



Universidade de Brasília

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Uma abordagem mais verde para a síntese de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidina em glicerol
sob aquecimento de micro-ondas**

Luan Alves Martinho

Orientador: Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Brasília-DF

Julho de 2022



Universidade de Brasília

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

Uma abordagem mais verde para a síntese de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidina em glicerol sob aquecimento de micro-ondas

Luan Alves Martinho

Dissertação de Mestrado apresentada à banca examinadora em cumprimento às exigências para a obtenção do título de Mestre em Química – Área de concentração “Química Orgânica” pelo Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade de Brasília – UnB.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Brasília-DF

Julho de 2022

“Sua falta de fé é perturbadora.”

- Vader, Darth

*“Dedico este trabalho à minha mãe
Vanilza, razão da minha vida.”*

Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar à minha mãe, Vanilza, por todo o apoio e carinho oferecido aos longos destes anos, e por não deixar eu desistir dos meus sonhos, mesmo em horas difíceis.

Agradeço à minha irmã, Larissa e ao meu pai, Aurelindo, por todo o apoio e por sempre acreditar em mim.

Agradeço à minha família, em especial à minha avó, Clemilda, por sempre acreditarem tanto em mim, muitas vezes até mais do que eu mesmo acredito.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade, por sempre se interessar e estar disponível as minhas dúvidas, pela paciência, pelo apoio, incentivo e dedicação, e por compartilhar seu conhecimento.

Agradeço ao meu grupo de pesquisa o Laboratório de Química Metodológica e Sintética Orgânicas (LaQMOS), pelo acolhimento, pela ótima convivência e pelas trocas de conhecimento. Um agradecimento especial à Thaissa, por me ajudar na rotina do laboratório.

Agradeço aos colegas da química Adolfo, Felipe, Fernanda, Izabella, Kadu, Saulo, e Yuri, pela ajuda com equipamentos, vidrarias, reagentes e trocas de conhecimento.

Agradeço aos professores, Dra. Ana Cristi, Dra. Aline Oliveira, Dr. Carlos Infante, Dra. Cláudia Gatto, Dr. Guilherme Dotto, Dr. Kleber Mundim, Dra. Márcia Murta, Dr. Peter Bakuzis, Dr. Rafael Rocha, e a Dra. Talita Fernandes, pelas contribuições na minha formação acadêmica.

Agradeço à professora Dra. Sarah Christina Caldas Oliveira e o discente Gabriel Otaviano Amorim, membros do Laboratório de Alelopatia (IB-UnB) pela estrutura e auxílio na realização dos testes de fitotoxicidade.

Agradeço à Central Analítica, pelas análises de FT-IR, RMN e EMAR.

Agradeço à minha banca, os professores Dr. Ângelo Machado, Dr. Silvio Cunha e Dr. Wender Alves, pelas contribuições neste trabalho.

À UnB e ao Instituto de Química.

Ao DPG/UnB pelo apoio à execução de projetos de pesquisas científicas, tecnológicas e de inovação de discentes de pós-graduação e auxílio financeiro a discentes de pós-Graduação para o Desenvolvimento de Dissertações através dos editais DPG/UnB Nº 0002/2021 e DPG/UnB Nº 0004/2021, respectivamente.

À CAPES pela bolsa de mestrado, o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Resumo

As moléculas contendo o núcleo de pirido[2,3-*d*]pirimidinas apresentam uma grande variedade de atividades biológicas. As metodologias para a síntese dos derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas foram relatadas via reação de três componentes *one-pot* por condensação de derivados de 6-aminouracila, aldeídos aromáticos e o metileno ativado de malononitrila, sob várias diferentes condições reacionais. Neste trabalho, foi realizada uma metodologia alternativa para esta reação multicomponente em glicerol como um solvente verde sob aquecimento de micro-ondas. O método apresentou várias vantagens: síntese promovida pelo glicerol, rendimento de até 90%, simplicidade operacional, tempos de reação curtos, procedimento de processamento fácil e uma abordagem mais verde em comparação com outros métodos relatados na literatura, uma vez que não utiliza solventes orgânicos tóxicos e voláteis. Além disso, foi observada a formação de dois produtos inéditos a partir do uso do aldeído indólico. Algumas propostas de mecanismos foram feitas para explicar os resultados obtidos. Testes preliminares de fitotoxicidade de alguns desses produtos forneceram resultados promissores para algumas moléculas. Por fim, foi investigada a aplicação dos derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas obtidos na síntese do anel de imidazo[1,2-*a*]piridinas por meio das reações de GBB-3CR em diferentes condições reacionais, porém sem a obtenção dos resultados esperados.

Palavras chave: *pirido[2,3-*d*]pirimidinas, reação multicomponente, glicerol, micro-ondas, química verde, fitotoxicidade, GBB-3CR.*

Abstract

Molecules containing the pyrido[2,3-*d*]pyrimidine core exhibit a wide variety of biological activities. The methodologies for the synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidine derivatives have been reported via a three-component one-pot reaction by condensation of 6-aminouracil derivatives, aromatic aldehydes, and the activated methylene malononitrile, under several different reactional conditions. In this work, an alternative methodology was developed for this multicomponent reaction in glycerol as a green solvent under microwave heating. The method presented several advantages: synthesis promoted by glycerol, yield up to 90%, operational simplicity, short reaction times, easy processing procedure, and a greener approach compared to other methods reported in the literature, as it does not use toxic and volatile organic solvents. In addition, the formation of two new products from the use of indole aldehyde was observed. Some mechanistic proposals were presented to explain the results obtained. Preliminary phytotoxicity tests pointed out to some promising molecules. Finally, the application of pyrido[2,3-*d*]pyrimidine derivatives in the synthesis of the imidazo[1,2-*a*]pyridine ring through GBB-3CR reactions under different reaction conditions was investigated but did not yield the expected products.

Key words: *pyrido[2,3-*d*]pyrimidine, multicomponent reaction, glycerol, microwave, green chemistry, phytotoxicity, GBB-3CR.*

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas	X
Lista de figuras	XII
Listas de esquemas	XIII
Lista de tabelas	XV
1. Revisão bibliográfica	1
1.1 Reações multicomponentes	1
1.2 Reações multicomponentes de isocianetos	4
1.2.1 Exemplos de reações multicomponentes baseadas em isocianeto	7
1.3 Derivados de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas	11
1.4 Síntese orgânica assistida por micro-ondas (MAOS)	21
1.3.1 Aplicações de micro-ondas em RMCIs	22
1.4.2 Aplicações de micro-ondas na síntese de derivados de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas	24
1. Química Verde	25
1.5.1 Glicerol um emergente solvente verde	28
2. Objetivos	32
2.1 Objetivo geral	32
2.2 Objetivos específicos	32
3. Resultados e discussão	33
3.1 Síntese de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas empregando o DES de ChCl:U (1:2)	33
3.2 Síntese de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas em etanol sob refluxo	37
3.3 Síntese de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas em glicerol	39
3.4 Síntese de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas assistida por micro-ondas	39
3.5 Síntese de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas em glicerol sob aquecimento de micro-onda	43
3.6 Resultados preliminares de fitotoxicidade dos derivados de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas	52
3.7 Aplicação de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas em reações de Groebke-Blackburn-Bienaymé	55
4. Conclusões	61
5. Perspectivas	62
6. Parte experimental	63
6.1 Materiais, reagentes e solventes	63
6.2 Procedimentos experimentais	63
6.2.1 Síntese de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas em Solvente Eutético Profundo (<i>ref.</i> 52)	63
6.2.2 Síntese do aduto de Knoevenagel de 2-benzilidenomalononitrila (5a) (<i>ref.</i> 96)	64
6.2.3 Síntese de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas em etanol sob refluxo (<i>refs.</i> 54,55)	64
6.2.4 Síntese de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas em glicerol (<i>refs.</i> 94,95)	65
6.2.5 Síntese de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas assistida por micro-ondas	65
6.2.6 Síntese de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas em glicerol sob aquecimento de micro-ondas	66
6.2.7 Estudo mecanístico para o RMC entre 6-aminouracila, aldeídos aromáticos e malononitrila em glicerol	76

6.2.8 Bioensaios de fitotoxicidade	79
6.2.9 Aplicação de pirido[2,3-<i>d</i>]pirimidinas em reações de Groebke-Blackburn-Bienaymé ..	79
7. Referências bibliográficas	82
Anexos	86

Lista de abreviaturas e siglas

- Ar:** Aromático
- Boc:** *tert*-Butoxicarbonila
- Bn:** Benzila
- br. s:** simpleto largo
- CCD:** Cromatografia de Camada Delgada
- ChCl:U:** Cloreto de colina:ureia
- COSY:** *Correlation spectroscopy*
- d:** dupleteo
- dd:** dupleteo de dupleteo
- ddd:** dupleteo de dupleteo de dupleteo
- dq:** dupleteo de quarteto
- dt:** dupleteo de tripleto
- DES:** Solvente eutético profundo
- DIPEA:** *N,N*-Diisopropiletilamina
- DMAP:** 4-Dimetilaminopiridina
- DMF:** *N,N*-Dimetilformamida
- DMSO:** Dimetilsulfóxido
- E:** fator ambiental (*Environmental Factor*)
- EA:** Economia atômica
- EMAR:** Espectrometria de Massa de Alta Resolução
- ESI:** *Electrospray ionization*
- Et:** Etila
- Fmoc:** 9-Fluorenilmetoxicarbonila
- FT-IV:** Infravermelho por Transformada de Fourier
- GBB-3CR:** Reação de Groebke-Blackburn-Bienaymé de 3 componentes
- GDE:** Grupo doador de elétrons
- GRE:** Grupo retirador de elétrons
- HMBC:** *Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy*
- HOMO:** *Highest occupied molecular orbital*
- HRMS:** *High Resolution Mass Spectrometry*
- HSQC:** *Heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy*
- J:** Constante de acoplamento
- LUMO:** *Lowest unoccupied molecular orbital*
- m:** multipleteo

MAOS: Síntese orgânica assistida por micro-ondas
Me: Metila
MM: Massa molecular
MO: Micro-ondas
m/z: Razão massa-carga
NOESY: *Nuclear Overhauser effect spectroscopy*
NuH: Nucleófilo
P-3CR: Reação de Passerini de 3 componentes
PEG: Polietilenoglicol
Ph: Fenila
ppm: partes por milhão
q: quadrupeto
QTOF: *Quadrupole-Time-of-flight*
RMC: Reação Multicomponente
RMCI: Reação Multicomponente de Isocianetos
RMN 2D: Ressonância magnética nuclear bidimensional
RMN: Ressonância magnética nuclear
s: simpleto
t: tripleto
T₃P: Anidrido do ácido propanofosfônico
t.a.: Temperatura ambiente
td: tripleto de dupleto
tt: tripleto de tripleto
TFA: Ácido trifluoroacético
TFE: 2,2,2-trifluoretanol
THF: Tetrahidrofurano
TMS: Tetrametilsilano
TOF: *Time-of-flight*
U-3CR: Reação de Ugi de 3 componentes
U-4CR: Reação de Ugi de 4 componentes
δ: deslocamento químico

Lista de figuras

Figura 1. Síntese de rotas divergente e convergente, adaptado da ref. 1.	1
Figura 2. Exemplo genérico entre uma síntese linear vs RMC.	1
Figura 3. Relação entre a área e o número de publicações de trabalhos envolvendo RMCs, adaptado ref. 3.	2
Figura 4. Estrutura e propriedades de um isocianeto.	4
Figura 5. Formação de isocianeto in situ numa série de RMCIs, adaptado da ref. 19.	7
Figura 6. Diferenças entre a estrutura de um peptídeo e de um depsipeptídeo.	8
Figura 7. Diferenças entre a estrutura de um peptídeo e peptíde.	9
Figura 8. Estruturas de (±)-nuevamina, (±)-lenoxamina e magalanesina.	10
Figura 9. Algumas drogas contendo a estrutura de imidazo[1,2-a] piridina, adaptado ref.	11
Figura 10. Alguns exemplos de estruturas biologicamente e medicinalmente ativas contendo o heterocíclico dos derivados de piridopirimidina.	12
Figura 11. Ilustração esquemática para a preparação de SBA-Pr-SO ₃ H, adaptado da ref. 43.	14
Figura 12. Diferenças entre catálise homogênea, heterogênea e nanocatálise, adaptado da ref. 50.	17
Figura 13. Região de micro-ondas no espectro eletromagnético, adaptado ref.	21
Figura 14. Aquecimento assistido por micro-ondas para uma reação química, adaptado ref.	21
Figura 15. Princípios da Química Verde.	26
Figura 16. Resultados da pesquisa inicial de guias de solventes disponíveis publicamente, adaptado ref. 82.	27
Figura 17. Estrutura do solvente glicerol.	28
Figura 18. Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) para a síntese one-pot de (4a) em DES de ChCl:U (1:2).	34
Figura 19. Formação de um sólido com adição dos três reagentes ao DES.	34
Figura 20. Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) para a síntese de (4a) em DES de ChCl:U (1:2) modificada.	35
Figura 21. Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) para a síntese de (4a) via reação de adição de Michael entre (1) e (5a) em DES de ChCl: U (1:2).	37
Figura 22. Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) para a síntese de (4a) via reação one-pot em etanol sob refluxo.	38
Figura 23. Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) para a síntese de (4a) via reação de adição de Michael entre (1) e (5a), em piperidina/DMF, sob aquecimento de MO.	41
Figura 24. Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) para a síntese de (4a) via reação one-pot, em H ₂ O:glicerol (1:3), sob aquecimento de MO.	42
Figura 25. Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) para a síntese de (4a) via reação one-pot, em glicerol, sob aquecimento de MO.	43
Figura 26. Desativação da carbonila dos aldeídos orto-substituídos com o grupo hidroxila.	47
Figura 27. Reciclagem do glicerol e posterior utilização no MCR.	49
Figura 28. Resultados de fitotoxicidade dos derivados de pirido[2,3-d]pirimidinas em bioensaios de coleóptilo.	53
Figura 29. Alguns resultados de fitotoxicidade para os produtos (4g), (4c), (4i), (4l) em bioensaios de coleóptilo.	54
Figura 30. Resultados de fitotoxicidade dos produtos 4g e 4h em bioensaios de semente de <i>Lepidium sativum</i> (agrião).	54
Figura 31. Resultados de fitotoxicidade dos produtos 4g e 4h em bioensaios de semente de <i>Solanum lycopersicum</i> (tomate).	55
Figura 32. Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) para a síntese de (7a) via GBB-3CR, sob catálise de ZnCl ₂ em 1,4-dioxano.	56

Listas de esquemas

Esquema 1. Exemplos de RMCs de tipo I e II.	3
Esquema 2. Síntese de isocianetos por reações de substituição de haletos de alquila com cianeto de prata.	4
Esquema 3. Síntese de isocianeto por reação de aminas primárias com hidróxido de potássio e clorofórmio.	5
Esquema 4. Síntese de isocianeto por reação de desidratação de N-formamidas.	6
Esquema 5. Síntese de isocianeto com o uso de bases orgânicas.	6
Esquema 6. Síntese de isocianetos pela reação de Leuckart-Wallach.	7
Esquema 7. Reação de Passerini (P-3CR).	8
Esquema 8. Reação de UGI-4CR (U-4CR).	8
Esquema 9. Reação de UGI-3CR (U-3CR) e diferenças entre a U-4CR e U-3CR.	9
Esquema 10. Reação de GBB-3CR.	10
Esquema 11. Síntese de derivados de pirido[2,3-d] pirimidinas via MCR.	13
Esquema 12. Síntese de derivados de pirido[2,3-d]pirimidinas sob catálise de SBA-15, mecanismo adaptado ref. 42.	13
Esquema 13. Síntese de derivados de pirido[2,3-d]pirimidinas suportados sob sílica.	14
Esquema 14. Síntese de derivados de pirido[2,3-d]pirimidinas por meio de uma eletrólise, mecanismo adaptado ref. 46.	15
Esquema 15. Síntese de derivados de pirido[2,3-d]pirimidinas catalisada por sais de amônio.	16
Esquema 16. Síntese de derivados de pirido[2,3-d]pirimidinas por MgO, mecanismo adaptado ref. 51.	17
Esquema 17. Síntese de derivados de pirido[2,3-d]pirimidinas em DES de ChCl:U (1:2).	18
Esquema 18. Síntese de derivados de pirido[2,3-d]pirimidinas em etanol sob refluxo.	18
Esquema 19. Síntese do aduto de Knoevenagel.	19
Esquema 20. Mecanismo para a condensação de Knoevenagel, adaptado da ref. 56.	19
Esquema 21. Mecanismo da reação de condensação de Knoevenagel catalisada por piperidina entre a acetilacetona com benzaldeído em metanol através do perfil de energia livre, adaptado ref. 58.	20
Esquema 22. Reação de adição de Michael e seu mecanismo, adaptado da ref. 59.	20
Esquema 23. P-3CR assistida por micro-ondas sob condições livres de solvente.	22
Esquema 24. Síntese de α -aciloxicetonas por meio de P-3CR usando micro-ondas.	23
Esquema 25. Síntese de peptóides funcionalizados via reações de Ugi assistidas por micro-ondas.	23
Esquema 26. GBB-3CR assistida por micro-ondas.	24
Esquema 27. Síntese de derivados de pirido[2,3-d]pirimidinas via três componentes sob aquecimento de MO.	25
Esquema 28. Síntese de derivados de pirido[2,3-d]pirimidinas sob aquecimento de MO.	25
Esquema 29. Produção de glicerol a partir de uma fonte vegetal.	28
Esquema 30. Rotas para a síntese de glicerol a partir de propeno, adaptado ref. 89.	30
Esquema 31. Síntese de pirido[2,3-d]pirimidinas em glicerol.	31
Esquema 32. Propostas de reações a serem desenvolvidas com os derivados de pirido[2,3-d]pirimidinas para a síntese de heterociclos inéditos.	32
Esquema 33. Síntese one-pot de (4a) em DES de ChCl:U (1:2).	33
Esquema 34. Síntese de (4a) em DES de ChCl:U (1:2) modificada.	35
Esquema 35. Síntese do aduto de Knoevenagel (5a) catalisada por NH ₄ Cl em etanol sob refluxo, seguida da reação de adição de tipo Michael com (1) em DES de ChCl: U (1:2).	36
Esquema 36. A) Síntese de (4a) via reação one-pot em etanol sob refluxo. B) Síntese de (4a) via reação de adição de tipo Michael entre (1) e (5a) em etanol sob refluxo.	38
Esquema 37. Síntese de (4a) via reação de adição de Michael entre (1) e (5a), em piperidina/DMF, sob aquecimento de MO.	40
Esquema 38. Síntese de (4a) em glicerol sob aquecimento de MO.	42
Esquema 39. Mecanismo assistido por glicerol proposto para a síntese de derivados de pirido[2,3-d]pirimidina por condensação one-pot de três componentes de 6-aminouracila (1), aldeído (2) e malononitrila (3). As setas curvas não representam, necessariamente, um mecanismo concertado.	48
Esquema 40. Investigação da reação entre o aldeído (2i) e 6-aminoracila (1).	51

Esquema 41. Mecanismo proposto assistido por glicerol para a formação de (4i)	51
Esquema 42. Mecanismo proposto assistido por glicerol para a formação de (4v)	52
Esquema 43. Tentativas de síntese do anel de imidazo[1,2-a]piridinas na estrutura do derivado de (4a)	59
Esquema 44. A) Tentativa da síntese de imina a partir de (4a) e (2c) , B) Ressonância entre os grupos amina e nitrila.	60
Esquema 45. Mecanismo para a reação de GBB-3CR.	60
Esquema 46. Propostas de reações para o grupo nitrila dos derivados de pirido[2,3-d]pirimidinas (4)	62
Esquema 47. Boc-proteção do aldeído 2i	77
Esquema 48. Bn-proteção do aldeído 2i	77

Lista de tabelas

Tabela 1. Tipos de RMCs, adaptado ref. 4.	3
Tabela 2 . Algumas propriedades físicas do glicerol, adaptado ref. 89.	29
Tabela 3. Atribuição dos sinais observados nos espectros de RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) para o composto (4a).	36
Tabela 4. Avaliação da reprodutibilidade dos procedimentos relatados para a síntese de pirido[2,3-d]pirimidinas em Glicerol.	39
Tabela 5. Avaliação da reprodutibilidade dos procedimentos relatados para a síntese de pirido[2,3-d]pirimidinas em DMF sob aquecimento em micro-ondas.	40
Tabela 6. Otimização das condições reacionais para a síntese de pirido[2,3-d] pirimidina sob aquecimento por micro-ondas. ^a	44
Tabela 7. Escopo para a síntese de pirido[2,3-d]pirimidinas em glicerol sob aquecimento por micro-ondas ^a	46
Tabela 8. Comparação de metodologias reportadas na literatura para a síntese de 7-amino-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrila (4a).....	49
Tabela 9. Valores de EA para os produtos sintetizados.	50
Tabela 10. Avaliação da síntese de (7a) via GBB-3CR sob diferentes condições reacionais.	56
Tabela 11. Avaliação da síntese de (7b) via GBB-3CR sob diferentes condições reacionais.	57
Tabela 12. Avaliação da síntese de (7c) via GBB-3CR sob diferentes condições reacionais.	57

1. Revisão bibliográfica

1.1 Reações multicomponentes

As reações multicomponentes RMCs são definidas como reações em que três ou mais componentes reagem para formar um produto, incorporando boa parte de átomos dos reagentes no produto. As RMCs estão mais relacionadas a rotas do tipo convergentes do que as rotas de reação divergentes usando um ou mais componentes (**Figura 1**).¹

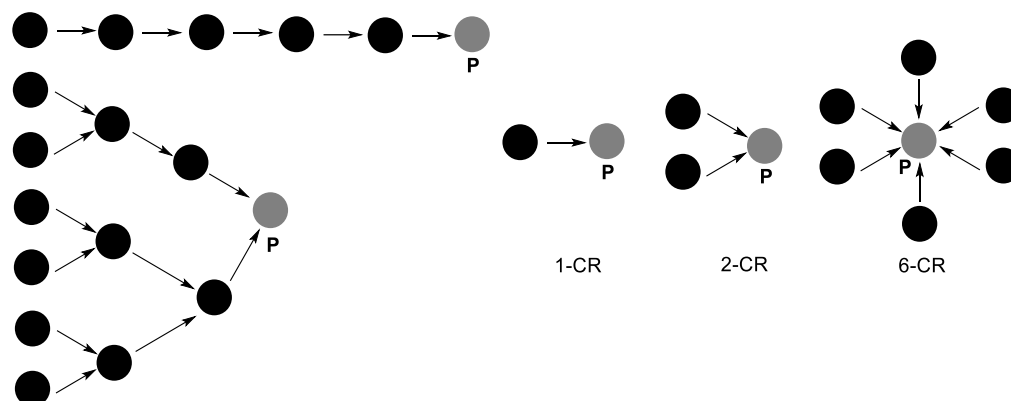


Figura 1. Síntese de rotas divergente e convergente, adaptado da *ref. 1*.

Usando um exemplo genérico para a síntese de um determinado composto (**Figura 2**), pode-se verificar que em uma síntese linear com três etapas, há um rendimento global menor e *work-up* para cada etapa, e conseqüentemente um processo mais laborioso. Diferentemente, em RMC os rendimentos globais costumam ser maiores, reduz o número de etapas de *work-up*, menos solvente sendo usado, menos resíduos sendo produzidos, menos etapas de purificação, e economia de tempo.

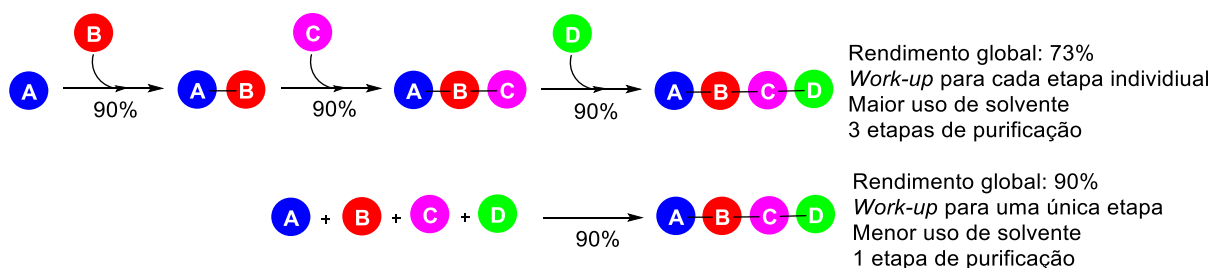


Figura 2. Exemplo genérico entre uma síntese linear vs RMC.

Assim, as RMCs têm atraído um interesse considerável devido à sua eficiência sintética, permitindo a adição simultânea de todos os reagentes em uma única etapa, além de oferecerem

¹ a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168. b) Dömling, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, 6, 306. c) Ghashghaei, O.; Seghetti, F.; Lavilla, R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, 15, 521. d) Bhat, S. I.; Kigga, M.; Heravi, M. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 709.

economia atômica, procedimentos simples, métodos *in situ* e *one-pot*, e obtenção de altos níveis de diversidade estrutural de moléculas orgânicas.²

Confirmando a diversidade das RMCs descritas ao longo dos anos e fazendo-se uma pesquisa com as palavras chaves *multicomponent reactions* na base de dados da plataforma *Web of Science* (**Figura 3**), notam-se muitas publicações em diversas áreas da química.³ Tendo em vista suas aplicações em síntese de moléculas com potencial farmacológico e industrial, RMCs tornaram-se uma área de pesquisa com grande interesse acadêmico e econômico.

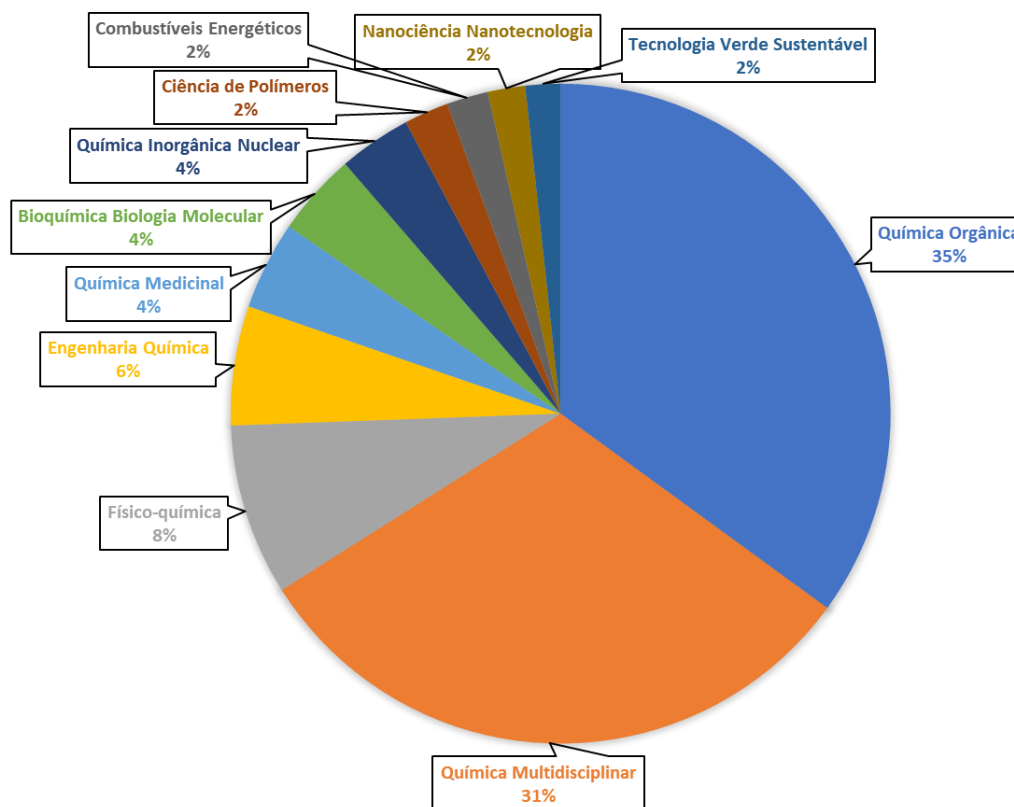


Figura 3. Relação entre a área e o número de publicações de trabalhos envolvendo RMCs, adaptado *ref. 3*.

As reações multicomponentes são frequentemente divididas em 3 tipos (**Tabela 1**).⁴ RMCs do tipo I (**Esquema 1**) são reações em que os compostos iniciais, intermediários e os produtos estão em equilíbrio sendo geralmente reações de três componentes (3CRs), como as reações de Strecker (S-3CR)⁵ e de Mannich.⁶ No tipo II, os reagentes e os produtos intermediários estão em equilíbrio, mas a

² **a)** Beck, B.; Hess, S.; Dömling, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1701. **b)** Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*, Wiley, 1^a eds., **2005**.

³ *Web of Science* <https://clarivate.com/products/web-of-science/> (acesso Jul 21, **2022**).

⁴ Ugi, I.; Dömling, A.; Gruber, B.; Almstetter, M. *Croat. Chem. Acta* **1997**, *70*, 631.

⁵ **a)** Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27. **b)** Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm.* **1854**, *91*, 349.

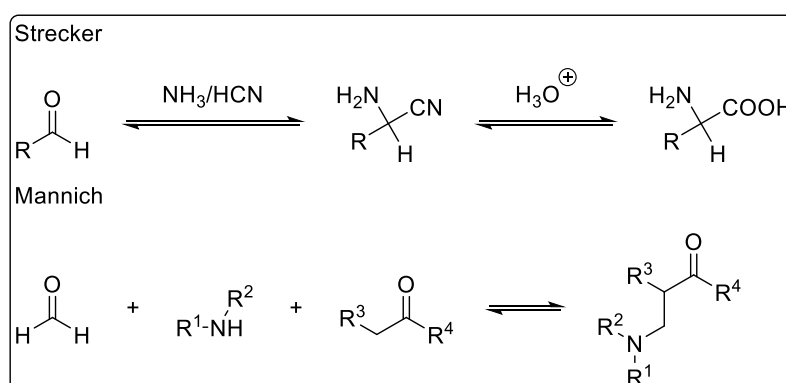
⁶ Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **1912**, *250*, 647.

última etapa de reação é irreversível, como as reações de Hantzsch,⁷ Radziszewski,⁸ Biginelli,⁹ e Asinger.¹⁰ As RMCs do tipo III correspondem a seqüências de reações irreversíveis em todas as etapas que seguem em direção a formação do produto, são comuns em reações bioquímicas e raras em química sintética.¹¹

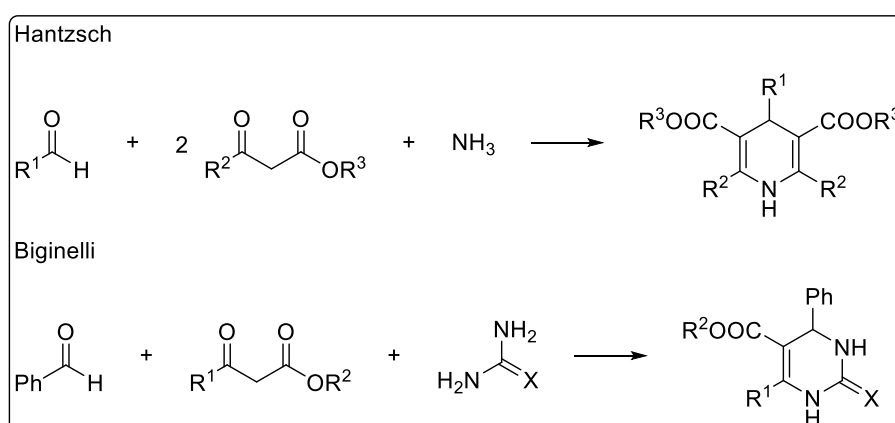
Tabela 1. Tipos de RMCs, adaptado *ref. 4.*

Tipo de RMC	Esquema geral de reação
I	$A+B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons \dots O \rightleftharpoons P$
II	$A+B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons D \dots O \rightarrow P$
III	$A \rightarrow B+C \rightarrow D \rightarrow \dots O \rightarrow P$

RMC de tipo I



RMC de tipo II



Esquema 1. Exemplos de RMCs de tipo I e II.

⁷ Hantzsch, A. *Berichte der Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 1952.

⁸ Radziszewski, B. *Berichte der Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15, 2706.

⁹ Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 1317.

¹⁰ Asinger, F. *Angew. Chem.* **1956**, 68, 413.

¹¹ Chattopahyaya, J.; Dömling, A.; Lorenz, K.; Richter, W.; Ugi, I.; Werner, B. *Nucleosides & Nuclotides* **1977**, 16, 843.

1.2 Reações multicomponentes de isocianetos

Uma subclasse das RMCs é baseada em isocianeto (RMCIs). As RMCIs fornecem mais versatilidade e diversidade que as outras RMCs, devido a uma maior variedade na formação de ligações químicas, tolerância a grupos funcionais e níveis altos de quimio, regio e estereosseletividade proporcionados pela reatividade do isocianeto (**Figura 4**), estrutura com propriedades anfífilas de nucleofílicas e eletrofílicas no mesmo átomo. Os principais exemplos de uso de isocianetos em RMCs são as reações de Passerini-3CR, Ugi-4CR e Groebke-Blackburn-Bienaymé-3CR.¹² Com isso, a busca de moléculas com potencial atividade farmacológica utilizando RMCIs tem sido usada por laboratórios de pesquisa em várias partes do mundo.¹³

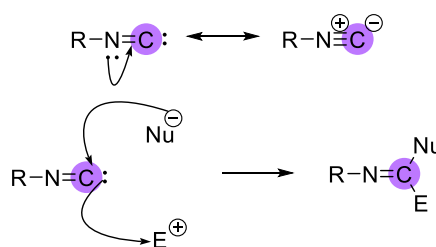


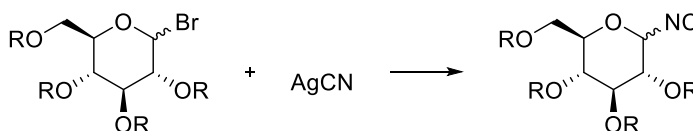
Figura 4. Estrutura e propriedades de um isocianeto.

Os isocianetos foram sintetizados pela primeira vez em 1859 por Lieke, por meio de reações de substituição de haletos de alquila com cianeto de prata. Métodos similares também foram reportados por Gautier e Meyer (**Esquema 2**).¹⁴ Os compostos de isocianetos são conhecidos por terem odores desagradáveis, para a maioria dos isocianetos disponíveis comercialmente.¹⁵

Lieke (1859):



Meyer (1866), Gautier (1867):



Esquema 2. Síntese de isocianetos por reações de substituição de haletos de alquila com cianeto de prata.

O método proposto por Hoffmann para a síntese de isocianetos por meio da reação de carbilamina entre os reagentes de aminas primárias com base e clorofórmio, foi o primeiro trabalho de obtenção de isocianeto por intermédio de diclorocarbênio. No entanto, o método fornecia produtos em

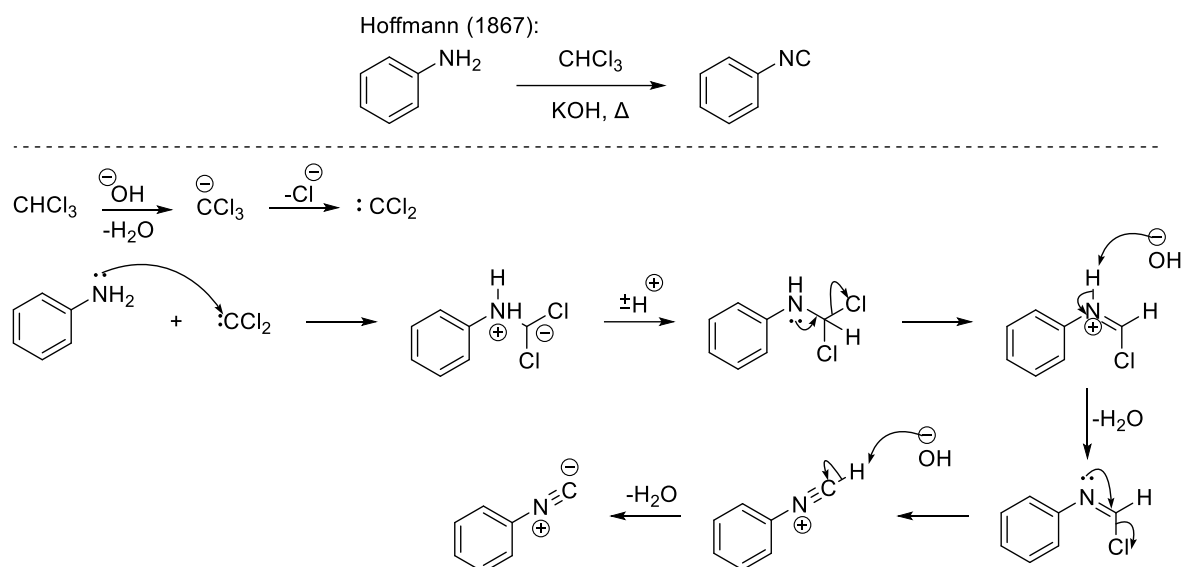
¹² Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17.

¹³ Akritopoulou-Zanze, I. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 324.

¹⁴ a) Lieke, W. *Ann. der Chemie und Pharm.* **1859**, 112, 316. b) Meyer., E. *J. Prakt. Chem* **1866**, 67. c) Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 142, 289.

¹⁵ Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133.

baixos rendimentos e impuros, e os isocianetos não podiam ser separados de seu isômero cianeto (**Esquema 3**).¹⁶



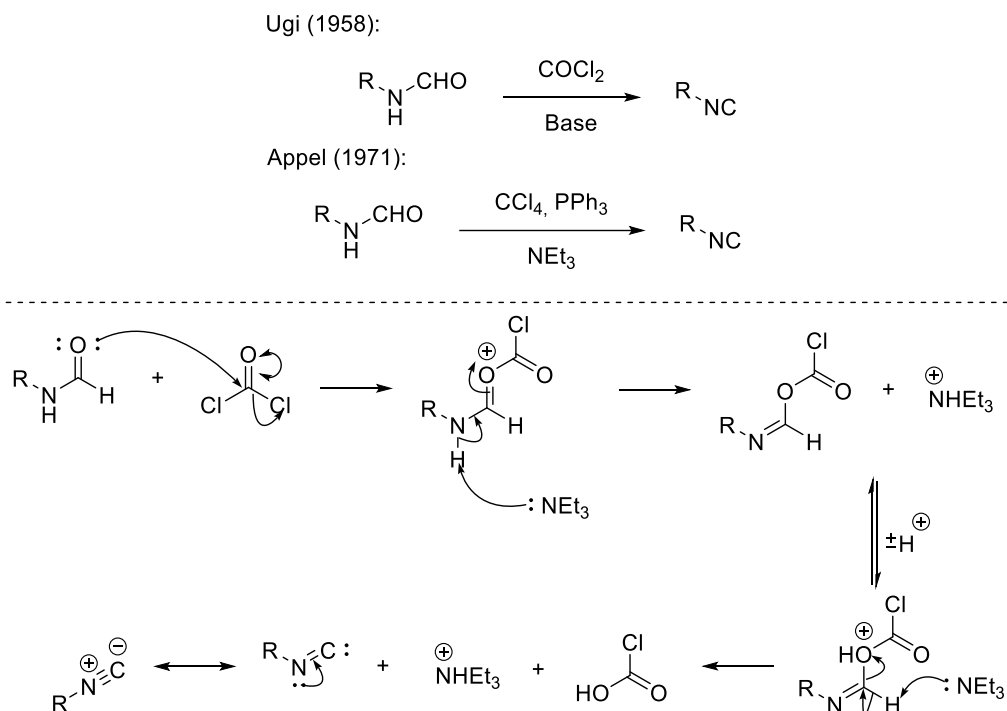
Esquema 3. Síntese de isocianeto por reação de aminas primárias com hidróxido de potássio e clorofórmio.

Reações de desidratação de *N*-formamidas com fosgênio COCl_2 ou substitutos de fosgênio, como o oxiclureto de fósforo POCl_3 , difosgênio $\text{ClCO}_2\text{CCl}_3$ ou outros derivados de fósforo na presença de uma base como a piridina ou trietilamina também são reportadas na literatura. Estes métodos fornecem um baixo custo e bons rendimentos (**Esquema 4**).¹⁷ O uso de bases orgânicas para a síntese de isocianetos foi reportado com o uso de trietilamina, piridina, quinolina, 1,4-diazabicyclo [2.2.2]octano (DABCO) ou diisopropilamina (**Esquema 5**).¹⁸

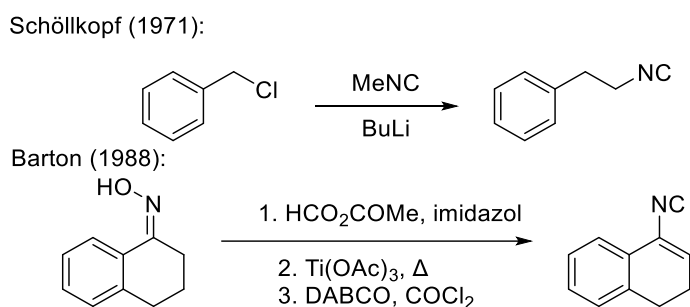
¹⁶ Hofmann, A. W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1870**, 3, 63.

¹⁷ **a)** Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, 70, 702. **b)** Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 239. **c)** Appel, R.; Kleinstück, R.; Ziehn, K. -D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 132. **d)** Obrecht, R.; Herrmann, R.; Ugi, I. *Synthesis*. **1985**, 400.

¹⁸ **a)** Schöllkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1977**, 16, 339. **b)** Barton, D. H. R.; Bowles, T.; Husinec, S.; Forbes, J. E.; Llobera, A.; Porter, A. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3343.



Esquema 4. Síntese de isocianeto por reação de desidratação de *N*-formamidas.



Esquema 5. Síntese de isocianeto com o uso de bases orgânicas.

Exemplos de formação de isocianeto *in situ* numa reação foram reportados na literatura, com o objetivo de aumentar a diversidade de isocianetos disponíveis, em vista de serem limitados comercialmente. Dentre esses trabalhos reportados, se destaca o trabalho publicado por Neochoritis e colaboradores,¹⁹ em que usaram trifosgênio como agente desidratante em formamidas como precursor para a formação de isocianeto *in situ* numa série de RMCl (**Figura 5**), como Passerini 3-CR, Ugi-4CR clássico, Ugi variação de tetrazol (UT-4CR), Ugi 5-centro-4-componente (U-5C-4CR), Ugi- β -lactama 3-CR (UBL-3CR) e GBB-3CR.

¹⁹ Neochoritis, C. G.; Stotani, S.; Mishra, B.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2002.

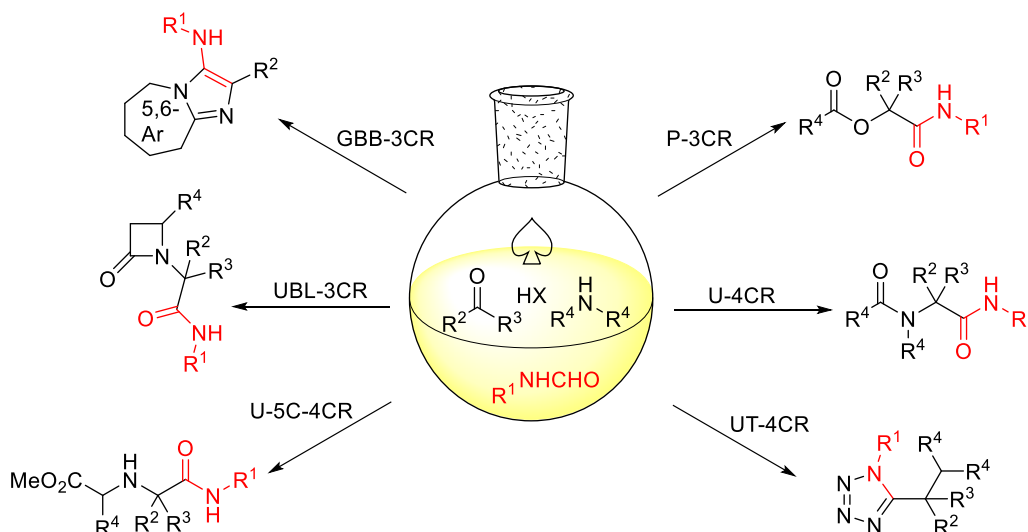


Figura 5. Formação de isocianeto *in situ* numa série de RMCIs, adaptado da ref. 19.

As formamidas foram sintetizadas mais rapidamente a partir de diferentes aldeídos e cetonas, por meio de uma modificação na reação de Leuckart-Wallach (**Esquema 6**).²⁰ As vantagens obtidas por meio deste método foram o aumento do escopo das RMCIs, evitou-se a toxicidade dos isocianetos e redução do tempo reacional.



Esquema 6. Síntese de isocianetos pela reação de Leuckart-Wallach.

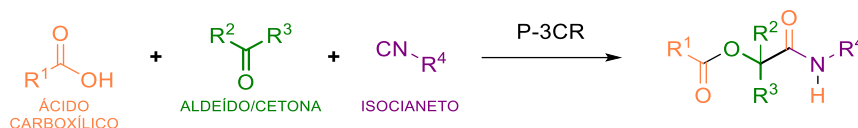
1.2.1 Exemplos de reações multicomponentes baseadas em isocianeto

A reação de Passerini (P-3CR), descoberta em 1921, é um método *one-pot* envolvendo um aldeído ou cetona, um isocianeto e um ácido carboxílico, para produzir uma α-aciloxiamida (**Esquema 7**).²¹ A α-aciloxiamida resultante está presente na estrutura de drogas e peptidomiméticos ativos. A reação de Passerini tem sido aplicada para a síntese de heterociclos, policíclicos e macrociclos.²²

²⁰ Neochoritis, C. G.; Zarganes-Tzitzikas, T.; Stotani, S.; Dömling, A.; Herdtweck, E.; Khoury, K.; Dömling, A. *ACS Comb. Sci.* **2015**, *17*, 493.

²¹ **a)** Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126. **b)** Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181. **c)** Banfi, L.; Riva, R. *Org. React.* **2005**, *1*.

²² **a)** Hulme, C.; Nixey, T. *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* **2003**, *6*, 921. **b)** Sadjadi, S.; Heravi, M. M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2707. **c)** Kazemizadeh, A.; Ramazani, A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 418. **d)** Herrera, R. P.; Marqués-López, E. *Multicomponent reactions: Concepts and applications for design and synthesis*; 1ª ed.; Wiley, **2015**.



Esquema 7. Reação de Passerini (P-3CR).

As α -aciloxiamidas contêm em sua estrutura um depsipeptídeo, um composto formado por aminoácidos ligados por ligações éster e amida. Os depsipeptídeos são peptídeos contendo um grupo COO em vez de um grupo CONH (**Figura 6**). Alguns desses compostos são de ocorrência natural e apresentam atividades biológicas promissoras, incluindo propriedades antibacterianas, antivirais, antifúngicas, anti-inflamatórias e anticâncer.²³

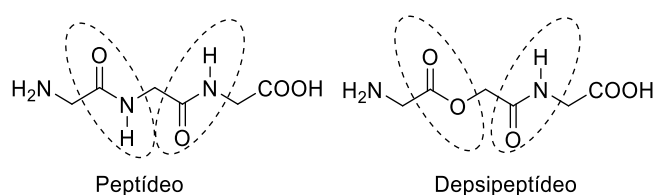
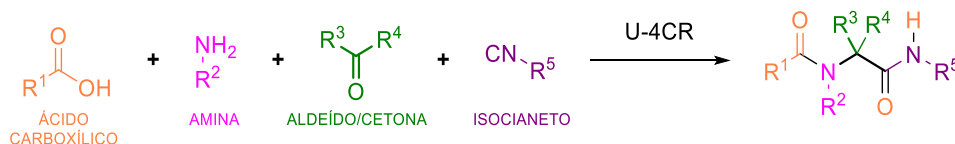


Figura 6. Diferenças entre a estrutura de um peptídeo e de um depsipeptídeo.

A reação de Ugi (U-4CR), relatada em 1959 por Ugi e colaboradores, é uma reação multicomponente que envolve 4 componentes: um aldeído/cetona, um isocianeto, um ácido carboxílico e uma amina, (**Esquema 8**), tendo como etapa chave a formação de uma imina ou base de Schiff.²⁴



Esquema 8. Reação de UGI-4CR (U-4CR).

A reação de U-4CR fornece uma grande diversidade de moléculas, devido à grande variedade do uso de diferentes tipos de ácidos, aminas e aldeídos, fornecendo uma quimioteca de peptídeos.²⁵ Os peptídeos são moléculas não naturais de oligômeros de alquil glicinas *N*-substituídas que mimetizam a estrutura natural primária dos peptídeos (**Figura 7**), esses compostos podem apresentar um potencial atividade farmacológica, devido a sua estabilidade à proteólise.²⁶

²³ **a)** Hamer, E.; Covell, D. G. *Curr. Med. Chem. - Anti-Cancer Agents* **2002**, 2, 19. **b)** Hamada, Y.; Shioiri, T. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4441.

²⁴ **a)** Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386. **b)** I. Ugi, C. S. *Angew. Chem.* **1960**, 72, 267.

²⁵ **a)** Dömling, A.; Herdtweck, E.; Ugi, I. IMCR V: The seven-component reaction. *Acta Chem. Scand.* **1998**, 52, 107–113. **b)** Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.

²⁶ **a)** Miller, S. M.; Simon, R. J.; Ng, S.; Zuckermann, R. N.; Kerr, J. M.; Moos, W. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 2657. **b)** Yoo, B.; Kirshenbaum, K. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 714. **c)** Fowler, S. A.; Blackwell, H. E. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1508.

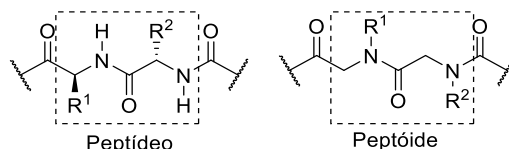
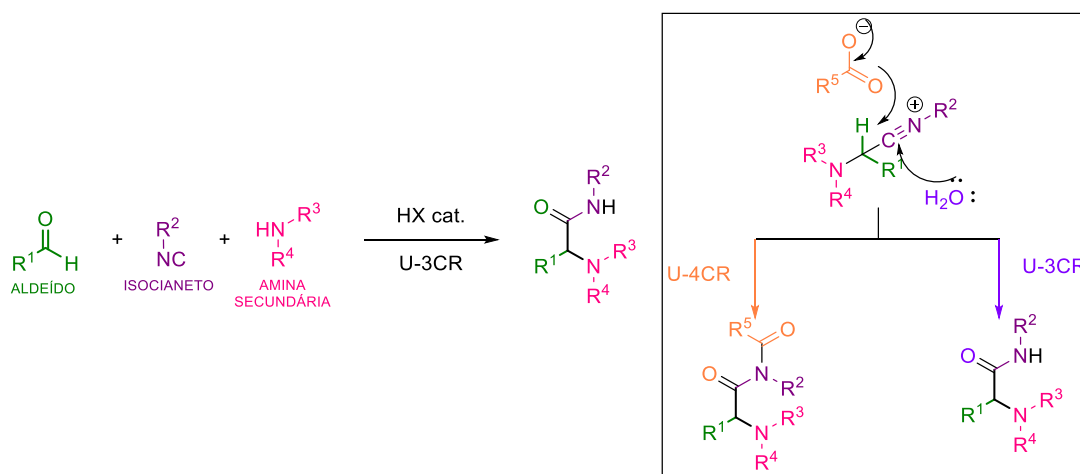


Figura 7. Diferenças entre a estrutura de um peptídeo e peptóide.

Uma variação da reação de Ugi é a reação de Ugi-3CR, envolvendo um aldeído, um isocianeto e uma amina secundária, na ausência de ácido carboxílico. Diferentemente da U-4CR, por não conter o íon carboxilato na etapa de adição nucleofílica ao isocianeto, é a molécula de água gerada na formação de imina que atua nesta etapa como nucleófilo, levando à síntese de derivados α -aminoácidos. O uso de um catalisador ácido é essencial neste tipo de reação (**Esquema 9**).²⁷



Esquema 9. Reação de UGI-3CR (U-3CR) e diferenças entre a U-4CR e U-3CR.

Alguns compostos sintetizados por meio destas RMCs apresentam propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas, antileucêmicas e antitumorais.²⁸ Vázquez-Vera e colaboradores²⁹ reportaram uma síntese rápida e eficiente de uma série de análogos de (\pm)-nuevamina, (\pm)-lenoxamina e aza magalanesina (**Figura 8**), envolvendo uma Ugi-3CR e dois outros processos de condensação, a cicloadição aza-Diels-Alder e a reação de Pomeranz-Fritsch.

²⁷ Pan, S. C.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3622.

²⁸ **a)** J. Weinstock, J. P. H. and J. W. W. *Drugs Futur.* **1985**, *10*, 645. **b)** Fang, F. G.; Feigelson, G. B.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2743. **c)** Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 3437.

²⁹ Vázquez-Vera, Ó.; Sánchez-Badillo, J. S.; Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, M. A.; Pharande, S. G.; Cortes-García, C. J.; Rincón-Guevara, M. A.; Ibarra, I. A.; Gámez-Montaño, R.; González-Zamora, E. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2363.

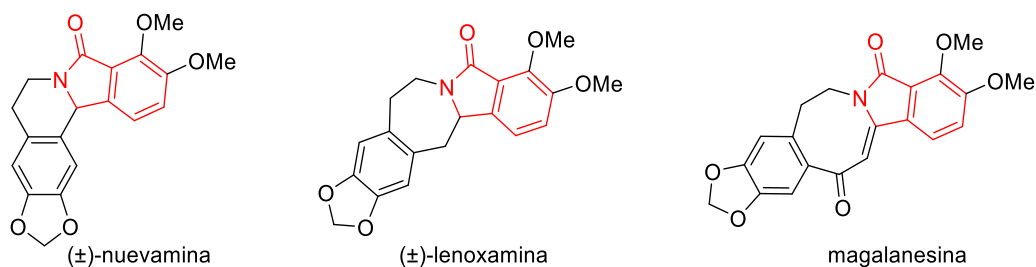
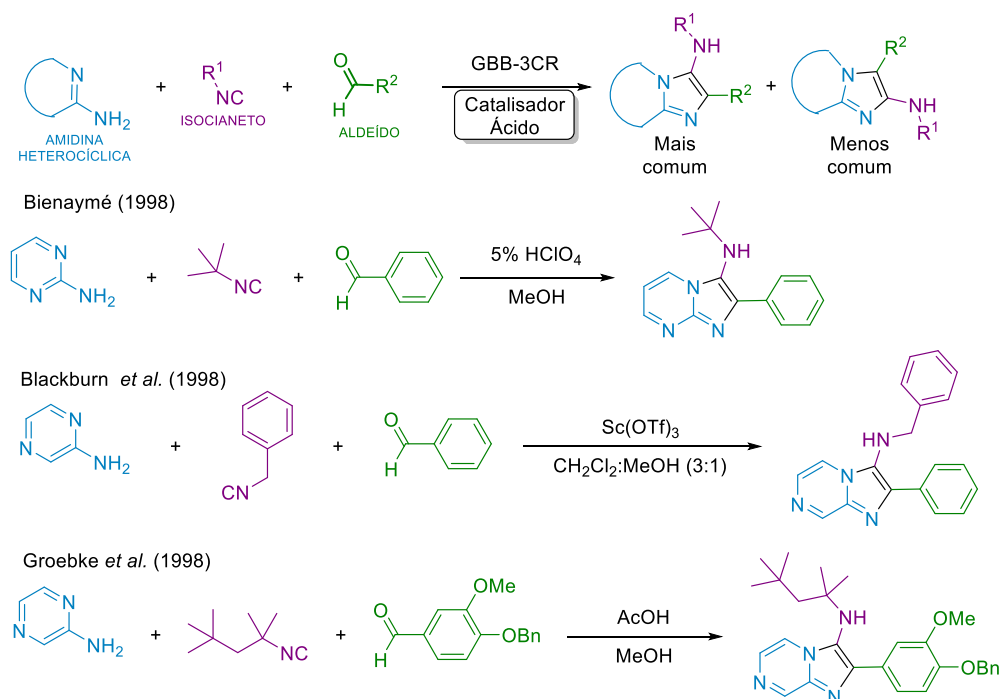


Figura 8. Estruturas de (±)-nuevamina, (±)-lenoxamina e magalanesina.

A reação de Groebke-Blackburn-Bienaymé GBB-3CR é uma reação multicomponente que envolve um aldeído, uma amidina heterocíclica e um isocianeto, gerando compostos heterobíclicos. A reação foi iniciada por Bienaymé, que verificou que as aminas com uma subestrutura do tipo $H_2N-C=N$ cíclicas (2-aminoazinas ou amidinas), como 2-aminopiridina, 2-aminopirazina e 2-aminopirimidina produzem 3-imidazo[1,2-a]piridinas, -pirazinas e -pirimidinas substituídas com amino, respectivamente. Ao mesmo tempo, Blackburn reportou a importância do uso de triflato de escândio como catalisador ácido de Lewis, e Groebke publicou uma reação de 3 componentes de 2-aminopiridina ou -pirimidina com aldeídos e isocianetos na presença de ácido acético como catalisador em metanol (**Esquema 10**).³⁰



Esquema 10. Reação de GBB-3CR.

A reação de GBB-3CR fornece compostos contendo o grupo imidazo[1,2-a]piridina, que apresenta diversas atividades biológicas, como antiviral, antibacteriana, antifúngica, antiprotozoária, e

³⁰ **a)** Groebke, K.; Weber, L.; Mehlin, F. *Synlett* **1998**, 661. **b)** Blackburn, C.; Guan, B.; Fleming, P.; Shiosaki, K.; Tsai, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3635. **c)** Bienaymé, H. *Communications* **1998**, 2234.

anti-inflamatória (**Figura 9**).³¹ Com isso, pesquisas relacionadas à GBB-3CR e sua aplicação em farmacologia se tornaram altamente difundidas nos últimos anos.³²

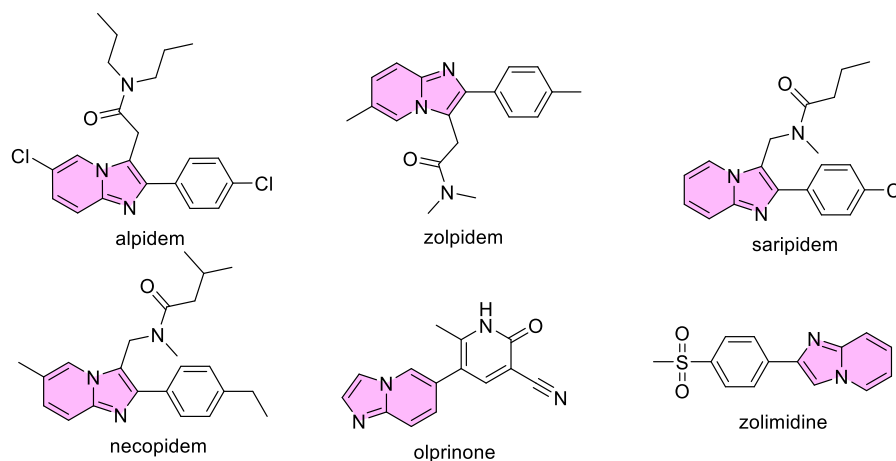


Figura 9. Algumas drogas contendo a estrutura de imidazo[1,2-a]piridina, adaptado *ref.* 33.

1.3 Derivados de pirido[2,3-d]pirimidinas

Moléculas contendo o núcleo de pirido[2,3-d]pirimidinas apresentam uma grande variedade de atividades biológicas (**Figura 10**). Dentre as atividades relacionadas destacam-se antimicrobiana,³⁴

³¹ **a)** Rival, Y.; Grassy, G.; Michel, G. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1170. **b)** Gudmundsson, K. S.; Johns, B. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1369. **c)** Enguehard-Gueiffier, C.; Fauvelle, F.; Debouzy, J. C.; Peinnequin, A.; Thery, I.; Dabouis, V.; Gueiffier, A. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2005**, *24*, 219. **d)** Gudmundsson, K. S.; Johns, B. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2735. **e)** Ismail, M. A.; Arafa, R. K.; Wenzler, T.; Brun, R.; Tanious, F. A.; Wilson, W. D.; Boykin, D. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 683.

³² **a)** Shaaban, S.; Abdel-Wahab, B. F. *Mol. Divers.* **2016**, *20*, 233. **b)** Boltjes, A.; Dömling, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 7007.

³³ Santos, G.; Anjos, N.; Gibeli, M.; Silva, G.; Fernandes, P.; Fiorentino, E.; Longo Jr., L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2020**, *31*, 1531-1540.

³⁴ **a)** Donkor, I. O.; Klein, C. L.; Liang, L.; Zhu, N.; Bradley, E.; Clark, A. M. *J. Pharm. Sci.* **1995**, *84*, 661. **b)** Kumar, N.; Singh, G.; Yadav, A. K. *Heteroat. Chem.* **2001**, *12*, 52. **c)** Behalo, M. S.; Taylor, P.; Hemdan, M. M. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, *184*, 206. **d)** Veeraswamy, B.; Madhu, D.; Jitender Dev, G.; Poornachandra, Y.; Shravan Kumar, G.; Ganesh Kumar, C.; Narsaiah, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 1670. **e)** Chandrasekaran, B.; Cherukupalli, S.; Karunanidhi, S.; Kajee, A.; Aleti, R. R.; Sayyad, N.; Kushwaha, B.; Merugu, S. R.; Mlisana, K. P.; Karpoomath, R. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1183*, 246.

anticâncer/antitumoral,³⁵ anti-hipertensiva/vasodilatadora,³⁶ antiasmática/antialérgica,³⁷ antifolato,³⁸ anticonvulsivante/antidepressiva,³⁹ anti-inflamatória/analgésica,⁴⁰ e antileishmania.⁴¹

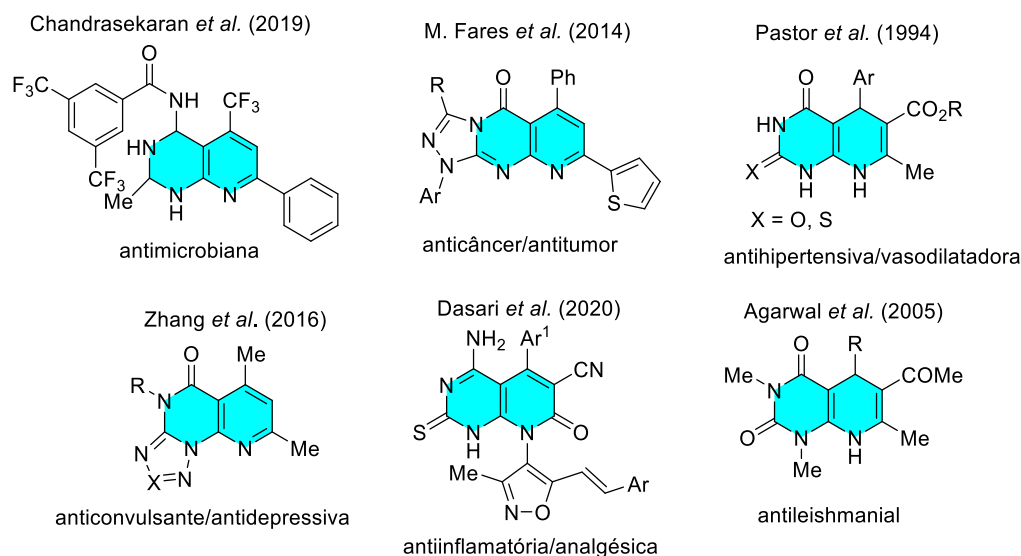


Figura 10. Alguns exemplos de estruturas biologicamente e medicinalmente ativas contendo o heterocíclico dos derivados de piridopirimidina.

As metodologias de MCRs para a síntese dos derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas (**4**) foram relatadas via reação de três componentes *one-pot* por condensação de derivados de 6-aminouracila (**1**), aldeídos aromáticos (**2**) e o metileno ativado de malononitrila (**3**), sob várias diferentes condições reacionais (**Esquema 11**).

³⁵ **a)** Grivsky, E. M.; Lee, S.; Sigel, C. W.; Duch, D. S.; Nichol, C. A. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 327. **b)** El-Deeb, I. M.; Lee, S. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3860. **c)** Naresh Kumar, R.; Jitender Dev, G.; Ravikummar, N.; Krishna Swaroop, D.; Debanjan, B.; Bharath, G.; Narsaiah, B.; Nishant Jain, S.; Gangagni Rao, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 2927. **d)** El-Naggar, A. M.; Khalil, A. K.; Zeidan, H. M.; El-Sayed, W. M. *Anticancer. Agents Med. Chem.* **2018**, *17*. **e)** Elzahabi, H. S. A.; Nossier, E. S.; Khalifa, N. M.; Alasfoury, R. A.; El-Manawaty, M. A. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2018**, *33*, 546.

³⁶ **a)** Sekiya, T.; Hiranuma, H.; Hata, S.; Mizogami, S.; Hanazuka, M.; Yamada, S. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 411. **b)** Pastor, A.; Alajarin, R.; J. Vaquero, J.; Alvarez-Builla, J.; Fau de Casa-Juana, M.; Sunkel, C. C.; G. Priego, J.; Fonseca, I.; Sanz-Aparicio, J.; Priego, J. G.; Fonseca, I.; Pastor, A.; Al, R.; Vaquero, J.; Alvanzz-builla, J.; Casajuam, M. F. De *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8085. **c)** Princeton, J. W. E. and N. J. *Chem. Abstr.* **1996**, *124*.

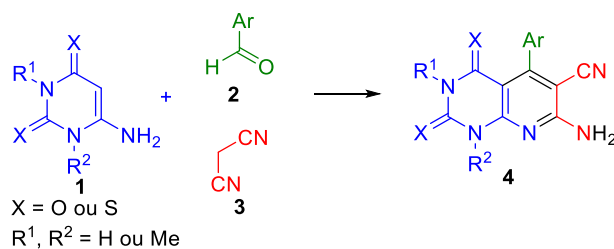
³⁷ **a)** Gupta, P. P.; Srimal, R. C.; Avasthi, K.; Garg, N.; Chandra, T.; Bhakuni, D. S. *Indian J. Exp. Biol.* **1995**, *33*, 38. **b)** Furukawa, K.; Hasegawa, T. *Chem. Abstr.* **1996**, *124*.

³⁸ **a)** Rosowsky, A.; Mota, C. E.; Queener, S. F. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 335. **b)** Cody, V.; Galitsky, N.; Luft, J. R.; Pangborn, W.; Gangjee, A. *Acta Crystallogr. Sect. D Biol. Crystallogr.* **2003**, *59*, 654. **c)** Chan, D. C. M.; Fu, H.; Forsch, R. A.; Queener, S. F.; Rosowsky, A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4420.

³⁹ Zhang, H.-J.; Wang, S.-B.; Wen, X.; Li, J.-Z.; Quan, Z.-S. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 1287.

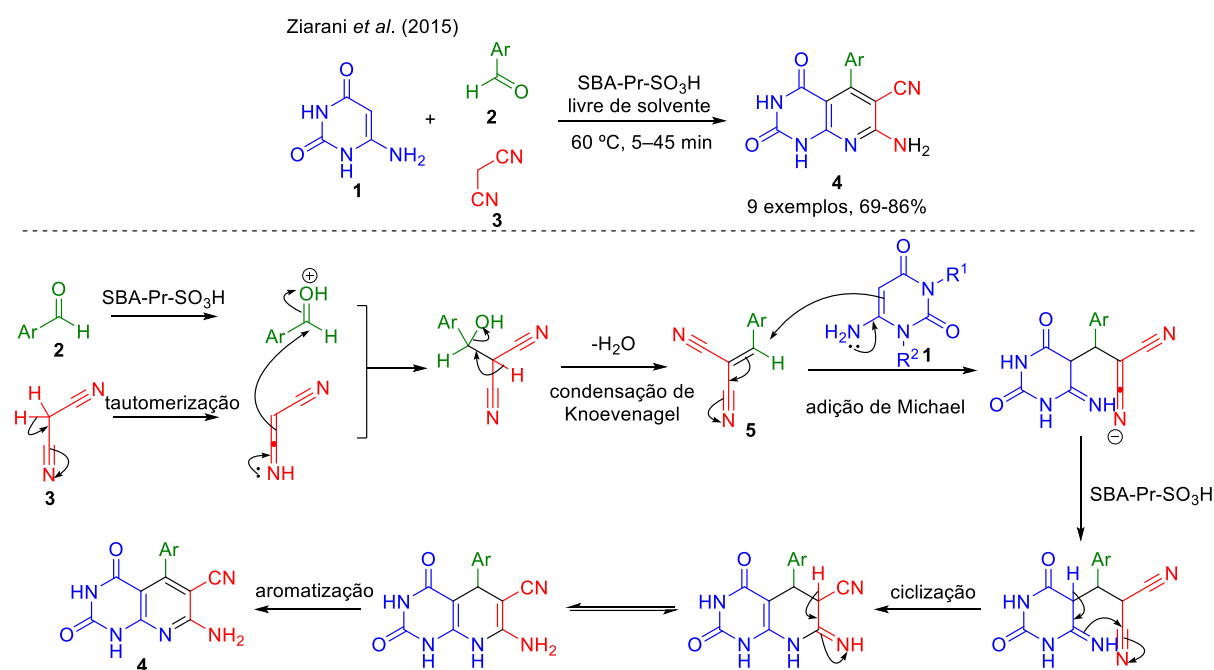
⁴⁰ **a)** Kolla, V. É.; Deyanov, A. B.; Nazmetdinov, F. Y.; Kashina, Z. N.; Drovosekova, L. P. *Pharm. Chem. J.* **1993**, *27*, 635. **b)** Hafez, H.; Abbas, H.-A.; El-Gazzar, A.-R. *Acta Pharm.* **2008**, *58*. **c)** El-Gazzar, A.-R. B. A.; Hafez, H. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3392. **d)** Dasari, S. R.; Tondepu, S.; Vadali, L. R.; Seelam, N. *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 2950.

⁴¹ **a)** Agarwal, A.; Ramesh; Ashutosh; Goyal, N.; Chauhan, P. M. S.; Gupta, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6678. **b)** Adam, R.; Bilbao-Ramos, P.; Abarca, B.; Ballesteros, R.; González-Rosende, M. E.; Dea-Ayuela, M. A.; Estevan, F.; Alzuet-Piña, G. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4903.



Esquema 11. Síntese de derivados de pirido[2,3-*d*] pirimidinas via MCR.

O uso do ácido sulfônico funcionalizado sob a sílica mesoporosa com morfologia de poro hexagonal SBA-15 (SBA-Pr-SO₃H) como um catalisador ácido sólido heterogêneo para a síntese multicomponente do composto (**4**) foi reportado por Ziarani *et al.* (2015),⁴² fornecendo uma metodologia livre de solvente e tempos mais curtos de reação (<45 minutos) (**Esquema 12**).



Esquema 12. Síntese de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas sob catálise de SBA-15, mecanismo adaptado *ref.* 42.

Apesar de proporcionar um método limpo e eficiente, há o emprego de um catalisador caro e de preparo laborioso, uma vez que sua síntese ocorre com o emprego de sílica SBA-15 calcinada funcionalizada com o grupo (3-mercaptopropil)trimetoxissilano (MPTS), seguida da oxidação dos grupos tióis em ácido sulfônico por meio do peróxido de hidrogênio (**Figura 11**).⁴³

⁴² Ziarani, G. M.; Nasab, N. H.; Rahimifard, M.; Soorki, A. A. *J. Saudi Chem. Soc.* **2015**, *19*, 676.

⁴³ Ziarani, G. M.; Badiei, A.; Haddadpour, M. *Int. J. Chem.*, **2011**, *3*, 1, 87.

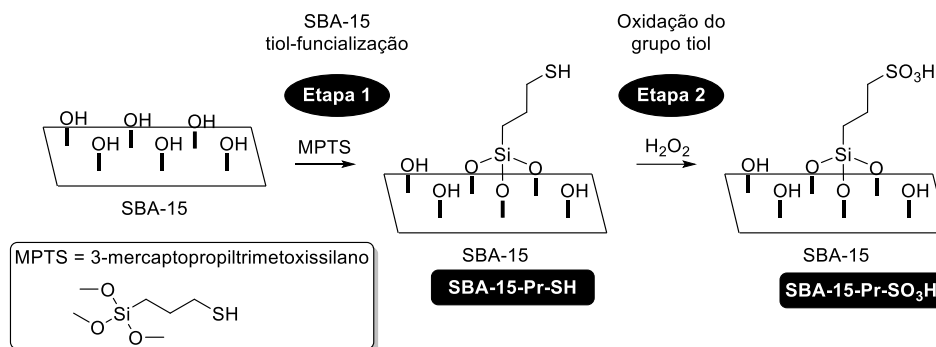
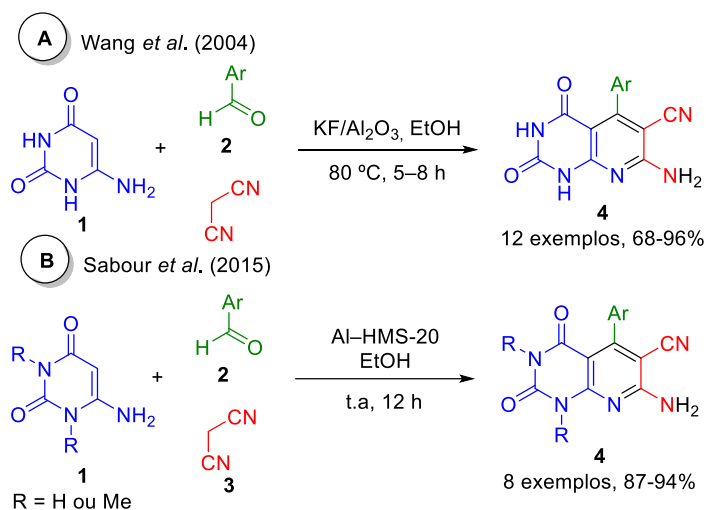


Figura 11. Ilustração esquemática para a preparação de SBA-Pr-SO₃H, adaptado da *ref.* 43.

A síntese dos derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas catalisada sob suporte em sílica com etanol como solvente de reação foi relatada por Wang *et al.* (2004),⁴⁴ e Sabour *et al.* (2015),⁴⁵ com os catalisadores de fluoreto de potássio em alumina KF/Al₂O₃ (**Esquema 13, A**) e silicato mesoporoso de alumínio Al-HMS-20 (**Esquema 13, B**), respectivamente. Estas metodologias apresentam a vantagem de terem um *work-up* mais fácil, condições de reação mais eficientes e bons rendimentos. No entanto, as limitações destes métodos são o uso de um catalisador não tão barato, além de requererem longos tempos de reação (>5 horas).



Esquema 13. Síntese de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas suportados sob sílica.

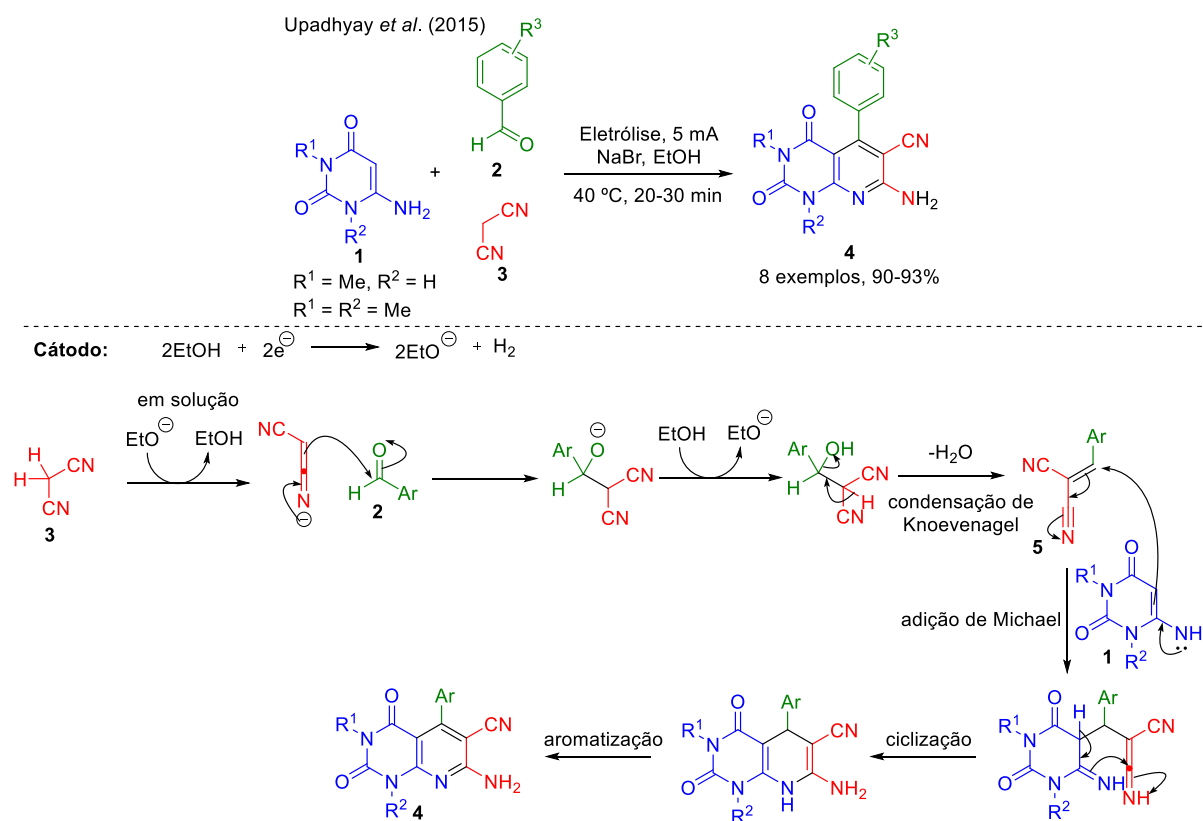
O uso da eletroquímica para a reação *one-pot* de (**4**) foi reportado por Upadhyay *et al.* (2015),⁴⁶ por meio de uma célula não dividida com corrente constante, na presença de NaBr como eletrólito e etanol como solvente, durante 25-30 min (**Esquema 14**), ocorrendo a geração de etóxido de sódio (EtONa) que age como catalisador para a formação dos adutos de Knoevenagel. Os autores sugerem

⁴⁴ Wang, X.; Zeng, Z.; Shi, D.; Wei, X.; Zong, Z. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4331.

⁴⁵ Sabour, B.; Peyrovi, M. H.; Hajimohammadi, M. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 1343.

⁴⁶ Upadhyay, A.; Sharma, L. K.; Singh, V. K.; Singh, R. K. P. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5599.

que o método é barato, eficiente, rápido, simples, e as condições reacionais não são perigosas, além de não necessitar de purificação por cromatografia em coluna.



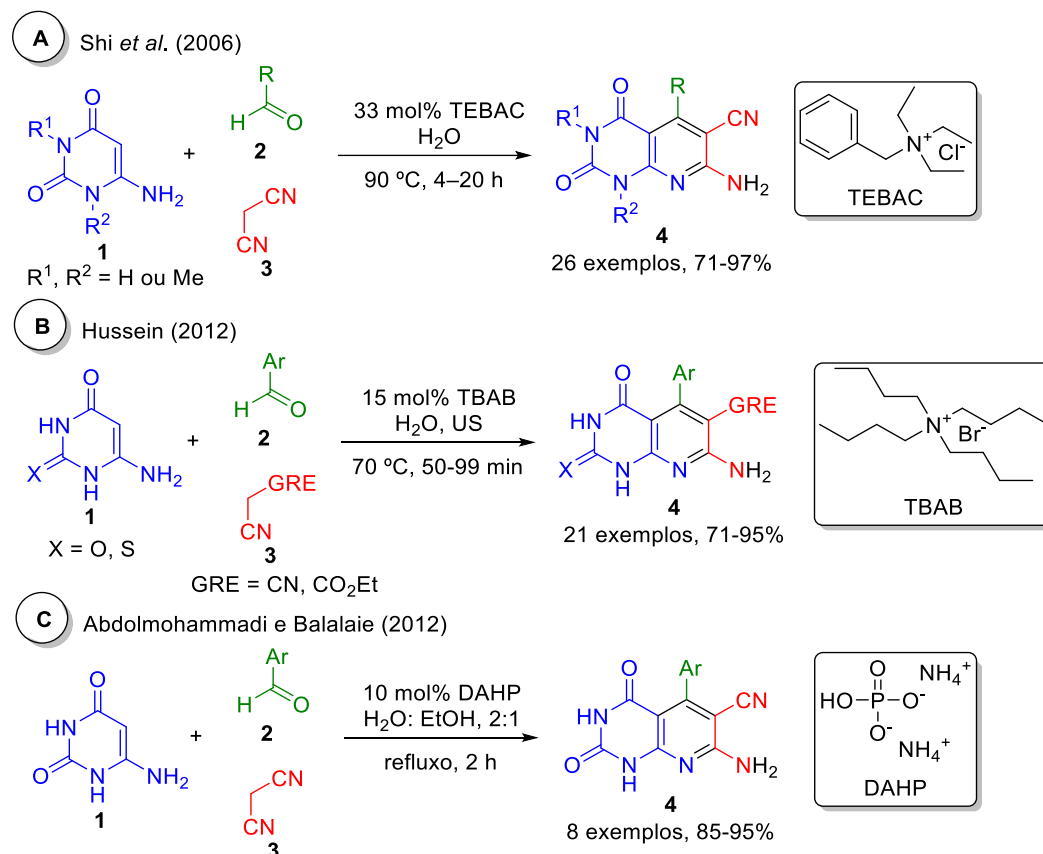
Esquema 14. Síntese de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas por meio de uma eletrólise, mecanismo adaptado ref. 46.

A síntese do composto (4) com o uso de água como solvente sob catálise de sais de amônio é comum na literatura. Em 2006, Shi *et al.*⁴⁷ reportaram a aplicação do cloreto de trietilbenzilamônio (TEBAC), em longos tempos de reação, para sintetizar a molécula (4) (**Esquema 15, A**). Já em 2012, Hussein⁴⁸ empregou o catalisador de transferência de fase brometo de tetra-*n*-butil amônio (TBAB), sob radiação ultrassônica (US), em tempos curtos de reação (**Esquema 15, B**). No mesmo ano, Abdolmohammadi e Balalaie⁴⁹ fizeram a utilização do sal de hidrogenofosfato de diamônio (DAHP) para a reação *one-pot* do composto (4) (**Esquema 15, C**). As principais vantagens para estas metodologias com sais de amônio são o uso de um catalisador barato e de fácil acesso, bons rendimentos de reação, simplicidade operacional, procedimentos de purificação simples, condições de reação moderadas e o uso da água como um solvente ecologicamente correto.

⁴⁷ Shi, D.; Ji, S.; Niu, L.; Shi, J.; Wang, X. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 1083.

⁴⁸ Hussein, E. M. *Zeitschrift für Naturforsch. B* **2012**, *67*, 0231.

⁴⁹ Abdolmohammadi, S.; Balalaie, S. *Int. J. Org. Chem.* **2012**, *2*, 7.



Esquema 15. Síntese de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas catalisada por sais de amônio.

O emprego de nanocatalisadores na síntese de compostos orgânicos tem se tornado um grande atrativo na área acadêmica e industrial. Os nanocatalisadores são partículas estimadas entre 1-100 nm e são considerados uma ponte entre os catalisadores homogêneos e heterogêneos, e fornecem uma maior reatividade, maior estabilidade, maior seletividade, fácil recuperação, alta eficiência, menor custo, e biocompatibilidade, devido a suas propriedades inerentes, como nanomagnetismo e atividade fotocatalítica (**Figura 12**).⁵⁰ Em 2015, o nano catalisador de óxido de magnésio (MgO) foi usado para a síntese de derivados de (4) em água como solvente. Uma metodologia com bons rendimentos, operacionalmente simples, e sem o uso de catalisadores e solventes tóxicos. Além disso, o nanocatalisador foi reutilizado sem perda significativa de sua atividade (**Esquema 16**).⁵¹

⁵⁰ Somwanshi, S. B.; Somwanshi, S. B.; Kharat, P. B. *J. Phys. Conf. Ser.* **2020**, 1644.

⁵¹ Rad, A. M.; Mokhtary, M. *Int. Nano Lett.* **2015**, 5, 109.

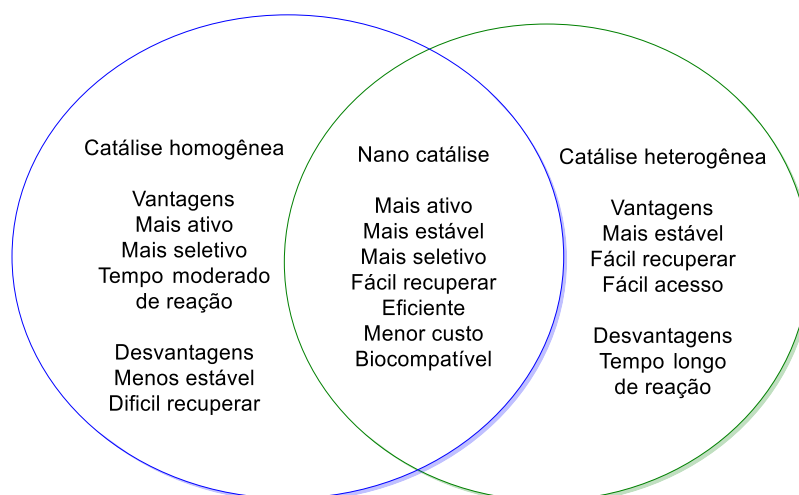
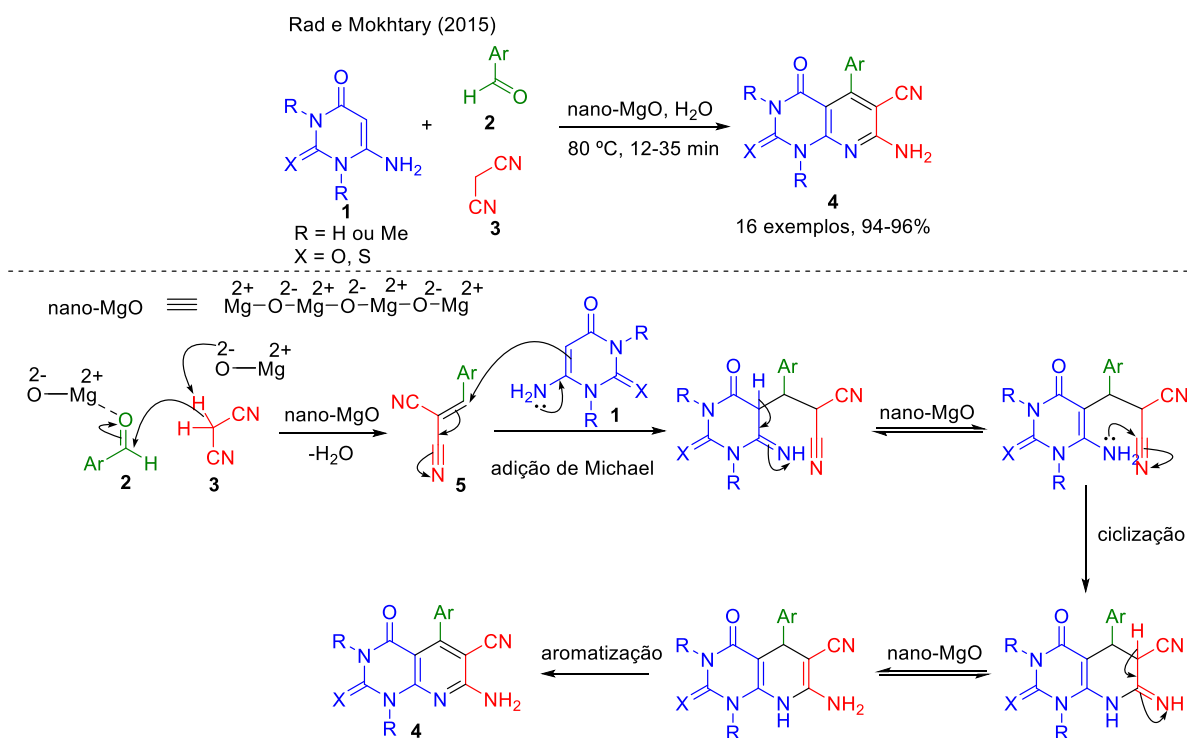


Figura 12. Diferenças entre catálise homogênea, heterogênea e nanocatálise, adaptado da ref. 50.

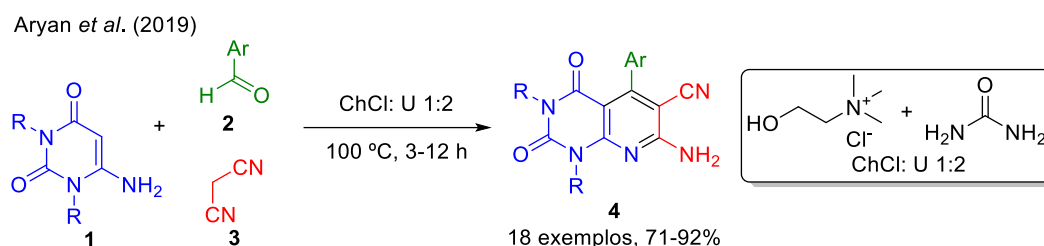


Esquema 16. Síntese de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas por MgO, mecanismo adaptado ref. 51

Recentemente, Aryan *et al.* (2019)⁵² apresentaram um protocolo verde, simples, rápido e conveniente para a síntese de uma biblioteca de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidina em solvente eutético profundo DES (do inglês, *Deep Eutectic Solvent*) de cloreto de colina:ureia ChCl:U (1:2) (Esquema 17). Este DES apresenta como vantagens aos solventes orgânicos tóxicos, um baixo custo

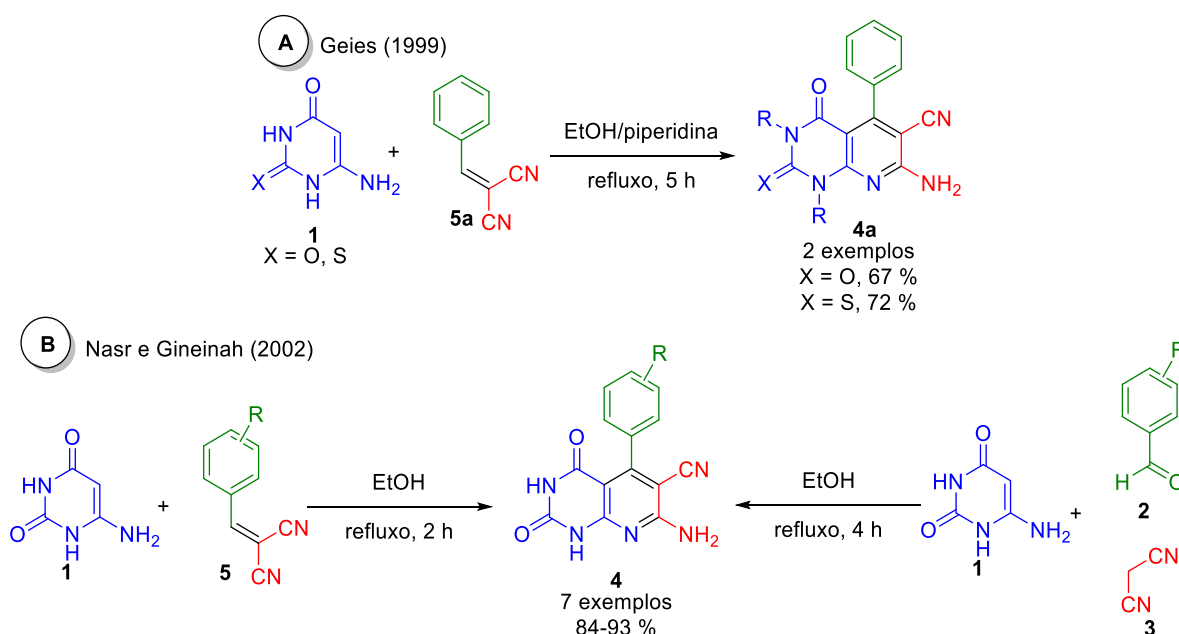
⁵² Aryan, R.; Beyzaei, H.; Nojavan, M.; Pirani, F.; Samareh, H.; Sanchooli, M.; Samareh Delarami, H.; Sanchooli, M. *Mol. Divers.* **2019**, *23*, 93.

e matérias-primas de fácil obtenção, simples *work-up*, baixa toxicidade, alta reutilização, alta pressão de vapor, e biocompatibilidade.⁵³



Esquema 17. Síntese de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas em DES de ChCl:U (1:2).

A síntese de pirido[2,3-*d*]pirimidinas em metodologias envolvendo o reagente benzilideno de malononitrila (**5a**), um composto α , β -insaturado, foi relatada por Geies em 1999,⁵⁴ utilizando etanol sob refluxo como solvente e algumas gotas de piperidina no meio reacional (**Esquema 18, A**). Em 2002, Nasr e Gineinah,⁵⁵ utilizando também o etanol como solvente, empregaram um procedimento *one-pot* e uma adição de Michael com o composto α , β -insaturado, em que o método *one-pot* necessitou de um tempo reacional maior (**Esquema 18, B**).



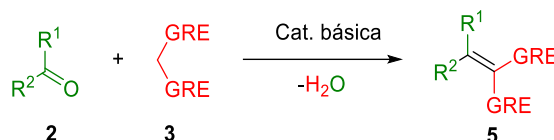
Esquema 18. Síntese de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas em etanol sob refluxo.

⁵³ a) Abbott, A. P.; Boothby, D.; Capper, G.; Davies, D. L.; Rasheed, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9142. b) Alonso, D. A.; Baeza, A.; Chinchilla, R.; Guillena, G.; Pastor, I. M.; Ramón, D. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 612.

⁵⁴ Geies, A. A. *J. Chin. Chem. Soc.* **1999**, *46*, 69.

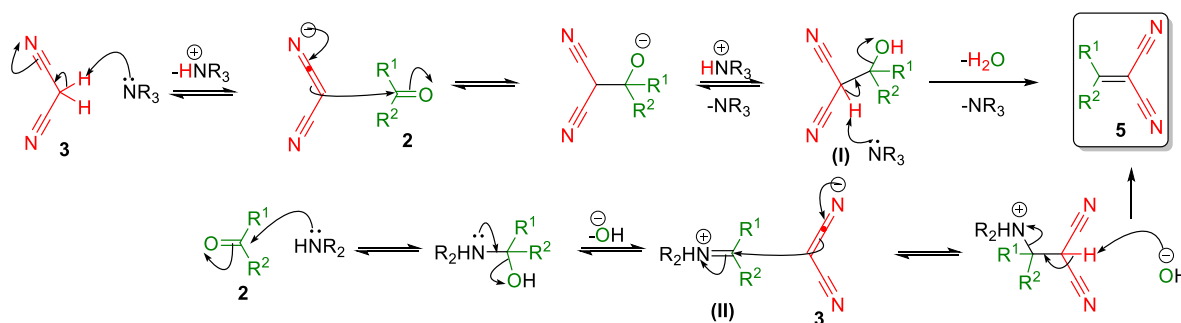
⁵⁵ Nasr, M. N.; Gineinah, M. M. *Arch. Pharm.* **2002**, *335*, 289.

O composto (**5**) é denominado de aduto de Knoevenagel, em homenagem ao químico alemão Emil Knoevenagel.⁵⁶ A síntese deste aduto ocorre a partir de uma reação de condensação aldólica entre um aldeído ou cetona (**2**) com um metileno ativado (**3**), compostos contendo dois grupos retiradores de elétrons (GRE) ligados no mesmo carbono (COR, CO₂R, CONR, CN, etc), sob a catálise de uma base, para fornecer produtos carbonílicos α,β-insaturados (**Esquema 19**).⁵⁷



Esquema 19. Síntese do aduto de Knoevenagel.

Há duas propostas de mecanismo para a condensação de Knoevenagel, dependendo do tipo de base usada (**Esquema 20**). Quando se usam aminas terciárias como catalisadores, o mecanismo de Hann-Lapworth é utilizado, em que a formação da olefina ocorre pela reação de desidratação de um intermediário β-hidroxidicarbonila (**I**). Já quando se faz emprego de aminas primárias ou secundárias, existe a formação de um íon imínio (**II**), que sofre adição nucleofílica de um enolato, advindo do metileno ativado, que por meio de uma reação de eliminação, forma o aduto desejado.



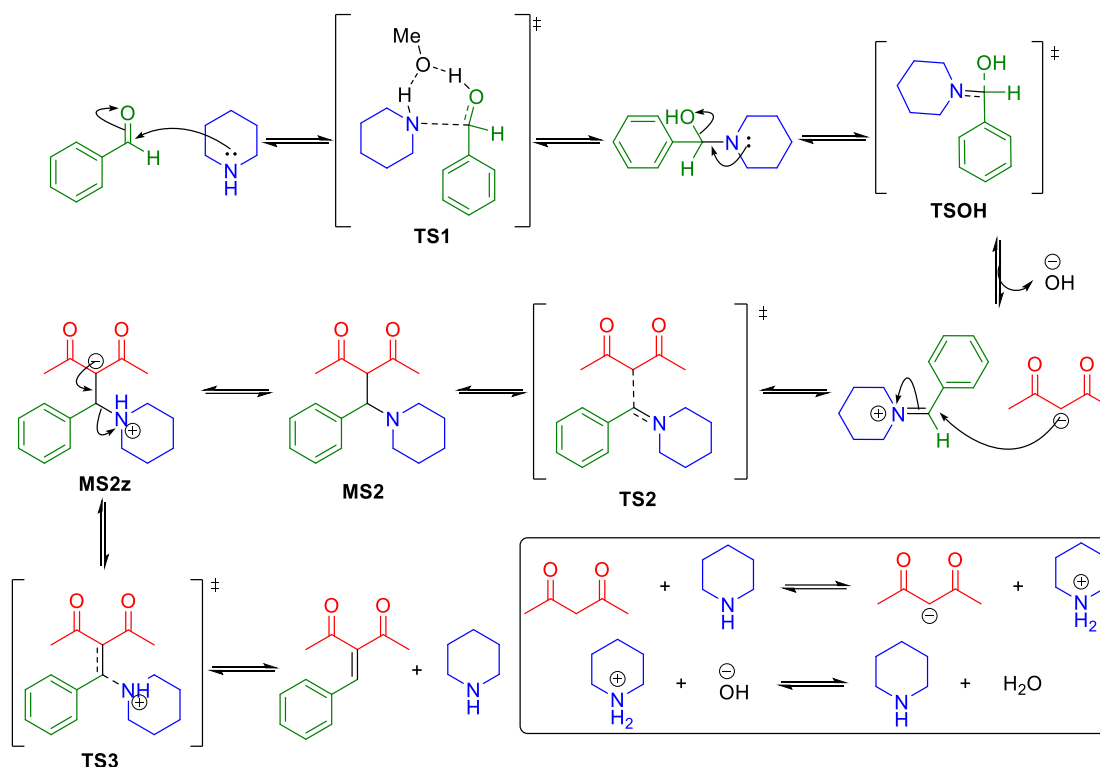
Esquema 20. Mecanismo para a condensação de Knoevenagel, adaptado da ref. 56.

Dalessandro e colaboradores realizaram cálculos teóricos sobre o mecanismo da reação de condensação de Knoevenagel catalisada por piperidina entre a acetilacetona e o benzaldeído em metanol através do perfil de energia livre (**Esquema 21**). Inicialmente, ocorre a formação do íon imínio através da formação de uma carbinolamina catalisada pelo metanol (TS1), seguida da eliminação do íon hidróxido, etapa determinante da velocidade da reação global, formando os íons imínio e hidróxido (TSOH). Pela reação de desprotonação da acetilacetona, por meio de um equilíbrio ácido-base, ocorre o ataque nucleofílico do enolato ao íon imínio (TS2). Por fim, ocorre a eliminação do catalisador da piperidina, a partir de uma isomerização de MS2 para MS2z. Os autores citam que a etapa de

⁵⁶ Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 2596.

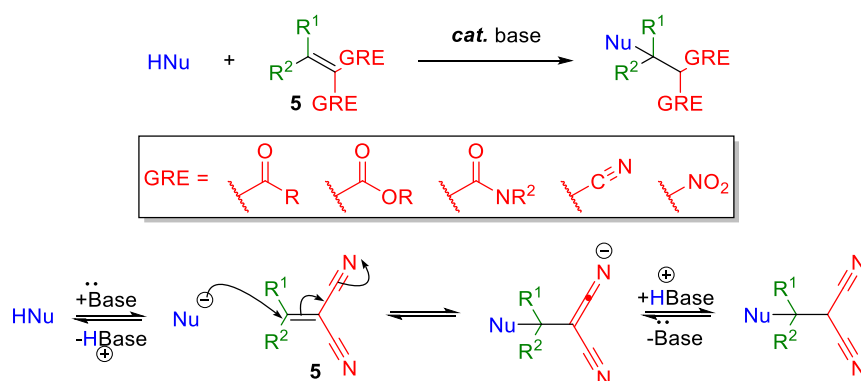
⁵⁷ Kurti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Academic Press, 1^a ed., **2005**, 242.

eliminação da piperidina tem uma barreira de 14,1 kcal mol⁻¹, menor do que a correspondente para o íon hidróxido (23,4 kcal mol⁻¹).⁵⁸



Esquema 21. Mecanismo da reação de condensação de Knoevenagel catalisada por piperidina entre a acetilacetona com benzaldeído em metanol através do perfil de energia livre, adaptado *ref.* 58.

Uma das características recorrentes no produto (5) é sua reatividade para a adição nucleofílica do tipo 1,4, comumente chamada de adição de Michael (**Esquema 22**). A reação de adição de Michael se trata da adição de nucleófilo a um composto α,β -insaturado contendo um GRE para a formação de ligações C–C, normalmente sob catálise básica.⁵⁹



Esquema 22. Reação de adição de Michael e seu mecanismo, adaptado da *ref.* 59.

⁵⁸ Dalessandro, E. V.; Collin, H. P.; Guimarães, L. G. L.; Valle, M. S.; Pliego, J. R. *J. Phys. Chem. B*, **2017**, *121*, 20, 5300.

⁵⁹ Kurti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Academic Press, 1^a ed., **2005**, 286.

1.4 Síntese orgânica assistida por micro-ondas (MAOS)

As micro-ondas (MO) são um tipo de radiação eletromagnética de baixa frequência e de grande comprimento de onda. No espectro eletromagnético, as micro-ondas situam-se entre a região do infravermelho e das ondas de rádio (**Figura 13**).⁶⁰

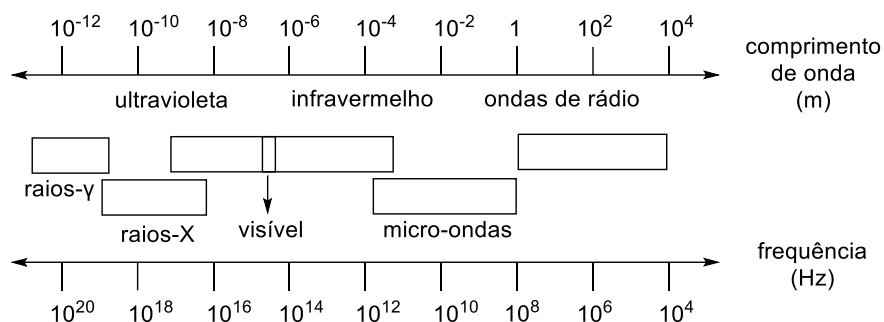


Figura 13. Região de micro-ondas no espectro eletromagnético, adaptado *ref.* 61.

Existem dois tipos de mecanismos principais para explicar a transformação de energia eletromagnética em calor. O primeiro tipo é relacionado à rotação do dipolo e o alinhamento dos dipolos magnéticos das moléculas com um campo elétrico aplicado. Por isso, o aquecimento por micro-ondas é também chamado de aquecimento dielétrico e a energia absorvida para o alinhamento é dissipada na forma de calor. O segundo tipo está relacionado à condução iônica, em que sob ação de um campo eletromagnético, o calor é gerado pela migração dos íons dissolvidos.⁶¹

O aquecimento assistido por micro-ondas para uma reação química (**Figura 14**) apresenta várias vantagens em relação ao aquecimento convencional, como maiores rendimentos, maior seletividade, menor decomposição térmica, diminuição dos tempos de reação e redução de produtos indesejados, advindos de uma absorção mais eficiente de energia pelos solventes ou reagentes.⁶²

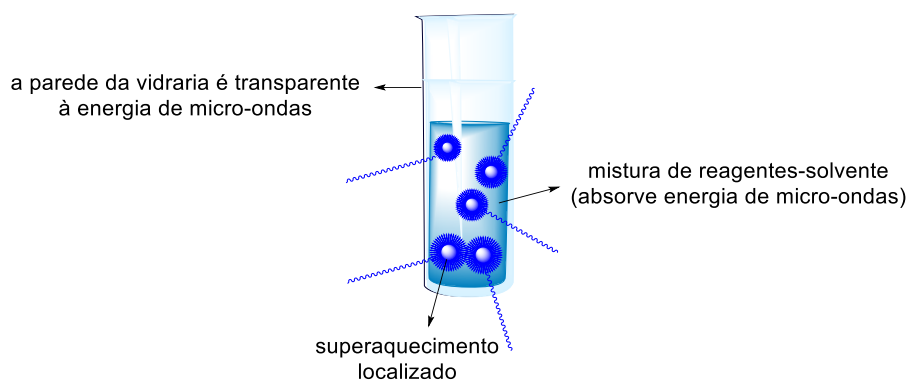


Figura 14. Aquecimento assistido por micro-ondas para uma reação química, adaptado *ref.* 63.

⁶⁰ Zlotorzynski, A. *Crit. Rev. Anal. Chem.* **1995**, 25, 43.

⁶¹ Sanseverino, A. M. *Quim. Nova* **2002**, 25, 660.

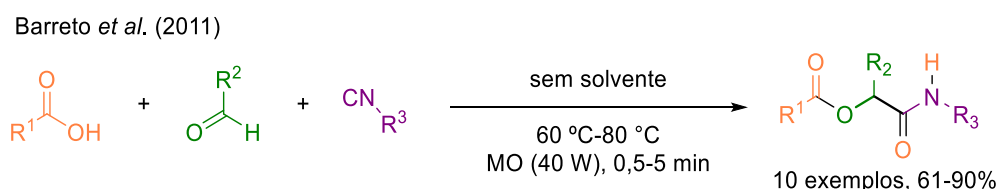
⁶² Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Michael P Mingos, D. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 213.

⁶³ *Theory of Microwave Heating for Organic Synthesis* <https://cem.com/cn/microwave-chemistry/theory> (acesso Jun 2, 2022).

Essas vantagens podem ser explicadas por meio de três efeitos diferentes: efeitos térmicos; efeitos específicos de micro-ondas e efeitos não térmicos de micro-ondas. Os efeitos térmicos estão relacionados à obtenção de altas temperaturas reacionais pela irradiação com micro-ondas. Os efeitos específicos de micro-ondas se relacionam aos efeitos térmicos advindos de um aquecimento exclusivo por micro-ondas, como superaquecimento de solventes. Por fim, os efeitos não térmicos de micro-ondas estão correlacionados ao efeito da interação entre o momento de dipolo de uma molécula com o campo elétrico aplicado, favorecido pela irradiação de micro-ondas.⁶⁴ Além disso, o uso do micro-ondas aliado a reações multicomponentes fornece uma excelente estratégia sintética verde, evitando frequentemente catalisadores e solventes tóxicos, fornecendo maior economia atômica.⁶⁵

1.4.1 Aplicações de micro-ondas em RMCIs

O uso de micro-ondas em reações multicomponentes baseadas em isocianetos vem sendo explorado com sucesso em nosso grupo pesquisa. O uso de micro-ondas em condições sem solvente nas reações de Passerini foi reportado por Barreto e colaboradores, empregando um ácido carboxílico, um aldeído e uma isonitrila para a obtenção de α -aciloxicarboxamidas em uma única etapa. Em geral, o método demonstrou ser simples e eficiente, dado que foram obtidos produtos com bons rendimentos em curtos tempos reacionais (**Esquema 23**).⁶⁶



Esquema 23. P-3CR assistida por micro-ondas sob condições livres de solvente.

Em outro trabalho, Salvador e Andrade reportaram a síntese de derivados de α -aciloxicetonas, empregando arilgloxais, isocianetos e ácidos carboxílicos em que as condições reacionais para utilização em fluxo contínuo foram otimizadas com o uso de micro-ondas. A metodologia trouxe excelentes resultados de rendimentos, alta pureza nos produtos isolados e curtos tempos de reação (**Esquema 24**).⁶⁷

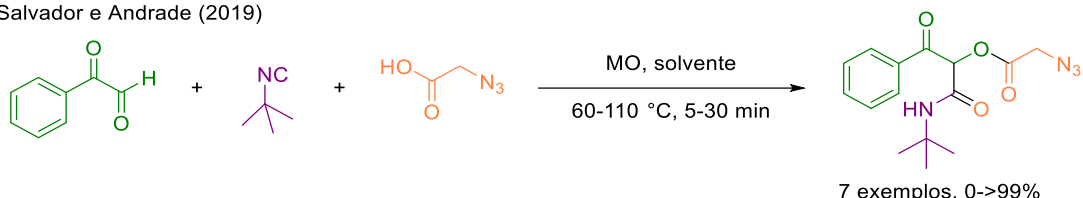
⁶⁴ Souza, R. O. M. A. de; Miranda, L. S. de M. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 497.

⁶⁵ **a)** Varma, R. S. *Green Chem.* **1999**, *1*, 43. **b)** Hügél, H. *Molecules* **2009**, *14*, 4936. **c)** Fairsoosa, J.; Saranya, S.; Radhika, S.; Anilkumar, G. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 5180. **d)** Gulati, S.; John, S. E.; Shankaraiah, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 819.

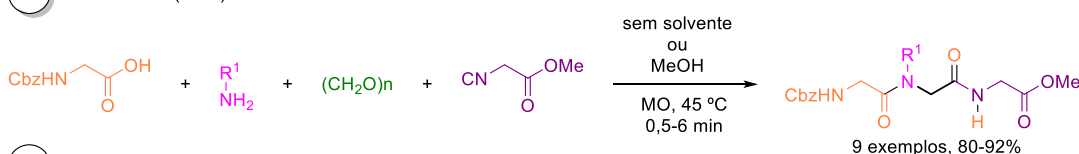
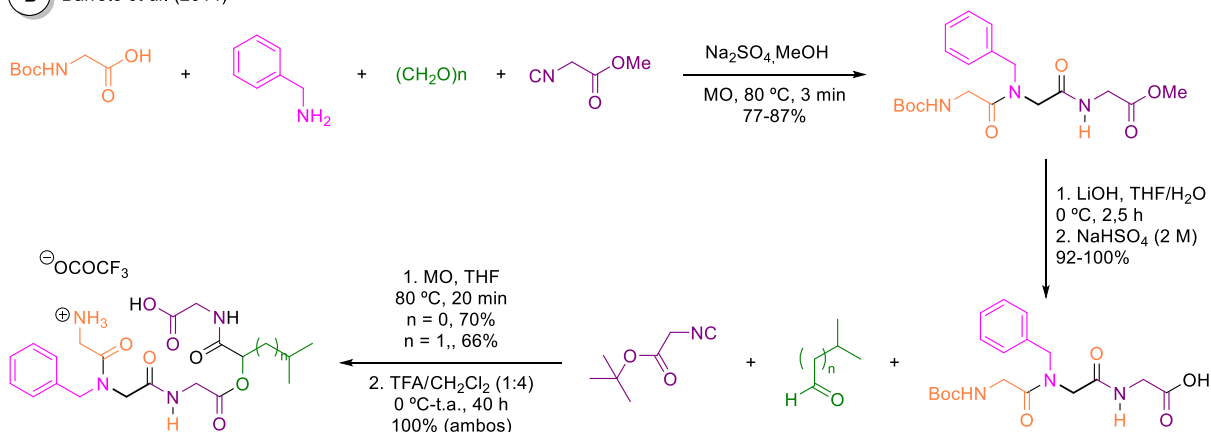
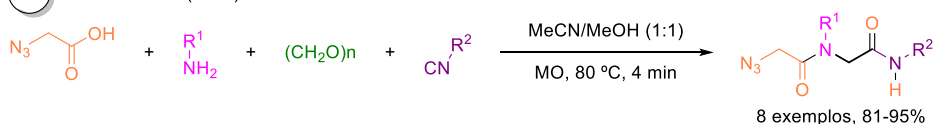
⁶⁶ Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 462.

⁶⁷ Salvador, C. E. M.; Andrade, C. K. Z. *Front. Chem.* **2019**, *7*, 2.

Salvador e Andrade (2019)

**Esquema 24.** Síntese de α -aciloxicetonas por meio de P-3CR usando micro-ondas.

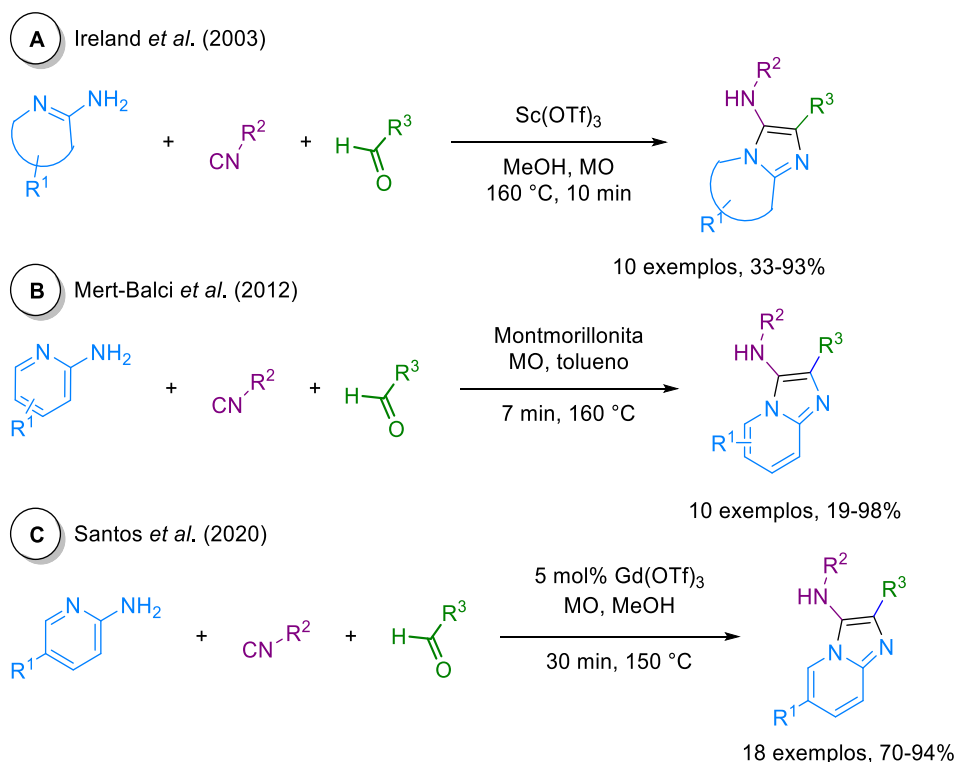
Em relação à aplicação de micro-ondas em reações de Ugi, nosso grupo de pesquisa publicou um método simples e eficiente para a síntese de uma série de peptóides, com rendimentos bons a excelentes, por meio de reações em metanol ou livre de solvente em curtos tempos reacionais (**Esquema 25**).⁶⁸

A Barreto *et al.* (2011)**B** Barreto *et al.* (2014)**C** Salvador *et al.* (2014)**Esquema 25.** Síntese de peptóides funcionalizados via reações de Ugi assistidas por micro-ondas.

O emprego de micro-ondas na reação de GBB foi reportado por Ireland e colaboradores em uma metodologia rápida e eficiente para a síntese de uma variedade de 3-aminoimidazóis fundidos pelo acoplamento de 2-aminopiridinas, aldeídos e isocianetos, sob a catálise de triflato de escândio em

⁶⁸ a) Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Birkett, M. A.; Caulfield, J. C.; Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 5024. b) Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 1017. c) Salvador, C. E. M.; Pieber, B.; Neu, P. M.; Torvisco, A.; Andrade, Kleber Z., C. K. Z.; Kappe, C. O. J. *Org. Chem.* **2015**, 80, 4590. d) Barreto, A. F. S.; Andrade, C. K. Z. *Tetrahedron* **2018**, 74, 6861.

metanol como solvente (**Esquema 26, A**).⁶⁹ Resultados similares na síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas-3-amino-substituídas foram obtidos por Mert-Balci e colaboradores, empregando montmorilonita como catalisador e tolueno como solvente (**Esquema 26, B**).⁷⁰ Recentemente, vale salientar o trabalho publicado por Santos e colaboradores, em que empregaram o triflato de gadolínio (III) como um catalisador alternativo mais barato em relação ao triflato de escândio (III), obtendo rendimentos de bons a excelentes (**Esquema 27, C**).⁷¹



Esquema 26. GBB-3CR assistida por micro-ondas.

1.4.2 Aplicações de micro-ondas na síntese de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas

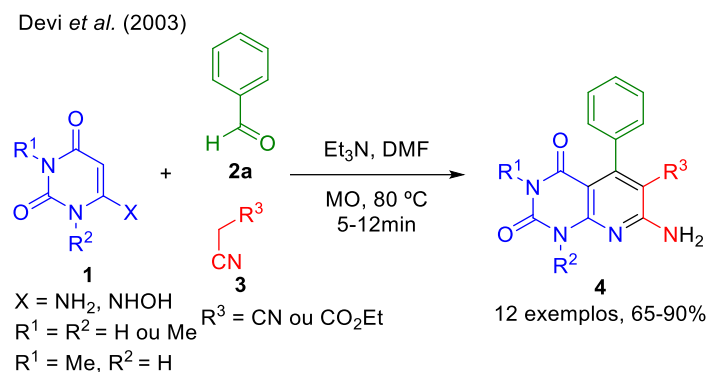
Na literatura, são encontrados poucos exemplos da aplicação da irradiação de MO para a síntese de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas via três componentes de derivados de 6-aminouracila (**1**), aldeídos (**2**) e metileno ativado (**3**). Dentre esses trabalhos, se destacam o trabalho de Devi *et al.* (2003),⁷² fazendo uso de uma reação multicomponente em estado sólido, que ofereceu uma rota simples e eficiente, na ausência ou presença de catalisador, em solvente e sem solvente (**Esquema 27**).

⁶⁹ Ireland, S. M.; Tye, H.; Whittaker, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4369.

⁷⁰ Mert-Balci, F.; Conrad, J.; Beifuss, U. *Arkivoc* **2012**, *2012*, 243.

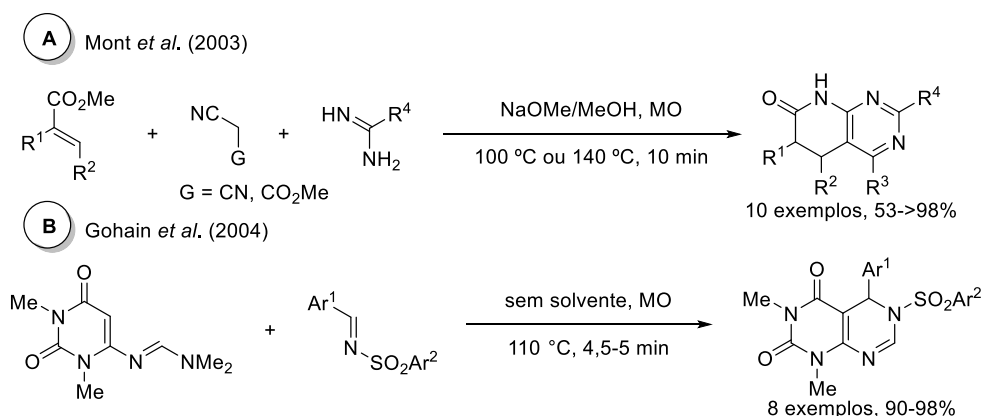
⁷¹ Santos, G. F. D.; Anjos, N. S.; Gibeli, M. M.; Silva, G. A.; Fernandes, P. C. S.; Fiorentino, E. S. C.; Longo, L. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2020**, *31*, 1434.

⁷² Devi, I.; Kumar, B. S. D.; Bhuyan, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8307.



Esquema 27. Síntese de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas via três componentes sob aquecimento de MO.

As outras estratégias relatadas na literatura não envolvem estes reagentes nas MCRs, como a reportada por *Mont et al.* (2003),⁷³ em que foi utilizada a ciclocondensação em *one-pot* de ésteres insaturados, sistemas de amidina e malononitrila (ou cianoacetato de etila) para dar quatro centros de diversidade na estrutura do produto, em condições não tão moderadas de reação, com o uso de metóxido de sódio como base e metanol, um solvente tóxico (**Esquema 28, A**). Logo em seguida, *Gohain et al.* (2003),⁷⁴ publicaram uma reação de cicloadição [4+2] entre os reagentes de 6-[(dimetilamino)metileno]aminouracila com vários substratos deficientes em elétrons para dar o produto sob condições livres de solvente (**Esquema 28, B**).



Esquema 28. Síntese de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas sob aquecimento de MO.

1.5 Química Verde

Atualmente, a importância de se pensar nas gerações futuras para reduzir os impactos da poluição e da depreciação do meio ambiente é de grande interesse da sociedade. Com isso, os princípios da Química Verde (**Figura 15**) passaram a ser de grande relevância e têm sido usados em metodologias de Síntese Orgânica voltadas principalmente para a redução ou eliminação do uso de substâncias perigosas como solventes orgânicos e reagentes tóxicos e geração de resíduos através

⁷³ Mont, N. U.; Teixidó, J.; Borrell, J. I.; Kappe, C. O. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5385.

⁷⁴ Gohain, M.; Prajapati, D.; Gogoi, B. J.; Sandhu, J. S. *Synlett* **2004**, 1179.

de economia atômica na formação de produtos puros, isto é, a busca por abordagens eficientes e limpas.⁷⁵

Princípios da Química Verde

- ☞ Prevenção de resíduos
- ☞ Síntese química menos perigosa
- ☞ Solventes e auxiliares mais seguros
- ☞ Uso de matéria-prima renovável
- ☞ Catálise
- ☞ Prevenção de poluição em tempo real
- ☞ Economia de átomo
- ☞ Projetar produtos químicos mais seguros
- ☞ Planejar eficiência energética
- ☞ Redução de derivados
- ☞ Planejamento de degradação
- ☞ Química mais segura para prevenção de acidentes



Figura 15. Princípios da Química Verde.

Um das métricas verdes usadas para verificar a eficiência de uma reação são o fator ambiental E (do inglês, *Environmental*) e a economia atômica EA .⁷⁶ O fator E foi criado em 1992 por Sheldon,⁷⁷ e é usado para observar os impactos da produção de resíduos nas indústrias que envolvem processos químicos. É calculado dividindo a massa total dos resíduos pela massa do produto obtido, expressa em kg/kg (**Equação 1**). O valor ideal de E em um processo é zero, visto que tem impacto zero no meio ambiente devido à ausência de geração de resíduos.

$$\text{fator } E \text{ (kg/kg)} = \frac{\text{massa de resíduo total}}{\text{massa de produto}}$$

Equação 1. Cálculo de fator E .

A métrica de economia atômica EA foi postulada por Trost⁷⁸ e Sheldon⁷⁴ na década de 1990. A EA descreve a porcentagem de átomos do reagente incorporados no produto, considerando a equação estequiométrica, excluindo o rendimento da reação ou outros materiais usados sem ser os reagentes, como os solventes utilizados na reação. É calculado dividindo a massa molecular do produto desejado pela soma das massas moleculares dos reagentes (**Equação 2**). O valor ideal para EA é 100%, valor que demonstra total economia atômica para a síntese de uma molécula desejada.⁷⁹

⁷⁵ a) Anastas, P. T.; Warner, J. C. In *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York; **1998**; p. 30. b) Li, C.-J.; Anastas, P. T. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1413.

⁷⁶ Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2017**, *19*, 18.

⁷⁷ Sheldon, R. A. *Chem. Ind.* **1992**, *23*, 903.

⁷⁸ Trost, B. *Science*. **1991**, *254*, 1471.

⁷⁹ Merat, L. M. O. C.; San Gil, R. A. da S. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 779.

$$EA \text{ (kg/kg)} = \frac{\text{massa molecular do produto desejado}}{\sum \text{massas moleculares dos reagentes}} \times 100\%$$

Equação 2. Cálculo de economia atômica EA.

As reações multicomponentes fornecem ferramentas que almejam seguir com esses princípios,⁸⁰ entre as quais estão as reações sem catalisador/aditivos e sem solvente, que são benignas e ecologicamente corretas.⁸¹

Um guia útil para a seleção rápida de um solvente, a fim de se verificar qual solvente apresenta os critérios de segurança, saúde e meio ambiente é o CHEM21, permitindo assim, uma classificação em quatro categorias dos solventes clássicos e menos clássicos: recomendado, problemático, perigoso e altamente perigoso (**Figura 16**).⁸² Nota-se que alguns dos solventes comumente utilizados nos laboratórios de química orgânica, como acetonitrila, dimetilsulfóxido, tetraidrofurano, diclorometano, hexano e dietil éter, são por exemplo, classificados como problemáticos a altamente perigosos. Faz-se necessário, assim, a troca destes solventes por reagentes menos perigosos e principalmente, sustentáveis.

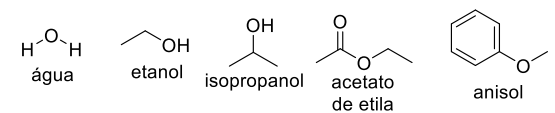
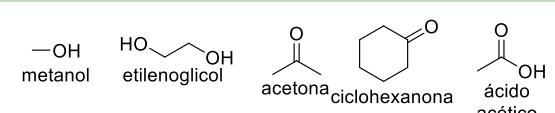
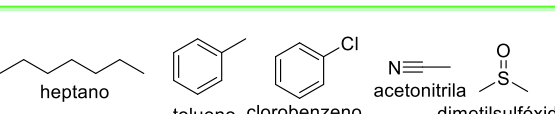
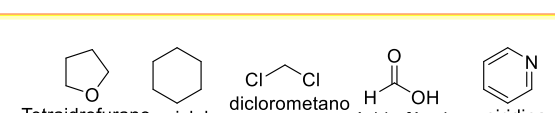
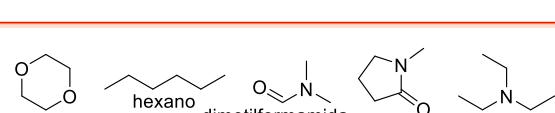
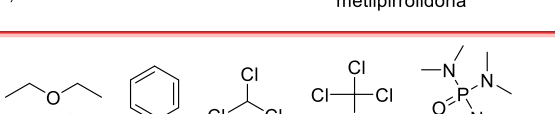
Recomendado	 água etanol isopropanol acetato de etila anisol
Recomendado ou problemático?	 metanol etilenoglicol acetona ciclohexanona ácido acético
Problemático	 heptano tolueno clorobenzeno acetonitrila dimetilsulfóxido
Problemático e perigoso?	 Tetraidrofurano ciclohexano diclorometano ácido fórmico piridina
Perigoso	 1,4-dioxano hexano dimetilformamida metilpirrolidona trietilamina
Altamente perigoso	 dietil éter benzeno clorofórmio tetraclorometano hexametilsforamida

Figura 16. Resultados da pesquisa inicial de guias de solventes disponíveis publicamente, adaptado *ref.* 82.

⁸⁰ Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958.

⁸¹ Gawande, M. B.; Bonifácio, V. D. B.; Luque, R.; Branco, P. S.; Varma, R. S. *ChemSusChem* **2014**, *7*, 24.

⁸² Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J. *Green Chem.*, **2016**, *18*, 1, 288.

Deste modo, o uso de glicerol como um emergente solvente verde foi relatado devido às suas propriedades de ser atóxico, barato, de grande disponibilidade, não corrosivo, não volátil, reutilizável, biodegradável, não inflamável, e tem a vantagem de dissolver muitos compostos orgânicos decorrentes das fortes ligações de hidrogênio disponíveis em sua estrutura (**Figura 17**).⁸³ Assim, o glicerol já foi relatado como solvente em várias reações, como cicloadição,⁸⁴ Strecker,⁸⁵ Petasis borono-Mannich,⁸⁶ Biginelli e Hantzsch,⁸⁷ etc.⁸⁸

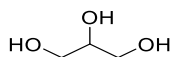
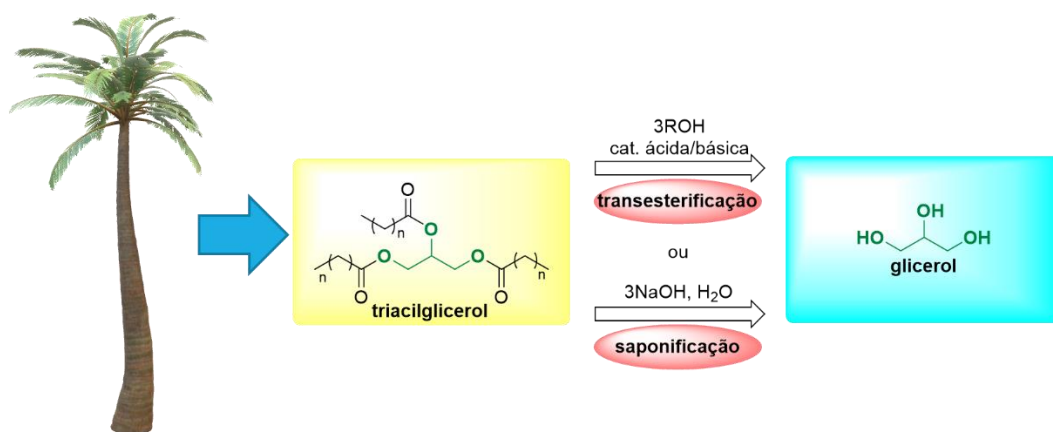


Figura 17. Estrutura do solvente glicerol.

1.5.1 Glicerol: um emergente solvente verde

O glicerol é um líquido incolor, inodoro, higroscópico, viscoso e com sabor doce. É encontrado em fontes vegetais (óleos de soja ou palma, por exemplo) e gorduras de animais, na forma de triglicérides, ésteres de glicerol com os ácidos carboxílicos de ácidos graxos. Os ésteres graxos são um importante intermediário no metabolismo dos organismos vivos. A obtenção natural deste composto pode ocorrer por meio de reações de transesterificação e saponificação a partir destes ésteres (**Esquema 29**). Por exemplo, na produção de biodiesel a partir de gorduras, o glicerol é um subproduto ou em menor escala pela fermentação de açúcar ou hidrogenação de carboidratos.⁸⁹



Esquema 29. Produção de glicerol a partir de uma fonte vegetal.

⁸³ **a)** Gu, Y.; Jérôme, F. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1127. **b)** Gu, Y. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2091. **c)** García, J. I.; García-Marín, H.; Pires, E. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1007.

⁸⁴ Vidal, C.; García-Álvarez, J. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3515.

⁸⁵ Ghogare, R.; Rajeshwari, K.; Narsaiah, A. *Lett. Org. Chem.* **2014**, *11*, 688.

⁸⁶ Rosholm, T.; Gois, P. M. P.; Franzen, R.; Candeias, N. R. *ChemistryOpen* **2015**, *4*, 39.

⁸⁷ Seyedí, N. *Transit. Met. Chem.* **2013**, *38*, 93.

⁸⁸ **a)** Tan, J. N.; Li, M.; Gu, Y. *Green Chem.* **2010**, *12*, 908. **b)** Vivekanand, T.; Vinoth, P.; Agieshkumar, B.; Sampath, N.; Sudalai, A.; Menéndez, J. C.; Sridharan, V. *Green Chem.* **2015**, *17*, 3415. **c)** Nemati, F.; Hosseini, M. M.; Kiani, H. *J. Saudi Chem. Soc.* **2016**, *20*, S503. **d)** Mahire, V. N.; Patel, V. E.; Mahulikar, P. P. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 1847. **e)** Nazeef, M.; Saquib, M.; Tiwari, S. K.; Yadav, V.; Ansari, S.; Sagir, H.; Hussain, M. K.; Siddiqui, I. R. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 14447.

⁸⁹ Christoph, R.; Schmidt, B.; Steinberner, U.; Dilla, W.; Karinen, R. Glycerol. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2006**.

O glicerol, por conter três grupos hidroxilas em sua estrutura, tem propriedades de solubilidade semelhantes às da água e de álcoois alifáticos. Logo, é miscível com água, metanol, etanol, fenol, glicol, aminas e compostos heterocíclicos com um átomo de nitrogênio no anel, e sua miscibilidade é reduzida em acetona, éter dietílico e dioxano. No entanto, sua solubilidade é afetada em hidrocarbonetos, óleos graxos, álcoois alifáticos de cadeia longa e solventes halogenados. O glicerol solubiliza bem sólidos orgânicos e inorgânicos. Algumas propriedades físicas do glicerol estão resumidas na **Tabela 2**.

Tabela 2 . Algumas propriedades físicas do glicerol, adaptado *ref.* 89.

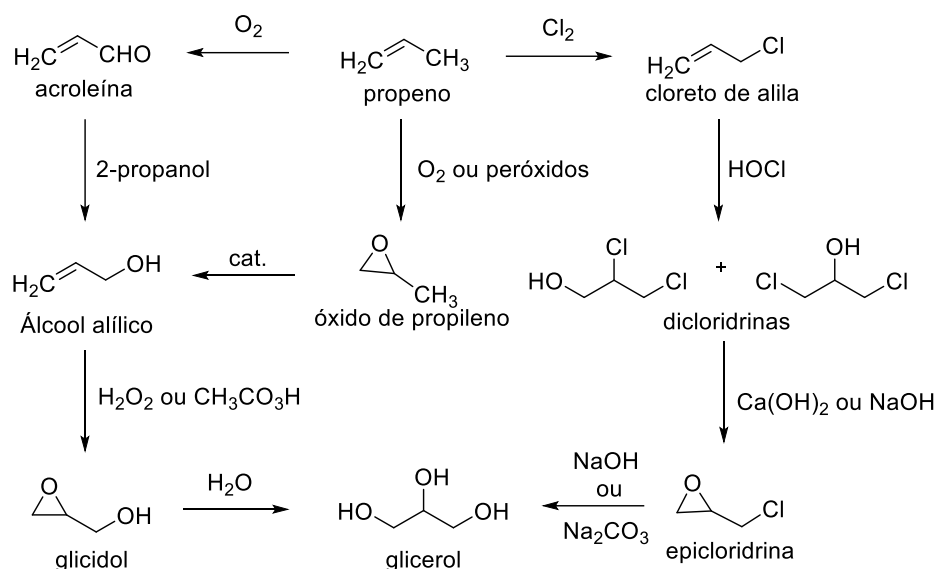
Massa molecular	92,09 g/mol
Ponto de fusão	18,0 °C
Ponto de ebulição	290,0 °C (101,3 kPa)
Densidade	1,261 g/mL (20 °C)
Viscosidade dinâmica	1,410 Pa.s (20 °C)
Calor de formação	669 kJ/mol
Calor de combustão	1662 kJ/mol
Condutividade elétrica específica	0,1 mS/cm (20 °C)
Constante dielétrica relativa	42,48 (25 °C)
Solubilidade de NaCl (99,5% glicerol)	7,22 g/100 g (25 °C) 7,31 g/100 g (90 °C)
Solubilidade de CO ₂ (99,26 % glicerol)	43,8 vol % (15 °C)

A síntese de glicerol a partir de produtos não naturais é descrita por meio de três processos: cloreto de alila, acroleína e óxido de propileno (**Esquema 30**). A produção decorrente do cloreto de alila ocorre a partir da cloração do propeno a cloreto de alila, seguida de sua oxidação com hipoclorito para dicloridrina, com posterior conversão em epicloridrina e formação do epóxido com hidróxido de cálcio ou sódio. Por fim, com a hidrólise básica deste intermediário, o glicerol é obtido.⁹⁰ A síntese a partir da acroleína não necessita de uma reação de cloração. A acroleína é formada pela reação de oxidação do propeno, que em seguida é reduzida ao álcool alílico. A epoxidação deste álcool com peróxido de hidrogênio resulta no glicidol, que é hidrolisado para obtenção do glicerol.⁹¹ Outro processo que dispensa o uso de cloro é a síntese de glicerol pelo óxido de propileno, o qual é obtido pela epoxidação do propeno, que se isomeriza para o álcool alílico, seguida de uma nova reação de epoxidação com o ácido peracético, formando o glicidol, que é hidrolisado.⁹²

⁹⁰ **a)** Shell Dev. Co., US 2 605 293 (F. T. Tymstra); **b)** Shell Dev. Co., US 2 810 768 (K. B. Cofer); **c)** Pittsburgh Plate Glass Co., GB 926 804 (W. B. Graybill, H. J. Vogt, D. E. Wiley).

⁹¹ Shell Dev. Co., US 2 779 801 (H. D. V. Finch, A. D. Benedictis).

⁹² Progil S. A., FR 1 271 563 (A. Thizy, M. E. Degeorges, E. Charles).



Esquema 30. Rotas para a síntese de glicerol a partir de propeno, adaptado *ref.* 89.

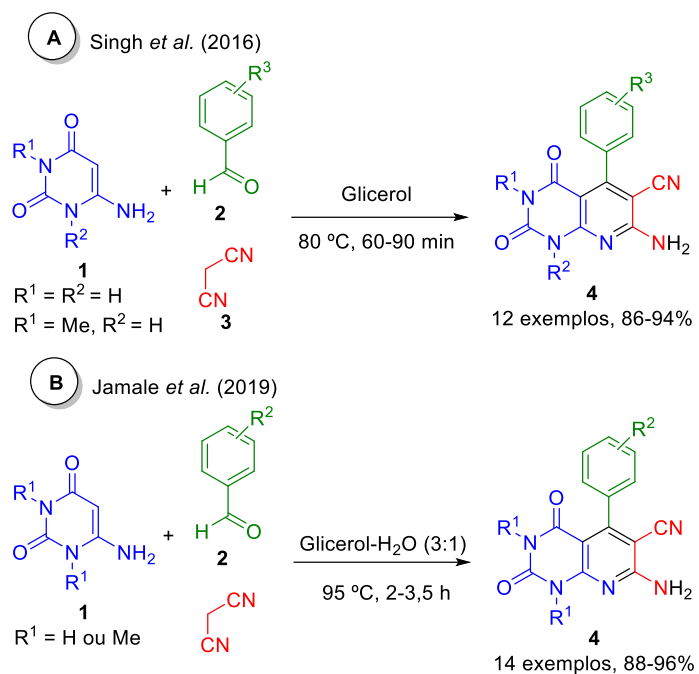
O glicerol e seus derivados são usados em uma grande variedade de aplicações devido às suas propriedades químicas e físicas, como alta solubilidade e higroscopicidade, além de ser incolor, não ter odor, ser atóxico, e biodegradável. As suas principais aplicações são nas indústrias de alimentos, bebidas, xaropes, extratos aromatizantes, cosméticos, produtos de higiene, farmacêutica e automotiva, dadas suas propriedades plastificantes, antioxidantes, lubrificantes, condicionantes, pulverizantes, emulsificantes, conservantes, umidificantes e hidratantes.^{89,93}

O uso de glicerol como uma abordagem ambientalmente amigável sem catalisador na síntese de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidina por condensação *one-pot* de três componentes de aldeído aromático, malononitrila e 6-aminouracila ou 6-amino-1,3-dimetiluracila foi relatado por Singh *et al.* (2016)⁹⁴ e Jamale *et al.* (2019).⁹⁵ Em geral, excelentes resultados de rendimentos e abordagens limpas e simples foram obtidos com o uso deste solvente (**Esquema 31**). Todavia, o uso de glicerol em micro-ondas para esta reação ainda não havia sido relatado.

⁹³ **a)** Steinbrenner, U.; Preuss, W. *Fat Sci. Technol.* **1987**, *89*, 297. **b)** Jungermann, E.; Sonntag, N. O. V. *Glycerine: A Key Cosmetic Ingredient*, Marcel Dekker Inc., New York **1991**.

⁹⁴ Singh, S.; Saquib, M.; Singh, M.; Tiwari, J.; Tufail, F.; Singh, J.; Singh, J. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 63.

⁹⁵ Jamale, D. K.; Gurame, V. M.; Valekar, N. J.; Hangirgekar, S. P.; Kolekar, G. B.; Anbhule, P. V. *Macromol. Symp.* **2019**, *387*, 1.



Esquema 31. Síntese de pirido[2,3-*d*]pirimidinas em glicerol.

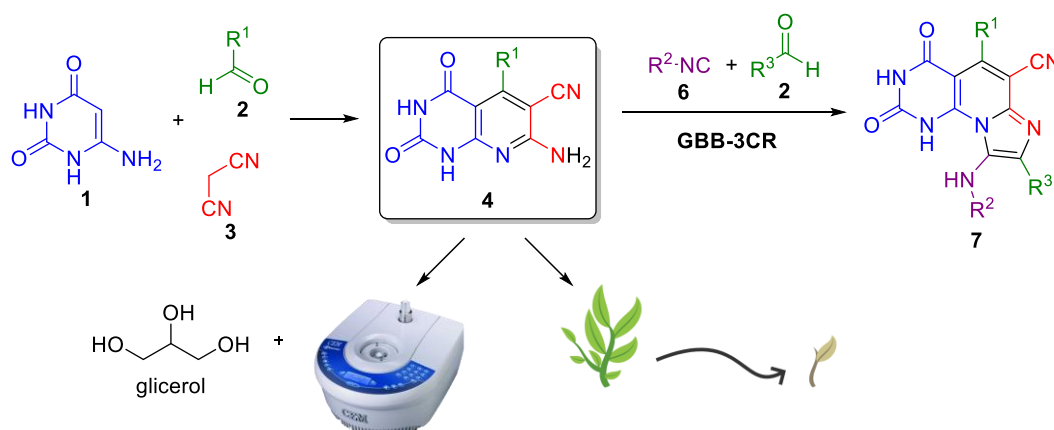
2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

- Síntese de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas via reações multicomponentes por uma abordagem mais verde em glicerol sob aquecimento de micro-ondas.

2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar um acervo de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas (**4**) via condensação *one-pot* entre 6-aminouracila (**1**), aldeídos aromáticos (**2**) e malononitrila (**3**);
- Estudo metodológico da síntese de (**4**) em glicerol sob aquecimento de micro-ondas;
- Verificar a fitotoxicidade dos derivados de (**4**) em bioensaios de coleóptilo e sementes;
- Empregar o grupo de 2-aminopiridina dos derivados de (**4**) em reações multicomponentes de Groebke-Blackburn-Bienaymé GBB-3CR com um aldeído (**2**) e um isocianeto (**6**), gerando compostos heterobíclicos inéditos (**7**).

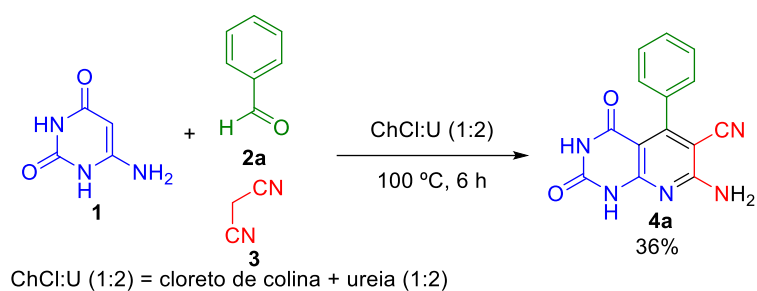


Esquema 32. Propostas de reações a serem desenvolvidas com os derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas para a síntese de heterociclos inéditos.

3. Resultados e discussão

3.1 Síntese de pirido[2,3-*d*]pirimidinas empregando o DES de ChCl:U (1:2)

Inicialmente, como o foco do nosso projeto era o emprego das estruturas de pirido[2,3-*d*]pirimidinas em uma reação do tipo GBB-3CR, foram utilizadas as metodologias já relatadas na literatura. A primeira testada foi a reportada por Aryan *et al.* (2019),⁵² em que os reagentes (1), (2a) e (3) foram postos para reagir em um DES de cloreto de colina:ureia ChCl:U (1:2) a 100 °C, durante 6 horas (**Esquema 33**), na qual, se obteve um baixo rendimento de 36% para o produto (4a).



Esquema 33. Síntese *one-pot* de (4a) em DES de ChCl:U (1:2).

Para verificar a formação do produto (4a), foi feito um espectro de RMN de ¹H (**Figura 18**), que está de acordo com o esperado.⁵² Dentre os sinais que confirmam a estrutura de (4a) estão os sinais largos acima de 10 ppm, referentes aos hidrogênios dos grupos que contêm N-H; o sinal largo em 7,84 ppm referente aos hidrogênios do grupo amina NH₂; e os multipletos em 7,23-7,41 ppm, pertencentes aos hidrogênios do anel aromático. Apesar disso, sinais referentes ao material de partida (1) estão presente em uma quantidade razoável no espectro, atestado pela presença dos sinais em 4,42, 6,25 e 10,39 ppm, referentes aos hidrogênios H_{C=C}, grupo amina NH₂ e NH, respectivamente. Além disso, foi observado um sinal intenso em 3,09 ppm, relativo aos grupos metila do DES existente na amostra. Isso demonstra que a reação foi incompleta e a etapa de purificação por meio de uma recristalização com uma mistura de EtOH:H₂O (1:1) não foi adequada.

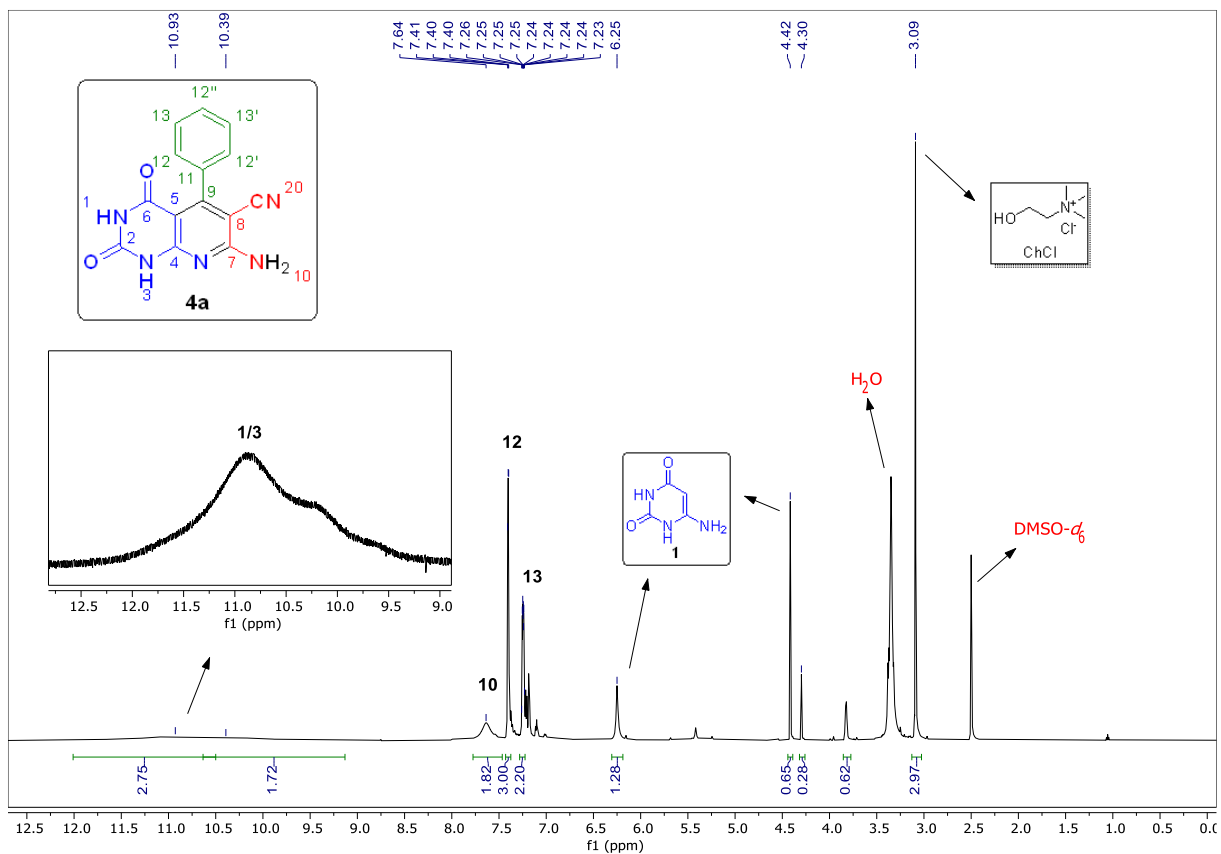


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para a síntese *one-pot* de (**4a**) em DES de ChCl:U (1:2).

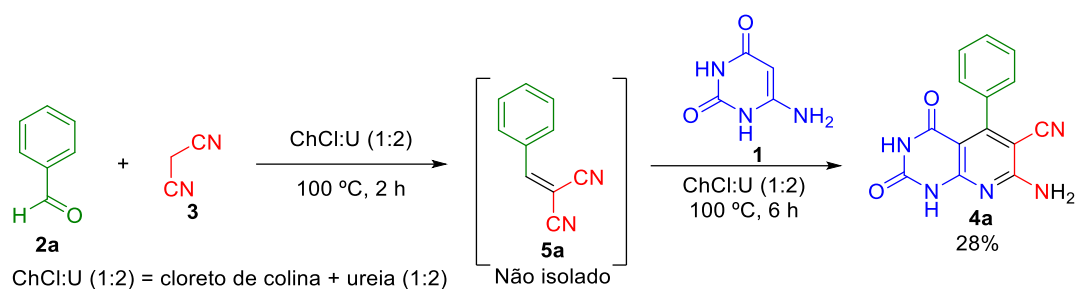
A provável causa para a presença de grande quantidade do material de partida (**1**) no produto bruto da reação acima pode ser decorrente da formação de um sólido (**Figura 19**) que se forma rapidamente quando ocorre a adição dos três reagentes ao DES, dificultando assim, que o agitador magnético pudesse homogeneizar o meio reacional.



Figura 19. Formação de um sólido com adição dos três reagentes ao DES.

Com o objetivo de tentar solucionar esse impasse, algumas modificações foram feitas na metodologia acima. Em uma primeira modificação (**Esquema 34**), no início foram adicionados os reagentes (**2**) e (**3**) ao DES, para que ocorresse a formação do aduto de condensação de Knoevenagel (**5a**), a 100 °C, durante 2 horas. Em seguida, com a confirmação do consumo destes reagentes por

CCD, o reagente (**1**) foi adicionado ao meio reacional. O espectro de RMN de ^1H (**Figura 20**) mostrou a formação do produto (**4a**) em um alto grau de pureza, com ausência dos sinais referentes ao reagente (**1**) e do solvente de cloreto de colina (**Tabela 3**). No entanto, foi observado um baixo rendimento de apenas 28%.



Esquema 34. Síntese de (**4a**) em DES de ChCl:U (1:2) modificada.

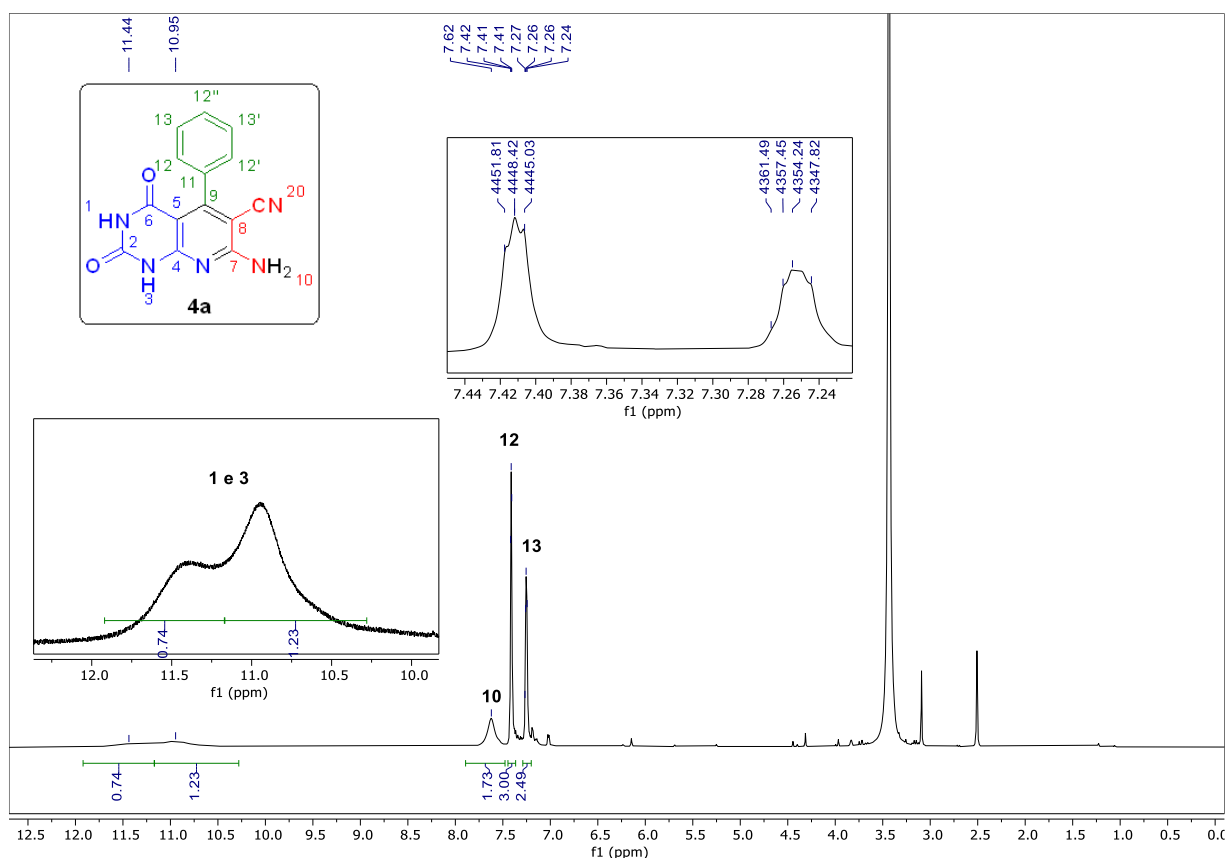
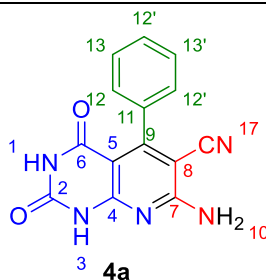
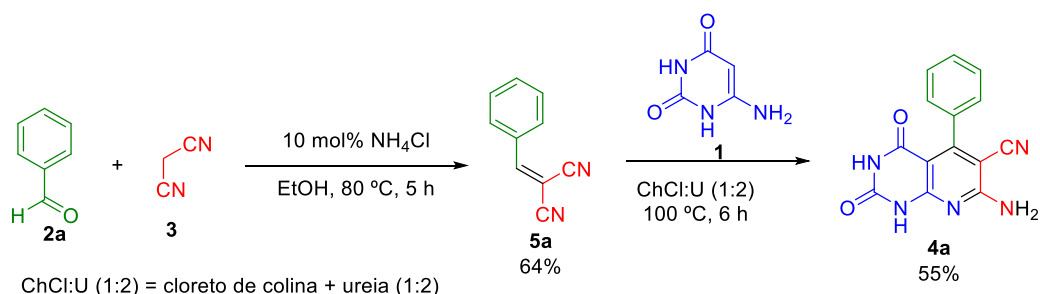


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) para a síntese de (**4a**) em DES de ChCl:U (1:2) modificada.

Tabela 3. Atribuição dos sinais observados nos espectros de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) para o composto (**4a**).

Núcleo	^1H δ (ppm), mult, J (Hz), n° de H	Atribuição
1 ou 3	11,44, s, 1H	NH
1 ou 3	10,95, s, 1H	NH
10	7,82, s, 2H	NH ₂
12	7,51–7,34, m, 3H	Har <i>orto</i> e <i>para</i>
13	7,27-7,25, m, 2H	Har <i>meta</i>

De forma a melhorar o rendimento da reação anterior, foi empregado um procedimento de reação de adição de tipo Michael, seguida de ciclização (**Esquema 35**). O composto acceptor de Michael (**5a**) foi sintetizado por meio da estratégia reportada por Tasqeeruddin *et al.*,⁹⁶ em que os reagentes (**2a**) e (**3**) foram colocados para reagir com NH_4Cl como catalisador em etanol sob refluxo, durante 5 horas, para obter o produto desejado com um bom rendimento de 64%. Em seguida, o produto (**5a**) foi aplicado numa reação de adição de tipo Michael com o reagente (**1**) em DES de ChCl:U (1:2) a 100 °C durante 6 horas, para dar o produto bruto (**4a**) em um moderado rendimento de 55%. Os resultados obtidos com base no espectro de RMN de ^1H (**Figura 21**), demonstraram que houve um maior rendimento para o produto puro. No entanto, novamente foi observada a presença de cloreto de colina.



Esquema 35. Síntese do aduto de Knoevenagel (**5a**) catalisada por NH_4Cl em etanol sob refluxo, seguida da reação de adição de tipo Michael com (**1**) em DES de ChCl:U (1:2).

⁹⁶ Tasqeeruddin, S.; Asiri, Y. I.; Lam, M. M. A. *Asian J. Chem.* **2020**, *32*, 3024.

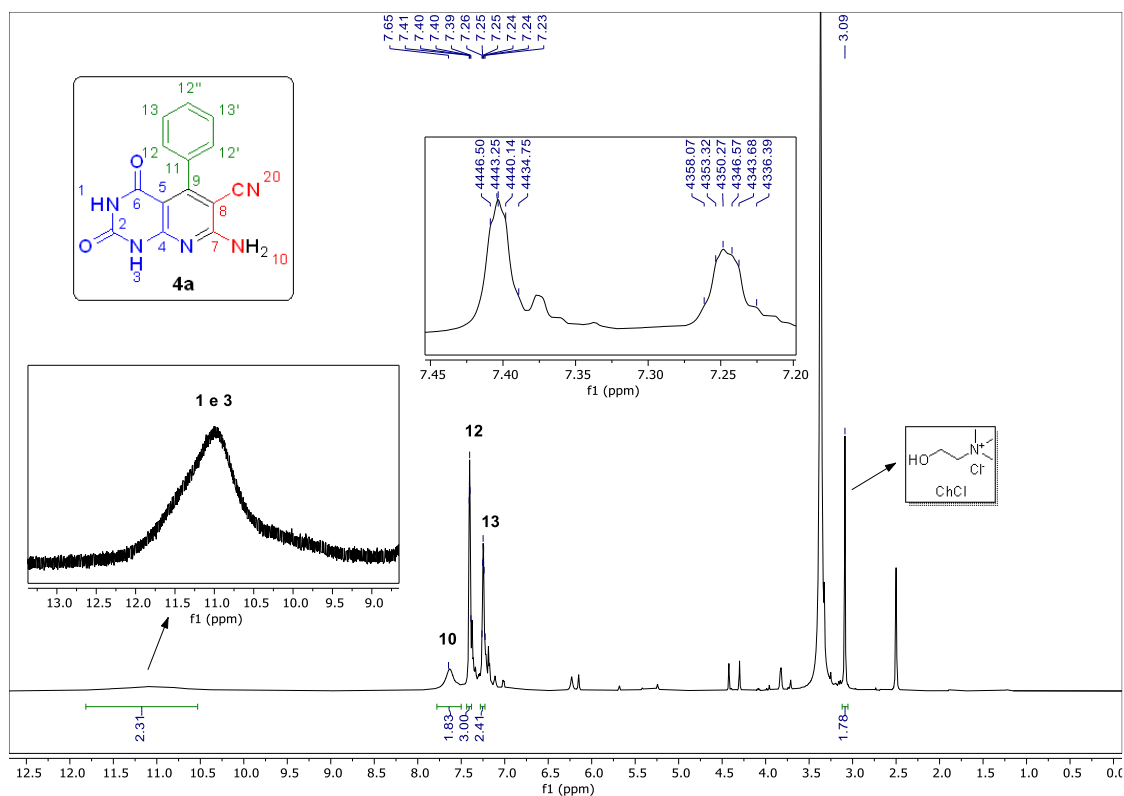
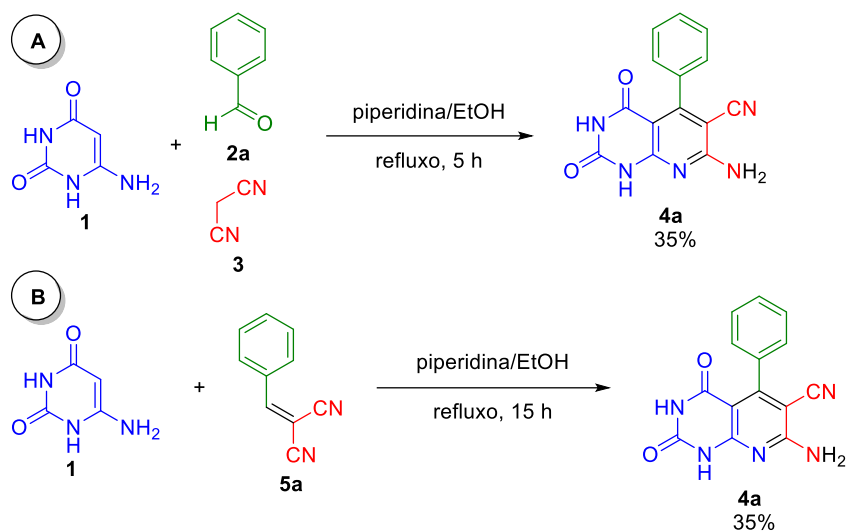


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para a síntese de (**4a**) via reação de adição de Michael entre (**1**) e (**5a**) em DES de ChCl : U (1:2).

3.2 Síntese de pirido[2,3-*d*]pirimidinas em etanol sob refluxo

Como não foram alcançados os resultados esperados via o uso de DES, então, foram feitas tentativas com o emprego de etanol sob refluxo no meio reacional. A metodologia utilizada foi baseada em Geies (1999),⁵⁴ e Nasr e Gineinah (2002),⁵⁵ em que os reagentes (**1**), (**2a**) e (**3**), foram postos para reagir com algumas gotas de piperidina em etanol sob refluxo durante 5 h, obtendo um rendimento de 35% para o produto (**Esquema 36.A**).

O espectro de RMN de ^1H (**Figura 22**), exibiu os sinais esperados para o produto desejado, mas houve a presença de sinais em 4,47, 6,27 e 10,66 ppm, referentes aos hidrogênios do reagente (**1**). Além disso, foram observados no espectro sinais advindos do reagente (**2a**), corroborando assim que a reação foi incompleta. Novamente, foi feita uma tentativa de reação de adição de tipo Michael com o aceptor de Michael de (**5a**) com o reagente (**1**) (**Esquema 36.B**) durante a noite. O espectro de RMN de ^1H , mostrou resultados similares aos que foram vistos pela metodologia *one-pot*.



Esquema 36. A) Síntese de (**4a**) via reação *one-pot* em etanol sob refluxo. **B)** Síntese de (**4a**) via reação de adição de tipo Michael entre (**1**) e (**5a**) em etanol sob refluxo.

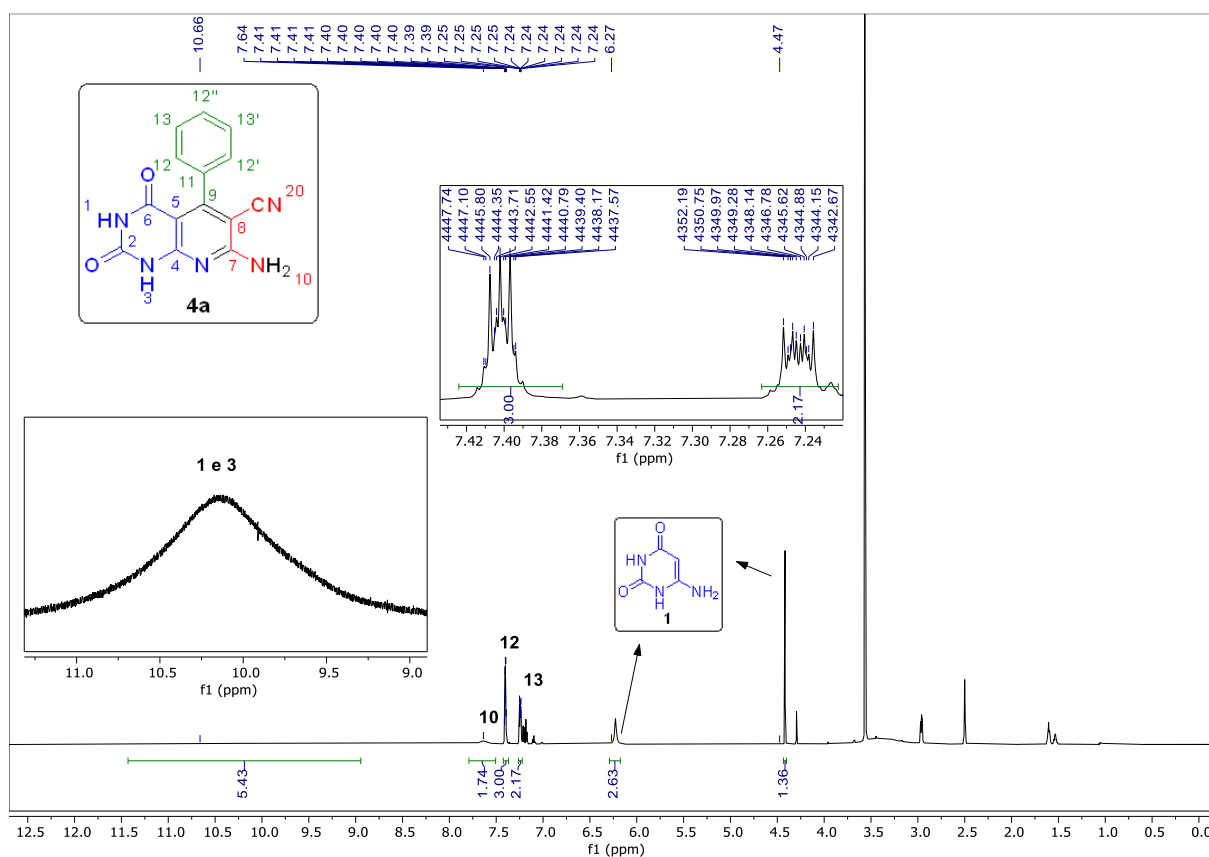


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para a síntese de (**4a**) via reação *one-pot* em etanol sob refluxo.

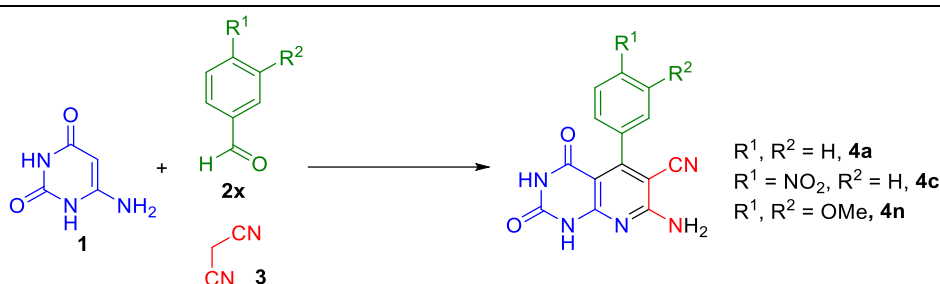
As metodologias citadas acima tiveram como maior problema a predominância do reagente de 6-aminouracila (**1**) presente nos espectros de RMN de ^1H , causando reações incompletas. Uma provável causa para esse problema pode ser a baixa solubilidade deste reagente nos solventes

empregados, tornando assim a etapa de adição de Michael difícil de acontecer. Como solução, o uso do solvente de glicerol para a reação multicomponente se tornou atrativa.

3.3 Síntese de pirido[2,3-*d*]pirimidinas em glicerol

O primeiro método em glicerol empregado como teste foi o reportado por *Singh et al.* (2016),⁹⁴ em que os reagentes (2) e (3) foram postos para reagir em glicerol a 80 °C durante 1 hora, até a formação do aduto de Knoevenagel (5), confirmada por CCD. Em seguida, se adicionou o reagente (1), e a mistura reacional foi mantida por mais 80-90 min (Tabela 4). Para a síntese do produto (4a), os materiais de partida, o aduto de Knoevenagel e um produto de adição nucleofílica entre 6-aminouracila ao benzaldeído (8a) foram observados pela análise de RMN de ¹H. O emprego de aldeído contendo o grupo retirador de elétrons nitro (2c), houve a formação do produto desejado em um baixo rendimento de 47%. Todavia, foram constatados somente os sinais do intermediário (5n) em um ótimo rendimento de 91% com o emprego do aldeído (2n). O uso da metodologia reportada por *Jamale et al.* (2019),⁹⁵ demonstrou um moderado rendimento bruto para a formação do produto (4c) contaminado com 6-aminouracila.

Tabela 4. Avaliação da reprodutibilidade dos procedimentos relatados para a síntese de pirido[2,3-*d*]pirimidinas em Glicerol.



Entrada	Condições reacionais	Produto esperado	Rendimento obtido(%) ^a	Rendimento reportado(%) ^{b,c}
1	glicerol, ar 80 °C, 90 min	4a	-	94 [94]
2	glicerol, ar 80 °C, 80 min	4c	47	94 [94]
3	glicerol, ar 80 °C, 90 min	4n	-	86 [94]
4	gli:H ₂ O (3:1) 95 °C, 2,5 h	4c	52	94 [95]

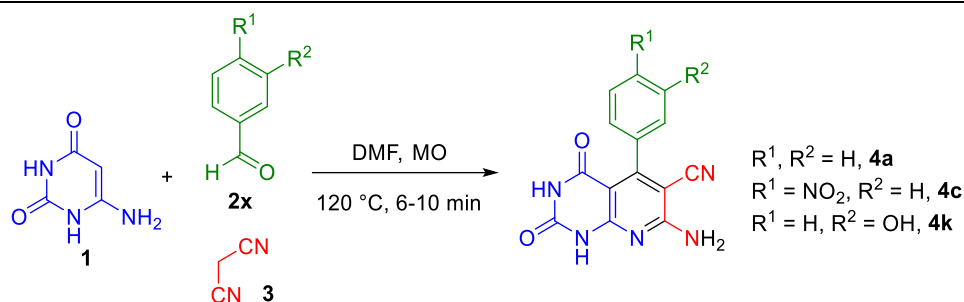
^a Reações incompletas por ¹H RMN. Todas as reações foram realizadas em triplicata. ^b Produto purificado (rendimento médio). ^c As referências originais estão entre colchetes.

3.4 Síntese de pirido[2,3-*d*]pirimidinas assistida por micro-ondas

Com a disposição de um reator de micro-ondas, no início foi seguido o procedimento de Abdolmohammadi e Balalaie (2012),⁴⁹ em que os materiais de partida (1), (2) e (3) em DMF foram postos para reagir num vial e colocados num reator de micro-ondas, submetido a aquecimento de 120 °C, durante 6-10 minutos (Tabela 5). Entretanto, apenas os materiais de partida, o aduto de

Knoevenagel e um produto de adição nucleofílica entre 6-aminouracila ao aldeído (**8**) foram observados pela análise de RMN de ^1H na síntese dos produtos (**4a**) e (**4k**), somente com o uso do aldeído (**2c**) foi obtido um bom rendimento de 75% para o produto esperado (**4d**).

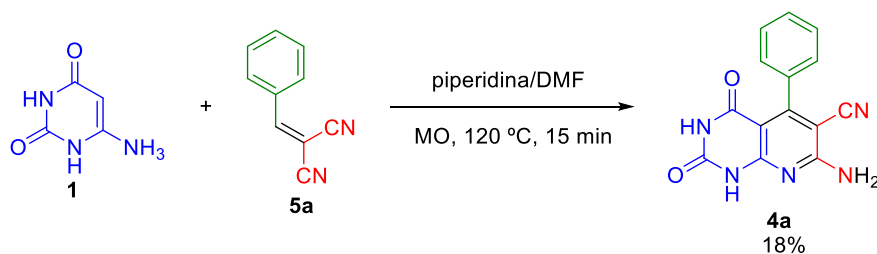
Tabela 5. Avaliação da reprodutibilidade dos procedimentos relatados para a síntese de pirido[2,3-*d*]pirimidinas em DMF sob aquecimento em micro-ondas.



Entrada	Tempo (min)	Produto esperado	Rendimento obtido(%)	Rendimento reportado(%) ^{b,c}
1	10	4a	-	91 [49]
2	10	4c	75	93 [49]
3	6	4k	-	93 [49]

^a Reações verificadas por ^1H RMN. Todas as reações foram realizadas em triplicata. ^b Produto purificado (rendimento médio). ^c A referência original está entre colchetes.

Como havia disponível o reagente (**5a**), foi feita uma modificação na metodologia acima, na qual foi utilizado este aceptor de Michael com (**1**) em DMF e algumas gotas de piperidina, e postos para reagir no reator de micro-ondas, a 120 °C, durante 15 minutos (**Esquema 37**). Nesta modificação, houve uma melhora na formação do produto (**4a**), conforme análise do espectro de RMN de ^1H (**Figura 23**).



Esquema 37. Síntese de (**4a**) via reação de adição de Michael entre (**1**) e (**5a**), em piperidina/DMF, sob aquecimento de MO.

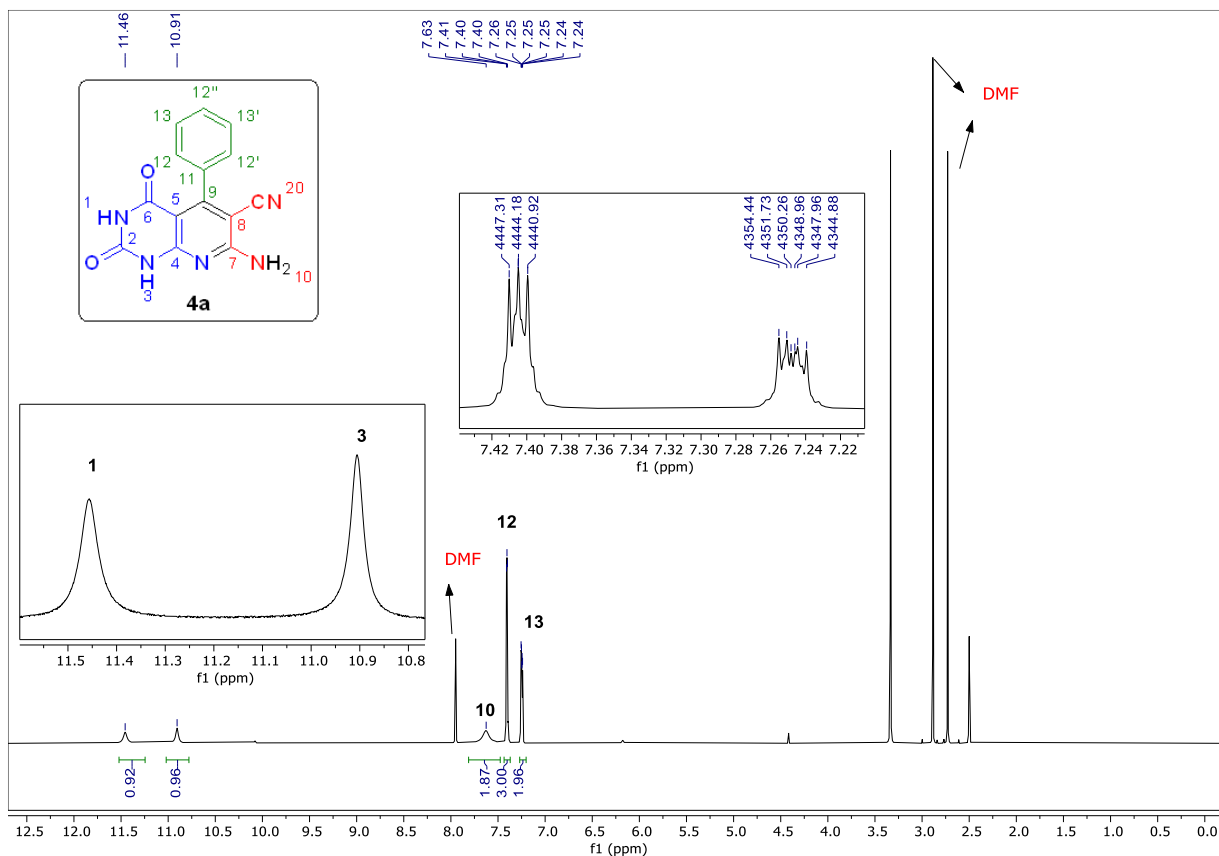
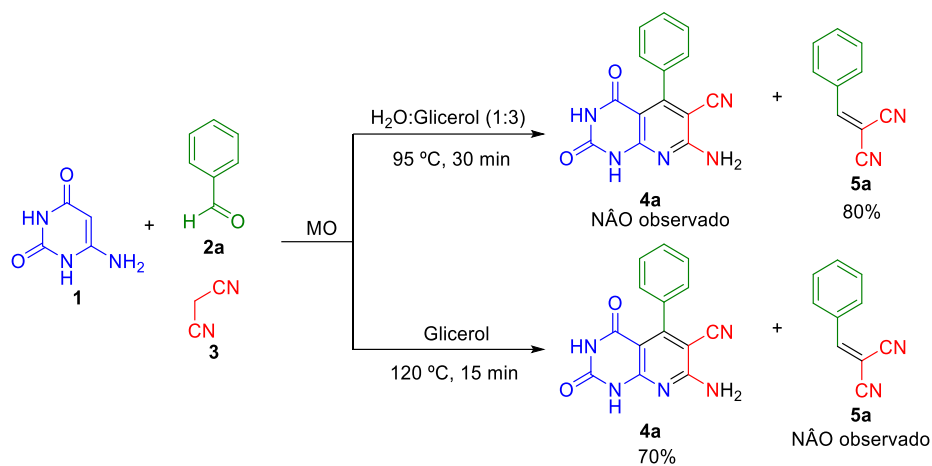


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para a síntese de (**4a**) via reação de adição de Michael entre (**1**) e (**5a**), em piperidina/DMF, sob aquecimento de MO.

Como o glicerol é relatado como um ótimo solvente para reações assistidas por micro-ondas, dada sua alta constante dielétrica e alto ponto de ebulição (**Tabela 2**), foram feitas tentativas de reações dos esquemas citados anteriormente, em um reator de micro-ondas (**Esquema 38**). Os resultados obtidos foram divergentes em comparação às metodologias térmicas (**Figuras 24 e 25**), observando-se com o uso de uma mistura de H_2O :glicerol (1:3) unicamente a geração de (**5a**) contaminado com aldeído (**2a**), diferentemente com o emprego de somente glicerol na mistura reacional, na qual formou unicamente o composto desejado (**4a**) com um bom rendimento de 70%.



Esquema 38. Síntese de (**4a**) em glicerol sob aquecimento de MO.

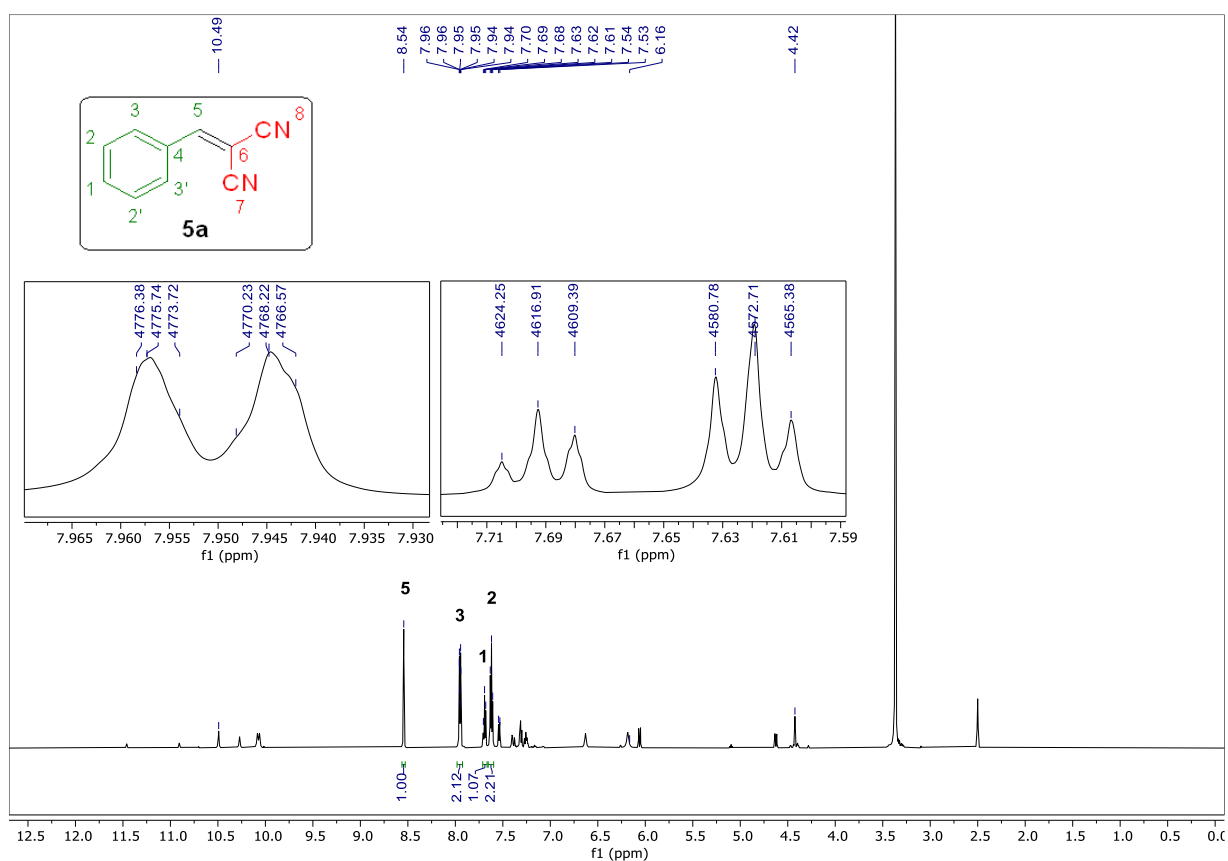


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para a síntese de (**4a**) via reação *one-pot*, em $\text{H}_2\text{O}:\text{glicerol}$ (1:3), sob aquecimento de MO.

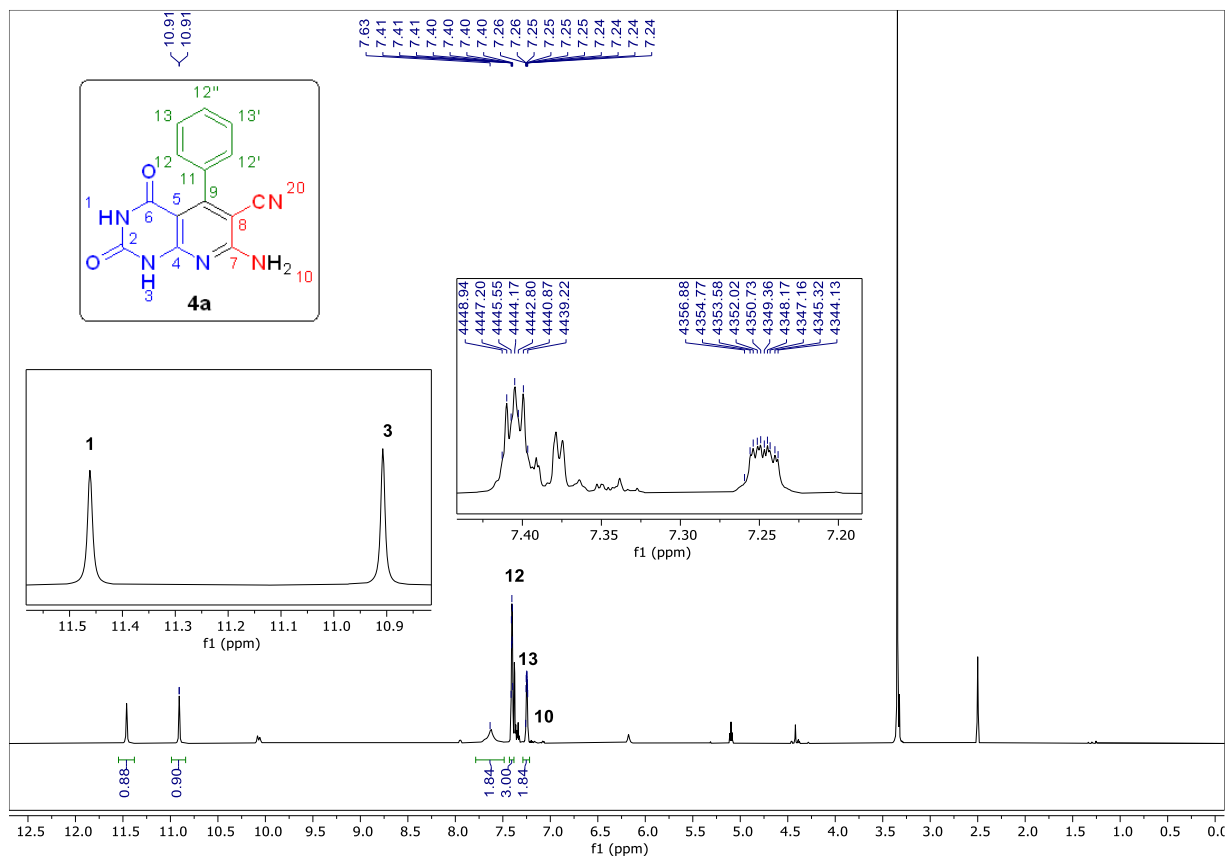


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para a síntese de (**4a**) via reação *one-pot*, em glicerol, sob aquecimento de MO.

Com o intuito de encontrar alguma metodologia já relatada na literatura sobre o uso de glicerol como solvente sob aquecimento de micro-ondas para a síntese de pirido[2,3-*d*]pirimidinas, foi feita uma pesquisa na plataforma *Web of Science* (Clarivate Analytics), com as palavras chaves: *pyrido*, *microwave* e *glycerol*, e não foi encontrado nenhum artigo relacionado. Portanto, essa nova metodologia foi otimizada e aplicada para uma série de aldeídos aromáticos.

3.5 Síntese de pirido[2,3-*d*]pirimidinas em glicerol sob aquecimento de micro-ondas

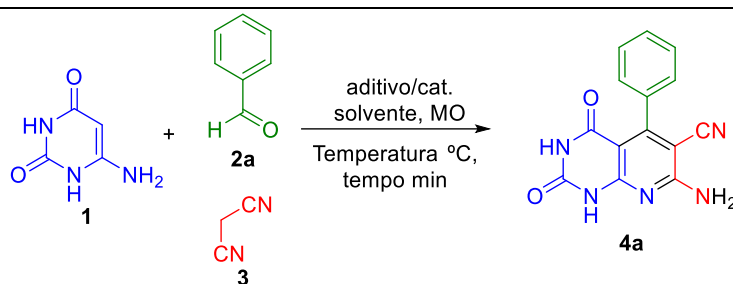
Para otimizar as condições de reação, realizamos a síntese com ou sem aditivo/catalisador de derivados de pirido [2,3-*d*]pirimidina por condensação *one-pot* de três componentes de 6-aminouracila (**1**), benzaldeído (**2a**) e malononitrila (**3**), em diferentes condições de solvente a várias temperaturas, sob aquecimento por micro-ondas (**Tabela 6**).

Inicialmente, a otimização das condições de reação foi realizada para verificar a influência do solvente na formação do produto (**4a**). Sem o uso de solvente e usando CHCl_3 ou PEG-400 (**Entradas 1-3**) não foi observada a formação do produto pelo espectro de RMN de ^1H , apenas a formação do intermediário (**5a**) pelo produto de condensação de Knoevenagel entre os reagentes (**2a**) e (**3**), além de um sinal intenso em relação ao reagente de partida (**1**).

Com o uso de MeOH, EtOH, H₂O e DMF como solventes a 100 °C (**Entradas 5-8**), apenas traços do produto foram observados no espectro de RMN de ¹H. Tanto o uso de anidrido do ácido propanofosfônico T₃P como aditivo em MeOH (**Entrada 4**), e o aumento de temperatura com o DMF e H₂O para 120 °C (**Entradas 8,10,11**), não surtiram nenhum efeito positivo para o desempenho da reação.

O uso de glicerol demonstrou, que em baixas temperaturas (**Entradas 12,14**), foram observados apenas traços do produto desejado. No entanto, com o aumento da temperatura para 120 °C (**Entrada 15**), foi observado um bom rendimento, de 70%, para (**4a**). Para aumentar o rendimento, foram testados alguns aditivos e catalisadores no meio reacional (**Entradas 16-18**), e somente com o uso de 20 mol% de ZnCl₂, obteve-se um rendimento de 76%. Por fim, a temperatura foi aumentada para 150 °C e a melhor condição de reação foi de 15 min (**Entrada 21**), com rendimento de 78%, em que o espectro de RMN de ¹H mostrou que o produto (**4a**) foi obtido puro sem necessidade de qualquer purificação adicional.

Tabela 6. Otimização das condições reacionais para a síntese de pirido[2,3-d] pirimidina sob aquecimento por micro-ondas.^a



Entr.	Solvente	Aditivo/Cat.	Temperatura (°C)	Tempo (min)	(%)
1	-	-	100	30	-
2	ChCl:U 1:2 ^b	-	100	-	-
3	PEG-400	-	100	30	-
4	MeOH	T ₃ P	80	30	-
5	MeOH	-	100	30	traço
6	EtOH	-	100	30	traço
7	H ₂ O	-	100	30	traço
8	H ₂ O	-	120	15	traço
9	DMF	-	100	30	traço
10	DMF	-	120	5	traço
11	DMF	-	120	15	traço
12	Glicerol	-	80	15	-
13	H ₂ O:Glicerol (1:3)	-	95	30	traço
14	Glicerol	-	100	15	traço
15	Glicerol	-	120	15	70
16	Glicerol	NaCl (2 eq.)	120	15	64

17	Glicerol	NaHCO ₃ (1 eq.)	120	15	31
18	Glicerol	ZnCl ₂ (20 mol%)	120	15	76
19	Glicerol	-	150	5	66
20	Glicerol	-	150	10	66
21	Glicerol	-	150	15	78
22	Glicerol	-	150	30	78

^a Condições de reação: **1** (0,25 mmol), **2a** (0,25 mmol), **3** (0,25 mmol) em solvente (0,5 mL). ^b O uso do DES de ChCl: U 1: 2 estourou a temperatura do reator de micro-ondas.

Com as condições reacionais otimizadas em mãos, o procedimento foi aplicado a vários aldeídos aromáticos diferentes (**2**) para a síntese de pirido[2,3-*d*]pirimidinas. Em geral, os aldeídos com substituintes retiradores de elétrons no anel aromático forneceram rendimentos mais elevados do que os aldeídos com substituintes doadores de elétrons, em tempos de reação variando de 15 a 30 min (**Tabela 7**).

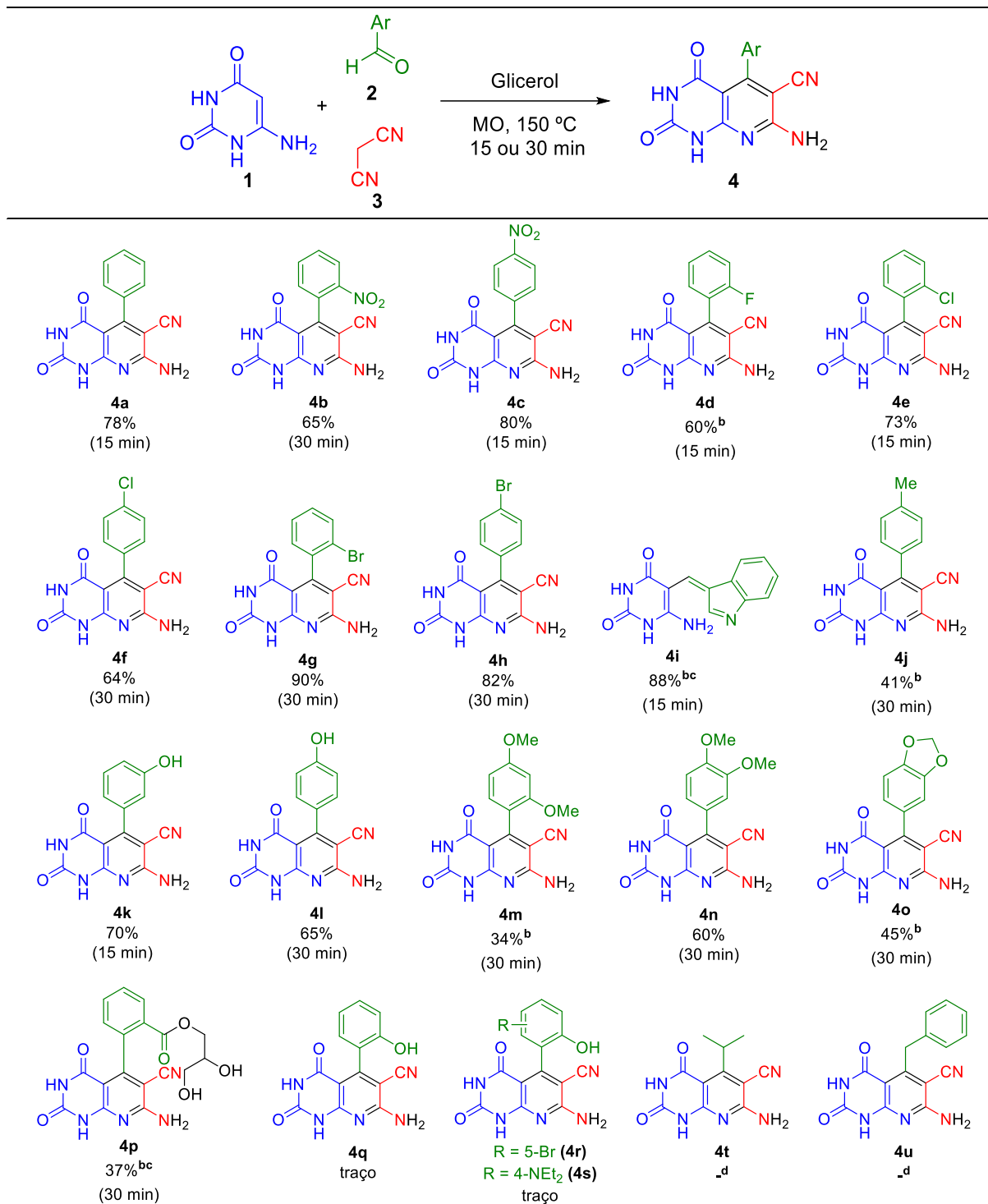
Os aldeídos com substituintes de grupos nitro -NO₂ no anel aromático tiveram resultados divergentes, o substituinte na posição *para* (**4b**) apresentou bons rendimentos de reação (80%) em comparação com o substituinte na posição *orto* (**4c**), (66%). Da mesma forma, os anéis aromáticos com halogênios como substituintes (**4d-4h**) foram obtidos com bons a excelentes resultados de rendimento (60-90%). A explicação para esses resultados observados pode estar na taxa de reação para a formação da ligação dupla carbono-carbono da ciano-olefina a partir do aduto de Knoevenagel entre o aldeído aromático **2** e o metileno ativado **3**. Os grupos retiradores de elétrons tornam o composto de carbonila mais reativo a uma adição nucleofílica. Esses substituintes diminuem a energia do orbital molecular não ocupado mais baixo LUMO, tornando assim, o LUMO da carbonila mais reativo na adição nucleofílica. Além disso, bons resultados foram obtidos para o produto inesperado (**4i**) através da reação de condensação entre 6-aminouracila (**1**) e o aldeído heteroaromático de indol-3-carboxialdeído (**2i**), dada a alta estabilidade do produto advindo de sua conjugação.

No entanto, foram obtidos baixos rendimentos a partir do substituinte metila (**4j**), um grupo doador fraco. Na reação com os grupos hidroxilas -OH como grupo doador de elétrons na posição *meta* (**4k**) um bom rendimento foi obtido de 70%. Esse grupo nessa posição não tem um efeito significativo sobre a eletrofilicidade do composto carbonílico. Com o grupo hidroxila na posição *para* (**4l**), foi observado um baixo rendimento de 65% para a formação do produto, ou seja, nesta posição, o grupo doador de elétrons tem um efeito significativo sobre a eletrofilicidade.

Com substituintes alcoóxido -OR nos anéis aromáticos (**4m-4o**), foram observados baixos rendimentos para o produto (**4**), demonstrando que o presente protocolo não é tão eficiente para aldeídos aromáticos contendo esses grupos, exceto para o aldeído contendo os grupos -OMe, nas posições *meta* e *para* (**4n**). O uso desses aldeídos exigiu uma purificação adicional por meio de recristalização com uma mistura de H₂O: EtOH (1:1) para a obtenção dos produtos puros.

Na utilização de 2-carboxibenzaldeído como substrato, foi observada uma reação de quatro componentes, com baixo rendimento, em que houve esterificação do ácido carboxílico pelo glicerol, levando à formação de uma estrutura não relatada na literatura (**4p**). O meio ácido da reação pode ter favorecido essa reação de esterificação.

Tabela 7. Escopo para a síntese de pirido[2,3-*d*]pirimidinas em glicerol sob aquecimento por micro-ondas^a



^a Condições de reação: 6-aminouracila (0,25 mmol), aldeídos aromáticos (0,25 mmol), malononitrila (0,25 mmol) em glicerol (0,5 mL). ^b Rendimento isolado após recristalização com H₂O:EtOH (1:1). ^c Estrutura confirmada a partir dos espectros de FT-IV, RMNs e EMAR. ^d Formação de uma mistura complexa.

O emprego de aldeídos contendo o grupo hidroxila na posição *orto* não resultou na formação dos produtos desejados (**4q-4s**). No preparo de amostras para a obtenção dos espectros de RMN de ^1H para estes produtos, houve uma grande dificuldade em relação à solubilização nos solventes deuterados disponíveis no laboratório como: CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$, MeOD , benzeno- d_6 e D_2O . Nos espectros foram observados somente os materiais de partida e traços dos produtos esperados pela reação multicomponente. Uma possível explicação (**Figura 26**), pode ser a desativação da carbonila do aldeído, em decorrência de uma estabilização por meio da ligação de hidrogênio, assim, não sendo possível a ativação da carbonila pelo glicerol para a adição nucleofílica. Vale salientar que o uso de aldeídos alifáticos como isobutiraldeído (**4t**) e fenilacetaldéido (**4u**) forneceu uma mistura complexa de produtos e não foi mais estudado.

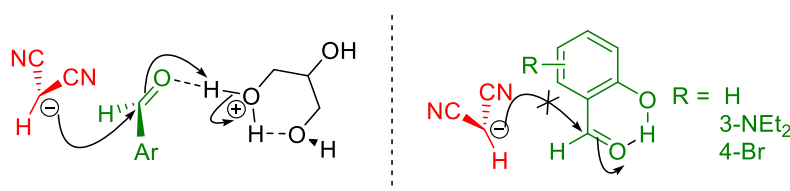
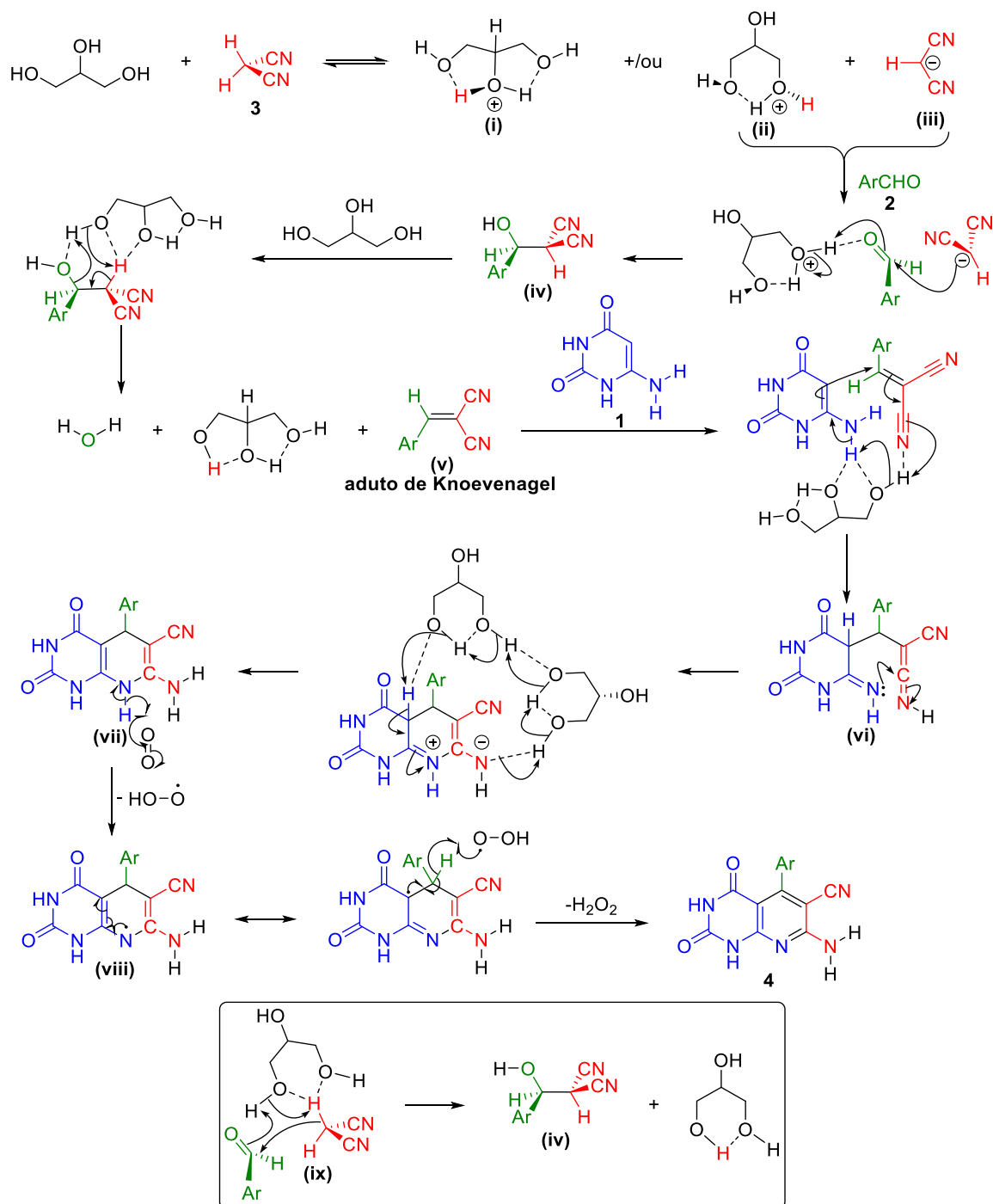


Figura 26. Desativação da carbonila dos aldeídos *orto*-substituídos com o grupo hidroxila.

Um mecanismo proposto envolvendo a participação do glicerol é mostrado no **Esquema 39**, com base em dados teóricos relatados por Nimlos *et al.*⁹⁷ sobre a estrutura do glicerol protonado. Inicialmente, o glicerol é protonado pelo hidrogênio ácido da malononitrila (**3**), formando um anel de 5 e/ou 6 membros por uma ligação de hidrogênio intramolecular (estruturas **(i)** e **(ii)**, sendo a estrutura **(ii)** mais estável). Em seguida, o enolato **(iii)** é adicionado ao grupo carbonila do aldeído aromático (**2**), ativado pela protonação do átomo de oxigênio através da estrutura **(ii)**, gerando o intermediário **(iv)**. Com o apoio de **(i)** ou **(ii)**, ocorre a eliminação da água, originando o composto α, β -insaturado (**v**), comumente denominado aduto Knoevenagel. Este composto sofre uma reação de adição do tipo Michael de 6-aminouracila (**1**) com subsequente ciclização do intermediário acíclico instável (**vi**), com o auxílio de duas moléculas de glicerol. Em seguida, a hidropirido[2,3-*d*] pirimidina (**vii**) aromatiza por meio de um processo de oxidação ao ar, formando a desejada pirido[2,3-*d*]pirimidina (**4**). É igualmente válido propor que a formação do intermediário **(iv)** pode ocorrer por meio de um estado de transição de anel de 6 membros **(ix)** de uma forma combinada sem a formação de enolato **(iii)**.

A condição ácida é fomentada pelos resultados obtidos na etapa de otimização com o uso da base NaHCO_3 . Ademais, quando o glicerol foi substituído pelo metanol à $150\text{ }^\circ\text{C}$, somente o produto de Knoevenagel e 6-aminouracila não reagida foram observados. Quando a reação foi feita sem a presença de solvente à $150\text{ }^\circ\text{C}$, a reação não ocorreu (apenas os materiais de partida foram recuperados), destacando assim o importante papel do glicerol nesta reação.

⁹⁷ Nimlos, M. R.; Blanksby, S. J.; Qian, X.; Himmel, M. E.; Johnson, D. K. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 6145.



Esquema 39. Mecanismo assistido por glicerol proposto para a síntese de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidina por condensação *one-pot* de três componentes de 6-aminouracila (1), aldeído (2) e malononitrila (3). As setas curvas não representam, necessariamente, um mecanismo concertado.

A reciclabilidade do glicerol também foi examinada. A solução de água contendo o glicerol da MCR entre 6-aminouracila (1), benzaldeído (2a) e malononitrila (3) foi extraída com éter *terc*-butil metílico (3x10 mL), a fase aquosa foi concentrada sob vácuo e o glicerol obtido foi seco sob alto vácuo

e usado novamente em três ciclos, com uma ligeira diminuição no rendimento para o produto **4a** (Figura 27).

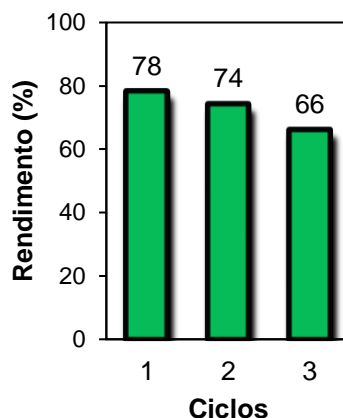


Figura 27. Reciclagem do glicerol e posterior utilização no MCR.

Com o objetivo de avaliar as métricas de Química Verde do presente trabalho foram calculados o fator *E* e a economia atômica EA. O fator *E* foi usado para verificar quão ambientalmente correto o nosso protocolo é em relação aos protocolos já relatados na literatura (**Tabela 8**) para a síntese de (**4a**), desconsiderando os reagentes/solventes usados nas etapas de *work-up* e purificação, e os cálculos deste parâmetro se encontram nos anexos. Como pode ser visto na **entrada 5**, nosso protocolo mostrou um valor bem menor de fator *E*, o que o torna um processo mais eficiente, limpo e ecológico. As principais razões para este excelente resultado são o não uso de solventes orgânicos voláteis durante todo o processo e a recuperação e reutilização do glicerol.

Tabela 8. Comparação de metodologias reportadas na literatura para a síntese de 7-amino-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-*d*]pirimidina-6-carbonitrila (**4a**).

Entrada	Condições reacionais	(%)	fator <i>E</i>	Ref.
1	KF-alumina, EtOH, 80 °C, 7 h	84,7	18,20	[44]
2	Al-HMS-20, EtOH, t.a, 12 h	91	26,23	[45]
3	DAHP, H ₂ O:EtOH (2:1), refluxo, 2 h	91	64,69	[49]
4	MgO, H ₂ O, 80 °C, 18 min	92	19,72	[51]
5	Sem catalisador, glicerol, MO, 150 °C, 15 min	78	0,37	-

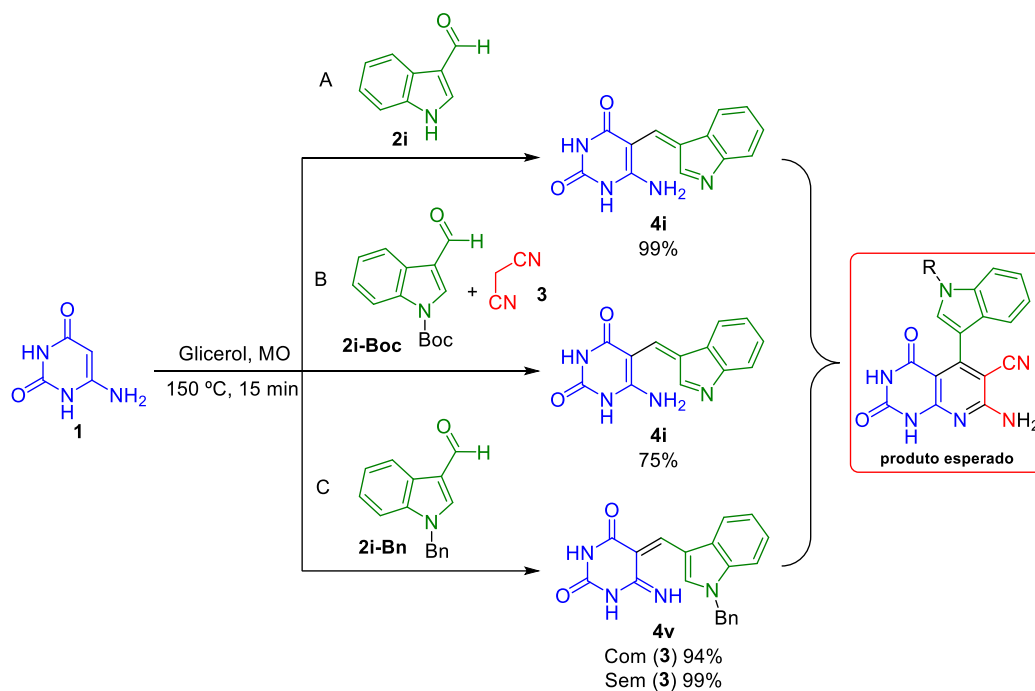
Os valores para a EA (**Tabela 9**) de todos os compostos sintetizados se mostraram excelentes (> 91,3%). Com exceção do produto (**4q**), em que ocorre a perda de duas moléculas de água, nos outros produtos os valores de EA são decorrentes da perda de uma molécula de água e de uma molécula de hidrogênio.

Tabela 9. Valores de *EA* para os produtos sintetizados.

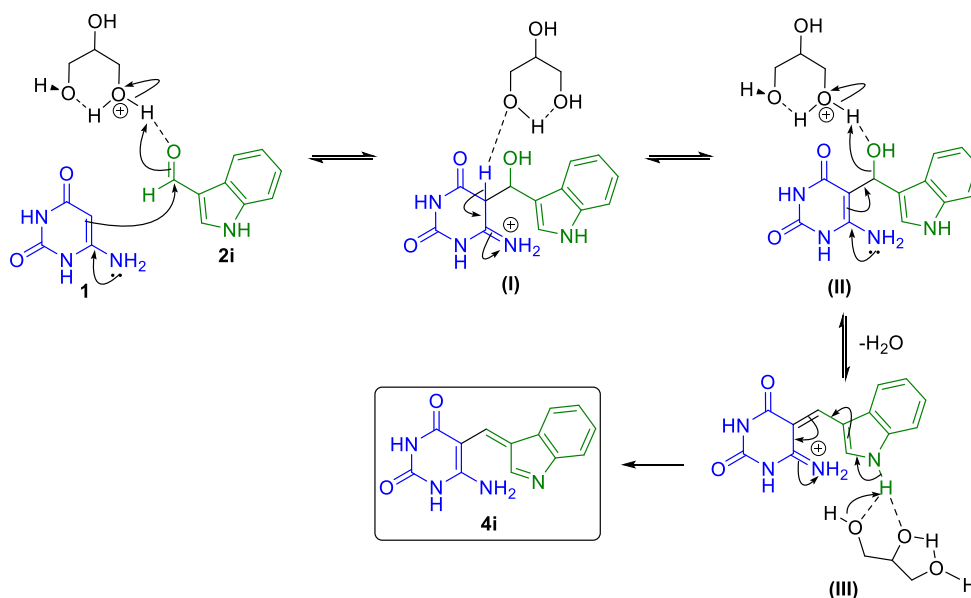
Entrada	Produto	MM (g/mol)	(%)	EA (%)
1	4a	279,2590	78	93,31
2	4b	324,2560	65	94,18
3	4c	324,2560	80	94,18
4	4d	297,2494	60	93,69
5	4e	358,1550	73	94,70
6	4f	358,1550	64	94,70
7	4g	313,7010	90	94,00
8	4h	313,7010	82	94,00
9	4i	318,2960	88	94,08
10	4j	293,2860	41	93,61
11	4k	295,2580	70	93,65
12	4l	295,2580	65	93,65
13	4m	339,3110	34	94,43
14	4n	339,3110	60	94,43
15	4o	323,2680	45	94,17
16	4p	397,3470	37	91,26

Para investigar a formação do produto inesperado (**4i**), a reação foi feita na ausência da malononitrila (**3**), e o (**4i**) foi obtido quantitativamente (**Esquema 40.A**). Um possível mecanismo para esta transformação é mostrado no **Esquema 41**, em que pode envolver a assistência do glicerol, similar ao que foi descrito no **Esquema 39**. Inicialmente, ocorre a adição nucleofílica na carbonila ativada pelo glicerol para formar o intermediário de hidroxipiridimina (**I**), seguida da remoção de próton, para formar o intermediário (**II**). Este por sua vez pode ser desidratado passando pelo intermediário (**III**), levando à formação do produto altamente estabilizado (**4i**).

Para desfavorecer a formação de (**4i**), proteção do grupo amino indólico foi feita usando dois tipos diferentes de grupos protetores (**Esquema 40.B e C**). No entanto, a RMC entre 6-aminouracila (**1**), malononitrila (**3**) e o aldeído *Boc*-protegido (**2i-Boc**) rendeu apenas o produto (**4i**) pela clivagem *in situ* do grupo *Boc* sob as condições reacionais. Quando o grupo de proteção de benzila foi usado (**2i-Bn**), novamente, o produto de RMC não foi observado, por sua vez o produto (**4v**) foi obtido unicamente em rendimentos muito elevados, na presença ou na ausência de malononitrila (**3**). Uma proposta de mecanismo é apresentada no **Esquema 42**. Vale salientar que a estrutura do produto (**4v**) foi confirmada através da espectroscopia de RMN 2D, em que um anômalo acoplamento entre o grupo C=N-H com o grupo CH₂ ligado ao anel fenílico foi observado. Aparentemente, a formação do aduto de Knoevenagel está sendo impedida pela rápida formação dos produtos altamente conjugados e estáveis (**4i**) e (**4v**).

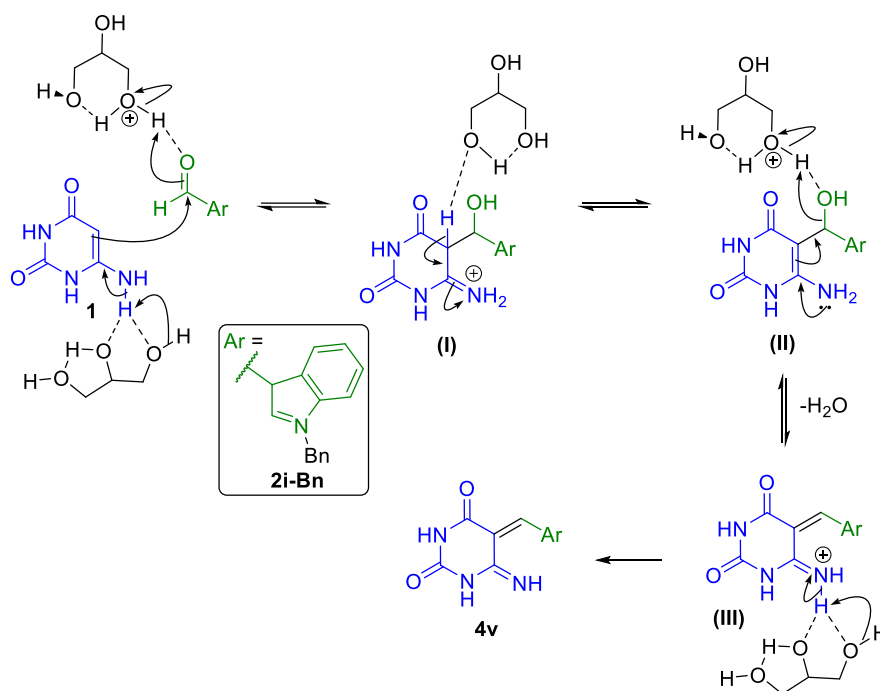


Esquema 40. Investigação da reação entre o aldeído (2i) e 6-aminoracila (1).



Esquema 41. Mecanismo proposto assistido por glicerol para a formação de (4i).

A formação do intermediário II (**Esquema 41**) não foi observada para os outros aromáticos usados neste estudo. Uma possibilidade é que estes intermediários são solúveis na mistura de água-glicerol e não precipitam junto com o produto na etapa de tratamento da reação. Isso pode explicar os rendimentos baixos/moderados obtidos para alguns aldeídos. Em contraste, o intermediário II foi observado em condições de temperatura mais baixas.



Esquema 42. Mecanismo proposto assistido por glicerol para a formação de (**4v**).

O presente protocolo para a reação multicomponente pela condensação de 6-aminouracila, aldeídos aromáticos e malononitrila em glicerol como solvente verde e catalisador ácido, sob aquecimento de micro-ondas, para a síntese de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas, forneceu rendimentos de bons a excelentes para uma variedade de aldeídos com substituintes que retiram ou doam elétrons ao anel aromático. No entanto, algumas limitações foram observadas para alguns aldeídos aromáticos com substituintes doadores de elétrons. Além disso, dois produtos altamente conjugados (**4i,4v**) sem precedentes foram obtidos quando indol-3-carboxaldeído foi usado. Mecanismos assistidos por glicerol foram propostos para explicar os resultados observados. A metodologia é simples, não utiliza solventes químicos perigosos, tem um processamento limpo e é superior em comparação a outros métodos relatados na literatura.⁹⁸

3.6 Resultados preliminares de fitotoxicidade dos derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas

As moléculas sintetizadas anteriormente foram usadas nos bioensaios de coleóptilos de trigo, em parceria com o Laboratório de Alelopatia, localizado no Instituto de Biologia da Universidade de Brasília, sob a orientação da professora Dra. Sarah Christina Caldas Oliveira e com o auxílio do discente Gabriel Otaviano Amorim. Com o objetivo de verificar preliminarmente a toxicidade destes

⁹⁸ Martinho, L. A.; Andrade, C. K. Z., *J. Heterocycl. Chem.* **2022**, 1.

compostos sintetizados em plantas, foi seguido o protocolo reportado por Silva *et al.* (2017),⁹⁹ escolhendo o coleóptilo do trigo para a realização dos testes.

A **Figura 28** resume os dados obtidos, em que os derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas não contendo nenhum substituinte (**4a**) ou os substituintes de haletos como 2-flúor (**4d**), 2- ou 4-cloro (**4e**, **4f**), e 2- ou 4-bromo (**4g** e **4h**), demonstraram uma potencial atividade de fitotoxicidade. Além disso, a estrutura contendo o grupo indólico (**4i**) mostrou uma atividade promissora também. No entanto, as moléculas contendo os grupos nitro (**4b** e **4c**) e hidroxila (**4m**) apresentaram baixos resultados de inibição no crescimento do coleóptilo em comparação ao controle. O teste com o material de partida de 6-aminouracila (**1**) apresentou resultado de estímulo para o crescimento do coleóptilo, assim como a molécula (**4l**). A **Figura 29** resume alguns resultados obtidos para este bioensaio.

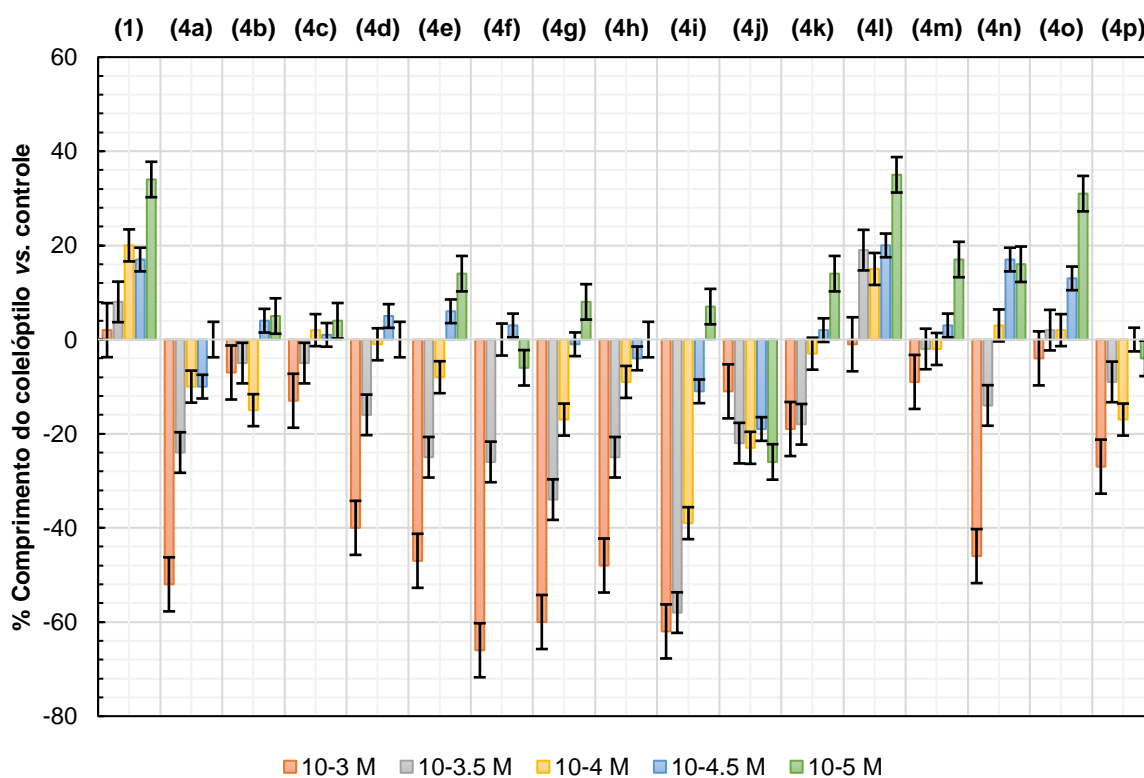


Figura 28. Resultados de fitotoxicidade dos derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas em bioensaios de coleóptilo.

Com bases nos resultados preliminares de fitotoxicidade em bioensaios de coleóptilo foram escolhidos os produtos (**4g**) e (**4h**) para os bioensaios de sementes de *Lepidium sativum* (agrião) e *Solanum lycopersicum* (tomate). No bioensaio com as sementes de agrião (**Figura 30**), os resultados foram promissores para os dois produtos, dado que houve uma inibição pronunciável no crescimento da raiz e no broto, essenciais para o desenvolvimento de uma planta. Já no bioensaio com a semente de tomate (**Figura 31**), os resultados de inibição foram menos promissores, uma vez que a inibição não

⁹⁹ Da Silva, B. P.; Nepomuceno, M. P.; Varela, R. M.; Torres, A.; Molinillo, J. M. G.; Alves, P. L. C. A.; Macías, F. A. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, *65*, 5161.

foi tão alta para o desenvolvimento do broto. Apesar disso, estes dados ainda são preliminares, necessitando de estudos de bioensaios com mais sementes para confirmar o potencial fitotóxico destas estruturas.

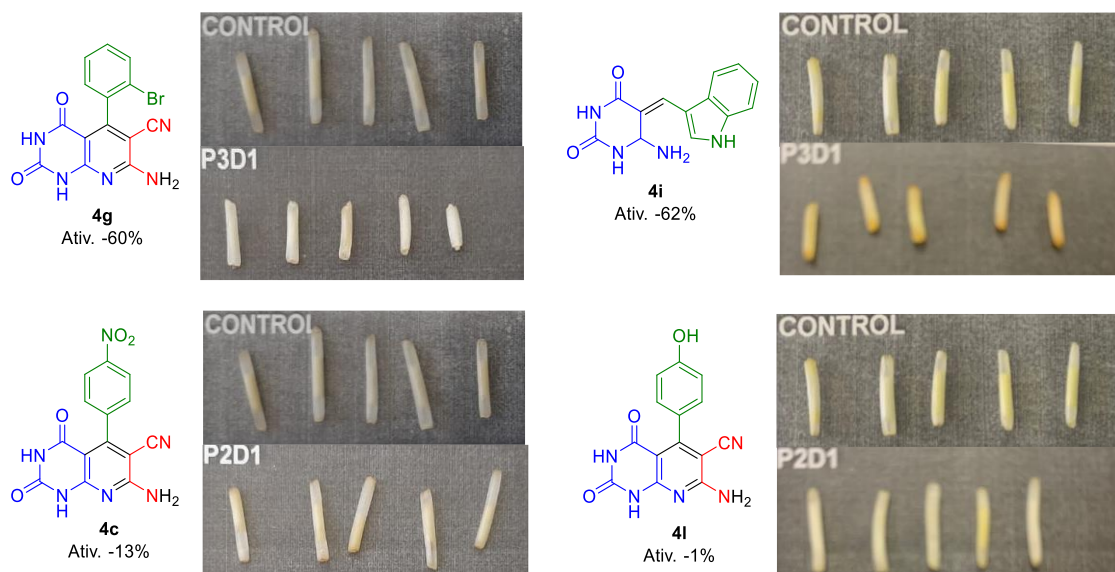


Figura 29. Alguns resultados de fitotoxicidade para os produtos (4g), (4c), (4i), (4l) em bioensaios de coleóptilo.

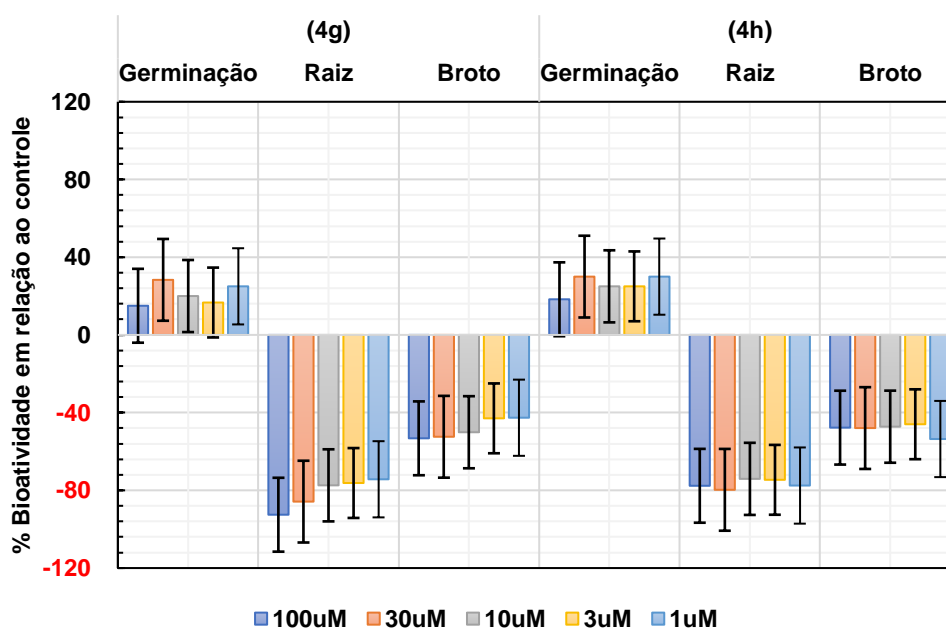


Figura 30. Resultados de fitotoxicidade dos produtos 4g e 4h em bioensaios de semente de *Lepidium sativum* (agrião).

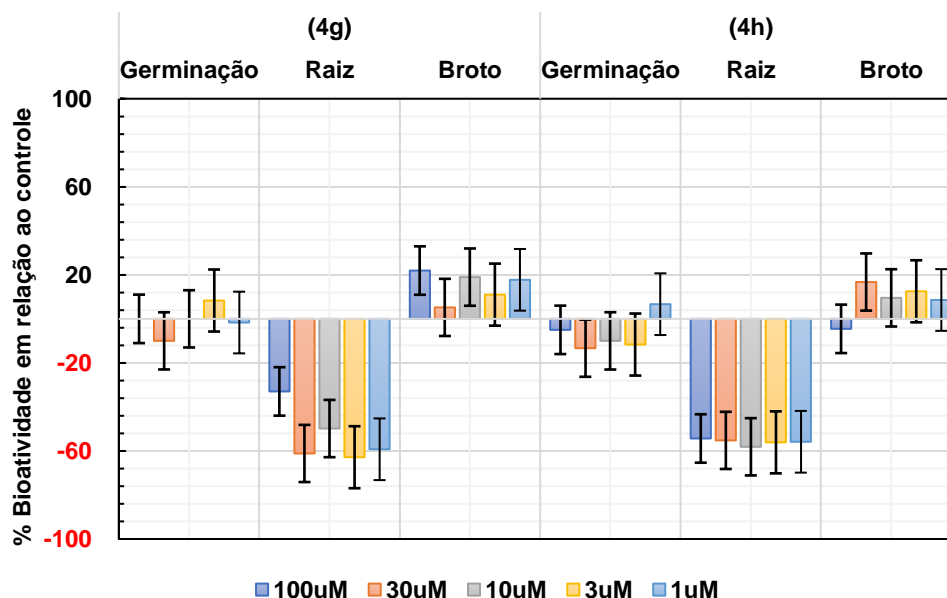


Figura 31. Resultados de fitotoxicidade dos produtos **4g** e **4h** em bioensaios de semente de *Solanum lycopersicum* (tomate).

3.7 Aplicação de pirido[2,3-*d*]pirimidinas em reações de Groebke-Blackburn-Bienaymé

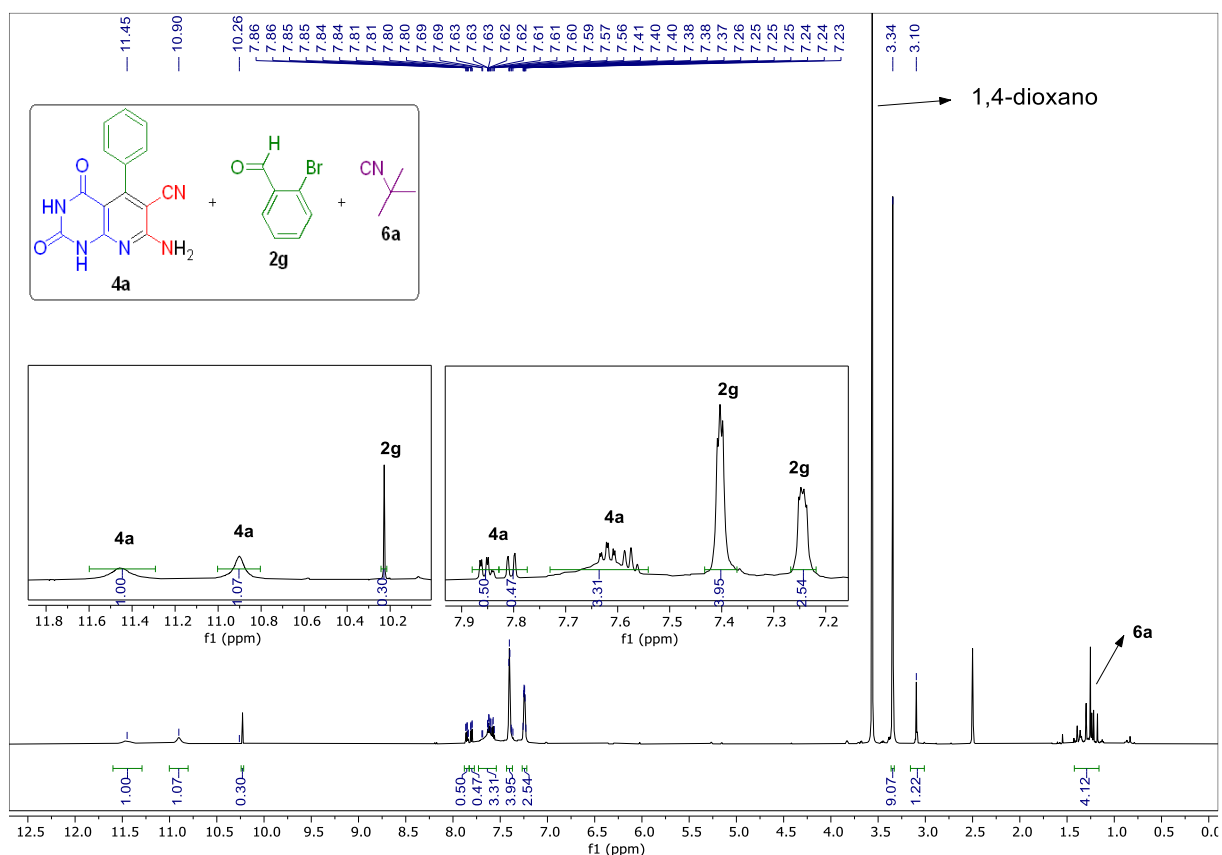
Os estudos iniciais para a reação de GBB-3CR com o grupo 2-aminopiridina da pirido[2,3-*d*]pirimidina (**4a**) sintetizada anteriormente foram baseados na metodologia relatada por Rousseau *et al.* (2007),¹⁰⁰ em que este reagente foi posto para reagir junto com 2-bromobenzaldeído (**2g**) e o isocianeto de *terc-butila* (**5a**), sob catálise de ZnCl₂ em 1,4-dioxano por 5 horas (**Tabela 10, entrada 1**). Pelo espectro de RMN de ¹H (**Figura 31**), não foi possível confirmar a formação do produto desejado, dado que não foram observados os sinais que eram esperados para os grupos amina e *terc-butila*, presentes na estrutura de (**7a**), recuperando-se apenas os materiais de partida. Uma outra tentativa foi feita utilizando o NH₄Cl como aditivo (**Tabela 10, entrada 2**),¹⁰¹ em que os reagentes (**4a**), (**2g**) e (**6a**) foram postos para reagir em metanol, à temperatura ambiente durante a noite. Mais uma vez, não foi detectada a formação do produto pelo espectro de RMN de ¹H.

¹⁰⁰ Rousseau, A. L.; Matlaba, P.; Parkinson, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4079.

¹⁰¹ Shaabani, A.; Rezazadeh, F.; Soleimani, E. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 931.

Tabela 10. Avaliação da síntese de (7a) via GBB-3CR sob diferentes condições reacionais.

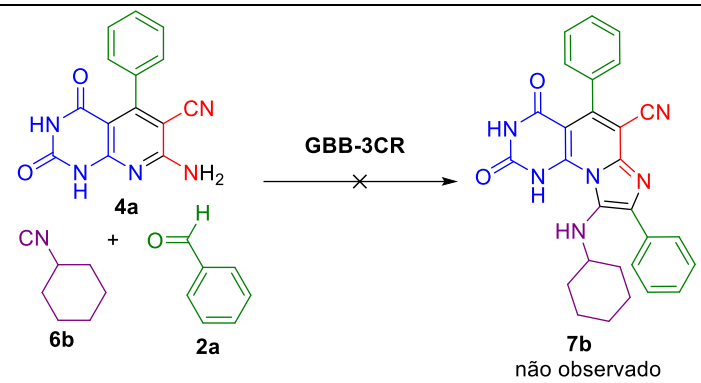
Entrada	Catalisador/Aditivo	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo, h
1	ZnCl ₂ (5 mol%)	1,4-dioxano	refluxo	5
2	NH ₄ Cl (1 eq.)	MeOH	t.a	15

**Figura 32.** Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) para a síntese de (7a) via GBB-3CR, sob catalise de ZnCl₂ em 1,4-dioxano.

Como bons resultados foram obtidos com o uso de glicerol para a síntese dos compostos (4), foi feita uma tentativa de GBB-3CR em glicerol catalisada por ZnCl₂, com temperatura de 80 °C durante 24 horas para a formação do produto (7b) (Tabela 11, entrada 1). O espectro de RMN de ¹H e o espectro de massas demonstraram somente a presença dos materiais de partida empregados na reação.

O emprego dos procedimentos *one-pot* em glicerol/metanol sob aquecimento de micro-ondas e o uso do catalisador de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (**Tabela 11, entrada 2**), e NH_4Cl (**Tabela 11, entrada 3** também não forneceram o produto (**7b**), conforme análise dos espectros de RMN de ^1H .

Tabela 11. Avaliação da síntese de (**7b**) via GBB-3CR sob diferentes condições reacionais.

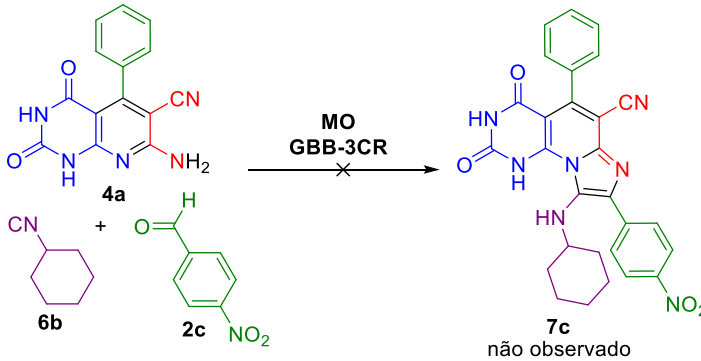


Entrada	Catalisador/Aditivo	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo
1	ZnCl_2 (20 mol%)	Glicerol	80	24 h
2	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (5 mol%) ^a	MeOH	150	30 min
3	NH_4Cl (2 eq.) ^a	Glicerol	150	30 min

^a A reação foi feita utilizando um reator de micro-ondas.

Outros experimentos para a síntese do produto (**7c**) através dos reagentes de 2-aminopiridina (**4a**), 4-nitrobenzaldeído (**2g**) e o isocianeto de ciclohexila (**6b**), sob aquecimento em micro-ondas, em diferentes condições reacionais, também foram ineficientes (**Tabela 12**). Em geral, por meio dos espectros de RMN de ^1H foram notados somente os materiais de partida e ausência de sinais referentes à formação do produto desejado, com a utilização dos catalisadores/aditivos de NH_4Cl , HClO_4 , ZnCl_2 , T_3P , CaCl_2 e $\text{Sc}(\text{OTf})_3$.

Tabela 12. Avaliação da síntese de (**7c**) via GBB-3CR sob diferentes condições reacionais.



Entrada	Catalisador/Aditivo	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo, min
1	NH_4Cl (2 eq.)	Glicerol	150	30
2	HClO_4 (20 mol%)	Glicerol	150	30
3	HClO_4 (20 mol%)	DMSO	150	30

4	ZnCl ₂ (2 eq.)	PEG-400	150	30
5	T ₃ P (2 eq.)	AcOEt	150	30
6	CaCl ₂ (20 mol%)	TFE	140	10
7	CaCl ₂ (2 eq.) ^a	Glicerol	150	30
8	Sc(OTf) ₃ (10 mol%)	Glicerol	150	30
9	Sc(OTf) ₃ (10 mol%)	PEG-400	150	30
10	Sc(OTf) ₃ (10 mol%) ^b	Glicerol	150	30
11	Sc(OTf) ₃ (10 mol%)	TFE	80	10

^a A reação foi feita utilizando o derivado de pirido[2,3-*d*]pirimidinas (**4c**). ^b A reação foi feita utilizando o isocianoacetato de metila.

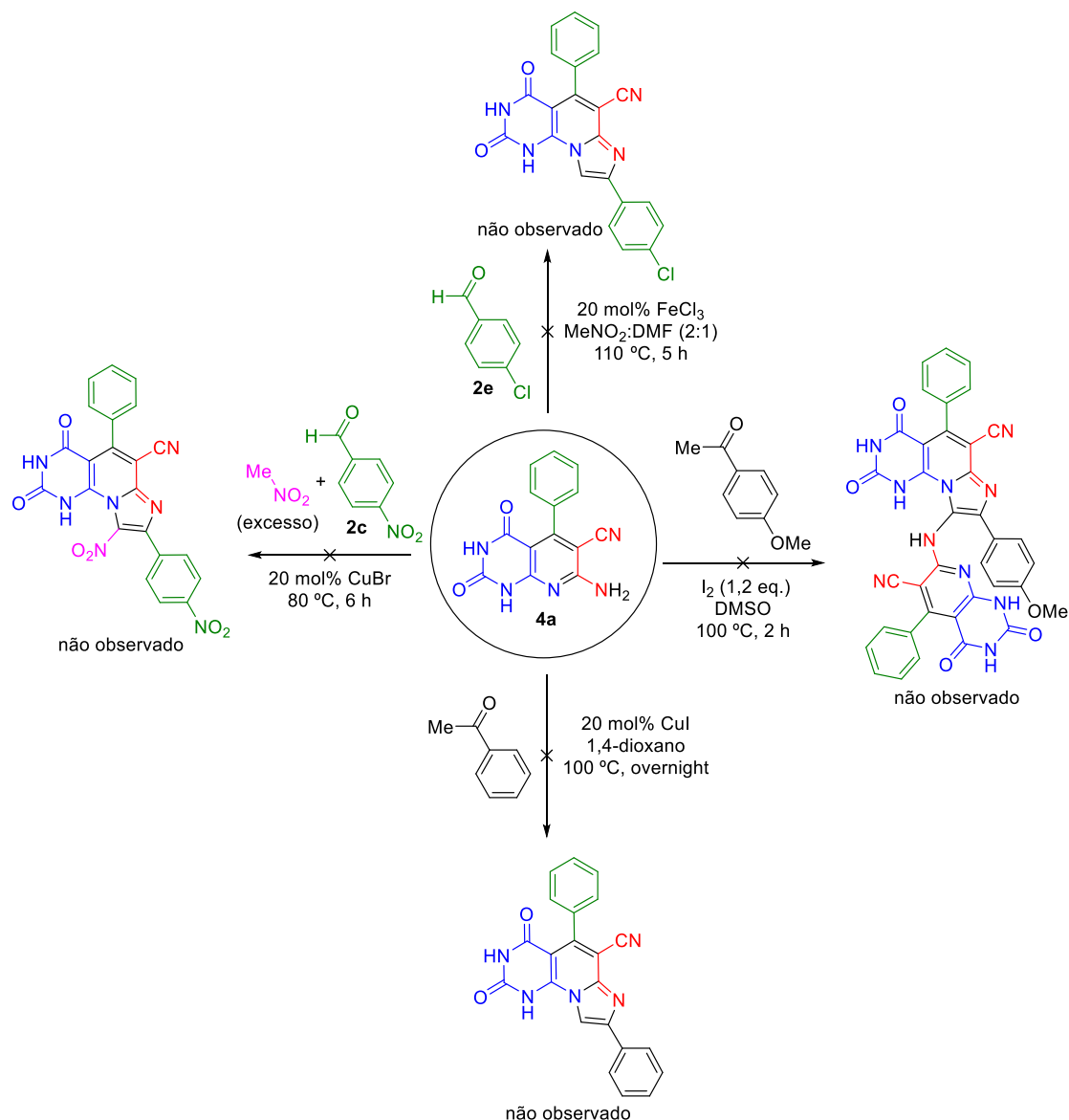
Com o objetivo de sintetizar o anel imidazólico por outras reações que não a GBB-3CR, foram testadas algumas metodologias reportadas na literatura (**Esquema 43**). Inicialmente, o produto (**4a**) foi posto para reagir com aldeídos aromáticos e MeNO₂ para a síntese de derivados de 3-nitro-2-arilimidazo[1,2-*a*]piridina usando o ar como agente oxidante.¹⁰² Em uma segunda tentativa, foi utilizada uma reação de nitração de acoplamento cruzado de três componentes, catalisada por ferro(III) entre (**4a**), 4-clorobenzaldeídos e nitrometano.¹⁰³ Em seguida, foi feita uma reação *one-pot* de cetona aromática e (**4a**) através do I₂.¹⁰⁴ Por fim, o derivado (**4a**) foi posto para reagir com acetofenona por meio da catálise com cobre para a formação de imidazo[1,2-*a*]piridinas por intermédio de uma reação *tandem* de aminação/ciclização da ligação C–H.¹⁰⁵ Entretanto, foi observado novamente pelos espectros de RMN de ¹H a presença dos reagentes de partida e ausência de sinais referentes à formação do produto esperado.

¹⁰² Yan, H.; Yan, R.; Yang, S.; Gao, X.; Wang, Y.; Huang, G.; Liang, Y. *Chem. - An Asian J.* **2012**, *7*, 2028.

¹⁰³ Yan, H.; Wang, Y.; Pan, C.; Zhang, H.; Yang, S.; Ren, X.; Li, J.; Huang, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2754.

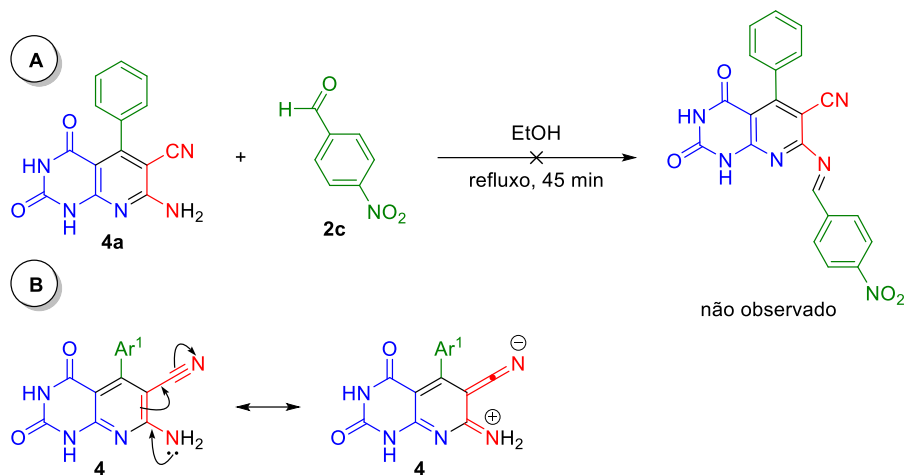
¹⁰⁴ Fei, Z.; Zhu, Y. P.; Liu, M. C.; Jia, F. C.; Wu, A. X. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1222.

¹⁰⁵ Pericherla, K.; Kaswan, P.; Khedar, P.; Khungar, B.; Parang, K.; Kumar, A. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 18923.



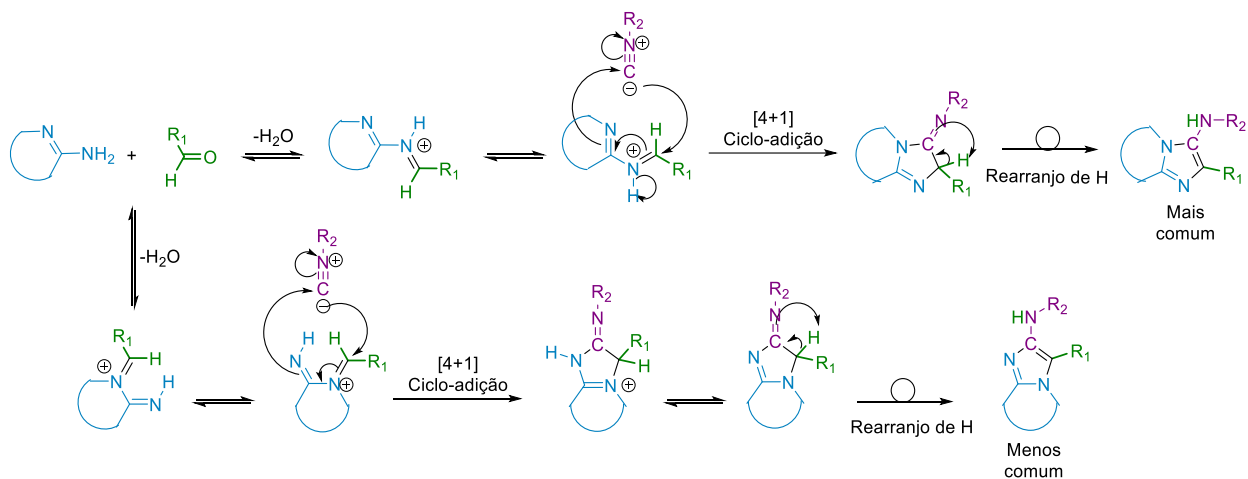
Esquema 43. Tentativas de síntese do anel de imidazo[1,2-*a*]piridinas na estrutura do derivado de (**4a**).

Para verificar a baixa nucleofilidade do átomo de nitrogênio do grupo amina, foi feita uma tentativa de reação de síntese de imina com o derivado de (**4a**) com o 4-nitrobenzaldeído em etanol sob refluxo (**Esquema 44.A**). No entanto, por meio do espectro de RMN de ^1H foi observado somente a presença dos materiais de partida. A possível causa para a baixa reatividade do grupo 2-aminopiridina dos derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas (**4**) pode ser decorrente da baixa energia de HOMO do grupo $-\text{NH}_2$, em vista que este grupo tem sua densidade eletrônica retirada pelo grupo nitrila $-\text{CN}$ por meio de efeito de ressonância (**Esquema 44.B**).



Esquema 44. A) Tentativa da síntese de imina a partir de (**4a**) e (**2c**), **B)** Ressonância entre os grupos amina e nitrila.

O intermediário imina é essencial para o mecanismo da GBB-3CR (**Esquema 45**). Este intermediário é ativado por um ácido de Lewis ou Brønsted, seguida de uma reação de ciclo-adição do tipo [4+1]. Por fim, a partir de um rearranjo de hidrogênio 1,3-H, ocorre a formação do anel de imidazo[1,2-*a*]pirimidina. Além disso, no mecanismo desta reação há possibilidade de dois regioisômeros como produto.



Esquema 45. Mecanismo para a reação de GBB-3CR.

4. Conclusões

O uso de DES de ChCl:U (1:2) como solvente na reação estudada não forneceu os resultados esperados, dado que nos espectros de RMN de ^1H , sinais referentes ao material de partida (**1**) foram observados, causando um baixo rendimento de reação, com exceção da metodologia via adição de Michael. Resultados similares foram obtidos para o emprego de etanol como solvente.

O emprego do glicerol em reações térmicas para a síntese dos produtos (**4a**) e (**4b**) não conduziram ao resultado esperado, dado que se observou somente a formação do aduto de Knoevenagel (**5**), sendo necessária a adição de H_2O ao meio reacional, no entanto, baixos rendimentos ainda foram obtidos.

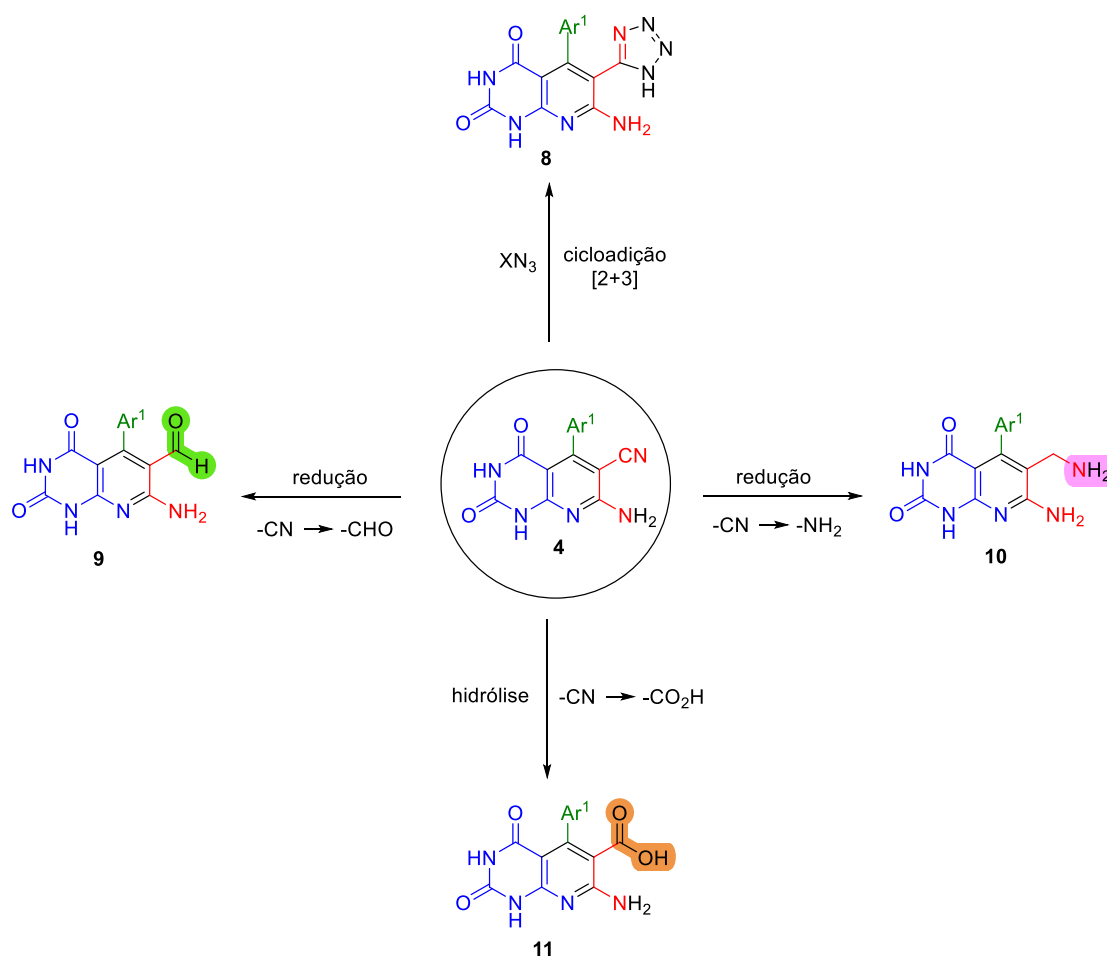
Nas metodologias em micro-ondas, a utilização de DMF e glicerol: H_2O (1:3) proporcionou a formação do produto de aduto de Knoevenagel (**5a**) e apenas traços do produto (**4a**) foram observados. O contrário foi obtido usando-se somente glicerol como solvente de reação.

Foi testada uma metodologia alternativa para a reação multicomponente pela condensação de 6-aminouracila, aldeídos aromáticos e malononitrila em glicerol como solvente verde, sob aquecimento de micro-ondas, para a síntese de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas. O método fornece rendimentos de bons a excelentes para uma variedade de aldeídos com substituintes que retiram ou doam elétrons ao anel aromático. No entanto, foram observadas limitações para os aldeídos substituídos com grupos -OR. Conforme verificado pelos fatores *E* e Economia Atômica EA, esta metodologia tem as vantagens de ser promovida pelo glicerol, ser livre de solventes químicos perigosos, ser simples e apresentar um procedimento mais verde em comparação com outros métodos relatados na literatura, uma vez que não utiliza solventes orgânicos tóxicos e voláteis. Além disso, a formação de um produto inédito a partir do uso do aldeído indólico foi observada. Algumas propostas de mecanismos foram feitas para explicar os resultados obtidos. Testes preliminares de fitotoxicidade apontam essas estruturas como potenciais agentes fitotóxicos.

Por fim, a aplicação dos derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas na síntese do anel de imidazo[1,2-*a*]piridinas por meio das reações de GBB-3CR em diferentes condições reacionais não forneceram os produtos esperados. A baixa nucleofilicidade do grupo amina para a síntese deste anel, decorrente da retirada de sua densidade eletrônica pelo grupo nitrila, foi verificada por outras metodologias reportadas na literatura.

5. Perspectivas

As reações empregando os substratos de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas (**4**) para a reação de GBB-3CR em diferentes condições reacionais não surtiram os resultados esperados, decorrente provavelmente da baixa energia de HOMO do átomo de nitrogênio do grupo amina. Uma solução para contornar este problema é a modificação do grupo nitrila para um grupo com menor interferência no grupo amina (**Esquema 46**). Por exemplo, a transformação do grupo nitrila em um anel de tetrazol por meio de uma reação de cicloadição [2+3] com azidas. Alternativamente, o grupo nitrila pode ser transformado nos grupos amina ou aldeído, tornando assim, os substratos de derivados de (**4**) disponíveis para uma grande gama de reações multicomponentes, como Ugi-4CR, Ugi-3CR, Passerini-3CR, Biginelli e Hantzsch. Por fim, poderá ser feita a reação de hidrólise, a fim de obter o grupo ácido carboxílico, que poderá ser usado nas reações multicomponentes de Ugi-4CR e Passerini-3CR.



Esquema 46. Propostas de reações para o grupo nitrila dos derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas(**4**).

6. Parte experimental

6.1 Materiais, reagentes e solventes

Todos os reagentes e solventes foram adquiridos comercialmente da Sigma Aldrich-Merck ou já existiam no laboratório. As reações de micro-ondas foram realizadas em um reator de micro-ondas CEM Co., Discover, usando tubos selados, programa dinâmico, detecção de temperatura por sonda de fibra óptica interna, resfriamento simultâneo e agitação magnética. Os espectros de FT-IR foram obtidos em um espectrômetro Varian 640 com TA DLaTGS como detector na região do infravermelho (4000-600 cm^{-1}) no modo de Reflexão Total Atenuada (ATR). Os espectros de RMN foram registrados em um espectrômetro Bruker Avance 600 (^1H - RMN, 600 MHz) e Oxford YH300-Console Mercury Plus 300 (^1H - RMN, 300 MHz; ^{13}C -RMN, 75 MHz) a 25 °C com TMS como referência para clorofórmio deuterado CDCl_3 e dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO}-d_6$) como solventes. Os espectros de EMAR-ESI foram adquiridos em um Triple ToF 5600 Sciex por análise de injeção de fluxo usando um cromatógrafo Eksigent UltraLC 100 Sciex, definido para uma taxa de fluxo de 0,3 mL/min. Uma fonte de íons DuoSpray (ESI) foi usada, e os espectros de massas foram adquiridos em modo positivo, empregando calibração externa, na faixa de 50 - 500 Da e 0,1% (v/v) de ácido fórmico em acetonitrila como solvente. Os dados foram analisados usando o software aberto mMass 5.5.0. As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) com placas de gel de sílica fluorescente UV Merck 60 F254 e foram visualizados por tratamento com solução de permanganato de potássio, com o objetivo de acompanhar o consumo dos matérias de partida e do intermediário (5). Todos os pontos de fusão foram medidos com capilar no equipamento LOGEN Scientific (LS III Plus) e não foram corrigidos.

6.2 Procedimentos experimentais

6.2.1 Síntese de pirido[2,3-*d*]pirimidinas em Solvente Eutético Profundo (ref. 52)

Método via *one-pot*: Em um balão de reação de 25 mL, foram postos para reagir o cloreto de colina ChCl (0,558 g; 4,00 mmol) e ureia U (0,485 g; 8,00 mmol) sob agitação a 80 °C até a completa formação de um líquido viscoso incolor. Em seguida, este solvente foi adicionado a uma mistura de benzaldeído (0,102 mL; 1,0 mmol), malononitrila (0,066 g; 1,00 mmol) e 6-aminouracila (0,127 g; 1,00 mmol). Esta mistura foi então agitada a 100 °C durante 6 h e monitorada por análise de CCD (mistura de acetato de etila:*n*-hexano (1:3) como eluente). Quando a reação foi completada, a mistura reacional foi deixada resfriar, água (10 mL) foi adicionada, e a mistura foi agitada por pelo menos 30 min para assegurar a separação completa dos precipitados de produto do DES. Os precipitados foram então filtrados a vácuo por um funil de Büchner e lavados com água quente. O produto bruto foi purificado por meio de uma recristalização com uma mistura de $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH}$ (1:1) para dar um sólido de cor amarela como produto.

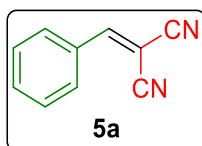
Método via *one-pot* modificada: Em um balão de reação de 25 mL foram postos para reagir o cloreto de colina ChCl (0,558 g; 4,00 mmol) e ureia U (0,485 g; 8,00 mmol) sob agitação a 80 °C até a completa

formação de um líquido viscoso incolor. Em seguida, este solvente foi adicionado a uma mistura de benzaldeído (0,102 mL; 1 mmol) e malononitrila (0,066 g; 1,0 mmol). Esta mistura foi então agitada a 100 °C durante 2 h e a reação foi monitorada por análise de CCD (mistura de acetato de etila:*n*-hexano (1:3) como eluente). Quando a formação do aduto de Knoevengel (**5a**) foi confirmada por CCD, 6-aminouracila (0,127 g; 1,0 mmol) foi adicionada à reação, que foi mantida a 100 °C por mais 6 horas. Após esse tempo, a mistura reacional foi deixada resfriar, água (10 mL) foi adicionada, e a mistura foi agitada por pelo menos 30 min para assegurar a separação completa dos precipitados de produto do DES. Os precipitados foram então filtrados a vácuo por um funil de Büchner e lavados com água quente. O produto bruto foi purificado por meio de uma recristalização com uma mistura de H₂O:EtOH (1:1) para dar um sólido de cor branca como produto.

Método via adição de Michael: Em um balão de reação de 25 mL foram postos para reagir o cloreto de colina ChCl (0,558 g; 4,00 mmol) e ureia U (0,485 g; 8,00 mmol) sob agitação a 80 °C até a completa formação de um líquido viscoso incolor. Em seguida, foram adicionados 2-benzilidenomalononitrila (0,154, 1,00 mmol) e 6-aminouracila (0,127 g; 1,00 mmol) ao balão contendo o DES. Esta mistura foi então agitada a 100 °C durante 6 h e monitorada por análise de CCD (mistura de acetato de etila:*n*-hexano (1:3) como eluente). Quando a reação foi completada, a mistura reacional foi deixada resfriar, água (10 mL) foi adicionada, e a mistura foi agitada por pelo menos 30 min para assegurar a separação completa dos precipitados de produto do DES. Os precipitados foram então filtrados a vácuo por um funil de Büchner e lavados com água quente. O produto bruto foi purificado por meio de uma recristalização com uma mistura de H₂O:EtOH (1:1) para dar um sólido de cor amarela como produto.

6.2.2 Síntese do aduto de Knoevenagel de 2-benzilidenomalononitrila (**5a**) (ref. 96)

Uma mistura de benzaldeído (1,02 mL; 10,0 mmol), malononitrila (0,661 g; 10,0 mmol) e NH₄Cl (0,535 g; 10,0 mol%) em etanol (10 mL) foi submetida a refluxo durante 5 h. A formação do produto (**5a**) foi monitorada por CCD. Após a conclusão da reação, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada para dar um sólido de cor branca como produto.



RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,93–7,89 (m, 2H, ArH), 7,78 (s, 1H, H_{C=C}), 7,64 (tt, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H, ArH), 7,55 (tt, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 2H, ArH) ppm.

6.2.3 Síntese de pirido[2,3-*d*]pirimidinas em etanol sob refluxo (refs. 54,55)

Método via one-pot: Uma mistura de benzaldeído (0,102 mL; 1,00 mmol), malononitrila (0,066 g; 1,0 mmol) e 6-aminouracila (0,127 g; 1,00 mmol) em etanol absoluto (5 mL), na presença de algumas gotas (3 gotas) de piperidina, foi submetida a refluxo por 5 h. O produto sólido foi separado da mistura quente

por filtração. Em seguida, o sólido bruto de cor amarela foi lavado e purificado por recristalização com 1,4-dioxano para dar um sólido de cor branca.

Método via adição de Michael: Uma mistura de 6-aminouracila (0,127 g; 1,00 mmol) e 2-benzilidenomalononitrila (0,154 g, 1,00 mmol) em etanol absoluto (5 mL), na presença de 3 gotas (de piperidina, foi submetida a refluxo por 5 h. O produto sólido separado da mistura quente foi coletado por filtração. Em seguida, o sólido bruto de cor amarela foi lavado e purificado por recristalização com 1,4-dioxano para dar um sólido de cor branca.

6.2.4 Síntese de pirido[2,3-*d*]pirimidinas em glicerol (refs. 94,95)

Método via *one-pot* em glicerol: A um balão de reação de 25 mL foram adicionados o aldeído (1,00 mmol) e malononitrila (0,066 g; 1,0 mmol). que foram postos para reagir em glicerol (5 mL) a 80 °C durante 1 hora, até a formação do aduto de Knoevenagel (**5**), confirmada por CCD. Em seguida, adicionou-se o reagente 6-aminouracila (0,127 g, 1,00 mmol,), e a mistura reacional foi mantida por mais 80-90 min. Depois de resfriada à temperatura ambiente, água quente (10 mL) foi adicionada à mistura de reação para dissolver o glicerol e separar o produto bruto (sólido insolúvel) por filtração simples, para dar um sólido como produto.

Método via *one-pot* em H₂O:Glicerol (1:3): A um balão de reação foi adicionado o 4-Nitrobenzaldeído (0,181 g; 1,20 mmol), malononitrila (0,079 g; 1,2 mmol) e 6-aminouracila (0,127 g; 1,00 mmol), contendo uma mistura de água (1 mL) e glicerol (3 mL). A mistura foi agitada a 95 °C por 2,5 horas. Depois da conclusão da reação confirmada por CCD, foi adicionada água quente (10 mL) à mistura reacional para dissolver o glicerol e separar o produto bruto (sólido insolúvel) por filtração simples. O produto sólido desejado foi lavado com água quente.

6.2.5 Síntese de pirido[2,3-*d*]pirimidinas assistida por micro-ondas

Método via *one-pot* em DMF (ref. 49): Uma mistura de aldeído (1,00 mmol), malononitrila (0,066 g; 1,0 mmol) e 6-aminouracila (0,127 g; 1,00 mmol) em DMF (1,0 mL) foi colocada em um tubo de vidro, e submetida a aquecimento de micro-ondas a 120 °C por 6-10 min. Após a conclusão da reação, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e depois foi adicionada água fria (5 mL) para separar o produto sólido do DMF. O produto sólido foi filtrado e lavado com água fervente para dar um sólido como produto bruto.

Método via adição de Michael em piperidina/DMF: Uma mistura de 6-aminouracila (0,127 g; 1,00 mmol) e 2-benzilidenomalononitrila (0,154 g, 1,00 mmol) em DMF ((1,0 mL), na presença de algumas gotas de piperidina, foi colocada em um tubo de vidro, e submetida à irradiação de micro-ondas a 120 °C por 15 min. Após a conclusão da reação, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e então foi adicionada água fria (5 mL) para separar o produto sólido do DMF. O produto sólido foi filtrado e lavado com água fervente para dar um sólido de cor branca.

Método via *one-pot* em H₂O:glicerol (1:3): A um tubo de reação foram adicionados 6-aminouracila (0,064 g; 0,50 mmol), benzaldeído (0,051 mL; 0,50 mmol) e malononitrila (0,033 g; 0,50 mmol) em glicerol (0,75 mL) e água (0,25 mL). A mistura foi aquecida com micro-ondas a 95 °C por 30 min. Depois da conclusão da reação, foi adicionada água quente (5 mL) à mistura reacional para dissolver o glicerol e separar o produto bruto (sólido insolúvel) por filtração simples, dando um sólido de cor branca.

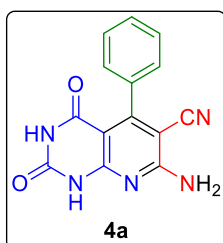
Método via *one-pot* em glicerol: A um tubo de reação foram adicionados 6-aminouracila (0,064 g; 0,50 mmol), benzaldeído (0,051 mL; 0,50 mmol) e malononitrila (0,033 g; 0,50 mmol) em glicerol (1 mL). A mistura foi aquecida com micro-ondas a 120 °C por 15 min. Depois da conclusão da reação, foi adicionada água quente (5 mL) à mistura reacional para dissolver o glicerol e separar o produto bruto (sólido insolúvel) por filtração simples, dando um sólido de cor amarelada.

6.2.6 Síntese de pirido[2,3-*d*]pirimidinas em glicerol sob aquecimento de micro-ondas

Procedimento geral A: Uma mistura de 6-aminouracila (0,25 mmol), aldeído aromático (0,25 mmol), malononitrila (0,25 mmol) em glicerol (0,5 mL) foi adicionada a um tubo de vidro de 10 mL que foi colocado no reator de micro-ondas sob aquecimento de micro-ondas a 150 °C durante 15 ou 30 min, com agitação magnética. Após a conclusão da reação (monitorada por CCD), a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, e água quente (5 mL) foi adicionada à mistura de reação, dissolvendo o glicerol, e o produto (sólido insolúvel) foi separado por filtração simples. Os compostos de pirido[2,3-*d*]pirimidina foram obtidos suficientemente puros na maioria dos casos sem qualquer purificação adicional.

Procedimento geral B: Igual ao **Procedimento Geral A**, exceto que os produtos brutos foram recristalizados a partir de H₂O:EtOH (1:1) para dar compostos de pirido[2,3-*d*]pirimidina puros.

7-amino-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-*d*]pirimidina-6-carbonitrila (**4a**)



4a foi obtido a partir de 6-aminouracila (0,032 g; 0,25 mmol), benzaldeído (0,025 mL; 0,25 mmol), e malononitrila (0,017 g; 0,25 mmol), seguindo o procedimento **A**, em 78% de rendimento (0,054 g) como um sólido branco; p.f. >300 °C. (lit. p.f. >300 °C, *ref.*49).

FT-IV (ATR): 3405 e 3332 (NH₂ *estiramento*), 3185 (N–H *estiramento*), 3079 (aromático C–H *estiramento*), 2221 (C≡N *estiramento*), 1700 e 1643 (C=O *estiramento*), 1592 (aromático C=C *estiramento*), 1552 (N–H *dobramento*), 1440 (aromático C=C *estiramento*), 1411, 1373, 1199, 1035,

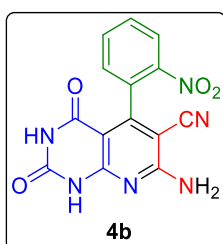
802 (N–H *dobramento fora do plano*), 759 e 694 (aromático *mono subst. C–H dobramento fora do plano*), 619 cm^{-1} .

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 11,46 (*br. s*, 1H, NH), 10,91 (*br. s*, 1H, NH), 7,63 (*br. s*, 2H, NH_2), 7,44–7,37 (m, 3H, ArH), 7,28–7,22 (m, 2H, ArH) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 160,8, 160,1, 159,1, 155,5, 150,3, 136,5, 128,4, 127,7, 127,4, 115,5, 98,3, 88,7 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_2^+$, 280,0829; encontrado: 280,0825.

7-amino-5-(2-nitrofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-*d*]pirimidina-6-carbonitrila (**4b**)



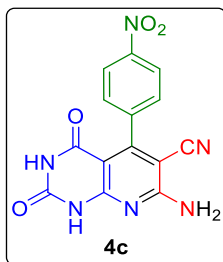
4b foi obtido a partir de 6-aminouracila (0,032 g; 0,25 mmol), 2-Nitrobenzaldeído (0,038 g; 0,25 mmol), e malononitrila (0,017 g; 0,25 mmol), seguindo o procedimento **A**, em 65% de rendimento (0,053 g) como um sólido marrom escuro; p.f. >300 °C (Dec). (lit. p.f. não reportado).

FT-IV (ATR): 3415 (NH_2 *estiramento*), 3197 (N–H *estiramento*), 2213 ($\text{C}\equiv\text{N}$ *estiramento*), 1702 e 1639 ($\text{C}=\text{O}$ *estiramento*), 1583 (aromático $\text{C}=\text{C}$ *estiramento*), 1556 (N–H *dobramento*), 1519 (NO_2 *estiramento* assimétrico), 1436 (aromático $\text{C}=\text{C}$ *estiramento*), 1376, 1132, 1035, 860 (N–H *dobramento fora do plano*), 777 (aromático *orto subst. C–H dobramento fora do plano*), 612 cm^{-1} .

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 11,61 (*br. s*, 1H, NH), 11,06 (*br. s*, 1H, NH), 8,29 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H, ArH.), 7,87 (td, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H, ArH.), 7,83 (*br. s*, 2H, NH_2), 7,75 (td, 1H, $J = 7,9, 1,5$ Hz, ArH.), 7,48 (dd, 1H, $J = 7,6, 1,4$ Hz, ArH) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 161,1, 160,4, 156,6, 155,3, 150,1, 146,4, 134,5, 132,4, 130,3, 130,2, 124,3, 115,0, 97,5, 87,3 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_6\text{O}_4^+$, 325,0680; encontrado: 325,0662.

7-amino-5-(4-nitrofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-*d*]pirimidina-6-carbonitrila (**4c**)

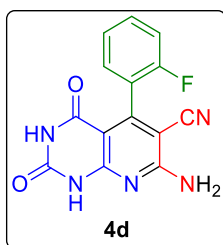
4c foi obtido a partir de 6-aminouracila (0,032 g; 0,25 mmol), 4-Nitrobenzaldeído (0,038 g; 0,25 mmol), e malononitrila (0,017 g; 0,25 mmol), seguindo o procedimento **A**, em 80% de rendimento (0,065 g) como um sólido marrom escuro; p.f. >300 °C (Dec). (lit. p.f. >300 °C, *ref.* 49).

FT-IV (ATR): 3382 e 3332 (NH₂ *estiramento*), 3181 (N–H *estiramento*), 2219 (C≡N *estiramento*), 1700 e 1648 (C=O *estiramento*), 1589 (aromático C=C *estiramento*), 1562 (N–H *dobramento*), 1519 (NO₂ *estiramento* assimétrico), 1444 (aromático C=C *estiramento*), 1380, 1349 (NO₂ *estiramento* simétrico), 802 (aromático *para* subst. C–H *dobramento fora do plano*), 696, 615 cm⁻¹.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,58 (*br. s*, 1H, NH), 11,04 (*br. s*, 1H, NH), 8,29 (td, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 2H, ArH), 7,72 (*br. s*, 2H, NH₂), 7,59 (dt, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 2H, ArH,) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 160,8, 160,2, 156,7, 155,5, 150,2, 147,4, 144,0, 129,2, 123,0, 115,1, 98,2, 87,9 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₉N₆O₄⁺, 325,0680; encontrado: 325,0658.

7-amino-(2-fluorofenil)-2,4-dioxo-5-1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-*d*]pirimidina-6-carbonitrila (**4d**)

4d foi obtido a partir de 6-aminouracila (0,032 g; 0,25 mmol), 2-Fluorobenzaldeído (0,026 mL, 0,25 mmol), e malononitrila (0,017 g; 0,25 mmol), seguindo o procedimento **A**, em 60% de rendimento (0,045 g) como um sólido amarelo claro; p.f. 260 (Dec.) °C. (lit. p.f. não reportado).

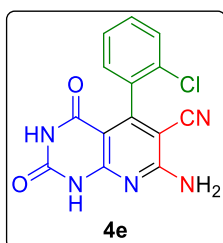
FT-IV (ATR): 3309 (NH₂ *estiramento*), 3185 (N–H *estiramento*), 2217 (C≡N *estiramento*), 1700 e 1637 (C=O *estiramento*), 1592 (aromático C=C *estiramento*), 1556 (N–H *dobramento*), 1473 (aromático C=C *estiramento*), 1378, 1031, 806 (N–H *dobramento fora do plano*), 773 (aromático *orto* subst. C–H *dobramento fora do plano*), 640, 613 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,09 (*br. s*, 2H, NH), 7,76 (*br. s*, 2H, NH₂), 7,48 (ddd, *J* = 9,1, 5,1, 1,8 Hz, 1H, ArH), 7,37–7,22 (m, 3H, ArH) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 160,9, 160,0, 156,6, 155,4, 152,6, 150,2, 130,9, 129,8, 124,4, 124,1, 115,1, 114,8, 98,6, 88,7 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₉FN₅O₂⁺, 298,0735; encontrado: 298,0732.

7-amino-2-clorofenil)-2,4-dioxo-5-(1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-*d*]pirimidina-6-carbonitrila (**4e**)



4e foi obtido a partir de 6-aminouracila (0,032 g; 0,25 mmol), 2-Clorobenzaldeído (0,028 mL; 0,25 mmol), e malononitrila (0,017 g; 0,25 mmol), seguindo o procedimento **A**, em 73% de rendimento (0,058 g) como um sólido branco; p.f. >300°C (Dec.). (lit. p.f. >300°C (Dec), *ref.* 49).

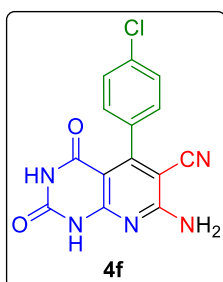
FT-IV (ATR): 3396 e 3330 (NH₂ *estiramento*), 3191 (N–H *estiramento*), 3087 (aromático C–H *estiramento*), 2227 (C≡N *estiramento*), 1698 e 1644 (C=O *estiramento*), 1592 (aromático C=C *estiramento*), 1556 (N–H *dobramento*), 1484, 1440 (aromático C=C *estiramento*), 1375, 1054, 806 (N–H *dobramento fora do plano*), 767 (aromático orto subst. C–H *dobramento fora do plano*), 707 (C–Cl *estiramento*), 624 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,58 (*br. s*, 1H, NH), 10,02 (*br. s*, 1H, NH), 7,77 (*br. s*, 2H, NH₂), 7,54 (dd, *J* = 7,1, 2,1 Hz, ArH), 7,48–7,38 (m, 2H, ArH), 7,30 (dd, *J* = 7,0, 2,3 Hz, 1H, ArH) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 161,0, 159,8, 155,8, 155,4, 150,2, 135,9, 130,5, 130,0, 129,0, 128,8, 127,0, 114,9, 98,5, 88,4 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₉ClN₅O₂⁺, 314,0439; encontrado: 314,0425.

7-amino-(4-clorofenil)-2,4-dioxo-5-(1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-*d*]pirimidina-6-carbonitrila (**4f**)



4f foi obtido a partir de 6-aminouracila (0,032 g; 0,25 mmol), 4-Clorobenzaldeído (0,035 g; 0,25 mmol), e malononitrila (0,017 g; 0,25 mmol), seguindo o procedimento **A**, em 64% de rendimento (0,050 g) como um sólido amarelo claro; p.f. >300 °C (Dec.). (lit. p.f. >300 °C, *ref.* 51).

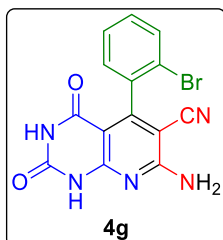
FT-IV (ATR): 3396 e 3330 (NH₂ *estiramento*), 3158 (N–H *estiramento*), 3072 (aromático C–H *estiramento*), 2223 (C≡N *estiramento*), 1695 e 1643 (C=O *estiramento*), 1590 (aromático C=C *estiramento*), 1554 (N–H *dobramento*), 1496, 1442 (aromático C=C *estiramento*), 1409, 1373, 796 (aromático *para subst. C–H dobramento fora do plano*), 701 (C–Cl *estiramento*), 617 cm⁻¹.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,42 (*br. s*, 1H, NH), 11,05 (*br. s*, 1H, NH), 7,69 (*br. s*, 2H, NH₂), 7,48 (*dt*, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 2H, ArH), 7,31 (*dt*, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 2H, ArH) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 160,8, 160,1, 157,7, 155,5, 150,2, 135,7, 133,1, 129,6, 127,8, 115,4, 98,3, 88,5 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₉ClN₅O₂⁺, 314,0439; encontrado: 314,0433.

7-amino-5-(2-bromofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-*d*]pirimidina-6-carbonitrila (**4g**)



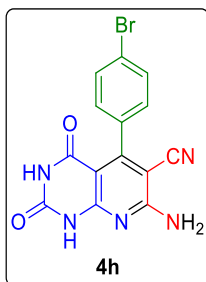
4g foi obtido a partir de 6-aminouracila (0,032 g; 0,25 mmol), 2-Bromobenzaldeído (0,029 mL; 0,25 mmol), e malononitrila (0,017 g; 0,25 mmol), seguindo o procedimento **A**, em 90% de rendimento (0,080 g) como um sólido branco; p.f. >300 °C. (lit. p.f. >300 °C, *ref.* 55).

FT-IV (ATR): 3394 e 3332 (NH₂ *estiramento*), 3181 (N–H *estiramento*), 3083 (aromático C–H *estiramento*), 2225 (C≡N *estiramento*), 1698 e 1644 (C=O *estiramento*), 1587 (aromático C=C *estiramento*), 1556 (N–H *dobramento*), 1481, 1440 (aromático C=C *estiramento*), 1375, 1025, 804 (N–H *dobramento fora do plano*), 769 (aromático *orto subst. C–H dobramento fora do plano*), 640 (C–Br *estiramento*), 615 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,52 (*br. s*, 1H, NH), 10,96 (*br. s*, 1H, NH), 7,72 (*br. s*, 2H, NH₂), 7,63 (*dd*, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H, ArH), 7,40 (*td*, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 1H, ArH), 7,31 (*td*, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H, ArH), 7,23 (*dd*, *J* = 7,5, 1,9 Hz, 1H, ArH) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 161,0, 159,7, 157,3, 155,4, 150,2, 137,9, 131,9, 130,0, 128,8, 127,5, 120,5, 114,8, 98,4, 88,3 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₉BrN₅O₂⁺, 357,9934; encontrado: 357,9932.

7-amino-5-(4-bromofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-*d*]pirimidina-6-carbonitrila (**4h**)

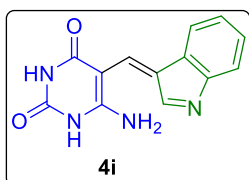
4h foi obtido a partir de 6-aminouracila (0,032 g; 0,25 mmol), 4-Bromobenzaldeído (0,046 g; 0,25 mmol), e malononitrila (0,017 g; 0,25 mmol), seguindo o procedimento **A**, em 82% de rendimento (0,074 g) como um sólido amarelo claro; p.f. >300°C. (lit. p.f. >300°C, *ref.* 55).

FT-IV (ATR): 3384 e 3334 (NH_2 *estiramento*), 3162 (N–H *estiramento*), 2221 ($\text{C}\equiv\text{N}$ *estiramento*), 1697 e 1643 ($\text{C}=\text{O}$ *estiramento*), 1590 (aromático $\text{C}=\text{C}$ *estiramento*), 1550 (N–H *dobramento*), 1492, 1440 (aromático $\text{C}=\text{C}$ *estiramento*), 1409, 1373, 792 (aromático *para subst. C–H dobramento fora do plano*), 705 (C–Br *estiramento*), 617 cm^{-1} .

RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,49 (*br. s*, 1H, NH), 10,97 (*br. s*, 1H, NH), 7,69 (*br. s*, 2H, NH_2), 7,62 (*dt*, $J = 8,4, 1,9$ Hz, 2H, ArH), 7,24 (*dt*, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 2H, ArH) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 160,8, 160,1, 157,7, 155,5, 150,2, 136,1, 130,7, 129,8, 121,7, 115,4, 98,2, 88,4 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrN}_5\text{O}_2^+$, 357,9934; encontrado: 357,9926.

(Z)-5-((3H-indol-3-ilideno)metil)-6-aminopirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**4i**)

4i foi obtido a partir de 6-aminouracila (0,032 g; 0,25 mmol), Indol-3-carboxaldeído (0,036 g; 0,25 mmol), e malononitrila (0,017 g; 0,25 mmol), seguindo o procedimento **B**, em 88% de rendimento (0,056 g) como um sólido marrom; p.f. 298-301 °C. (lit. p.f. não reportado).

FT-IV (ATR): 3359 (NH_2 *estiramento*), 3201 (N–H *estiramento*), 1708 e 1675 ($\text{C}=\text{O}$ *estiramento*), 1617 (aromático $\text{C}=\text{C}$ *estiramento*), 1527 (N–H *dobramento*), 1492, 1438 (aromático $\text{C}=\text{C}$ *estiramento*), 1369, 1303, 1265, 1056, 1014, 933, 792 (N–H *dobramento fora do plano*), 752 (aromático *orto subst. C–H dobramento fora do plano*), 619 cm^{-1} .

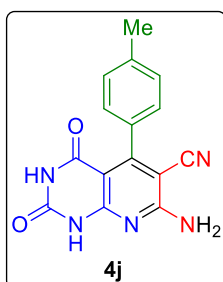
RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,77 (*br. s*, 1H, NH), 11,52 (*br. s*, 1H, NH), 8,62 (*d*, $J = 2,4$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 8,23 (*d*, $J = 2,4$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7,10 (*td*, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H, ArH), 7,04 (*dd*, $J = 7,5, 1,6$ Hz,

1H, ArH), 6,79 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H, ArH), 6,66 (td, $J = 7,4, 1,2$ Hz, 1H, ArH), 4,98 (*br. s.*, 2H, NH₂) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 162,5, 154,6, 151,0, 150,5, 145,9, 135,9, 130,6, 130,2, 129,1, 121,2, 116,9, 115,6, 109,6 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₁N₄O₂⁺, 255,0877; encontrado: 255,0872.

7-amino-2,4-dioxo-5-(*p*-tolil)-1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-*d*]pirimidina-6-carbonitrila (**4j**)



4j foi obtido a partir de 6-aminouracila (0,032 g; 0,25 mmol), 4-Metilbenzaldeído (0,030 mL; 0,25 mmol), e malononitrila (0,017 g; 0,25 mmol), seguindo o procedimento **B**, em 41% de rendimento (0,030 g) como um sólido amarelo; p.f. 300 °C (Dec.). (lit. p.f. 300 °C (Dec.), *ref.* 49).

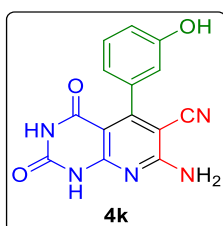
FT-IV (ATR): 3394 e 3332 (NH₂ *estiramento*), 3164 (N–H *estiramento*), 2221 (C≡N *estiramento*), 1698 e 1644 (C=O *estiramento*), 1590 (aromático C=C *estiramento*), 1552 (N–H *dobramento*), 1513, 1440 (aromático C=C *estiramento*), 1409, 1375 (CH₃ *dobramento* simétrico), 1033, 811 (N–H *dobramento fora do plano*), 782 (aromático *para subst. C–H dobramento fora do plano*), 619 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,44 (*br. s.*, 1H, NH), 10,90 (*br. s.*, 1H, NH), 7,60 (*br. s.*, 2H, NH₂), 7,22 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, ArH), 7,14 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, ArH), 2,37 (s, 3H, Me) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 160,9, 160,1, 159,2, 155,6, 150,3, 137,6, 133,8, 128,2, 127,6, 115,6, 98,3, 88,8, 21,0 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₁₂N₅O₂⁺, 294,0986; encontrado: 294,0985.

7-amino-5-(3-hidroxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-*d*]pirimidina-6-carbonitrila (**4k**)



4k foi obtido a partir de 6-aminouracila (0,032 g; 0,25 mmol), 3-Hidroxibenzaldeído (0,031 g, 0,25 mmol), e malononitrila (0,017 g; 0,25 mmol), seguindo o procedimento **A**, em 70% de rendimento (0,052 g) como um sólido vermelho-tijolo; p.f. >300 °C (Dec.). (lit. p.f. >300 °C, *ref.* 49).

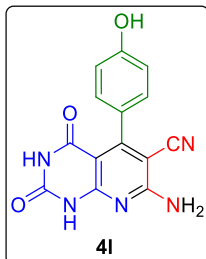
FT-IV (ATR): 3392 e 3332 (NH₂ *estiramento*), 3170 (N–H *estiramento*), 3087 (aromático C–H *estiramento*), 2227 (C≡N *estiramento*), 1698 e 1648 (C=O *estiramento*), 1581 (aromático C=C *estiramento*), 1554 (N–H *dobramento*), 1440 (aromático C=C *estiramento*), 1390 (O–H *dobramento*), 1378, 1228, 1035, 804 (N–H *dobramento fora do plano*), 781 e 694 (aromático *meta* subst. C–H *dobramento fora do plano*), 630 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,45 (*br. s*, 1H, NH), 10,91 (*br. s*, 1H, NH), 9,51 (*br. s*, 1H, OH), 7,61 (*br. s*, 2H, NH₂), 7,21 (*t*, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH), 6,8 (*ddd*, *J* = 8,1, 2,4, 1,1, 1H, ArH), 6,65 (*dd*, *J* = 7,4, 1,5 Hz, 1H, ArH), 6,61 (*t*, *J* = 1,5 Hz, 1H, ArH) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 160,9, 159,9, 159,1, 156,7, 155,5, 150,3, 138,0, 128,9, 118,2, 115,5, 115,3, 114,4, 98,3, 88,6 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₀N₅O₃⁺, 296,0778; encontrado: 296,0780.

7-amino-5-(4-hidroxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-*d*]pirimidina-6-carbonitrila (**4l**)



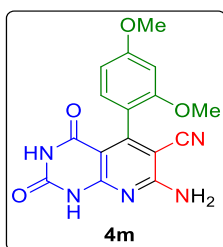
4l foi obtido a partir de 6-aminouracila (0,032 g; 0,25 mmol), 4-Hidroxibenzaldeído (0,031 g, 0,25 mmol), e malononitrila (0,017 g; 0,25 mmol), seguindo o procedimento **A**, em 65% de rendimento (0,048 g) como um sólido branco; p.f. >300°C. (lit. p.f. >300°C, *ref.* 44).

FT-IV (ATR): 3376 e 3320 (NH₂ *estiramento*), 3172 (N–H *estiramento*), 3070 (aromático C–H *estiramento*), 2219 (C≡N *estiramento*), 1752 e 1666 (C=O *estiramento*), 1581 (aromático C=C *estiramento*), 1540 (N–H *dobramento*), 1515, 1436 (aromático C=C *estiramento*), 1376, 1278, 1236, 1178, 1031, 800 (aromático *para* subst. C–H *dobramento fora do plano*), 617 cm⁻¹.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,37 (*br. s*, 1H, NH), 10,87 (*br. s*, 1H, NH), 9,63 (*br. s*, 1H, OH), 7,55 (*br. s*, 2H, NH₂), 7,07 (*dt*, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 2H, ArH), 6,77 (*dt*, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 2H, ArH) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 160,9, 160,1, 159,4, 157,7, 155,6, 150,2, 129,4, 126,9, 115,9, 114,4, 98,3, 88,9 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₀N₅O₃⁺, 296,0778; encontrado: 296,0768.

7-amino-5-(2,4-dimetoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-*d*]pirimidina-6-carbonitrila (**4m**)

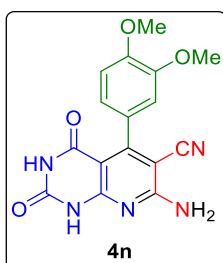
4m foi obtido a partir de 6-aminouracila (0,032 g; 0,25 mmol), 2,4-Dimetoxibenzaldeído (0,042 g, 0,25 mmol), e malononitrila (0,017 g; 0,25 mmol), seguindo o procedimento **B**, em 34% de rendimento (0,029 g) como um sólido amarelo; p.f. >300 °C (Dec.). (lit. p.f. >300 °C, *ref.* 55).

FT-IV (ATR): 3399 e 3330 (NH₂ *estiramento*), 3181 (N–H *estiramento*), 3085 (aromático C–H *estiramento*), 2896 (alifático C–H *estiramento*), 2225 (C≡N *estiramento*), 1700 e 1646 (C=O *estiramento*), 1610, 1592 (aromático C=C *estiramento*), 1554 (N–H *dobramento*), 1510, 1444 (aromático C=C *estiramento*), 1375, 1311, 1261, 1211, 1132, 1029, 808 (aromático *orto, para* subst. C–H *dobramento fora do plano*), 640, 613 cm⁻¹.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,40 (*br. s*, 1H, NH), 10,87 (*br. s*, 1H, NH), 7,56 (*br. s*, 2H, NH₂), 7,01 (*d*, *J* = 8,3 Hz, 1H, ArH), 6,61 (*d*, *J* = 2,3 Hz, 1H, ArH), 6,56 (*dd*, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H, ArH), 3,82 (*s*, 3H, OMe), 3,68 (*s*, 3H, OMe) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 161,4, 160,3, 157,4, 156,7, 155,7, 150,6, 131,6, 129,7, 118,5, 116,1, 104,9, 98,7, 56,0, 55,6 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₁₄N₅O₄⁺, 340,1040; encontrado: 340,1042.

7-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-*d*]pirimidina-6-carbonitrila (**4n**)

4n foi obtido a partir de 6-aminouracila (0,032 g; 0,25 mmol), 3,4-Dimetoxibenzaldeído (0,042 g, 0,25 mmol), e malononitrila (0,017 g; 0,25 mmol), seguindo o procedimento **A**, em 60% de rendimento (0,051 g) como um sólido amarelo; p.f. >300°C. (lit. p.f. >300°C, *ref.* 55).

FT-IV (ATR): 3396 e 3332 (NH₂ *estiramento*), 3180 (N–H *estiramento*), 3083 (aromático C–H *estiramento*), 2900 (alifático C–H *estiramento*), 2225 (C≡N *estiramento*), 1702 e 1644 (C=O *estiramento*), 1596 (aromático C=C *estiramento*), 1554 (N–H *dobramento*), 1517, 1438 (aromático C=C

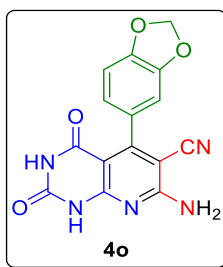
estiramento), 1380, 1373, 1268, 1240, 1139, 1022, 800 (aromático *meta*, *orto* subst. C–H *dobramento fora do plano*), 644, cm^{-1} .

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 11,40 (*br. s*, 1H, NH), 10,92 (*br. s*, 1H, NH), 7,59 (*br. s*, 2H, NH_2), 6,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, ArH), 6,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, ArH), 6,82 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H, ArH), 3,82 (s, 3H, OMe), 3,72 (s, 3H, OMe) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 160,9, 160,1, 158,9, 155,6, 150,3, 149,0, 147,8, 128,9, 120,4, 115,8, 112,1, 110,8, 98,4, 89,0, 55,6, 55,4 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_4^+$, 340,1040; encontrado: 340,1044.

7-amino-5-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-*d*]pirimidina-6-carbonitrila
(**4o**)



4o foi obtido a partir de 6-aminouracila (0,032 g; 0,25 mmol), piperonal (0,038 g; 0,25 mmol), e malononitrila (0,017 g; 0,25 mmol), seguindo o procedimento **B**, em 45% de rendimento (0,036 g) como um sólido amarelo; p.f. $>300^\circ\text{C}$. (lit. p.f. 231-232 $^\circ\text{C}$, *ref.* 106).

FT-IV (ATR): 3396 e 3332 (NH_2 *estiramento*), 3162 (N–H *dobramento*), 3085 (aromático C–H *estiramento*), 2898 (alfático C–H *estiramento*), 2227 ($\text{C}\equiv\text{N}$ *estiramento*), 1698 e 1648 ($\text{C}=\text{O}$ *estiramento*), 1589 (aromático $\text{C}=\text{C}$ *estiramento*), 1550 (N–H *dobramento*), 1500, 1454 (aromático $\text{C}=\text{C}$ *estiramento*), 1427 (CH_2 *dobramento*), 1380, 1247, 1039, 929, 896, 796 (aromático *meta*, *para* subst. C–H *dobramento fora do plano*), 757, 682, 632 cm^{-1} .

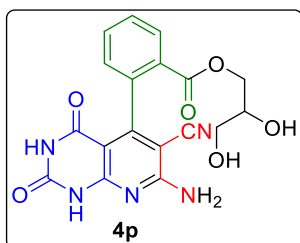
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 11,45 (*br. s*, 1H, NH), 10,93 (*br. s*, 1H, NH), 7,62 (*br. s*, 2H, NH_2), 6,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, ArH), 6,86 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, ArH), 6,74 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H, ArH), 6,1 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H, $\text{O}(\text{CH}_2)$), 6,08 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H, $\text{O}(\text{CH}_2)$) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 160,8, 160,0, 158,6, 155,5, 150,3, 147,3, 146,6, 130,3, 121,4, 115,6, 108,4, 107,8, 101,2, 98,6, 88,9 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_4^+$, 324,0727; encontrado: 324,0721.

¹⁰⁶ Kidwai, M.; Jain, A.; Bhardwaj, S. *Mol. Divers.*, **2012**, 16, 1, 121.

2,3-dihidropropil-2-(7-amino-6-ciano-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)benzoato
(4p)



4p foi obtido a partir de 6-aminouracila (0,032 g; 0,25 mmol), 2-Carboxibenzaldeído (0,038 g; 0,25 mmol), e malononitrila (0,017 g; 0,25 mmol), seguindo o procedimento **A**, em 37% de rendimento (0,030 g) como um sólido marrom; p.f. 288-292 °C. (lit. p.f. não reportado).

FT-IV (ATR): 3200-2700 (O-H *br. estiramento*ing), 3378 e 3318 (NH₂ *estiramento*), 3178 (N-H *dobramento*), 2900 (alifático C-H *estiramento*), 2221 (C≡N *estiramento*), 1706 e 1658 (C=O *estiramento*), 1598 (aromático C=C *estiramento*), 1562 (N-H *dobramento*), 1436 (aromático C=C *estiramento*), 1380, 1274, 1197, 1147, 1079, 1039, 800 (N-H *dobramento fora do plano*), 759 (aromático *orto* subst. C-H *dobramento fora do plano*), 717, 615 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,45 (*br. s*, 1H, NH), 10,87 (*br. s*, 1H, NH), 8,10 (*dt*, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H, ArH), 7,67 (*td*, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 1H, ArH), 7,61 (*br. s*, 2H, NH₂), 7,57 (*td*, *J* = 7,6 Hz, 1,3 Hz, 1H, ArH), 7,23 (*d*, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 4,89 (*dd*, *J* = 9,6, 5,3 Hz, 1H, OCH), 4,63 (*td*, *J* = 5,7, 2,6 Hz, 1H, OCH), 4,11 (*dd*, *J* = 11,1, 4,4 Hz, 1H, OCH), 3,96 (*ddd*, *J* = 14,0, 11,1, 6,0 Hz, 1H, OCH), 3,57 (*dq*, *J* = 13,1, 5,3 Hz, 1H, OCH) ppm.

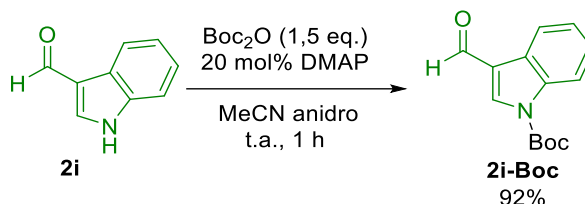
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 165,4, 161,6, 160,2, 160,0, 155,6, 150,3, 138,8, 132,5, 130,7, 128,7, 128,4, 127,8, 115,3, 98,4, 87,9, 69,3, 66,2, 62,4 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* [M+Na]⁺ calculado para C₁₈H₁₅N₅NaO₆⁺, 420,0915; encontrado: 420,0906.

6.2.7 Estudo mecanístico para o RMC entre 6-aminouracila, aldeídos aromáticos e malononitrila em glicerol

Boc-proteção do aldeído 2i e aplicação no RMC (*ref.* 107)

¹⁰⁷ Koufaki, M.; Fotopoulou, T.; Kapetanou, M.; Heropoulos, G. A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *83*, Sl.



Esquema 47. Boc-proteção do aldeído **2i**.

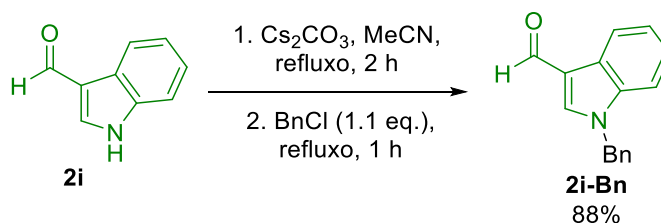
DMAP (0,050 g; 0,41 mmol) e Boc_2O (0,68 g; 3,1 mmol) foram adicionados a um balão de reação sob atmosfera inerte contendo uma solução de 1H-indol-3-carbaldeído (0,300 g; 2,07 mmol) em acetonitrila anidra (7 mL) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 60 min e depois o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi extraído com AcOEt e a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano:EtOAc, 80:20), proporcionando o 1-(*tert*-butoxicarbonil)-1H-indol-3-carbaldeído (**2i-Boc**) como um sólido branco (0,434 g; 92%); p.f. 118-120 °C.

FT-IV (ATR): 2998, 2813, 1741, 1677, 1556, 1481, 1450, 1396, 1357, 1311, 1261, 1241, 1155, 1133, 1101, 1045, 1016, 838, 786, 759 cm^{-1} .

RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,09 (s, 1H, CHO), 8,66 (s, 1H, C=CH), 8,16 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H, ArH), 8,12 (dd, $J = 8,4, 1,0$ Hz, 1H, ArH), 7,46 (td, $J = 8,4, 7,9, 1,3$ Hz, 1H, ArH), 7,39 (td, $J = 7,7, 0,7$ Hz, 1H, ArH), 1,68 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 187,1, 148,3, 138,3, 135,3, 125,9, 125,5, 124,5, 121,4, 120,6, 115,0, 85,5, 27,5 ppm.

Bn-proteção do aldeído **2i** e aplicação no RMC (ref. 108)



Esquema 48. Bn-proteção do aldeído **2i**.

¹⁰⁸ Sawama, Y.; Miki, Y.; Sajiki, H. *Synlett*, **2020**, 31, 07, 699.

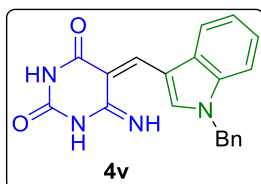
Cs₂CO₃ (0,829 g; 2,50 mmol) foi adicionado a um frasco sob atmosfera inerte contendo uma solução de 1H-indol-3-carbaldeído (0,435 g; 3,00 mmol) em acetonitrila anidro (30 mL) à temperatura ambiente e a mistura foi refluxada por 2h. À solução foi adicionado cloreto de benzila (0,380 mL; 3,30 mmol) e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 1 h. O progresso da reação foi monitorado por CCD. Após a conclusão da reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e água (15 mL) foi adicionada à mistura de reação e o produto bruto foi extraído com AcOEt (3x, 15 mL) e a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄ e concentrado em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano:EtOAc, 3:1), proporcionando o 1-benzil-1H-indol-3-carbaldeído (**2i-Bn**) como um sólido branco (0,623 g, 88%). P.f. 108-110 °C.

FT-IV (ATR): 3108, 2815, 1658, 1614, 1537, 1467, 1392, 1176, 1137, 1043, 977, 879, 742, 732, 692, 644 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,95 (s, 1H, CHO), 8,47 (s, 1H, C=CH), 8,17–8,07 (m, 1H, ArH), 7,65–7,53 (m, 1H, ArH), 7,41–7,19 (m, 7H, ArH), 5,55 (s, 2H, CH₂) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 184,8, 141,0, 137,0, 136,7, 128,7, 128,7, 127,8, 127,3, 124,8, 123,6, 122,6, 121,1, 117,4, 111,4, 49,8 ppm.

(*E*)-6-amino-5-((1-benzil-1H-indol-3-il)metileno)pirimidina-2,4(3H,5H)-diona (**4v**)



4v foi obtido a partir de 6-aminouracila (0,032 g; 0,25 mmol), **2i-Bn** (0,059 g; 0,25 mmol), e malononitrila (0,017 g; 0,25 mmol), seguindo o procedimento **B**, em 94% de rendimento (0,081 g) como um sólido amarelo. p.f. 248-250 °C. (lit. p.f. não reportado).

FT-IV (ATR): 3380 (NH₂ *estiramento*), 3181 (N–H *estiramento*), 3058 (aromático C–H *estiramento*), 1698 e 1602 (C=O *estiramento*), 1577 (aromático C=C *estiramento*), 1508, 1452 (aromático C=C *estiramento*), 1430 (CH₂ *dobramento*), 1363, 1311, 1261, 1049, 1012, 931, 794 (aromático *mono subst. C–H dobramento fora do plano*), 738 (aromático *orto subst. C–H dobramento fora do plano*), 698 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,64 (br. s, 2H, NH), 8,64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C=CH), 8,24 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, C=CH), 7,38–7,26 (m, 4H, ArH), 7,21 (t, 6.6 Hz, 1H, ArH), 7,07 (td, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 2H, ArH), 6,65 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, ArH), 6,53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, ArH), 5,77 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, NH), 4,28 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 162,4, 155,0, 151,3, 150,4, 145,5, 140,2, 136,5, 130,4, 129,2, 128,3, 126,8, 126,6, 122,4, 116,4, 111,0, 109,8, 46,4 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₁₇N₄O₂⁺, 345.1346; encontrado: 345.1349.

6.2.8 Bioensaios de fitotoxicidade

- **Coleóptilo de trigo (ref. 99)**

O bioensaio foi feito adicionando ~100 sementes de trigo em uma placa de petri contendo 15 mL de água. Estas sementes foram germinadas a 25 °C durante 4 dias, sob total ausência de luz. Depois 4 milímetros de comprimento de coleóptilo foram cortados imediatamente abaixo dos primeiros milímetros do ápice do coleóptilo usando uma guilhotina de Van der Weij, sob uma luz verde. Para o bioensaio, os produtos de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidinas foram solubilizados em dimetilsulfóxido (0,1%), diluídos em um tampão de citrato/fosfato com pH 5,6, suplementado com 2% de sacarose, e diluídos em concentrações finais de 1000, 300, 100, 30 e 10 µM. Para o controle, foi utilizada uma solução tampão pura contendo o dimetilsulfóxido (controle negativo). Nos tubos de ensaio, foram incubados cinco coleóptilos contendo 2 mL da solução a ser testada, com três tubos para cada diluição. Os tubos foram devidamente rotulados, selados e incubados sob agitação constante (6 rpm) em um rotor, na ausência de luz, a uma temperatura de 25 ± 1 °C por 24 horas. Em seguida, avaliou-se o aumento do comprimento do coleóptilo.

- **Sementes de agrião e tomate(ref. 99)**

O bioensaio foi realizado adicionando 30 sementes de *Lepidium sativum* (agrião) e *Solanum lycopersicum* (tomate) em uma placa de petri contendo um papel filtro umedecido com 1,0 mL de solução = tamponada (tampão ácido 10 mM ácido 2-(*N*-morfolina)etanossulfônico (MES), pH ajustado a 6,0) em quadruplicata. As diluições dos produtos e controle foram as mesmas usadas no bioensaio de coleóptilos. Após a semeadura, as placas de Petri foram seladas hermeticamente com parafilme e colocadas em uma câmara de germinação a 25°C na ausência de luz, onde foram mantidos por períodos que variaram de acordo com a espécie: agrião (4 dias) e tomate (6 dias). Depois, as placas foram transferidas para um freezer, onde permaneceram por pelo menos 24 horas com o objetivo de interromper o crescimento das mudas e facilitar na medição de seu comprimento.

6.2.9 Aplicação de pirido[2,3-*d*]pirimidinas em reações de Groebke-Blackburn-Bienaymé

- **Tentativa da síntese de (7a)**

GBB-3CR sob catálise de ZnCl₂: Empregando um balão de reação, os reagentes 2-aminopiridina (**4a**) (0,070 g; 0,250 mmol), 2-Bromobenzaldeído (0,032 mL; 0,27 mmol), isocianeto de *tert*-butila (0,034 mL; 0,30 mmol) e ZnCl₂ (0,003 g; 0,03 mmol) foram adicionados em 1,4-dioxano (5 mL). A mistura foi agitada sob aquecimento no refluxo por 5 h. Depois da conclusão, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para retirar o solvente do meio reacional.

GBB-3CR sob catálise de NH₄Cl: Empregando um balão de reação, os reagentes 2-aminopiridina (**4a**) (0,070 g; 0,25 mmol), 2-Bromobenzaldeído (0,032 mL; 0,27 mmol), isocianeto de *tert*-butila (0,034 mL; 0,30 mmol) e NH₄Cl (0,013 g; 0,25 mmol) foram adicionados em metanol (2,0 mL). A mistura foi agitada

durante a noite à temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, a mistura reacional foi diluída com 7,5 mL de água para dar um produto bruto como um precipitado que foi filtrado a vácuo.

- **Tentativa da síntese de (7b)**

GBB-3CR sob catálise de ZnCl₂ em glicerol: Empregando um balão de reação, os reagentes 2-aminopiridina (**4a**) (0,070 g; 0,25 mmol), benzaldeído (0,025 mL; 0,25 mmol), isocianeto de *tert*-butila (0,031 mL; 0,25 mmol) e ZnCl₂ (0,007 g; 0,05 mmol) foram adicionados em glicerol (1,0 mL). A mistura foi agitada a 80 °C durante 24 h. Após a conclusão da reação, foi adicionada água quente à mistura reacional, dissolveu-se o glicerol e separou-se o produto (sólido insolúvel) por filtração simples.

GBB-3CR sob aquecimento por micro-ondas: Uma mistura de 2-aminopiridina (**4a**) (0,070 g; 0,250 mmol), benzaldeído (0,025 mL; 0,25 mmol), isocianeto de ciclohexila (0,031 mL; 0,25 mmol) em MeOH ou glicerol (1,0 mL), na presença de Sc(OTf)₃ (0,012 g; 5,0 mol%) ou NH₄Cl (0,027 g; 0,50 mmol.), foi adicionada a um tubo de vidro de 10 mL que foi colocado no reator de micro-ondas sob aquecimento a 150 °C, a 150 °C durante 30 min, com agitação magnética. Após a conclusão da reação, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e foi concentrada sob pressão reduzida para retirar o solvente do meio reacional (MeOH), seguida de adição de água quente (5 mL) à mistura de reação para dissolver o glicerol, e o produto (sólido insolúvel) foi separado por filtração simples.

- **Tentativa da síntese de (7c)**

GBB-3CR sob aquecimento por micro-ondas: Uma mistura de 2-aminopiridina (**4a**) (0,070 g; 0,25 mmol), 4-Nitrobenzaldeído (0,038 g; 0,25 mmol), isocianeto de ciclohexila (0,031 mL; 0,25 mmol) em solvente (1,0 mL) e aditivo/catalisador especificado na **Tabela 12**, foi adicionada a um tubo de vidro de 10 mL que foi colocado no reator de micro-ondas sob aquecimento de micro-ondas a 80-150 °C durante 10-30 min, com agitação magnética. Após a conclusão da reação, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e foi concentrada sob pressão reduzida para retirar o solvente do meio reacional no caso dos solventes voláteis, ou água quente (5 mL) foi adicionada à mistura de reação, e o produto (sólido insolúvel) foi separado por filtração simples.

- **Tentativas de síntese do anel de imidazo[1,2-*a*]piridinas sem ser por GBB-3CR**

Síntese de derivados de 3-nitro-2-arilimidazo[1,2-*a*]piridina: Empregando um balão de reação, uma mistura de derivado de 2-aminopiridina (**4a**) (0,070 g; 0,25 mmol), 4-Nitrobenzaldeído (0,038 g; 0,25 mmol) e brometo de cobre CuBr (0,007 g; 0,05 mmol) foi dissolvida em MeNO₂ (1,0 mL). A mistura de reação foi agitada a 80 °C durante 6 h. Depois da conclusão da reação, foi adicionada água fria à mistura reacional, e separou-se um produto bruto (sólido insolúvel) por filtração simples.

Reação de nitração de acoplamento cruzado: Empregando um balão de reação, mistura da 2-aminopiridina (**4a**) (0,035 g; 0,12 mmol), 4-Clorobenzaldeído (0,020 g; 0,12 mmol) e FeCl₃ (0,004 g; 0,03 mmol) foi dissolvida em uma mistura de MeNO₂:DMF (2:1 mL). A mistura de reação foi agitada a 110 °C durante 5 h. Depois da conclusão da reação, foi adicionada água fria à mistura reacional, e separou-se um produto bruto (sólido insolúvel) por filtração simples.

Reação *one-pot* de cetona aromática através do I₂: Empregando um balão de reação, foram reagidos 4-OMe-acetofenona (0,019 g; 0,12 mmol) e iodo (0,024 g; 0,10 mmol) em DMSO (3,0 mL), à temperatura ambiente, durante 2 h. Após o desaparecimento do reagente (monitorado por CCD), a 2-aminopiridina (**4a**) (0,070 g; 0,25 mmol) foi adicionada e a mistura foi aquecida a 100 °C durante 2 h. Após a conclusão da reação, foi adicionada água fria à mistura reacional, e separou-se o produto bruto (sólido insolúvel) por filtração simples.

Reação *tandem* de aminação/ciclização da ligação C–H: Empregando um balão de reação, uma mistura de 2-aminopiridina (**4a**) (0,084 g; 0,30 mmol), acetofenona (0,029 mL; 0,25 mmol) e iodeto de cobre CuI (0,010 g; 0,050 mmol) foi dissolvida em 1,4-dioxano (1,0 mL). A mistura de reação foi agitada a 100 °C durante a noite. Depois da conclusão da reação, foi adicionada água fria à mistura reacional, e separou-se um produto bruto (sólido insolúvel) por filtração simples.

- **Tentativa de síntese de imina**

Empregando um balão de reação, uma mistura de 2-aminopiridina (**4a**) (0,070 g; 0,25 mmol) e 4-nitrobenzaldeído (0,038 g; 0,25 mmol) em EtOH (2,0 mL) foi agitada sob refluxo durante 45 min. Depois da conclusão da reação, foi concentrada sob pressão reduzida para retirar o solvente do meio reacional para dar um produto bruto sólido.

7. Referências bibliográficas

- [1] **a)** Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168. **b)** Dömling, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 306. **c)** Ghashghaei, O.; Seghetti, F.; Lavilla, R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 521. **d)** Bhat, S. I.; Kigga, M.; Heravi, M. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 709.
- [2] **a)** Beck, B.; Hess, S.; Dömling, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1701. **b)** Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*, Wiley, 1^a eds., **2005**.
- [3] *Web of Science* <https://clarivate.com/products/web-of-science/> (acesso Jun 2, **2022**).
- [4] Ugi, I.; Dömling, A.; Gruber, B.; Almstetter, M. *Croat. Chem. Acta* **1997**, *70*, 631.
- [5] **a)** Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27. **b)** Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm.* **1854**, *91*, 349.
- [6] Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **1912**, *250*, 647.
- [7] Hantzsch, A. *Berichte der Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 1952.
- [8] Radziszewski, B. *Berichte der Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 2706.
- [9] Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1891**, 1317.
- [10] Asinger, F. *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 413.
- [11] Chattopahyaya, J.; Dömling, A.; Lorenz, K.; Richter, W.; Ugi, I.; Werner, B. *Nucleosides & Nuclotides* **1977**, *16*, 843.
- [12] Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.
- [13] Akritopoulou-Zanze, I. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 324.
- [14] **a)** Lieke, W. *Ann. der Chemie und Pharm.* **1859**, *112*, 316. **b)** Meyer., E. *J. Prakt. Chem* **1866**, *67*. **c)** Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *142*, 289.
- [15] Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133.
- [16] Hofmann, A. W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1870**, *3*, 63.
- [17] **a)** Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702. **b)** Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 239. **c)** Appel, R.; Kleinstück, R.; Ziehn, K. -D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 132. **d)** Obrecht, R.; Herrmann, R.; Ugi, I. *Synthesis*. **1985**, 400.
- [18] **a)** Schöllkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 339. **b)** Barton, D. H. R.; Bowles, T.; Husinec, S.; Forbes, J. E.; Llobera, A.; Porter, A. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3343.
- [19] Neochoritis, C. G.; Stotani, S.; Mishra, B.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2002.
- [20] Neochoritis, C. G.; Zarganes-Tzitzikas, T.; Stotani, S.; Dömling, A.; Herdtweck, E.; Khoury, K.; Dömling, A. *ACS Comb. Sci.* **2015**, *17*, 493.
- [21] **a)** Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126. **b)** Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181. **c)** Banfi, L.; Riva, R. *Org. React.* **2005**, *1*.
- [22] **a)** Hulme, C.; Nixey, T. *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* **2003**, *6*, 921. **b)** Sadjadi, S.; Heravi, M. M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2707. **c)** Kazemizadeh, A.; Ramazani, A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 418. **d)** Herrera, R. P.; Marqués-López, E. *Multicomponent reactions: Concepts and applications for design and synthesis*; 1^a ed.; Wiley, **2015**.
- [23] **a)** Hamer, E.; Covell, D. G. *Curr. Med. Chem. - Anti-Cancer Agents* **2002**, *2*, 19. **b)** Hamada, Y.; Shioiri, T. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4441.
- [24] **a)** Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386. **b)** I. Ugi, C. S. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267.
- [25] **a)** Dömling, A.; Herdtweck, E.; Ugi, I. IMCR V: The seven-component reaction. *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 107–113. **b)** Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.
- [26] **a)** Miller, S. M.; Simon, R. J.; Ng, S.; Zuckermann, R. N.; Kerr, J. M.; Moos, W. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2657. **b)** Yoo, B.; Kirshenbaum, K. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 714. **c)** Fowler, S. A.; Blackwell, H. E. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1508.
- [27] Pan, S. C.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3622.

- [28] a) J. Weinstock, J. P. H. and J. W. W. *Drugs Futur.* **1985**, *10*, 645. b) Fang, F. G.; Feigelson, G. B.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2743. c) Moreau, A.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 3437.
- [29] Vázquez-Vera, Ó.; Sánchez-Badillo, J. S.; Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, M. A.; Pharande, S. G.; Cortes-García, C. J.; Rincón-Guevara, M. A.; Ibarra, I. A.; Gámez-Montaño, R.; González-Zamora, E. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2363.
- [30] a) Groebke, K.; Weber, L.; Mehlin, F. *Synlett* **1998**, 661. b) Blackburn, C.; Guan, B.; Fleming, P.; Shiosaki, K.; Tsai, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3635. c) Bienayme, H. *Communications* **1998**, 2234.
- [31] a) Rival, Y.; Grassy, G.; Michel, G. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1170. b) Gudmundsson, K. S.; Johns, B. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1369. c) Enguehard-Gueiffier, C.; Fauvelle, F.; Debouzy, J. C.; Peinnequin, A.; Thery, I.; Dabouis, V.; Gueiffier, A. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2005**, *24*, 219. d) Gudmundsson, K. S.; Johns, B. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2735. e) Ismail, M. A.; Arafa, R. K.; Wenzler, T.; Brun, R.; Tanious, F. A.; Wilson, W. D.; Boykin, D. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 683.
- [32] a) Shaaban, S.; Abdel-Wahab, B. F. *Mol. Divers.* **2016**, *20*, 233. b) Boltjes, A.; Dömling, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 7007.
- [33] Santos, G.; Anjos, N.; Gibeli, M.; Silva, G.; Fernandes, P.; Fiorentino, E.; Longo Jr., L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2020**, *31*, 1531-1540
- [34] a) Donkor, I. O.; Klein, C. L.; Liang, L.; Zhu, N.; Bradley, E.; Clark, A. M. *J. Pharm. Sci.* **1995**, *84*, 661. b) Kumar, N.; Singh, G.; Yadav, A. K. *Heteroat. Chem.* **2001**, *12*, 52. c) Behalo, M. S.; Taylor, P.; Hemdan, M. M. *Phosphorus. Silicon Relat. Elem.* **2008**, *184*, 206. d) Veeraswamy, B.; Madhu, D.; Jitender Dev, G.; Poornachandra, Y.; Shravan Kumar, G.; Ganesh Kumar, C.; Narsaiah, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 1670. e) Chandrasekaran, B.; Cherukupalli, S.; Karunanidhi, S.; Kajee, A.; Aleti, R. R.; Sayyad, N.; Kushwaha, B.; Merugu, S. R.; Mlisana, K. P.; Karpoomath, R. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1183*, 246.
- [35] a) Grivsky, E. M.; Lee, S.; Sigel, C. W.; Duch, D. S.; Nichol, C. A. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 327. b) El-Deeb, I. M.; Lee, S. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3860. c) Naresh Kumar, R.; Jitender Dev, G.; Ravikummar, N.; Krishna Swaroop, D.; Debanjan, B.; Bharath, G.; Narsaiah, B.; Nishant Jain, S.; Gangagni Rao, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 2927. d) El-Naggar, A. M.; Khalil, A. K.; Zeidan, H. M.; El-Sayed, W. M. *Anticancer. Agents Med. Chem.* **2018**, *17*. e) Elzahabi, H. S. A.; Nossier, E. S.; Khalifa, N. M.; Alasfoury, R. A.; El-Manawaty, M. A. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2018**, *33*, 546.
- [36] a) Sekiya, T.; Hiranuma, H.; Hata, S.; Mizogami, S.; Hanazuka, M.; Yamada, S. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 411. b) Pastor, A.; Alajarin, R.; J. Vaquero, J.; Alvarez-Builla, J.; Fau de Casa-Juana, M.; Sunkel, C. C.; G. Priego, J.; Fonseca, I.; Sanz-Aparicio, J.; Priego, J. G.; Fonseca, I.; Pastor, A.; Al, R.; Vaquero, J.; Alvanzz-builla, J.; Casa-juam, M. F. De *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8085. c) Princeton, J. W. E. and N. J. *Chem. Abstr.* **1996**, *124*
- [37] a) Gupta, P. P.; Srimal, R. C.; Avasthi, K.; Garg, N.; Chandra, T.; Bhakuni, D. S. *Indian J. Exp. Biol.* **1995**, *33*, 38. b) Furukawa, K.; Hasegawa, T. *Chem. Abstr.* **1996**, *124*.
- [38] a) Rosowsky, A.; Mota, C. E.; Queener, S. F. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 335. b) Cody, V.; Galitsky, N.; Luft, J. R.; Pangborn, W.; Gangjee, A. *Acta Crystallogr. Sect. D Biol. Crystallogr.* **2003**, *59*, 654. c) Chan, D. C. M.; Fu, H.; Forsch, R. A.; Queener, S. F.; Rosowsky, A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4420.
- [39] Zhang, H.-J.; Wang, S.-B.; Wen, X.; Li, J.-Z.; Quan, Z.-S. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 1287.
- [40] a) Kolla, V. É.; Deyanov, A. B.; Nazmetdinov, F. Y.; Kashina, Z. N.; Drovosekova, L. P. *Pharm. Chem. J.* **1993**, *27*, 635. b) Hafez, H.; Abbas, H.-A.; El-Gazzar, A.-R. *Acta Pharm.* **2008**, *58*. c) El-Gazzar, A.-R. B. A.; Hafez, H. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3392. d) Dasari, S. R.; Tondepur, S.; Vadali, L. R.; Seelam, N. *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 2950.
- [41] a) Agarwal, A.; Ramesh; Ashutosh; Goyal, N.; Chauhan, P. M. S.; Gupta, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6678. b) Adam, R.; Bilbao-Ramos, P.; Abarca, B.; Ballesteros, R.; González-Rosende, M. E.; Dea-Ayuela, M. A.; Estevan, F.; Alzuet-Piña, G. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4903.
- [42] Ziarani, G. M.; Nasab, N. H.; Rahimifard, M.; Soorki, A. A. *J. Saudi Chem. Soc.* **2015**, *19*, 676.
- [43] Ziarani, G. M.; Badiei, A.; Haddadpour, M. *Int. J. Chem.*, **2011**, *3*, 1, 87.
- [44] Wang, X.; Zeng, Z.; Shi, D.; Wei, X.; Zong, Z. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4331
- [45] Sabour, B.; Peyrovi, M. H.; Hajimohammadi, M. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 1343.
- [46] Upadhyay, A.; Sharma, L. K.; Singh, V. K.; Singh, R. K. P. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5599.
- [47] Shi, D.; Ji, S.; Niu, L.; Shi, J.; Wang, X. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 1083.

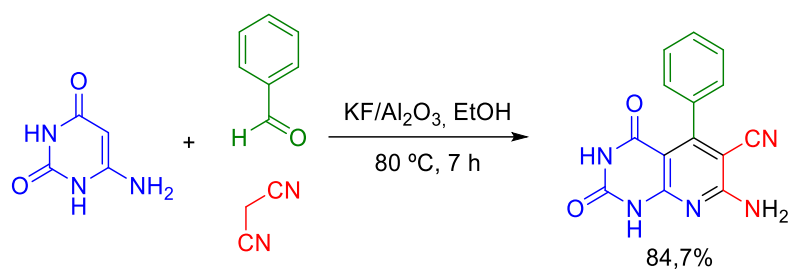
- [48] Hussein, E. M. *Zeitschrift für Naturforsch. B* **2012**, *67*, 0231.
- [49] Abdolmohammadi, S.; Balalaie, S. *Int. J. Org. Chem.* **2012**, *2*, 7.
- [50] Somwanshi, S. B.; Somvanshi, S. B.; Kharat, P. B. *J. Phys. Conf. Ser.* **2020**, 1644.
- [51] Rad, A. M.; Mokhtary, M. *Int. Nano Lett.* **2015**, *5*, 109.
- [52] Aryan, R.; Beyzaei, H.; Nojavan, M.; Pirani, F.; Samareh, H.; Sanchooli, M.; Samareh Delarami, H.; Sanchooli, M. *Mol. Divers.* **2019**, *23*, 93.
- [53] a) Abbott, A. P.; Boothby, D.; Capper, G.; Davies, D. L.; Rasheed, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9142. b) Alonso, D. A.; Baeza, A.; Chinchilla, R.; Guillena, G.; Pastor, I. M.; Ramón, D. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 612.
- [54] Geies, A. A. *J. Chin. Chem. Soc.* **1999**, *46*, 69.
- [55] Nasr, M. N.; Gineinah, M. M. *Arch. Pharm.* **2002**, *335*, 289.
- [56] Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2596.
- [57] Kurti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Academic Press, 1^a ed., **2005**, 242.
- [58] Dalessandro, E. V.; Collin, H. P.; Guimaraes, L. G. L.; Valle, M. S.; Pliego, J. R. *J. Phys. Chem. B*, **2017**, *121*, 20, 5300.
- [59] Kurti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Academic Press, 1^a ed., **2005**, 286.
- [60] Zlotorzynski, A. *Crit. Rev. Anal. Chem.* **1995**, *25*, 43.
- [61] Sanseverino, A. M. *Quim. Nova* **2002**, *25*, 660.
- [62] Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Michael P Mingos, D. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 213.
- [63] *Theory of Microwave Heating for Organic Synthesis* <https://cem.com/cn/microwave-chemistry/theory> (acesso Jun 2, **2022**).
- [64] Souza, R. O. M. A. de; Miranda, L. S. de M. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 497.
- [65] a) Varma, R. S. *Green Chem.* **1999**, *1*, 43. b) Hügel, H. *Molecules* **2009**, *14*, 4936. c) Fairroosa, J.; Saranya, S.; Radhika, S.; Anilkumar, G. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 5180. d) Gulati, S.; John, S. E.; Shankaraiah, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 819.
- [66] Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 462.
- [67] Salvador, C. E. M.; Andrade, C. K. Z. *Front. Chem.* **2019**, *7*, 2.
- [68] a) Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Birkett, M. A.; Caulfield, J. C.; Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5024. b) Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1017. c) Salvador, C. E. M.; Pieber, B.; Neu, P. M.; Torvisco, A.; Andrade, Kleber Z., C. K. Z.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4590. d) Barreto, A. F. S.; Andrade, C. K. Z. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6861.
- [69] Ireland, S. M.; Tye, H.; Whittaker, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4369.
- [70] Mert-Balci, F.; Conrad, J.; Beifuss, U. *Arkivoc* **2012**, 2012, 243.
- [71] Santos, G. F. D.; Anjos, N. S.; Gibeli, M. M.; Silva, G. A.; Fernandes, P. C. S.; Fiorentino, E. S. C.; Longo, L. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2020**, *31*, 1434.
- [72] Devi, I.; Kumar, B. S. D.; Bhuyan, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8307.
- [73] Mont, N. U.; Teixidó, J.; Borrell, J. I.; Kappe, C. O. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5385.
- [74] Gohain, M.; Prajapati, D.; Gogoi, B. J.; Sandhu, J. S. *Synlett* **2004**, 1179.
- [75] a) Anastas, P. T.; Warner, J. C. In *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York; **1998**; p. 30. b) Li, C.-J.; Anastas, P. T. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1413.
- [76] Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2017**, *19*, 18
- [77] Sheldon, R. A. *Chem. Ind.* **1992**, 23, 903.

- [78] Trost, B. *Science*. **1991**, *254*, 1471.
- [79] Merat, L. M. O. C.; San Gil, R. A. da S. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 779.
- [80] Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958.
- [81] Gawande, M. B.; Bonifácio, V. D. B.; Luque, R.; Branco, P. S.; Varma, R. S. *ChemSusChem* **2014**, *7*, 24.
- [82] Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J. *Green Chem.*, **2016**, *18*, 1, 288.
- [83] a) Gu, Y.; Jérôme, F. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1127. b) Gu, Y. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2091. c) García, J. I.; García-Marín, H.; Pires, E. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1007.
- [84] Vidal, C.; García-Álvarez, J. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3515.
- [85] Ghogare, R.; Rajeshwari, K.; Narsaiah, A. *Lett. Org. Chem.* **2014**, *11*, 688.
- [86] Rosholm, T.; Gois, P. M. P.; Franzen, R.; Candeias, N. R. *ChemistryOpen* **2015**, *4*, 39.
- [87] Seyedi, N. *Transit. Met. Chem.* **2013**, *38*, 93.
- [88] a) Tan, J. N.; Li, M.; Gu, Y. *Green Chem.* **2010**, *12*, 908. b) Vivekanand, T.; Vinoth, P.; Agieshkumar, B.; Sampath, N.; Sudalai, A.; Menéndez, J. C.; Sridharan, V. *Green Chem.* **2015**, *17*, 3415. c) Nemat, F.; Hosseini, M. M.; Kiani, H. *J. Saudi Chem. Soc.* **2016**, *20*, S503. d) Mahire, V. N.; Patel, V. E.; Mahulikar, P. P. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 1847. e) Nazeef, M.; Saquib, M.; Tiwari, S. K.; Yadav, V.; Ansari, S.; Sagir, H.; Hussain, M. K.; Siddiqui, I. R. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 14447.
- [89] Christoph, R.; Schmidt, B.; Steinberner, U.; Dilla, W.; Karinen, R. Glycerol. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2006**.
- [90] a) Shell Dev. Co., US 2 605 293 (F. T. Tymstra); b) Shell Dev. Co., US 2 810 768 (K. B. Cofer); c) Pittsburgh Plate Glass Co., GB 926 804 (W. B. Graybill, H. J. Vogt, D. E. Wiley).
- [91] Shell Dev. Co., US 2 779 801 (H. D. V. Finch, A. D. Benedictis).
- [92] Progil S. A., FR 1 271 563 (A. Thizy, M. E. Degeorges, E. Charles).
- [93] a) Steinbrenner, U.; Preuss, W. *Fat Sci. Technol.* **1987**, *89*, 297. b) Jungermann, E.; Sonntag, N. O. V. *Glycerine: A Key Cosmetic Ingredient*, Marcel Dekker Inc., New York **1991**.
- [94] Singh, S.; Saquib, M.; Singh, M.; Tiwari, J.; Tufail, F.; Singh, J.; Singh, J. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 63.
- [95] Jamale, D. K.; Gurame, V. M.; Valekar, N. J.; Hangirgekar, S. P.; Kolekar, G. B.; Anbhule, P. V. *Macromol. Symp.* **2019**, *387*, 1.
- [96] Tasqeeruddin, S.; Asiri, Y. I.; Lam, M. M. A. *Asian J. Chem.* **2020**, *32*, 3024.
- [97] Nimlos, M. R.; Blanksby, S. J.; Qian, X.; Himmel, M. E.; Johnson, D. K. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 6145.
- [98] Martinho, L. A.; Andrade, C. K. Z., *J. Heterocycl. Chem.* **2022**, *1*.
- [99] Da Silva, B. P.; Nepomuceno, M. P.; Varela, R. M.; Torres, A.; Molinillo, J. M. G.; Alves, P. L. C. A.; Macías, F. A. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, *65*, 5161.
- [100] Rousseau, A. L.; Matlaba, P.; Parkinson, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4079.
- [101] Shaabani, A.; Rezazadeh, F.; Soleimani, E. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 931.
- [102] Yan, H.; Yan, R.; Yang, S.; Gao, X.; Wang, Y.; Huang, G.; Liang, Y. *Chem. - An Asian J.* **2012**, *7*, 2028.
- [103] Yan, H.; Wang, Y.; Pan, C.; Zhang, H.; Yang, S.; Ren, X.; Li, J.; Huang, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2754.
- [104] Fei, Z.; Zhu, Y. P.; Liu, M. C.; Jia, F. C.; Wu, A. X. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1222.
- [105] Pericherla, K.; Kaswan, P.; Khedar, P.; Khungar, B.; Parang, K.; Kumar, A. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 18923.
- [106] Kidwai, M.; Jain, A.; Bhardwaj, S. *Mol. Divers.*, **2012**, *16*, 1, 121.
- [107] Koufaki, M.; Fotopoulou, T.; Kapetanou, M.; Heropoulos, G. A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *83*, SI.
- [108] Sawama, Y.; Miki, Y.; Sajiki, H. *Synlett*, **2020**, *31*, 07, 699.

Anexos

Comparação de métodos reportados na literatura para a síntese de 7-amino-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-*d*]pirimidina-6-carbonitrila (4a)

1. Cálculo de fator *E* para a síntese de 7-amino-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4-tetra-hidropirido [2,3-*d*]pirimidina-6-carbonitrila em KF-alumina com etanol (*ref.* 44)



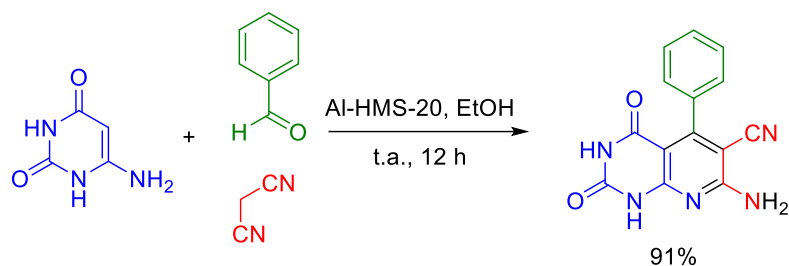
Materiais	Massas (mg)
6-aminouracila	508,41
Benzaldeído	424,50
Malononitrila	264,25
KF/Al ₂ O ₃	500,00
Etanol	19011,41
Total	19511,41
Produto	1016,5
Resíduo	18494,91

$$fator E = \frac{18494,91 \text{ de resíduo produzido}}{1016,5 \text{ de produto bruto}} = 18,20$$

Observação:

- O cálculo não considerou os solventes de DMF e água usados para a recristalização.

2. Cálculo de fator *E* para a síntese de 7-amino-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-*d*]pirimidina-6-carbonitrila em Al-HMS-20 com etanol (*ref.* 45)



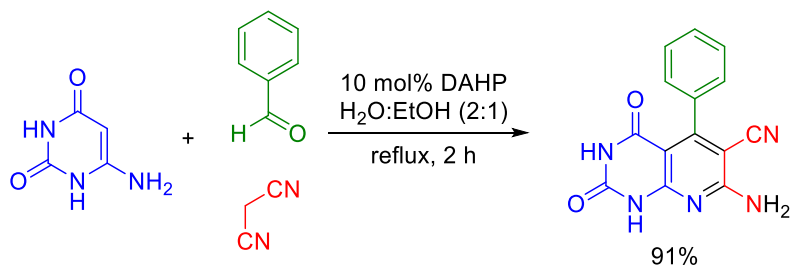
Materiais	Massas (mg)
6-aminouracila	127,10
Benzaldeído	106,12
Malononitrila	66,06
Etanol	6337,14
Total	6636,42
Produto	254,13
Resíduo	6382,30

$$\text{fator } E = \frac{6382,30 \text{ de resíduo produzido}}{254,13 \text{ de produto bruto}} = 25,11$$

Observações:

- O catalisador foi recuperado, não foi considerado resíduo nos cálculos.
- A acetona usada para remover o catalisador da mistura de reação não foi considerada nos cálculos.
- O cálculo não considerou a mistura de solventes acetona/etanol usada para a cristalização.

3. Cálculo de fator E para a síntese de 7-amino-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrila em DAHP com água:etanol (2: 1) (ref. 49)



Materiais	Massas (mg)
6-aminouracila	127,10
Benzaldeído	106,12
Malononitrila	79,28
DAHP	13,20

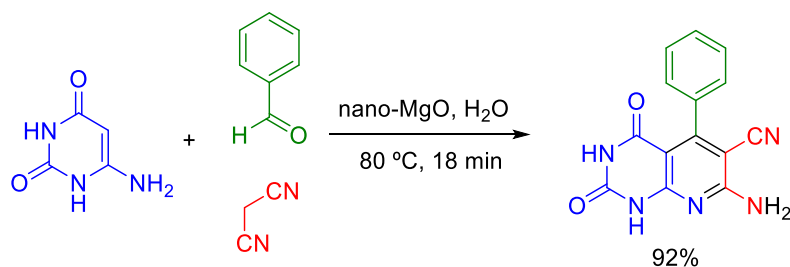
Água	10030,09
Etanol	6337,14
Total	16692,93
Produto	254,13
Resíduo	16438,80

$$\text{fator } E = \frac{16438,80 \text{ de resíduo produzido}}{254,13 \text{ de produto bruto}} = 64,69$$

Observações:

- Etanol-acetato de etila (1:1) usados como solvente de TLC não foram considerados nos cálculos.
- O cálculo não considerou o solvente de água usado para purificação.

4. Cálculo de fator *E* para a síntese de 7-amino-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrila em nano-MgO com água (ref. 51)



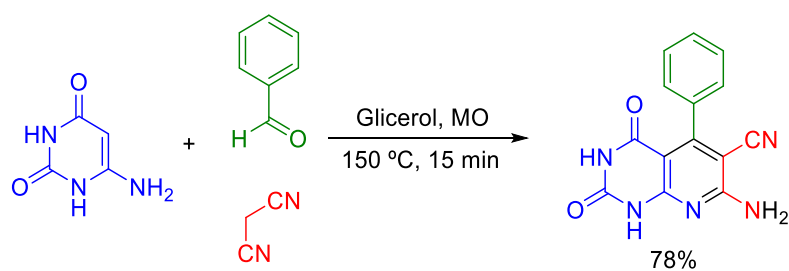
Materiais	Massas (mg)
6-aminouracila	127,10
Benzaldeído	106,12
Malononitrila	66,06
Nano-MgO	10,08
Água	5015,04
Total	5324,40
Produto	256,92
Resíduo	5067,48

$$\text{fator } E = \frac{5067,48 \text{ de resíduo produzido}}{256,92 \text{ de produto bruto}} = 19,72$$

Observação:

- O cálculo não considerou os solventes de etanol e água usados na recristalização.

5. Cálculo de fator *E* para a síntese de 7-amino-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrila em glicerol (**Este trabalho**)



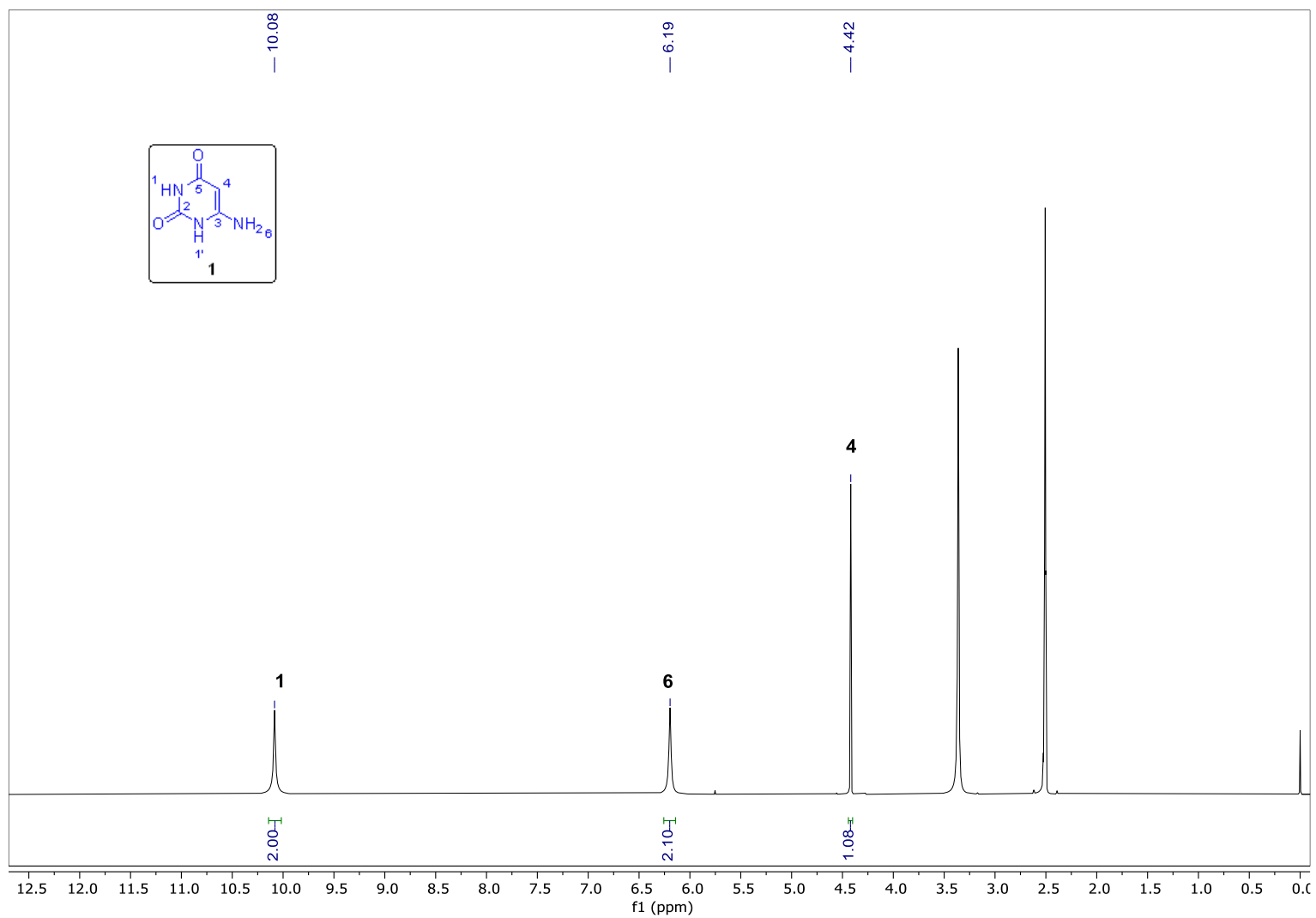
Materiais	Massas (mg)
6-aminouracila	31,78
Benzaldeído	26,53
Malononitrila	16,52
Total	74,83
Produto	54,46
Resíduo	20,37

$$\text{fator } E = \frac{20,37 \text{ de resíduo produzido}}{54,46 \text{ de produto bruto}} = 0,37$$

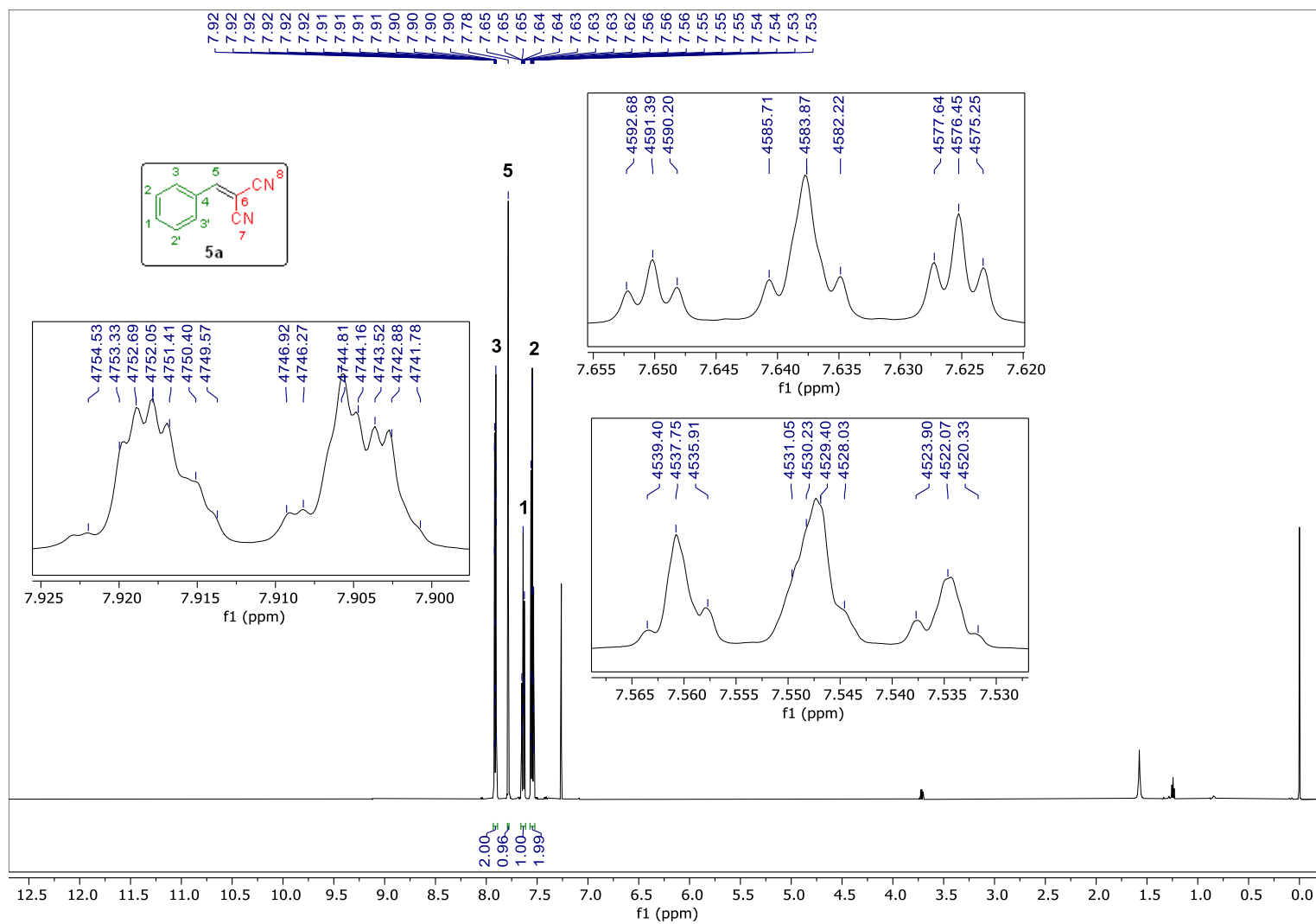
Observação:

- O glicerol foi recuperado, não foi considerado como resíduo nos cálculos.
- A água usada para dissolver o glicerol não foi considerada nos cálculos.

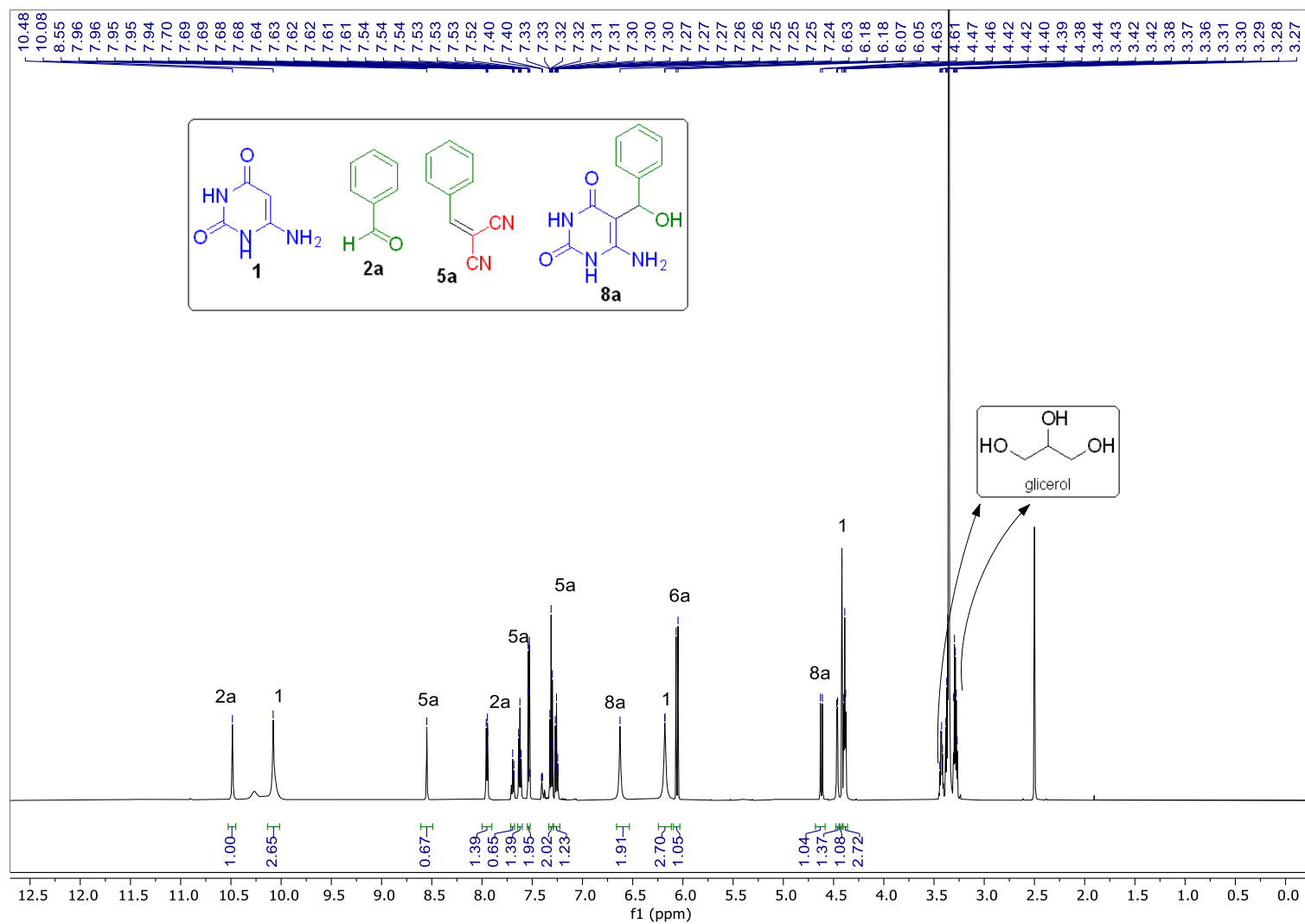
Espectros de FT-IV, RMN ^1H e ^{13}C , EMAR and EMAR/EM



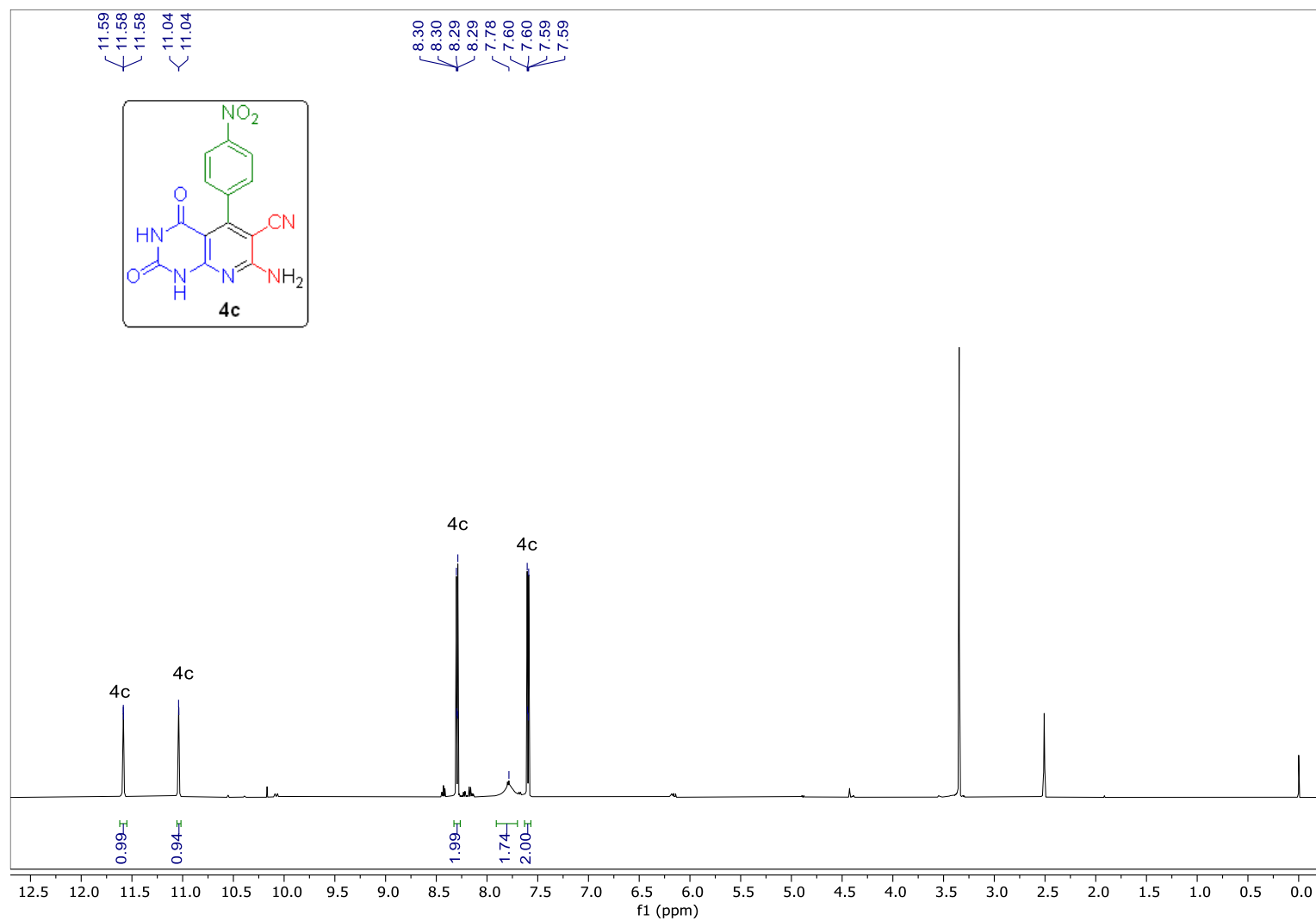
E1. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para o reagente puro de partida (**1**).



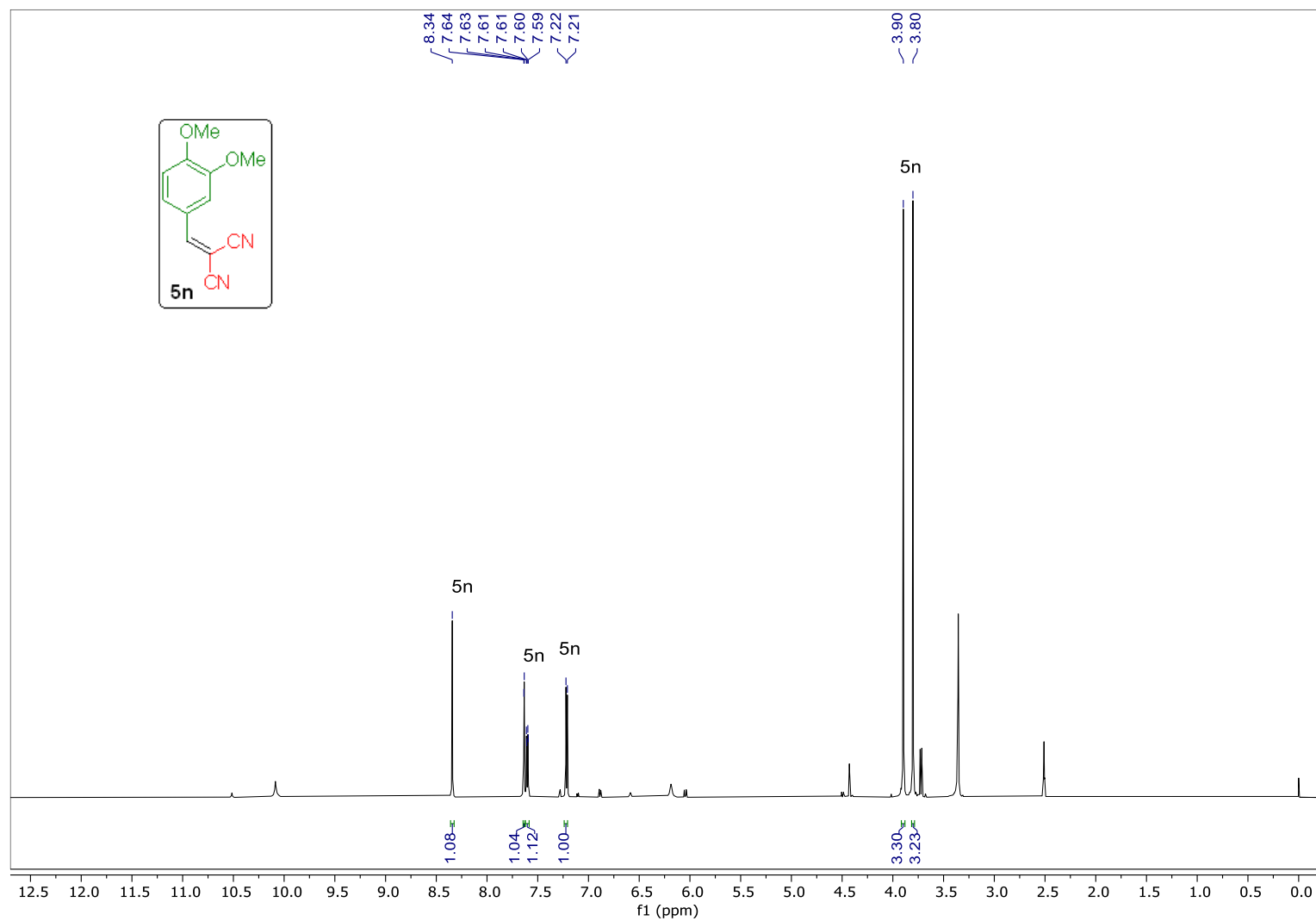
E2. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para a síntese do aduto de Knoevenagel (**5a**), catalisada por NH_4Cl , em etanol sob refluxo.



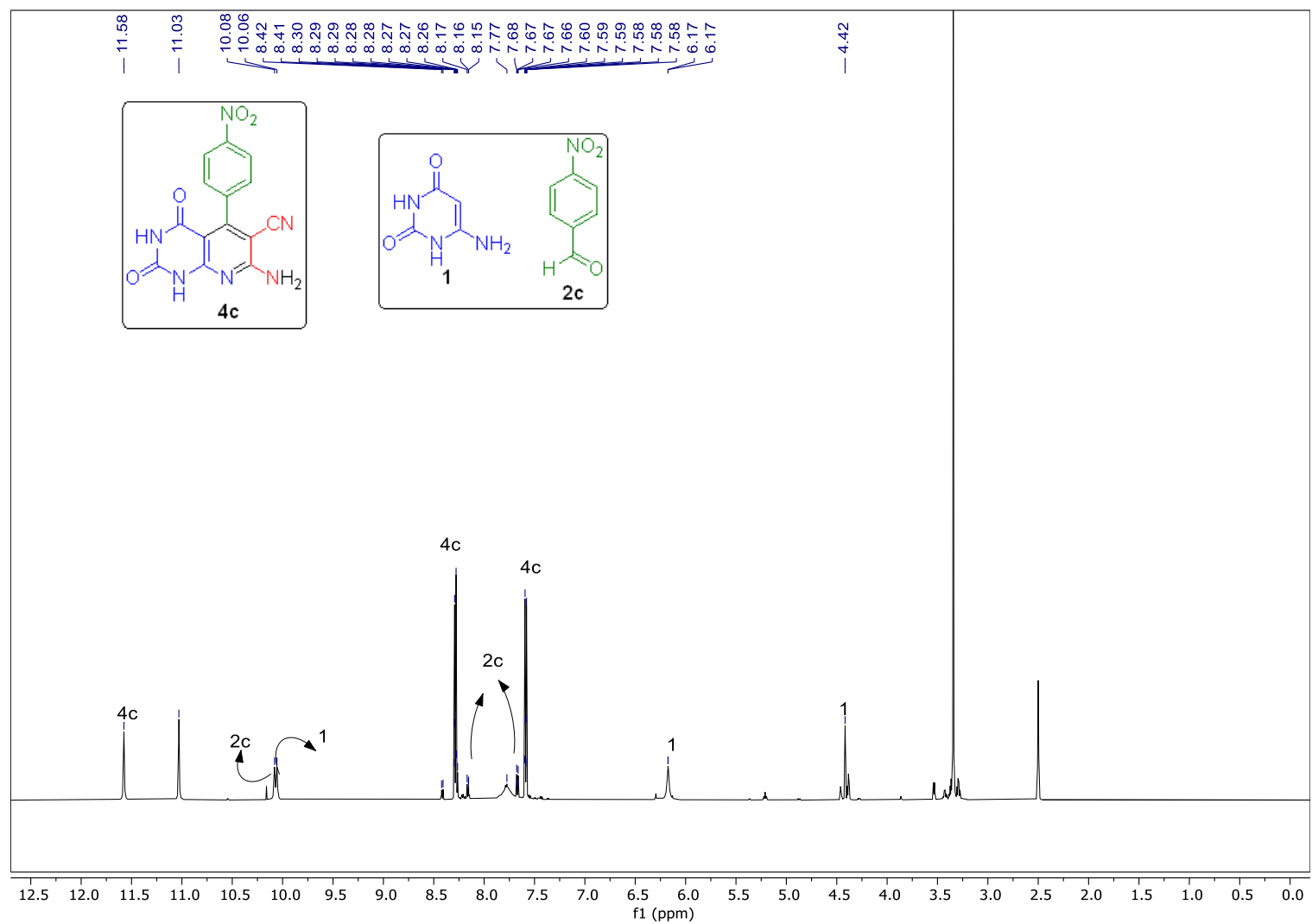
E3. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do procedimento relatado [94] para o composto **4a** (não obtido).



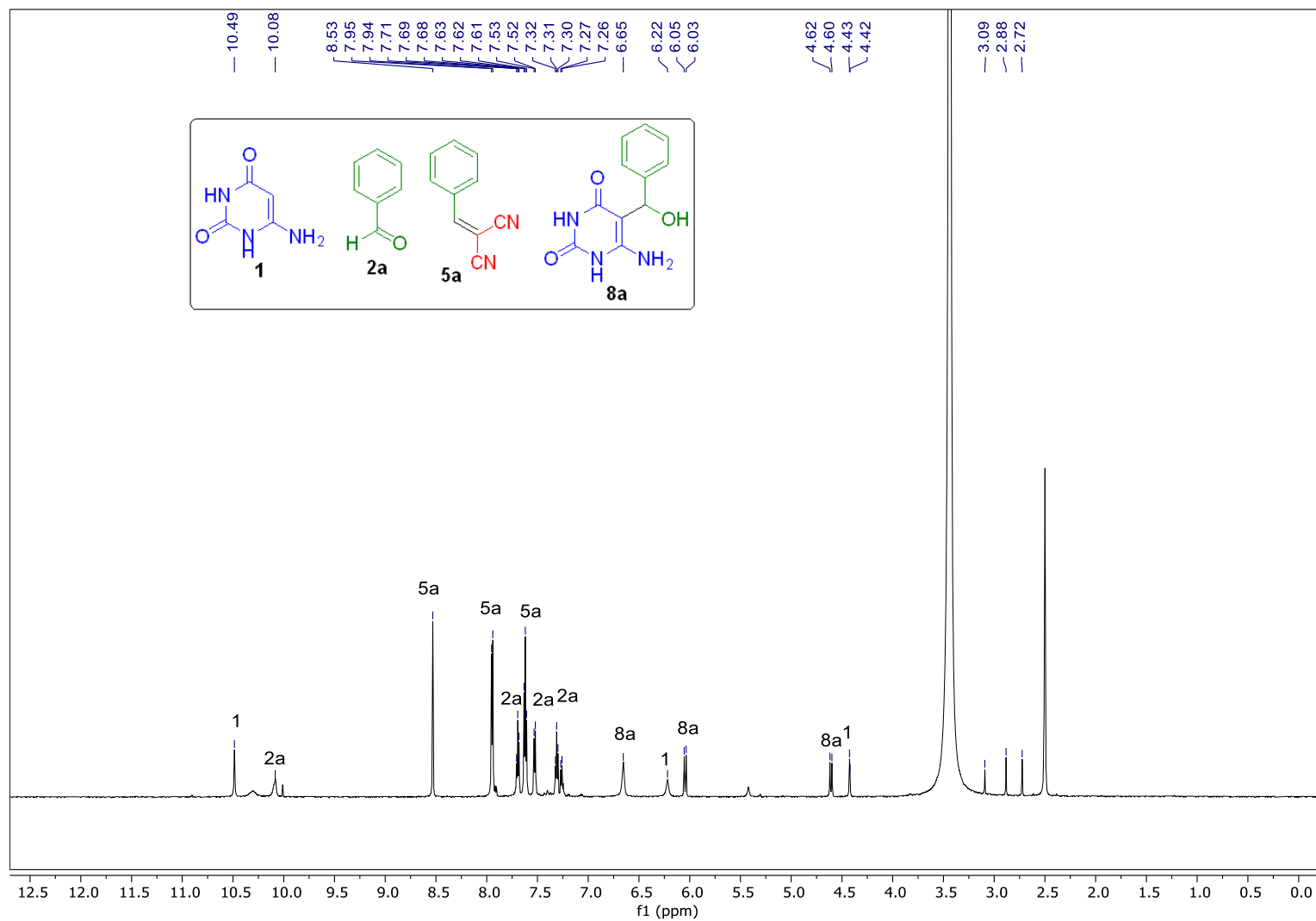
E4. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) do procedimento relatado [94] para o composto **4c**.



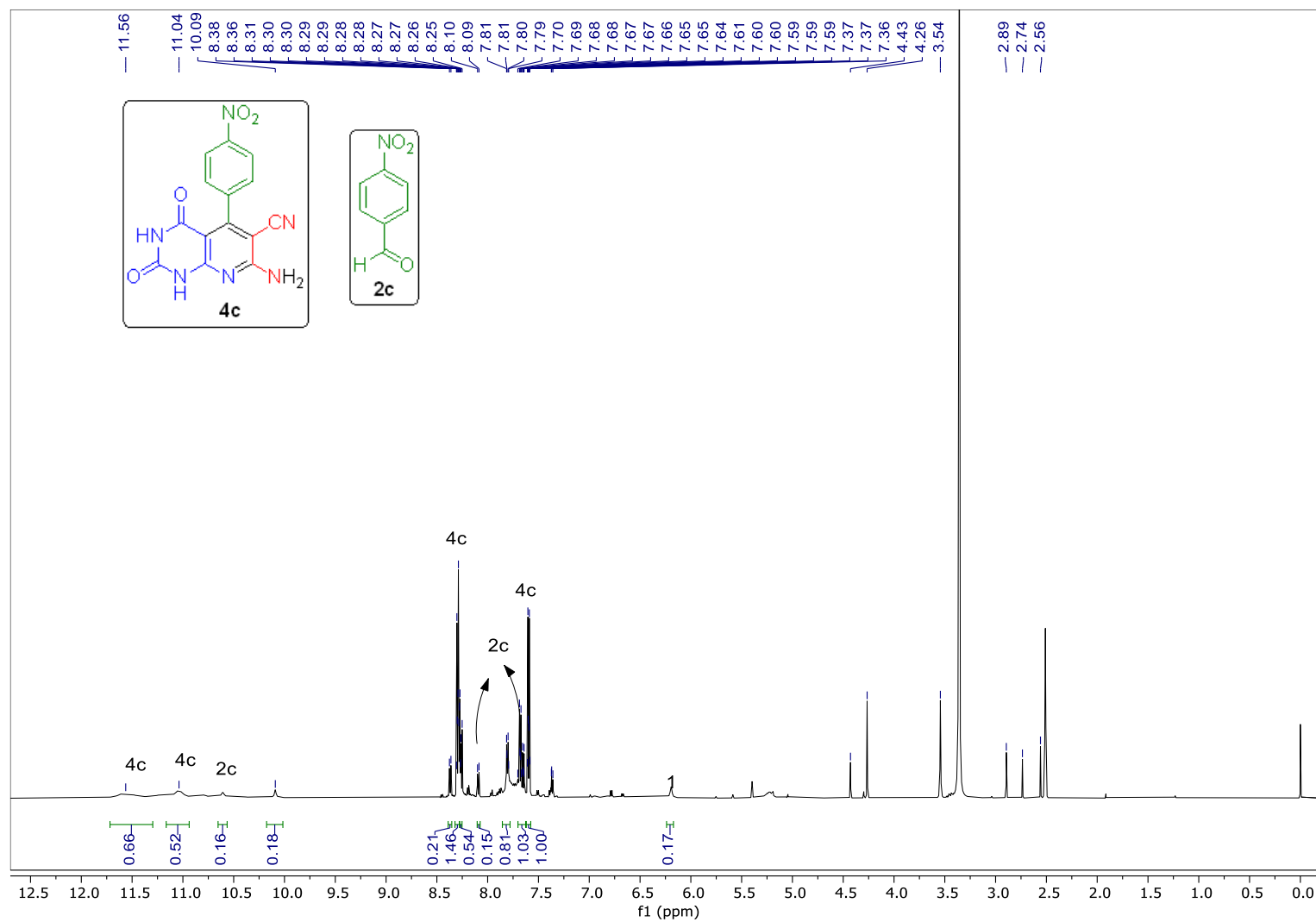
E5. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) do procedimento relatado [94] para o composto **4n** (não obtido).



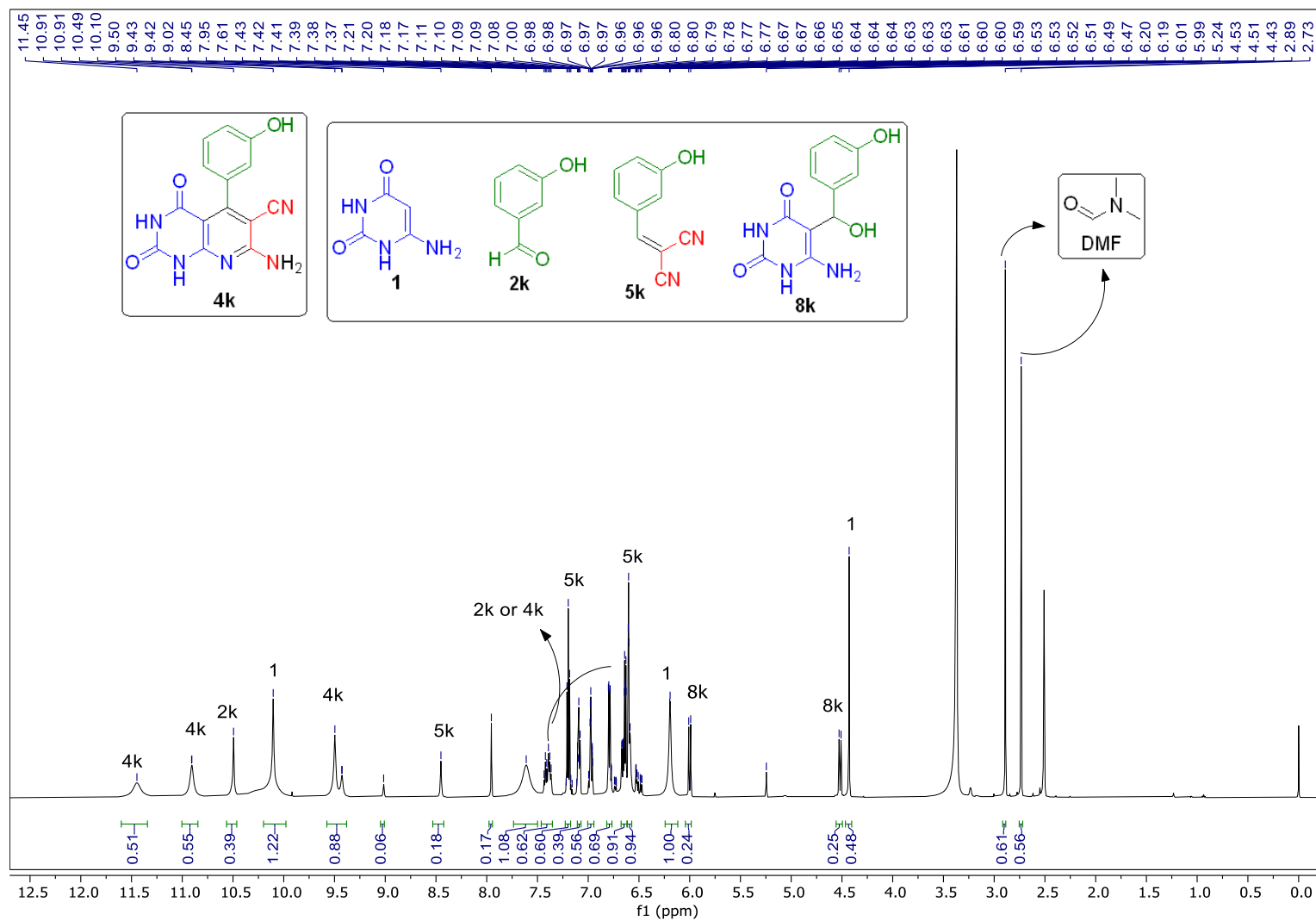
E6. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do procedimento relatado [95] para o composto **4c**.



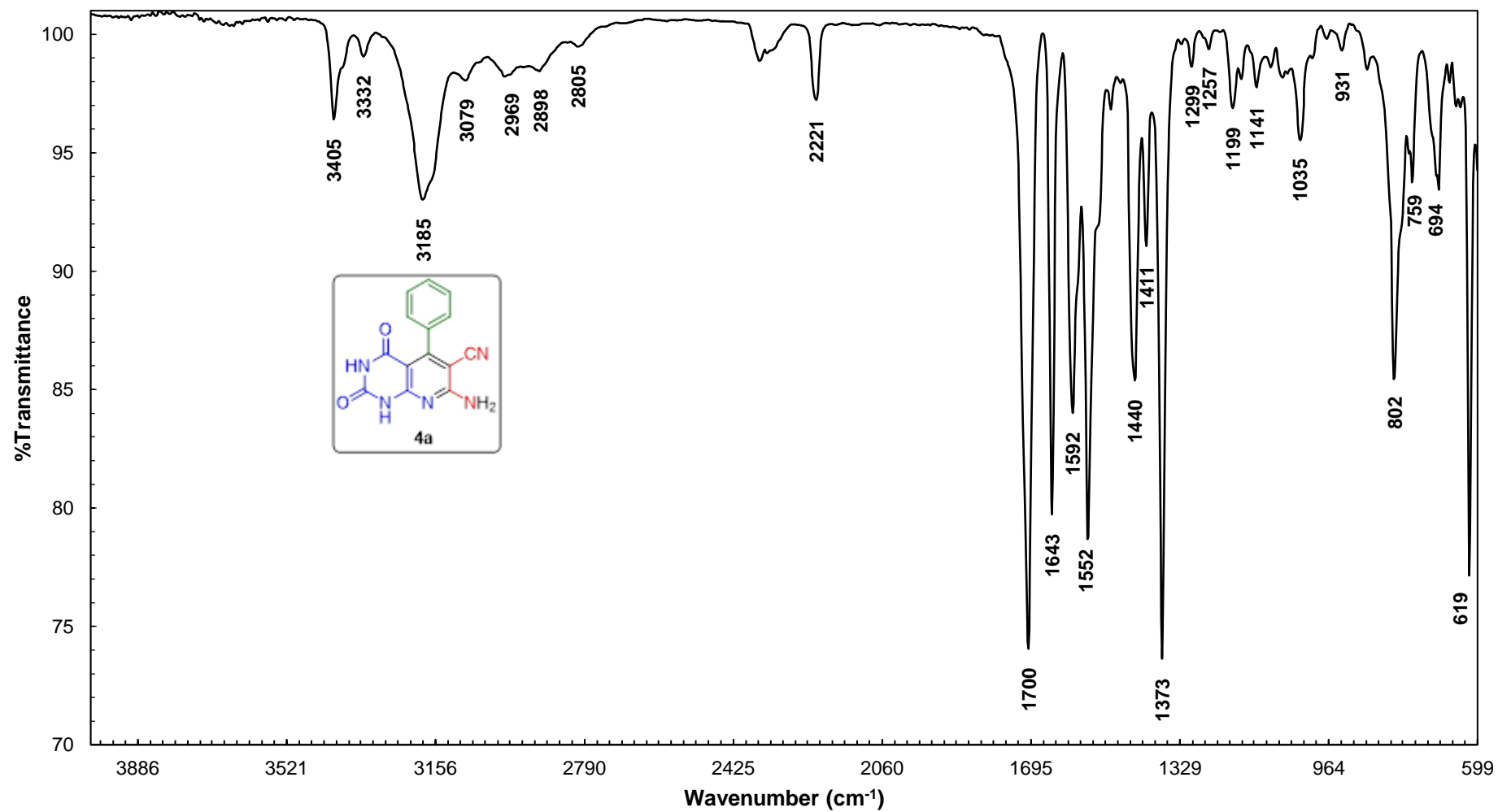
E7. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do procedimento relatado [49] para o composto **4a** (não obtido).



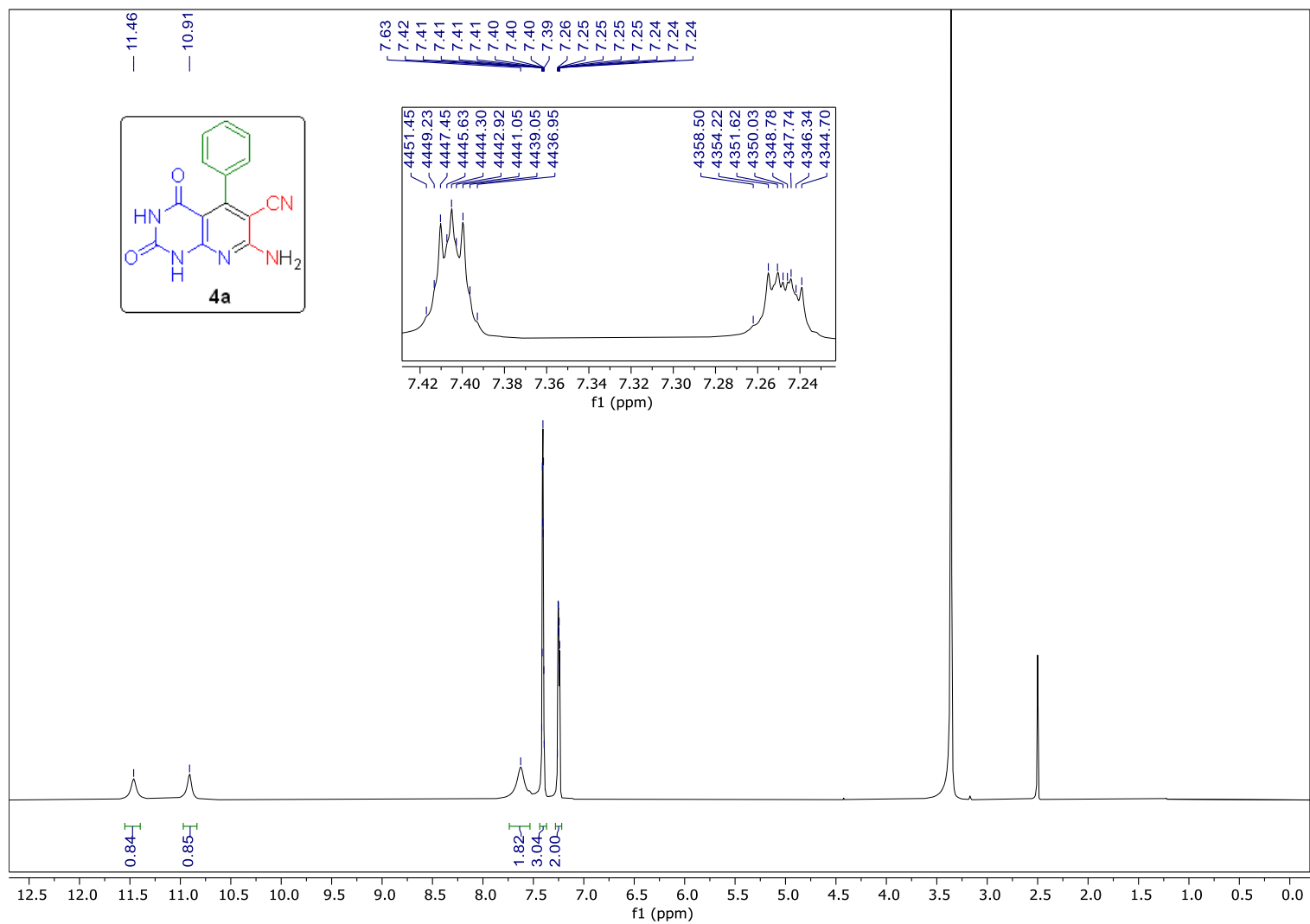
E8. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do procedimento relatado [49] para o composto **4c**.

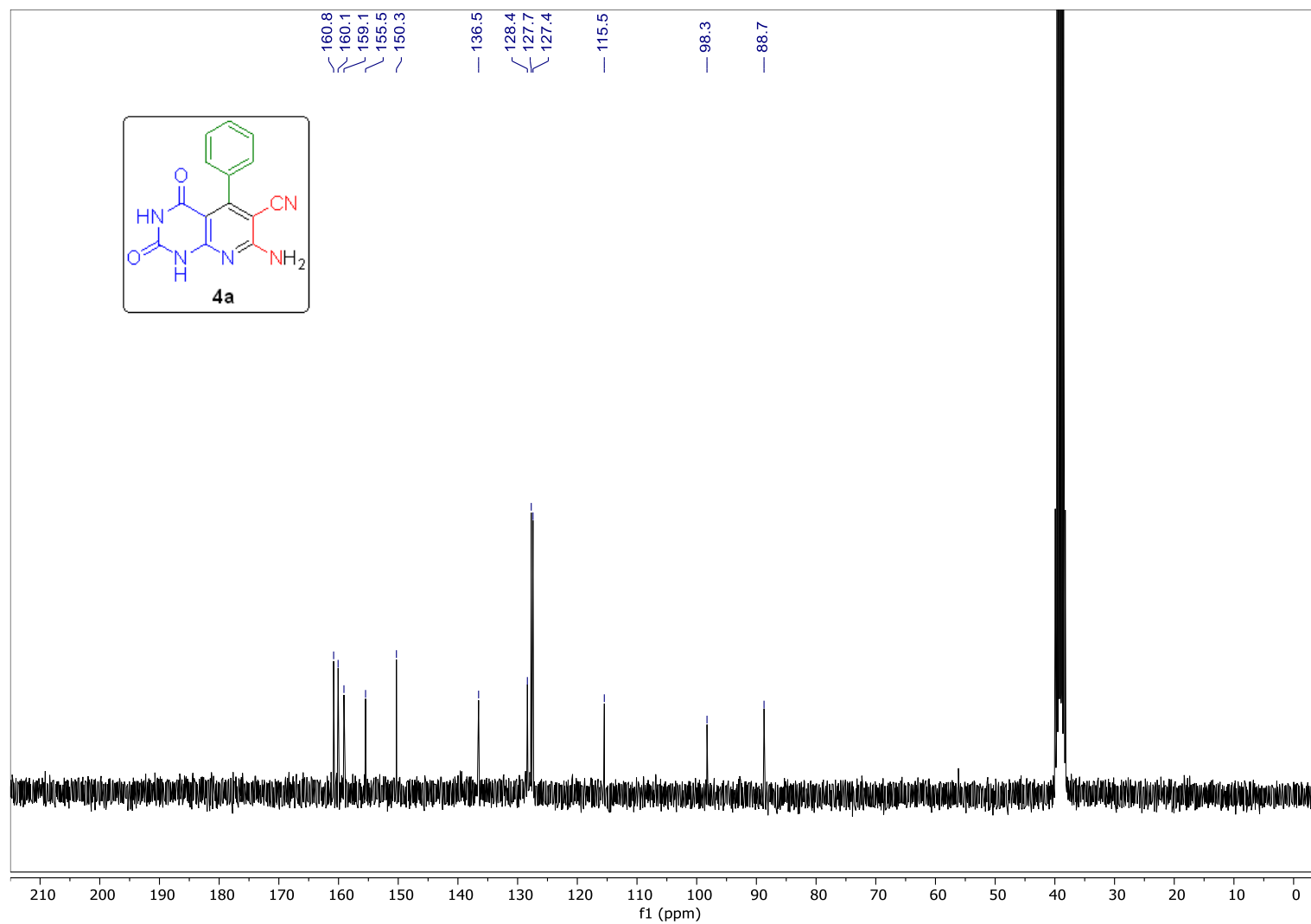


E9. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do procedimento relatado [49] para o composto **4k**.

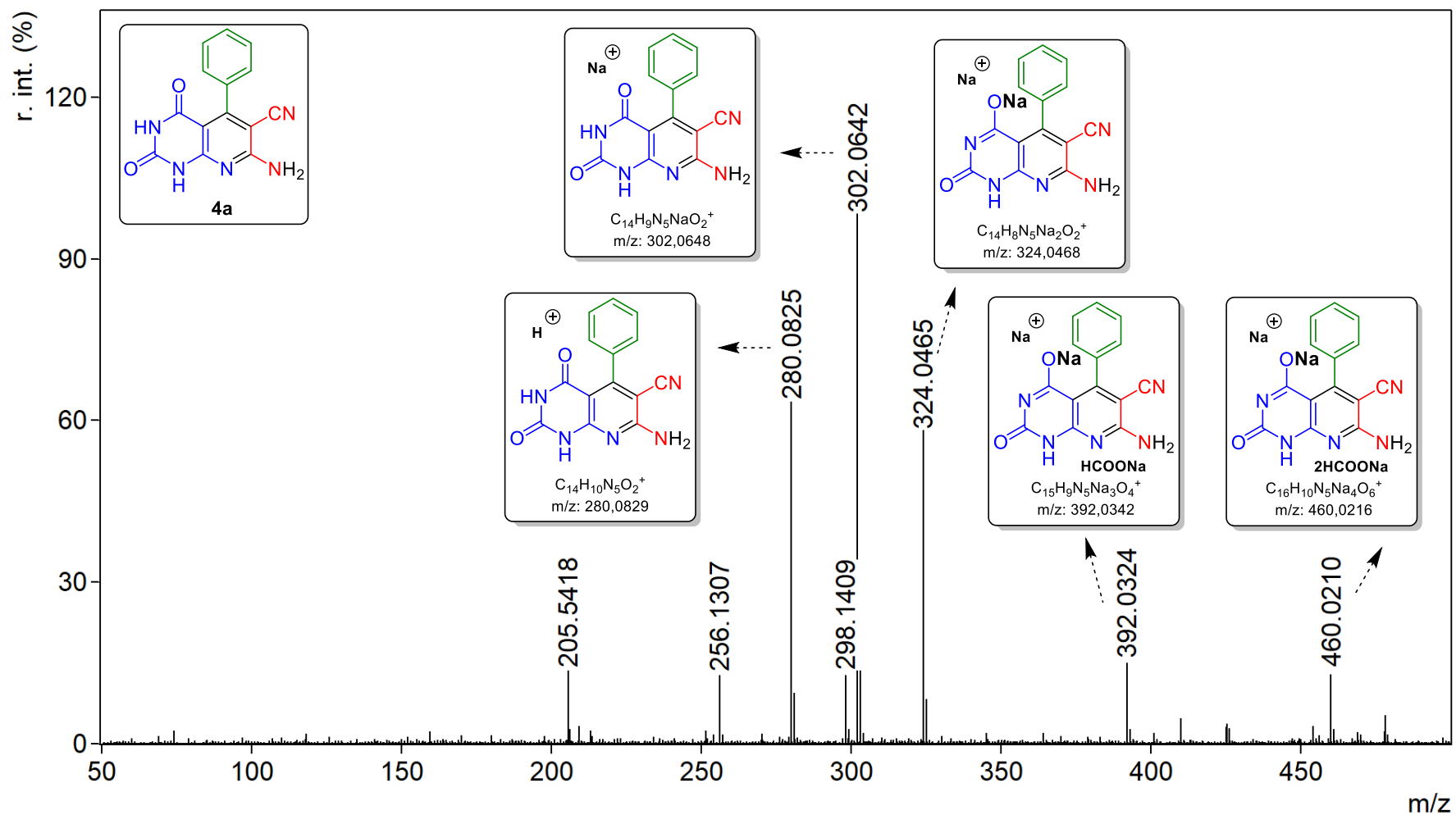


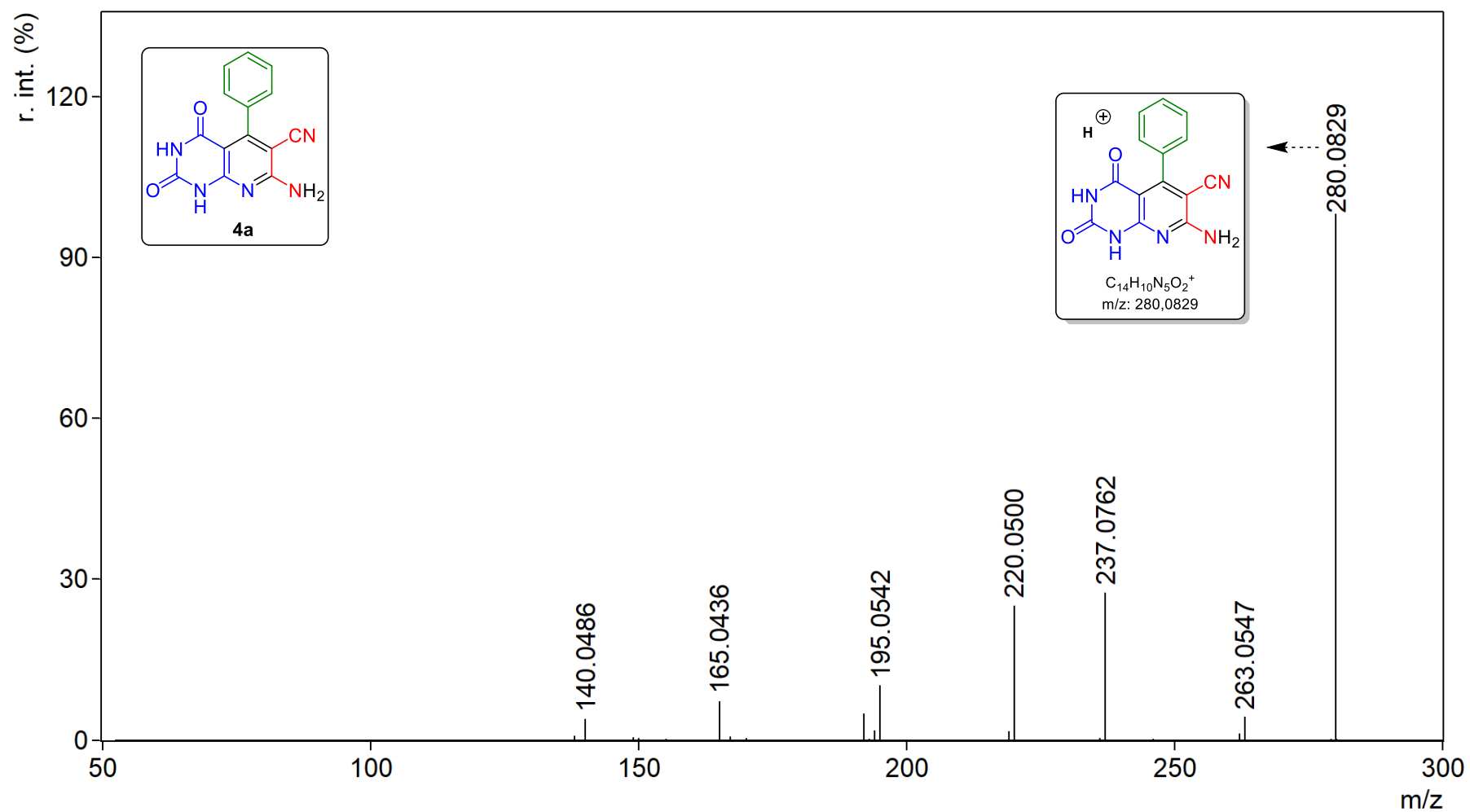
E10. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto 4a.

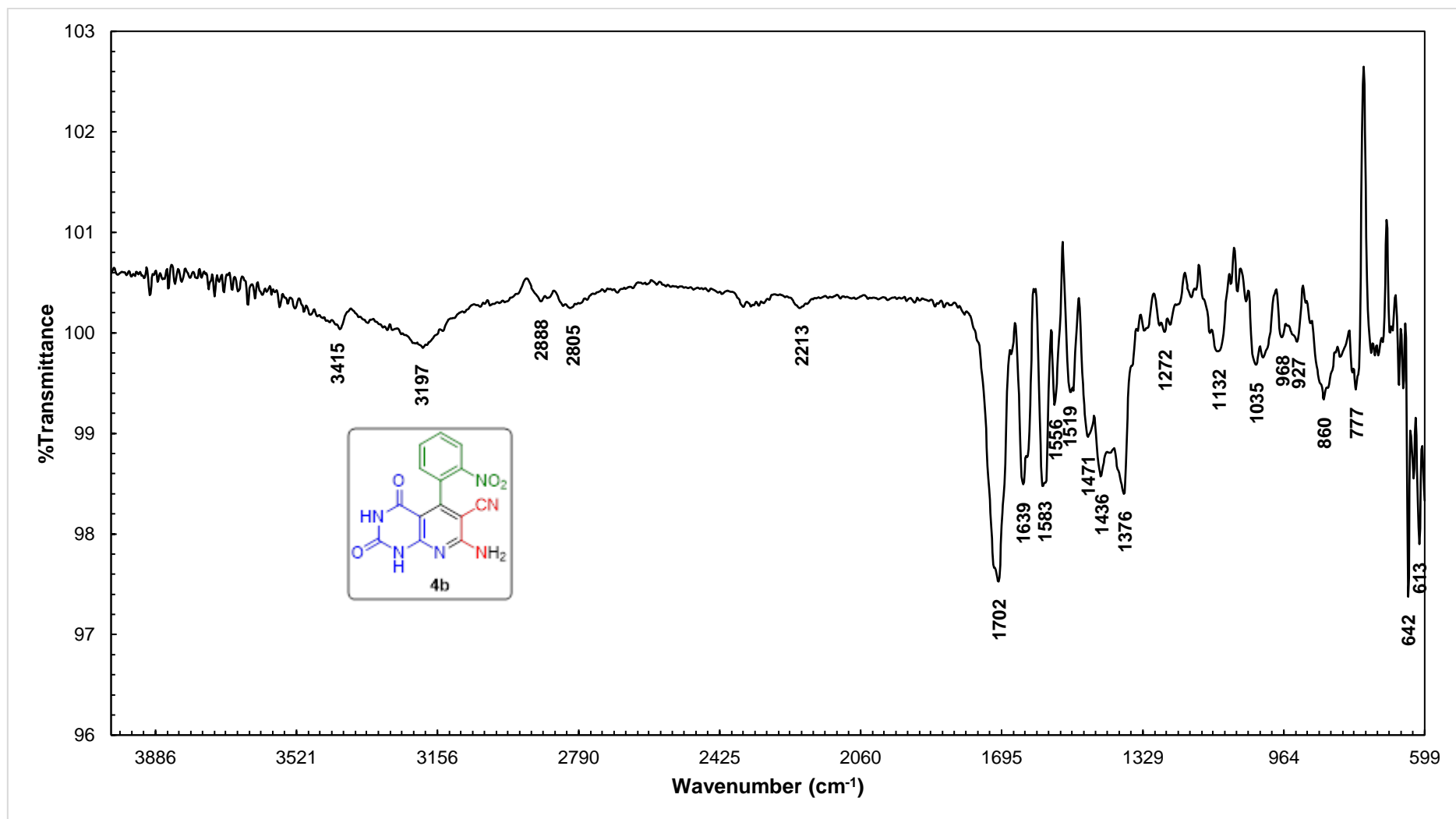
E11. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para o composto **4a**.



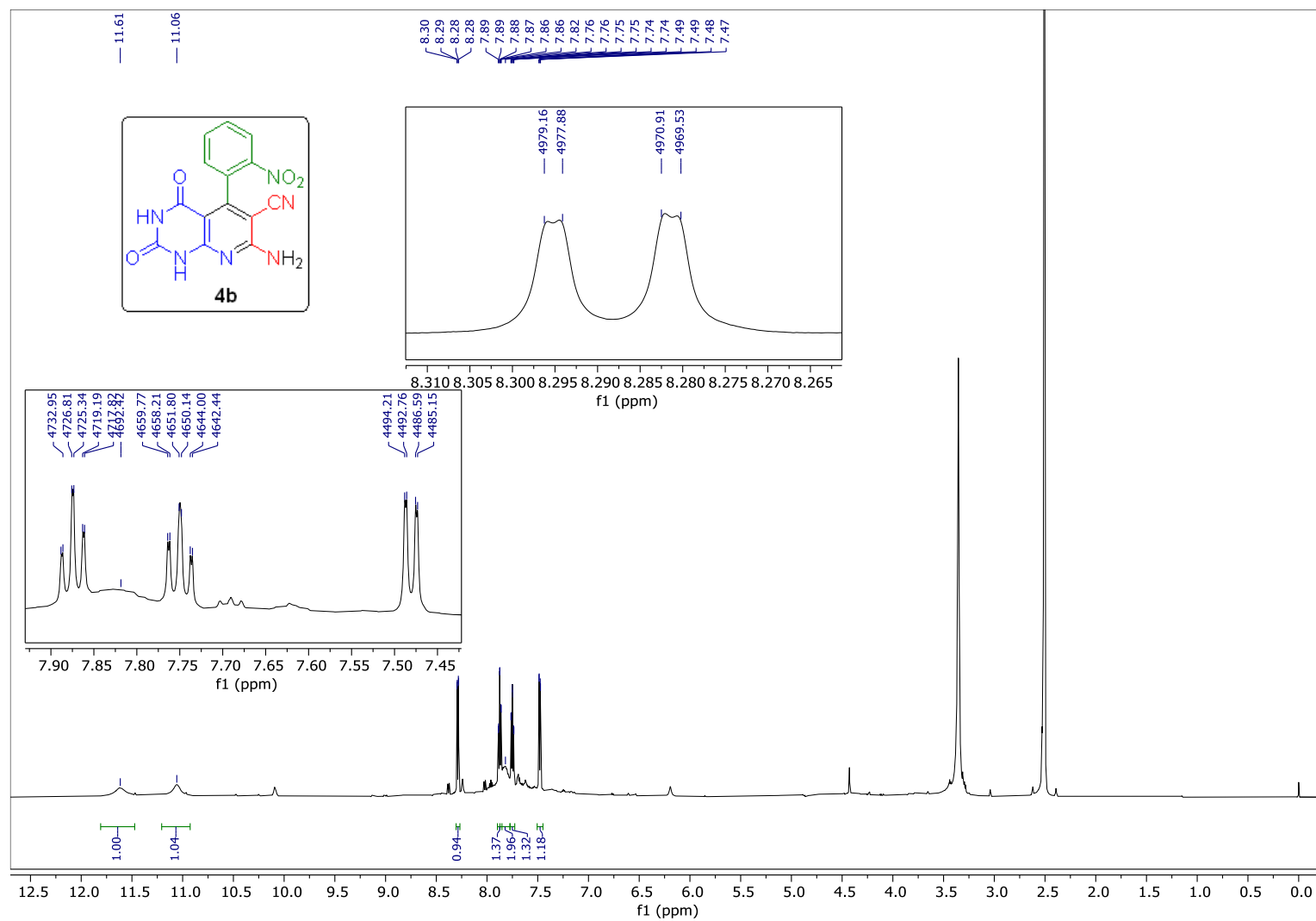
E12. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) para o composto **4a**.

E13. Espectro de EMAR (ESI-QTOF) para o composto **4a**.

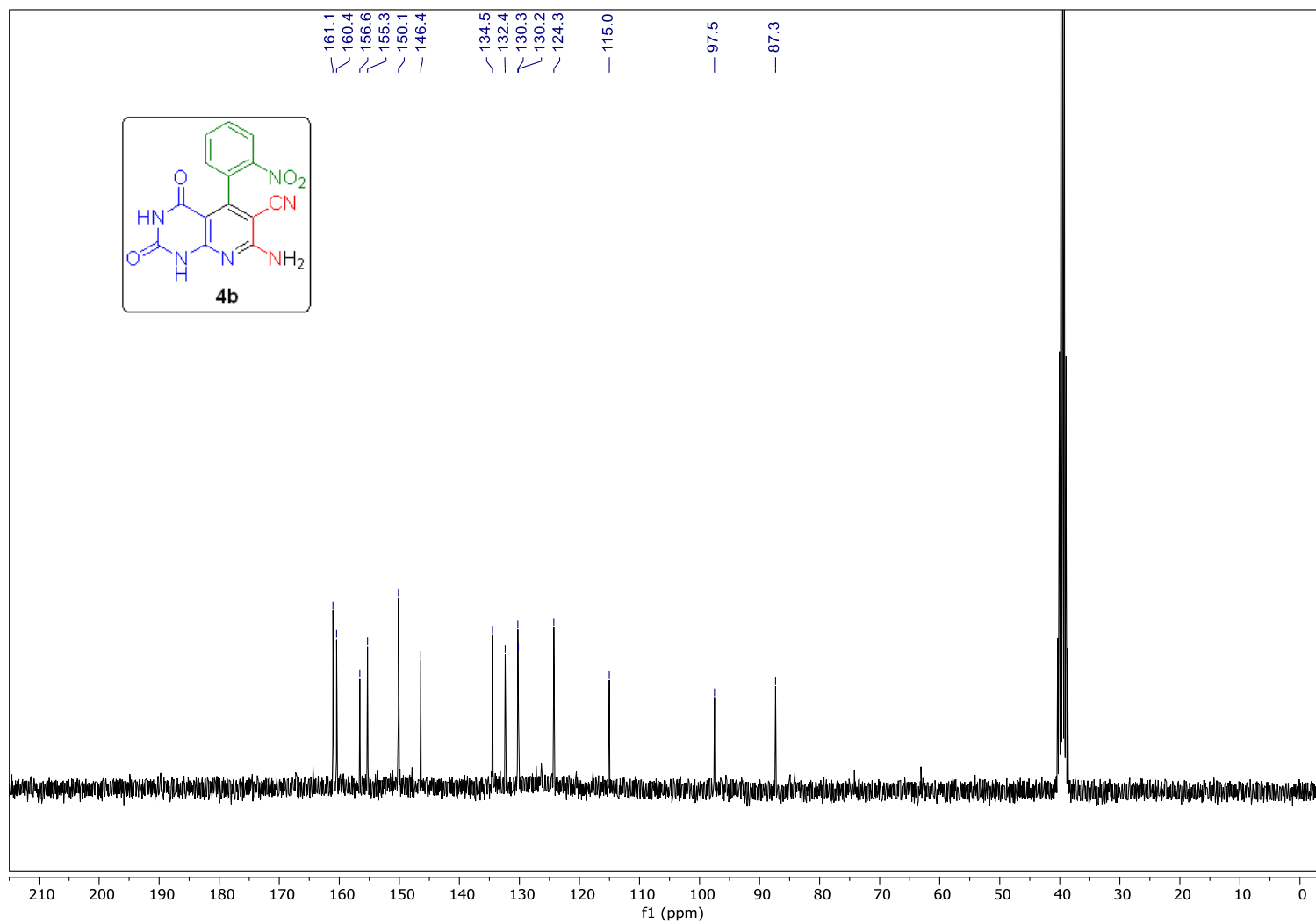
E14. Espectro de EMAR/EM (ESI-QTOF) para o composto **4a**.



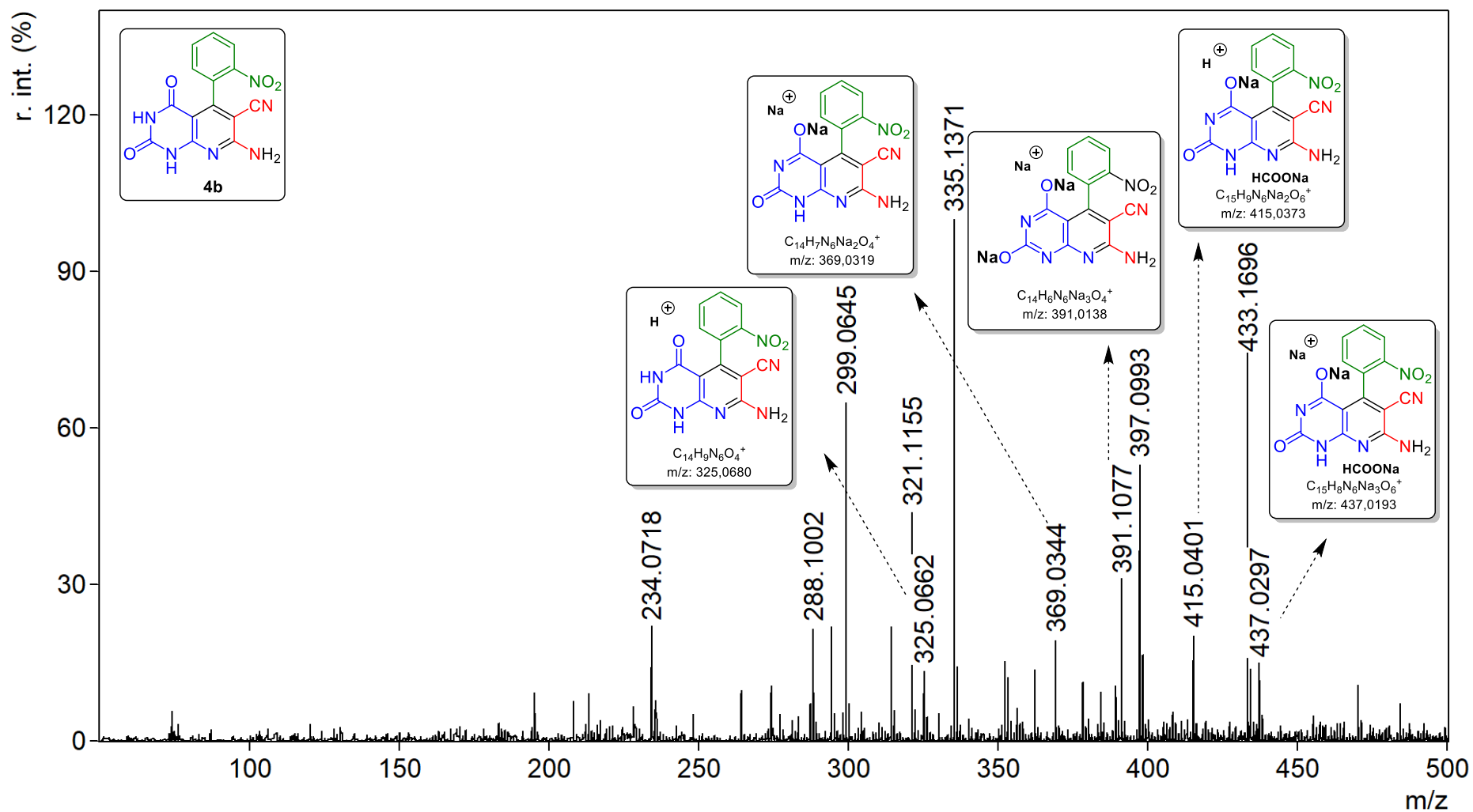
E15. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **4b**.

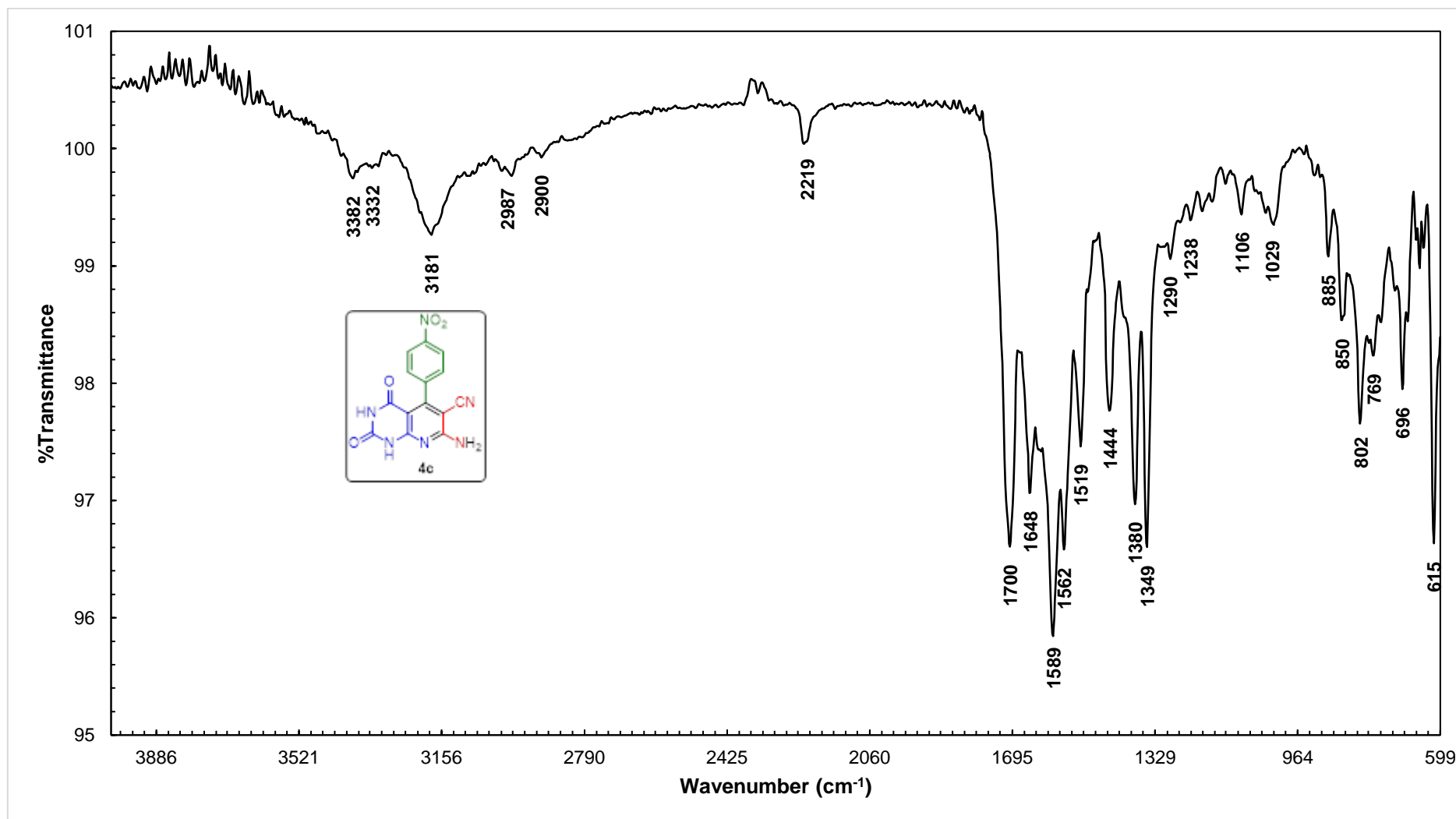


E16. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) para o composto **4b**.

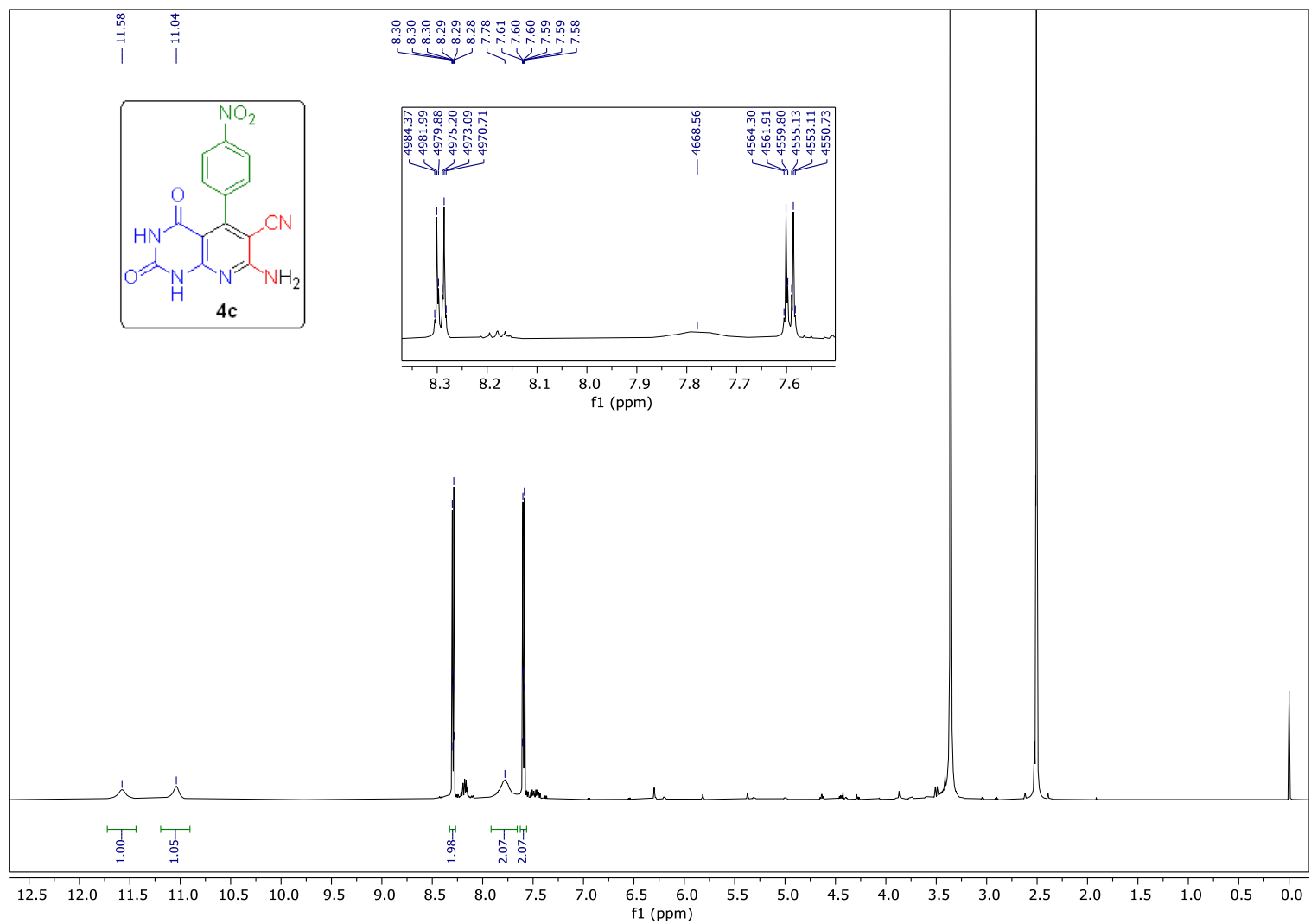


E17. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para o composto **4b**.

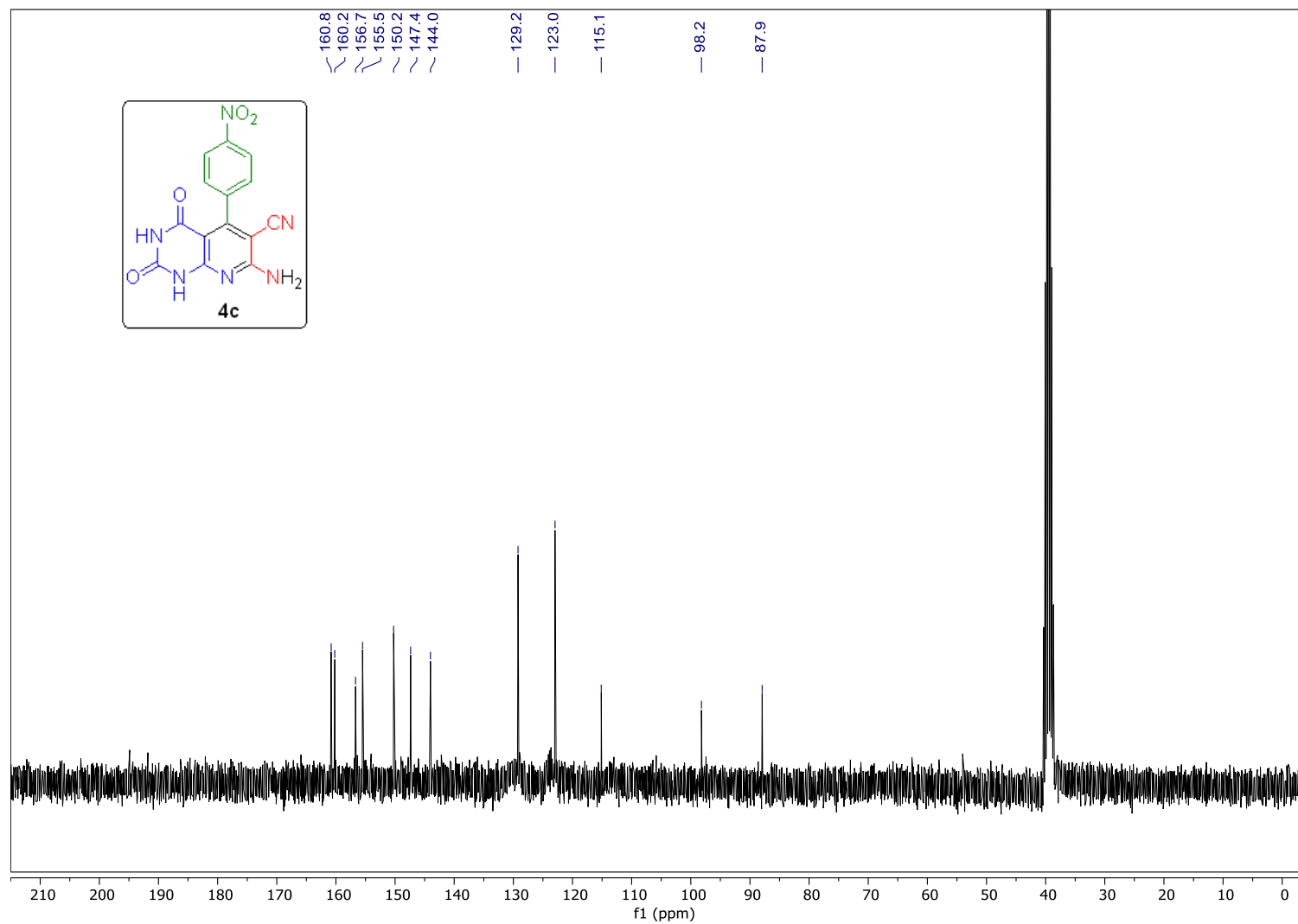
E18. Espectro de EMAR (ESI-QTOF) para o composto **4b**.



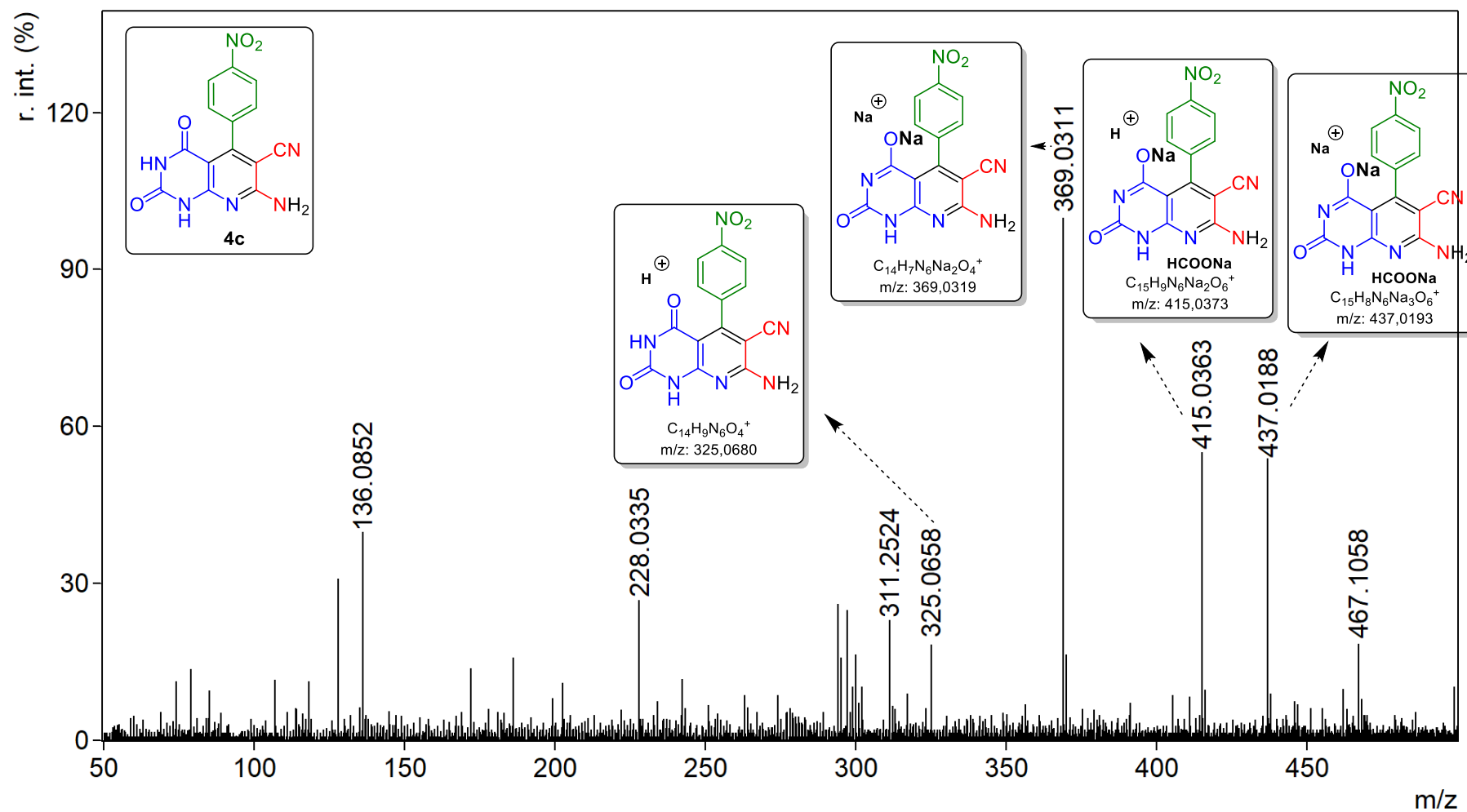
E19. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **4c**.

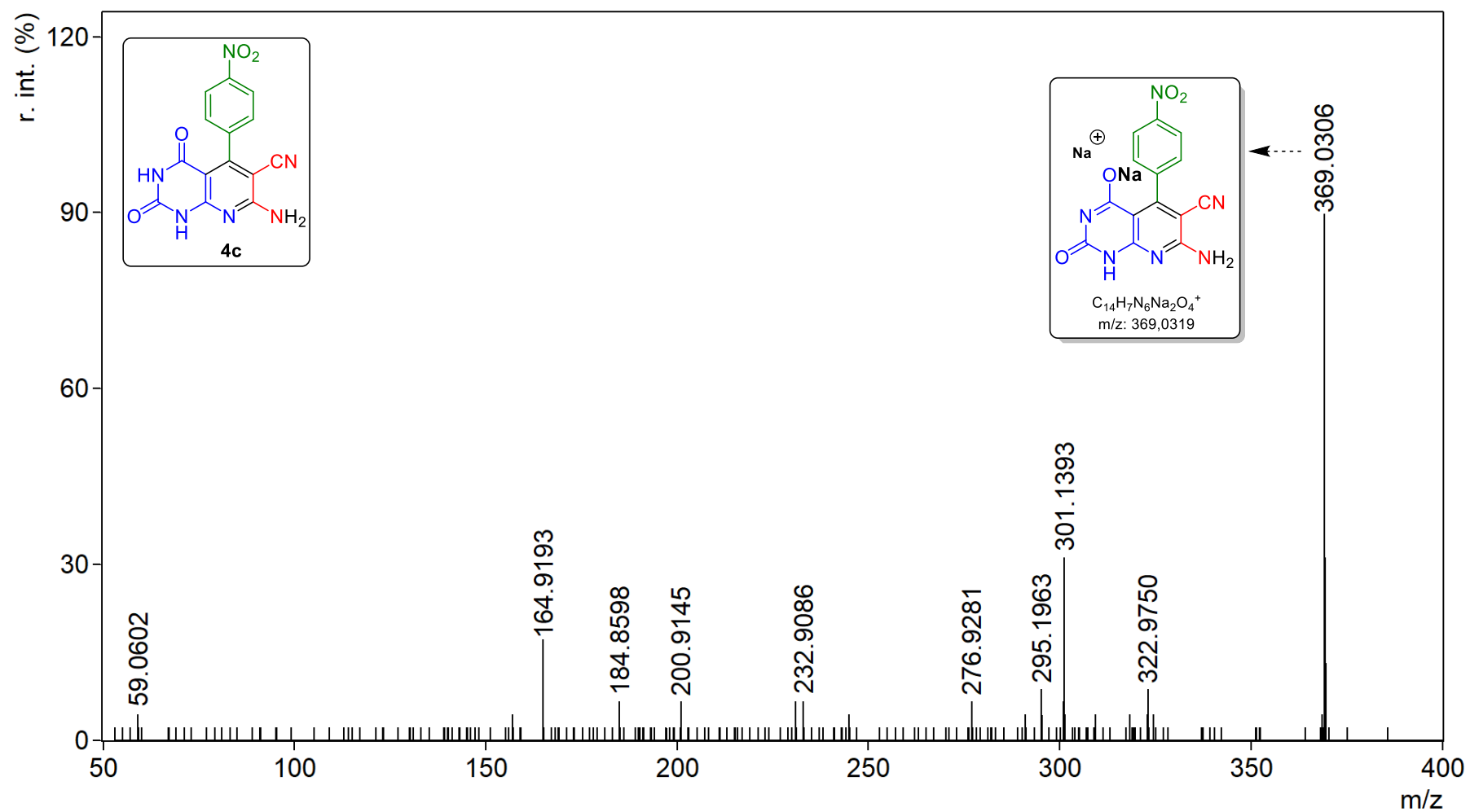


E20. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **4c**.

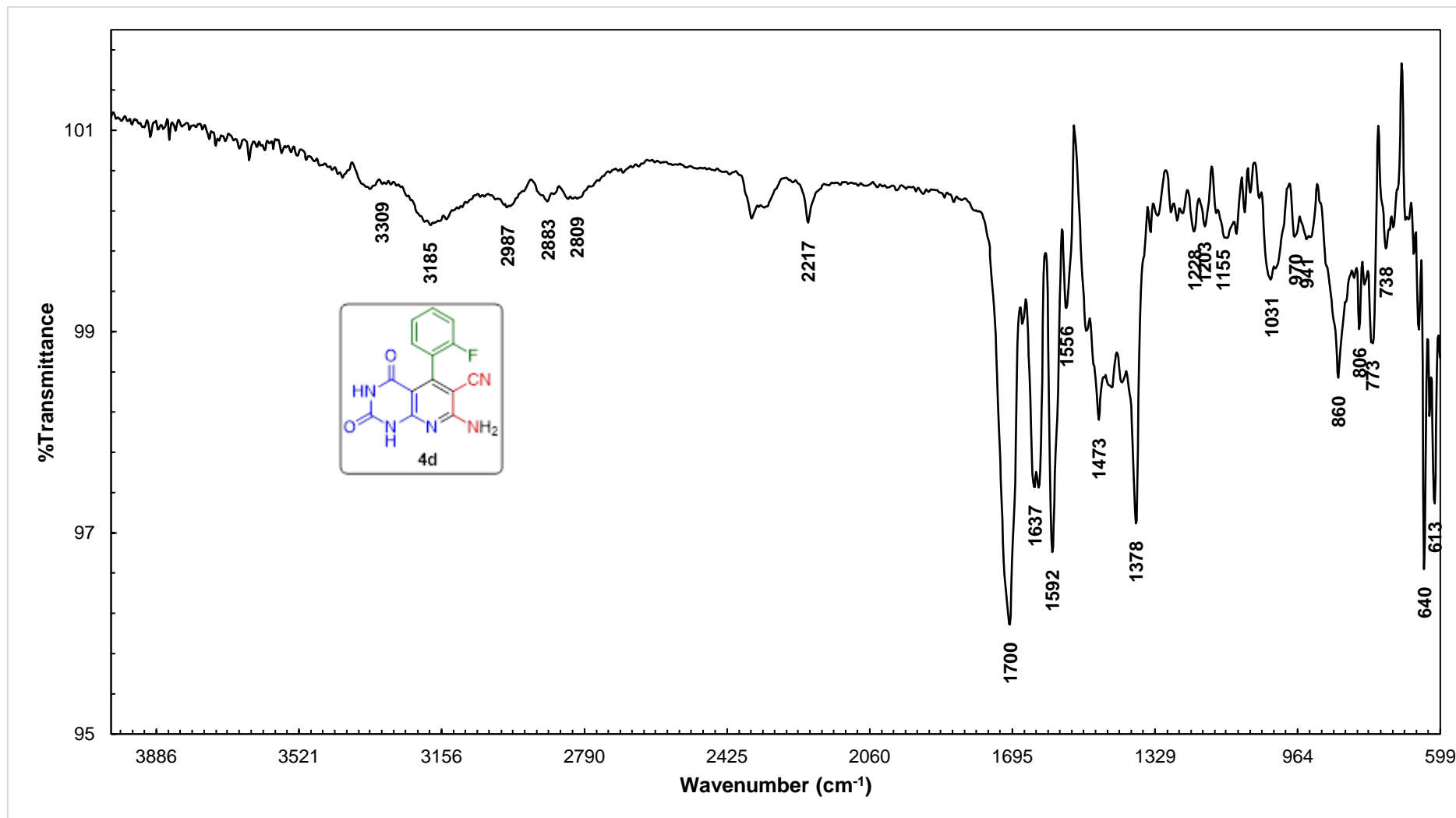


E21. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) para o composto **4c**.

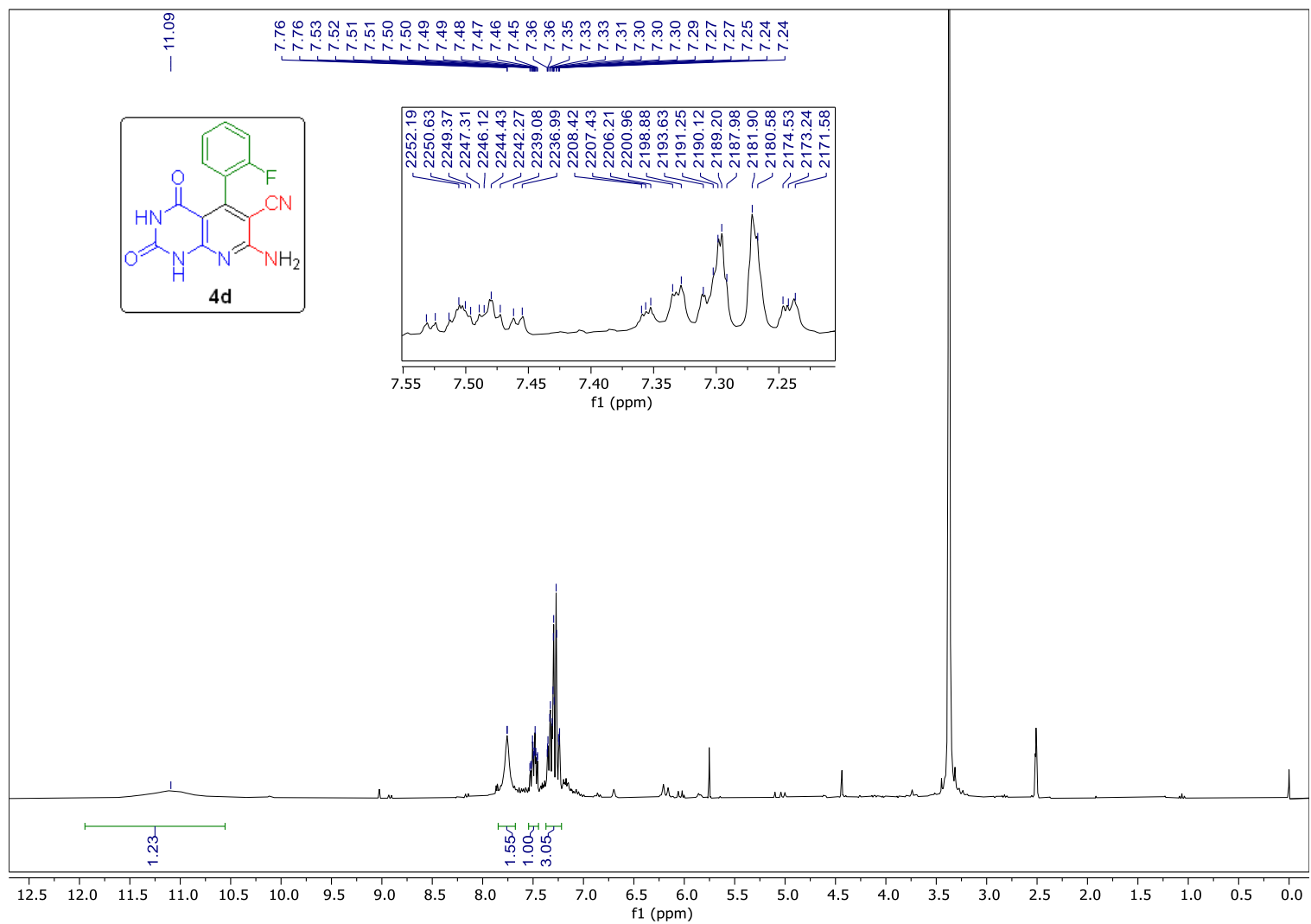
E22. Espectro de EMAR (ESI-QTOF) para o composto **4c**.



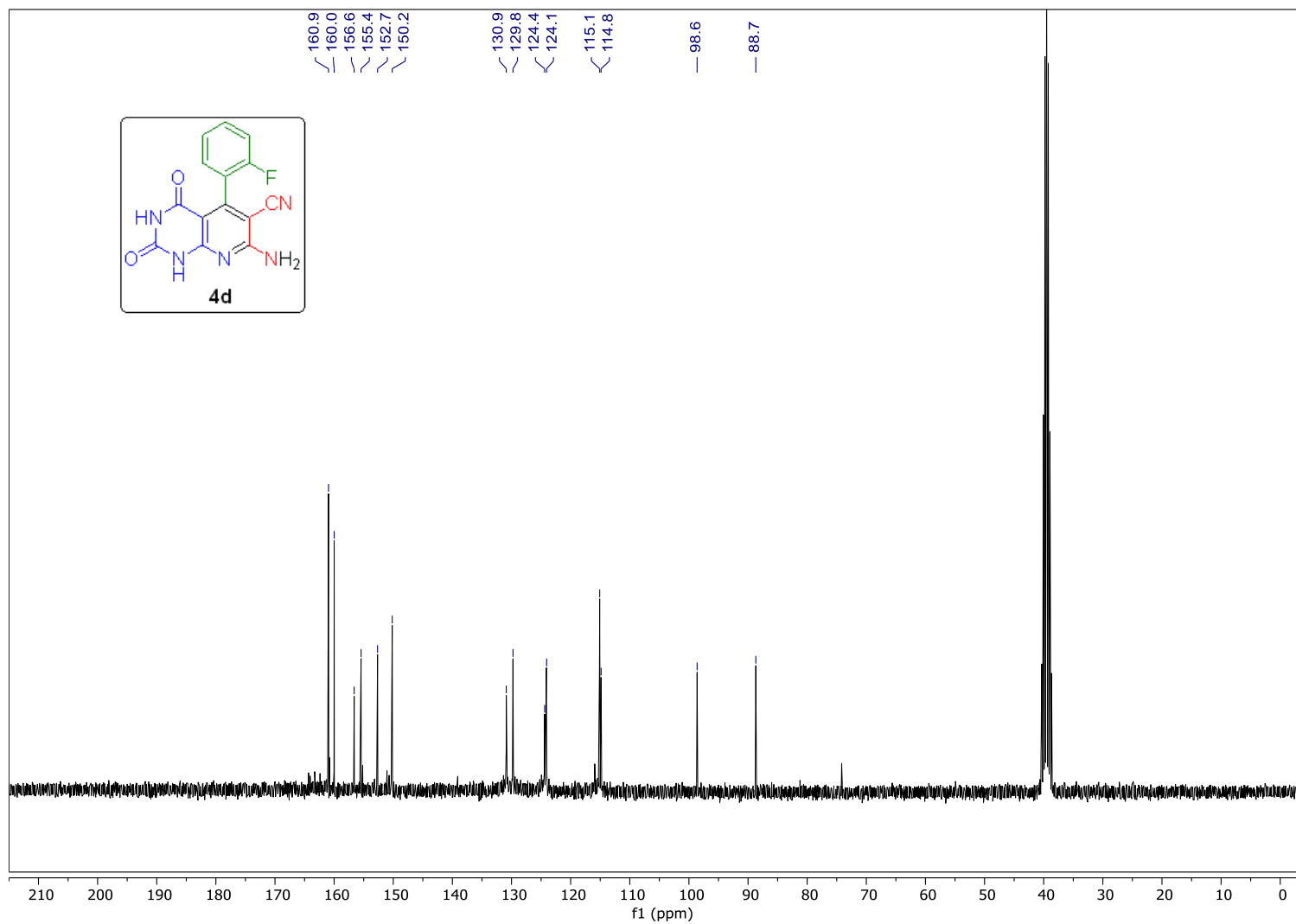
E23. Espectro de EMAR/EM (ESI-QTOF) para o composto **4c**.



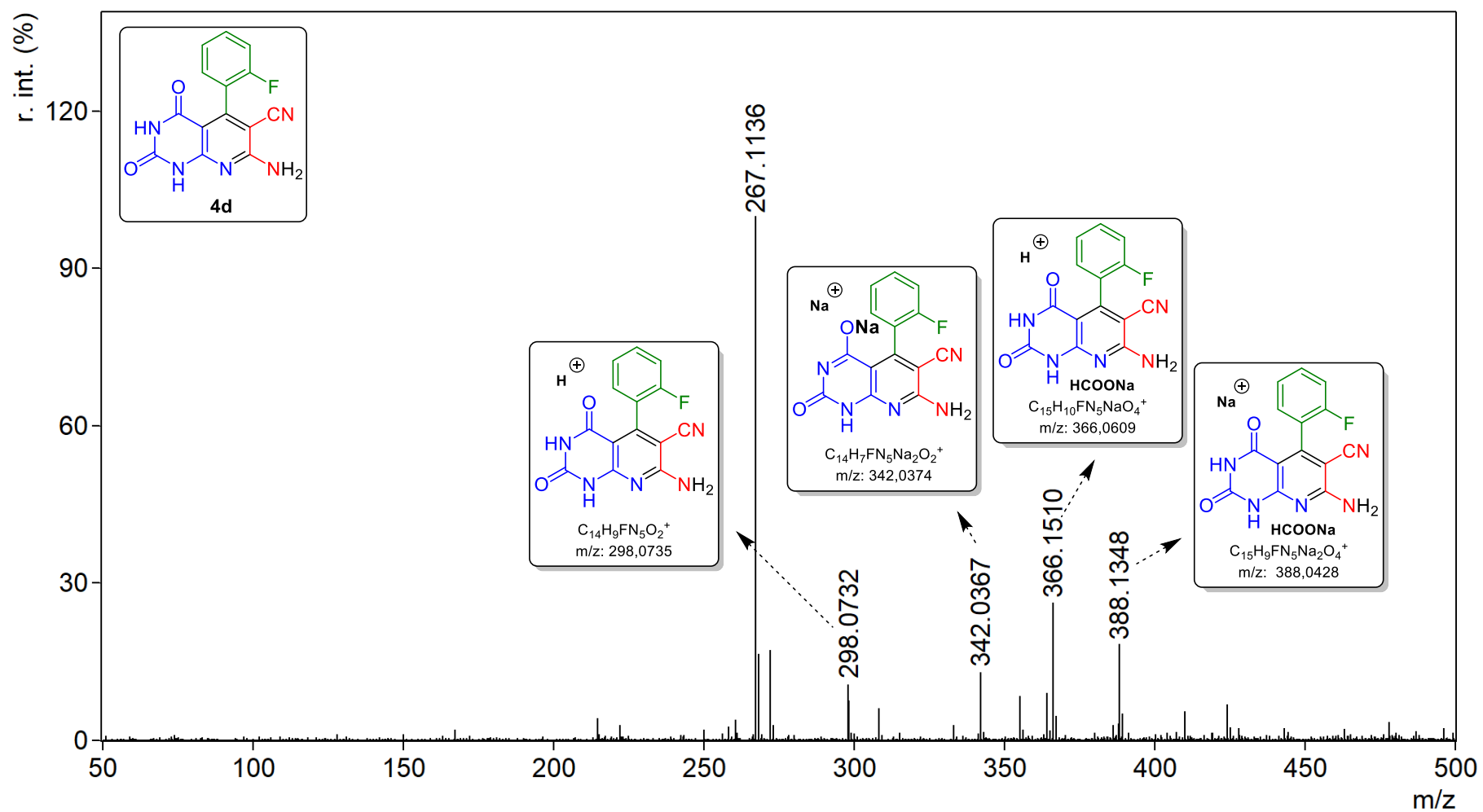
E24. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto 4d.

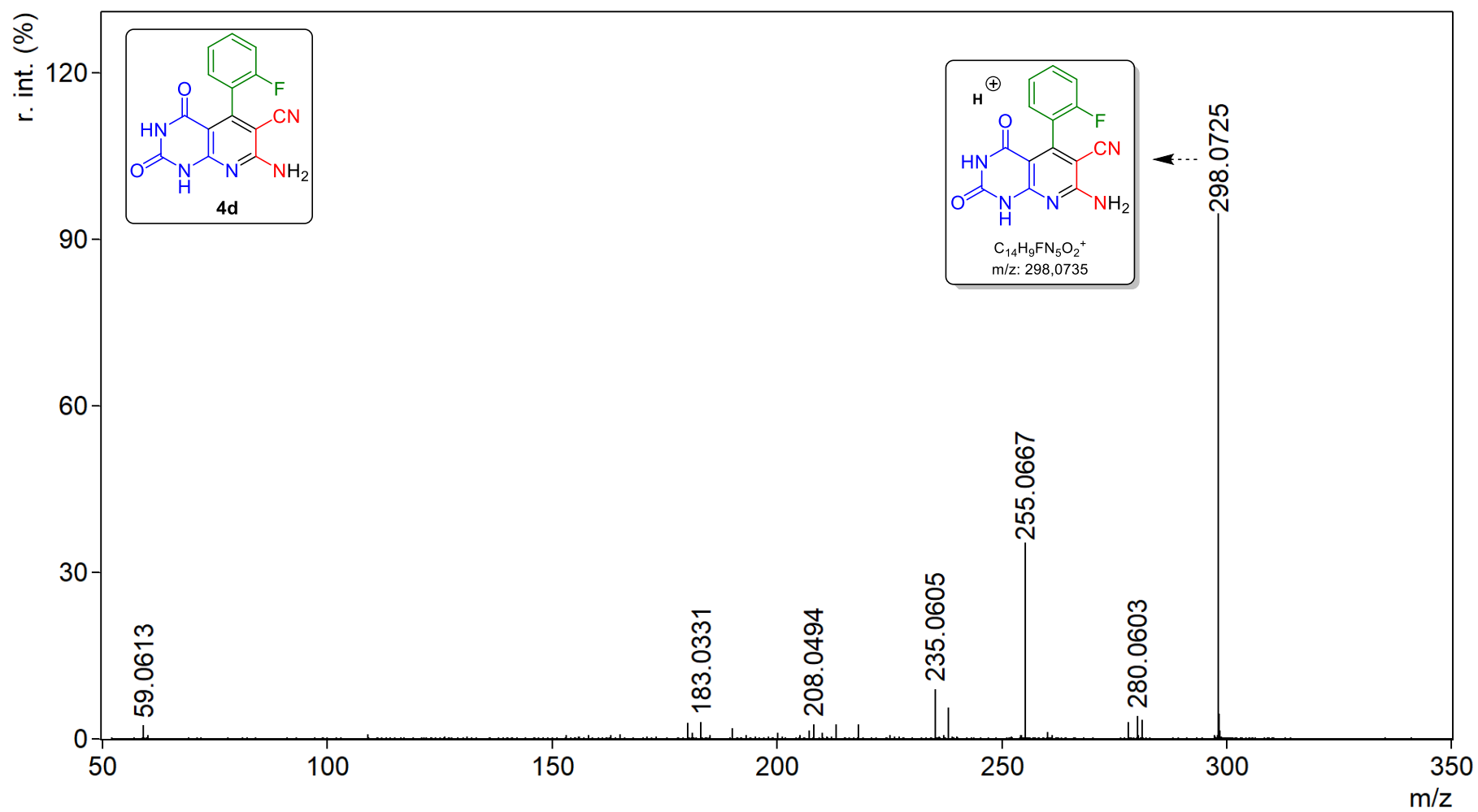


E25. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para o composto **4d**.

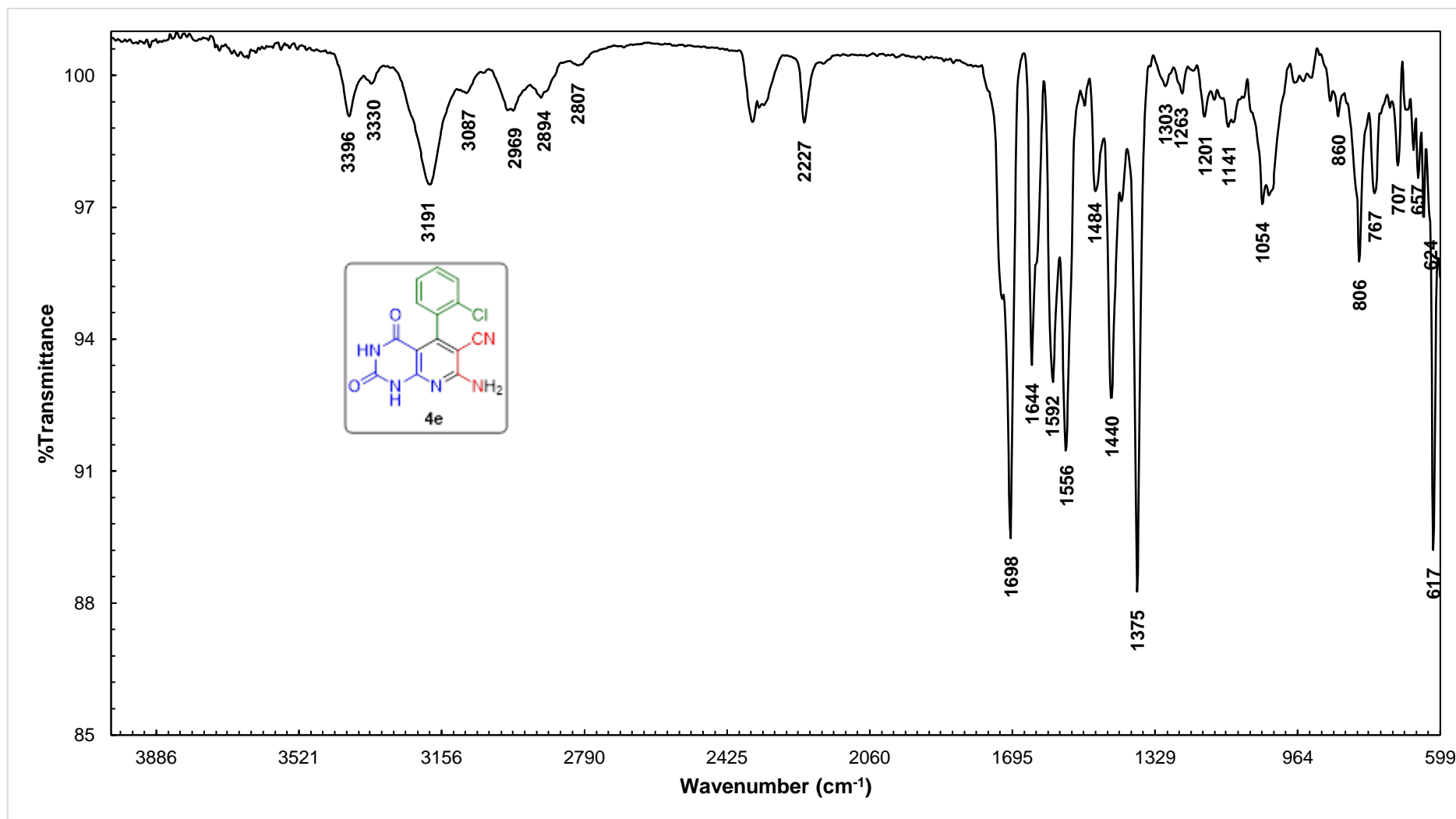


E26. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para o composto **4d**.

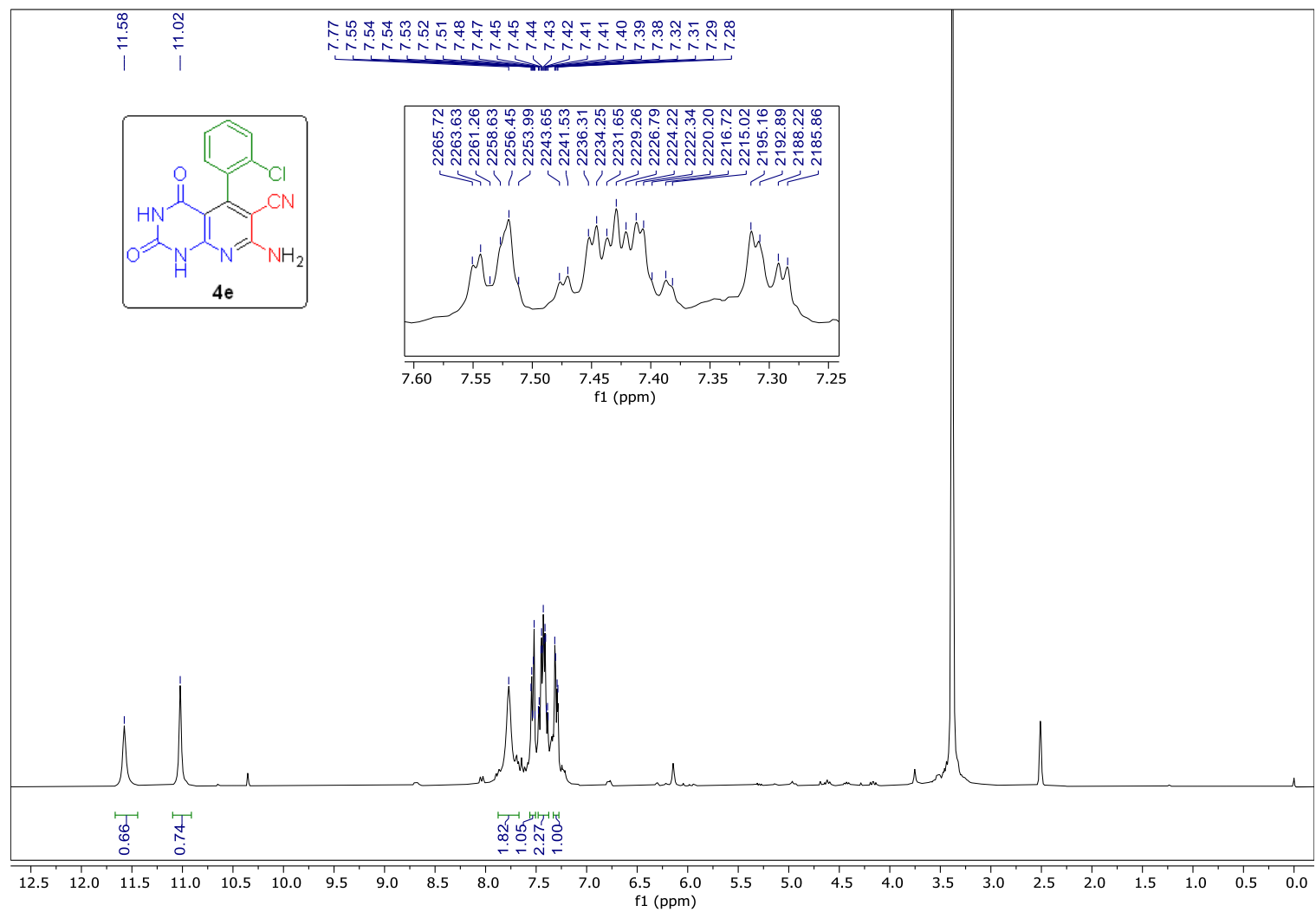
E27. Espectro de EMAR (ESI-QTOF) para o composto **4d**.



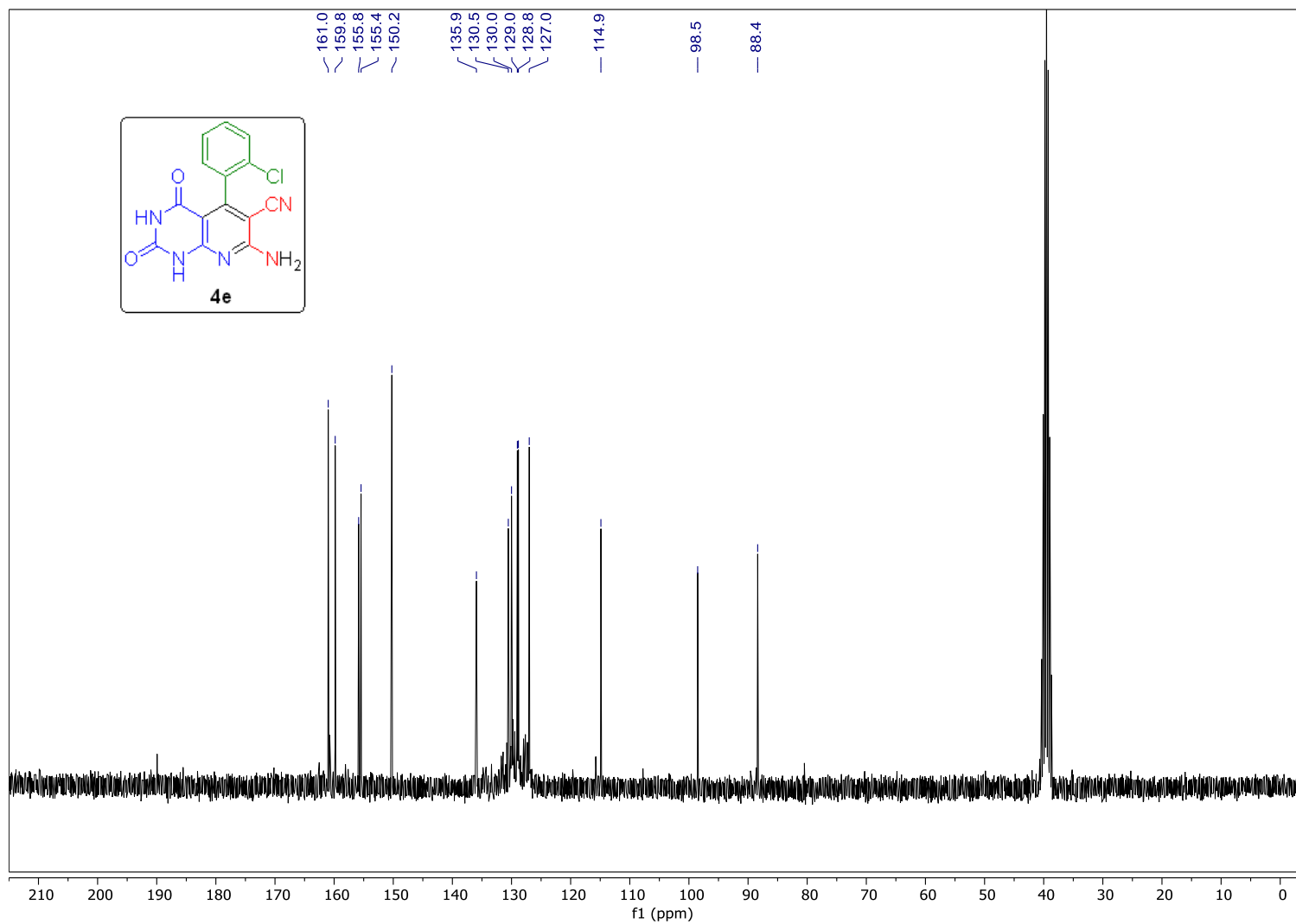
E28. Espectro de EMAR/EM (ESI-QTOF) para o composto **4d**.



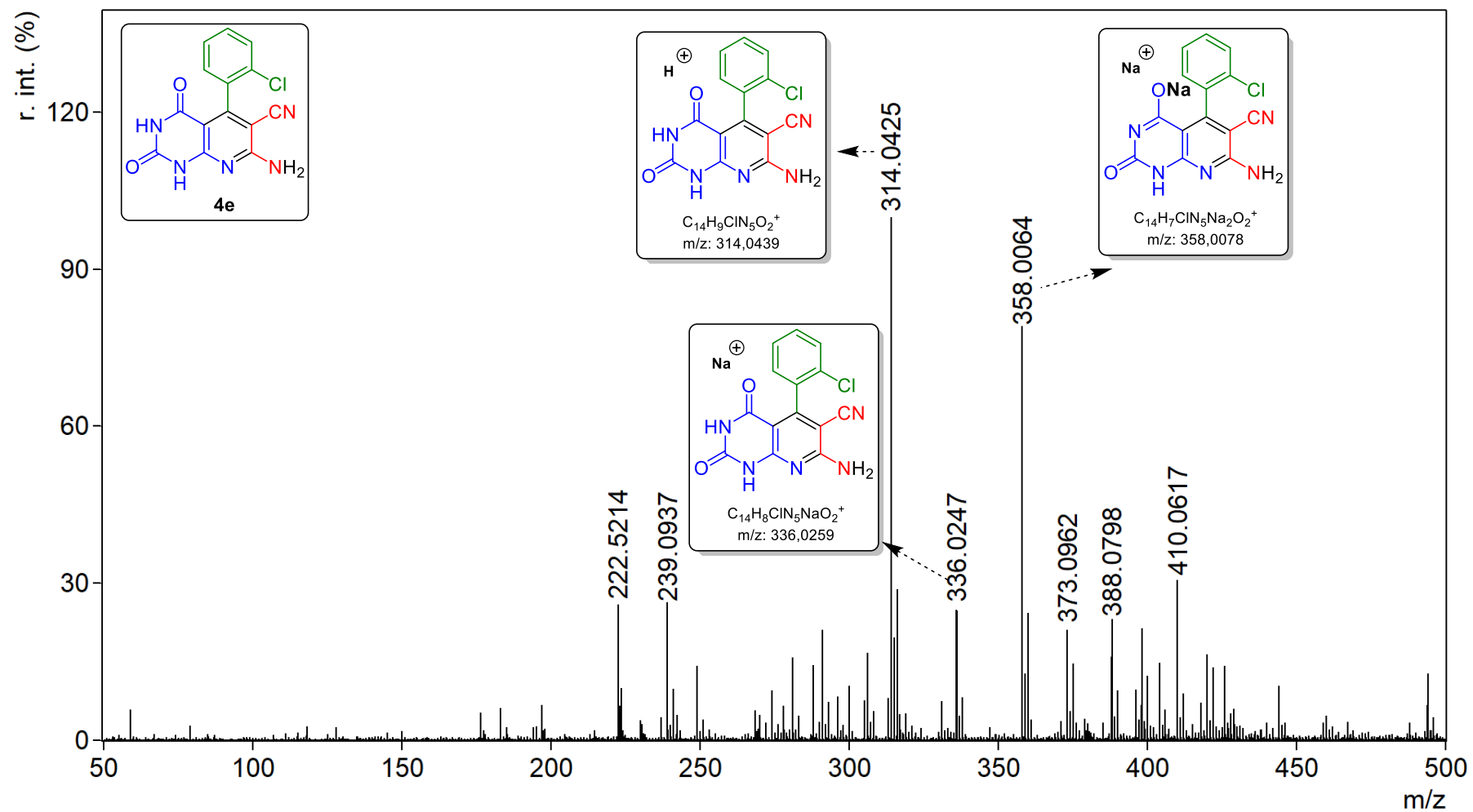
E29. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **4e**.

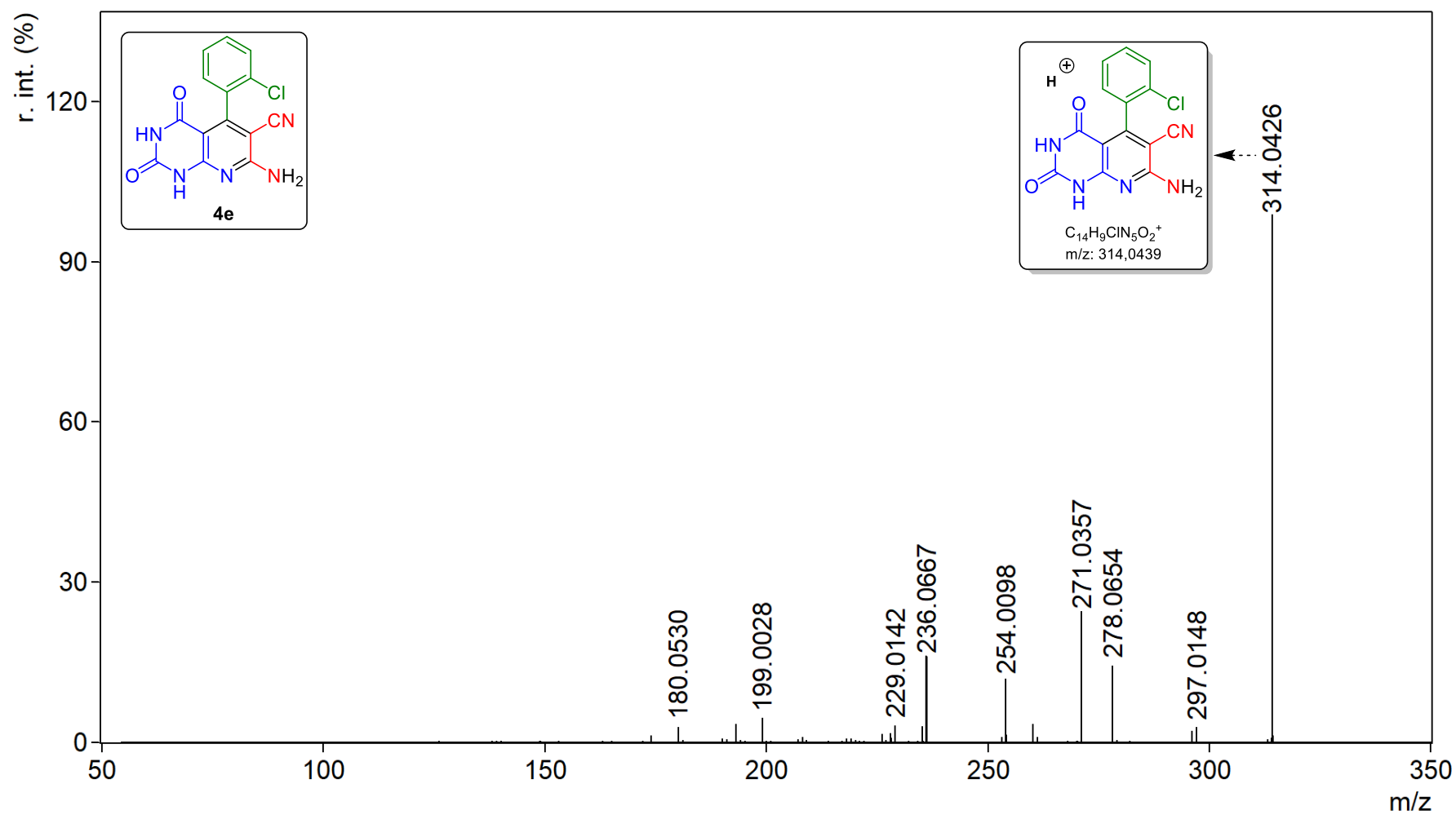


E30. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para o composto **4e**.

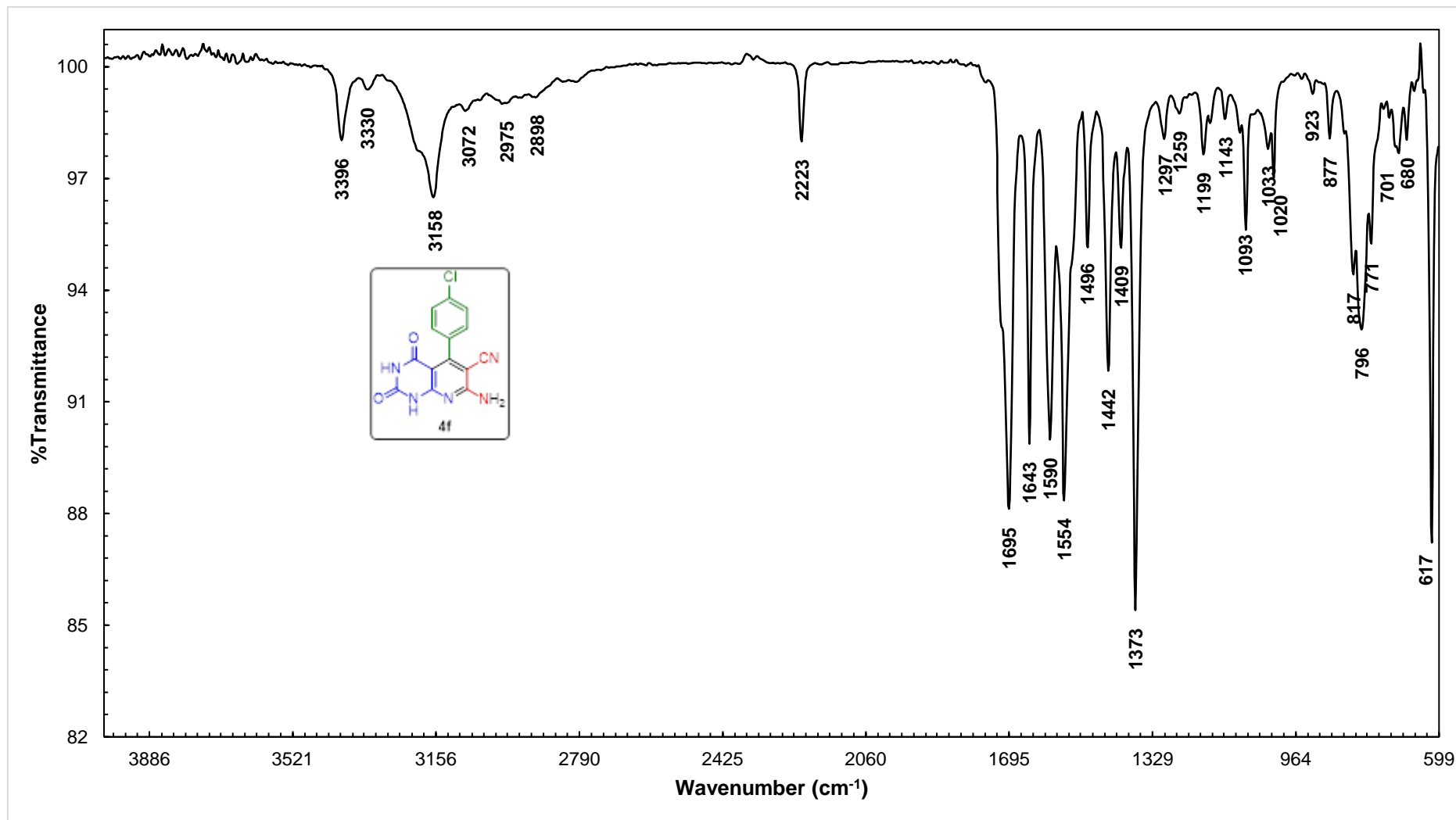


E31. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para o composto **4e**.

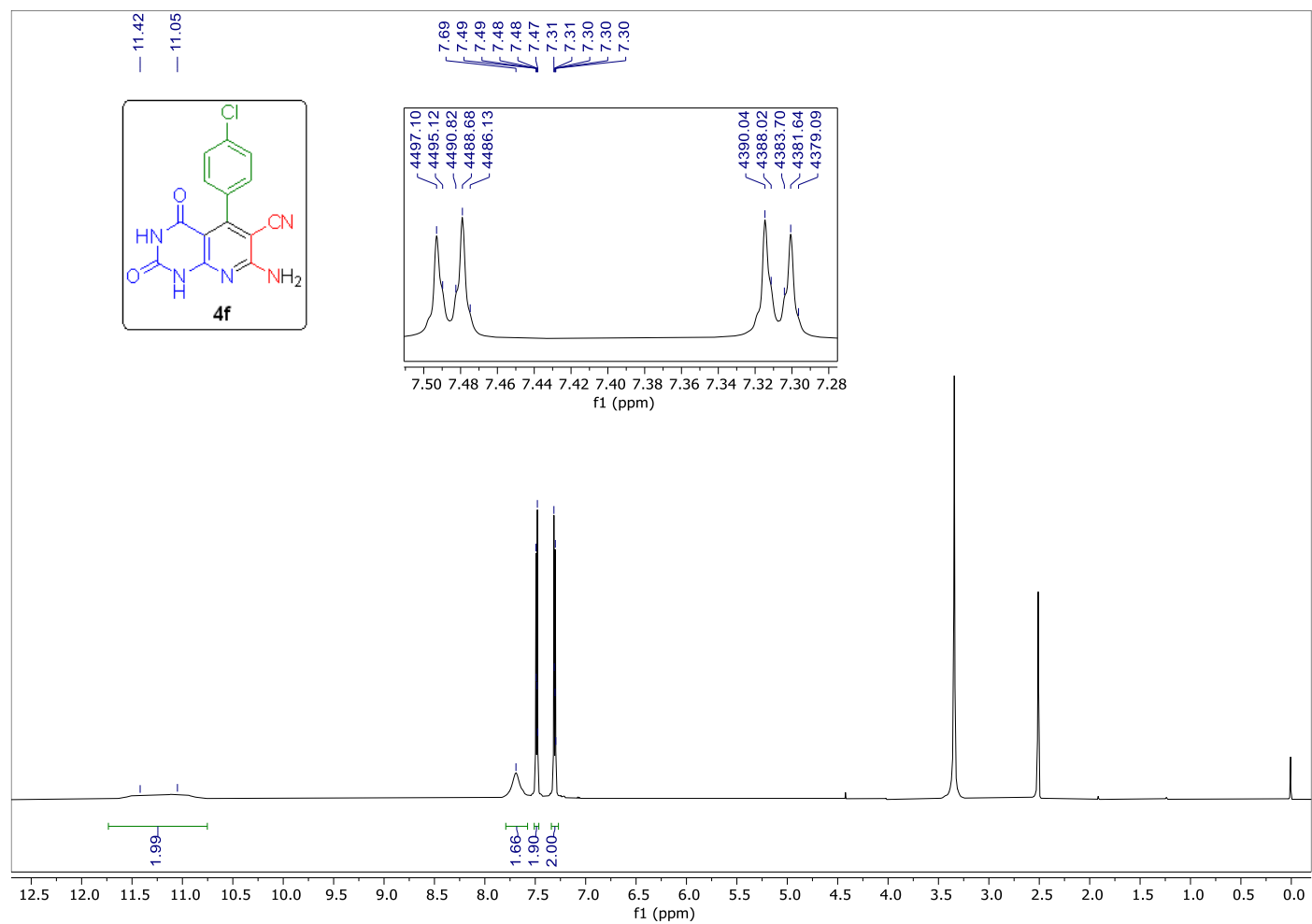
E32. Espectro de EMAR (ESI-QTOF) para o composto **4e**.



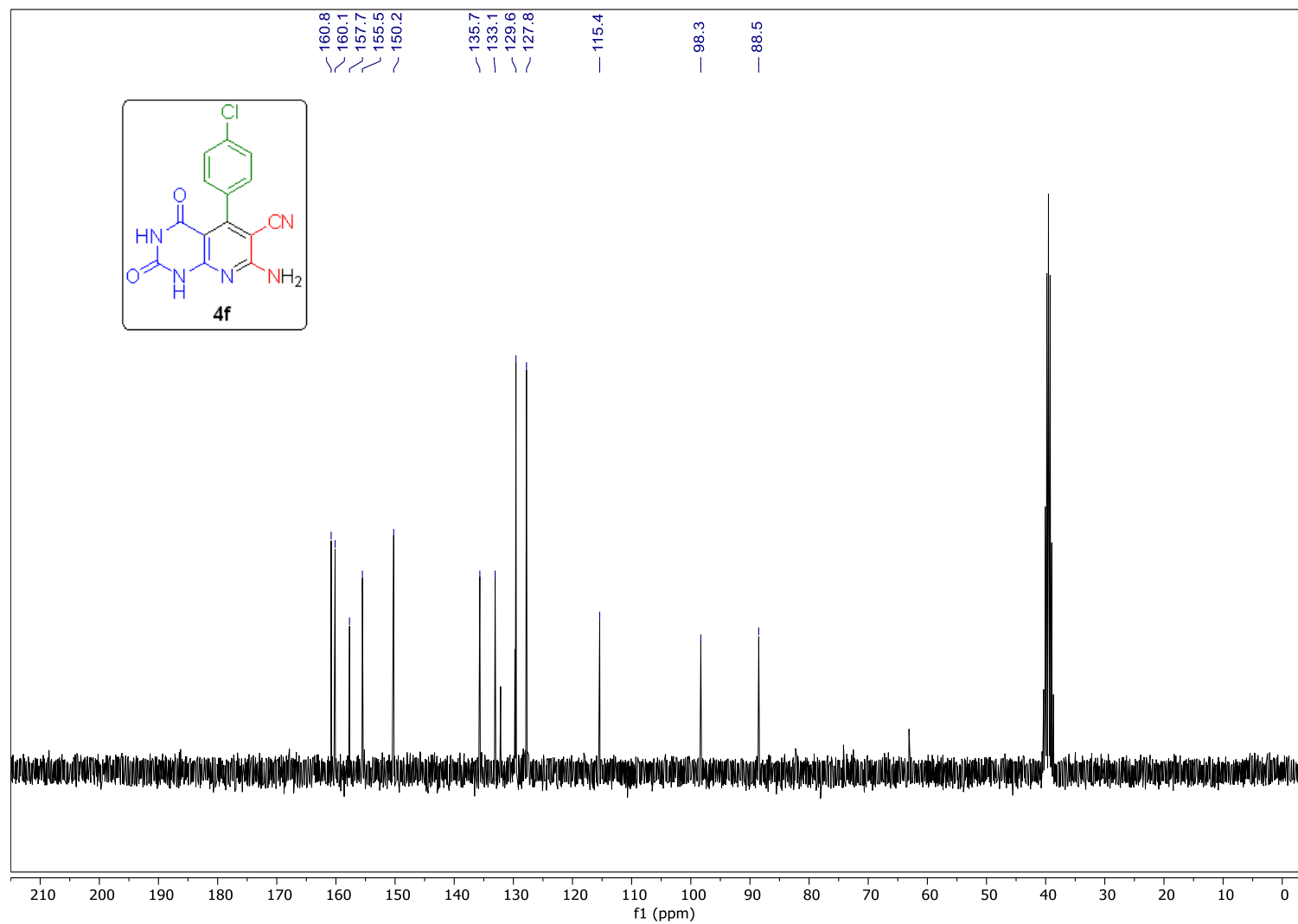
E33. Espectro de EMAR/EM (ESI-QTOF) para o composto **4e**.



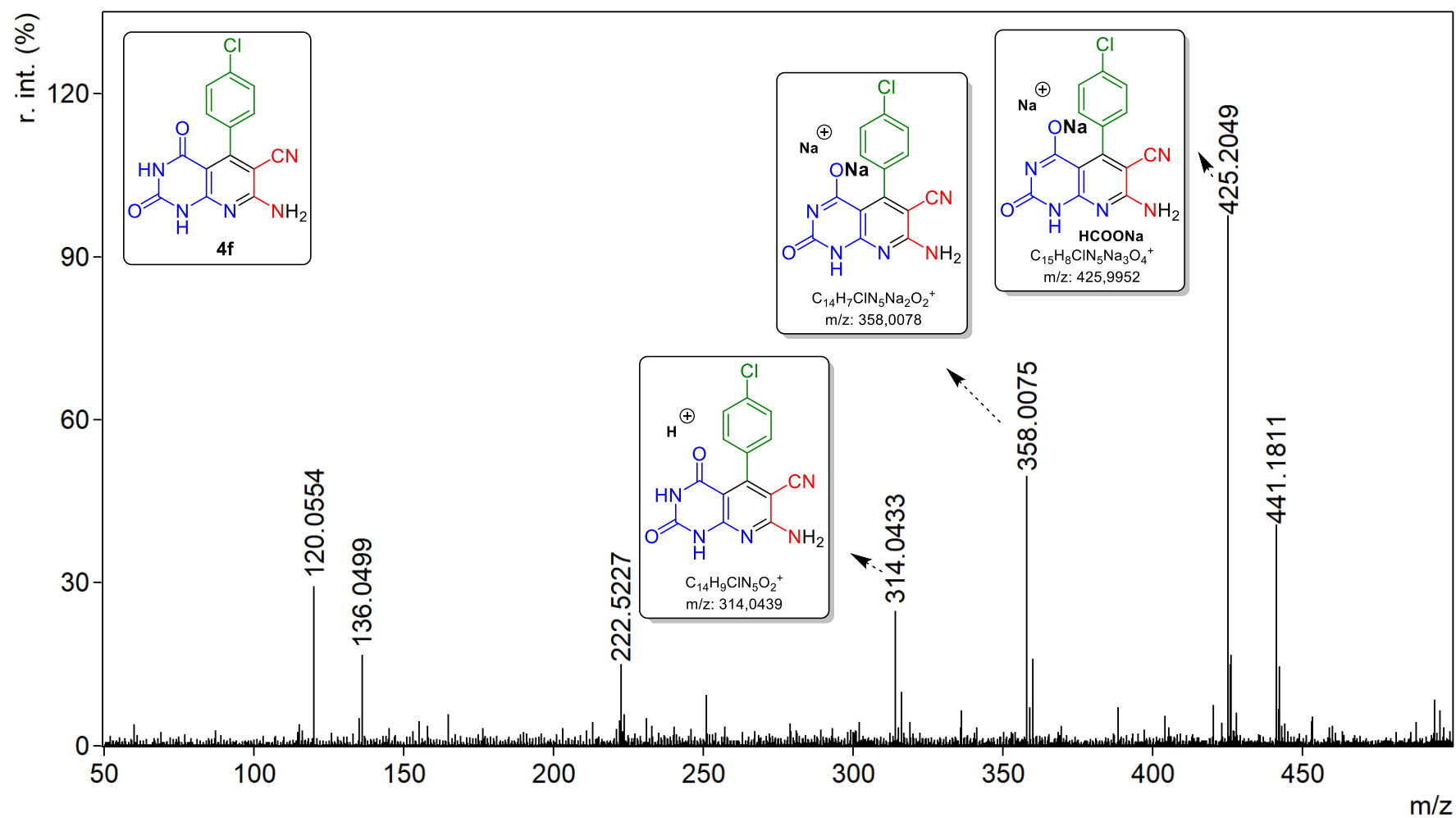
E34. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto 4f.



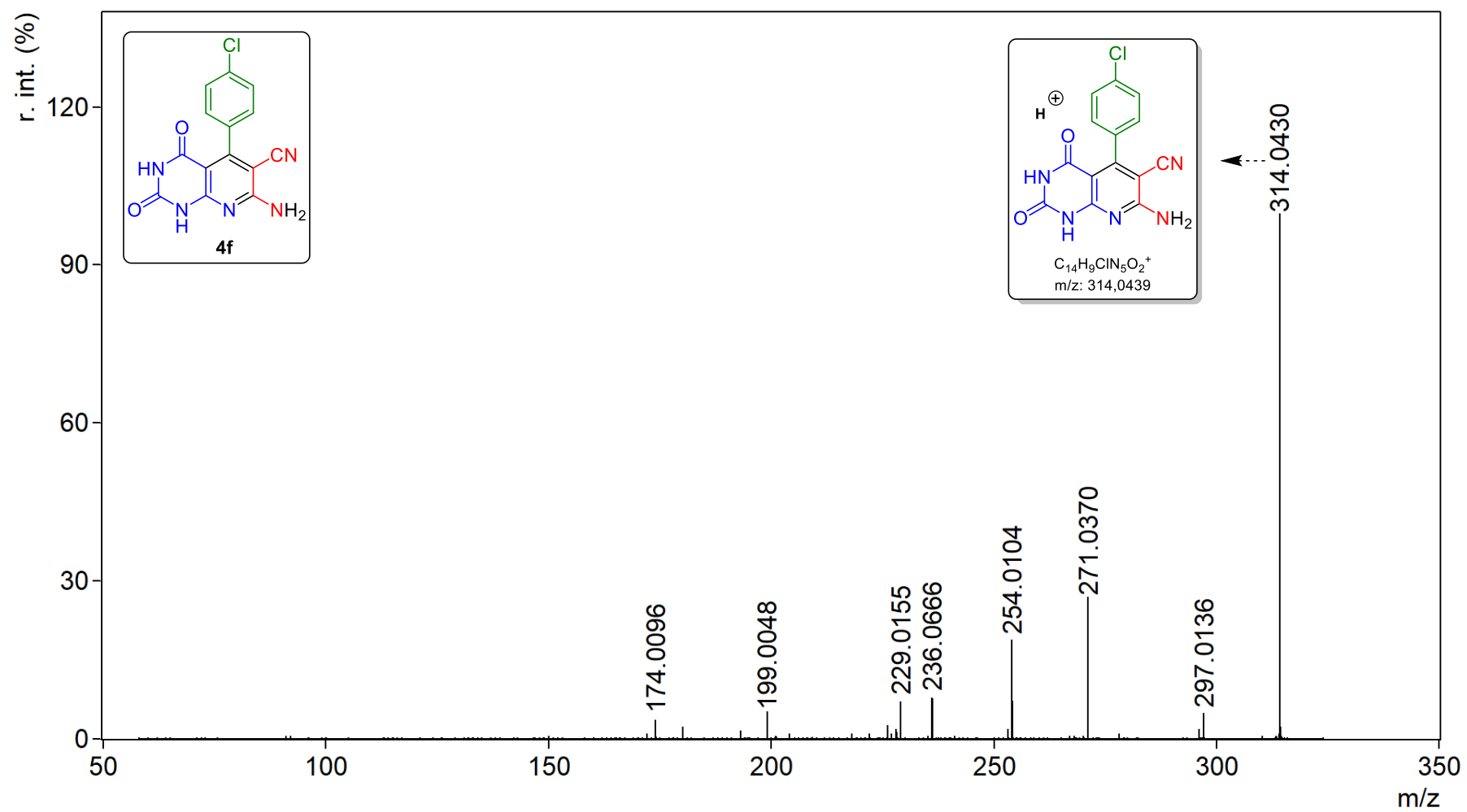
E35. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para o composto **4f**.



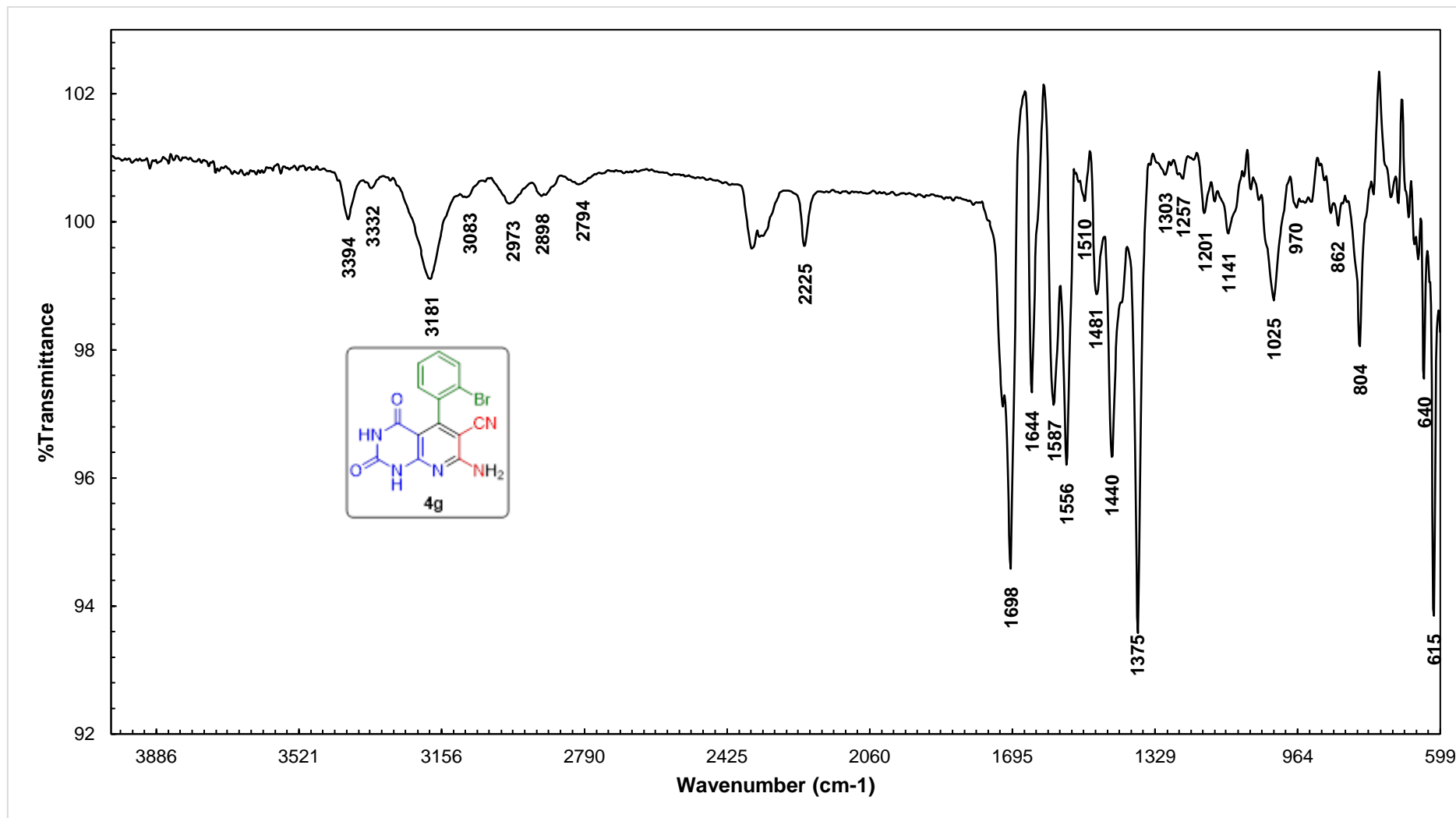
E36. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) para o composto **4f**.



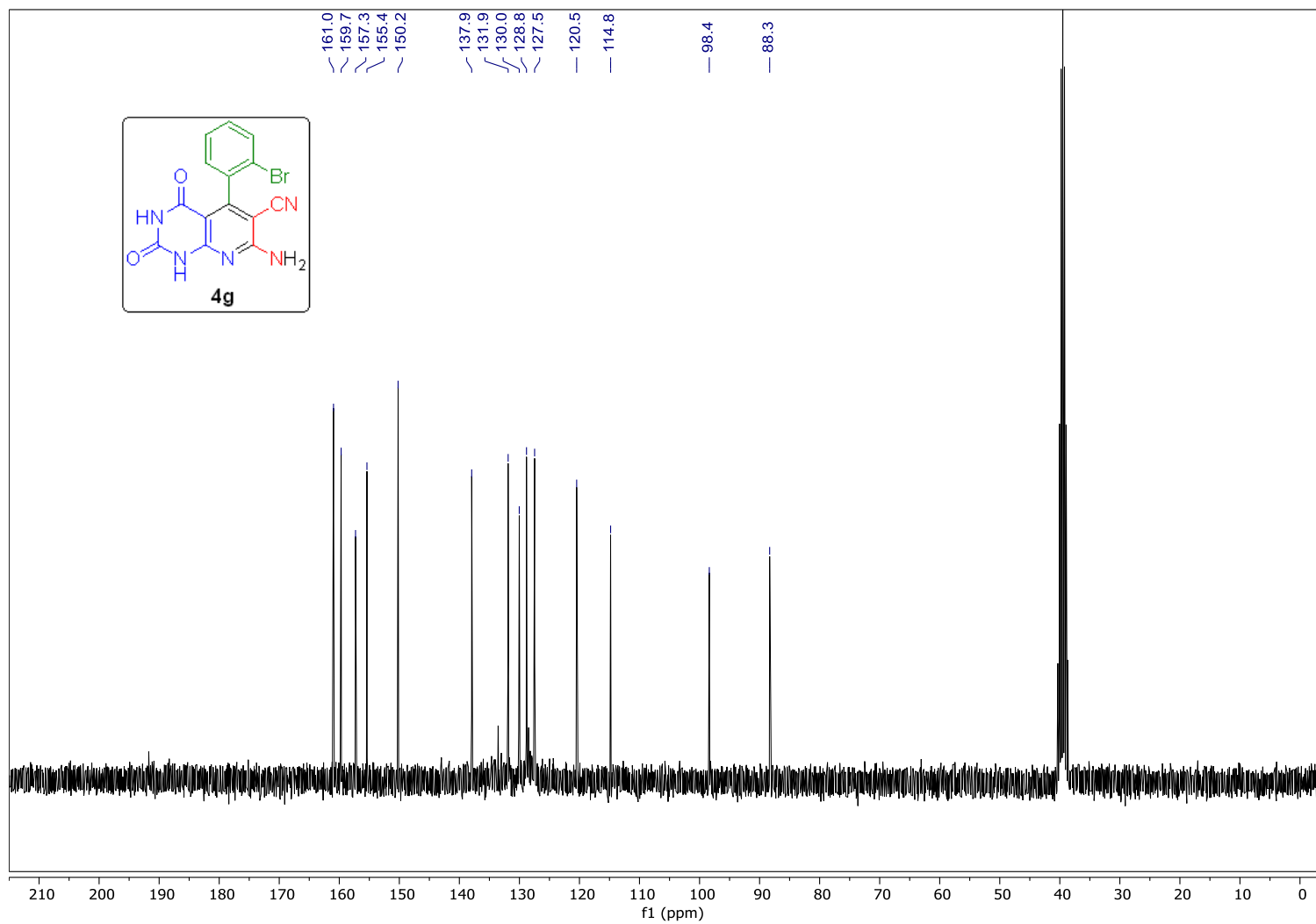
E37. Espectro de EMAR (ESI-QTOF) para o composto 4f.



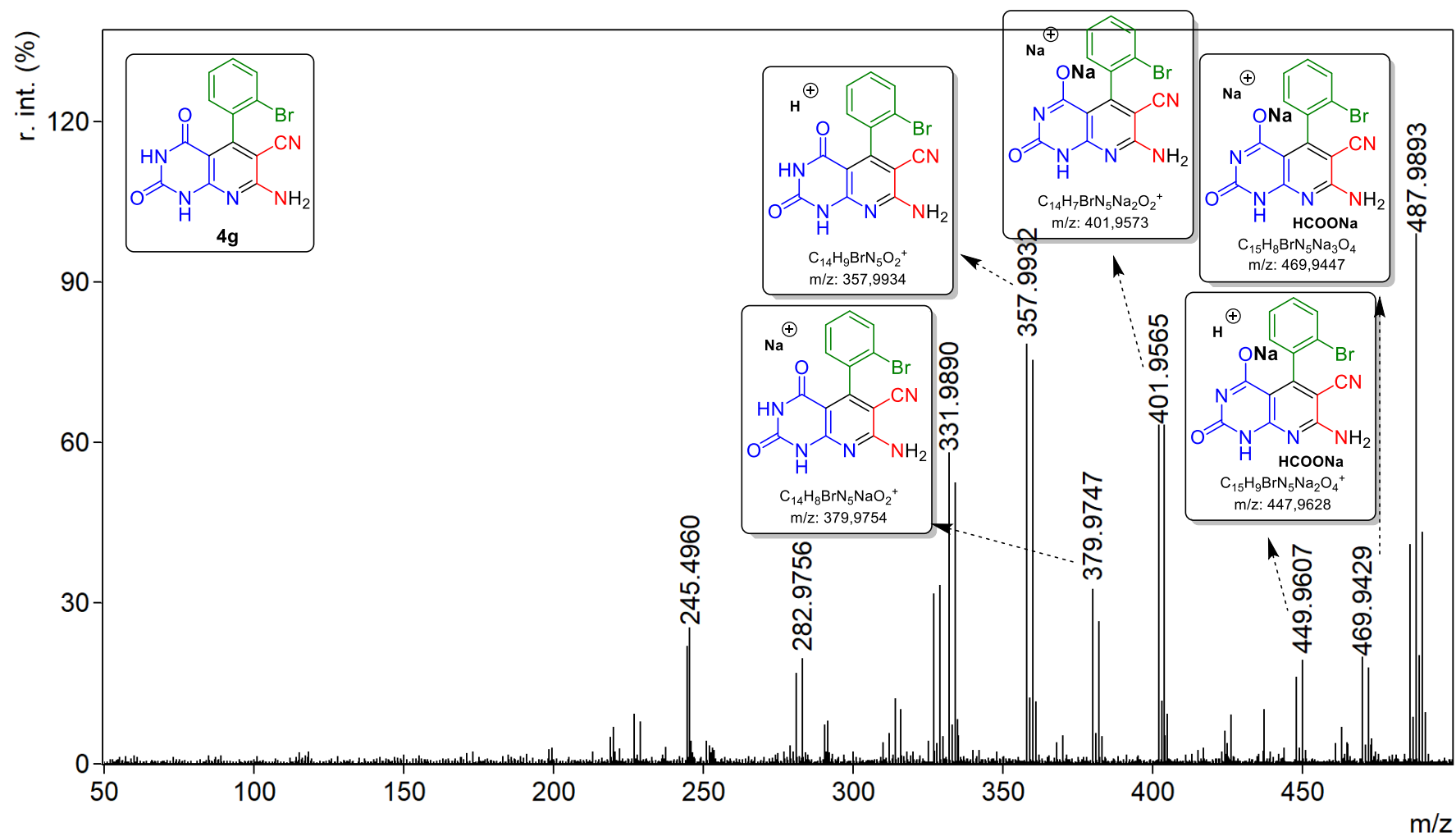
E38. Espectro de EMAR/EM (ESI-QTOF) para o composto 4f.

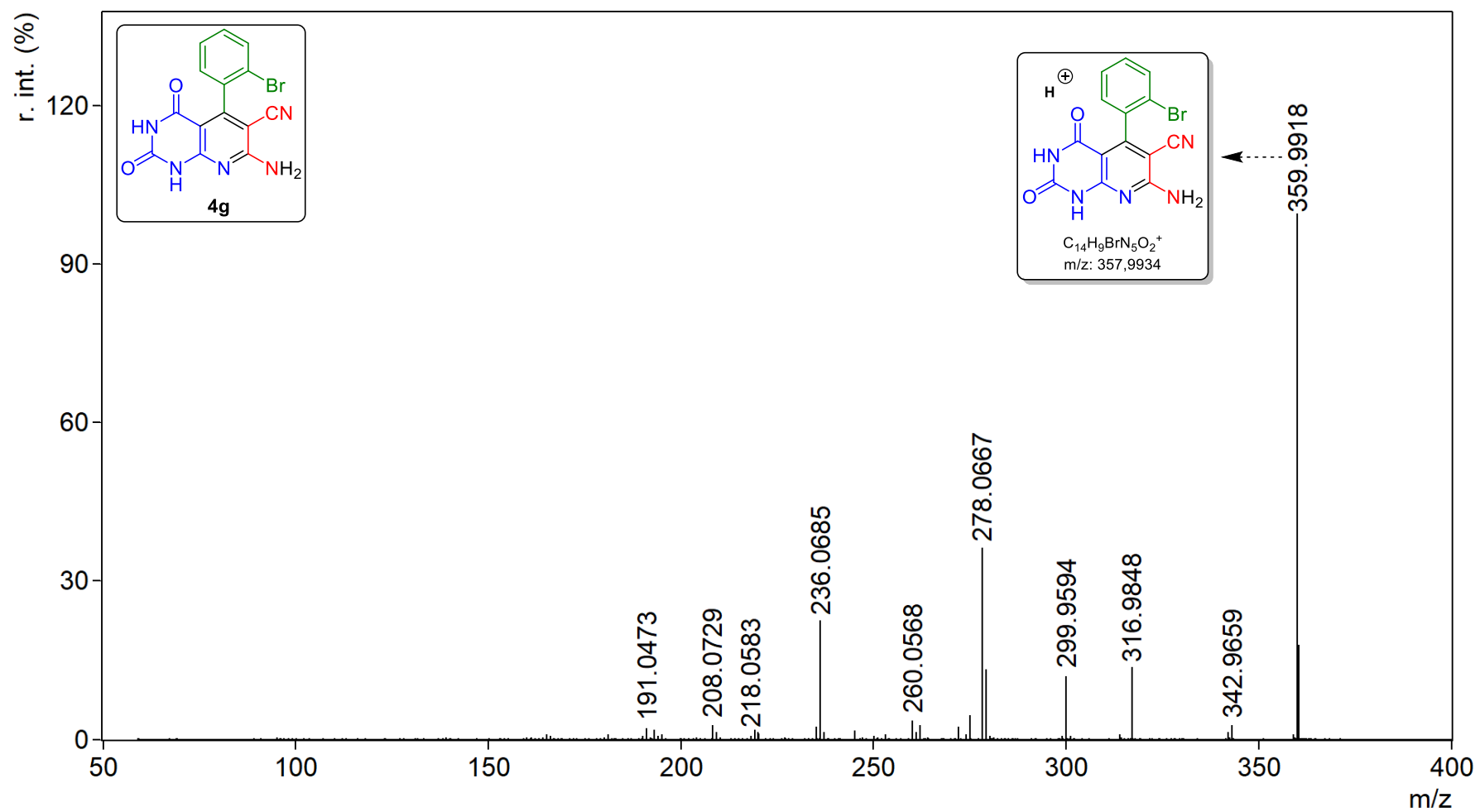


E39. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto 4g.

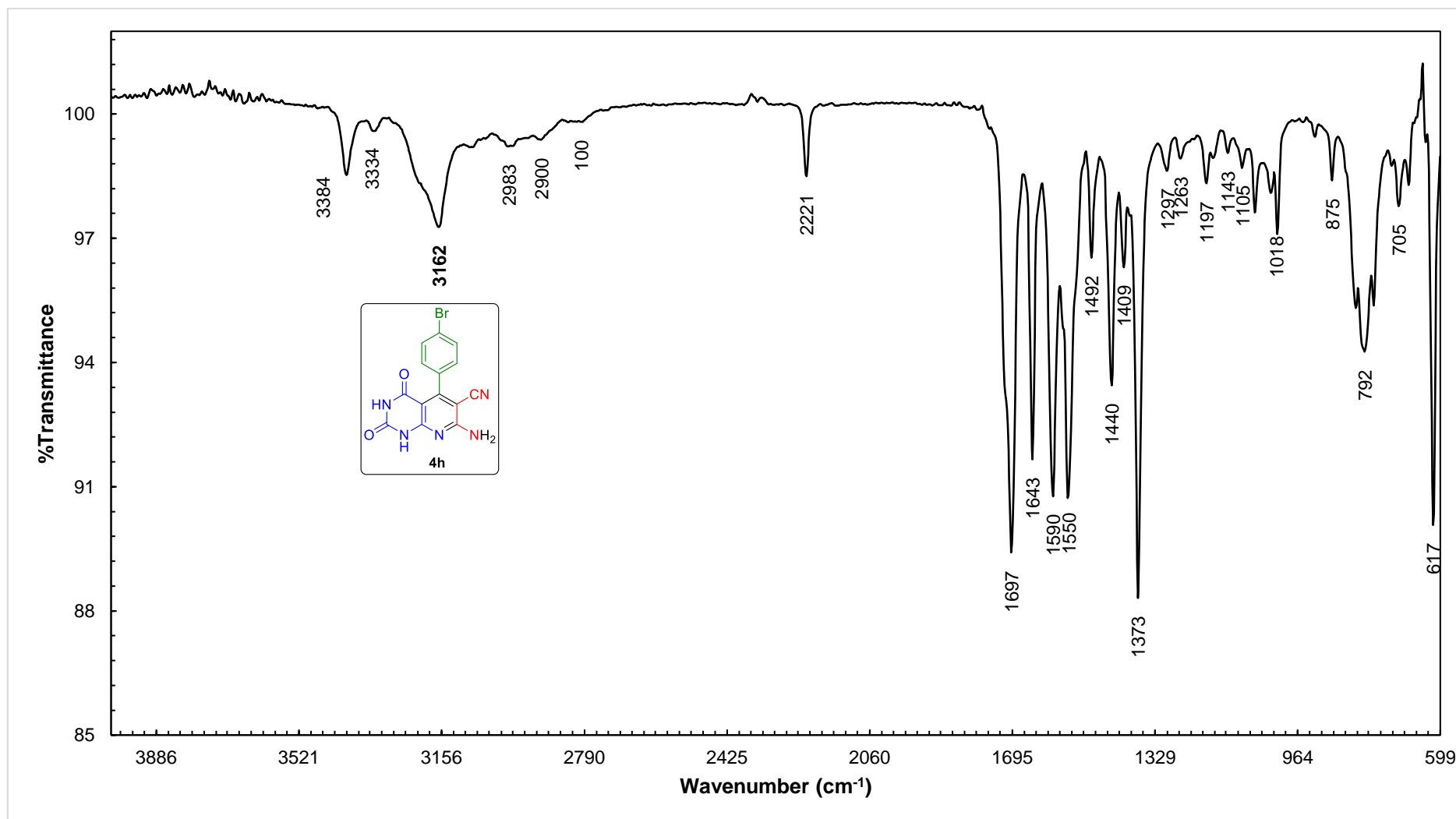


E41. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para o composto **4g**.

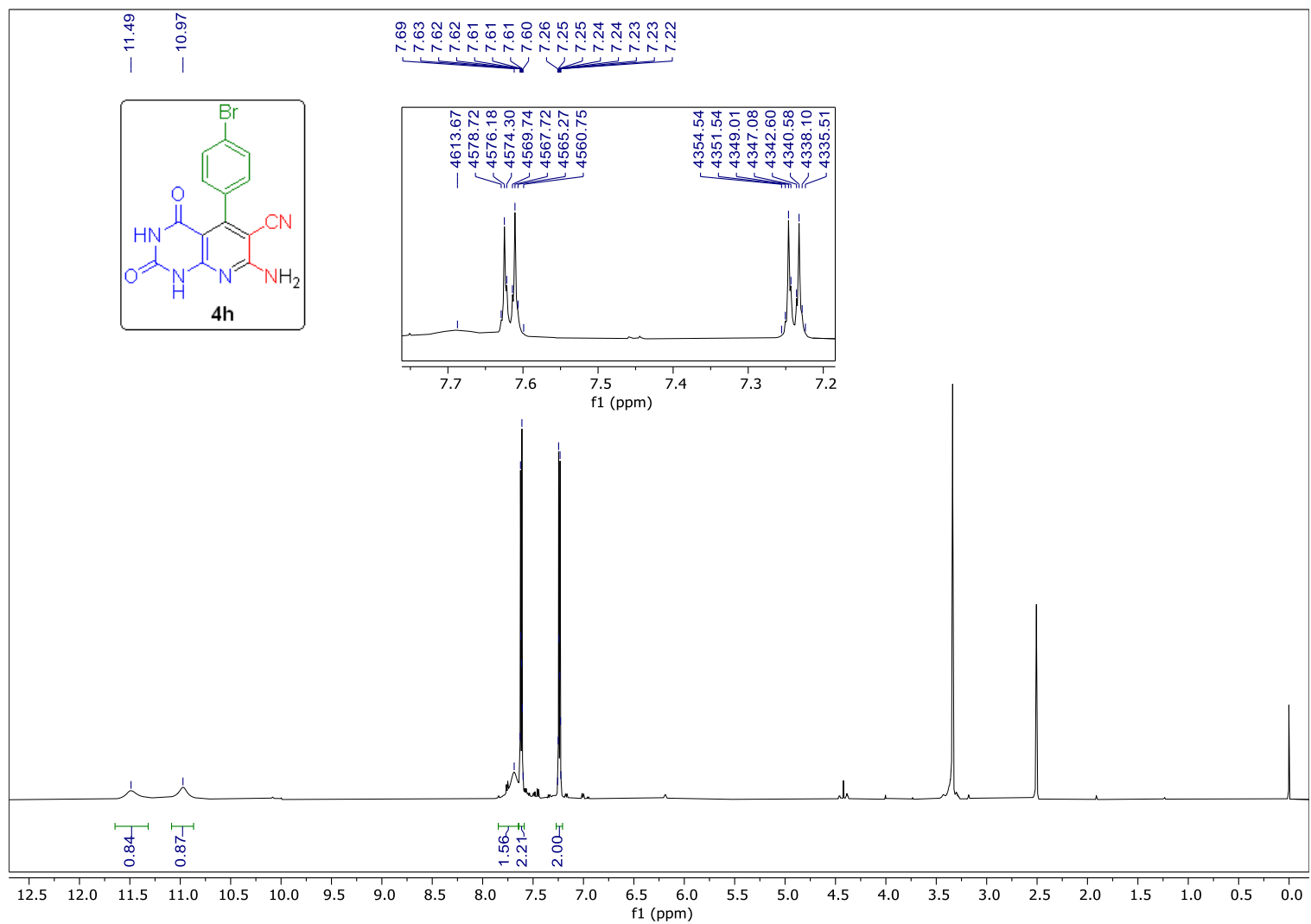
E42. Espectro de EMAR (ESI-QTOF) para o composto **4g**.



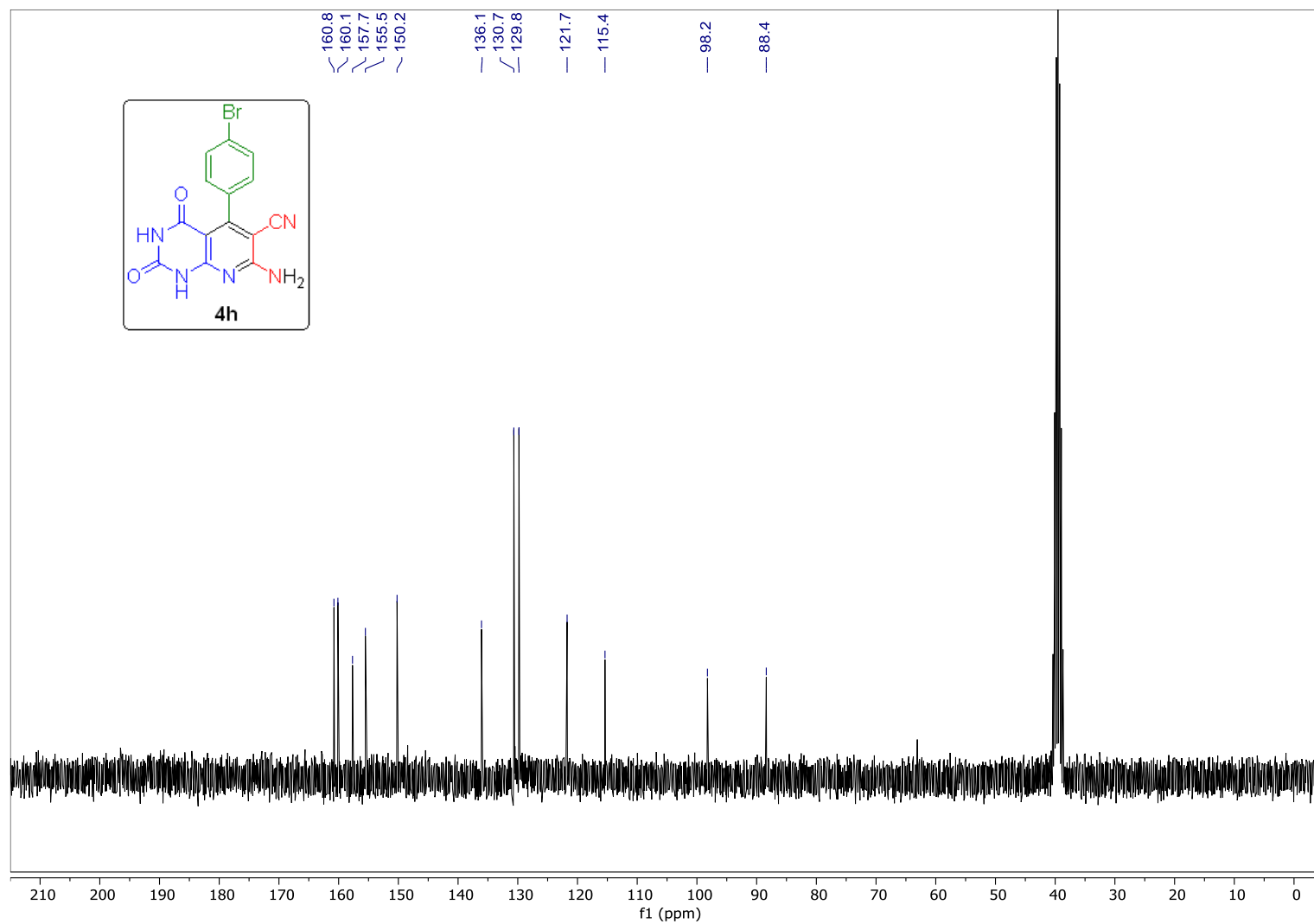
E43. Espectro de EMAR/EM (ESI-QTOF) para o composto **4g**.



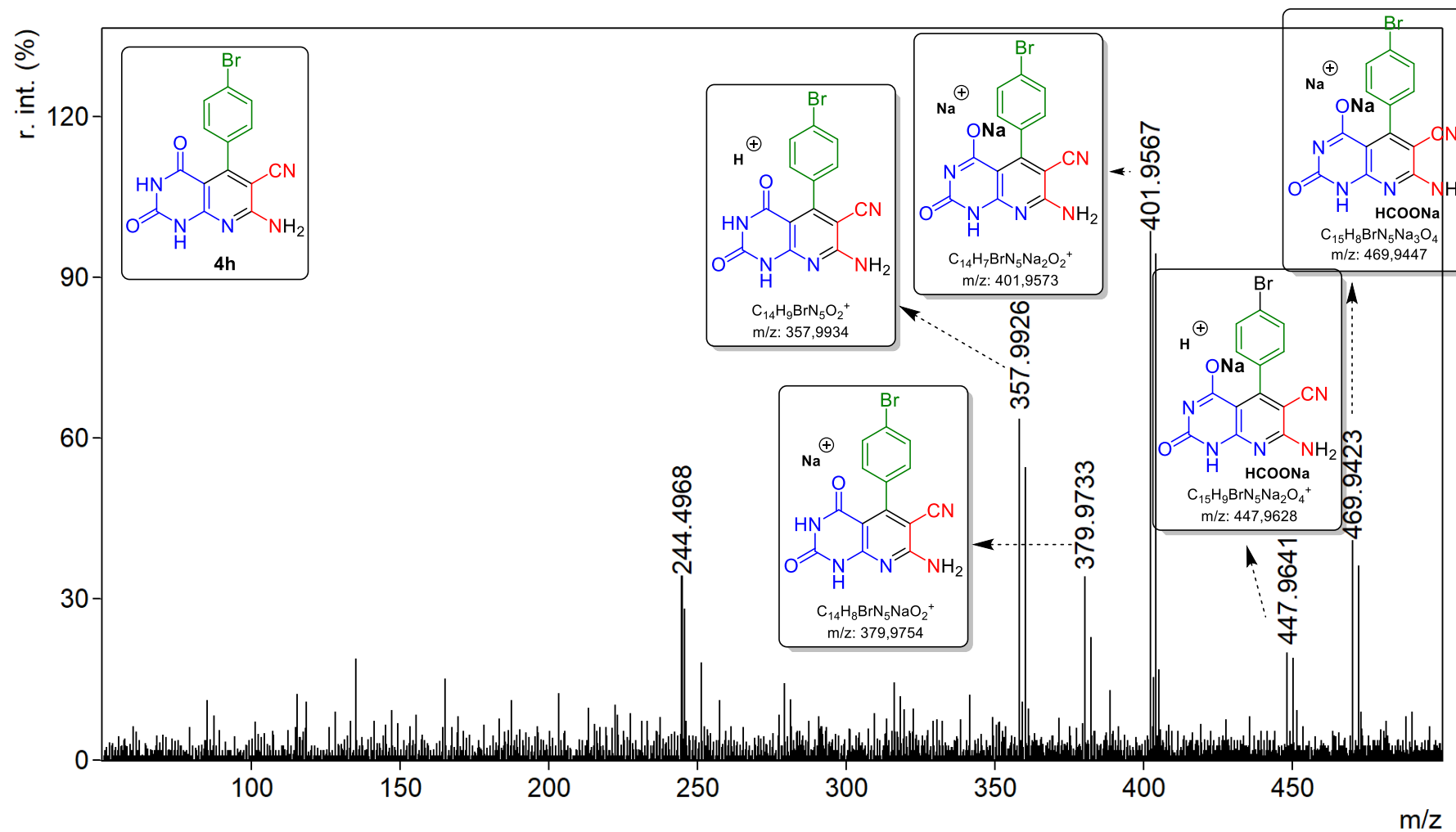
E44. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto 4h.

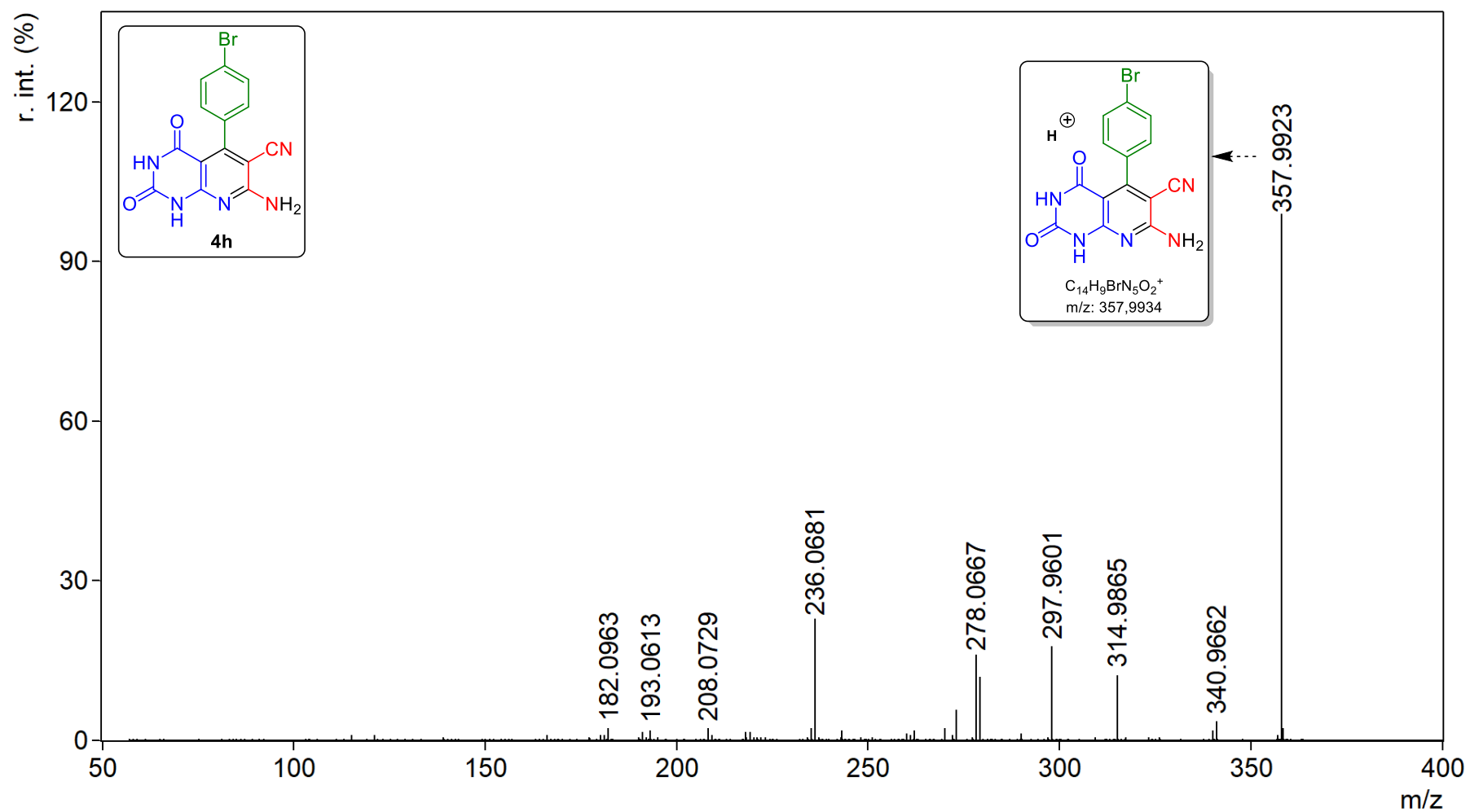


E45. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para o composto **4h**.

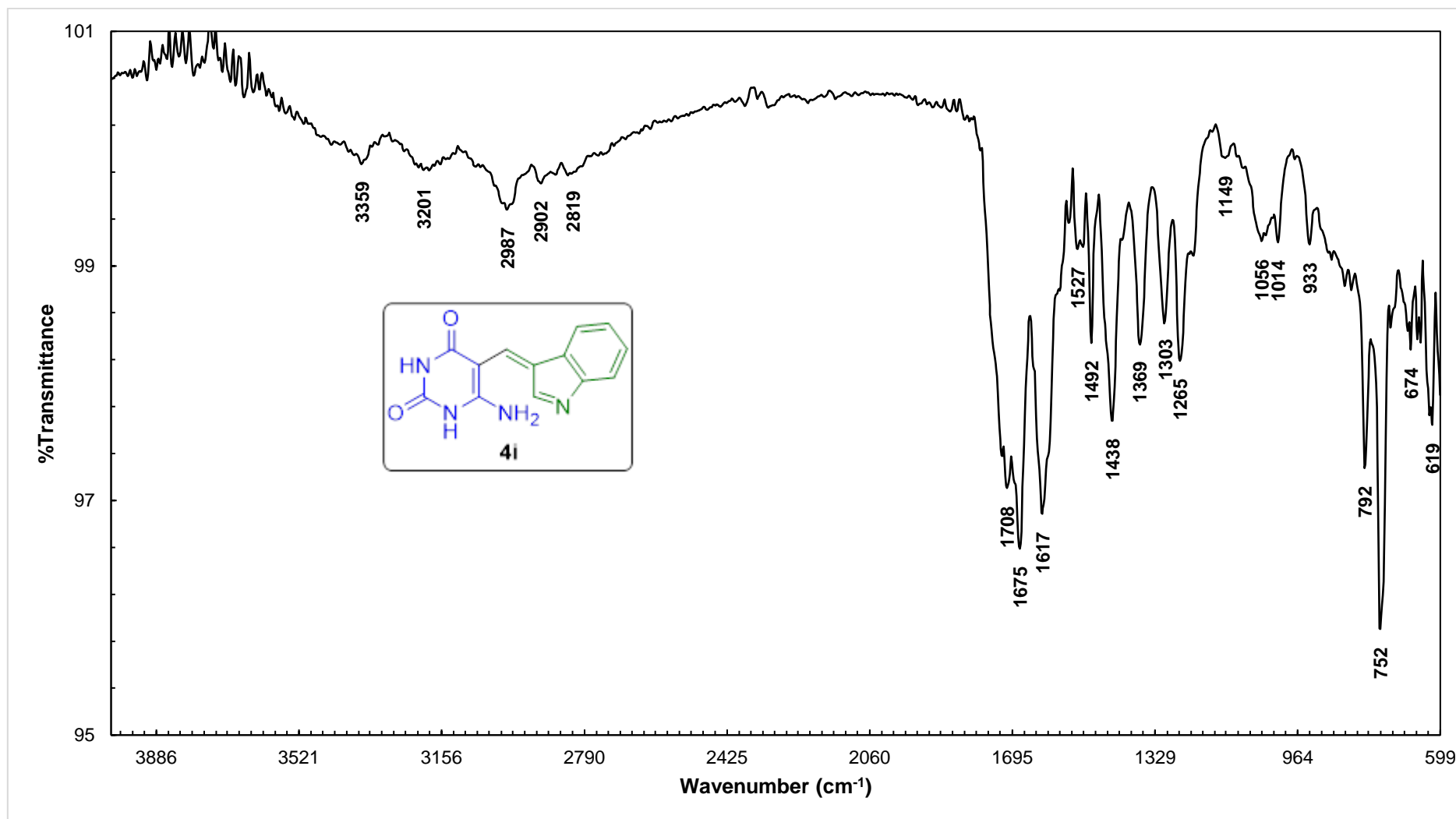


E46. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para o composto **4h**.

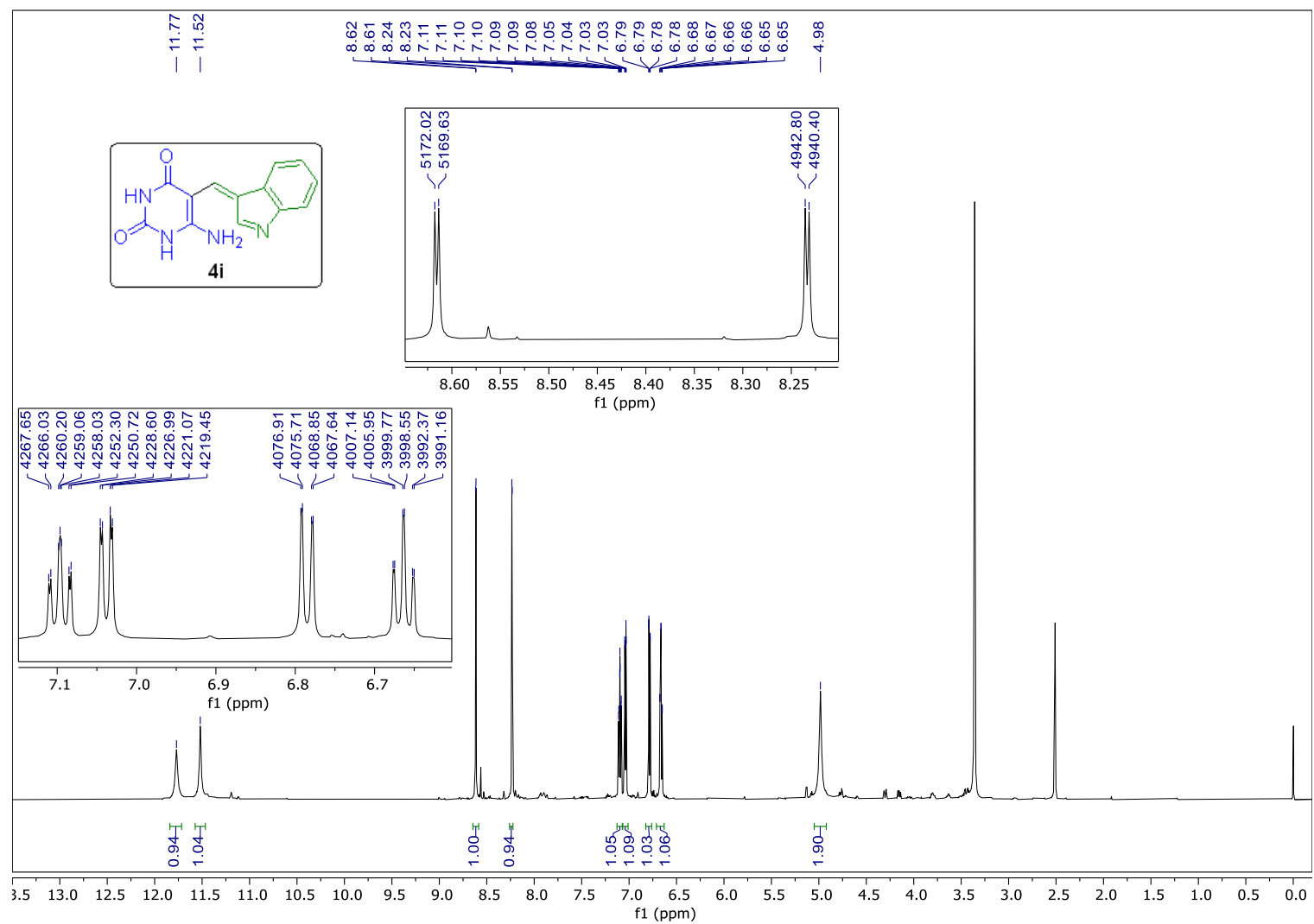
E47. Espectro de EMAR (ESI-QTOF) para o composto **4h**.



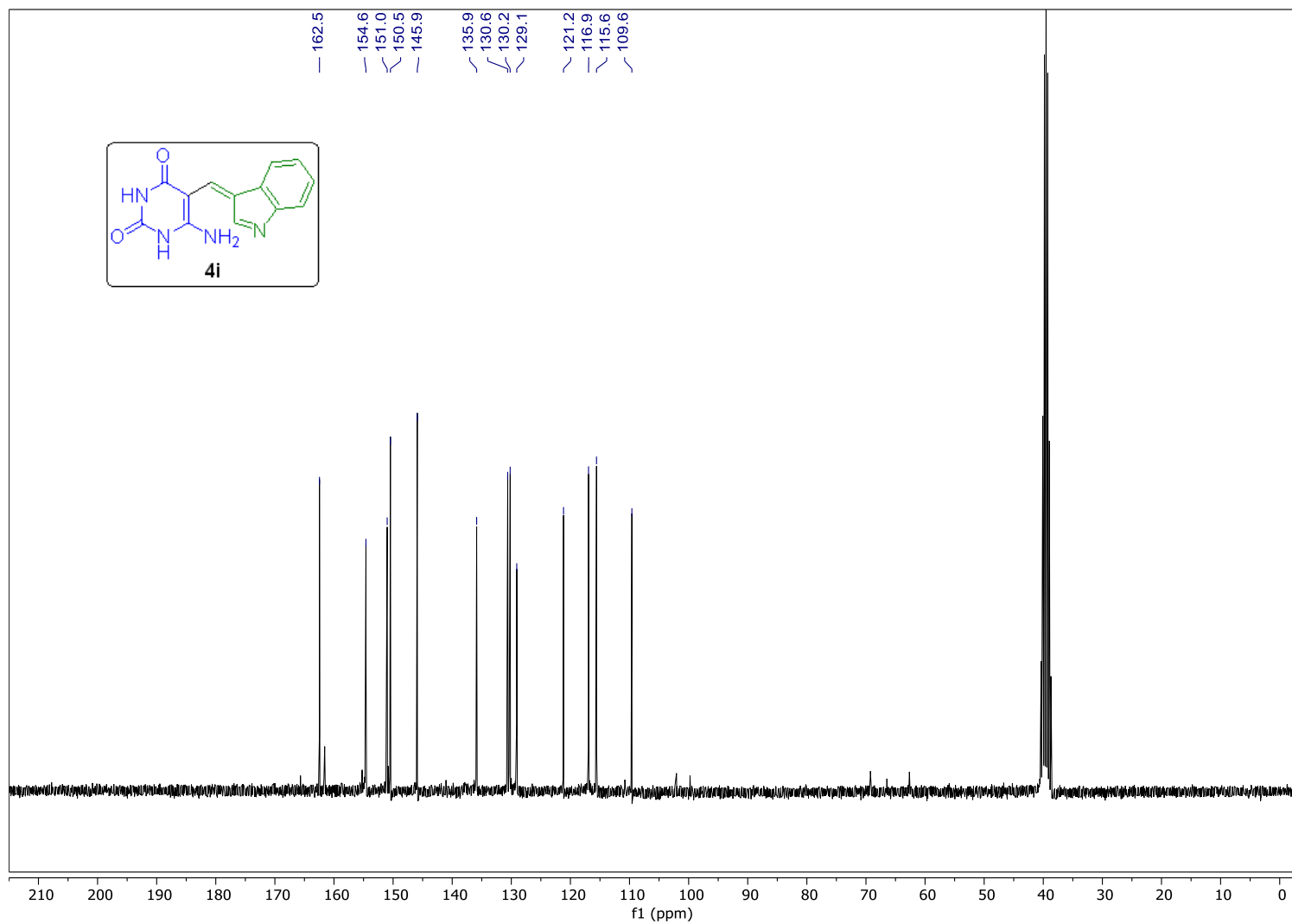
E48. Espectro de EMAR/EM (ESI-QTOF) para o composto 4h.



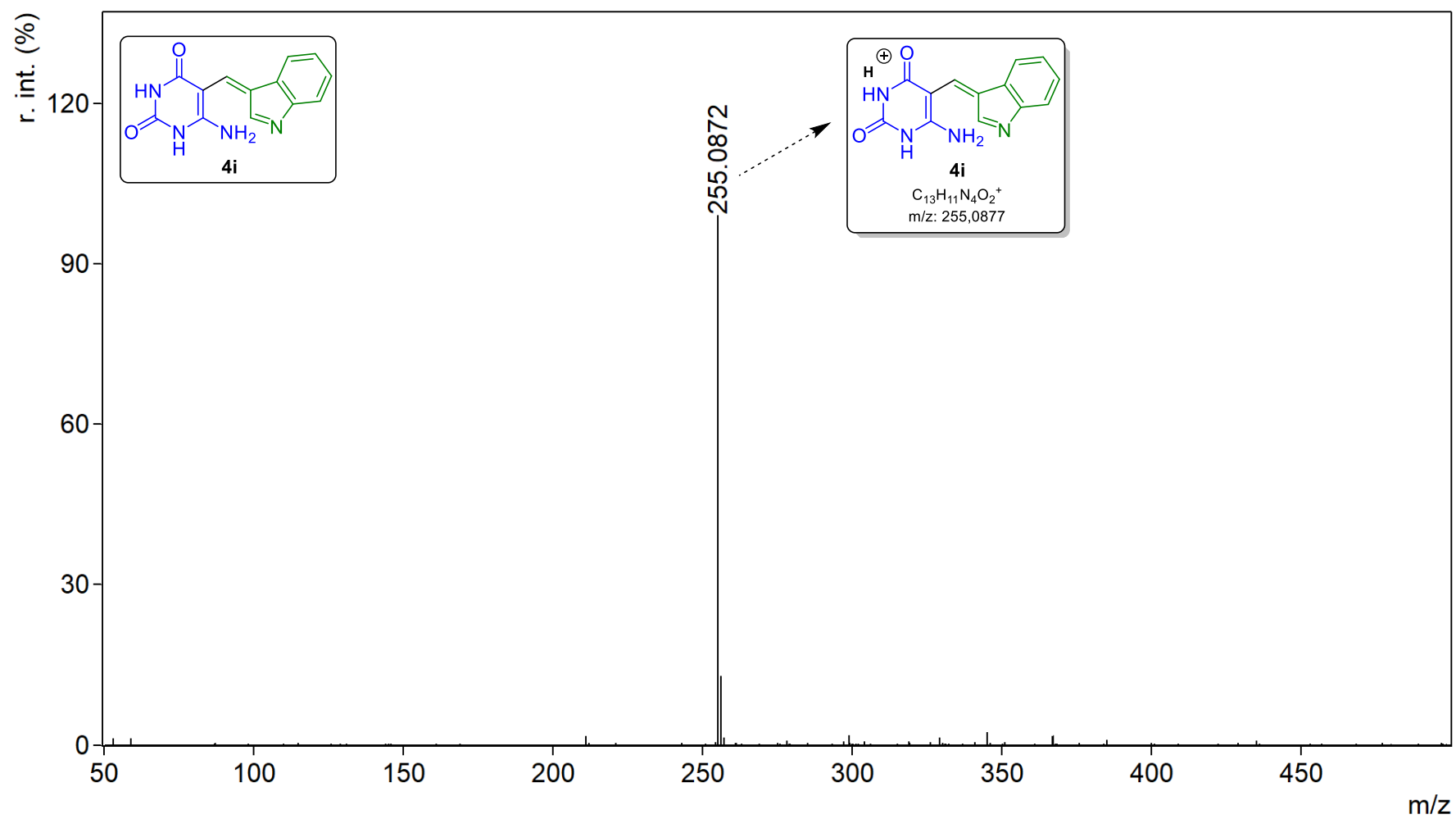
E49. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto 4i.



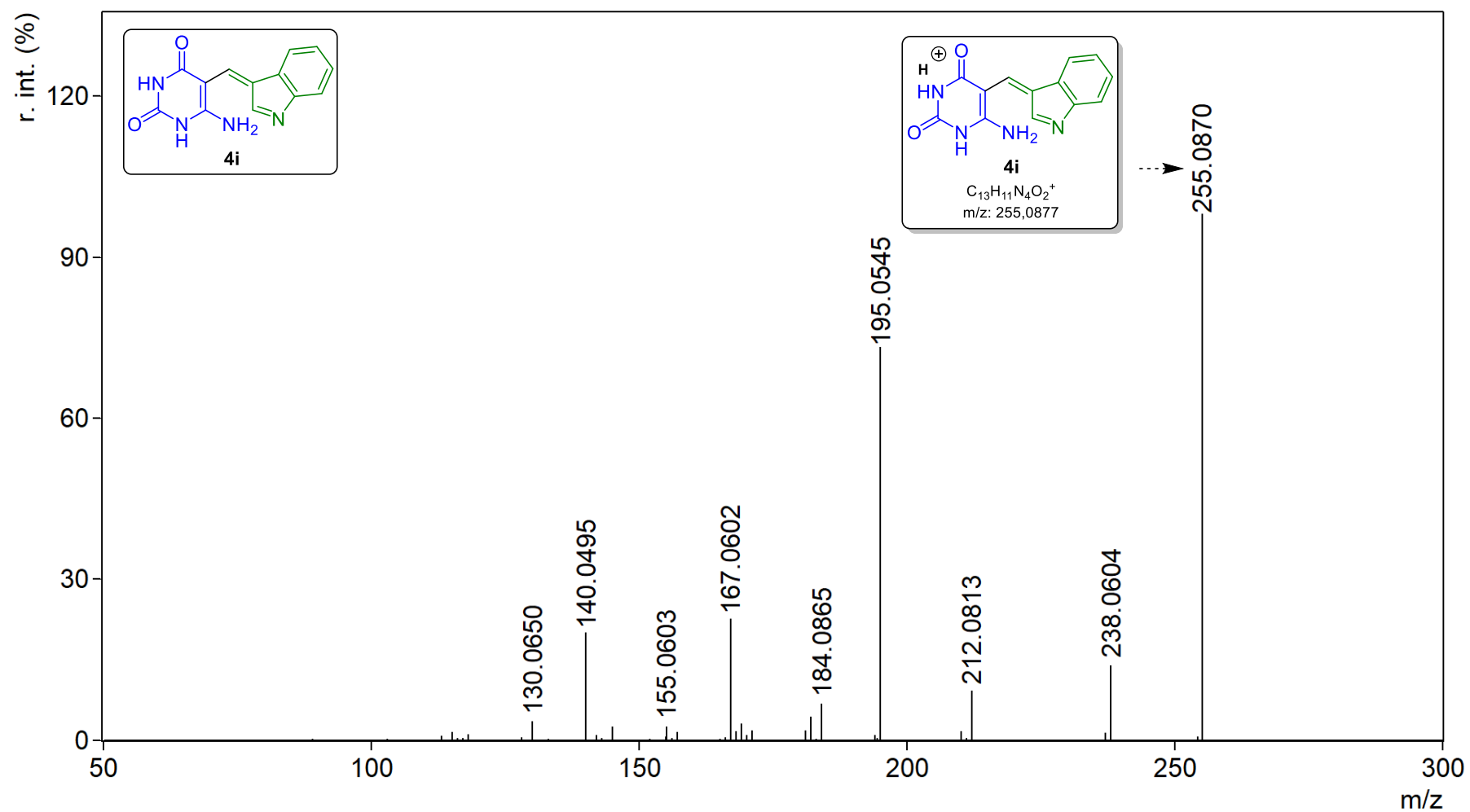
E50. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) para o composto **4i**.



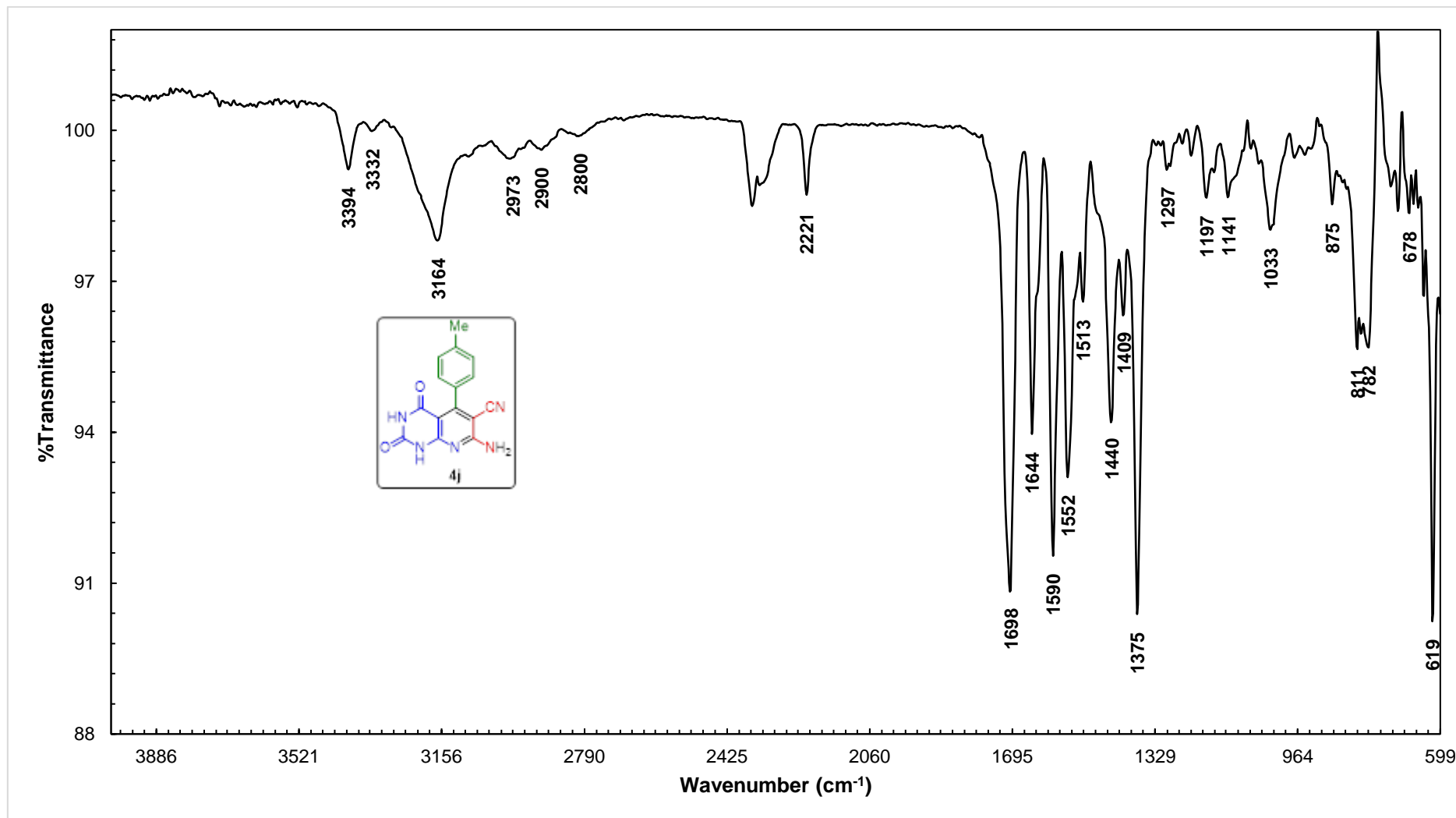
E51. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) para o composto **4i**.



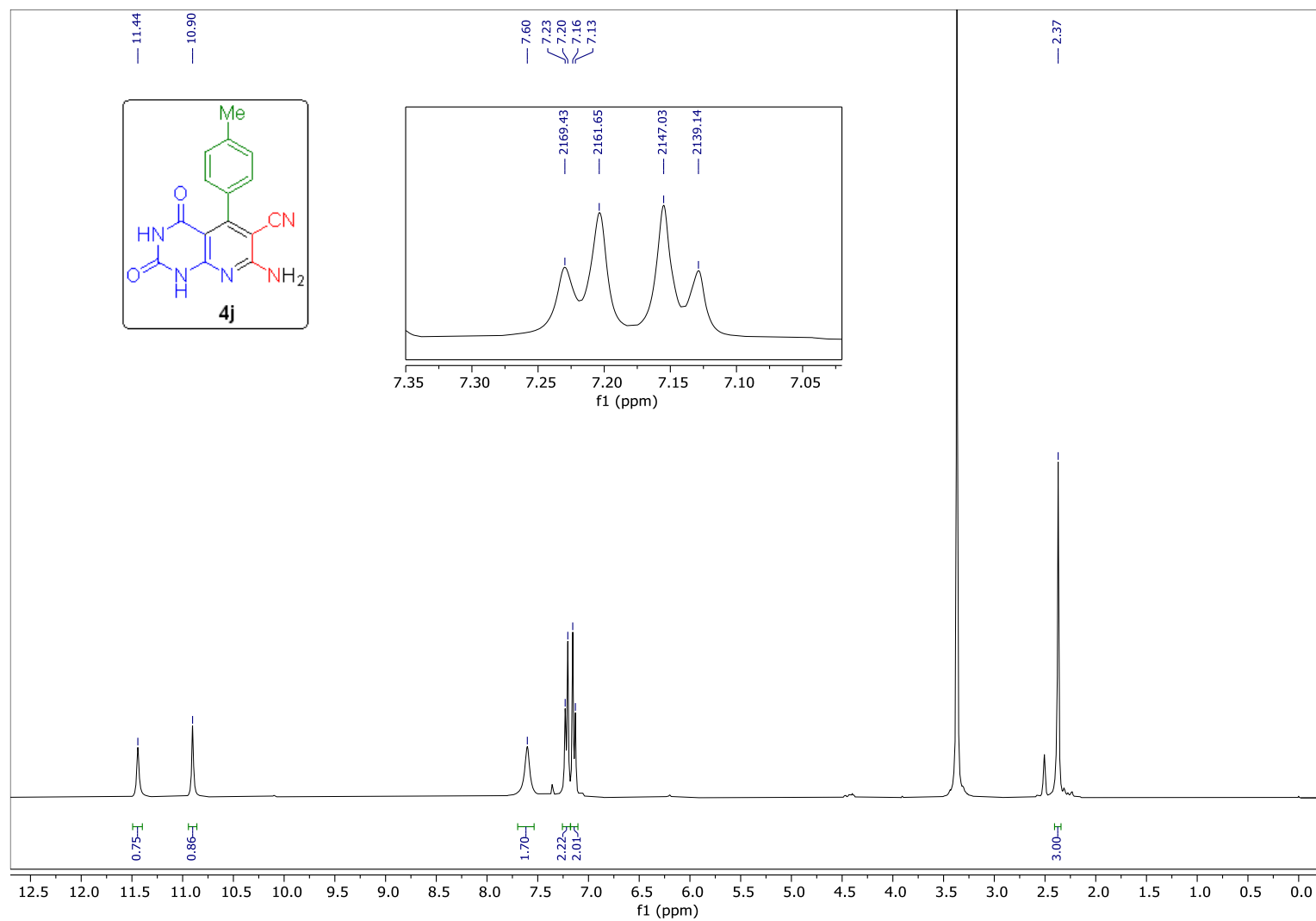
E52. Espectro de EMAR (ESI-QTOF) para o composto **4i**.



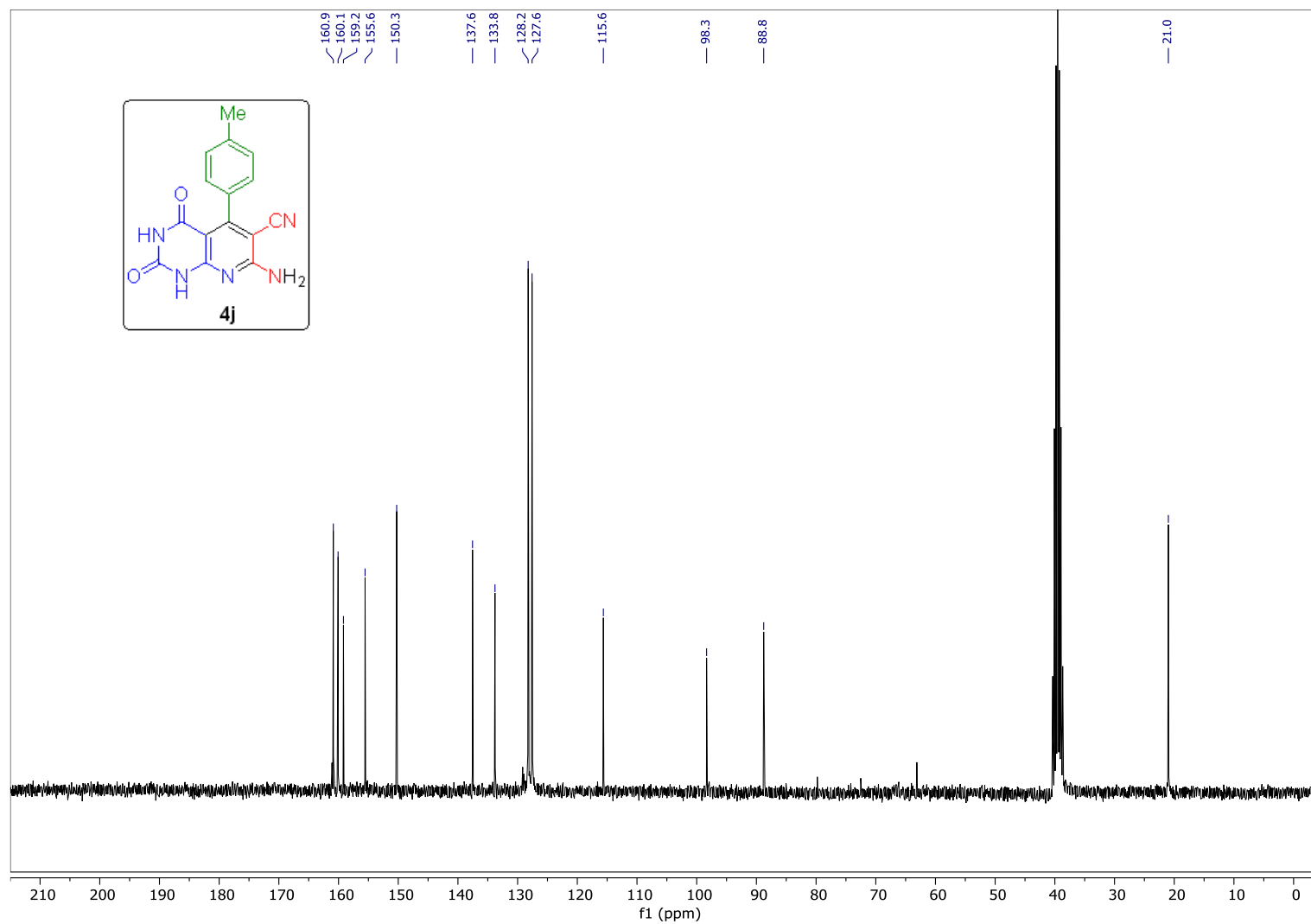
E53. Espectro de EMAR/EM (ESI-QTOF) para o composto 4i.



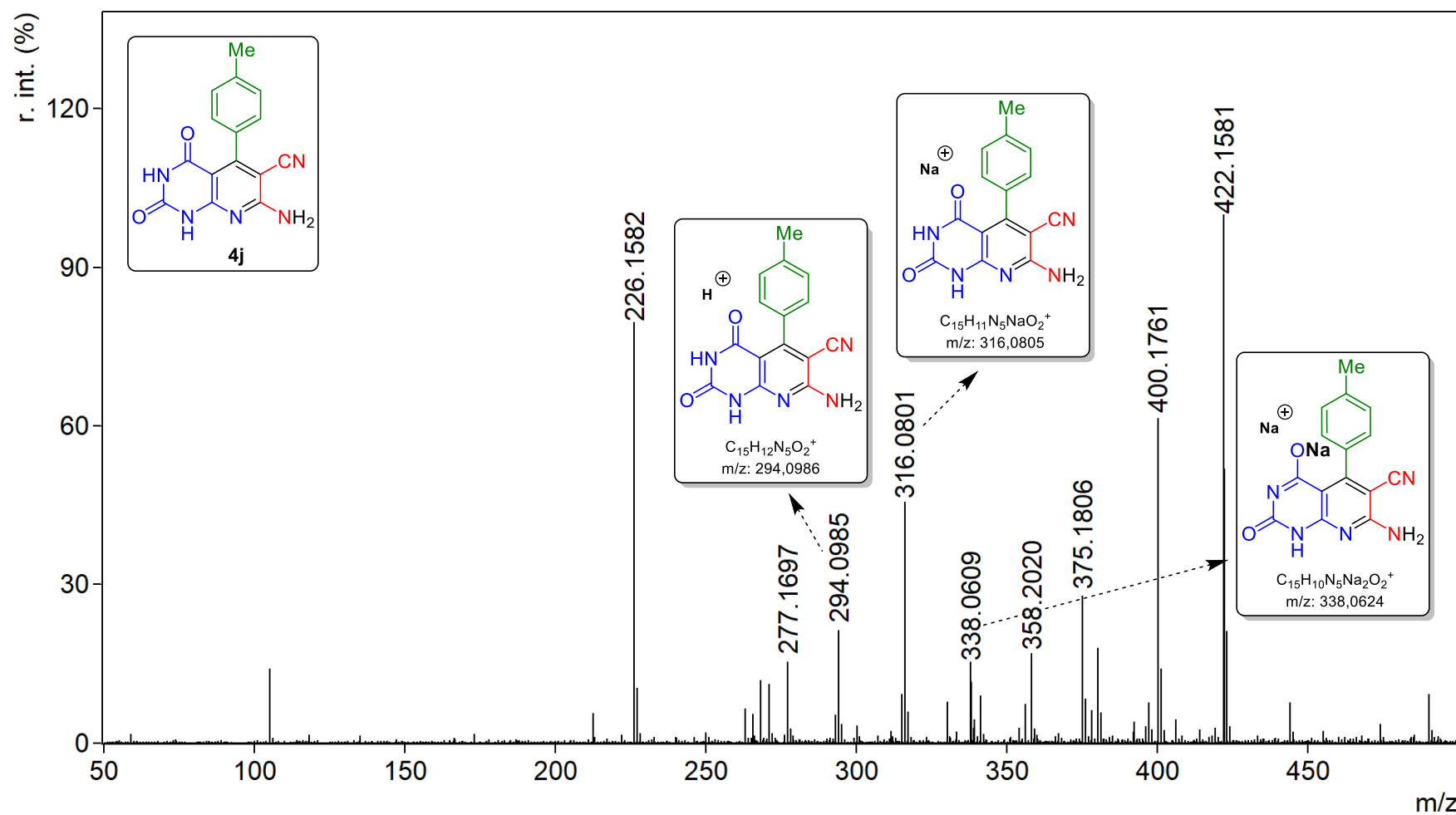
E54. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto 4j.

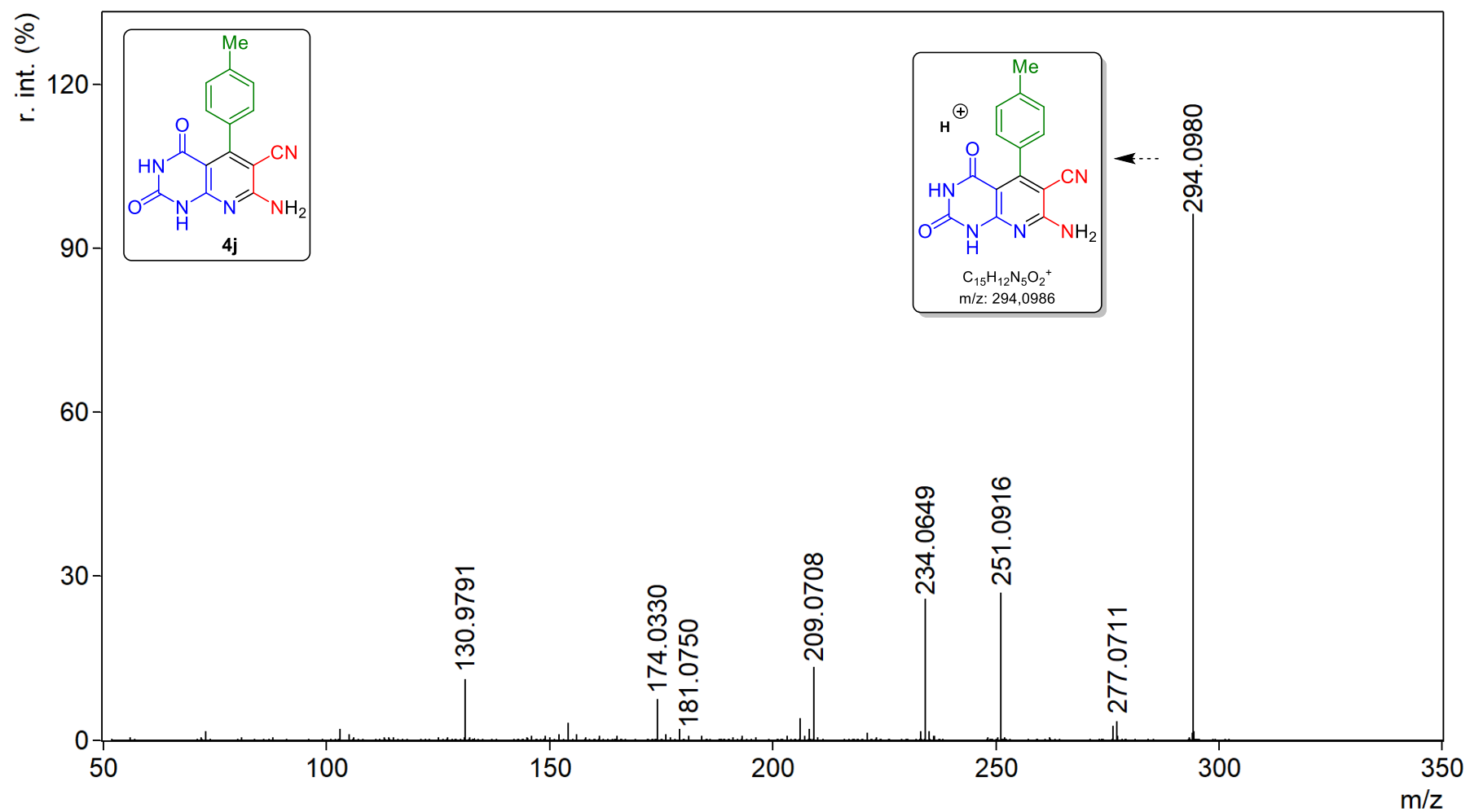


E55. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para o composto **4j**.

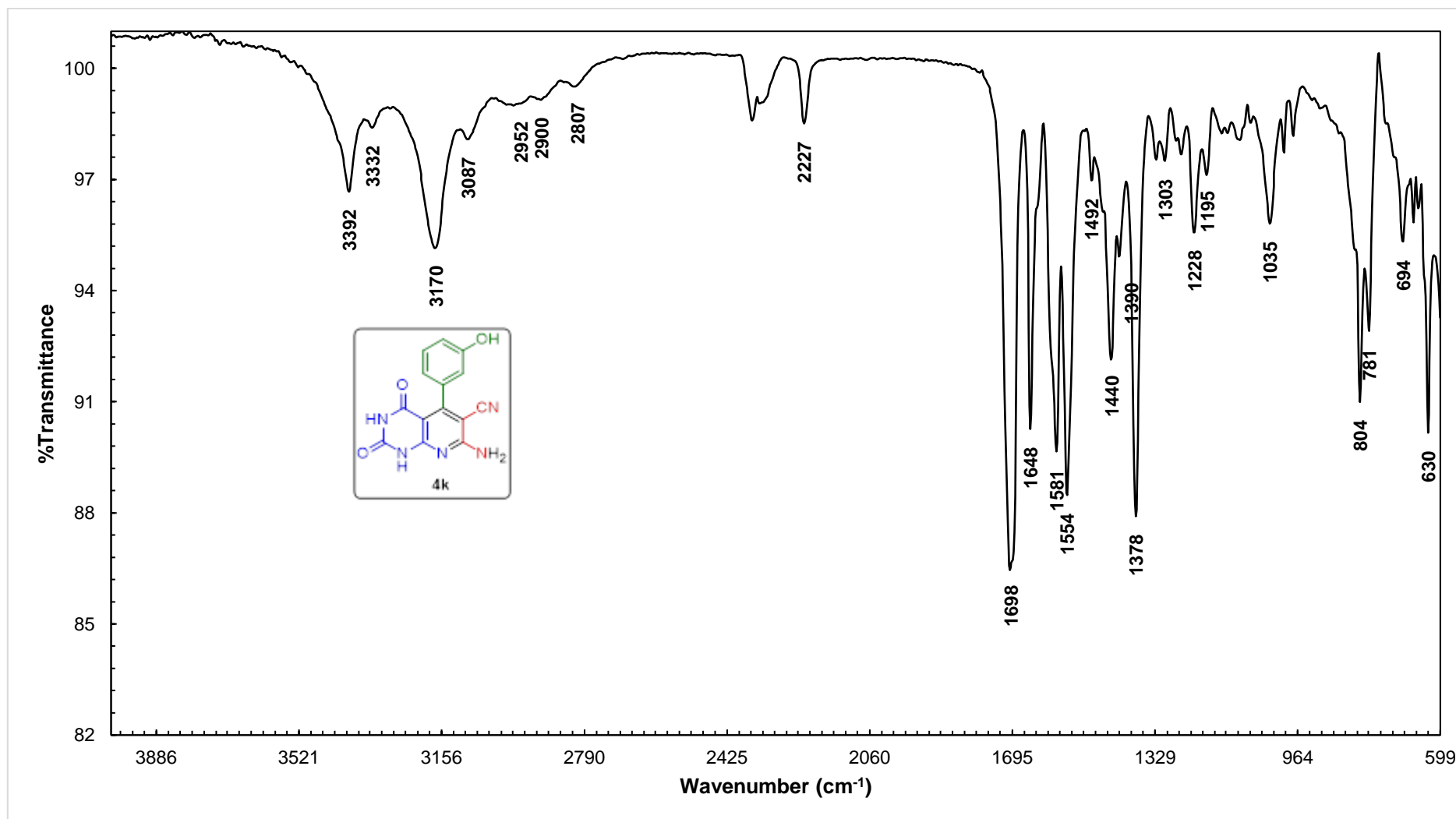


E56. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para o composto **4j**.

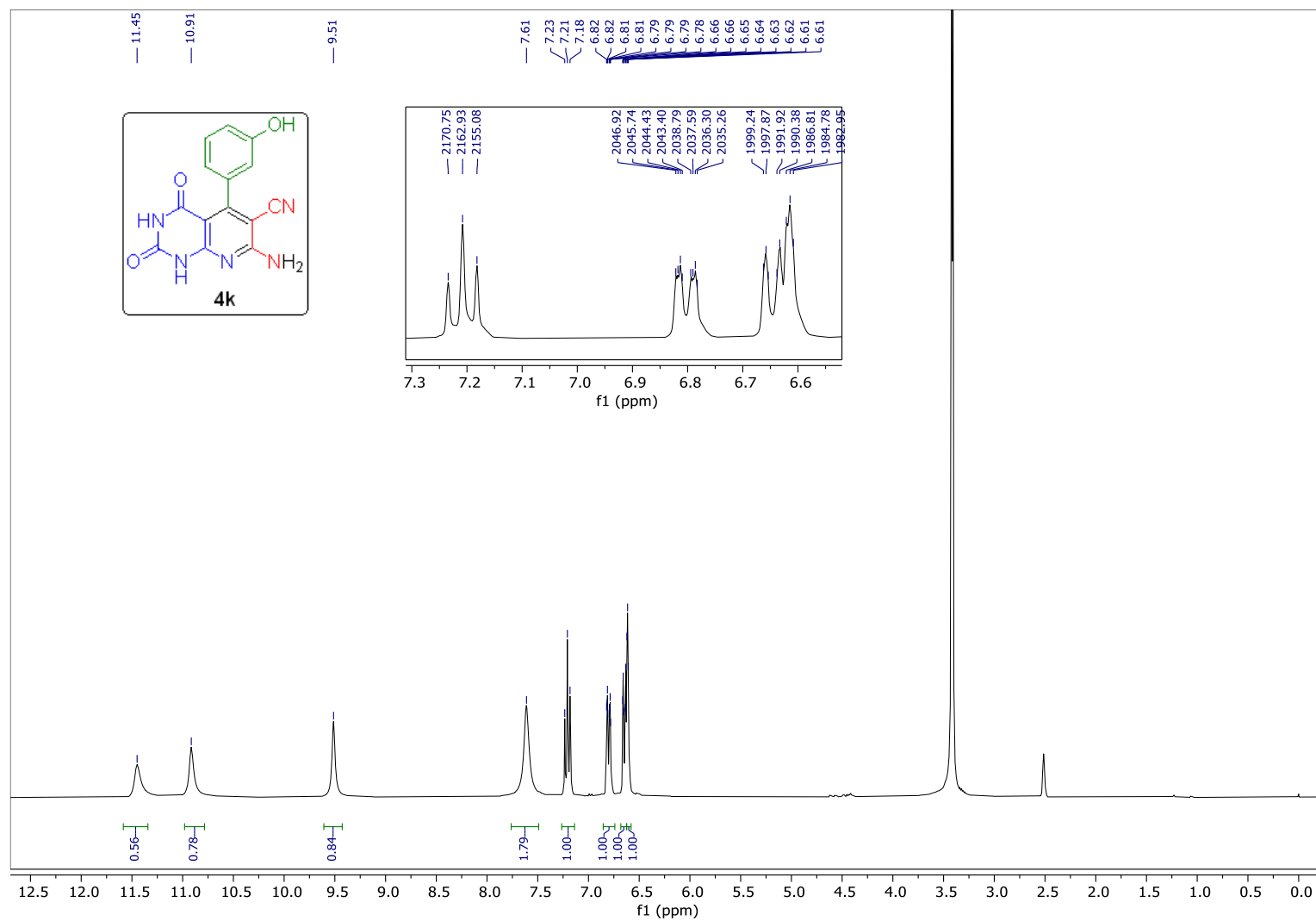
E57. Espectro de EMAR (ESI-QTOF) para o composto **4j**.



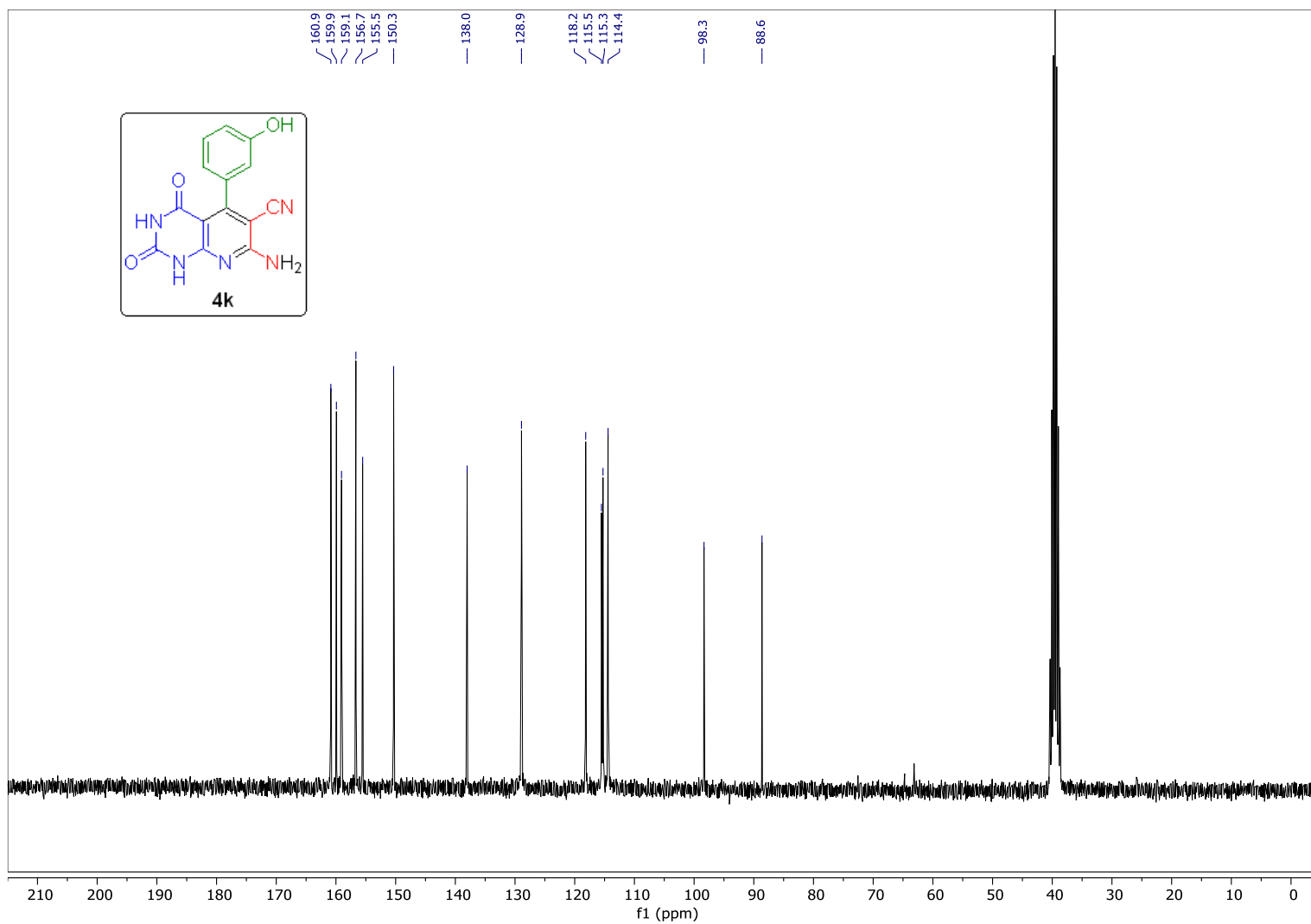
E58. Espectro de EMAR/EM (ESI-QTOF) para o composto **4j**.



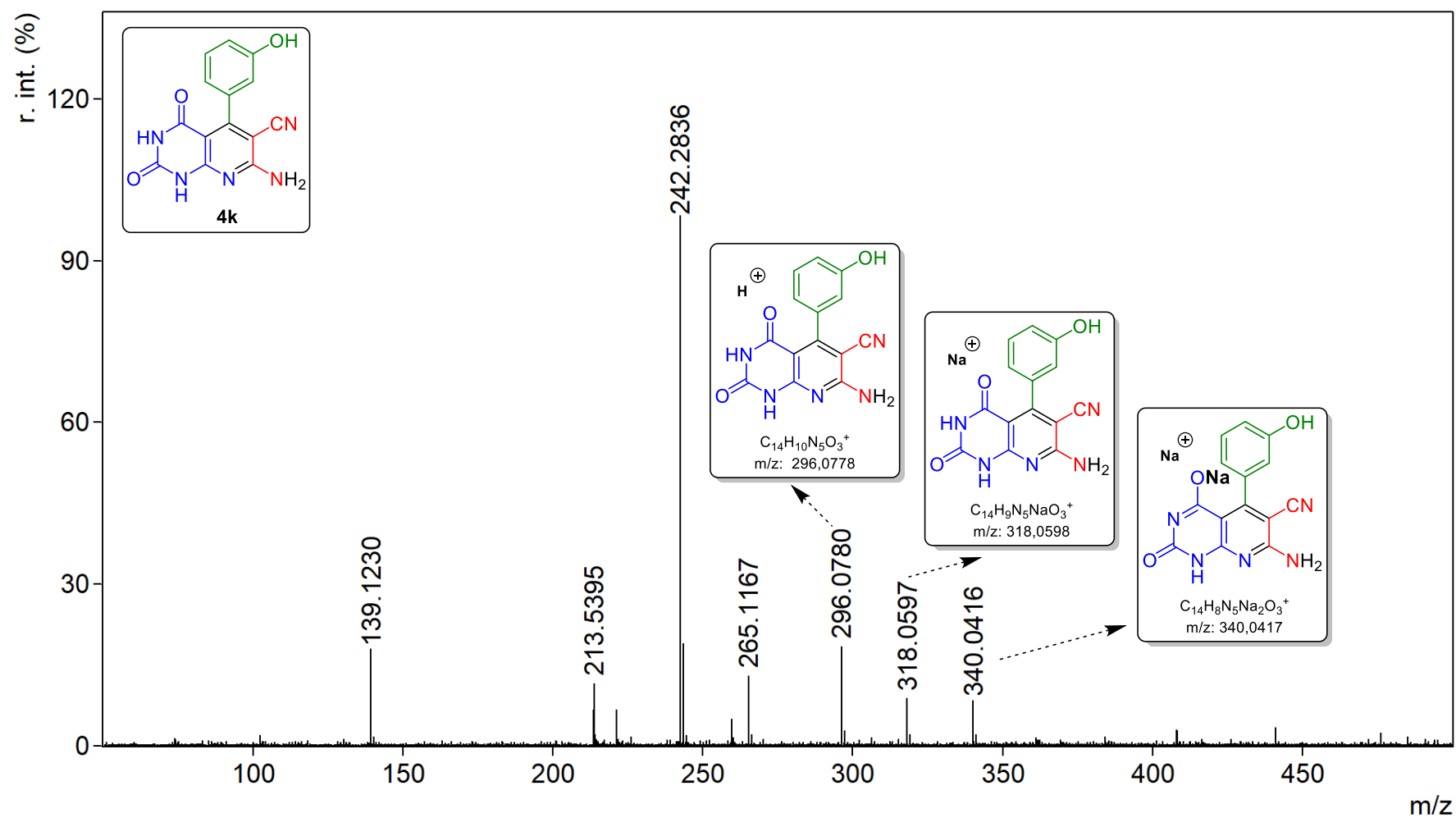
E59. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto 4k.

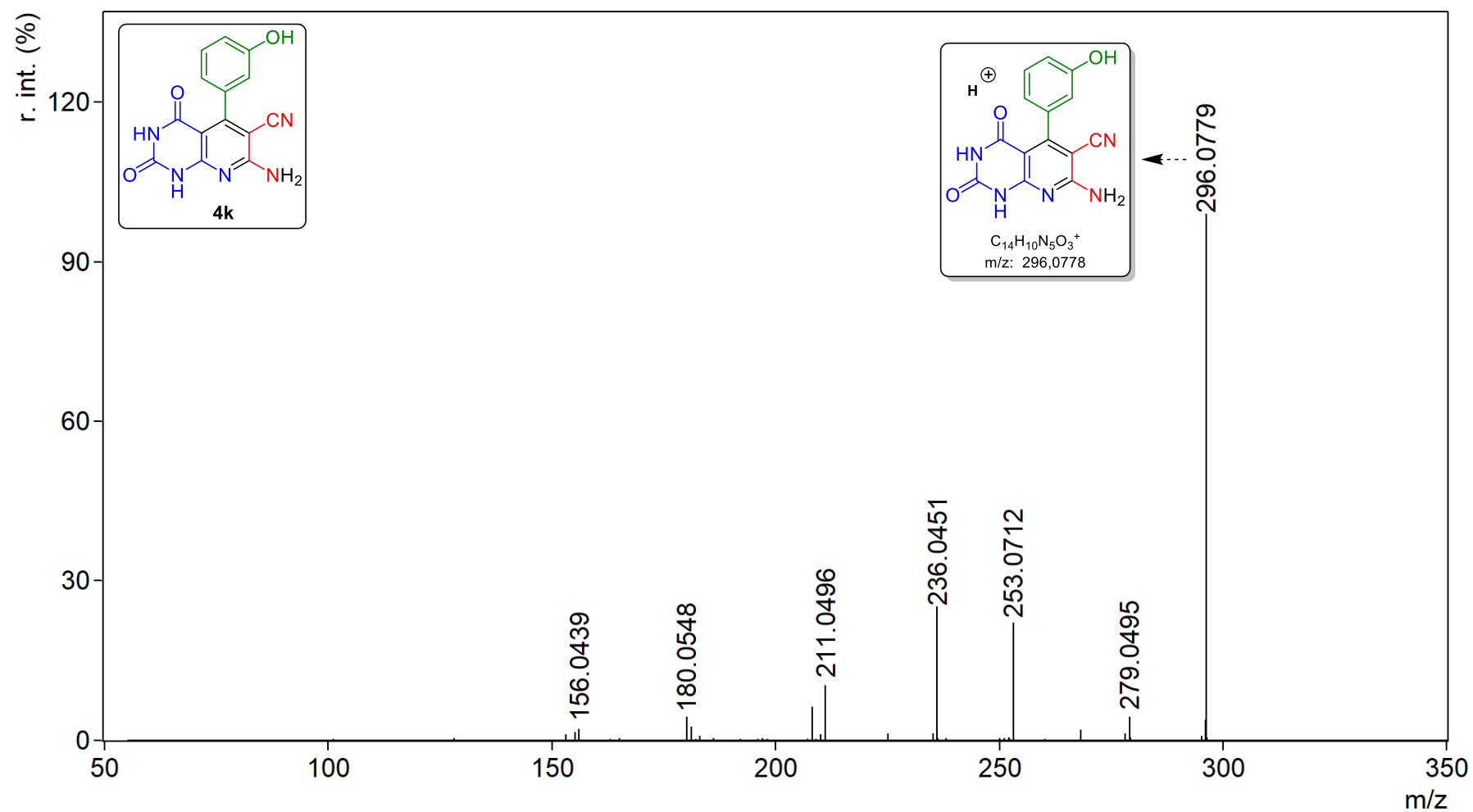


E60. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) para o composto **4k**.

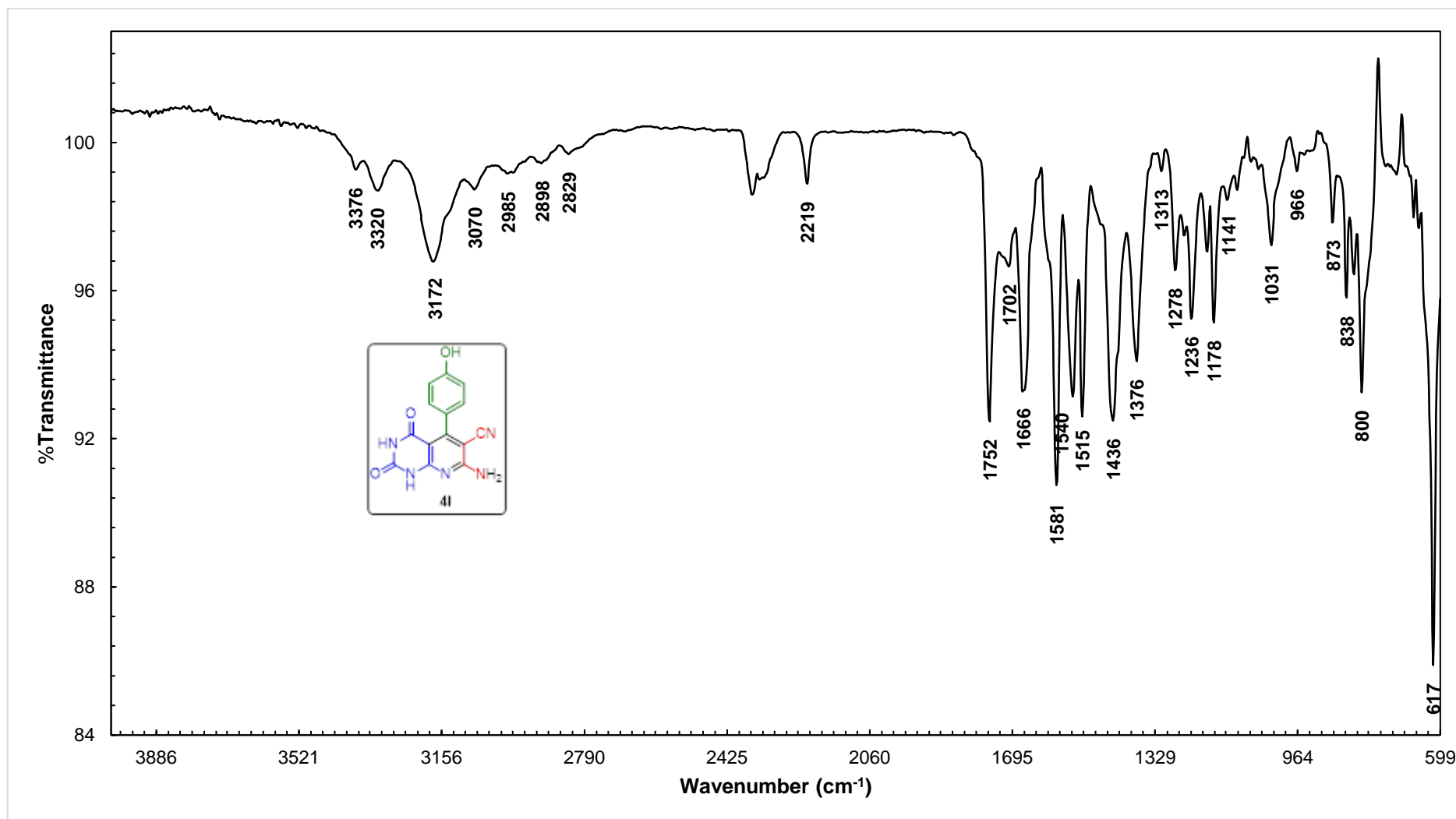


E61. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para o composto **4k**.

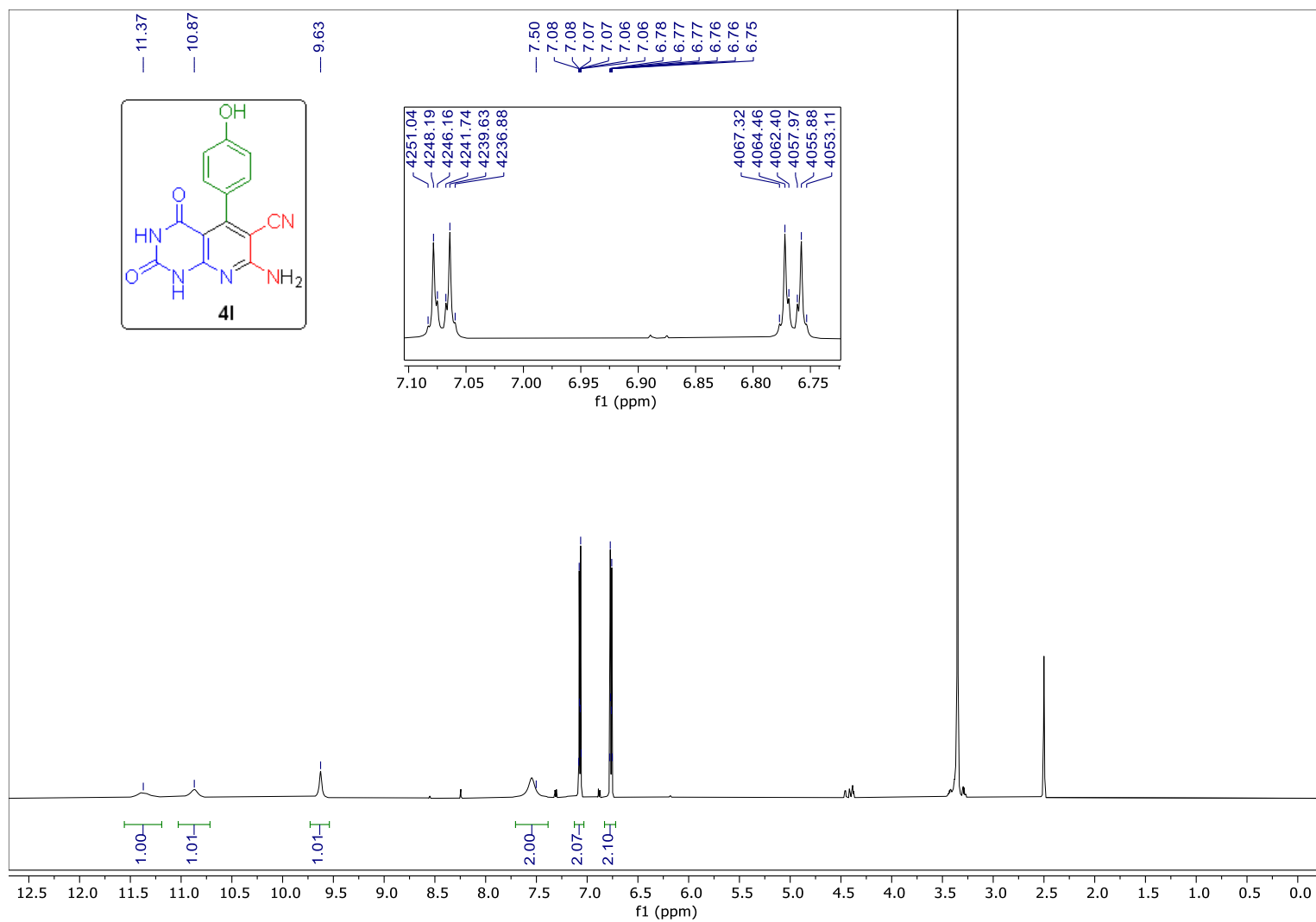
E62. Espectro de EMAR (ESI-QTOF) para o composto **4k**.



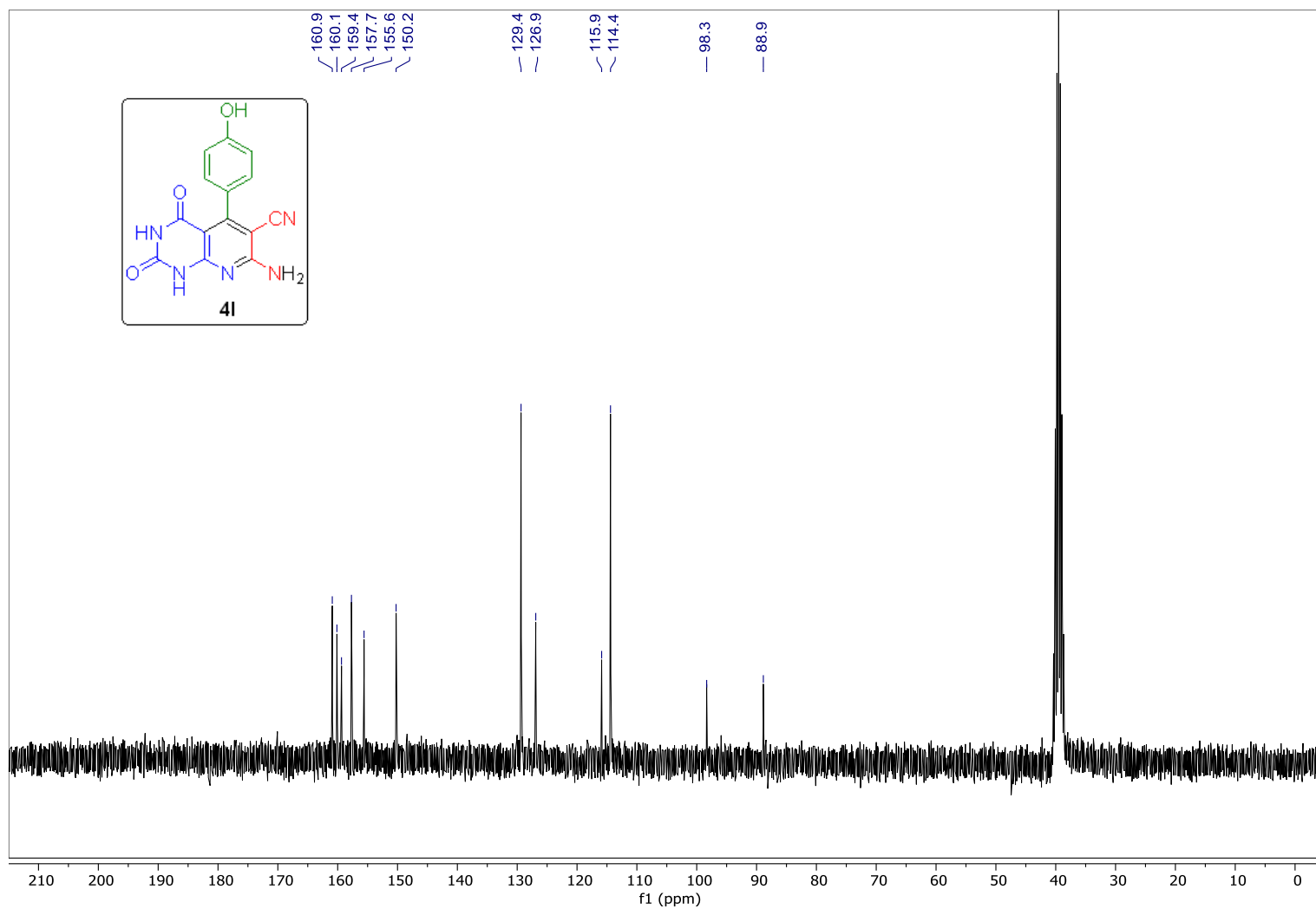
E63. Espectro de EMAR/EM (ESI-QTOF) para o composto **4k**.



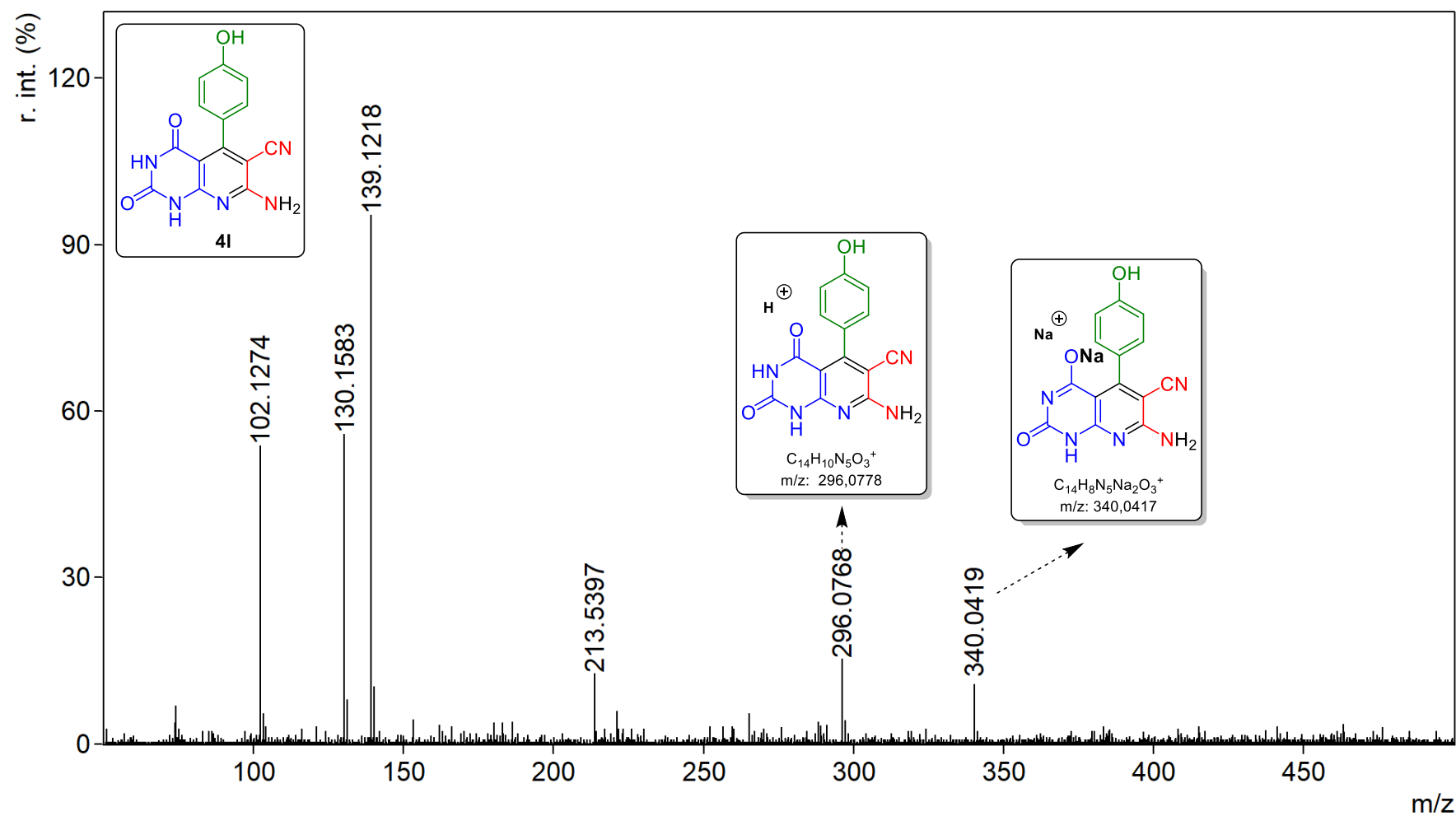
E64. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto 4I.

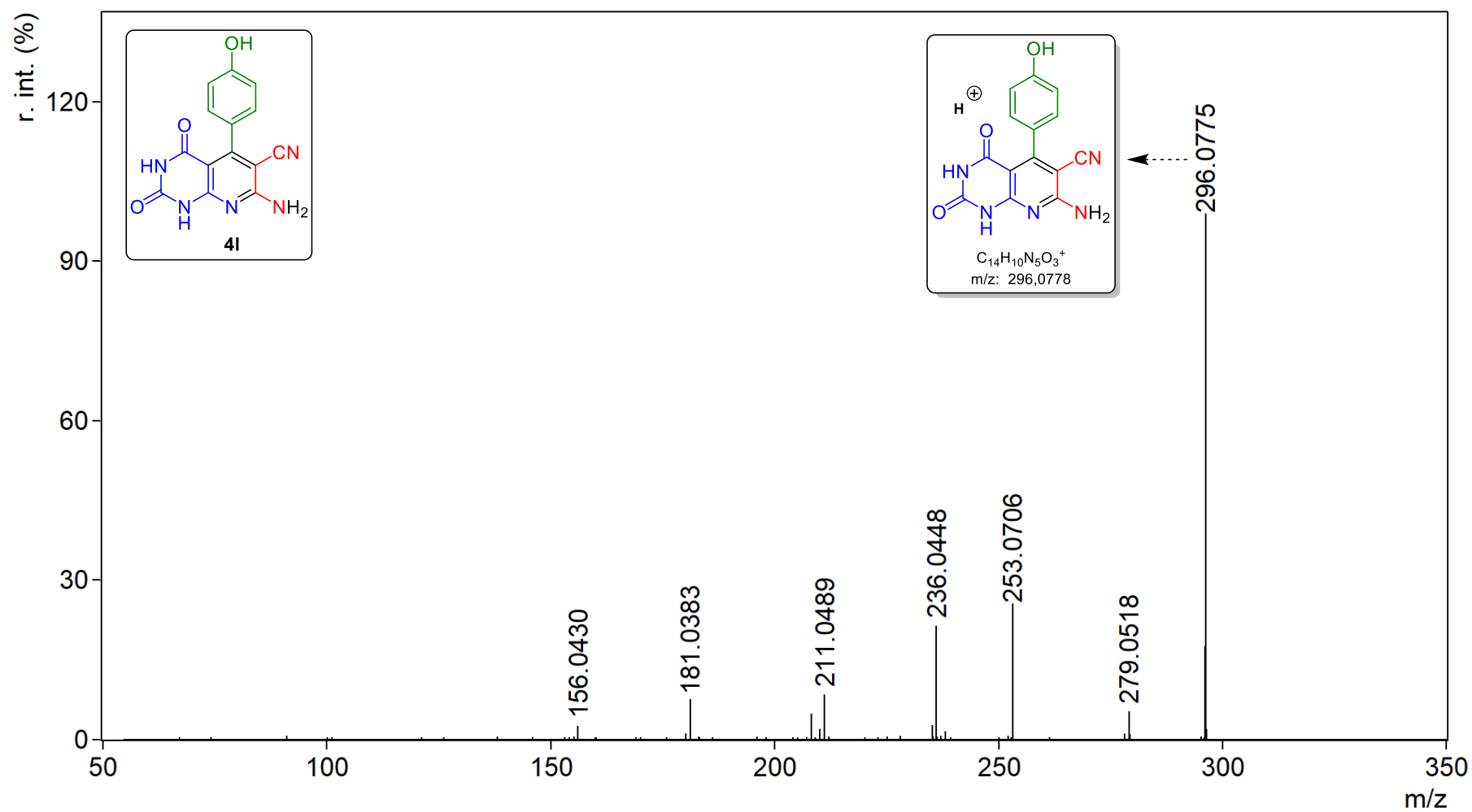


E65. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para o composto **4I**.

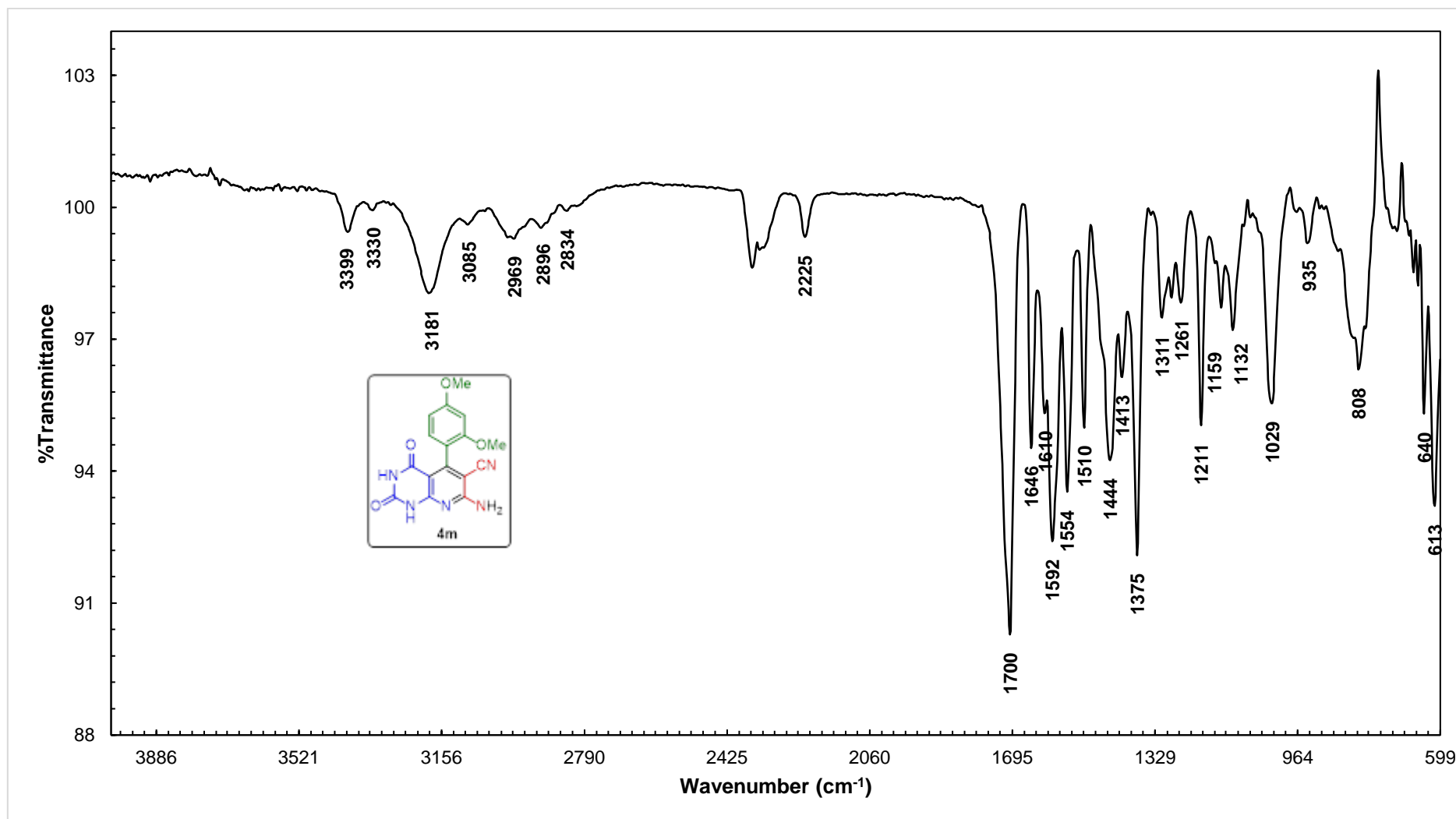


E66. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para o composto **4I**.

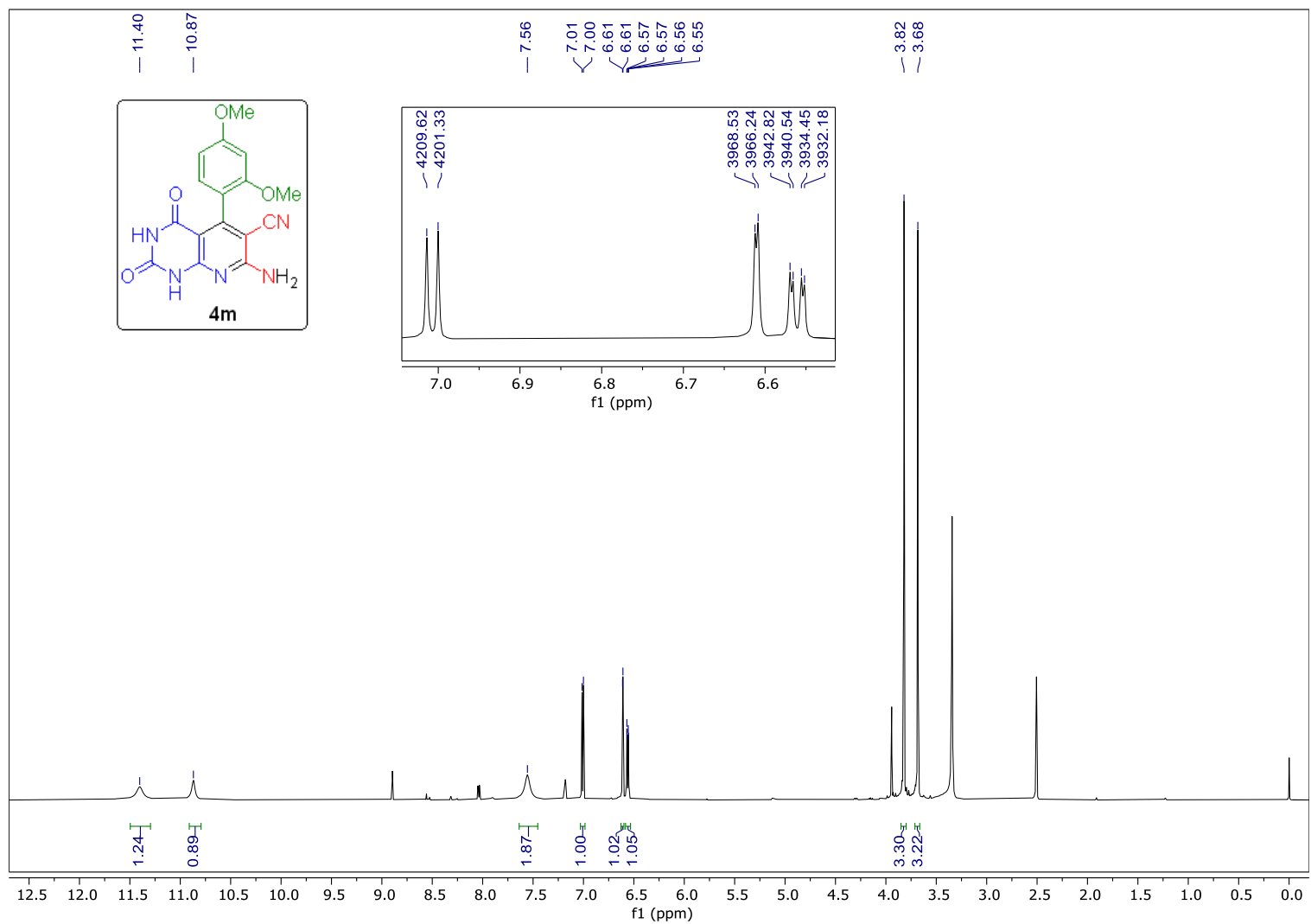
E67. Espectro de EMAR (ESI-QTOF) para o composto **4l**.



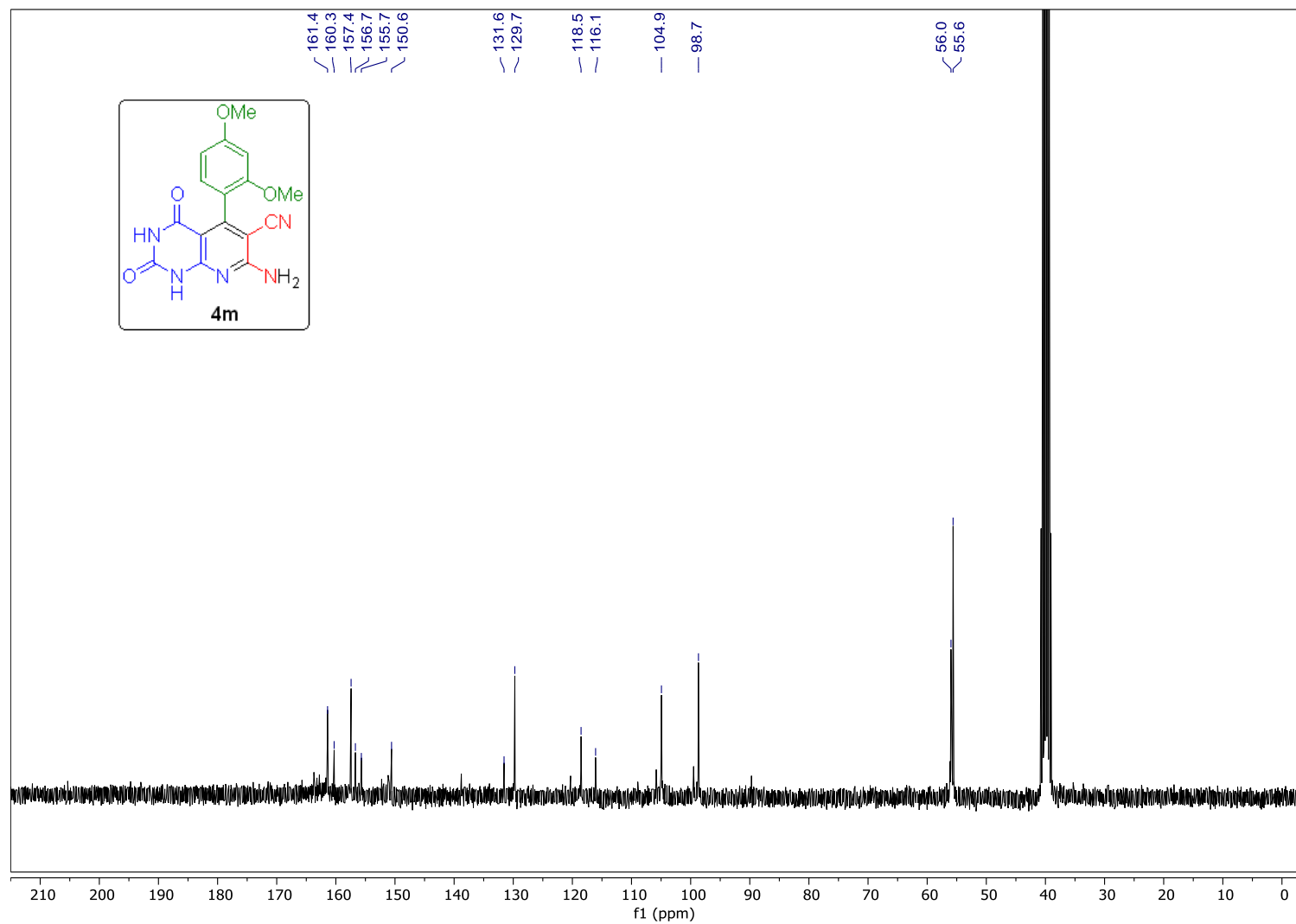
E68. Espectro de EMAR/EM (ESI-QTOF) para o composto 4I.



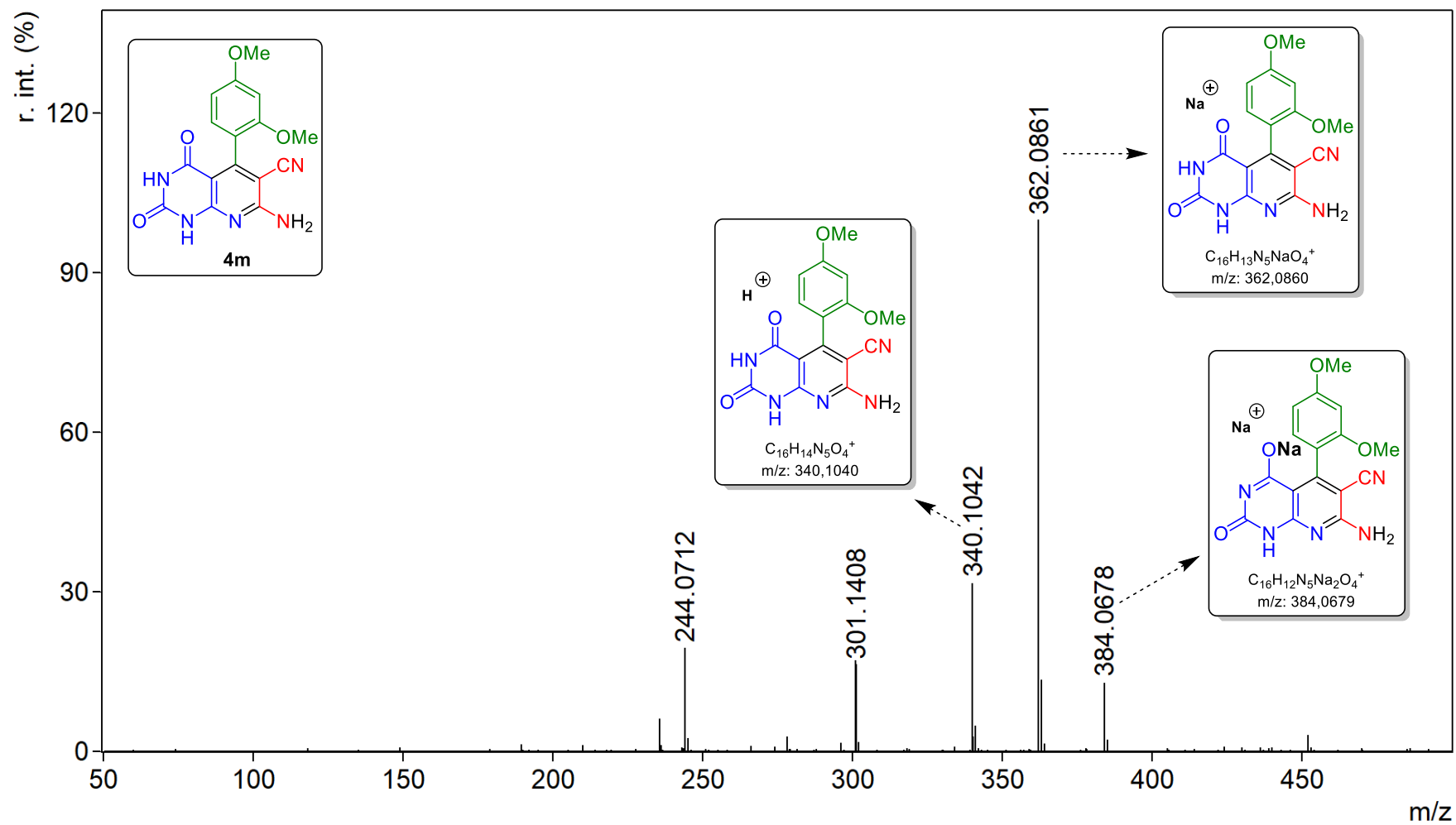
E69. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto 4m.

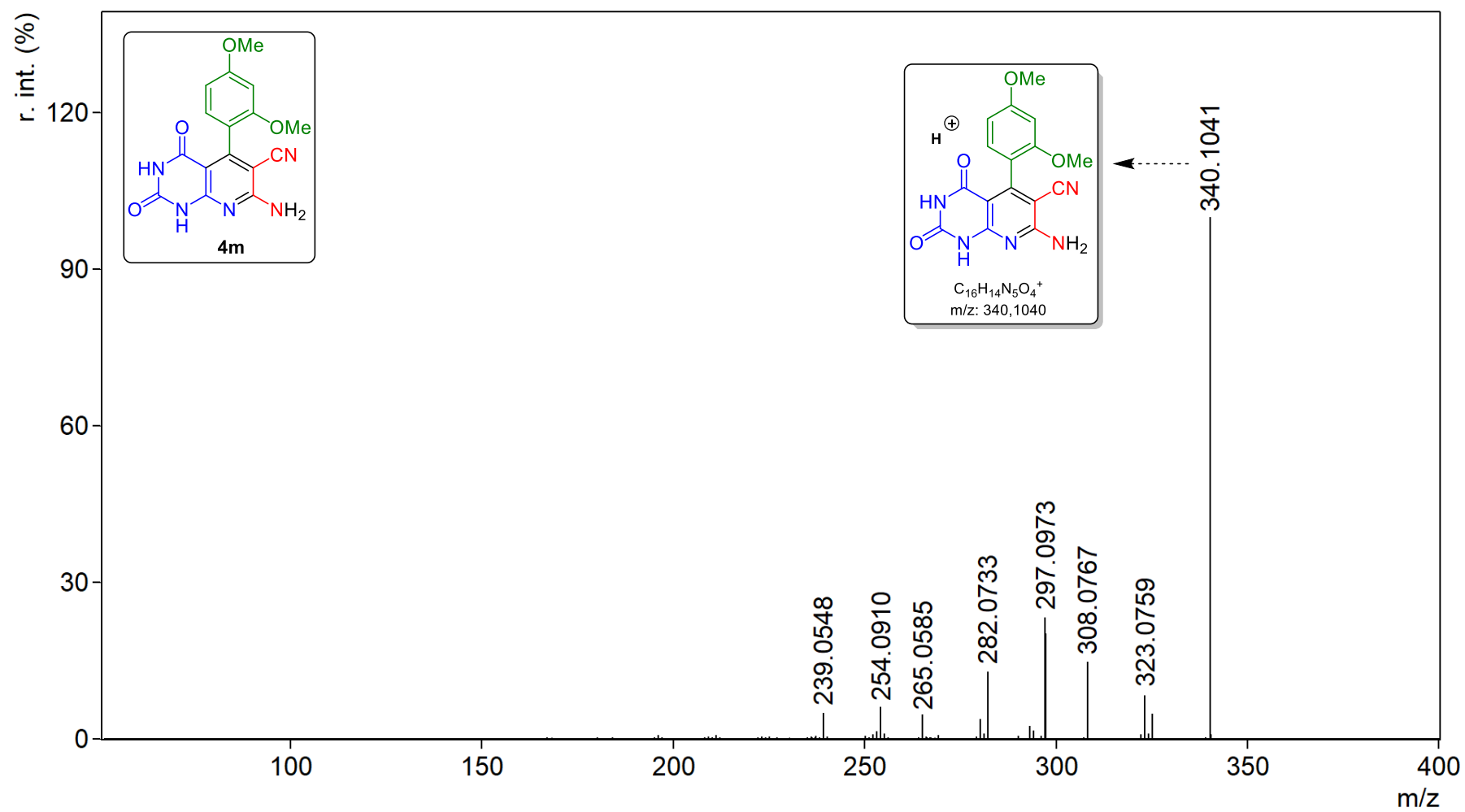


E70. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para o composto **4m**.

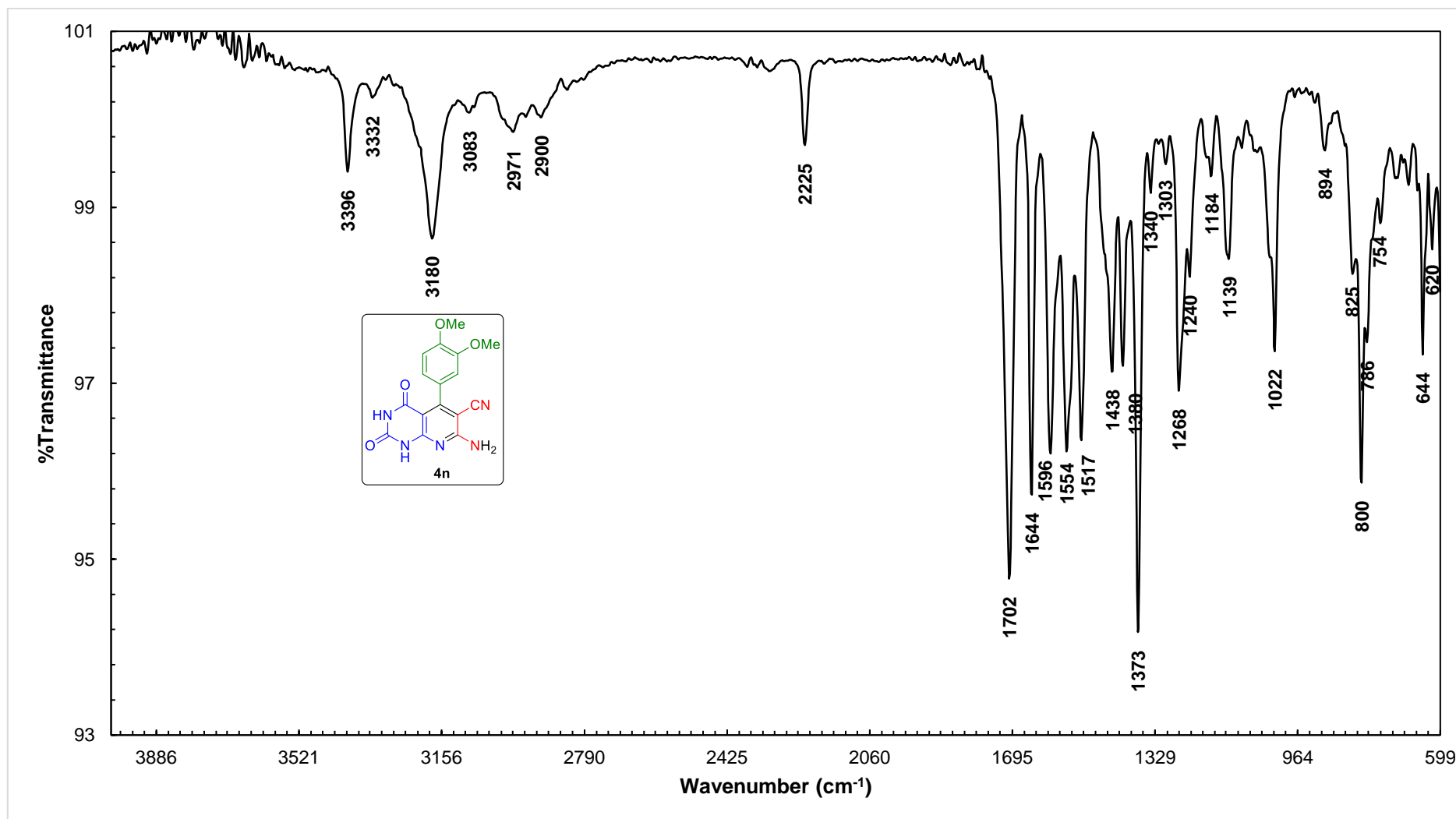


E71. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para o composto **4m**.

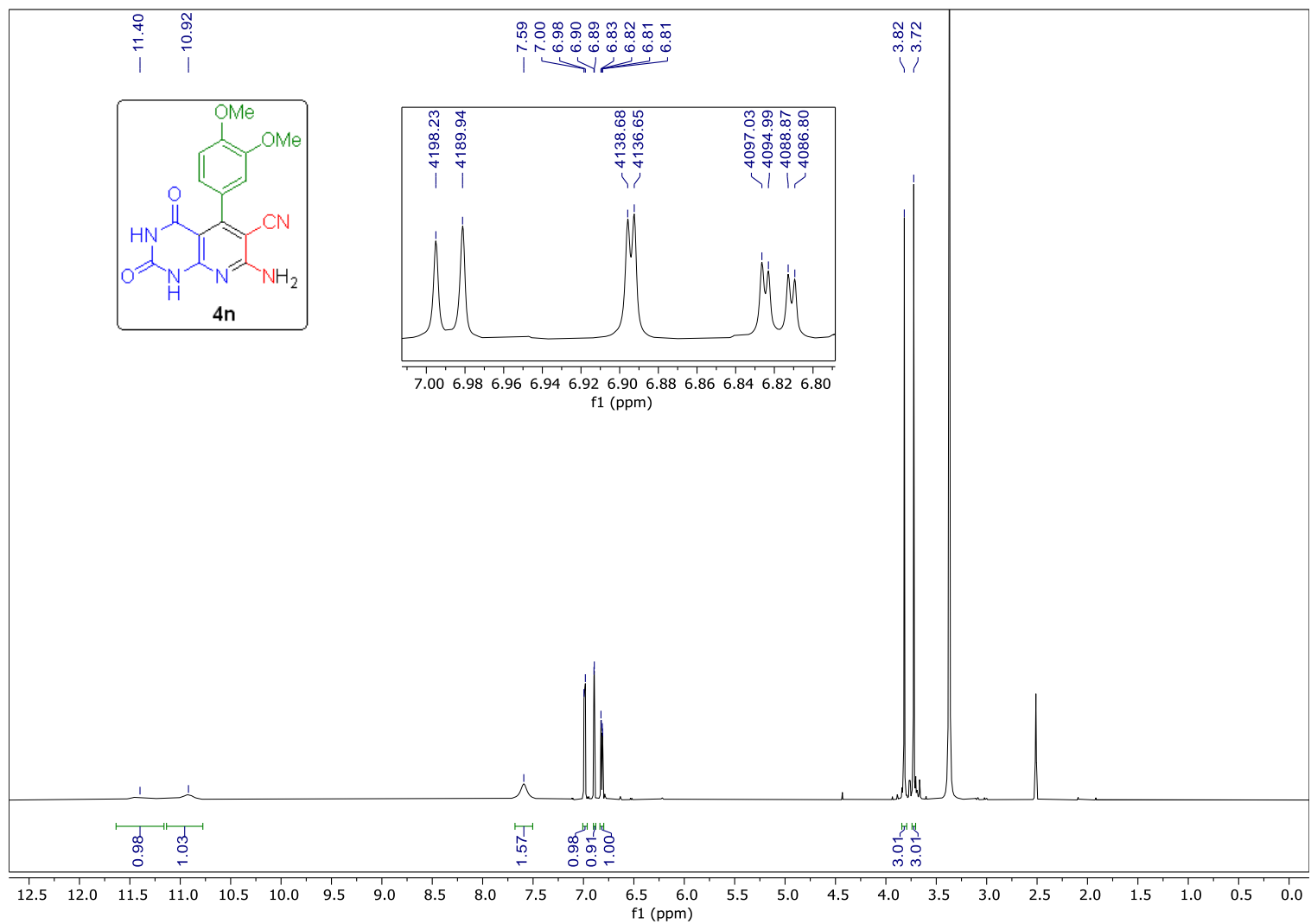
E72. Espectro de EMAR (ESI-QTOF) para o composto **4m**.



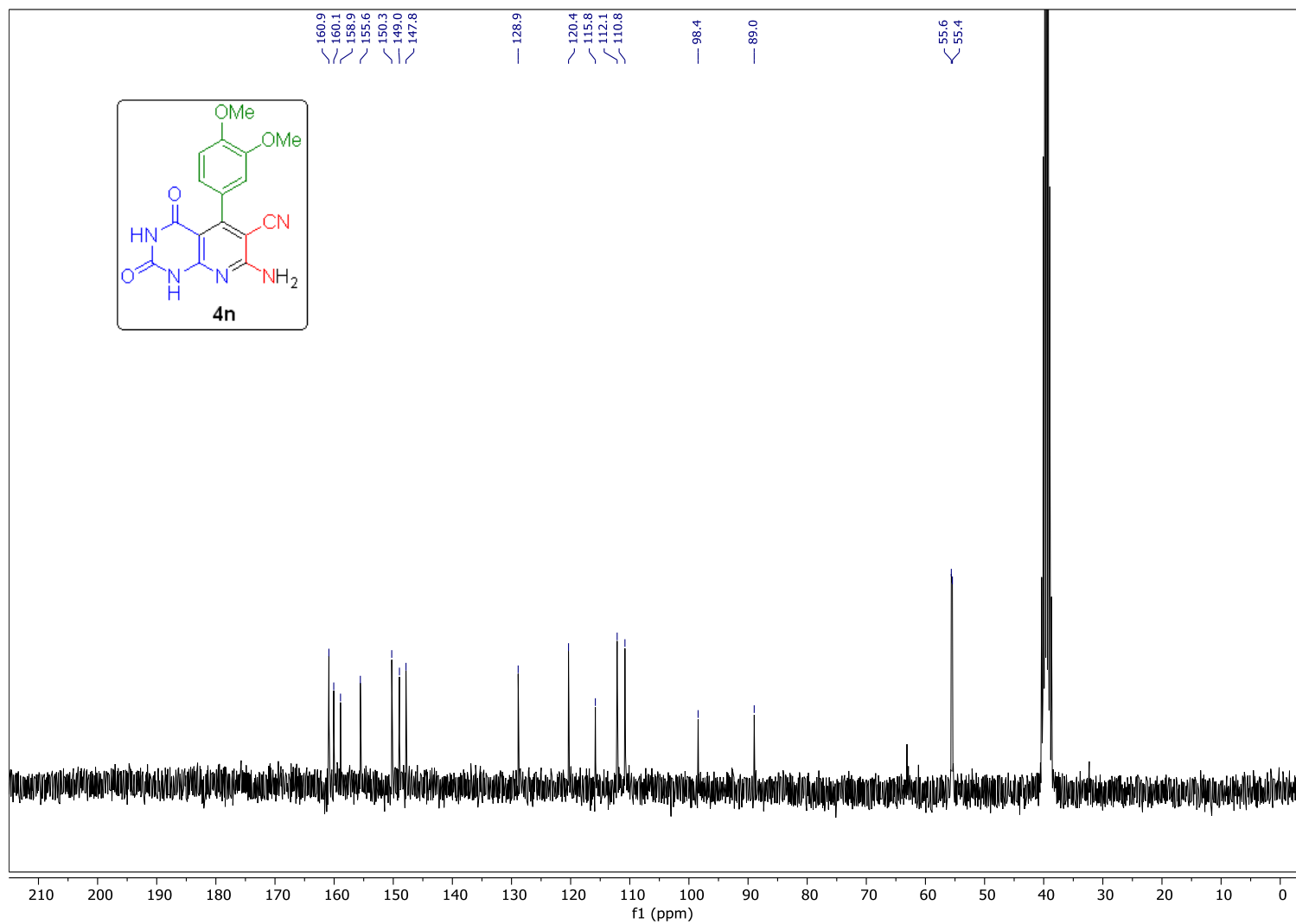
E73. Espectro de EMAR/EM (ESI-QTOF) para o composto 4m.



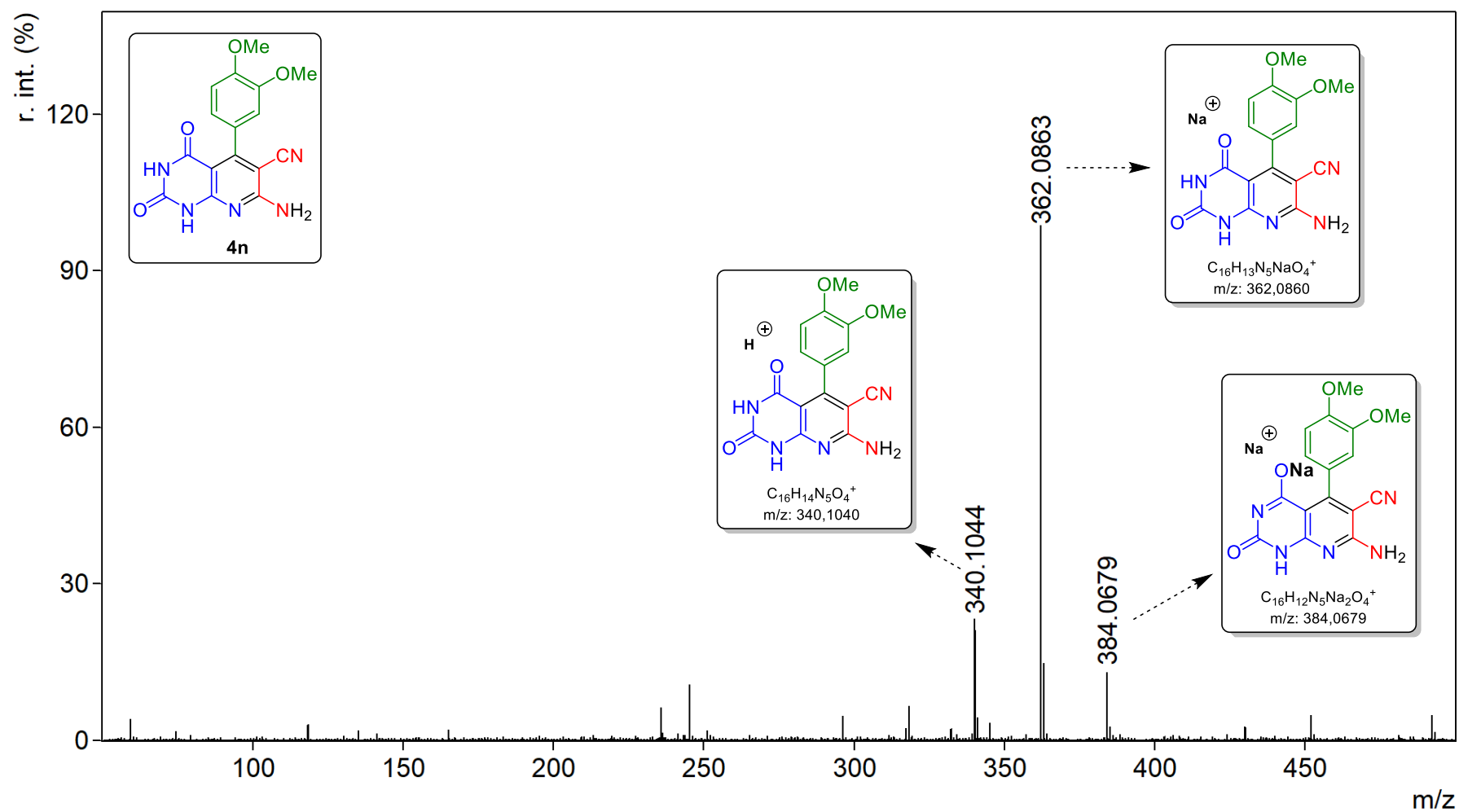
E74. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto 4n.

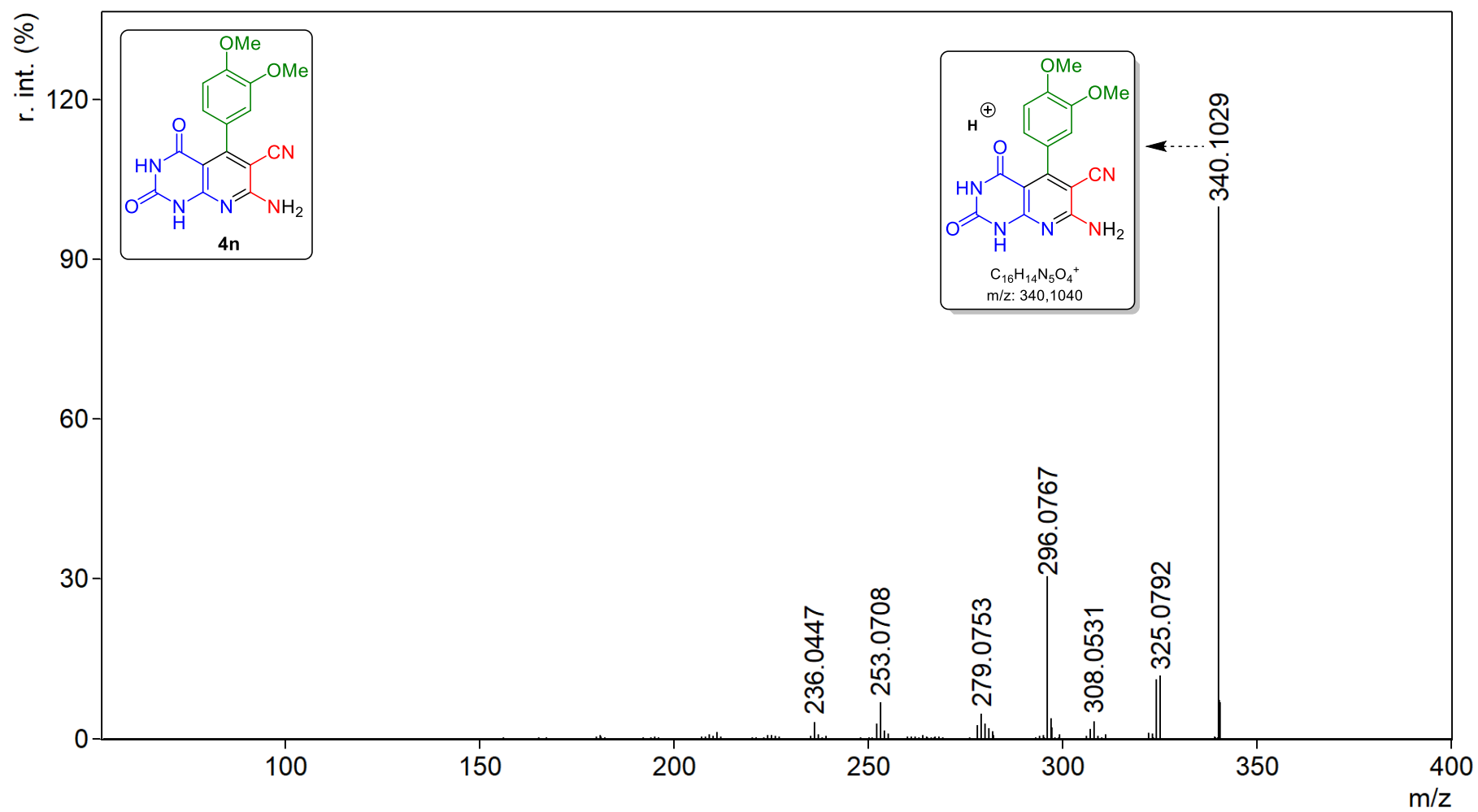


E75. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para o composto **4n**.

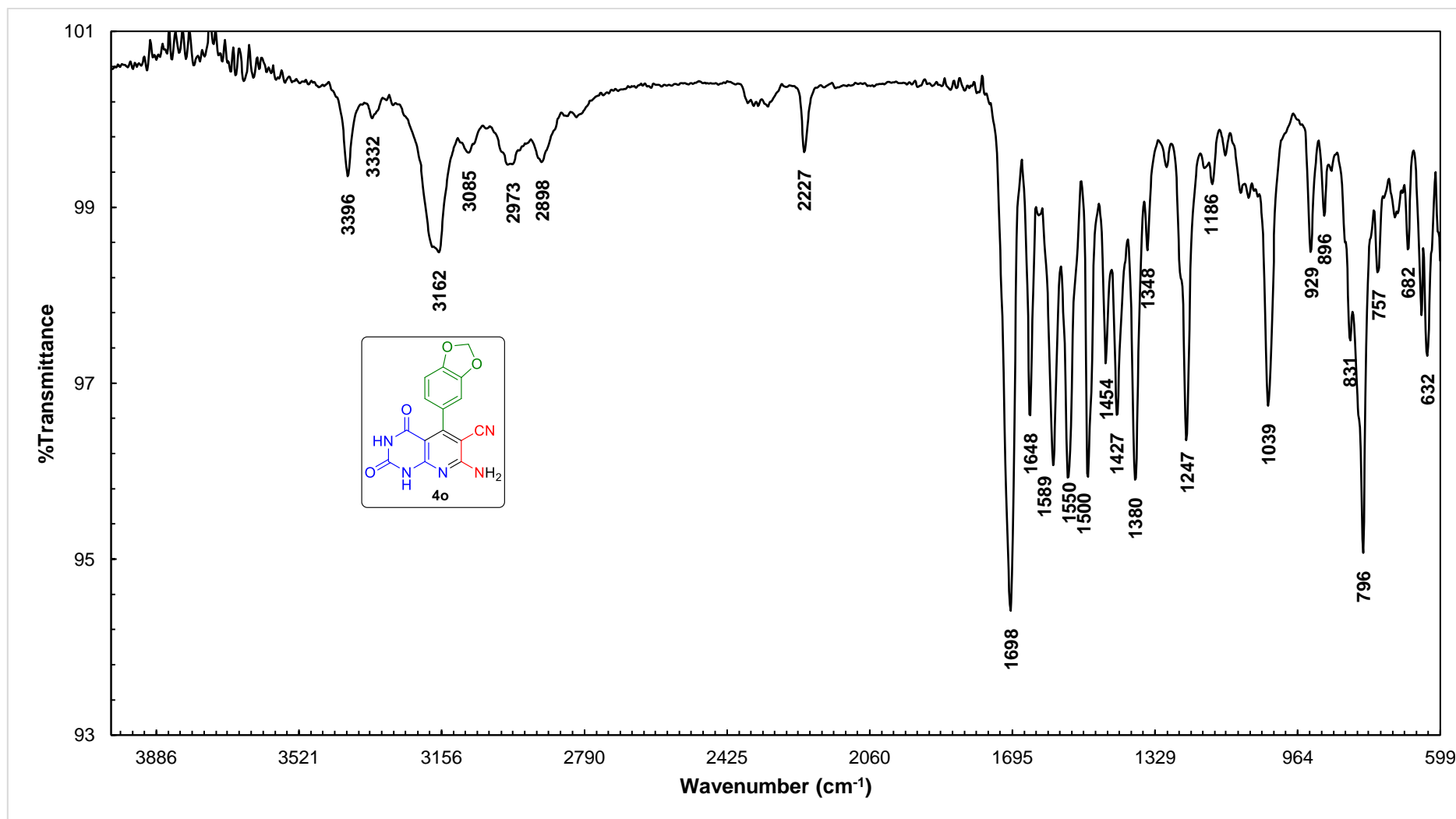


E76. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para o composto **4n**.

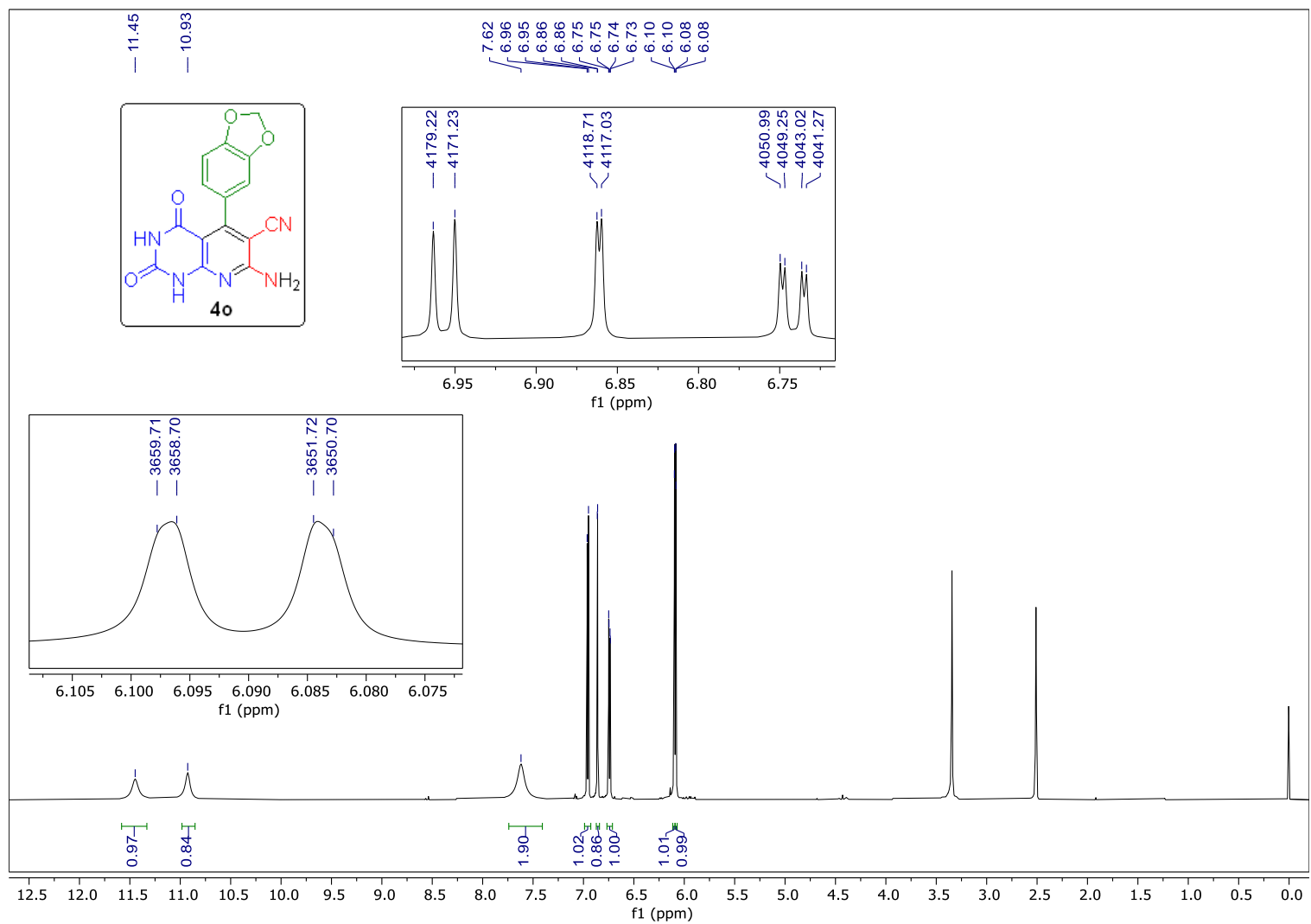
E77. Espectro de EMAR (ESI-QTOF) para o composto **4n**.



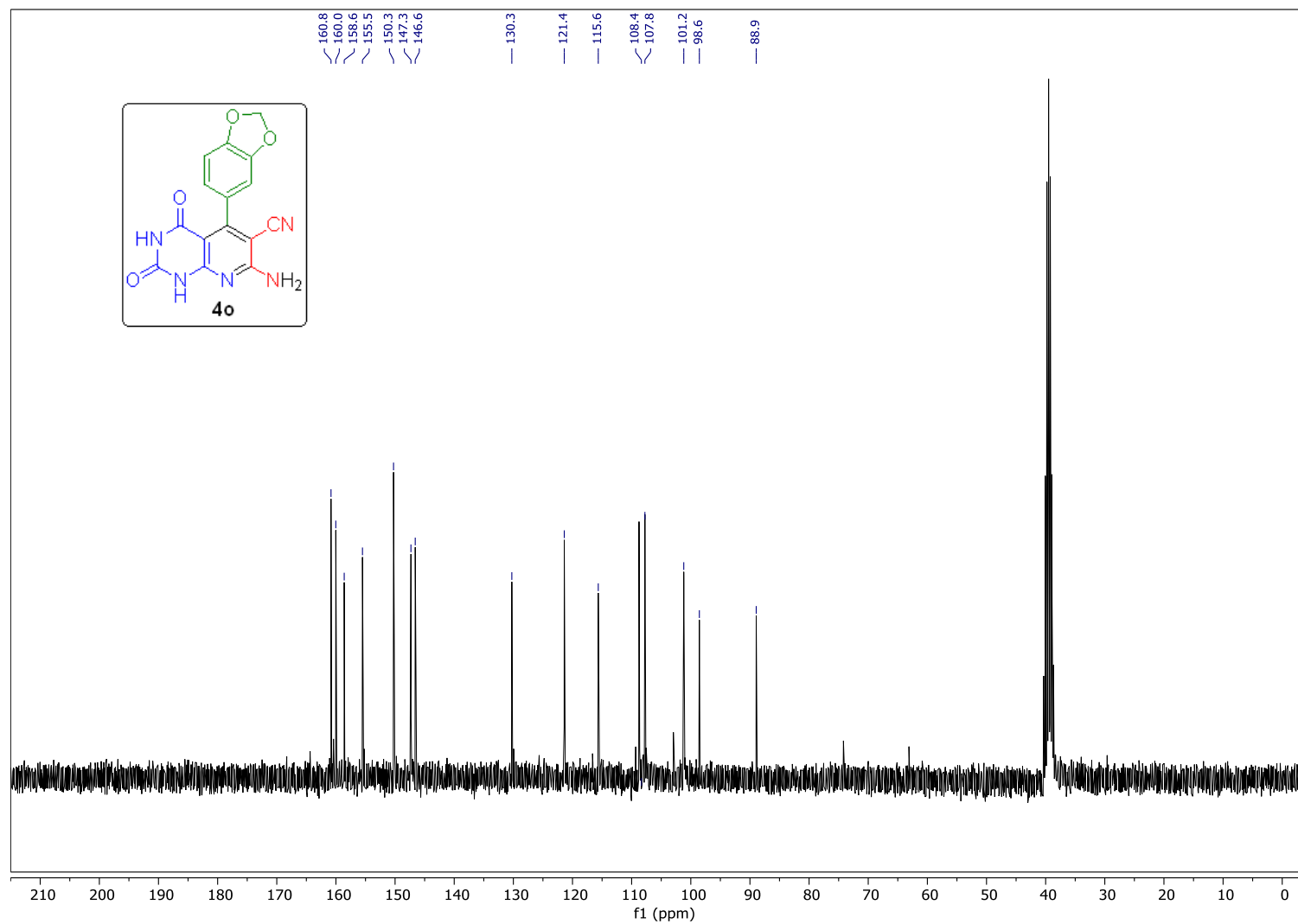
E78. Espectro de EMAR/EM (ESI-QTOF) para o composto **4n**.



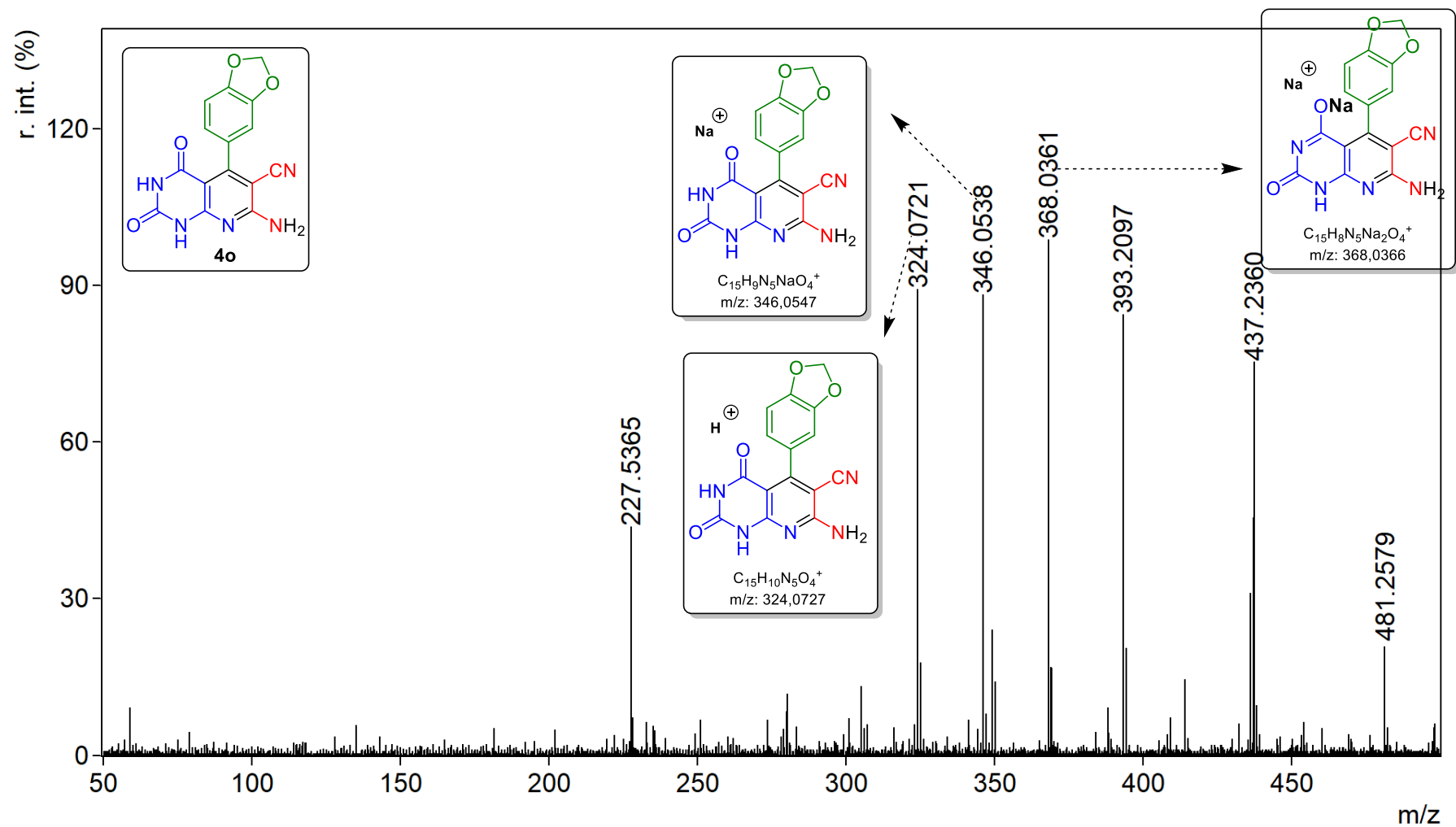
E79. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **4o**.

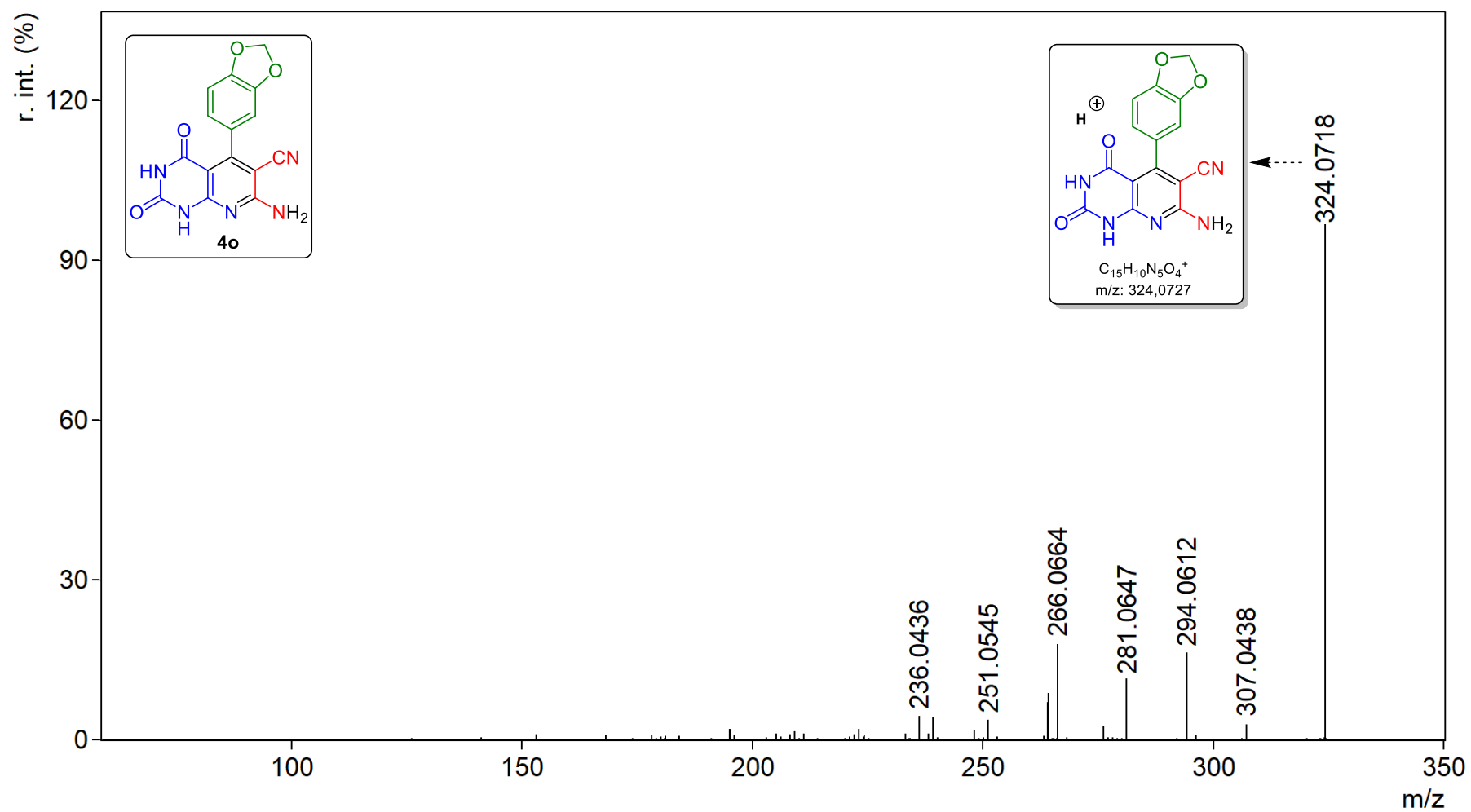


E80. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) para o composto **4o**.

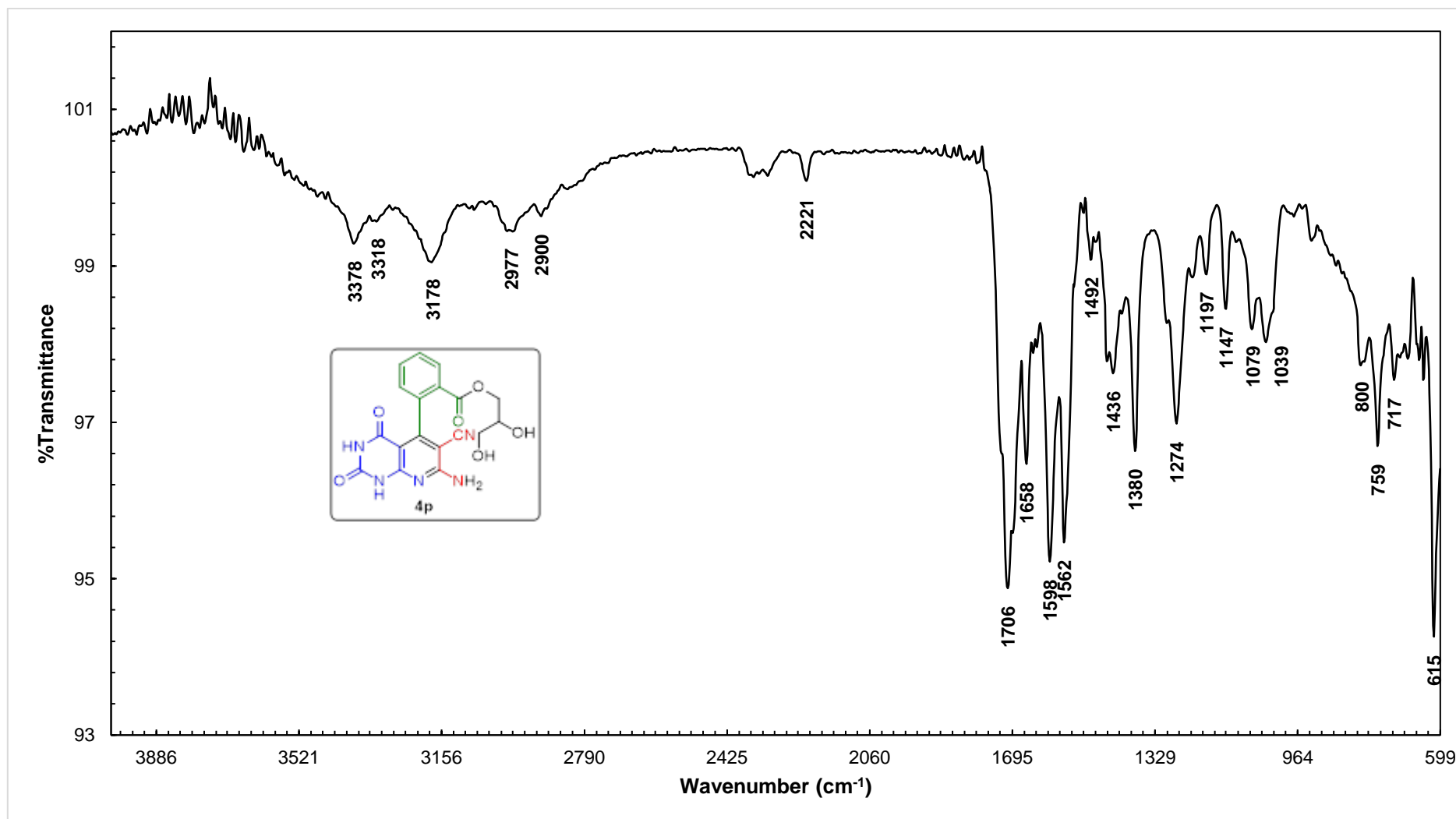


E81. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) para o composto **4o**.

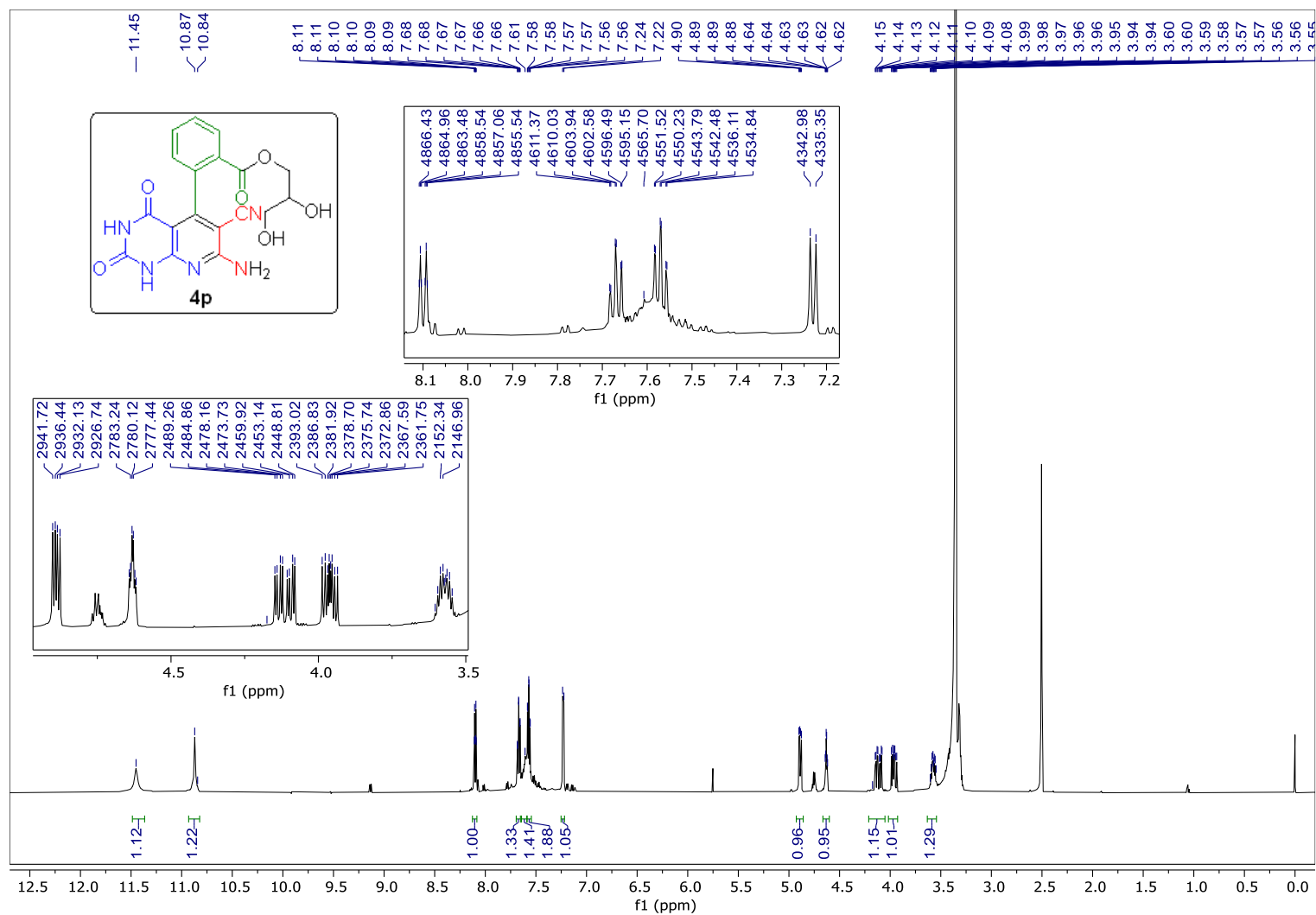
E82. Espectro de EMAR (ESI-QTOF) para o composto **4o**.



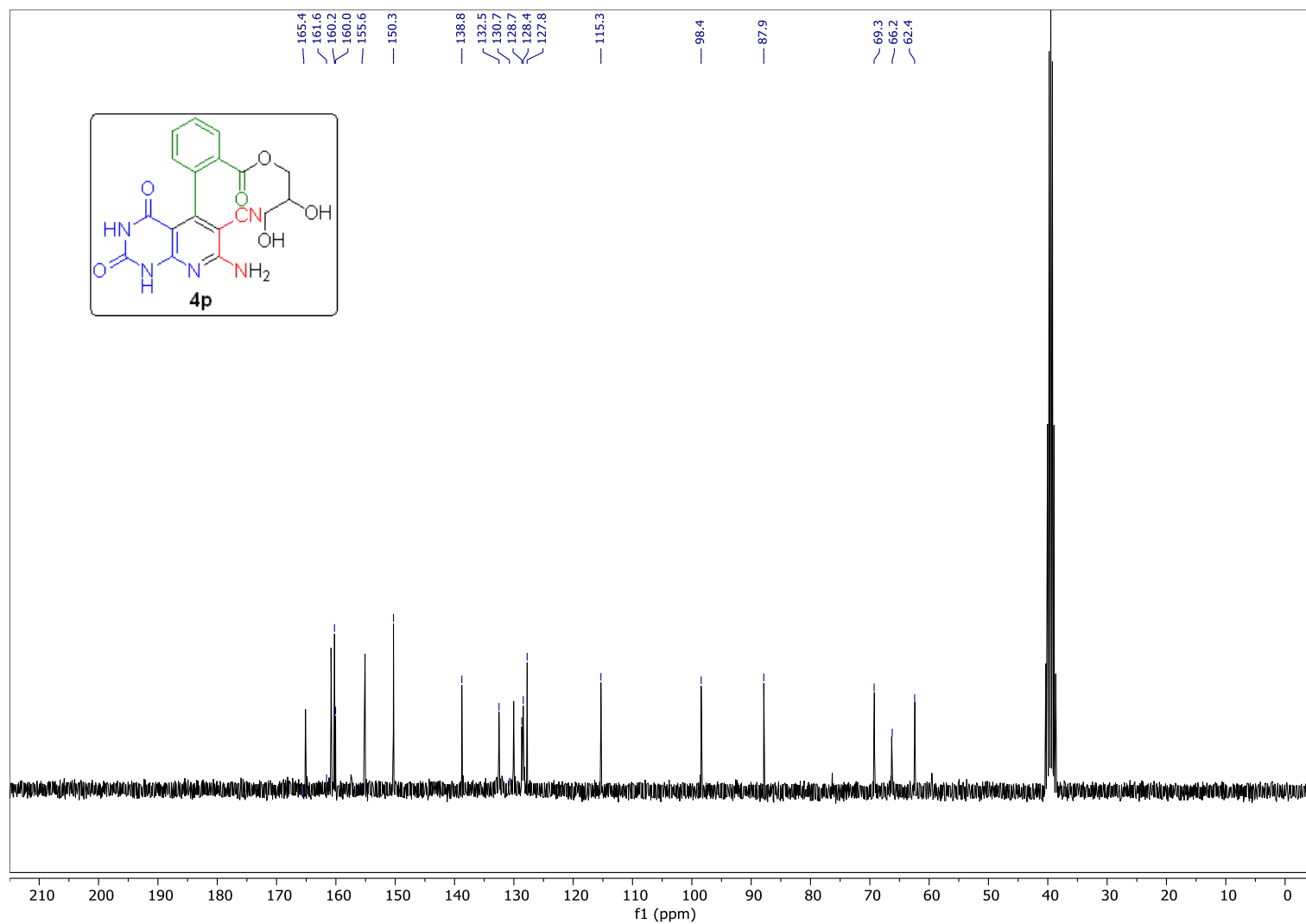
E83. Espectro de EMAR/EM (ESI-QTOF) para o composto **4o**.



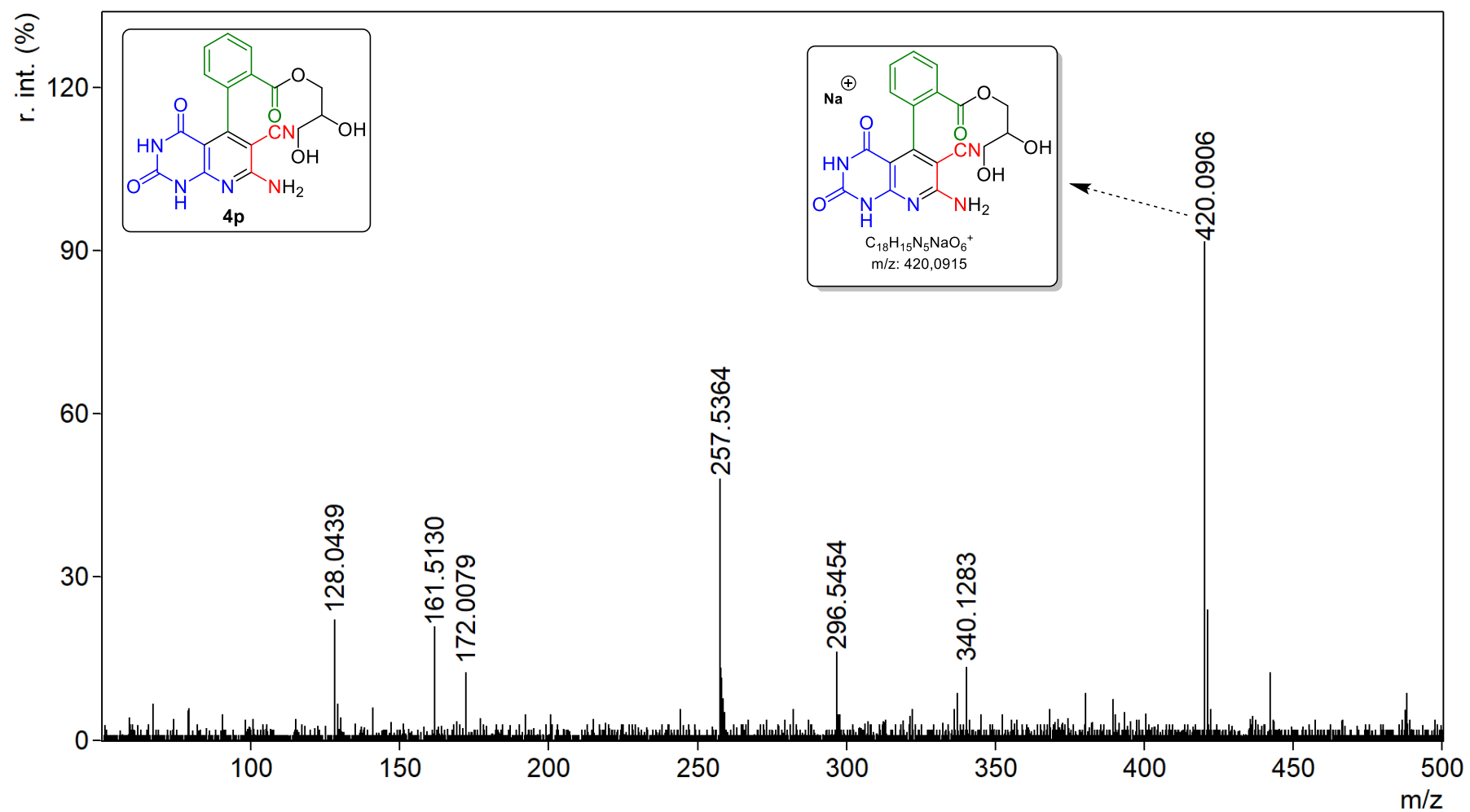
E84. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto 4p.

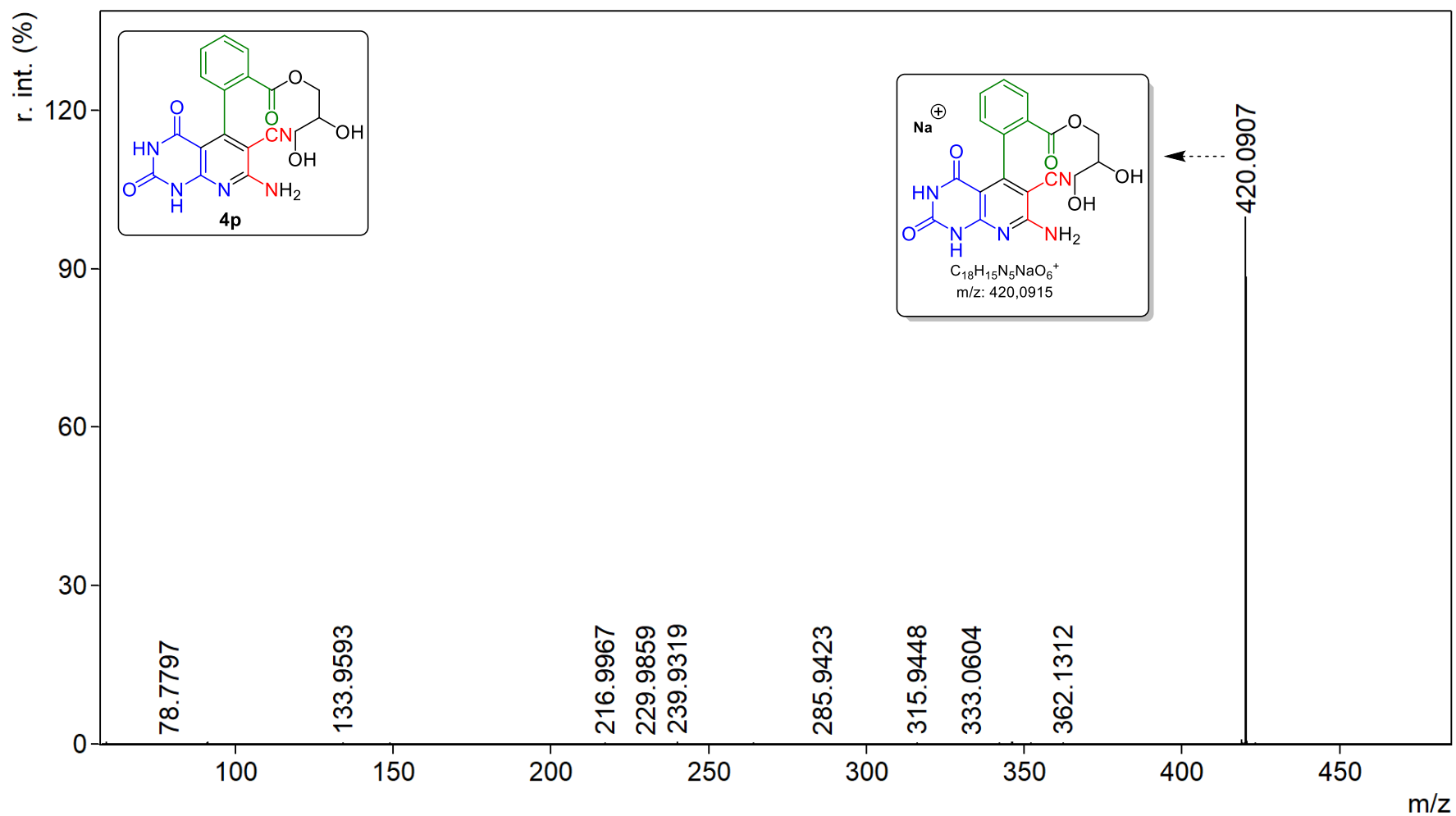


E85. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) para o composto **4p**.

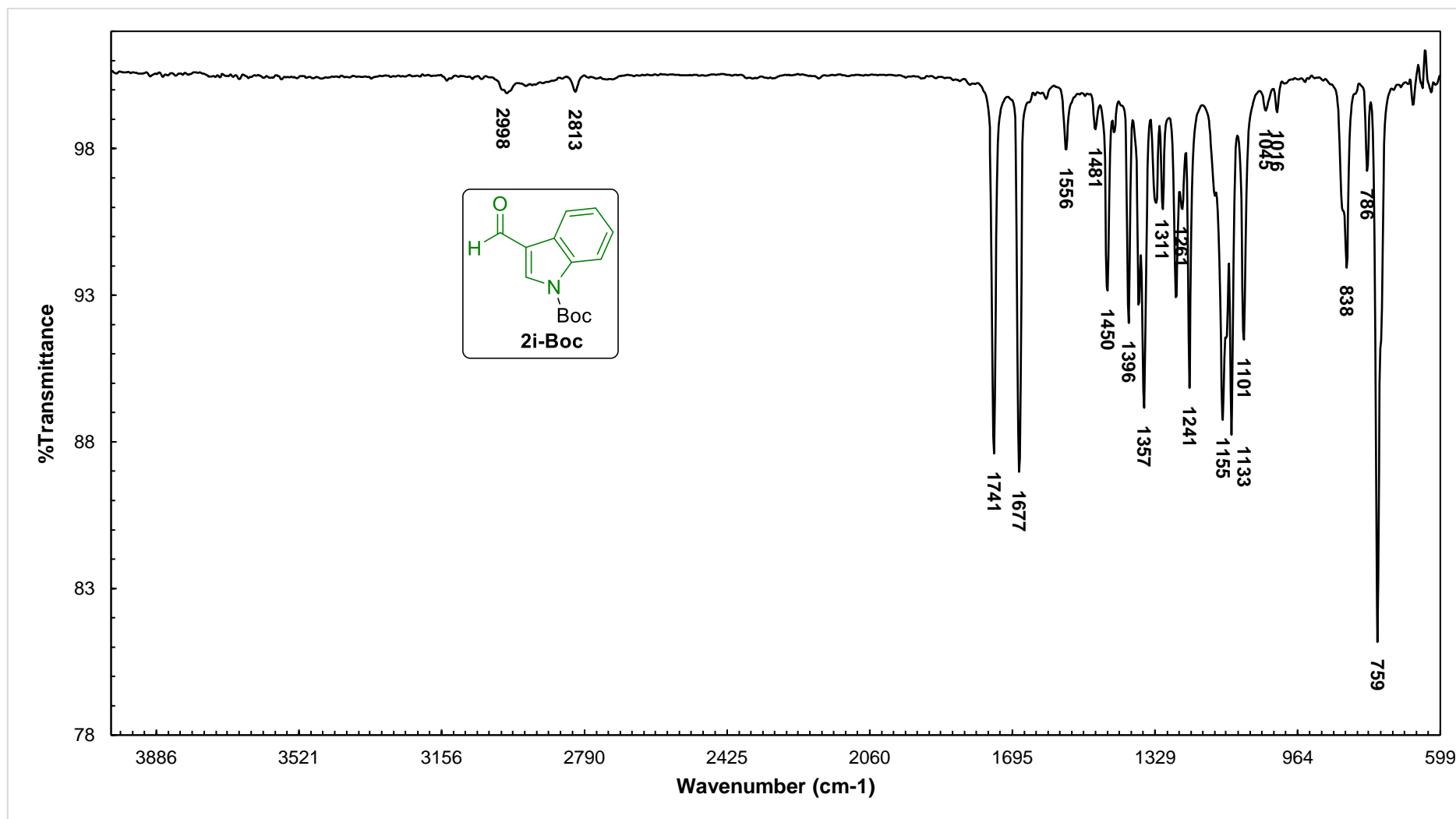


E86. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para o composto **4p**.

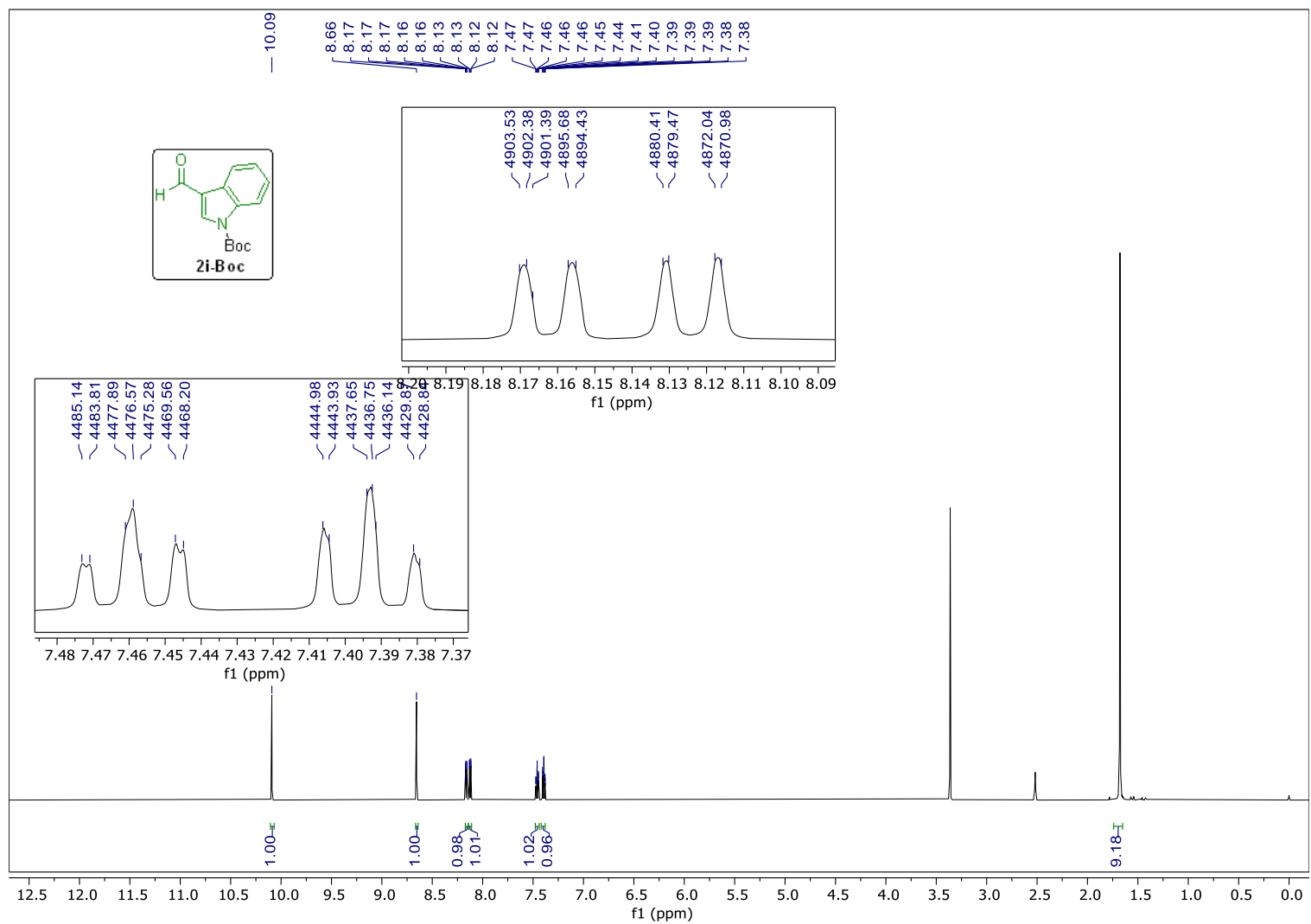
E87. Espectro de EMAR (ESI-QTOF) para o composto **4p**.



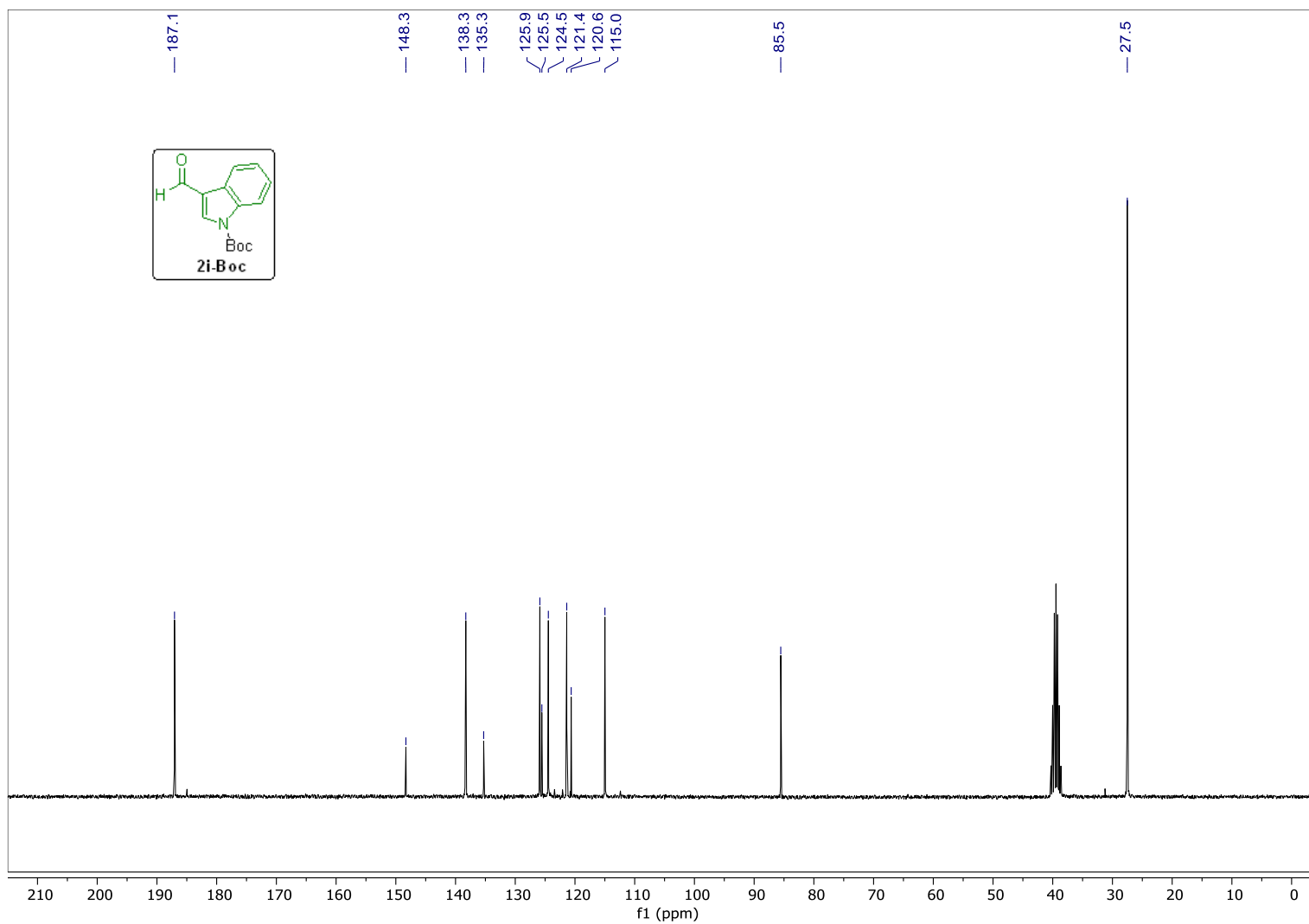
E88. Espectro de EMAR/EM (ESI-QTOF) para o composto 4p.



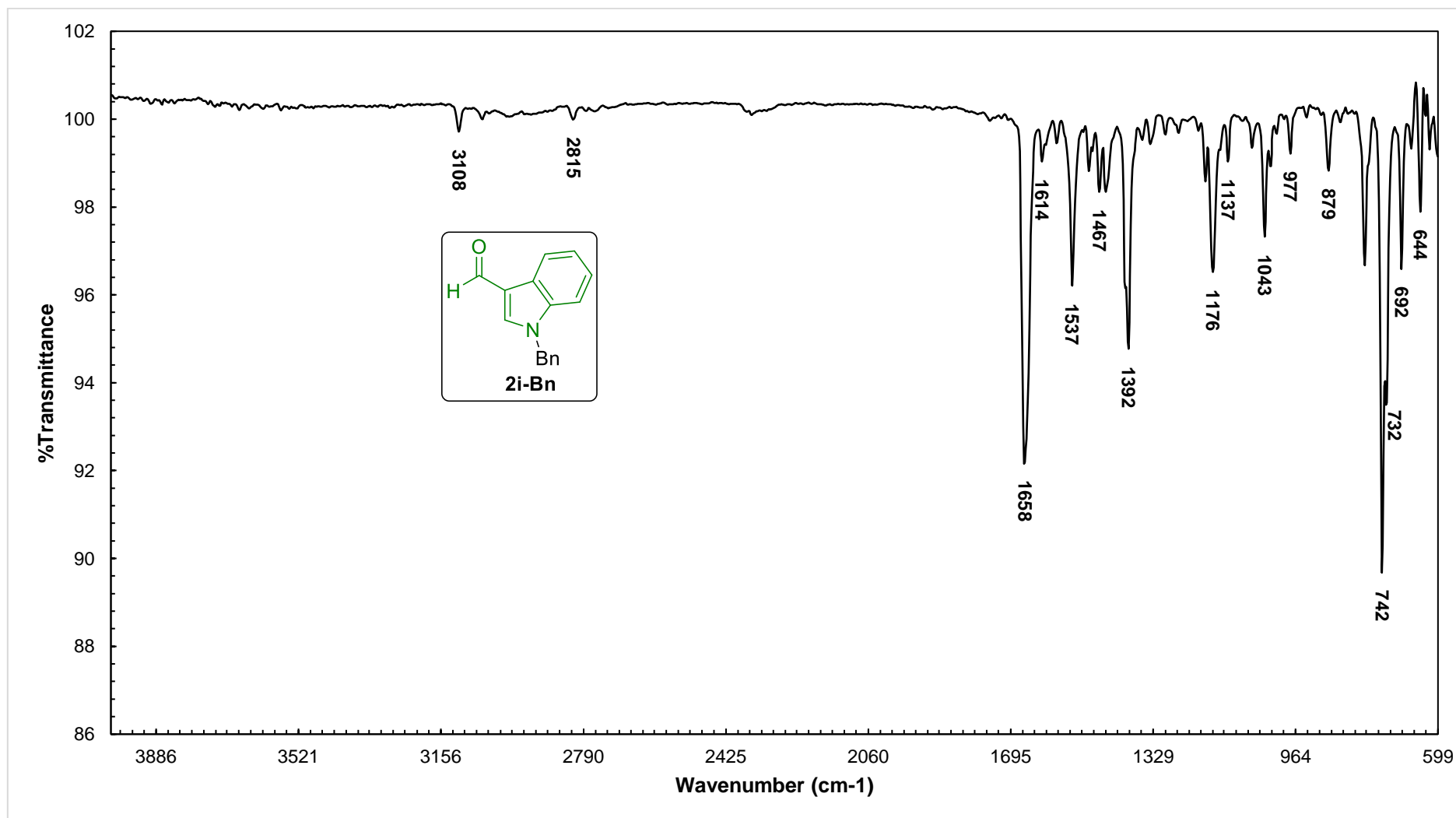
E89. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **2i-Boc**.



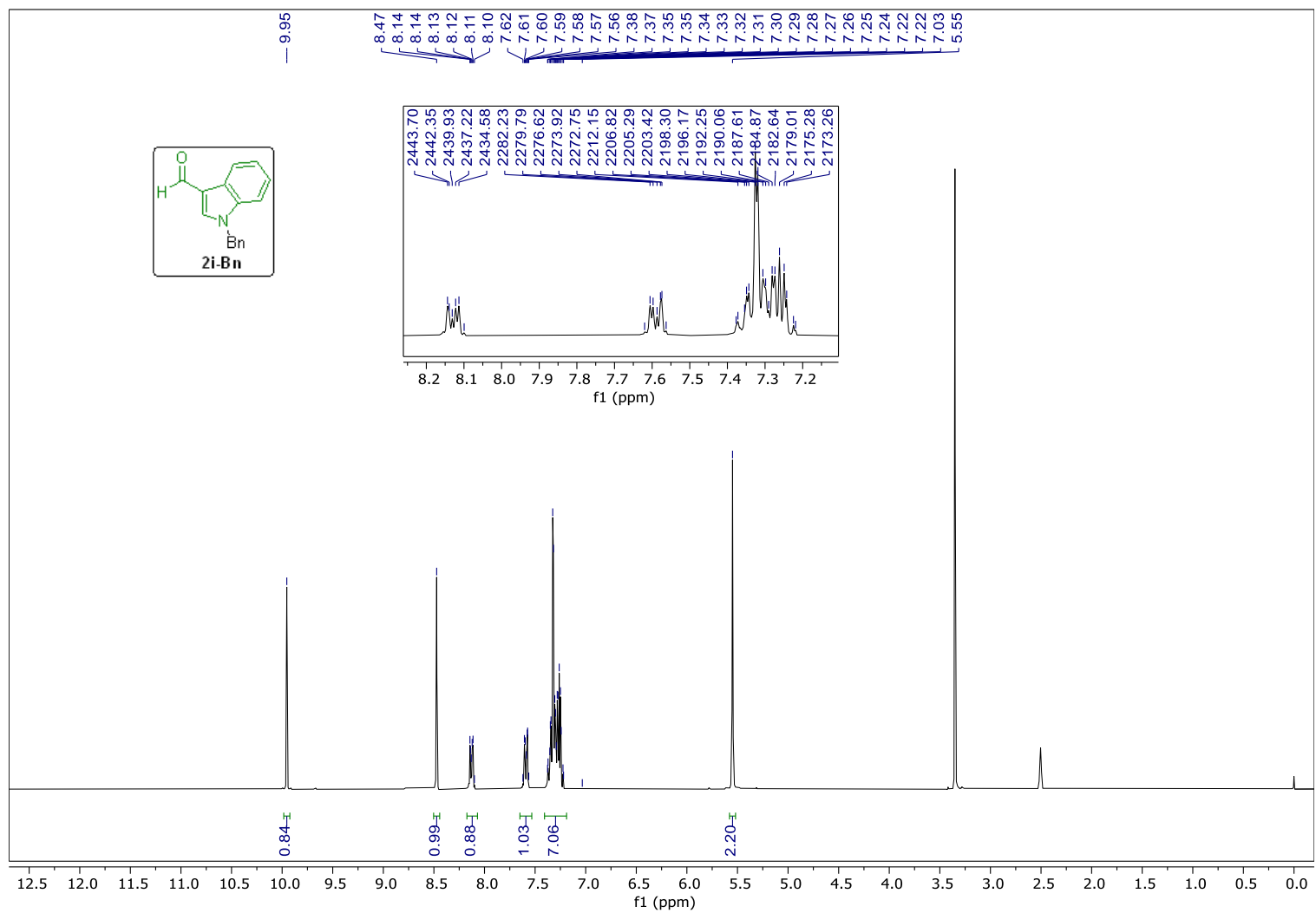
E90. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) para o composto **2i-Boc**.



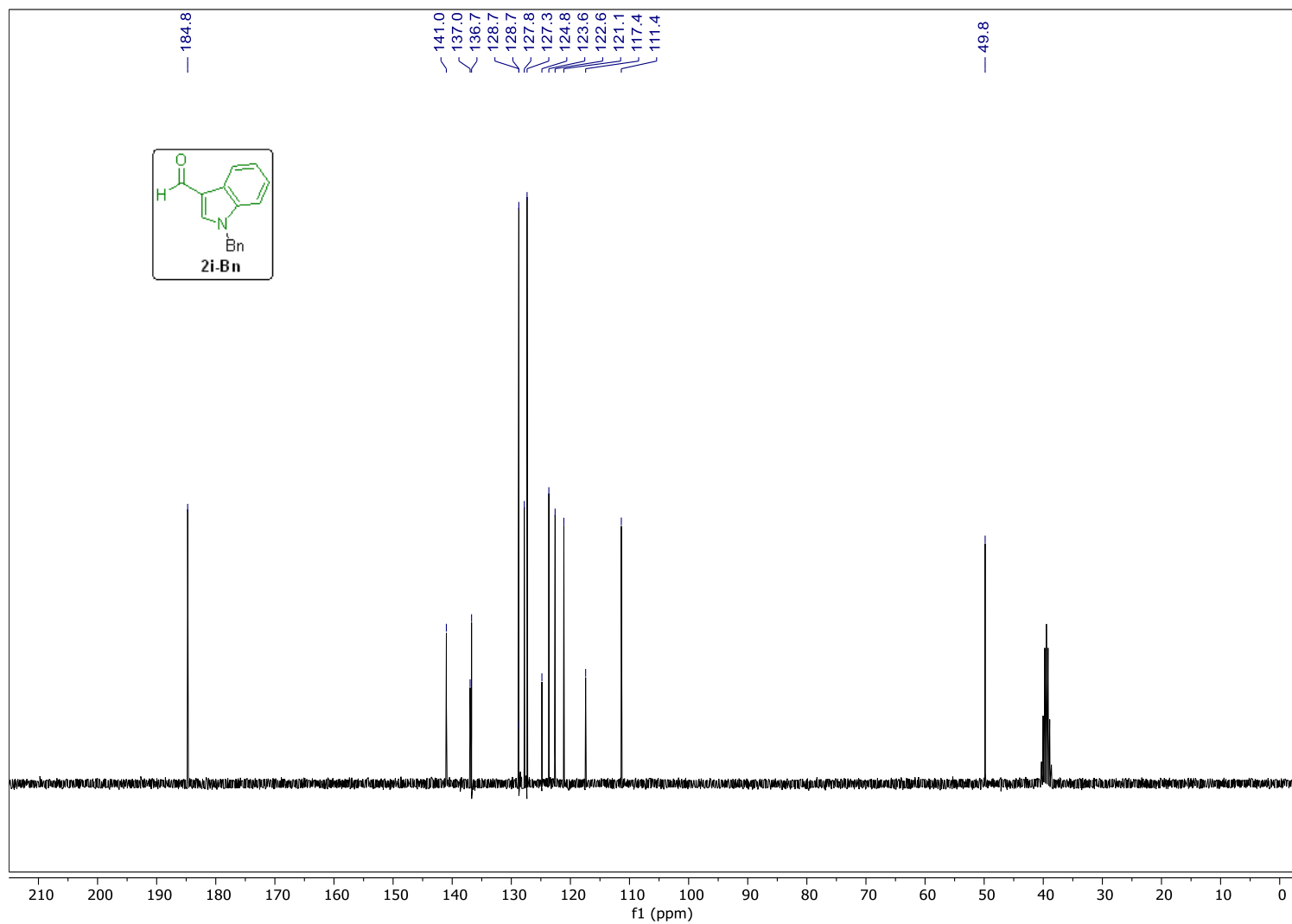
E91. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para o composto **2i-Boc**.



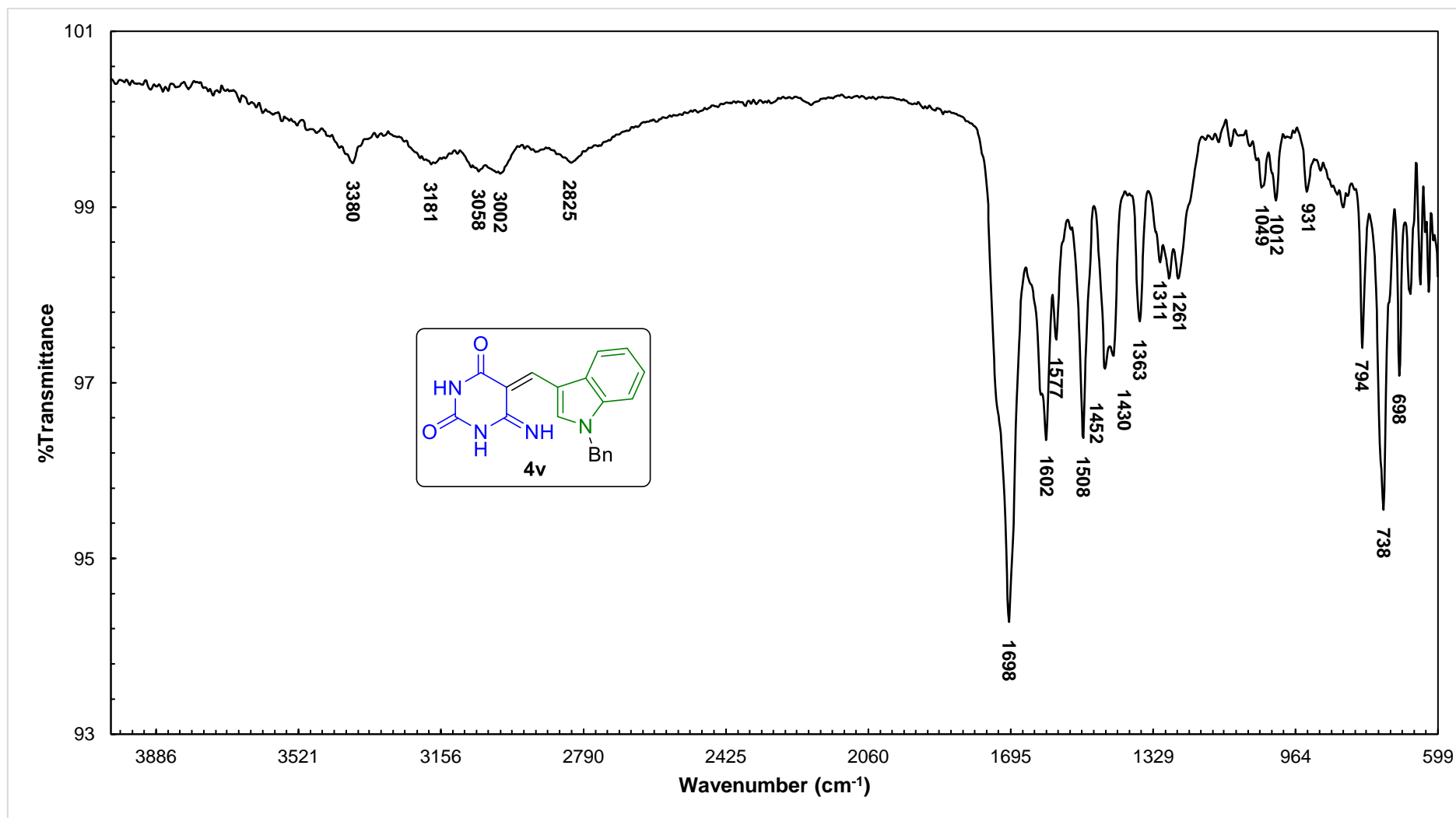
E92. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto 2i-Bn.



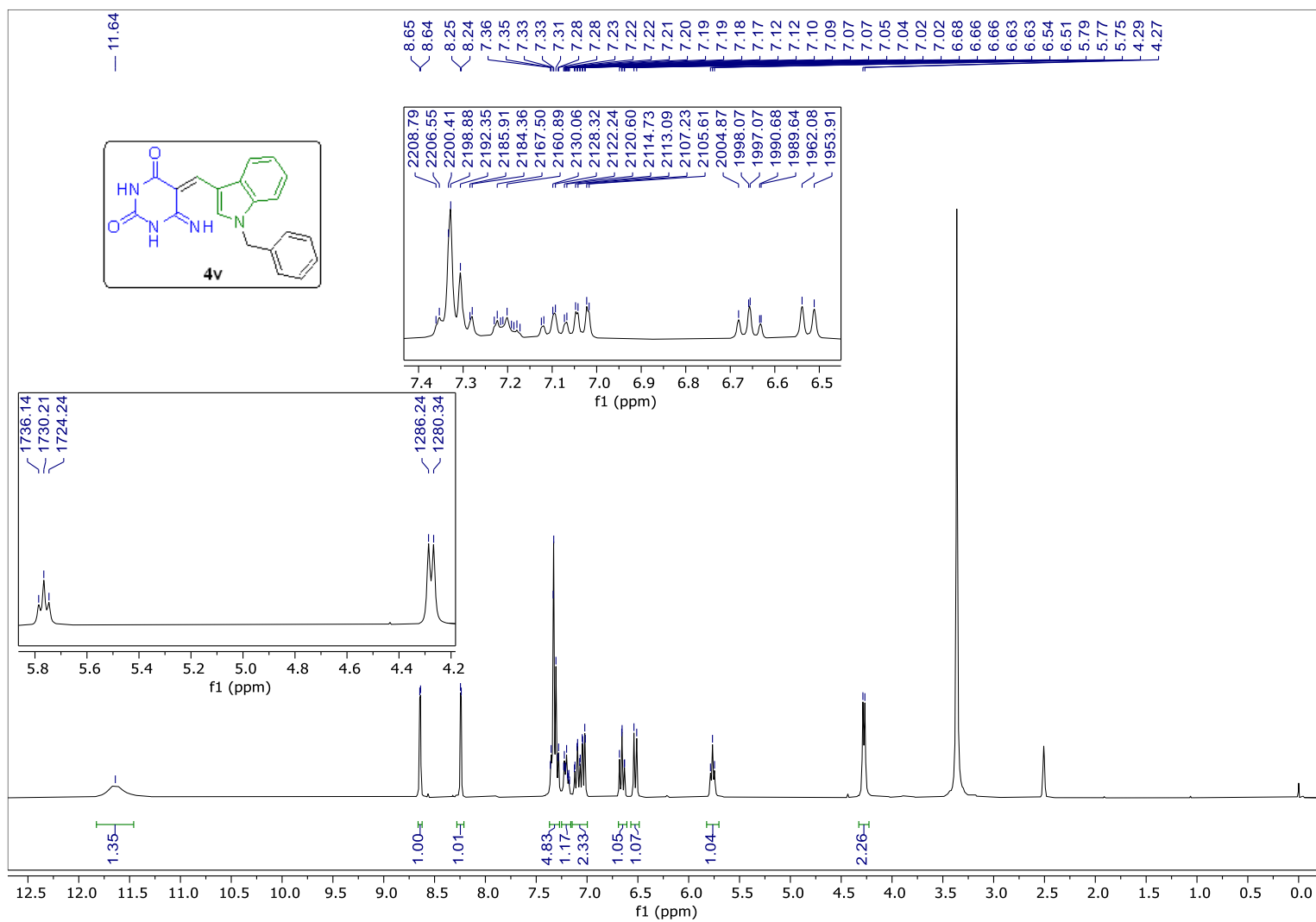
E93. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) para o composto **2i-Bn**.



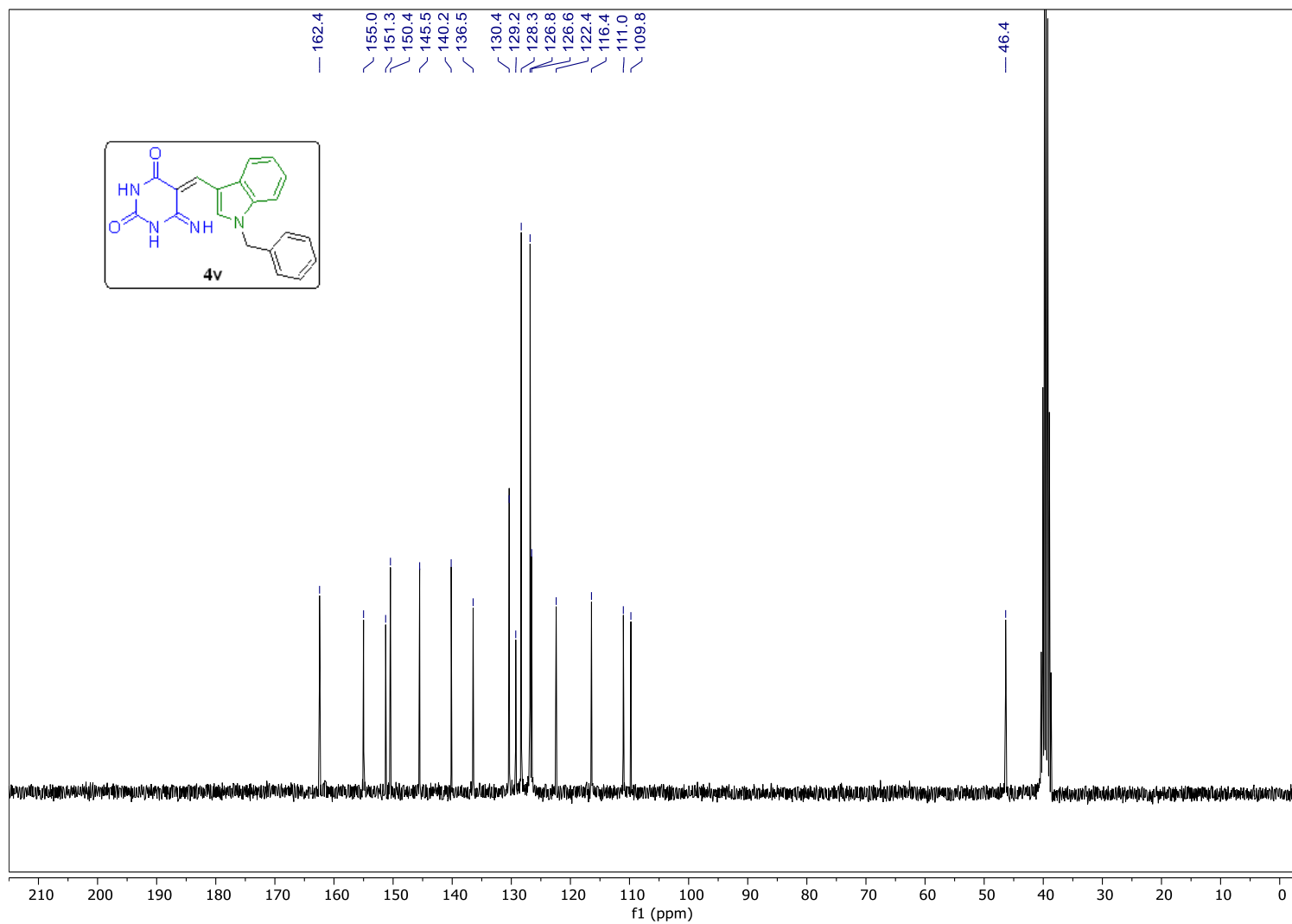
E94. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para o composto 2i-Bn.



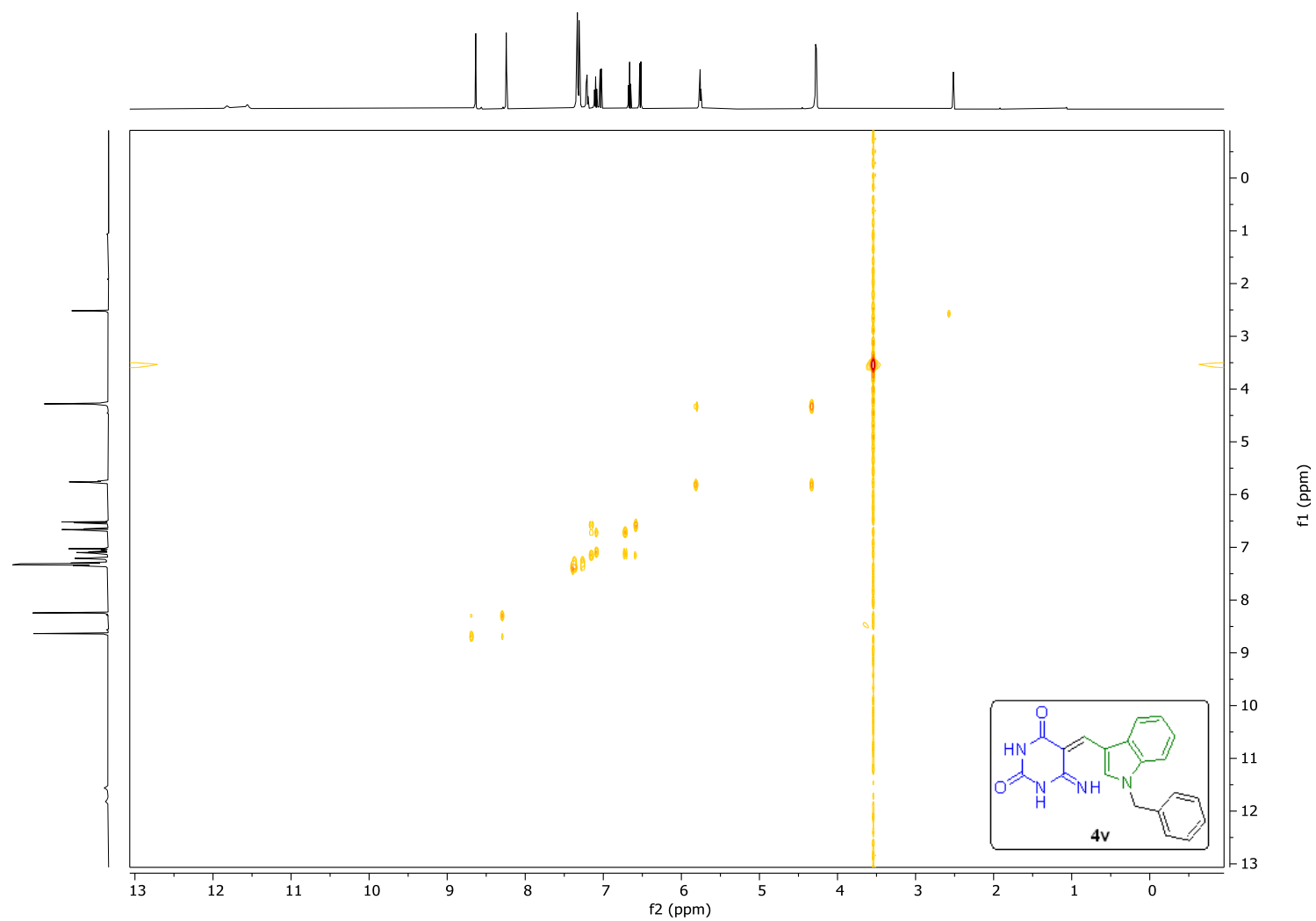
E95. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto 4v.



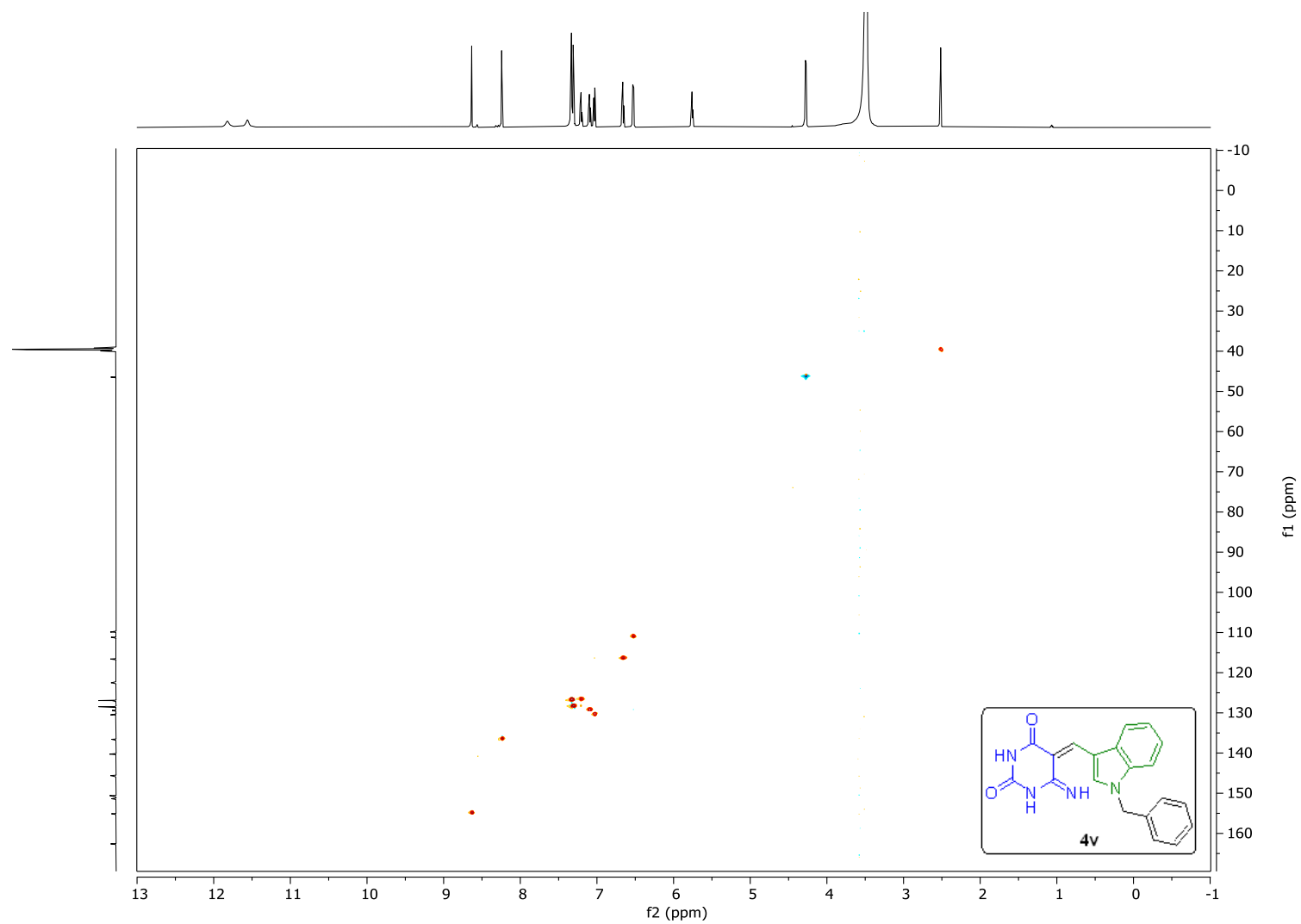
E96. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) para o composto 4v.



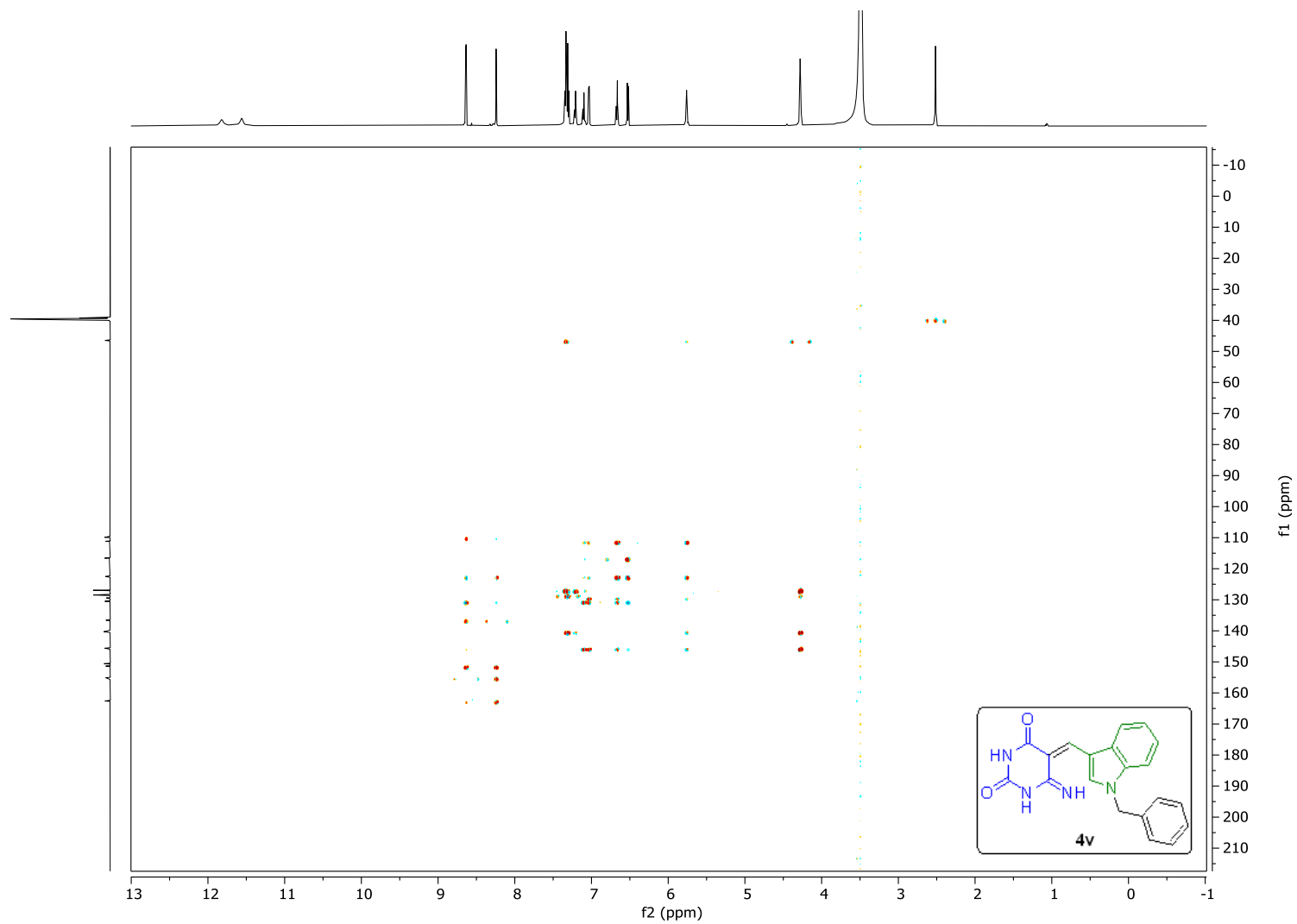
E96. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para o composto **4v**.



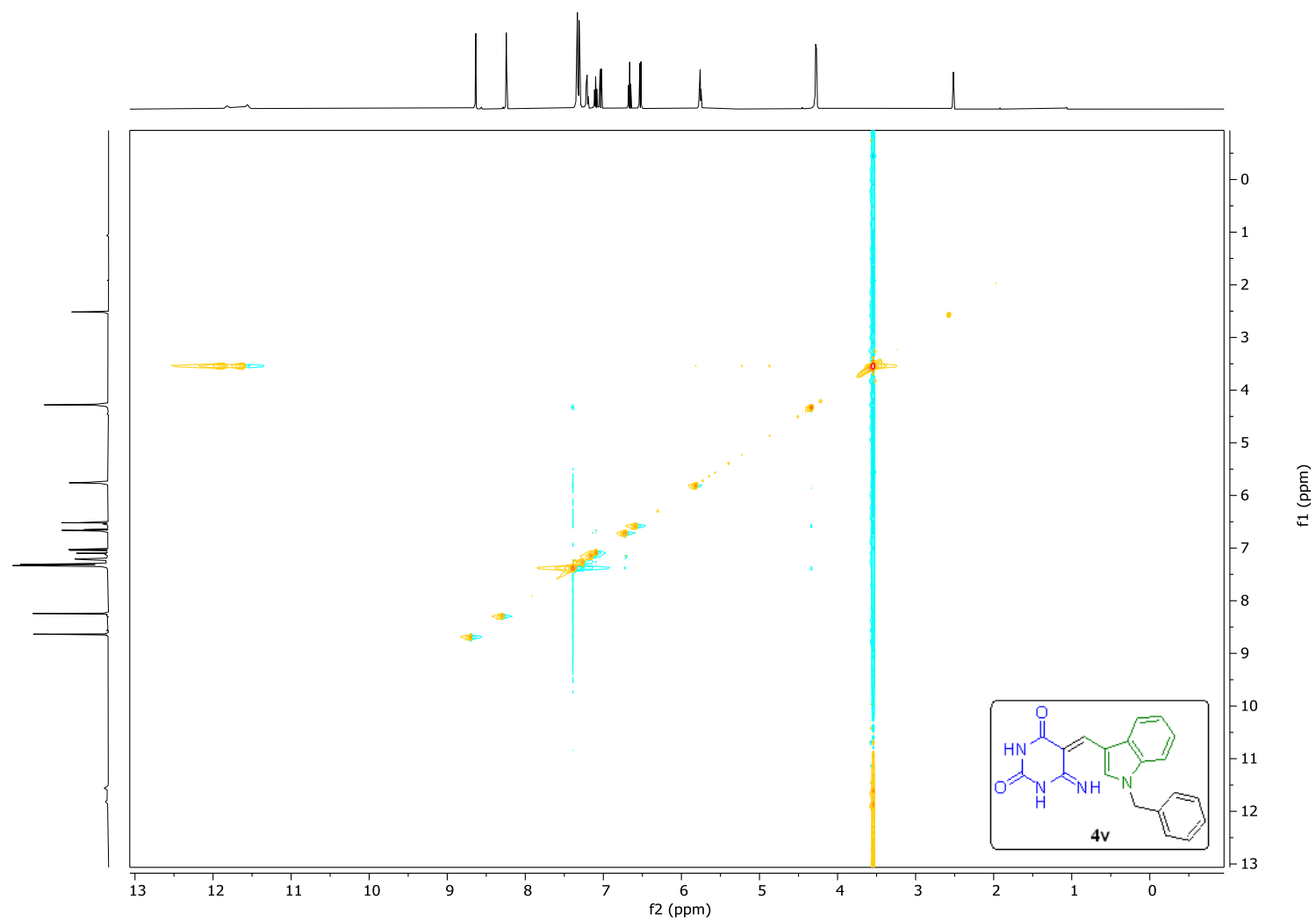
E97. Espectro de RMN 2D COSY (300 MHz, DMSO- d_6) para o composto **4v**.



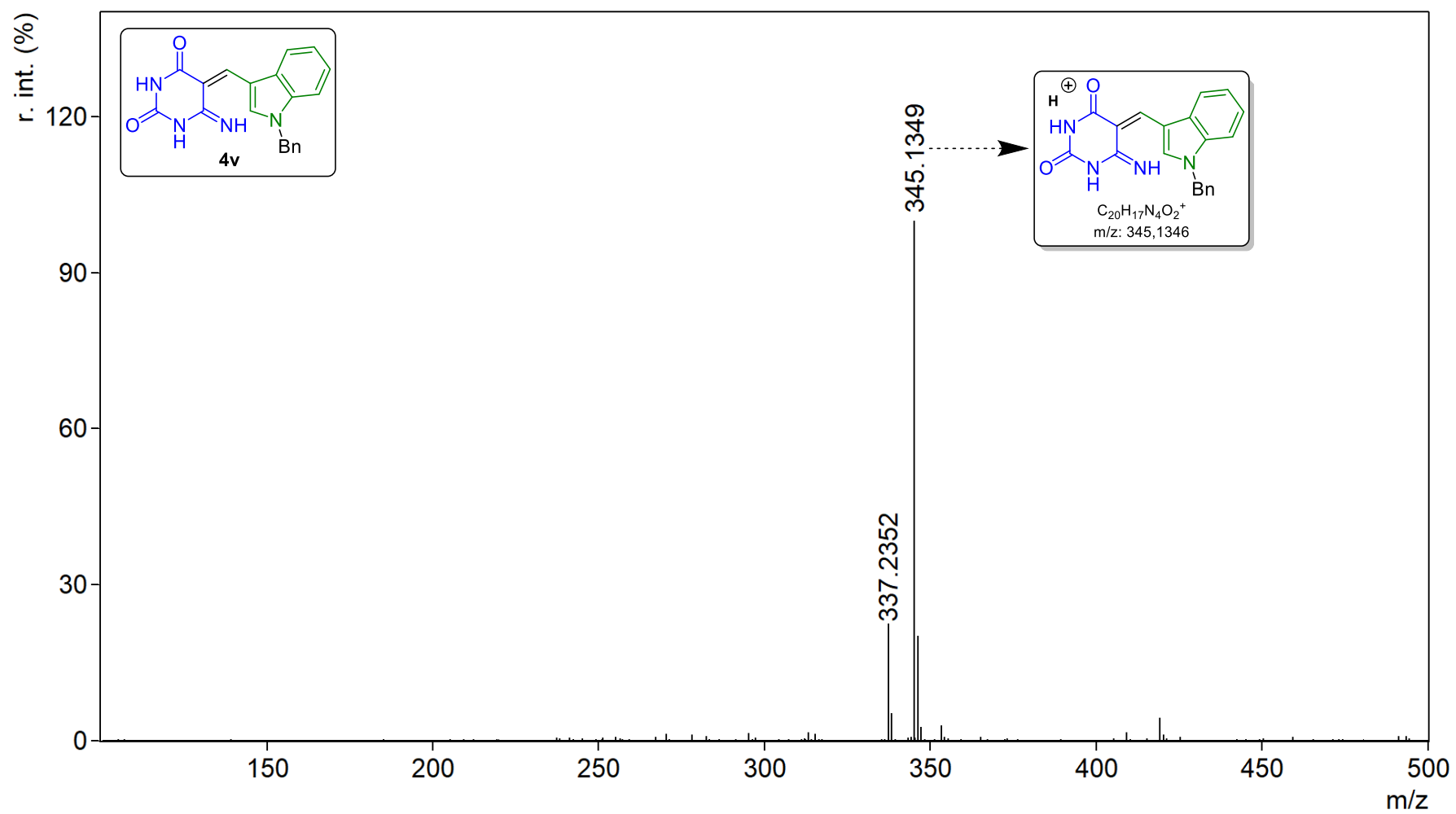
E98. Espectro de RMN 2D HSQC (300 MHz, DMSO-*d*₆) para o composto **4v**.



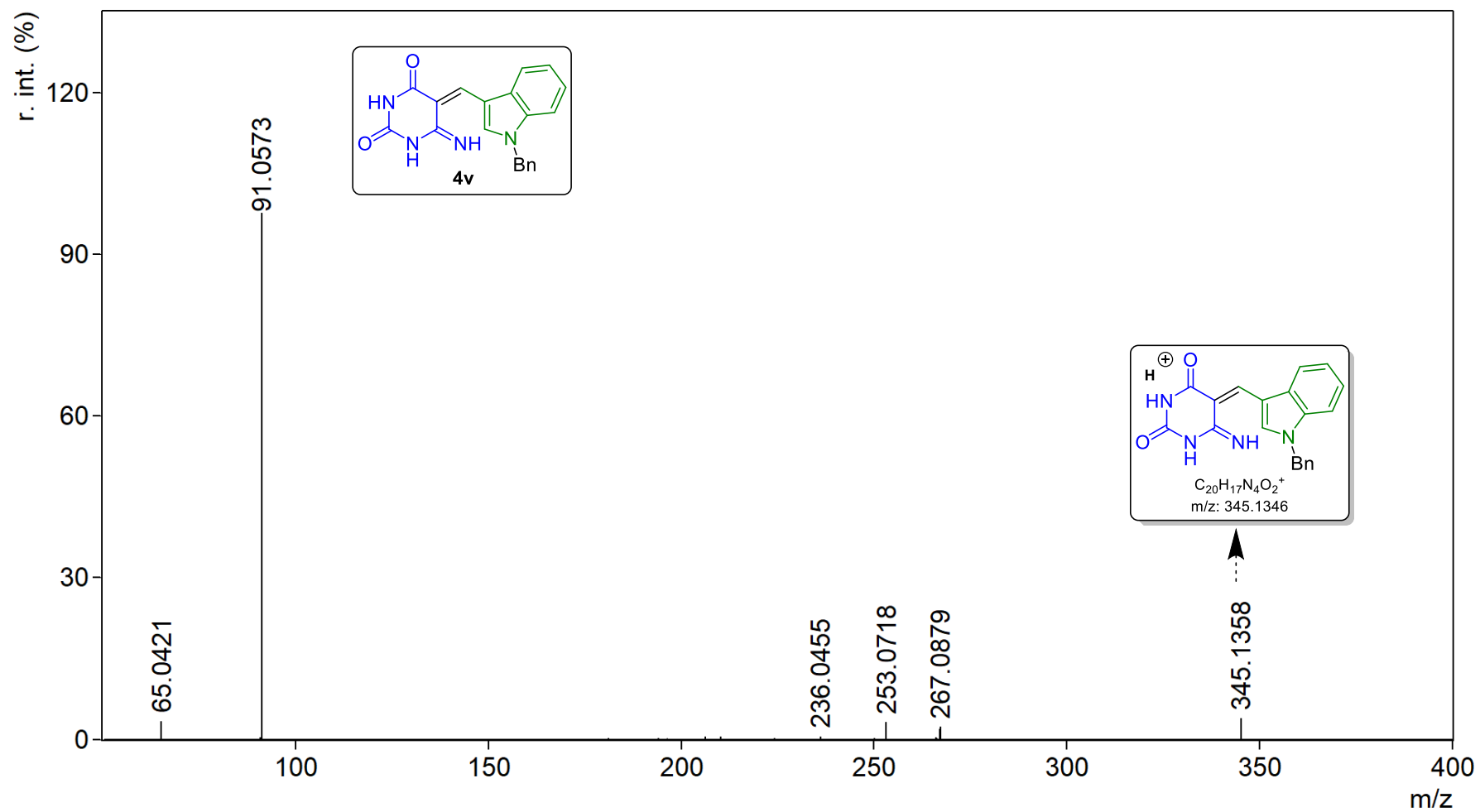
E99. Espectro de RMN 2D HMBC (300 MHz, DMSO-*d*₆) para o composto **4v**.



E100. Espectro de RMN 2D NOESY (300 MHz, DMSO-*d*₆) para o composto **4v**.



E101. Espectro de EMAR (ESI-QTOF) para o composto 4v.



E102. Espectro de EMAR/EM (ESI-QTOF) para o composto 4v.

**DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO OU TESE DE
DOUTORADO**

Declaro que a presente dissertação/tese é original, elaborada especialmente para este fim, não tendo sido apresentada para obtenção de qualquer título e que identifico e cito devidamente todas as autoras e todos os autores que contribuíram para o trabalho, bem como as contribuições oriundas de outras publicações de minha autoria.

Declaro estar ciente de que a cópia ou o plágio podem gerar responsabilidade civil, criminal e disciplinar, consistindo em grave violação à ética acadêmica.

Brasília, 25 de julho de 2022.

Assinatura do/a discente: Luan Alves Martinho

Programa: PPGQ

Nome completo: Luan Alves Martinho

Título do Trabalho: Uma abordagem mais verde para a síntese de derivados de pirido[2,3-d]pirimidina em glicerol sob aquecimento de micro-ondas

Nível: (x) Mestrado () Doutorado

Orientador/a: Carlos Kleber Zago de Andrade