

Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Universidade Regional de Blumenau – FURB

Curso de Pós-Graduação em Química

Mestrado Interinstitucional em Química – UFSC/FURB

**SÍNTESE E REATIVIDADE DAS CLORO
1,6- E 1,5-NAFTIRIDINAS
E O ESTUDO DE SUAS POTENCIALIDADES**

Mestranda: Marcia Christen Brehmer

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Joussef

Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo Andrade Rebelo

**Florianópolis e Blumenau – SC
Março 2002**

SÍNTESE E REATIVIDADE DAS CLORO 1,6- E 1,5-NAFTIRIDINAS E O ESTUDO DE SUAS POTENCIALIDADES

Marcia Christen Brehmer

Esta dissertação foi julgada e aprovada em sua forma final pelo orientador e membros da banca examinadora.

Prof. Dr. Antonio Carlos Joussef
Orientador

Prof. Dr. Faruk José Nome Aguilera
Coordenador do Programa de Pós-graduação em Química

Banca examinadora:

Prof. Dr. Antonio Carlos Joussef
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Prof. Dr. Ricardo Andrade Rebelo
Universidade Regional de Blumenau - FURB

Prof. Dr. Luciano da Silva
Universidade do Vale do Itajaí - UNIVALI

Prof. Dr. Ricardo José Nunes
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Prof. Dr. Valdir Rosa Correia
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Florianópolis, 27 de março de 2002.

Marcia Christen Brehmer

**SÍNTESE E REATIVIDADE DAS CLORO
1,6- E 1,5-NAFTIRIDINAS
E O ESTUDO DE SUAS POTENCIALIDADES**

**Dissertação submetida à Universidade Federal
de Santa Catarina como parte dos requisitos para a
obtenção do grau de mestre em química**

Área de Concentração: Química Orgânica

**Linha de Pesquisa: Síntese de Compostos Orgânicos e o Estudo
das Suas Propriedades**

Florianópolis e Blumenau-SC

Março 2002

Dedico
Ao meu esposo Arnildo Dario
e à minha filha Sabine

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos Professores Dr. Antonio Carlos Joussef e Dr. Ricardo Andrade Rebelo pela orientação e incentivo dispensado para a realização deste trabalho.

Aos colegas do laboratório de pesquisa do Departamento de Química e do Programa de Mestrado Interinstitucional UFSC/FURB, em especial à Flávia A. Fernandes da Rosa, à Rosemi dos Santos e ao José Roberto Thiesen.

Agradeço professores e funcionários da UFSC e da FURB pela amizade, apoio e incentivo durante este período.

A minha família.

A UFSC, FURB, CAPES, FUNCITEC pela oportunidade e apoio financeiro concedido.

RESUMO

A importância das naftiridinas e nosso interesse em expandir suas aplicações como agente antibacteriano, compostos mesomórficos e auxiliares têxteis nos estimulou a desenvolver metodologias de síntese para estes diazoheterociclos funcionalizados a partir dos ácidos de Meldrum 5-piridilaminometilênicos **85**, **89** e **91**.

Os intermediários **85** e **91** foram preparados da correspondente aminopiridina e do derivado 5-metoximetileno do ácido de Meldrum, em bom rendimento. O amino composto **39** requerido foi obtido em 2 etapas a partir da 4-(1H)piridinona comercial, a qual foi submetida a nitração com ácido nítrico fumegante, seguido da redução catalítica em rendimento quantitativo. A termociclização de **85**, **89** e **91** em éter difenílico foi acompanhada pela eliminação espontânea de acetona e dióxido de carbono originando os biciclos **49**, **90** e **42**, respectivamente. Estes foram finalmente halogenados, tendo-se obtido as cloronaftiridinas **50** e **43** em rendimento total de 56 e 57%, respectivamente. Alternativamente, o composto **43** foi preparado a partir da 3-amino-4-cloropiridina, esta obtida da 4-(1H)piridinona em 3 etapas segundo procedimento da literatura. O rendimento global mostrou-se inferior ao do método descrito anteriormente.

A reação de aminação seguindo procedimento padrão foi investigada afim de alterar o padrão de substituição do heterociclo **43**. Os rendimentos foram razoáveis, sendo também isolado o derivado aminofenoxilado.

ABSTRACT

The significance of naphthyridines and our interest in expanding their application as antibacterial agent, mesomorphic and textile auxiliaries compounds led us to develop methodologies toward the synthesis of functionalised diaza containing ring systems starting from 5-arylaminomethylene Meldrum's acid **85**, **89** e **91**.

The key intermediates **85** e **91** were prepared from the corresponding arylamine and 5-metoxymethylene Meldrum's acid in good yield. For the preparation of **39** the required amino compound was obtained in 2 steps from the commercially available 4-(1H)pyridone, which was submitted to nitration with fuming nitric acid followed by catalytic hydrogenation in almost quantitative yield. Thermocyclisation of **85**, **89** and **91** in refluxing diphenylether was accompanied by spontaneous elimination of CO₂ and acetone to give the bicycles **49**, **90** and **42**, respectively. These were finally halogenated to provide the desired chloronaphthyridines **50** and **43** in 56 and 57% overall yields, respectively. Alternatively, compound **43** was accessed through the already monochlorinated 3-amino-4-chloropyridine, which was prepared in 3 steps from 4-(1H)pyridone, following literature procedure. The overall yield of this proposal showed to be not as good as the methodology previously described.

Amination reaction following standard literature procedure was investigated to change the reactivity pattern of the heterocycle **43**. The yield was modest and it was also isolated the aminophenoxyde derivative.

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	15
1.1 - As Naftiridinas.....	15
1.1.1 - Basicidade e Aromaticidade.....	16
1.1.2 - Reatividade	19
1.1.3 - Síntese de 1,5- e 1,6-naftiridinas e Halo Derivados.....	22
1.1.4 - Importância	31
1.2 - O Ácido de Meldrum e seus Derivados na Síntese de Heterociclos Nitrogenados	34
1.3 - Justificativa	40
1.4 - Objetivos.....	44
2 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
3 - CONCLUSÃO	64
4 - PARTE EXPERIMENTAL	65
4.1 - Equipamentos.....	65
4.2 - Solventes e Reagentes.....	66
4.3 - Procedimentos de Síntese.....	67
4.3.1 - Síntese da 4-cloro-1,6-naftiridina	67
4.3.2 - Síntese da 4-metoxi-1,6-naftiridina	71
4.3.3 - Síntese da 4,8-dicloro-1,5-naftiridina - Método I	72
4.3.4 - Síntese da 4,8-dicloro-1,5-naftiridina - Método II	76
4.3.5 - Síntese de aminonaftiridinas	79
REFERÊNCIAS	82
ANEXOS	88

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Representação estrutural dos isômeros 1-X e 2-X naftiridínicos.....	15
Figura 2: Ácido nalidíxico (51).....	32
Figura 3: Derivados 1,8- (52a-b) e 1,6-naftiridínicos (53).....	32
Figura 4: Derivados 1,5-naftiridínicos (54a-b)	33
Figura 5: Precursores empregados na síntese de naftiridinas	36
Figura 6: Bacteriostáticos sulfanílicos (82a-e).....	42
Figura 7: 4-cloro-1,6-naftiridina e 4,8-dicloro-1,5-naftiridina sintetizado.....	45
Figura 8: Forma tautomérica da 4-(1H)piridinona.....	52

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reações de bromação dos isômeros 1,5 e 1,6-naftiridínicos.....	19
Esquema 2: Reações de bromação dos isômeros 1,7 e 1,8-naftiridínicos.....	20
Esquema 3: Reações de aminação dos isômeros 1,X-naftiridínicos.....	21
Esquema 4: Síntese do isômero 1,5-naftiridínico pela reação de Skraup	22
Esquema 5: Síntese do isômero 1,5-naftiridínico pela reação de Skraup	23
Esquema 6: Síntese do isômero 1,6-naftiridínico pela reação de Skraup	24
Esquema 7: Preparação de naftiridina pela reação de Skraup patenteada.....	24
Esquema 8: Preparação de naftiridinas 2-amino-3-ciano-substituídas pela reação de Friedlander	25
Esquema 9: Preparação de imidazo[4,5-b]1,X-naftiridinas e benzo[b]-1,X- naftiridinas pela reação de Friedlander	25
Esquema 10: Síntese da 6-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona pela reação de Friedlander	26
Esquema 11: Síntese dos isômeros 1,5- e 1,6-naftiridínicos 3,4-dissubstituído	26
Esquema 12: Método cascata de heterociclicização	27
Esquema 13: Síntese do isômero 1,6-naftiridínico pelo acoplamento de Heck e Ciclização.....	28
Esquema 14: Síntese de dicloro-1,5-naftiridinas pelo EMME método.....	29
Esquema 15: Síntese de dicloro-1,5-naftiridinas pelo EMME método modificado	30
Esquema 16: Síntese da 4-cloro-1,6-naftiridina pelo EMME método	31
Esquema 17: Preparação do ácido de Meldrum (55).....	34
Esquema 18: Preparação do derivado metoximetilênico.....	35
Esquema 19: Síntese de uma pirrolona	36
Esquema 20: Comportamento mecanístico de reação de ciclização de amina	37
Esquema 21: Reação de ciclização de 2-amino-3-benziloxipiridina ou 6-amino- 5-benziloxipirimidina.....	38
Esquema 22: Reação de conversão da piridopirimidina à naftiridinona	39

Esquema 23: Representação esquemática de preparação de um agente de modificação do algodão	40
Esquema 24: Preparação do corante reativo contendo heterociclo diclorotriazínico	41
Esquema 25: Preparação esquemática de um derivado sulfanilamídico com substituínte heterocíclico	42
Esquema 26: Representação esquemática de um cristal líquido calamítico	43
Esquema 27: Rota sintética de preparação da 4-cloro-1,6-naftiridina (50).....	46
Esquema 28: Preparação do 2,2-dimetil-5-(4-piridilamino)metileno-1,3-dioxano-4,6-diona (85).....	47
Esquema 29: Ciclização térmica do aduto (85)	48
Esquema 30: Reação de cloração da 1,6-naftiridin-4(1H)-ona.....	49
Esquema 31: Reação de metoxilação da cloronaftiridina.....	50
Esquema 32: Rota sintética da preparação da 4,8-dicloro-1,5-naftiridina (43). 51	
Esquema 33: Reação de nitração da 4-(1H)piridinona (57)	53
Esquema 34: Reação de cloração 3-nitro-4-(1H)piridinona (44)	53
Esquema 35: Reação de redução do grupo nitro	54
Esquema 36: Preparação do 2,2-dimetil-5-[[4-cloro-3-piridil]amino]metileno]-1,3-dioxano-4,6-diona (89).....	55
Esquema 37: Ciclização térmica do aduto (89)	56
Esquema 38: Reação de cloração 4-cloro-1,5-naftiridin-8(5H)-ona (90)	57
Esquema 39: Reação de redução da 3-nitro-4-(1H)piridinona	58
Esquema 40: Preparação do 2,2-dimetil-5-[[4(1H)oxo-3-piridil]amino]metileno]-1,3-dioxano-4,6-diona (91).....	59
Esquema 41: Ciclização térmica do aduto (91)	60
Esquema 42: Reação cloração 1,5-naftiridin-4(1H)-8(5H)-diona (42)	61
Esquema 43: Reação de aminação da dicloronaftiridina (43)	62

ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro 1: Massa 2,2-dimetil-5-(4-piridilamino)metileno-1,3-dioxano-4,6-diona (85).....	88
Espectro 2 : Infravermelho 2,2-dimetil-5-(4-piridilamino)metileno-1,3-dioxano-4,6-diona (85).....	88
Espectro 3: ¹ H RMN (CDCl ₃) 2,2-dimetil-5-(4-piridilamino)metileno-1,3-dioxano-4,6-diona (85).....	89
Espectro 4: ¹ H RMN (DMSO) 2,2-dimetil-5-[(4(1H)oxo-3-piridil)amino]metileno-1,3-dioxano-4,6-diona (91).....	89
Espectro 5: ¹³ C RMN (DMSO) 2,2-dimetil-5-[(4(1H)oxo-3-piridil)amino]metileno-1,3-dioxano-4,6-diona (91).....	90
Espectro 6: ¹ H RMN (CDCl ₃) 4-cloro-1,6-naftiridina (50).....	90
Espectro 7: Massa 4,8-dicloro-1,5-naftiridina (43).....	91
Espectro 8: ¹ H RMN (CF ₃ COOD) 4,8-dicloro-1,5-naftiridina (43).....	91

ÍNDICE DE TABELA

Tabela 1: Constantes de ionização em água das 1,X naftiridinas e quinolinas	16
Tabela 2: Densidades eletrônicas dos isômeros naftiridínicos	17
Tabela 3: Deslocamentos químicos de ^1H de RMN dos isômeros naftiridínicos	18
Tabela 4: Deslocamentos químicos de ^{13}C de RMN dos isômeros naftiridínicos	18

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

δ = deslocamento químico (Hz)

1,X-naftiridinas = X pode ser 5-8

EMME = etoximetilenomalonato de dietila

IV = Infravermelho

J = constante de acoplamento

m/e = razão da massa pela carga/ massa qdo e = 1

EM = Espectrometria de massa

p. f. = ponto de fusão

RMN = ressonância magnética nuclear

^1H = próton

^{13}C = carbono treze

ν = estiramento (cm^{-1})

δ = deformação (cm^{-1})

1 - INTRODUÇÃO

1.1 - As Naftiridinas

As naftiridinas, também chamadas de piridopiridinas, são compostos heterocíclicos diazanaftalênicos que possuem em cada anel um átomo de nitrogênio. Elas se apresentam em seis possibilidades isoméricas, como mostrado abaixo.¹

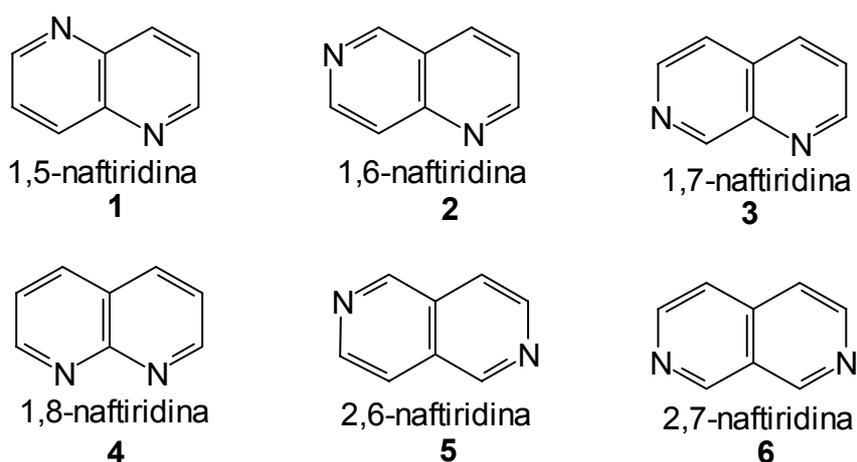


Figura 1: Representação estrutural dos isômeros 1-X e 2-X naftiridínicos

O primeiro derivado naftiridínico foi preparado por Reissert em 1893,² sendo o nome naftiridina sugerido naquela ocasião. Porém, as primeiras naftiridinas não substituídas, os isômeros 1,5³ e 1,8⁴ somente foram preparados em 1927. O isômero 1,6-naftiridínico, bem como demais isômeros, foram preparados no período compreendido entre 1958 e 1965.¹ O grande interesse por esta classe de compostos, pode ser visto em recente revisão

onde se mostra um aumento significativo no número de publicações sobre a química destes heterocícl^{os} e suas propriedades. Nos últimos quinze anos mais de mil artigos relacionados ao núcleo naftiridínico foram publicados, constituindo-se quase metade desses em patentes.⁵ Os estudos concernentes às naftiridinas contemplam suas propriedades físico-químicas, reatividade e métodos gerais de síntese visando dentre outras, a preparação de novos compostos para avaliação da sua citotoxicidade.

1.1.1 - Basicidade e Aromaticidade

As naftiridinas são menos básicas que as quinolinas e isoquinolinas conforme descrito na tabela 1, sendo isto atribuído ao efeito indutivo transmitido de um átomo de nitrogênio ao outro. A maior força básica dos isômeros 1,6- e 1,7-naftiridinas quando comparada aos isômeros 1,5- e 1,8-naftiridinas indica que a protonação ocorre preferencialmente nos nitrogênios N-6 e N-7, respectivamente, e não no nitrogênio N-1.^{1,6}

Composto	pK _a
1,5-naftiridina	2,91
1,6-naftiridina	3,78
1,7-naftiridina	3,63
1,8-naftiridina	3,39
Quinolina	4,94
Isoquinolina	5,40

Tabela 1: Constantes de ionização em água das 1,X naftiridinas e quinolinas

As naftiridinas possuem dez elétrons π deslocalizados em cinco orbitais moleculares ligantes, estando cada orbital distorcido devido a presença dos átomos de nitrogênio, causando um acúmulo eletrônico na direção dos heteroátomos. Esta distorção resulta em uma diminuição da densidade de elétrons π nas posições 2 e 4 em relação ao átomo de nitrogênio, constituindo-se em um sistema aromático π -deficiente^{1,7} (vide tabela 2).

Composto	Posição							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1,5-naftiridina	1,42	0,79	0,99	0,89	1,42	0,79	0,99	0,89
1,6-naftiridina	1,44	0,77	1,02	0,83	0,77	1,41	0,86	1,04
1,7-naftiridina	1,41	0,78	0,98	0,86	0,99	0,89	1,38	0,81
1,8-naftiridina	1,45	0,78	1,02	0,85	0,85	1,02	0,78	1,45
2,6-naftiridina	0,79	1,38	0,89	0,99	0,79	1,39	0,89	0,99
2,7-naftiridina	0,75	1,41	0,86	1,02	1,02	0,86	1,14	0,75

Tabela 2: Densidades eletrônicas dos isômeros naftiridínicos

Estas diferenças nas densidades eletrônicas podem ser observadas nos deslocamentos químicos¹ de RMN de ^1H e ^{13}C , conforme mostram as tabelas 3 e 4 respectivamente, a seguir:

Composto	δ (^1H) (ppm)							
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8
1,5-naftiridina	-	8,96	7,55	8,37	-	8,96	7,55	8,37
1,6-naftiridina	-	9,03	7,43	8,20	9,22	-	8,75	7,87
1,7-naftiridina	-	9,01	7,48	8,14	7,64	8,60	-	9,50
1,8-naftiridina	-	9,15	7,51	8,21	8,21	7,51	9,15	-
2,6-naftiridina	9,27	-	8,65	7,69	9,27	-	8,65	7,69
2,7-naftiridina	9,37	-	8,68	7,59	7,59	8,68	-	9,37

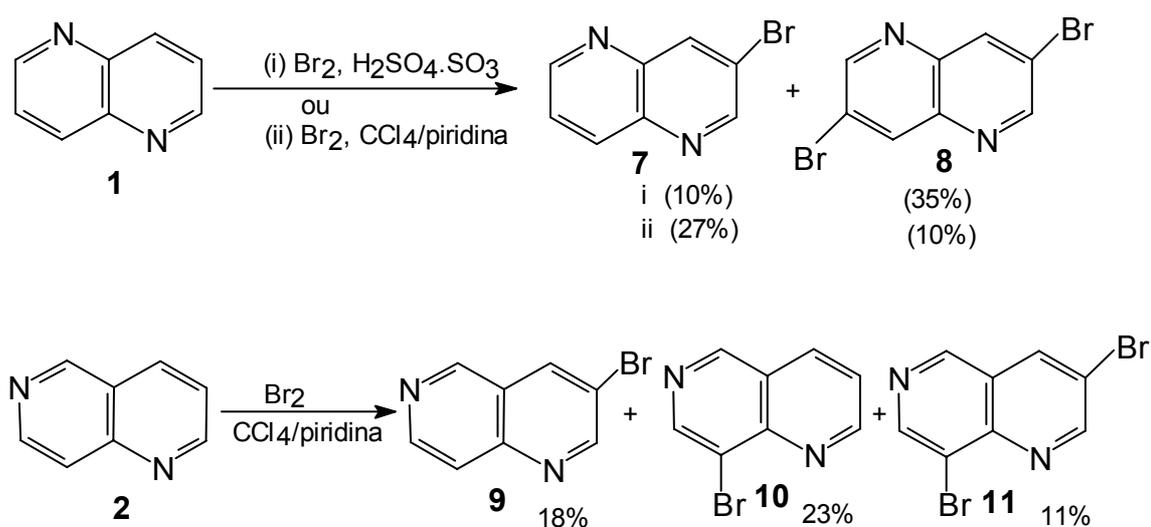
Tabela 3: Deslocamentos químicos de ^1H de RMN dos isômeros naftiridínicos

Composto	δ (^{13}C) (ppm)							
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8
1,5-naftiridina	-	151,0	124,1	137,2	-	151,0	124,1	137,2
1,6-naftiridina	-	154,9	122,7	135,8	153,0	-	146,9	122,2
1,7-naftiridina	-	152,1	125,2	134,7	119,9	144,0	-	154,5
1,8-naftiridina	-	153,8	122,3	137,3	137,3	122,3	153,8	-
2,6-naftiridina	152,0	-	144,9	119,3	152,0	-	144,9	119,3
2,7-naftiridina	152,9	-	147,1	119,1	119,1	147,1	-	152,9

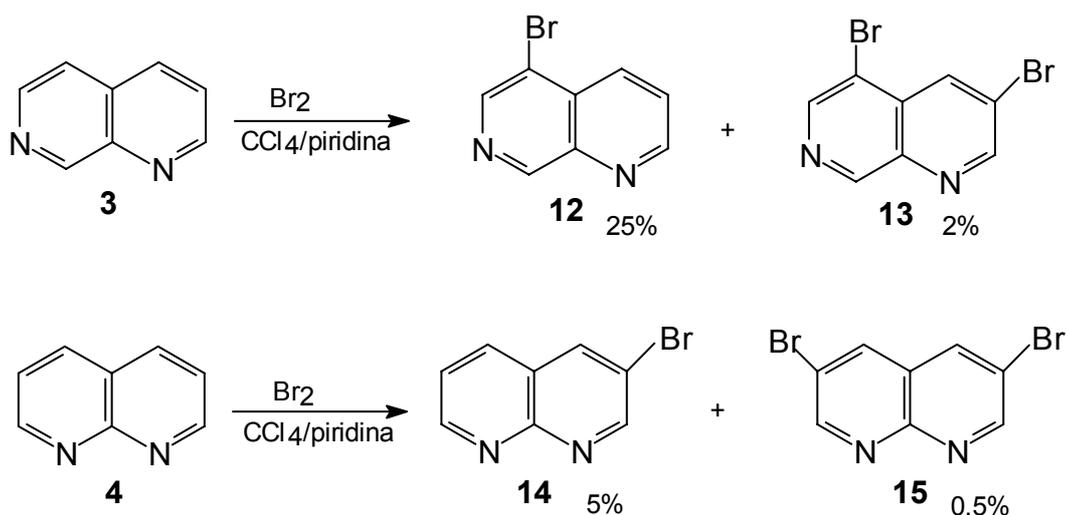
Tabela 4: Deslocamentos químicos de ^{13}C de RMN dos isômeros naftiridínicos

1.1.2 - Reatividade

Os dados de densidade eletrônica das naftiridinas, anteriormente mencionados, indicam que a substituição eletrofílica, por exemplo, deve ocorrer preferencialmente nas posições 3 e 8 na 1,6-naftiridina e nas posições 3 e 5 na 1,7-naftiridina. Tais cálculos de distribuição de carga estão em concordância com os resultados observados experimentalmente nas reações de substituição eletrofílica das 1,6- e 1,7-naftiridinas. Porém, dados experimentais demonstram que quando **1** reage com bromo em meio ácido ocorre a formação de **7** e **8**, com maior proporção do composto di-halogenado. Os rendimentos mostram que a baixa reatividade do anel conjuntamente com a obtenção de misturas isoméricas estão de acordo com os dados de densidade eletrônica desses sistemas π -deficiente nas reações de substituição eletrofílica,^{1,7} como mostrado a seguir:

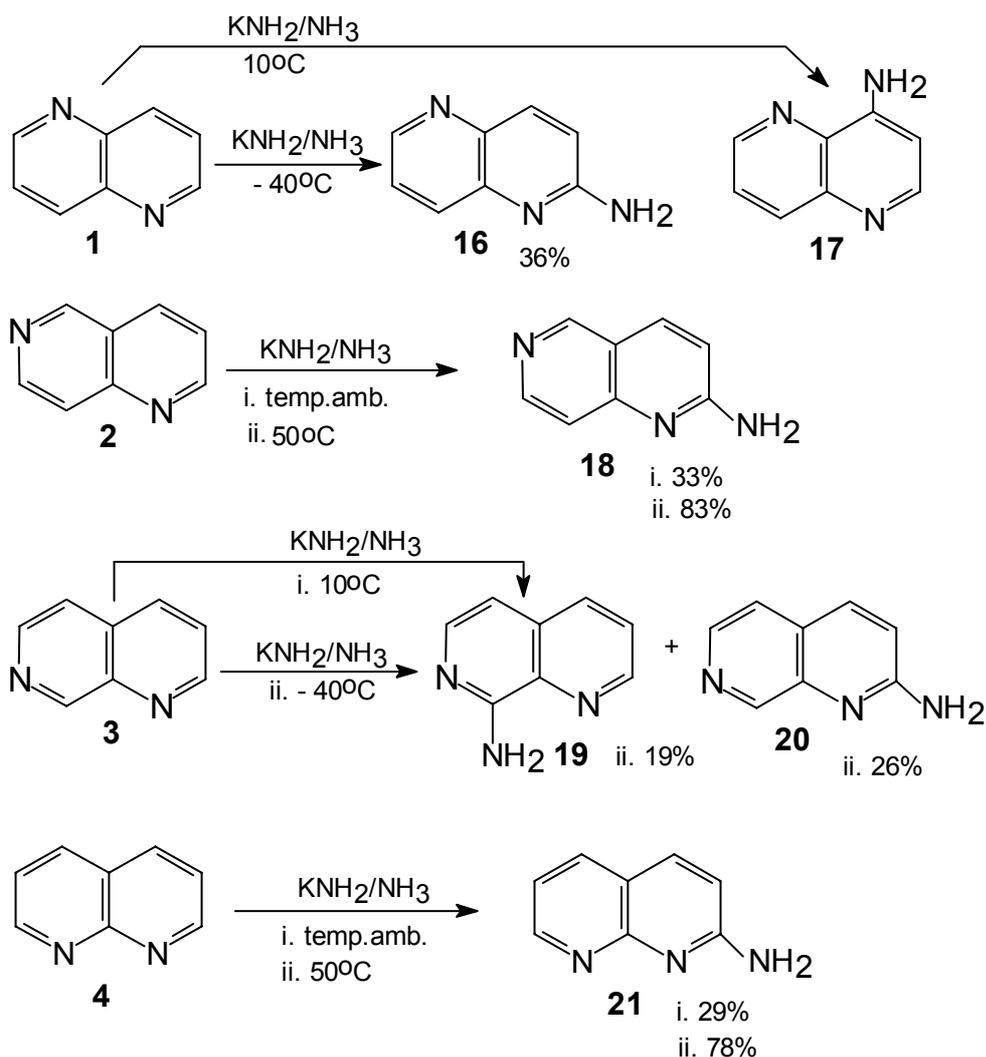


Esquema 1: Reações de bromação dos isômeros 1,5 e 1,6-naftiridínicos



Esquema 2: Reações de bromação dos isômeros 1,7 e 1,8-naftiridínicos

Por apresentar uma elevada deficiência em elétrons π , o sistema naftiridínico mostra-se muito susceptível a ataques por nucleófilos. De acordo com a tabela 2, as reações de substituição nucleofílica, devem ocorrer preferencialmente nas posições 2 e 4 em relação aos átomos do nitrogênio anelar.⁷ Este comportamento foi estudado utilizando espectroscopia de ^1H RMN na reação de aminação, via Chichibabin, de naftiridinas e observou-se que uma variação na temperatura de reação pode influenciar no padrão de substituição, no rendimento da reação e na composição dos produtos,⁸ conforme esquema 3. Na formação dos compostos **17** e **19** a partir da aminação dos compostos **1** e **3** não foram fornecidos os rendimentos dos experimentos para temperatura de 10°C .



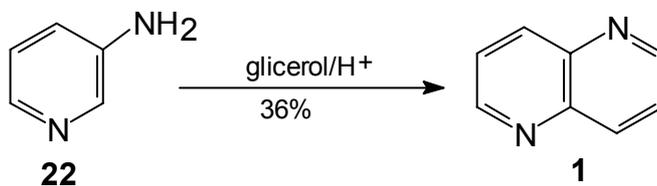
Esquema 3: Reações de aaminação dos isômeros 1,X-naftiridínicos

Os resultados obtidos de densidades eletrônicas π usando método de perturbação apresentam concordância com reatividade observada.⁶ Correlações avaliadas entre a densidade total de elétrons π e substituições eletrofílica e nucleofílica têm mostrado sucesso. Estudos mais sofisticados podem ser empregados quando as diferenças de densidades eletrônicas forem pequenas.⁷

1.1.3 - Síntese de 1,5- e 1,6-naftiridinas e Halo Derivados

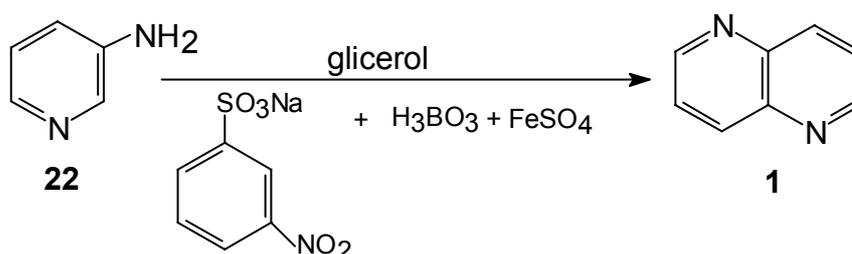
As metodologias de síntese para os isômeros **1-4** e derivados destes são a reação de Skraup a partir de aminopiridinas e glicerol, a reação de Friedländer a partir de aminopiridinas orto substituídas e um composto metilênico ativo, o método que emprega aminopiridinas condensadas ao etoximetilenomalonato de dietila (EMME), e algumas outras metodologias menos genéricas empregando diferentes precursores. Nos últimos 15 anos os métodos de síntese de naftiridinas foram melhorados no que se refere ao incremento dos rendimentos das metodologias já conhecidas como também na sofisticação de síntese. Esta abordagem será limitada à revisão da síntese dos isômeros **1** e **2** (1,5 e 1,6-naftiridínicos), de interesse neste trabalho.

A reação de Skraup para a preparação do isômero 1,5-naftiridínico **1** foi empregada inicialmente por Bobranski e Sucharda.³ Hart⁹ em 1954 publicou a obtenção da 1,5-naftiridina **1** (esquema abaixo) e 1,5-naftiridin-4(1H)-ona partindo da 3-aminopiridina **22** e 3-amino-4-(1H)piridinona e glicerol em meio ácido com rendimentos de 36% e 37% respectivamente.



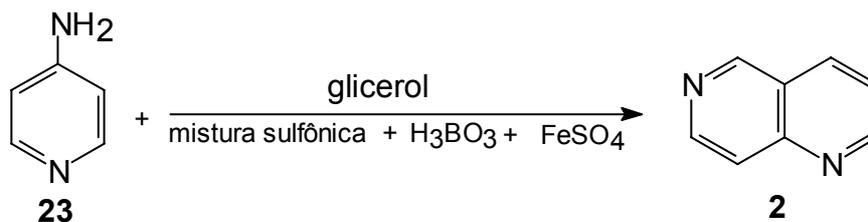
Esquema 4: Síntese do isômero 1,5-naftiridínico pela reação de Skraup

Baseando-se nas condições empregadas por Hart, Albert⁶ sintetizou a 1,5-naftiridina pelo mesmo método, alterando as condições de reação e obteve maior rendimento (50%). Subseqüentemente, a reação de Skraup é citada na preparação de derivados 1,5-naftiridínicos a partir de aminopiridinas e aminopiridinonas.¹⁰ Todas as reações, nestes casos, formam 1,5-naftiridinas e não 1,7-naftiridinas, o resultado é racionalizado em termos de maior susceptibilidade da posição 2 em relação a 4 à reagentes eletrofílicos. Mais tarde, em 1971, Hamada e Takeuchi¹¹ publicaram a síntese da 1,5-naftiridina empregando a 3-aminopiridina e glicerol em *m*-nitrobenzenossulfonato de sódio, ácido bórico, sulfato ferroso e ácido sulfúrico em rendimento de 90%.



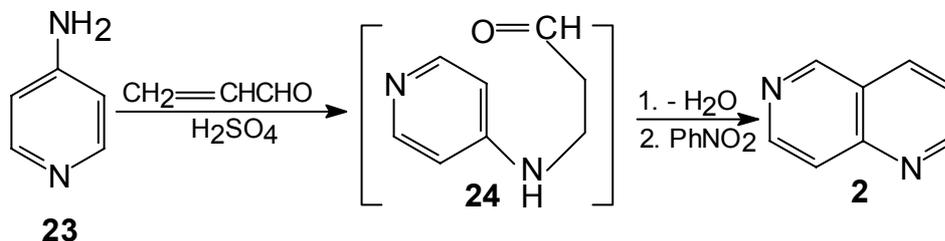
Esquema 5: Síntese do isômero 1,5-naftiridínico pela reação de Skraup

Da mesma forma, pela reação de Skraup, empregando 4-aminopiridina e glicerol a síntese do isômero 1,6-naftiridínico (**2**) é relatada, porém indica diversos experimentos frustrados, e com baixos rendimentos.^{1,5,12} Hamada e Takeuchi¹¹ ponderaram as condições de reação anteriormente empregadas para síntese de **2** e estabeleceram um procedimento modificado preparando a 1,6-naftiridina em uma mistura sulfônica (H₂SO₄.SO₃ e nitrobenzeno), H₃BO₃, FeSO₄.6H₂O com rendimento de 70%.



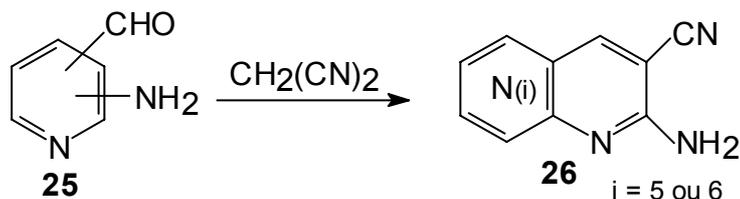
Esquema 6: Síntese do isômero 1,6-naftirídínico pela reação de Skraup

A síntese de Skraup conhecida há muitos anos, consta como uma patente europeia de 1990, onde a 1,6-naftiridina foi obtida empregando a 4-aminopiridina e glicerol, ácido sulfúrico fumegante e nitrobenzeno a 135°C por 48 h conforme ilustrado a seguir, porém os dados de rendimento não foram informados.¹³



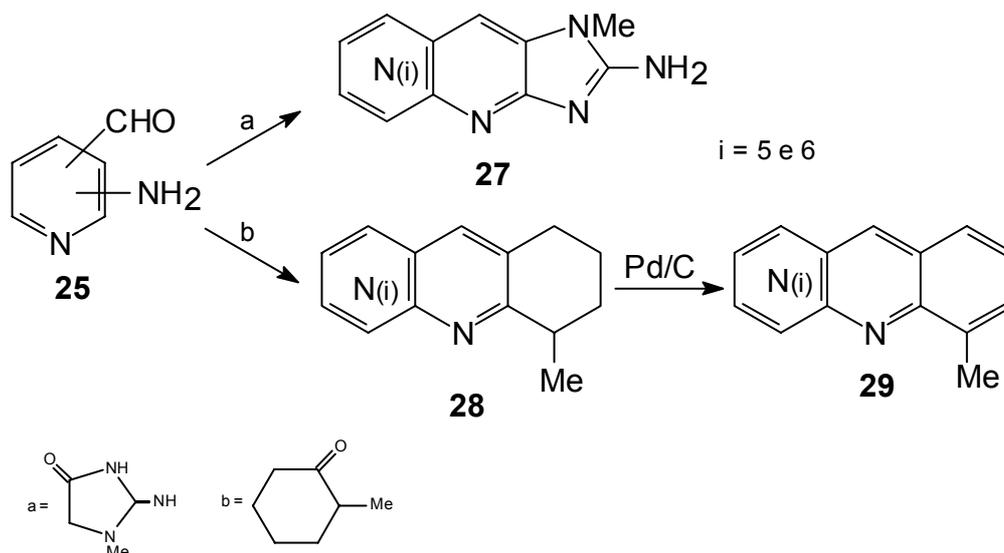
Esquema 7: Preparação de naftiridina pela reação de Skraup patenteada

A aplicação da reação de Friedlander na preparação de naftiridinas 2-amino-3-ciano-substituídas **26** é conduzida pela condensação de aminopiridinocarbaldeídos **25** vicinais com malononitrila em etanol na presença de base.⁵



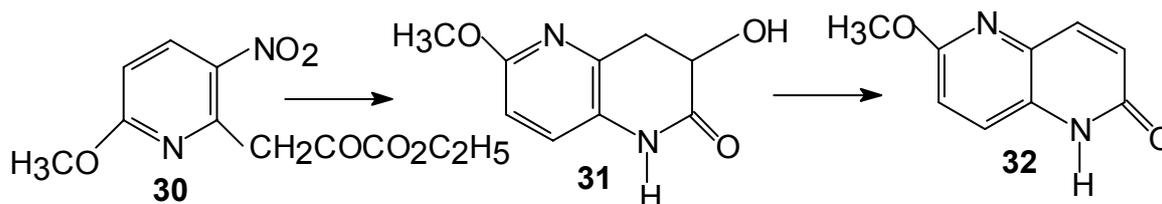
Esquema 8: Preparação de nafiridinas 2-amino-3-ciano-substituídas pela reação de Friedlander

Esta reação foi empregada com sucesso na condensação de aminopiridinocarbaldeídos com creatinina em etilenoglicol originando imidazo[4,5-b]1,X-nafiridinas **27**; a reação de aminopiridinocarbaldeídos com 2-metilciclohexanona na presença de butóxido de potássio em butanol seguida de desidrogenação com paládio sob carbono em Ph₂O leva a formação de benzo[b]-1,X -nafiridinas **29** conforme representado a seguir.⁵



Esquema 9: Preparação de imidazo[4,5-b]1,X-nafiridinas e benzo[b]-1,X-nafiridinas pela reação de Friedlander

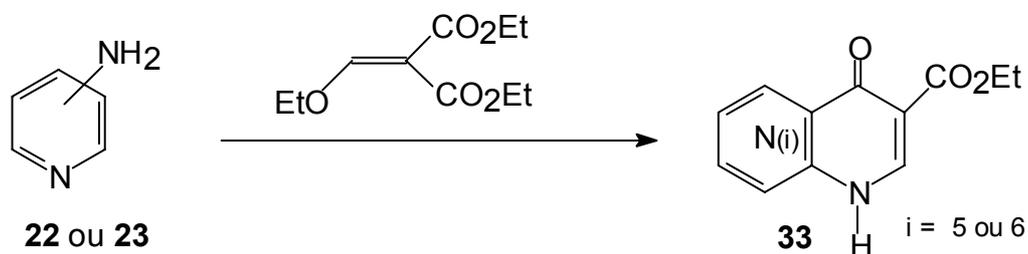
A síntese de naftiridinas também é realizada pela reação de Friedlander que pela ciclização reductiva do 2-(6-metoxi-3-nitro)piridilpiruvato de etila **30** empregando óxido de platina e posterior tratamento com cloreto de *p*-toluenosulfonila em piridina origina a 6-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.¹⁴



Esquema 10: Síntese da 6-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona pela reação de Friedlander

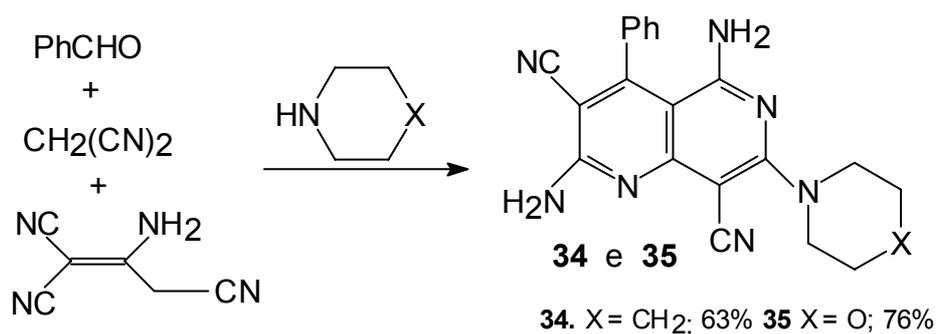
Derivados 1,5- e 1,6-naftiridínicos são obtidos pela condensação da 3- e da 4-aminopiridina com etoximetilenomalonato de dietila (EMME), seguido de ciclização térmica em solução para formação da carboetóxi naftiridinona^{1,6,15}

33.



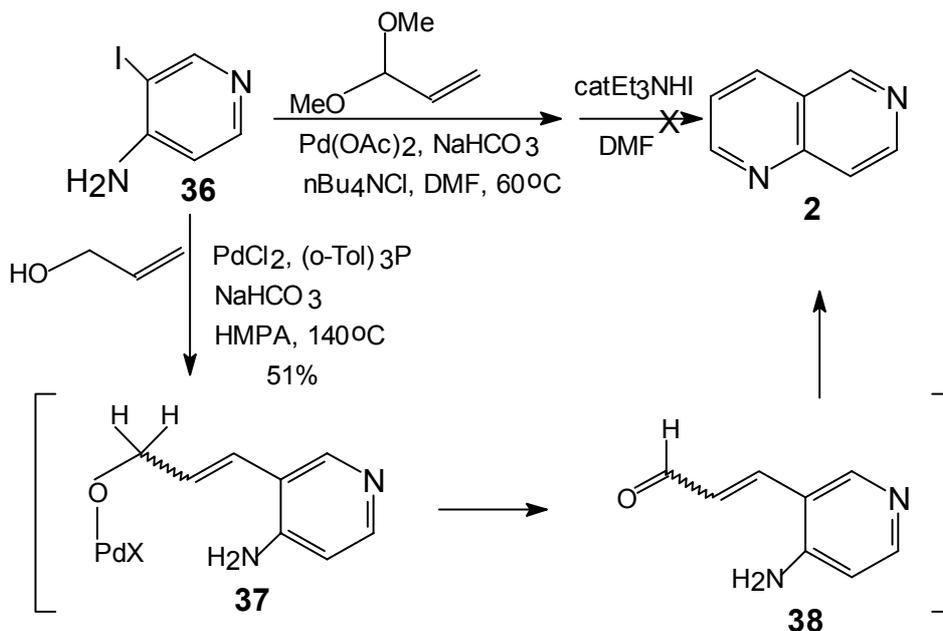
Esquema 11: Síntese dos isômeros 1,5- e 1,6-naftiridínicos 3,4-dissubstituído

Um método bastante interessante de preparação de 1,6-naftiridinas contendo um resíduo aminocíclico na posição 7 é o método cascata de heterociclicização onde a reação é executada em uma única etapa utilizando benzaldeído, malononitrila e seu dímero na presença de piperidina ou morfolina em etanol sob refluxo por 6 horas.¹⁶



Esquema 12: Método cascata de heterociclicização

Recentemente foram preparados os isômeros 1,6 e 1,7-naftiridínicos partindo-se de halopiridinas por acoplamento seqüencial de Heck¹⁷ e ciclização, sendo o isômero 1,6-naftiridínico preparado em rendimento total de 38% da 4-aminopiridina comercialmente disponível.



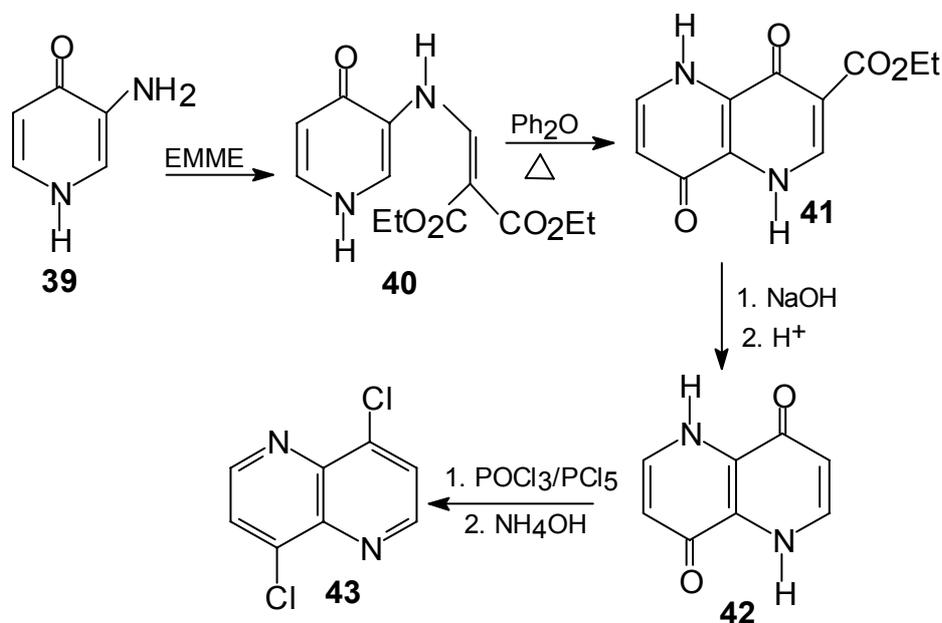
Esquema 13: Síntese do isômero 1,6-naftiridínico pelo acoplamento de Heck e Ciclização

O método descrito acima foi aplicado sem sucesso para a síntese do isômero 1,5-naftiridínico.

Outros métodos de síntese de naftiridinas com diferentes graus de complexidade estão descritos na literatura.⁵

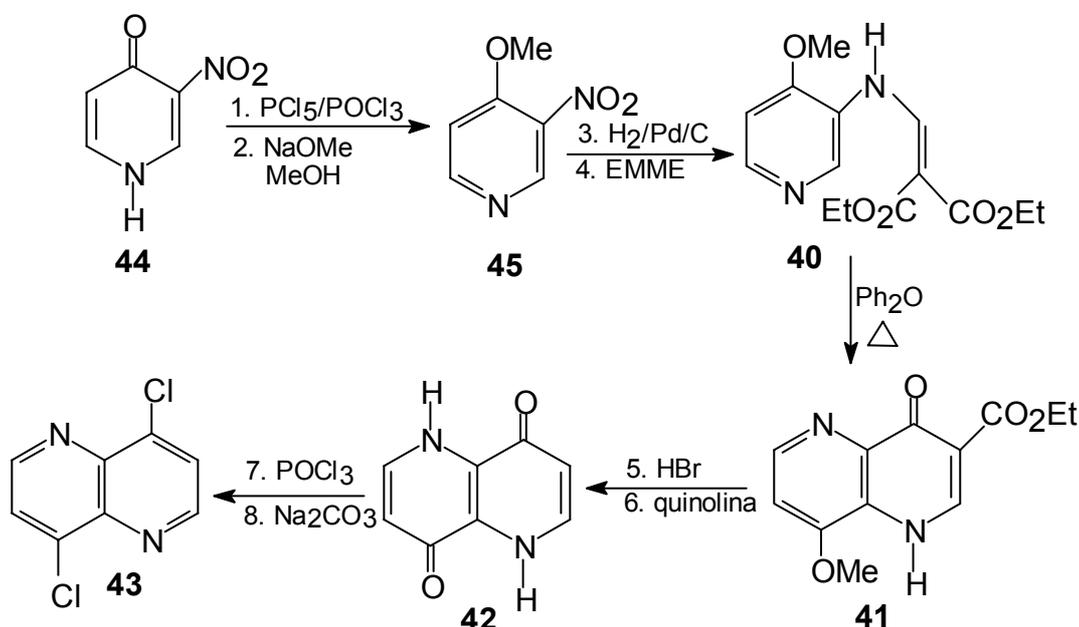
As halonaftiridinas podem ser vistas como importantes precursoras na síntese de uma gama de derivados naftiridínicos por apresentarem grande susceptibilidade frente às reações de substituição nucleofílica¹ além das de acoplamento.⁵

A 4,8-dicloro-1,5-naftiridina **43** foi preparada por Brown e Plaz¹⁸ utilizando a 3-amino-4-(1H)-piridinona, obtida através da nitração da 4-(1H)piridinona e redução catalítica do grupo nitro, na reação de condensação com EMME fornecendo o éster não ciclizado **40**. A elaboração do anel naftiridínico foi alcançada através da ciclização térmica do éster **40** que por sua vez, foi convertido no produto final **43** mediante uma seqüência de reações de saponificação, de descarboxilação e de cloração com rendimento total de 3,5%, conforme esquema abaixo:



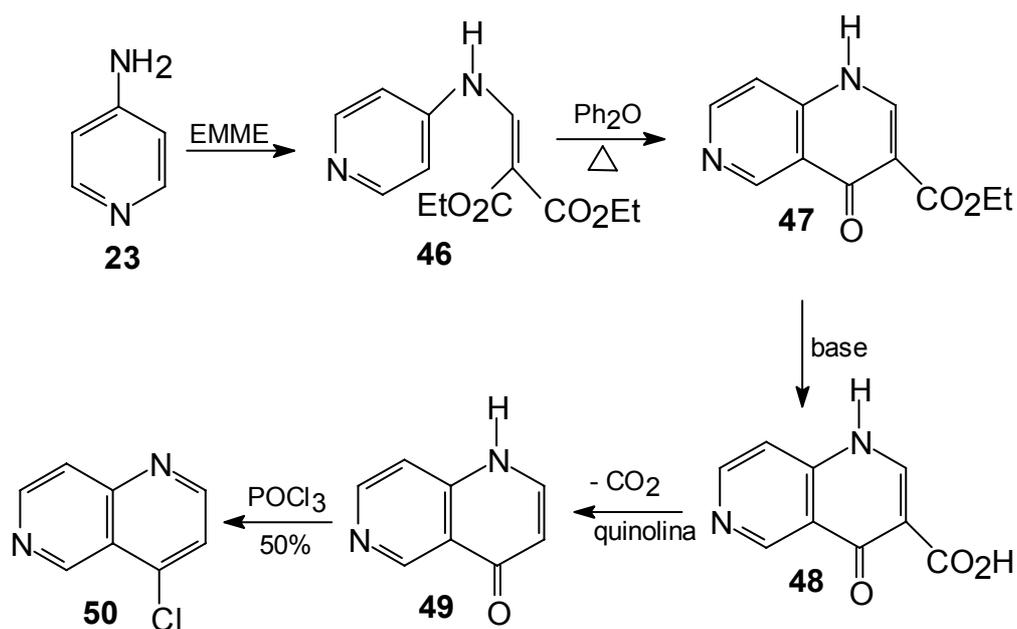
Esquema 14: Síntese de dicloro-1,5-naftiridinas pelo EMME método

Anos mais tarde, em 1978, Brown e Dewar¹⁹ aperfeiçoaram o método (esquema 15) iniciando a síntese de **43** com a própria 4-(1H)piridinona, posterior nitração e conversão à 4-metóxi-3-nitropiridina, e a mesma seqüência de reações descritas anteriormente, em um rendimento total de 29%. O incremento no rendimento é atribuído a etapa de ciclização térmica.



Esquema 15: Síntese de dicloro-1,5-naftiridinas pelo EMME método modificado

A 4-cloro-1,6-naftiridina **50** foi preparada por Albert⁶ a partir da 4-aminopiridina condensada com EMME seguido de uma seqüência de reações: ciclização, hidrólise, descarboxilação e cloração como mostrada no esquema 16. Os rendimentos de algumas etapas foram omitidos, porém a pureza do aduto para ciclização é citada como a etapa determinante do rendimento.



Esquema 16: Síntese da 4-cloro-1,6-naftiridina pelo EMME método

1.1.4 - Importância

A vasta ocorrência de heterociclos em compostos naturais como também a síntese destes, pode ser verificada em extensas revisões bibliográficas.²⁰ O descobrimento do 3-carbóxi-1-etil-7-metil-1,8-naftiridin-4-ona (ácido nalidíxico) como um potente agente antibacteriano **51**, em 1962, foi um marco histórico.^{1,5,12} O composto e seus derivados, bem como os intermediários obtidos, foram patenteados, sendo o novo fármaco eficaz contra bactéria gram-negativa encontrada em infecção crônica do sistema urinário, sendo também indutor do sono.²¹

Ainda visando o seu uso farmacológico, derivados 1,8-naftiridínicos foram estudados como agentes antiviral,³³ anti-hipertensivo;^{34,35} antimalárico¹⁵ e herbicida.^{36,37} Os derivados 1,6-naftiridínicos foram testados como tranquilizantes;³⁸ cardiotônico;³⁹ antiviral⁴⁰ e antibacteriano.^{32,41}

O número de estudos do isômero 1,5-naftiridínico é menor, quando comparado aos isômeros 1,6- e 1,8-naftiridínicos. A síntese do derivado 3-carboniletoxi-1,5-naftiridin-4(1H)-ona foi realizada com o propósito de preparar uma aminonaftiridina **54a** e testar sua atividade contra malária,⁴² por comparação aos derivados quinolínicos úteis para esta finalidade.¹⁵ Na busca de uma droga com propriedades associadas aos antimaláricos⁴³ cloroquina e pamaquina preparou-se o derivado 1,5-naftiridínico **54b**.

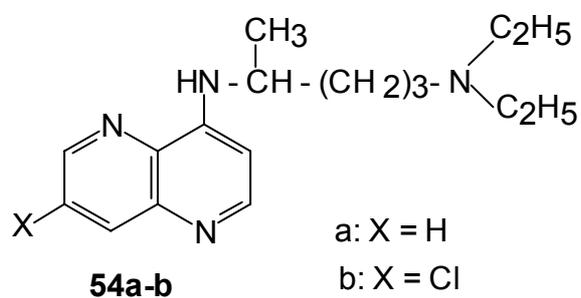
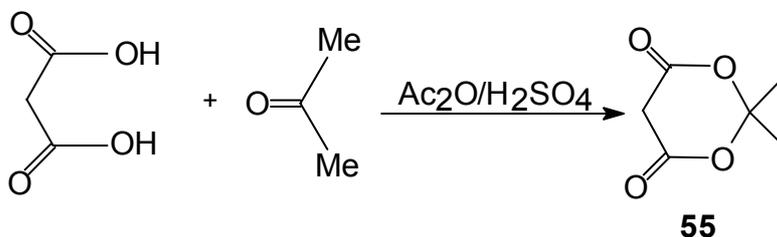


Figura 4: Derivados 1,5-naftiridínicos (**54a-b**)

1.2 - O Ácido de Meldrum e seus Derivados na Síntese de Heterociclos

Nitrogenados

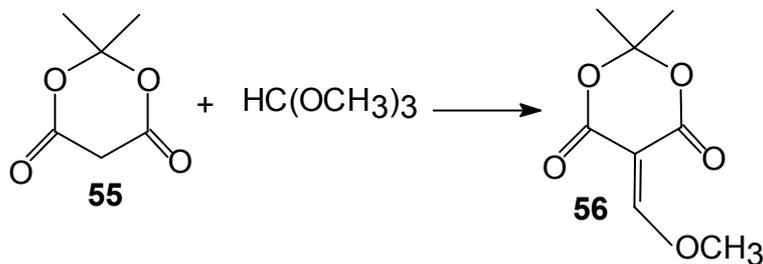
O ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona) **55** é um sólido cristalino branco obtido pela condensação do ácido malônico e acetona em anidrido acético com adição de ácido sulfúrico concentrado.⁴⁴



Esquema 17: Preparação do ácido de Meldrum (**55**)

O ácido de Meldrum possui pKa próximo ao do ácido acético, apresentando caráter anfílico, susceptível ao ataque nucleofílico nas posições 4 e 6; e eletrofílico na posição 5 deixando o anel intacto.⁴⁴

Como intermediário central da síntese de naffiridinas elegeu-se o derivado 5-metoximetileno-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona **56** do ácido de Meldrum. Este derivado amplamente utilizado na síntese de heterociclos, sendo prontamente obtido pela reação de **55** com ortoformato de metila.⁴⁴



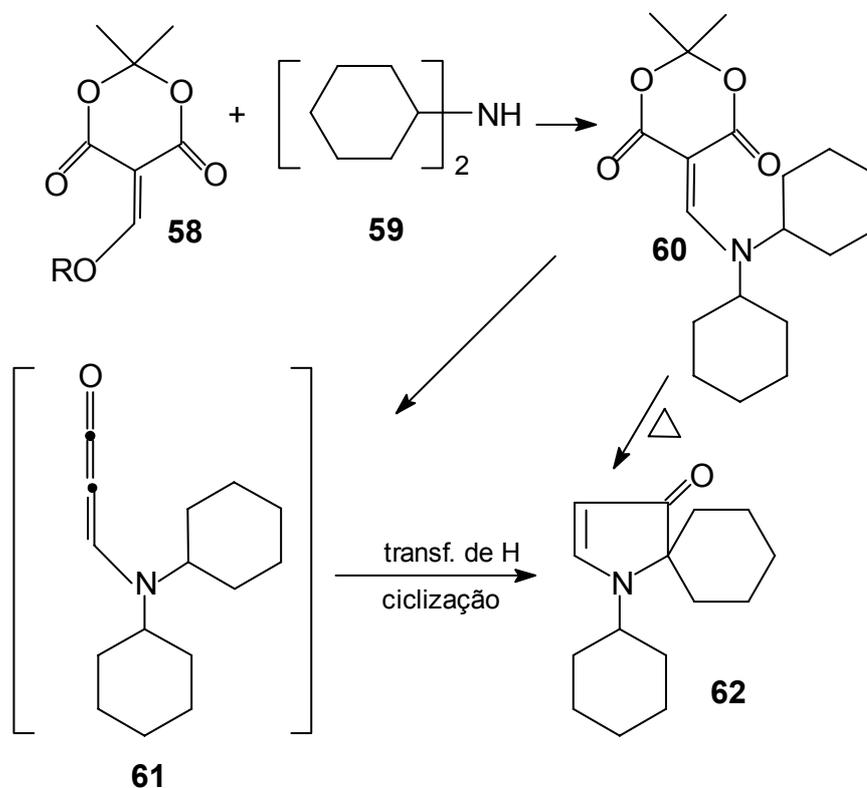
Esquema 18: Preparação do derivado metoximetilênico

A síntese de naftiridinas foi pouco explorada quando comparada a síntese de outros heterociclos tais como piridina, quinolina, e indol. Quando consideramos a síntese de compostos heterocíclicos, em primeiro lugar, deve-se avaliar a disponibilidade comercial do material de partida já contendo o sistema heteroaromático desejado para então introduzirmos os substituintes assim como é realizado na química do benzeno.⁴⁵ Da mesma forma, na síntese das naftiridinas partimos de piridinas pois não é tão simples formar dois anéis heterocíclicos nitrogenados numa única etapa. Além disso, o número de naftiridinas comerciais é inexpressivo. Conforme descrito detalhadamente no item anterior, a maioria dos métodos empregados para preparação de 1-X-naftiridinas são os mesmos empregados na preparação de quinolinas, sendo os derivados piridínicos precursores necessários para obtenção destes compostos. Neste contexto, partimos da 4-aminopiridina **23** e da 4-(1H)piridinona **57** (figura 5), esta facilmente funcionalizada na posição 3, as quais podem condensar com um derivado metilênico do ácido de Meldrum possibilitando a formação dos isômeros 1,5 e 1,6-naftiridínicos.



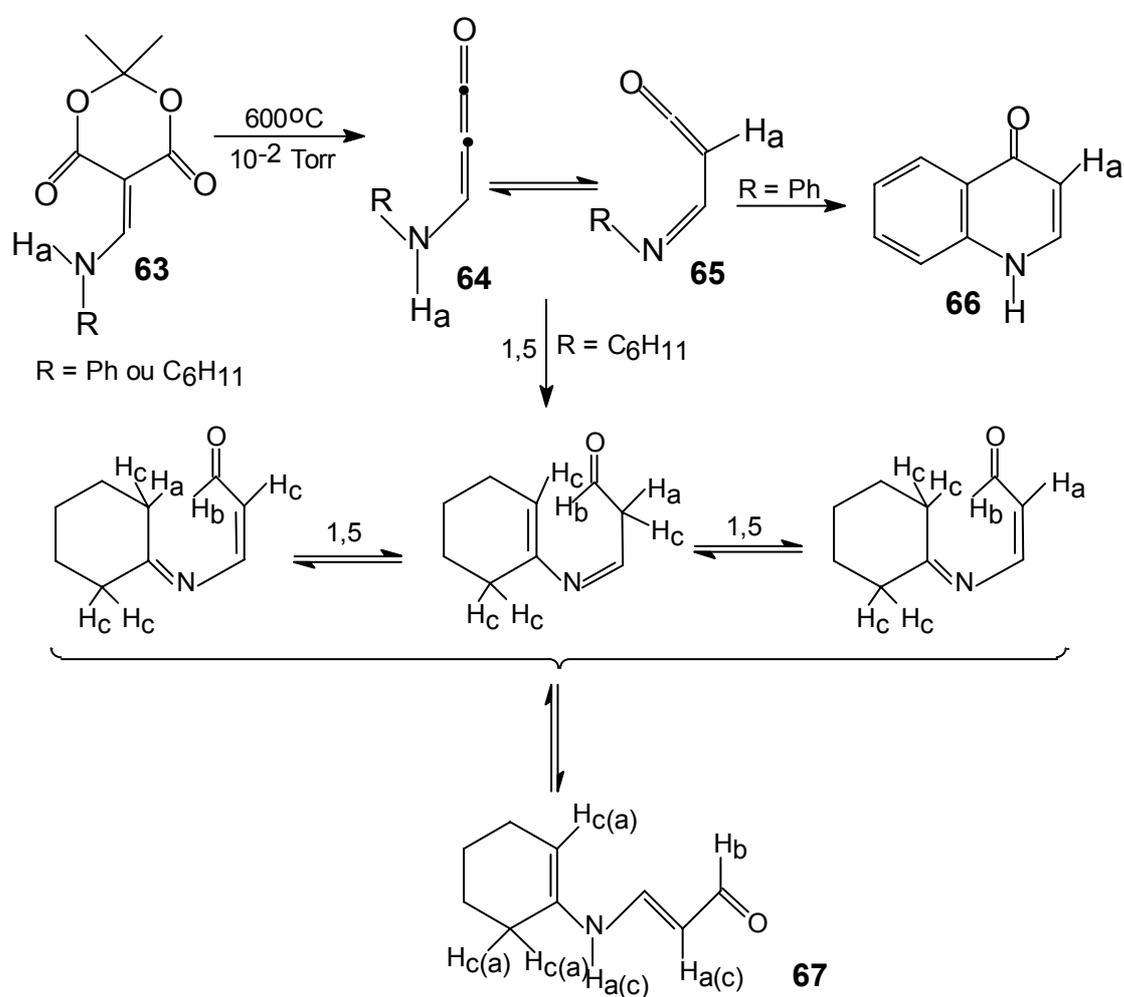
Figura 5: Precusores empregados na síntese de naftiridinas

Vários estudos concernentes ao comportamento de derivados metilênicos do ácido de Meldrum condensados à aminas alifáticas e arilaminas seguidos de termociclização, sob vácuo, foram realizados com objetivo de obter pirrolonas e quinolonas.⁴⁶⁻⁴⁸ O exemplo abaixo ilustra a obtenção de uma pirrolona **62** através do intermediário metilenoceteno **61**.⁴⁷



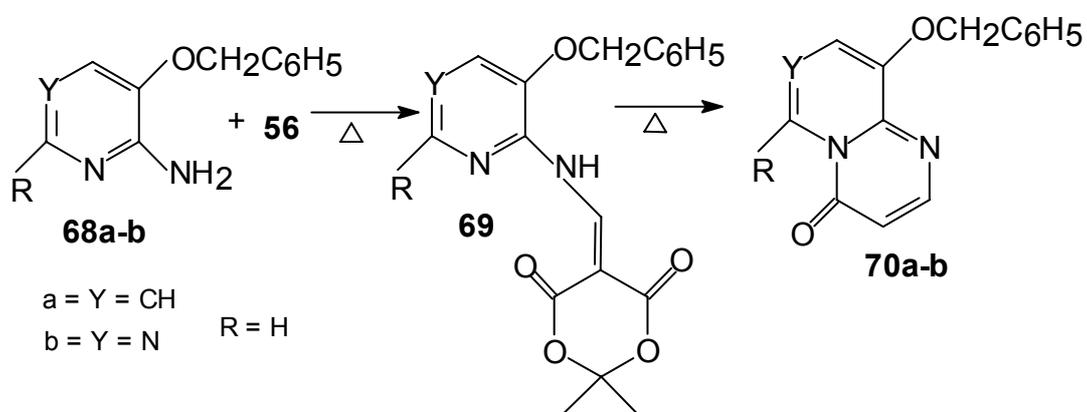
Esquema 19: Síntese de uma pirrolona

O comportamento mecanístico destas reações de ciclização foi elucidado empregando-se a espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C e cristalografia de raio-X dos produtos.⁴⁶⁻⁴⁸ Foi observado comportamento diferenciado para aminas secundárias e terciárias. A reação de pirólise de derivados de aminas secundárias é controlada por tautomerismo do intermediário a uma cetenoimina. Esta pode ser atacada por um anel aromático formando a quinolona **66**, ou por uma seqüência de deslocamento 1,5 de hidrogênio formando uma enaminoenaminona **67**, conf. esq. 20.⁴⁸



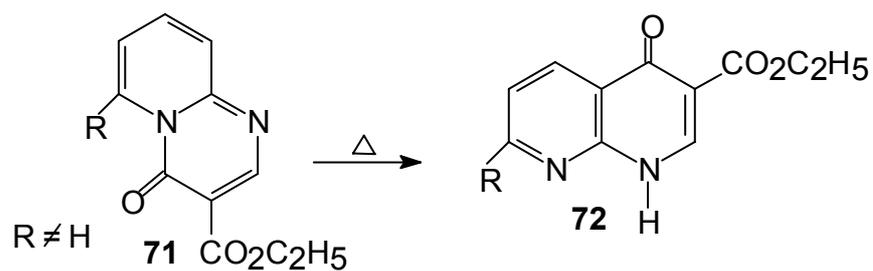
Esquema 20: Comportamento mecanístico de reação de ciclização de amina

Sistemas como quinolonas, piridopirimidinas e tiazolopirimidonas são preparados a partir de arilaminas, aminopiridinas e aminotiazóis condensados ao derivado alcoximetilênico do ácido de Meldrum, seguido de ciclização térmica em solução.⁴⁹⁻⁵² No caso da 2-amino-3-benziloxipiridina **68a** ou 6-amino-5-benziloxipirimidina **68b** condensada a **56**, a ciclização ocorre no nitrogênio.⁵⁰



Esquema 21: Reação de ciclização de 2-amino-3-benziloxipiridina ou 6-amino-5-benziloxipirimidina

Mesmo quando da ausência de um grupo bloqueador⁵⁰ no carbono orto ao grupamento amino o produto formado a partir de um derivado EMME é a piridopirimidina **71**, entretanto esta, para $R \neq H$, sob aquecimento sofre rearranjo formando a naftiridinona correspondente **72**.

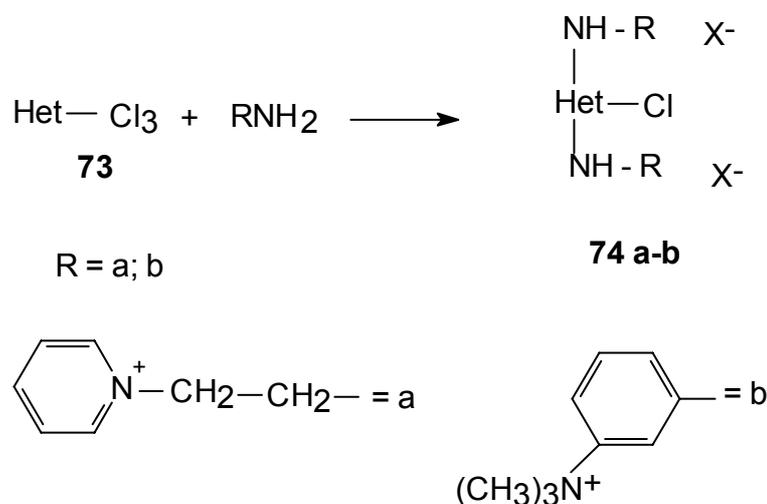


Esquema 22: Reação de conversão da piridopirimidina à naftiridinona

Por analogia ao composto **71**, o mesmo deverá ser observado quando da termociclização do produto de condensação do ácido de Meldrum e aminopiridonas, respeitadas as exigências estruturais anteriormente descritas.

1.3 - Justificativa

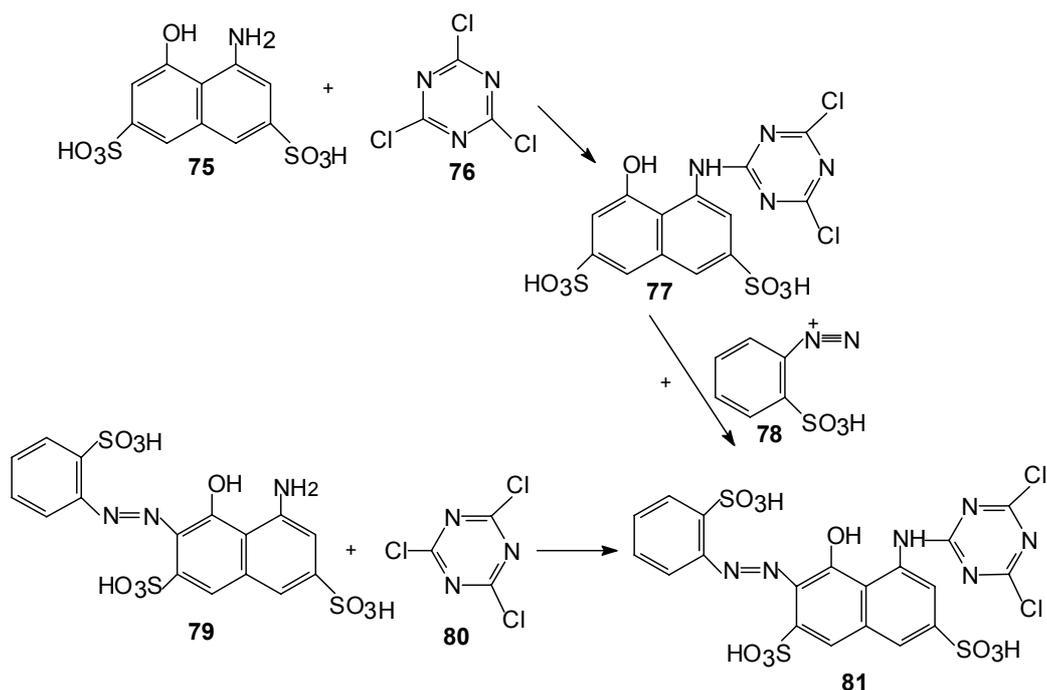
Conforme mencionado anteriormente, pode-se constatar a diversidade de aplicações das naftiridinas. As halonaftiridinas apresentam possível aplicação como precursoras de heterocíclis contendo grupos de amônio quaternário, conhecidos como agentes de modificação no âmbito da química têxtil, podendo alterar as características comportamentais do algodão frente aos processos de tingimento. A obtenção de um agente de modificação do algodão segue, entre outros métodos a reação do composto heterocíclico halossustituído com grupos aril ou alquilamino precursores de sais de amônio quaternário.⁵³



Esquema 23: Representação esquemática de preparação de um agente de modificação do algodão

A síntese de um corante reativo têxtil parte de um núcleo reativo halossustituído, por exemplo o cloreto cianúrico **76** e um cromógeno sulfonado contendo um grupo amino primário ou secundário como nucleófilo (ou outro nucleófilo) originando assim um corante dicloro-s-triazinil. Em certos casos são empregados intermediários adequados **78** no estágio de condensação conduzindo ao corante conforme ilustrado no esquema 24.^{54,55,56}

As pesquisas de novos corantes têm sua atenção voltada a melhoria do produto acabado como também visam minimizar os impactos ambientais causados pelos efluentes gerados no processo de beneficiamento.^{54,55,57}



Esquema 24: Preparação do corante reativo contendo heterociclo diclorotriazínico

Ao analisar as características estruturais e químicas dos compostos dos bacteriostáticos sulfanílicos, observa-se que estes contêm fragmentos heterocíclicos (sulfatiazol **a**, sulfadimidina **b**, sulfadimetoxina **c**, sulfaetidol **d**, sulfapiridina **e**); substituintes estes responsáveis pelo aumento da atividade biológica quando comparado a fragmentos não heterocíclicos.²⁰

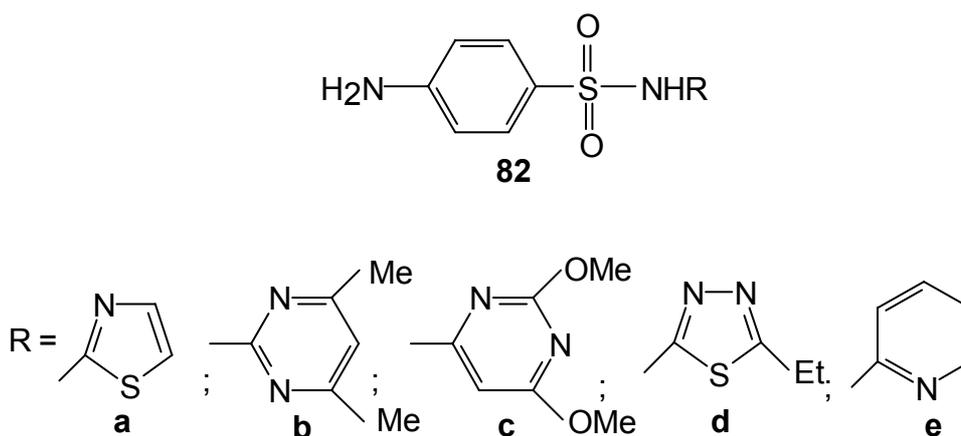
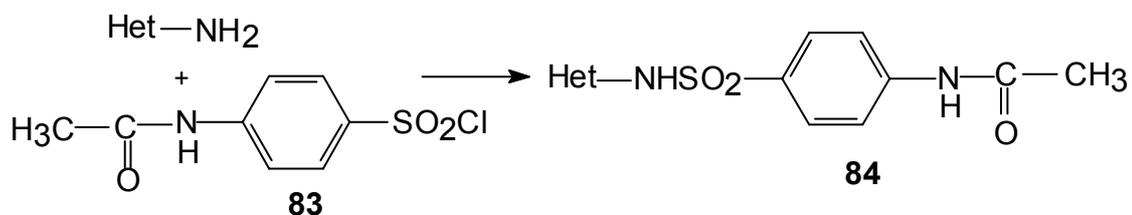


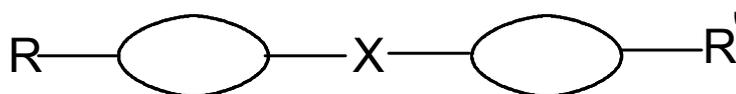
Figura 6: Bacteriostáticos sulfanílicos (**82a-e**)

Os derivados sulfanilamídicos **84** são geralmente, preparados através substituição nucleofílica do cloreto de sulfonila **83** e um amino composto, o qual pode ser preparado através de seu halo composto.



Esquema 25: Preparação esquemática de um derivado sulfanilamídico com substituínte heterocíclico

Ainda as naftiridinas halo e aminossustituídas apresentando adequada geometria molecular podem ser potenciais precursoras na síntese de cristais líquidos. Como requisitos básicos para esta finalidade é necessário que as estruturas possuam linearidade, um núcleo rígido (naftiridínico) , geralmente aromático (elipse), com duas funções terminais (R e R'). R e R' são grupos terminais, sendo pelo menos um deles um grupamento alquil ou alcóxi, e o outro pode ser um substituinte pequeno, mas polarizável, (CN, -NO₂, -Cl, -Br). Apresenta um grupo de ligação X que tem a função de preservar a linearidade total da molécula e servirá para estender a conjugação do sistema (-CH=CH- , -CO₂ , - CH=N-).⁵⁸



Esquema 26: Representação esquemática de um cristal líquido calamítico

1.4 - Objetivos

Diante das possibilidades de uso dos compostos heterocíclicos naftiridínicos, desenvolveu-se a seguinte estratégia:

- Sintetizar 1,6- e 1,5-naftiridinas clorossustituídas a partir de 4-aminopiridina e 4-(1H)piridinona e dos derivados 5-alcoximetileno do ácido de Meldrum.
- Estudar a termólise dos adutos do ácido de Meldrum preparados.
- Preparar naftiridinas aminossustituídas.
- Analisar as características estruturais e químicas dos compostos preparados visando sua utilização como precursores na preparação de bacteriostáticos sulfanílicos, de corantes reativos têxteis, de agentes de modificação do algodão e de cristais líquidos.
- Caracterizar as estruturas propostas por análise espectroscópica de IV, RMN de ^1H e ^{13}C , análise elementar CHN e espectrometria de massa.

2 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este capítulo da dissertação descreve as sínteses das cloro e amino 1,6- e 1,5-naftiridinas. Os sistemas heterocíclicos naftiridínicos apresentam um vasto campo de aplicações conforme mencionado na introdução.

As metodologias de construção desses sistemas, descritas na literatura, mostram basicamente que o passo mais importante é a elaboração do anel naftiridínico. A transformação destes derivados à 4,8-dicloro-1,5-naftiridina **43** e à 4-cloro-1,6-naftiridina **50** é feita através de métodos clássicos de halogenação.⁵⁹⁻⁶¹

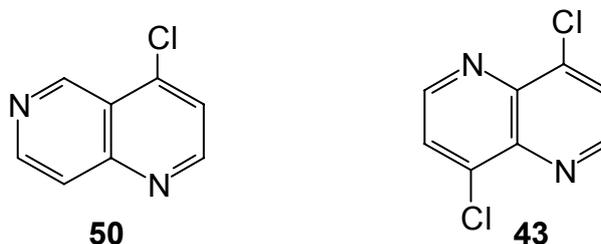


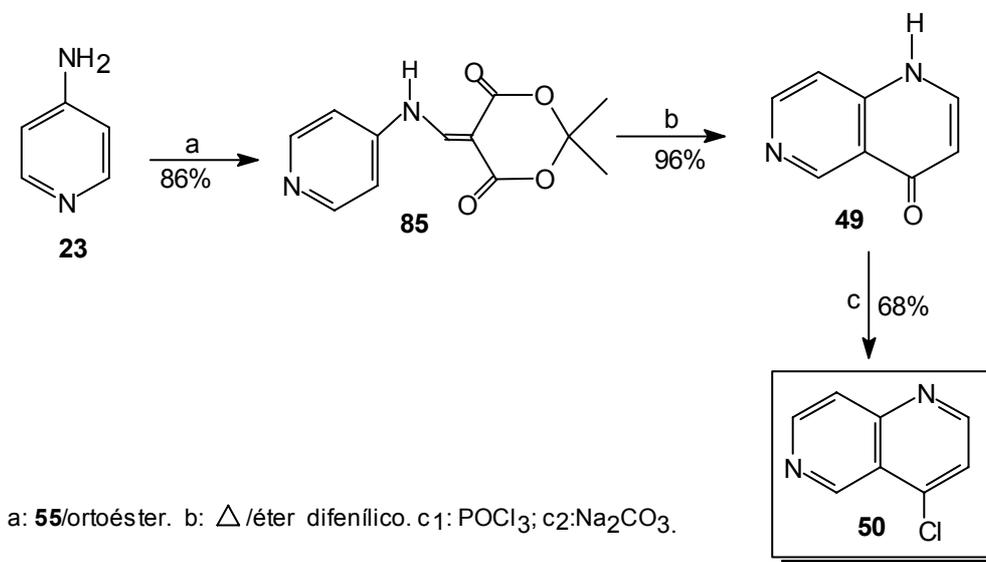
Figura 7: 4-cloro-1,6-naftiridina e 4,8-dicloro-1,5-naftiridina sintetizado

Os métodos anteriormente empregados para preparação destes compostos apresentam o inconveniente de utilizar muitas etapas na sua elaboração e baixos rendimentos.

Diante do exposto, podemos observar que as naftiridinas são uma classe relevante quanto as suas propriedades já mencionadas e poucas metodologias de síntese foram aplicadas na confecção desses sistemas. Assim

nosso interesse em preparar esses sistemas foi baseado, em parte, na oportunidade de explorar certas características das já conhecidas ciclizações térmicas dos derivados arilaminometilenos do ácido de Meldrum na síntese de quinolinas. Por analogia, a ciclização térmica dos derivados piridilaminometilenos do ácido de Meldrum, preparados pela condensação da 4-aminopiridina e da 4(1H)-piridinona com o 5-etoximetileno do ácido de Meldrum, nos permite desenvolver uma metodologia geral de construção desses sistemas naftiridínicos.

A metodologia proposta na síntese da 4-cloro-1,6-naftiridina **50** pode ser observada no esquema 27, onde o aduto **85** é o nosso composto chave na elaboração do anel naftiridínico através da ciclização térmica.

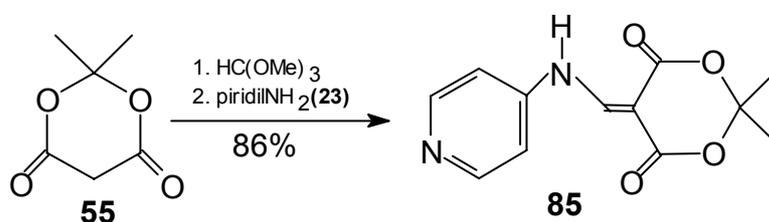


Esquema 27: Rota sintética de preparação da 4-cloro-1,6-naftiridina (**50**)

Assim, para formação do aduto **85** foi necessária a preparação do ácido de Meldrum **55**. Este foi preparado pela reação do ácido malônico, anidrido

acético e acetona na presença de quantidade catalítica de ácido sulfúrico (esquema 17) com rendimento de 40% e foi caracterizado pelo seu ponto de fusão 95,2°C, lit.⁶² 94-95°C).

A preparação do derivado piridilaminometilênico do ácido de Meldrum **85** foi conduzida pela reação de **55** com ortoformato de trimetila sob refluxo, com a formação de metoximetileno do ácido de Meldrum (esquema 18) **56**. À esta mistura adicionou-se a 4-aminopiridina, refluxando-se novamente.

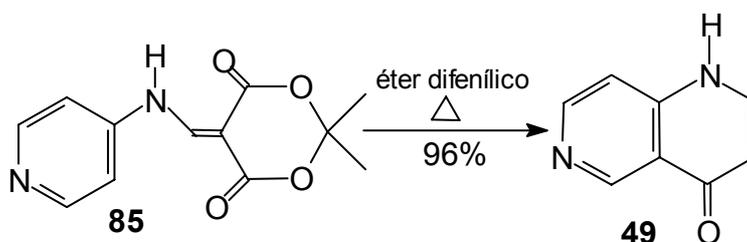


Esquema 28: Preparação do 2,2-dimetil-5-(4-piridilamino)metileno-1,3-dioxano-4,6-diona (**85**)

Conforme estudos descritos na literatura⁴⁷ o espectro de massa (p. 88) de derivados aminometilênicos do ácido de Meldrum apresentam comportamentos semelhantes de fragmentação. Assim o espectro de massa para o aduto **85** mostrou o íon molecular em $m/e = 248$ e o maior fragmento do íon molecular é a perda de acetona ($M - 58$, pico base). Este descarbonila (perda de CO) dando formação ao íon em $m/e = 162$ que, por sua vez, descarboxila (CO_2) fornecendo o íon em $m/e = 118$, confirmando o comportamento previsto para estes sistemas. O espectro de IV (p. 88) do aduto **85** mostra as bandas em 3225cm^{-1} ($\nu_{\text{N-H}}$), 2994cm^{-1} ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático) e um conjunto de três absorções 1738 , 1696 e em 1686cm^{-1} características do

sistema $-N-C=C-(C=O)_2$, um vinilógo de amida. No espectro (p. 89) de 1H RMN observa-se o acoplamento ($J = 13,5$ Hz) entre os prótons olefínico e amínico característico do sistema vinilógo da amida secundária ($-NH-CH=C(C=O)_2$). Esse tipo de acoplamento também foi observado por Bihlmayer⁶³ em seus estudos com sistemas semelhantes ao aduto **85**.

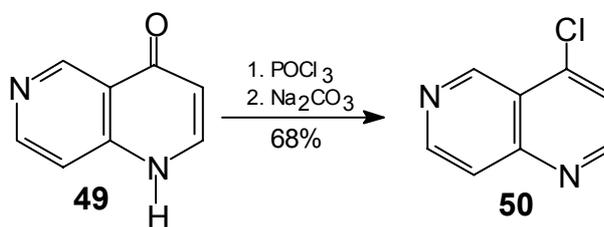
A construção do anel naftiridínico foi efetivada mediante a reação de ciclização térmica do aduto **85** em éter difenílico em ebulição, levando a formação da naftiridinona **49** em 96% de rendimento.



Esquema 29: Ciclização térmica do aduto (**85**)

O espectro de IV da naftiridinona **49** mostra bandas características dos estiramentos: em 3440cm^{-1} (ν_{N-H}), em 1646cm^{-1} ($\nu_{C=O}$) e apenas (ν_{C-H}) olefínicos e aromáticos em 3080cm^{-1} . Os sinais de 1H e ^{13}C de RMN confirmam a formação do anel naftiridinona.

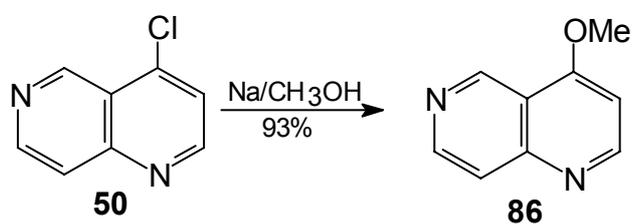
Finalmente, a conversão da naftiridinona **49** no produto desejado, a 4-cloro-1,6-naftiridina **50**, se deu através da reação de Meisenheimer⁵⁹ (esquema 30), a qual segue o mecanismo de substituição nucleofílica.



Esquema 30: Reação de cloração da 1,6-naftiridin-4(1H)-ona

O espectro de massa da cloronaftiridina **50** apresentou o íon molecular 164 (100%) e 166 na proporção 3:1 indicando a presença de cloro (contribuição isotópica). Os dados de IV, ¹H (p. 90) e ¹³C RMN e CHN confirmam a estrutura.

A 4-cloro-1,6-naftiridina **50** é muito susceptível à hidrólise, podendo ser atribuída à conjugação da posição 4 aos dois nitrogênios anelares, tornando-a altamente eletrofílica. Este comportamento foi observado na realização da reação de sua N-oxidação com ácido peracético, com o intuito de preparar a 4,5-dicloronaftiridina⁶⁰. Entretanto o produto obtido foi a 1,6-naftiridin-4(1H)-ona **49**. Esta observação nos levou à preparação de um composto menos susceptível à hidrólise, sendo assim a 4-cloronaftiridina **50** foi convertida na 4-metoxinaftiridina **86** através da reação mostrada no esquema 31. O composto foi obtido em 93% de rendimento e apresentou ponto de fusão 112,2-113,1⁰C. A reação segue mecanismo de substituição nucleofílica aromática. Embora **86** tenha sido preparada anteriormente, a literatura⁵⁹ não fornece seu ponto de fusão.

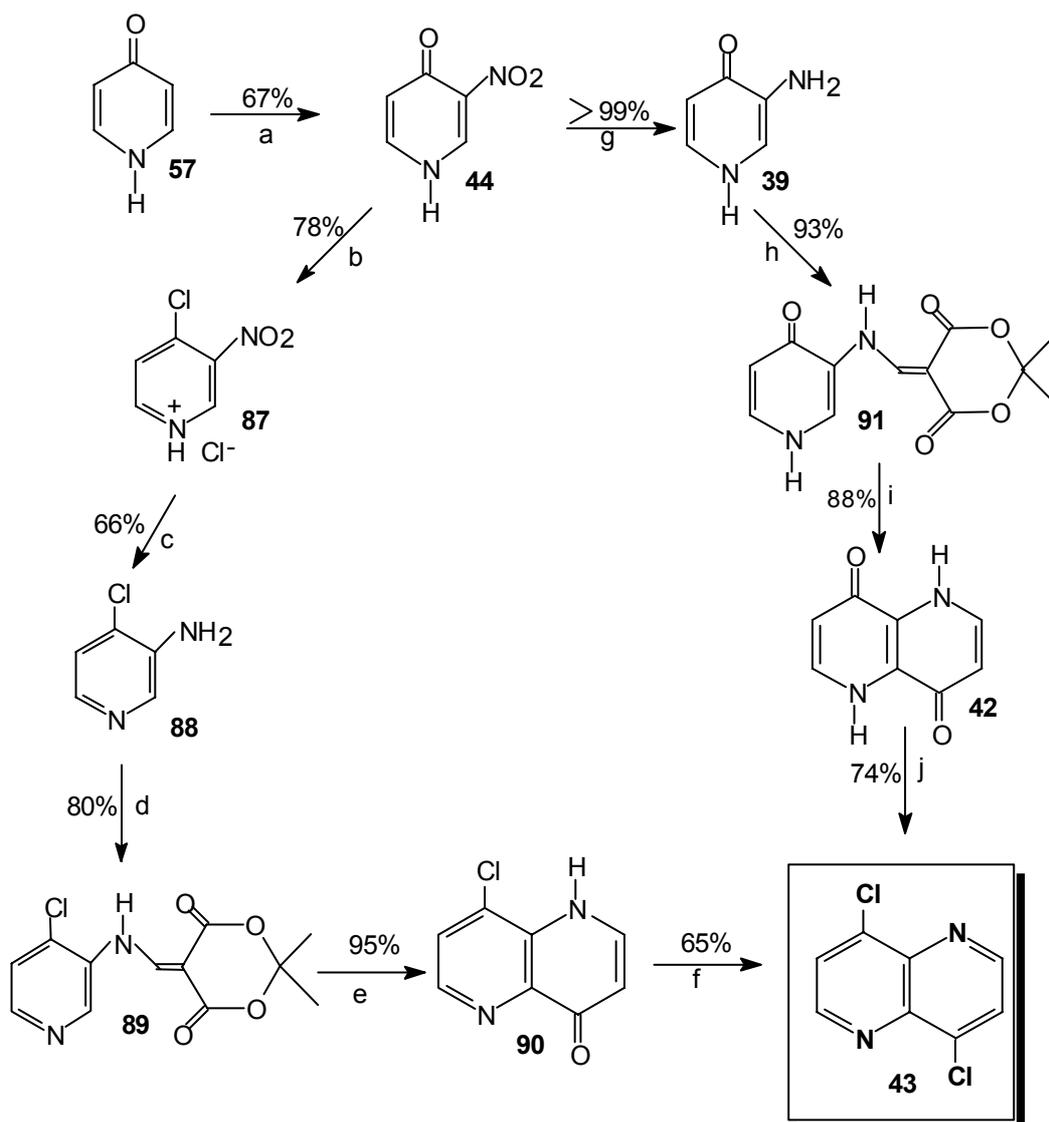


Esquema 31: Reação de metoxilação da cloronaftiridina

O espectro de ¹H RMN apresenta sinais condizentes com **86** e confirma a presença da metoxila em 4,03 ppm.

Várias tentativas de N-oxidação da metoxynaftiridina **86** foram realizadas e mostraram-se ineficientes.

Conforme representado no esquema 32, a molécula alvo 4,8-dicloro-1,5-naftiridina **43** foi obtida a partir do material comercialmente disponível e de baixo custo, a 4-(1H)piridinona.



a1: H₂SO₄/HNO₃ fum.; a2: NH₄OH 15%. b1: POCl₃/PCl₅; b2: Na₂CO₃; b3: HCl(g).
 c1: Fe/CH₃COOH; c2: Na₂CO₃; **56a**/acetonitrila. e: Δ /éter difenílico. f1: POCl₃; f2: Na₂CO₃.
 g: Pd/C, H₂(g). h: **55**/ortoéster. i: Δ /éter difenílico. j1: POCl₃. j2: Na₂CO₃.

Esquema 32: Rota sintética da preparação da 4,8-dicloro-1,5-naftiridina (**43**)

As 2 e 4-piridinonas sob condições normais existem quase inteiramente na forma ceto tautomérica, sendo conhecidas como tal e os tautômeros piridinóis são detectados em concentrações significantes apenas em soluções diluídas de solventes não polares.⁴⁵

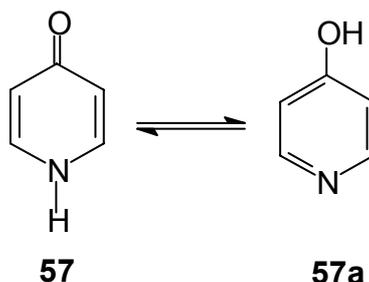
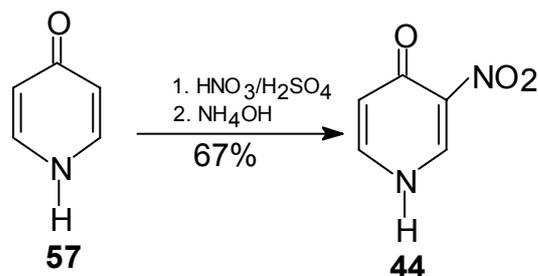


Figura 8: Forma tautomérica da 4-(1H)piridinona

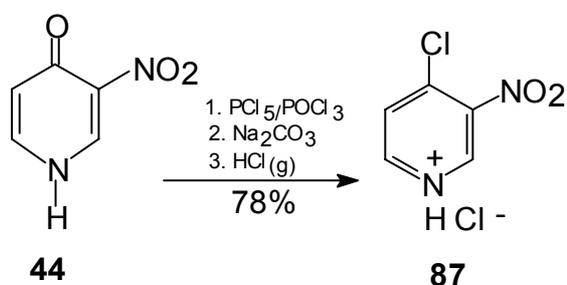
A nitração da 4-(1H)piridinona **57**, foi realizada sob condições enérgicas sendo este composto precursor para as duas rotas sintéticas. A substituição eletrofílica no carbono das 2 e 4 piridinonas pode ser conseguida mais facilmente que na própria piridina e isto ocorre nas posições orto e para em relação ao oxigênio. Sob condições ácidas, as substituições ocorrem via ataque à piridinona livre. No caso da 4-(1H)piridinona em meio fortemente ácido, a protonação é quase completa e a nitração ocorre lentamente, via sal O-protonado, porém com a mesma regiosseletividade.⁴⁵ Nesta reação o controle da temperatura e tempo de reação são decisivos para a mononitração. O grau de nitração das 4-(1H)piridinonas foi estudado por Königs⁶⁴ e os derivados mono e dinitrados foram obtidos em função da concentração dos reagentes e o tempo de reação.



Esquema 33: Reação de nitração da 4-(1H)piridinona (**57**)

O produto da reação foi confirmado pelo ponto de fusão 278,8-281,3⁰C (lit.⁶⁵ 280-281⁰C). O espectro de IV apresenta as bandas correspondentes conforme descrito a seguir: em 3.072 cm⁻¹ (ν C-H aromático); 1642 cm⁻¹ (ν C=O); 1540 e 838 cm⁻¹ δ de NO₂ (assimétrica) e δ de NO₂ (simétrica). O espectro de massa mostrou íon molecular 140 (100%) e o fragmento em m/e=94 referente a perda do grupo NO₂.

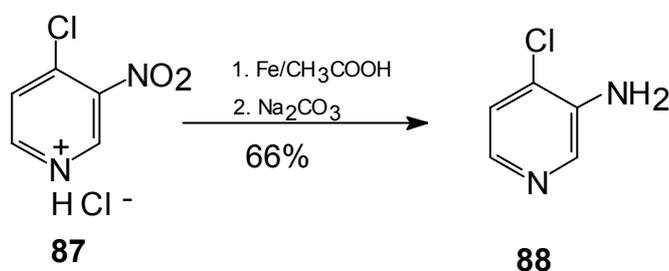
A partir deste composto duas rotas convergentes foram investigadas. Inicialmente considerou-se a halogenação da 3-nitro-4-(1H)piridinona, que segue o mecanismo de substituição nucleofílica aromática, tendo-se isolado em bom rendimento o cloridrato **87** que apresentou elevado ponto de fusão, característico dos compostos iônicos.



Esquema 34: Reação de cloração 3-nitro-4-(1H)piridinona (**44**)

A redução de halonitrocompostos à haloaminocompostos tem despertado interesse tanto acadêmico como também industrial.⁶⁶ Esta depende do halogênio presente, da estrutura como um todo, da capacidade do catalisador, da quantidade de catalisador empregado e das condições da reação. A redução seletiva do grupo nitro da 4-cloro-3-nitropiridina foi efetuada por Bremer⁶⁷ com hidrossulfito de sódio em solução aquosa a temperatura de $\pm 5^{\circ}\text{C}$, originando a aminopiridina com ponto de fusão de 82°C . Após algumas tentativas, o método de Bremer foi abandonado devido aos baixos rendimentos obtidos. A hidrogenação catalítica empregando Pd/C não pode ser utilizada por ocorrer também a hidrogenólise do grupo halo da piridina, sendo esta a reação preferencial na presença do grupo nitro.⁶⁸

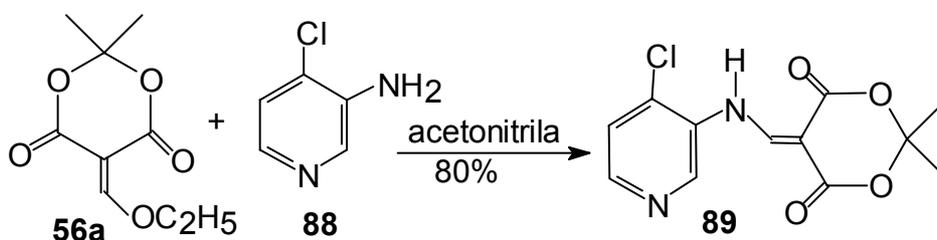
Devido a falta de alternativas para esta etapa de síntese utilizamos o método de Hertog⁶⁹ para redução seletiva do grupo nitro. Este emprega ferro metálico e ácido acético, fornecendo rendimentos que variaram de 16 a 66%, sendo de difícil reprodutibilidade. A caracterização de **88** foi realizada pela confirmação do ponto de fusão $58,9-59,4^{\circ}\text{C}$ (lit.⁶⁹ $59,5-60,5^{\circ}\text{C}$).



Esquema 35: Reação de redução do grupo nitro

O espectro de H^1 RMN apresenta um sinal em 4,15 ppm relativo aos dois hidrogênios do grupo NH_2 que troca na presença de D_2O . O espectro de IV mostra os estiramentos simétricos e assimétricos do grupo NH_2 em 3218 e 3402cm^{-1} respectivamente. O resultado da análise de ^{13}C RMN são condizentes com a 3-amino-4-cloropiridina, identificando-se todos os 5 carbonos.

Para formação do aduto **89** foi necessário a preparação prévia do ácido de Meldrum **55** e subsequente obtenção do seu derivado metilênico **56a**, fazendo-se uso do ortoformato de trietila, pela não disponibilização do reagente ortoformato de trimetila, embora este apresente melhores rendimentos. O produto **56a** foi isolado com rendimento de 46%, p. f. $67,7-68,5^{\circ}C$, a literatura⁶³ apresenta valores diferentes de pontos de fusão entre ($87,0-88,5^{\circ}C$), porém este composto foi adequado para uso nas etapas subsequentes da rota sintética.

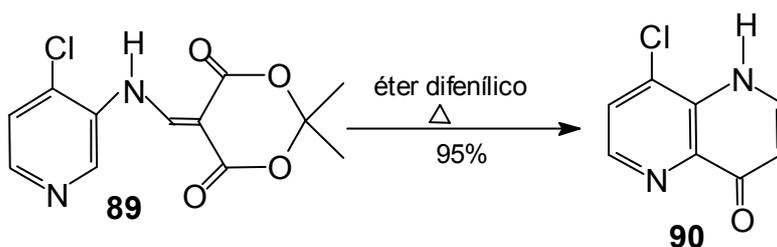


Esquema 36: Preparação do 2,2-dimetil-5-[[4-cloro-3-piridil)amino]metileno]-1,3-dioxano-4,6-diona (**89**)

A reação entre o etoximetileno **56a** e a aminocloropiridina **88** em acetonitrila a temperatura ambiente forneceu o produto **89** com bom rendimento (80%) e ponto de fusão $161,7-163,1^{\circ}C$ (lit.⁷⁰ $163,5-163,9^{\circ}C$); O espectro de massa mostrou o íon molecular em m/e 282 como também em

m/e 284 na proporção 3:1 indicando a presença do átomo de cloro (contribuição isotópica). O espectro de IV apresentou a absorção em 3454 cm^{-1} ($\nu_{\text{N-H}}$) característica de amina secundária, em 1732 cm^{-1} em 1676 e 1612 cm^{-1} são característica do vinílico de amida $\text{HN} - \text{C}=\text{C}(\text{C}=\text{O})_2$. O espectro de ^1H RMN apresenta os (δ) e (J) semelhantes ao verificado para o composto **85**. O resultado da análise elementar de CHN para os três elementos caracteriza o aduto **89**.

A ciclização térmica do aduto **89** em éter difenílico forneceu a naftiridinona **90** em ótimo rendimento (95%).



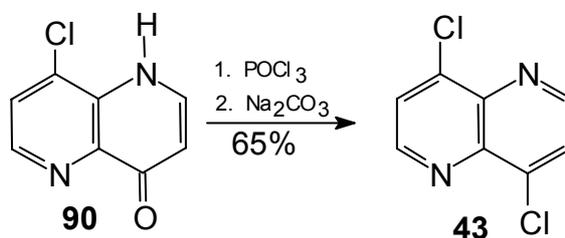
Esquema 37: Ciclização térmica do aduto (**89**)

Estudos realizados mostram que a reação de ciclização térmica para sistemas como do aduto **89** ocorre através de um intermediário imidoilceteno, formado pela perda de acetona e CO_2 , como intermediário seguido de ciclização intramolecular na posição 2 do anel da piridina, uma vez que a posição 4 do anel está bloqueada pelo cloro e perda de um próton para a rearomatização.⁴⁷

O espectro de massa do composto ciclizado **90** apresentou íon molecular em m/e 180(100%) e em m/e 182 na proporção 3:1 indicando a

presença do átomo de cloro. O espectro de IV apresenta bandas de absorção em 3148 cm^{-1} ($\nu_{\text{N-H}}$); em 3096 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático); e em 1628 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$).

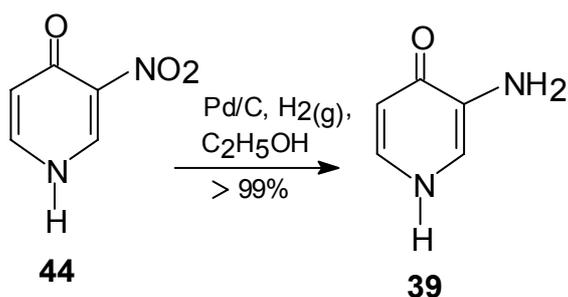
Finalmente a conversão do composto **90** no produto desejado **43** foi realizada em oxiclreto de fósforo sob refluxo. O rendimento da reação foi de 65% e o rendimento total 25% sendo semelhante ao alcançado pelo método já citado utilizando etoximetilenomalonato de dietila¹⁸ que obteve o composto com rendimento total de 29%.



Esquema 38: Reação de cloração 4-cloro-1,5-naftiridin-8(5H)-ona (90)

O ponto de fusão verificado foi de $263,0\text{-}264,0^{\circ}\text{C}$ (lit.¹⁹ $274\text{-}276^{\circ}\text{C}$). O espectro de massa (p. 91) mostrou o íon molecular em $m/e = 198$ (100%) e 200. O maior fragmento do íon molecular de **43** é a perda de um átomo de cloro m/e 165 e 163 na proporção de 3:1 onde evidencia-se ainda a presença de um átomo de cloro. O espectro de ^1H RMN (p. 91) mostrou dois dubletos, relativos a 2H cada, centrados em 8,37 e 9,31 com uma constante de acoplamento de 5,60 Hz típicos de um sistema A_2B_2 como observado por Brown.¹⁸ O espectro de ^{13}C RMN mostra apenas 4 sinais de carbono, demonstrando assim tratar-se de um sistema simétrico, pois o anel naftiridínico possui 8 carbonos.

No desenvolvimento da rota sintética anteriormente discutida, optamos por uma metodologia alternativa para a redução do número de etapas envolvidas e a eliminação de reações de difícil execução como por exemplo a redução do grupo nitro empregando ferro como redutor. Desta forma após a nitração da 4-(1H)piridinona, optou-se pela redução catalítica do grupo nitro empregando-se Pd/C 10% em solução etanólica. A 3-amino-4-(1H)piridinona **39** foi isolada na forma livre com rendimento quantitativo. O ponto de fusão verificado foi de 156,4-157,6⁰C. Hart⁹ em 1954 empregou a nitropiridinona **44** na síntese de Skraup para a obtenção da 1,5-naftiridin-4(1H)-ona.

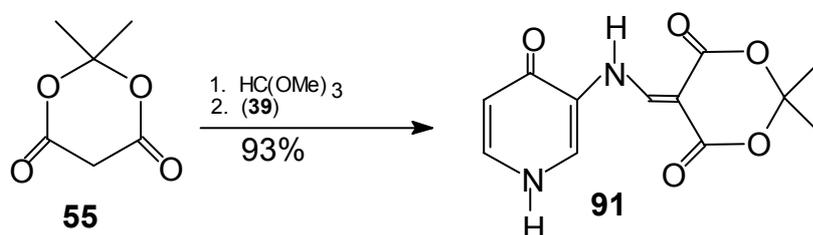


Esquema 39: Reação de redução da 3-nitro-4-(1H)piridinona

O espectro de IV deste composto apresentou diferenças significativas em relação ao seu precursor evidenciando a redução do grupo nitro pela absorção em 3406 e 3296 cm⁻¹ relativas aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo NH₂. O espectro, de ¹H RMN mostra um sinal em 4,42 ppm relativo à 3 prótons os quais trocam em D₂O, indicando a presença dos 3 prótons relativos ao NH e NH₂. O espectro de massa mostrou o íon molecular em m/e 110 (100%).

A análise elementar da aminopiridinona **39** indicou a presença de H₂O no retículo cristalino compatível com a fórmula C₅H₆N₂O.1H₂O

Para a síntese da aminometilenodioxanodiona **91** refluxou-se o ácido de Meldrum (40% de excesso em relação a aminopiridinona) com ortoformato de trimetila e ao intermediário **56**, gerado “in situ”, adicionou-se a 3-amino-4-(1H)piridinona **39**. O rendimento foi 93%, com p. f. 272⁰C (sublim.).

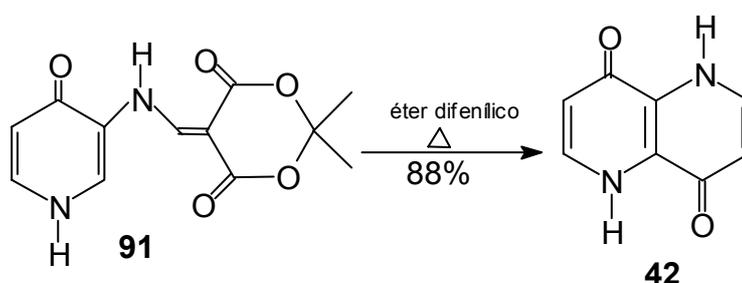


Esquema 40: Preparação do 2,2-dimetil-5-[[4(1H)oxo-3-piridil)amino]metileno]-1,3-dioxano-4,6-diona (**91**)

No espectro de IV verifica-se o desaparecimento dos estiramentos simétrico e assimétrico de amina primária na faixa de 3500-3100 cm⁻¹, e o aparecimento do estiramento N-H de amina secundária em 3216 cm⁻¹, em 2972 cm⁻¹ (ν C-H alifático) e absorções típicas do sistema vinílico, -NH-CH=C(C=O), em 1728, 1676 cm⁻¹ e 1640 cm⁻¹. O espectro de massa mostrou o íon molecular em 264 e um fragmento em 206 (M – 58) evidenciando a perda de acetona. O espectro de ¹H RMN (p. 89) apresenta os (δ) e (J) idênticos ao verificado para os compostos **85** e **89**, comportamento este conhecido para derivados metilênicos do ácido de Meldrum.⁶³ O espectro de ¹³C RMN (p. 90) apresenta sinais correspondentes ao composto. O resultado de análise

elementar de CHN está de acordo com a composição elementar proposta para aminometilenodioxanodiona **91**.

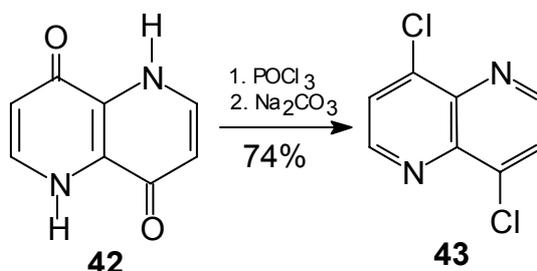
A ciclização térmica de **91** consistiu numa etapa que requereu cuidados na sua adição na solução de éter difenílico em ebulição. A adição deste reagente deve ser em pequenas porções e o aquecimento deve ser interrompido imediatamente após terminada a adição para obtenção de bons rendimentos. Aquecimentos prolongados resultou em baixos rendimentos com grande parte do material carbonizado, este comportamento não foi observado para a reação de ciclização dos adutos **85** e **89**. No método empregado por Brown e Dewar,¹⁹ eles consideraram crucial a etapa da ciclização térmica da piridilamina condensada a EMME, pois observaram que o rendimento era dependente do tempo de reação, onde períodos superiores a 25 minutos havia uma queda no rendimento.



Esquema 41: Ciclização térmica do aduto (**91**)

O composto foi obtido com rendimento de 88%, p. f. >300⁰C (lit¹⁹ > 300⁰C). Os dados de ¹H e ¹³C RMN, EM, IV e CHN estão de acordo com aqueles obtidos por Brown e Dewar.¹⁹

A conversão de **42** para 4,8-dicloro-1,5-naftiridina **43** foi conduzida em oxiclreto de fósforo sob refluxo e o acompanhamento por CCD mostrou o desaparecimento total do material de partida após uma hora.



Esquema 42: Reação cloração 1,5-naftiridin-4(1H)-8(5H)-diona (**42**)

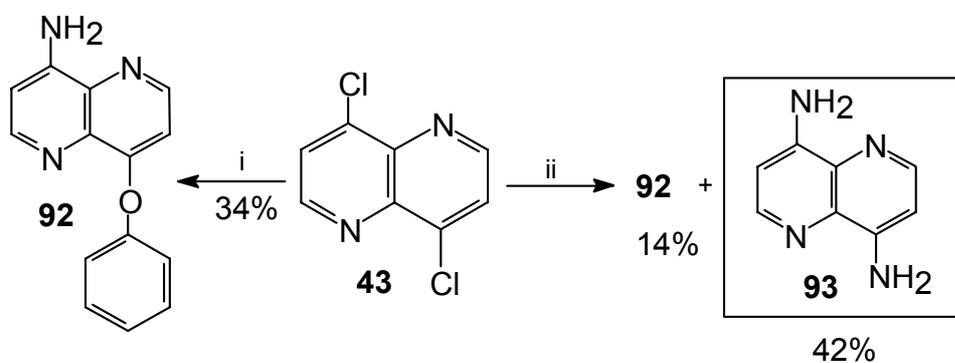
O composto **43** apresenta características idênticas de ponto de fusão e de análise espectral de RMN ¹H e ¹³C e de massa aos dados descritos para o composto obtido a partir de **90** e na literatura.^{18,19}

A molécula alvo foi obtida, nesta rota em quatro etapas, com rendimento total de 57% e superior ao alcançado pelo método já citado.¹⁹

Na preparação de aminonaftiridinas a partir de **43** conforme o esquema 43 adotou-se a metodologia de Brown e Dewar¹⁹ que emprega amônia e fenol, sob aquecimento. Assim, a reação da dicloronaftiridina **43** com amônia foi efetuada e acompanhada por CCD, a qual mostrou, após duas horas, o desaparecimento do material de partida e o aparecimento de dois produtos.

Um dos produtos isolados apresentou um ponto de fusão 210-211,5⁰C. e o espectro de massa revelou um íon molecular em m/e 237 e outro íon em m/e 236(pico base). Baseado no íon molecular 237 (valor ímpar) podemos propor que houve apenas uma única substituição pelo grupo amino. Além

disso, houve um incremento no valor do peso molecular do produto, mostrando que o outro cloro só poderia ter sido substituído pelo fenóxido. Através destas observações, sugerimos a estrutura **92**, a qual foi confirmada através de análises espectroscópicas de IV, ^1H e ^{13}C RMN e análise elementar.



i: fenol, $\text{NH}_3(\text{g})$, NaOH, refluxo 2 h
 ii: fenol, $\text{NH}_3(\text{g})$, NaOH, refluxo 10 h.

Esquema 43: Reação de aminação da dicloronaftiridina (**43**)

O segundo produto foi isolado apenas numa quantidade suficiente para determinação de ponto de fusão, o qual era idêntico ao ponto de fusão da 4,8-diamino-1,5-naftiridina **93**.¹⁹

Uma segunda reação de aminação, foi realizada, mantendo o refluxo de 10 horas com borbulhamento de gás amônia e novamente obtivemos uma mistura de dois produtos. Após separação destes produtos por cromatografia em sílica gel, mostrou que o produto principal, agora é a diaminonaftiridina **93** (42%) e a aminofenoxinaftiridina **92** foi obtida com apenas 14% de rendimento. Estas observações nos mostram que inicialmente a aminofenoxinaftiridina **92** é formada e o grupo fenóxido é substituído pelo grupo amino resultando na diaminonaftiridina **93**. O espectro de IV da diaminonaftiridina **92** mostrou dois conjuntos de estiramentos assimétrico e simétrico do grupo NH₂ em 3042 e 3374 cm⁻¹ (forma livre) e 3286 e 3182 cm⁻¹ (forma associada), típicas de aminas primárias. O espectro de ¹H RMN de **93** mostrou tratar-se de um sistema A₂B₂ com uma constante de acoplamento de 5 Hz, esperado para a estrutura altamente simétrica de **93**, a qual pode ser verificada no espectro de ¹³C RMN onde apenas quatro sinais são observados. O método empregado revelou que um período maior de refluxo poderia converter todo intermediário **92** na diaminonaftiridina **93**

A busca por um método alternativo, empregando amideto em amônia líquida, poderá acarretar numa mistura complexa, pois vários exemplos de halonaftiridinas na presença de -NH₂/NH₃ podem sofrer ipso e/ou teleaminação. Além do mais estas reações apresentam baixo rendimento.⁷¹

3 - CONCLUSÃO

A metodologia empregada para síntese de 1,6 e 1,5-naftiridinas a partir das reações de condensação das 4-aminopiridina e 3-amino-4-(1H)piridinona respectivamente, com alcoximetileno do ácido de Meldrum foi adequada.

A ciclização intramolecular dos adutos intermediários **85**, **89** e **91** conduz a formação de um único isômero.

A 4-cloro-1,6-naftiridina **50** foi obtida em três etapas, com rendimento total de 56%; a 4,8-dicloro-1,5-naftiridina **43** foi preparada em quatro etapas com rendimento total de 57%.

A síntese da 4,8-dicloro-1,5-naftiridina a partir da nitropiridona **44** condensado ao derivado metilênico do ácido de Meldrum apresenta vantagens comparado ao método descrito na literatura empregando EMME e nitropiridona **44** para a síntese do mesmo composto, com menor número de etapas, e um rendimento bem superior.

Todos compostos obtidos apresentaram resultados espectrais de IV, RMN de ^1H e ^{13}C , análise elementar CHN e espectrometria de massa condizentes com as estruturas propostas.

Correlações das características estruturais e químicas dos compostos obtidos com compostos empregados na preparação de agentes de modificação do algodão, de novos corantes reativos têxteis, de bacteriostáticos sulfanílicos e de cristais líquidos indicam o potencial de aplicação para estas finalidades e requerem novos estudos.

4 - PARTE EXPERIMENTAL

4.1 - Equipamentos

Na elucidação estrutural dos compostos obtidos empregou-se técnicas analíticas e equipamentos descritos abaixo:

- análise elementar : as análises foram realizadas em um analisador de CHNS-O Carlo Erba-EA 1110;
- espectroscopia de IV : os espectros de infravermelho foram realizados em um espectrômetro Perkin Elmer 16 PC FT-IR, empregando-se pastilhas de KBr;
- espectroscopia de RMN: os espectros ressonância nuclear magnética de ^1H e ^{13}C foram realizados em um espectrofotômetro Bruker AC-200 em 200 e 50,3 MHz respectivamente, empregando-se tetrametilsilano (TMS) como padrão interno e os solventes deuterados selecionados conforme solubilidade dos compostos
- espectroscopia de massa: os espectros de massa foram realizados em espectrômetro Shimadzu-CGMS-QP-2000-A.
- As medidas de ponto de fusão foram efetuadas em aparelho de ponto de fusão do tipo Kofler (Microquímica APF-301). Os pontos de fusão não foram corrigidos.

4.2 - Solventes e Reagentes

Os solventes e reagentes empregados foram de pureza analítica procedentes da Fluka, Carlo Erba, Merck, Riedel-de Haën, Aldrich, Nuclear e Grupo Química e não foram purificados com exceção do cloreto de fosforila previamente purificado por destilação.

Na purificação dos compostos sintetizados empregou-se técnicas de cristalização, extração e separação em coluna cromatográfica utilizando-se sílica gel como suporte ($\varnothing \cong 0,05 \div 0,20\text{mm}$). As reações foram geralmente acompanhadas por cromatografia em camada delgada (sílica gel 60 G-F254).

4.3 - Procedimentos de Síntese

4.3.1 - Síntese da 4-cloro-1,6-naftiridina

4.3.1.1 - 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona(55) (Ácido de Meldrum)

Ácido malônico (26 g ; 0,25 mol) e ácido sulfúrico (0,75 mL foram adicionados um após o outro em anidrido acético (30 mL; 0,30 mol) sob agitação. A solução resultante foi resfriada em banho de água-gelo e acetona (20 ml ; 0,27 mol) foi adicionada numa razão em que a temperatura da mistura reacional não excedesse a 25⁰C. A solução final foi mantida em um refrigerador por 24 horas. O sólido cristalino formado (20,0 g) foi coletado por sucção, lavado com água gelada e recristalizado em acetona (40 ml) e água destilada (80 ml) deixando a solução final em um refrigerador durante 24 horas. Os cristais transparentes formados foram filtrados por sucção em um funil de Büchner e lavados com água gelada. O produto obtido foi seco em um dessecador sob vácuo e apresentou ponto de fusão 94,3-95,2⁰C (lit.⁶² 94-95⁰C). Este procedimento foi utilizado várias vezes e o rendimento do produto obtido foi de 38-40%.

4.3.1.2 - 5-etoximetileno-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (56a)

O procedimento de Cassis⁴⁹ e colaboradores foi seguido com algumas modificações: Uma mistura de ácido de Meldrum (6,2g-0,0430mol) e

ortoformato de trietila (19,6g-22mL-0,1322mol) foi refluxada por 2 horas e resfriada em um banho de água-gelo. Adição de éter etílico (25mL) induziu a cristalização e os cristais foram coletados por filtração e lavados com éter etílico gelado. O produto obtido (3,98g-46%) apresentou ponto de fusão 67,7-68,5⁰C (lit.⁶³ 87-88,5) e conforme CCD, estava suficientemente puro para a próxima etapa.

4.3.1.3 - 2,2-dimetil-5-(4-piridilamino)metileno-1,3-dioxano-4,6-diona (85)

Uma mistura contendo ácido de Meldrum (5,34g; 37,1 mmol) e ortoformato de trimetila (18,23g ; 20,80 mL ; 172 mmol) foi refluxada por duas horas. À solução resultante foi adicionada 4-aminopiridina (2,5g; 265 mmol) e a mistura reacional foi refluxada por 20 minutos. Ao precipitado formado foi adicionado éter etílico(20mL), deixado em repouso por 30 minutos e o produto desejado foi coletado por sucção e lavado com etanol gelado. O produto foi seco em estufa à vácuo, sendo que estava suficientemente puro para a etapa seguinte de síntese conforme avaliação em CCD. A reação foi feita várias vezes e o rendimento está na faixa de 78-86%. O ponto de fusão do produto foi de 223,5-224,0⁰C. O espectro de massa mostrou o pico m/e 248 (calc. 248).

IV (KBr, cm⁻¹):1272, 1382, 1686,1696, 1738, 3225.

CHN (%) para C₁₂H₁₂N₂O₄ calculado C(58,03); H(4,88); N(11,28) e encontrado C(58,11); H(5,07); N(11,34).

¹H RMN (CDCl₃): 1,72(s, 6H); 7,15(d, 2H, J= 6Hz) e 8,6(d, 2H, J=6Hz); 8,71(d, 2H, J=13,5Hz); 11,13(d, 2H, J=13,5Hz) .

^{13}C RMN (CDCl_3) : 27,09; 89,66; 105,56; 111,80; 144,50; 151,46; 151,57; 162,75; 165,08.

4.3.1.4 - 1,6-naftiridina-4(1H)-ona (49)

O método de Cassis⁴⁹ foi seguido com algumas modificações: Em um frasco de fundo redondo (duas bocas) contendo 250 ml de éter difenílico sob refluxo foi adicionado lentamente o aduto (**85**) (4,8 g ;19,3 mmol). Terminada a adição, o refluxo foi continuado por mais 5 minutos e a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e éter de petróleo (100mL) foi adicionado. O sólido formado foi coletado por filtração, lavado com éter de petróleo a quente e seco em estufa sob vácuo com aquecimento(60°C). A reação foi executada várias vezes e o rendimento variou de 85-96% com características suficientemente puras para a próxima etapa da reação, conforme indicou a CCD. O ponto de fusão do produto obtido foi superior à 300°C (lit.⁶ 303-304°C).

IV (KBr, cm^{-1}): 820, 1216, 1584, 1646, 3080, 3440.

CHN (%) para $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$ calculado foi C(65,72); H(4,1); N(19,17) e observado foi C(65,05); H(4,1); N(19,27).

^1H RMN (DMSO): 6,20 (d, 1H, $J=7,6\text{Hz}$); 7,46 (d, 1H, $J=5,7\text{Hz}$); 8,02(d,1H, $J=7,6\text{Hz}$); 8,61(d,1H, $J= 5,7\text{Hz}$); 9,23 (s, 1H); 12,03 (s, 1H).

^{13}C RMN (DMSO) : 176,91, 149,84, 149,05, 144,50, 140,92, 120,54, 112,18, 112,07.

4.3.1.5 - 4-cloro-1,6-naftiridina (50)

Uma mistura de 1,6-naftiridina-4(1H)-ona (1,0g; 6,8 mmol) e oxicloreto de fósforo (16,06 g; 9,62 mL; 104,6 mmol) foi aquecida sob refluxo por 1 hora. O excesso de oxicloreto de fósforo foi removido sob pressão reduzida e sob banho de gelo ao líquido viscoso foi acrescentado gelo moído. A mistura reacional foi basificada até pH 8,0 com uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio e o produto foi extraído com clorofórmio (5 x 15 ml). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada em um evaporador rotatório. O sólido avermelhado resultante foi purificado por extração em um Soxhlet utilizando hexano como solvente, o rendimento obtido foi de 68%. A solução hexânica foi concentrada por destilação sob pressão reduzida e o sólido amarelo claro resultante apresentou um ponto de fusão entre 87,7-88,0°C, (lit.⁵⁹ 90,0°C). O produto estava suficientemente puro para a etapa seguinte da reação conforme indicou a CCD. O espectro de massa mostrou o pico m/e 164 (calc. 164).

IV (KBr, cm^{-1}): 642, 692, 822, 842, 1598, 1640, 3064.

^1H RMN (CDCl_3): 7,59 (d, 1H, J= 4,8Hz); 7,94 (d, 1H, J= 6,0Hz); 8,85(d, 1H, J= 6,0Hz); 8,97(d, 1H, J= 4,8Hz); 9,68(s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3) : 121,8, 122,70, 143,33, 147,76, 149,64, 151,35, 154,39. Um sinal de carbono é coincidente.

4.3.2 - Síntese da 4-metoxi-1,6-naftiridina

4.3.2.1 - 4-metóxi-1,6-naftiridina (86)

À uma solução em agitação de metóxido de sódio [gerada pela adição de sódio (105,4 mg; $4,56 \times 10^{-3}$ átomo-g) em metanol (15mL)] foi adicionada 4-cloro-1,6-naftiridina (0,3g-1,8 mmol) e após 1 hora, o solvente foi evaporado e o sólido resultante foi extraído com clorofórmio (5 x 10,0 ml). A solução foi seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada em um rotaevaporador rendeu (0,27g-93%). Cromatografia do produto em sílica gel eluida com uma mistura de solventes (1:1 acetato de etila/diclorometano) forneceu uma amostra analiticamente pura e apresentou um ponto de fusão de 113,0-113,5⁰C.

IV (KBr, cm^{-1}): 816, 844, 1572, 1616, 2980, 3072 .

CHN (%) para $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ calculado C(67,46); H(5,05); N(17,49) e observado foi C(66,78); H(4,99); N(16,97).

¹H RMN (CDCl_3): 4,03 (s, 3H); 6,78(d,1H, J=5,3Hz); 7,77(d,1H, J=5,9Hz); 8,69(d,1H, J=5,9Hz); 8,69 (d, 1H, J=5,3Hz); 9,54 (s, 3H).

¹³C RMN (CDCl_3) : 163,24; 155,96; 151,56; 147,90; 147,41; 121,50; 117,10; 101,73; 56,06.

4.3.3 - Síntese da 4,8-dicloro-1,5-naftiridina - Método I

4.3.3.1 - 3-nitro-4-(1H)piridinona (44)

Uma solução sulfonítrica (preparada pela adição de ácido sulfúrico fumegante (60 mL ; 1,2 mol) em ácido nítrico fumegante (30 mL ; 0,72 mol) em banho de água-gelo) foi adicionada gota a gota sobre 4-(1H)piridinona (20 g ; 0,21 mol) em banho de gelo. Após adição, a mistura reacional foi deixada alcançar a temperatura ambiente e refluxada por 1 hora. A reação foi resfriada em um banho de gelo, basificada até pH 6,0-6,5 com hidróxido de amônio 15%(v/v) e mantida em refrigerador durante 20 horas. O precipitado formado foi coletado por sucção e lavado com água gelada (3 X 100mL). Recristalização em água forneceu um sólido amarelo que após seco em estufa (70°C) sob vácuo (19,7 g, 67%) apresentou um ponto de fusão de 278,8-281,3°C (lit.⁶⁵ 280-281°C). O espectro de massa mostrou o pico do ion molecular m/e 140 (calc. 140).

IV (KBr, cm⁻¹): 838, 1540, 1642, 3072.

4.3.3.2 - Cloridrato de 3-nitro-4-cloropiridina (87)

Os métodos de Kruger e Altland^{65,72} foram seguidos com algumas modificações. À uma mistura de 3-nitro-4-piridona (9,0 g ; 64,2 mmol) e pentacloreto de fósforo (15,0 g ; 72,0 mmol) foi adicionado oxicloreto de fósforo recém destilado (0,9 mL ; 9,8 mmol) e a solução final foi refluxada por 3 horas. O excesso de oxicloreto de fósforo foi removido por destilação sob pressão

reduzida e o produto extraído com clorofórmio (4 x 25 mL). A fase orgânica foi lavada com água gelada (2X 50mL), seca em MgSO₄ anidro e filtrada. À esta solução foi borbulhado HCl(g) obtendo-se um sólido amarelo-claro (5,5 g; 78%) que foi coletado por sucção, seco sob vácuo e apresentou um ponto de fusão de 121,2-122,4°C. Este produto é altamente higroscópico e termoinstável.

4.3.3.3 - 3-amino-4-cloropiridina (88)

Ácido acético glacial (8,4 mL ; 8,74 g ; 146 mmol) foi adicionado a uma mistura de cloridrato de 3-nitro-4-cloropiridina (1,51 g ; 7,7 mmol) com ferro metálico em pó (1,32 g ; $3,6 \times 10^{-3}$ átomo-g). A mistura reacional foi aquecida a 80°C por 30 minutos e a 100°C por mais 30 minutos. Em seguida a mistura foi basificada até pH 9-10 com um solução aquosa saturada de carbonato de sódio e o produto extraído com clorofórmio (6 x 25 ml). A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em um evaporador rotatório. O produto bruto foi cromatografado em sílica gel eluída com acetato de etila, fornecendo um sólido de coloração levemente rosado (0,65g, 66%) com ponto de fusão 58,9-59,4°C (lit.⁶⁹ 59,5-60,5 °C). O espectro de massa mostrou o pico do ion molecular em m/e 128(calc. 128).

IV (KBr, cm⁻¹): 690, 1636, 3218, 3402.

CHN (%) para C₅H₅N₂Cl calculado C(46,71); H(3,92); N(21,79) e encontrado C(46,19); H(3,97); N(21,21).

¹H RMN(CDCl₃): 4,15(s, 2H); 7,17 (d, 1H, J=5,30 Hz), 7,89 (d, 1H, J=5,30 Hz) 8,12 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃): 139,92; 139,64; 137,66; 127,31; 123,91.

4.3.3.4 – 2,2-dimetil-5-[[4-(4-cloro-3-piridil)amino]metileno]-1,3-dioxano-4,6-diona (89)

À uma solução de 3-amino-4-cloropiridina (0,5g ; 3,9 mmol) em acetonitrila (4,0 mL) em agitação foi adicionado o derivado etoximetilênico do ácido de Meldrum (0,86g ; 4,3 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 15 minutos e em seguida adicionou-se 15 mL de água destilada gelada para completar a cristalização. A mistura foi deixada no refrigerador durante 40 minutos. O produto formado foi coletado por filtração em um funil de Büchner e lavado com água destilada gelada. O produto foi seco na estufa à vácuo, sendo que estava suficientemente puro para a etapa seguinte da síntese conforme avaliação em CCD. O rendimento foi de 0,90g; 82%. O ponto de fusão do produto foi de 161,7-163,1°C(lit.⁷⁰ 163,5-163,9°C). O espectro de massa mostrou o pico m/e 282 (calc.282).

IV (KBr, cm^{-1}): 1276, 1612, 1676, 1732, 3170, 3240.

CHN para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{ClO}_4$ calculado C(50,95); H(3,93); N(9,90) e observado foi C(51,07) H(3,94); N(9,91).

^1H RMN (CDCl_3): 1,74(s, 6H); 7,44(d, 1H, $J=5,20$ Hz); 8,41(d, 1H, 5,20Hz); 8,70 (d, 1H, 13,50Hz); 8,74(s,1H); 11,53 (d, 1H, 13,50Hz)

^{13}C RMN (CDCl_3): 165,27; 162,89; 151,88; 147,68; 139,07; 134,0; 132,51; 124,79; 105,62; 89,91; 27,18.

4.3.3.5 - 4-cloro-1,5-naftiridina-8(5H)-ona (90)

O método de Cassis⁴⁹ e colaboradores foi utilizado com algumas modificações: Em um balão de fundo redondo (duas bocas) contendo 100 ml de éter difenílico sob refluxo foi adicionado lentamente o aduto (**89**) (0,6 g ; 2,12 mmol). Após a adição, a mistura reacional foi resfriada e éter de petróleo foi adicionado para favorecer a cristalização. O sólido obtido foi coletado por filtração, lavado com éter de petróleo quente e recristalizado em clorofórmio. O produto obtido foi seco em uma estufa (75°C), com rendimento de 0,36g; 95% e ponto de fusão 185°C(dec.). O produto estava suficientemente puro para a próxima etapa. O espectro de massa mostrou o pico m/e 180,0 e 182,0 (calc. 180,0 e 182,0)

IV (KBr, cm^{-1}): 1560, 1628, 3096, 3148

CHN para $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_2\text{ClO}$ calculado C(53,18); H(2,77); N(15,51) e verificado foi C(52,02); H(2,95); N(14,95).

^1H RMN (DMSO): 4,80(s,1H); 6,56(d, 1H, J=6,8Hz); 7,94 (d, 1H, J=4,5Hz); 8,15 (d, 1H, J=6,8Hz) 8,66 (d, 1H, J=4,5Hz).

^{13}C RMN (DMSO) : 171,34; 146,33; 143,03; 140,73; 136,08; 135,30; 125;96; 111,80.

4.3.3.6 - 4,8-dicloro-1,5-naftiridina (43)

O método de Brown⁷³ foi seguido com algumas modificações: Uma mistura de 4-cloro-1,5-naftiridina-8(5H)-ona (0,20 g ; 1,1 mmol) e oxicloreto de fósforo (2,53 g – 1,52 ml – 16,5 mmol) foi aquecida sob refluxo por 10 minutos.

O excesso de oxiclreto de fósforo foi removido por destilação sob pressão reduzida e ao líquido viscoso resultante foi acrescentado gelo moído. A mistura foi basificada até pH 8,0 com uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio e o produto foi extraído com clorofórmio (5 x 10 ml). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada no rotaevaporador. O sólido azul acinzentado resultante foi purificado por sublimação em dedo frio (0,186g, 65%) e apresentou um ponto de fusão de 263-264⁰C (sublim.) (lit.¹⁹ 274-276⁰C). O espectro de massa mostrou o pico em m/e 198 e 200 (calc. 198 e 200).

IV (KBr, cm⁻¹): 612, 760, 1266, 1380, 3028, 3068.

CHN para C₈H₄N₂Cl₂ calculado C(48,23); H(2,03); N(14,07) e observado foi C(48,59); H(2,17); N(13,69).

¹H RMN (CF₃COOD) : 8,37(d, 2H, J=5,60Hz) e 9,31 (d, 2H, J=5,60Hz)

¹³C RMN (CF₃COOD): 151,79; 150,32; 138,63; 130,35.

4.3.4 - Síntese da 4,8-dicloro-1,5-naftiridina - Método II

4.3.4.1 - 3-amino-4(1H)piridinona (39)

Uma suspensão de 3-nitro-4-(1H)piridinona (4,0g, 20 mmol) em etanol (100mL) contendo 10%Pd/C(1,0g) foi reduzida cataliticamente em um hidrogenador Parr a uma pressão de 30psi de hidrogênio por 14 horas. A mistura reacional foi filtrada por sucção sobre uma camada de celite em um

funil de Büchner e o filtrado foi concentrado em um rotaevaporador. O sólido resultante foi recristalizado em etanol-éter de petróleo (rendimento quantitativo). A aminopiridinona (**39**) apresentou um ponto de fusão de 156,4-157,6°C e o espectro de massa mostrou o pico em m/e 110 (calc. 110)

IV (KBr, cm^{-1}): 1634, 3296, 3406.

CHN para $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ calculado C(46,87); H(6,25); N(21,87) e observado foi C(46,93); H(6,05); N(21,77).

^1H RMN (DMSO): 4,42 (s, 3H, NH e NH_2); 6,08 (d, 1H, $J=6,7\text{Hz}$); 7,20 (s, 1H); 7,40 (d, 1H, $J=6,7\text{Hz}$).

^{13}C RMN (DMSO): 169,53; 138,33; 132,20; 116,19; 110,09.

4.3.4.2 - 2,2-dimetil-5-[(4(1H)oxo-3-piridil)amino]metileno-1,3-dioxano-4,6-diona (91)

O método de Cassis⁴⁹ e colaboradores foi seguido com algumas modificações: Uma mistura de ácido de Meldrum (1,77g ; 12,3 mmol) e ortoformato de trimetila (6,52g ; 6,70mL ; 61,4 mmol) foi aquecida sob refluxo por duas horas. A solução resultante foi resfriada a temperatura ambiente, 3-aminopiridona (0,97g; 8,80 mmol) foi adicionada e a mistura reacional foi refluxada por 20 minutos. Ao precipitado formado foi adicionado clorofórmio (30mL) e o produto desejado foi coletado por sucção e lavado com clorofórmio gelado. O ponto de fusão do produto foi 272⁰C (sublim). O rendimento obtido foi de 93% ; 2,15g. Uma amostra analítica foi obtida por cristalização em metanol. O espectro de massa mostrou o pico m/e 264,0 (calc. 264).

IV (KBr, cm^{-1}): 1278, 1640, 1676, 1728, 2972, 3084, 3140, 3216.

CHN para $C_{12}H_{12}N_2O_5$ calculado C(54,52); H(4,59); N(10,60) e observado foi C(54,31); H(4,55); N(10,59).

1H RMN (DMSO) : 1,66(s, 6H); 6,34(d, 1H, J=7,2Hz); 7,72(d, 1H, J=7,2Hz); 8,42(s, 1H); 8,81(d, 1H, J=15Hz); 11,32(d, 1H, 15Hz); 12,1(s, 1H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) : 169,87; 164,19; 162,61; 151,44; 136,71; 127,93; 124,76; 114,76; 104,06; 86,54; 26,42.

4.3.4.3 - 1,5-naftiridina-4(1H)8(5H)-diona (42)

O método de Cassis⁴⁹ e colaboradores foi seguido com algumas modificações: Em um balão de fundo redondo (duas bocas) contendo 60 ml de éter difenílico sob refluxo adicionou-se lentamente o aduto bruto (**91**) (0,70g; 2,6 mmol). Após a adição, a mistura reacional foi resfriada, éter de petróleo (80mL) foi adicionado e o sólido bege claro foi coletado por filtração e lavado com éter de petróleo quente. O produto foi seco em estufa sob vácuo com aquecimento (80⁰C) com rendimento de 88% ; 0,38g. O ponto de fusão do produto obtido foi superior a 300⁰C (lit.¹⁹ > 300⁰C) e seu espectro de massa apresentou o pico m/e em 162 (calc. 162).

IV (KBr, cm^{-1}): 828, 872, 1388, 1542, 3050, 3142.

CHN para $C_8H_6N_2O_2$ calculado C(59,24); H(3,74); N(17,28) e observado foi C(58,86); H(3,77); N(17,13).

4.3.4.4 - 4,8-dicloro-1,5-naftiridina (43)

Uma mistura de 1,5-naftiridina-4(1H)8(5H)-diona (244 mg; 1,5 mmol) e oxicloreto de fósforo (3,5g; 2,1mL; 22,5 mmol) foi aquecida sob refluxo por 1 hora. O excesso de oxicloreto de fósforo foi removido sob pressão reduzida e ao líquido viscoso foi acrescentado gelo moído. A mistura reacional foi basificada até pH 8,0 com uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio e o produto foi extraído com clorofórmio (5 x 15 ml). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada em um evaporador rotatório. O sólido amarelo resultante foi purificado por sublimação em dedo frio com rendimento de 74% ; 0,22g e apresentando um ponto de fusão de 271,5⁰C (lit.¹⁹ 274-276⁰C). O espectro de massa mostrou o pico m/e 198,0 (calc. 198).

IV (KBr, cm⁻¹): 612, 760, 1266, 1380, 3028, 3068.

¹H RMN (CF₃COOD) : 8,37(d, 2H, J=5,60Hz) e 9,31 (d, 2H, J=5,60Hz)

¹³C RMN (CF₃COOD): 151,79; 150,32; 138,63; 130,35.

4.3.5 - Síntese de aminonaftiridinas

4.3.5.1 - 4-amino-8-fenóxido-1,5-naftiridina (92)

O método de Brown¹⁹ foi seguido um balão de fundo redondo de 50mL (três bocas), contendo fenol (10g; 106,2mmol) provido de condensador e termômetro, foi aquecido a 60,0⁰C e amônia (seca em hidróxido de potássio) foi

borbulhada durante 15 minutos. O aquecimento foi interrompido e 4,8-dicloro-1,5-naftiridina (0,20g-1mmol) foi adicionada. A mistura em agitação foi aquecida a uma taxa tal que em 1 hora atingiu 180°C que foi mantida por mais 1 hora. A mistura reacional foi resfriada e basificada até pH 11 com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 25%. A fase aquosa foi extraída com clorofórmio (5x10mL). A fase orgânica foi lavada com água (3x20mL), seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada em um rotaevaporador. Cromatografia do resíduo obtido em sílica gel e eluído com acetato de etila e diclorometano (1:1) forneceu o produto (0,08g, 34%) com ponto de fusão de 206,4-207,0°C. O espectro de massa mostrou o pico m/e 237 (calc. 237).

IV (cm⁻¹): 802, 822, 1198, 1288, 1516, 1628, 1648, 3108, 3392, 3416.

CHN para C₈H₄N₂Cl₂ calculado C(48,23); H(2,03); N(14,07) e observado foi C(48,59); H(2,17); N(13,69).

¹H RMN (CDCl₃) : 5,65(s, 2H); 6,68(d,1H, J= 5,1Hz); 6,78(d,1H, J= 5,0Hz); 7,22-7,46(5H, m); 8,47(d,1H, J= 5,1Hz); 8,57(d,1H, J= 5,0Hz).

¹³C RMN (CDCl₃) : 161,67; 154,44; 150,62; 147,91; 136,57; 136,38; 130,18; 125,66; 121,47; 107,70 e 105,07. Os três sinais de carbono que estão faltando são coincidentes com outros no espectro.

4.3.5.2 - 4,8-diamino-1,5-naftiridina (93)

Procedimento idêntico ao anterior empregando fenol (14g-148mmol) e 4,8-dicloro-1,5-naftiridina (0,40-2mmol) aumentando o tempo de reação para 10 horas. Uma mistura de dois produtos foi isolada (0,21g). A separação destes foi conduzida por cromatografia em sílica gel e eluída com acetato de

etila e diclorometano (3:1); forneceu como fração principal o produto (0,134g-42%) com ponto de fusão de 258,2-258,7⁰C (lit.¹⁹ 255-257⁰C).

IV (KBr, cm⁻¹): 3402 e 3374; 3286 e 3182; 1624; 1522.

¹H RMN (DMSO) : 6,63 (s, 4H), 6,67 (d, 2H, J= 5,0Hz); 8,18 (d, 2H, J= 5,0Hz).

¹³C RMN (DMSO) : 151,26; 147,01; 134,00 e 103,00.

Uma segunda fração foi isolada (66mg-14%) e indica ser a 4-amino-8-fenóxido-1,5-naftiridina com ponto de fusão 206,4-207,0⁰C.

REFERÊNCIAS

- 1 KATRITZKY, A. R.; REES, C. W. Naphthyridines, pyridoquinolines, anthyridines and similar compounds. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry**, 1^a ed. Oxford. Ed. Pergamon Press, v. 2, p. 581-689, 1984.
- 2 REISSERT. A. Über di-(γ -amidopropyl)essigsäure (diamino.1.7.heptanmethylsäure.4) und ihr inneres condensationsproduct, das octohydro.1,8-naphthyridin. **Berichte**, v. 26, p. 2137-2144, 1893.
- 3 BOBRANSKI, B. und SUCHARDA, E. Über eine synthese des 1,5-naphthyridins. **Berichte**, v. 60, p.1081-1084, 1927.
- 4 KOLLER, G. Über das 1,8-naphthyridin. **Berichte**, v. 60, p.1918-1920, 1927.
- 5 LITVINOV, V. P.; ROMAN, S. V.; DYACHENKO, V. D. Naphthyridines. Structure, physicochemical properties and general methods of synthesis. **Russian Chemical Reviews**, v. 69, n. 3, p. 201-220, 2000.
- 6 ALBERT A. Naphthyridines: ionization constants and spectra of four parent substances, **J. Chem. Soc.**, p.1790-1793,1960.
- 7 KRESS T. J.; PAUDLER W. W., Naphthyridines chemistry. IX. The bromination and amination of the 1,X-naphthyridines, **J. Org. Chem.**, v. 33 n. 4, p. 1384-1387, 1968.
- 8 HAAK, van den H. J. W.; PLAS van der H. C. and VELDHUIZEN, van B. Chichibabin amination of 1,X-naphthyridines. Nuclear magnetic resonance studies on the σ adducts of heterocyclic systems with nucleophiles. **J. Org. Chem.**, v. 46, p. 2134-2137, 1981.
- 9 HART, E. P. Naphthyridines. Part. I. The chemistry of 1:5-naphthyridine. **J. Chem. Soc.**, p. 1879-1882, 1954.
- 10 CZUBA W. Syntheses of the isomeric amino- and bromo -1,5-naphthyridines, **Rec. Trav. Chim.**, v. 82, p. 988-996,1963.
- 11 HAMADA, Y., TAKEUCHI I. Syntheses of Nitrogen-containing compounds. XVIII. Syntheses of naphthyridines by improved one-step process, **Chem. Pharm. Bull.**, v. 19, n. 9, p. 1857-1862, 1971.
- 12 PAUDLER, W. W.; KRESS T. J. The naphthyridines. **Adv. Heterocycl. Chem.**, v. 11, p.123-175,1970.
- 13 Eur. P. 321 191; Chem. Abstr. 112, 77 161, 1990.

- 14 FRYDMAN, B.; LOS, M. and RAPOPORT, H. Synthesis of substituted 1,5- and 1,7-naphthyridines and related lactams. **J. Org. Chem.**, v. 36 n. 3, p. 450-454, 1971.
- 15 ADAMS, J. T. et al. Synthesis of antimalarials. VI. Synthesis of certain 1,5- and 1,8-naphthyridine derivatives. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 68, p. 1317-1319, 1946.
- 16 ROMAN, S. V.; LITVINOV, V. P.; DYACHENKO, V. D. Synthesis of 1,6-naphthyridines containing a cyclic amine residue using the cascade heterocyclization method. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 35 n. 10, p. 1253, 1999.
- 17 PHUAN, P. and KOZLOWSKI, M. C. Convenient preparation of naphthyridines from halopyridines: sequential Heck coupling and cyclization. **Tetrahedron Letters**, v. 42, p. 3963-3965, 2001.
- 18 BROWN, E. V. and PLASZ, A. C. The Meisenheimer reaction in the 1,5-naphthyridine series. II. **J. Org. Chem.**, v. 36, n. 10, p. 1331-1335, 1971.
- 19 BROWN, S. B. and DEWAR M. J. S. Centrosymmetric 1,5-naphthyridine derivatives: Synthesis, tautomerism, and thermal rearrangements, **J. Org. Chem.**, v. 43, n. 7, p. 1331-1337, 1978.
- 20 POZHARSKII, A. F.; SOLDATENKOV, A. T.; KATRITZKY, A. R. **Heterocycles in life and society**. Chichester: Ed. John Wiley & Sons Ltd, 1997. 301p.
- 21 LESHER, G. Y. and GRUETT, M. D. Substituted 4-oxo-1,8-naphthyridines and intermediates. Sterling Drug Inc. Belgian Patent 612,258. July 3, 1962; U.S. Appl. Jan. 3, 1961, 102 pp.
- 22 HIROSE, T. et al. Pyridone-carboxylic acids as antibacterial agents. I. Synthesis and antibacterial activity of 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxo-1,8- and 1,6-naphthyridine-3-carboxylic acids. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 30, n. 7, p. 2399-2409, 1982.
- 23 RAO, G. R.; MOGILAIHAH, K.; SREENIVASULU, B. Synthesis and antimicrobial activity of 1', 2', 4'-triazolyl/1',3',4'-thiadiazolyl/1',3',4'-oxadiazolyl-1,8-naphthyridines and related compounds. **Indian J. Chem. Sect. B**, v. 35, n. 4, p. 339-344, 1996.
- 24 FRIGOLA, J. et al. 7-Azetidinylquinolones as antibacterial agents. 2. Synthesis and biological activity of 7-(2,3-disubstituted-1-azetidiny)-4-oxoquinoline- and 1,8-naphthyridine-3-carboxylic acids. Properties and structure-activity relationships of quinolones with an azetidine moiety. **J. Med. Chem.**, v. 37, n. 24, p. 4195-4210, 1994.

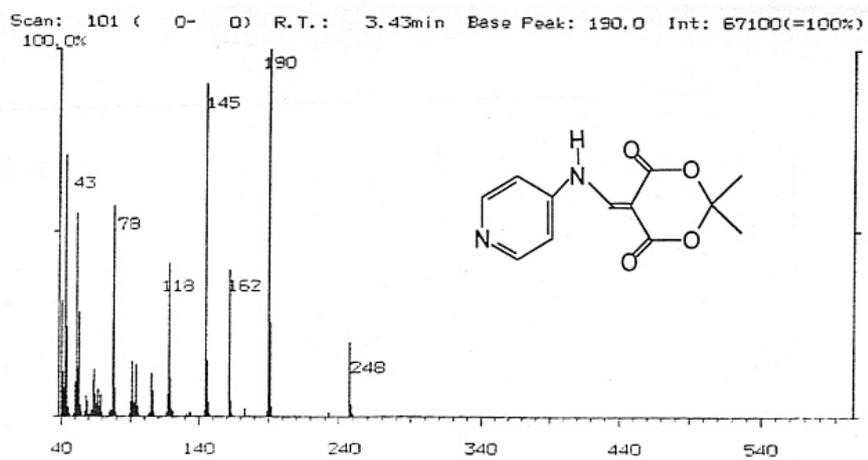
- 25 MISHIO, S. et al. Pyridonecarboxylic acids as antibacterial agents. V. Synthesis of 1-vinyl-1,4-dihydro-4-oxo-1,8- and 1,6-naphthyridine-3-carboxylic acids. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 33, n. 10, p. 4402-4408, 1985.
- 26 HONG, C. Y. et al. Novel fluoroquinolone antibacterial agents containing oxime-substituted (aminomethyl) pyrrolidines: synthesis and antibacterial activity of 7-(4-(aminomethyl)-3-(methoxyimino)pyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro[1,8]naphthyridine-3-carboxylic acid. **J. Med. Chem.**, 1997, v. 40, n. 22, p. 3584-3593.
- 27 TANI, J.; MUSHIKA, Y.; YAMAGUCHI, T. Studies on biologically active halogenated compounds. III. Synthesis and antibacterial activity of 7-fluoromethyl-1,8-naphthyridine and quinoline derivatives. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 30, n. 10, p. 3517-3529, 1982.
- 28 CECCHETTI, V. et al. 6-Aminoquinolones: A new class of quinolone antibacterials? **J. Med. Chem.**, v. 38, p. 973-982, 1995.
- 29 Jpn. P. 1 112279, Chem. Abstr. 130, 124998, 1999.
- 30 Pat 58614 Europa; Chem. Abstr. 98, 59888, 1983.
- 31 DICESARE, P.; BOUZARD, D.; KIECHEL, J. R. Preparation of 6-fluoro-5-substituted-1,4-dihydro-4-oxonaphthyridine-3-carboxylates as antibacterial agents. (Bristol-Myers Squibb Co.) Eur. Pat. Appl. EP. 387,802, 19 sep. 1990. JP Appl.89/33,456, 13 Feb 1989. 30 pp.
- 32 SABATINI, S.; CECCHETTI, V.; TABARRINI, O.; et al. 8-Methyl-7-substituted-1,6-naphthyridine-3-carboxylic acids as new 6-desfluoroquinolone antibacterials. **Heterocycl. Chem.**, v. 36, n. 4, p. 953-957, 1999.
- 33 BACHAND, B. et al. Preparation of [1,8]naphthyridine derivatives having antiviral activity. Source PCT Int. Appl. WO 2000050424 A1. 31 Aug. 2000. 65 pp.
- 34 FERRARINI, P. L. et al. Stereoselective synthesis and beta-blocking activity of substituted (E)- and (Z)-4(1H)-[1-(3-alkylamino-2-hydroxypropyl)oximino]-2,3-dihydro-1,8-naphthyridine. Potential antihypertensive agents. Part VI. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 32, n. 12, p. 955-963, 1997.
- 35 FERRARINI, P. L. et al. Synthesis of 1,8-naphthyridine derivatives: potential antihypertensive agents - Part VII. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 33, n. 5, p. 383-397, 1998.
- 36 COLLINS, D. J. et al. Preparation of naphthyridine derivatives as herbicides. (Imperial Chemical Industries PLC, UK). PCT Int. Appl. WO 9207468 A1 14 May 1992, 75 pp

- 37 BRD P. 3 601 688; Chem. Abstr., v. 107, 217628, 1987.
- 38 MENDES, E. et al. 4-Amino-3-carboxynaphthyridine derivatives as tranquilizers, their preparation, and formulations containing them. (SANOFI) Eur. Pat. Appl. EP 346,207 (Cl. C07D471/04), 13 Dec 1989, FR Appl. 88/7,723, 09 Jun 1988; 12 pp.
- 39 LESHER, G. Y.; SINGH, B. 5-Phenyl-1,6-naphthyridin-2(1H)-ones and their cardiotoxic use. (Sterling Drug), Pat. U.S. US 4,560, 691 (Cl. 514-300; A61K31/44), 24 Dec 1985, Appl. 830, 810, 13 Jul 1984, 10 pp.
- 40 BEDARD, J. et al. Antiviral properties of a series of 1,6-naphthyridine and 7,8-dihydroisoquinoline derivatives exhibiting potent activity against human cytomegalovirus. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 44, n. 4, p. 929-937, 2000.
- 41 YOKOYAMA, N. Pyrazolo[3,4-d]pyridin-3-ones condensed with heterocycle. (Ciba Geigy A.-G.) Eur Pat. Appl EP 115,469 (Cl. C07D471/14), 08 Aug 1984, US Appl. 457,105, 10 Jan 1983, 61 pp.
- 42 BARLIN, G. B. et al. Potential antimalarials. XV. Di-Mannich bases of 2-(7'-chloroquinolin-4'-ylamino)phenol and 2-[7'-bromo(and trifluoromethyl)-1',5'-naphthyridin-4'-ylamino]phenol. **Aust. J. Chem.**, v. 45, n. 10, p. 1651-62, 1992.
- 43 McCAUSTLAND, D. J. and CHENG, C. C. 1,5-Naphthyridines. Synthesis of 7-chloro-4-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)-2-methoxy-1,5-naphthyridine and related compounds (1). **J. Heterocycl. Chem.**, v. 7, n. 3, p. 467-473, Jun 1970.
- 44 McNAB, H. Meldrum's acid. **Chem. Soc. Rev.**, v. 7, p. 345-358, 1978.
- 45 JOULE, J. A.; MILLS, K., SMITH, G. F. **Heterocyclic chemistry**. 3th ed. London: Ed. Chapman & Hall, 1995. 516 p.
- 46 McNAB, H. and MONAHAN, L. C. 3-Hydroxypyrroles and 1H-pyrrol-3(2H)-ones. Part. 2. ^{1,2} Scope and Limitations of the synthesis of pyrrol-3-ones by pyrolysis of aminomethylene Meldrum's acid derivatives. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. I**, v. 1, p. 863-868, 1988.
- 47 HICKSON, C. L. et al. 3-Hydroxypyrroles and 1H-pyrrol-3(2H)-ones. Part 1. Formation and X-ray crystal and molecular structure of 1-cyclohexyl-2,2-pentamethylene-1H-pyrrol-3(2H)-one. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. I**, v. 1, p. 1465-1469, 1986.
- 48 GORDON, H. J., MARTIN, J. C., McNAB, H. Thermal functionalisation of nitrogen substituents: formation of dihydropyrrol-3-ones, quinolin-4-ones,

- and enaminoenaminones by gas-phase hydrogen transfer reactions. **J. Chem. Soc., Chem. Commun.**, p. 957-958, 1983.
- 49 CASSIS, R., TAPIA, R. and VALDERRAMA, J. A. Synthesis of 4(1*H*) - quinolones by thermolysis of arylaminomethylene Meldrum's acid derivatives. **Synth. Commun.**, v. 15, n. 2, p. 125-133, 1985.
- 50 DENIN, F.; BLONDEAU D. and SLIWA H. Synthesis of new heterocyclic phenols: 9-hydroxy-pyrido [1,2*a*] pyrimidine-4-one and 9-hydroxy-pyrimido [1,6-*a*] pyrimidine-4-one. **Tetrahedron Letters**, v. 30, n. 12, p. 1529-1530, 1989.
- 51 HERMECZ, I. et al. Nitrogen-bridgehead compounds; 40¹. Cyclization in phosphoryl chloride-polyphosphoric acid mixture. **Synthesis**, p. 152-158, 1984.
- 52 YE, F.; CHEN, B.; HUANG, X. Synthesis of 7-substituted 5-oxo-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-6-carboxylic acids, 2-substituted 4-oxo-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-3-carboxylic acids, and 2,6-disubstituted 4-quinolones from Meldrum's acid derivatives. **Synthesis**, p. 317-320, 1989.
- 53 CHAVAN, R. B.; CHATTOPADHYAY, D. P. Cationization of cotton for improved dyeability. **Colourage Annual**, p.127-133, 1998
- 54 ZOLLINGER, H., **Color chemistry**, 2nd ed., Weinheim. Ed. VCH, 1991. 109-180 p.
- 55 AHMED, A. I. Reactive dyes development: a review. **Textile Dyer & Printer**, v. 2, p. 19-24, 1995.
- 56 SHORE, J. **Colorants and auxiliaries**, Manchester: Ed. Society of Dyers and Colourists, v. 1, 1990. p. 307-315.
- 57 SCHOFIELD, J. Advanced manufacturing technology for commercialisation of cationic, reactive and acid dyes, **Colourage Annual**, p. 51-60, 1993.
- 58 BEGNINI, I. M. **Síntese de cristais líquidos derivados de feniltetrazol e precursores quirais derivados do D-manitol**, Florianópolis, 1997, p. 9-10. Tese (Doutorado em química) - Departamento de Química - UFSC.
- 59 PAUDLER, W. W. and POKORNY, D. J. Naphthyridine chemistry. XIII. The Meisenheimer reaction of the 1,5- and 1,6-naphthyridine 1-oxides. **J. Org. Chem.**, v. 36, n. 12, p. 1720-1723, 1971.
- 60 POKORNY, D. J. and PAUDLER W. W. Naphtyridine Chemistry XV. The Meisenheimer reaction of 1,6-naphtyridine 1,6-dioxide. **J. Heterocycl. Chem.**, v. 9, p. 1151-1153, 1972.

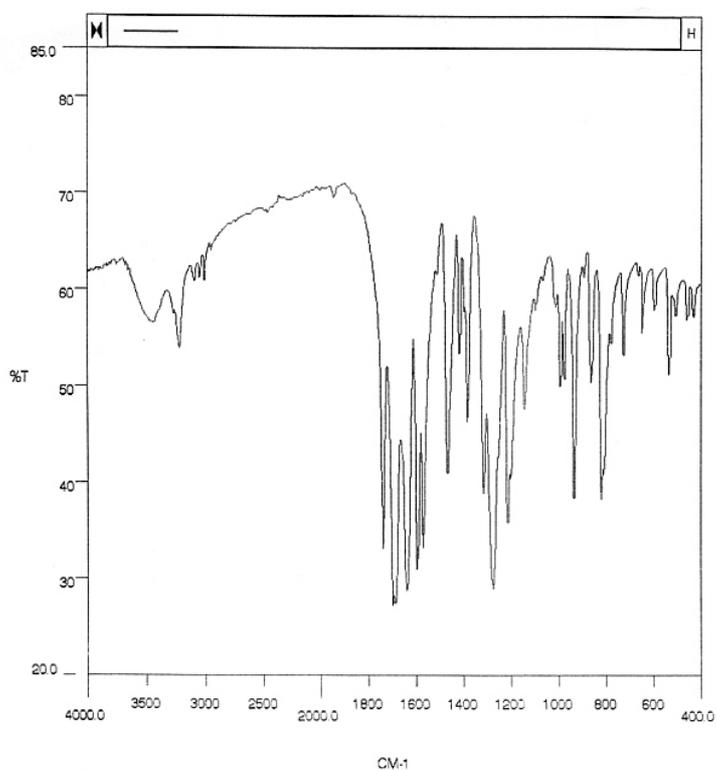
- 61 BROWN, E. V. and PLASZ, A. C. The Meisenheimer reaction in the 1,5-naphthyridine series. **J. Org. Chem.**, p. 241, 1967.
- 62 DAVIDSON, D. and BERNHARD, S. A. The structure of Meldrum's supposed β -lactonic acid. **J. Chem. Soc.**, v. 70, p. 3426-3428, 1948.
- 63 BIHLMAYER, G. A.; DERFLINGER, G. und POLANSKY, O. E. Oxy- und aminomethylenmeldrumsäuren. **Mh. Chem.**, v. 98, p. 564-578, 1967.
- 64 KONIGS, E., und FRETER, K. Über die nitrierung des γ -oxy-pyridins. **Berichte**, v. 57, p. 1187-1192, 1924.
- 65 KRUGER, S. and MANN, F. G. Xanthones and thioxanthones. Part VI. The preparation and properties of 9-thia-3-aza-anthrone. **J. Chem. Soc.**, p. 2755-2763, 1955.
- 66 RYLANDER, P. N. **Best Synthetic Methods** - Hydrogenation Methods: London: Ed. Academic Press, 1985. 193 p.
- 67 BREMER, von O. Über die synthese nitrierter 2,3-dihydro-pyrimidazole. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 521, p. 286-297, 1936.
- 68 ISLER, O. et al. Chemotherapie der experimentellen tuberkulose II). Kernsubstituierte isonicotinsäurehydrazide. **Helv. Chim. Acta**, v. 38, n. 118, p. 1033-1047, 1955.
- 69 HERTOOG, den H. J. et al. The chloropyridines. **Rec. Trav. Chim.**, v. 69, p. 673-699, 1950.
- 70 FELLER, E. W. **Corantes reativos: síntese do núcleo reativo 4,8-dialo-naftiridínico**, Blumenau, FURB, 1997, 49p. Monografia, bacharel em química.
- 71 HAAK, van den H. J. W. and PLAS, van der H. C. Occurrence of even telesubstitution in the amination of halogeno-2,6-naphthyridines. **J. Org. Chem.**, v. 47, p. 1673-1677, 1982.
- 72 ALTLAND, H. W. and MOLANDER, C. A. A facile synthesis of 2-aminothiazolo[5,4-b] – and 2-aminothiazolo [4,5-c]pyridines. **J. Heterocycl. Chem.**, v. 14, p. 129-134, 1977.
- 73 BROWN, E. V. and MITCHELL, S. R. Chlorination of 6-methyl-1,6-naphthyridin-5(6H)-one. **J. Org. Chem.**, v. 40, n. 5, p. 660-661, 1975.

ANEXOS

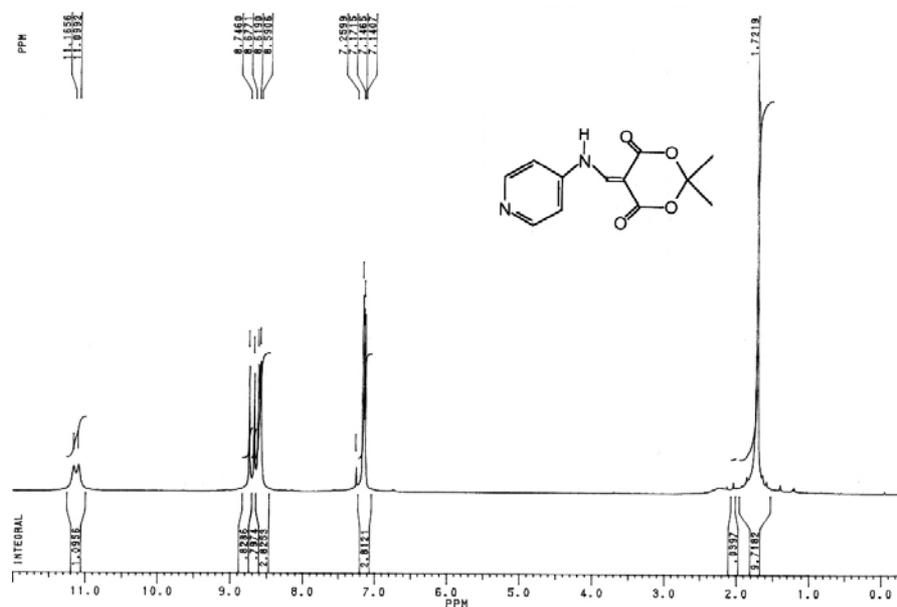


<SPECT>
1. BaseP 2. MsRng 3. Thres 4. Magni 5. Peak 6. Int*2 7. Int/2 8. Init 9. MoreK 10. Exit

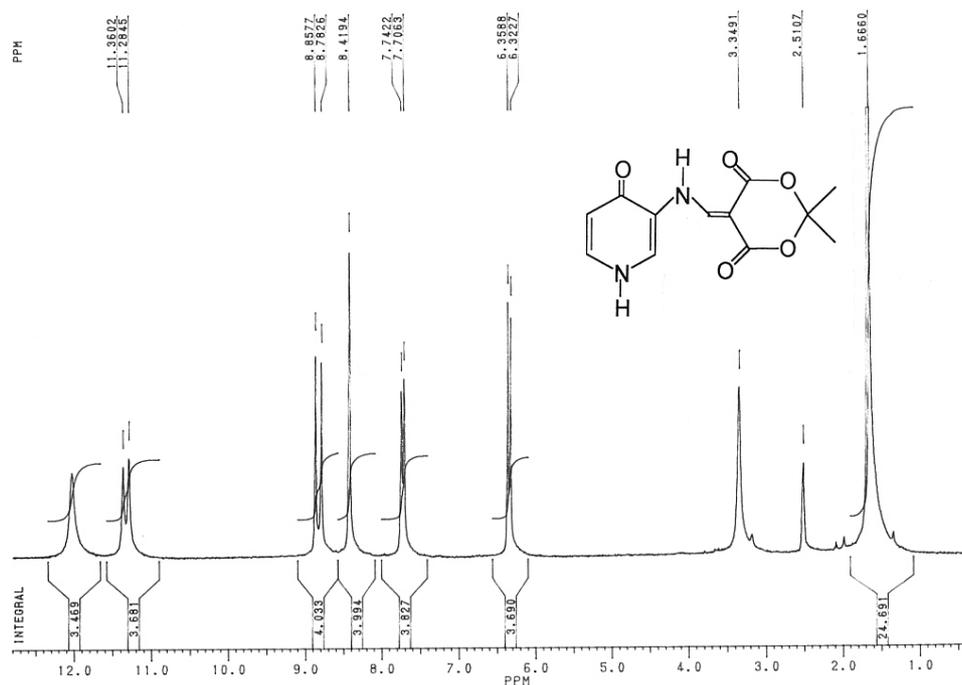
Espectro 1: Massa 2,2-dimetil-5-(4-piridilamino)metileno-1,3-dioxano-4,6-diona (85)



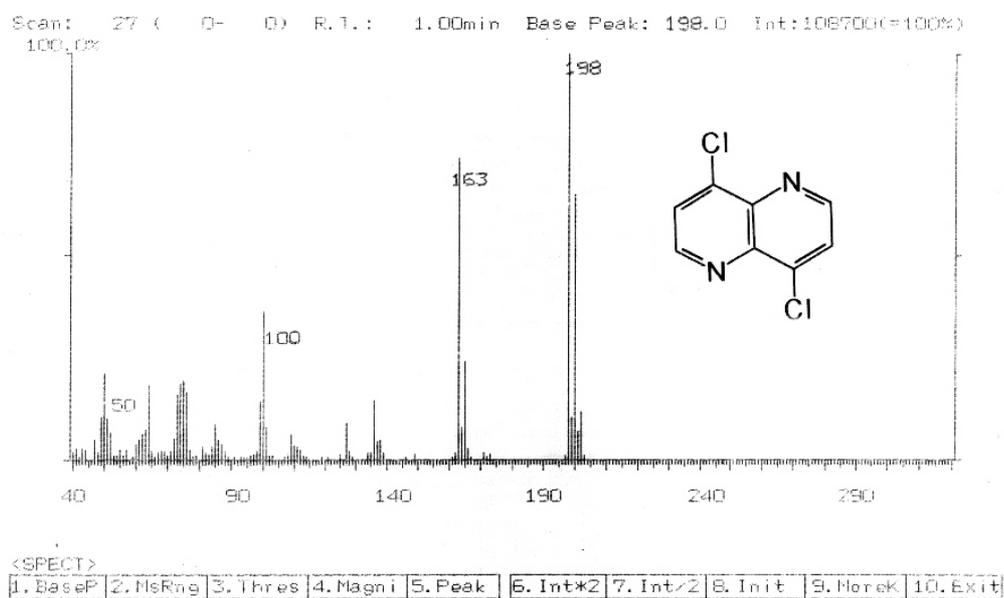
Espectro 2 : Infravermelho 2,2-dimetil-5-(4-piridilamino)metileno-1,3-dioxano-4,6-diona (85)



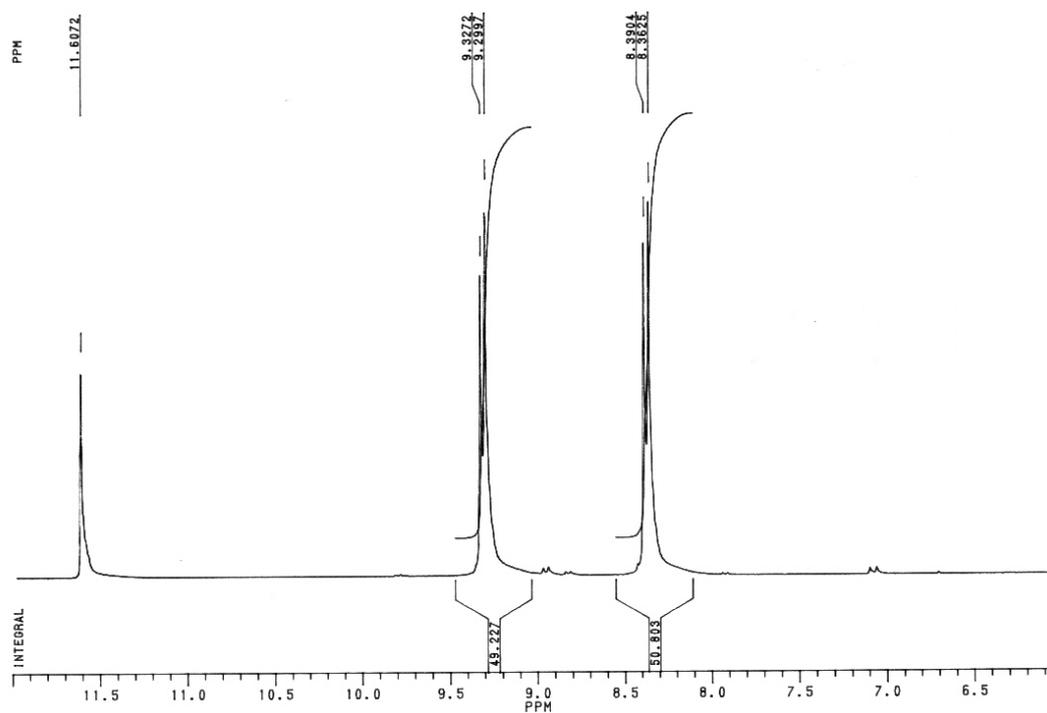
Espectro 3: ^1H RMN (CDCl_3) 2,2-dimetil-5-(4-piridilamino)metileno-1,3-dioxano-4,6-diona (**85**)



Espectro 4: ^1H RMN (DMSO) 2,2-dimetil-5-[(4(1H)oxo-3-piridil)amino]metileno-1,3-dioxano-4,6-diona (**91**)



Espectro 7: Massa 4,8-dicloro-1,5-naftiridina (43)



Espectro 8: ^1H RMN (CF_3COOD) 4,8-dicloro-1,5-naftiridina (43)