirimidinas 120-123c (Figura 86).



**Figura 86:** Pirimidinas Sintetizadas

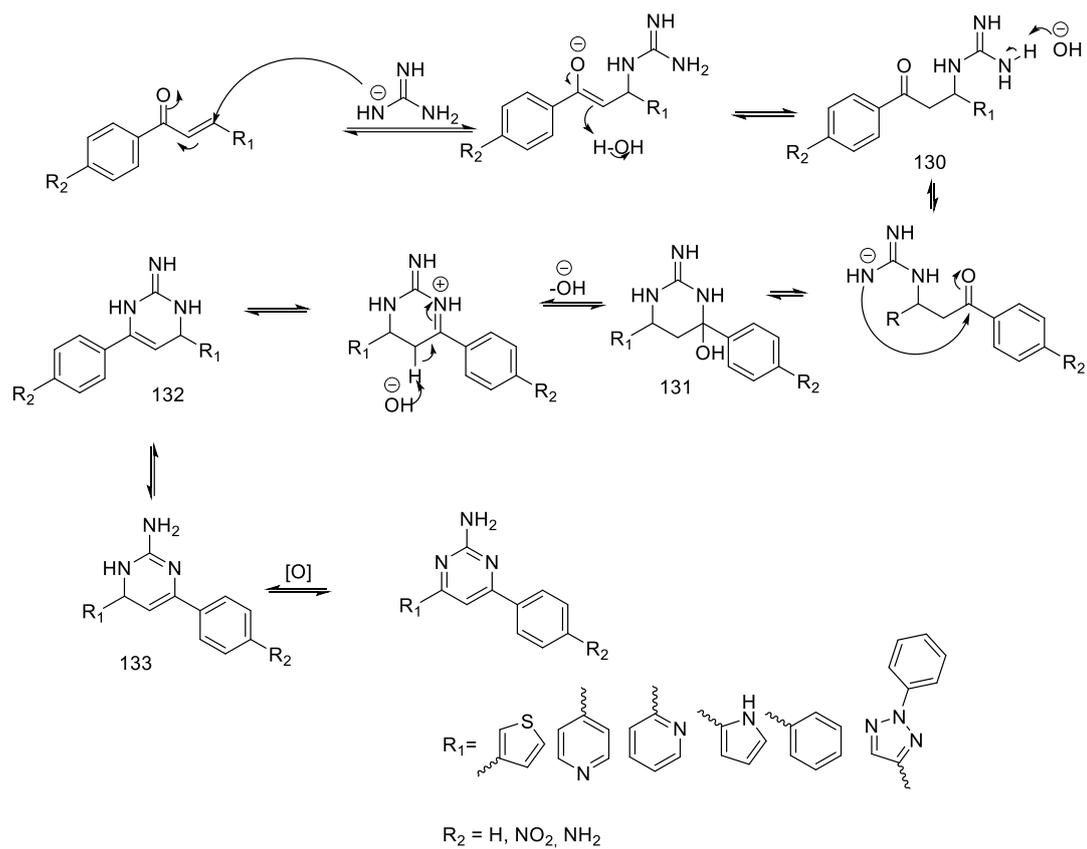
O mecanismo proposto para a reação de Atwal utilizando as chalconas e a guanidina é descrito a seguir (Figura 88).

O mecanismo dessa reação se inicia pela adição da guanidina, via adição de Michael (adição 1,4), à chalcona, como sugerido por Atwal<sup>41</sup> e discutido por El-Rayyes<sup>42</sup>. A guanidina é encontrada comercialmente na forma de sal, cloreto de guanidina, para que este composto seja utilizado como nucleófilo na reação é realizada uma reação ácido-base em meio a hidróxido de sódio para que haja a formação da espécie suficientemente nucleofílica (Figura 87).



**Figura 87:** Formação da espécie nucleofílica da guanidina.

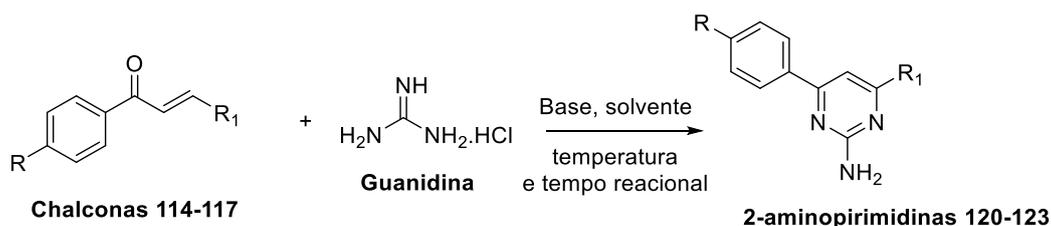
A adição da guanidina desprotonada à carbonila leva a formação do intermediário 130 passando por uma etapa de equilíbrio ceto-enólico, na qual a formação da forma ceto é termodinamicamente favorecida. Em seguida ocorre ataque nucleofílico do outro nitrogênio da guanidina à carbonila da chalcona, formando o intermediário hidroxilado 131. Essa hidroxila é eliminada via assistência anquimérica do par de elétrons não ligante do nitrogênio adjacente, facilitando a formação do intermediário 132 que é uma aza-diidropirimidinona. O composto 106 está em equilíbrio tautomérico com a diidropirimidina 133, sendo esta última a forma favorecida como comprovado por Wendelin<sup>48</sup> ao isolá-lo. Este intermediário, entretanto, é facilmente oxidado em solução, levando a formação da pirimidina correspondente (Figura 88).



**Figura 88:** Proposta de mecanismo para a reação de Biginelli modificada por Atwal.

Um resumo das condições reacionais para a metodologia de Atwal na obtenção das respectivas pirimidinas estão apresentados na Tabela 4.

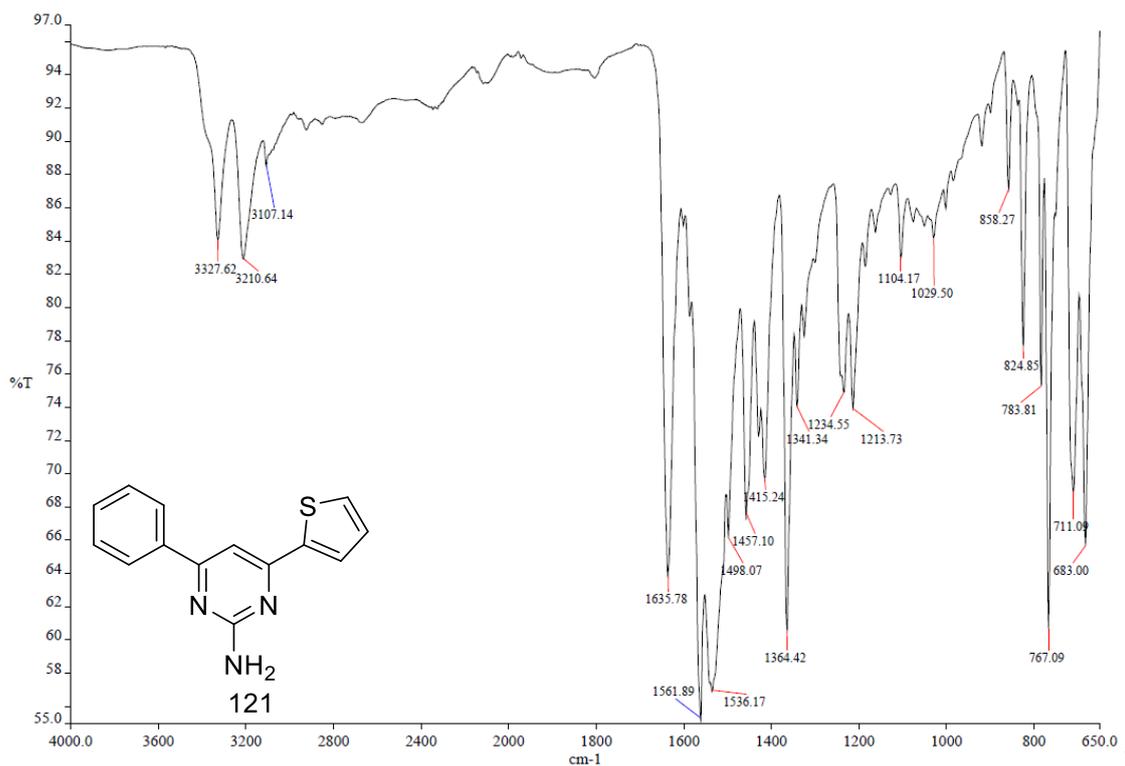
**Tabela 4:** Resumo da reação de Atwal empregado na síntese da pirimidinas 120-123.



Chalcona	Temperatura	Solvente	Base	Tempo	Pirimidina	Rendimento	P.f. (°C)
114	80 °C	EtOH	NaOH	7h	<b>120</b>	70%	118-120
115	80 °C	EtOH	NaOH	6h	<b>121</b>	20%	118-120
	40 °C	EtOH	NaOH	5,5h		-	-
	118 °C	ButOH	NaOH	4,5h		-	-
	40 °C	i-PrOH	NaOH	2,5h		-	-
	80 °C (MW)	EtOH	NaOH	12min		-	-
	40 °C	EtOH	DBU	23h		-	-
	116	80 °C	EtOH	NaOH		19h	<b>122</b>
80 °C(MW)		EtOH	NaOH	4h	30%	125-126	
40 °C		EtOH	NaOH	15 dias	-	-	
82°C		t-BuOH	t-BuOK	3 dias	-	-	
t.a		EtOH	Piridina	49 dias	-	-	
t.a		EtOH	NaOH	27 dias	-	-	
40 °C		t-BuOH	t-BuOK	6 dias	-	-	
117a	80 °C	EtOH	NaOH	5h	<b>123a</b>	70%	207-209
117b	80 °C	EtOH	NaOH	5h	<b>123b</b>	82%	< 270
117c	80 °C	EtOH	NaOH	2h	<b>123c</b>	55%	260

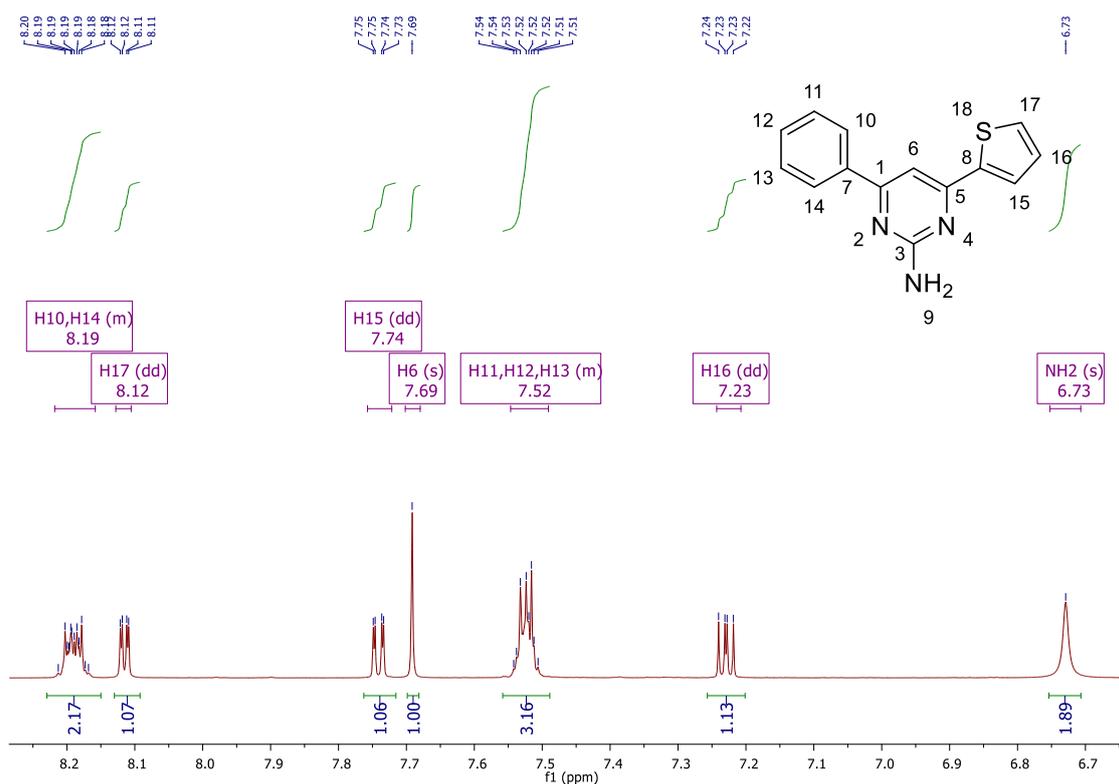
A seguir serão apresentadas a caracterização estrutural dos compostos 121 e 123c.

Iniciando para a 2-aminopirimidina 121, em seu espectro de infravermelho (Figura 89) se observa bandas 3327 e 3210  $\text{cm}^{-1}$  referentes ao grupo  $\text{NH}_2$  ligado ao anel pirimidínico; uma banda em 1561  $\text{cm}^{-1}$  relacionada ao estiramento da ligação  $\text{C}=\text{N}$  e em 1234  $\text{cm}^{-1}$  relacionado ao estiramento da ligação  $\text{C}-\text{N}$ ; bandas em 1640 e 1364  $\text{cm}^{-1}$  que são características do anel pirimidínico e ainda bandas relacionadas a ligação  $\text{C}-\text{S}$  em 683 e 710  $\text{cm}^{-1}$ .



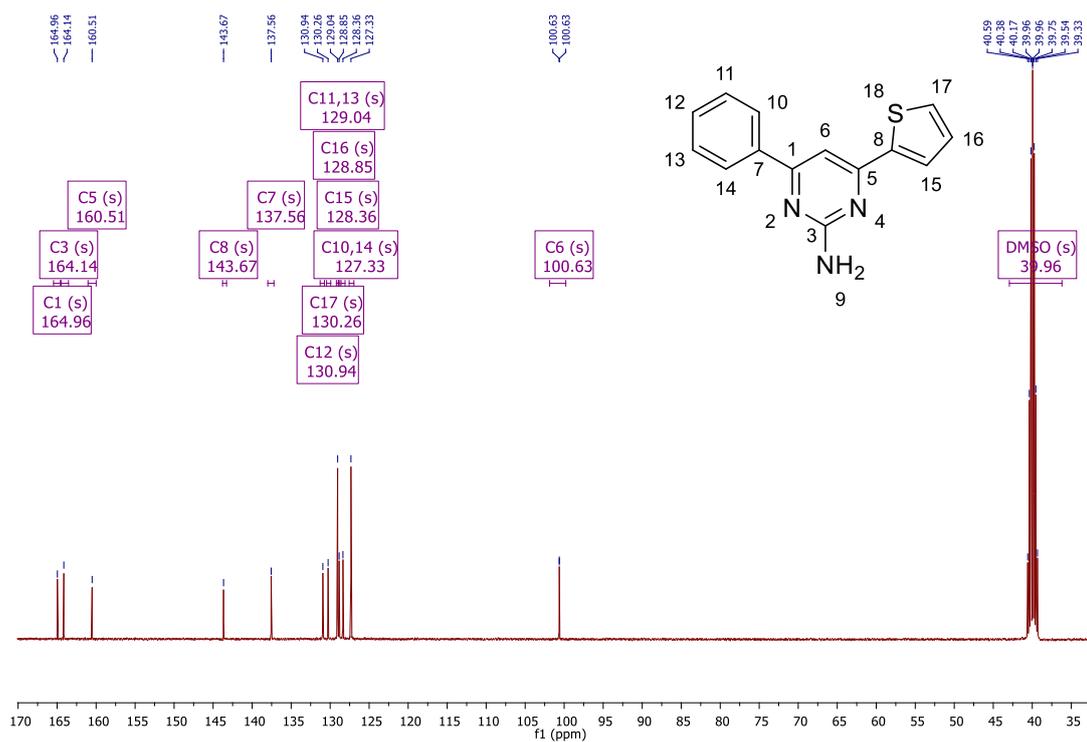
**Figura 89:** Espectro de infravermelho da pirimidina 121.

No espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 90) notou-se um singlete alargado em 6,73 ppm, integrando para dois hidrogênios, que são correspondentes aos hidrogênios do grupamento amina. Verificou-se também a presença de um singlete em 7,69 ppm referente ao hidrogênio H6, integrando para um hidrogênio, do anel pirimidínico sendo este o único neste anel. Há ainda três hidrogênios que correspondem ao anel tiofênico, os hidrogênios H15, H16 e H17, em 8,12; 7,23; 7,74 ppm, cada um deles integrando para um hidrogênio. Os demais sinais são referentes a fenila, integrando para cinco hidrogênios.



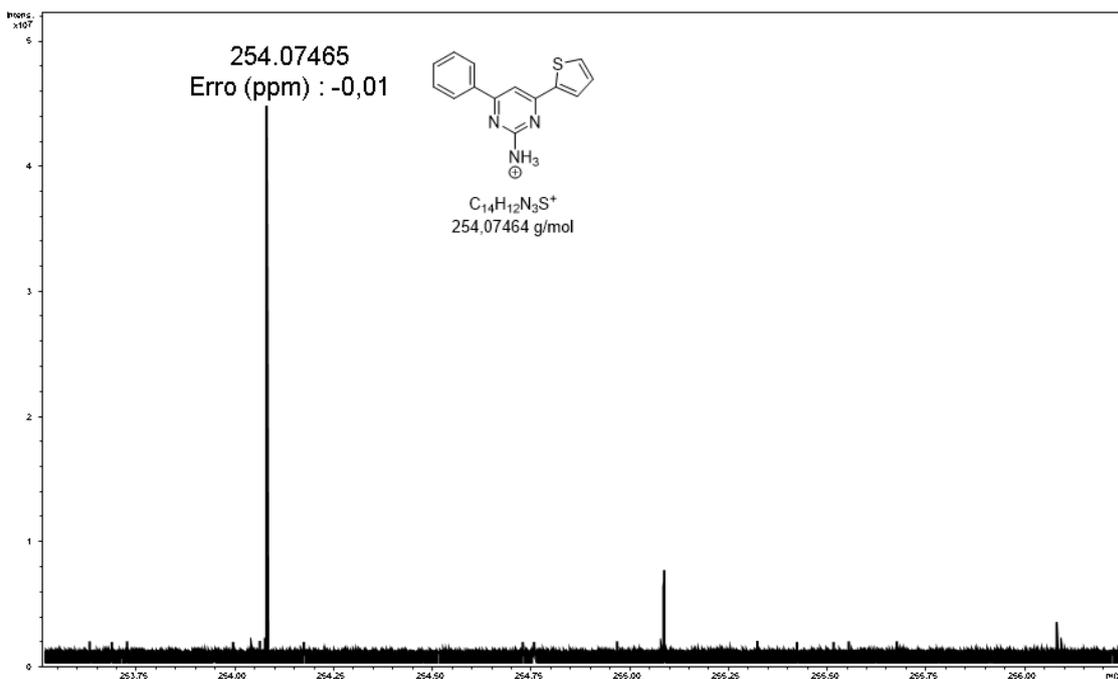
**Figura 90:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para pirimidina 121.

O RMN  $^{13}\text{C}$  mostra a presença de 12 sinais (Figura 91), sendo três destes mais desblindados, característicos do anel pirimidínico em 164,9 ppm referente ao carbono C1, 164,1 ppm ao carbono C3 e em 160,5 ppm ao carbono C5. Também se nota a presença do sinal referente ao carbono C6 em 100,6 ppm e o sinal referente ao carbono C8 em 143,7 ppm mais desblindado devido à proximidade ao grupo tiofênico.



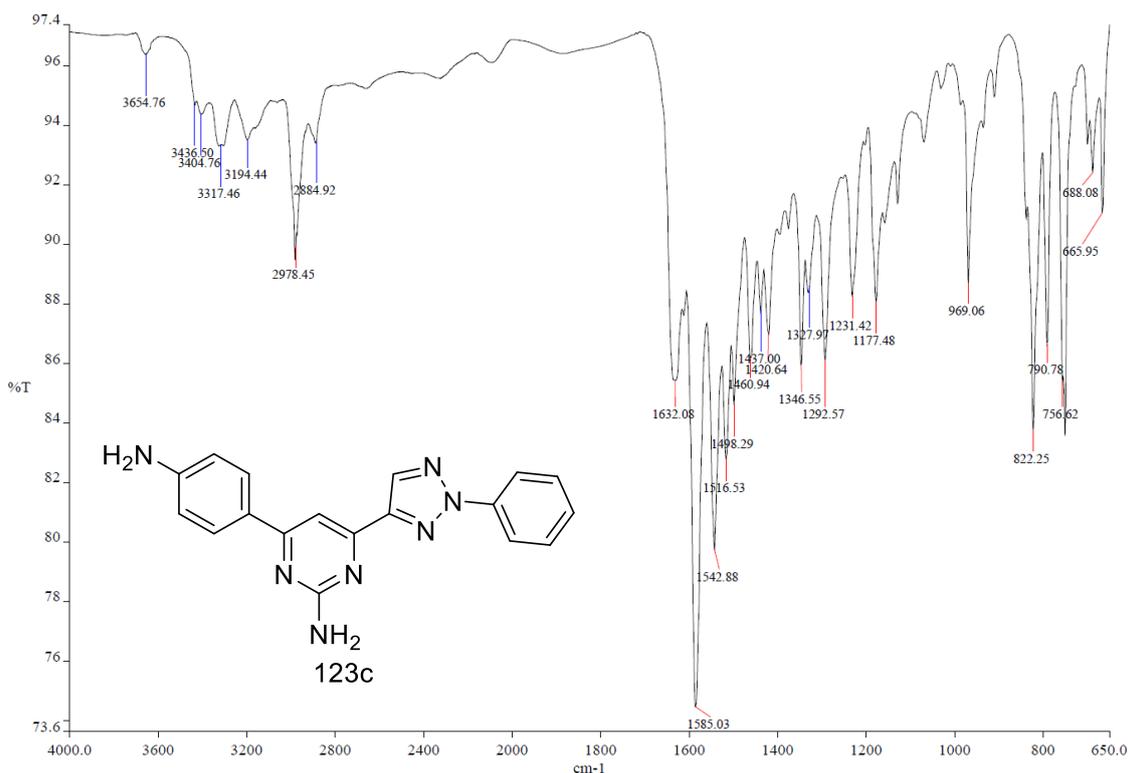
**Figura 91:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para pirimidina 121.

A massa da pirimidina 121 foi confirmada por FT-MS (Figura 92). A ionização na fonte ESI-(+) permitiu a obtenção experimental do sinal razão massa/carga do íon molecular da pirimidina protonada  $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S} + \text{H}]^+$  de 254,07465  $m/z$  enquanto o valor calculado para a estrutura seria de 254,07464  $m/z$  com um erro de -0,01 ppm.



**Figura 92:** Espectro de Massas para pirimidina 121 (ESI(+)) FT-ICR MS).

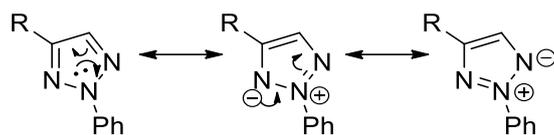
As pirimidinas 123a, 123b e 123c são estruturalmente semelhantes, assim sendo, foram discutidos aqui, para fins de exemplificação, apenas a caracterização da pirimidina 123c. No espectro de IV de 97c podem-se encontrar as bandas características do anel pirimidínico ( $1632$  e  $1346\text{ cm}^{-1}$ ), bandas referentes a estiramentos C=N e C-N respectivamente em  $1585$  e  $1231\text{ cm}^{-1}$ , além das bandas em  $3654$ ,  $3436$ ,  $3404$  e  $3317\text{ cm}^{-1}$  referentes ao grupo  $NH_2$  pirimidínico e fenílico (Figura 93).



**Figura 93:** Espectro de infravermelho da pirimidina 123c.

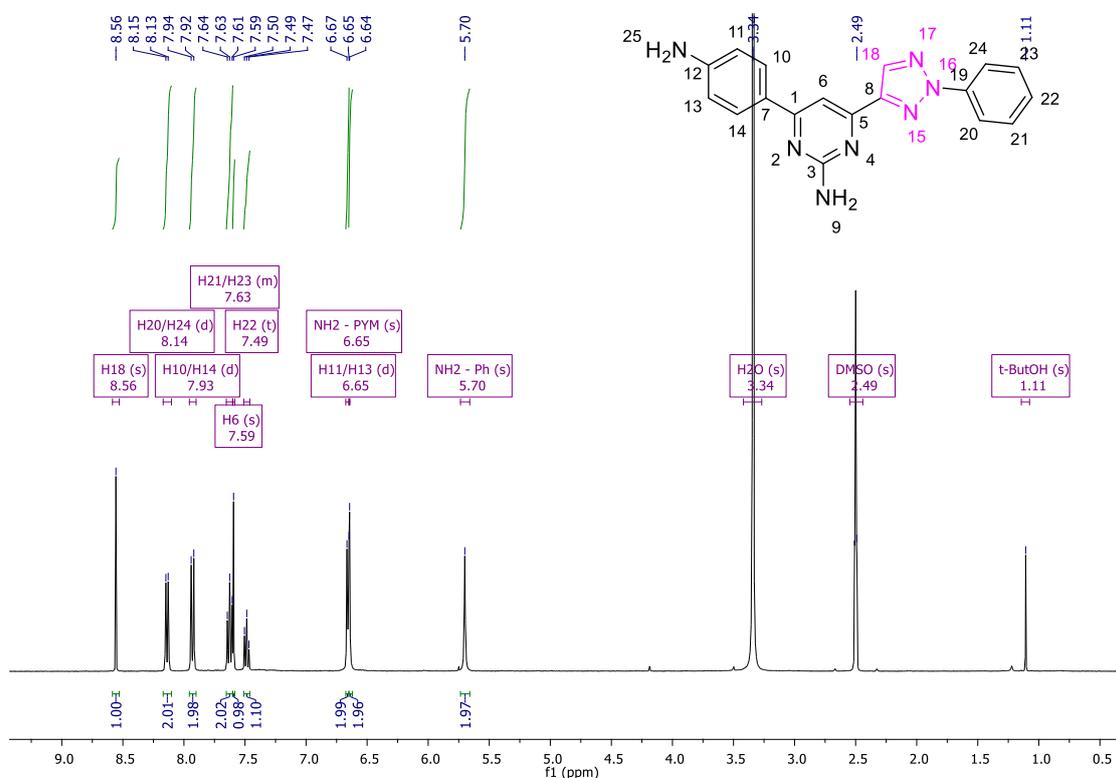
No espectro de RMN de <sup>1</sup>H da pirimidina (Figura 95) é fácil distinguir um singlete alargado em 5.70 ppm, integrando para dois hidrogênios, que corresponde aos hidrogênios do grupo amina em *para* no anel fenílico. Há ainda neste espectro três singletos importantes, sendo um em 7.59 ppm referente ao único hidrogênio do anel pirimidínico, integrando para um hidrogênio (H6), outro em 8.56 ppm referente ao hidrogênio triazólico, sendo este o hidrogênio mais desblindado da molécula, integrando para um hidrogênio (H18), e por fim o singlete em 6.65, integrando para dois hidrogênios referente aos hidrogênios do grupo amina do anel pirimidínico.

Para atribuir os sinais de maneira específica aos outros hidrogênios partiu-se do fato de que o anel triazólico é aromático. Para satisfazer a regra de Huckel para aromaticidade ( $4n + 2 = n^\circ$  de elétrons  $\pi$ ) a participação dos elétrons não ligantes do nitrogênio ligado ao grupo fenila é imprescindível (Figura 94).<sup>9</sup>



**Figura 94:** Algumas estruturas de ressonância do núcleo triazólico substituído.

Esse importante efeito de aromaticidade torna o par de elétrons do nitrogênio supracitado menos disponível para exercer efeito mesomérico doador de elétrons sobre o grupo fenila adjacente. Assim, o efeito preponderante sobre os hidrogênios deste anel será o efeito indutivo retirador de elétrons exercido pelos três nitrogênios vizinhos. Com isso, o sinal aromático mais desblindado do espectro (excetuando o hidrogênio triazólico) deve corresponder aos hidrogênios H20 e H24, um duplete integrando para dois hidrogênios em 8.14 ppm, com constante de acoplamento de 7.6 Hz. O sinal correspondente aos hidrogênios H21 e H23 foi atribuído ao multiplete em 7.63 ppm integrando para dois hidrogênios, enquanto que o hidrogênio H23 corresponde ao tripleto em 7.49 ppm, integrando para um hidrogênio e constante de acoplamento de 7.4 Hz.

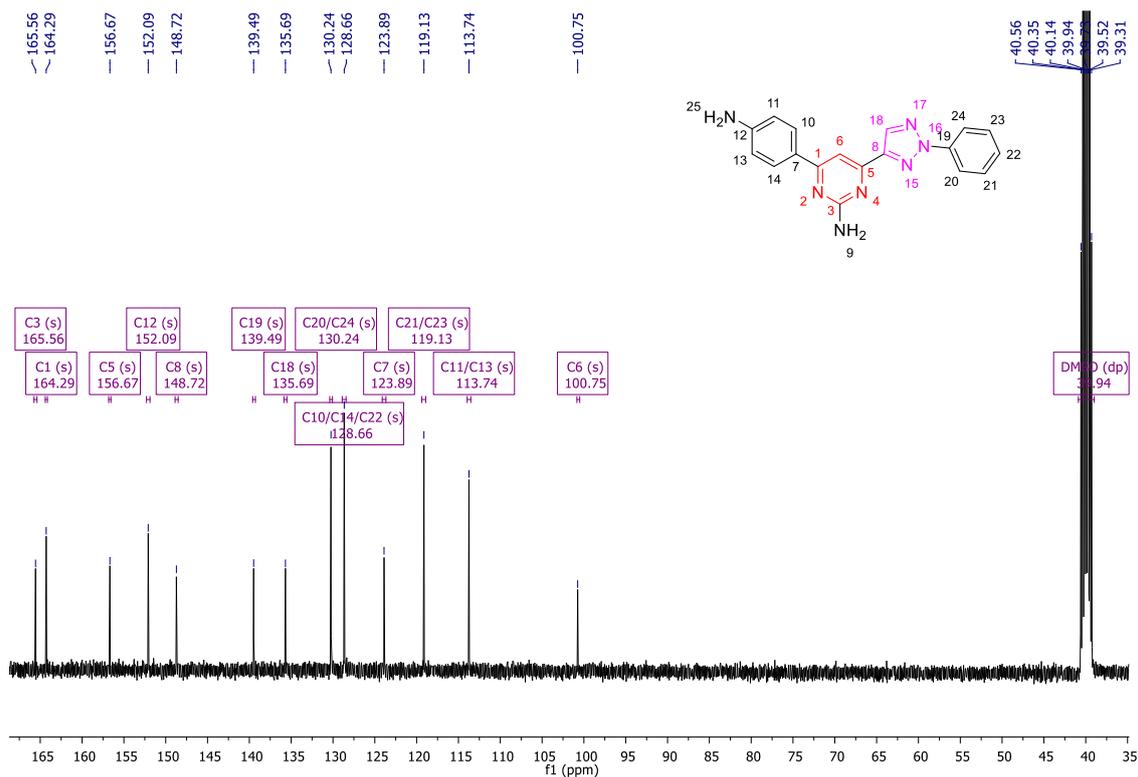


**Figura 95:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para a pirimidina 123c.

O dubleto em 7.93 ppm, integrando para dois hidrogênios com constante de acoplamento de 8.7 Hz, deve corresponder aos hidrogênios H10 e H14, mais desblindados devido ao efeito mesomérico presente no anel fenílico *para*-substituído, que gera uma carga parcial negativa nos carbonos C11 e C13, dessa forma, o dubleto em 6.65 ppm deve corresponder aos hidrogênios H11 e H13, integrando para dois hidrogênios e com constante de acoplamento de 8.7 Hz, mostrando a correlação desses hidrogênios com os anteriores.

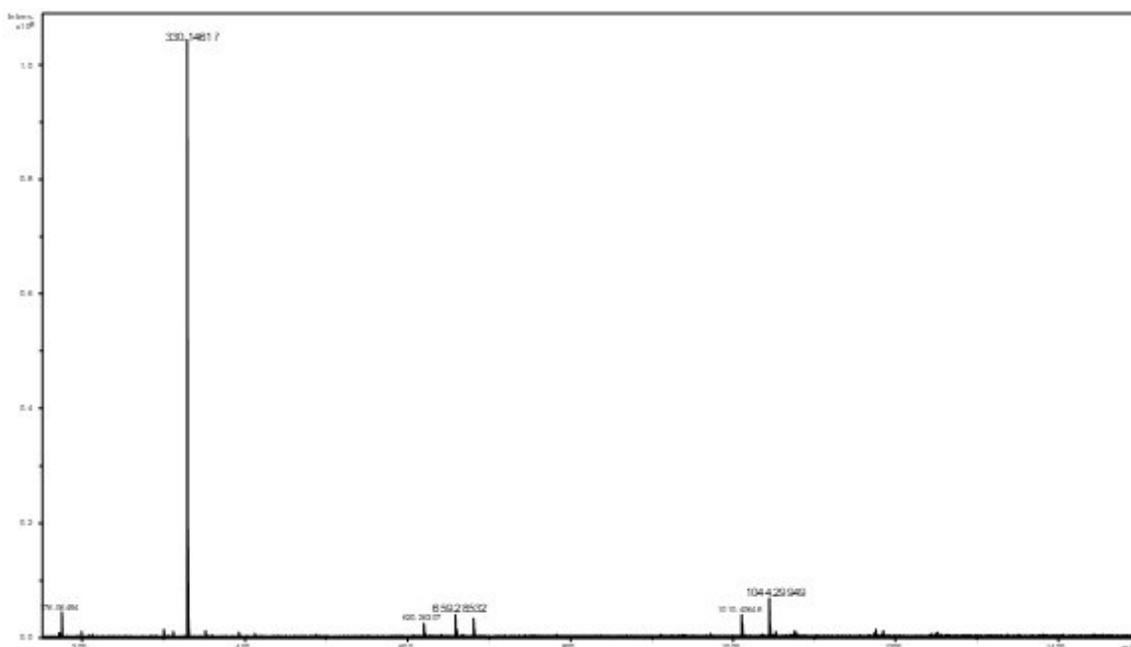
O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 96) apresentou o sinal em 100.7 ppm que foi atribuído ao carbono metínico da pirimidina, C6, enquanto que os sinais dos carbonos do anel benzênico *para*-substituído são observados em 113.7 ppm para C11 e C13 quimicamente equivalentes, e que estão mais blindados que os carbonos C10 e C14 em 128.7 ppm devido ao já mencionado efeito mesomérico doador do  $\text{NH}_2$ . Os carbonos C7 e C12 devem ser caracterizados pelos sinais em 123.9 e 152.1 ppm, onde foi possível supor que devido ao efeito indutivo retirador de elétrons do  $\text{NH}_2$ , atuando mais fortemente em C12, acarretaria em uma desblindagem mais forte. Enquanto que para C7, o efeito mesomérico será mais atenuante, resultando em uma carga parcial negativa presente nesse carbono, conseqüentemente uma maior blindagem no sinal relacionado ao mesmo.

Como discutido para o RMN de  $^1\text{H}$ , o anel triazólico irá realizar um efeito indutivo retirador de elétrons sobre o anel fenílico adjacente, dessa forma podemos supor que os sinais em 119.1 e 130.2 ppm serão dos carbonos C21/C23 e C20/C24, respectivamente. Já para C22 e C19 os sinais podem ser atribuídos em 128.7 e 139.5 ppm, enquanto que os sinais dos carbonos presentes no anel triazólico são atribuídos em 135.7 e 148.6 ppm. E por fim, os carbonos referentes ao anel pirimidínico devem ser os mais desblindados, e supondo isso os sinais em 156.7, 164.3 e 165.6 ppm foram atribuídos aos carbonos C5, C1 e C3, respectivamente.



**Figura 96:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para a pirimidina 123c.

No espectro de ESI (+) FT-ICR MS de 123c (Figura 97) encontra-se o pico referente ao cátion  $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_7 + \text{H}]^+$  com sinal em 330.14617  $m/z$  que quando comparado com o valor teórico (330.14617  $m/z$ ) fornece um erro relativo de -0.01 ppm, dentro dos limites de confiabilidade do aparelho. Além disso, encontra-se o pico atribuído ao dímero  $[\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_{14} + \text{H}]^+$  em 659.28532  $m/z$ , com erro relativo de -0.39 ppm, que corrobora com a caracterização do composto.



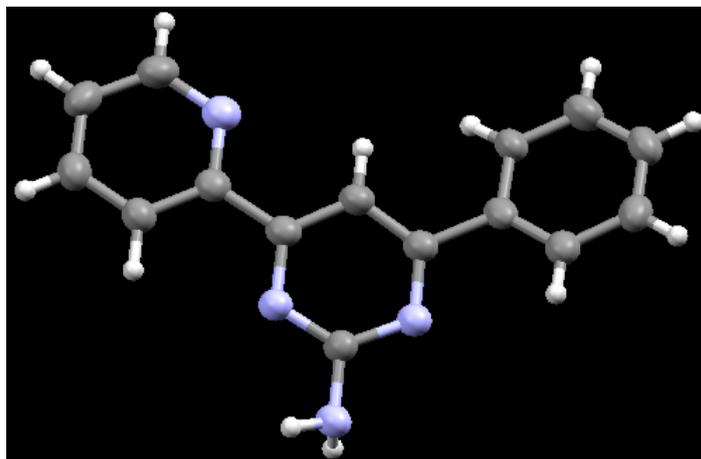
**Figura 97:** Espectro de Massas para pirimidina 123c (ESI(+)) FT-ICR MS).

## 9. Raios-X

Junto as técnicas mencionadas de caracterização convencionais, as pirimidinas contendo núcleos heterocíclicos também foram caracterizadas por difração de raios-X pelo método de monocristal.

O objetivo da cristalografia de raios-X é obter uma estrutura molecular tridimensional a partir de um cristal. Uma amostra purificada em alta concentração é cristalizada e os cristais são expostos a um feixe de raios-X. Os padrões de dilatação resultantes podem então ser processados, inicialmente para produzir informações sobre a simetria do empacotamento do cristal e o tamanho da unidade de repetição que forma o cristal. Isto é obtido a partir do padrão dos pontos de difração. As intensidades das manchas podem ser usadas para determinar os “fatores estruturais” a partir dos quais um mapa da densidade eletrônica pode ser calculado. Vários métodos podem ser usados para melhorar a qualidade deste mapa até que seja de clareza suficiente para permitir a construção da estrutura molecular. A estrutura resultante é então refinada para se ajustar ao mapa com mais precisão e adotar uma conformação termodinamicamente favorecida.<sup>97</sup>

O monocristal obtido para a pirimidina 118 (Figura 98) foi adequado para difração de raios-X e foi obtido pela evaporação lenta da pirimidina 118 solubilizada em etanol. O composto cristalizou no sistema monoclinico, grupo de espaço  $P2_1/c$ , sendo o a célula unitária de dimensões 10.4694, 7.1983 e 16.3559 Å, e volume 1230.9 (2) Å<sup>3</sup>.



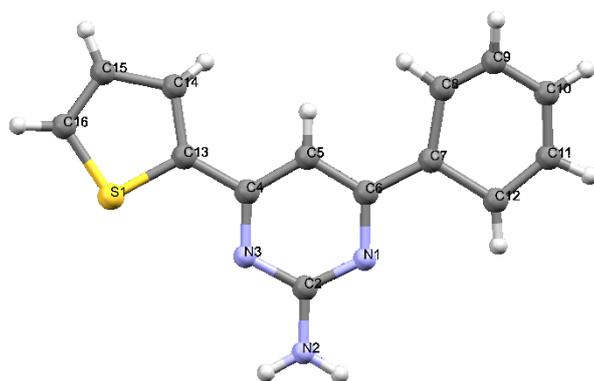
**Figura 98:** Representação de ORTEP para estrutura cristalina da pirimidina 118.

Os demais dados encontram-se na Tabela 5, onde é possível notar a qualidade dos dados através dos baixos valores de desvio da medida ( $R_{int}$ ,  $R_w$  e  $Goof$ ). Sendo assim foi possível a determinação dessa estrutura inequivocamente. A estrutura foi depositada no banco de dados da união internacional de cristalografia por nosso grupo de pesquisa e colaboradores.

Também pode-se obter o monocristal para a pirimidina 121 (Figura 99) que foi adequado para efetuar a difração de raios-X. Chegou-se a esse monocristal mediante evaporação lenta do diclorometano a partir da solução de 121. O composto cristalizou no sistema monoclinico, grupo de espaço  $P2_1/c$ , sendo o a célula unitária de dimensões 10.4694, 7.1983 e 16.3559 Å, e volume 1230.9 (2) Å<sup>3</sup>. Os dados cristalinos estão em fase de processamento e refinamento e por isso ainda não serão apresentados aqui.

**Tabela 5:** Dados cristalinos e refinamento da estrutura da pirimidina 118.

Dados de cristal, coleta de dados e parâmetros de refinamento	118
CCDC-code	1875636
Fórmula empírica	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub>
Peso molecular	248.29
Sistema de cristal	Monoclínico
Grupo de espaço	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>
a/Å	10.4694 (10)
b/Å	7.1983 (7)
c/Å	16.3559 (16)
α (°)	90
β (°)	93.013(8)
γ (°)	90
V/Å <sup>3</sup>	1230.9(2)
Z	4
F(000)	520.0
D <sub>x</sub> (g cm <sup>-3</sup> )	1.340
μ/mm <sup>-1</sup>	0.666
Dados coletados	(-12, -7, -19) to (11, 8, 18)
□ alcance (°)	4.2–63.4
Reflexões coletadas	6512
Reflexões independentes	2148
Reflexões observadas [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	1414
R <sub>int</sub>	0.070
R <sub>wf</sub>	0.271
Goof	1.113



**Figura 99:** Representação de ORTEP para estrutura cristalina da pirimidina 121.

## 10 Conclusão

As metodologias de síntese adotadas neste trabalho possibilitaram a preparação das chalconas (114 a 117c) e pirimidinas (118 a 123c), com rendimentos que variaram entre 20 e 82%. Dentre as moléculas sintetizadas e caracterizadas destacam-se as pirimidinas triazólicas 123a-c ainda inéditas na literatura. Todas as estruturas foram caracterizadas por Espectroscopia de Infravermelho, Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN-<sup>1</sup>H) e Carbono 13 (RMN-<sup>13</sup>C) e Espectrometria de Massas de Alta Resolução pela Ionização por Eletrospray (ESI (+)).

Os estudos de ancoragem molecular para os possíveis alvos mostraram uma possível atividade promissora tanto para a protease relacionada ao vírus Sars-CoV como para atividade anticancerígena representada pela via da proteína B-raf. As pirimidinas 123a e 123c apresentaram melhor desempenho dentre as moléculas sintetizadas, tendo apresentado energias menores que as substâncias controle utilizadas.

Todas as estruturas sintetizadas apresentaram valores de energia receptor/ligante menores que os ligantes cristalográficos para os alvos moleculares Sars-CoV e B-Raf. Logo existe uma possibilidade destas duas proteínas serem inibidas, entretanto apenas com os testes *in vitro* haveria essa confirmação.

Apesar dos valores de energia de interação para proteína COX-2 serem maiores do que o valor encontrado para o fármaco controle, as interações mostradas no sítio de ligação se assemelham a de inibição encontradas no modelo para o fármaco controle, podendo ter alguma relação inibitória.

A caracterização das pirimidinas 118 e 121 foram confirmadas através da estrutura cristalina obtida pela técnica de difração de Raio-X, inéditas na literatura.

## 11 Referências

1. Jain, K. S. *et al.* **Biological and Medicinal Significance of Pyrimidines: a Review.** *Curr. Sci.* 90, 793–803 (2006).
2. Taha, M. *et al.* **Molecular hybridization conceded exceptionally potent quinolinyl-oxadiazole hybrids through phenyl linked thiosemicarbazide antileishmanial scaffolds: In silico validation and SAR studies.** *Bioorg. Chem.* 71, 192–200 (2017).
3. Karthikeyan, C., Solomon, V. R., Lee, H. & Trivedi, P. **Design, synthesis and biological evaluation of some isatin-linked chalcones as novel antibreast cancer agents: A molecular hybridization approach.** *Biomed. Prev. Nutr.* 3, 325–330 (2013).
4. Baxter, R., Hastings, N., Law, A. & Glass, E. J. . **Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery.** *Animal Genetics* 39, (Sons, John Wiley and, 2008).
5. Al-mulla, A. **A Review : Biological Importance of Heterocyclic Compounds.** Abbas Al-Mulla. *Der Pharma Chem.* 9, 141–147 (2017).
6. Quin, L. D. & Tyrell, J. A. **Fundamentals of Heterocyclic Chemistry.** (Sons, John Wiley and, 2010).
7. Sahu, M. & Siddiqui, N. **A review on biological importance of pyrimidines in the new era.** *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 8, 8–21 (2016).
8. Patel, K. S.,*et al.* **A Review On Synthesis And Biological Activities Of Pyrimidine Derivatives.** *Int. J. Pharm. Biol. Sci.* 2, 170–182 (2012).
9. Li, J. J. **Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery.** (John Wiley & Sons, 2013).
10. Singh, R. & Chouhan, A. **An overview of biological importance of pyrimidines.** *World J. Phamarcy Pharm. Sci.* 3, 574–597 (2014).
11. Bhat, A. R. **Biological Activity of Pyrimidine Derivativies : A Review.** *Org. Med. Chem.* 2, 1–4 (2017). 114
12. Lyseng-Williamson, K. & Jarvis, B. **Imatinib.** *Drugs* 61, 1765–1774 (2001).

13. Weisberg, E. *et al.* **AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL.** *Br. J. Cancer* 94, 1765–1769 (2006).
14. Weisberg, E., *et al.* **Second generation inhibitors of BCR-ABL for the treatment of imatinibresistant chronic myeloid leukaemia.** *Nat. Rev. Cancer* 7, 345–356 (2007).
15. Eicher, T., Hauptmann, S. & Speicher, A. **The Chemistry of Heterocycles - Struture, Reactions, Synthesis and Applications.** (Wiley-VCH, 2012).
16. Rotella, D., Martinez, A. & Fox, D. **Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry.** Royal Society of Chemistry, 2015. <https://doi:10.1039/9781782622246>
17. Joule, J. & Mills, K. **Heterocyclic Chemistry.** (Wiley, 2010). <https://doi:978 92 4 150215 3>
18. Palanki, M. S. S. *et al.* **Inhibitors of NF- $\kappa$ B and AP-1 Gene Expression: SAR Studies on the Pyrimidine Portion of 2-Chloro-4-trifluoromethylpyrimidine5-[N-(3',5'-bis(trifluoromethyl)phenyl)carboxamide].** *J. Med. Chem.* 43, 3995–4004 (2000).
19. Tietze, L. *et al.* **Reactions and Syntheses.** (Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2007).
20. Rossi, E., Abbiati, G. & Pini, E. *Synlett* 6, (1999).
21. Kiselyov, A. S. **One-pot synthesis of polysubstituted pyrimidines.** *Tetrahedron Lett.* 46, 1663–1665 (2005).
22. Oliver Kappe, C. **100 years of the biginelli dihydropyrimidine synthesis.** *Tetrahedron* 49, 6937–6963 (1993).
23. Suzuki, I., Iwata, Y. & Takeda, K. **Biginelli reactions catalyzed by hydrazine type organocatalyst.** *Tetrahedron Lett.* 49, 3238–3241 (2008).
24. Reddy, P. N. *et al.* **Cellulose 115 Sulfuric Acid: An Efficient Biodegradable and Recyclable Solid Acid Catalyst for the One-Pot**

**Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidine-2(1H)-ones.** *Synth. Commun.* 39, 1257–1263 (2009).

25. Chitra, S. & Pandiarajan, K. **Calcium fluoride: an efficient and reusable catalyst for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and their corresponding 2(1H)thione: an improved high yielding protocol for the Biginelli reaction.** *Tetrahedron Lett.* 50, 2222–2224 (2009).

26. Wan, J.-P. & Liu, Y. **Synthesis of Dihydropyrimidinones and Thiones by Multicomponent Reactions: Strategies Beyond the Classical Biginelli Reaction.** *Synthesis* (Stuttg). 2010, 3943–3953 (2010).

27. Fesenko, A. & Shutalev, A. **A Novel Access to Pyrido[4,3-d]pyrimidine Scaffold.** in *Proceedings of The 19th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry a029* (MDPI, 2015). <https://doi:10.3390/ecsoc-19-a029>

28. Gopalakrishnan, M. *et al.* **An Expedient One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-Ones and -Thiones Catalyzed by ZIRCONIA Nanopowder. An Improved Protocol for the Biginelli Cyclocondensation Compounds in 'Dry Media'** *Lett. Org. Chem.* 5, 142–147 (2008).

29. Mohamadpour, F. & Lashkari, M. **Three-component reaction of  $\beta$ -keto esters, aromatic aldehydes and urea/thiourea promoted by caffeine, a green and natural, biodegradable catalyst for eco-safe Biginelli synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones derivatives under solvent-free co.** *J. Serbian Chem. Soc.* 83, 673–684 (2018).

30. Nilsson, B. L. & Overman, L. E. **Concise Synthesis of Guanidine-Containing Heterocycles Using the Biginelli Reaction.** *J. Org. Chem.* 71, 7706–7714 (2006).

31. Rahimifard, M., Mohammadi Ziarani, G. & Malekzadeh Lashkariani, B. **Application of guanidine and its salts in multicomponent reactions.** *Turkish J. Chem.* 38, 345–371 (2014).

32. Li, N. *et al.* **Highly Enantioselective Organocatalytic Biginelli and Biginelli- 116 Like Condensations: Reversal of the Stereochemistry by**

**Tuning the 3,3'- Disubstituents of Phosphoric Acids.** J. Am. Chem. Soc. 131, 15301–15310 (2009).

33. Yu, H. *et al.* **Highly enantioselective Biginelli reactions using methanopyroline/thiourea – based dual organocatalyst systems: asymmetric synthesis of 4-substituted unsaturated aryl dihydropyrimidines.** Tetrahedron: Asymmetry 28, 257–265 (2017).

34. Yu, H., Dai, G., He, Q.-R. & Tang, J.-J. **Enantioselective synthesis and evaluation of 4-styryldihydropyrimidin-2-thiones as anti-proliferative agents.** Med. Chem. Res. 26, 787–795 (2017).

35. Atwal, K. S. *et al.* **Dihydropyrimidine calcium channel blockers. 3. 3-Carbamoyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid esters as orally effective antihypertensive agents.** J. Med. Chem. 34, 806–811 (1991).

36. Heravi, M. M. *et al.* **Current progress in asymmetric Biginelli reaction: an update.** Mol. Divers. 22, 751–767 (2018).

37. Suresh & Sandhu, J. S. **Past, present and future of the Biginelli: a critical perspective.** Arkivoc(i), 66-133. 2011.

38. Folkers, K. & Johnson, T. B. **Researches on Pyrimidines. CXXXVI. The Mechanism of Formation of Tetrahydropyrimidines by the Biginelli Reaction.** J. Am. Chem. Soc. 55, 3784–3791 (1933).

39. Mamaev, V. P. & Dubovenko, Z. D. **Pyrimidines.** Chem. Heterocycl. Compd. 6, 501–504 (1970).

40. Sweet, F. & Fissekis, J. D. **Synthesis of 3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinones and the mechanism of the Biginelli reaction.** J. Am. Chem. Soc. 95, 8741–8749 (1973).

41. Atwal, K. S. *et al.* **Substituted 1,4- dihydropyrimidines. 3. Synthesis of selectively functionalized 2-hetero-1,4- dihydropyrimidines.** J. Org. Chem. 54, 5898–5907 (1989).

42. El Rayyes, N. **Heterocycles. Part I. A new route to the synthesis of substituted 2-aminopyrimidines.** J. Heterocycl. Chem. 19, 415 (1982).

43. Usifoh, C. O., *et al.* **Novel diphenylsulphapyrimidine acetates derived from chalcones.** J. Heterocycl. Chem. 26, 1069–1071 (1989).
44. Wendelin, W. & Kerbl, H. **Synthese arylsubstituierter 2-Pyrimidinamine, Dihydro-2-pyrimidinamine und Pyrimido[1,2-a]pyrimidine durch Reaktion von Guanidin mit Chalkonen.** Monatshefte Chemie Chem. Mon. 115, 309–325 (1984).
45. Wendelin, W. & Schermanz, K. **Dihydropyrimidines and related structures. I. N<sup>2</sup>-substituted 2-pyrimidinamines and dihydro-2-pyrimidinamines by reaction of phenylbutenones and monosubstituted guanidines.** J. Heterocycl. Chem. 21, 65 (1984).
46. Wendelin, W., Schramm, H.-W. & Blasi-Rabassa, A. **Über die Reaktionen von Guanidin bzw. Thioharnstoff mit  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Ketonen.** Monatshefte für Chemie - Chem. Mon. 116, 385–400 (1985).
47. Chebanov, V. ., Desenko, S. . & Gurley, T. **Azaheterocycles Based on  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyls.** Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008.
48. Wendelin, W., Schermanz, K. & Fuchsgruber, A. **Über die Reaktionen von monosubstituierten Guanidinen mit  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Ketonen\*\*.** Monatshefte für Chemie 111, 1399–1411 (1980).
49. Johnson, T. B. & Hahn, D. A. **Pyrimidines: Their Amino and Aminoxy Derivatives.** Chem. Rev. 13, 193–303 (1933).
50. Bharti, R., *et al.* **Recent Advances of Aminopyrimidines in Multicomponent Reactions.** Curr. Org. Chem. 22, 417–445 (2018).
51. Cox, R. A. **Macromolecular structure and properties of ribonucleic acids.** Q. Rev. Chem. Soc. 22, 499 (1968).
52. Roth, B. & Cheng, C. C. **Recent Progress in the Medicinal Chemistry of 2,4-Diaminopyrimidines.** 269–331, (1982). [https://doi.org/10.1016/S0079-1186468\(08\)70332-1](https://doi.org/10.1016/S0079-1186468(08)70332-1)
53. Kwee, M. S. L. & Stolk, L. M. L. **Formulation of a stable vidarabine phosphate injection.** Pharm. Weekbl. Sci. Ed. 6, 101–104 (1984).

54. Schuurman, R. *et al.* **Rapid Changes in Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA Load and Appearance of Drug-Resistant Virus Populations in Persons Treated with Lamivudine (3TC).** *J. Infect. Dis.* 171, 1411–1419 (1995).
55. Koshy, M. C. *et al.* **Physiologic evaluation of a new antihypertensive agent: prazosin HCl.** *Circulation* 55, 533–537 (1977).
56. Koroleva, E. V. *et al.* **Aminopyrimidine Derivatives as Protein Kinases Inhibitors. Molecular Design, Synthesis , and Biologic Activity.** *Russ. J. Org. Chem.* 52, 139– 177 (2016).
57. Schmidt, E. Y. *et al.* **2- Aminopyrimidines in just two steps from ketones, acetylenes and guanidine via  $\beta,\gamma$  enones.** *Mendeleev Commun.* 27, 283–284 (2017).
58. Yejella, R. P. & Atla, S. R. **A Study of Anti-inflammatory and Analgesic Activity of New 2,4,6-Trisubstituted Pyrimidines.** *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* 59, 1079–1082 (2011).
59. Robinson, S. J. *et al.* **2-Aminopyrimidines as dual adenosine A1/A2A antagonists.** *Eur. J. Med. Chem.* 104, 177–188 (2015).
60. Robinson, S. J. *et al.* **Carbamate substituted 2-amino-4,6-diphenylpyrimidines as adenosine receptor antagonists.** *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 26, 734–738 (2016).
61. Laxman, K.A. *et al.* **Synthesis and biological evaluation of novel series of aminopyrimidine derivatives as urease inhibitors and antimicrobial agents.** *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry.* 2013; 28(6): 1316- 1323.
62. Anand, N. *et al.* **Synthesis and evaluation of small libraries of triazolylmethoxy chalcones, flavanones and 2-aminopyrimidines as inhibitors of mycobacterial FAS-II and PknG.** *Bioorg. Med. Chem.* 20, 5150–5163 (2012).
63. Nagarajan, S. *et al.* **An eco-friendly water mediated synthesis of 1,2,3-triazolyl-2-aminopyrimidine hybrids as highly potent anti-bacterial agents.** *Chinese Chem. Lett.* 25, 419–422 (2014).

64. Alam, R. *et al.* **Design, synthesis and cytotoxicity evaluation of pyrazolyl pyrazoline and pyrazolyl aminopyrimidine derivatives as potential anticancer agents.** *Med. Chem. Res.* 27, 560–570 (2018).
65. Alam, R. *et al.* **Design, synthesis, cytotoxicity, HuTopoII $\alpha$  inhibitory activity and molecular docking studies of pyrazole derivatives as potential anticancer agents.** *Bioorg. Chem.* 69, 77–90 (2016).
66. Chercheja, S., Simpson, J. K. & Lam, H. W. **Base-catalyzed synthesis of bicyclic 4-aminopyrimidines from the reaction of dinitriles with mononitriles.** *Tetrahedron* 67, 3839–3845 (2011).
67. Qomi, H. R. & Habibi, A. **Synthesis of a novel functionalized tricyclic pyrimidine-fused 1,5-benzodiazepine library.** *Tetrahedron* 73, 2991–3001 (2017).
68. Del Bello, F. *et al.* **Identification of 2-aminopyrimidine derivatives as inhibitors of the canonical Wnt signaling pathway.** *Bioorg. Med. Chem.* 23, 5725–5733 (2015).
69. Devambatla, R. K. V. *et al.* **Design, synthesis, and structure–activity relationships of pyrimido[4,5-*b*]indole-4-amines as microtubule depolymerizing agents that are effective against multidrug resistant cells.** *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 27, 3423–3430 (2017). 120
70. Rodrigues, R. P. *et al.* **Virtual Screening Strategies in Drug Design.** *Rev. Virtual Química* 4, 739–776 (2012).
71. Judy Jays, S. Mohan, J. Saravanan. **Molecular Docking Studies of Novel Aminopyrimidines as Potent Antifungal Agents.** *Chemical Methodologies* 3(4), 2019, 442-450. DOI: 10.22034/chemm.2018.151655.1100.
72. Chellakili, B.; Sangeetha, G. **Efficient Synthesis, Spectral Analysis, Antimicrobial Studies and Molecular Docking Studies of Some Novel 2-Aminopyrimidine Derivatives.** *Indian Journal of Science and Technology*, [S.I.], jan. 2016. ISSN 0974 -5645. <https://doi:10.17485/ijst/2016/v9i1/85761>.
73. Singh, N.; *et al.* **Synthesis, molecular modeling and bio-evaluation of cycloalkyl fused 2-aminopyrimidines as antitubercular and antidiabetic**

**agentes.** Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21, Issue 15, 4404-4408, 2011, ISSN 0960-894X, <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.06.040>.

74. Silakari, O., Chand, S. e Bahia, M. S. **Structural Basis of Amino Pyrimidine Derivatives for Inhibitory Activity of PKC- $\theta$ : 3D-QSAR and Molecular Docking Studies.** Mol. Inf., 31: 659-668. 2012. doi:10.1002/minf.201100123

75. Liu, H. *et al.* **Novel aminopyrimidinyl benzimidazoles as potentially antimicrobial agents: Design, synthesis and biological evaluation.** Eur. J. Med. Chem. 143, 66– 84 (2018).

76. Arikatt, S.D; *et al.* **Synthesis and molecular docking studies of few novel Pyrimidine derivatives.** Journal of Pharmacy Research, 8(2), 93-97. 2014.

77. Trott, O. & Olson, A. J. **AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading.** J. Comput. Chem. 49,(2009).

78. Magalhães, W.S. *et al.* **Bases moleculares da ação anti-inflamatória dos ácidos oleanólico e ursólico sobre as isoformas da ciclo-oxigenase por docking e dinâmica molecular.** Química Nova, 35 (2), 241-248. 2012.

79. Ramajayam, R. *et al.* **Synthesis, docking studies, and evaluation of pyrimidines as inhibitors of Sars-Cov 3Cl protease.** Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20, 3569-3572. 2010.

80. Jabbarzadeh K. P., Ismail P. Ling K-H. **Molecular modeling, dynamics simulations, and binding efficiency of berberine derivatives: A new group of RAF inhibitors for cancer treatment.** PLoS ONE 13(3): e0193941. 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193941>.

81. Meyer, M., Poland, A. T. & Presly, O. **Agilent Technologies: CrysAlis Pro.** Agilent Technologies (2011).

82. Clark, R. C. & Reid, J. S. **The analytical calculation of absorption in multifaceted crystals.** Acta Crystallogr. Sect. A 51, 887–897 (1995).

83. Sheldrick, G. M. **A short history of shelx.** Acta Crystallogr., A, Found. Crystallogr. 64, 112–122 (2008).

84. Dolomanov, O. V. *et al.* **OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program.** 339–341 (2009).
85. Pêsoa, J. **Síntese de novas chalconas 1,2,3-triazólicas como potenciais agentes anticancerígenos.** Dissertação de Mestrado. Universidade Federal Fluminense, 2014.
86. Loureiro, L. B. **Síntese, estudo de ancoragem molecular e avaliação da atividade anticâncer in vitro de novas 2-amino-4-fenil-6-(2-fenil-2H-1,2,3-triazol)pirimidinas.** Universidade Federal do Espírito Santo, 2016.
87. Chtourou, M. *et al.* **Solvent free synthesis of 1,3-diaryl-2-propenones catalyzed by commercial acid-clays under ultrasound irradiation.** *Ultrason. Sonochem.* 17, 246–249 (2010).
88. Millán, D., Domínguez, M. & Rezende, M. C. **Solvatochromic hydrazone anions derived from chalcones.** *Dye. Pigment.* 77, 441–445 (2008).
89. El-Rayyes, N. R. **A New route to the synthesis of substituted 2-aminopyrimidines.** *Journal of heterocyclic chemistry.* 415–419 (1981). <https://doi.org/10.1002/jhet.5570190240>.
90. Mariella, R. & Zelko, J. **Preparation of Various Substituted Pyrimidines.** *J. Org. Chem.* 25, 647–648 (1960).
91. Sunduru, N. *et al.* **Synthesis of 2,4,6-trisubstituted pyrimidine and triazine heterocycles as antileishmanial agents.** *Bioorg. Med. Chem.* 14, 7706–7715 (2006).
92. Thanh, N. D. & Mai, N. T. T. **Synthesis of N-tetra-O-acetyl-β-dglucopyranosyl-N'-(4',6'-diarylpyrimidin-2'-yl)thioureas.** *Carbohydr. Res.* 344, 2399–2405 (2009). 121
93. Atatreh, N. *et al.* **Anti-inflammatory drug approach: Synthesis and biological evaluation of novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidine compounds.** *Bioorg. Chem.* 86, 393–400 (2019).
94. Silakari, O., Chand, S. & Bahia, M. S. **Structural Basis of Amino Pyrimidine Derivatives for Inhibitory Activity of PKC- θ: 3D-QSAR and Molecular Docking Studies.** *Mol. Inform.* 31, 659–668 (2012).

95. John, J., Thomas, J. & Dehaen, W. **Organocatalytic routes toward substituted 1,2,3-triazoles**. *Chem. Commun.* 51, 10797–10806 (2015).
96. El Khadem, H. S. **The mechanism of saccharide osotriazole formation**. *Carbohydr. Res.* 313, 255–257 (1998).
97. Smyth, M. S. & Martin, J. H. J. **X-ray crystallography**. 8–14 (2000).

## 12 Anexos

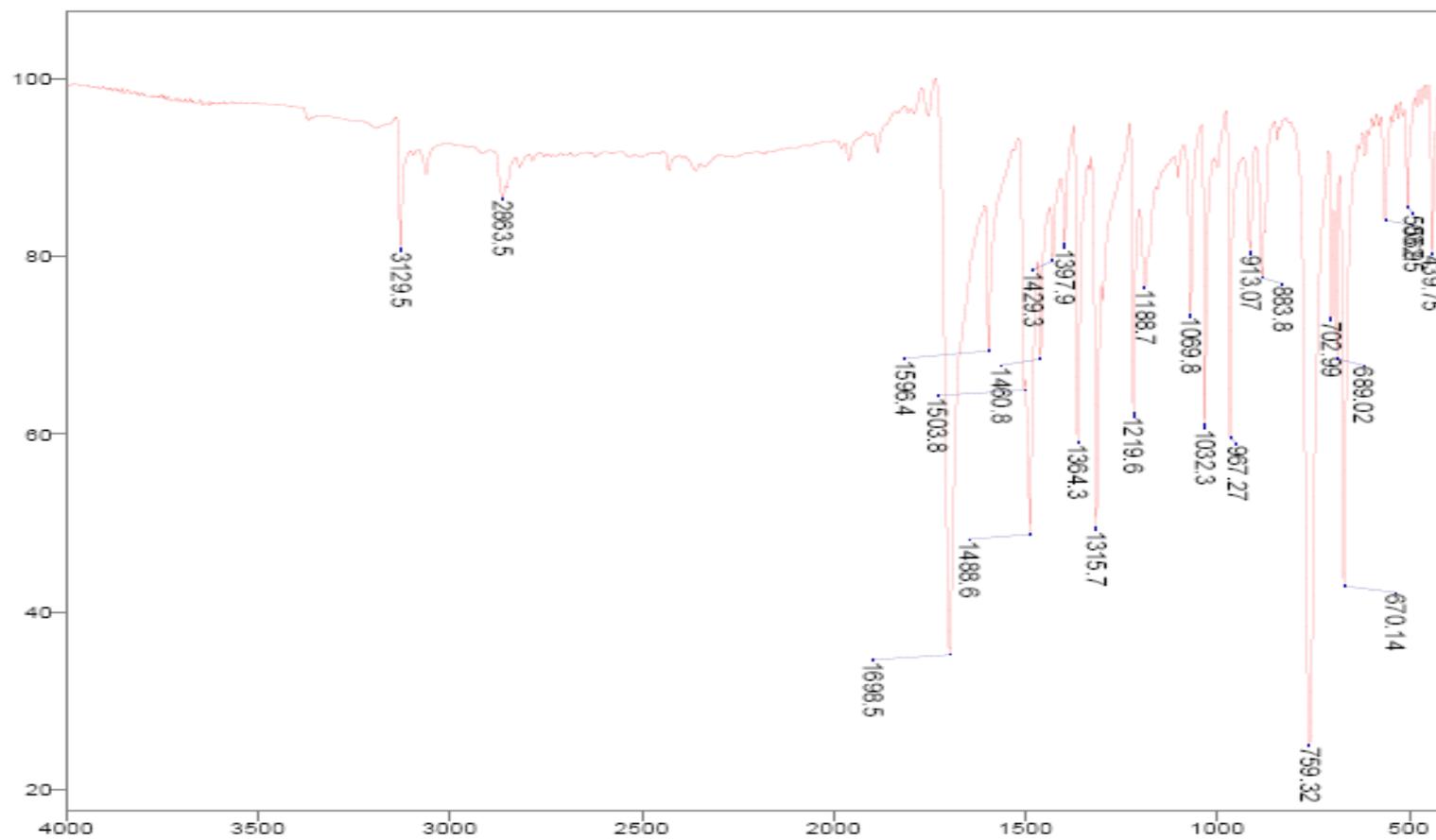


Figura A1: Espectro de Infravermelho para Aldeído triazólico 112

Acquisition Time (sec)	4.3891	Comment	aldeido triazolico CDCl3
Date	01 Oct 2010 17:38:08		
File Name	C:\Users\Sandro Greco\Desktop\aldeido triazolico\aldeido triazolico_001000f1.d		
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	<sup>1</sup> H
Original Points Count	32788	Points Count	32788
Solvent	CHLOROFORM-D	Number of Transients	18
Temperature (degree C)	28.180	Pulse Sequence	zg30
		Sweep Width (Hz)	7500.00

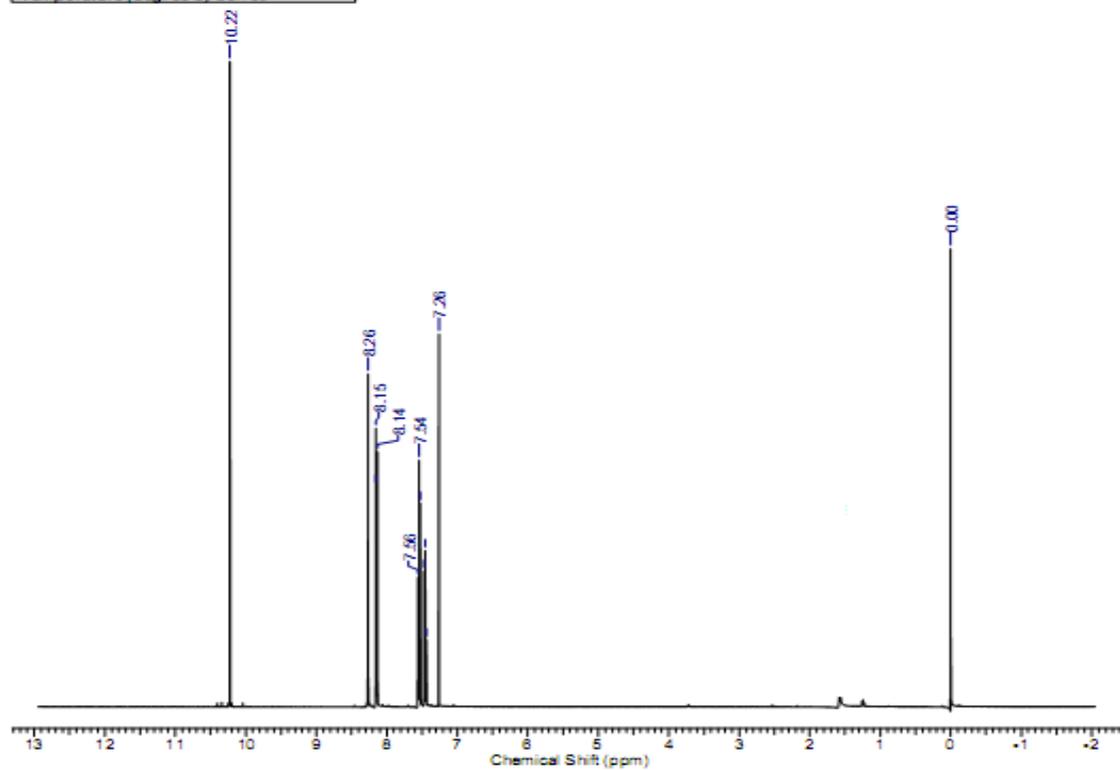


Figura A2: Espectro de RMN-<sup>1</sup>H para Aldeído triazólico 112.

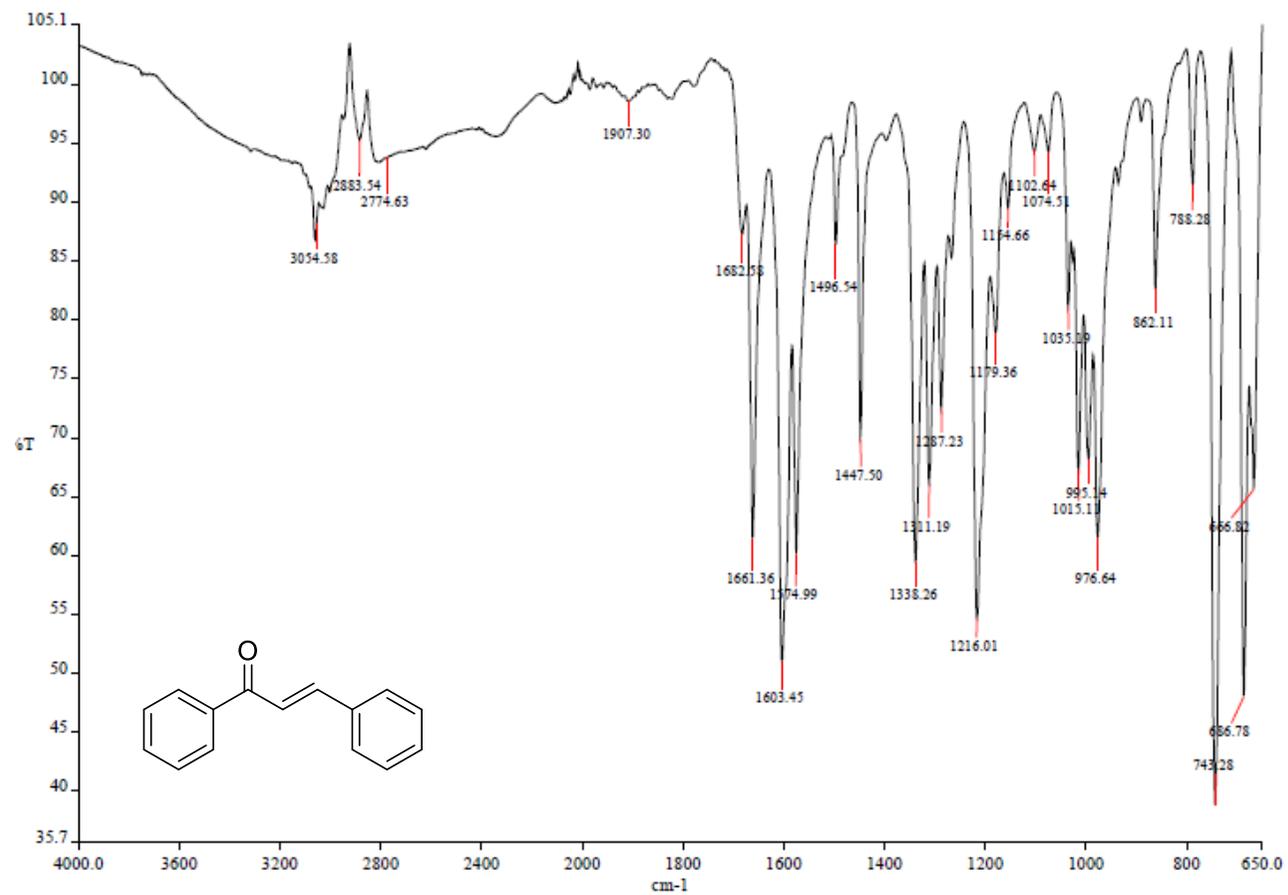


Figura A3: Espectro de Infravermelho para chalcona 114.

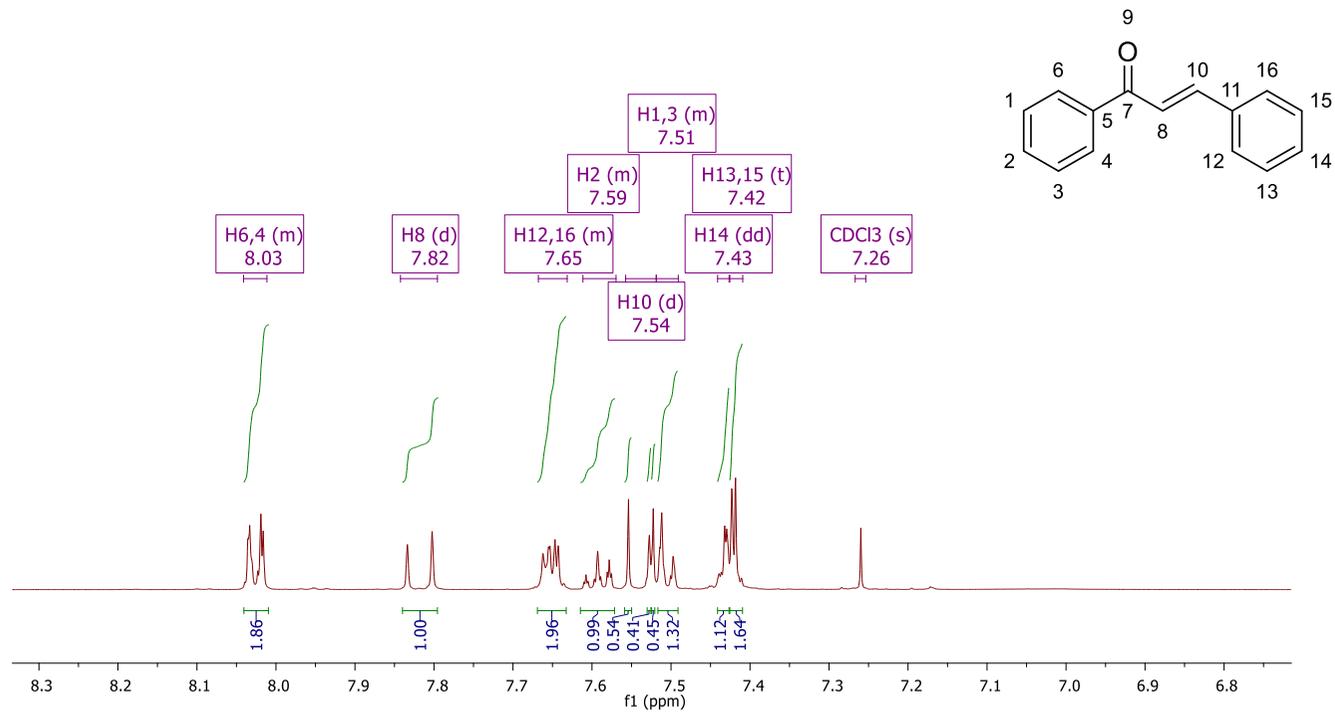


Figura A4: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para chalcona 114.

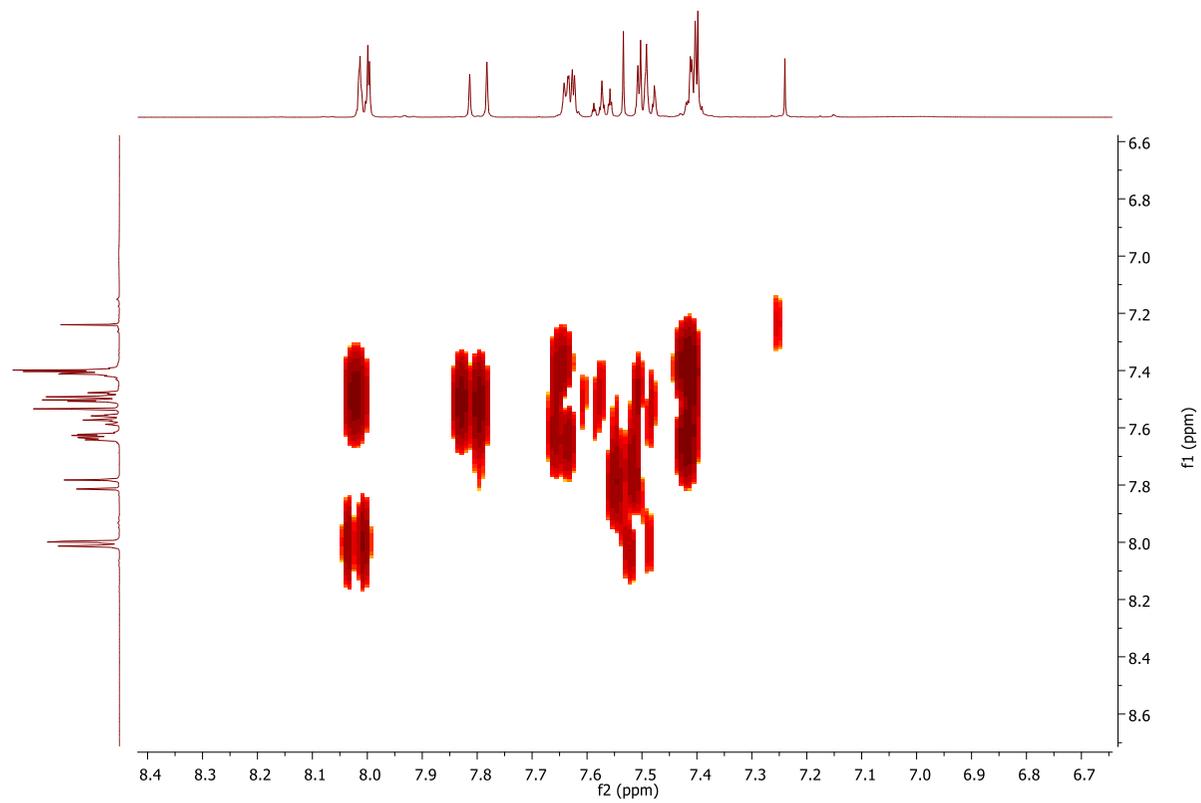


Figura A5: Espectro de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  para chalcona 114.

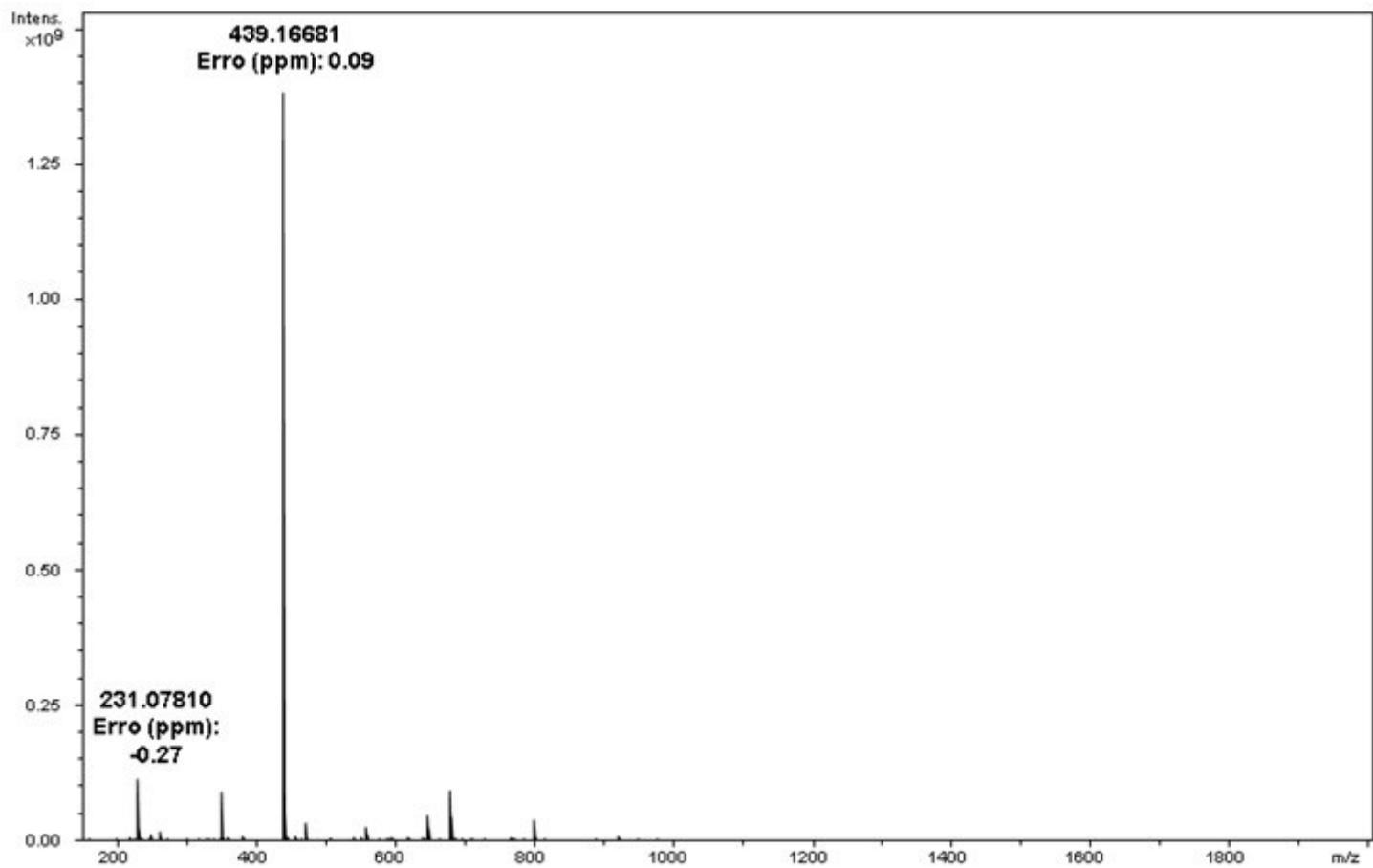


Figura A61. Espectro de Massas para chalcona 114 (ESI (+) FT-ICR MS).

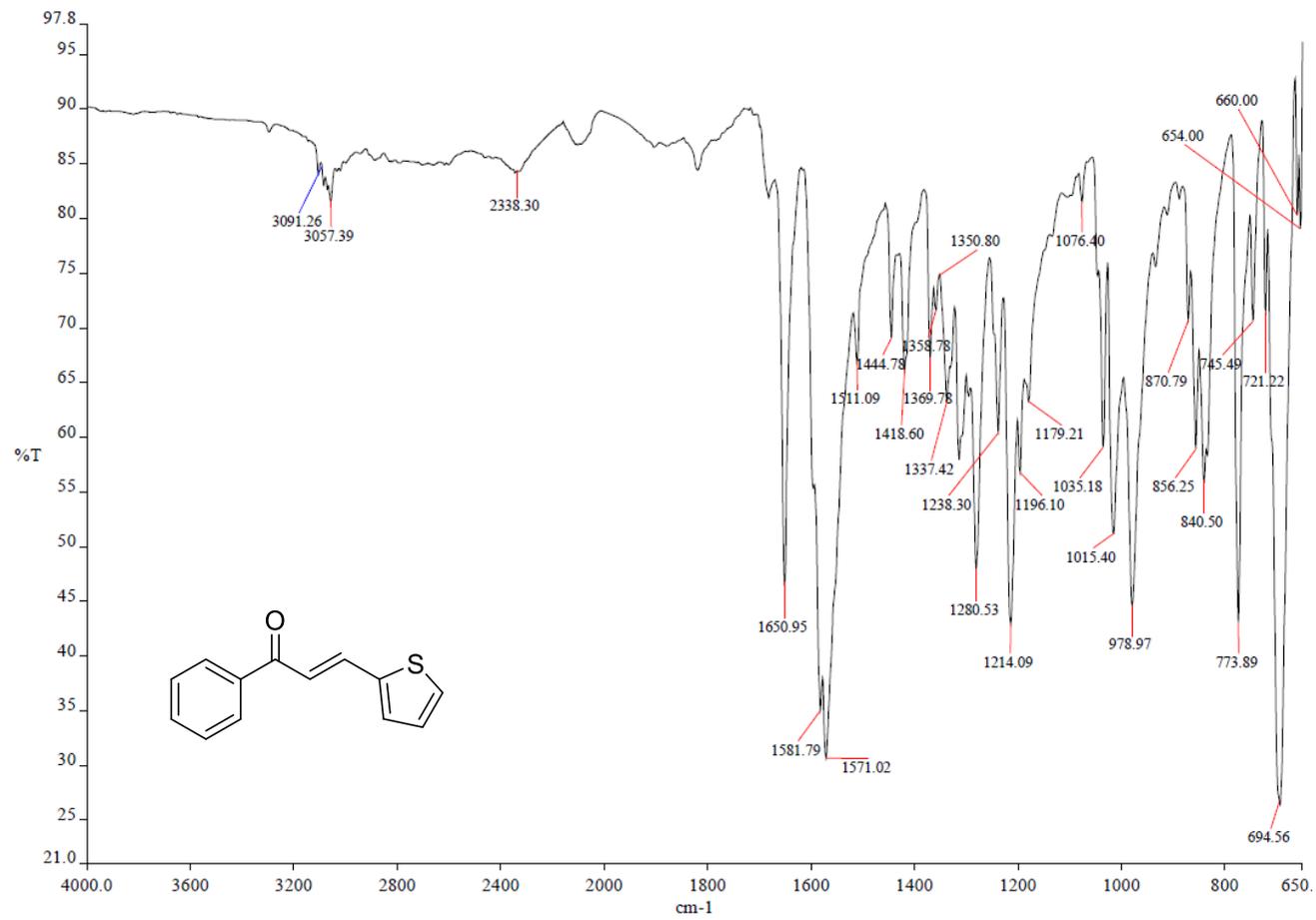


Figura A7: Espectro de Infravermelho para chalcona 115.

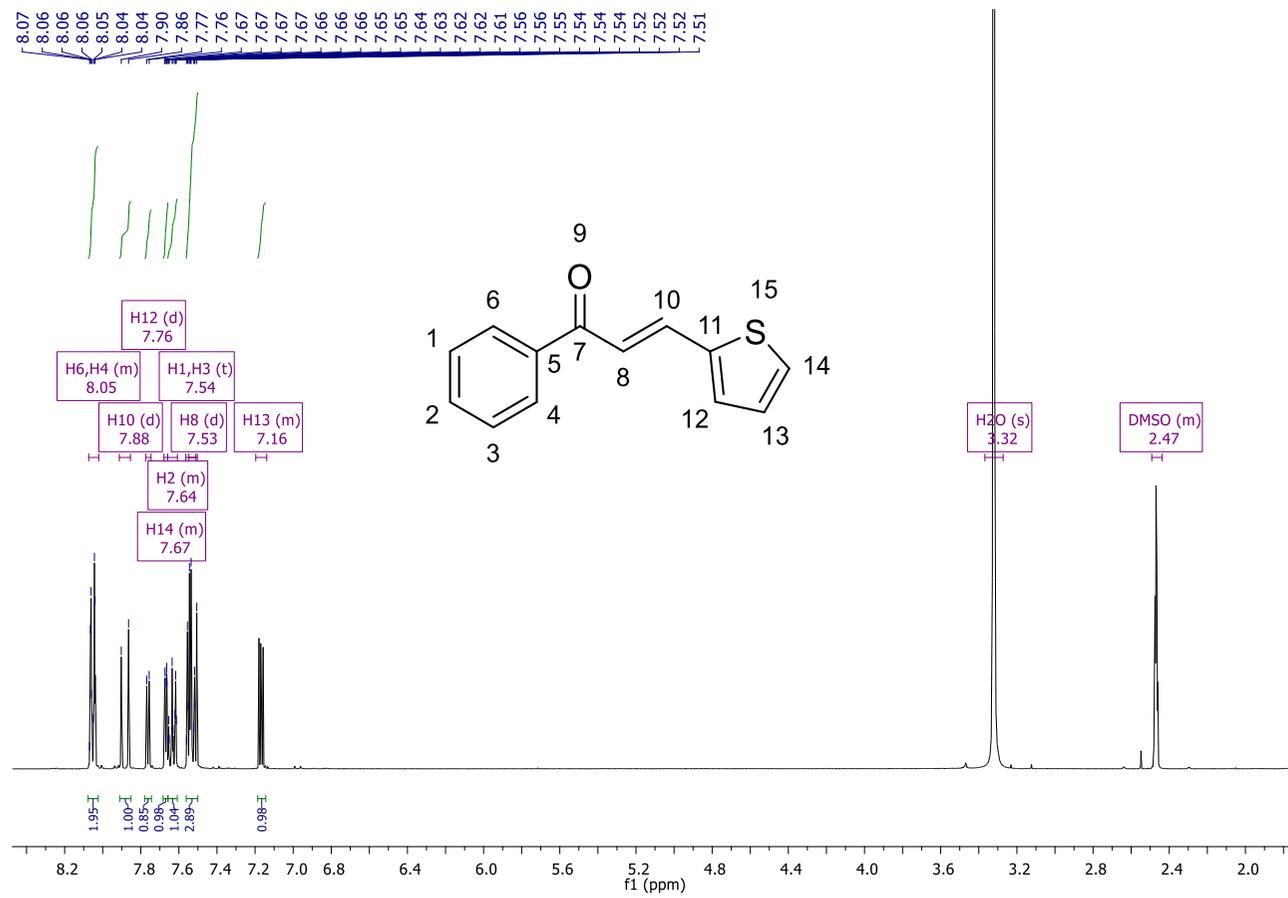


Figura A8: Espectro de RMN <sup>1</sup>H para chalcona 115.

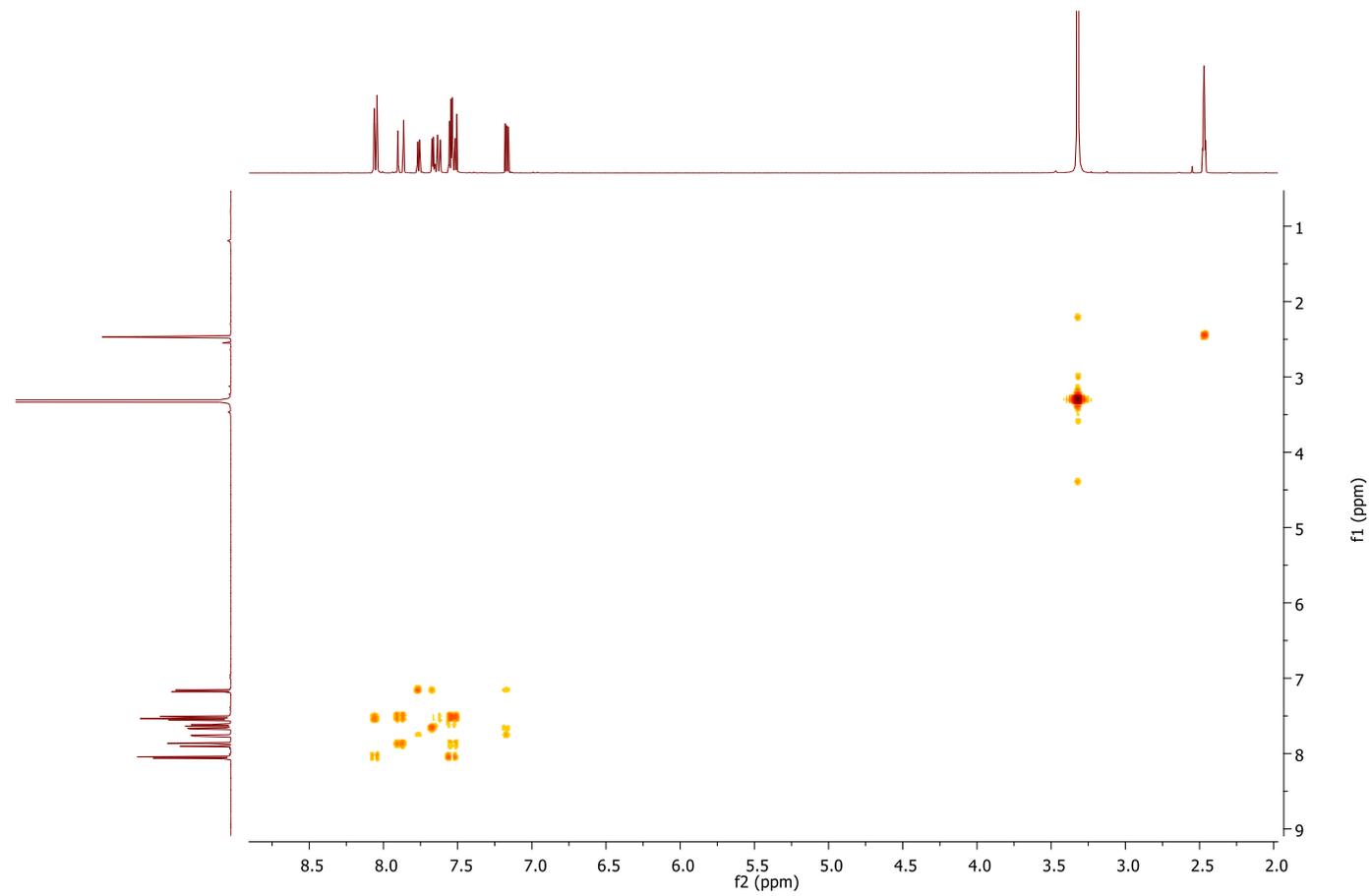


Figura A9: Espectro de COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H para chalcona 115.

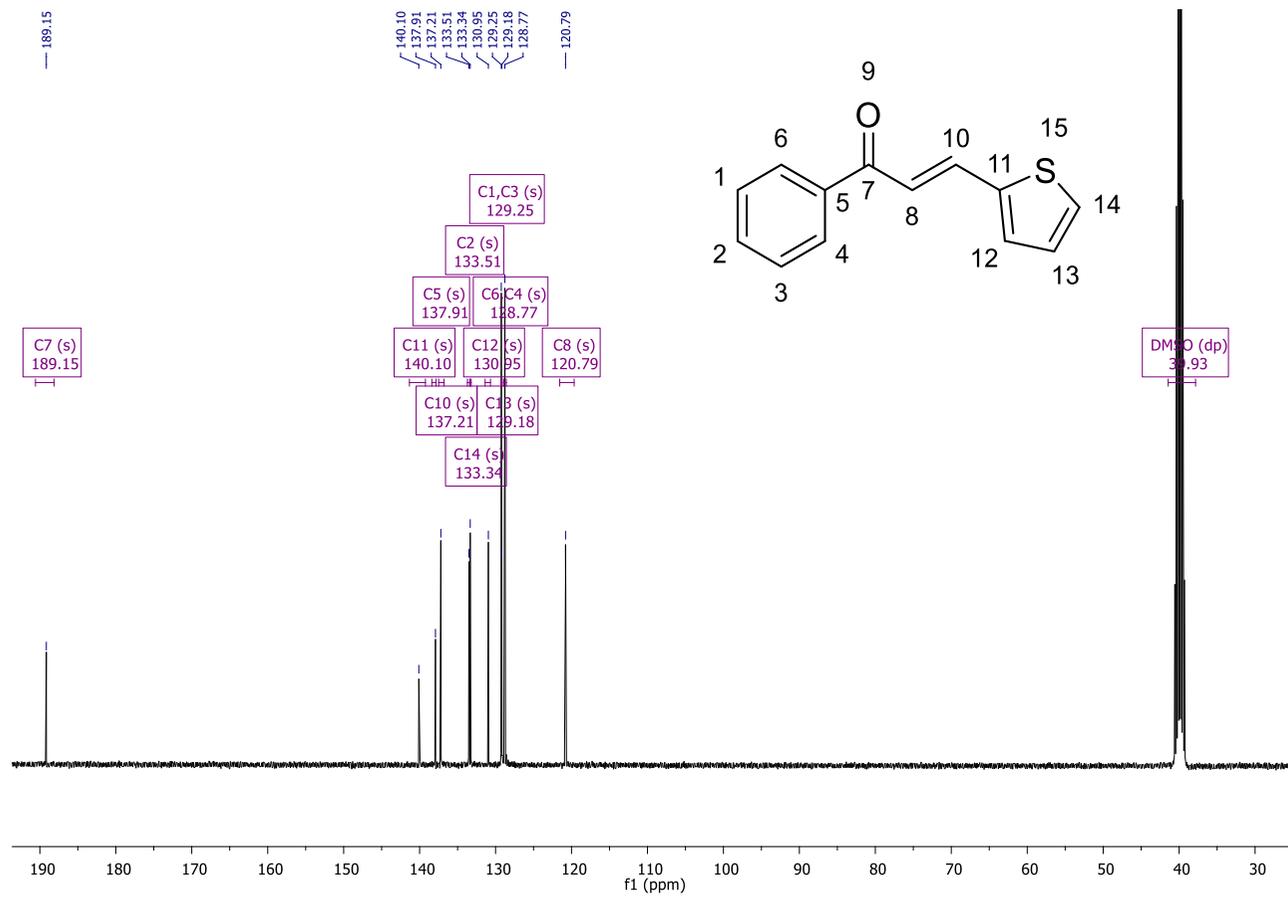


Figura A10: Espectro de RMN <sup>13</sup>C para chalcona 115.

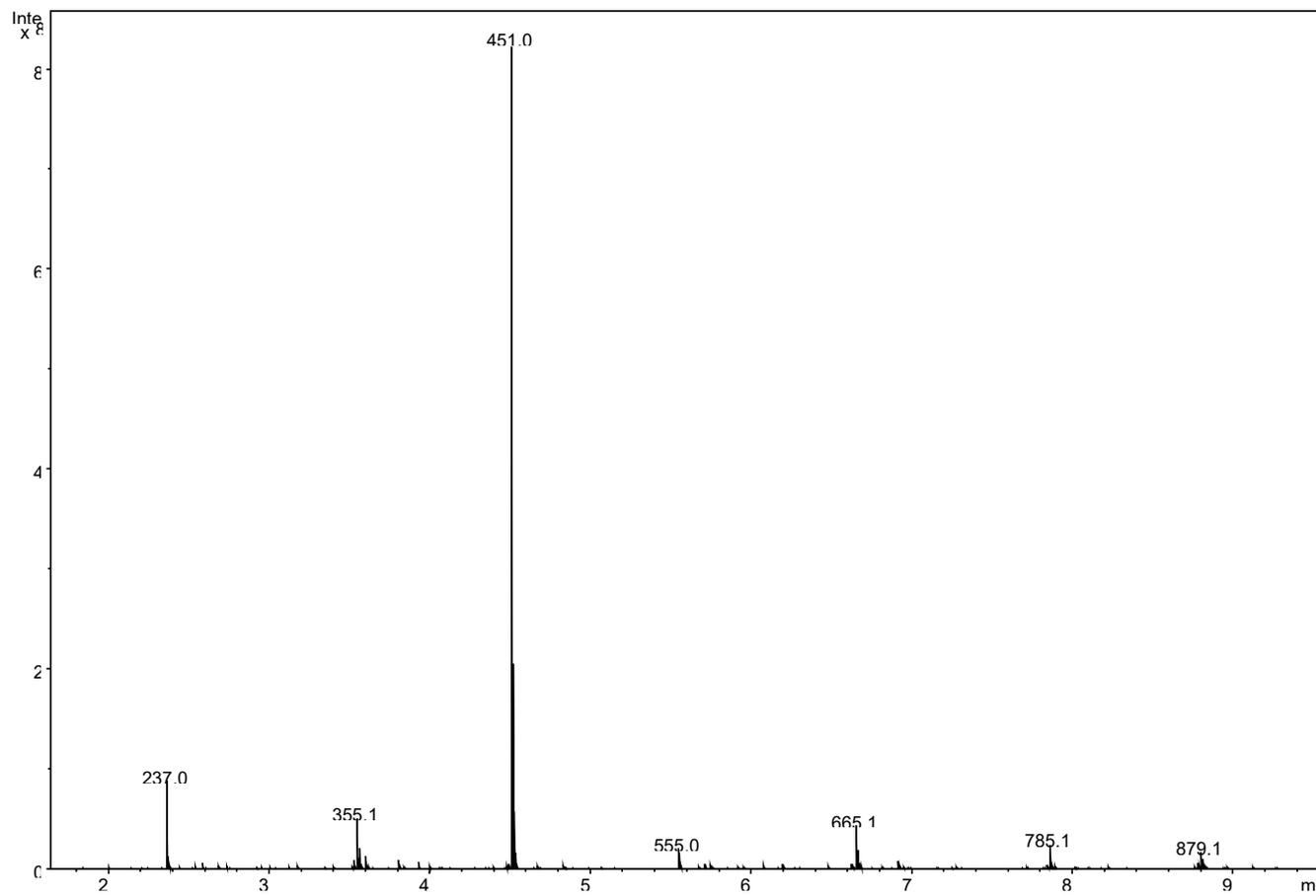


Figura A11. Espectro de Massas para chalcona 115 (ESI (+) FT-ICR MS).

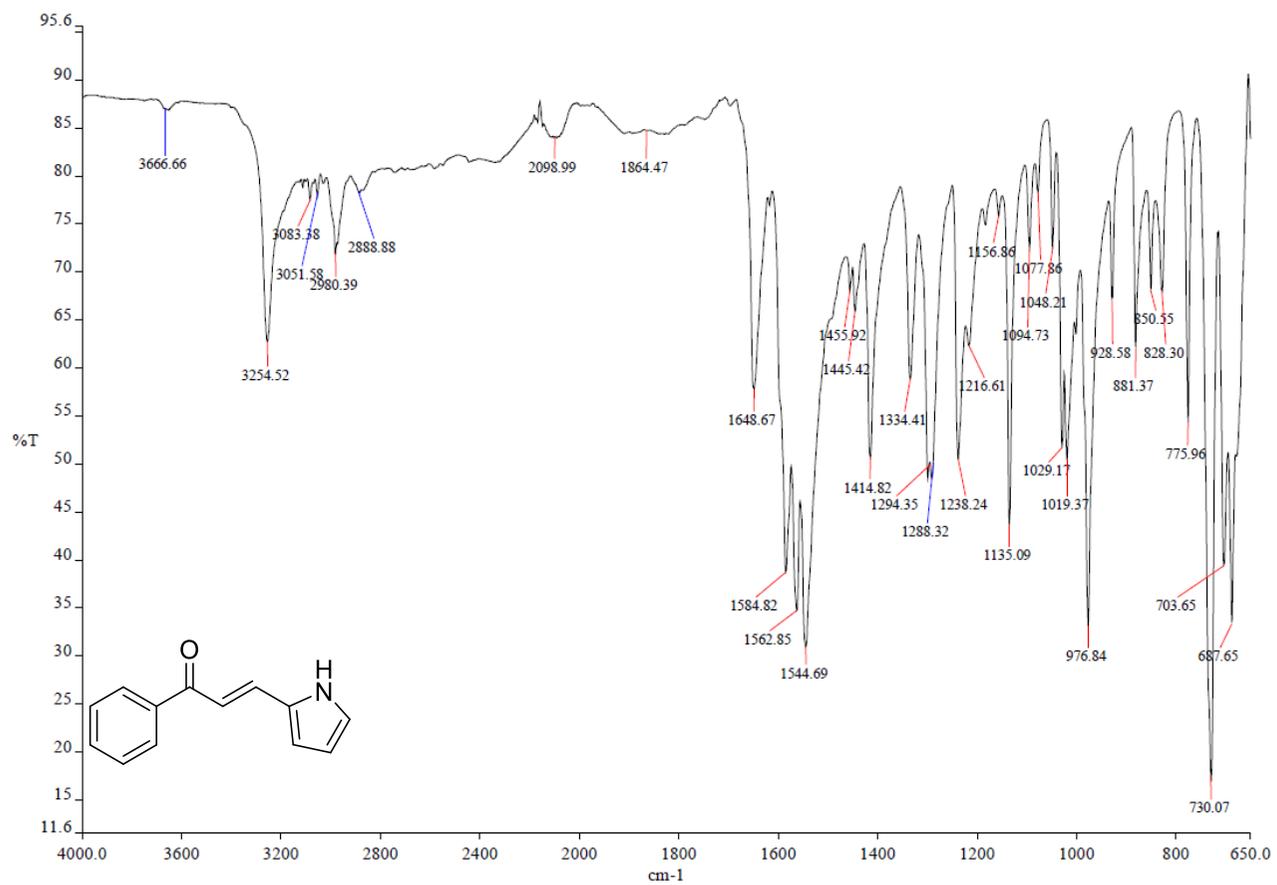


Figura A12: Espectro de Infravermelho para chalcona 116.

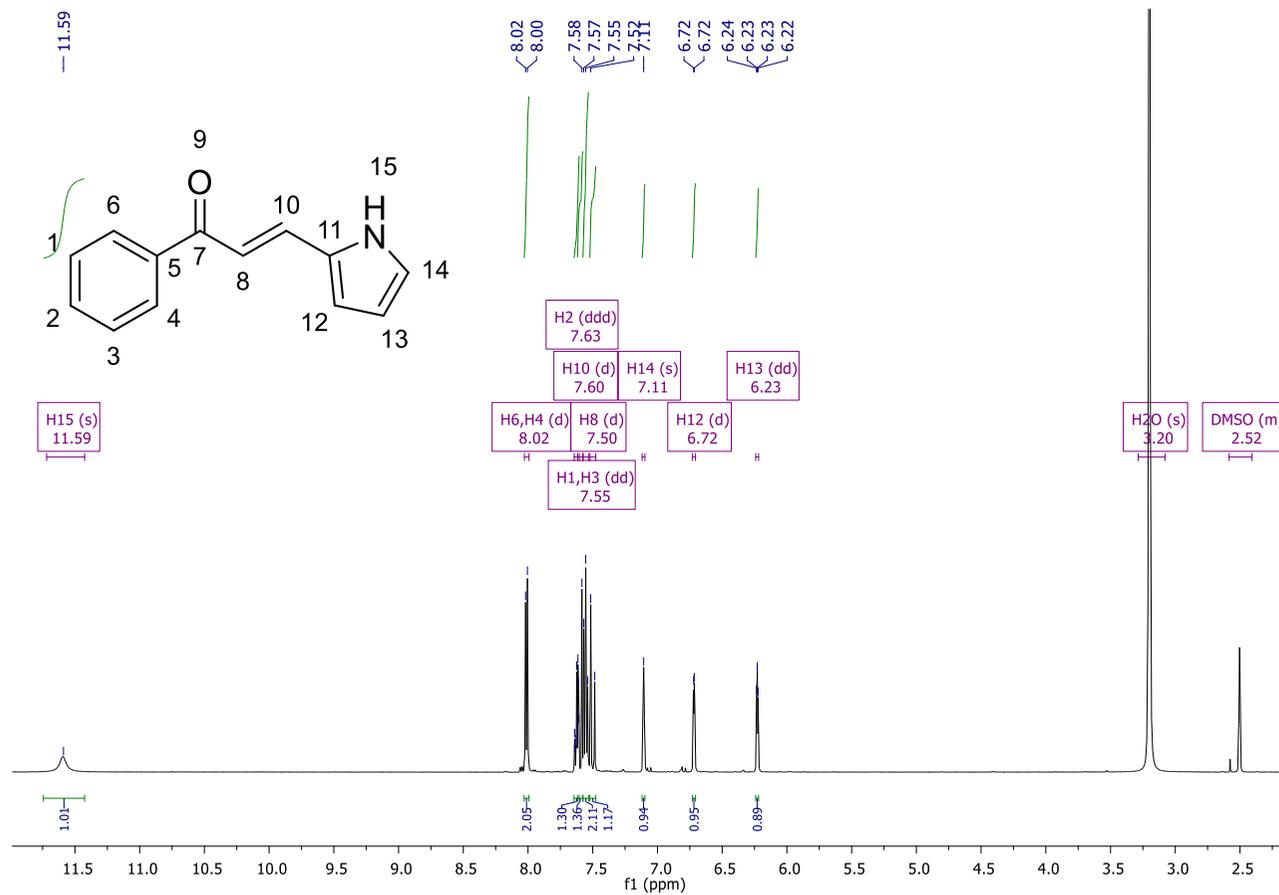


Figura A13: Espectro de RMN <sup>1</sup>H para chalcona 116.

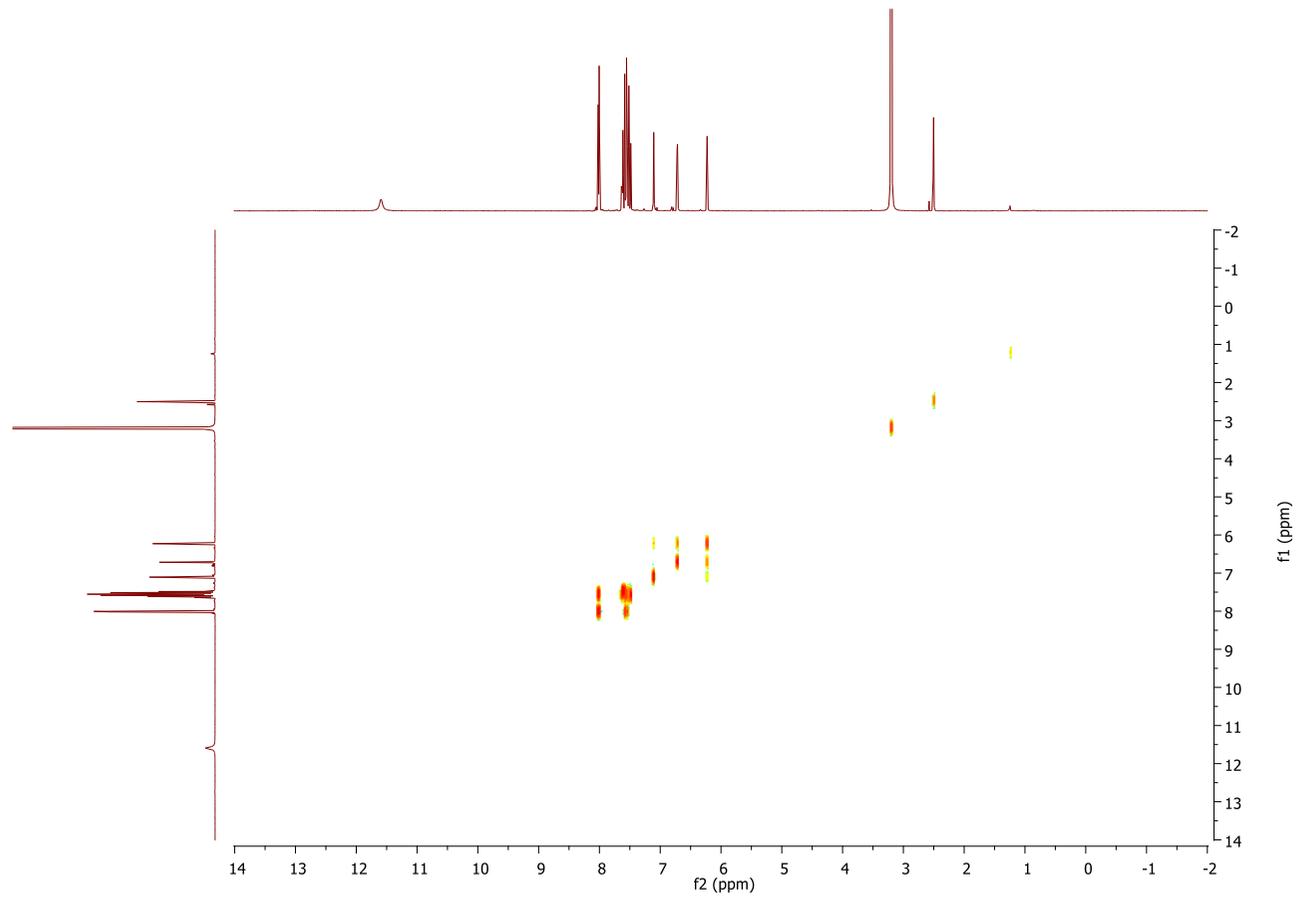


Figura A14: Espectro de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  para chalcona 116.

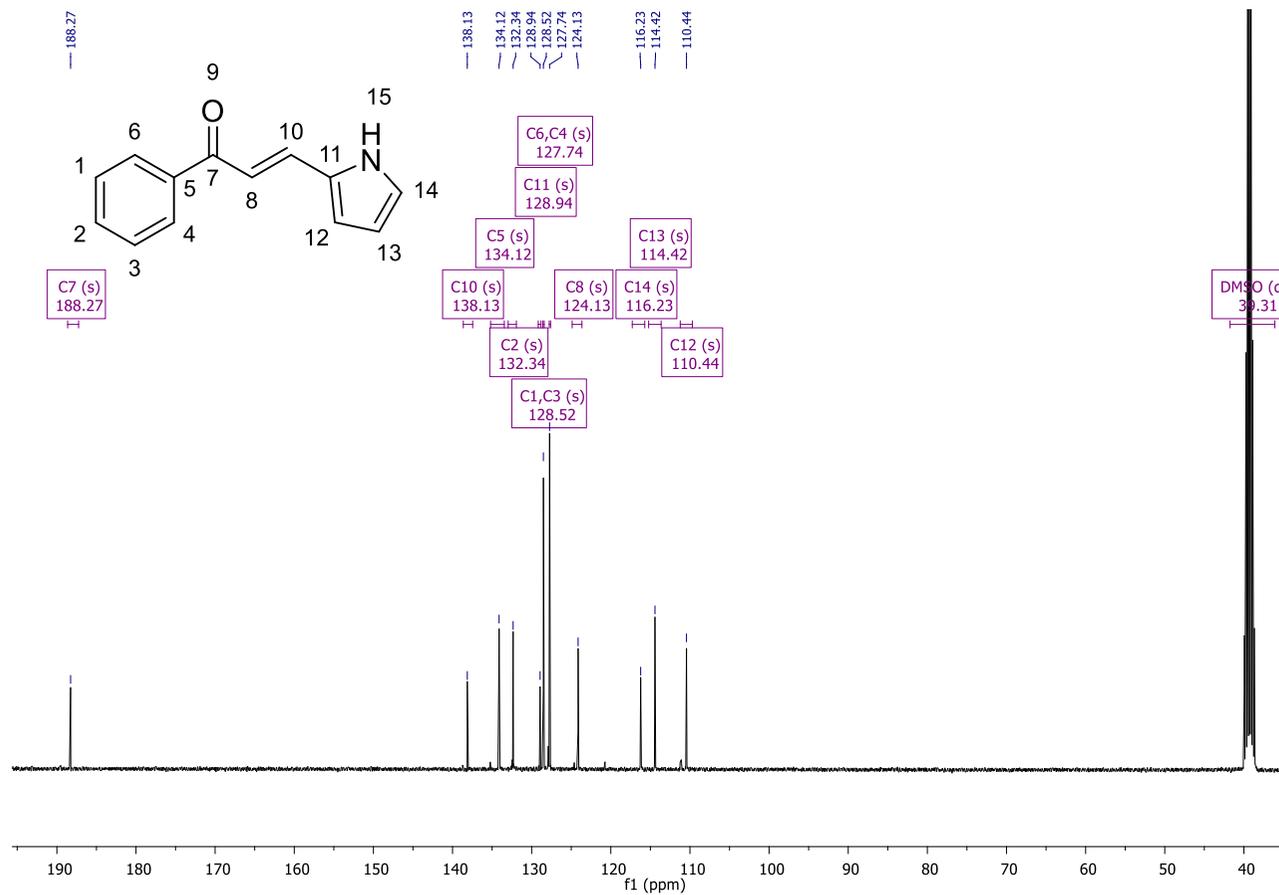


Figura A15: Espectro de RMN <sup>13</sup>C para chalcona 116.

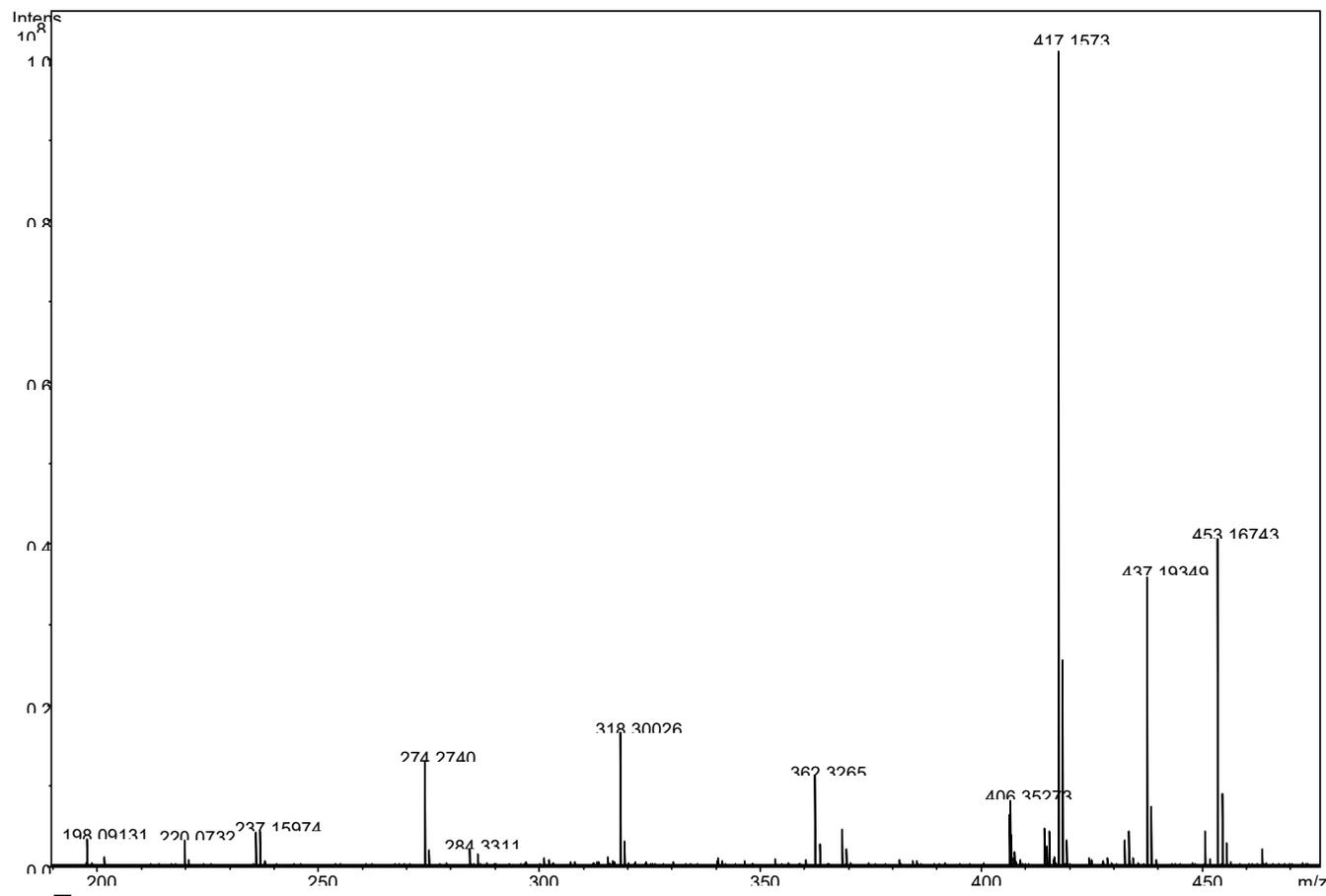


Figura A16. Espectro de Massas para chalcona 116 (ESI (+) FT-ICR MS).

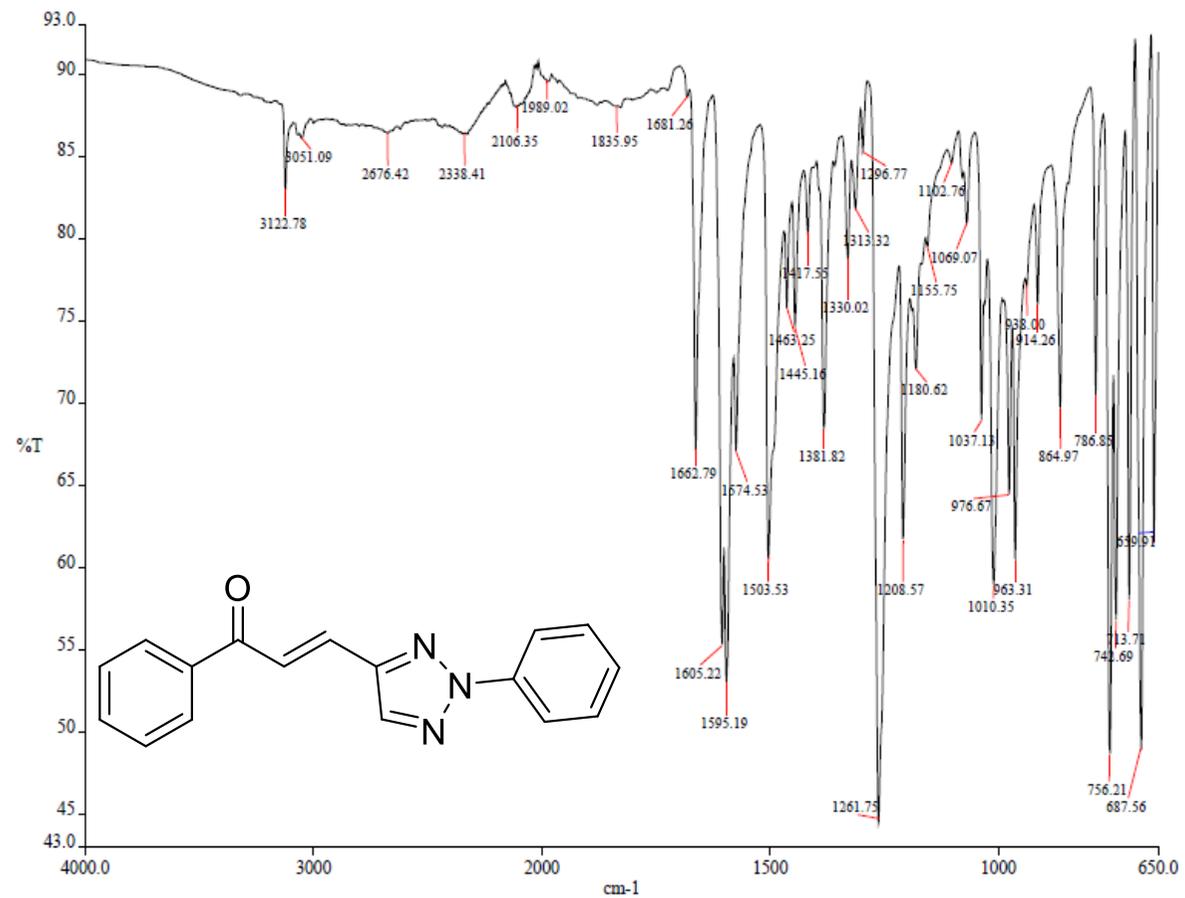


Figura A17: Espectro de Infravermelho para chalcona 117a.

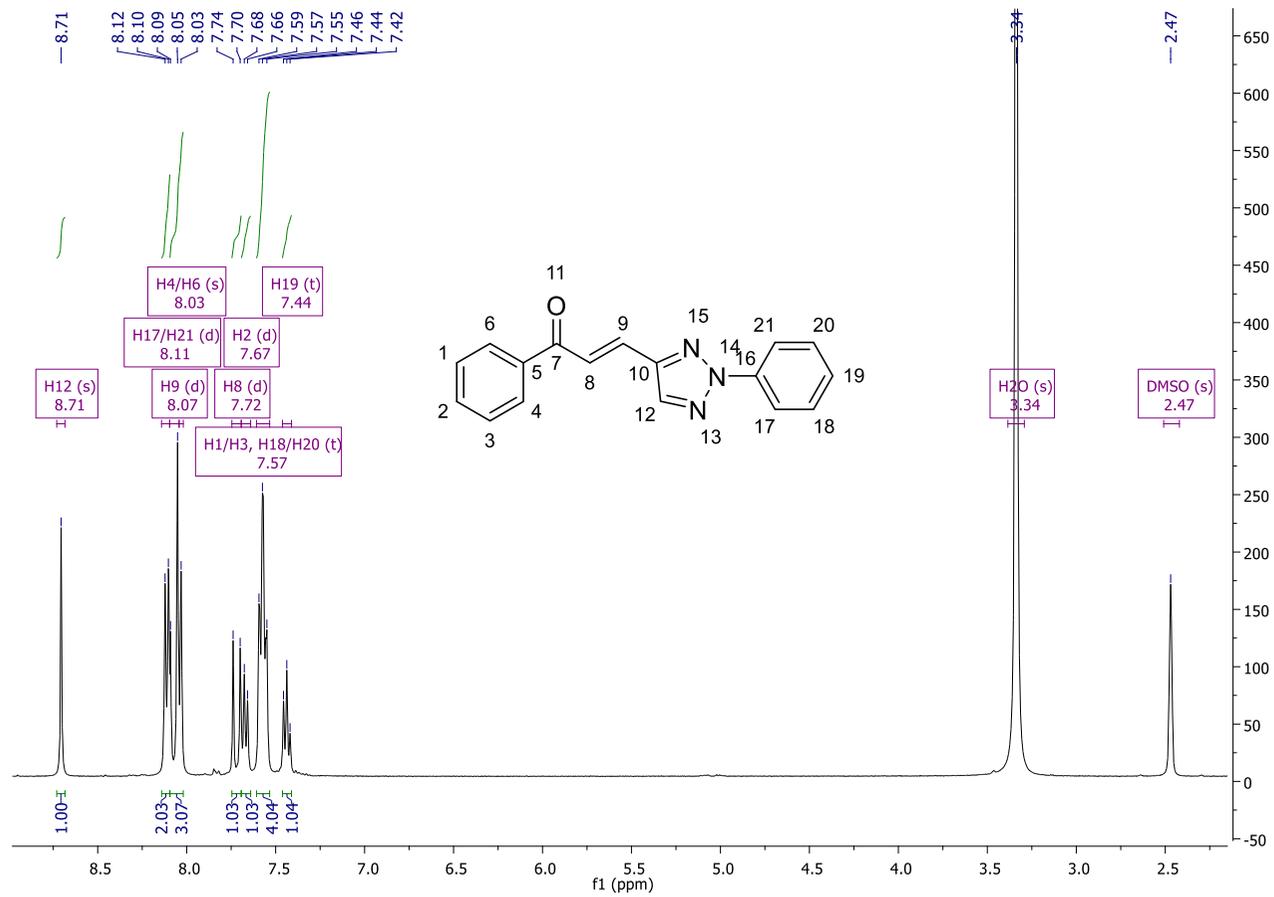


Figura A18: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para chalcona 117a.

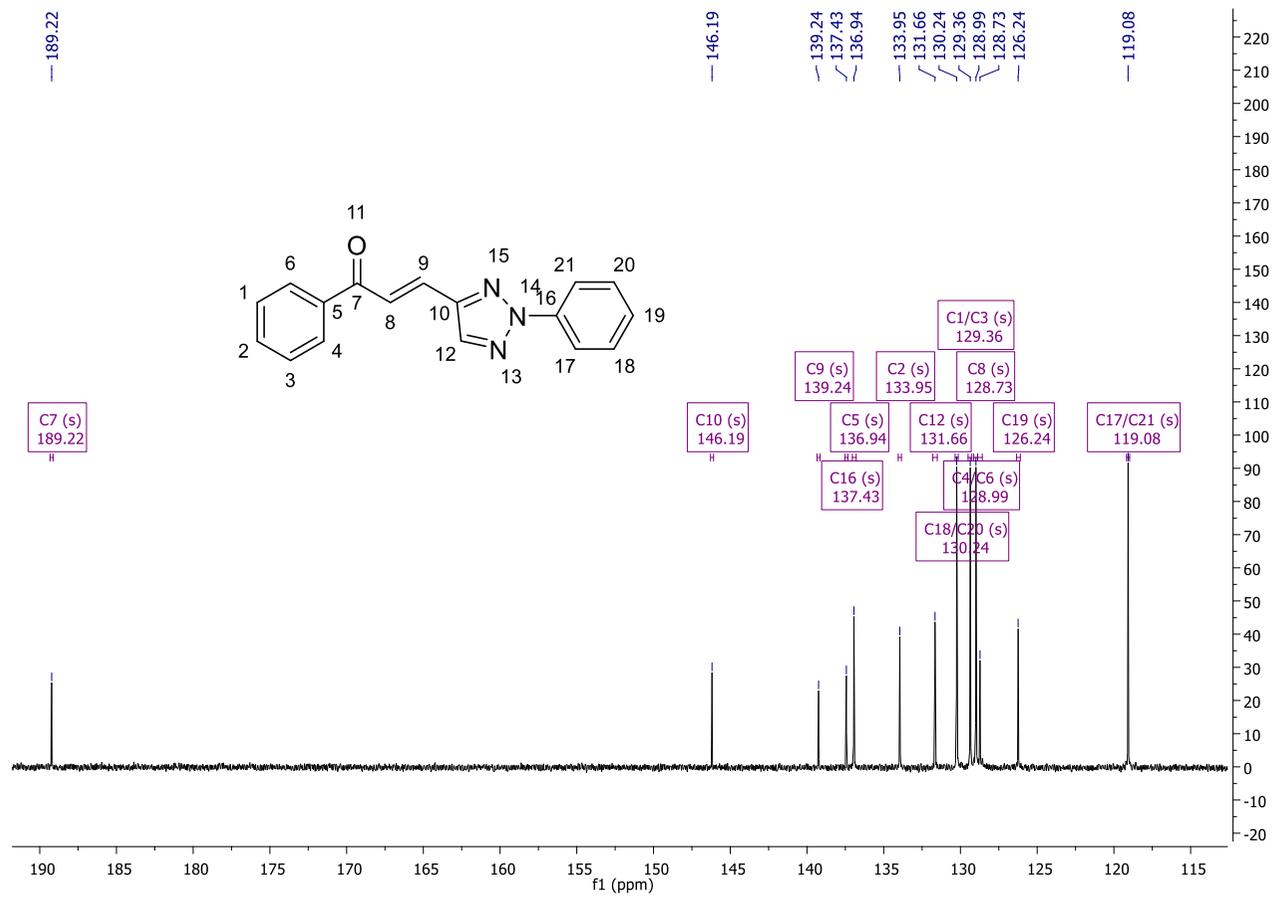


Figura A19: Espectro de RMN <sup>13</sup>C para chalcona 117a.

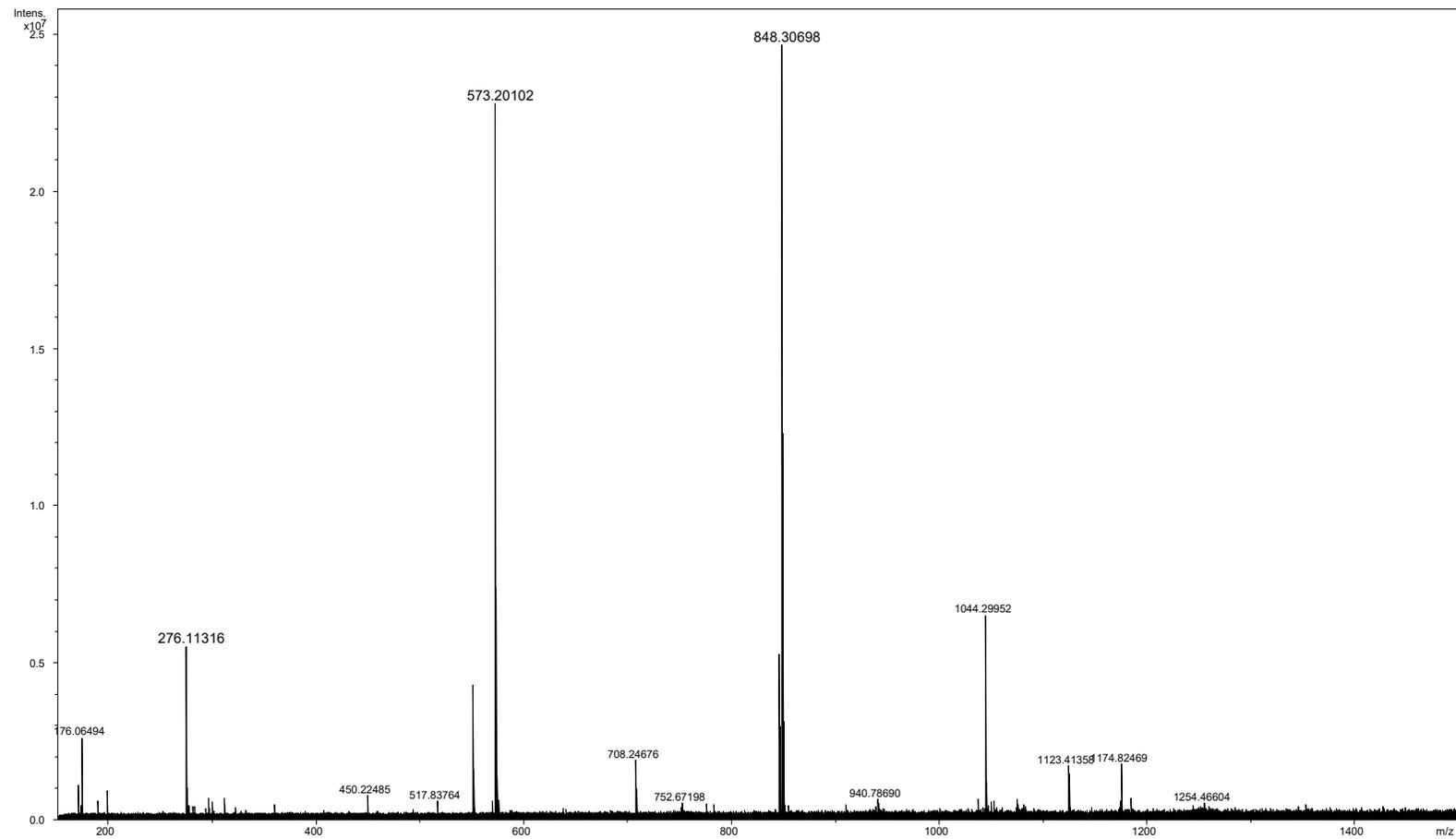


Figura A20. Espectro de Massas para chalcona 117a (ESI (+) FT-ICR MS).

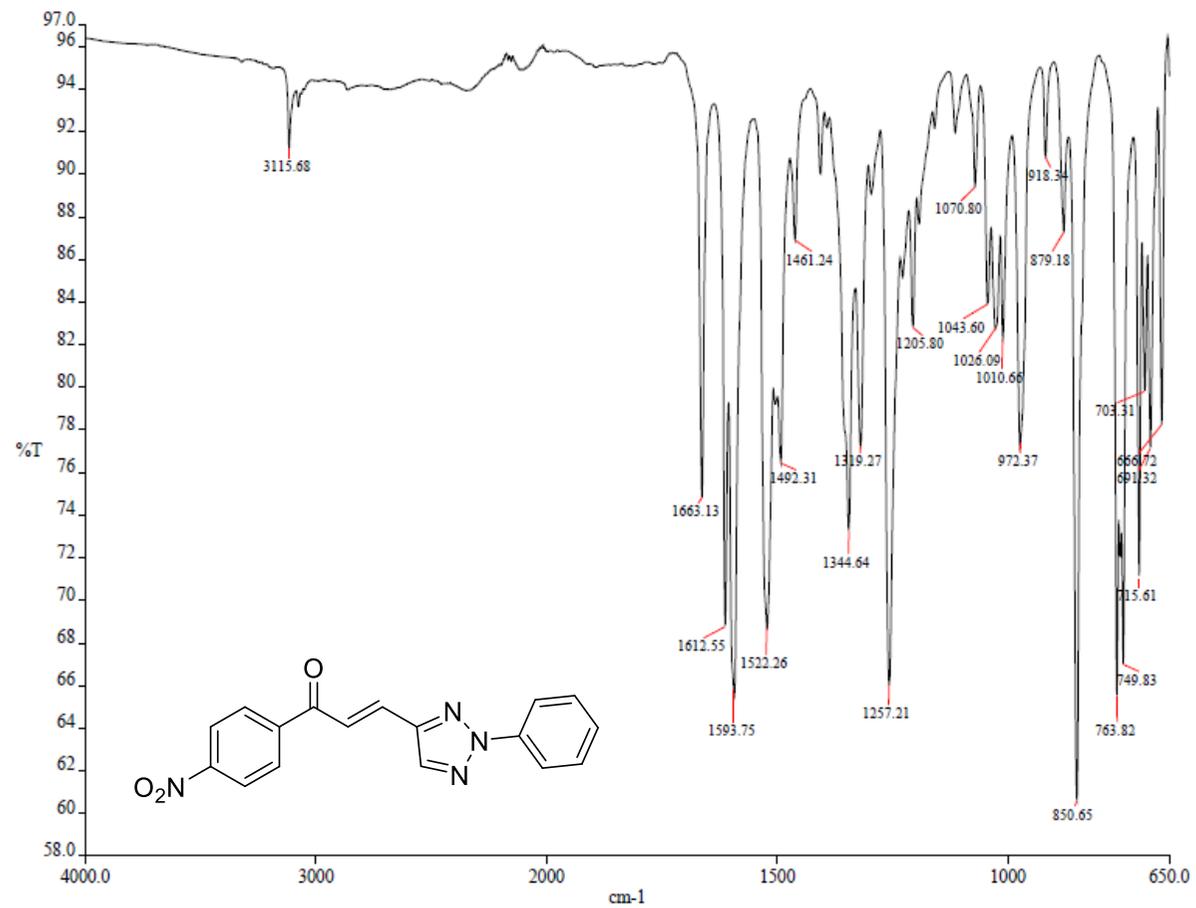


Figura A21: Espectro de Infravermelho para chalcona 117b.

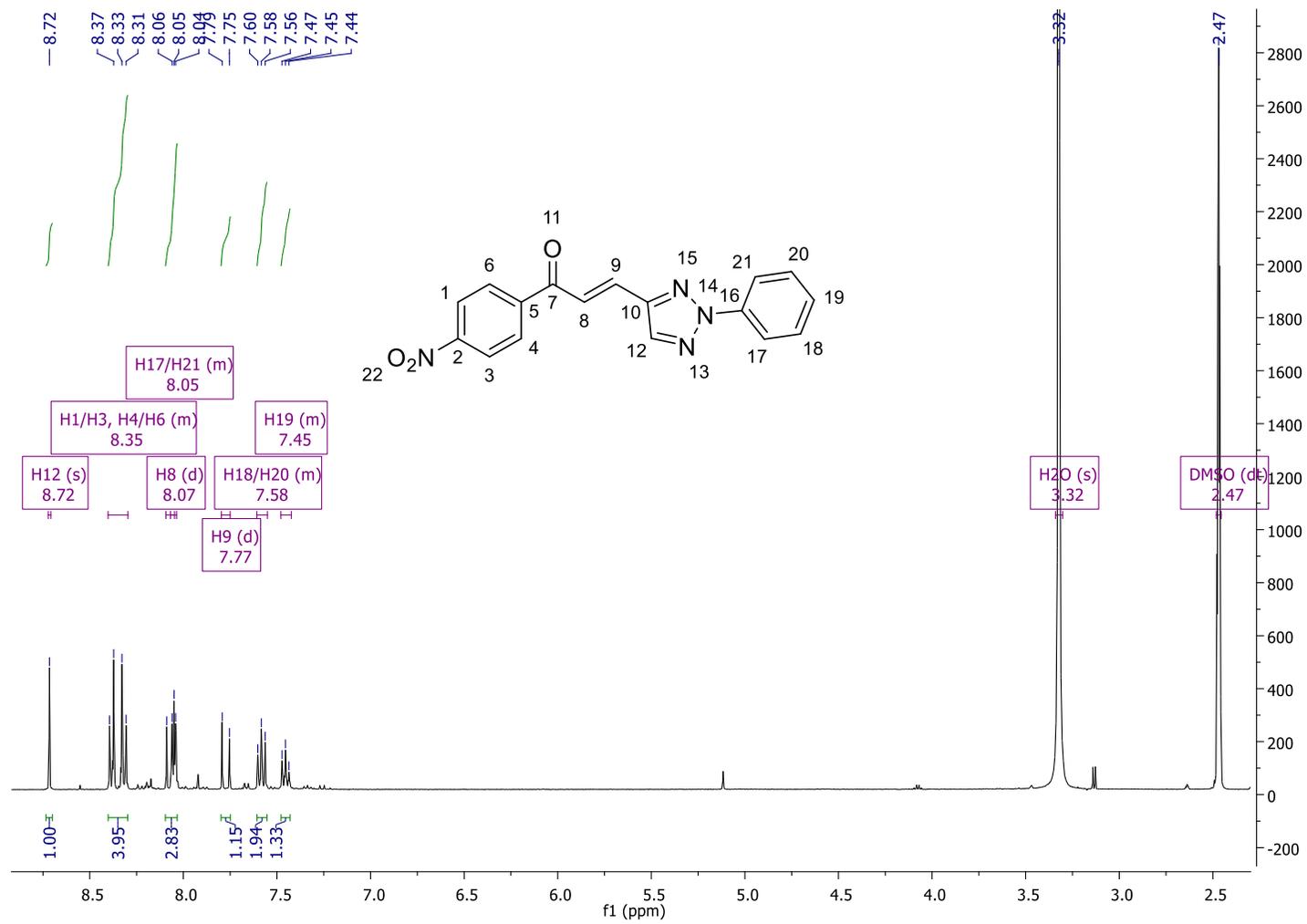


Figura A22: Espectro de RMN <sup>1</sup>H para chalcona 117b.

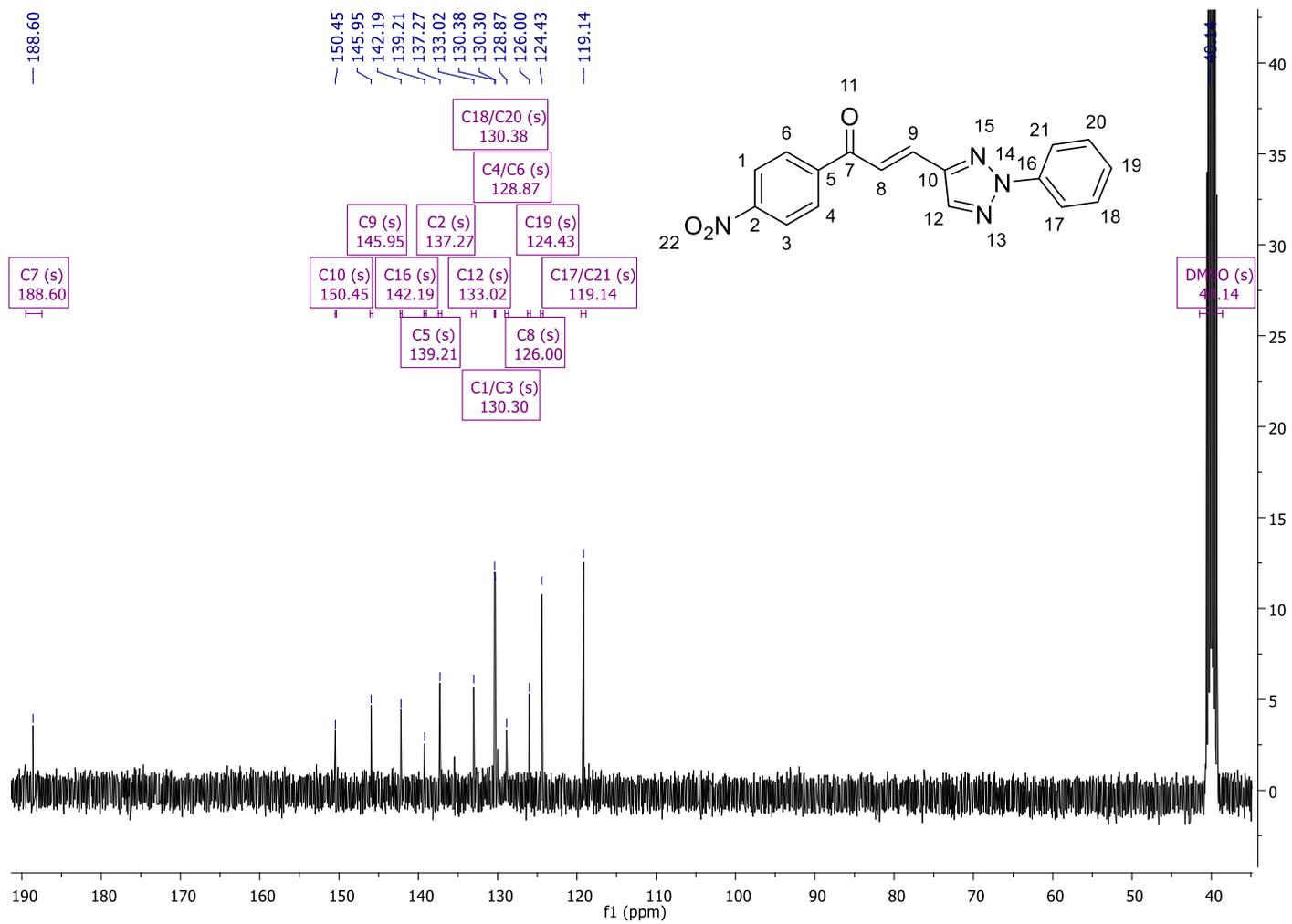


Figura A23: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para chalcona 117b.

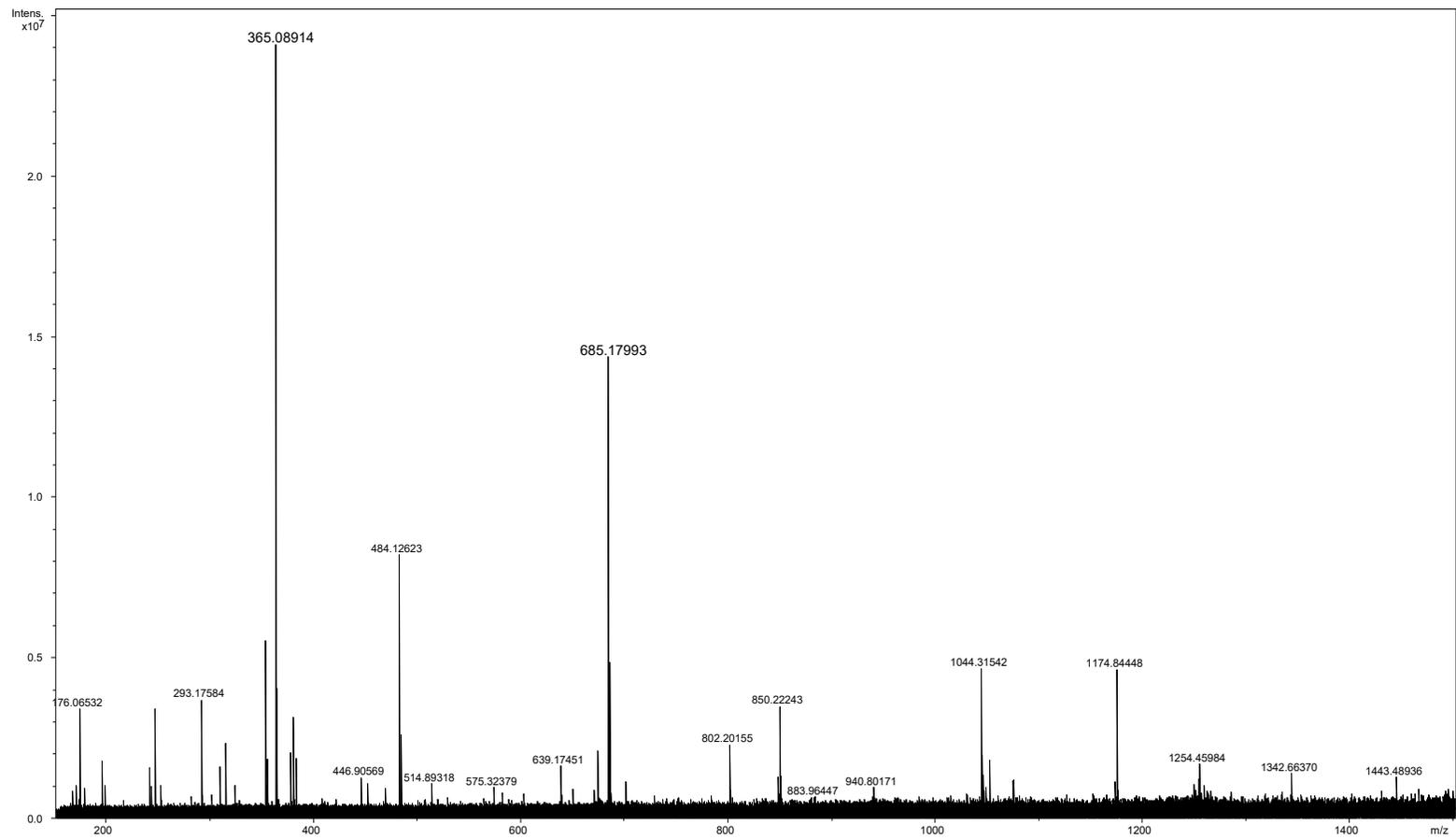


Figura A24. Espectro de Massas para chalcona 117b (ESI (-) FT-ICR MS).

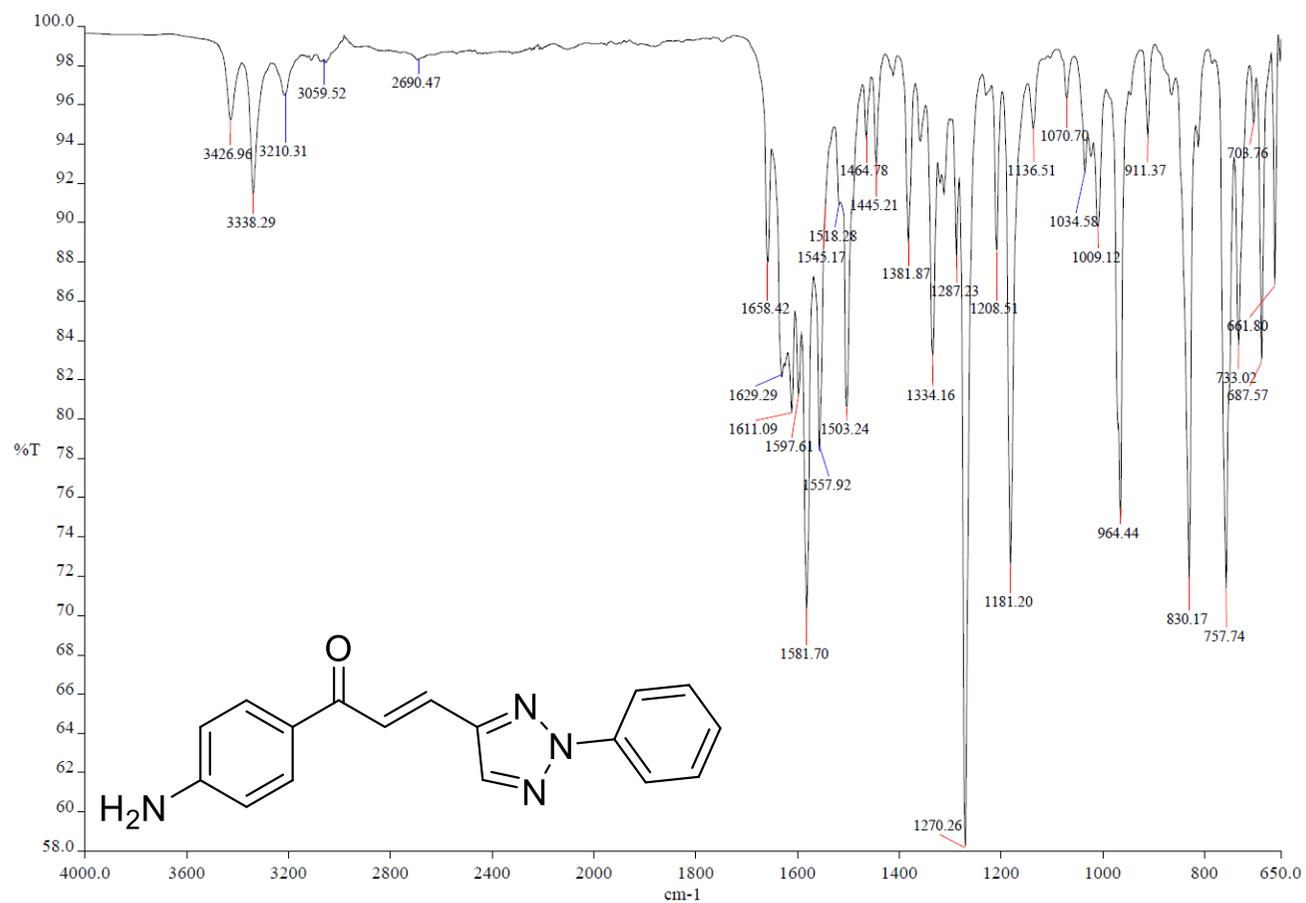


Figura A25: Espectro de Infravermelho para chalcona 117c.

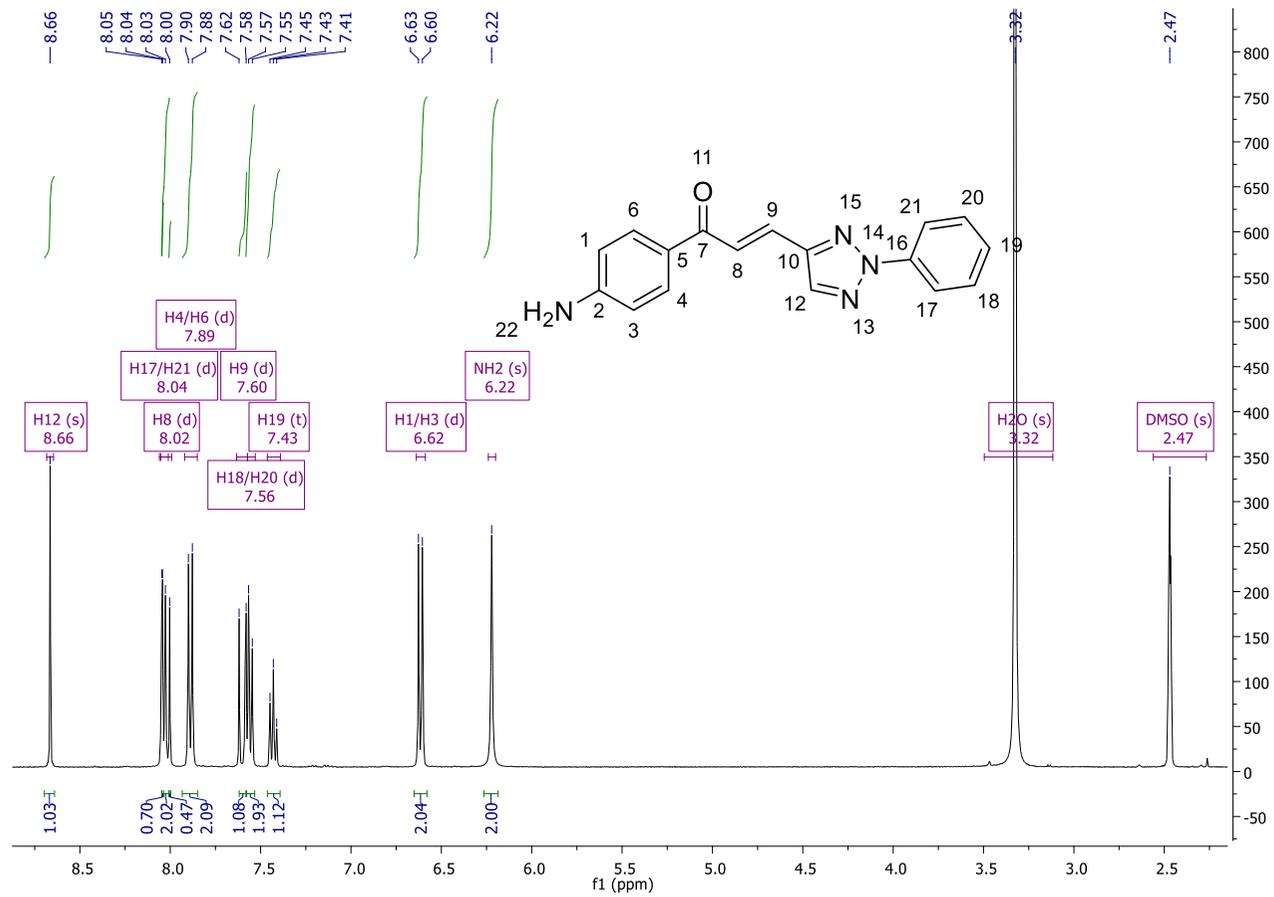


Figura A26: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para chalcona 117c.

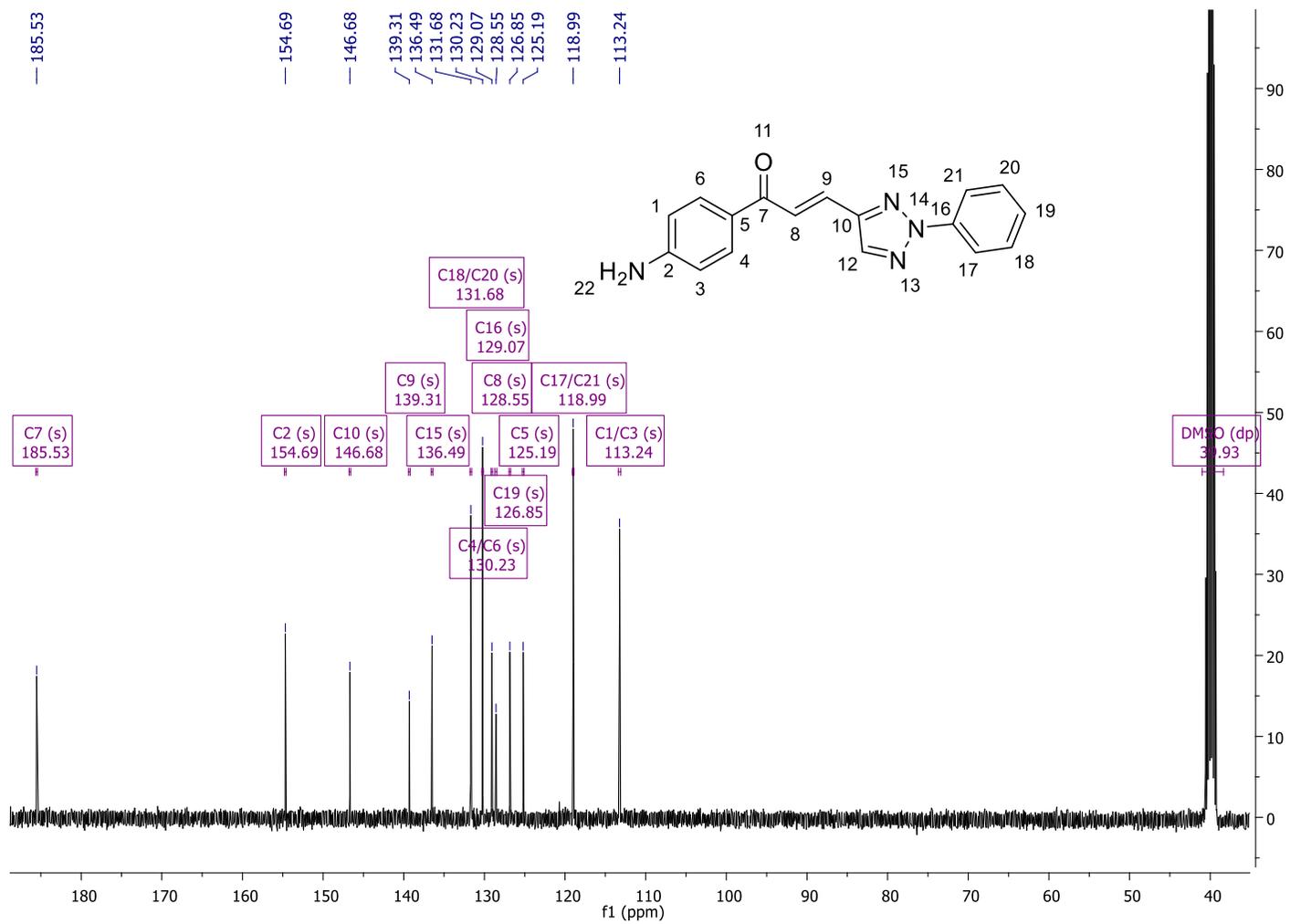


Figura A27: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para chalcona 117c.

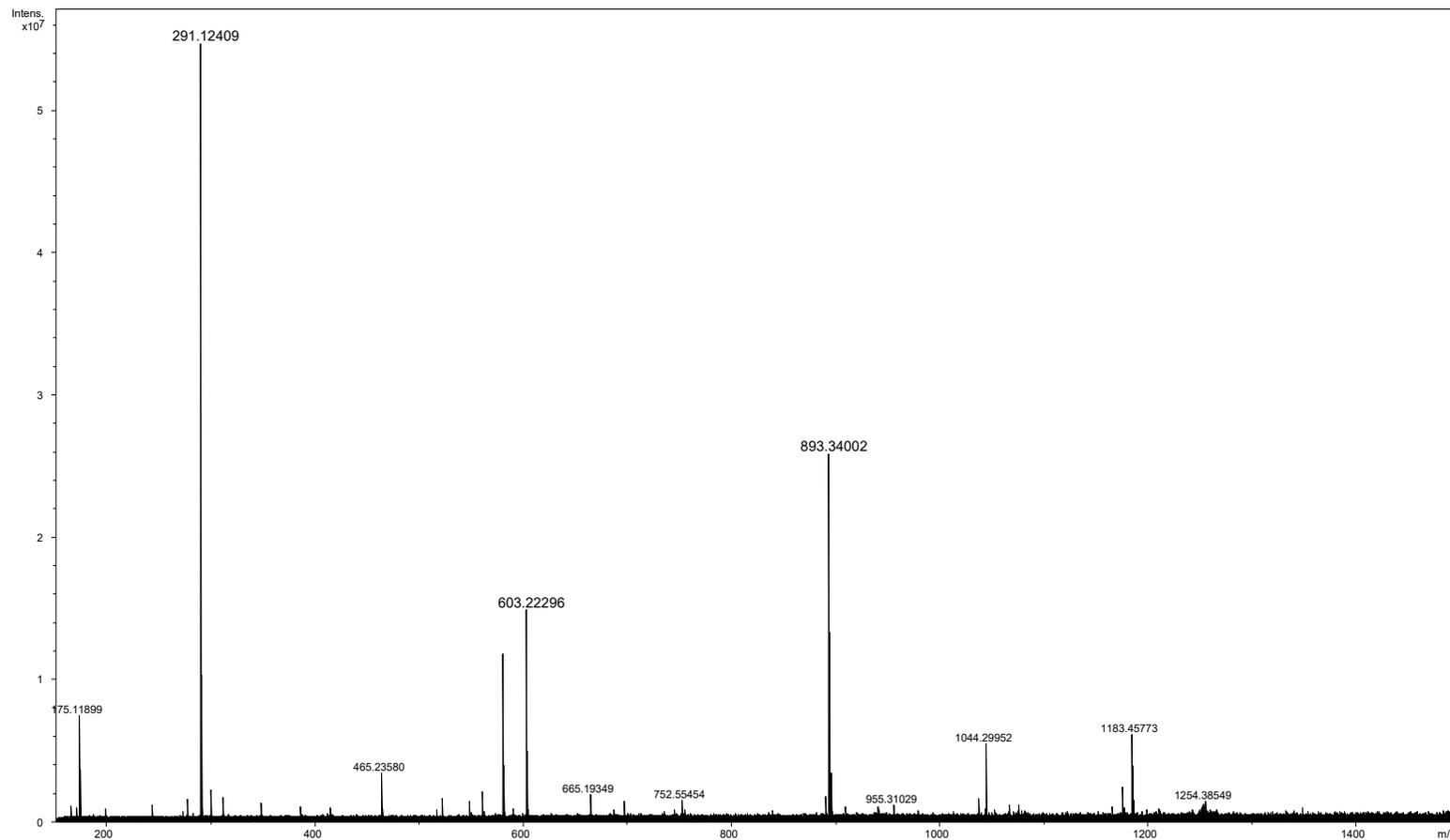


Figura A28. Espectro de Massas para chalcona 117c (ESI (+) FT-ICR MS).

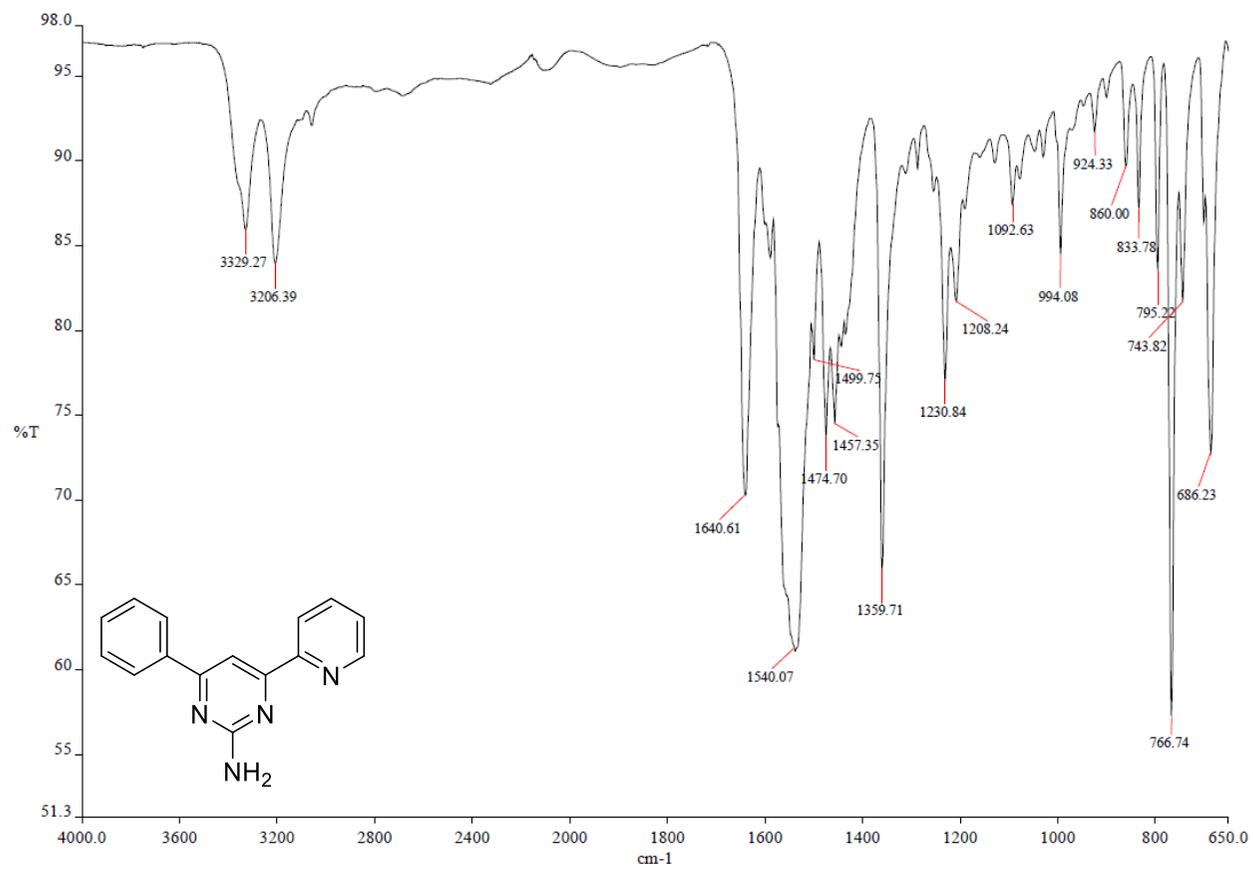


Figura A29: Espectro de Infravermelho para pirimidina 118.

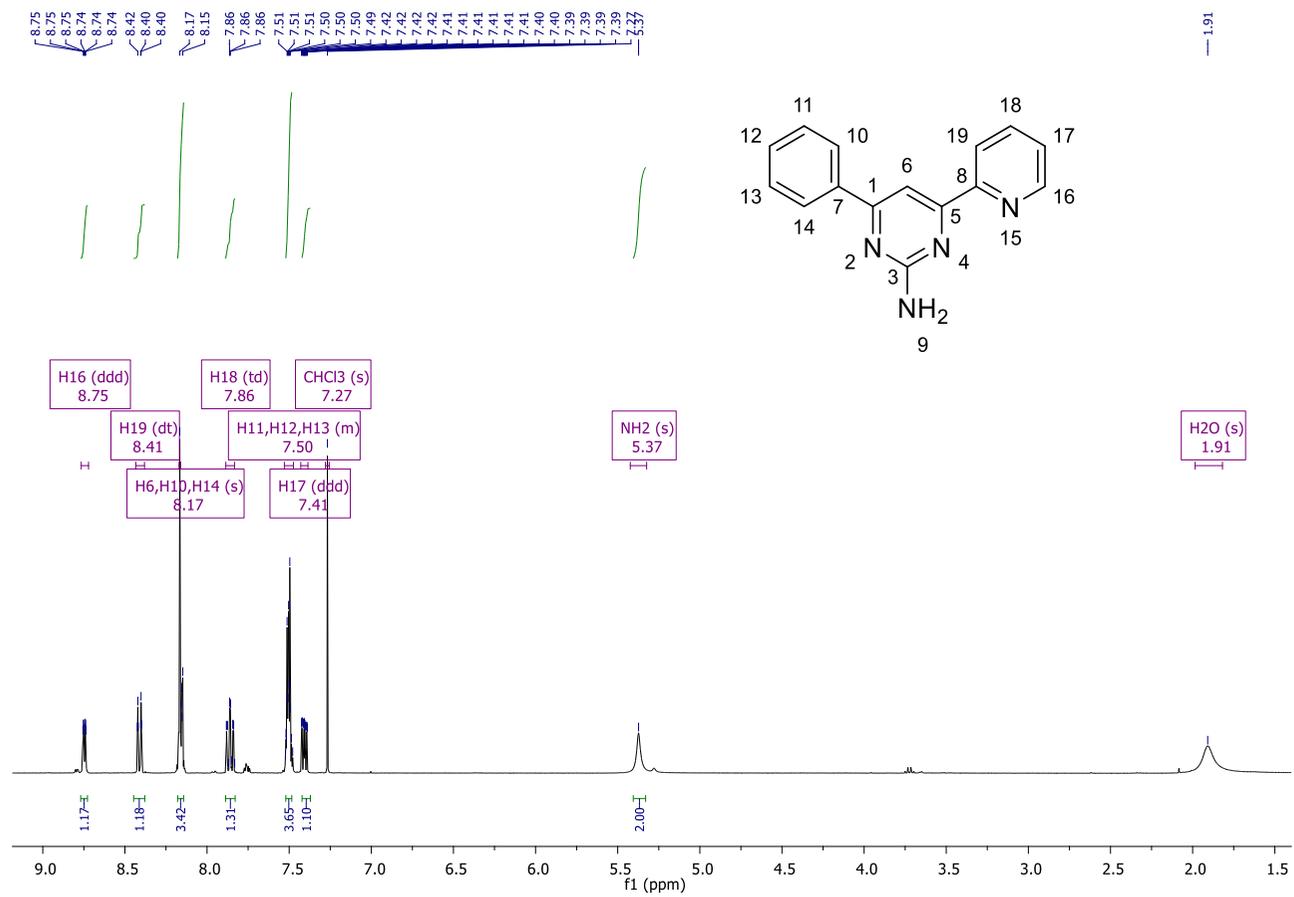


Figura A30: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para pirimidina 118.

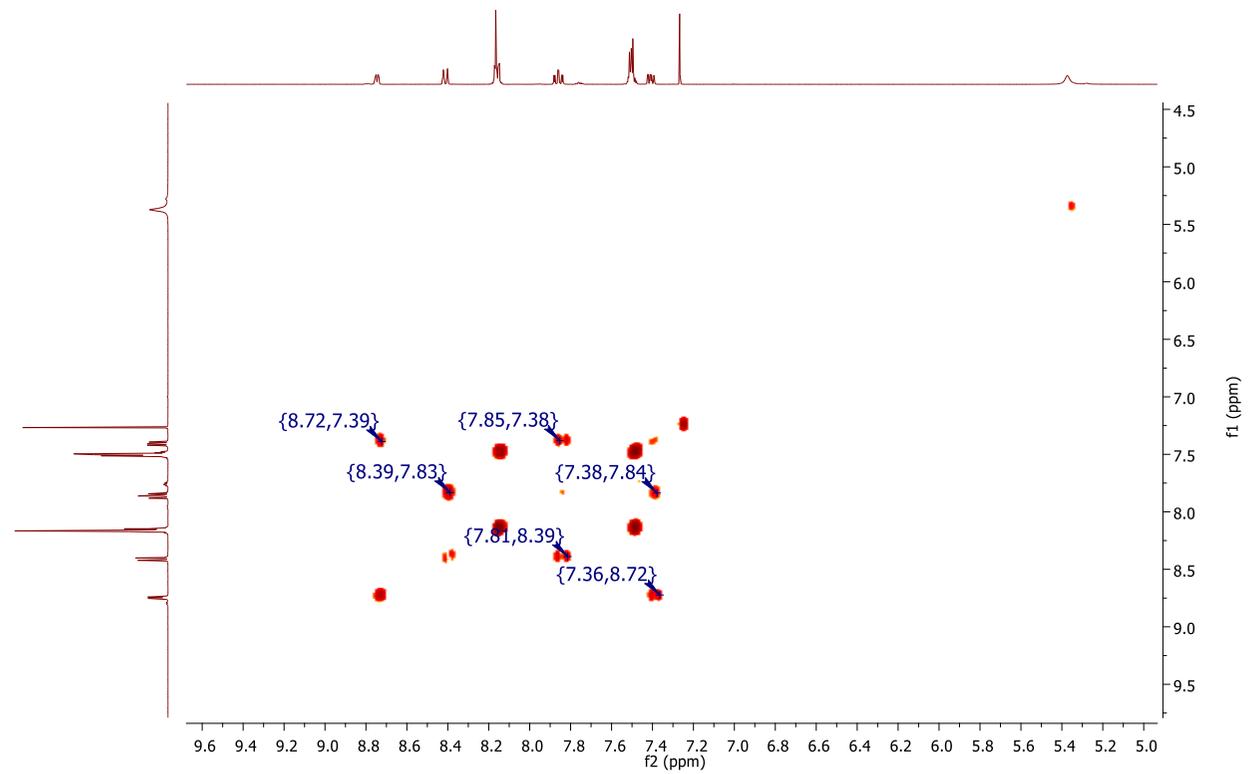


Figura A31: Espectro de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  para pirimidina 118.

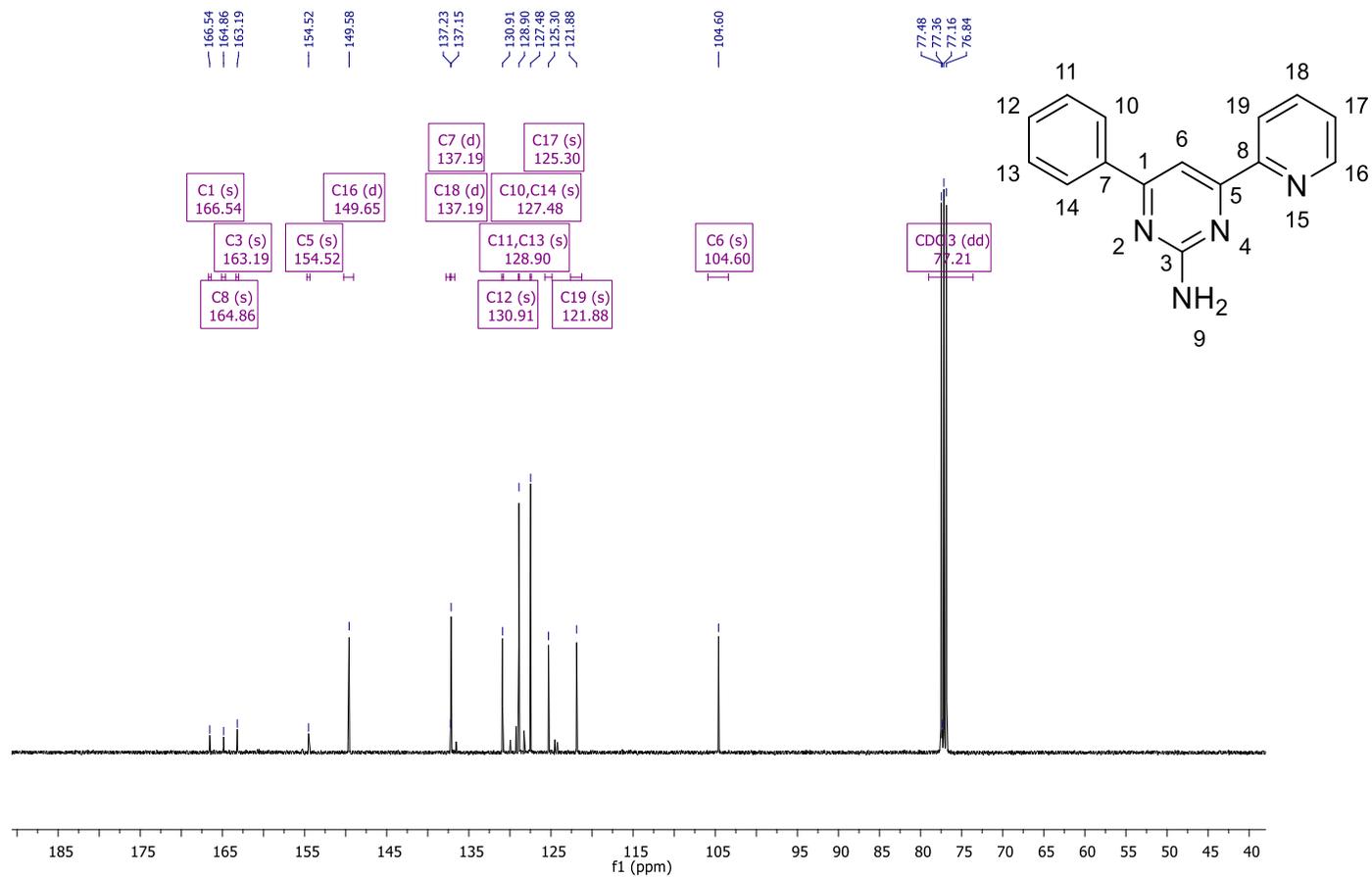


Figura A32: Espectro de RMN <sup>13</sup>C para pirimidina 118.

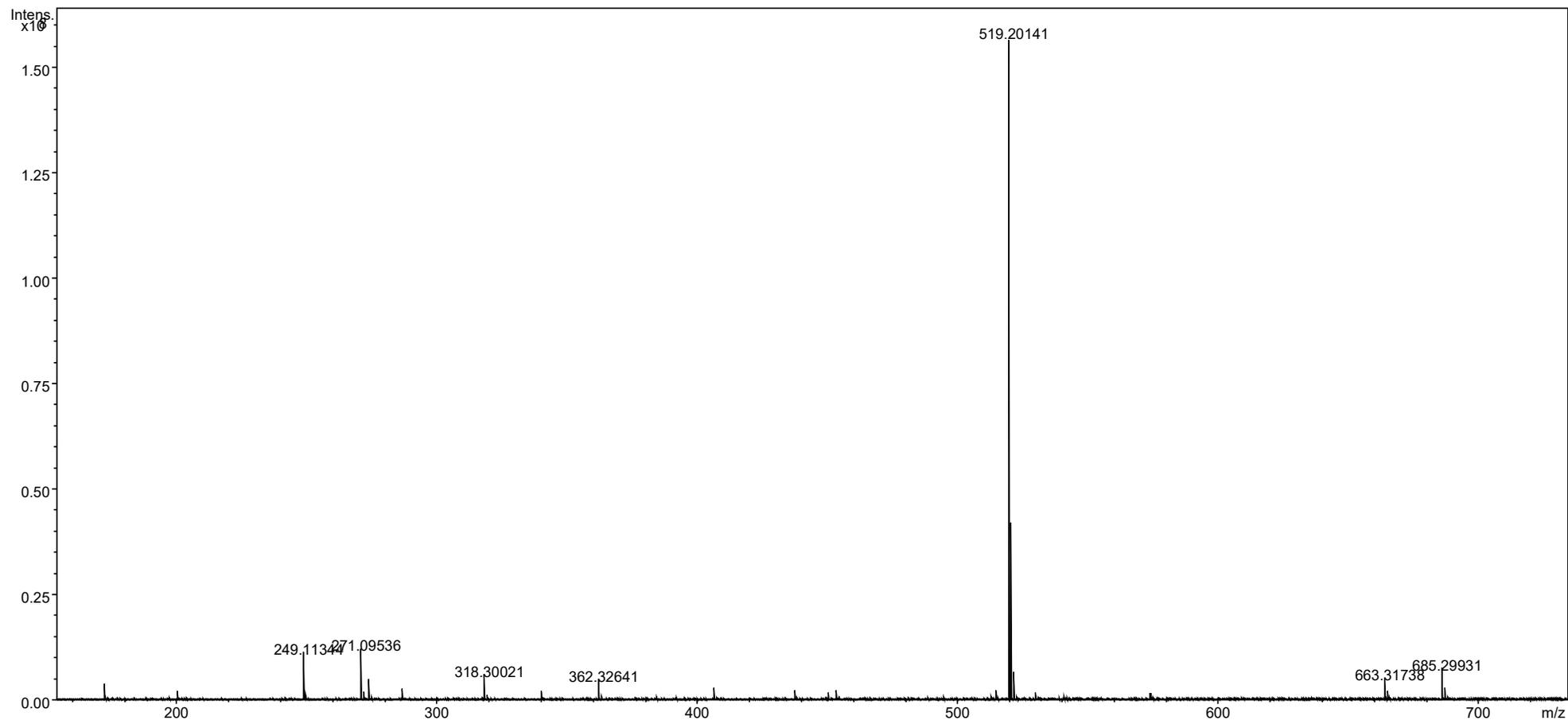


Figura A33. Espectro de Massas para pirimidina 118 (ESI (+) FT-ICR MS).

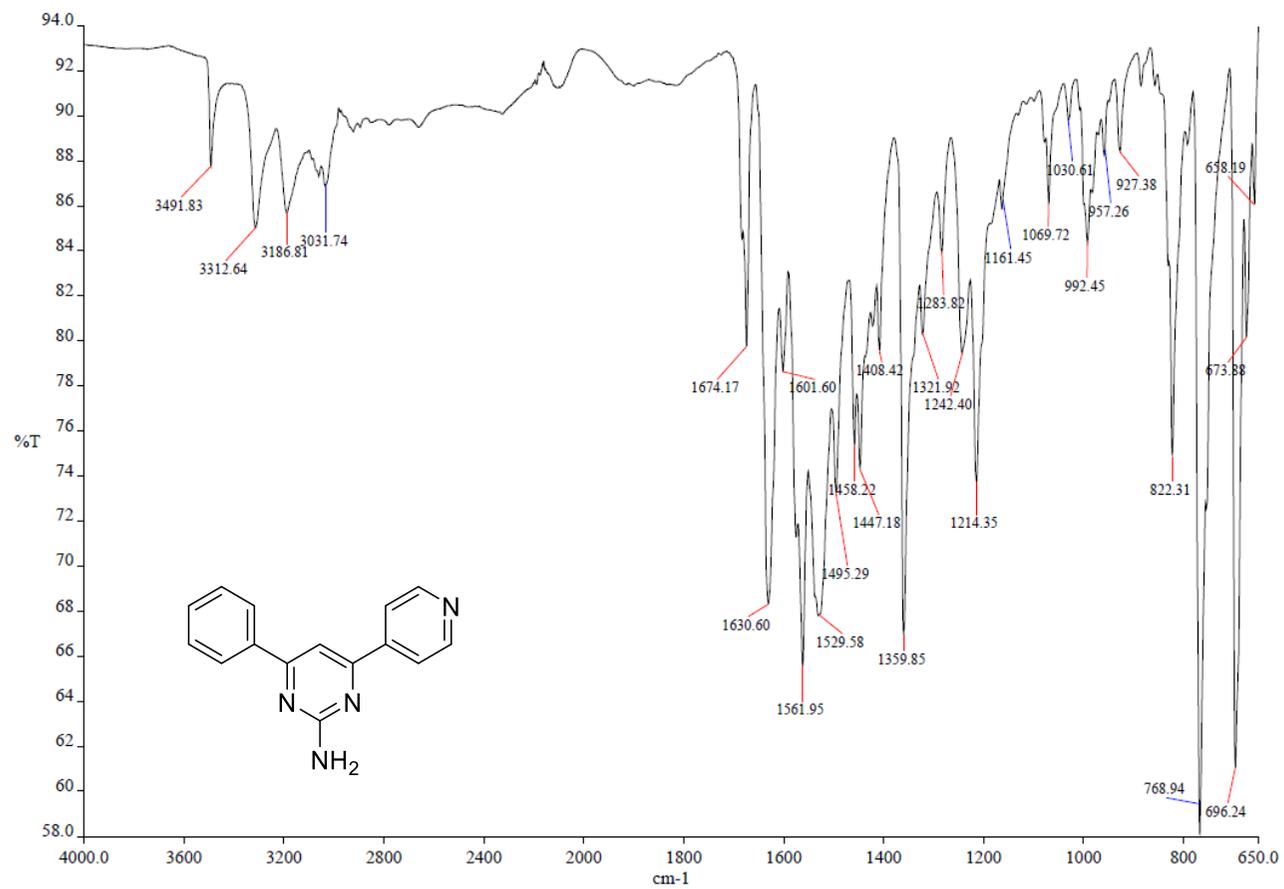


Figura A34: Espectro de Infravermelho para pirimidina 119.

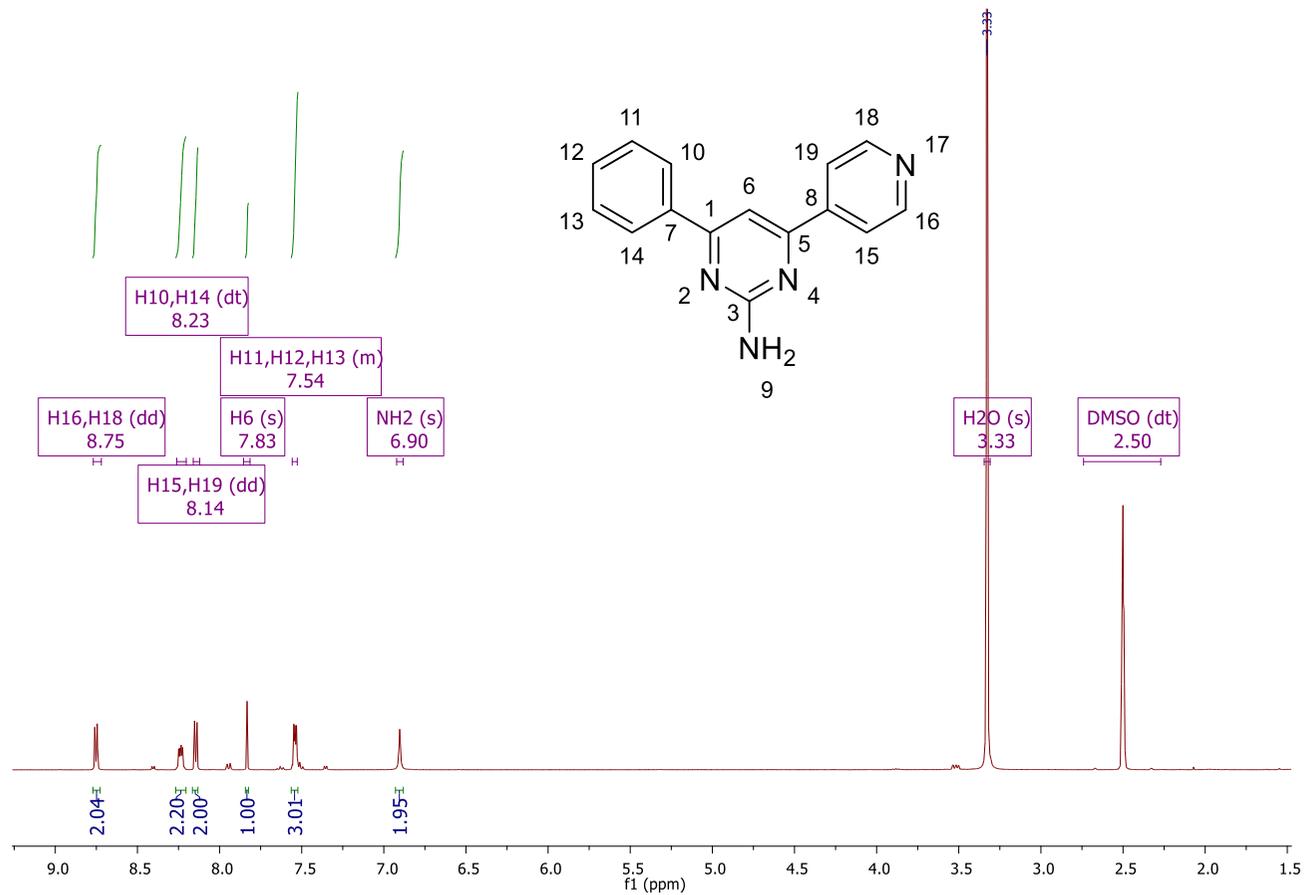


Figura A35: Espectro de RMN <sup>1</sup>H para pirimidina 119.

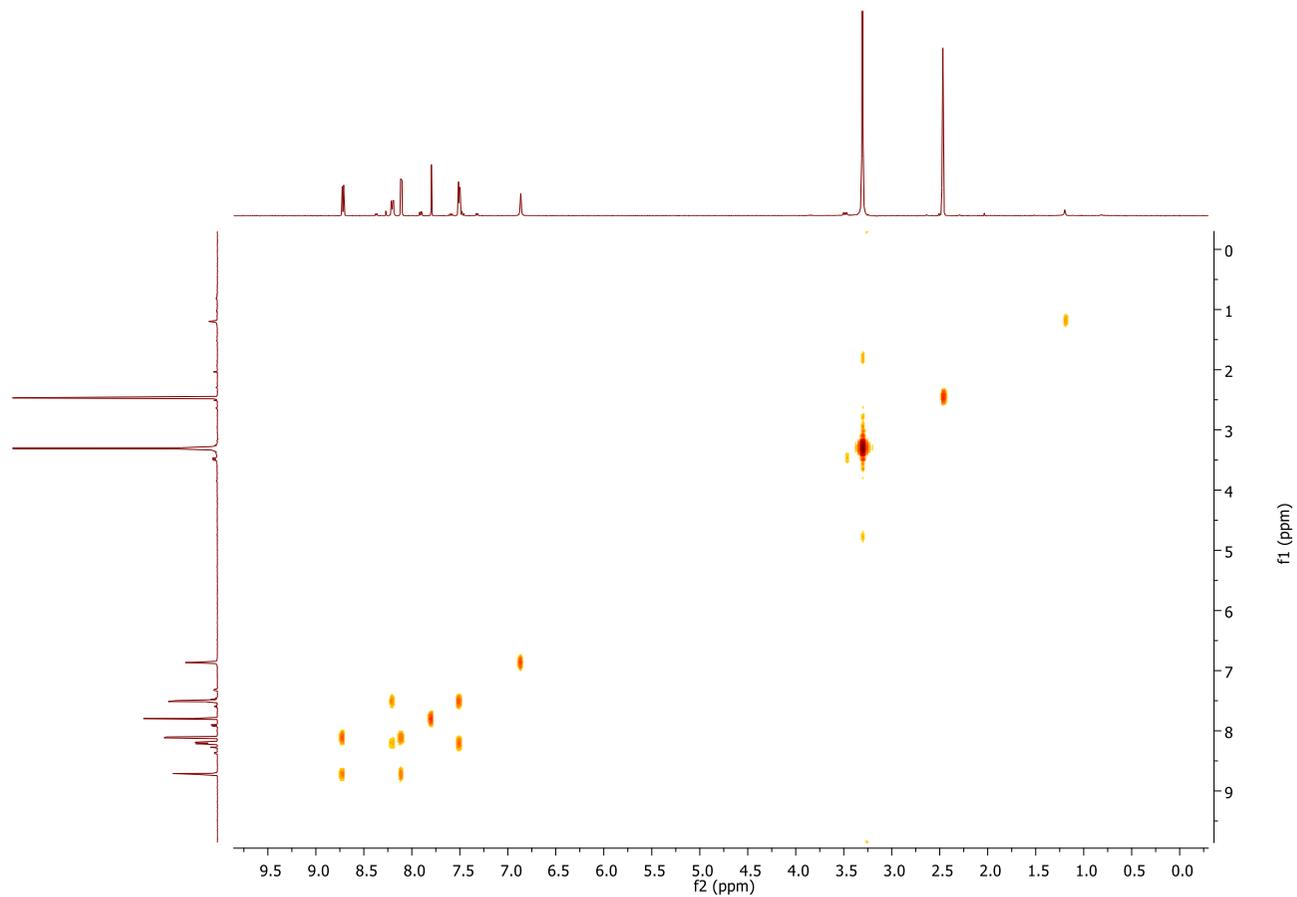


Figura A36: Espectro de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  para pirimidina 119.

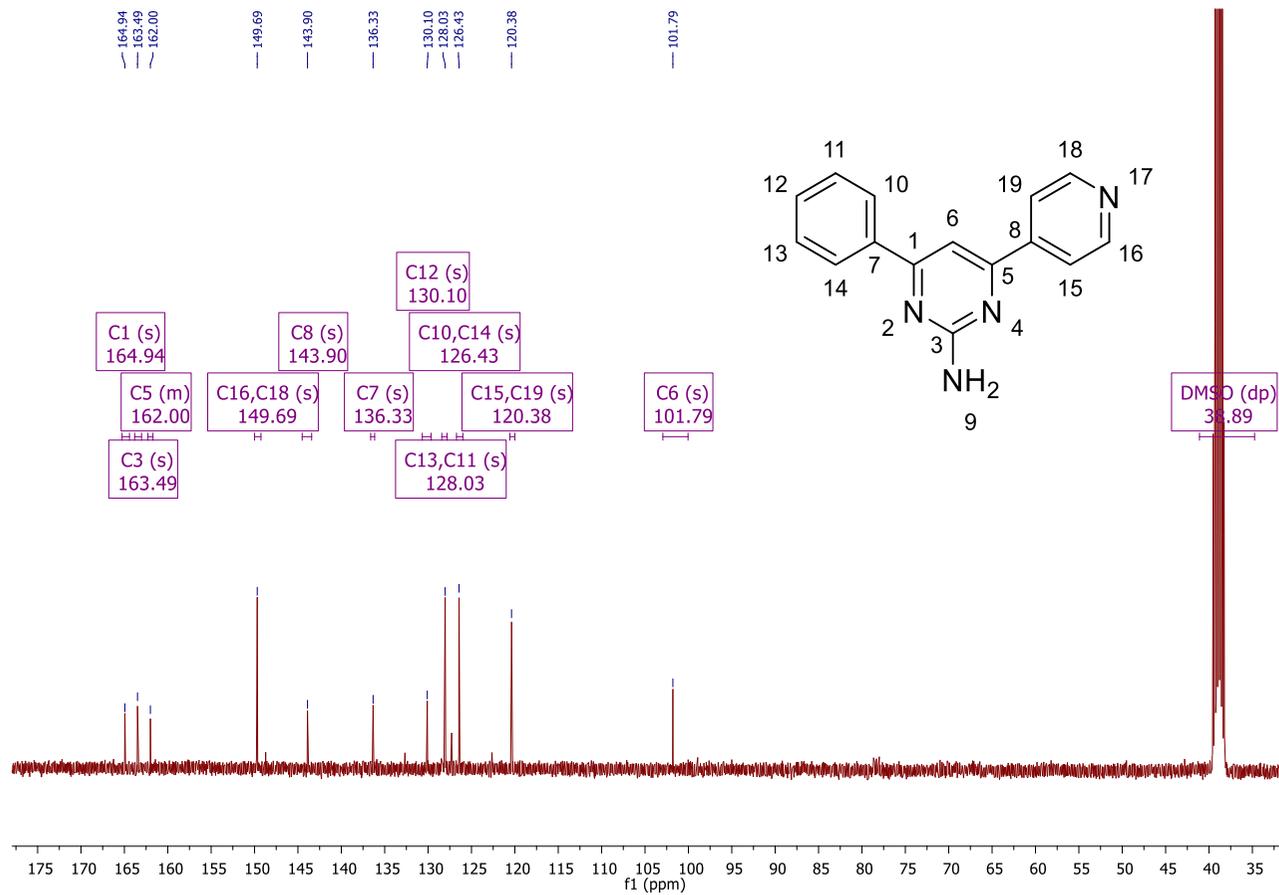


Figura A37: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para pirimidina 119.

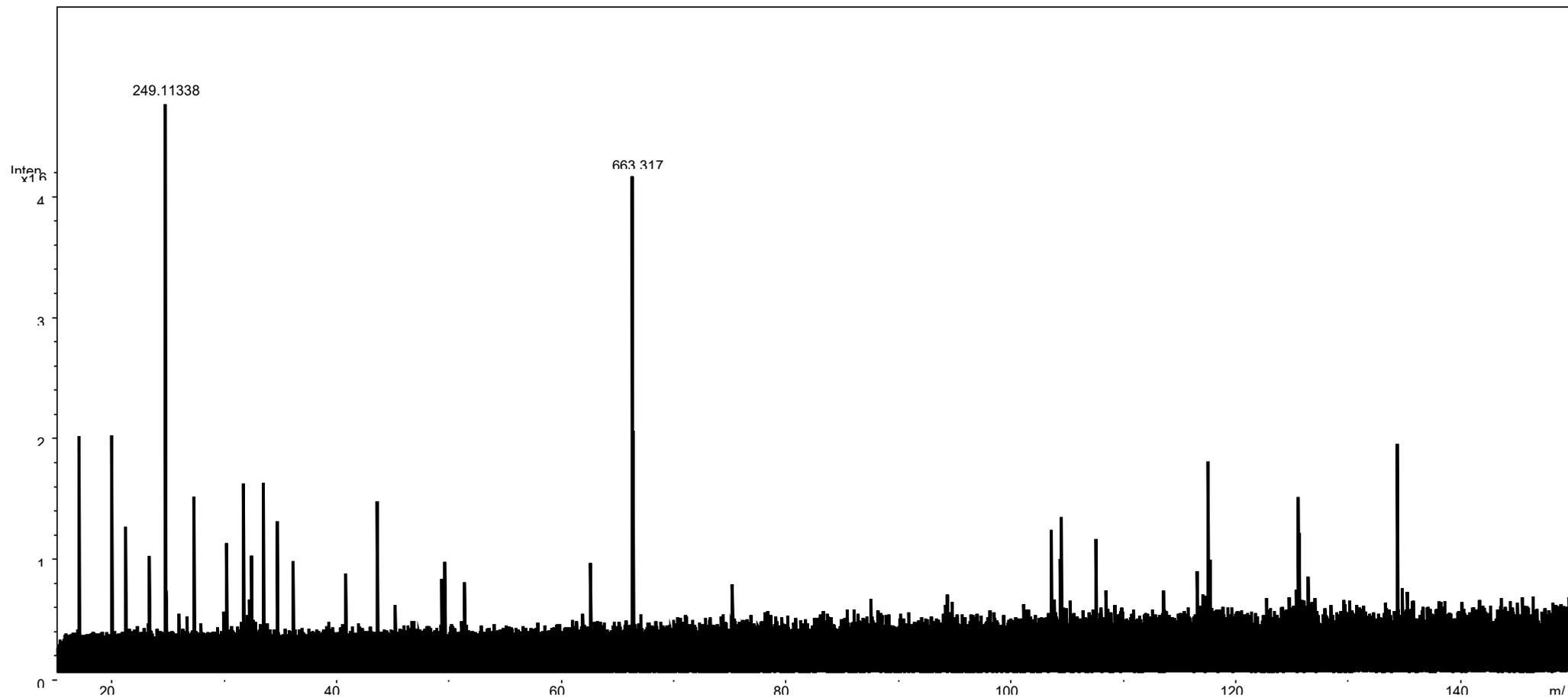


Figura A38. Espectro de Massas para pirimidina 119 (ESI (+) FT-ICR MS).

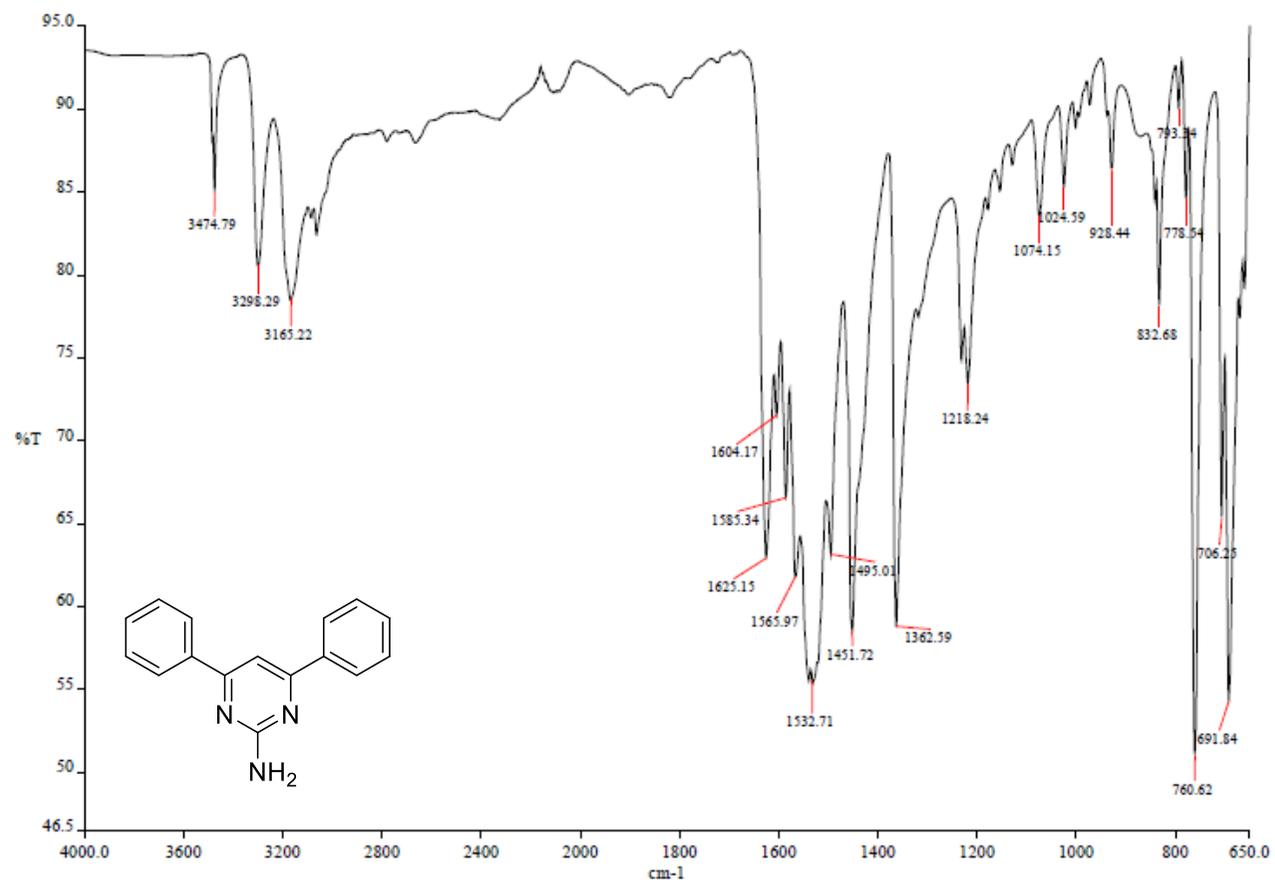


Figura A39: Espectro de Infravermelho para pirimidina 120.

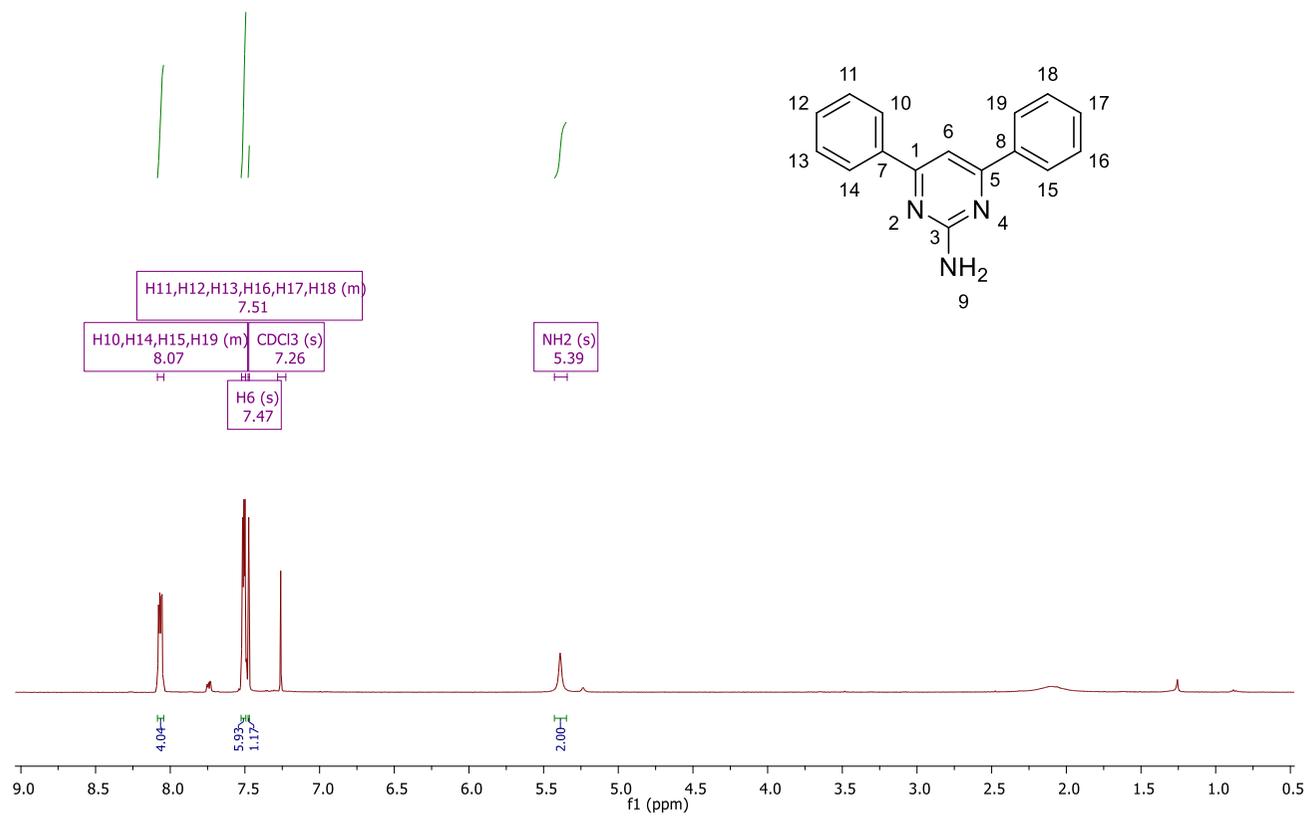


Figura A40: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para pirimidina 120.

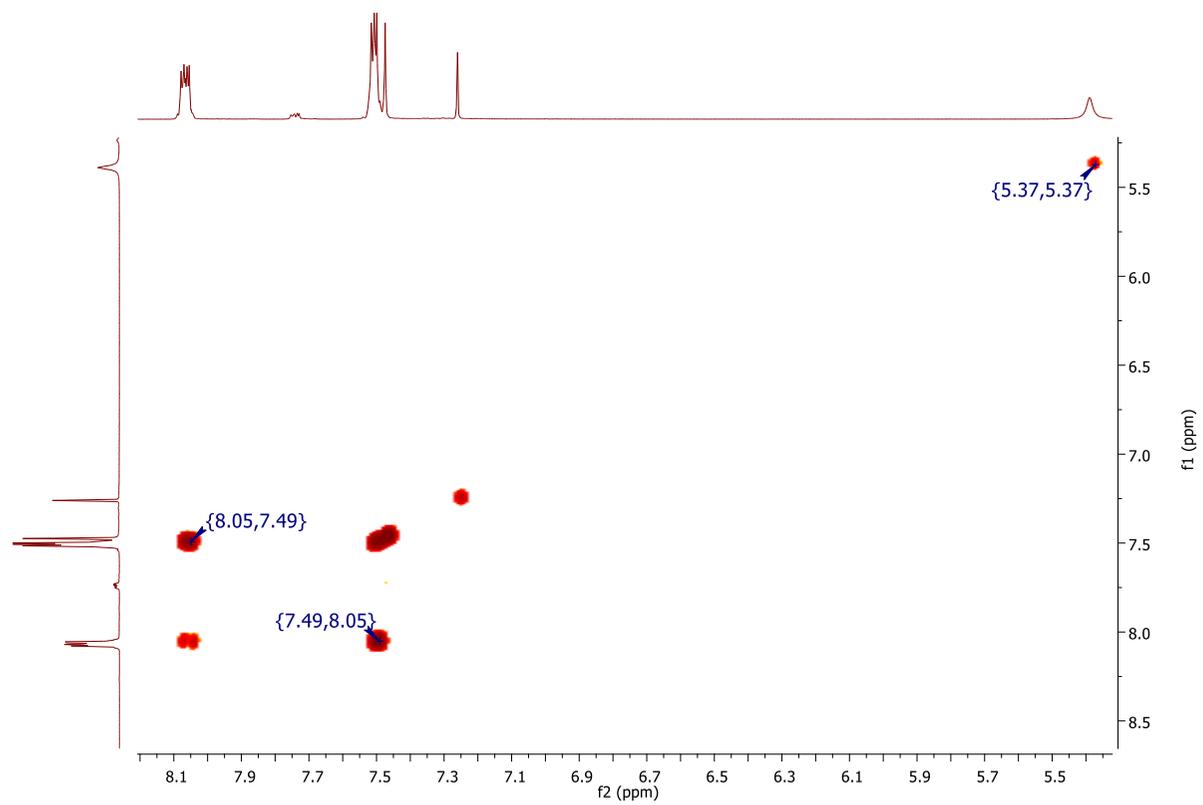


Figura A41: Espectro de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  para pirimidina 120.

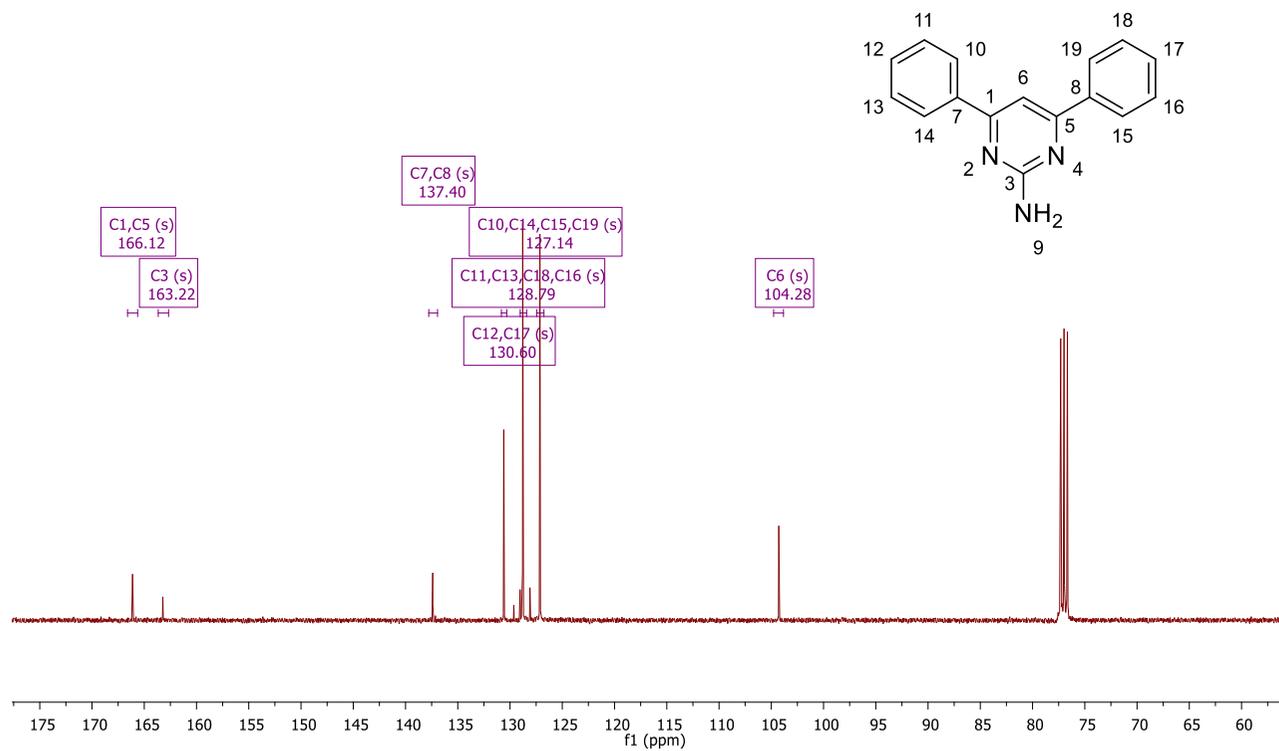


Figura A42: Espectro de RMN <sup>13</sup>C para pirimidina 120.

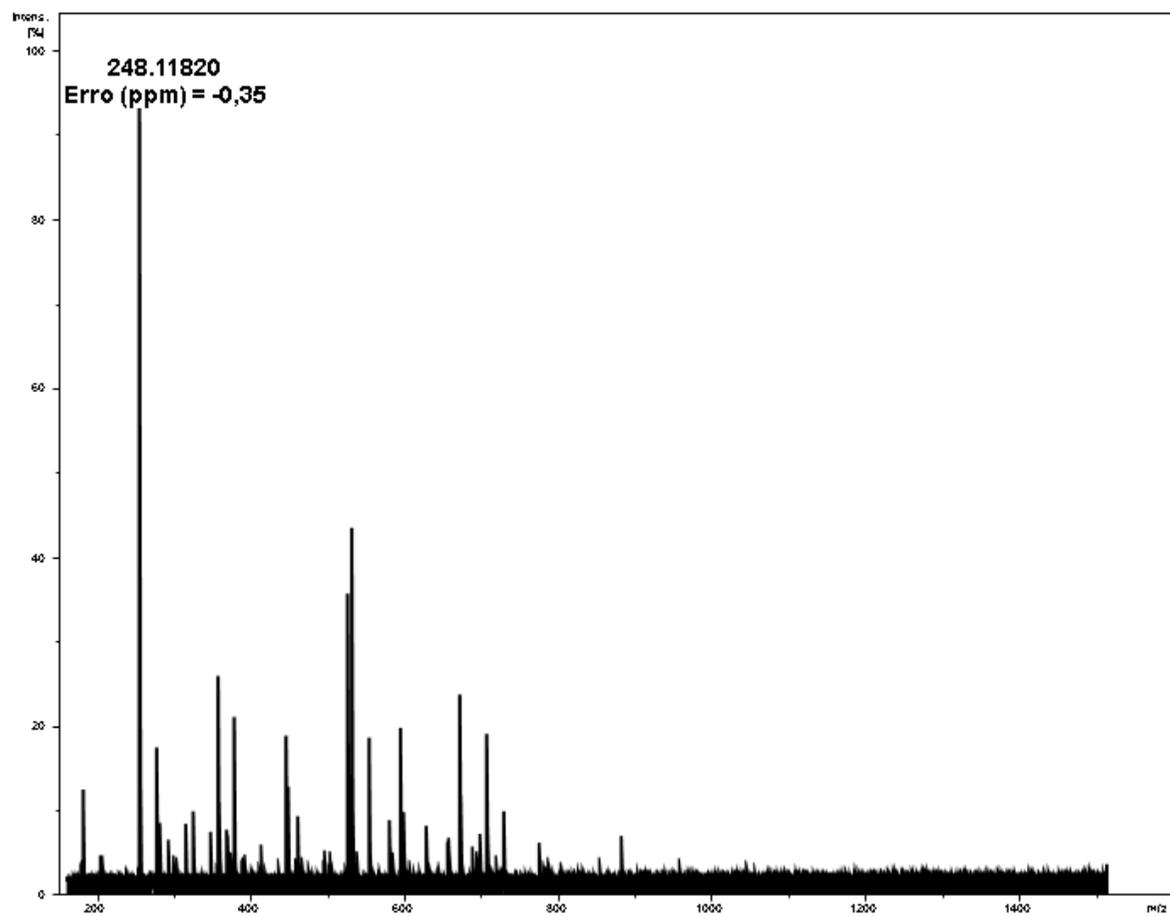


Figura A43. Espectro de Massas para pirimidina 120 (ESI (+) FT-ICR MS).

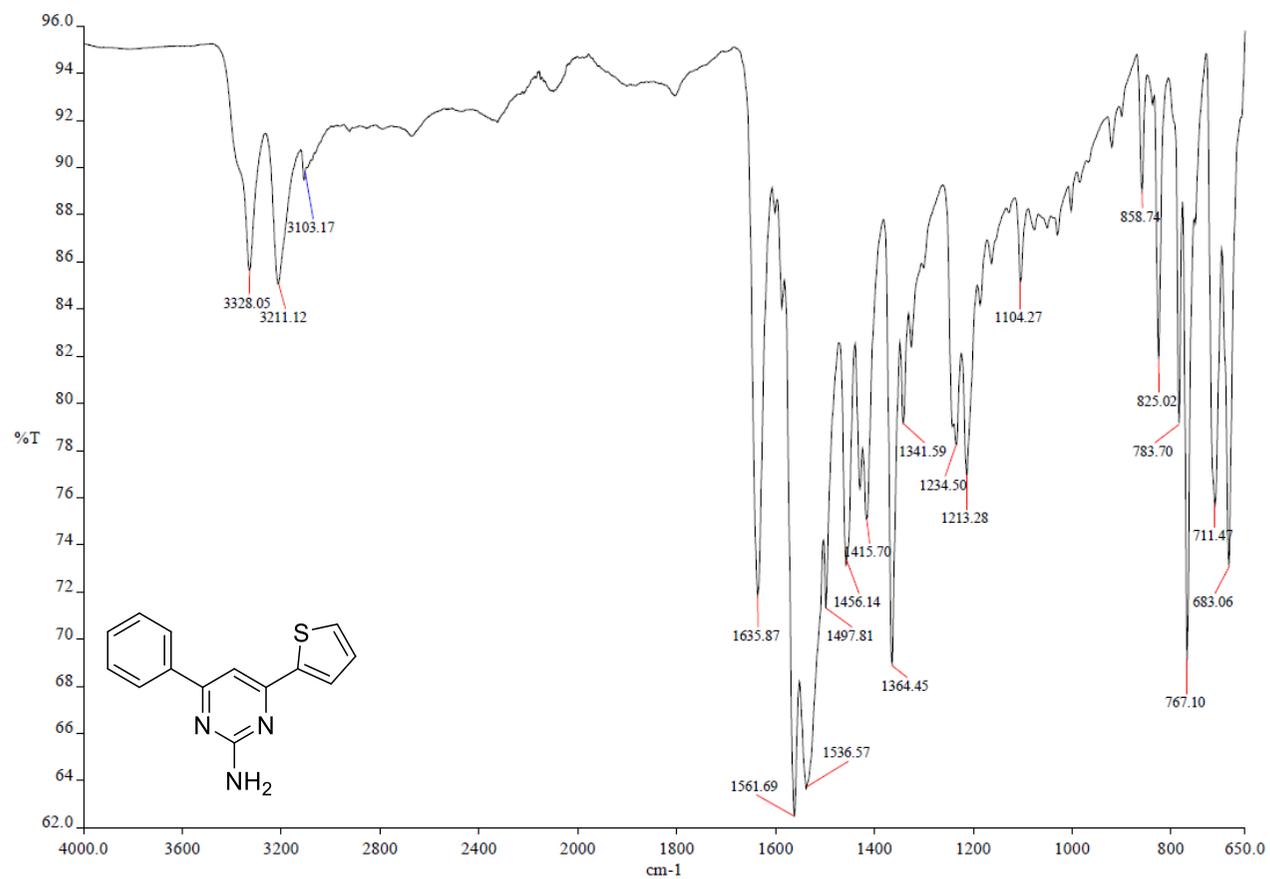


Figura A44: Espectro de Infravermelho para pirimidina 121.

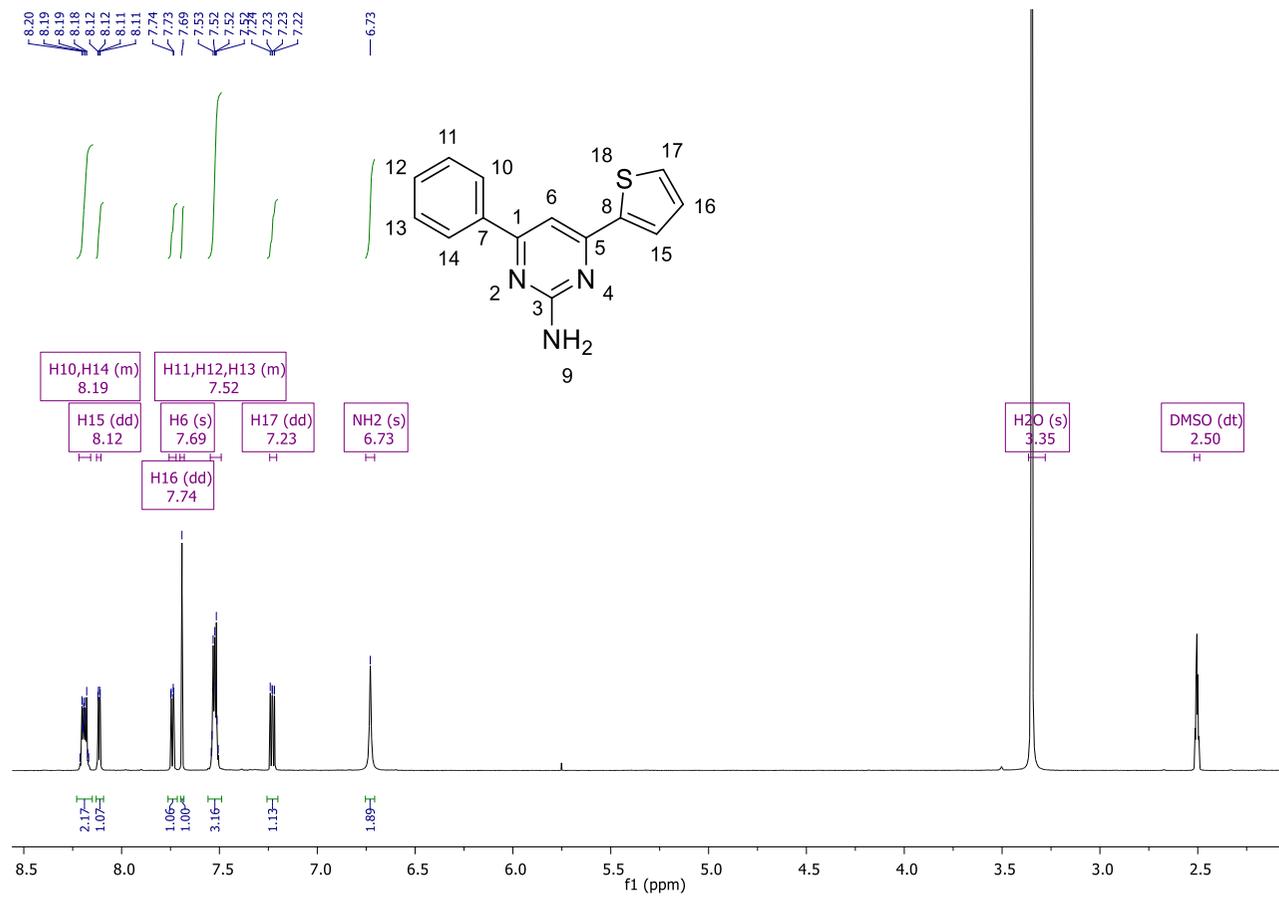


Figura A45: Espectro de RMN <sup>1</sup>H para pirimidina 121.

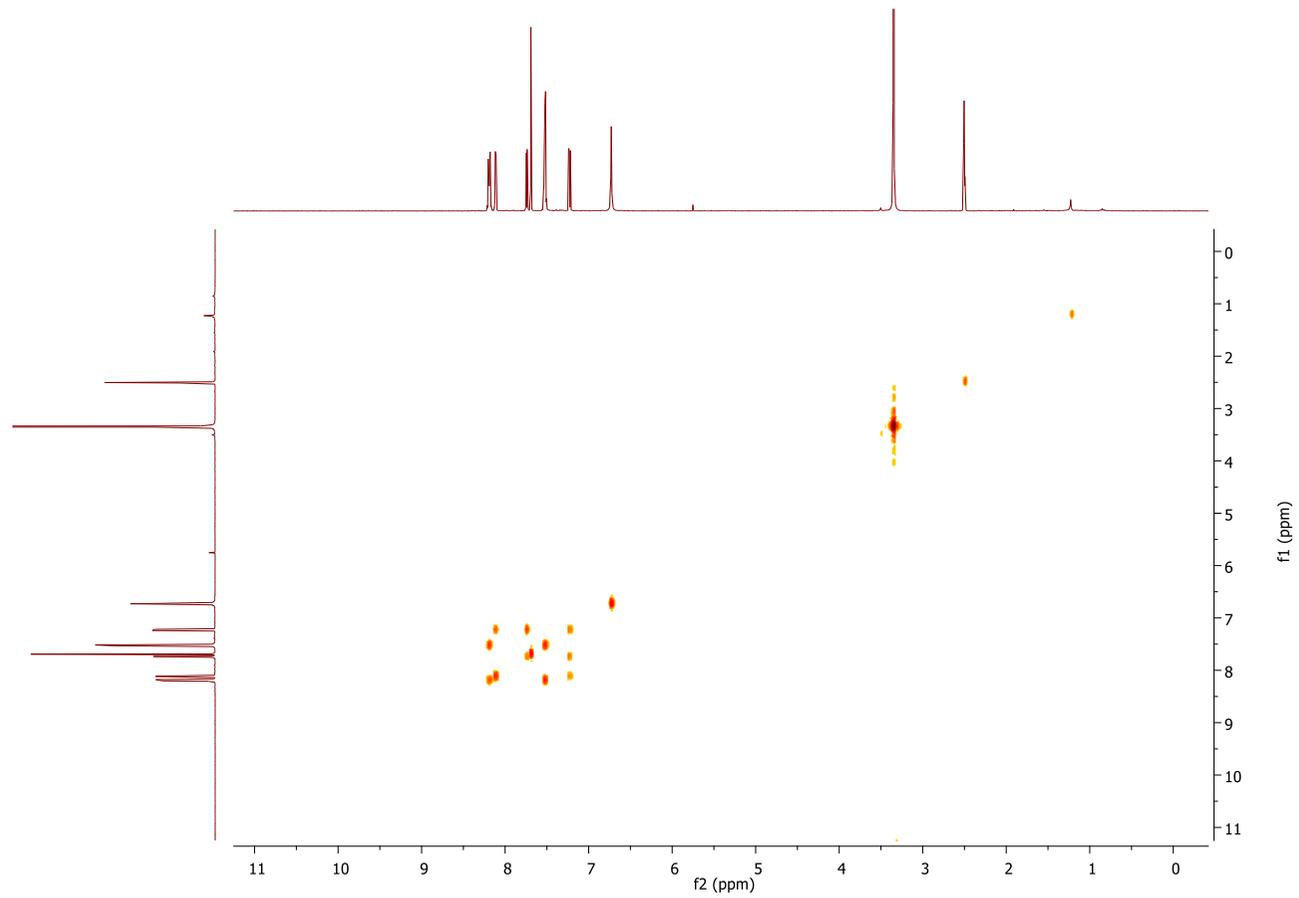


Figura A46: Espectro de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  para pirimidina 121.

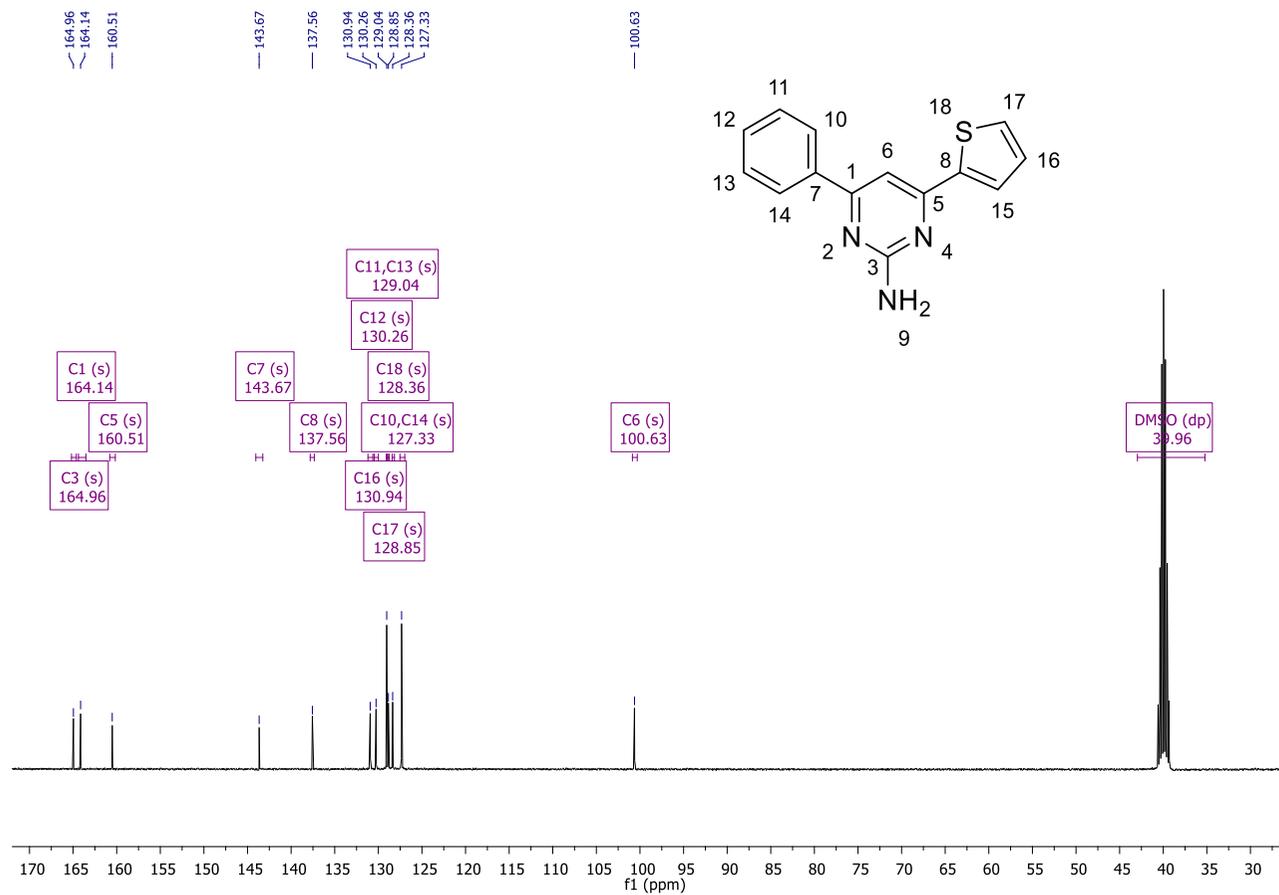


Figura A47: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para pirimidina 121.

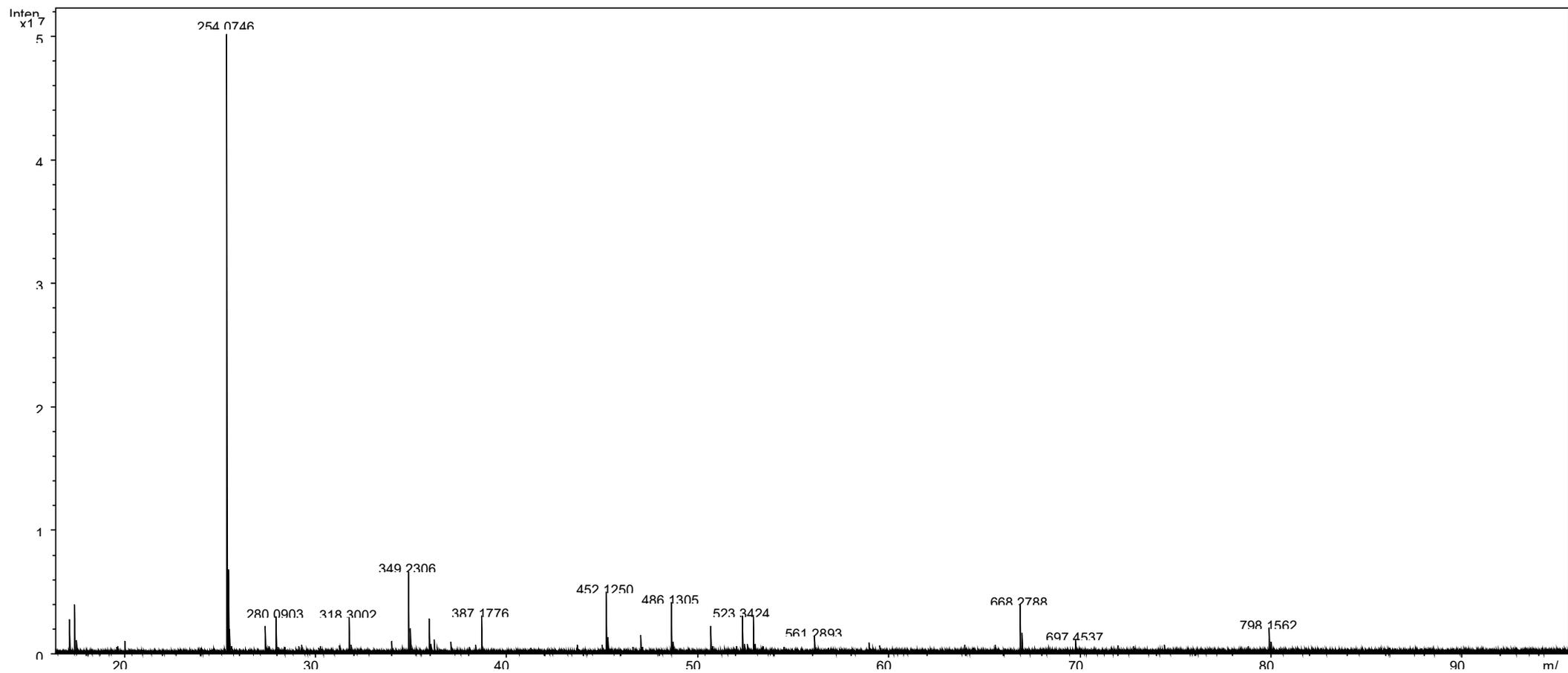


Figura A48. Espectro de Massas para pirimidina 121 (ESI (+) FT-ICR MS).

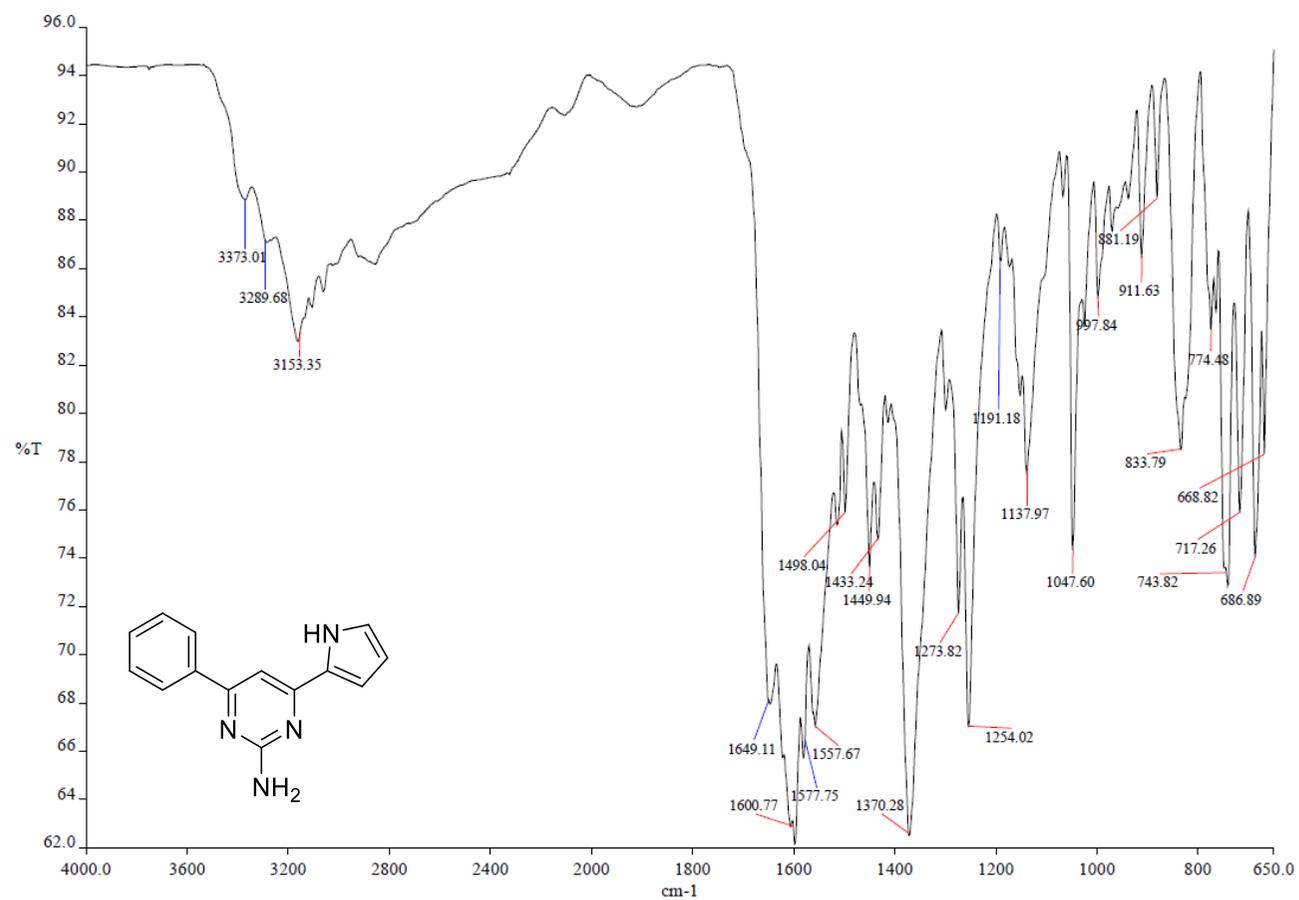


Figura A49: Espectro de Infravermelho para pirimidina 122.

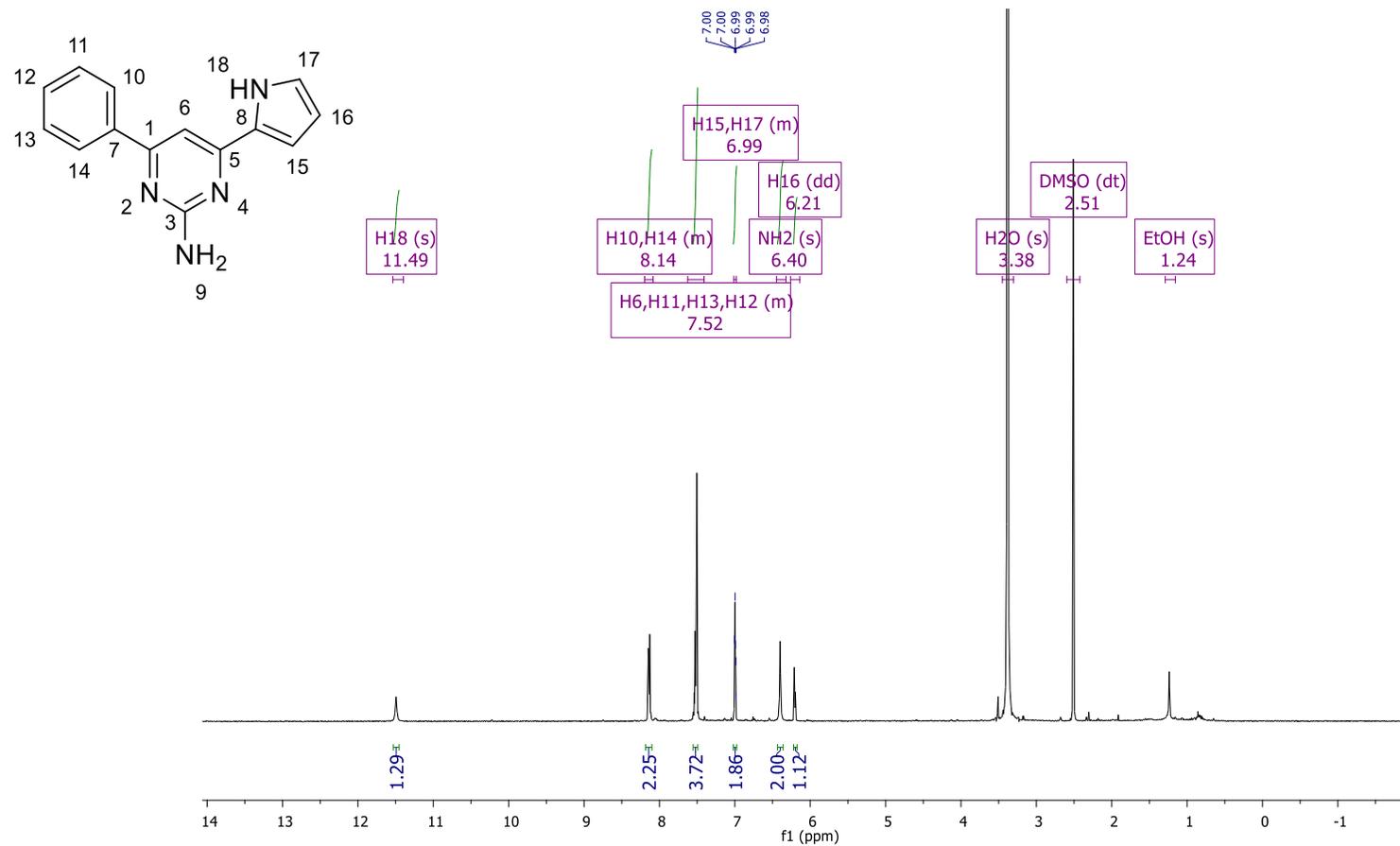


Figura A50: Espectro de RMN <sup>1</sup>H para pirimidina 122.

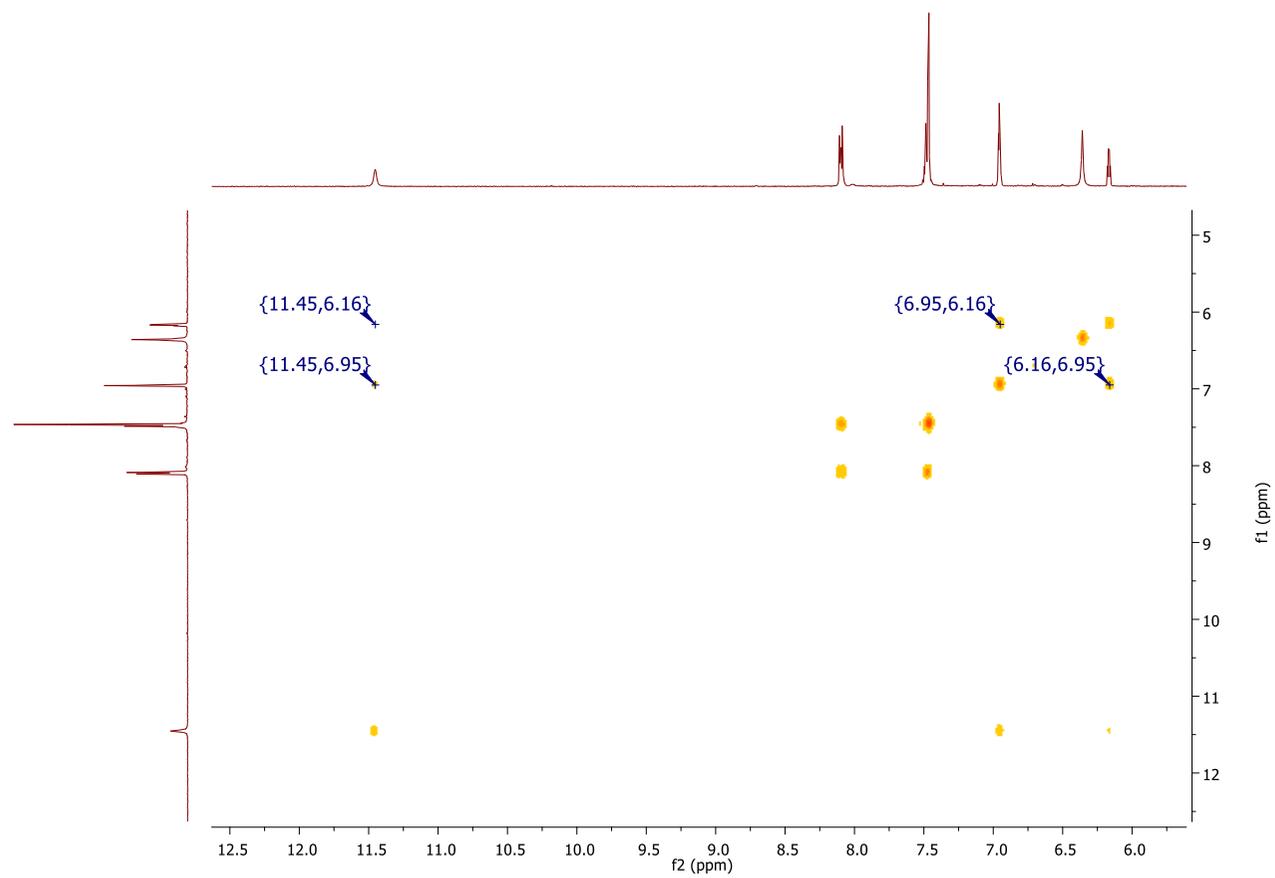


Figura A51: Espectro de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  para pirimidina 122.

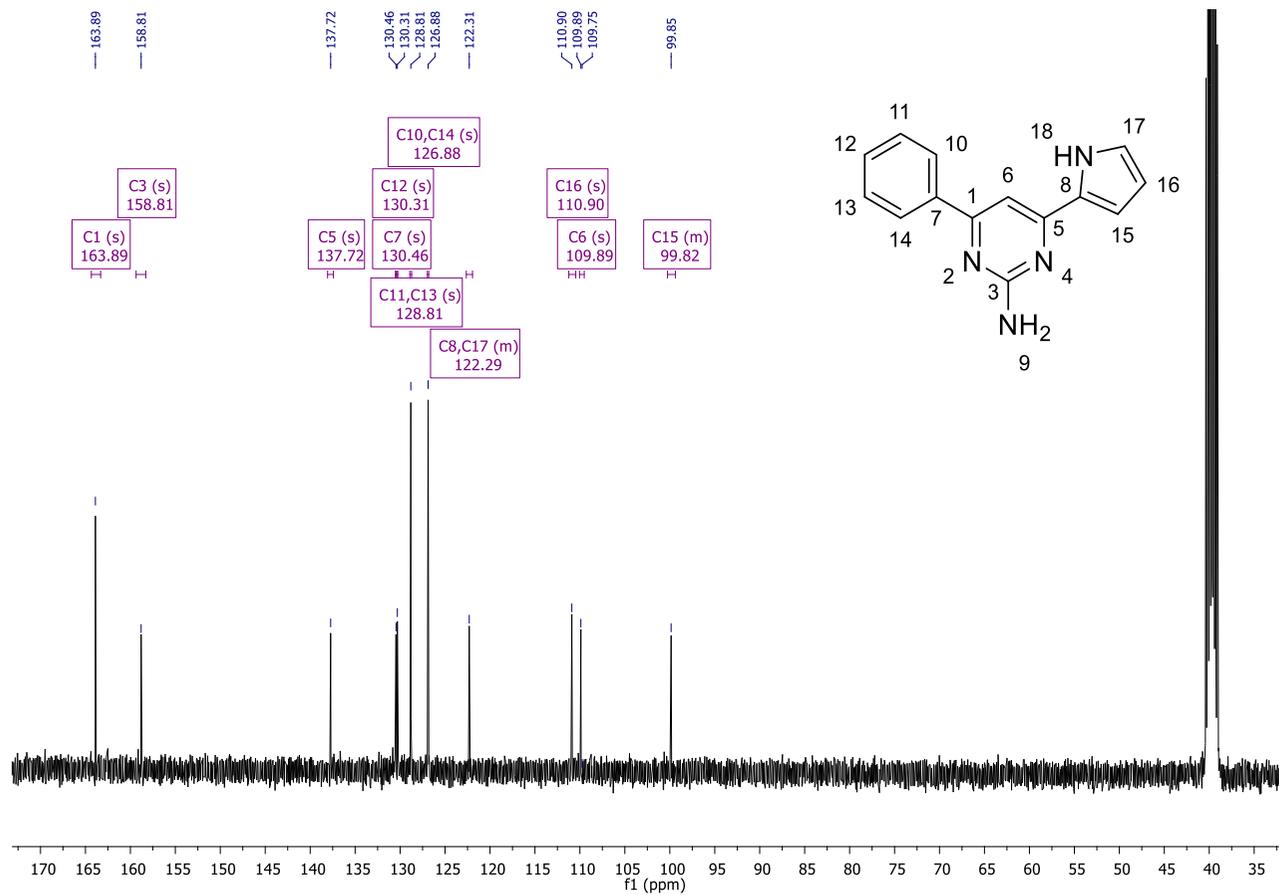


Figura A52: Espectro de RMN <sup>13</sup>C para pirimidina 122.

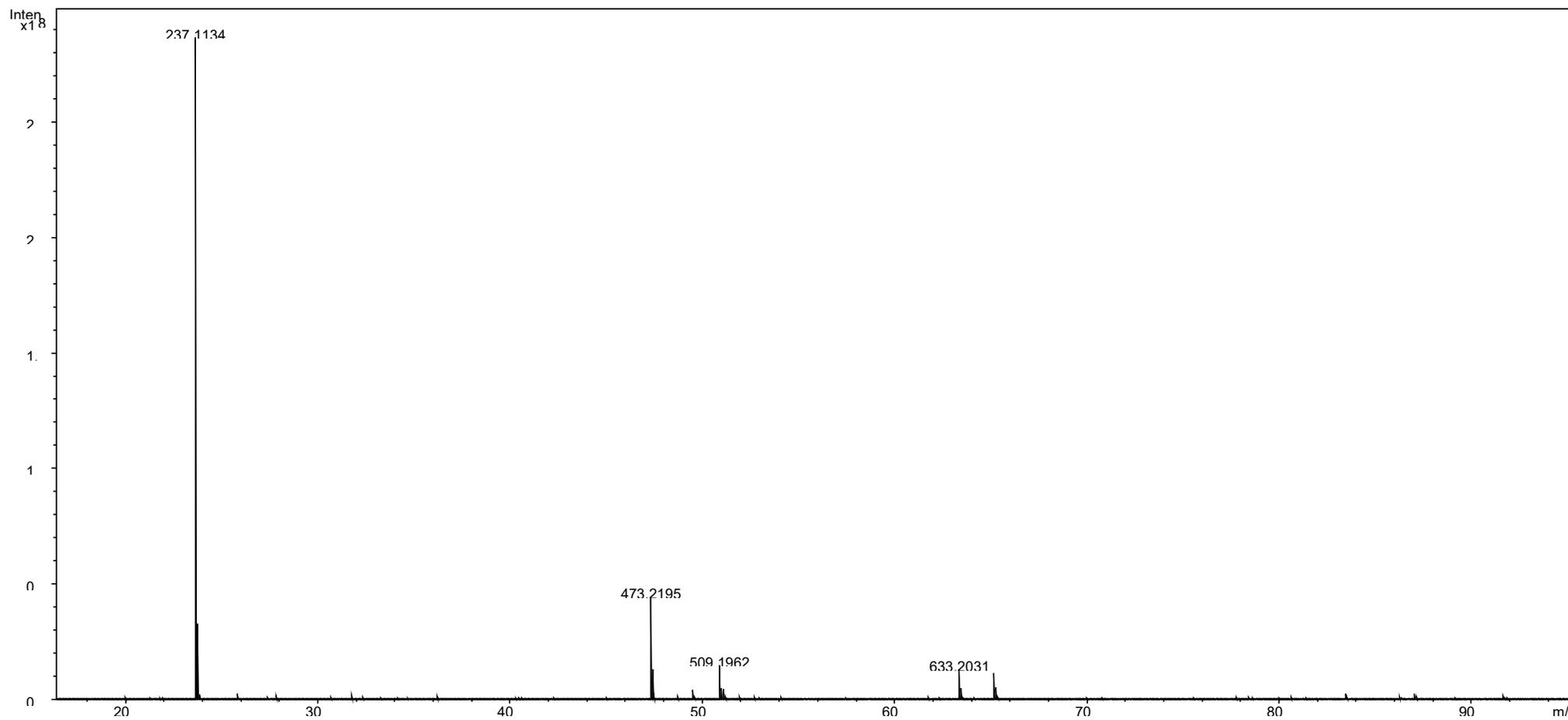


Figura A532. Espectro de Massas para pirimidina 122 (ESI (+) FT-ICR MS).

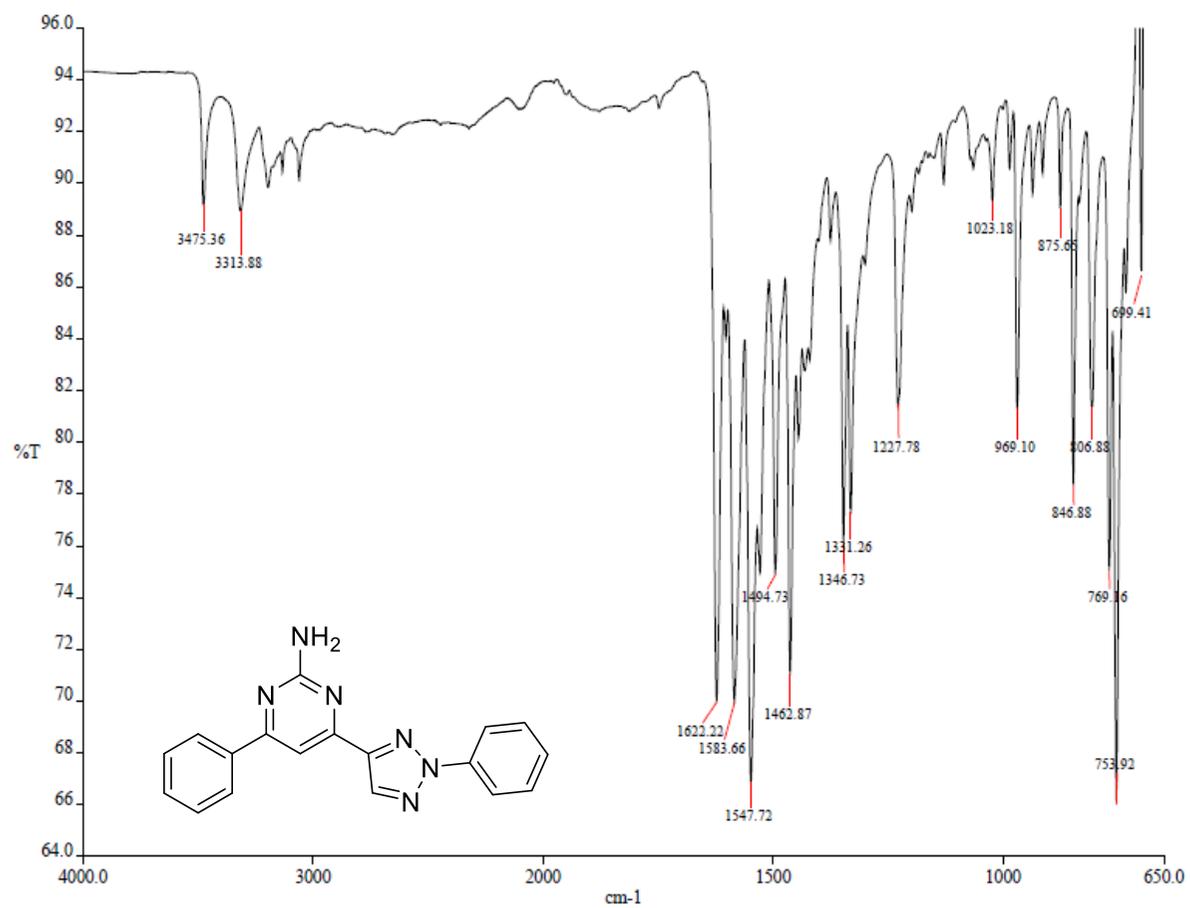


Figura A54: Espectro de Infravermelho para pirimidina 123a.

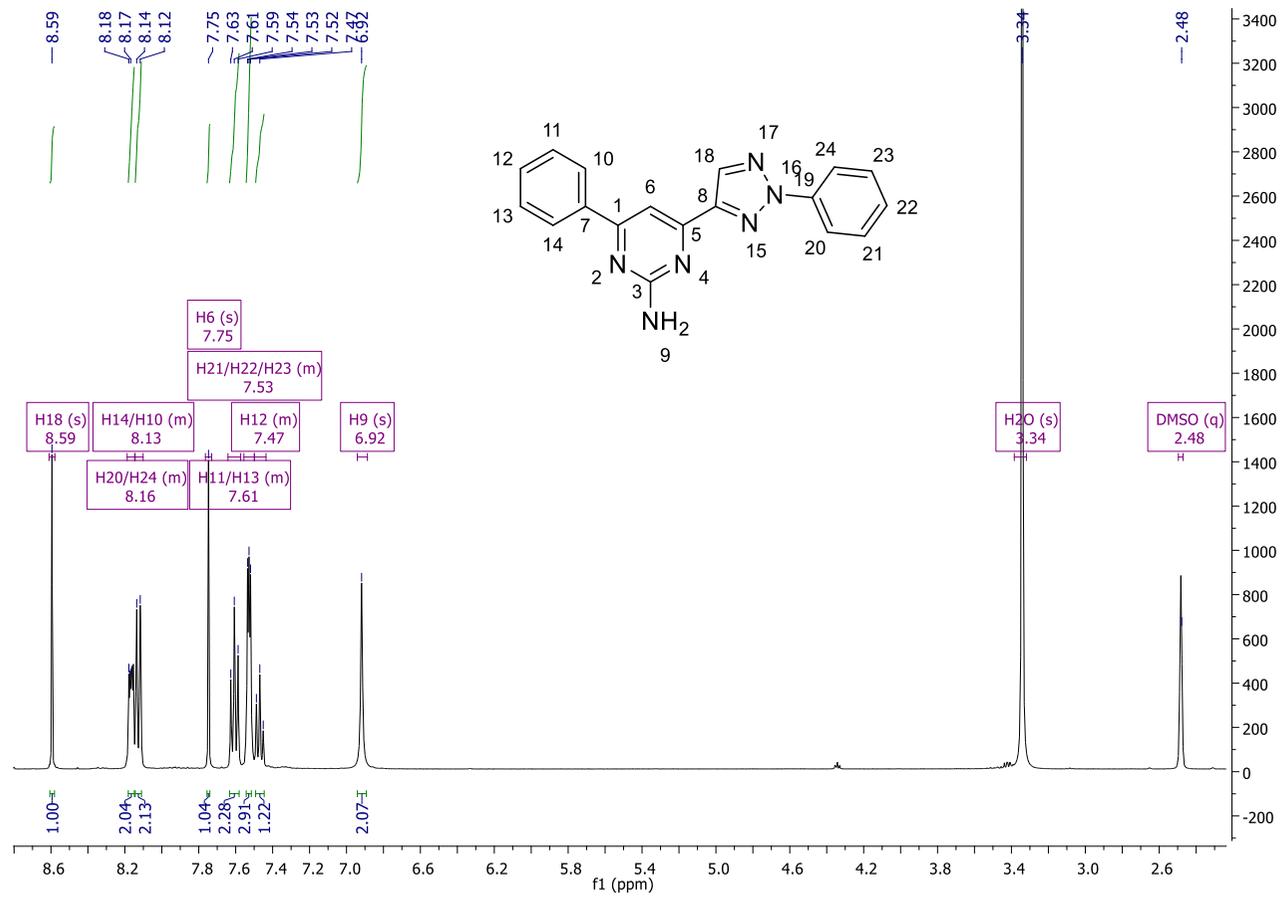


Figura A55: Espectro de RMN <sup>1</sup>H para pirimidina 123a.

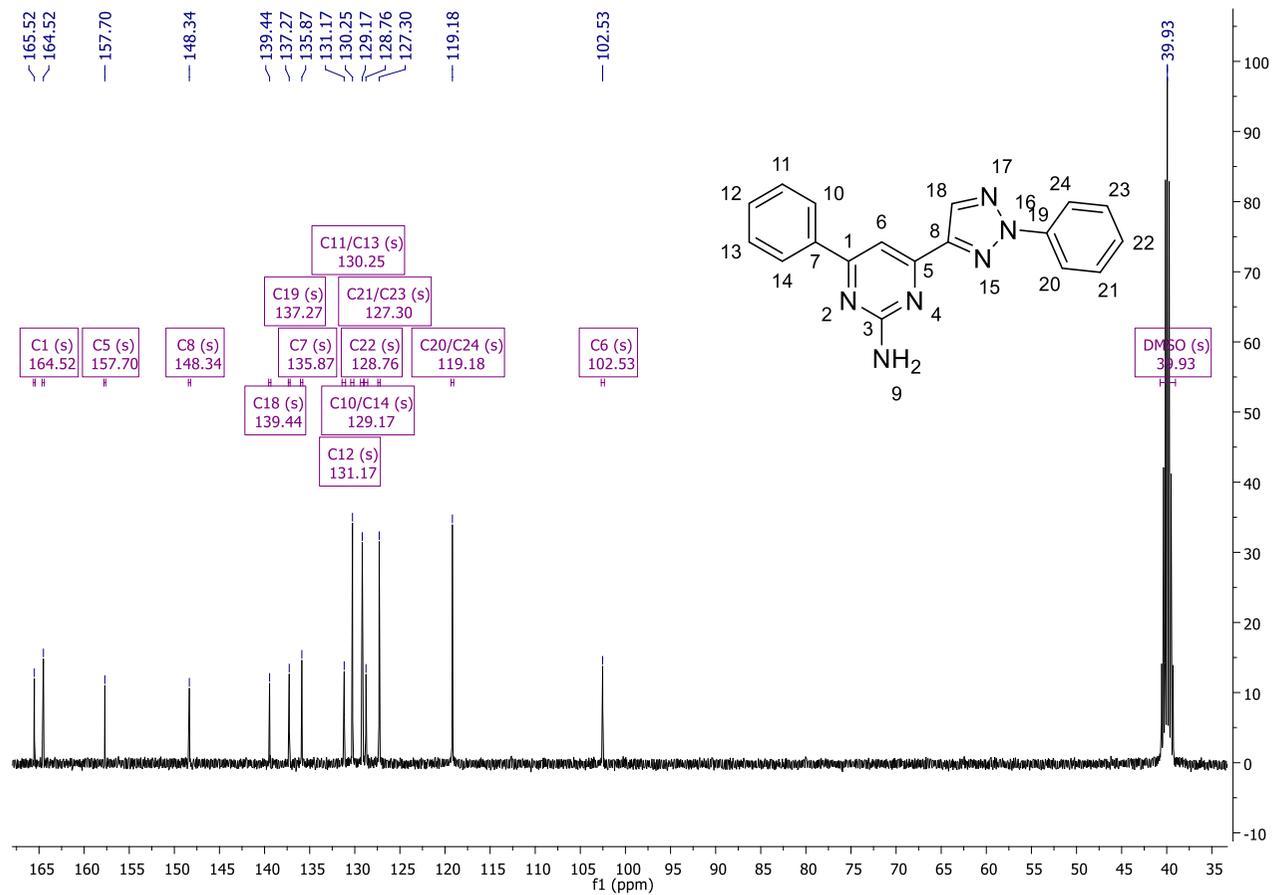


Figura A56: Espectro de RMN <sup>13</sup>C para pirimidina 123a.

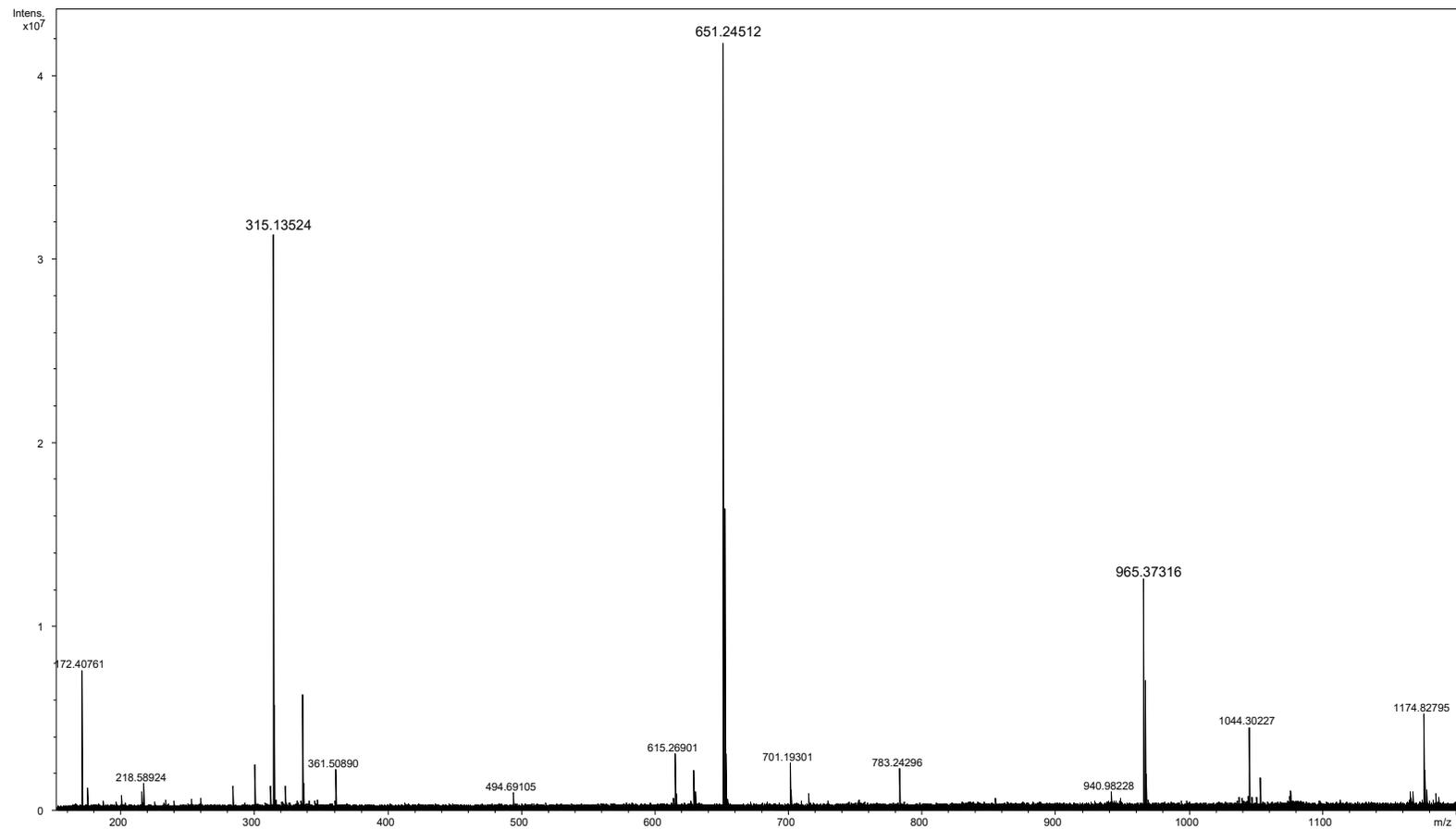


Figura A57. Espectro de Massas para pirimidina 123a (ESI (+) FT-ICR MS).

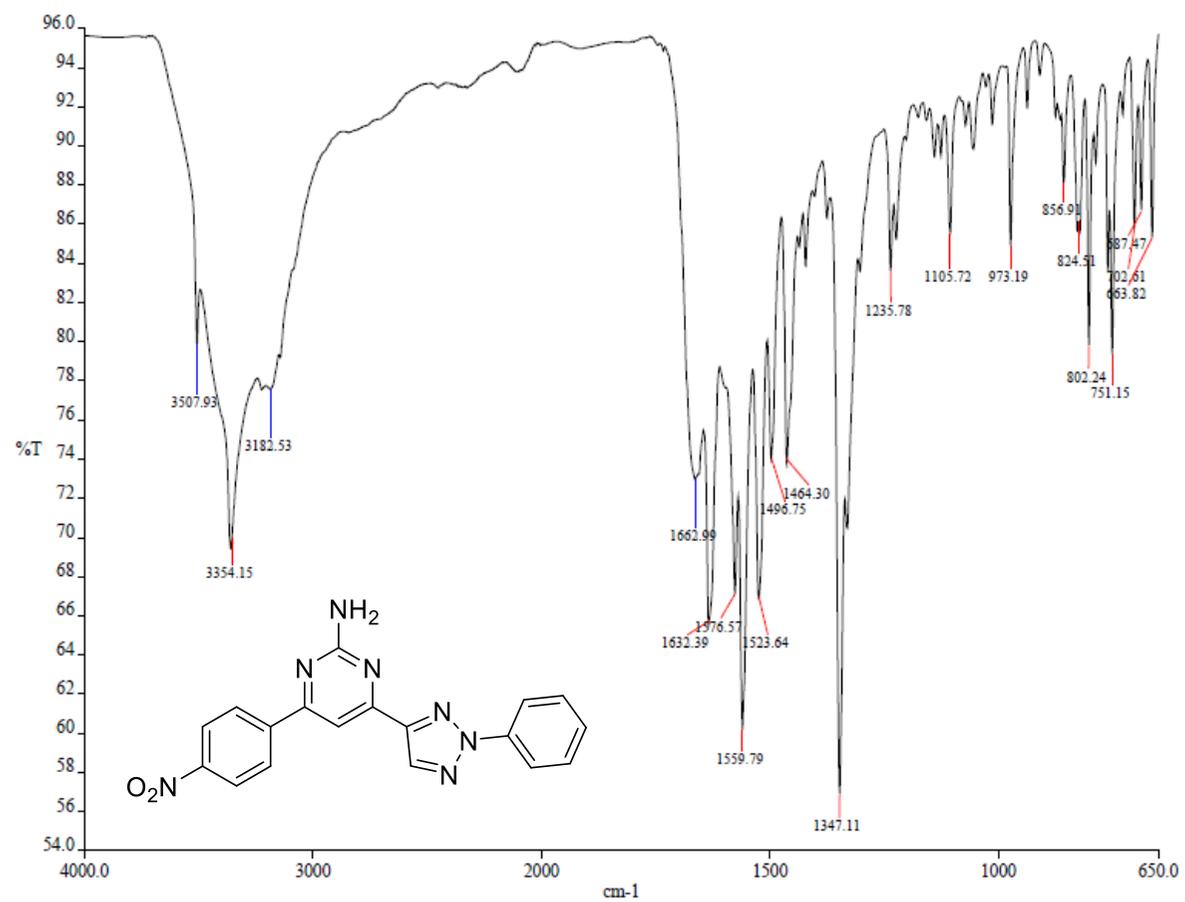


Figura A58: Espectro de Infravermelho para pirimidina 123b.

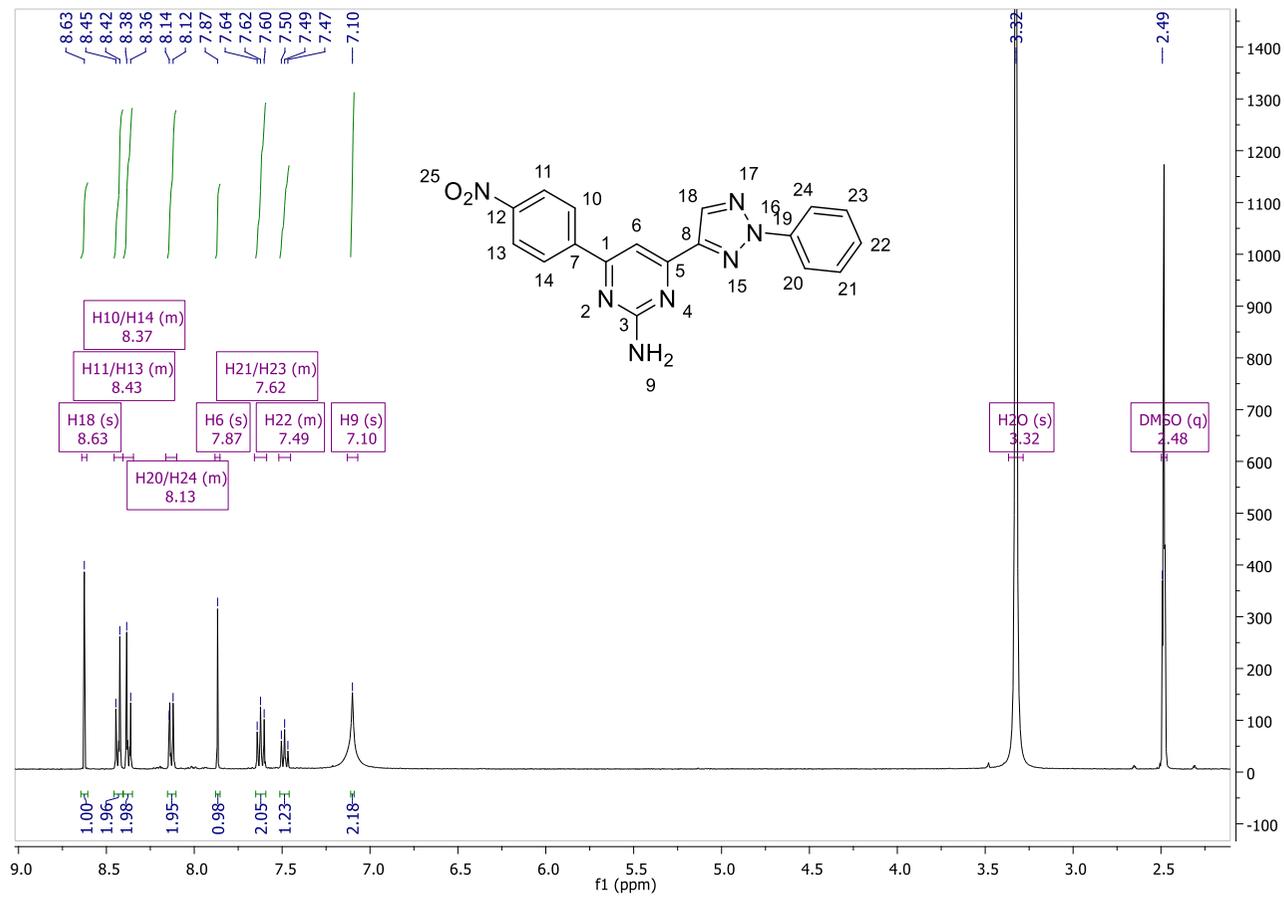


Figura A59: Espectro de RMN <sup>13</sup>C para pirimidina 123b.

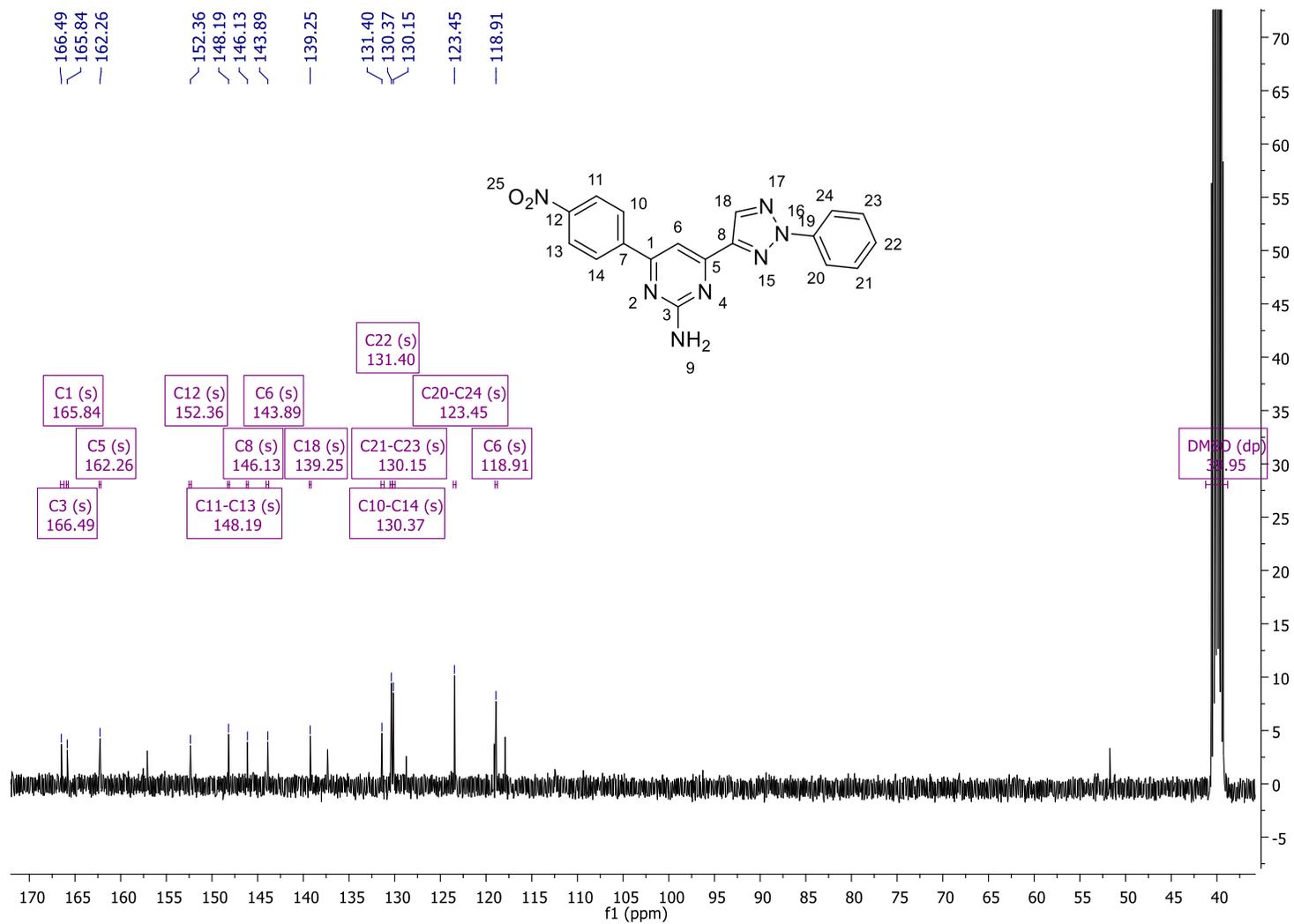


Figura A60: Espectro de RMN <sup>13</sup>C para pirimidina 123b.

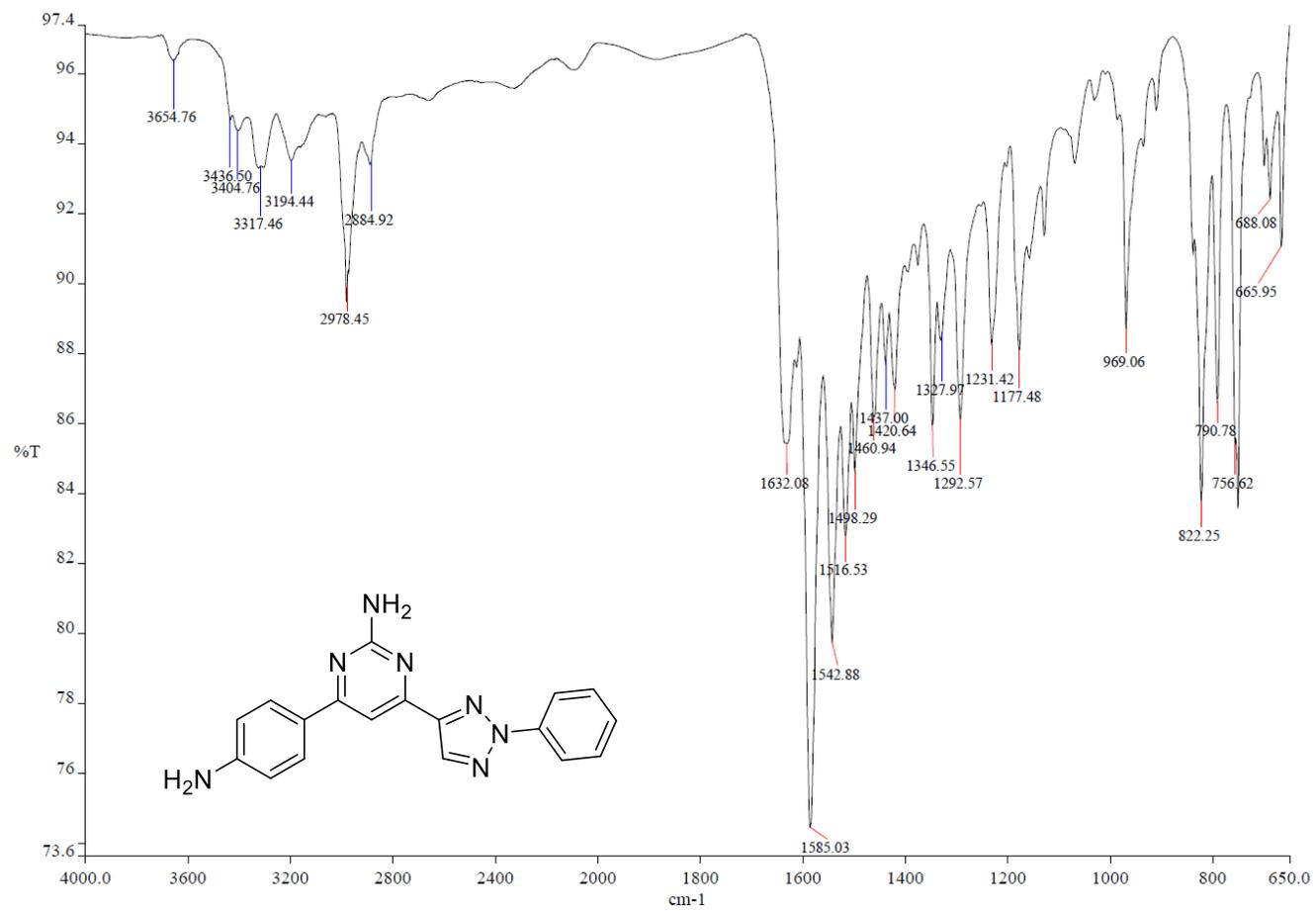


Figura A61: Espectro de Infravermelho para pirimidina 123c.

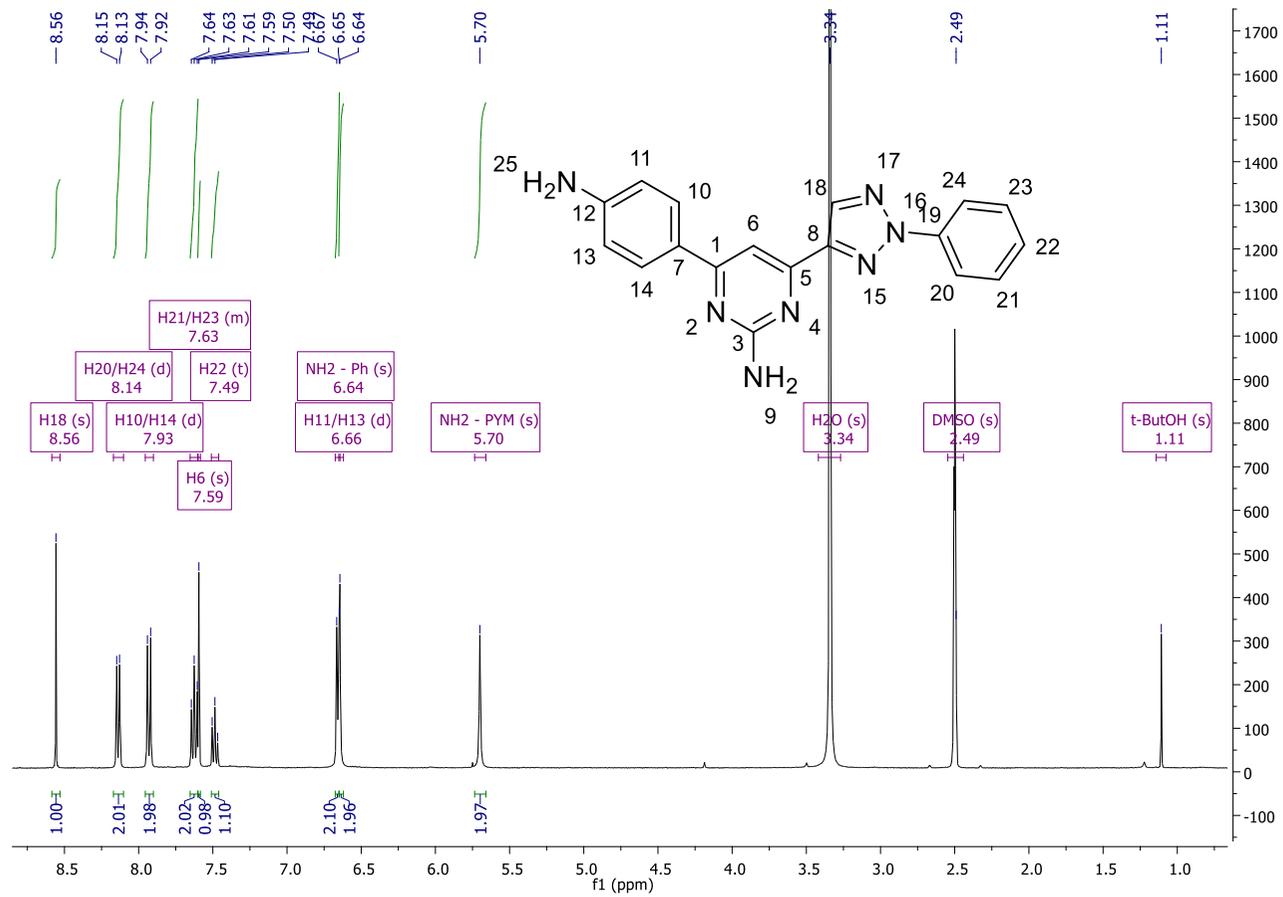


Figura A62: Espectro de RMN <sup>13</sup>C para pirimidina 123c.

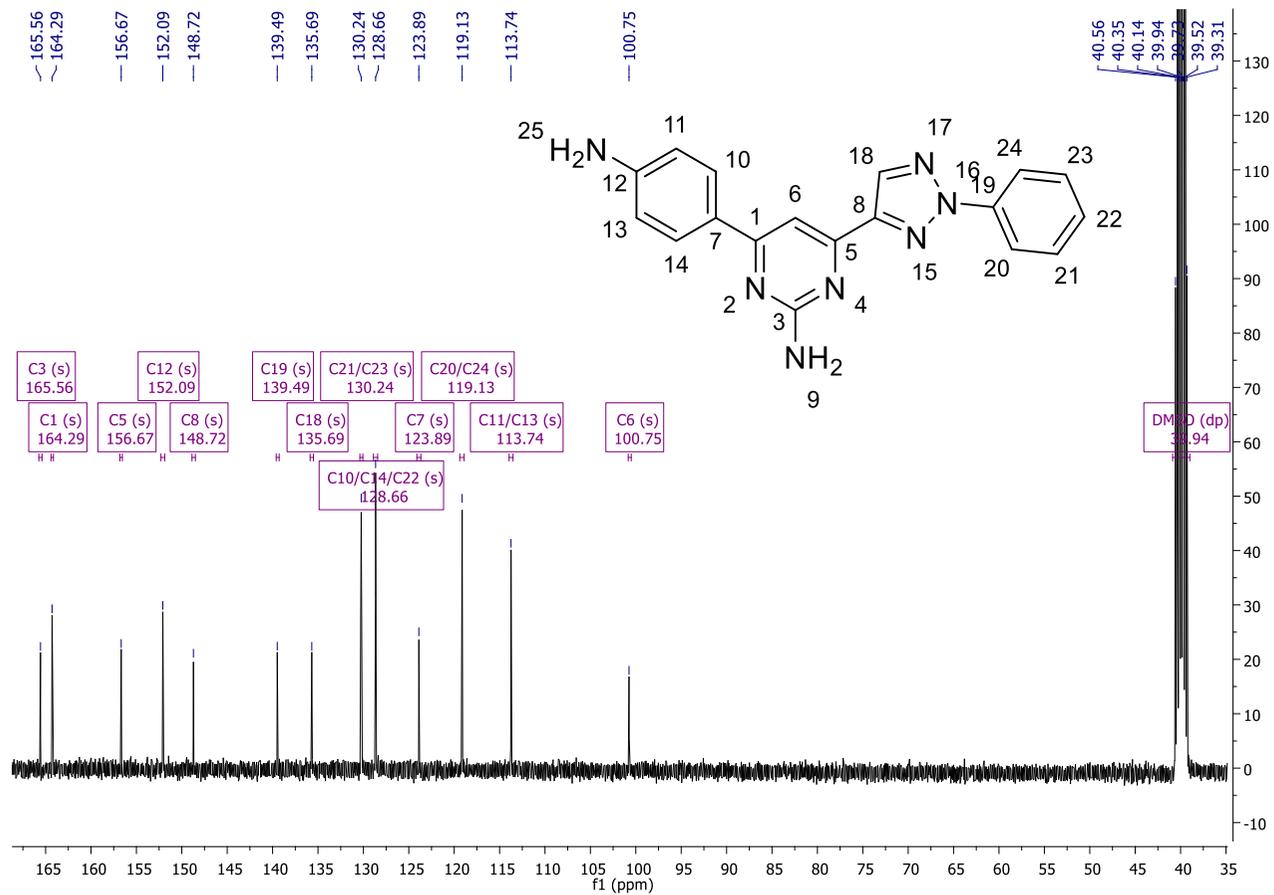


Figura A63: Espectro de RMN <sup>13</sup>C para pirimidina 123c.

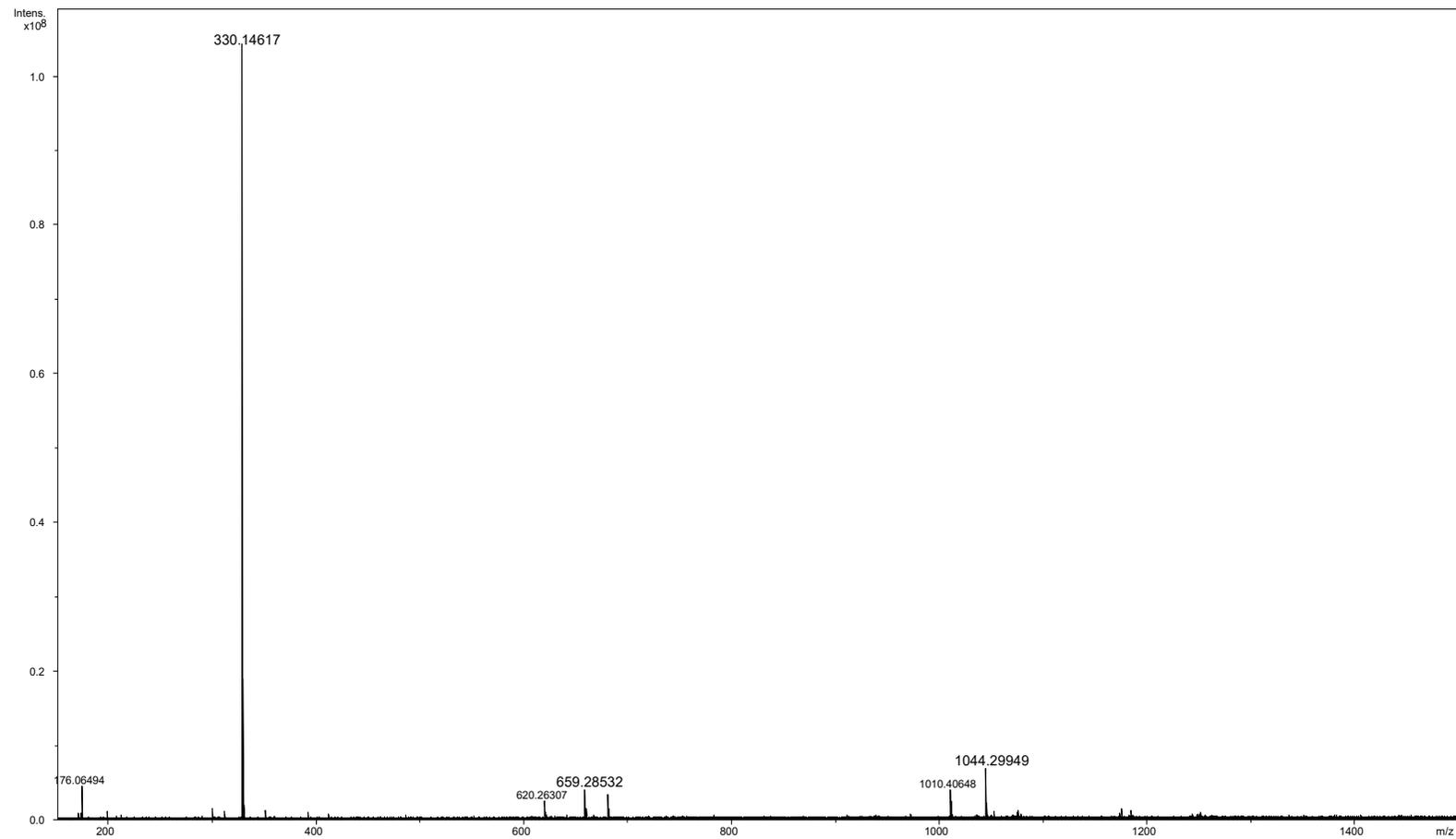


Figura A64. Espectro de Massas para pirimidina 123c (ESI (+) FT-ICR MS).