



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0720253-9 A2



(22) Data de Depósito: 01/12/2007
(43) Data da Publicação: 07/01/2014
(RPI 2244)

(51) Int.Cl.:
C07D 487/06

(54) Título: DERIVADOS DE 3,4 DIAMINOPIRIDINA

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 06/12/2006 DE 10 2006 057 580.6

(73) Titular(es): Bayer Materials Science AG, Ludwig-Maximilians-Universität München

(72) Inventor(es): Hendrik Zipse, Ingmar Held

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007010460 de 01/12/2007

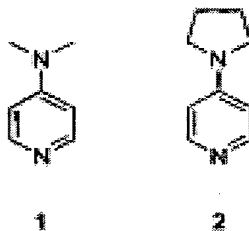
(87) Publicação Internacional: WO 2008/067965 de 12/06/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE 3,4 DIAMINOPIRIDINA, PROCESSO DE PREPARAÇÃO, BEM COMO USO DOS MESMOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA OU HERBICIDA"**.

A presente invenção refere-se a derivados de 3,4-diaminopiridina, a um processo para sua preparação bem como ao uso dos derivados de 3,4-diaminopiridina.

Piridinas substituídas com doadores desempenham um papel de destaque como catalisadores nucleófilos ^{1,2} em inúmeras transformações sinteticamente importantes como a acilação de álcoois, aminas ou enolatos.

Recentemente, em experimentos de dissociação cinética de racematos com correspondentes derivados substituídos de (4-dimetilamino)piridina **1** (DMAP) ou (4-pirrolidino)piridina **2** (PPY) (veja esquema 1) puderam ser obtidos grandes progressos^[2-8]. Apesar desses desenvolvimentos, o campo permanece de alguma forma desequilibrado, com inúmeras possibilidades de solução para determinados problemas sintéticos como a dissociação cinética de racematos de álcoois secundários, enquanto outros desafios aparentemente semelhantes como a dissociação cinética de racematos de álcoois primários ou terciários, parecem quase insolúveis.



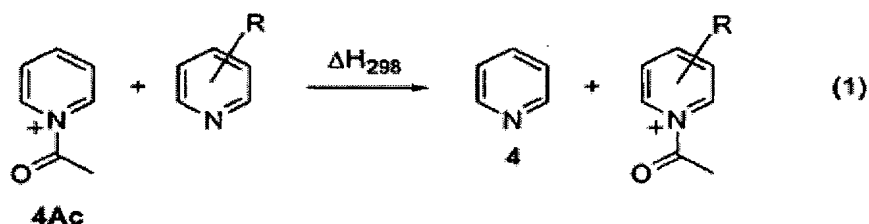
Esquema 1: Fórmulas estruturais de (4-dimetilamino)piridina **1** e (4-pirrolidino)piridina **2**.

Nesta situação, parece extremamente desejável um conceito de catalisador modular que permite uma ampla variedade estrutural no âmbito de uma única estratégia de síntese. Conceitos desse tipo foram recentemente examinados por Miller et al. com catalisadores que se baseiam em estruturas peptídicas e empregam imidazol como centro ativo ^{2d,9}. Peptídeos também são o elemento estrutural variável em derivados PPY, desenvolvidos por Kawabata et al. e por Campbell et al.^{3,4}. Em todos esses casos, as estruturas peptídicas influenciam o decurso da reação por meio de contatos adi-

cionais que são formados entre substratos e as cadeias laterais na etapa determinante da velocidade do ciclo de catálise. O caráter eletrônico do centro nucleófilo de catálise, no entanto, geralmente não é modificado pelas variações das estruturas peptídicas.

5 A estrutura modular de derivados 3-substituídos de **1** e **2** possui em contrapartida o potencial de modificar tanto a nucleofilicidade do anel piridina como também sua assimetria lateral ⁴⁻⁸. Até agora experimentos efetuados limitam-se à pesquisa de processos estereodiferenciadores.

10 Estudos anteriores do potencial catalítico de piridinas substituídas com doadores em reações de acilação já indicaram a relativa estabilidade de cátions de acilpiridínio **4Ac** como critério qualitativo para a atividade catalítica.^{10,11}



Esquema 2: Reação de transferência de acila (1) de um cátion de acilpiridínio para uma piridina substituída.

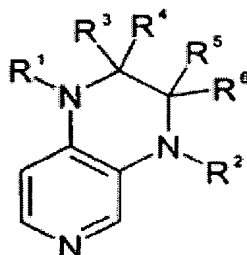
15 Cabe à presente invenção a tarefa de prover compostos que, empregados como catalisadores, permitam uma ampla variedade estrutural no âmbito de uma única estratégia de síntese. É outra tarefa da presente invenção prover compostos que sejam facilmente preparados com uma ampla variedade estrutural. Particularmente seria desejável conhecer compos-
 20 tos que pudessem ser empregados como catalisadores para reações de acilação e para preparação de uretanos e poliuretanos.

As tarefas mencionadas acima são solucionadas pelo objeto as reivindicações independentes. Formas de execução preferidas resultam das reivindicações secundárias.

25 Surpreendentemente, os inventores da presente invenção verificaram que derivados de 3,4-diaminopiridina são fáceis de preparar e possuem vantajosas propriedades como catalisadores.

Um primeiro aspecto da presente invenção refere-se a um derivado de 3,4-diaminopiridina da fórmula I a seguir

I



em que

R¹ e R² em cada caso independentes um do outro são doarores de elétrons, sendo que R² também pode ser H; e

R³, R⁴, R⁵ e R⁶ em cada caso independentes uns dos outros são escolhidos a partir de H, alquila substituída ou não-substituída, linear ou ramificada, alquenila, alquinila, alcóxi e arila substituída ou não-substituída, sendo que os radicais R³ e/ou R⁴ podem formar um anel com os radicais R⁵ e/ou R⁶.

Em particular, os derivados de 3,4-diaminopiridina da presente invenção, em virtude da ampla variação das propriedades eletrônicas do anel piridina, são apropriados como catalisadores que podem ser amplamente empregáveis. Pela unidade etileno ligada em ponte entre os dois átomos de nitrogênio em posição 3 e 4 do anel piridina pode ser exercido um efeito vantajoso de deslocação de elétrons no anel piridina. A ponte de etileno pode ser substituída uma ou mais vezes. Assim, pelo menos o átomo de nitrogênio na posição 4 no anel piridina é totalmente substituído, isto é, não porta mais qualquer átomo de hidrogênio.

De acordo com um aperfeiçoamento preferido da presente invenção é divulgado um derivado de 3,4-diaminopiridina de acordo com a fórmula I, sendo que os doadores de elétrons R¹ e R² em cada caso independentes um do outro são escolhidos a partir de alquila substituída ou não-substituída, linear ou ramificada, alquenila, alquinila, acila, alcóxi e arila substituída ou não-substituída, de preferência fenila substituída ou não-

substituída e benzila, sendo que R^2 também pode ser H.

Sob doador de elétrons deve ser entendido aqui um substituinte que aumenta a densidade de elétrons nos respectivos centros de substituição. Os radicais R^1 e R^2 aumentam aqui a densidade de elétrons nos átomos de nitrogênio nas posições 3 e 4 do anel piridina.

Os substituintes alquila, alquenila, alquinila, acila e alcóxi mencionados acima, em cada caso independente uns dos outros, devem ser entendidos como a seguir.

Sob alquila deve-se entender um radical hidrocarboneto saturado. Em alquila trata-se de preferência de C_1 - C_{20} -alquila substituída ou não-substituída, linear ou ramificada, de modo preferido de C_1 - C_{10} -alquila, mais preferido de C_1 - C_8 -alquila, ainda mais preferido de C_2 - C_6 -alquila e do modo mais preferido de C_3 - C_5 -alquila. Exemplos de tais substituintes alquila são metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, sec-butila e t-butila.

Sob alquenila deve-se entender um radical insaturado uma ou mais vezes, isto é, um radical alquila com uma ou mais ligações duplas. Em alquenila trata-se de preferência de C_2 - C_{20} -alquenila substituída ou não-substituída, linear ou ramificada, de modo preferido de C_2 - C_{10} -alquenila, mais preferido de C_2 - C_8 -alquenila, ainda mais preferido de C_3 - C_6 -alquenila e do modo mais preferido de C_3 - C_5 -alquenila.

Sob alquinila deve-se entender um radical insaturado uma ou mais vezes com ligações triplas, isto é, um radical alquila com uma ou mais ligações triplas. Aqui o radical pode apresentar adicionalmente uma ou mais ligações duplas. Em alquinila trata-se de preferência de C_2 - C_{20} -alquinila substituída ou não-substituída, linear ou ramificada, de modo preferido de C_2 - C_{10} -alquinila, mais preferido de C_2 - C_8 -alquinila, ainda mais preferido de C_3 - C_6 -alquinila e do modo mais preferido de C_3 - C_5 -alquinila.

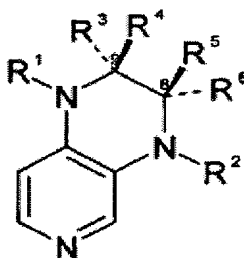
Sob acila deve-se entender um grupo $-C(O)-R$, sendo que R é alquila, alquenila, alquinila ou arila tal como descrito acima. Acila é de preferência C_1 - C_{20} -acila substituída ou não-substituída, linear ou ramificada, de modo preferido C_1 - C_{10} -acila, mais preferido C_1 - C_8 -acila, ainda mais preferido C_2 - C_6 -acila e de modo mais preferido C_3 - C_5 -acila, ou benzoila. Um radical

acila particularmente preferido é o radical acetila.

Sob alcóxi deve-se entender um radical alquila ligado por meio de um átomo de oxigênio. Em alcóxi trata-se de preferência de C₁-C₂₀-alcóxi substituído ou não-substituída, linear ou ramificado, de modo preferido C₁-C₁₀-alcóxi, mais preferido C₁-C₈-alcóxi, ainda mais preferido C₂-C₆-alcóxi e do modo mais preferido C₃-C₅-alcóxi. Exemplos de substituintes alquila desse tipo são metóxi, etóxi, n-propóxi, iso-propóxi, n-butóxi, sec-butóxi e t-butóxi.

De acordo com outro aperfeiçoamento da presente invenção pelo menos um dos radicais R³, R⁴, R⁵ e R⁶ não é H. Aqui, de preferência pelo menos um dos radicais R³, R⁴, R⁵ e R⁶ é fenila. De modo mais preferido, os dois radicais R³ e R⁶ são H e os dois radicais R⁴ e R⁵ juntos são 1,4-butanodiila, para formar um anel de 6 membros, tal como é mostrado, por exemplo, no composto **11** abaixo. Também é possível que esse anel de 6 membros seja um anel insaturado ou substituído.

De acordo com outro aperfeiçoamento preferido da presente invenção, é divulgado um derivado de 3,4-diaminopiridina de acordo com a fórmula I, em que os dois radicais R⁴ e R⁵ estão dispostos em uma posição cis em relação de um com o outro, para resultar um derivado de 3,4-diaminopiridina de acordo com a fórmula Ia:



Ia

em que

R¹ e R² em cada caso independente um do outro são doadores de elétrons, sendo que R² também pode ser H;

R³ e R⁶ em cada caso independente um do outro são escolhidos

a partir de H, alquila substituída ou não-substituída, linear ou ramificada, alquenila, alquinila, alcóxi e arila substituída ou não-substituída;

R^4 e R^5 em cada caso independente um do outro são escolhidos a partir de alquila substituída ou não-substituída, linear ou ramificada, alque-
 5 nila, alquinila, alcóxi e arila substituída ou não-substituída; e
 em que os radicais R^3 e/ou R^4 podem formar um anel com os radicais R^5 e/ou R^6 .

De acordo com este aperfeiçoamento os dois radicais R^4 e R^5 estão dispostos em uma posição cis em relação a um plano formado pelos
 10 átomos do anel de piridina, pelos dois átomos de nitrogênio nas posições 3 e 4 do anel de piridina bem como pela unidade etileno ligada em ponte com os átomos de carbono 8 e 9. Caso estejam presentes mais substituintes nos átomos de carbono 8 e 9, isto é, pelo menos dois dos radicais R^3 e R^4 ou R^5 e R^6 não sejam H, é particularmente preferido, quando os radicais R^4 e R^5
 15 formam um anel, que esses estejam em posição cis. Caso não esteja presente qualquer formação de anel, é preferido quando os dois substituintes estericamente exigentes dos radicais R^3 , R^4 , R^5 e R^6 ocupam uma posição cis nos átomos de carbono 8 e 9.

Em um derivado de 3,4-diaminopiridina particularmente preferido
 20 R^1 e R^2 são em cada caso etila, R^3 e R^5 são em cada caso H e R^4 e R^6 juntos são 1,4 butanodiila, para formar um anel de 6 membros. Esse composto é indicado com 11 no presente pedido.

De acordo com mais outro aperfeiçoamento preferido da presente invenção, R^1 e R^2 em cada caso independente um do outro são C_1 - C_{10} -
 25 alquila substituída ou não-substituída, linear ou ramificada, de preferência C_2 - C_8 -alquila substituída ou não-substituída, linear ou ramificada e de modo mais preferido C_3 - C_6 -alquila substituída ou não-substituída, linear ou ramificada.

Um segundo aspecto da presente invenção refere-se a um processo para preparação de um derivado de 3,4-diaminopiridina de acordo
 30 com a fórmula I, com as etapas:

- reação de 3,4-diaminopiridina com um composto 1,2-

dicarbonila;

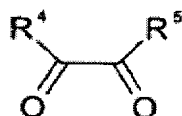
- redução da diimina resultante para a diamina correspondente;

e

- pelo menos substituição do átomo de hidrogênio no nitrogênio

5 na posição 4 do anel piridina.

No composto 1,2-dicarbonila trata-se de preferência de um composto da fórmula II, representada abaixo



II

De acordo com um aperfeiçoamento preferido do segundo aspecto, os dois átomos de nitrogênio nas posições 3 e 4 do anel piridina são substituídos.

De preferência, uma substituição de alquila nos átomos de nitrogênio das posições 3 e/ou 4 do anel piridina pode ser efetuada por meio de uma síntese de duas etapas com uma acilação do átomo de nitrogênio e uma subsequente redução da amida resultante para uma amina. Caso sejam introduzidos outros substituintes R^3 e R^6 , isto ocorre de preferência durante a redução da diimina por meio de grupos alquila aniônicos.

Um terceiro aspecto da presente invenção refere-se ao uso de uma 3,4-diaminopiridina de acordo com a fórmula I acima como catalisador em uma reação química. Essa reação química é, de preferência, uma reação de acilação, particularmente uma reação de acilação de um álcool ou de uma amina, ou uma síntese de uretano e/ou poliuretano. As 3,4-diaminopiridinas da presente invenção podem catalisar vantajosamente a reação de um isocianato com um álcool. Assim, as 3,4-diaminopiridinas da presente invenção são úteis na síntese de uretanos e/ou poliuretanos.

De acordo com o emprego usual de um catalisador, as 3,4-diaminopiridinas da presente invenção são adicionadas aos reagentes e solvente(s) necessários para a reação a ser catalisada. Estes podem ser os

reagentes necessários para uma reação de acilação ou para uma preparação de uretano e/ou poliuretano.

Os compostos da presente invenção também podem ser empregados vantajosamente para preparação de uma composição farmacêutica ou de um herbicida.

A seguir, a presente invenção deve ser melhor descrita por meio de exemplos com referência às figuras anexadas, nas quais

Figura 1 mostra a entalpia reacional para 3,4-diaminopiridinas **6-21** em comparação com as piridinas **1, 2 e 5** de acordo com a equação (1) do esquema 1 acima; e

Figura 2 mostra a estrutura radiográfica de um monocristal do composto **34**.

O desenvolvimento de catalisadores, com base na fração 3,4-diaminopiridina, foi auxiliado por uma avaliação teórica da estabilidade dos intermediários acila correspondentes, que pode ser expresso quantitativamente pela entalpia reacional para a reação homodésmica de transferência de acila (1) (veja esquema 2).

As entalpias reacionais para inúmeras 3,4-diaminopiridinas estão reunidas na tabela 1 juntamente com os valores para outros derivados de piridina, cujo potencial catalítico já é conhecido de estudos anteriores. A estes somam-se piridina (4), DMAP (1), PPY (2) e o derivado tricíclico de DMAP 5, os quais não são de acordo com a presente invenção. Uma representação gráfica dos resultados representados na tabela 1 é encontrada na **figura 1**.

Tabela 1

Sistema	$\Delta H_{rxn}(298)$ [kJ mol ⁻¹]	Carga q(Ac) ^{a,b}	Distância r(C-N) ^b [pm]
4	0,0	+0,366	153,38
18	-39,0	+0,318	149,70
14	-46,2	+0,321	149,96
8	-48,7	+0,324	150,09
17	-57,3	+0,294	148,71

Sistema	$\Delta H_{\text{rxn}}(298)$ [kJ mol ⁻¹]	Carga q(Ac) ^{a,b}	Distância r(C-N) ^b [pm]
7	-67,1	+0,310	149,26
13	-73,1	+0,305	148,99
16	-82,0	+0,299	148,71
1	-82,1	+0,298	148,16
21	-85,5	+0,301	148,60
2	-93,1	+0,291	147,86
12	-103,2	+0,291	148,18
6	-105,0	+0,284	147,66
5	-108,9	+0,279	147,07
20	-115,5	+0,278	147,31
19	-116,5	+0,274	147,16
10	-117,9	+0,277	147,46
9	-119,2	+0,277	147,29
15	-122,2	+0,274	147,12
11	-127,1	+0,272	147,06

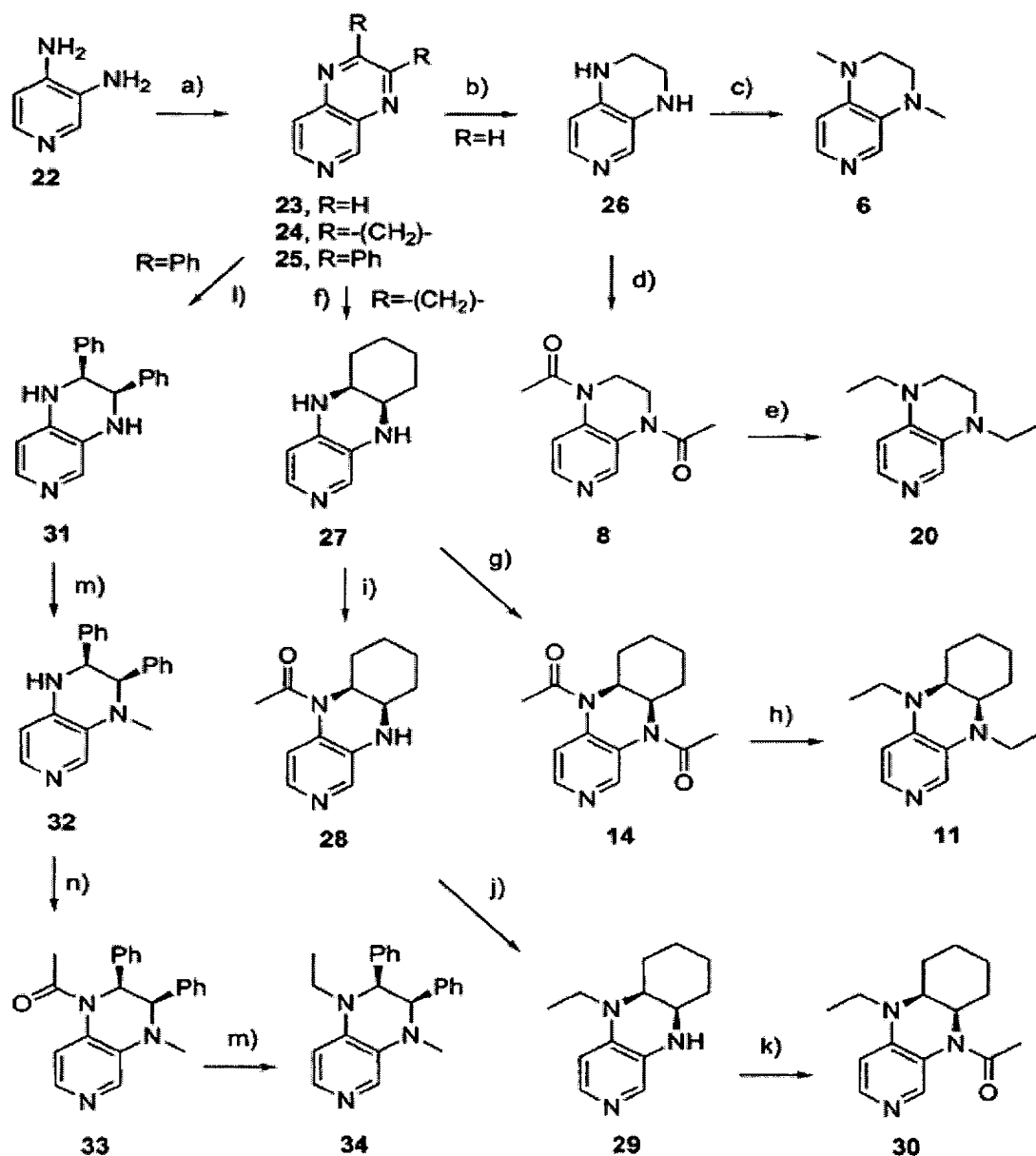
Tabela 1. Entalpias reacionais $\Delta H_{\text{rxn}}(298)$ para 298.15 K para a reação de transferência de acetila de acordo com a equação (1) do esquema 1, que foram calculadas no nível B3LYP/6-311+G(d,p)// B3LYP/6-31G(d) (em kJ mol⁻¹). ^a em unidades da carga no elemento e; ^b parâmetros de carga e distância referem-se sempre ao conformista mais favorável.

A 3,4-diaminopiridina estruturalmente mais simples considerada aqui é **6**, a qual se baseia no esqueleto tetrahidropirido[3,4-b]pirazina. A estabilidade do intermediário acetila correspondente **6Ac** é próxima daquela do mais cataliticamente ativo **5**. Substituição dos dois grupos metila em **6** por um (em **7** e **21**) ou dois (como em **8**) grupos acetila reduz a densidade de elétrons no anel piridina e com isto também a estabilidade dos cátions correspondentes **7Ac** e **8Ac** muito nitidamente. A diferença de estabilidade entre **6Ac** e **21Ac** (19,5 kJ mol⁻¹) e entre **6Ac** e **7Ac** (37,9 kJ mol⁻¹) mostra que o nitrogênio em posição 4 reage de modo nitidamente mais sensível às modificações do padrão de substituição que o nitrogênio em posição 3. O efeito

combinado dos dois substituintes em **8** ($56,3 \text{ kJ mol}^{-1}$ em relação a **6**) é praticamente idêntico à soma das duas substituições isoladas ($57,4 \text{ kJ mol}^{-1}$). Substituição dos dois grupos metila em **6** por grupos etila aumenta a estabilidade do intermediário acetila para 10 kJ mol^{-1} . Anelação de um anel alquila saturado no sistema **6** ou em orientação *cis* (como em **9**) ou orientação *trans* (como em **10**) aumenta a estabilidade dos intermediários acetila igualmente para aproximadamente 15 kJ mol^{-1} . A estabilidade dos cátions de acetilpiridínio, que derivam dos sistemas tricíclicos **9** e **10**, depende dos substituintes N de modo semelhante àquele do sistema bicíclico **6**. Introdução de dois grupos etila leva, assim, aos intermediários de acetila mais estáveis **11Ac** e **15Ac**. Finalmente, a introdução de substituintes arila nas pontes etileno de **6** (por exemplo, como em **19**) aumentam também a estabilidade do intermediário catiônico correspondente, o que provavelmente se deve à transferência indutiva de elétrons nos átomos de nitrogênio do 3,4-diamino. Os valores de estabilidade dos intermediários de acetila dos compostos na **figura 1** abrangem uma faixa de quase 90 kJ mol^{-1} . Para os compostos **1**, **2** e **5** verificou-se que esses valores de estabilidade estão relacionados com a atividade catalítica. Sem querer estar ligado à teoria, seria de se esperar que os valores de estabilidade das 3,4-diaminopiridinas **18** e **11** (que marcam as respectivas extremidades da escala) diferenciam-se em sua atividade catalítica em um fator 30. Além disso, uma visão dos dados de carga e distância na tabela 1 mostra que estabilidades termodinâmicas maiores se correlacionam com espaços de ligação C-N mais curtos e menores cargas de grupos acetila.

Alguns dos compostos mostrados na **figura 1** podem ser preparados de modo eficiente a partir de 3,4-diaminopiridina **22** em uma sequência de 3 até 5 etapas (veja esquema 3). Condensação de **22** com glioxal, 1,2-ciclohexadiona ou benzila levam às diiminas **23 -25** com bons rendimentos ^[12]. Piridopirazina **23** (R=H) pôde ser reduzida a seguir para derivado tetrahydro **26** ¹³ e alquilada sob condições Eschweiler-Clark para formar o composto **6** ¹⁴. A introdução de cadeias alquila mais longas é efetuada de modo mais eficiente por meio de uma sequência de duas etapas de bisacilação preliminar e subsequente redução para a diamina correspondente. ¹⁵

Partindo-se de **26** foi possível preparar, desse modo, o composto dietilado **20** em 48%. Um procedimento semelhante permite a síntese do sistema ciclohexil-anelado **11**, que é obtido de diamina **27** em duas etapas com rendimento de 37%. A diamina *cis*-anelada **27** pode ser obtida a partir de **24** por redução seletiva com $\text{NaBH}_4/\text{BH}_3/\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ com rendimento de 74%¹⁶ ou por redução com LiAlH_4 a -40°C com rendimento de 90%. O uso do protocolo de redução mais simples, que foi empregado para o composto **26** levou, neste caso, a uma mistura *cis/trans* de **27**.



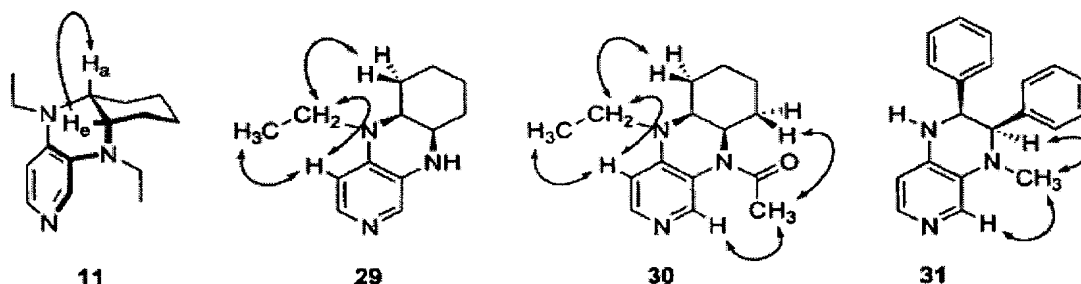
Esquema 3. Síntese de catalisadores com base na fração 3,4-diaminopiridina. a) glioxal, 1,2-cicohexadienona, ou benzila, EtOH, 70°C, 5h, 95-98%. b) NaBH₄ em pó, EtOH, 40°C, 24 h, 50%. c) 200 eq. CH₂O (37% em água), 100 eq. HCO₂H, 110 °C, 48 h, 57%. d) (CH₃CO)₂O, piridina, 100 °C, 24 h, 80%. e) 4,2 eq. LiAlH₄, 2,6 eq. AlCl₃, MTBE, 0°C, 1h, a seguir refluxo, 8 h, 60%. f) LiAlH₄, THF, -40 até temperatura ambiente (RT), 32 h, 90%. g) (CH₃CO)₂O, 25 mol% PPY, piridina, 100°C, 48 h, 68%. h) 4,2 eq. LiAlH₄, 2,6 eq. AlCl₃, MTBE, 0 °C, 1h, a seguir refluxo, 8 h, 55%. i) 1,1 eq. (CH₃CO)₂O, 0,2 eq. **2**, NEt₃, DCM, RT, 3 h, 82 %. j) 2,2 eq. LiAlH₄, 1,3 eq. AlCl₃, MTBE, 0°C, 1h, a seguir refluxo, 8 h, 65%. k) 1) 1 eq. n-BuLi, THF, -78 °C, 1h, a seguir 0°C, 1h; 2) 1,1 eq. CH₃COCl, THF, -78°C até RT, 1 h, 16%. l) NaBH₄ em pó, EtOH, 40°C, 48 h, 74%. m) 88 eq. CH₂O (37% em água), 200 eq. HCO₂H, 110 °C, 48 h, 90%. n) 1) 1 eq. n-BuLi, MTBE, -78 °C, 1h, a seguir 0 °C, 1h; 2) 1,1 eq. CH₃COCl, MTBE, -78 até 0 °C, 1 h, 36%. o) 2,2 eq. LiAlH₄, 1,3 eq. AlCl₃, THF, 0 °C, 1h, a seguir refluxo, 18 h, 53%.

O uso de um processo de acilação mais ameno para a reação de **27** indica uma reatividade nitidamente mais elevada do grupo C4-amino, que explica a formação preferida da amida **28** como único produto reacional. A redução dessa amida como anteriormente para a amina correspondente e acilação da função amino ainda remanescente em C3 permite assim a produção de catalisadores que contêm dois substituintes doadores de diferentes intensidades. A influência de substituintes arila nas pontes de ligação entre os dois átomos de amino-nitrogênio em C3 e C4 foi analisada pela síntese do composto **34**. Enquanto a redução da piridopirazina correspondente **25** pode ser bem efetuada sob as condições empregadas para **26**¹³, a alquilação Eschweiler-Clark subsequente para na etapa da monoalquilação para o composto **32**. A acetilação de **32** mostrou-se surpreendentemente difícil sob todas as condições anteriormente empregadas, mas pôde ser finalmente efetuada pela deprotonização preliminar com *n*-BuLi, reação do anion amida com AcCl e subsequente redução para formar **34**.

A composição de todos os compostos mostrados no esquema 3 é justificada por espectrometria de massa de alta resolução. A estrutura do

anel piridina, em todos os compostos, pode derivar diretamente da presença de três sinais (um singlete, dois dubletos) no campo correspondente do espectro ^1H -RMN (6,5-8 ppm). Com isto, permanece o problema da atribuição estereoquímica da anelação com ciclohexano nos compostos **11**, **14** e **27** – **30**, bem como os controles regioquímicos das reações de N-alkilação e N-acilação. Os sinais ^1H -RMN para os prótons vizinhos H_a e H_e na estrutura **11** (veja esquema 4) apresentam uma constante de copulação de $^3J_{\text{HH}}=2,8$ Hz e apresentam um sinal NOE positivo, que é compatível ou com uma disposição axial-equatorial ou equatorial-equatorial.¹⁷

Uma orientação equatorial-equatorial de ambos os prótons pode ser, no entanto, excluída, uma vez que a unidade 3,4-diaminopiridina dificilmente pode estar ligada ao anel ciclohexano por anelação diaxial.

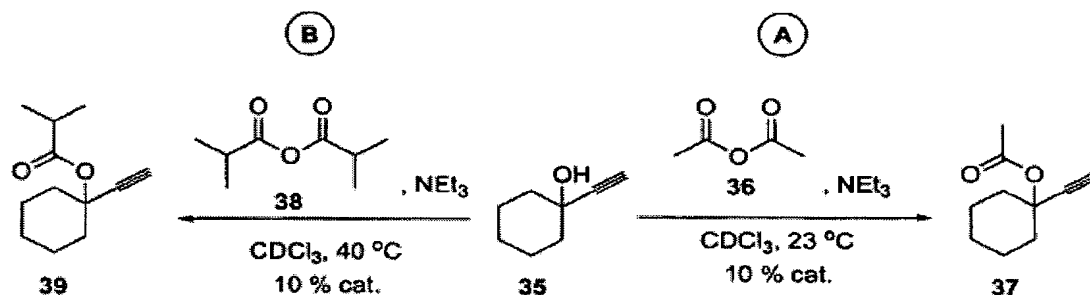


Esquema 4. Setas indicam reforços NOE observados.

A regioseletividade da acetilação de **27** para **28** não pôde ser diretamente demonstrada, uma vez que os dados espectroscópicos de **28** não eram informativos a este respeito. Após redução de **28** para **29** podem ser observados, no entanto, sinais NOE positivos entre os grupos etila e o próton em posição C5 do anel piridina. Isto ampara a estrutura mostrada no esquema 3. A regioquímica da N-metilação de **31** para **32** pôde ser igualmente estabelecida pela observação de reforços NOE entre os sinais para os grupos metila (2,85 ppm) e aqueles para o próton em C1 do anel piridina (7,82 ppm) e também um dos prótons benzílicos (4,44 ppm). A manutenção dessa regioquímica também no produto duplamente alquilado **34** foi confirmada sem dúvida pela análise da estrutura radiográfica de um monocristal desse compostos (veja **figura 2**, cristalizado a partir de isohexano/diclorometano).

Propriedades catalíticas

As propriedades catalíticas das piridinas **1**, **2**, **5**, **6**, **8**, **11**, **20** e **34** foram analisadas em duas reações de acilação **A** e **B**, que são representadas no esquema 5.

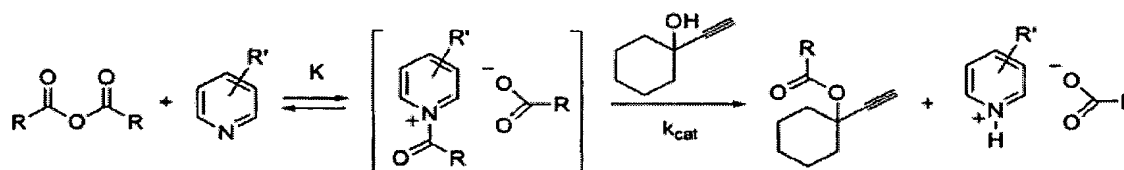


5 Esquema 5. Representação das reações de acilação **A** e **B**.

O álcool terciário **35** já foi empregado como substrato modelo em estudos anteriores em virtude de sua reduzida reatividade.¹⁰ A acetilação de **35** com anidrido de ácido acético (**36**) em presença de trietilamina como base auxiliar (reação **A**) decorre quantitativamente, enquanto um catalisador apresentando pelo menos a reatividade de DMAP (**1**) for empregado em uma concentração de 10% (em relação a **35**). A meia-vida $\tau_{1/2}$ da reação pode ser determinada pela integração dos sinais dos edutos e produtos no espectro ^1H -RMN e é empregado aqui como medida da atividade catalítica. Na reação **B**, o mesmo álcool é reagido como anteriormente com anidrido de ácido isobutírico (**38**) como reagente de acilação. Uma vez que essa reação decorre nitidamente mais lenta que a de **36**, foi escolhida para a reação uma temperatura reacional mais elevada (40°C). Essa escolha leva a meias-vidas aproximadamente semelhantes para ambas as reações.

Com base em estudos recentes de reações de acilação catalisadas com DMAP^{18,19}, o mecanismo mostrado no esquema 6 pode ser admitido para ambas as reações em solventes apolares. Além disso, anidrido e catalisador reagem em uma primeira (usualmente rápida) etapa inicial com formação de um complexo de cátion de acilpiridínio e ânion de carboxilato. Esse complexo pode, via de regra, não ser detectado no espectro ^1H -RMN sob as condições aqui empregadas. Por isso, pode-se admitir que a constante de equilíbrio K correspondente é muito pequena para as duas reações **A** e

B.



Esquema 6: Mecanismo para acilação de acordo com as reações **A** e **B**.

Na etapa determinante da velocidade, o cátion de acilpiridínio reage, então, com o álcool **35** com formação do produto éster e do catalisador desativado. Este pode ser novamente regenerado pela ação da base auxiliar NEt₃. As meias-vidas $\tau_{1/2}$ medidas aqui (tabela 2) refletem a influência do catalisador sobre essas duas etapas. Uma nítida correlação de $\tau_{1/2}$ com os valores de estabilidade calculados (tabela 1) para os cátions de acetilpiridínio somente pode ser esperada quando os efeitos dos substituintes sobre K são maiores que aqueles sobre k_{cat} .

Tabela 2

Catalisador	A $\tau_{1/2}$ (min)	B $\tau_{1/2}$ (min)
1 (DMAP)	166	304
2 (PPY)	75	171
5	21 (29)	67 (86)
6	56	129
8	>38000 ^a	>100000 ^a
11	24 (37)	63 (81)
20	53	91
30	138 ^b	112
34	144	269

Tabela 2. Meias-vidas da reação $\tau_{1/2}$ (em min) para as reações modelo **A** e **B**. Os resultados entre parênteses foram obtidos com emprego de base Hünig (EtN(*i*-Pr)₂) como base auxiliar.^a Veja Lit. 20.^b veja Lit. 23

Os dados de reatividade para os compostos **1**, **2** e **5** na tabela 2 desviam um pouco daqueles para a mesma reação sob condições idênticas em uma publicação anterior.¹⁰ Isto se deve em parte a pequenas diferenças

nas medições RMN para prosseguimento da reação (veja parte experimental). Além disso, os resultados para catalisadores mais ativos como **5** somente podem ser reproduzidos com emprego de amostras extraordinariamente puras. Por outro lado, a execução da reação sob condições estritamente anaeróbicas não é necessária. Os resultados na tabela 2 para os catalisadores **6**, **11** e **20** mostram que diaminopiridinas são nitidamente mais reativas que piridinas substituídas uma vez como DMAP ou PPY. Os melhores resultados foram obtidos para o composto **11**, que possui atividade semelhante a do composto carbocíclico **5** já conhecido. Comparação dos resultados para **20** e **11** mostra uma forte influência das propriedades de doadores da fração de ponte, enquanto a diferença entre substituição N-metila e N-etila (**20** vs. **6**) tende a ter um pequeno efeito. Enquanto esses resultados estão inteiramente de acordo com os valores de estabilidade na tabela 1 e figura1, a atividade catalítica de **34**, medida no valor de estabilidade do composto **19** análogo, é surpreendentemente reduzida. A atividade catalítica é nitidamente reduzida pela introdução de substituintes receptores, o que é ilustrado pela reduzida atividade de **30** (em comparação com **11**), como também pela reação extremamente lenta com emprego do composto N-acilado **8**. Enquanto isto era esperado, tendo em vista o reduzido valor de estabilidade do intermediário de acetila correspondente, é preciso reconhecer que a escala de estabilidade na figura1 não está de acordo, em todos os casos, com os dados de reatividade determinados experimentalmente da tabela 2. Pela comparação dos resultados para as reações **A** e **B** torna-se nítido que os dados de reatividade também dependem da escolha do substrato. A proporção de reatividade para o composto mais ativo **11** e DMAP perfaz 7,0 para a reação **A** e 4,8 para a reação **B**. Um resultado semelhante é obtido para o derivado de piridina **5** com proporções de reatividade de 7,9 e 4,5. A escolha da base auxiliar representa uma outra variante experimental que foi analisada para os catalisadores **5** e **11**. Verificou-se, aqui, surpreendentemente que a eficiência catalítica para os dois catalisadores diminui de modo comparável no emprego da base auxiliar mais forte EtN(iPr)₂ (base Hünig) em comparação com NEt₃.

3,4-diaminopiridinas alquil-substituídas representam uma nova classe de catalisadores para a acilação de álcoois. A eficiência catalítica desses compostos pode ser modificada em grandes proporções no decorrer de uma única estratégia sintética pela variação dos substituintes nitrogênio.

5 A atividade catalítica do melhor desses catalisadores é comparável com a do melhor derivado carbocíclico de DMAP até agora conhecido. Em contraposição a esses últimos compostos, os catalisadores 3,4-diaminopiridina mais ativos são facilmente obtidos por meio de uma síntese flexível de 3 ou 4 etapas que pode ser facilmente modificada para outras variações estruturais.

10 **Parte experimental**

Otimizações da geometria foram efetuadas com o híbrido-funcional Becke3LYP em combinação com a série básica "*split valence*" 6-31G(d). Correção termoquímica da entalpia a uma temperatura de 298,15 K é efetuada por um cálculo de frequência no mesmo nível. Cálculos singlepoint são efetuados no nível Becke3LYP/6-311+G(d,p). Uma combinação da energia obtida com a correção termoquímica no nível Becke3LYP/6-31G(d) resulta os valores H_{298} , descritos no texto. Todos os cálculos são efetuados com Gaussian 03.²¹

15

Todas as reações que foram efetuadas sob exclusão de umidade são efetuadas sob atmosfera de nitrogênio em solventes secos e aparelhos reacionais secados por estufa e secador. THF é destilado de hidreto de sódio sob atmosfera de nitrogênio. Terc-butiléter de metila (MTBE), piridina, trietilamina e deuteroclorofórmio são destilados de hidreto de cálcio sob atmosfera de nitrogênio. Acetoanidrido e anidrido de ácido isobutírico são destilados de P_4O_{10} sob pressão reduzida para K_2CO_3 seco, filtrados e fracionados no vácuo. Ambos os anidridos são guardados em peneira molar 4 Å sob atmosfera de nitrogênio. Etanol, diclorometano, acetato de etila e metanol são destilados em um vaporizador rotativo. *n*-BuLi é titulado com ácido difenilacético e a molaridade é determinada. Todos os outros reagentes, quando

20

25

30 não mencionado de modo diferente no texto, são empregados com a maior qualidade possível sem outra purificação. Cromatografia de camada fina é efetuada sobre placas DC marcadas com corante fluorescente da firma

Merck KGaA (sílica-gel 60 F₂₅₄, espessura de camada 0,2 mm) e sobre placas Fluka (óxido de alumínio básico F₂₅₄, atividade Brockman 1, pH 9,5, espessura de camada 0,2 mm). Cromatografia rápida é efetuada com sílica-gel 60 Merck KGaA (tamanho de grão 0,040 – 0,063 mm) e óxido de alumínio básico Fluka (óxido de alumínio básico F₂₅₄, atividade Brockman 1, pH 9,5, tamanho de grãos 0,05-0,15 mm) a uma pressão de 150 KPa (1,5 bar) para sílica-gel e 50 KPa (0,5 bar) para óxido de alumínio básico. Espectros ¹H- e ¹³C-RMN são registrados com aparelhos Varian Mercury 200, Varian 300, Varian INOVA 400 e Varian 600. Espectros NOE são registrados em CDCl₃, a 27°C. Deslocamentos químicos são indicados em ppm relativo ao pico de solvente.²² As abreviações a seguir são empregadas para caracterizar as multiplicidades dos sinais no espectro ¹H-RMN: s=singlete, d=dublete, t=triplete, q=quarteto, quin=quinteto, sex=sexteto, sep=septeto, m=múltiplo, b=largo e combinações das abreviações empregadas. Todos os sinais ¹H e ¹³C são atribuídos a experimentos COSY, NOESY, HSQC, HMBC e DEPT. Espectros ¹H-RMN das medições cinéticas são avaliadas com o programa VNMR 4.3 Rev. G0194. Integrais dos picos relevantes são avaliados automaticamente com um subprograma próprio. A sub-rotina é descrita com a programação MAGICAL® II. Espectros IV são registrados em peça prensada KBr como meio de amostra com um espectômetro infravermelho Perkin-Elmer 1420 e um espectômetro BX Perkin-Elmer espectro FT-IV com uso da técnica ATR. Todos os sinais são citados como vs=muito forte, s=forte, m=médio e w=fraco. Espectros de massa são registrados com um Finnigan MAT 95 com uso de ionização de impacto de elétrons (EI, 70 eV) ou ionização química (CI, isobutano) como fonte de ionização. Espectros ESI-MS são registrados com um instrumento Thermo Finnigan LTQ FT. Cromatogramas com gás são registrados com um Varian 3400 GC com uma coluna capilar de 25 m CS-Supreme-5 e um espectrômetro de massa Finnigan MAT 95 como detector. No caso das piridinas ricas em elétrons **11**, **5**, **6**, **20** e **32**, o solvente é separado por destilação após cromatografia rápida por introdução de uma corrente de nitrogênio no vaporizador rotativo.

Procedimentos gerais para os experimentos de reatividade A e B.

Deuteroclorofórmio, trietilamina e base Hünig são recém-destilladas de hidreto de cálcio antes do uso sob atmosfera de nitrogênio. Todas as medições cinéticas são registradas sob temperatura constante a 23°C para reação **A** e 40°C para reação **B** em um espectrômetro Varian Mercury 200. Em três balões de medição secos com capacidade para 5 ml são preparadas as soluções padrão a seguir em deuteroclorofórmio.

A: solução de acetoanidrido 1,2 M.

B: solução de etinilciclohexanol 0,6 M e solução de trietilamina ou base Hünig 1,8 M.

10 C: solução de catalisador 0,06 M.

Preparação de amostra e medição cinética para reação A. Em um tubo RMN são pipetados com uma pipeta Eppendorf em cada caso 200 µl das soluções padrão mencionadas acima. A mistura reacional é misturada e imediatamente introduzida no espectrômetro RMN. A reação é monitorada pelo registro dos espectros RMN em um determinado intervalo de tempo até 100% de conversão.

Preparação de amostra e medição cinética para reação B. Execução tal como descrito para reação A, sendo somente que os tubos RMN são selados com um queimador para evitar a evaporação do solvente.

20 **Determinação da meia-vida para reação A.** Todos os sinais que podem ser determinados para os prótons de um grupo acetila são automaticamente integrados após o registro dos espectros. Com isto, acetoanidrido, éster e trietilamônioacetato são integrados dentro dos limites integrais a seguir: ± 8 , ± 2 e ± 6 Hz. A conversão é calculada de acordo com a equação 2. A conversão é ajustada como função do tempo com a equação 4 até autoconsistência. A meia-vida é calculada com função 4 a 50% de conversão.

30 **Determinação da meia-vida para reação B.** O dubleto do grupo ácido isobutírico bem como também o sinal de dioxano são automaticamente integrados após registro dos espectros RMN. Aqui, dioxano e anidrido de ácido isobutírico são integrados com os mesmos limites integrais de ± 2 Hz. A conversão é calculada com a equação 3. A conversão é ajustada como função do tempo com equação 4 até autoconsistência. A meia-vida é calculada com

função 4 a 50% de conversão.

$$Conv. = \left(\frac{I_{Ester}}{1/4(I_{Ac_2O} + I_{Ester} + I_{HNEt_3OAc})} \right) * 100\% \quad \text{Eq. 2}$$

$$Conv. = \left(1 - \frac{(I_{Anidrido})}{3(I_{Dioxano})} \right) * 200\% \quad \text{Eq. 3}$$

$$y = A \exp\left(-\frac{(x - x_0)}{t_0}\right) + const. \quad \text{Eq. 4}$$

Métodos de trabalho

Pirido[3,4-b]pirazina (23): 2,00 g (18,33 mmols) de 3,4-diaminopiridina são adicionados a uma solução de 2,82 ml de glioxal (40 % em peso em água, $\rho=1,265$ g/ml, 62,48 mmols) em 30 ml de etanol. A mistura reacional é mantida durante 5 horas a 70°C de temperatura de banho de óleo e após resfriamento até temperatura ambiente o solvente é separado por destilação no vaporizador rotativo. O produto bruto é purificado por cromatografia rápida (EtOAc/ isohexano, 9:1). São obtidos 2,35 g (17,96 mmols, 98%) de um pó branco. $R_f=0,27$ (isohexano/EtOAc, 1:9). ^1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta=7,94$ (dd, $^3J=5,8$ Hz, $^4J=0,6$ Hz, 1H, H-7), 8,83 (d, $^3J=5,8$ Hz, 1H, H-8), 8,96 (d, $^3J=1,6$ Hz, 1H, H-3), 9,02 (d, $^3J=1,6$ Hz, 1H, H-2), 9,56 (d, $^4J=0,6$ Hz, 1H, H-5) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta=121,6$ (CH, C-7), 138,0 (C_q), 145,3 (C_q), 147,3 (C-H, C-8), 146,5 (C-H, C-3), 149,2 (CH, C-2), 154,8 (C-H, C-5) ppm. GC-MS (EI): RT 5,45 min, m/e (%): 132 (8), 131 (M^+ , 100), 104 (25), 77 (13), 50 (10) IV (KBr): $\nu = 3435$ (vs), 3092 (w), 3023 (m), 1969 (w), 1758 (w), 1631 (w), 1598 (vs), 1562 (m), 1536 (w), 1488 (s), 1436 (vs), 1416 (m), 1381 (m), 1351 (w), 1290 (w), 1279 (m), 1212 (m), 1201 (m), 1148 (w), 1033 (s), 1014 (s), 972 (w), 959 (vs), 931 (m), 881 (vs), 838 (m), 824 (s), 773 (w), 651 (s), 623 (m), 546 (w), 524 (w), 457 (s) cm^{-1} .

1,2,3,4-Tetrahidropirido[3,4-b]pirazina (26): 2,90 g (0,076 mol) de pó de

NaBH₄ são adicionados a uma solução de quinoxalina **23** (2,90 g, 0,022 mol) em 100 ml de etanol seco. É aquecido a uma temperatura de banho de óleo de 40°C e a solução reacional é mantida a esta temperatura por 24 h. A seguir, a solução reacional é resfriada até temperatura ambiente e são adicionados 3 ml de água. O sólido inorgânico é separado por filtração sob sucção e lavado duas vezes com 20 ml de DCM. As fases orgânicas reunidas são secadas com sulfato de sódio e o solvente é separado por destilação no vaporizador rotativo. O produto bruto obtido é purificado por cromatografia rápida em óxido de alumínio básico (EtOAc/MeOH, 10:1). É obtida uma espuma branca. *R_f* = 0,15 (óxido de alumínio básico, 20:1, DCM:MeOH). ¹H RMN:(200 MHz, CDCl₃): δ = 3,37 (d, ³J = 5,8 Hz, 1H, H-3), 3,38 (d, ³J = 5,8 Hz, 1H, H-2), 6,29 (d, ³J = 5,4 Hz, 1H, H-8), 7,67 (d, ³J = 5,4 Hz, 1H, H-7), 7,67 (s, 1H, H-5). ¹³C RMN: (100 MHz, CDCl₃): δ = 40,1 (CH₂), 41,0 (CH₂), 107,8 (C5), 129,6 (C_q), 135,3 (C-H, C7), 140,1 (C_q), 141,1 (C-H, C-5). GC-MS RT 8,09 min (EI) *m/e* (%): 136 (8), 135 (M⁺ 79), 134 (M⁺-H⁺, 100), 133 (10), 132 (7), 131 (2), 120 (4), 107 (7), 105 (4), 94 (2), 93 (7), 80 (2), 79 (3), 78 (4), 67 (4), 66 (2), 53 (2), 52 (2), 52 (3), 51 (2). IV (KBr): ν = 3349 (m), 2859 (m), 1593 (s), 1534 (s), 1474 (s), 1344 (s), 1311 (s), 1281 (s), 1256 (w), 1228 (m), 1182 (m), 1102 (m), 1051 (w), 1038 (m), 893 (m), 862 (m), 824 (s), 772 (m) cm⁻¹. HRMS (EI) (%) calculado para C₇H₈N₃ (M-H⁺): 134.0718, encontrado: 134.0709.

1-(4-Acetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,4-b]pirazin-1-il)etanona (8): 23 ml (24,71 g, 24,20 mols) de acetoanidrido são adicionados a uma solução de tetrahydroquinoxalina **26** (1,49 g, 0,011 mol) em 60 ml de piridina a uma temperatura de 0°C. A mistura reacional é a seguir aquecida até 100°C por 48 horas. Após resfriamento até temperatura ambiente, o solvente é separado por destilação no vácuo e o sólido amarelo é purificado por cromatografia rápida (EtOAc:MeOH, 10:3). É obtido 1,93 g (8,80 mmols, 80%) de um sólido amarelo-claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,25 (s, 3H, CH₃), 2,31 (s, 3H, CH₃), 3,90 (ddd, ²J = 12 Hz, ³J = 4 Hz, ³J = 4 Hz, 2H, CH₂), 3,94 (ddd, ²J = 12 Hz, ³J = 4 Hz, ³J = 4 Hz, 2H, CH₂), 7,67 (s, 1H, H-5), 7,87 (bs, 1H, H-5), 8,32 (d, ³J = 4 Hz, 1H, H-7), 8,46 (m, 1H, H-8). ¹³C RMN (100 MHz, CD-

Cl₃): δ = 22,3, 22,8 (CH₃), 42,1, 46,5 (CH₂), 117,4 (C₅), 128,2 (C_q), 139,0 (C_q), 145,7 (C-7), 146,9 (C-8), 168,6 (C=O). GC-MS(EI) RT 9,66 min, *m/e* (%): 220 (14), 219 (M⁺, 81), 178 (11), 177 (M⁺-AcO, 100), 176 (10), 162 (3), 159 (2), 136 (7), 135 (78), 134 (M⁺-2AcO, 99), 133 (8), 132 (9), 120 (4), 119 (2), 107 (5), 105 (2), 93 (3), 80 (2), 79 (4), 78 (4), 52 (2), 51 (2), 43 (A-cO⁺, 20); IV (puro): ν = 2960 (w), 1684 (s), 1654 (vs), 1582 (m), 1494 (s), 1407 (vs), 1330 (m), 1320 (vs), 1277 (m), 1259 (s), 1248 (m), 1217 (s), 1248 (s), 1217 (s), 1179 (m), 1150 (w), 1118 (m), 1064 (m), 1033 (s), 969 (s), 886 (w), 857 (m), 846 (s), 799 (s), 764 (w), 749 (w), 704 (w) cm⁻¹. HRMS (EI) calculado para C₁₁H₁₃N₃O₂ [M⁺]: 219,1008; encontrado: 219,0995.

1,4-Dietil-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,4-b]pirazina (20): 1,56 g (11,69 mmols) de AlCl₃ são suspensos em 60 ml de MTBE a temperatura ambiente. Após agitação por 45 minutos, a mistura reacional é resfriada até 0°C e LiAlH₄ (1,32 g, 34,65 mmols) é adicionado em porções. Terminada a adição e após mais 15 minutos de agitação, o composto **8** (1,00 g, 4,56 mmols) é adicionado e é agitado por mais uma hora a 0°C. A seguir é aquecido por 8 h sob refluxo e após resfriamento até temperatura ambiente, a mistura reacional é vertida em água gelada. O sólido inorgânico precipitado é separado por filtração sob sucção e lavado duas vezes com 30 ml de DCM. A fase aquosa é ajustada em um pH 12 e extraída três vezes com 40 ml de DCM. Os extratos unificados são secados com Na₂SO₄ e o solvente é separado por destilação no vaporizador rotativo. O produto bruto é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc/MeOH/NEt₃, 10:0,5:1). É obtido 0,52 g (60%) de um óleo incolor que solidifica no congelador. *R_f* = 0,47 (EtOAc/MeOH/NEt₃, 10:0,5:1). ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,15 (q, ³*J* = 14 Hz, 6H, CH₃), 3,22 (m, ³*J* = 6 Hz, 2H, H-3), 3,23 (m, ²*J* = 14 Hz, 4H, CH₂), 3,42 (m, ³*J* = 6 Hz, 2H, H-2), 6,34 (d, ³*J* = 5,2 Hz, 1H, H-8), 7,69 (s, 1H, H-5), 7,75 (d, ³*J* = 5,2 Hz, 1H, H-7). ¹³C RMN: (100 MHz, CDCl₃): δ = 10,1, 10,4 (CH₃), 44,6, 46,5 (CH₂, C-2, C-3), 44,9, 45,0 (CH₂), 104,0 (C-8), 130,5, 130,1 (C_q), 131,8 (C-5), 140,7 (C-7). GC-MS(EI): RT 8,63 min, *m/e* (%): 192 (10), 191 (M⁺, 100), 190 (4), 177 (8), 176 (95), 175 (5), 162 (11), 161 (8), 160 (5), 148 (13), 147 (10), 146 (8), 135 (2), 134 (9), 133 (6), 131 (8), 121 (2), 119 (4),

118 (3), 107 (3), 104 (2), 92 (2), 91 (2), 80 (8), 77 (4) IV (KBr): ν = 3436 (s), 3112 (w), 3019 (w), 2964 (w), 1661 (s), 1686 (vs), 1583 (m), 1497 (m), 1409 (s), 1363 (w), 1332 (m), 1311 (s), 1260 (m), 1249 (w), 1232 (m), 1220 (m), 1180 (m), 1150 (w), 1119 (m), 1064 (w), 1035 (m), 985 (m), 970 (m), 886 (s), 858 (m), 847 (m), 802 (m), 765 (w), 740 (w), 704 (w), 647 (w), 614 (w), 592 (w), 577(m), 570 (m), 507 (w) cm^{-1} . HRMS (EI) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3$ [M^+]: 191.1422; encontrado: 191.1430.

1,4-Dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,4-b]pirazina (6): 35 ml de ácido fórmico são adicionados a tetrahydroquinoxalina 26 (1,26 g, 9,32 mmols) sob resfriamento com gelo. A seguir, são adicionados 12 ml de solução de formaldeído (<37 % em água) e é aquecido por 48 h a uma temperatura de banho de óleo de 110°C. A seguir deixa-se resfriar até a temperatura ambiente e adiciona-se, sob resfriamento com gelo, cerca de 150 ml de solução de silicato de sódio a 20%. Aqui, o valor pH não deve exceder 12. A lixívia mãe é extraída durante a noite 250 ml de DCM em um extrator líquido/ líquido. A fase orgânica é secada com Na_2SO_4 e o solvente é separado por destilação no vácuo no vaporizador rotativo. O produto bruto é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc/MeOH/ NEt_3 , 10:1:1) e óxido de alumínio básico (EtOAc/MeOH, 10:1). É obtido 0,849 g (5,32 mmols, 57%) de um sólido amarelo. R_f = 0,56 (alumina básica, EtOAc/MeOH, 10:1). ^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,77 (s, 3H, CH_3), 2,82 (s, 3H, CH_3), 3,12 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-B}$), 3,37 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}$), 6,21 (d, ^3J = 5,6 Hz, 1H, H-7), 7,56 (s, 1H, H-5), 7,74 (d, ^3J = 5,6 Hz, 1H, H-8) ppm. ^{13}C RMN: δ = (75 MHz, CDCl_3): 38,0 (N-1- CH_3), 39,1 (N-4- CH_3), 48,8 (C-3), 49,6 (C-2), 104,0 (C-7), 131,2 (C-5), 132,3 (C-4a), 141,6 (C-7), 142,2 (C-8a) ppm; GC-MS(EI): RT 8,05 min, m/e (%): 164 (8), 163 (M^+ ,100), 162 (21), 161 (5), 149 (4), 148 (40) 147 (9), 146 (8), 134 (8), 133 (11), 132 (6), 121 (4), 120 (2), 119 (6), 107 (3), 105 (2), 93 (2), 92 (4), 81 (6), 80 (4), 79 (2), 78 (4), 66 (3), 51 (2), 42 (4). IV (puro): ν = 3378 (w), 3035 (w), 2979 (w), 2873 (m), 2826 (s), 2792 (w), 1581 (s), 1519 (s), 1466 (s), 1454 (s), 1435 (m), 1416 (m), 1380 (w), 1335 (vs), 1290 (s), 1250 (w), 1235 (vs), 1214 (m), 1172 (s), 1114 (s), 1099 (s), 1069 (s), 1030 (m), 936 (w), 911 (w), 883 (s), 815 (s), 800 (s), 783 (s), 746 (m), 709 (m), 622

(m) cm^{-1} . HRMS (EI) calculado para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3$ [M^+]: 163.1109; encontrado: 163.1089.

6,7,8,9-Tetrahidropirido[3,4-*b*]quinoxalina (24): 1,2-ciclohexanodiona (1,52 g, 13,93 mmols) é adicionada a uma suspensão de 1,56 g (13,93 mmols) de 3,4-diaminopiridina em 50 ml de etanol. A mistura reacional é, a seguir, aquecida por 5h a uma temperatura de banho de óleo de 70°C, resfriada até temperatura ambiente e o solvente é a seguir separado por destilação no vaporizador rotativo. O produto bruto obtido é purificado por cromatografia rápida com acetato de etila como eluente. São obtidos 1,84 g (71%) de um sólido branco que é armazenado em um refrigerador e deve ser processado após 1-2 dias. Deixando descansar em um balão aberto sob luz solar, a cor do sólido se modifica para verde acinzentado. $R_f=0,25$ (EtOAc/hexano, 20:1). ^1H RMN:(200 MHz, CDCl_3): δ = 2,05 (m, 4H, H-7,8), 3,18 (m, 4H, H-6,9), 7,79 (d, ^3J = 5,8 Hz, 1H), 8,72 (d, ^3J = 5,8 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 22,8 (CH_2 , C-7,8), 33,7 (CH_2 , C-6,9), 121,2 (CH), 136,9 (C_q), 144,1 (C_q), 146,8 (CH), 153,9 (CH), 156,8 (C_q) 159,9 (C_q) ppm. GC-MS(EI): RT 8,44 min, m/e (%) 186 (11), 185 (M^+ , 100), 184 (39), 183 (3), 182 (3), 171 (2), 170 (21), 169 (4), 158 (2), 157 (5), 156 (5) 131 (2), 104 (2), 103 (4), 78 (3), 76 (4), 67 (2), 64 (2), 51 (2), 50 (6); IV (KBr): ν = 3435 (vs), 2947 (s), 2864 (m), 1594 (s), 1557 (w), 1461 (w), 1421 (m), 1385 (s), 1365 (w), 1330 (w), 1297 (m), 1211 (m), 1140 (w), 979 (m), 949 (w), 901 (m), 849 (m), 679 (w), 629 (w), 570 (w), 412 (w) cm^{-1} . HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3$ 185,0953 [M^+], encontrado: 185,0935

5,5a,6,7,8,9a,10-Octahidropirido[3,4-*b*]quinoxalina (27): 6,13 g (33,09 mmols) de **24** e 100 ml de THF são colocados em um balão Schlenk com capacidade para 250 ml. A solução é resfriada até -40°C e 3,09 g (81,42 mmols, 2,5 eq.) de LiAlH_4 são adicionados em pequenas porções. A mistura reacional é aquecida até temperatura ambiente e agitada a temperatura ambiente por 32 horas. A seguir, é vertido em água gelada e a fase aquosa é ajustada em um valor pH de 12. O sólido inorgânico é separado e lavado duas vezes com 40 ml de DCM. A lixívia mãe é extraída com 250 ml de DCM em um extrator líquido/ líquido por 8 horas. As fase orgânicas reu-

nidas são secadas com Na₂SO₄ e o solvente é separado por destilação no vaporizador rotativo. Cromatografia rápida (EtOAc/MeOH/NEt₃, 10:1:1) do produto bruto obtido fornece 5,63 g (29,78 mmols, 90%) de um sólido branco. $R_f=0.36$ (EtOAc/MeOH/NEt₃, 10:1:1). ¹H RMN:(300 MHz, CDCl₃):
 5 δ = 1.32-1.40 (m, 3H), 1.56-1.75 (m, 5H), 3.41 (m, 1H), 3.46 (s, 1H, N-H), 3.51 (m, 1H), 4.20 (s, 1H, N-H), 6.29 (d, 1H, ³J = 5.4 Hz, H-3), 7.65 (d, 1H, ³J = 5.4 Hz, H-4), 7.68 (s, 1H, H-1) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃):
 10 δ = 22.0, 22.2 (C-7,8), 30.4, 30.8 (CH₂, C-6,9), 49.2 (CH, C-5a), 50.1 (CH, C-9a), 107.7 (C-4), 128.8 (Cq, C-10a), 134.8 (C-3), 139.2 (Cq, C-4a) 140.7 (C-4) ppm. GC-MS (EI): RT 10.06 min, m/e (%) 190 (13), 189 (M⁺, 99), 188 (9), 187 (3), 185 (10), 184 (4), 170 (4), 160 (10), 159 (3), 158 (5), 148 (2) 147 (16), 146 (100), 145 (2), 134 (13), 133 (17), 132 (15), 120 (10), 119 (3), 105 (2) 94 (3), 93 (2), 78 (3), 66 (2), 40 (2); IV (puro): ν = 3220 (s), 2927 (s), 2852 (s), 2354 (m), 1725 (w), 1595 (vs), 1523 (vs), 1456 (w), 1443 (m), 1403 (w),
 15 1362 (s), 1294 (s), 1269 (s), 1240 (m), 1206 (s), 1175 (s), 1087 (m), 1052 (m), 1003 (m), 938 (m), 884 (m) 810 (vs) 725 (m) cm⁻¹. HRMS (EI): calculado para C₁₁H₁₅N₃ 189.1266 [M⁺], encontrado: 189.1259.

Como alternativa, a reação também pode ser efetuada segundo o método de Opatz et al. com NaBH₄/BH₃/H₂NCH₂CH₂OH como reagente,
 20 sendo que é obtido um rendimento de 74%.¹⁶

1-(10-Acetil-6,7,8,9,9a,10-hexahidro-5aH-pirido[3,4-b]quinoxalin-5-il)etanona (14): 27 (1,20 g, 6,34 mmols), 40 ml de piridina, 30 ml (32,36 g, 317 mmols, $\rho=1,082$ g/ml) de acetoanidrido e 0,234 g (25 % em mol) de PPY são introduzidos em um balão redondo com capacidade para 250 ml sob
 25 resfriamento com gelo. A mistura reacional é aquecida a uma temperatura de banho de óleo de 100°C e mantida a esta temperatura durante 48 horas. A reação pode ser continuada por controle DC em óxido de alumínio básico (EtOAc/MeOH, 10:1). Após resfriamento até temperatura ambiente, o solvente é separado por destilação sob pressão reduzida e o produto bruto ob-
 30 tido é purificado por cromatografia rápida em óxido de alumínio básico (EtOAc/MeOH, 10:1). É obtido um sólido amarelo-escuro (1,17 g, 4,31 mmols, 68%). $R_f= 0,45$ (EtOAc/MeOH, 10:1). ¹HRMN: (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1,34$ (m, 4H), $1,60$ (d, 4H), $2,23$ (s, 3H, $H_3C-CO-N$), $2,27$ (s, 3H, $H_3C-CO-N$), $4,74$ (m, 1H), $4,85$ (m, 1H), $7,25$ (d, $^3J = 5,6$ Hz, 1H, H-4), $8,41$ (d, $^3J = 5,6$ Hz, H-3), $8,49$ (s, 1H, H-1) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 21,7$, $21,9$ (C-7,8), $23,1$, $23,6$ ($H_3C-CO-N$), $28,4$, $28,5$ (C-6,9), $55,2$, $56,0$ (CH, C-5a,9a), $119,6$ (C-4), $130,8$ (Cq, C-10a), $141,6$ (Cq, C-4a), $147,1$, $147,2$ (C-1, C-3) $169,1$, $169,2$ (C=O) ppm. GC-MS(EI): RT $10,45$ min, m/e (%) 274 (13), 273 (M^+ , 58), 232 (15), 231 (100), 230 (42), 216 (5), 214 (5), 213 (5), 203 (3), 202 (4), 190 (13), 189 (84), 188 (45), 173 (5), 172 (6), 160 (7), 159 (5), 158 (5), 147 (8), 146 (40) 134 (6), 133 (13), 132 (15), 120 (7), 43 (9); IV (puro): $\nu = 2940$ (m), 1660 (vs), 1587 (m), 1559 (w), 1498 (s), 1448 (w), 1427 (w), 1388 (m), 1353 (w), 1337 (m), 1289 (s), 1270 (s), 1248 (s), 1248 (m), 1220 (w), 1183 (w), 1102 (w), 1036 (m), 978 (m), 857 (w), 839 (w) 777 (w) cm^{-1} . HRMS (EI): calculado para $C_{11}H_{15}N_3$ 273.1477 [M^+], encontrado: $273,1482$.

5,10-Dietil-5,5a,6,7,8,9,9a,10-octahidropirido[3,4-*b*]quinoxalina (11): A uma suspensão de $0,77$ g ($5,80$ mmols) de $AlCl_3$ em 30 ml de MTBE, após agitação à temperatura ambiente por 45 minutos e subsequente resfriamento a $0^\circ C$, é adicionado $1,32$ g ($9,35$ mmols) de $LiAlH_4$ em pequenas porções. Terminada a adição e após agitação por mais 15 minutos, o composto **14** ($0,64$ g, $2,23$ mmols) é adicionado e é agitado a $0^\circ C$ por 1 hora. A seguir, é aquecido sob refluxo por 8 h e então, após resfriamento até temperatura ambiente, é vertido em água gelada. O precipitado inorgânico é separado por filtração sob sucção e lavado duas vezes com 30 ml de DCM. A fase aquosa é colocada em pH 12 e extraída três vezes com 40 ml de DCM. As fases orgânicas combinadas são secadas com Na_2SO_4 e o solvente é retirado por destilação no evaporador rotativo. O produto bruto obtido é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc/MeOH/ NEt_3 , $10:2:1$) e em óxido de alumínio básico (EtOAc/MeOH, $10:1$). É obtido $0,30$ g ($1,22$ mmols, 55%) de um sólido incolor. $R_f=0.32$ (alumina básica, EtOAc/MeOH, $10:1$). ^1H RMN:(400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1,11$, $1,13$ (t, $^3J = 7,2$ Hz, H_3C-CH_2-N-5 , $^3J = 7,2$ Hz, H_3C-CH_2-N-10 , 6-H), $1,37$ (m, 2H, H-7,8), $1,56$ (m, $^3J_{aa} = 6,8$ Hz, $^3J_{ee} = 3,2$ Hz, 4H, H-6, H-9, H-7, H-8), $1,76$ (m, $^3J_{ae} = 3,2$ Hz, 1H, H-9), $1,89$

(m, $^3J_{ae} = 3,2$ Hz, 1H), 3,18 (dq, $^3J = 7,2$ Hz, $^2J = 14,4$ Hz, 2-H, H₃C-CH_{AB}-N-5, H₃C-CH_{AB}-N-10), 3,23 (ddd, $^3J_{ae} = 2,8$ Hz, $^3J_{ae} = 3,2$ Hz, $^3J_{aa} = 6,8$ Hz, 1H, H-5a), 3,34 (ddd, $^3J_{ae} = 2,8$ Hz, $^3J_{ae} = 3,2$ Hz, $^3J_{ae} = 3,2$ Hz, H-1, H-9a), 3,43 (dq, $^3J = 7,2$ Hz, $^2J = 14,4$ Hz, H₃C-CH_{AB}-N-5, H₃C-CH_{AB}-N-10, 2H, H-1), 6,33 (d, $^3J = 5,6$ Hz, 1H, H-4), 7,67 (s, 1H, H-1), 7,72 (d, 1H, H-3) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 10,8$ (H₃C-CH₂-N-5), 11,8 (H₃C-CH₂-N-10), 21,7 (C-7), 22,9 (C-8), 27,3 (C-6), 27,8 (C-9), 40,4 (H₃C-CH₂-N-5), 41,7 (H₃C-CH₂-N-10), 52,8 (C-9a), 56,4 (C-5a), 104,3 (C-4), 130,6 (C-10a, C-1), 139,4 (C-3), 141,2 (C-4a) ppm. GC-MS(EI): RT 10,58 min, *m/e* (%) 246 (18), 245 (M⁺, 100), 231 (9), 230 (57), 217 (7), 216 (44), 207 (6), 186 (7), 174 (15), 162 (6), 160 (16), 158 (6), 148 (12), 146 (6), 132 (8); IV (puro): $\nu = 3436$ (s), 2970 (m), 2860 (vs), 2860 (s), 1628 (w), 1576 (vs), 1513 (vs), 1473 (w), 1447 (m), 1348 (s), 1317 (w), 1267 (s), 1211 (s), 1167 (w), 1125 (w), 1107 (w), 1077 (w), 1059 (w), 1040 (w), 920 (w), 798 (s) 777 (m), 746 (m) cm⁻¹. HRMS (EI): calculado para C₁₅H₂₃N₃ 245.1892 [M⁺], encontrado: 245.1889.

1-(6,7,8,9,9a,10-Hexahidro-5aH-pirido[3,4-b]quinoxalin-5-il)etanona (28): 27 (1,0 g, 5,28 mmols), 20 ml de DCM, 2,20 ml (15,84 mmols) de NEt₃ e 5 % em mol de PPY (39 mg, 0,264 mmols) são colocados em um balão Schlenk com capacidade para 100 ml. A seguir, é adicionado 0,54 ml (5,81 mmols) de acetoanidrido e a mistura reacional é agitada durante 30 min. A seguir a reação é parada pela adição de 2 ml de MeOH e agitada por mais 10 minutos. O solvente é separado por destilação no vaporizador rotativo e o produto bruto obtido é purificado por cromatografia rápida (EtOAc/MeOH/NEt₃, 10:1:1). É obtido 1 g (4,31 mmols, 82%) de 28. O produto obtido contém impurezas de PPY e é reagido a seguir sem outra purificação. *R_f*=0,44 (EtOAc/NEt₃/MeOH, 10:1:1). ¹H RMN:(300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,44$ (m, 5H), 1,76 (m, 3H), 2,29 (s, 3H, H₃C-CO-N), 3,59 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 7,08 (bs, 1H, H-4), 7,85 (d, $^3J = 5,4$ Hz, 1H, H-3), 7,98 (s, H-1, H-1). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 18,5$ (CH₂), 23,5 (H₃C-CO-N), 24,8, 25,4 (CH₂), 31,08 (CH₂), 48,9 (C-9a), 118,1 (C_q, C-4a), 127,9 (C_q, C-10a), 132,2 (C-4), 136,6 (C-1), 138,0 (C-3), 169,0 (C=O) ppm. HRMS (EI): calculado para C₁₃H₁₇N₃O 231.1372 [M⁺], encontrado: 231.1368.

5-Etil-5,5a,6,7,8,9a,10-octahidropirido[3,4-*b*]quinoxalina (29): 0,619 g (4,64 mmols) de AlCl_3 é suspenso em 30 ml de THF e é agitado a temperatura ambiente por 45 minutos. A seguir é resfriado até 0°C e 0,300 g (7,91 mmols) de LiAlH_4 é adicionado em pequenas porções. Após agitação por mais 15 minutos, é adicionado o composto **28** (0,832 g, 3,59 mmols) e é agitado por 1h a 0°C . A seguir, é aquecido por 8h sob refluxo e após resfriamento da mistura reacional é vertido em água gelada. O precipitado inorgânico é separado por filtração e lavado duas vezes com 30 ml de DCM. A lixívia mãe foi colocada em pH 12 e extraída três vezes com 40 ml de DCM.

As fases orgânicas combinadas são secadas com Na_2SO_4 e o solvente é separado por destilação no vaporizador rotativo. O produto bruto é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel ($\text{EtOAc}/\text{NEt}_3$, 10:1). É obtido 0,430 g (1,98 mmols, 55%) de uma espuma branca. $R_f=0,24$ ($\text{EtOAc}/\text{NEt}_3$, 10:1). ^1H RMN:(300 MHz, CDCl_3): δ = 1,06 (t, ^3J = 7,2 Hz, 3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}-5$), 1,25 (m, 2H), 1,54 (m, 5H), 1,78 (m, 1H), 3,20 (m, 4H), 3,79 (s, 1H, N-H), 6,21 (d, ^3J = 5,7 Hz, 1H, H-4), 7,57 (s, H-1, H-1), 7,65 (d, ^3J = 5,7 Hz, 1H, H-3). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 12,1 ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}-5$), 19,3 (C-7), 24,8 (C-8), 26,8 (C-6), 30,9 (C-9), 42,8 ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}-5$), 47,8 (C-5a), 58,4 (C-9a), 103,9 (C-4), 129,8 (C_q , C-10a), 133,4 (C-1), 138,4 (C_q , C-10a), 140,9 (C-3) ppm. GC-MS(EI): RT 10,58 min, m/e (%) 218 (17), 217 (M^+ , 100), 216 (7), 215 (7), 213 (5), 203 (5), 202 (51), 186 (17), 185 (5), 174 (12), 162 (6), 161 (8), 160 (9), 158 (7), 148 (5); 148 (5), 146 (16), 145 (7), 134 (8), 133 (9), 132 (25), 120 (14), 78 (4); IV (puro): δ = 3212 (m), 3093 (w), 2971 (w), 2928 (s), 2851 (s), 1589 (s), 1560 (m), 1505 (vs), 1470 (w), 1442 (m), 1419 (m), 1363 (s), 1280 (vs), 1244 (s), 1210 (m), 1194 (s), 1177 (m), 1108 (m), 1072 (m), 1039 (m), 1007 (w) 968 (w), 897 (w), 886 (w), 795 (s), 740 (m) cm^{-1} . HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3$ 217.1579 [M^+], encontrado: 215.1573.

1-(5-Etil-5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirido[3,4-*b*]quinoxalin-10-il)etanona (30): **29** (0,250 g, 1,15 mmols) e 10 ml de THF são colocados em um balão Schlenk com capacidade para 100 ml. A solução é resfriada até -78°C , 0,51 ml de *n*-BuLi (1,27 mmols, 1,1 eq; 2,5 M em hexano) é adicionado e a solução reacional é agitada por 30 minutos sem resfriamento. Após 30 minutos,

- a solução reacional é resfriada novamente até -78°C e 0,09 ml (0,109 g, 1,4 mmols, $\rho=1,1051\text{ g/ml}$) de cloreto de acetila é adicionado, o banho frio é retirado e é agitado por 1 h sem resfriamento. A seguir, a reação é parada com 4 ml e extraída três vezes com 20 ml de DCM. As fases orgânicas combinadas são secadas com Na_2SO_4 e o solvente é separado por destilação no evaporador rotativo. O produto bruto é purificado em sílica-gel (EtOAc/MeOH , 10:2) e são obtidos 48 mg (0,18 mmols, 16%) de um sólido incolor. $R_f=0,16$ (EtOAc/NEt_3 , 10:1). ^1H RMN:(300 MHz, CDCl_3): δ = 1,19 (t, $^3J=7,2\text{ Hz}$, 3H, $\text{H}_3\text{C-CH}_2\text{-N-5}$), 1,24 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 3,34 (m, $^2J=14,4\text{ Hz}$, $^3J=7,2\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_3\text{C-CH}_{AB}\text{-N-5}$), 3,53 (m, 1H, C-H), 3,57 (m, $^2J=15,2\text{ Hz}$, $^3J=7,2\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_3\text{C-CH}_{AB}\text{-N-5}$), 4,90 (bs, 1H, C-H), 6,62 (d, $^3J=5,6\text{ Hz}$, 1H, H-4), 8,12 (s, 1H, H-1), 8,08 (d, $^3J=5,6\text{ Hz}$, 1H, H-3). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 12,4 ($\text{H}_3\text{C-CH}_2\text{-N-5}$), 18,9 (C-7), 22,8 ($\text{H}_3\text{C-CO-N-10}$), 24,7 (C-8), 25,8 (C-6), 28,5 (C-9), 40,0 ($\text{H}_3\text{C-CH}_2\text{-N-5}$), 48,7 (C-9a), 53,7 (C-5a), (C-4), 106,4 (C-4), 120,1 (C_q , C-10a), 145,1, 145,2 (C-1, C_q , C-4a), 147,1 (C-3), 167,1 (C=O) ppm. GC-MS(EI): RT 10,39 min, m/e (%) 260 (11), 259 (M^+ , 100), 230 (8), 218 (9), 217 (79), 216 (40), 203 (4), 202 (23), 203 (3), 202 (23), 201 (4), 189 (6), 188 (31), 187 (4), 186 (3), 174 (11), 162 (4), 161 (6), 160 (5), 158 (4), 148 (5), 146 (6), 136 (3), 132 (4), 131 (12), 120 (6), 43 (3); IV (puro): δ = 3398 (s), 2933 (s), 2863 (m), 1731 (m), 1637 (vs), 1595 (vs), 1512 (s), 1546 (w), 1449 (m), 1397 (s), 1365 (s), 1334 (m), 1285 (s), 1239 (m), 1198 (m), 1168 (vs), 1123 (w), 1067 (w), 1068 (w), 1016 (w), 802 (vs), 718 (w), 668 (m). HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ 259.1685 [M^+], encontrado: 259.1687.
- 2,3-Difenilpirido[3,4-*b*]quinoxalina (25)** (método modificado da literatura): 5,51 g (0,026 mmols) de benzila são adicionados a uma suspensão de 2,86 g (0,026 mol) de 3,4-diaminopiridina em 50 ml de etanol e a mistura reacional é aquecida por 6 h a uma temperatura de banho de óleo de 70°C . Após resfriamento até temperatura ambiente, o sólido amarelo precipitado é separado por filtração (talvez o resfriamento com um banho de água gelada seja útil). Recristalização a partir de etanol fornece 6,91 g (0,024 mol, 94%) de um sólido amarelo claro. ^1H RMN:(400 MHz, CDCl_3): δ = 7,32-7,42 (m, 6H,

3,4,5-*fenil*-H), 7,54-7,51(m, 4H, 2,6-*fenil*-H), 7,98 (dd, $^3J = 6$ Hz, $^4J = 0,8$ Hz, 1H, 7-H), 8,82 (d, $^3J = 6$ Hz, 1H, 8-H), 9,59 (d, $^4J = 0,8$ Hz, 1H, 5-H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 121,3$ (C-7), 128,4, 129,4-129,9 (*fenil*-C), 136,3 (C_q , C-4a), 143,5 (C_q , C-8a), 147,3 (C-8), 154,5 (C-5), 155,3, 157,9 (C_q, *fenil*-C) ppm. GC-MS(EI): RT 12,34 min, m/e (%) 285 (3), 284 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 22), 283 (M^+ , 100), 282 (46), 206 (2), 181 (3), 180 (25), 179 (17), 154 (3), 153 (5), 152 (3), 142 (1), 141 (8), 140 (4), 127 (2), 104 (3), 103 (14), 102 (3), 78 (2), 77 (5), 76 (4), 51 (2), 50 (9); IV (puro): $\nu = 3061$ (w), 1589 (m), 1577 (w), 1538 (w), 1492 (w), 1443 (m), 1419 (w), 1379 (s), 1346 (w), 1326 (m), 1315 (m), 1288 (w), 1211 (m), 1244 (w), 1227 (m), 1212 (w), 1180 (w), 1075 (m), 1058 (m), 1020 (m), 1001 (w), 976 (s), 921 (w), 892 (m), 892 (m), 830 (m), 819 (w), 811 (m), 763 (s), 735 (m), 708 (vs), 629 (s), 615 (m) cm^{-1} .

2,3-Difenil-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,4-b]pirazina (31): 25 (6,25 g, 22,05 mmols) e 200 ml de etanol são colocados em um balão com capacidade para 500 ml. 6,25 g (165 mmols) de NaBH_4 em pó são adicionados à solução e a mistura reacional é agitada a 40°C por 48 horas. A seguir, é resfriado até temperatura ambiente e a reação é parada com 10 ml de água fria. Após agitação por mais 10 minutos, a mistura reacional é extraída duas vezes com 100 ml de DCM e as fases orgânicas combinadas são secadas com Na_2SO_4 . O produto bruto é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc/ NEt_3 , 10:1). É obtido um sólido amarelo claro. $R_f = 0,23$ (EtOAc/ NEt_3 , 10:1); ^1H RMN:(300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,99$ (s, 1H, N-H), 4,59 (s, 2H, 2,3-H), 4,62 (s, 1H, N-H), 6,39 (d, $^3J = 5,4$ Hz, 1H, 8-H), 6,80 (dd, $^4J = 1,2$ Hz, $^3J = 9,3$ Hz, 2H, 2,6-*fenil*-H), 6,84 (dd, $^4J = 1,2$ Hz, $^3J = 9,3$ Hz, 2H, 2,6-*fenil*-H), 7,12 (m, 6H, 3,4,5-*fenil*-H) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 58,6$, 60,1 (C-2,3), 108,0 (C-8), 127,9-128,4 (*fenil*-C), 129,8 (C-4a), 139,8 (C_q , *fenil*-C), 140,0 (C_q , C-8a), 134,9 (C-5), 141,3 (C-7) ppm; MS(EI): m/e (%) 288 (22), 287 (M^+ , 100), 286 (24), 285 (7), 284 (6), 283 (8), 282 (5), 211 (13), 210 (78), 209 (5), 208 (13), 197 (4), 196 (26), 181 (13), 179 (3), 127 (4), 104 (7), 92 (3), 91 (32), 77 (5); IV (puro): $\nu = 3215$ (w), 2830 (w), 1596 (s), 1519 (s), 1493 (w), 1466 (w), 1452 (s), 1360 (m), 1290 (s), 1250 (m), 1231 (m), 1174 (s), 1120 (m), 1072 (m), 1050 (w), 1029 (w), 1005 (w), 989 (w), 950 (w), 905

(w), 844 (w), 810 (m), 770 (m), 723 (m), 675 (vs), 668 (w), 645 (w), 618 (m) cm^{-1} . HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3$ 287.1422 [M^+], encontrado: 287.1402.

4-Metil-2,3-difenil-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,4-b]pirazina (32): Em um balão redondo com capacidade para 100 ml, 0,600 g (2,08 mmols) de **31** são dissolvidos em 15,5 ml (417,6 mmols, $\rho=1,22 \text{ g/ml}$) de ácido fórmico sob resfriamento e são adicionados 5,1 ml de solução de formaldeído (183,6 mmols, $\rho=1,22 \text{ g/ml}$, <37% em água). A seguir, o banho de gelo é removido e é aquecido por 48h a 120°C de temperatura de banho de óleo. Após resfriamento até 0°C , NaOH a 50% é adicionado sob resfriamento com gelo até o valor pH da lixívia mãe ter aumentado para 12. A seguir é extraído três vezes com 50 ml de DCM e as fases orgânicas unificadas são secadas com Na_2SO_4 . após a separação por destilação do solvente no vaporizador rotativo, o produto bruto é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{isohexano}/\text{NEt}_3$, 10:2:1). É obtido 0,564 g (1,87 mmols, 90%) de um sólido amarelo. $R_f=0.40$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{isohexano}/\text{NEt}_3$, 10:2:1). ^1H RMN:(400 MHz, CDCl_3): δ = 2,85 (s, 3H, CH_3), 4,42 (s, 1H, N-H), 4,44 (d, ^3J = 3,6 Hz, 1H, H-3), 4,95 (d, ^3J = 3,6 Hz, 1H, H-2), 6,50 (d, ^3J = 5,2 Hz, 1H, H-8), 6,64 (dd, ^4J = 2,8 Hz, ^3J = 9,2 Hz, 2H, 2,6-*fenil*-H), 6,90 (m, 2H, 2,6-*fenil*-H) 7,05 (m, 2H, *fenil*-H), 7,16 (m, 4H, *fenil*-H), 7,82 (s, 1H, H-5), 7,84 (d, ^3J = 5,2 Hz ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 37,2 (CH_3), 57,8 (C-3), 67,9 (C-2), 107,6 (C-8), 127,4-128,5 (*fenil*-C), 131,3 (C-5), 131,6 (C_q , C-4a) 137,4, 138,8 (C_q , *fenil*-C), 139,9 (C-7, C-8a) ppm. MS(EI): m/e (%) 302 (22), 301 (M^+ , 100), 300 (5), 286 (5), 224 (10), 222 (4), 211 (13), 210 (87), 209 (3), 208 (6), 195 (11), 181 (6), 179 (3), 178 (3), 178 (3), 150 (7), 132 (3), 127 (3), 120 (3), 104 (4); 92 (3), 91 (31), 85 (4), 83 (6), 78 (4), 77 (5); IV (puro): δ = 3200 (w), 3158 (w), 3029 (w), 2948 (w), 2881 (w), 2824 (w), 1578 (s), 1516 (vs), 1491 (m), 1452 (m), 1421 (m), 1374 (w), 1353 (w), 1326 (w), 1294 (w), 1256 (m), 1235 (m), 1199 (w), 1157 (m), 1131 (m), 1103 (w), 1073 (m), 1054 (m), 1031 (m), 1013 (m), 969 (w), 922 (w), 842 (w), 810 (s), 766 (s), 755 (m), 733 (m), 641 (vs) cm^{-1} . HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3$ 301.1574 [M^+], encontrado: 301.1559.

4-(Metil-2,3-difenil-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-1-il)etanona (33):

2,90 g (9,62 mmols) de **32** e 100 ml de MTBE são colocados em um balão Schlenk com capacidade para 250 ml. A solução é resfriada até -78°C e 4,62 ml of n-BuLi (11,50 mmols, 1,1 eq; 2,5 M em hexano) são adicionados em um período de 10 minutos. A mistura reacional é agitada sem resfriamento por 30 minutos. A seguir é resfriado para -78°C e 1,0 ml (0,96 g, 12,55 mmols) de cloreto de acetila é adicionado. A mistura reacional é deixada chegar até temperatura ambiente e após agitação por mais 30 min a reação é parada pela adição de 10 ml de água. A lixívia mãe é extraída três vezes com DCM e as fases orgânicas reunidas são secadas com Na₂SO₄. Após separação do solvente por destilação no evaporador rotativo, o produto bruto pode ser purificado ou por cromatografia rápida (CH₂Cl₂/isohexano/NEt₃, 10:1:1) ou por recristalização com acetato de etila. É obtido 1,2 g (3,49 mmols, 36%) de um sólido branco. ¹H RMN:(600 MHz, CDCl₃): δ = 2,40 (s, 3H, H₃C-CO-N), 2,86 (s, 3H, H₃C), 4,99 (m, 1H, H-3), 5,35 (d, ³J = 4,2 Hz, 1H, H-2), 6,53 (d, ³J = 7,8 Hz, 2H, 2,6-fenil-H), 6,80 (bs, 2H, 2,6-fenil-H), 7,08 (t, 2H, ³J = 7,2 Hz, fenil-H) 7,17 (t, ³J = 6,0 Hz, 2H, fenil-H), 7,22 (t, ³J = 6,0 Hz, 1H, fenil-H), 7,25 (t, ³J = 6,0 Hz, 1H, fenil-H), 8,03 (d, ³J = 6,6 Hz, 1H, H-8), 8,17 (s, 1H, H-5), 8,41 (d, ³J = 6,6 Hz, 1H, H-7) ppm. ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ = 24,60 (H₃C-CO-N), 36,9 (H₃C), 61,8 (C-3), 63,8 (C-2), 116,9 (C-8), 124,6 (C-5), 128,4-128,9 (fenil-C), 134,7 (C_q, C-8a), 138,7 (C_q, C-4a), 171,0 (C=O) ppm; GC-MS(EI): RT 1,22 min, *m/e* (%) 345 (3), 344 (27), 343 (M⁺, 100), 315 (6), 302 (7), 301 (41), 300 (84), 224 (6), 223 (4), 222 (5), 211 (4), 210 (27), 208 (9), 195 (6), 181 (9), 179 (4), 178 (4), 146 (4), 118 (15), 104 (5); 92 (9), 91 (94), 78 (4), 77 (4), 43 (6); IV (puro): ν = 2428 (m), 2039 (w), 1688 (s), 1613 (w), 1534 (s), 1492 (m), 1454 (w), 1388 (m), 1364 (m), 1345 (m), 1317 (w), 1292 (w), 1292 (w), 1272 (w), 1227 (vs), 1209 (vs), 1122 (w), 1103 (w), 1078 (m), 1028 (m), 998 (m), 822 (s), 799 (m), 768 (m), 704 (m), 691 (m), 638 (w) cm⁻¹. HRMS (EI): calculado para C₂₂H₂₃N₃O 343.1685 [M⁺], encontrado: 343.1699.

1-Etil-4-metil-2,3-difenil-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,4-b]pirazina (34):

0,575 g (4,320 mmols) de AlCl₃ é suspenso em 20 ml de THF à temperatura

ambiente e a seguir é agitado por 45 min a esta temperatura. A seguir é resfriado até 0°C e 0,277 g (7,290 mmols) de LiAlH₄ é adicionado em pequenas porções. Terminada a adição, a mistura reacional é agitada por mais 15 min e **33** (1,00 g, 3,32 mmols) é adicionado. A mistura é agitada a 0°C por 1 hora e a seguir aquecida por 12h sob refluxo. A mistura reacional é então resfriada até temperatura ambiente e vertida em água gelada. O precipitado inorgânico é separado por filtração e a lixívia mãe extraída com DCM. As fases orgânicas reunidas são secadas com Na₂SO₄ e o produto bruto obtido é purificado por cromatografia rápida (EtOAc/MeOH/NEt₃, 10/1/0.5). é obtido 0,580 g (1,76 mmols, 53%) de um sólido amarelo. *R*_f=0.57 (EtOAc/MeOH/NEt₃, 10/1/0.5). ¹H RMN:(400 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, H₃C-CH₂-N), 2.71 (s, 3H, H₃C), 3.17 (qd, ²J = 14.8 Hz, ³J = 7.2 Hz, 1H, CH₃-CH_{AB}-N), 3.38 (qd, ²J = 14.8 Hz, ³J = 7.2 Hz, 1H, CH₃-CH_{AB}-N), 4.40 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, H-3), 4.55 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, H-2), 6.52 (d, 1H, ³J = 5.6 Hz, H-8) 6.73 (m, 4H, *fenil*-H), 7.07 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H, *fenil*-H), 7.11 (t, ³J = 8 Hz, 2H, *fenil*-H), 7.16 (m, 2H, *fenil*-H), 7.92 (s, 1H, H-5), 7.96 (d, ³J = 5.6 Hz, 1H, H-7) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.1 (H₃C-CH₂-N), 37.1 (H₃C-N), 43.3 (H₃C-CH₂-N), 65.7 (C-2), 66.0 (C-3), 104.3 (C-8), 127.7-129.3 (*fenil*-C), 133.0 (C-5), 133.3 (C_q, C-8a), 137.8, 138.6 (C_q, *fenil*-C), 140.8 (C_q, C-8a), 141.0 (C-7) ppm. GC-HR-ESI-MS: RT 0.53-1.43 min, calculado para C₄₄H₄₇N₆ 659.3862 [2M⁺+H], encontrado: 659.3823, calculado para C₂₂H₂₄N₃ 330.1970 [M⁺+H] encontrado: 330.1940; IV (puro): ν = 2965 (w), 2818 (w), 1578 (s), 1518 (vs), 1492 (m), 1452 (s), 1430 (w), 1371 (m), 1356 (m), 1308 (m), 1286 (m), 1266 (s), 1241 (s), 1215 (vs), 1165 (m), 1119 (m), 1067 (s), 1023 (s), 884 (w), 867 (w), 828 (w), 810 (s), 764 (s), 749 (m), 705 (vs), 660 (w), 615 (w) cm⁻¹.

Bibliografia

- 1 Para artigos de resumo, veja: (a) G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 602 - 615; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 569 - 583; (b) E. F. V. Scriven, *Chem. Soc. Rev.* **1983**, 12, 129 - 161; (c) A. Hassner, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, Chichester, **1995**, 2022 - 2024; (d) U. Ragnarsson, L. Grehn, *Acc. Chem.*

Res. **1998**, 31, 494 - 501; (e) A. C. Spivey, A. Maddaford, A. Redgrave, *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, 32, 331–365. (f) D. J. Berry, C. V. Digiovanna, S. S. Metrick, R. Murugan, *Arkivoc* **2001**, 201 - 226; (g) A. C. Spivey, S. Arseniyadis, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5552 - 5557; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, 43, 5436 - 5441.

2 (a) E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4040 - 4069; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 44, 3971 - 4001. (b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5248 - 5286; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, 43, 5138 - 5178. (c) G. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 542 - 547. (d) S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2985 - 3012. (e) A. C. Spivey, A. Maddaford, A. Redgrave, *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, 32, 331 - 365. (f) G. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 412 - 420.

3 (a) T. Kawabata, R. Stragies, T. Fukaya, K. Fuji, *Chirality* **2003**, 15, 71. (b) T. Kawabata, R. Stragies, T. Fukaya, Y. Nagaoka, H. Schedel, K. Fuji, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1545.

4 (a) G. Priem, B. Pelotier, S. J. F. Macdonald, M. S. Anson, I. B. Campbell, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3844. (b) B. Pelotier, G. Priem, S. J. F. Macdonald, M. S. Anson, R. J. Upton, I. B. Campbell, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 9005.

5 (a) A. C. Spivey, T. Fekner, S. E. Spey, H. Adams, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9430, and literature cited there. (b) A. C. Spivey, T. Fekner, S. E. Spey, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3154. (c) A. C. Spivey, A. Maddaford, T. Fekner, A. J. Redgrave, C. S. Frampton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **2000**, 3460. (d) A. C. Spivey, A. Maddaford, T. Fekner, D. P. Leese, A. J. Redgrave, C. S. Frampton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2001**, 1785. (e) C. Malardier-Jugroot, A. C. Spivey, M. A. Whitehead, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2003**, 623, 263. (f) A. C. Spivey, D. P. Leese, F. Zhu, S. G. Davey, R. L. Jarvest, *Tetrahedron* **2004**, 60, 4513. (g) A. C. Spivey, S. Arseniyadis, T. Fekner, A. Maddaford, D. P. Lees, *Tetrahedron* **2006**, 62, 295.

6 (a) C. O. Dalaigh, S. J. Hynes, D. J. Maher, S. J. Connon, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 981. (b) C. O. Dalaigh, S. J. Hynes, J. E. O'Brien, T. McCabe, D. J. Maher, G. W. Watson, S. J. Connon, *Org. Biomol. Chem.*

2006, 4, 2785.

7 (a) S. A. Shaw, P. Aleman, E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13368-13369. (b) S. A. Shaw, P. Aleman, J. Christy, J. W. Kampf, P. Va, E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 925-934.

5 8 S. Yamada, T. Misono, Y. Iwai, *Tet. Lett.* **2005**, 46, 2239.

9 (a) S. J. Miller, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 601-610, e referências ali citadas. (b) M. B. Fierman, D. J. O'Leary, W. E. Steinmetz, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6967-6971. (c) J. W. Evans, M. B. Fierman, S. J. Miller, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8134-8135. (d) 10 B. R. Sculimbrene, Y. Xu, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13182-13183. (e) A. J. Morgan, Y. K. Wang, M. F. Roberts, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15370-15371. (f) C. A. Lewis, B. R. Sculimbrene, Y. Xu, S. J. Miller, *Org. Lett.* **2005**, 3021. (g) Y. Xu, B. R. Sculimbrene, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4919-4928.

15 10 M. R. Heinrich, H. S. Klisa, H. Mayr, W. Steglich, H. Zipse, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4975 - 4977; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4826 - 4828.

11 I. Held, A. Villinger, H. Zipse, *Synthesis* **2005**, 1425 - 1426.

12 W. W. K. R. Mederski, D. Kux, M. Knoth, M. J. Schwarzkopf- 20 Hofmann, *Heterocycles*, **2003**, 4, 925-931.

13 J. Armand, L. Boulares, C. Bellec, J. Pinson, *Can J. Chem.* **1988**, 66, 1500-1505.

14 M. L. Moore, *Org. React.* **1949**, 5, 301-330.

15 C. Sotirou-Leventis, Z. Mao, A.-M. M. Rawashdeh, *J. Org.* 25 *Chem.* **2000**, 65, 6017-6023.

16 C. Kison, N. Meyer, T. Opatz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5662-5664. As dependências dos rendimentos reacionais ali citadas com relação à idade da solução $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ poderia ser confirmada pela síntese do composto **24**.

30 17 Timothy D. W. Claridge, High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry, *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, **1999**, 19, 298-299.

18 S. Xu, I. Held, B. Kempf, H. Mayr, W. Steglich, H. Zipse, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4751 - 4757.

19 C. B. Fischer, S. Xu, H. Zipse, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5779 - 5784.

5 20 A velocidade reacional dificilmente se diferencia neste caso daquela da reação antecedente. Isto tornou extremamente difícil uma exata determinação da meia-vida com os métodos aqui empregados. Os dados indicados na tabela 2 resultam das medidas de conversão para reação **A** por 25 dias, 17 horas e 30 minutos e para reação **B** por 31 dias, 17 horas e 15
10 minutes. Nos dois casos, não foi obtida uma conversão de 50% para esses tempos.

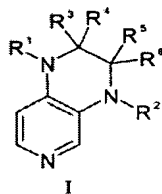
21 Gaussian 03, Revision B.03, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli,
15 J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A.
20 Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.

22 H. E. Gottlieb, V. Kotyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *21* 7512-7515.

30 23 A conversão dessa reação para em 59%. Estudos ESI-MS da mistura reacional indicam que o catalisador não está mais intacto neste tempo.

REIVINDICAÇÕES

1. Derivados de 3,4-diaminopiridina, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula I a seguir



em que

5 R^1 e R^2 independente um do outro são doadores de elétrons, sendo que R^2 também pode ser H; e

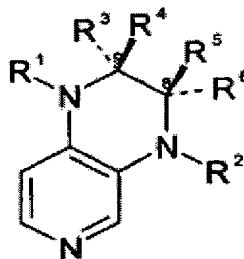
R^3 , R^4 , R^5 e R^6 independentes uns dos outros são escolhidos a partir de H, alquila substituída ou não-substituída, linear ou ramificada, alquenila, alquinila, alcóxi e arila substituída ou não-substituída, sendo que os
10 radicais R^3 e/ou R^4 podem formar um anel com os radicais R^5 e/ou R^6 .

 2. Derivado de 3,4-diaminopiridina de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 em cada caso independente um do outro são escolhidos a partir de alquila substituída ou não-substituída, linear ou ramificada, alquenila, alquinila, acila, alcóxi e arila substituída ou
15 não-substituída, de preferência C_1 - C_{20} -alquila substituída ou não-substituída, linear ou ramificada, C_2 - C_{20} -alquenila, C_2 - C_{20} -alquinila, C_1 - C_{20} -acila, C_1 - C_{20} -alcóxi, fenila substituída ou não-substituída e benzila, sendo que R^2 também pode ser H.

 3. Derivado de 3,4-diaminopiridina de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R^3 , R^4 , R^5 e R^6 em cada caso independentes uns dos outros são escolhidos a partir de H, C_1 - C_{20} -alquila substituída ou não-substituída, linear ou ramificada, C_2 - C_{20} -alquenila, C_2 - C_{20} -alquinila, e fenila substituída ou não-substituída e benzila.
20

 4. Derivado de 3,4-diaminopiridina de acordo com qualquer uma
25 das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que pelo menos um dos radicais R^3 , R^4 , R^5 e R^6 não é H, de preferência pelo menos um dos radicais R^3 , R^4 , R^5 e R^6 é fenila ou os dois radicais R^3 e R^5 são H e os dois radicais R^4 e R^6 juntos são 1,4-butanodiila, para formar um anel de 6 membros.

5. Derivado de 3,4-diaminopiridina de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que os dois radicais R^4 e R^5 estão dispostos em uma posição cis um para o outro, para resultar um derivado de 3,4-diaminopiridina de acordo com a fórmula Ia:



Ia

5 em que

R^1 e R^2 em cada caso independente um do outro são doadores de elétrons, sendo que R^2 também pode ser H;

R^3 e R^6 em cada caso independente um do outro são escolhidos a partir de H, alquila substituída ou não-substituída, linear ou ramificada, alquenila, alquinila, alcóxi e arila substituída ou não-substituída;

R^4 e R^5 em cada caso independente um do outro são escolhidos a partir de alquila substituída ou não-substituída, linear ou ramificada, alquenila, alquinila, alcóxi e arila substituída ou não-substituída; e em que os radicais R^3 e/ou R^4 podem formar um anel com os radicais R^5 e/ou R^6 .

6. Derivado de 3,4-diaminopiridina de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 em cada caso independentes um do outro são C_1 - C_{10} -alquila substituída ou não-substituída, linear ou ramificada, de preferência C_2 - C_8 -alquila substituída ou não-substituída, linear ou ramificada e mais preferido C_3 - C_6 -alquila substituída ou não-substituída, linear ou ramificada.

7. Derivado de 3,4-diaminopiridina de acordo com uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 em cada caso são etila, R^3 e R^6 em cada caso H e R^4 e R^5 juntos são 1,4-butanodiila, para formar um anel de 6 membros.

8. Processo para preparação de um derivado de 3,4-diaminopiridina de acordo com a fórmula I, caracterizado pelo fato de que apresenta as etapas:

- 5 - reação de 3,4-diaminopiridina com um composto 1,2-dicarbonila;
- redução da diimina resultante para a diamina correspondente; e
- pelo menos substituição do átomo de hidrogênio no nitrogênio na posição 4 do anel piridina.

9. Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo
10 fato de que ambos os átomos de nitrogênio nas posições 3 e 4 do anel piridina são substituídos.

10. Processo de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizado pelo fato de que uma substituição alquila é efetuada por meio de uma síntese de duas etapas com uma acilação do átomo de nitrogênio e uma
15 subsequente redução da amida resultante para uma amina.

11. Uso de um derivado de 3,4-diaminopiridina como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que é como catalisador em uma reação química.

12. Uso de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo
20 fato de que a reação química é uma reação de acilação, particularmente uma reação de acilação de um álcool ou de uma amina, ou uma síntese de uretano e/ou de poliuretano.

13. Processo para preparação de um álcool acetilado ou de uma amina, caracterizado pelo fato de que além dos reagentes necessários para
25 uma acilação, um derivado de 3,4-diaminopiridina como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, é adicionado como catalisador.

14. Processo para preparação de poliuretano, caracterizado pelo fato de que além dos reagentes necessários para a preparação do uretano e/ou do poliuretano, um derivado de 3,4-diaminopiridina como definido em
30 qualquer uma das reivindicações 1 a 7, é adicionado como catalisador.

15. Uso de um derivado de 3,4-diaminopiridina como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que é na

preparação de uma composição farmacêutica ou de um herbicida.

16. Composição farmacêutica ou composição herbicida, caracterizada pelo fato de que abrange um derivado de 3,4-diaminopiridina como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7.

RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE 3,4 DIAMINOPIRIDINA, PROCESSO DE PREPARAÇÃO, BEM COMO USO DOS MESMOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA OU HERBICIDA"**.

5 A presente invenção refere-se a derivados de 3,4-diaminopiridina, a um processo para sua preparação bem como ao uso dos derivados de 3,4-diaminopiridina.

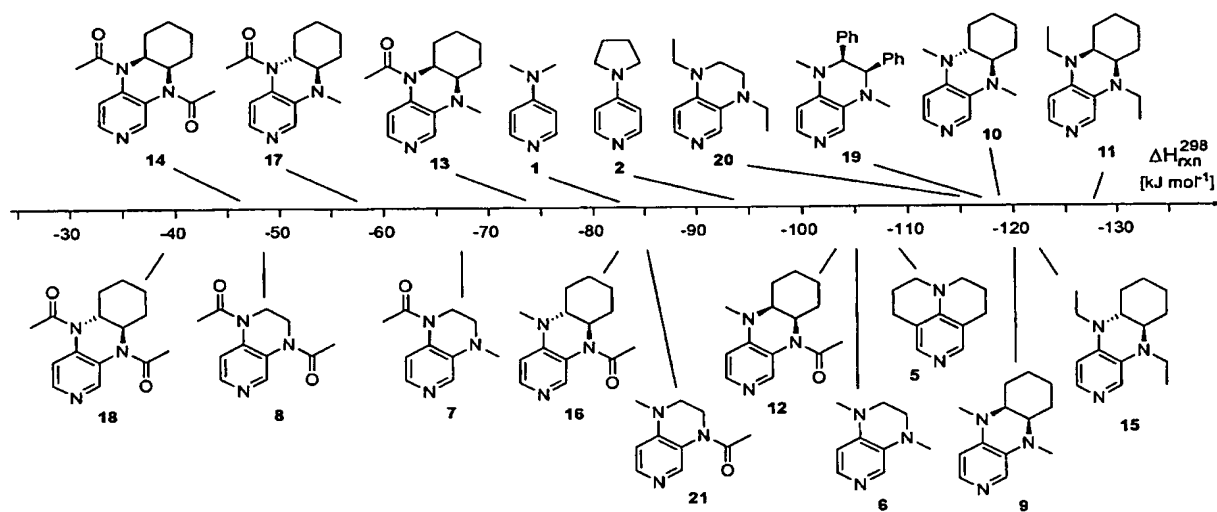


FIG. 1

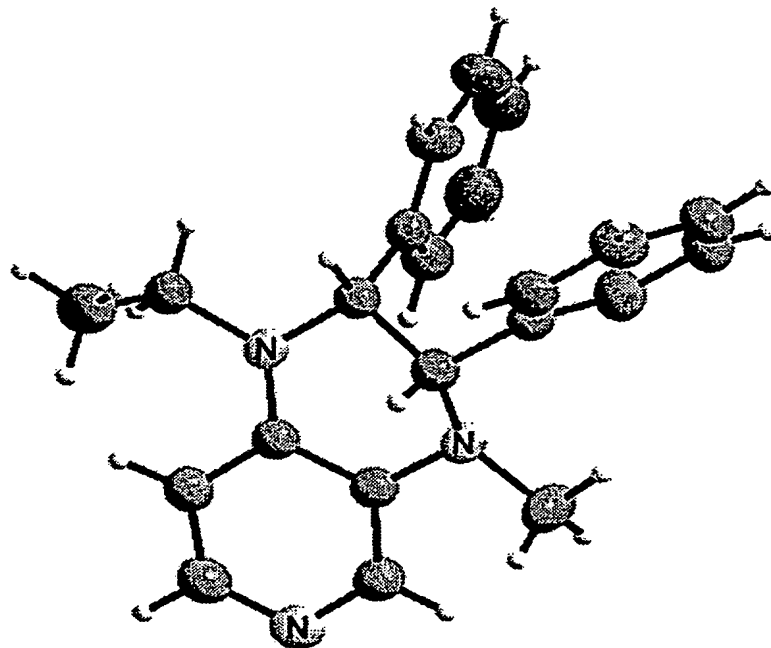


FIG. 2