



TESE DE DOUTORADO

SÍNTESE DE 2-FENIL-3H-PIRIMIDIN-4-ONAS 6-METILSUBSTITUÍDAS E 4-TRIFLUORMETIL-2-UREÍDO PIRIMIDINAS

LEONARDO FANTINEL

**PPGQ
SANTA MARIA, RS, BRASIL
2009**

**SÍNTESE DE 2-FENIL-3H-PIRIMIDIN-4-ONAS 6-METILSUBSTITUÍDAS E
4-TRIFLUORMETIL-2-UREÍDO PIRIMIDINAS**

Por

LEONARDO FANTINEL

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química
da Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito para a
obtenção do grau de DOUTOR EM QUÍMICA.

PPGQ

Santa Maria, RS-Brasil, 2009.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA, APROVA A TESE

**SÍNTESE DE 2-FENIL-3H-PIRIMIDIN-4-ONAS 6-METILSUBSTITUÍDAS E
4-TRIFLUORMETIL-2-UREÍDO PIRIMIDINAS**

ELABORADA POR
LEONARDO FANTINEL

COMO REQUISITO PARCIAL PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE
DOUTOR EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Nilo Zanatta – Orientador - UFSM

Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores - UFSM

Prof. Dr. Helmoz Roseniaim Appelt - UNIFRA

Prof. Dr^a. Ionara Irion Dalcol - UFSM

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider - UFRGS

Santa Maria, 12 de janeiro de 2009.

*Aos meus familiares que me
incentivaram e em especial
a meu pai Waldir Fantinel
pelo apoio incondicional.*

*A Elisangela e aos meus filhos
Leonardo e Leonidas por serem a
razão dos meus pensamentos
e das minhas ações.*

*Ao Prof. Dr. Nilo Zanatta
pelo exemplo profissional ético,
incentivo e orientação no
decorrer deste trabalho.*

AGRADECIMENTOS

Ao departamento de Química e Setor de Química Orgânica que contribuíram para a realização deste trabalho.

A coordenação do curso de Pós-Graduação em Química desta Universidade.

Ao Prof. Dr. Alex F. C. Flores, Prof. Dr. Paulo H. Schneider e a Prof. Dr^a. Ionara I. Dalcol na colaboração do exame de qualificação.

Ao Prof. Dr. Helmoz R. Appelt pela participação da comissão examinadora desta tese.

A todos amigos e colegas de laboratório e do NÚCLEO DE QUÍMICA DE HETEROCICLOS pela amizade e convivência durante estes anos, em especial a Rosemario, Darlene, Adriana, Elizandra, Débora, Luciana, Simone, Juliana, Liana, Fábio, Adriana Dorneles, Patrícia, Ana e Josiane.

À Prof. Dr^a. Helena S. Coelho pela colaboração na análise em atividade antimicrobiológica de compostos obtidos nesta tese.

À Valéria Velasquez e Ademir S. Sartori pelo auxílio e atenção nos serviços burocráticos.

À Maria Angélica pela amizade e colaboração no laboratório de Ressonância Magnética Nuclear

Às entidades financiadoras CNPq, CAPES e FAPERGS pelos auxílios concedidos.

RESUMO

Síntese de 2-fenil-3*H*-pirimidin-4-onas 6-metilssubstituídas e 4-trifluormetil-2-ureído pirimidinas

Autor: Leonardo Fantinel

Orientador: Nilo Zanatta

Este trabalho foi realizado em três etapas. Na primeira, foram desenvolvidos três métodos de bromação de 2-fenil-3*H*-pirimidin-4-onas 6-alquilssubstituídas para a obtenção de: (i) uma série inédita de 5-bromo-2-fenil-3*H*-pirimidin-4-onas 6-alquilssubstituídas, (ii) uma série inédita de 6-(1-bromoalquil)-2-fenil-3*H*-pirimidin-4-onas e (iii) uma série inédita de 5-bromo-6-(1-bromoalquil)-2-fenil-3*H*-pirimidin-4-onas. Na segunda etapa, as pirimidinas bromadas, obtidas na etapa anterior, foram utilizadas para sintetizar novas 2-fenil-3*H*-pirimidin-4-onas 6-metilssubstituídas através de reações das pirimidinonas bromadas com aminas primárias e secundárias, piridina e azida de sódio. Na terceira etapa, foi sintetizada uma nova série de 4-trifluormetil-2-ureído pirimidinas 5- e 6-substituídas a partir de reações de ciclocondensação entre β -alcoxivinil-fluormetilcetonas substituídas e dicianodiamida.

Os produtos sintetizados neste trabalho foram obtidos em bons rendimentos e foram caracterizados por CG-EM e RMN de ^1H e ^{13}C . A pureza dos produtos foi comprovada por análise elementar. Alguns compostos como 5-bromo-2-fenil-6-propil-3*H*-pirimidin-4-ona, 5-bromo-6-(1-bromopropil)-2-fenil-3*H*-pirimidin-4-ona, 5-bromo-6-(1-bromobutil)-2-fenil-3*H*-pirimidin-4-ona, 6-(1-azidoetil)-5-bromo-2-fenil-3*H*-pirimidin-4-ona, 6-(1-azidopropil)-5-bromo-2-fenil-3*H*-pirimidin-4-ona e 6-(1-azidobutil)-5-bromo-2-fenil-3*H*-pirimidin-4-ona, apresentaram atividade antimicrobiana significativa contra alguns microorganismos como *Candida albicans*, *Saccharomyces*

cerevisiae, *Staphylococcus aureus*, *Salmonela*, *Klebsiela pneumonie* e outras.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Tese de Doutorado em Química
Santa Maria, janeiro de 2009.

ABSTRACT

Synthesis of 6-methylsubstituted 2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-ones and 4-trifluoromethyl-2-ureido pyrimidines

Author: Leonardo Fantinel

Adviser: Nilo Zanatta

This study was carried out in three parts: At first, three methods for the bromination of 6-alkylsubstituted 2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-ones was developed for the synthesis of: (i) a new series of 6-alkylsubstituted 5-bromo-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-ones, (ii) a new series of 6-(1-bromoalkyl)-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-ones, and (iii) a new series of 5-bromo-6-(1-bromoalkyl)-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-ones. On the second part, the brominated pyrimidines obtained, were used to synthesize new 6-methylsubstituted 2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-ones from the reaction of the brominated pyrimidinones with primary and secondary amines, pyridine and sodium azide. On the third part, a new series of 5- and 6-substituted 4-trifluoromethyl-2-ureido pyrimidines was prepared, in good yields, from the cyclocondensation reaction of β -alkoxyvinyl-trifluoromethylketones substituted and dicyanodiamide.

The products synthesized in this study were obtained in good yields and were characterized by GC-MS and ^1H e ^{13}C RMN spectroscopy. The purity of the products was assured by elemental analysis. Some compounds such as 5-bromo-2-phenyl-6-propyl-3*H*-pyrimidin-4-one, 5-bromo-6-(1-bromopropyl)-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-one, 5-bromo-6-(1-bromobutyl)-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-one, 6-(1-azidoethyl)-5-bromo-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-one, 6-(1-azidopropyl)-5-bromo-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-one, and 6-(1-azidobutyl)-5-bromo-2-phenyl-3*H*-pyrimidin-4-one, exhibited significant antimicrobial activity against some microorganisms, such as *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, *Klebsiella pneumoniae* among others.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
GRADUATE PROGRAM IN CHEMISTRY
THESIS IN CHEMISTRY
Santa Maria, RS, Brazil, January 2009.

ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO.....	1
2.	OBJETIVOS.....	4
3.	REVISÃO DA LITERATURA.....	6
	3.1 – REAÇÕES DE HALOGENAÇÃO DE PRECURSORES PIRIMIDÍNICOS ACÍCLICOS E DE PIRIMIDINAS.....	7
	3.2 – REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO NA SÍNTESE DE PIRIMIDINAS HALOGENADAS.....	12
	3.3 – REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO NO CARBONO METILÊNICO DE PIRIMIDINAS.....	18
4.	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	22
	4.1 – APRESENTAÇÃO DOS COMPOSTOS.....	22
	4.1.1 – NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS.....	23
	4.2 – SÍNTESE DOS COMPOSTOS.....	25
	4.2.1 – REAÇÕES DE ACILAÇÃO DE ENOLÉTERES E ACETAIS PARA A SÍNTESE DOS COMPOSTOS 1a-g E 17a- b, h	25
	4.2.2 - SÍNTESE DOS COMPOSTOS 5-BROMO-1,1,1- TRICLORO-4-METÓXI-3-ALQUEN-2-ONAS 2a- d	26
	4.2.3 – REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO PARA SÍNTESE DE 6-BROMOALQUIL-2-FENIL-3 <i>H</i> -PIRIMIDIN-4-ONAS 3a-d E A SÍNTESE DE 2-FENIL-3 <i>H</i> -PIRIMIDIN-4-ONAS 6- SUBSTITUÍDAS 4a-g	27
	4.2.4 - SÍNTESE DE 5-BROMO-2-FENIL-3 <i>H</i> -PIRIMIDIN-4- ONAS 6-SUBSTITUÍDAS 5a-g	31

4.2.5	SÍNTESE DE 5-BROMO-6-BROMOALQUIL-2-FENIL-3H-PIRIMIDIN-4-ONAS 6b-d	33
4.2.6	- REAÇÕES DE 6-BROMOMETIL-5-BROMO-2-FENIL-3H-PIRIMIDIN-4-ONAS 6b-d COM AZIDA, PIRIDINA E AMINAS.....	36
4.2.7	- SÍNTESE DE 4-TRIFLUORMETIL-2-UREIDO-PIRIMIDINAS 5,6-SUBSTITUÍDAS 18a-b,h	41
4.3	- ATIVIDADE ANTIMICROBIANA.....	45
4.3.1	DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA PELO MÉTODO DE BIOAUTOGRAFIA.....	45
5	IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS.....	48
5.1	- IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS 2c-d ATRAVÉS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹ H E ¹³ C.....	49
5.2	- IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS 3b-d ATRAVÉS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹ H E ¹³ C.....	50
5.3	- IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS 4a-g e 5a-g ATRAVÉS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹ H E ¹³ C.....	51
5.4	- IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS 6-16b-d ATRAVÉS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹ H E ¹³ C.....	52
5.5	- IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS 18a-b,h ATRAVÉS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹ H E ¹³ C.....	54
5.6	- IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS POR ESPECTROMETRIA DE MASSAS.....	55
6	CONCLUSÃO.....	58

7	PARTE EXPERIMENTAL.....	59
	7.1 – MÉTODOS.....	59
	7.1.1 – ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	59
	7.1.2 – ESPECTROMETRIA DE MASSAS.....	59
	7.1.3 – PONTO DE FUSÃO.....	60
	7.1.4 – ANÁLISE ELEMENTAR.....	60
	7.2 – MATERIAL UTILIZADO.....	60
	7.2.1 – SOLVENTES E REAGENTES.....	60
	7.3 – SEGURANÇA E GERENCIAMENTO DOS RESÍDUOS.....	61
	7.4 – COMPOSTOS SINTETIZADOS.....	61
	7.4.1 - Procedimento geral para a síntese de β -alcoxivinil trihalometil cetonas 1a-g, 17a-b,h	61
	7.4.2 - Procedimento geral para a síntese de 5-bromo-1,1,1- triclora-4-metoxi-3-alqueno-2-onas 2b-d	62
	7.4.3 - Síntese de 6-bromoalquil-2-fenil-3H-pirimidin-4-onas 3a-d	64
	7.4.4 - Síntese de 2-fenil-3H-pirimidin-4-onas 5- e 6- substituídas 4a-g	66
	7.4.5 - Síntese de 5-bromo-2-fenil-3H-pirimidin-4-onas 6- substituídas 5a-g	67
	7.4.6 - Síntese de 5-bromo-6-bromoalquil-2-fenil-3H-pirimidin- 4-onas 6b-d	71
	7.4.7 - Síntese dos compostos 6-(1-Azido-alquil)-5-bromo-2- fenil-3H-pirimidin-4-onas 7b-d	73
	7.4.8 - Síntese dos sais de brometo de 1-[1-(5-bromo-6-oxi-2- fenil-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-alquil]-piridínio 8b- d	75

7.4.9 - Síntese dos compostos 5-bromo-6-(1-alkilamina-alkil)-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-onas 9-16b-d	78
7.4.10 - Síntese dos compostos 4-trifluormetil-2-ureido-pirimidinas 5,6-substituídas 18a-b,h	93
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	95
ANEXO I – ESPECTROS DE RMN.....	103
ANEXO II - ESPECTROS DE MASSA.....	156
ANEXO III - ATIVIDADE ANTIMICROBIANA.....	192

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura do Bromacil.....	2
Figura 2	Inibidor da Timidina Fosforilase.....	3
Figura 3	Complexo <i>orto</i> -metálico e composto dibromado.....	11
Figura 4	Numeração das estruturas dos compostos 2c-d para a atribuição dos sinais dos espectros de RMN.....	49
Figura 5	Numeração das estruturas dos compostos 3b-d para a atribuição dos sinais dos espectros de RMN.....	50
Figura 6	Numeração das estruturas dos compostos 4a-g e 5a-g para a atribuição dos sinais dos espectros de RMN.....	51
Figura 7	Numeração das estruturas dos compostos 6-16b-d para a atribuição dos sinais dos espectros de RMN.....	52
Figura 8	Numeração das estruturas dos compostos 18a-b,h para a atribuição dos sinais dos espectros de RMN.....	54
Figura 9	Alguns fragmentos para o composto 2c	56
Figura 10	Alguns fragmentos para os compostos 3b-d , 4c,e , 5a-g , 6b-d , 8-11b-d e 15b-d	57
Figura 11	Alguns fragmentos para os compostos 18a-b,h	57
Figura 12	Espectros de RMN ¹ H e ¹³ C do composto 2c	104
Figura 13	Espectros de RMN ¹ H e ¹³ C do composto 2d	105
Figura 14	Espectros de RMN ¹ H e ¹³ C do composto 3b	106
Figura 15	Espectros de RMN ¹ H e ¹³ C do composto 3c	107
Figura 16	Espectros de RMN ¹ H e ¹³ C do composto 3d	108
Figura 17	Espectros de RMN ¹ H e ¹³ C do composto 4c	109
Figura 18	Espectros de RMN ¹ H e ¹³ C do composto 4e	110
Figura 19	Espectros de RMN ¹ H e ¹³ C do composto 5a	111
Figura 20	Espectros de RMN ¹ H e ¹³ C do composto 5b	112
Figura 21	Espectros de RMN ¹ H e ¹³ C do composto 5c	113
Figura 22	Espectros de RMN ¹ H e ¹³ C do composto 5d	114

Figura 23	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 5e	115
Figura 24	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 5f	116
Figura 25	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 5g	117
Figura 26	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 6b	118
Figura 27	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 6c	119
Figura 28	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 6d	120
Figura 29	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 7b	121
Figura 30	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 7c	122
Figura 31	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 7d	123
Figura 32	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 8b	124
Figura 33	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 8c	125
Figura 34	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 8d	126
Figura 35	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 9b	127
Figura 36	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 9c	128
Figura 37	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 9d	129
Figura 38	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 10b	130
Figura 39	Espectro de RMN ^1H do composto 10c	131
Figura 40	Espectro de RMN ^{13}C do composto 10c	132
Figura 41	Espectro de RMN ^1H do composto 10d	133
Figura 42	Espectro de RMN ^{13}C do composto 10d	134
Figura 43	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 11b	135
Figura 44	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 11c	136
Figura 45	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 11d	137
Figura 46	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 12b	138
Figura 47	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 12c	139
Figura 48	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 12d	140
Figura 49	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 13b	141
Figura 50	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 13c	142
Figura 51	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 13d	143
Figura 52	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 14b	144

Figura 53	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 14c	145
Figura 54	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 14d	146
Figura 55	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 15b	147
Figura 56	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 15c	148
Figura 57	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 15d	149
Figura 58	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 16b	150
Figura 59	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 16c	151
Figura 60	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 16d	152
Figura 61	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 18a	153
Figura 62	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 18b	154
Figura 63	Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 18h	155
Figura 64	Espectro de massa para o composto 2c	156
Figura 65	Espectro de massa para o composto 2d	157
Figura 66	Espectro de massa para o composto 3b	158
Figura 67	Espectro de massa para o composto 3c	159
Figura 68	Espectro de massa para o composto 3d	160
Figura 69	Espectro de massa para o composto 4c	161
Figura 70	Espectro de massa para o composto 4e	162
Figura 71	Espectro de massa para o composto 5a	163
Figura 72	Espectro de massa para o composto 5b	164
Figura 73	Espectro de massa para o composto 5c	165
Figura 74	Espectro de massa para o composto 5d	166
Figura 75	Espectro de massa para o composto 5e	167
Figura 76	Espectro de massa para o composto 5f	168
Figura 77	Espectro de massa para o composto 5g	169
Figura 78	Espectro de massa para o composto 6b	170
Figura 79	Espectro de massa do composto 6c	171
Figura 80	Espectro de massa do composto 6d	172
Figura 81	Espectro de massa para o composto 8b	173
Figura 82	Espectro de massa para o composto 8c	174

Figura 83	Espectro de massa para o composto 8d	175
Figura 84	Espectro de massa para o composto 9b	176
Figura 85	Espectro de massa para o composto 9c	177
Figura 86	Espectro de massa para o composto 9d	178
Figura 87	Espectro de massa para o composto 10b	179
Figura 88	Espectro de massa para o composto 10c	180
Figura 89	Espectro de massa para o composto 10d	181
Figura 90	Espectro de massa para o composto 11b	182
Figura 91	Espectro de massa para o composto 11c	183
Figura 92	Espectro de massa para o composto 11d	184
Figura 93	Espectro de massa para o composto 15b	185
Figura 94	Espectro de massa para o composto 15c	186
Figura 95	Espectro de massa para o composto 15d	187
Figura 96	Espectro de massa para o composto 18a	188
Figura 97	Espectro de massa para o composto 18b	189
Figura 98	Espectro de massa para o composto 18h	190

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Nomenclatura dos compostos sintetizados.....	23
Tabela 2	Condições reacionais testadas na obtenção dos compostos 6b-d	35
Tabela 3	Condições reacionais para obtenção dos compostos 9-16b-d ..	39
Tabela 4	Condições reacionais para a síntese de 4-trifluormetil-2-ureido-pirimidinas 5,6-substituídas 18a-b,h	42
Tabela 5	Atividade antimicrobiana <i>in vitro</i> de alguns compostos sintetizados.....	193

1 – INTRODUÇÃO

Importantes heterociclos têm sido alvo de diversos estudos diretamente relacionados com a síntese de compostos utilizados como herbicidas¹ na indústria agro-química e também como fármacos.² Tais heterociclos, como os compostos derivados de uracilas,³ podem ser halogenados na posição 5 formando substâncias que vêm despertando atenção nos últimos anos.

A introdução de halogênios e grupos halogenados em moléculas orgânicas é muitas vezes significativa promovendo mudanças úteis em suas propriedades químicas, físicas e biológicas. Por exemplo, 5-fluoruracil é um excelente agente antitumoral.⁴ Além disso, pirimidinas 5-halossustituídas apresentam atividades analgésicas, antiinflamatória,⁵ fungicida⁶ e herbicida⁷ e também foram utilizadas como intermediários para uma variedade de transformações sintéticas de compostos de interesse biológico.⁸ Alguns derivados de 5-halouracil foram submetidos a reações de acoplamento, catalisado por paládio, com vinil cetonas⁹ e com alcinos¹⁰ para obter 5-alcanil- e 5-alcinil-uracil, respectivamente. Adicionalmente, halopirimidinas podem ser utilizadas em reações de acoplamento de Suzuki¹¹ e também para produzir intermediários organometálicos por metalação.¹² Portanto, novos métodos para a síntese de derivados de 5-halopirimidinas são de grande interesse na química sintética.

Reações de halogenação na posição 5 de 4-pirimidinonas, utilizando bromo, vem ganhando notoriedade devido a versatilidade para a obtenção de substâncias com relevância comercial e industrial. Em geral, anéis aromáticos e heteroaromáticos bromados apresentam atividade biológica,¹³ e halo-pirimidinas são particularmente importantes devido a suas propriedades quimioterapêuticas, bioquímicas e biofísicas.^{14a-b} Um exemplo importante é o bromacil (Figura 1), que é um herbicida muito conhecido, não seletivo, inibidor da fotossíntese e muito empregado no controle de ervas daninhas em pomares de frutas cítricas.^{14c} O bromacil pertence a um grupo de

compostos derivados de uracilas substituídas. Embora muitos métodos para bromação de anel pirimidínico possam ser encontrados a correspondente halogenação no carbono- α de um substituinte alquila, do anel pirimidínico, foi menos explorada, devido a polibromação ser a maior dificuldade para obtenção dos compostos alvo.¹⁵

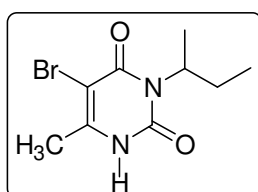


Figura 1: Estrutura do Bromacil

De modo geral, as 4-pirimidinonas são uma classe de compostos químicos extensamente conhecidas e de valiosa diversidade funcional para diferentes áreas de pesquisas científicas. Na área farmacêutica e por conseqüência na área da química medicinal esta classe de compostos vem sendo pesquisada e descrita em diversos trabalhos, evidenciando algumas de suas atividades biológicas como: inibir a transcriptase reversa no HIV-1¹⁶⁻¹⁹ e atividade contra o vírus da rubéola.²⁰

Um estudo muito relevante está relacionado à inibição da pirimidina nucleosídica fosforilase representada pela enzima timidina fosforilase (TP).^{21,22} A forma TP é uma enzima muito importante em humanos, e tem sido identificada junto a células endoteliais cancerígenas, sendo responsável por metabolizar facilmente compostos químicos ativos como a 2-desoxi-5-(trifluormetil)uridina, com atividade quimioterapêutica, transformando-os em compostos inativos (5-trifluormetil-uracil). Conseqüentemente, um inibidor (Figura 2) da TP humana inibe o processo de angiogênese e metastase, que está intimamente associado ao processo de formação de tumores sólidos malignos e, portanto, induz efeitos suplementares no tratamento de câncer.

Na área de química medicinal, pode-se salientar que grande parte dos trabalhos encontrados na literatura sobre a síntese de pirimidinas, contém o átomo de flúor em suas estruturas moleculares, sendo que este átomo, muitas vezes, é derivado do grupo trifluormetil.²³ Os derivados de pirimidinas substituídas pelo grupo trifluormetil são muito importantes, devido a algumas características particulares do elemento flúor, como o seu alto caráter lipofílico,^{24,25} alta eletronegatividade²⁶ e alta estabilidade do grupo trifluormetil, os quais proporcionam aos compostos fluorados um grande escopo de atividade biológica.^{27,28}

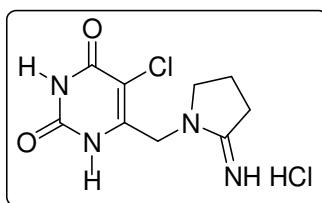


Figura 2: Inibidor da Timidina Fosforilase

A síntese destes compostos fluorados a partir da utilização de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas substituídas vem crescendo amplamente, formando uma variedade de compostos heterocíclicos de cinco,²⁹⁻⁵³ seis⁵⁴⁻⁶⁷ e sete⁶⁸⁻⁷⁰ membros, além de outros compostos alifáticos.^{71,72} Diversos heterociclos sintetizados contendo o grupo trifluormetil tem apresentado importantes atividades biológicas, como fungicidas,⁷³ antitumorais,⁷⁴ antivirais,⁷⁵ antibiótico⁷⁶ e outros.

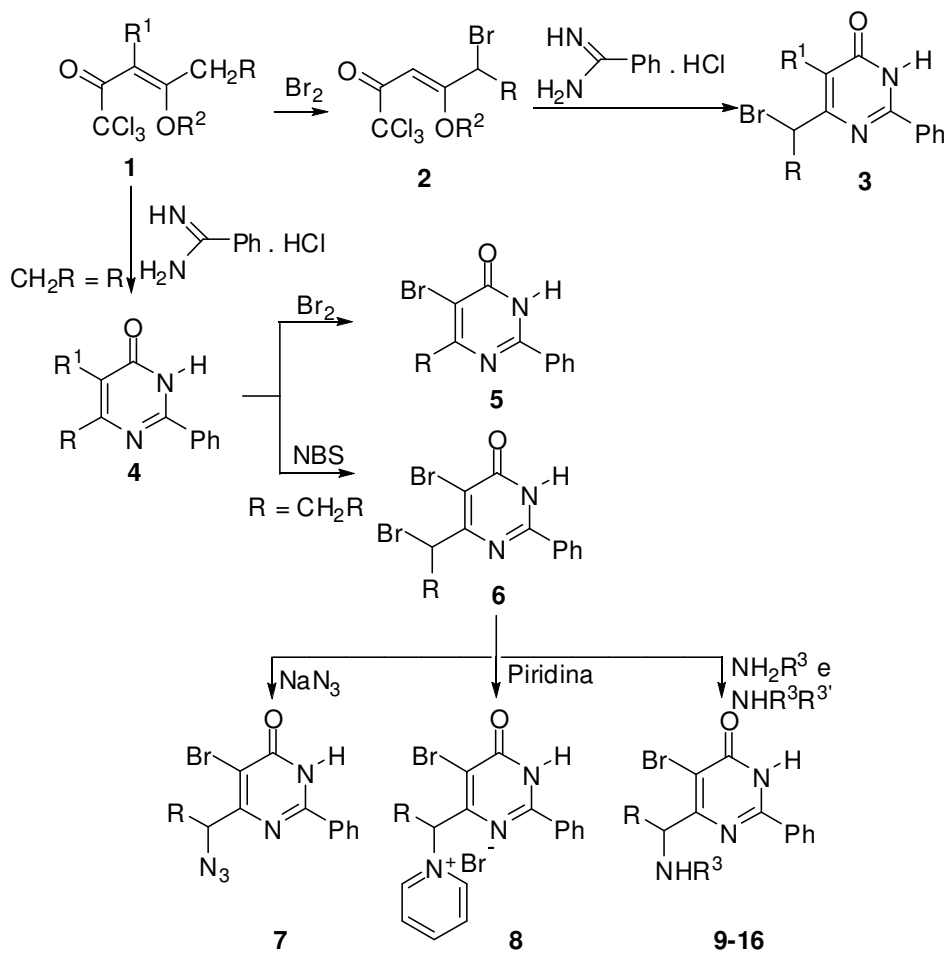
2 – OBJETIVOS

Com base, principalmente, nos estudos realizados pelo grupo de pesquisa NUQUIMHE (Núcleo de Química de Heterociclos) da Universidade Federal de Santa Maria, na produção de novos compostos químicos de grande potencial sintético e biológico, através de excelentes precursores como β -alcoxivinil trihalometil cetonas substituídas e tendo em vista a versatilidade sintética de pirimidinas halogenadas na obtenção de novos derivados pirimidínicos, este trabalho tem como objetivo:

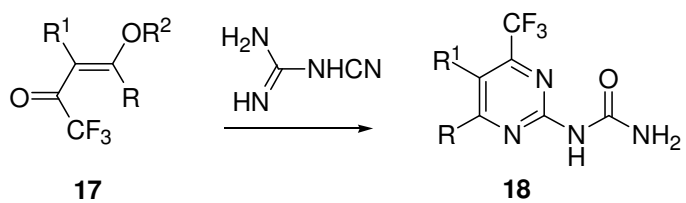
- 1) Desenvolver três métodos de bromação quimiosseletiva para a obtenção de 5-bromo-2-fenil-3*H*-pirimidin-4-onas 6-alkilsubstituídas, 6-(1-bromoalkil)-2-fenil-3*H*-pirimidin-4-onas e 5-bromo-6-(1-bromoalkil)-2-fenil-3*H*-pirimidin-4-onas
- 2) Sintetizar uma série de 2-fenil-3*H*-pirimidin-4-onas 6-alkilsubstituídas através de reações das 2-fenil-3*H*-pirimidin-4-onas bromadas com aminas primárias e secundárias, piridina e azida de sódio.
- 3) Sintetizar uma série de novas 4-trifluormetil-2-ureído pirimidinas 5- e 6-substituídas a partir de reações de ciclocondensação entre β -alcoxivinil-trifluormetilcetonas e dicianodiamida.

O Esquema 1 mostra a rota sintética para a obtenção de pirimidinas 5-bromo e 6-bromometil, através de bromação, assim como a obtenção de novos derivados pirimidínicos a partir de reações destas pirimidinas com nucleófilos nitrogenados, tais como, azida, piridina, aminas primárias e secundárias. O Esquema 2 mostra a rota de síntese para a obtenção dos compostos 2-ureído-4-trifluormetil-pirimidinas substituídas

Esquema 1



Esquema 2



3 – REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura abordará reações de bromação dos precursores sintéticos β -alcoxivinil triclorometil cetonas, reações de condensação de binucleófilos N-C-N (uréias e derivados) com derivados de 1,3-dieletrófilos, reações de halogenação de 4-pirimidinonas. Também há nesta revisão algumas reações de substituição nucleofílica de 6-bromometil pirimidinas.

Recentemente, um método conveniente para mono- e di-bromação, do carbono ligado à posição 6 de pirimidinas, utilizando substratos contendo halogênio foi relatado.^{15a}

As bromações apresentadas nesta tese foram realizadas com Br_2 /anidrido acético,⁷⁷ $\text{Br}_2/\text{H}_2\text{O}$,⁷⁸ Br_2 /dimetilformamida,⁷⁹ *N*-bromosuccinimida,⁸⁰ e pelo brometo de lítio na presença de nitrato de amônio cérico (CAN).⁸¹ Em outros trabalhos apresentados, a bromação de outras posições do anel da pirimidinona tem ocorrido através de brometo de fósforo,⁸² com substituição direta do oxigênio carbonílico pelo átomo de bromo.

Também, em trabalhos referentes a bromação, pode-se apresentar a síntese de compostos heteroaromáticos,⁸³ onde alta quimiosseletividade da bromação é destaque a partir do uso de *N*-bromosuccinimida em brometo de tetrabutylamônio. Outro importante estudo das reações de bromação está relacionado com a cinética química,⁸⁴ envolvida na fotoquímica de uracilas substituídas, na formação de 5-bromouracilas.

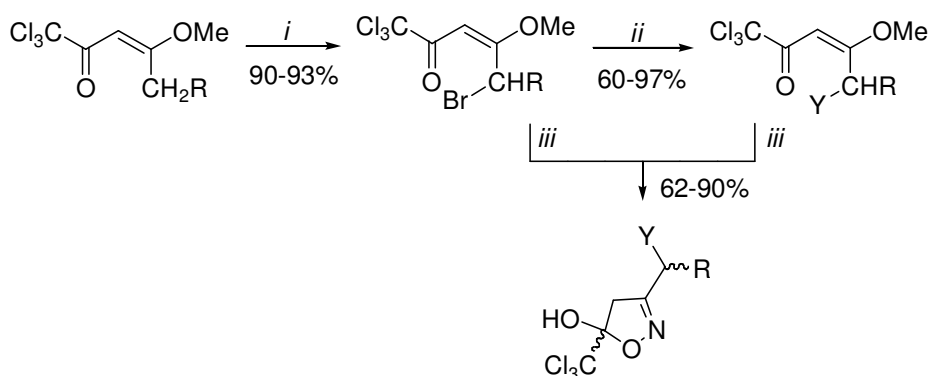
Esta revisão também abordará a síntese de 2-uréido-4-trifluormetil-pirimidinas.

3.1 – REAÇÕES DE HALOGENAÇÃO DE PRECURSORES PIRIMIDÍNICOS ACÍCLICOS E DE PIRIMIDINAS

Para os trabalhos apresentados envolvendo reações de halogenação, não há menção de referência que apresente metodologia específica de dibromação simultânea das posições 5 e também do grupo alquila substituinte ligado à posição 6 de pirimidinas ou pirimidinas em geral.

Martins e col.⁸⁵ em 2001, desenvolveram uma estratégia sintética para a obtenção de uma série de 3-heteroalquil-4,5-dihidroisoxazóis, utilizando precursores como 5-bromoalquil-1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-penten[hexen]-2-onas, as quais foram obtidas a partir de reação de bromação, com bromo, na presença de piridina como apresentado no Esquema 3.

Esquema 3

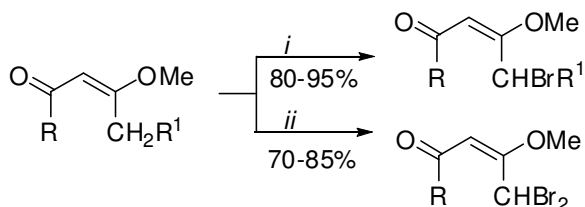


i: Br_2 , CH_2Cl_2 , 25°C , 1 h; piridina, 0°C , 1 h. *ii:* nucleófilo ($\text{Y} = \text{N}_3$, SCN , I), acetona, 25°C , 2-96 h; ($\text{Y} = \text{OPh}$), K_2CO_3 (1 equiv.), acetona, refluxo, 10-16 h; ($\text{Y} = \text{SCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, SPh), Et_3N (1 equiv.), benzeno, 25°C , 2 h. *iii:* $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1 equiv.), piridina (1,2 equiv.), MeOH , refluxo, 16 h. $\text{R} = \text{H}$, Me

No ano seguinte, Martins e col.⁸⁶ realizaram reações de mono e dibromação alílica regioespecífica (Esquema 4) de 4-metóxi-1,1,1-trihalo-3-alquen-2-onas e 5-metóxi-1,1,1,2,2-pentaflúor-4-hexen-2-ona com o objetivo de utilizar estes compostos em um método eficaz para a síntese de diversos heterociclos a partir de reações de condensação, que serão abordadas no item 3.2. Neste trabalho, as condições reacionais para a obtenção de

compostos monobromados em alta pureza e bom rendimento foram determinantes.

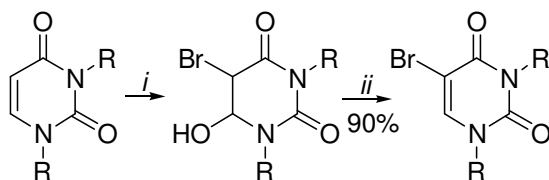
Esquema 4



i: 1) 1 eq. Br₂, CHCl₃, 25 °C, 1,5 h, 2) Piridina, -10° C, 30 min.;
ii: 1) 2 eq. Br₂, CH₂Cl₂, 25 °C, 3 h, 2) Piridina, -10° C, 1 h;
 R = CF₃; CCl₃; CF₂Cl; C₂F₅; R¹ = H; Me; CH₂(CH₂)₃CO₂Me;
 CH₂C(OMe)=CHC(O)R

Wang,⁸⁷ em 1959, realizou a reação de halogenação com bromo, de uracila ou 1,3-dimetiluracila em solução aquosa, resultando na formação dos 5-bromo-6-hidróxi-tetraidro derivados, conforme o Esquema 5. Após desidratação em meio ácido sob refluxo obteve-se os respectivos 5-bromouracil derivados.

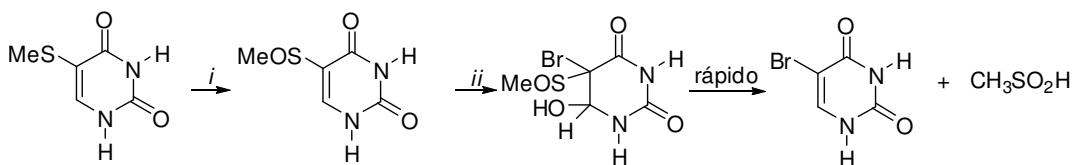
Esquema 5



i: Br₂, H₂O; *ii*: H⁺, refluxo
 R = H, Me

Kentaro Anzai,⁸⁸ relatou a síntese de 5-bromouracil a partir da reação de 5-(metiltio) uracila com excesso de bromo na presença de água como solvente, segundo o Esquema 6.

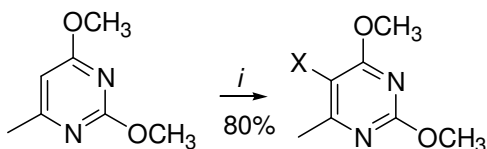
Esquema 6



i: ácido trifluoracético, ácido *m*-cloroperbenzoico, t. a., 16 h; *ii*: 2 equivalentes de Br₂, H₂O

Wada e col.,⁸⁹ em 1986, sintetizaram as 5-iodo e 5-bromo-2,4-dimetoxi-6-metil-pirimidina, a partir da 2,4-dimetóxi-6-metil-pirimidina, com *N*-bromo ou *N*-iodo succinimida e aquecimento, conforme o Esquema 7.

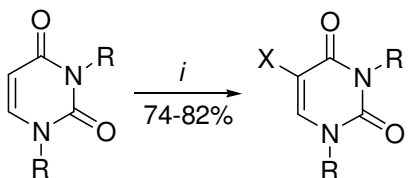
Esquema 7



i: NBS ou NIS, AcOH, 80 °C, 7-16 h
X = I, Br

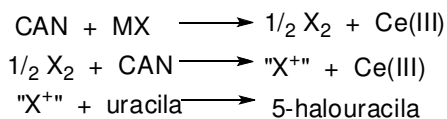
Asakura e Robins,^{81c} em 1990, demonstraram a possibilidade de halogenação de uracila *N*-substituída em 5-halouracila *N*-substituída (Esquema 8), utilizando, para isto, nitrato de amônio cérico (CAN) na reação de bromação onde provavelmente ocorreu devido ao ataque do C-5 do anel uracila a uma espécie de halogênio (formado pela oxidação *in situ*) deficiente de um elétron, conforme o Esquema 9.

Esquema 8



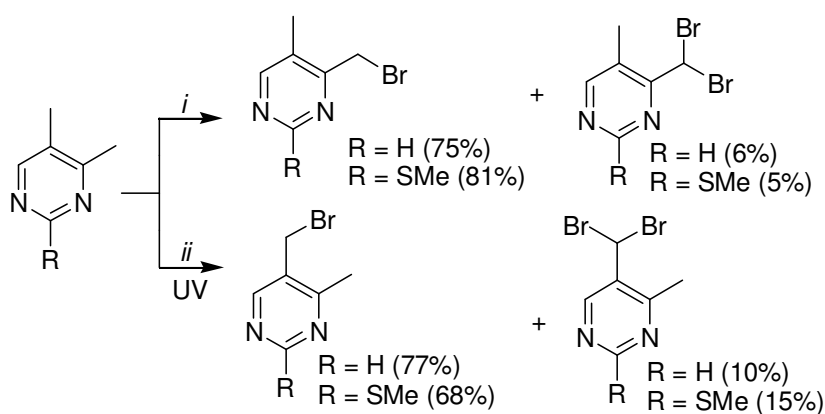
i: MX/CAN, solvente (MeCN ou MeOH), 30 min a 5 h
MeCN, R = Me, X = I, Br, Cl; MeOH, R = H, X = I, Br, Cl

Esquema 9



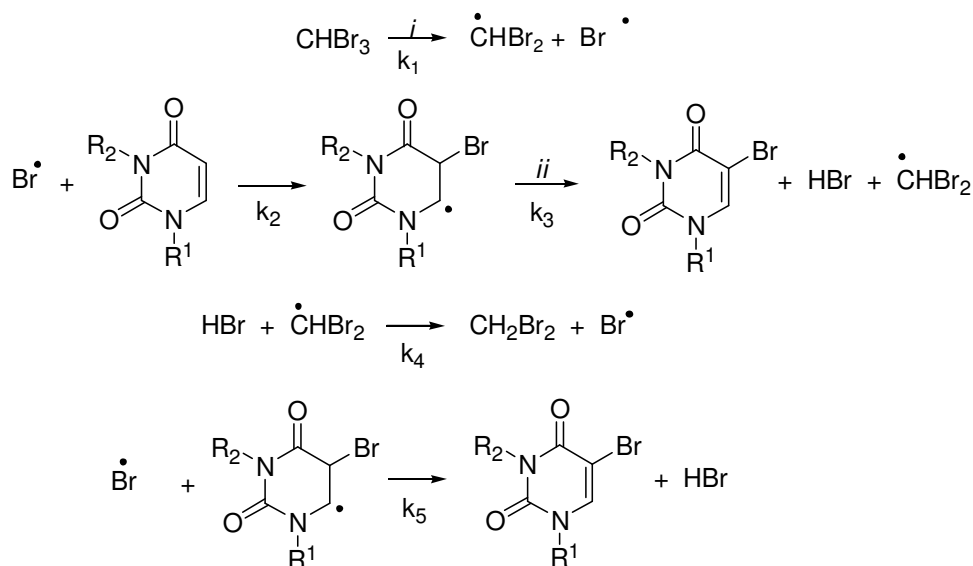
Strekowski e col.,^{15b} em 1991, utilizaram NBS em tetracloreto de carbono promovendo a bromação benzílica de 5-metilpirimidinas ou utilizando Br₂ em ácido acético para a bromação benzílica de 4-metilpirimidinas, demonstrando que o grupos metila ligados nas pirimidinas puderam ser bromados com alta regioseletividade, dependendo da metodologia empregada, conforme o Esquema 10.

Esquema 10



Jørgensen e Moltke-Leth,⁸⁴ em 1993, apresentaram o estudo de reações de halogenação de uracila e uracilas substituídas em CHBr₃/CH₂Cl₂ através de reação fotoquímica, sob luz ultravioleta (UV), de acordo com o Esquema 11.

Esquema 11



i: hv; ii: CHBr₃

A versatilidade do uso de 4-pirimidinonas pode ser destacada também quando Krylova e Terskikh⁹⁰ obtiveram o complexo *orto*-metálico de 2,6-difenilpirimidin-4-ona. No qual o metal paládio está ligado ao grupo NH e ao átomo de carbono *orto* da fenila na posição 1 da pirimidina, conforme a Figura 3. Através desse complexo, o qual é pouco solúvel em solvente orgânico, foi então possível obter o composto 2,6-difenilpirimidin-4-ona dibromado, a partir de Br₂ líquido, utilizado como reagente e solvente.

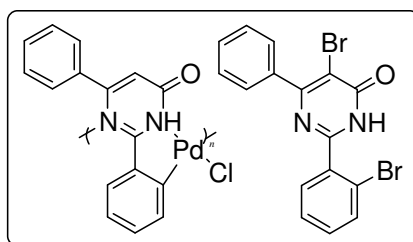
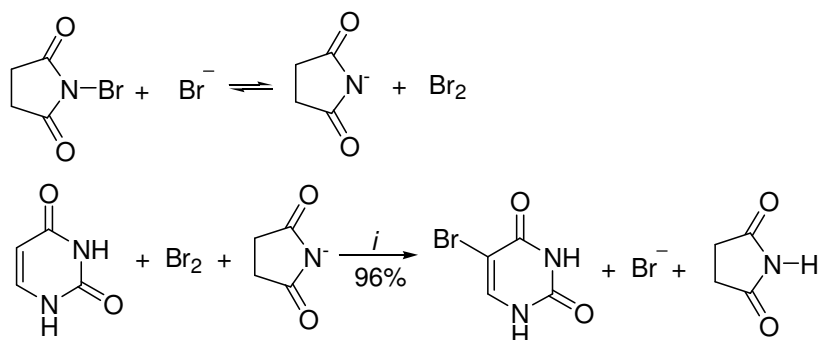


Figura 3: Complexo *orto*-metálico e composto dibromado

Em 2005, Ganguly e col.⁸³ trabalharam com a bromação altamente regioseletiva, de compostos aromáticos e heteroaromáticos ativados, a partir da utilização de *N*-bromosuccinimida e brometo de tetrabutilamônio (TBAB)

em K-10, como suporte sólido, sob energia de microondas (MW), conforme o Esquema 12.

Esquema 12



i: NBS, TBAB, K-10, MW - 300 W, 4 min.

3.2 – REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO NA SÍNTESE DE PIRIMIDINAS HALOGENADAS

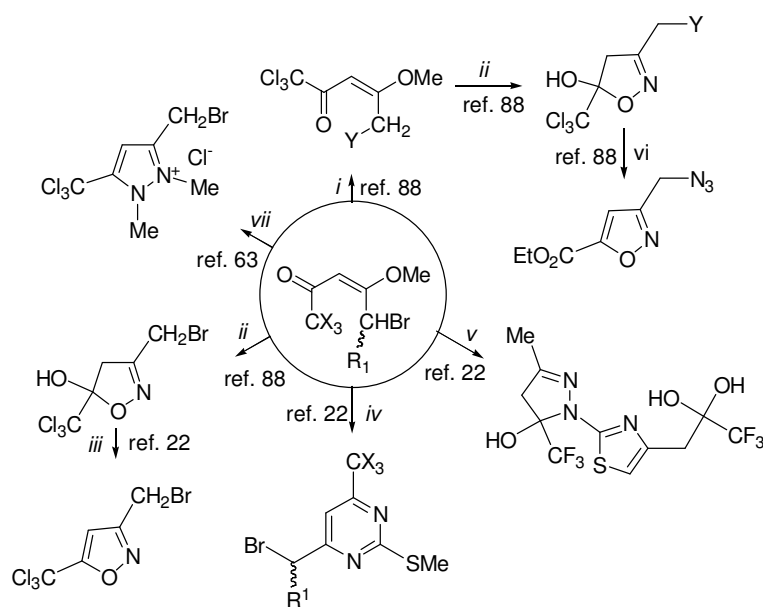
Nas reações de condensação, para a obtenção de compostos pirimidínicos halogenados, foram empregadas reações envolvendo ciclização de blocos de átomos [3 + 3]. As reações ocorrem entre 1,3-dinucleófilos (átomos N-C-N), provenientes de amidinas ou derivados, com cetonas α - β -insaturadas e compostos β -dicarbonílicos, entre outros como precursores 1,3-dieletrófilos. Esta categoria sintética apresenta uma grande variedade de reações muito utilizadas na síntese de pirimidinas halogenadas.

Ao se comparar sistemas 1,3-dicarbonílicos e cetonas α , β -insaturadas é importante destacar a grande versatilidade e excelente potencial sintético das β -alcoxivinil trialometil cetonas como blocos de construção de diversos tipos de heterociclos. Estas cetonas são eficientemente empregadas principalmente devido à reatividade dos seus dois centros eletrofílicos. A

presença do grupo alcóxi na posição β contribui também para uma maior reatividade.

Como descrito no item anterior sobre as enonas bromadas obtidas por Martins e col.,⁸⁶ é possível destacar a versatilidade destes precursores para a síntese de diversos tipos de heterocíclis, bem como, a variedade de derivatizações que estes heterocíclis podem apresentar, conforme o Esquema 13.

Esquema 13

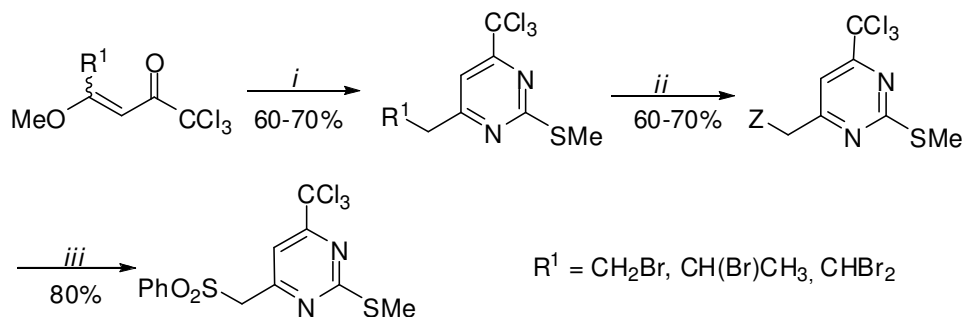


i: ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{Y} = \text{N}_3$, OPh , $\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, SPh , I), acetona ou benzeno, K_2CO_3 ou Et_3N , 25°C , 2-16 h.
ii: ($\text{R}^1 = \text{H}$), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1,2 equiv.), piridina (1,2 equiv.), MeOH , refluxo, 16 h.
iii: $\text{H}_2\text{SO}_4\text{conc}$, 30°C , 8 h. *iv:* ($\text{R}^1 = \text{H}$, Me), $\text{NH}_2\text{C}(\text{SMe})=\text{NH}$, HCl , MeOH , refluxo, 48 h.
v: ($\text{R}^1 = \text{H}$), 5-Hidroxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-dihidro-pirazol-1-acido carboxílico amida, CHCl_3 , 35°C , 24 h. *vi:* N_3 , $\text{H}_2\text{SO}_4\text{conc}$, EtOH , refluxo, 4 h. *vii:* $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{MeNHNHMe}\cdot 2\text{HCl}$, EtOH/HCl , refluxo, 4-12 h.

Mais recentemente, em 2006, Zanatta e col.^{15a} publicaram uma rota sintética em duas etapas para a síntese de 4-triclorometil-2-metilsulfonilpirimidinas 6-metilsustituídas a partir de 6-bromometilpirimidinas, conforme o Esquema 14. Inicialmente, foram testados métodos de obtenção de pirimidinas halogenadas (Esquema 15),^{15b} mas ao utilizar *N*-bromosuccinimida foi constatado que era necessária uma

quantidade catalítica de peróxido para iniciar a reação radicalar. Entretanto, também foi verificado que o peróxido induzia a oxidação no grupo metilsulfonil produzindo uma mistura de compostos.

Esquema 14

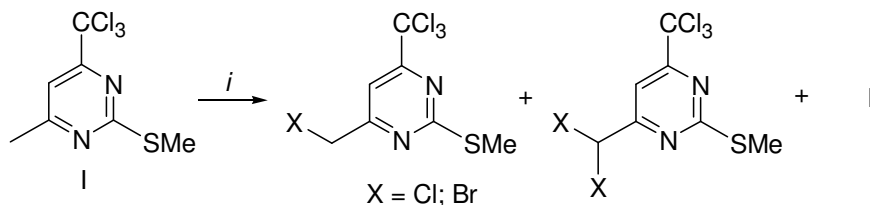


i: sulfato de 2-metil-2-pseudotiouréia, MeOH/H₂O (3:1), HCl, refluxo, 48 h;

ii: $Z = \text{I} \quad \text{SCN} \quad \text{SPh} \quad \text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O} \quad \text{N}(\text{CH}_2)_5 \quad \text{NEt}_2 \quad \text{NC}_2\text{H}_5 \quad \text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
 $Y = \text{K} \quad \text{K} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{-} \quad \text{H}$
 acetona, t. a., 8 h.

iii: $Z = \text{SPh}, m\text{-CPBA}, \text{CHCl}_3$, t. a., 24 h

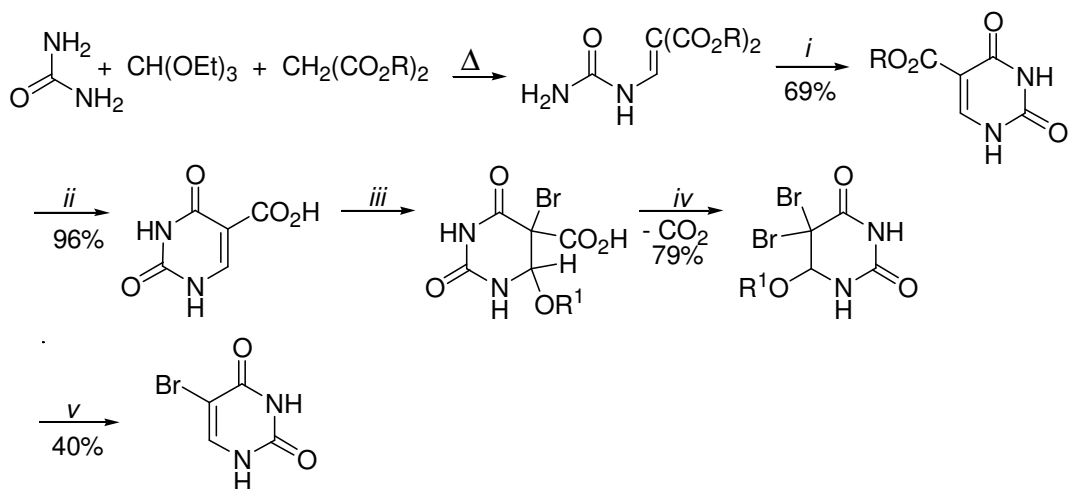
Esquema 15



i = Cloração ou bromação

No ano de 1981, Miyashita e col.⁴ desenvolveram um método de síntese de 5-bromouracila e seus derivados, onde preliminarmente os experimentos que foram realizados em água ou metanol levaram a formação de compostos dihalogenados na posição 5 da pirimidinona. No entanto, ao tratar os compostos dihalogenados com ácido hidrobromídrico produziu o composto 5-bromouracila conforme o Esquema 16.

Esquema 16

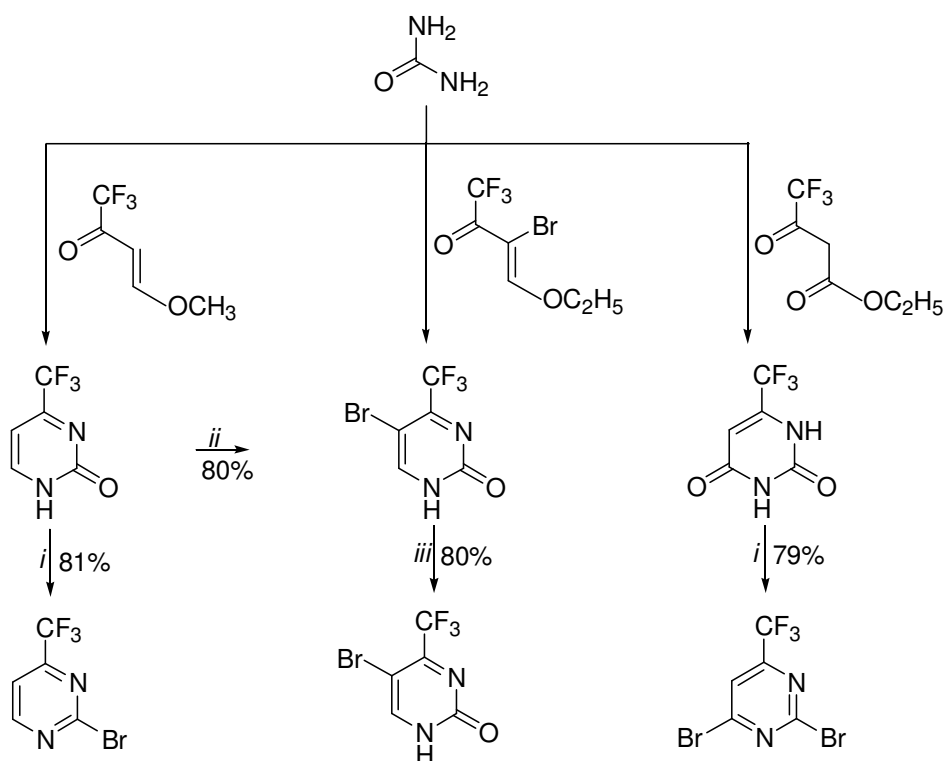


i: NaOR; *ii*: H^+ ; *iii*: Br_2 , HOR^1 ; *iv*: Br_2 ; *v*: HBr aq.

$\text{R} = \text{CH}_3$; $\text{R}^1 = \text{H, Me}$

Em 2004, Schlosser e col.,⁹¹ obtiveram pirimidinas 4-trifluormetiladas mono e dibromadas a partir da introdução eletrofílica do halogênio na posição 5 de 2- ou 4-pirimidinonas utilizando tribrometo de fósforo conforme mostra o Esquema 17.

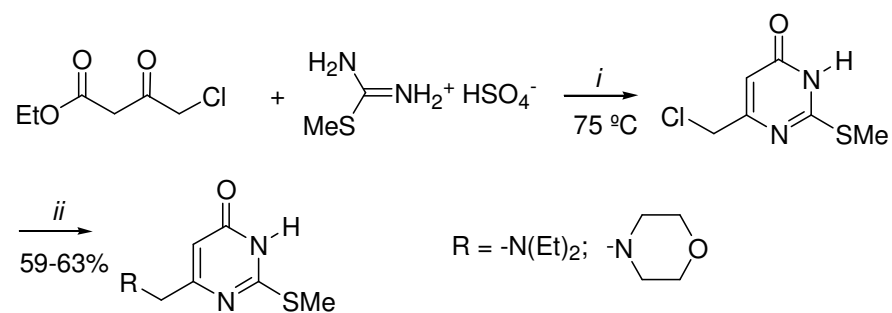
Esquema 17



i: PBr_3 , 150 °C, 2 h; *ii*: Br_2 , AcOH/AcOK, 80 °C, 2 h; *iii*: PBr_3 , 150 °C, 45 min.

Botta e col.²⁰ em 1999, publicaram a síntese e o estudo biológico de 4-(3*H*)-pirimidinonas com atividade antiviral contra a rubéola, obtendo alguns dos compostos a partir de pirimidinonas halogenadas no grupo alquila da posição 6 de sua estrutura molecular, conforme o Esquema 18.

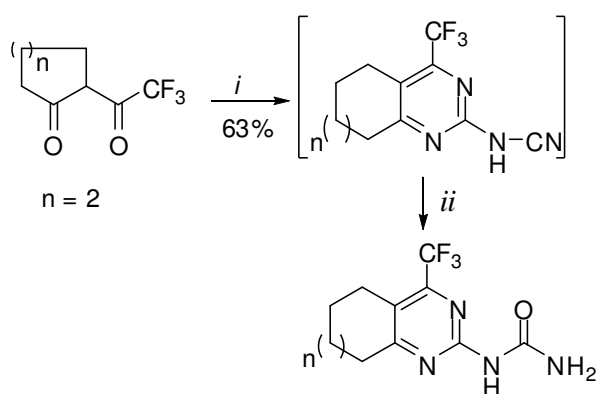
Esquema 18



i: $\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$, 25 °C; *ii*: Nucleófilo, THF, refluxo

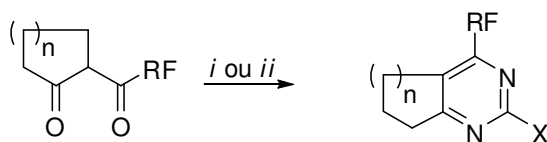
Dentre outros sistemas 1,3-dicarbonílicos, alguns deles como 2-acilcicloalcanonas, contendo grupos polifluoralquil foram empregados por Sevenard e col.⁹² Tiveram o objetivo de sintetizar compostos 5,6-oligometileno pirimidinas com estes grupos polifluoralquil ligados na posição 4 das pirimidinas a partir de reação de condensação com guanidina, uréia, tiouréia, metilistiouréia, benzamidina, guaniltiouréia e dicianodiamida (Esquema 19), catalizada por ácido de Lewis como trifluorboroeterato ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), conforme mostra o Esquema 20.

Esquema 19



i: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2 / i\text{-PrOH}$; *ii*: H_2O

Esquema 20



i: Z, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2 / i\text{-PrOH}$; *ii*: Z, EtOH

$n = 1; 2$

RF = CF_3 ; C_2F_5 ; C_3F_7 ; C_4F_9 ; C_6F_{13} ; $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$; $(\text{CF}_2)_4\text{H}$

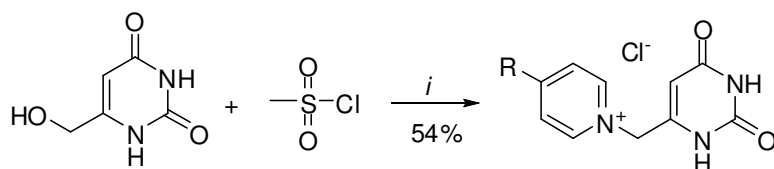
Z = Uréia; tiouréia; guanidina; benzamidina; metilistiouréia; guaniltiouréia; cianoguanidina

X = NH_2 ; OH; SH; C_6H_5 ; SCH_3 ; NHC(S)NH_2

3.3 – REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO NO CARBONO METILÊNICO DE PIRIMIDINAS

Nagpal e col.⁹³ em 1968 partiram de 6-hidroximetiluracila (Esquema 21) para a síntese do sal arilmetilenopiridínio correspondente a partir de cloreto de mesila. O material de partida, no entanto, apresenta hidroxila ligada ao substituinte da posição 6 da uracila.

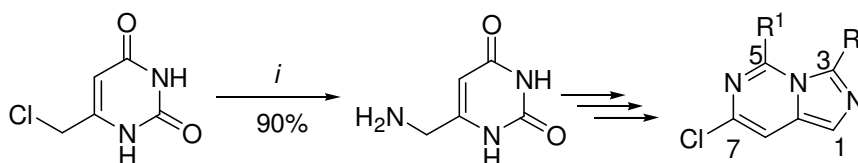
Esquema 21



i: 6-hidroximetiluracila, Py, 0 °C, 16 h
R = H, CH₃

James J. Wade⁹⁴ em 1986, apresentou a síntese de derivados de imidazo[1,5-*c*]pirimidinas com uma variedade de substituintes nas posições 3, 5, 6 e 7, conforme o Esquema 22. O material de partida 6-aminometil-2,4-pirimidinona foi obtido a partir do reagente comercial 6-clorometiluracila, utilizando amônia anidra num reator sob alta pressão.

Esquema 22

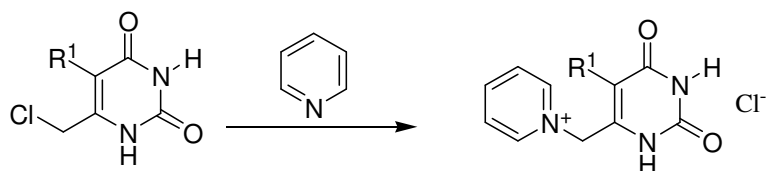


i: NH₃, 18 h, 25 °C

Em 2002 Freeman e col.⁹⁵ sintetizaram uma nova série de compostos uracil-piridínio substituídos na posição 6 da uracila os quais foram solúveis em água apresentando excelente potencial inibitório frente à enzima timidina fosforilase (TP), conforme o Esquema 23. É importante salientar que para a

obtenção destes compostos o material de partida utilizado foi a pirimidinona clorada no substituinte alquila, de acordo com Esquema 24.

Esquema 23



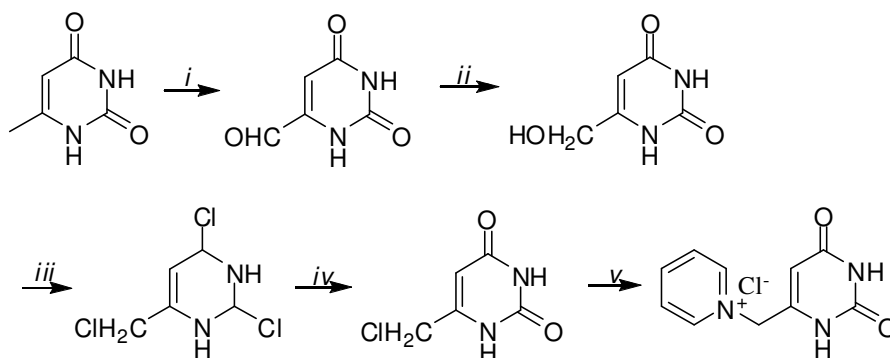
$R^1 = H$ (40%)

$R^1 = Cl$, (86%); *i*

$R^1 = Br$, (83%); *ii*

i: NCS, AcOH, 60 °C, (82%); *ii*: NBS, AcOH, 60 °C, (71%)

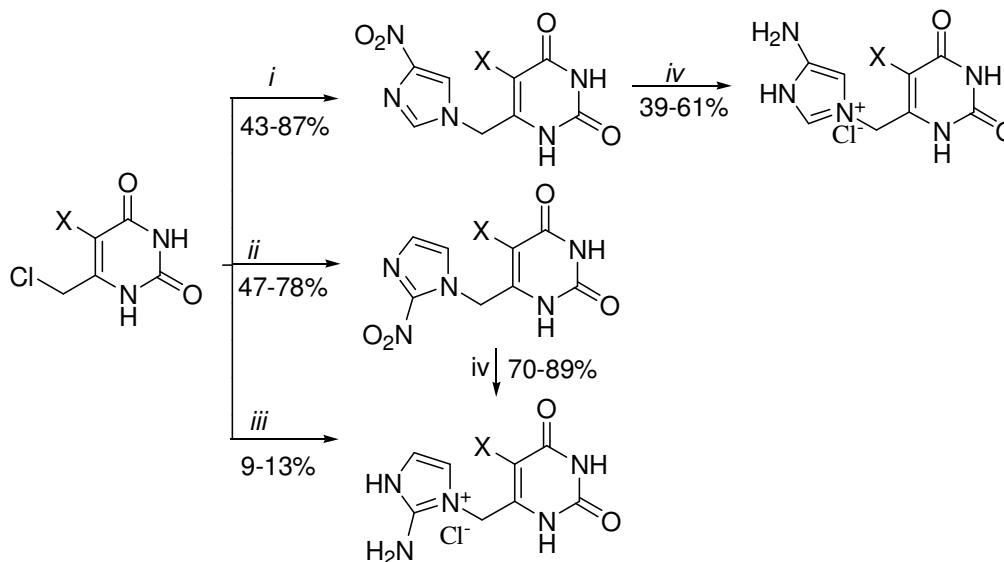
Esquema 24



i: SeO_2 , AcOH, refluxo (70%); *ii*: $NaBH_4$, t. a. (85%); *iii*: $POCl_3$, refluxo (91%);
iv: HCl conc., MeOH, refluxo (70%); *v*: piridina, t. a. (43%)

Posteriormente, Freeman e col.⁹⁶ desenvolveram a síntese e realizaram a avaliação biológica de compostos 5-halo-6-[(2'-aminoimidazol-1'-il)metil]uracilas (Esquema 25), revelando um excelente potencial inibitório frente à *Escherichia coli* e também à enzima timidina fosforilase.

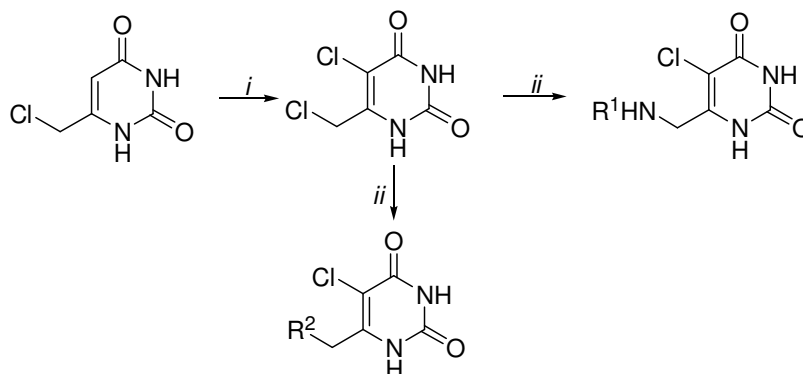
Esquema 25



i: 4-nitroimidazol, K_2CO_3 ou NaOEt, DMF; *ii*: 1-potássio-2-nitroimidazol, DMF;
iii: sulfato de 2-aminoimidazol, NaOEt, DMF; *iv*: 10% Pd/C, H_2 , NH_3 , MeOH.
X = H; Cl; Br

Yano e col.⁹⁷ em 2004 apresentaram a síntese de uma nova série de compostos derivados de uracila com uma diversidade grande de substituintes ligados ao grupo metileno da posição 6 da uracila. Neste trabalho foi evidenciado que a introdução destes substituintes aminometila, possibilitaram a solubilidade dos compostos em água, aumentando com isso a atividade inibitória dos compostos para a enzima TP, conforme o Esquema 26.

Esquema 26

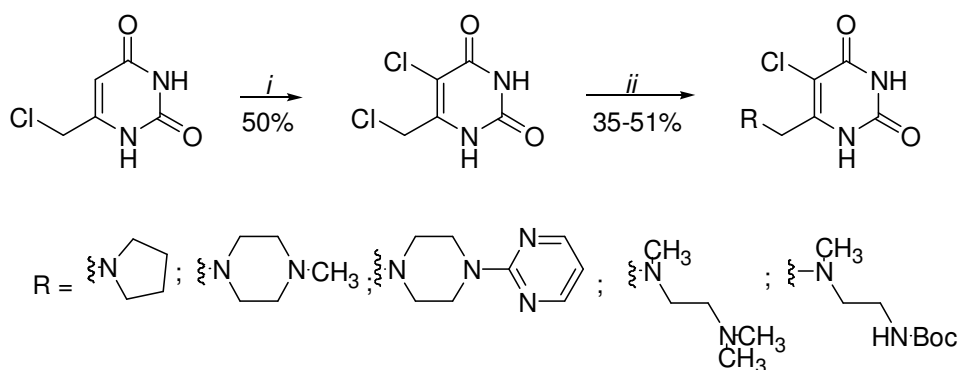


i: SO₂Cl₂, AcOH; *ii*: Amina correspondente, H₂O.

R¹ = H; CH₃; CH₂CH₃; CH(CH₃)₂; CH₂CH₂CH₃; (CH₂)₃OH; (CH₂)₄OH; CH₂CH₂NH₂; (CH₂)₃NH₂;
R² = N(CH₃)₂; N(CH₂CH₃)₂; Pirrolidinil; Piperidil; Morfolin-4-il; 4-Metilpiperazinil

Corelli e col.⁹⁸ também em 2004 apresentaram a síntese dos compostos 5-clorouracila 6-substituídas, partindo do reagente comercial 6-clorometiluracila com *N*-clorosuccinimida (NCS) em dimetilformamida. Estes compostos foram obtidos através de uma metodologia sintética empregando-se energia de irradiação de microondas, conforme mostrado no Esquema 27. As 5-clorouracila 6-substituídas mostraram-se ativas frente à enzima timidina fosforilase TP. Aminas protegidas seletivamente foram obtidas a partir da reação da amina não protegida com BOC-ON[®].

Esquema 27



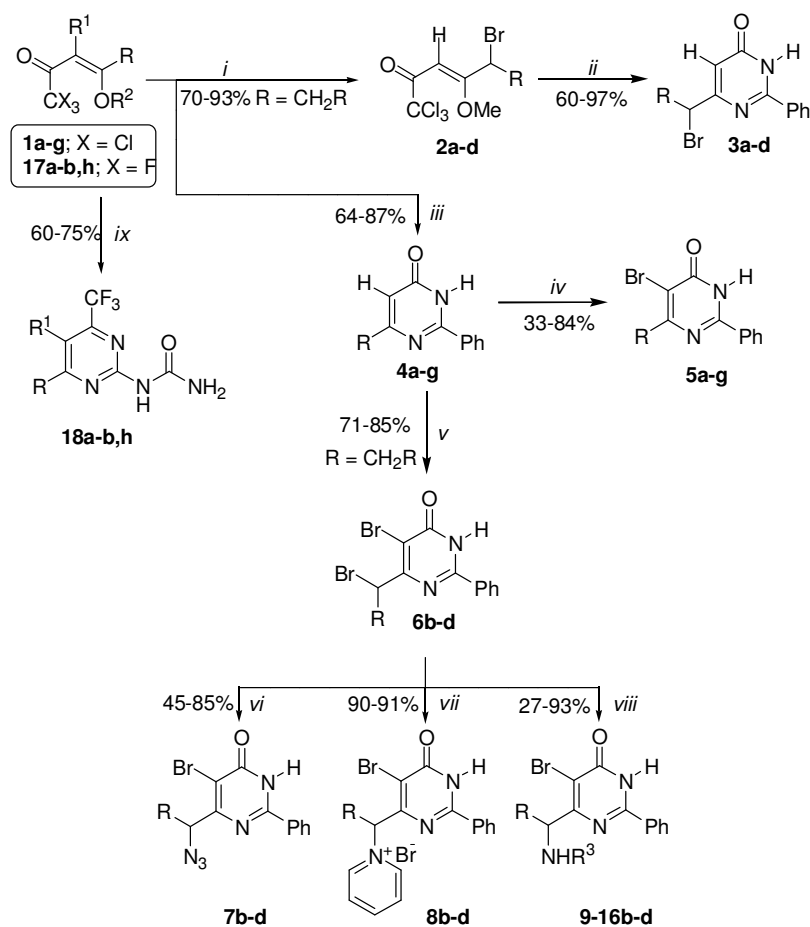
i: NCS, DMF, MW, 55 °C; *ii*: Aminas, MeOH, MW, 65 °C

4 – APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

4.1 – APRESENTAÇÃO DOS COMPOSTOS

O Esquema 28 apresenta as rota sintética dos compostos obtidos neste trabalho.

Esquema 28



1 e 18	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	Me	Et	Pr	Bu	i-Bu	Ph	H
R ¹	H	H	H	H	H	H	H	Me
R ²	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Et
	9b-d	10b-d	11b-d	12b-d	13b-d	14b-d	15b-d	16b-d
R ³	-CH ₂ CH=CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₃ NH ₂	-(CH ₂) ₃ OH	-(CH ₂) ₄ NH ₂	-C ₆ H ₅	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅

i: Br₂, CH₂Cl₂, 25° C, 1 h, Piridina, 0° C, 1 h; *ii*: cloridrato de benzamidina, NaH, THF, 16 h, refluxo; *iii*: Cloridrato de benzamidina, NaOH 1,0 M, CH₂Cl₂, 15 min., t. a.; *iv*: Br₂, MeOH, 5 min., t. a.; *v*: NBS, MCPBA, CHCl₃, 16 h, t. a.; *vi*: NaN₃, DMSO, 16 h, t. a., água; *vii*: Piridina, 16 h, t. a., CH₂Cl₂; *viii*: NH₂R³, 24 h, refluxo; *ix*: BF₃·OEt₂ / *i*-PrOH, 16 h, refluxo, H₂O.

4.1.1 – NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados

Composto	Nomenclatura
2a	5-Bromo-1,1,1-tricloro-4-etóxi-3-penten-2-ona
2b	5-Bromo-1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-hexen-2-ona
2c	5-Bromo-1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-hepten-2-ona
2d	5-Bromo-1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-octen-2-ona
3a	6-(1-Bromometil)-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
3b	6-(1-Bromoetil)-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
3c	6-(1-Bromopropil)-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
3d	6-(1-Bromobutil)-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
4a	2-Fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
4b	6-Metil-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
4c	6-Etil-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
4d	2-Fenil-6-propil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
4e	6-Butil-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
4f	6- <i>Isobutil</i> -2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
4g	2,6-Difenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
5a	5-Bromo-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
5b	5-Bromo-6metil-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
5c	5-Bromo-6-etil-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
5d	5-Bromo-2-fenil-6-propil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
5e	5-Bromo-6-butil-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
5f	5-Bromo-2-fenil-6- <i>isobutil</i> -3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
5g	5-Bromo-2,6-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
6b	5-Bromo-6-(1-bromoetil)-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
6c	5-Bromo-6-(1-bromopropil)-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
6d	5-Bromo-6-(1-bromobutil)-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
7b	6-(1-Azidoetil)-5-Bromo-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona

7c	6-(1-Azidopropil)-5-Bromo-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
7d	6-(1-Azidobutil)-5-Bromo-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
8b	Brometo de 1-[1-(5-Bromo-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-etil]-piridínio
8c	Brometo de 1-[1-(5-Bromo-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-propil]-piridínio
8d	Brometo de 1-[1-(5-Bromo-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-butil]-piridínio
9b	6-(1-Alilamino-etil)-5-bromo-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
9c	6-(1-alilamino-propil)-5-bromo-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
9d	6-(1-Alilamino-butil)-5-bromo-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
10b	5-Bromo-2-fenil-6-(1-propilamino-etil)-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
10c	5-Bromo-2-fenil-6-(1-propilamino-propil)-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
10d	5-Bromo-2-fenil-6-(1-propilamino-butil)-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
11b	5-Bromo-6-(1- <i>isopropil</i> amino-etil)-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
11c	5-Bromo-6-(1- <i>isopropil</i> amino-propil)-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
11d	5-Bromo-6-(1- <i>isopropil</i> amino-butil)-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
12b	6-[1-(3-Aminopropilamina)-etil]-5-bromo-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
12c	6-[1-(3-Aminopropilamina)-propil]-5-bromo-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
12d	6-[1-(3-Amino-propilamina)-butil]-5-bromo-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
13b	5-Bromo-6-[1-(3-hidróxi-propilamina)-etil]-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
13c	5-Bromo-6-[1-(3-hidróxi-propilamina)-propil]-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
13d	5-Bromo-6-[1-(3-hidróxi-propilamina)-butil]-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
14b	6-[1-(4-Amino-butilamina)-etil]-5-bromo-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-

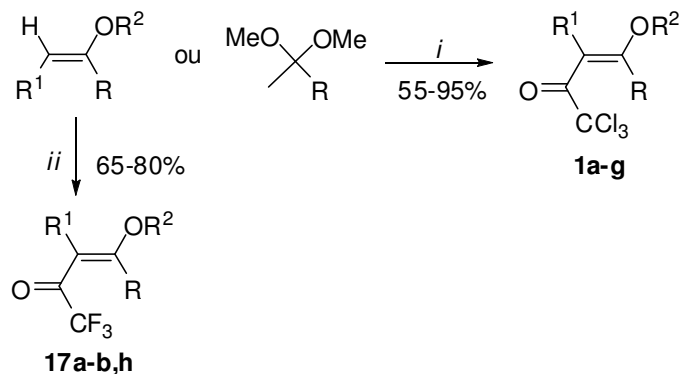
	ona
14c	6-[1-(4-Amino-butilamina)-propil]-5-bromo-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
14d	6-[1-(4-Amino-butilamina)-butil]-5-bromo-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
15b	5-Bromo-2-fenil-6-(1-fenilamina-etil)-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
15c	5-Bromo-2-fenil-6-(1-fenilamina-propil)-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
15d	5-Bromo-2-fenil-6-(1-fenilamina-butil)-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
16b	5-Bromo-6-(1-fenetilamina-etil)-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
16c	5-Bromo-6-(1-fenetilamina-propil)-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
16d	5-Bromo-6-(1-fenetilamina-butil)-2-fenil-3 <i>H</i> -pirimidin-4-ona
18a	(4-Trifluormetil-pirimidin-2-il)-uréia
18b	(6-Metil-4-trifluormetil-pirimidin-2-il)-uréia
18h	(5-Metil-4-trifluormetil-pirimidin-2-il)-uréia

4.2 – SÍNTESE DOS COMPOSTOS

4.2.1 – REAÇÕES DE ACILAÇÃO DE ENOLÉTERES E ACETAIS PARA A SÍNTESE DOS COMPOSTOS 1a-g E 17a-b, h

As β -alcoxivinil trialometil cetonas (**1a-g**) foram obtidas a partir de reações de acilação de enoléteres ou acetais empregando cloreto de tricloroacetila como agente acilante. Estes cetais foram previamente preparados a partir de reações das cetonas correspondentes com ortoformiato de metila e ácido *p*-toluenossulfônico em metanol. A partir de reações de acilação de enoléteres, entretanto, com anidrido trifluoracético como agente acilante foram obtidas as β -alcoxivinil trifluormetil cetonas **17a-b, h**. As reações de acilação de enoléteres e acetais foram descritas por Hojo e col.,⁹⁹⁻¹⁰⁰ Colla e col.³¹ e Martins e col.,¹⁰¹ conforme o Esquema 29.

Esquema 29



i: Cl₃CCOCl, Piridina, CHCl₃, t. a., 16 h.; *ii*: Anidrido trifluoracético, Piridina, CHCl₃, t. a., 16 h

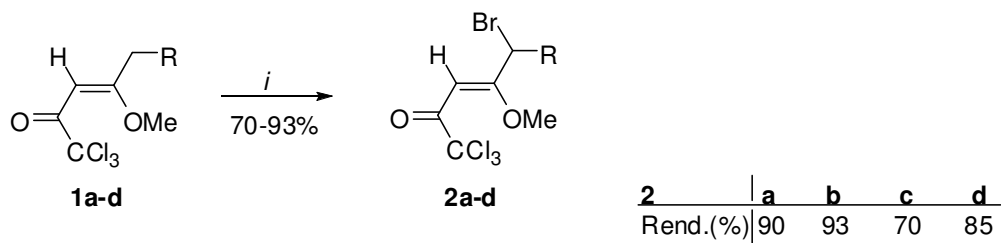
1 e 17	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	Me	Et	Pr	Bu	i-Bu	Ph	H
R ₁	H	H	H	H	H	H	H	Me
R ₂	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Et

4.2.2 - SÍNTESE DOS COMPOSTOS 5-BROMO-1,1,1-TRICLORO-4-METÓXI-3-ALQUEN-2-ONAS 2a-d

As reações de halogenação foram realizadas a partir da bromação dos compostos 1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-alquen-2-onas **1b-e**, utilizando-se bromo, conforme a metodologia descrita por Martins e col.,⁸⁵ promovendo então a obtenção dos compostos 5-bromo-1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-alquen-2-onas **2a-d**, conforme mostra o Esquema 30.

Os compostos **2a-b**, não inéditos, não tiveram seus dados experimentais apresentados nessa tese por terem sido descritos anteriormente na literatura.⁸⁵ Os compostos **2c-d**, que são inéditos, foram obtidos com bons rendimentos, aumentando o escopo dessa rota sintética e viabilizando a formação de novos heterociclos.

Esquema 30



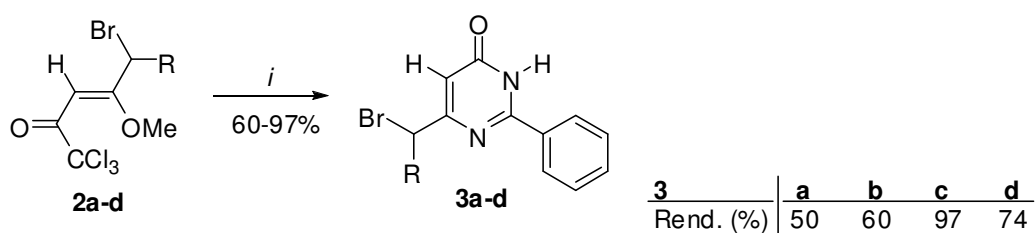
i = Br₂, CH₂Cl₂, 25° C, 1 h, Piridina, 0° C, 1 h

1 e 2	a	b	c	d
R	H	Me	Et	Pr

4.2.3 – REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO PARA SÍNTESE DE 6-BROMOALQUIL-2-FENIL-3H-PIRIMIDIN-4-ONAS 3a-d E A SÍNTESE DE 2-FENIL-3H-PIRIMIDIN-4-ONAS 6-SUBSTITUÍDAS 4a-g

A síntese de 6-bromoalquil-2-fenil-3H-pirimidin-4-onas **3a-d** foi realizada a partir dos compostos 5-bromo-1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-alquen-2-onas **2a-d** através de reações de condensação [3+3] com cloridrato de benzamidina conforme mostrado no Esquema 31.

Esquema 31



i: Cloridrato de benzamidina, NaH, THF, refluxo, 16 h

2 e 3	a	b	c	d
R	H	Me	Et	Pr

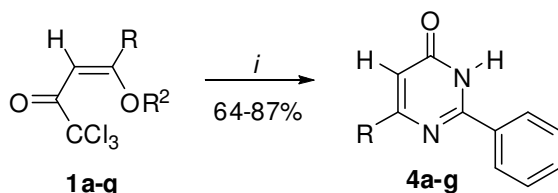
Os compostos **3b-d**, que são inéditos, apresentam semelhança com compostos encontrados na literatura, e possivelmente eles podem ser

importantes na preparação de compostos com provável potencial anti-tumoral ou anti-viral.^{19-20,102} Os compostos obtidos desta síntese foram testados biologicamente e os dados referentes encontram-se descritos no Anexo 3.

Ao se utilizar uma base para liberar benzamidina da forma de sal foi utilizado hidreto de sódio em solvente anidro. A utilização de uma base em meio aquoso ou alcoólico,⁶⁰ como por exemplo, solução de hidróxido de sódio, poderia resultar em reações laterais com formação de produtos indesejados, onde a hidroxila da base reagiria substituindo o átomo de bromo dos compostos **2a-d**.^{103a} Esta condição foi observada, no referido trabalho, através de análise espectral de ressonância magnética nuclear. Os dados espectrais do composto **3a**, foram relatados em trabalho recente,^{103b} sendo descrito neste trabalho somente os dados dos compostos **3b-d**.

Para a obtenção dos compostos **4a-g** foram realizadas reações de ciclocondensação [3+3], entre as 4-alcóxi-1,1,1-triclorometil-3-alquen-2-onas substituídas **1a-g** e cloridrato de benzamidina, conforme o Esquema 32, em solução básica aquosa de hidróxido de sódio 1 M à temperatura ambiente. Esta metodologia mostrou-se eficaz principalmente em relação ao tempo reacional curto, rendimento relativamente bom e também pela possibilidade de evitar alguma reação paralela.

Esquema 32



i: Cloridrato de benzamidina, NaOH 1,0 M, CH₂Cl₂, 15 min., t. a

1 e 4	a	b	c	d	e	f	g
R	H	Me	Et	Pr	Bu	i-Bu	Ph
R ²	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me

4	a	b	c	d	e
Rend. (%)	64	80	86	87	87

Desta série de compostos, os compostos **4c,e** são inéditos nesta tese, sendo que os demais foram descritos em trabalho anterior,^{103b} e todos se mostraram importantes intermediários para as reações de halogenação (bromação).

O emprego de diclorometano justifica-se pelo fato dos compostos **1a-f** e **1g** serem óleo e sólido, respectivamente, os quais são solúveis em solventes orgânicos. O diclorometano melhora a dissolução dos mesmos no meio reacional facilitando uma maior superfície de contato entre os reagentes, e não dissolvendo os produtos formados. Com isso, evita a formação de grumos na solução aquosa de hidróxido de sódio, formando assim um sólido em suspensão, viabilizando um melhor isolamento dos compostos **4a-g**.

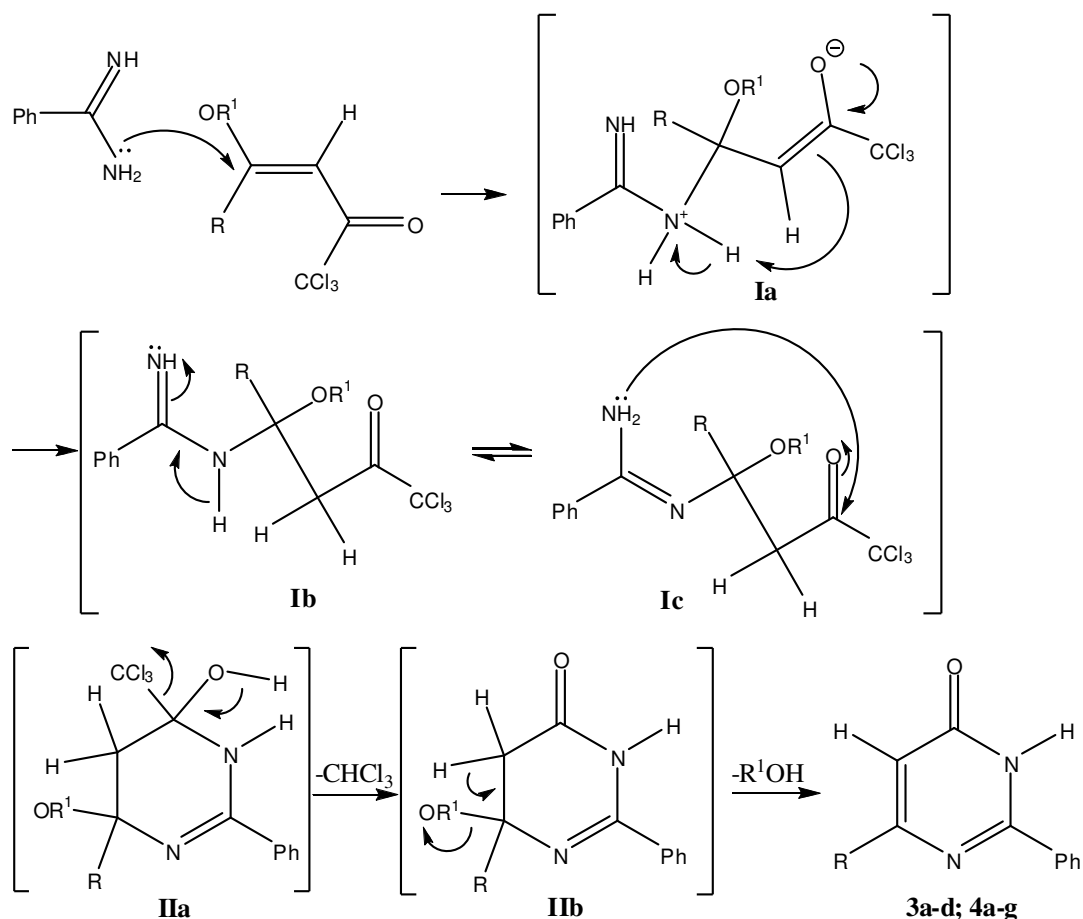
O mecanismo proposto para condensação das 5-bromo-1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-alquen-2-onas **2a-d** e 4-alcóxi-1,1,1-triclorometil-3-alquen-2-onas substituídas **1a-g** com cloridrato de benzamidina está ilustrado no Esquema 33.

Primeiramente há o ataque nucleofílico de um nitrogênio da benzamidina ao carbono β -olefínico (adição de Michael), pois ocorre a

polarização dos elétrons π da dupla ligação no sentido da carbonila, levando ao intermediário **1a**. No equilíbrio representado pelos intermediários **1b** e **1c**, ocorre a liberação de hidrogênio, no intermediário **1b**, capturado pelo par de elétrons livre do nitrogênio, através do deslocamento dos elétrons π entre o carbono e o nitrogênio, formando o grupo amino no intermediário **1c**. O par de elétrons livre deste grupo encontra-se disponível para o ataque nucleofílico ao carbono carbonílico, com a formação do intermediário **II**. Após a eliminação do grupamento CCl_3 , na forma de clorofórmio, do intermediário **IIa** e posteriormente pela perda do grupo alcóxi, sob a forma de álcool, do intermediário **IIb** obteve-se as respectivas pirimidinonas **3a-d** e **4a-g**.

A eliminação do grupamento CCl_3 deve-se provavelmente ao comportamento reacional das β -alcoxivinil triclorometil cetonas frente a dois fatores: - força de ligação e estabilidade do grupo eliminado. Por exemplo, a ligação C-CCl_3 é mais fraca que a ligação C-CF_3 , numa comparação onde este grupo estará presente nos compostos **18a-b, h**, devido a maior repulsão estérica do grupo CCl_3 que é um grupo mais volumoso que o CF_3 . A estabilidade do grupo eliminado também é um fator importante, ou seja, o CHCl_3 é mais estável que o CHF_3 fazendo que com aconteça preferencialmente reação de eliminação do CCl_3 .

Esquema 33

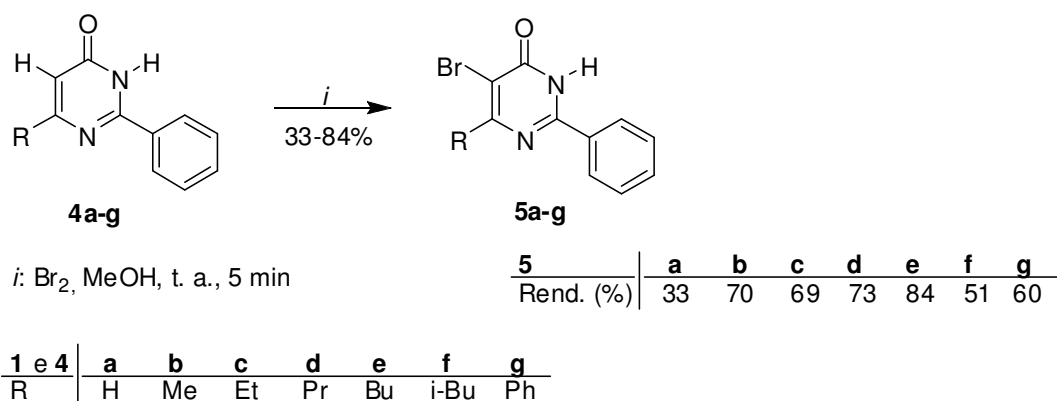


4.2.4 - SÍNTESE DE 5-BROMO-2-FENIL-3H-PIRIMIDIN-4-ONAS 6-SUBSTITUÍDAS 5a-g

As 4-(3H)-pirimidinonas **4a-g** foram empregadas em reações de substituição eletrofílica aromática, conforme o Esquema 34. Neste esquema há a descrição das reações das 2-fenil-3H-pirimidin-4-onas 6-substituídas **4a-g**, à temperatura ambiente, utilizando excesso de bromo (1:1,7), em relação a estes compostos, utilizando metanol como solvente em um tempo reacional relativamente curto, ou seja, durante apenas 5 min. O solvente empregado está de acordo com os melhores rendimentos obtidos na literatura.^{104a} Os

produtos resultantes dessas reações foram as 5-bromo-2-fenil-3*H*-pirimidin-4-onas 6-substituídas **5a-g**. Estes produtos precipitaram no meio reacional quase que instantaneamente, e foram isolados através de filtração simples após remoção parcial do metanol. Em seguida os compostos obtidos foram recristalizados em metanol. Apenas o composto **5a** apresentou um rendimento baixo (33%), havendo uma tentativa de otimização utilizando um maior excesso (1:2) de bromo em período maior de tempo reacional (1h), entretanto, não foi obtido melhor rendimento.

Esquema 34

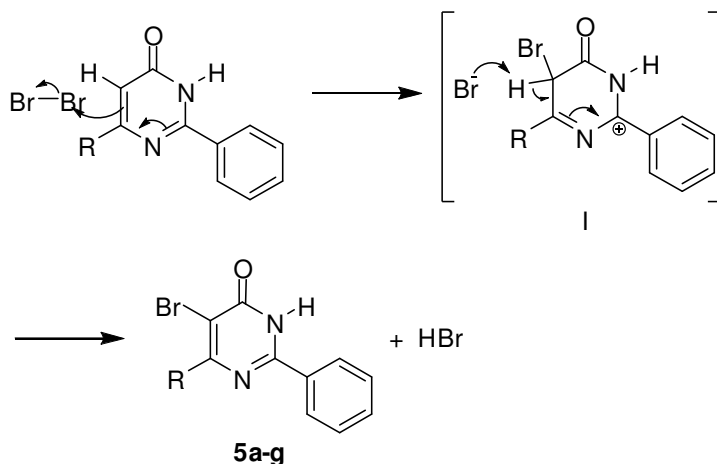


Pode-se constatar no esquema acima que houve adição de bromo na posição 5 do anel pirimidínico, não sendo observada a adição de nucleófilo, proveniente do solvente utilizado, na posição 6 deste anel, como tem se observado na bromação de diidropirimidinonas.^{104b,c} A proporção ideal de 2-fenil-3*H*-pirimidin-4-onas 5- e 6-substituídas **4a-g** e do reagente eletrofílico Br₂ foi de 1:1,7, respectivamente.

A adição do bromo à dupla ligação é realizada através do ataque nucleofílico do carbono 5 do anel pirimidínico ao átomo de bromo da molécula Br₂, formando o intermediário **I**, conforme mostra o Esquema 35, facilitado pela deslocalização dos elétrons do nitrogênio. Posteriormente

ocorre uma eliminação do átomo de hidrogênio, auxiliado pelo íon brometo, para formar então a pirimidinona bromada na posição 5 (compostos **5a-g**),.

Esquema 35

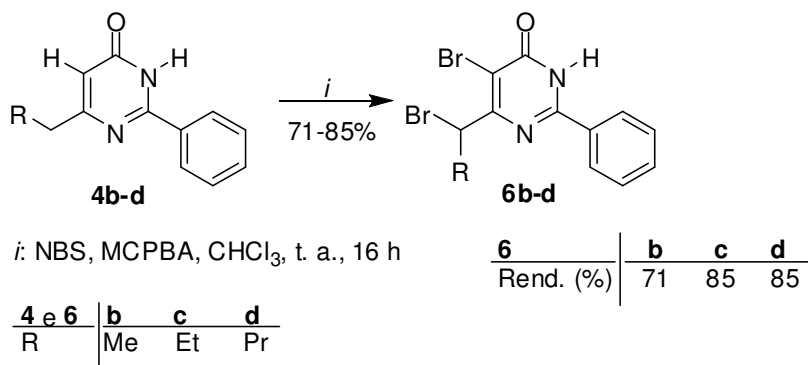


4.2.5 SÍNTESE DE 5-BROMO-6-BROMOALQUIL-2-FENIL-3H-PIRIMIDIN-4-ONAS **6b-d**

Com o objetivo de obter pirimidinonas monobromadas no substituinte alquila, através da utilização de uma metodologia alternativa à empregada na síntese dos compostos 6-bromoalquil-2-fenil-3H-pirimidin-4-onas **3a-d**, foi realizada reação de bromação dos intermediários 2-fenil-3H-pirimidin-4-onas 5- e 6-substituídas **4b-d** com 1,2 equivalente de *N*-bromosuccinimida. Na análise dos produtos da reação constatou-se a presença de uma mistura de material de partida, compostos mono (6-bromometil pirimidina) e simultaneamente dibromados nas posições 6-benzílica e 5 do anel pirimidínico. No entanto, quando a reação de bromação foi realizada com uma razão molar de 1:2, entre os compostos **4b-d** e *N*-bromosuccinimida, respectivamente, e utilizando-se ácido *m*-cloroperbenzóico em quantidade catalítica (15 mol%), em clorofórmio anidro, por 16 horas, à 25°C, foram

obtidos compostos dibromados 5-bromo-6-bromometil-2-fenil-3*H*-pirimidin-4-onas **6b-d**, conforme mostra o Esquema 36 e Tabela 1.

Esquema 36



A tentativa de halogenar o grupo alquil, usando *N*-bromosuccinimida, foi realizada com sucesso, onde a reação de bromação requer uma quantidade catalítica de ácido *m*-cloroperbenzóico para iniciar a reação radicalar.

As reações envolvendo radicais livres, que ocorrem em solução, geralmente se processam em solventes apolares e são catalisadas pela ação da luz ou decomposição simultânea de alguma substância produtora de radicais, tal como o ácido *m*-cloroperbenzóico utilizado nesta síntese. Entretanto, os compostos 2-fenil-3*H*-pirimidin-4-onas 5- e 6-substituídas **4b-d**, utilizados como materiais de partida, não apresentaram boa solubilidade frente a solventes apolares, como o hexano. Portanto, não ocorreu uma homogeneidade da solução, fazendo com que fosse empregado um solvente mais polar, como o clorofórmio.

As reações foram monitoradas por cromatografia de camada delgada e foi observada a presença da mistura de material de partida e compostos mono e dibromados quando as reações foram realizadas em tempos reacionais de 4 e 24 h a temperatura ambiente e 16 h sob refluxo. Essa

mistura foi constatada através da análise em espectroscopia de ressonância magnética nuclear.

Algumas condições reacionais foram testadas e otimizadas, como temperatura e tempo reacional, conforme mostra a Tabela 2.

Tabela 2: Condições reacionais testadas na obtenção dos compostos **6b-d**.

Substrato	Solvente	T(°C)/t(h)	Composto	Rendimento
4b^a	CHCl ₃	t. a./4	- ^b	—
4b^a	CHCl ₃	t. a./24	- ^b	—
4b^c	CHCl ₃	refluxo/16	- ^d	—
4b^c	CHCl ₃	t. a./16	6b	71%
4c^c	CHCl ₃	t. a./16	6c	85%
4d^c	CHCl ₃	t. a./16	6d	85%

-^a Relação molar da pirimidinona/NBS = 1: 1,2

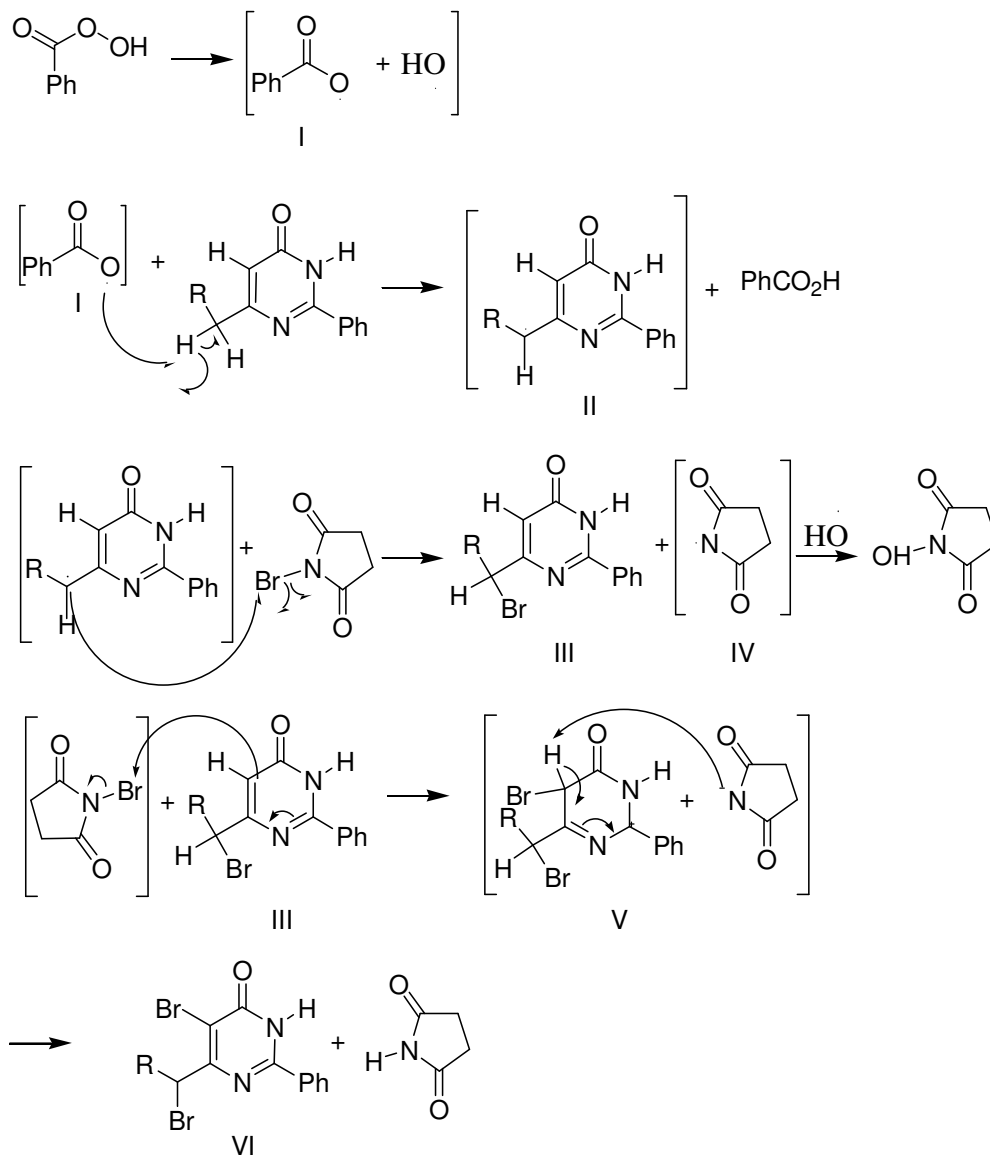
-^b Recuperação dos reagentes de partida

-^c Relação molar da pirimidinona/NBS = 1: 2

-^d Obteve-se uma mistura de compostos mono e dibromados.

O mecanismo desta reação ocorre com a decomposição do ácido peróxibenzóico por clivagem homolítica, seguida da formação de radical benzoíla que subtrai um dos hidrogênios do carbono ligado à posição 6 do anel pirimidínico dos compostos **4b-d**, promovendo a formação de um radical livre que reage com o bromo da *N*-bromosuccinimida, por adição, formando um radical succinimídico. Em uma segunda etapa a bromação da posição 5 do anel pirimidínico, ocorre através do ataque nucleofílico do carbono 5 ao bromo da *N*-bromosuccinimida, formando um intermediário que sofre eliminação de um hidrogênio para produzir os compostos dibromados **6b-d**, de acordo com o Esquema 37.

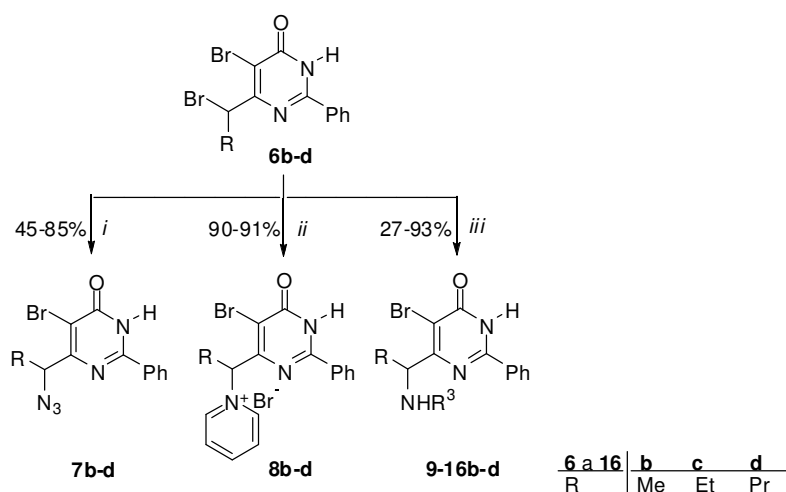
Esquema 37



4.2.6 - REAÇÕES DE 6-BROMOMETIL-5-BROMO-2-FENIL-3H-PIRIMIDIN-4-ONAS 6b-d COM AZIDA, PIRIDINA E AMINAS

Para a síntese dos compostos **7-16b-d** foram realizadas reações de substituição nucleofílica, utilizando como nucleófilos, azida de sódio para a síntese dos compostos 6-(1-azido-alquil)-5-bromo-2-fenil-3H-pirimidin-4-onas **7b-d**, piridina anidra para síntese dos sais brometo de 1-[1-(5-bromo-6-oxi-2-fenil-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-alquil]-piridínio **8b-d**, aminas primárias e um aminoálcool promovendo a síntese dos compostos 5-bromo-6-(1-alkilamina-alquil)-2-fenil-3H-pirimidin-4-onas **9-12b-d**, **14-16b-d** e **13b-d**, respectivamente, conforme o Esquema 38.

Esquema 38



i: NaN_3 , DMSO, 16 h, t. a., H_2O ; *ii*: Piridina, 16 h, t. a., CH_2Cl_2 ; *iii*: NH_2R^3 , 24 h, CH_3CN , refluxo.

7	b	c	d	8	b	c	d
Rend. (%)	82	85	75	91	91	90	

	9b-d			10b-d			11b-d			12b-d			13b-d			14b-d			15b-d			16b-d		
R^3	-CH ₂ CH=CH ₂			-(CH ₂) ₂ CH ₃			-CH(CH ₃) ₂			-(CH ₂) ₃ NH ₂			-(CH ₂) ₃ OH			-(CH ₂) ₄ NH ₂			-C ₆ H ₅			-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅		
Rend. %	b	c	d	b	c	d	b	c	d	b	c	d	b	c	d	b	c	d	b	c	d	b	c	d
	62	91	70	60	57	86	93	88	63	46	47	48	57	65	53	55	27	59	68	57	91	85	49	80

Nesta síntese, devido a uma metodologia mais simples de obtenção dos compostos dibromados **6b-d**, em comparação a metodologia empregada para a síntese dos compostos monobromados **3a-d**, foram empregados como substratos os compostos dibromados, que apresentam um átomo de bromo ligado a um átomo de carbono substituído por um grupo alquila e pelo anel pirimidínico.

Na síntese dos compostos **7b-d** a azida de sódio utilizada é dissolvida em dimetil sulfóxido, que é um solvente polar aprótico muito eficiente na solvatação dos cátions de sódio (Na^+), mas que não solvata os ânions N_3^- . Consequentemente, estes ânions estariam mais livres tornando-se muito reativos, caracterizando-os como bons nucleófilos. O ataque destes ânions ao carbono secundário halogenado dos compostos **6b-d** forneceu os compostos **7b-d**, sólidos, que precipitam no meio reacional após adição de água, a qual foi empregada após o tempo reacional de 16 h.

Na síntese dos compostos **8b-d** o nucleófilo utilizado foi piridina, comportando-se também como solvente. Os produtos obtidos ficaram na forma de sais brometo, que são solúveis em água e foram facilmente isolados após precipitação no meio reacional a partir da adição de diclorometano, após o término do tempo reacional de 16 h.

Para a síntese dos compostos **9-12b-d** e **14-16b-d** foram realizadas reações, utilizando aminas primárias como nucleófilos, que apresentam o par de elétrons livre do nitrogênio. Estas aminas foram empregadas em excesso (2:1) com relação aos substratos **6b-d**, devido à necessidade de neutralização o HBr liberado nestas reações. Inicialmente, foi experimentada uma condição reacional empregando uma razão molar 1:1, entre o nucleófilo e o substrato, e *N,N*-diisopropiletilamina como base para neutralizar o HBr, conforme mostra a Tabela 3, sendo verificado sinais do produto, entretanto, ainda com sinais de grande quantidade de material de partida.

Algumas aminas secundárias foram testadas e não reagiram frente aos substratos **6b-d**, e algumas aminas primárias aromáticas *p*-substituídas

sólidas reagiram de forma parcial, promovendo a formação de misturas, entre o produto sólido e os reagentes, que não foram possíveis de separar.

As aminas secundárias não reagiram, devido, provavelmente, ao efeito estérico existente entre elas e os substratos **6b-d**. Portanto, este efeito pode ter sido determinante como inibidor das reações de substituição nucleofílica.

Na síntese dos compostos **13b-d** entre os aminoálcoois utilizados, somente o 3-aminopropanol proporcionou os resultados esperados.

Para a síntese dos compostos **9-16b-d**, o solvente empregado foi acetonitrila, que é um solvente aprótico, porém de menor polaridade quando comparado ao solvente dimetil sulfóxido empregado na síntese dos compostos **7b-d**. À temperatura ambiente, a acetonitrila não solubilizou os substratos **6b-d**, formando assim uma solução heterogênea, entretanto, sob refluxo os produtos **9-16b-d** foram obtidos com sucesso. Estas reações foram monitoradas através de cromatografia de camada delgada, constatando-se que o tempo reacional de 24 h, conduziu a obtenção destes compostos. Uma vantagem considerável da acetonitrila, em comparação com o dimetil sulfóxido, é a possibilidade de evaporação parcial do solvente em rota-evaporador promovendo a concentração dos produtos esperados na forma de sólidos, facilitando o isolamento dos mesmos por simples filtração.

Tabela 3: Condições reacionais para obtenção dos compostos **9-16b-d**

Composto	Nucleófilos ^a	Razão molar ^b	Produto	Rendimento (%)
6b	Alilamina	1:1	— ^c	—
6c	Alilamina	1:1	— ^c	—
6d	Alilamina	1:1	— ^c	—
6b	Alilamina	1:2	9b	62
6c	Alilamina	1:2	9c	91
6d	Alilamina	1:2	9d	70

6b	Propilamina	1:2	10b	60
6c	Propilamina	1:2	10c	57
6d	Propilamina	1:2	10d	86
6b	<i>Iso</i> -propilamina	1:2	11b	93
6c	<i>Iso</i> -propilamina	1:2	11c	88
6d	<i>Iso</i> -propilamina	1:2	11d	63
6b	1,3-Diaminopropano	1:2	12b	46
6c	1,3-Diaminopropano	1:2	12c	47
6d	1,3-Diaminopropano	1:2	12d	48
6b	3-Aminopropanol	1:2	13b	57
6c	3-Aminopropanol	1:2	13c	65
6d	3-Aminopropanol	1:2	13d	53
6b	1,4-Diaminobutano	1:2	14b	55
6c	1,4-Diaminobutano	1:2	14c	27
6d	1,4-Diaminobutano	1:2	14d	59
6b	Fenilamina	1:2	15b	68
6c	Fenilamina	1:2	15c	57
6d	Fenilamina	1:2	15d	91
6b	Fenetilamina	1:2	16b	85
6c	Fenetilamina	1:2	16c	49
6d	Fenetilamina	1:2	16d	80

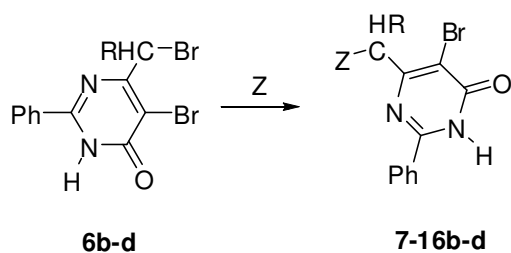
^{-a}: Aminas 1^{as}, 2^{as} ou aminoálcoois;

^{-b}: Razão molar de 1:1 entre os nucleófilos e substratos **6b-d**, com utilização de *N,N*-diisopropiletilamina como base, e razão molar 2:1 sem utilização de base;

^{-c}: Produto não obtido.

Nesta síntese, a substituição nucleofílica ocorre a partir do ataque dos nucleófilos N_3^- , para formar os compostos **7b-d**, piridina, para formar os compostos **8b-d**, aminas primárias, para formar os compostos **9-12b-d** e **14-16b-d** e aminoálcool, para a formação dos compostos **13b-d**, conforme mostra o Esquema 39.

Esquema 39



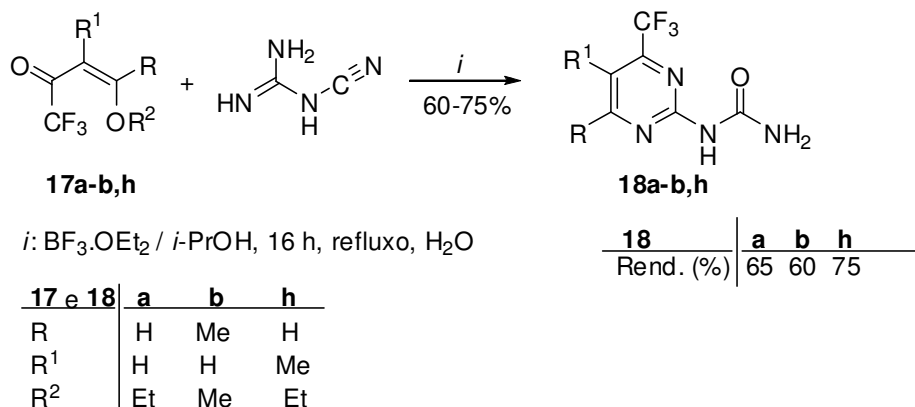
Z = N_3^- , Py, Aminas 1^{as} ou Aminoálcool

Não foi estabelecido o tipo de substituição nucleofílica, ou seja, reações de primeira ou segunda ordem, devido não ter sido realizado estudo mecanístico das reações, detendo-se apenas para a síntese dos compostos.

4.2.7 - SÍNTESE DE 4-TRIFLUORMETIL-2-UREIDO-PIRIMIDINAS 5,6-SUBSTITUÍDAS **18a-b,h**

Foram realizadas reações de ciclocondensação entre 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas **17a-b,h** e dicianodiamida, formando os compostos 4-trifluormetil-2-ureido-pirimidinas 5,6-substituídas **18a-b,h**, conforme mostra o Esquema 40.

Esquema 40



É importante salientar que para a obtenção destas pirimidinas, foi otimizada a quantidade do ácido de Lewis, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (trifluoroboroeterato, 48%), empregada nas reações, conforme mostra a Tabela 3. A quantidade equimolar de ácido de Lewis, em relação aos demais reagentes da reação, foi uma condição que obteve sucesso na formação dos produtos desejados (Tabela 4).

O acompanhamento do período reacional foi através da cromatografia de camada delgada, chegando a um tempo aproximado de 16 h para a obtenção dos produtos esperados.

Tabela 4: Condições reacionais para a síntese de 4-trifluormetil-2-ureido-pirimidinas 5,6-substituídas **18a-b,h**

Composto	Condições reacionais ^a	Rendimento (%)	Produto
	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, solvente, Temp. (°C), tempo (h)		
17a	3 gotas, MeOH, 25, 1	-	-
17a	3 gotas, MeOH, 65, 1	-	-
17a	3 gotas, EtOH, 78, 1	-	-
17a	3 gotas, EtOH, 78, 24	-	-

17a	3 gotas, <i>ter</i> -BuOH, 81, 24	-	-
17a	3 gotas, <i>iso</i> -PrOH, 82, 24	-	-
17a	0,5 equiv., <i>iso</i> -PrOH, 82, 24	-	- ^b
17a	1,0 equiv., <i>iso</i> -PrOH, 82, 16	18a	65
17b	1,0 equiv., <i>iso</i> -PrOH, 82, 16	18b	60
17h	1,0 equiv., <i>iso</i> -PrOH, 82, 16	18h	70

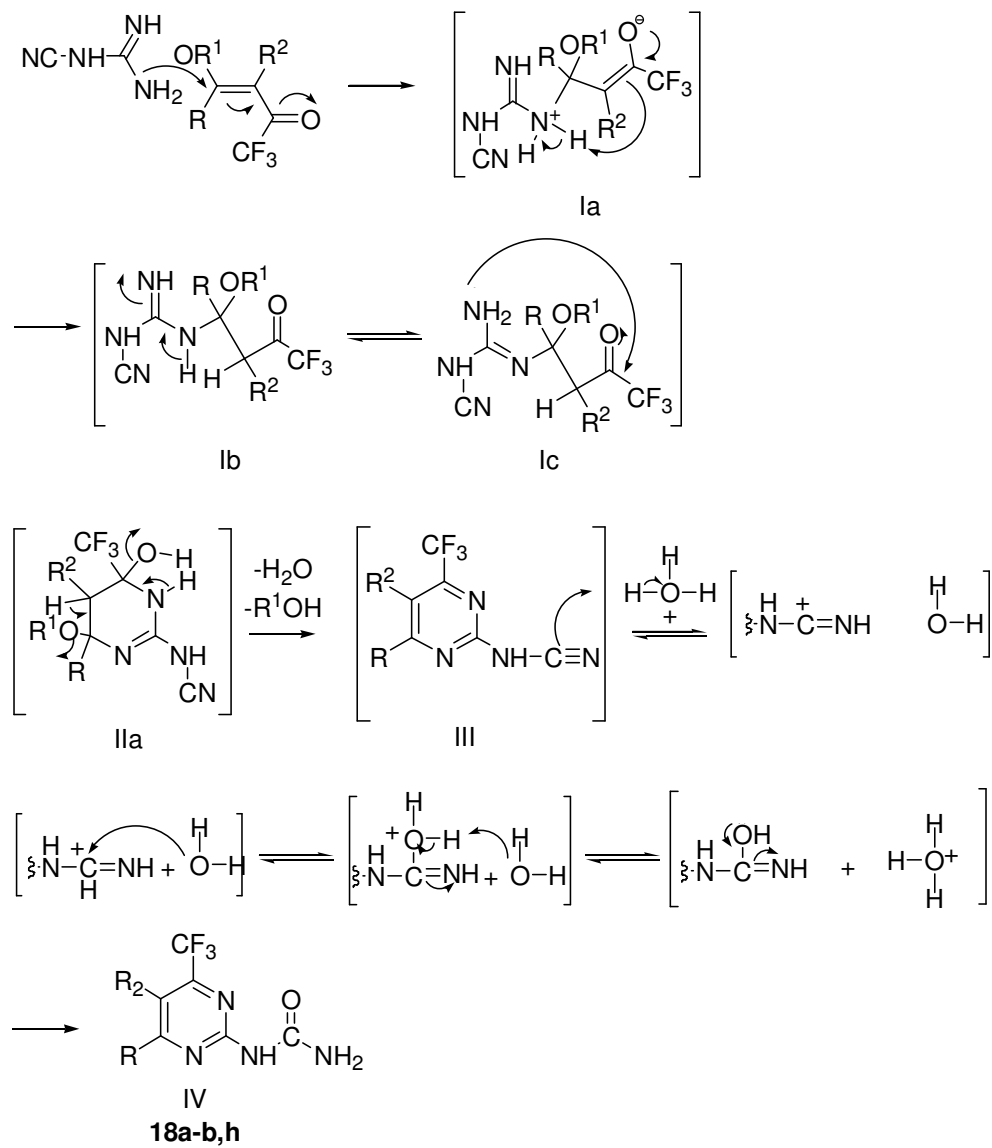
^a Relação molar enona **17** e dicianodiamida: 1:1.

^b Mistura de produto e material de partida

Nesta síntese, algumas condições reacionais foram experimentadas, referente à utilização de diferentes solventes como: metanol, etanol, *iso*-propanol e *ter*-butanol, conforme está descrito na Tabela 3. A dicianodiamida apresentou baixa solubilidade frente a estes solventes em temperatura ambiente. No entanto, nas condições reacionais utilizadas com temperatura de refluxo, o uso de *iso*-propanol foi o solvente que conduziu aos resultados esperados. O acompanhamento do período reacional foi através de cromatografia de camada delgada. Após o término do período reacional de 16 h, foi realizada a evaporação parcial do solvente em rota evaporador, em seguida a mistura foi diluída em água e extraída a fase orgânica com clorofórmio, obtendo os produtos **18a-b,h**, recristalizados em hexano/clorofórmio (1:3)

O mecanismo reacional, para esta síntese, envolve em uma primeira etapa, a ciclocondensação entre o dinucleófilo dicianodiamida e os dieletrófilos β -alcoxivinil trifluormetil cetonas **17a-b,h**, ocorrendo a formação do intermediário **III** em um processo semelhante ao mecanismo apresentado na síntese dos compostos **3a-d** e **4a-g** (Esquema 33), conforme mostra o Esquema 41. Em uma segunda etapa ocorre a hidrólise do intermediário **III**, formando os compostos **18a-b,h** representados pelo intermediário **IV**.

Esquema 41



4.3 – ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

4.3.1 - DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA PELO MÉTODO DE BIOAUTOGRAFIA

A atividade antimicrobiana *in vitro* para os derivados de 2-fenil-3H-pirimidin-4-onas foi avaliada frente a uma série de microrganismos patogênicos incluindo um coco gram-positivo (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e *Staphylococcus aureus* isolado clínico), bacilos gram-negativos (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27850, *Salmonella setubal* ATCC19196; *Klebsiella pneumoniae* ATCC 1003), fungos (*Candida albicans* ATCC 44373, *Candida dubliniensis* BRCD 12, *Candida glabrata* ATCC 10231, *Cryptococcus neoformans* ATCC 28952, *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 2601) e alga (*Prototheca zoopfi* isolado clínico).

Todas as culturas foram procedentes do Departamento de Microbiologia da Universidade Federal de Santa Maria – RS, Brasil.

A atividade antimicrobiana pelo método de Bioautografia foi realizada de acordo com Hostettmann e colaboradores¹⁰⁵ e Hamburger & Hostettmann¹⁰⁶. Para a concretização deste, foram utilizadas placas de Petri de 10X100 mm de diâmetro, onde foram depositadas as cromatoplas com as amostras a serem analisadas. As concentrações de amostras testadas foram 100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,12; 1,56; 0,78; 0,39 e 0,19 µg/aplicação. Em seguida, foram adicionados 10mL do meio de cultura liquefeito e inoculado com o microrganismo padrão sobre as cromatoplas. Após a solidificação do meio, as placas de Petri foram incubadas conforme o período de tempo preconizado pela metodologia para cada tipo de microrganismo. Decorrido o período de incubação, as cromatoplas foram reveladas com uma solução aquosa de cloreto 2,3,5 trifenil tetrazóleo (20mg/mL), e incubadas a 30°C durante 2-4 horas. Nistatina e amoxicilina foram usadas como droga padrão.

A leitura foi realizada determinando-se como quantidade inibitória mínima (QIM), a menor concentração da substância, na qual houve o aparecimento de halo de inibição frente aos diferentes microrganismos testados. A interpretação dos resultados são baseados nos breakpoints de nistatina para fungos e alga e da amoxicilina para bactérias patogênicas de acordo com a técnica de bioautografia.^{105,106} Todos os testes foram realizados em duplicata.

No contexto do perfil de suscetibilidade de fungos leveduriformes, o gênero *Candida* é o mais estudado porque as candidíases são as infecções fúngicas mais prevalentes entre pacientes imunocomprometidos. A suscetibilidade de *Candida spp* frente aos compostos analisados exibiu o seguinte padrão: *C. glabrata* (QIM = 6,25µg/10µl) foi mais sensível que *C. albicans* (QIM = 12,5µg/10µl) e *C. dubliniensis* (QIM = 25µg/10µl) como observado na tabela 5.

A atividade frente a *Cryptococcus neoformans* foi observada com os compostos **5d** (QIM = 50µg/10µl). O composto **5d** também evidenciou atividade moderada frente a bactérias patogênicas como *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* e *Salmonella setubal*. Os compostos **6c** e **7d** apresentaram atividade frente a *P. aeruginosa* (QIM = 3,12µg/10µl). A espécie *P. aeruginosa* é frequentemente descrita em infecções nosocomiais e as cepas multiresistentes são temíveis. Os compostos **6b** (QIM = 0,78µg/10µl) e **7b** (QIM = 3,12µg/10µl) apresentaram significativa atividade frente a *K. pneumoniae*.

Em geral, o composto **6d** apresentou um amplo espectro de atividade antimicrobiana. Foi ativo frente a *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida glabrata*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* como mostra a tabela.

Um resultado importante foi observado para o composto **7d** o qual exibiu as melhores atividades para coco gram-positivo *Staphylococcus aureus* (QIM = 0,39µg/10µl) e bacilos gram-negativo *Pseudomonas*

aeruginosa (QIM = 1,56µg/10µl). O composto **7c** apresentou atividade frente à *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcus aureus* são cocos gram-positivos, patógeno primário ou oportunista que acomete o homem e animais. Infecções nosocomiais causadas por *S. aureus* têm sido grande causa de morbidade e mortalidade. Por muitos anos *S. aureus* tem evidenciado significativa capacidade para desenvolver resistência para a maioria dos agentes antibacterianos. Infecções nosocomiais causadas por *Staphylococcus* resistente a metilina, constituindo-se num sério problema para as instituições de saúde.¹⁰⁷

A importância desses resultados requer novos estudos que incluam um número maior de microrganismos bem como estudos de citotoxicidade.

5 - IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS

Algumas técnicas de identificação de compostos químicos foram utilizadas para determinação e caracterização dos compostos obtidos nesta tese. Técnicas como, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , espectrometria de massas acoplada a cromatografia gasosa, análise elementar e ponto de fusão. Tais técnicas foram aplicadas a todos os compostos apresentados nesta tese e alguns desses compostos não apresentaram bons resultados frente à espectrometria de massas e análise elementar.

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram registrados em dimetil sulfóxido deuterado (DMSO- d_6) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3), utilizando o tetrametilsilano como referência interna. Somente para os compostos **8b-d**, obtidos na forma de sal, foi empregado como solvente a água deuterada (D_2O). Os parâmetros de aquisição dos espectros estão dispostos na parte experimental desta tese e os respectivos espectros encontram-se no Anexo I.

A espectrometria de massa foi realizada, utilizando metanol como solvente, para todos compostos produzidos neste trabalho, sendo que alguns compostos não foram possíveis de serem analisados, não apresentando os espectros esperados, devido, provavelmente a decomposição dos compostos. Os espectros dos demais compostos que obtiveram bons resultados estão apresentados no Anexo II.

O processo de identificação dos compostos utilizando análise elementar, também foi aplicado a todos os compostos desta tese, demonstrando que alguns poucos compostos não obtiveram bons resultados, embora seus espectros de RMN de ^1H e ^{13}C e CG-EM demonstrem a obtenção dos produtos desejados, sem a interferência de outros sinais. Entretanto, na grande maioria dos compostos os resultados encontrados foram os esperados e seus dados referentes constam na parte experimental desta tese.

A numeração empregada na identificação dos compostos é apresentada somente para atribuição dos sinais dos espectros de RMN, não sendo adotada uma numeração baseada em regras de nomenclatura oficial.

Os compostos 2-fenil-3*H*-pirimidin-4-onas 5- e 6-substituídos **3a-d**, **4a-g**, **5a-g** e **6-16b-d** apresentam em seus espectros de RMN ^1H a presença hidrogênios fenílicos como multipletes em campo baixo (região aromática) onde os deslocamentos variam de 7,26-8,42 ppm. O sinal do NH do anel pirimidínico não é constante em todos os compostos, portanto, em alguns casos não foi possível identificá-lo. Quando identificado apresentou sinal alargado na região de 13,07-13,37 ppm. Nos espectros de RMN ^{13}C desacoplado, para estes compostos, os deslocamentos dos sinais dos carbonos fenílicos tiveram variação de 121,7-139,6. Os sinais dos carbonos pirimidínicos, como os carbonos quaternários e o carbono da carbonila, estão em uma região de campo baixo em deslocamentos que apresentam pequena variação em uma faixa de 154,0-170,0 ppm.

Na apresentação de identificação dos compostos, foi escolhido aleatoriamente um composto de cada série para melhor representar e discutir os dados de RMN de ^1H e ^{13}C de uma maneira geral.

5.1 – IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS **2c-d** ATRAVÉS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H E ^{13}C

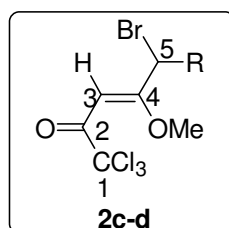


Figura 4: Numeração das estruturas dos compostos **2c-d** para a atribuição dos sinais dos espectros de RMN

O espectro de RMN de ^1H para o composto **2d** (Figura 13, Anexo I) mostra os sinais referentes ao grupo propil ligado ao carbono 5 em uma região de campo alto, onde há um tripleto em 0,95 ppm e $J_{\text{H8-H7}} = 7,2$ Hz, referente ao acoplamento da metila com CH_2 . Essa região mostra ainda o acoplamento entre H7 e H8, H7 e H6, formando um sexteto em 1,42 ppm e $J_{\text{H7-H8/H7-H6}} = 7,2$ Hz. Também apresenta um multipletto de 1,96-2,06 ppm referente ao acoplamento do H6 com os H7 e H5. Em 3,88 ppm aparece o sinal referente ao grupo metoxila na forma de um singleto e em 5,92 ppm e $J = 7,6$ Hz aparece o sinal na forma de tripleto, referente ao acoplamento do H5 com H6. Mais desblindado há o singleto em 5,99 ppm referente ao H3.

O espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto **2d** apresenta os sinais em campo alto referentes aos carbonos C8, C7 e C6 do grupo propil em 13,3, 20,7 e 36,8 ppm, respectivamente, e também o sinal mais desblindado em 44,9 ppm referente CH substituído por um átomo de bromo. Em 56,9 ppm consta o sinal referente ao grupo metoxila. Os sinais dos carbonos vinílicos C3 e C4 estão a 90,3 e 177,2 ppm, respectivamente. O grupo triclorometil apresenta-se com um sinal em 97,4 ppm, e em 179,6 ppm há o sinal referente a carbonila.

5.2 - IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS **3b-d** ATRAVÉS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H E ^{13}C

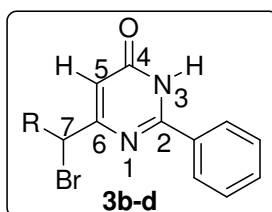


Figura 5: Numeração das estruturas dos compostos **3b-d** para a atribuição dos sinais dos espectros de RMN

O espectro de RMN de ^1H para o composto **3c** (Figura 15, Anexo I) mostra o sinal triplete em 1,06 ppm com uma constante $J_{\text{H9-H8}} = 7,2$ Hz, referente ao acoplamento entre os hidrogênios da metila (H9) e os hidrogênios metilênicos (H8). Em 2,28 ppm, $J_{\text{H8-H9}} = 7,2$ Hz e $J_{\text{H8-H7}} = 7,4$ Hz, aparece um quinteto referente ao acoplamento entre os hidrogênios metilênicos com a metila e o hidrogênio ligado ao carbono halogenado. O espectro também mostra um triplete em 4,69 ppm, $J_{\text{H7-H8}} = 7,4$ Hz, referente ao acoplamento entre o H7 e os hidrogênios metilênicos numa posição mais desblindada, muito provavelmente por esse hidrogênio estar ligado a um átomo de carbono bromado. O hidrogênio pirimidínico da posição 5 encontra-se na forma de singleto em 6,52 ppm.

O espectro de RMN de ^{13}C para o composto **3c**, apresenta os sinais referentes aos carbonos da metila em 12,4 ppm, do CH_2 em 30,1 ppm e do CH em 55,0 ppm, onde este último apresenta-se desblindado, característico do carbono halogenado. Há também os sinais referentes aos carbonos do anel pirimidínico, onde o C5 encontra-se em 110,4 ppm.

5.3 - IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS **4a-g** e **5a-g** ATRAVÉS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H E ^{13}C

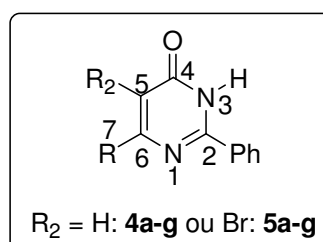


Figura 6: Numeração das estruturas dos compostos **4a-g** e **5a-g** para a atribuição dos sinais dos espectros de RMN

O espectro de RMN ^1H para o composto **4c** (Figura 17, Anexo I) apresenta os sinais referentes ao grupo etil ligado na posição 6 do anel pirimidínico na forma de tripleto em 1,30 ppm e quarteto em 2,67 ppm, referentes aos hidrogênios H8 e H7, respectivamente. No espectro de RMN ^{13}C , pôde-se destacar os sinais desse substituinte em 13,8 ppm e 22,2 ppm, referentes aos carbonos C8 e C7, respectivamente.

Para os compostos **5a-g** (Figuras 19-25, Anexo I), os sinais referentes ao H5, característicos das pirimidinonas **4a-g**, não estão presentes, devido ao átomo de bromo ligado ao C5 do anel pirimidínico. Os demais sinais de RMN ^1H e RMN ^{13}C , são dos grupos substituintes ligados à posição 6 do anel pirimidínico, o próprio anel e da fenila na posição 2.

5.4 - IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS 6-16b-d ATRAVÉS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H E ^{13}C

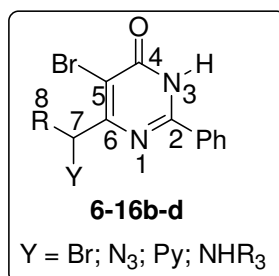


Figura 7: Numeração das estruturas dos compostos **6-16b-d** para a atribuição dos sinais dos espectros de RMN

O espectro de RMN ^1H para o composto **6c** (Figura 27, Anexo I) mostra os sinais de hidrogênio referentes ao grupo etil ligado ao carbono bromado (C7), onde há um tripleto em 0,97 ppm referente ao acoplamento dos hidrogênios (H9) da metila com os hidrogênios metilênicos (H8) com uma constante de acoplamento $J_{\text{H9-H8}} = 7,2$ Hz. A seguir, em uma região mais desblindada, há os sinais referentes aos hidrogênios H8 e H7, referentes ao

acoplamento com a metila (H9) e o CHBr (H7), e ao acoplamento com os hidrogênios metilênicos (H8), formando um multipletto em 2,28 ppm e um tripleto em 5,29 ppm, respectivamente. Portanto, o H7 por estar vizinho ao átomo de bromo, apresenta-se desprotegido. Neste espectro não há mais um singletto referente ao H5, como evidenciado nos compostos **3a-d** e **4b-g**, devido ao átomo de bromo estar ligado ao carbono (C5) pirimidínico. No espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto **6c**, observa-se apenas uma mudança quanto ao deslocamento do sinal do carbono C7 desprotegido em 53,3 ppm, em uma comparação com os compostos **4-5b-f**, que não apresentam átomo de bromo ligado ao substituinte alquil da posição 6 do anel pirimidínico e portanto, não apresentam o C7 tão desblindado.

O espectro de RMN ^1H para o composto **7b** (Figura 29, Anexo I) mostra como principais sinais, os referentes ao grupo etil ligado à posição 6 do anel pirimidínico, onde em 1,58 ppm aparece o dubletto referente ao acoplamento dos hidrogênios H8 da metila, $J_{\text{H8-H7}} = 6,8$ Hz, com o hidrogênio do CH, e também aparece o quarteto mais desblindado em 4,72 ppm referente ao acoplamento, $J_{\text{H7-H8}} = 7,0$ Hz, entre o CH e os hidrogênios da metila. Entretanto, essa desblindagem é menor que a sofrida pelo H7 em 5,54 ppm referente ao material de partida (**6b**, Figura 26, Anexo I). O espectro de RMN ^{13}C desacoplado para o composto **7b** mostra, além dos sinais característicos dos compostos 2-fenil-4-3*H*-pirimidinonas, os sinais referentes aos carbonos da metila em 16,9 ppm e do carbono C7 desprotegido em 57,2 ppm, respectivamente. Essa desblindagem do C7, se deve ao grupo azida ligado a ele. Entretanto, comparando com o deslocamento em 67,1 ppm do C7 do composto **6b**, o qual é seu precursor e apresenta-se bromado, é possível constatar a diferença de aproximadamente 10,0 ppm caracterizando uma menor desblindagem para o composto **7b**.

O espectro de RMN ^1H para o composto **8b** (Figura 32, Anexo I) mostra como destaque o sinal na forma de quarteto em 6,29 ppm, referente ao acoplamento, $J_{\text{H7-H8}} = 6,8$ Hz, entre o hidrogênio H7 e os hidrogênios da

metila H8. Este sinal apresenta-se mais desblindado que o sinal do hidrogênio H7 do material de partida **6b**, por ser vizinho à piridina. O espectro de RMN ^{13}C mostra em destaque o sinal em 63,1 ppm referente ao carbono C7, o qual apresenta o grupo piridil ligado a ele, em região menos desblindada que o seu material de partida **6b**, entretanto, em região mais desblindada que a dos compostos **7b-d**, os quais apresentam o grupo azida ligado ao carbono C7.

O espectro de RMN ^1H para o composto **9b** (Figura 35, Anexo I) apresenta, em destaque, os sinais referentes ao acoplamento dos hidrogênios da metila com o CH na forma de dubleto em 1,46 ppm, $J_{\text{H8-H7}} = 6,4$ Hz, e ao acoplamento do hidrogênio metínico H7 com os da metila em 4,45 ppm, na forma de quarteto, em uma região desblindada devido ao substituinte alilamina ligado ao C7. Essa desblindagem é menor que a sofrida pelo mesmo hidrogênio no material de partida **6b**, o qual tinha como vizinho o átomo de bromo. Os demais sinais são do substituinte alilamina e da fenila. O espectro de RMN ^{13}C mostra, além dos sinais característicos da pirimidinona e os sinais do substituinte alilamina, um sinal menos desblindado que o seu material de partida **6b**, em 47,8 ppm referente ao carbono C7.

5.5 - IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS 18a-b,h ATRAVÉS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H E ^{13}C

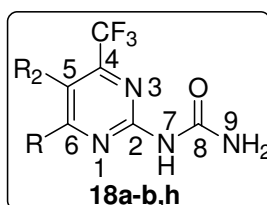


Figura 8: Numeração das estruturas dos compostos **18a-b,h** para a atribuição dos sinais dos espectros de RMN

O espectro de RMN ^1H para o composto **18a** (Figura 61, Anexo I), apresenta sinais na região de campo baixo em 7,33 e 8,12 ppm referente aos hidrogênios H9 do NH_2 da função amida, na forma de um sinal de base alargada. Também, o espectro mostra os sinais dos hidrogênios da pirimidina em 7,52 e 8,94 ppm, na forma de dubletos, com uma constante de acoplamento $J_{\text{H5-H6}} = 5,0$ Hz, referentes aos hidrogênios H5 e H6, respectivamente. Por fim, há o sinal de base alargada em 10,22 ppm, referente ao hidrogênio H7 do NH da uréia. O espectro de RMN ^{13}C mostra os sinais da pirimidina em 109,8 e 154,1 ppm, referentes aos carbonos C5 e C6, respectivamente, e o quarteto em 154,4 ppm com constante de acoplamento $J_{\text{CF}} = 35,8$ Hz, referente ao carbono C4, o qual apresenta um grupo trifluormetil substituído. Este grupo CF_3 apresenta um sinal na forma de quarteto característico na região de 120,3 ppm com constante de acoplamento $J_{\text{CF}} = 273,9$ Hz. Ainda, um sinal pirimidínico refere-se ao carbono C2 em uma região desblindada em 161,8 ppm devido à uréia ligada nesta posição e também um sinal em 158,5 ppm referente a carbonila desta uréia.

5.6 – IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS POR ESPECTROMETRIA DE MASSAS

Uma grande parte dos compostos foi analisada e identificada por espectrometria de massas, porém, alguns compostos não puderam ser analisados porque decompuseram na coluna do cromatógrafo.

Os espectros de massas dos compostos **2c-d** (Figuras 64-65, Anexo II) apresentaram uma série de fragmentos ionizados, utilizando impacto de elétrons com energia de 70 eV. O espectro de massa do composto **2c** mostra o pico do íon molecular M^+ , $\text{M}+2$ e $\text{M}+4$. A figura 9, a seguir, mostra alguns fragmentos prováveis para este composto.

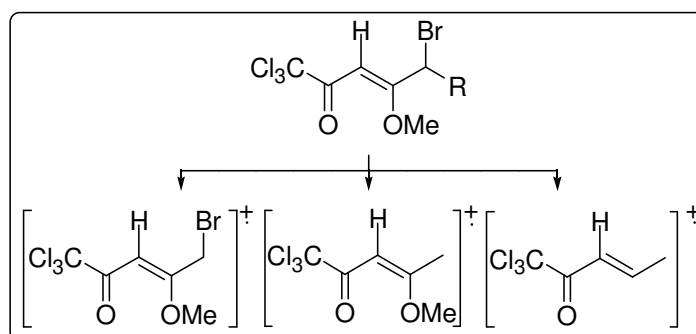


Figura 9: Alguns fragmentos para o composto **2c**

Os espectros de massas dos compostos **3b-d**, **4c,e**, **5a-g**, **6b-d**, **8-11b-d** e **15b-d** (Figuras 66-95, Anexo II) apresentam similaridade na classe estrutural, portanto, os fragmentos possíveis de serem encontrados são muito semelhantes. Os espectros de massas desses compostos mostram o pico do íon molecular M^+ para os compostos **4c,e**, **8-11b-d** e **15b-d**, M^+ e $M+2$ para os compostos **3b-d** e **5a-g**, M^+ , $M+2$ e $M+4$. Os espectros também apresentaram uma série de fragmentos ionizados, utilizando impacto de elétrons com energia de 70 eV. Para os compostos 9-d, além do impacto de elétrons, foi utilizada a ionização química com energia de 70 eV. A figura 10, mostra alguns fragmentos possíveis encontrados para esses compostos.

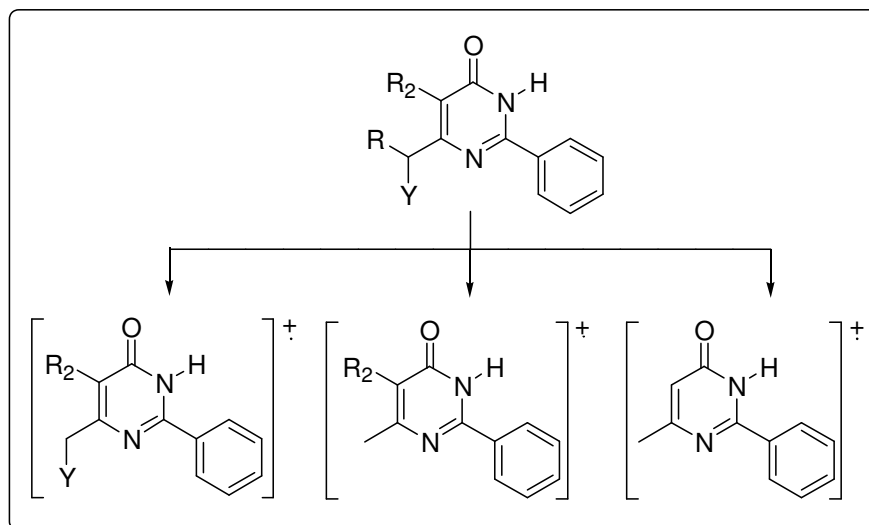


Figura 10: Alguns fragmentos para os compostos **3b-d**, **4c,e**, **5a-g**, **6b-d**, **8-11b-d** e **15b-d**

Os espectros de massas dos compostos **18a-b,h** (Figuras 96-98, Anexo II) apresentaram uma série de fragmentos ionizados, utilizando impacto de elétrons com energia de 70 eV, mostrando o pico do íon molecular M⁺. A figura 11 mostra alguns fragmentos possíveis, encontrados nos espectros desses compostos.

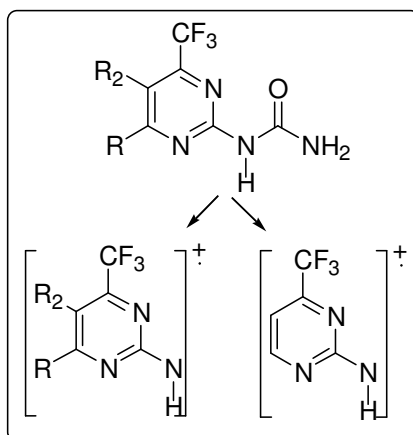


Figura 11: Alguns fragmentos para os compostos **18a-b,h**

6 – CONCLUSÃO

Levando em consideração os objetivos propostos para este trabalho e após análise e discussão dos resultados obtidos, pode-se concluir:

A grande maioria dos compostos obtidos é inédita e as rotas sintéticas utilizadas são simples e versáteis para a obtenção de 2-fenil-3*H*-pirimidin-4-onas bromadas a partir de reações regioespecíficas de bromação. Portanto, foi possível realizar com sucesso as reações de halogenação regioespecificamente nas posições 5 do anel pirimidínico e 6-benzílica, tanto quanto a halogenação simultânea destas mesmas posições empregando metodologias simples e obtendo bons rendimentos nos produtos sintetizados. A versatilidade de bromação destas pirimidinonas deve-se a fatores muito importantes como tempo reacional curto, temperatura de reação branda e facilidade de isolamento dos produtos que são obtidos quase que instantaneamente.

Os produtos pirimidínicos dibromados **6b-d** são intermediários importantes para uma variedade de reações de substituição nucleofílica.

As reações de substituição nucleofílica dos produtos pirimidínicos dibromados **6b-d**, empregando um grande número de nucleófilos, foram realizadas em condições reacionais simples, formando os produtos desejados em bons rendimentos.

A síntese dos compostos 4-trifluormetil-2-ureído pirimidinas 5 e 6-substituídas **18a-b,h** inéditas, também em condições reacionais simples, proporcionou a formação de novos intermediários para futuros trabalhos a serem desenvolvidos pelo grupo de pesquisa NUQUIMHE.

Alguns dos compostos obtidos, apresentados nesta tese, foram testados por colaboradores ao grupo NUQUIMHE quanto ao potencial ativo antimicrobiano e obtiveram bons resultados na atividade antimicrobiológica contra algumas cepas, tais como: *C. albicans*, *S. cerevisiae*, *S. aureus*, *Salmonella*, *K. pneumonie* e outras.

7-PARTE EXPERIMENTAL

7.1 – MÉTODOS

7.1.1 – ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetros BRUKER, modelos DPX 200 ou 400 MHz (Departamento de Química – UFSM). A aquisição dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foi obtida em CDCl_3 ou $\text{DMSO-}d_6$, tendo como referência TMS, e também em D_2O (para apenas três compostos obtidos) em tubos de 5 mm.

As condições experimentais dos equipamentos são bastante específicas para cada composto, contudo, é possível definir algumas condições padrão que foram utilizadas no registro dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos sintetizados neste trabalho. As condições utilizadas no espectrômetro BRUKER DPX – 200 MHz foram: 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C ; largura de pulso 9,9 μs (90°) para ^1H e 19,5 μs (90°) para ^{13}C ; tempo de aquisição 3,9 s para ^1H e 2,38 s para ^{13}C ; número de pontos 65536 com resolução digital do FID 0,128875 Hz/ponto para ^1H e 0,179994 Hz/ponto para ^{13}C ; temperatura de 298 K. As condições utilizadas no espectrômetro BRUKER DPX - 400 MHz foram: 400,13 MHz para ^1H , 100,62 MHz para ^{13}C , largura de pulso 8,0 μs (90°) para ^1H , 13,7 μs (90°) para ^{13}C ; tempo de aquisição 6,5 s para ^1H , 7,6 s para ^{13}C ; número de pontos 65536 com resolução digital do FID 0,677065 Hz/ponto para ^1H , 0,371260 Hz/ponto para ^{13}C ; temperatura de 298 K.

7.1.2 – ESPECTROMETRIA DE MASSAS

Os espectros de massa e respectivos cromatogramas foram obtidos através de um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um detector de

massa seletivo HP 5973 equipado com injetor split-splitless autosampler, coluna capilar cross-linked HP 5, (30 m de comprimento, 0,32 mm de diâmetro e 0,25 µm de espessura da película), sendo usado hélio como gás de arraste.

7.1.3 – PONTO DE FUSÃO

Os compostos sólidos obtidos tiveram seus pontos de fusão determinados em um aparelho kofler REICHERT – THERMOVAR e não foram corrigidos.

7.1.4 – ANÁLISE ELEMENTAR

A análise elementar dos compostos **1-8** foi determinada em um aparelho Perkin-Elmer 2400, na Universidade de São Paulo (USP), e a análise dos compostos **9-16** foi determinada em um aparelho modelo FlashEA 1112, na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

7.2 – MATERIAL UTILIZADO

7.2.1 – SOLVENTES E REAGENTES

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme procedimentos descritos na literatura.¹⁰⁸

Reagentes purificados: Piridina e anilina foram destiladas sob KOH. O reagente *N*-Bromosuccinimida foi recristalizado.

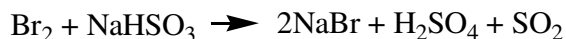
Reagentes não purificados: Br₂; NaN₃; Aminas Primárias.

7.3 – SEGURANÇA E GERENCIAMENTO DOS RESÍDUOS

Bromo:

Obs: Bromo é tóxico e causa queimaduras severas à pele.

Tratamento:



Procedimento: Para 5 g de bromo adicionar em 1,0 L de água. Adicionar então cerca de 120,0 mL de uma solução de bissulfito de sódio recém preparada, até o desaparecimento de toda a coloração. Neutralizar a solução com carbonato de sódio e descartar na pia.

7.4 – COMPOSTOS SINTETIZADOS

7.4.1 - Procedimento geral para a síntese de β -alcoxivinil trialometil cetonas **1a-g**, **17a-b,h**

Primeiramente o enoléter ficou sob refluxo por 1 hora sobre LiAlH_4 , após o enoléter foi destilado diretamente em um funil de adição, que já continha 60 mmoles de piridina absoluta e 20,0-30,0 mL de éter seco. Depois de destilado um volume igual a 60 mmoles de enoléter, o funil de adição foi imediatamente colocado sobre o balão contendo 60 mmoles de cloreto de tricloroacetila (compostos **1a-b**) ou anidrido trifluoracético (compostos **17a-b,h**). O balão racional foi preparado previamente, fechado e colocado em banho de gelo, para evitar a formação de vapores ácido que induzem a polimerização do enoléter.

A seguir, foram adicionados o enoléter e a piridina, gota a gota e sob agitação magnética, sobre o cloreto de tricloroacetila ou anidrido trifluoracético. Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura reacional ficou sob agitação magnética por um período de 16 horas. Ao término do tempo de reação, o sal formado foi filtrado em funil de Büchner e

a solução foi lavada com água ácida e seca em sulfato de sódio anidro. Após evaporação do solvente, o óleo residual foi purificado por destilação à pressão reduzida em um microdestilador. Os compostos **1a,b** e **17a-b,h** foram obtidos em alto grau de pureza e em bom rendimento.

Para a obtenção dos compostos **1c-g** foi realizada a técnica que emprega uma solução de acetal (30 mmols) e piridina (60 mmols) em clorofórmio (30,0 mL) sendo adicionada ao cloreto de tricloroaceta (60 mmols), sob banho de gelo à 0°C e agitação magnética. A mistura foi deixada durante 16 horas a temperatura ambiente (25-30°C) para **1c-e**, e para **1f-g** 24 horas sob refluxo a 40-45°C. A mistura foi lavada com água e a fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro. Após foi filtrado e o solvente foi removido por evaporador rotatório. Os produtos **1a-f** foram purificados através de destilação à pressão reduzida.

Para a preparação das soluções dos acetais, foi utilizada técnica da literatura¹⁰⁹ e purificados através de processo de destilação.

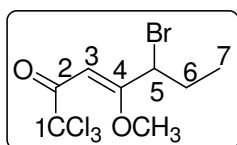
Em erlemmeyer de 250 mL foi misturado a cetona (667 mmol), o ortoformiato de metila (84,8g, 800 mmol) e o ácido *p*-toluenossulfônico (0,19g, 1 mmol) em 50,0 mL de metanol seco. Após ter ficado em repouso por 24h a temperatura ambiente, o meio reacional foi neutralizado com 30 g de carbonato de sódio anidro, e filtrado em funil comum. Após a retirada do solvente e do orto-formiato de metila por destilação à pressão ambiente, o produto foi destilado a pressão reduzida em uma coluna de vigreux espelhada.

7.4.2 - Procedimento geral para a síntese de 5-bromo-1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-alquen-2-onas 2b-d

Em uma solução de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-alquen-2-onas **1b-e** (50 mmol) em CH₂Cl₂ (30,0 mL) foi adicionada uma solução de bromo (50 mmol) em CH₂Cl₂ (20,0 mL). A mistura foi agitada por 1 hora a 25 °C, resfriada a 0 °C e piridina (50 mmol) foi adicionada. Após 1 hora a mistura reacional foi

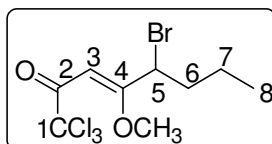
lavada com uma solução 15% de HCl (1x 30,0 mL) e com H₂O (2x 50,0 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi removido, obtendo os compostos **2a-d**. Os compostos **2a-b**, não inéditos, tiveram seus dados espectrais descritos anteriormente na literatura.⁸⁵

5-Bromo-1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-hepten-2-ona (2c):



O produto foi obtido na forma de óleo, amarelo claro (70%); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 322 (M⁺, 1), 324 (M+2, 2), 326 (M+4, 1), 205 (100), 207 (100), 125 (36), 111 (45), 69 (71); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 1,00 (t, 3H, J_{H7-H6} = 7,2 Hz, H7); 2,04 (qui, 2H, J_{H6-H7} = 7,2 Hz, J_{H6-H5} = 7,6 Hz, H6); 3,88 (s, 3H, OMe); 5,82 (t, 1H, J = 7,6 Hz, H5); 6,01 (s, 1H, H3); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 12,1 (C7); 28,4 (C6); 46,8 (C5); 57,0 (OMe); 90,5 (C3); 97,4 (C1); 177,1 (C4); 179,6 (C2); Fórmula molecular = C₈H₁₀BrCl₃O₂, Análise Elementar calc.: C = 29,62; H = 3,11; Experimental: C = 30,11; H = 2,73%.

5-Bromo-1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-octen-2-ona (2d):



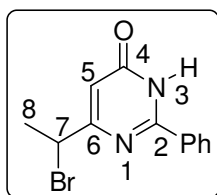
O produto foi obtido na forma de óleo, amarelo claro (85%); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 336 (M⁺, 1), 338 (M+2, 1), 340 (M+4, 1), 219 (100), 221 (100), 139 (20), 111 (65), 69 (16); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 0,95 (t, 3H, J_{H8-H7} = 7,2 Hz, H8), 1,42 (sex, 2H, J_{H7-H8/H7-H6} = 7,2 Hz, H7), 1,96-2,06(m, 2H, H6), 3,88 (s, 3H, OMe), 5,92 (t, 1H, J_{H5-H6} = 7,6 Hz, H5), 5,99 (s, 1H, H3); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 13,3 (C8); 20,7 (C7); 36,8 (C6); 44,9 (C5); 56,9 (OMe); 90,3 (C3); 97,4 (C1); 177,2 (C4); 179,6 (C2); Fórmula molecular =

C₉H₁₀BrCl₃O₂, Análise Elementar calc.: C = 31,94; H = 3,57; Experimental: C = 31,64; H = 3,22%.

7.4.3 - Síntese de 6-bromoalquil-2-fenil-3H-pirimidin-4-onas **3a-d**

Uma solução de cloridrato de benzamidina (0,16g, 1,0 mmol) em THF anidro (10,0 mL), agitada vigorosamente em banho de gelo, foi adicionado hidreto de sódio (36,0 mg, 1,5 mmol). Nesta mistura a solução de enona **2a-d** (1,0 mmol) em THF anidro (1,0 mL) foi adicionada lentamente, gota a gota, em funil adição. Após a adição da enona **2a-d**, o banho de água foi removido e a mistura reacional foi aquecendo naturalmente até temperatura ambiente, e então refluxada por 16 horas. Ao término da reação o cloreto de sódio foi filtrado e o solvente foi removido através do rota-evaporador. O composto **3a**, não inédito, foi descrito em literatura recente.⁹² Os produtos **3b-d** foram purificados por recristalização a partir de hexano/clorofórmio (1:3, respectivamente).

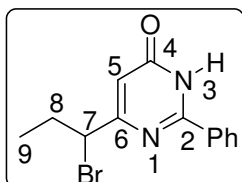
6-(1-Bromo-etil)-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (**3b**):



O produto foi obtido em forma de sólido, marrom (60%); (P.F.= 176-177°C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 278 (M⁺, 20), 280 (M+2, 20), 199 (100), 104 (64), 97 (40), 77 (24); ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 2,03 (d, 3H, J_{H8-H7} = 6,6 Hz, H8); 4,96 (qua, 1H, J = 6,8 Hz, H7); 6,56 (s, 1H, H5); 7,51-7,57; 8,22-8,27 (m, 5H, Ph); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 23,8 (C8); 47,2 (C7); 109,5 (C5); 127,9; 129,0; 131,7; 132,3 (Ph); 157,2 (C2); 165,5 (C4); 167,8 (C6); Fórmula

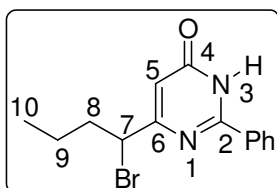
molecular = C₁₂H₁₁BrN₂O, Análise Elementar calc.: C = 51,66; H = 3,97; N = 10,04; Experimental: C = 53,64; H = 3,90; N = 10,37%.

6-(1-Bromo-propil)-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (3c):



O produto foi obtido em forma de sólido, marrom (97%); (P.F.= 175-176°C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 292 (M⁺, 2), 294 (M+2, 2), 264 (30), 213 (100), 186 (31), 104 (51), 77 (24); ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,06 (t, 3H, J_{H9-H8} = 7,2 Hz, H9); 2,28 (qui, 2H, J_{H8-H9} = 7,2 Hz, J_{H8-H7} = 7,4 Hz, H8); 4,69 (t, 1H, J_{H7-H8} = 7,4 Hz, H7); 6,52 (s, 1H, H5); 7,53-7,56; 8,23-8,27 (m, 5H, Ph); 13,09 (s.a., 1H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 12,4 (C9); 30,1 (C8); 55,0 (C7); 110,4 (C5); 127,9; 129,0; 131,7; 132,3 (Ph); 157,2 (C2); 165,6 (C4); 167,0 (C6); Fórmula molecular = C₁₃H₁₃BrN₂O, Análise Elementar calc.: C = 53,26; H = 4,47; N = 9,56; Experimental: C = 53,00; H = 4,66; N = 9,76%.

6-(1-Bromo-butil)-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (3d):



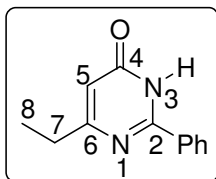
O produto foi obtido em forma de sólido, marrom (74%); (P.F.= 152-153°C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 306 (M⁺, 2), 308 (M+2, 2), 264 (52), 227 (100), 104 (47), 77 (20); ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 0,98 (t, 3H, J_{H10-H9} = 7,4 Hz, H10); 1,49 (sex, 2H, J_{H9-H10/H9-H8} = 8,0 Hz, H9); 2,22 (qua, 2H, J_{H8-H9/H8-H7} = 7,6 Hz, H8); 4,77 (t, 1H, J_{H7-H8} = 7,0 Hz, H7); 6,51 (s, 1H, H5); 7,54-7,56; 8,23-8,27 (m, 5H, Ph); 13,11 (s.a., 1H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 13,4 (C10); 21,0 (C9); 38,7 (C8); 53,0 (C7); 110,0 (C5); 127,9; 129,0; 131,4;

132,3 (Ph); 157,3 (C2); 165,6 (C4); 167,2 (C6); Fórmula molecular = $C_{14}H_{15}BrN_2O$, Análise Elementar calc.: C = 54,74; H = 4,92; N = 9,12; Experimental: C = 54,71; H = 4,93; N = 9,12%.

7.4.4 - Síntese de 2-fenil-3H-pirimidin-4-onas 5- e 6-substituídas 4a-g

Uma solução das enonas **1** (1,0 mmol) em diclorometano (0,5 ml) foi adicionada a uma mistura, vigorosamente agitada, de cloridrato de benzamidina (0,19 g, 1,0 mmol) em solução 1 M de hidróxido de sódio (1,0 mL), à temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 15 min. à temperatura ambiente e durante a agitação formou um precipitado. O precipitado foi separado por filtração e o sólido foi lavado com água para remover o excesso de benzamidina e sal formado durante a reação. A seguir, o sólido foi lavado com hexano e seco em dessecador sob pentóxido de fósforo e vácuo. Os produtos **4a-g** foram recristalizados a partir de hexano/clorofórmio, 1:3, respectivamente, e relatados em literatura recente.⁹² Somente os compostos **4c,e**, inéditos nesta tese, foram descritos.

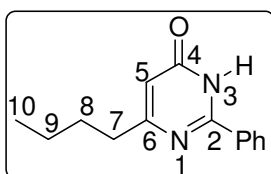
6-Etil-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (**4c**):



O produto foi obtido em forma de sólido, amarelo (86%); (P.F.= 158-162 °C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 200 (M^+ , 79), 171 (44), 104 (100), 77 (89), 51 (54); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz,) δ = 1,30 (t, 3H, J_{H8-H7} = 7,6 Hz, H8); 2,67 (qua, 2H, J_{H7-H8} = 7,2 Hz, H7); 6,30 (s, 1H, H5); 7,52-7,54; 8,21-8,23 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ = 12,0 (C8); 29,8 (C7); 108,3 (C5); 127,6; 128,4; 131,3; 132,8 (Ph); 157,0 (C2); 163,9 (C4); 169,0 (C6); Fórmula

molecular = C₁₂H₁₂N₂O, Análise Elementar calc.: C = 71,98; H = 6,04; N = 13,99; Experimental: C = 71,66; H = 5,71; N = 13,68%.

6-Butil-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (4e):

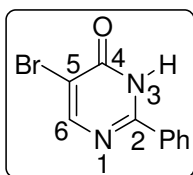


O produto foi obtido em forma de sólido, amarelo (87%); (P.F.= 218-220 °C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 229 (M⁺, 3), 186 (100), 156 (42), 104 (42), 77 (23); ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz,) δ = 0,89 (t, 3H, J_{H10-H9} = 7,4 Hz, H10); 1,35 (sex, 2H, J_{H9-H10} = 7.4 Hz, J_{H9-H8} = 7,0 Hz, H9); 1,66 (qui, 2H, J_{H8-H9} = 7,0 Hz, J_{H8-H7} = 7,6 Hz, H8); 2,55 (t, 2H, J_{H7-H8} = 7,6 Hz, H7); 6,22 (s, 1H, H-5); 7,45-7,48; 8,12-8,17 (m, 5H, Ph); 13,07 (s.a., 1H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 13,8 (C10); 22,2 (C9); 30,0 (C8); 37,3 (C7); 109,9 (C5); 127,8; 128,6; 131,5; 132,6 (Ph); 156,7 (C2); 166,0 (C4); 170,0 (C6); Fórmula molecular = C₁₄H₁₆N₂O, Análise Elementar calc.: C = 73,66; H = 7,06; N = 12,20; Experimental: C = 73,47; H = 7,02; N = 11,99%.

7.4.5 - Síntese de 5-bromo-2-fenil-3H-pirimidin-4-onas 6-substituídas 5

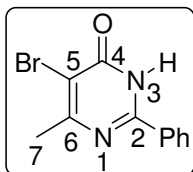
Em uma solução de pirimidinonas **4a-g** (1,0 mmol) em metanol foi adicionado bromo elementar (271,7 mg, 1,7 mmol) mantendo a mistura sob agitação vigorosa à temperatura ambiente. Após 5 min. os compostos **5a-g** precipitam no meio reacional e posterior a remoção parcial do solvente, através de rota-evaporador, os sólidos foram então filtrados. Os produtos **5a-g** foram purificados por recristalização com metanol.

5-Bromo-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (5a):



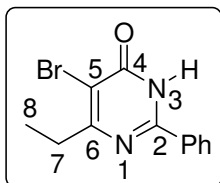
O produto foi obtido em forma de sólido, amarelo (33%); (P.F.= 256-258°C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 250 (M⁺, 56), 250 (M+2, 56), 171 (4), 147 (30), 104 (100), 77 (69); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) δ = 7,51-7,63; 8,08-8,12 (m, 5H, Ph); 8,46 (s, 1H, H6); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) δ = 111,1 (C5); 127,8; 128,7; 131,4; 131,9 (Ph); 154,0 (C6); 157,0 (C2); 159,1 (C4); Fórmula molecular = C₁₀H₇BrN₂O, Análise Elementar calc.: C = 47,84; H = 2,81; N = 11,16; Experimental: C = 47,74; H = 2,71; N = 10,92%.

5-Bromo-6metil-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (5b):



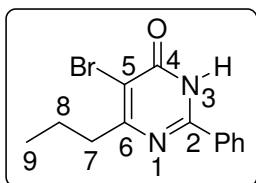
O produto foi obtido em forma de sólido, amarelo (70%); (P.F.= 160-161°C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 264 (M⁺, 75), 266 (M+2, 75), 185 (7), 130 (23), 104 (100), 77 (71); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) δ = 2,48 (s, 3H, H7); 7,50-7,62; 8,06-8,10 (m, 5H, Ph); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) δ = 24,2 (C7); 110,0 (C5); 128,0; 128,7; 131,1; 132,0 (Ph); 155,0 (C2); 159,2 (C6); 161,4 (C4); Fórmula Molecular = C₁₁H₉BrN₂O, Análise Elementar calc.: C = 49,84; H = 3,42; N = 10,57; Experimental: C = 49,72; H = 3,38; N = 10,35%.

5-Bromo-6-etil-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (5c):



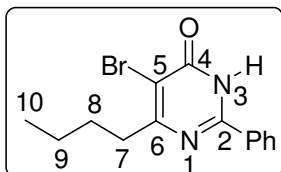
O produto foi obtido em forma de sólido, branco (69%); (P.F.= 259-260°C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 278 (M⁺, 97), 280 (M+2, 97), 251 (13), 249 (13), 199 (17), 171 (21), 104 (100), 77 (49); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ = 1,23 (t, 3H, *J*_{H8-H7} = 7,6 Hz, H8); 2,78 (qua, 2H, *J*_{H7-H8} = 7,2 Hz, H7); 7,52-7,62; 8,11-8,13 (m, 5H, Ph); 13,15 (s.a., 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ = 11,0 (C8); 29,9 (C7); 108,9 (C5); 127,6; 128,3; 131,1; 131,4 (Ph); 154,9 (C2); 159,1 (C4); 165,7 (C6); Fórmula molecular = C₁₂H₁₁BrN₂O, Análise Elementar calc.: C = 51,63; H = 3,97; N = 10,04; Experimental: C = 51,74; H = 4,43; N = 9,99%.

5-Bromo-2-fenil-6-propil-3H-pirimidin-4-ona (5d):



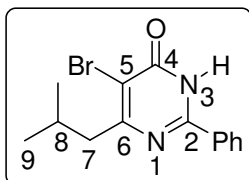
O produto foi obtido em forma de sólido, branco (73%); (P.F.= 228-230°C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 292 (M⁺, 8), 294 (M+2, 8), 266 (100), 264 (100), 213 (9), 104 (67), 77 (36); ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,04 (t, 3H, *J*_{H9-H8} = 7,2 Hz, H9); 1,82 (sex, 2H, *J*_{H8-H9} = 7,6 Hz, *J*_{H8-H7} = 6,8 Hz, H8); 2,85 (qua, 2H, *J*_{H7-H8} = 6,8 Hz, H7); 7,49-7,52; 8,19-8,21 (m, 5H, Ph); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ = 13,5 (C9); 20,3 (C8), 38,9 (C7); 110,1 (C5); 127,4; 128,4; 131,2; 131,4 (Ph); 154,1 (C2); 160,2 (C4); 166,2 (C6); Fórmula molecular = C₁₃H₁₃BrN₂O, Análise Elementar calc.: C = 53,26; H = 4,47; N = 9,56; Experimental: C = 53,43; H = 4,06; N = 9,71%.

5-Bromo-6-butil-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (5e):



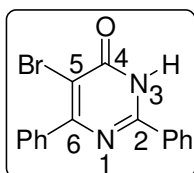
O produto foi obtido em forma de sólido, branco (84%); (P.F.= 213-215°C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 306 (M⁺, 2), 308 (M+2, 2), 266 (100), 264 (100), 227 (10), 104 (83), 77 (45); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ = 0,93 (t, 3H, *J*_{H10-H9} = 7,2 Hz, H10); 1,39 (sex, 2H, *J*_{H9-H10} = 7.2 Hz, *J*_{H9-H8} = 6,8 Hz, H9); 1,68 (qui, 2H, *J*_{H8-H9} = 6.8 Hz, *J*_{H8-H7} = 7,6 Hz, H8); 2,77 (t, 2H, *J*_{H7-H8} = 7,6 Hz, H7); 7,52-7,62; 8,10-8,12 (m, 5H, Ph); 13,16 (s.a., 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ = 13,7 (C10); 21,8 (C9); 28,9 (C8); 36,2 (C7); 109,9 (C5); 127,9; 128,6; 131,4; 131,9 (Ph); 155,0 (C2); 159,3 (C4); 164,7 (C6); Fórmula molecular = C₁₄H₁₅BrN₂O, Análise Elementar calc.: C = 54,74; H = 4,92; N = 9,12; Experimental: C = 55,15; H = 4,65; N = 9,32%.

5-Bromo-2-fenil-6-isobutil-3H-pirimidin-4-ona (5f):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (51%); (P.F.= 236-238°C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 306 (M⁺, 5), 308 (M+2, 5), 266 (100), 264 (100), 227 (8), 104 (84), 77 (48); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ = 0,97 (d, 6H, *J*_{H9-H8} = 6,4 Hz, H9); 2,24 (m, 1H, H8); 2,68 (d, 2H, *J*_{H7-H8} = 7,2 Hz, H7); 7,53-7,61; 8,09-8,11 (m, 5H, Ph); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ = 22,3 (C9); 27,3 (C8); 45,1 (C7); 110,8 (C5); 127,9; 128,7; 131,4; 131,9 (Ph); 154,8 (C2); 159,3 (C4); 164,0 (C6); Fórmula molecular = C₁₄H₁₅BrN₂O, Análise Elementar calc.: C = 54,74; H = 4,92; N = 9,12; Experimental: C; H; N %.

5-Bromo-2,6-fenil-3*H*-pirimidin-4-ona (5g):

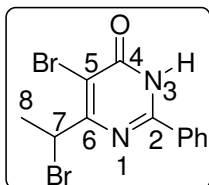


O produto foi obtido em forma de sólido, branco (60%); (P.F.= 305-306°C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 326 (M⁺, 68), 328 (M+2, 68), 300 (21), 298 (21), 247 (56), 104 (100), 77 (76); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ = 7,51-7,79; 8,14-8,16 (m, 10H, 2Ph); 13,31 (s.a., 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ = 109,4 (C5); 127,8; 127,9; 128,6; 128,9; 129,5; 131,5; 131,9; 138,0 (2Ph); 154,9 (C2); 159,8 (C6); 161,1 (C4); Fórmula Molecular = C₁₆H₁₁BrN₂O, Análise Elementar calc.: C = 58,74; H = 3,39; N = 8,56; Experimental: C = 59,10; H = 3,30; N = 8,54%.

7.4.6 - Síntese de 5-bromo-6-bromoalquil-2-fenil-3*H*-pirimidin-4-onas 6b-d

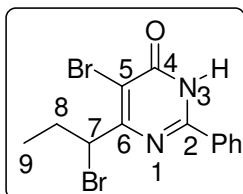
Em uma solução de 2-fenil-3*H*-pirimidin-4-onas 6-substituídas **4b-d** (1,0 mmol) em 10 mL de clorofórmio foi adicionada *N*-bromosuccinimida (356,0 mg, 2,0 mmol) e ácido *m*-cloroperbenzóico (15 mol%). A mistura foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por 16 horas. Ao término deste período, o solvente foi removido por rota-evaporador e o sólido obtido foi então lavado com água para a retirada de possíveis resíduos de succinimida ou de ácido peróxibenzóico. Os sólidos foram secos em dessecador sob pentóxido de fósforo e vácuo. Os compostos **6b-d** foram purificados por recristalização com clorofórmio/metanol 3:1 respectivamente.

5-Bromo-6-(1-bromo-etil)-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (6b):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (71%); (P.F.= 253-255°C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 328 (M⁺-28, 55), 330 (M+2, 100), 332 (M+4, 55), 314 (70), 212 (35), 268 (19), 266 (38), 264 (19), 252 (22), 250 (44), 248 (22), 170 (45), 168 (45), 90 (70), 63 (60); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) δ = 1,98 (d, 3H, *J*_{H8-H7} = 6.8 Hz, H8); 5,54 (qua, 1H, *J*_{H7-H8} = 4,8 Hz, H7); 7,53-7,64; 8,14-8,18 (m, 5H, Ph); 13,35 (s.a., 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ = 30,0 (C8); 67,1 (C7); 109,1 (C5); 127,7; 128,4; 128,6; 131,6 (Ph); 155,0 (C2); 159,2 (C4); 165,8 (C6); Fórmula molecular = C₁₂H₁₀Br₂N₂O, Análise Elemental calc.: C = 40,26; H = 2,82; N = 7,82; Experimental: C = 40,60; H = 2,52; N = 8,25%.

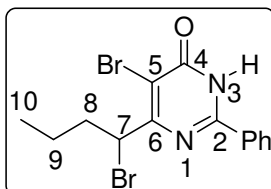
5-Bromo-6-(1-bromo-propil)-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (6c):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (85%); (P.F.= 234-236°C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 370 (M⁺, 2), 372 (M+2, 4), 374 (M+4, 2), 346 (25), 344 (50), 342 (25), 293 (45), 291 (45), 266 (40), 264 (40), 104 (100), 77 (60); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ = 0,97 (t, 3H, *J*_{H9-H8} = 7,2 Hz, H9); 2,22-2,35 (m, 2H, H8); 5,29 (t, 1H, *J*_{H7-H8} = 7,2 Hz, H7); 7,53-7,64; 8,13-8,15 (m, 5H, Ph); 13,29 (s.a., 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ = 11,6 (C9); 28,2 (C8); 53,3 (C7); 109,7 (C5); 127,3; 128,2; 130,8; 131,6 (Ph); 155,2 (C2); 158,8 (C4); 160,8 (C6); Fórmula molecular = C₁₃H₁₂Br₂N₂O, Análise

Elementar calc.: C = 41,97; H = 3,25; N = 7,83; Experimental: C = 42,36; H = 3,16; N = 7,83%.

5-Bromo-6-(1-bromo-butil)-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (6d):



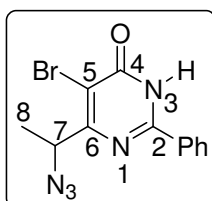
O produto foi obtido em forma de sólido, branco (85%); (P.F.= 209-211°C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 340 (M⁺-44, 1), 342 (2), 344 (1), 302 (25), 300 (100), 298 (72), 263 (50), 261 (16), 234 (38), 104 (80), 77 (42); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) δ = 0,93 (t, 3H, *J*_{H10-H9} = 7,4 Hz, H10); 1,39 (sex, 2H, *J*_{H9-H10} = 7,4 Hz, *J*_{H9-H8} = 7,2 Hz, H9); 2,26 (qua, 2H, *J*_{H8-H9} = 7,2 Hz, *J*_{H8-H7} = 7,0 Hz, H8); 5,38 (t, 1H, *J*_{H7-H8} = 7,4 Hz, H7); 7,54-7,68; 8,13-8,16 (m, 5H, Ph); 13,34 (s.a., 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ = 13,3 (C10), 18,3 (C9); 37,2 (C8); 70,7 (C7); 108,6 (C5); 128,1; 128,6; 131,4; 132,0 (Ph); 155,5 (C2); 159,4 (C4); 165,3 (C6); Fórmula molecular = C₁₄H₁₄Br₂N₂O, Análise Elementar calc.: C = 43,55; H = 3,65; N = 7,26; Experimental: C = 43,85; H = 3,69; N = 7,41%.

7.4.7 - Síntese dos compostos 6-(1-Azido-alquil)-5-bromo-2-fenil-3H-pirimidin-4-onas 7b-d

Em uma solução de 5-bromo-6-bromoalquil-2-fenil-3H-pirimidin-4-onas **6b-d** (1,0 mmol) em dimetilsulfóxido (3,0 mL) foi adicionado azida de sódio (0,034g, 1,4 mmol). A mistura foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por 16 horas, formando uma solução homogênea. Ao término deste período foi adicionada água destilada (2,0 mL) nesta mistura ocorrendo a formação de um precipitado branco. O sólido foi a seguir removido por filtração a vácuo e seco em dessecador sob pentóxido de fósforo. Os

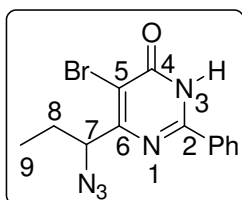
compostos **7b-d** foram purificados por recristalização com clorofórmio/metanol 1: 3, respectivamente.

6-(1-Azido-etil)-5-bromo-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (7b):



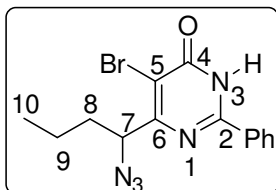
O produto foi obtido em forma de sólido, branco (82%); (P.F.= 213-218°C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ = 1,58 (d, 3H, $J_{\text{H8-H7}}$ = 6,8 Hz, H8); 4,72 (qua, 1H, $J_{\text{H7-H8}}$ = 7,0 Hz, H7); 7,53-7,63; 8,15-8,19 (m, 5H, Ph); 13,30 (s.a., 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz) δ = 16,9 (C8); 57,2 (C7); 108,7 (C5); 127,8; 128,7; 131,2; 132,1 (Ph); 156,0 (C2); 159,3 (C4); 162,5 (C6); Fórmula molecular = $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrN}_5\text{O}$, Análise Elementar calc.: C = 45,02; H = 3,15; N = 21,88; Experimental: C = 45,15; H = 3,17; N = 20,15%.

6-(1-Azido-propil)-5-bromo-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (7c):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (85%); (P.F.= 181-183°C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ = 1,00 (t, 3H, $J_{\text{H9-H8}}$ = 7,4 Hz, H9); 1,99 (qui, 2H, $J_{\text{H8-H9}}$ = 7,4 Hz, $J_{\text{H8-H7}}$ = 7,2 Hz, H8); 4,50 (t, 1H, $J_{\text{H7-H8}}$ = 7,2 Hz, H7); 7,53-7,64; 8,16-8,19 (m, 5H, Ph); 13,37 (s.a., 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ = 10,1 (C9); 24,5 (C8); 62,8 (C7); 109,9 (C5); 127,8; 128,6; 131,2; 132,1 (Ph); 155,9 (C2); 159,2 (C4); 161,3 (C6); Fórmula molecular = $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrN}_5\text{O}$, Análise Elementar calc.: C = 46,72; H = 3,62; N = 20,96; Experimental: C = 46,62; H = 3,54; N = 20,91%.

6-(1-Azido-butil)-5-bromo-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (7d):

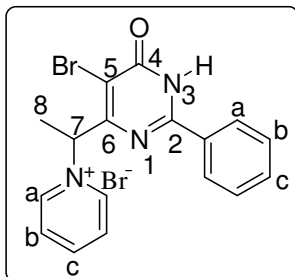


O produto foi obtido em forma de sólido, branco (75%); (P.F.= 160-163°C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ = 0,94 (t, 3H, $J_{\text{H}10-\text{H}9}$ = 7,2 Hz, H10); 1,41 (sex, 2H, $J_{\text{H}9-\text{H}10}$ = 7,2 Hz, $J_{\text{H}9-\text{H}8}$ = 6,8 Hz, H9); 1,92 (qua, 2H, $J_{\text{H}8-\text{H}9}$ = 6,8 Hz, $J_{\text{H}8-\text{H}7}$ = 7,2 Hz, H8); 4,55 (t, 1H, $J_{\text{H}7-\text{H}8}$ = 7,2 Hz, H7); 7,54-7,58; 8,13-8,17 (m, 5H, Ph); 13,37 (s.a., 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ = 13,4 (C10); 18,6 (C9); 33,2 (C8); 61,0 (C7); 109,6 (C5); 127,8; 128,7; 131,2; 132,1 (Ph); 155,9 (C2); 159,2 (C4); 161,5 (C6); Fórmula molecular = $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrN}_5\text{O}$, Análise Elemental calc.: C = 48,51; H = 4,05; N = 20,11; Experimental: C = 48,29; H = 4,10; N = 19,84%.

7.4.8 - Síntese dos sais de brometo de 1-[1-(5-bromo-6-oxi-2-fenil-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-alquil]-piridínio 8b-d

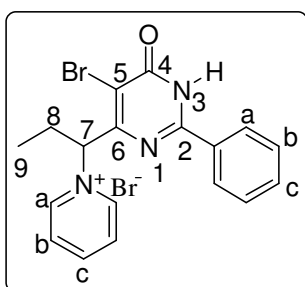
Os compostos de 5-bromo-6-bromoalquil-2-fenil-3H-pirimidin-4-onas **6b-d** (1,0 mmol) foram dissolvidos em piridina anidra (1,8 mmol) formando uma solução homogênea. Essa mistura foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por 16 horas. Ao término deste período foi adicionado diclorometano (2,0 mL), ocorrendo então, formação de um precipitado branco. O sólido obtido foi removido por filtração a vácuo, lavado com 2,0 mL de diclorometano e seco em dessecador sob vácuo. Os compostos **8b-d** foram obtidos de forma pura, evitando processo de recristalização. Os produtos foram obtidos na forma de sal e são solúveis em água.

Brometo de 1-[1-(5-bromo-6-oxi-2-fenil-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-etil]-piridínio (8b):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (91%); decompõe acima de 300°C; CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 435 (M⁺, 1), 356 (10), 277 (66), 104 (100), 77 (80), 51 (54); ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ = 1,85 (d, 3H, J_{H8-H7} = 6,8 Hz, H8); 6,29 (qua, 1H, J_{H7-H8} = 6,8 Hz, H7); 7,26 (t, 2H, J_{Hb-Ha} = 7,6 Hz, J_{Hb-Hc} = 6,8 Hz, Ph); 7,38 (t, 1H, J_{Hc-Hb} = 6,8 Hz, Ph); 7,56 (d, 2H, J_{Ha-Hb} = 7,6 Hz, Ph); 7,90 (t, 2H, J_{Hb-Ha} = 7,2 Hz, J_{Hb-Hc} = 7,6 Hz, Py); 8,39 (t, 1H, J_{Hc-Hb} = 7,6 Hz, Py); 8,89 (d, 2H, J_{Ha-Hb} = 5,6 Hz, Py); ¹³C NMR (D₂O 100 MHz) δ = 11,9 (C8); 63,1 (C7); 104,8 (C5); 121,7; 122,3; 123,3; 127,1 (Ph); 124,2; 138,4; 141,2 (Py); 150,6 (C2); 153,3 (C4); 155,4 (C6); Fórmula molecular = C₁₇H₁₅Br₂N₃O, Análise Elementar calc.: C = 46,71; H = 3,46; N = 9,61; Experimental: C = 46,48; H = 3,46; N = 9,46%.

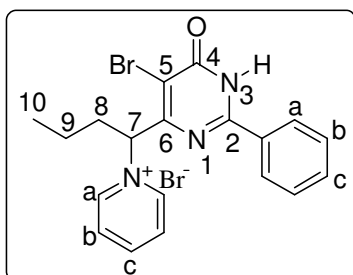
Brometo de 1-[1-(5-bromo-6-oxi-2-fenil-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-propil]-piridínio (8c):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (91%); decompõe acima de 300°C; CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 449 (M⁺, 1), 291 (48), 211 (27), 104 (100), 77 (78), 51 (45); ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ = 0,78 (t, 3H, J_{H9-H8} = 7,2 Hz,

H9); 2,20-2,40 (m, 2H, H8); 6,06 (t, 1H, $J_{H7-H8} = 7,6$ Hz, H7); 7,28 (t, 2H, $J_{Hb-Ha} = 7,6$ Hz, $J_{Hb-Hc} = 7,6$ Hz, Ph); 7,39 (t, 1H, $J_{Hc-Hb} = 7,6$ Hz, Ph); 7,64 (d, 2H, $J_{Ha-Hb} = 7,6$ Hz, Ph); 7,90 (t, 2H, $J_{Hb-Ha} = 7,2$ Hz, $J_{Hb-Hc} = 8,0$ Hz, Py); 8,39 (t, 1H, $J_{Hc-Hb} = 8,0$ Hz, Py); 8,94 (d, 2H, $J_{Ha-Hb} = 6,0$ Hz, Py); ^{13}C NMR (D_2O , 100 MHz) $\delta = 11,9$ (C9); 29,0 (C8); 76,9 (C7); 114,8 (C5); 130,4; 130,5; 131,0; 135,7 (Ph); 131,9; 147,1; 149,9 (Py); 159,2 (C2); 160,8 (C4); 164,1 (C6); Fórmula molecular = $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$, Análise Elementar calc.: C = 47,92; H = 3,80; N = 9,31; Experimental: C = 47,65; H = 3,72; N = 8,98%.

Brometo de 1-[1-(5-bromo-6-oxi-2-fenil-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-butil]-piridínio (8d):

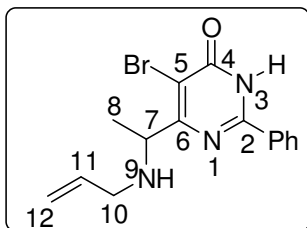


O produto foi obtido em forma de sólido, branco (90%); decompõe acima de 300°C ; CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 463 (M^+ , 1), 304 (37), 225 (32), 104 (100), 77 (89), 51 (40); ^1H NMR (D_2O , 400 MHz) $\delta = 0,75$ (t, 3H, $J_{H10-H9} = 7,2$ Hz, H10); 1,12-1,19 (m, 2H, H9); 2,17-2,33 (m, 2H, H8); 6,12 (t, 1H, $J_{H7-H8} = 7,2$ Hz, H7); 7,29 (t, 2H, $J_{Hb-Ha} = 8,0$ Hz, $J_{Hb-Hc} = 7,2$ Hz, Ph); 7,39 (t, 1H, $J_{Hc-Hb} = 7,2$ Hz, Ph); 7,65 (d, 2H, $J_{Ha-Hb} = 8,0$ Hz, Ph); 7,89 (t, 2H, $J_{Hb-Ha} = 7,6$ Hz, $J_{Hb-Hc} = 8,0$ Hz, Py); 8,39 (t, 1H, $J_{Hc-Hb} = 8,0$ Hz, Py); 8,96 (d, 2H, $J_{Ha-Hb} = 5,6$ Hz, Py); ^{13}C NMR (D_2O , 100 MHz) $\delta = 13,8$ (C10); 19,2 (C9); 35,4 (C8); 73,7 (C7); 112,8 (C5); 128,7; 129,2; 130,2; 133,9 (Ph); 131,6; 145,4; 148,1 (Py); 157,8 (C2); 159,3 (C4); 162,7 (C6); Fórmula molecular = $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$, Análise Elementar calc.: C = 49,06; H = 4,12; N = 9,03; Experimental: C = 48,76; H = 3,88; N = 8,75%.

7.4.9 - Síntese dos compostos 5-bromo-6-(1-alkilamina-alkil)-2-fenil-3H-pirimidin-4-onas 9-16b-d

Em uma solução de 5-bromo-6-bromoalquil-2-fenil-3H-pirimidin-4-onas **6b-d** (1,0 mmol) em acetonitrila (10,0 mL) foi adicionado aminas primárias (2,0 mmol) formando uma mistura heterogênea e levada à temperatura de refluxo por 24 horas. Ao término deste período o solvente foi parcialmente removido através de rota-evaporador. O sólido obtido foi filtrado sob vácuo, lavado com água (5,0 mL) e seco em dessecador sob vácuo e pentóxido de fósforo. Os compostos foram purificados por recristalização com clorofórmio/metanol 3:1, respectivamente.

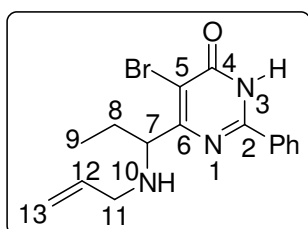
6-(1-Alilamina-etil)-5-bromo-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (9b):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (62%); (P.F.= 161-165°C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 334 (M⁺, 10), 318 (28), 278 (100), 254 (18), 104 (37); CG-MS (IQ 70 eV, metil): 334 (MH⁺, 100); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ = 1,46 (d, 3H, *J*_{H8-H7} = 6,4 Hz, H8); 3,44 (d/d, 1H, *J*_{H10a-H10b} = 14,0 Hz, *J*_{H10a-H11} = 6,4 Hz, H10a); 3,52 (d/d, 1H, *J*_{H10b-H10a} = 6,4 Hz, *J*_{H10b-H11} = 15,2 Hz, H10b); 4,45 (qua, 1H, *J*_{H7-H8} = 6,8 Hz, H7); 5,30 (d/d, 1H, *J*_{H12a-H12b} = 7,0 Hz, *J*_{H12a-H11} = 10,0 Hz, H12a); 5,35 (d/d, 1H, *J*_{H12b-H12a} = 7,0 Hz, *J*_{H12b-H11} = 18,0 Hz, H12b); 5,89-5,99 (m, 1H, H11); 7,48-7,57; 8,32-8,35 (m, 5H, Ph); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ = 17,4 (C8), 47,8 (C7); 54,8 (C9); 108,9 (C5); 119,7 (C12); 128,1; 128,3; 130,9; 133,8 (Ph); 131,1 (C11); 158,1 (C2); 160,3 (C4); 162,6 (C6); Fórmula molecular = C₁₅H₁₆BrN₃O, Análise Elementar calc.:

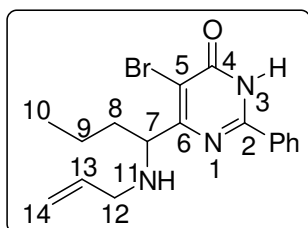
C = 53,91; H = 4,83; N = 12,57; Experimental: C = 49,48; H = 4,84; N = 11,17%.

6-(1-alilamina-propil)-5-bromo-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (9c):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (91%); (P.F.= 166-171°C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 348 (M⁺, 13), 318 (100), 292 (59), 277 (26), 238 (12), 104 (31); CG-MS (IQ 70 eV, metil): 348 (MH⁺, 100); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ = 0,87 (t, 3H, *J*_{H9-H8} = 6,8 Hz, H9); 1,73-1,89 (m, 2H, H8); 3,18 (d/d, 1H, *J*_{H11a-H11b} = 13,8 Hz, *J*_{H11a-H12} = 6,0 Hz, H11a); 3,33 (d/d, 1H, *J*_{H11b-H11a} = 13,8 Hz, *J*_{H11b-H12} = 6,0 Hz, H11b); 4,19 (t, 1H, *J*_{H7-H8} = 6,4 Hz, H7); 5,32 (d/d, 1H, *J*_{H13a-H13b} = 7,6 Hz, *J*_{H13a-H12} = 10,8 Hz, H13a); 5,40 (d/d, 1H, *J*_{H13b-H13a} = 7,6 Hz, *J*_{H13b-H12} = 17,6 Hz, H13b); 5,83-5,97 (m, 1H, H12); 7,48-7,54 (m, 3H, Ph); 8,29 (d, 2H, *J*_{Ha-Hb} = 7,6 Hz, Ph); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ = 9,8 (C9); 26,2 (C8); 48,5 (C7); 60,2 (C11); 110,9 (C5); 119,7 (C13); 127,9; 128,3; 130,9; 133,8 (Ph); 133,6 (C12); 157,7 (C2); 161,4 (C4); 162,5 (C6); Fórmula molecular = C₁₆H₁₈BrN₃O, Análise Elementar calc.: C = 55,18; H = 5,21; N = 12,07; Experimental: C = 54,15; H = 5,10; N = 11,85%.

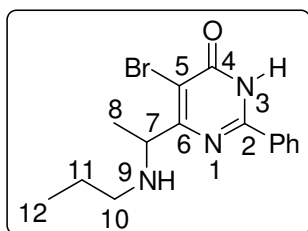
6-(1-Alilamina-butil)-5-bromo-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (9d):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (70%); (P.F.= 176-180°C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 361 (M⁺, 6), 318 (100), 306 (49), 278 (32), 238

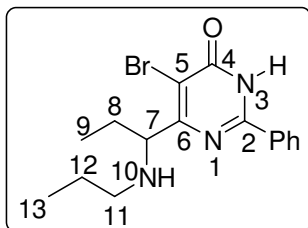
(10), 104 (29); CG-MS (IQ 70 eV, metano): 362 (MH⁺, 100); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ = 0,85 (t, 3H, *J*_{H10-H9} = 7,6 Hz, H10); 1,28-1,47 (m, 2H, H9); 1,56-1,68 (m, 2H, H8); 3,05 (d/d, 1H, *J*_{H12a-H12b} = 14,4 Hz, *J*_{H12a-H13} = 6,4 Hz, H12a); 3,22 (d/d, 1H, *J*_{H12b-H12a} = 14,4 Hz, *J*_{H12b-H13} = 5,6 Hz, H12b); 4,13 (t, 1H, *J*_{H7-H8} = 7,2 Hz, H7); 5,10 (d/d, 1H, *J*_{H14a-H13} = 10,8 Hz, H14a); 5,18 (d/d, 1H, *J*_{H14b-H13} = 17,2 Hz, H14b); 5,77-5,87 (m, 1H, H13); 7,49-7,58; 8,21-8,23 (m, 5H, Ph); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ = 13,9 (C10); 18,6 (C9); 36,3 (C8); 50,6 (C7); 59,4 (C12); 110,7 (C5); 126,8 (C14); 128,0; 128,1; 128,5; 139,6 (Ph); 131,6 (C13); 156,2 (C2); 160,2 (C4); 164,9 (C6); Fórmula molecular = C₁₇H₂₀BrN₃O, Análise Elementar calc.: C = 56,36; H = 5,56; N = 11,60; Experimental: C = 55,81; H = 5,47; N = 10,72%.

5-Bromo-2-fenil-6-(1-propilamina-etil)-3H-pirimidin-4-ona (10b):



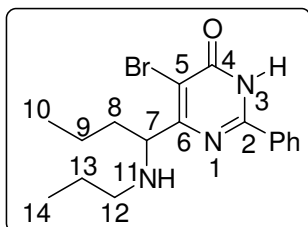
O produto foi obtido em forma de sólido, branco (60%); (P.F.= 192-196°C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 336 (M⁺, 8), 322 (31), 306 (17), 278 (100), 104 (29), 86 (23); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ = 0,88 (t, 3H, *J*_{H12-H11} = 7,6 Hz, H12); 1,51 (d, 3H, *J*_{H8-H7} = 6,8 Hz, H8); 1,60-1,70 (m, 2H, H11); 2,81 (t, 2H, *J*_{H10-H11} = 7,6 Hz, H10); 4,51 (qua, 1H, *J*_{H7-H8} = 6,4 Hz, CH); 7,42-8,42 (m, 5H, Ph); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 10,8 (C8); 19,7 (C12); 20,3 (C11); 47,3 (C10); 55,9 (C7); 108,1 (C5); 127,8; 127,9; 129,8; 137,3 (Ph); 157,0 (C2); 158,8 (C4); 160,7 (C6); Fórmula molecular = C₁₅H₁₈BrN₃O, Análise Elementar calc.: C = 53,58; H = 5,40; N = 12,50; Experimental: C = 51,82; H = 5,75; N = 12,03%.

5-Bromo-2-fenil-6-(1-propilamina-propil)-3H-pirimidin-4-ona (10c):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (57%); (P.F.= 188-192°C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 350 (M⁺, 2), 320 (100), 292 (36), 277 (21), 240 (8), 104 (19); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ = 0,85-0,94 (m, 6H, H9/H13); 1,51-1,64 (m, 2H, H8); 1,77-1,92 (m, 2H, H12); 2,79 (t, 2H, *J*_{H11-H12} = 7,6 Hz, H11); 4,22 (t, 1H, *J*_{H7-H8} = 6,0 Hz, H7); 7,44-7,50; 8,28-8,30 (m, 5H, Ph); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ = 9,5 (C9); 10,6 (C13); 20,2 (C8); 25,7 (C12); 47,6 (C11); 60,9 (C7); 110,6 (C5); 127,7; 127,9; 130,2; 135,7 (Ph); 158,7 (C2); 159,3 (C4); 164,9 (C6); Fórmula molecular = C₁₆H₂₀BrN₃O, Análise Elementar calc.: C = 54,87; H = 5,76; N = 12,00; Experimental: C = 49,05; H = 6,15; N = 11,44%.

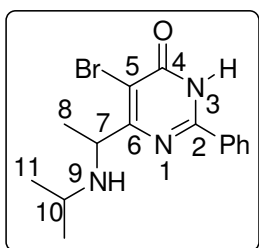
5-Bromo-2-fenil-6-(1-propilamina-butil)-3H-pirimidin-4-ona (10d):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (86%); (P.F.= 197-200°C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 363 (M⁺, 1), 336 (11), 320 (100), 306 (24), 264 (8), 104 (33), 77 (6); CG-MS (IQ 70 eV, metil): 363 (MH⁺, 100); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ = 0,83-0,94 (m, 6H, H10/H14); 1,35 (sex, 2H, *J*_{H9-H10/H9-H8} = 7,2 Hz, H9); 1,51-1,65 (m, 2H, H8); 1,80 (sex, 2H, *J*_{H13-H12} = 7,6 Hz, *J*_{H13-H14} = 7,2 Hz, H13); 2,79 (t, 2H, *J*_{H12-H13} = 7,6 Hz, H12); 4,28 (t, 1H, *J*_{H7-H8} = 6,4 Hz, H7); 7,44-7,50 (m, 3H, Ph); 8,29 (d, 2H, *J*_{Ha-Hb} = 6,4 Hz, Ph); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ = 10,9 (C14); 13,4 (C10); 17,8 (C9); 20,0 (C13);

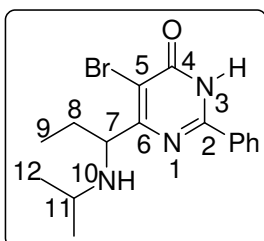
34,9 (C8); 47,7 (C12); 59,5 (C7); 110,1 (C5); 127,5; 127,8; 130,2; 134,7 (Ph); 158,4 (C2); 160,8 (C4); 163,4 (C6); Fórmula molecular = C₁₇H₂₂BrN₃O, Análise Elemental calc.: C = 56,05; H = 6,09; N = 11,54; Experimental: C = 48,66; H = 6,61; N = 10,83%.

5-Bromo-6-(1-isopropilamina-etil)-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (11b):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (93%); (P.F.= 215-218°C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 335 (M⁺, 1), 320 (35), 278 (100), 104 (58), 86 (39), 58 (40); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ = 1,22 (d, 6H, J_{H11-H10} = 6,8 Hz, H11); 1,45 (d, 3H, J_{H8-H7} = 5,6 Hz, H8); 3,33 (sept, 1H, J_{H10-H11} = 6,4 Hz, H10); 4,51 (qua, 1H, J_{H7-H8} = 6,4 Hz, H7); 7,40-7,45; 8,33-8,35 (m, 5H, Ph); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ = 18,2 (C8); 20,1 (C11); 42,8 (C10); 53,1 (C7); 108,3 (C5); 127,6; 127,8; 130,1; 136,1 (Ph); 158,8 (C2); 160,1 (C4); 165,0 (C6); Fórmula molecular = C₁₅H₁₈BrN₃O, Análise Elemental calc.: C = 53,58; H = 5,40; N = 12,50; Experimental: C = 48,53; H = 6,43; N = 11,81%.

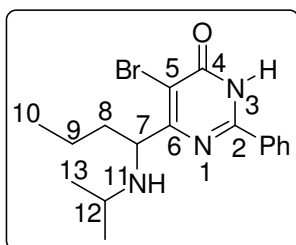
5-Bromo-6-(1-isopropilamina-propil)-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (11c):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (88%); (P.F.= 219-222°C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 350 (M⁺, 1), 336 (6), 320 (94), 292 (32), 104 (100), 77 (42); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) δ = 0,88 (t, 3H, J_{H9-H8} = 7,2 Hz,

H9); 1,81 (d, 6H, $J_{H12-H11} = 6,4$ Hz, H12); 1,78-1,97 (m, 2H, H8); 3,33 (sept, 1H, $J_{H11-H12} = 6,4$ Hz, H11); 4,39 (t, 1H, $J_{H7-H8} = 5,2$ Hz, H7); 7,45-7,47; 8,33-8,37 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) $\delta = 9,6$ (C9); 19,8 (C8); 20,1 (C12); 42,9 (C11); 58,6 (C7); 110,4 (C5); 127,6; 128,0; 130,5; 134,6 (Ph); 158,3 (C2); 160,8 (C4); 163,1 (C6); Fórmula molecular = $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}$, Análise Elementar calc.: C = 54,87; H = 5,76; N = 12,00; Experimental: C = 48,78; H = 6,11; N = 11,33%.

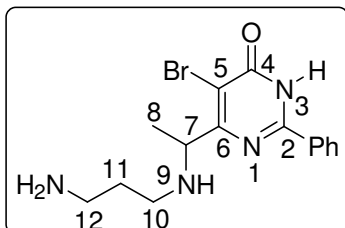
5-Bromo-6-(1-isopropilamina-butil)-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (11d):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (63%); (P.F.= 205-208°C); CG-MS (IE 70 eV) m/z (%): 364 (M^+ , 1), 320 (100), 305 (23), 278 (46), 104 (92), 77 (37); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) $\delta = 0,89$ (t, 3H, $J_{H10-H9} = 7,6$ Hz, H10); 1,08 (qui, 2H, $J_{H9-H10} = 5,6$ Hz, $J_{H9-H8} = 8,0$ Hz, H9); 1,20 (d, 6H, $J_{H13-H12} = 6,4$ Hz, H13); 1,72(m, 2H, $J_{H8-H9} = 8,0$ Hz, $J_{H8-H7} = 6,8$ Hz, H8); 3,31 (sept, 1H, $J_{H12-H13} = 6,8$ Hz, H12); 4,29 (t, 1H, $J_{H7-H8} = 6,8$ Hz, H7); 7,46-7,49 (m, 3H, Ph); 8,26 (d, 2H, $J_{\text{Ha-Hb}} = 6,4$ Hz, Ph); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) $\delta = 13,6$ (C10); 18,1 (C9); 20,2 (C13); 35,5 (C8); 43,0 (C12); 57,2 (C7); 110,2 (C5), 127,7; 128,1; 130,5; 135,0 (Ph); 158,8 (C2); 161,2 (C4); 163,8 (C6); Fórmula molecular = $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}$, Análise Elementar calc.: C = 56,05; H = 6,09; N = 11,54; Experimental: C = 48,99; H = 6,36; N = 10,96%.

6-[1-(3-Amino-propilamina)-etil]-5-bromo-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona

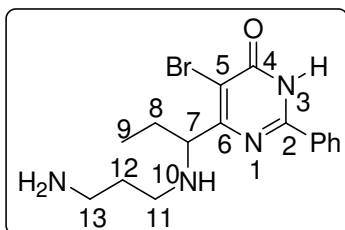
(12b):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (46%); (P.F.= 215-220°C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ = 1,20 (d, 3H, $J_{\text{H8-H7}}$ = 6,8 Hz, H8); 1,45-1,72 (m, 2H, H11); 2,45 (t, 2H, $J_{\text{H12-H11}}$ = 5,2 Hz, H12); 2,93 (s.a., 2H, NH_2); 4,04 (t, 2H, $J_{\text{H10-H11}}$ = 6,8 Hz, H10); 4,20 (qua, 1H, $J_{\text{H7-H8}}$ = 6,0 Hz, H7); 7,33-7,35; 8,25-8,31 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ = 20,7 (C8); 27,4 (C11); 38,0 (C12); 44,5 (C10); 55,7 (C7); 109,1 (C5); 127,4; 127,7; 129,0; 139,0 (Ph); 161,3 (C2); 164,1 (C4); 168,8 (C6); Fórmula molecular = $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}$, Análise Elementar calc.: C = 51,29; H = 5,45; N = 15,95; Experimental: C = 51,50; H, 5,54; N = 13,97%.

6-[1-(3-Amino-propilamina)-propil]-5-bromo-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona

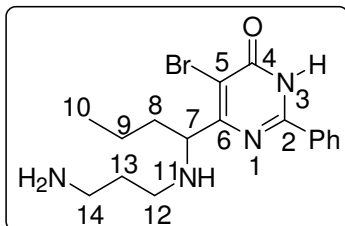
(12c):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (47%); (P.F.= 218-220°C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ = 0,85 (t, 3H, $J_{\text{H9-H8}}$ = 7,2 Hz, H9); 1,52-1,61 (m, 2H, H8); 1,62-1,68 (m, 2H, H12); 2,39 (t, 2H, $J_{\text{H13-H12}}$ = 6,0 Hz, H13); 2,51 (s.a., 2H, NH_2); 2,89 (t, 2H, $J_{\text{H11-H12}}$ = 6,4 Hz, H11); 3,84 (t, 1H, $J_{\text{H7-H8}}$ = 6,4 Hz, H7); 7,36-7,40; 8,25-8,27 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ = 10,5 (C9); 27,4 (C8); 27,8 (C12); 38,0 (C11); 44,6 (C13); 59,1 (C7); 116,9 (C5); 127,4; 127,7; 128,9; 139,1 (Ph); 160,3 (C2); 161,5 (C4); 168,3 (C6);

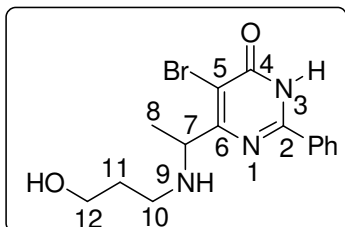
Fórmula molecular = C₁₆H₂₁BrN₄O, Análise Elementar calc.: C = 52,61; H = 5,79; N = 15,34; Experimental: C = 52,51; H = 5,85; N = 14,23%.

6-[1-(3-Amino-propilamina)-butil]-5-bromo-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (12d):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (48%); (P.F.= 143-146°C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ = 0,83 (t, 3H, *J*_{H10-H9} = 6,8 Hz, H10); 1,21-1,41 (m, 2H, H9); 1,49-1,55 (m, 2H, H8); 1,61-1,71 (m, 2H, H13); 2,39 (t, 2H, *J*_{H14-H13} = 5,2 Hz, H14); 2,51 (s.a., 2H, NH₂); 2,94 (t, 2H, *J*_{H12-H13} = 6,8 Hz, H12); 3,95 (t, 1H, *J*_{H7-H8} = 6,8 Hz, H7); 7,35-8,26 (m, 5H, Ph); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ = 14,0 (C10); 18,8 (C9); 27,4 (C8); 37,2 (C13); 37,9 (C14); 44,6 (C12); 59,7 (C7); 110,4 (C5); 127,4; 127,7; 129,0; 138,8 (Ph); 161,1 (C2); 163,7 (C4); 168,5 (C6); Fórmula molecular = C₁₇H₂₃BrN₄O, Análise Elementar calc.: C = 53,83; H = 6,11; N = 14,77; Experimental: C = 53,82; H = 6,13; N = 13,38%.

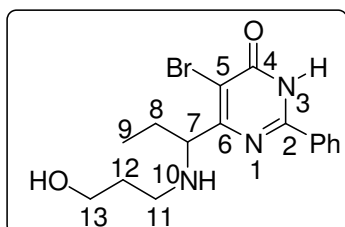
5-Bromo-6-[1-(3-hidróxi-propilamina)-etil]-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (13b):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (57%); (P.F.= 240-242°C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ = 1,46 (d, 3H, *J*_{H8-H7} = 6,4 Hz, H8); 1,79 (t, 2H, *J*_{H10-H11} = 6,0 Hz, H10); 2,83-2,98 (m, 2H, H11); 3,47 (t, 2H, *J*_{H12-H11} = 6,0 Hz,

H12); 4,49 (qua, 1H, $J_{H7-H8} = 6,8$ Hz, H7); 7,41-7,43 (m, 3H, Ph); 8,37 (d, 2H, $J_{Ha-Hb} = 5,2$ Hz, Ph); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) $\delta = 17,8$ (C8); 29,7 (C11); 43,8 (C10); 56,0 (C7); 58,5 (C12); 108,4 (C5); 127,8; 127,9; 129,8; 137,2 (Ph); 159,2 (C2); 160,6 (C4); 166,7 (C6); Fórmula molecular = $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_2$, Análise Elementar calc.: C = 51,15; H = 5,15; N = 11,93; Experimental: C = 50,99; H = 5,08; N = 11,48%.

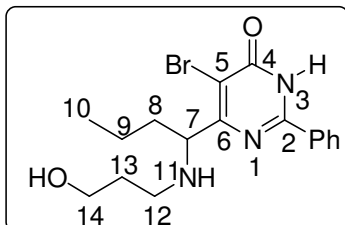
5-Bromo-6-[1-(3-hidróxi-propilamina)-propil]-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (13c):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (65%); (P.F.= 215-217°C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) $\delta = 0,89$ (t, 3H, $J_{H9-H8} = 7,6$ Hz, H9); 1,77 (t, 2H, $J_{H11-H12} = 6,4$ Hz, H11); 1,85-1,99 (m, 2H, H8); 2,76-2,88 (m, 2H, H12); 3,48 (t, 2H, $J_{H13-H12} = 5,6$ Hz, H13); 4,41 (t, 1H, $J_{H7-H8} = 7,6$ Hz, H7); 7,43-7,46; 8,37-8,39 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) $\delta = 9,5$ (C9); 25,7 (C8); 30,0 (C12); 44,1 (C11); 58,8 (C7); 61,0 (C13); 110,7 (C5); 127,8; 127,9; 130,0; 136,2 (Ph); 159,1 (C2); 159,8 (C4); 165,7 (C6); Fórmula molecular = $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_2$, Análise Elementar calc.: C = 52,47; H = 5,50; N = 11,47; Experimental: C = 52,81; H = 5,58; N = 10,87%.

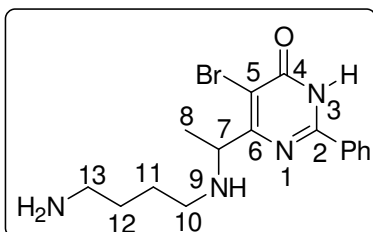
5-Bromo-6-[1-(3-hidróxi-propilamina)-butil]-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona

(13d):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (53%); (P.F.= 224-226°C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ = 0,92 (t, 3H, $J_{\text{H}10-\text{H}9}$ = 7,2 Hz, H10); 1,28-1,44 (m, 2H, H9); 1,76 (qua, 2H, $J_{\text{H}8-\text{H}9}$ = 6,0 Hz, $J_{\text{H}8-\text{H}7}$ = 6,8 Hz, H8); 2,20-2,36 (m, 2H, H13); 2,95 (t, 2H, $J_{\text{H}12-\text{H}13}$ = 7,2 Hz, H12); 3,51 (t, 2H, $J_{\text{H}14-\text{H}13}$ = 5,6 Hz, H14); 5,39 (t, 1H, $J_{\text{H}7-\text{H}8}$ = 6,8 Hz, H7); 7,38-7,40; 8,26-8,34 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ = 13,3 (C10); 20,5 (C9); 30,1 (C8); 36,6 (C13); 37,7 (C12); 53,8 (C7); 57,9 (C14); 109,0 (C5); 127,5; 127,9; 129,4; 138,1 (Ph); 160,1 (C2); 160,9 (C4); 168,5 (C6); Fórmula molecular = $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_2$, Análise Elementar calc.: C = 53,69; H = 5,83; N = 11,05; Experimental: C = 45,02; H = 5,28; N = 8,70%.

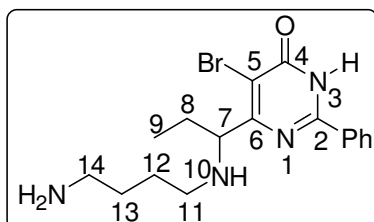
6-[1-(4-Amino-butilamina)-etil]-5-bromo-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (14b):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (55%); (P.F.= 148-150°C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,31 (d, 3H, $J_{\text{H}8-\text{H}7}$ = 5,6 Hz, H8); 1,53-1,56 (m, 2H, H11); 1,63-1,69 (m, 2H, H12); 2,59 (s.a., 2H, NH_2); 2,84 (t, 2H, $J_{\text{H}13-\text{H}12}$ = 7,6 Hz, H13); 4,18 (t, 2H, $J_{\text{H}10-\text{H}11}$ = 6,8 Hz, H10); 4,23 (qua, 1H, $J_{\text{H}7-\text{H}8}$ = 6,4 Hz, H7); 7,38-7,43; 8,24-8,28 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ = 20,0 (C8); 24,5 (C12); 25,5 (C11); 46,1 (C13); 53,6 (C10); 55,7 (C7); 108,8 (C5); 127,5; 127,8; 129,2; 138,6 (Ph); 160,4 (C2); 161,3 (C4); 168,7 (C6);

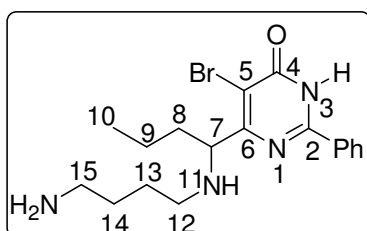
Fórmula molecular = C₁₆H₂₁BrN₄O, Análise Elementar calc.: C = 52,61; H = 5,79; N = 15,34; Experimental: C = 52,64; H = 5,73; N = 13,67%.

6-[1-(4-Amino-butilamina)-propil]-5-bromo-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (14c):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (27%); (P.F.= 198-200°C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ = 0,81 (t, 3H, *J*_{H9-H8} = 7,2 Hz, H9); 1,42-1,45 (m, 2H, C8); 1,54-1,61 (m, 4H, H12/H13); 2,28 (t, 2H, *J*_{H14-H13} = 6,0 Hz, H14); 2,37 (t, 2H, *J*_{H11-H12} = 6,0 Hz, H11); 2,80 (s.a., 2H, NH₂); 3,84 (t, 1H, *J*_{H7-H8} = 6,4 Hz, H7); 7,34-7,42; 8,24-8,32 (m, 5H, Ph); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ = 10,6 (C9); 25,8 (C8); 26,8 (C13); 27,9 (C12); 46,4 (C14); 61,5 (C11); 79,1 (C7); 110,3 (C5); 127,5; 127,8; 129,0; 139,1 (Ph); 161,2 (C2); 163,3 (C4); 168,7 (C6); Fórmula molecular = C₁₇H₂₃BrN₄O, Análise Elementar calc.: C = 53,83; H = 6,11; N = 14,77; Experimental: C = 54,13; H = 6,12; N = 13,93%.

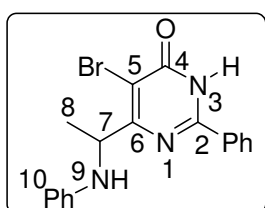
6-[1-(4-Amino-butilamina)-butil]-5-bromo-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (14d):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (59%); (P.F.= 216-219°C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ = 0,85 (t, 3H, *J*_{H10-H9} = 7,6 Hz, H10); 1,25-1,32 (m, 2H, H9); 1,38-1,41 (m, 2H, H13); 1,45-1,48 (m, 2H, H14); 1,54-1,63 (m, 2H, H8); 2,34 (t, 2H, *J*_{H15-H14} = 5,6 Hz, H15); 2,43 (t, 2H, *J*_{H12-H13} = 6,4 Hz,

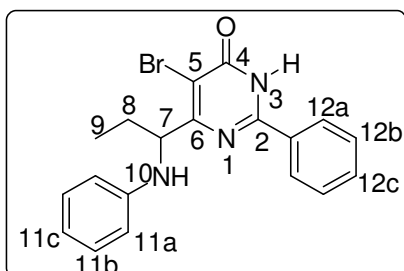
H12); 2,81 (s.a., 2H, NH₂); 3,97 (t, 1H, $J_{H7-H8} = 6,4$ Hz, H7); 7,35-7,37; 8,25 (m, 5H, Ph); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) $\delta = 13,7$ (C10); 18,5 (C9); 25,8 (C8); 26,6 (C14); 36,8 (C13); 46,1 (C15); 59,7 (C12); 62,6 (C7); 110,3 (C5); 127,2; 127,5; 128,8; 138,5 (Ph); 160,6 (C2); 163,3 (C4); 167,6 (C6); Fórmula molecular = C₁₈H₂₅BrN₄O, Análise Elementar calc.: C = 59,97; H = 6,41; N = 14,24; Experimental: C = 54,80; H = 6,37; N = 12,96%.

5-Bromo-2-fenil-6-(1-fenilamina-etil)-3H-pirimidin-4-ona (15b):



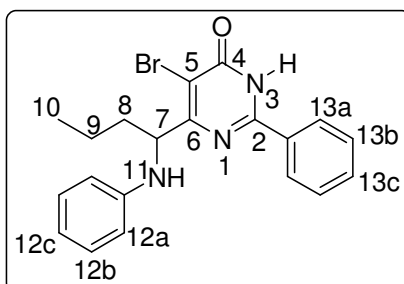
O produto foi obtido em forma de sólido, branco (68%); (P.F.= 258-259°C); CG-MS (IE, 70 eV) *m/z* (%): 369 (M⁺, 71), 354 (100), 290 (29), 120 (81), 104 (88), 77 (17); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) $\delta = 1,45$ (d, 3H, $J_{H8-H7} = 6,6$ Hz, H8); 4,90 (qua, 1H, $J_{H7-H8} = 7,0$ Hz, H7); 6,10 (s.a, 1H, H9); 6,52 (t, 1H, $J_{H10c-H10b} = 7,2$ Hz, H10c); 6,64 (d, 2H, $J_{H10a-H10b} = 7,8$ Hz, H10a); 7,05 (t, 2H, $J_{H10b-H10a} = 7,6$ Hz, $J_{H10b-H10c} = 7,2$ Hz, H10b); 7,52-7,60 (m, 3H, H11b/H11c); 8,17 (d, 2H, $J_{H11a-H11b} = 7,4$ Hz, H11a); 13,14 (s.a., 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) $\delta = 19,2$ (C8); 51,4 (C7); 109,3 (C5); 112,8; 116,4; 127,9; 128,5; 128,8; 131,4; 131,9; 147,7 (2Ph); 155,4 (C2); 159,0 (C4); 166,1 (C6); Fórmula molecular = C₁₈H₁₆BrN₃O, Análise Elementar calc.: C = 58,39; H = 4,36; N = 11,35; Experimental: C = 58,48; H = 4,44; N = 10,37%.

5-Bromo-2-fenil-6-(1-fenilamina-propil)-3H-pirimidin-4-ona (15c):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (57%); (P.F.= 220-222°C); CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 383 (M⁺, 8), 354 (100), 274 (9), 134 (13), 104 (51), 77 (28); ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,06 (t, 3H, J_{H9-H8} = 7,2 Hz, H9); 1,90 (qui, 2H, J_{H8-H9} = 7,4 Hz, J_{H8-H7} = 6,6 Hz, H8); 4,90 (t, 1H, J_{H7-H8} = 6,6 Hz, H7); 6,66 (t, 1H, J_{H11c-H11b} = 7,2 Hz, H11c); 6,72 (d, 2H, J_{H11a-H11b} = 8,2 Hz, H11a); 7,11 (t, 2H, J_{H11b-H11a} = 7,8 Hz, J_{H11b-H11c} = 7,2 Hz, H11b); 7,44-7,47 (t, 3H, H12b/H12c); 8,09 (d, 2H, J_{H12a-H12b} = 6,6 Hz, H12a); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 10,4 (C9); 27,8 (C8); 58,2 (C7); 110,5 (C5); 114,6; 118,7; 127,7; 129,0; 129,3; 131,0; 132,3; 146,7 (2Ph); 155,1 (C2); 161,0 (C4); 166,7 (C6); Fórmula molecular = C₁₉H₁₈BrN₃O, Análise Elementar calc.: C = 59,39; H = 4,72; N = 10,94; Experimental: C = 59,08; H = 5,01; N = 10,68%.

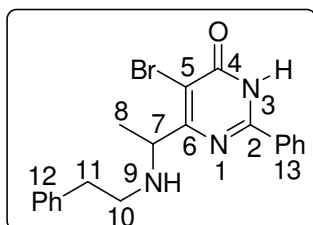
5-Bromo-2-fenil-6-(1-fenilamina-butil)-3H-pirimidin-4-ona (15d):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (91%); (P.F.= 213-217°C); CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 397 (M⁺, 8), 354 (100), 274 (9), 148 (10), 104 (52), 77 (34); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) δ = 0,94 (t, 3H, J_{H10-H9} = 7,0 Hz, H10); 1,34-1,58 (m, 2H, H9); 1,67-1,86 (m, 2H, H8); 4,77 (t, 1H, J_{H7-H8} = 8,0 Hz, H7); 6,01 (s.a., 1H, H11); 6,49 (t, 1H, J_{H12c-H12b} = 7,2 Hz, H12c); 6,63 (d,

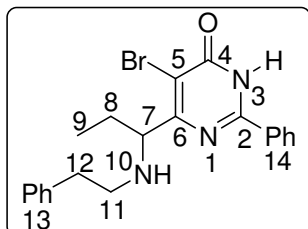
2H, $J_{H12a-H12b} = 8,0$ Hz, H12a); 7,02 (t, 2H, $J_{H12b-H12a} = 7,6$ Hz, $J_{H12b-H12a} = 7,2$ Hz, H12b); 7,51-7,60 (t, 3H, H13b/H13c); 8,16 (d, 2H, $J_{H13a-H13b} = 6,8$ Hz, H13a); 13,08 (s.a., 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) $\delta = 13,8$ (C10); 18,7 (C9); 35,7 (C8); 55,6 (C7); 110,4 (C5); 113,2; 122,9; 128,0; 128,9; 129,7; 131,3; 132,0; 147,5 (2Ph); 155,4 (C2); 159,0 (C4); 165,2 (C6); Fórmula molecular = $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}$, Análise Elementar calc.: C = 60,31; H = 5,06; N = 10,55; Experimental: C = 60,38; H = 5,13; N = 9,97%.

5-Bromo-6-(1-fenilamina-etil)-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (16b):



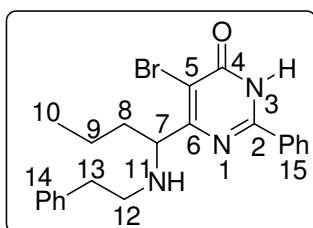
O produto foi obtido em forma de sólido, amarelo (85%); (P.F.= 192-196°C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) $\delta = 1,44$ (d, 3H, $J_{H8-H7} = 5,2$ Hz, H8); 3,00 (t, 2H, $J_{H11-H10} = 7,6$ Hz, H11); 3,20 (t, 2H, $J_{H10-H11} = 7,2$ Hz, H10); 4,50 (qua, 1H, $J_{H7-H8} = 8,0$ Hz, H7); 7,12-7,23; 7,38; 8,31-8,37 (m, 10H, 2Ph); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) $\delta = 19,1$ (C8); 33,2 (C11); 47,6 (C10); 56,1 (C7); 108,3 (C5); 126,1; 127,9; 128,3; 128,4; 128,5; 129,6; 137,6; 138,7; (2Ph); 161,2 (C2); 161,9 (C4); 168,5 (C6); Fórmula molecular = $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}$, Análise Elementar calc.: C = 60,31; H = 5,00; N = 10,55; Experimental: C = 62,32; H = 5,55; N = 9,86%.

5-Bromo-6-(1-fenilamina-propil)-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (16c):



O produto foi obtido em forma de sólido, amarelo (49%); (P.F.= 211-213°C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ = 0,87 (t, 3H, $J_{\text{H9-H8}}$ = 7,2 Hz, H9); 1,63-1,78 (m, 2H, H8); 2,71-2,76 (m, 2H, H12); 2,82 (t, 2H, $J_{\text{H11-H12}}$ = 7,2 Hz, H11); 4,12 (t, 1H, $J_{\text{H7-H8}}$ = 6,4 Hz, H7); 7,13-7,22; 7,46-7,56; 8,08-8,10 (m, 10H, 2Ph); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ = 10,1 (C9); 26,8 (C8); 35,0 (C12); 47,9 (C11); 61,6 (C7); 110,9 (C5); 125,9; 127,8; 128,2; 128,3; 128,4; 131,1; 133,3; 139,3 (2Ph); 157,1 (C2); 161,3 (C4); 163,3 (C6); Fórmula molecular = $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}$ Análise Elementar calc.: C = 61,17; H = 5,38; N = 10,19; Experimental: C = 62,29; H = 5,59; N = 10,14%.

5-Bromo-6-(1-fenetilamina-butil)-2-fenil-3H-pirimidin-4-ona (16d):

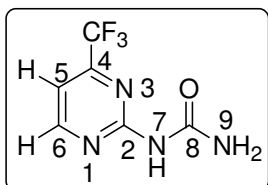


O produto foi obtido em forma de sólido, amarelo (80%); (P.F.= 178-182°C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ = 0,92 (t, 3H, $J_{\text{H10-H9}}$ = 7,2 Hz, H10); 1,37 (sex, 2H, $J_{\text{H9-H8}}$ = 7,6 Hz, $J_{\text{H9-H10}}$ = 7,2 Hz, H9); 2,23-2,33 (m, 2H, H8); 2,91 (t, 2H, $J_{\text{H13-H12}}$ = 7,2 Hz, H13); 3,12 (t, 2H, $J_{\text{H12-H13}}$ = 7,6 Hz, H12); 5,39 (t, 1H, $J_{\text{H7-H8}}$ = 7,6 Hz, H7); 7,22-7,42; 8,23-8,24 (m, 10H, 2Ph); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ = 13,3 (C10); 20,4 (C9); 33,2 (C8); 37,6 (C13); 40,0 (C12); 53,7 (C7); 109,3 (C5); 126,6; 127,5; 127,7; 127,9; 128,4; 128,5; 129,7; 137,4 (2Ph); 158,2 (C2); 160,1 (C4); 167,3 (C6); Fórmula molecular = $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}$, Análise Elementar calc.: C = 61,98; H = 5,67; N = 9,86; Experimental: C = 62,61; H = 5,05; N = 8,98%.

7.4.10 - Síntese dos compostos 4-trifluormetil-2-ureido-pirimidinas 5,6-substituídas **18a-b,h**

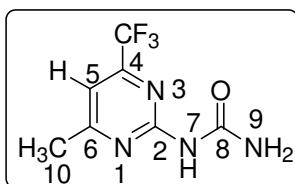
A enona **17a-b,h** (1,0 mmol) foi adicionada a uma mistura, vigorosamente agitada, de dicianodiamida (0,11 g, 1.3 mmol) e *iso*-propanol anidro (10,0 mL), à temperatura ambiente. A seguir foi adicionado trifluorboroeterato (48%) (0,14 g, 1,0 mmol). A mistura reacional foi então levada à temperatura de refluxo por 16 h. Após o período reacional, o solvente da reação foi parcialmente removido e em seguida a mistura teve sua temperatura arrefecida. A seguir, foi adicionado 20,0 mL de H₂O destilada, e por fim foi realizada a extração da fase orgânica com clorofórmio (3x 15 mL), secada com sulfato de magnésio anidro e removido o solvente em rota-evaporador. O sólido obtido foi seco em dessecador sob pentóxido de fósforo a vácuo. Os produtos **18a-b,h** foram recristalizados a partir de hexano/clorofórmio, 1:3, respectivamente.

(4-Trifluormetil-pirimidin-2-il)-uréia (**18a**):



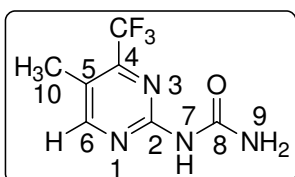
O produto foi obtido em forma de sólido, branco (65%); (P.F.= 213-215°C); CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 206 (M⁺, 3), 163 (100), 136 (17), 94 (33), 67 (10); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) δ = 7,33 (s. a., 1H, H9); 7,52 (d, 1H, J_{H5-H6} = 5,0 Hz, H5); 8,12 (s. a., 1H, H9); 8,94 (d, 1H, J_{H6-H5} = 5,0 Hz, H6); 10,22 (s. a., 1H, H7); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 109,8 (C5); 120,3 (J_{CF} = 273,9 Hz, CF₃); 154,1 (C6); 154,4 (J_{CF} = 35,8 Hz, C4); 158,5 (C8); 161,8 (C2); Fórmula molecular = C₆H₅F₃N₄O, Análise Elementar calc.: C = 33,96; H = 2,44; N = 27,18; Experimental: C = 33,78; H = 2,22; N = 26,90%.

(6-Metil-4-trifluormetil-pirimidin-2-il)-uréia (18b):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (60%); (P.F.= 176-178°C); CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 220 (M⁺, 3), 177 (100), 136 (19), 130 (20), 108 (28), 67 (19); ¹H NMR (DMSO_{d-6}, 200 MHz) δ = 2,53 (s, 3H, H10); 7,21 (s. a., 1H, H9); 7,42 (s, 1H, H5); 8,17 (s. a., 1H, H9); 9,98 (s. a., 1H, H7); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 24,0 (C10); 109,4 (C5); 120,4 (J_{CF} = 273,9 Hz, CF₃); 154,0 (J_{CF} = 38,6 Hz, C4); 154,1 (C6); 158,3 (C8); 172,2 (C2); Fórmula molecular = C₇H₇F₃N₄O, Análise Elementar calc.: C = 38,19; H = 3,20; N = 25,45; Experimental: C = 38,75; H = 2,68; N = 25,28%.

(5-Metil-4-trifluormetil-pirimidin-2-il)-uréia (18h):



O produto foi obtido em forma de sólido, branco (75%); (P.F.= 243-246°C); CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 220 (M⁺, 3), 177 (100), 130 (21), 108 (41), 81 (57), 67 (18); ¹H NMR (DMSO_{d-6}, 200 MHz) δ = 2,32 (s, 3H, H10); 7,20; 8,05 (s. a., 2H, H9); 8,78 (s, 1H, H6); 9,99 (s. a., 1H, H7); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 13,4 (C10); 120,3 (C5); 121,0 (J_{CF} = 272,8 Hz, CF₃); 151,2 (J_{CF} = 34,6 Hz, C4); 154,2 (C6); 156,3 (C8); 163,3 (C2); Fórmula molecular = C₇H₇F₃N₄O, Análise Elementar calc.: C = 38,19; H = 3,20; N = 25,45; Experimental: C = 38,34; H = 2,83; N = 24,95%.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Acher, A. J.; Hapeman, C. J.; Shelton, D. R.; Muldoon, M. T.; Lusby, W. R.; Avni, A.; Waters, R. *J. Agric. Food Chem.* **1994**, *42*, 2040.
- (2) (a) Bosh, L.; Harbers, E.; Heidelberger, C. *Cancer Res.* **1958**, *18*, 335.
(b) Chaudhuri, N. K.; Mukherjee, K. L.; Heidelberger, C. *Biochem. Pharmacol.* **1959**, *1*, 328. (c) Agrofoglio, L. A.; Amblard, F.; Nolan, S. P.; Schinazi, R. F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 537.
- (3) Barrett, H. B.; Goodman, I.; Dittmer, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1753.
- (4) Miyaschita, O.; Matsumura, K.; Shimadzu, H.; Hashimoto, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 3181.
- (5) Senda, S.; Hirota, K.; Otani, O. *Yakugaku Zasshi* **1974**, *94*, 571; CA: 81:91464.
- (6) Minn, K.; Braun, P.; Sachse, B.; Wicke, H.; *Ger. Offen* **1992**, CA: 117:171466.
- (7) Loux, H. M. *U.S. Patent* **1968**. CA: 69:106741. (b) Loux, H. M.; Luckenbaugh, R. W.; Soboczenski, E. J. *U.S. Patent* **1963**. CA: 147:316460.
- (8) (a) Bradshaw, T. K.; Hutchinson, D. W. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, *6*, 43.
(b) Long, R. A.; Robins, R. K.; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2751.
- (9) (a) Wada, A.; Ohki, K.; Nagai, S.; Kanatomo, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 509. (b) Wada, A.; Yasuda, H.; Kanatomo, S. *Synthesis* **1998**, 771.
- (10) Robins, M. J.; Barr, P. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1854. (b) De Clercq, E.; Descamps, J.; Balzarini, J.; Giziwicz, J.; Barr, P. J.; Robins, M. J.; *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 661.

- (11) Yamamoto, Y.; Seko, T.; Nemoto, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4734.
(b) Havelková, M.; Hocek, M.; Cesnek, M.; Dvorac, D. *Synlett* **1999**, 1145. (c) Gong, Y.; Pauls, H. W. *Synlett* **2000**, 829. (d) Schomaker, J. M.; Delia, T. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7125.
- (12) Gribble, G. W.; Saulinier, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4137. (b) Güngör, T.; Marsais, F.; Quéguiner, G. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *215*, 139.
- (13) Day, R. A.; Blake, J. A.; Stephens, C. E. *Synthesis* **2003**, 1586.
- (14) (a) Asakura, J. I.; Robins, M. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4928. (b) Irani, R. J.; Santa Lucia, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8961. (c) Washington State Department of Transportation, Roadside Maintenance Branch 1-360-705-7865.
- (15) (a) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 573. (b) Strekowski, L.; Wydra, L. Janda, L.; Harden, D. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5610. (c) Kaptein, B.; Barf, G.; Kellog, R. M.; Van Bolhuis, F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1890.
- (16) Mai, A.; Artico, M.; Sbardella, G.; Quartarone, S.; Massa, S.; Loi, A. G.; Montis, A. D.; Scintu, F.; Putzolu, M.; Colla, P. L. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1447.
- (17) Mai, A.; Artico, M.; Sbardella, G.; Massa, S.; Novelino, E.; Greco, G.; Loi, A. G.; Tramontano, E.; Marongiu, M. E.; Colla, P. L. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 619.
- (18) Villalgorido, J. M.; Heras, M.; Font, D. *Synthesis* **2002**, *13*, 1833.
- (19) Botta, M.; Corelli, F.; Maga, G.; Manetti, F.; Renzulli, M.; Spadari, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8357.
- (20) Botta, M.; Occhionero, F.; Nicoletti, R.; Mastromarino, P.; Conti, C.; Magrini, M.; Saladino, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1925.
- (21) Obrecht, D.; Abrecht, C.; Grieder, A.; Villalgorido, J. M. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 65.

- (22) Heras, M.; Ventura, M.; Linden, A.; Villalgordo, J. M.; *Synthesis* **1999**, 1613.
- (23) Welch, J. T. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123.
- (24) Inouye, Y.; Higuchi, Y. *J. Fluorine Chem.* **1985**, *27*, 231.
- (25) Inouye, Y.; Yokosawa, T.; Ishikawa, N. *J. Fluorine Chem.* **1985**, *27*, 379.
- (26) Hudlicky, M. *Chemistry of Organofluorine Compounds*; Ellis Horwood: Chichester **1992**.
- (27) Betagen, R.; Zhang, Y.; Zindell, R. M.; Kusmich, D.; Kirrane, T. M.; Bentzien, J.; Cardozo, M.; Capolino, A. J.; Fadra, T. M.; Nelson, R. M.; Paw, Z.; Shih, D. T.; Shih, C. K.; Jelaska, L. Z.; Nabozny, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *15*, 4761.
- (28) Kreuzberger, A. *J. Fluorine Chem.* **1985**, *29*, 385.
- (29) Gorbunova, M. G.; Gerus, I. I.; Galushko, S. V.; Kukhar, V. P. *Synthesis* **1991**, 207.
- (30) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1989**, 215.
- (31) Colla, A.; Martins M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, *6*, 483.
- (32) Braibante, M. E. F.; Martins, M. A. P.; Clar, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1159.
- (33) Okada, E.; Masuda, R.; Hojo, M.; Inoue, R. *Synthesis* **1992**, 533.
- (34) Martins, M. A. P., Flores, A. F. C.; Freitag, R. A.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 731.
- (35) Elguero, J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry Pergamon Press*, NY, **3**, **1996**, 1.
- (36) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhoin, A. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 293.
- (37) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345.

- (38) Martins, M. A. P.; Freitag, R. A.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 217.
- (39) Lee, H-S.; Kim, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6895.
- (40) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177.
- (41) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23.
- (42) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1619.
- (43) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R. A.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1223.
- (44) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739.
- (45) Martins, M. A. P.; Freitag, R. A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491.
- (46) Andrew, R. J.; Mellor, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7267.
- (47) Song, L.; Chu, Q.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 107.
- (48) Hénin, B.; Huot, J-F.; Portella, C. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 281.
- (49) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 837.
- (50) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, 1505.
- (51) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1457.
- (52) Martins, M. A. P.; Neto, M.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 425.
- (53) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 419.

- (54) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177.
- (55) Pacholski, I. L.; Blanco, I.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **1991**, *1*, 118.
- (56) Gerus, I. I.; Vdovenko, S. I.; Gorbunova, M. G.; Kukhar, V. P. *Khim. Geterotsikl Soedin* **1991**, 502.
- (57) Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 509.
- (58) Madruga, C. C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P.; Zanatta N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 735.
- (59) Pacholski, I. L. *Tese de Doutorado*, UFSM, **1998**.
- (60) Zanatta, N.; Fagundes, M. B.; Ellenshon, R.; Marques, M.; Bonacorso H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 451.
- (61) Zanatta, N.; Lopes, E. C. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 943.
- (62) Zhu, S.; Qin, C.; Xu, G.; Chu, Q.; Huang, Q. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 141.
- (63) Cocco, M.; Congiu, C.; Onnis, V.; Bernard, A. M.; Piras, P. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1771.
- (64) Mellor, J. M.; Reid, G.; El-Sagheer, A. H.; El-Tamany, E-S. H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10039.
- (65) Yamazaki, T.; Hiraoka, S.; Kitazume, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5100.
- (66) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.*, **2000**, *37*, 1213.
- (67) Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2855.
- (68) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 45.

- (69) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9155.
- (70) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309.
- (71) Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, *5*, 765.
- (72) Andrew, R. J.; Mellor, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7261.
- (73) Yamada, H.; Tanaka, K.; Adachi, H.; Yamada, S.; Shimoda, S. WO Patent 9408975 (1994); *Chem. Abstr.* **1994**, *121*, 230784.
- (74) Kawauchi, K.; Fukazawa, N.; Ishibashi, D.; Yano, O.; Iwata, D.; Etatsugu, H.; Sobashima, T., Jpn. Kokai Tokkyo Koho **1994**, JP 06,172,377 [*Chem. Abstr.* **1995**, *123*, 33585p].
- (75) Kretzberger, A.; Schimmepfennig, H. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *60*, 257.
- (76) Kretzberger, A.; Burger, A. *J. Fluorine Chem.* **1980**, *15*, 511.
- (77) Visser, D. W. *En Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry*; Zorbach, W. W., Tipson, R. S., Eds.; Wiley: New York, **1968**; Vol. 1, p 409.
- (78) (a) Fukuhara, T. K.; Visser, D. W. *J. Biol. Chem.* **1951**, *190*, 95. (b) Beltz, R. E.; Visser, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 736.
- (79) Duval, J.; Ebel, J. P. *Bull. Soc. Chim. Biol.* **1964**, *46*, 1059.
- (80) Brammer, K. W. *Biochim. Biophys. Acta* **1963**, *72*, 217.
- (81) (a) Sugiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 2847. (b) Asakura, J.; Robins, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2855. (c) Asakura, J.; Robins, M. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4928.
- (82) Ondi, L; Lefebvre, O.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3714.
- (83) Ganguly, N. C., De, P.; Dutta, S. *Synthesis* **2005**, 1103.
- (84) Jørgensen, K. A.; Moltke-Leth, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 1487.

- (85) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. *Synthesis* **2001**, 1959.
- (86) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; da Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2353.
- (87) Wang, S. Y. *J. Org. Chem.* **1959**, 11.
- (88) Anzai, K. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1737.
- (89) Wada, A.; Yamamoto, J.; Hase, T.; Nagai, S.; Kanatomo, S. *Synthesis* **1986**, 555.
- (90) Krylova, L. F.; Terskikh, V. V. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2000**, 45, 1574.
- (91) Schlosser, M.; Lefebvre, O.; Ondi, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3714.
- (92) Sevenard, D. V.; Khomutov, O. G.; Koryakova, O. V.; Sattarova, V. V.; Kodess, M. I.; Stelten, J.; Loop, I.; Lork, E.; Pashkevich, K. I.; Röschentaler, G. V. *Synthesis* **2000**, 1738.
- (93) Nagpal, K. L.; Jain, P. C.; Srivastava, P. C.; Dhar, M. M.; Anand, N. *Indian J. Chem.* **1968**, 6, 762.
- (94) Wade, J. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 981.
- (95) Freman, S.; Murray, P. E.; McNally, V. A.; Lockyer, S. D.; Williams, K. J.; Stratford, I. J.; Jaffar, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 525.
- (96) Freman, S.; Bryce, R. A.; Reigan, P.; Edwards, N. P.; Gbaj, A.; Cole, C.; Barry, S. T.; Page, K. M.; Ashton, S. E.; Luke, R. W. A.; Douglas, K. T.; Stratford, I. J.; Jaffar, M. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 392.
- (97) Yano, S.; Kazumo, H.; Suzuki, N.; Emura, T.; Wierzba, K.; Yamashita, J.; Tada, Y.; Yamada, Y.; Fukushima, M.; Asao, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 3431.
- (98) Corelli, F.; Botta, M.; Lossani, A.; Pasquini, S.; Spadari, S.; Foher, F. *IL Farmaco* **2004**, 59, 987.
- (99) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagowa, M. *Synthesis* **1986**, 1016.

- (100) Hojo, M.; Kamitori, Y.; Masuda, R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *13*, 1009.
- (101) Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Química Nova* **1994**, *17*, 24. *Chem. Abstr.* **1995**, 122, 187063a.
- (102) Garg, R.; Gupta, S. P.; Gao, H.; Babu, M. S.; Debnath, A. K.; Hansch, C. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3525.
- (103) (a) Zanatta, N.; Fantinel, L.; Fernandes, L. da S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2008**, 3492. (b) Fantinel, L. Dissertação de mestrado, UFSM, **2004**.
- (104) (a) Pacholski, I. L. Tese de doutorado, UFSM, **1998**. (b) Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Bonacorso, H. G.; Hörner, M.; Bortoluzzi, A. J.; Oliveira, A. B. *Spectroscopy Lett.* **1998**, *31*, 1125. (c) CeChin, S. R.; Schetinger, M. R. S.; Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Pacholski, I. L.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Morsch, V. M. *Chem. Res. Toxicol.* **2003**, *16*, 1433.
- (105) Hostettman, K.; Ralyalinson, I.; Hamburger, M. *Phytochem. Anal.* **1991**, *2*, 199.
- (106) Hamburger, M.; Hostettman, K. *Phytochemistry* **30**(12), **1991**, 3864.
- (107) Bopp, C. A.; Brenner, F. W.; Wells, J. G.; Strokbine, N. A. – Escherichia, Shigella and Salmonella. In: Murray, P. R.; Baron, E. J.; Pfaller, M. A.; Tenover, F. C.; Tenover, R. H., eds. *Manual of Clinical Microbiology* 7ed; ASM; Washington, 1999.
- (108) Perrin, D. D. & Armarego, L. F. Purification of Laboratory Chemicals, 3rd Edition.
- (109) Wohl, R. A. *Synthesis* **1974**, 38.

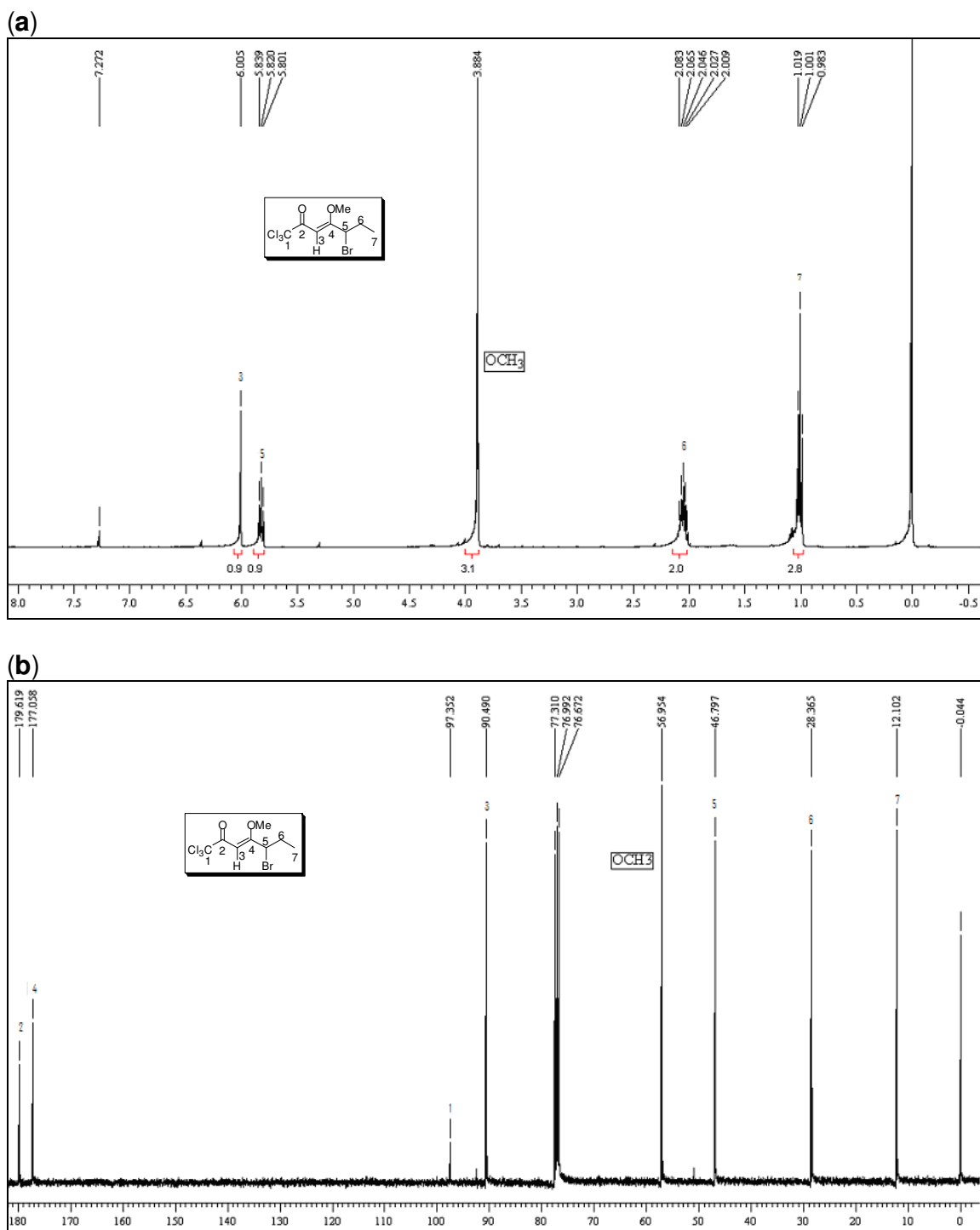


Figura 12: Espectro de (a) RMN ¹H a 400 MHz em CDCl₃ e espectro de (b) RMN ¹³C a 100 MHz em CDCl₃ para o composto **2c**

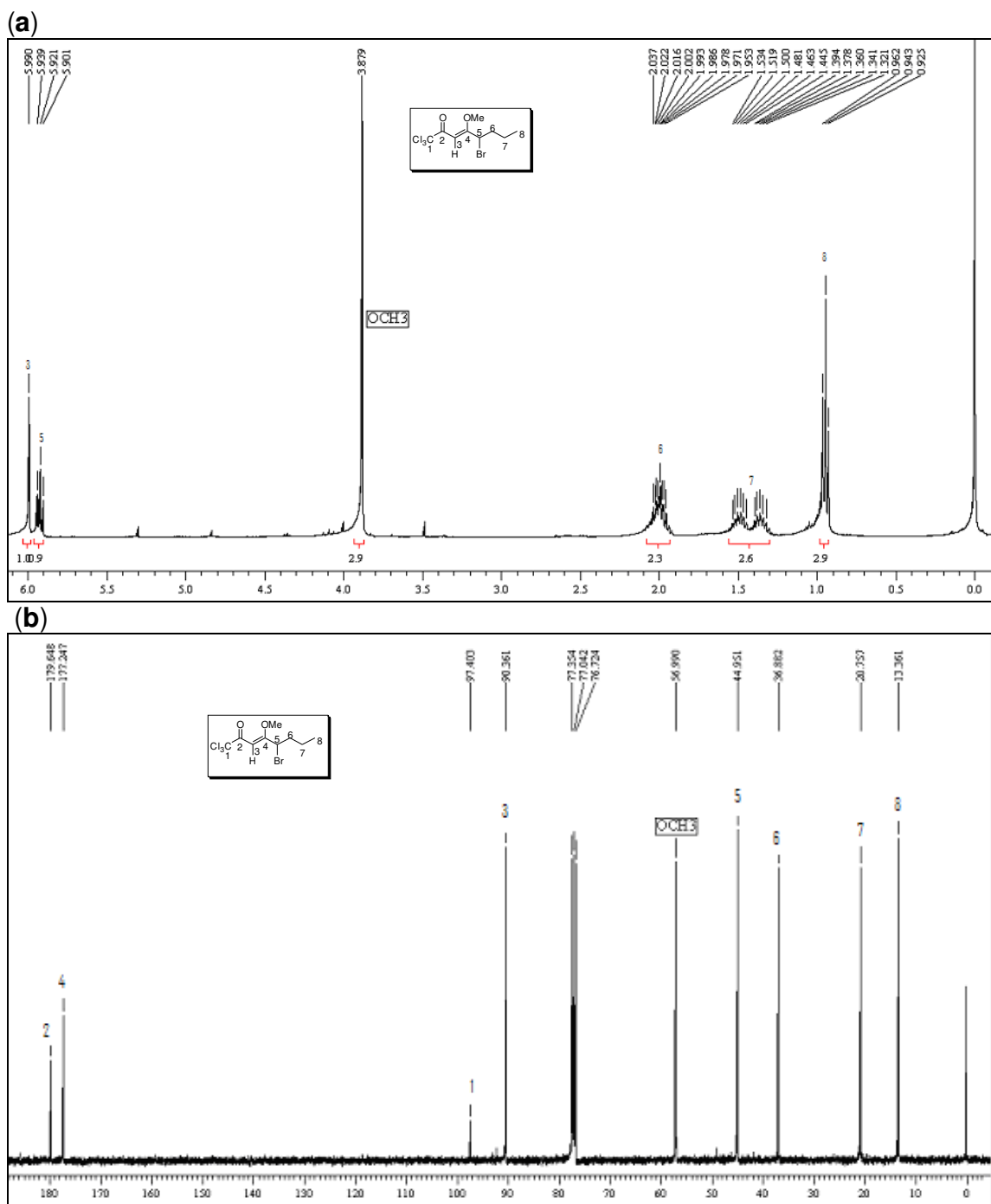


Figura 13: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 para o composto **2d**.

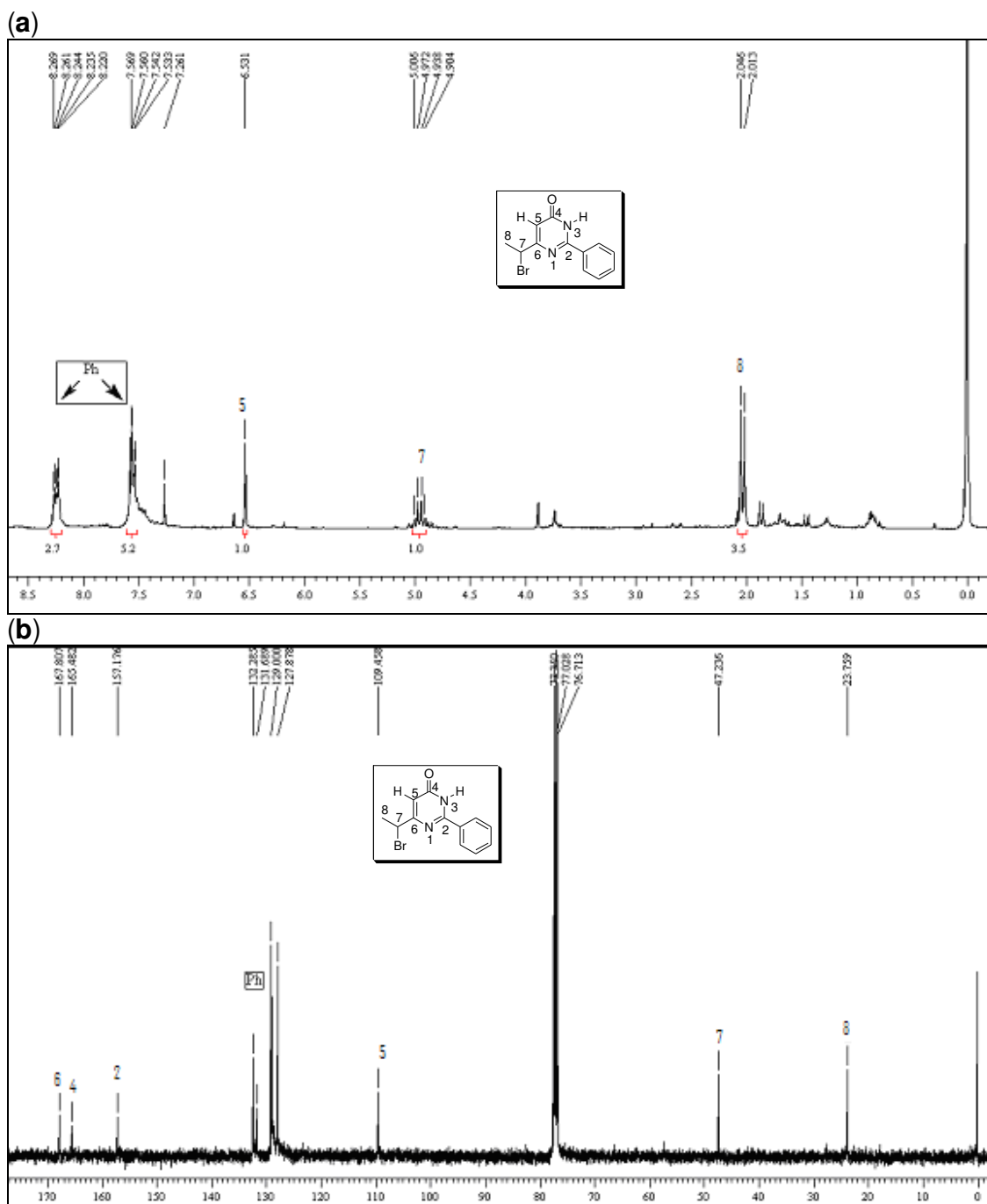


Figura 14: Espectro de (a) RMN ^1H a 200 MHz em CDCl_3 e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 para o composto **3b**.

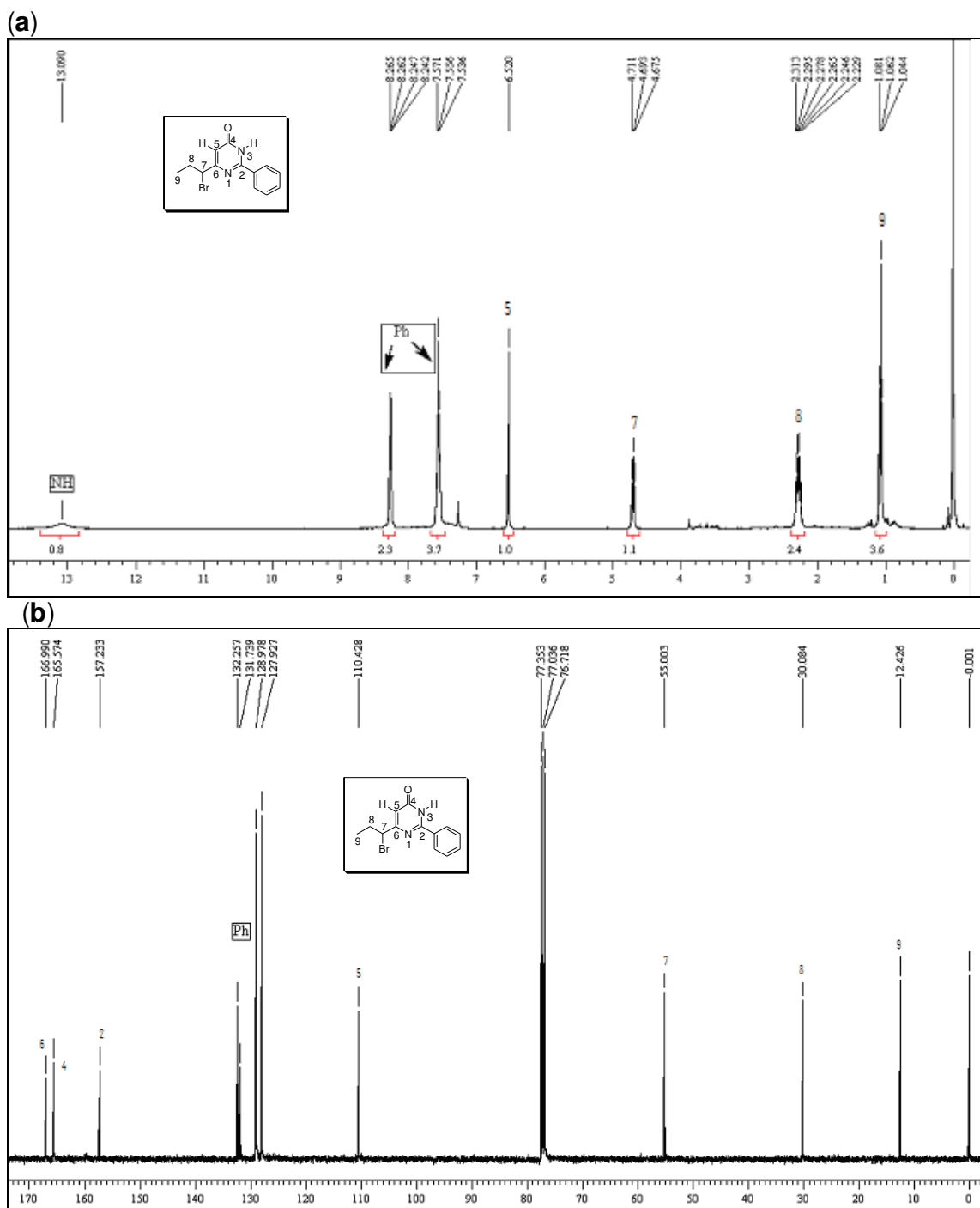


Figura 15: Espectro de (a) RMN ^1H a 200 MHz em CDCl_3 e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 para o composto **3c**.

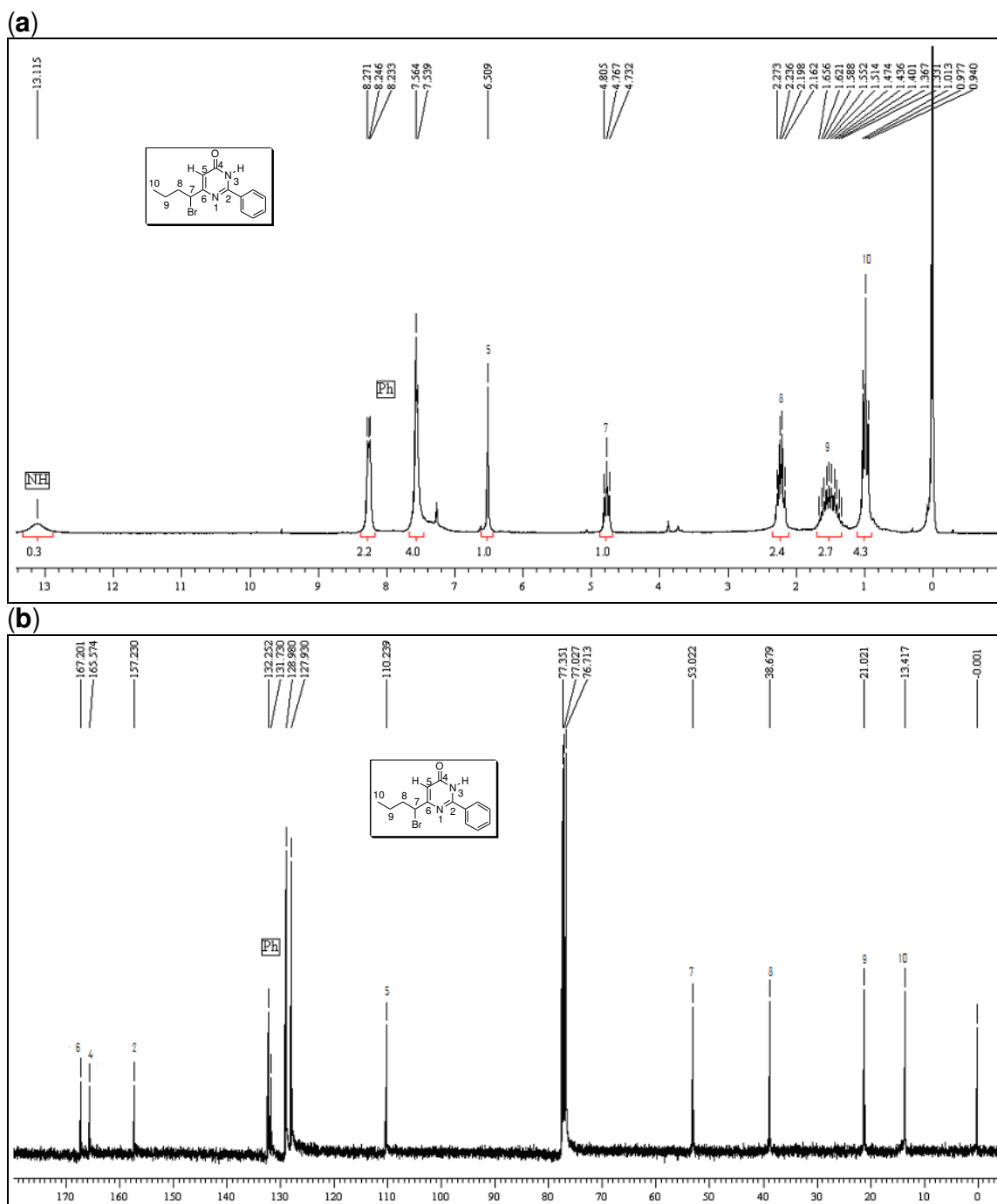


Figura 16: Espectro de (a) RMN ^1H a 200 MHz em CDCl_3 e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 para o composto **3d**.

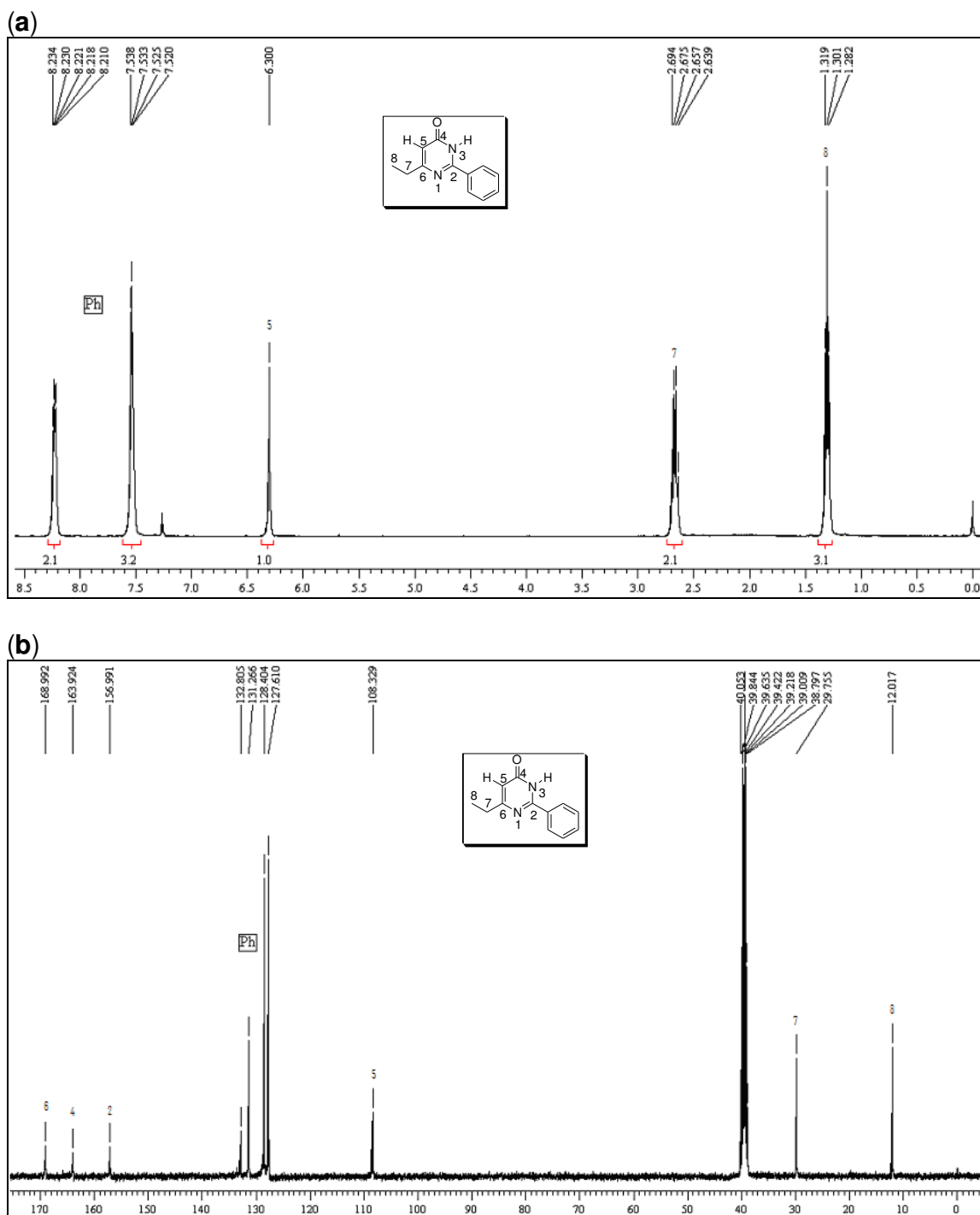


Figura 17: Espectro de **(a)** RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 e espectro de **(b)** RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO}-d_6$ para o composto **4c**.

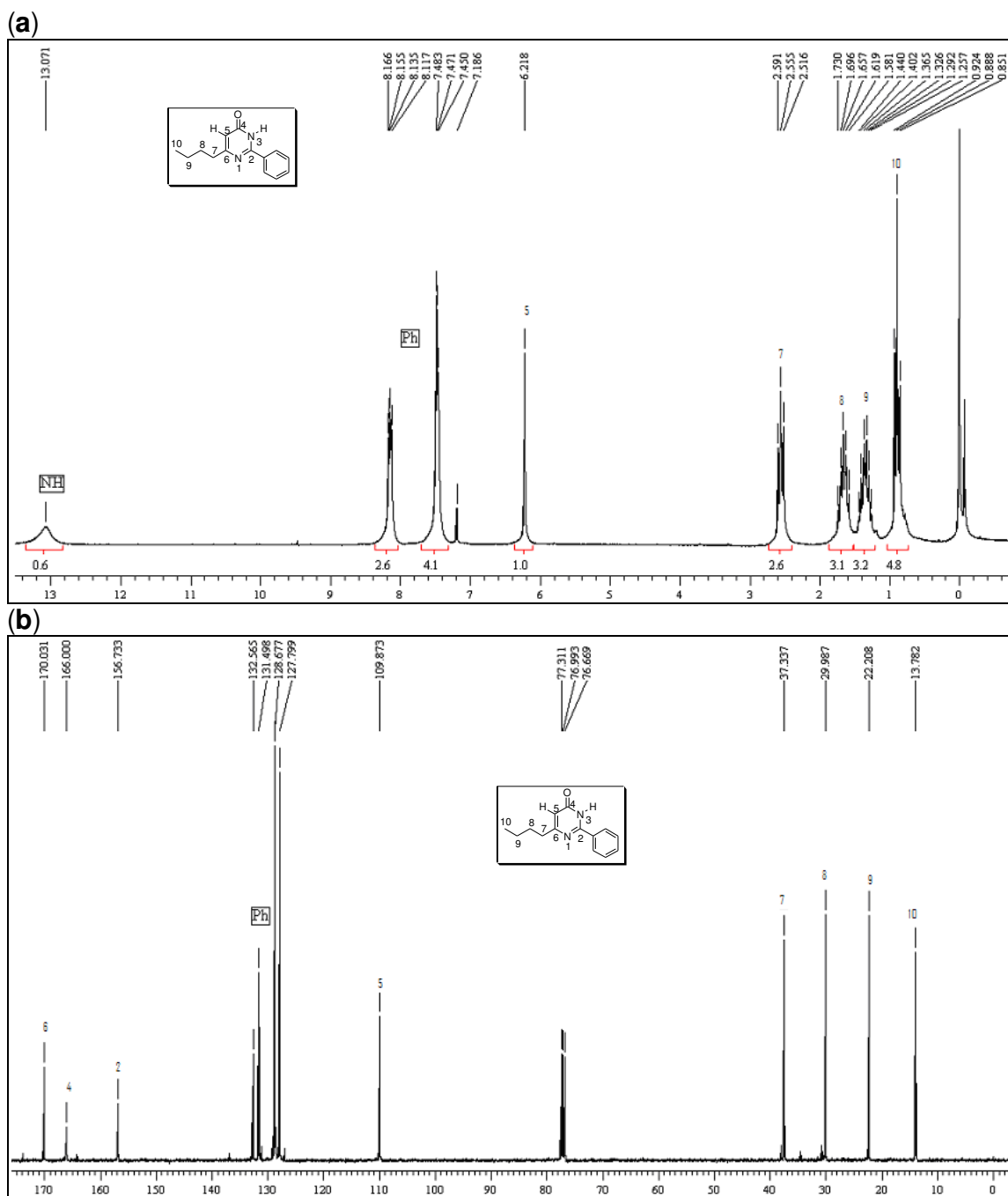


Figura 18: Espectro de **(a)** RMN ^1H a 200 MHz em CDCl_3 e espectro de **(b)** RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 para o composto **4e**.

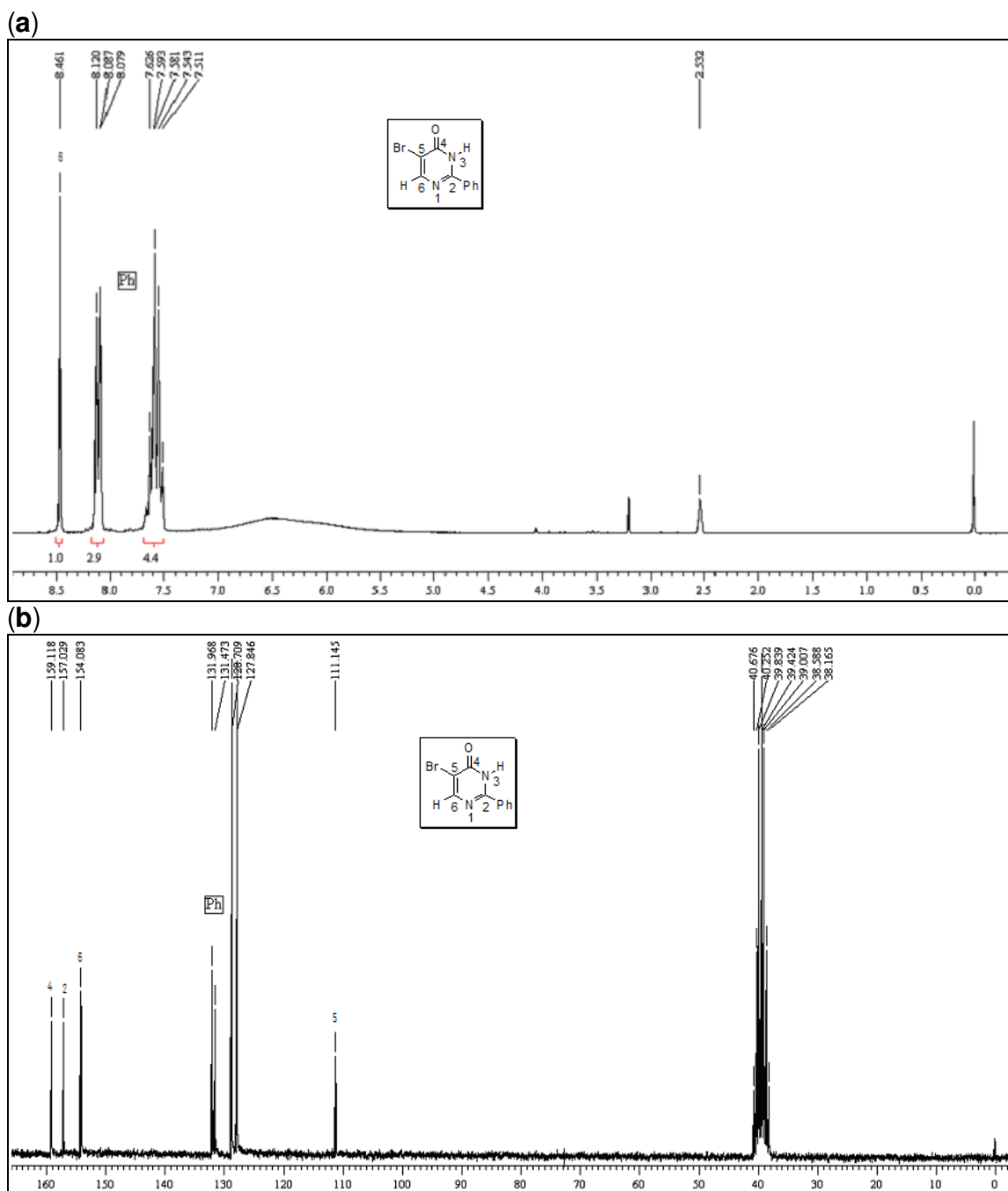


Figura 19: Espectro de (a) RMN ^1H a 200 MHz em $\text{DMSO}-d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 50 MHz em $\text{DMSO}-d_6$ para o composto **5a**.

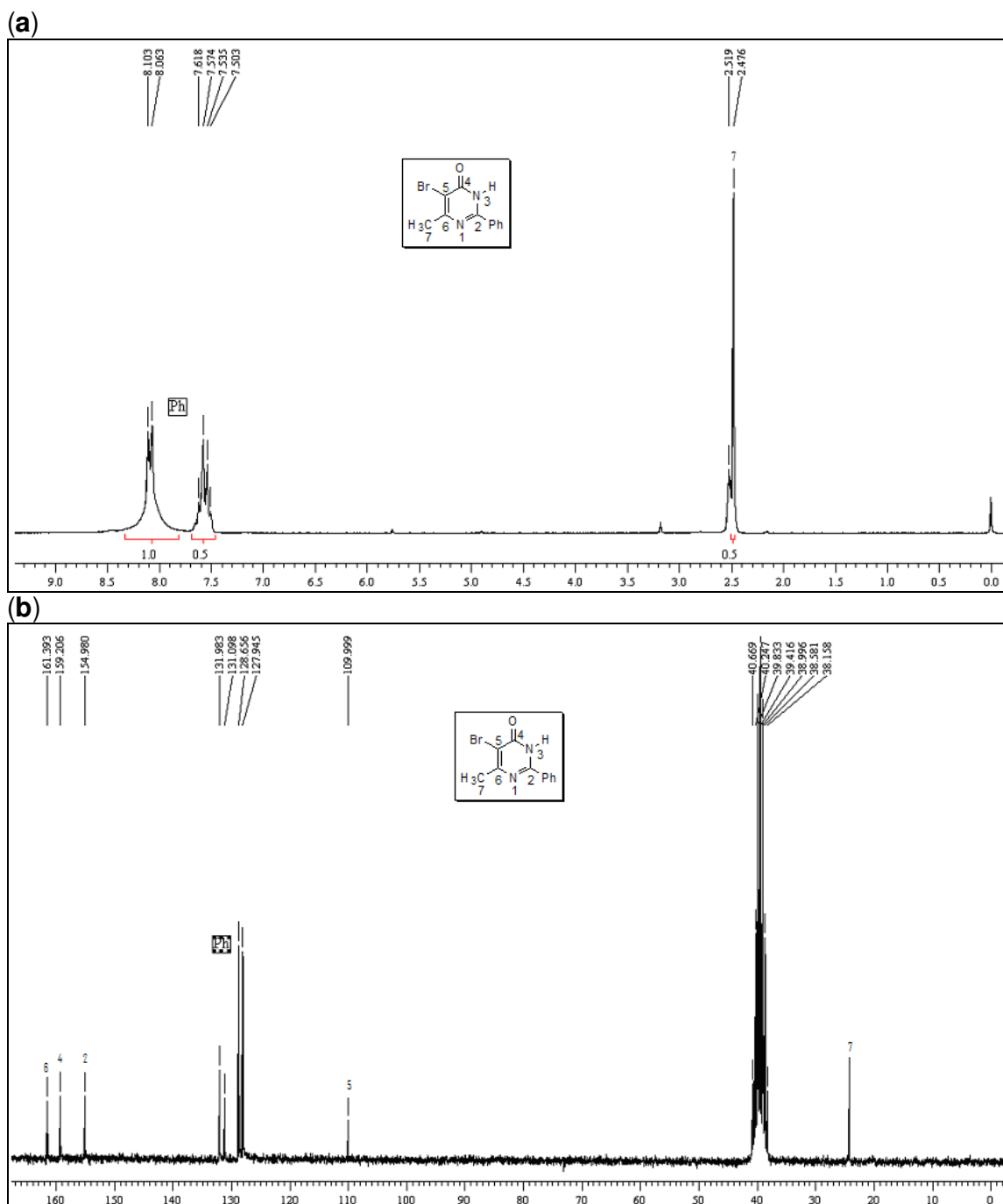


Figura 20: Espectro de (a) RMN ^1H a 200 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 50 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **5b**.

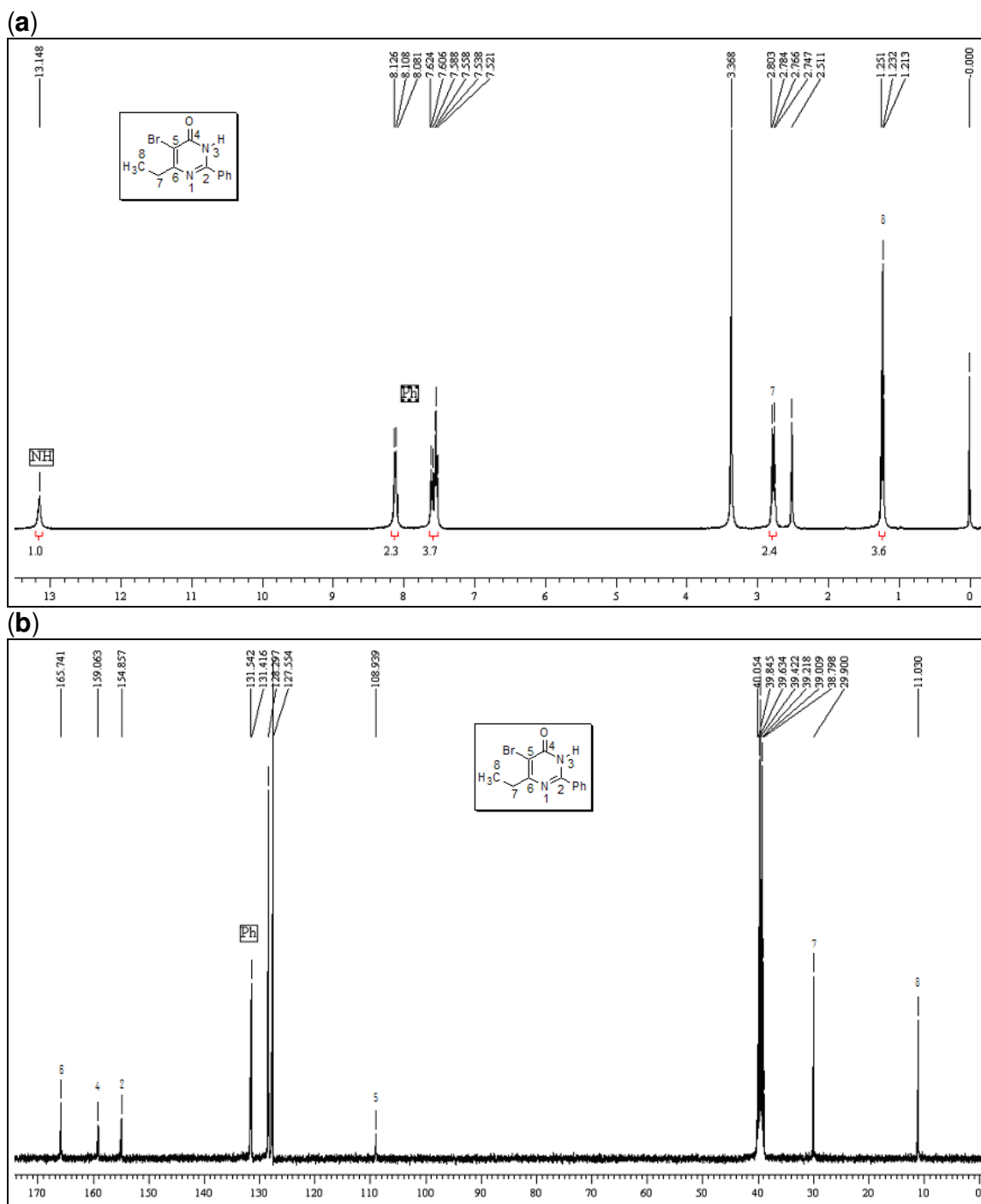


Figura 21: Espectro de **(a)** RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de **(b)** RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **5c**.

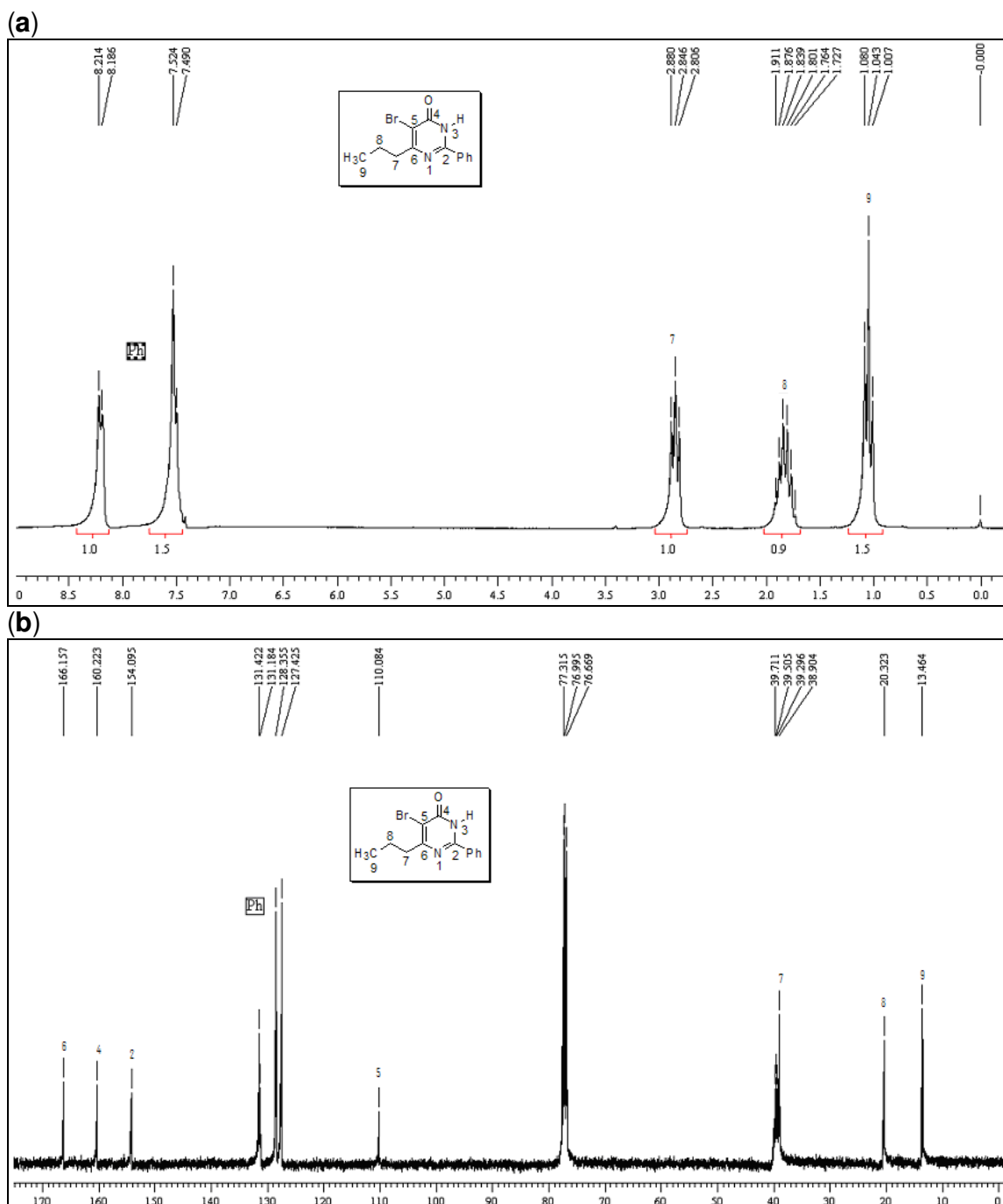


Figura 22: Espectro de **(a)** RMN ^1H a 200 MHz em CDCl_3 e espectro de **(b)** RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 para o composto **5d**.

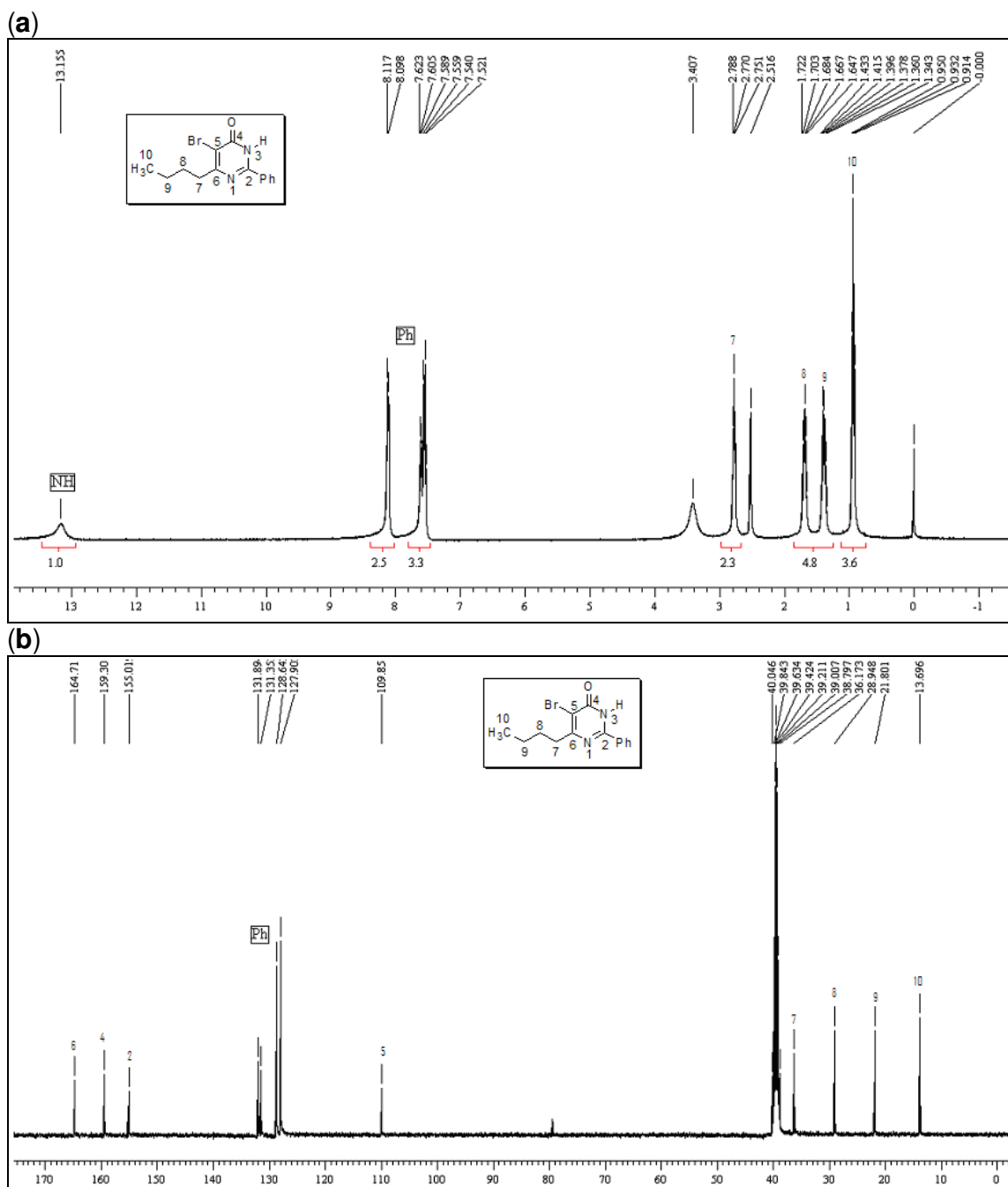


Figura 23: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **5e**.

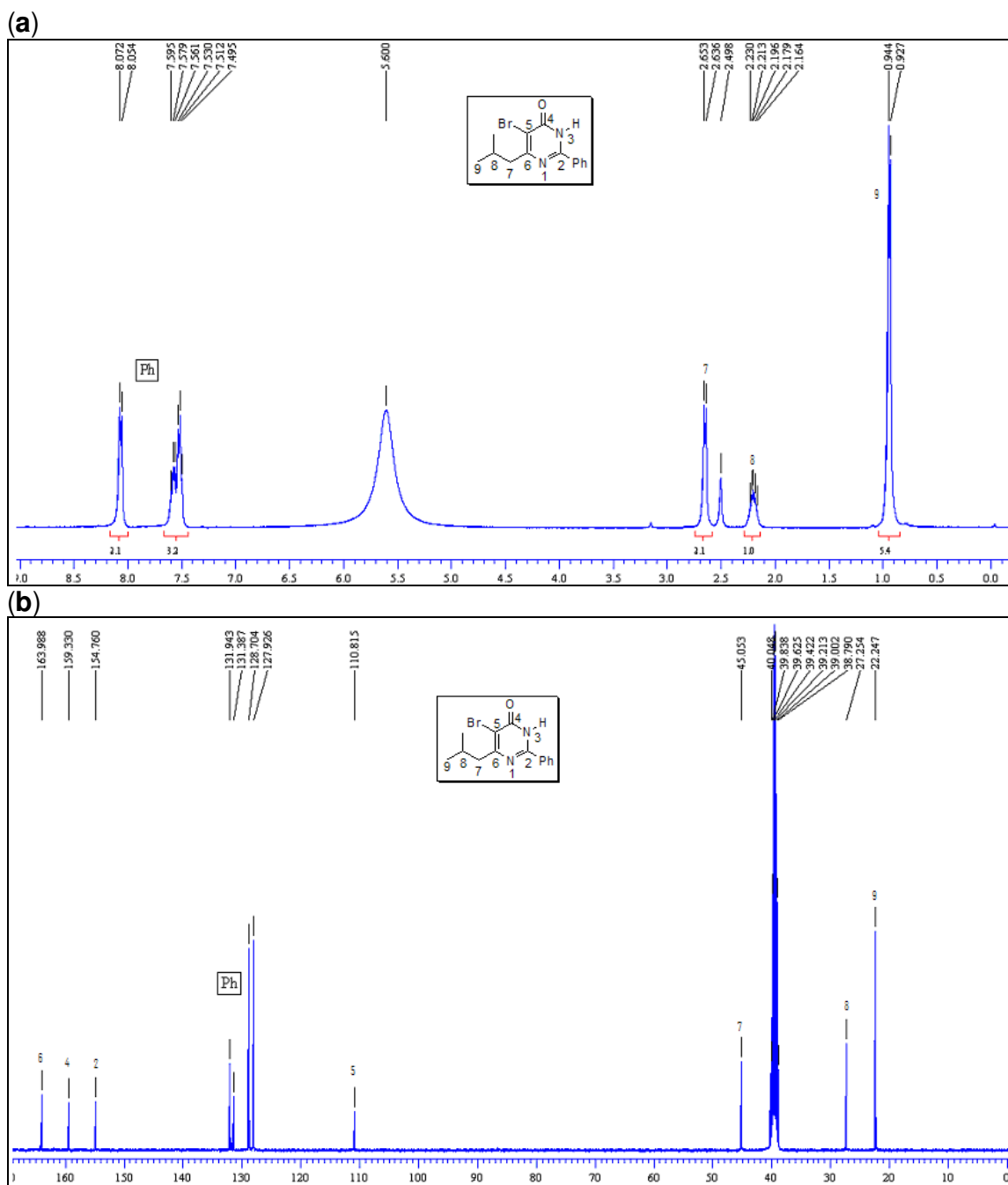


Figura 24: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO}-d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO}-d_6$ para o composto **5f**.

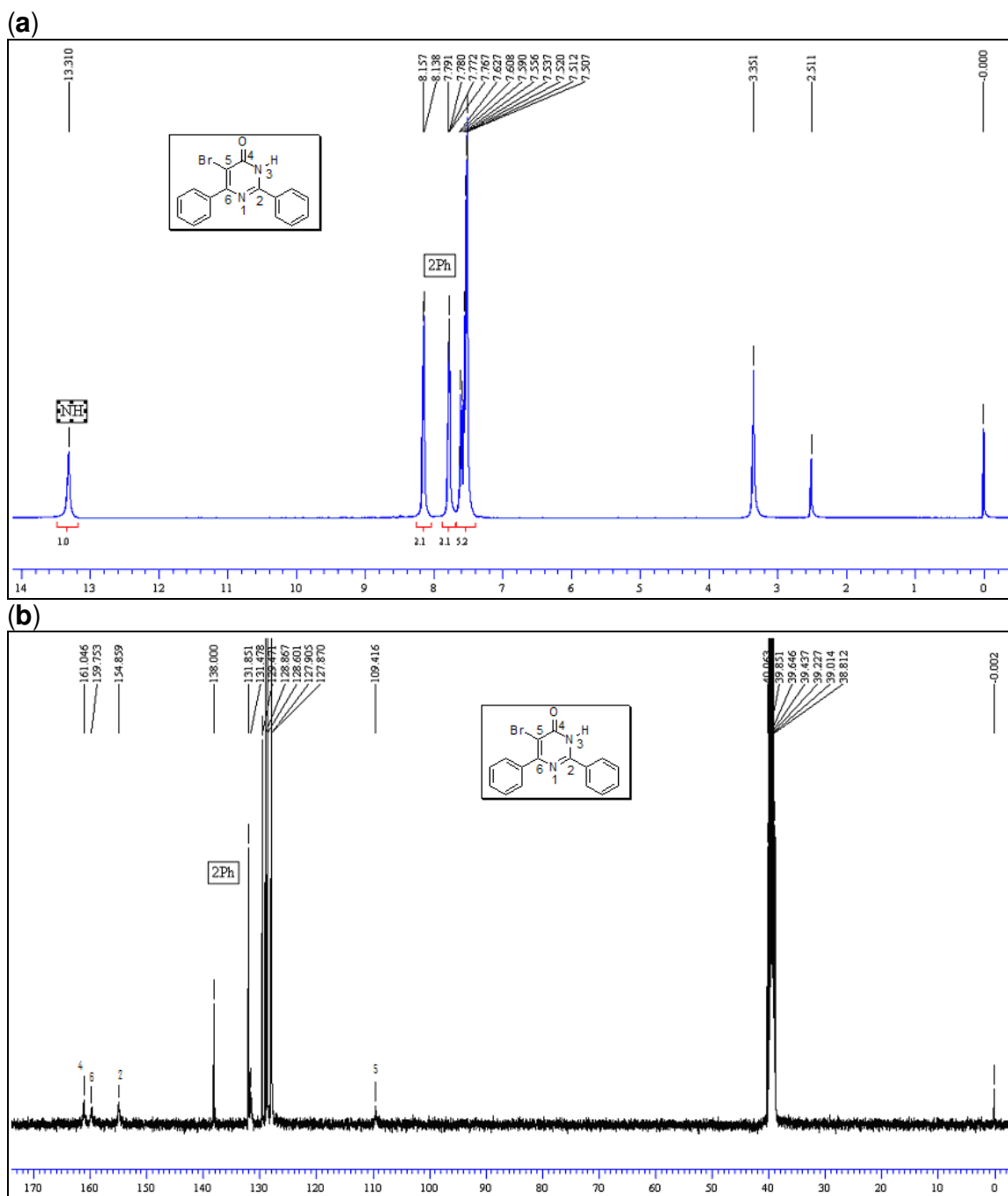


Figura 25: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **5g**.

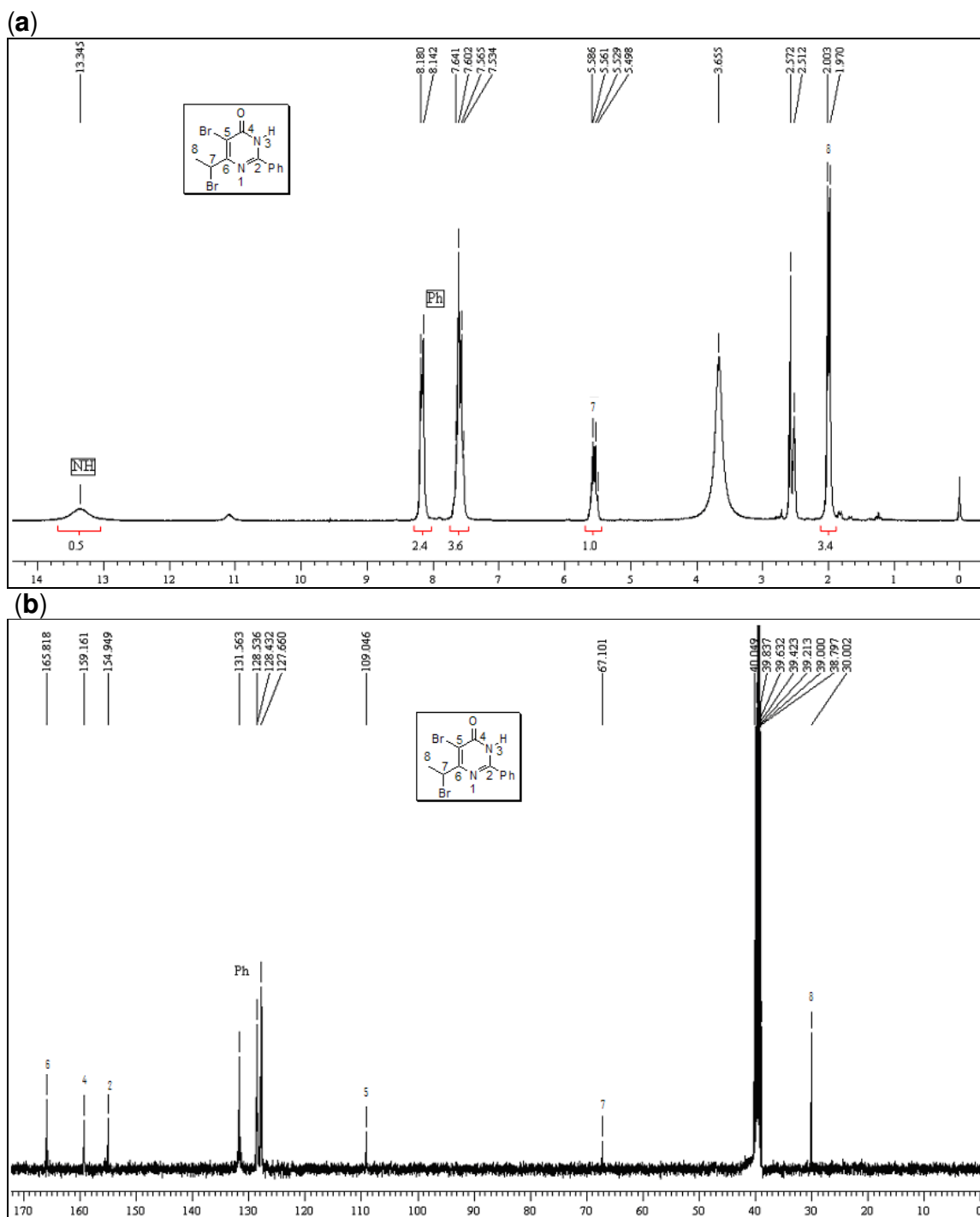
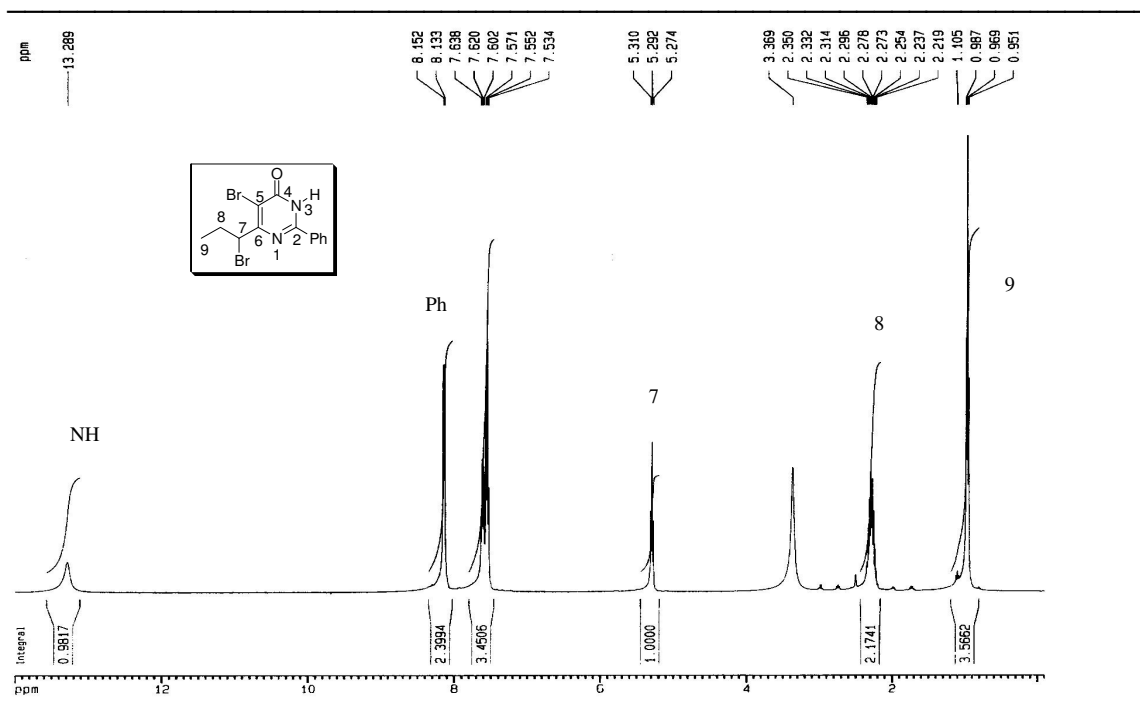


Figura 26: Espectro de (a) RMN ^1H a 200 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **6b**.

(a)



(b)

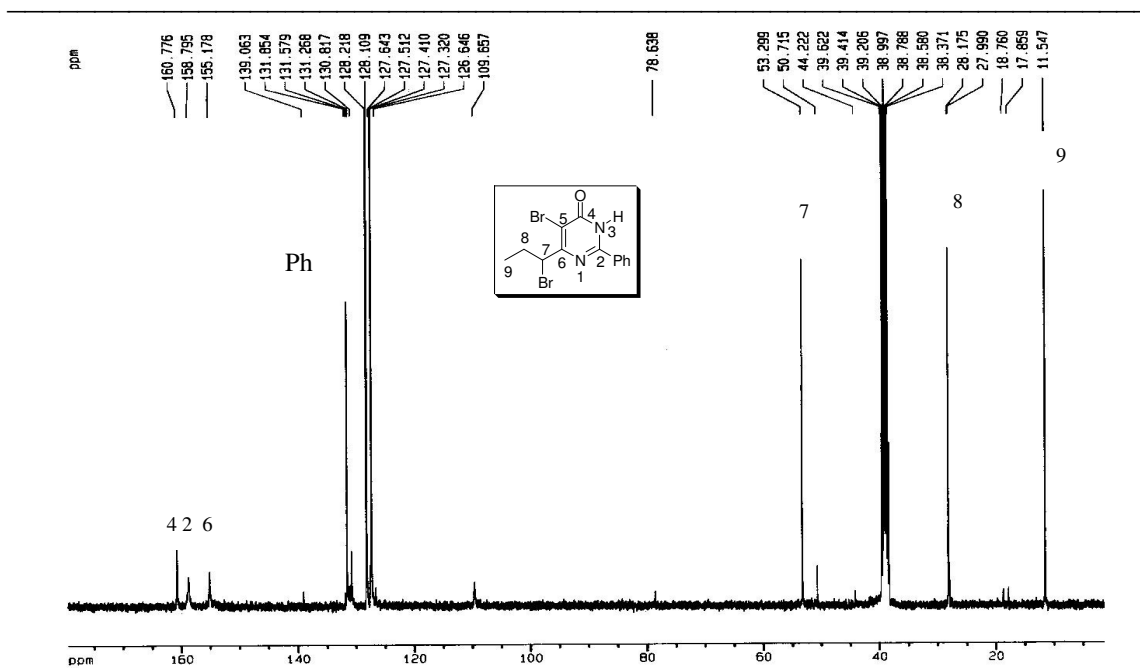


Figura 27: Espectro de (a) RMN ¹H a 400 MHz em DMSO-*d*₆ e espectro de (b) RMN ¹³C a 100 MHz em DMSO-*d*₆ para o composto 6c.

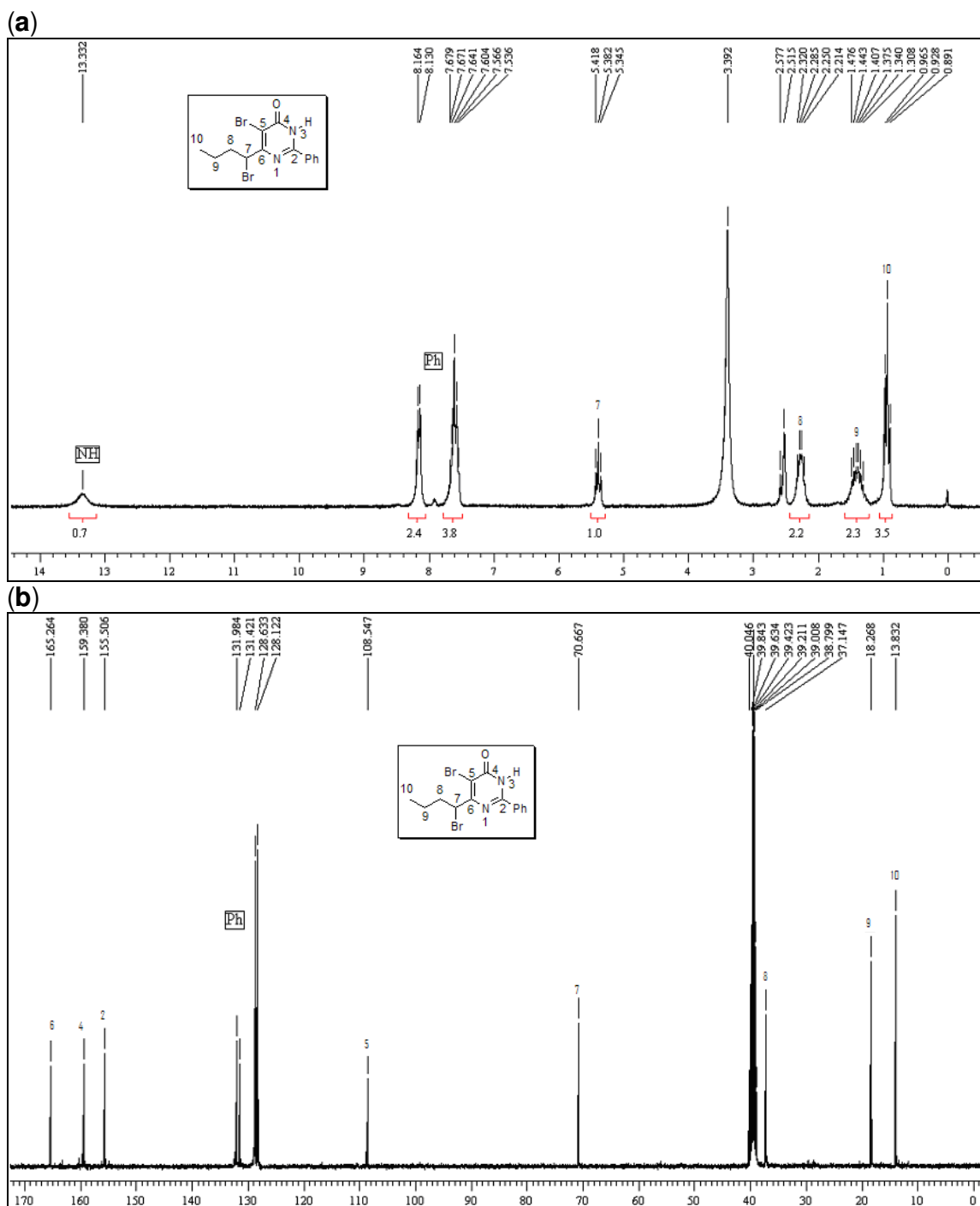


Figura 28: Espectro de (a) RMN ^1H a 200 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **6d**.

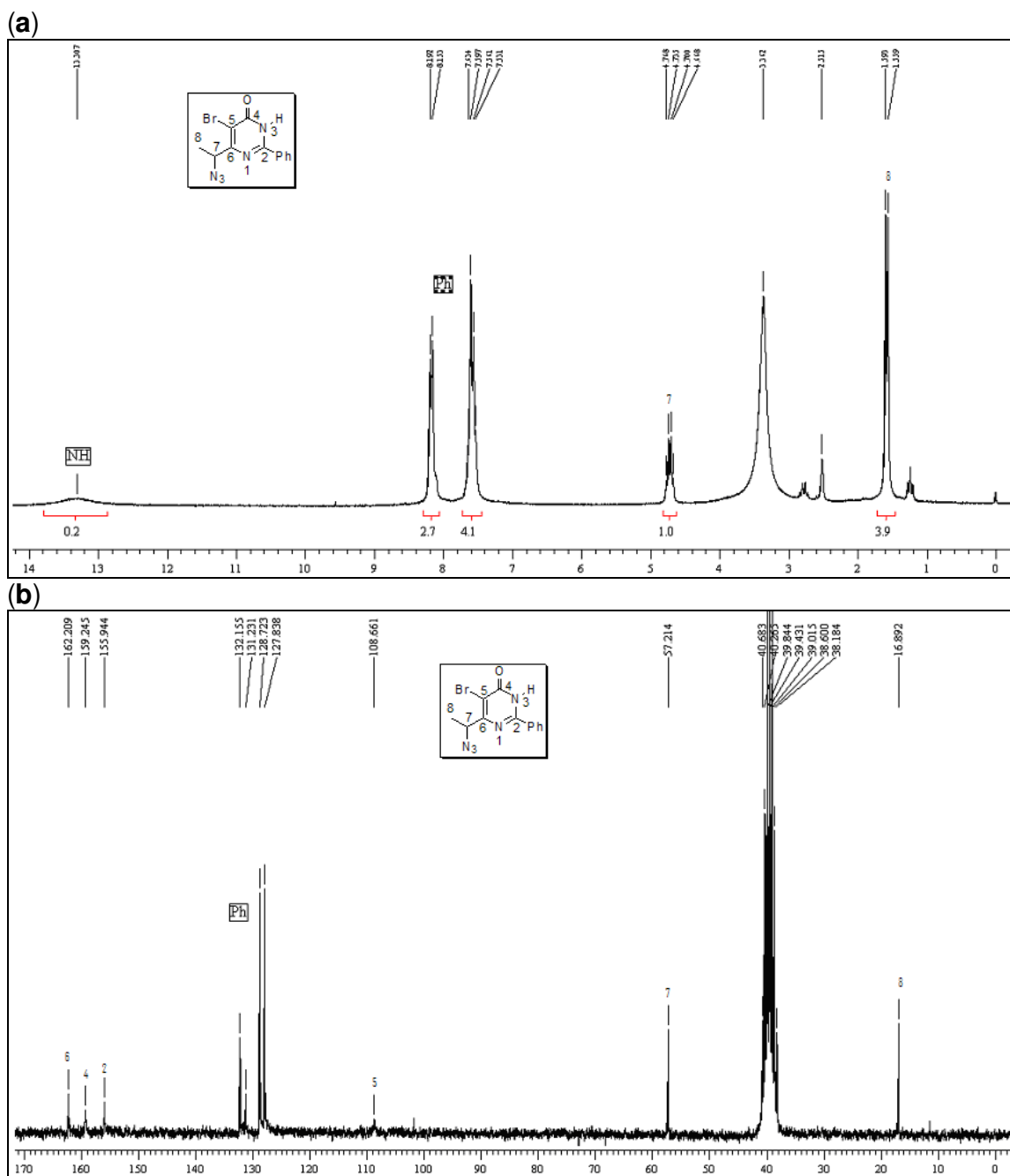


Figura 29: Espectro de (a) RMN ^1H a 200 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **7b**.

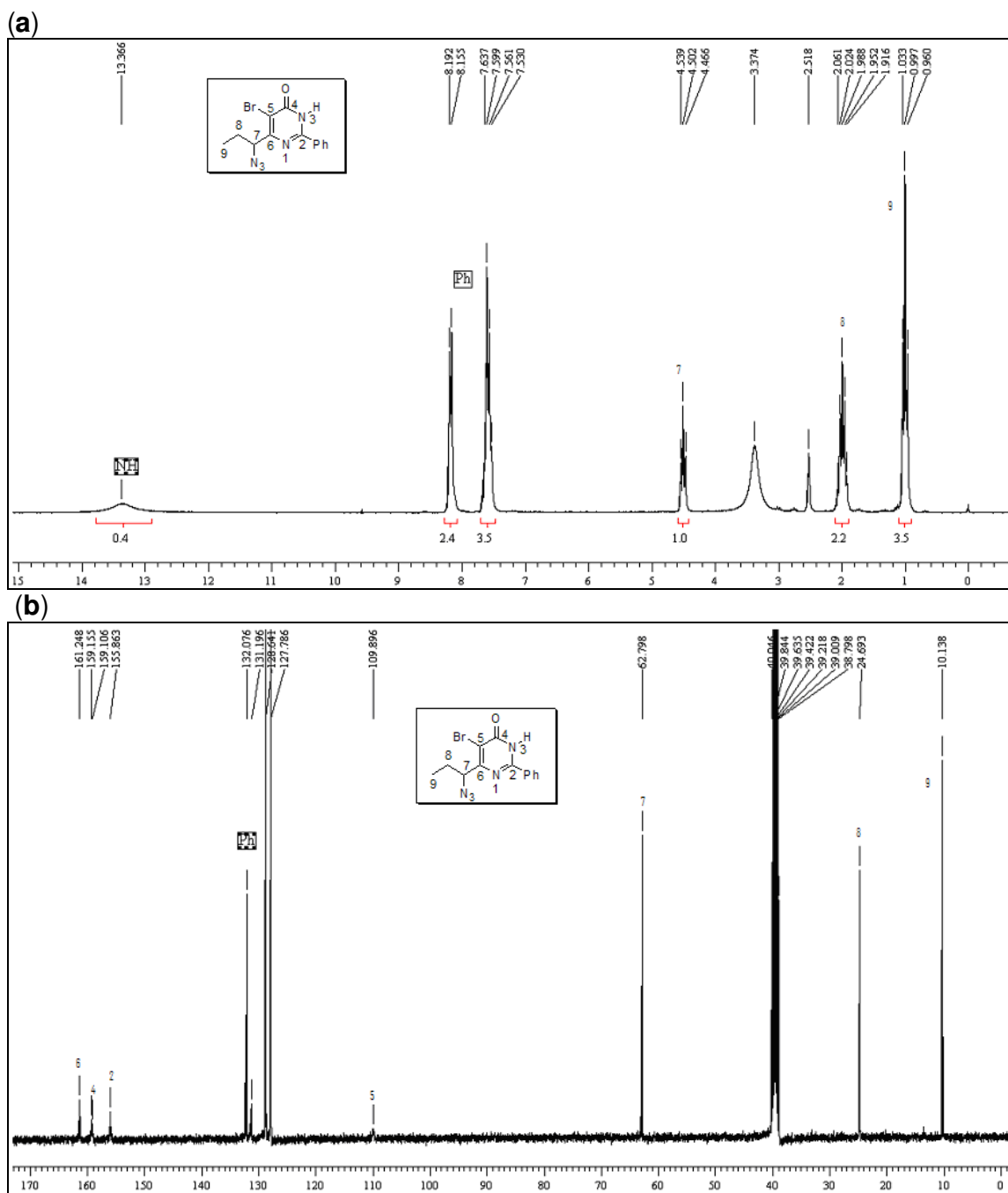


Figura 30: Espectro de (a) RMN ^1H a 200 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **7c**.

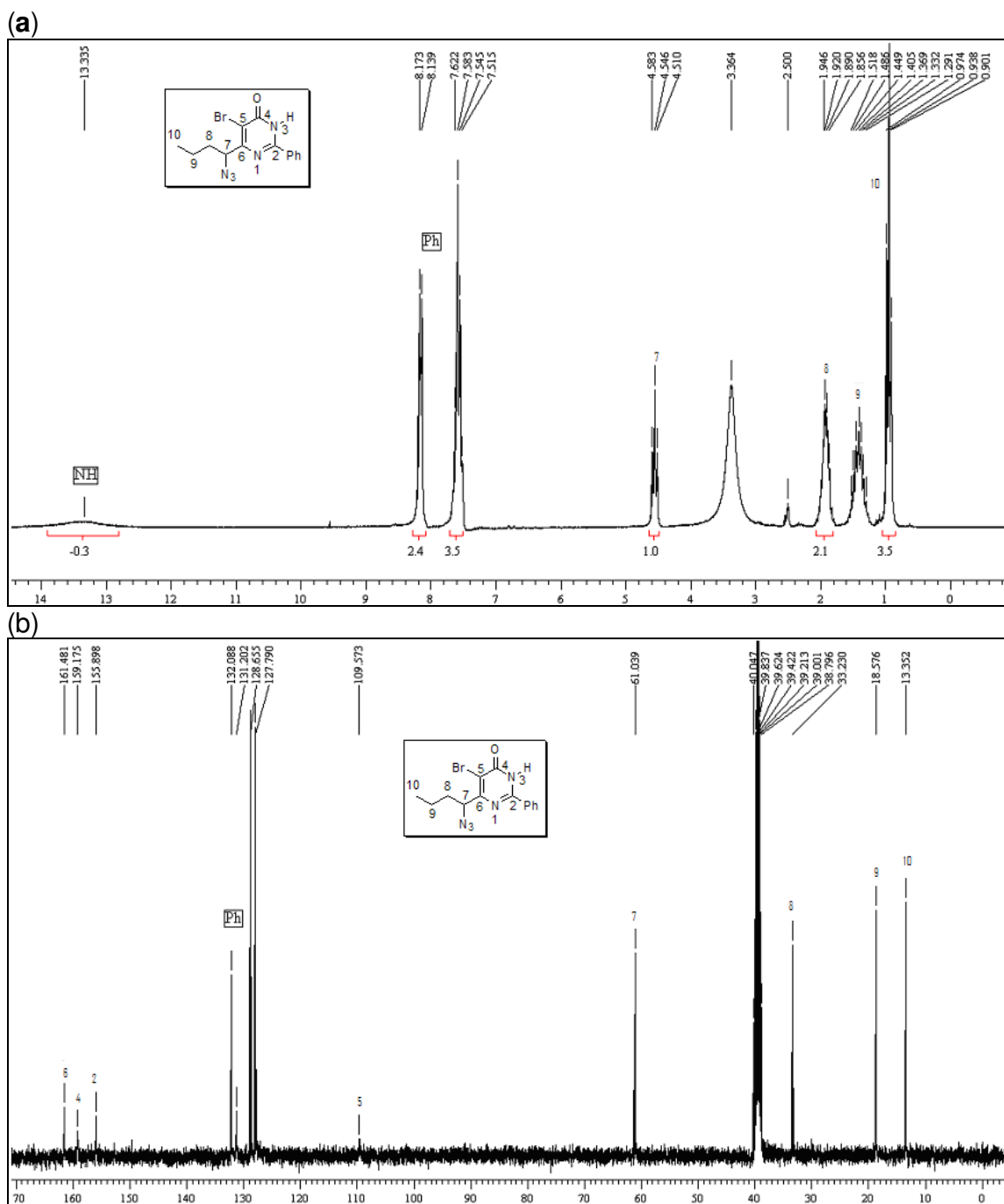


Figura 31: Espectro de (a) RMN ^1H a 200 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **7d**.

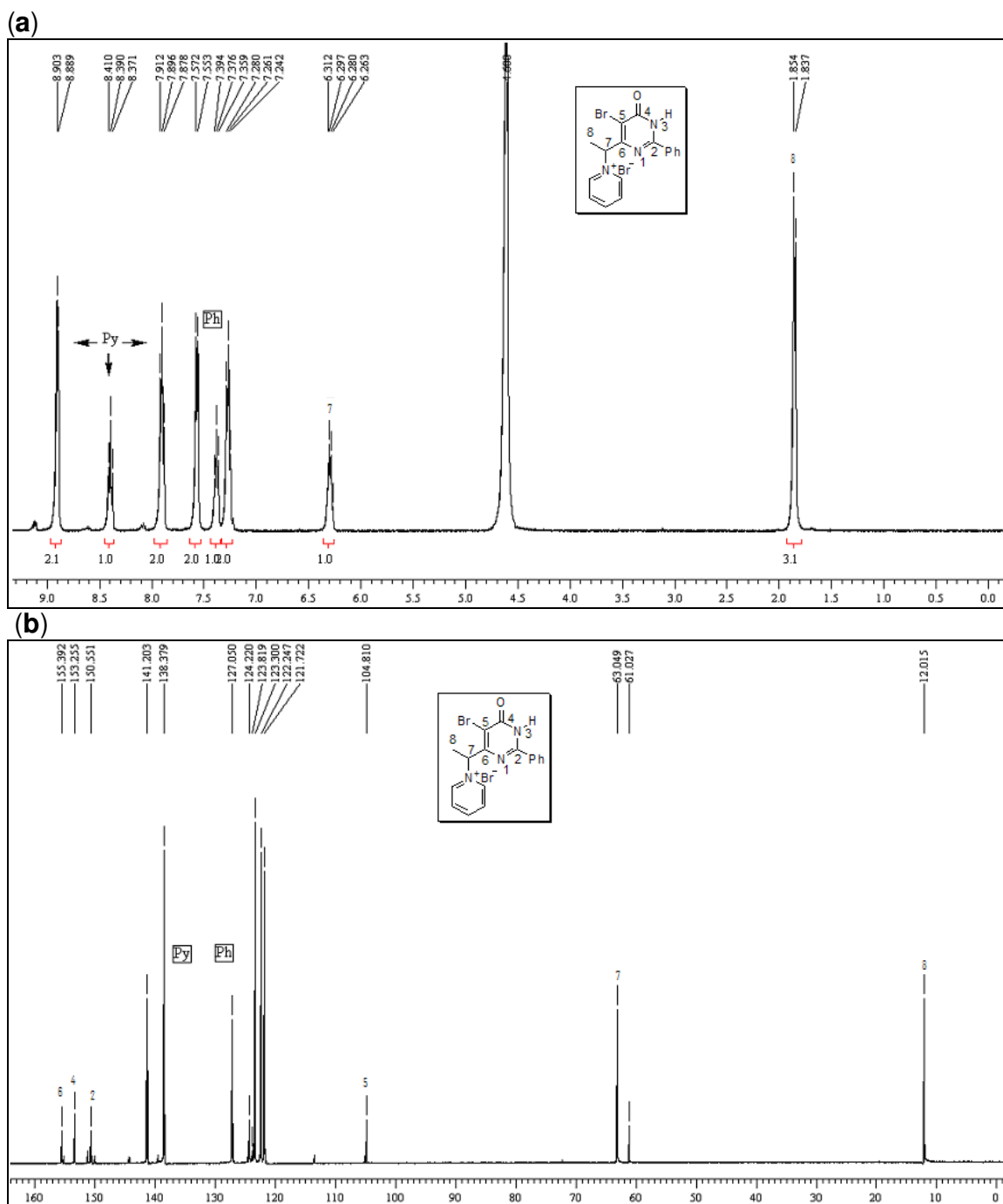


Figura 32: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em D_2O e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em D_2O para o composto **8b**.

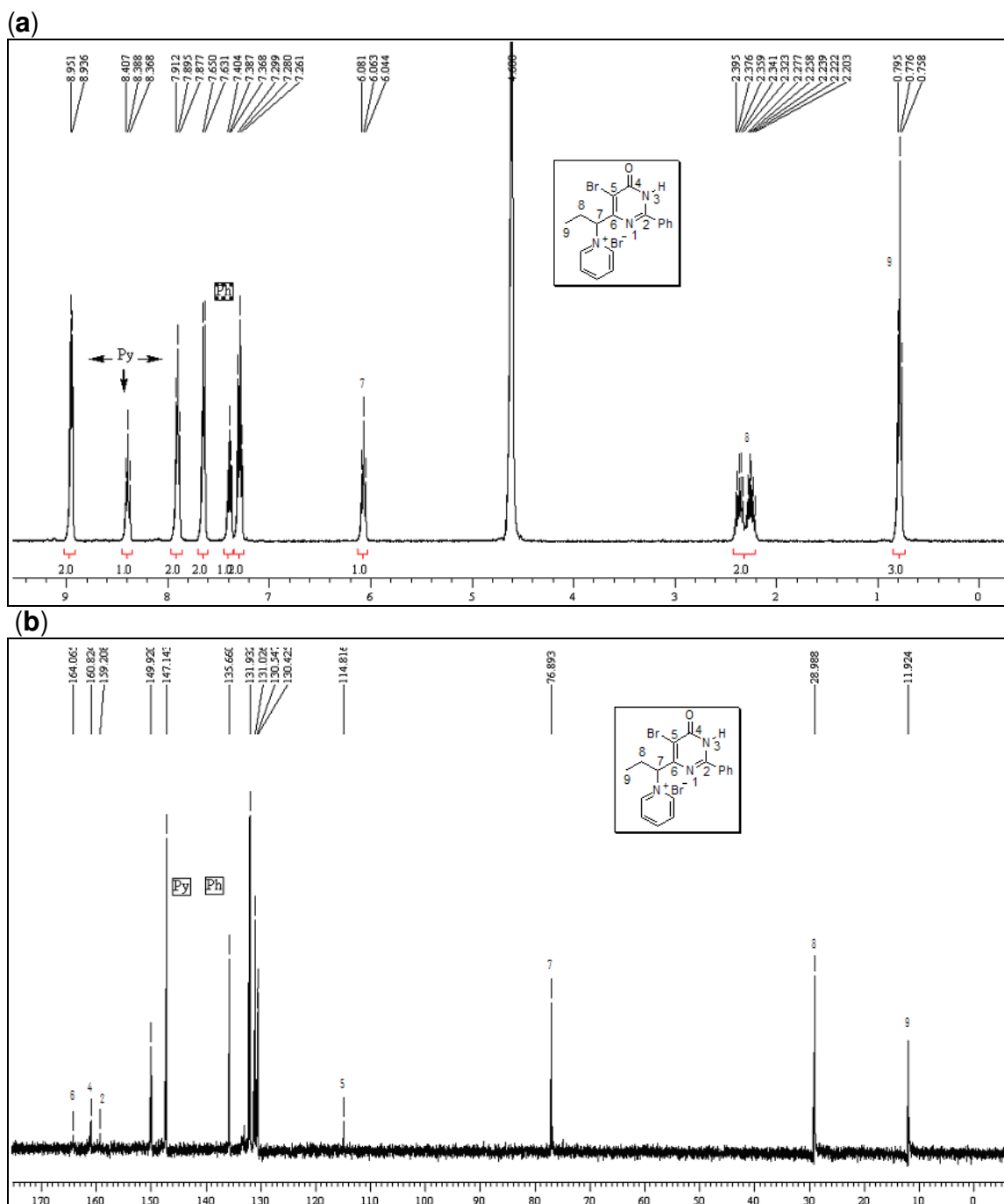


Figura 33: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em D_2O e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em D_2O para o composto **8c**.

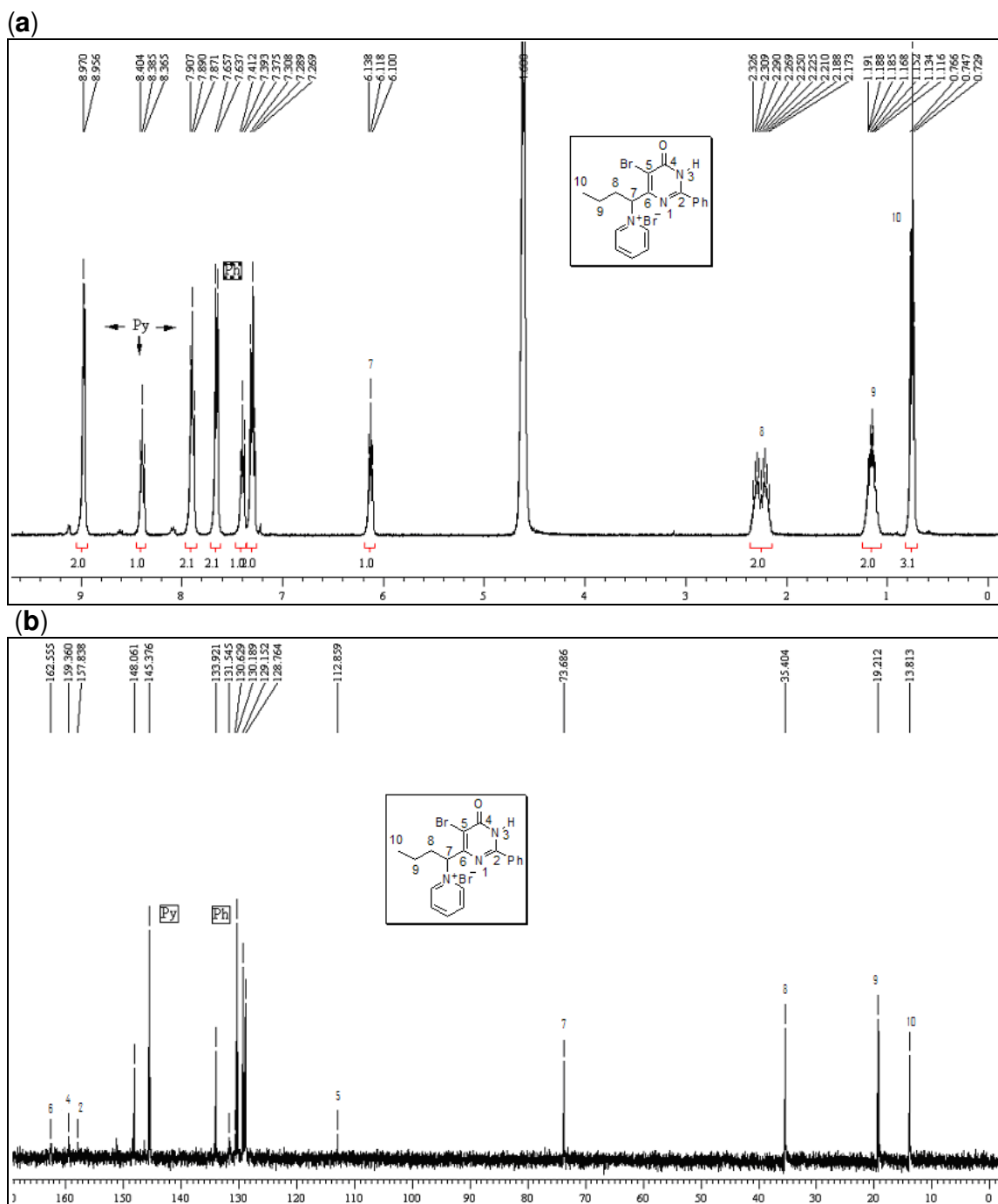


Figura 34: Espectro de **(a)** RMN ^1H a 400 MHz em D_2O e espectro de **(b)** RMN ^{13}C a 100 MHz em D_2O para o composto **8d**.

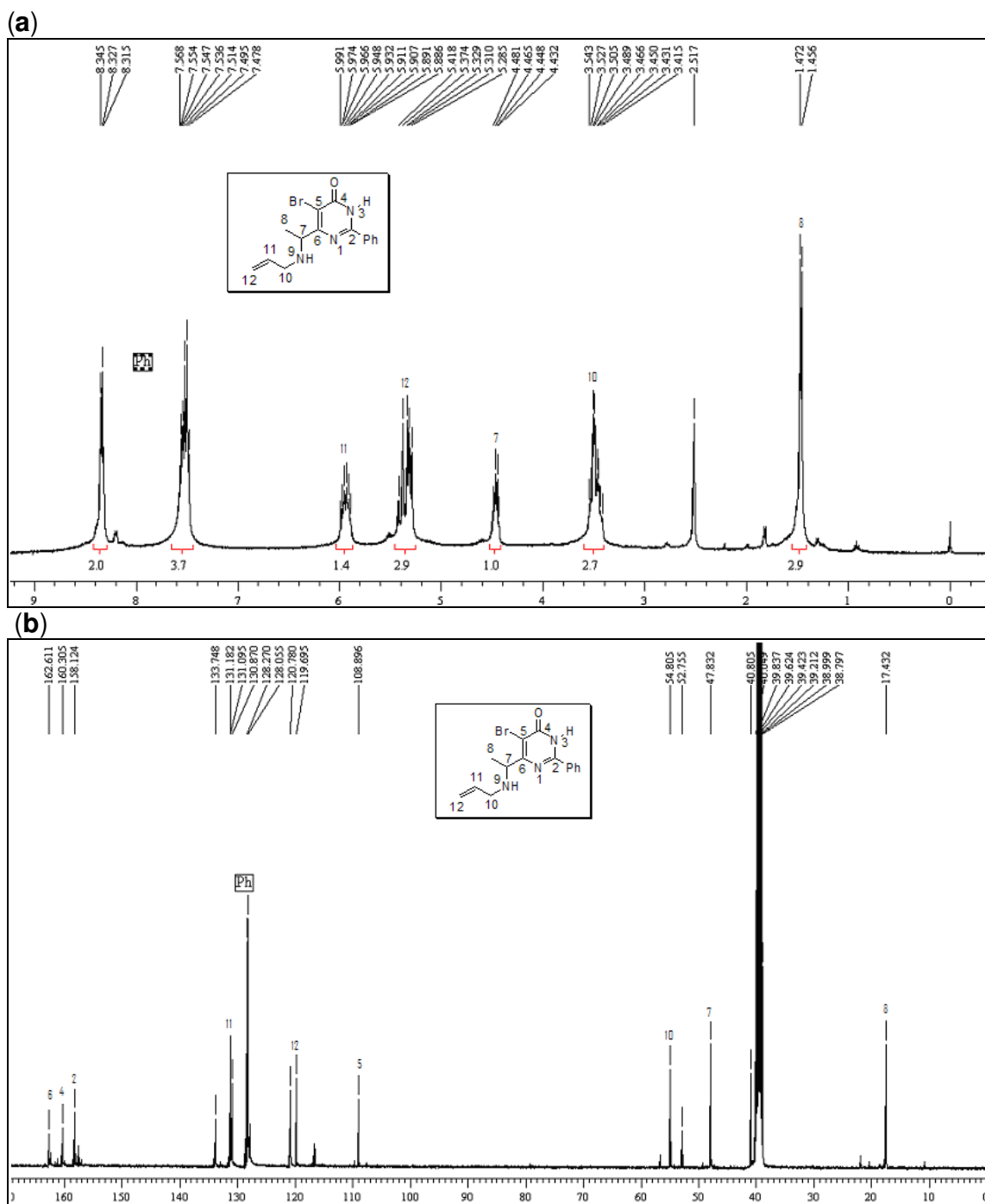


Figura 35: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO}-d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO}-d_6$ para o composto **9b**.

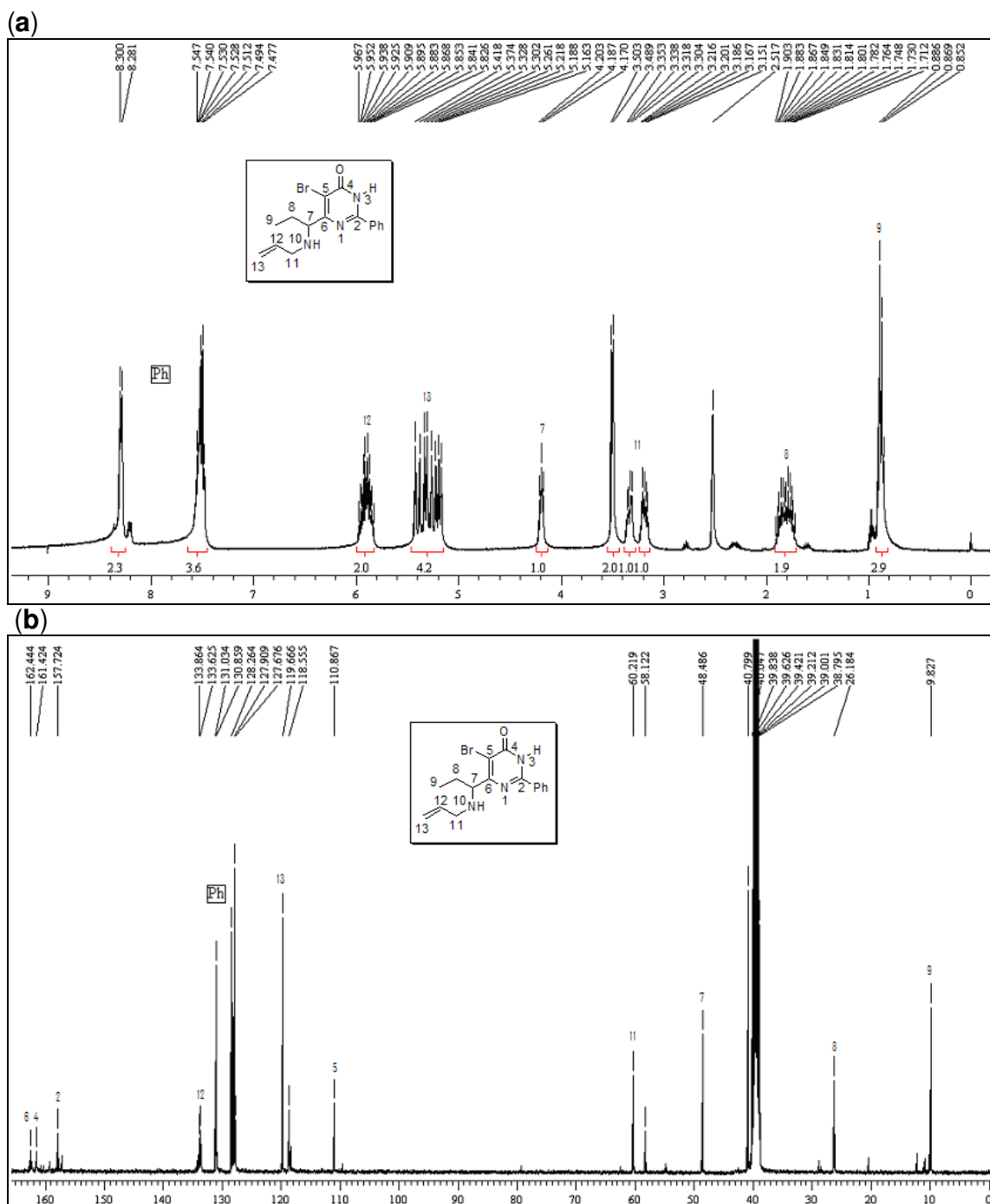


Figura 36: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **9c**.

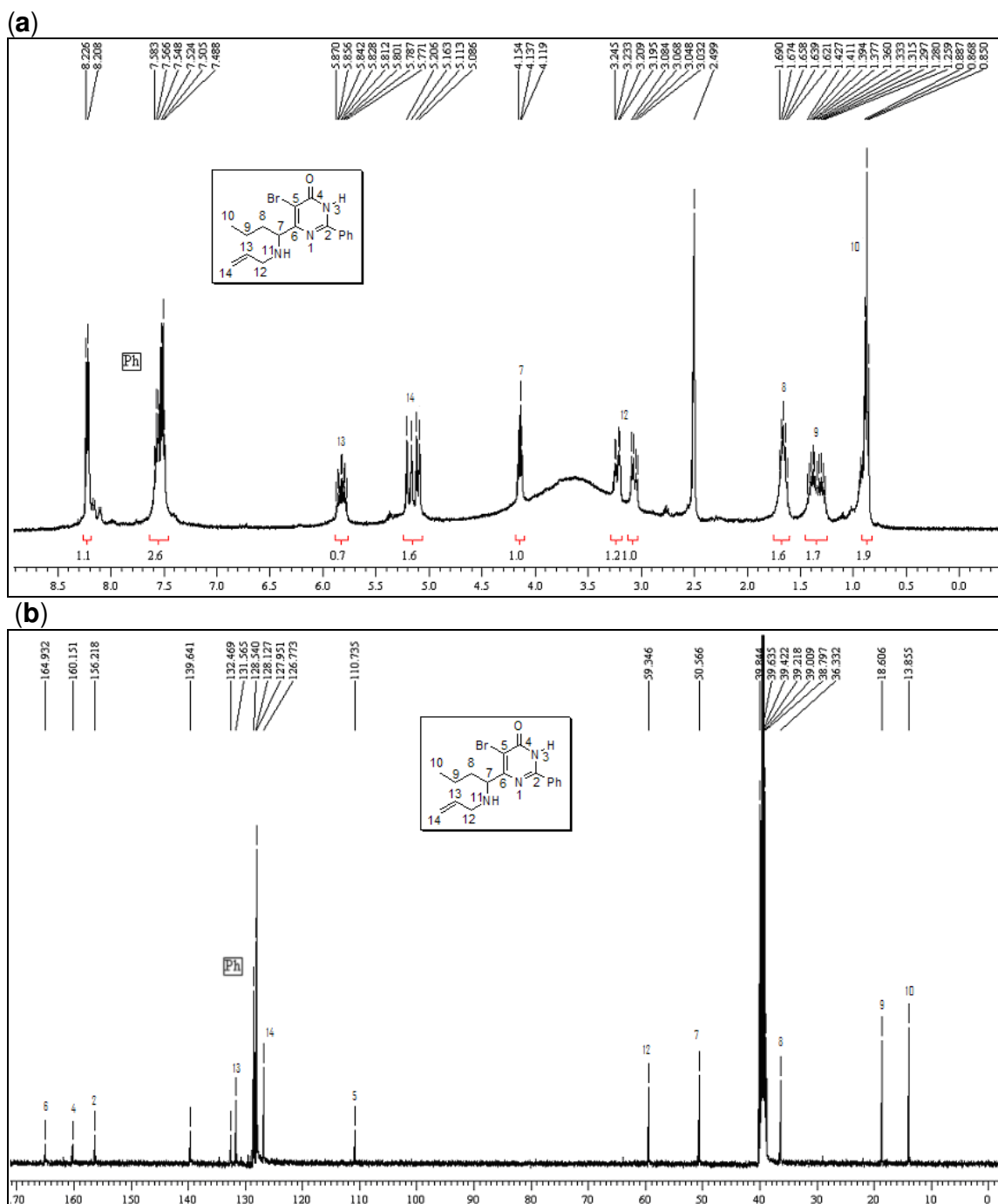


Figura 37: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **9d**.

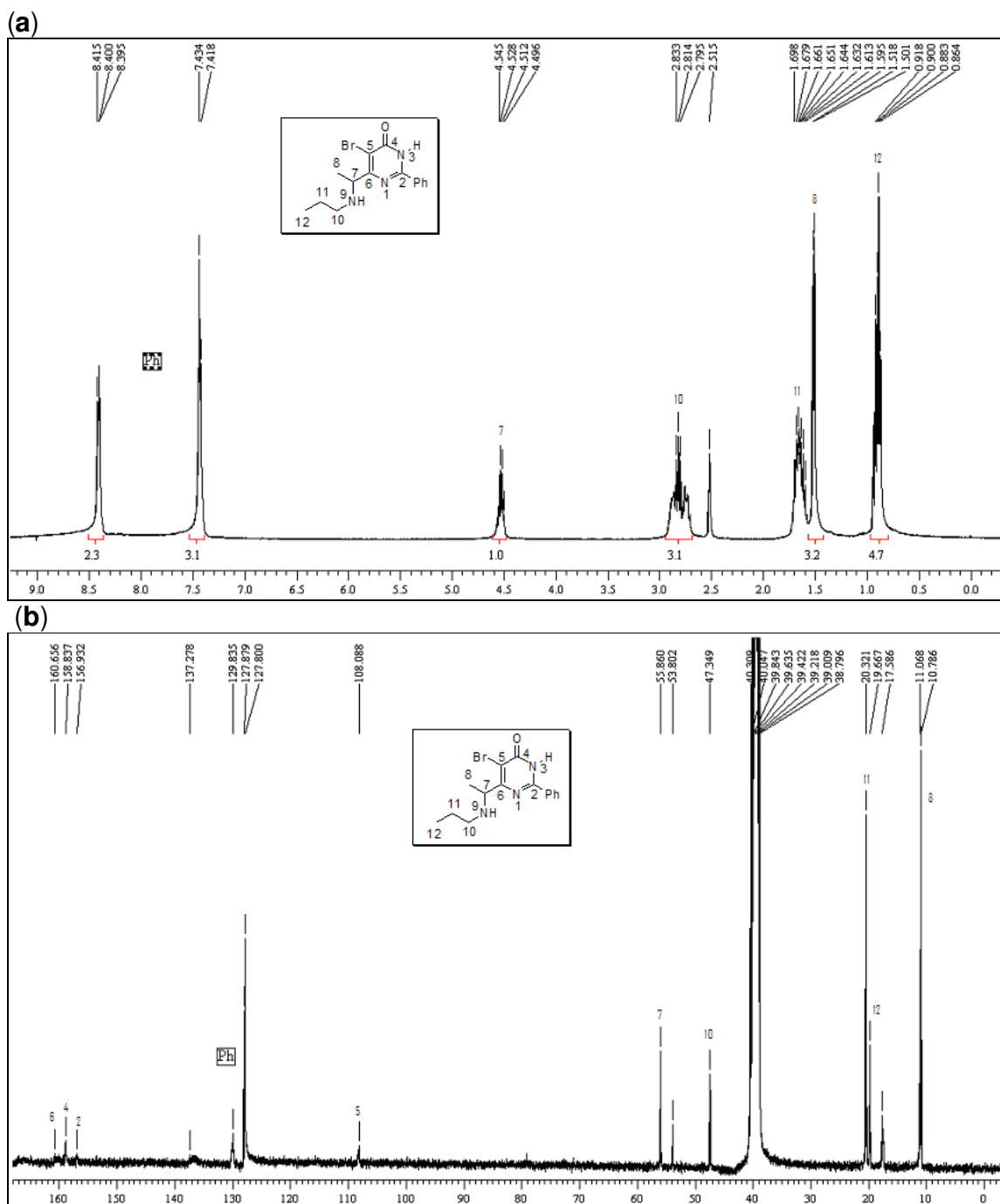


Figura 38: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **10b**.

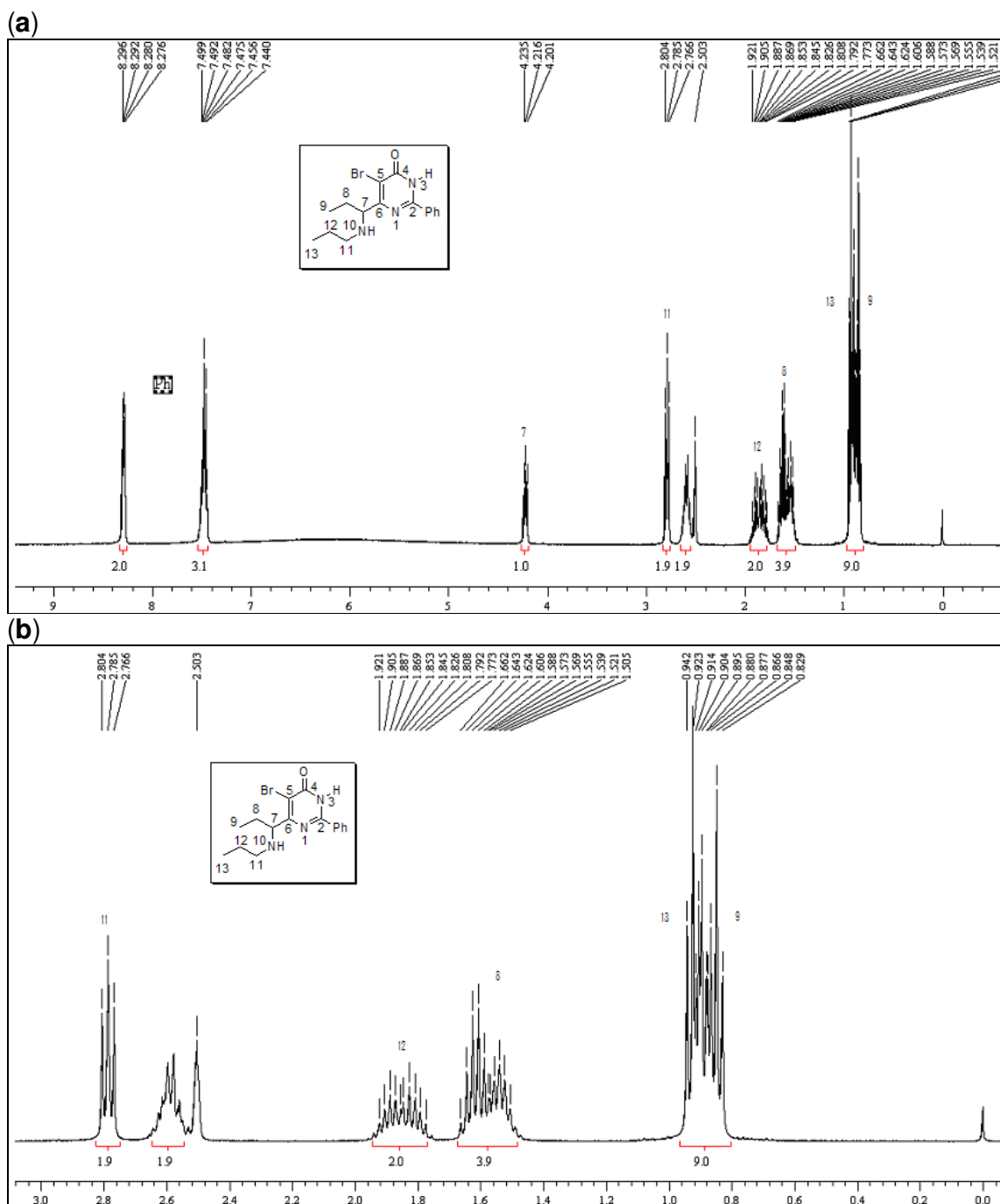


Figura 39: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **10c** e (b) expansão do espectro de RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **10c**.

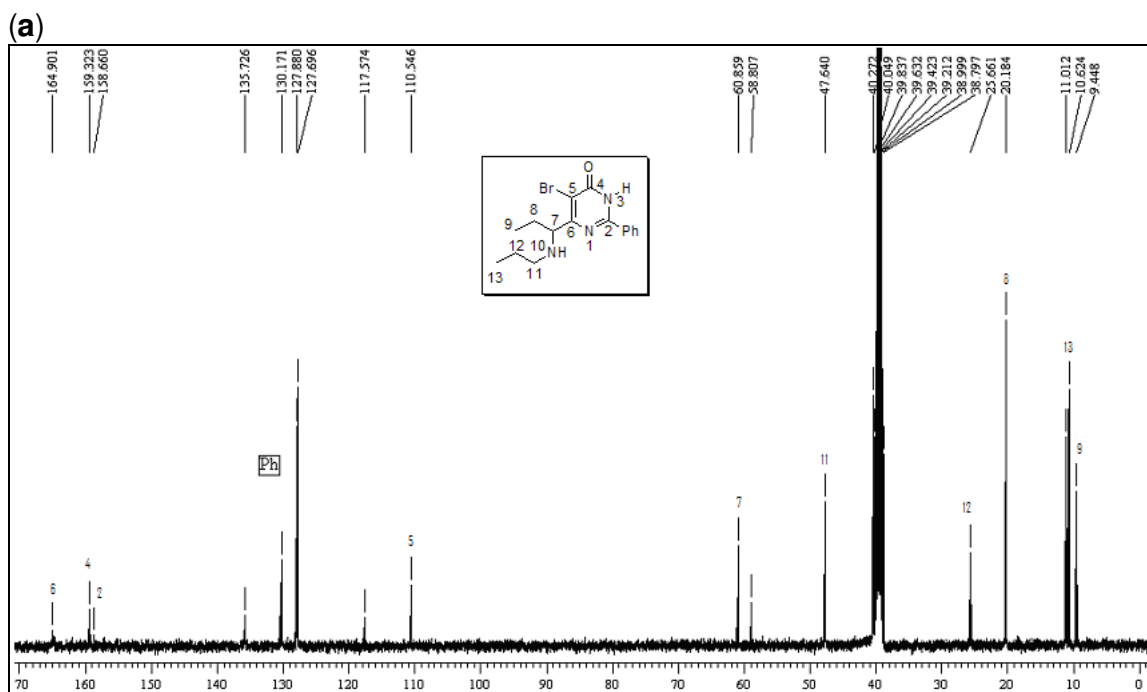


Figura 40: Espectro de (a) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **10c**.

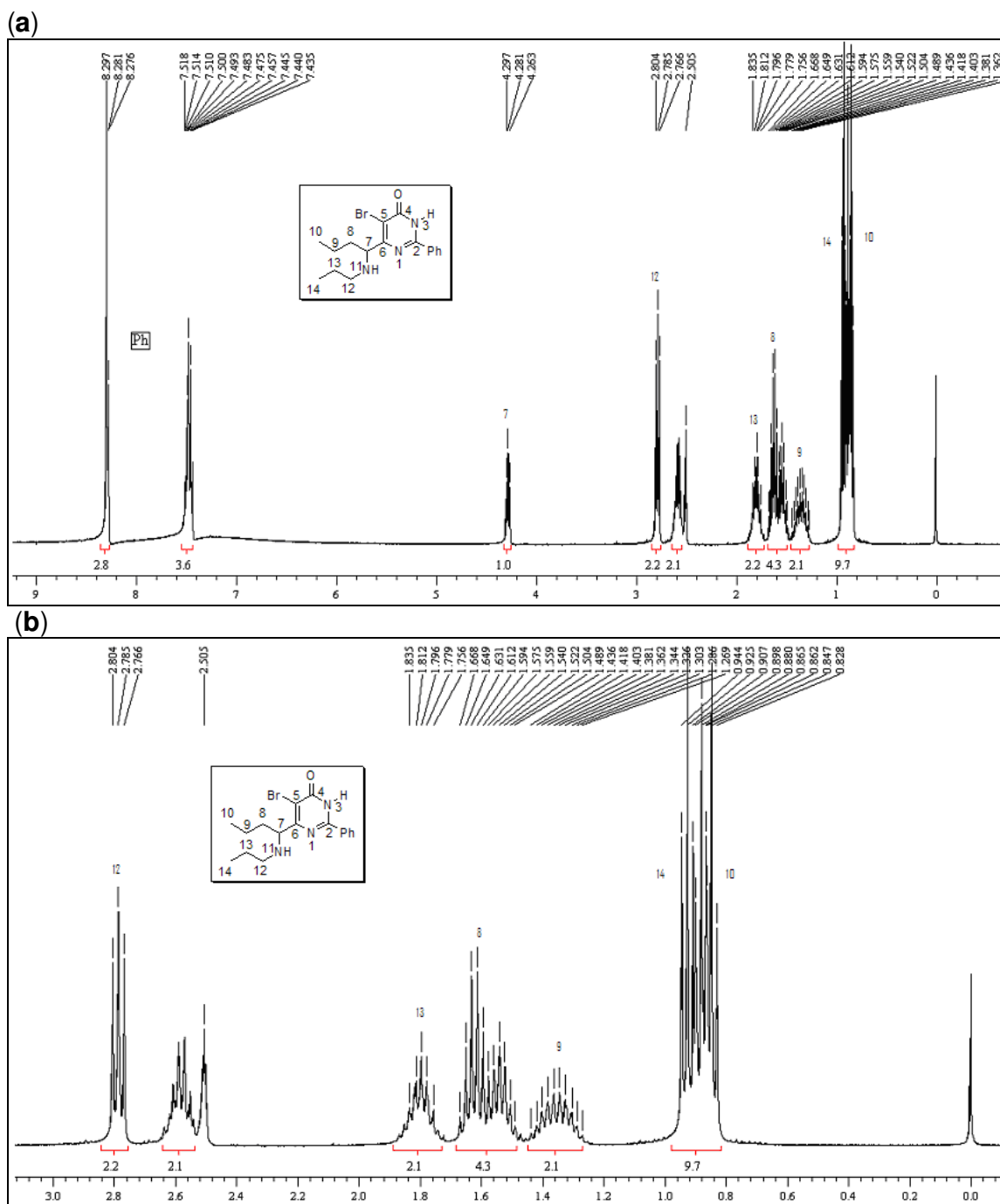


Figura 41: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO}-d_6$ para o composto **10d** e (b) expansão do espectro de RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO}-d_6$ para o composto **10d**.

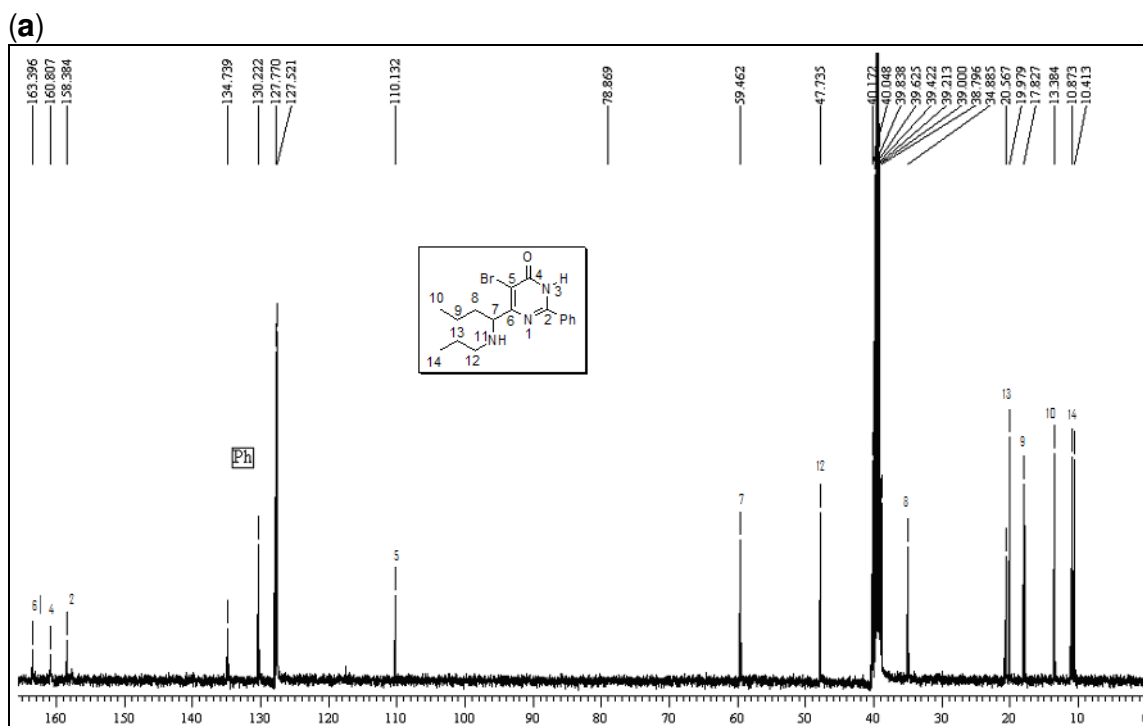


Figura 42: Espectro de (a) RMN ^{13}C 100 MHz em DMSO- d_6 para o composto **10d**.

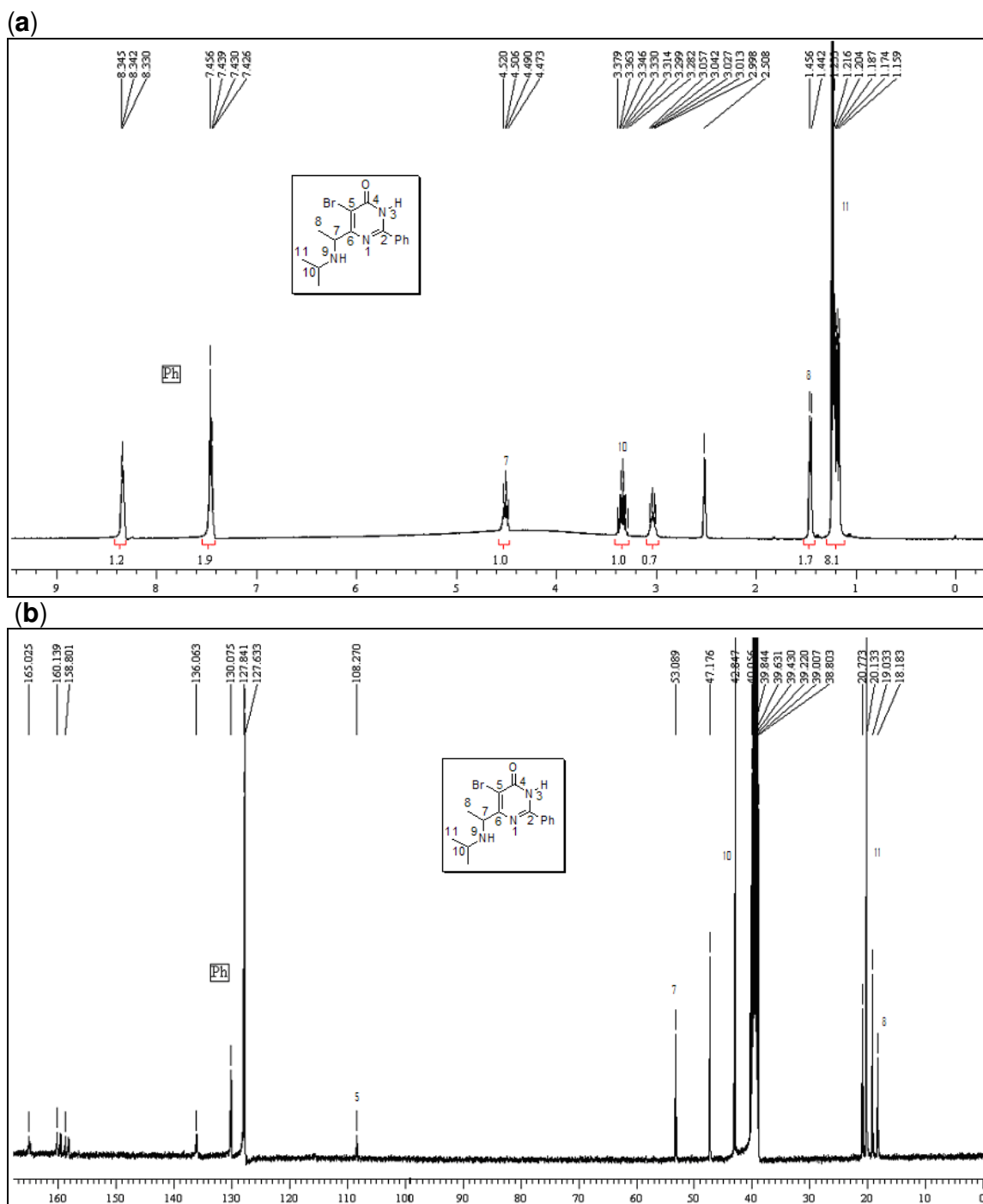


Figura 43: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **11b**.

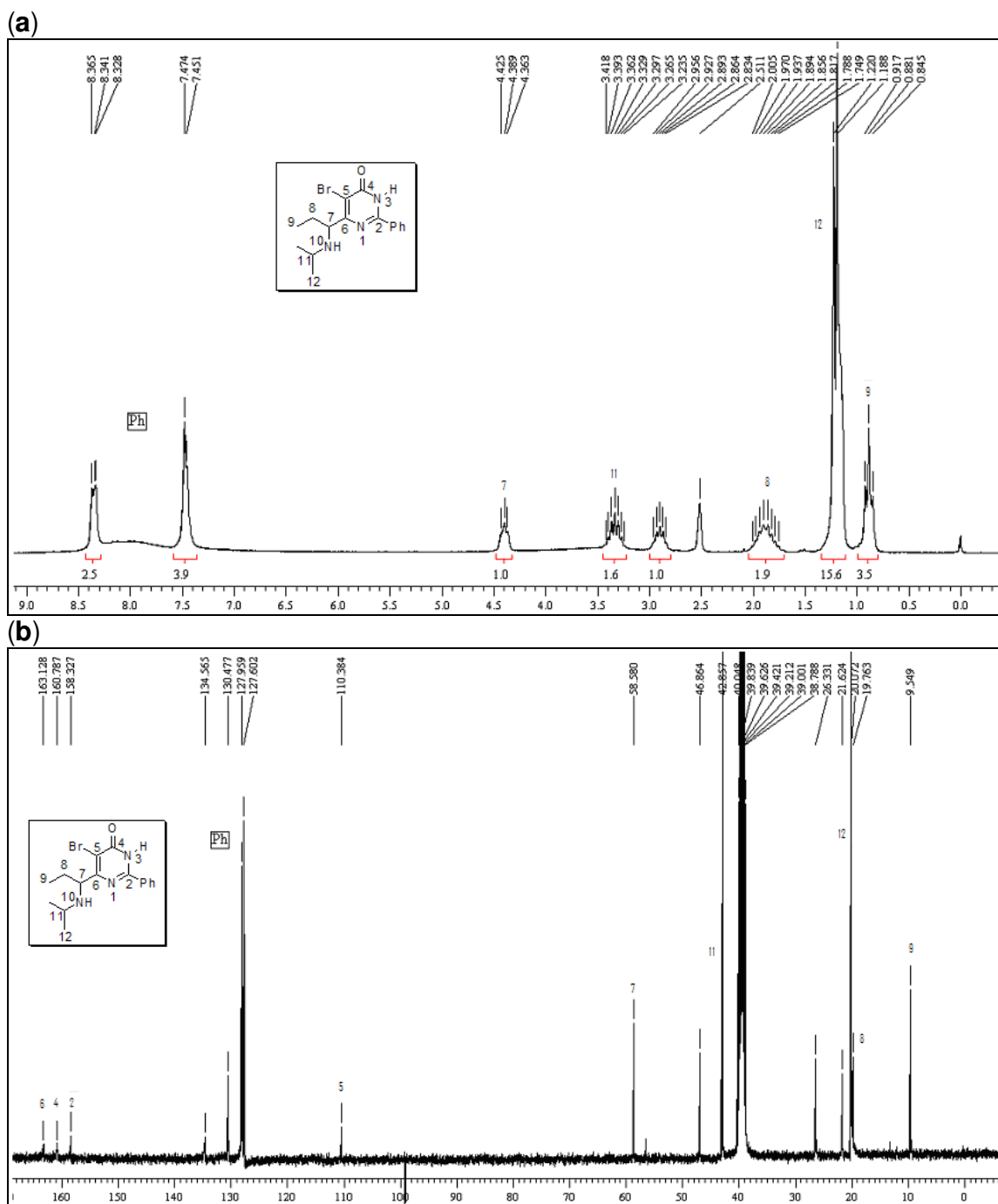


Figura 44: Espectro de (a) RMN ^1H a 200 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **11c**.

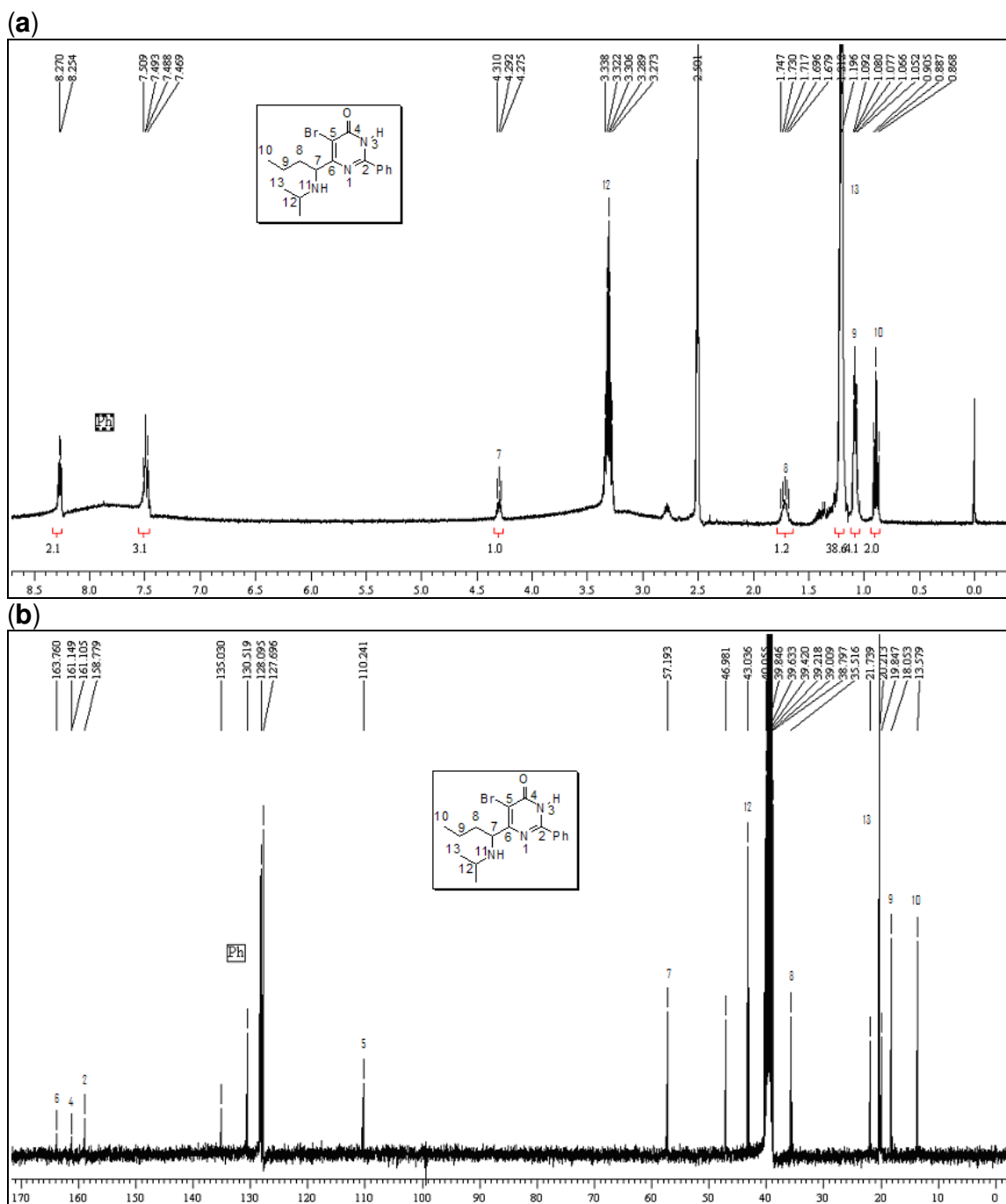


Figura 45: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO}-d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO}-d_6$ para o composto **11d**.

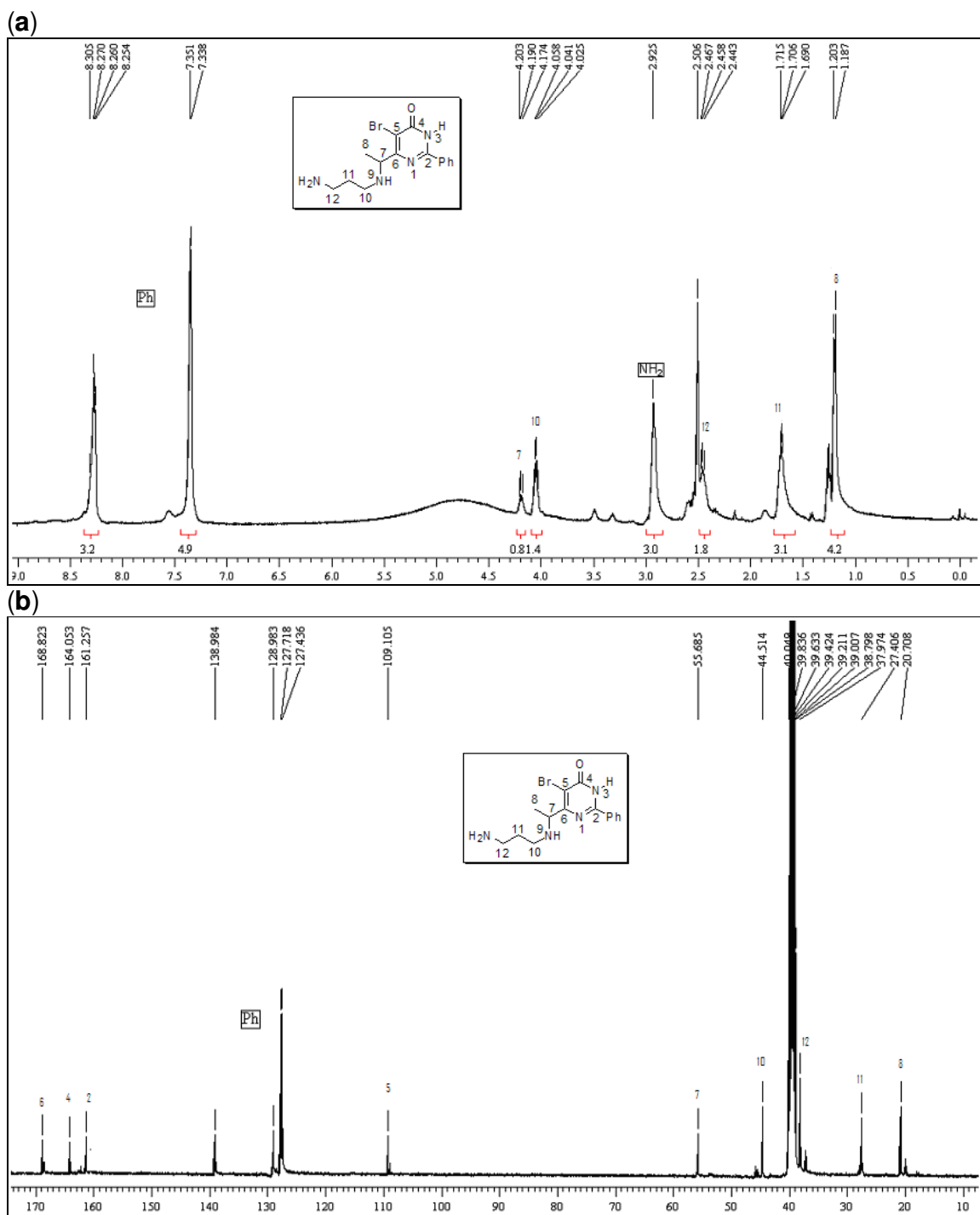


Figura 46: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **12b**.

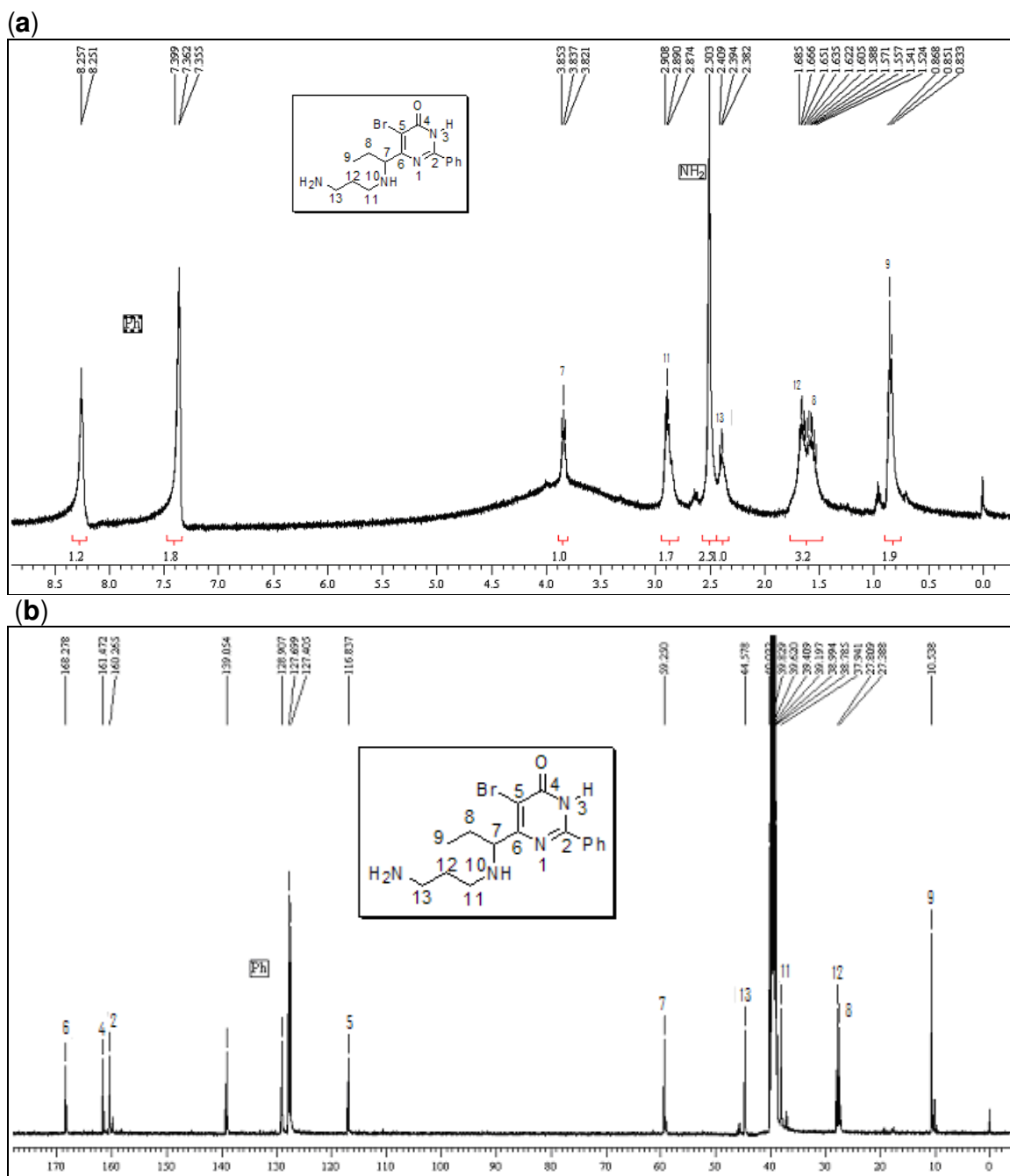


Figura 47: Espectro de **(a)** RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de **(b)** RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **12c**.

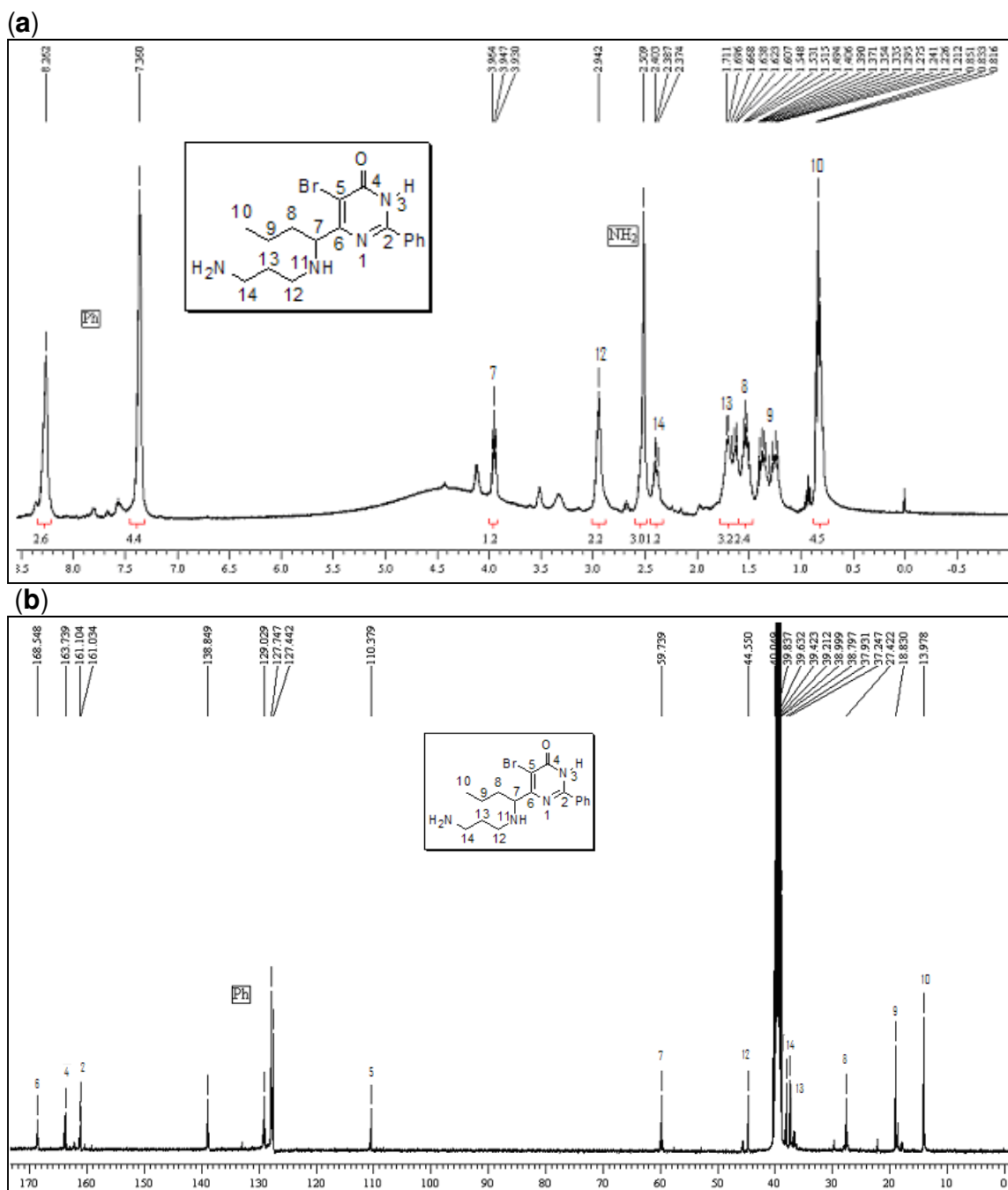


Figura 48: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **12d**.

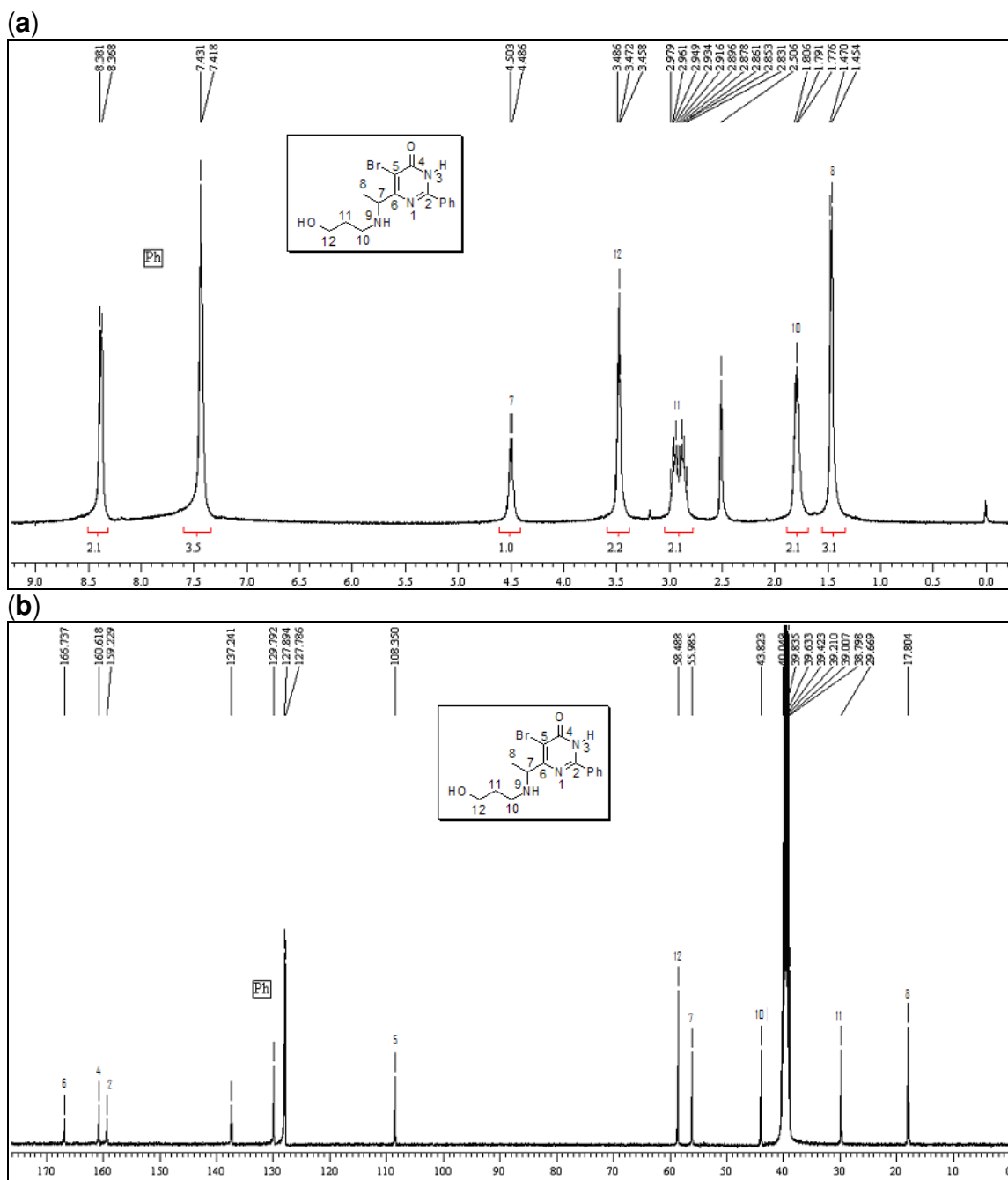


Figura 49: Espectro de **(a)** RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de **(b)** RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **13b**.

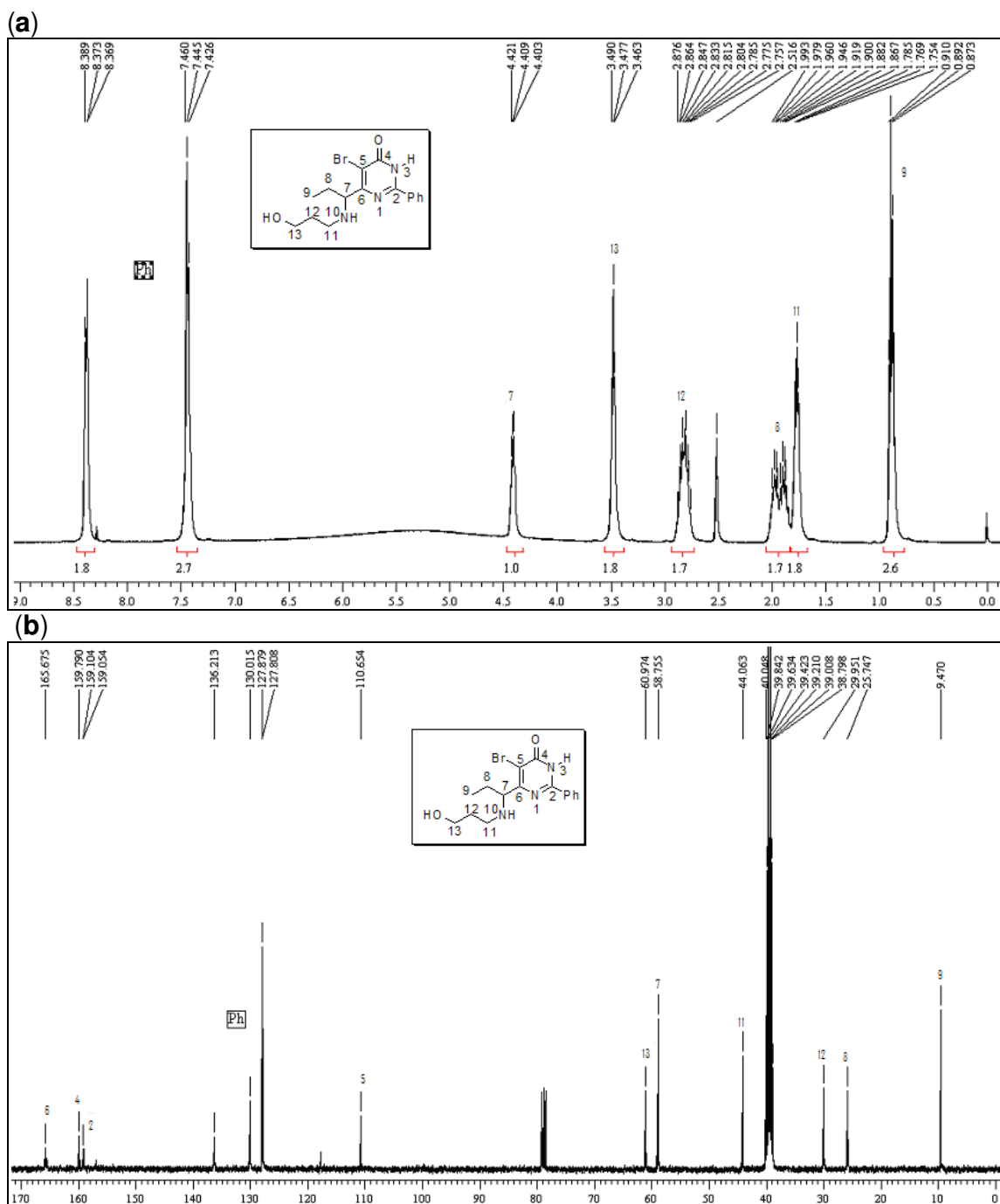


Figura 50: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **13c**.

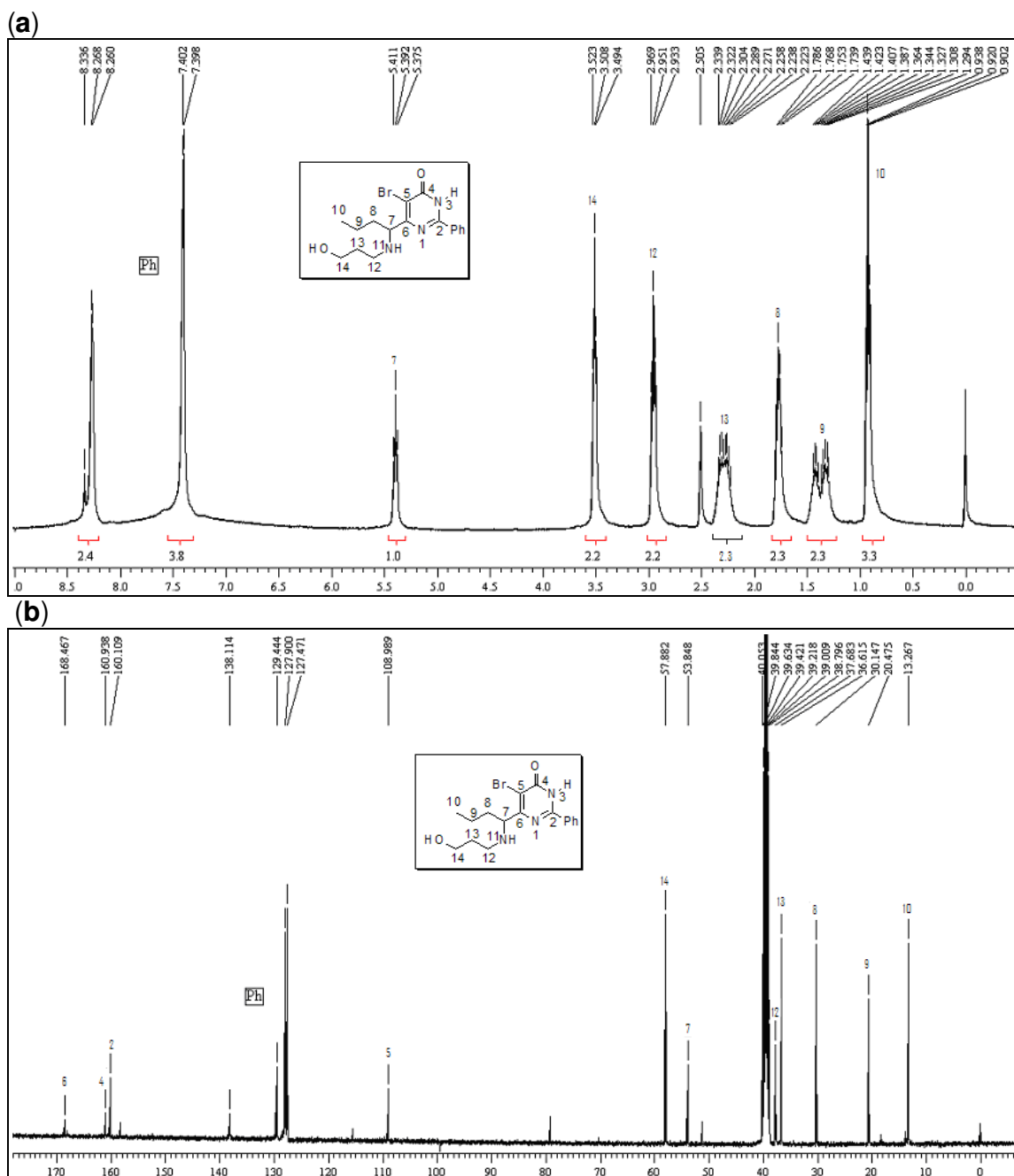


Figura 51: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **13d**.

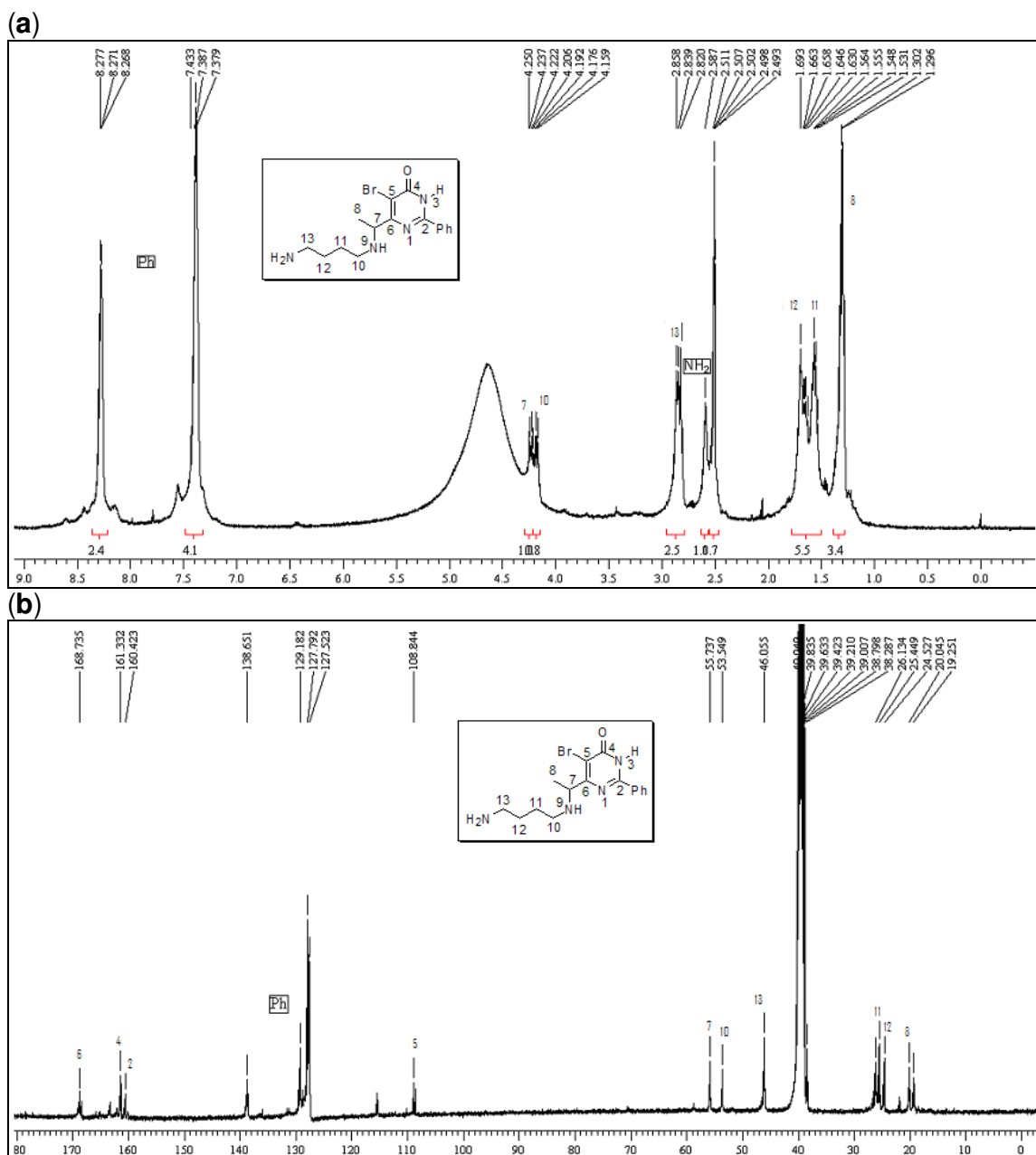


Figura 52: Espectro de **(a)** RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de **(b)** RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **14b**.

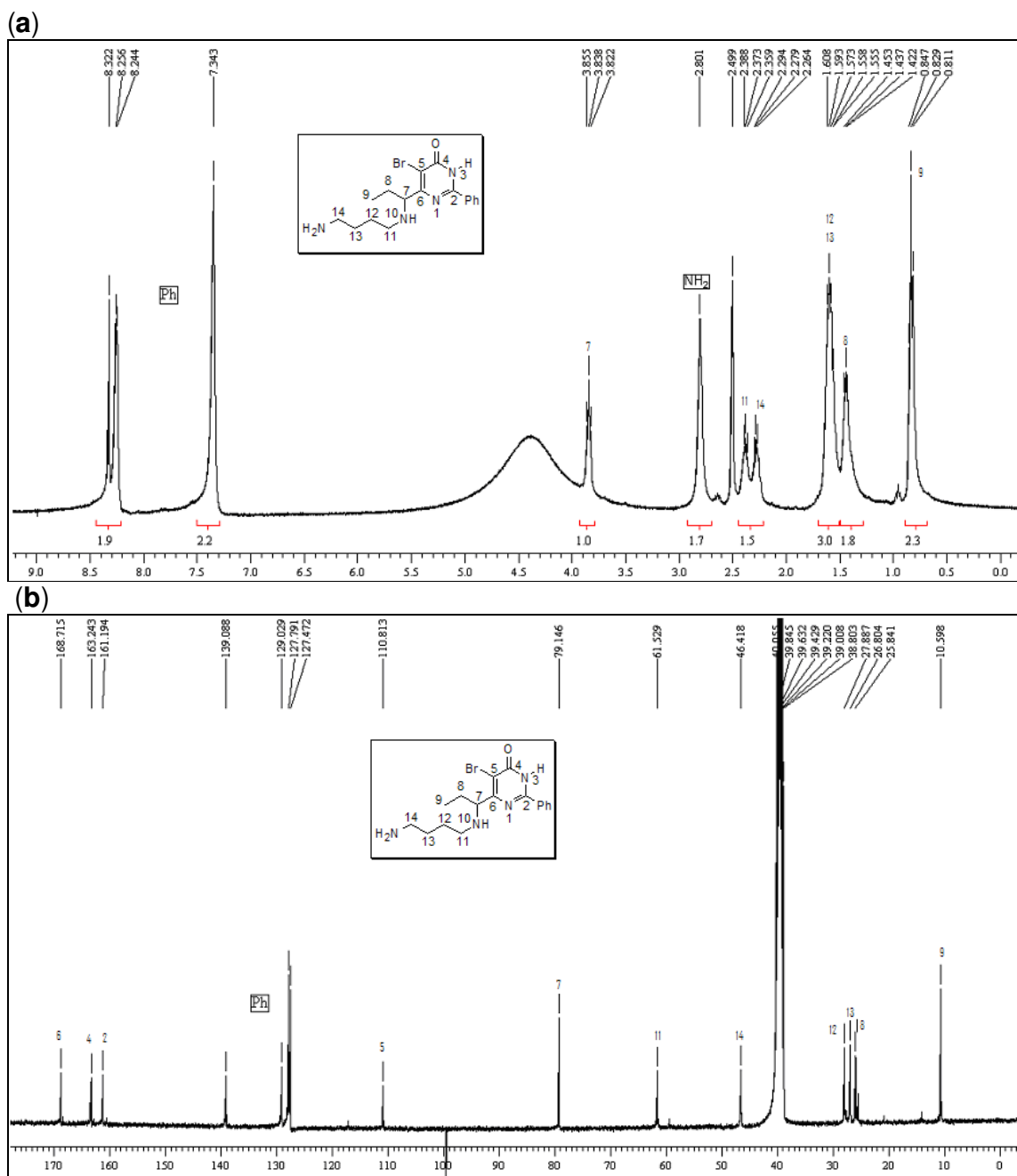


Figura 53: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **14c**.

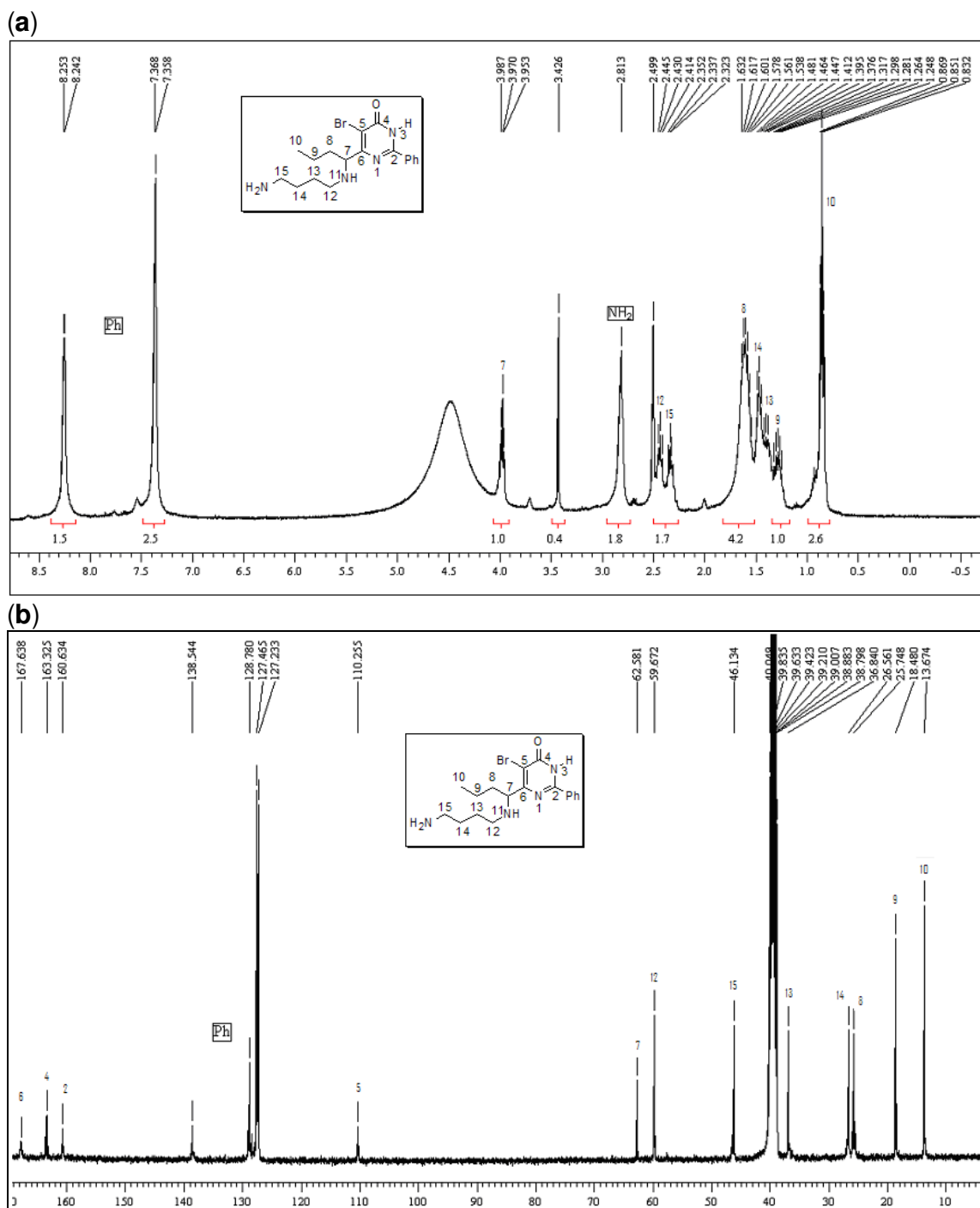


Figura 54: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **14d**.

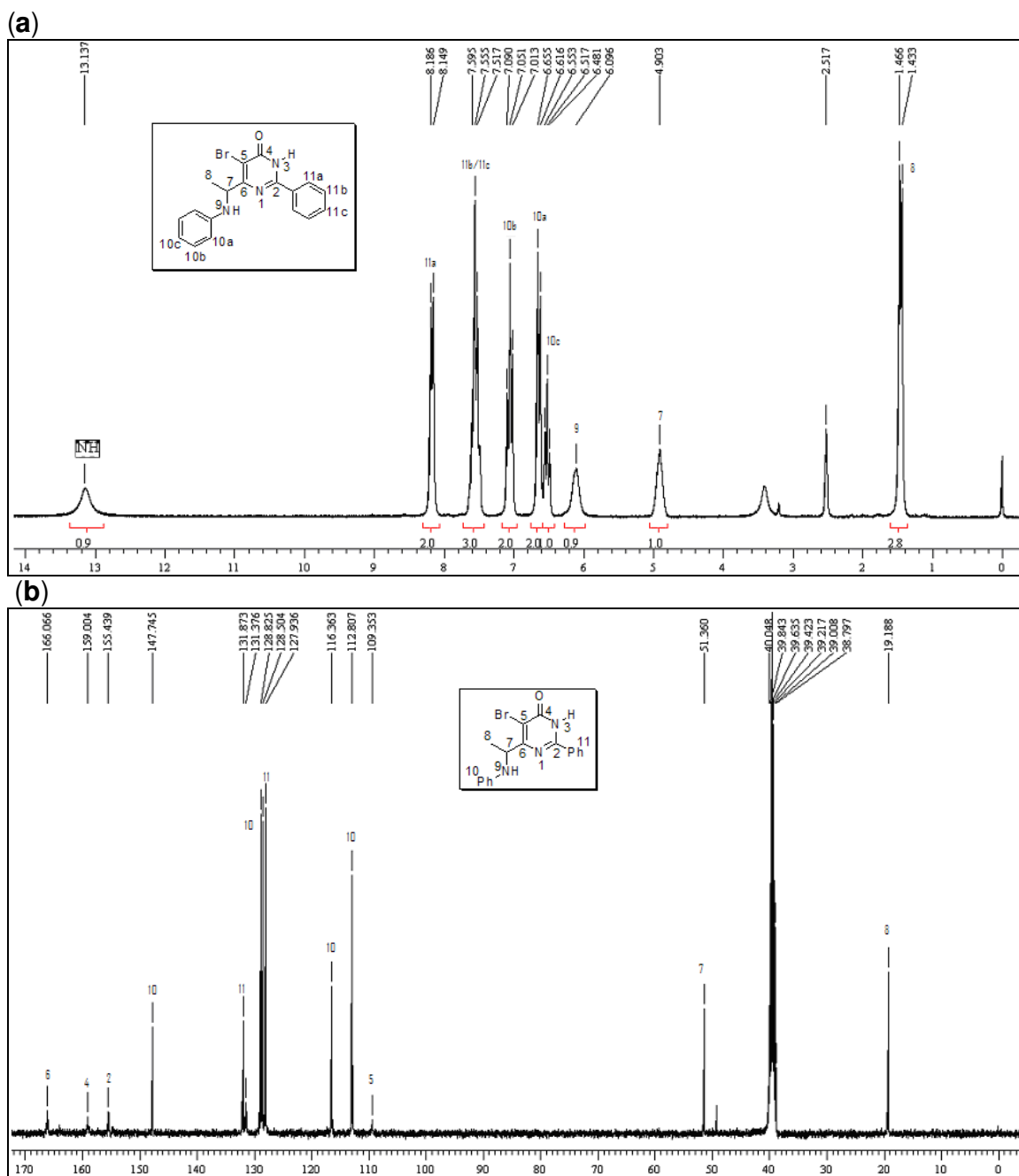


Figura 55: Espectro de **(a)** RMN ^1H a 200 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de **(b)** RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **15b**.

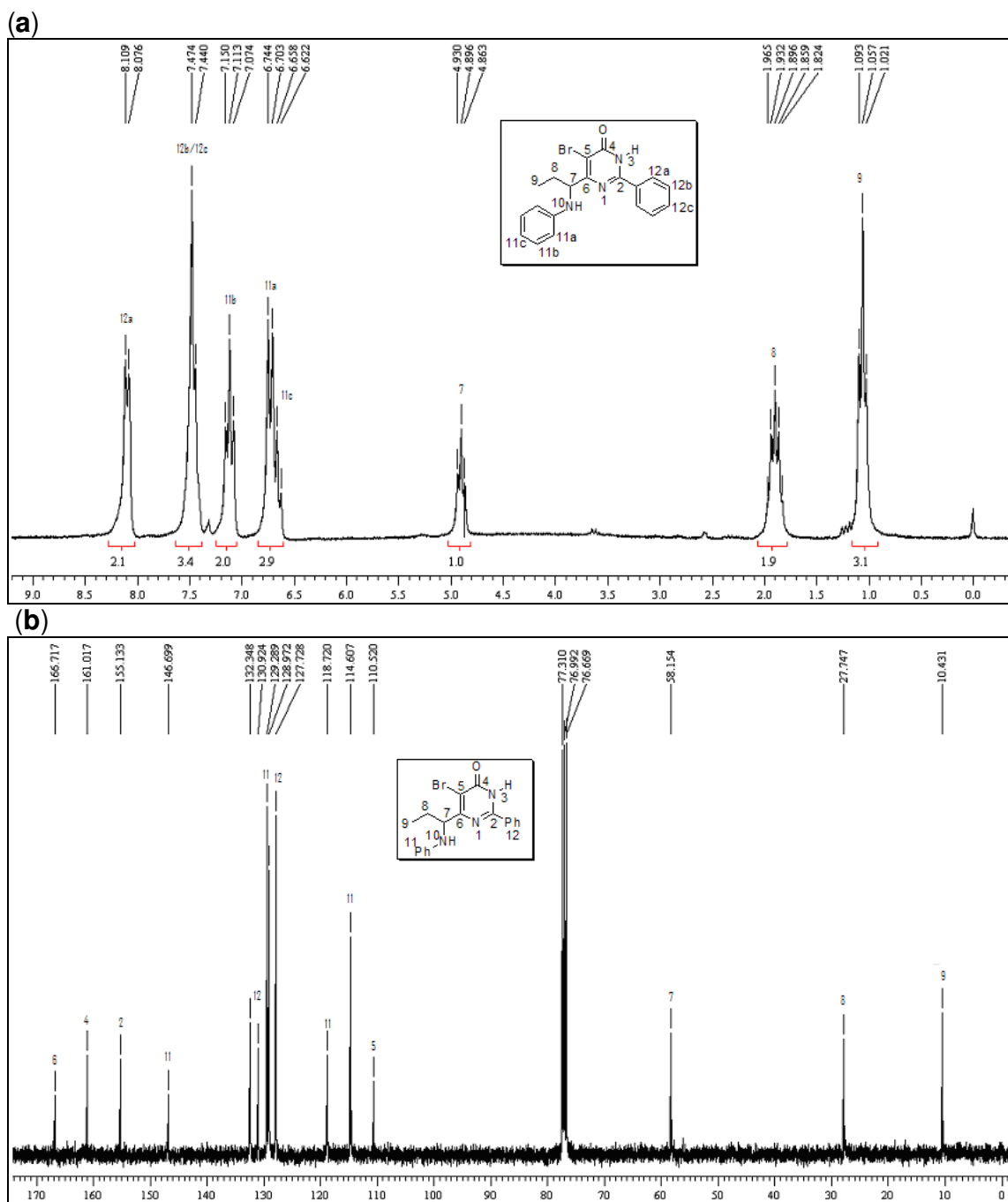


Figura 56: Espectro de (a) RMN ^1H a 200 MHz em CDCl_3 e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em CDCl_3 para o composto **15c**.

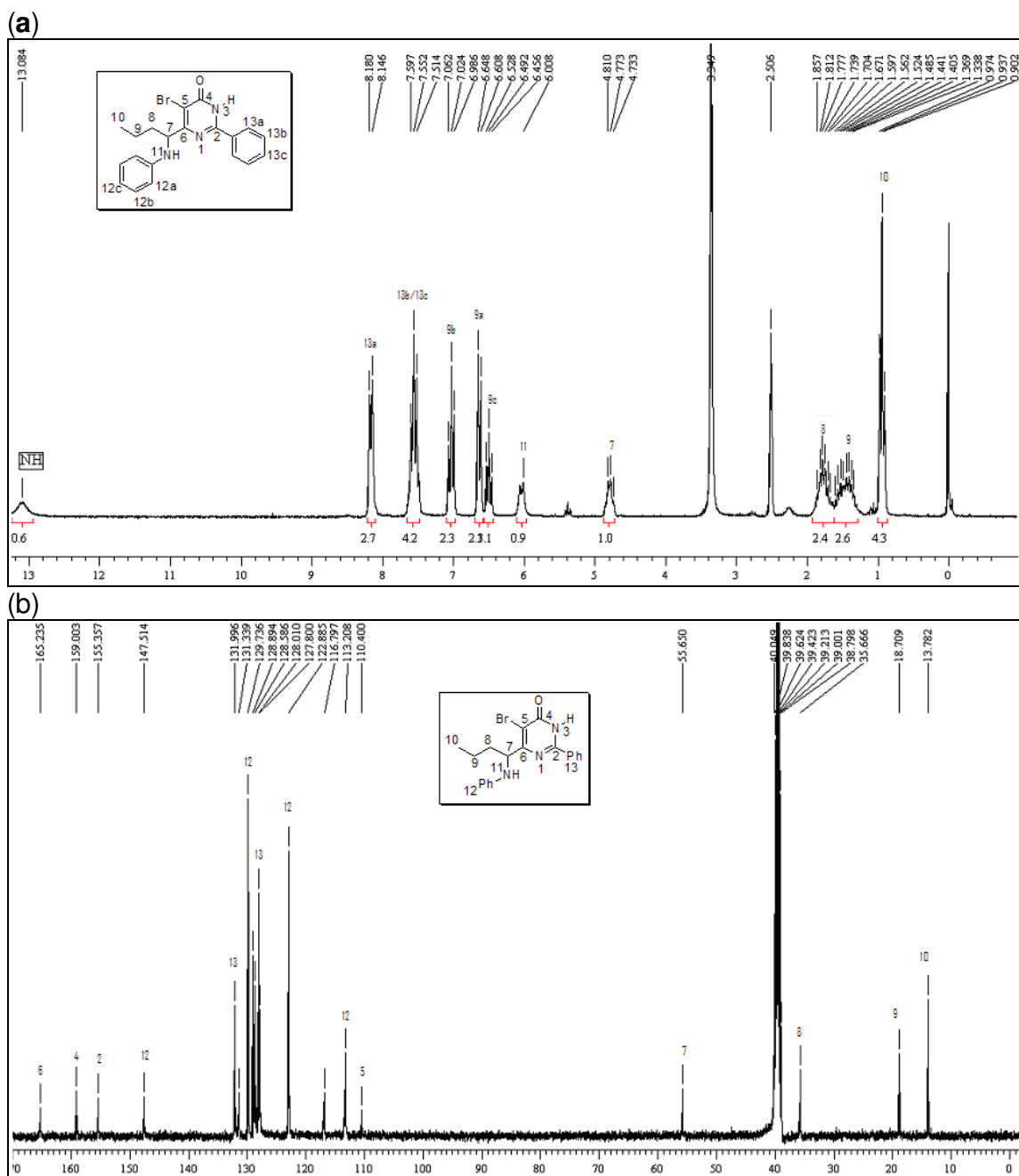


Figura 57: Espectro de (a) RMN ^1H a 200 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **15d**.

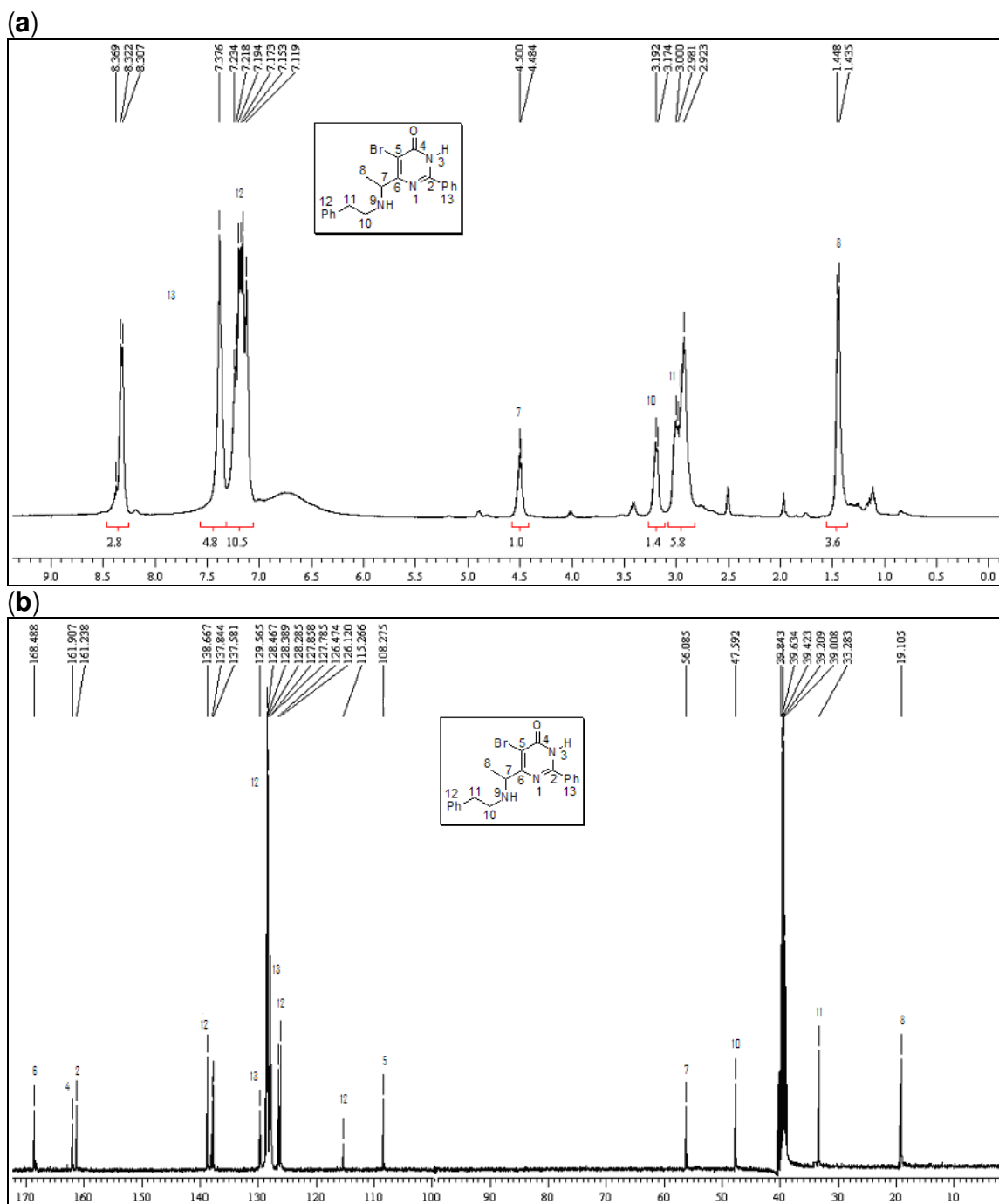


Figura 58: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **16b**.

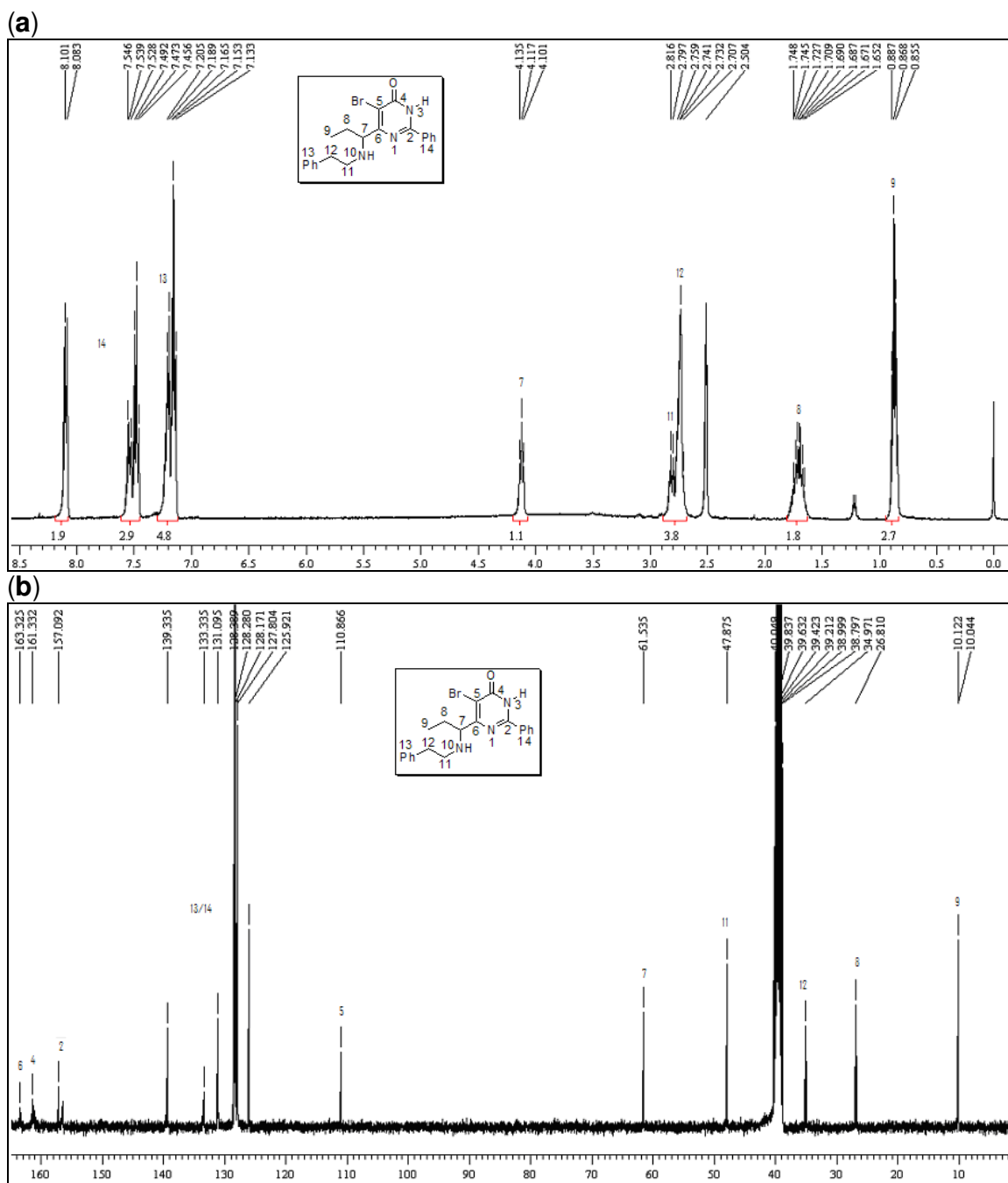


Figura 59: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO}-d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO}-d_6$ para o composto **16c**.

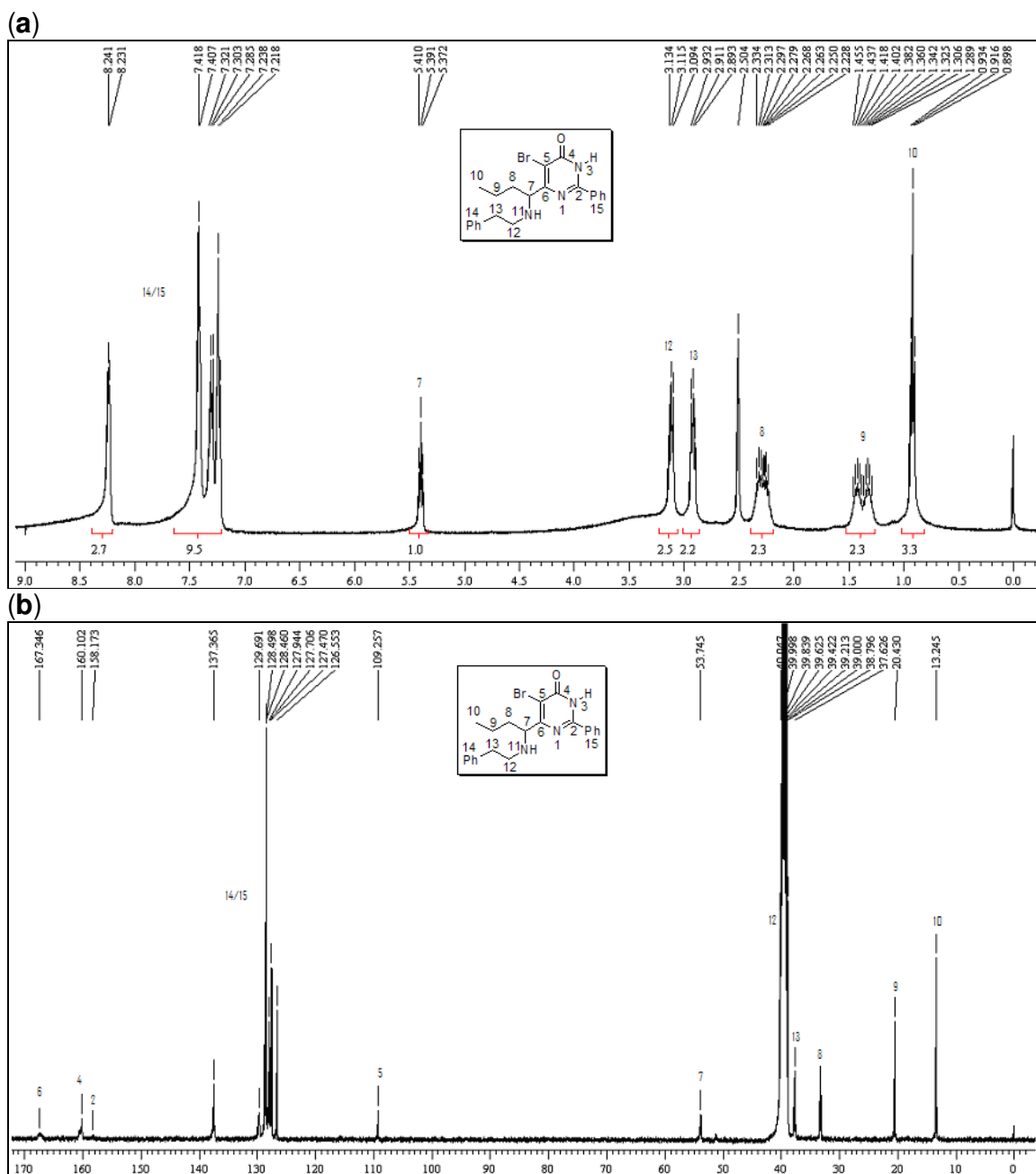


Figura 60: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **16d**.

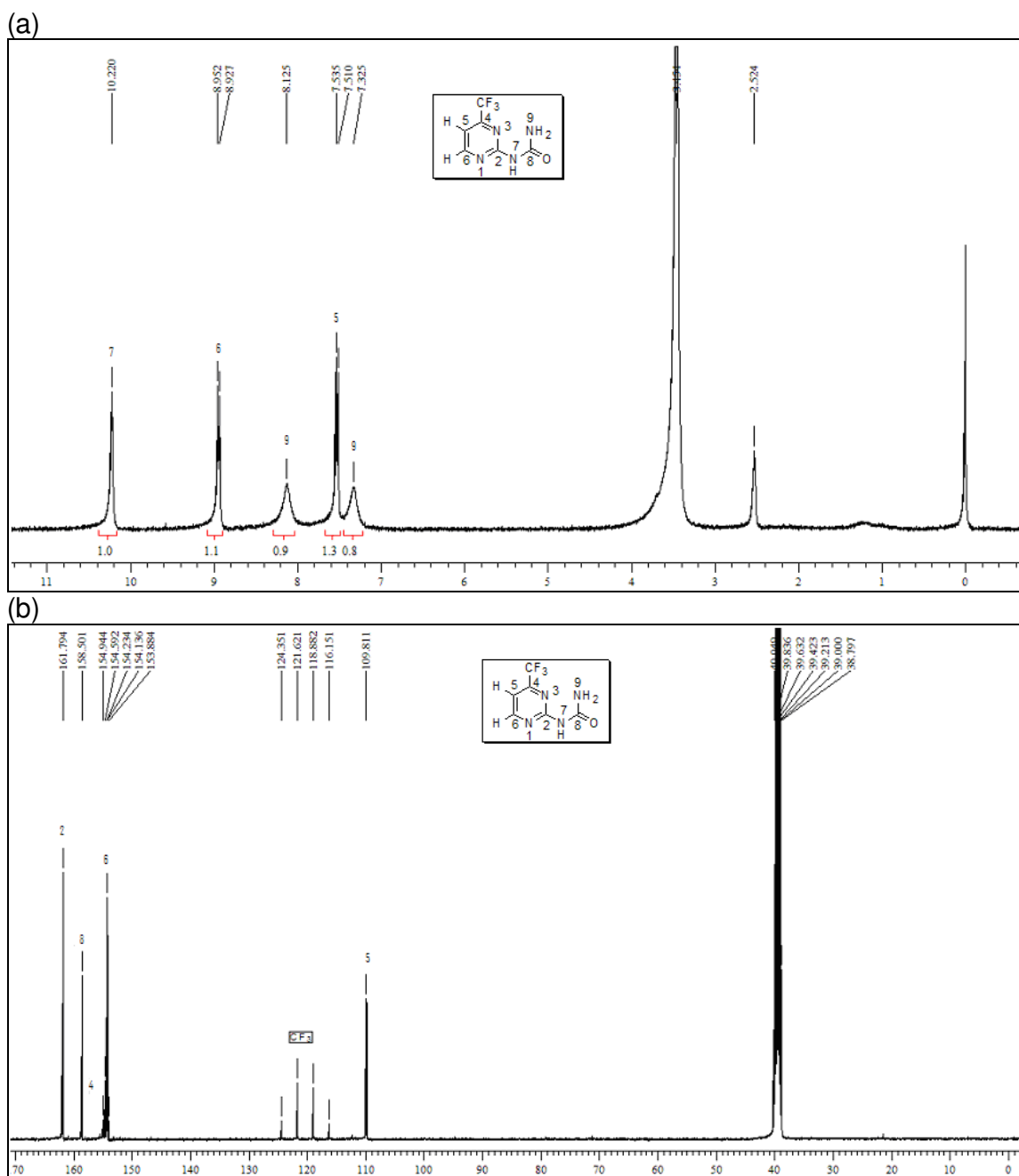


Figura 61: Espectro de (a) RMN ^1H a 200 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **18a**.

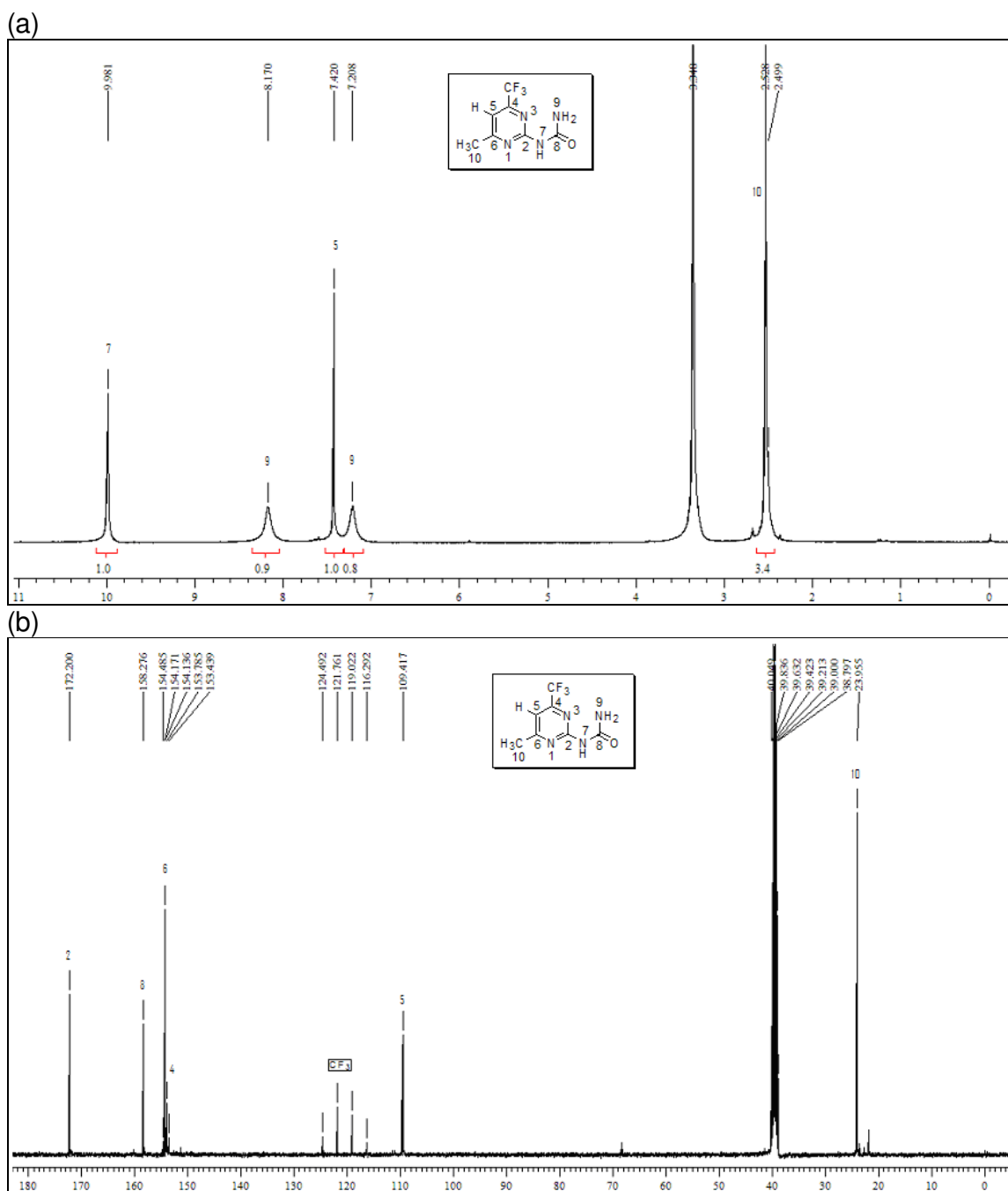


Figura 62: Espectro de (a) RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **18b**.

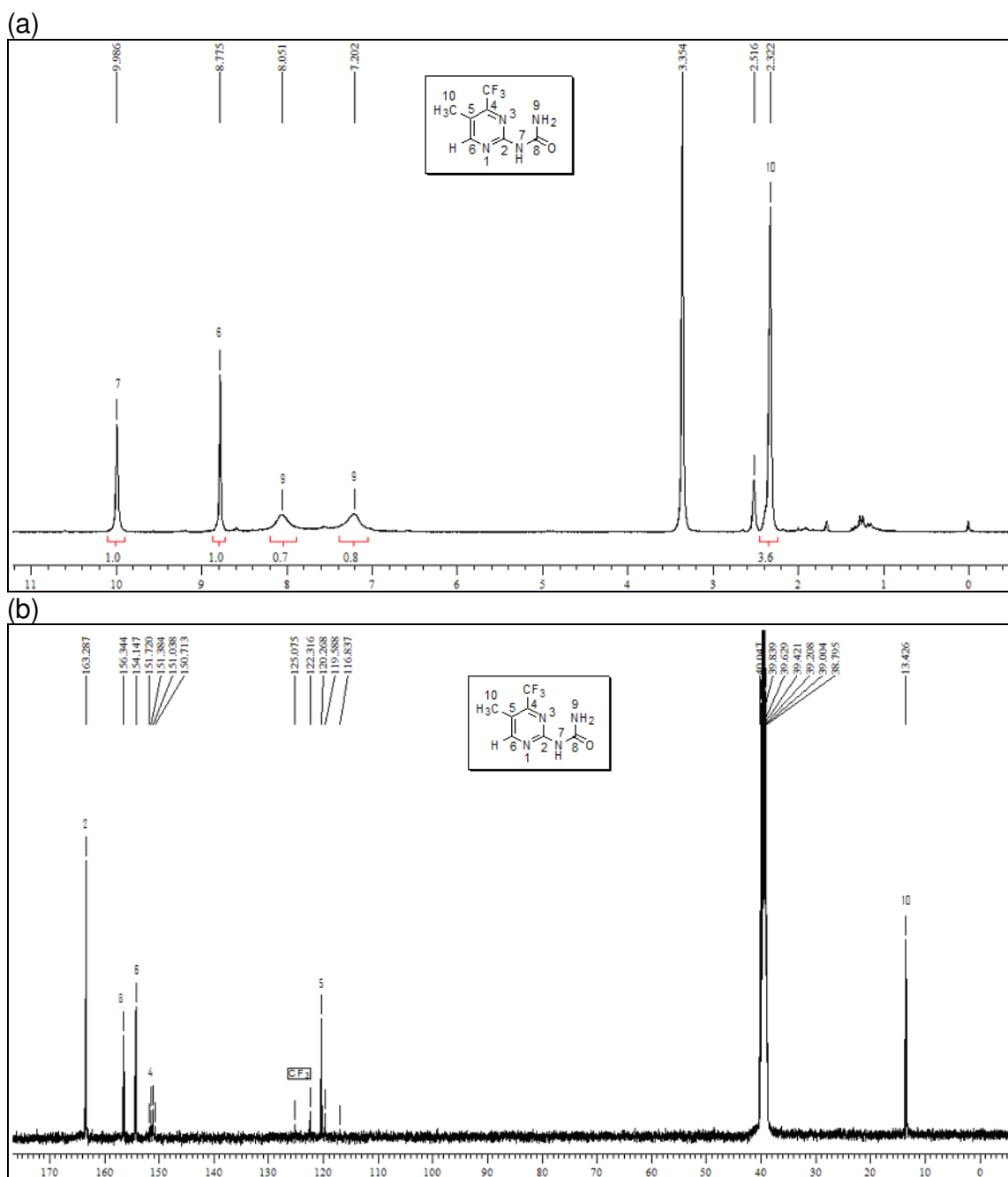


Figura 63: Espectro de (a) RMN ^1H a 200 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e espectro de (b) RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **18h**.

ANEXO II - ESPECTROS DE MASSA

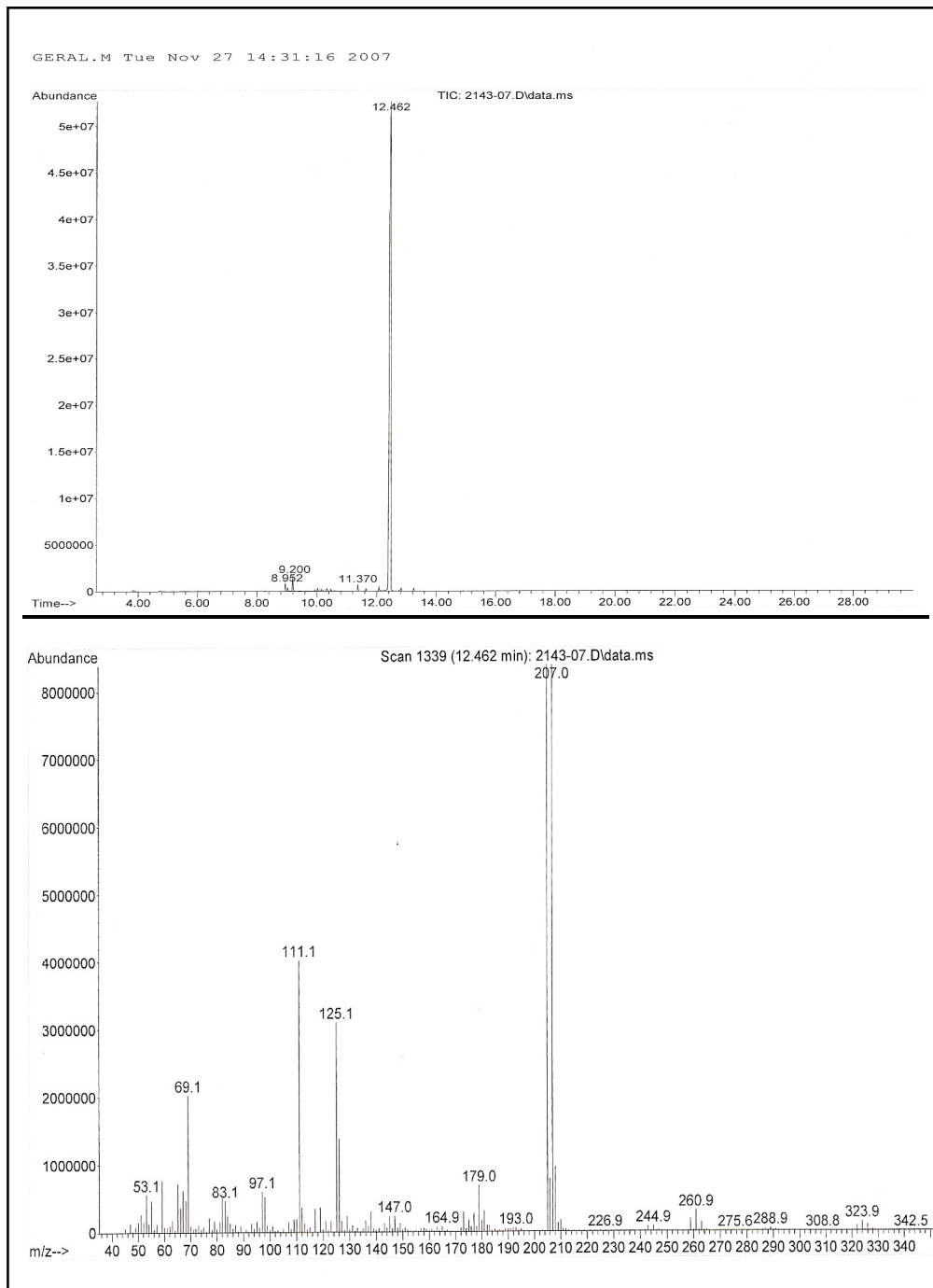


Figura 64: Espectro de massa para o composto **2c**

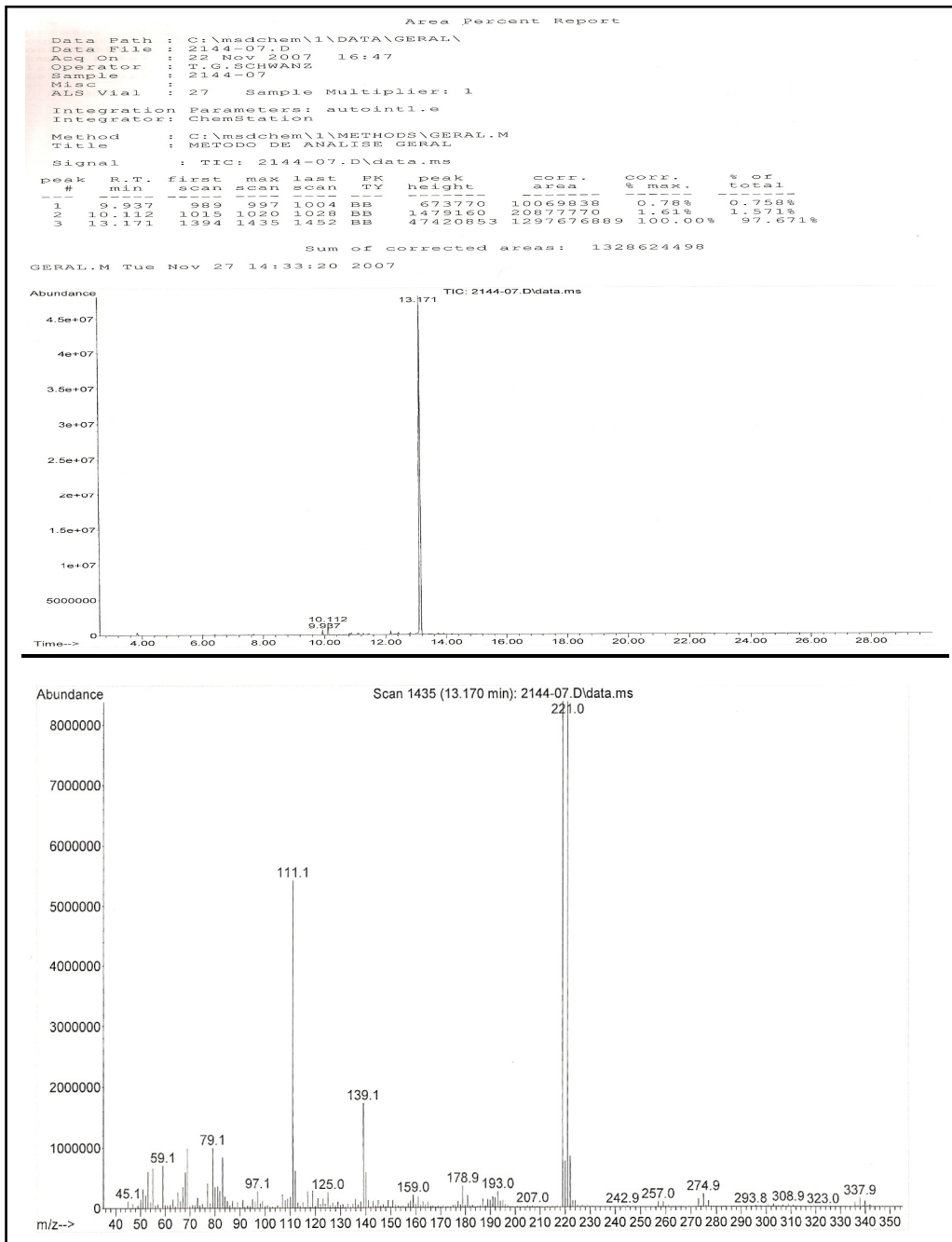


Figura 65: Espectro de massa para o composto **2d**

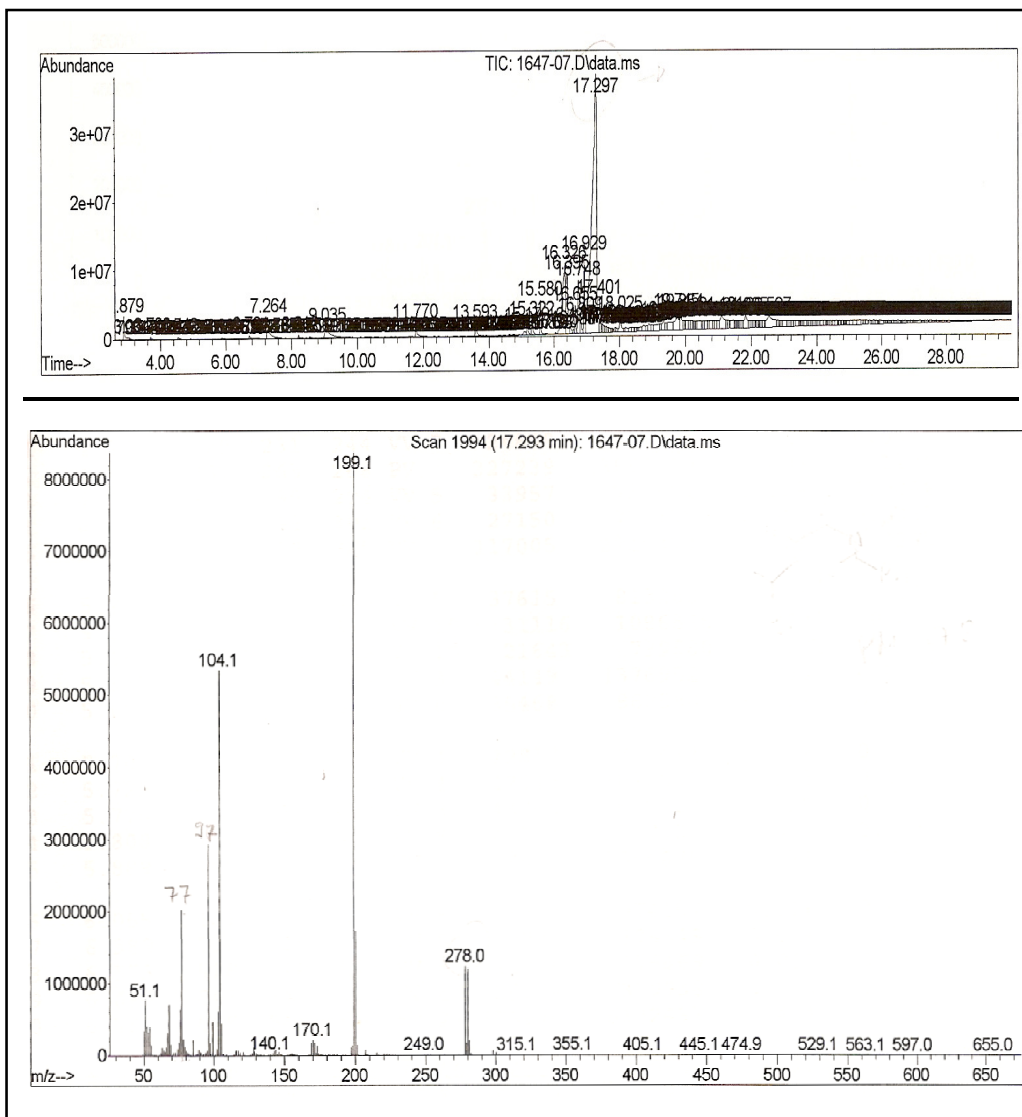


Figura 66: Espectro de massa para o composto **3b**

Area Percent Report -- Sorted by Signal

Information from Data File:

File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERALM\1444-07.D
Operator : THIAGO G.S.
Acquired : 9 Aug 2007 12:03 pm using AcqMethod GERALM
Sample Name: 1444-07
Misc Info :
Vial Number: 54
CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERALM.M

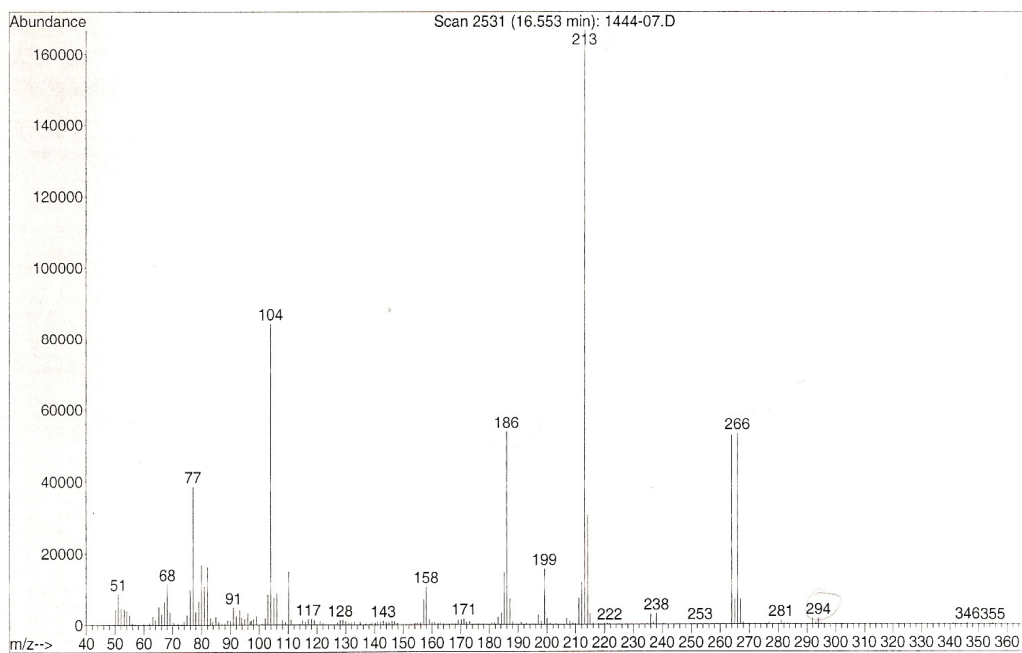
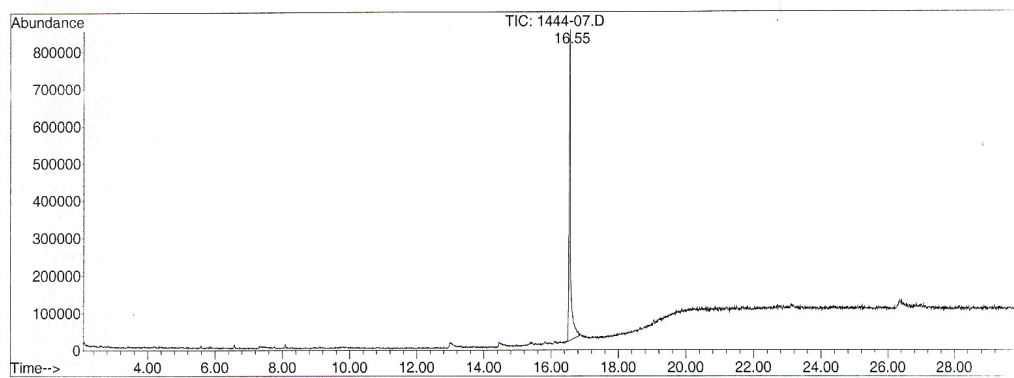


Figura 67: Espectro de massa para o composto **3c**

GERALD-EI.M Tue Aug 28 12:16:23 2007

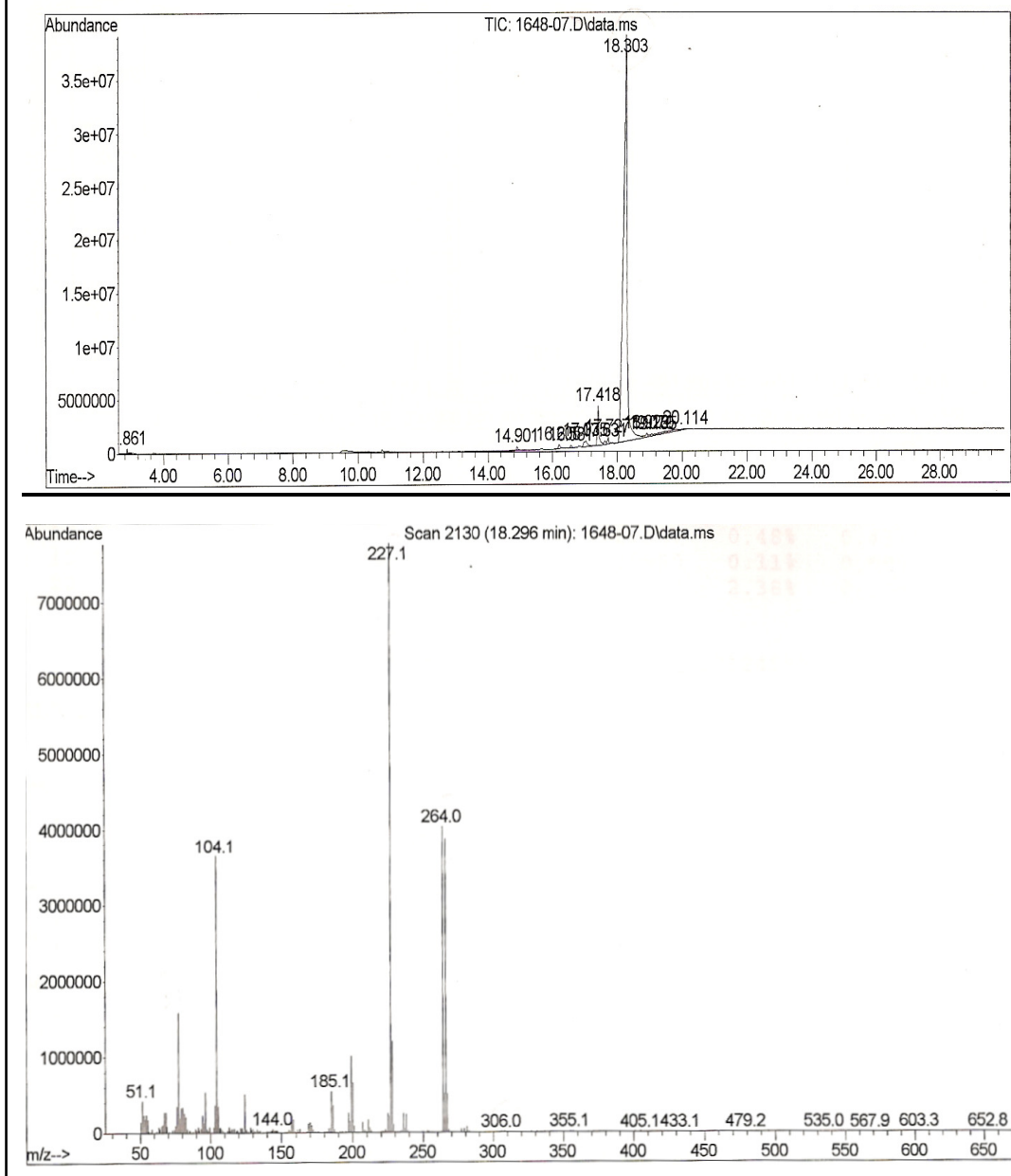


Figura 68: Espectro de massa para o composto **3d**

Information from Data File:
File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\N159L.D
Operator : ARCI
Acquired : 15 Aug 2005 9:09 pm using AcqMethod GERAL
Sample Name: N159L
Misc Info :
Vial Number: 6
CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M

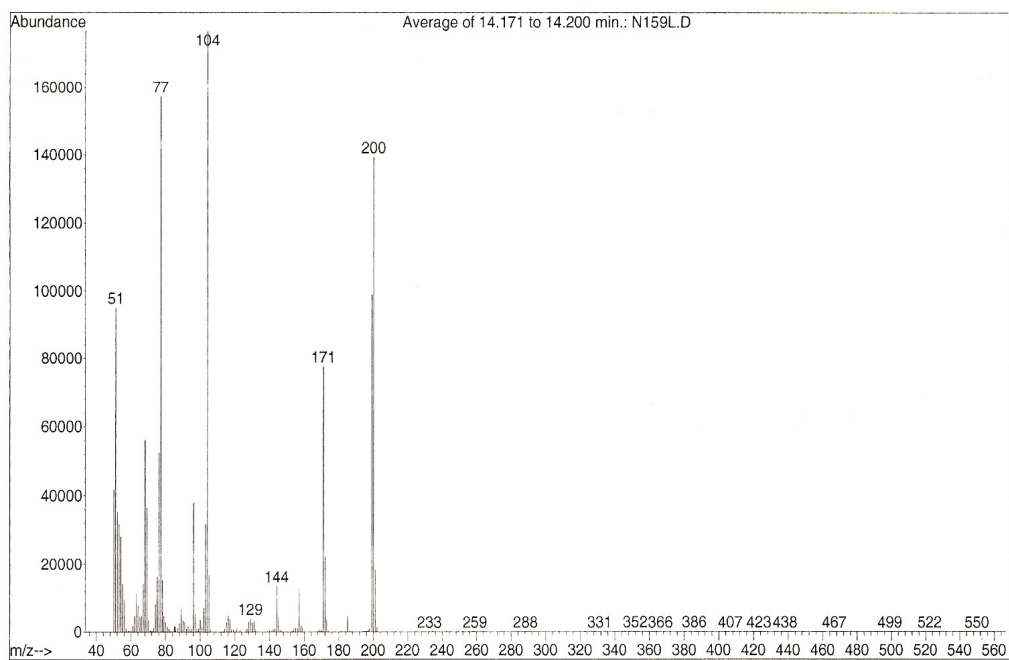
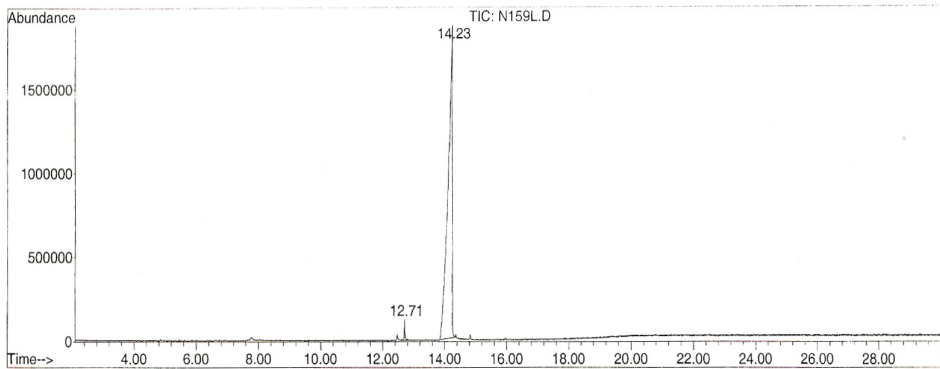


Figura 69: Espectro de massa para o composto **4c**

Information from Data File:
File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\N112L.D
Operator : ARCI
Acquired : 20 Jul 2004 12:50 pm using AcqMethod GERAL
Sample Name: N112L
Misc Info :
Vial Number: 1
CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M

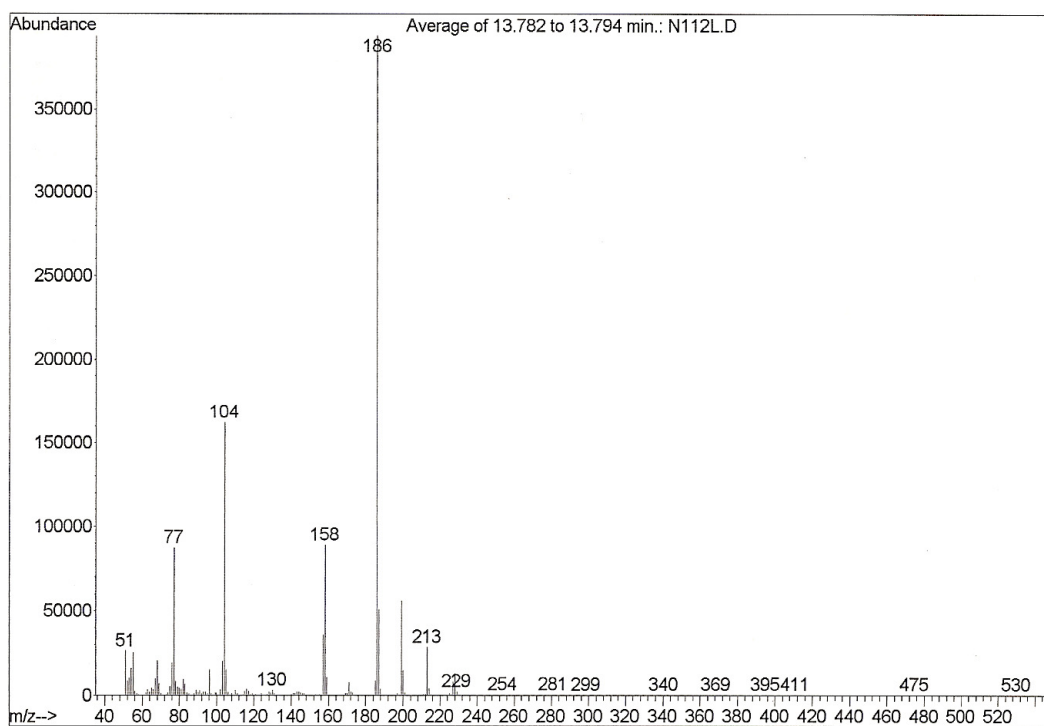
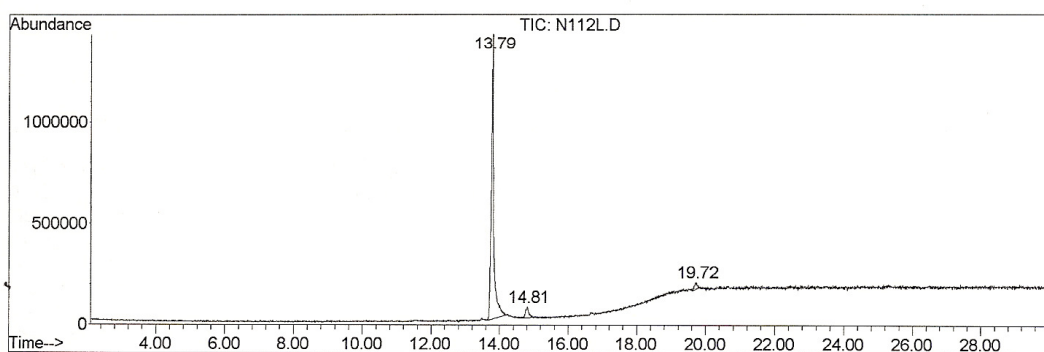


Figura 70: Espectro de massa para o composto **4e**

Information from Data File:
File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\BSB\1088-07.D
Operator : [BSB1]T.G.SCHWANZ
Acquired : 16 Jun 2007 12:54 am using AcqMethod GERAL
Sample Name: 1088-07
Misc Info :
Vial Number: 7
CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M

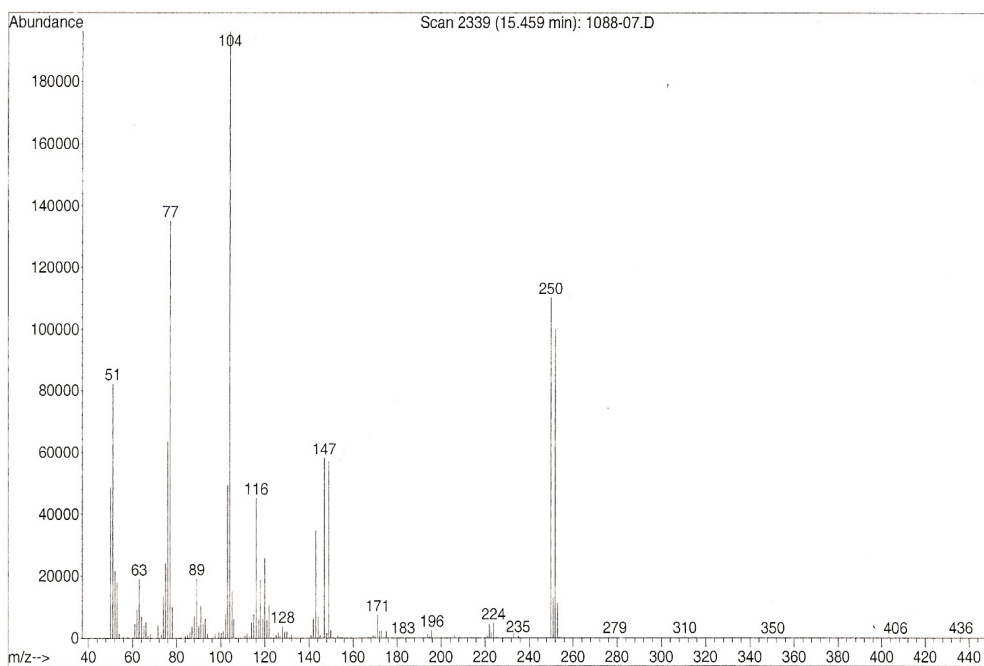
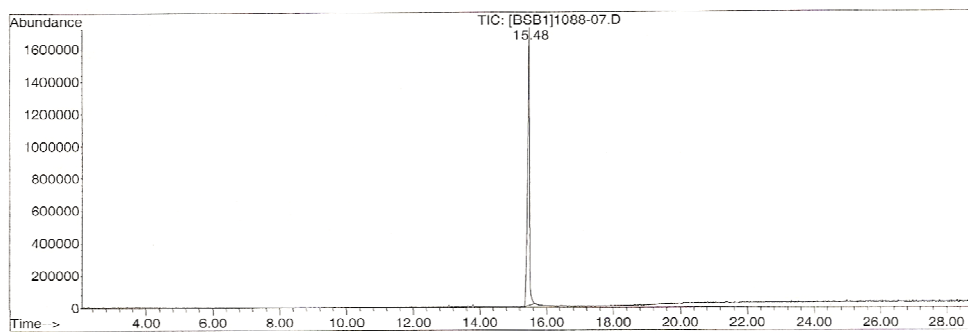


Figura 71: Espectro de massa para o composto **5a**

Area Percent Report -- Sorted by Signal

Information from Data File:
File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\0514-07.D
Operator : T.G.SCHWANZ
Acquired : 28 Mar 2007 10:28 am using AcqMethod GERAL
Sample Name: 0514-07
Misc Info :
Vial Number: 38
CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M

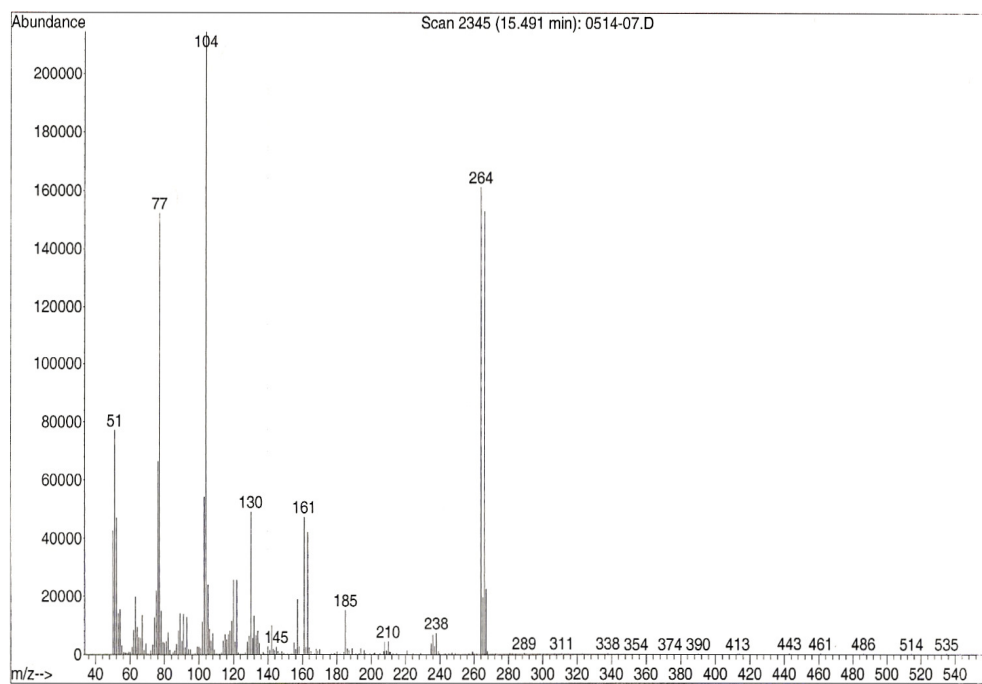
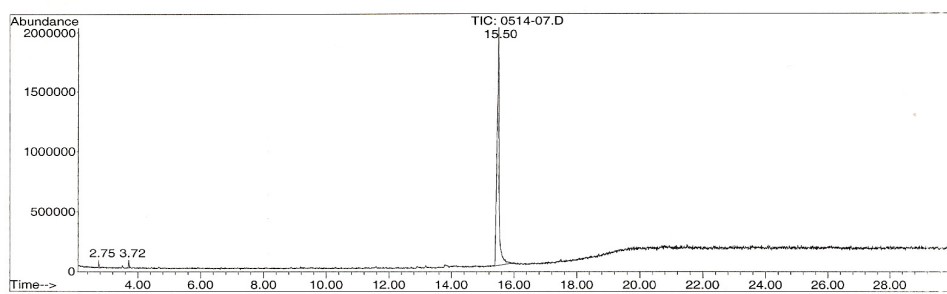


Figura 72: Espectro de massa para o composto **5b**

Information from Data File:
File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\N184L.D
Operator : THIAGO
Acquired : 11 Jan 2006 11:02 am using AcqMethod GERALD
Sample Name: N184L
Misc Info :
Vial Number: 2
CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERALD.M

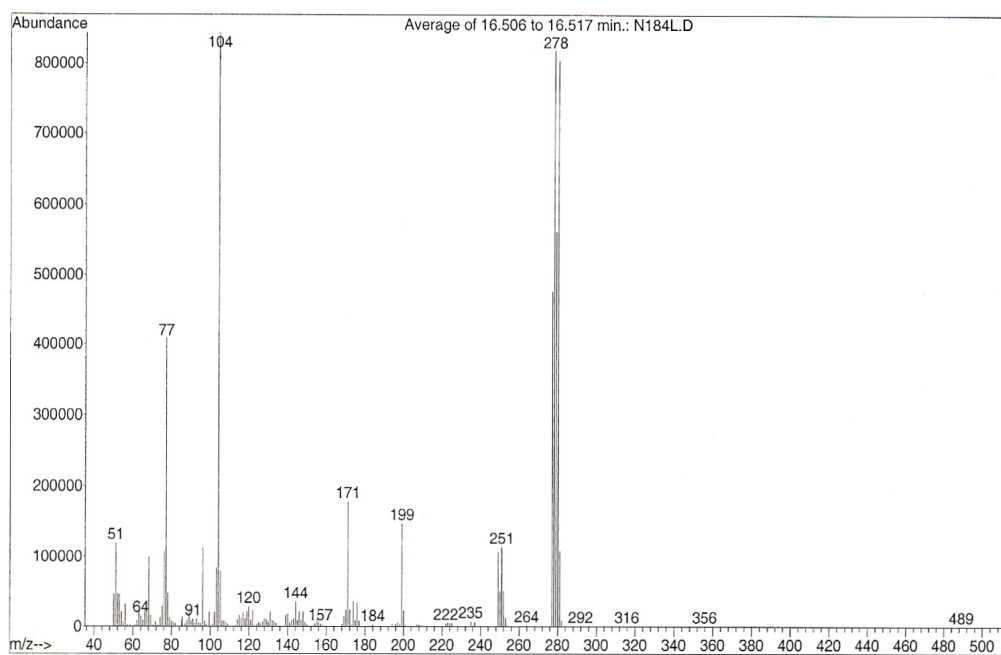
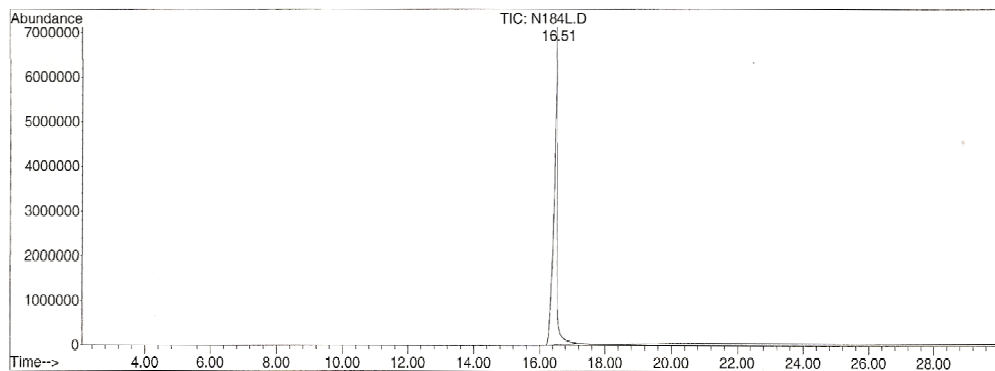


Figura 73: Espectro de massa para o composto **5c**

Information from Data File:
File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\BSB\N136L.D
Operator : [BSB1]ARCI
Acquired : 25 Feb 2005 4:12 pm using AcqMethod GERAL
Sample Name: N136L
Misc Info :
Vial Number: 5
CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M

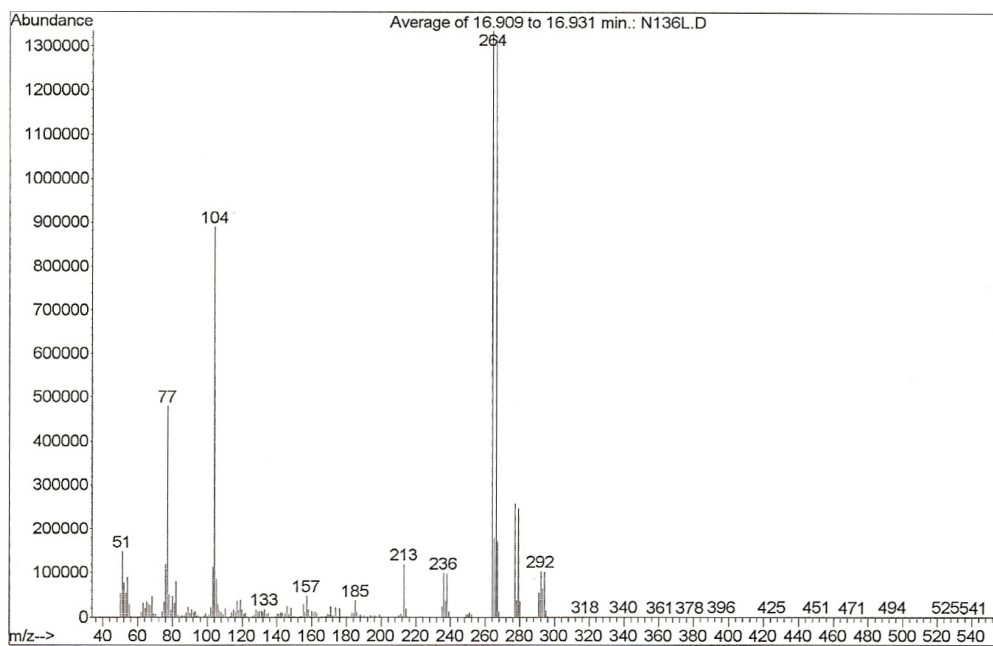
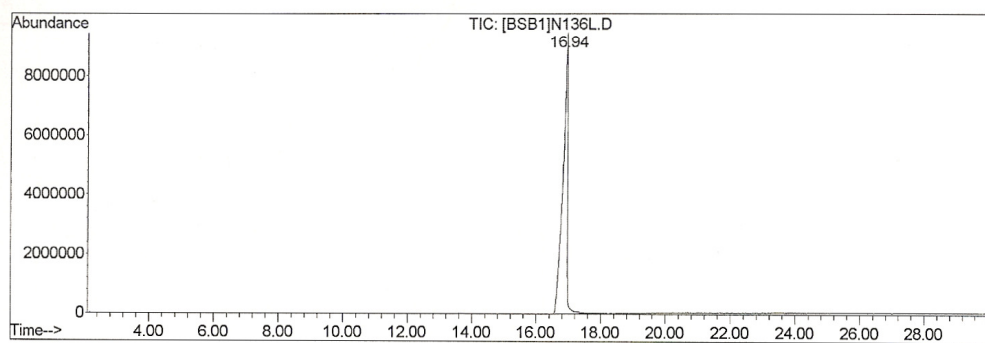


Figura 74: Espectro de massa para o composto **5d**

Information from Data File:
File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\N147L.D
Operator : ARCI
Acquired : 6 Nov 2005 4:29 pm using AcqMethod GERAL
Sample Name: N147L
Misc Info :
Vial Number: 42
CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M

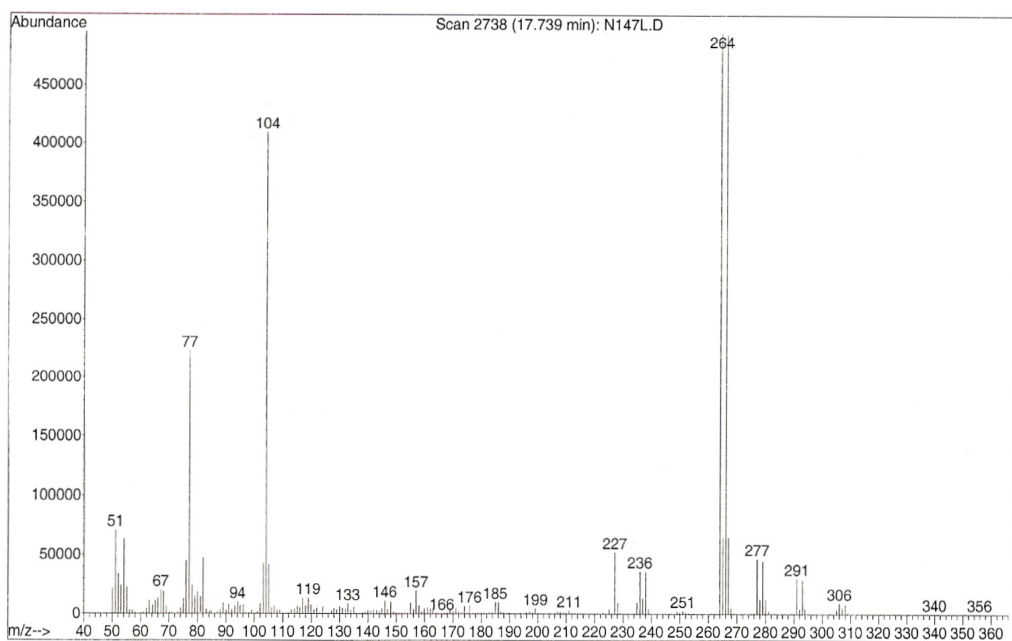
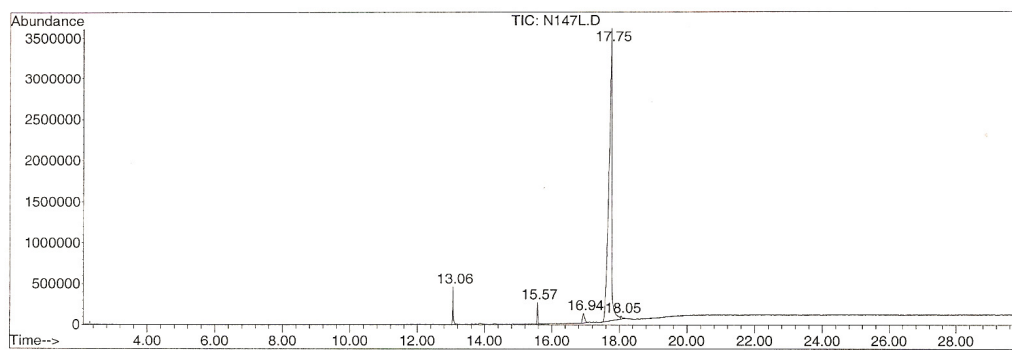


Figura 75: Espectro de massa para o composto **5e**

Information from Data File:
File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\0515-07.D
Operator : T.G.SCHWANZ
Acquired : 28 Mar 2007 11:04 am using AcqMethod GERAL
Sample Name: 0515-07
Misc Info :
Vial Number: 39
CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M

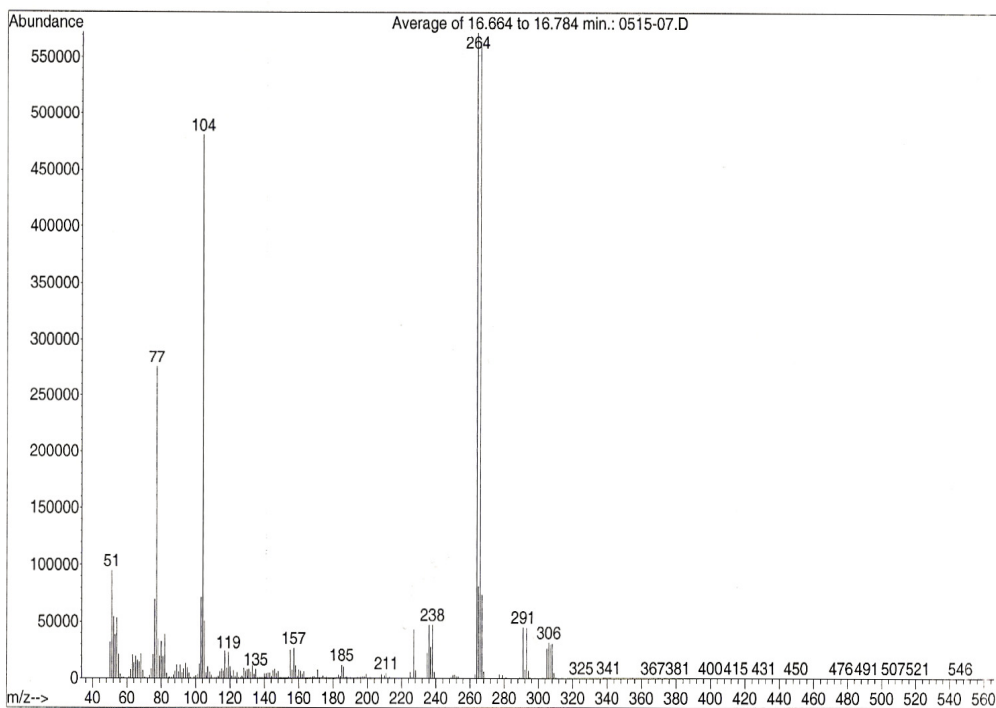
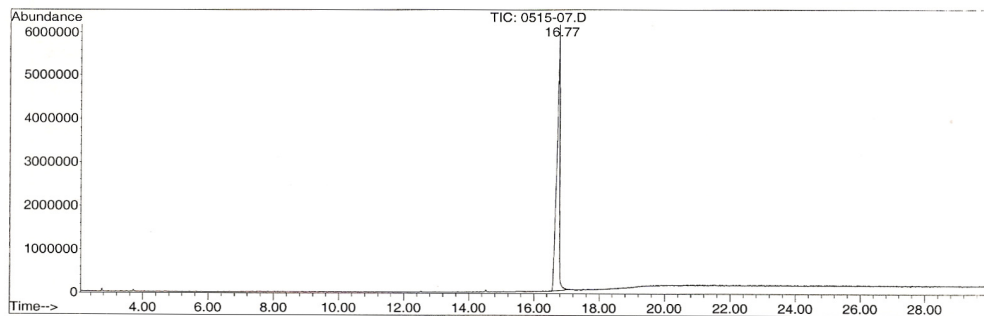


Figura 76: Espectro de massa para o composto **5f**

Information from Data File:
File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\1082-07.D
Operator : T.G.SCHWANZ
Acquired : 15 Jun 2007 11:47 am using AcqMethod GERALD
Sample Name: 1082-07
Misc Info :
Vial Number: 1
CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M

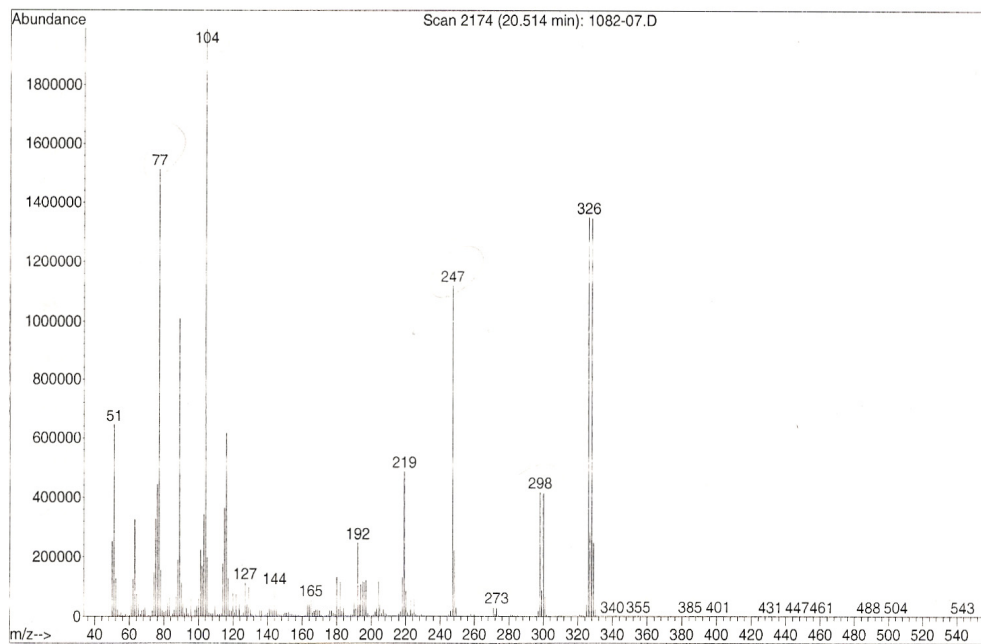
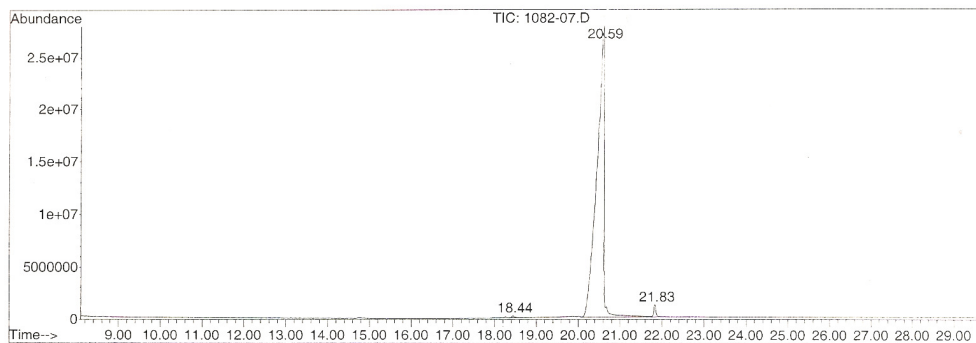


Figura 77: Espectro de massa para o composto 5g

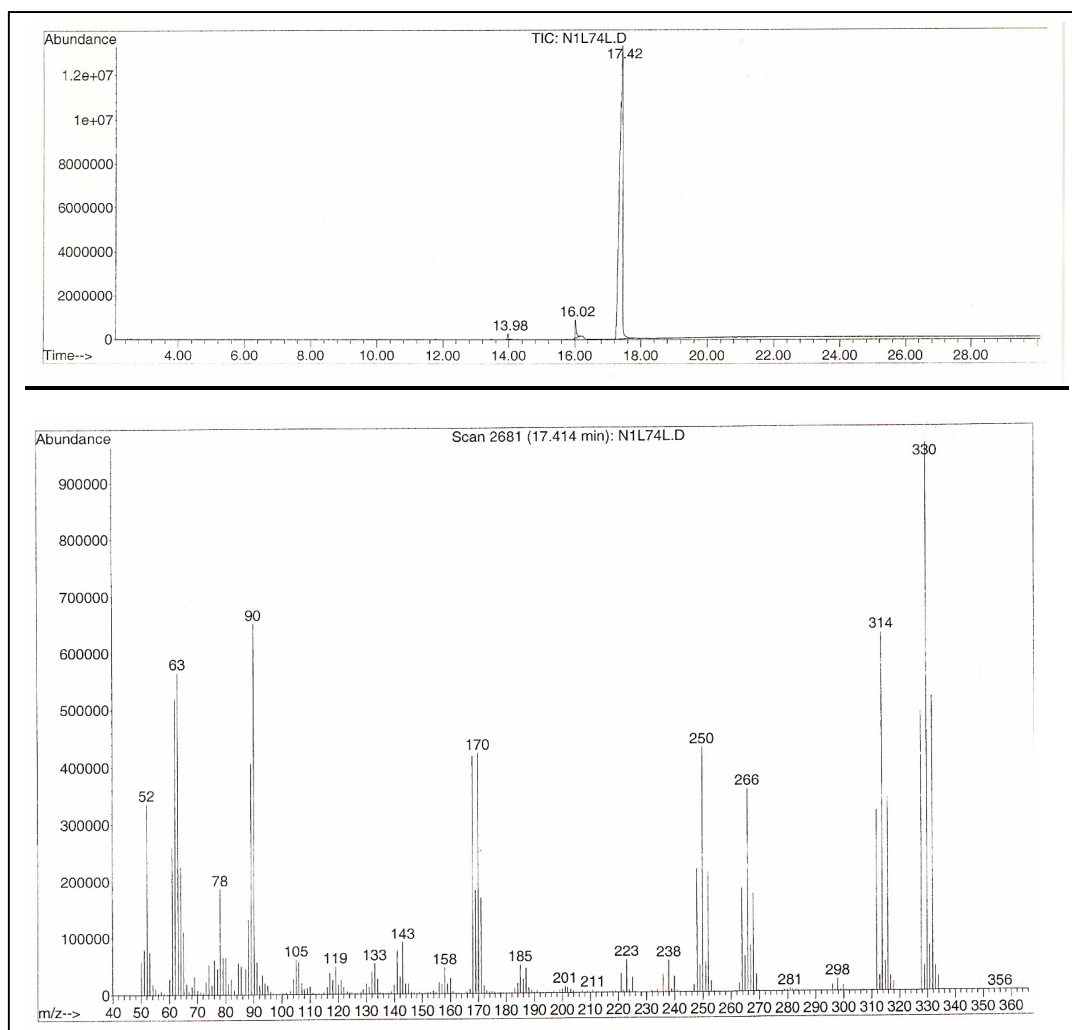


Figura 78: Espectro de massa para o composto **6b**

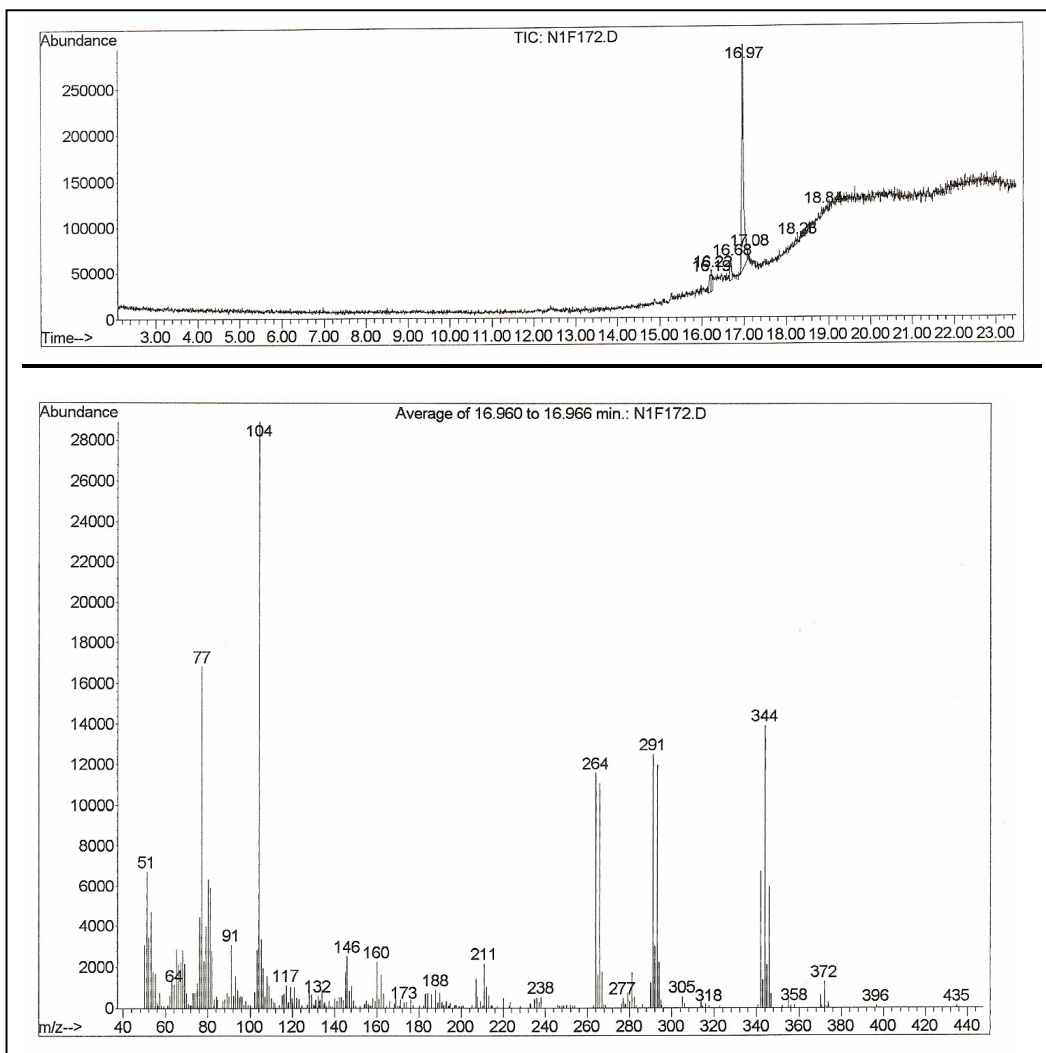


Figura 79: Espectro de massa do composto **6c**

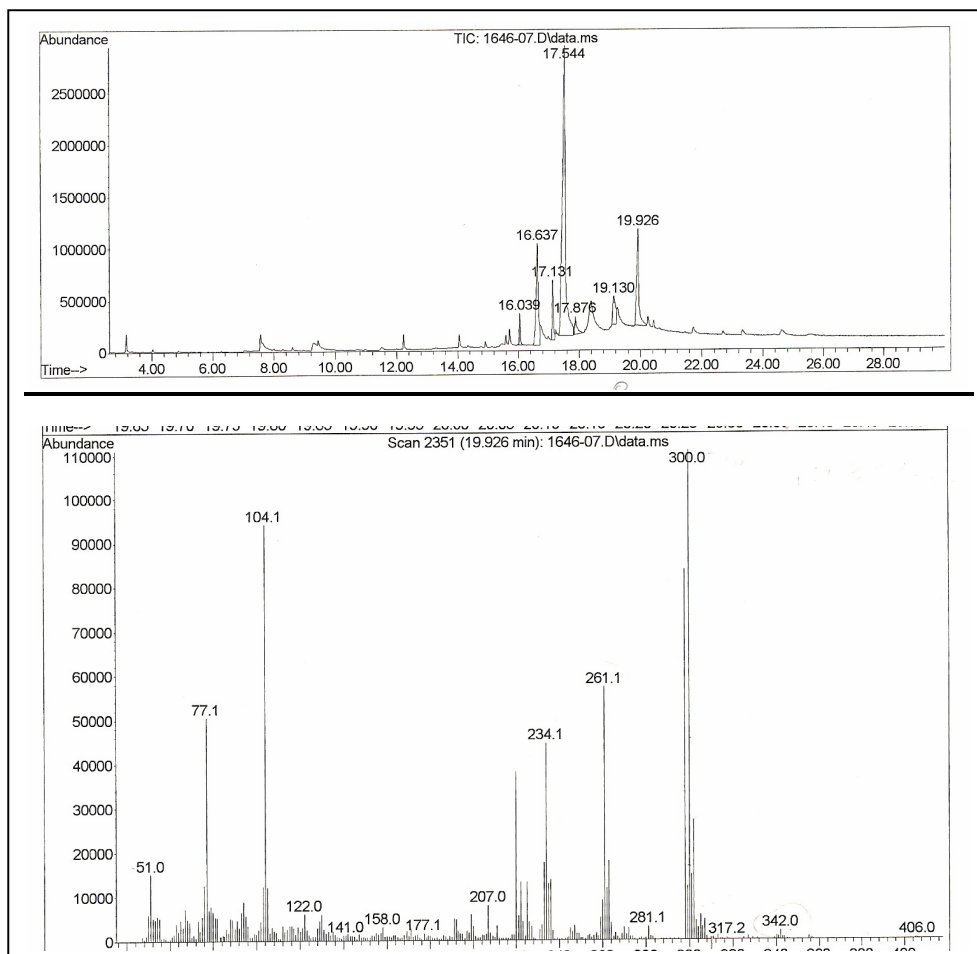


Figura 80: Espectro de massa do composto **6d**

Information from Data File:
File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\BSB\0636-07.D
Operator : [BSB1]THIAGO G.S.
Acquired : 25 Apr 2007 2:57 pm using AcqMethod GERAL
Sample Name: 0636-07
Misc Info :
Vial Number: 22
CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M

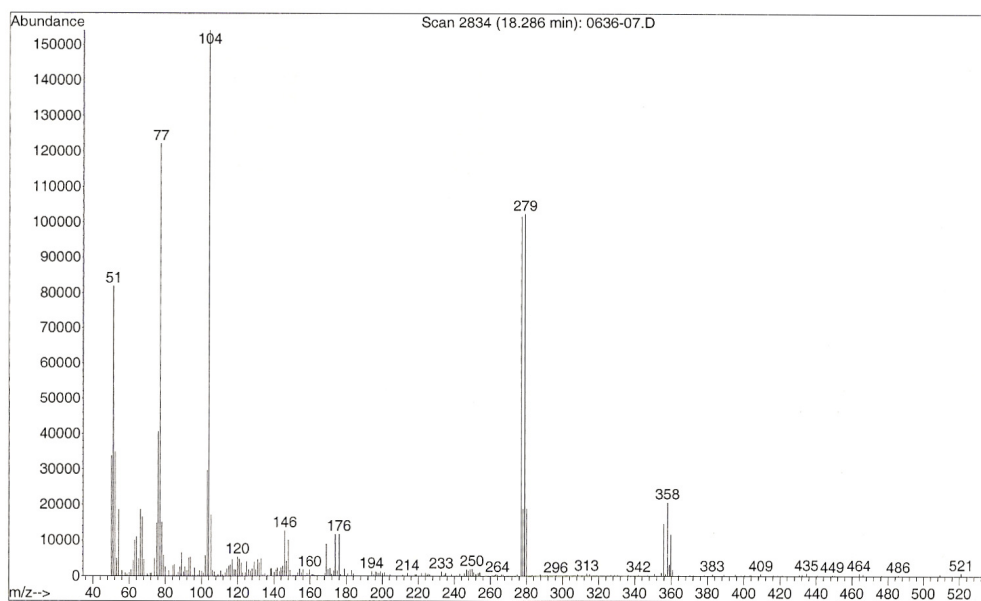
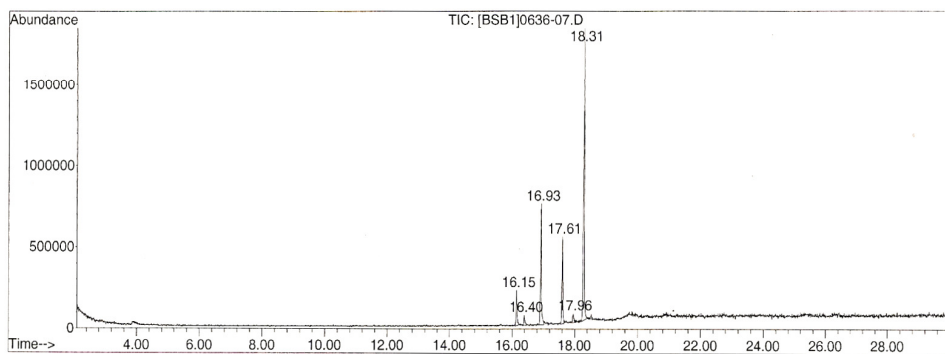


Figura 81: Espectro de massa para o composto **8b**

Information from Data File:
File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\0635-07.D
Operator : THIAGO G.S.
Acquired : 25 Apr 2007 1:46 pm using AcqMethod GERAL
Sample Name: 0635-07
Misc Info :
Vial Number: 21
CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M

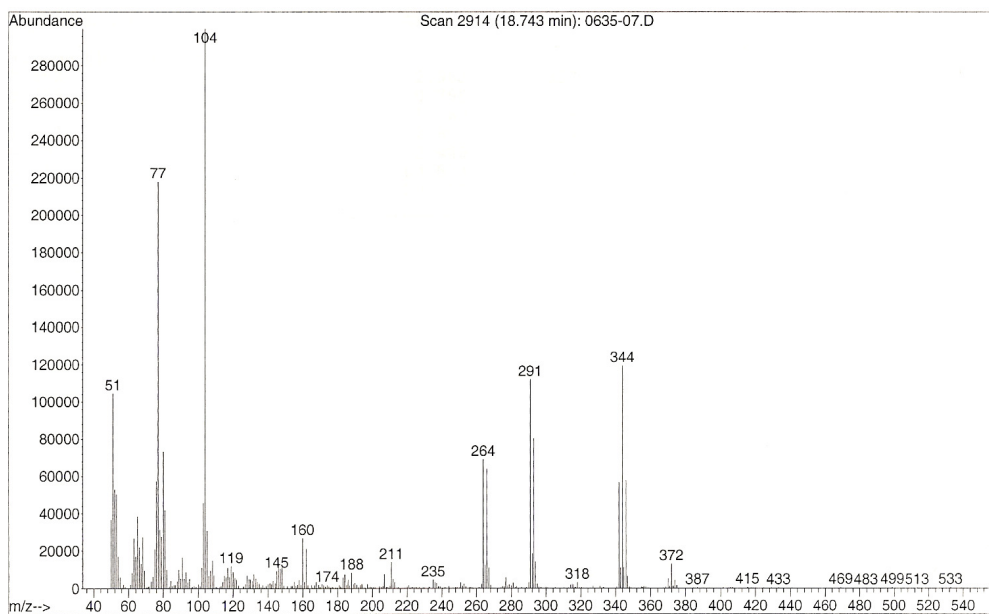
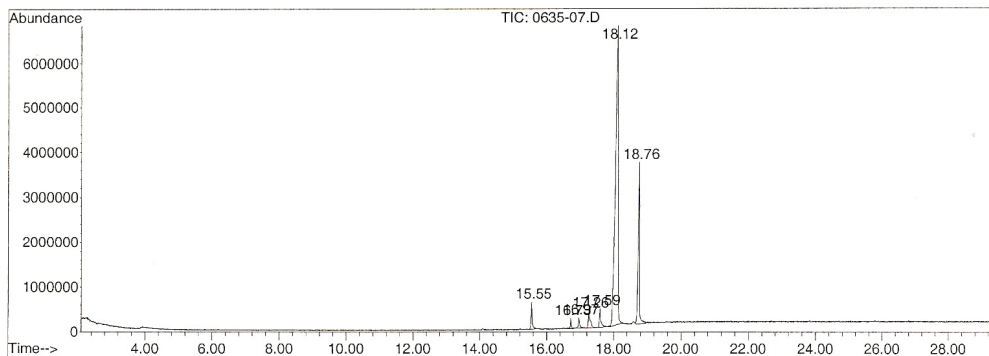


Figura 82: Espectro de massa para o composto **8c**

Information from Data File:
File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\BSB\0634-07.D
Operator : [BSB1]THIAGO G.S.
Acquired : 25 Apr 2007 1:10 pm using AcqMethod GERAL
Sample Name: 0634-07
Misc Info :
Vial Number: 20
CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M

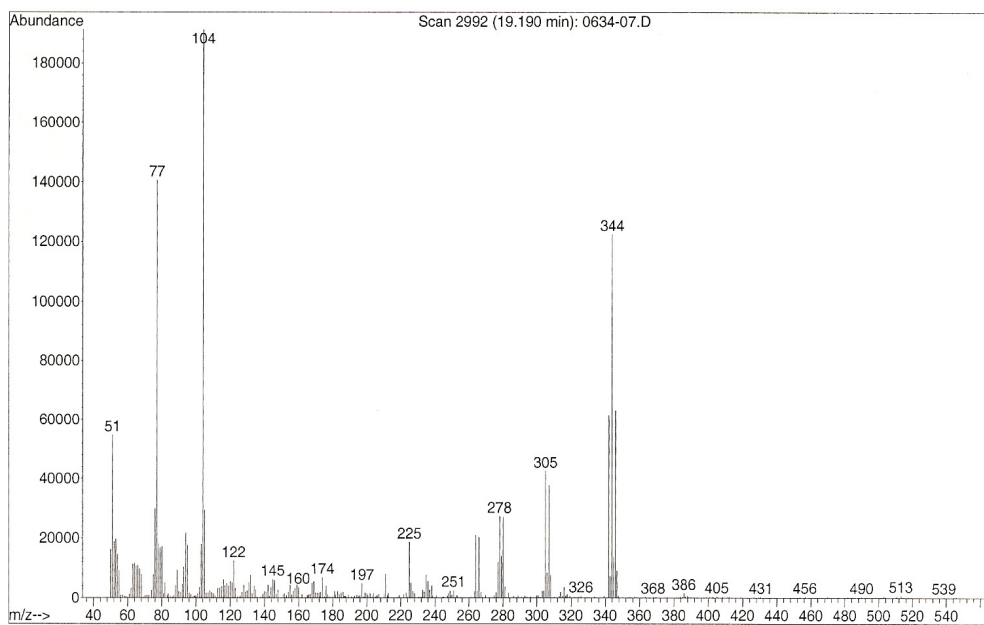
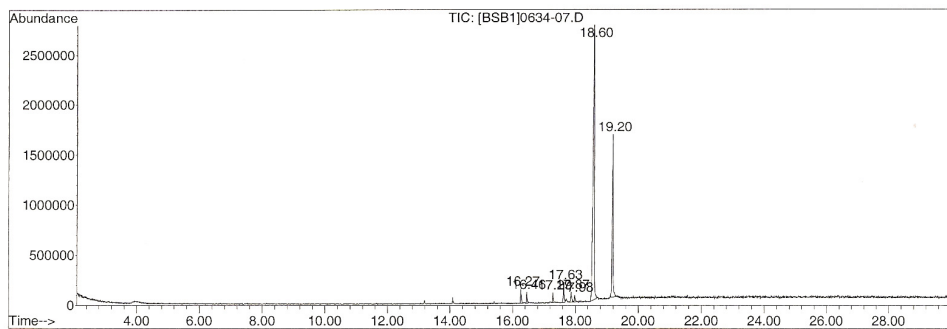


Figura 83: Espectro de massa para o composto **8d**

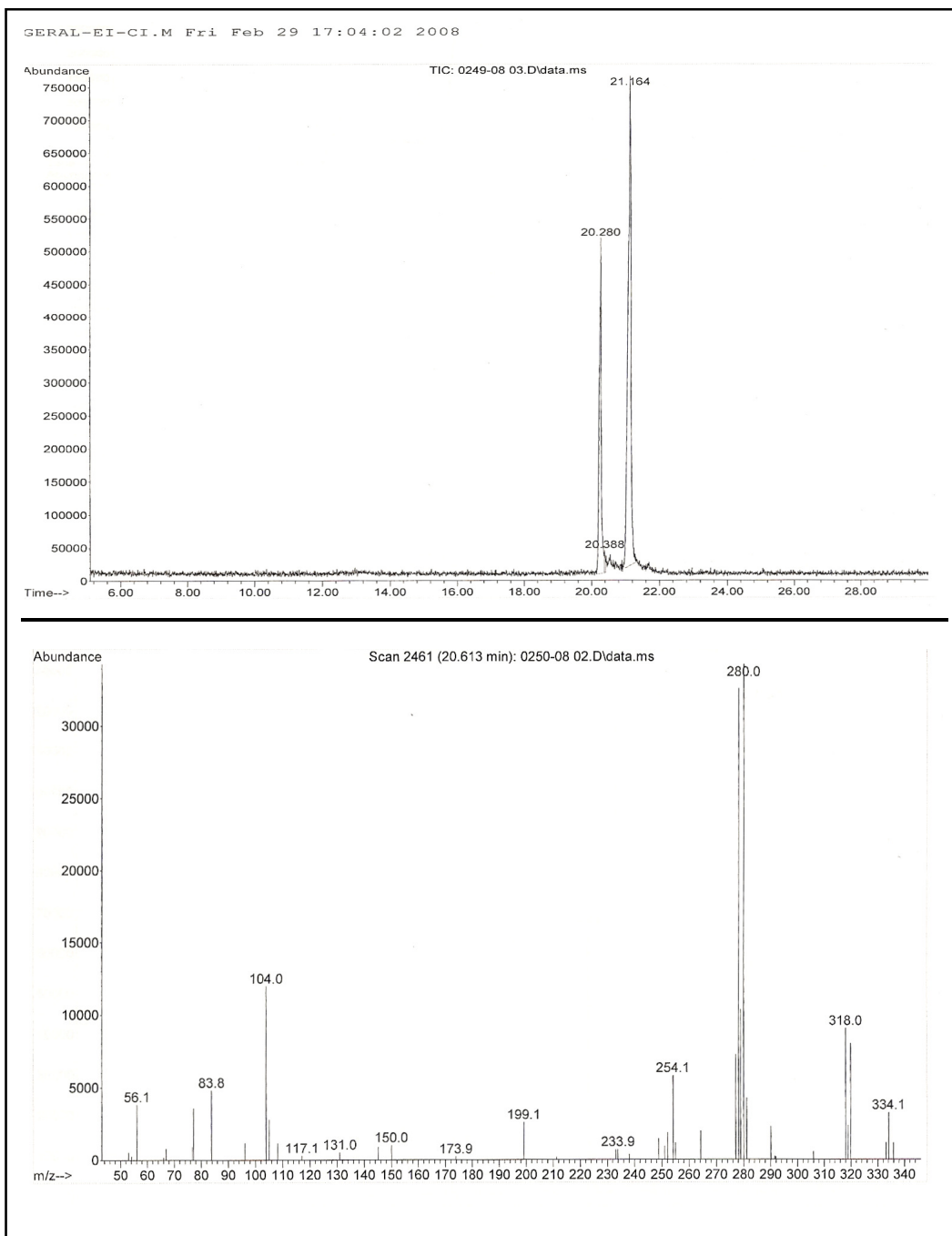


Figura 84: Espectro de massa para o composto **9b**

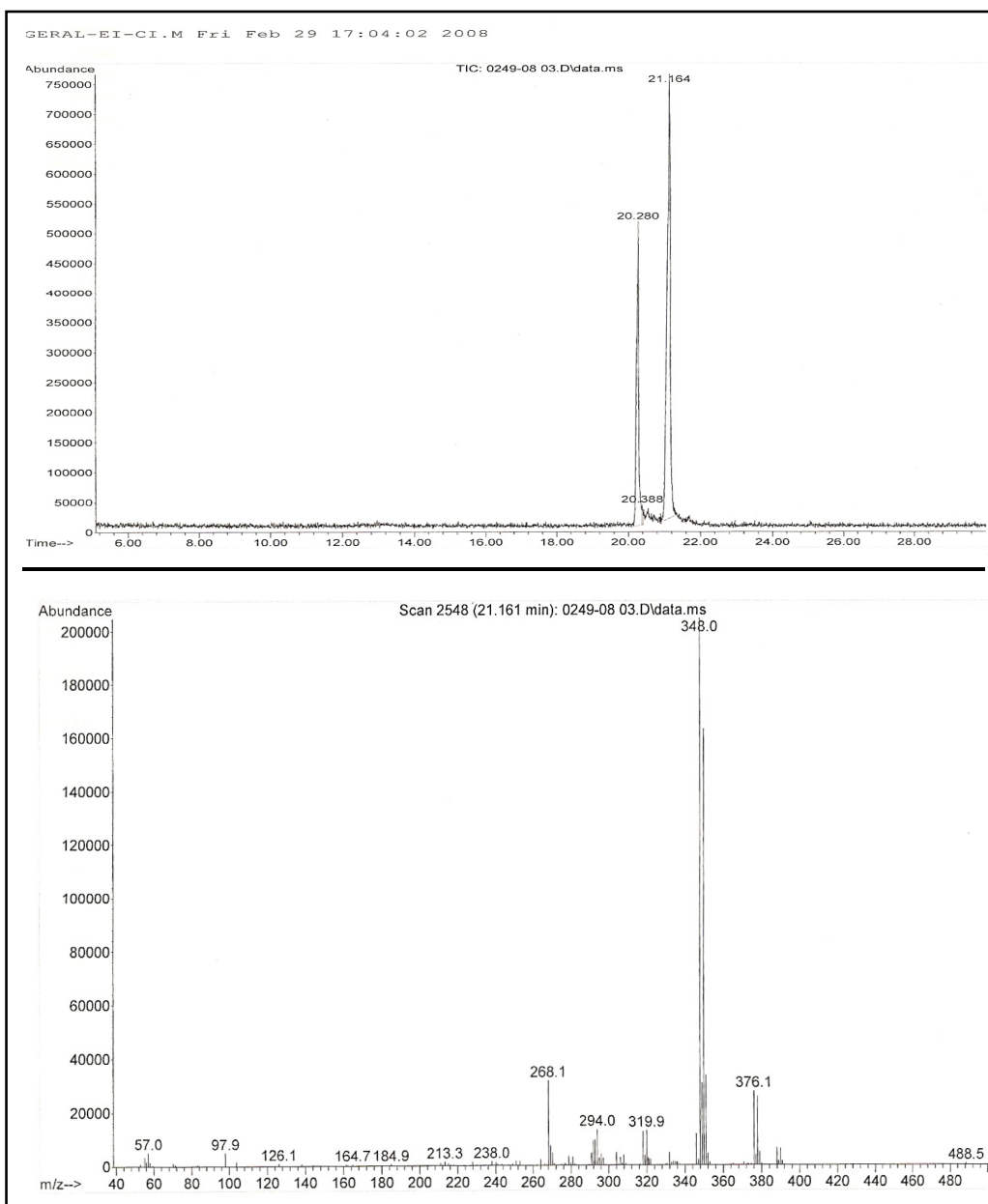


Figura 85: Espectro de massa para o composto **9c**

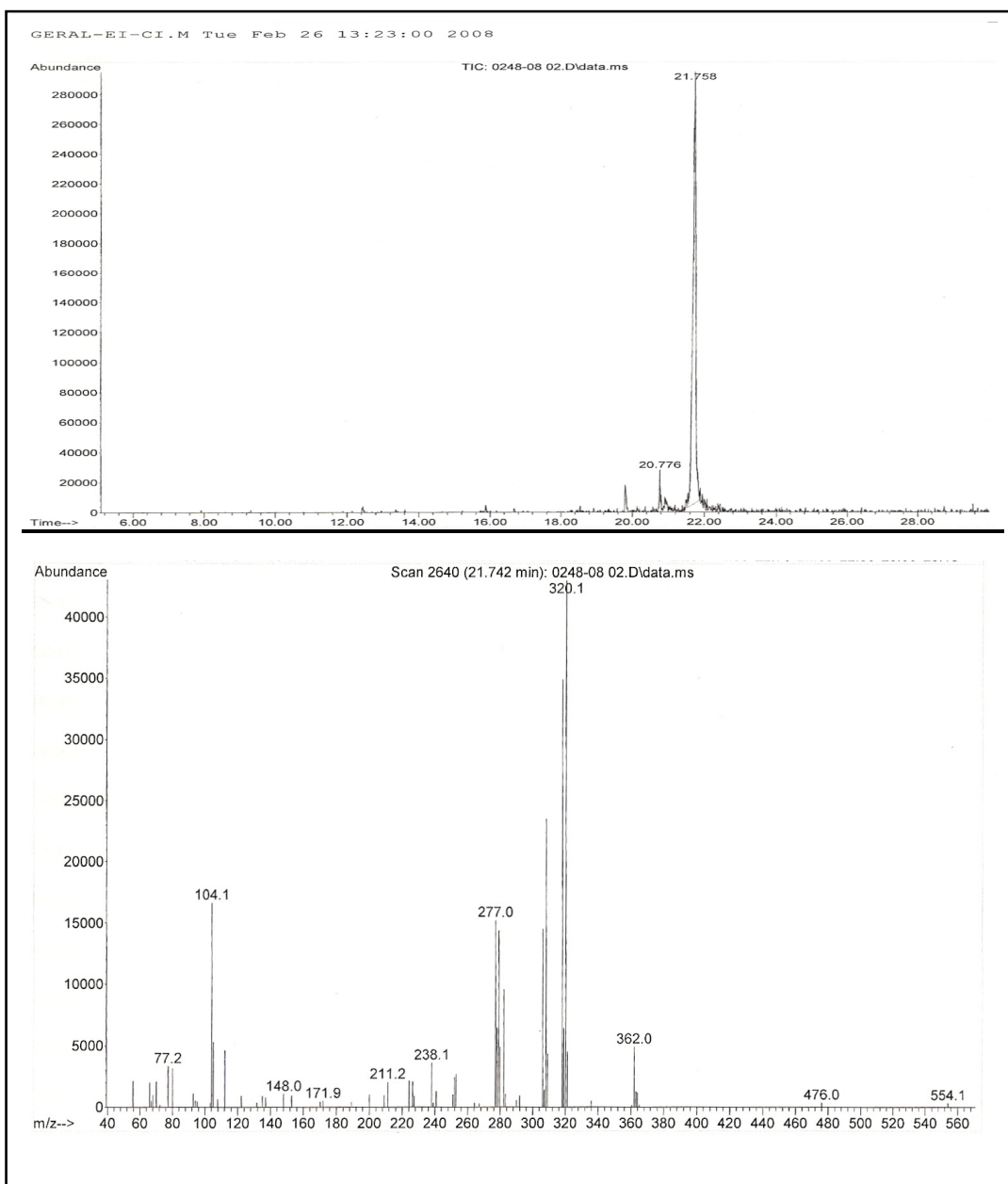


Figura 86: Espectro de massa para o composto **9d**

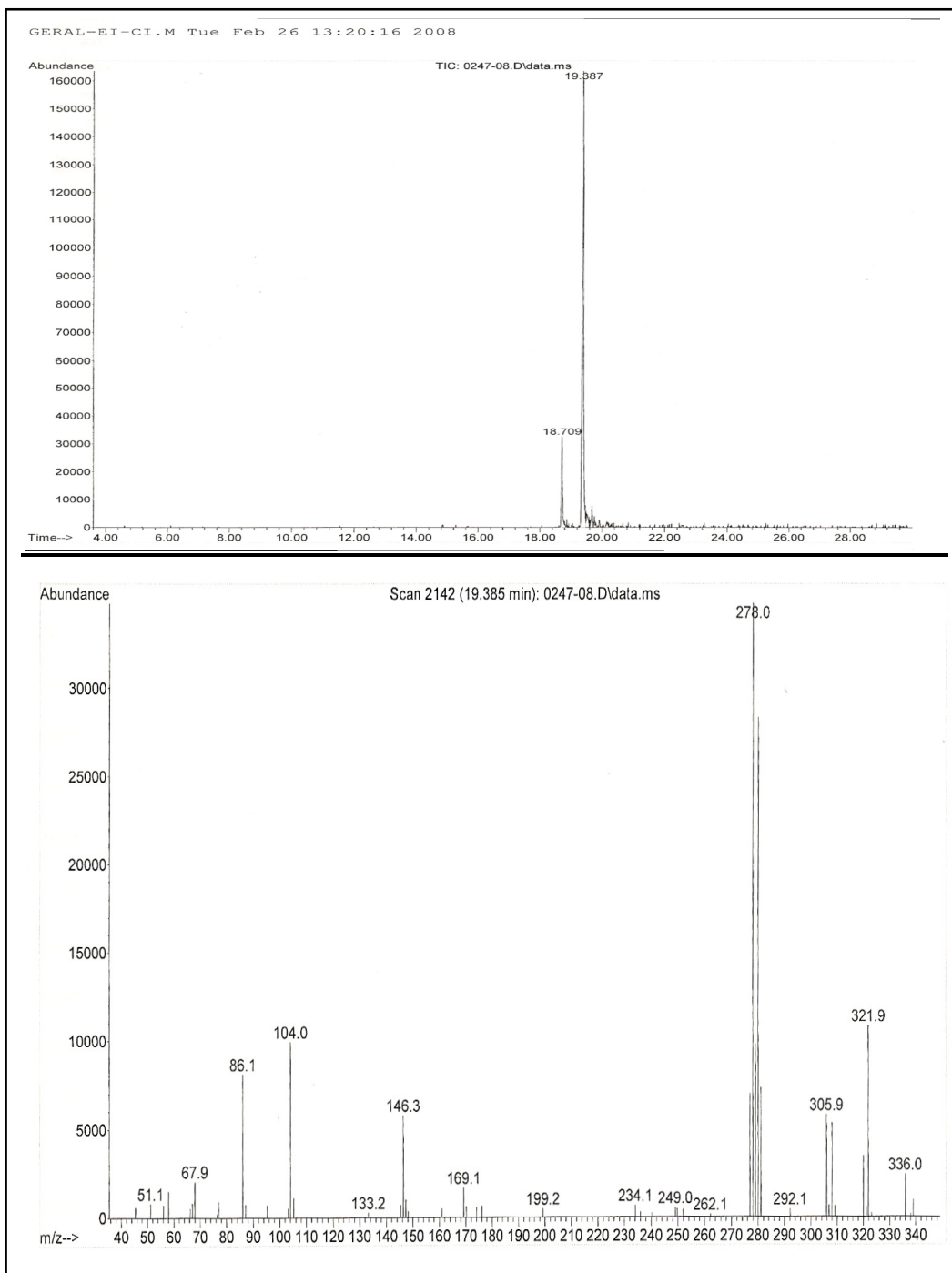


Figura 87: Espectro de massa para o composto **10b**

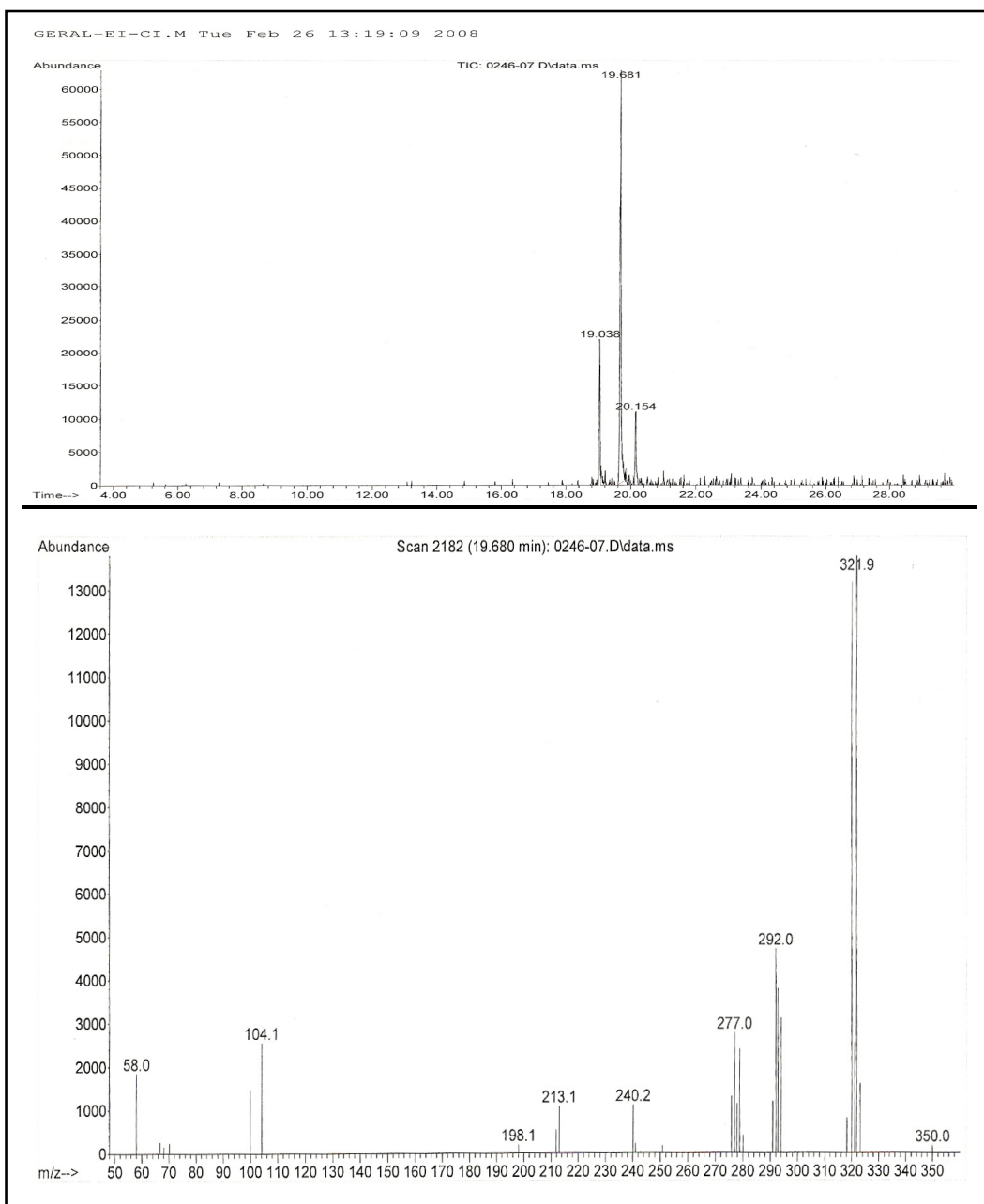


Figura 88: Espectro de massa para o composto **10c**

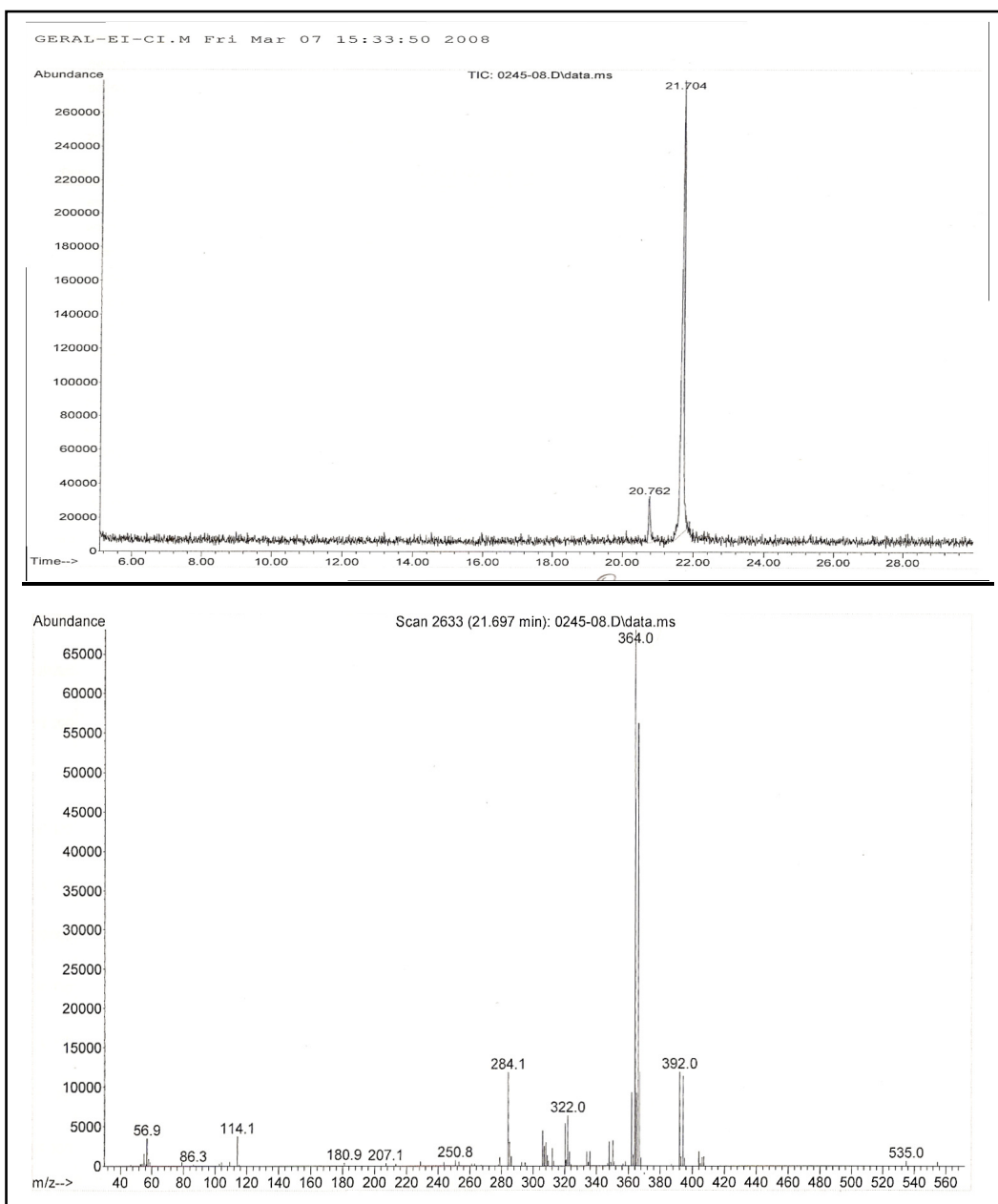


Figura 89: Espectro de massa para o composto **10d**

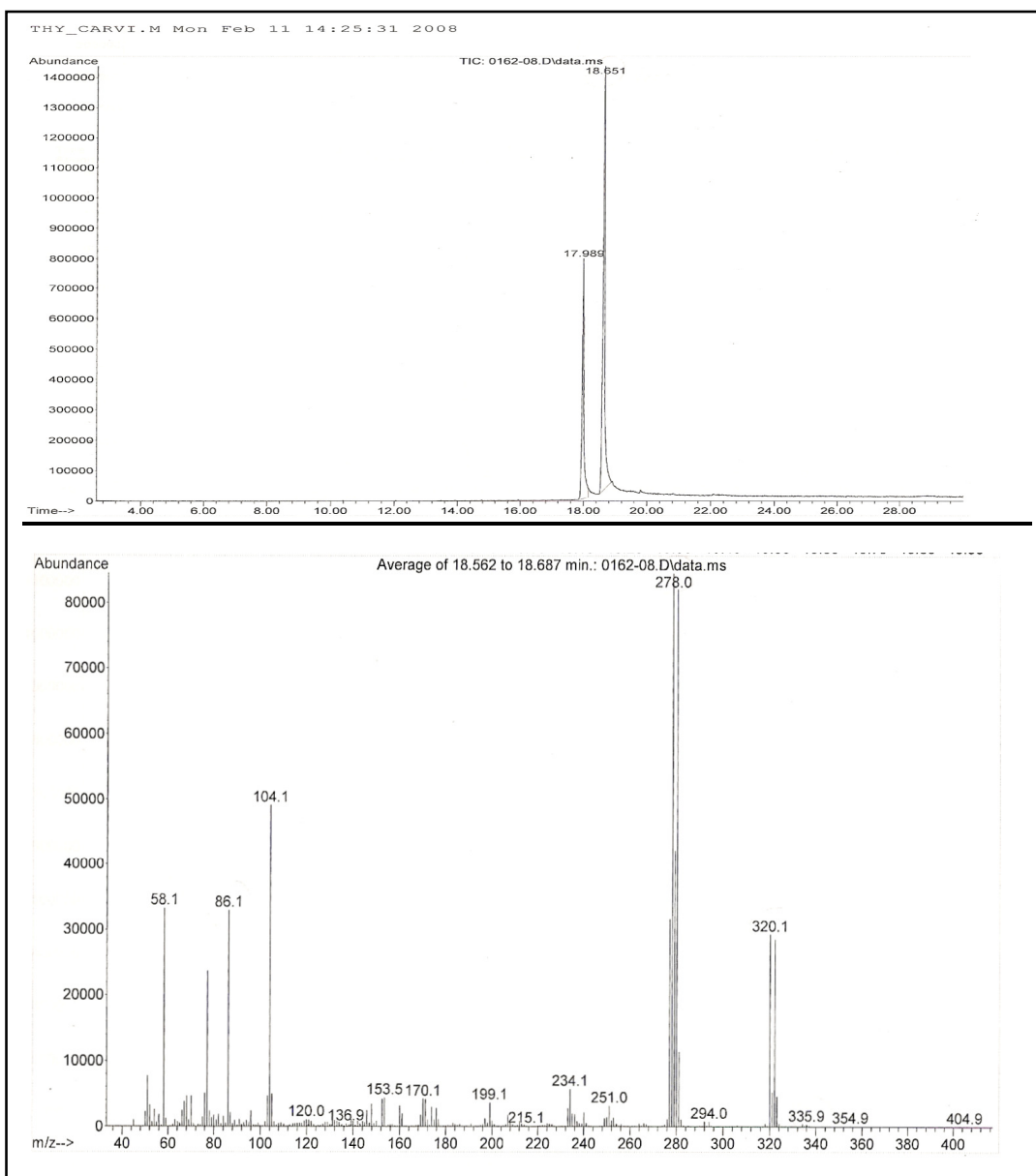


Figura 90: Espectro de massa para o composto **11b**

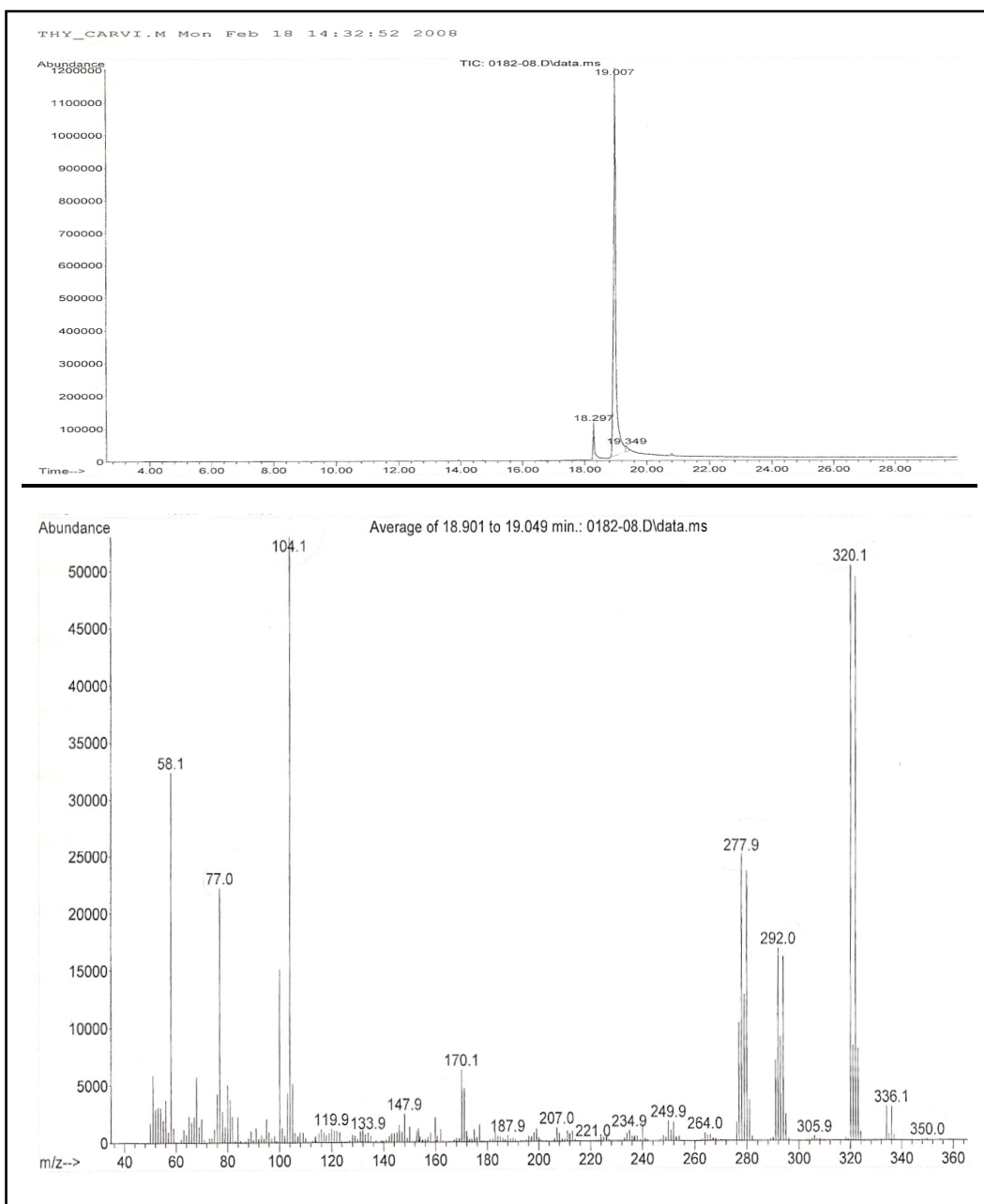


Figura 91: Espectro de massa para o composto **11c**

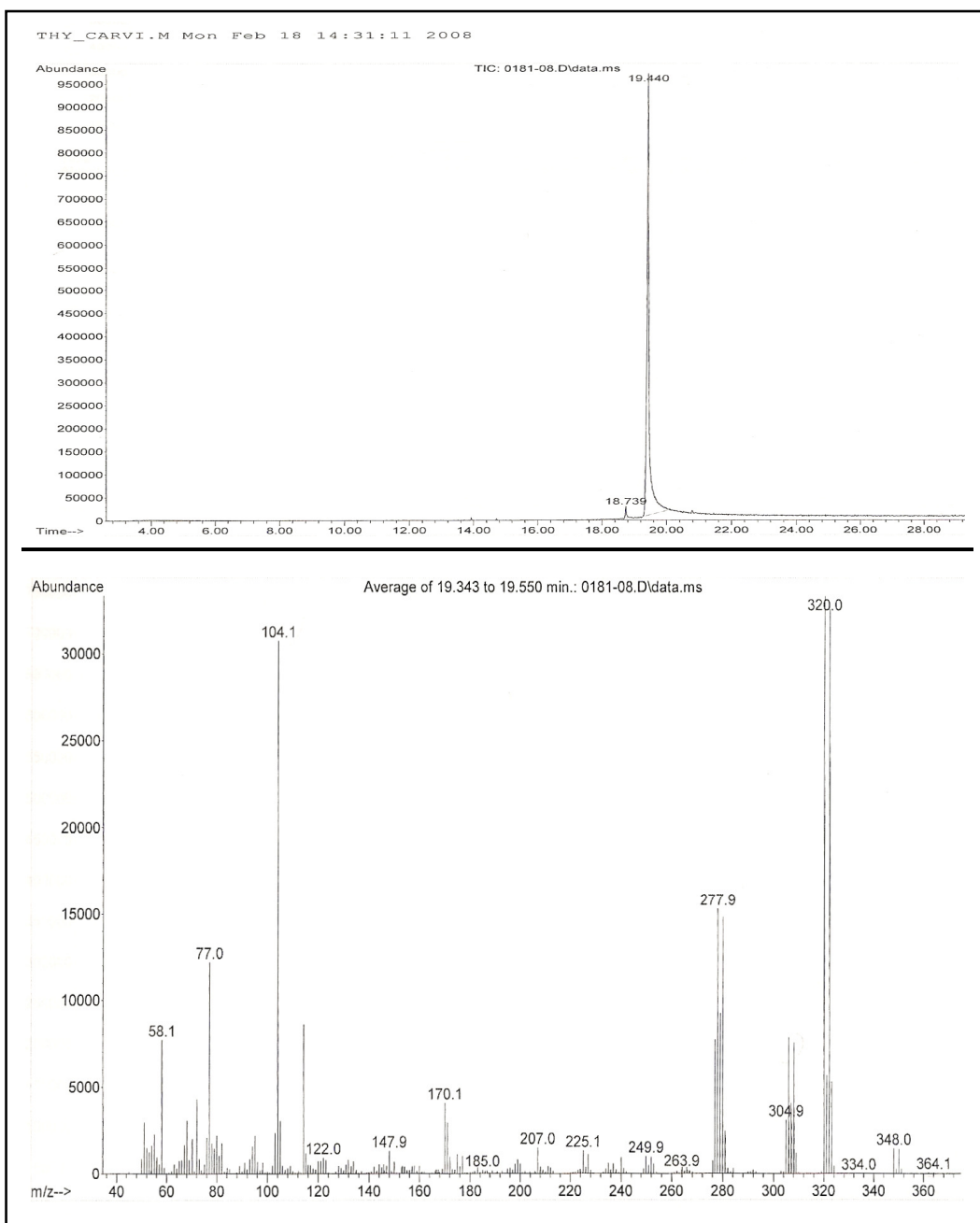


Figura 92: Espectro de massa para o composto **11d**

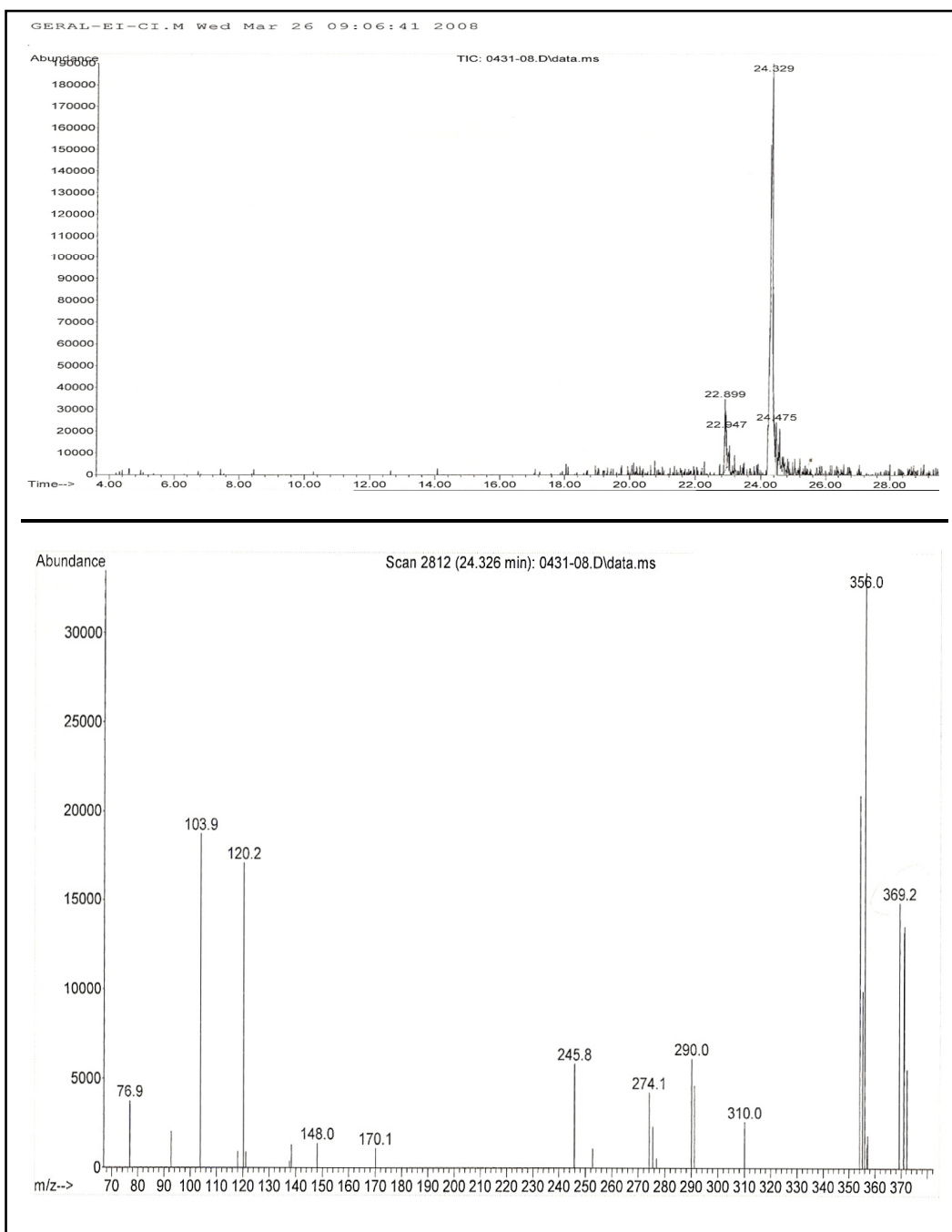


Figura 93: Espectro de massa para o composto **15b**

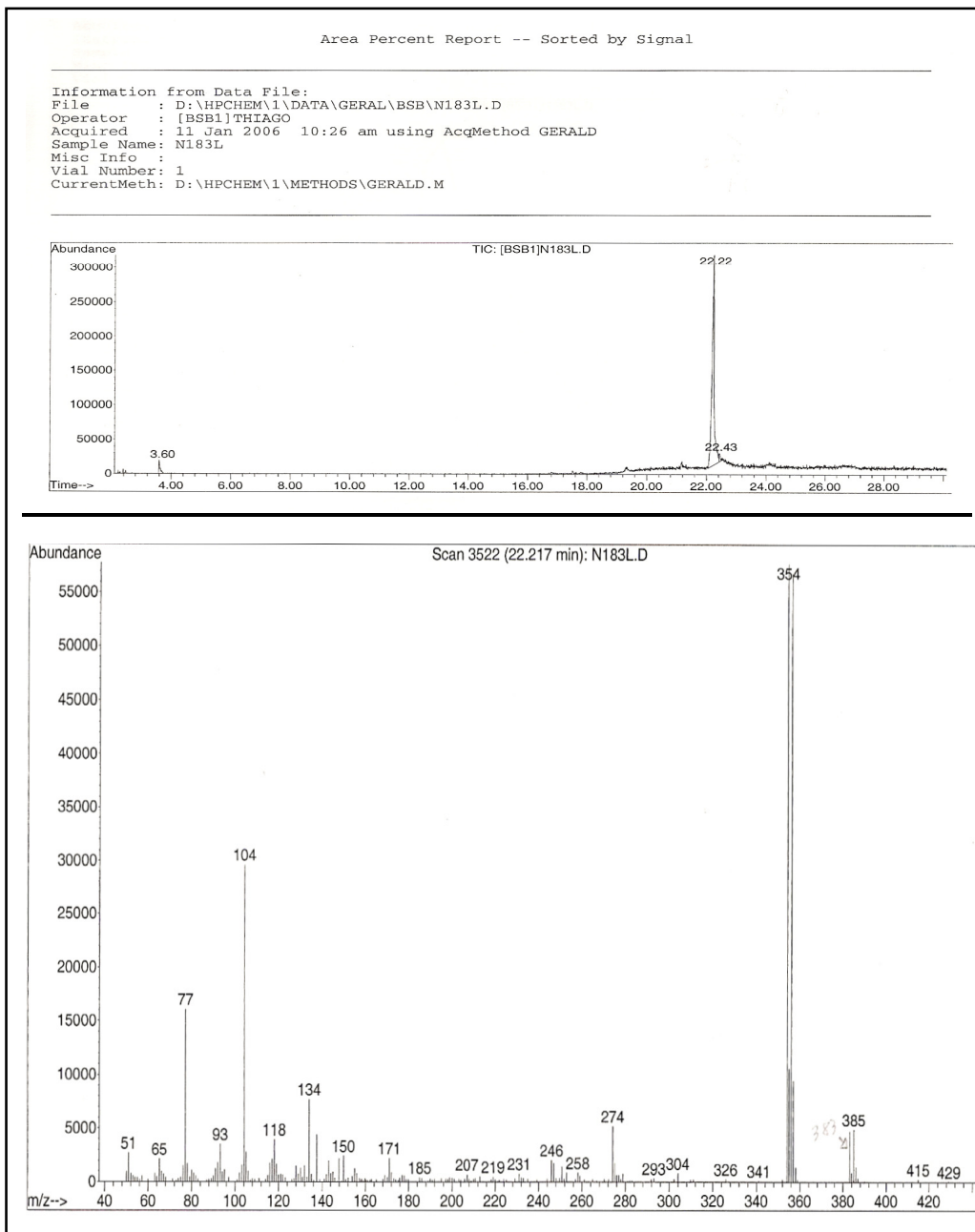


Figura 94: Espectro de massa para o composto **15c**

Information from Data File:
File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\BSB\N177L.D
Operator : [BSB2]Archi
Acquired : 9 Mar 2006 2:21 am using AcqMethod GERAL
Sample Name: N177L
Misc Info :
Vial Number: 12
CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M

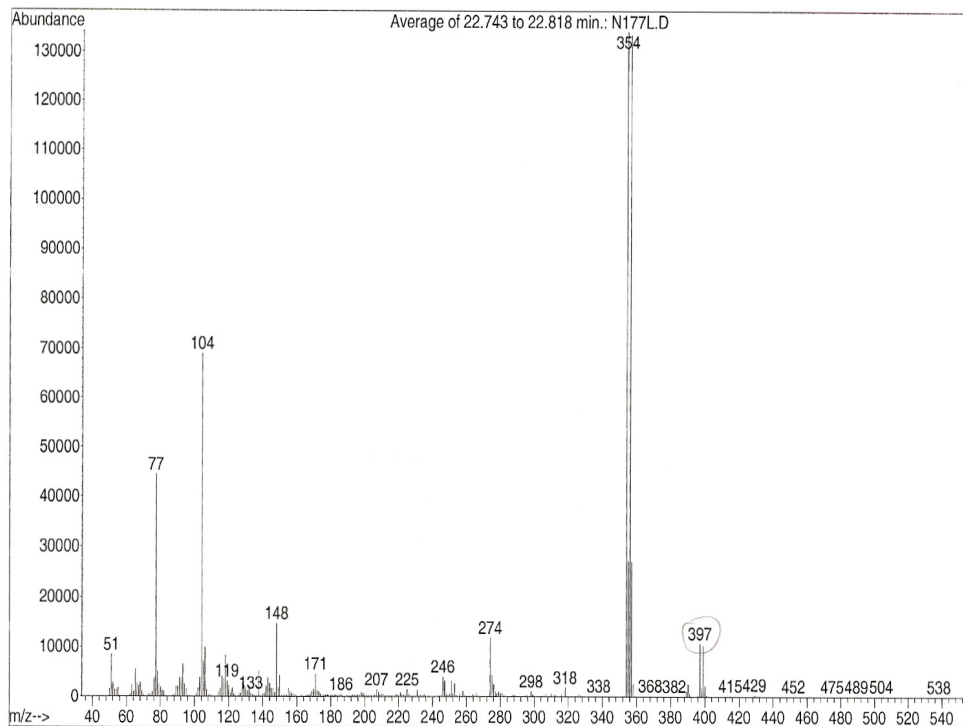
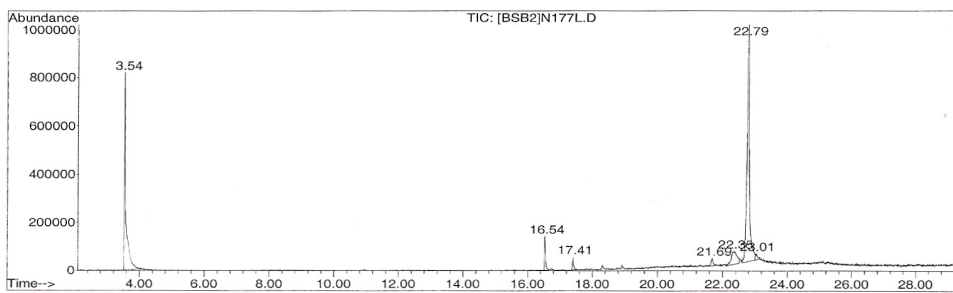


Figura 95: Espectro de massa para o composto **15d**

Information from Data File:
File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\BSB\N134L6.D
Operator : [BSB2]ARCI
Acquired : 2 May 2005 6:42 pm using AcqMethod GERAL
Sample Name: N134L6
Misc Info :
Vial Number: 6
CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M

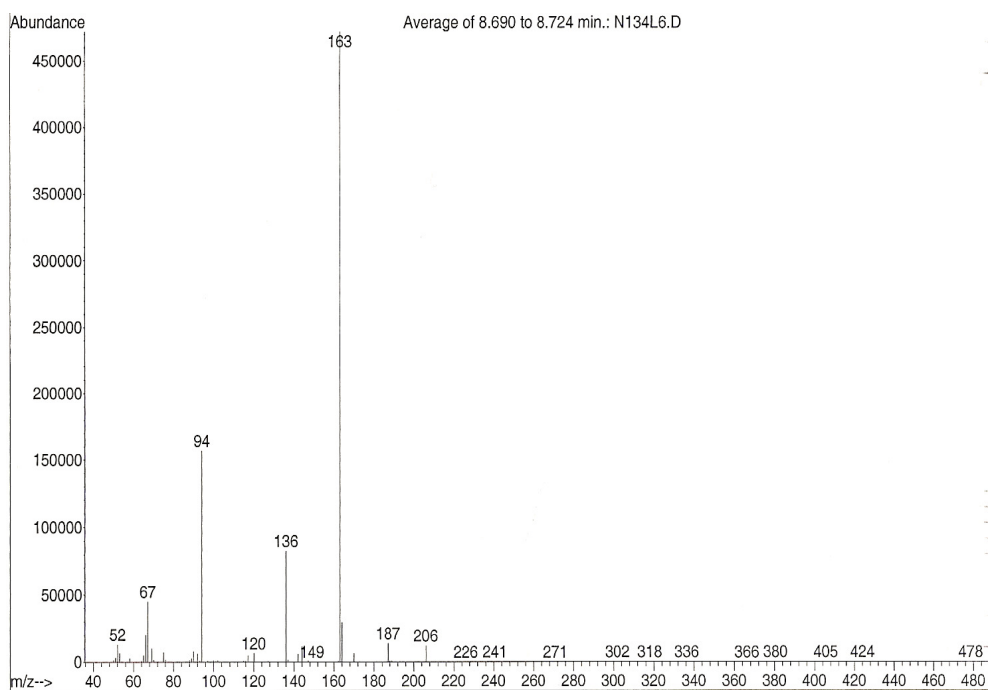
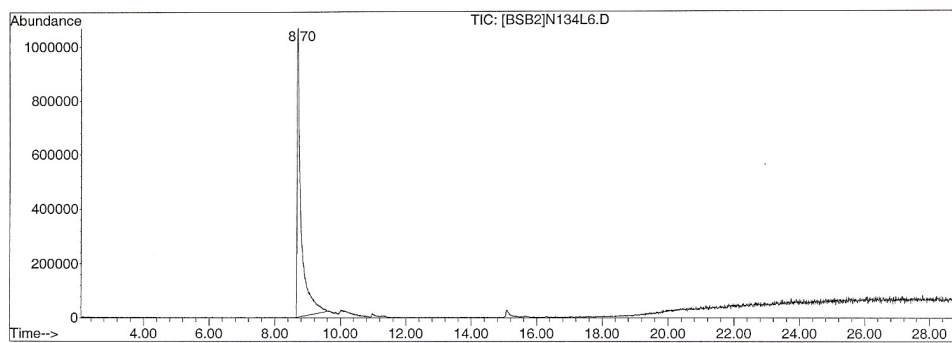


Figura 96: Espectro de massa para o composto **18a**

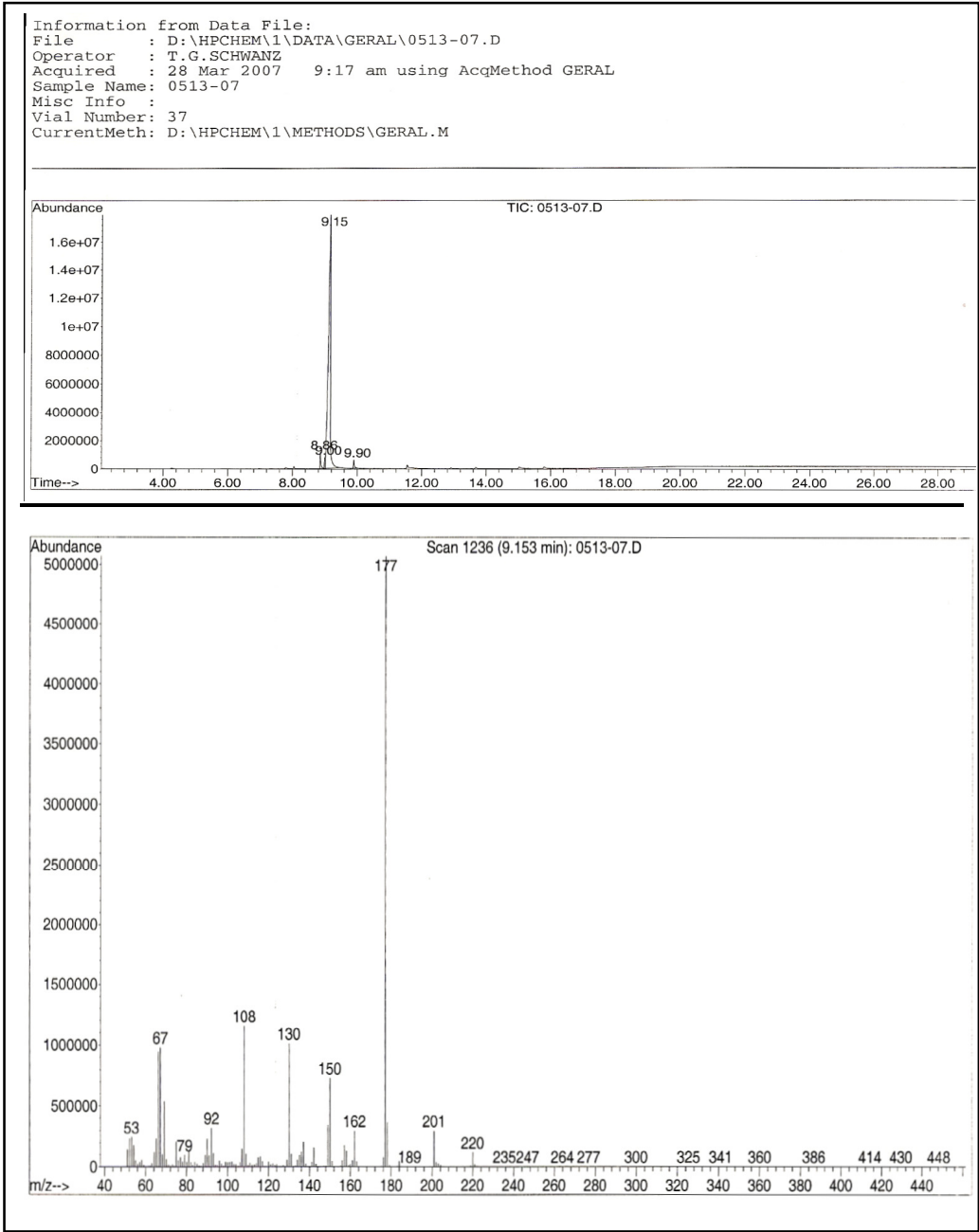


Figura 97: Espectro de massa para o composto **18b**

Information from Data File:
File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\0599-07.D
Operator : T.G.SCHWANZ
Acquired : 19 Apr 2007 10:47 pm using AcqMethod GERAL
Sample Name: 0599-07
Misc Info :
Vial Number: 40
CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\HALOFEI.M

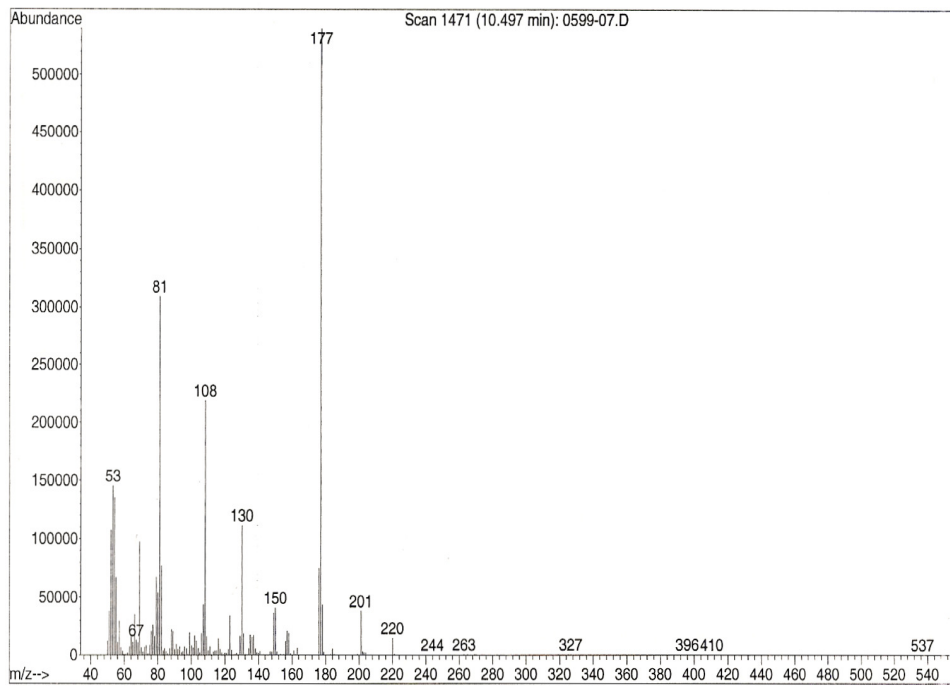
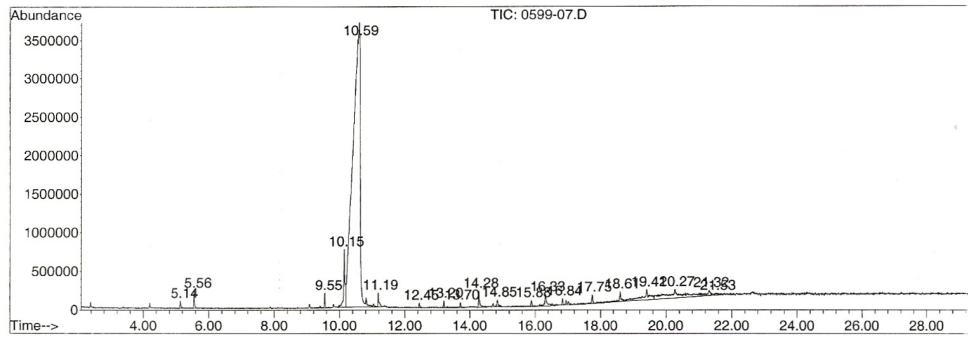


Figura 98: Espectro de massa para o composto **18h**

ANEXO III - ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

Tabela 5. Atividade antimicrobiana *in vitro* de alguns compostos sintetizados

(QIM^a µg/10 µl)

<i>Comp.</i>	<i>C. albicans</i> ^b	<i>C. dublinie</i> ^c	<i>C. glabrata</i> ^d	<i>Prototeca</i> ^e	<i>C. neoform</i> ^f	<i>S. cerev</i> ^g
4a	>100	>100	>100	100	>100	>100
4b	>100	100	>100	>100	>100	>100
4c	>100	>100	>100	>100	>100	>100
4d	>100	12,5	100	>100	>100	>100
4e	>100	12,5	>100	50	>100	>100
4f	>100	>100	50	>100	>100	>100
4g	100	>100	>100	>100	>100	>100
5b	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5c	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5d	100	>100	>100	>100	25	>100
5e	>100	>100	>100	>100	50	>100
5f	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6b	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6c	100	>100	>100	>100	100	>100
6d	12,5	25	6,25	100	>100	12,5
7b	>100	>100	>100	>100	>100	>100
7c	>100	>100	>100	100	>100	>100
7d	>100	>100	>100	>100	>100	>100
18a	>100	>100	>100	>100	>100	>100

Continuação da Tabela 5

<i>Comp.</i>	<i>S. aureus</i> ^h	<i>S. aureus ATCC</i> ⁱ	<i>P. aeruginosa</i> ^j	<i>Salmonela</i> ^k	<i>Klebsiela</i>
4a	>100	>100	>100	100	>100
4b	>100	>100	>100	>100	>100

4c	>100	>100	>100	>100	>100
4d	>100	>100	>100	>100	>100
4e	>100	>100	>100	>100	>100
4f	>100	>100	>100	>100	>100
4g	25	25	>100	100	>100
5b	>100	>100	>100	>100	>100
5c	>100	>100	>100	>100	>100
5d	12.5	25	25	12.5	>100
5e	>100	>100	>100	>100	>100
5f	>100	>100	>100	>100	>100
6b	>100	>100	25	>100	0,78
6c	25	100	3,12	100	>100
6d	6,25	6,25	12,5	50	>100
7b	>100	>100	25	>100	>100
7c	0.78	1.56	50	100	>100
7d	0,39	0,39	1.56	>100	>100
18a	>100	>100	>100	100	>100

^a Quantidade inibitória mínima Microorganismos: ^o*Candida albicans* ATCC 44373; ^c*Candida dubliniensis* CBS 7987; ^d*Candida glabrata* ATCC 10231; ^e*Prototheca zopfii*; ^f*Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (sorotipo D) ATCC 28952; ^g*Saccharomyces cerevisiae* ATCC 2601; ^h*Staphylococcus aureus* isolado clínico; ⁱ*Staphylococcus aureus* ATCC ^j*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27850; ^k*Salmonella setubal* ATCC19196, ^l*Klebsiella pneumoniae* ATCC 1003

Controle: Amoxicilina (QIM = 0,1µg); Nistatina (QIM = 0,3µg)