

do sistema tieno[2,3-*b*]piridina (V) já foram reportados na literatura como agentes antibacterianos⁵.

Todos os produtos desta rota de síntese de VIII, foram devidamente identificados por análise elementar e métodos espectrométricos. Na Tabela 1 são mostrados os dados destes produtos (V a VIII).

Tabela 1

Produto	pf n ^o n	Dados Espectrais	
		IV (cm ⁻¹)	RMP (δ em ppm), solvente
V	>300	2219 (C≡N)	7.40(2H, s, H-2 e H-3); 8.52(1H, s, H-6) DMSO-d ₆
VI	120	2240 (C≡N)	7.50(1H, d, J _{2,3} =6Hz, H-3); 7.75(1H, d, J _{2,3} =6Hz, H-2); 8.69(1H, s, H-6) CDCl ₃
VII	>300	3350- 3100 NH e NH ₂)	7.55(1H, d, J=6Hz, H-8); 7.75(1H, d, J=6Hz, H-7); 8.92(1H, s, H-4) DMSO-d ₆
VIII R=H	270- 271	-	7.61(1H, dd, J=4.5 e 7.0Hz, H-8); 7.87(2H, s, H-1 e H-2); 8.94(1H, dd, J=1.9 e 4.5Hz, H-9); 9.52(1H, dd, J=7.0 e 1.9Hz, H-7) DMSO-d ₆ , 125°C
VIII R=CH ₃	231- 232	-	3.09(3H, s, CH ₃ -7); 3.28(3H, s, CH ₃ -9); 7.76(1H, s, H-8); 7.98(1H, d, J=6Hz, H-2); 8.15(1H, d, J=6Hz, H-1); 9.95(1H, s, H-5) CF ₃ CO ₂ H

3. CONCLUSÃO

A síntese do novo sistema heteroaromático tetracíclico (VIII), foi elaborada sistematicamente. A partir de um sistema simples, o tiofeno, sintetizou-se o derivado tieno[2,3-*b*]piridina (VI). Este levou ao intermediário tricíclico VII. As reações de VII com os reagentes adequados forneceram derivados VIII (R = H e R = CH₃)-heterocíclico com quatro anéis condensados.

4. AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio da FINEP e do CNPq para a realização desta pesquisa.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Khan, M.A.; Guarçoni, A.E., *J. Heterocycl. Chem.* (1977) 14, 807.
- Khan, M.A. e Lynch, B.M., resultados não publicados.
- Khan, M.A.; Rolim, A.M.C.; Guarçoni, A.E., *J. Heterocycl. Chem.* (1983) 20, 475.
- Khan, M.A.; Rolim, A.M.C., *Monatsh. Chem.* (1983) 114, 1079.
- Schneller, S.W., *Intl. J. Sulfur Chem., B*, (1972) 7, 309; Kuwada, Y.; Meguro, K.; Sato, Y. e Fugono, T., *German Offen.* 2, 435, 025 (1975) (*Chem. Abstr.*, (1975), 82, 156252 e *Japan Kokai*, 75, 77, 394 (*Chem. Abstr.*, (1976), 84, 17312).

ARTIGO

SÍNTESE DE DERIVADOS DO SISTEMA PIRIDO[2', 3':3,4]PIRAZOLO[1,5-*a*]PIRAMIDINA

Misbahul Ain Khan

Chemistry Department - Islamia University; Bahawalpur; Paquistão.

Wagner Luiz Ramos Barbosa

Departamento de Química, CCEN - UFPA; 66000 Belém, (PA).

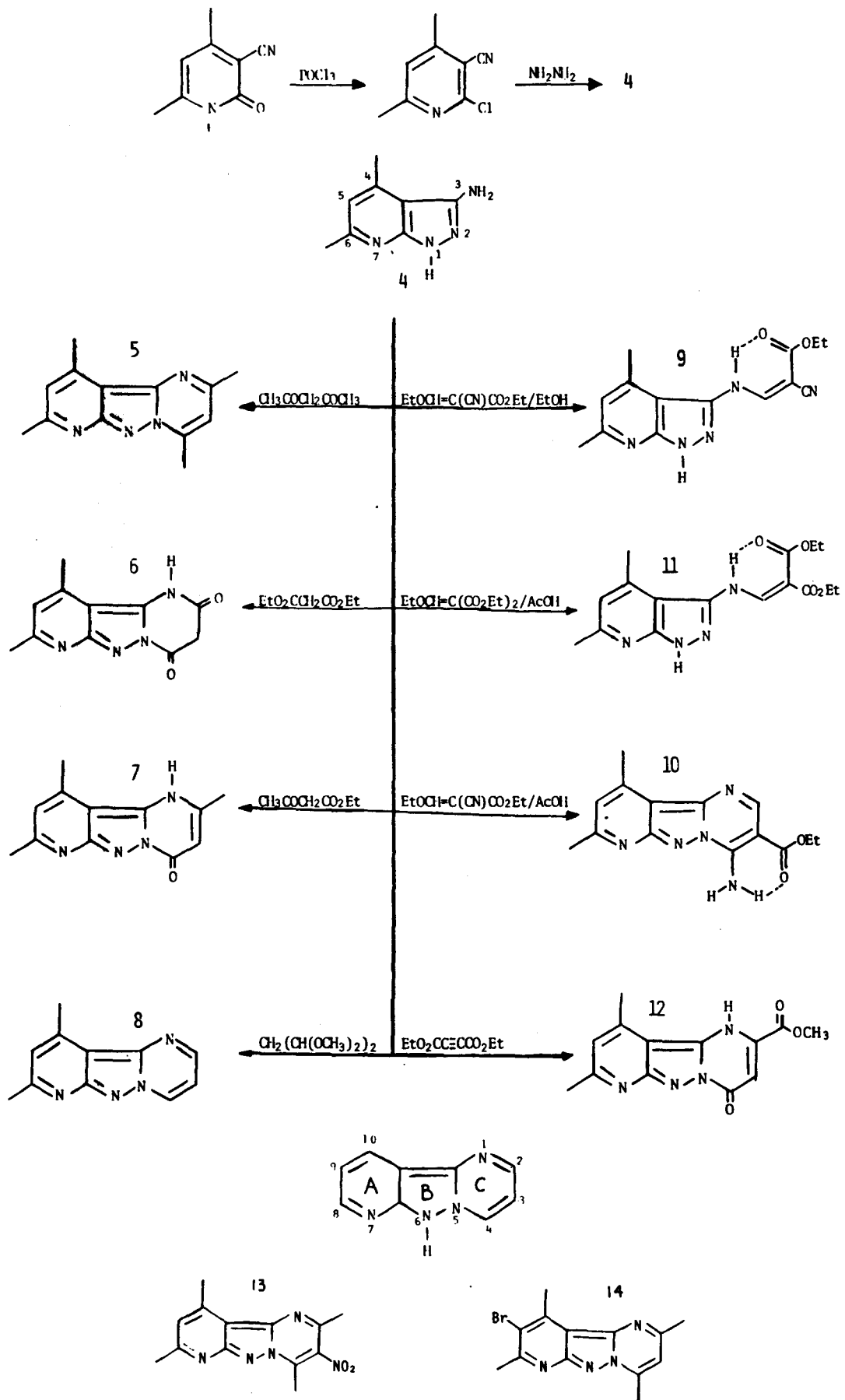
(recebido em 13/10/86 - cópia revisada recebida em 25/02/87)

1. INTRODUÇÃO

Das várias maneiras descritas na literatura^{1,2} para se obter derivados do sistema pirido[2', 3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (1), pode-se comentar o seguinte:

*1-Pirido[2', 3':3,4]pirazolo[1,5-*a*]pirimidina.* Ao se usar pirazóis 3,5-diaminados pode-se ter uma inespecificidade na primeira ciclização, com a formação de A ou de C, e isso no caso de se desejar derivados com substituintes específicos em cada resíduo hexaheterocíclico, torna-se um obstáculo

ESQUEMA DE REAÇÕES



difícil de ser superado. No caso do material de partida ser uma pirimidina devidamente substituída, a vantagem de se construir a molécula na ordem C,B,A é contrabalançada pela problemática concretização da ligação N-N. Finalmente, partindo-se da piridina conveniente ter-se-á a construção da molécula na ordem A,B,C e o favorecimento de se preparar o resíduo pirazólico usando-se a hidrazina que já possui dois átomos de nitrogênio ligados entre si.

2. SEÇÃO EXPERIMENTAL

5-ciano-2,4-dimetil-1-H-pirid-6-ona³ (2). Em erlenmeyer de um litro, colocou-se 20,0g de acetilacetona, 16,8g de cianoacetamida, 10,0ml de etanol, 8,0g de carbonato de potássio e 400ml de água, deixando a mistura sob agitação por vinte e quatro horas. Depois então, a suspensão foi filtrada e o resíduo 2, lavado exaustivamente com água. Rendimento 28,5g (96%); p.f.: 285°C (lit.³ 285°C-287°C).

5-ciano-6-cloro-2,4-dimetilpiridona³ (3). A 12,5g de 2 foram adicionados 50ml de cloreto de fosforila, em balão de 125ml de capacidade, conectado a um condensador de refluxo, em capela; após três horas de aquecimento à temperatura de refluxo, com agitação, obteve-se uma solução límpida que foi concentrada e vertida sobre gelo, cuidadosamente, e o precipitado 3, recolhido e lavado com água. Rendimento 8g (57%); p.f.: 90°C (lit.³ 90°C).

3-amino-4,6-dimetilpirazolo[3,4-b]piridina⁴ (4). Método 1: A 8ml de etanol, adicionou-se 1,5g de 3 e 0,5ml de hidrazina a 85%, tudo num balão de 25ml, ligado a um condensador de refluxo, o que foi feito por quatro horas, após as quais, o solvente foi evaporado e o sólido resultante, cristalizado em metanol aquoso, fornecendo 4. Rendimento 1,3g (89%); p.f.: 275°C (lit.⁴ 280°C).

Método 2: Em balão de 25ml, 0,2g de 3 foram aquecidos até fundir, neste momento foi adicionado, gota a gota, um volume de 4ml de hidrazina hidratada a 85%, contidos numa ampola de adição. Conectando-se um condensador de refluxo ao balão, fez-se aquecer a mistura à ebulição por duas horas. Terminado o tempo de reação o produto foi recolhido por filtração e lavado exaustivamente com água, cristalizado em metanol aquoso, 4 rendeu 0,19g (98%); p.f.: 275°C (lit.⁴ 280°C).

Análise elementar para $C_8H_{10}N_4$; calc.: C=59,51%; H=5,63%; N=34,76%. Obs.: C=59,84%; H=5,44%; N=34,57%.

Ressonância Magnética Protônica (CF_3CO_2H), em ppm: 7,34(s, 1H, H-5); 3,03(s, 3H, $-CH_3$); 2,95(s, 3H, $-CH_3$).

Espectroscopia no Infravermelho, em cm^{-1} : 3385(N-H amina), 3285(N-H pirazólico), 3180, 3095, 3040, 2950, 2875, 2820, 1625, 1610, 1595(N-H amina), 1530, 1510, 1455, 1430, 1400, 1365, 1335, 1305(C-N amina), 1200, 1155, 1120, 1110, 1060, 1020, 825, 800, 775, 710, 660, 585. A ausência dos sinais relativos a $C\equiv N$ e $Cl-Ar$ reforçam a estrutura de 4.

Dos dois métodos apresentados, o segundo foi o adotado, pois forneceu o produto desejado, em reação bastante limpa, com excelente rendimento, mas o importante é o fato de o produto ter sido isolado de maneira muito prática; em uma simples filtração, enquanto que o primeiro método⁴ prescreve a evaporação do solvente.

2,4,8,10-tetrametilpirido[2', 3': 3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidina¹ (5). Em balão de 25ml de capacidade munido de condensador de refluxo, fez-se reagir 1,0g de 4, 16ml de etanol, 0,5g de cloreto de zinco II, gotas de ácido clorídrico, 1,0ml de acetilacetona em 4ml de etanol, adicionado gota a gota. O aquecimento prolongou-se por três horas de refluxo, após as quais, a mistura foi deixada resfriar para a precipitação de 5. Cristalizado em tetracloreto de carbono. Rendimento 1,1g (79%); p.f.: 180°C (lit.¹ 180°C).

Análise elementar para $C_{13}H_{14}N_4$; cal.: C=69,00%; H=6,24%; N=24,76%. Obs.: C=68,79%; H=6,18%; N=24,56%.

Ressonância Magnética Protônica (CF_3CO_2H), em ppm: 7,62(s, 1H, H-3); 7,39(s, 1H, H-9); 3,31(s, 3H, $-CH_3$); 3,05(s, 3H, $-CH_3$); 2,98(s, 3H, $-CH_3$).

Espectroscopia no Infravermelho, em cm^{-1} : 3030(H-C, heteroaromáticos), 2980, 2920, 1625, 1595, 1580, 1540, 1445, 1435, 1390, 1370, 1360, 1315, 1305, 1280, 1185, 1145, 1100, 1030, 990, 985, 970, 845, 795, 715, 635, 590, 545, 510.

8,10-dimetil-1H-3H-pirido[2', 3': 3,4]pirazolo[1,5-a]pirimid-2,4-diona (6). A 15ml de ácido acético glacial, contidos num balão de 50ml, ligado a um condensador de refluxo, juntou-se 0,8g de 4 e 7,5ml de malonato de etila, deixando-se sob refluxo por cinco horas; passando este período, a mistura reacional foi dissolvida em água, e extraída com clorofórmio. O extrato clorofórmico foi então seco, filtrado e evaporado, sendo o resíduo obtido cristalizado em etanol aquoso, o qual vem a ser 6. Rendimento 0,5g (50%); p.f.: 175°C.

Análise elementar para $C_{11}H_{10}N_4O_2$; calc.: C=60,30%; H=6,20%; N=27,61%. Obs.: C=60,55%; H=6,23%; N=27,56%.

Ressonância Magnética Protônica (CF_3CO_2H), em ppm: 7,36(s, 1H, H-9); 3,03(s, 3H, $-CH_3$); 2,98(s, 3H, $-CH_3$); 2,57(s, 2H, H-3).

Espectroscopia no Infravermelho, em cm^{-1} : 3250(H-N lactama), 3210(N-H lactama), 3100, 3050, 3010, 2920, 2850(CH_2), 1665($C=O$, split, lactama 6 membros), 1615, 1595, 1545, 1445, 1435(CH_2 ligado a carbonila), 1370, 1335, 1305, 1265, 1200, 1145, 1110, 1085, 1015, 1005, 960, 845, 815, 780(H-N, lactama), 725, 620, 595, 575, 545, 425.

2,8,10-trimetil-1H-pirido[2', 3': 3,4]pirazolo[1,5-a]pirimid-4-ona (7). Num balão de 50ml de capacidade, com condensador de refluxo, foram colocados: 20,0ml de ácido acético glacial, 1,0g de 4 e 1,0ml de acetoacetato de etila, a mistura foi mantida sob refluxo por três horas, em segui-

da deixou-se esfriar e verteu-se-a sobre gelo-água, filtrando-se após. O resíduo 7, foi lavado exaustivamente com água, seco e cristalizado em etanol aquoso. Rendimento 1,14g (83%); p.f.: > 300°C.

Análise elementar para $C_{12}H_{12}N_4O$; calc.: C=63,14%; H=5,30%; N=24,55%. Obs.: C=63,04%; H=5,25%; N=24,34%.

Ressonância Magnética Protônica (CF_3CO_2H), em ppm: 7,38(s, 1H, H-9); 6,70(s, 1H, H-3); 3,15(s, 3H, $-CH_3$); 3,05(s, 3H, $-CH_3$); 2,79(s, 3H, $-CH_3$).

Espectroscopia no Infravermelho, em cm^{-1} : 3420(N-H lactama), 2980, 2925, 1675(C=O lactama), 1640, 1620, 1560, 1515, 1415(C-N lactama), 1200, 1185, 1175, 780(H-N lactama).

8,10-dimetilpirido[2', 3':3,4]*pirazolo*[1,5-*a*]*pirimidina* (8). Em balão de 25 ml de capacidade munido de condensador de refluxo, fez-se reagir 0,3g de 4, algumas gotas de ácido clorídrico, 0,1g de cloreto de zinco II, em 8ml de etanol, após iniciar-se o refluxo; com 0,9ml de 1,1,3,3-tetrametoxipropano diluído em 3ml de etanol, adicionados gota a gota. O aquecimento prolongou-se por mais duas horas em refluxo, até que a mistura foi dissolvida em água, neutralizada com hidróxido de amônio e extraída com clorofórmio. A fase clorofórmica foi seca, filtrada e evaporada. O resíduo, 8, foi cristalizado em etanol. Rendimento 0,22g (60%); p.f.: 265°C.

Análise elementar para $C_{11}H_{10}N_4$; calc.: C=66,65%; H=5,08%; N=28,27%. Obs.: C=66,79%; H=5,12%; N=28,01%.

Ressonância Magnética Protônica (CF_3CO_2H), em ppm: 9,46(dd, 1H, H-3, $J_{H^3-H^2}=J_{H^3-H^4}=4,5$ Hz); 9,33(dd, 1H, H-2, $J_{H^2-H^3}=4,5$ Hz, $J_{H^2-H^4}=2,0$ Hz); 7,88(dd, 1H, H-4, $J_{H^4-H^3}=4,5$ Hz, $J_{H^4-H^2}=2,0$ Hz); 7,49(s, 1H, H-9); 3,33(s, 3H, $-CH_3$); 3,06(s, 3H, $-CH_3$).

Espectroscopia no Infravermelho, em cm^{-1} : 3075(H-C heteroaromático), 2990, 2925, 1625, 1585, 1435, 1385, 815, 795. Ausência de absorção para N-H de amina e de pirazol.

β -amino[3-(4,6-dimetilpirazolo[3,4-*b*]piridil)]- *α -cianoacrilato de etila* (9). Em balão de 50ml, conectado a condensador de refluxo, pôs-se 20,0ml de etanol, 0,68g de 4 e 0,68g de β -etoxi- α -cianoacrilato de etila. Levou-se a mistura a refluxo por três horas. À medida que esta esfriou, ocorreu a precipitação do produto, 9, recolhido por filtração e cristalizado em etanol. Rendimento 0,83g (77%); p.f.: 285°C.

Análise elementar para $C_{14}H_{15}N_5O_2$; calc.: C=58,94%; H=5,30%; N=24,55%. Obs.: C=58,91%; H=5,24%; N=24,29%.

Ressonância Magnética Protônica (CF_3CO_2H) em ppm: 8,51(d, 1H, CH=C, $J=12,4$ Hz); 7,37(s, 1H, H-5); 4,49(q, 2H, $-CH_2-$, $J=7,2$ Hz); 3,06(s, 3H, $-CH_3$); 2,94(s, 3H, $-CH_3$); 1,47(t, 3H, $-CH_3$, $J=7,2$ Hz).

Espectroscopia no Infravermelho, em cm^{-1} : 3155 (N-H pirazólico), 3100(H-N amina primária associada), 3050,

2995, 2930, 2220(CN-nitrila), 1680 C=O (éster associada) 1640 (C=C trissubstituída), 1605, 1510, 1445, 1375, 1345, 1305, 1285 (C-O éster), 1235, 1140, 1105, 1075, 1035, 835, 780, 655, 620.

4-amino-8,10-dimetilpirido[2', 3':3,4]*pirazolo*[1,5-*a*]*pirimidina-3-carboxilato de etila* (10). Num balão de 50ml conectado a um condensador de refluxo, colocou-se 25ml de ácido acético glacial, 1,0g de 4 e 1,0g de β -etoxi- α -cianoacrilato de etila; aqueceu-se ao refluxo por duas horas; após o resfriamento, a mistura foi vertida sobre água, ocorrendo a precipitação de 10, que foi separado por filtração e cristalizado em água. Rendimento 1,2g (68%); p.f.: 293°C.

Análise elementar para $C_{14}H_{15}N_5O_2$; calc.: C=58,94%; H=5,30%; N=24,55%. Obs.: C=58,70%; H=5,24%; N=24,29%.

Ressonância Magnética Protônica (CF_3CO_2H), em ppm: 9,43(s, 1H, H-2); 7,40(s, 1H, H-9); 4,59(q, 2H, $-CH_2-$); 3,18(s, 3H, $-CH_3$); 3,03(s, 3H, $-CH_3$); 1,49(t, 3H, $-CH_3$).

Espectroscopia no Infravermelho, em cm^{-1} : 3400(N-H amina), 3250, 2980, 2915, 1695(C=O éster), 1630, 1600, 1575, 1475, 1375, 1265(C-N amina), 1100(C-O éster), 800, 730, 655, 530, 460, 405.

β -amino[3-(4,6-dimetilpirazolo[3,4-*b*]piridil)]- *α -carboxiacrilato de etila* (11). Em um balão de 50ml munido de condensador de refluxo, juntou-se 25ml de ácido acético glacial, 1,0g de 4, 2,5ml de etoximetilenomalonato de etila e fez-se refluxo por duas horas, ao final delas a mistura foi vertida sobre gelo. O precipitado obtido foi recolhido por filtração e lavado exaustivamente com água. O filtrado quando neutralizado com hidróxido de amônio forneceu adicional quantidade de 11. Todo o produto obtido, por precipitação e por neutralização, foi cristalizado em etanol aquoso. Rendimento 1,0g (49%); p.f.: 217°C.

Análise elementar para $C_{16}H_{20}N_4O_2$; calc.: C=57,82%; H=6,07%; N=18,86%. Obs.: C=57,77%; H=6,12%; N=18,88%.

Ressonância Magnética Protônica (CF_3CO_2H), em ppm: 8,97(d, 1H, CH=C, $J=12,4$ Hz); 7,38(s, 1H, H-9); 4,61(dq, 4H, $-CH_2-$, $J=7,2$ Hz); 3,08(s, 3H, $-CH_3$); 2,97(s, 3H, $-CH_3$); 1,49(t, 6H, $-CH_3$, $J=7,2$ Hz).

8,10-dimetil, 1H-4-oxopirido[2', 3':3,4]*pirazolo*[1,5-*a*]*pirimido-2-carboxilato de metila* (12). 10ml de ácido acético glacial, 0,5g de 4 contidos num balão de 25ml de capacidade, foram mantidos a 0°C e assim adicionou-se 1ml de dicarboximetilacetileno, gota a gota, sob agitação que durou meia hora, à temperatura ambiente. Passando esse tempo, a solução foi vertida sobre gelo, ocorrendo a precipitação de 12, que foi recolhido por filtração e cristalizado em etanol aquoso. Rendimento 0,6g (60%); p.f.: 209°C.

Análise elementar para $C_{13}H_{12}N_4O_3$; calc.: C=58,35%; H=4,44%; N=20,58%. Obs.: C=57,24%; H=4,54%; N=20,53%.

Ressonância Magnética Protônica ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$), em ppm: 7,45(s, 1H, H-3); 7,43(s, 1H, H-9); 4,26(s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,23(s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,05(s, 3H, $-\text{CH}_3$).

Espectroscopia no Infravermelho, em cm^{-1} : 3420 (H-N lactama), 3050, 3000, 2950, 2015, 1730 ($\text{C}=\text{O}$ éster), 1665 ($\text{C}=\text{O}$ lactama), 1635, 1620, 1605, 1545, 1445, 1415, 1340, 1265 ($\text{C}-\text{O}$ éster), 1180, 1090, 980, 885, 845, 790, 735, 715, 675, 580.

2,4,8,10-tetrametil-3-nitropirido[2', 3':3,4]*pirazol*[1,5-*a*]*pirimidina* (13). Em um becher de 50ml, 0,5g de 5 foram dissolvidos em 1ml de ácido sulfúrico a 98%, a 0°C, ainda à mesma temperatura foi adicionado 1ml de ácido nítrico a 65%, gota a gota, depois então deixou-se reagir por trinta minutos à temperatura ambiente, em seguida, 20ml de água foram vertidos sobre a mistura reacional, ocorrendo assim a precipitação de 13, que foi isolado por filtração e cristalizado em etanol. Rendimento 0,55g (91%); p.f.: 272°C.

Análise elementar para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$; calc.: C=57,56%; H=4,83%; N=25,82%. Obs.: C=56,63%; H=4,75%; N=25,85%.

Ressonância Magnética Protônica ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$), em ppm: 7,02(s, 1H, H-9); 3,42(s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,11(s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,08(s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,01(s, 3H, $-\text{CH}_3$).

Espectroscopia no Infravermelho, em cm^{-1} : 3030, 3000, 2960, 2920, 1625, 1595, 1560, 1550, 1535 (NO_2 vibrações axiais assimétricas), 1455, 1425, 1375, 1360 (NO_2 vibrações axiais simétricas), 1335, 1285, 1210, 1150, 1095, 1040, 1025, 995, 975, 885 ($\text{C}-\text{NO}_2$ vibrações de deformação axial), 790, 730, 645.

9-bromo-2,4,8,10-tetrametilpirido[2', 3':3,4]*pirazolo*[1,5-*a*]*pirimidina* (14). Em um becher de 50ml de capacidade, contendo 10ml de clorofórmio, foram adicionados 0,5g de 5 e algumas gotas de bromo, deixou-se à temperatura ambiente com agitação esporádica, por trinta minutos, em seguida a mistura foi tratada com uma colução saturada de carbonato de potássio e extraída com clorofórmio, evaporando-se o solvente, restou 14, cristalizado em etanol. Rendimento 0,61g (88%); p.f.: 257°C.

Análise elementar para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{Br}$; calc.: C=51,16%; H=4,23%; N=18,36%. Obs.: C=51,29%; H=4,23%; N=18,56%.

Ressonância Magnética Protônica (CDCl_3), em ppm: 7,69 (s, 1H, H-3); 3,04(s, 3H, $-\text{CH}_3$); 2,93(s, 3H, $-\text{CH}_3$); 2,91(s, 3H, $-\text{CH}_3$); 2,72(s, 3H, $-\text{CH}_3$).

Espectroscopia no Infravermelho, em cm^{-1} : 3030, 3000, 2960, 1625, 1595, 1555, 1535, 1445, 1370, 1360, 1335, 1305, 1280, 1205, 1150, 1095, 1035 ($\text{C}-\text{Br}$), 995, 975, 880, 790, 725, 640, 540 ($\text{Br}-\text{C}$ vibração de deformação axial), 490.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em vista da observação tecida sobre a via sintética par-

tindo do derivado piridínico, a mesma mostra-se mais propícia à aplicação. A preparação do reagente de partida se deu por meio de uma reação do tipo Michael modificada por Guareschi, que visou conferir à piridina os substituintes adequados para a reação seguinte e para uma possível atividade biológica do resíduo piridínico⁵. O produto 2, uma piridona, sob a ação do cloreto de fosforila sobre clorodesoxigenação, uma reação característica deste tipo de composto, fornecendo 3. 5-ciano-6-cloro-2,4-dimetilpiridina³ (3), será o reagente ideal para a próxima etapa, pois possui dois grupos bem reativos – o cloro, que favorece a substituição nucleofílica no anel piridínico, e o grupo ciano que pode gerar um grupo amino na reação com hidrazina⁴, esta reação foi realizada de duas maneiras diferentes, sendo que a desenvolvida neste trabalho é mais simples e de melhor rendimento, pois usa o derivado piridínico fundido e a hidrazina gotejada sobre ele.

O produto obtido, 3-amino-4,6-dimetilpirazolo[3,4-*b*]piridina⁴ (4), é o intermediário-chave do esquema sintético, pois a partir dele e em reações com reagentes 1,3-dicarbonílicos¹, acriloderivados² e dienófilo, obtém-se os derivados do sistema em foco, alguns com potencial citostático no resíduo pirimidínico⁶.

Reações com acetilacetona, malonato de etila, acetoacetato de etila e tetrametoxipropano (acetal do aldeído propiônico), produziram, respectivamente, 5, 6, 7 e 8. Sendo que 7, foi preparado visando determinar a orientação que teria a ciclização cujo produto possuísse um radical metila e um grupo carbonal no resíduo pirimidínico, na Ressonância Magnética Protônica (RMP), este composto apresentou sinais a 3,15 ppm para os prótons metílicos a C-2 e a 7,38 ppm para o próton pirimidínico a C-3, e na Espectroscopia no Infravermelho (IV), uma banda a 1675 cm^{-1} para a carbonila lactâmica hexacíclica dissustituída a C-4.

Nas reações com acriloderivados, usou-se o etoximetilenoacianoacetato de etila (α -ciano- β -etoxiacrilato de etila) e etoximetilenomalonato de etila (α -carboetoxi- β -etoxiacrilato de etila). O primeiro reagente foi posto a reagir em dois meios; neutro e ácido. Em meio neutro, alcoólico, o produto obtido, 9, teve sua estrutura caracterizada pelo sinal na RMP a 8,51 ppm (d), indicativo de próton vinílico acoplado com próton amínico, em sistema conjugado e pelas bandas próprias de grupo ciano e ligação sp^2 entre carbonos, trissustituída. Quando o ácido acético glacial foi usado como solvente, obteve-se 10, ciclizado, caracterizado por RMP e IV. O etoximetilenomalonato de etila, mesmo reagindo em meio ácido não proporcionou derivado do sistema tricíclico, mas 11, que teve sua estrutura confirmada pela presença do sinal de RMP a 8,97 ppm de próton vinílico, e aqueles próprios dos grupos etila do malonato.

Na reação com o dienófilo, dicarboximetilacetileno, ocorreu uma ciclização do tipo Mannich, cujo produto teve sua estrutura determinada por RMP e IV.

Neste trabalho foi abordada ainda a reatividade de 5 em reações de nitração e bromação. As estruturas dos produtos, 13 e 14, permitem concluir que frente a eletrófilos energéticos, NO_2^+ , a substituição ocorre no anel pirimidínico, enquanto que com eletrófilos mais brandos, Br_2 , a substitui-

ção ocorre no anel piridínico, consideradas as condições de cada reação.

4. CONCLUSÃO

Novos derivados de pirido[2', 3':3,4]pirazolo[1,5-a]pirimidina, a partir de piridina, via intermediário pirazolo[3,4-b]piridina, foram preparados com reagentes 1,3-dicarbonílicos e etoximetilênicos (acriloderivados), em reações eficientes.

As reações de 3-amino-4,6-dimetilpirazolo[3,4-b]piridina (4), com 1,3-dicarbonílicos, forneceram produtos tricíclicos substituídos 5, 6, 7 e 8. Os derivados do éster acrílico reagiram com o mesmo intermediário de duas maneiras diferentes; fornecendo o derivado tricíclico 10 e os acriloderivados 9 e 11. O fato pode ter fundamento na acidez dos solventes empregados nas reações, no caso dos acriloderivados, o solvente usado foi o álcool etílico, de baixa acidez, incapaz de levar a reação a produzir 10, o qual foi obtido em meio acético. Essa diferença de acidez reflete-se na protonação do grupo ciano, que em seguida sobre o ataque do par de elétrons do nitrogênio-2 do pirazol, para produzir o derivado tricíclico.

O ensaio sobre a reatividade de (5) frente a reagentes eletrofílicos, mostrou a aptidão do sistema para a reação de substituição e, deu indícios de seletividade, que necessita de mais experimentação para ser melhor avaliada.

A reação com o dienófilo passa-se como condensação simples, pelo fato de ter condições reacionais incomparáveis com as prescritas para a reação de Diels-Alder, além do que o sistema perderia aromaticidade se fornecesse o produto de cicloadição.

Agradecimentos ao Instituto Militar de Engenharia pelas facilidades técnicas, ao CNPq pelo suporte financeiro e aos Professores Maria Helena da Silva Bentes e Adolfo Henrique Müller, pela revisão do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Ried, W.; Peuchert, K.P., *Ann. Chem.*, (1965), 682, 141.
2. Drucey, J.; Schmidt, P., *Ciba Pharmaceutical Products Inc.*, U.S.P. 286883 (1959); *Chem. Abstr.*, (1959), 55, 10262.
3. Schmidt, U.; Giesselmann, G., *Chem. Ber.*, (1960), 93, 1590.
4. Pejic, M.; Jakovina, M., Koruncev, D., *Acta Pharm. Jugosl.*, (1977), 27, 143; *Chem. Abstr.*, (1978), 88, 183751.
5. Hatt, T.L.P.; Vass, J.D.R., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, (1966), 293.
6. Nantka-Namirski, P.; Kaczmarek, L., *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, (1978), 30, 563; *Chem. Abstr.*, (1979), 91, 20389.

ARTIGO

ESPÉCIES DE *PIPER* DA AMAZÔNIA RICAS EM SAFROL

José Guilherme S. Maia*, Miriam L. da Silva**, Arnaldo I.R. Luz**,
Maria das Graças B. Zoghbi** e L. Scott Ramos***

* Departamento de Botânica – Museu Paraense Emílio Goeldi (MCT/CNPq);
C. Postal 399; Belém (PA).

** Departamento de Produtos Naturais – Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (MCT);
C. Postal 478; Manaus (AM).

*** Department of Chemistry – University of Washington; Seattle, WA 98195, U.S.A.

(recebido em 19/02/87)

ABSTRACT

The essential oils of *Piper hispidenervium* and *P. callosum* from Amazon, riches em safrole (98 and 64%, respectively), are proposed as substitutes of the oil of *Ocotea pretiosa*, the sassafras tree commercially explored in the state of Santa Catarina, now in extinction stage.

INTRODUÇÃO

Na Amazônia ocorre mais de uma centena de espécies da família Piperaceae¹. Entre estas, predominam espécies do gênero *Piper*. No levantamento botânico e químico que estamos efetuando da flora aromática da região amazônica, mais de uma dezena de espécies de *Piper* forneceram óleos essenciais.