



UFSM

Dissertação de Mestrado

SÍNTESE DE 2-BENZIL(METIL)TIO-6-ARIL(METIL)PIRIMIDINAS-4-CARBOXILATO DE ETILA E SEUS ÁCIDOS DERIVADOS

Andressa Silveira Fortes

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2012



ANDRESSA SILVEIRA FORTES

SÍNTESE DE 2-BENZIL(METIL)TIO-6-ARIL(METIL)PIRIMIDINAS-4-CARBOXILATO DE ETILA E SEUS ÁCIDOS DERIVADOS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

UFSM

SANTA MARIA, RS, BRASIL.

2012

SÍNTESE DE 2-BENZIL(METIL)TIO-6-ARIL(METIL)PIRIMIDINAS-4-CARBOXILATO DE ETILA E SEUS ÁCIDOS DERIVADOS

Por

ANDRESSA SILVEIRA FORTES

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

Santa Maria, RS, Brasil

2012

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

A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA, APROVA A
DISSERTAÇÃO

SÍNTESE DE 2-BENZIL(METIL)TIO-6-ARIL(METIL)PIRIMIDINAS-4-
CARBOXILATO DE ETILA E SEUS ÁCIDOS DERIVADOS

ELABORADA POR

ANDRESSA SILVEIRA FORTES

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
MESTRE EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Nilo Zanatta - Orientador - UFSM

Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues - UFSM

Prof. Dr. Leonardo Fantinel - UNIFRA

Santa Maria, 10 de Agosto de 2012.

“O ser humano vivência a si mesmo, seus pensamentos como algo separado do resto do universo - numa espécie de ilusão de ótica de sua consciência. E essa ilusão é uma espécie de prisão que nos restringe a nossos desejos pessoais, conceitos e ao afeto por pessoas mais próximas. Nossa principal tarefa é a de nos livrarmos dessa prisão, ampliando o nosso círculo de compaixão, para que ele abranja todos os seres vivos e toda a natureza em sua beleza. Ninguém conseguirá alcançar completamente esse objetivo, mas lutar pela sua realização já é por si só parte de nossa liberação e o alicerce de nossa segurança interior.”

(Albert Einstein)

"Anjo, Tu és meu Anjo, meu Protetor, meu Consolador...Aquele que sabe o que sinto, que me conhece, acredita nas minhas verdades, me dá razão, diz quando estou errada e sabe dizer as palavras que preciso ouvir. Aquele que me envolve em seus braços e me faz esquecer dos problemas que me aflige. Aquele que sabe me fazer sorrir quando mais devo chorar. Aquele que consegue deixar as coisas claras em minha mente. Aquele que me apóia e me ajuda a tomar grandes decisões. Aquele que com o olhar diz que me Ama e com poucas palavras resume que sou o tesouro mais precioso que tem. Aquele que sabe me fazer a mulher mais feliz do mundo. Sim, em todos os momentos você foi o Meu Anjo. Aquele que sabe como me fazer feliz e me fazer acreditar que posso Amar e ser Amada. Agradeço a DEUS por me enviar o Meu Anjo de asas douradas, de doce olhar...O mais perfeito dos Anjos que existe no limite dos meus sonhos. Você, o meu perfeito Anjo! O Meu Grande Amor é Você meu Anjo!!!"

(Desconhecido)

**Ao Carlos, o amor da
minha vida, pelos
momentos de apoio,
felicidade e compreensão.
Te amo!**

“A vocês, que me deram a vida e ensinaram a vivê-la com dignidade, não bastaria um obrigado. A vocês, que iluminaram os caminhos obscuros com afeto e dedicação para que os trilhassem sem medo e cheio de esperanças, não bastaria um muito obrigado. A vocês, que se doaram inteiros e renunciaram aos seus sonhos, para que, muitas vezes, pudéssemos realizar os meus. Pela longa espera e compreensão durante minhas longas viagens, não bastaria um muitíssimo obrigado. A vocês, pais por natureza, por opção e amor, não bastaria dizer, que não tenho palavras para agradecer tudo isso. Mas é o que acontece agora, quando se procura arduamente uma forma verbal de exprimir uma emoção ímpar. Uma emoção que jamais seria traduzida por palavras. Amo vocês!”

(Desconhecido)

**Aos meus Pais agradeço
pelo apoio, carinho,
dedicação e educação
recebida. Muito Obrigado!**

AGRADECIMENTOS

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a elaboração deste trabalho.

Ao Professor Nilo Zanatta pela oportunidade e disponibilidade dos recursos para a realização deste trabalho.

Aos Professores Hélio Gauze Bonacorso e Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues, agradeço pela colaboração no exame de qualificação.

Aos colegas do laboratório, agradeço pela convivência: Adriano (Magic Adri), Alessandra, Andréia, Carlos, Cássio (Ritz), Débora, Estefânia, Felipe, Josiane, Laura, Leida, Letícia, Marcio, Mário (Nino).

A querida amiga Adriane Sperança pela maravilhosa convivência, momentos de descontração, amizade sincera, leal e de todas as horas.

Agradecimento especial ao Carlos Eduardo Bencke pelos preciosos ensinamentos durante a Iniciação Científica.

Aos Humildes pelos momentos de descontração e amizade vivenciados.

Aos colegas do laboratório do Prof. Marcos Martins, Prof. Helio Bonacorso, Prof. Oscar, Prof. Luciano e do Prof. Gilson, pelas trocas de conhecimentos, empréstimos de reagentes e companheirismo.

A coordenação do Programa de Pós Graduação em Química, em especial a Ademir e Valéria pela sua grandiosa competência.

Aos demais amigos não citados, mas nem por isso menos importantes e essenciais para a realização deste trabalho.

As entidades financiadoras CAPES, CNPq e FAPERGS pela concessão de bolsas de pesquisa.

RESUMO

Título: “*Síntese de 2-Benzil(metil)tio-6-aril(metil)pirimidinas-4-carboxilato de Etila e seus Ácidos Derivados*”

Autora: Andressa Silveira Fortes

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Este trabalho apresenta uma estratégia sintética simples e versátil para a preparação de uma série de 2-Benzil(metil)tiopirimidinas-4-carboxilato de Etila 6-substituídas e seus Ácidos Derivados inédita.

As 2-Benzil(metil)tiopirimidinas-4-carboxilato de Etila 6-substituídas foram obtidas a partir da reação de 2-Benzil(metil)isotiouréia com 4-Aril(metil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenoatos de Etila (onde Ar= Ph, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄ e 4-NO₂C₆H₄), com a presença de carbonato de sódio em etanol e água, produzindo as respectivas 2-Benzil(metil)tiopirimidinas-4-carboxilato de Etila 6-substituídas com rendimentos bons (52-94%).

Os ácidos derivados destas pirimidinas foram obtidas a partir da reação “*one-pot*” de 2-Benzil(metil)isotiouréia com 4-Aril(metil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenoatos de Etila (onde Ar= Ph, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄ e 4-NO₂C₆H₄), com a presença de carbonato de sódio em etanol e água e, posteriormente, com a adição de uma solução de hidróxido de sódio, produzindo os respectivos Ácidos 2-Benzil(metil)tiopirimidinas-4-carboxílicos 6-substituídos com rendimentos bons (35-90%).

As pirimidinas obtidas neste trabalho foram identificadas por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio, Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13, Espectroscopia de Infravermelho, Análise Elementar e Espectroscopia de Massas.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Autora: Andressa Silveira Fortes

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Título: *“Síntese de 2-Benzil(metil)tio-6-aryl(metil)pirimidinas-4-carboxilato de Etila e seus Ácidos Derivados”*

Dissertação de Mestrado em Química

Santa Maria, Agosto, 2012.

ABSTRACT

Title: "Synthesis of Ethyl 2-Benzyl(methyl)thio-6-aryl(methyl)pyrimidines-4-carboxylate and their Acids Derivatives"

Author: Andressa Silveira Fortes

Academic Advisor: Prof. Dr. Nilo Zanatta

This work presents a simple and versatile synthetic strategy for the preparation of a novel series of Ethyl 2-Benzyl(methyl)tiopyrimidines-4-carboxylate 6-substituted and their acids derivatives.

The Ethyl 2-Benzyl(methyl)tiopyrimidines-4-carboxylate 6-substituted were obtained from the reaction of 2-Benzyl(methyl)isothiourea with Ethyl 4-Aryl(methyl)-4-methoxy-2-oxo-3-butenoates (where Ar= Ph, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄ and 4-NO₂C₆H₄), in the presence of sodium carbonate in ethanol and water to produce the corresponding Ethyl 2-Benzyl(methyl)tiopyrimidines-4-carboxylate 6-substituted with good yields (52-94%).

Acids derivatives of these Pyrimidines were obtained from the reaction "one-pot" of 2-Benzyl(methyl)isothiourea with Ethyl 4-Aryl(methyl)-4-methoxy-2-oxo-3-butenoates (where Ar = Ph; 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄ and 4-NO₂C₆H₄), in the presence of sodium carbonate in ethanol and water and, subsequently, with the addition of a solution of sodium hydroxide, producing the respective acids 2-Benzyl(methyl)tiopyrimidines-4-carboxylic 6-substituted with good yields (35-90%).

The pyrimidines obtained in this study were identified by Hydrogen Nuclear Magnetic Resonance, Nuclear Magnetic Resonance Carbon-13, Infrared Spectroscopy, Elemental Analysis and Mass Spectroscopy.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Author: Andressa Silveira Fortes

Academic Advisor: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Title: "Synthesis of Ethyl 2-benzyl(methyl)thio-6-aryl(methyl)pyrimidine-4-carboxylate and their acids derivatives"

Master Dissertation in Chemistry

Santa Maria, August, 2012.

Sumário

AGRADECIMENTOS	vi
RESUMO.....	vii
ABSTRACT	ix
LISTA DE TABELAS	xiii
LISTA DE FIGURAS	xiv
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xx
1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	7
2.1 Síntese dos 4-Alcóxi-2-oxo-3-butenoatos de Alquila.....	7
2.2 Síntese de 4-Carbóxi-2-metil(benzil)tiopirimidinas	9
3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS	16
3.1 Nomenclatura.....	16
3.3 Síntese dos 4-Metóxi-4-aryl(metil)but-2-oxo-3-butenoatos de Etila (1a-g).....	21
3.4 Obtenção das 2-Metil(benzil)isotiouréias (2 e 3).....	22
3.5 Reações de Obtenção dos Produtos 2-Benzil(metil)tio-6-aryl(metil)pirimidinas-4-carboxilatos de Etila (4,6a-g).	22
3.6 Reações de Obtenção dos Ácidos 2-Benzil(metil)tio-6-aryl(metil)pirimidinas-4-carboxílicos (5a-e,g,7a-g).....	28
3.7 Mecanismos Propostos para as Reações dos Compostos Sintetizados (4,6,7a-g e 5a-e,g)	32
3.8 Apresentação e Discussão de Espectros Seleccionados	33
4 CONCLUSÃO.....	56
5 EQUIPAMENTOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	58

5.1 Equipamentos Utilizados na Caracterização Química, Física e Espectroscópica dos Compostos Sintetizados.....	58
5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	58
5.1.2 Espectrometria de Massas	58
5.1.3 Análises Elementares	59
5.2.1 Síntese de Acetais – Procedimento Geral	59
5.2.2 Procedimento Geral para Síntese dos 4-Metóxi-4-aryl-2-oxo-3-butenosatos de Etila (1a-f)	59
5.2.3 Procedimento Geral para Síntese do 4-Metóxi-4-metil-2-oxo-3-butenosato de Etila (1g)	60
5.2.4 Síntese das 6-Aril(metil)-2-metil(benzil)tiopirimidinas-4-carboxilato de Etila (4,6a-g)	60
5.2.5 Síntese dos Ácidos 6-Aril(metil)-2-metil(benzil)tiopirimidinas-6-carboxílicos (7a-g, 5a-e e 5g).....	61
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
Anexos.	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados:.....	17
Tabela 2: Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos 4a-g	24
Tabela 3: Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos 6-7a-g	25
Tabela 4: Rendimento, aspectos e P.F. dos compostos obtidos 4,6a-f	26
Tabela 5: Fórmula molecular, dados de CG-EM e de Análise Elementar dos compostos 4,6a-g	27
Tabela 6: Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos 5a-e,g e 7a-g	29
Tabela 7: Rendimento, aspectos e P.F. dos compostos obtidos 5a-e,g,7a-g	30
Tabela 8: Fórmula molecular, Análise Elementar dados de CG-EM dos compostos 5a-e,g,7a-g	31
Tabela 9: Dados de RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos compostos 4,6,7a-g e 5a-e,g	49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas de pirimidinas com atividade biológica comprovada.	2
Figura 2: Representação estrutural do anel pirimidínico.	3
Figura 3: Representação estrutural de 2-tioéteres pirimidínicos.	4
Figura 4: Pirimidinas com potencial atividade biológica.	4
Figura 5: Representação estrutural da 6-metil-2-metiltio-4-tricloropirimidina.	10
Figura 6: Estrutura química e nomenclatura das isotiouréias utilizadas.	22
Figura 7: Espectro de RMN ^1H do composto 4a a 200MHz em CDCl_3	34
Figura 8: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4a a 50MHz em CDCl_3	35
Figura 9: Espectro de HMBC do composto 4a a 100MHz em CDCl_3	36
Figura 10: Ampliação na região de campo alto do espectro de HMBC do composto 4a a 100MHz em CDCl_3	36
Figura 11: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 4a	38
Figura 12: Espectro de RMN ^1H do composto 6a a 200MHz em CDCl_3	39
Figura 13: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6a a 50MHz em CDCl_3	39
Figura 14: Espectro de HMBC do composto 6a a 100MHz em CDCl_3	40
Figura 15: Ampliação na região de campo baixo do espectro de HMBC do composto 6a a 100MHz em CDCl_3	41
Figura 16: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 6a	43
Figura 17: Espectro de RMN ^1H do composto 5a a 400MHz em DMSO-d_6	44
Figura 18: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5a a 400MHz em DMSO-d_6	44
Figura 19: Espectro de massa (LCMS, ESI) do composto 5a	45
Figura 20: Espectro de Infravermelho do composto 5a	46
Figura 21: Cromatograma de íons totais CG-EM do composto 5g'	47

Figura 22: Espectro de massa CG-EM (EI, 70eV) do composto 5g'	48
Figura 23: Espectro de RMN ^1H do composto 4a a 200MHz em CDCl_3	69
Figura 24: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4a a 50MHz em CDCl_3	69
Figura 25: Espectro de HMBC do composto 4a a 100MHz em CDCl_3	70
Figura 26: Cromatograma de íons totais do composto 4a	71
Figura 27: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 4a	71
Figura 28: Espectro de RMN ^1H do composto 4b a 200MHz em CDCl_3	72
Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4b a 50MHz em CDCl_3	72
Figura 30: Cromatograma de íons totais do composto 4b	73
Figura 31: Espectro de massas (EI, 70eV) do composto 4b	73
Figura 32: Espectro de RMN ^1H do composto 4c a 400MHz em CDCl_3	74
Figura 33: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4c a 400MHz em CDCl_3	74
Figura 34: Cromatograma de íons totais do composto 4c	75
Figura 35: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 4c	75
Figura 36: Espectro de RMN ^1H do composto 4d a 400MHz em CDCl_3	76
Figura 37: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4d a 400MHz em CDCl_3	76
Figura 38: Cromatograma de íons totais do composto 4d	77
Figura 39: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 4d	77
Figura 40: Espectro de RMN ^1H do composto 4e a 200MHz em CDCl_3	78
Figura 41: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4e a 400MHz em CDCl_3	78
Figura 42: Cromatograma de íons totais do composto 4e	79
Figura 43: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 4e	79
Figura 44: Espectro de RMN ^1H do composto 4f a 200MHz em CDCl_3	80

Figura 45: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4f a 400MHz em CDCl_3	80
Figura 46: Cromatograma de íons totais do composto 4f	81
Figura 47: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 4f	81
Figura 48: Espectro de RMN ^1H do composto 4g a 200MHz em CDCl_3	82
Figura 49: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4g a 200MHz em CDCl_3	82
Figura 50: Cromatograma de íons totais do composto 4g	83
Figura 51: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 4g	83
Figura 52: Espectro de RMN ^1H do composto 5a a 400MHz em DMSO-d_6	84
Figura 53: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5a a 400MHz em DMSO-d_6	84
Figura 54: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto 5a	85
Figura 55: Espectro de Infravermelho do composto 5a	85
Figura 56: Espectro de RMN ^1H do composto 5b a 400MHz em DMSO-d_6	86
Figura 57: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5b a 100MHz em DMSO-d_6	86
Figura 58: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto 5b	87
Figura 59: Espectro de Infravermelho do composto 5b	87
Figura 60: Espectro de RMN ^1H do composto 5c a 400MHz em DMSO-d_6	88
Figura 61: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5c a 100MHz em DMSO-d_6	88
Figura 62: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto 5c	89
Figura 63: Espectro de Infravermelho do composto 5c	89
Figura 64: Espectro de RMN ^1H do composto 5d a 400MHz em DMSO-d_6	90
Figura 65: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5d a 400MHz em DMSO-d_6	90
Figura 66: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto 5d	91
Figura 67: Espectro de Infravermelho do composto 5d	91

Figura 68: Espectro de RMN ^1H do composto 5e a 400MHz em DMSO- d_6	92
Figura 69: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5e a 400MHz em DMSO- d_6	92
Figura 70: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto 5e	93
Figura 71: Espectro de Infravermelho do composto 5e	93
Figura 72: Espectro de RMN ^1H do composto 5g a 400MHz em DMSO- d_6	94
Figura 73: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5g a 400MHz em DMSO- d_6	94
Figura 74: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto 5g	95
Figura 75: Espectro de Infravermelho do composto 5g	95
Figura 76: Espectro de RMN ^1H do composto 6a a 200MHz em CDCl_3	96
Figura 77: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6a a 50MHz em CDCl_3	96
Figura 78: Espectro de HMBC do composto 6a a 100MHz em CDCl_3	97
Figura 79: Cromatograma de íons totais do composto 6a	98
Figura 80: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 6a	98
Figura 81: Espectro de RMN ^1H do composto 6b a 200MHz em CDCl_3	99
Figura 82: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6b a 50MHz em CDCl_3	99
Figura 83: Cromatograma de íons totais do composto 6b	100
Figura 84: Espectro de massas (EI, 70eV) do composto 6b	100
Figura 85: Espectro de RMN ^1H do composto 6c a 200MHz em CDCl_3	101
Figura 86: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6c a 400MHz em CDCl_3	101
Figura 87: Cromatograma de íons totais do composto 6c	102
Figura 88: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 6c	102
Figura 89: Espectro de RMN ^1H do composto 6d a 400MHz em CDCl_3	103
Figura 90: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6d a 400MHz em CDCl_3	103

Figura 91: Cromatograma de íons totais do composto 6d	104
Figura 92: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 6d	104
Figura 93: Espectro de RMN ^1H do composto 6e a 400MHz em CDCl_3	105
Figura 94: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6e a 400MHz em CDCl_3	105
Figura 95: Cromatograma de íons totais do composto 6e	106
Figura 96: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 6e	106
Figura 97: Espectro de RMN ^1H do composto 6f a 400MHz em CDCl_3	107
Figura 98: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6f a 400MHz em CDCl_3	107
Figura 99: Cromatograma de íons totais do composto 6f	108
Figura 100: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 6f	109
Figura 101: Espectro de RMN ^1H do composto 6g a 200MHz em CDCl_3	110
Figura 102: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6g a 400MHz em CDCl_3	110
Figura 103: Cromatograma de íons totais do composto 6g	111
Figura 104: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 6g	111
Figura 105: Espectro de RMN ^1H do composto 7a a 400MHz em DMSO-d_6	112
Figura 106: Espectro de RMN ^{13}C do composto 7a a 400MHz em DMSO-d_6	112
Figura 107: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto 7a	113
Figura 108: Espectro de Infravermelho do composto 7a	113
Figura 109: Espectro de RMN ^1H do composto 7b a 200MHz em DMSO-d_6	114
Figura 110: Espectro de RMN ^{13}C do composto 7b a 50MHz em DMSO-d_6	114
Figura 111: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto 7b	115
Figura 112: Espectro de Infravermelho do composto 7b	115
Figura 113: Espectro de RMN ^1H do composto 7c a 400MHz em DMSO-d_6	116

Figura 114: Espectro de RMN ^{13}C do composto 7c a 100MHz em DMSO- d_6	116
Figura 115: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto 7c	117
Figura 116: Espectro de Infravermelho do composto 7c	117
Figura 117: Espectro de RMN ^1H do composto 7d a 400MHz em DMSO- d_6	118
Figura 118: Espectro de RMN ^{13}C do composto 7d a 100MHz em DMSO- d_6	118
Figura 119: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto 7d	119
Figura 120: Espectro de Infravermelho do composto 7d	119
Figura 121: Espectro de RMN ^1H do composto 7e a 400MHz em DMSO- d_6	120
Figura 122: Espectro de RMN ^{13}C do composto 7e a 100MHz em DMSO- d_6	120
Figura 123: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto 7e	121
Figura 124: Espectro de Infravermelho do composto 7e	121
Figura 125: Espectro de RMN ^1H do composto 7f a 400MHz em DMSO- d_6	122
Figura 126: Espectro de RMN ^{13}C do composto 7f a 400MHz em DMSO- d_6	122
Figura 127: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto 7f	123
Figura 128: Espectro de Infravermelho do composto 7f	123
Figura 129: Espectro de RMN ^1H do composto 7g a 400MHz em DMSO- d_6	124
Figura 130: Espectro de RMN ^{13}C do composto 7g a 100MHz em DMSO- d_6	124
Figura 131: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto 7g	125
Figura 132: Espectro de Infravermelho do composto 7g	125

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

RMN ^1H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ^{13}C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

CDCl_3 - Clorofórmio deuterado

DMSO_{d_6} - Dimetilsulfóxido deuterado

δ - Deslocamento químico

J - Constante de acoplamento

TMS- Tetrametilsilano

d- Dubleto

t- Tripleto

qua- Quarteto

quint- Quinteto

m- Multipleteo

t.a.- Temperatura ambiente

CG-EM- Cromatografia Gasosa-Espectroscopia de Massas por Impacto de Elétrons.

LCMS, ESI- Espectrometria de Massas Acoplada à Cromatografia Líquida.

Py- Piridina

Et_3N - Trietilamina

MeOH- Metanol

EtOH- Etanol

Me- Metila

Et- Etila

Pr- Propil

Bu-Butila

Ph- Fenila

Bn- Benzila

CEO- Cloreto de Etil Oxalila

LUMO- Orbital Molecular Desocupado de Menor Energia

HOMO- Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Mais de 70% dos medicamentos comercializados no mundo e produtos em fase de testes clínicos e pré-clínicos possuem em sua estrutura núcleos heterocíclicos. Dos inúmeros heterociclos conhecidos, os compostos pirimidínicos destacam-se por suas aplicações farmacológicas, sendo empregados como agentes antiinflamatórios,¹ antitumorais² e antivirais.³ Na agroquímica, o anel pirimidínico é constituinte da estrutura de herbicidas,⁴ inseticidas,⁵ acaricidas⁶ e fungicidas.⁷ Dentre vários exemplos, podemos citar algumas pirimidinas como o *Darapin*, utilizado como agente antimicrobiano,⁸ o Etraverine,⁹ fármaco de segunda geração utilizado no tratamento do vírus HIV, e alguns inseticidas e fungicidas como o *Pyrimethanil*, *Ferinzone* e *Pyrimicarb*¹⁰ (**Figura 1**).

¹ Skulnik, H. I.; Ludens, J. H.; Wendling, M. G.; Glenn, E. M.; Rohloff, N. A.; Smith, R. J.; Wierenga, W. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1499.

² Kawauchi, K.; Fukazawa, N.; Ishibashi, D.; Yano, O.; Iwata, D.; Etatsugu, H.; Sobashima, T. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1994**, JP06172377 [*Chem. Abstr.* **1995**, *123*, 33585f].

³ Magnus, A.; Confalone, P. N.; Storace, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3015.

⁴ (a) Pees, K.; Liers, P.; Karla, C. *Eur. Pat. Appl.* **1998**, EP834513 [*Chem. Abstr.* **1998**, *128*, 257444a]; (b) Drewes, M. W.; Andree, R.; Dollinger, M. *PCT Int. Appl.* **1999**, WO9854155 [*Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 38393w].

⁵ Ishii, S.; Akimoto, K.; Nakayama, K.; Yagi, K.; Ooya, E.; Umehara, T.; Kudo, M.; Inoe, Y. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1993**, JP0543555 [*Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 180804x].

⁶ Inoue, Y.; Kobayashi, T.; Masu, A.; Asahina, K. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1991**, JP03197467 [*Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 280054p].

⁷ Djuric, S. W.; BaMaung, N. Y.; Basha, A.; Liu, H.; Luly, J. R.; Madar, D. J.; Sciotti, R. J.; Tu, N. P.; Wagenaar, F. L.; Wiedeman, P. E.; Zhou, X.; Ballaron, S.; Bauch, J.; Chen, Y.; Chiou, X. G.; Fey, T.; Gauvin, D.; Gubbins, E.; Hsieh, G. C.; Marsh, K. C.; Mollison, K. W.; Pong, M.; Shaughnessy, T. K.; Sheets, M. P.; Smith, M.; Trevillyan, J. M.; Warrior, U.; Wegner, C. D.; Carter, G. W. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2975.

⁸ Brown, D. J. "Pirimidines and Their Benzo Derivatives", *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 3, Pergamon, Oxford, **1984**.

⁹ Boyer, J.; Arnoult, E.; Médebielle, M.; Guillemont, J.; Unge, J.; Jochmans, D. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7974.

¹⁰ Katritzky, A. R.; Ress, C. W.; Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* **1984**, v.6, Pergamon Press: NY.

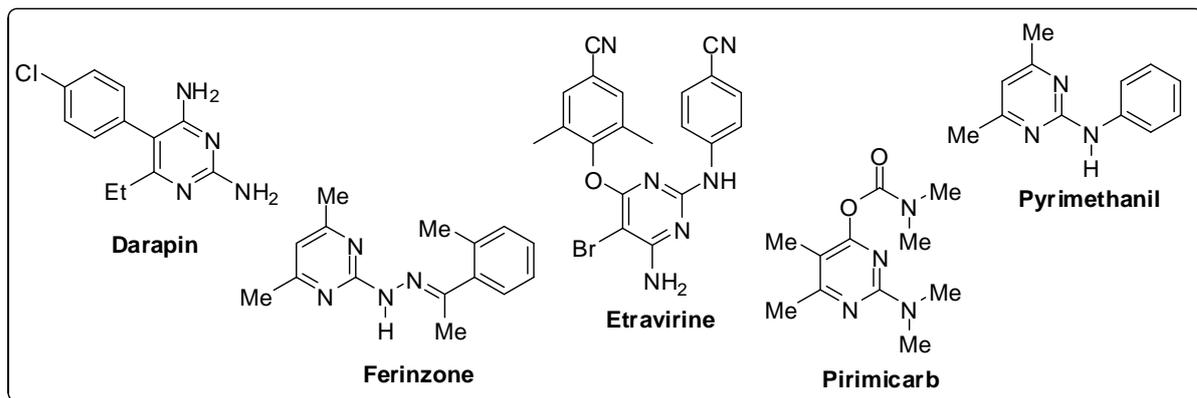


Figura 1: Estruturas de pirimidinas com atividade biológica comprovada.

Um dos métodos empregados para a obtenção de novos fármacos é a modificação molecular, processo que utiliza um composto matriz como protótipo, o qual possui estrutura química e atividades biológicas bem definidas e, baseadas nelas, são sintetizados novos compostos análogos ou homólogos.¹¹

As variações estruturais promovidas aos novos compostos análogos conferem às moléculas diferentes propriedades físicas e muitas vezes alteram sua reatividade, mudando sua distribuição nas células e nos tecidos, bem como no acesso dos compostos ao sítio ativo de enzimas e receptores. Mesmo uma pequena alteração na estrutura pode revelar efeitos biológicos latentes ou eclipsados pelos efeitos colaterais do composto matriz.¹² Com isso, a pesquisa orgânica tem se dedicado a obtenção de compostos mais potentes, seletivos e que minimizem as reações adversas.

Dessa maneira, vários grupos de pesquisa, entre eles o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), têm desenvolvido estratégias para a síntese de novos compostos heterocíclicos visando explorar suas mais diversas propriedades e aplicações, bem como aprimorar os métodos já existentes.¹³

¹¹ Montanari, C. A. "Química Medicinal: Contribuição e Perspectiva no Desenvolvimento da Farmacoterapia, *Química Nova* **1995**, v.18, n.1, p 56-64.

¹² Korolkovas, A.; Burckhalter, J. H. *Química Farmacêutica* **1982**, Ed. Guanabara Dois S.A.: Rio de Janeiro/RJ.

¹³ Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Silva, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, 47, 1234.

De importância fundamental para os sistemas biológicos, os núcleos pirimidínicos constituem as bases nitrogenadas dos ácidos nucleicos (DNA e RNA) e são essenciais para o carregamento de todas as informações genéticas dos seres vivos. As pirimidinas pertencem à classe dos compostos heterocíclicos aromáticos dinitrogenados, onde os átomos de nitrogênio encontram-se localizados nas posições 1 e 3 do ciclo de seis membros (**Figura 2**).

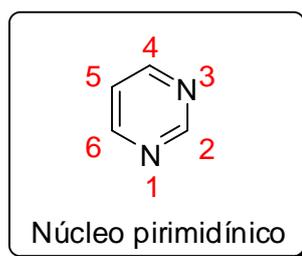


Figura 2: Representação estrutural do anel pirimidínico.

Estudos da relação estrutura-atividade (SAR) de pirimidinas frente à inibição do vírus da hepatite C (HCV),¹⁴ mostraram que torna-se crucial a presença do grupamento ácido carboxílico na posição 4 do anel pirimidínico para uma boa atividade frente a esse vírus. Nessa mesma linha de estudos, também diversos substituintes na posição 2 do anel foram testados, onde observaram-se os melhores resultados de inibição do HCV quando os substituintes eram tiofenos e sulfonas.

Estudos da relação estrutura-atividades (SAR) foram realizadas nos compostos 2-tioéteres pirimidínicos (**Figura 3**), os quais possuíam potente atividade inibitória da enzima transcriptase reversa do vírus HIV em vitro. No qual foi relacionada esta excepcional atividade a presença dos substituintes $-SCH_2Ar$ na posição 2 do anel pirimidínico¹⁵.

¹⁴ (a) Summa, V.; Petrocchi, A.; Matassa, V. G.; Taliani, M.; Laufer, R.; De Francesco, R.; Altamura, S.; Pacel, P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5336. (b) Crescenzi, B.; Poma, M.; Ontoria, J. M.; Marchetti, A.; Nizi, E.; Matassa, V. G.; Gardelli, C. *Lett. Drug Des. Discovery* **2005**, *2*, 451. (c) Ponzi, S.; Giuliano, C.; Donghi, M.; Poma, M.; Matassa, V. G.; Stansfield, I. *Lett. Drug Des. Discovery* **2005**, *2*, 456. (d) Stansfield, I.; Avolio, S.; Colarusso, S.; Gennari, N.; Narjes, F.; Pacini, B.; Ponzi, S.; Harper, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5085.

¹⁵ Nugent, R. A.; Schlachter, S. T.; Murphy, M. J.; Cleek, G. J.; Poel, T. J.; Wishka, D. G.; Graber, D. R.; Yagi, Y.; Keiser, B. J.; Olmsted, R. A.; Kopta, L. A.; Swaney, S. M.; Poppe, S. M.; Morris, J.; Tarpley, W. G.; Thomas, R. C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3793.

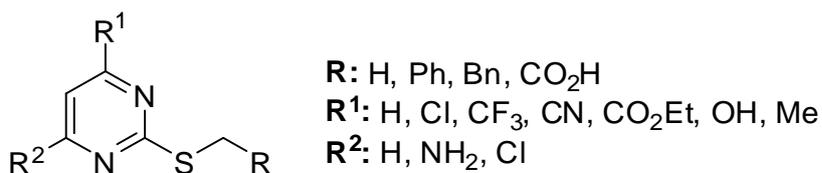


Figura 3: Representação estrutural de 2-tioéteres pirimidínicos.

Estudos anteriores de SAR do efeito de substituintes na posição 6 de 2-aminopirimidinas¹⁶ revelaram que quanto maior o tamanho do substituinte alquílico ou arílico, nesta posição, maior é seu efeito biológico e portanto seu potencial farmacológico.

Em 2003, tiopirimidinastrialometiladas sintetizadas por pesquisadores do NUQUIMHE/UFSM (**Figura 4**), apresentaram considerável efeito inibitório sobre enzimas NTPDases de sinaptossomas de córtex cerebral de ratos, as quais são responsáveis pela hidrólise do ATP e ADP.¹⁷ Logo, inibindo-se a hidrólise do ATP se consegue diminuir substancialmente a formação de ADP no organismo, conseqüentemente, diminuindo as chances de ocorrência de coagulação do sangue no interior dos vasos sanguíneos,¹⁸ fazendo desses compostos fármacos promissores no tratamento da trombose.

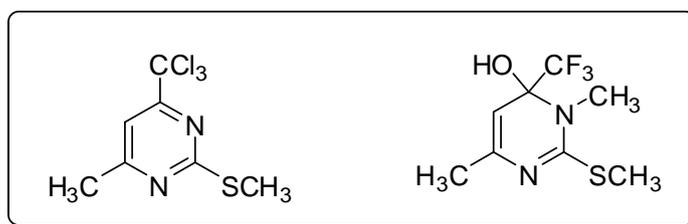


Figura 4: Pirimidinas com potencial atividade biológica.

Além disso, a presença de substituintes contendo enxofre em moléculas é atrativa do ponto de vista sintético, pois após oxidação do átomo de enxofre, este pode ser substituído por uma grande variedade de nucleófilos proporcionando a diversificação de substituintes em um mesmo núcleo pirimidínico. Contudo, uma

¹⁶ Jonak, J. P.; Mead, L. H.; Ho, Y. K.; Zakrzewski, S. F. *J. Med. Chem.* **1973**, 16(6), 724.

¹⁷ Cechin, S. R.; Schetinger, M. R. C.; Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Pacholski, I. L.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Morsch, V. M. *Chem. Res. Toxicol.* **2003**, 16, 1433.

¹⁸ Bakker, W. W.; Poelstra, K.; Barradas, M. A.; Mikhailidis, D. P. *Platelets* **1994**, 121.

limitação desta abordagem sintética é que o processo não é adequado para preparar pirimidinas possuindo substituintes sensíveis a condições oxidantes.¹⁹

Nesse contexto, visando explorar as potencialidades biológicas dos núcleos pirimidínicos e os conhecimentos de estrutura-atividade (SAR) já existentes sobre substituintes e a atividade proporcionada pelos grupamentos metiltio (SMe) e benziltio (SBn) na posição 2 do anel, bem como pelos grupamentos carbóxi (CO₂H e CO₂Et) na posição 4, a síntese de compostos pirimidínicos 6-substituídos inéditos contendo esses substituintes nessas posições, surge como uma importante ferramenta terapêutica na descoberta de novos fármacos.

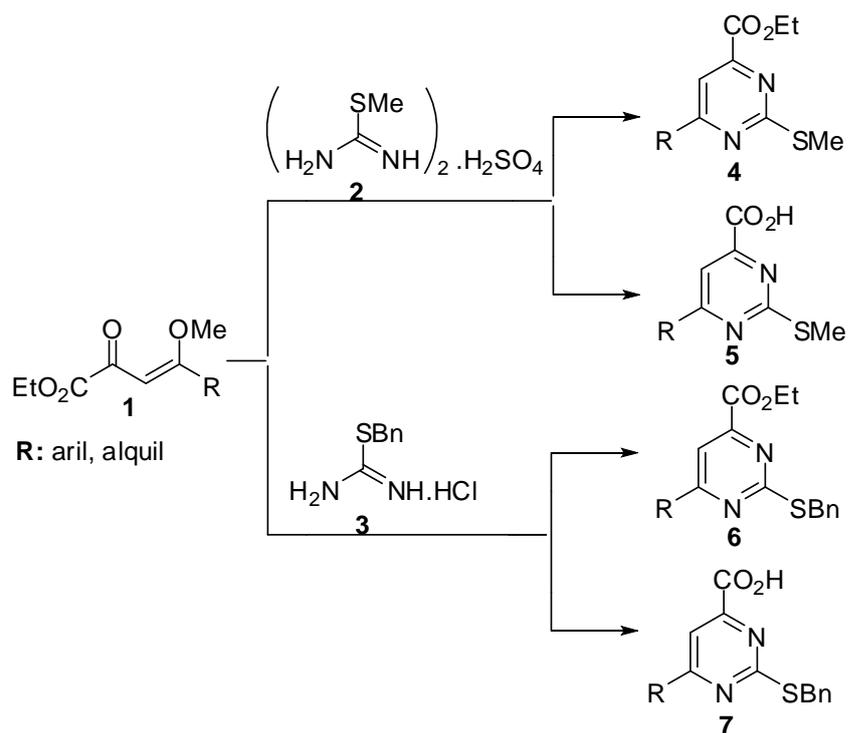
Desta forma, considerando a importância da atividade biológica e do desenvolvimento de novas metodologias para síntese de compostos pirimidínicos, bem como a necessidade do estabelecimento da relação estrutura-atividade para agregar conhecimentos e assim compor uma biblioteca de promissores fármacos,²⁰ esse trabalho tem como objetivo:

1. Desenvolver e aplicar uma metodologia eficiente para a síntese de 2-benzil(metil)tio-6-aryl(metil)pirimidinas-4-carboxilato de etila a partir da reação de ciclocondensação de uma série de 4-alcoxivinil-2-oxo-ésteres com 2-metil(benzil)isotiouréias.
2. Sintetizar os ácidos 2-benzil(metil)tiopirimidina-4-carboxílicos 6-substituídos a partir de reações do tipo “one-pot”. (**Esquema 1**).

¹⁹ Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; De Luca, L.; Ruda, A. M. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 105.

²⁰ (a) Radi, M.; Dreassi, E.; Brullo, C.; Crespan, E.; Tintori, C.; Bernardo, V.; Valoti, M.; Zamperini, C.; Daigl, H.; Musumeci, F.; Carraro, F.; Naldini, A.; Filippi, I.; Maga, G.; Schenone, S.; Botta, M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2610. (b) Boyer, J.; Arnoult, E.; Médebielle, M.; Guillemont, J.; Unge, J.; Jochmans, D. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7974. (c) Hieke, M.; Greiner, C.; Dittrich, M.; Reisen, F.; Schneider, G.; Zsilavec, M. S.; Werz, O. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4490.

Esquema 1:



REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A revisão da literatura descrita neste capítulo tem como objetivo relatar as principais metodologias empregadas na síntese de pirimidinas derivadas de β -alcoxivinil cetonas semelhantes às obtidas neste trabalho, bem como de seus precursores sintéticos. Além de ressaltar, sempre que possível, a sistemática abordada neste trabalho juntamente com o potencial biológico apresentado pelos compostos heterocíclicos produzidos.

2.1 Síntese dos 4-Alcóxi-2-oxo-3-butenosatos de Alquila

As β -alcoxivinil cetonas possuem um grande potencial sintético, apresentam reatividade distinta em seus dois centros eletrofílicos e, portanto, conduzem à reações mais regioseletivas. Possuem maior reatividade quando comparada às cetonas α,β -insaturadas, pois apresentam o grupo alcóxido na posição β , o qual auxilia na polarização da nuvem eletrônica em direção a carbonila. São obtidas através da reação de acilação de enoléteres²¹ ou acetais²² com os respectivos cloretos ácidos ou anidridos.

As β -alcoxivinil cetonas apresentam-se como versáteis precursores para a obtenção de diversos sistemas contendo na sua estrutura o grupo trialometil ou carboxilato de alquila, sendo que a maior utilização das mesmas, em nosso grupo de pesquisas, encontra-se como blocos precursores na síntese de compostos heterocíclicos.²³

Hojo e colaboradores iniciaram uma metodologia de acilação,²⁴ onde demonstraram a trialocetilação de acetais em presença de piridina e agente acilante

²¹ Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 6, 483.

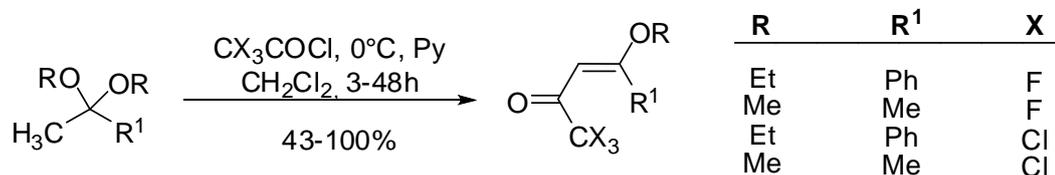
²² (a) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4309. (b) Flores A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8701.

²³ (a) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6669. (b) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 123, 261.

²⁴ Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, H.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.

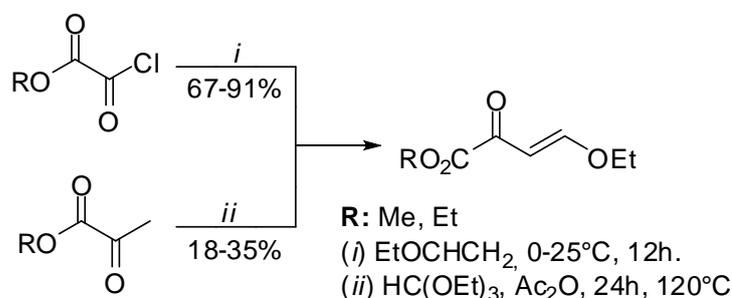
apropriado, onde foram utilizados uma série de quatro acetais²⁵ para a obtenção de 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (**Esquema 2**).

Esquema 2:



Seguindo esta sistemática reacional, *Tietze* e colaboradores²⁶ reportaram a síntese do 4-etóxi-2-oxo-3-butenato de etila(metila) a partir da: acilação do etil vinil éter com cloreto de etil(metil) oxalila, bem como outra metodologia de obtenção dessas enonas: a partir da reação de condensação do piruvato de etil(metil) com ortoformiato de trietila (**Esquema 3**). No primeiro método, a acilação foi realizada sem uso de solvente e em uma relação molar de 2:1 do enoléter em relação ao agente acilante, obtendo rendimentos entre 67-91%. Enquanto que na segunda metodologia, o rendimento obtido dos respectivos produtos foi significativamente menor, 18% de rendimento para o butenoato de etila e 35% de rendimento para o butenoato de metila.

Esquema 3:



Com base nessas metodologias de obtenção de β -alcovinil cetonas, os pesquisadores do NUQUIMHE sistematizaram a trialoacilação direta de enoléteres²¹ e acetais derivados da acetofenona²⁷ e alquil-2-onas,²⁸ obtendo rendimentos bons e moderados.

²⁵ Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 12, 1013.

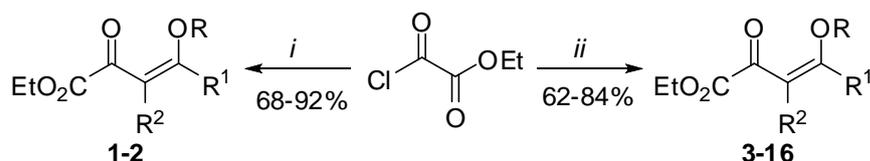
²⁶ Tietze, L. F.; Meier, H.; Voss, E. *Synthesis* **1988**, 274.

²⁷ Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Química Nova* **1994**, 17, 24. [Chem. Abstr. **1995**, 122, 187063a.]

²⁸ Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 99, 177.

Posteriormente, os conhecimentos obtidos sobre trialoacilações foram estendidos e aplicados na síntese de novas β -alcoxivinil cetonas,²⁹ as 4-alcóxi-2-oxo-3-butenos de alquila (**Esquema 4**), as quais mostraram reagir de maneira regioseletiva, bem como serem versáteis e interessantes blocos construtores de heterociclos.³⁰

Esquema 4:



(i) $R^2CH=C(OR)R^1$, $CHCl_3$, Py, 0-35°C, 16-18h.

(ii) $CH_2R^2C(OMe)_2R^1$, $CHCl_3$, Py, 0-65°C, 5h.

Entrada	R	R ¹	R ²	Entrada	R	R ¹	R ²
1	Me	Me	H	11	H	2-Furil	H
2	H	Et	H	12	Me	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	
3	Me	Pr	H	13	Me	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	
4	Me	Ph	H	14	Me	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	
5	Me	4-MeOC ₆ H ₄	H	15	Me	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -	
6	Me	4-MeC ₆ H ₄	H	16	Me		
7	Me	4-FC ₆ H ₄	H				
8	Me	4-ClC ₆ H ₄	H				
9	Me	4-BrC ₆ H ₄	H				
10	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H				

2.2 Síntese de 4-Carbóxi-2-metil(benzil)tiopirimidinas

Muitas pirimidinas 2,4,6-trissubstituídas, como as sintetizadas neste trabalho, têm demonstrado diversas atividades biológicas, como atividade antimalarial,³¹ como antagonista do receptor adenosina A₁,³² contra espécies de câncer,³³ contra HIV,³⁴

²⁹ Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossatto, M.; Sant'Anna, G. S.; Sauzem, P. D.; Silva, R. M. S.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *ARKIVOC* **2007**, xvi, 281.

³⁰ (a) Machado, P.; Lima, G. R.; Rotta, M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Ultrasonics Sonochemistry* **2011**, 18, 293.

³¹ Agarwal, A.; Srivastava, K.; Purib, S. K.; Chauhana, P. M. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4645.

³² Chang, L. C. W.; Spanjersberg, R. F.; von Frijtag Drabbe Künzel, J. K.; Mulder-Krieger, T.; van den Hout, G.; Beukers, M. W.; Brussee, J.; IJzerman, A. P. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6529.

³³ Bailey, J. P.; Giles, M. B.; Pass, M. *PCT Int. Appl.* **2006**, WO 2006005914 A1 20060119.

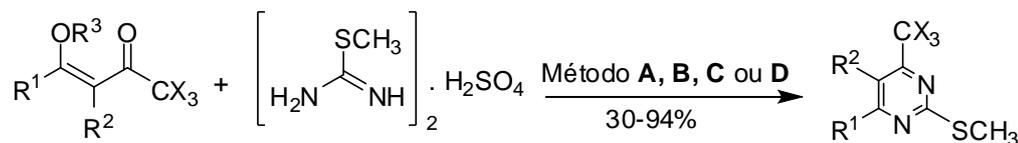
³⁴ Rotili, D.; Tarantino, D.; Artico, M.; Nawrozki, M. B.; Ortega, E. G.; Clotet, B.; Samuele, A.; Esté, J. A.; Maga, G.; Mail, A. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 3091.

contra tuberculose,³⁵ etc.. Assim, é de grande interesse científico o desenvolvimento de métodos eficientes para a construção de bibliotecas combinatórias de pirimidinas 2,4,6-trissubstituídas, dado o seu valor potencial como fármacos.

Nesse contexto, relataremos neste capítulo como são realizadas as principais reações envolvendo a síntese de compostos pirimidínicos contendo em suas estruturas os substituintes metiltio- e benziltio- na posição 2 do anel pirimidínico e/ou o substituinte carboxílico na posição 4.

Em 1995, *Zanatta* e colaboradores³⁶ sintetizaram 4-trifluormetil-2-metilpirimidinas em apenas um passo reacional através da ciclocondensação de diferentes β -alcoxiviniltrifluormetil cetonas com 2-metil-pseudotiouréia com bons rendimentos (**Esquema 5**). Para a obtenção das 2-metilpirimidinas foram empregados quatro métodos distintos, sendo as condições reacionais otimizadas para cada enona empregada.

Esquema 5:



R¹ = H, Me

R²/R³ = H/Et, H/Me, -(CH₂)₂, -(CH₂)₃

X = F, Cl

Métodos: **A**: H₂O/Py; **B**: MeOH/H₂O/Py; **C**: MeOH/H₂O/HCl; **D**: MeOH/Py.

Posteriormente, os mesmos pesquisadores reportaram a avaliação biológica dos compostos sintetizados nesse trabalho frente seu potencial de inibição da enzima NTPDase, onde a pirimidina com grupamento triclorometila na posição 4 do anel pirimidínico apresentou maior potencial de inibição (**Figura 5**).³⁷

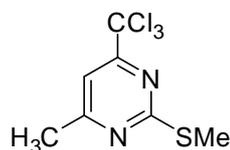


Figura 5: Representação estrutural da 6-metil-2-metiltio-4-tricloropirimidina.

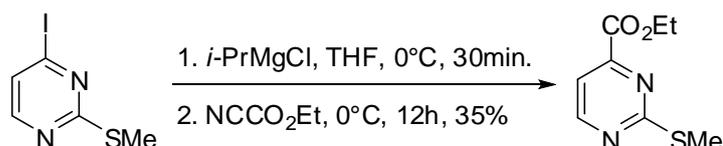
³⁵ Agarwal, A.; Srivastava, K.; Puri, S. K.; Sinha, S.; Chauhana, P. M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5218.

³⁶ Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Clereci, E.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 735.

³⁷ Zanatta, N.; Rodrigues, S. R.; Schetinger, M. R. C.; Madruga, C. C.; Pascholski, I. L.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Morsch, V. M. *Chem. Res. Toxicol.* **2003**, *16*, 1433.

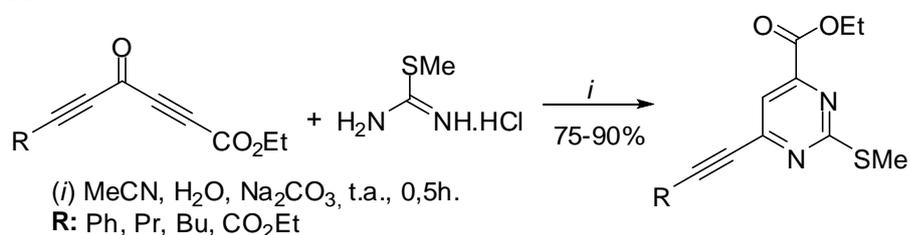
No ano de 2000, *Leprêtre* e colaboradores³⁸ em estudos sobre a reatividade de diazo heterociclos frente a reagentes de Grignard reportaram a síntese de diversos diazo heterociclos dissustituídos, entre eles o 2-metilpirimidina-4-carboxilato de Etila com 35% de rendimento (**Esquema 6**). Nessas reações observou-se que a natureza do átomo de halogênio não é importante para a formação desses compostos através desta metodologia.

Esquema 6:



No mesmo ano, *Adamo* e colaboradores relataram um método de obtenção de 2-metilpirimidinas-4-carboxilato de etila através da reação de cetonas diacetilênicas em reação com cloridrato de 2-metil-pseudotiouréia (**Esquema 7**).³⁹ Além de fornecer bons rendimentos, esta metodologia pode também apresentar-se como um eficiente método de funcionalização de pirimidinas, bem como de obtenção de pirimidinas acetilênicas.

Esquema 7:

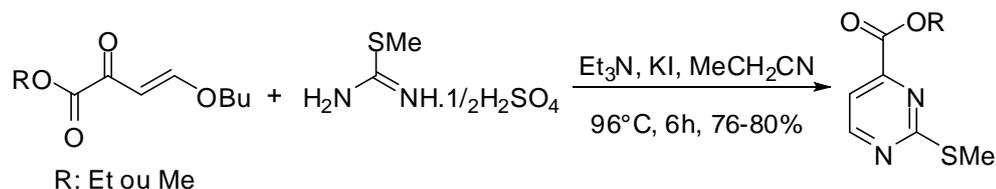


Também é reportada a obtenção de 2-metilpirimidinas-4-carboxilato de etila(metila) através da reação de ciclocondensação entre α -cetoésteres α,β -insaturados e isotiuréias com alta seletividade e rendimentos entre 76 e 80%, respectivamente (**Esquema 8**).⁴⁰

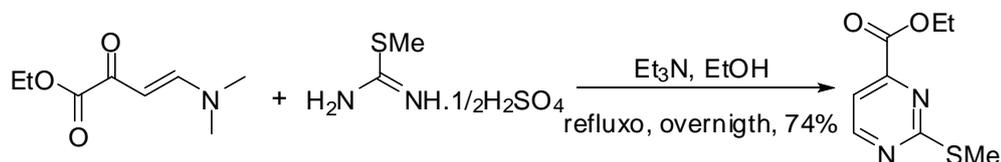
³⁸ Leprêtre, A.; Turck, A.; Plé, A.; Knochelb, P.; Quéguinera, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 265.

³⁹ Adamo, M. F. A.; Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Pritchard, G. J.; Rathmell, R. E. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2197.

⁴⁰ Matsushita, A.; Yoshii, K.; Oue, M.; Nakamura T.; Yamada, S. *Pat. Appl.* **2003**, US 2003/0055252 A1.

Esquema 8:

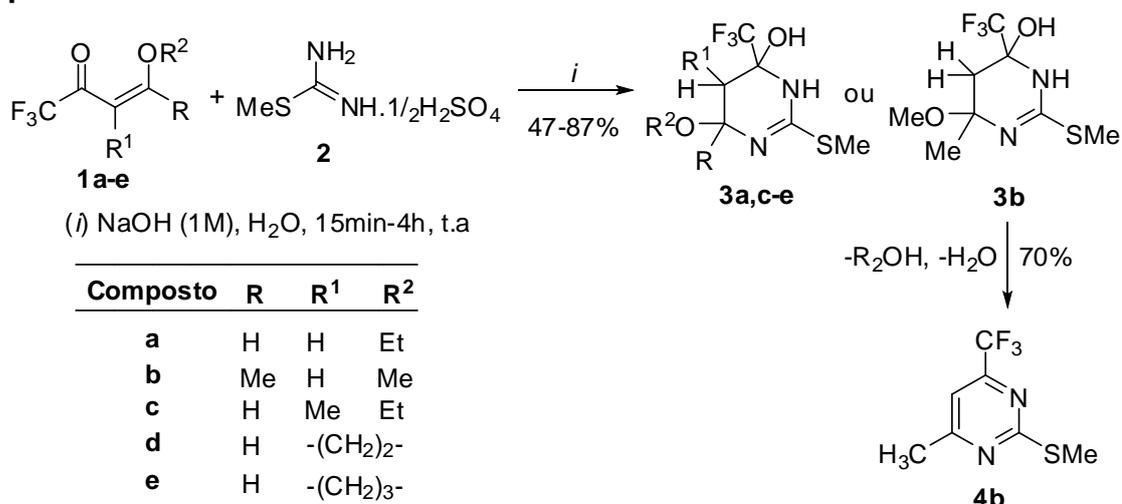
Alternativamente, também é relatado a obtenção de 2-metilpirimidina-4-carboxilato de etila através da reação de ciclocondensação entre o 4-dimetilamino-2-oxo-butenato de etila e sulfato de 2-metil-pseudotiouréia em presença de trietilamina (**Esquema 9**).⁴¹ O produto foi purificado e separado por coluna cromatográfica, sendo obtido com rendimento de 74%.

Esquema 9:

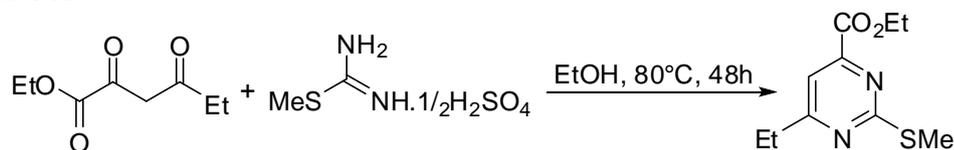
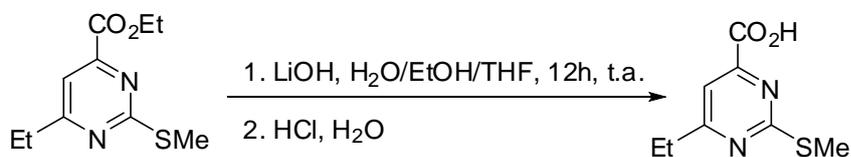
No ano de 2008, *Zanatta* e colaboradores reportaram a síntese de 2-metilsulfanil-tetrahidropirimidinas a partir de β -alcoxiviniltrialometil cetonas (**Esquema 10**),⁴² onde foi observado que na reação entre a cetona **1b** e o sulfato de 2-metilisotiouréia (**2**) levou à tetraidropirimidina correspondente (**3b**), mas o produto era instável e rapidamente perdeu uma molécula de álcool e uma molécula de água resultando na formação da respectiva pirimidina aromática (**4b**), o que demonstra a possibilidade de obtenção de pirimidinas aromáticas a partir de tetraidropirimidinas 6-alcóxido substituídas, através da eliminação de uma molécula de álcool seguida da desidratação da pirimidina.

⁴¹ Xu, X.; Xu, J.; Xiau, L.; Peng, X.; Shi, Y.; Ma, R.; Chen, S.; Li, G. *Faming Zhuanli Shenqing* **2008**, CN 101255137 A 20080903.

⁴² Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Fernandes, L. S.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 221.

Esquema 10:

Posteriormente, *Bolli* e colaboradores⁴³ demonstraram a síntese de 4-carboxietil-2-metilpirimidinas 6-substituídas a partir da reação entre 2-oxo-4-cetoésteres e sulfato de 2-metil-pseudotiouréia (**Esquema 11**), os quais se apresentaram como promissores agentes imunomoduladores. Também neste trabalho foi reportada a síntese dos derivados ácidos das pirimidinas 4-carboxietil-2-metilpirimidinas 6-substituídas obtidas, os quais foram obtidos através da reação de hidrólise básica do grupamento éster presente nas pirimidinas (**Esquema 12**).

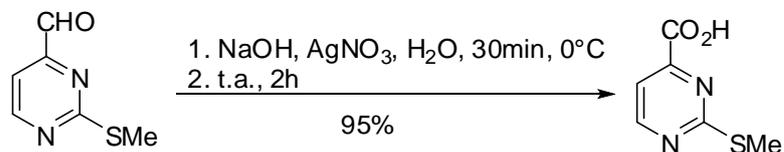
Esquema 11:**Esquema 12:**

Poucas metodologias diferentes, as quais envolvem transformação de grupamentos presentes em núcleos pirimidínicos para ácidos carboxílicos, são reportadas, dentre elas temos uma demonstrada por *Clark* e colaboradores, onde foi transformado um grupamento aldeído na posição 4 de 2-metilpirimidinas para

⁴³ Bolli, M.; Lescop, C; Mathys, B; Mueller, C; Nayler, O; Steiner, B *PTC Int. Appl.* **2009**, WO 2009/057079 A2.

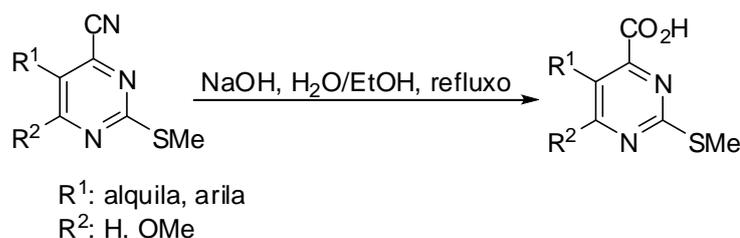
grupamento ácido carboxílico (**Esquema 13**),⁴⁴ através da reação de hidrólise básica em presença de nitrato de prata.

Esquema 13:



Outra metodologia de obtenção de pirimidinas contendo um grupamento ácido consiste na transformação de grupamentos nitrila presentes no anel pirimidínico através de uma reação de hidrólise básica desse grupo como demonstrado em recente trabalho realizado por *kim* e colaboradores (**Esquema 14**),⁴⁵ as pirimidinas sintetizadas nesse trabalho foram utilizadas como precursores de compostos com promissora atividade antidepressiva.

Esquema 14:

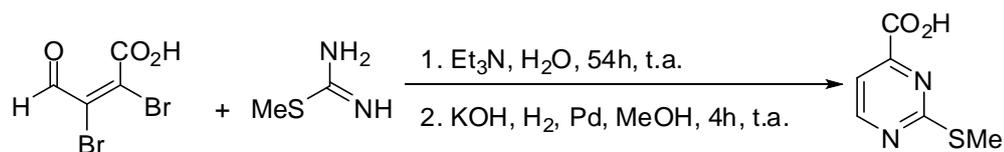


Podemos obter 2-metilpirimidinas contendo um grupo ácido carboxílico na posição 4 do anel é utilizando como materiais de partida dieletrófilos que já contenham em suas estruturas este grupamento ácido, como reportado no ano 2006 por *Grima Poveda* e colaboradores, onde foi utilizado como dieletrófilo um aldeído α,β -insaturado contendo em β o grupo ácido carboxílico, o qual após reagir com a 2-metil-pseudotiouréia (**Esquema 15**),⁴⁶ conduz a formação da respectiva pirimidina contendo um grupamento metiltio e ácido carboxílico na posição 2 e 4 do anel, respectivamente. Essa pirimidina apresentou-se como bom precursor de hexaidroquinolinas com promissor potencial no tratamento da infertilidade.

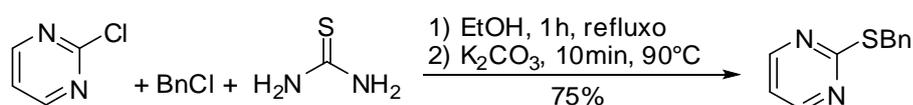
⁴⁴ Clark, M. P.; Laughlin, S. K.; Laufersweiler, M. J.; Bookland, R. G.; Brugel, T. A.; Golebiowski, A.; Sabat, M. P.; Townes, J. A.; Van Rens, J. C.; Jung, J. F.; Natchus, M. G.; De, B.; Hsieh, L. C.; Xu, S. C.; Walter, R. L.; Mekel, M. J.; Heitmeyer, S. A.; Brown, K. K.; Juergens, K.; Taiwo, Y. O.; Janusz, M. *J. J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2724.

⁴⁵ Kim, J. Y.; Kim, D.; Kang, S. Y.; Park, W-K.; Kim, H. J.; Jung, M. E.; Son, E-J.; Pae, A. N.; Kim, J.; Lee, J. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6439.

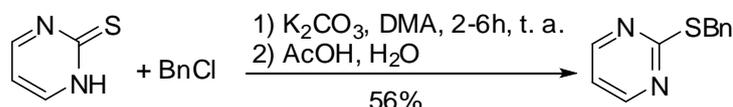
⁴⁶ Grima Poveda, P. M.; Karstens, W. F. J.; Timmers, C. M. *PTC Int. Appl.* **2006**, WO 2006/117368 A1.

Esquema 15:

Um método de obtenção de compostos pirimidínicos contendo o substituinte benziltio- na posição 2 do anel é através da inserção direta desse substituinte, o que pode ser realizado através da reação de 2-cloropirimidinas com tiouréia e o respectivo haleto de benzila (**Esquema 16**).⁴⁷

Esquema 16:

Além disso, outro método de inserção direta desses grupamentos na posição 2 de anéis pirimidínicos, consiste na utilização de 2-tiopirimidonas como substratos, as quais em presença do respectivo haleto orgânico e carbonato de potássio (**Esquema 17**),⁴⁸ conduzem à respectiva 2-benziltiopirimidina com rendimento de 56%.

Esquema 17:

⁴⁷ (a) Argüello, J. E.; Schmidt, L. C.; Peñeñory, A. B. *Org. Lett.* **2003**, 5(22), 4133. (b) Porto, A. L. M.; Cassiola, F.; Dias, S. L. P.; Joekes, I.; Gushikem, Y.; Rodrigues, J. A. R.; Moran, P. J. S.; Manfio, G. P.; Marsaioli, A. J. *J. Mol. Catal. B: Enzymatic* **2002**, 19, 327. (c) Niu, H. Y.; Xia, C.; Qu, G. R.; Wu, S.; Jiang, Y.; Jin, X.; Guo, H. M.. *Chemistry--an Asian Journal* **2012**, 7(1), 45.

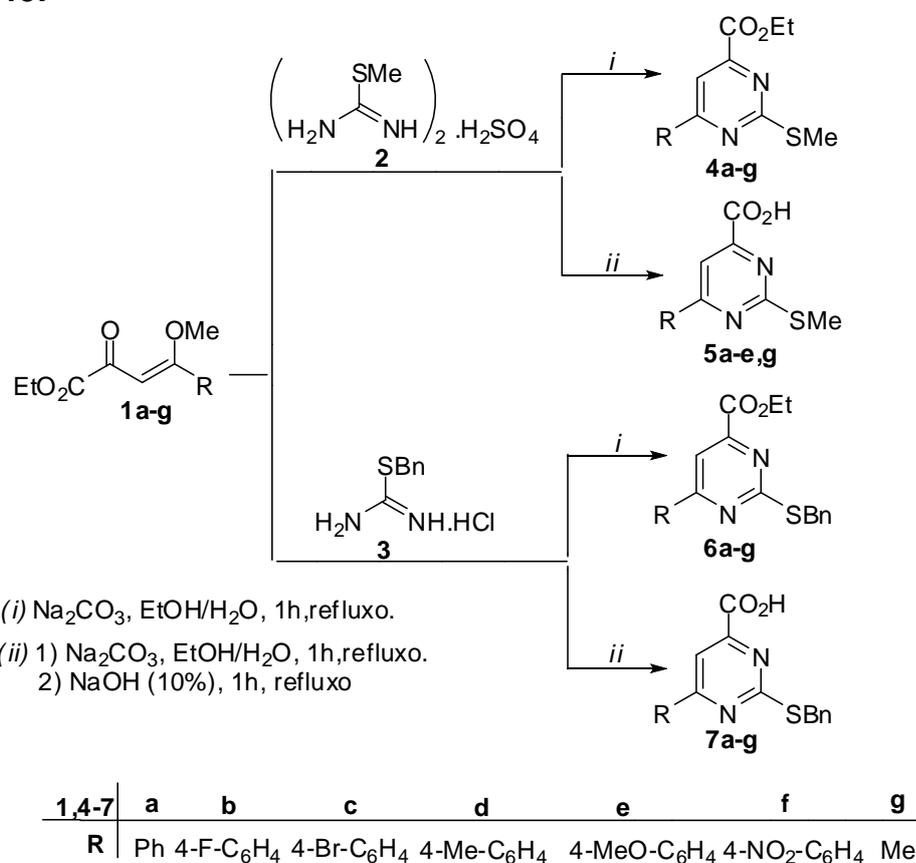
⁴⁸ (a) Pathak, A. K.; Pathak, V.; Seitz, L. E.; Suling, W. J.; Reynolds, R. C. *J. Med. Chem.* **2004**, 47(1), 273. (b) Xie, J-G.; Quan, J.; Li, S-B.; Zheng, Y.; Zhu, L-M. *Synthetic Communications* **2011**, 41(6), 871.

**APRESENTAÇÃO E
DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho para a síntese de compostos pirimidínicos. Além de serem relatados os métodos reacionais adotados para a obtenção dos precursores sintéticos para esses compostos, será discutida a metodologia adotada na obtenção dos mesmos, bem como, os mecanismos propostos para esta síntese e sua identificação (**Esquema 19**).

Esquema 19:



3.1 Nomenclatura

A nomenclatura dos compostos sintetizados neste trabalho esta descrita na **Tabela 1** abaixo.

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados:

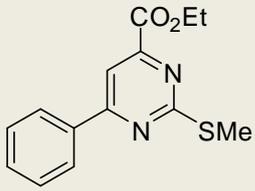
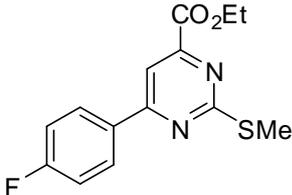
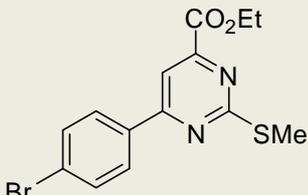
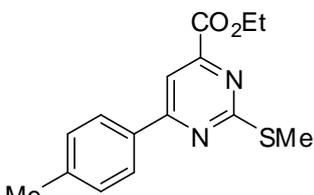
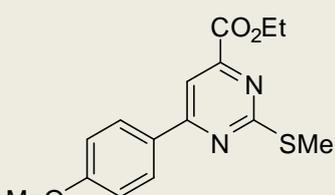
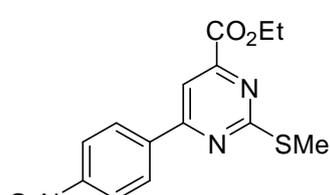
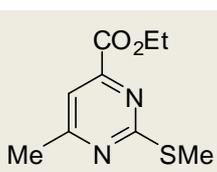
Composto	Estrutura	Nomenclatura
4a		6-Fenil-2-metiltiopirimidina-4-carboxilato de etila
4b		6-(4-Fluorfenil)-2-metiltiopirimidina-4-carboxilato de etila
4c		6-(4-Bromofenil)-2-metiltiopirimidina-4-carboxilato de etila
4d		6-(4-Metilfenil)-2-metiltiopirimidina-4-carboxilato de etila
4e		2-Metiltio-6-(4-metoxifenil)pirimidina-4-carboxilato de etila
4f		2-Metiltio-6-(4-nitrofenil)pirimidina-4-carboxilato de etila
4g		6-Metil-2-metiltiopirimidina-4-carboxilato de etila

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados (Continuação):

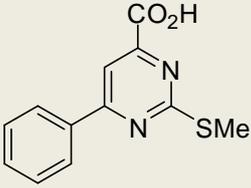
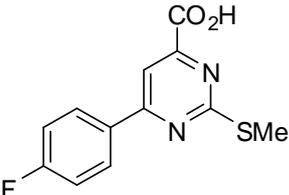
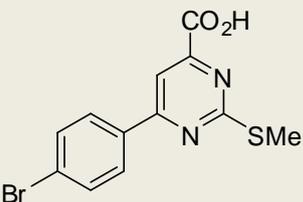
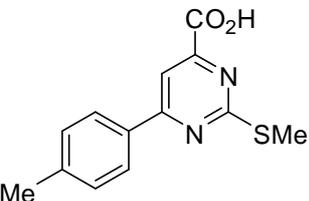
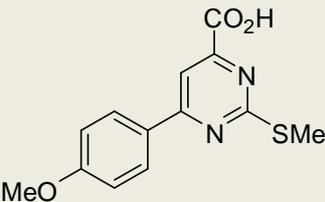
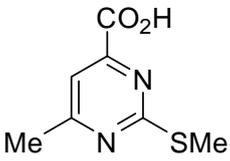
Composto	Estrutura	Nomenclatura
5a		Ácido 6-fenil-2-metiltiopirimidina-4-carboxílico
5b		Ácido 6-(4-fluorfenil)-2-metiltiopirimidina-4-carboxílico
5c		Ácido 6-(4-bromofenil)-2-metiltiopirimidina-4-carboxílico
5d		Ácido 6-(4-metilfenil)-2-metiltiopirimidina-4-carboxílico
5e		Ácido 2-metiltio-6-(4-metoxifenil)pirimidina-4-carboxílico
5g		Ácido 6-metil-2-metiltiopirimidina-4-carboxílico

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados (Continuação):

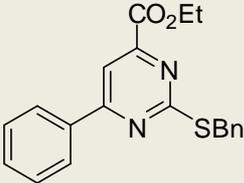
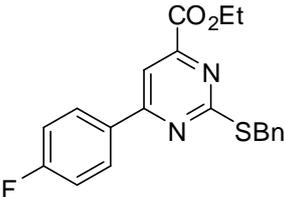
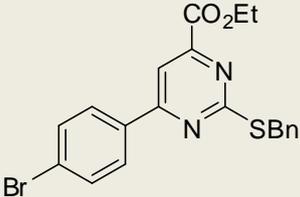
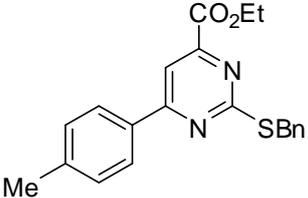
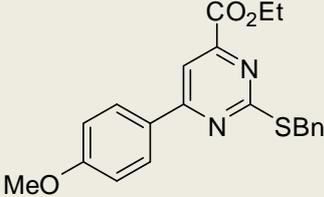
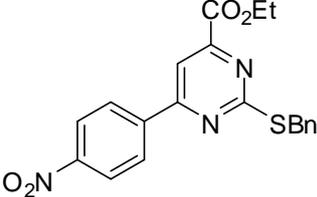
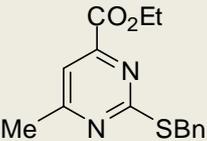
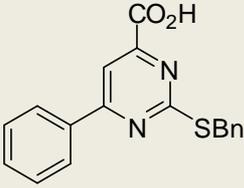
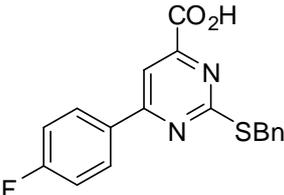
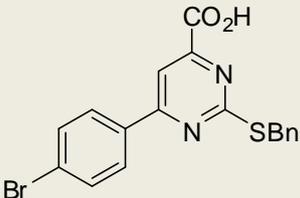
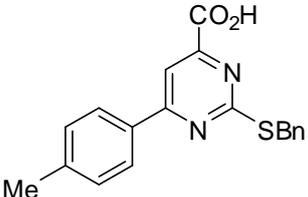
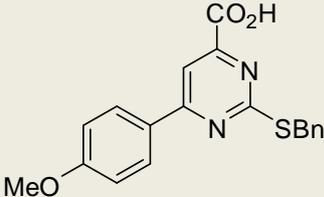
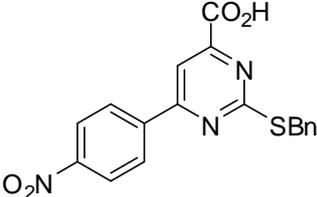
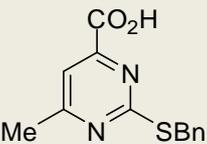
Composto	Estrutura	Nomenclatura
6a		2-Benziltio-6-fenilpirimidina-4-carboxilato de etila
6b		2-Benziltio-6-(4-fluorfenil)pirimidina-4-carboxilato de etila
6c		2-Benziltio-6-(4-bromofenil)pirimidina-4-carboxilato de etila
6d		2-Benziltio-6-(4-metilfenil)pirimidina-4-carboxilato de etila
6e		2-Benziltio-6-(4-metoxifenil)pirimidina-4-carboxilato de etila
6f		2-Benziltio-6-(4-nitrofenil)pirimidina-4-carboxilato de etila
6g		2-Benziltio-6-metilpirimidina-4-carboxilato de etila

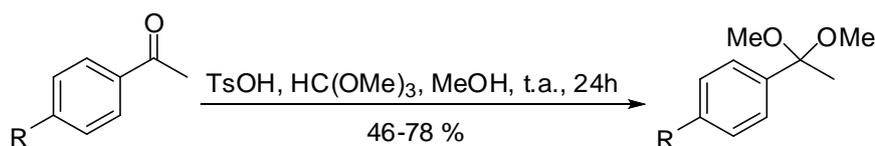
Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados (Continuação):

Composto	Estrutura	Nomenclatura
7a		Ácido 2-benziltio-6-fenilpirimidina-4-carboxílico
7b		Ácido 2-benziltio-6-(4-fluorfenil)pirimidina-4-carboxílico
7c		Ácido 2-benziltio-6-(4-bromofenil)pirimidina-4-carboxílico
7d		Ácido 2-benziltio-6-(4-metilfenil)pirimidina-4-carboxílico
7e		Ácido 2-benziltio-6-(4-metoxifenil)pirimidina-4-carboxílico
7f		Ácido 2-benziltio-6-(4-nitrofenil)pirimidina-4-carboxílico
7g		Ácido 2-benziltio-6-metilpirimidina-4-carboxílico

3.2 Síntese de Acetais

As reações de obtenção dos acetais, empregados na síntese dos ésteres **1a-f**, foram realizadas de acordo com técnicas descritas na literatura,⁴⁹ desta forma, os acetais foram obtidos a partir da reação de metilcetonas com ortoformiato de trimetila empregando quantidade catalítica de ácido *p*-tolueno sulfônico. Os acetais foram purificados por meio de destilação à pressão reduzida (**Esquema 19**).

Esquema 19:

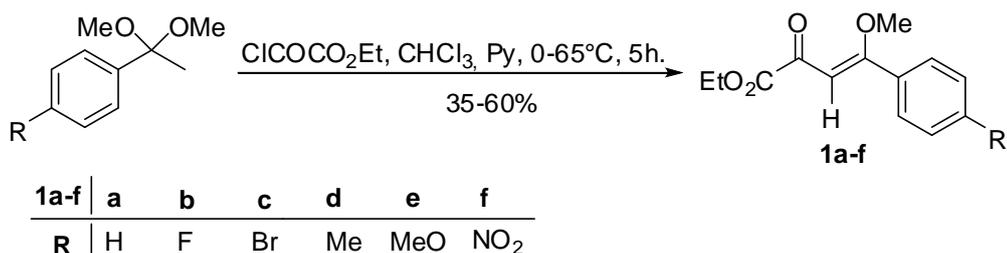
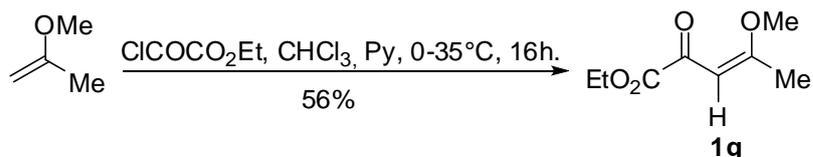


R: H, F, Br, Me, MeO, NO₂

3.3 Síntese dos 4-Metóxi-4-aryl(metil)but-2-oxo-3-butenos de Etila (1a-g)

A síntese dos compostos **1a-f**, foi realizada através da reação de acilação dos acetais com cloreto de etiloxalila em presença de piridina (**Esquema 20**), e o éster **1g** foi obtido através da reação de acilação do respectivo enoléter com cloreto de etiloxalila e piridina, ambos sintetizados de acordo com a literatura²⁹ (**Esquema 21**). Os produtos **1a-c** foram purificados por cristalização em hexano, os produtos **1d,f** foram purificados por coluna cromatográfica de sílica gel usando como eluente uma mistura de acetato de etila e hexano, e o produto **1e,g** purificado por meio de destilação à pressão reduzida. Assim, os ésteres **1a-g** foram obtidos na forma de sólidos amarelos, com exceção do éster **1e**, o qual foi obtido na forma de um óleo marrom.

⁴⁹ (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483; (b) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 739; (c) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309; (d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177; (e) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701; (f) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2353; (g) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935.

Esquema 20:**Esquema 21:**

Foi observado que os rendimentos obtidos foram baixos comparados aos descritos na literatura,²⁹ podendo ser justificado pela ocorrência de reações paralelas promovida pela umidade presente no sistema reacional, e também a perda do rendimento pode ser justificada pelo procedimento de purificação. Para a síntese destes compostos se faz necessário alguns cuidados preventivos como, por exemplo, a utilização de atmosfera de argônio, bem como a utilização de vidrarias secas em estufa ou flambadas, e os solventes devem estar purificados e secos.

3.4 Obtenção das 2-Metil(benzil)isotiouréias (2 e 3)

Para a realização deste trabalho foram utilizadas a 2-metilisotiouréia (2) e 2-benzilisotioureia (3) (**Figura 6**), as quais foram obtidas comercialmente em alto grau de pureza.



Figura 6: Estrutura química e nomenclatura das isotiouréias utilizadas.

3.5 Reações de Obtenção dos Produtos 2-Benzil(metil)tio-6-aryl(metil)pirimidinas-4-carboxilatos de Etila (4,6a-g).

Para o desenvolvimento de uma nova metodologia para a síntese dessas pirimidinas recorreu-se a trabalhos anteriores publicados pelo nosso grupo de

pesquisas,^{50,51} para determinar as condições reacionais a serem utilizadas para esta síntese. Normalmente as condições clássicas para este tipo de reação de ciclocondensação utiliza-se meio básico juntamente com um solvente polar prótico como metanol e água, além de tempos reacionais compreendidos entre 1 a 12h e temperatura ambiente ou de refluxo.

Para a determinação da melhor condição de reação para a síntese das pirimidinas deste trabalho, se fez necessário uma otimização das reações conforme a tabela 2. Primeiramente utilizou-se, o éster **1a**, 2-metilisotiouréia (**2**), carbonato de sódio (Na₂CO₃) como base, uma mistura de água destilada e etanol como solvente, tempo reacional de uma hora e temperatura de refluxo (entrada 3).

Posteriormente foi testada a melhor relação molar entre o éster **1a** e a 2-metilisotiouréia (**2**), como por exemplo, 1:1 e 1:1,2 respectivamente, utilizando-se uma quantidade equivalente de base em relação à isotiouréia. Dessa maneira, o melhor resultado foi obtido quando utilizou-se uma relação molar 1:2 substrato: isotiouréia, sendo que para a relação 1:1 observou-se que o éster **1a** não foi consumido totalmente (entrada 1).

Em seguida, foi avaliado qual seria a melhor base para liberar a 2-metilisotiouréia (**2**) de sua forma de sal. Para tal foram avaliadas outras três bases: hidróxido de sódio, piridina e trietilamina. Assim, o melhor rendimento foi obtido quando se utilizou carbonato de sódio e, além disso, quando a base utilizada foi a piridina não foi observado a formação do produto desejado (entradas 4-6).

Para determinação do solvente ideal para essa reação foi necessário a utilização de misturas de solventes, devido à diferença de solubilidades dos ésteres, da 2-metilisotiouréia (**2**) e da 2-benzilisotiouréia (**3**). Assim foram testados como solventes além da mistura etanol/água, as misturas de diclorometano/água, acetonitrila/água e somente água (entradas 7, 8, 9). O melhor rendimento foi obtido quando foi utilizada a mistura de etanol/água na proporção 5:1 em volume (entrada 3).

⁵⁰ Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Clereci, E.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 735.

⁵¹ Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Fernandes L. S.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 221.

Tendo em mãos esses resultados, realizaram-se testes referentes à relação entre temperatura e tempo. Para tal, foram avaliados também os rendimentos sob temperatura de refluxo e de 30°C com o tempo de quatro horas (entradas 10 e 11). Assim obteve-se o melhor rendimento quando se utilizou temperatura de refluxo e o tempo de 1 hora como condição reacional (entrada 3).

Sendo assim, a melhor condição reacional apresentada para síntese das pirimidinas **4a-g** a partir da relação molar 1:2 éster: 2-metilisotiouréia (**2**), foi a utilização de carbonato de sódio como base, uma mistura de etanol/água (5:1) como solvente e, temperatura de refluxo num tempo de reação de 1h.

Tabela 2: Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos **4a-g**.

Entrada	Base	Equiv. ^a	Solvente	T (°C)	t (h)	Rendimento (%) ^b
1	Na ₂ CO ₃	1:1:1	EtOH/H ₂ O	refluxo	1	^c
2	Na ₂ CO ₃	1:1,2:1,2	EtOH/H ₂ O	refluxo	1	50
3	Na ₂ CO ₃	1:2:2	EtOH/H ₂ O	refluxo	1	76
4	NaOH	1:2:2	EtOH/H ₂ O	refluxo	1	57
5	Piridina	1:2:2	EtOH/H ₂ O	refluxo	1	^c
6	Et ₃ N	1:2:2	EtOH/H ₂ O	refluxo	1	43
7	Na ₂ CO ₃	1:2:2	H ₂ O	refluxo	1	23
8	Na ₂ CO ₃	1:2:2	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	refluxo	1	73
9	Na ₂ CO ₃	1:2:2	CH ₃ CN/H ₂ O	refluxo	1	71
10	Na ₂ CO ₃	1:2:2	EtOH/H ₂ O	refluxo	4	51
11	Na ₂ CO ₃	1:2:2	EtOH/H ₂ O	30	4	64

^aRelação molar substrato:pseudotiouréia:base.

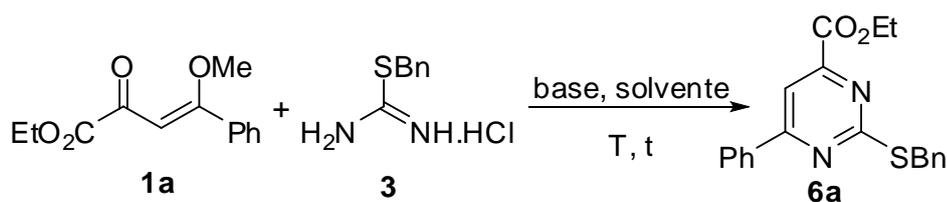
^bRendimentos após purificação.

^cNão formou o produto esperado.

Posteriormente, para síntese das pirimidinas **6a-g**, na qual utiliza-se uma combinação dos ésteres **1a-g** e a 2-benzilisotioureia (**3**), foi estudada apenas a relação molar entre o éster: e a 2-benzilisotioureia (**3**), nas proporções de 1:1, 1:1,2 e 1:2 respectivamente. Quando testada a relação molar de 1:1, observou-se que não houve consumo total do éster. No entanto, quando utilizada a relação molar de 1:1,2

foi verificado que todo o éster utilizado havia sido consumido durante a reação, obtendo-se um rendimento de 94% de pureza (entrada 13), sendo este, maior que o rendimento da relação molar 1:2 (77%, entrada 14). Então a melhor relação molar entre o éster e a 2-benzilisotioureia (**3**) utilizada para a síntese dos compostos **6a-g** é 1:1,2.

Tabela 3: Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos **6-7a-g**.



Entrada	Base	Equiv. ^a	Solvente	T (°C)	t (h)	Rendimento (%) ^b
12	Na ₂ CO ₃	1:1:1	EtOH/H ₂ O	refluxo	1	^c
13	Na ₂ CO ₃	1:1,2:1,2	EtOH/H ₂ O	refluxo	1	94
14	Na ₂ CO ₃	1:2:2	EtOH/H ₂ O	refluxo	1	77

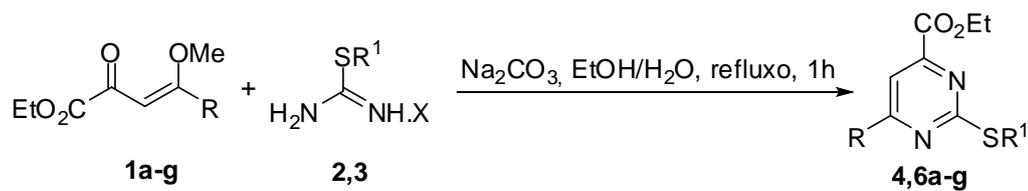
^aRelação molar substrato:pseudotiuréia:base.

^bRendimentos após purificação.

^cNão formou o produto esperado.

A extração dos compostos pirimidínicos **4,6a-f** foram realizadas evaporando o solvente da mistura reacional, seguida da adição de água destilada a reação, ocorrendo a formação de um precipitado, o qual foi separado por filtração. O sólido resultante foi dissolvido em CHCl₃ para retirada do restante das impurezas. Após remoção do CHCl₃, o sólido resultante foi purificado por recristalização, a qual foi realizada em hexano para os produtos **4a-f** e em uma mistura de acetona e hexano para os compostos **6a-f**. Os compostos obtidos através desta metodologia foram obtidos com um alto grau de pureza e em bons rendimentos. Para os compostos **4,6g**, foi necessário a extração líquido-líquido em CHCl₃/H₂O. A identificação das pirimidinas **4a-g** e **6a-g** foi realizada através espectros de RMN ¹H, RMN ¹³C, de massa por impacto de elétrons e por análise elementar. Assim, temos no **Esquema 22** a condição reacional utilizada na síntese dos compostos **4,6a-g**.

Esquema 22:



2, 4: X = 1/2H₂SO₄ e R¹ = Me

3, 6: X = 1HCl e R¹ = Bn

1,4-7	a	b	c	d	e	f	g
R	Ph	4-F-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	Me

Tabela 4: Rendimento, aspectos e P.F. dos compostos obtidos **4,6a-f**.

Produto	Rendimento (%) ^a	Aspectos	P.F.
4a	76	Cristal branco	59-61°C
4b	62	Cristal branco	94-95°C
4c	80	Cristal rosa claro	123-124°C
4d	58	Cristal bege	96-97°C
4e	52	Sólido amarelo claro	85-86°C
4f	59	Cristal amarelo	137-138°C
4g	63	Cristal amarelo claro	55-57°C
6a	94	Sólido amarelo (cera)	71-72°C
6b	64	Cristal amarelo	80-82°C
6c	89	Cristal amarelo	106-107°C
6d	84	Sólido amarelo	70-72°C
6e	62	Cristal amarelo	77-79°C
6f	94	Cristal amarelo escuro	112-114°C
6g	77	Óleo marrom	-

^aRendimento obtido após purificação do produto.

Tabela 5: Fórmula molecular, dados de CG-EM e de Análise Elementar dos compostos **4,6a-g**.

Composto	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar(%) ^b Calculado/experimental			CG-MS IE 70 eV [m/z(%)]
		C	H	N	
4a	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ S (274,10)	61,29 61,06	5,14 5,23	10,21 10,27	274 (M ⁺ ; 70), 276 (M+2; 3,2), 200 (100), 228 (15) ^c
4b	C ₁₄ H ₁₃ FN ₂ O ₂ S (292,10)	57,52 57,37	4,48 4,59	9,58 9,71	292 (M ⁺ ; 70), 294 (M+2; 3,2), 219 (100), 247 (15) ^c
4c	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ S (352,00)	47,60 47,69	3,71 3,77	7,93 8,58	352 (M ⁺ ; 70), 354 (M+2; 69), 279 (100), 306 (15) ^c
4d	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂ S (288,1)	62,48 62,41	5,59 5,64	9,71 10,19	288 (M ⁺ ; 70), 290 (M+2; 3,2), 214 (100), 228 (15) ^c
4e	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ S (304,01)	59,19 59,05	5,30 5,35	9,20 10,05	304 (M ⁺ ; 70), 306 (M+2; 3,2), 230 (100), 258 (15) ^c
4f	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₄ S (319,10)	52,66 52,51	4,10 4,17	13,16 13,92	319 (M ⁺ ; 70), 321 (M+2; 3,2), 245 (100), 212 (15) ^c
4g	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (212,10)	50,92 51,94	5,70 5,96	13,20 14,01	212 (M ⁺ ; 70), 214 (M+2; 3,2), 138 (100), 166 (15) ^c
6a	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₂ S (350,10)	68,55 67,95	5,18 5,19	7,99 7,79	350 (M ⁺ , 83), 352 (M+2, 3,7), 276 (100), 227 (30) ^c
6b	C ₂₀ H ₁₇ FN ₂ O ₂ S (368,10)	65,20 65,09	4,65 4,58	7,60 7,61	368 (M ⁺ , 83), 370 (M+2, 3,7), 294 (100), 245 (30) ^c
6c	C ₂₀ H ₁₇ BrN ₂ O ₂ S (428,00)	55,95 56,02	3,99 4,06	6,52 6,55	428 (M ⁺ , 83), 430 (M+2, 80), 354 (100), 305 (30) ^c

^aAnálise Elementar C, H, N: valor calculado/ valor experimental.^bCG-MS, IE, 70 eV^cLC-MS: ESI+, 50eV.

Tabela 5: Fórmula molecular, dados de CG-EM e de Análise Elementar dos compostos **4,6a-g**. (Continuação)

Composto	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar(%) ^b Calculado/experimental			CG-MS IE 70 eV [m/z(%)]
		C	H	N	
6d	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₂ S (364,10)	69,20	5,53	7,69	364 (M ⁺ , 83), 366 (M+2, 3,7), 290 (100), 290(30) ^c
		68,14	5,51	7,54	
6e	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃ S (380,10)	66,29	5,30	7,36	380 (M ⁺ , 83), 382 (M+2, 3,7), 306 (100), 257 (30) ^c
		65,01	5,23	7,08	
6f	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₄ S (395,10)	60,75	4,33	10,63	395 (M ⁺ , 83), 397 (M+2, 3,7), 323 (100), 272 (30) ^c
		60,88	4,47	9,61	
6g	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂ S (288,10)	62,48	5,59	9,71	288 (M ⁺ , 83), 290 (M+2, 3,7), 214 (100), 165 (30) ^c
		60,93	5,58	10,34	

^aAnálise Elementar C, H, N: valor calculado/ valor experimental.

^bCG-MS, IE, 70 eV

^cLC-MS: ESI+, 50eV.

3.6 Reações de Obtenção dos Ácidos 2-Benzil(metil)tio-6-aril(metil)pirimidinas-4-carboxílicos (5a-e,g,7a-g).

Para obtenção dos ácidos **5,7a-g** teve-se como objetivo realizar uma síntese “one-pot”, a qual foi realizada através de uma reação de ciclocondensação entre os ésteres **1a-g** e as isotiouréias **2** e **3** para formação dos compostos **4** e **6**, seguida de uma reação de hidrólise básica para formação dos respectivos compostos ácidos.

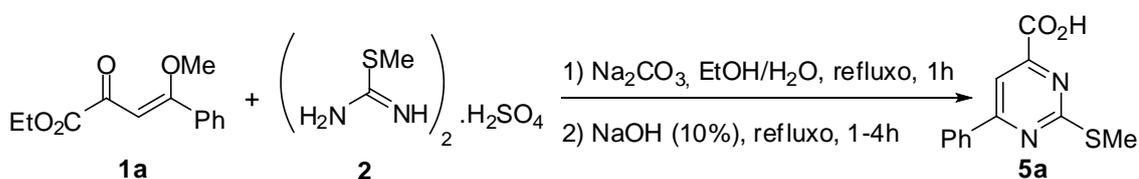
A otimização para a síntese dos produtos **5,7a-g** foi realizada variando-se apenas o tempo da reação de hidrólise, de 1 e 4 horas de refluxo. A quantidade de hidróxido usada nas reações de hidrólise foi de acordo com o descrito na literatura para essas reações (uma solução 10% de hidróxido de sódio).^{52,53,54} Assim, para

⁵² Kirschberg, T. A.; Balakrishnan, M.; Squires, N. H.; Barnes, T.; Brendza, K. M.; Chen, X.; Eisenberg, E. J.; Jin, W.; Kutty, N.; Leavitt, S.; Licican, A.; Liu, Q.; Liu, X.; Mak, J.; Perry, J. K.; Wang, M.; Watkins, W. J.; Lansdon, E. B. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5781.

⁵³ Bolli, M.; Lescop, C.; Mathys, B.; Mueller, C.; Nayler, O.; Steiner, B. *PCT Int. Appl.* **2009**, WO 2009/057079 A2 20090507.

determinarmos a melhor condição reacional para a síntese dos compostos **5,7a-g** foi utilizada a reação entre o éster **1a** e a 2-metilisotiuréia (**2**), com presença de carbonato de sódio, e etanol e água. Ao término de uma hora sob temperatura de refluxo, à mistura reacional, foi adicionado a solução de hidróxido e o sistema foi deixado por mais uma e quatro horas sob refluxo. O melhor rendimento foi obtido no tempo de uma hora para reação de hidrólise (**Tabela 6**), sendo esse o tempo reacional adotado para as demais reações de síntese dos compostos ácidos.

Tabela 6: Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos **5a-e,g** e **7a-g**.



Equivalência^a (1a:2) Tempo Reacional (h) Rendimento (%)^b

1:2	2	79
1:2	5	71

^aRelação molar substrato:isotiuréia.

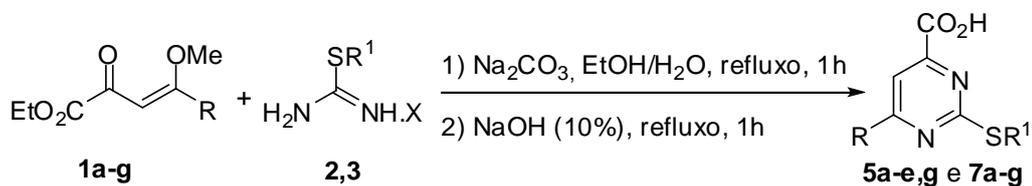
^bRendimentos após purificação.

A extração dos compostos pirimidínicos **5,7a-e,7f** do meio reacional foi realizada através da adição de ácido clorídrico concentrado (HCl) até a mistura reacional adquirir um pH igual a 3, onde observou-se a formação de um sólido acompanhado com a mudança da coloração da mistura reacional. Após, o sólido formado foi filtrado e lavado com água destilada e, posteriormente, com hexano quente. O sólido resultante deste processo não precisou de nenhuma purificação adicional. Assim, os compostos **5,7a-e,7f** foram obtidos com excelente grau de pureza e bons rendimentos. Para os produtos **5,7g** foi necessário a extração líquido-líquido em $\text{CHCl}_3/\text{H}_3\text{O}^+$. Contudo, não foi possível através da metodologia desenvolvida neste trabalho sintetizar o composto **5f**, o qual seria resultado da reação entre o éster **1f** e isotiuréia **2**. A identificação destes compostos **5,7a-e,7f** foi realizada através de espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C , de massa por impacto de

⁵⁴ Porter, J. R.; Archibald, S. C.; Brown, J. A.; Childs, K.; Critchley, D.; Head, J. C.; Hutchinson, B.; Parton, T. A. H.; Robinson, M. K.; Shock, A.; Warrellow, G. J.; Zomaya, A. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2002**, 12(12), 1595.

elétrons, de infravermelho e por análise elementar. Assim, temos no **Esquema 23** a condição reacional utilizada na síntese dos compostos **5a-e,g** e **7a-g**.

Esquema 23:



2, 4: X = $1/2\text{H}_2\text{SO}_4$ e $\text{R}^1 = \text{Me}$

3, 6: X = 1HCl e $\text{R}^1 = \text{Bn}$

1a-g	a	b	c	d	e	f	g
R	Ph	4-F-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	Me

Tabela 7: Rendimento, aspectos e P.F. dos compostos obtidos **5a-e,g,7a-g**.

Produto	Rendimento (%)^a	Aspectos	P.F.
5a	79	Sólido amarelo claro	142-145°C
5b	80	Sólido amarelo claro	145-147°C
5c	84	Sólido amarelo claro	170-172°C
5d	75	Sólido branco	165-167°C
5e	73	Sólido verde claro	139-140°C
5g	40	Cristal amarelo escuro	150-151°C
7a	75	Sólido vermelho claro	141°C
7b	80	Sólido marrom claro	157-160°C
7c	83	Sólido marrom claro	125-127°C
7d	79	Sólido rosa claro	182°C
7e	71	Sólido bege claro	104-106°C
7f	90	Sólido marrom	>350°C
7g	35	Sólido marrom escuro	104-106°C

^aRendimento obtido após purificação do produto.

Tabela 8: Fórmula molecular, Análise Elementar dados de CG-EM dos compostos 5a-e,g,7a-g.

Composto	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar(%) ^b Calculado/experimental			CG-MS IE 70 eV [m/z(%)]
		C	H	N	
5a	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂ S (246,00)	58,52	4,09	11,37	247 (MH ⁺) ^c
		56,37	4,07	11,91	
5b	C ₁₂ H ₈ FN ₂ NaO ₂ S (264,00)	50,35	2,82	9,79	265 (MH ⁺) ^c
		50,09	3,57	11,31	
5c	C ₁₂ H ₉ BrN ₂ O ₂ S (324,00)	44,32	2,79	8,61	325 (MH ⁺ , 50) 327 (MH ⁺ +2, 49) ^c
		32,97	2,64	11,28	
5d	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (260,01)	59,98	4,65	10,76	261 (MH ⁺) ^c
		47,77	3,83	10,07	
5e	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ S (276,10)	56,51	4,38	10,14	277 (MH ⁺) ^c
		54,33	4,11	11,92	
5g	C ₇ H ₈ N ₂ O ₂ S (184,00)	45,64	4,38	15,21	185 (MH ⁺) ^c
		45,22	4,36	15,21	
7a	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂ S (322,10)	67,06	4,38	8,69	323 (MH ⁺) ^c
		65,67	4,41	8,44	
7b	C ₁₈ H ₁₃ FN ₂ NaO ₂ S.H ₂ O (340,10)	56,84	3,71	7,36	341 (MH ⁺) ^c
		57,11	3,52	7,31	
7c	C ₁₈ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ S (400,00)	53,88	3,27	6,98	401 (MH ⁺ , 50) 403 (MH ⁺ , 49) ^c
		53,27	3,29	6,23	
7d	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃ S (336,10)	67,84	4,79	8,33	337 (MH ⁺) ^c
		57,66	3,91	6,81	
7e	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₂ S (352,10)	64,76	4,58	7,95	253 (MH ⁺) ^c
		55,38	4,77	10,44	
7f	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₄ S (367,10)	58,85	3,57	11,44	367 (MH ⁺) ^c
		44,71	3,23	8,26	
7g	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ NaO ₂ S (260,10)	55,31	3,93	9,92	261 (MH ⁺) ^c
		55,38	4,77	10,44	

^aAnálise Elementar C, H, N: valor calculado/ valor experimental.^bCG-MS, IE, 70 eV^cLC-MS: ESI+, 50eV.

3.7 Mecanismos Propostos para as Reações dos Compostos Sintetizados (4,6,7a-g e 5a-e,g)

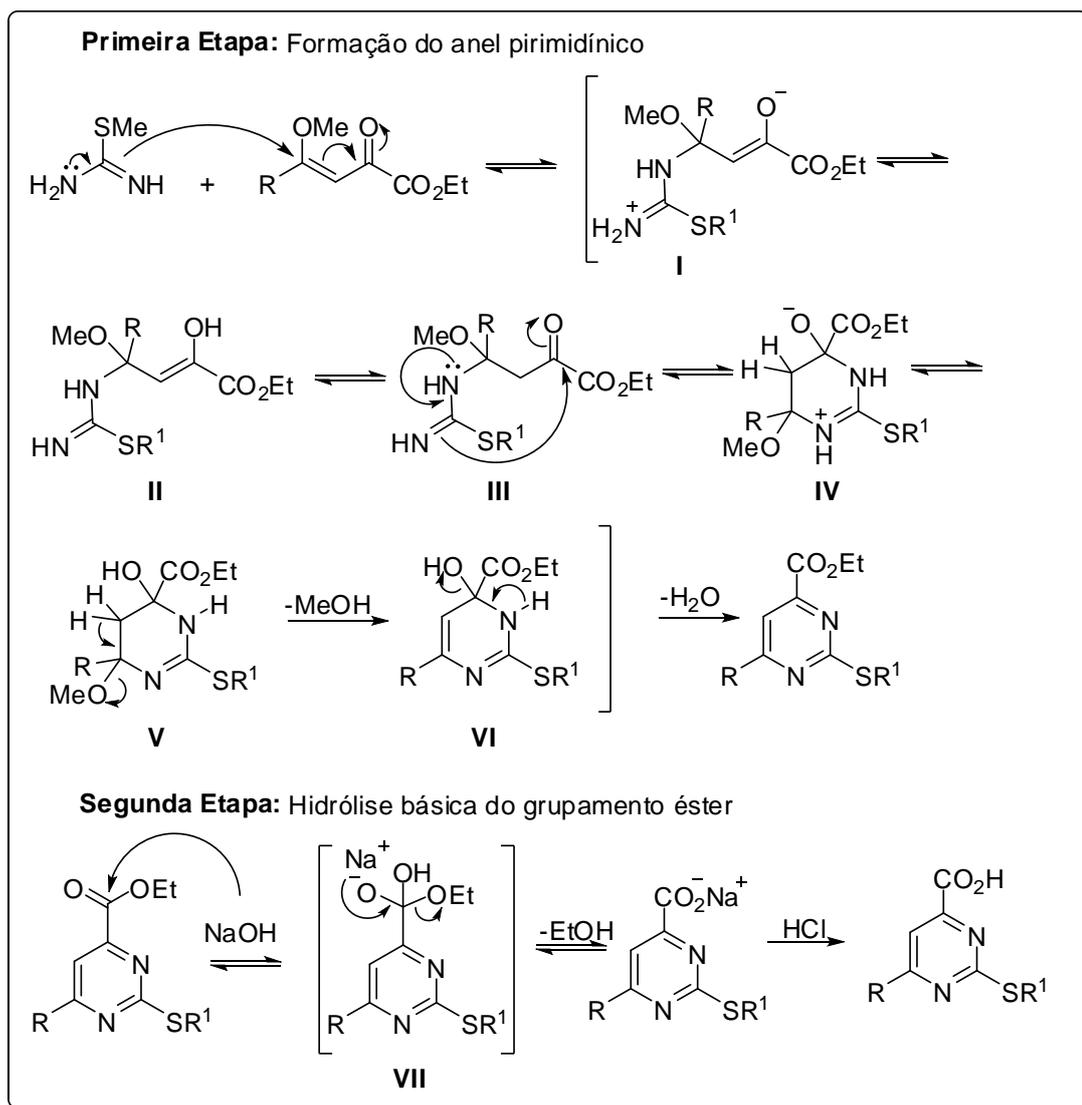
Por se tratarem de duas condições reacionais, as exploradas neste trabalho, um mecanismo em duas etapas é proposto para explicar a obtenção dos compostos obtidos. A primeira etapa busca propor uma elucidação mecanística sobre a obtenção dos compostos **4,6a-g** através de uma reação de ciclocondensação das β -alcoxivinil cetonas com isotiouréias, bem como a primeira etapa da reação “one-pot” de obtenção dos compostos **5a-e,g** e **7a-g**. Enquanto que a segunda etapa do mecanismo propõe um caminho reacional onde ocorre a transformação do grupamento éster presente no núcleo pirimidínico para um grupamento ácido carboxílico, através de um mecanismo de hidrólise básica de ésteres, o qual compõe a segunda etapa das reações de obtenção dos compostos **5a-e,g** e **7a-g**. Ambos mecanismos estão esquematizados e ilustrados no **Esquema 24**.

As β -alcoxivinil cetonas apresentam dois centros eletrofílicos e devido à presença do grupamento alcóxido no carbono β olefínico, o carbono β tem sua eletrofilicidade aumentada, enquanto que as isotiouréias utilizadas neste trabalho apresentam dois centros nucleofílicos de mesma reatividade. O mecanismo de reação inicia-se com o ataque nucleofílico do nitrogênio da isotiouréia ao carbono β da enona, formando o intermediário **I**. Neste passo reacional ocorre prototropismo, dando origem ao intermediário **II**, seguido então de um deslocamento do equilíbrio ceto-enólico em direção a formação do intermediário **III**, este por sua vez sofre o ataque nucleofílico intramolecular do outro nitrogênio da isotiouréia ao carbono carbonílico, levando à formação do intermediário **IV**, onde novamente ocorre prototropismo conduzindo ao intermediário **V**. Este intermediário sofre eliminação de uma molécula de metanol formando o intermediário **VI**, o qual após eliminação de uma molécula de água forma as respectivas pirimidinas. Este mecanismo reacional proposto para esta etapa é condizente com trabalhos anteriores do NUQUIMHE,⁵⁵ onde foram isolados os intermediários similares ao **V**, os quais possuem o grupamento trifluormetil(-CF₃) no lugar do grupo carboxietila e hidrogênio no lugar do R. (**Esquema 24**).

⁵⁵ Zanatta, N.; Fagundes, M. B.; Ellensohn, R.; Marques, M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 451.

Na segunda etapa do mecanismo os ésteres pirimidínicos formados sofrem um ataque nucleofílico da hidroxila presente no meio reacional, formando o intermediário **VII**, o qual através mecanismo de adição-eliminação a carbonila conduz a formação do respectivo ácido pirimidínico, seguido de um tratamento com ácido (**Esquema 24**).

Esquema 24:



3.8 Apresentação e Discussão de Espectros Selecionados

Todos os compostos sintetizados neste trabalho foram comprovados através de seus espectros de RMN ^1H , de RMN ^{13}C , espectros de massa (CG-EM por impacto de elétrons ou CL-EM ESI) e por análise elementar. Para apresentação dos resultados obtidos foram selecionados alguns espectros de RMN e de massa, nos

quais serão apresentadas informações úteis na identificação dos produtos sintetizados.

Assim, no espectro de RMN ^1H do composto **4a** (**Figura 7**), observamos os hidrogênios da etoxila do grupamento éster em seus deslocamentos químicos característicos, como um tripleto em 1,45 ppm com uma constante de acoplamento de 7,2Hz para os três hidrogênios $\text{CH}_3\text{-C-O}$ e como um quarteto em 4,5 ppm com uma constante de acoplamento de 7,2Hz para os dois hidrogênios $\text{CH}_2\text{-O}$. Os hidrogênios do grupamento -SCH_3 são observados em um deslocamento químico de 2,69 ppm na forma de um singleto, enquanto que também podemos observar o hidrogênio 5 na forma de um singleto em 8,03 ppm, o que caracteriza a formação do anel pirimidínico, bem como sua aromaticidade. Os demais hidrogênios 8, 9 e 10, aparecem na forma de multipletos em deslocamento característicos de anéis fenílicos, na região de 8,19-8,14 ppm para o hidrogênio 8 e na região de 7,54-7,50 ppm para os hidrogênios 9 e 10 (**Figura 7**).

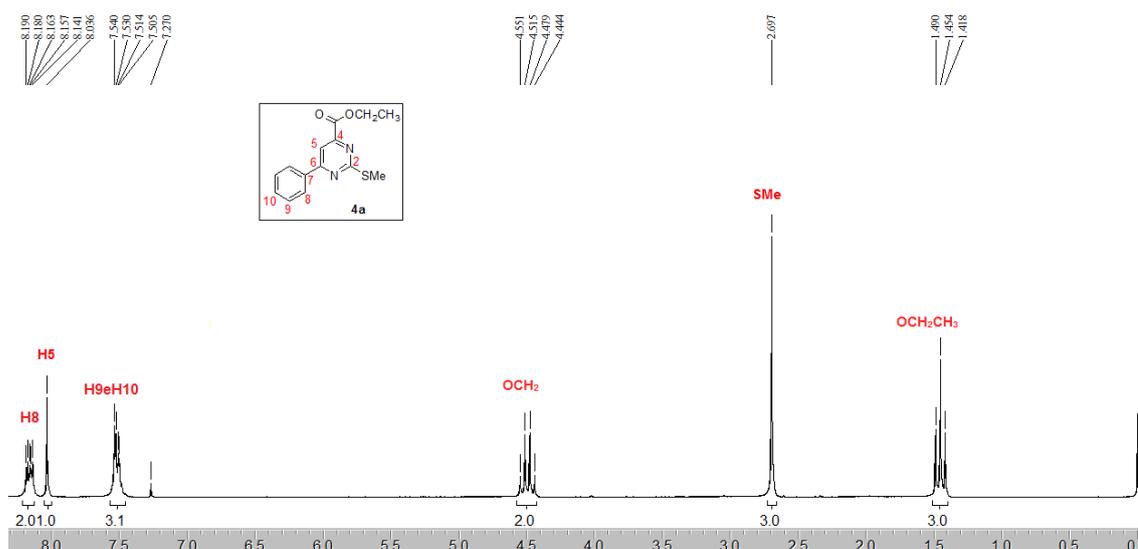


Figura 7: Espectro de RMN ^1H do composto **4a** a 200MHz em CDCl_3 .

Também podemos comprovar este composto pelo seu espectro de RMN ^{13}C , onde além da presença dos carbonos -SCH_3 , $\text{CH}_3\text{-C-O}$ e $\text{CH}_2\text{-O}$ em seus deslocamentos químicos característicos de 14,4 ppm, 14,2 ppm e 62,6 ppm, respectivamente, observamos também os carbonos 7, 8, 9 e 10 respectivamente em 135,8 ppm, 127,4 ppm, 129,0 ppm e 131,7 ppm, em região aromática do espectro, característica para anéis fenílicos. Neste espectro observamos os carbono 4 em 156,0 ppm e o carbono 5 em 111,4 ppm, caracterizando formação do anel

pirimidínico e aromático, pois localizam-se mais blindados, assim como os demais carbonos deste anel. Contudo, o carbono 2 em 173,8 ppm e o carbono 6 em 165,8 ppm estão localizados em uma região mais desblindada que o carbono carbonílico (164,4 ppm), o que é surpreendente, visto que normalmente são carbonos carbonílicos que aparecem nesta região do espectro (**Figura 8**).

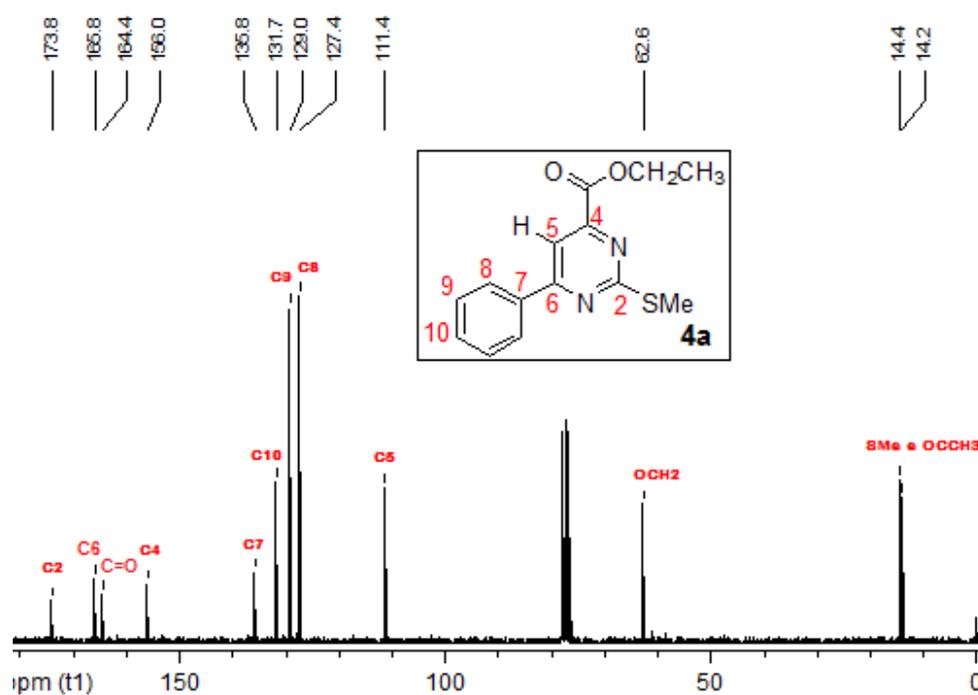


Figura 8: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4a** a 50MHz em CDCl_3 .

Os deslocamentos químicos do carbono 2 e 6, assim como os demais, foram comprovadas através do espectro de Correlação Heteronuclear (HMBC) deste composto, no qual obtem-se indiretamente correlações carbono-hidrogênio a duas e três ligações ($^2J_{\text{CH}}$ e $^3J_{\text{CH}}$).⁵⁶ Assim, foram comprovados os deslocamentos químicos destes carbonos, visto que o carbono com deslocamento em 173,8 ppm, no espectro de HMBC (**Figura 9**), apenas se correlaciona com os hidrogênio do grupamento –SMe, consequentemente, caracterizando ser este o carbono 2. Enquanto que, o carbono em 164,4 ppm, se correlaciona apenas com os hidrogênios do grupamento –OCH₂ e hidrogênio 5, o que é condizente com o carbono carbonílico (C=O). Além disso, através da ampliação deste espectro podemos observar que o carbono em 165,8 ppm se correlaciona com os hidrogênios 8 e 5, podendo assim, somente ser o carbono 6 (**Figura 10**).

⁵⁶ Silverstein, R. M.; Webster, F. X. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos* **2000**, 6ª ed., LTC-Livros Técnicos e Científicos S.A., Rio de Janeiro/RJ.

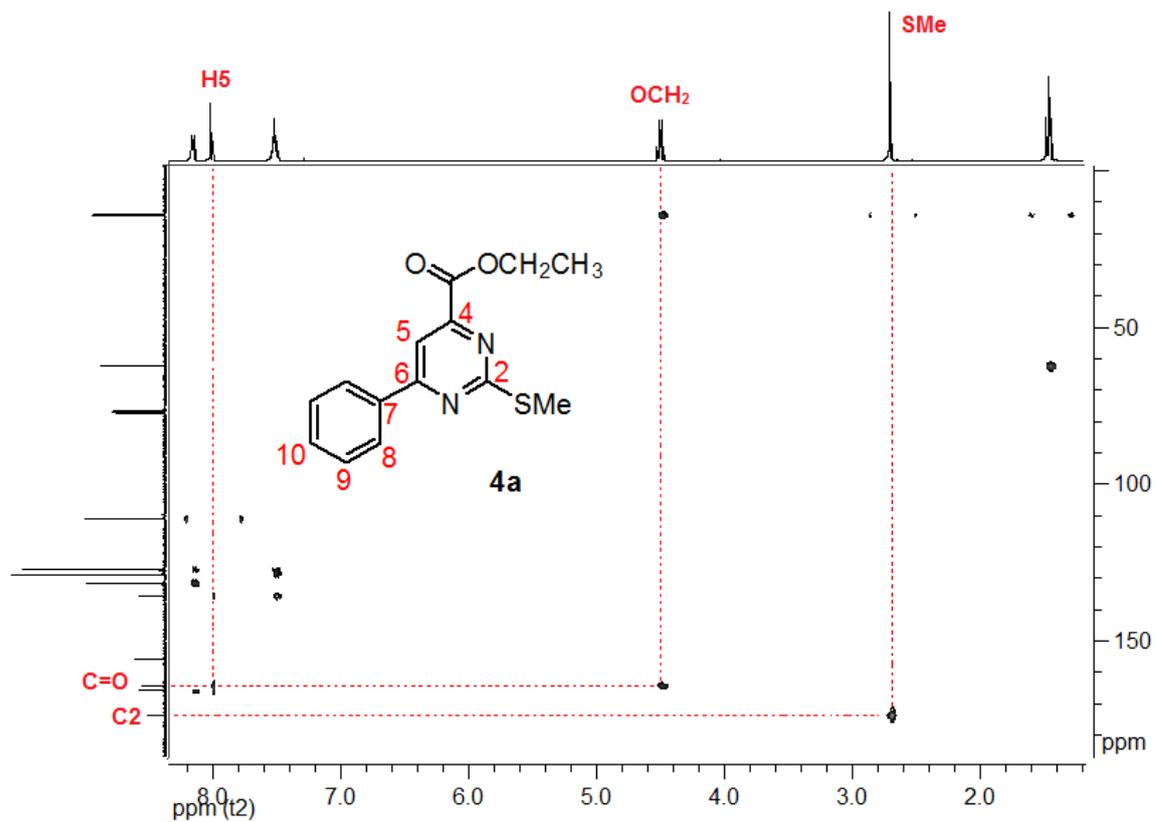


Figura 9: Espectro de HMBC do composto 4a a 100MHz em CDCl₃.

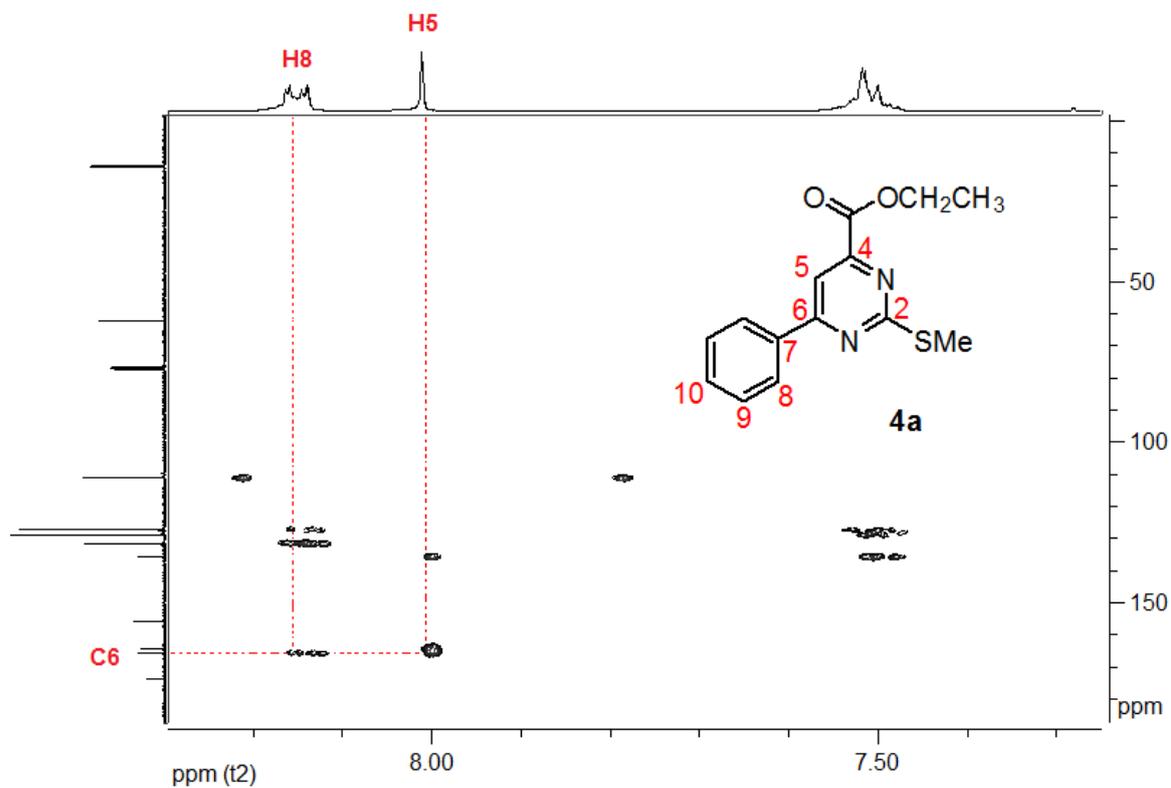
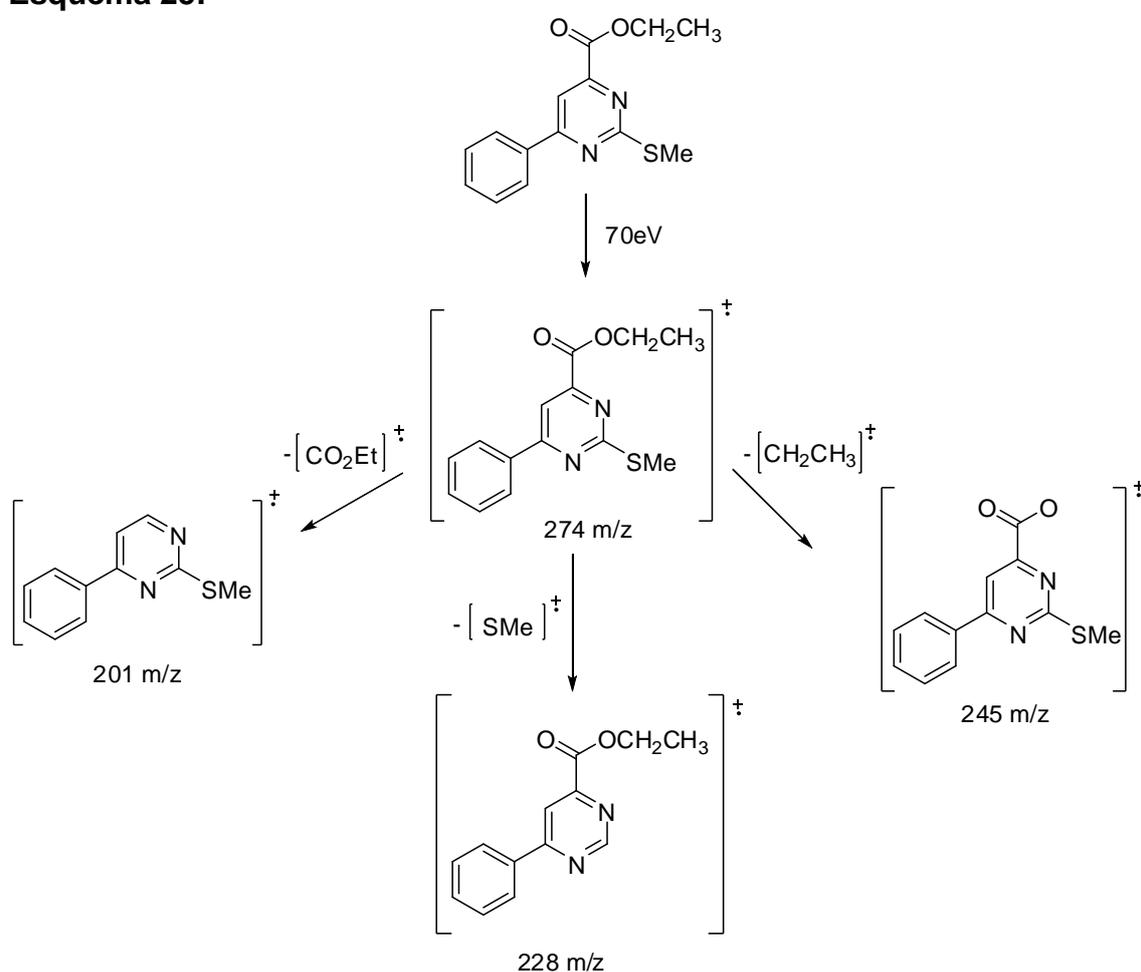


Figura 10: Ampliação na região de campo alto do espectro de HMBC do composto 4a a 100MHz em CDCl₃.

Outra técnica analítica em que se conseguiu constatar a formação no composto alvo **4a**, foi através do espectro de massas, registrado pelo método de impacto de elétrons, onde claramente observa-se o íon molecular (M^+), bem como o íon $M+2$ com intensidade de aproximadamente 4,5%, o que caracteriza compostos contendo átomos de enxofre em suas estruturas. Além disso, observa-se nos espectros de massa desses compostos o fragmento correspondente a perda do grupamento $-SMe$, $-Et$ e um pico base (PB) relativo ao fragmento da molécula com a perda do grupamento carboxila (**Esquema 25 e Figura 11**).

Esquema 25:



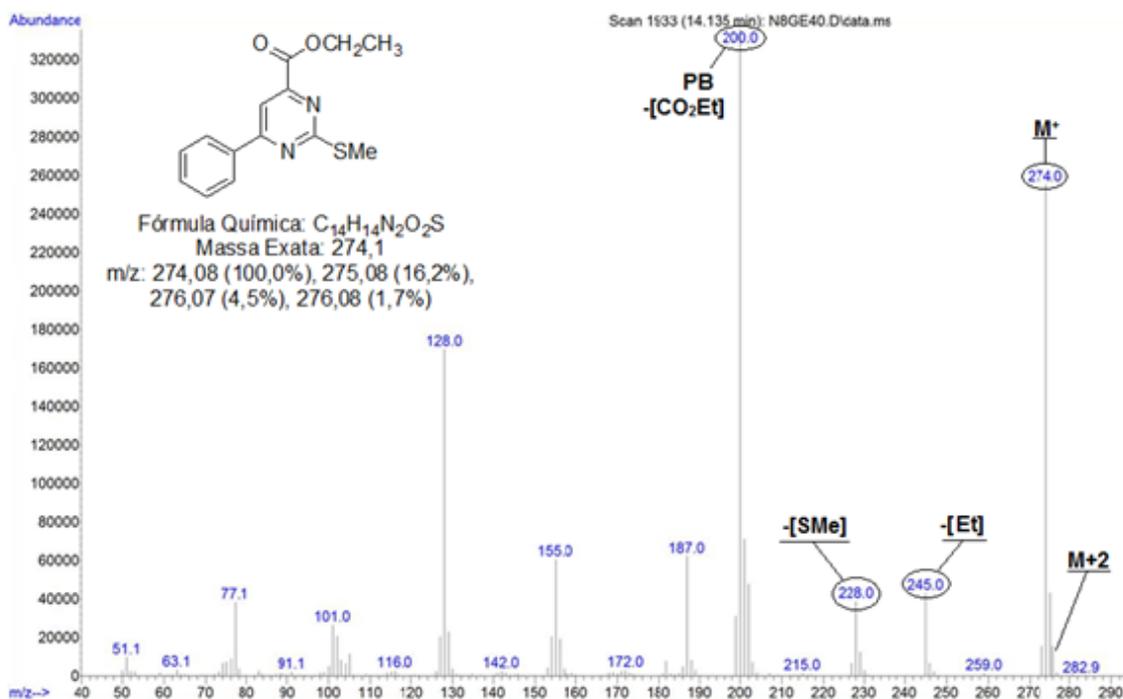


Figura 11: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **4a**.

Os espectros do composto **6a** igualmente nos fornecem informações que comprovam a sua síntese. Observa-se no seu espectro de RMN ¹H os hidrogênio 5, do grupamento etoxila e fenila, os quais encontram-se com mesma constante de acoplamento, multiplicidades e deslocamentos químicos observados no composto **4a**, caracterizando a presença desses grupamentos na estrutura da molécula **6a**. Além disso, na forma de um singlete, observa-se em 4,53 ppm os hidrogênios 11, região característica de hidrogênios benzílicos. E os hidrogênios 13, 14 e 15 encontram-se no espectro na forma de um multiplete na região de 7,25-7,30 ppm, o que é também característico para anéis aromáticos (**Figura 12**).

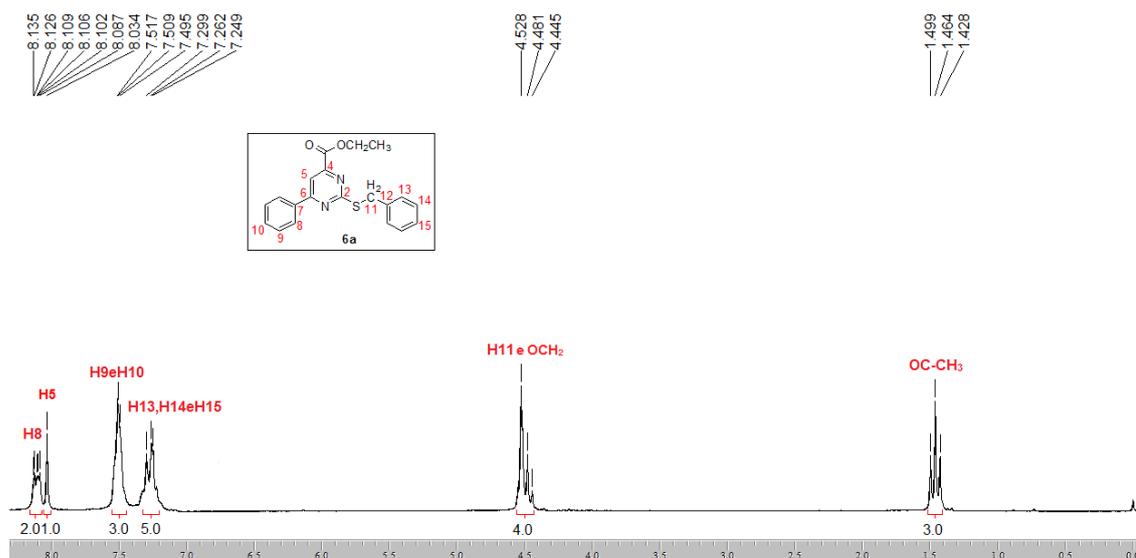


Figura 12: Espectro de RMN ^1H do composto **6a** a 200MHz em CDCl_3 .

No espectro de RMN ^{13}C do composto **6a** notam-se características nos deslocamentos dos carbonos que nos remetem a estrutura esperada, como o aparecimento dos carbonos 2, 4 e 6, respectivamente, em 172,9, 156,0 e 166,1 ppm. Observa-se também, o surgimento do carbono 11 em 35,6 ppm e dos carbonos 12, 13, 14 e 15 em 137,7, 129,2, 128,4 e 127,2 ppm, respectivamente, o que é característico de carbonos aromáticos benzílicos (Figura 13).

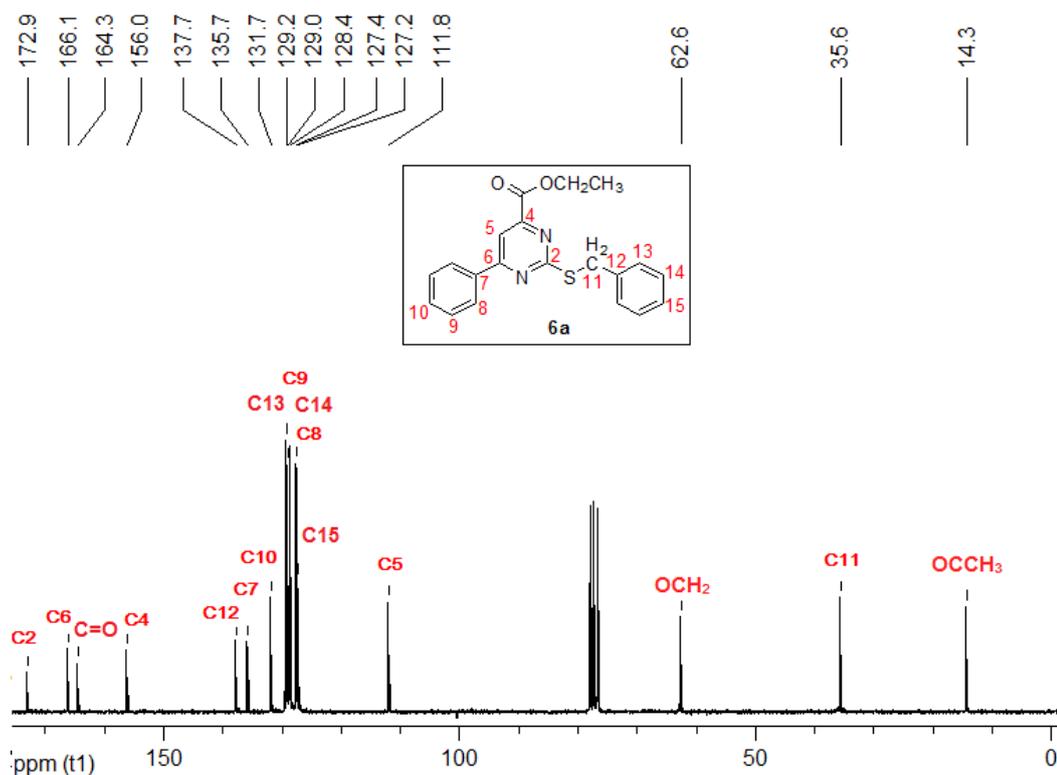


Figura 13: Espectro de RMN ^{13}C do composto **6a** a 50MHz em CDCl_3 .

Para comprovação da atribuição correta dos carbonos aromáticos benzílicos e fenílicos da molécula, foi realizado o experimento de RMN por HMBC para o composto **6a** (**Figura 14**). Através deste experimento observou-se, além da aferição correta dos carbonos no espectro de RMN-¹³C (**Figura 15**), que tanto os anéis fenílicos como os benzílicos não sofrem interferências, entre eles, que poderiam alterar seus deslocamentos químicos, visto que não é observado uma grande variação do valor dos deslocamentos químicos do grupamento fenila do composto **4a** em relação ao grupamento fenila do composto **6a**.

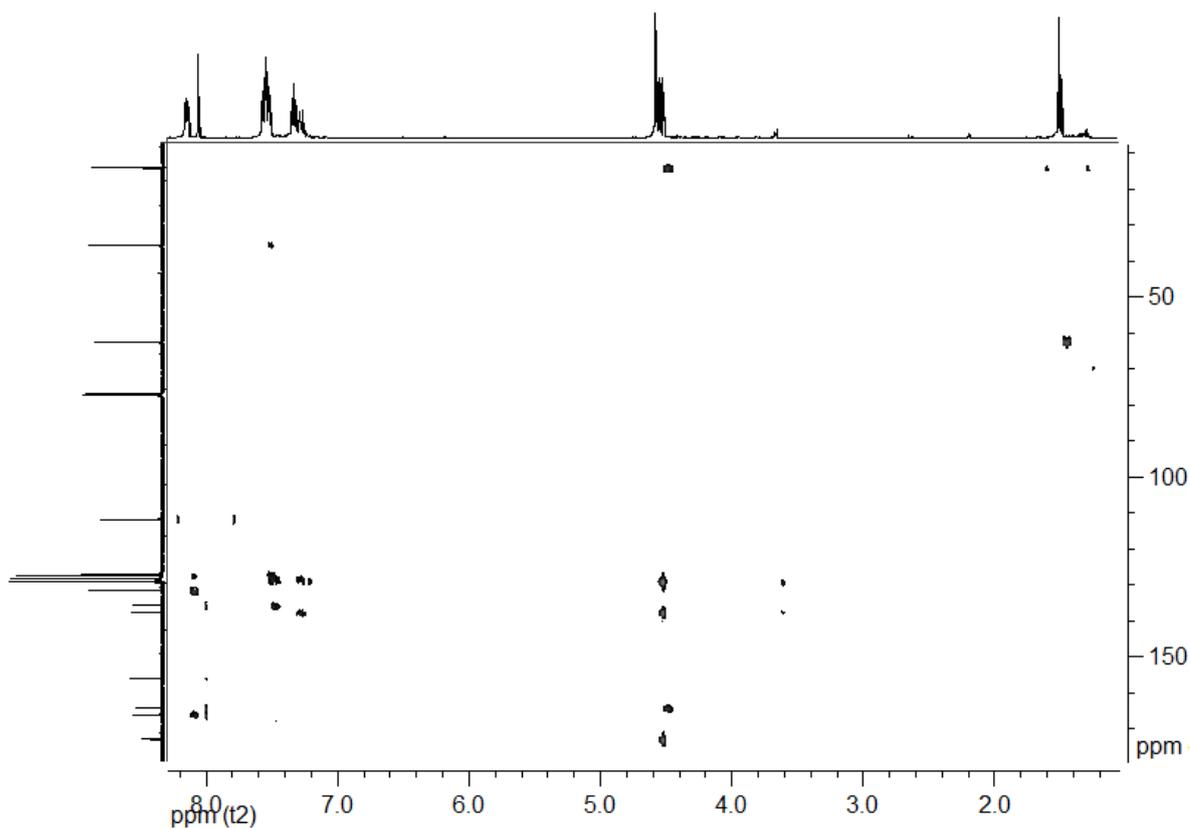


Figura 14: Espectro de HMBC do composto **6a** a 100MHz em CDCl_3 .

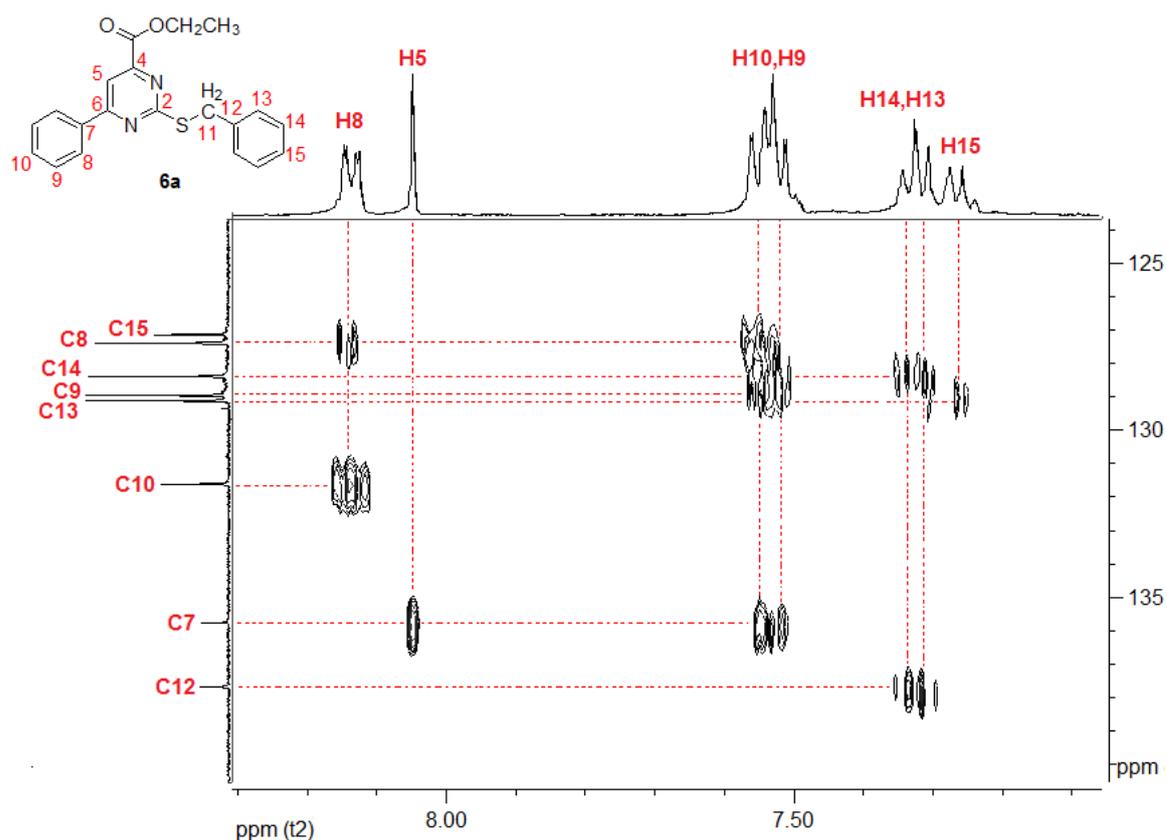
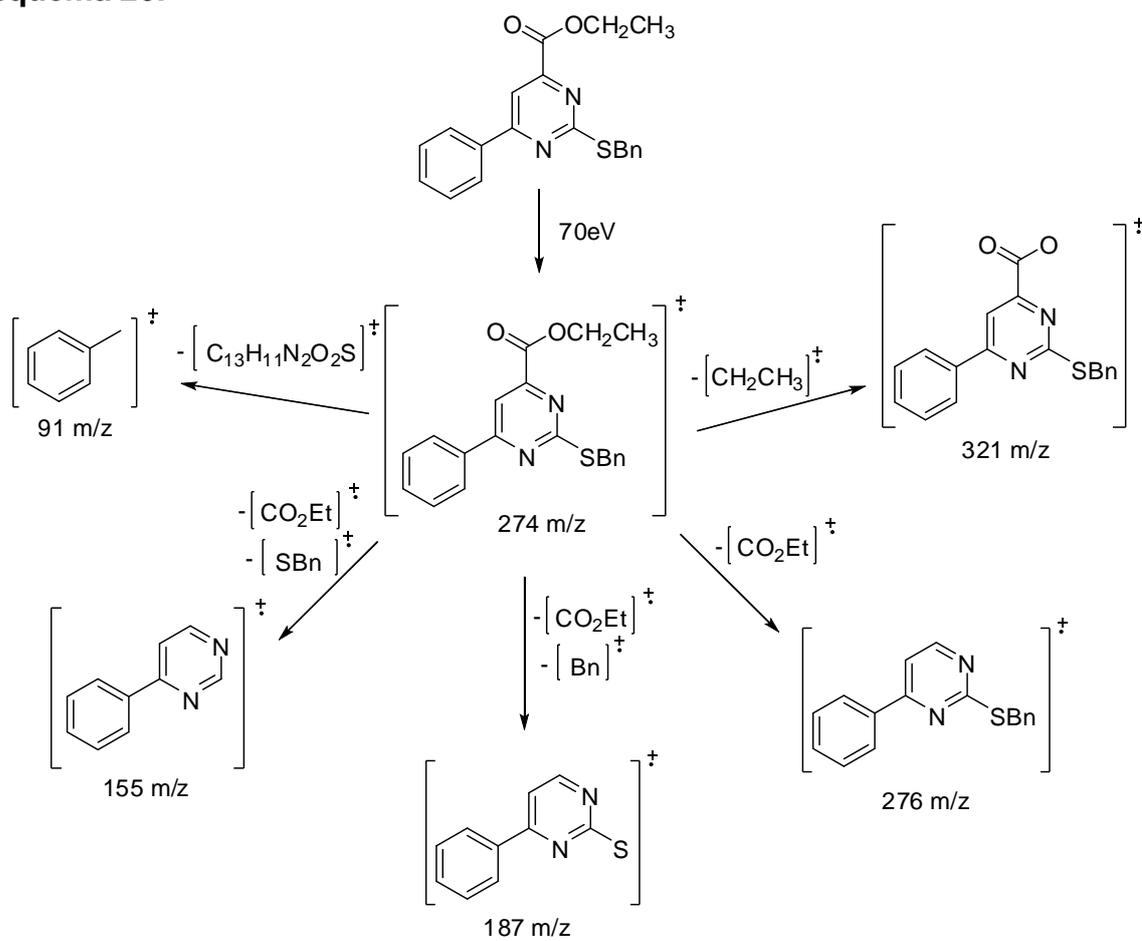


Figura 15: Ampliação na região de campo baixo do espectro de HMBC do composto **6a** a 100MHz em CDCl_3 .

Constata-se a síntese desta molécula através do seu espectro de massas, registrado pelo método de impacto de elétrons, onde nota-se a presença do seu íon molecular (M^+) e do íon $M+2$ com intensidade de 4,5% caracterizando a presença de um átomo de enxofre na sua estrutura molecular. Além disso, observa-se nos espectros de massa desses compostos o fragmento correspondente a perda do grupamento $-\text{CO}_2\text{Et}$ e $-\text{Bn}$, $-\text{SBn}$ e $-\text{CO}_2\text{Et}$ e $-\text{Et}$ com uma relação massa-carga de $187m/z$, $155m/z$ e $321m/z$, respectivamente, bem como um pico base (PB) relativo ao fragmento da molécula com a perda do grupamento carboxila com $276m/z$ e um pico com $91m/z$ referente ao fragmento Bn liberado pela molécula (**Esquema 26** e **Figura 16**).

Esquema 26:



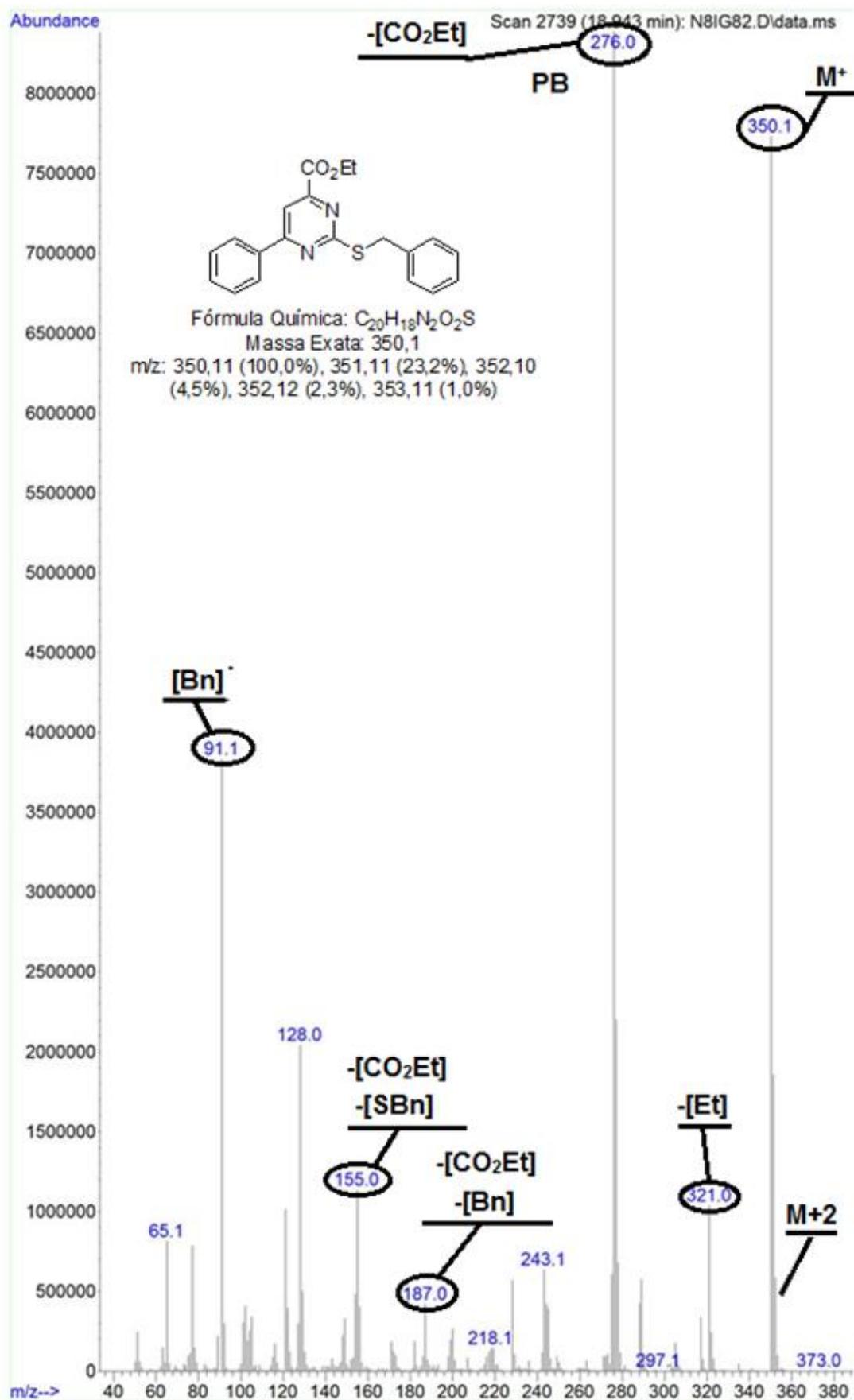


Figura 16: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 6a.

Os compostos ácidos sintetizados **5a-e**, **5g** e **7a-g** seguem o mesmo padrão em seus espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C, como deslocamentos químicos em mesma região do espectro, bem como semelhantes constantes de acoplamento. As principais diferenças em seus espectros é a ausência dos sinais referentes ao grupamento etoxila (EtO-) (**Figura 17** e **Figura 18**).

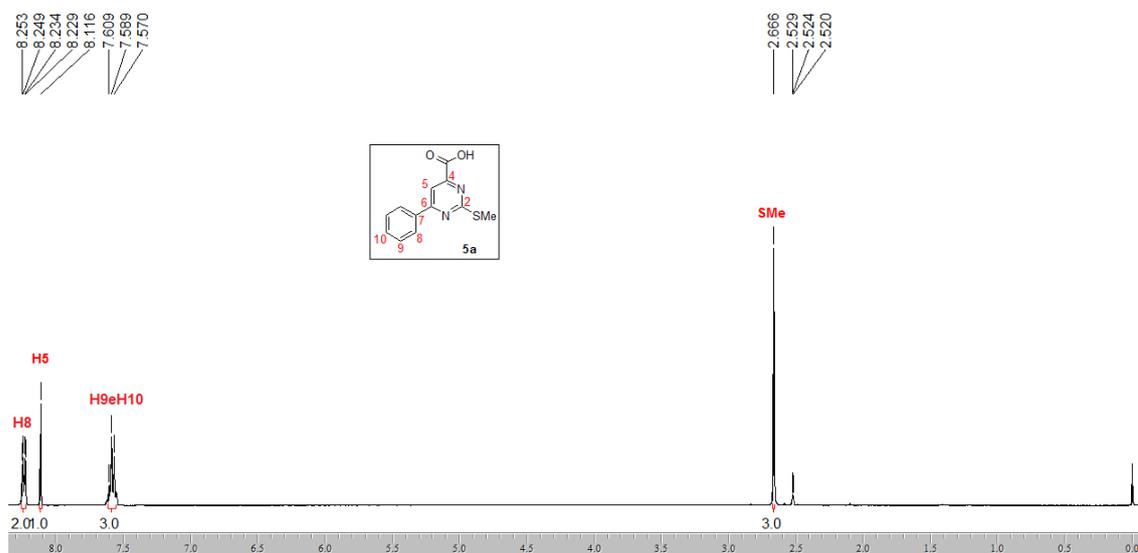


Figura 17: Espectro de RMN ¹H do composto **5a** a 400MHz em DMSO-d₆.

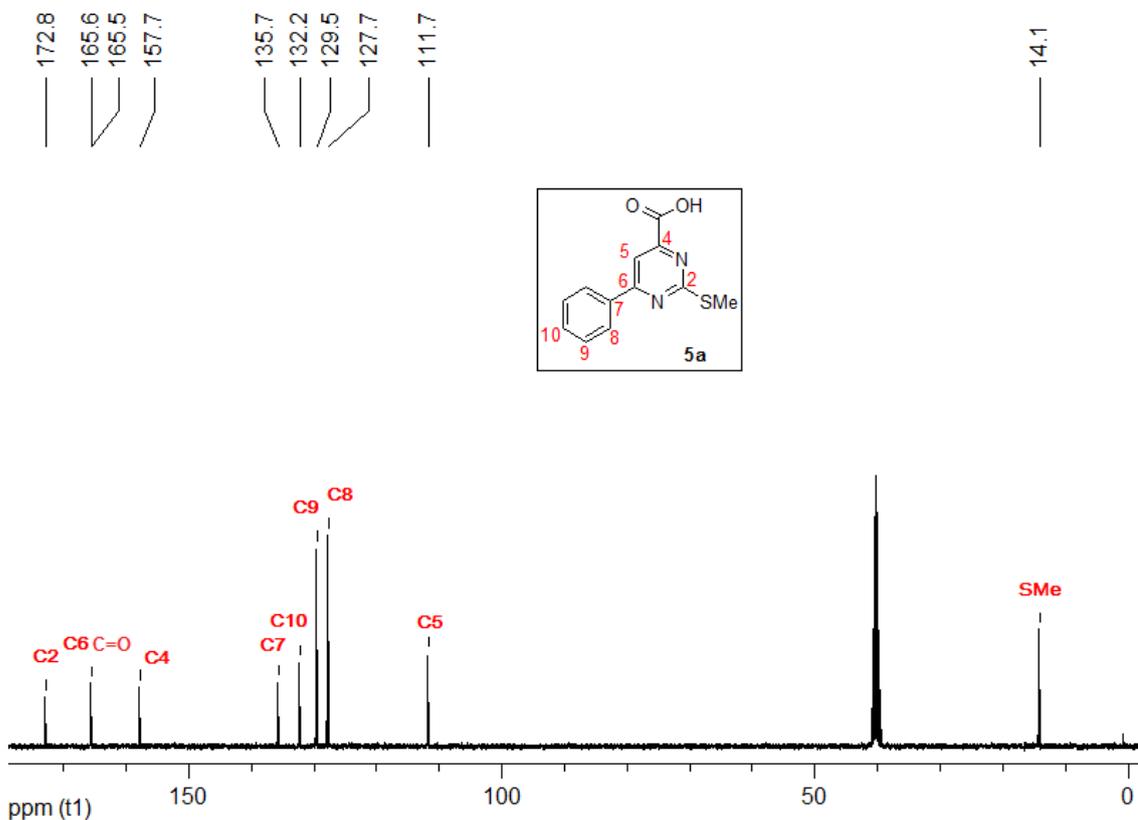


Figura 18: Espectro de RMN ¹³C do composto **5a** a 400MHz em DMSO-d₆.

Contudo, não foi possível obter seus espectros de massa através da CG-EM pelo método por impacto de elétrons, provavelmente devido à polaridade dessas moléculas que faz com que fiquem retidos na coluna do espectrômetro de massa. Entretanto, foi possível obter o espectro de massa desses compostos ácidos através da técnica de espectrometria de massas que acoplada à cromatografia líquida (CL-EM, ESI), fornece principalmente o íon molecular mais hidrogênio ($M+H$)⁺ da amostra analisada (**Figura 19**).

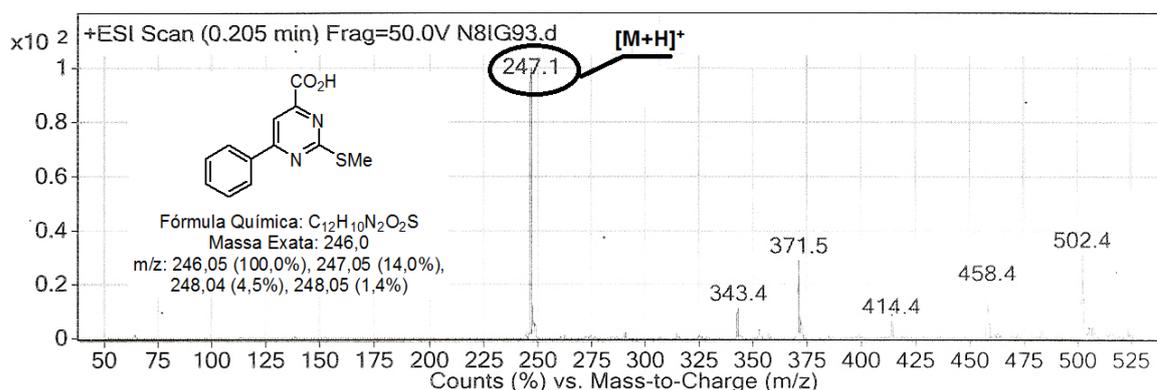


Figura 19: Espectro de massa (LCMS, ESI) do composto **5a**.

Em virtude da ausência do sinal do hidrogênio O-H característico de ácidos carboxílicos, entre 10-13,5 ppm, nos espectros de ¹H-RNM dos ácidos **5a-e,g** e **7a-g**, foi realizado com esses compostos espectros de infravermelho. Assim, através do espectro de infravermelho do ácido **5a** (**Figura 20**) podemos visualizar os sinais de estiramento (ν) e de deformação (δ) da ligação O-H deste composto em bandas características para um composto que contenha um grupamento ácido carboxílico em sua estrutura. Também podemos observar sinais característicos de grupamentos aromáticos, com os sinais $\nu_{C-H \text{ arom.}}$, $\nu_{C=C \text{ arom.}}$ e $\delta_{\text{fdp} =C-H}$, e os sinal da presença de um substituinte tioéter com o sinal $\delta_{s \text{ C-S-C}}$.

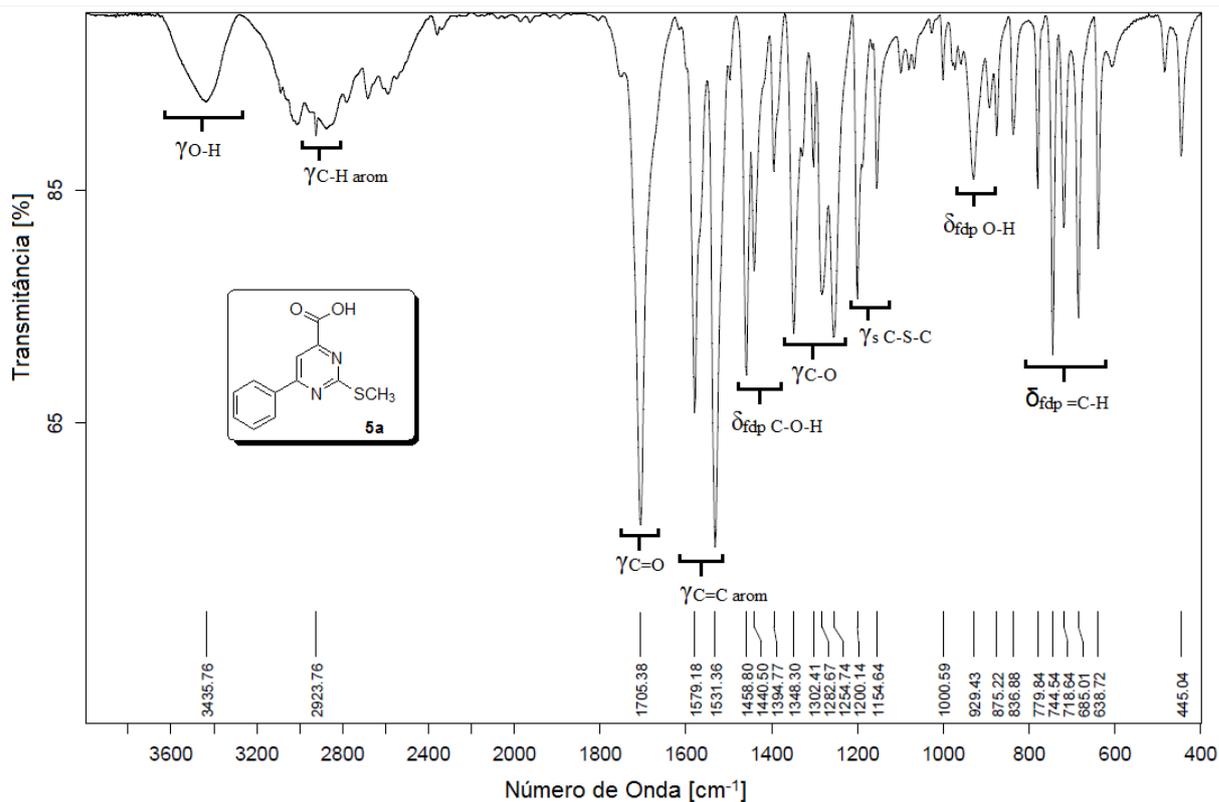


Figura 20: Espectro de Infravermelho do composto **5a**.

Também, para comprovar a presença do grupamento ácido carboxílico nos compostos **5a-e,g** e **7a-g** foi realizado outro experimento, desta vez com o composto ácido **5g**, o qual consistiu em transformar o grupamento ácido em éster através da adição de diazometano à amostra e posterior injeção dessa no cromatografo de massa. Dessa maneira, obteve-se o composto na forma de éster metílico (**5g'**) (**Figura 21** e **Figura 22**), o que não ocorreria se este não fosse composto com grupamento ácido carboxílico.

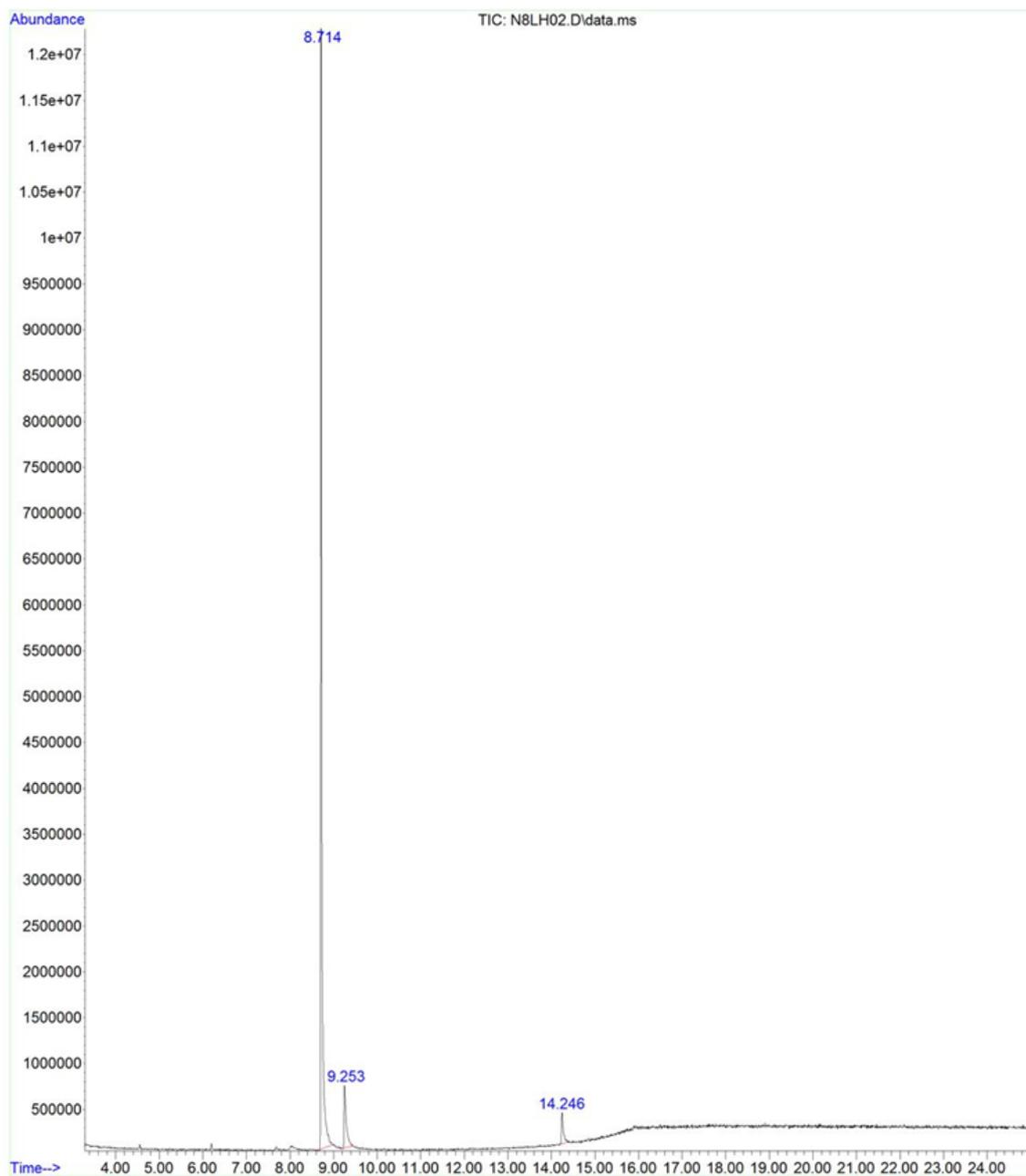


Figura 21: Cromatograma de íons totais CG-EM do composto **5g'**.

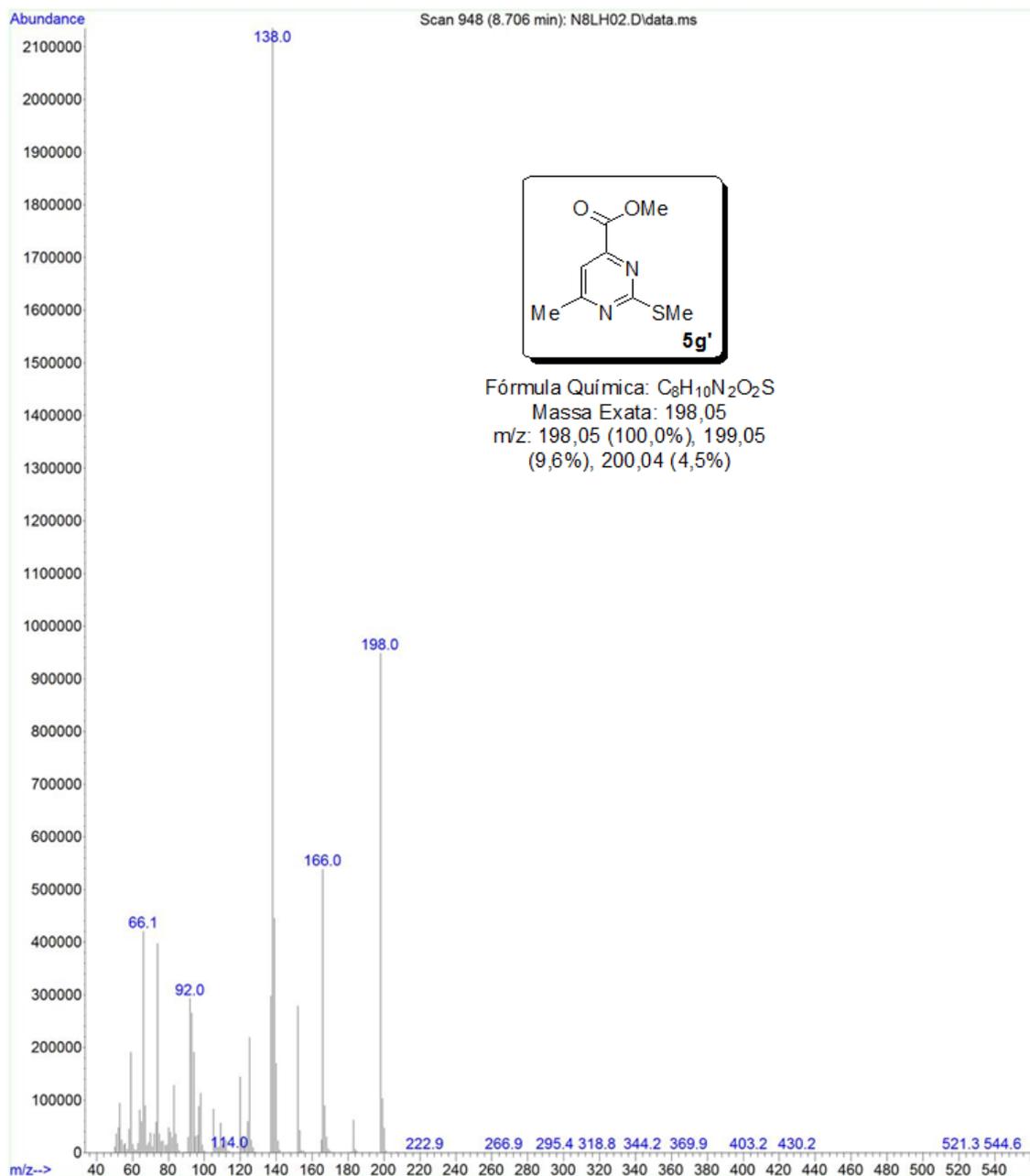
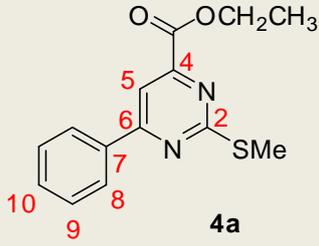
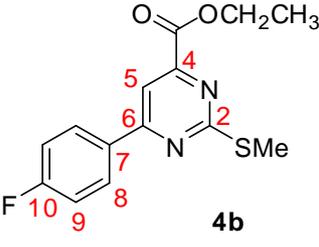
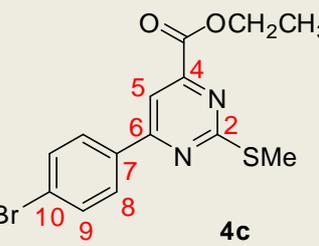
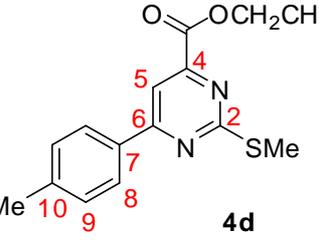
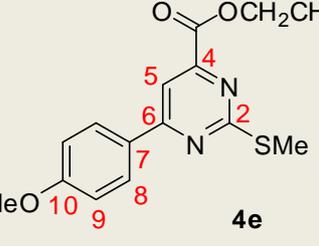


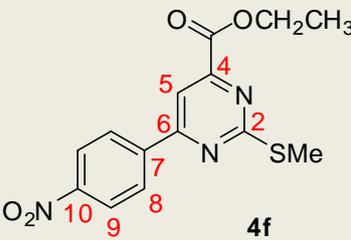
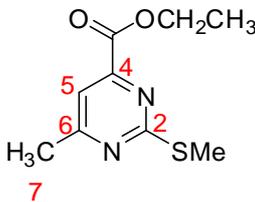
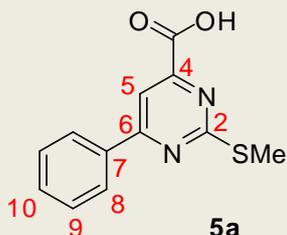
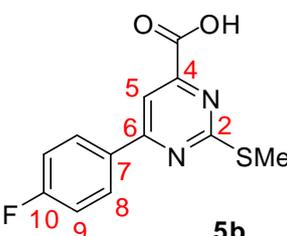
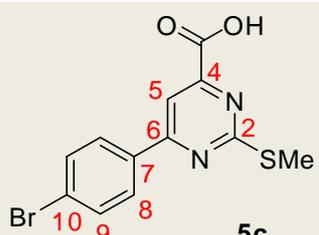
Figura 22: Espectro de massa CG-EM (EI, 70eV) do composto **5g'**.

Tabela 9: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos 4,6,7a-g e 5a-e,g.

Composto	RMN ^1H (<i>m</i> , $n^\circ\text{H}$, <i>J</i> (Hz), identificação)	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> (Hz), identificação)
 <p>4a</p>	8,14-8,19 (<i>m</i> , 2H, H8); 8,03 (<i>s</i> , 1H, H5); 7,50-7,54 (<i>m</i> , 3H, H9 e H10); 4,49 (<i>qua</i> , 2H, <i>J</i> =6Hz, OCH ₂); 2,69 (<i>s</i> , 3H, SMe); 1,45 (<i>t</i> , 3H, <i>J</i> =6Hz, OCCH ₃).	173,8 (C2); 165,8 (C6); 164,4 (C=O); 156,0 (C4); 135,8 (C7); 131,7 (C10); 129,0 (C8); 127,4 (C9); 111,4 (C5); 62,6 (OCH ₂); 14,4 (SMe); 14,2 (OCCH ₃).
 <p>4b</p>	8,14-8,21 (<i>m</i> , 2H, H8); 7,98 (<i>s</i> , 1H, H5); 7,15-7,27 (<i>m</i> , 2H, H9); 4,49 (<i>qua</i> , 2H, <i>J</i> =6Hz, OCH ₂); 2,69 (<i>s</i> , 3H, SMe); 1,43 (<i>t</i> , 3H, <i>J</i> =6Hz, OCCH ₃).	173,9 (C2); 165,0 (<i>d</i> , $^1J_{\text{CF}}=255\text{Hz}$, C10); 164,6 (C6); 164,3 (C=O); 156,1 (C4); 131,9 (<i>d</i> , $^4J_{\text{CF}}=5\text{Hz}$, C7); 129,5 (<i>d</i> , $^3J_{\text{CF}}=5\text{Hz}$, C8); 116,1 (<i>d</i> , $^2J_{\text{CF}}=20\text{Hz}$, C9); 111,0 (C5); 62,6 (OCH ₂); 14,4 (SMe); 14,2 (OCCH ₃).
 <p>4c</p>	8,02 (<i>d</i> , 2H, <i>J</i> =8Hz, H8); 7,97 (<i>s</i> , 1H, H5); 7,63 (<i>d</i> , 2H, <i>J</i> =8Hz, H9); 4,49 (<i>qua</i> , 2H, <i>J</i> =8Hz, OCH ₂); 2,68 (<i>s</i> , 3H, SMe); 1,44 (<i>t</i> , 3H, <i>J</i> =8Hz, OCCH ₃) ^c .	174,0 (C2); 164,6 (C6); 164,2 (C=O); 156,3 (C4); 134,7 (C7); 132,2 (C9); 128,8 (C8); 126,4 (C10); 111,0 (C5); 62,5 (OCH ₂); 14,3 (SMe); 14,2 (OCCH ₃) ^c .
 <p>4d</p>	8,07 (<i>d</i> , 2H, <i>J</i> =8Hz, H8); 8,01 (<i>s</i> , 1H, H5); 7,32 (<i>d</i> , 2H, <i>J</i> =8Hz, H9); 4,49 (<i>qua</i> , 2H, <i>J</i> =8Hz, OCH ₂); 2,69 (<i>s</i> , 3H, SMe); 2,44 (<i>s</i> , 3H, Me); 1,43 (<i>t</i> , 3H, <i>J</i> =8Hz, OCCH ₃) ^c .	173,6 (C2); 165,7 (C6); 164,4 (C=O); 155,9 (C4); 142,2 (C7); 133,0 (C10); 129,7 (C9); 127,3 (C8); 111,0 (C5); 62,4 (OCH ₂); 21,4 (Me); 14,3 (SMe); 14,2 (OCCH ₃) ^c .
 <p>4e</p>	8,14 (<i>d</i> , 2H, <i>J</i> =8Hz, H8); 7,96 (<i>s</i> , 1H, H5); 7,00 (<i>d</i> , 2H, <i>J</i> =10Hz, H9); 4,48 (<i>qua</i> , 2H, <i>J</i> =6Hz, OCH ₂); 3,88 (<i>s</i> , 3H, OMe); 2,68 (<i>s</i> , 3H, SMe); 1,43 (<i>t</i> , 3H, <i>J</i> =6Hz, OCCH ₃) ^c .	173,5 (C2); 165,2 (C6); 164,5 (C=O); 162,6 (C10); 155,8 (C4); 129,0 (C8); 128,2 (C7); 114,3 (C9); 110,5 (C5); 62,4 (OCH ₂); 55,4 (OMe); 14,3 (SMe); 14,2 (OCCH ₃) ^c .

^aRMN ^1H (DMSO-*d*₆, 400MHz) ou RMN ^{13}C (DMSO-*d*₆, 100MHz).^bRMN ^1H (DMSO-*d*₆, 200MHz) ou RMN ^{13}C (DMSO-*d*₆, 50MHz).^cRMN ^1H (CDCl₃, 400MHz) ou RMN ^{13}C (CDCl₃, 100MHz).

Tabela 9: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **4,6,7a-g** e **5a-e,g**.
(Continuação)

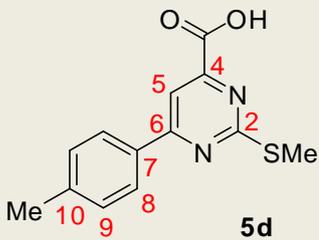
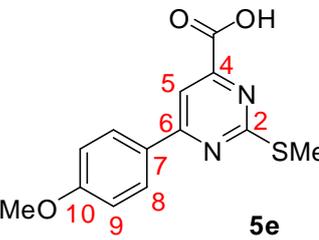
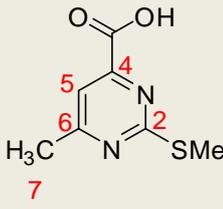
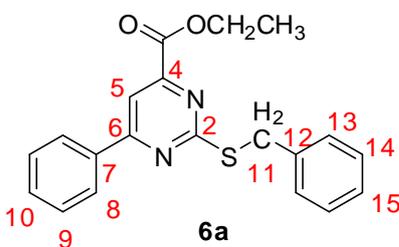
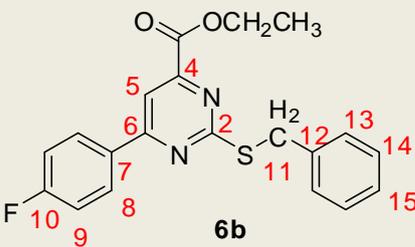
Composto	RMN ^1H (<i>m</i> , $n^\circ\text{H}$, <i>J</i> (Hz), identificação)	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> (Hz), identificação)
 <p>4f</p>	8,35 (s, 4H, $J=2\text{Hz}$, H8 e H9); 8,09 (s, 1H, H5); 4,52 (<i>qua</i> , 2H, $J=8\text{Hz}$, OCH_2); 2,71 (s, 3H, SMe); 1,45 (t, 3H, $J=8\text{Hz}$, OCCH_3).	174,6 (C2); 163,9 (C6); 163,4 (C=O); 156,8 (C4); 149,7 (C10); 141,5 (C7); 128,3 (C8); 124,1 (C9); 111,8 (C5); 62,7 (OCH_2); 14,4 (SMe); 14,1 (OCCH_3). ^c
 <p>4g</p>	7,47 (s, 1H, H5); 4,44 (<i>qua</i> , 2H, $J=8\text{Hz}$, OCH_2); 2,61 (s, 3H, SMe); 2,55 (s, 3H, H7); 1,40 (t, 3H, $J=8\text{Hz}$, OCCH_3).	173,3 (C2); 169,6 (C6); 164,3 (C=O); 154,9 (C4); 115,4 (C5); 62,4 (OCH_2); 24,3 (C7); 14,2 (SMe e OCCH_3).
 <p>5a</p>	8,23-8,25 (<i>m</i> , 2H, H8); 8,11 (s, 1H, H5); 7,57-7,61 (<i>m</i> , 3H, H9 e H10); 2,66 (s, 3H, SMe). ^a	172,8 (C2); 165,6 (C6); 165,5 (C=O); 157,7 (C4); 135,7 (C7); 132,2 (C10); 129,5 (C8); 127,7 (C9); 111,7 (C5); 14,1 (SMe). ^a
 <p>5b</p>	8,29-8,33 (<i>m</i> , 2H, H8); 8,10 (s, 1H, H5); 7,35-7,39 (<i>m</i> , 2H, H9); 2,64 (s, 3H, SMe). ^a	172,8 (C2); 165,5 (C=O); 164,8 (<i>d</i> , 1C, $^1J_{\text{CF}}=250\text{Hz}$, C10) 164,5 (C6); 157,8 (C4); 132,0 (C7); 130,3 (<i>d</i> , 2C, $^3J_{\text{CF}}=10\text{Hz}$, C8); 116,5 (<i>d</i> , 2C, $^2J_{\text{CF}}=20\text{Hz}$, C9); 111,5 (C5); 14,1 (SMe). ^a
 <p>5c</p>	8,19 (<i>d</i> , 2H, $J=8\text{Hz}$, H8); 8,12 (s, 1H, H5); 7,75 (<i>d</i> , 2H, $J=8\text{Hz}$, H9); 2,65 (s, 3H, SMe). ^a	172,9 (C2); 165,4 (C6); 164,5 (C=O); 157,9 (C4); 134,9 (C7); 132,5 (C9); 129,7 (C8); 126,1 (C10); 111,7 (C5); 14,1 (SMe). ^a

^aRMN ^1H (DMSO-d_6 , 400MHz) ou RMN ^{13}C (DMSO-d_6 , 100MHz).

^bRMN ^1H (DMSO-d_6 , 200MHz) ou RMN ^{13}C (DMSO-d_6 , 50MHz).

^cRMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) ou RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz).

Tabela 9: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **4,6,7a-g** e **5a-e,g**. (Continuação)

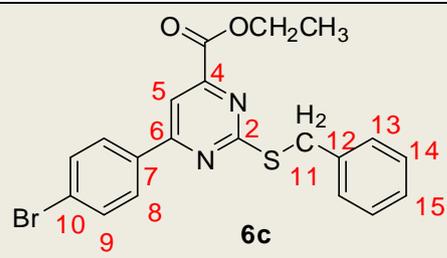
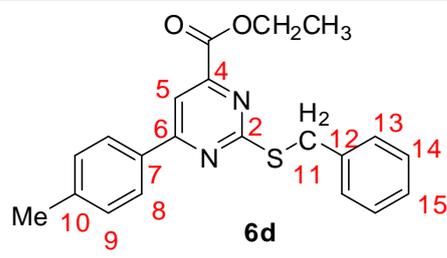
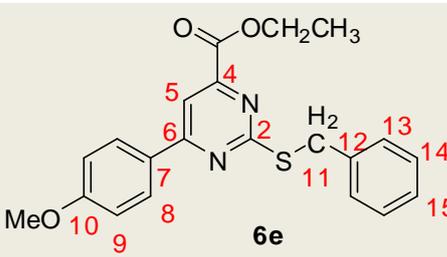
Composto	RMN ^1H (<i>m</i> , $n^\circ\text{H}$, <i>J</i> (Hz), identificação)	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> (Hz), identificação)
 <p>5d</p>	8,12 (<i>d</i> , 2H, $J=8\text{Hz}$, H8); 8,06 (<i>s</i> , 1H, H5); 7,36 (<i>d</i> , 2H, $J=8\text{Hz}$, H9); 2,65 (<i>s</i> , 3H, SMe); 2,39 (<i>s</i> , 3H, Me). ^a	172.7 (C2); 165.5 (C6); 157.5 (C=O); 142.4 (C4); 132.9 (C10 e C7); 130.1 (C9); 127.7 (C8); 111.3 (C5); 21.4 (Me); 14.1 (SMe). ^a
 <p>5e</p>	8,21 (<i>d</i> , 2H, $J=8\text{Hz}$, H8); 8,04 (<i>s</i> , 1H, H5); 7,09 (<i>d</i> , 2H, $J=8\text{Hz}$, H9); 3,86 (<i>s</i> , 3H, OMe); 2,64 (<i>s</i> , 3H, SMe). ^a	172.5 (C2); 165.5 (C6); 165.1 (C=O); 162.8 (C10); 157.2 (C4); 129.2 (C8); 127.9 (C7); 114.9 (C9); 110.8 (C5); 55.9 (OMe); 14.1 (SMe). ^a
 <p>5g</p>	7,54 (<i>s</i> , 1H, H5); 2,56 (<i>s</i> , 3H, SMe); 2,51 (<i>s</i> , 3H, H7). ^a	172.1 (C2); 170.3 (C6); 165.5 (C=O); 156.1 (C4); 115.9 (C5); 24.1 (C7); 13.9 (SMe). ^a
 <p>6a</p>	8,08-8,13 (<i>m</i> , 2H, H8); 8,03 (<i>s</i> , 1H, H5); 7,49-7,51 (<i>m</i> , 5H, H13, H9 e H10); 7,24-7,29 (<i>m</i> , 3H, H14 e H15); 4,44-4,52 (<i>m</i> , 4H, H11 e OCH ₂); 1,44 (<i>t</i> , 3H, $J=6\text{Hz}$, OCCH ₃).	172,9 (C2); 166,1 (C6); 164,3 (C=O); 156,0 (C4); 137,7 (C12); 135,7 (C7); 131,7 (C10); 129,2 (C13); 129,0 (C9); 128,4 (C14); 127,4 (C8); 127,2 (C15); 111,8 (C5); 62,6 (OCH ₂); 35,6 (C11); 14,3 (OCCH ₃).
 <p>6b</p>	8,09-8,16 (<i>m</i> , 2H, H8); 7,99 (<i>s</i> , 1H, H5); 7,49-7,54 (<i>m</i> , 2H, H13); 7,14-7,30 (<i>m</i> , 5H, H14, H15 e H9); 4,45-4,55 (<i>m</i> , 4H, H11 e OCH ₂); 1,45 (<i>t</i> , 3H, $J=8\text{Hz}$, OCCH ₃).	173,0 (C2); 165,0 (<i>d</i> , 1C, $^1J_{\text{CF}}=250\text{Hz}$, C10); 164,9 (C6); 164,2 (C=O); 156,1 (C4); 137,5 (C12); 131,9 (C7); 129,5 (<i>d</i> , 2C, $^3J_{\text{CF}}=10\text{Hz}$, C8); 129,1 (C13); 128,4 (C14); 127,2 (C15); 116,1 (<i>d</i> , 2C, $^2J_{\text{CF}}=20\text{Hz}$, C9); 111,4 (C5); 62,5 (OCH ₂); 35,6 (C11); 14,2 (OCCH ₃).

^aRMN ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz) ou RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100MHz).

^bRMN ^1H (DMSO- d_6 , 200MHz) ou RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50MHz).

^cRMN ^1H (CDCl₃, 400MHz) ou RMN ^{13}C (CDCl₃, 100MHz).

Tabela 9: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **4,6,7a-g** e **5a-e,g**.
(Continuação)

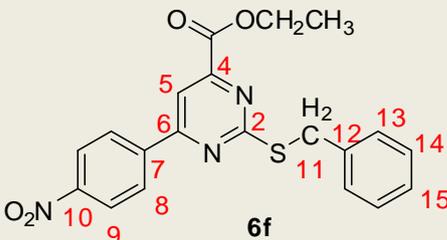
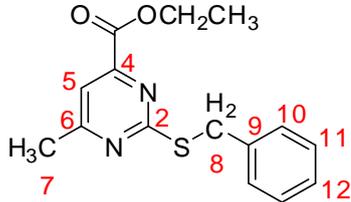
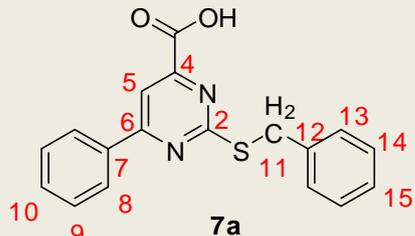
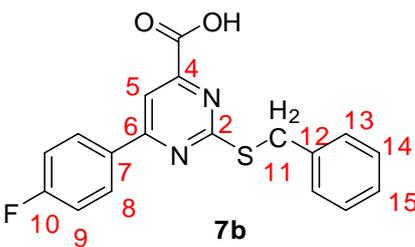
Composto	RMN ^1H (<i>m</i> , $n^\circ\text{H}$, <i>J</i> (Hz), identificação)	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> (Hz), identificação)
 <p>6c</p>	7,95-7,99 (<i>m</i> , 3H, H5 e H8); 7,62 (<i>d</i> , 2H, <i>J</i> =10Hz, H9); 7,50 (<i>d</i> , 2H, <i>J</i> =6Hz, H13); 7,26-7,30 (<i>m</i> , 4H, H14 e H15); 4,45-4,55 (<i>m</i> , 4H, H11 e OCH ₂); 1,45 (<i>t</i> , 3H, <i>J</i> =8Hz, OCCH ₃).	173.1 (C2); 164.9 (C6); 164.2 (C=O); 156.3 (C4); 137.5 (C12); 134.6 (C7); 132.2 (C9); 129.08 (C13); 128,8 (C8); 128.4 (C14); 127.2 (C15); 126.5 (C10); 111.4 (C5); 62.5 (COCH ₂); 35.6 (C11); 14.2 (OCCH ₃).
 <p>6d</p>	8,01-8,04 (<i>m</i> , 3H, H5 e H8), 7,51 (<i>d</i> , 2H, <i>J</i> =6Hz, H13); 7,25-7,32 (<i>m</i> , 7H, H14, H15 e H9); 4,44-4,53 (<i>m</i> , 4H, H11 e OCH ₂); 2,42 (<i>s</i> , 3H, Me); 1,44 (<i>t</i> , 3H, <i>J</i> =6Hz, OCCH ₃). ^c	172.7 (C2); 166.0 (C6); 164.4 (C=O); 155.9 (C4); 142.3 (C7); 137.7 (C12); 133.0 (C10); 129.7 (C9); 129.1 (C13); 128.4 (C14); 127.3 (C8); 127.1 (C15); 111.5 (C5); 62.4 (OCH ₂); 35.6 (C11); 21.5 (Me); 14.2 (OCCH ₃). ^c
 <p>6e</p>	8.10 (<i>d</i> , 2H, <i>J</i> =8Hz, H8); 7,97 (<i>s</i> , 1H, H5); 7,50-7,54 (<i>m</i> , 2H, H13); 7,26-7,30 (<i>m</i> , 5H, H14 e H15); 6,99 (<i>d</i> , 2H, <i>J</i> =8Hz, H9); 4,44-4,54 (<i>m</i> , 4H, H11 e OCH ₂); 3,87 (<i>s</i> , 3H, OMe); 1,44 (<i>t</i> , 3H, <i>J</i> =8Hz, OCCH ₃). ^c	172.6 (C2); 165.5 (C6); 164.5 (C=O); 162.7 (C10); 155.7 (C4); 137.8 (C12); 129.1 (C8 e C13); 128.4 (C14); 128,1 (C7); 127.1 (C15); 114.4 (C9); 111.0 (C5); 62.4 (OCH ₂); 55.4 (OMe); 35.5 (C11); 14.2 (OCCH ₃). ^c

^aRMN ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz) ou RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100MHz).

^bRMN ^1H (DMSO- d_6 , 200MHz) ou RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50MHz).

^cRMN ^1H (CDCl₃, 400MHz) ou RMN ^{13}C (CDCl₃, 100MHz).

Tabela 9: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **4,6,7a-g** e **5a-e,g**. (Continuação)

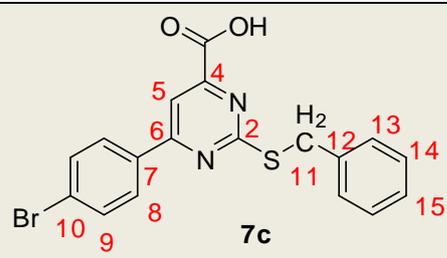
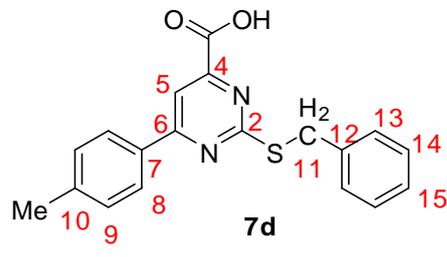
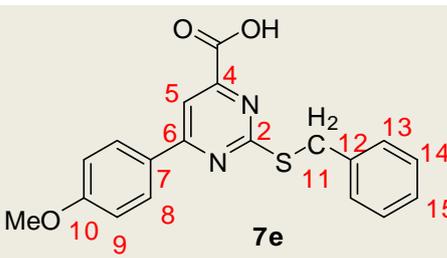
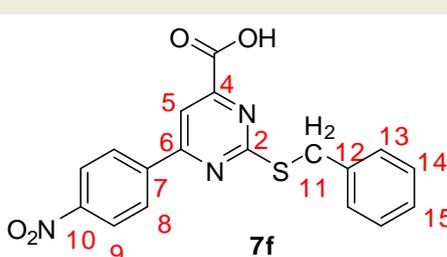
Composto	RMN ^1H (m , $n^\circ\text{H}$, J (Hz), identificação)	RMN ^{13}C (m , J (Hz), identificação)
 <p>6f</p>	8,23-8,38(m , 4H, H8 e H9); 8,08 (s , 1H, H5); 7,52 (d , 2H, $J=8\text{Hz}$, H13); 7,26-7,32 (m , 4H, H14 e H15); 4,47-4,58 (m , 4H, H11 e OCH ₂); 1,47 (t , 3H, $J=8\text{Hz}$, OCCH ₃) ^c	173.6 (C2); 163.9 (C6); 163.7 (C=O); 156.7 (C4); 149.7 (C10); 141.5 (C7); 137.3 (C12); 129.1 (C13); 128.5 (C8); 128.4 (C14); 127.3 (C15); 124.1 (C9); 112.2 (C5); 62.7 (OCH ₂); 35.7 (C11); 14.2 (OCCH ₃) ^c
 <p>6g</p>	7,47-7,52 (m , 3H, H10 e H5); 7,25-7,29 (m , 3H, H11 e H12); 4,37-4,51 (m , 4H, H8 e OCH ₂); 2,53 (s , 3H, H7); 1,42 (t , 3H, $J=8\text{Hz}$, OCCH ₃).	172.4 (C2); 169.7 (C6); 164.2 (C=O); 155.0 (C4); 137.8 (C12); 129.3 (C13); 128.3 (C14); 127.1 (C15); 115.7 (C5); 62.3 (OCH ₂); 35.4 (C11); 24.2 (C7); 14.1 (OCCH ₃) ^c
 <p>7a</p>	8,20 (d , 2H, $J=8\text{Hz}$, H8); 8,11 (s , 1H, H5); 7,50-7,56 (m , 5H, H9, H10 e H13); 7,28-7,32 (m , 2H, H14); 7,23-7,25 (m , 1H, H15); 4,55 (s , 2H, H11). ^a	171.9 (C2); 165.8 (C6); 165.5 (C=O); 158.0 (C4); 138.3 (C12); 135.6 (C7); 132.2 (C10); 129.5 (C13); 129.4 (C9); 128.8 (C14); 127.8 (C8); 127.5 (C15); 112.1 (C5); 35.0 (C11). ^a
 <p>7b</p>	8,13-8,16 (m , 2H, H8); 8,09 (s , 1H, H5); 7,46 (d , 2H, $J=8\text{Hz}$, H13); 7,17-7,34 (m , 5H, H14, H15 e H9); 4,51 (s , 2H, H11). ^b	171,8 (C2); 165,5 (C6); 164,8 (d , 1C, $^1J_{\text{CF}}=245\text{Hz}$, C10); 164,7 (C=O); 157,8 (C4); 138,2 (C12); 132,0 (d , 1C, $^4J_{\text{CF}}=5\text{Hz}$, C7); 130,4 (d , 2C, $^3J_{\text{CF}}=10\text{Hz}$, C8); 129,4 (C13); 128,9 (C14); 127,6 (C15); 116,5 (d , 2C, $^2J_{\text{CF}}=25\text{Hz}$, C9); 112,0 (C5); 34,9 (C11). ^b

^aRMN ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz) ou RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100MHz).

^bRMN ^1H (DMSO- d_6 , 200MHz) ou RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50MHz).

^cRMN ^1H (CDCl₃, 400MHz) ou RMN ^{13}C (CDCl₃, 100MHz).

Tabela 9: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **4,6,7a-g** e **5a-e,g**.
(Continuação)

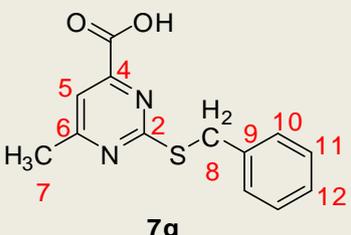
Composto	RMN ^1H (m , $n^\circ\text{H}$, J (Hz), identificação)	RMN ^{13}C (m , J (Hz), identificação)
 <p>7c</p>	8,12-8,15 (m , 3H, H5 e H8); 7,72 (d , 2H, $J=8\text{Hz}$, H9); 7,50 (d , 2H, $J=8\text{Hz}$, H13); 7,22-7,30 (m , 3H, H14 e H15); 4,53 (s , 2H, H11). ^a	172.4 (C2); 165.8 (C6); 165.1 (C=O); 158.2 (C4); 138.6 (C12); 135.1 (C7); 132.9 (C9); 130.2 (C14); 129.8 (C8); 129.3 (C13); 128.0 (C15); 126.6 (C10); 112.6 (C5); 35.3 (C11). ^a
 <p>7d</p>	8,07 (d , 2H, $J=8\text{Hz}$, H8); 7,98 (s , 1H, H5); 7,50 (d , 2H, $J=8\text{Hz}$, H13); 7,28-7,35 (m , 4H, H14 e H9); 7,20-7,24 (m , 1H, H15); 4,53 (s , 2H, H11); 2,38 (s , 3H, Me). ^a	171.0 (C2); 166.9 (C6); 164.6 (C=O); 163.5 (C4); 141.8 (C7); 138.6 (C12); 133.5 (C10); 130.1 (C9); 129.3 (C13); 128.8 (C14); 127.5 (C8); 127,4 (C15); 111.2 (C5); 34.9 (C11); 21.4 (Me). ^a
 <p>7e</p>	8,19 (d , 2H, $J=6\text{Hz}$, H8); 8,05 (s , 1H, H5); 7,51 (d , 2H, $J=8\text{Hz}$, H13); 7,30 (t , 2H $J=8\text{Hz}$, H14); 7,22-7,26 (m , 1H, H15); 7,08 (d , 2H, $J=8\text{Hz}$, H9); 4,54 (s , 2H, H11); 3,85 (s , 3H, OMe). ^a	171.7 (C2); 165.6 (C6); 165.4 (C=O); 162.9 (C10); 157.4 (C4); 138.4 (C12); 129.6 (C8); 129.3 (C13); 128.8 (C14); 127.9 (C7); 127.5 (C15); 115.0 (C13); 111.3 (C5); 55.9 (OMe); 34.9 (C11). ^a
 <p>7f</p>	8,11 (d , 2H, $J=6\text{Hz}$, H9); 8,00 (s , 1H, H5); 7,50 (d , 2H, $J=8\text{Hz}$, H8); 7,24-7,32 (m , 3H, H14 e H15); 7,06 (d , 2H, $J=8\text{Hz}$, H13); 4,53 (s , 3H, H11). ^a	171.5 (C2); 165.6 (C6); 165.4 (C=O); 157.1 (C4); 138.5 (C10); 129.3 (C7, C12 e C13); 128.8 (C14 e C15); 127.5 (C8); 118.4 (C9); 111.0 (C5); 34.9 (C11). ^a

^aRMN ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz) ou RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100MHz).

^bRMN ^1H (DMSO- d_6 , 200MHz) ou RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50MHz).

^cRMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) ou RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz).

Tabela 9: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **4,6,7a-g** e **5a-e,g**.
(Continuação)

Composto	RMN ^1H (<i>m</i> , $n^\circ\text{H}$, <i>J</i> (Hz), identificação)	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> (Hz), identificação)
 <p style="text-align: center;">7g</p>	7,56 (s, 1H, H5); 7,48 (d, 2H, <i>J</i> =8Hz, H10); 7,23-7,31 (<i>m</i> , 3H, H11 e H12); 4,44 (s, 2H, H8); 2,51 (s, 3H, H7). ^a	171.2 (C2); 170.6 (C6); 165.5 (C=O); 156.1 (C4); 138.4 (C9); 129.5 (C10); 128.7 (C11); 127.5 (C12); 116.3 (C5); 34.7 (C8); 24.1 (C7). ^a

^aRMN ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz) ou RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100MHz).

^bRMN ^1H (DMSO- d_6 , 200MHz) ou RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50MHz).

^cRMN ^1H (CDCl $_3$, 400MHz) ou RMN ^{13}C (CDCl $_3$, 100MHz).

CONCLUSÃO

4 CONCLUSÃO

Tendo-se como base os objetivos propostos para a realização deste trabalho e a análise da discussão dos resultados obtidos, conclui-se que:

- Foi possível a síntese da série de 2-metil(benzil)tio-4-carboxi-pirimidinas 6-substituídas inéditas **4,6a-f**, obtidos em bons rendimentos, a partir de reação condensação em meio básico das β -alcoxivinil cetonas **1a-f** com as pseudotiouréias **2** e **3**. A metodologia empregada proporcionou a formação do produto de adição conjugada da pseudotiouréia, seguida da condensação e formação dos centros pirimidínicos correspondentes;
- Também foi possível a obtenção dos compostos ácidos 2-metil(benzil)tio-4-carboxi-pirimidínicos 6-substituídos inéditos **5a-e** e **7a-f** obtidos em bons rendimentos, a partir da reação “*one-pot*” de condensação em meio básico das β -alcoxivinil cetonas **1a-f** com as pseudotiouréias **2** e **3**, seguida da reação de hidrólise básica do grupamento éster. A metodologia empregada proporcionou a formação do produto de adição conjugada da pseudotiouréia, seguida da condensação e formação dos respectivos centros pirimidínicos, bem como a transformação do grupamento éster em ácido carboxílico correspondentes;
- As reações de ciclocondensação dos substratos **1a-g** com isotiouréias **2** e **3** forneceram somente pirimidinas aromáticas. Não sendo observada a formação de derivados di ou tetraidratados como produtos dessas reações;
- Ambas as metodologias de síntese das pirimidinas são métodos rápidos e eficientes, fazendo uso de condições reacionais que utilizam solventes não tóxicos como EtOH e H₂O, bem como o isolamento das pirimidinas por adição de H₂O ou solução ácida, seguida de cristalização, sem a necessidade de purificação por extração líquido-líquido ou coluna cromatográfica, fornecendo os respectivos produtos **4,6,7a-f** e **5a-e** em bons rendimentos (52-94%) e alto grau de pureza;
- Para os compostos obtidos a partir da reação entre o substrato **1g** e as isotiouréias **2** e **3** foi realizado o isolamento do respectivos produtos (**4g**, **5g**,

6g e **7g**) do meio reacional através extração líquido-líquido, fornecendo rendimentos moderados e alto grau de pureza;

- Apesar de não ser um produto inédito, o produto **5g**, foi sintetizado de maneira diferente da qual é reportado na literatura, seja pela metodologia tanto quanto pelo substrato utilizado.
- Não se conseguiu obter, até o momento, com as condições reacionais empregadas a formação do produto esperado **5f**, provavelmente em virtude da alta reatividade da pirimidina **4f** formada “*in situ*”, o que possibilita a formação de diversos compostos como produtos finais da reação;
- As técnicas de identificação utilizadas, como RMN ^1H e ^{13}C , além de RMN 2D e espectrometria de massas foram suficientes para a elucidação estrutural dos compostos e quanto a formação do produtos;
- Os compostos **4,6,7a-g** e **5a-e** inéditos obtidos neste trabalho possuem grupamentos estruturais já relacionados em estudos de estrutura-atividade (SAR) sendo responsáveis por atividades antiinflamatórias, analgésicas, antivirais e citotóxicas, podendo estes também possuírem semelhantes atividades.

**MATERIAIS UTILIZADOS E
PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS**

5 EQUIPAMENTOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.1 Equipamentos Utilizados na Caracterização Química, Física e Espectroscópica dos Compostos Sintetizados

5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C e os espectros de RMN bidimensionais HMBC foram registrados em espectrômetros BRUKER DPX-200 e BRUKER DPX-400. Os deslocamentos químicos (δ) foram relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao Tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno), e utilizando como solventes deuterados clorofórmio (CDCl_3) ou dimetilsulfóxido ($\text{DMSO}-d_6$).

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

- Espectrômetro Bruker DPX-200: SF 200,13 MHz para espectros de ^1H e 50,32 MHz para espectros de ^{13}C , largura de pulso de 9,0 μs para ^1H e 19,5 μs para ^{13}C (ângulo de 90°), tempo de aquisição de 3,9 s para ^1H e 2,8 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz (corresponde a 12 ppm, pois $12 \times 200 = 2400$ Hz) (^1H) e 12000 Hz (^{13}C); número de varreduras 2-8 para ^1H e 2000-10000 para ^{13}C , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital do FID igual a 0,0366 Hz/ponto (^1H) e 0,183 Hz/ponto do ^{13}C , temperatura de 300 K.

Espectrômetro Bruker DPX-400: SF 400,13 MHz para espectros de ^1H e 100,62 MHz para espectros de ^{13}C , largura de pulso de 8,0 μs para ^1H e 13,7 μs para ^{13}C (ângulo de 90°), tempo de aquisição de 6,5 s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C ; janela espectral 4800 Hz (^1H) e 24000 Hz (^{13}C); número de varreduras 8-32 para ^1H e 2000-20000 para ^{13}C , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital do FID igual a 0,0732 Hz/ponto (^1H) e 0,366 Hz/ponto do ^{13}C , temperatura de 300 K.

5.1.2 Espectrometria de Massas

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/EM), com

injetor automático HP6890 com coluna HP-5Ms (Crosslinked 5% de Siloxane) – temperatura máxima de 325 °C – (30 mx0,3 mmx0,25 µm) sendo o fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5,0 psi. Temperatura do injetor 250 °C. Seringa de 10 µL com injeção de 1 µL. Temperatura inicial do forno 70 °C/min. e após aquecimento de 12 °C/min até 280 °C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

5.1.3 Análises Elementares

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

5.1.4 Pontos de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelhos KOFLER- REICHERT-THERMOVAR e Electrothermal Mel-Temp 3.0.

5.2 Procedimentos Experimentais de Síntese dos Compostos Obtidos

5.2.1 Síntese de Acetais – Procedimento Geral

A uma solução da cetona respectiva (667,0 mmol) e ortoformiato de trimetila (84,8 g, 800 mmol) em metanol anidro (50 mL), adicionou-se ácido *p*-tolueno sulfônico (0,19 g, 1,0 mmol). Após ter ficado em repouso por 24 horas à temperatura ambiente, o meio reacional foi neutralizado com carbonato de sódio anidro (30,0 g), e filtrado a pressão ambiente. O metanol e o ortoformiato de trimetila (excesso) foram retirados em rotaevaporador e o respectivo acetal foi então destilado a pressão reduzida.

5.2.2 Procedimento Geral para Síntese dos 4-Metóxi-4-aryl-2-oxo-3-butenosatos de Etila (1a-f)²⁹

A uma solução de cloreto de etiloxalila (4,6 mL, 41 mmol) em clorofórmio seco (25 mL) a 0 °C, sob agitação constante e atmosfera de argônio, foi adicionado, lentamente, uma solução do acetal (20 mmol), piridina (3,25 mL, 41 mmol) em clorofórmio seco (15 mL). Após o término da adição, a mistura reacional foi mantida a 0 °C por 1 h e, em seguida, aquecida gradualmente para temperatura de 35 °C, sendo mantida sob agitação nesta temperatura por 5 h. Depois de completado o tempo reacional, a mistura foi lavada com uma solução 10% HCl/H₂O (2x50 mL) e

com água destilada (2x50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. Os ésteres **1a-c** foram purificados por cristalização em hexano, enquanto que os produtos **1d,f** foram purificados por coluna cromatográfica de sílica gel usando como eluente uma mistura de acetato de etila e hexano, o produto **1e** purificado por meio de destilação à pressão reduzida. Assim, os ésteres **1a-f** foram obtidos na forma de sólidos amarelos, com exceção do éster **1e**, a qual foi obtida na forma de um óleo marrom.

5.2.3 Procedimento Geral para Síntese do 4-Metóxi-4-metil-2-oxo-3-butenato de Etila (1g)²⁹

A uma solução contendo cloreto de etiloxalila (2,34 mL, 21 mmol) em clorofórmio seco (20 mL) a 0 °C, sob agitação constante e atmosfera de argônio, foi adicionado, lentamente, uma solução do enoléter (20 mmol), piridina (1,7 mL, 21 mmol) em clorofórmio seco (15 mL). Após o término da adição a mistura foi mantida a 0 °C por 2 h e, em seguida, foi aquecida gradualmente até 35 °C e mantida sob agitação por 16 h. Depois de completado o tempo reacional a mistura foi lavada com uma solução 10% HCl/H₂O (2x10 mL) e com água destilada (2x10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. O éster **1g** foi purificado por meio de destilação à pressão reduzida. Assim, o éster **1g** foi obtido na forma de um sólido amarelo.

5.2.4 Síntese das 6-Aril(metil)-2-metil(benzil)tiopirimidinas-4-carboxilato de Etila (4,6a-g)

Em um balão, contendo a pseudotiouréia **2** ou **3** (2,0 mmol e 1,2 mmol, respectivamente) dissolvida em 1 mL de H₂O foi adicionado 1 equivalente de Na₂CO₃ e deixou-se sob agitação vigorosa a temperatura ambiente por 30 min. Após foi adicionado os ésteres **1a-g** (1,0 mmol) dissolvidas em 5 mL de EtOH, e a mistura reacional foi aquecida a temperatura de refluxo por 1 h. Ao fim do tempo reacional o solvente foi removido sob pressão reduzida da mistura, e os produtos **4,6a-f** foram isolados do meio reacional através da adição de H₂O destilada ao balão. O sólido resultante foi filtrado e lavado com H₂O destilada. A purificação dos sólidos obtidos foi realizada por solubilização do produto com CHCl₃, a solução foi seca com sulfato

de sódio anidro e o solvente removido por pressão reduzida. As pirimidinas brutas foram recristalizadas em hexano para os compostos **4a-f** e em uma mistura de acetona e hexano (5 mL:5 mL) para os compostos **6a-f**. Os compostos **4g** e **6g** foram isolados do meio reacional através de uma extração com $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ (3x20 mL). A fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. Todos os compostos foram obtidos com rendimentos, de 52-94% e na forma de sólidos, com exceção do composto **6g** que é um óleo.

5.2.5 Síntese dos Ácidos 6-Aril(metil)-2-metil(benzil)tiopirimidinas-6-carboxílicos (7a-g, 5a-e e 5g)

Em um balão, contendo a pseudotiouréia **2** ou **3** (2,0 mmol e 1,2 mmol, respectivamente) dissolvida em 1 mL de H_2O foi adicionado 1 equivalente de Na_2CO_3 e deixou-se sob agitação vigorosa a temperatura ambiente por 30 min. Após foi adicionado os ésteres **1a-g** (1,0 mmol) dissolvidas em 5 mL de EtOH, e a mistura reacional foi aquecida a temperatura de refluxo por 1 h. Ao final desse tempo reacional foi adicionado 5 mL de uma solução 10% NaOH e a mistura foi deixada sob refluxo mais 1 h. Após o tempo reacional, para as reações em que foram utilizadas as ésteres **1a-f**, o sistema foi resfriado a 0 °C e foi adicionado HCl concentrado a mistura reacional até atingir um pH igual a 3. Neste pH ocorre a formação de um sólido acompanhado com a mudança de cor do sistema. O sólido resultante foi filtrado e lavado com H_2O destilada e depois com hexano para a remoção de impurezas remanescentes. Enquanto os compostos **5g** e **7g** foram isolados do meio reacional através de uma extração com CHCl_3 /solução 10% HCl (3x20 mL). A fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. Os sólidos resultantes destes dois processos, os compostos **7a-g**, **5a-e** e **5g**, foram obtidos em bons rendimentos, em alto grau de pureza e na forma de sólidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1]. Skulnik, H. I.; Ludens, J. H.; Wendling, M. G.; Glenn, E. M.; Rohloff, N. A.; Smith, R. J.; Wierenga, W. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1499.
- [2]. Kawauchi, K.; Fukazawa, N.; Ishibashi, D.; Yano, O.; Iwata, D.; Etatsugu, H.; Sobashima, T. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1994**, JP06172377 [*Chem. Abstr.* **1995**, *123*, 33585f].
- [3]. Magnus, A.; Confalone, P. N.; Storace, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3015.
- [4]. (a) Pees, K.; Liers, P.; Karla, C. *Eur. Pat. Appl.* **1998**, EP834513 [*Chem. Abstr.* **1998**, *128*, 257444a]; (b) Drewes, M. W.; Andree, R.; Dollinger, M. *PCT Int. Appl.* **1999**, WO9854155 [*Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 38393w].
- [5]. Ishii, S.; Akimoto, K.; Nakayama, K.; Yagi, K.; Ooya, E.; Umehara, T.; Kudo, M.; Inoe, Y. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1993**, JP0543555 [*Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 180804x].
- [6]. Inoue, Y.; Kobayashi, T.; Masu, A.; Asahina, K. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1991**, JP03197467 [*Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 280054p].
- [7]. Djuric, S. W.; BaMaung, N. Y.; Basha, A.; Liu, H.; Luly, J. R.; Madar, D. J.; Sciotti, R. J.; Tu, N. P.; Wagenaar, F. L.; Wiedeman, P. E.; Zhou, X.; Ballaron, S.; Bauch, J.; Chen, Y.; Chiou, X. G.; Fey, T.; Gauvin, D.; Gubbins, E.; Hsieh, G. C.; Marsh, K. C.; Mollison, K. W.; Pong, M.; Shaughnessy, T. K.; Sheets, M. P.; Smith, M.; Trevillyan, J. M.; Warrior, U.; Wegner, C. D.; Carter, G. W. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2975.
- [8]. Brown, D. J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: "Pirimidines and Their Benzo Derivatives"* **1984**, v.3, Pergamon, Oxford.
- [9]. Boyer, J.; Arnoult, E.; Médebielle, M.; Guillemont, J.; Unge, J.; Jochmans, D. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7974.
- [10]. Katritzky, A. R.; Ress, C. W.; Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* **1984**, v.6, Pergamon Press: NY.

- [11]. Montanari, C. A. Química Nova, "Química Medicinal: Contribuição e Perspectiva no Desenvolvimento da Farmacoterapia" **1995**, v.18, n.1, p 56-64.
- [12]. Korolkovas, A.; Burckhalter, J. H. *Química Farmacêutica* **1982**, Ed. Guanabara Dois S.A., Rio de Janeiro/RJ.
- [13]. Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Silva, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 1234.
- [14]. (a) Summa, V.; Petrocchi, A.; Matassa, V. G.; Taliani, M.; Laufer, R.; De Francesco, R.; Altamura, S.; Pacel, P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5336. (b) Crescenzi, B.; Poma, M.; Ontoria, J. M.; Marchetti, A.; Nizi, E.; Matassa, V. G.; Gardelli, C. *Lett. Drug Des. Discovery* **2005**, *2*, 451. (c) Ponzi, S.; Giuliano, C.; Donghi, M.; Poma, M.; Matassa, V. G.; Stansfield, I. *Lett. Drug Des. Discovery* **2005**, *2*, 456. (d) Stansfield, I.; Avolio, S.; Colarusso, S.; Gennari, N.; Narjes, F.; Pacini, B.; Ponzi, S.; Harper, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5085.
- [15]. Nugent, R. A.; Schlachter, S. T.; Murphy, M. J.; Cleek, G. J.; Poel, T. J.; Wishka, D. G.; Graber, D. R.; Yagi, Y.; Keiser, B. J.; Olmsted, R. A.; Kopta, L. A.; Swaney, S. M.; Poppe, S. M.; Morris, J.; Tarpley, W. G.; Thomas, R. C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3793.
- [16]. Jonak, J. P.; Mead, L. H.; Ho, Y. K.; Zakrzewski, S. F. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*(6), 724.
- [17]. Cechin, S. R.; Schetinger, M. R. C.; Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Pacholski, I. L.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Morsch, V. M. *Chem. Res. Toxicol.* **2003**, *16*, 1433.
- [18]. Bakker, W. W.; Poelstra, K.; Barradas, M. A.; Mikhailidis, D. P. *Platelets* **1994**, 121.
- [19]. Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; De Luca, L.; Ruda, A. M. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 105.

- [20]. (a) Radi, M.; Dreassi, E.; Brullo, C.; Crespan, E.; Tintori, C.; Bernardo, V.; Valoti, M.; Zamperini, C.; Daigl, H.; Musumeci, F.; Carraro, F.; Naldini, A.; Filippi, I.; Maga, G.; Schenone, S.; Botta, M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2610. (b) Boyer, J.; Arnoult, E.; Médebielle, M.; Guillemont, J.; Unge, J.; Jochmans, D. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7974. (c) Hieke, M.; Greiner, C.; Dittrich, M.; Reisen, F.; Schneider, G.; Zsilavec, M. S.; Werz, O. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4490.
- [21]. Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, *6*, 483.
- [22]. (a) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309. (b) Flores A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.
- [23]. (a) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669. (b) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 261.
- [24]. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, H.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.
- [25]. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, *12*, 1013.
- [26]. Tietze, L. F.; Meier, H.; Voss, E. *Synthesis* **1988**, 274.
- [27]. Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Química Nova* **1994**, *17*, 24. [*Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 187063a.]
- [28]. Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177.
- [29]. Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossatto, M.; Sant'Anna, G. S.; Sauzem, P. D.; Silva, R. M. S.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *ARKIVOC* **2007**, *xvi*, 281.

- [30]. (a) Machado, P.; Lima, G. R.; Rotta, M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins M. A P. *Ultrasonics Sonochemistry* **2011**, *18*, 293.
- [31]. Agarwal, A.; Srivastava, K.; Purib, S. K.; Chauhana, P. M. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4645.
- [32]. Chang, L. C. W.; Spanjersberg, R. F.; von Frijtag Drabbe Künzel, J. K.; Mulder-Krieger, T.; van den Hout, G.; Beukers, M. W.; Brussee, J.; IJzerman, A. P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6529.
- [33]. Bailey, J. P.; Giles, M. B.; Pass, M. *PCT Int. Appl.* **2006**, WO 2006005914 A1 20060119.
- [34]. Rotili, D.; Tarantino, D.; Artico, M.; Nawrozkij, M. B.; Ortega, E. G.; Clotet, B.; Samuele, A.; Esté, J. A.; Maga, G.; Mail, A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3091.
- [35]. Agarwal, A.; Srivastava, K.; Puri, S. K.; Sinha, S.; Chauhana, P. M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5218.
- [36]. Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Clereci, E.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 735.
- [37]. Zanatta, N.; Rodrigues, S. R.; Schetinger, M. R. C.; Madruga, C. C.; Pascholski, I. L.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Morsch, V. *M. Chem. Res. Toxicol.* **2003**, *16*, 1433.
- [38]. Leprêtre, A.; Turck, A.; Plé, A.; Knochelb, P.; Quéguinera, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 265.
- [39]. Adamo, M. F. A.; Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Pritchard, G. J.; Rathmell, R. E. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2197.
- [40]. Matsushita, A.; Yoshii, K.; Oue, M.; Nakamura T.; Yamada, S. *Pat. Appl.* **2003**, US 2003/0055252 A1.
- [41]. Xu, X.; Xu, J.; Xiau, L.; Peng, X.; Shi, Y.; Ma, R.; Chen, S.; Li, G. *Faming Zhuanli Shenqing* **2008**, CN 101255137 A 20080903.

- [42]. Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Fernandes, L. S.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. *P. J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 221.
- [43]. Bolli, M.; Lescop, C; Mathys, B; Mueller, C; Nayler, O; Steiner, B *PTC Int. Appl.* **2009**, WO 2009/057079 A2.
- [44]. Clark, M. P.; Laughlin, S. K.; Laufersweiler, M. J.; Bookland, R. G.; Brugel, T. A.; Golebiowski, A.; Sabat, M. P.; Townes, J. A.; Van Rens, J. C.; Djung, J. F.; Natchus, M. G.; De, B.; Hsieh, L. C.; Xu, S. C.; Walter, R. L.; Mekel, M. J.; Heitmeyer, S. A.; Brown, K. K.; Juergens, K.; Taiwo, Y. O.; Janusz, M. J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2724.
- [45]. Kim, J. Y.; Kim, D.; Kang, S. Y.; Park, W-K.; Kim, H. J.; Jung, M. E.; Son, E-J.; Pae, A. N.; Kim, J.; Lee, J. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6439.
- [46]. Grima Poveda, P. M.; Karstens, W. F. J.; Timmers, C. M. *PTC Int. Appl.* **2006**, WO 2006/117368 A1.
- [47]. (a) Argüello, J. E.; Schmidt, L. C.; Peñeñory, A. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*(22), 4133. (b) Porto, A. L. M.; Cassiola, F.; Dias, S. L. P.; Joeke, I.; Gushikem, Y.; Rodrigues, J. A. R.; Moran, P. J. S.; Manfio, G. P.; Marsaioli, A. J. *J. Mol. Catal. B: Enzymatic* **2002**, *19*, 327. (c) Niu, H. Y.; Xia, C.; Qu, G. R.; Wu, S.; Jiang, Y.; Jin, X.; Guo, H. M.. *Chemistry--an Asian Journal* **2012**, *7*(1), 45.
- [48]. (a) Pathak, A. K.; Pathak, V.; Seitz, L. E.; Suling, W. J.; Reynolds, R. C. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*(1), 273. (b) Xie, J-G.; Quan, J.; Li, S-B.; Zheng, Y.; Zhu, L-M. *Synthetic Communications* **2011**, *41*(6), 871.

- [49]. (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483; (b) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 739; (c) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309; (d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177; (e) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701; (f) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2353; (g) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935.
- [50]. Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Clereci, E.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 735.
- [51]. Zanatta, N.; Madruga, C.C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Fernandes L. S.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 221.
- [52]. Kirschberg, T. A.; Balakrishnan, M.; Squires, N. H.; Barnes, T.; Brendza, K. M.; Chen, X.; Eisenberg, E. J.; Jin, W.; Kutty, N.; Leavitt, S.; Liclican, A.; Liu, Q.; Liu, X.; Mak, J.; Perry, J. K.; Wang, M.; Watkins, W. J.; Lansdon, E. B. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5781.
- [53]. Bolli, M.; Lescop, C.; Mathys, B.; Mueller, C.; Nayler, O.; Steiner, B. *PCT Int. Appl.* **2009**, WO 2009/057079 A2 20090507.
- [54]. Porter, J. R.; Archibald, S. C.; Brown, J. A.; Childs, K.; Critchley, D.; Head, J. C.; Hutchinson, B.; Parton, T. A. H.; Robinson, M. K.; Shock, A.; Warrellow, G. J.; Zomaya, A. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*(12), 1595.
- [55]. Zanatta, N.; Fagundes, M. B.; Ellensohn, R.; Marques, M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 451.

- [56]. Silverstein, R. M.; Webster, F. X. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos* **2000**, 6ª ed., LTC-Livros Técnicos e Científicos S.A., Rio de Janeiro, RJ.

ANEXOS

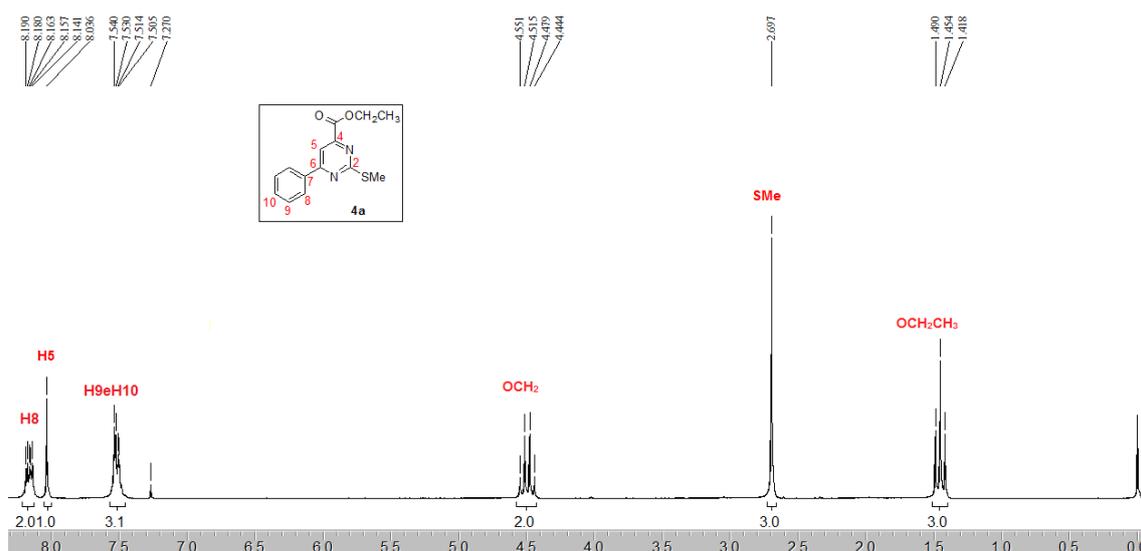


Figura 23: Espectro de RMN ^1H do composto **4a** a 200MHz em CDCl_3 .

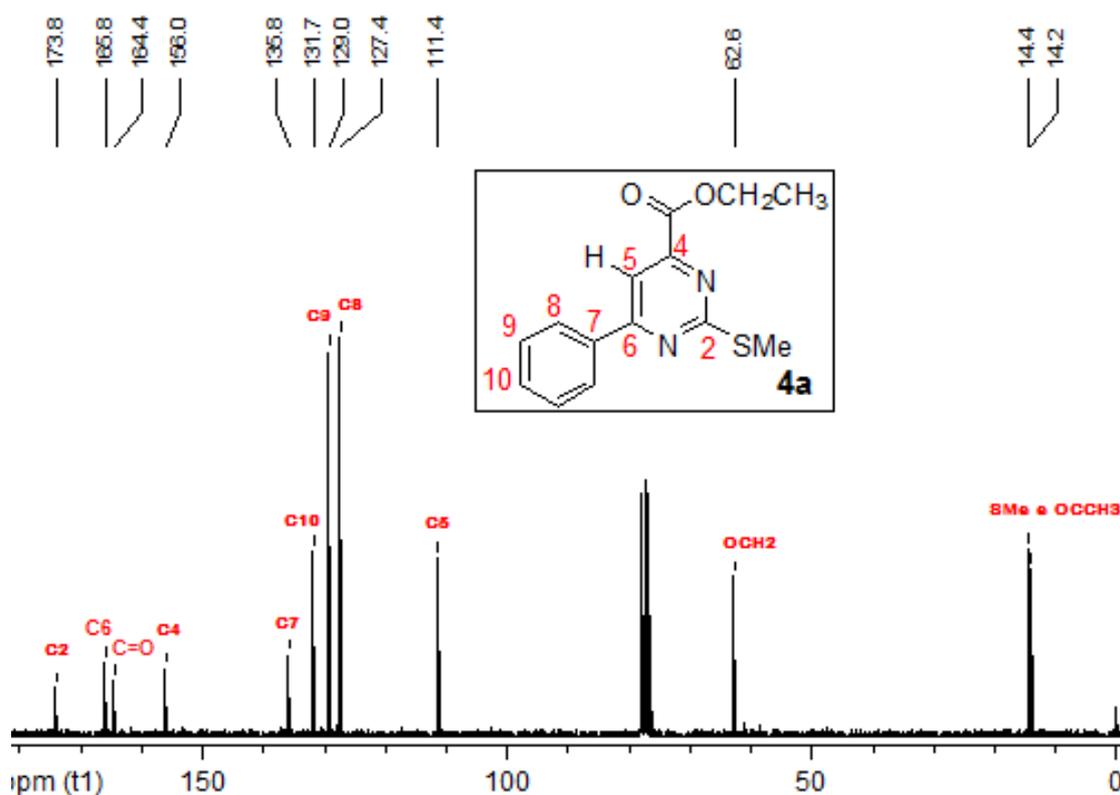


Figura 24: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4a** a 50MHz em CDCl_3 .

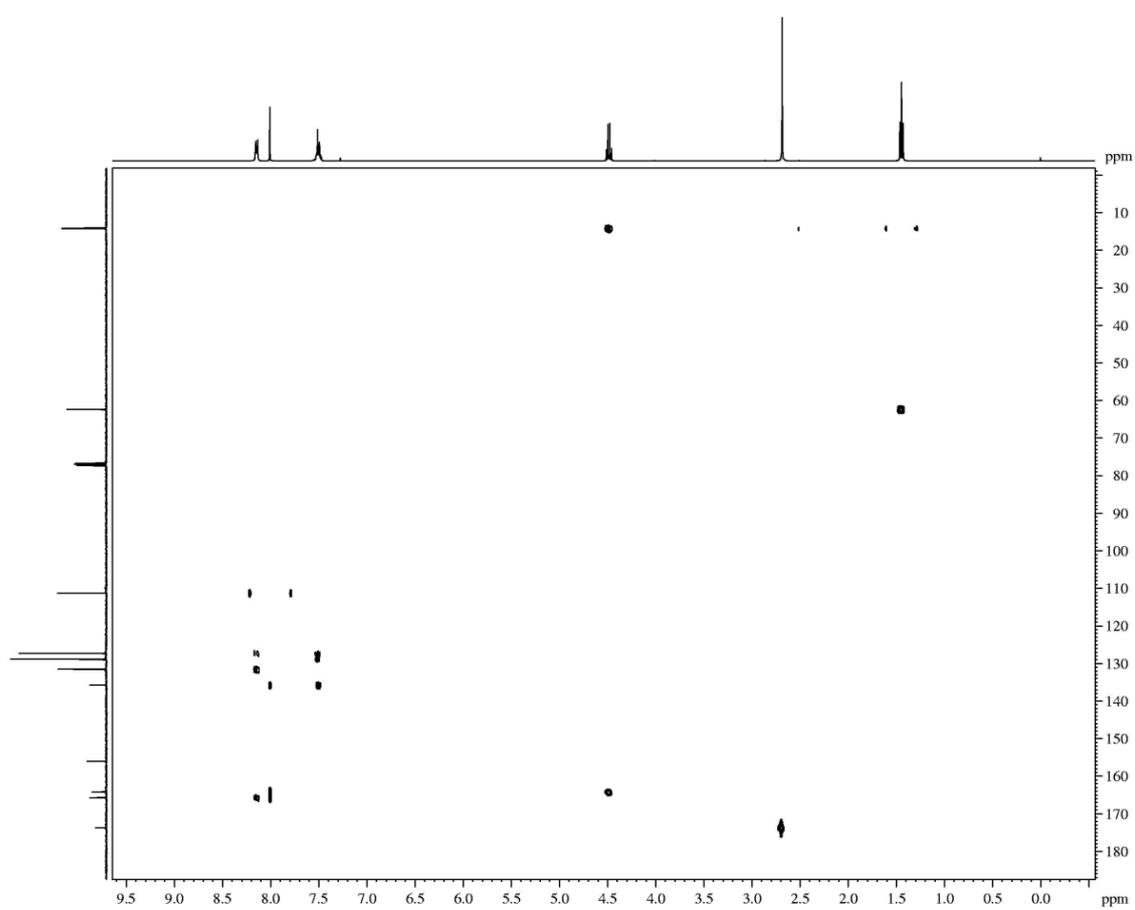


Figura 25: Espectro de HMBC do composto **4a** a 100MHz em CDCl₃.

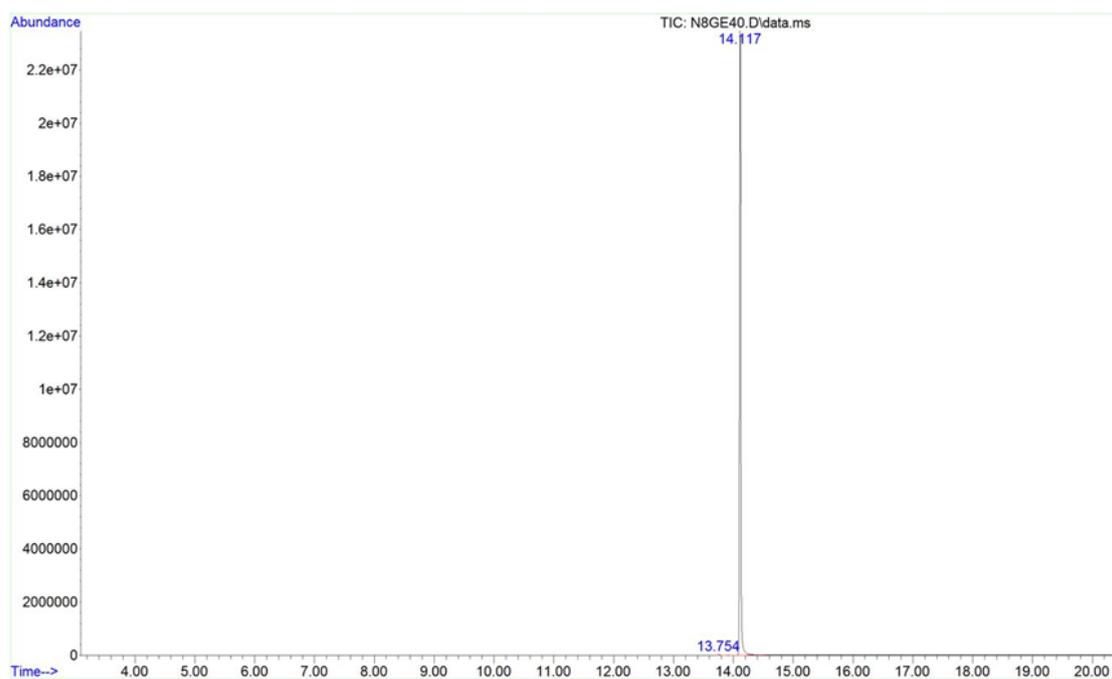


Figura 26: Cromatograma de íons totais do composto 4a.

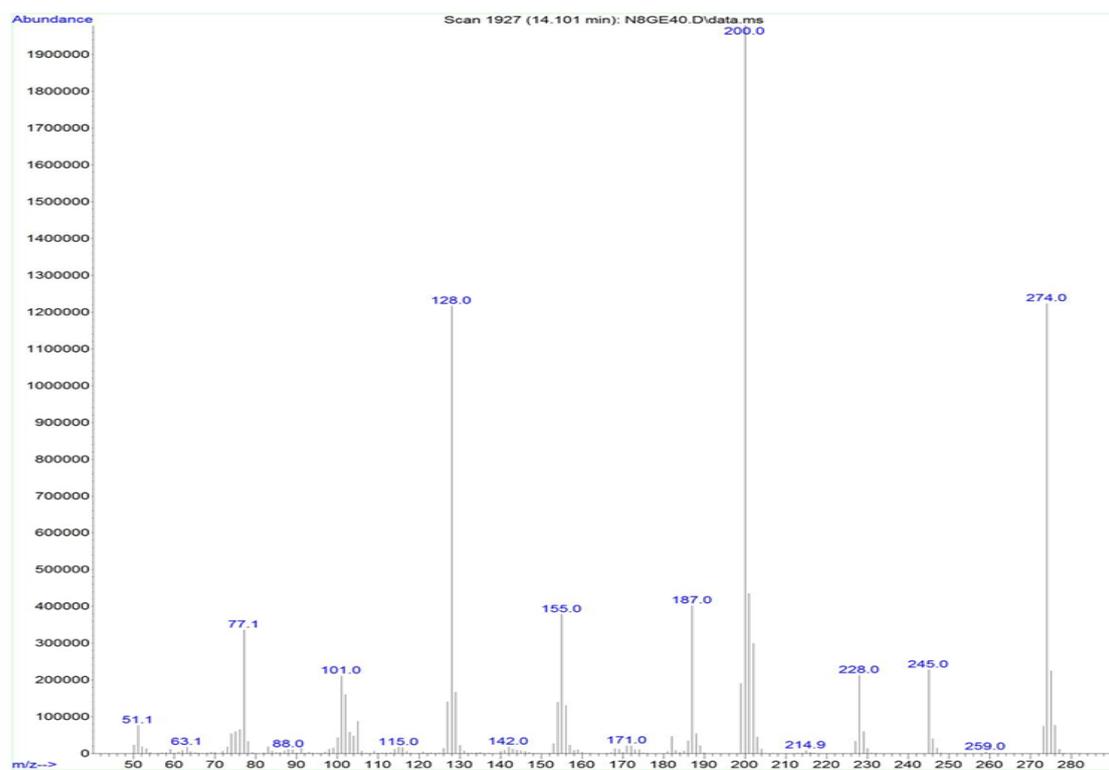


Figura 27: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 4a.

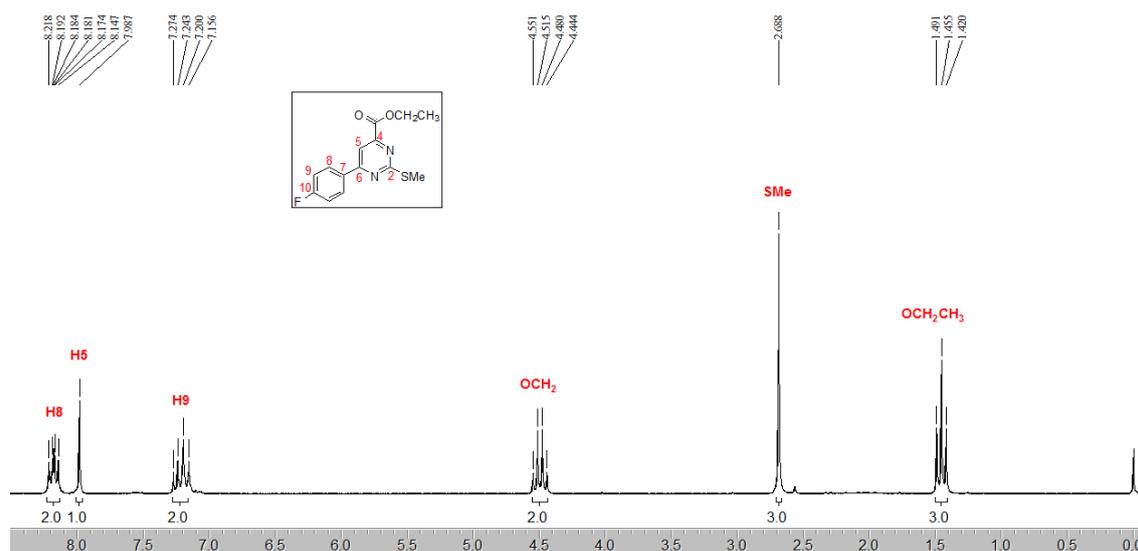


Figura 28: Espectro de RMN ^1H do composto **4b** a 200MHz em CDCl_3 .

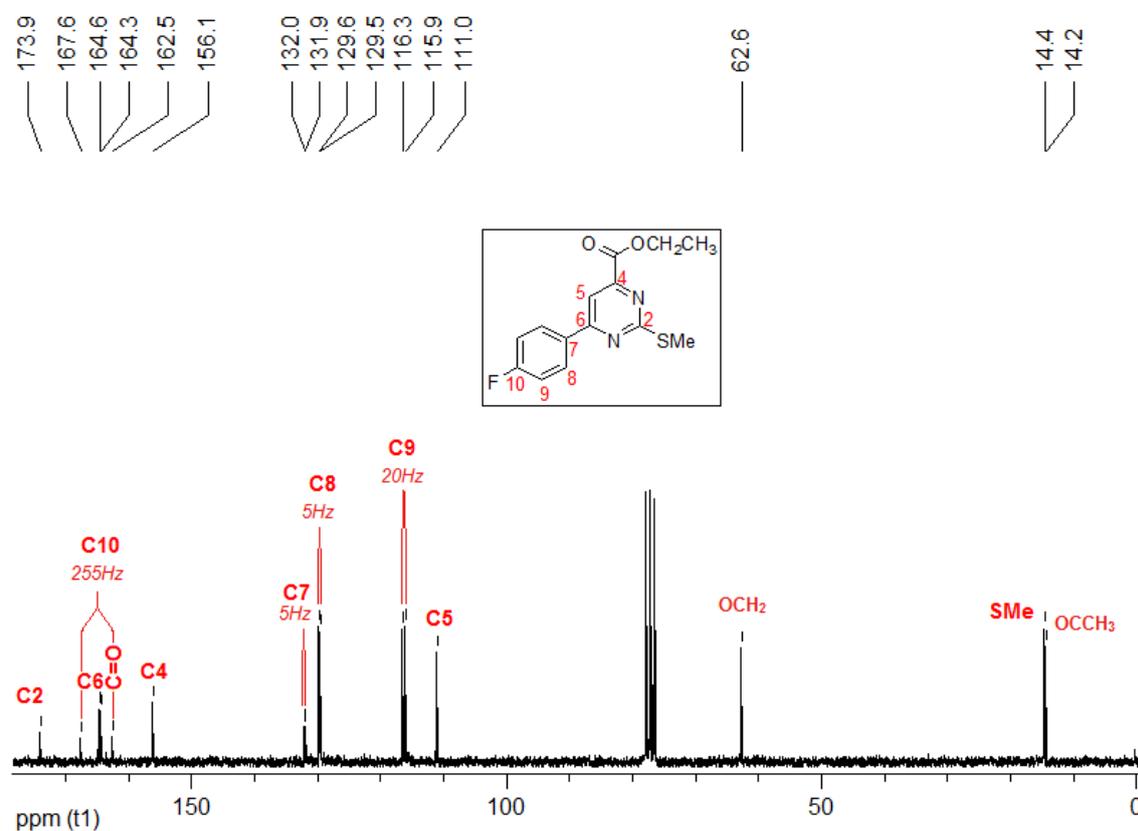


Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4b** a 50MHz em CDCl_3 .

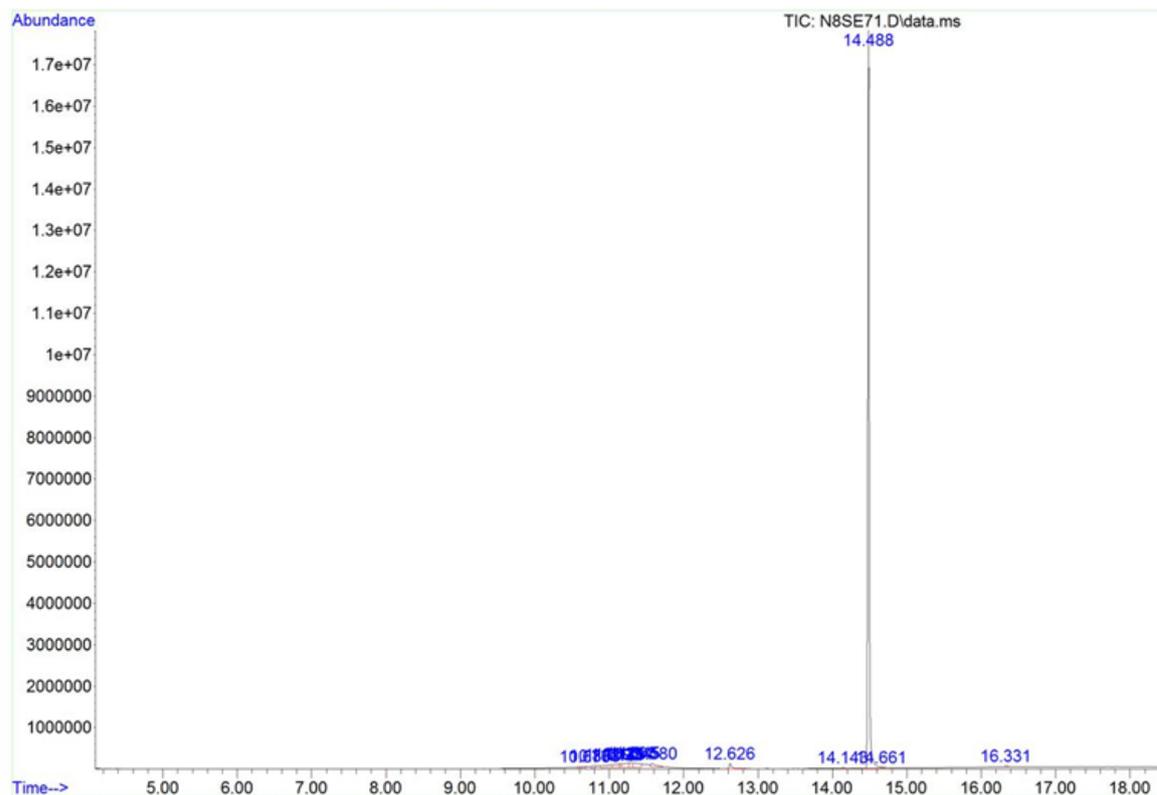


Figura 30: Cromatograma de íons totais do composto **4b**.

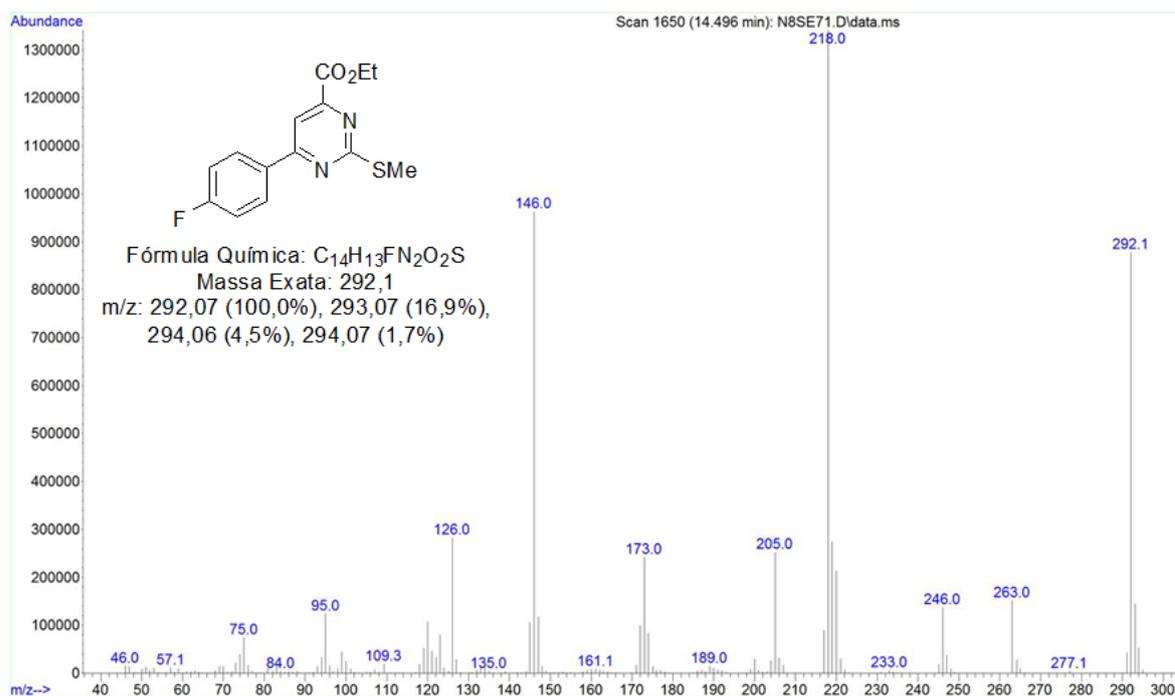


Figura 31: Espectro de massas (EI, 70eV) do composto **4b**.

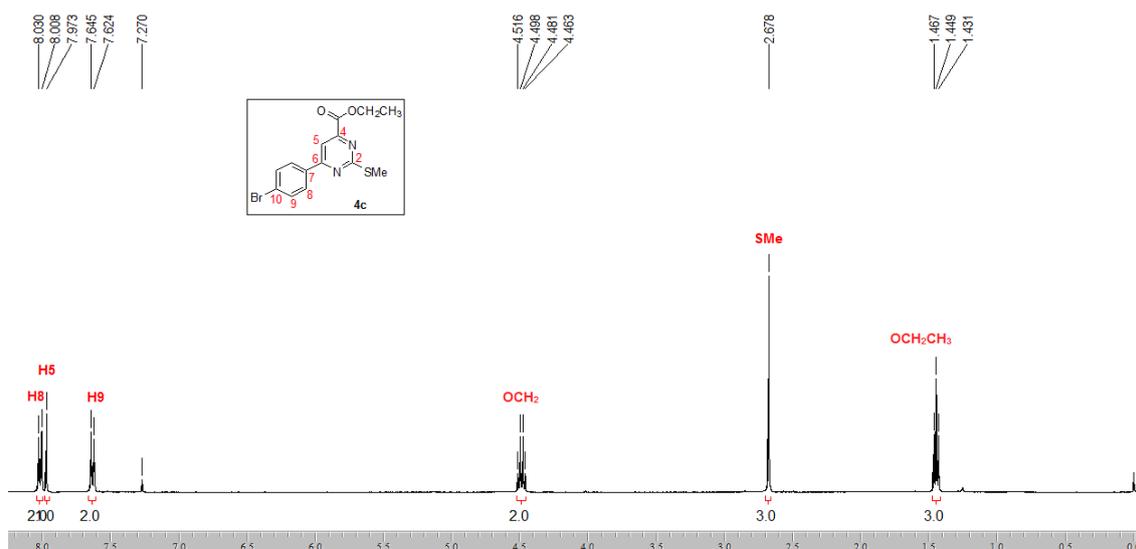


Figura 32: Espectro de RMN ^1H do composto **4c** a 400MHz em CDCl_3 .

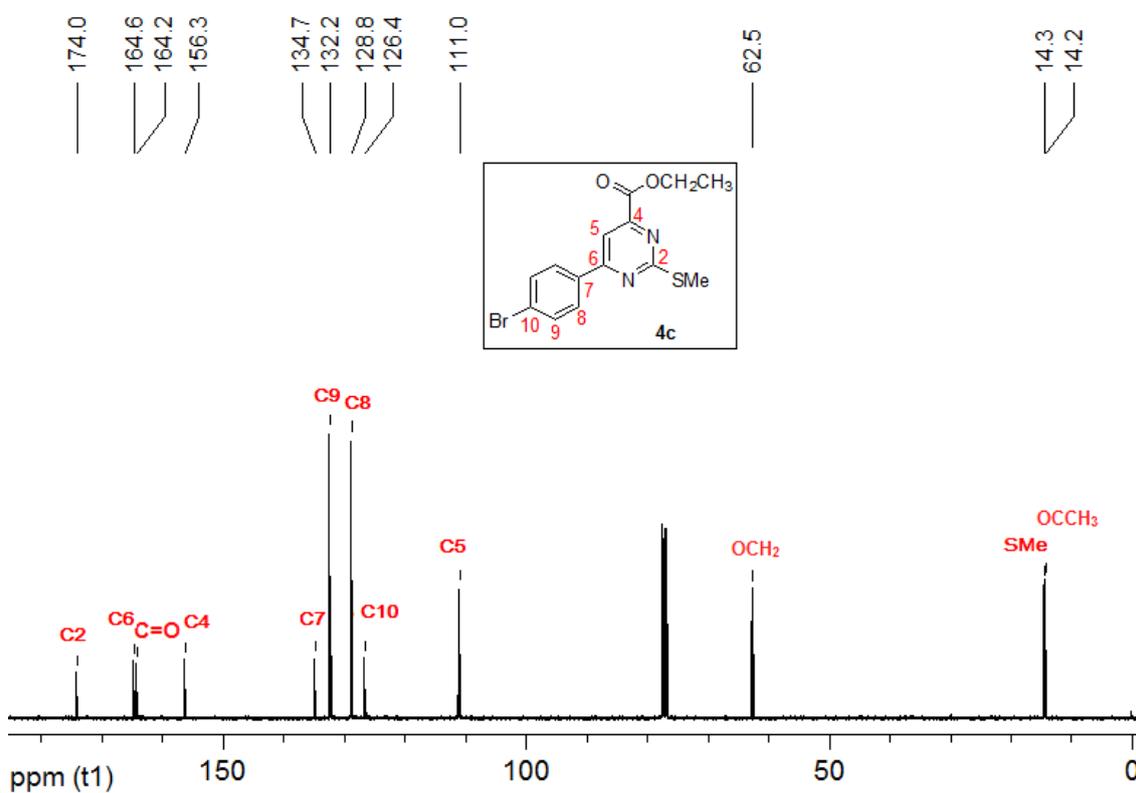


Figura 33: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4c** a 400MHz em CDCl_3 .

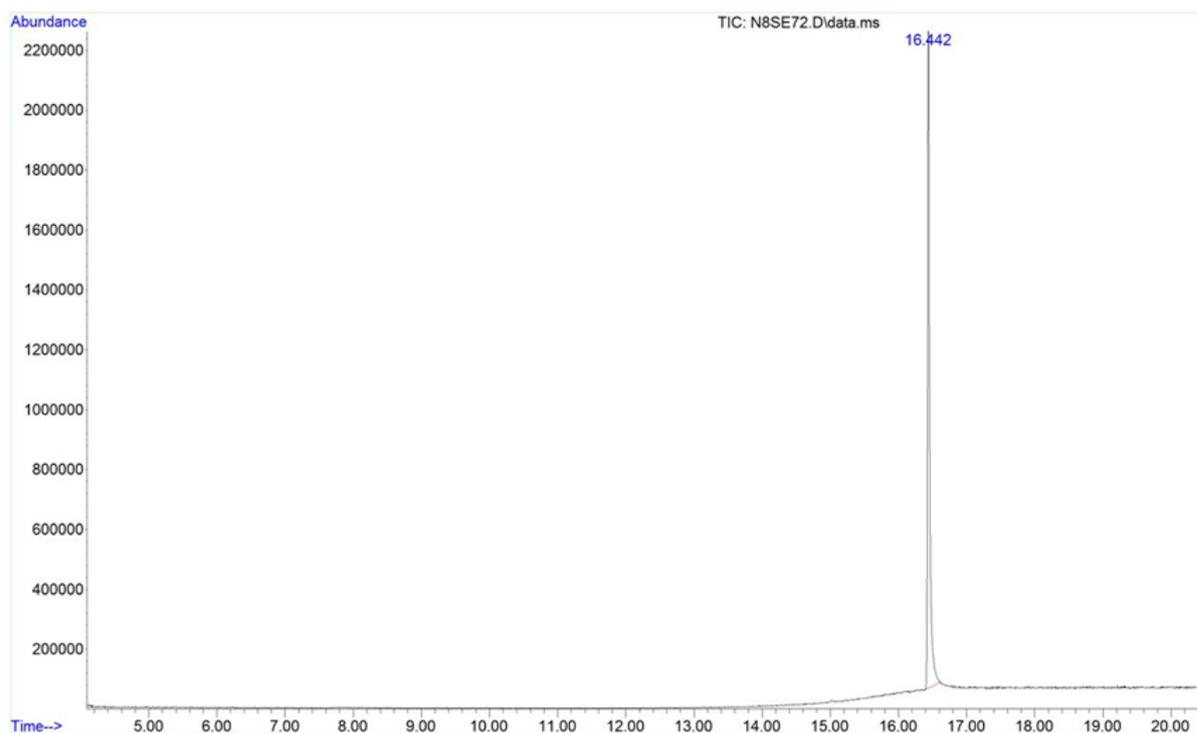


Figura 34: Cromatograma de íons totais do composto **4c**.

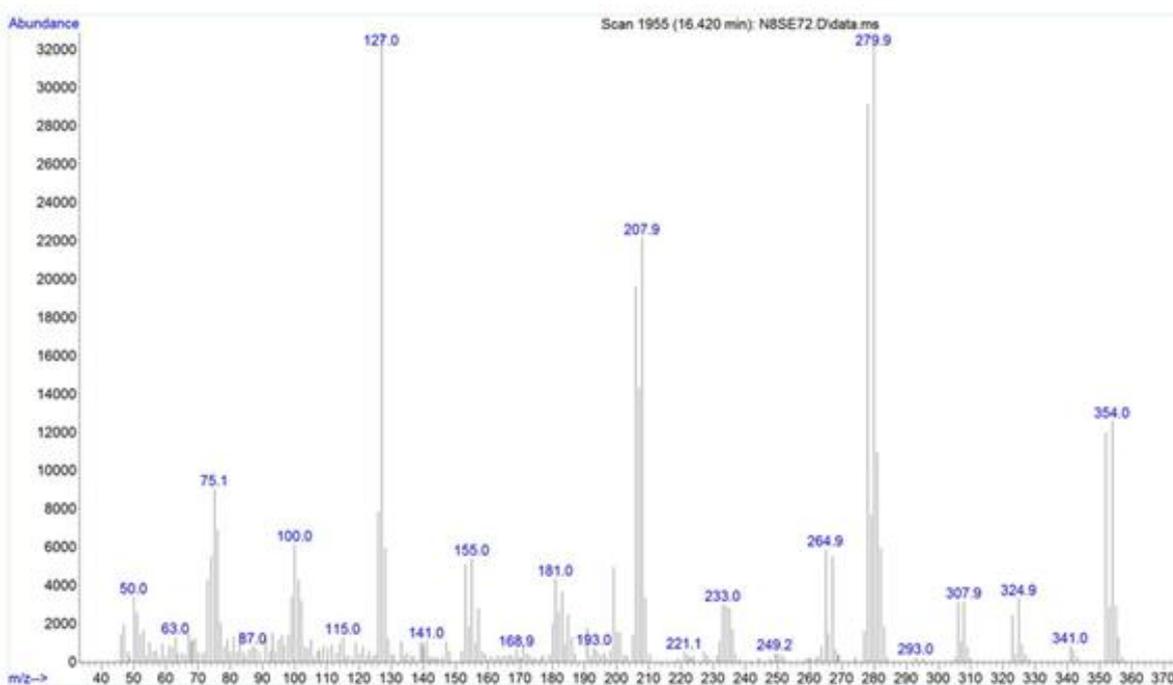


Figura 35: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **4c**.

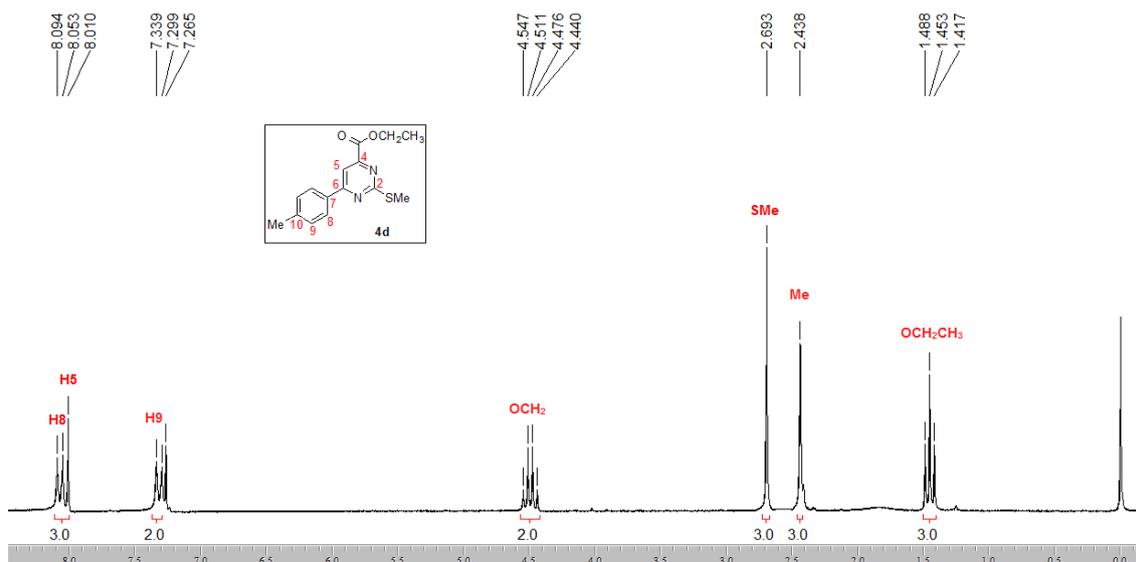


Figura 36: Espectro de RMN ¹H do composto **4d** a 400MHz em CDCl₃.

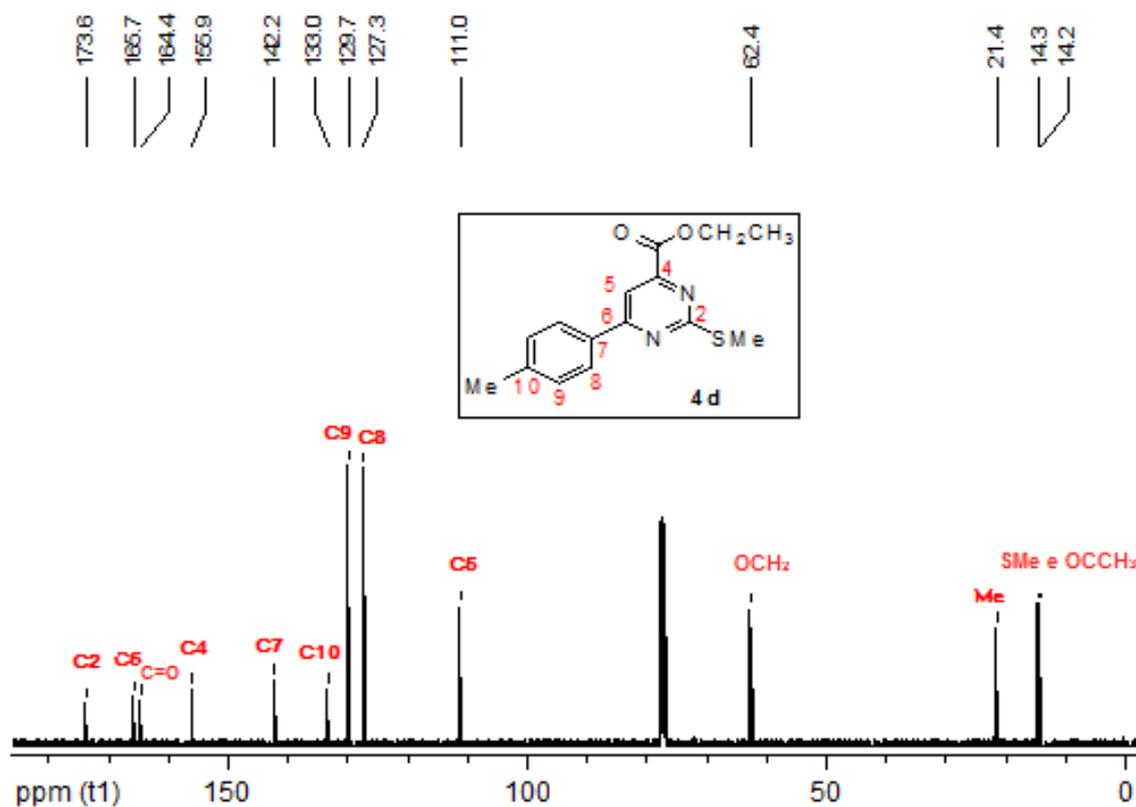


Figura 37: Espectro de RMN ¹³C do composto **4d** a 400MHz em CDCl₃.

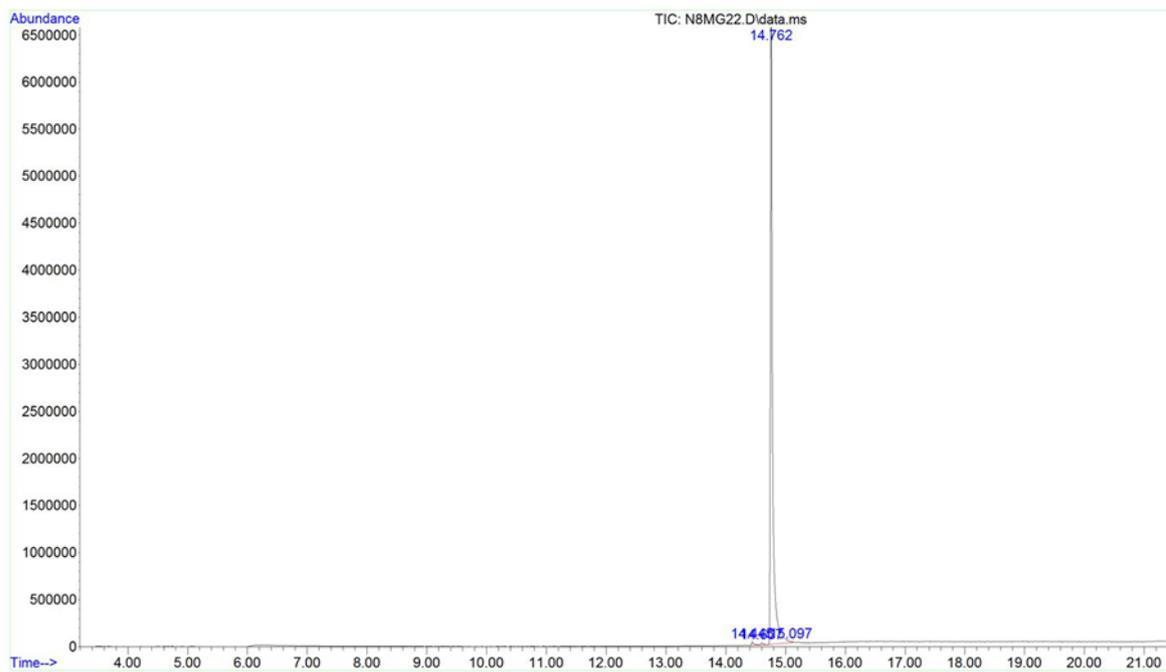


Figura 38: Cromatograma de íons totais do composto 4d.

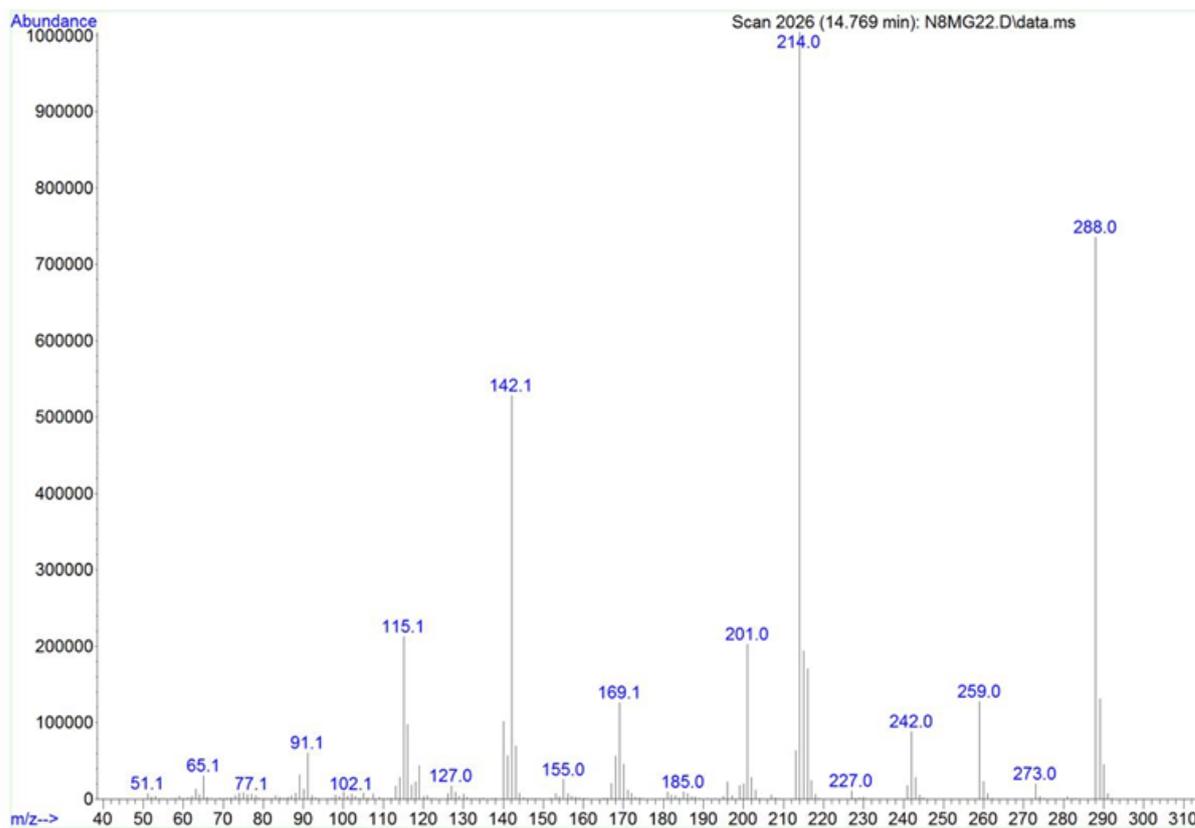


Figura 39: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 4d.

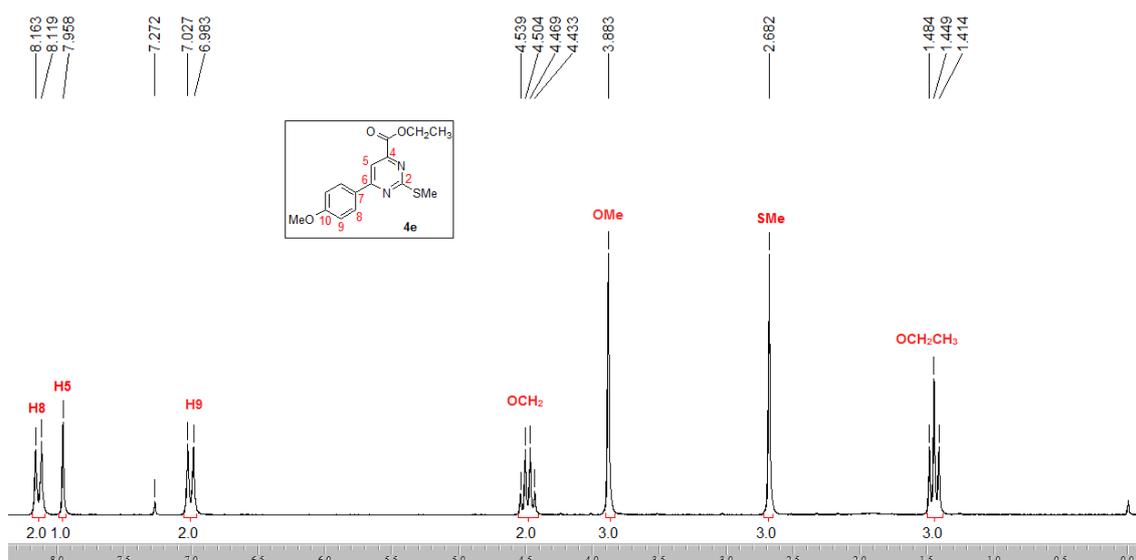


Figura 40: Espectro de RMN ^1H do composto **4e** a 200MHz em CDCl_3 .

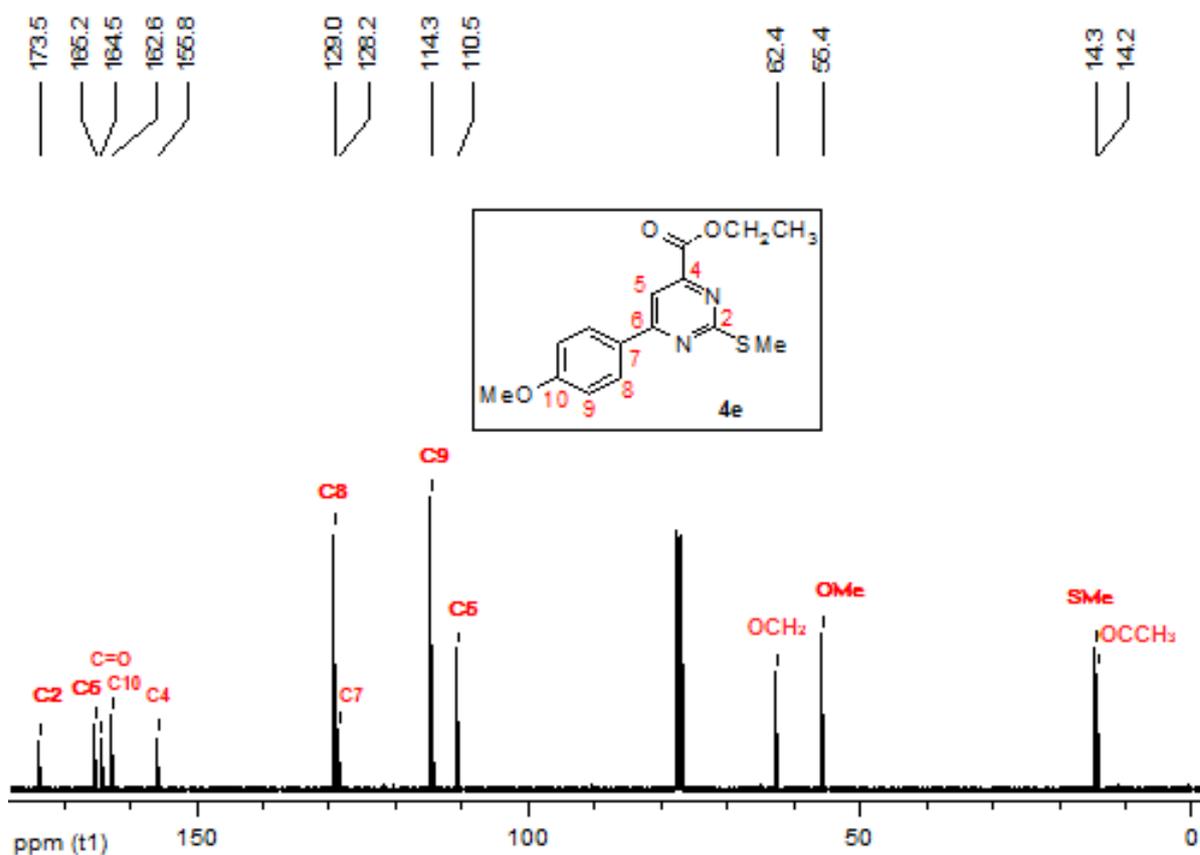


Figura 41: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4e** a 400MHz em CDCl_3 .

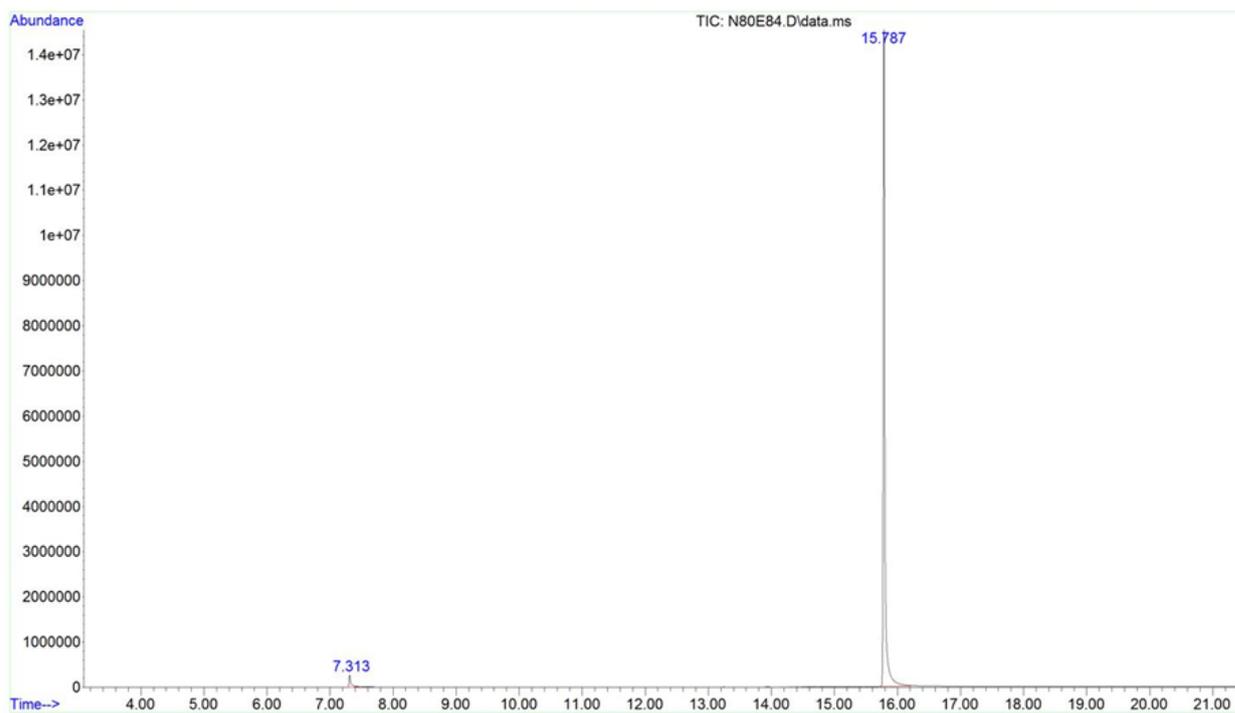


Figura 42: Cromatograma de íons totais do composto 4e.

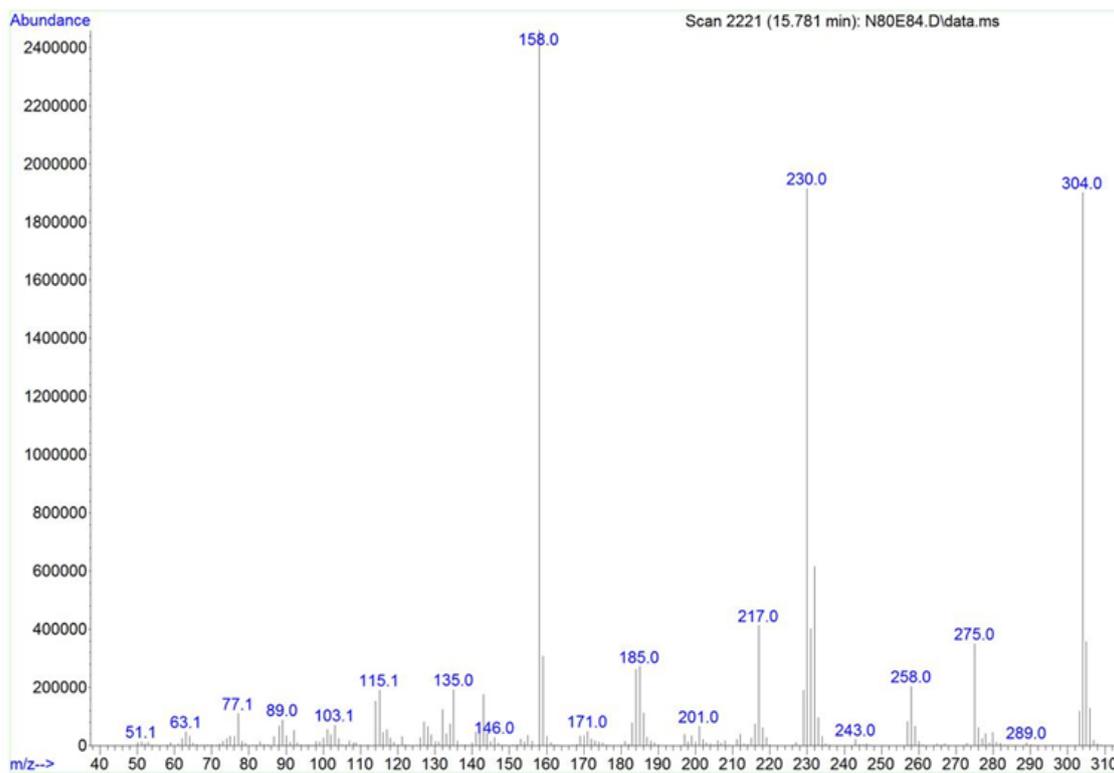


Figura 43: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 4e.

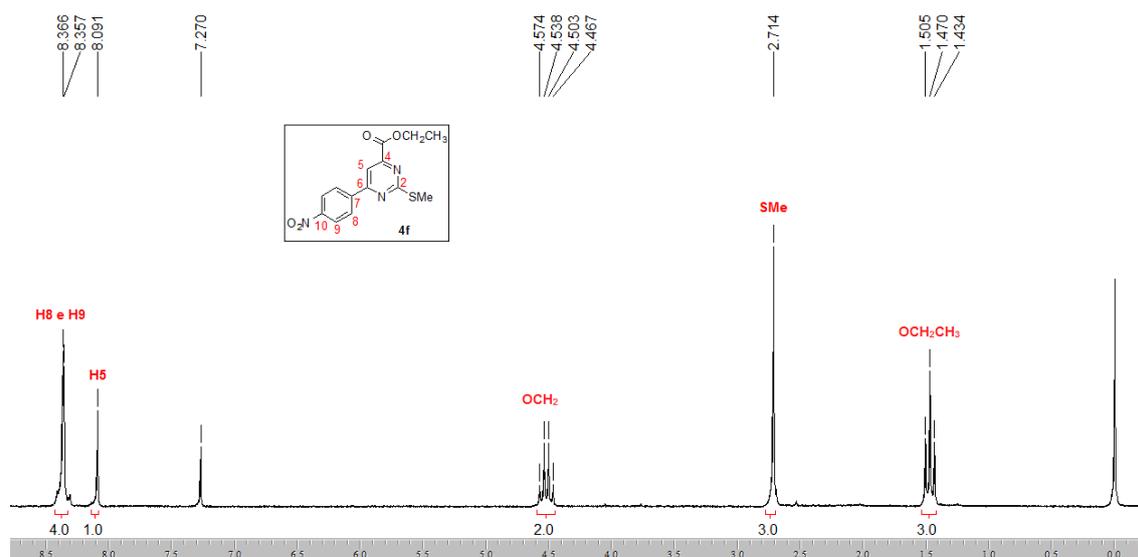


Figura 44: Espectro de RMN ^1H do composto **4f** a 200MHz em CDCl_3 .

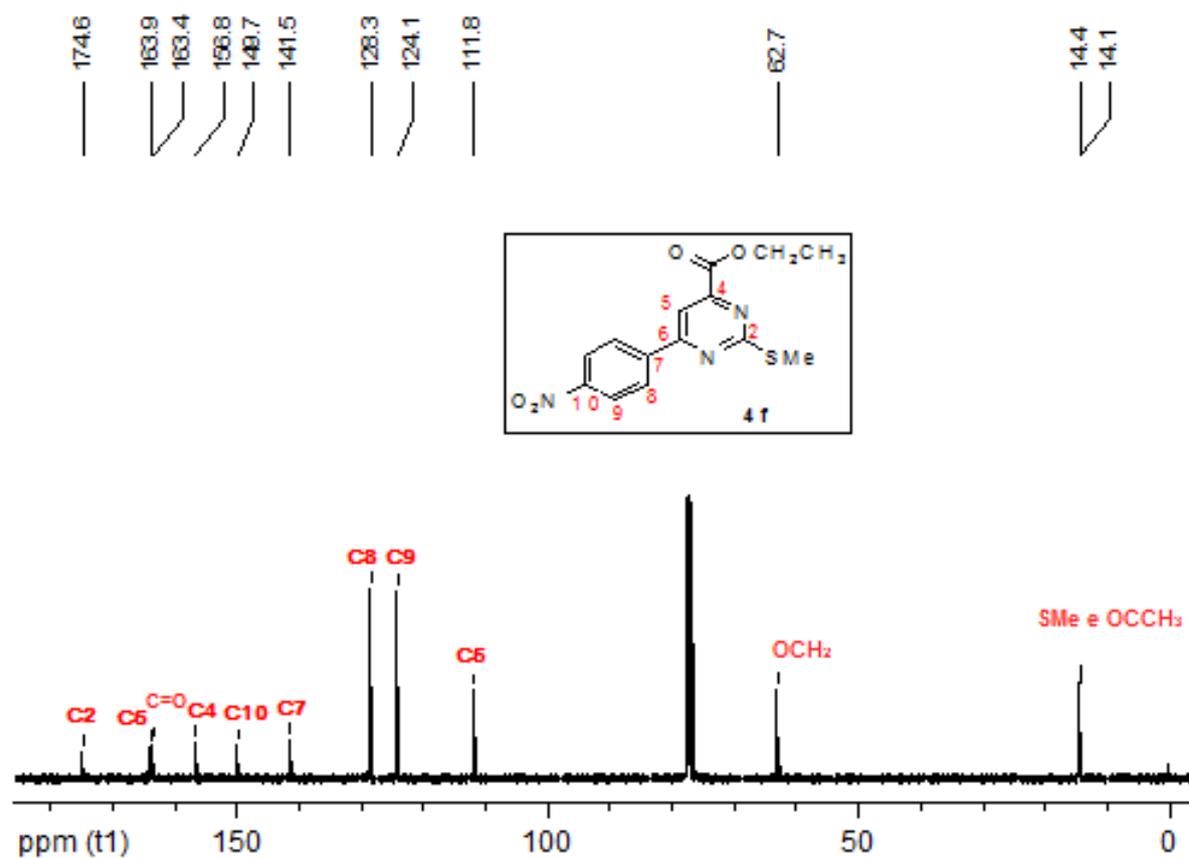


Figura 45: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4f** a 400MHz em CDCl_3 .

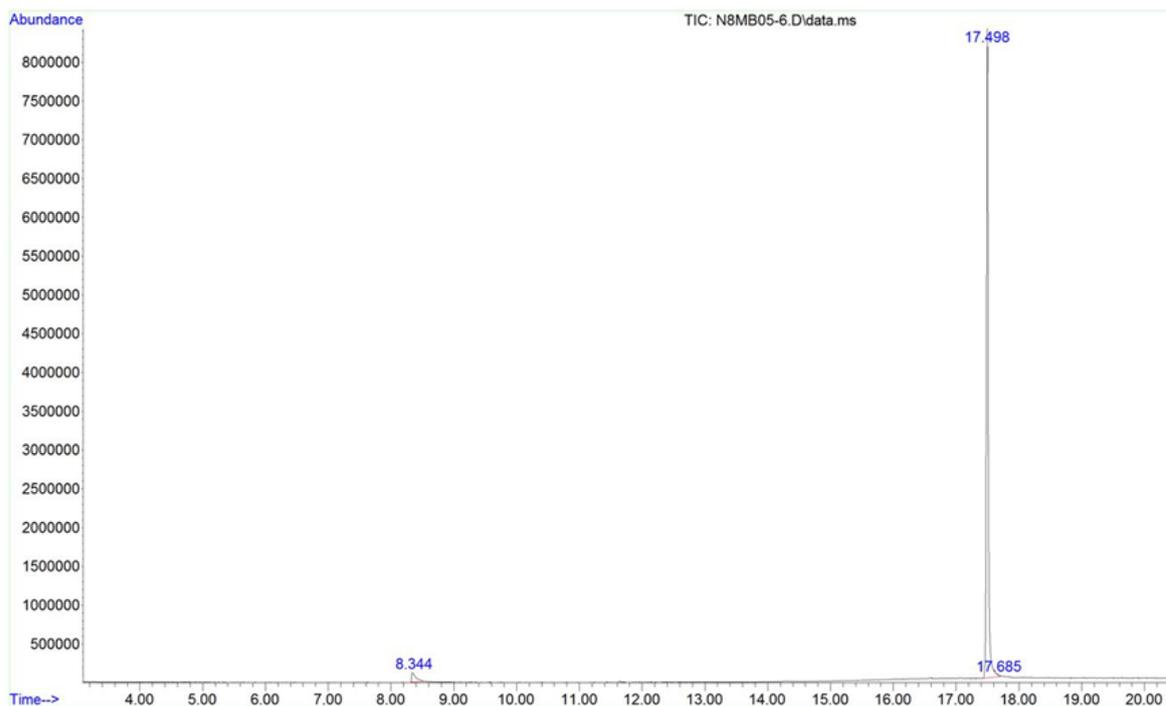


Figura 46: Cromatograma de íons totais do composto 4f.

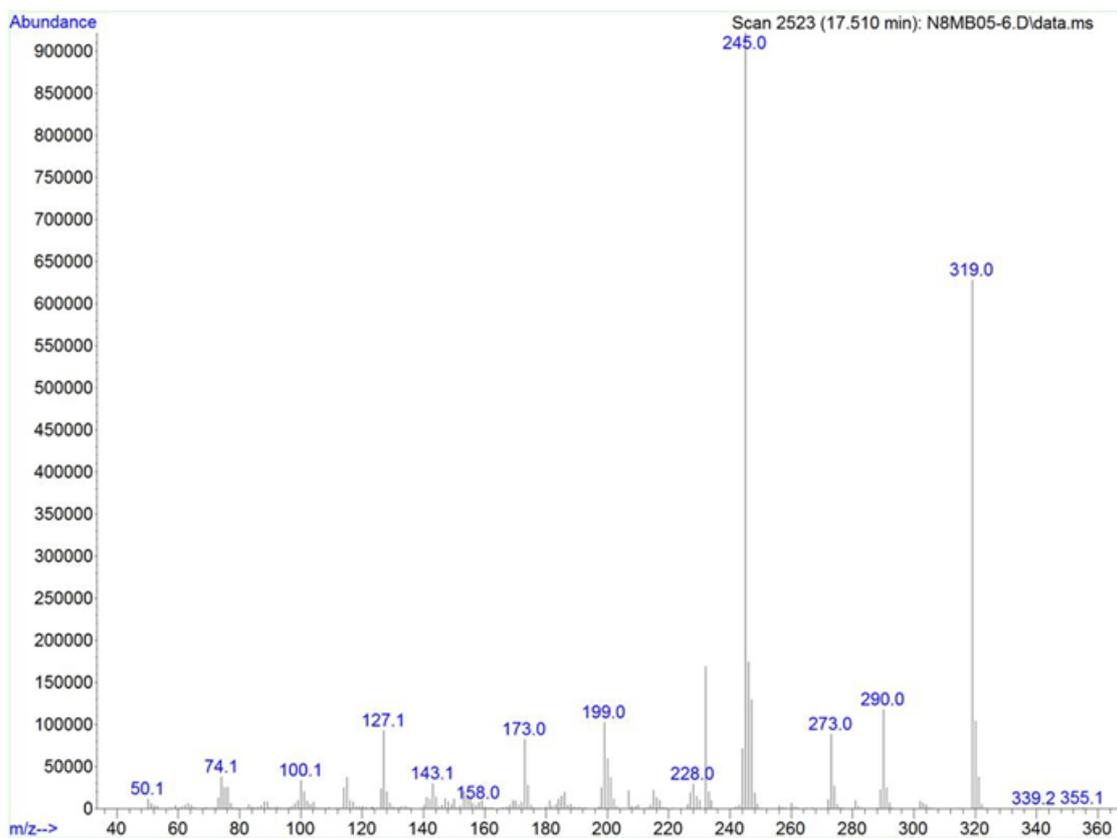


Figura 47: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 4f.

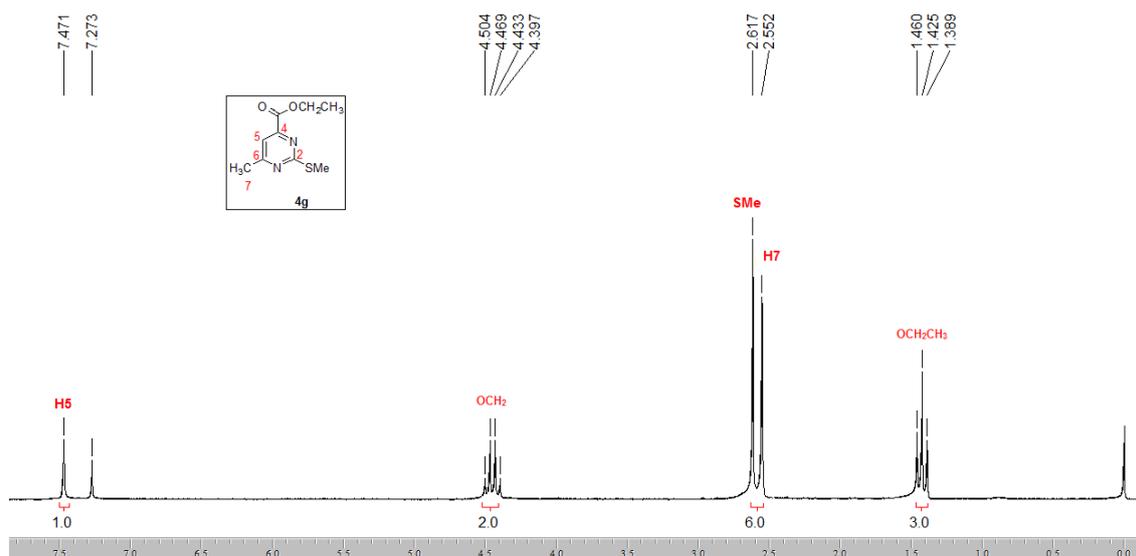


Figura 48: Espectro de RMN ^1H do composto **4g** a 200MHz em CDCl_3 .

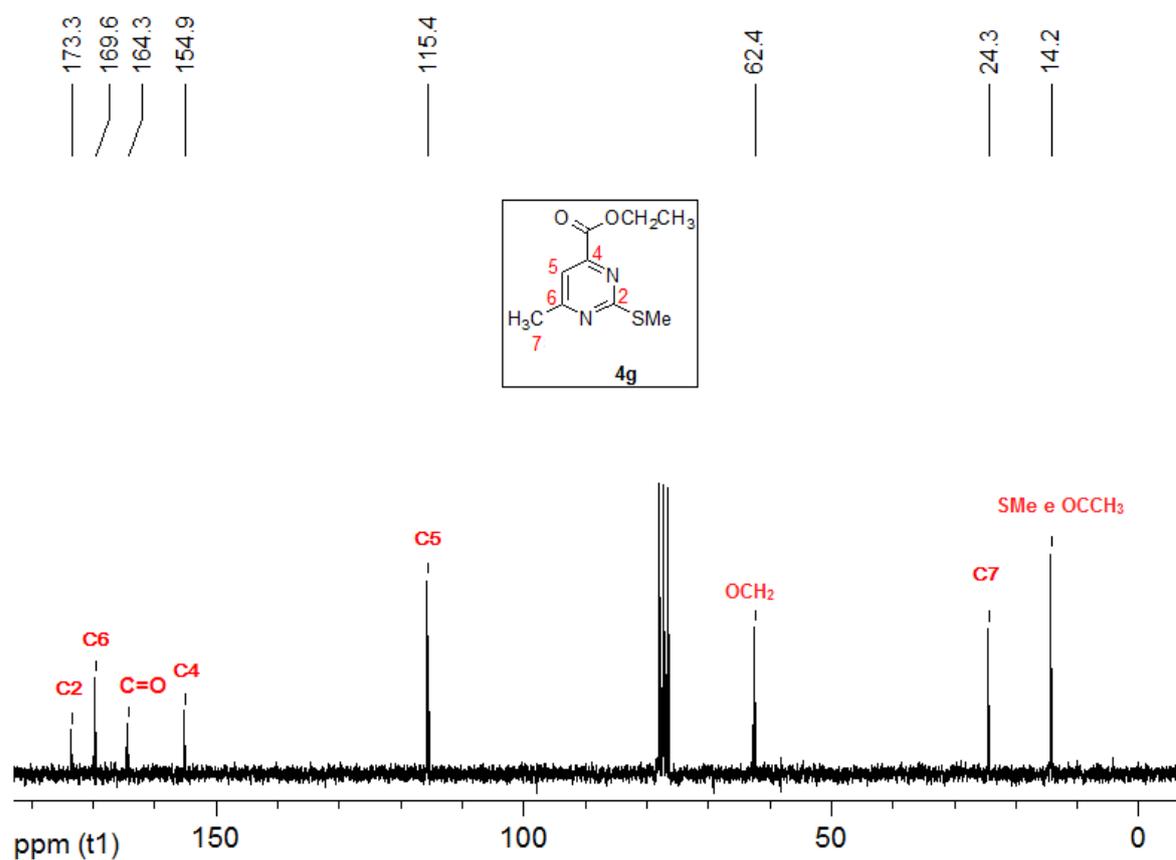


Figura 49: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4g** a 200MHz em CDCl_3 .

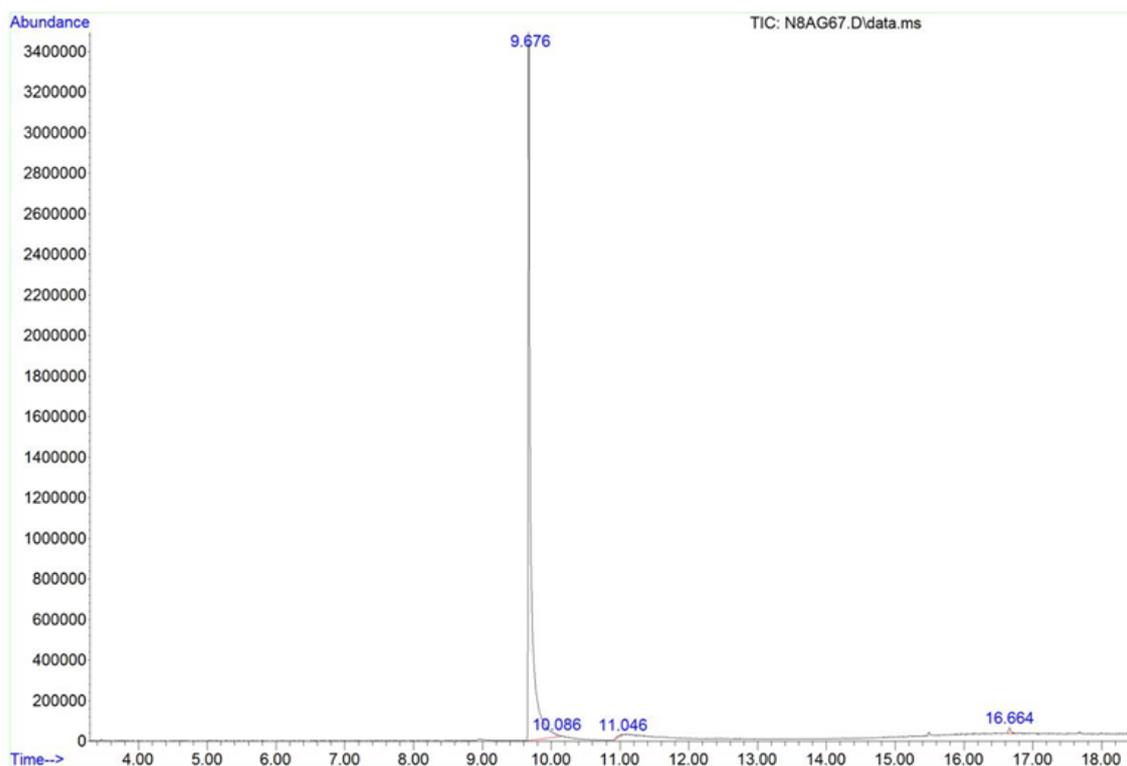


Figura 50: Cromatograma de íons totais do composto **4g**.

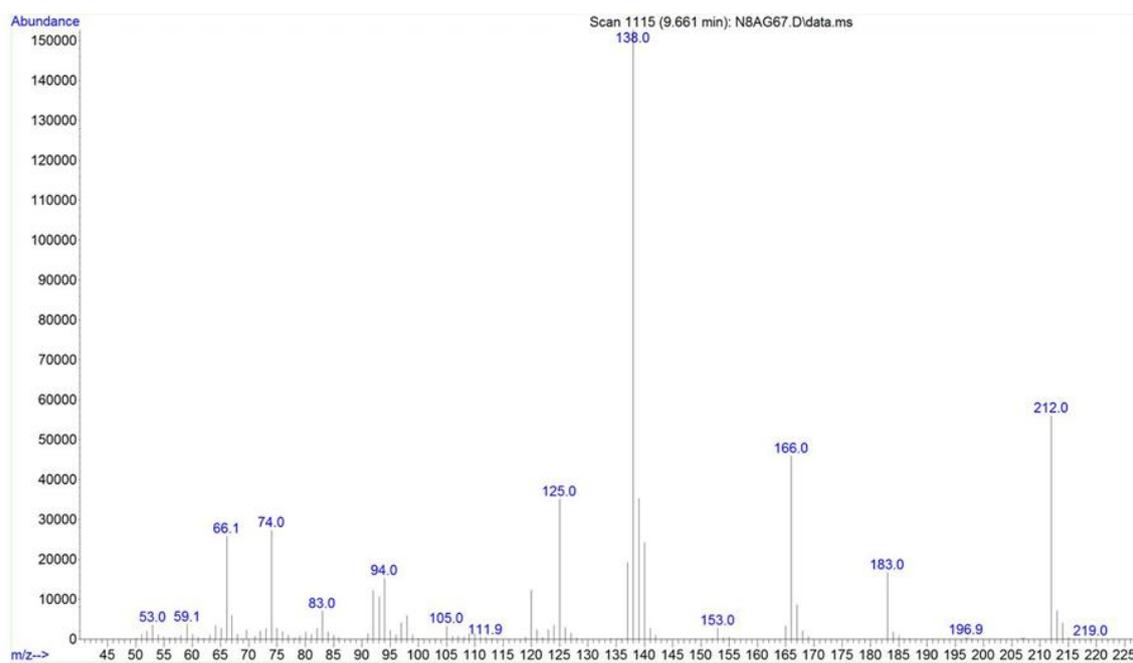


Figura 51: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **4g**.

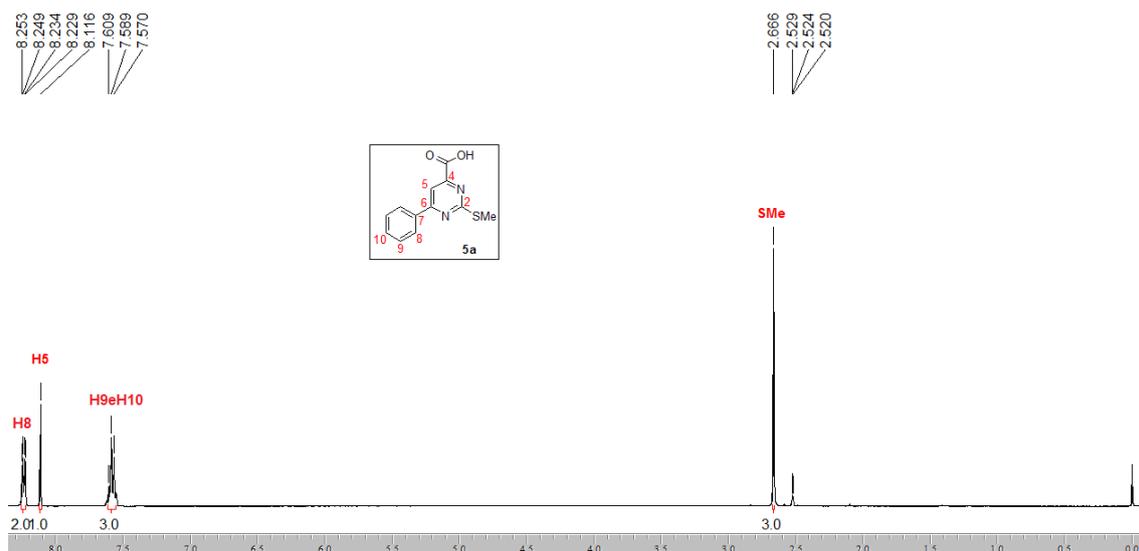


Figura 52: Espectro de RMN ^1H do composto **5a** a 400MHz em DMSO-d_6 .

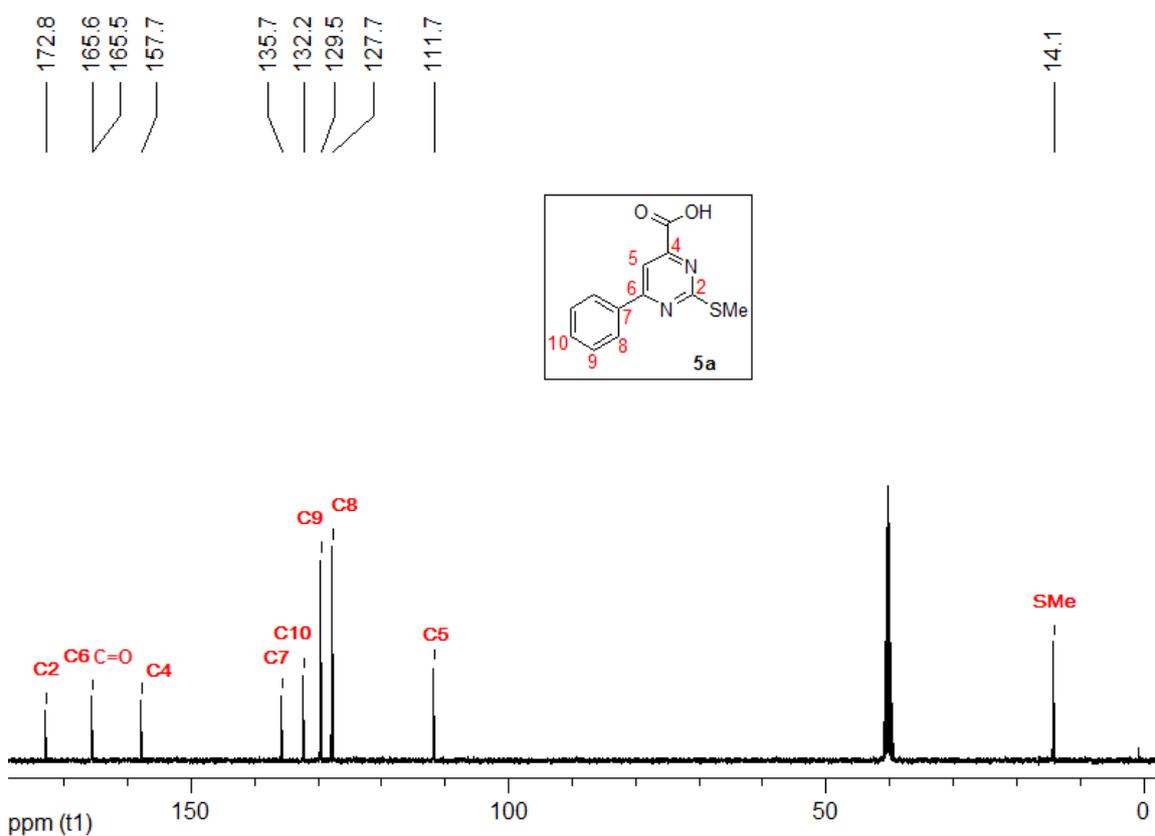


Figura 53: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** a 400MHz em DMSO-d_6 .

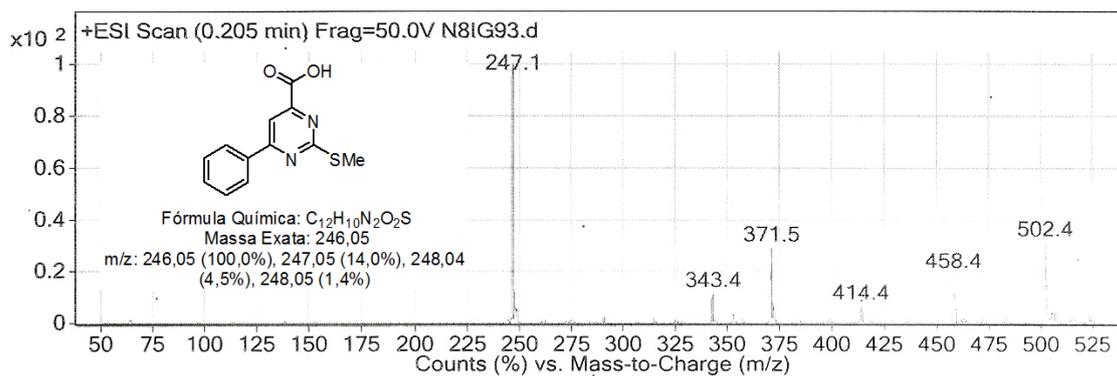


Figura 54: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto 5a.

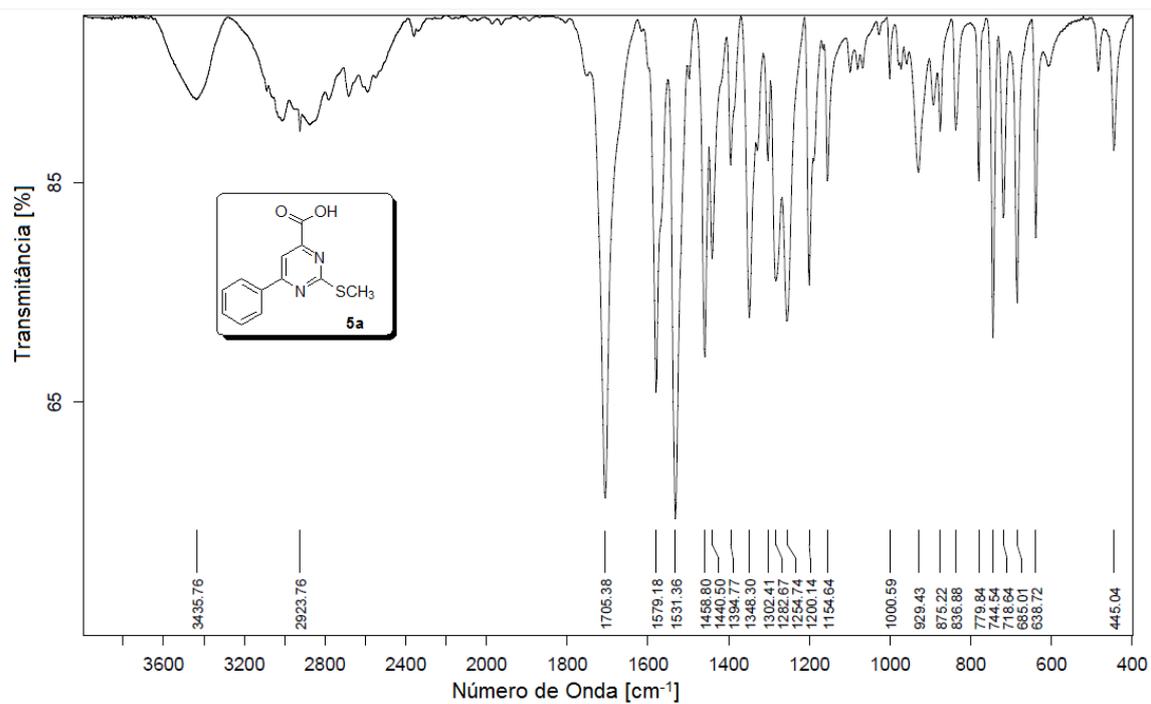


Figura 55: Espectro de Infravermelho do composto 5a.

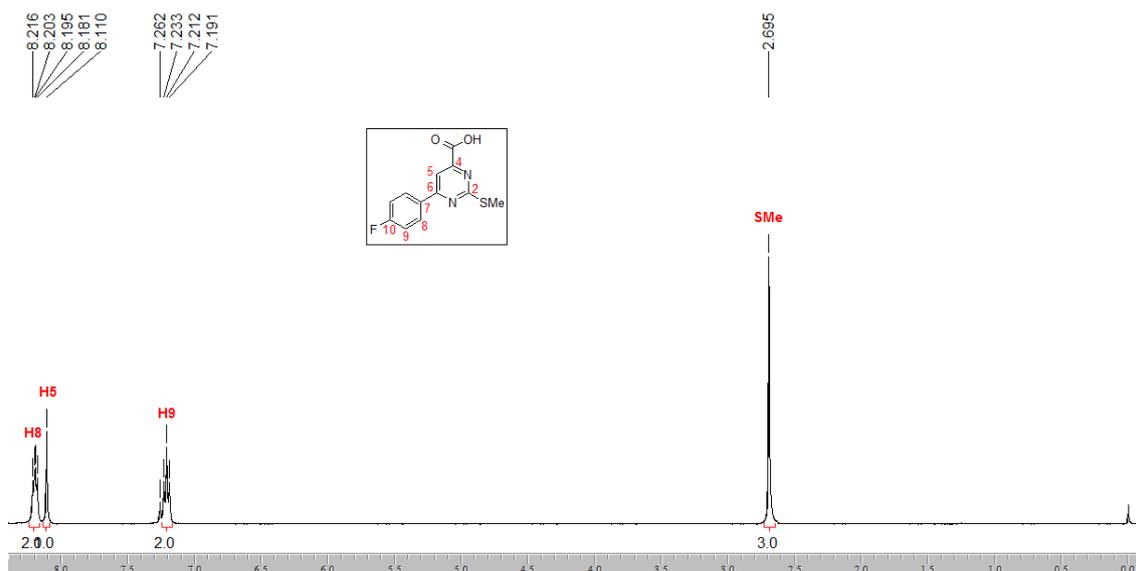


Figura 56: Espectro de RMN ^1H do composto **5b** a 400MHz em DMSO- d_6 .

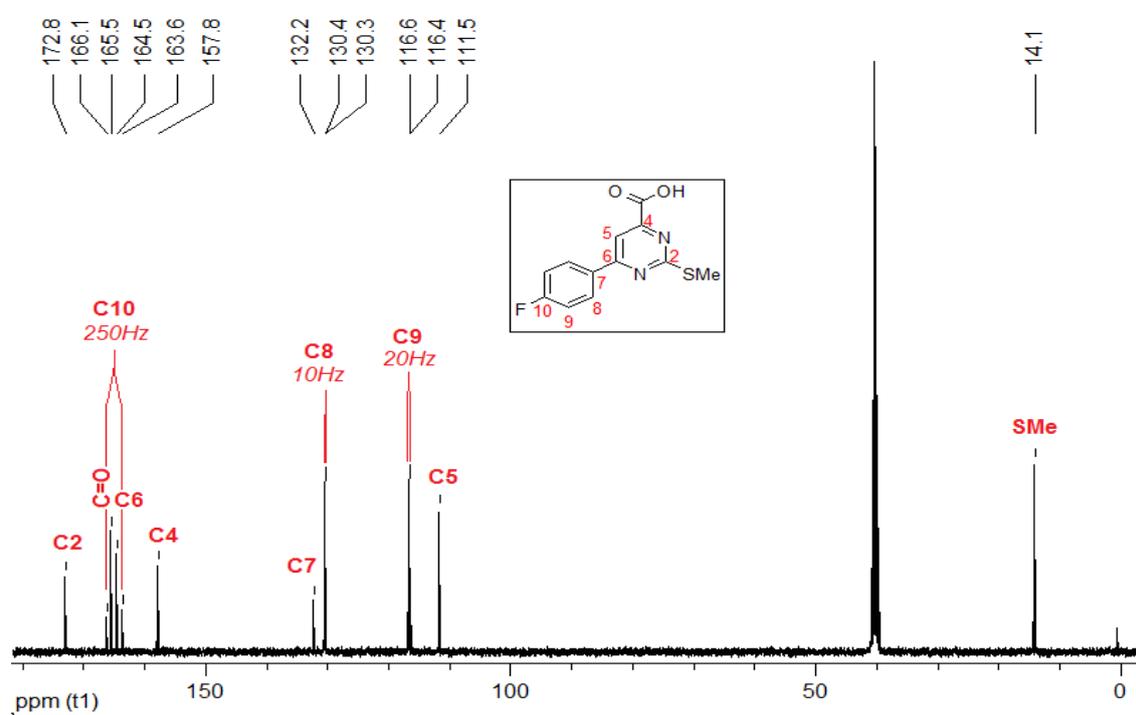


Figura 57: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5b** a 100MHz em DMSO- d_6 .

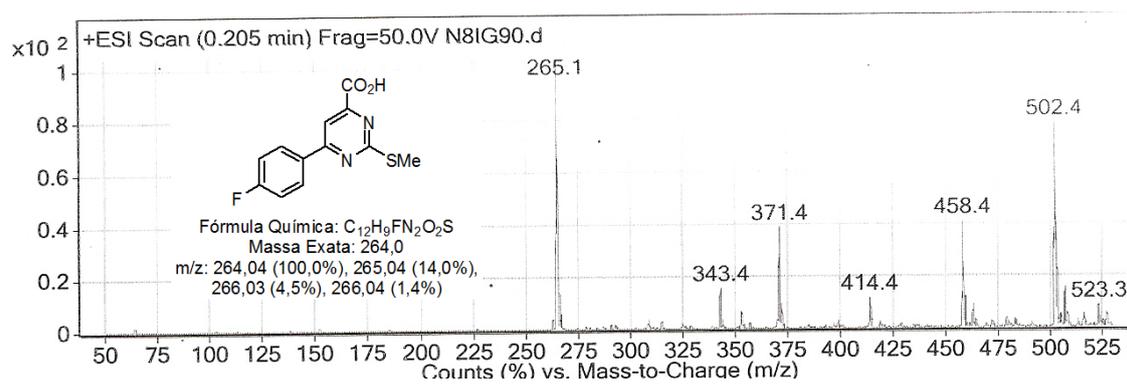


Figura 58: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto **5b**.

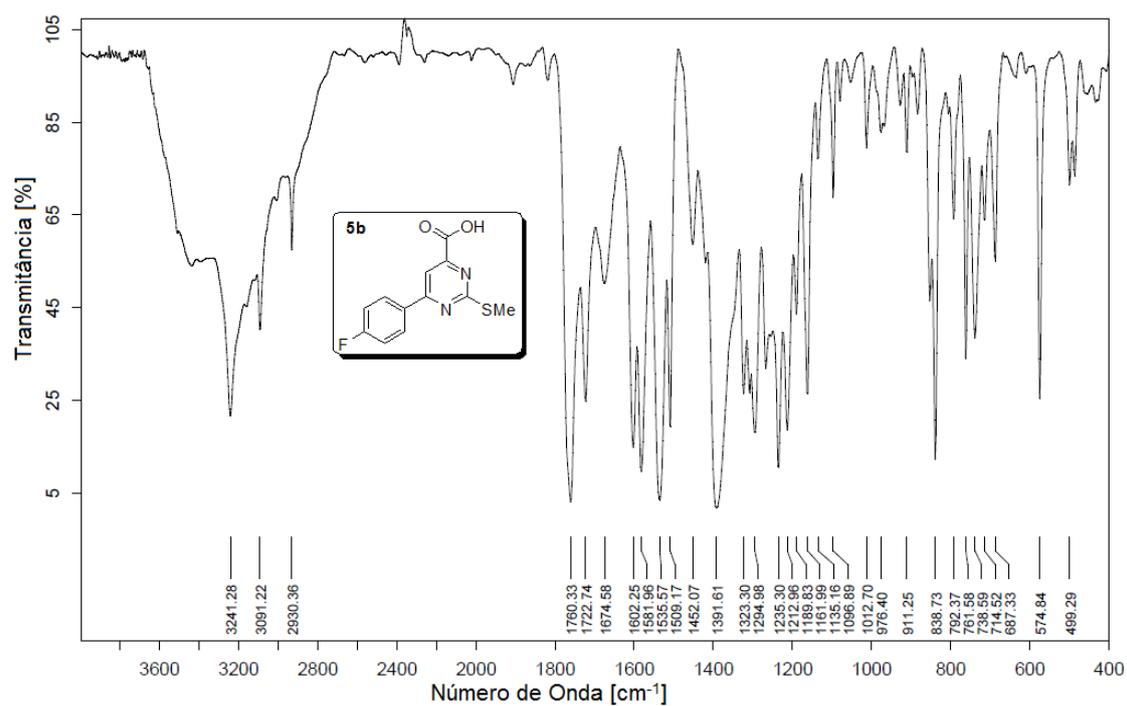


Figura 59: Espectro de Infravermelho do composto **5b**.

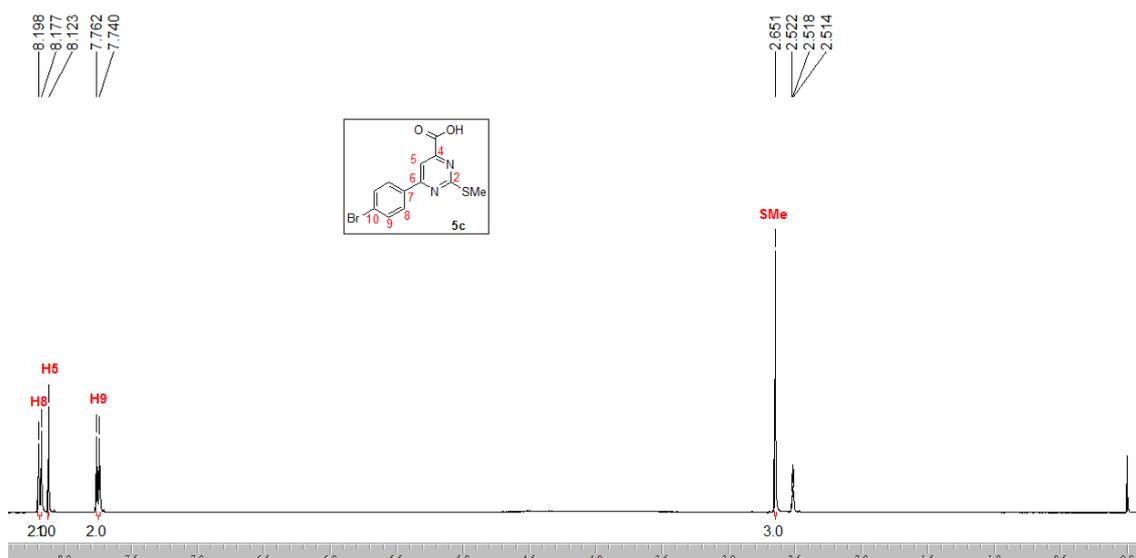


Figura 60: Espectro de RMN ^1H do composto **5c** a 400MHz em DMSO- d_6 .

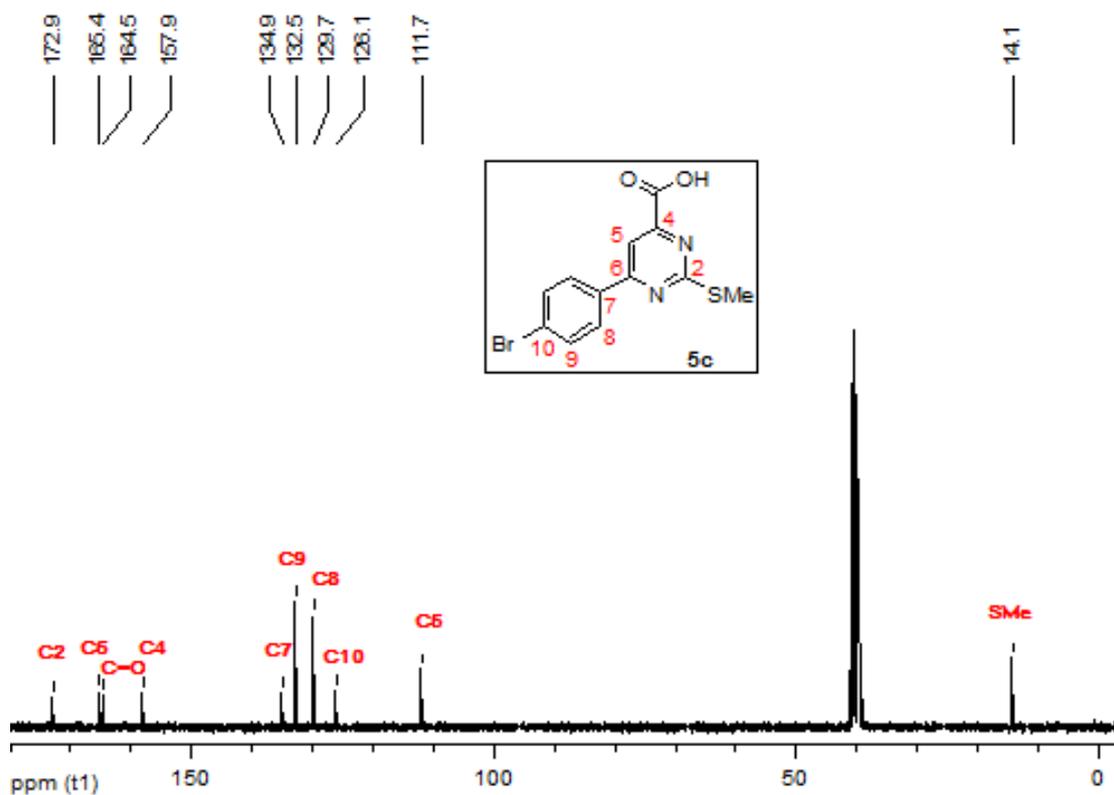


Figura 61: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5c** a 100MHz em DMSO- d_6 .

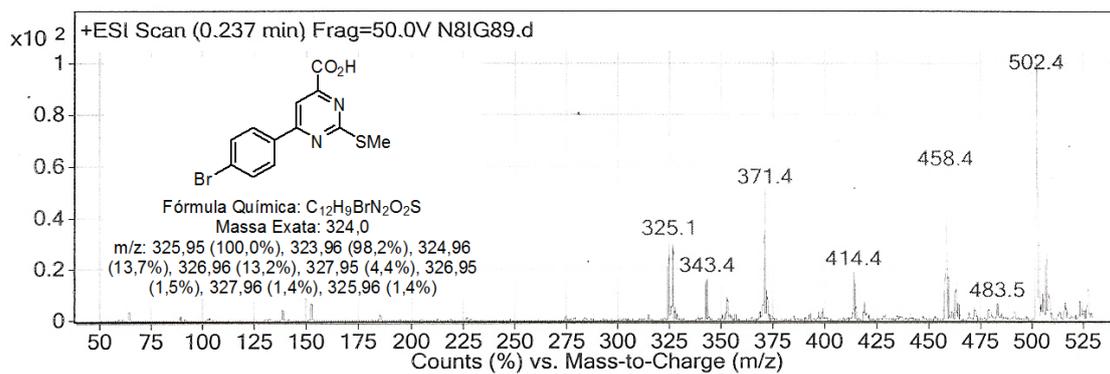


Figura 62: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto **5c**.

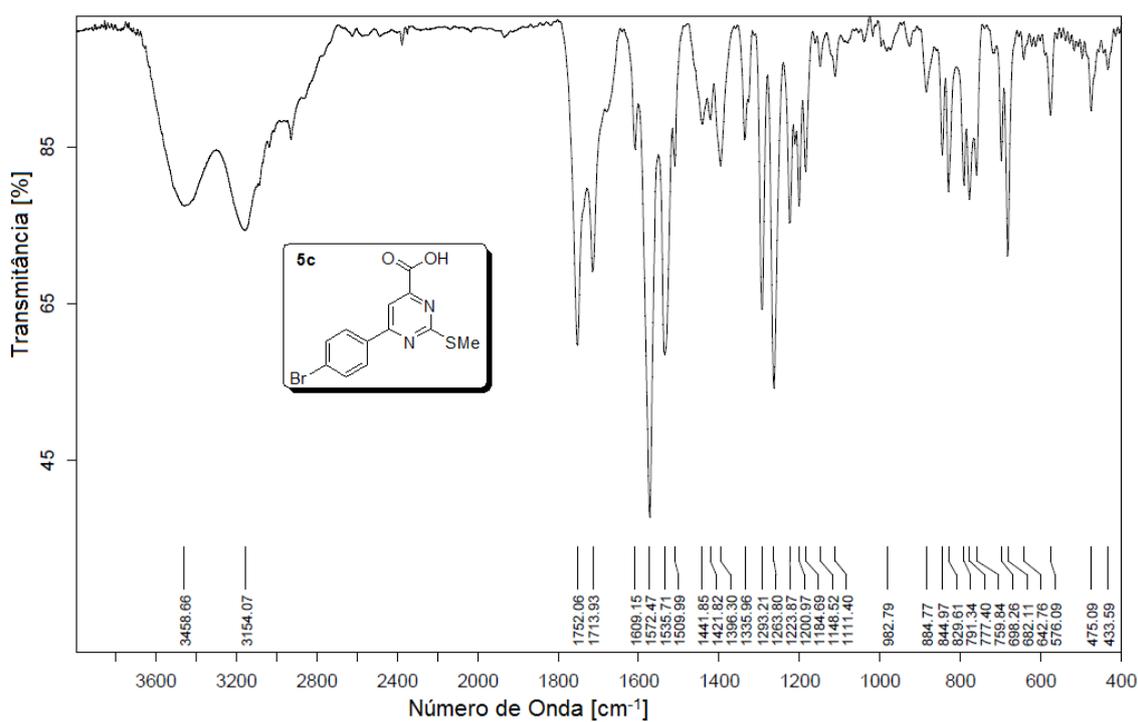


Figura 63: Espectro de Infravermelho do composto **5c**.

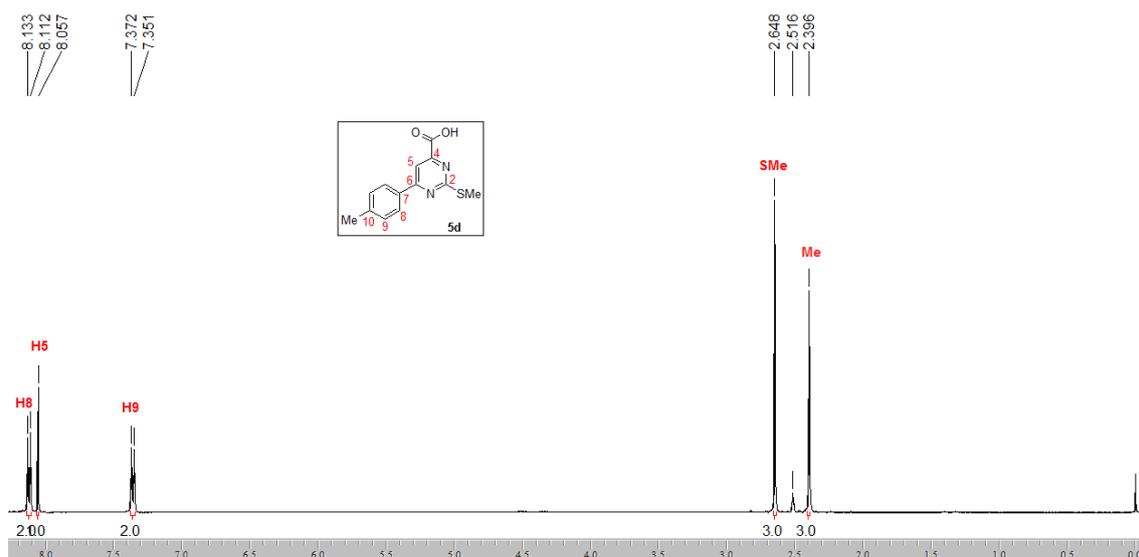


Figura 64: Espectro de RMN ^1H do composto **5d** a 400MHz em DMSO- d_6 .

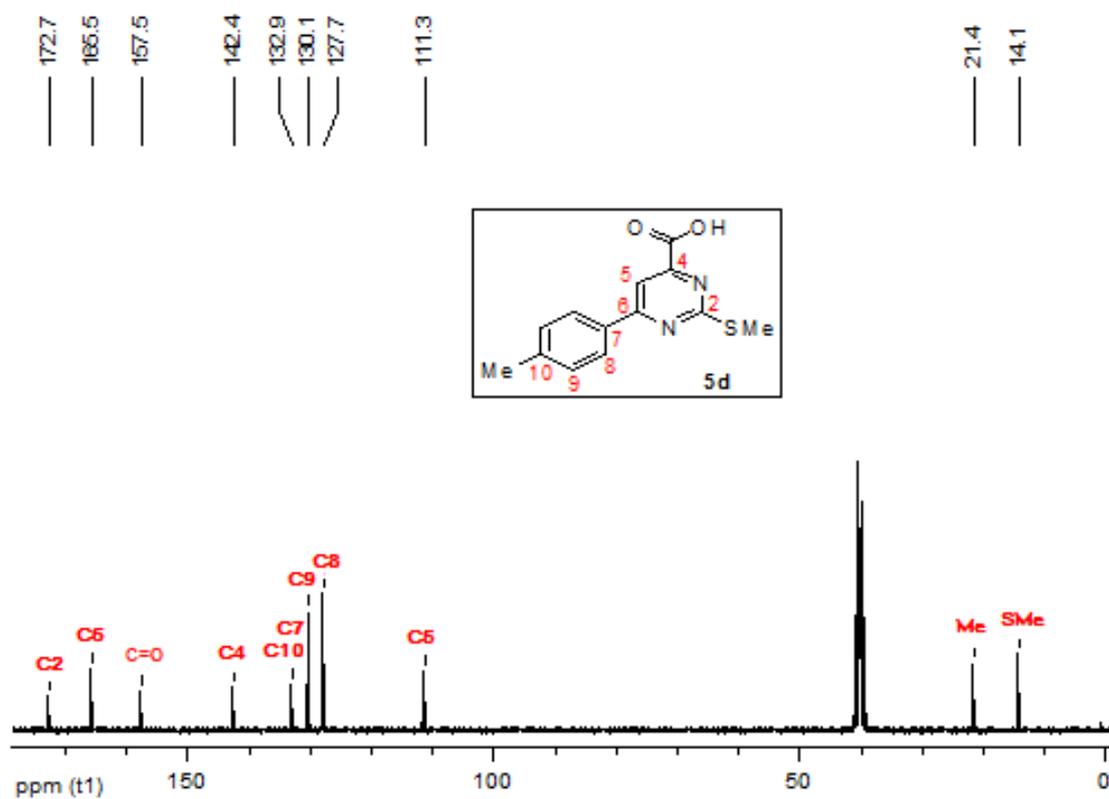


Figura 65: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5d** a 400MHz em DMSO- d_6 .

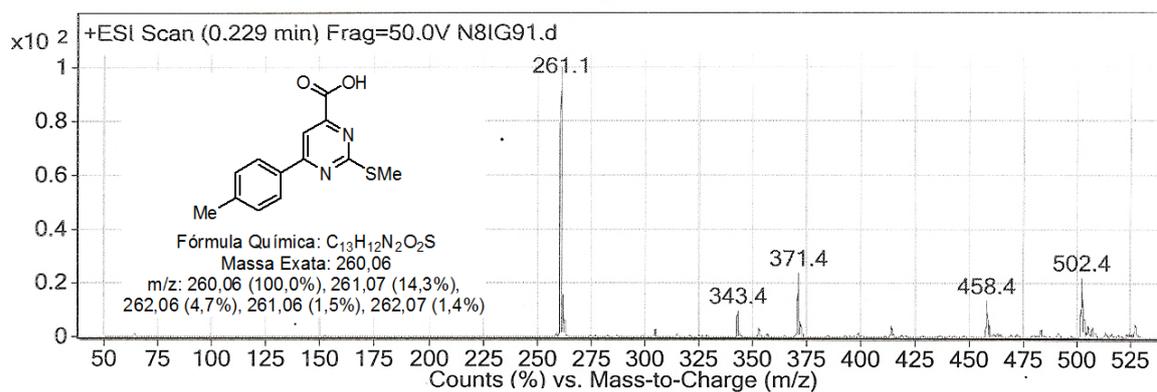


Figura 66: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto **5d**.

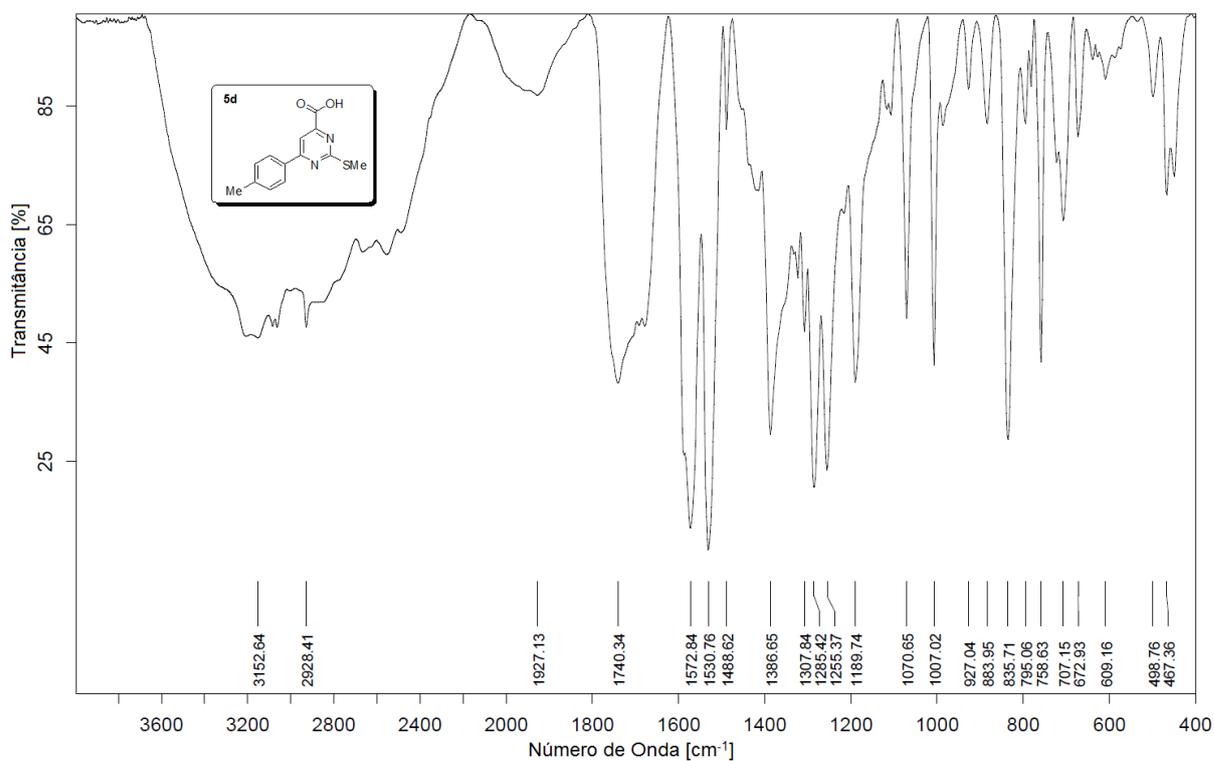


Figura 67: Espectro de Infravermelho do composto **5d**.

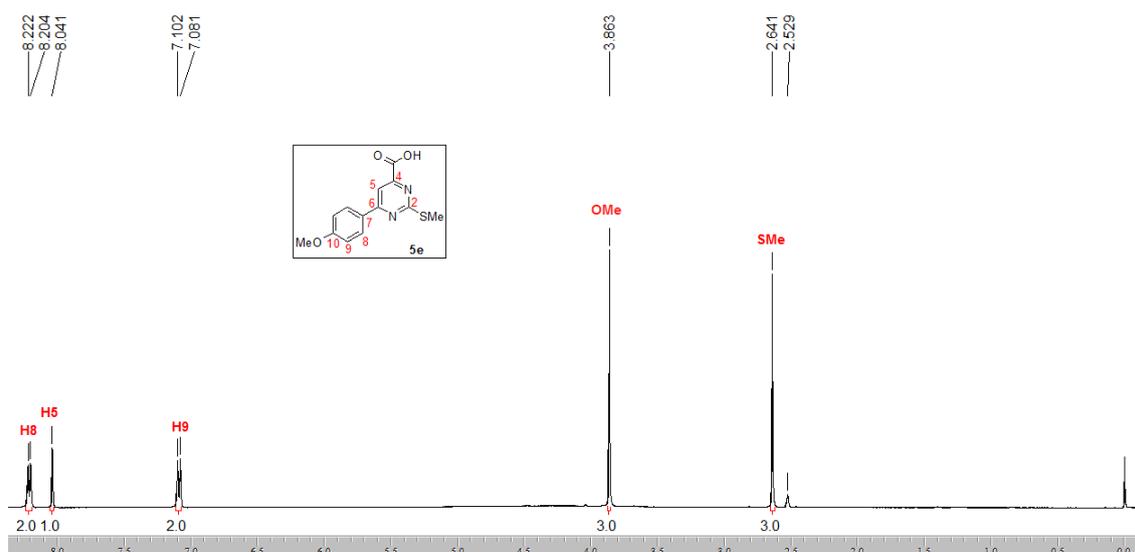


Figura 68: Espectro de RMN ^1H do composto **5e** a 400MHz em DMSO- d_6 .

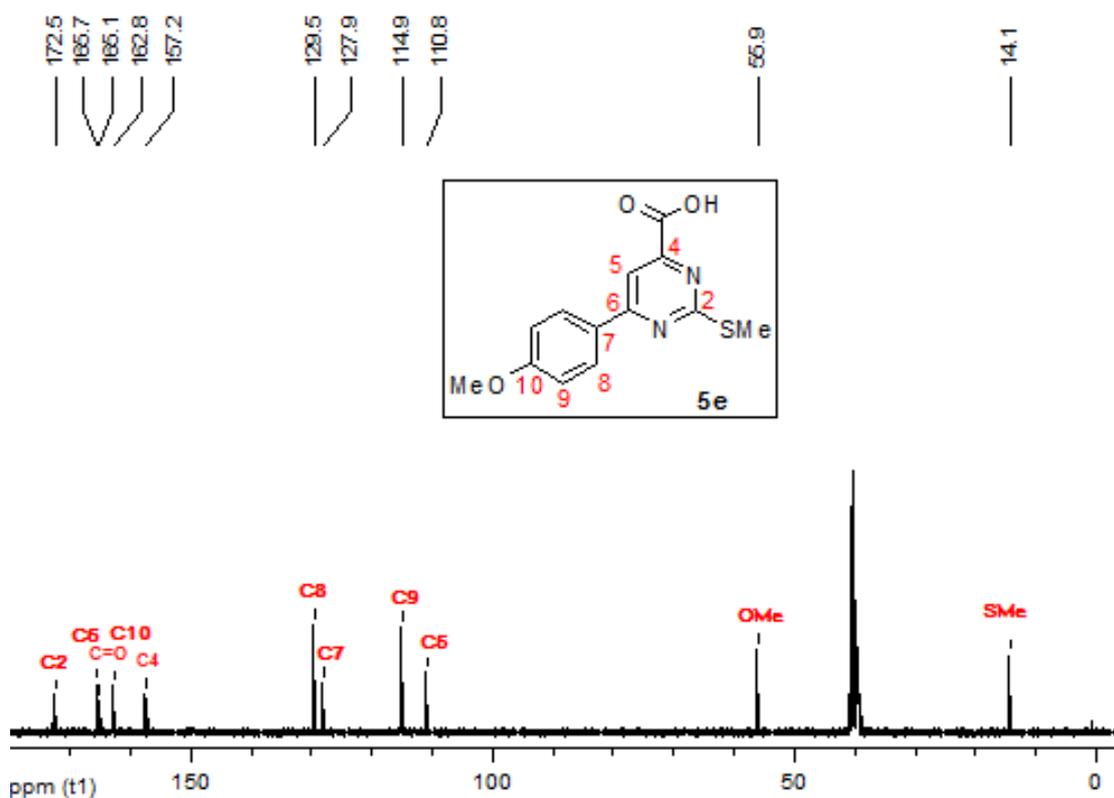


Figura 69: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5e** a 400MHz em DMSO- d_6 .

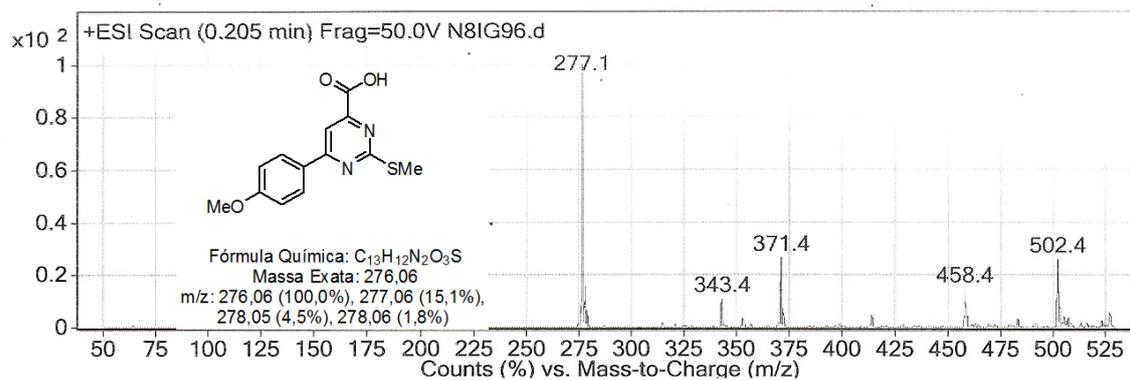


Figura 70: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto **5e**.

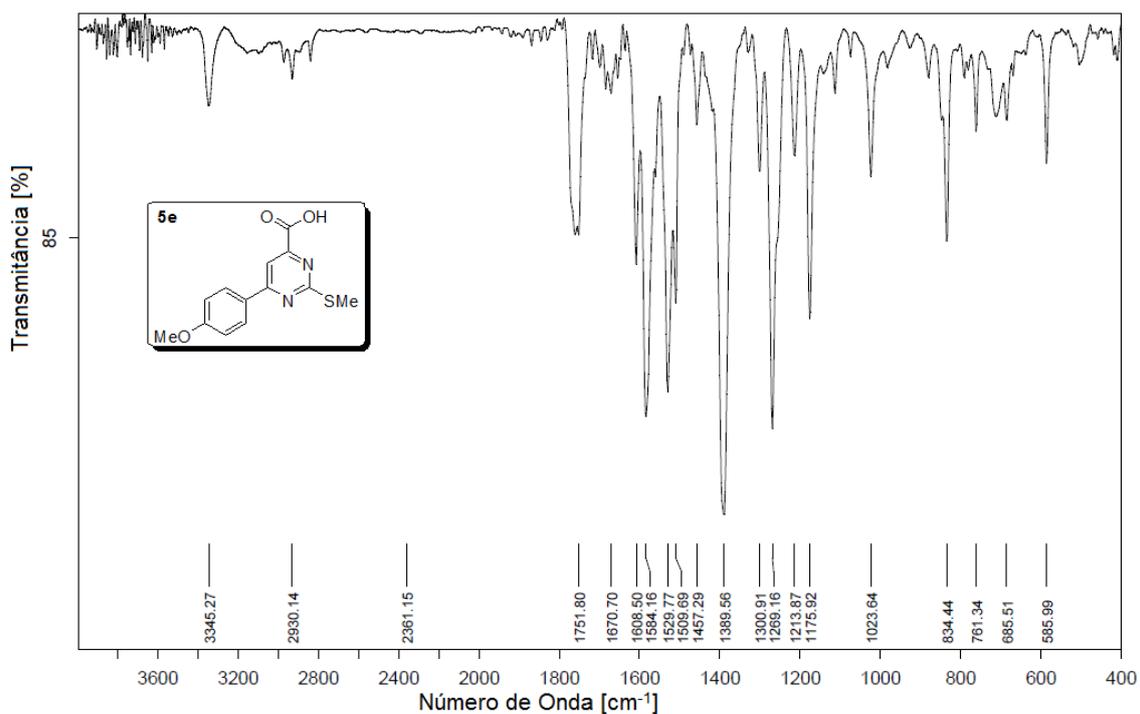


Figura 71: Espectro de Infravermelho do composto **5e**.

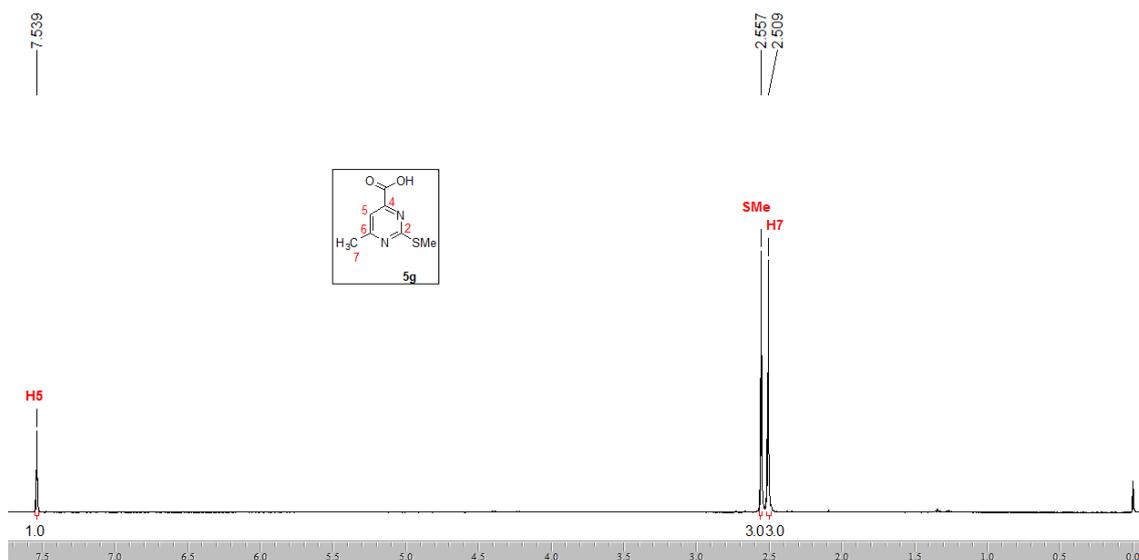


Figura 72: Espectro de RMN ¹H do composto **5g** a 400MHz em DMSO-d₆.

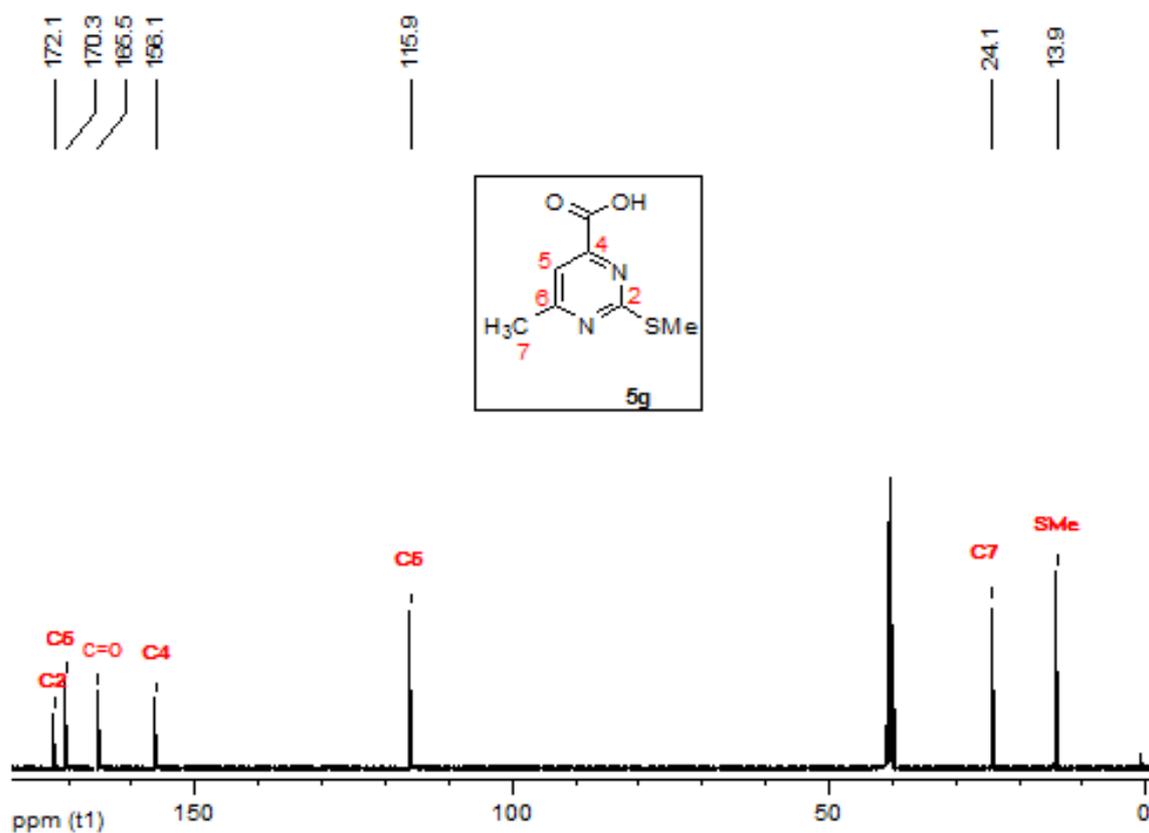


Figura 73: Espectro de RMN ¹³C do composto **5g** a 400MHz em DMSO-d₆.

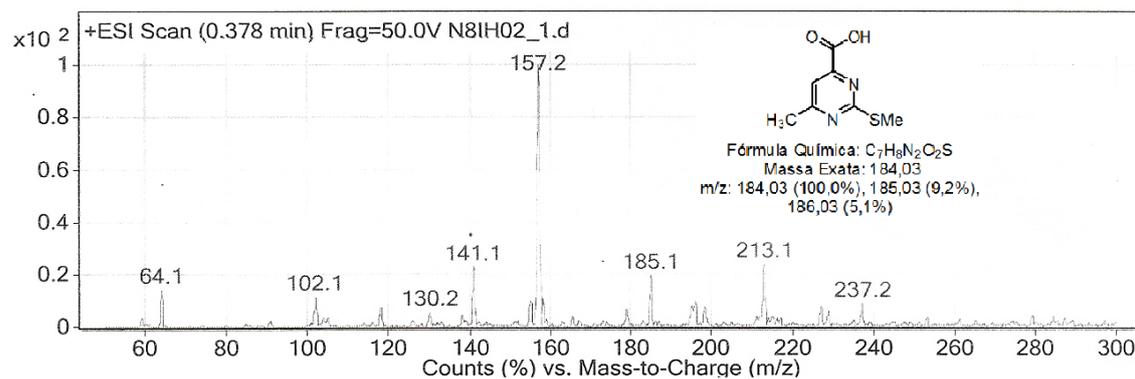


Figura 74: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto **5g**.

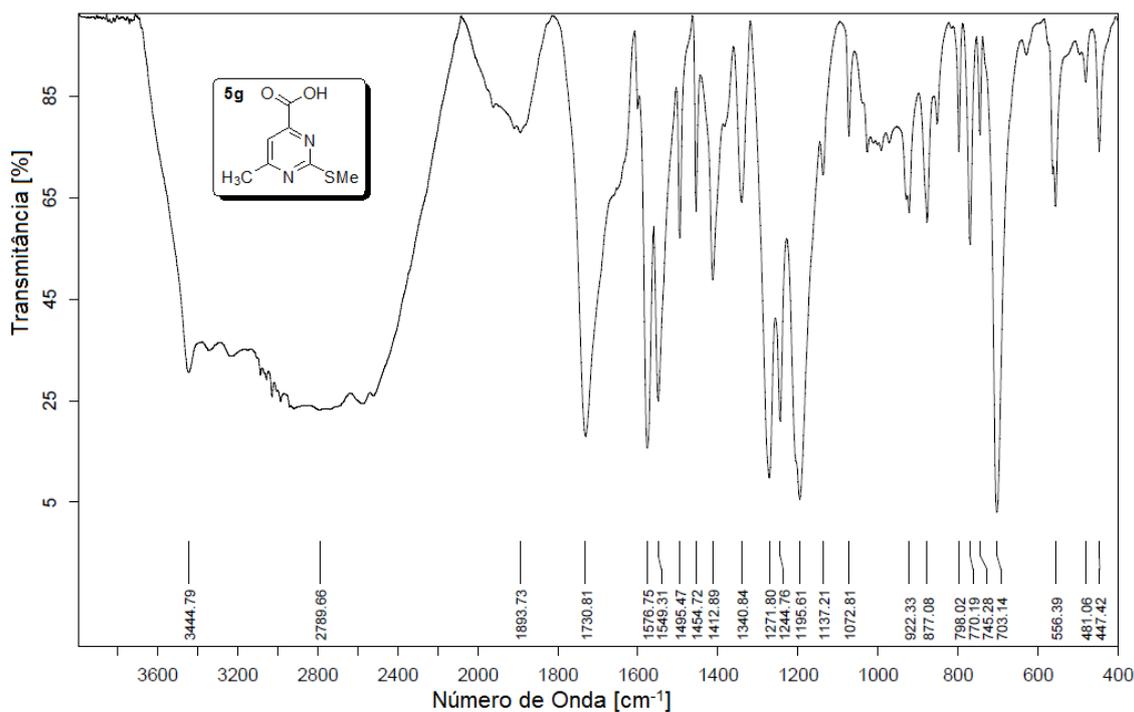


Figura 75: Espectro de Infravermelho do composto **5g**.

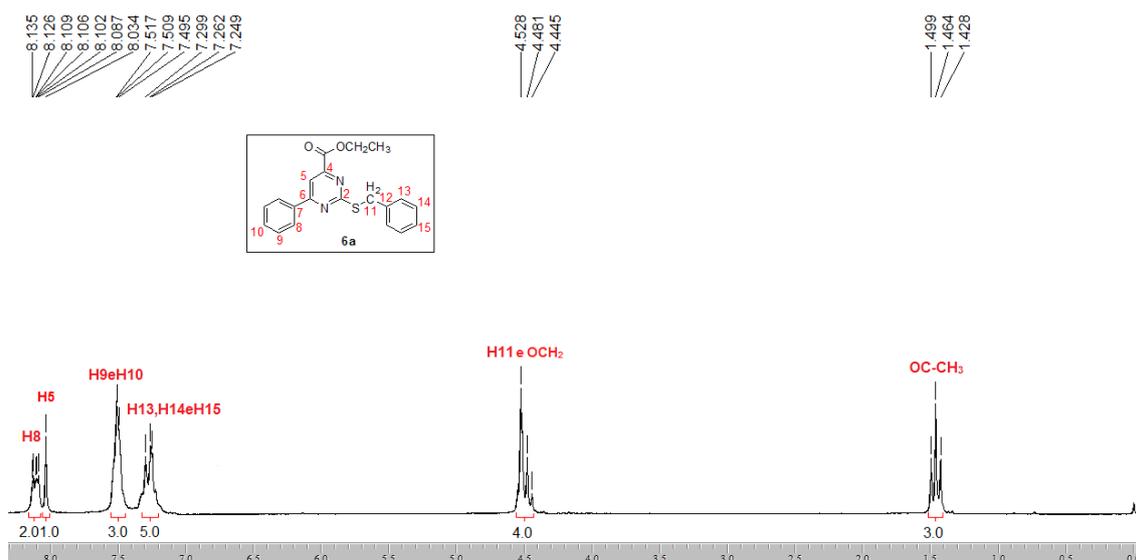


Figura 76: Espectro de RMN ^1H do composto **6a** a 200MHz em CDCl_3 .

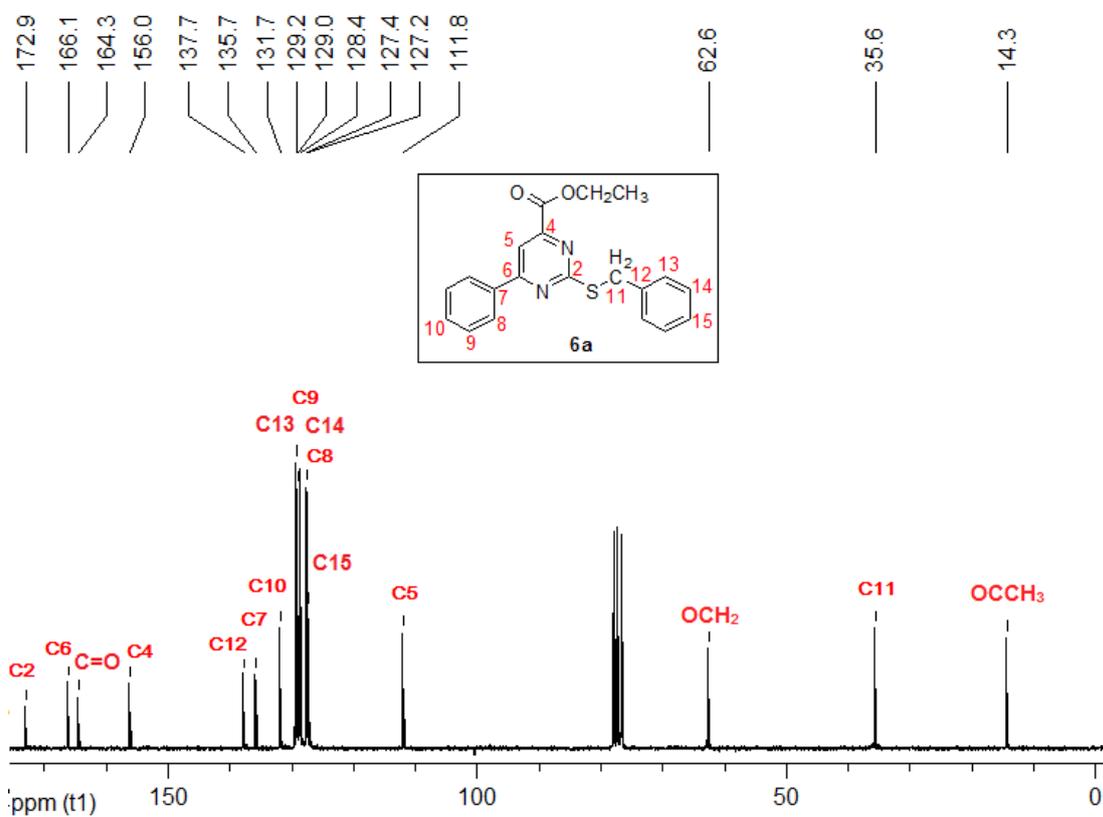


Figura 77: Espectro de RMN ^{13}C do composto **6a** a 50MHz em CDCl_3 .

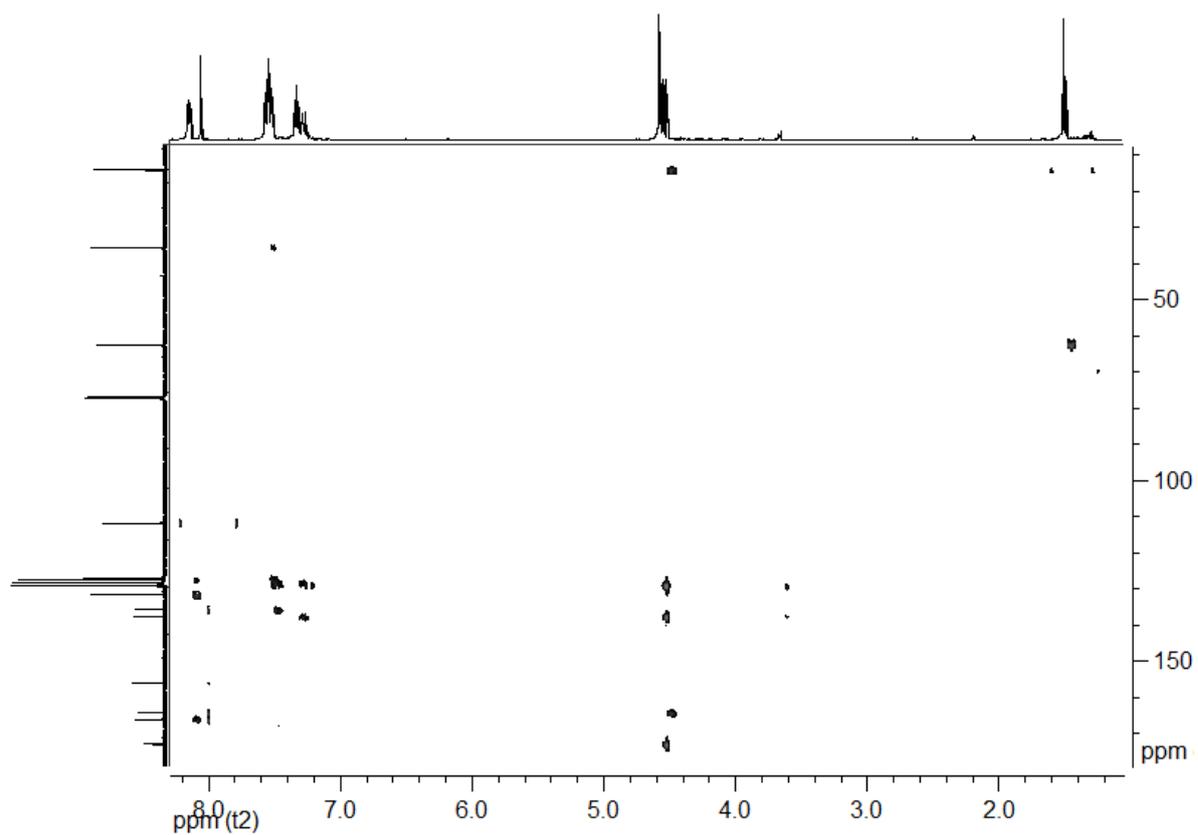


Figura 78: Espectro de HMBC do composto **6a** a 100MHz em CDCl_3

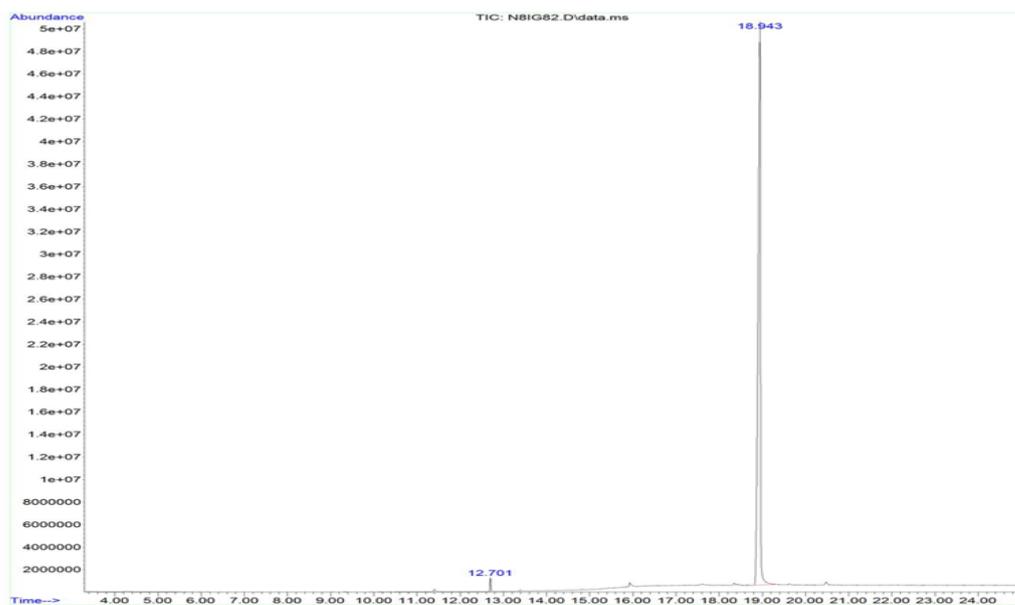


Figura 79: Cromatograma de íons totais do composto **6a**.

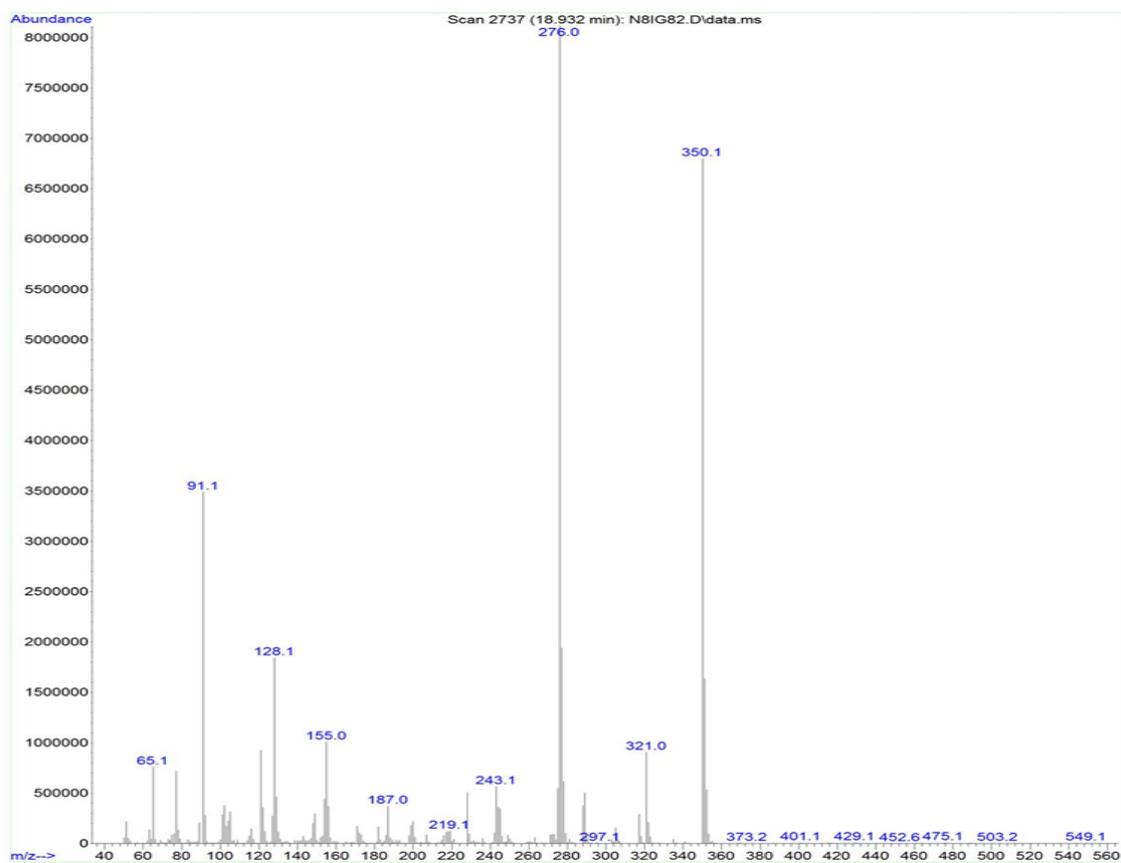


Figura 80: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **6a**.

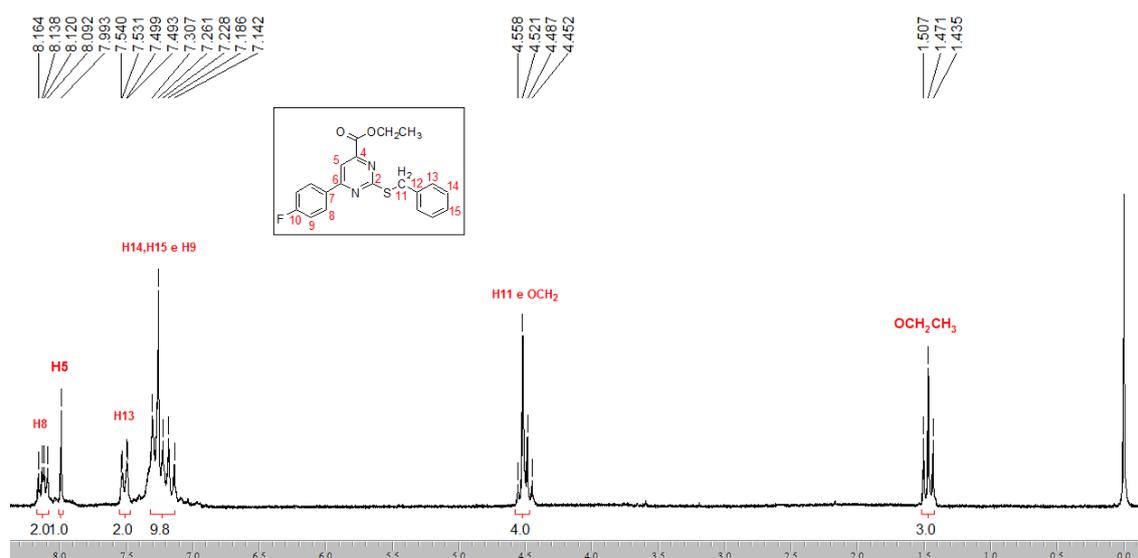


Figura 81: Espectro de RMN ^1H do composto **6b** a 200MHz em CDCl_3 .

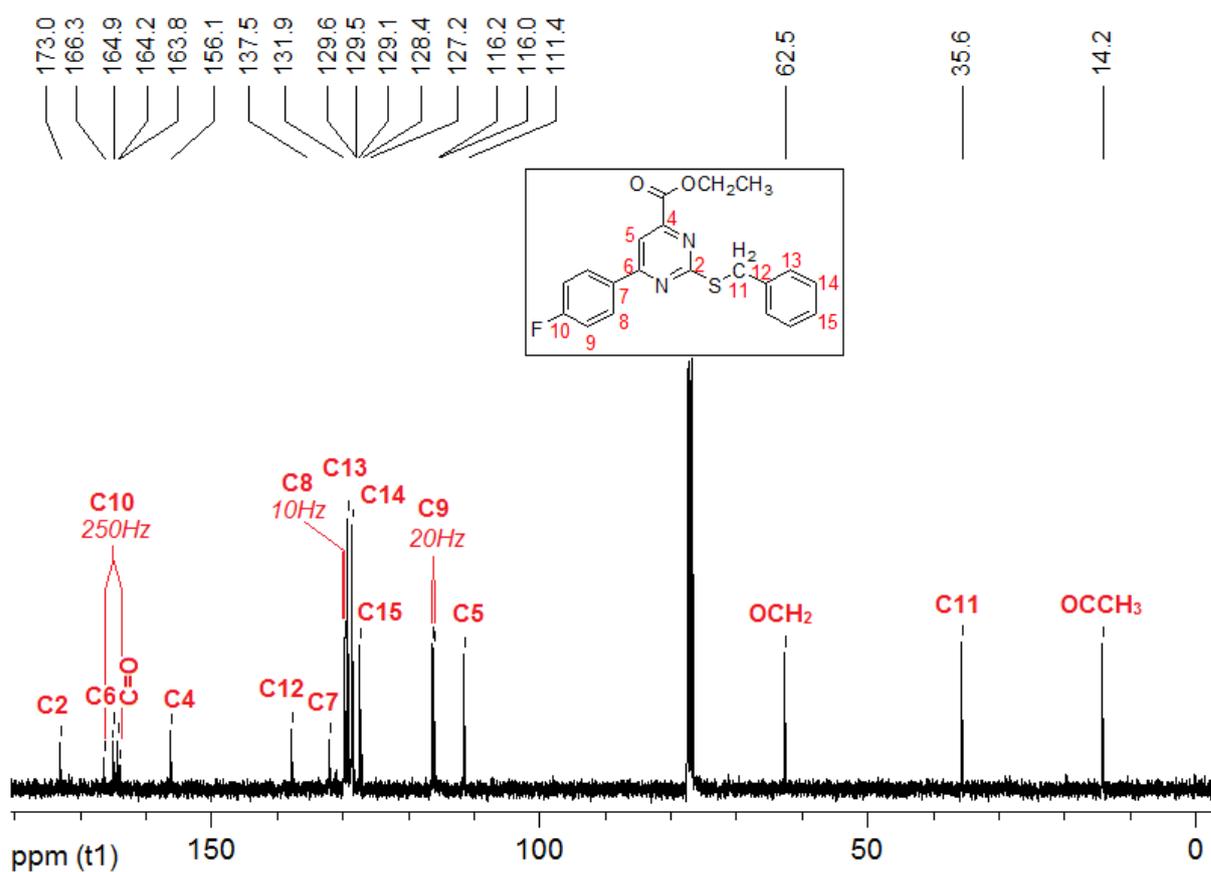


Figura 82: Espectro de RMN ^{13}C do composto **6b** a 50MHz em CDCl_3 .

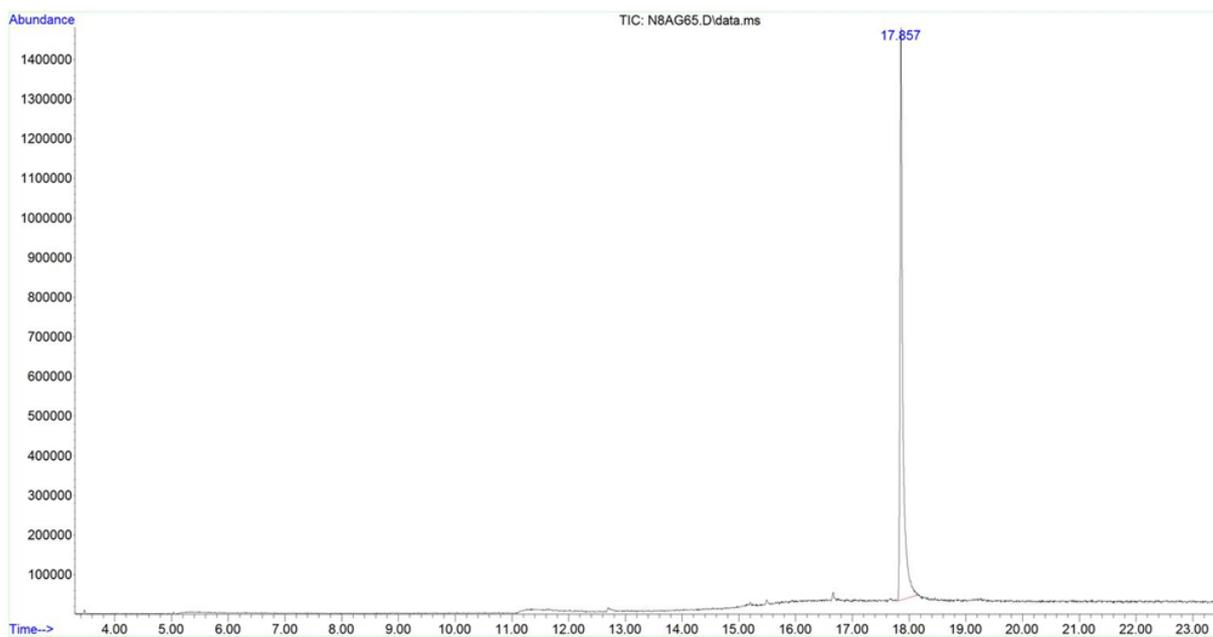


Figura 83: Cromatograma de íons totais do composto **6b**.

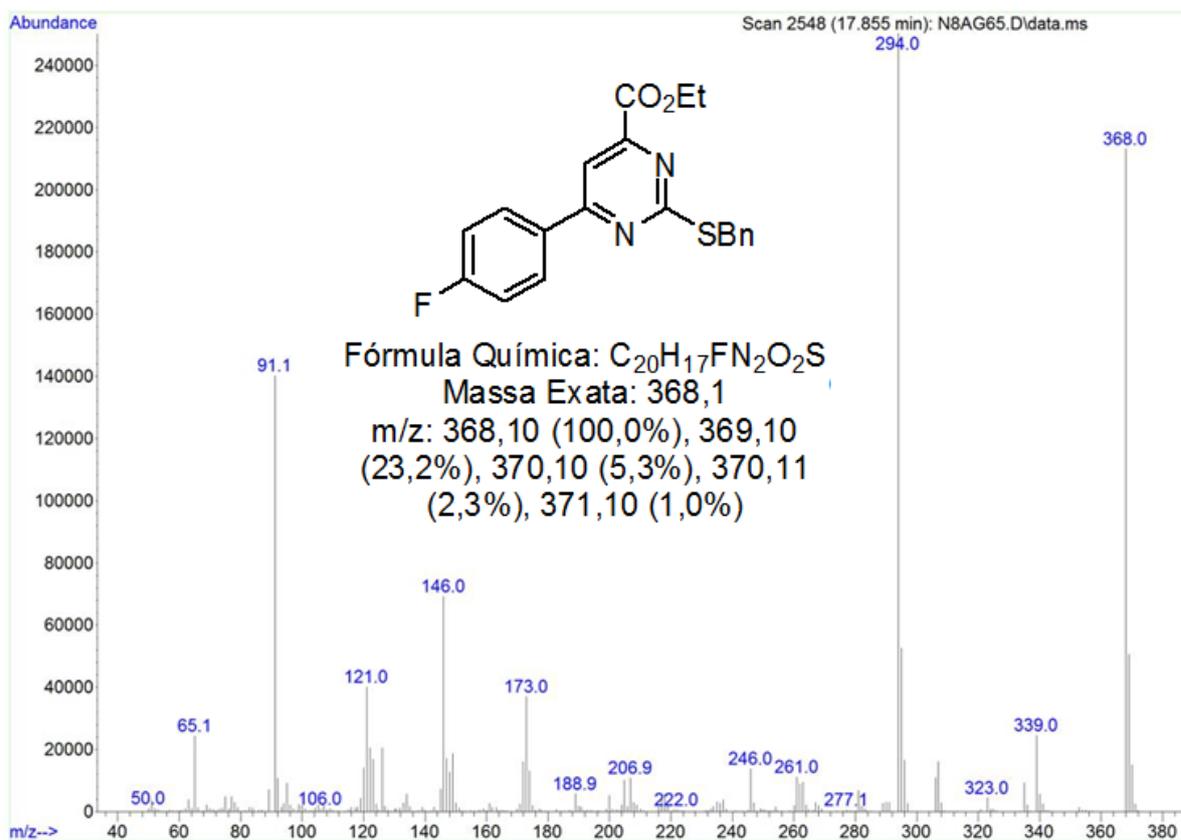


Figura 84: Espectro de massas (EI, 70eV) do composto **6b**.

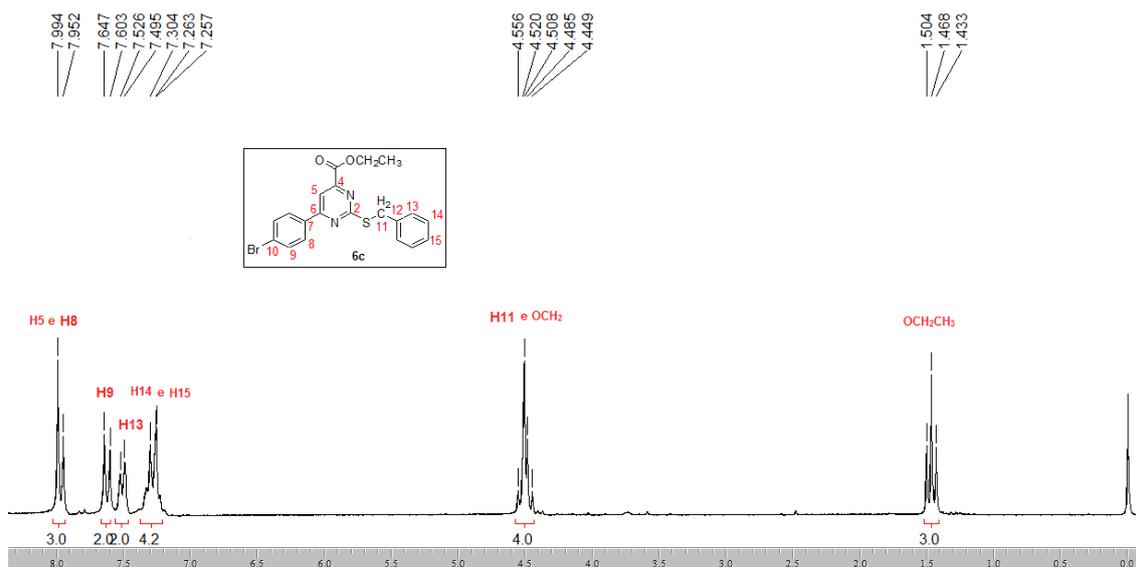


Figura 85: Espectro de RMN ¹H do composto **6c** a 200MHz em CDCl₃.

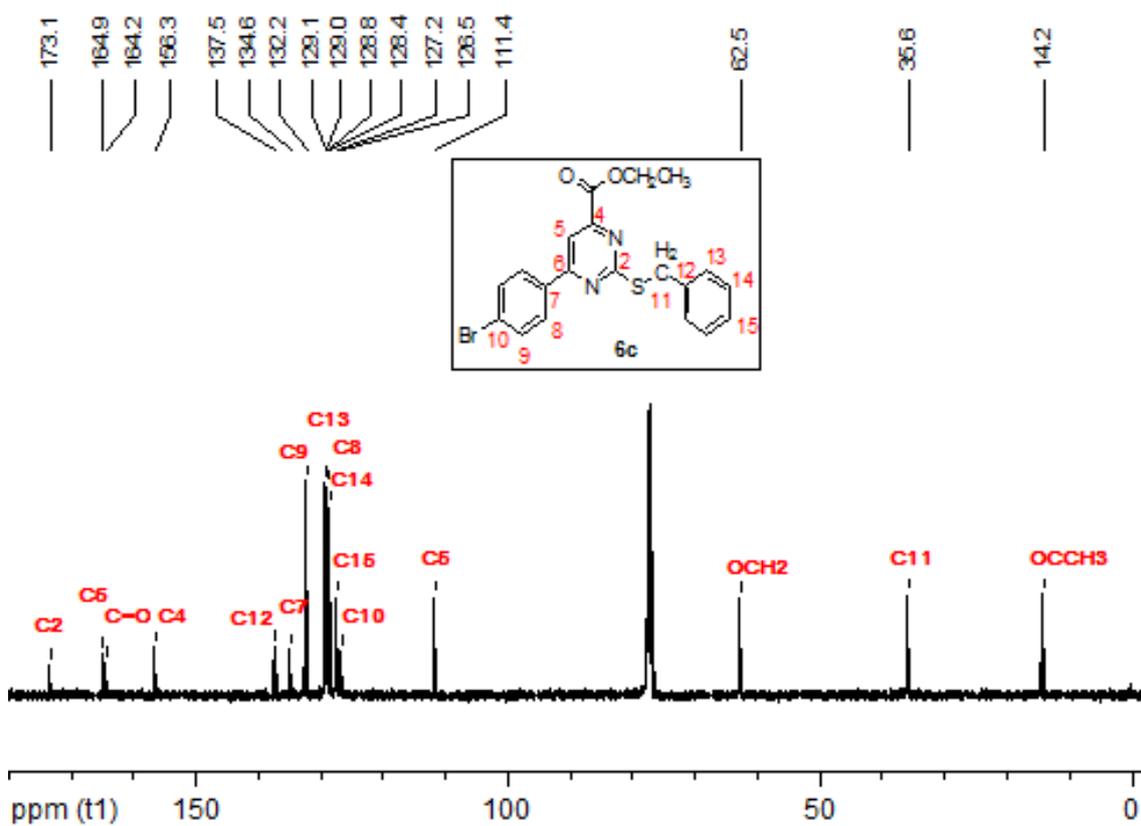


Figura 86: Espectro de RMN ¹³C do composto **6c** a 400MHz em CDCl₃.

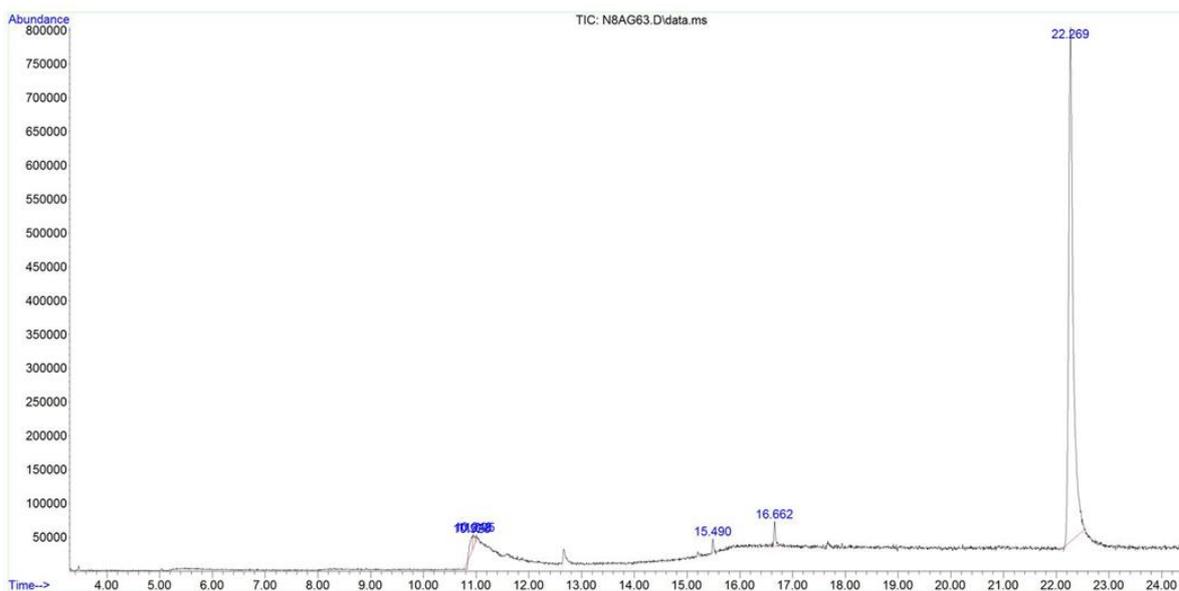


Figura 87: Cromatograma de íons totais do composto **6c**.

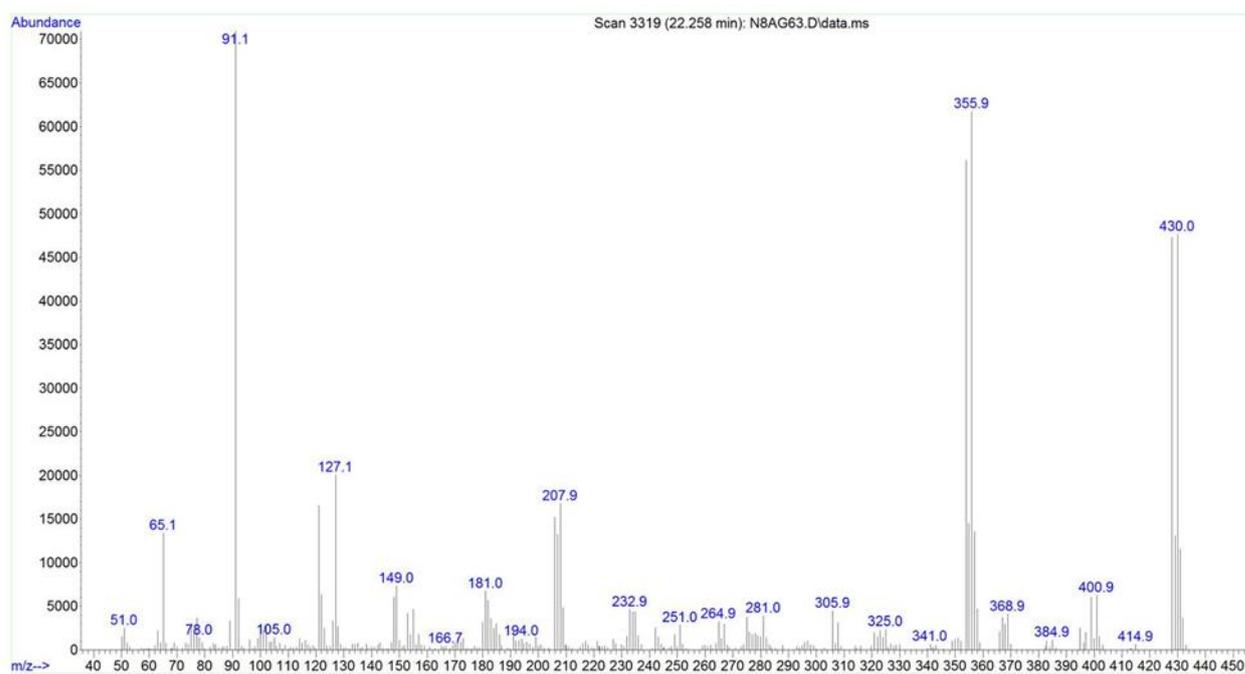


Figura 88: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **6c**.

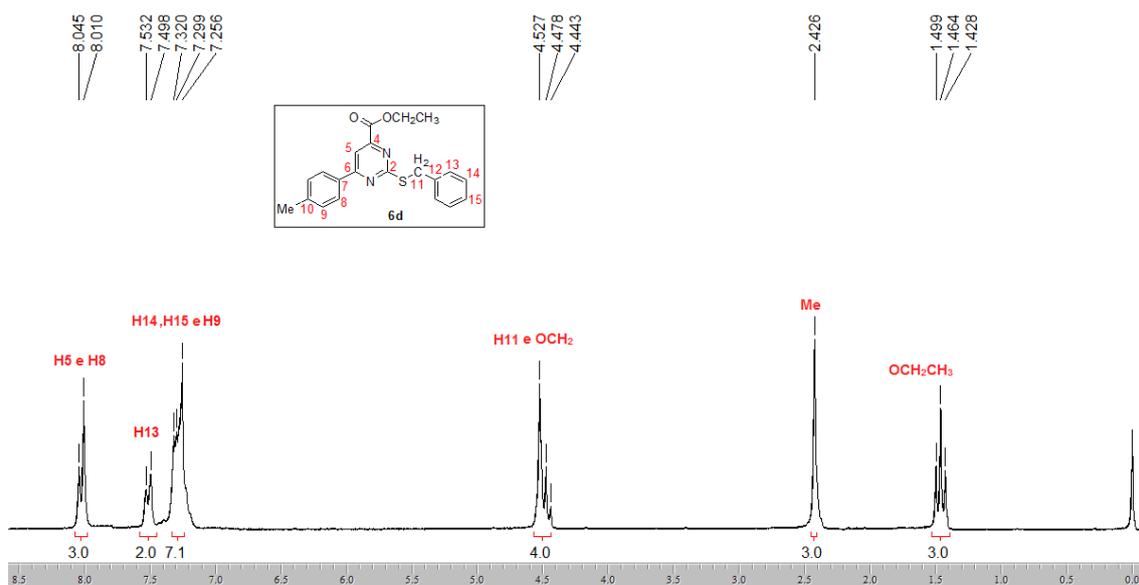


Figura 89: Espectro de RMN ^1H do composto **6d** a 400MHz em CDCl_3 .

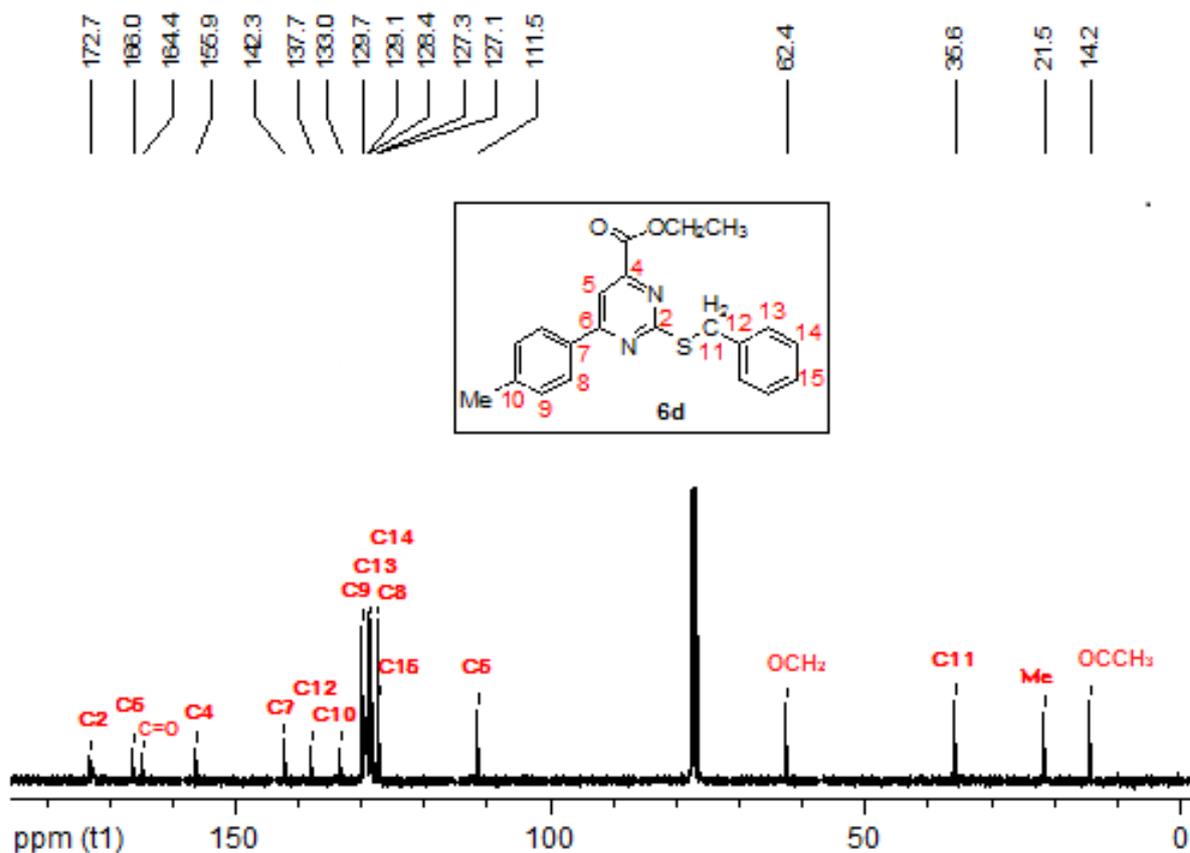


Figura 90: Espectro de RMN ^{13}C do composto **6d** a 400MHz em CDCl_3 .

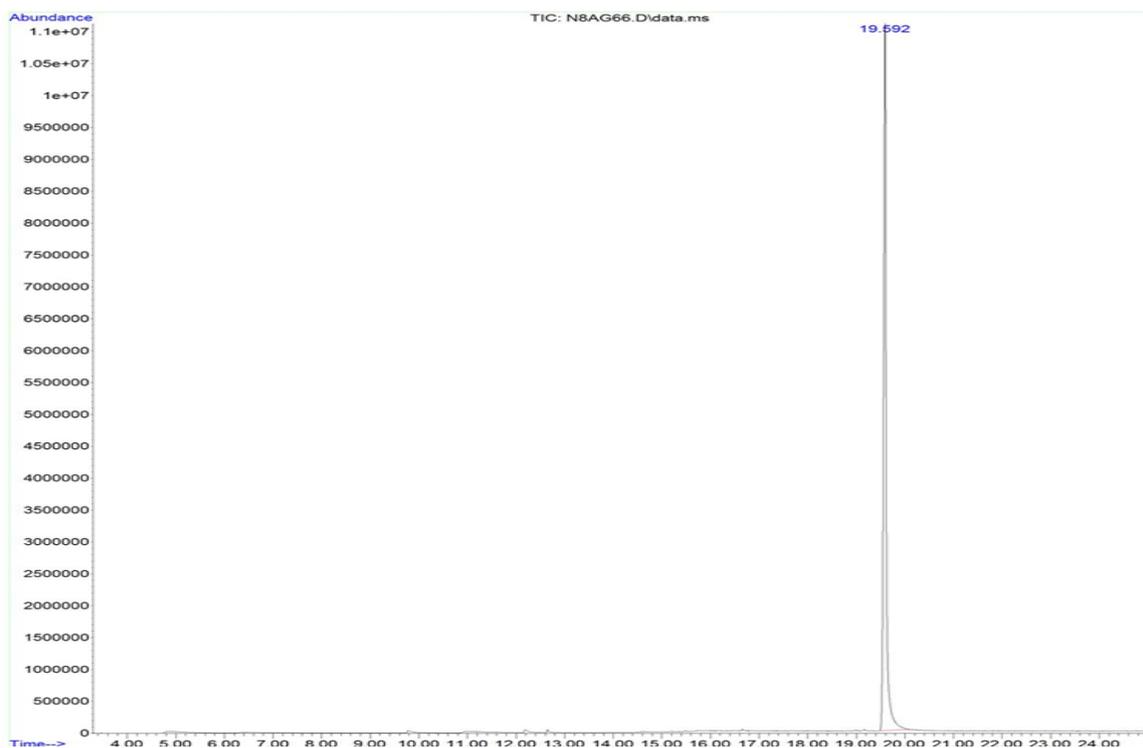


Figura 91: Cromatograma de íons totais do composto **6d**.

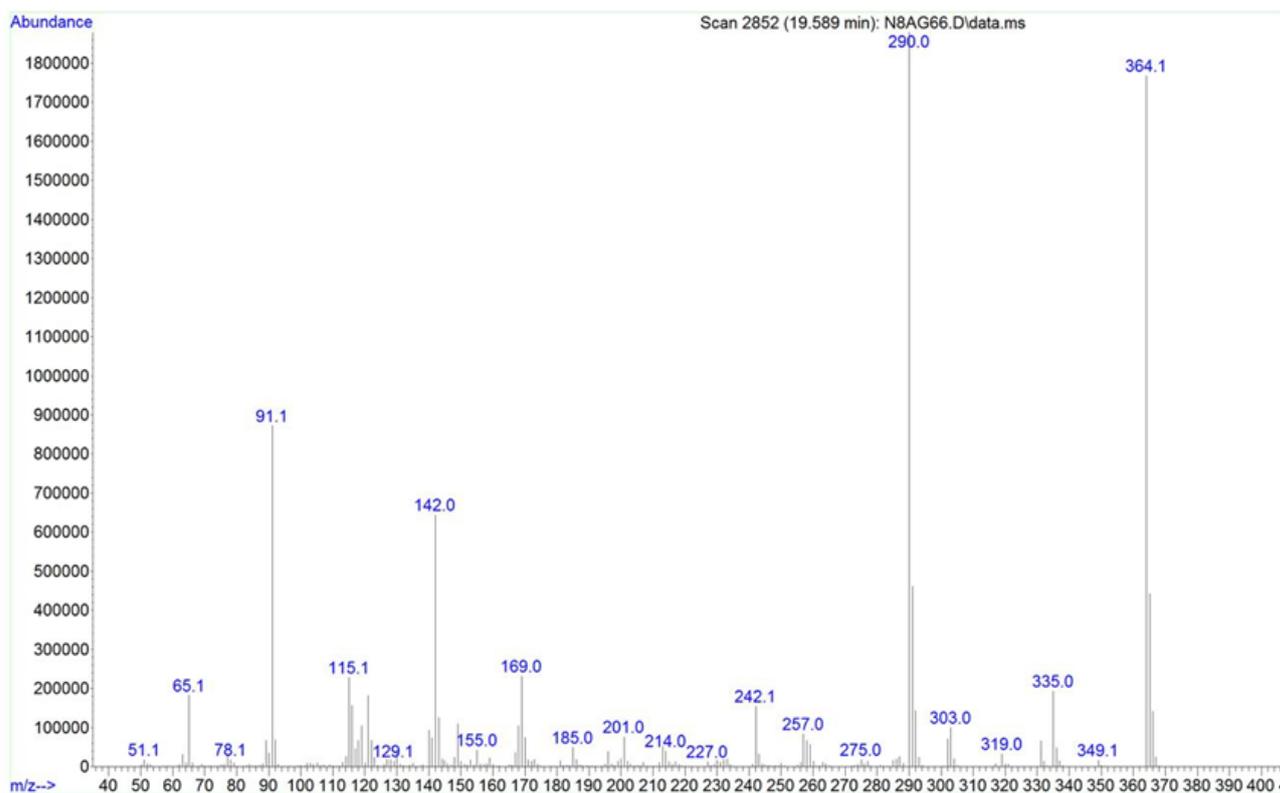
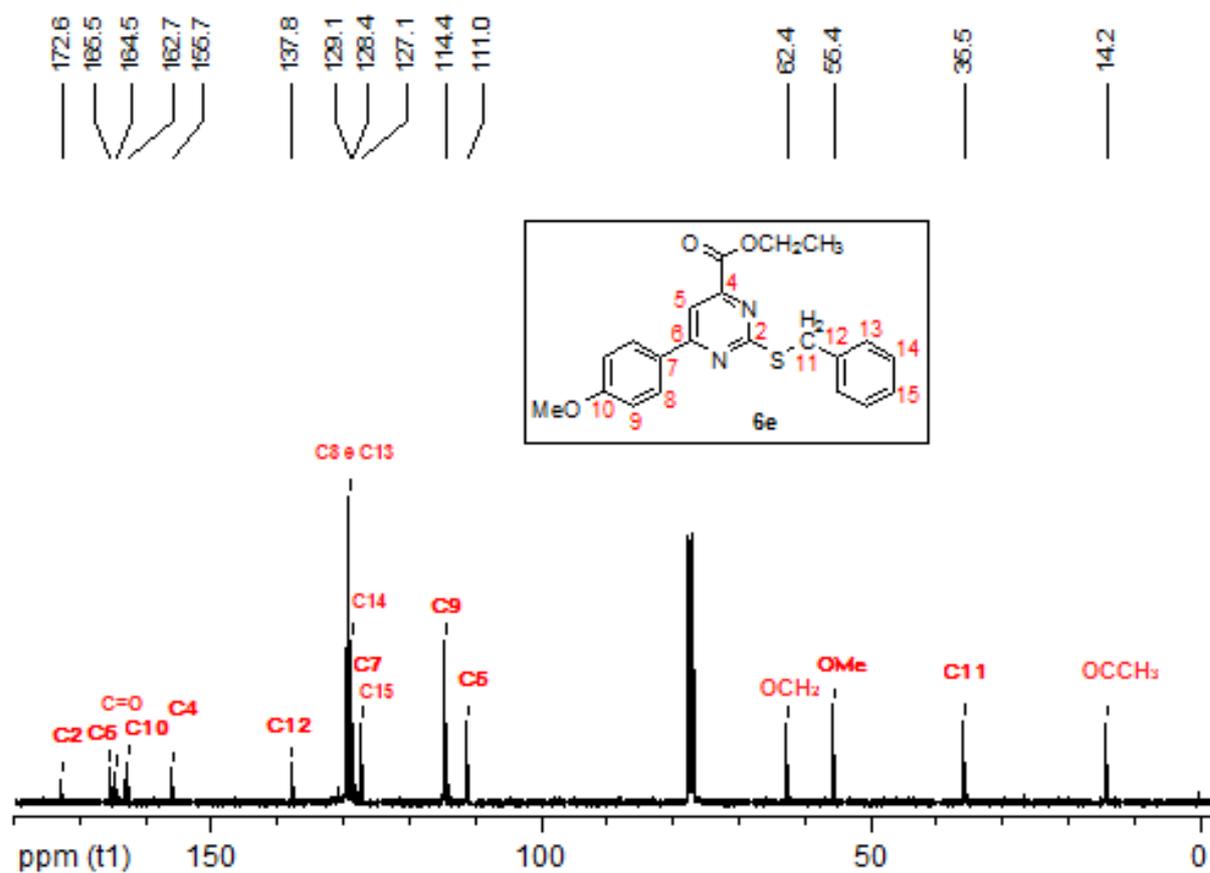
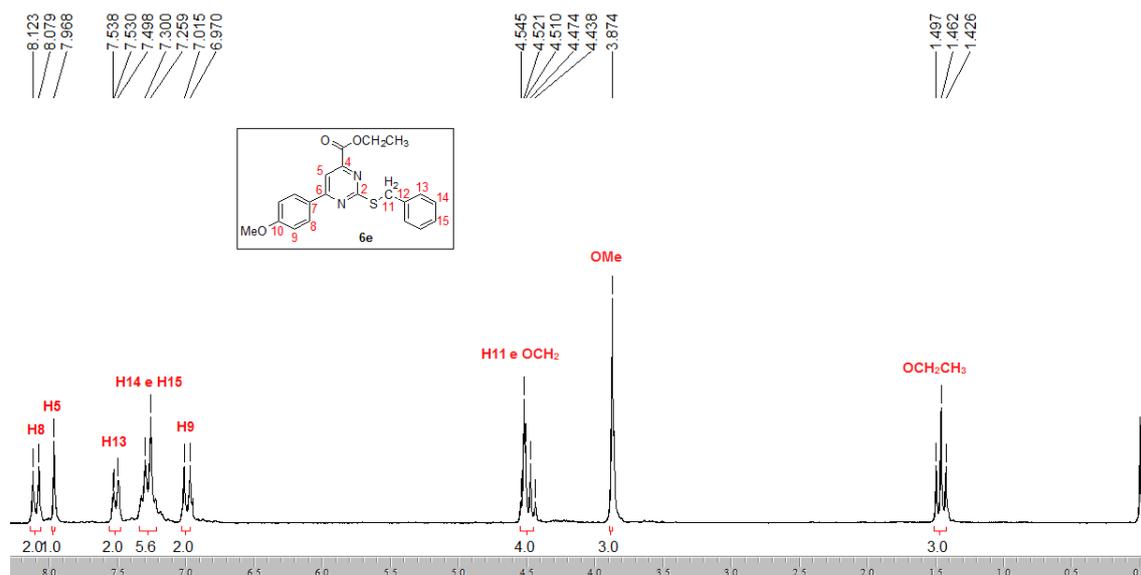


Figura 92: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **6d**.



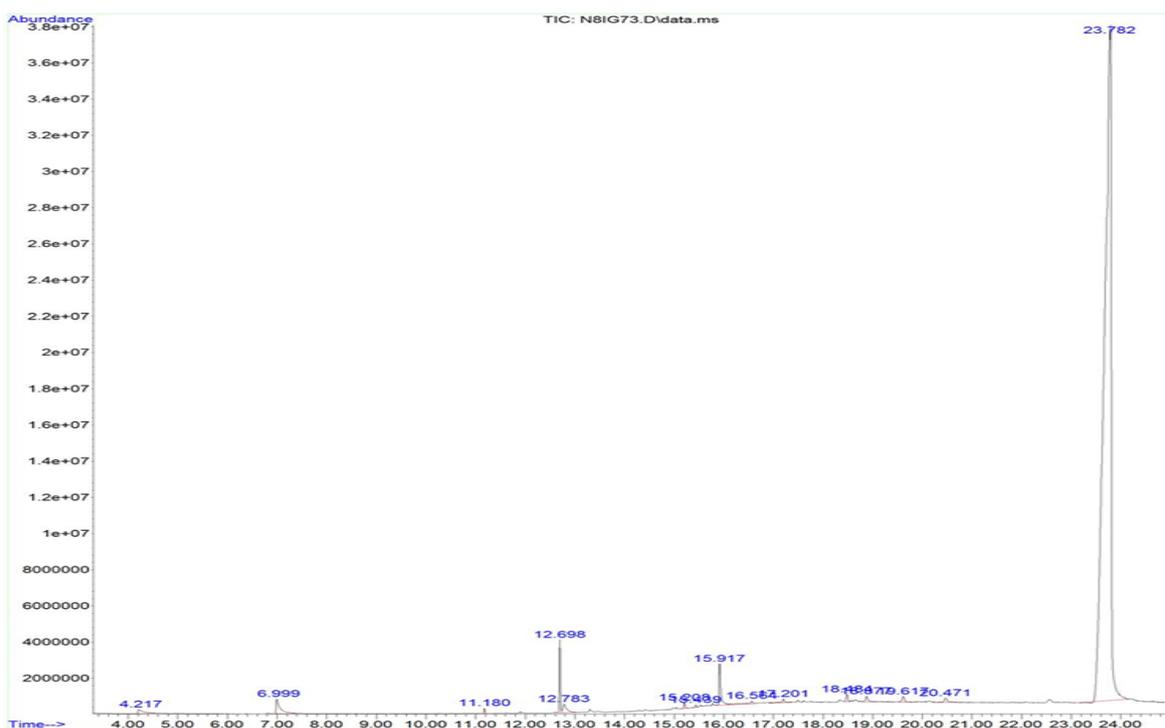


Figura 95: Cromatograma de íons totais do composto **6e**.

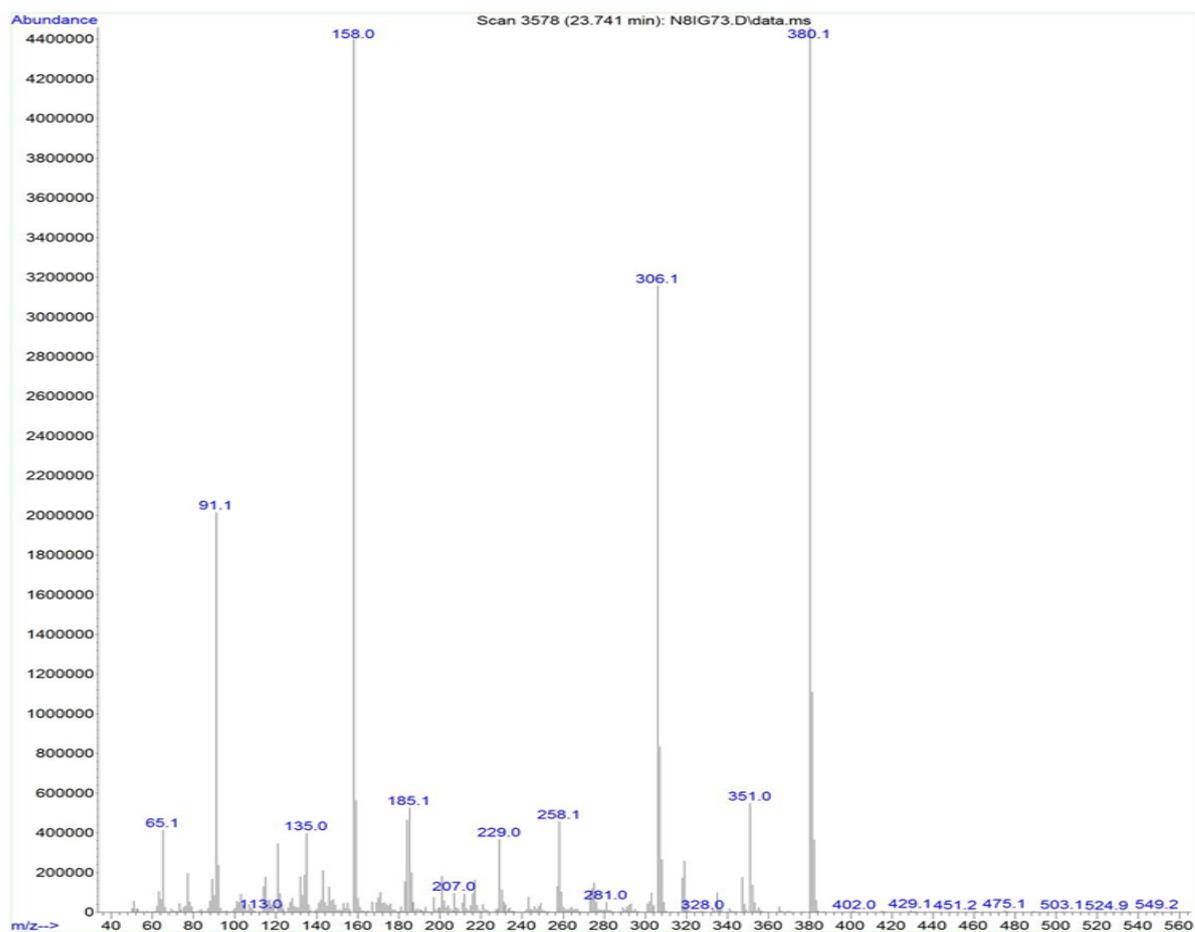


Figura 96: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **6e**.

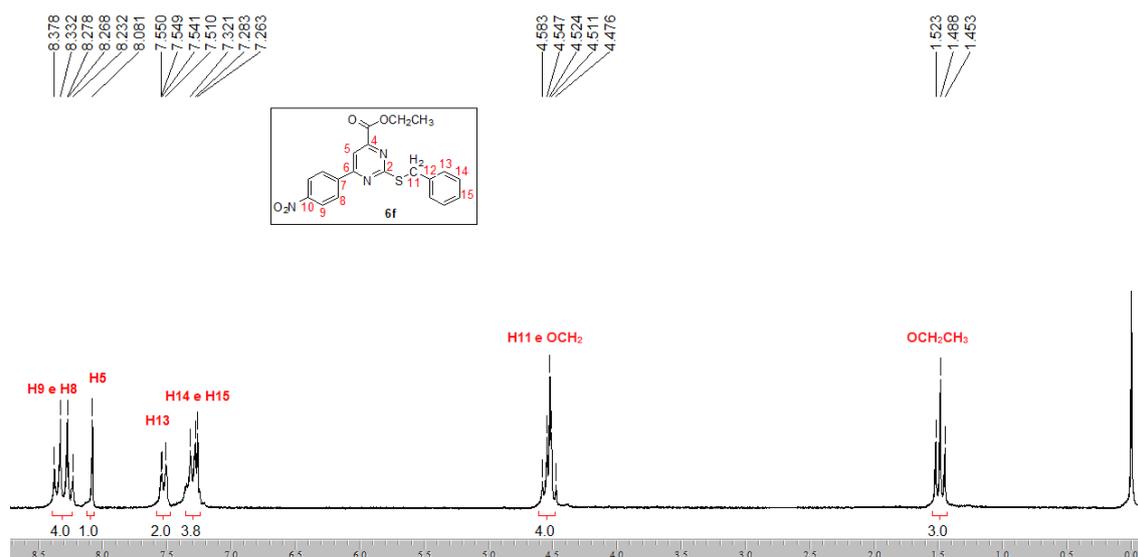


Figura 97: Espectro de RMN ^1H do composto **6f** a 400MHz em CDCl_3 .

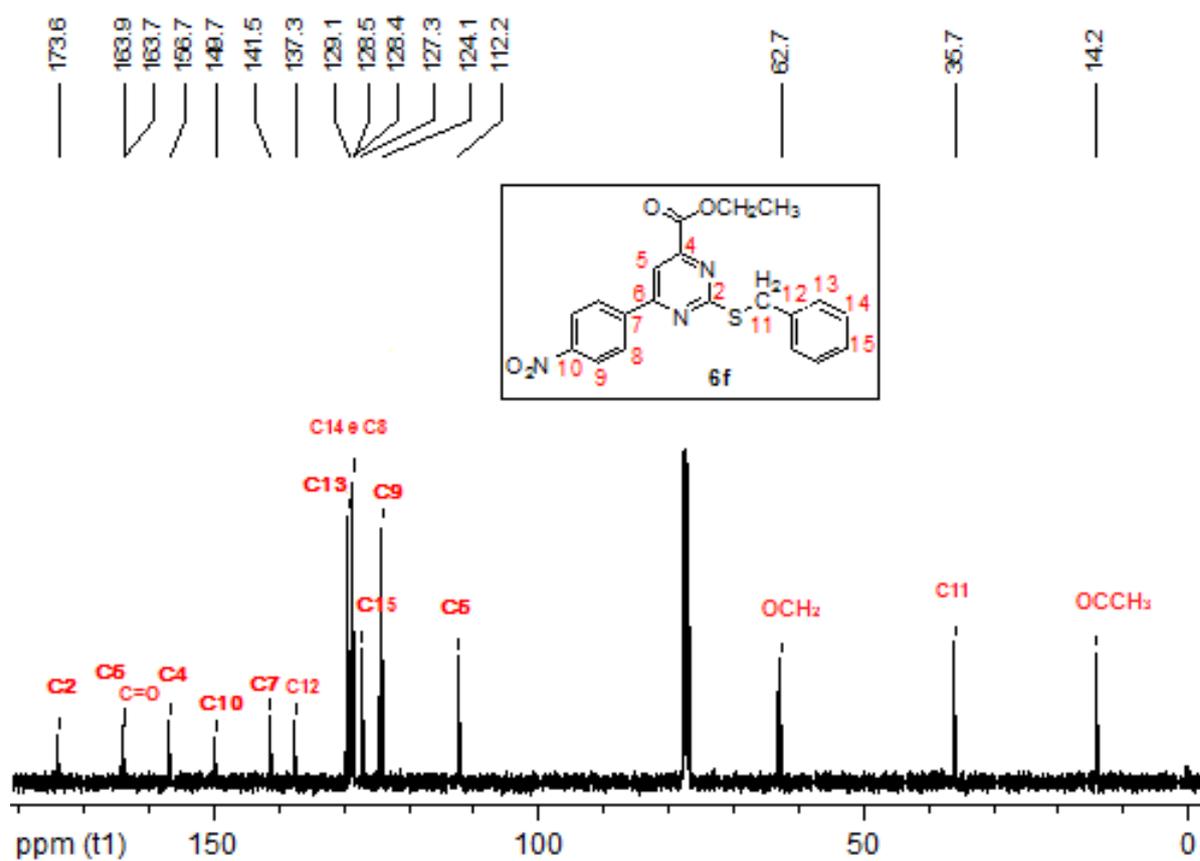


Figura 98: Espectro de RMN ^{13}C do composto **6f** a 400MHz em CDCl_3 .

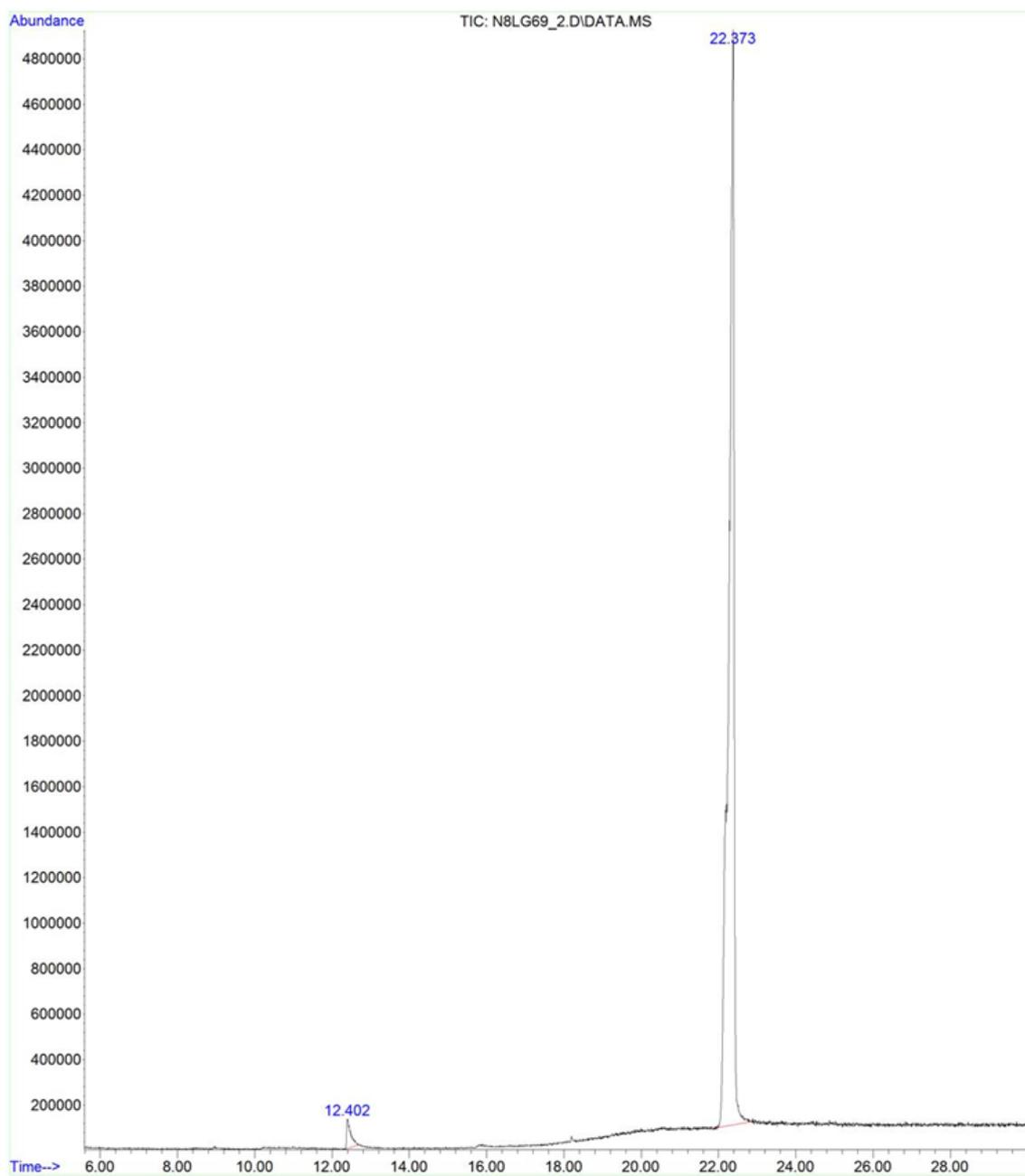


Figura 99: Cromatograma de íons totais do composto 6f.

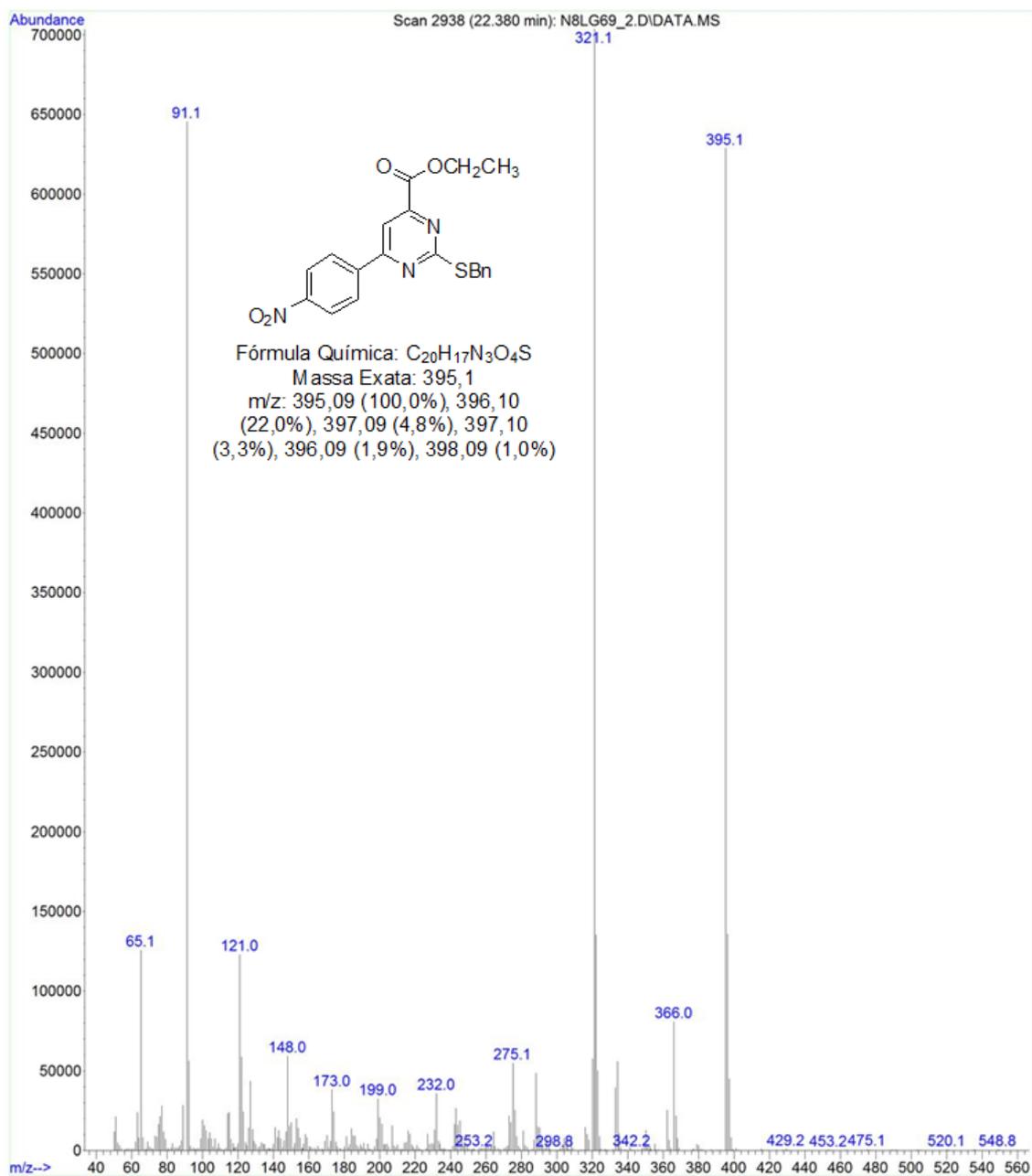


Figura 100: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 6f.

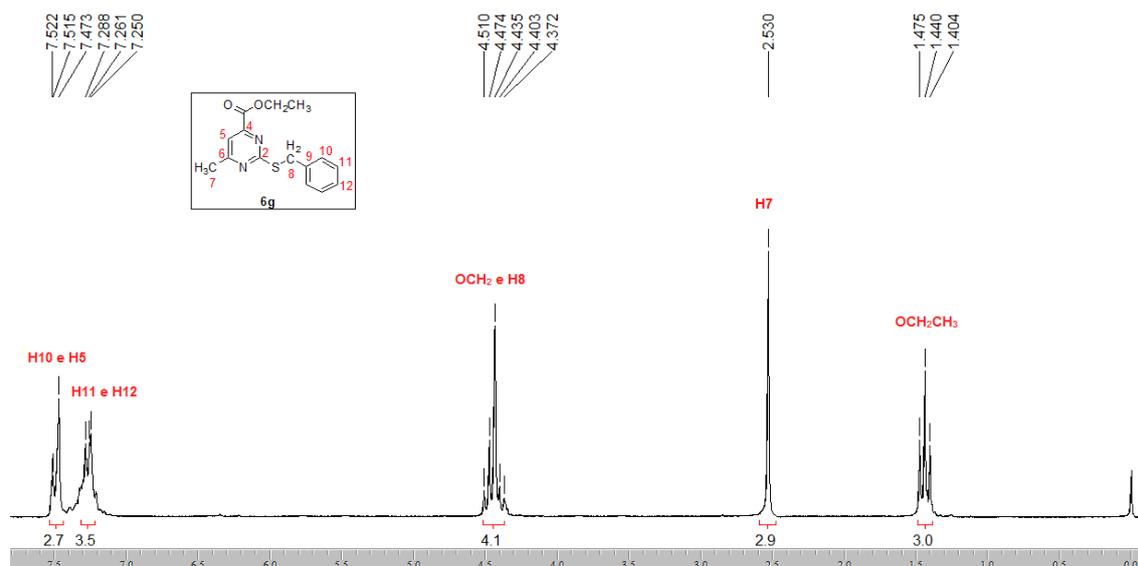


Figura 101: Espectro de RMN ^1H do composto **6g** a 200MHz em CDCl_3 .

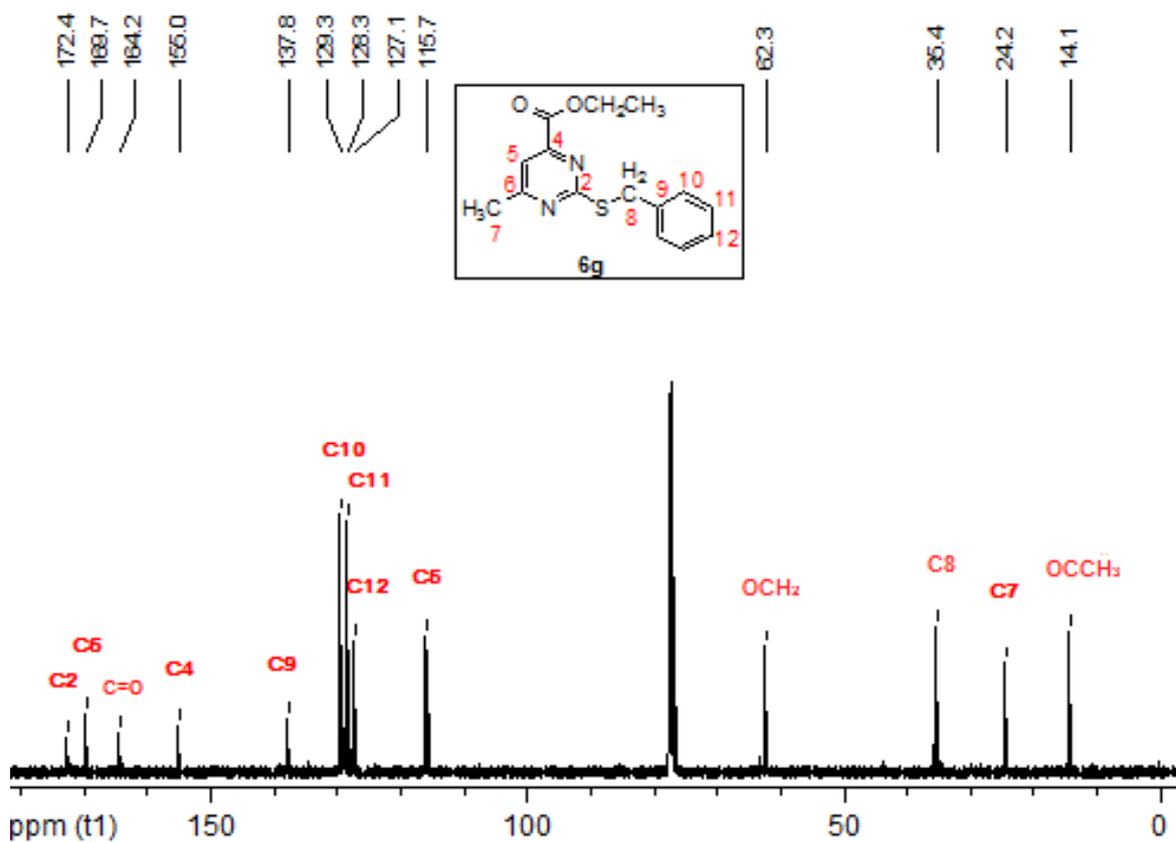


Figura 102: Espectro de RMN ^{13}C do composto **6g** a 400MHz em CDCl_3 .

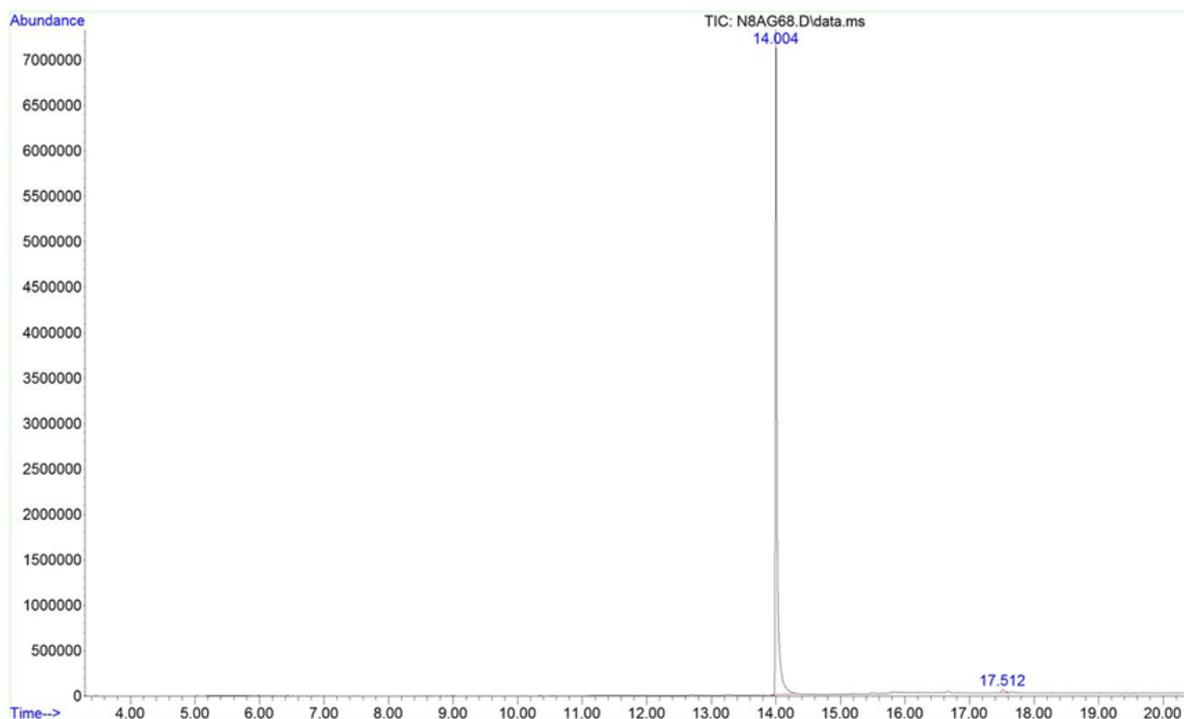


Figura 103: Cromatograma de íons totais do composto **6g**.

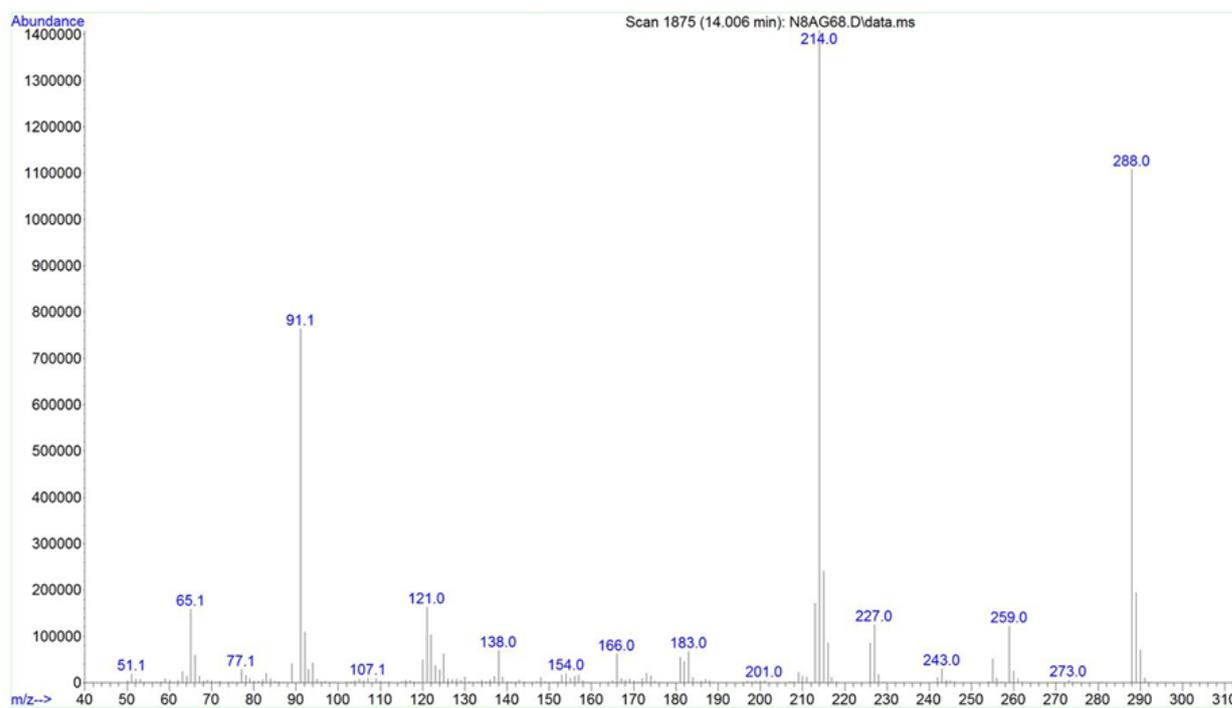


Figura 104: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **6g**.

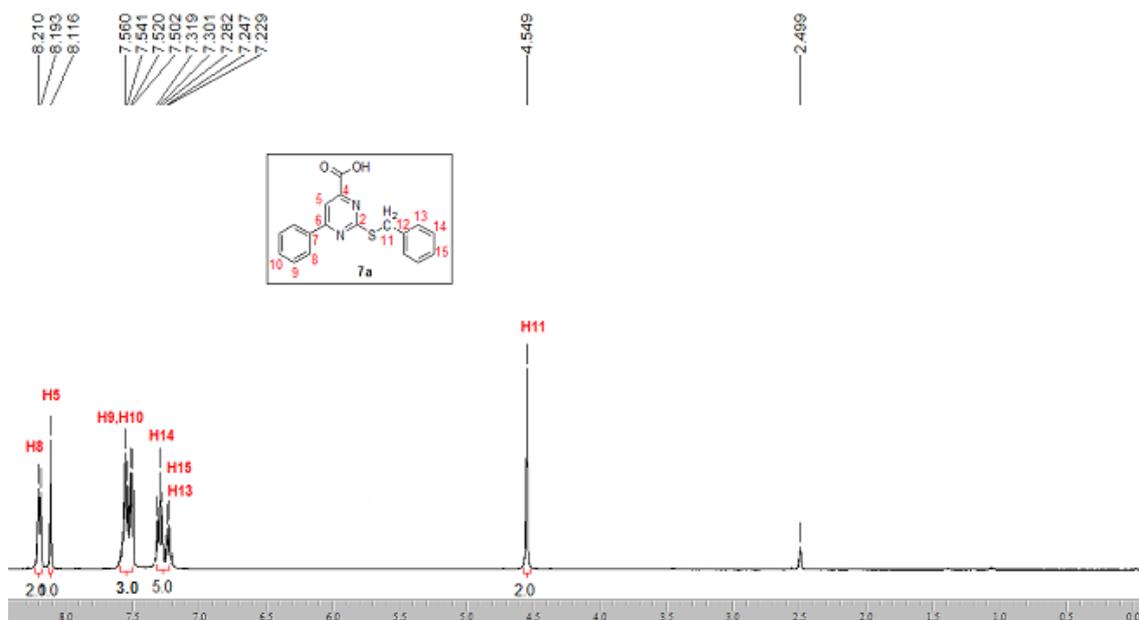


Figura 105: Espectro de RMN ^1H do composto **7a** a 400MHz em DMSO- d_6 .

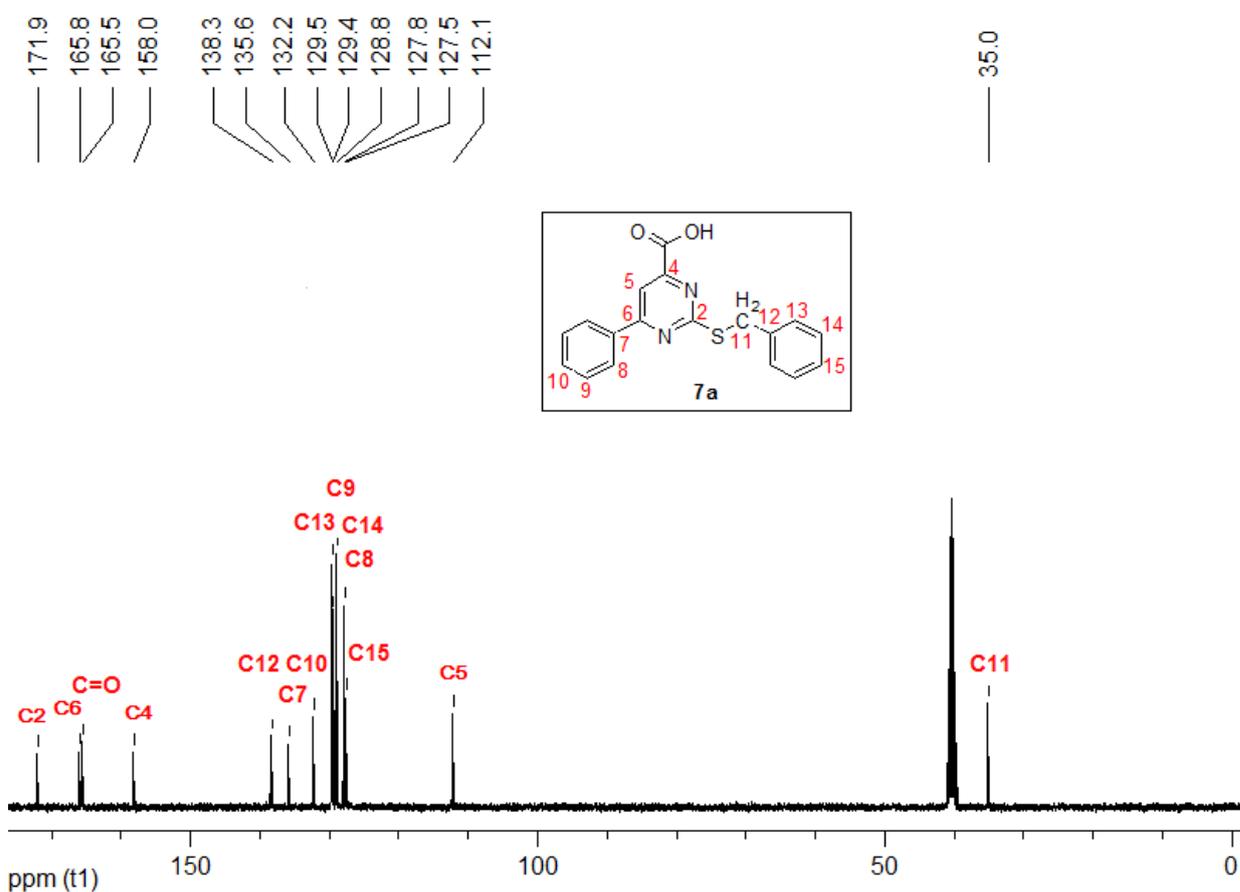


Figura 106: Espectro de RMN ^{13}C do composto **7a** a 400MHz em DMSO- d_6 .

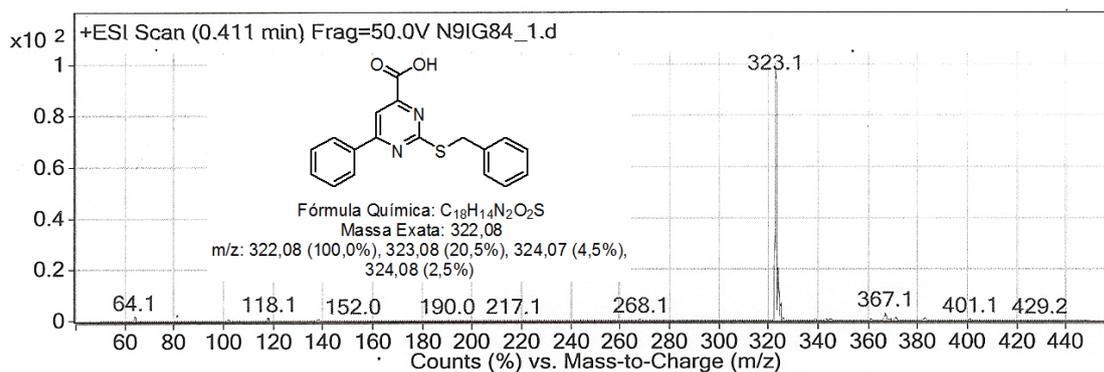


Figura 107: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto 7a.

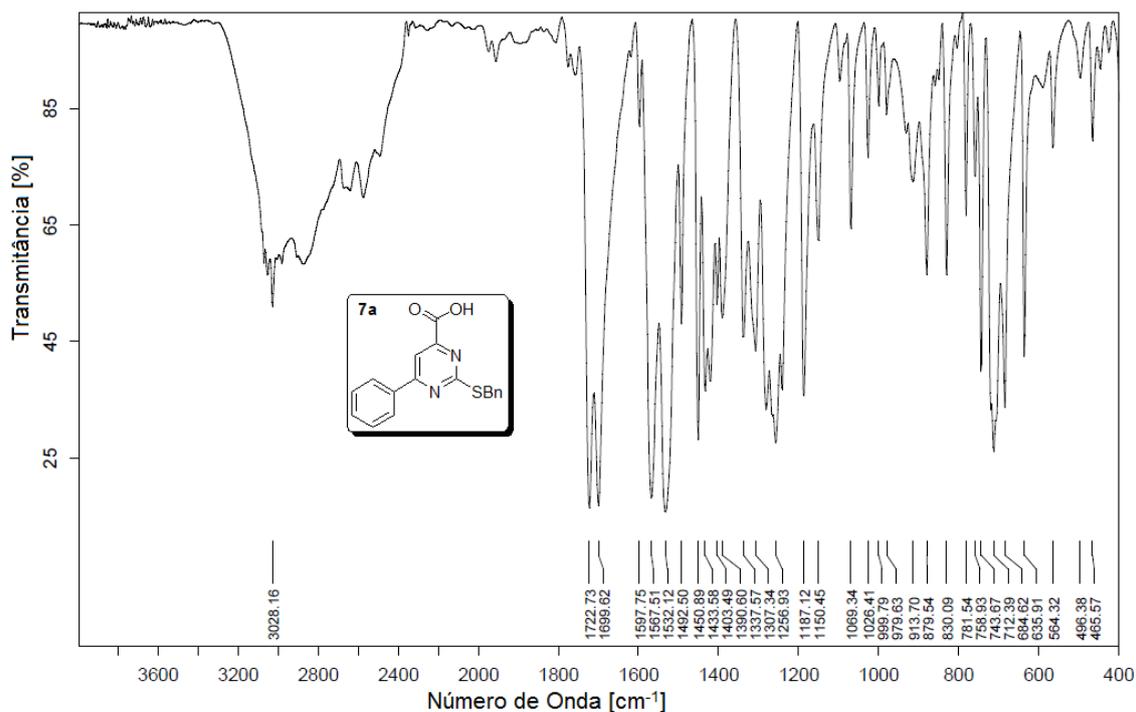


Figura 108: Espectro de Infravermelho do composto 7a.

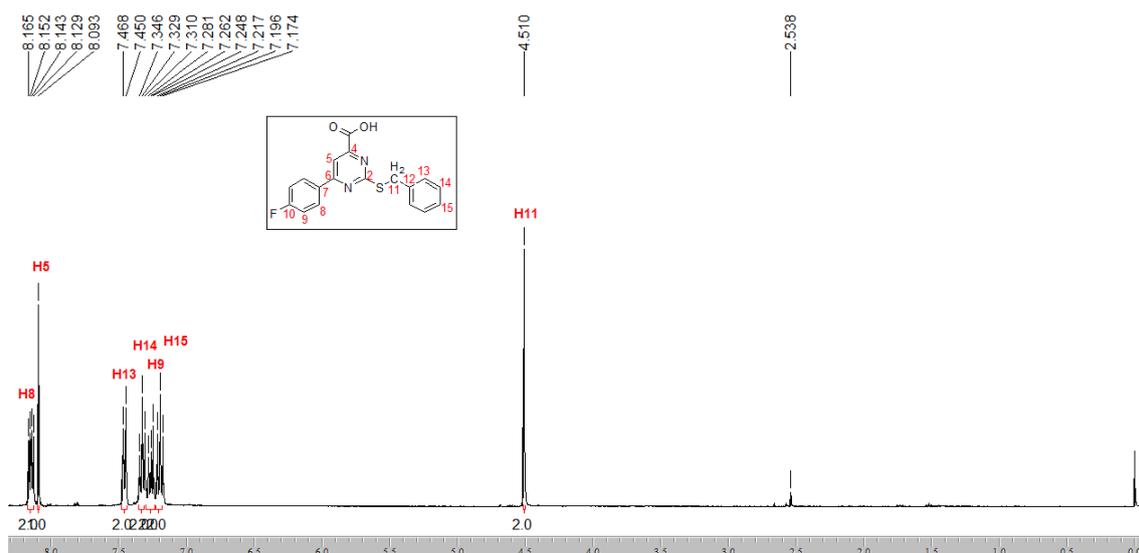


Figura 109: Espectro de RMN ^1H do composto **7b** a 200MHz em DMSO- d_6 .

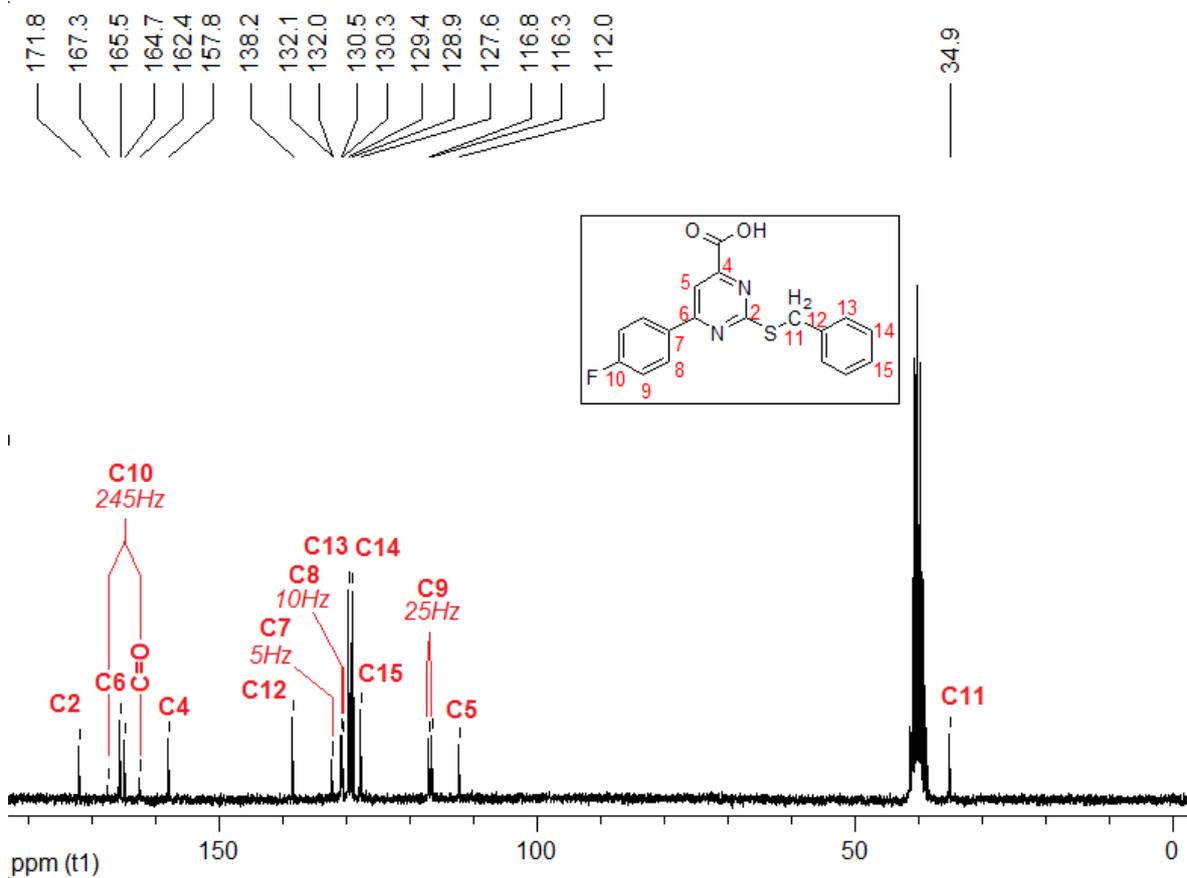


Figura 110: Espectro de RMN ^{13}C do composto **7b** a 50MHz em DMSO- d_6 .

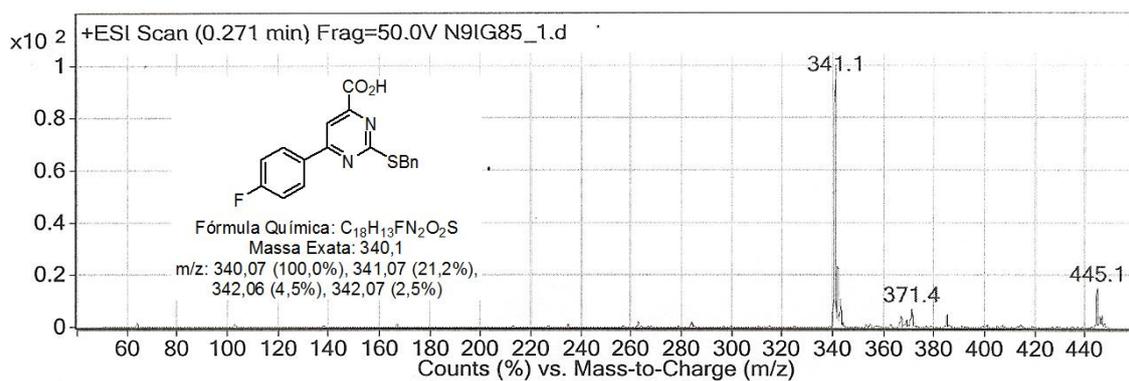


Figura 111: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto **7b**.

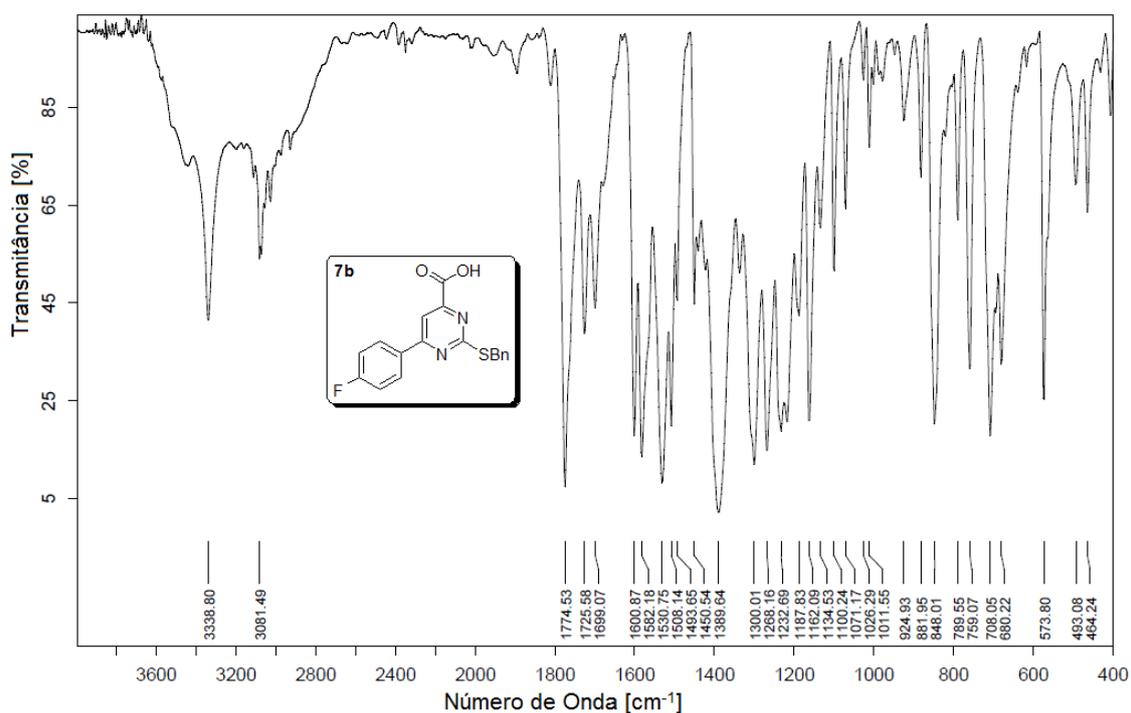


Figura 112: Espectro de Infravermelho do composto **7b**.

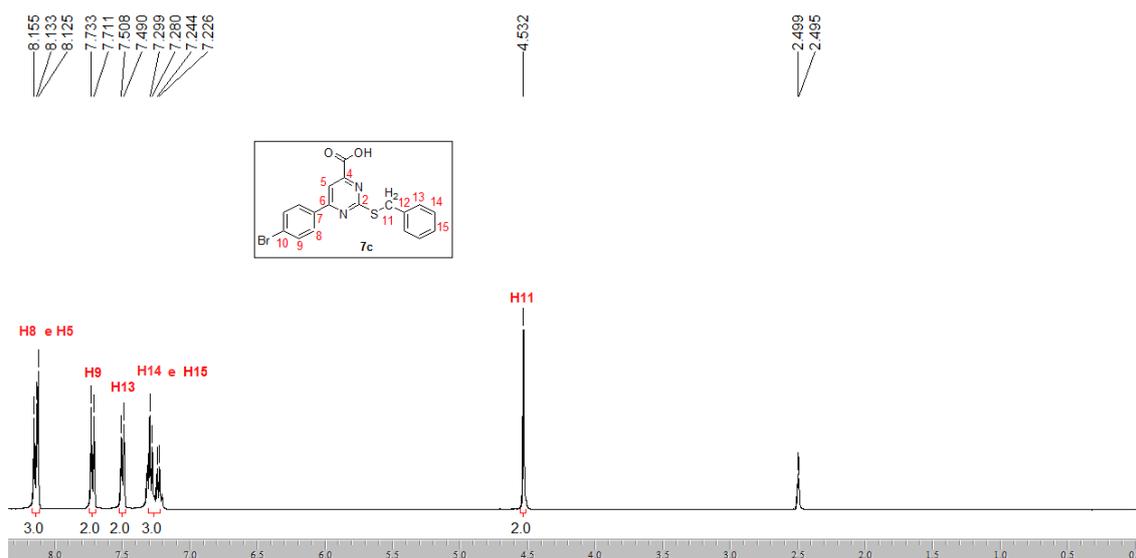


Figura 113: Espectro de RMN ^1H do composto **7c** a 400MHz em DMSO- d_6 .

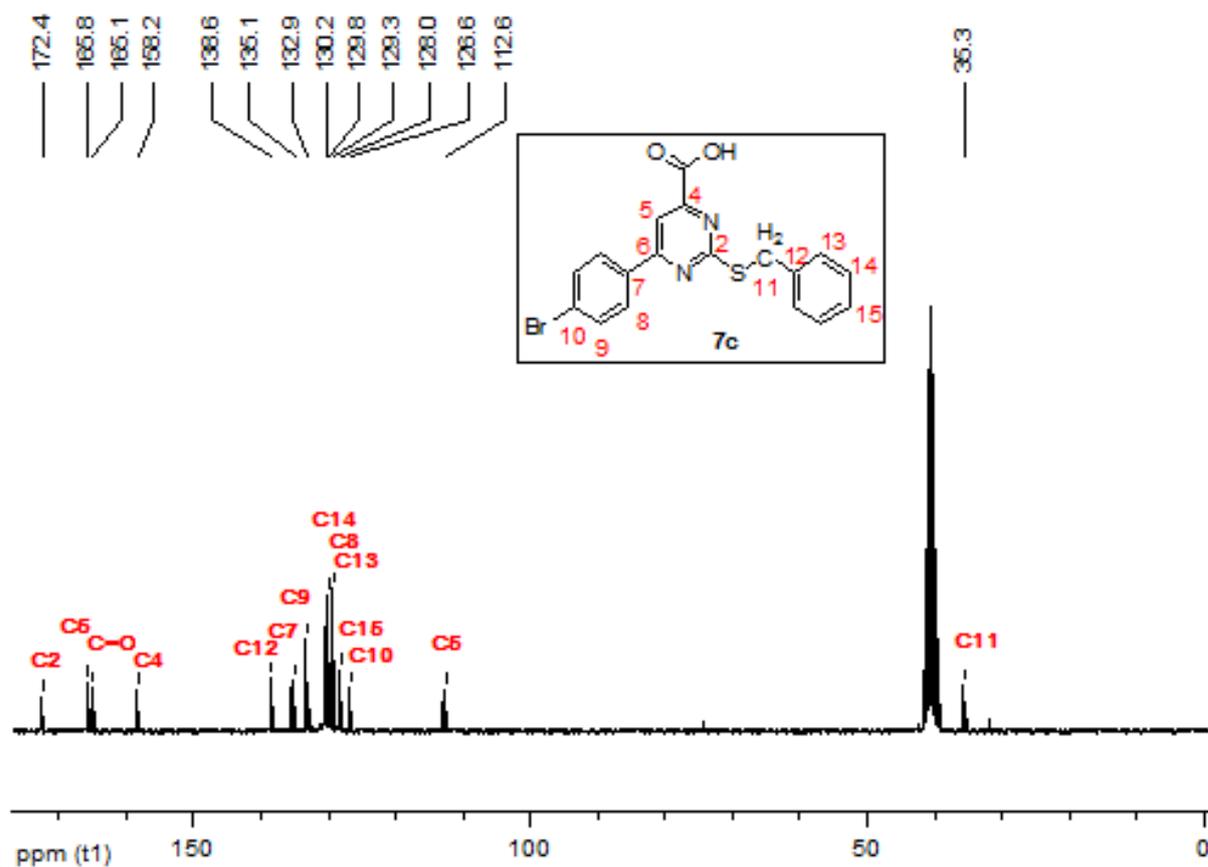


Figura 114: Espectro de RMN ^{13}C do composto **7c** a 100MHz em DMSO- d_6 .

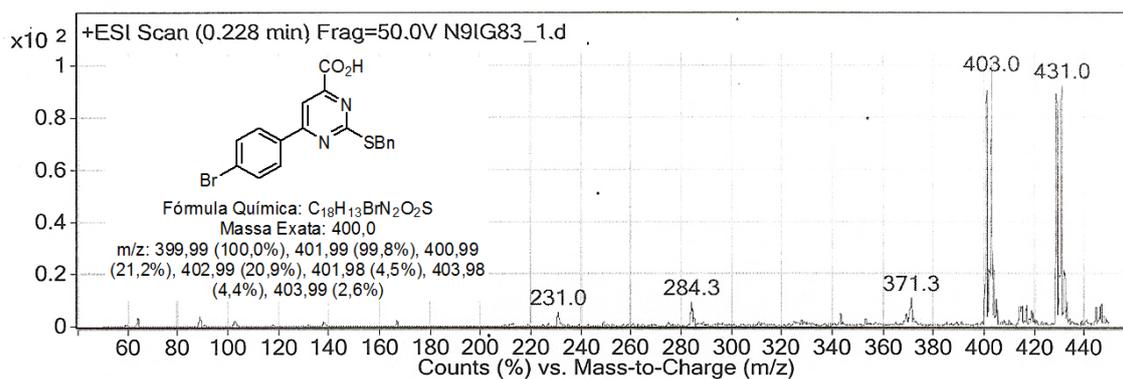


Figura 115: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto **7c**.

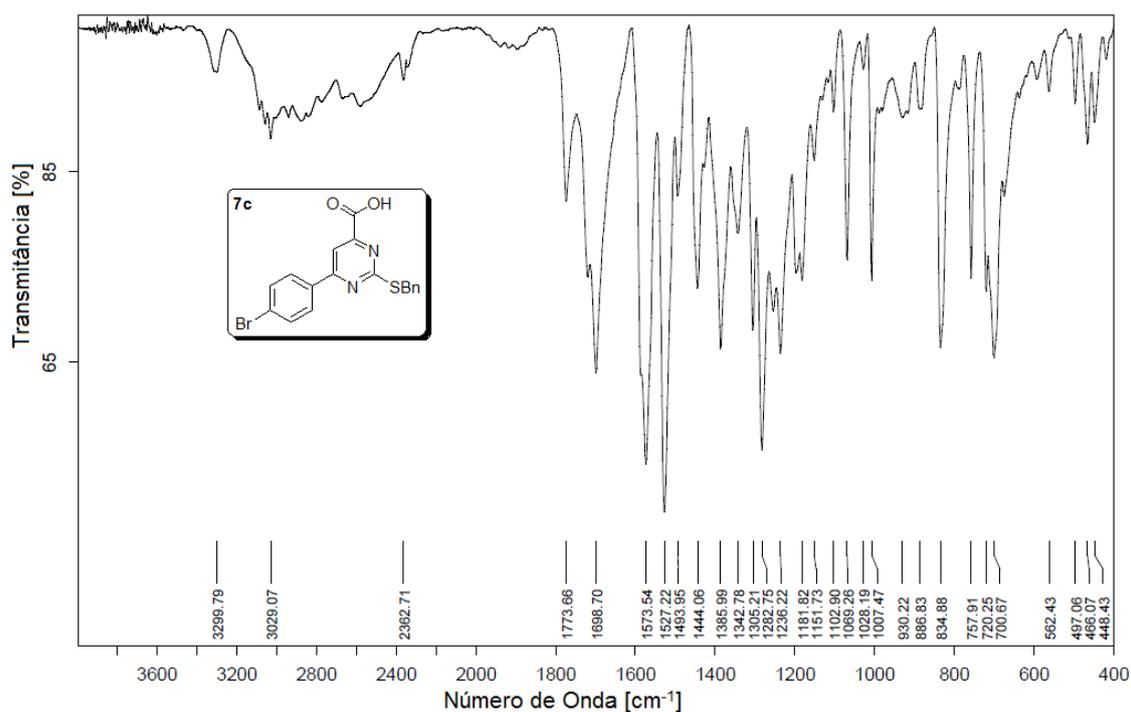


Figura 116: Espectro de Infravermelho do composto **7c**.

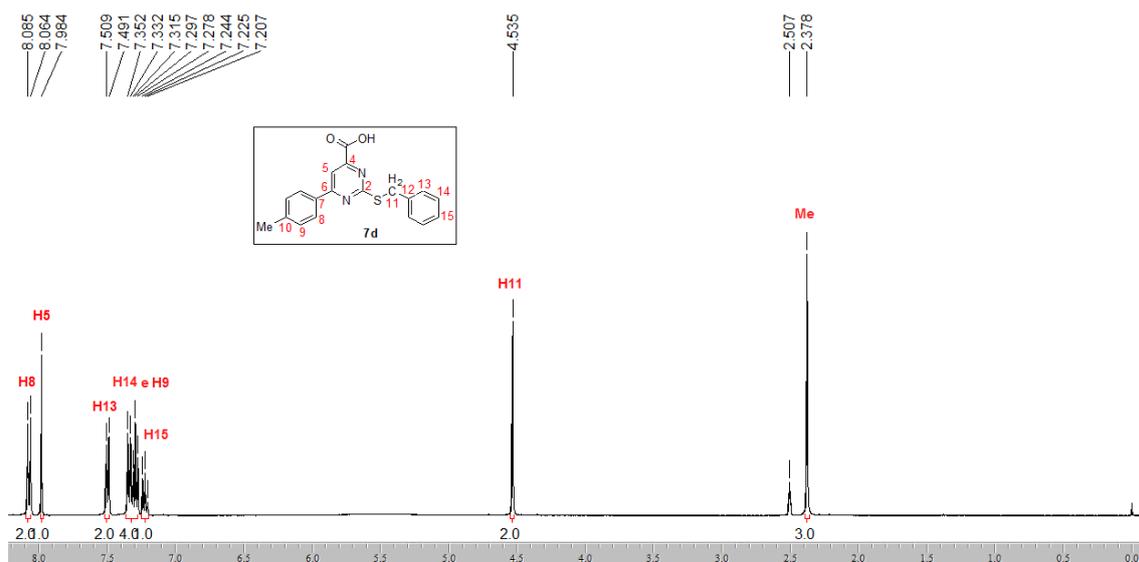


Figura 117: Espectro de RMN ^1H do composto **7d** a 400MHz em DMSO- d_6 .

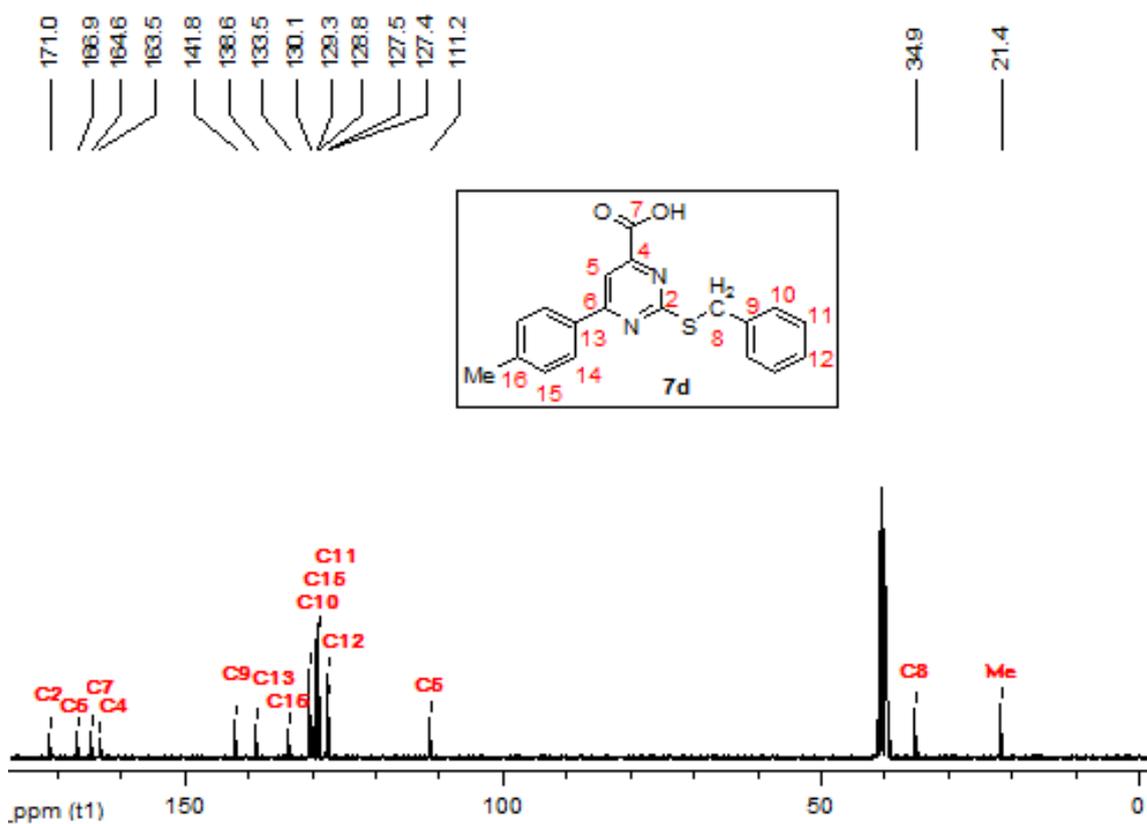


Figura 118: Espectro de RMN ^{13}C do composto **7d** a 100MHz em DMSO- d_6 .

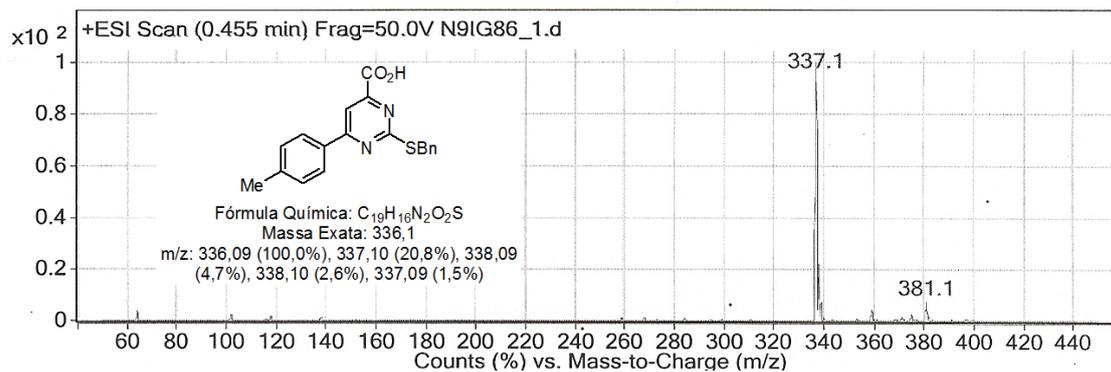


Figura 119: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto 7d.

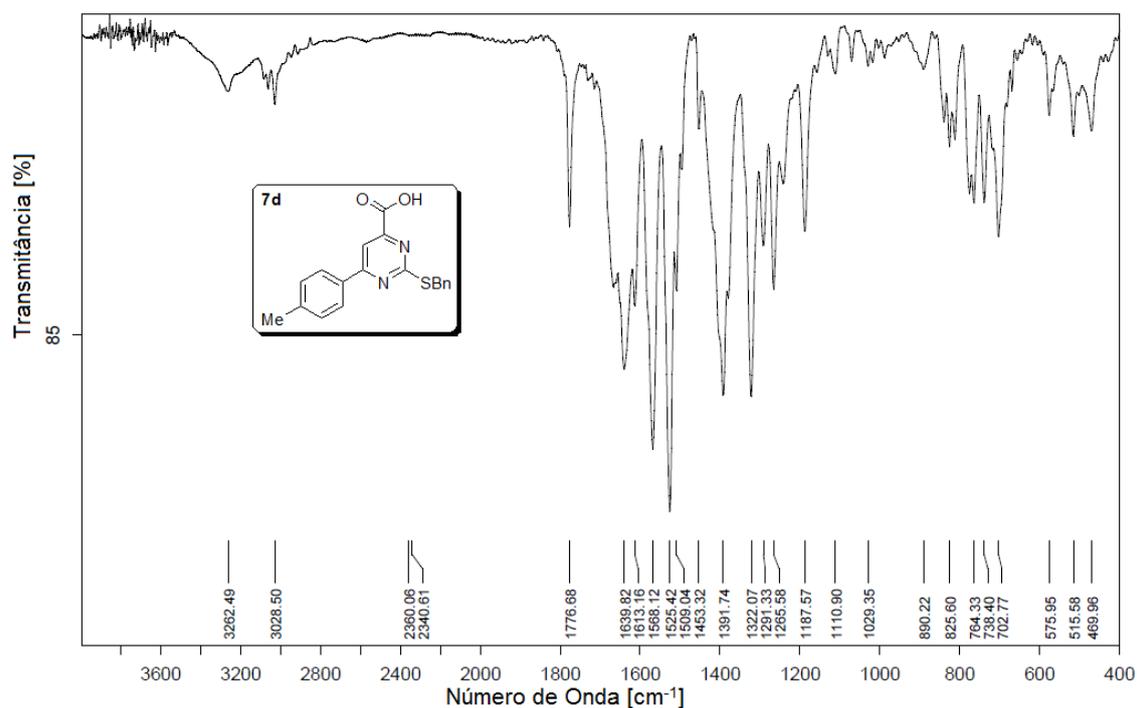


Figura 120: Espectro de Infravermelho do composto 7d.

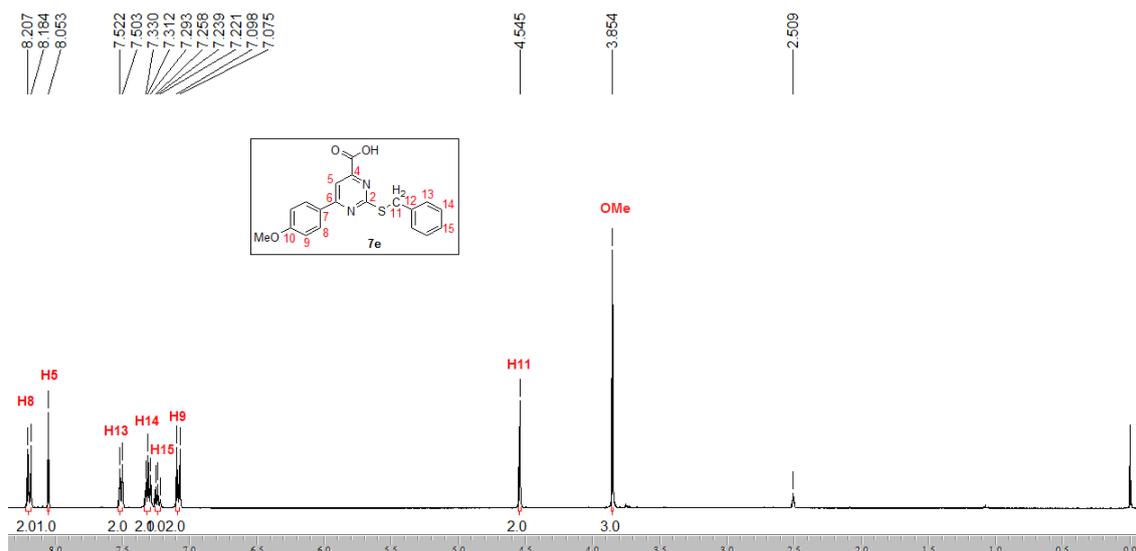


Figura 121: Espectro de RMN ^1H do composto **7e** a 400MHz em DMSO- d_6 .

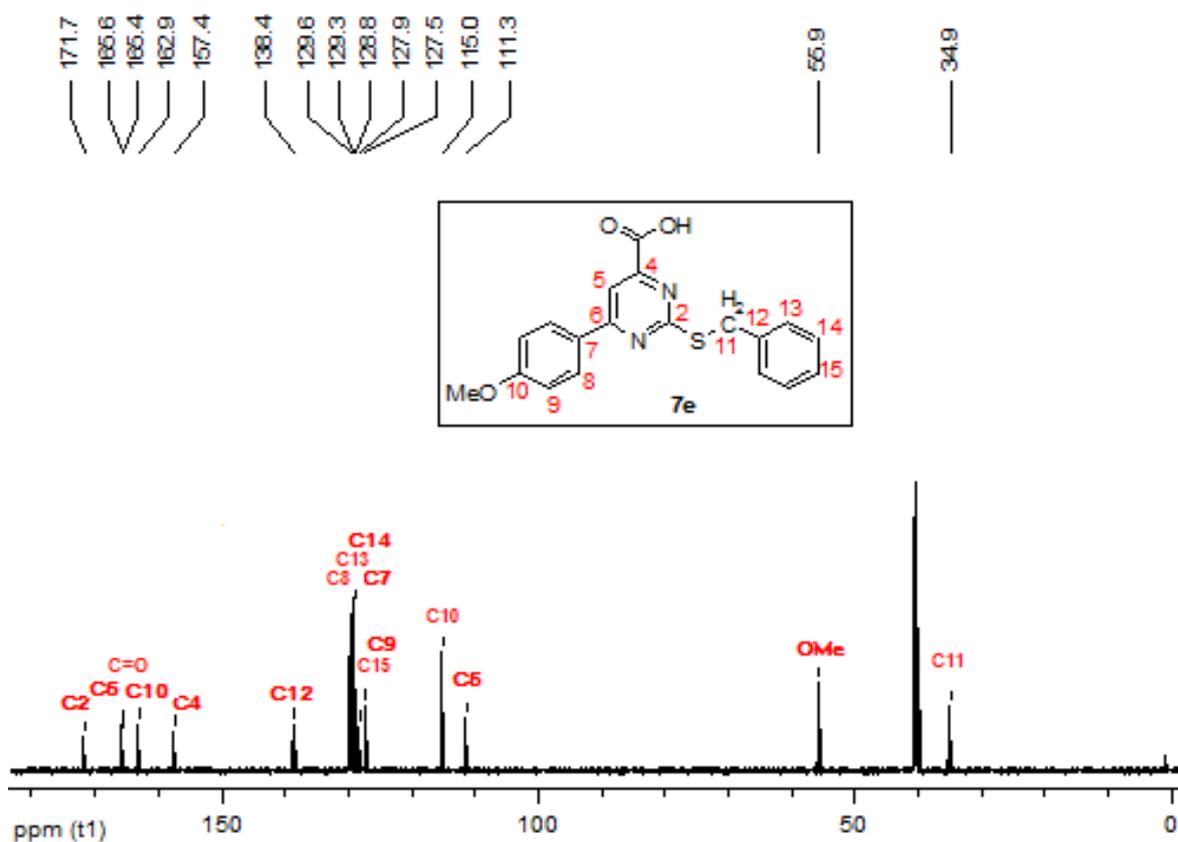


Figura 122: Espectro de RMN ^{13}C do composto **7e** a 100MHz em DMSO- d_6 .

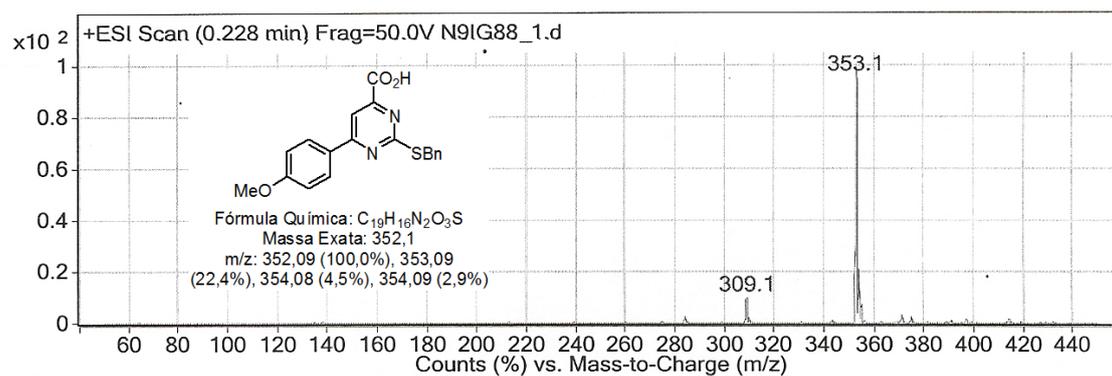


Figura 123: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto **7e**.

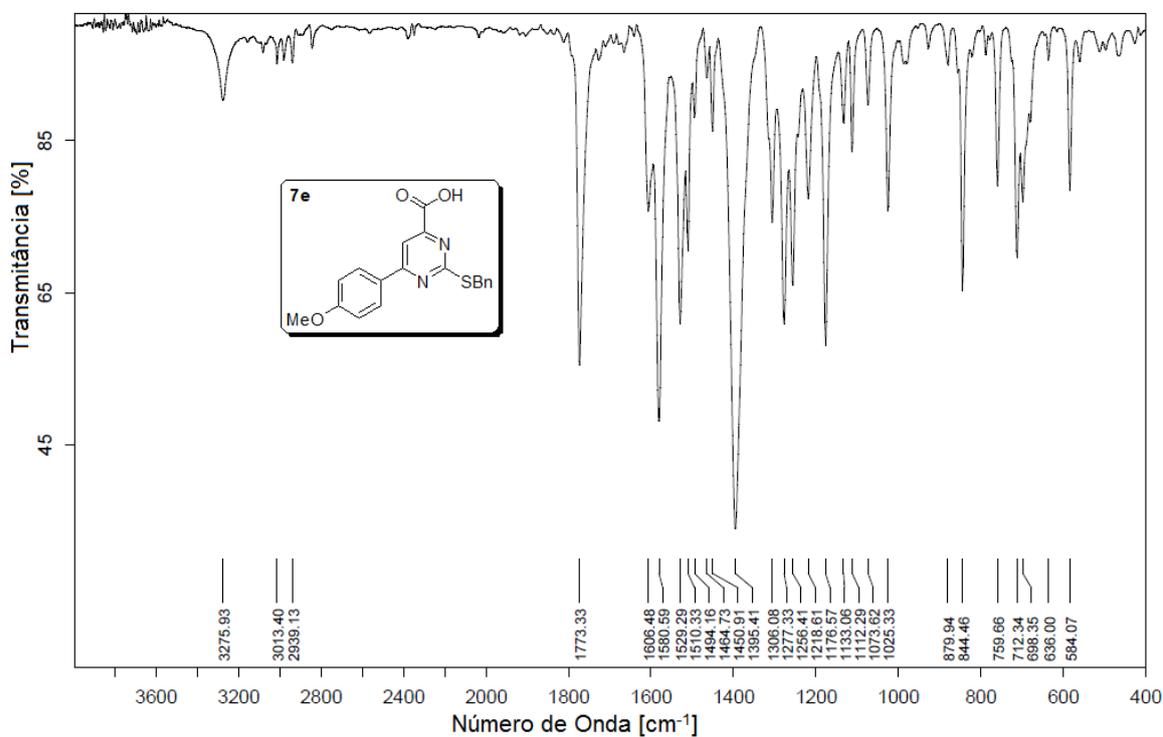
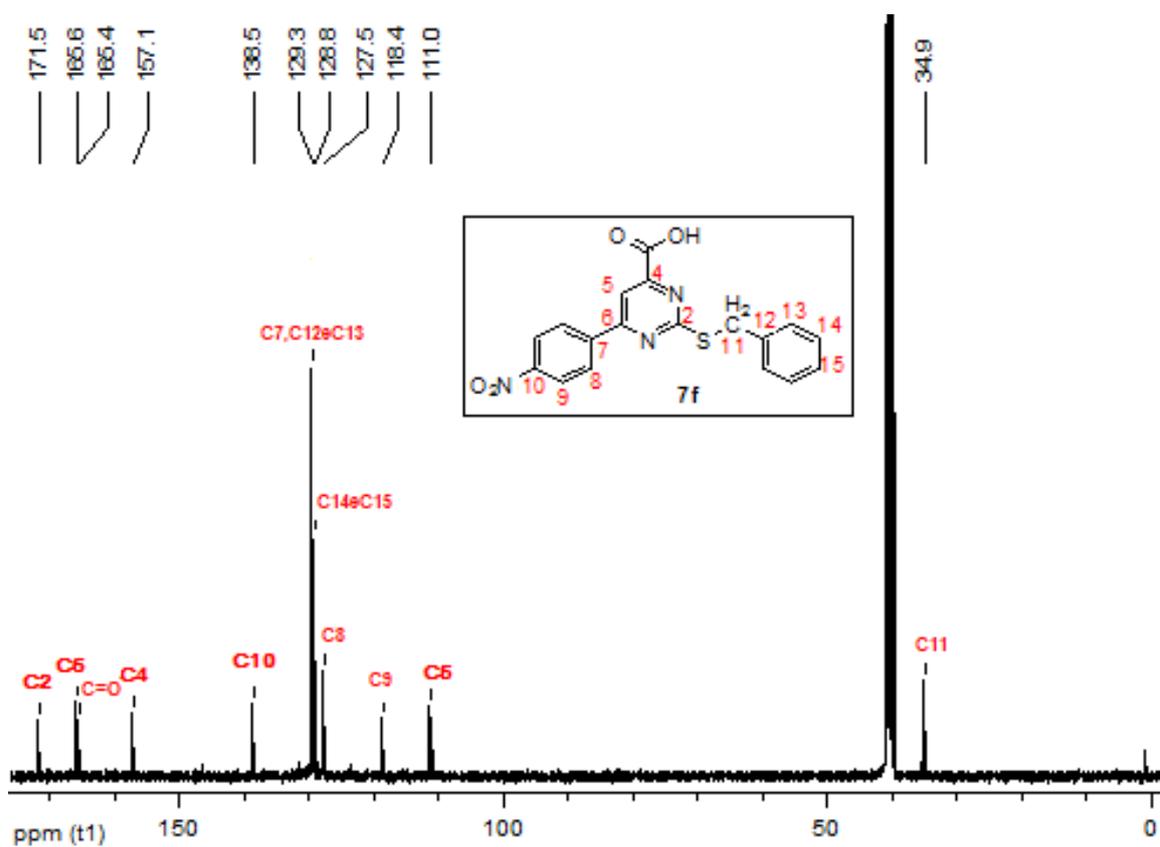
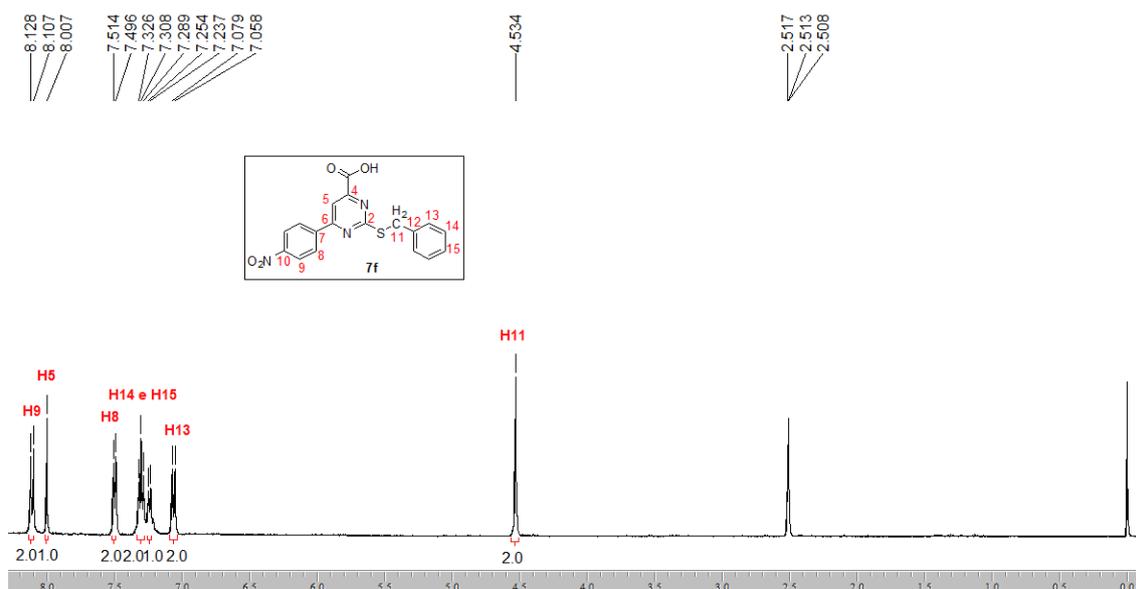


Figura 124: Espectro de Infravermelho do composto **7e**.



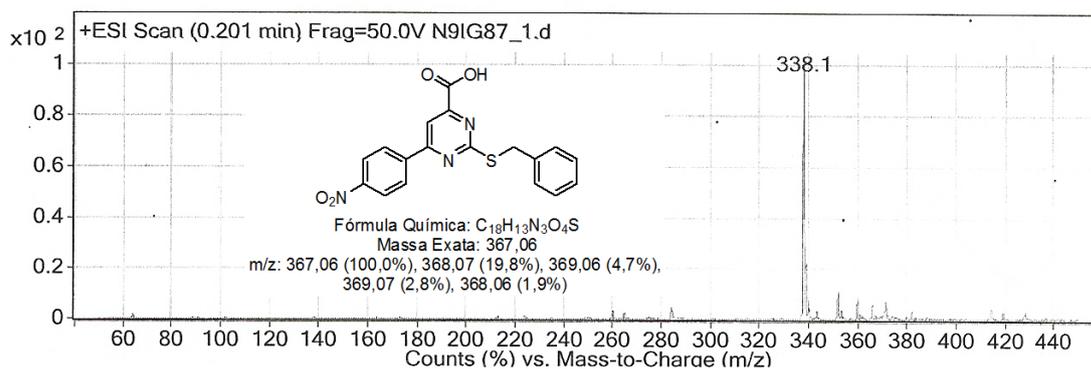


Figura 127: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto 7f.

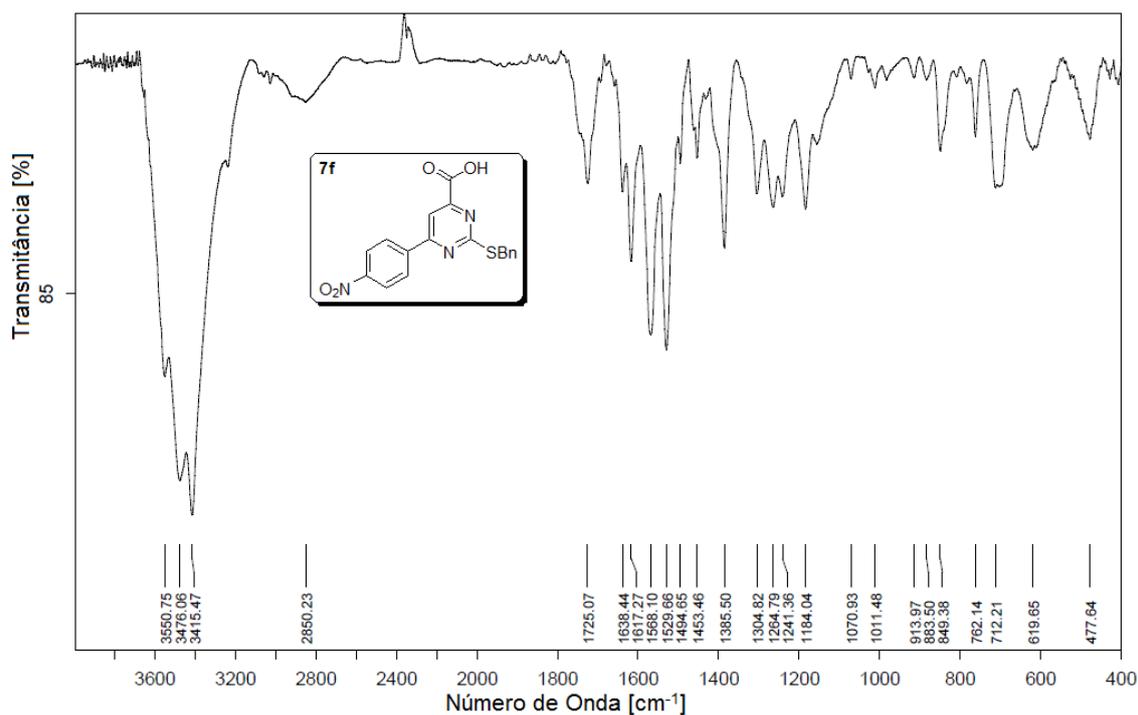


Figura 128: Espectro de Infravermelho do composto 7f.

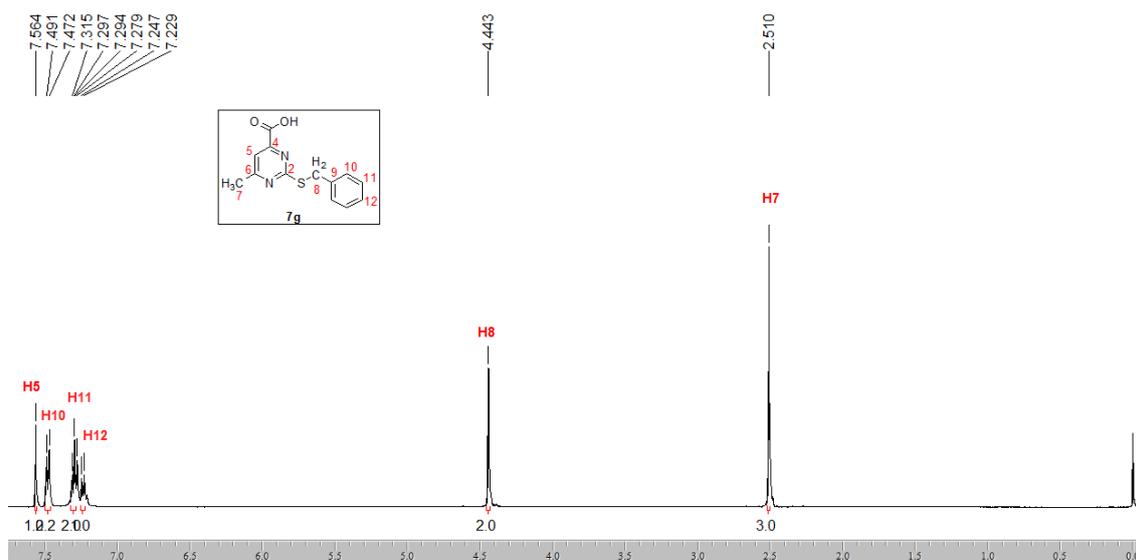


Figura 129: Espectro de RMN ^1H do composto **7g** a 400MHz em DMSO- d_6 .

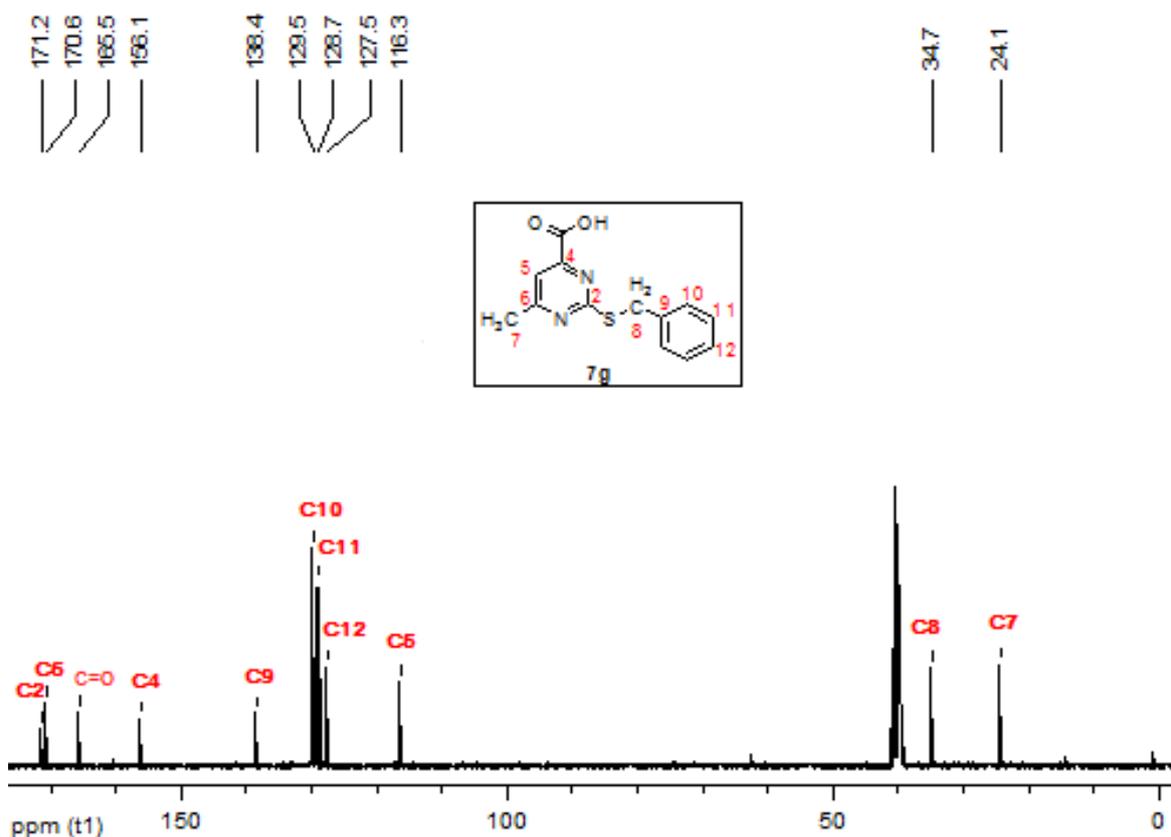
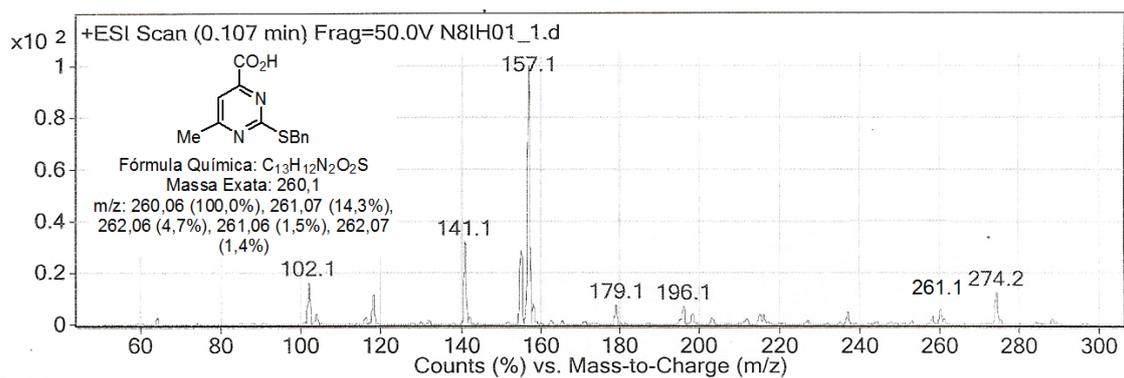
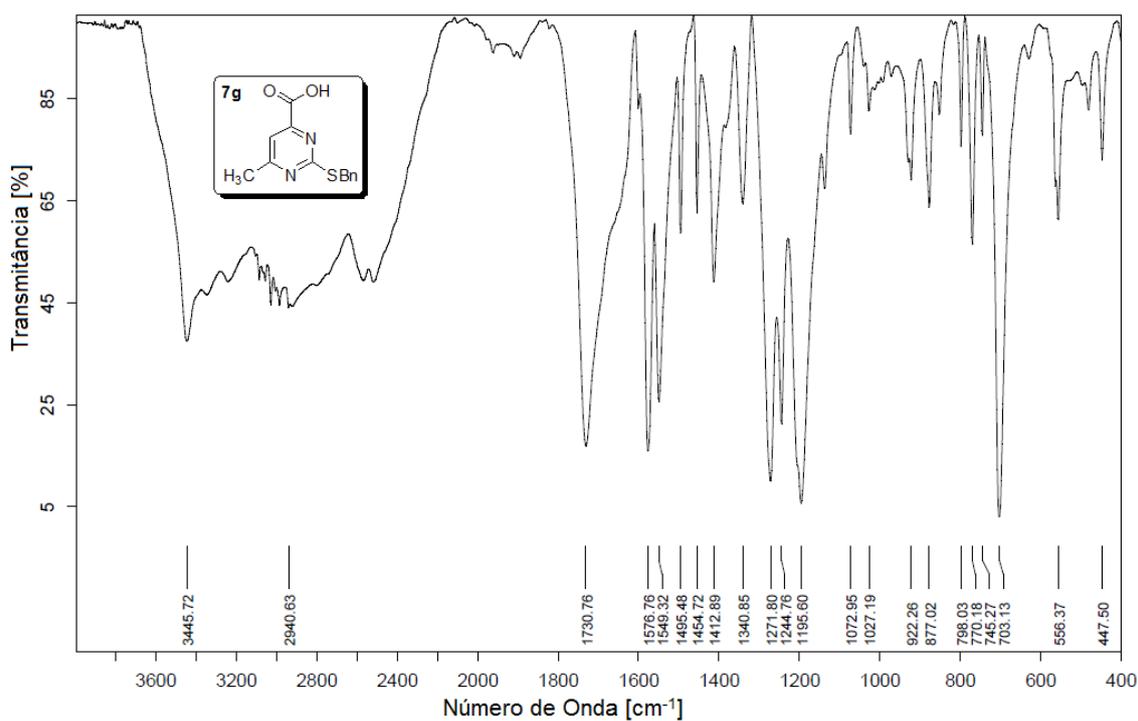


Figura 130: Espectro de RMN ^{13}C do composto **7g** a 100MHz em DMSO- d_6 .

Figura 131: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto **7g**.Figura 132: Espectro de Infravermelho do composto **7g**.