

**MINISTÉRIO DA DEFESA
EXÉRCITO BRASILEIRO
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
INSTITUTO MILITAR DE ENGENHARIA
CURSO DE MESTRADO EM QUÍMICA**

MARCELLE DE SOUZA FERREIRA

**SÍNTESE DA 2,4-DIAMINOPIRIMIDINA-5-CARBOXIALDEÍDO
PARA A SÍNTESE DE NOVOS COMPOSTOS
HETEROCÍCLICOS COMO POTENCIAIS ANTIMALARIAIS**

Rio de Janeiro

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

INSTITUTO MILITAR DE ENGENHARIA

MARCELLE DE SOUZA FERREIRA

**SÍNTESE DA 2,4-DIAMINOPIRIMIDINA-5-CARBOXIALDEÍDO PARA A
SÍNTESE DE NOVOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS COMO
POTENCIAIS ANTIMALARIAIS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Mestrado em Química do Instituto Militar de Engenharia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências em Química.

Orientador: José Daniel Figueroa Villar- Ph.D.

Rio de Janeiro

2010

c2010

INSTITUTO MILITAR DE ENGENHARIA

Praça General Tibúrcio, 80 – Praia Vermelha

Rio de Janeiro - RJ CEP 22290-270

Este exemplar é de propriedade do Instituto Militar de Engenharia, que poderá incluí-lo em base de dados, armazenar em computador, microfilmear ou adotar qualquer forma de arquivamento.

É permitida a menção, reprodução parcial ou integral e a transmissão entre bibliotecas deste trabalho, sem modificação de seu texto, em qualquer meio que esteja ou venha a ser fixado, para pesquisa acadêmica, comentários e citações, desde que sem finalidade comercial e que seja feita a referência bibliográfica completa.

Os conceitos expressos neste trabalho são de responsabilidade do(s) autor(es) e do(s) orientador (es).

547

F 383 Ferreira, Marcelle de Souza

Síntese da 2,4-diaminopirimidina-5-carboxialdeído para a síntese de novos compostos heterocíclicos como potenciais antimalariais / Marcelle de Souza Ferreira– Rio de Janeiro: Instituto Militar de Engenharia, 2010.

98 p.: il

Dissertação (Mestrado) – Instituto Militar de Engenharia – Rio de Janeiro, 2010.

1.Malária. 2.DHF. 3. 2,4-diaminopirimidinas. I. Título.
II. Instituto Militar de Engenharia.

CDD 547

INSTITUTO MILITAR DE ENGENHARIA

MARCELLE DE SOUZA FERREIRA

**SÍNTESE DA 2,4-DIAMINOPIRIMIDINA-5-CARBOXIALDEÍDO PARA A SÍNTESE
DE NOVOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS COMO POTENCIAIS
ANTIMALARIAIS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao curso de Mestrado em Química do Instituto Militar de Engenharia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências em Química.

Orientador: Prof. José Daniel Figueroa Villar – Ph. D.

Aprovada em 18 de Agosto de 2010 pela seguinte banca examinadora:

Prof. José Daniel Figueroa Villar – Ph.D. do IME- Presidente

Prof. Alcino Palermo de Aguiar – D.Sc. do IME

Prof. João Batista Neves da Costa – D.Sc. da UFRRJ

Rio de Janeiro
2010

*Dedico este trabalho aos meus pais Alda e Alfredo e à
minha irmã Monique que sempre me apoiaram para a
concretização desta etapa da minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus por me amparar nos momentos difíceis, me dar força interior para superar as dificuldades e mostrar o caminho nas horas incertas.

Ao Instituto Militar de Engenharia (IME), principalmente ao Departamento de Química, por possibilitar a execução desta dissertação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos.

Aos meus pais Alda e Alfredo e a minha irmã Monique pela paciência, apoio incondicional e compreensão, sobretudo nos momentos mais difíceis.

Ao meu orientador Professor Figueroa que transmitiu seus valiosos conhecimentos e experiências, dedicação e compreensão, expressei meu grande agradecimento.

Aos amigos Gabriela e Rodrigo pela amizade, paciência, companheirismo e apoio nos momentos difíceis durante todo o curso.

Aos amigos que conquistei no mestrado: Gilberto, Sirlene, Jacqueline, Elaine, Luana, Erica, Daniela, Raquel e Sandro, pelo convívio harmonioso durante esta fase da minha vida.

Aos amigos do meu grupo de pesquisa: Andréia, Nelson, Cap Rocha, Sibelle e Tatiana, pelos conhecimentos transmitidos e os momentos de descontração que me proporcionaram no laboratório.

As queridas amigas Alice e Joice pela amizade sólida e verdadeira.

Aos meus amigos da graduação: Raphael, Felipe e Paula.

À todos os professores que transmitiram seus conhecimentos, contribuindo para o meu aprendizado durante o curso de Mestrado.

À Cristiane da PUC-Rio, pela realização das análises de CHNS.

Ao TC Santos Lima (IME) pela realização dos espectros de espectrometria de massas (EM).

E a todas as pessoas que direta ou indiretamente colaboraram para o desenvolvimento deste trabalho.

*“Você não sabe o quanto eu caminhei
pra chegar até aqui.
Percorri milhas e milhas antes de dormir,
eu nem cochilei.
Os mais belos montes escalei,
nas noites escuras de frio chorei...
A vida ensina e o tempo traz o tom,
pra nascer uma canção.
Com a fé do dia a dia encontro a solução.”*

A Estrada (Cidade Negra)

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	09
LISTA DE TABELAS.....	12
LISTA DE SIGLAS.....	14
1 INTRODUÇÃO.....	17
1.1 Posicionamento do trabalho	17
1.2 Malária.....	18
1.3 Síntese das 2,4-diaminopirimidinas.....	25
1.4 Síntese das 2,4-diaminopirimidinas-5-carboxialdeído.....	30
2 OBJETIVOS.....	33
2.1 Objetivo geral.....	33
2.2 Objetivos específicos.....	33
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	34
3.1 Materiais.....	34
3.2 Métodos cromatográficos.....	36
3.3 Métodos de análise e caracterização.....	37
3.4 Metodologia sintética.....	37
3.4.1 Preparação da 2-ciano-2-(1,3-ditian-ilideno)- <i>p</i> -cloroacetofenona (17).....	37
3.4.2 Tentativa de redução da 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)- <i>p</i> -cloro acetofenona (17) com zinco e ácido acético.....	39
3.4.3 Tentativa de redução da 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)- <i>p</i> -cloro acetofenona (17) com magnésio e metanol.....	39
3.4.4 Redução da 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)- <i>p</i> -cloroacetofenona (17) com NaBH ₄	40

3.4.5	Redução da 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)- <i>p</i> -cloroacetofenona (17) com lítio e metanol.....	40
3.4.6	Preparação do (1,3-ditian-2-ilideno)-2-cianoacetato de metila (21)	41
3.4.7	Redução do (1,3-ditian-2-ilideno)-2-cianoacetato de metila (21) com zinco e ácido acético.....	42
3.4.8	Ciclização do (1,3-ditian-2-il) -2-cianoacetato de metila (22).....	44
3.5	Técnica de modelagem molecular.....	45
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	45
4.1	Síntese da 2,4-diaminopirimidina-5-carboxialdeído.....	45
4.1.1	Preparação da 2-ciano-2 -(1,3-ditian-2-ilideno)- <i>p</i> -cloroacetofenona (17).....	46
4.1.2	Tentativas de redução do 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)- <i>p</i> -cloro acetofenona (17).....	55
4.1.3	Preparação do (1,3-ditian-2-ilideno)-2-cianoacetato de metila (21).....	65
4.1.4	Preparação do (1,3-ditian-2-il)-2-cianoacetato de metila (22).....	72
4.1.5	Ciclização do (1,3-ditian-2-il)-2-cianoacetato de metila (22): obtenção da 2,4-diamino-6-metoxipirimidina-5-carboxialdeído (23).....	80
5	CONCLUSÕES E SUGESTÕES.....	87
5.1	CONCLUSÕES.....	87
5.2	SUGESTÕES.....	88
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	89
7	APÊNDICE.....	94

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIG 1.1 Ciclo de vida da espécie de <i>Plasmodium falciparum</i> causador da malária.....	19
FIG 1.2 Estrutura do ácido fólico.....	20
FIG 1.3 Esquema com o sítio de atuação dos antifolatos tipo I e II.....	21
FIG 1.4 Estruturas de Antifolatos tipo I.....	22
FIG 1.5 Estruturas de Antifolatos tipo II.....	23
FIG 1.6 Participação da DHFR na biossíntese de timidilato (dTMS).....	24
FIG 1.7 Rota sintética para 5-benzil-2,4-diamino-6-cloro-pirimidinas (10).....	26
FIG 1.8 Síntese das 5-benzil-2,4,6-triaminopirimidinas (11).....	27
FIG 1.9 Rota sintética para obtenção das 2,4-diaminobenzopirano [2,3-d]pirimidinas(12).....	28
FIG 1.10 Síntese das 5-cinamil-2,4,6-triaminopirimidinas (13).....	29
FIG 1.11 Síntese para a obtenção das 2,4-diamino-5-cianopirimidinas (14).....	30
FIG 1.12 Rota sintética para a obtenção das 2,4-diaminopirimidinas-5-carboxialdeído (15).....	31
FIG 1.13 Síntese da 2,4-diaminopirimidina-5-carboxialdeído (15).....	32
FIG 3.1 Estrutura do composto 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)- <i>p</i> - cloro acetofenona (17).....	38
FIG 3.2 Estrutura do composto 2-(1,3-ditian-2-ilideno) acetonitrila (18).....	41
FIG 3.3 Estrutura do composto (1,3-ditian-2-ilideno)-2-cianoacetato de metila (21).....	42
FIG 3.4 Estrutura do composto (1,3-ditian-2-il)-2- cianoacetato de metila (22)...43	
FIG 3.5 Estrutura do composto 2,4-diamino-6-metoxipirimidina-5-carboxialdeído (23).....	44
FIG 4.1 Rota sintética para a 2,4-diaminopirimidina-5-carboxialdeído (23).....	46
FIG 4.2 Preparação da 2-ciano-2 -(1,3-ditian-2-ilideno)- <i>p</i> -cloroacetofenona (17) a partir de α -ciano- <i>p</i> -cloroacetofenona (16).....	47

FIG 4.3 Proposta mecanística para a formação da 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)- <i>p</i> -cloroacetofenona (17).....	48
FIG 4.4 Espectro de IV do composto 17	49
FIG 4.5 Formas de ressonância do composto 17	50
FIG 4.6 Espectro de RMN de ¹ H do composto 17 e a expansão dos sinais.....	51
FIG 4.7 Espectro de RMN de ¹³ C do composto 17 e a expansão dos sinais.....	53
FIG 4.8 Tentativa de redução do composto 17 com zinco em pó e ácido acético.....	55
FIG 4.9 Tentativa de redução do composto 17 com magnésio metálico e metanol.....	56
FIG 4.10 Reação de redução do composto 17 com NaBH ₄ e EtOH.....	57
FIG 4.11 Preparação da 2-(1,3-ditian-2-ilideno) acetonitrila (18) a partir de 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)- <i>p</i> -cloroacetofenona (17).....	58
FIG 4.12 Espectro de RMN de ¹ H do composto 18 e a expansão dos sinais.....	59
FIG 4.13 Espectro de RMN de ¹³ C do composto 18 e a expansão dos sinais.....	60
FIG 4.14 Formas de ressonância do composto 18	60
FIG 4.15 Proposta mecanística para a formação do composto 18	62
FIG 4.16 Estruturas dos componentes do mecanismo de reação proposto para a obtenção do 2-(1,3-ditian-2-ilideno) acetonitrila (18) a partir de 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)- <i>p</i> -cloroacetofenona (17) e metóxido de lítio. A : materiais de partida, B : estado de transição 1, C e D : intermediário 1, E : estado de transição 2, F : produtos finais, G , H e I : intermediários 2.....	63
FIG 4.17 Metodologias para a obtenção da 2-(1,3-ditian-2-ilideno)acetonitrila....	64
FIG 4.18 Preparação do (1,3-ditian-2-ilideno)-2-cianoacetato de metila (21) a partir de α-cianoacetato de metila (20).....	65
FIG 4.19 Espectro de IV do composto 21	65
FIG 4.20 Espectro de RMN de ¹ H do composto 21 e a expansão dos sinais.....	68
FIG 4.21 Espectro de RMN de ¹³ C do composto 21 e a expansão dos sinais.....	69
FIG 4.22 Espectro de massas do composto 21	71

FIG 4.23 Possíveis fragmentos do composto 21	71
FIG 4.24 Preparação do (1,3-ditian-2-il)-2-cianoacetato de metila (22) a partir (1,3-ditian-2-ilideno)-2-cianoacetato de metila (21).....	72
FIG 4.25 Proposta mecanística para a formação do composto 22	73
FIG 4.26 Espectro de IV do composto 22	74
FIG 4.27 Espectro de RMN de ^1H do composto 22 e a expansão dos sinais.....	75
FIG 4.28 Espectro de RMN de ^{13}C do composto 22 e a expansão dos sinais.....	77
FIG 4.29 Espectro de massas do composto 22	78
FIG 4.30 Possíveis fragmentos do composto 22	79
FIG 4.31 Modelagem molecular das estruturas (A): 2-ciano-2-(1,3-ditian- 2-ilideno)- <i>p</i> -cloroacetofenona (17) e (B): (1,3-ditian-2-ilideno)-2-cianoacetato de metila (21).....	80
FIG 4.32 Preparação da 2,4-diamino-6-metoxipirimidina-5-carboxialdeído (23) a partir de (1,3-ditian-2-il)-2-cianoacetato de metila (22).....	81
FIG 4.33 Espectro de IV do composto 23	82
FIG 4.34 Espectro de RMN de ^1H do composto 23	83
FIG 4.35 Espectro de RMN de ^{13}C do composto 23 e a expansão dos sinais.....	84
FIG 4.36 Proposta mecanística para a formação do composto 23	86

LISTA DE TABELAS

TAB 3.1 Equipamentos utilizados na síntese da 2,4-diaminopirimidina-5-carboxialdeído e derivado.....	34
TAB 3.2 Relação de solventes e reagentes utilizados na síntese da 2,4-diamino pirimidina-5-carboxialdeído e seu derivado.....	35
TAB 3.3. Métodos de secagem dos solventes utilizados neste trabalho.....	36
TAB 3.4 Dados do composto 17 : rendimento, ponto de fusão (pf), infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e carbono (RMN ^{13}C).....	38
TAB 3.5 Dados do composto 18 : rendimento, ponto de fusão (pf), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e carbono (RMN ^{13}C).....	41
TAB 3.6 Dados do composto 21 : rendimento, ponto de fusão (pf), infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) , carbono (RMN ^{13}C), CHNS e espectrometria de massas.....	42
TAB 3.7 Dados do composto 22 : rendimento, ponto de fusão (pf), infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) , carbono (RMN ^{13}C) , CHNS e espectrometria de massas.....	43
TAB 3.8 Dados do composto 23 : rendimento, ponto de fusão (pf), infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e carbono (RMN ^{13}C).....	44
TAB 4.1 Principais absorções de IV do composto 17	50
TAB 4.2 Assinalamento do espectro de RMN de ^1H do composto 17	52
TAB 4.3 Assinalamento do espectro de RMN de ^{13}C do composto 17	54
TAB 4.4 Relação entre as quantidades do reagente, zinco metálico e as condições reacionais.....	56
TAB 4.5 Metodologias utilizadas para a redução do composto 17	57
TAB 4.6 Assinalamento do espectro de RMN de ^1H do composto 18	59
TAB 4.7 Assinalamento do espectro de RMN de ^{13}C do composto 18	61

TAB 4.8 Principais absorções de IV do composto 21	67
TAB 4.9 Assinalamento do espectro de RMN de ^1H do composto 21	68
TAB 4.10 Assinalamento do espectro de RMN de ^{13}C do composto 21	70
TAB 4.11 Análise elementar (CHNS) do composto 21	70
TAB 4.12 Principais absorções de IV do composto 22	74
TAB 4.13 Assinalamento do espectro de RMN de ^1H do composto 22	76
TAB 4.14 Assinalamento do espectro de RMN de ^{13}C do composto 22	77
TAB 4.15 Análise elementar (CHNS) do composto 22	78
TAB 4.16 Principais absorções de IV do composto 23	82
TAB 4.17 Assinalamento do espectro de RMN de ^1H do composto 23	84
TAB 4.18 Assinalamento do espectro de RMN de ^{13}C do composto 23	85

LISTA DE SIGLAS

CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl_3	clorofórmio deuterado
DHFR	Diidrofolato redutase
DHFR-TS	Diidrofolato redutase- timidilato sintase
DHPS	Diidropteroato sintase
DMF	<i>N,N</i> - dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO-d_6	dimetilsulfóxido deuterado
dTMP	desóxi-timidilato
dUMP	desóxi-uridilato
EM	Espectrometria de massas
IV	Infravermelho
NBS	N-bromosuccinimida
PABA	ácido <i>para</i> -amino benzóico
$\text{RMN }^{13}\text{C}$	ressonância magnética nuclear de carbono
$\text{RMN }^1\text{H}$	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
SHT	serina-hidróxi-metileno-transferase
TEAF	triethylamina e ácido fórmico
THF	tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
WHO	World Health Organization

RESUMO

Neste trabalho foi desenvolvida uma nova rota sintética para a obtenção da 2,4-diaminopirimidina-5-carboxialdeído utilizando como materiais de partida: α -ciano-*p*-cloroacetofenona e α -cianoacetato de metila.

O trabalho consistiu em três etapas. Na primeira etapa ocorre a condensação dos compostos α -cianocarbonilados com dissulfeto de carbono, na presença de carbonato de potássio e dimetilformamida (DMF) como solvente e seguida por uma alquilação com 1,3-dibromopropano. A segunda etapa envolve a redução seletiva da ligação C=C utilizando zinco em pó e ácido acético. A última etapa é a ciclização do composto reduzido com guanidina e a remoção do grupo 1,3-ditiano obtendo a 2,4-diaminopirimidina-5-carboxialdeído. A rota sintética apresentou um rendimento global de 16%.

A etapa de redução foi um desafio no desenvolvimento da rota sintética, pois vários métodos descritos na literatura foram testados para a redução do composto 2-ciano-2-(1,3-ditiano-2-ilideno)-*p*-cloroacetofenona (**17**), porém sem sucesso. No entanto, na tentativa de redução do composto **17** com lítio e metanol foi obtido o composto 2-(1,3-ditiano-2-ilideno) acetonitrila (**18**), levando ao desenvolvimento de uma nova metodologia para síntese do composto **18**.

ABSTRACT

In this work we developed a new synthetic route for the preparation of 2,4-diaminepyrimidine-5-carboxaldehyde using α -cyano-*p*-chloroacetophenone e methyl- α -cyanoacetate as starting materials.

The synthetic work consisted on three steps. The first step is the condensation of α -cyanocarbonylated compounds with carbon disulfide (CS₂) in the presence of potassium carbonate and with dimethylformamide (DMF) as solvent, followed by alkylation with 1,3-dibromopropane. The second step involved the selective reduction of the C=C using zinc powder and acetic acid. The last step corresponded to the condensation of the reduced compound with guanidine hydrochloride and removal the 1,3-dithian group, obtaining the 2,4-diaminepyrimidine-5-carboxaldehyde. The synthetic route presented an overall yield of 16%.

The reduction step was a challenge in the developing of this synthetic route, as several methods from the literature were tested for the reduction of 2-cyano-2-(1,3-dithian-2-ylidene)-*p*-chloroacetophenone (**17**), but without success. However in an attempt to reduce compound **17** with lithium and methanol it was obtained the compound 2-(1,3-dithian-2-ylidene) acetonitrile (**18**), thus leading to a new synthetic methodology for the preparation of compound **18**.

1 INTRODUÇÃO

1.1 POSICIONAMENTO DO TRABALHO

As doenças negligenciadas são um grupo de doenças tropicais endêmicas que estão associadas as precárias condições de vida, a pobreza. As medidas preventivas e o tratamento para algumas dessas doenças são conhecidos, porém não são disponíveis nas áreas mais pobres do mundo. Como exemplos das doenças negligenciadas, temos a doença de Chagas, esquistossomose, leishmaniose, tuberculose, malária, entre outras (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Dentre essas doenças negligenciadas se destaca a malária, que está presente em praticamente todas as regiões tropicais e subtropicais do mundo (FRANCA, *et al*, 2008).

Os pesquisadores vêm ao longo dos anos em busca de conhecimento científico para proporcionar melhores condições de vida à população mundial. O planejamento e a síntese de novas moléculas e os ensaios de suas possíveis atividades biológicas compõem a primeira etapa para o surgimento de um novo composto bioativo, que pode conduzir ao lançamento de um novo medicamento (KOROLKOVAS & BURCKHALTER, 1988).

Os compostos contendo o anel heterocíclico pirimidínico vem há muitos anos sendo descritos na literatura, pois desempenham um papel vital em várias atividades biológicas, sendo relatadas atividades antiviral, antitumoral (CHAUNAN, *et al*, 2005), anti-inflamatória (SKULNICK, *et al*, 1985), antibacteriano e antiparasitária (MENON, *et al*, 1996), entre outras.

Há uma classe de compostos pirimidínicos, as 2,4-diaminopirimidinas, que se destacam pelo seu largo espectro de atuação, sendo que em todos os casos, seja no tratamento contra o câncer, bactérias, fungos ou protozoários, as 2,4-diaminopirimidinas apresentam o mesmo mecanismo de ação, atuando como antifolatos do tipo II, ou seja, como inibidores da diidrofolato redutase (DHFR) (CERQUEIRA, 2004). Portanto, surgiu o interesse de estudo com essa classe de compostos, com a finalidade de obter novas moléculas como potenciais antimalarais.

1.2 MALÁRIA

A malária é uma doença endêmica causada por protozoários do gênero *Plasmodium*. Existem atualmente cinco espécies desses parasitas que podem causar a infecção humana: *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. falciparum*, *P. ovale* e o mais recente confirmado *P. knowlesi*. Dentre estes, o *P. vivax* e o *P. falciparum*, são os mais comuns, sendo o *P. falciparum* o mais letal. Em humanos a doença é transmitida através da picada da fêmea do mosquito do gênero *Anopheles*, que necessita de sangue para nutrir seus ovos (WHITTY, *et al.*, 2010).

Aproximadamente 40% da população mundial, principalmente aqueles que vivem nos países mais pobres do mundo, possuem o risco da malária. Todos os anos, mais de 500 milhões de pessoas ficam gravemente doentes com a malária. A maior parte dos casos e mortes estão na África sub-saariana, onde diariamente morrem cerca de 3.000 crianças de menos de cinco anos. Por outro lado, apesar da África ser o continente mais afetado pela malária, Ásia, América Latina, Oriente Médio e partes da Europa também são afetadas (WHO, 2008).

No Brasil, principalmente na região amazônica, a malária registra por volta de 500 mil casos por ano. No entanto, aqui a letalidade da doença é baixa e não chega a 0,1% do número total de enfermos, sendo as infecções causadas pelo *P. vivax* as mais prevalentes (MARQUES, *et al.*, 2008).

O ciclo de vida de todas as espécies de *Plasmodium* é bastante complexo (FIG 1.1). A infecção em humanos começa com a picada de uma fêmea infectada do mosquito *Anopheles*. A forma infectante inicial chama-se esporozoíto. Enquanto ela se alimenta, os esporozoítos saem das suas glândulas salivares, entram na corrente sanguínea e rapidamente invadem as células do fígado (hepatócitos). Este processo é tão rápido que em torno de 30 min após a infecção, já não há mais esporozoítos na corrente sanguínea. Nos 14-16 dias seguintes, os parasitas, que estão em sua fase hepática, se diferenciam e sofrem multiplicação assexuada dando origem a milhares de merozoítos que, após o rompimento da membrana dos hepatócitos, invadem os eritrócitos. As células sanguíneas eventualmente se rompem e os novos merozoítos, então produzidos em dezenas, são liberados para invadir outras células vermelhas (OAKS, *et al.*, 1991; FRANCA, *et al.*, 2008; MARQUES, *et al.*, 2008).

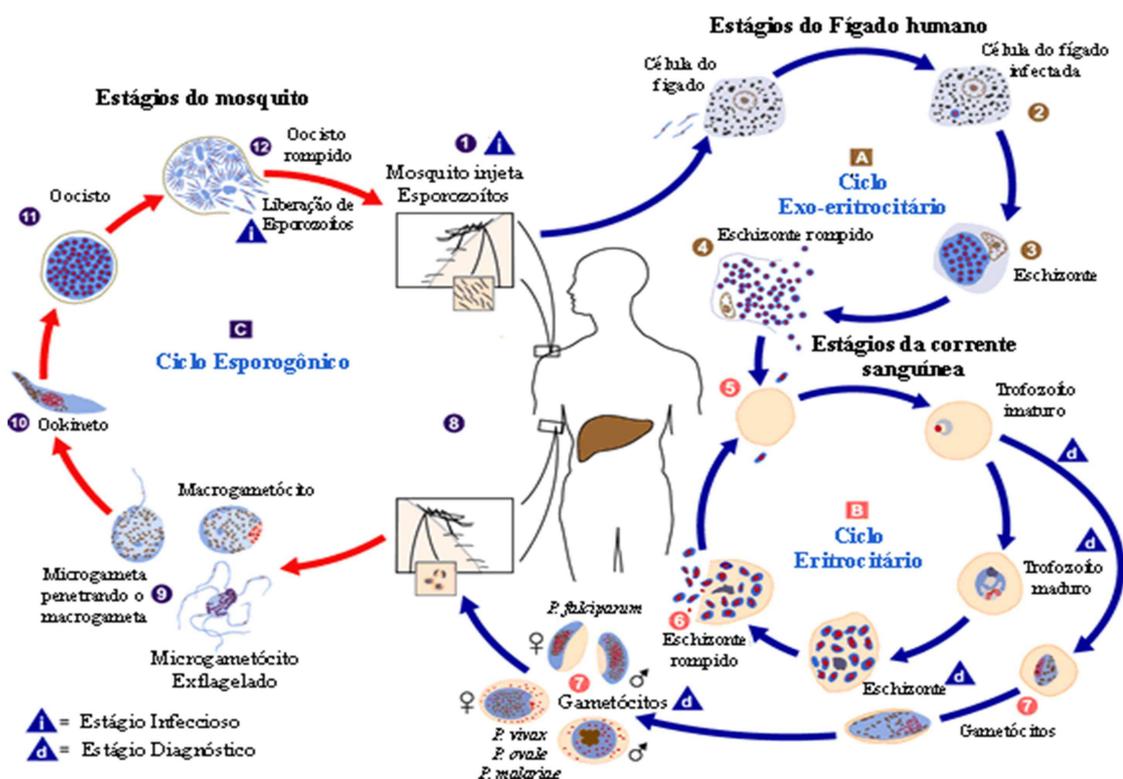


FIG 1.1 Ciclo de vida da espécie de *Plasmodium falciparum* causador da malária (<http://www.cdc.gov/malaria>).

Os sintomas da doença aparecem de 9 a 14 dias após a picada do mosquito infectado e variam conforme a espécie do *Plasmodium*. Os sintomas mais típicos são: febre, dor de cabeça, náuseas, dores musculares e perda de apetite. Se os fármacos para o tratamento apropriado não estão disponíveis ou os parasitas são resistentes a elas, a infecção pode progredir causando a morte (WHO, 2002).

O uso de fármacos em medicina é uma metodologia importante no combate as doenças. No caso da malária, esta afirmação é ainda mais contundente, visto que os parasitas possuem características extremamente complexas, sendo esse o fator complicador no desenvolvimento de vacinas que previnam a doença, e, além disto, já existem vários casos de resistência aos fármacos disponíveis (MARQUES, *et al*, 2008).

Novos alvos têm sido pesquisados para permitir a descoberta de fármacos mais eficientes. Entre os antimaláricos mais utilizados estão os antifolatos. O metabolismo

do folato tem sido um alvo quimioterapêutico atrativo devido ao seu fundamental desenvolvimento na biossíntese de precursores de ácidos nucléicos (BERMAN & WERBWL, 1991).

São denominados antifolatos todos os fármacos que interferem no ciclo do ácido fólico (1) (FIG. 1.2) de um microrganismo, fazendo a inibição de alguma enzima do ciclo, resultando na diminuição das taxas da síntese do timidilato, matéria-prima indispensável na síntese do DNA, impedindo assim a multiplicação do microrganismo (OLLIARO, 2001).

Um aspecto fundamental para o emprego de antifolatos como fármacos, é a necessidade de serem seletivos, ou seja, inibirem preferencialmente a enzima do parasita, e não das células do hospedeiro. Para que isto seja possível, é preciso que o fármaco se ligue muito mais fortemente à enzima do parasita que a do hospedeiro (CERQUEIRA, 2004).

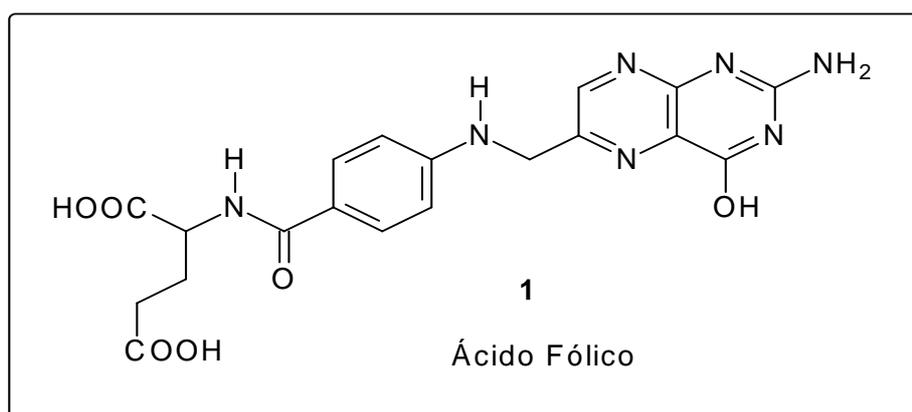


FIG 1.2 Estrutura do ácido fólico (1)

Os antifolatos são divididos em dois grupos: os antifolatos tipo I e tipo II. Os seus sítios de atuação no ciclo de obtenção do DNA se encontram esquematizados na FIG 1.3.

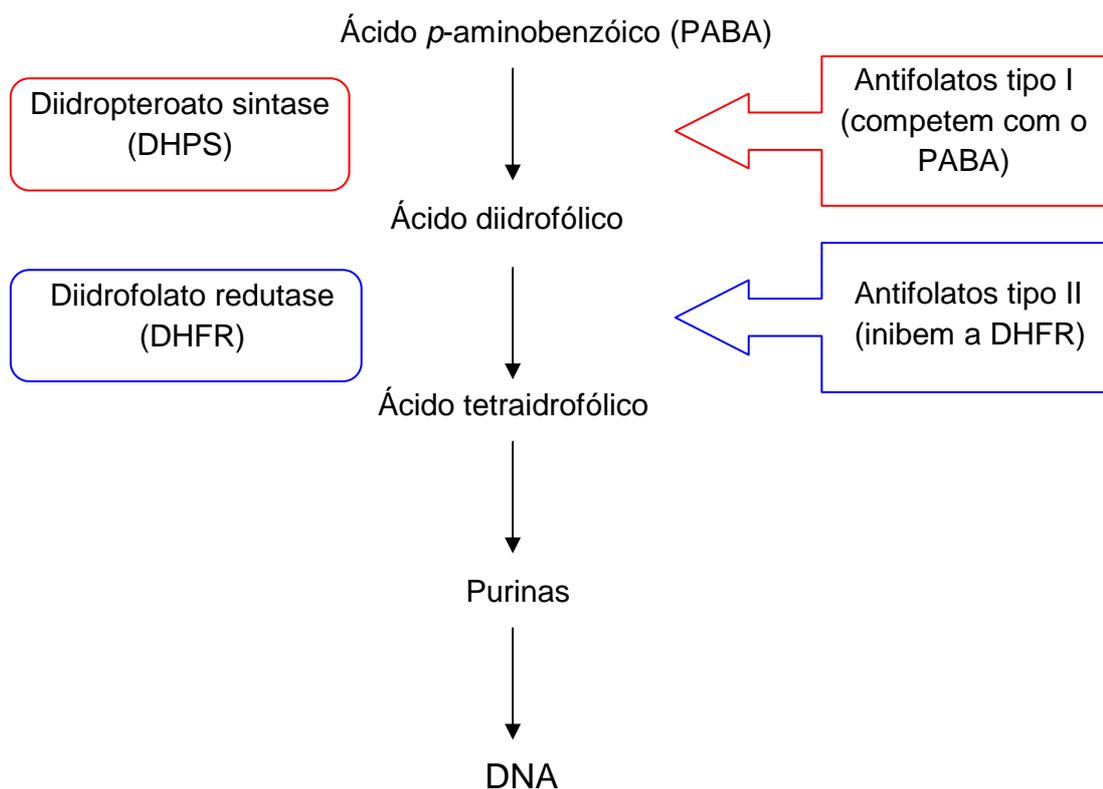


FIG 1.3 Esquema com o sítio de atuação dos antifolatos tipo I e II.

Os antifolatos tipo I incluem compostos que competem com o ácido *para*-amino benzóico (PABA) e interrompe a formação do ácido diidrofólico, necessário para a síntese de ácidos nucléicos, através da inibição da enzima diidropteroato sintase (DHPS). Dentro desta classe se encontram a dapsona (2), sulfadiazina (3), sulfaleno (4) e sulfadoxina (5) (FIG 1.4). A dapsona (2) é a mais conhecida entre as sulfonas, porém sua toxicidade tem diminuído a utilização deste antimalárico. Os compostos desta classe apresentam fácil absorção, porém difícil excreção no organismo (FIGUEROA-VILLAR, *et al.*, 2004; FRANCA, *et al.*, 2008).

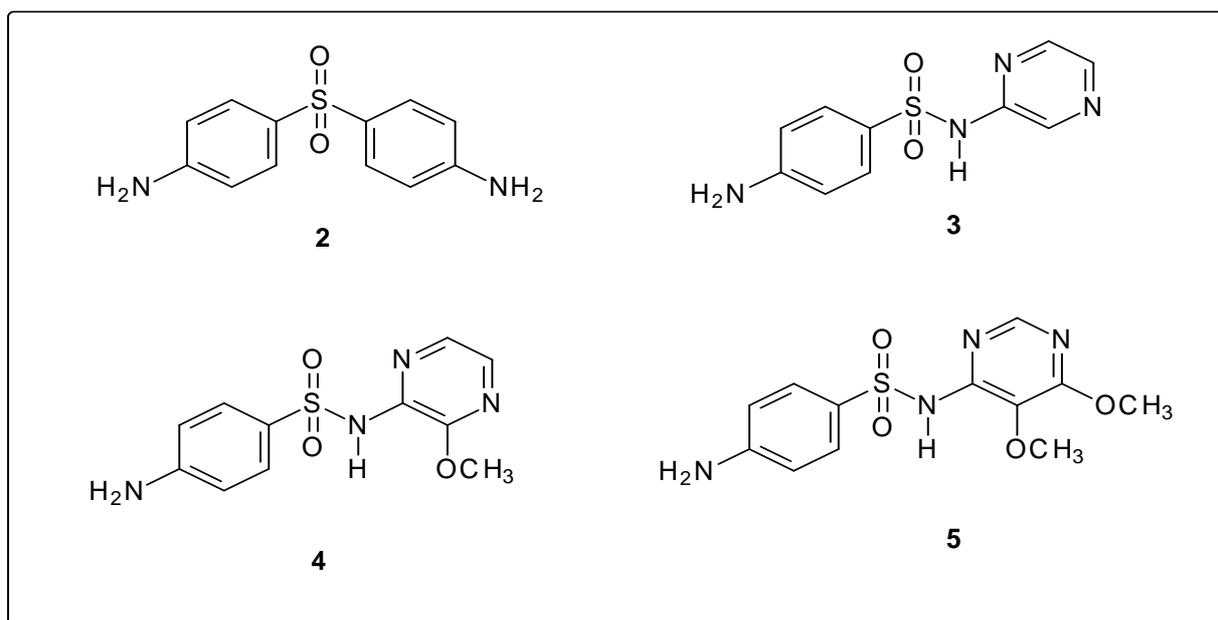


FIG 1.4 Estruturas de Antifolatos tipo I

O segundo grupo são os antifolatos tipo II (FIG 1.5) que atuam como antagonistas do folato e ligam-se preferencial e seletivamente à enzima diidrofolato redutase-timidilato sintase (DHFR-TS) do parasita. Esta inibição interfere na habilidade do *Plasmodium* em converter o ácido diidrofólico em ácido tetraidrofólico, cofator importante na síntese de ácidos nucléicos e aminoácidos. Dentro da classe dos antifolatos tipo II os mais utilizados contra a malária são: trimetropina (6), pirimetamina (7), proguanil (8) e cicloguanil (9). O proguanil (8) é um pró-fármaco que é metabolicamente ciclizado a cicloguanil (9). Este composto é pouco tóxico e é útil como agente profilático, destruindo parasitas durante a passagem para a corrente sanguínea antes que invadam as hemácias (FIGUEROA-VILLAR, *et al.*, 2004; FRANCA, *et al.*, 2008).

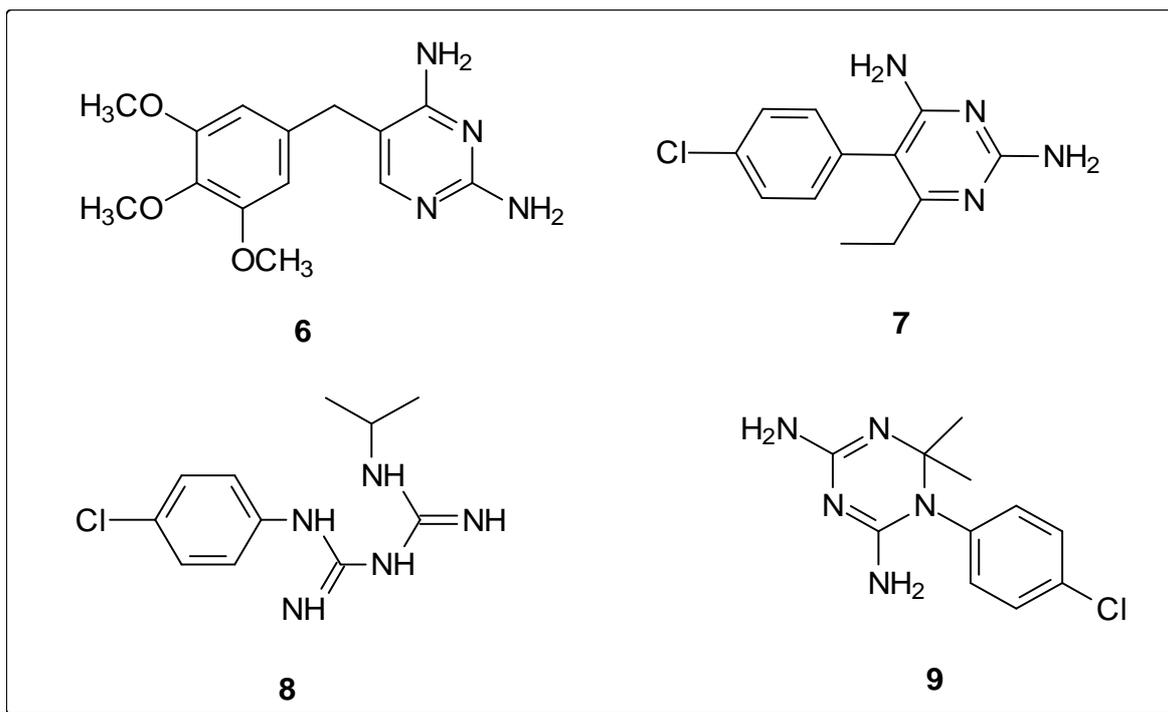


FIG 1.5 Estruturas de Antifolatos tipo II

A inibição da DHFR (ou qualquer outra enzima do ciclo), em células de multiplicação acelerada (microrganismos ou tumores) ou células normais, leva a deficiência do FH_4 e conseqüentemente, à morte celular (SANTOS-FILHO, *et. al.*, 2001). A inibição da DHFR tem sido sugerida para o tratamento de doenças parasitárias como, doença de Chagas (GILBERT, 2002), pneumonia, toxoplasmose, HIV e principalmente para a malária (SANTOS-FILHO, *et. al.*, 2001). A DHFR participa na biosíntese do timidilato (TMP), matéria prima indispensável para a síntese do DNA. Neste processo o ácido 5,6,7,8-tetraidrofólico FH_4 é convertido no cofator 5,10-metileno-tetraidrofolato pela enzima serina-hidróxi-metileno-transferase (SHT). Este cofator é utilizado por outra enzima, a timidilato-sintase, na conversão de desóxi-uridilato (dUMP) a desóxi-timidilato (dTMP), como mostrado na FIG 1.6. O co-produto da biossíntese do timidilato é o FH_2 , cofator utilizado pela DHFR para a produção do FH_4 . Este processo metabólico é a única fonte de um novo timidilato, essencial na síntese de DNA (MACREADIE, *et al.*, 2000; SANTOS-FILHO, *et al.*, 2001).

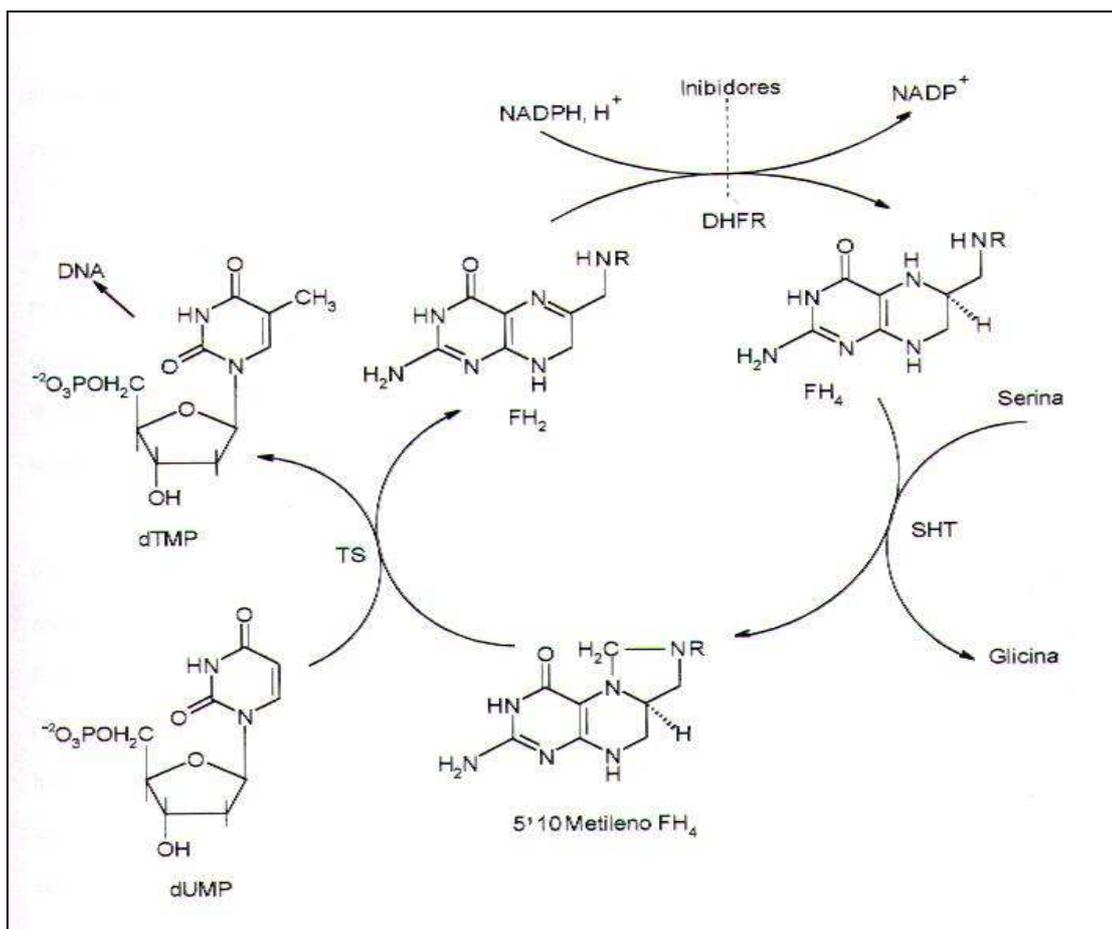


FIG 1.6 Participação da DHFR na biossíntese de timidilato (dTMS)

O aparecimento e a propagação de parasitas resistentes à maior parte dos antimaláricos disponíveis tem-se revelado como o principal obstáculo a uma eficiente contenção da malária (CRAVO & ROSÁRIO, 2002). Além disso, as medidas sanitárias no combate aos mosquitos do gênero *Anopheles*, vetores responsáveis pela transmissão dos plasmódios, não são eficazes, pois há um constante aumento no número de áreas desmatadas e intolerância do mosquito à inseticidas (WHO, 2002). Isso impulsionou nas últimas décadas o interesse na pesquisa de novos antimaláricos mais eficientes.

O desenvolvimento de novos antifolatos tendo como base estudos por modelagem molecular vem sendo executados pelo nosso grupo de pesquisa (SANTOS-FILHO, 2001; DELFINO, 2002; MEDEIROS, 2002; FRANÇA, 2004; SILVA, 2007) sendo a motivação deste trabalho. Nesses estudos por modelagem molecular foram sugeridas modificações do sistema 2,4-diaminopirimidina, que é o

fragmento molecular fundamental para a interação dos ligantes com o sítio ativo das enzimas do ciclo do ácido fólico, para que estes novos compostos possam atuar como inibidores da DHFR.

1.3 SÍNTESE DAS 2,4-DIAMINOPIRIMIDINAS

Um dos mais importantes grupos de compostos heterocíclicos são as pirimidinas, pois são componentes de produtos de ocorrência natural presentes em um grande número de processos biológicos (BROWN, 1994).

De acordo com Taylor e McKillop (1970), a grande maioria dos compostos heterocíclicos como as pirimidinas, podem ser obtidos através de reações de condensação com malononitrila ou seus derivados. Em muitos casos, a síntese de pirimidinas é baseada na combinação de reagentes com esqueletos contendo N-C-N com aqueles contendo C-C-C (GILCHRIST, 1992).

No final da década de 40, verificou-se que várias 2,4-diaminopirimidinas, interferiam na utilização do ácido fólico em lactobacilos, inibindo a DHFR, o que levou a estudos intensos desses grupos como potenciais agentes antimalariais (PINTO, 1991; DOEGER, 1982).

Os compostos derivados da 2,4-diaminopirimidina são capazes de atuar em todo o ciclo da malária, podendo ser usado tanto terapêuticamente, quanto de maneira profilática e em doses controladas apresentam poucos efeitos colaterais. Tais compostos apresentam uma alta seletividade sobre a enzima DHFR do parasita que é estruturalmente diferente da humana e cerca de 2000 vezes mais sensível ao fármaco quando comparado a mesma enzima do hospedeiro, isto diminui a toxicidade desses compostos em humanos (DELFINO, *et. al.*, 2002; GONÇALVES, 2003).

Tendo em vista o potencial biológico das 2,4-diaminopirimidinas surgiu o interesse em nosso grupo de pesquisa em sintetizar novos derivados desta classe de compostos.

Em 1996, foi desenvolvida neste Instituto pelo nosso grupo de pesquisa, uma rota sintética para 2,4-diaminopirimidinas ilustrada na FIG 1.7. A rota sintética elaborada para a síntese das 5-benzil-2,4-diamino-6-cloro-pirimidinas (**10**) consiste

em uma série de quatro etapas. A primeira etapa envolve uma condensação do tipo Knoevenagel entre um aldeído aromático e o ácido barbitúrico. Os barbiturilidenos formados, por sua vez, podem ser reduzidos por boroidreto de sódio (NaBH_4) e etanol sob refluxo. O produto reduzido é, então, convertido nas tricloropirimidinas pela reação de cloração com cloreto de fosforila (POCl_3) catalisada pela base *N,N*-dimetil-anilina. As tricloropirimidinas reagem com NH_4OH sob pressão, para produzir as 5-benzil-2,4-diamino-6-cloro-pirimidinas (**10**) (MONTEIRO, 1996).

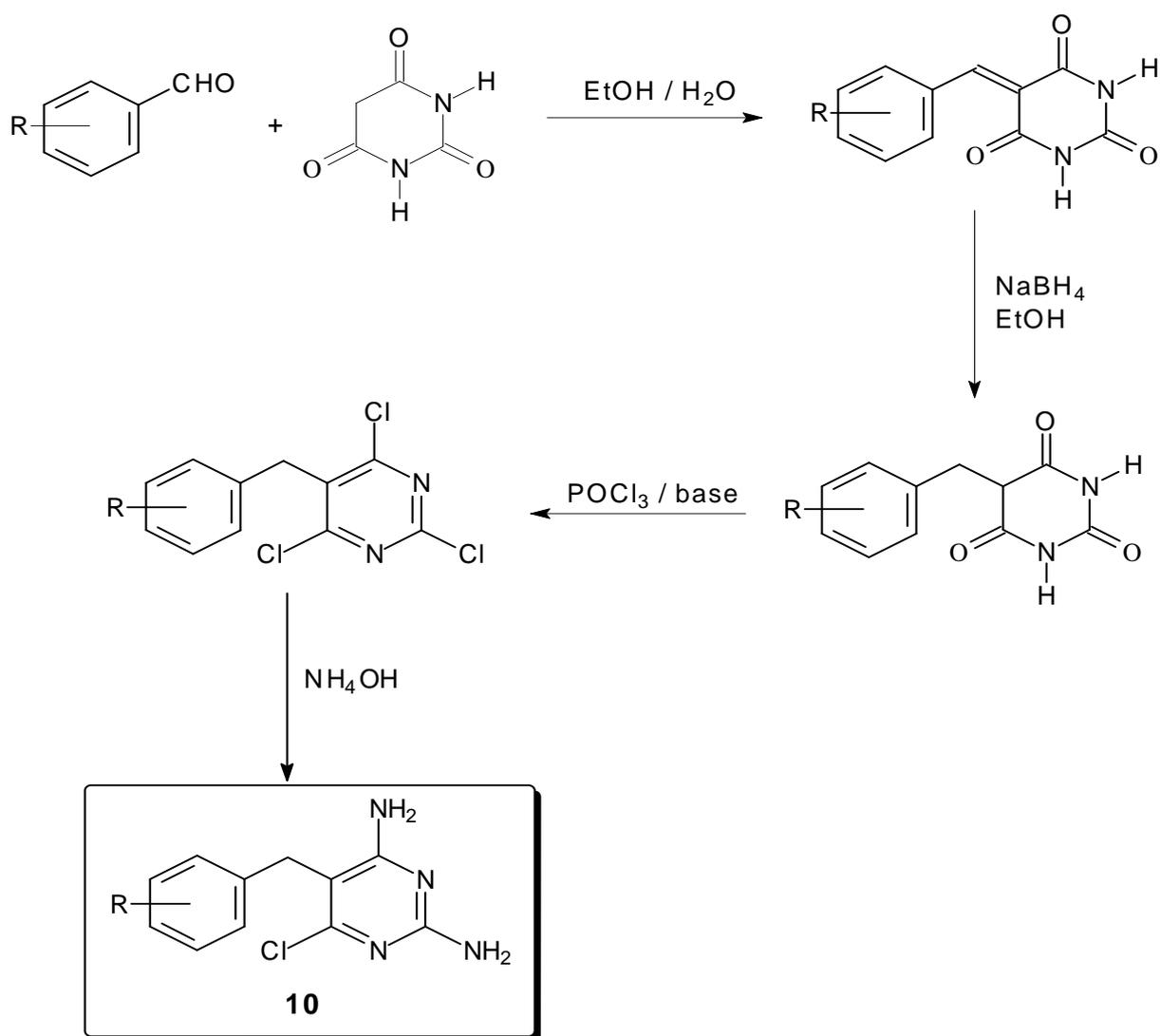


FIG 1.7 Rota sintética para as 5-benzil-2,4-diamino-6-cloro-pirimidinas (**10**) (MONTEIRO, 1996).

Outra metodologia proposta pelo nosso grupo de pesquisa (GONÇALVES, 2003), consiste na condensação entre aldeídos aromáticos com malononitrila, obtendo as benzilidenomalononitrilas. A segunda etapa consiste na redução da dupla ligação α,β as nitrilas por um azeótropo constituído de trietilamina e ácido fórmico (TEAF). O produto reduzido é ciclizado com guanidina obtendo as 5-benzil-2,4,6-triaminopirimidinas (**11**), conforme mostrado na FIG 1.8. A reação apresentou um rendimento global variando de 21 à 31%.

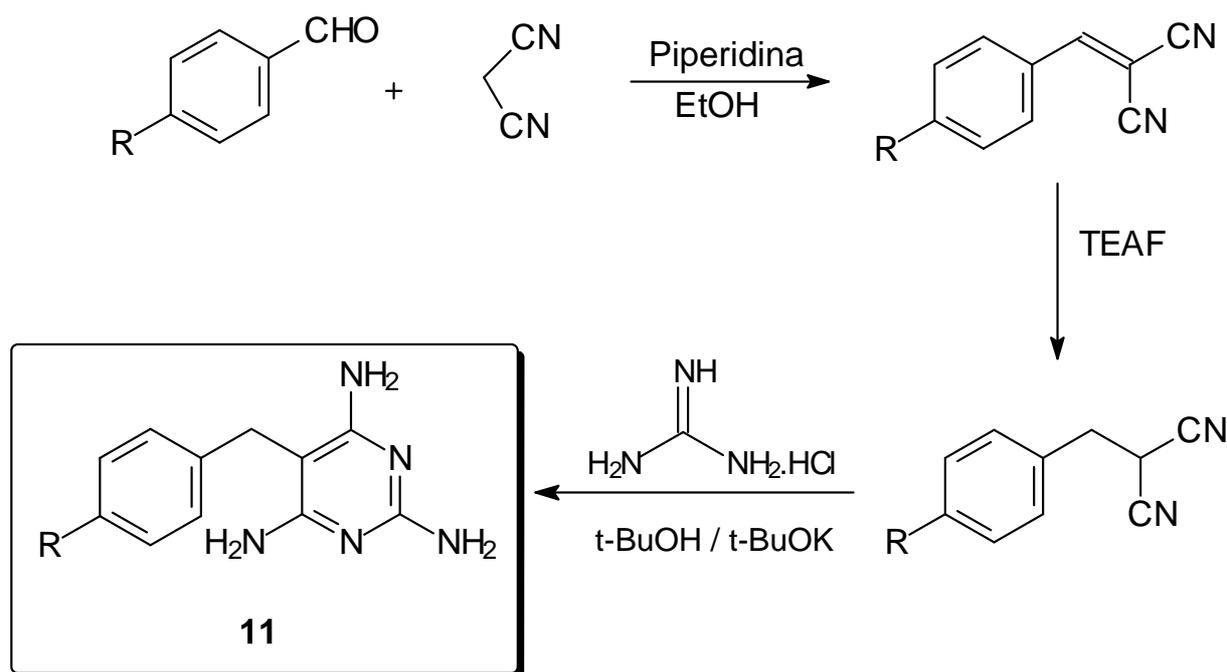


FIG 1.8 Síntese das 5-benzil-2,4,6-triaminopirimidinas (**11**)
(GONÇALVES, 2003).

No mesmo ano, em nosso grupo de pesquisa foi desenvolvida por OLIVEIRA uma nova metodologia para a síntese das 2,4-diamino-benzopirano[2,3-d]pirimidinas (**12**). A primeira etapa consiste na obtenção de arilbarbiturilidenos através da condensação entre aldeídos aromáticos e ácido barbitúrico. Na etapa seguinte foi feita a ciclização dos arilbarbiturilidenos, utilizando aquecimento convencional, obtendo as oxadezaflavinas. A terceira etapa envolve a redução das oxadezaflavinas com NaBH₄, seguido de uma etapa de cloração utilizando POCl₃.

Na última etapa os compostos clorados sofrem aminólise obtendo as 2,4-diaminobenzopirano[2,3-d]pirimidinas (**12**) conforme ilustrada na FIG 1.9 (OLIVEIRA, 2003).

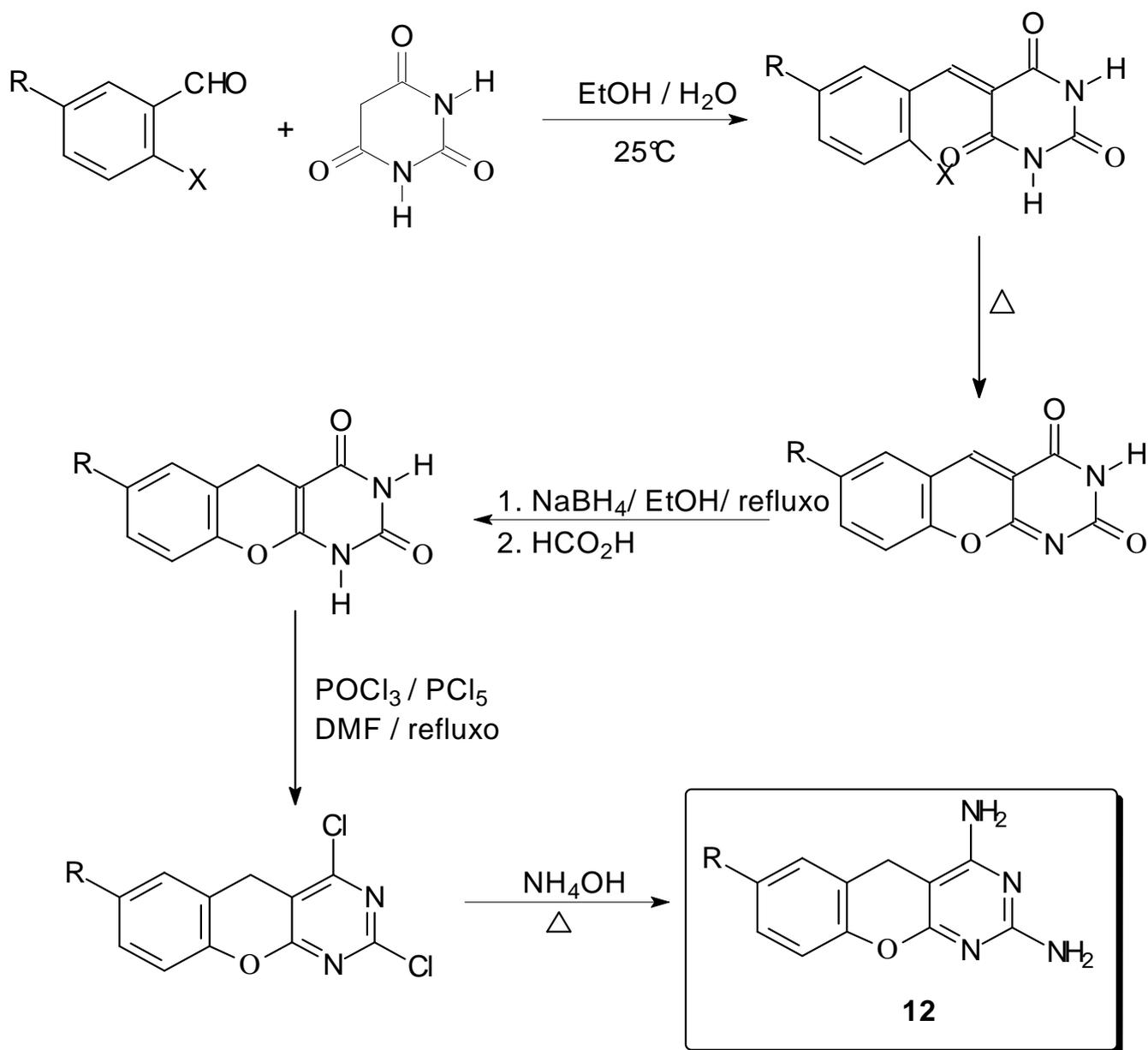


FIG 1.9 Rota sintética para obtenção das 2,4-diaminobenzopirano[2,3-d]pirimidinas (**12**) (OLIVEIRA, 2003).

Em 2004, outro trabalho também desenvolvido em nosso grupo de pesquisa, envolve a obtenção das 5-cinamil-2,4,6-triaminopirimidina (**13**), conforme demonstrada na FIG 1.10. A primeira etapa consiste na condensação entre acrilaldeídos aromáticos com malononitrila obtendo as benzilalidenomalononitrilas. A segunda etapa envolve a redução da dupla ligação α,β às nitrilas por uma redução

seletiva com boroidreto de sódio (NaBH_4) em acetato de etila. O produto reduzido é então ciclizado com cloridrato de guanidina obtendo as 5-cinamil-2,4,6-triaminopirimidina (**13**). A rota sintética apresentou rendimento global variando de 13 à 35% (CERQUEIRA, 2004).

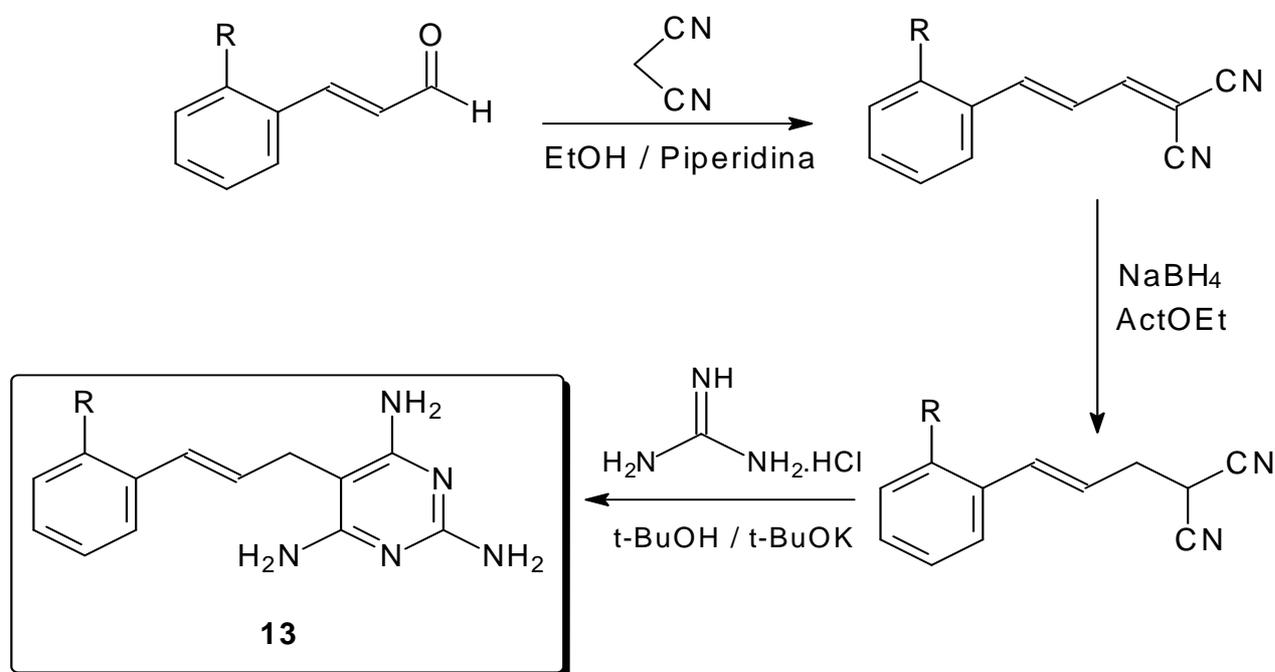


FIG 1.10 Síntese das 5-cinamil-2,4,6-triaminopirimidinas (**13**) (CERQUEIRA, 2004).

Em 2008, LIMA desenvolveu uma nova metodologia que envolve duas etapas para a síntese das 2,4-diamino-5-cianopirimidinas (**14**), conforme ilustrada na FIG 1.11. A primeira etapa consiste na condensação entre um aldeído aromático e a malononitrila. Na etapa seguinte ocorre a ciclização do respectivo arilidenomalononitrila com guanidina na presença de metóxido de sódio em metanol, obtendo as 2,4-diamino-5-cianopirimidinas (**14**). Os produtos foram obtidos com rendimento global variando de 19% à 26% (LIMA, 2008).

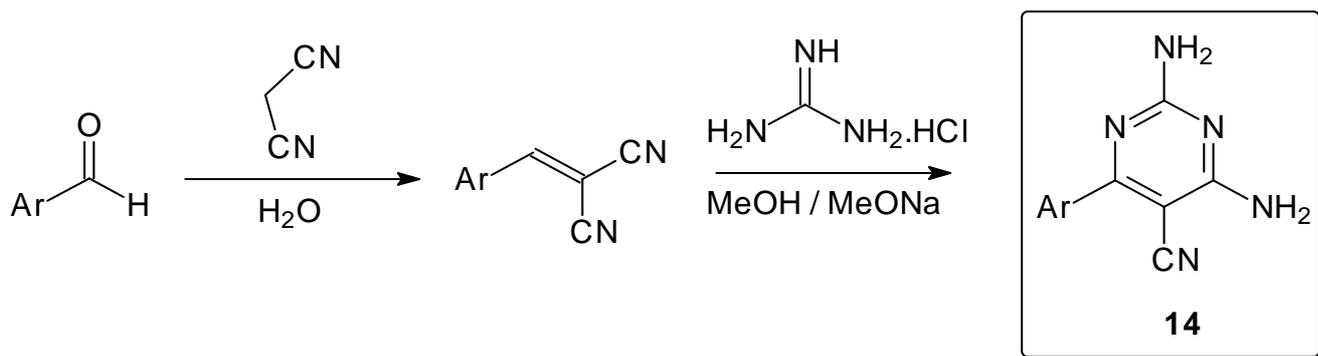


FIG 1.11 Síntese para a obtenção das 2,4-diamino-5-cianopirimidinas (**14**) (LIMA, 2008).

1.4 SÍNTESE DAS 2,4-DIAMINOPIRIMIDINAS-5-CARBOXIALDEÍDO.

Na literatura pesquisada foram encontradas poucas referências de metodologias para a obtenção das 2,4-diaminopirimidina-5-carboxialdeído. A maioria dessas metodologias envolve reações utilizando cloridrato de guanidina e etóximetenomalononitrila para obtenção da 2,4-diamino-5-cianopirimidina e posterior redução obtendo o respectivo aldeído. O que difere nessas reações é a etapa de redução. Na rota sintética desenvolvida por HUBER em 1943 envolve a preparação da 2,4-diamino-5-cianopirimidina através de uma reação da etóximetenomalononitrila com cloridrato de guanidina e na etapa seguinte é utilizado Ni-Al (1:1) e ácido fórmico para a obtenção da 2,4-diaminopirimidina-5-carboxialdeído (**15**) conforme mostrada na FIG 1.12. . O produto foi obtido com um rendimento global de 59% (HUBER, 1943; ROTH, *et al.*, 1983; WYSS, *et al.*, 2003; OTZEN, *et al.*, 2004; DEGANI, *et al.*, 2010).

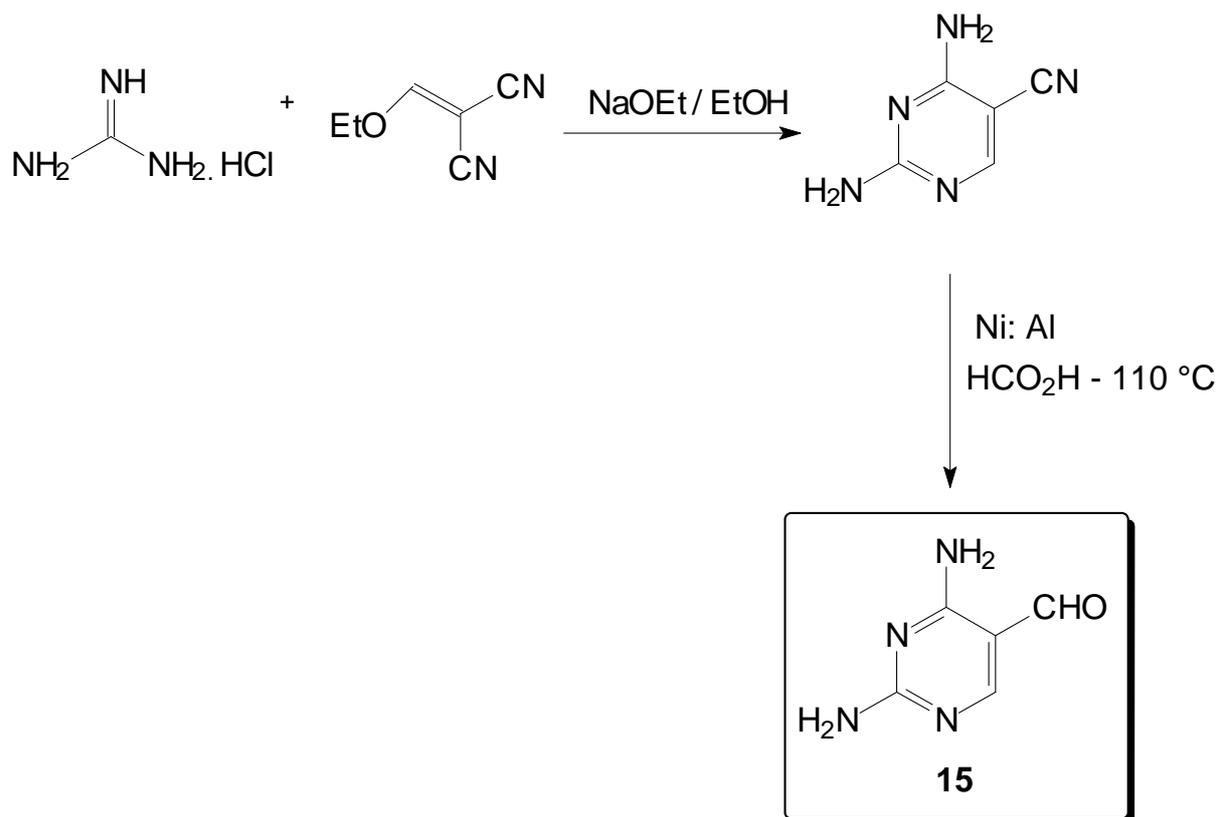


FIG 1.12 Rota sintética para a obtenção das 2,4-diaminopirimidinas-5-carboxialdeído (**15**) (HUBER, 1943).

Em 1980, KOMPIS e colaboradores descreveram uma rota sintética para a obtenção da 2,4-diaminopirimidinas-5-carboxialdeído (**15**) conforme a FIG 1.13. Na primeira etapa uma solução de cloridrato de guanidina em NaOEt/EtOH foi tratada com etóximetilenomalononitrila obtendo como produto o composto 2,4-diamino-5-cianopirimidina. A mistura reacional foi aquecida e o intermediário formado imina foi transformado no respectivo aldeído através de uma reação com $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$ e HCl . (KOMPIS, *et al.*, 1980).

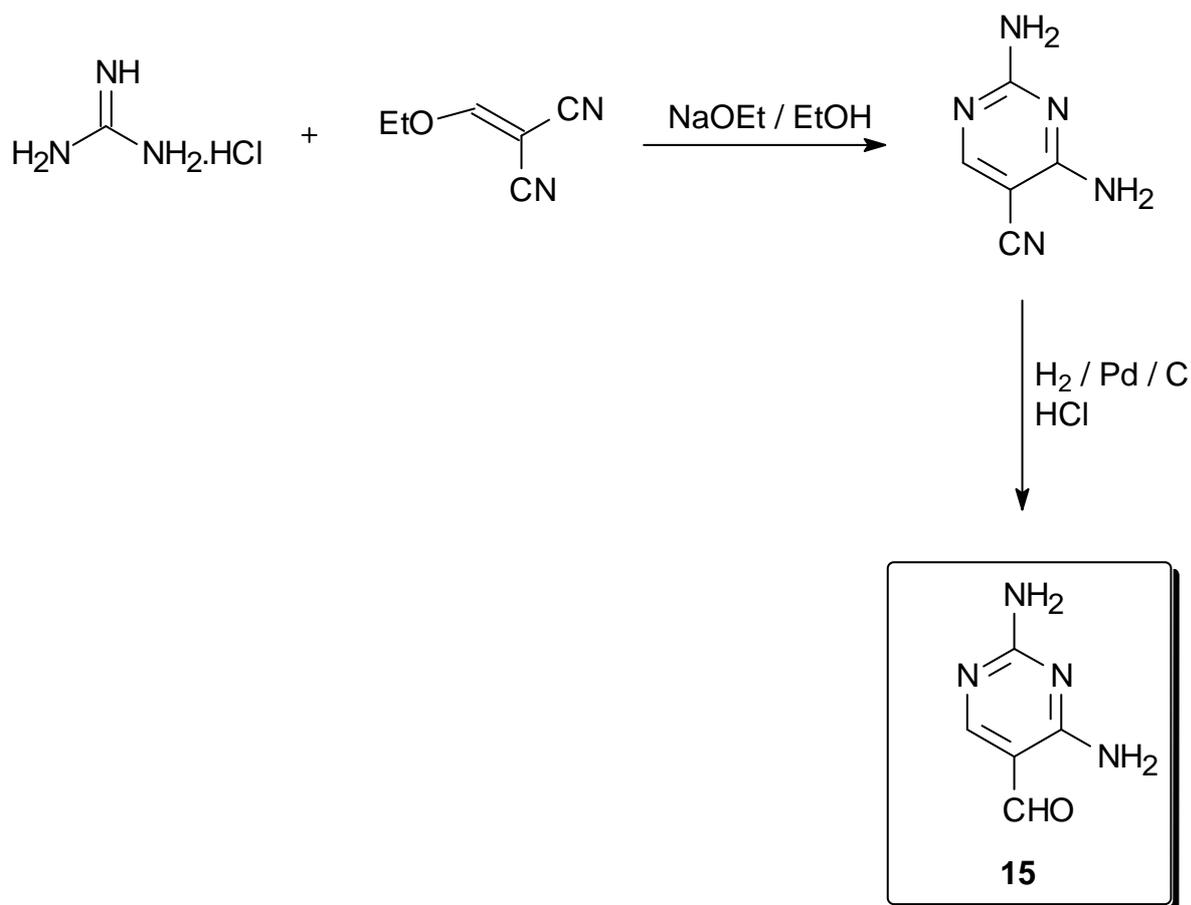


FIG 1.13 Síntese da 2,4-diaminopirimidina-5-carboxialdeído (**15**)
(KOMPIS, *et al.*, 1980)

Diante dessas considerações, nosso interesse tem se voltado para a obtenção de novos compostos 2,4-diaminopirimidínicos, resultantes da síntese e de modificações estruturais do anel pirimidínico, com a finalidade de obter moléculas inéditas como potenciais antimalariais, sendo o atual trabalho centrado no desenvolvimento de uma nova rota sintética para a preparação de 2,4-diaminopirimidina-5-carboxialdeídos substituídos na posição 6 por diversos grupos, sendo estes compostos possíveis intermediários para a síntese de novos potenciais antimaláricos ou compostos com atividade bactericida ou anticâncer.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

O objetivo deste trabalho foi desenvolver uma nova rota sintética para derivados da 2,4-diaminopirimidina-5-carboxialdeído, como intermediário para a síntese de novos heterocíclicos como potenciais antimalaricais.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Desenvolver uma metodologia para a síntese de 2,4-diaminopirimidina-5-carboxialdeído substituído na posição 6 a partir de compostos α -cianocarbonílicos.
2. Caracterizar todos os intermediários e produtos utilizando métodos espectroscópicos, tais como, infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN de ^1H e ^{13}C), espectrometria de massas (EM) e análise elementar (CHNS).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS

Os equipamentos utilizados na síntese da 2,4-diaminopirimidina-5-carboxialdeído e seu derivado estão descritos na TAB 3.1.

TAB 3.1 Equipamentos utilizados na síntese da 2,4-diaminopirimidina-5-carboxialdeído e derivado

Equipamento	Modelo	Marca
Aparelho de Análise Elementar CHN	2400 Serie II	Perkin-Elmer
Aparelho de ponto de fusão	PF 100	Gehaka
Balança analítica	ASF11	Marter
Banho Maria	550	Fisatom
Bomba de vácuo	W56	Weg
Espectrômetro de massas	QP-2010 Plus	Shimadzu
Espectrômetro de infravermelho	Prestige 21	Shimadzu
Evaporador Rotatório	802	Fisatom
Placa de aquecimento e agitação magnética	752A	Fisatom
Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear	Unity 300	Varian

Os solventes e reagentes utilizados neste trabalho tiveram o grau de pureza determinados pelo seu fabricante e estão relacionados na TAB 3.2. Os solventes e reagentes foram usados como adquiridos.

TAB 3.2 Relação de solventes e reagentes utilizados na síntese da 2,4-diaminopirimidina-5-carboxialdeído e seu derivado

Solventes / Reagentes	Fabricante	Grau de pureza
Acetato de etila	VETEC	PA
Ácido acético	VETEC	PA
Ácido barbitúrico	Acrós Organics	99%
Ácido clorídrico	VETEC	PA
Álcool etílico	VETEC	95%
Álcool metílico	VETEC	PA
Bicarbonato de sódio	Merck	99,5%
Boroidreto de sódio	Sigma-Aldrich	98,5%
Carbonato de potássio	VETEC	-
α -cianoacetato de metila	Aldrich	99%
α -ciano- <i>p</i> -cloroacetofenona	Aldrich	97 %
Cloridrato de guanidina	VETEC	99%
Clorofórmio	VETEC	PA
Clorofórmio- <i>d</i>	Merck	99,8%
1,3-dibromopropano	Merck	98 %
Diclorometano	VETEC	PA
<i>N,N</i> -Dimetilformamida	Merck	99,5%
Dimetilsulfóxido- <i>d</i> ₆	Cambridge Isotope	99,9%
Hexano	VETEC	PA
Lítio metálico	-	-
Magnésio metálico	-	-
Sílica gel 230-400 mesh	VETEC	100%
Sulfato de sódio anidro	VETEC	PA
Tetraidrofurano	VETEC	PA
<i>tert</i> -butanol anidro	Sigma Aldrich	99,5 %
<i>tert</i> -butóxido de potássio	Acrós Organics	98%

Alguns solventes foram previamente destilados e secos de acordo com os procedimentos descritos na literatura, conforme demonstrado na TAB 3.3.

TAB 3.3 Métodos de secagem dos solventes utilizados neste trabalho

Solventes	Métodos de secagem
Tetraidrofurano	O tetraidrofurano foi seco com sódio metálico, usando benzofenona como indicador, em refluxo por 6h até a coloração azul escuro, em seguida o solvente foi destilado e utilizado imediatamente na reação (ARMAREGO, 2003).
Metanol	O metanol foi seco com óxido de cálcio (CaO) em refluxo por 24h, em seguida o solvente foi destilado e utilizado imediatamente na reação (ARMAREGO, 2003).

3.2 MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS

As etapas da rota sintética para a obtenção da 2,4-diaminopirimidina-5-carboxialdeído e derivado foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD). A CCD foi realizada em cromatofolha de sílica gel 60 F₂₅₄ com espessura de 0,2 mm de camada em alumínio da marca Merck.

A separação dos compostos foi realizada por cromatografia em coluna utilizando sílica gel de 40-63 µm (230 - 400 mesh) da marca Vetec como fase estacionária e como fase móvel uma mistura de hexano e acetato de etila adequada.

3.3 MÉTODOS DE ANÁLISE E CARATERIZAÇÃO

Os compostos sintetizados foram caracterizados por ponto de fusão, infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN de ^1H e ^{13}C), espectrometria de massas (EM) e análise elementar (CHNS).

Os pontos de fusão foram determinados utilizando um equipamento da Gehaka com um termômetro não calibrado.

Os espectros de infravermelho foram obtidos de um espectrômetro Prestige 21, marca Shimadzu, utilizando pastilhas de brometo de potássio anidro (KBr). Os valores para as absorções estão expressos em número de onda, utilizando-se como unidade o centímetro inverso (cm^{-1}).

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro Varian, modelo Unity-300, utilizando-se tubos de 5 mm, tetrametilsilano (TMS) como referência interna, clorofórmio (CDCl_3) e dimetilsulfóxido ($\text{DMSO}-d_6$) deuterados como solventes. Os valores de deslocamento químico (δ) são referidos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

Os espectros de massas foram obtidos em um espectrômetro GCMS- QP2010 Plus, marca Shimadzu.

A análise elementar foi realizada no equipamento CHN 2400 Serie II, marca Perkin-Elmer.

As análises espectroscópicas de IV, RMN de ^1H e ^{13}C e EM foram realizadas no Instituto Militar de Engenharia (IME). As análises de CHNS foram realizadas no Laboratório de Caracterização de Petróleo, Derivados e Biocombustíveis (LCPB), do Departamento de Química da PUC-Rio.

3.4 METODOLOGIA SINTÉTICA

3.4.1 PREPARAÇÃO DA 2-CIANO-2-(1,3-DITIAN-2-ILIDENO)-*P*-CLORO ACETOFENONA (17).

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados 1,80 g (10 mmol) de α -ciano-*p*-cloroacetofenona (**16**), 4,14 g de K_2CO_3 dissolvidos em 20 mL de DMF. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 30 min à temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado 0,90 mL (15 mmol) de dissulfeto de carbono em banho de gelo sob agitação. Após 30 min, foram adicionados lentamente 1,22 mL (12 mmol) de 1,3-dibromopropano à temperatura ambiente. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente. Após 24h, foram adicionadas 20 mL de água destilada gelada e deixada sob agitação por mais 20 min. Ao final da reação, o produto foi extraído com diclorometano (3x 25 mL) e a fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada à vácuo. O produto bruto foi purificado por recristalização com água destilada, obtendo o produto puro como um sólido amarelo (MELLOR, *et al.*, 1997). Os dados referentes à caracterização do composto **17** (FIG 3.1) estão na TAB 3.4.

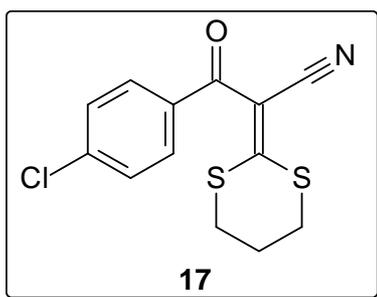


FIG 3.1 Estrutura do composto 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)-*p*-cloroacetofenona (**17**)

TAB 3.4 Dados do composto **17** : rendimento, ponto de fusão (pf), infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN 1H) e carbono (RMN ^{13}C) .

Rendimento (%)	85
Pf (°C)	158-160
IV (KBr, cm^{-1})	2200, 1612, 1587, 1562, 1083, 678.
RMN 1H ($CDCl_3$, ppm)	7,84 (2H, d, $J= 8,5$ Hz); 7,43 (2H, d, $J= 8,5$ Hz); 3,17 (2H, t, $J= 7,2$ Hz); 3,01 (2H, t, $J= 6,6$ Hz); 2,38 (2H, quinteto, $J= 6,9$ Hz).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, ppm)	185,2; 185,0; 139,0; 135,4; 130,4; 128,7; 117,3; 104,0; 30,2; 23,7.

3.4.2 TENTATIVA DE REDUÇÃO DA 2-CIANO-2-(1,3-DITIAN-2-ILIDENO)-*P*-CLOROACETOFENONA (17) COM ZINCO E ÁCIDO ACÉTICO.

Em um balão de 100 mL foram adicionados 0,59 g (2 mmol) de 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)-*p*-cloroacetofenona (17), 15 mL de ácido acético e 0,65 g (10 mmol) de zinco em pó. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 48 h. Após o término da reação, a solução foi filtrada em celite. O filtrado foi rotaevaporado e o produto foi dissolvido em água destilada (20 mL). A solução aquosa foi extraída com diclorometano (3x 15 mL), seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada à vácuo (MELLOR, *et al.*, 1997). Esta reação foi realizada 15 vezes modificando parâmetros de temperatura, tempo de reação e quantidade de zinco, porém sempre fornecendo a matéria prima, sem modificações.

3.4.3 TENTATIVA DE REDUÇÃO DA 2-CIANO-2-(1,3-DITIAN-2-ILIDENO)-*P*-CLOROACETOFENONA (17) COM MAGNÉSIO E METANOL.

Em um balão volumétrico de 100 mL foram adicionados uma solução de 0,59 g (2 mmol) de 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)-*p*-cloroacetofenona (17) em 10 mL de metanol seco e 0,17 g (7 mmol) de magnésio metálico à temperatura de 5 °C, sob agitação. Depois de 24 h, foi adicionada uma solução aquosa de ácido clorídrico 1M (10 mL). A solução ficou sob agitação por mais 30 min. Após o término da reação, a solução foi extraída com diclorometano (3X 15 mL) e o extrato com diclorometano foi lavado com salmoura (15 mL) e depois com água destilada (15 mL). A solução foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada à vácuo (COREY, 1975; MELLOR, *et al.*, 1997). Esta reação foi realizada 4 vezes, porém sempre fornecendo a matéria prima.

3.4.4 REDUÇÃO DA 2-CIANO-2-(1,3-DITIAN-2-ILIDENO)-*P*-CLORO ACETOFENONA (**17**) COM NaBH_4 .

Em um balão volumétrico de 100 mL foram adicionados 0,30 g (1 mmol) de 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)-*p*-cloroacetofenona (**17**) e 20 mL de álcool etílico 95% e deixou sob agitação à temperatura ambiente por alguns minutos. Em seguida foi adicionado 0,60 g (16 mmol) de NaBH_4 e a mistura reacional deixada sob refluxo por 4 h. Após resfriar a mistura reacional, foi adicionada uma solução de ácido clorídrico 6 M para acidificar o meio reacional deixando o pH=2. A solução foi rotaevaporada e em seguida o produto foi dissolvido em água destilada. Esta solução foi submetida à extração com acetato de etila (3x 15 mL) e o extrato foi seco em sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado à vácuo, fornecendo uma mistura complexa de 4 produtos mais a matéria prima.

3.4.5 REDUÇÃO DA 2-CIANO-2-(1,3-DITIAN-2-ILIDENO)-*P*-CLORO ACETOFENONA (**17**) COM LÍTIO E METANOL.

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados 0,40 g (1,4 mmol) de 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)-*p*-cloroacetofenona (**17**) dissolvidos em 15 mL de THF seco e 0,14 g (20 mmol) de lítio metálico. Depois de 2 h, foram adicionados 15 mL de metanol seco. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 24 h à temperatura ambiente. Após o término da reação, foram adicionados 20 mL de água destilada e realizada a extração com acetato de etila (3x20 mL). A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada à vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (7:3) como eluentes, fornecendo o composto **18** (FIG 3.2) e o *p*-clorobenzoato de metila (**19**). Os dados referentes à caracterização do composto **18** estão na TAB 3.5.

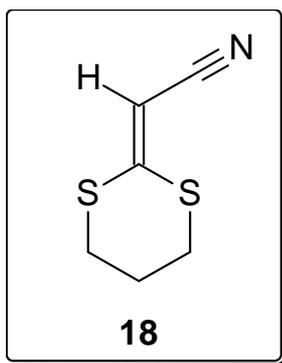


FIG 3.2 Estrutura do composto 2-(1,3-ditian-2-ilideno) acetonitrila (**18**)

TAB 3.5 Dados do composto **18**: rendimento, ponto de fusão (pf), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e carbono (RMN ^{13}C).

Rendimento (%)	30
Pf (°C)	60-63
RMN ^1H (CDCl ₃ , ppm)	5,39 (1H, s); 3,06 (2H, t, $J= 6,9$ Hz); 3,01 (2H, t, $J= 7,5$ Hz); 2,23 (2H, quinteto, $J= 6,8$ Hz)
RMN ^{13}C (CDCl ₃ , ppm)	163,6; 116,1; 90,1; 28,6; 28,5; 22,6

3.4.6 PREPARAÇÃO DO (1,3-DITIAN-2-ILIDENO)-2-CIANOACETATO DE METILA (**21**).

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados 2,64 mL (30 mmol) de α -cianoacetato de metila (**20**), 12,42 g de K₂CO₃ dissolvidos em 60 mL de DMF. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 30 min à temperatura ambiente. Em seguida foram adicionados 2,7 mL (45 mmol) de dissulfeto de carbono em banho de gelo sob agitação. Após 30 min, foram adicionados lentamente 3,66 mL (36 mmol) de 1,3-dibromopropano à temperatura ambiente. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente. Após 24h, foram adicionadas 60 mL de água destilada gelada e deixada sob agitação por mais 20 min. Ao final da reação, a solução foi submetida à extração com diclorometano (3x 30 mL), a fase

orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada à vácuo, obtendo o produto puro como um sólido amarelo (MELLOR, *et al.*, 1997). Os dados referentes à caracterização do composto **21** (FIG 3.3) estão na TAB 3.6.

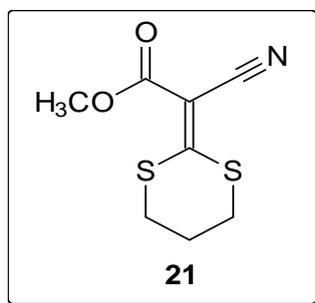


FIG 3.3 Estrutura do composto (1,3-ditian-2-ilideno)-2-cianoacetato de metila (**21**).

TAB 3.6 Dados do composto **21** : rendimento, ponto de fusão (pf), infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) , carbono (RMN ¹³C), CHNS e espectrometria de massas.

Rendimento (%)	94
Pf (°C)	142 -144
IV (KBr, cm ⁻¹)	2202, 1693, 1427, 1276, 574.
RMN ¹ H (CDCl ₃ , ppm)	3,78 (s, 3H); 3,08 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz); 3,00 (2H, t, <i>J</i> = 6,6 Hz); 2,27 (2H, quinteto, <i>J</i> = 6,9 Hz).
RMN ¹³ C (CDCl ₃ , ppm)	181,4; 162,9; 115,5; 97,1; 52,6; 30,0; 29,9; 23,2.
CHNS	C (44,7%); H (4,2%); N (6,5%); S (27,2%) Calc: C (44,6%); H (4,22%); N (6,51%); S (29,8%)
EM	215 (M ⁺), 184, 155, 110, 82, 70, 59, 41, 15.

3.4.7 REDUÇÃO DO (1,3-DITIAN-2-ILIDENO)-2-CIANOACETATO DE METILA (**21**) COM ZINCO E ÁCIDO ACÉTICO.

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados 2,15 g (10 mmol) de (1,3-ditian-2-ilideno)-2-cianoacetato de metila (**21**), 25 mL de ácido acético e 3,92 g (60 mmol) de zinco em pó. A mistura reacional foi mantida sob agitação à

temperatura ambiente. Após 48 h, a mistura foi filtrada em celite. Em seguida foi adicionada uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A solução foi submetida à extração com diclorometano (3x20 mL) e a fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada no rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluentes uma mistura de hexano e acetato de etila (7:3), fornecendo então o produto puro como um sólido branco (MELLOR, *et al.*, 1997). Os dados referentes à caracterização do composto **22** (FIG 3.4) estão na TAB 3.7.

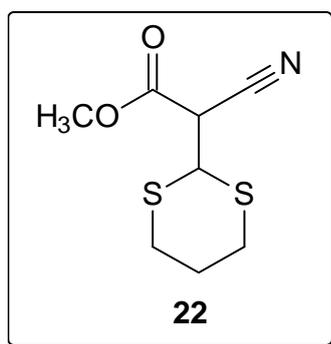


FIG 3.4 Estrutura do composto (1,3-ditian-2-il)-2- cianoacetato de metila (**22**).

TAB 3.7 Dados do composto **22**: rendimento, ponto de fusão (pf), infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) , carbono (RMN ^{13}C) , CHNS e espectrometria de massas.

Rendimento (%)	33
Pf (°C)	110-112
IV (KBr, cm^{-1})	2258; 1745; 1267; 677
RMN ^1H (CDCl_3 , ppm)	4,37 (1H, d, $J=7,3$ Hz); 4,07 (1H, d, $J=7,3$ Hz); 3,86 (3H, s); 3,09 (2H, dt, $J= 5,7$ e 13,5); 2,80 (2H, dt, $J= 5,8$ e 13,5); 2,06 (2H, quinteto, $J= 5,6$ Hz).
RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm)	163,9; 114,5; 53,8; 44,8; 42,1; 27,5; 27,4; 24,3.
CHNS	C (43,8%); H (5,0%); N (6,3%); S (29,3%). Calc.: C (44,2%); H (5,1%); N (6,4%); S (29,5%)
EM	217 (M^+), 170, 138, 121, 119, 85, 75, 59, 41, 27, 15.

3.4.8 CICLIZAÇÃO DO (1,3-DITIAN-2-IL)-2-CIANOACETATO DE METILA (**22**).

Em um balão bitubulado de 50 mL foram adicionados uma suspensão de 1,0 g (10,5 mmol) de cloridrato de guanidina em 3 mL de *t*-BuOH, com uma solução 1 M (2 mL) de *t*-BuOK em THF e em seguida 0,30 g (1,38 mmol) do (1,3-ditian-2-il)-2-cianoacetato de metila (**22**) em 5,4 mL de *t*-BuOH, sob agitação em refluxo por 6 h, sob atmosfera de nitrogênio. Após a mistura resfriada, foram adicionadas 20 mL de água destilada. A solução foi submetida à extração com acetato de etila (3x20 mL) e a fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi rotaevaporado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila (1:1), fornecendo como produto puro um sólido amarelo (MIWA, *et al.*, 1993). Os dados referentes à caracterização do composto **23** (FIG 3.5) estão na TAB 3.8.

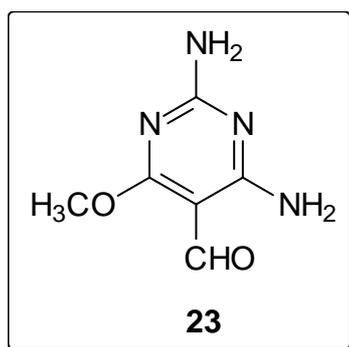


FIG 3.5 Estrutura do composto da 2,4-diamino-6-metoxipirimidina-5-carboxialdeído (**23**)

TAB 3.8 Dados do composto **23** : rendimento, ponto de fusão (pf), infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e carbono (RMN ^{13}C).

Rendimento (%)	51 %
Pf (°C)	216-218
IV (KBr, cm^{-1})	3423; 3121; 1685; 1658; 1589; 1525; 1263.
RMN ^1H (DMSO- d_6 , ppm)	8,42 (1 H, s); 7,38 e 7,24 (2 H, ds); 3,72 (3H, s)
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , ppm)	171,4; 164,9; 163,9; 161,7; 95,6; 51,7

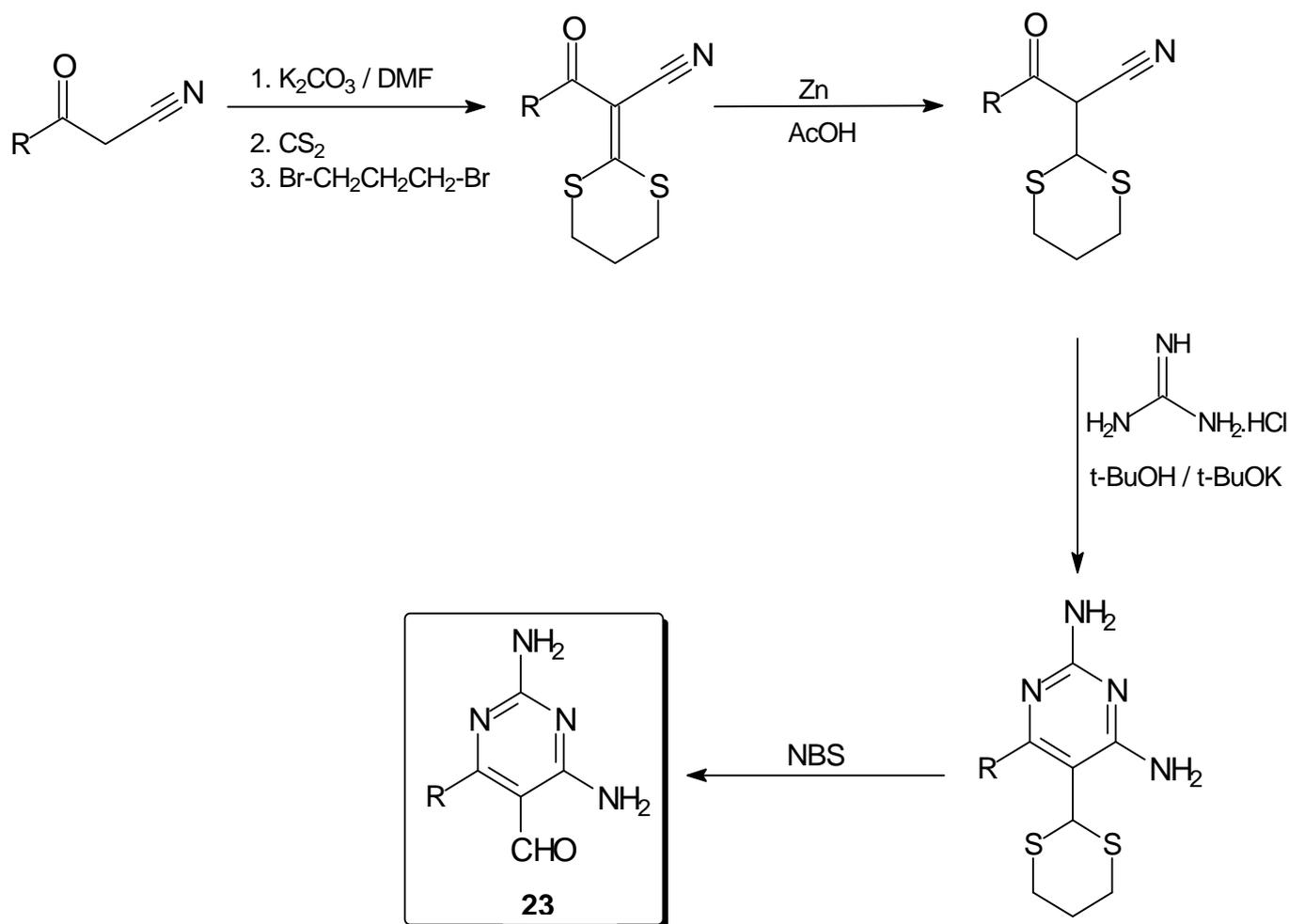
3.5 TÉCNICA DE MODELAGEM MOLECULAR

Os estudos por modelagem molecular foram conduzidos usando o programa Spartan'03. O cálculo das estruturas e as energias relativas dos diversos compostos estudados e dos possíveis intermediários foram calculados usando o método B3LYP e o conjunto base 6-311++G(d, p).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 SÍNTESE DA 2,4-DIAMINOPIRIMIDINA-5-CARBOXIALDEÍDO (**23**)

Para a obtenção da 2,4-diaminopirimidina-5-carboxialdeído (**23**) foi proposta uma metodologia sintética dividida em quatro etapas como mostrada na FIG 4.1. A primeira etapa consiste na preparação de 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)-carbonilas através de uma reação de compostos α -cianocarbonilados com dissulfeto de carbono (CS_2), carbonato de potássio (K_2CO_3) em dimetilformamida (DMF) e uma posterior alquilação com 1,3-dibromopropano (MELLOR, *et al.*, 1997). A etapa seguinte consiste na redução seletiva da ligação C=C do composto 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)-carbonilado com zinco e ácido acético (MELLOR, *et al.*, 1997) fornecendo o composto 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-il)-carbonila. A terceira etapa consiste na reação do composto reduzido com cloridrato de guanidina utilizando THF, *t*-butanol e *t*-butóxido de potássio (MIWA, *et al.*, 1993), levando a formação da 2,4-diaminopirimidina-5-(1,3-ditian-2-il). A última etapa consiste na remoção do grupo 1,3-ditiano utilizando N-bromosuccinamida (NBS) (COREY & ERICKSON, 1971), fornecendo o aldeído desejado (**23**).



R = *p*-cloro fenil e metóxi

FIG 4.1 Rota sintética para a obtenção da 2,4-diaminopirimidina-5-carboxialdeído (23).

Para iniciar a pesquisa foi selecionado a α -ciano-*p*-cloroacetofenona (16), como matéria prima, pois era o composto com a estrutura desejável disponível no laboratório.

4.1.1 PREPARAÇÃO DA 2-CIANO-2-(1,3-DITIAN-2-ILIDENO)-*P*-CLORO ACETOFENONA (17).

A primeira etapa consiste na preparação da 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)-*p*-cloroacetofenona (**17**) através de uma reação de condensação do α -ciano-*p*-cloroacetofenona (**16**) com dissulfeto de carbono usando carbonato de potássio como base e DMF como solvente e uma posterior alquilação com 1,3-dibromopropano conforme mostrada na FIG 4.2 (MELLOR, *et al.*, 1997).

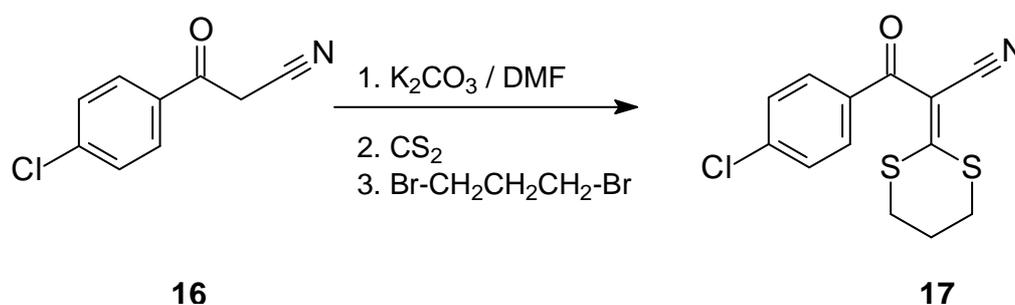


FIG 4.2 Preparação da 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)-*p*-cloroacetofenona (**17**) a partir de α -ciano-*p*-cloroacetofenona (**16**).

Na literatura pesquisada foi encontrado apenas um artigo referente ao composto **17**. RUDORF & AUGUSTIN (1981) prepararam o composto 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)-*p*-cloroacetofenona (**17**) através de uma metodologia similar à utilizada neste trabalho, porém os autores utilizaram hidreto de sódio (NaH) como base, obtendo o produto com 38% de rendimento. No entanto, o mesmo composto que foi sintetizado nesta dissertação foi obtido com 85% de rendimento (mais que o dobro do rendimento encontrado na literatura).

A proposta mecanística para a formação do composto **17** consiste na perda do $H\alpha$ ácido, utilizando uma base moderadamente fraca (K_2CO_3), pois os hidrogênios do metileno ligados a carbonila e nitrila são bastante ácidos. O ânion formado é estabilizado por ressonância, como mostrado na FIG 4.3. Posteriormente, o ânion enolato promove um ataque nucleofílico no carbono do dissulfeto de carbono para a forma ressonante **INT 1b**, levando a formação do **INT 2**. O átomo de enxofre, com a carga negativa do **INT 2** faz um ataque nucleofílico no carbono ligado ao bromo do 1,3-dibromopropano formando o **INT 3**, o qual leva a uma posterior ciclização, possivelmente catalisada pela base, formando o produto final desejado (**17**).

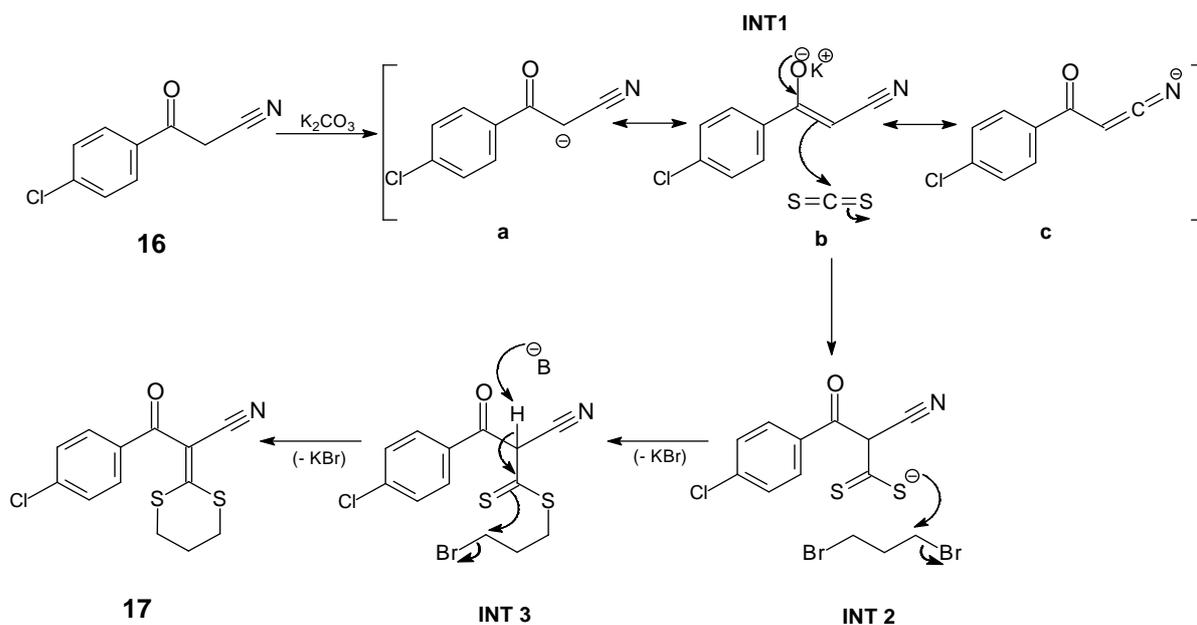


FIG 4.3 Proposta mecanística para a formação da 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)-p-cloroacetofenona (**17**)

Após a purificação do produto da reação por recristalização com água destilada, foi determinado o ponto de fusão de 158-160 °C, que tem um valor semelhante ao reportado na literatura, 159-160 °C, (RUDORF & AUGUSTIN, 1981). O composto teve sua estrutura elucidada através de dados espectroscópicos de IV, RMN de 1H e ^{13}C .

A caracterização do composto **17** foi iniciada com a análise do espectro de IV (FIG 4.4) na qual foi observada a banda em 1612 cm^{-1} associada a vibração de deformação axial do grupo $C=O$ de cetona conjugada. O valor da absorção da banda $C=O$ está abaixo do esperado para uma cetona conjugada, $1685\text{-}1666\text{ cm}^{-1}$, (SILVERSTEIN, *et al.*, 2007), pois nessa estrutura existe um sistema conjugado como mostrado na FIG 4.5.

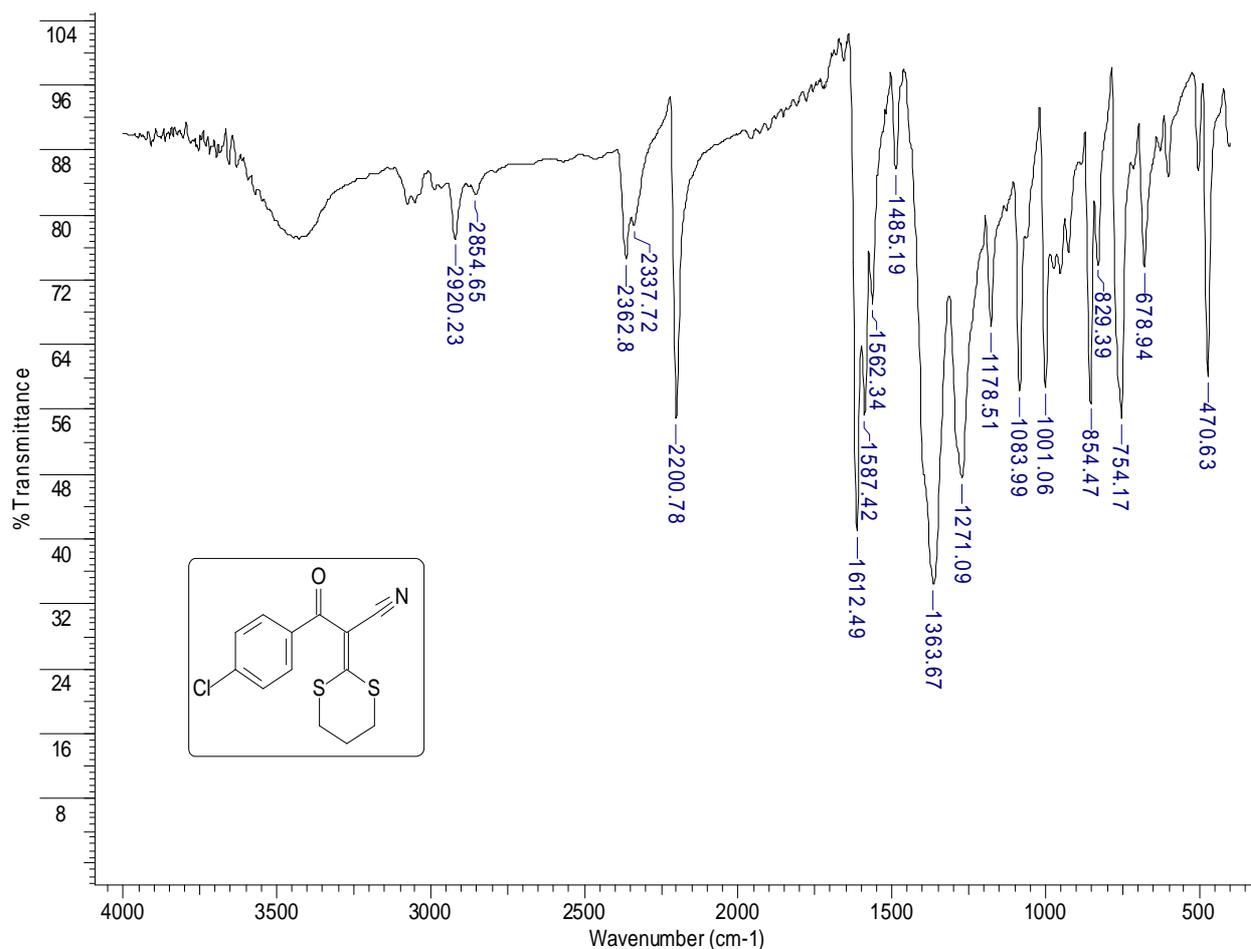


FIG 4.4 Espectro de IV do composto 17

As nitrilas que possuem conjugação apresentam frequência de absorção menores que o valor esperado para nitrilas não conjugadas, 2260-2240 cm⁻¹, (SILVERSTEIN, *et al.*, 2007). No espectro de IV deste produto foi detectada em 2200 cm⁻¹ uma banda de deformação axial de C≡N, que corresponde a um valor ainda mais baixo que o de nitrilas conjugadas, 2240-2222 cm⁻¹, (SILVERSTEIN, *et al.*, 2007). Esta condição parece também estar relacionada com a presença dos dois átomos de enxofre, que aumentam o grau de conjugação (FIG 4.5).

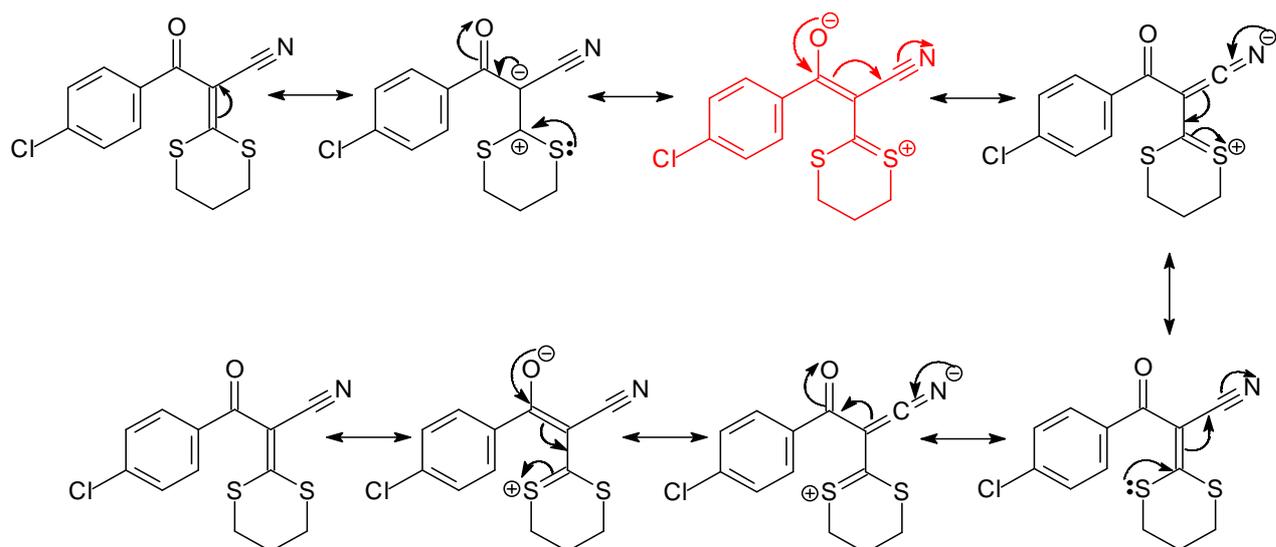


FIG 4.5 Formas de ressonância do composto **17**

As bandas fortes em 1587 e 1562 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento das ligações duplas C=C do anel aromático. Também, foi observada uma banda de pouca intensidade em 678 cm^{-1} relativo a deformação axial da ligação C-S. As principais absorções do espectro de IV do composto **17** estão mostradas na TAB 4.1.

TAB 4.1 Principais absorções de IV do composto **17**

Absorção (cm^{-1})	Características
1612	ν (C=O) de cetona
2200	ν (C \equiv N)
1587 e 1562	ν (C=C) aromático
678	ν (C-S)
1083	ν (C-Cl)

Na caracterização por RMN de ^1H (FIG 4.7), foi evidenciada a formação do anel 1,3-ditiano, na qual foi observado um quinteto em δ 2,38 referente ao CH_2 central do anel (H-3). Os hidrogênios metilênicos ligados aos átomos de enxofre (H-2 e H-4)

apresentaram deslocamentos diferentes, pois estes metilenos estão em ambientes químicos diferentes.

Como não foi possível diferenciar os metilenos ligados aos átomos de enxofre com os respectivos deslocamentos químicos através do espectro de RMN de ^1H (FIG 4.6), foi sugerido um assinalamento baseado nas formas de ressonância do composto. Dentre as formas de ressonância do composto **17** (FIG 4.5), considerando que a estrutura mais favorável é a que apresenta o oxigênio com a carga negativa (estrutura em vermelho na FIG 4.5), pois o átomo comporta melhor a carga (por ser mais eletronegativo), portanto os hidrogênios do metileno ligados ao átomo de enxofre com carga positiva estão mais desblindados. Neste caso sugerimos por ressonância que este CH_2 é o mais desblindado e cujo sinal aparece em δ 3,17 o qual foi atribuído ao H-2 e, conseqüentemente, o outro CH_2 (H-4) aparece em δ 3,01. Evidentemente, ainda baseado nessa análise, estes assinalamentos podem estar trocados.

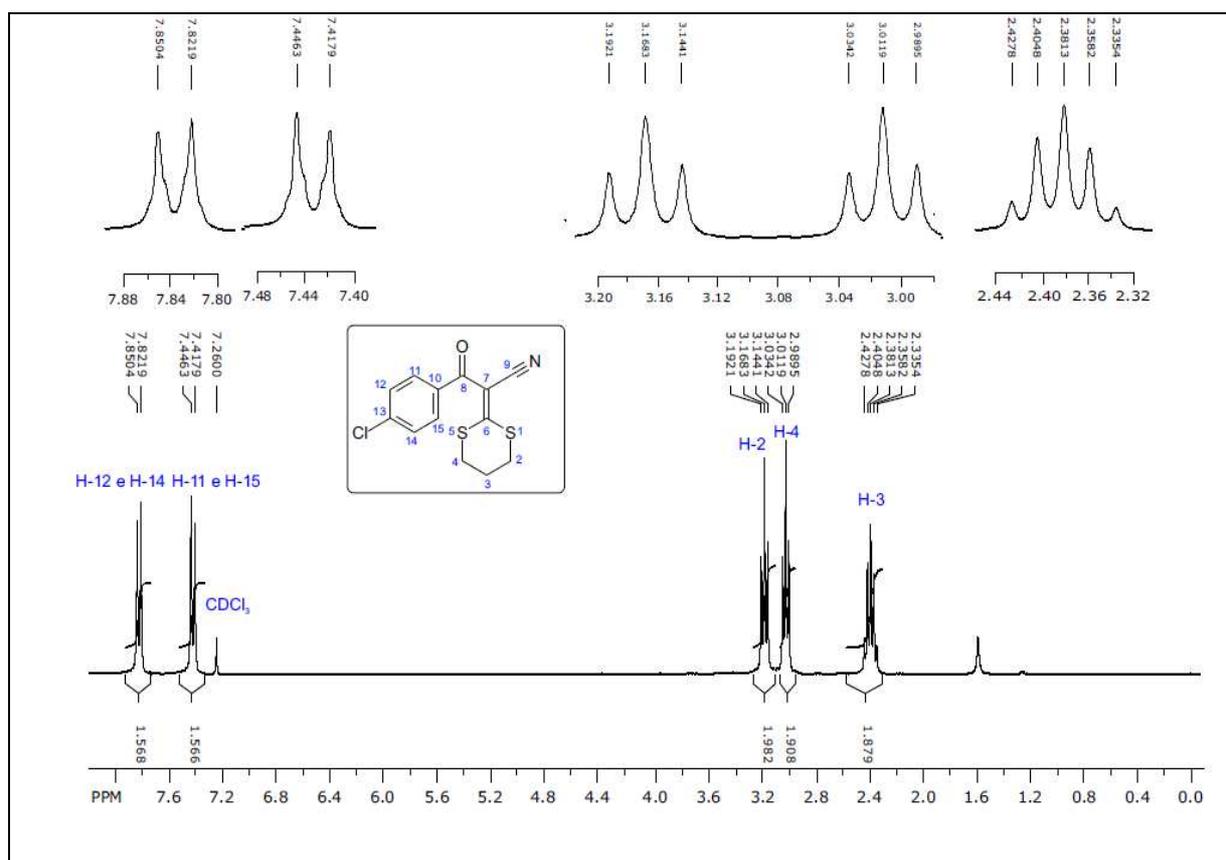


FIG 4.6 Espectro de RMN de ^1H do composto **17** e a expansão dos sinais.

Os duplo-dupletos em δ 7,43 e 7,84, característicos de compostos aromáticos *p*-substituídos, estão correlacionados com os hidrogênios na posição *orto* com relação a carbonila (H-11 e H-15) e na posição *meta* (H-12 e H-14), respectivamente. Os assinalamentos dos sinais dos hidrogênios do composto **17** são mostrados na TAB 4.2.

No espectro de RMN de ^{13}C (FIG 4.7), foi observado um sinal em δ 23,7, que foi assinalado para o carbono C-3. O outro sinal de carbono sp^3 aparece em δ 30,2 e foi atribuído aos carbonos C-2 e C-4, pois teriam um maior deslocamento químico por estarem ligados aos átomos de enxofre. Apesar de terem ambientes químicos supostamente diferentes, estes dois carbonos (C-2 e C-4) apresentam o mesmo deslocamento químico e sua sobreposição leva a um sinal mais intenso que para C-3. Em δ 185,0 foi observado o sinal referente à carbonila, correspondente ao C-8 e o sinal em δ 117,3 foi atribuído ao C-9 referente à nitrila. Estes dois últimos assinalamentos concordam com outros resultados reportados na literatura (SILVERSTEIN, *et al.*, 2007).

TAB 4.2 Assinalamento do espectro de RMN de ^1H do composto **17**

H	δ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)
H-2*	3,17	(2H, t)	7,2
H-3	2,38	(2H, quinteto)	6,9
H-4*	3,01	(2H, t)	6,6
H-11 e H-15	7,43	(2H, d)	8,5
H-12 e H-14	7,84	(2H, d)	8,5

*Os deslocamentos químicos podem estar trocados

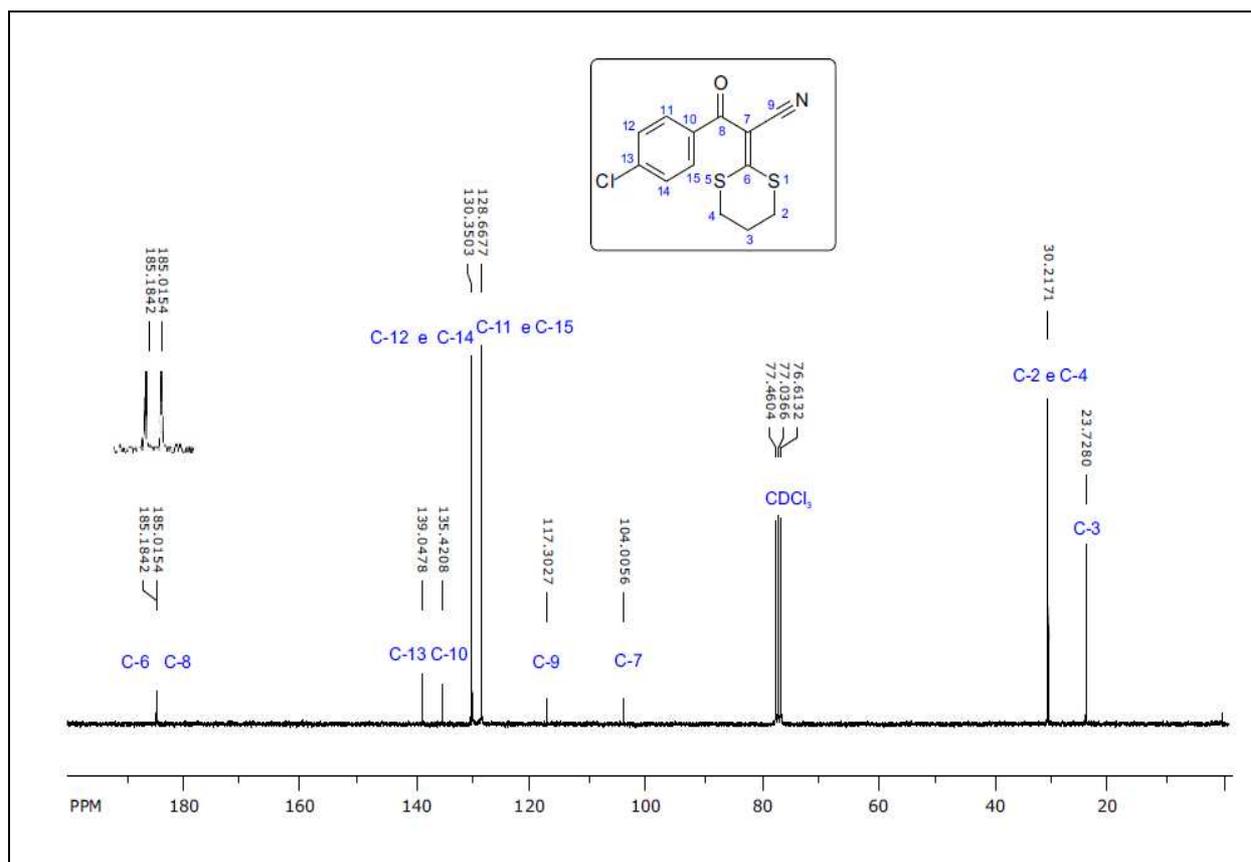
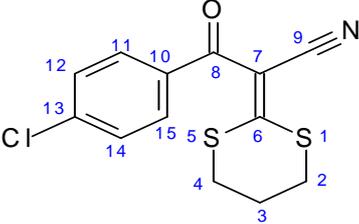


FIG 4.7 Espectro de RMN de ¹³C do composto **17** e a expansão dos sinais.

A ligação dupla entre o C-6 e C-7 está em ressonância com a carbonila e com a nitrila (FIG 4.5), isto faz com que o carbono C-7 possua uma alta densidade eletrônica, de forma que o sinal em δ 104,0 foi assinalado para C-7. Por este mesmo efeito da ligação dupla estar altamente polarizada, o C-6 apresenta uma diminuição da densidade eletrônica, sendo então o carbono mais desblindado, de forma que o sinal referente a este carbono aparece em um maior deslocamento químico (δ 185,2). Por este resultado, os assinalamentos dos carbonos C-8 e C-6 podem estar trocados entre si. Os assinalamentos dos deslocamentos químicos de todos os carbonos do composto **17** se encontram na TAB 4.3.

TAB 4.3 Assinalamento do espectro de RMN de ^{13}C do composto **17**



C	δ (ppm)
C-2 e C-4	30,2
C-3	23,7
C-6*	185,2
C-7	104,0
C-8*	185,0
C-9	117,3
C-10	135,4
C-11 e C-15	128,7
C-12 e C-14	130,4
C-13	139,0

*Os deslocamentos químicos podem estar trocados

Através das caracterizações realizadas, foi possível a confirmação estrutural do composto **17**, sendo este comparado com as caracterizações reportadas na literatura (RUDORF & AUGUSTIN, 1981).

4.1.2 TENTATIVAS DE REDUÇÃO DO 2-CIANO-2-(1,3-DITIAN-2-ILIDENO)-*P*-CLOROACETOFENONA (**17**).

A redução seletiva da ligação C=C do composto **17** foi feita inicialmente utilizando zinco metálico em pó e ácido acético sob agitação à temperatura ambiente por 48 h, de acordo com a metodologia utilizada por MELLOR e colaboradores (1997). Foi observado através de cromatografia em camada delgada (CCD) que a reação não havia ocorrido, recuperando a matéria prima, conforme mostrado na FIG 4.8.

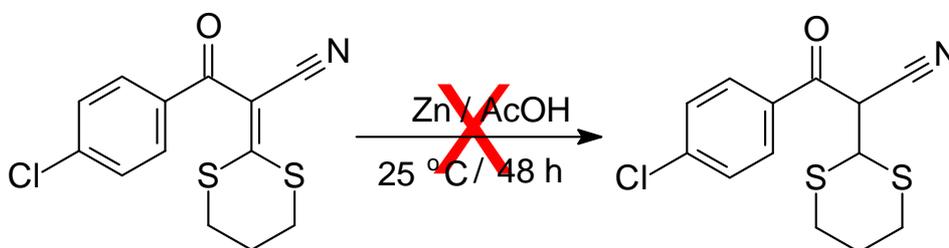


FIG 4.8 Tentativa de redução do composto **17** com zinco em pó e ácido acético.

Em função deste resultado, foi decidido modificar parâmetros como temperatura, tempo de reação e quantidade de zinco em pó, conforme demonstrado na TAB 4.4. Foi feita a reação de redução à temperatura ambiente por 72 h, mantendo as quantidades de reagente e zinco em pó (2 e 10 mmol, respectivamente). Através da CCD foi observada apenas a presença do material de partida. Como alternativa foi realizada a reação em refluxo por 4 h. A reação foi monitorada por CCD, porém foi observada apenas a presença do reagente de partida. Todas essas reações foram realizadas em duplicata, sempre obtendo o mesmo resultado.

Na tentativa de verificar a influência da quantidade de zinco no meio reacional, foram realizadas novas reações com um excesso de zinco. Porém, antes da reação o zinco foi ativado com uma solução de ácido clorídrico 10% sob agitação por alguns minutos. Em seguida, o zinco foi filtrado e lavado com água destilada e etanol, seco em estufa e utilizado imediatamente na reação (SMITH, 2009). Na reação foram utilizados 20 mmol de zinco em pó (o dobro da quantidade usada nas reações

anteriores), através das condições reacionais mostradas na TAB 4.4, porém nas reações foi observado, através de CCD, apenas o material de partida.

TAB 4.4 Relação entre as quantidades do reagente, zinco metálico e as condições reacionais.

Quantidade de reagente (mmol)	Quantidade de zinco (mmol)	Condições reacionais
2	10	temperatura ambiente por 48 h.
2	10	temperatura ambiente por 72 h.
2	10	refluxo por 4 h
2	20	temperatura ambiente por 48 h.
2	20	temperatura ambiente por 72 h.
2	20	refluxo por 4 h

Visto que não foi possível a redução com zinco metálico em pó e ácido acético foi utilizado outra metodologia utilizando magnésio metálico e metanol (COREY, 1975; MELLOR, *et al.*, 1997). Após 24 h, a reação foi monitorada por CCD, onde foi observado apenas o reagente conforme mostrada na FIG 4.9.

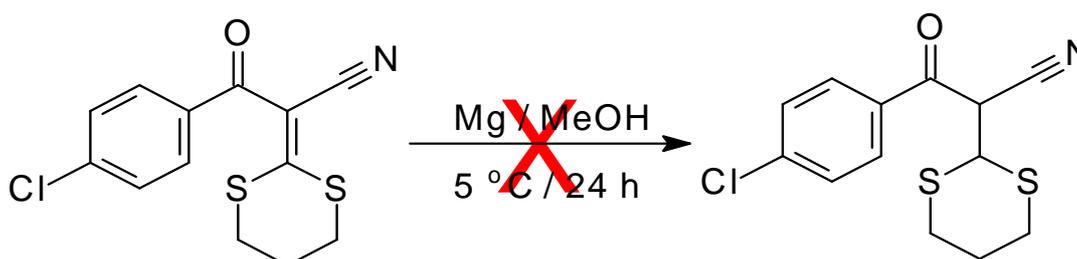


FIG 4.9 Tentativa de redução do composto **17** com magnésio metálico e metanol.

A reação foi realizada em triplicata, no entanto sempre obtendo o mesmo resultado. Portanto, foi modificado o tempo de reação para 48 h e também foi obtido o mesmo resultado.

Não sendo possível a redução com magnésio e metanol, foi realizada a redução do composto **17** utilizando boroidreto de sódio (NaBH_4) e etanol em refluxo por 4 h (MONTEIRO, 1996). Através da análise por CCD foi observada a formação de 4 produtos mais a presença do reagente de partida (FIG 4.10). Os produtos não foram identificados, pois são produtos de difícil separação por cromatografia em coluna. Porém, é possível que tenham ocorrido várias reduções, como na carbonila, que é uma cetona e até o grupo nitrila, por exemplo.

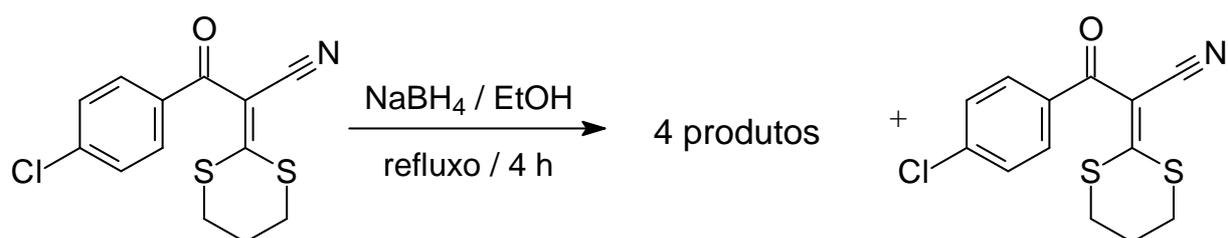


FIG 4.10 Reação de redução do composto **17** com NaBH_4 e EtOH

Na TAB 4.5 são mostradas as metodologias utilizadas na tentativa de redução da ligação C=C do 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)-*p*-cloroacetofenona (**17**).

TAB 4.5 Metodologias utilizadas para a redução do composto **17**

Referências	Condições reacionais	Observações
MELLOR, 1997	Zn / AcOH (temperatura ambiente)	Não ocorreu formação de produto.
MELLOR, 1997	Zn / AcOH (refluxo)	Não ocorreu formação de produto.
COREY, 1975; MELLOR, <i>et al.</i> , 1997	Mg / MeOH (agitação, à 5 °C)	Não ocorreu formação de produto.
MONTEIRO, 1996	NaBH_4 / EtOH (refluxo)	A reação formou diversos produtos de difícil separação.

Como não foi possível a redução seletiva do composto **17** utilizando as metodologias mostradas na TAB 4.5, foi realizada uma tentativa de redução utilizando lítio metálico e metanol sob agitação à temperatura ambiente. A reação foi monitorada por CCD, onde foi observado depois de 24h a presença de 2 produtos mais o reagente de partida. A separação dos produtos foi feita por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila (7:3) como eluentes. Através da caracterização por RMN de ^1H e ^{13}C foi possível identificar a estrutura dos compostos. Nesta reação (FIG 4.11) foi obtido o produto 2-(1,3-ditian-2-ilideno)acetonitrila (**18**), sólido branco, com 30% de rendimento e *p*-clorobenzoato de metila (**19**).

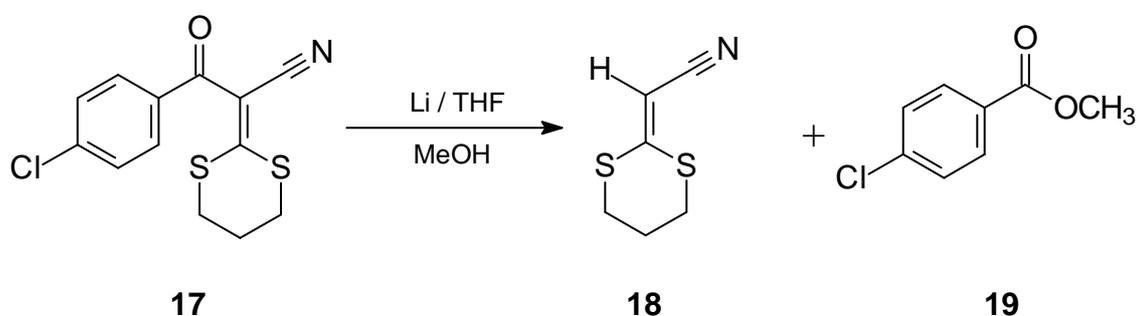


FIG 4.11 Preparação da 2-(1,3-ditian-2-ilideno) acetonitrila (**18**) a partir de 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)- *p*-cloroacetofenona (**17**).

Após a purificação do produto, foi determinado o ponto de fusão do composto **18** de 60-63 °C, semelhante ao valor relatado na literatura, 60-62 °C, (YIN, *et al.*, 2007).

Na caracterização por RMN de ^1H foi observado o aparecimento de um simpleto em δ 5,39 que está relacionado com o H-7, conforme mostrado no espectro (FIG 4.12). Também foram observados os sinais dos hidrogênios do 1,3-ditiano. Em δ 2,23 foi assinalado os hidrogênios do carbono central (H-3) e em δ 3,01 e 3,06 foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos ligados aos átomos de enxofre (H-2 e H-4). Os sinais referentes aos hidrogênios H-2 e H-4 aparecem sobrepostos.

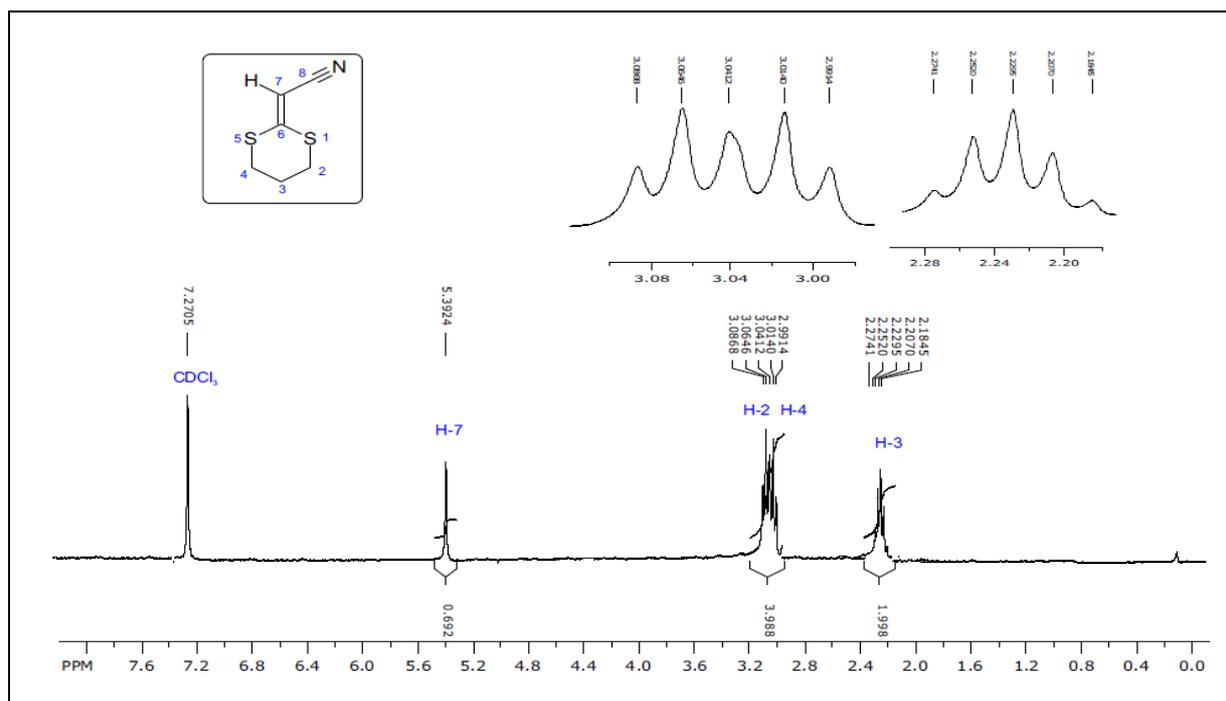


FIG 4.12 Espectro de RMN de ¹H do composto **18** e a expansão dos sinais.

Na TAB 4.6 são mostrados os deslocamentos químicos de todos os hidrogênios do composto **18**, assim como suas multiplicidades e as respectivas constantes de acoplamento (*J*).

TAB 4.6 Assinalamento do espectro de RMN de ¹H do composto **18**

H	δ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)
H-2*	3,06	(2H, t)	6,9
H-3	2,23	(2H, quinteto)	6,8
H-4*	3,01	(2H, t)	7,5
H-7	5,39	(1H, s)	-

* Os deslocamentos químicos podem estar trocados

Através do espectro de RMN de ^{13}C foram observados os sinais em δ 22,6, 28,5 e 28,6 referentes aos carbonos do 1,3-ditiano conforme mostrada na FIG 4.13.

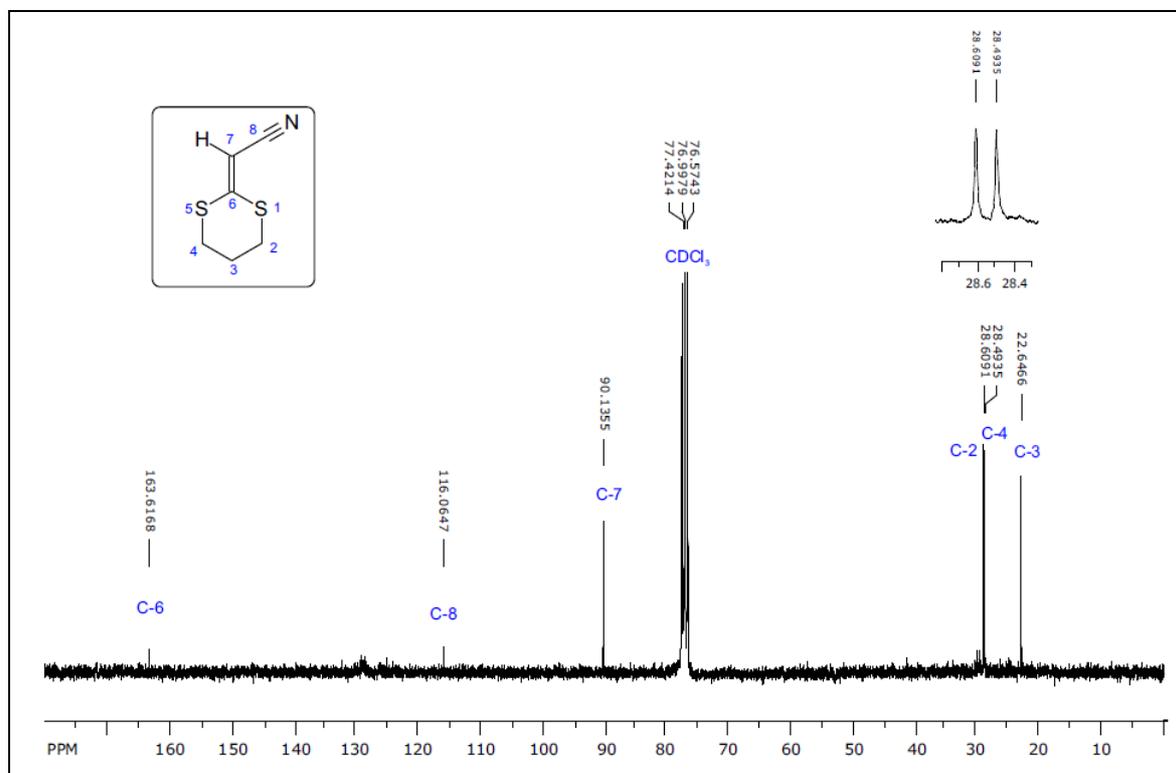


FIG 4.13 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **18** e a expansão dos sinais.

O carbono C-6 é o mais desblindado, pois a ligação entre os carbonos C-6 e C-7 está em ressonância, como mostrada na FIG 4.14, provocando uma diminuição da densidade eletrônica do C-6, portanto possui um maior deslocamento químico (δ 163,6). Os assinalamentos de todos os carbonos do composto **18** são mostrados na TAB 4.7.

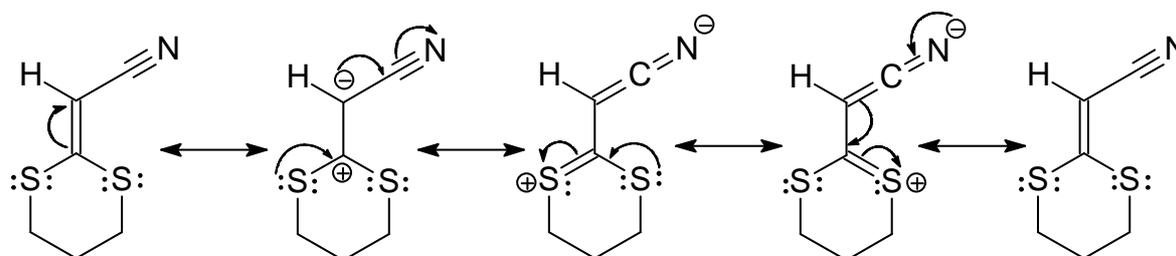
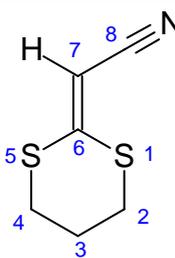


FIG 4.14 Formas de ressonância do composto **18**

TAB 4.7 Assinalamento do espectro de RMN de ^{13}C do composto **18**

	
C	δ (ppm)
C-2*	28,5
C-3	22,6
C-4*	28,6
C-6	163,6
C-7	90,1
C-8	116,1

* Os deslocamentos químicos podem estar trocados

As caracterizações realizadas no composto **18** estão de acordo com os dados encontrados na literatura (YIN, *et al.*, 2007), confirmando então a estrutura do composto.

A proposta mecanística sugerida para a formação da 2-(1,3-ditian-2-ilideno) acetoneitrila (**18**) (FIG 4.15) envolve o ataque nucleofílico do ânion metóxido à carbonila formando o intermediário **1** (INT 1). O INT 1 sofre degradação para perda do *p*-clorobenzoato de metila (**19**). Este último processo pode levar a formação de três diferentes intermediários (INT 2a, INT 2b e INT 2c). Os três possíveis intermediários podem participar da reação, porém seguindo caminhos diferentes. O INT 2a pode ocorrer através de uma simples protonação para a obtenção do produto final (**18**), porém no INT 2b pode sofrer uma alteração geométrica seguida de uma protonação e no INT 2c também pode ocorrer uma mudança geométrica induzida por um ataque nucleofílico do RS, com a reorganização eletrônica esperada seguida de uma protonação.

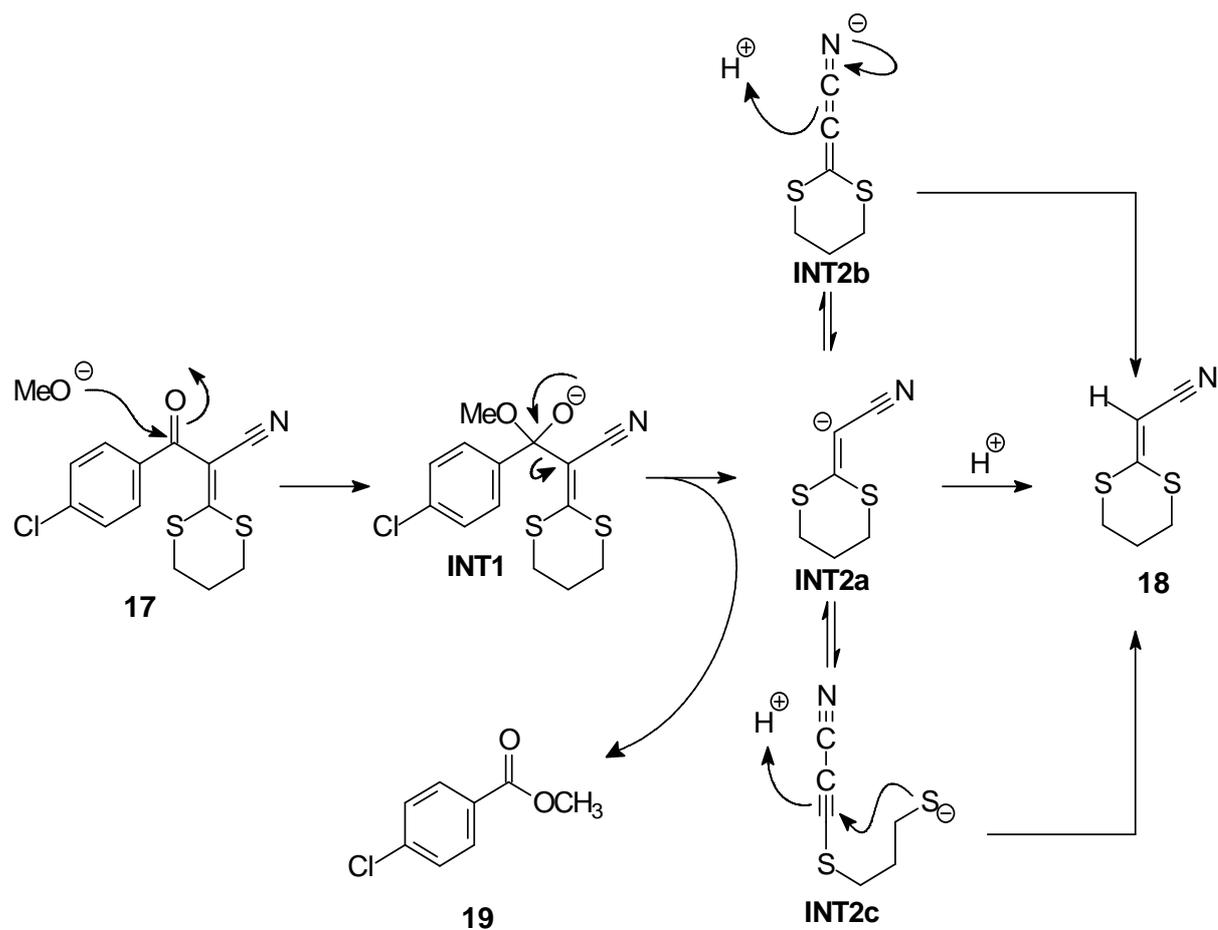


FIG 4.15 Proposta mecanística para a formação do composto **18**

Para confirmar o mecanismo desta reação os componentes foram simulados por modelagem molecular usando o método B3LYP e o conjunto de base 6-311++G(d,p). A energia calculada relativa dos intermediários propostos **INT 2a**, **INT 2b** e **INT 2c** foi a mesma (1, 128 kcal/mol), confirmando que os três intermediários podem participar do processo de reação. Os componentes do mecanismo proposto da reação do 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)-*p*-cloroacetofenona (**17**) com metóxido de lítio são mostrados na FIG 4.16 e foram confirmados através do cálculo da Coordenada Intrínseca de Reação (IRC).

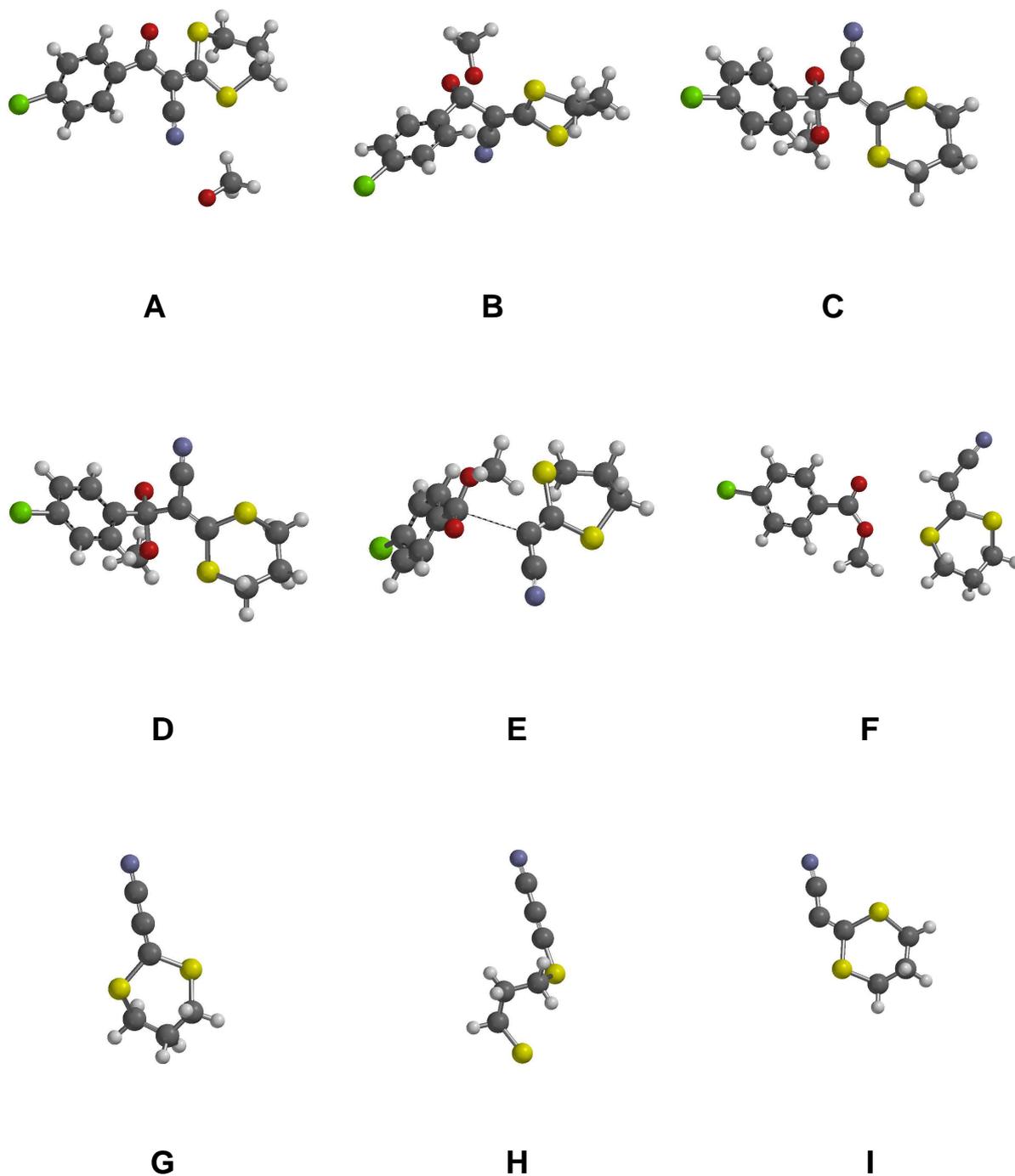


FIG 4.16 Estruturas dos componentes do mecanismo de reação proposto para a obtenção do 2-(1,3-ditian-2-ilideno) acetonitrila (**18**) a partir de 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)-*p*-cloroacetofenona (**17**) e metóxido de lítio. **A**: materiais de partida, **B**: estado de transição 1, **C** e **D**: intermediário 1, **E**: estado de transição 2, **F**: produtos finais, **G**, **H** e **I**: intermediários 2.

Os intermediários da segunda etapa, os ânions **G**, **H** e **I** (FIG 4.16) tiveram a energia calculada muito similar (**G** e **H**: $-6,77 \times 10^5$ kcal/mol; **I**: $-6,79 \times 10^5$ kcal/mol). Esses resultados indicam que esses três intermediários podem participar do processo de metanólise, com ênfase nos intermediários **G** (INT 2b) e **H** (INT 2c), pois possuem menor energia.

A síntese do composto 2-(1,3-ditian-2-ilideno)acetonitrila (**18**) foi somente reportada na literatura por duas metodologias diferentes, conforme mostrada na FIG 4.17. Na metodologia de CREEMER e colaboradores (**a**) o composto **18** foi obtido através de uma reação com acetonitrila e dissulfeto de carbono, utilizando como base BuLi e posterior alquilação com 1,3-dibromopropano, obtendo a 2-(1,3-ditian-2-ilideno)acetonitrila (**18**) com 40 % de rendimento (CREEMER, *et al.*, 1988). Em 2007, YIN e colaboradores (**b**) desenvolveram uma metodologia para a preparação deste composto utilizando 2-(1,3-ditian-2-ilideno)acetamida como material de partida com POCl₃ em DMF, com um rendimento de 93% (YIN, *et al.*, 2007).

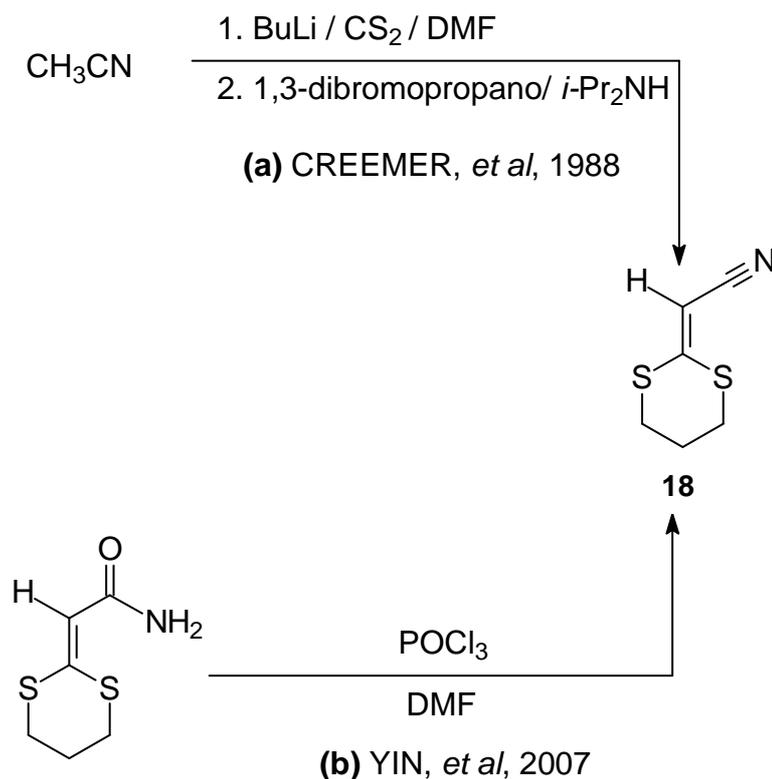


FIG 4.17 Metodologias para a obtenção da 2-(1,3-ditian-2-ilideno)acetonitrila (**18**)

A metodologia utilizada neste trabalho para a síntese da 2-(1,3-ditian-2-ilideno)acetonitrila (**18**) é uma metodologia nova. Esta reação pode ser otimizada através de modificações baseadas no mecanismo proposto, como por exemplo, o uso de métoxido de sódio.

Visto que não foi possível a redução seletiva da ligação C=C do composto 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)-*p*-cloroacetofenona (**17**), utilizando as metodologias mostradas na TAB 4.5, foi escolhido outro material de partida, o α -cianoacetato de metila (**20**). Este reagente foi escolhido porque possui o grupo funcional éster na sua estrutura, o que sugere que poderia ser realizada a redução da ligação C=C com NaBH_4 , caso não seja possível a redução com as outras metodologias.

4.1.3 PREPARAÇÃO DO (1,3-DITIAN-2-ILIDENO)-2-CIANOACETATO DE METILA (**21**).

A reação foi realizada por um processo similar ao da síntese do composto **17**, através de uma condensação do α -cianoacetato de metila (**20**) com dissulfeto de carbono em DMF e carbonato de potássio como base e uma posterior alquilação com 1,3-dibromopropano, FIG 4.18, (MELLOR, *et al.*, 1997).

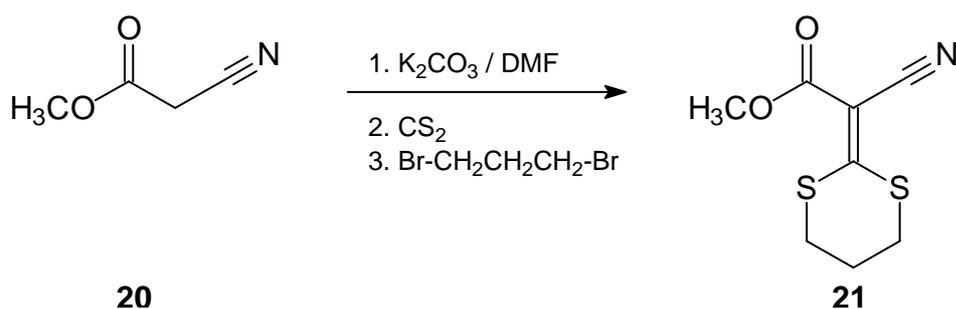


FIG 4.18 Preparação do (1,3-ditian-2-ilideno)-2-cianoacetato de metila (**21**) a partir de α -cianoacetato de metila (**20**)

A proposta mecanística para a formação do composto (1,3-ditian-2-ilideno)-2-cianoacetato de metila (**21**) é a mesma utilizada para a formação do composto 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)-*p*-cloroacetofenona (**17**) (FIG 4.3, p. 48).

O produto da reação foi purificado por recristalização com água destilada, e foi determinado o ponto de fusão de 142-144 °C. O composto **21**, um sólido amarelo, foi obtido com 94 % de rendimento.

O produto foi caracterizado por IV, RMN de ¹H e ¹³C, análise elementar e EM. Inicialmente foi feita a caracterização por IV (FIG 4.19), na qual foi detectada a banda em 1693 cm⁻¹ associada a vibração de deformação axial do grupo C=O do éster conjugado. A banda de absorção de C=O está abaixo do esperado para um éster conjugado, 1730-1715 cm⁻¹, (SILVERSTEIN, *et al.*, 2007), pois nessa estrutura existe um sistema extremamente conjugado. A banda de absorção larga e forte em 1276 cm⁻¹ foi associada com a vibração de deformação axial da ligação C-O do éster.

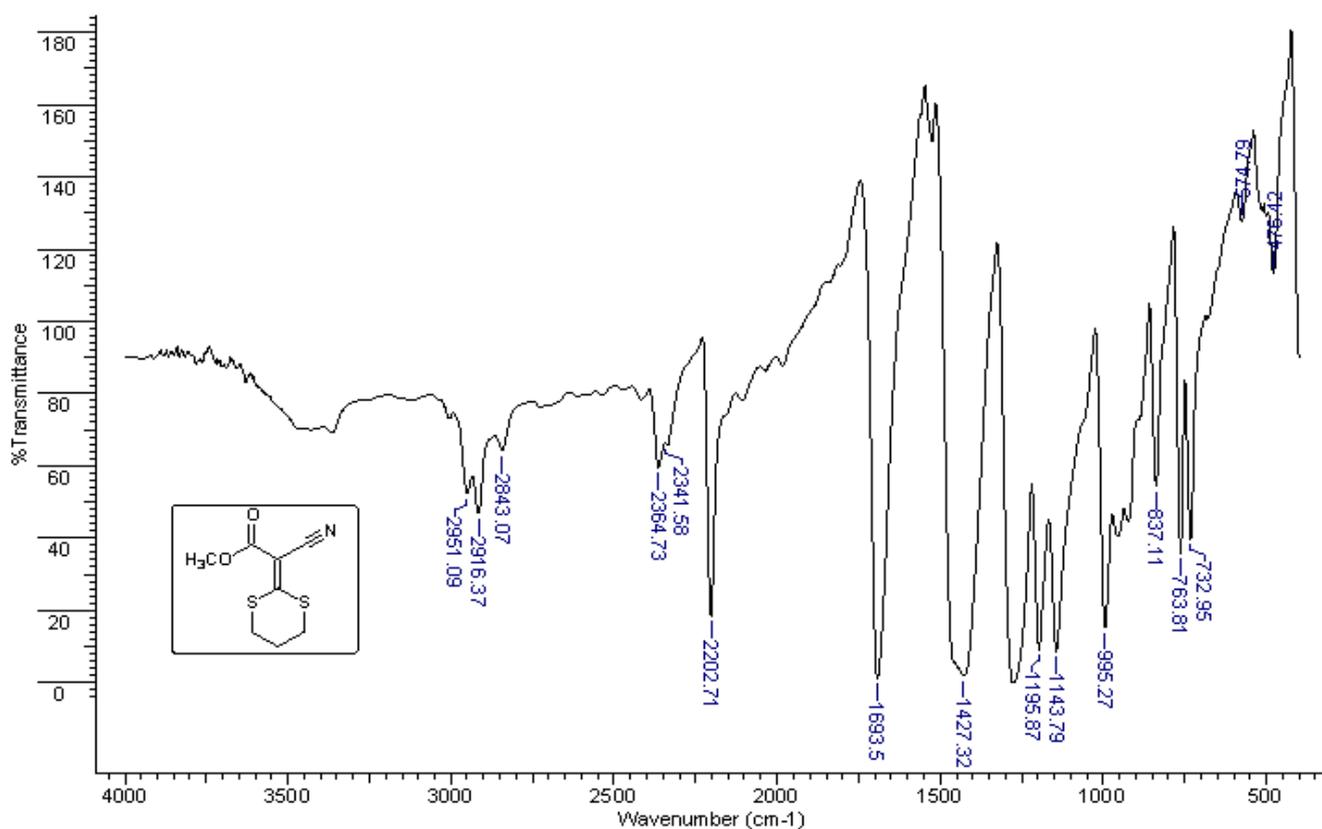


FIG 4.19 Espectro de IV do composto **21**

Neste composto, em 2202 cm^{-1} foi detectada uma banda de deformação axial de $\text{C}\equiv\text{N}$, que corresponde a um valor ainda mais baixo que o de nitrilas conjugadas, $2240\text{-}2222\text{ cm}^{-1}$, (SILVERSTEIN, *et al.*, 2007). A explicação é a mesma utilizada para o composto **17** (FIG 4.5, p. 50). Também foi observada a banda em 574 cm^{-1} relativo à deformação axial da ligação C-S. Esta ligação está abaixo do valor esperado, $700\text{-}600\text{ cm}^{-1}$, (SILVERSTEIN, *et al.*, 2007), porém a intensidade da vibração é baixa e a banda pode variar muito de posição, portanto tem pouco valor na determinação estrutural. As principais absorções do espectro de IV do composto **21** são mostradas na TAB 4.8.

TAB 4.8 Principais absorções de IV do composto **21**

Absorção (cm^{-1})	Características
1693	v (C=O) de éster
1276	v (C-O) de éster
2202	v ($\text{C}\equiv\text{N}$)
574	v (C-S)
1427	v (C=C)

Na caracterização por RMN de ^1H foi observado os sinais referentes aos metilenos do 1,3-ditiano em δ 2,27, 3,00 e 3,08, correspondentes aos hidrogênios H-3, H-4 e H-2, conforme demonstrado no espectro de RMN de ^1H do composto (FIG 4.20). Os hidrogênios dos metilenos ligados aos átomos de enxofre também tiveram seus deslocamentos químicos diferentes, a explicação sendo a mesma utilizada para o composto **17** (FIG 4.5, p. 50).

Em δ 3,78 também foi observado um simpleto referente aos hidrogênios do grupo metoxila (H-10). Todos os hidrogênios do composto **21** foram assinalados e estão mostrados na TAB 4.9.

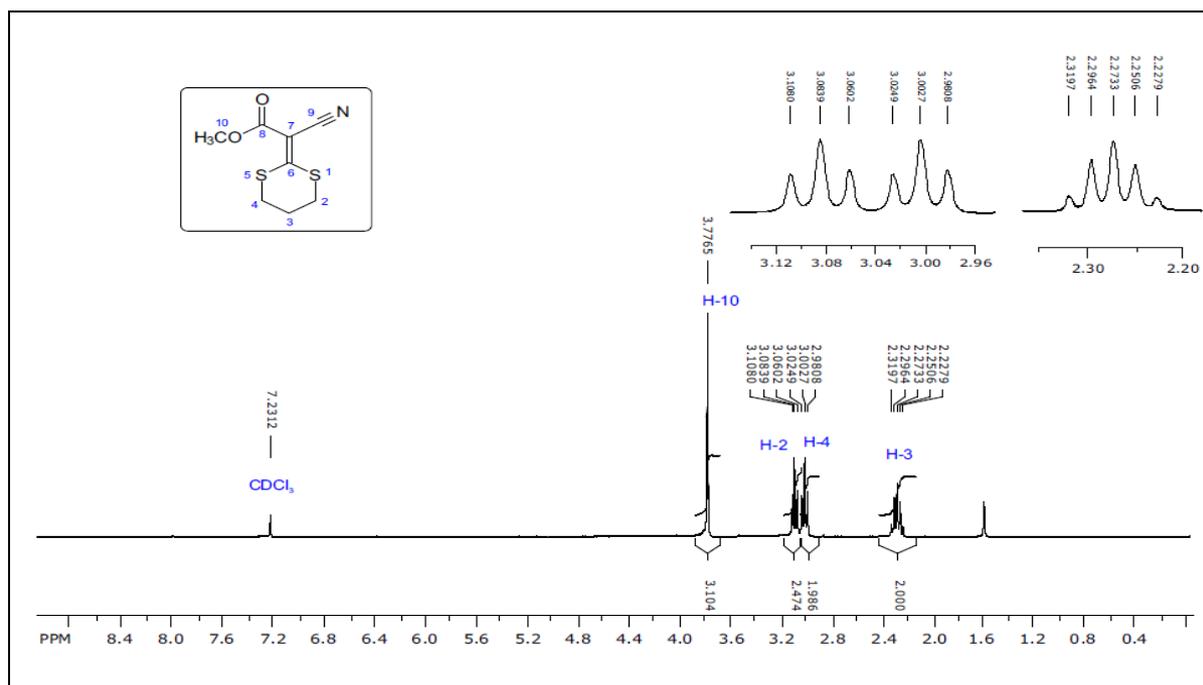


FIG 4.20 Espectro de RMN de ^1H do composto **21** e a expansão dos sinais.

Em prosseguimento à caracterização, foi realizada a RMN de ^{13}C que evidenciaram os carbonos dos metilenos do 1,3-ditiano em δ 23,2, 29,9 e 30,0 que foram associados aos carbonos C-3, C-4 e C-2, respectivamente, conforme mostrado na FIG 4.21.

TAB 4.9 Assinalamento do espectro de RMN de ^1H do composto **21**

H	δ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)
H-2*	3,08	(2H, t)	7,2
H-3	2,27	(2H, quinteto)	6,9
H-4*	3,00	(2H, t)	6,6
H-10	3,78	(3H, s)	-

* Os deslocamentos químicos podem estar trocados

O carbono C-6 é o mais desblindado, pois a ligação dupla entre o C-6 e C-7 está em ressonância com a carbonila e a nitrila, fazendo com que o carbono C-6 possua uma menor densidade eletrônica, de forma que o sinal referente a este carbono aparece em um maior deslocamento químico (δ 181,4). Em δ 162,9 foi observado o sinal referente à carbonila (C-8).

Os assinalamentos de todos os átomos de carbono do composto **21** estão mostrados na TAB 4.10.

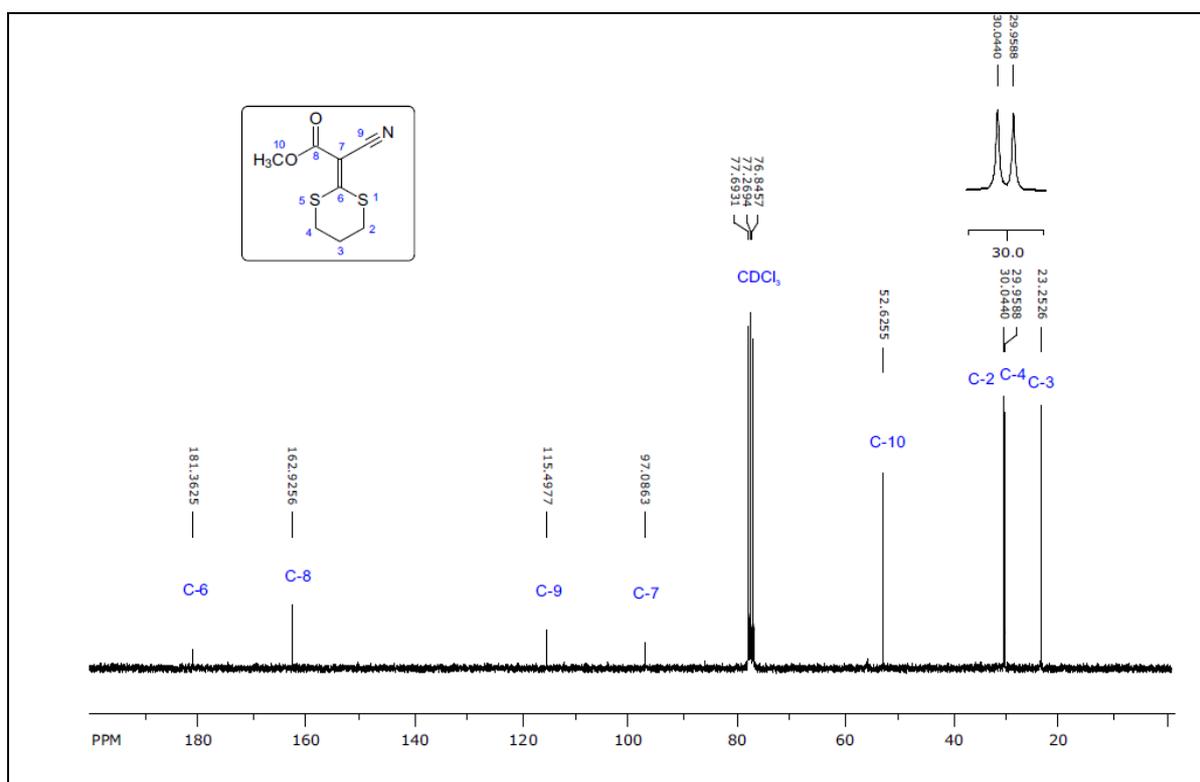
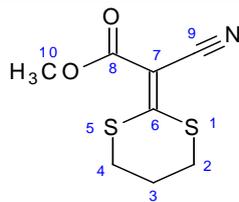


FIG 4.21 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **21** e a expansão dos sinais.

TAB 4.10 Assinalamento do espectro de RMN de ^{13}C do composto **21**

	
C	δ (ppm)
C-2*	30,0
C-3	23,2
C-4*	29,9
C-6	181,4
C-7	97,1
C-8	162,9
C-9	115,5
C-10	52,6

*Os deslocamentos químicos podem estar trocados

Posteriormente, foi feita a caracterização do composto por análise elementar, para quantificar o percentual de C, H, N e S presentes no composto **21**. Na TAB 4.11 se encontram o valor experimental (média obtida das duplicatas) com o desvio padrão, o valor calculado e a variação entre esses valores.

TAB 4.11 Análise elementar (CHNS) do composto **21**

Valor	C (% m/m)	H (% m/m)	N (% m/m)	S (% m/m)
Valor calculado	44,6	4,2	6,5	29,8
Valor experimental	44,7 ($\pm 0,2$)	4,2 ($\pm 0,1$)	6,5 ($\pm 0,0$)	27,2 ($\pm 0,2$)
Δ	0,1	0,0	0,0	2,6

Δ = valor calculado - valor experimental

Finalizando a caracterização do composto **21** foi realizada a análise por espectroscopia de massas (FIG 4.22), em cujo espectro foi detectado o íon molecular (M^+) = 215, compatível com o peso molecular do composto.

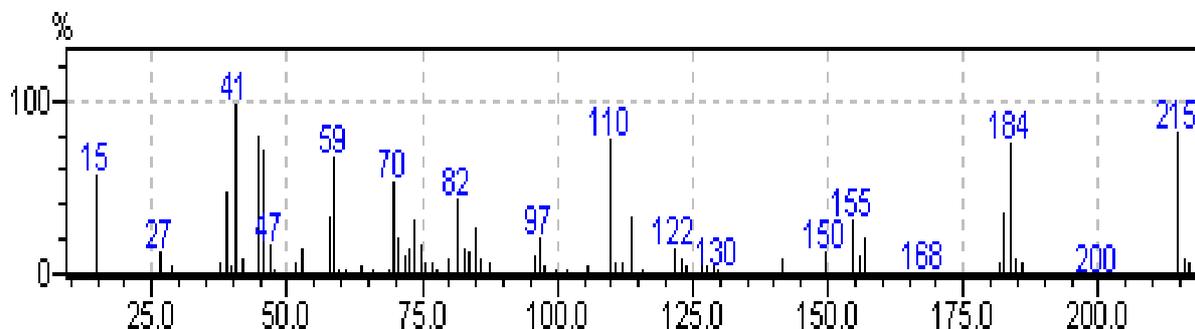


FIG 4.22 Espectro de massas do composto **21**

Alguns possíveis fragmentos do composto **21** se encontram na FIG 4.23, assim como o fragmento sugerido para o pico base que foi identificado com $m/z = 41$.

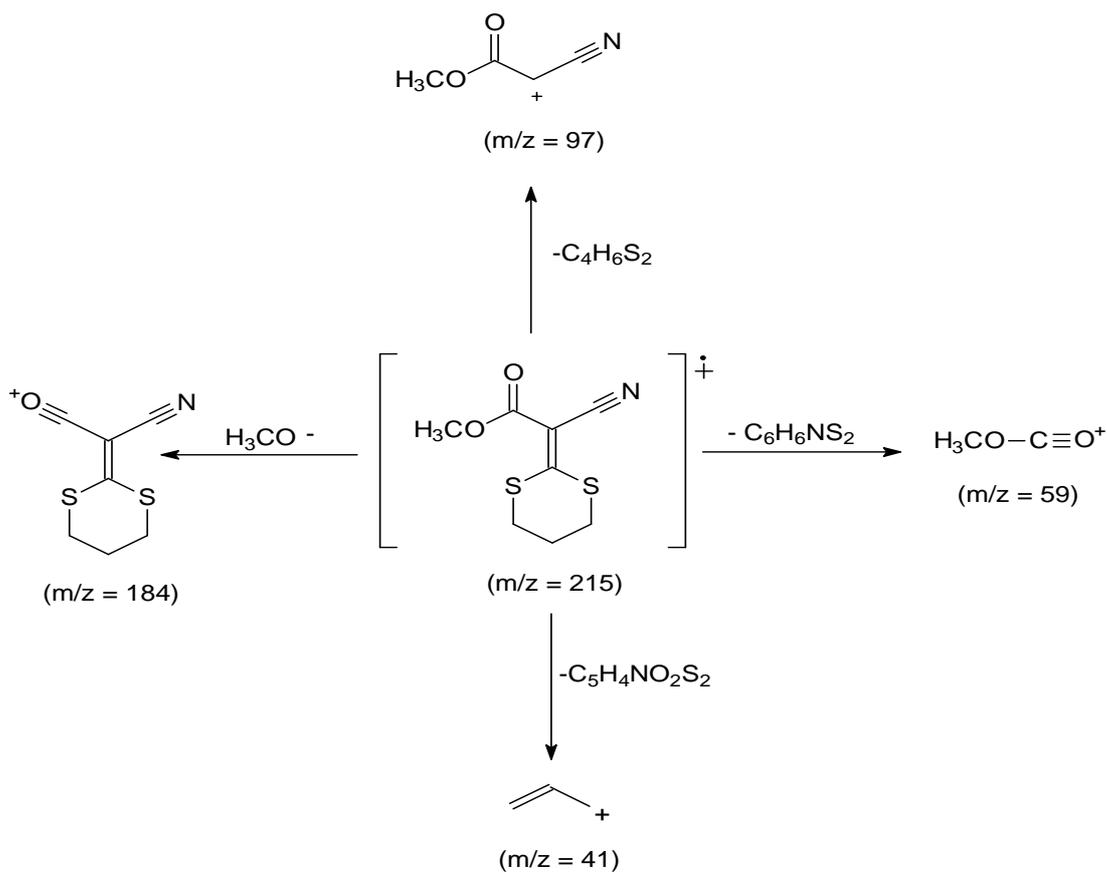


FIG 4.23 Possíveis fragmentos do composto **21**

Através dos dados obtidos das caracterizações realizadas, foi possível a confirmação estrutural do composto **21**.

4.1.4 PREPARAÇÃO DO (1,3-DITIAN-2-IL)-2-CIANOACETATO DE METILA (**22**).

A segunda etapa da rota sintética envolve a formação do (1,3-ditian-2-il)-2-cianoacetato de metila (**22**) através da redução seletiva da ligação C=C do (1,3-ditian-2-ilideno)-2-cianoacetato de metila (**21**) com zinco metálico em pó e ácido acético conforme mostrada na FIG 4.24 (MELLOR, *et al.*, 1997).

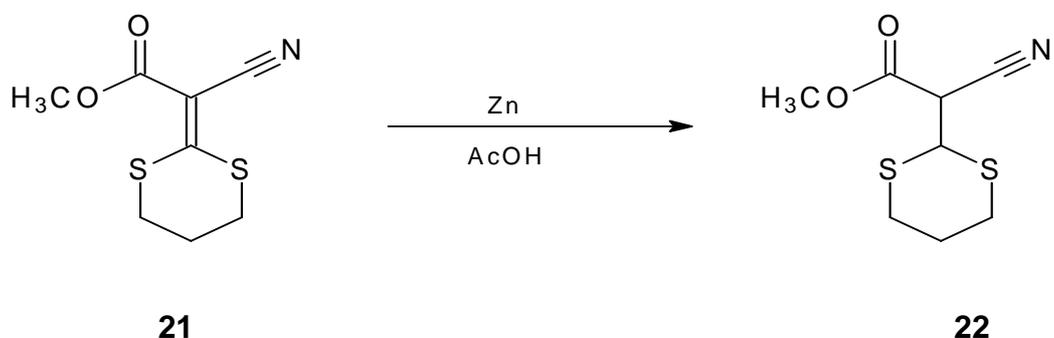


FIG 4.24 Preparação do (1,3-ditian-2-il)-2-cianoacetato de metila (**22**) a partir (1,3-ditian-2-ilideno)-2-cianoacetato de metila (**21**)

O mecanismo proposto para a redução seletiva da ligação C=C do composto envolve a transferência de um elétron do zinco para o carbono que está ligado a nitrila e carbonila, formando o ânion (**INT 1**) que é estabilizado por ressonância, conforme mostrado na FIG 4.25. Depois ocorre a protonação do intermediário, mostrado como exemplo no ânion enolato (forma ressonante **INT 1b**). Em seguida ocorre a transferência de mais um elétron do zinco ao carbono ligado aos átomos de enxofre (**INT 2**), que está na forma de radical livre e finalmente a protonação com ácido acético (**INT 3**), formando o produto reduzido (**22**).

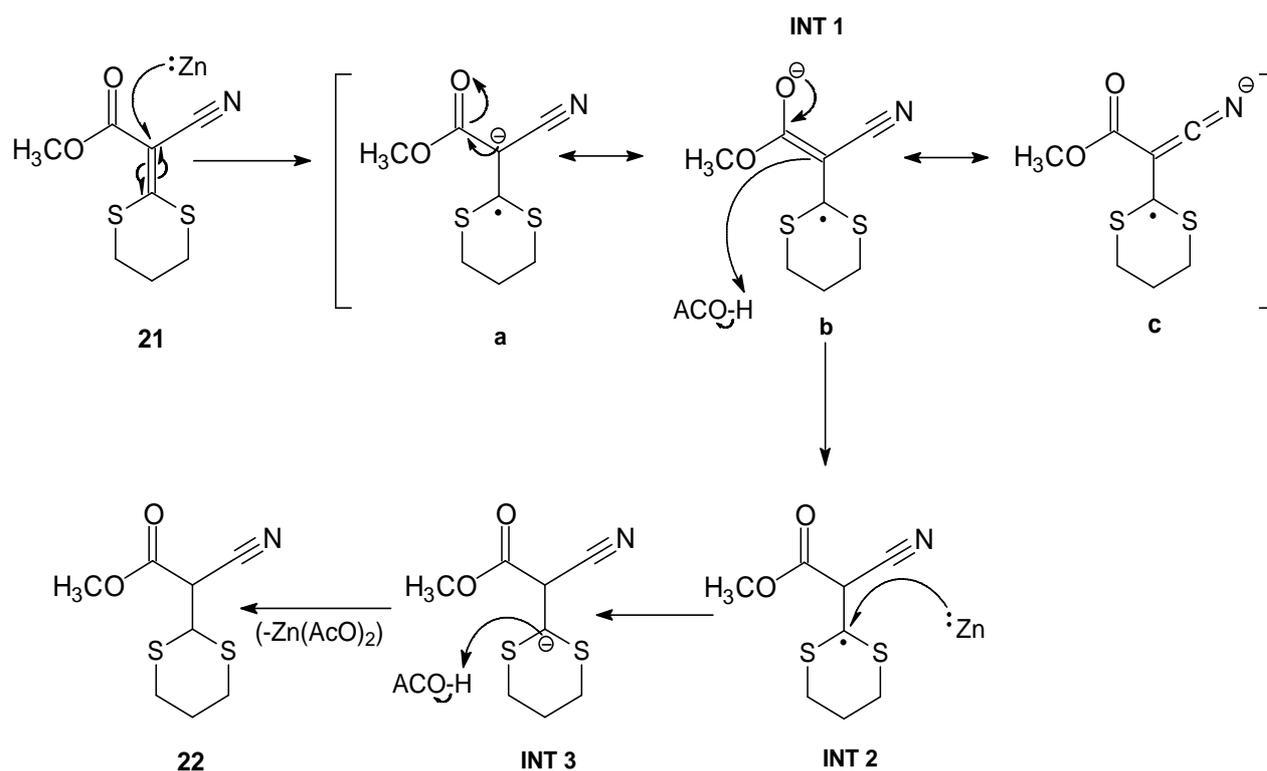


FIG 4.25 Proposta mecânica para a formação do composto **22**

A purificação do produto foi realizada por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila (7:3) como eluentes. O composto reduzido (**22**), um sólido branco, com ponto de fusão entre 110–112 °C foi obtido com 33 % de rendimento.

O composto foi caracterizado por IV, RMN de ^1H e ^{13}C , análise elementar e EM. Inicialmente, o composto **22** foi caracterizado por IV (FIG 4.26), na qual foi observada uma banda forte em 1745 cm^{-1} característico de deformação axial de $\text{C}=\text{O}$ de éster alifático saturado (SILVERSTEIN, *et al.*, 2007). Em 2258 cm^{-1} foi observada uma banda de absorção de intensidade fraca relativo à deformação axial de $\text{C}\equiv\text{N}$.

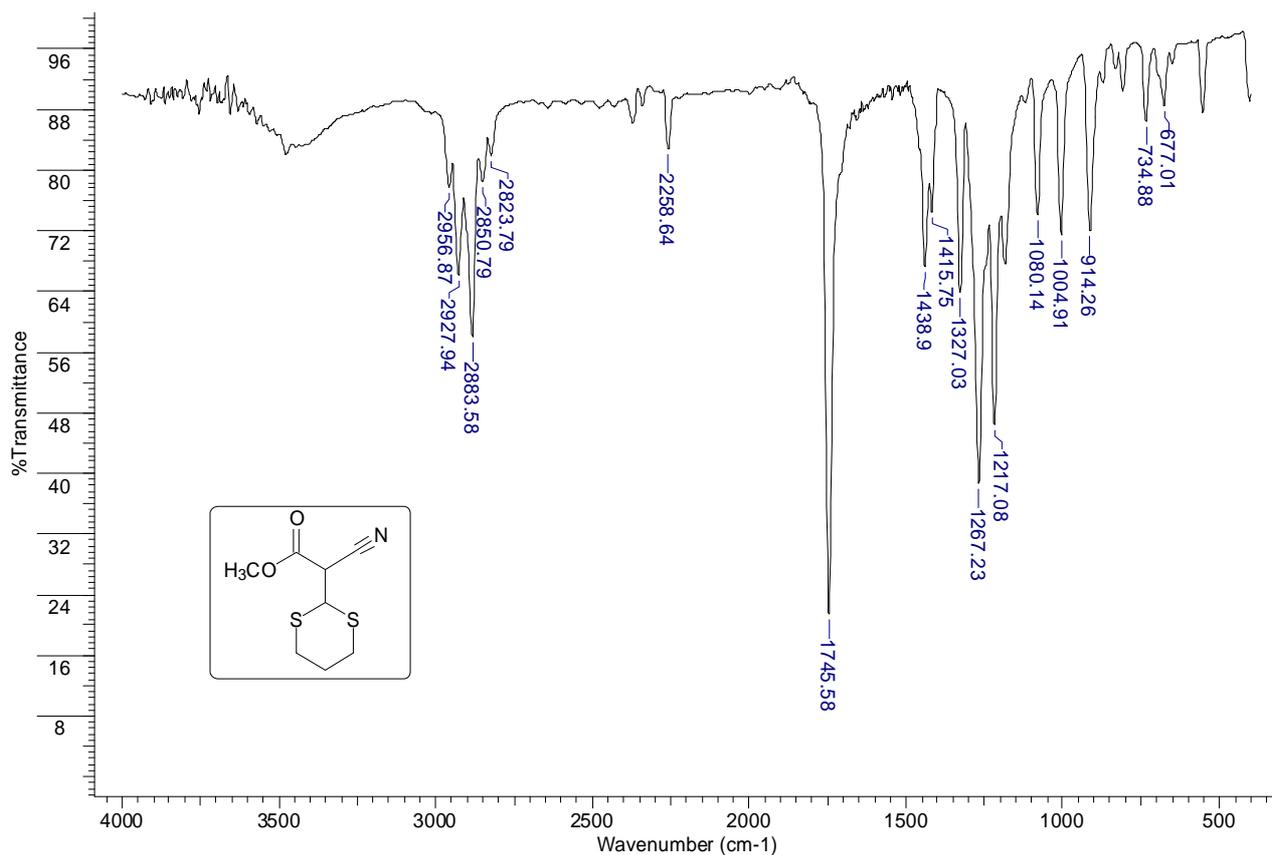


FIG 4.26 Espectro de IV do composto **22**

As principais bandas de absorção do espectro de IV do composto reduzido (**22**) são mostradas na TAB 4.12.

TAB 4.12 Principais absorções de IV do composto **22**

Absorção (cm ⁻¹)	Características
1745	ν (C=O) de éster
1267	ν (C-O) de éster
2258	ν (C≡N)
677	ν (C-S)

Através da análise do espectro de RMN de ¹H foi possível confirmar a redução seletiva da ligação C=C pelo aparecimento de duplo dupletos em δ 4,07 e 4,37, que estão associados aos hidrogênios H-2 e H-7, respectivamente, conforme mostrado na FIG 4.27.

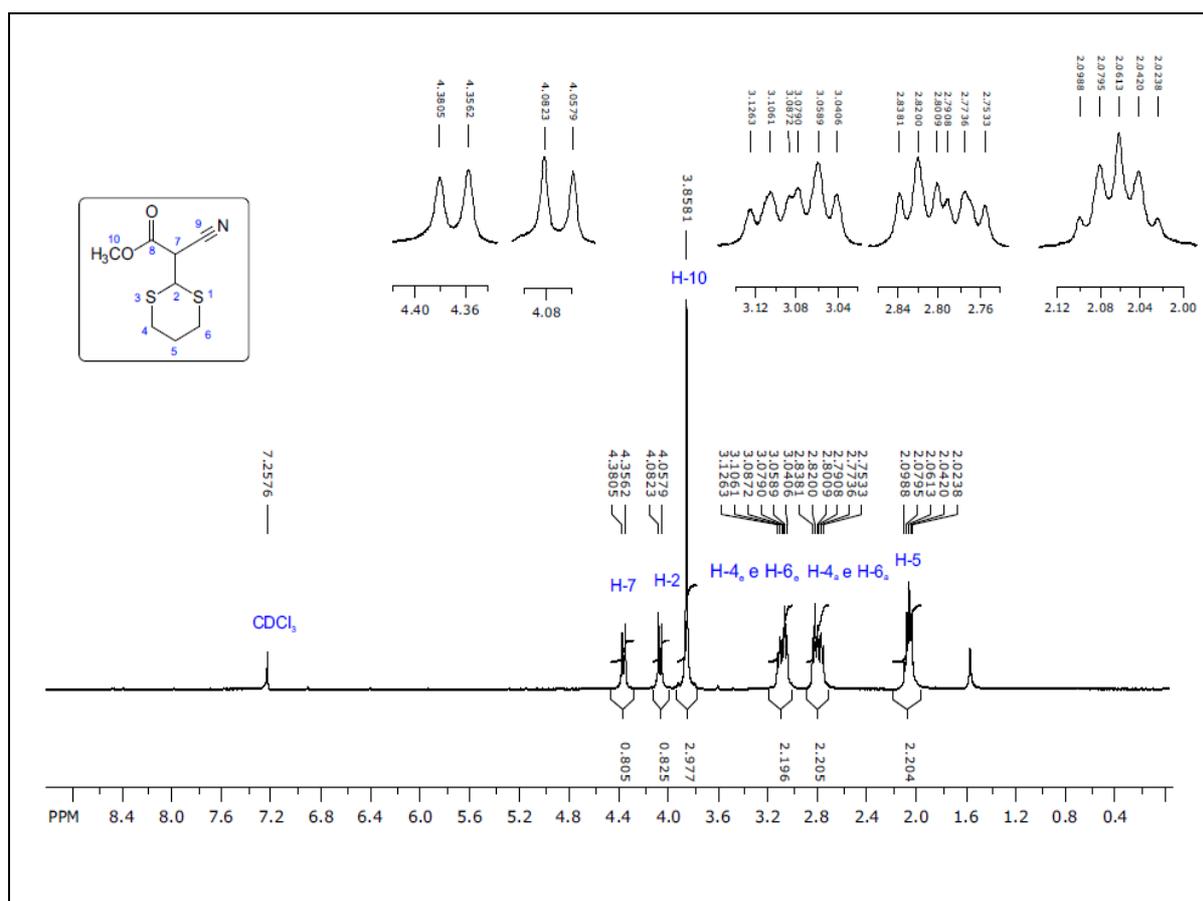
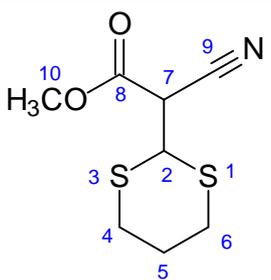


FIG 4.27 Espectro de RMN de ¹H do composto **22** e a expansão dos sinais.

Outra característica importante que demonstra a formação do composto **22** foi a presença de dois duplo tripletos de segunda ordem em δ 2,80 e 3,09 referentes aos hidrogênios axiais e equatoriais dos metilenos ligados aos átomos de enxofre (H-4 e H-6). Com a redução do composto, a ligação que era sp^2 passa a ter a hibridização sp^3 , cujo anel 1-3-ditiano se encontra na conformação de cadeira (mais estável), no qual um hidrogênio se encontra na orientação axial e o outro hidrogênio na equatorial, ainda que as constantes de acoplamento detectadas sejam basicamente iguais.

Em δ 2,06 foi observado um quinteto associado aos hidrogênios do CH₂ central (H-5) do anel 1,3-ditiano. Na TAB 4.13 se encontram os assinalamentos de todos os hidrogênios do composto **22**.

TAB 4.13 Assinalamento do espectro de RMN de ^1H do composto **22**

			
H	δ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)
H-2	4,07	(1H, d)	7,3
H-4 _a e H-6 _a *	3,09	(2H, dt)	5,7 e 13,5
H-5	2,06	(2H, quinteto)	5,6
H-4 _e e H-6 _e *	2,80	(2H, dt)	5,8 e 13,5
H-7	4,37	(1H, d,)	7,3
H-10	3,86	(3H, s)	-

* Os deslocamentos químicos podem estar trocados

Na caracterização por RMN de ^{13}C foi observado o aparecimento dos sinais em δ 42,1 e 44,8 referente aos carbonos sp^3 C-2 e C-7, respectivamente, conforme mostrado na FIG 4.28. Também foram identificados os sinais em δ 24,3, 27,4 e 27,5 referente aos carbonos C-5, C-4 e C-6, respectivamente associados aos metilenos do 1,3-ditiano. É interessante observar a diferenciação entre os carbonos C-4 e C-6, que deveriam aparecer com o mesmo deslocamento químico neste tipo de composto, esta diferença dos carbonos pode estar relacionada com uma alta barreira de energia para o processo de rotação da nova ligação simples C-C. Em δ 163,9 foi observado o sinal referente à carbonila (C-8). Os assinalamentos de todos os carbonos do composto **22** se encontram na TAB 4.14.

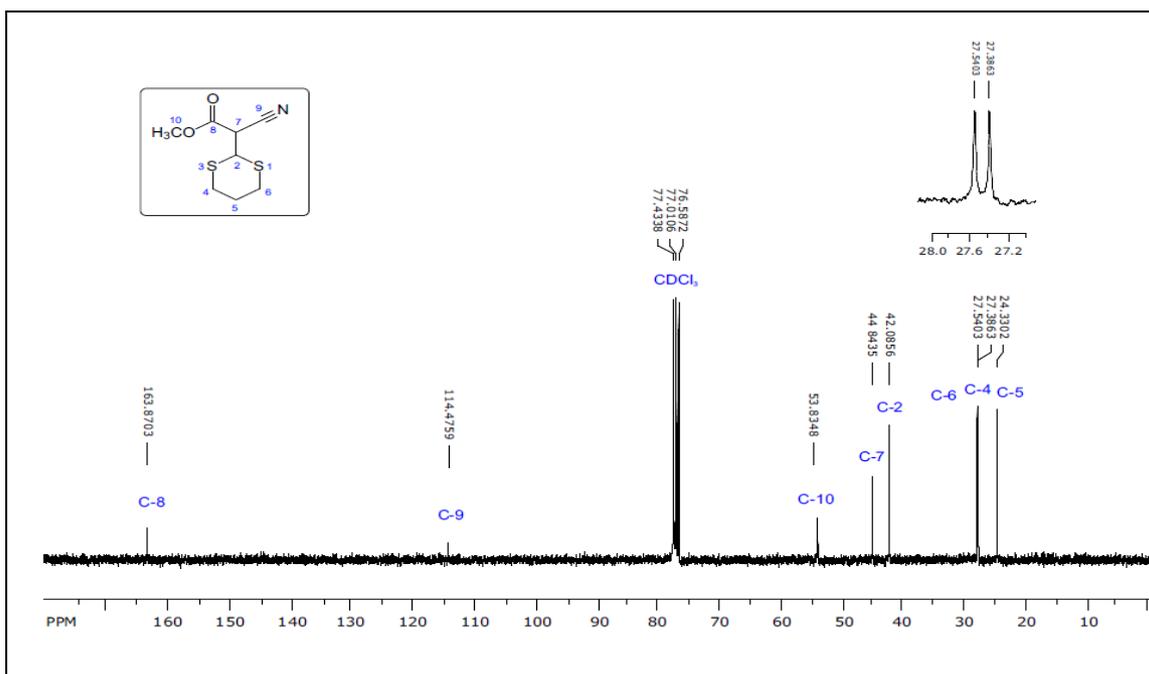


FIG 4.28 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **22** e a expansão dos sinais.

TAB 4.14 Assinalamento do espectro de RMN de ^{13}C do composto **22**

C	δ (ppm)
C-2	42,1
C-4*	27,4
C-5	24,3
C-6*	27,5
C-7	44,8
C-8	163,9
C-9	114,5
C-10	53,8

* Os deslocamentos químicos podem estar trocados

O composto **22** também foi caracterizado por análise elementar, para a quantificação dos átomos de C, H, N e S presentes no composto, no qual o resultado experimental foi obtido através da média da duplicata realizada (TAB 4.15).

TAB 4.15 Análise elementar (CHNS) do composto **22**

Valor	C (% m/m)	H (% m/m)	N (% m/m)	S (% m/m)
Valor calculado	44,2	5,1	6,4	29,5
Valor experimental	43,8 ($\pm 0,1$)	5,0 ($\pm 0,1$)	6,3 ($\pm 0,0$)	29,3 ($\pm 1,4$)
Δ	0,4	0,1	0,1	0,2

Δ = valor calculado - valor experimental

A caracterização do produto reduzido foi finalizada com a EM, no qual foi identificado o íon molecular (M^+) = 217, equivalente ao valor esperado da massa molecular do composto, conforme mostrado na FIG 4.29.

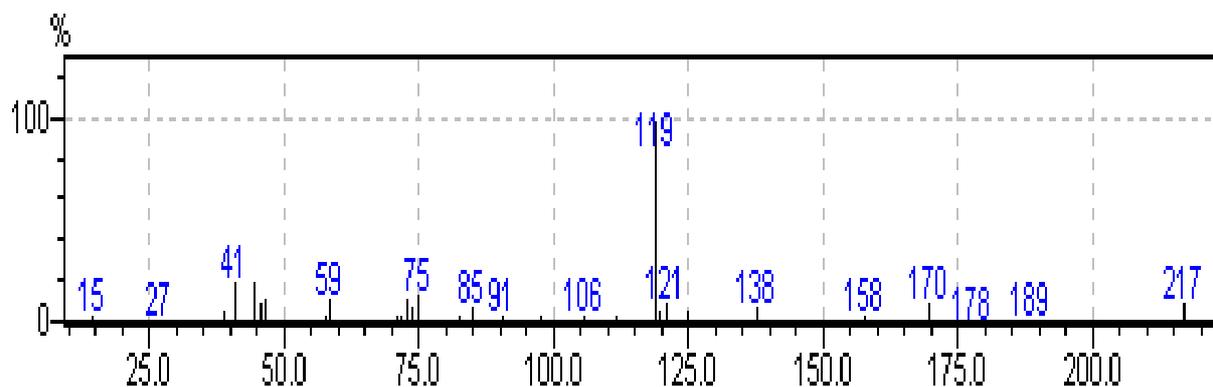


FIG 4.29 Espectro de massas do composto **22**

O pico base ($m/z = 119$) foi proposto como sendo proveniente da fragmentação do íon molecular ($M^+ 217$). Na FIG 4.30 estão demonstrados possíveis fragmentos do composto **22**.

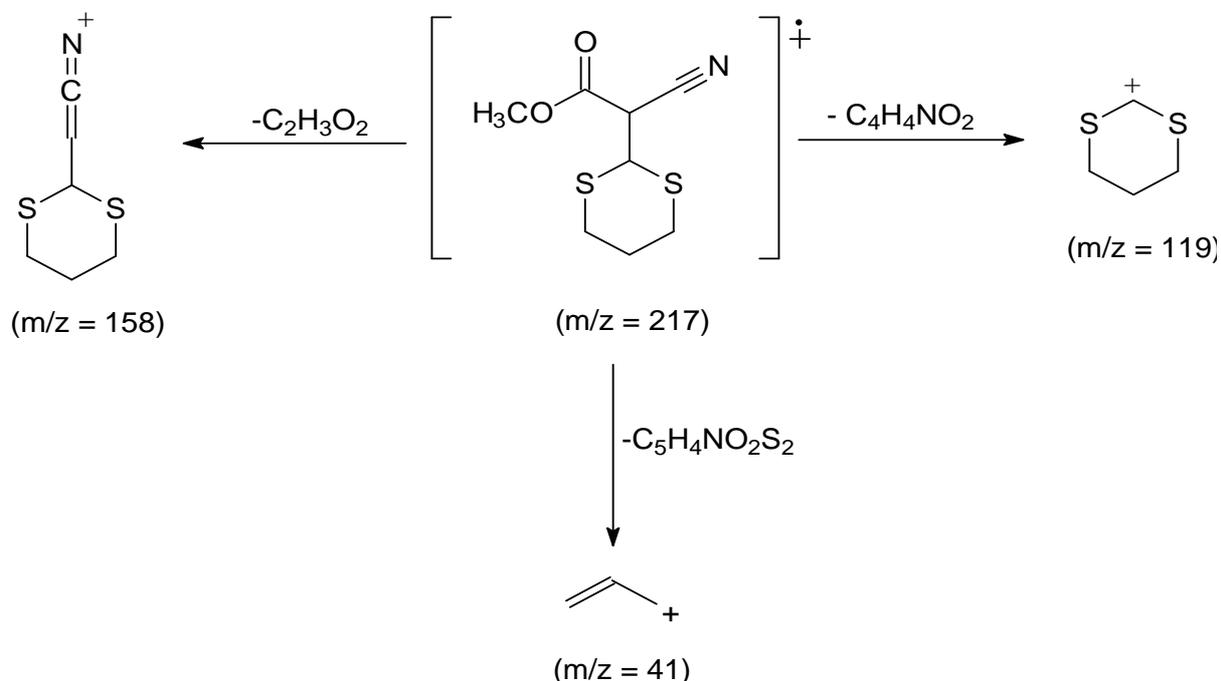


FIG 4.30 Possíveis fragmentos do composto **22**

Através da análise dos dados obtidos, foi possível a confirmação estrutural do composto **22**. Este composto não foi encontrado na literatura pesquisada, portanto é inédito.

Uma possível explicação para a redução do composto **21** e para a não redução do composto **17** pode estar relacionada à diferença entre os deslocamentos químicos dos carbonos da ligação C=C dos compostos. Quanto maior a diferença entre esses deslocamentos químicos, mais polarizada é a dupla ligação, portanto a sua redução ocorreria mais facilmente. No composto **17** a diferença entre os carbonos C-6 e C-7 é de 81,2 ppm, no entanto para o composto **21** a diferença entre esses carbonos C-2 e C-7 é de 84,3 ppm, sendo este com uma diferença de 3,1 ppm maior. Isso mostra que o composto **21** é mais fácil de ser reduzido do que o composto **17**. A explicação para que a polaridade da ligação entre esses carbonos do composto **17** seja menor esta relacionada com o efeito estérico do anel

aromático, que deve proporcionar uma diminuição da conjugação da carbonila com a dupla ligação ao forçar uma conformação onde existe perda de planaridade.

Para a confirmação dos dados mencionados, as estruturas foram modeladas por B3LYP usando o conjunto base 6-311+G** (FIG 4.31), que mostram que a estrutura **A**, relacionada ao composto 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)-*p*-cloroacetofenona (**17**), está fora da planaridade, portanto a ligação C=C perde a polaridade, isto pode explicar o fato do composto não ter sido reduzido. Na estrutura **B**, relacionada ao composto (1,3-ditian-2-ilideno)-2-cianoacetato de metila (**21**), apresentou uma conformação planar com os grupos carbonila e nitrila, conjugados com a ligação C=C, fazendo com que esta seja mais polarizada, portanto mais facilmente reduzida.

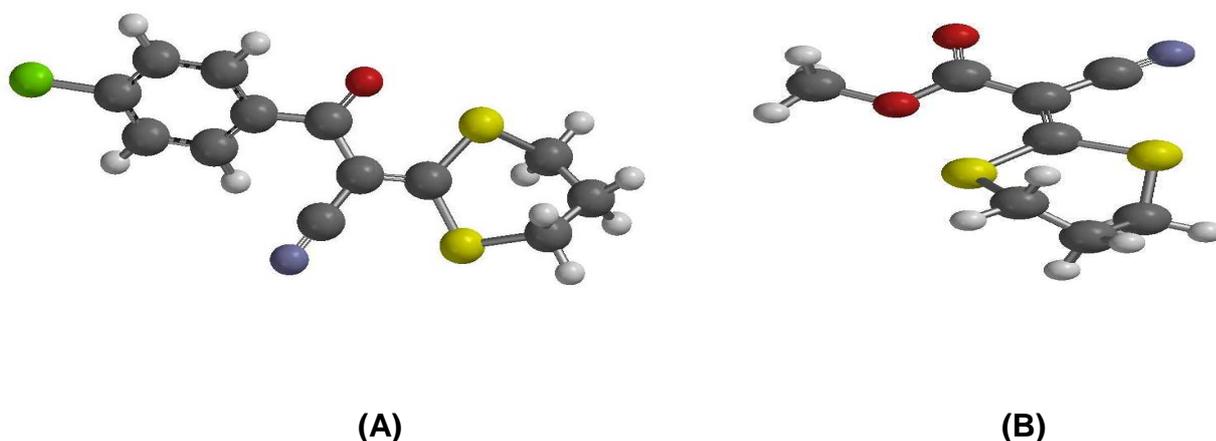


FIG 4.31 Modelagem molecular das estruturas (A): 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)-*p*-cloroacetofenona (**17**) e (B): (1,3-ditian-2-ilideno)-2-cianoacetato de metila (**21**).

4.1.5 CICLIZAÇÃO DO (1,3-DITIAN-2-IL)-2-CIANOACETATO DE METILA (**22**): OBTENÇÃO DA 2,4-DIAMINO-6-METOXIPYRIMIDINA-5-CARBOXIALDEÍDO (**23**)

O produto reduzido (**22**) foi ciclizado através de uma reação com guanidina, na presença de THF, *t*-butanol e *t*-butóxido de potássio conforme mostrada na FIG 4.32 (MIWA, *et al.*, 1993).

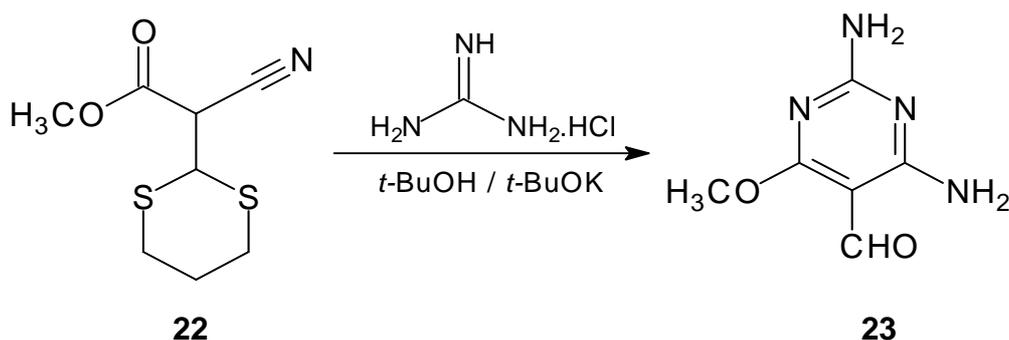


FIG 4.32 Preparação da 2,4-diamino-6-metoxipirimidina-5-carboxialdeído (**23**) a partir de (1,3-ditian-2-il)-2-cianoacetato de metila (**22**)

A reação de ciclização com guanidina (MIWA, *et al*, 1993) é uma metodologia conhecida pelo nosso grupo de pesquisa. Esta reação foi utilizada para a síntese das 2,4,6-triaminopirimidinas (GONÇALVES, 2003; CERQUEIRA, 2004; LIMA, 2008) e das 5-ciano-2,4-dimino-6-benzilpirimidinas (LIMA, 2008).

O produto da reação foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (1:1) como eluentes. Foi determinado o ponto de fusão de 216-218 °C. O composto **23**, um sólido amarelo, foi obtido com 51 % de rendimento.

O produto foi caracterizado por IV, RMN de ^1H e ^{13}C . Através do espectro de IV (FIG 4.33) foi possível identificar as bandas em 3423 e 3121 cm^{-1} referentes à vibração de deformação axial da ligação N-H de amina primária. Também foi detectada em 1589 e 1525 cm^{-1} bandas de deformação axial C=C de aromático. Em 1685 cm^{-1} foi observado uma banda associada a vibração de deformação axial do grupo C=O, que associada com as bandas em 2850 e 2726 cm^{-1} mostraram que esta carbonila é referente à aldeído conjugado, 1685- 1715 cm^{-1} , (SILVERSTEIN, *et al.*, 2007). As principais bandas de infravermelho do composto **23** se encontram na TAB 4.16.

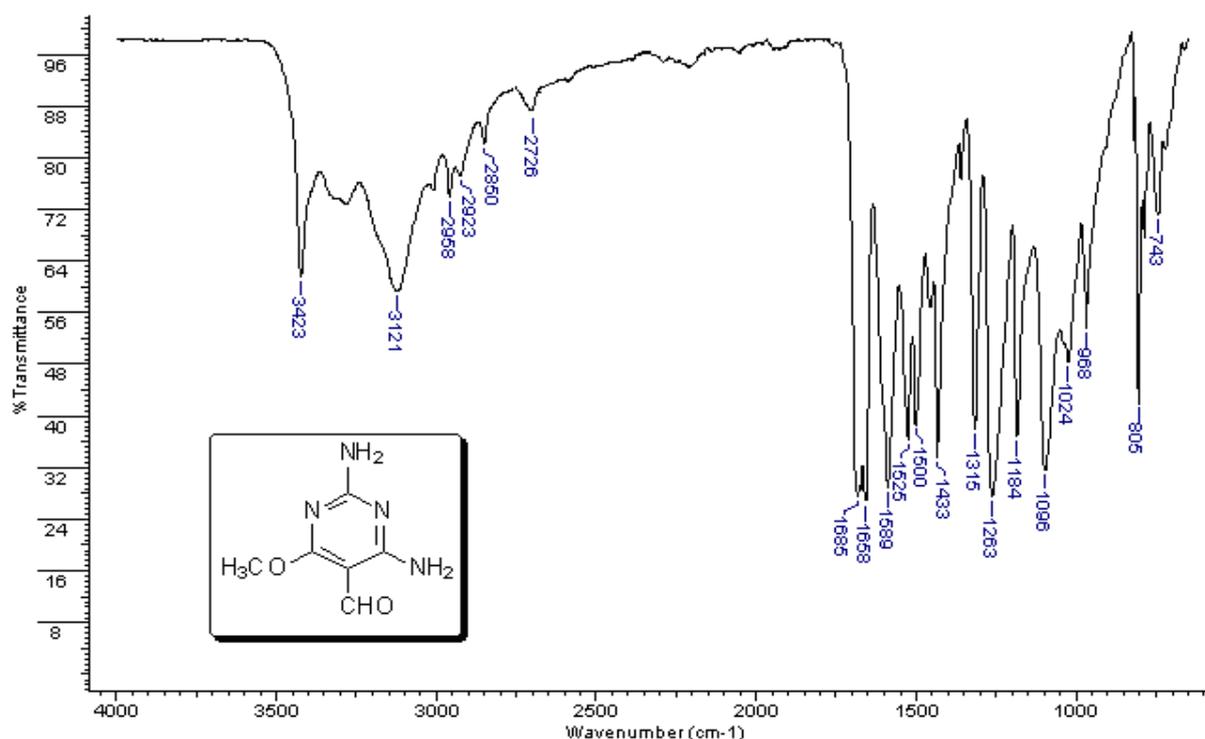


FIG 4.33 Espectro de IV do composto **23**

TAB 4.16 Principais absorções de IV do composto **23**

Absorção (cm ⁻¹)	Características
1685	ν (C=O) de aldeído
1263	ν (C-O)
1658	ν (C=N)
1589 e 1525	ν (C=C) de aromático
2850 e 2726	ν (C-H)
3423 e 3121	ν (N-H)

Através dos dados obtidos no IV podemos observar que nesta reação houve a formação do anel pirimidínico e a remoção do grupo 1,3-ditiano formando o produto final desejado (**23**).

Posteriormente, foi realizada a caracterização por RMN de ¹H (FIG 4.34) que foi observado a presença de um simpleto em δ 6,84 (H-7) apresentando a integração de 2H, indicando a presença do grupo NH₂ na posição 2 do anel pirimidínico. E também

dois simpletos em δ 7,24 e 7,38 (H-8), com integração de 2H, indicando a presença do outro grupo NH_2 , na posição 4 do anel aromático, pois um dos hidrogênios do grupo NH_2 faz uma ligação de hidrogênio com o oxigênio da carbonila.

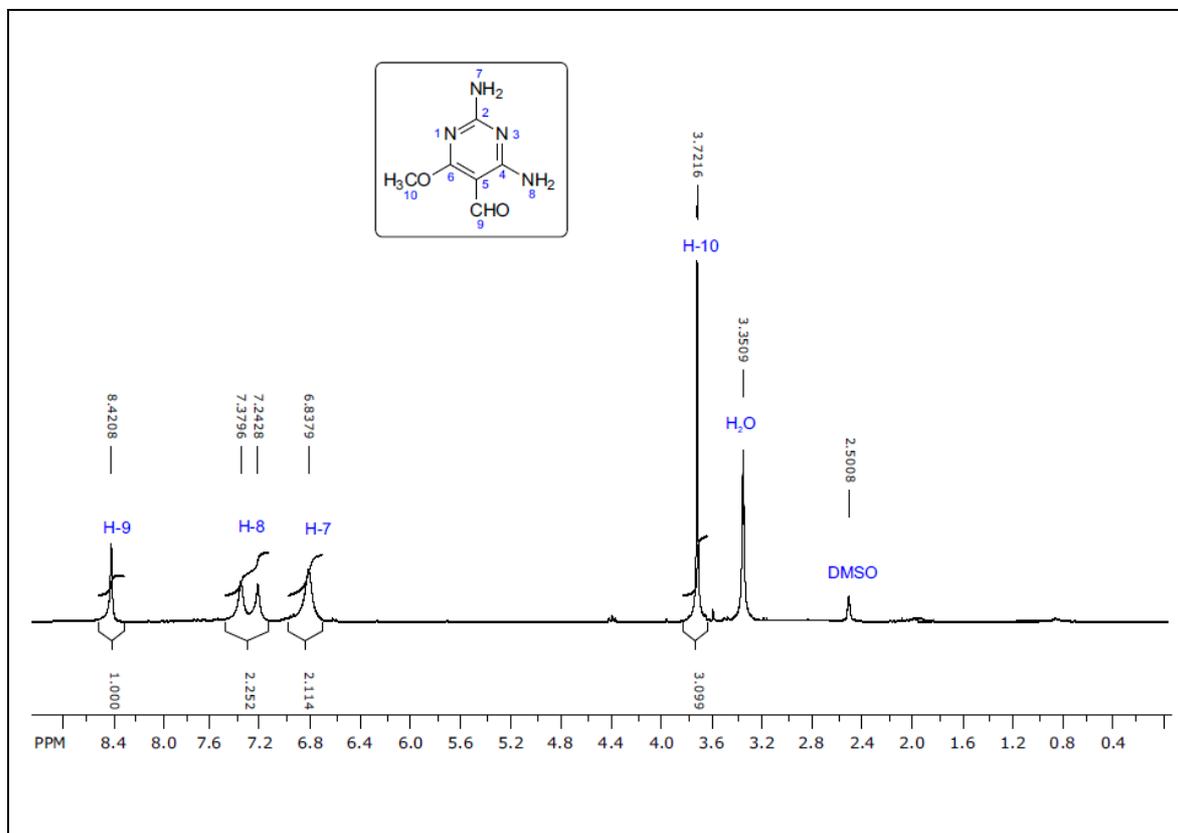


FIG 4.34 Espectro de RMN de ^1H do composto **23**

Em δ 8,42 foi observado um simpleto referente ao hidrogênio do aldeído (H-9). O sinal do aldeído está abaixo do valor esperado, δ 9-10, (SILVERSTEIN, *et al.*, 2007), pois existem grupos doadores de densidade eletrônica próximos à carbonila (NH_2 e OCH_3), isto faz com que a carbonila não esteja tão deficiente em elétrons, portanto o hidrogênio aparece em um deslocamento químico menor. Todos os sinais dos hidrogênios presentes no composto **23** se encontram na TAB 4.17.

TAB 4.17 Assinalamento do espectro de RMN de ^1H do composto **23**

H	δ (ppm)	Multiplicidade
H-7	6,84	(2H, s)
H-8	7,24 e 7,38	(2H, ds)
H-9	8,42	(1H, s)
H-10	3,72	(3H, s)

Através do espectro de RMN de ^{13}C (FIG 4.35), foram observados os sinais em δ 161,7, 163,9, 95,6 e 164,9 referentes aos carbonos do anel pirimidínico (C-2, C-4, C-5 e C-6, respectivamente). Em δ 171,4 foi observado o sinal referente à carbonila. Este valor está muito abaixo do esperado para carbonila de aldeído, δ 190-210, (SILVERSTEIN, *et al.*, 2007), pois o carbono da carbonila não está tão deficiente em elétrons, devido a mesma explicação utilizada para o RMN de ^1H , portanto este sinal aparece em um deslocamento químico menor.

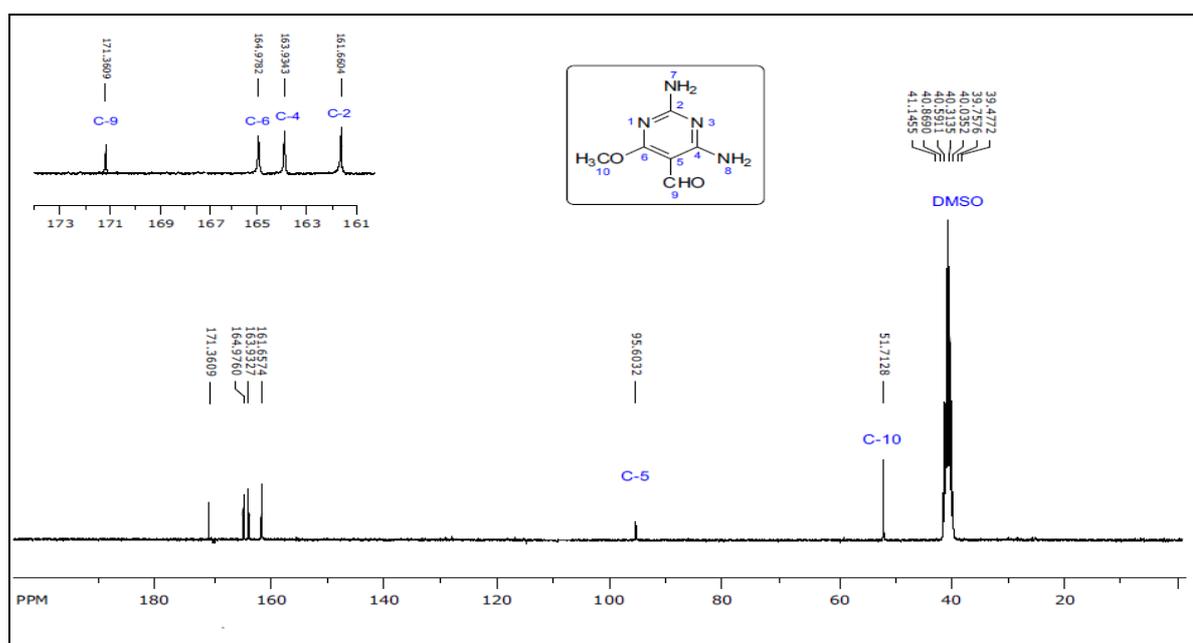
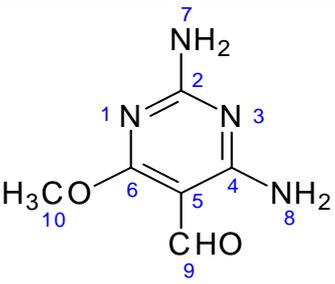


FIG 4.35 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **23** e a expansão dos sinais.

TAB 4.18 Assinalamento do espectro de RMN de ^{13}C do composto **23**

	
C	δ (ppm)
C-2	161,7
C-4	163,9
C-5	95,6
C-6	164,9
C-9	171,4
C-10	51,7

A proposta mecanística para a formação do composto **23** envolve inicialmente o ataque nucleofílico dos nitrogênios da guanidina ao carbono da carbonila do composto reduzido (**22**) e também à nitrila. A remoção do grupo 1,3-ditiano foi sugerida através de um rearranjo intramolecular, no qual o carbono da dupla ligado ao átomo de enxofre sofre um ataque nucleofílico pela H_2O , formando assim o composto **23**, conforme mostrado na FIG 4.36.

Com os dados das caracterizações realizadas foi possível confirmar a estrutura do composto **23**, sendo realizada neste trabalho por uma metodologia nova. Este composto não foi encontrado na literatura pesquisada, portanto é inédito.

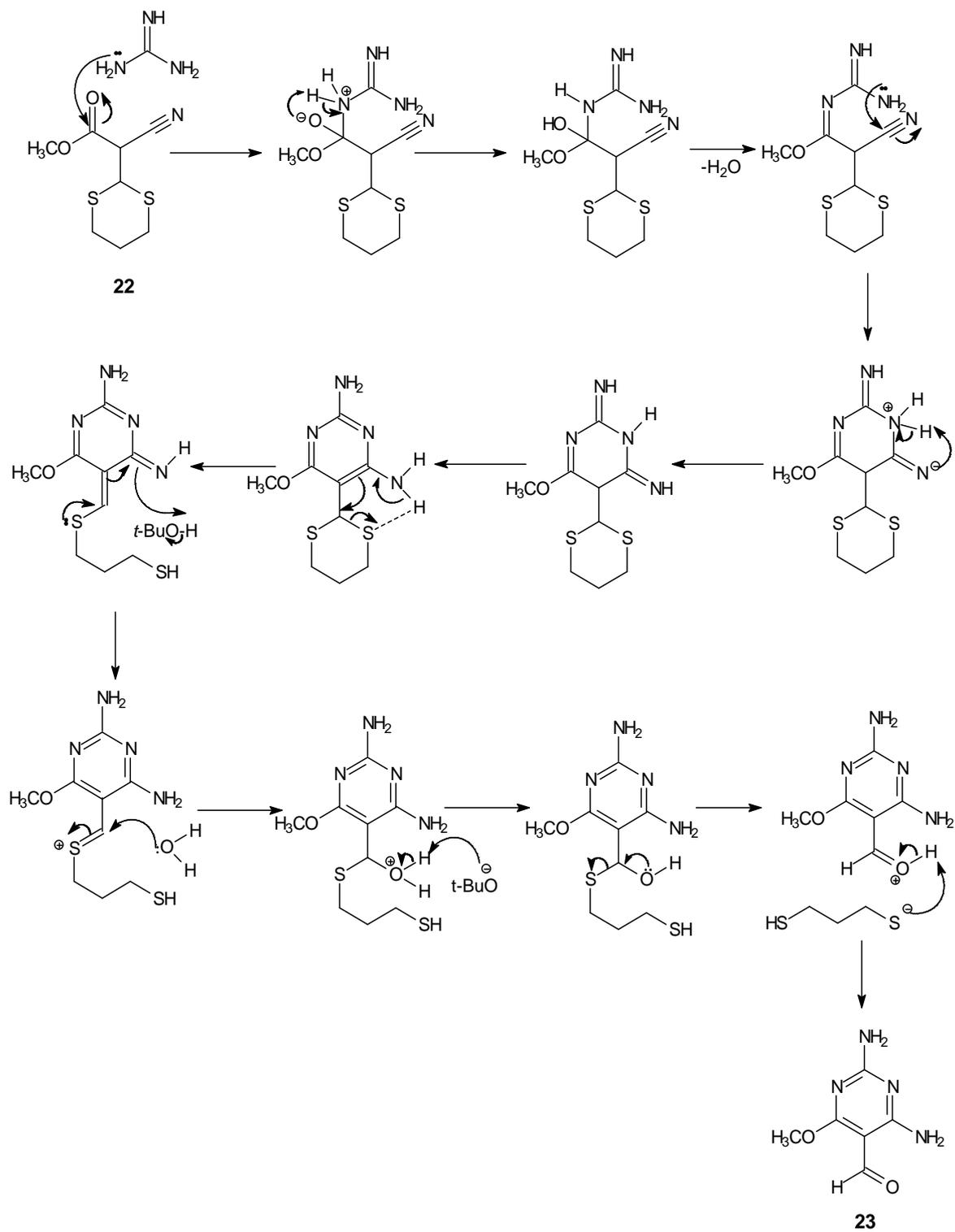


FIG 4.36 Proposta mecanística para a formação do composto **23**

5 CONCLUSÕES E SUGESTÕES

5.1 CONCLUSÕES

A tentativa de redução seletiva da dupla ligação α à nitrila e carbonila do composto 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)-*p*-cloroacetofenona (**17**) foi um grande obstáculo para o desenvolvimento desta rota sintética. Diversas metodologias encontradas na literatura foram testadas, porém não foi possível a redução da dupla ligação. No entanto, foi possível o desenvolvimento de uma nova metodologia para a formação da 2-(1,3-ditian-2-ilideno) acetonitrila (**18**) através da reação do composto **17** com metóxido de lítio.

Através da modificação do material de partida, para o α -cianoacetato de metila (**20**), foi possível o desenvolvimento de uma nova rota sintética realizada em três etapas para a obtenção da 2,4-diaminopirimidina-5-carboxialdeído (**23**) com um rendimento global de 16%.

Uma possível explicação para que a ligação C=C do composto 2-ciano-2-(1,3-ditian-2-ilideno)-*p*-cloroacetofenona (**17**) não tenha sido reduzida está relacionada com o efeito estérico do anel aromático, que deve proporcionar uma diminuição da conjugação da carbonila com a dupla ligação ao forçar uma conformação onde existe perda de planaridade, diminuindo então a polaridade da ligação C=C. Este fato não acontece com o composto (1,3-ditian-2-ilideno)-2-cianoacetato de metila (**21**), pois apresenta uma conformação planar com os grupos carbonila e nitrila, conjugados com a ligação C=C, fazendo com que esta ligação seja mais polarizada, portanto mais facilmente reduzida que o composto **17**.

5.2 SUGESTÕES

- ⇒ Realizar a síntese de novos derivados da 2,4-diaminopirimidinas-5-carboxialdeído, a partir de diferentes substituintes.
- ⇒ Otimizar as reações (principalmente a reação de redução)
- ⇒ Realizar testes biológicos (antibacterianos e antiparasitários).
- ⇒ Realizar condensações do 2,4-diaminopirimidina-5-carboxialdeído com ácido barbitúrico, ácido de meldrum e dimedona.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARMAREGO W.L.F. Chemical Methods use in purification; **Purification of laboratory chemicals**, 5^a edition Burlington, Mananger of special sales, 2003.
- BERMAN, E. M.; WERBWL, L.M. The renewed potential for folate antagonist in contemporary cancer chemotherapy. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 34, p. 479-485, 1991.
- BROWN, D. J. **In The Pyrimidines**; Taylor; Weissberger Ed.; Willey: New York, 1994.
- CERQUEIRA, D.A.J. **Síntese e Avaliação biológica de novas 2,4,6-triaminopirimidinas Derivadas de aldeídos cinâmicos**. Dissertação de Mestrado, Instituto Militar de Engenharia, Departamento de Química, 2004.
- CHAUNAN, P.M.S; MARTINS, C.J.A; HORWELL, D.C. Syntheses of novel heterocycles as anticancer agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 13, p. 3513-3518, 2005.
- COREY, E. J. A Reagent for α,β Reduction of Conjugared Nitriles. **Journal of Organic Chemistry**, v. 40, p. 127-129, 1975.
- COREY, E.J; ERICKSON, B.W. Oxidative hydrolysis of 1, 3-dithiane derivatives to carbonyl compounds using N-halosuccinimide reagents. **Journal of Organic Chemistry**, v. 36, p. 3553-3556, 1971.
- CRAVO, P; ROSÁRIO, V. Aspectos de genética molecular da resistência aos fármacos antimaláricos. **Bio-medicina e Saúde Pública**, 2002.
- CREEMER, L.C.; BARGAR, T.M.; WAGNER, E.R. A conveniente Synthesis of β,β bis (Alkythis) Acrylo nitriles. **Synthetic Communications**, v.18, p. 1103-1110, 1988.
- DEGANI, M.S.; BAG, S.; TAWARI, N.R.; QUEENER, S.F. Design, synthesis, biological evaluation and computational investigation of novel inhibitors of dihydrofolate reductase of opportunistic pathogens. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 3187-3197, 2010.
- DELFINO, R. T. **Análise da Resistência à Quimioterapia da Di-hidrofolato Redutase (DHFR) do Plasmodium Falciparum por Modelagem Molecular**. Dissertação de Mestrado, Instituto Militar de Engenharia, Departamento de Química, 2002.

- DELFINO, R. T.; SANTOS-FILHO, O. A.; FIGUEROA-VILLAR, J. D. Molecular Modeling of Wild-type and Antifolate Resistant Mutant *Plasmodium falciparum* DHFR. **Biophysical Chemistry**, v. 98, p. 287-300, 2002.
- DOERGE, R. F. **Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry**. J. B. Lippincott; Philadelphia, 1982.
- FIGUEROA-VILLAR, J.D; FRANÇA, T.C; MEDEIROS, A.L; SANTOS, E.C.; SANTOS-FILHO, O.A. A Complete model of the *Plasmodium falciparum* bifunctional Enzyme Dihydrofolate Reductase-Thymidylate synthase. A model to design new antimalarials. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 15, p. 450-454, 2004.
- FRANCA, T. C.C.; SANTOS, M.G; FIGUEROA-VILLAR, J.D. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. **Revista Química Nova**, v. 31, p.1271-1278, 2008.
- GILBERT, I. H. Inhibitors of dihydrofolate reductase en leishmania and trypanosomes. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1587, p. 249–257, 2002.
- GILCHRIST, T.L. **Heterocyclic chemistry**. Longman Scientific & Technical, 2th ed. 7, 1992.
- GONÇALVES, M. S. **Síntese de Derivados das 2,4,6-Triaminopirimidinas como Novos Potenciais Antimalariais**. Dissertação de Mestrado, Instituto Militar de Engenharia, Departamento de Química, 2003.
- HUBER, W. 2,4-diamino-5-(4-methyl-5- β -hydroxyethiazolium chloride)-methylpyrimidine Hydrochloride, a new analog of thiamin. **Journal of the American Chemical Society**, v 65, p. 2222- 2226, 1943.
- KOMPIS, I.; THEN, R.; BOEH, E.; REY-BELLET, G.; ZANETTI, G.; MONTAVON, M. Synthesis and antibacterial activity of C(4)-substituted analogues of trimethoprim. **European Journal Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 17-22, 1980.
- KOROLKOVAS, A & BURCKHALTER, J.H. **Química Farmacêutica**, Ed Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1988.
- LIMA, L.A. **Modelagem molecular e síntese de novas 2,4,6-triaminopirimidina e 5-ciano-2,4-diamino-6-benzil-pirimidinas**. Dissertação de Mestrado, Instituto Militar de Engenharia, Departamento de Química, 2008.
- MACREADIE, I.; GINSBURG, H.; SIRAWARAPORN, W.; TILLEY, L. Antimalarial drug development and new targets, **Parasitology Today**, v. 16, p. 438-444, 2000.

- MARQUES, G.H; CUNICO, W; CARVALHO, S.A.; GOMES, C.R.B. Fármacos antimalariais - história e perspectivas. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 89, p. 49-55, 2008.
- MEDEIROS, A. L. R. **Modelagem por homologia da Enzima bifuncional Dihidrofolato Redutase – Timidilato Sintase (DHFR-TS) do Plasmodium Falciparum**. Dissertação de Mestrado, Instituto Militar de Engenharia, Departamento de Química, 2006.
- MELLOR, J.M.; SCHOFIELD, S.R.; KORN, S.R. Routes to building blocks for Heterocyclic Synthesis by reduction of Ketene dithioacetals. **Tetrahedron letters**, v. 53, p. 17151- 17162, 1997.
- MENON, R.G.; PURUSHOTHAMAN, E. Synthesis and Antimicrobial Actives of Pyridocinnalinedithiones, thus bis (alkylthio) derivates and 4-amino-2-methylthiopyrimidocinnolines. **Indian Journal of Chemistry**, v. 35, p. 1185-1189, 1996.
- MINISTERIO DA SAUDE. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, p. 200-202, 2010.
- MIWA, T.; HITAKA, T.; AKIMOTO, H. A Novel Synthetic Approach to Pyrrolo [2, 3-d] pyrimidine Antifolates. **Journal of Organic Chemistry**, v. 58, p. 1696 -1701, 1993.
- MONTEIRO, M.M. **Síntese de Derivados 2,4-Diaminopirimidínicos com Potencial Atividade Antimalarial**, Dissertação de Mestrado, Instituto Militar de Engenharia, Departamento de Química, 1996.
- OAKS Jr, S. C.; MITCHELL, V. S.; PEARSON, G. W.; and CARPENTER, C. C. J. **Malaria, Obstacles and Opportunities**, Institute of Medicine, National Academy Press, Washington, D. C., p. 308, 1991.
- OLLIARO, P. Mode of action and mechanisms of resistance for antimalarial, **Pharmacology & Therapeutics**, v. 89, p. 207-219, 2001.
- OLIVEIRA, S. C. G. **Síntese de Novos Potenciais Antimalariais e sua Interação com a Dihidrofolato Redutase**, Tese de Doutorado, Instituto Militar de Engenharia, Departamento de Química, 2003.
- OTZEN, T.; WEMPE, E.G.; KUNZ, B.; BARTELS, R.; LEHWARK-YVETOT, G.; HNSEL, W.; SCHAPER, K.J.; SEYDEL, J.K. Folate-Synthesizing Enzyme System as Target for Development of Inhibitors and Inhibitor Combinations against *Candida albicans* Synthesis and Biological Activity of New 2,4-Diaminopyrimidines and 4'-Substituted 4-Aminodiphenyl Sulfones. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, p. 240-253, 2004.

- PINTO, A. L. A. **Mecânica Molecular na Topologia de Ação Antimetabólica das 2,4-diaminopirimidinas**. Dissertação de Mestrado, Instituto Militar de Engenharia, Departamento de Química, 1991.
- ROTH, B; STUART, A; PATERSON, T; AIG, E. A 2,4-Diamino-5 benzylpyrimidines and Analogues as Antibacterial Agents. 6. A One-Step Synthesis of New Trimethoprim Derivatives and Activity Analysis by Molecular Modeling. **Journal of Medicinal Chemistry**, v 26, p. 667- 673, 1983.
- RUDORF, W.D.; AUGUSTIN, M. Alkylierungs – und Arylierungsreaktionen mit geminalen dithiolaten. **Phosphorus and Sulfur**, v 9, p. 329-336, 1981.
- SANTOS-FILHO, O. A. **Modelagem Molecular da Dihidrofolato Redutase do *Plasmodium Falciparum* e Estudo de Seus inibidores pelo método de QSAR-3D**. Tese de Doutorado, Instituto Militar de Engenharia, Departamento de Química, 2001.
- SANTOS-FILHO, A. O.; ALENCASTRO, R. B.; FIGUEROA-VILLAR, J. D. Homology modeling of wild type and pyrimethamine/cycloguanil-cross resistant mutant type Plasmodium Falciparum dihydrofolate reductase. A model for antimalarial chemotherapy resistance. **Biophysical Chemistry**, v. 91, p. 305–317, 2001.
- SILVA, M. L. **Planejamento de inibidores seletivos da serina hidroximetiltransferase de plasmodium falciparum por modelagem molecular**. Dissertação de Mestrado, Instituto Militar de Engenharia, Departamento de Química, 2007.
- SILVERSTEIN, R. M., WEBSTER, F. X., KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**, 7 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007.
- SKULNIK, H.I; LUDENS, J.H; WENDLING, M.G; GLENN, E.M; ROHLOFF, N.A; SMITH, R.J; WIERENGA, W. Pyrimidinones 3N- Substituted 6-Phenyl-pyrimidinones and Pyrimidinediones with Diuretic / Hypotensive and Antiinflammatory Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.29, p. 1499- 1504, 1986.
- SMITH, C.R. Activated Zinc Dust. **Synlett**, p. 1522-1523, 2009.
- YIN, Y.; ZANGH, Q.; LIU, Q.; LIU, Y.; SUN. S. Efficient and Practical Route to α -Aminocarbonylketene and α -Cyanoketene Dithioacetals. **Synthetic Communications**, v. 37, p. 703–711, 2007.
- WHO Publications - **The World Health Organization Report**, Geneva, 2008.
- WHO Publications - **The World Health Organization Report**, 2002.

WHITTY, C.J.M.; NADJM, B; WALKER, N.F. MALARIA. **Medicine**, v. 38, p. 41-46, 2010.

WYSS, P. C; et al. Novel Dihydrofolate Reductase Inhibitors. Structure-Based versus Diversity-Based Library Design and High-Throughput Synthesis and Screening. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 2304- 2312, 2003.

<http://www.cdc.gov/malaria> acessado em 10 de Junho de 2010.

7 APÊNDICE

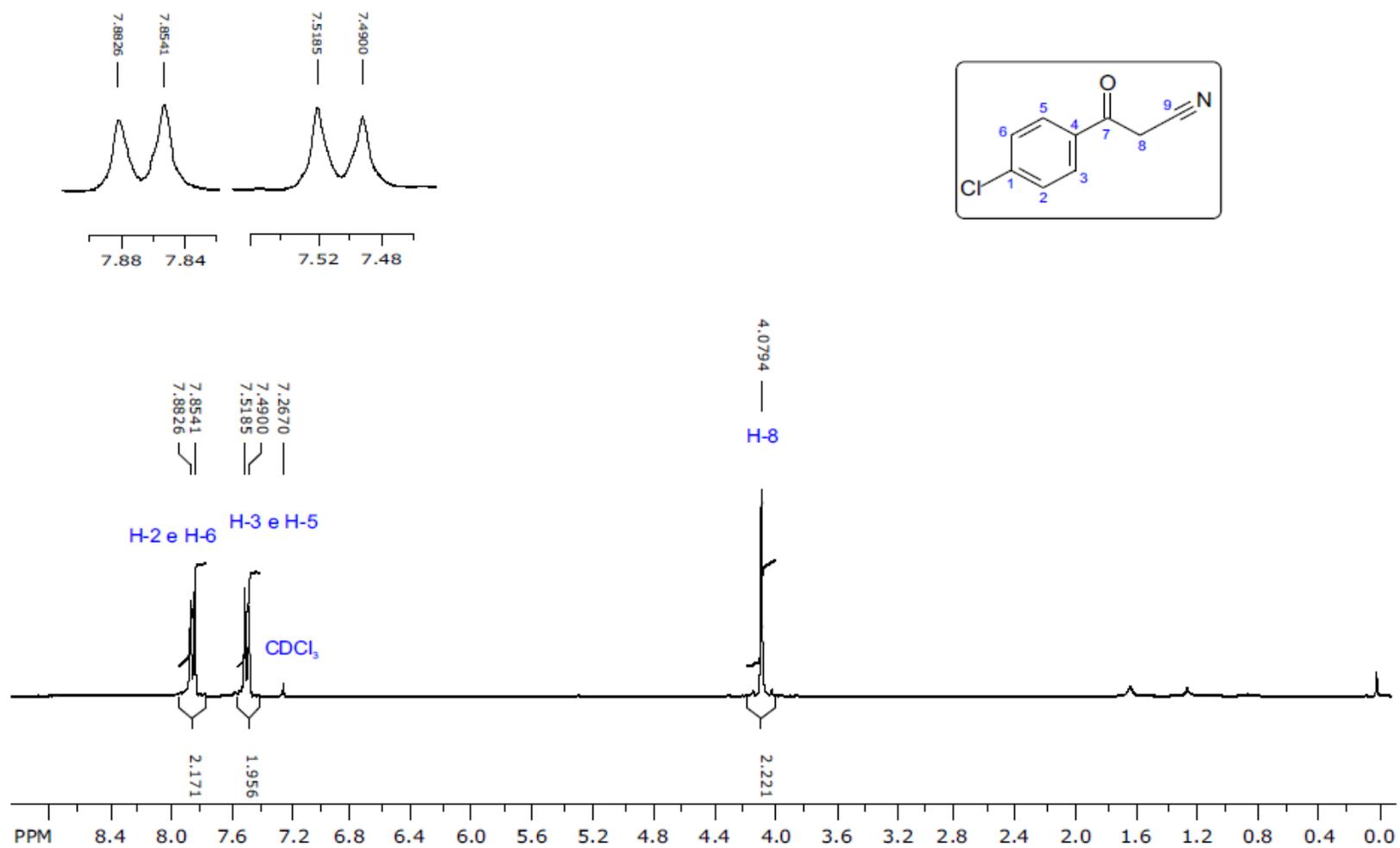


FIG 7.1 Espectro de RMN de ^1H do α -ciano-*p*-cloroacetofenona (**16**) e a expansão dos sinais.

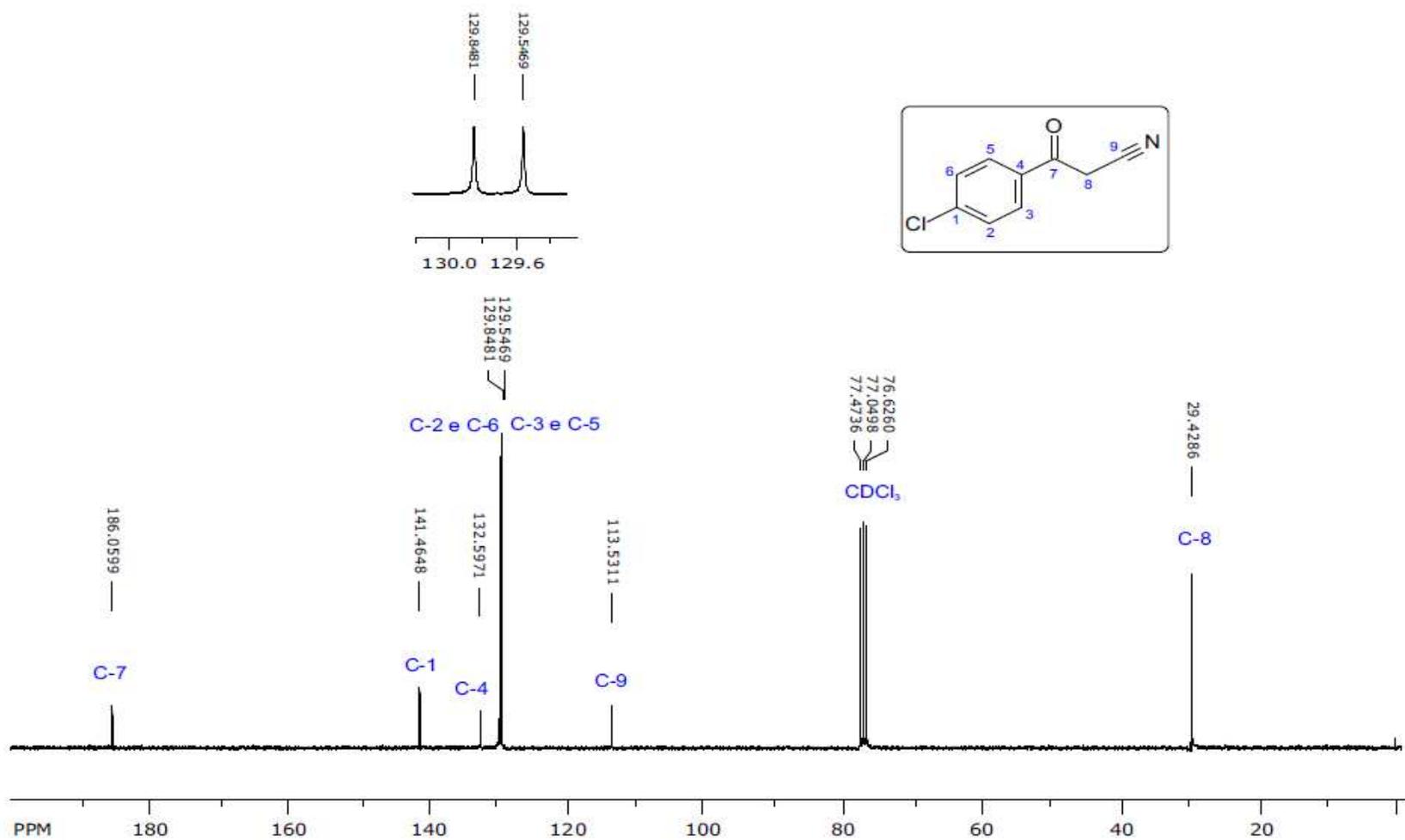


FIG 7.2 Espectro de RMN de ^{13}C do α -ciano-*p*-cloroacetofenona (**16**) e a expansão dos sinais.

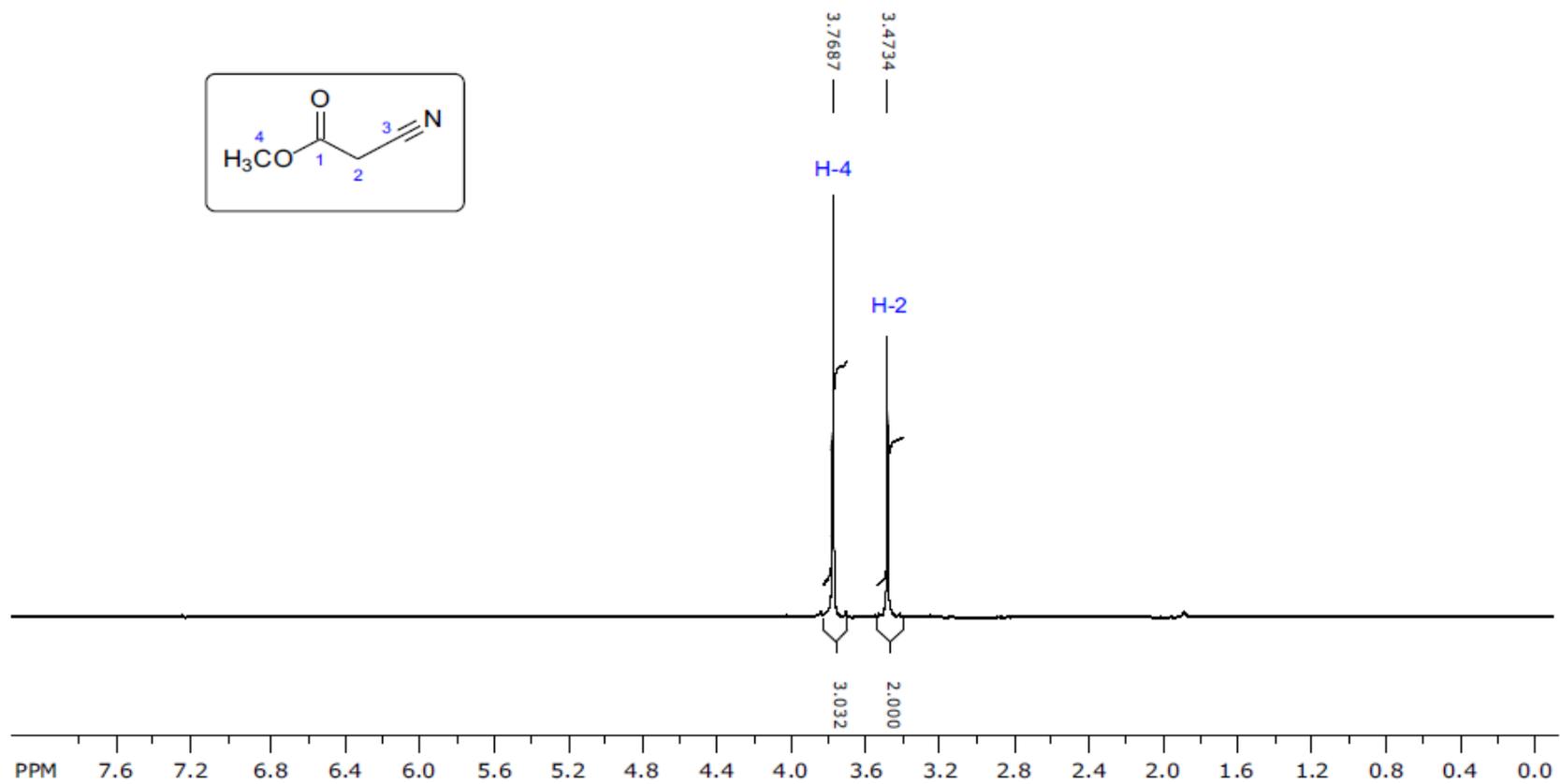


FIG 7.3 Espectro de RMN de ^1H do α -cianoacetato de metila (20).

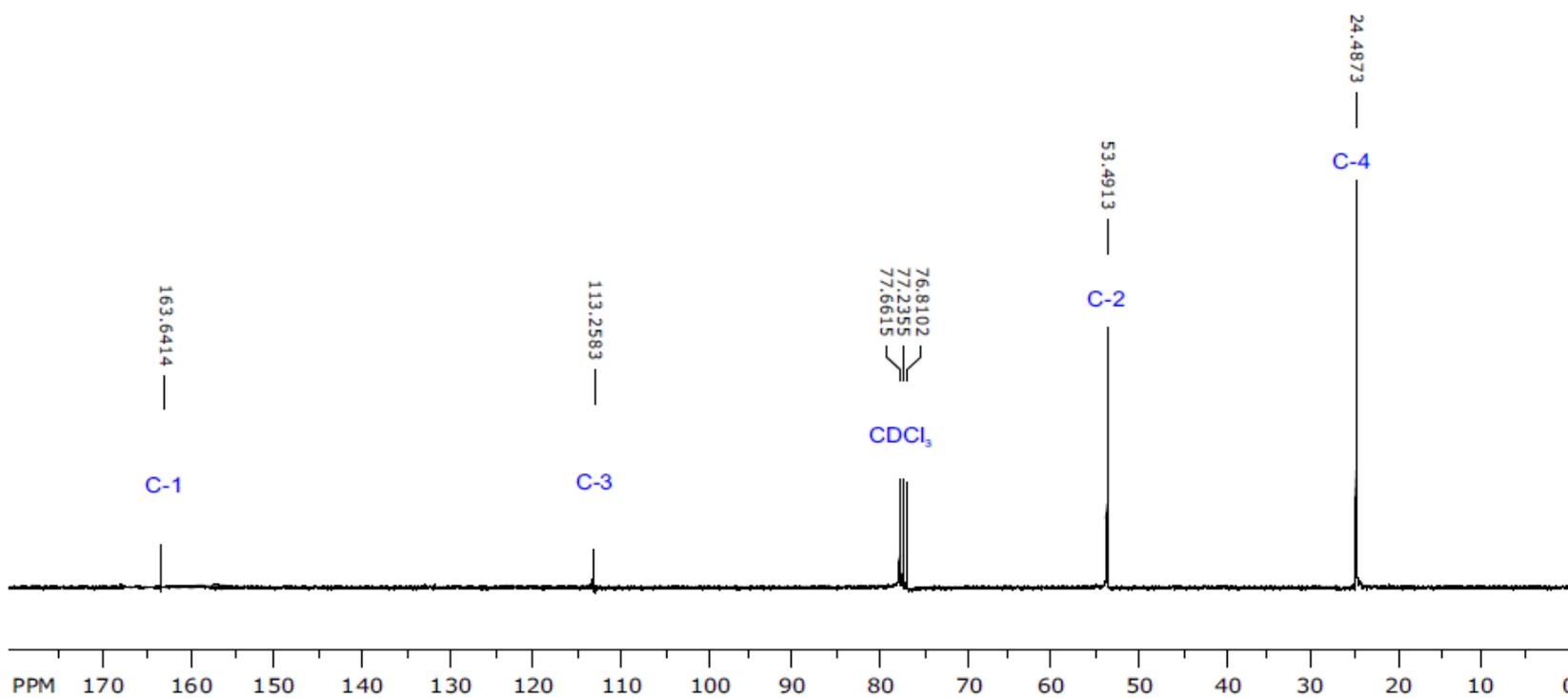
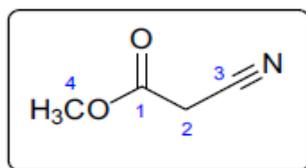


FIG 7.4 Espectro de RMN de ^{13}C do α -cianoacetato de metila (**20**).

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)