

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Estudo de reações de *N*-alquilação de pirimidin-2-onas: síntese  
de novos análogos nucleosídicos modificados**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Patrícia Bulegon Brondani**

**Santa Maria, RS, Brasil, 2008**

**Estudo de reações de *N*-alquilação de pirimidin-2-onas: síntese de novos análogos nucleosídicos modificados**

**Por**

**Patrícia Bulegon Brondani**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Química, Área de concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química**

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Santa Maria, RS, Brasil, 2008

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Comissão Examinadora, Abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado

**Estudo de reações de *N*-alquilação de pirimidin-2-onas: síntese  
de novos análogos nucleosídicos modificados**

Elaborada por  
**Patrícia Bulegon Brondani**

Como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

**Prof. Dr. Nilo Zanatta – Orientador – UFSM**

---

**Prof. Dr. Marcos A. P. Martins – UFSM**

---

**Prof. Dr. Alex F. C. Flores – UFSM**

Santa Maria, 15 de Janeiro de 2008

“Quando se ama não é preciso entender o que se passa lá fora, pois tudo passa a acontecer dentro de nós.” *Clarice Lispector*

A minha família: meus pais, Marineusa e Cláudio, e meu irmão Luiz Eduardo, obrigado por todo o apoio.

“É fundamental que o estudante adquira uma compreensão e uma percepção nítida dos valores. Tem de aprender a ter um sentido bem definido do belo e do moralmente bom.” *Albert Einstein*

Ao professor Dr. Nilo Zanatta, meu agradecimento, pela orientação dedicada e ética.

“O tempo é muito lento para os que esperam  
Muito rápido para os que tem medo  
Muito longo para os que lamentam  
Muitos curtos para os que festejam  
Mas, para os que amam, o tempo é eterno.” Willian Shakespeare

Ao Bernardo, meu namorado e amigo para todas as horas, obrigado.

## Agradecimentos

Aos professores Marcos A. P. Martins e Alex F. C. Flores, pela colaboração no exame de qualificação e defesa, muito obrigado.

Aos meus colegas de laboratório e amigos: Leonardo, Helena, Liana, Carlos, Josiane, Estefânia, Sinara, Cristiéle e Débora, meu agradecimento pela paciência e amizade ao longo dos anos.

A aluna de graduação, Taritza, que me auxiliou no desenvolvimento do projeto de mestrado, obrigado.

Ao Fábio e a Ana muito obrigado pela amizade sincera, paciência e ajuda no desenvolvimento do meu projeto.

A Simone, obrigado pelos ensinamentos e amizade demonstrados.

Aos colegas dos laboratórios vizinhos pela colaboração, empréstimos de reagentes e conversas de corredores, meu agradecimento. Em especial ao Lucas, pela realização de meus espectros bidimensionais e a Jussara, pela amizade dentro e fora da universidade.

Aos meus amigos de longa data e, também os mais recentes, obrigado pela paciência e confiança.

“Eu poderia suportar, embora não sem dor, que tivessem morrido todos os meus amores... mas enlouqueceria se morressem todos os meus amigos!”  
Vinícius de Moraes

## RESUMO

### Estudo de reações de *N*-alquilação de pirimidin-2-onas: síntese de novos análogos nucleosídicos modificados

Este trabalho apresenta um estudo das reações de *N*-alquilação de 4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**4**), citosina (**5**), 5-bromo-4-metóxi-4-triclorometil-1,3*H*-pirimidin-2-ona (**6**), 4-metóxi-4-triclorometil-1,3*H*-pirimidin-2-ona (**7**), 3-benzoil-1*H*-pirimidina-2,4-diona (ou 3-benzoil-uracila) (**8**), 3-benzoil-5-metil-1*H*-pirimidina-2,4-diona (ou 3-benzoil-timina) (**9**). As pirimidinonas foram testadas com os agentes alquilantes cloro-acetamida (**1**) e malonato de dietila bromado (**2**) na presença de solventes polares (acetona, DMF, THF) e meio básico (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ou NaH). As pirimidinonas **4**, **6**, **8** e **9** foram alquiladas satisfatoriamente e em rendimentos que variaram de bons a ótimos. Não foi possível realizar a alquilação da 4-metóxi-4-triclorometil-1,3*H*-pirimidin-2-ona (**7**) e da citosina (**5**). A pirimidinona 3-benzoil-timina (**9**) somente foi alquilada com sucesso na presença do alquilante **1**. Os produtos alquilados, 4-triclorometil-1-(metil carbamoil)-1*H*-pirimidin-2-ona (**10**), 4-Triclorometil-1-(1,3-dietoximalon-2-il)-1*H*-pirimidin-2-ona (**11**), 5-bromo-1-(metil carbamoil)-4-metóxi-4-triclorometil-1,3*H*-pirimidin-2-ona (**14**), 5-bromo-4-triclorometil-1-(1,3-dietoximalon-2-il)-4-metóxi-1,3*H*-pirimidin-2-ona (**15**), 3-benzoil-1-(metil carbamoil)-1*H*-pirimidin-2,4-diona (**18**), 3-benzoil-1-(1,3-dietoximalon-2-il)-1*H*-pirimidin-2,4-diona (**19**) e 3-Benzoil-5-metil-1-(metil carbamoil)-1*H*-pirimidina-2,4-diona (**20**), podem ser considerados análogos nucleosídicos acíclicos.

Na segunda etapa do trabalho realizou-se um estudo das reações de substituição em 1-[(*E*)-5,5,5-tricloro-2-metóxi-4-oxo-penten-2-il]-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**22**) na presença de aminas primárias e aminoálcoois levando a uma série de enamino cetonas triclorometiladas: 1-(5,5,5-tricloro-2-etilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**24b**), 1-(5,5,5-tricloro-2-propilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**24c**), 1-(5,5,5-tricloro-2-isopropilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**24d**), 1-(5,5,5-tricloro-2-fenetilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**24h**), 1-(5,5,5-tricloro-2-(2-hidroxietilamino)-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**24n**), 1-(5,5,5-tricloro-2-(2-

hidroxipropilamino)-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (24o). Quando a amina utilizada foi metilamina o produto de dissstituição, 4-triclorometil-1-[-*N*-metil-3-(metilamino)but-2-enamida-4-il]-1*H*-pirimidin-2-ona (24a), foi obtido e, quando foi utilizado 2,2-dimetiletanolamina o produto de ciclização, 1-[(2-ilideno-4,4-dimetiloxazolidin)metil]-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (24p), foi obtido. De maneira geral, a maioria dos produtos precipitaram de forma pura no meio reacional quando utilizou-se excesso de nucleófilo, sendo obtidos em rendimentos moderados.

**Autora: Patrícia Bulegon Brondani**

**Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta**

**Universidade Federal de Santa Maria**

**Programa de Pós-graduação em Química**

**Santa Maria, 15 de Janeiro de 2008.**

## ABSTRACT

### N- Alkylation reaction study on pyrimidin-2-ones: Synthesis of new modified nucleosides analogues

This work presents a study of the *N*-alkylation reactions of 4-(trichloromethyl)pyrimidin-2(1*H*)-one (**2**), 5-bromo-4-methoxy-4-(trichloromethyl)-3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-one (**7**), 4-methoxy-4-(trichloromethyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (**6**), cytosine (**1**), 3-benzoylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (or 3-benzoyl-uracil) (**10**), 3-benzoyl-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (or 3-benzoyl-thymine) (**11**). The pyrimidines were tested with the alkylating agents chloro-acetamide (**3a**) and diethyl 2-bromomalonate (**3b**) in the presence of polar solvents (acetone, DMF, THF) and base (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e NaH). The pyrimidines **4**, **6**, **8**, and **9** were satisfactorily alkylated and in good to excellent yields. However, we were unable to alkylate 4-methoxy-4-(trichloromethyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (**6**) and the cytosine (**1**). 3-Benzoyl-thymine **11** was only alkylated successfully in the presence of the alkylating agent **1**. The alkylated products, 4-trichloromethyl-1-(methylcarbamoyl)-1*H*-pyrimidin-2-one (**10**), 4-trichloromethyl-1-(1,3-diethoxymalon-2-yl)-1*H*-pyrimidin-2-one (**11**), 5-bromo-4-trichloromethyl-1-(methylcarbamoyl)-4-methoxy-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (**14**), 5-bromo-4-trichloromethyl-1-(1,3-diethoxymalon-2-yl)-4-methoxy-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (**15**), 3-benzoyl-1-(methylcarbamoyl)-1*H*-pyrimidin-2,4-dione (**18**), 3-benzoyl-1-(1,3-diethoxymalon-2-yl)-1*H*-pyrimidin-2,4-dione (**19**) e 3-benzoyl-5-methyl-1-(methylcarbamoyl)-1*H*-pyrimidin-2,4-dione (**20**), can be considered acyclic nucleoside analogues .

In the second stage of this work, a study of the substitution reactions on 1-[(*E*)-5,5,5-trichloro-2-methoxy-4-oxo-penten-2-yl]4-trichloromethyl-1*H*-pyrimidin-2-one (**22**) in the presence of amines and aminoalcohols (synthesis of enamino ketones), was done: 1-(5,5,5-trichloro-2-ethylamine-4-oxopent-2-enyl)-4-trichloromethyl-1*H*-pyrimidin-2-one (**24b**), 1-(5,5,5-trichloro-2-propylamine-4-oxopent-2-enyl)-4-trichloromethyl-1*H*-pyrimidin-2-one (**24c**), 1-(5,5,5-trichloro-2-isopropylamine-4-oxopent-2-enyl)-4-trichloromethyl-1*H*-pyrimidin-2-one (**24d**), 1-(5,5,5-trichloro-2-phenethylamino-4-oxopent-2-enyl)-4-trichloromethyl-1*H*-

pyrimidin-2-one (**24h**), 1-(5,5,5-trichloro-2-(2-hydroxyethylamine)-4-oxopent-2-enyl)-4-trichloromethyl-1*H*-pyrimidin-2-one (**24n**), 1-(5,5,5-trichloro-2-(2-hydroxypropylamine)-4-oxopent-2-enyl)-4-trichloromethyl-1*H*-pyrimidin-2-one (**24o**). When the amine was methylamine the disubstitution product, 4-trichloromethyl-1-[*N*-methyl-3-(methylamino)but-2-enamide-4-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one (**24a**), was obtained and, when the nucleophile was 2,2-dimethylethanolamina the product, 1-[(4,4-dimethyloxazolidin-2-ylidene)methyl]-4-(trichloromethyl)pyrimidin-2(1*H*)-one (**24p**), was obtained. Most products precipitated in the reaction vessel as pure compounds and in good yields.

**Author: Patrícia Bulegon Brondani**

**Adviser: Prof. Dr. Nilo Zanatta**

**Universidade Federal de Santa Maria**

**Graduate Program in Chemistry**

**Santa Maria, January 15, 2008**

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b>	1
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b>	5
2.1. Síntese de análogos de nucleosídicos acíclicos	6
2.2. Síntese de análogos de nucleosídicos contendo ciclos	25
2.4. Síntese de enonas e pirimidinas halometiladas	28
2.4.1. Aplicação de $\beta$ -alcóxiviniltrialometil cetonas na síntese de pirimidinas	30
<b>3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b>	34
3.1. Reações de <i>N</i> -alquilações	41
3.1.1. Reações de <i>N</i> -alquilações de 4-triclorometil-1 <i>H</i> -pirimidin-2-ona e citosina.	41
3.1.2. Reações de <i>N</i> -alquilação de bromo-4-metóxi-4-triclorometil-1,3 <i>H</i> -pirimidin-2-ona e 4-metóxi-4-triclorometil-1,3 <i>H</i> -pirimidin-2-ona	43
3.1.3. Reações de <i>N</i> -alquilação de 3-benzoil-1 <i>H</i> -pirimidin-2,4-diona (ou 3-benzoil-uracila) e de 3-benzoil-5-metil-1 <i>H</i> -pirimidin-2,4-diona (ou 3-benzoil-timina)	45
3.1.4. Espectros copia de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C	49
3.2. Reações de substituição de 1-[( <i>E</i> )-5,5,5-tricloro-2-metóxi-4-oxopenten-2-il]-4-triclorometil-1 <i>H</i> -pirimidin-2-ona	53

3.2.1. Espectroscopia de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C	58
<b>4. CONCLUSÃO</b>	63
<b>5. METODOLOGIA EXPERIMENTAL</b>	65
<b>5.1. Reagentes, solventes, métodos de identificação e determinação de pureza</b>	65
5.1.1. Espectroscopia de RMN	65
5.1.2. Cromatografia Líquida	65
5.1.3. Pontos de fusão	66
5.1.4. Análise Elementar	66
<b>5.2. Reações de <i>N</i>-alquilação</b>	67
5.2.1 Síntese de 4-Triclorometil-1-(metil carbamoil)-1 <i>H</i> -pirimidin-2-ona (10)	67
5.2.2. Síntese de 4-Triclorometil-1-(1,3-dietoximalon-2-il)-1 <i>H</i> -pirimidin-2-ona (11)	67
5.2.3. Síntese de 5-Bromo-4-triclorometil-4-metóxi-1-(metil carbamoil)-1,3 <i>H</i> -pirimidin-2-ona (14)	67
5.2.4. Síntese de 5-Bromo-4-triclorometil-4-metóxi-1-(1,3-dietoximalon-2-il)-1,3 <i>H</i> -pirimidin-2-ona (15)	68
5.2.5. Síntese de 3-Benzoil-1-(metil carbamoil)-1 <i>H</i> -pirimidina-2,4-diona	68

(18)

5.2.6. Síntese de 3-Benzoil-1-(1,3-dietoximalon-2-il)-1 <i>H</i> -pirimidina-2,4-diona (19)	68
5.2.7. Síntese de 3-Benzoil-5-metil-1-(metil carbamoil)-1 <i>H</i> -pirimidina-2,4-diona (20)	68
<b>5.3. Reações de substituição de 1-[(E)-5,5,5-tricloro-2-metóxi-4-oxopenten-2-il]-4-triclorometil-1<i>H</i>-pirimidin-2-ona (22)</b>	69
5.3.1. Síntese de 4-triclorometil-1-[- <i>N</i> -metil-3-(metilamino)but-2-enamida-4-il]-1 <i>H</i> -pirimidin-2-ona (24a)	69
5.3.2. Síntese de 1-(5,5,5-tricloro-2-etilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1 <i>H</i> -pirimidin-2-ona (24b)	69
5.3.3. Síntese de 1-(5,5,5-tricloro-2-propilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1 <i>H</i> -pirimidin-2-ona (24c)	70
5.3.4 Síntese de 1-(5,5,5-tricloro-2-isopropilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1 <i>H</i> -pirimidin-2-ona (24d)	70
5.3.5 Síntese de 1-(5,5,5-tricloro-2(fenetilamino)-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-pirimidin-2(1 <i>H</i> )-ona (24h)	70
5.3.6. Síntese de 1-(5,5,5-tricloro-2-(2-hidroxietilamino)-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1 <i>H</i> -pirimidin-2-ona (24n)	71
5.3.7. Síntese de 1-(5,5,5-tricloro-2-(2-hidroxi-propilamino)-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1 <i>H</i> -pirimidin-2-ona (24o)	71
5.3.8. Síntese de 1-[(4,4-dimetiloxazolidin-2-ilideno)metil]-4-	71

(triclorometil)-1*H*-pirimidin-2-ona (**24p**)

**6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS** 72

Apêndice 1 – Espectros de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e bidimensionais 75

Apêndice 2 – Cromatogramas e espectros de UV 95

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Nomenclatura dos compostos sintetizados	34
Tabela 2 – Condições reacionais otimizadas para a obtenção dos compostos <b>10,11</b>	42
Tabela 3 - Condições reacionais otimizadas para a obtenção dos compostos <b>914,15</b>	44
Tabela 4 - Condições reacionais otimizadas para a obtenção dos compostos <b>18-20</b>	47
Tabela 5 – Fórmula molecular, peso molecular, dados de análise elementar, aspecto e pontos de fusão dos compostos <b>10, 11, 14, 15 e 18-20</b>	47
Tabela 6 – Dados de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C dos compostos <b>10, 11, 14, 15 e 18-20</b>	49
Tabela 7- Condições reacionais otimizadas para a obtenção dos compostos <b>24a-p</b>	56
Tabela 8 - Fórmula molecular, peso molecular, dados de análise elementar, aspecto e pontos de fusão dos compostos <b>24a-d,h,n-p</b>	57
Tabela 9 - Dados de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C dos compostos <b>17a-d,h,n-p</b>	58

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação esquemática de um nucleosídeo	1
Figura 2 – Representação esquemática das partes de um nucleosídeo	2
Figura 3 – Exemplos de análogos nucleosídeos utilizados no combate ao HIV	6
Figura 4 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>10</b>	51
Figura 5 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>11</b>	51
Figura 6 – Espectro de RMN do composto <b>24n</b>	61
Figura 7 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>24n</b>	61
Figura 8 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ de 4-Triclorometil-1-(metil carbamoil)-1 <i>H</i> -pirimidin-2-ona ( <b>10</b> )	76
Figura 9 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ de 4-Triclorometil-1-(1,3-dietoximalon-2-il)-1 <i>H</i> -pirimidin-2-ona ( <b>11</b> )	77
Figura 10 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ de 5-Bromo-4-triclorometil-4-metóxi-1-(metil carbamoil)-1,3 <i>H</i> -pirimidin-2-ona ( <b>14</b> )	78
Figura 11 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ de 5-Bromo-4-triclorometil-4-metóxi-1-(1,3-dietoximalon-2-il)-1,3 <i>H</i> -pirimidin-2-ona ( <b>15</b> )	79
Figura 12 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ de 3-Benzoil-1-(metil carbamoil)-1 <i>H</i> -pirimidina-2,4-diona ( <b>18</b> )	80
Figura 13 – Espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ de 3-Benzoil-1-(1,3-	81

dietoximalon-2-il)-1*H*-pirimidina-2,4-diona (**19**)

Figura 14 – Espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C de 3-Benzoil-5-metil-1-(metil carbamoil)-1*H*-pirimidina-2,4-diona (**20**) 82

Figura 15 – Espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C de 4-triclorometil-1-[-*N*-metil-3-(metilamino)but-2-enamida-4-il]-1*H*-pirimidin-2-ona (**24a**) 83

Figura 16 – Espectro de COSY de 4-triclorometil-1-[-*N*-metil-3-(metilamino)but-2-enamida-4-il]-1*H*-pirimidin-2-ona (**24a**) 84

Figura 17 – Espectro de HETCORR de 4-triclorometil-1-[-*N*-metil-3-(metilamino)but-2-enamida-4-il]-1*H*-pirimidin-2-ona (**24a**) 85

Figura 18 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C de 1-(5,5,5-tricloro-2-etilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**24b**) 86

Figura 19 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C de 1-(5,5,5-tricloro-2-propilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**24c**) 87

Figura 20 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C de 1-(5,5,5-tricloro-2-isopropilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**24d**) 88

Figura 21 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C de 1-(5,5,5-tricloro-2-fenetilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**24h**) 89

Figura 22 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C de 1-(5,5,5-tricloro-2-(2-hidroxietilamino)-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**24n**) 90

Figura 23 – Espectro de HETCORR de 1-(5,5,5-tricloro-2-(2-hidroxietilamino)-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-pirimidin-2(1*H*)-ona 91

**(24n)**

Figura 24 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C de 1-(5,5,5-tricloro-2-(2-hidroxiopropilamino)-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona **(24o)** 92

Figura 25 – Espectro de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C de 1-[(4,4-dimetiloxazolidin-2-ilideno)metil]-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona **(24p)** 93

Figura 26 – Espectro de HETCORR de 11-[(4,4-dimetiloxazolidin-2-ilideno)metil]-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona **(24p)** 94

Figura 27 – Cromatograma e espectro de UV de 1-(5,5,5-tricloro-2-etilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona **(24d)** 96

Figura 28 – Cromatograma e espectro de UV de 1-(5,5,5-tricloro-2-propilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona **(24c)** 97

Figura 29 – Cromatograma e espectro de UV de 1-(5,5,5-tricloro-2-isopropilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona **(24d)** 98

Figura 30 – Cromatograma e espectro de UV de 1-(5,5,5-tricloro-2-fenetilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona **(24h)** 99

Figura 31 – Cromatograma e espectro de UV de 1-(5,5,5-tricloro-2-(2-hidroxietilamino)-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona **(24n)** 100

Figura 32 – Cromatograma e espectro de UV de 1-(5,5,5-tricloro-2-(2-hidroxiopropilamino)-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona **(24o)** 101

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Boc – *t*-butóxicarbonil

BSA – *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida

DEAD – Azocarboxilato de dietila

DES – Sulfato de etila

DIBALH – Hidreto de diisobutilalumínio

DMF – *N,N*-Dimetilformamida

DMS – Sulfato de metila

DMSO - Dimetilsulfóxido

DNA – Ácido Desoxiribonucléico

dppf – 1, 1'-bis(difenilfosfino) ferroceno

HMDS - Hexametildisilazano

LDA – diisopropilamideto de lítio

NFSI – *N*- Fluorbenzenosulfomidina

Py – Piridina

RNA – Ácido Ribonucléico

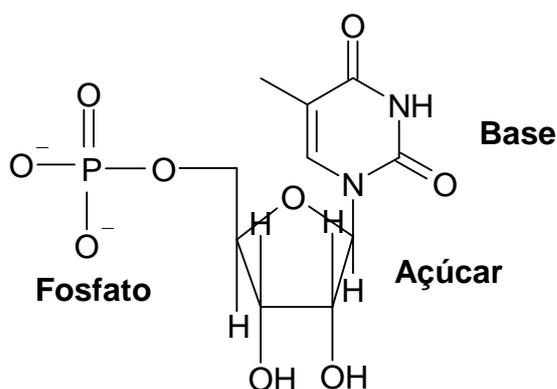
TBAF – Fluoreto de tetra-*n*-butil amônio

TMSCI – Cloreto de trimetilsilano

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Pirimidinas e purinas têm sido alvos constantes de estudos, devido ao fato de ocorrerem na natureza como componentes dos ácidos nucleicos (DNA e RNA), na forma de derivados de açúcares *N*-substituídos<sup>1</sup>.

A molécula de DNA é constituída por uma seqüência de nucleotídeos, que por sua vez são formados por três diferentes tipos de moléculas: um açúcar (desoxiribose), um grupo fosfato e uma base nitrogenada, que pode ser pirimidinica (citosina e timina) e púrica (adenina e guanina), conforme mostrado na figura 1. No RNA a desoxiribose é substituída por uma ribose e a timina por uracila.



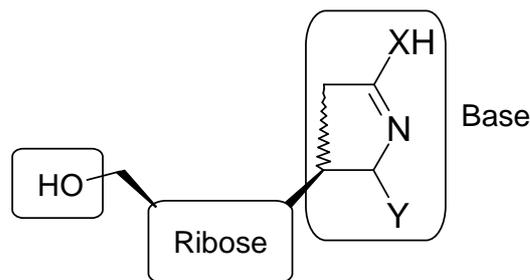
**Figura 1-** Representação esquemática de um nucleotídeo

Um nucleosídeo é constituído somente por uma base nitrogenada e por uma pentose. A base nitrogenada está covalentemente ligada à pentose, um açúcar de cinco carbonos.

Um nucleosídeo análogo é uma substância sintética que se assemelha a um nucleosídeo. De maneira geral as modificações na sua estrutura podem ser feitas em qualquer uma das partes destacadas na **Figura 2**<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> T. L. Gilchrist. *Heterocyclic Chemistry*, 2<sup>nd</sup> Edition, Ed. Longman Scientific & Technical, **1992**, p.252.

<sup>2</sup> Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A. *Principles of Medicinal Chemistry*, 4<sup>th</sup> Edition, Williams & Wilkins, **1995**.



**Figura 2** - Representação esquemática das partes de um nucleosídeo

Análogos de nucleosídeos que contenham uma cadeia aberta ligada à base nitrogenada são chamados aciclonucleosídeos. Existem ainda os C-nucleosídeos, N-nucleosídeos e os O-nucleosídeos, em que ocorre ligação C-C, C-N ou C-O, respectivamente, no carbono 1. Os nucleosídeos análogos merecem especial atenção, tanto os púricos como os pirimídicos, constituindo-se nos mais potentes antivirais até hoje sintetizados.

Por sua particular importância as pirimidinas vêm tendo suas propriedades físicas e químicas extensivamente estudadas. Os nitrogênios dos anéis pirimidínicos são nucleofílicos e podem ser alquilados<sup>1</sup>. A *N*-alquilação de pirimidinas tem fornecido compostos com propriedades antiinflamatórias, anti-cancerígenas, anti-radicalares, antivirais entre outras<sup>3</sup>.

Os pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) vem sintetizando pirimidinas a partir da ciclocondensação de 1,3 dieletrófilos com 1,3 dinucleófilos (uréias). Os precursores 1,3 dieletrofilicos têm sido obtidos a partir da acilação de enol éteres disponíveis comercialmente ou de acetais com cloreto de tricloroacetila ou anidrido trifluoracético.

Neste trabalho procurou-se sintetizar, de maneira simples, compostos inéditos com possível atividade anti-viral, a partir dos blocos sintéticos desenvolvidos pelo NUQUIMHE.

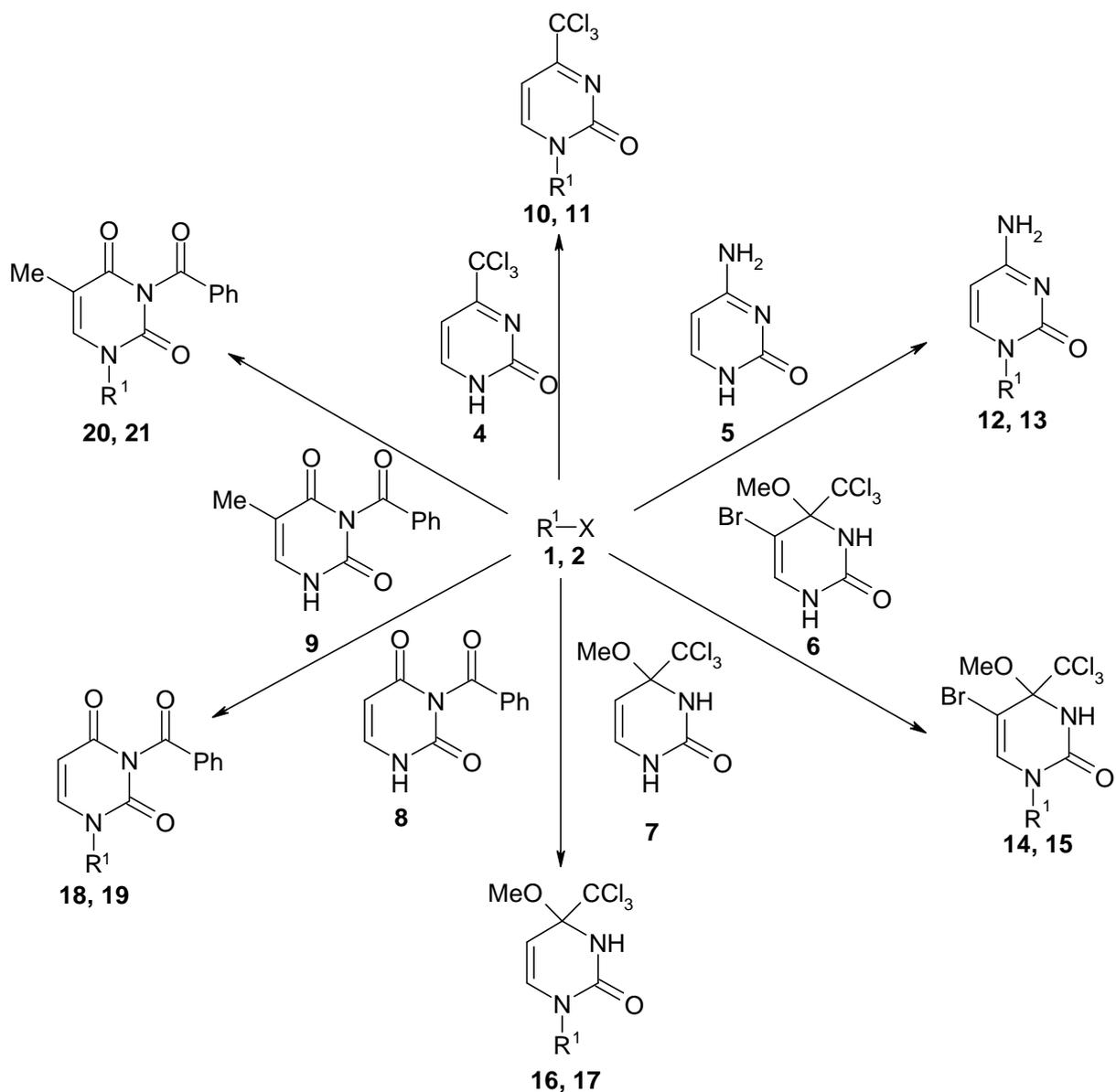
Portanto, dando continuidade aos estudos que vêm sendo desenvolvidos em nossos laboratórios foram estabelecidos os objetivos desta dissertação:

1. Estudo das reações de alquilação de pirimidin-2-onas: 4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**4**), 4-amino-1*H*-pirimidin-2-ona (citosina) (**5**), 5-bromo-4-metóxi-4-triclorometil-1,3*H*-pirimidin-2-ona (**6**), 4-metóxi-4-triclorometil-1,3*H*-pirimidin-2-ona

<sup>3</sup> Gambacorta, A.; Tofani, D.; Loreto, M. A.; Gaspen, T. ; Bernini, R. *Tetrahedron* **2006**, 62, 6848.

(7), 3-benzoil-1*H*-pirimidina-2,4-diona (3-benzoil-uracila) (8) e de 3-benzoil-5-metil-1*H*-pirimidina-2,4-diona (3-benzoil-timina) (9).

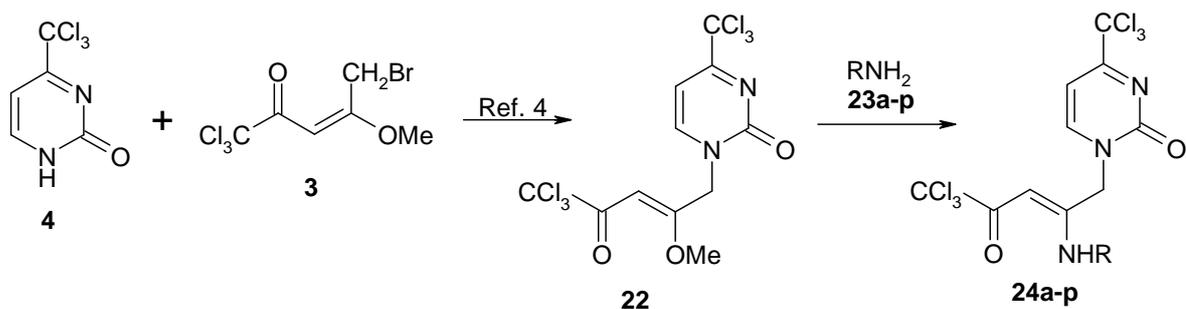
### Esquema 1



Composto	$R^1$	X
1, 10, 12, 14, 16, 18 e 20	$CH_2C(O)NH_2$	Cl
2, 11, 13, 15, 17, 19, 21	$CH(CO_2Et)_2$	Br

2. Realizar reações de substituição do 1-[(E)-5,5,5-tricloro-2-metóxi-4-oxopenten-2-il-]4-triclorometil-1H-pirimidin-2-ona<sup>4</sup> frente a aminas primárias e aminoálcoois.

### Esquema 2



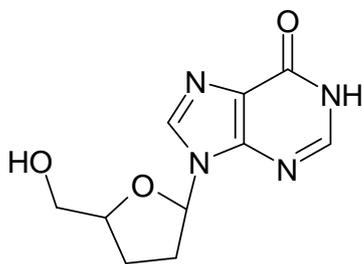
Comp. <b>23, 24</b>	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R	Me	Et	Pr	i-Pr	alil	Ph	Bn	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	4-BrPh
Comp. <b>23, 24</b>	j	l	m	n	o	p			
R	4-ClPh	4-FPh	4-OHPh	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH			

<sup>4</sup> Zanatta, N.; Flores, D. C.; Amaral, S. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *Synlett*, **2005**, 20, 3079-3082.

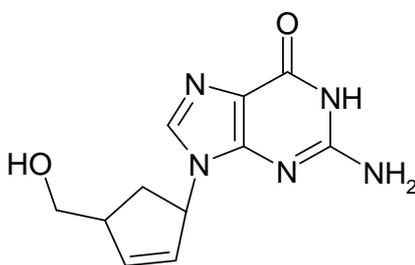
## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Pirimidinas são heterociclos de seis membros que contêm dois átomos nitrogênicos nas posições 1 e 3 do anel. Quando o anel heterocíclico apresentar um grupamento carbonila entre os átomos de nitrogênio, este poderá ser chamado de pirimidinona.

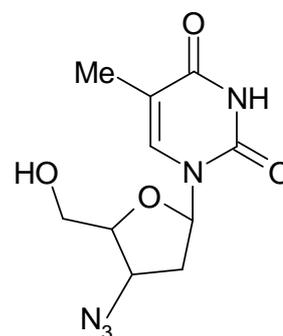
Nucleosídeos têm sido as estruturas-modelo no planejamento racional e desenvolvimento, principalmente de fármacos antivirais. As bases nitrogenadas podem ser substituídas por outros heterociclos nitrogenados, assim como a ribose pode ser modificada. As modificações na ribose têm proporcionado os melhores resultados quanto à atividade farmacológica. Essas modificações podem ser: a introdução de heteroátomos exo e/ou endocíclicos, substituição do anel furanosídico por outro heterociclo (ou carbociclo) e ainda substituintes alicíclicos (aciclonucleosídeos)<sup>5</sup>.



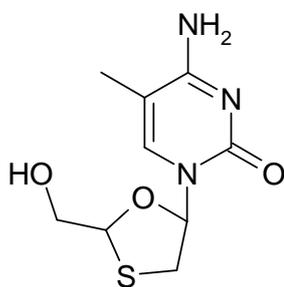
**ddi**



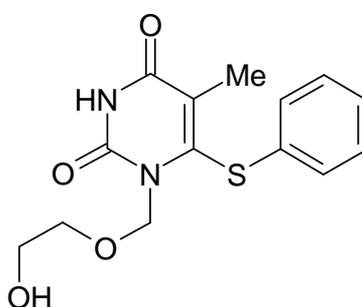
**Carbovir**



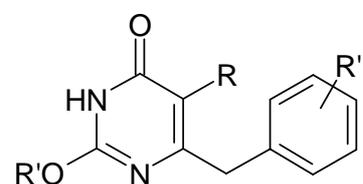
**AZT**



**3CT**

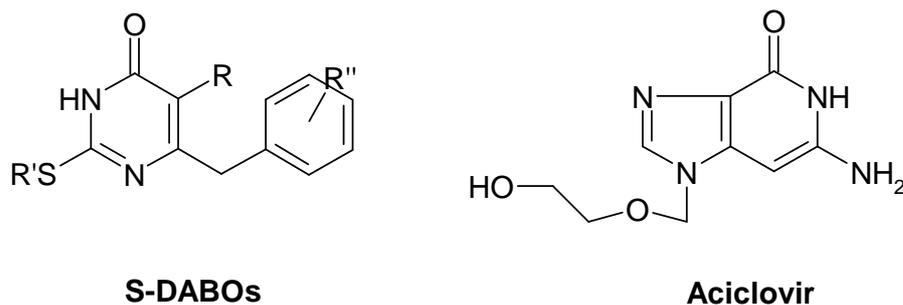


**HEPT**



**DABOs**

<sup>5</sup> (a) Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A. *Principles of medicinal chemistry*, 4<sup>o</sup> Ed., Williams & Wilkins, **1995**. (b) Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, A.; Roberts, K.; Walter, P. *Molecular Biology of The Cell*, 4<sup>o</sup> Ed., Garland Science, **2002**. (c) Challand, R. & Young, R. J. *Antiviral Chemotherapy*, Spektrum Academic Publishers, **1997**. (d) Hury, D. M.; Okabe, M. *M. Chem. Rev.* **1992**, 92, 1745.



**Figura 3** – Exemplos de análogos nucleosídeos utilizados no combate ao HIV.

De acordo com os objetivos descritos anteriormente, apresenta-se a seguir alguns trabalhos diretamente relacionados ao trabalho desenvolvido nesta dissertação.

### **2.1 – Síntese de análogos de nucleosídeos acíclicos (N-alquilação de pirimidinonas)**

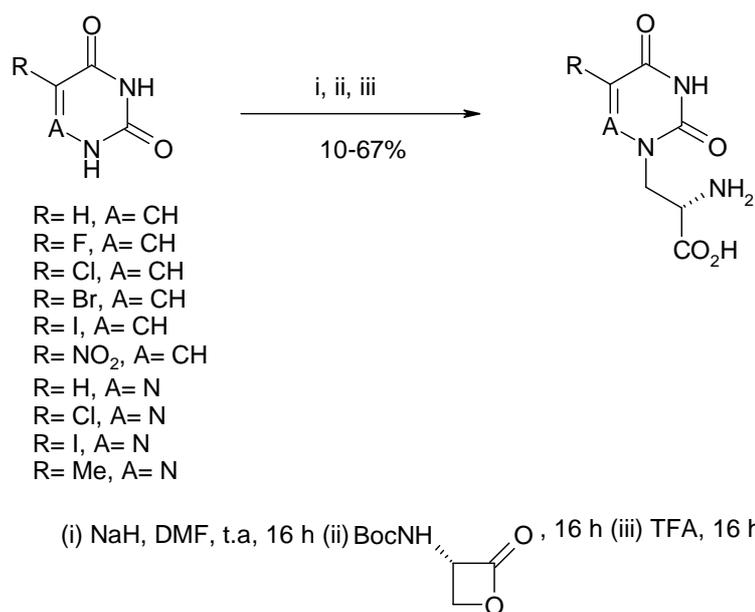
Existem duas maneiras para a obtenção de análogos *N*-nucleosídicos acíclicos, abertura de anéis e *N*-alquilação de bases nitrogenadas. Nesta revisão da literatura somente serão abordadas as reações de *N*-alquilação de pirimidinonas.

A maioria dos métodos descritos na literatura para a síntese de nucleosídeos modificados envolve reações de *N*-alquilação de bases nucleosídicas na presença de bases fortes. As pirimidinas nucleosídicas dificilmente são alquiladas pelos métodos clássicos que envolvem um haleto de alquila, base (geralmente  $K_2CO_3$ , NaH), e um solvente polar aprótico (acetona, THF, DMF,  $CH_3CN$ ). Embora, em alguns casos esses métodos sejam bem sucedidos, na maioria das vezes, os rendimentos são muito baixos e produtos resultantes de mono e dialquilação são obtidos.

Jane e *col.*, em 1997 publicaram a síntese de uma série de derivados de Willardiine, um agonista dos receptores Kainato. Os produtos foram obtidos por reação de derivados da uracila com (*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]oxetan-2-ona em DMF seco e utilizando como base NaH. Houve a mistura do derivado da uracila com a base em DMF a temperatura ambiente por uma noite, e somente no outro dia foi adicionado o (*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]oxetan-2-ona e a reação continuou sob agitação por mais uma noite. O solvente foi evaporado e a desproteção foi realizada com ácido trifluoracético (agitado durante uma noite). Foram obtidos

produtos provenientes da  $N^1$  alquilação e, em alguns casos, pequenas quantidades dos produtos  $N^1, N^3$ -dialquilados foram observados. A quantidade de produto dialquilado foi minimizada pelo uso de um excesso de derivados da uracila. A purificação foi realizada por cristalização em água levando aos produtos puros com rendimentos que variaram de 10 a 67% (Esquema 3)<sup>6</sup>.

### Esquema 3

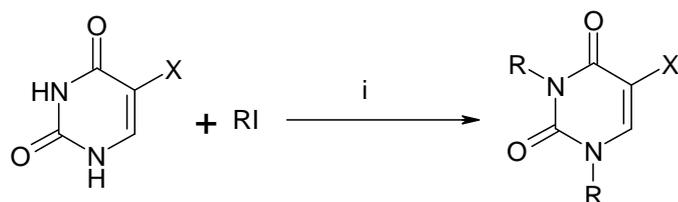


Em 2000, Gupta e *col.* relataram a síntese de uma variedade de derivados da uracila, obtidos por reação de alquilação com haletos de alquila. A substituição ocorreu em ambas as posições 1 e 3 do anel pirimidínico. Os produtos foram posteriormente purificados em coluna cromatográfica de sílica gel. Os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de 15 a 60% (Esquema 4)<sup>7</sup>.

<sup>6</sup> Jane, D. E.; Hoo, K.; Kamboj, R.; Deveril, M.; Bleakman, D.; Mandelzys, A. *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 3645.

<sup>7</sup> Gupta, O. D.; Twamley, B.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. *J. Fluorine Chem.*, **2000**, 106, 199.

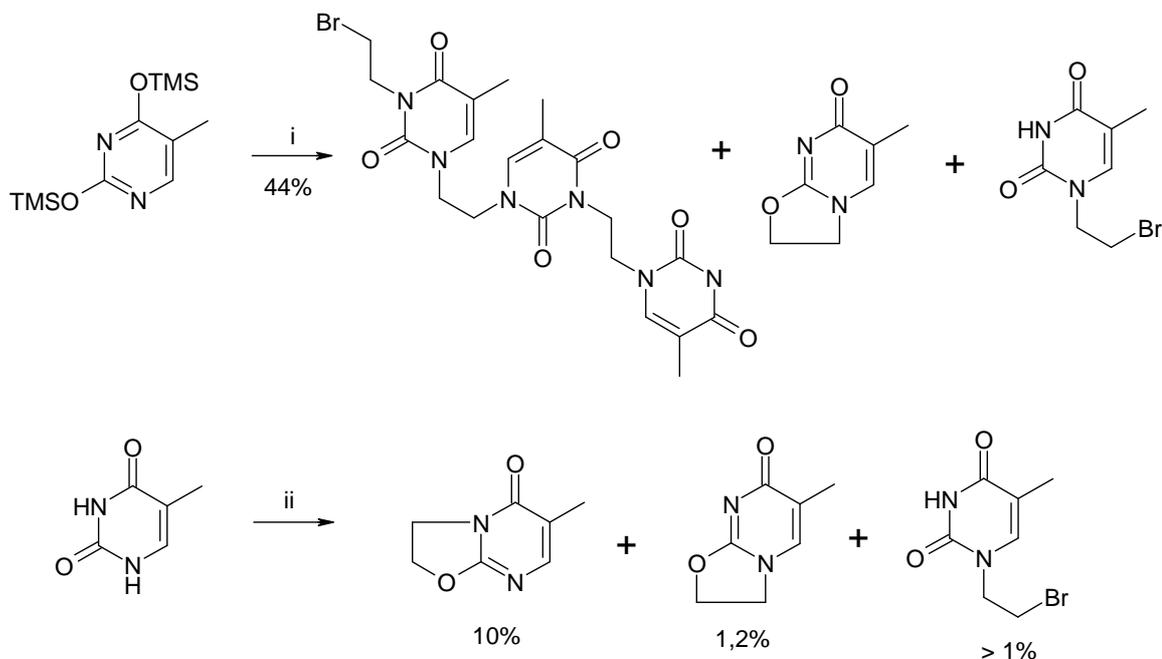
#### Esquema 4



(i)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , refluxo 24 h, 15-60%

Nawrot e *col.*, em 2001 reagiram o 2,4-bis(trimetilsililoxi)-5-metilpirimidina com 1,2 dibromoetano como solvente, na presença de iodeto de sódio, por 24 h a 100°C. Eles obtiveram mistura de produtos de monoalquilação, ciclização e polimerização. Tentando evitar os produtos de ciclização, os autores utilizaram uma metodologia menos drástica, reagindo a timina com 1,2 dibromoetano, em excesso, em DMF na presença de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a temperatura ambiente. Depois de 48 h mais de 60% da timina ainda estava presente no meio reacional. Após coluna cromatográfica em sílica gel três produtos foram obtidos, dois produtos de ciclização e um produto de dialquilação (Esquema 5)<sup>8</sup>.

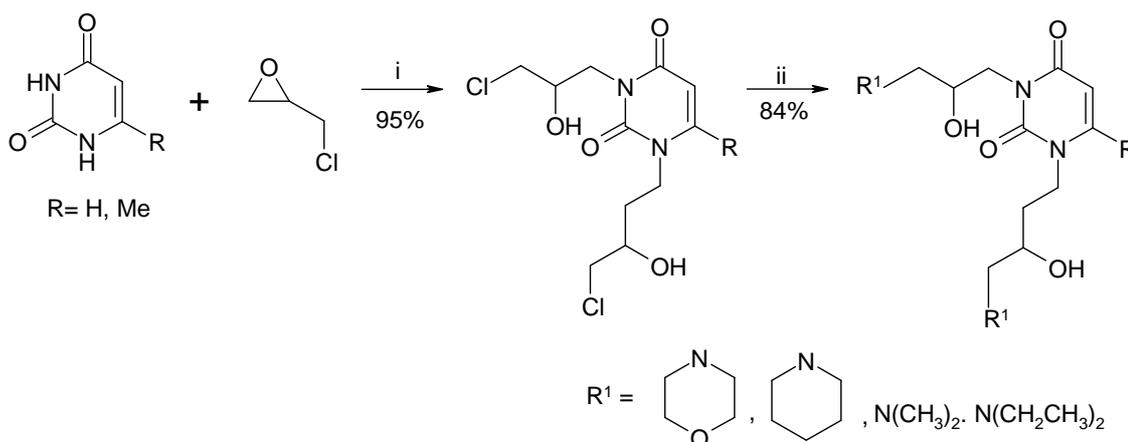
#### Esquema 5



<sup>8</sup> Nawrot, B.; Michalak, O.; Olejniczak, S. Wieczorek; M. W.; Lis, T.; Stec, W. J. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 3979-3985.

Em 2001, Krivonogov e *col.* publicaram a síntese de uma série de derivados pirimidínicos alquilados a partir da reação da uracila e da timina com a epícloroidrina e posterior substituição do cloro, do produto obtido, por aminas secundárias. A uracila ou a timina foram misturadas com o epóxido em DMF na presença de carbonato de potássio e foi agitada a temperatura ambiente por 1 h, depois a mistura foi aquecida a 60°C por 13 h e, então foi resfriada. O sal precipitado foi filtrado e o solvente destilado levando ao composto bruto com 95% de rendimento. Uma solução da pirimidinona *N*-alquilada e uma amina secundária em metanol foi agitada durante 1 h a temperatura ambiente na presença de carbonato de potássio. A reação foi colocada em refluxo durante 6 h, o sal precipitado foi filtrado e o solvente foi destilado. O resíduo foi tratado com acetona e metanol e posteriormente evaporado para levar ao produto bruto com 84% de rendimento (Esquema 6)<sup>9</sup>.

### Esquema 6



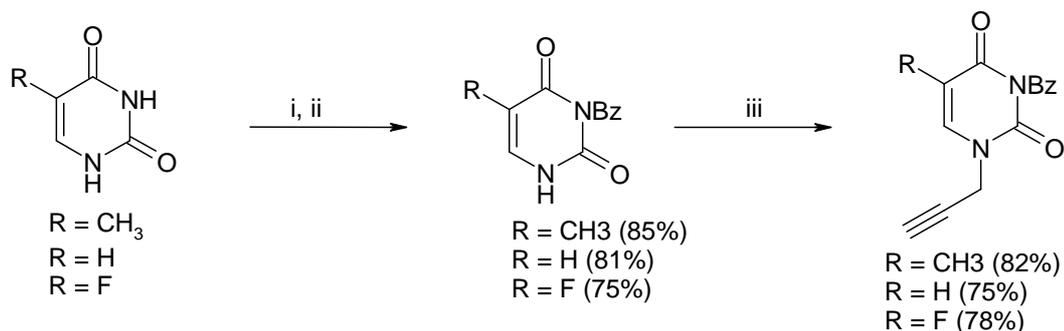
(i) DMF, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 14 h, t.a-60°C; (ii) R<sup>1</sup>H, DMF, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 7 h, t.a-refluxo

A *N*<sup>1</sup>-propargil-*N*<sup>3</sup>-benzoilpirimidina foi sintetizada por Lee e *col.*, em 2002, a partir da correspondente *N*<sup>3</sup>-benzoilpirimidina por tratamento com álcool propargílico na presença de dietil azodicarboxilato e trifetilfosfina. A benzoil pirimidina foi obtida por benzoilação das nucleobases correspondentes. Os rendimentos do produto *N*-alquilado puro variaram de 76 a 82% (esquema 7)<sup>10</sup>.

<sup>9</sup> Krivonogov, V. P.; Myshkin, V. A.; Sivkova, G. A.; Greben'kova, N. A.; Srubillin, D. V.; Kozlova, G. G.; Abdrkhmanov, I. B.; Mannapova, R. T.; Spirikhin, L. V.; Tolstikov, G. A. *Pharm. Chem. J.*, **2001**, 35, 411.

<sup>10</sup> Lee, Y.; Kim, B. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 1395-1397.

## Esquema 7

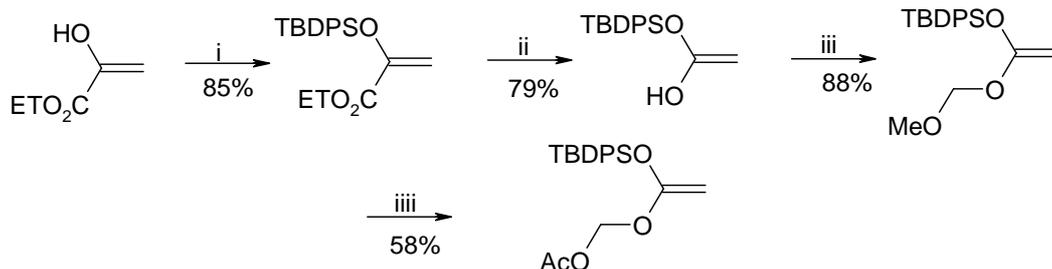


(i) Cloreto de Benzoila, Piridina, THF; (ii) 0,5 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Dioxano, H<sub>2</sub>O; (iii) PPh<sub>3</sub>, DEAD, álcool propargílico, THF, 0°C

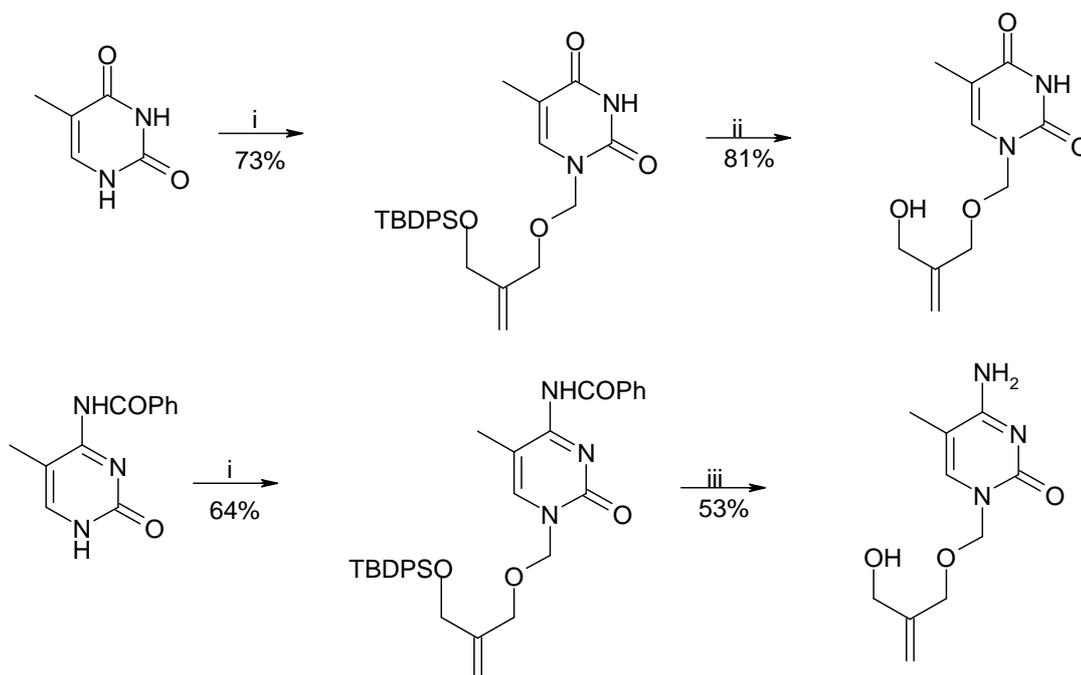
Guillarme e *col.* publicaram, em 2003, primeiramente a síntese do agente alquilante partindo de um aduto de Bylis-Hillman que, em algumas etapas levou ao alquilante desejado com 58% de rendimento (Esquema 8). O agente alquilante foi submetido a substituição na presença de timina e *N*-4-benzoilcitosina, para a obtenção do análogo *N*-nucleosídico acíclico com rendimentos de 53-81% (Esquema 8)<sup>11</sup>.

<sup>11</sup> Guillarme, S.; Legoupy, S.; Bourgougnon, N.; Aubertin, A. M.; Huet, F. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9635.

## Esquema 8



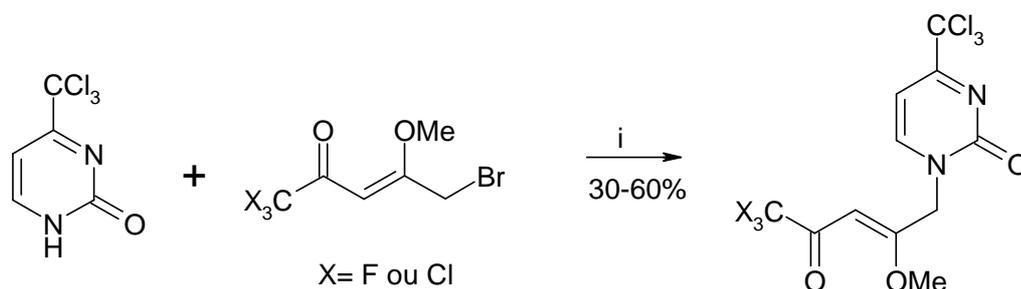
(i)  $t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$ , Py; (ii) DIBAL-H, tolueno,  $-70^\circ\text{C}$ ; (iii)  $\text{CH}_2(\text{OMe})_2$ , LiBr, ATPS; (iiii)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$



(i) (1) BSA,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; (2) TMSOTf, Agente alquilante; (ii) TBAF, THF; (iii) (1)  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ ; (2) TBAF, THF

Zanatta e *col.*, em 2005, publicaram a síntese de análogos nucleosídicos através da *N*-alquilação de pirimidinonas trihalogenadas com  $\beta$ -alcoxiviniltrihalometil cetonas bromadas, em acetona e meio básico ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) por 16 h em refluxo. Somente o produto proveniente da substituição do bromo foi obtido. O composto *N*-alquilado com a  $\beta$ -alcoxiviniltriclorometilcetona foi obtido com 60% de rendimento e foi purificado por recristalização em solução de clorofórmio-metanol. Na reação que utilizou a  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetilcetona foi obtida uma mistura de produto e material de partida (pirimidina) e não foi possível isolar o produto por recristalização ou coluna cromatográfica. Quando os autores utilizaram as mesmas condições de *N*-alquilação para outras pirimidinas (timina, citosina e uracila) a alquilação não ocorreu (Esquema 9)<sup>4</sup>.

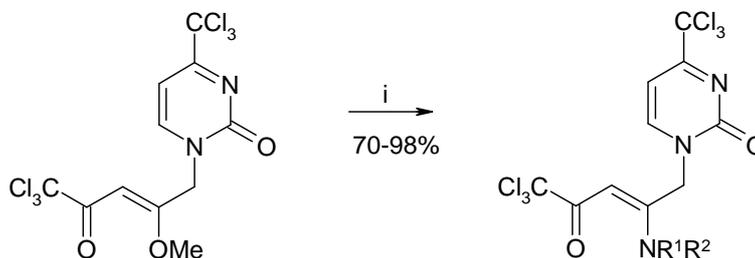
## Esquema 9



(i)  $K_2CO_3$ , acetona, 16 h, refluxo

No mesmo trabalho o composto *N*-alquilado foi reagido com aminas secundárias em acetonitrila para a obtenção de 1-(2-alquilamina-5,5,5-tricloro-4-oxopenten-2-em-1-il)-4-triclorometilpirimidinonas em bons rendimentos (Esquema 10).

## Esquema 10



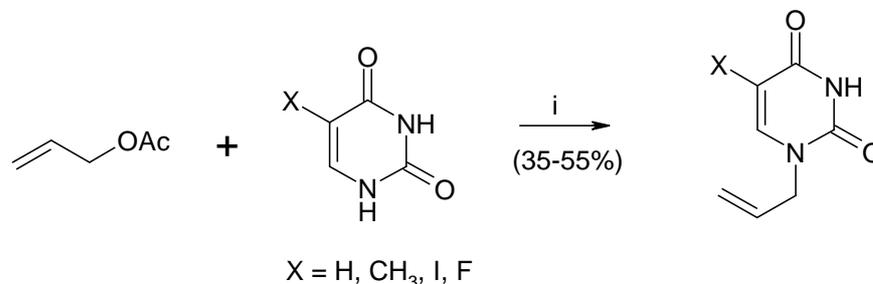
(i)  $HNR^1R^2$ ,  $CH_3CN$ , 0-25°C, 24 h

$R^1$	Me	Et	$-(CH_2)_5-$	$-(CH_2)_2-O-$	$(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_4-$
$R^2$	Me	Et				
Rend. (%)	70	70	94		98	79

No mesmo ano, Amblard e *col.*, sintetizaram acicloalquenil nucleosídeos. Reagiram derivados da uracila com alilacetato na presença de  $Pd(PPh_3)_4$  e dppf [1,1'-bis(difenil-fosfinoferoceno)] em uma mistura de THF e DMF. Foram obtidos as correspondentes *N*<sup>1</sup>-alilpirimidinas com rendimentos moderados. Para a uracila e a

5-fluoruracila foram obtidos também os produtos *N,N*-dialquilados numa razão monoalquilado/dialquilado de 4/1 e 5/2 respectivamente (Esquema 11)<sup>12</sup>.

### Esquema 11

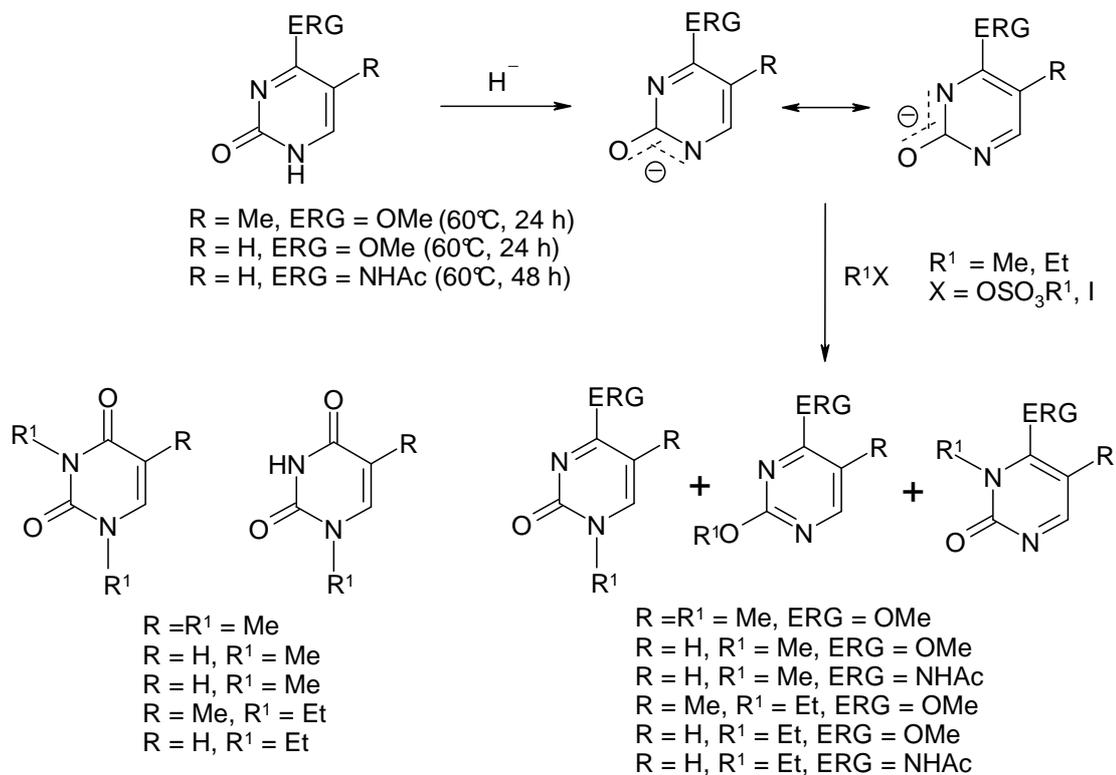


(i) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, dppf, THF, DMF, 60°C, 24 h

Em 2006, Gambacorta e *col.* estudaram o efeito do solvente, do agente alquilante e de alguns substituintes na seletividade em alquilações de derivados da uracila e da timina. Como solventes foram utilizados dioxano anidro e DMF. Os agentes alquilantes utilizados foram sulfato de metila (DMS) e sulfato de etila (DES) secos, como eletrófilos duros, e os correspondentes iodetos, como eletrófilos moles. Foram ainda utilizados LiH (cátion duro) e KH (cátion mole) (Esquema 12)<sup>3</sup>.

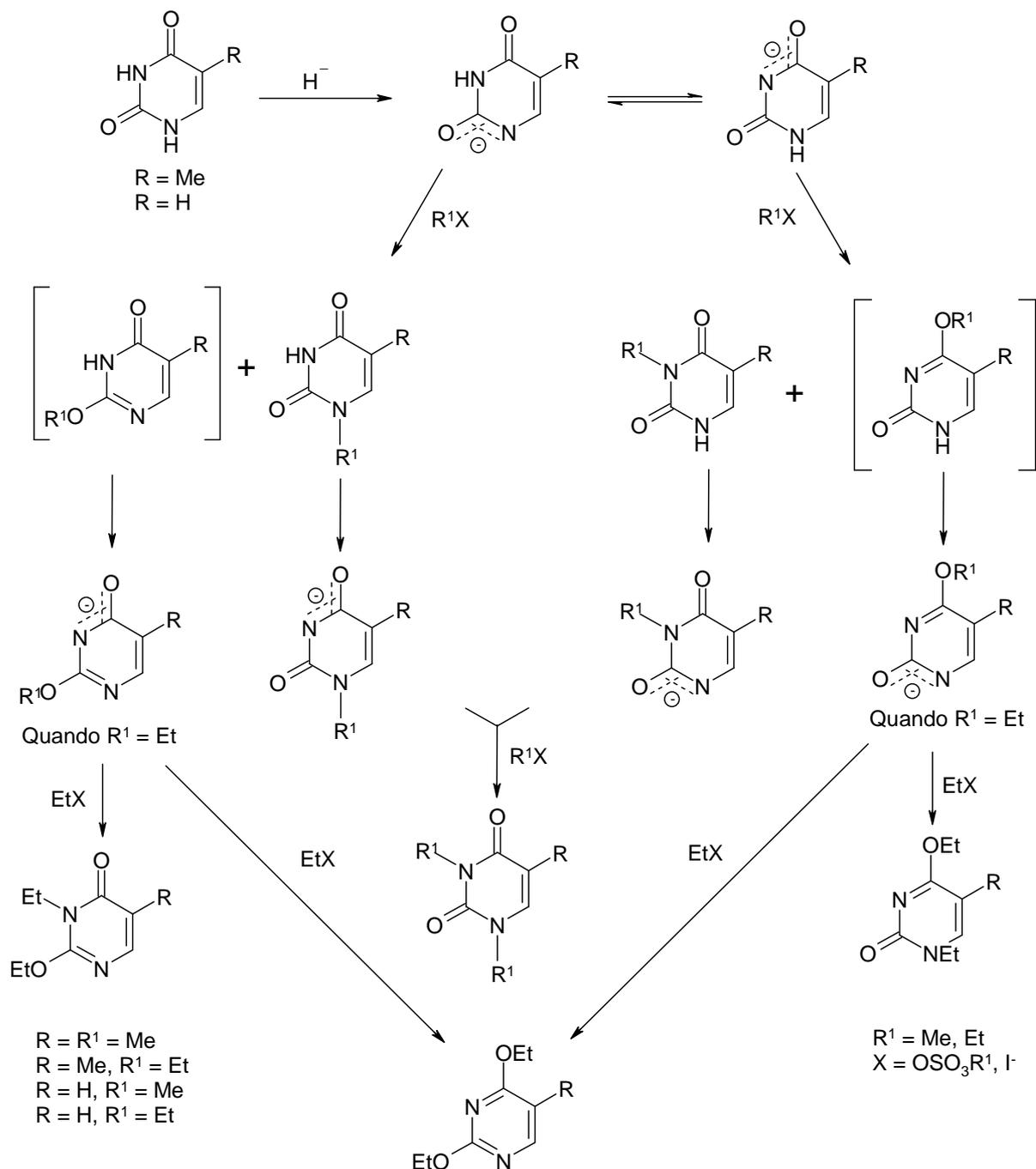
<sup>12</sup> Amblard, F. ; Nolan, S. P.; Schinazi, R. F.; Agrofoglio, L. A. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 537-544.

## Esquema 12



No mesmo trabalho, a fim de comparar a seletividade das reações sem a presença do grupo doador de elétrons no C<sup>4</sup> ou C<sup>2</sup>, o experimento foi repetido com a uracila e a timina sem a presença de grupamentos doadores (Esquema 13).

### Esquema 13

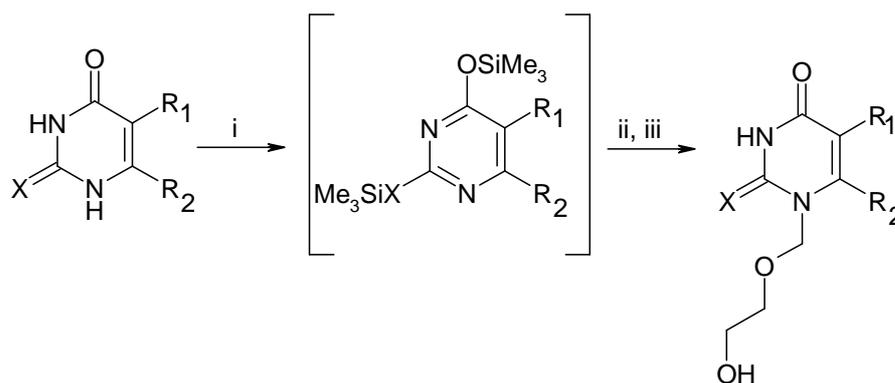


Os autores concluíram que a posição  $N^1$  é mais dura que a  $N^3$ , portanto quando utilizados agentes alquilantes duros (como sulfatos) e solventes apolares o ataque do  $N^1$  é aumentado. A dureza e a quimiosseletividade do  $N^1$  é fortemente aumentada pela presença de um grupo doador de elétrons no  $C^4$ . Quando o grupo doador de elétrons está no  $C^2$  o  $N^3$  se torna mais duro que o  $N^1$ , e a regioseleção é completamente invertida, originando em maior quantidade o produto de  $N^3$ -alquilação. Com o uso do cátion  $\text{K}^+$ , mole, ocorre um aumento da  $O^2$ -alquilação que,

em alguns casos, ultrapassa a quantidade da  $N^1$ -alquilação. As reações utilizando a timina e a uracila não protegidas seguiram a mesma tendência das reações com a presença dos grupos doadores  $C^4$ , porém com menor seletividade.

Em 2006, Semaine e *col.* publicaram a  $N$ -alquilação de pirimidinas derivadas da uracila. Os autores utilizaram como agente alquilante iodometil[(trimetilsilil)oxi]etil éter, preparado *in situ* a partir do 1,3-dioxolano e trimetil clorosilano. Primeiramente os derivados da uracila foram sililados com bis(trimetilsilil)acetamida em acetonitrila anidra, posteriormente a mistura foi reagida com trimetilclorosilano, iodeto de potássio e 1,3-dioxolano a temperatura ambiente durante 16-24 h. A mistura resultante foi tratada com metanol e neutralizada com  $\text{NaHCO}_3$  (Esquema 14)<sup>13</sup>.

#### Esquema 14



$R_1 = \text{Br}, R_2 = \text{H}, X = \text{O}$   
 $R_1 = \text{Cl}, R_2 = \text{H}, X = \text{O}$   
 $R_1 = \text{I}, R_2 = \text{H}, X = \text{O}$   
 $R_1 = \text{NO}_2, R_2 = \text{H}, X = \text{O}$   
 $R_1 = \text{NH}_2, R_2 = \text{H}, X = \text{O}$   
 $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5, R_2 = \text{H}, X = \text{S}$   
 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{H}, X = \text{S}$   
 $R_1 = \text{CF}_3, R_2 = \text{H}, X = \text{O}$   
 $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}, R_2 = \text{H}, X = \text{O}$   
 $R_1 = \text{COOC}_2\text{H}_5, R_2 = \text{H}, X = \text{S}$   
 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_3, X = \text{O}$   
 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{COOCH}_3, X = \text{O}$   
 $R_1 = \text{I}, R_2 = \text{CH}_3, X = \text{O}$   
 $R_1 = \text{NO}_2, R_2 = \text{CH}_3, X = \text{O}$

(i) Bis(trimetilsilil)acetamida,  $\text{CH}_3\text{CN}$  anidra; (ii) 1,3-dioxolano, iodeto de potássio, trimetil clorosilano,  $25^\circ\text{C}$ , 16-24 h; (iii) tratado com  $\text{MeOH}$  e neutralizado com  $\text{NaHCO}_3$ .

<sup>13</sup> Semaine, W.; Johar, M.; Tyrrel, D. L. J.; Kumar, R.; Agrawal, B. *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 2049.

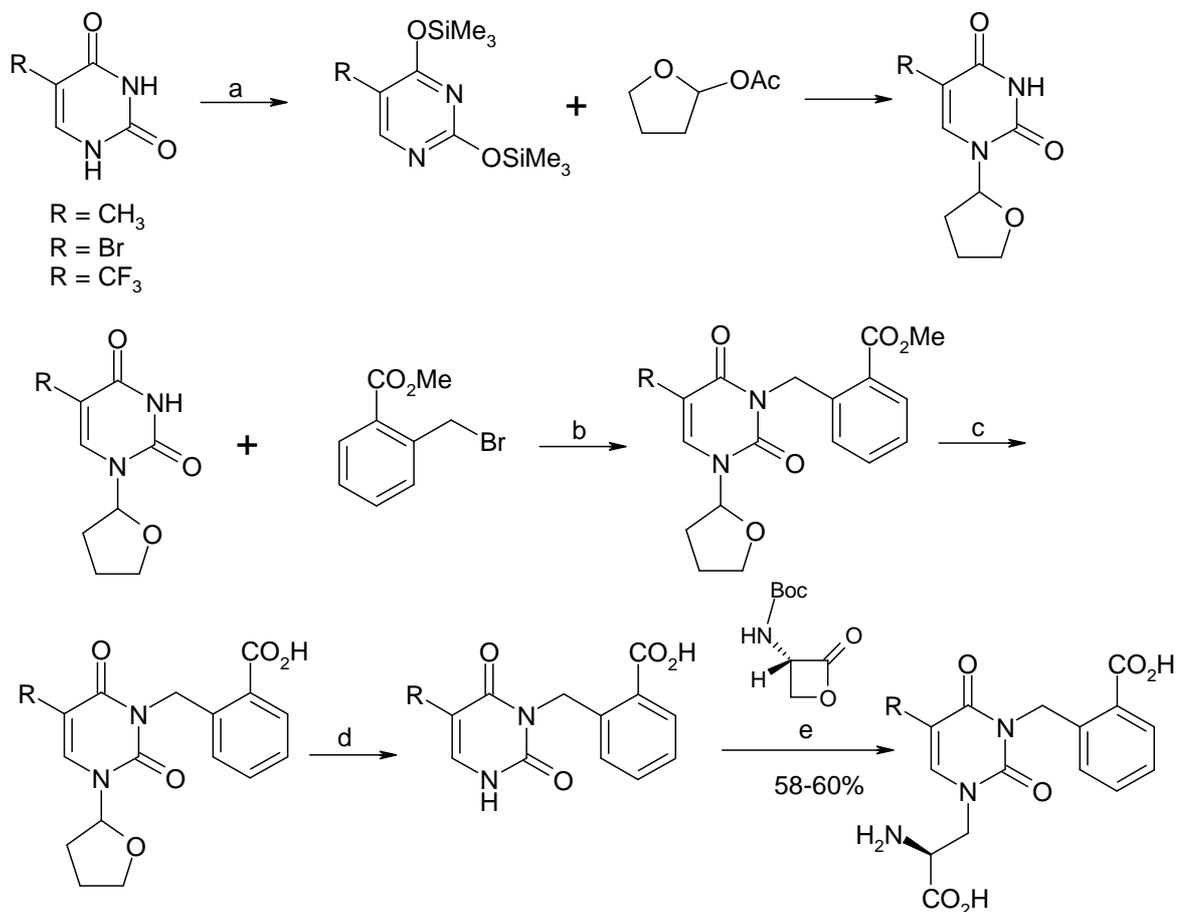
Dolman e *col.*, em 2007, publicaram a síntese de derivados da uracila. As pirimidinas foram aquecidas na presença de hexametildisilazano, TMSCl e sulfato de amônia em quantidade catalítica até silição completa. O derivado sililado foi tratado com excesso de 2-acetoxitetrahydrofurano (preparado por uma rota previamente publicada<sup>14</sup>) resultando numa mistura de produtos  $N^1$  e  $N^1, N^3$ -disubstituídos. Esta mistura foi tratada com etanol e ácido acético levando a pirimidina livre. O produto resultante foi alquilado com brometo de benzila originando o derivado  $N^3$ -substituído. Também foi realizada a *N*-alquilação do Ftorufur, um composto comercial. Houve a subsequente hidrólise básica do éster metílico ao ácido carboxílico livre, que após tratamento com TFA teve removido o grupo protetor do  $N^1$ . O tratamento com NaH e (*S*)-*N*-*boc*-serina- $\beta$ -lactona em DMF, seguido por hidrólise do intermediário *N*-*boc* protegido com HCl 2M levou ao aminoácido com um excesso enantiomérico > 99% determinado por HPLC quiral (Esquema 15)<sup>15</sup>.

---

<sup>14</sup> Dolman, N.P.; More, J.C. A.; Ogden, A.M.; Troop, H. M.; Bleakman, D.; Collingridge, G. L.; Jane, D. E. *J. Med. Chem.*, **2007**, 49, 2579-2592.

<sup>15</sup> Dolman, N. P.; More, J. C. A.; Alt, A.; Knauss, J. L.; Pentikäinen, O. T.; Glasser, C. R., Bleakman, D.; Mayer, M. L., Collingridge, G. L.; Jane, D. E. *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 1558.

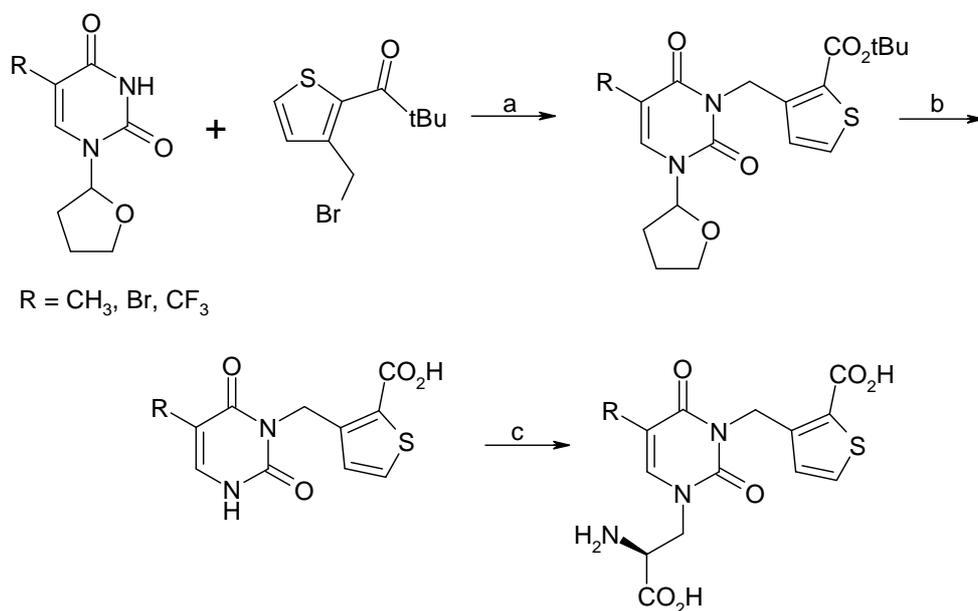
## Esquema 15



(a) HMDS, TMSCl,  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , reflux; (b) NaH, DMF; (c) LiOH, dioxano/água (1:1), t.a.; (d) TFA, t.a.; (e) (i) 2 equiv. de NaH, DMF, t.a., (ii) 2M HCl, 50°C

No mesmo trabalho, os autores publicaram a *N*-alquilação utilizando como agentes alquilantes compostos bromados contendo anéis heterocíclicos em sua estrutura (Esquema 16).

## Esquema 16



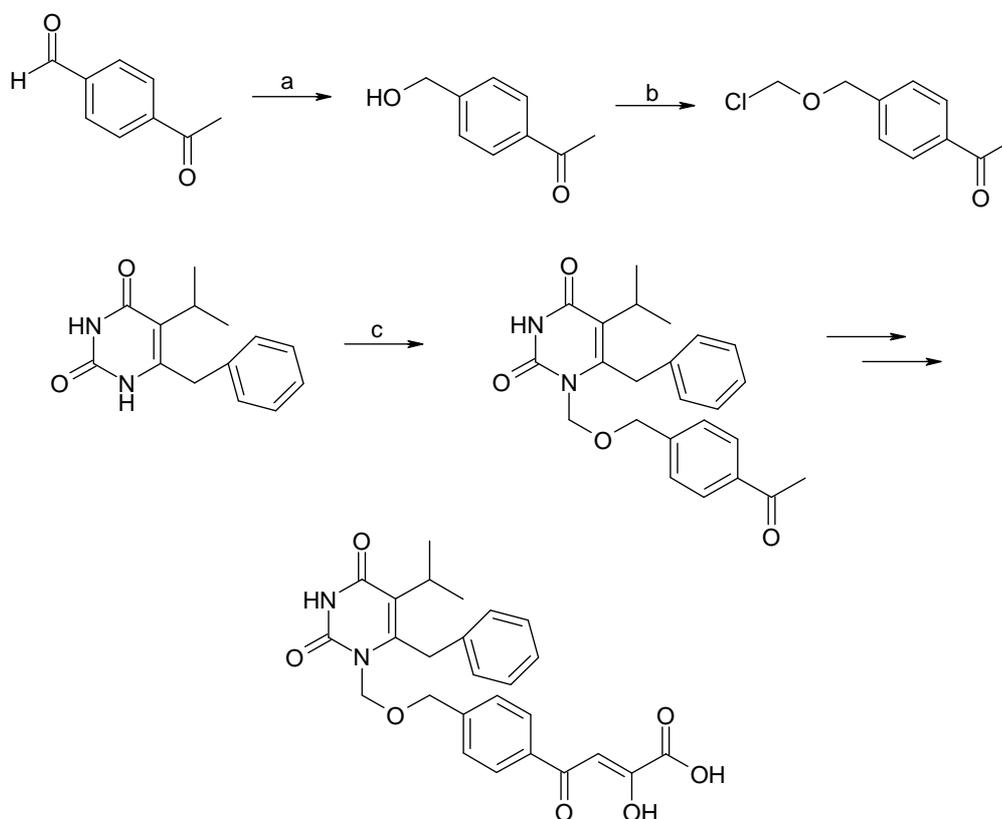
(a) NaH, DMF, t.a; (b) TFA, t.a; (c) (i) 2 equiv. NaH, DMF, t.a, (ii) (s)-*N*-Boc-serina-betalactona; (iii) HCl 2M, 50°C

No mesmo ano, como parte da rota sintética de um inibidor do vírus HIV, Wang e *col.* publicaram a *N*-alquilação de um derivado da uracila. A 6-benzil-5-isopropilpirimidina foi preparada de acordo com a literatura<sup>16</sup> e o agente alquilante, éter clorometílico, foi preparado a partir do álcool benzílico e *p*-formaldeído suspensos em TMSCl. Por sua vez, o álcool benzílico foi obtido do aldeído correspondente por redução quimiosseletiva com NaHB(OAc)<sub>3</sub>. O produto *N*-alquilado foi obtido via intermediário 2,4-oxo-bis-sililado. Este produto é um intermediário chave na síntese do composto que é inibidor tanto na transcriptase reversa como da protease do HIV, reunindo numa mesma molécula a inibição para dois estágios do ciclo de replicação do vírus, além de possuir baixa toxicidade (Esquema 17)<sup>17</sup>.

<sup>16</sup> Adrian, G.; Mignonac, S.; Leucoutteux, F. WO 2000003999, **2000**.

<sup>17</sup> Wang, Z.; Bennett, E. M.; Wilson, D. J.; Salomon, C.; Vince, R. *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 3416.

## Esquema 17



(a)  $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ , THF, 65°C, 83%; (b)  $(\text{HCHO})_n$ ,  $\text{TMSCl}$ , t.a.; (c)  $\text{CH}_3\text{C}(\text{OTMS})=\text{NTMS}$  (BSA),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a., iodeto de tetrabutilamonio (TBAI), 76%.

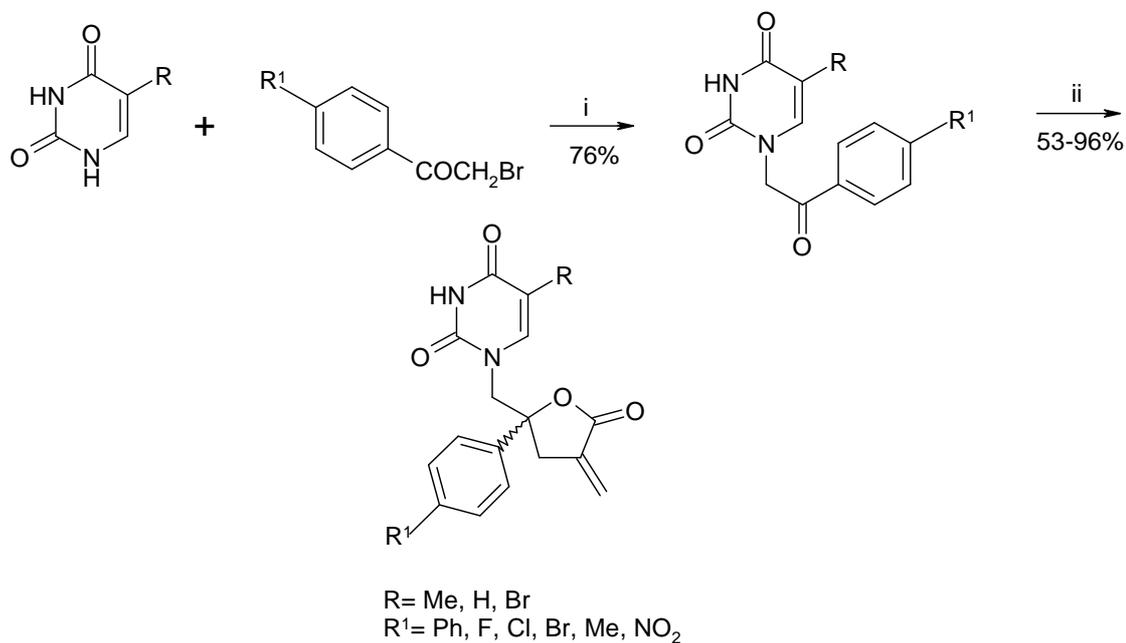
## 2.2 – Síntese de análogos *N*-nucleosídicos contendo ciclos

Serão abordados, nesta revisão da literatura, somente a síntese de análogos nucleosídicos que contenham em sua estrutura, ligado a base nitrogenada, um ciclo e, que seja derivado de composto *N*-alquilado.

Lee e *col.*, em 1999, publicaram a alquilação da timina, da uracila e da 5-bromouracila com 2-bromo-4'-fenilacetofenona sob condições básicas levando ao 1-[2-oxo-2-(4 feniletíl)timina com 76% de rendimento. Os produtos *N*-alquilados foram, então, reagidos com etil-2-(bromometil)acrilato e zinco em THF seco originando os análogos nucleosídeos cíclicos por condensação de reformatsky com rendimentos que variaram de 56-93% (Esquema 18)<sup>18</sup>.

<sup>18</sup> Lee, K. H.; Huang, B. R.; Tzeng, C. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 241-244.

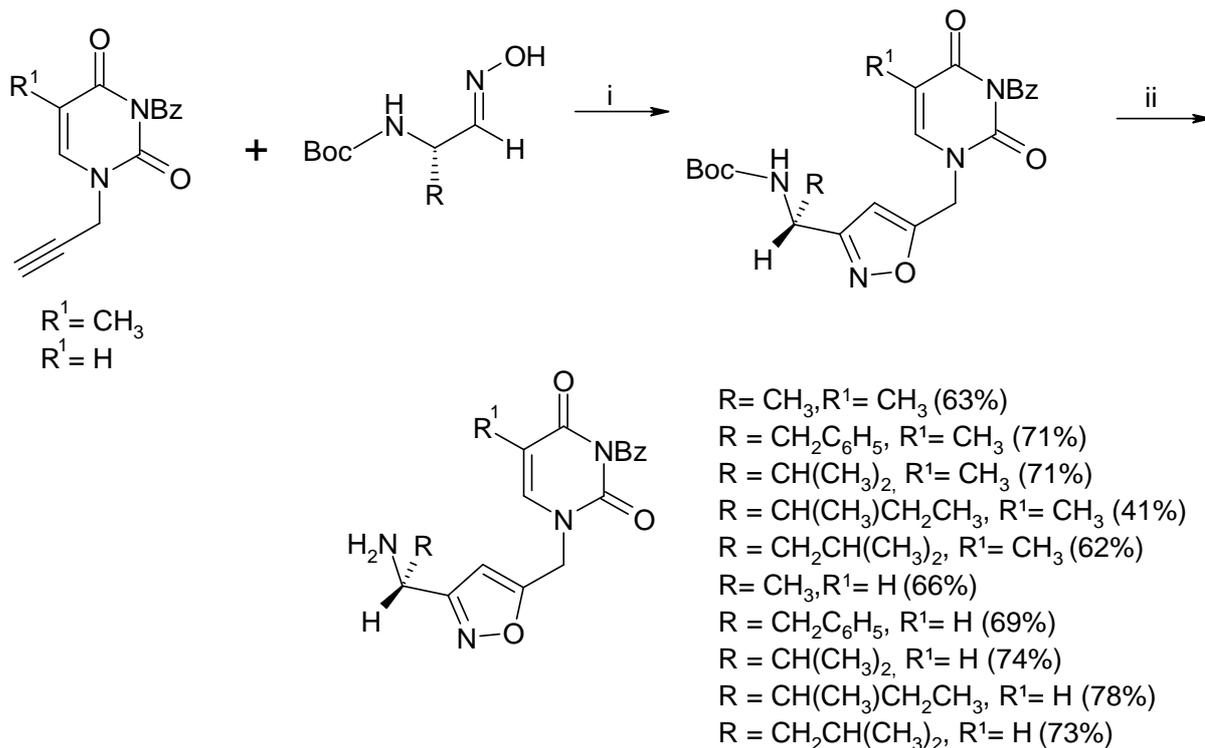
## Esquema 18



(i) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF; (ii) CH=C(CO<sub>2</sub>Et)CH<sub>2</sub>Br, Zn, THF

Em 2002, Lee e *col.*, publicaram reações de ciclocondensação utilizando *N*<sup>1</sup>-propargil-*N*<sup>3</sup>-benzoilpirimidina e *N*-Boc amino aldoximas. Os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de 41-78% e continham o anel isoxazolinico na sua estrutura. Os análogos nucleosídeos produzidos foram testados frente ao vírus da poliomelite Coxsackie B tipo 3. O produto com R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = CH<sub>3</sub> obteve o melhor resultado para a atividade anti-polio (EC<sub>50</sub> = 10,61 µg/mL). Estes resultados foram comparados com o já comercial Ribavirin (EC<sub>50</sub> = 92,45 µg/mL) (Esquema 19)<sup>10</sup>.

## Esquema 19



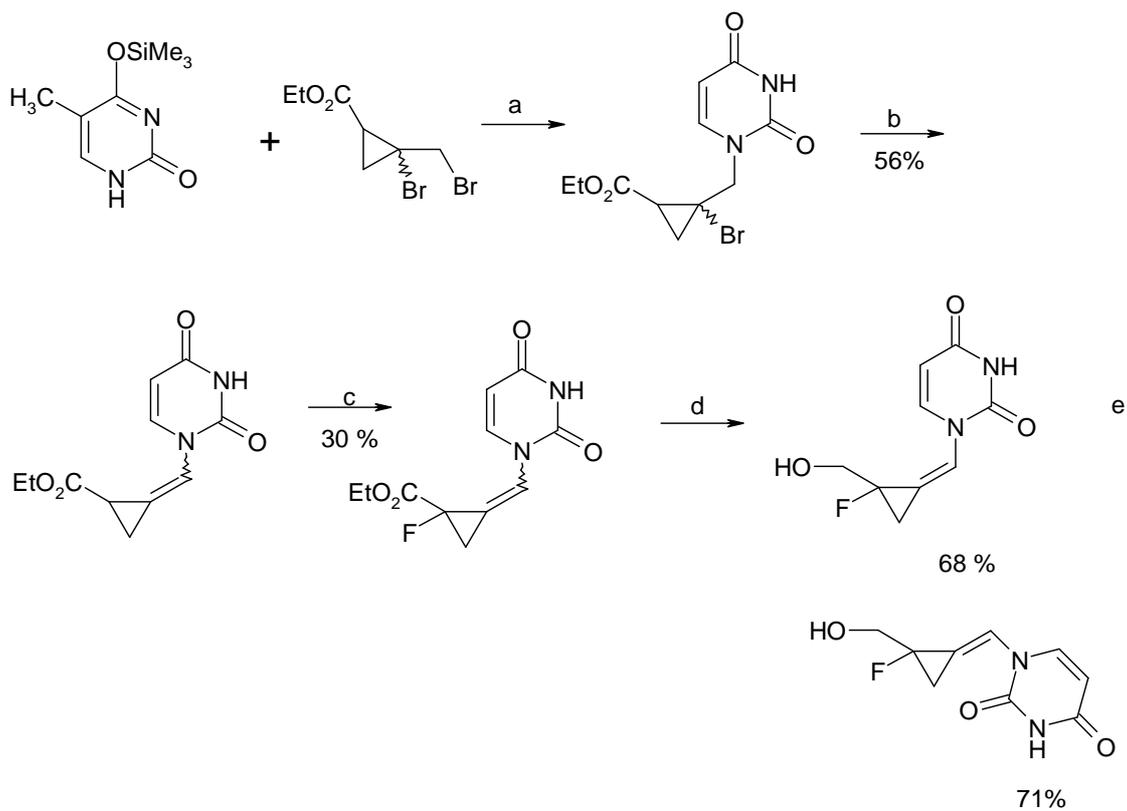
(i), 4% NaOCl, THF; (ii) HF-Piridina,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Em 2004, Zhou e *col.* publicaram a síntese de análogos nucleosídeos cíclicos. Os autores utilizaram uma metodologia clássica para a *N*-alquilação, que envolve  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em DMF. A reação se processou em 7h numa temperatura de 100 °C. Após a evaporação do solvente, o resíduo foi solubilizado em EtOAc/EtOH e filtrado em celite. A solução resultante foi concentrada e agitada com EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  por uma noite. O solvente foi novamente evaporado e o produto foi obtido como uma mistura de isômeros E/Z numa razão 1,5:1 com rendimento de 86%. O produto foi submetido a fluoração, utilizando LiCl, LDA, THF e NFSI a uma temperatura de -78 °C. A separação dos isômeros foi realizada por colu na cromatográfica com sílica gel levando aos isômeros Z e E com 27% e 22% de rendimento, respectivamente. Os isômeros foram reduzidos separadamente com DIBALH em THF e posteriormente purificados em coluna cromatográfica com sílica gel levando ao isômero Z com 57% de rendimento e ao isômero E com 71% (Esquema 20)<sup>19</sup>.

<sup>19</sup> Zhou, S.; Kern, E. R.; Gullen, E.; Cheng, Y.; Drach, J. C.; Matsumi, S. H. M.; Zemlicka, J. *J.Med.Chem.*, **2004**, 47, 6964.



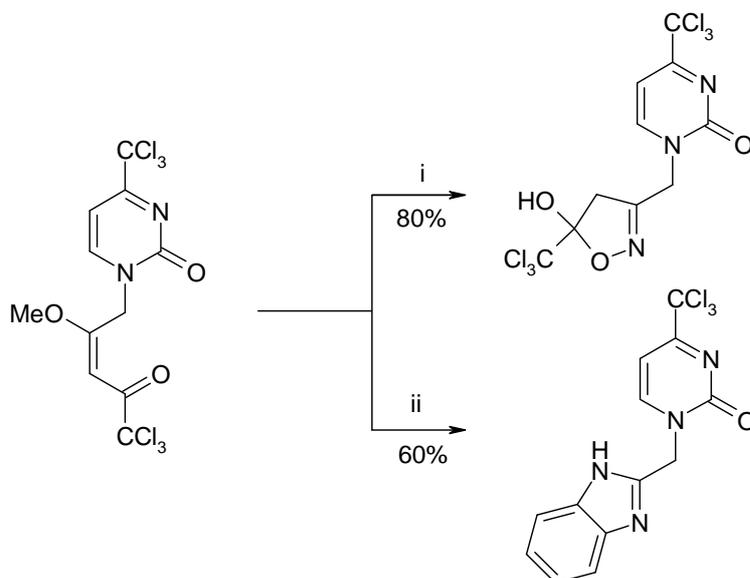
## Esquema 21



a)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; b)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $100^\circ\text{C}$ ; c) (i)  $\text{LiCl}$ , LDA, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; (ii) NF SI, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; d)  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , THF

Zanatta e *col.*, em 2005, publicaram a síntese de análogos nucleosídeos através da reação de 1-[5,5,5-tricloro-2-metóxi-4-oxopent-2-en-1-il]-4-triclorometil-1H-pirimidin-2-onas com dinucleófilos (Esquema 22)<sup>4</sup>.

## Esquema 22



(i)  $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ , MeOH, Py, refluxo, 24 h; (ii) 1,2-fenilenodiamina, EtOH, refluxo, 4 h

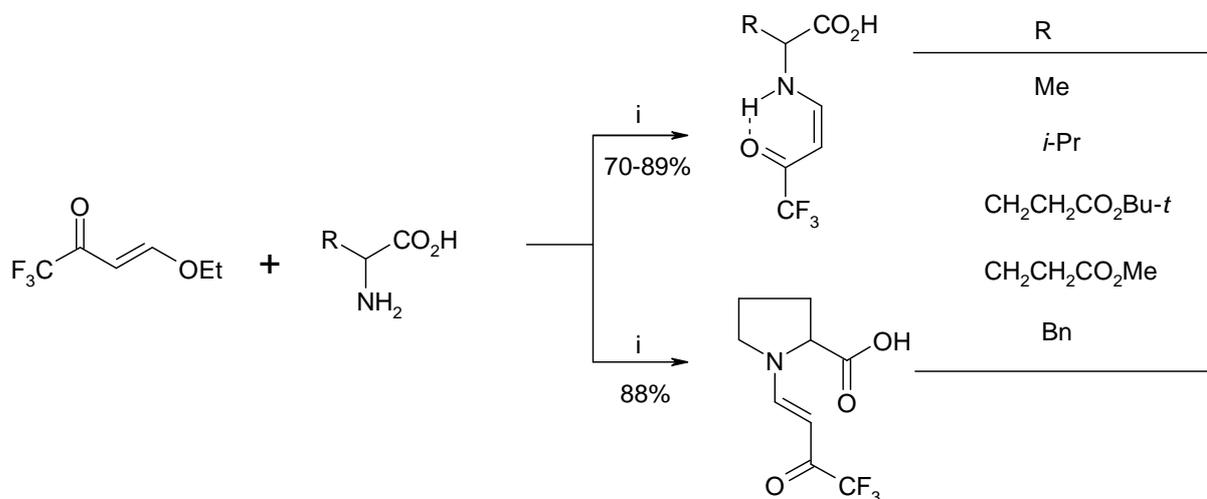
### 2.3 – Síntese de Enamino Cetonas contendo grupo Trialometila

Serão abordados, nesta revisão da literatura, apenas síntese de enamino cetonas contendo grupos trialometilados e que tenham sido sintetizados a partir de  $\beta$ -alcóxiviniltrialometilcetonas e aminas primárias.

Em 1991, Gorbunova e *col.* publicaram a síntese de uma série de enamino cetonas derivadas de aminoácidos. Diferentes aminoácidos foram reagidos com 4-etoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona, na presença de NaOH em meio aquoso. As reações foram mantidas sob agitação a temperatura ambiente durante 1-3 h e após foram acidificadas com HCl até  $\text{pH}=3$  e extraídas com acetato de etila. Os produtos sólidos foram recristalizados em acetato de etila/hexano levando aos produtos puros com 70-89% (Esquema 23)<sup>20</sup>.

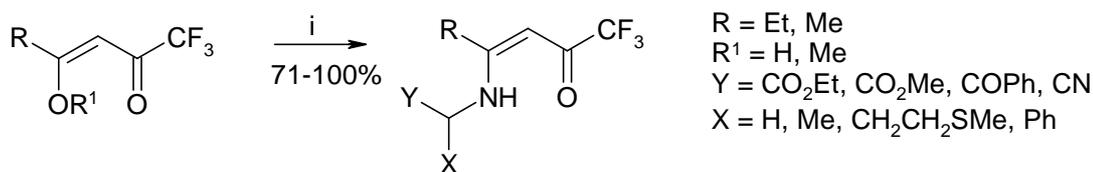
<sup>20</sup> Gorbunova, M. G.; Gerus, I. I., Galushko, S. V.; Kukhar, V. P. *Synthesis*, **1991**, 207.

### Esquema 23



No mesmo ano, Okada e *col.* publicaram a síntese de enamionas derivadas de 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas. A 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-ona foi reagida com o hidrocloreto amino ácido éster em acetonitrila na presença de Et<sub>3</sub>N por 4 h a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e foram adicionados diclorometano, HCl e água, a fase orgânica foi separada e o solvente foi removido para obtenção dos produtos com 70-100% de rendimento (Esquema 24)<sup>21</sup>.

### Esquema 24



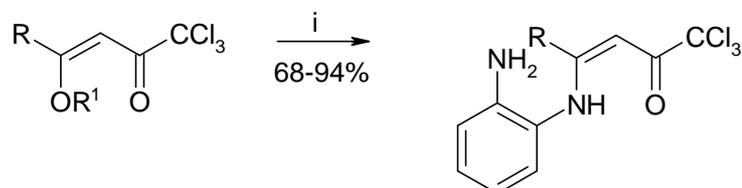
(i) YXNH<sub>2</sub>.HCl, Et<sub>3</sub>N/MeCN, t.a, 4 h

Em 1997, Bonacorso e *col.*, relataram a síntese de enamionas a partir de 1,2-fenilenodiamina. A solução de 1,2-fenilenodiamina em diclorometano anidro foi adicionada a 4-alcoxi-4-aryl(alquil)-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona e a reação foi agitada durante 2h a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o sólido

<sup>21</sup> Okada, E.; Masuda, R.; Hojo, M.; Inoue, R. *Synthesis*, **1991**, 533.

recristalizado em diclorometano/éter dietílico para obtenção do produto com 68-94% de rendimento (Esquema 25)<sup>22</sup>.

### Esquema 25

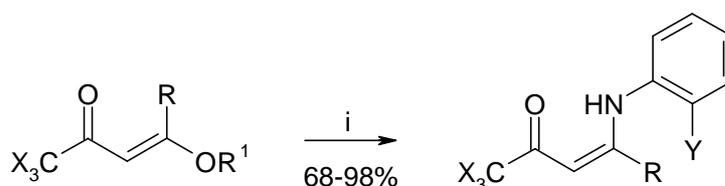


R = H, Me, Ph, *p*-MePh, *p*-BrPh, *p*-NO<sub>2</sub>Ph, *p*-OMePh  
R<sup>1</sup> = Et, Me

(i) *o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2 h, t.a

Em 2002, Bonacorso e *col.* relataram a síntese de enaminonas a partir de β-alcoxiviniltricloro(trifluor)metil cetonas e *o*-fenilenodiamina e *o*-aminofenol. A solução de *o*-aminofenol em etanol ou *o*-fenilenodiamina em diclorometano foi adicionada a 4-alcoxi-4-alquil(aril)-1,1,1-tricloro(trifluor)-3-buten-2-ona, a mistura foi reagida a 80°C por 3 h para *o*-aminofenol, e a t.a por 2 h para *o*-fenilenodiamina (Esquema 26)<sup>23</sup>.

### Esquema 26



R = H, Me, Et, Aril  
R<sup>1</sup> = Me, Et  
X = F, Cl  
Y = NH<sub>2</sub>, OH

(i) *o*-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Y, etanol 3 h, 80°C (Y = OH) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2 h, 25°C (Y = NH<sub>2</sub>)

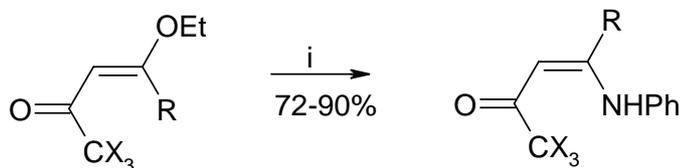
Em 2006, Martins e *col.*, sintetizaram enamino cetonas através de reação de anilina com 4-alcoxi-1,1,1-trialometil-3-alquen-2-ona com o auxílio de ultrason. A reação se processou em 15-29 min numa potência de 20 W. Após a reação estar

<sup>22</sup> Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N. Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem*, **1997**, 36, 45.

<sup>23</sup> Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthetic Commun.*, **2002**, 32, 335.

completa, a fase orgânica foi extraída com éter etílico e lavada com HCl 0,1 N, o solvente foi removido para obtenção dos produtos com 72-90% de rendimentos (Esquema 27)<sup>24</sup>.

### Esquema 27



(i) NH<sub>2</sub>Ph, H<sub>2</sub>O, ultrason, 15-20 min., 45°C

## 2.4 – Síntese de enamino cetonas e pirimidinonas halometiladas

Nesta parte da revisão da literatura serão abordados trabalhos que relatam a síntese de enonas halometiladas a partir de enol éteres e, pirimidinonas halometiladas a partir de enonas halometiladas .

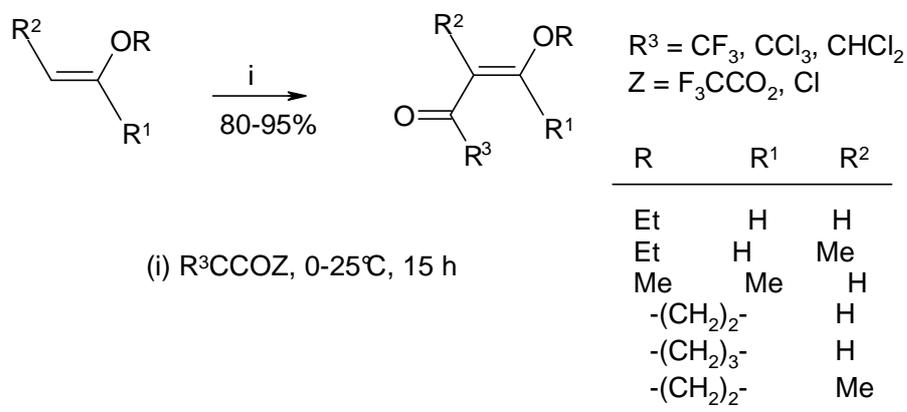
Os pesquisadores Núcleo de Química de Heterociclos tem desenvolvido com muito sucesso precursores dieletrofílicos trialometilados para a síntese de heterociclos funcionalizados. Além da metodologia sintética, também têm sido feitos estudos de efeitos estruturais e atividade biológica.

Os precursores dieletrofílicos desenvolvidos pelo NUQUIMHE envolveram halometil-3-alquen-2-onas diferentemente substituídas e compostos 1,3-dicarbonilílicos. As halometil-3-alquen-2-onas têm sido obtidas a partir da acilação de enoléteres com anidrido trifluoracético, cloreto de tricloroacetila e de dicloroacetila (Esquema 28)<sup>25</sup>.

<sup>24</sup> Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Moura, S.; Rosa, F. A.; Peres, R. L.; Machado, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Ultrasonics Sonochemistry*, **2006**, 13, 364.

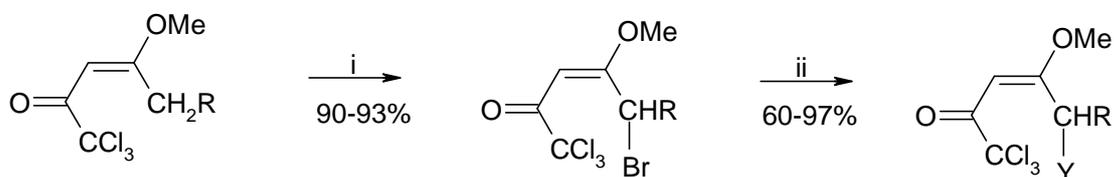
<sup>25</sup> (a) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhoro, A. P.; Flores, A. F. C., Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis*, **2004**, 1, 391. (b) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7753.

## Esquema 28



Em 2001 Martins e col. publicaram a síntese de 5-heteroalquil-1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-alquenonas<sup>26</sup>. As 1,1,1-triclorometil-4-metoxi-3-alquenonas foram bromadas na presença de piridina com ótimos rendimentos. Os compostos 5-bromo-1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-alquenonas foram submetidos a reações de substituição nucleofílica com diferentes nucleófilos, levando à síntese de 5-*R*-1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-alquenonas. As condições reacionais para a síntese das 5-*R*-1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-alquenonas variaram de acordo com o nucleófilo utilizado. Os compostos 5-bromo-1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-alquenonas foram aplicados na síntese de vários heterocíclis (Esquema 29).

## Esquema 29



R = H, Me  
 Y = Br, N<sub>3</sub>, OPh, SCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, SPh, SCN, I

(i) Br<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25°C, 1 h, piridina, 0°C; (ii) Nucleófilo, refluxo, 10-16 h ou Et<sub>3</sub>N, benzeno, 25°C, 2 h

<sup>26</sup> Martins, m. A. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthesis* **2001**, 1959.

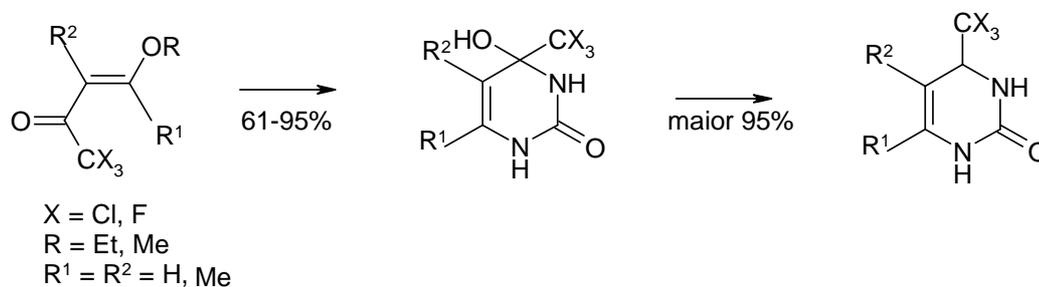
### 2.4.1 – Aplicação de $\beta$ -alcoxiviniltrialometil cetonas na síntese de Pirimidinas

O NUQUINHE tem estudado também as reações de halometil-3-alquen-2-onas com 1,3 dinucleófilos, visando a síntese de pirimidinas.

Zanatta e col. publicaram a síntese de várias pirimidinas e pirimidinonas, Esquemas 23-26. As halometil-3-alquen-2-onas foram ciclocondensadas com uréia, 2-metil-2-pseudotiouréia, 3-metil-tiouréia, guanidina e aliluréia resultando em pirimidinas ou pirimidinonas com ótimos rendimentos.

Pirimidinonas trialometiladas foram obtidas pela reação das halometil-3-alquen-2-onas com uréias em metanol sob refluxo. Dependendo do substituinte na posição 3 do 1,3-dieletrófilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidinas ou 1,1-diidropirimidinas foram obtidas na primeira etapa reacional. A desidratação das 1,2,3,4-tetraidropirimidinas foi feita com ácido sulfúrico sob refluxo (Esquema 30)<sup>27</sup>.

#### Esquema 30



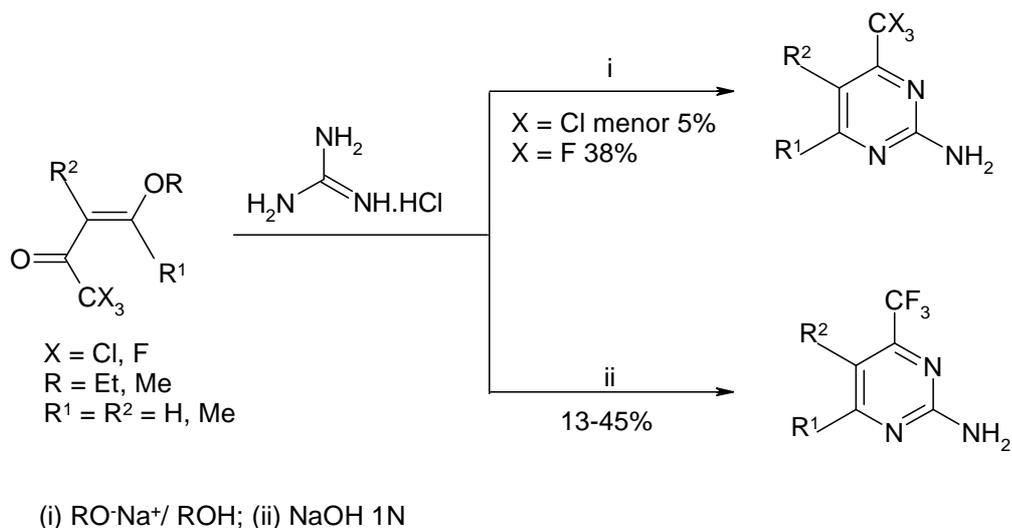
(i) NH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, HCl, MeOH, refluxo, 20 h; (ii), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc.

As halometil-3-alquen-2-onas foram reagidas com cloridrato de guanidina para a síntese de 2-amino-pirimidinas trialometiladas, em meio básico (Esquema 31)<sup>28</sup>.

<sup>27</sup> Pacholski, I. L.; Blanco, I.; Zanatta, N. Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **1991**, 2, 118.

<sup>28</sup> Zanatta, N. Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, 34, 509.

### Esquema 31



Melhores resultados foram obtidos com dinucleófilos derivados de tiouréias. As halometil-3-alquen-2-onas foram ciclocondensadas com sulfato de 2-metil-2-pseudotiouréia em meio ácido ou básico dependendo dos substituintes e do halogênio presentes no 1,3-dieletrófilo. De uma maneira geral, as reações de 1,1,1-trifluormetil-3-alquen-2-onas com sulfato de 2-metil-2-pseudotiouréia forneceram melhores resultados em meio básico (piridina) e de 1,1,1-triclorometil-3-alquen-2-onas em meio ácido (ácido clorídrico) (Esquema 32)<sup>29</sup>.

### Esquema 32



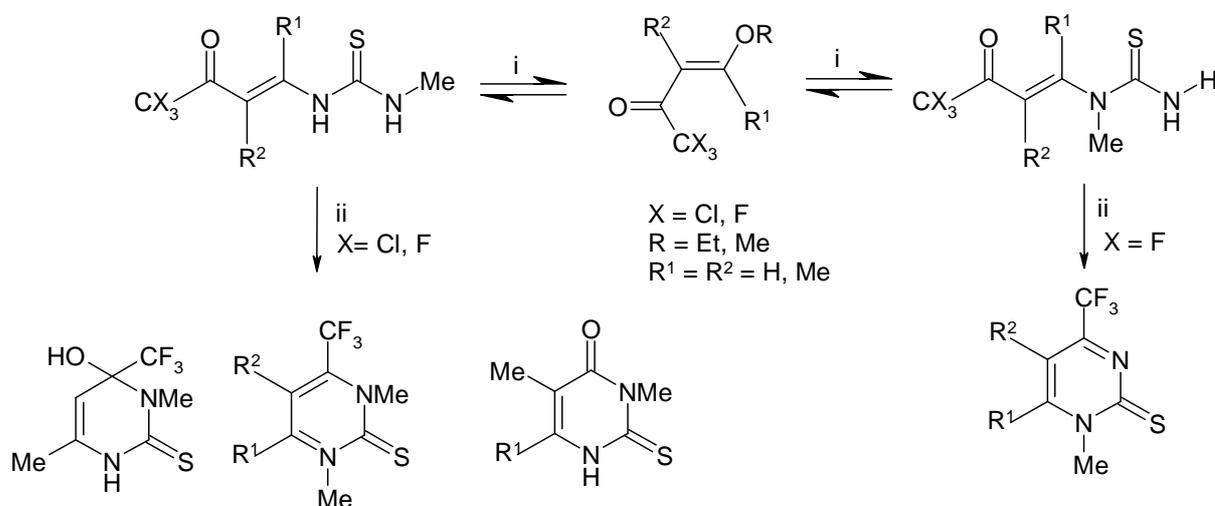
Resultados muito interessantes foram obtidos por Zanatta e col. no estudo da reatividade de halometil-3-alquen-2-onas frente à 3-metil-tiouréia em vários meios reacionais<sup>30</sup>. Os compostos de cadeia aberta foram isolados pela primeira vez. Estes

<sup>29</sup> Madruga, C. C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. J. *Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 735.

<sup>30</sup> Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. J. *Heterocyclic Chem.* **2000**, 37, 1213.

compostos são dificilmente isolados, uma vez que a ciclização após a adição de Michael da tiouréia é muito rápida. Segundo Zanatta, a interação entre o N-metil e o grupamento trialometilado favoreceu o isolamento dos compostos de cadeia aberta. e os substituintes nas halometil-3-alquen-2-onas exercem um controle sobre a reatividade e regioquímica das pirimidinas formadas. As maiores diferenças foram observadas para  $R^2 = \text{Me}$  (Esquema 33).

### Esquema 33

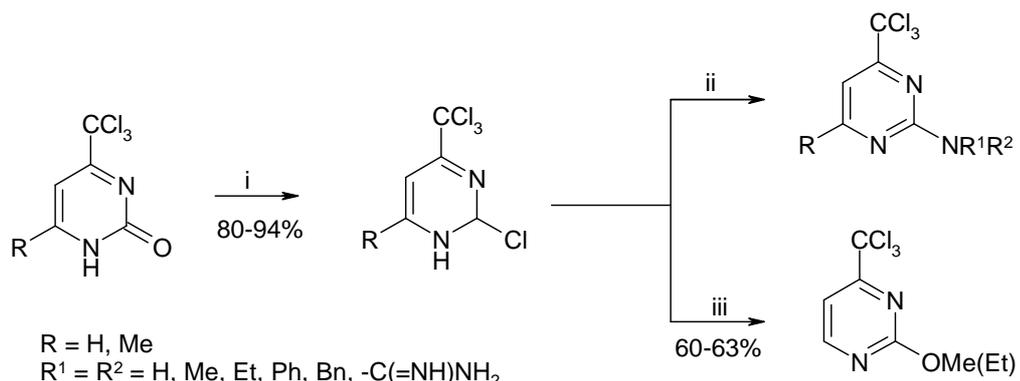


(i) 3-Metil-tiouréia, MeOH, HCl; (ii) Refluxo

Zanatta e col. publicaram estudos envolvendo derivatizações das pirimidinas sintetizadas em trabalhos anteriores<sup>31</sup>. A posição 2 das 4-triclorometil-pirimidinas foi funcionalizada com a introdução de um átomo de cloro e posterior substituição por alcóxidos e aminas substituídas (Esquema 34).

<sup>31</sup> Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthetic Commun.* **2001**, *31*, 2855.

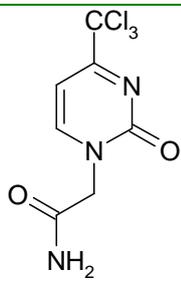
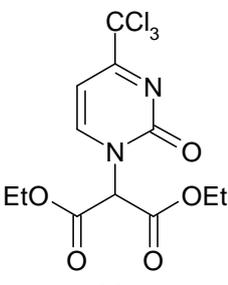
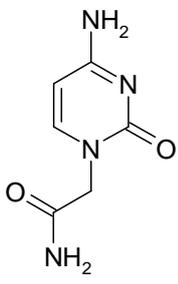
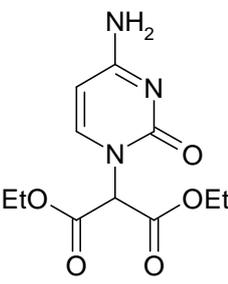
### Esquema 34

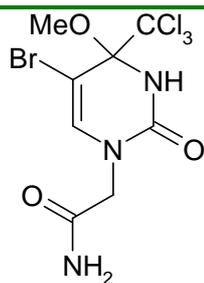


(i) POCl<sub>3</sub>, refluxo; (ii) HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; (iii) (Et)MeO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>/(Et)MeOH

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

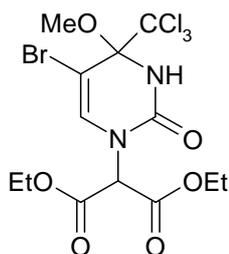
**Tabela 1** – Nomenclatura dos compostos sintetizados segundo normas da IUPAC.

Compostos	Nomenclatura
 <b>10</b>	4-Triclorometil-1-(metil carbamoil)-1 <i>H</i> -pirimidin-2-ona
 <b>11</b>	4-Triclorometil-1-(1,3-dietoximalon-2-il)-1 <i>H</i> -pirimidin-2-ona
 <b>12</b>	4-Amino-1-(metil carbamoil)-1 <i>H</i> -pirimidin-2-ona
 <b>13</b>	4-Amino-1-(1,3-dietoximalon-2-il)-1 <i>H</i> -pirimidin-2-ona



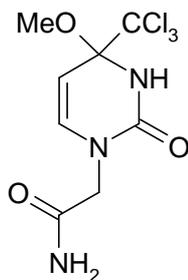
14

5-bromo-1-(metil carbamoil)-4-metóxi-4-triclorometil-  
1,3*H*-pirimidin-2-ona



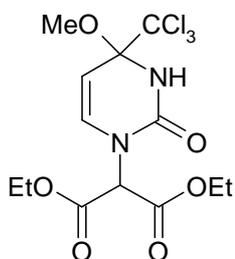
15

5-Bromo-4-triclorometil-1-(1,3-dietoximalon-2-il)-4-  
metóxi--1,3*H*-pirimidin-2-ona



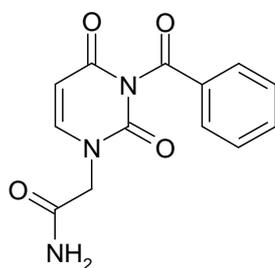
16

4-Triclorometil-4-metóxi-1-(metil carbamoil)-1,3*H*-  
pirimidin-2-ona



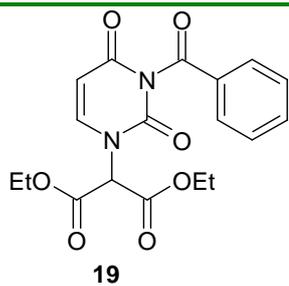
17

4-Triclorometil-1-(1,3-dietoximalon-2-il)-4-metóxi-1-(1,3-  
dietoximalon-2-il)-1,3*H*-pirimidin-2-ona

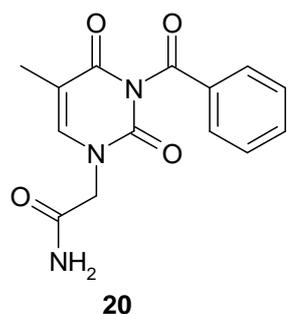


18

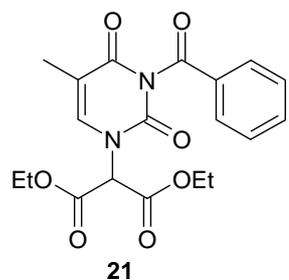
3-Benzoil-1-(metil carbamoil)-1*H*-pirimidina-2,4-diona



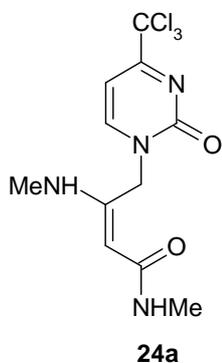
3-Benzoil-1-(1,3-dietoximalon-2-il)-1*H*-pirimidina-2,4-diona



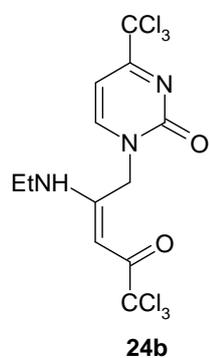
3-Benzoil-5-metil-1-(metil carbamoil)-1*H*-pirimidina-2,4-diona



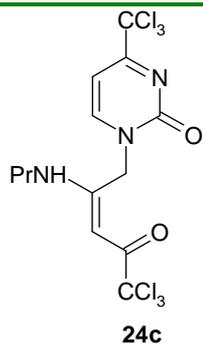
3-Benzoil-1-(1,3-dietoximalon-2-il)-5-metil-1*H*-pirimidina-2,4-diona



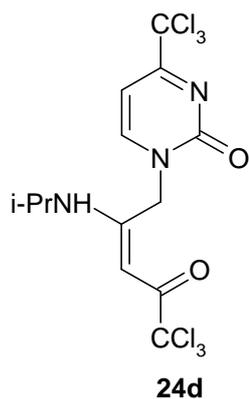
4-triclorometil-1-[-*N*-metil-3-(metilamino)but-2-enamida-4-il]-1*H*-pirimidin-2-ona



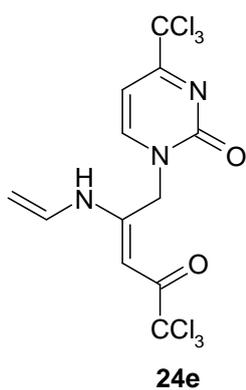
1-(5,5,5-tricloro-2-etilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona



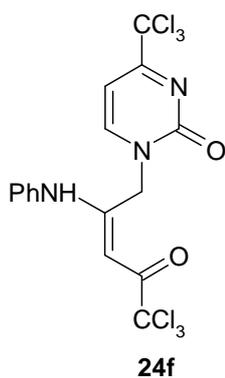
1-(5,5,5-tricloro-2-propilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona



1-(5,5,5-tricloro-2-isopropilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona

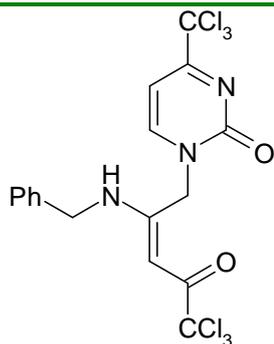


1-(2-alilamino-5,5,5-tricloro-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona



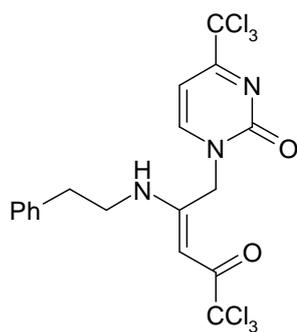
1-(5,5,5-tricloro-2-fenilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona

---



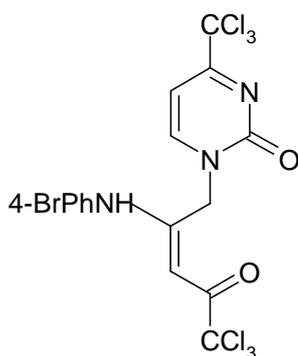
**24g**

1-(2-benzilamino-5,5,5-tricloro-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil- 1*H*-pirimidin-2-ona



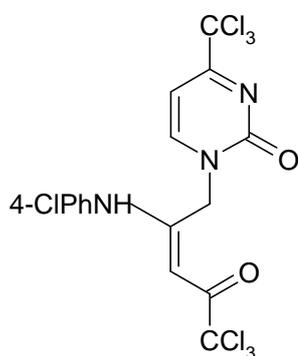
**24h**

1-(5,5,5-tricloro-2-fenetilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil- 1*H*-pirimidin-2-ona



**24i**

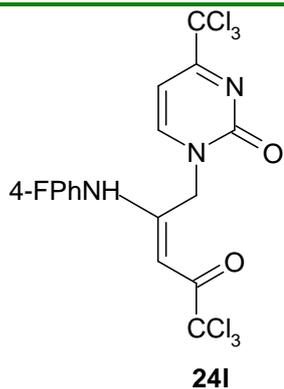
1-(2-(4-bromofenilamino)-5,5,5-tricloro-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil- 1*H*-pirimidin-2-ona



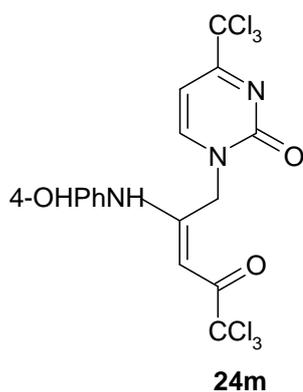
**24j**

1-(5,5,5-tricloro-2-(4-clorofenilamino)-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-pirimidin-2(1*H*)-ona

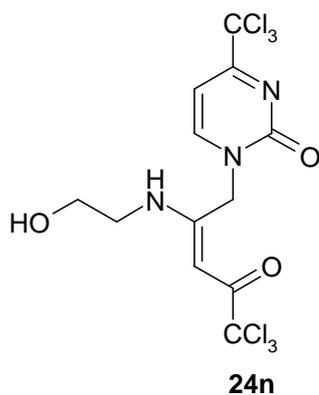
---



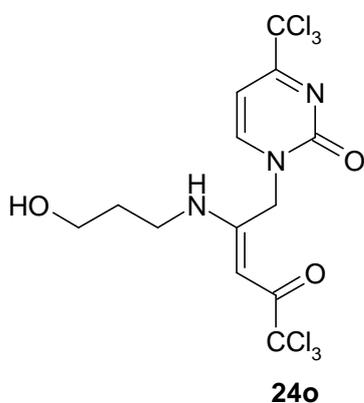
1-(5,5,5-tricloro-2-(4-fluorfenilamino)-4-oxopent-2-enil)-  
4-triclorometil-pirimidin-2(1*H*)-ona



1-(5,5,5-tricloro-2-(4-hidroxifenilamino)-4-oxopent-2-  
enil)-4-triclorometil-pirimidin-2(1*H*)-ona

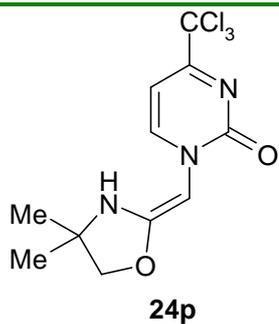


1-(5,5,5-tricloro-2-(2-hidroxiutilamino)-4-oxopent-2-enil)-  
4-triclorometil- 1*H*-pirimidin-2-ona



1-(5,5,5-tricloro-2-(2-hidroxiutilamino)-4-oxopent-2-  
enil)-4-triclorometil- 1*H*-pirimidin-2-ona

---



1-[(2-ilideno-4,4-dimetiloxazolidin)metil]-4-triclorometil-  
1*H*-pirimidin-2-ona

### 3.1 – Reações de *N*-alquilação

A modificação de pirimidinas por sua *N*-alquilação, como mostrado na revisão bibliográfica, tem sido uma importante estratégia sintética para a síntese de diversas drogas como agentes antitumorais, anti-virais, antiinflamatórios etc.

De acordo com estas informações, nesta etapa do trabalho apresenta-se uma estratégia sintética simples para a obtenção de pirimidinas *N*-alquiladas que podem ser consideradas análogos acíclicos de *N*-deoxinucleosídeos. A síntese envolveu reações de *N*-alquilação das pirimidinas **4-9** com os compostos **1** e **2**, resultando nos derivados **10-21**.

A metodologia utilizada para as reações de *N*-alquilação foi a metodologia clássica para este tipo de reação, que se processa a partir de um solvente polar e uma base no meio reacional. Para as reações testadas neste trabalho foram utilizados como solventes acetona, DMF e THF anidros e, como bases, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e NaH.

#### 3.1.1 – Reações de *N*-alquilação de 4-Triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona e citosina.

A síntese da 4-Triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona foi realizada através do método publicado anteriormente na literatura<sup>27</sup> e a citosina foi obtida comercialmente.

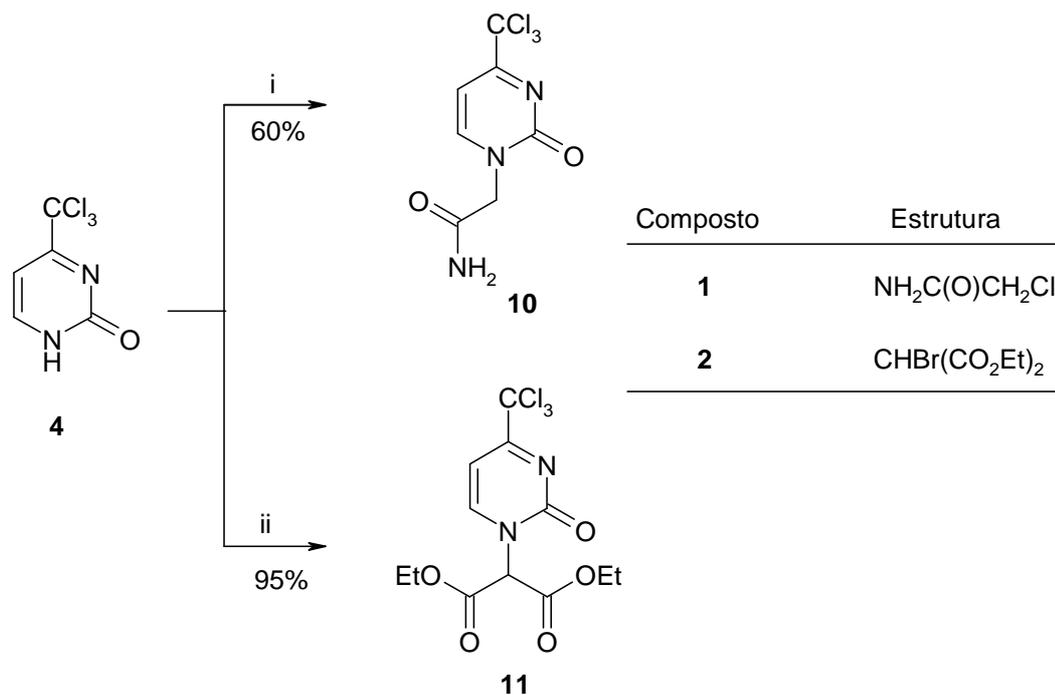
A 4-Triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**4**) se mostrou consideravelmente reativa na presença dos agentes alquilantes empregados e, pôde ser *N*-alquilada utilizando acetona p.a. e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a temperatura ambiente, numa relação 1:1 pirimidina/agente alquilante, levando aos produtos desejados com bons rendimentos (Esquema 35).

Para a citosina (**5**) foram testados, como solventes, acetona P.A, DMF e THF anidros e, como bases, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e NaH porém não foi possível a obtenção dos produtos *N*-alquilados com nenhum dos métodos utilizados, foram isolados os materiais de partida apenas. Os tempos reacionais variaram de 16 a 48 h e foram testadas temperatura ambiente, 80°C (em DMF) e refluxo em THF (Esquema 36).

As reações foram extraídas com acetato de etila e a fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida para resultar nos compostos desejados.

Os compostos foram isolados, na maioria das vezes, com alto grau de pureza, quando necessário, o composto **10** foi purificado por recristalização em  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  na presença de carvão ativo, e o composto **11** foi purificado por recristalização em  $\text{CHCl}_3$  na presença de carvão ativo.

### Esquema 35



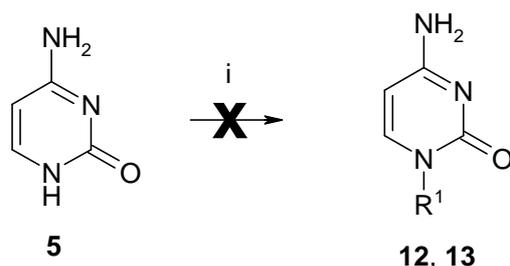
(i)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , Acetona, **1**, t.a, 24 h; (ii)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetona, **2**, t.a, 16 h

**Tabela 2** – Condições reacionais otimizadas para obtenção dos compostos **10** e **11**.

Composto	Agente alquilante	Base	Solvente	T./t. (°C)/(h)	Rendimento do prod. puro(%)	Produto
<b>4</b>	<b>1</b>	$\text{K}_2\text{CO}_3$	acetona	t.a/24	60	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>2</b>	$\text{K}_2\text{CO}_3$	acetona	t.a/16	95	<b>11</b>

O produto **10** apresenta baixa solubilidade sendo solúvel à frio apenas em acetato de etila e DMSO e, à quente em metanol. Diferentemente, o produto **11** apresenta uma maior solubilidade sendo solúvel a frio também em metanol e parcialmente solúvel em clorofórmio.

### Esquema 36



Composto	R <sup>1</sup>
12	NH <sub>2</sub> C(O)CH <sub>2</sub>
13	CH(CO <sub>2</sub> Et) <sub>2</sub>

(i) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetona ou DMF, **1** ou **2**, 16-72 h, t.a-80°C ou NaH, THF, **1** ou **2**, refluxo, 24-72 h

### 3.1.2 - Reações de *N*-alquilação de 5-Bromo-4-triclorometil-4-metóxi-1,3*H*-pirimidin-2-ona e 4-triclorometil-4-metóxi-1,3*H*-pirimidin-2-ona.

A Síntese de 5-bromo-4-triclorometil-4-metóxi-1,3*H*-pirimidin-2-ona (**6**) e 4-Triclorometil-4-metóxi-1,3*H*-pirimidin-2-ona (**7**) foi realizada a partir de dados encontrados na literatura<sup>27</sup>.

A *N*-alquilação da 5-bromo-4-triclorometil-4-metóxi-1,3*H*-pirimidin-2-ona (**6**) ocorreu de maneira esperada (Esquema 37), porém a reação com 4-triclorometil-4-metóxi-1,3*H*-pirimidin-2-ona parece transcorrer com a eliminação do grupamento metoxila ou triclorometil da posição 4 do anel pirimidínico e após 48 h em refluxo de acetona foi observada quantidade apreciável de material de partida no espectro, formando uma mistura complexa e de difícil identificação. Não foi possível separar a mistura formada, por recristalização ou coluna cromatográfica, não sendo possível, portanto, a obtenção dos produtos desejados (Esquema 38)

A eliminação não ocorre na pirimidinona bromada porque o bromo na posição 5 do anel estabiliza a tetrahydro-pirimidinona por fatores estéricos, impedindo a aromatização pela eliminação do grupo triclorometil. Após a saída do grupo triclorometil, o grupo metóxi deveria se alinhar no plano do anel, mas o volume do bromo dificulta este alinhamento.

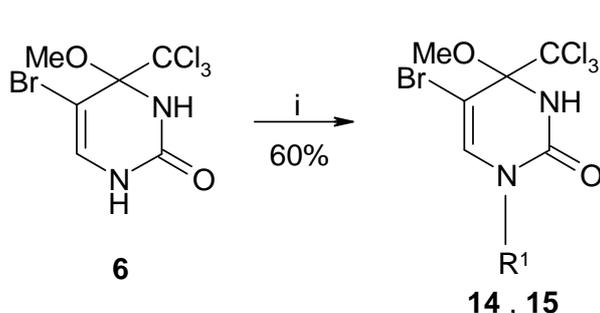
Apesar da possibilidade de *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>3</sup>-dialquilação e de *N*<sup>3</sup>-alquilação a reação mostrou-se regioseletiva para a pirimidinona **6** levando apenas ao composto *N*<sup>1</sup>-alquilado. Estes resultados podem ser explicados pela presença do grupo triclorometila no carbono quatro, que impede estéricamente a *N*<sup>3</sup>-alquilação.

Para a *N*-alquilação da pirimidina 5-bromo-4-triclorometil-4-metóxi-1,3*H*-pirimidin-2-ona (**7**) houve a necessidade de refluxo em acetona, a base utilizada foi  $K_2CO_3$  e a relação estequiométrica se manteve 1:1.

O isolamento dos compostos **14** e **15** foi realizado da mesma maneira que o isolamento dos compostos **10** e **11**.

Os compostos foram isolados com alto grau de pureza. O composto **14** foi purificado por recristalização em  $CHCl_3$ / EtOH na presença de carvão ativo, e o composto **15**, por recristalização em  $CHCl_3$  na presença de carvão ativo.

### Esquema 37



(i)  $K_2CO_3$ , acetona, **1** ou **2**, refluxo, 24 h

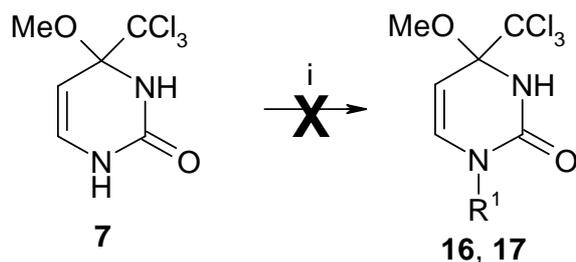
Composto	R <sup>1</sup>
<b>14</b>	$CH_2C(O)NH_2$
<b>15</b>	$CH(CO_2Et)_2$

**Tabela 3** - Condições reacionais otimizadas para a obtenção dos compostos **14**, **15**.

Composto	Agente alquilante	Base	Solvente	T.t. (°C)/(h)	Rendimento do prod. puro (%)	Produto
<b>6</b>	<b>1</b>	$K_2CO_3$	acetona	Refl./24	60	<b>14</b>
<b>6</b>	<b>2</b>	$K_2CO_3$	acetona	Refl./24	60	<b>15</b>

O produto **14** é solúvel à frio apenas em acetato de etila e DMSO e, à quente em metanol. O produto **15** apresenta maior solubilidade sendo solúvel em acetato, DMSO e metanol à frio e, em clorofórmio à quente.

### Esquema 38



(i)  $K_2CO_3$ , acetona ou DMF, t.a-80°C, 16-72 h, ou NaH, THF, refluxo, 16-72 h

### 3.1.3 - Reações de N-alkilação de 3-benzoil-1H-pirimidin-2,4-diona (ou 3-benzoil-uracila) e de 3-benzoil-5-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (ou 3-benzoil-timina).

A síntese da 3-benzoil-uracila e da 3-benzoil-timina foi realizada seguindo metodologia descrita na literatura<sup>32</sup>.

A 3-benzoil-uracila (**8**) foi alquilada facilmente frente a ambos agentes alquilantes, levando a melhores rendimentos frente ao **2**. A alquilação foi realizada em acetona/ $K_2CO_3$  a temperatura ambiente ou refluxo e numa relação 1:1 pirimidina/agente alquilante (Esquema 39).

A 3-benzoil timina (**9**) pode ser alquilada somente com o agente alquilante **1** e, foi necessário a utilização de DMF/ $K_2CO_3$  a 80°C. Não foi possível a alquilação com **2**, foram testados como solvente acetona sem prévio tratamento, DMF e THF anidros e, como base  $K_2CO_3$  e NaH em temperaturas que variaram de ambiente a refluxo em THF e tempos reacionais de 16 a 72 h (Esquema 40).

O isolamento dos compostos **18-20** foi realizado da mesma maneira que o isolamento dos compostos **10** e **11**.

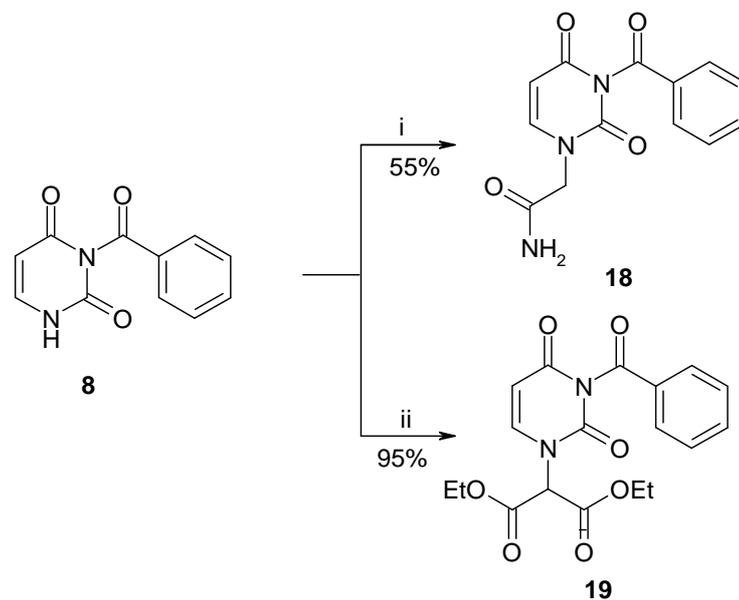
Os compostos foram isolados com alto grau de pureza, na maioria das vezes. Quando necessário, os compostos **18** e **20** foram purificados por recristalização em  $CHCl_3$ / EtOH na presença de carvão ativo, e o composto **19** foi purificado por recristalização em  $CHCl_3$  na presença de carvão ativo.

Na tentativa de desbenzoilação dos produtos **18-20** foram utilizados 6 equivalentes de NaOH em 1,4 dioxano durante 20h a temperatura ambiente, após foi

<sup>32</sup> Frieden, M.; Giraud, M.; Reese, C. B.; Quanlai, S. *J. Chem. Soc.*, **1998**, 1, 2827.

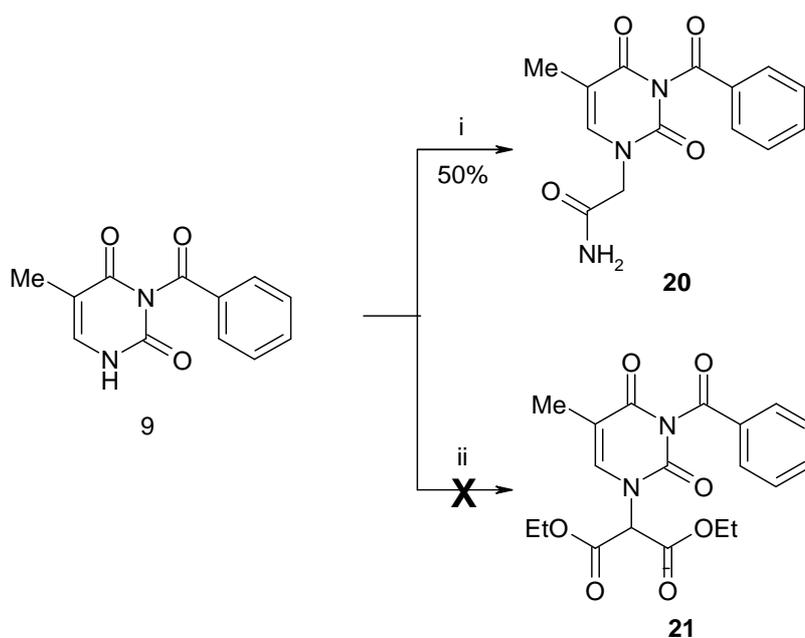
realizada neutralização com solução 10% de HCl e extração com acetato de etila<sup>33</sup>. A reação de desbenzoição não foi possível, pois decompõe o produto formado.

### Esquema 39



(i)  $K_2CO_3$ , acetona, **1**, refluxo 48 h; (ii)  $K_2CO_3$ , acetona, **2**, t.a, 16 h

### Esquema 40



(i)  $K_2CO_3$ , DMF, 80°C, 48 h; (ii)  $K_2CO_3$ , acetona ou DMF, t.a-80°C, 16-72 h, ou NaH, THF, refluxo 16-72 h

<sup>33</sup> R. Csuk, A. Kern. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 8409.

**Tabela 4** - Condições reacionais otimizadas para a obtenção dos compostos **18-20**.

Composto	Agente alquilante	Base	Solvente	T./t. (°C)/(h)	Rendimento do prod, puro (%)	Produto
<b>8</b>	1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	acetona	Refl./48	55	<b>18</b>
<b>8</b>	2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	acetona	t.a/16	95	<b>19</b>
<b>9</b>	1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	80/48	50	<b>20</b>

A solubilidade dos compostos **18** e **20** é baixa, sendo solúveis à frio apenas em DMSO e acetato de etila e apresentando baixa solubilidade em metanol à quente. O composto **19** é mais solúvel sendo solúvel também em metanol à frio e ainda em clorofórmio à quente.

**Tabela 5** - Fórmula molecular, peso molecular, dados de análise elementar, aspecto e pontos de fusão dos compostos **10, 11, 14, 15, 18-20**.

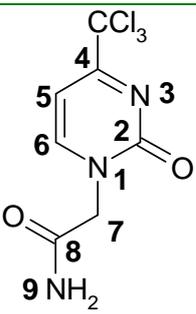
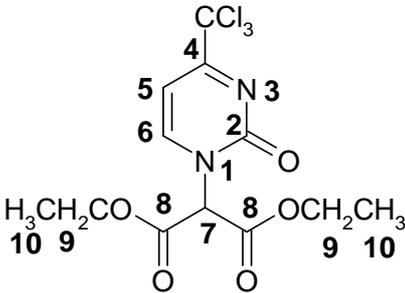
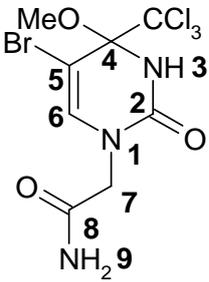
Composto	Fórmula e peso molecular	Calculado			Aspecto	Pf (°C)
		Experimental				
		C	H	N		
<b>10</b>	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	31,08	2,24	15,53	Sólido	199-200
	270,5	31,13	2,18	15,41	branco	
<b>11</b>	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	38,79	3,53	7,54	Óleo	-
	371,5	38,76	3,61	7,51	castanho	
<b>14</b>	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> BrCl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	25,19	2,38	11,02	Sólido	210-212
	381,4	25,08	2,16	11,00	branco	
<b>15</b>	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> BrCl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	31,85	3,12	6,19	Óleo	-
	482,4	32,02	3,20	6,41	marron	
<b>18</b>	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	57,14	4,06	15,38	Sólido	202-205
	273	57,03	3,99	15,20	castanho	
<b>19</b>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	57,75	4,85	7,48	Óleo	-
	374	57,35	4,93	7,52	marron	
<b>20</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	58,53	4,56	14,63	Sólido	232-234
	287	58,55	4,61	14,48	branco	

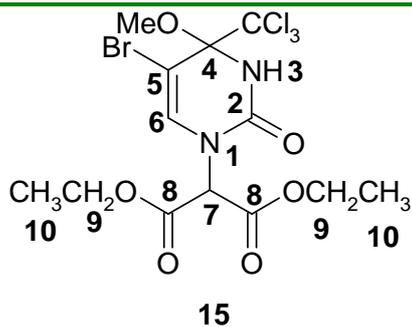
Todos os produtos de *N*-alquilação obtidos são estáveis à temperatura ambiente, porém os mesmos não puderam ser caracterizados por CG-EM, pois decompuseram na coluna do cromatógrafo.

### 3.1.4 – Espectroscopia de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ .

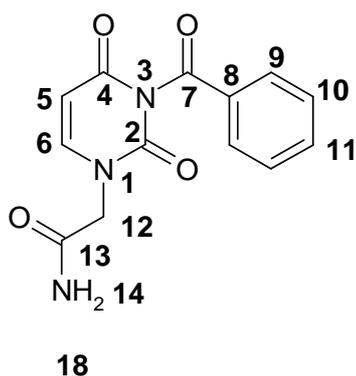
As estruturas dos compostos **10,11,14, 15, 18-20** foram determinadas por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e por análise elementar.

**Tabela 6** – Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **10,11,14, 15, 18-20**.

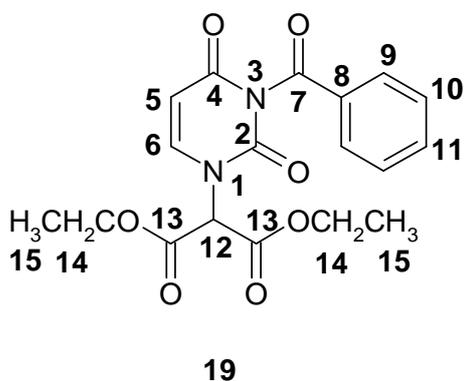
<i>Composto</i>	<i>RMN <math>^1\text{H}</math> <math>\delta</math> ppm J(Hz)</i>	<i>RMN <math>^{13}\text{C}</math> <math>\delta</math> ppm</i>
 <p style="text-align: center;"><b>10</b></p>	7,05 (1H; d; J=6,6; H5); 8,40 (1H; d; J=6,6; H6); 4,59 (2H; s; H7); 7,38 (1H; s;H9) e 7,78 (1H; s; H9)	154,01 (C2); 170,43 (C4); 95,38 (CCl <sub>3</sub> ); 98,10 (C5); 154,29 (C6); 52,10 (C7); 167,52 (C8)
 <p style="text-align: center;"><b>11</b></p>	6,97 (1H; d; J=7,4; H5); 8,15 (1H; d; J=7,2; H6); 6,53 (1H; s; H7); 4,53 (4H; m; H9); 1,34(6H; t; J=7,0; H10)	153,26 (C2); 171,35 (C4); 94,97 (CCl <sub>3</sub> ); 99,19 (C5); 153,26 (C6); 63,66 (C7); 163,26 (C8); 62,64 (C9); 13,27 (C10)
 <p style="text-align: center;"><b>14</b></p>	- <sup>a</sup> (H3); 3,84 (3H; s; OMe); 8,34 (1H; s; H6); 4,39 (2H; s; H7); 7,27 (1H; s; H9) e 7,65 (1H; s; H9)	166,39 (C2); 85,38 (C4); 97,62 (CCl <sub>3</sub> ); 50,85 (OMe); 150,14 (C5); 154,08 (C6); 54,94 (C7); 168,19 (C8)



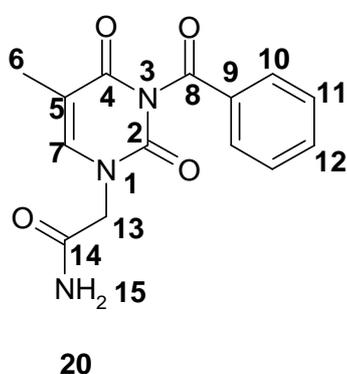
–<sup>a</sup> (H3); 4,05 (3H; s; 166,78 (C2); 86,71 (OMe); 7,95 (1H; s; H6); (C4); 97,10 (CCl<sub>3</sub>); 6,39 (2H; s; H7); 4,31 (4H; 55,41 (OMe); 148,73 m; H9); 1,33(6H; t; J=7,2; (C5); 153,32 (C6); H10) 62,66 (C7); 163,71 (C8)



5,86 (1H; d; J=7,8; H5); 149,62 (C2); 147,68 7,82 (1H; d; J=8,0; H6); (C4); 100,09 (C5); 7,60 a 7,94 (5H; m; 162,34 (C6); 168,16 Aromáticos – H9-11); 4,39 (C7); 129,45-135,46 (2H; s; H12); 7,32 (1H; s; (Aromáticos-C8-11); H14) e 7,70 (1H; s; H14) 49,81 (C12); 169,41 (C13)



5,90 (1H; d; J=7,8; H5); 149,03 (C2); 145,91 7,59 (1H; d; J=8,0; H6); (C4); 101,30 (C5); 7,50 a 7,93 (5H, m; 161,64 (C6); 168,64 Aromáticos-H9-11); 6,06 (C7); 129,56-135,71 (1H; s; H12); 4,32 (4H; m; (Aromáticos-C8-11); H14); 1,31 (6H; m; H15) 61,92 (C12); 163,63 (C13); 62,33 (C14); 13,69 (C15)



1,83 (3H; s; H6); 7,71 (1H; 149,59 (C2); 143,41 s; H7); 7,59 a 7,92 (5H, m; (C4); 107,89 (C5); Aromáticos -H10-12); 4,34 11,75 (C6); 162,95 (2H; s; H13); 7,29 (1H; s; (C7) ; 168,42 (C8); H15) e 7,97 (1H; s; H15) 129,42-135,40 (Aromáticos-C9-12); 49,63 (C13); 169,51 (C14)

<sup>a</sup> Hidrogênio não aparece no espectro

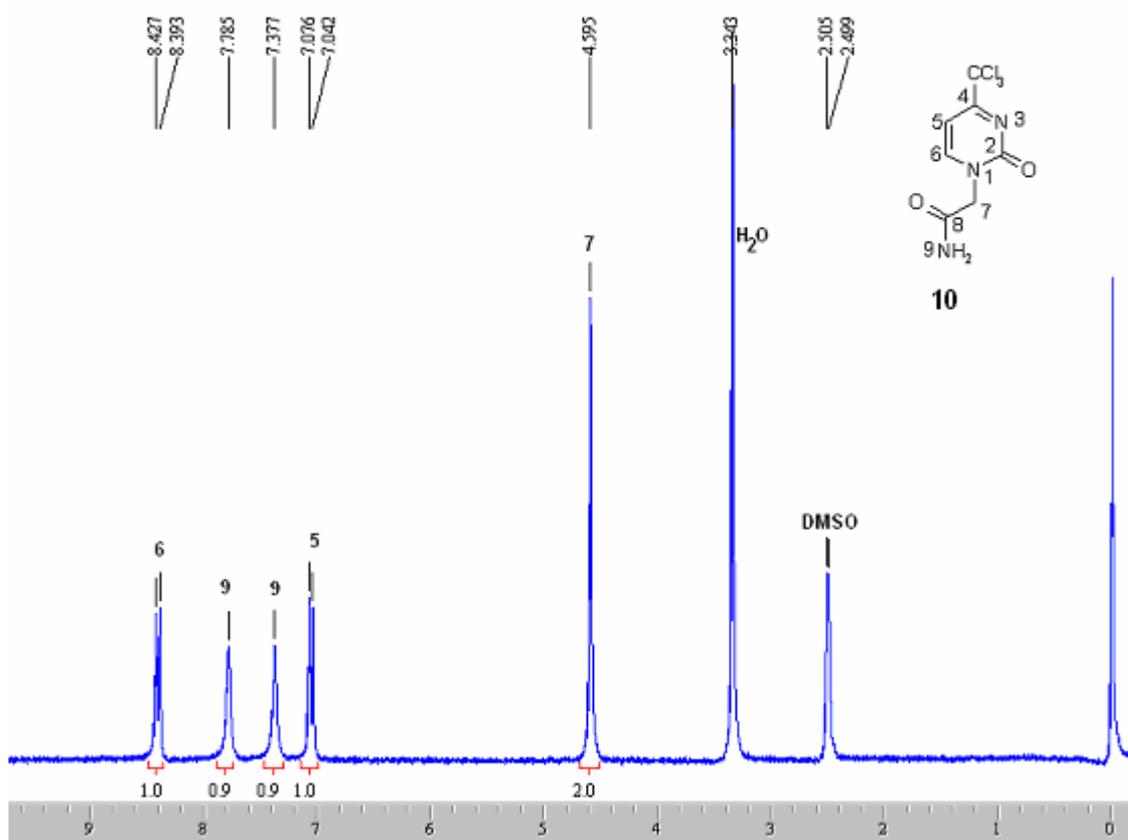


Figura 4- Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 10.

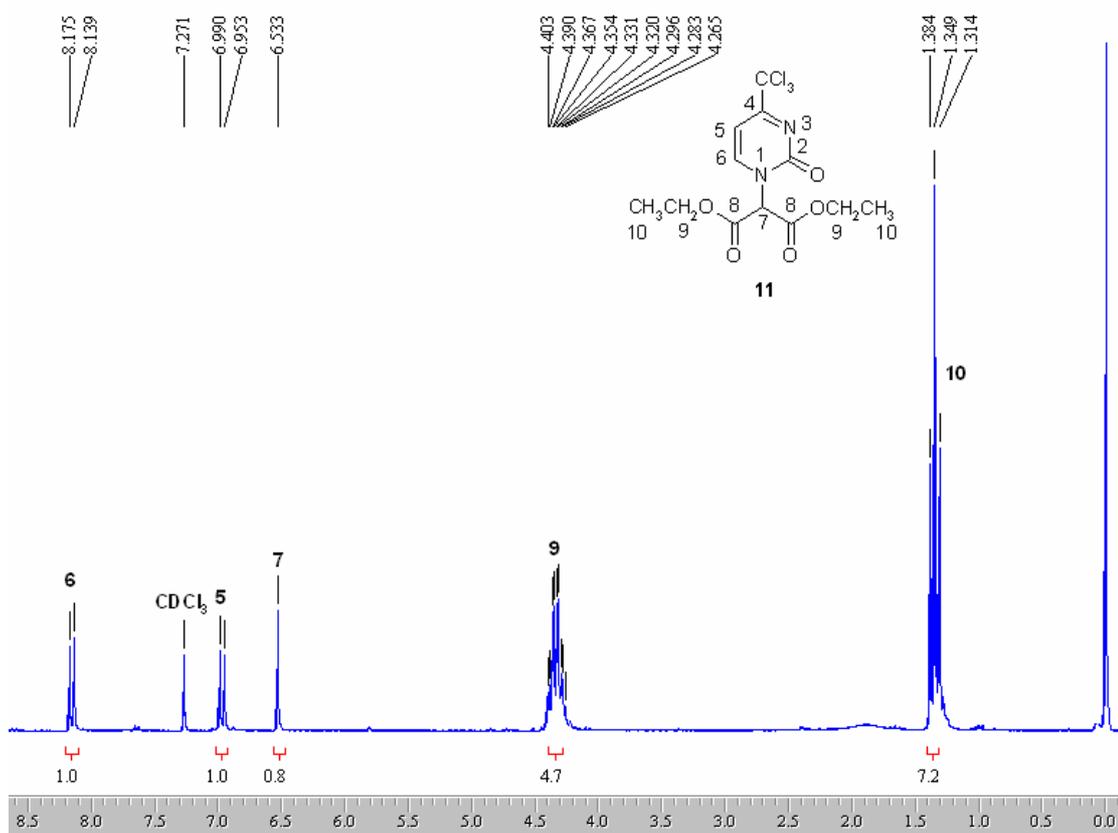


Figura 5 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 11.

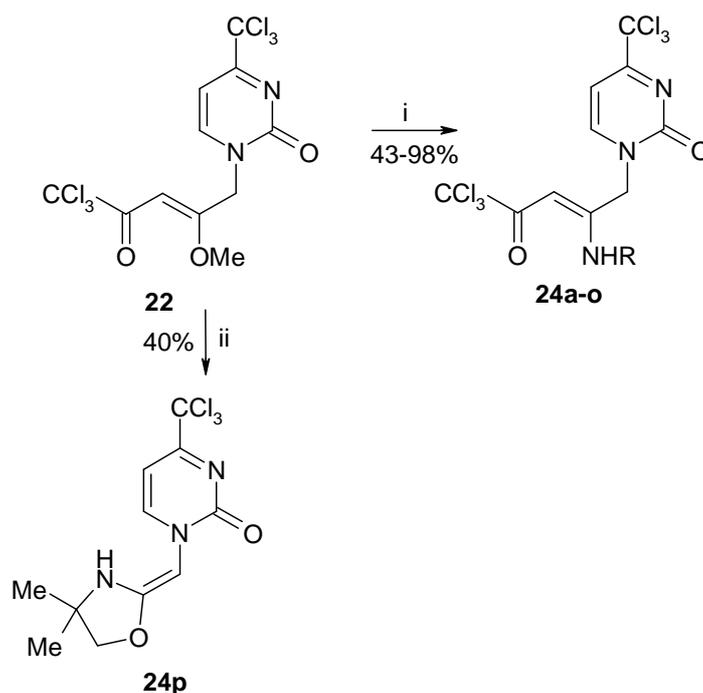
As reações utilizando o composto **1** como agente alquilante levam aos produtos **10**, **14** e **18** e **20**. Estes compostos apresentam um padrão nos seus espectros de  $^1\text{H}$  (Figura 4), relacionado ao  $\text{NH}_2$  do substituinte acetamida. Os hidrogênios do  $\text{NH}_2$  se desdobram em dois sinais, ou seja, um hidrogênio em cada sinal.

As reações de *N*-alquilação utilizando o composto **2** como agente alquilante levam aos produtos **11**, **15** e **19**. Estes compostos apresentam um padrão em seus espectros de  $^1\text{H}$  (Figura 5) e  $^{13}\text{C}$ , no que diz respeito ao substituinte dietil malonato. Os hidrogênios e carbonos do  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$  da etoxila são quimicamente equivalentes, e por isto apresentam um sinal único tanto no espectro de  $^1\text{H}$  como no de  $^{13}\text{C}$ .

### 3.2 – Reações de substituição de 1-[(E)-5,5,5-tricloro-2-metóxi-4-oxo-penten-2-il]-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (síntese de enamionas)

Dando continuidade aos trabalhos realizados pelo NUQUIMHE e, visando aumentar o escopo de análogos nucleosídicos e deoxi-nucleosídicos acíclicos, foram sintetizados os compostos **24a-p**. Substituições com aminas secundárias foram anteriormente realizadas<sup>4</sup>, porém não havia sido possível com aminas primárias, pois eram obtidas misturas complexas que não podiam se separadas. Neste trabalho desenvolveu-se uma metodologia simples para a obtenção dos produtos **24a-p** puros (Esquema 41).

**Esquema 41**



Comp. <b>23, 24</b>	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R	Me	Et	Pr	i-Pr	alil	Ph	Bn	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	4-BrPh
Comp. <b>23,24</b>	j	l	m	n	o				
R	4-ClPh	4-FPh	4-OHPh	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH				

(i) CH<sub>3</sub>CN, RNH<sub>2</sub> (**23 a-o**), t.a 1,4-24 h; (ii) CH<sub>3</sub>CN, RNH<sub>2</sub> (**23p**), t.a, 3 h

O composto 1-[(E)-5,5,5-tricloro-2-metóxi-4-oxo-penten-2-il]-4-triclorometil-1H-pirimidin-2-ona<sup>7</sup> (**22**) foi tratado com várias quantidades de aminas primárias e aminoálcoois, afim de se estudar a influência da quantidade de nucleófilo no meio reacional. Como solventes foram testados acetona, acetonitrila e diclorometano, a escolha foi baseada em experiências prévias do NUQUINHE. O solvente escolhido foi acetonitrila, pois promoveu tempos reacionais menores e espectros mais limpos. As reações tiveram melhores resultados quando mantidas à temperatura ambiente em todos os casos.

Quando a reação se processou em quantidade estequiométrica a maioria dos produtos foram obtidos, porém impuros. Na tentativa de purificação testou-se recristalização e coluna cromatográfica com sílica gel e alumina básica utilizando vários sistemas de solventes, porém não foi possível a purificação dos mesmos.

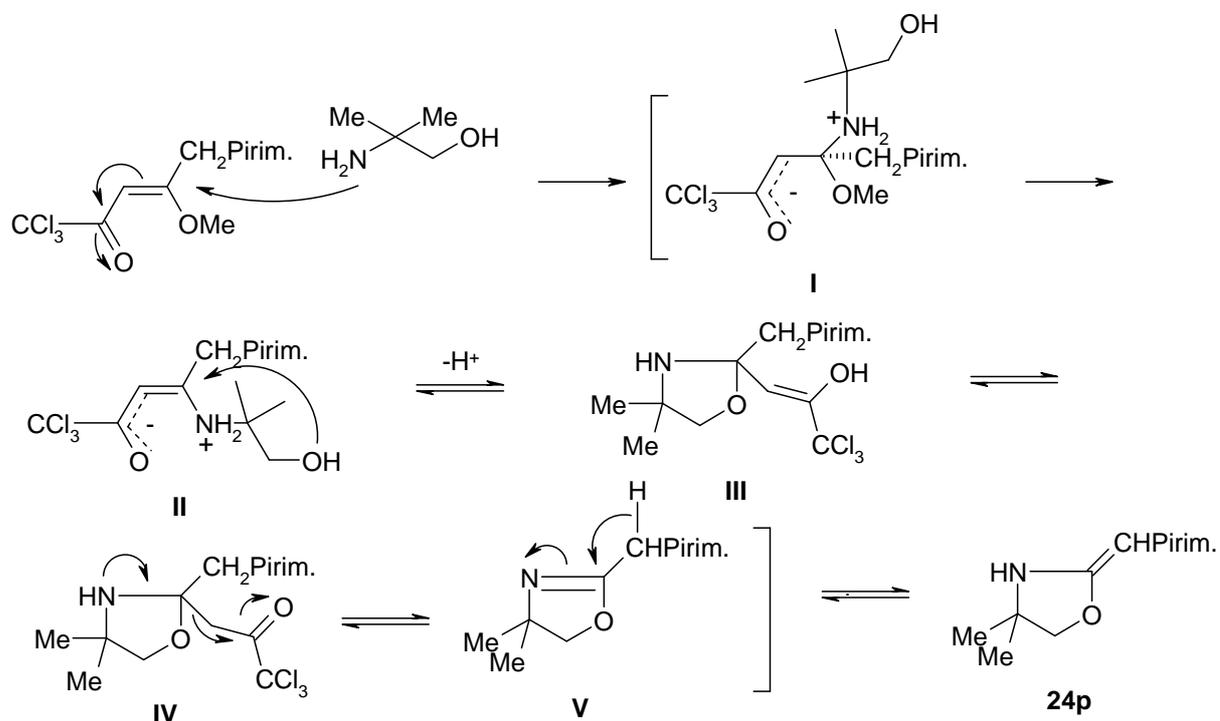
Quando as reações foram conduzidas com um grande excesso de amina ou aminoálcool (Tabela 15) a maioria dos produtos foram obtidos puros, precipitando no meio reacional. Houve a formação de dois isômeros referentes a E/Z por causa da dupla ligação. Para o composto **24a** obteve-se somente o produto de di-substituição (substituição da OMe e do CCl<sub>3</sub> concomitantemente), para **24b**, **24c**, **24e** pequena quantidade do produto de di-substituição foi observada além do produto de mono-substituição. Não foi possível separar, por recristalização ou coluna cromatográfica, os produtos de mono e di-substituição, devido a solubilidade semelhante.

Os produtos **24e-l** não foram obtidos puros em nenhum dos excessos testados (1:2 – 1:20). Não foi possível a síntese do composto **24m** em acetona ou acetonitrila, a síntese somente foi possível quando usou-se como solvente diclorometano (24 h, t.a), porém não foi possível a purificação do referido composto.

Quando a amina utilizada foi a 2,2-dimetil etanolamina houve a formação do produto de ciclização **24p** com uma vinilação do carbono ligado ao nitrogênio da pirimidinona, o mecanismo reacional para a reação de ciclização esta representado no esquema 42.

Todos os produtos são solúveis em metanol, parcialmente solúveis em clorofórmio à quente e em DMSO e acetato de etila a frio.

## Esquema 42



Primeiramente ocorre o ataque do grupo amino e a formação do intermediário **I** após, a restituição da dupla ligação pela saída do grupo metoxila e a formação do intermediário **II**<sup>34</sup>. Ocorre o ataque do grupo OH e a posterior ciclização, formando o intermediário **III**. Com a eliminação do grupo  $\text{CH}=\text{C}(\text{CO}^-)\text{CCl}_3$  ocorre a formação da forma mais estável **24p**. A ciclização, neste caso, parece ser possível por causa da presença das metilas no carbono adjacente ao  $\text{NH}_2$  que força a configuração que favorece o ataque do grupo OH ao carbono  $\beta$  da enona<sup>4,35</sup>.

As condições reacionais e quantidades otimizadas dos reagentes estão listadas na tabela 7.

<sup>34</sup> Vdovenko, S. I.; Gerus, I. I.; Wójcik, J. *J. Physical Org. Chem.*, **2001**, 14, 533.

<sup>35</sup> Bonacorso, H. G; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.*, **1999**, 36, 45.

**Tabela 7** – Condições reacionais otimizadas para a síntese dos compostos **24a-d, h,n-p**.

<b>Amina</b>	<b>Composto</b>	<b>Razão 22/amina</b>	<b>Tempo reacional (h)</b>	<b>Rendimento (%)</b>
<b>Metilamina</b>	<b>24a</b>	1/10	5	50
<b>Etilamina</b>	<b>24b</b>	1/5	1,4	51
<b>Propilamina</b>	<b>24c</b>	1/5	3,3	48
<b>Isopropilamina</b>	<b>24d</b>	1/5	3,3	45
<b>Fenetilamina</b>	<b>24h</b>	1/10	24	98
<b>Etanolamina</b>	<b>24n</b>	1/5	5,3	45
<b>1,3 propanolamina</b>	<b>24o</b>	1/5	4	43
<b>2,2dimetil etanolamina</b>	<b>24p</b>	1/1	3	40

Todos os produtos obtidos são estáveis à temperatura ambiente, porém os mesmos não puderam ser caracterizados por espectroscopia de massas, pois decompõem ao longo do experimento.

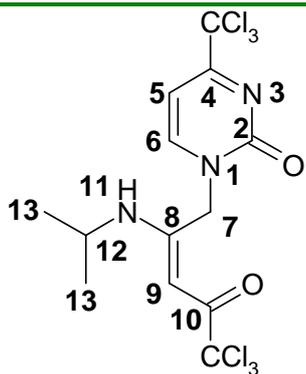
**Tabela 8** - Fórmula molecular, peso molecular, dados de análise elementar, aspecto e pontos de fusão dos compostos **24a-d, h,n-p**.

Composto	Fórmula e peso molecular	Calculado			Aspecto	P.f (°C)
		C	H	N		
<b>24a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 337,5	39,11	3,25	16,59	Sólido creme	263-267
<b>24b</b>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 441,95	32,61	2,51	9,51	Sólido creme	223-225
<b>24c</b>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 455,98	34,24	2,87	9,22	Sólido branco	157-159
<b>24d</b>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 455,98	34,24	2,87	9,22	Sólido branco	237-240
<b>24h</b>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 518,05	41,73	2,92	8,11	Sólido creme	140-143
<b>24n</b>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 458,00	31,44	2,40	9,17	Sólido creme	168-171
<b>24o</b>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 472,00	33,05	2,75	8,89	Sólido marrom	150-152
<b>24p</b>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 324,5	40,67	3,69	12,94	Sólido creme	120-123

### 3.2.1 – Espectroscopia de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ .

Tabela 9 - Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos 24a-d, h,n-p.

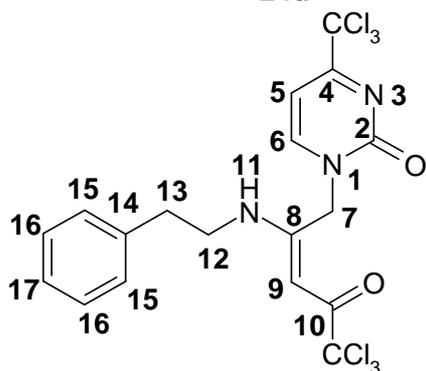
Compostos	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ ppm <i>J</i> (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ ppm
<p>24a</p>	5,72 (1H,d, $J=5,2$ , H5); 5,70 (1H, d, $J=5,6$ , H5); 7,68 (1H,d, $J=7,2$ , H6); 7,35 (1H, d, $J=7,6$ , H6); 5,04 e 4,44 (2H, s, H7); 4,54 e 4,03 (2H, S, H9); 7,63 (1H, d, $J=4,0$ , H11); 7,28 (1H,d, $J=4,4$ , H11); 7,06 (1H, d, $J=4,8$ , H11); 6,0 (1H, d, $J=4,8$ , H11); 8,77 (1H, d, $J=5,6$ , H11); 7,63 (1H, d, $J=4,0$ , H13); 2,48-2,78 (18H, m, H12 e 14)	153,92 e 155,41 (C2); 163, 98 e 164, 17 (C4);94,50 e 94,66 (C5); 144,10 e 144,15 (C6); 45,29 e 47, 08 (C7); 156,20 e 157,31 (C8); 83,64 e 86,83 (C9); 168,16 e 170,19 (C10)
<p>24b</p>	5,76 (1H; d; $J=7,2$ ; H5); 7,53 (1H; d; $J=7,2$ ; H6); 4,77 (2H; s; H7); 5,24 (1H; s; H9); 10,17 e 7,78 (2H; t; $J=5,2$ ; H11); 3,49 e 3,29 (4H; q; $J=6,0$ ; H12); 1,24 e 1,09 (6H; t; $J=7,2$ ; H13)	155,32 (C2); 168,73 (C4); 94,92 (CCl <sub>3</sub> ); 94,92 (C5); 144,46 (C6); 47,70 (C7); 163,57 (C8); 80,48 (C9); 178,46 (C10); 96,96 (CCl <sub>3</sub> ); 37,78 e 34,57 (C12);14,71 e 14,03 (C13)
<p>24c</p>	5,78 (1H; d; $J=7,2$ ; H5); 7,63 (1H; d; $J=7,6$ ; H6); 4,74 (2H; s; H7); 5,26 (1H; s; H9); 10,56 e 7,77 (2H; t; $J=5,6$ ; H11); 3,43 e 3,21 (4H; q; $J=6,0$ ; H12); 1,64 e 1,51 (4H; q; $J=75,6$ ; H13); 0,95 e 0,89 (6H; t; $J=7,2$ ; H14)	155,28 (C2); 168,96 (C4); 94,92 (CCl <sub>3</sub> ); 94,92 (C5); 144,42 (C6); 47,74 (C7); 163,78 (C8); 80,67 (C9); 178,55 (C10); 96,92 (CCl <sub>3</sub> ); 42,38 e 41,63 (C12); 22,31 e 21,69 (C13); 11,26 e 10,90 (C14)



5,74 (1H; d; J=7,2; H5);  
7,54 (1H; d; J=7,2; H6);  
4,77 (2H; s; H7); 5,24  
(1H; s; H9); 10,53 (1H; d;  
J=8,8; H11) e 7,64  
(1H; d; J= 5,2; H11);  
4,08(2H; sep; J=6,4;  
H12); 1,27 e 1,11  
(12H; d; J=6,4; H13)

155,37 (C2); 167973  
(C4); 95,02 (CCl<sub>3</sub>);  
95,02 (C5); 144,46  
(C6); 47,62 (C7);  
162,93 (C8); 80,49  
(C9); 178,56 (C10);  
96,91 (CCl<sub>3</sub>'); 45,06 e  
41,21 (C12); 23,01 e  
21,92 (C13)

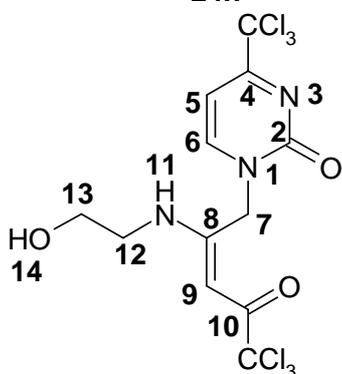
24d



5,77 (1H; d; J=7,2; H5);  
7,47 (1H; d; J=7,4; H6);  
4,74 (2H; s; H7); 5,25  
(1H; s; H9); 10,47 e 7,84  
(2H; t; J=5,4; H11); 3,72  
(4H; q; J=6,6; H12); 2,95  
e 2,82 (4H; t; J=7,0; H13);  
7,20 a 7,33 (Aromáticos -  
H15-17)

155,43 (C2); 168,67  
(C4); 95,45 (CCl<sub>3</sub>);  
95,08 (C5); 144,49  
(C6); 47,85 (C7);  
163,87 (C8); 81,03  
(C9); 178,66 (C10);  
96,94 (CCl<sub>3</sub>'); 44,31 e  
41,22 (C12); 35,02 e  
34,19 (C13); 126,05 a  
139,32 (Aromáticos-  
C14-17)

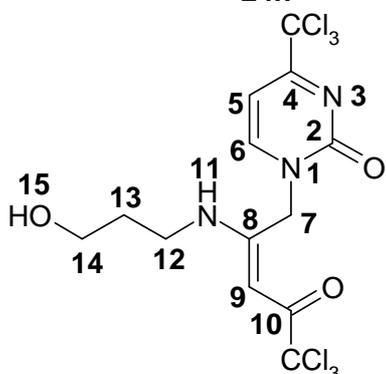
24h



5,83 (1H; d; J=6,8; H5);  
7,52 (1H; d; J=7,2; H6);  
4,78 (2H; s; H7); 5,26  
(1H; s; H9); 10,64 e 7,83  
(2H; t; J=5,2; H11);  
3,50(4H; q; J=5,2; H12);  
3,61 e 3,54 (4H; t; J=4,8;  
H13); 5,12 (1H; t J=4,0;  
H14) e 4,80 (1H; t; J=4,4;  
H14)

155,50 (C2); 169,04  
(C4); 95,17 (CCl<sub>3</sub>);  
95,17 (C5); 144,58  
(C6); 48,09 (C7);  
164,09 (C8); 80,71  
(C9); 178,52 (C10);  
97,05 (CCl<sub>3</sub>'); 45,30 e  
42,64 (C12); 59,37  
(C13)

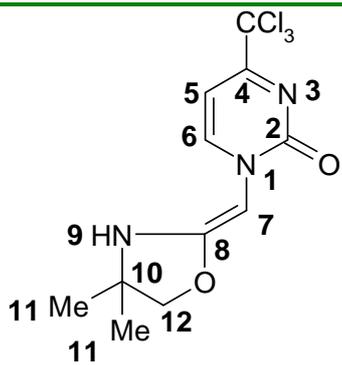
24n



5,78 (1H; d; J=7,2; H5);  
7,52 (1H; d; J=7,2; H6);  
4,75 (2H; s; H7); 5,22  
(1H; s; H9); 10,58 (1H; t;  
J=6,0; H11) e 7,77 (1H; t;  
J=5,6; H11); 3,32(2H; q;  
J=6,8; H12) e 3,44 (2H; q;  
J=6,0; H12); 1,77 (2H; qui  
J=6,4; H13) e 1,63 (2H;  
qui; J=6,8; H13); 3,53  
(2H; m; J=3,2; H14); 4,57  
(2H. t; J=5,6; H15)

155,28 (C2); 168,83  
(C4); 94,91 (CCl<sub>3</sub>);  
94,91 (C5); 144,50  
(C6); 47,73 (C7);  
163,89 (C8); 80,47  
(C9); 78,41 (C10);  
97,00 (CCl<sub>3</sub>'); 40,29 e  
36,84 (C12); 31,84 e  
31,82 (C13); 58,11 e  
57,86 (C14)

24o



24p

6,37 (1H; d; J-5,8; H5);  
 8,15 (1H; d; J=5,8; H6);  
 6,92 (1H; s; H7); 4,30  
 (1H; s; H9); 1,04 (6H; s;  
 H11); 3,20 (2H; s; H12)

152,61 (C2); 171,98  
 (C4); 93,51 (CCl<sub>3</sub>);  
 99,96 (C5); 150,39  
 (C6); 70,24 (C7);  
 156,00 (C8); 54,41  
 (C10); 22,14 (C11);  
 66,31 (C12)

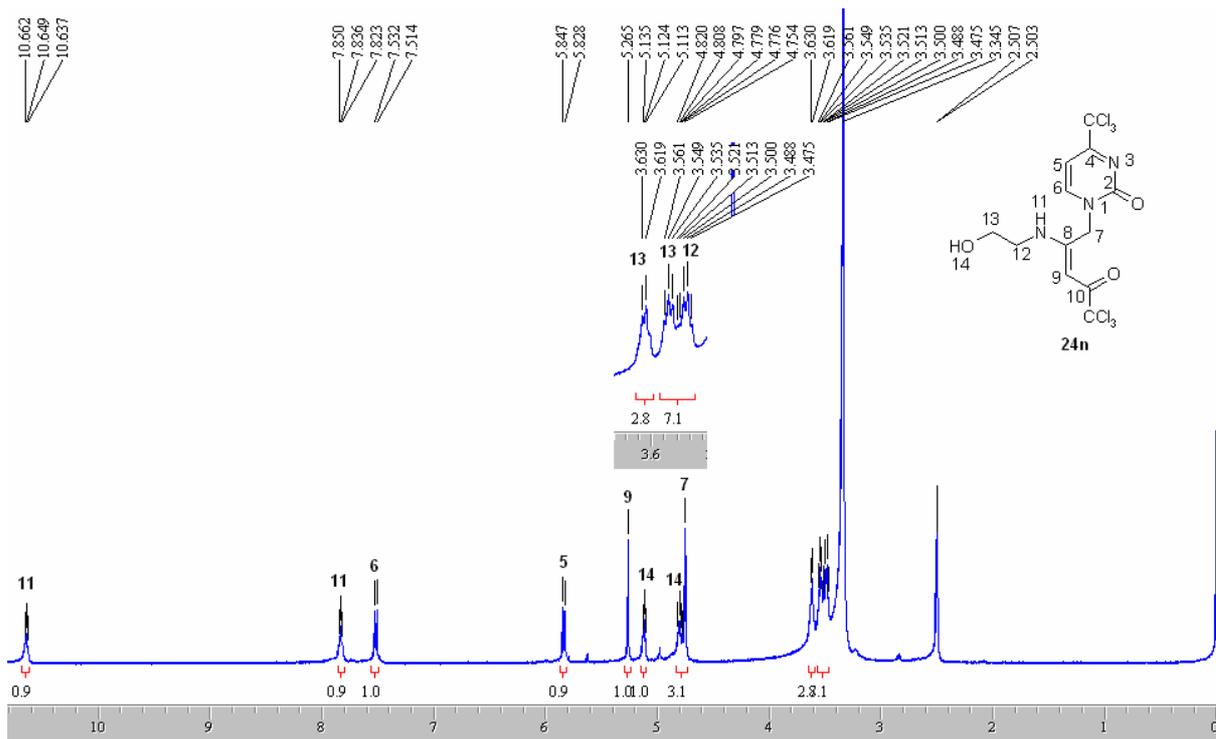


Figura 6 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 24n.

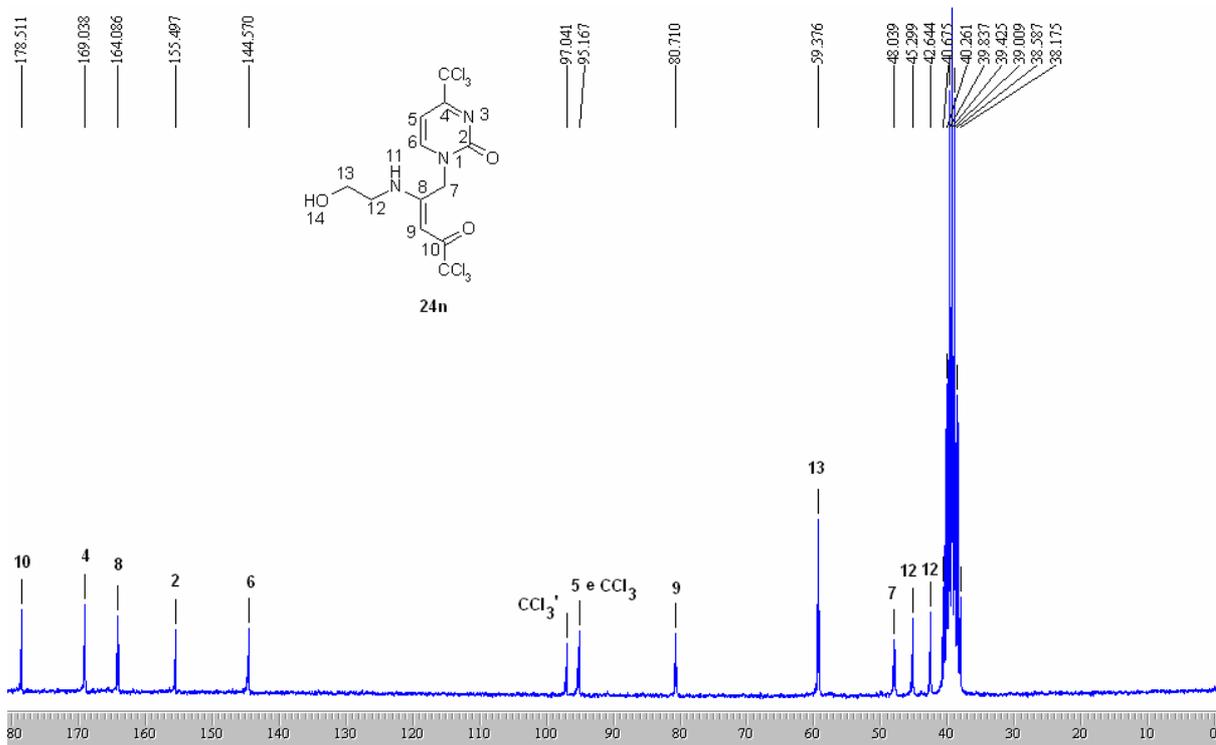
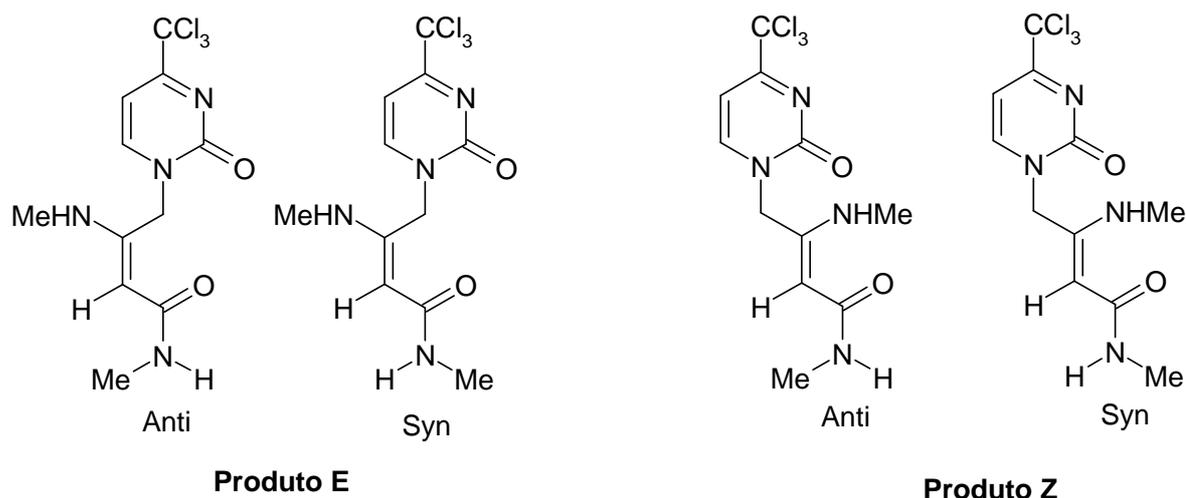


Figura 7 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 24n.

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **24a** apresentam sinais referentes aos produtos de di-substituição (E/Z). Encontra-se sinais referentes a seis metilas e seis NH (esquema 42).

#### Esquema 42



Para os compostos **24b-d** a formação dos produtos de di-substituição é muito pequena e os seus sinais não estão citados na tabela 9. Para os demais compostos ocorre apenas os produtos de mono-substituição (E/Z) do grupo alcóxi da enona.

Para a correta atribuição dos sinais do composto **24a** foram necessários experimentos bidimensionais como HETCORRR e COSY. Assim como para o composto **24n** foi necessário a realização de HETCORR.

Devido a formação dos isômeros E/Z os sinais referentes ao NH e a cadeia a ele ligada sofre duplicação de sinais ou de integração para os compostos **24a-d**, **h**, **n** e **o**.

Para o produto **24p** houve a necessidade de experimentos bidimensionais como HETCORRR e COLOC para a correta elucidação da sua estrutura. Através destes experimentos pode-se observar que a dupla ligação é formada entre o carbono vizinho ao nitrogênio do anel pirimidínico e o carbono do anel de cinco membros.

## 4 – CONCLUSÃO

De acordo com os objetivos deste trabalho e após a análise dos resultados, foi possível concluir que:

- 1- As reações de *N*-alquilação da pirimidinona 4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**4**) se processaram a temperatura ambiente e em bons rendimentos. Os melhores rendimentos foram obtidos com o agente alquilante **2**.
- 2- Não foi possível a *N*-alquilação da citosina (**5**) com as metodologias testadas.
- 3- A *N*-alquilação da 5-Bromo-4-triclorometil-4-metóxi-1,3*H*-pirimidin-2-ona (**6**) se processou apenas com aquecimento e apresentou regioselectividade, levando apenas ao produto de *N*<sup>1</sup>-monoalquilação com bons rendimentos.
- 4- Não foi possível a alquilação da pirimidinona 4-triclorometil-4-metóxi-1,3*H*-pirimidin-2-ona (**8**), pois parece ocorrer a eliminação da metoxila ou do grupamento triclorometila e permanece material de partida no meio reacional formando uma complexa mistura que não pôde ser separada.
- 5- A *N*-alquilação da 3-benzoiluracila (**8**) obteve melhores resultados frente ao agente alquilante **2** do que com o agente alquilante **1**. A alquilação ocorreu em bons rendimentos.
- 6- A 3-benzoiluracila apenas reagiu com o agente alquilante **1**, o produto alquilado foi obtido em bons rendimentos.
- 7- Não foi possível a debenzoilação dos produtos **18-20**, pois a tentativa de debenzoilação decompõe os produtos.
- 8- A pirimidinona que levou a melhores resultados em reações de *N*-alquilação frente aos agentes alquilantes testados foi a 4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**4**).
- 9- Apenas a reação de substituição de 2,2-dimetiletanolamina (**23p**) com a 1-[(*E*)-5,5,5-tricloro-2-metóxi-4-oxo-penten-2-il]-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona (**22**) levou ao produto puro sem a utilização de excesso de amina.
- 10- Não foi possível a purificação por recristalização ou coluna cromatográfica dos demais produtos de substituição pois, os produtos foram isolados, após tentativa de purificação, ainda impuros.
- 11- A reação da 1-[(*E*)-5,5,5-tricloro-2-metóxi-4-oxo-penten-2-il]-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona com excessos de aminas ou aminoálcoois levou, na maioria dos casos, a produtos puros e com rendimentos moderados. Porém há a obtenção de dois produtos em alguns casos, produto de mono e di-substituição (pequena

quantidade do produto de di-substituição). Apenas para a reação com a metil amina somente foi obtido o produto de di-substituição.

12- A reação com a 2,2-dimetiletanolamina (**23p**) levou ao produto de ciclização com a eliminação da metoxila, da carbonila e do grupo triclorometil, levando também a formação de uma dupla ligação no carbono vizinho ao nitrogênio da pirimidina. A reação pode ser descrita, então, como uma ciclização seguida de uma vinilação da cadeia ligada ao anel pirimidínico.

13- Não foi possível a obtenção de produtos de substituição puros para reações com nenhuma das anilinas testadas.

14- As reações de substituição ocorrem de maneira rápida, a temperatura ambiente, com rendimentos moderados e os produtos são isolados puros do meio reacional.

## 5 – METODOLOGIA EXPERIMENTAL

### 5.1 – Reagentes, Solventes, Métodos de Identificação e Determinação de Pureza.

#### 5.1.1 - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e bidimensionais foram obtidos em espectrômetros BRUKER DPX-200 e BRUKER DPX-400.

Os parâmetros experimentais dos equipamentos para a aquisição dos espectros dos compostos sintetizados, em geral, foram:

Espectrômetro BRUCKER DPX-200: SF 200,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; largura do pulso  $90^\circ$ ,  $9,0\mu\text{s}$  ( $^1\text{H}$ ) e  $19,5\mu\text{s}$  ( $^{13}\text{C}$ ); tempo de aquisição 3,9s ( $^1\text{H}$ ) e 2,8s ( $^{13}\text{C}$ ); janela espectral 965Hz ( $^1\text{H}$ ) e 5000Hz ( $^{13}\text{C}$ ); número de varreduras de 8-32 para  $^1\text{H}$  e 2000-20000 para  $^{13}\text{C}$ , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 ( $^1\text{H}$ ) e 0,179994 ( $^{13}\text{C}$ ); temperatura 300K.

Espectrômetro BRUCKER DPX-400: SF 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; largura do pulso  $90^\circ$ ,  $8,0\mu\text{s}$  ( $^1\text{H}$ ) e  $13,7\mu\text{s}$  ( $^{13}\text{C}$ ); tempo de aquisição 6,5s ( $^1\text{H}$ ) e 7,6s ( $^{13}\text{C}$ ); janela espectral 965Hz ( $^1\text{H}$ ) e 5000Hz ( $^{13}\text{C}$ ); número de varreduras de 8-32 para  $^1\text{H}$  e 2000-20000 para  $^{13}\text{C}$ , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 ( $^1\text{H}$ ) e 0,371260 ( $^{13}\text{C}$ ); temperatura 300K.

#### 5.1.2 – Cromatografia Líquida

Os cromatogramas líquidos foram registrados em um cromatógrafo líquido de alta eficiência HP modelo 1100 equipada com bomba quaternária, forno de aquecimento de coluna e detector UV/Vis com arranjo de diodos. Foi usado uma coluna HP C-18 (100mm x 2,1 mm) com partículas de 5  $\mu\text{m}$ . a fase móvel foi metano/água e os compostos foram eluídos utilizando gradiente iniciando com 40% de metanol a 100% em 10 min. e manteve-se a 100% de metanol por 5 min.

### **5.1.3 – Ponto de Fusão**

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho digital MICROQUÍMICA EQUIPAMENTOS LTDA, MQAF - 302.

### **5.1.4 – Análise Elementar**

As análises elementares foram determinadas em um aparelho analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo.

## 5.2 – REAÇÕES DE *N*-ALQUILAÇÃO

Em todas as reações a pirimidinona foi pesada (2 mmol) no balão, solubilizada no solvente de escolha (acetona ou DMF), após foi adicionado carbonato de potássio (0,276g, 2 mmol) e a mistura foi agitada por 30 min. a temperatura ambiente. Após o agente alquilante foi adicionado (2 mmol) e a reação foi agitada até estar completa, a temperatura ambiente, a 56°C ou a 80°C. As reações foram extraídas com acetato de etila (3 x 20 ml), a fase orgânica foi separada e o solvente foi removido por evaporação a pressão reduzida. Os produtos foram purificados por recristalização em clorofórmio/ metanol, na presença de carvão ativo.

### 5.2.1 - Síntese de 4-Triclorometil-1-(metil carbamoil)-1*H*-pirimidin-2-ona (10).

sólido branco com 60% de rendimento. Ponto de fusão: 199-200°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO/TMS) δ: 7,05 (1H; d; J=6,6; H5); 8,40 (1H; d; J=6,6; H6); 4,59 (2H; s; H7); 7,38 (1H; s; H9) e 7,78 (1H; s; H9). <sup>13</sup>C RMN (DMSO/TMS) δ: 154,01 (C2); 170,43 (C4); 95,38 (CCl<sub>3</sub>); 98,10 (C5); 154,29 (C6); 52,10 (C7); 167,52 (C8). Peso Molecular 270,5. C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Análise elementar: Calculado C, 31,08; H, 2,24; N, 15,53%. Experimental C, 31,13; H, 2,18; N, 15,41%.

### 5.2.2 – Síntese de 4-Triclorometil-1-(1,3-dietoximalon-2-il)-1*H*-pirimidin-2-ona (11).

óleo castanho com 95% de rendimento. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ: 6,97 (1H; d; J=7,4; H5); 8,15 (1H; d; J=7,2; H6); 6,53 (1H; s; H7); 4,53 (4H; m; H9); 1,34 (6H; t; J=7,0; H10). <sup>13</sup>C RMN (DMSO/TMS) δ: 153,26 (C2); 171,35 (C4); 94,97 (CCl<sub>3</sub>); 99,14 (C5); 153,23 (C6); 63,66 (C7); 163,26 (C8); 62,40 (C9); 13,27 (C10). Peso Molecular 371,5. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Análise elementar: Calculado C, 39,79; H, 3,53; N, 7,54%. Experimental C, 38,76; H, 3,61; N, 7,51%.

### 5.2.3 – Síntese de 5-Bromo-4-triclorometil-4-metóxi-1-(metil carbamoil)-1,3*H*-pirimidin-2-ona (14).

sólido branco com 60% de rendimento. Ponto de Fusão: 210-212. <sup>1</sup>H RMN (DMSO/TMS) δ: 3,84 (3H; s; OMe); 8,34 (1H; s; H6); 4,39 (2H; s; H7); 7,27 (1H; s; H9) e 7,65 (1H; s; H9). <sup>13</sup>C RMN (DMSO/TMS) δ: 166,39 (C2); 85,28 (C4); 97,62 (CCl<sub>3</sub>); 50,85 (OMe); 150,14 (C5); 154,00 (C6); 54,94 (C7); 168,19 (C8).

Peso Molecular 381,4.  $C_8H_9BrCl_3N_3O_3$ . Análise elementar: Calculado C, 25,19; H, 2,38; N, 11,02%. Experimental C, 25,08; H, 2,16; N, 11,00%.

**5.2.4 – Síntese de 5-Bromo-4-triclorometil-4-metóxi-1-(1,3-dietoximalon-2-il)-1,3H-pirimidin-2-ona (15).** óleo marrom com 60% de rendimento.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3/TMS$ )  $\delta$ : 4,05 (3H; s; OMe); 7,95 (1H; s; H6); 6,39 (2H; s; H7); 4,31 (4H; m; H9); 1,33(6H; t;  $J=7,2$ ; H10).  $^{13}C$  RMN (DMSO/TMS)  $\delta$ : 166,78 (C2); 86,71 (C4); 97,10 ( $CCl_3$ ); 55,41 (OMe); 148,73 (C5); 153,32 (C6); 163,71 (C8); 62,14(C9); 13,72 (C10) . Peso Molecular 482,4.  $C_{13}H_{16}BrCl_3N_2O_6$ . Análise elementar: Calculado C, 25,19; H, 2,38; N, 11,02%. Experimental C, 25,08; H, 2,16; N, 11,00%.

**5.2.5 – Síntese de 3-Benzoil-1-(metil carbamoil)-1H-pirimidina-2,4-diona (18).** Sólido castanho com 55% de rendimento. Ponto de fusão: 202-205°C.  $^1H$  RMN (DMSO/TMS)  $\delta$ : 5,86 (1H; d;  $J=7,8$ ; H5); 7,82 (1H; d;  $J=8,0$ ; H6); 7,60 a 7,94 (5H; m; Aromáticos – H9-11); 4,39 (2H; s; H12); 7,32 (1H; s; H14) e 7,70 (1H; s; H14).  $^{13}C$  RMN (DMSO/TMS)  $\delta$ : 149,03 (C2); 145,391 (C4); 101,30 (C5); 161,63 (C6); 168,64 (C7); 129,56 - 135,71 (Aromáticos, C8-11); 61,92 (C12); 163,64 (C13); 62,33 (C14). Peso Molecular 273,0.  $C_{13}H_{11}N_3O_4$ . Análise elementar: Calculado C, 57,14; H, 4,06; N, 15,38%. Experimental C, 57,03; H, 3,99; N, 15,20 %.

**5.2.6 – Síntese de 3-Benzoil-1-(1,3-dietoximalon-2-il)-1H-pirimidina-2,4-diona (19).** óleo marron com 95% de rendimento.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3/TMS$ )  $\delta$ : 5,90 (d, 1H, H-5); 7,59 (d, 1H, H-6); 5,90 (1H; d;  $J=7,8$ ; H5); 7,59 (1H; d;  $J=8,0$ ; H6); 7,50 a 7,93 (5H, m; Aromáticos-H9-11); 6,06 (1H; s; H12); 4,32 (4H; m; H14); 1,31 (6H; m; H15).  $^{13}C$  RMN (DMSO/TMS)  $\delta$ : 149,62 (C2); 147,68 (C4); 100,09 (C5); 162,34 (C6); 168,16 (C7); 129,56-135,71 (aromáticos, C8-11); 49,81 (C12); 169,41 (C13); 13,69 (C15). Peso Molecular 374,0.  $C_{18}H_{18}N_2O_7$ . Análise elementar: Calculado C, 57,75; H, 4,85; N, 7,48%. Experimental C, 57,35; H, 4,93; N, 7,52%.

**5.2.7 – Síntese de 3-Benzoil-5-metil-1-(metil carbamoil)-1H-pirimidina-2,4-diona (20).** Sólido Branco com 50% de rendimento. Ponto de fusão: 232-234°C.  $^1H$  RMN (DMSO/TMS)  $\delta$ : 1,83 (3H; s; H6); 7,71 (1H; s; H7); 7,59 a 7,92 (5H, m; Aromáticos - H10-12); 4,34 (2H; s; H13); 7,29 (1H; s; H15) e 7,97 (1H; s; H15) .  $^{13}C$  RMN (DMSO/TMS)  $\delta$ : 149,54 (C2); 143,41 (C4); 107,89 (C5); 11,75 (C6); 162,95 (C7);

129,45-135,46 (aromáticos, C8-12); 49,63 (C13); 160,51 (C14). Peso Molecular 287,0. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Análise elementar: Calculado C, 58,53; H, 4,56; N, 14,63%. Experimental C, 58,55; H, 4,61; N, 14,48 %.

### 5.3 – REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO DE 1-[(E)-5,5,5-TRICLORO-2-METÓXI-4-OXO-PENTEN-2-IL]4-TRICLOROMETIL-1H-PIRIMIDIN-2-ONA

A 1-[(E)-5,5,5-tricloro-2-metoxi-4-oxo-penten-2-il]4-triclorometil-1H-pirimidin-2-ona (**15**) (0,858g, 2mmol) foi solubilizada em acetonitrila e permaneceu sob agitação, a temperatura ambiente, por 10 minutos. Adicionou-se o nucleófilo (numa relação 1:1, 1:5 ou 1:10) e a reação foi agitada a temperatura ambiente até estar completa.

**5.3.1 – Síntese de 4-triclorometil-1-[-N-metil-3-(metilamino)but-2-enamida-4-il]-1H-pirimidin-2-ona (24a).** sólido creme com 50% de rendimento. Ponto de Fusão: 263-267°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO/TMS) δ: 5,72 (1H,d, J= 5,2, H5); 5,70 (1H, d,J=5,6, H5); 7,68 (1H,d, J=7,2, H6); 7,35 (1H, d, J= 7,6, H6); 5,04 e 4,44 (2H, s, H7); 4,54 e 4,03 (2H, S, H9); 7,63 (1H, d, J= 4,0, H11); 7,28 (1H,d, J= 4,4, H11); 7,06 (1H, d, J= 4,8, H11); 6,0 (1H, d, J= 4,8, H11); 8,77 (1H, d, J= 5,6, H11); 7,63 (1H, d, J= 4,0, H13); 2,48-2,78 (18H, m, H12 e 14). <sup>13</sup>C RMN (DMSO/TMS) δ: 153,92 e 155,41 (C2); 163,98 e 164,17 (C4); 94,50 e 94,66 (C5); 144,10 e 144,15 (C6); 45,29 e 47,08 (C7); 156,20 e 157,31 (C8); 83,64 e 86,83 (C9); 168,16 e 170,19 (C10). Peso Molecular 427,9. C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Análise elementar: Calculado C, 30,87; H, 2,12; N, 9,82%.

**5.3.2 – Síntese de 1-(5,5,5-tricloro-2-etilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1H-pirimidin-2-ona (24b).** sólido creme com 51% de rendimento. Ponto de Fusão: 223-225°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO/TMS) δ: 5,76 (1H; d; J=7,2; H5); 7,53 (1H; d; J=7,2; H6); 4,77 (2H; s; H7); 5,24 (1H; s; H9); 10,17 e 7,78 (2H; t; J= 5,2; H11); 3,49 e 3,29 (4H; q; J=6,0; H12); 1,24 e 1,09 (6H; t; J=7,2; H13). <sup>13</sup>C RMN (DMSO/TMS) δ: 155,35(C2); 168,46 (C4); 94,92 (CCl<sub>3</sub>); 94,92 (C5); 144,46 (C6); 47,70 (C7); 163,57 (C8); 80,48 (C9); 178,46 (C10); 96,96 (CCl<sub>3</sub>'); 34,57 (C12); 37,78 (C12); 14,03 (C13); 14,71 (C13). Peso Molecular 441,9. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Análise elementar: Calculado C, 32,61; H, 2,51; N, 9,51%.

**5.3.3 - Síntese de 1-(5,5,5-tricloro-2-propilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1H-pirimidin-2-ona (24c).** sólido branco com 48% de rendimento. Ponto de Fusão: 157-159°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO/TMS) δ: 5,78 (1H; d; J=7,2; H5); 7,63 (1H; d; J=7,6; H6); 4,74 (2H; s; H7); 5,26 (1H; s; H9); 10,56 e 7,77 (2H; t; J= 5,6; H11); 3,43 e 3,21 (4H; q; J=6,0; H12); 1,64 e 1,51 (4H; q; J=75,6; H13); 0,95 e 0,89 (6H; t; J=7,2; H14). <sup>13</sup>C RMN (DMSO/TMS) δ: 155,28 (C2); 168,96 (C4); 94,92 (CCl<sub>3</sub>) 94,92 (C5); 144,42 (C6); 47,74 (C7); 155,28 (C8); 80,67 (C9); 178,54 (C10); 96,92 (CCl<sub>3</sub>'); 44,38 (C12); 41,63 (C12); 22,31 (C13); 21,69 (C13); 11,26 (C14); 10,90 (C14). Peso Molecular 455,9. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Análise elementar: Calculado C, 34,24; H, 2,87; N, 9,22%.

**5.3.4 - Síntese de 1-(5,5,5-tricloro-2-isopropilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1H-pirimidin-2-ona (24d).** sólido branco com 45% de rendimento. Ponto de Fusão: 237-240°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO/TMS) δ: 5,74 (1H; d; J=7,2; H5); 7,54 (1H; d; J=7,2; H6); 4,77 (2H; s; H7); 5,24 (1H; s; H9); 10,53 (1H; d; J=8,8; H11) e 7,64 (1H; d; J= 5,2; H11); 4,08(2H; sep; J=6,4; H12); 1,27 e 1,11 (12H; d; J=6,4; H13). <sup>13</sup>C RMN (DMSO/TMS) δ: 155,37 (C2); 167,93 (C4); 95,02 (CCl<sub>3</sub>); 95,02 (C5); 144,46 (C6); 47,62 (C7); 162,93 (C8); 80,49 (C9); 178,56 (C10); 96,91 (CCl<sub>3</sub>'); 45,06 (C12); 41,21 (C12); 23,01 (C13); 21,92 (C13). Peso Molecular 455,9. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Análise elementar: Calculado C, 34,24; H, 2,87; N, 9,22%.

**5.3.5 - Síntese de 1-(5,5,5-tricloro-2-fenetilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1H-pirimidin-2-ona (24h).** sólido creme com 98% de rendimento. Ponto de Fusão: 140-143°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO/TMS) δ: 5,77 (1H; d; J=7,2; H5); 7,47 (1H; d; J=7,4; H6); 4,74 (2H; s; H7); 5,25 (1H; s; H9); 10,47 e 7,84(2H; t; J=5,4; H11); 3,72 (4H; q; J=6,6; H12); 2,95 e 2,82 (4H; t; J=7,0; H13); 7,20 a 7,33 (Aromáticos - H15-17). <sup>13</sup>C RMN (DMSO/TMS) δ: 155,43 (C2); 168,67(C4); 95,45 (CCl<sub>3</sub>); 95,08 (C5); 144,49 (C6); 47,85 (C7); 163,87 (C8); 81,03 (C9); 178,66 (C10); 96,94 (CCl<sub>3</sub>'); 44,31 (C12); 41,22 (C12); 35,02 (C13), 34,19 (C13); 126,05 a 139,32 (aromáticos, C14-17). Peso Molecular 514,9. C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Análise elementar: Calculado C, 41,73; H, 2,92; N, 8,11%.

**5.3.6 – Síntese de 1-(5,5,5-tricloro-2-(2-hidroxietilamino)-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1H-pirimidin-2-ona (24n).** sólido marrom com 45% de rendimento. Ponto de Fusão: 168-171°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO/TMS) δ: 5,83 (1H; d; J=6,8; H5); 7,52 (1H; d; J=7,2; H6); 4,78 (2H; s; H7); 5,26 (1H; s; H9); 10,64 e 7,83 (2H; t; J=5,2; H11); 3,50(4H; q; J=5,2; H12); 3,61 e 3,54 (4H; t; J=4,8; H13); 5,12 (1H; t J=4,0; H14) e 4,80 (1H; t; J=4,4; H14). <sup>13</sup>C RMN (DMSO/TMS) δ: 155,50 (C2); 169,04 (C4); 95,17 (CCl<sub>3</sub>); 95,17 (C5); 144,58 (C6); 48,09 (C7); 164,09 (C8); 80,71 (C9); 178,52 (C10); 97,05(CCl<sub>3</sub>’); 45,30 (C12); 42,64 (C12); 59,37 (C13). Peso Molecular 458,00. Análise elementar: Calculado C, 31,44; H, 2,40; N, 9,17 %.

**5.3.7 – Síntese de 1-(5,5,5-tricloro-2-(2-hidroxiopropilamino)-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1H-pirimidin-2-ona (24o).** sólido creme com 43% de rendimento. Ponto de Fusão: 150-152°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO/TMS) δ: 5,78 (1H; d; J=7,2; H5); 7,52 (1H; d; J=7,2; H6); 4,75 (2H; s; H7); 5,22 (1H; s; H9); 10,58 (1H; t; J=6,0; H11) e 7,77 (1H; t; J=5,6; H11); 3,32(2H; q; J=6,8; H12) e 3,44 (2H; q; J=6,0; H12); 1,77 (2H; qui J=6,4; H13) e 1,63 (2H; qui; J=6,8; H13); 3,53 (2H; m; J=3,2; H14); 4,57 (2H. t; J=5,6; H15). <sup>13</sup>C RMN (DMSO/TMS) δ: 155,28 (C2); 168,83 (C4); 94,91 (CCl<sub>3</sub>); 94,91 (C5); 144,50 (C6); 47,73 (C7); 163,89 (C8); 80,47 (C9); 178,41 (C10); 97,00 (CCl<sub>3</sub>’); 40,29 (C12); 36,84 (C12); 31,84 (C13); 31,82 (C13); 58,11 (C14); 57,86 (C14). Peso Molecular 472,00. Análise elementar: Calculado C, 33,05; H, 2,75; N, 8,89 %.

**5.3.8 – Síntese de 1-[(4,4-dimetiloxazolidin-2-ilideno)metil]-4-triclorometil-1H-pirimidin-2-ona (24p).** sólido creme com 40% de rendimento. Ponto de Fusão: 120-123°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO/TMS) δ: 6,37 (1H; d; J=5,8; H5); 8,15 (1H; d; J=5,8; H6); 6,92 (1H; s; H7); 4,30 (1H; s; H9); 1,04 (6H; s; H11); 3,20 (2H; s; H12). <sup>13</sup>C RMN (DMSO/TMS) δ: 152,61 (C2); 171,98(C4); 93,51 (CCl<sub>3</sub>); 99,96 (C5); 150,39 (C6); 70,24 (C7); 156,00 (C8); 54,41 (C10); 22,14 (C11); 66,31 (C12). Peso Molecular 224,4. Análise elementar: Calculado C, 40,67; H, 3,69; N, 12,94%.

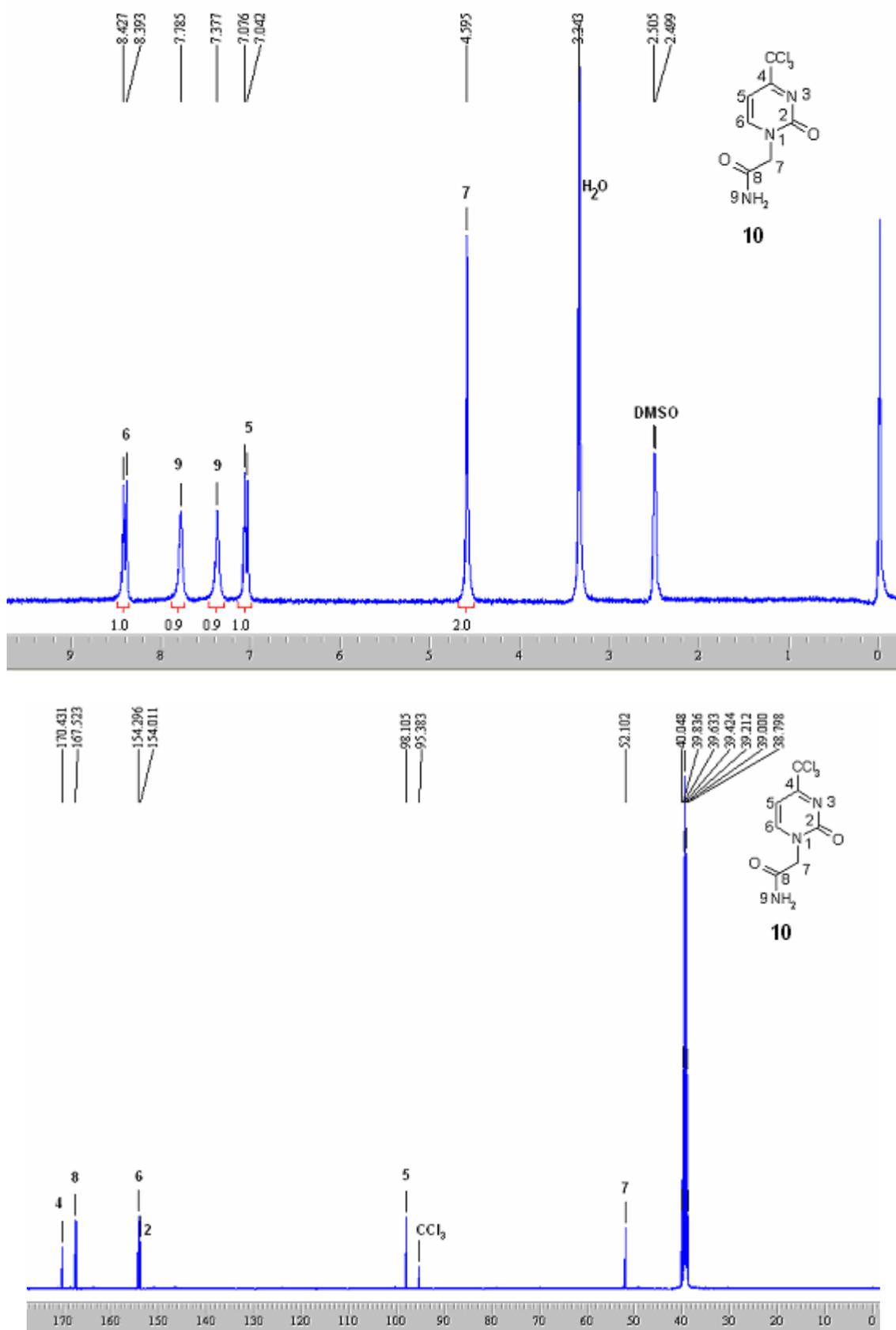
## 6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - T. L. Gilchrist. *Heterocyclic Chemistry*, 2<sup>rd</sup> Edition, Ed. Longman Scientific & Technical, **1992**, p.252.
- 2 - Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A. *Principles of Medicinal Chemistry*, 4<sup>rd</sup> Edition, Williams & Vilkins, **1995**.
- 3 - Gambacorta, A.; Tofani, D.; Loreto, M. A.; Gaspen, T. ; Bernini, R. *Tetrahedron* **2006**, 62, 6848.
- 4 - Zanatta, N.; Flores, D. C.; Amaral, S. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *Synlett*, **2005**, 20, 3079-3082.
- 5 - (a) Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A. *Principles of medicinal chemistry*, 4<sup>o</sup> Ed., Williams & Vilkins, **1995**. (b) Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, A.; Roberts, K.; Walter, P. *Molecular Biology of The Cell*, 4<sup>o</sup> Ed. , Garland Science, **2002**. (c) Challand, R. & Young, R. J. *Antiviral Chemotherapy*, Spektrum Academic Publishers, **1997**. (d) Huryn, D. M.; Okabe, M. M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1745.
- 6 - Jane, D. E.; Hoo, K.; Kamboj, R.; Deveril, M.; Bleakman, D.; Mandelzys, A. *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 3645.
- 7 - Gupta, O. D.; Twamley, B.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. *J. Fluorine Chem.*, **2000**, 106, 199.
- 8 - Nawrot, B.; Michalak, O.; Olejniczak, S. Wieczorek; M. W.; Lis , T.; Stec, W. J. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 3979-3985.
- 9 - Krivonogov, V. P.; Myshkin, V. A.; Sivkova, G. A.; Greben'kova, N. A.; Srubillin, D. V.; Kozlova, G. G.; Abdrkhmanov, I. B.; Mannapova, R. T.; Spirikhin, L. V.; Tolstikov, G. A. *Pharm. Chem. J.*, **2001**, 35, 411.
- 10 - Lee, Y.; Kim, B. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 1395-1397.
- 11- Guillarme, S.; Legoupy, S.; Bourgougnon, N.; Aubertin, A. M.; Huet, F. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9635.
- 12 - Amblard, F. ; Nolan, S. P.; Schinazi, R. F.; Agrofoglio, L. A. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 537-544.
- 13 - Semaine, W.; Johar, M.; Tyrrel, D. L. J.; Kumar, R.; Agrawal, B. *J. Med. Chem.* , **2006**, 49, 2049.
- 14 - Dolman, N.P.; More, J.C. A.; Ogden, A.M.; Troop, H. M.; Bleakman, D.; Collingridge, G. L.; Jane, D. E. *J. Med. Chem.*, **2007**, 49, 2579-2592.

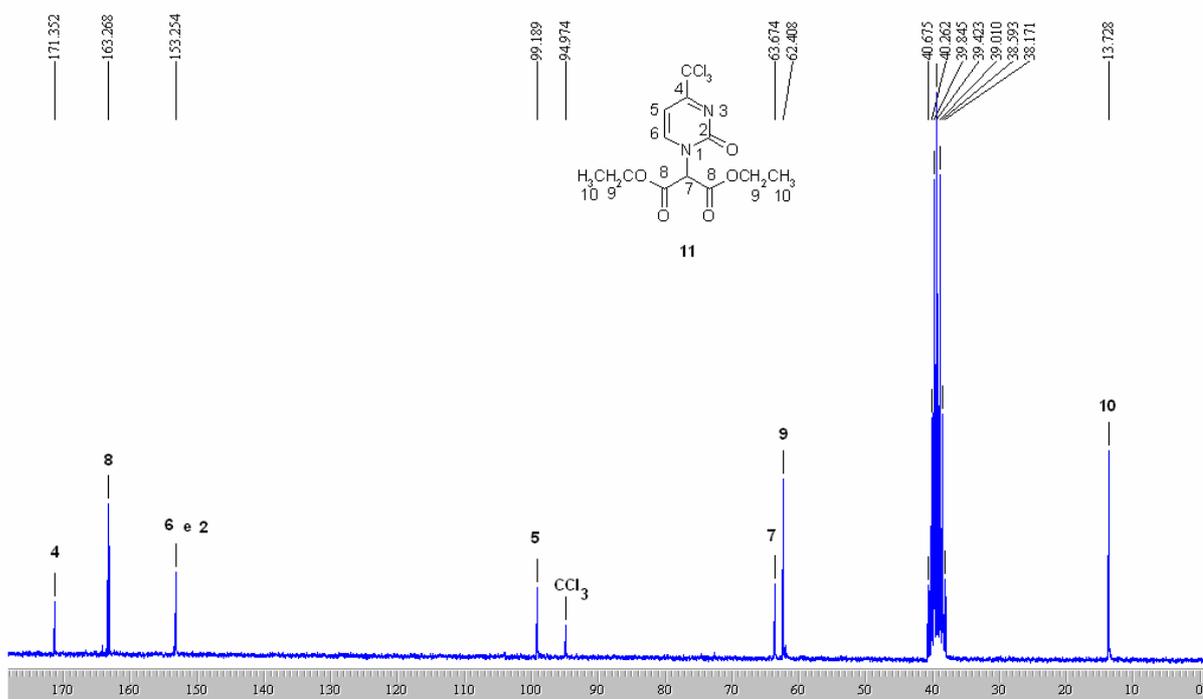
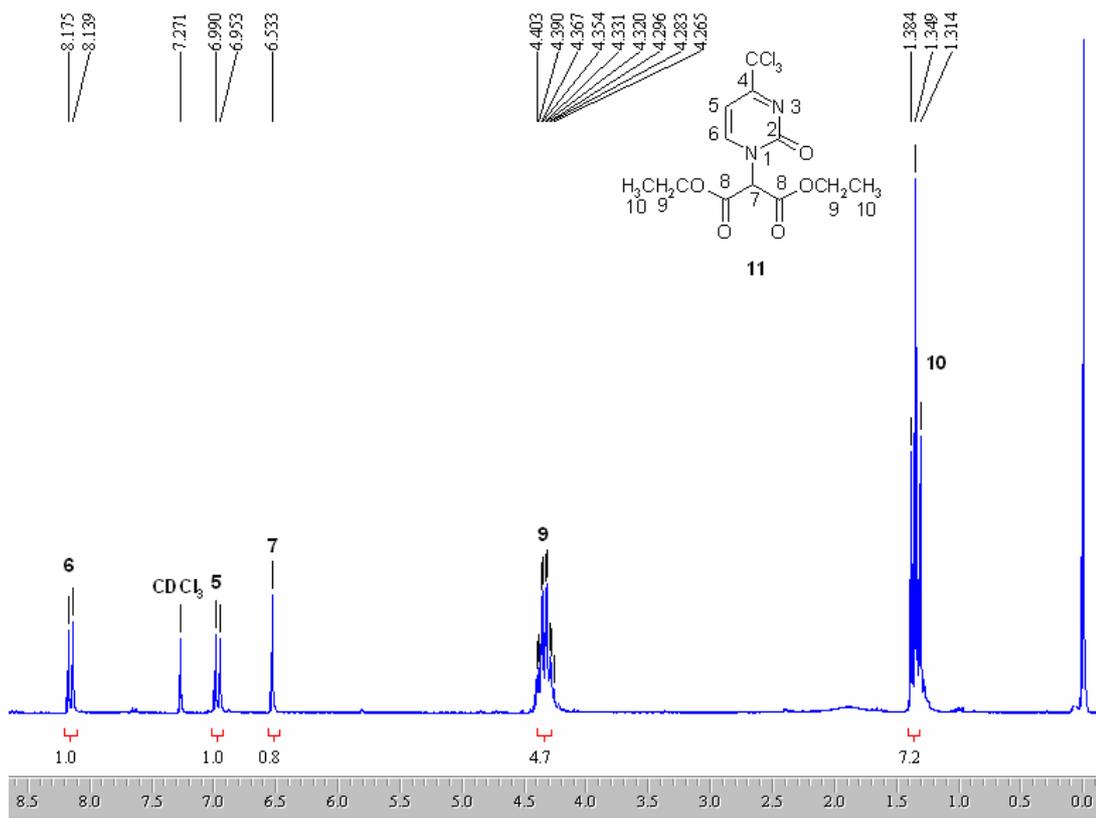
- 15 - Dolman, N. P.; More, J. C. A.; Alt, A.; Knauss, J. L.; Pentikäinen, O. T.; Glasser, C. R.; Bleakman, D.; Mayer, M. L.; Collingridge, G. L.; Jane, D. E. *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 1558.
- 16 - Adrian, G.; Mignonac, S.; Leucoutteux, F. WO 2000003999, **2000**.
- 17 - Wang, Z.; Bennett, E. M.; Wilson, D. J.; Salomon, C.; Vince, R. *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 3416.
- 18 - Lee, K. H.; Huang, B. R.; Tzeng, C. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 241-244.
- 19 - Zhou, S.; Kern, E. R.; Gullen, E.; Cheng, Y.; Drach, J. C.; Matsumi, S. H. M.; Zemlicka, J. *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 6964.
- 20 - Gorbunova, M. G.; Gerus, I. I.; Galushko, S. V.; Kukhar, V. P. *Synthesis*, **1991**, 207.
- 21 - Okada, E.; Masuda, R.; Hojo, M.; Inoue, R. *Synthesis*, **1991**, 533.
- 22 - Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N. Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem*, **1997**, 36, 45.
- 23 - Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthetic Commun.*, **2002**, 32, 335.
- 24 - Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Moura, S.; Rosa, F. A.; Peres, R. L.; Machado, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Ultrasonics Sonochem.*, **2006**, 13, 364.
- 25 - (a) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhoin, A. P.; Flores, A. F. C., Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis*, **2004**, 1, 391. (b) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko; V. G. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7753.
- 26 - Martins, m. A. P.; Sinhoin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthesis* **2001**, 1959.
- 27 - Pacholski, I. L.; Blanco, I.; Zanatta, N. Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **1991**, 2, 118.
- 28 - Zanatta, N. Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, 34, 509.
- 29 - Madruga, C. C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 735.
- 30 - Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, 37, 1213.

- 31 - Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Faoro, D. ; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthetic Commun.* **2001**, 31, 2855.
- 32 - Frieden, M.; Giraud, M.; Reese, C. B.; Quanlai, S. *J. Chem. Soc.*, **1998**, 1, 2827.
- 33 - R. Csuk, A. Kern. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 8409.
- 34 - Vdovenko, S. I.; Gerus, I. I.; Wójcik, J. *J. Physical Org. Chem.*, **2001**, 14, 533.
- 35 - De Clercq, E. *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 2491.
- 36 - Bonacorso, H. G; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Hetrocyclic. Chem.*, **1999**, 36, 45.
- 37 - Barral, K.; Balzarini, J.; Johan, N.; De Clercq, E.; Hider, R. C.; Camplo, M. *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 43.
- 38 - Ciapetti, P.; Taddei, M. *Tetrahedron*, **19998**, 54, 11305.
- 39 - Senda, S.; Hirota, K.; Banno, K. *J. Med. Chem.*, **1971**, 12, 471.
- 40 - Souza, M. V. N.; Almeida, M. V. *Quim. Nova*, **2003**, 26.
- 41 - Yu, M. J.; Thrasher, K. J.; McCowan, J. R.; Mason, N. R.; Mendelsohn, L. G. *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 1508.
- 42 – Tanaka, H.; Takashima, H.; Ubasawa, M.; Sekiya, K.; Nitta, I.; Baba, M.; Shigeta, S.; Walker, R. T.; De Clercq, E.; Miyasaka, T. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 4713.
- 43 - Tanaka, H.; Takashima, H.; Ubasawa, M.; Sekiya, K.; Nitta, I.; Baba, M.; Shigeta, S.; Walker, R. T.; De Clercq, E.; Miyasaka, T. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 337.
- 44 – Pontikis, R.; Monneret, C. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 4351.
- 45 – Lenzi, A.; Reginato, G.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 1713.

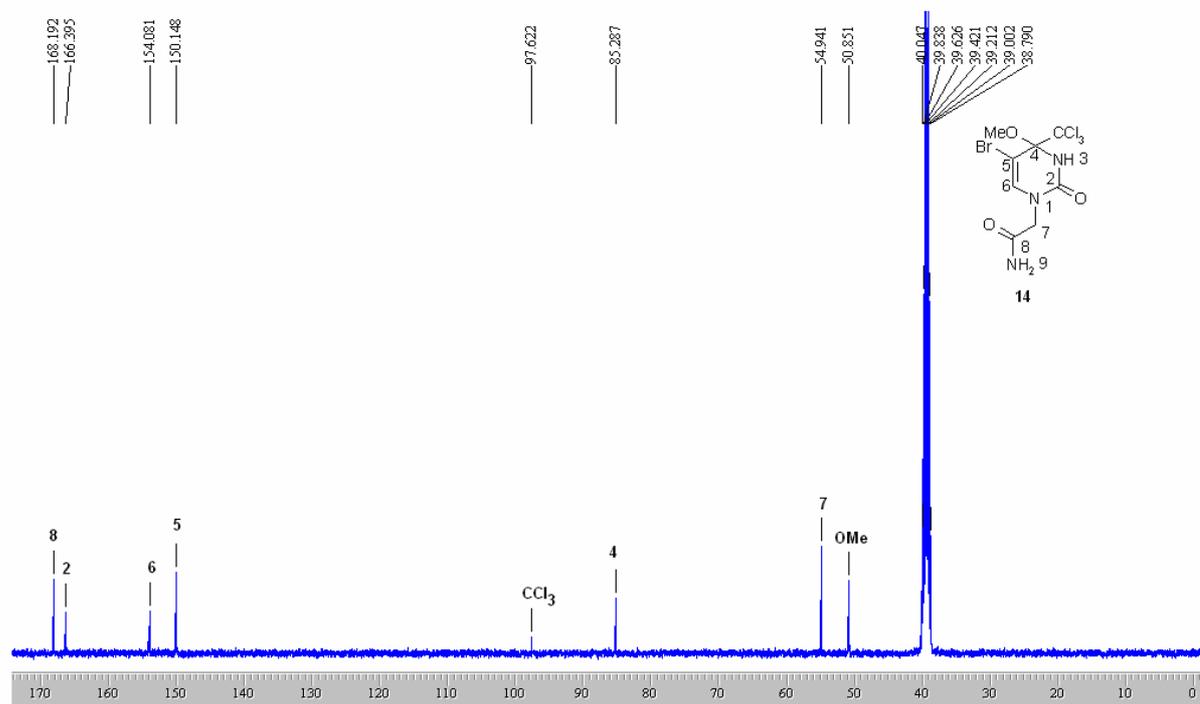
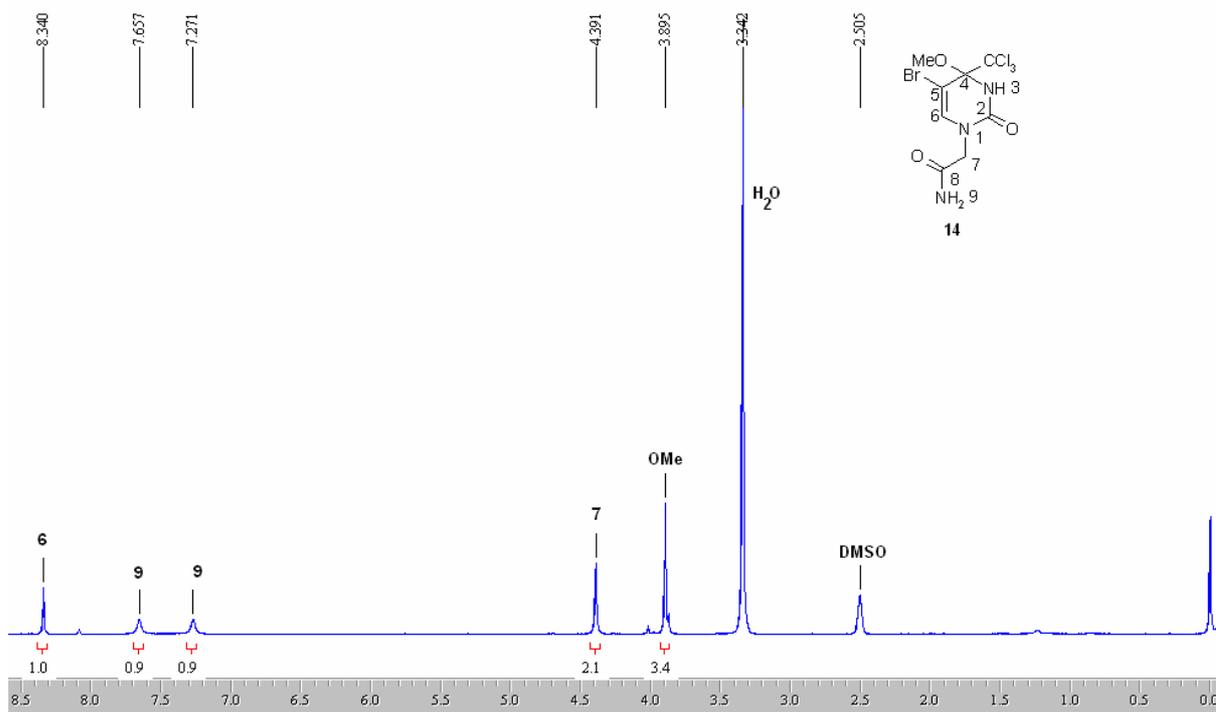
## APÊNDICE 1



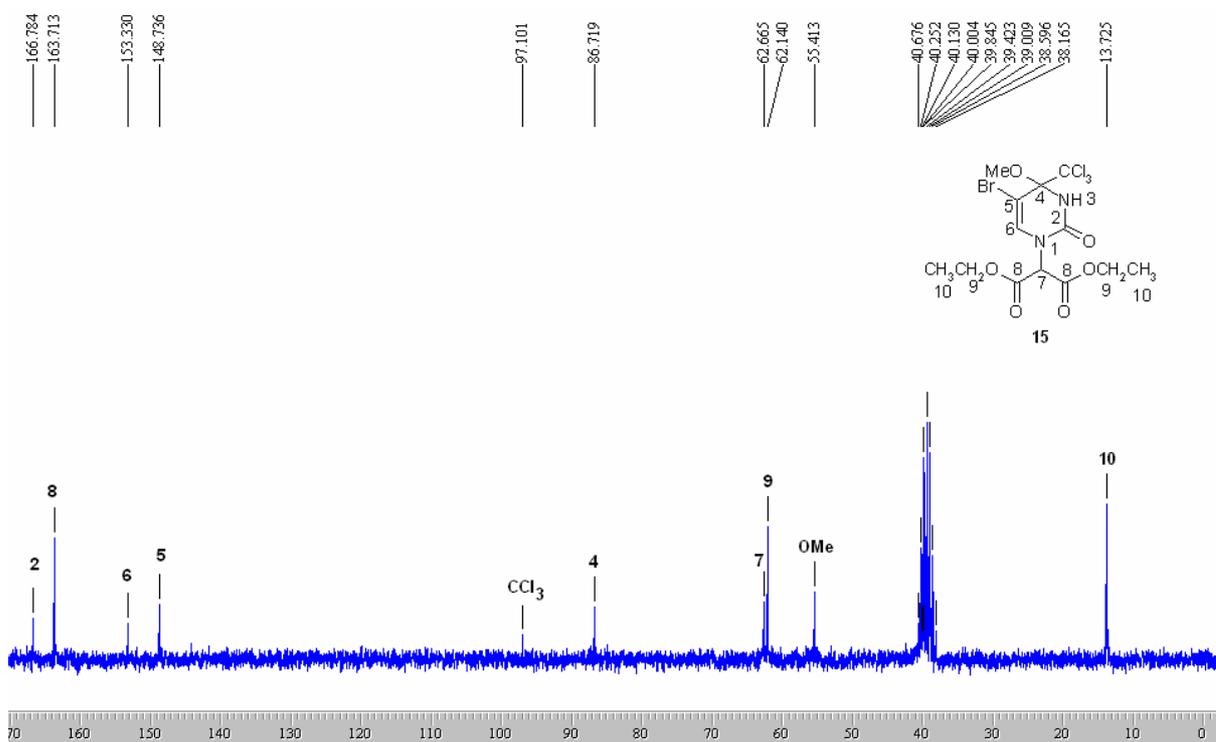
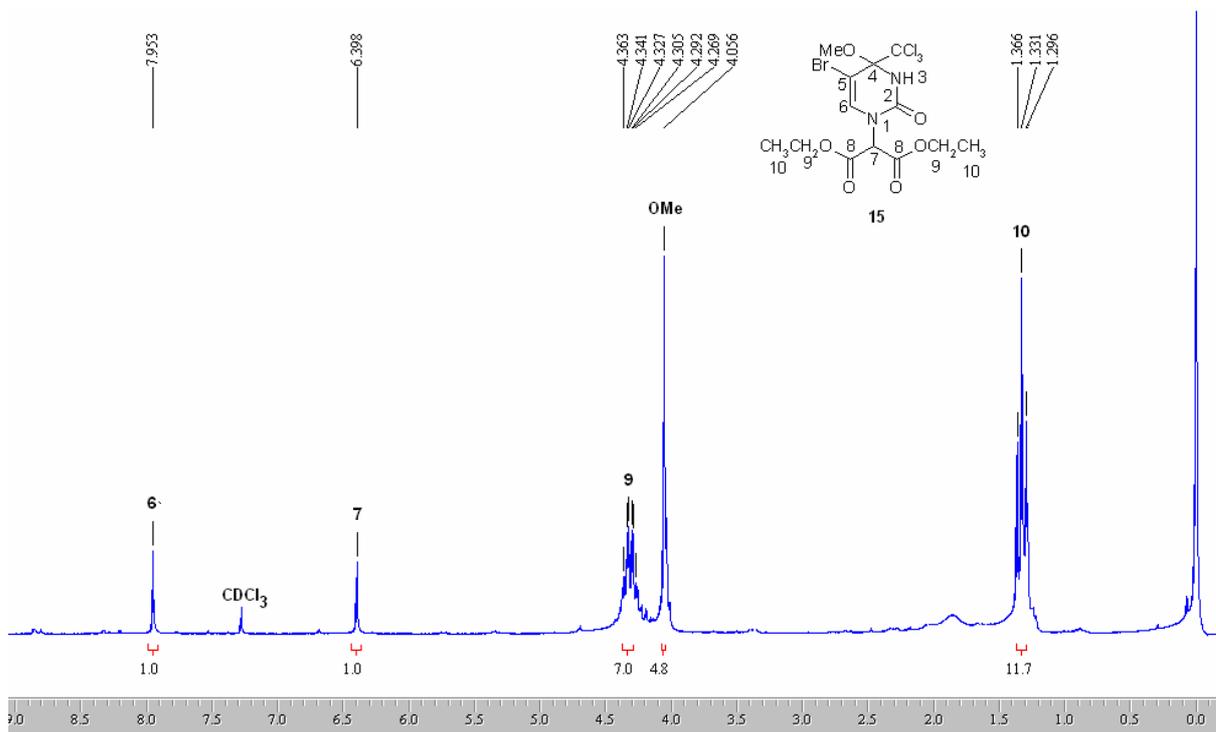
**Figura 8** - Espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da 4-Triclorometil-1-(metil carbamoil)-1*H*-pirimidin-2-ona **10**, espectrômetro Dpx 200 ( $^1\text{H}$ ) e Dpx400 ( $^{13}\text{C}$ ), DMSO.



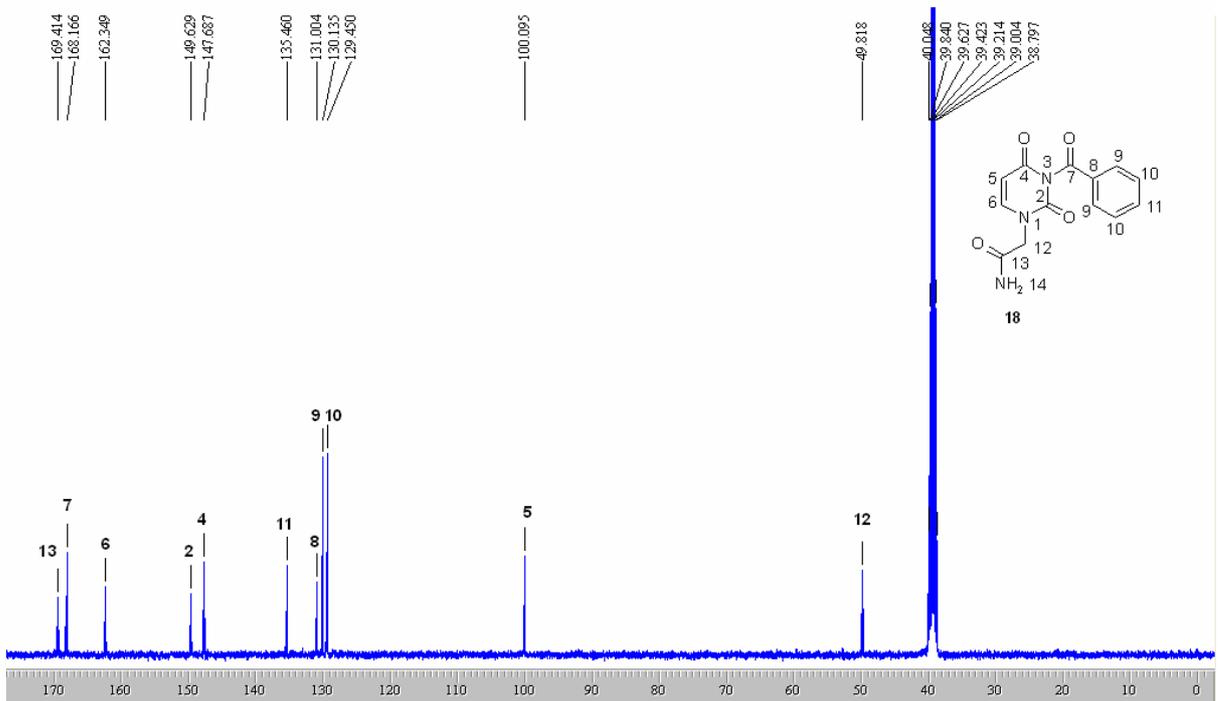
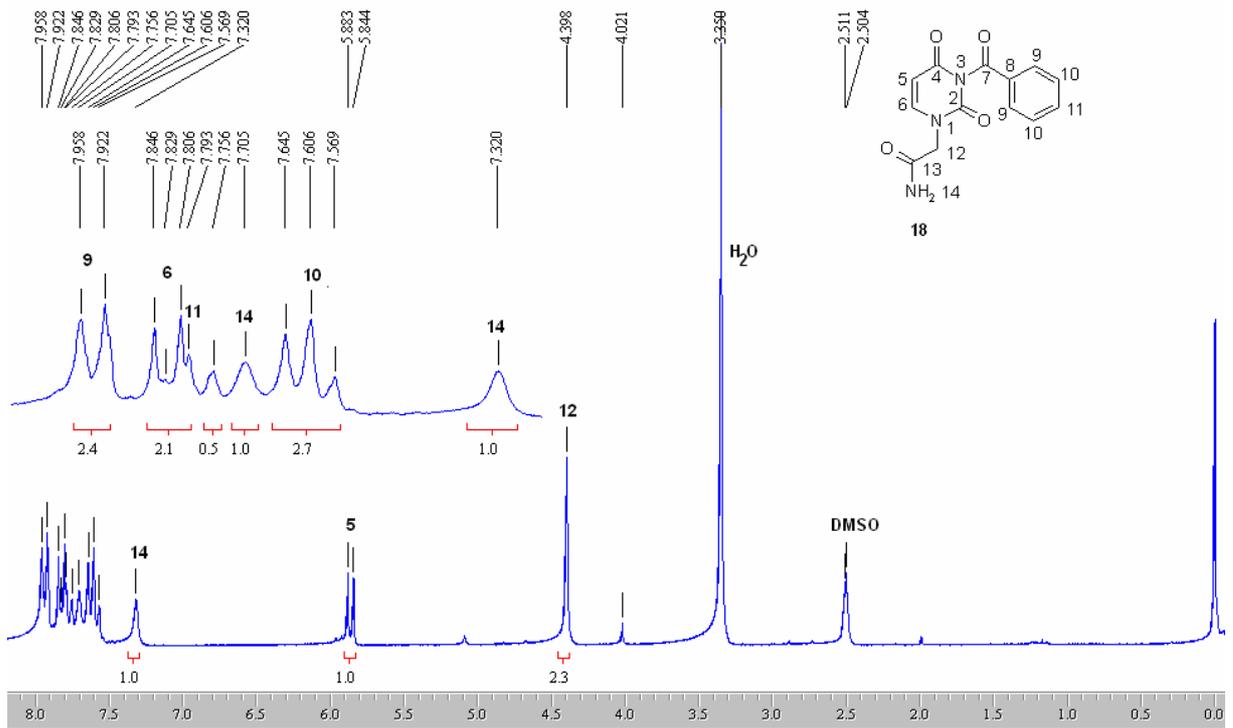
**Figura 9** - Espectro de  $^1\text{H}$  da 4-Triclorometil-1-(1,3-dietoximalon-2-il)-1*H*-pirimidin-2-ona **11**, espectrômetro Dpx200 ( $^1\text{H}$ ),  $\text{CDCl}_3$  E Dpx200 ( $^{13}\text{C}$ ), DMSO.



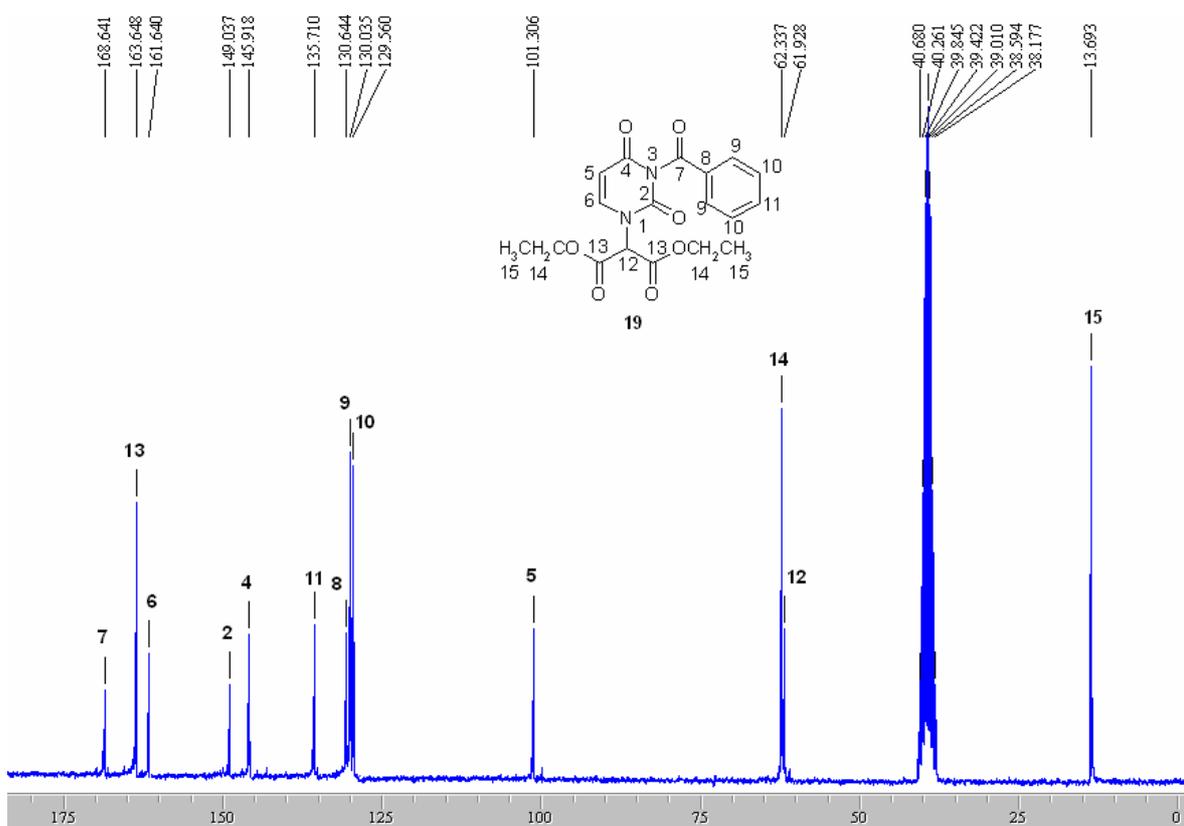
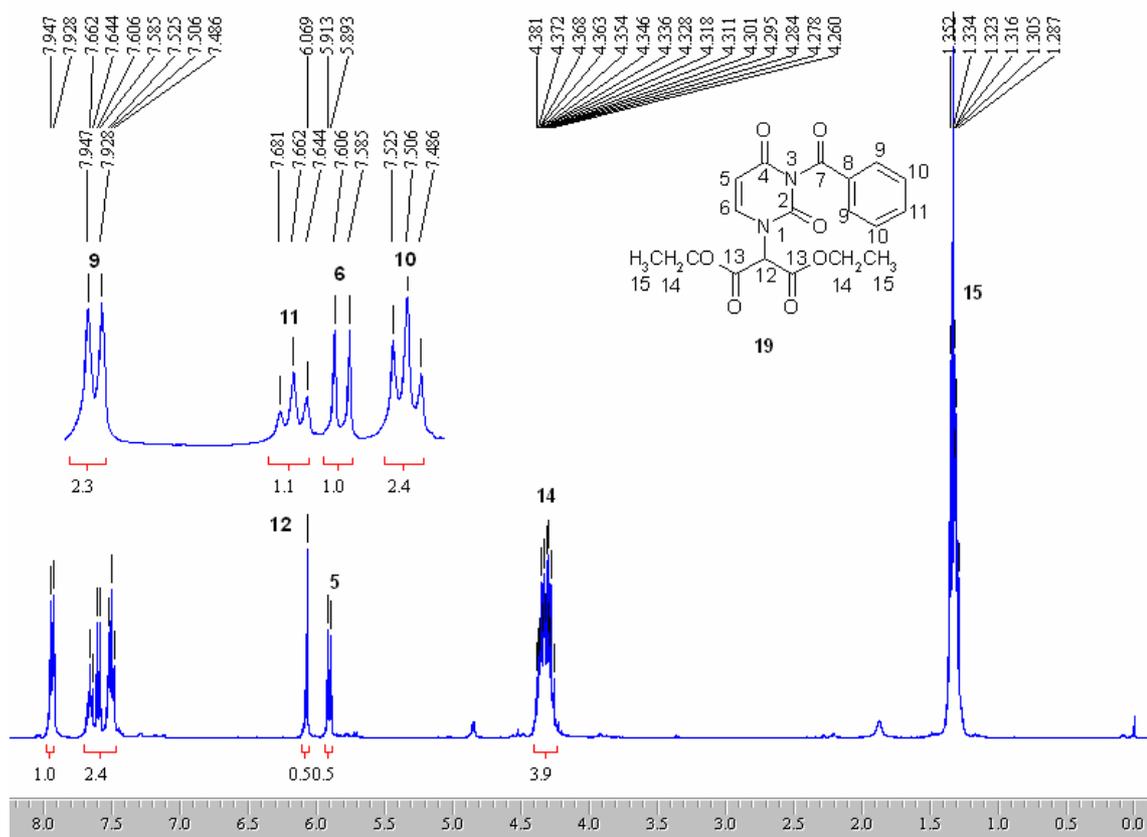
**Figura 10** - Espectros de <sup>1</sup>H da 5-Bromo-4-triclorometil-4-metóxi-1-(metil carbamoil)-1,3H-pirimidin-2-ona **14**, espectrômetro Dpx200 (<sup>1</sup>H), DMSO.



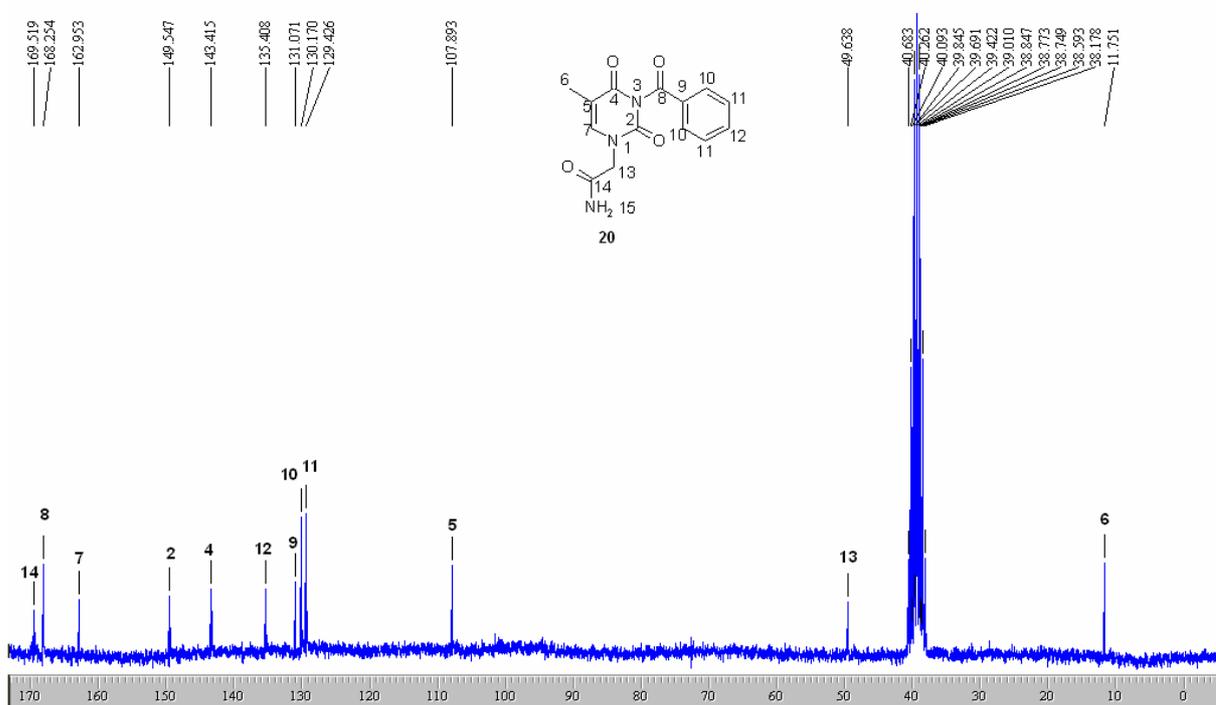
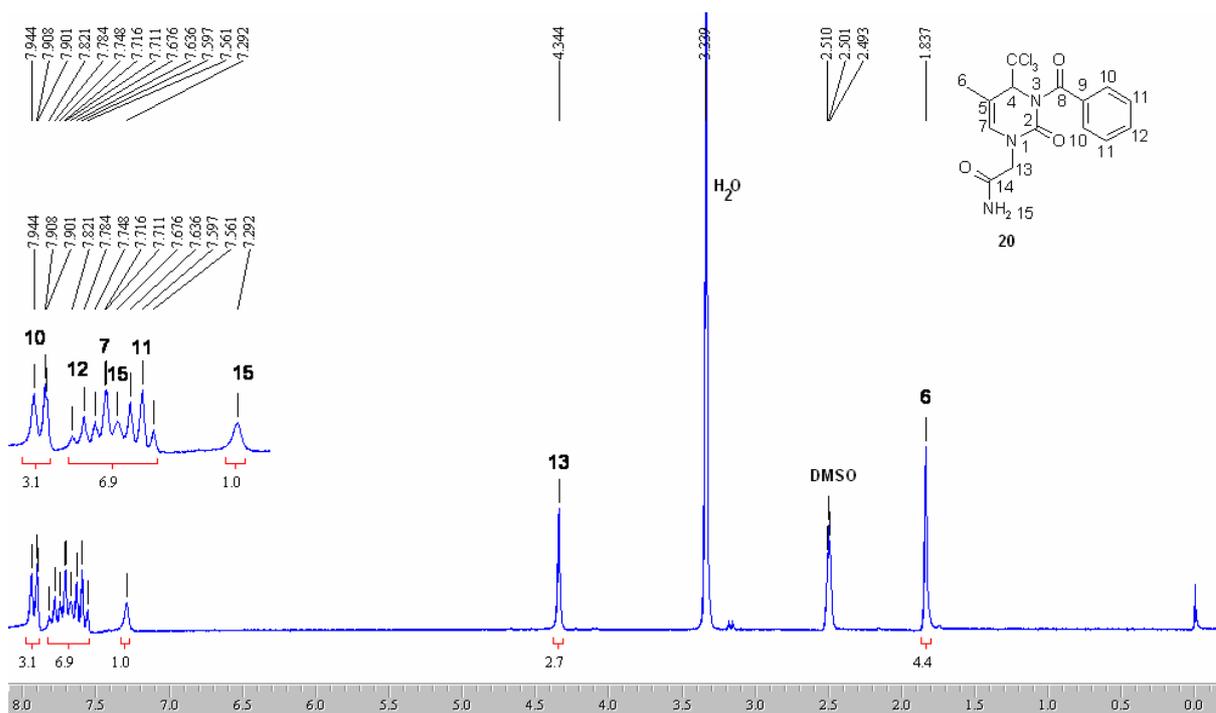
**Figura 11** - Espectro de <sup>1</sup>H da 5-Bromo-4-triclorometil-1-(1,3-dietoximalon-2-il)-4-metóxi-1,3H-pirimidin-2-ona **15**, Dpx200 (<sup>1</sup>H), CDCl<sub>3</sub> e Dpx200, DMSO.



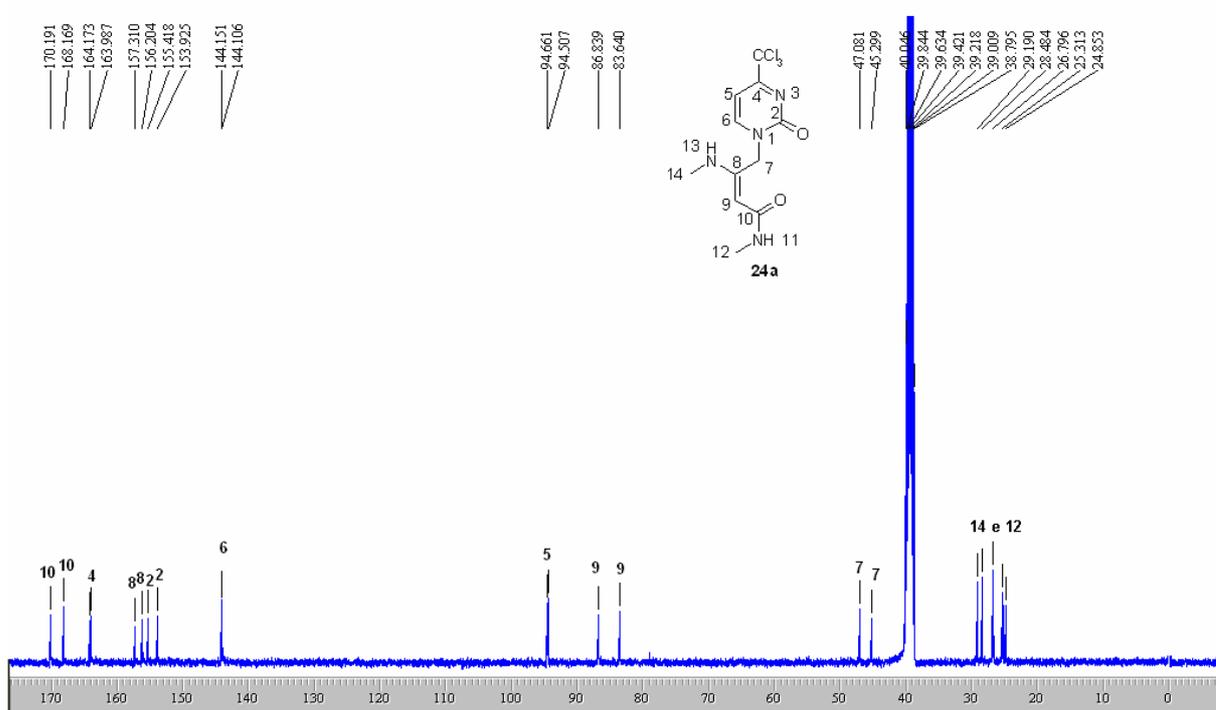
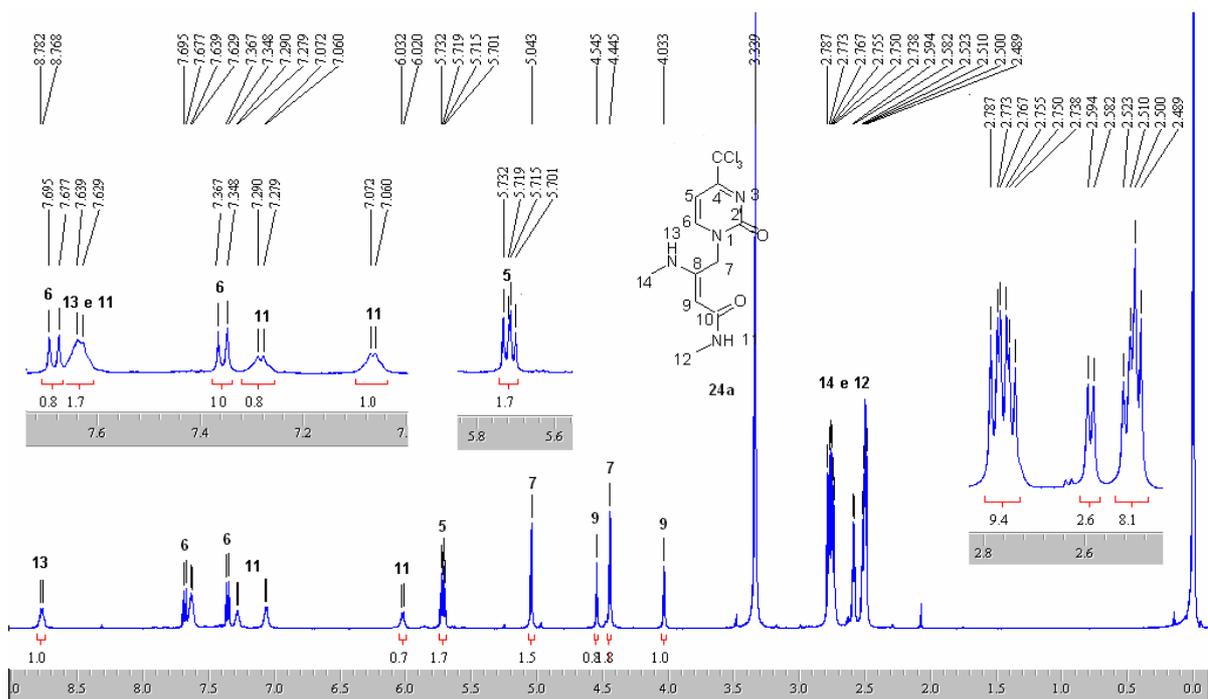
**Figura 12** - Espectros de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C da 3-benzoil-1-(metil carbamoi)-1*H*-pirimidina-2,4-diona **18**, espectrômetro Dpx200 (<sup>1</sup>H) e Dpx400 (<sup>13</sup>C), DMSO.



**Figura 13** - Espectro de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C da 3-benzoil-1-(1,3-dietoximalon-2-il)-1H-pirimidina-2,4-diona **19**, espectrômetro Dpx400 (<sup>1</sup>H), CDCl<sub>3</sub> e Dpx200 <sup>13</sup>C, DMSO.



**Figura 14** - Espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da 3-benzoil-5-metil-1-(metil carbamoi)-1H-pirimidina-2,4-diona **20**, espectrômetro DPX200 ( $^1\text{H}$ ) e Dpx200 ( $^{13}\text{C}$ ), DMSO.



**Figura 15** - Espectro de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da 4-triclorometil-1-[*N*-metil-3-(metilamino)but-2-enamida-4-il]-1*H*-pirimidin-2-ona **24a**, espectrômetro Dpx400 ( $^1\text{H}$ ), DMSO e Dpx400 ( $^{13}\text{C}$ ), DMSO.



```

Current Data Parameters
NAME      n5op38hh
EXPNO     1
PROCNO    2007

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20071121
Time_     11.55
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm Dual 13C/
PULPROG   cosygf45
TD         1024
SOLVENT   DMSO
NS         16
DS         16
SWH        4401.409 Hz
FIDRES     4.298251 Hz
AQ         0.1163764 sec
RG         80.6
DE         113.600 usec
TE         298.2 K
d0         0.00000300 sec
d1         3.00000000 sec
d10        0.00022720 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         13.00 usec
PL1        -3.00 dB
SFO1       400.1321607 MHz

F1 - Acquisition parameters
MDO        1
TD         128
SFO1       400.1322 MHz
FIDRES     34.386005 Hz
SW         11.000 ppm
F2MODE     QF

F2 - Processing parameters
SI         1024
SF         400.1299956 MHz
WDW        SINE
SSB        0
LB         0.00 Hz
GB         0
PC         1.00

F1 - Processing parameters
SI         1024
MC2        QF
SF         400.1299957 MHz
WDW        SINE
SSB        0
LB         0.00 Hz
GB         0
  
```

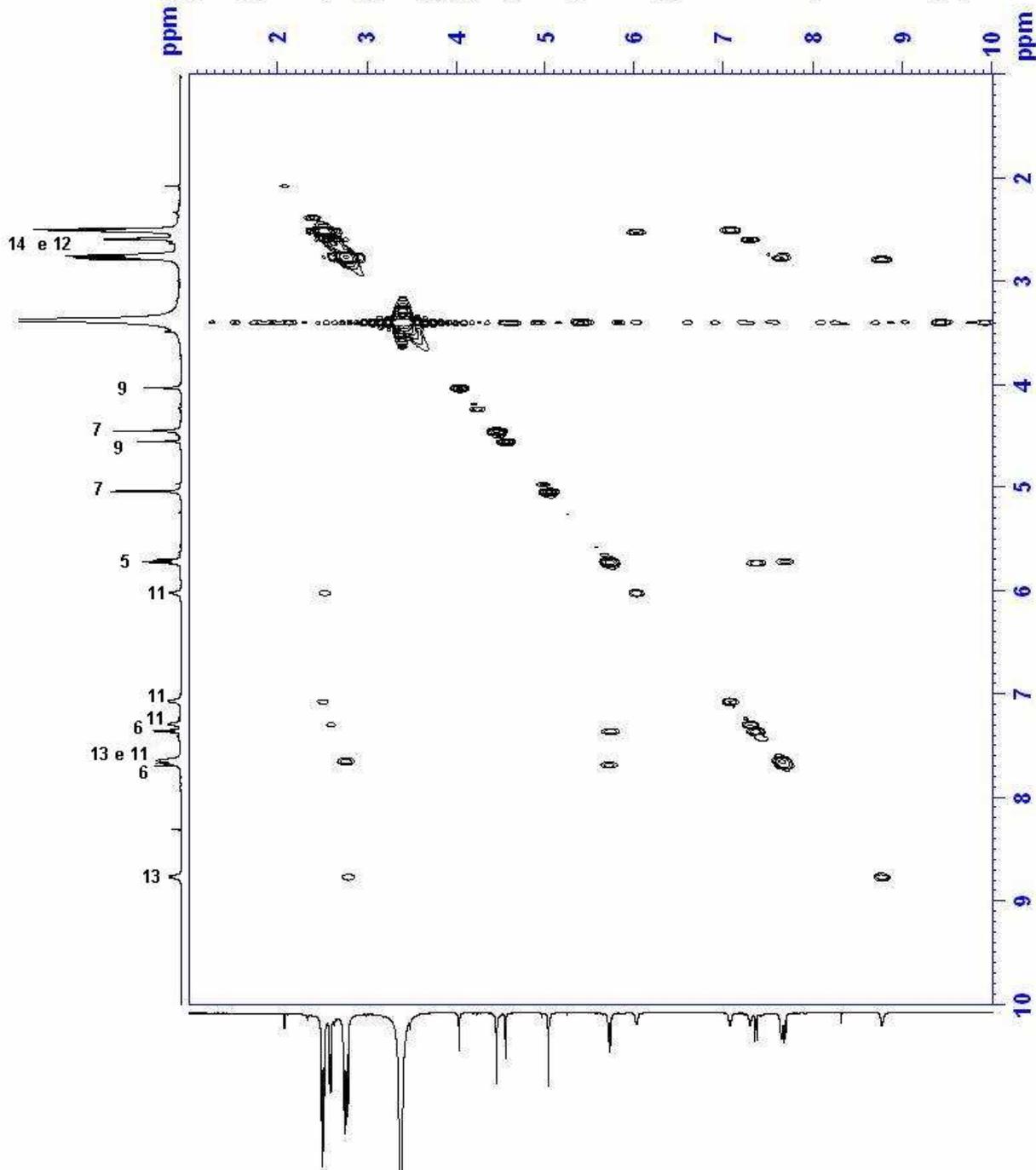
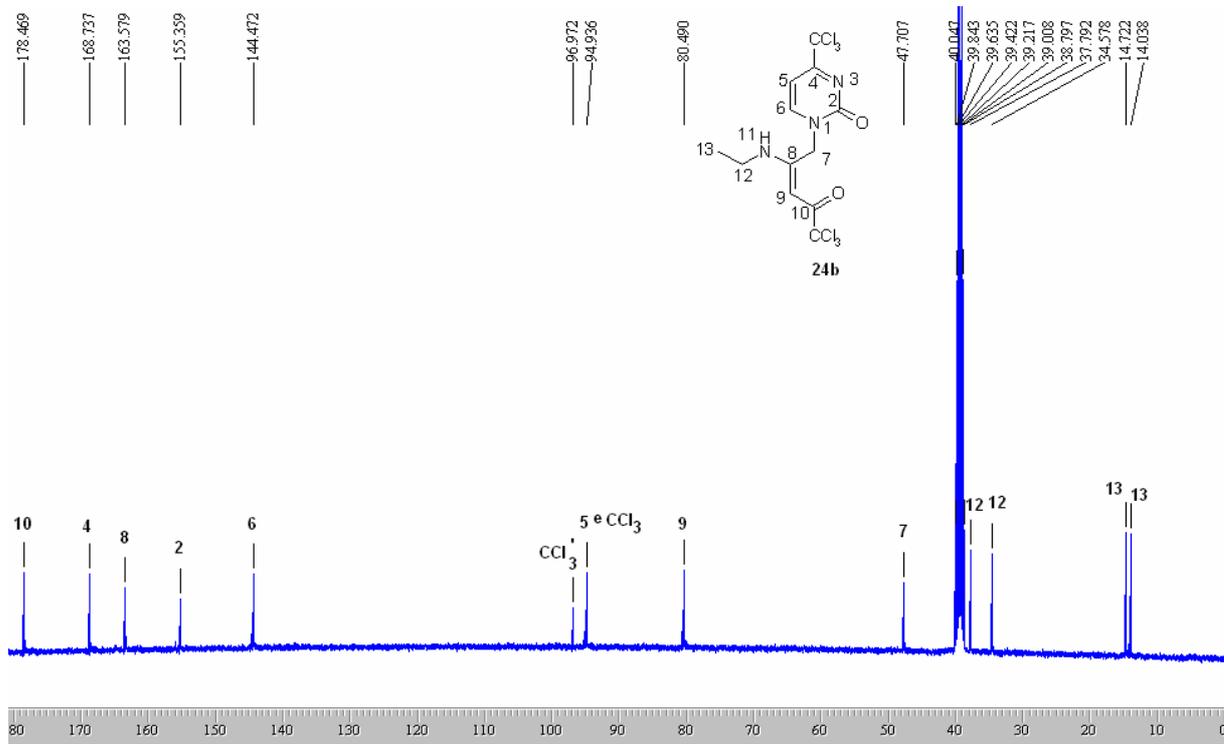
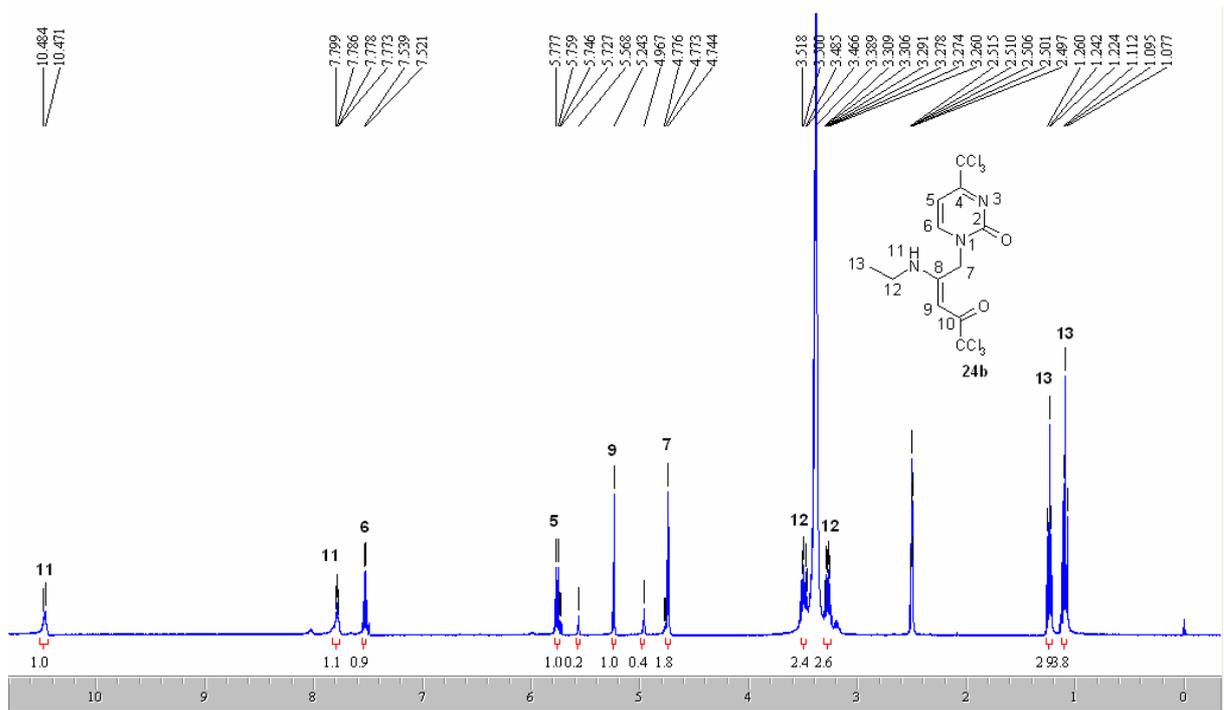
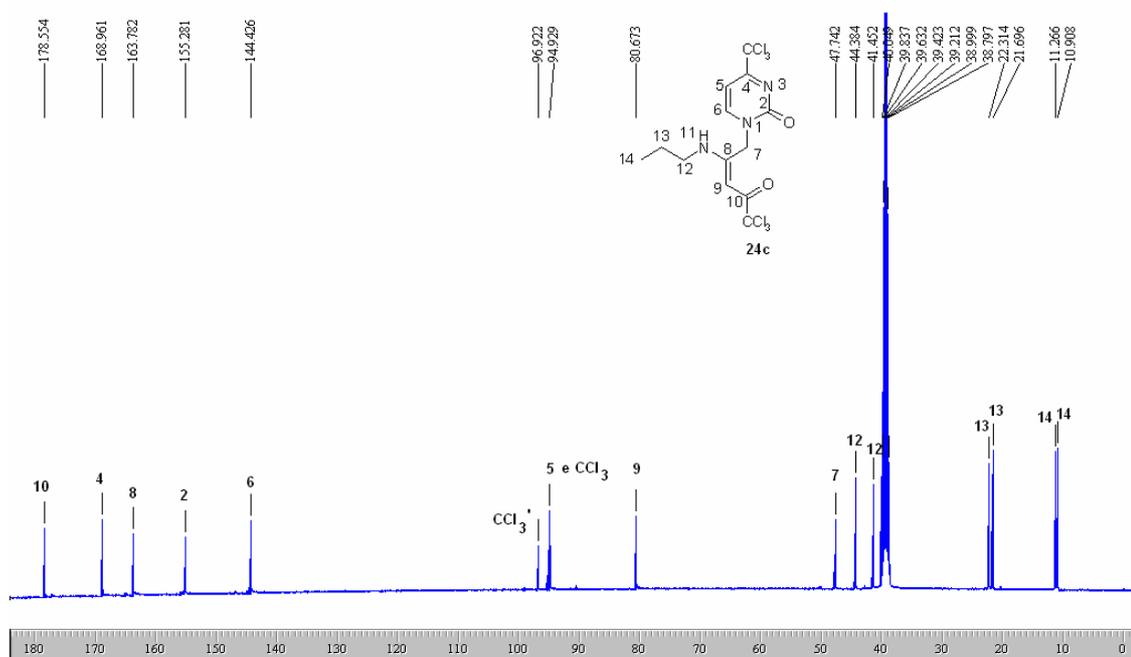
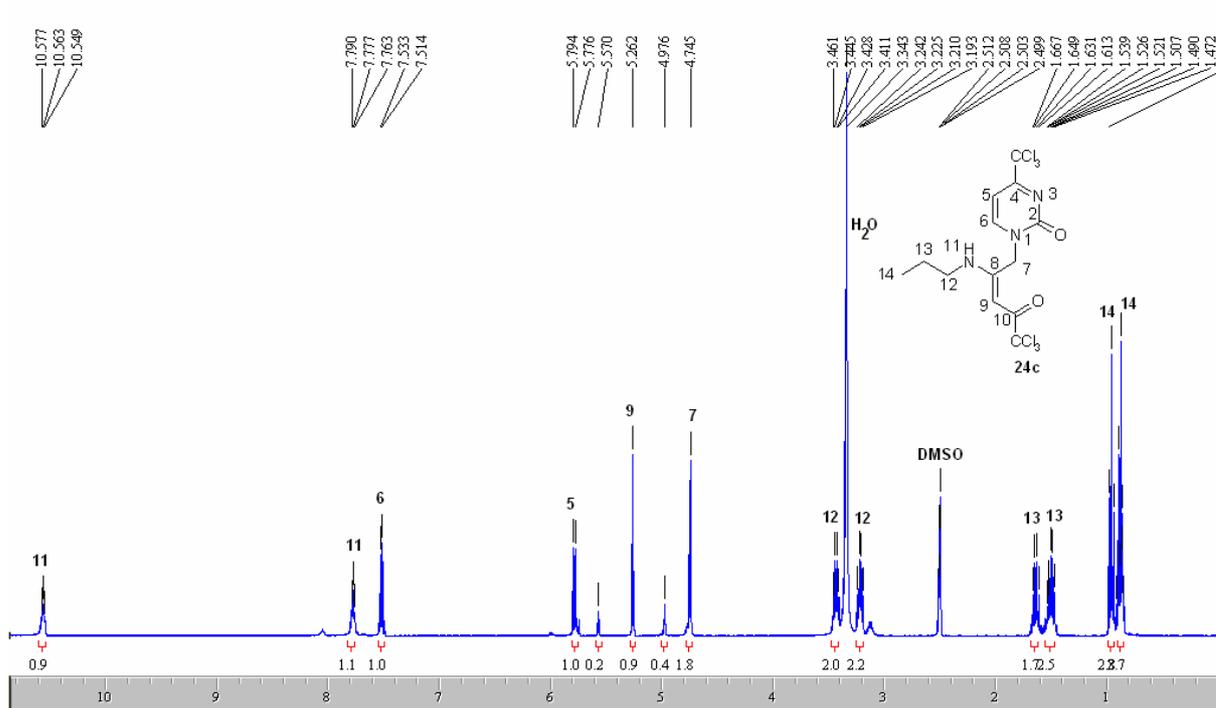


Figura 16 - Espectro de Cosy da 4-triclorometil-1-[-N-metil-3-(metilamino)but-2-enamida-4-il]-1H-pirimidin-2-ona **24a**, espectrômetro Dpx 400, DMSO.

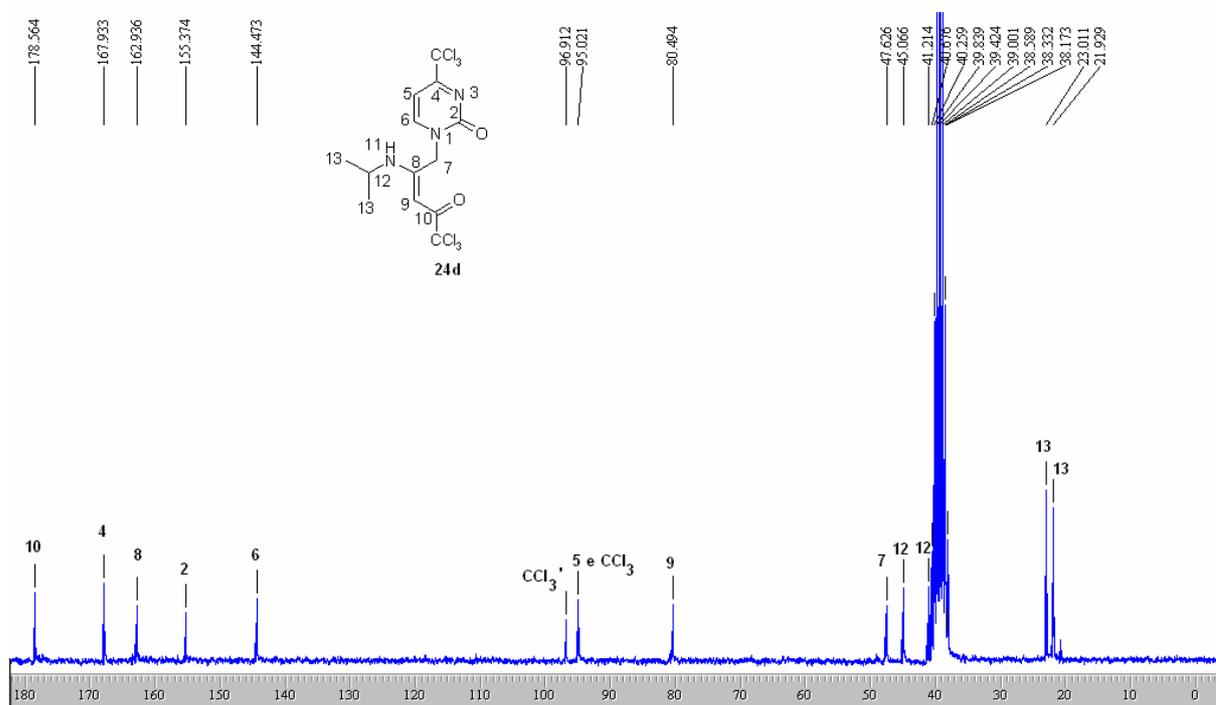
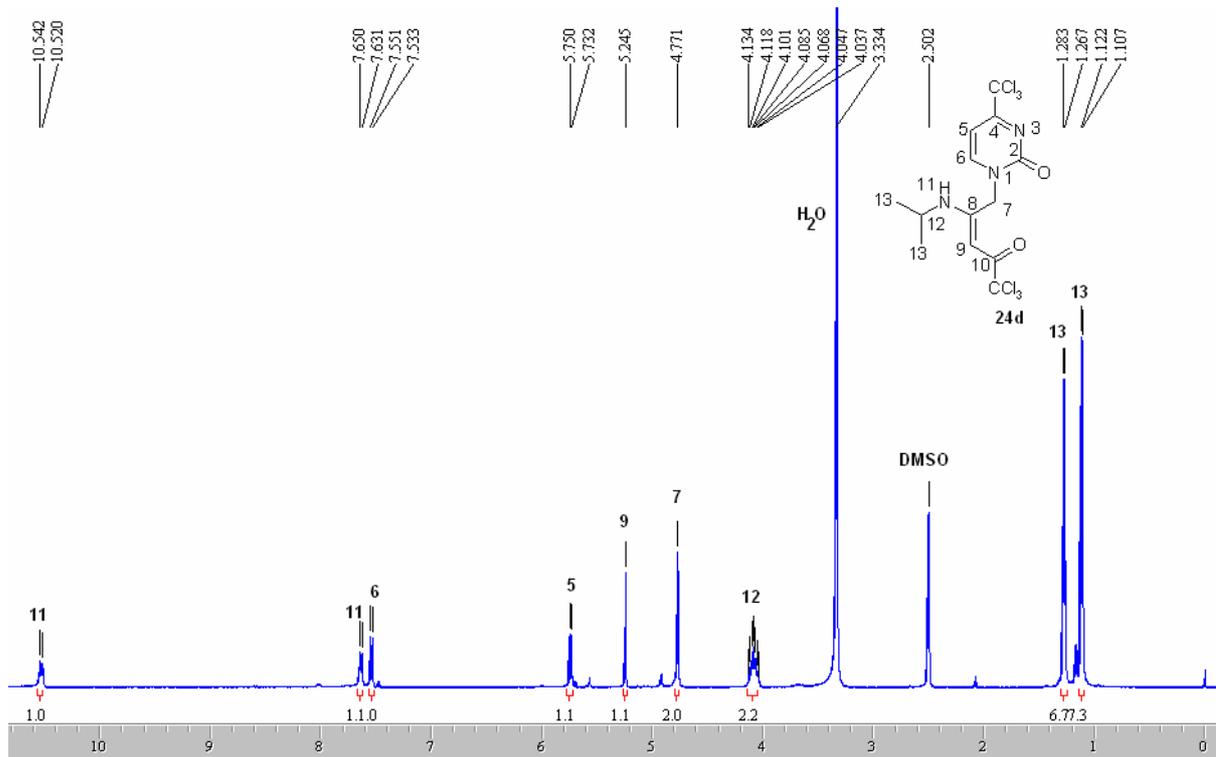




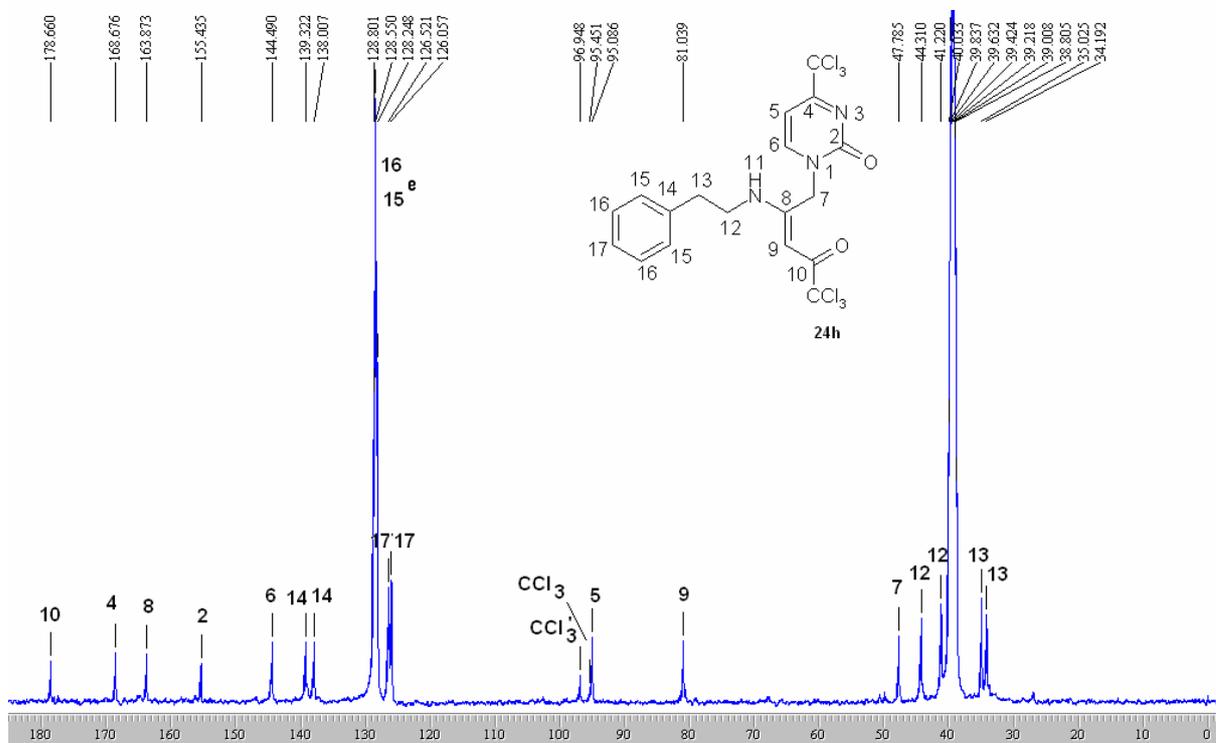
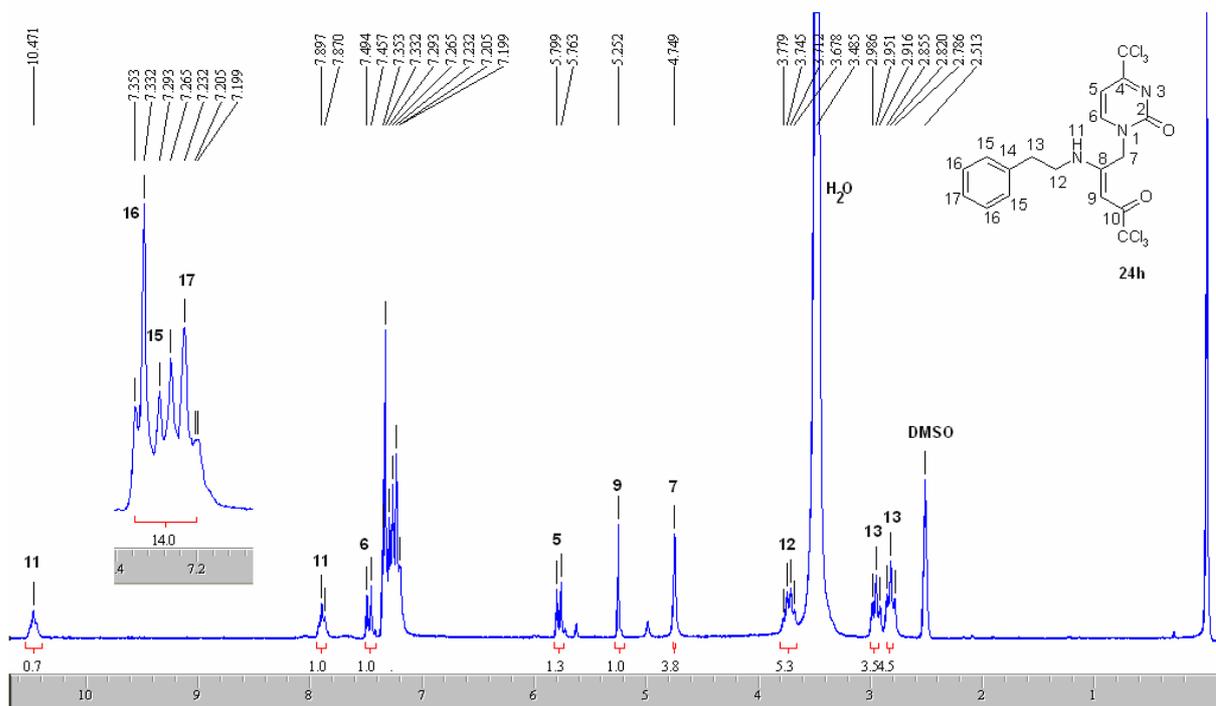
**Figura 18** - Espectro de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da 1-(5,5,5-tricloro-2-etilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona **24b**, espectrômetro Dpx400 ( $^1\text{H}$ ), DMSO e Dpx 200 ( $^{13}\text{C}$ ), DMSO .



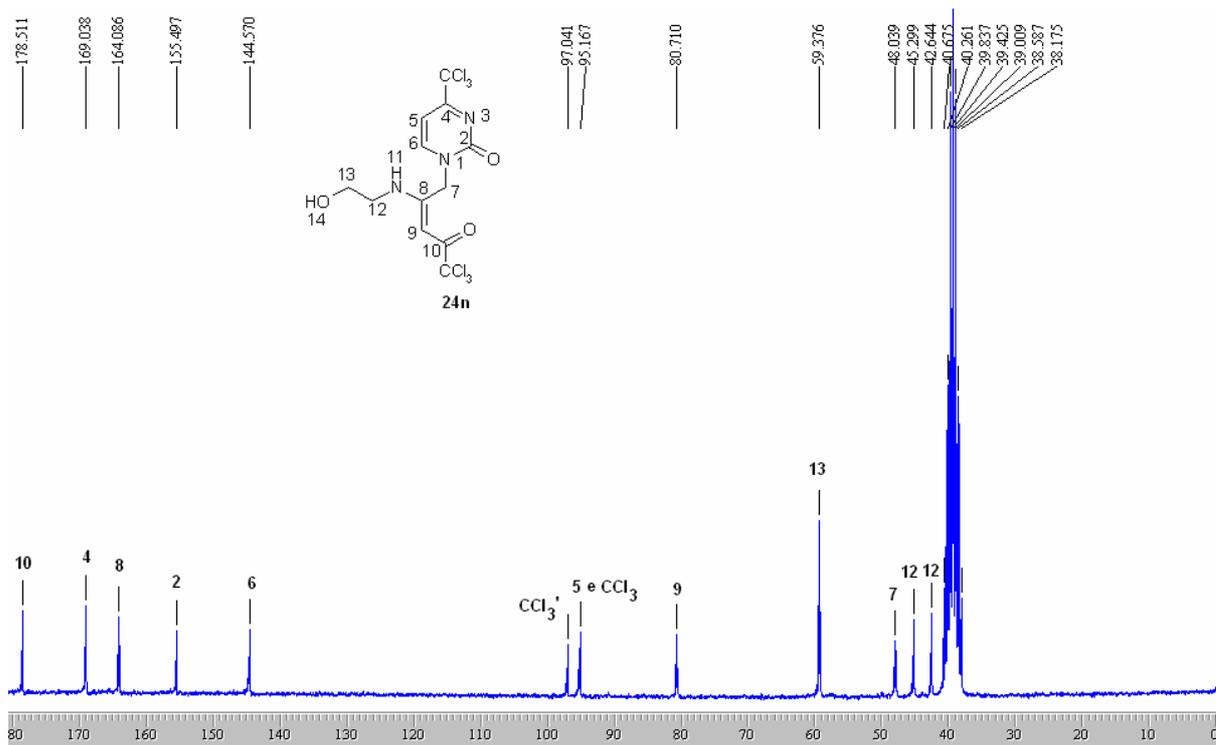
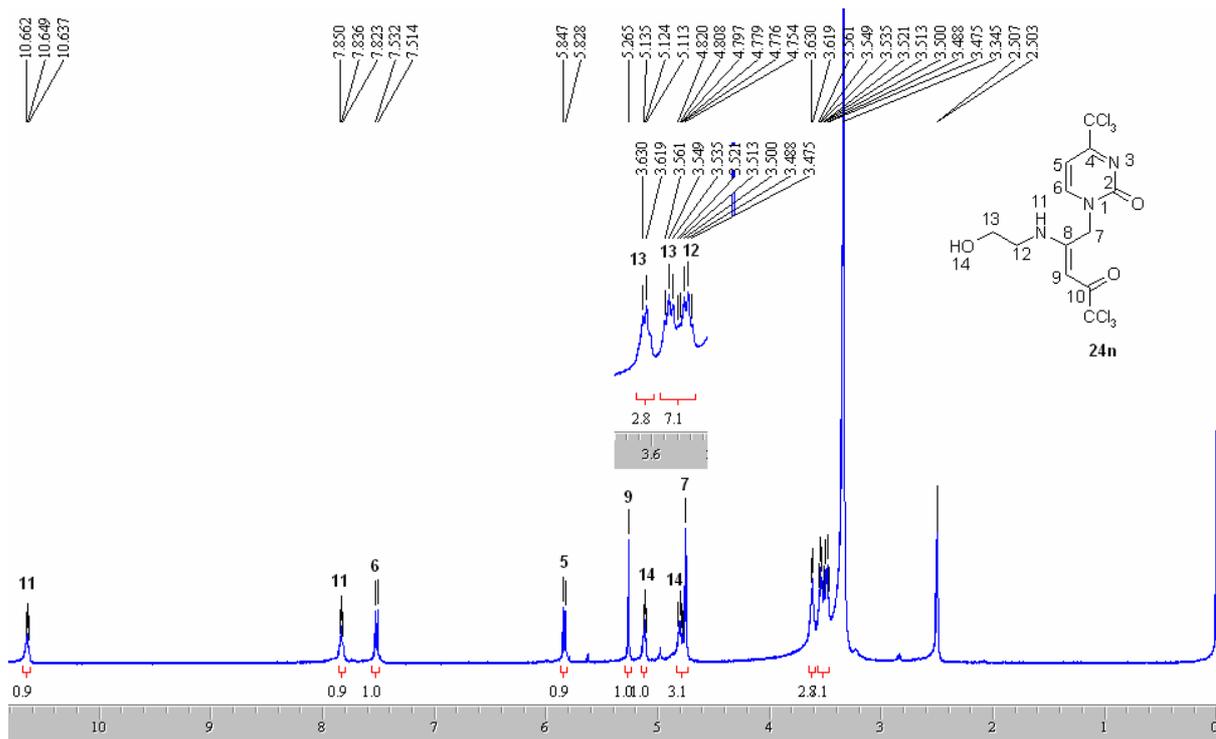
**Figura 19** - Espectro de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da 1-(5,5,5-tricloro-2-propilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona **24c**, espectrômetro Dpx400 ( $^1\text{H}$ ), DMSO e Dpx 200 ( $^{13}\text{C}$ ), DMSO.



**Figura 20** - Espectro de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da 1-(5,5,5-tricloro-2-isopropilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil--1*H*-pirimidin-2-ona **24d**, espectrômetro Dpx400 ( $^1\text{H}$ ), DMSO e Dpx200 ( $^{13}\text{C}$ ), DMSO.

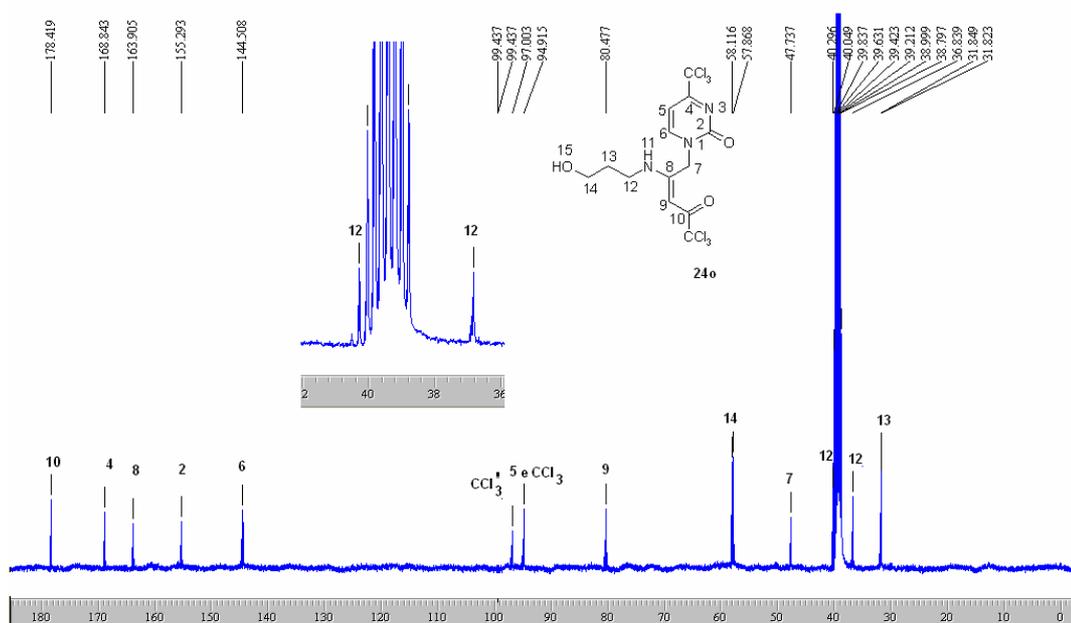
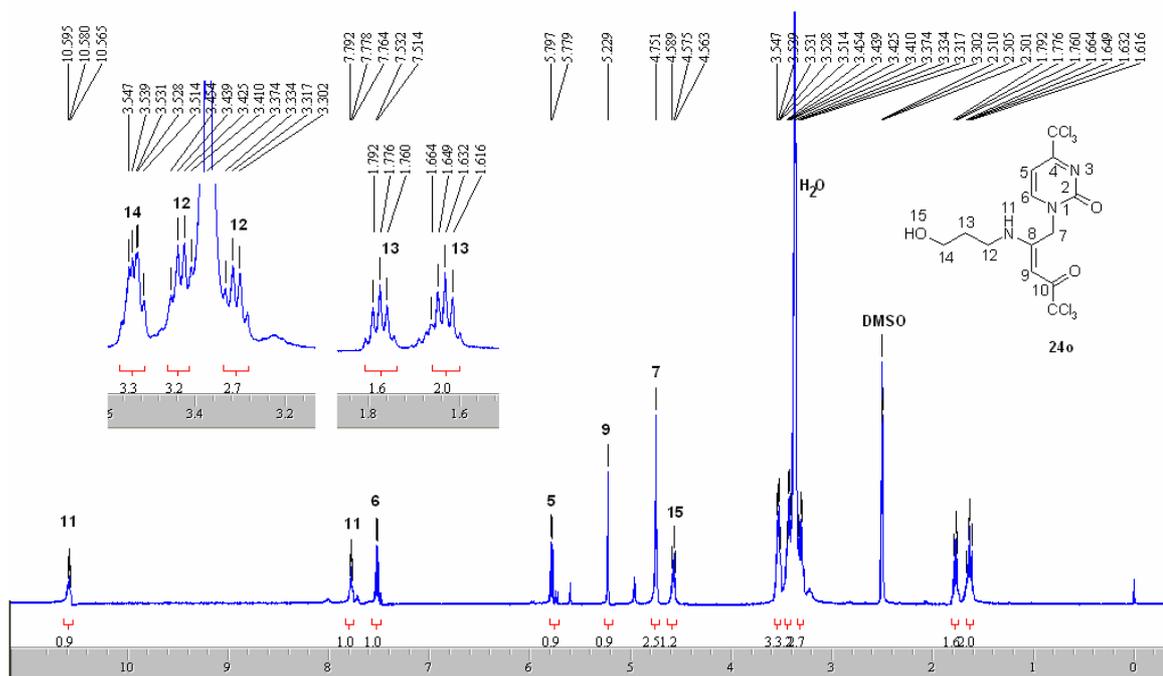


**Figura 21** - Espectro de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da 1-(5,5,5-tricloro-2-fenetilamino-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona **24h**, espectrômetro Dpx200 ( $^1\text{H}$ ), DMSO e Dpx400( $^{13}\text{C}$ ), DMSO.

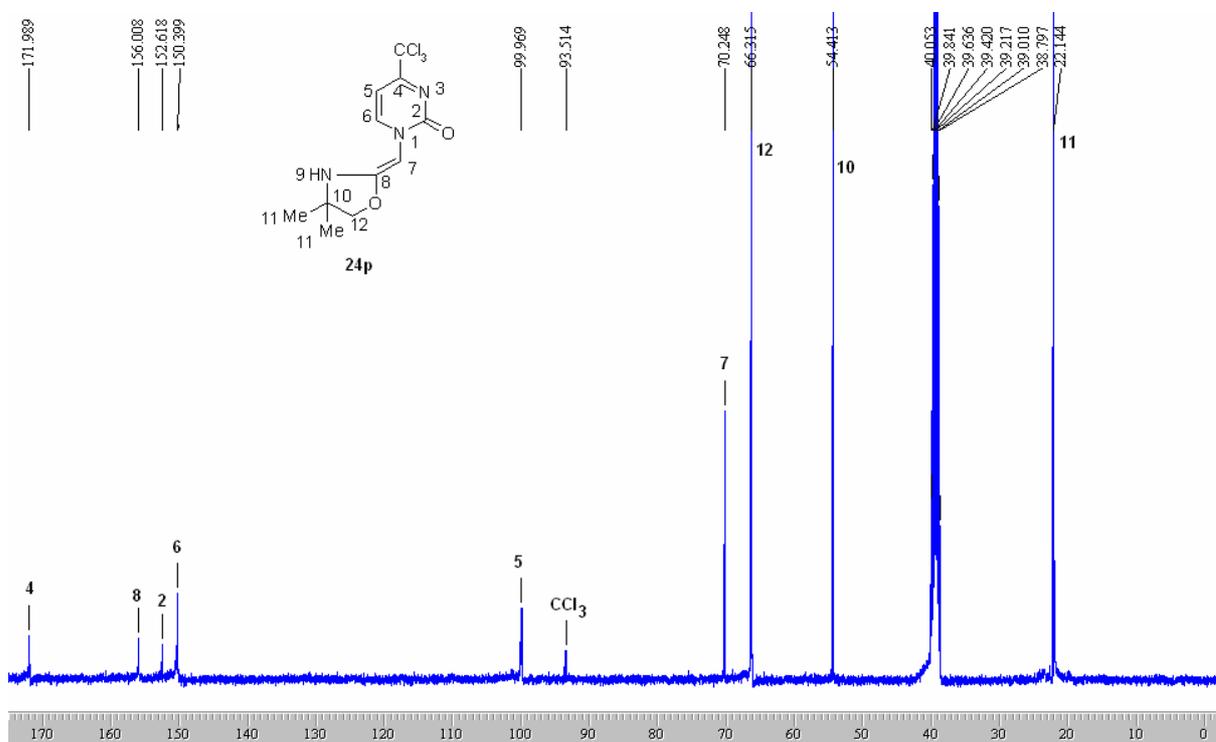
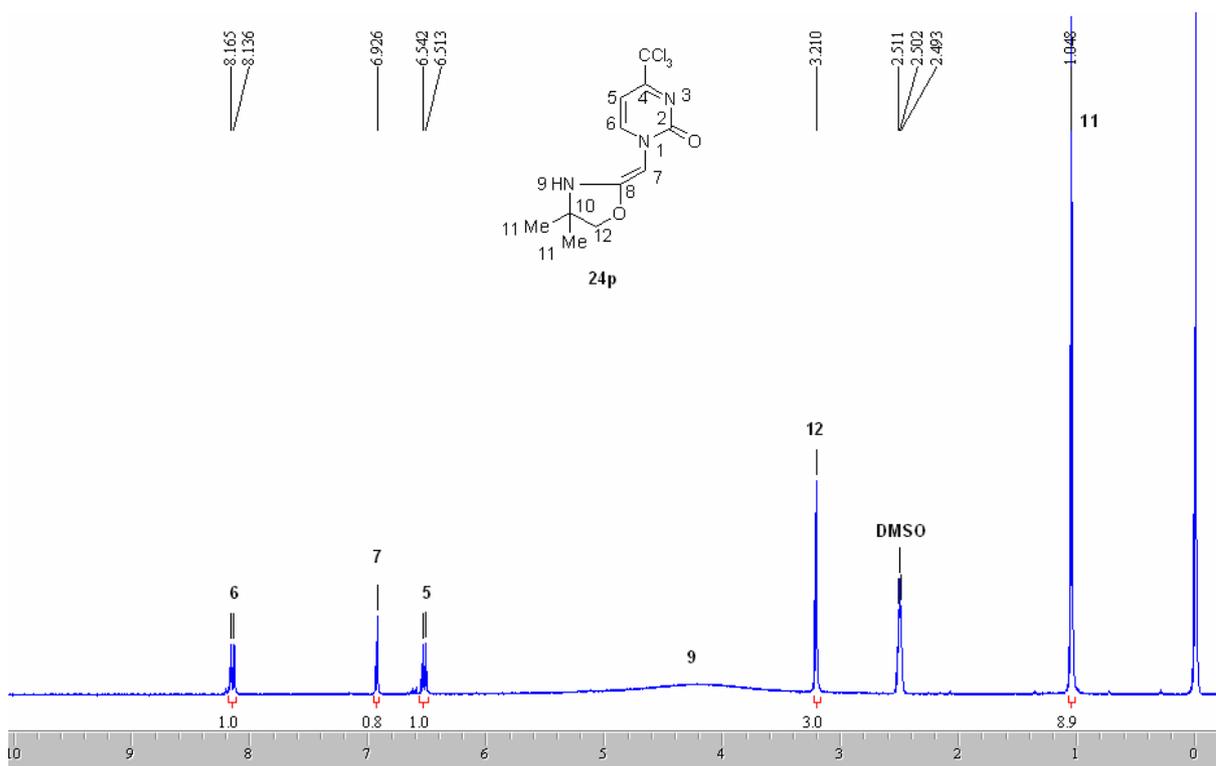


**Figura 22** - Espectro de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da 1-(5,5,5-tricloro-2-(2-hidroxi-etilamino)-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona **24n**, espectrômetro Dpx400 ( $^1\text{H}$ ), DMSO e Dpx200 ( $^{13}\text{C}$ ), DMSO.





**Figura 24** - Espectro de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da 1-(5,5,5-tricloro-2-(2-hidroxiopropilamino)-4-oxopent-2-enil)-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona **24o**, espectrômetro Dpx400 ( $^1\text{H}$ ), DMSO e Dpx ( $^{13}\text{C}$ ), DMSO.



**Figura 25** - Espectro de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da 1-[(4,4-dimetiloxazolidin-2-ilideno)metil]-4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-ona **24p**, espectrômetro Dpx200 ( $^1\text{H}$ ), DMSO e Dpx400( $^{13}\text{C}$ ), DMSO.



## APÊNDICE 2

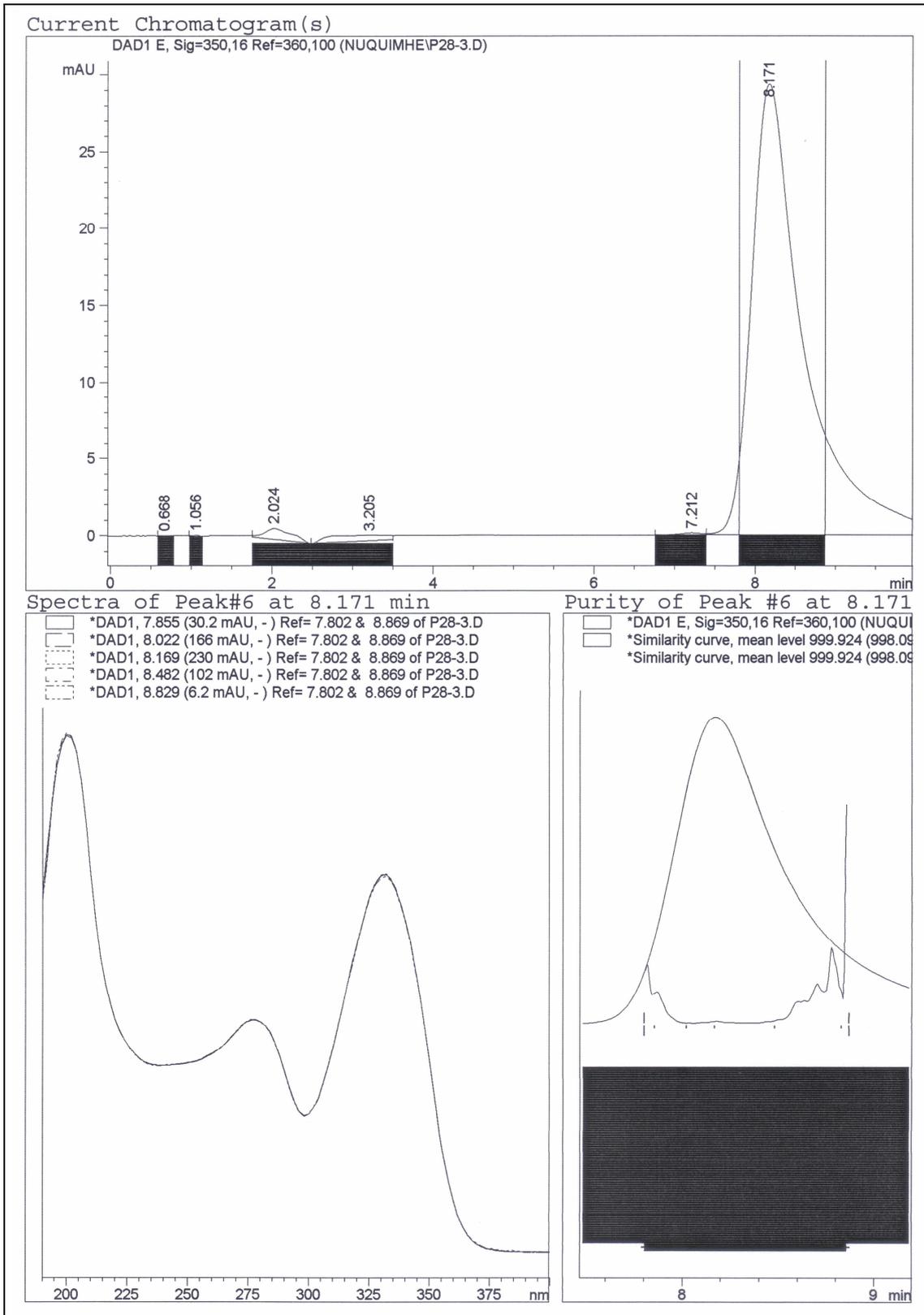


Figura 27 - Cromatograma e espectro de UV do composto 24b.

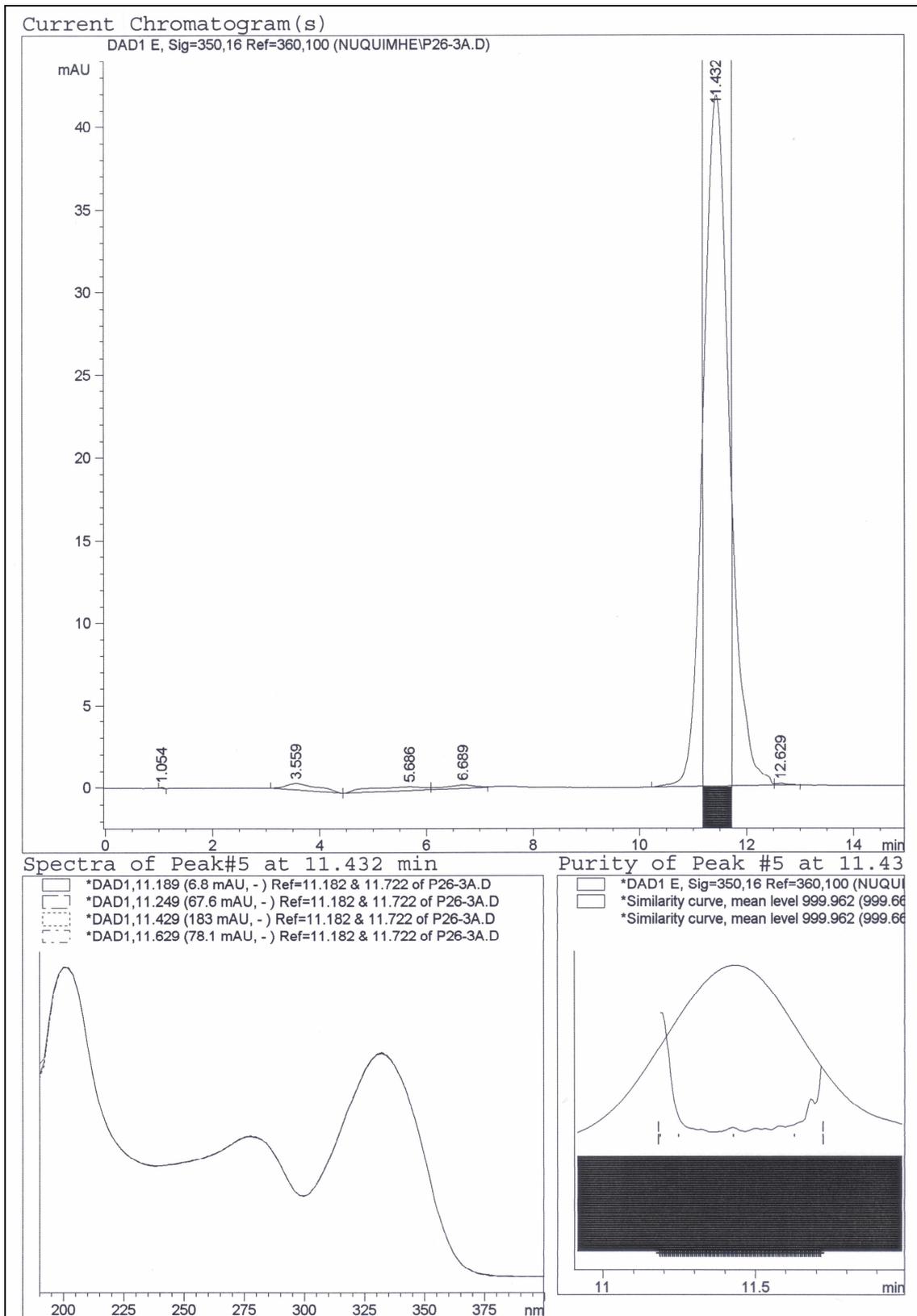


Figura 28 - Cromatograma e espectro de UV do composto 24c.

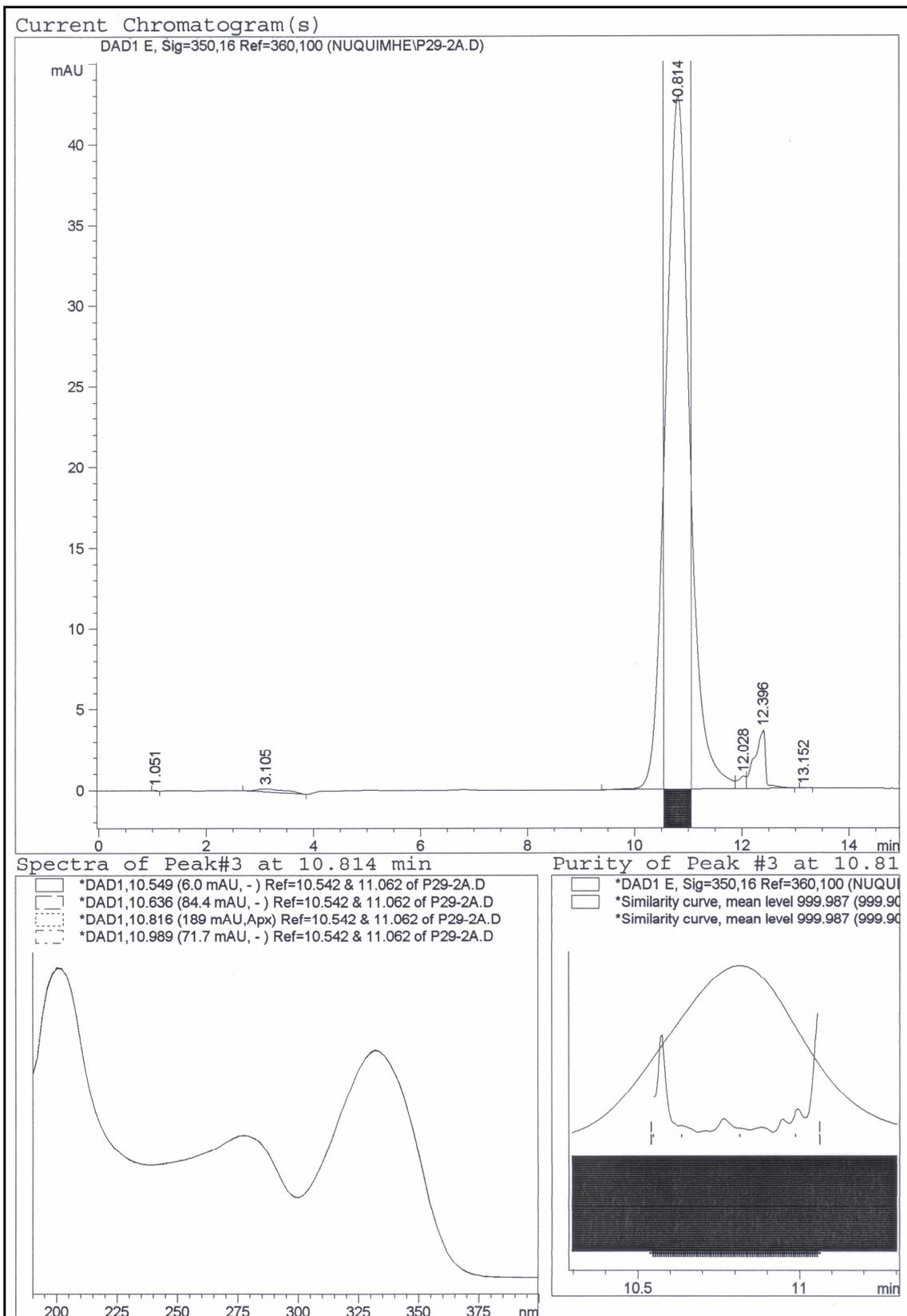


Figura 29 - Cromatograma e espectro de UV do composto 24d.

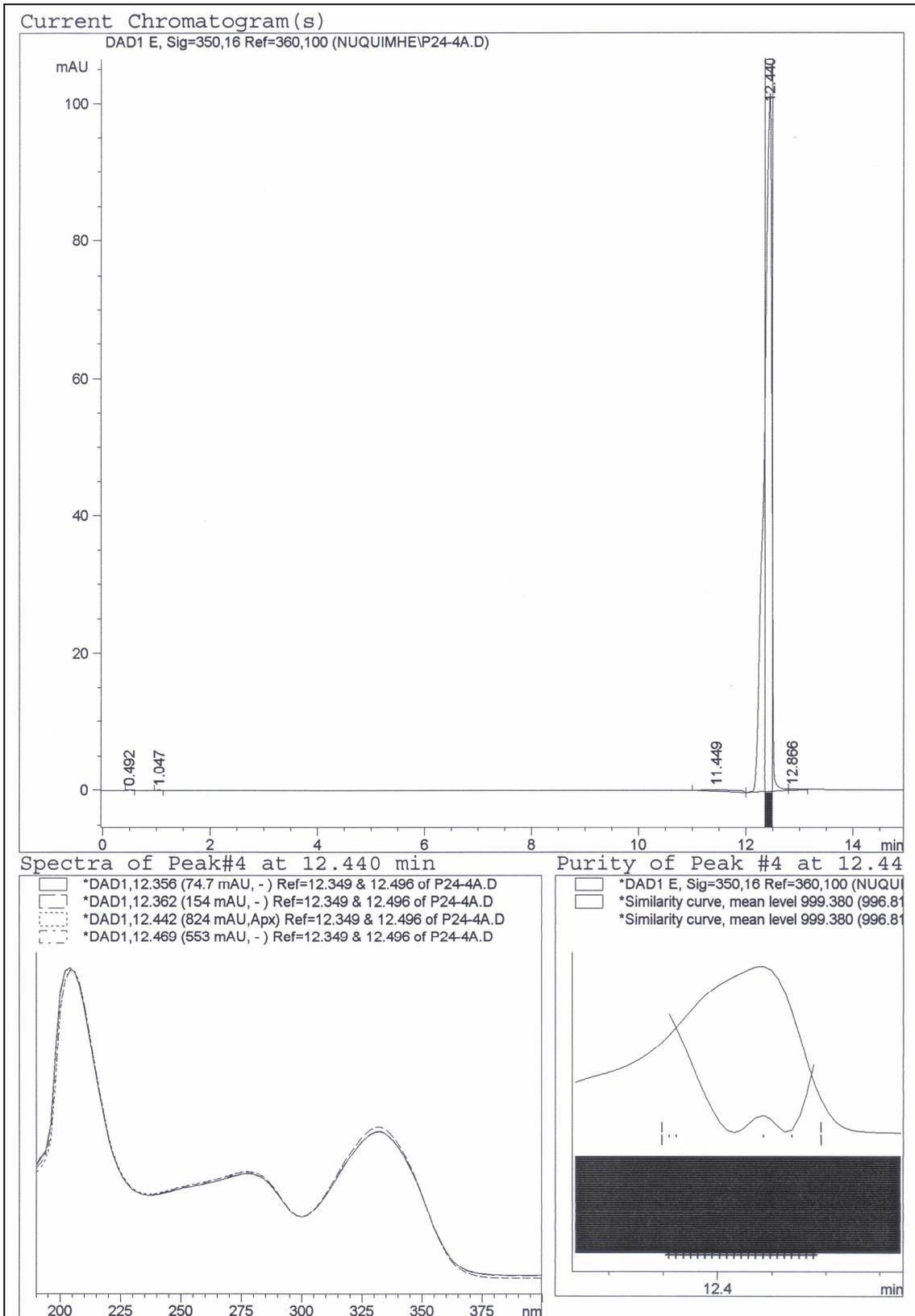


Figura 30 - Cromatograma e espectro de UV do composto 24h.

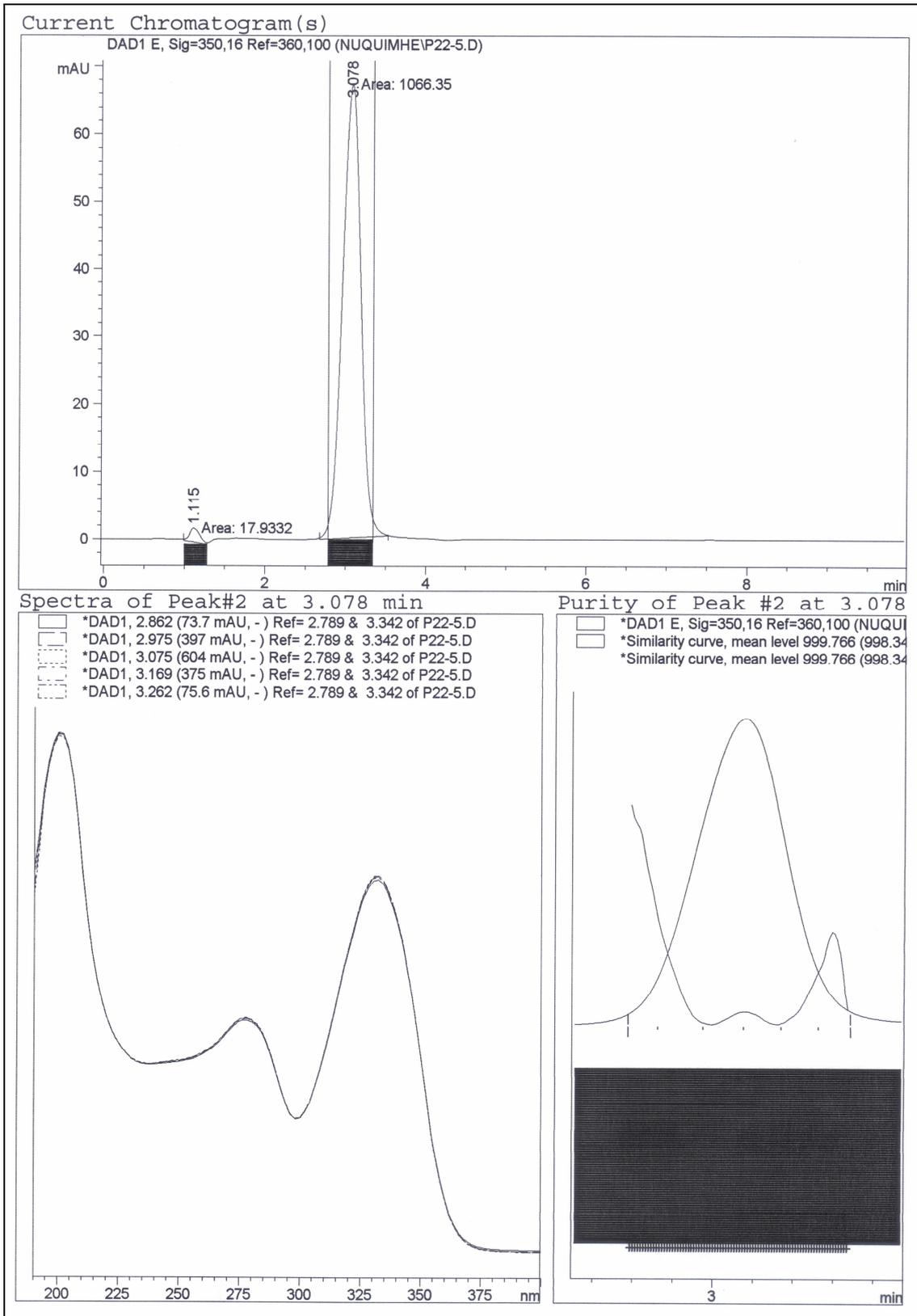


Figura 31 - Cromatograma e espectro de UV do composto 24n.

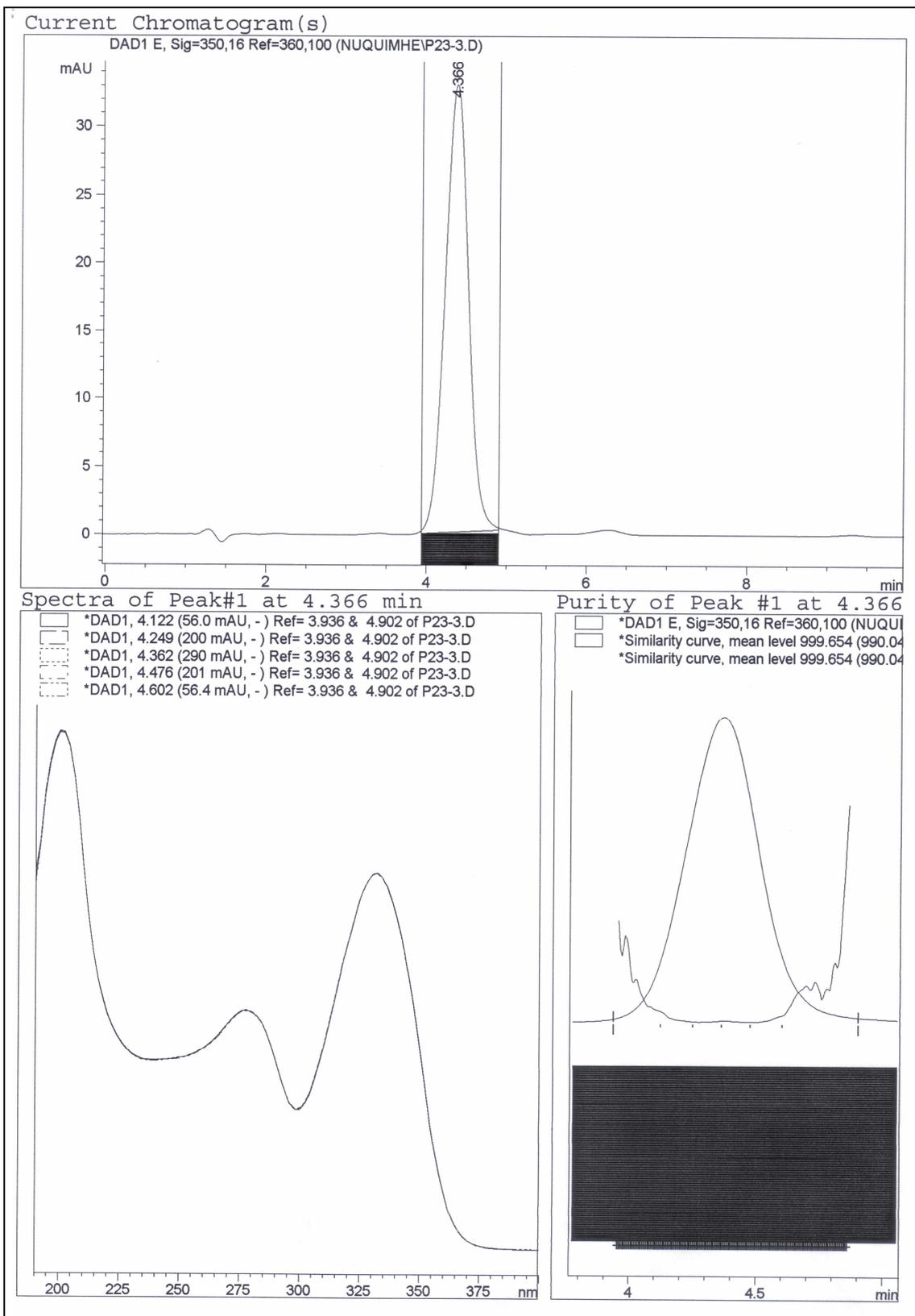


Figura 32 - Cromatograma e espectro de UV do composto 24o.