



**UFSM**

**Tese de Doutorado**

**SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE 2-METILTIOPIRIMIDIN-4(3*H*)-ONAS  
N<sup>3</sup>-SUBSTITUÍDAS, URACILAS DERIVADAS E BROMACIL  
ANÁLOGOS**

**JOSIANE MORAES DOS SANTOS**

**PPGQ**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2014**

**Síntese Regiosseletiva de 2-metiltiopirimidin-4(3*H*)-onas  
N<sup>3</sup>-substituídas, Uracilas Derivadas e Bromacil Análogos**

**Por**

**JOSIANE MORAES DOS SANTOS**

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

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2014**

**Universidade Federal de Santa Maria  
Programa de Pós-Graduação em Química**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de  
Doutorado

**SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE 2-METILTIOPIRIMIDIN-4(3H)-ONAS  
N<sup>3</sup>-SUBSTITUÍDAS, URACILAS DERIVADAS E BROMACIL  
ANÁLOGOS**

elaborada por

**JOSIANE MORAES DOS SANTOS**

como requisito parcial para obtenção do grau de  
**Doutor em Química**

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

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

---

**Prof. Dr. Helio G. Bonacorso - UFSM**

---

**Prof. Dr. Gilson Rogério Zeni - UFSM**

---

**Prof. Dr. Benhur de Godoi - UFFS**

---

**Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke - UFRGS**

Santa Maria, 31 Janeiro de 2014

*A melhor coisa de nossas vidas é a nossa Família.*

*A gente chega em casa e ela nos acolhe nos dando comida e um gole de bebida .*

*A nossa Família... Tem amor por nossas vidas.*

*A nossa Família nos ama... E quase vai pra cozinha preparar comida.*

*Às vezes achamos nossa Família bem esquisita, mas isso faz parte de nossas vidas.*

*O importante é amar nossa Família enquanto tivermos vida!*

Obrigado por tudo minha Família querida: meus pais

Oreste C. dos Santos e Inês B. M. dos Santos

e meus irmãos Angélica M. dos Santos e

Raul M. dos Santos.

*Ao Professor Dr.Nilo Zanatta  
o meu especial agradecimento  
pela orientação competente e  
ensinamentos.*

**Pode ser que um dia...**

**Pode ser que um dia deixemos de nos falar**  
**Mas, enquanto houver amizade**  
**Faremos as pazes de novo.**

**Pode ser que um dia o tempo passe**  
**Mas, se a amizade permanecer**  
**Um de outro se há-de lembrar.**

**Pode ser que um dia nos afastemos**  
**Mas, se formos amigos de verdade**  
**A amizade nos reaproximará.**

**Pode ser que um dia não mais existamos**  
**Mas, se ainda sobrar amizade**  
**Nascemos de novo, um para o outro.**

**Pode ser que um dia tudo acabe**  
**Mas, com a amizade construiremos tudo novamente**  
**Cada vez de forma diferente**  
**Sendo único e inesquecível cada momento**  
**Que juntos viveremos e nos lembraremos para sempre.**

*(Albert Einstein)*

A todos os meus amigos, em especial aos Best: Laura, Alessandra, Estefania, Márcio e Mário André. Obrigado pela amizade, pelas alegrias e carinho em todos estes anos.

## AGRADECIMENTOS

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

Aos professores Oscar E. Dorneles Rodrigues, Simone S. Amaral, Leonardo Fantinel e Helio G. Bonacorso, agradeço pelas sugestões e grande contribuição neste trabalho, no exame de qualificação.

Agradeço também aos professores Gilson Rogério Zeni, Benhur de Godoi, Diogo S. Lüdtkke e Helio G. Bonacorso pela disponibilidade, correções, sugestões e contribuições neste trabalho e principalmente por aceitarem o convite de compor a banca de defesa.

Aos amigos do laboratório, agradeço pela ótima convivência, amizade e ensinamentos: Andréia, Adriano, Bruna, Carlos, Estefania, Márcio, Mário André, Valquiria e Vanessa.

Agradecimento especial às minhas alunas de Iniciação Científica, Laura de Andrade e Alessandra da Silveira, pelo grande auxílio e dedicação na elaboração deste trabalho e principalmente pela amizade. Podem contar comigo sempre!

Aos colegas dos laboratórios “vizinhos” pelos empréstimos de reagentes, conversas e momentos de descontração.

A coordenação do Programa de Pós Graduação em Química, em especial a Ademir e Valéria pelo serviço competente e eficiente.

À Maria Angélica de Lima pela oportunidade de trabalhar na operação do aparelho de RMN e aos colegas do laboratório de Ressonância Magnética Nuclear, pela amizade e ensinamentos.

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

## RESUMO

Universidade Federal de Santa Maria  
Programa de Pós-Graduação em Química  
Tese de Doutorado

### **SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE 2-METILTIOPIRIMIDIN-4(3H)-ONAS N<sup>3</sup>-SUBSTITUÍDAS, URACILAS DERIVADAS E BROMACIL ANÁLOGOS**

AUTORA: Josiane Moraes dos Santos  
ORIENTADOR: Prof. Dr. Nilo Zanatta  
Santa Maria, 31 de Janeiro de 2014

Uma série de vinte e sete 2-metiltiopirimidin-4-(3H)-onas 3,6-disubstituídas que possuem como substituintes na posição 6 do anel pirimidínico os grupos Me, Ph, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> e na posição 3 os grupos Me, Alil, Ph, Bn, Fenetil, *sec*-Butil, foi obtida, regiosseletivamente, a partir da ciclocondensação das 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas com os sulfatos de 2-metilisotiouréia 1-substituídos em meio aquoso básico. Os produtos foram obtidos com altos rendimentos que variaram de 70-92%.

As 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas usadas como reagentes de partida, foram sintetizadas a partir de reações de acilação de acetais ou enol éteres com cloreto de tricloroacetila.

Em um segundo momento, uma série de vinte e quatro uracilas N<sup>3</sup>-substituídas foram sintetizadas a partir da oxidação do grupo metiltio das 2-metiltiopirimidin-4-(3H)-onas obtidas anteriormente utilizando Oxone como agente oxidante. O Oxone transforma o grupo sulfeto em sulfona, um bom grupo de saída, que sofre eliminação para fornecer os produtos. Todos os compostos foram obtidos como sólidos e com bons rendimentos (50-90%).

Este trabalho também apresenta a síntese do 5-bromo-3-*sec*-butil-6-metiluracila (Bromacil) e análogos a partir da reação de bromação seletiva da posição 5 das uracilas N<sup>3</sup>-substituídas utilizando Br<sub>2</sub> como reagente e MeOH como solvente. Esta metodologia possibilitou a formação do Bromacil e análogos com rendimentos elevados que variaram de 78-98%. Os compostos foram obtidos como sólidos.

Os sulfatos de 2-metilisotiouréia 1-substituídos foram obtidos através da S-metilação da tiouréia correspondente utilizando sulfato de dimetila, água e aquecimento.



## ABSTRACT

Federal University of Santa Maria  
Graduate Program in Chemistry  
Thesis in Chemistry

### **REGIOSELECTIVE SYNTHESIS OF $N^3$ -SUBSTITUTED 2-METHYLTHIOPYRIMIDIN-4(3H)-ONES, DERIVATIVES URACIL AND ANALOGOUS BROMACIL**

AUTHOR: Josiane Moraes dos Santos  
ACADEMIC ADVISOR: Prof. Dr. Nilo Zanatta  
Santa Maria, January 31, 2014

A series of twenty-seven 3,6-disubstituted 2-methylthiopyrimidin-4(3H)-ones that have as substituents at 6 position of the pyrimidine ring the groups Me, Ph, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> and at 3 position the groups Me, allyl, Ph, Bn, phenethyl, *sec*-butyl was regioselectively obtained from the cyclocondensation of 4-alkoxy-1,1,1-trichloro-3-alken-2-ones with 1-substituted 2-methylisothiurea sulfates in basic aqueous medium. The products were obtained in high yields ranging from 70-92%.

The 4-alkoxy-1,1,1-trichloro-3-alken-2-ones used as starting materials were synthesized by acylation reaction of acetals or enol ethers with trichloroacetyl chloride.

In a second step, a series twenty four  $N^3$ -substituted uracil were synthesized from the oxidation of the methylthio group in the 2-methylthiopyrimidin-4(3H)-ones previously obtained by using Oxone as oxidizing agent. The Oxone transforms the sulfide group in sulfone group, a good leaving group, which undergoes elimination to provide the products. All compounds were obtained as solids and in good yields (50-90%).

This work also presents the synthesis of 5-bromo-3-*sec*-butyl-6-metiluracil (Bromacil) and analogous from the selective reaction bromination of the 5-position of  $N^3$ -substituted uracil using Br<sub>2</sub> as reactant and as solvent MeOH. This methodology enabled the formation of Bromacil and analogues in high yields ranging from 78-98%. The compounds were obtained as solids.

The 1-substituted 2-methylisothiurea sulfates were obtained by S-methylation of the corresponding thiourea using dimethyl sulfate in water and heating.

## SUMÁRIO

Agradecimentos .....	iv
Resumo.....	v
Abstract.....	vi
Sumário.....	vii
Lista de Figuras.....	x
Lista de Tabelas.....	xxi
Lista de Abreviaturas.....	xxii
<b>I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....</b>	<b>1</b>
<b>II. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>7</b>
1. Síntese de 2-metiltiopirimidin-4-(3 <i>H</i> )-onas 3,6-dissubstituídas .....	7
2. Síntese de Uracilas 3,6-dissubstituídas.....	15
3. Síntese de 5-bromo Uracilas 3,6-dissubstituídas: Análogos do Bromacil.....	22
<b>III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....</b>	<b>29</b>
1. Apresentação dos Compostos.....	29
1.1. Síntese das 2-metiltiopirimidin-4(3 <i>H</i> )-onas 3,6-dissubstituídas e uracilas derivadas.....	29
1.2. Síntese das 1,1,1-Tricloro-4-(alquil/fenil)-4-metoxibut-3-en-2-onas (1 <i>a-f</i> ).....	31
1.3. Síntese das tioureias e sulfatos pseudotioureias (2-7).....	31
1.4. Síntese das 2-metiltiopirimidin-4(3 <i>H</i> )-onas <i>N</i> <sup>3</sup> -substituídas (8,9,13 <i>a-f</i> ; 10-12 <i>a,b,e</i> ).....	32
1.5. Mecanismo proposto para a formação das 2-metiltio-pirimidin-4(3 <i>H</i> )-onas <i>N</i> <sup>3</sup> -substituídas .....	36
1.6. Identificação dos compostos por Espectroscopia de Ressonância	

Magnética Nuclear.....	38
1.7. Elucidação Estrutural definida das 2-metiltiopirimidin-4(3 <i>H</i> )-onas <i>N</i> <sup>3</sup> -substituídas por Difração de Raios-X.....	42
1.8. Identificação das 2-metiltiopirimidin-4(3 <i>H</i> )-onas <i>N</i> <sup>3</sup> -substituídas por Espectrometria de Massas .....	43
1.9. Síntese regioseletiva das Uracilas <i>N</i> <sup>3</sup> -substituídas ( <b>14-19</b> ).....	45
1.10. Identificação das Uracilas <i>N</i> <sup>3</sup> -substituídas por Ressonância Magnética Nuclear .....	49
1.11. Identificação das Uracilas <i>N</i> <sup>3</sup> -substituídas por Espectrometria de Massas .....	52
1.12. Síntese de 5-Bromo Uracilas <i>N</i> <sup>3</sup> -substituídas: Bromacil e análogos ( <b>20-23</b> ).....	54
1.13. Mecanismo proposto para a bromação das Uracilas <b>20-23</b> .....	59
1.14. Identificação das 5-bromo Uracilas através de Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	60
<b>IV. METODOLOGIA EXPERIMENTAL</b> .....	64
<b>1. Métodos de Identificação e Determinação de Pureza</b> .....	64
1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	64
1.2. Espectrometria de Massas.....	64
1.3. Ponto de Fusão.....	65
1.4. Reagentes e Solventes.....	65
<b>2. Procedimentos Experimentais</b> .....	66
2.1 Síntese das 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas ( <b>1a-f</b> ).....	66
2.2. Procedimento para a síntese da 1-benziltiouréia.....	67
2.3. Procedimento geral para a síntese de 2-metilisotiureias <i>N</i> -substituídas ( <b>2-7</b> ).....	67
2.4. Procedimento geral para a síntese das 2-metiltio-pirimidin-4(3 <i>H</i> )-	

onas $N^3$ -substituídas .....	67
2.5. Procedimento geral para a síntese das uracilas $N^3$ -substituídas .....	79
2.6. Procedimento geral para a obtenção da série de compostos análogos do Bromacil .....	91
<b>V. CONCLUSÕES</b> .....	98
<b>VI. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO</b> .....	99
<b>VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	100
<b>VIII. ANEXOS</b> .....	106

## Listas de Figuras

<b>Figura 1:</b> Estrutura química de bases nitrogenadas.....	1
<b>Figura 2:</b> Métodos de síntese para as pirimidin-4(3 <i>H</i> )-onas.....	3
<b>Figura 3:</b> Estrutura de pirimidinonas e quinazolinonas biologicamente potentes.....	7
<b>Figura 4:</b> Estrutura química do herbicida Bromacil.....	22
<b>Figura 5:</b> Esquema reacional para a síntese do Bromacil.....	23
<b>Figura 6:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>8f</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400MHz.....	38
<b>Figura 7:</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>8f</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100MHz.....	39
<b>Figura 8:</b> Espectro 2D HMQC H-C do composto <b>8f</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100MHz.....	40
<b>Figura 9:</b> Espectro de RMN 2D HMBC expandido do composto <b>8f</b> .....	41
<b>Figura 10:</b> Expansão do experimento 2D HMBC do composto <b>8f</b> .....	41
<b>Figura 11:</b> Ortep do composto 3-benzil-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-4(3 <i>H</i> )-ona ( <b>11a</b> ).....	42
<b>Figura 12:</b> Espectro de massas para o composto <b>10a</b> .....	44
<b>Figura 13:</b> Espectro de massas para o composto <b>13a</b> .....	44
<b>Figura 14:</b> Espectro de massas para o composto <b>11b</b> .....	44
<b>Figura 15:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H para o composto <b>14b</b> em DMSO- <sub>d6</sub> a 400MHz.....	49
<b>Figura 16:</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C para o composto <b>14b</b> em DMSO- <sub>d6</sub> a 100MHz.....	50
<b>Figura 17:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H para o composto <b>19c</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400MHz.....	51
<b>Figura 18:</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C para o composto <b>19c</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100MHz.....	52
<b>Figura 19:</b> Espectro de massas para o composto <b>14e</b> .....	53
<b>Figura 20:</b> Espectro de massas para o composto <b>14c</b> .....	53
<b>Figura 21:</b> Estrutura química dos herbicidas Bromacil, Isocil e Terbacil.....	54
<b>Figura 22:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H para o composto <b>23a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400MHz.....	61
<b>Figura 23:</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C para o composto <b>23a</b> em CDCl <sub>3</sub> a	

100MHz.....	61
<b>Figura 24:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>20b</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	62
<b>Figura 25:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>20b</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	63
<b>Figura 26:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>8b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	108
<b>Figura 27:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>8b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	108
<b>Figura 28:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>8c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	109
<b>Figura 29:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>8c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	109
<b>Figura 30:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>8d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	110
<b>Figura 31:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>8d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	110
<b>Figura 32:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>8e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	111
<b>Figura 33:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>8e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	111
<b>Figura 34:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>8f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	112
<b>Figura 35:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>8f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	112
<b>Figura 36:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>9a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	113
<b>Figura 37:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>9a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	113
<b>Figura 38:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>9b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	114
<b>Figura 39:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>9b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	114

<b>Figura 40:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>9c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	115
<b>Figura 41:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>9c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	115
<b>Figura 42:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>9d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	116
<b>Figura 43:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>9d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	116
<b>Figura 44:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>9e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	117
<b>Figura 45:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>9e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	117
<b>Figura 46:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>9f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	118
<b>Figura 47:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>9f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	118
<b>Figura 48:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>10a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	119
<b>Figura 49:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>10a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	119
<b>Figura 50:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>10b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	120
<b>Figura 51:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>10b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	120
<b>Figura 52:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>10e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	121
<b>Figura 53:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>10e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	121
<b>Figura 54:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>11a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	122
<b>Figura 55:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>11a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	122
<b>Figura 56:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>11b</b> em $\text{CDCl}_3$ a	

400MHz.....	123
<b>Figura 57:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>11b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	123
<b>Figura 58:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>11e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	124
<b>Figura 59:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>11e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	124
<b>Figura 60:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>12a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	125
<b>Figura 61:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>12a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	125
<b>Figura 62:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>12b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	126
<b>Figura 63:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>12b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	126
<b>Figura 64:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>12e</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	127
<b>Figura 65:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>12e</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	127
<b>Figura 66:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>13a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200MHz.....	128
<b>Figura 67:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>13a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 50MHz.....	128
<b>Figura 68:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>13b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	129
<b>Figura 69:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>13b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	129
<b>Figura 70:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>13c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	130
<b>Figura 71:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>13c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	130
<b>Figura 72:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>13d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	131



<b>Figura 73:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>13d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	131
<b>Figura 74:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>13e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	132
<b>Figura 75:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>13e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	132
<b>Figura 76:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>13f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	133
<b>Figura 77:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>13f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	133
<b>Figura 78:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>14a</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	135
<b>Figura 79:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>14a</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	135
<b>Figura 80:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>14b</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	136
<b>Figura 81:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>14b</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	136
<b>Figura 82:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>14c</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	137
<b>Figura 83:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>14c</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	137
<b>Figura 84:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>14e</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	138
<b>Figura 85:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>14e</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	138
<b>Figura 86:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para composto <b>15a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	139
<b>Figura 87:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>15a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	139
<b>Figura 88:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>15b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	140
<b>Figura 89:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>15b</b> em $\text{CDCl}_3$ a	

100MHz.....	140
<b>Figura 90:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>15c</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	141
<b>Figura 91:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>15c</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	141
<b>Figura 92:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>15d</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	142
<b>Figura 93:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>15d</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	142
<b>Figura 94:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>15e</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	143
<b>Figura 95:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>15e</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	143
<b>Figura 96:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>16a</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	144
<b>Figura 97:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>16a</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	144
<b>Figura 98:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>16b</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	145
<b>Figura 99:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>16b</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	145
<b>Figura 100:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>16e</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	146
<b>Figura 101:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>16e</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	146
<b>Figura 102:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>17a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	147
<b>Figura 103:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>17a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	147
<b>Figura 104:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>17b</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	148
<b>Figura 105:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>17b</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	148

<b>Figura 106:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>17e</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	149
<b>Figura 107:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>17e</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	149
<b>Figura 108:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>18a</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	150
<b>Figura 109:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>18a</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	150
<b>Figura 110:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>18b</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	151
<b>Figura 111:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>18b</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	151
<b>Figura 112:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>18e</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	152
<b>Figura 113:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>18e</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	152
<b>Figura 114:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>19a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	153
<b>Figura 115:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>19a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	153
<b>Figura 116:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>19b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	154
<b>Figura 117:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>19b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	154
<b>Figura 118:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>19c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	155
<b>Figura 119:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>19c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	155
<b>Figura 120:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>19d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	156
<b>Figura 121:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>19d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	156
<b>Figura 122:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>19e</b> em $\text{CDCl}_3$ a	

400MHz.....	157
<b>Figura 123:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>19e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	157
<b>Figura 124:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>19f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	158
<b>Figura 125:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>19f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	158
<b>Figura 126:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>20a</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	160
<b>Figura 127:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>20a</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	160
<b>Figura 128:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>20b</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	161
<b>Figura 129:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>20b</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	161
<b>Figura 130:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>20e</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	162
<b>Figura 131:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>20e</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	162
<b>Figura 132:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>21a</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	163
<b>Figura 133:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>21a</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	163
<b>Figura 134:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>21b</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	164
<b>Figura 135:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>21b</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	164
<b>Figura 136:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>22a</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	165
<b>Figura 137:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>22a</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	165
<b>Figura 138:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>22b</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	166

<b>Figura 139:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>22b</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	166
<b>Figura 140:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>22e</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	167
<b>Figura 141:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>22e</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	167
<b>Figura 142:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>23a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	168
<b>Figura 143:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>23a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	168
<b>Figura 144:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>23b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	169
<b>Figura 145:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>23b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	169
<b>Figura 146:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>23c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	170
<b>Figura 147:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>23c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	170
<b>Figura 148:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>23d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	171
<b>Figura 149:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>23d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz.....	171
<b>Figura 150:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>23e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	172
<b>Figura 151:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>23e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400MHz.....	172
<b>Figura 152:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>23f</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.....	173
<b>Figura 153:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>23f</b> em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.....	173
<b>Figura 154:</b> Espectro de massas para o composto <b>8c</b> .....	175
<b>Figura 155:</b> Espectro de massas para o composto <b>8e</b> .....	175

<b>Figura 156:</b> Espectro de massas para o composto <b>9a</b> .....	175
<b>Figura 157:</b> Espectro de massas para o composto <b>9b</b> .....	176
<b>Figura 158:</b> Espectro de massas para o composto <b>9c</b> .....	176
<b>Figura 159:</b> Espectro de massas para o composto <b>9d</b> .....	176
<b>Figura 160:</b> Espectro de massas para o composto <b>9e</b> .....	177
<b>Figura 161:</b> Espectro de massas para o composto <b>9f</b> .....	177
<b>Figura 162:</b> Espectro de massas para o composto <b>10a</b> .....	177
<b>Figura 163:</b> Espectro de massas para o composto <b>10b</b> .....	178
<b>Figura 164:</b> Espectro de massas para o composto <b>10e</b> .....	178
<b>Figura 165:</b> Espectro de massas para o composto <b>11a</b> .....	178
<b>Figura 166:</b> Espectro de massas para o composto <b>11b</b> .....	179
<b>Figura 167:</b> Espectro de massas para o composto <b>11e</b> .....	179
<b>Figura 168:</b> Espectro de massas para o composto <b>12a</b> .....	179
<b>Figura 169:</b> Espectro de massas para o composto <b>12b</b> .....	180
<b>Figura 170:</b> Espectro de massas para o composto <b>12e</b> .....	180
<b>Figura 171:</b> Espectro de massas para o composto <b>13a</b> .....	180
<b>Figura 172:</b> Espectro de massas para o composto <b>13b</b> .....	181
<b>Figura 173:</b> Espectro de massas para o composto <b>13c</b> .....	181
<b>Figura 174:</b> Espectro de massas para o composto <b>13d</b> .....	181
<b>Figura 175:</b> Espectro de massas para o composto <b>13e</b> .....	182
<b>Figura 176:</b> Espectro de massas para o composto <b>13f</b> .....	182
<b>Figura 177:</b> Espectro de massas para o composto <b>14a</b> .....	182
<b>Figura 178:</b> Espectro de massas para o composto <b>14b</b> .....	183
<b>Figura 179:</b> Espectro de massas para o composto <b>14c</b> .....	183

<b>Figura 180:</b> Espectro de massas para o composto <b>14e</b> .....	183
<b>Figura 181:</b> Espectro de massas para o composto <b>15b</b> .....	184
<b>Figura 182:</b> Espectro de massas para o composto <b>15d</b> .....	184
<b>Figura 183:</b> Espectro de massas para o composto <b>15e</b> .....	184
<b>Figura 184:</b> Espectro de massas para o composto <b>16a</b> .....	185
<b>Figura 185:</b> Espectro de massas para o composto <b>16b</b> .....	185
<b>Figura 186:</b> Espectro de massas para o composto <b>19b</b> .....	185
<b>Figura 187:</b> Espectro de massas para o composto <b>19c</b> .....	186
<b>Figura 188:</b> Espectro de massas para o composto <b>19d</b> .....	186
<b>Figura 189:</b> Espectro de massas para o composto <b>19e</b> .....	186
<b>Figura 190:</b> Espectro de massas para o composto <b>19f</b> .....	187
<b>Figura 191:</b> Espectro de massas para o composto <b>20a</b> .....	187
<b>Figura 192:</b> Espectro de massas para o composto <b>21b</b> .....	187
<b>Figura 193:</b> Espectro de massas para o composto <b>22b</b> .....	188
<b>Figura 194:</b> Espectro de massas para o composto <b>23a</b> .....	188
<b>Figura 195:</b> Espectro de massas para o composto <b>23b</b> .....	188
<b>Figura 196:</b> Espectro de massas para o composto <b>23c</b> .....	189

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Reagentes de partida, condições reacionais e rendimentos obtidos na síntese das 2-metiltiopirimidin-4(3 <i>H</i> )-onas <b>8-13</b> .....	32
<b>Tabela 2:</b> Nomenclatura dos compostos da série ( <b>8,9,13a-f e 10-12a,b,e</b> ).....	33
<b>Tabela 3:</b> Dados de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C para a série ( <b>8,9a-f e 10-12a,b,e</b> ).....	36
<b>Tabela 4:</b> Descrição dos compostos e rendimentos obtidos na síntese da série <b>14-19</b> .....	51
<b>Tabela 5:</b> Nomenclatura da série das uracilas <i>N</i> <sup>3</sup> -substituídas ( <b>14-19</b> ).....	52
<b>Tabela 6:</b> Dados de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C das uracilas <i>N</i> <sup>3</sup> -substituídas ( <b>14-19</b> ).....	53
<b>Tabela 7:</b> Rendimentos obtidos na síntese dos compostos <b>20a e 20b</b> utilizando método A e método B.....	67
<b>Tabela 8:</b> Descrição das 5-bromo uracilas <i>N</i> <sup>3</sup> -substituídas <b>19-23</b> e rendimentos obtidos na síntese.....	69
<b>Tabela 9:</b> Nomenclatura das 5-bromo uracilas <i>N</i> <sup>3</sup> -substituídas <b>20-23</b> .....	70
<b>Tabela 10:</b> Deslocamentos químicos de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C dos compostos obtidos ( <b>20-23</b> ).....	71



## Lista de Abreviaturas

DNA – Ácido Desóxirribonucléico

RNA – Ácido Ribonucléico

HEPT – (2-hidroxietoxi)metil-6-(feniltio)timina

DABOs – Diidro-alcóxi-benzil-oxopirimidinas

DMF – *N,N*-Dimetilformamida

S-DABOs – Diidro-alcóxi-benzil-oxopirimidinas S-alquiladas

TBAB – Brometo de tetrabutilamônio

DMAP – 4-dimetilaminopiridina

STM – Sulfato de metilisotiureia

DMAA – Dimetilamilamina

DMFDMA – dimetilformamida dimetilacetal

ANRORC – Adição do Nucleófilo, Abertura do Anel, Fechamento do Anel

NNRTI – Inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa

## I.Introdução e Objetivos

Os heterociclos constituem uma classe de compostos de grande importância na Química Orgânica Sintética.<sup>1,2</sup> Estão presentes na estrutura de diversos compostos usados na indústria alimentícia, farmacêutica<sup>3</sup> e agro-química<sup>4,5</sup>. Também são encontrados em produtos naturais como por exemplo a Cafeína (alcalóide) (Figura 1) e nos seres vivos, fazendo parte de substâncias essenciais para a vida como as bases nitrogenadas Purínicas (Adenina e Guanina) e Pirmídínicas (Timina, Citosina e Uracila) que constituem o DNA e RNA (Figura 1).

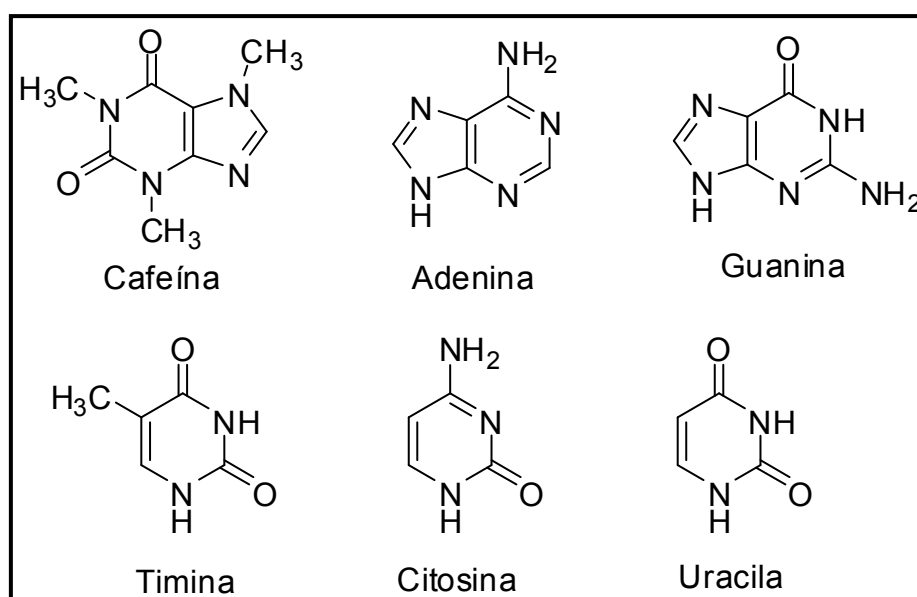


Figura 1: Estrutura química de bases heterocíclicas nitrogenadas.

Dentre os milhares de heterociclos, as pirimidin-4(3H)onas e as uracilas têm despertado o interesse de muitos pesquisadores nos últimos anos e estão descritas em diversos trabalhos, devido aos seus potenciais biológicos.<sup>6,7</sup> Entre seus

<sup>1</sup> John, A. Joule, Keith Mills. *Heterocyclic Chemistry*, Wiley, United Kingdom **2010**.

<sup>2</sup> Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications*, Wiley-VCH, Germany **2003**.

<sup>3</sup> (a) Skulnick, H. I.; Ludens, J. H.; Wendling, M. G.; Rohloff, N. A.; Smith, R. J.; Wierenga, W. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1499; (b) Foglio, L. A.; Amblard, F.; Nolan, S.P.; Schinazi, R. F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 537.

<sup>4</sup> Acher, A. J.; Hapeman, C. J.; Shelton, D. R.; Muldoon, M. T.; Lusby, W. R.; Avni, A.; Waters, R. *J. Agric. Food Chem.* **1994**, *42*, 2040.

<sup>5</sup> Yamada, H.; Tanaka, K.; Adachi, H.; Yamada, S.; Shimoda, S. WO Patent 9408975 (1994); *Chem. Abstr.* **1994**, *121*, 230784.

<sup>6</sup> Brideau, R. J.; Wolcott, J. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1985**, *28*, 485.

<sup>7</sup> Mai, A.; Artico, M.; Sbardella, G.; Quartarone, S.; Massa, S.; Loi, A.G.; Montis, A. D.; Scintu, F.; Putzolu, M.; Colla, P. L. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1447.

derivados, análogos da ((2-hidroxietoxi)metil)-6-(feniltio)timina<sup>8</sup> (HEPT) e das diidro-alcóxi-benzil-oxopirimidinas (DABOs) estão entre os compostos que apresentam grande potencial biológico, sendo inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa do vírus HIV-1,<sup>9</sup> agente causador da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida).

Em geral, a síntese de pirimidinas e seus derivados envolvem reações de ciclocondensação de sistemas 1,3-dicarbonílicos com amidinas, guanidinas e tiouréias.<sup>10</sup> Nos últimos anos, importantes contribuições acerca do desenvolvimento de novas estratégias para a síntese destes compostos têm sido publicadas. No entanto, muitas destas reações não apresentam regioselectividade e, além disso, a síntese de um grande número de análogos estruturais é dificultada pelo limitado número de precursores acíclicos.<sup>11</sup>

Os métodos para a obtenção de pirimidin-4(3H)onas *N*-substituídas são limitados,<sup>12</sup> existindo quatro rotas principais (Figura 2). A rota **A** envolve a condensação de Pinner de  $\beta$ -cetoésteres com amidinas não substituídas, seguido pela *N*-alquilação que ocorre efetivamente quando eletrófilos não impedidos são usados.<sup>13</sup> Essa reação tem baixos rendimentos e há competição entre a *O*-alquilação e *N*-alquilação. O segundo método (rota **B**) é baseado na condensação de amidinas *N*-substituídas com dicloreto de malonila, evitando a competição entre “*O*” e “*N*” alquilação<sup>14</sup>. No entanto, o escopo é limitado devido a alta reatividade do dicloreto de malonila. A rota **C** consiste na desidratação de uma enediamida<sup>15</sup> e a última rota, a **D**, usa uma oxazinona como material de partida para formar a enediamida *in situ*, que sofre ciclização como na rota **C**<sup>16</sup>. No geral, estes métodos levam a baixos rendimentos e são dependentes do substrato.

<sup>8</sup> Kim, D. K.; Gam, J.; Kim, Y.; Lim, J.; Kim, H.; Kim, K. H. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2363.

<sup>9</sup> Radi, M.; Contemori, L.; Castagnolo, D.; Spinosa, R.; Este, J. A.; Massa, S.; Botta, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3157.

<sup>10</sup> Hill, M. D.; Movassaghi, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6836.

<sup>11</sup> Parks, E. L.; Sandford, G.; Christopher, J. A.; Miller, D. D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 22.

<sup>12</sup> Ramanjulu, J. M.; DeMartino, M. P.; Lan, Y.; Marquis, R. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2270.

<sup>13</sup> Salimbeni, A.; Canevotti, R.; Paleari, F.; Poma, D.; Caliarì, S.; Fici, F.; Cirillo, R.; Renzetti, A. R.; Subissi, A. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4806.

<sup>14</sup> Jezewski, A.; Jurczak, J.; Lidert, Z.; Tice, C. M.; *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 645.

<sup>15</sup> Takahashi, T.; Hirokami, S.; Nagata, M.; Yamazaki, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1988**, 2653.

<sup>16</sup> Yamamoto, Y.; Morita, Y.; Minami, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 1980.

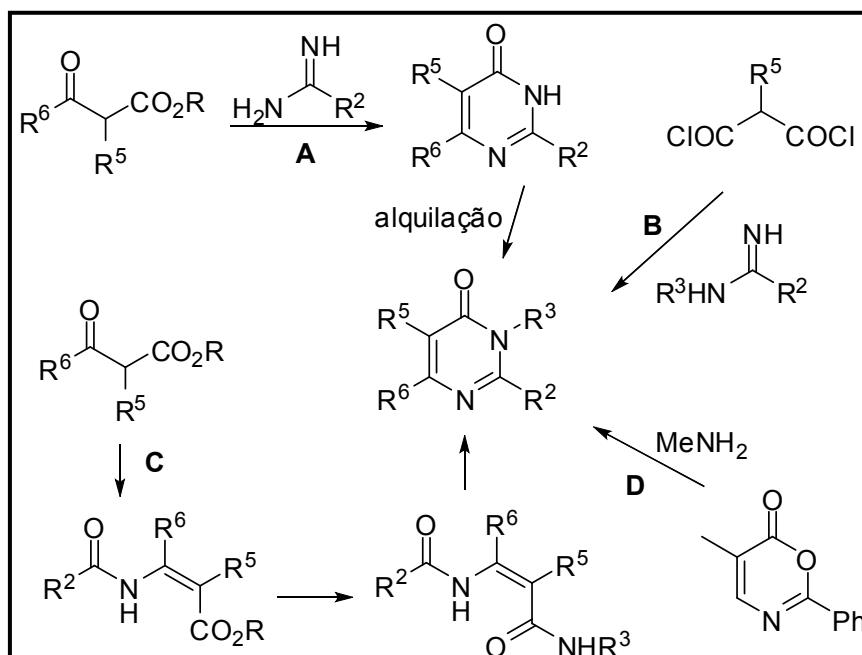


Figura 2: Métodos de síntese para as pirimidin-4(3H)-onas.

Além disso, a síntese de pirimidinas *N*-substituídas apresenta problemas: a introdução regioseletiva de substituintes *N*-alquil e a determinação equivocada da posição do substituinte. Este último pode ser resolvido através de análise e estudos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), mas a seletividade na introdução de substituintes parece depender dos substituintes da pirimidin-4(3H)-ona.<sup>3a</sup> A *N*-alquilação de pirimidinonas na presença de etóxido de sódio ou base de Hünig em EtOH ou DMF e hidróxido de potássio em THF, indica que a *N*<sup>3</sup>-alquilação é predominante.<sup>17</sup> A alquilação de pirimidin-4(3H)-onas com ésteres haloacéticos, cloroacetona, *N*-benzil-haloacilaminas, 3-bromopropanol ou *o*-bromoacetofenonas, normalmente levam a produtos de *O*- e *N*<sup>3</sup>-alquilação.<sup>18</sup>

Pirimidinonas *N*<sup>1</sup>-alquiladas podem ser obtidas através de condensação intramolecular ou por reações catalisadas por Pd<sup>(0)</sup>, no entanto, devido à natureza nucleofílica dos intermediários, estas reações apresentam baixa quimioseletividade e levam a misturas de produtos *N*<sup>1</sup>-monoalquilados e *N*<sup>1</sup>, *N*<sup>3</sup>-dialquilados.<sup>19</sup> Conforme estudo reportado por Gambacorta, uma maior *N*<sup>3</sup>-quimioseletividade é

<sup>17</sup> Boyd, H. F.; Fell, S. C. M.; Flynn, S. T.; Hickey, D. M. B.; Ife, R. J.; Leach, C. A.; Macphee, C. H.; Milinner, K. J.; Moores, K. E.; Pinto, I. L.; Porter, R. A.; Rawlings, A.; Smith, S. A.; Stansfield, I. G.; Tew, D. G.; Theobald, C. J.; Whittaker, C. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2557.

<sup>18</sup> Gefenas, V.; Stankeviciute, Z.; Malinauskas, A. *Chem. Heterocycl. Compounds* **2009**, *45*, 1413.

<sup>19</sup> Gambacorta, A.; Tofani, D.; Loreto, M. A.; Gasperi, T.; Bernini, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6848.

observada quando as reações são conduzidas em solventes menos polares e quando bases duras e eletrófilos duros são usados.<sup>20</sup>

O grupo de pesquisa NUQUIMHE, trabalha a mais de 25 anos com a síntese de heterocíclicos a partir das 4-alcóxi-1,1,1-trihalo-3-alquen-2-onas. Através destes excelentes blocos precursores, uma variedade imensa de sistemas moleculares foram obtidos, tais como pirróis<sup>21</sup>, pirazóis<sup>22,23</sup>, furanos<sup>24</sup>, pirimidinas<sup>25,26</sup>, tetraidropiridinas<sup>27</sup>, diazepinos<sup>28</sup> e quinolinas<sup>29</sup>. Seu grande potencial sintético explica-se, em parte, pela diferença de reatividade entre seus centros eletrofílicos: a carbonila e o carbono  $\beta$  (maior eletrofilicidade). Esta diferença de reatividade conduz a reações regioseletivas quando comparadas a sistemas 1,3-dicarbonílicos. Quando comparadas às cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, as 4-alcóxi-1,1,1-trihalo-3-alquen-2-onas apresentam maior reatividade na posição  $\alpha,\beta$  devido a presença do grupo alcóxila na posição  $\beta$  o qual auxilia na polarização da nuvem eletrônica no sentido da carbonila. Além disso, a introdução destes grupos halogenados em moléculas orgânicas gera significantes mudanças em suas propriedades químicas e físicas. No caso das 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas, existe a possibilidade de eliminação do grupo triclorometila<sup>30,31</sup> via reação halofórmica, por este ser um bom grupo de

---

<sup>20</sup> Gambacorta, A.; Farah, M. E.; Tofani, D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12615.

<sup>21</sup> Zanatta, N.; Schneider, J. M. F. M.; Schneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996.

<sup>22</sup> Sauzem, P. D.; Machado, P.; Rubin, M. A.; Sant'Anna, G. S.; Faber, H. B.; Souza, A. H.; Mello, C. F.; Beck, P.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1237.

<sup>23</sup> Bonacorso, H. G.; Cavinatto, S.; Campos, P. T.; Porte, L. M. F.; Navarini, J.; Paim, G. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Stuker, C. Z. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *135*, 303.

<sup>24</sup> Zanatta, N.; Faoro, D.; Silva, S. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5689.

<sup>25</sup> Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 573.

<sup>26</sup> Buriol, L.; München, T. S.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Ultrason. Sonochem.* **2013**, *20*, 1139.

<sup>27</sup> Zanatta, N.; Fernandes, L. S.; München, S.; Coelho, H. S.; Amaral, S. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2010**, *14*, 2348.

<sup>28</sup> Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4835.

<sup>29</sup> Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Kruger, N.; Navarini, J.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **2013**, *50*, E193.

<sup>30</sup> Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S. da.; 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.

<sup>31</sup> Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Esteves-Souza, A.; Echevarria, A.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2006**, *14*, 2305.

saída ou a transformação do mesmo em ácido carboxílico, éster ou carboxiamida, como pode ser observado em trabalhos já publicados pelo NUQUIMHE.<sup>24,32</sup>

Sabendo dos problemas encontrados na síntese regioseletiva de pirimidinonas *N*-substituídas e com o intuito de desenvolver métodos mais eficientes, nosso laboratório tem empregado reações de ciclocondensação de 4-alcóxivinil trialometil cetonas com sulfatos de 2-metilisotiouréias 1-substituídos simétricos e assimétricos na obtenção desta classe de compostos como publicado recentemente.<sup>25,30,33,34</sup> Além desse método ser regioseletivo e permitir a síntese de pirimidin-4(3*H*)-onas *N*<sup>1</sup> e/ou *N*<sup>3</sup> substituídas pela simples mudança dos substituintes das 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas ou da condição reacional, também permite o uso de água como solvente.

Quando comparado aos métodos convencionais descritos na literatura para a obtenção de pirimidin-4(3*H*)-onas *N*-substituídas, a metodologia desenvolvida em nosso laboratório é muito mais eficiente, pois apresenta tempos reacionais baixos, os rendimentos obtidos são elevados, tem-se o controle regioseletivo e ainda é possível a introdução de diferentes grupos nas posições *N*<sup>1</sup> e/ou *N*<sup>3</sup> partindo-se de sulfatos de 2-metilisotioureia 1-substituídos assimétricos.

Em 2010, uma série de *N*-metil-2-metiltiotetrahidropirimidinas e/ou *N*-metil-2-metiltiodiidropirimidinas foi sintetizada a partir da ciclocondensação das 4-alcóxi-1,1,1-trihalo-3-alquen-2-onas com o sulfato de 1,2-dimetilisotiouréia em meio aquoso básico.<sup>33</sup> Quando enonas trifluormetiladas foram usadas produtos *N*<sup>1</sup> e *N*<sup>3</sup> metilados foram obtidos em função do substituinte da posição 6 do anel. Quando o substituinte era H tetraidropirimidinas *N*<sup>1</sup>-substituídas foram obtidas, no entanto quando o H foi substituído pelo grupo metil, diidropirimidinas *N*<sup>3</sup>-substituídas formaram-se. A reação das enonas triclorometiladas com o sulfato de 1,2-dimetilisotiouréia também forneceu produtos *N*<sup>1</sup> ou *N*<sup>3</sup> substituídos. Diidropirimidinas *N*<sup>1</sup>- substituídas foram obtidas quando a reação foi conduzida em temperatura ambiente, no entanto, quando a temperatura foi elevada, produtos *N*<sup>3</sup>-substituídos e sem o grupo triclorometila foram obtidos independentemente dos substituintes da posição 6 do anel.

---

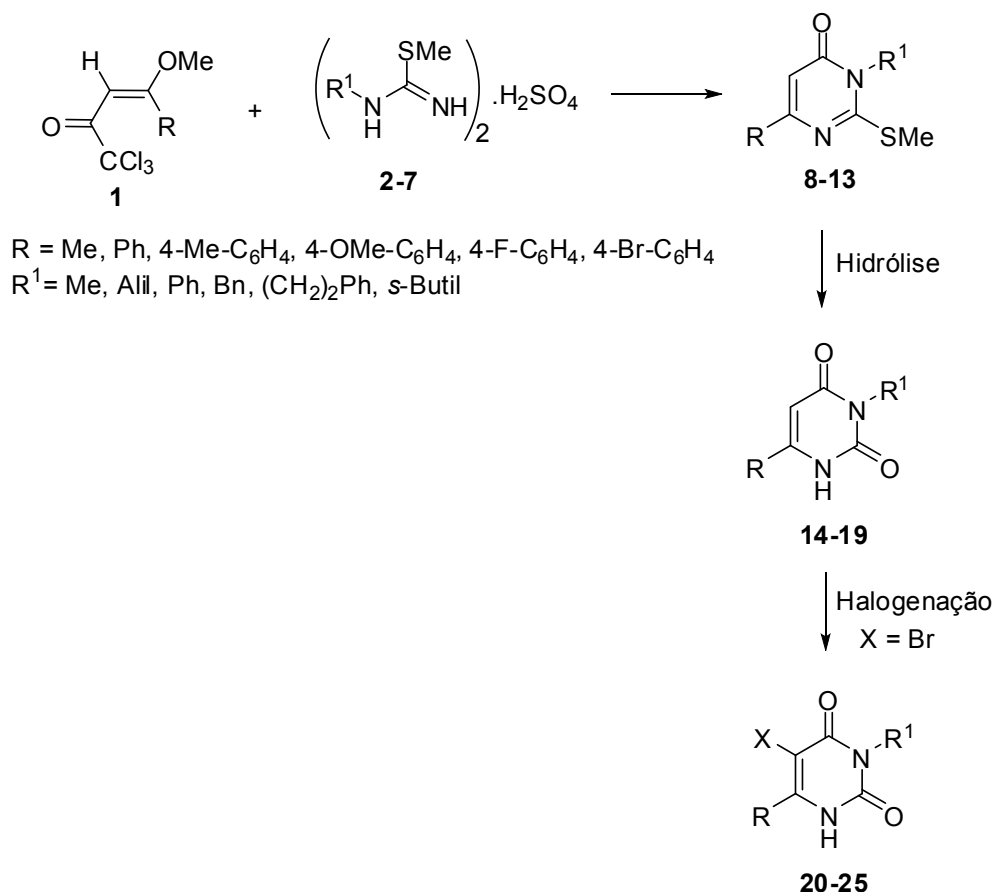
<sup>32</sup> Zanatta, N.; Silva, F. M.; Rosa, L. S. da.; Jank, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6531.

<sup>33</sup> Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S. da.; Silva, F. M. da.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 1234.

<sup>34</sup> Zanatta, N.; Faoro, D.; Fernandes, L. da S.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5832,

Com base nos dados obtidos, a reação de enonas trialometiladas com substituintes diferentes de H e Me com sulfatos de metilisotiureias 1-substituídos tornou-se interessante, pois possibilita a obtenção de novas pirimidinonas e o estudo da regioseletividade em função dos substituintes. Dessa forma, para dar continuidade à síntese de tais compostos e compreender de que forma os efeitos eletrônicos e estéricos influenciam a regioseletividade dessas reações, o objetivo deste trabalho é:

- Estudar a regioseletividade das reações de ciclocondensação entre as  $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas (**1**) e os sulfatos de 2-metilisotiureia 1-substituídos assimétricos (**2-7**) na obtenção de uma série de 2-metilpirimidin-4(3*H*)-onas substituídas (**8-13**), bem como realizar transformações funcionais nos respectivos compostos sintetizados como descrito no esquema abaixo:



## II. Revisão da Literatura

Para a revisão da literatura, serão selecionadas apenas publicações que apresentam metodologias e/ou produtos semelhantes aos sintetizados no decorrer deste projeto. Serão abordados artigos referentes à síntese de pirimidin-4(3H)-onas que possuem o grupo SMe em sua estrutura e uracilas a partir da oxidação ou hidrólise do grupo SMe, já que existem milhares de artigos referentes a síntese de pirimidin-4(3H)-onas e uracilas com diferentes substituintes.

### 1. Síntese de 2-metilpirimidin-4-(3H)-onas 3,6-dissubstituídas

Pirimidinas e pirimidin-4(3H)-onas são classes importantes de heterociclos devido as suas interessantes atividades biológicas e farmacológicas.<sup>35</sup> São farmacóforos presentes em muitos compostos biologicamente ativos (Figura 4).<sup>36</sup> Seus derivados sintéticos possuem atividade antibacteriana,<sup>37</sup> anti-inflamatória,<sup>38</sup> anti-cancer,<sup>39</sup> anti-HIV,<sup>40,41</sup> entre outras. Apesar da grande importância destes compostos, como citado anteriormente, a síntese de pirimidinonas substituídas é limitada a poucos métodos.

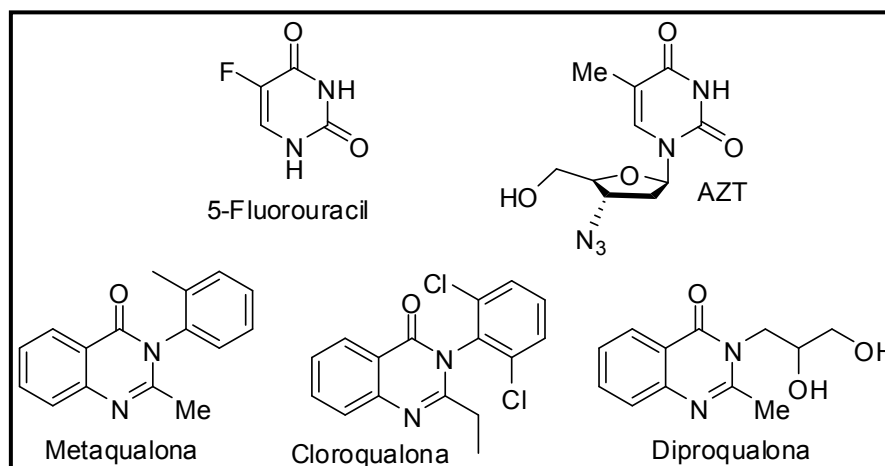


Figura 3: Estrutura de pirimidinonas e quinazolinonas biologicamente ativos.

<sup>35</sup> Dudhe, R.; Sharma, P. K.; Verma, P.; Chaudhary, A. *J Adv Sci Res.* **2011**, *2*, 10.

<sup>36</sup> Jeong, J, U.; Chen, X.; Rahman, A.; Yamashita, D, S.; Luengo, J, I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1013.

<sup>37</sup> Sharma, P.; Rane, N.; Gurrarn, V. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4185.

<sup>38</sup> Mohamed, M, S.; Awad, S. M.; Sayed, A. I. *Molecules* **2010**, *15*, 1882.

<sup>39</sup> Prachayasittikul, S.; Apilak Worachartcheewanb, A.; Nantasenamat, C.; Chinworrungseea, M.; Somsongkhrama N.; Ruchirawat, S.; Prachayasittiku, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 738.

<sup>40</sup> Ji, L.; Chen, F.; Clereq, E de.; Balzarini, J.; Pannecouque, C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1778.

<sup>41</sup> Zhang, J.; Zhan, P.; Wu, J.; Li, Z.; Jiang, Y.; Ge, W.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; Liu, X. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4366.

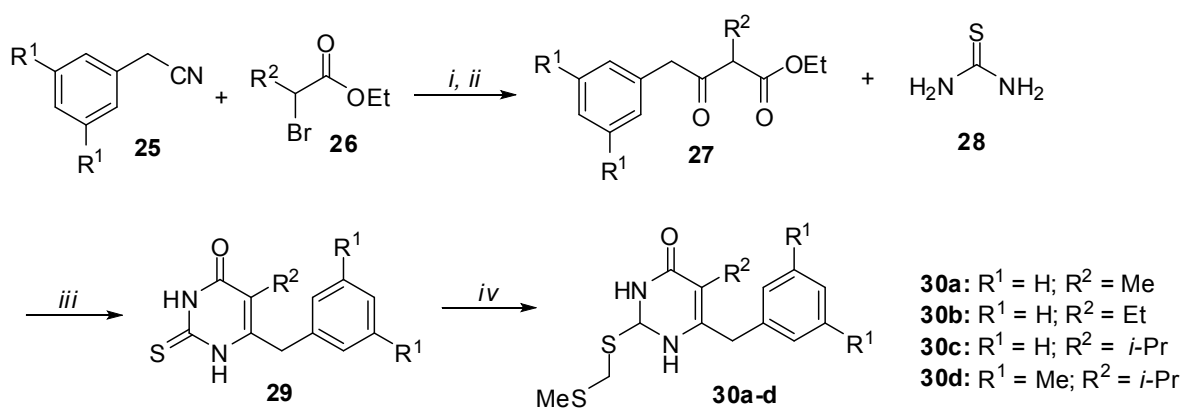


Desde que as diidro-alcoxi-benzil-oxopirimidines (DABOs) foram descobertas como potentes inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa do vírus HIV-1 (NNRTIs) em 1992, diferentes modificações estruturais tem sido feitas no escopo dessa classe de substâncias: (i) introdução de diferentes cadeias na posição C-2; (ii) substituição do hidrogênio do C-5 por grupos volumosos; (iii) introdução de anéis aromáticos com diferentes substituintes na posição C-6 e (iv) substituição do anel aromático do C-6 com diferentes grupos aromáticos ou heteroaromáticos.<sup>10</sup>

Nesta revisão, serão apresentados trabalhos descritos na literatura que evidenciam as modificações químicas mencionadas acima.

Em 1998, Vig e col<sup>42</sup>., sintetizaram uma série de 5-alkil-2-[(metiltio)metil]-6-(benzil)-pirimidin-4-(1*H*)-onas **30a-d**, a partir da condensação de β-cetoesteres **27** com a tiouréia **28** na presença de etóxido de sódio para formar as correspondentes tiouracilas **29**. Estas foram reagidas com sulfeto de metila clorometil em DMF e na presença de carbonato de potássio para fornecer os compostos de interesse S-alkilados **30** em rendimentos moderados (Esquema 1). Os produtos foram testados para atividade inibitória da transcriptase reversa do vírus HIV-1 e apresentaram boa atividade. Um aumento na atividade inibitória foi observado com a adição progressiva de grupos volumosos na posição C-5 do anel pirimidínico. O composto **30c** apresentou potente atividade anti-HIV.

Esquema 1:

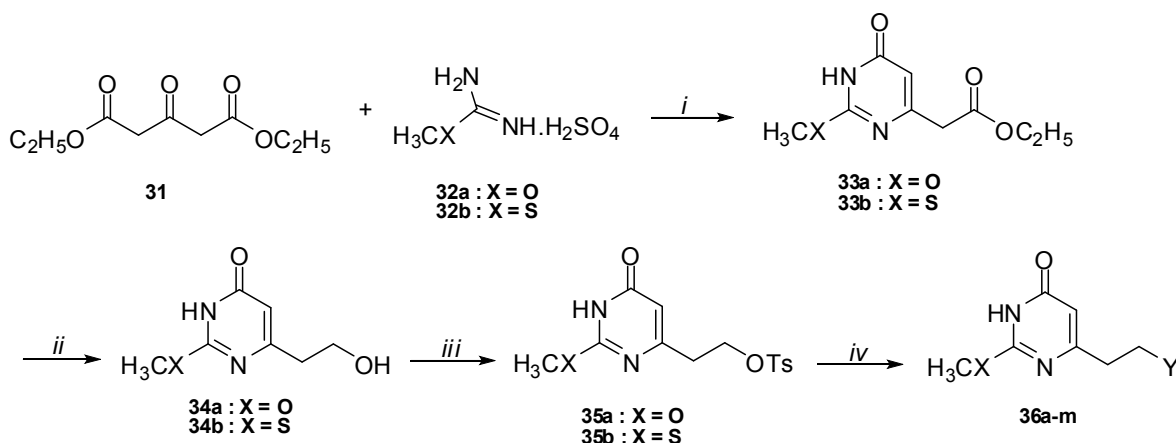


Reagentes e condições: (i) Zn/THF, (ii) HCl (aq), (iii) Na/EtOH, (iv) DMF, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Sulfeto de metila clorometil, 15h.

<sup>42</sup> Vig, Rakesh.; Mao, Chem.; Venkatachalam, T. K.; Tuel-Ahlgren, L.; Sudbeck, E. A.; Uckun, F. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1461.

Saladino e col.<sup>43</sup> sintetizaram, em 2002, uma nova série de 6-[(2'-dialquilamino)etil] pirimidinas substituídas (**36a-m**) (Esquema 2) por um procedimento multi etapas a partir da reação entre o dietil acetonadicarboxilato (**31**) e o hidrogênio sulfato de O-metilisoureia (**32a**) ou hidrogênio sulfato de S-metilisotiureia (**32b**) com Ca(OH)<sub>2</sub> em uma mistura de água-etanol, seguida da redução dos compostos (**33**) com LiAlH<sub>4</sub>, proteção do álcool (**34**) com cloreto de *p*-toluenosulfonila e substituição do grupo -OTs por dialquilaminas gerando os compostos (**36**) com rendimentos de 60-89%. A atividade anti-rubeola dos compostos foi avaliada, e estes se mostraram ativos. Segundo os autores, a presença do átomo de enxofre no C-2 e de grupos volumosos no C-4 são ótimos candidatos para a atividade anti-rubéola.

Esquema 2:



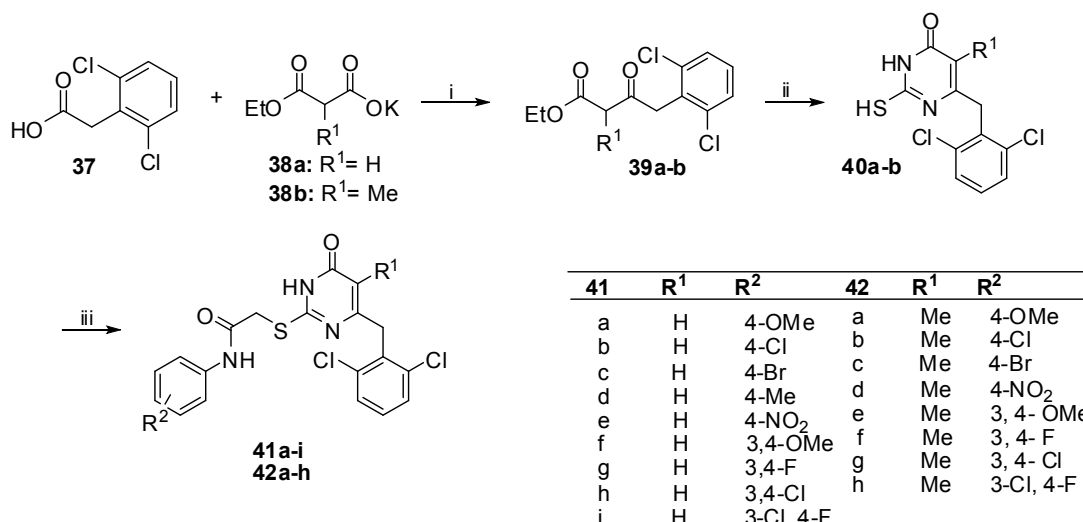
Condições Reacionais: (i) Ca(OH)<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O/EtOH, 25°C; (ii) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 25°C; (iii) TsCl, DMAP, CHCl<sub>3</sub>, 25°C; (iv) Nucleófilo (H-Y), THF, refluxo.

Substituintes: **36a**: X = O, Y = -N(Et)<sub>2</sub>; **36b**: X = O, Y = pirrolidina; **36c**: X = O, Y = piperidina; **36d**: X = O, Y = morfolina; **36e**: X = O, Y = piperazina; **36f**: X = O, Y = 2-metilpiperidina; **36g**: X = O, Y = hexametilenimino; **36h**: X = O, Y = dihexilamino; **36i**: X = S, Y = piperidina; **36l**: X = S, Y = morfolina; **36m**: X = S, Y = piperazina.

<sup>43</sup> Saladino, R.; Ciambecchini, U.; Maga, G.; Mastromarino, P.; Conti, C.; Botta, M. *Bioor. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2143.

Em 2002, uma série de 2-(fenilaminocarbonilmetilitio)-6-(2,6-diclorobenzil)-pirimidin-4(3*H*)-onas **41e 42** foram sintetizadas por Yu e col.<sup>44</sup> e suas atividades anti-HIV-1 foram avaliadas (Esquema 3). Os produtos foram sintetizados a partir dos  $\beta$ -cetoésteres (**39a-b**), produzidos em uma etapa anterior através da reação do ácido 2-(2,6-diclorofenil)acético **37** com *N,N'*-carbonildiimidazol, seguido pelo tratamento com etil malonato de potássio (**38a**) ou 2-metilmalonato (**38b**), na presença de cloreto de magnésio anidro e trietilamina. Subsequente condensação dos  $\beta$ -cetoesteres **39a-b** com tiouréia na presença de EtONa e refluxo de EtOH levou aos intermediários **40a-b**. A *S*-alquilação das tiouracilas **40a-b** com os haletos de *N*-fenilacetamida apropriados, na presença de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em DMF anidra forneceu os compostos de interesse com rendimentos de 22-54%. A maioria dos compostos apresentou de moderadas a boas atividades anti-HIV-1. O composto **42c** foi o mais ativo e seletivo de todos os compostos testados.

Esquema 3:

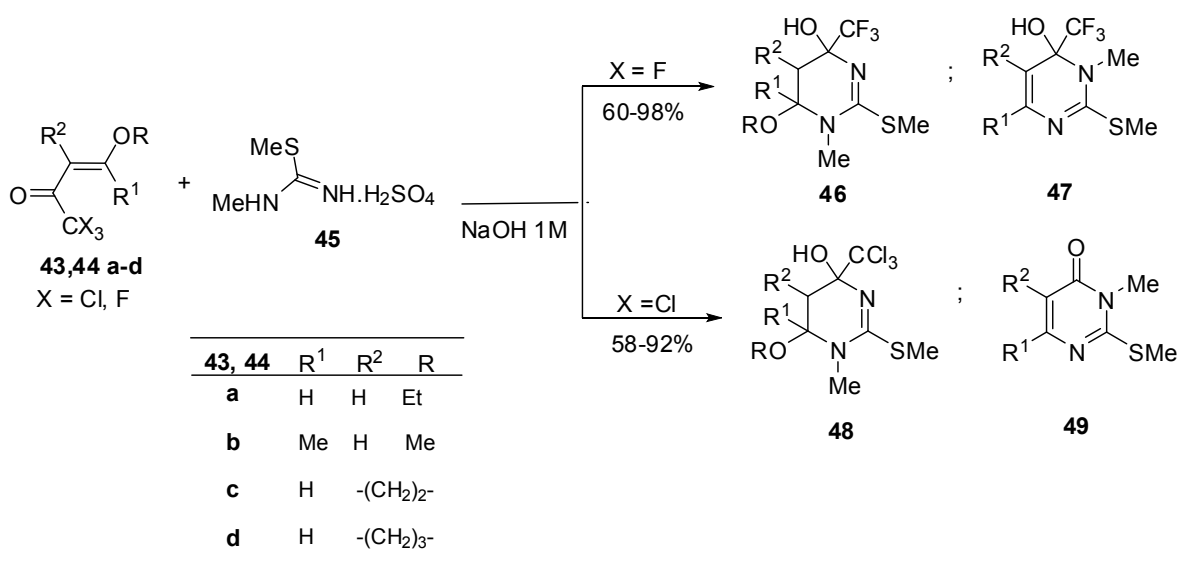


Reagentes e condições: (i) (a) MgCl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN, t.a, 2h; (b) *N, N'*-carbonildiimidazol, t.a, por uma noite e refluxo por 2h; (ii) tiourea, EtONa, refluxo, 6-12h; (iii) haletos de *N*-fenilacetamida, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, t.a, 12h

<sup>44</sup> Yu, Mingyan.; Liu, Xinyong.; Li, Z.; Liu, S.; Pannecouque, C.; Clercq, E. De. *Bioor. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7749.

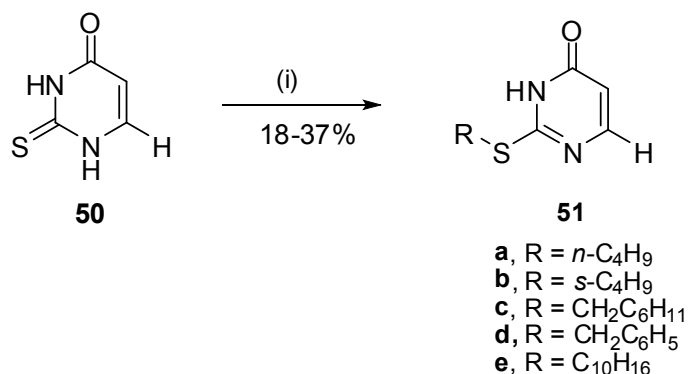
Em 2010,<sup>33</sup> Zanatta e col. sintetizaram uma série de *N*-metil-2-metiltiopirimidinas a partir da ciclocondensação de enonas trialometiladas (**43,44a-d**) com o sulfato de 1,2-dimetilisotourea **45**, em solução aquosa básica (Esquema 4). Produtos *N*-1 e *N*-3 alquilados foram obtidos dependendo das condições reacionais utilizadas e do tipo e posições dos substituintes nas enonas trialometiladas. A reação das enonas **43a** e **44a** com o sulfato de 1,2-dimetilisotourea **45** na presença de NaOH 1M em temperatura ambiente, forneceu as tetraidropirimidinas **46a** e **48a**. Quando a reação com a enona **44a** foi conduzida a 50°C, o composto **49a** foi obtido com 92% após a eliminação do grupo triclorometil via reação halofórmica. As enonas **43b** e **44b** que possuem um grupo metil na posição β (R<sup>1</sup>= Me) forneceram as diidropirimidinas **47b** e **49b** com o grupo *N*-metil na posição *N*<sup>3</sup> do anel. Acredita-se que efeitos estéricos entre o grupo *N*-metil e o grupo β-metil das enonas são responsáveis pela formação dos regioisômeros *N*<sup>3</sup>-substituídos. A reação das enonas **43c** e **43d** com o sulfato **45** forneceu os produtos **46c** e **46d** *N*<sup>1</sup>-substituídos. A reação com a enona **44d** forneceu a tetraidropirimidina **48d** e a reação com a enona **44c** não levou a formação de produtos. A posição do *N*-metil dos compostos foi atribuída segundo experimento 2D de HMBC. Segundo os autores, efeitos estéricos e eletrônicos determinam a posição do grupo metil nas posições *N*<sup>1</sup>- versus *N*<sup>3</sup>- no anel pirimidínico. Os rendimentos obtidos variam de 58-98%.

Esquema 4:



Prachayasittikul e col., em 2011,<sup>39</sup> sintetizaram uma série de análogos das 2-tiopirimidin-4(3H)-onas *via* reação de alquilação da tiouracila **57** usando brometos alquila e arila em condições de catálise básica (Et<sub>3</sub>N e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)(Esquema 5). Os produtos de S-alquilação foram obtidos com rendimentos de 17-37%. As atividades citotóxica, antimicrobiana e antimalarial dos compostos foram testadas, e estes foram ativos. Os compostos **51a**, **51c**, **51d** e **51e** exibiram atividade antimicrobiana. O produto 51c mostrou completa inibição contra *Streptococcus pyogenes* e *Branhamella catarrhalis*, bem como ação antifúngica contra *Candida albicans*. A 2-adamantiltiopirimidina **51e** mostrou o mais potente composto citotóxico contra células de câncer de pulmão multidrogas resistentes.

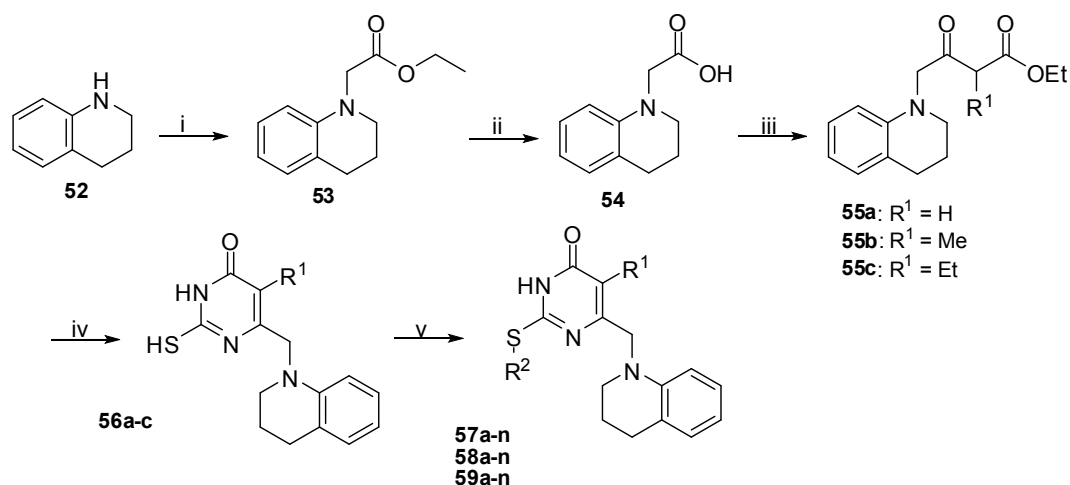
Esquema 5:



Condições reacionais = (i): (a) R-Br, DMF, Et<sub>3</sub>N, 140 °C, 10h ou  
 (b) = R-Br, EtOH ou H<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, refluxo, 9-16h

Em 2011,<sup>41</sup> Zhang e col. sintetizaram novas 5-alkil-2-ariltio-6-((3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)pirimidin-4(3H)-onas (**64-66**) como potentes inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa do vírus HIV-1 (Esquema 6). Os compostos foram obtidos a partir da reação de ciclização dos intermediários β-cetoésteres (**62**) com tiouréia na presença de EtONa e refluxo de EtOH. O tratamento dos compostos (**63**) com haletos de arilcarbonilmetil ou haletos de benzila apropriados, na presença de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em DMF anidra, forneceu os compostos de interesse com rendimentos de 36-60%. Após avaliação biológica, os inibidores mais potentes do HIV-1 foram os compostos **58a** e **58f**, que tem como substituinte da posição C-5 do anel um grupo metil e como substituintes do átomo de enxofre os grupos -CH<sub>2</sub>COPh e -CH<sub>2</sub>CO(4-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), respectivamente, e os compostos **59a** e **59f** eu apresentam o grupo etila na posição C-5 e os grupos -CH<sub>2</sub>COPh e -CH<sub>2</sub>CO(4-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) ligados ao átomo de enxofre, respectivamente.

Esquema 6:



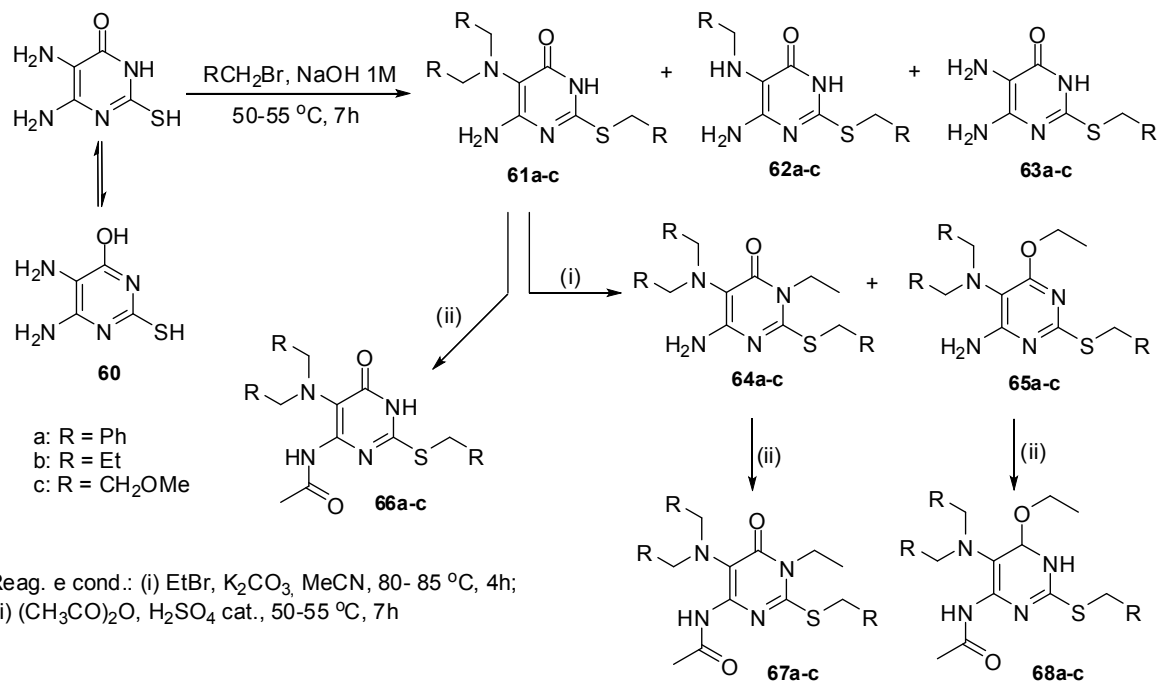
**Condições e Reagentes:** (i) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2-bromo acetato de etila, tolueno, 24h, 90 °C; (ii) 15 % NaOH, 15h; (iii) (a) CDI (*N,N'*-carbonildiimidazol), CH<sub>3</sub>CN, t.a, 30 min; (b) MgCl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, R<sup>1</sup>CH(CO<sub>2</sub>Et)(CO<sub>2</sub>K), t.a por uma noite e refluxo, 2h; (iv) tiourea, EtONa, refluxo, 6-12h; (v) haletos de arilcarbonilmetil ou haletos de benzila, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, t.a, 12h.

57	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	58	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	59	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
a	H	PhCOCH <sub>2</sub>	a	Me	PhCOCH <sub>2</sub>	a	Et	PhCOCH <sub>2</sub>
b	H	(4-Me)PhCOCH <sub>2</sub>	b	Me	(4-Me)PhCOCH <sub>2</sub>	b	Et	(4-Me)PhCOCH <sub>2</sub>
c	H	(4-Cl)PhCOCH <sub>2</sub>	c	Me	(4-Cl)PhCOCH <sub>2</sub>	c	Et	(4-Cl)PhCOCH <sub>2</sub>
d	H	(4-NO <sub>2</sub> )PhCOCH <sub>2</sub>	d	Me	(4-NO <sub>2</sub> )PhCOCH <sub>2</sub>	d	Et	(4-NO <sub>2</sub> )PhCOCH <sub>2</sub>
e	H	(4-CN)PhCOCH <sub>2</sub>	e	Me	(4-CN)PhCOCH <sub>2</sub>	e	Et	(4-CN)PhCOCH <sub>2</sub>
f	H	(4-OMe)PhCOCH <sub>2</sub>	f	Me	(4-OMe)PhCOCH <sub>2</sub>	f	Et	(4-OMe)PhCOCH <sub>2</sub>
g	H	(4-F)PhCOCH <sub>2</sub>	g	Me	(4-F)PhCOCH <sub>2</sub>	g	Et	(4-F)PhCOCH <sub>2</sub>
h	H	PhCH <sub>2</sub>	h	Me	PhCH <sub>2</sub>	h	Et	PhCH <sub>2</sub>
i	H	(4-Me)PhCH <sub>2</sub>	i	Me	(4-Me)PhCH <sub>2</sub>	i	Et	(4-Me)PhCH <sub>2</sub>
j	H	(4-Cl)PhCH <sub>2</sub>	j	Me	(4-Cl)PhCH <sub>2</sub>	j	Et	(4-Cl)PhCH <sub>2</sub>
k	H	(4-NO <sub>2</sub> )PhCH <sub>2</sub>	k	Me	(4-NO <sub>2</sub> )PhCH <sub>2</sub>	k	Et	(4-NO <sub>2</sub> )PhCH <sub>2</sub>
l	H	(4-CN)PhCH <sub>2</sub>	l	Me	(4-CN)PhCH <sub>2</sub>	l	Et	(4-CN)PhCH <sub>2</sub>
m	H	(4-OMe)PhCH <sub>2</sub>	m	Me	(4-OMe)PhCH <sub>2</sub>	m	Et	(4-OMe)PhCH <sub>2</sub>
n	H	(4-F)PhCH <sub>2</sub>	n	Me	(4-F)PhCH <sub>2</sub>	n	Et	(4-F)PhCH <sub>2</sub>

Cosimelli e col<sup>45</sup>., em 2011, sintetizaram uma série de 5,6-diamino-4-hidróxi-2-mercaptopyrimidinas derivadas a partir de modificações nas posições N<sup>3</sup>, C-4 e C-6 do anel pirimidínico nos intermediários **60a-c** (Esquema 7). Estes produtos foram obtidos após etapas de *N*-alquilação e *S*-alquilação. Como agente alquilantes foi utilizado brometo de etila e anidrido acético. O perfil cardiovascular de todos os compostos foi testado e estes foram considerados um novo quimiotipo que modula parâmetros cardiovasculares e relaxa o músculo liso do íleo de acordo com os bloqueadores da entrada de cálcio clássicos.

<sup>45</sup> Cosimelli, B.; Severi, E.; Novellino, E.; Cavaccini, A.; Cataldi, M.; Budriesi, R.; Micucci, M.; Chiarini, A.; Ioan, P. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5597.

Esquema 7:



## 2. Síntese de Uracilas 3,6-dissubstituídas

Devido à importância e a ampla gama de atividades biológicas da uracila e seus derivados, a síntese destes compostos tem sido muito explorada por químicos sintéticos e biólogos nos últimos anos.<sup>46</sup> Sua estrutura é privilegiada no descobrimento de fármacos usados na oncologia, além de fazer parte de compostos bioativos com atividade anticancer, antiviral, hipertensiva.<sup>47</sup>

Seus análogos são usualmente preparados pela condensação de uréia e seus análogos com  $\beta$ -cetoésteres, 3-alcoxiacrilatos, ou 3-alquilaminoacrilatos catalisada por base<sup>48</sup> e a partir da dessulfuração, desaminação, descarboxilação e descarbonilação de pirimidinas substituídas.<sup>46</sup> Derivados  $N^1$  e/ou  $N^3$  alquilados são interessantes por sua bioatividade e aplicação na síntese de oligonucleotídeos, ácidos nucleicos e outros.<sup>20,49</sup>

A síntese regioseletiva de uracilas  $N^1$  ou  $N^3$ -substituídas a partir da alquilação é uma etapa crítica, pois mistura de produtos  $N^1$ ,  $N^1 + N^3$  ou  $O^4$  alquilados podem ser obtidos. Um dos métodos mais convenientes para a  $N$ -alquilação do anel uracila é a adição do tipo Michael, pois uracilas  $N^1$  ou  $N^3$ -substituídas podem ser sintetizadas regioseletivamente dependendo das condições reacionais empregadas.<sup>50</sup>

Outras estratégias podem ser usadas: a substituição nucleofílica de substratos halogenoalquila por uracilas ativadas ou através de reações que operam via mecanismo ANRORC (Adição do Nucleófilo, Abertura do Anel, Fechamento do Anel) que requer a presença de grupos fortemente retiradores de elétrons na posição C-5.<sup>51</sup> Boncel e col. publicaram um resumo sobre um dos métodos mais comuns de  $N$ -funcionalização de uracilas, bem como a comparação entre a  $N^1$  e  $N^3$ -regioseletividade na alquilação de uracilas ambidentadas.<sup>52</sup>

---

<sup>46</sup> Zav'yalov, S. I.; Ezhova, G. I.; Kravchenko, N. E.; Kulikova, L. B.; Dorofeeva, O. V.; Rumyantseva, E. E.; Zavozin, A. G. *Pharm. Chem. J.* **2003**, *37*, 337.

<sup>47</sup> Chavan, S. S.; Degani, M. S. *Green Chem.* **2012**, *14*, 296.

<sup>48</sup> Zhuang, Bo-Ren.; Hsu, G.; Sung, K. *Bioor. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3399.

<sup>49</sup> Jachak, M. N.; Birari, D. R.; Toche, R. B.; Ghagare, M. G.; Bagul, S. M. *Monatsh Chem.* **2010**, *141*, 451.

<sup>50</sup> Boncel, S.; Mackza, M.; Walczak, K. Z. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8450.

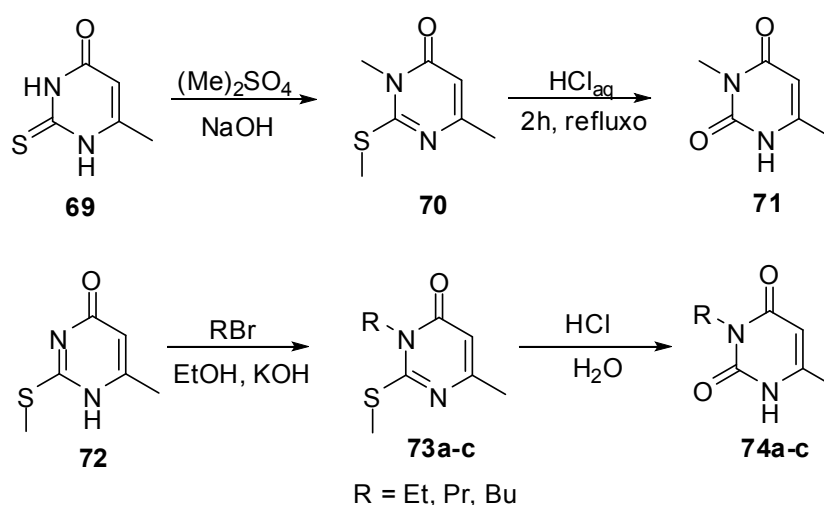
<sup>51</sup> Boncel, S.; Osyda, D.; Walczak, K. Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 1.

<sup>52</sup> Boncel, S.; Gondela, A.; Walczak, K. *Synthesis* **2010**, *10*, 1573.



Senda e Suzui,<sup>53</sup> em 1958, sintetizaram derivados de uracila através da alquilação de 6-metil-2-tiouracil (**69**). A metilação do composto (**69**) com sulfato de dimetila levou a 2-metiltio-3,6-dimetil-4-pirimidinona (**70**) com rendimento de 60%. A hidrólise do composto **70** com uma solução 20% de HCl forneceu a 3,6-dimetiluracila (**71**) com 96% de rendimento. A reação da 2-metiltio-6-metil-4-pirimidinona (**72**) com brometos de alquila em EtOH e na presença de KOH, e posterior hidrólise, forneceu as uracilas (**74a-c**) com rendimentos de 37-47% (Esquema 8).

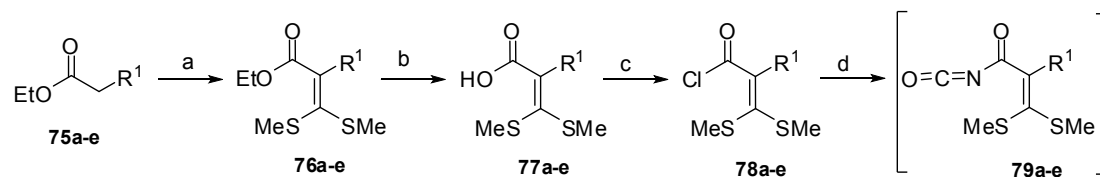
Esquema 8:



Em 1997, Kim e col.<sup>8</sup> sintetizaram uma série de 1-alcoxi-5-alkil-6-(ariltio)uracilas e testaram a habilidade de inibição da replicação do vírus HIV-1 (Esquema 9). Os compostos alvos (**84a-z**) foram obtidos com bons rendimentos (67-99%) mesmo após várias etapas reacionais. Como material de partida foram utilizados os etil 2-alkil-3,3-bis(metiltio)acrilatos (**76a-e**) formados a partir da reação dos ésteres carboxílicos (**75a-e**) com LDA, sulfeto de carbono e iodeto de metila. A substituição das posições 3 e 5 no anel C-6-(feniltio) por dois grupos metila aumentou significativamente a atividade anti-HIV-1. Entre os compostos testados, o composto que possui o grupo propoxi na posição N-1 foi o inibidor mais potente da replicação do vírus HIV-1.

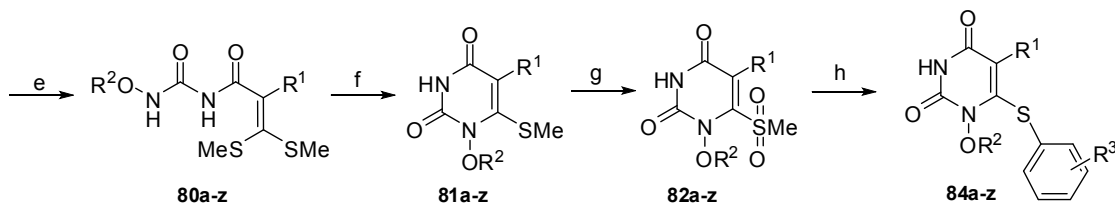
<sup>53</sup> Senda, S.; Suzui, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1958**, 6, 479.

Esquema 9:



$R^1 = i\text{-Pr, Et, } c\text{-Pr, } n\text{-Pr, Me}$

$R^2 = n\text{-Pr, } (\text{CH}_2)_3\text{OTBDMS, } n\text{-Bu, CH}_2\text{Ph, } (\text{CH}_2)_2\text{Ph, } (\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Ph(3-Me), } (\text{CH}_2)_2\text{OMe, } (\text{CH}_2)_2\text{OPh.}$



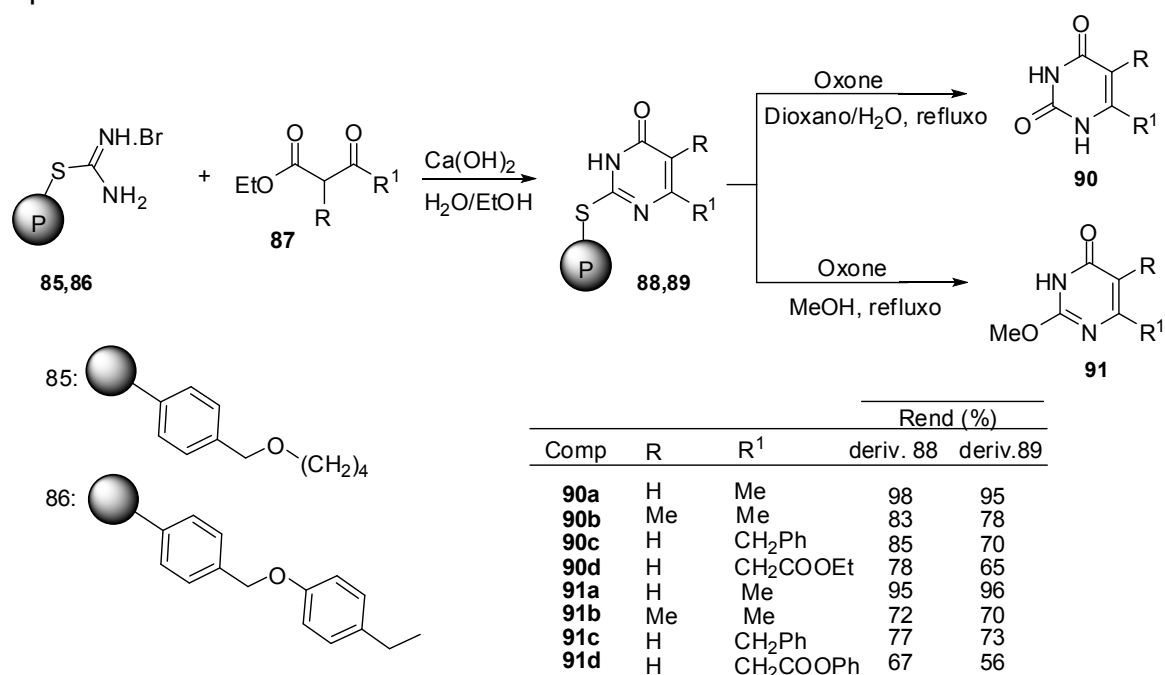
Reagentes e condições: (a) (i) LDA, THF, -78°C, 30min, CS<sub>2</sub> (ii) MeI, -78 °C, t.a, 16h; (b) 2N KOH, EtOH, 3h ou 72h; (c) (COCl)<sub>2</sub>, DMF, benzeno, t.a, 3h; (d) AgOCN, benzeno, refluxo, 30 min; (e) R<sub>2</sub>ONH<sub>2</sub> (alcoxiamina), t.a, 1h; (f) p-TsOH, AcOH, 80 °C, 1h; (g) MCPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, refluxo, 16h; (h) ArSH (**83a-g**), 1N NaOH, EtOH, t.a, 20 min.

**83a-g**: tiofenol, o-tiocresol, m-tiocresol, p-tiocresol, 3,5-dimetiltiofenol, 3-fluortiofenol, 3,5-difluortiofenol.

Em 2004, Parlato e col.<sup>54</sup> sintetizaram 2-metóxiimididonas (**91**) e pirimidindonas 5,6-dissubstituídas (**90**) em fase sólida (Esquema 10). Na etapa chave, um polímero ligado ao sal de tiouréia é condensado com diferentes  $\beta$ -cetoésteres pela adição de um excesso de Ca(OH)<sub>2</sub> em uma solução de água-etanol. Após oxidação do grupo sulfeto em sulfona dos compostos **88** e **89** utilizando Oxone (peróxissulfato de potássio - KHSO<sub>5</sub>) como agente oxidante, os produtos de interesse foram obtidos com rendimentos de 56-98%.

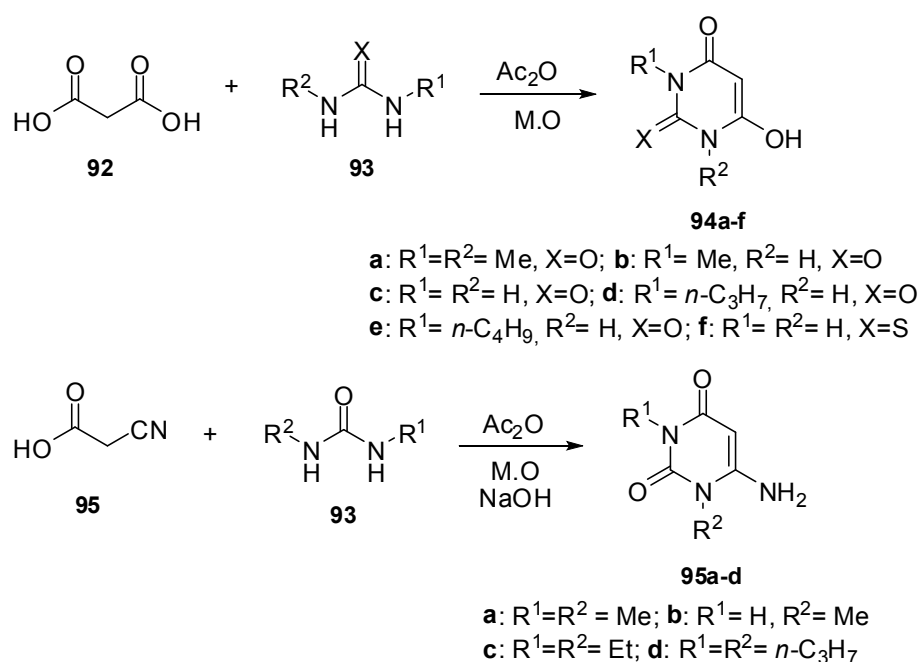
<sup>54</sup> Parlato, M. C.; Mugaini, C.; Renzulli, M. L.; Corelli, Botta, M. *Arkivoc.* **2004**, v, 349.

Esquema 10:



Em 2005,<sup>55</sup> Bhuyan e Devi sintetizaram uma série de 6-hidróxi uracilas e 6-amino uracilas *N*-substituídas utilizando irradiação de micro-ondas sem uso de solvente (Esquema 11). A reação ocorre rapidamente, os produtos não precisam de purificação e são obtidos com bons rendimentos (60-95%). Ácido malônico (**92**) e ácido cianoacético (**95**) foram usados como materias de partida e condensados com diferentes uréias (**93a-f**) na presença de anidrido acético.

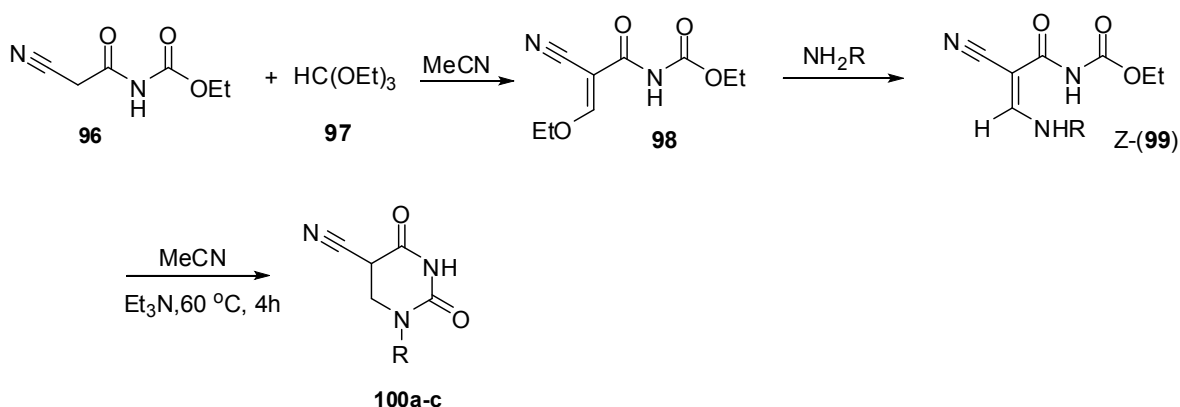
Esquema 11:



<sup>55</sup> Bhuyan, P. J.; Devi, I. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5727.

5-Cianouracilas foram sintetizadas por Zhuang e col.<sup>56</sup> em 2006, através de uma reação multicomponente entre etil (2-cianoacetil) carbamato **96**, ortoformiato de etila **97** e uma amina primária (Esquema 12). Utilizando acetonitrila como solvente, a reação do 2-cianoacetil carbamato com ortoformiato de etila produziu o *E*-etil (2-ciano-3-etoxiacrilóil) **98**, que posterior reação com aminas primárias levou ao intermediário *Z*-(**99**) como isômero mais estável devido as ligações de hidrogênio do grupo amino com a carbonila do ester. . Após ciclização intramolecular catalizada por base e usando refluxo, os produtos foram obtidos com rendimentos de 87-95%.

Esquema 12:



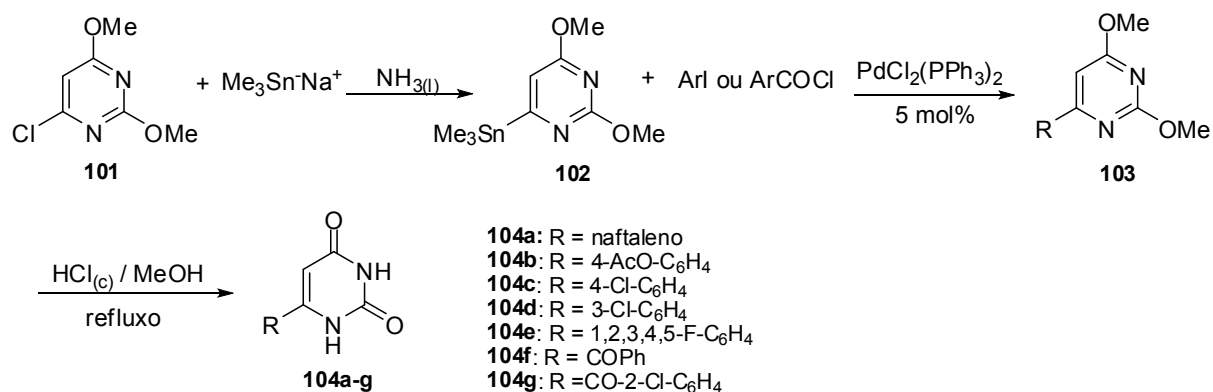
**100a:** R = *n*-Bu; **100b:** R = *t*-Bu; **100c:** R = Ph

Bardagi e Rossi,<sup>57</sup> em 2008, sintetizaram uracilas 6-substituídas através de uma reação “one-pot” em três etapas (Esquema 13). A partir da 6-cloro-2,4-dimetoxipirimidina **101** e de uma reação fotoestimulada com íons  $\text{Me}_3\text{Sn}^-$ , via substituição nucleofílica aromática os intermediários **102** foram obtidos. Através da reação de acoplamento de Stille dos intermediários **102** com haletos de arila catalizado por  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , as 2,4-dimetoxi-6-(fenil/benzil)pirimidinas **103** formaram-se. As uracilas **104** de interesse foram obtidas através da hidrólise com  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  em MeOH e refluxo. Os rendimentos obtidos variaram de 30-57%.

<sup>56</sup> Zhuang, B.; Hsu, G.; Sung, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3399.

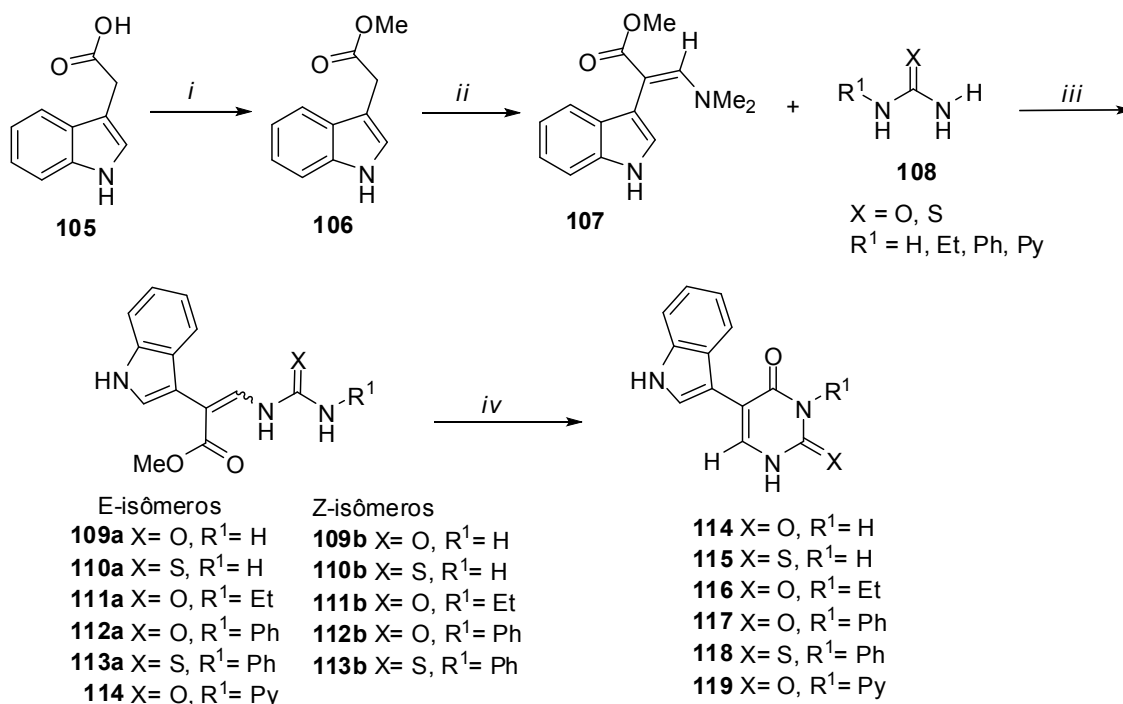
<sup>57</sup> Bardagi, J. I.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4491.

Esquema 13:



Em 2005,<sup>58</sup> Casar e col., sintetizaram uma série de 5-(indol-3-il)-pirimidin-2,4-dionas 3-substituídas (**114-119**) análogas a partir da ciclização promovida por base dos derivados de (tio)uréiapropenoatos (**109-114**) (Esquema 14). Os compostos sintetizados representam manova família de análogos do meridianino, um alcalóide marinho que inibe diversas proteínas kinases. Os produtos foram obtidos com rendimentos de 46-83% e substituídos na posição *N*-3 do anel pirimidínico.

Esquema 14:

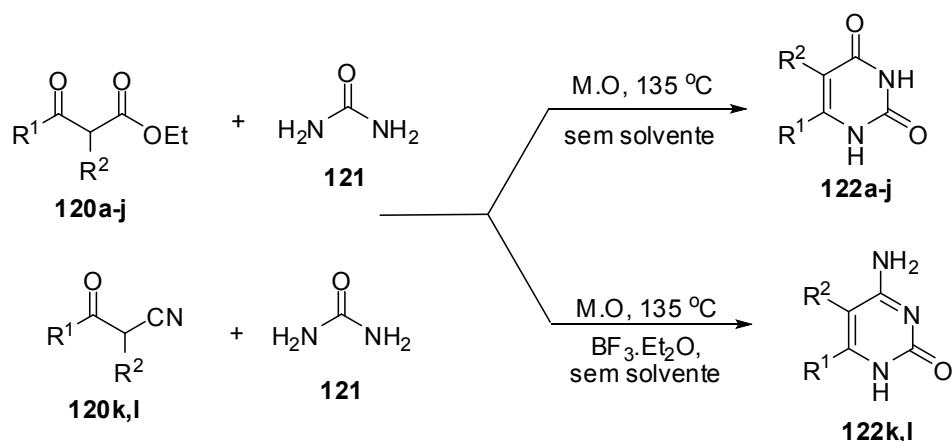


Condições Reacionais: (i)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc., MeOH, t.a, 1h, 98%; (ii) DMFDMA, DMF, refluxo, 14h, 85%; (iii) HCl conc. ou  $\text{CF}_3\text{COOH}$ , DMAA, 50 °C, 3h; (iv) MeONa ou *t*-BuOK, DMAA, t.a, 3-9 h.

<sup>58</sup> Casar, Z.; Bevk, D.; Svete, J.; Stanovnik, B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7508.

Burgula e col.,<sup>59</sup> sintetizaram uma série de uracilas e citosinas nucleobases (**122**) utilizando radiação de micro-ondas, a partir da condensação de uréias não substituídas (**121**) com  $\beta$ -cetoésteres,  $\beta$ -aldeidoésteres e benzoilacetonitrilas (**120**) (Esquema 15). As reações foram realizadas sem solvente e apresentaram rendimentos de 25-80%. Um aumento significativo nos rendimentos foi observado quando  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  foi usado como ácido de Lewis.

Esquema 15:



**122a:**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_3-$   
**122b:**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$   
**122c:**  $\text{R}^1 = \text{Et}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$   
**122d:**  $\text{R}^1 = \text{n-Pr}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$   
**122e:**  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ;  $\text{R}^2 = \text{i-Pr}$   
**122f:**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$

**122g:**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Me}$   
**122h:**  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Benzila}$   
**122i:**  $\text{R}^1 = \text{H}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Benzila}$   
**122j:**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Benzila}$   
**122k:**  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$   
**122l:**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$

<sup>59</sup> Burgula, L. N.; Radhakrishnan, K.; Kundu, L. M.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2639.

### 3. Síntese de 5-Bromo Uracilas 3,6-dissubstituídas: Análogos do Bromacil

A introdução de halogênios e grupos halogenados em moléculas orgânicas promove mudanças significativas em suas propriedades químicas, físicas e biológicas. Pirimidinonas e uracilas podem ser halogenadas na posição 5 formando novas substâncias de grande aplicação e interesse químico e biológico<sup>60</sup>. Como exemplo cita-se o 5-fluoruracil que é um excelente agente antitumoral<sup>61</sup> e pirimidinas 5-halossustituídas que apresentam atividades analgésicas, anti-inflamatória,<sup>62</sup> fungicida<sup>63</sup> e podem ser utilizadas como intermediários em transformações sintéticas<sup>64</sup>. Derivados de 5-halouracilas podem ser submetidos a reações de acoplamento com vinil cetonas<sup>65</sup> e alcinos,<sup>66</sup> catalisadas por paládio, para obter 5-alcanil- e 5-alcinil-uracilas, respectivamente. Além disso, halopirimidinas podem ser utilizadas em reações de acoplamento de Suzuki<sup>67,68</sup> e Heck.<sup>69</sup>

Reações de halogenação na posição 5 de pirimidin-4(3H)-onas, especialmente com bromo, vêm sendo aplicadas para a obtenção de substâncias com interesse comercial e industrial. Como exemplos têm-se o Bromacil (Figura 4), um herbicida não seletivo, pertence ao grupo das uracilas substituídas e atua inibindo a fotossíntese dos vegetais. É empregado no controle de ervas daninha nas lavouras e nos pomares de frutas cítricas.<sup>70</sup>

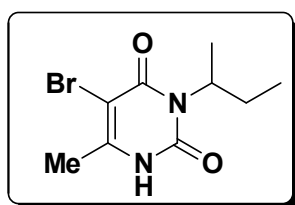


Figura 4: Estrutura do herbicida Bromacil

<sup>60</sup> Barrett, H. B.; Goodman, I.; Dittmer, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1753.

<sup>61</sup> Miyaschita, O.; Matsumura, K.; Shimadzu, H.; Hashimoto, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 3181.

<sup>62</sup> Senda, S.; Hirota, K.; Otani, O. *Yakugaku Zasshi* **1974**, *94*, 571; CA:81:91464.

<sup>63</sup> Minn, K.; Braun, P.; Sachse, B.; Wicke, H. *Ger. Offen* **1992**, CA:117:171466

<sup>64</sup> Bradshaw, T. K.; Hutchinson, D. W. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, *6*, 43.

<sup>65</sup> Wada, A.; Yasuda, H.; Kanatomo, S. *Synthesis* **1998**, 771.

<sup>66</sup> Robins, M. J.; Barr, P. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1854. (b) De Clercq, E.; Descamps, J.; Balzarini, J.; Giziewicz, J.; Barr, P. J.; Robins, M. J. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 661.

<sup>67</sup> (a) Yamamoto, Y.; Seko, T.; Nemoto, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4734. (b) Havelková, M.; Hocek, M.; Cesnek, M.; Dvorac, D. *Synlett* **1999**, 1145. (c) Gong, Y.; Pauls, H. W. *Synlett* **2000**, 829. (d) Schomaker, J.M.; Delia, T. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7125.

<sup>68</sup> Zych, A. J.; Wang, H.; Sakwa, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5103.

<sup>69</sup> Cho, H. J.; Shaughnessy, K. H. *Synlett* **2011**, *20*, 2963.

<sup>70</sup> Dube, S.; Lesoli, M. S.; Fatunbi, A. O. *Afr. J. Biotechnol.* **2009**, *8*, 1776.

Desde que Bucha e col.,<sup>71</sup> em 1962 descreveram a atividade herbicida de uracilas 3 e 6 substituídas, o Bromacil tem ganhado ampla aceitação como herbicida industrial. A síntese do Bromacil foi desenvolvida principalmente pela Corporação DuPont.<sup>72,73</sup> Inicialmente, *sec*-butil amina é reagida com fosgênio sólido para fornecer o éster isocianato; o isocianato é reagido com metil 3-aminocrotoacetato para produzir a uracila na presença de metóxido de sódio como catalisador. Por fim, a 5-bromo-3-*sec*-butil-6-metiluracila é obtida através da bromação em ácido acético (Figura 5). O rendimento total da reação é de apenas 35%.<sup>74</sup>

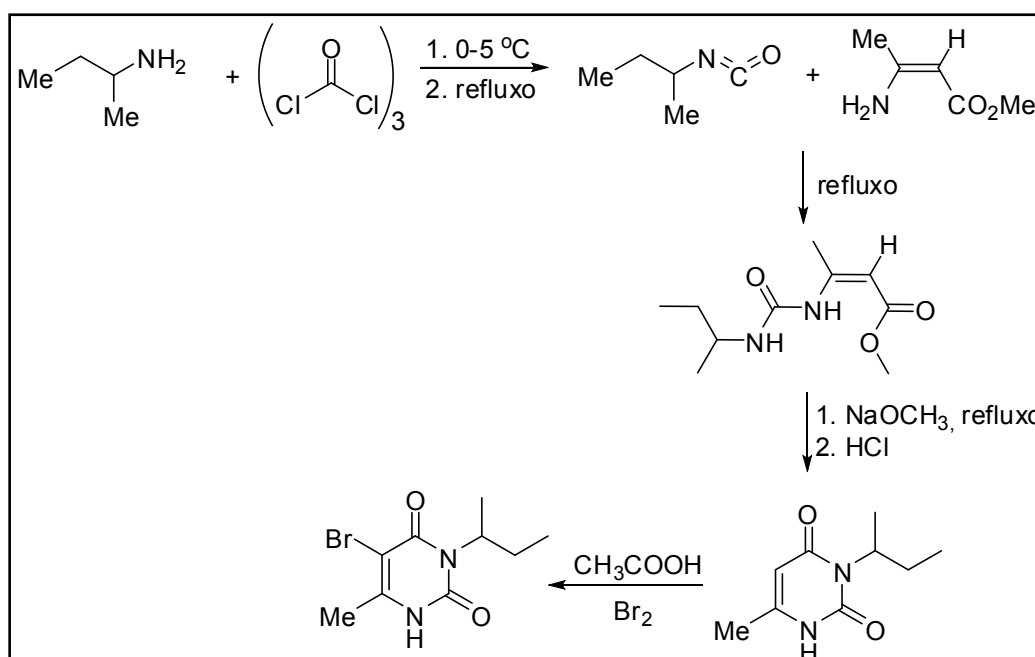


Figura 5: Rota sintética para a obtenção do Bromacil.

No decorrer dos anos, novas metodologias para a obtenção do Bromacil e seus análogos estruturais foram desenvolvidas a fim de aumentar o rendimento total da reação e substituir os reagentes iniciais por outros mais estáveis.

A seguir serão apresentados alguns trabalhos referentes à síntese do Bromacil e de 5-bromouracilas.

<sup>71</sup> Bucha, H. C.; Cupery, W. E.; Harrod, J. E.; Loux, H. M.; Ellis, L. M. *Science* **1962**, *137*, 537.

<sup>72</sup> Harvey, M. L.; Hockessin, D. *3,5,6-Substituted uracils*. US 3352862, **1967**.

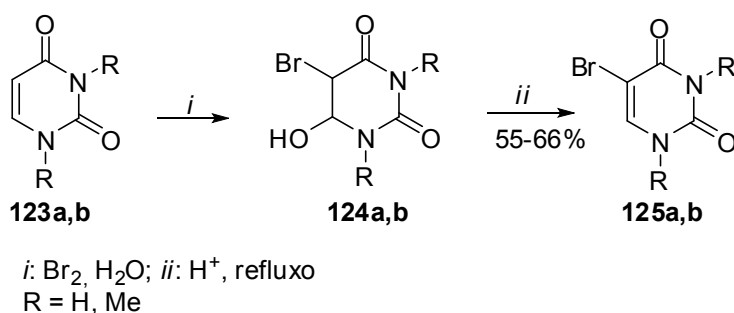
<sup>73</sup> Hyson, A. M. *Preparation of Bromacil/Diuron Complex*. US 3998830, **1976**.

<sup>74</sup> Ren, H.; Yang, Y.; Lin, J.; Qi, Y.; Zhang, Y. *Chem. China*. **2008**, *3*, 152.



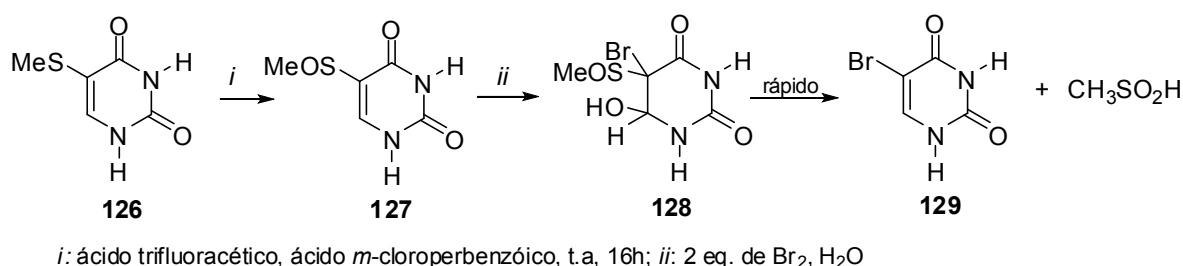
Em 1959, Wang<sup>75</sup> sintetizou derivados do 5-bromouracilas (**125**) a partir da reação de bromação de uracilas e 1,3-dimetiluracilas (Esquema 16). A reação foi feita em solução aquosa e resultou na formação de derivados 5-bromo-6-hidroxi-tetraidrouracilas (**124**) que após desidratação em meio ácido e refluxo levou aos compostos 5-bromouracila (**125a**) e 5-bromo-1,3-dimetiluracila (**125b**) com rendimentos de 55% e 66%, respectivamente.

Esquema 16:



Kentarō Anzai,<sup>76</sup> em 1979, relatou a síntese de 5-bromouracilas **129** a partir da reação da 5-metiltio uracila (**126**) com excesso de bromo na presença de água como solvente. Para eliminar o grupo metiltio, este foi transformado em sulfóxido a partir da oxidação com perácido como mostra o Esquema 17.

Esquema 17:

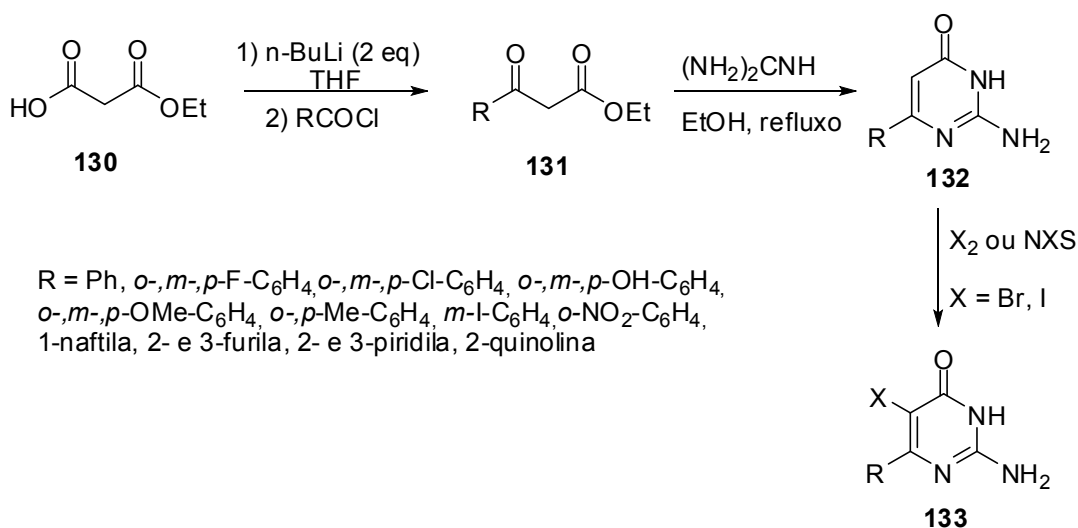


<sup>75</sup> Wang, S. Y. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 11.

<sup>76</sup> Anzai, K. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1737.

Em 1985, Skulnick e col.<sup>77</sup> sintetizaram uma série de 2-amino-5-halo-6-aryl-4(3*H*)-pirimidinonas (**133**) através da condensação de  $\beta$ -cetoésteres (**131**) apropriados com guanidinas (Esquema 18). A introdução do halogênio na posição C-5 foi realizada pelo tratamento da pirimidinona **132** com *N*-halosuccinimidas em ácido acético, ou com Br<sub>2</sub> e I<sub>2</sub> em hidróxido de sódio aquoso e CHCl<sub>3</sub>. Os compostos foram obtidos com rendimentos de 70-90%. A atividade antiviral dos compostos foi analisada e os análogos mono e difluorfenil foram os mais potentes contra o vírus da Herpes.

Esquema 18:

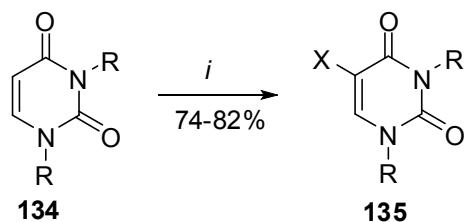


Asakura e Robins,<sup>78</sup> em 1990, demonstraram a halogenação de uracilas *N*-substituídas (**135**) utilizando nitrato de amônio cérico (CAN) a partir da halogenação das uracilas **134** (Esquema 19). A utilização de CAN em reações de halogenação possui vantagens em relação aos métodos convencionais, pois fornece produtos com altos rendimentos, em intervalos curtos de tempo e as condições reacionais empregadas na síntese são brandas.

<sup>77</sup> Skulnick, H. I.; Weed, S. D.; Eidson, E. E.; Renis, H. E.; Wierenga, W.; Stringfellow, D. A. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1864.

<sup>78</sup> Asakura, J.; Robins, M. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4928.

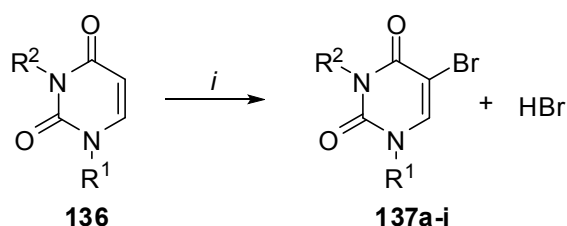
Esquema 19:



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

Em 1993, Jorgensen e Moltke-Leth<sup>79</sup> apresentaram reações de halogenação de uracilas substituídas em  $\text{CHBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  através de reação fotoquímica, sob luz ultravioleta (UV), de acordo com o Esquema 20. Os rendimentos obtidos na síntese variaram de 7-95%.

Esquema 20:



*i*:  $h\nu$ ,  $\text{CHBr}_3$

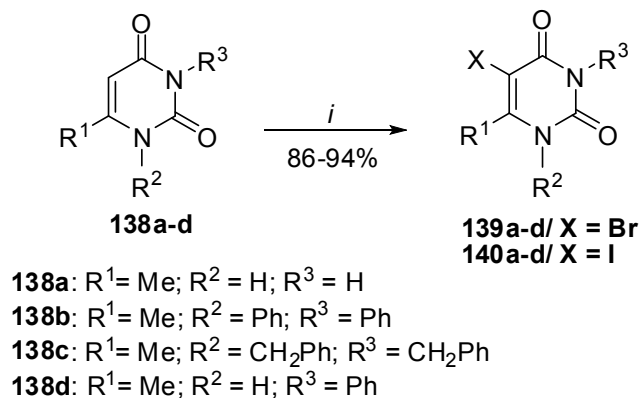
**137a**:  $\text{R}^1 = \text{H}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ; **137b**:  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Me}$   
**137c**:  $\text{R}^1 = \text{Et}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Et}$ ; **137d**:  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Me}$   
**137e**:  $\text{R}^1 = \text{Et}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ; **137f**:  $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$   
**137g**:  $\text{R}^1 = \text{Pr}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ; **137h**:  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$   
**137i**:  $\text{R}^1 = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$

Em 2002, Cheng e col.<sup>80</sup> sintetizaram 5-halo-6-metiluracilas (**139** e **140**) através de um método brando e eficiente. Como agente halogenante foi utilizado uma mistura de diacetato de iodobenzeno com iodo ou bromo, em temperatura ambiente como descrito no Esquema 21.

<sup>79</sup> Jorgensen, K. A.; Moltke-Leth, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 1487.

<sup>80</sup> Cheng, D. P.; Chen, Z. C.; Zheng, Q. G. *J. Chem. Research (S)* **2002**, 624.

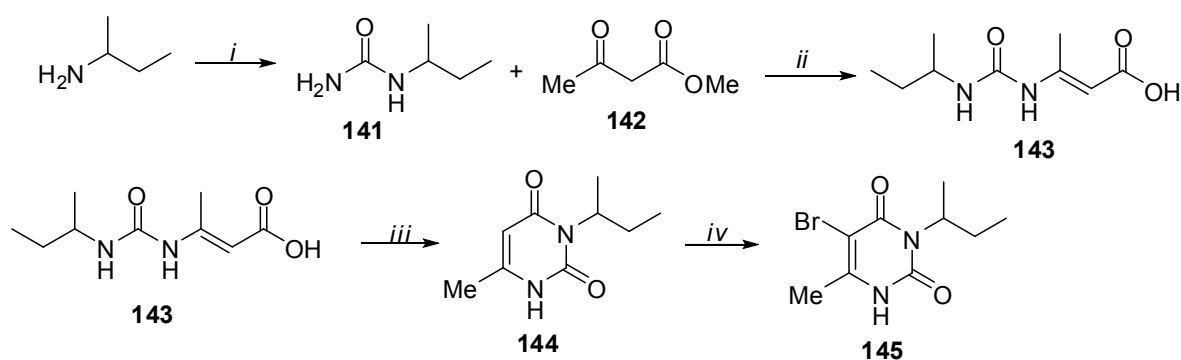
Esquema 21:



*i* = PhI(OAc)<sub>2</sub>/X<sub>2</sub> (X = Br, I), t.a, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ou AcOH.

Fan e col.,<sup>81</sup> em 2007, sintetizaram 5-bromo-3-sec-butil-6-metiluracila usando como materias de partida sec-butilamina e cianato de potássio para a formação da sec-butilureia **141** (Esquema 22). Após a condensação do acetoacetato de metila **142** com a sec-butilureia **141** em meio ácido, seguido do tratamento com metóxido de sódio, a 3-sec-butil-6-metiluracila foi obtida. O tratamento do composto **144** com Br<sub>2</sub> a 85 °C por 1h levou ao produto de interesse **145**, com um rendimento total de 50,52%.

Esquema 22:

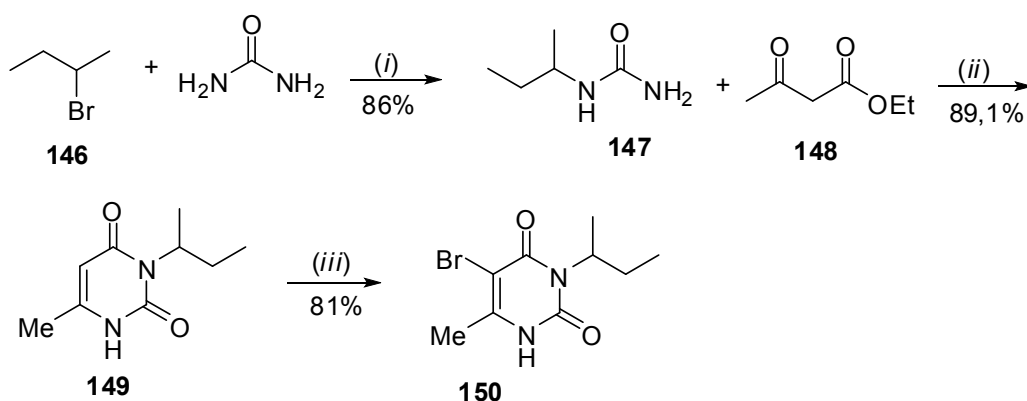


*i* = cianato de potássio, 85 °C, 2h; *ii* = *p*-TsOH, 78 °C, 24h;  
*iii* = 1) NaOMe, 68 °C, 2h; 2) HCl; *iv* = Br<sub>2</sub>, 85 °C, 1h.

<sup>81</sup> Fan, X.; Rui, B.; Gu, H.; Huang, Y. *Jingxi Yu Zhuanyong Huaxuepin* **2007**, 15, 11.

Em 2008, Ren e col.<sup>74</sup> desenvolveram um novo método para a síntese da 5-bromo-3-sec-butil-6-metiluracila (Bromacil) usando 2-bromobutano **146** e uréia como materiais de partida. Inicialmente, a sec-butilureia **147** é obtida a partir da reação do 2-bromobutano com a uréia em refluxo de xileno. Posterior reação da sec-butilureia com acetoacetato de etila **148**, catalisada por hidreto de sódio, fornece a 3-sec-butil-6-metiluracila **149**. Na etapa de ciclização existe competição entre a formação do anel de seis membros e de um anel de quatro membros, levando a diminuição do rendimento. Para a reação de bromação, um complexo de Py-HBr-Br<sub>2</sub>, em ácido acético e clorofórmio foi utilizado e forneceu o Bromacil **150** com rendimento total de 61%.

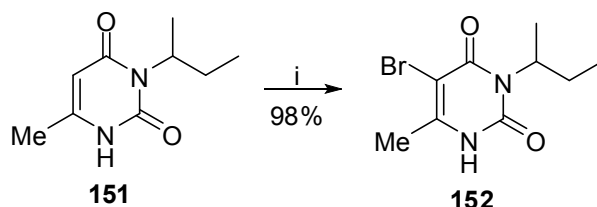
Esquema 23:



Condições reacionais: (i) xileno, refluxo, 8h; (ii) NaH, refluxo, 5h; (iii) Py-HBr-Br<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, ác. acético glacial, t.a, 8h.

Em 2009, Wu e col.<sup>82</sup> desenvolveram um método mais eficiente para a síntese do Bromacil (**152**), a partir da reação entre a 3-sec-butil-6-metiluracila **151** com peróxido de hidrogênio, na presença de água (Esquema 24). A utilização do peróxido aumenta a utilização do Br<sub>2</sub>, aumentando o rendimento e o custo da reação.

Esquema 24:



*i* = 1) H<sub>2</sub>O, Br<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 70-120 °C, 2h;  
2) 45 °C, pH = 7 ---> 20-25 °C, 0,5h.

<sup>82</sup> Wu, Z.; Wang, X.; Wu, G. *Faming Shenqing Gongkai Shuomingshu* (2009), CN 101597265 A Dec 09, 2009.

### III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A síntese de 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas tem recebido atenção dos pesquisadores nos últimos anos, devido a versatilidade do grupo triclorometila que pode permanecer na molécula ou agir como grupo abandonador<sup>83</sup> ou como precursor de ácidos carboxílicos,<sup>32</sup> ésteres e grupos carboxiamidas.<sup>24</sup> Estes compostos são bastante empregados na síntese de heterociclos, tais como isoxazóis,<sup>84</sup> pirazóis,<sup>85</sup> pirimidinas.<sup>25</sup> Para a síntese dos compostos deste trabalho, enonas triclorometiladas foram utilizadas.

A seguir serão apresentados os resultados obtidos durante o desenvolvimento desse projeto.

#### 1. Apresentação dos Compostos

##### 1.1. Síntese das 2-metiltiopirimidin-4(3H)-onas 3,6-dissubstituídas e uracilas derivadas.

O projeto desenvolvido nesta tese foi baseado em um artigo publicado pelo grupo, que relatou a síntese de *N*-metil-2-metiltiopirimidinas obtidas através da ciclocondensação de enonas trihalometiladas com o sulfato de 1,2-dimetilisotioureia em condições básicas (Esquema 25).<sup>33</sup> Resultados muito interessantes foram obtidos acerca da regiosseletividade da reação. Produtos *N*-1 e *N*-3 metilados formaram-se dependendo das condições reacionais usadas e do tipo de substituinte dos materiais de partida. Além disso, quando aumentou-se a temperatura da reação o grupo triclorometila foi eliminado formando assim a 3-metil-2-(metiltio)pirimidin4-(3H)ona *N*<sup>3</sup>-substituída. Informações mais detalhadas sobre este trabalho estão descritas na revisão da literatura na página 11.

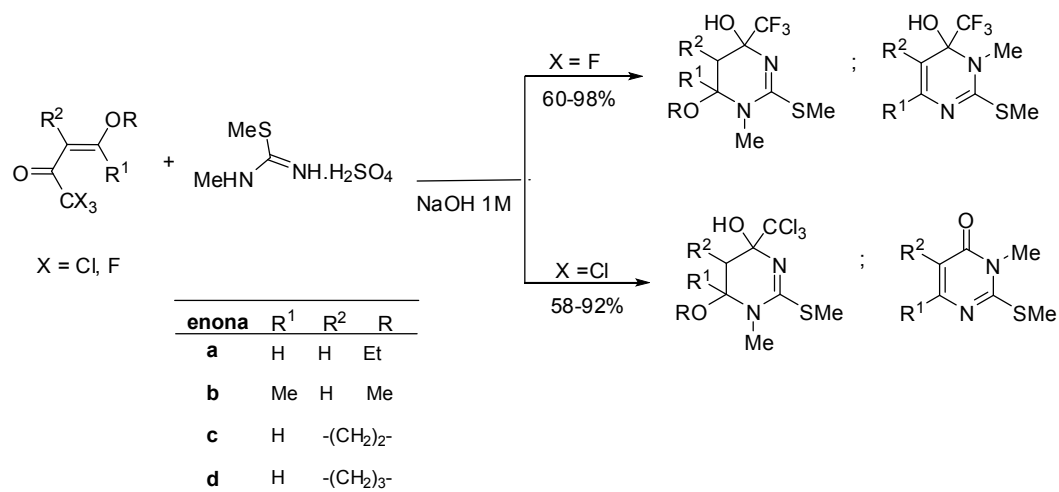
---

<sup>83</sup> Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315.

<sup>84</sup> Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Senhorin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7005.

<sup>85</sup> Martins, M. A. P.; Freitag, R. A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, *12*, 1491.

Esquema 25:

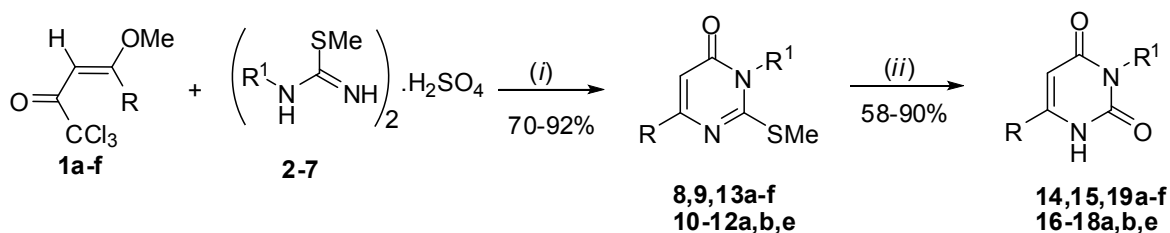


Com base nesses resultados, a síntese de novas 2-miltiopirimidin-4(3H)onas *N*-substituídas a partir de enonas triclorometiladas que possuem substituintes diferentes de hidrogênio e do grupo metila e de sulfatos de metilisotioureia *N*-substituídos é uma ferramenta útil para entender a quimiosseletividade dessas reações.

Para a obtenção dos compostos de interesse, reações de ciclocondensação entre as enonas triclorometiladas **1a-f** como sulfatos de metilisotioureia 1-substituídos **2-7** foram empregadas e as 2-miltiopirimidin-4(3H)-onas *N*<sup>3</sup>-substituídas **8-13** foram obtidas. O grupo sulfeto é passível de transformação, assim, através da oxidação com peróxido de potássio (Oxone), e posterior eliminação uracilas *N*-substituídas foram sintetizadas.

O Esquema 26 apresenta a rota sintética empregada para a síntese das 2-miltiopirimidin-4(3H)-onas 3,6-dissubstituídas **8-13** e das uracilas 3,6-dissubstituídas **14-19**, bem como as condições reacionais empregadas na síntese.

Esquema 26:



Cond. Reacionais: (i) Sol. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1M), t.a, 40min - 4h;  
(ii) Peróxido de potássio (Oxone), MeOH/H<sub>2</sub>O, refluxo, 15h;

1,8-19	a	b	c	d	e	f
R	Me	Ph	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

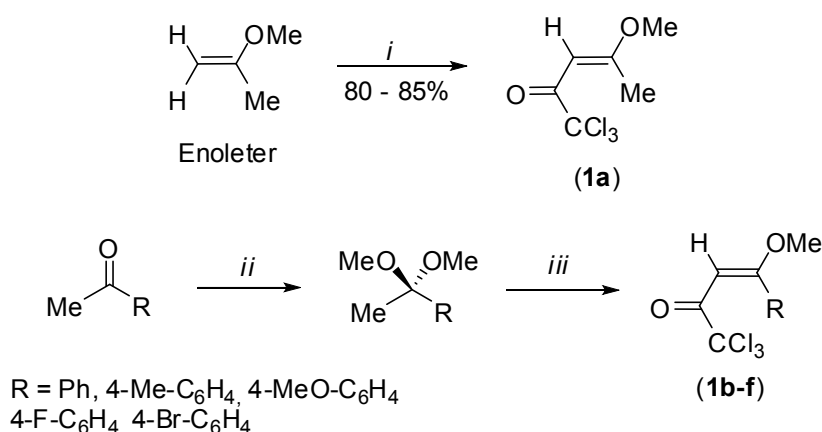
  

2,8,14	3,9,15	4,10,16	5,11,17	6,12,18	7,13,19	
R <sup>1</sup>	Me	Alil	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	s-Butil

## 1.2. Síntese das 1,1,1-Tricloro-4-(alquil/fenil)-4-metoxibut-3-en-2-onas (1a-f)

As 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas (**1**) foram sintetizadas a partir das reações de acilação de enoléteres e de acetais, empregando o cloreto de tricloroacetila como agente acilante conforme metodologias descritas por Hojo e col.,<sup>86</sup> Colla e col.<sup>87</sup> e Martins e col.<sup>88</sup> (Esquema 27).

Esquema 27:



Condições reacionais : (i) Cl<sub>3</sub>CCOCl, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 - 25 °C, 16h;

(ii) CH(OMe)<sub>3</sub>, *p*-TsOH, MeOH, 24h, t.a.; (iii) Cl<sub>3</sub>CCOCl, Py, CHCl<sub>3</sub>, 0 - 45 °C, 24h.

A pureza das enonas foi analisada através de RMN de <sup>1</sup>H. Os rendimentos obtidos variaram de 60-80%. As enonas **1a**, **1c** e **1e** foram obtidas como líquidos de coloração amarela e as enonas **1b**, **1d** e **1f** como sólidos amarelo claro.

## 1.3. Síntese das tioureias e sulfatos pseudotioureias (2-7).

Para a obtenção dos compostos de interesse, foi necessária a síntese de tioureias 1-substituídas e os correspondentes sulfatos de 2-metilisotiureia 1-

<sup>86</sup> Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagowa, M. *Synthesis* **1986**, 1016.

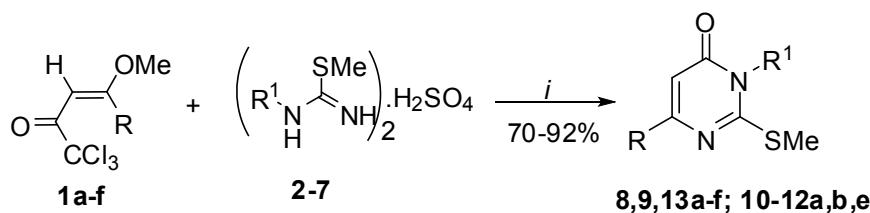
<sup>87</sup> Colla, A.; Martins M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 6, 483.

<sup>88</sup> Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Química Nova* **1994**, 17, 24.





Esquema 29:



*i* = Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1M), t.a, 40min - 4h

1,8-13	a	b	c	d	e	f
R	Me	Ph	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

2,8	3,9	4,10	5,11	6,12	7,13
R <sup>1</sup> Me	alila	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	s-butyl

A reação foi realizada a temperatura ambiente e mantida sob agitação vigorosa para a completa mistura dos reagentes, pois há formação de duas fases devido a reação ter sido conduzida em meio aquoso. A utilização de temperaturas mais elevadas para a síntese dos compostos não foi necessário. O fim da reação é observado pela formação de precipitado ou crude no fundo e nas paredes do balão. Após o surgimento desse precipitado, cujo o tempo variou de acordo com a enona e sulfato de 2-metilisotioureia utilizado, foi adicionado 15 mL de água à mistura reacional e clorofórmio.

Depois de isolados, através de extração em clorofórmio, os produtos foram obtidos na forma de óleos e sólidos e apresentaram altos rendimentos variando de 70-92%. Foi observado um descrécimo nos rendimentos dos compostos **10a** e **10e** quando o dinucleófilo **4** foi usado. Uma possível explicação pode ser que devido o anel aromático ser volumoso e estar em uma conformação espacial próximo ao grupo CCl<sub>3</sub>, o ataque na carbonila seja prejudicado. Os tempos reacionais variaram de 40 minutos a 4 horas. Os maiores tempos reacionais foram observados quando R<sup>1</sup> = Ph, Bn e possivelmente a explicação seja devido a fatores estéricos entre os substituintes dos materiais de partida.

A purificação dos compostos sólidos foi realizada por recristalização em um sistema solvente CHCl<sub>3</sub>/MeOH e os óleos através de coluna cromatográfica. Os

sulfatos de 2-metilisotioureias derivados da *N*-feniltioureia, *N*-benziltioureia e *N*-feniltioureia foram reagidos somente com as enonas **1a**, **1b** e **1e**.

A utilização de sulfatos de 2-metilisotioureia substituídos poderia levar a formação de dois regioisômeros: compostos *N*-1 ou *N*-3 substituídos. No entanto, nas condições reacionais empregadas somente o produto *N*-3 substituído foi obtido demonstrando que a reação é regioseletiva. Segundo estudos já desenvolvidos pelo grupo,<sup>33,34</sup> a obtenção do produto *N*-1 substituído é favorecido quando os grupamentos da posição  $\beta$  das enonas são pequenos ( $R = H$ ) e quando o substituinte do sulfato de 2-metilisotioureia é o grupo metila. Quando substituí-se  $R = H$  por outros grupos mais volumosos a quimiosseletividade da reação é invertida devido ao impedimento estérico entre os substituintes. Em adição, o grupo metoxila é eliminado porque os hemiacetais derivados das cetonas são menos estáveis do que os derivados dos aldeídos.

Além do impedimento estérico, efeitos eletrônicos favorecem a formação do produto *N*-3 substituído. Os pares de elétrons livres do átomo enxofre dos dinucleófilos aumentam a nucleofilicidade do átomo de nitrogênio não substituído fazendo com que este seja mais reativo e ataque a posição  $\beta$  das enonas. A confirmação da regioseletividade da reação e atribuição correta dos sinais foi realizada através dos experimentos de HMQC e HMBC. Os compostos foram identificados por RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$  e Espectrometria de Massas.

Na Tabela 1 estão descritos os reagentes usados, as condições reacionais e os rendimentos obtidos para a síntese das 2-metilpirimidin-4(3*H*)-onas *N*<sup>3</sup>-substituídas.

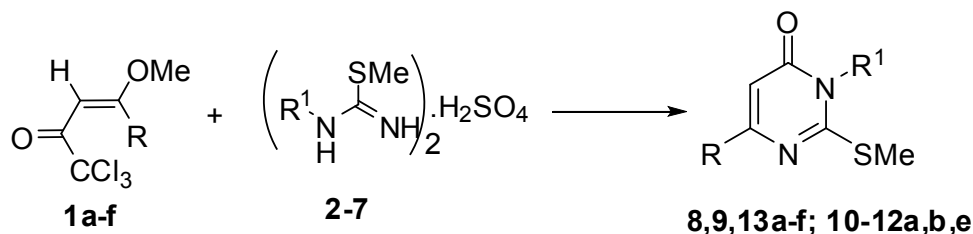


Tabela 1: Reagentes de partida, condições reacionais e rendimentos obtidos na síntese das 2-metilpirimidin-4(3*H*)-onas **8-13**.

Enona <sup>b</sup>	R	Nu <sup>b</sup>	R <sup>1</sup>	Tempo (h) <sup>a</sup>	Produto	Rend.(%) <sup>c</sup>
<b>1a<sup>d</sup></b>	Me	<b>2</b>	Me	2,4	<b>8a</b>	92
<b>1b</b>	Ph	<b>2</b>	Me	2	<b>8b</b>	86
<b>1c</b>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2</b>	Me	3	<b>8c</b>	91
<b>1d</b>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2</b>	Me	3	<b>8d</b>	80
<b>1e</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2</b>	Me	3,5	<b>8e</b>	82
<b>1f</b>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2</b>	Me	3	<b>8f</b>	90
<b>1a</b>	Me	<b>3</b>	Alila	3	<b>9a</b>	91
<b>1b</b>	Ph	<b>3</b>	alila	2	<b>9b</b>	81
<b>1c</b>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3</b>	alila	3,5	<b>9c</b>	80
<b>1d</b>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3</b>	alila	3	<b>9d</b>	90
<b>1e</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3</b>	alila	3	<b>9e</b>	82
<b>1f</b>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3</b>	alila	4	<b>9f</b>	85
<b>1a</b>	Me	<b>4</b>	Ph	4	<b>10a</b>	70
<b>1b</b>	Ph	<b>4</b>	Ph	3,5	<b>10b</b>	80
<b>1e</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4</b>	Ph	3,5	<b>10e</b>	75
<b>1a</b>	Me	<b>5</b>	Bn	4	<b>11a</b>	88
<b>1b</b>	Ph	<b>5</b>	Bn	4	<b>11b</b>	90
<b>1e</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5</b>	Bn	4	<b>11e</b>	86
<b>1a</b>	Me	<b>6</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	3	<b>12a</b>	86
<b>1b</b>	Ph	<b>6</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	2	<b>12b</b>	91
<b>1e</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>6</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	2	<b>12e</b>	78
<b>1a</b>	Me	<b>7</b>	sec-butil	0,6	<b>13a</b>	91
<b>1b</b>	Ph	<b>7</b>	sec-butil	2	<b>13b</b>	88
<b>1c</b>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>7</b>	sec-butil	2	<b>13c</b>	83
<b>1d</b>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>7</b>	sec-butil	1	<b>13d</b>	85
<b>1e</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>7</b>	sec-butil	1,2	<b>13e</b>	90
<b>1f</b>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>7</b>	sec-butil	2	<b>13f</b>	81

<sup>a</sup>Condições reacionais: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1M), t.a., 0,6 - 4h; <sup>b</sup>Razão molar = enona/dinucleófilo/base: 1,0:2,0:2,0 <sup>c</sup>Rendimento do produto isolado; <sup>d</sup>Produto descrito na referência 33.

### 1.5. Mecanismo proposto para a formação das 2-metiltio-pirimidin-4(3H)-onas $N^3$ -dissubstituídas.

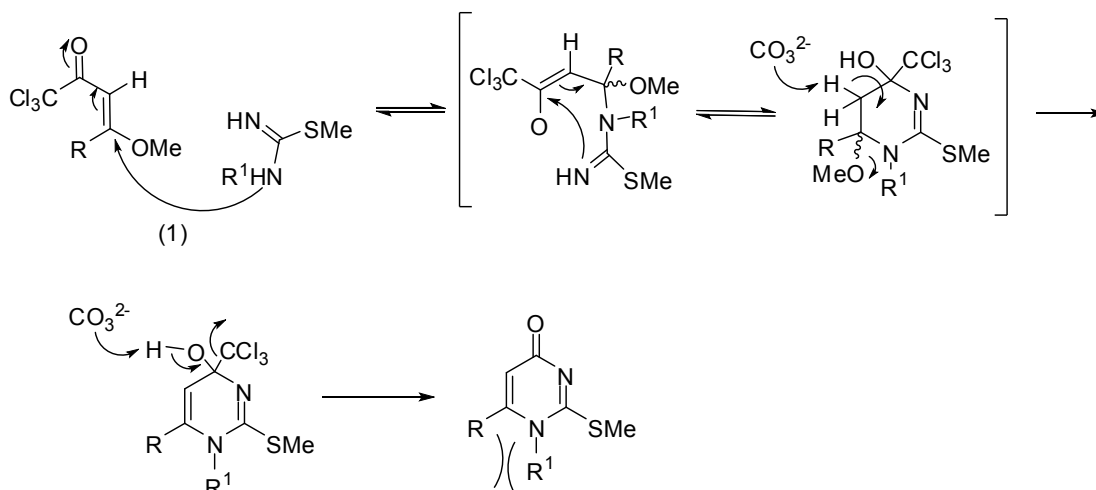
O mecanismo para a formação de *N*-alquil pirimidinonas a partir de reações de ciclocondensação entre enonas trialometiladas e os dinucleófilos uréias ou tiouréias já foi bem estudado e descrito em trabalhos publicados pelo grupo.<sup>30,33,34</sup>

Existem dois caminhos para a formação destes compostos: um deles leva a formação de pirimidinonas  $N^1$ -substituídas (caminho 1) e o outro a pirimidinonas  $N^3$ -substituídas (caminho 2) conforme descrito a seguir (Esquema 30). Os produtos sintetizados neste trabalho seguem o mecanismo descrito no caminho 2, onde inicialmente ocorre uma adição do tipo Michael do grupo amino não-substituído das 2-metilisotioureias **2-7** ao carbono  $\beta$  das 4-alcóxi-1,1,1-triclorometil-3-alquen-2-onas **1** fornecendo o intermediário **I** como mostrado no Esquema 31. Após a adição do primeiro átomo de nitrogênio da 2-metilisotiureia na dupla ligação C-C, a carbonila torna-se ativada para a adição do segundo átomo de nitrogênio, fornecendo o intermediário **II**. Com a remoção do átomo de hidrogênio do carbono 5 pela base, eliminação do grupo metoxila, e posterior eliminação do grupo triclorometil o produto é obtido.

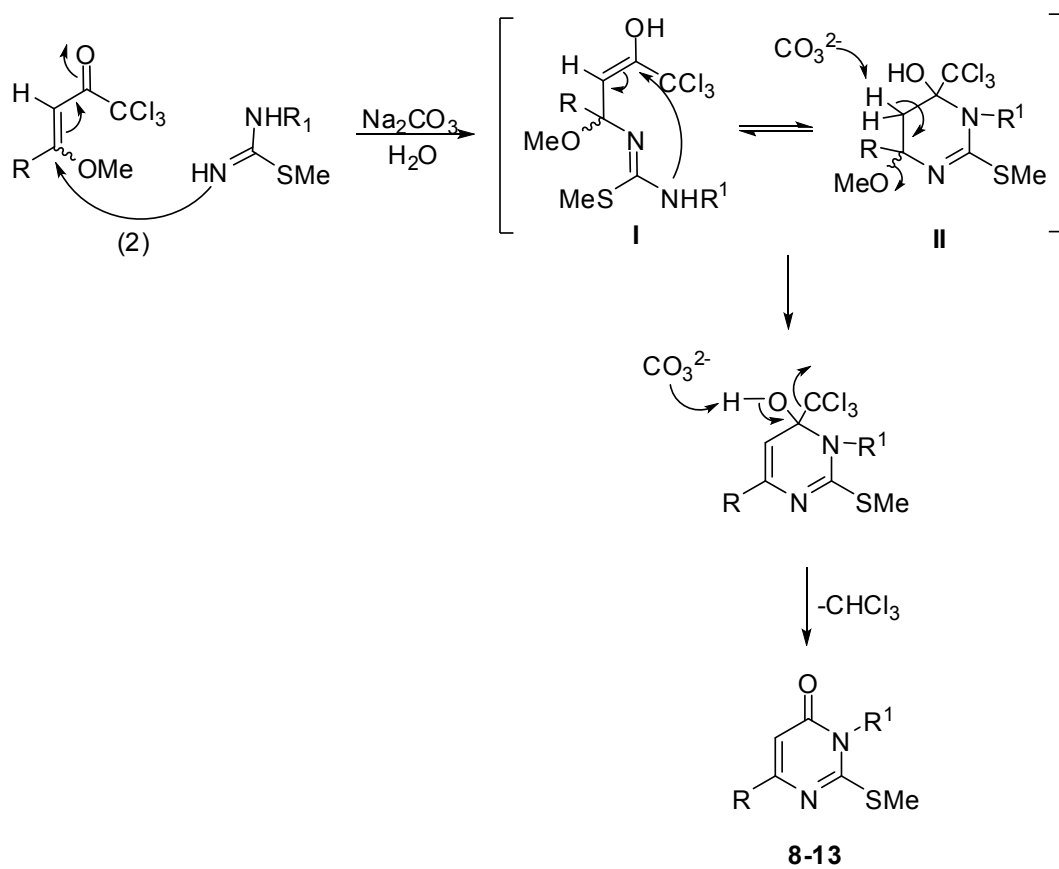
Devido a fácil eliminação do grupo triclorometil sob condições básicas e os possíveis efeitos estéricos entre os grupos *N*-alquil/aryl dos sulfatos de 2-metilisotiureia e os grupos  $\beta$ -alquil/aryl das enonas, o caminho 2 é favorecido levando somente aos produtos  $N^3$ -substituídos. A formação do produto  $N^3$ -substituído foi comprovado através do espectro 2D de HMBC do composto **8f**.

Esquema 30:

Caminho 1:



Caminho 2:



## 1.6. Identificação dos compostos por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Para exemplificar o comportamento espectroscópico da classe sintetizada, e determinar se a reação conduziu ao isômero  $N^1$  ou  $N^3$  substituído os espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e 2D do composto **8f** foi selecionado e será apresentado e discutido a seguir.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **8f** (Figura 6), na região de 7,84 e 7,58 ppm encontram-se dois dubletes com integração para dois hidrogênios cada um, referentes aos acoplamentos de  $J = 8,4\text{Hz}$  entre os hidrogênios do anel aromático. Em 6,61 ppm encontra-se um singlete referente ao H-5, sinal característico de hidrogênio ligado a carbono  $\text{sp}^2$  de alenos. Os hidrogênios da metila ligada ao átomo de nitrogênio aparecem como um singlete na região de 3,55 ppm. Em 2,70 ppm encontra-se um siglete referente aos hidrogênios da metila ligada ao átomo de enxofre, deslocamento característico para carbonos ligados a heteroátomos.

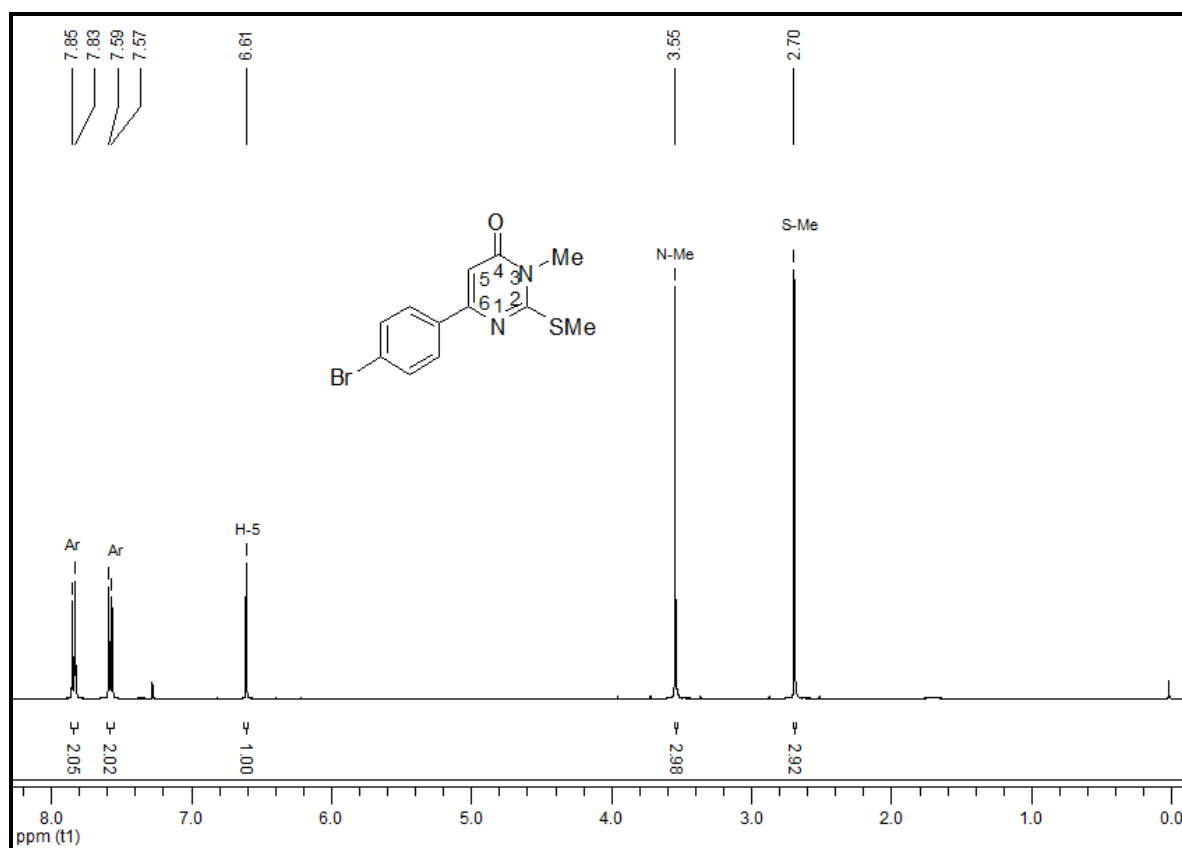


Figura 6: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **8f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **8f**, podemos atribuir corretamente os carbonos hidrogenados e os carbonos do anel aromático através do experimento

de HMQC (Figura 8). Assim, no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 7) do composto **8f**, em 131,8 e 128,4 ppm estão os CH do anel aromático. Em 135,5 e 125,0 ppm encontram-se os carbonos quaternários do anel. O C-5 encontra-se na região de 104,0 ppm; em campo mais alto, na região de 30,0 ppm está o carbono da metila ligado ao átomo de nitrogênio e em 15,1 ppm está o grupo metila ligado ao átomo de enxofre, deslocamentos característicos para ligações deste tipo.

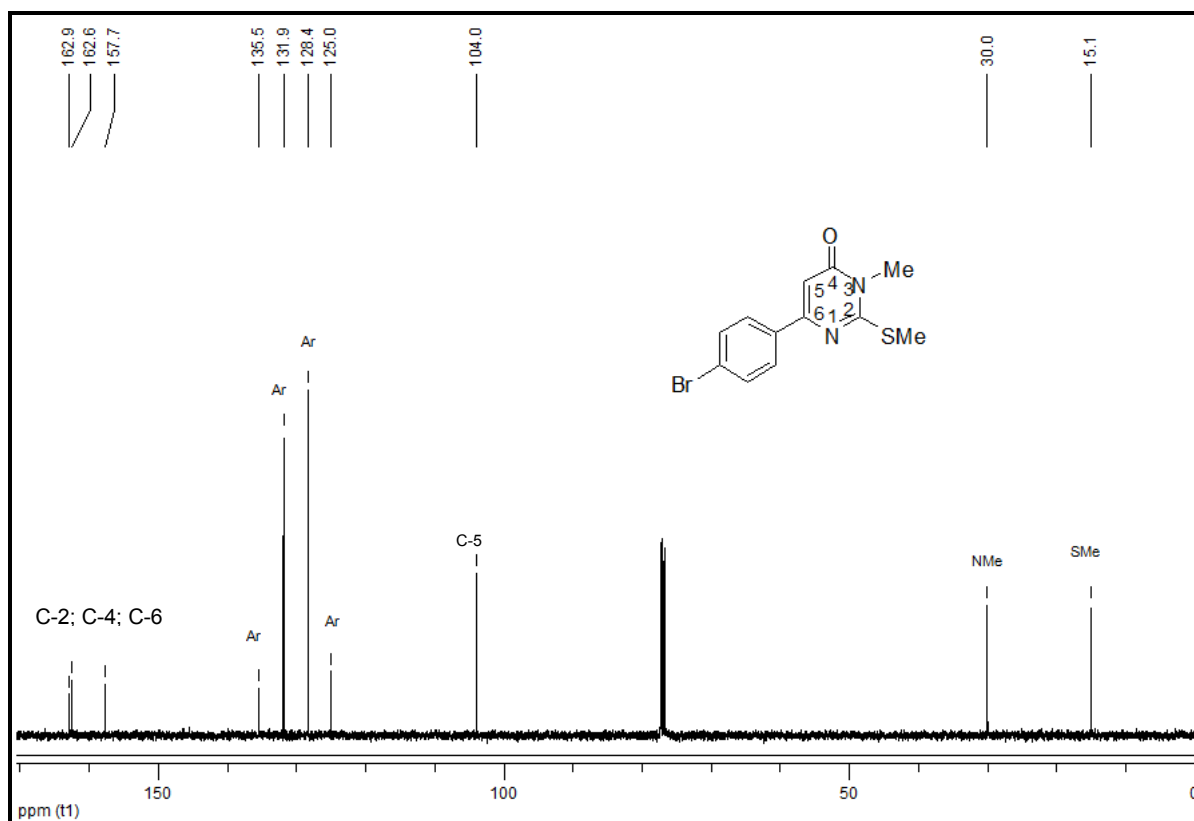


Figura 7: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **8f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

Os carbonos C-2, C-4 e C-6 aparecem em campo baixo, e não puderam ser identificados através do HMQC (Figura 8) já que estes não são carbonos hidrogenados. Dessa forma, foi necessária a realização do experimento de HMBC (Figura 9 e 10), que mostra a correlação de  $^1\text{H}$  com  $^{13}\text{C}$  a distâncias de duas ou três ligações. Neste experimento, os hidrogênios do grupo N-Me correlacionam com os carbonos C-2 e C-4, o H-5 atribui o C-6 e os hidrogênios do grupo metiltio atribuem o C-2. Na figura 9, podemos observar corretamente a localização dos C-2 e C-4 e a posição do substituinte no átomo de nitrogênio. Os hidrogênios do grupo metiltio tem correlação com o carbono que se encontra em 164,8 ppm, ou seja, o C-2. Os hidrogênios da metila ligada ao átomo de nitrogênio tem correlação com o C-2 e com



o C-4 comprovando que o substituinte está no *N*-3 e não no *N*-1. O comportamento espectroscópico dessa classe de compostos é similar aos já observados para os compostos sintetizados por Zanatta e col.<sup>33,34</sup> Os demais compostos sintetizados apresentam o mesmo padrão espectroscópico que o descrito para o composto **8f**. A substituição do grupo metila por outros grupos na posição *N*-3 do anel pirimidínico não provocou mudanças significativas nos deslocamentos químicos

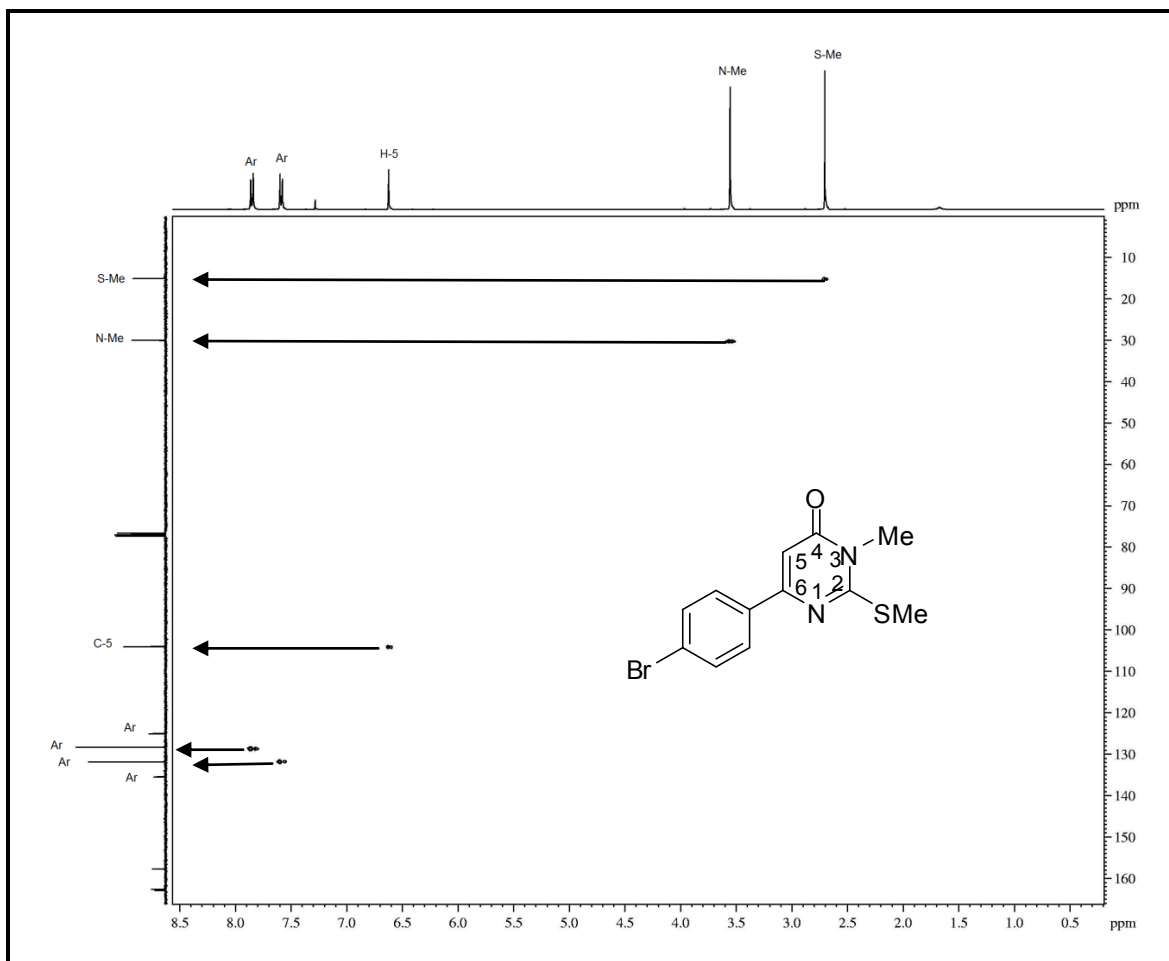


Figura 8: Espectro 2D HMQC H-C do composto **8f** em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz.

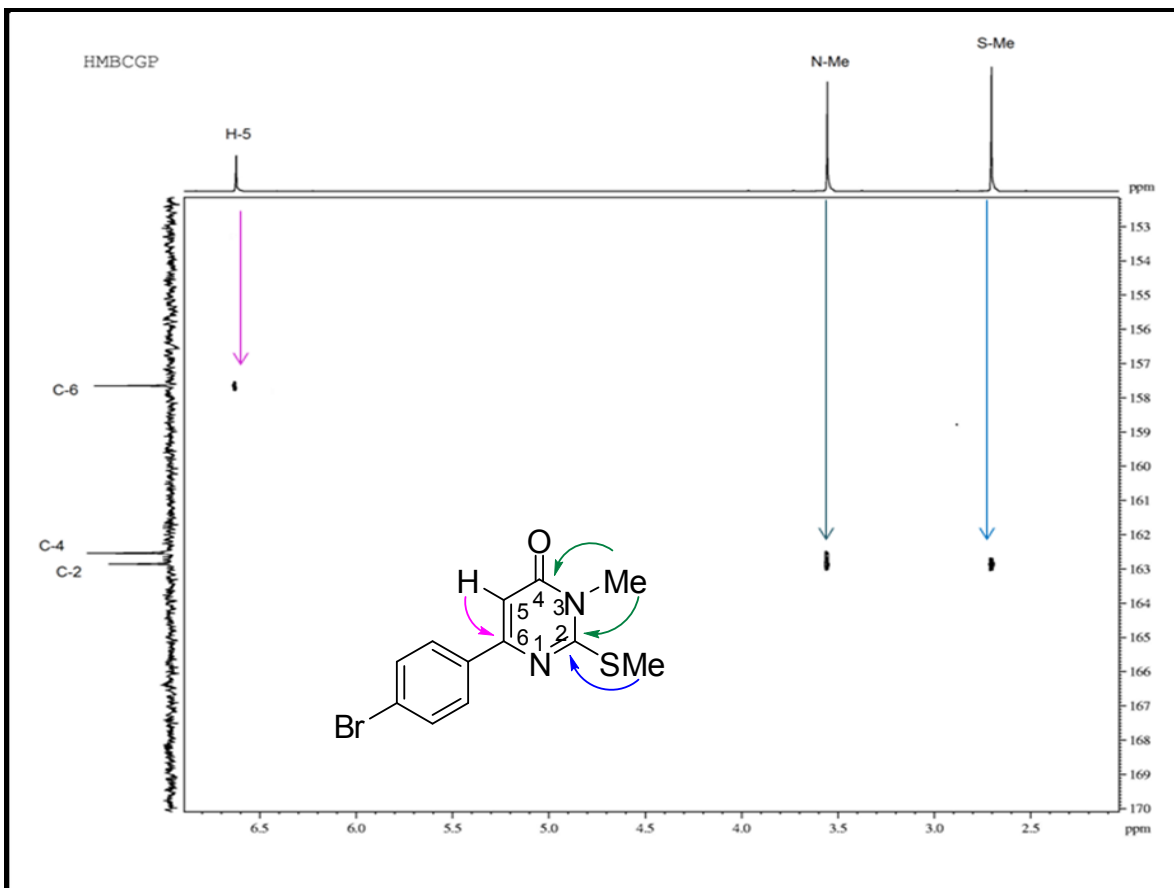


Figura 9: Experimento 2D HMBC do composto **8f** expandido.

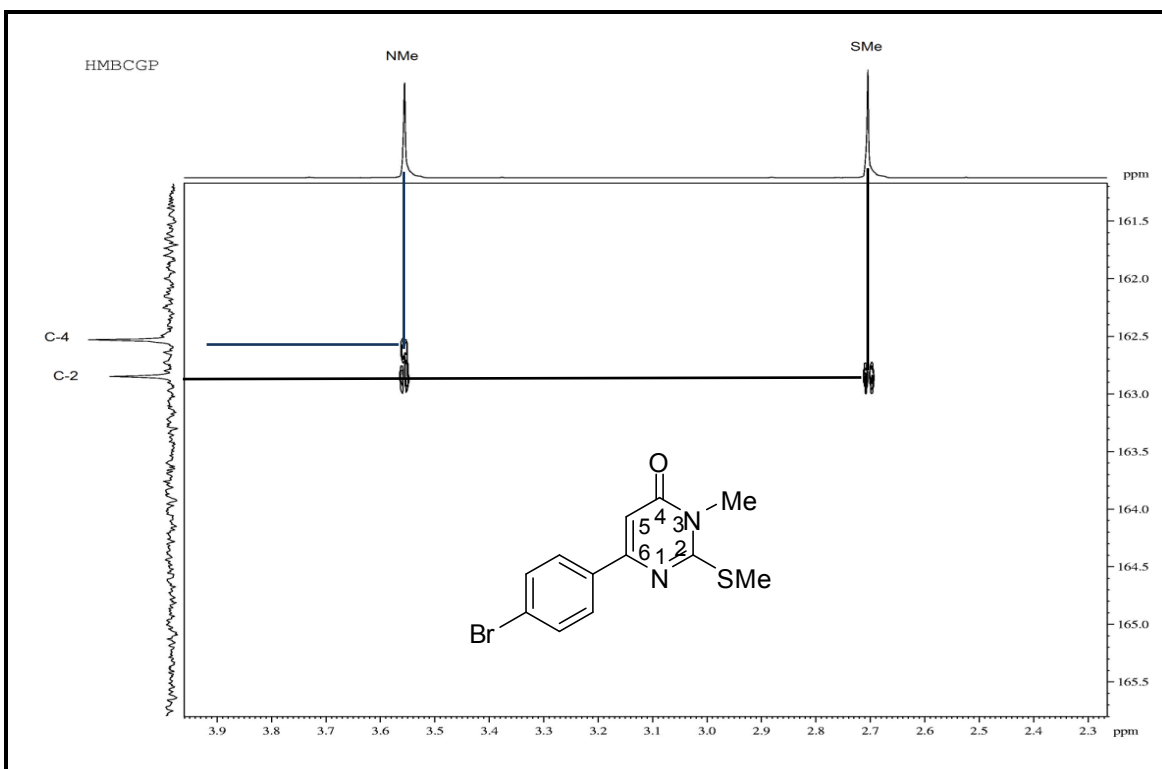


Figura 10: Expansão do experimento 2D HMBC do composto **8f**.

## 1.7 Elucidação Estrutural Definida das 2-metiltiopirimidin-4(3H)onas por Difração de Raios-X

A Figura 11 mostra a estrutura gerada por Raios-X (ortep) do composto **11a**, pois não foi possível a obtenção de cristais do composto **8f**. Analisando a figura, observamos que o grupo benzila está situado entre o carbono C-1, cujo substituinte é o grupo SMe, e a carbonila (C-2) confirmando que o isômero formado tem os substituintes localizados no N-2 do anel pirimidínico.

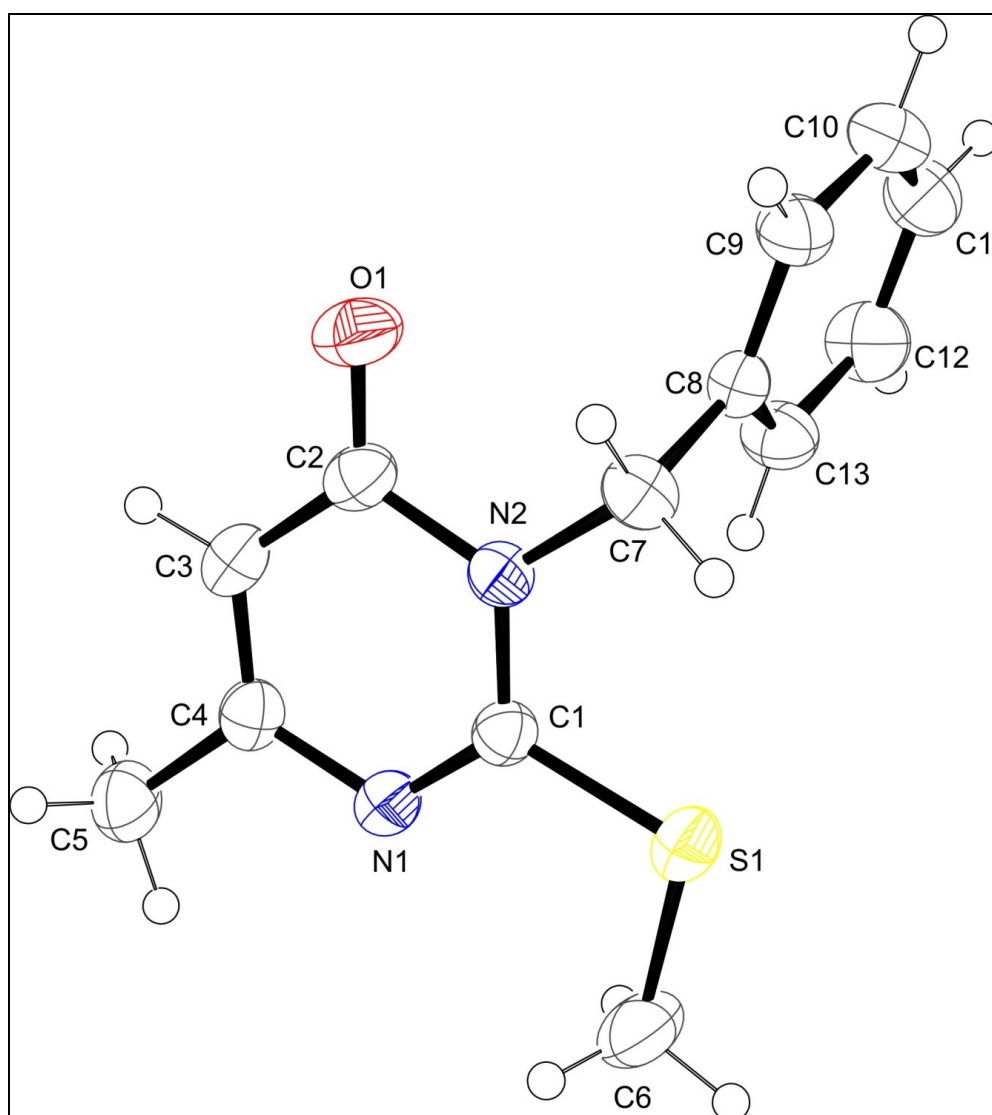
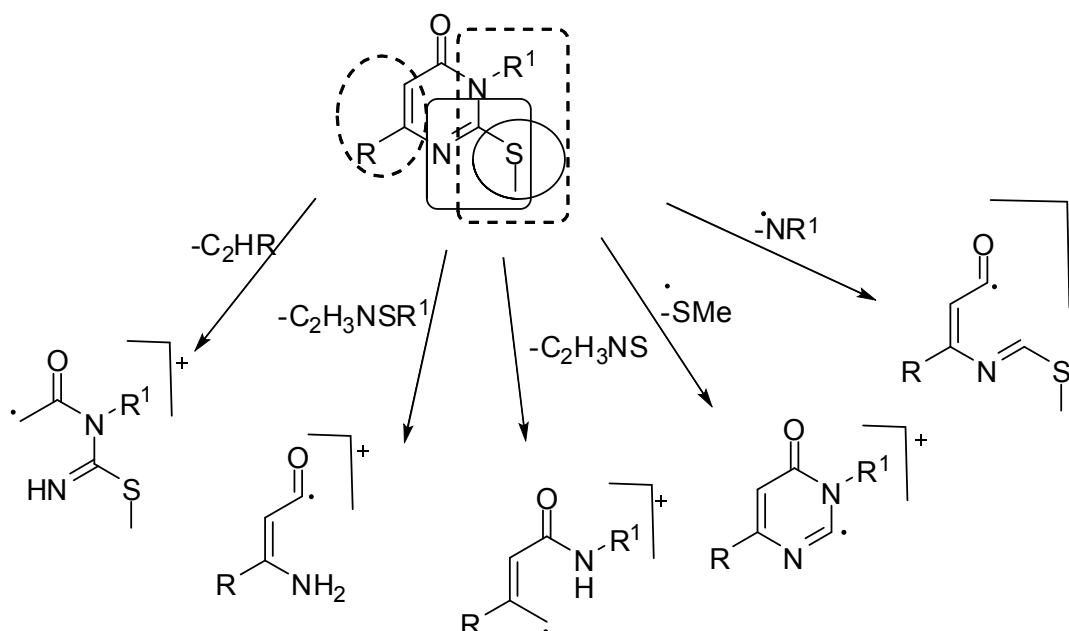


Figura 11: Ortep do composto 3-benzil-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (**11a**)

## 1.8. Identificação das 2-metilpirimidin-4(3H)-onas 3,6-dissubstituídas por Espectrometria de Massas

Os espectros de massas das 2-metilpirimidin-4(3H)-onas foram feitos utilizando impacto de elétrons de 70 eV. Para todos os compostos os espectros de massas mostram o pico relativo ao íon molecular  $M^+$ . As quebras características para a classe de compostos estão demonstradas no esquema 32 e para exemplificar, fragmentações relativas aos compostos **10a**, **11b** e **13a** foram selecionados e estão exemplificados nas figuras 12, 13 e 14 a seguir. As fragmentações apresentadas estão de acordo com a literatura.<sup>91,92</sup>

Esquema 32:



<sup>91</sup> Oksman, P.; Pihlaja, K.; Fülöp, F.; Huber, I.; Bernáth, G.; Karelson, M.; Perkson, A. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1998**, *12*, 1845.

<sup>92</sup> Alvarez, R. M.; Fernández, A. H.; Chioua, M.; Pérez, P. R.; Vilchez, N. V.; Torres, F. G. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1999**, *13*, 2480.

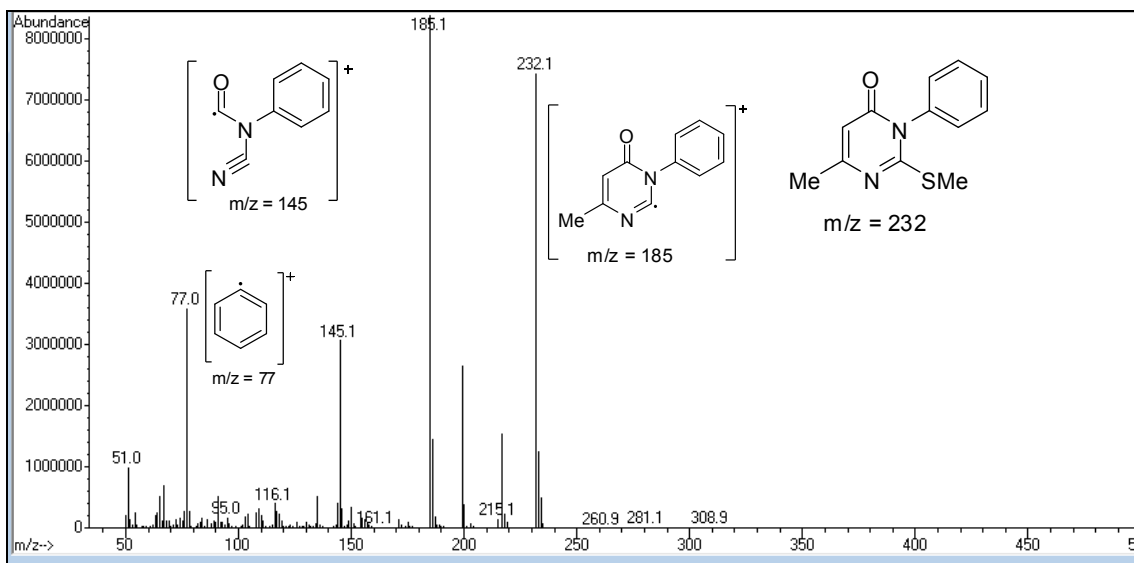


Figura 12: Espectro de massas para o composto 10a.

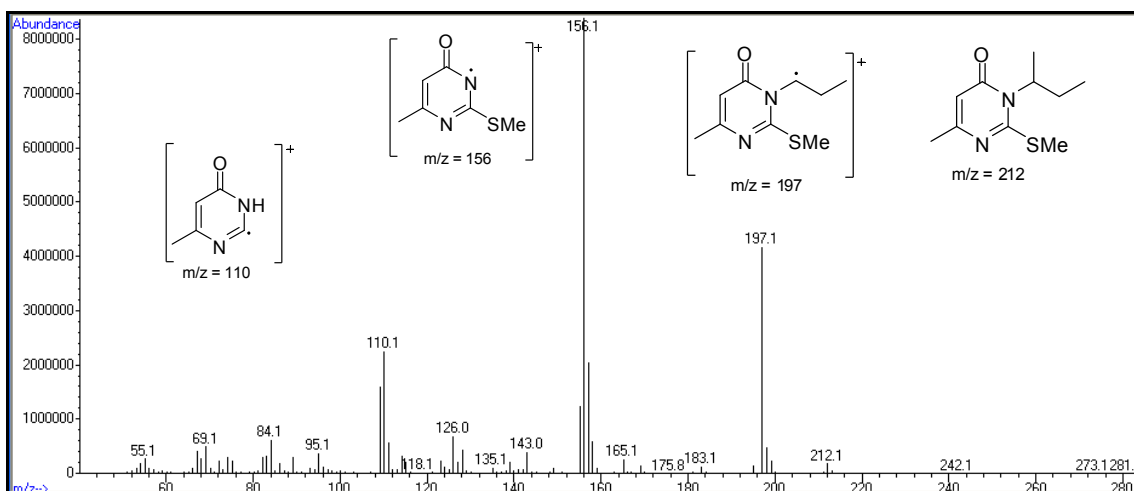


Figura 13: Espectro de massas do composto 13a.

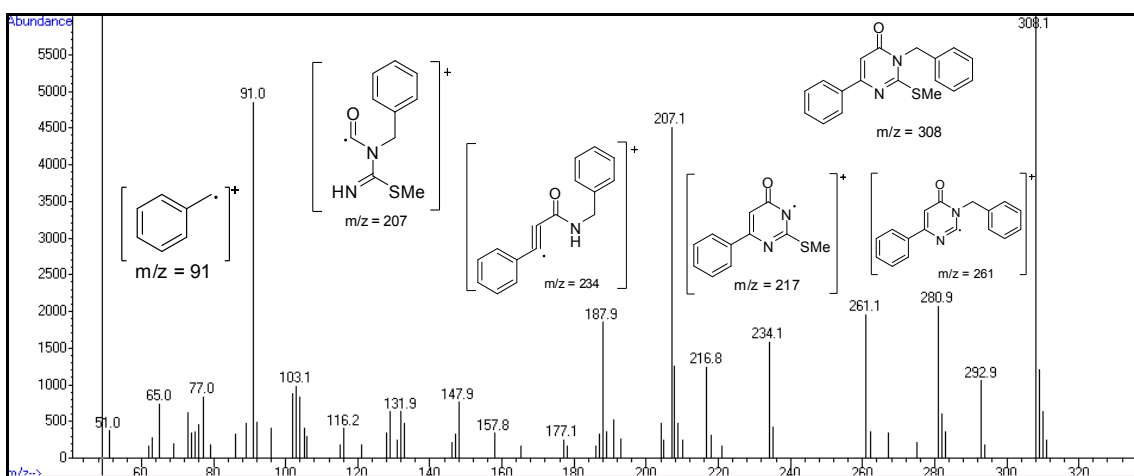


Figura 14: Espectro de massas do composto 11b.

### 1.9. Síntese das Uracilas N<sup>3</sup>-substituídas (14-19)

Uracilas podem ser sintetizadas a partir da condensação de ureias ou seus análogos com  $\beta$ -cetoésteres, 3-alcoxiacrilatos ou 3-alquilaminoacrilatos. De modo geral, estas reações requerem catálise básica e ocorrem em várias etapas. A N-alquilação pode ser conduzida usando diferentes eletrófilos de carbono: haletos de alquila,<sup>93</sup> tosilatos de alquila, mesilatos de alquila, epóxidos, aceptores de Michael,<sup>56</sup> carbonatos e ésteres alílicos catalisados por Pd<sup>(0)</sup>.<sup>94,57</sup> No geral, os métodos para a obtenção de uracilas N-alquiladas de maneira regioseletiva são escassos e há poucos trabalhos descritos. Considerando as limitações dos métodos já conhecidos, tais como várias etapas reacionais e necessidade de catálise básica, neste trabalho apresentamos a síntese de uracilas N<sup>3</sup>-substituídas de maneira fácil e eficiente.

Como o objetivo da síntese é a eliminação do grupo metiltio das 2-metiltiopirimidin-4(3H)-onas, buscou-se formas de oxidação do mesmo. Segundo a literatura, o grupo metiltio pode ser eliminado através de hidrólise ácida<sup>53,95</sup> ou com o auxílio de agentes oxidantes que transformam este em sulfona, um bom grupo de saída podendo ser substituído por uma molécula de água ou outros nucleófilos. Entre os agentes oxidantes usados para estas transformações encontram-se o ácido m-cloroperbenzóico (mCPBA), OXONE (2KHSO<sub>5</sub>·KHSO<sub>4</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)<sup>96,97</sup> e peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sup>98</sup>. Com exceção do Peróxido de Hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), os outros reagentes foram testados na síntese, e os melhores resultados foram obtidos quando se empregou hidrólise ácida e oxidação utilizando Oxone como agente oxidante como descrito na Tabela 2 a seguir. Tanto a oxidação quanto a hidrólise ácida fornecem os produtos de interesse, no entanto, quando se utiliza hidrólise ácida os rendimentos obtidos na síntese não são reproduzíveis.

<sup>93</sup> Zanatta, N.; Brondani, P. B.; Amaral, S. S.; Oliveira, T. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Org. Chem. Insign.* **2009**, *2*, 7.

<sup>94</sup> Rad, M. N. S.; Khalafi-Nezhad, A.; Behrouz, S.; Faghihi, M. A.; Zare, A.; Parhami, A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1778.

<sup>95</sup> Yamanaka, H.; Abe, H.; Hiranuma, H.; Sakamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 842.

<sup>96</sup> Petricci, E.; Renzulli, M.; Radi, M.; Corelli, F.; Botta, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9667.

<sup>97</sup> Radi, M.; Petricci, E.; Maga, G.; Corelli, F.; Botta, M. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 117.

<sup>98</sup> Ahern, T. P.; Fong, H. O.; La Ngler, R. F.; Manson, P. M. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*.

Tabela 2: Condições reacionais testadas para a obtenção das uracilas.

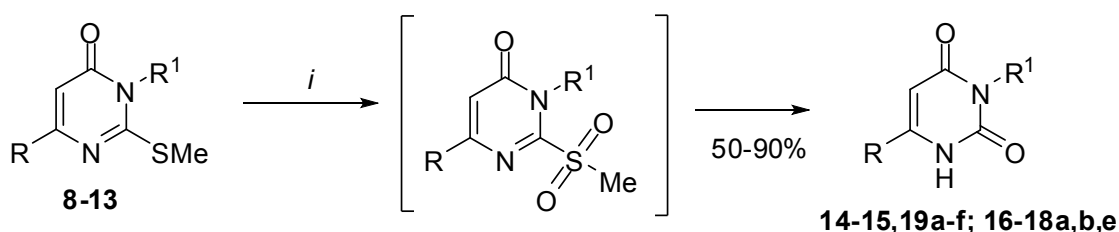
MP (1mmol)	Tempo (h)	HCl <sub>aq</sub> /mL	Oxone (mmol)	Temp. (°C)	Produto/Rend (%)
<b>9a</b>	8	20%/10	-	refluxo	<sup>a</sup>
<b>9a</b>	24	20%/10	-	refluxo	<sup>b</sup>
<b>9a</b>	24	50%/10	-	refluxo	<b>15a/58</b>
<b>9a</b>	15	-	1.0	t.a	<sup>b</sup>
<b>9a</b>	15	-	2.0	t.a	<sup>b</sup>
<b>9a</b>	15	-	2.0	refluxo	<b>15a/78</b>

<sup>a</sup>Somente material de partida; <sup>b</sup>Mistura do produto e material de partida.

A metodologia usada para a síntese das uracilas *N*<sup>3</sup>-substituídas foi baseada no trabalho de Petricci e col.<sup>96</sup> que utiliza uma solução de água/dioxano como solvente, Oxone como agente oxidante e temperatura de refluxo por uma noite. No entanto, o dioxano foi substituído pelo MeOH devido possuir ponto de ebulição muito alto o que dificulta sua remoção do meio reacional. A reação não pode ser conduzida sem a presença de um solvente orgânico, pois os materiais de partida usados não são solúveis em água. A utilização de água no meio reacional é necessária para dissolver o agente oxidante, que é um sal e pouco solúvel em solventes de baixa polaridade.

Os compostos de interesse foram obtidos através da reação entre 1mmol das 2-metilpirimidin-4(3*H*)-onas (**8-13**), 1,5 mmol do reagente oxidante (Oxone) e 10 mL de solvente, sendo 5 mL de MeOH e 5 mL de H<sub>2</sub>O em temperatura de refluxo.

Esquema 32:



<b>8-19</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>
<b>R</b>	Me	Ph	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

	<b>8,14</b>	<b>9,15</b>	<b>10,16</b>	<b>11,17</b>	<b>12,18</b>	<b>13,19</b>
<b>R<sup>1</sup></b>	Me	Alil	Ph	Bn	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	<i>s</i> -Butil

Após o término do tempo reacional a mistura foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. Todas as uracilas foram obtidas como sólidos e com rendimentos que variaram de 50-90%. Quando submetidas à reação de oxidação, as 2-metiltiopirimidin-4(3*H*)-onas **8d**, **8f** e **9f** forneceram as respectivas uracilas com rendimentos muito baixos, dessa forma não foram colocadas neste trabalho. O grau de pureza obtido na síntese é elevado, porém para remover traços de impureza, os compostos foram recristalizados em um sistema solvente CHCl<sub>3</sub>/MeOH. Rendimentos mais baixos foram observados quando os substituintes do anel aromático são grupos doadores de elétrons (**15c**, **15d**, **19d**) ou quando o substituinte do *N*<sup>3</sup> é a fenila (**16a**, **16b**, **16e**). O composto **14a** também apresentou baixo rendimento, apesar de ser uma molécula pequena e ter boa solubilidade. Uma possível explicação pode ser o fato de esta molécula fazer ligações de hidrogênio com a água presente no meio reacional tornando o isolamento uma etapa difícil.

Na tabela 3 estão descritos o escopo e os rendimentos obtidos na síntese das uracilas *N*<sup>3</sup>-substituídas.



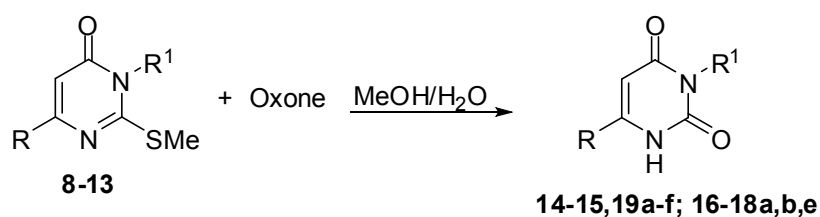


Tabela 3: Descrição dos compostos e rendimentos obtidos na síntese da série **14-19**.

MP <sup>a</sup>	Uracila <sup>a</sup>	R	R <sup>1</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
<b>8a</b>	<b>14a</b>	Me	Me	50
<b>8b</b>	<b>14b</b>	Ph	Me	70
<b>8c</b>	<b>14c</b>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	70
<b>8e</b>	<b>14e</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	62
<b>9a</b>	<b>15a</b>	Me	Alil	78
<b>9b</b>	<b>15b</b>	Ph	Alil	78
<b>9c</b>	<b>15c</b>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Alil	60
<b>9d</b>	<b>15d</b>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Alil	50
<b>9e</b>	<b>15e</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Alil	70
<b>10a</b>	<b>16a</b>	Me	Ph	64
<b>10b</b>	<b>16b</b>	Ph	Ph	66
<b>10e</b>	<b>16e</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	60
<b>11a</b>	<b>17a</b>	Me	Bn	80
<b>11b</b>	<b>17b</b>	Ph	Bn	88
<b>11e</b>	<b>17e</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn	75
<b>12a</b>	<b>18a</b>	Me	Fenetil	90
<b>12b</b>	<b>18b</b>	Ph	Fenetil	77
<b>12e</b>	<b>18e</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Fenetil	72
<b>13a</b>	<b>19a</b>	Me	sec-butil	81
<b>13b</b>	<b>19b</b>	Ph	sec-butil	87
<b>13c</b>	<b>19c</b>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	sec-butil	68
<b>13d</b>	<b>19d</b>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	sec-butil	65
<b>13e</b>	<b>19e</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	sec-butil	84
<b>13f</b>	<b>19f</b>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	sec-butil	90

<sup>a</sup> Condições reacionais: 1mmol do MP, 1.5 mmol oxone, 5mL MeOH, 5 mL H<sub>2</sub>O, refluxo, 15h;

<sup>b</sup> Rendimento isolado bruto.

### 1.10. Identificação das Uracilas $N^3$ -substituídas por Ressonância Magnética Nuclear.

Para exemplificar o comportamento espectroscópico desta classe de compostos, os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **14b** e **19c** foram selecionados.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **14b** (Figura 15) em 11,26 ppm encontra-se um singlete alargado de integração para um hidrogênio, referente ao NH. Em 7,72 ppm tem-se um dubleto com integração para 2 hidrogênios, referente aos hidrogênios anel aromático e de 7,48-7,52 ppm temos um multiplete com integração para três hidrogênios também referente aos hidrogênios do anel aromático. O H-5 encontra-se em 5,91 ppm e aparece como um singlete. Os hidrogênios da metila ligada ao átomo de nitrogênio estão em 3,17 ppm na forma de um singlete.

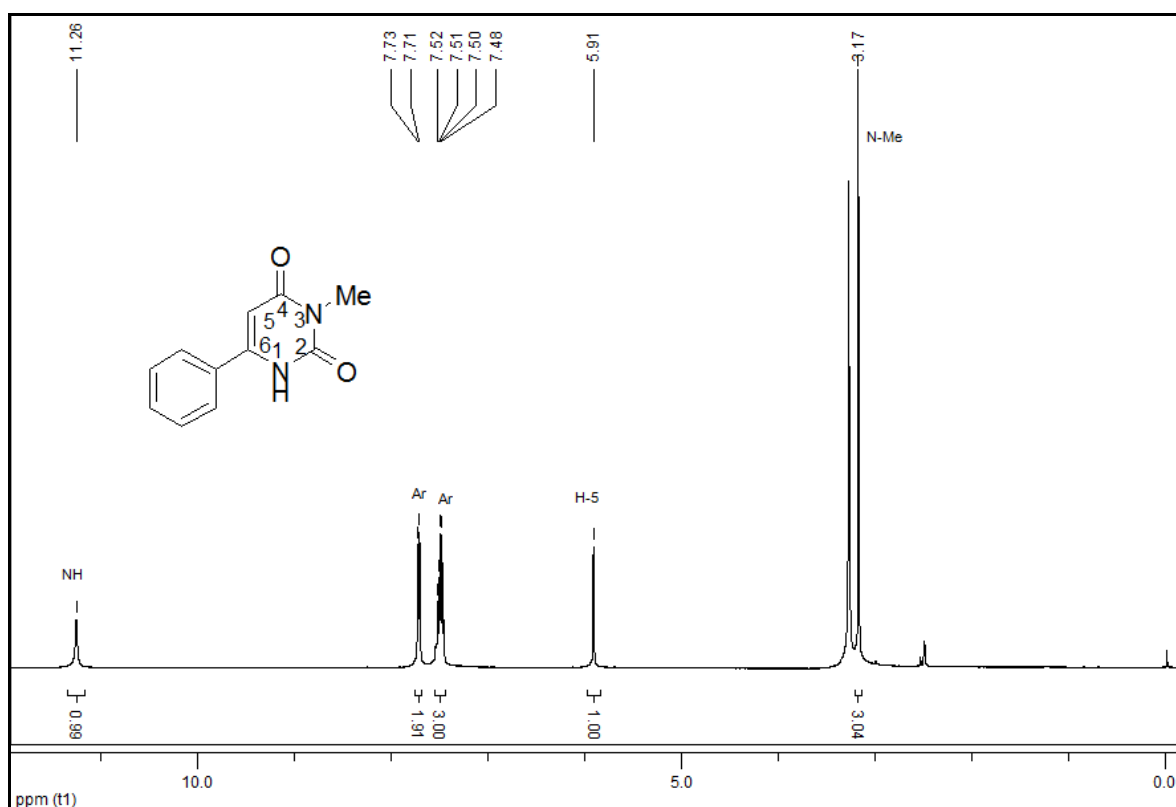


Figura 15: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **14b** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400MHz.

No espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 16), o sinal referente ao C-2 encontra-se em 162,8 ppm. A carbonila do C-4 aparece em 151,6 ppm e em 150,4 ppm tem-se o sinal referente ao C-6. Os carbonos do anel aromático aparecem em 131,2, 130,8, 128,6 e 126,7 ppm. O sinal referente ao carbono 5 encontra-se em 97,1 ppm, região

característica de carbono  $sp^2$  de alenos. O carbono do grupo metila ligado ao átomo de nitrogênio encontra-se em 26,2 ppm.

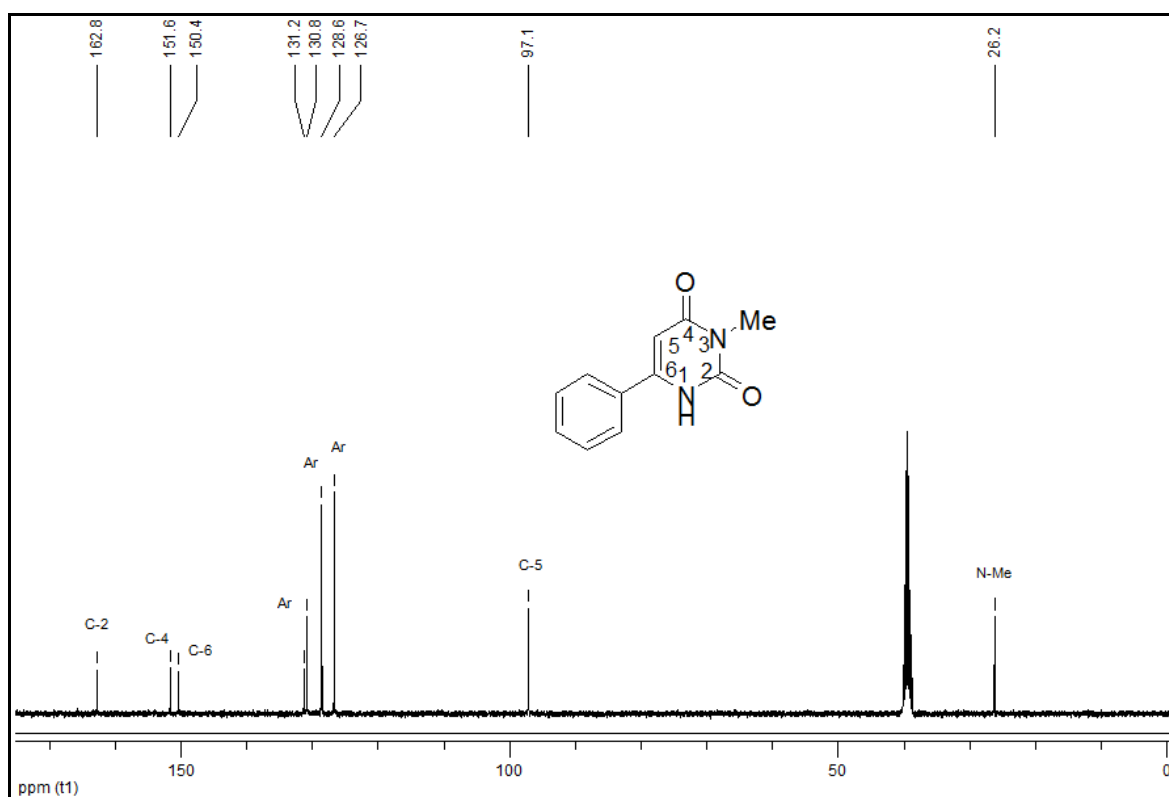


Figura 16: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **14b** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 100MHz.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **19c** (Figura 17), em 10,46 ppm temos um singlete alargado com integração para um hidrogênio referente ao NH. Os hidrogênios do anel aromático aparecem como dois dubletes com intergração para dois hidrogênios cada um em 7,61 e 7,28 ppm. O sinal do H-5 aparece como um singlete em 5,97 ppm com integração para um hidrogênio. Devido aos acopamentos com os hidrogênios do grupo metila e dos hidrogênios metilênicos vizinhos, o hidrogênio metínico N-CH aparece como um multiplete na região de 4,95-5,01 ppm. Os hidrogênios do grupo metila ligados ao anel aromático aparecem como um singlete em 2,42 ppm; os hidrogênios do  $-\text{CH}_2-$  são diastereotópicos e aparecem como dois multipletos com integração para um hidrogênio cada um, na região de 2,04-2,15 ppm e 1,77-1,88 ppm, respectivamente. O dublete em 1,46 ppm com integração para três hidrogênios refere-se a metila ligada ao CH do grupo alquila e o tripleto em 0,90 ppm, refere-se aos hidrogênios do metila ligada ao grupo  $-\text{CH}_2-$  diastereotópicos. Para o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 18), em 164,2 ppm tem-se o sinal do C-2; o C-4 e o C-6 encontram-se em 153,5 e 150,1 ppm, respectivamente.

Os carbonos do anel aromático aparecem em 142,0, 129,8, 128,2 e 126,3 ppm, respectivamente. O sinal do C-5 encontra-se em 98,2 ppm, seguido pelo carbono ligado ao átomo de nitrogênio que encontra-se em 50,6 ppm. O carbono do grupo metila ligado ao anel aromático encontra-se em 26,0 ppm e os sinais dos carbonos do grupo sec-butila aparecem em 21,4 ppm, 17,4 ppm e 11,3 ppm.

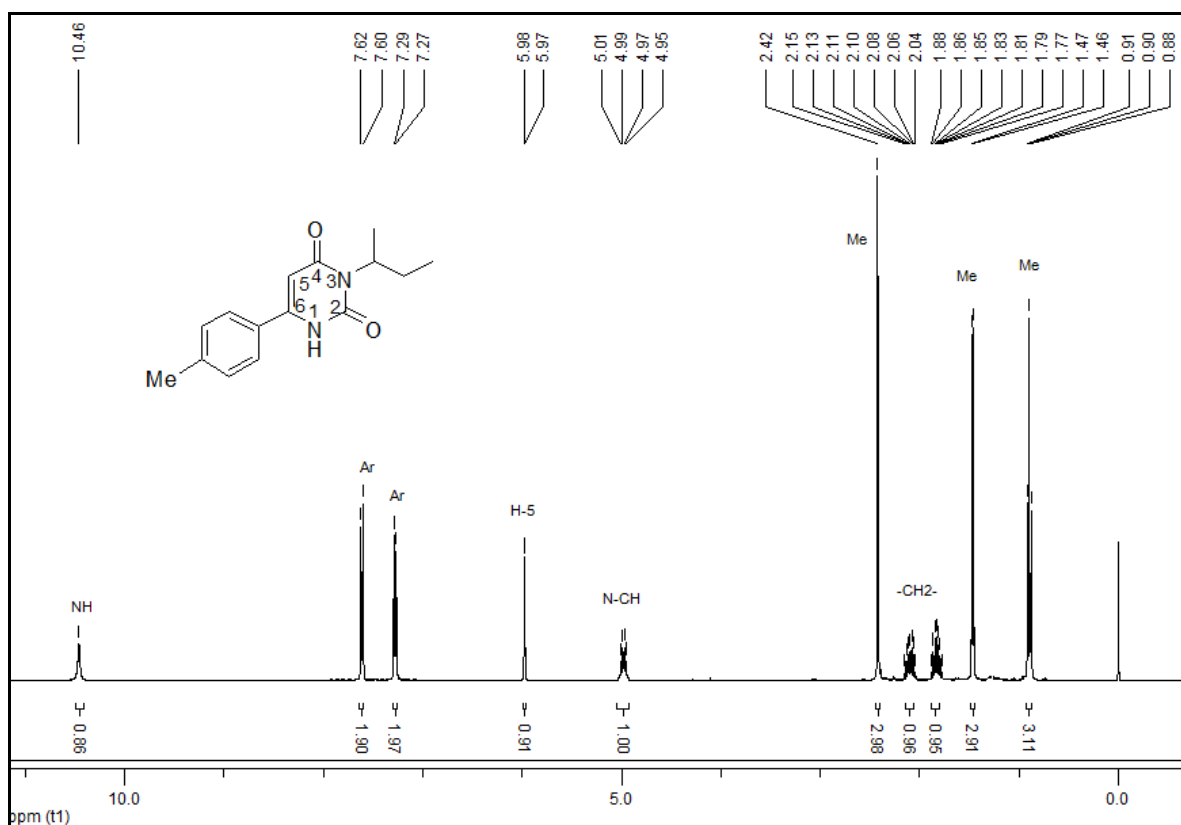


Figura 17: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **19c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

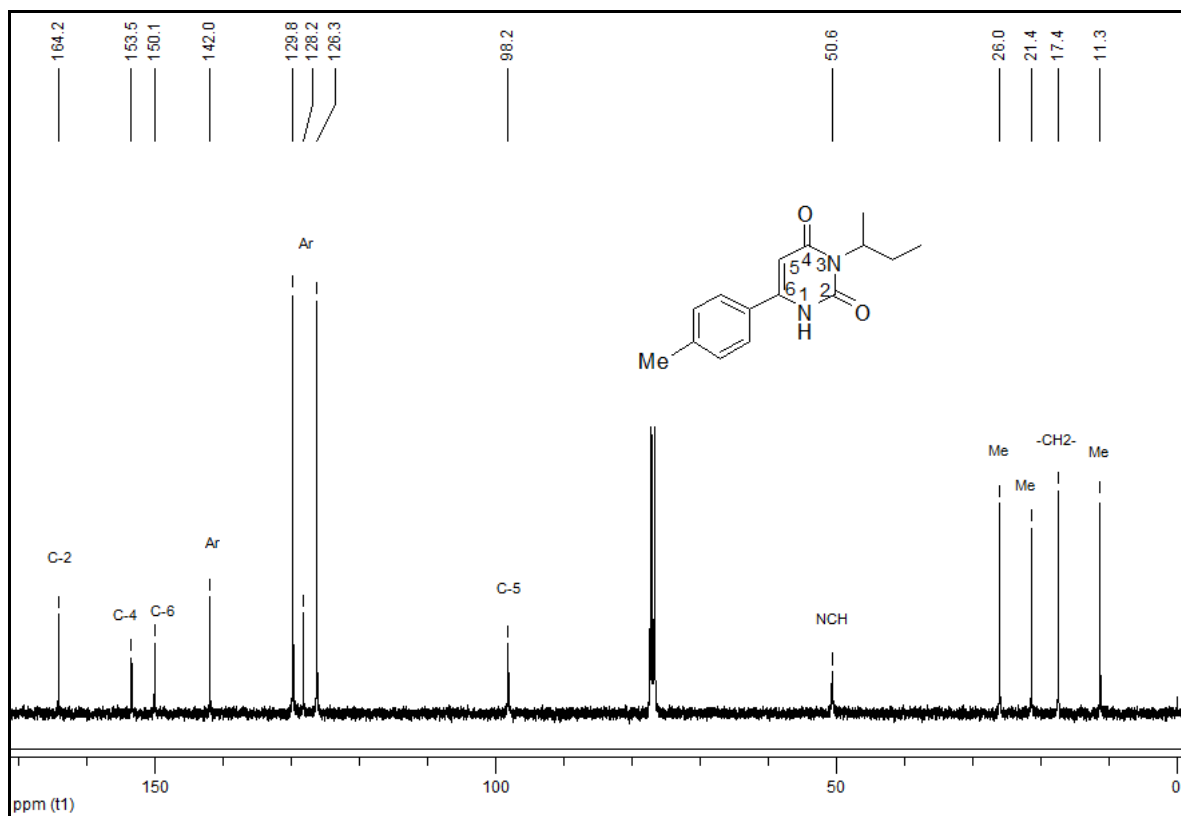


Figura 18: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **19c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

### 1.11. Identificação das Uracilas N<sup>3</sup>-substituídas por Espectrometria de Massas.

Os espectros de massas das uracilas sintetizadas foram feitos utilizando impacto de elétrons de 70 eV. Para todos os compostos os espectros de massas mostram o pico relativo ao íon molecular M<sup>+</sup>. A seguir, nas Figuras 19 e 20 os espectros de massas demonstram as fragmentações mais prováveis apresentados pelas uracilas **14e** e **18a** de acordo com dados já descritos na literatura.<sup>99</sup>

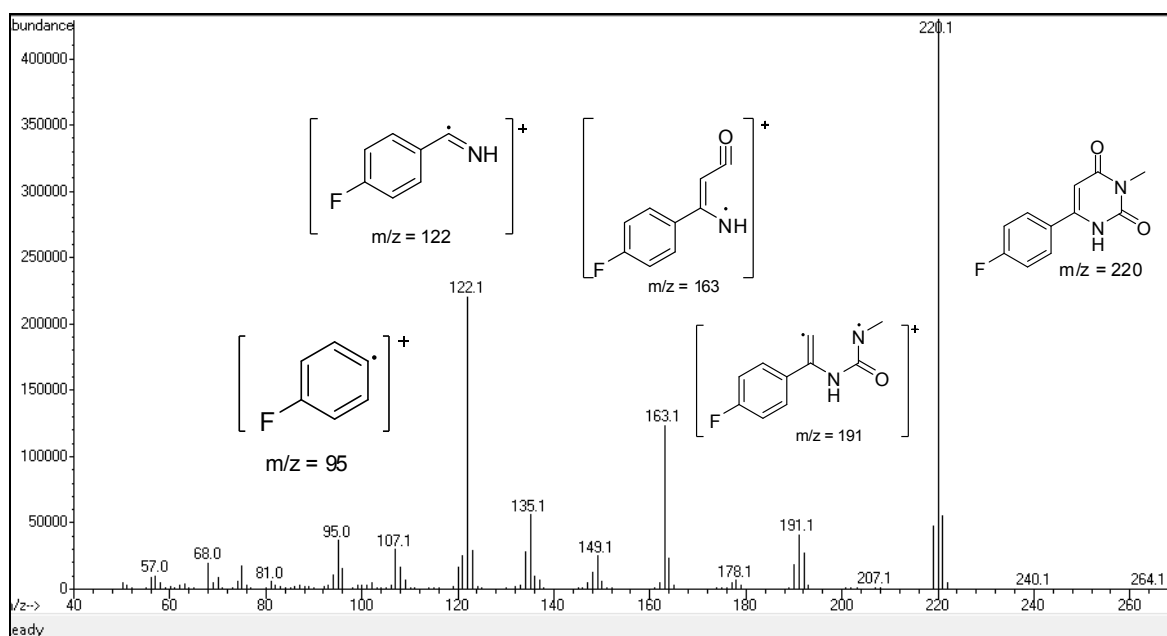


Figura 19: Cromatograma e espectro de massas do composto **14e**.

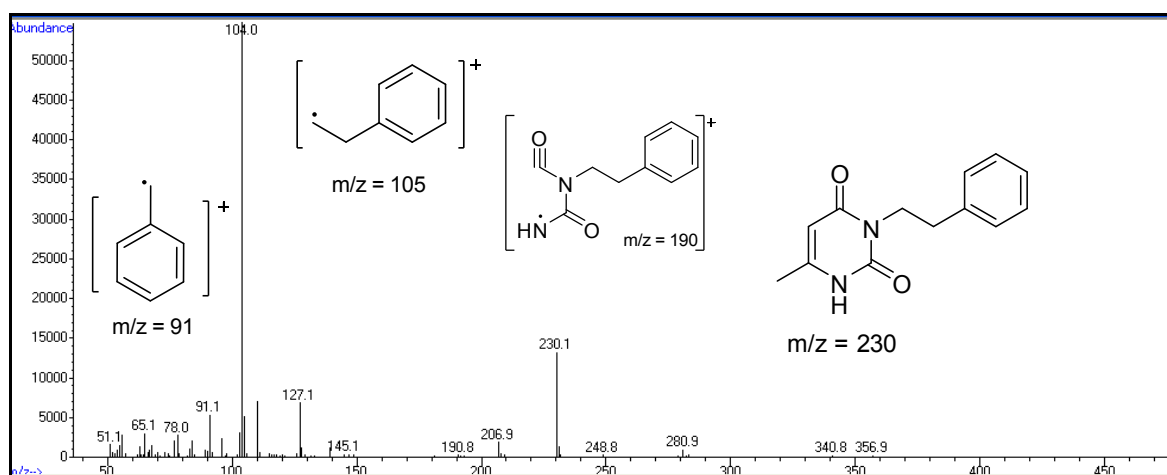


Figura 20: Cromatograma e espectro de massas do composto **14c**.

<sup>99</sup> Itälä, E.; Ha, D. T.; Kooser, K.; Nömmiste, E.; Joost, U.; Kukk, E. *Int. J. Mass. Spectrom.* **2011**, *306*, 82.

### 1.12. Síntese de 5-bromo Uracilas N<sup>3</sup>-substituídas (20-23)

Existem várias metodologias descritas na literatura para a bromação da posição 5 de pirimidinas e pirimidin-4(3H)-onas. Cita-se Br<sub>2</sub>/ácido acético,<sup>74</sup> Br<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O,<sup>100</sup> Br<sub>2</sub>/dimetilformamida,<sup>101</sup> N-bromosuccinimida e brometo de lítio na presença de nitrato de amônio cérico (CAN).<sup>102</sup> A bromação de outras posições do anel da pirimidinona pode acontecer através do uso de brometo de fósforo,<sup>103</sup> com substituição direta do oxigênio carbonílico pelo átomo de bromo. Também é possível a bromação regioseletiva de pirimidin-4(3H)-onas dependendo das condições reacionais empregadas.<sup>104</sup>

Muitas uracilas mono e bicíclicas são utilizadas como herbicidas. Herbicidas de pirimidinas são geralmente utilizados para o controle seletivo de ervas daninhas em determinadas culturas e para o controle geral de plantas daninhas em áreas não agrícolas.<sup>105</sup> O Bromacil (5-bromo-3-sec-butil-6-metiluracila), juntamente com o Terbacil (3-*terc*-butil-5-cloro-6-metiluracila) e o Isocil (5-bromo-3-isopropil-6-metiluracila) (Figura 21) pertencem a família das uracilas substituídas, que apresentam como característica geral a presença de um grupo metila na posição 6 do anel. Esta classe de compostos possui uma ampla toxicidade para muitas espécies de plantas, mas compostos específicos diferem na sua toxicidade, solubilidade em água, persistência no solo.<sup>70</sup>

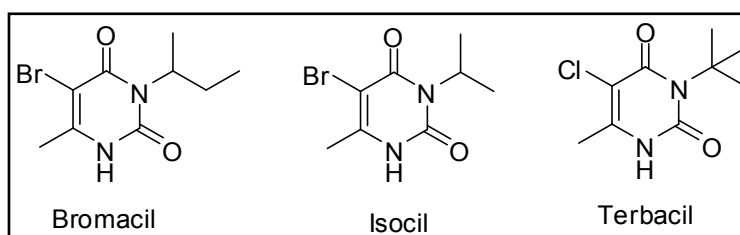


Figura 21: Estruturas químicas dos herbicidas Bromacil, Isocil e Terbacil.

<sup>100</sup> Tee, O. S.; Banerjee, S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3256.

<sup>101</sup> Duval, J.; Ebel, J. P. *Bull. Soc. Chim. Biol.* **1964**, *46*, 1059.

<sup>102</sup> Asakura, J.; Robins, M. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4928.

<sup>103</sup> Ondi, L.; Lefebvre, O.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3714.

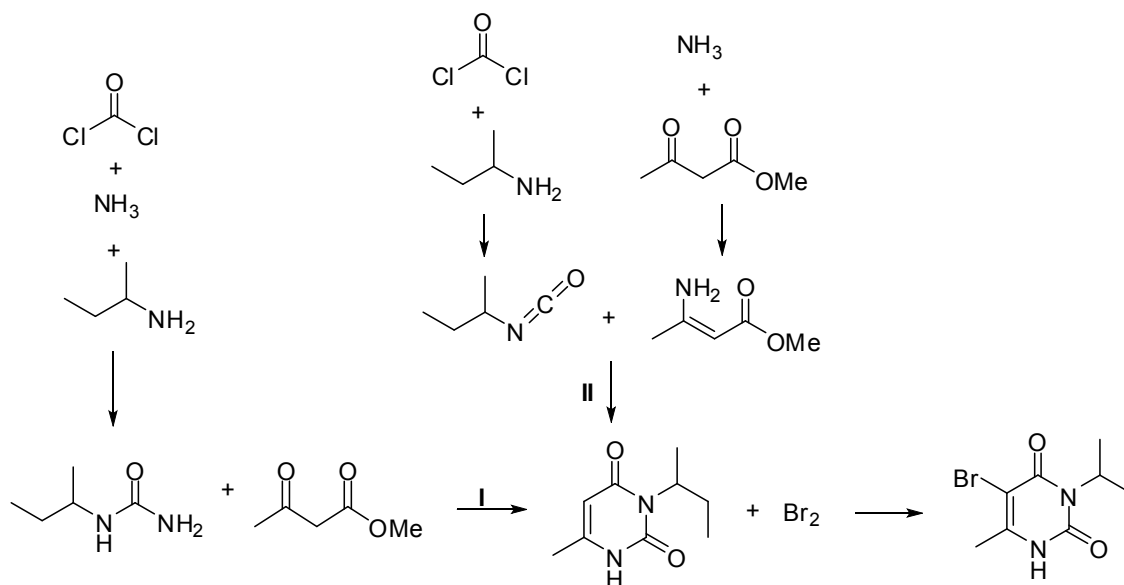
<sup>104</sup> Zanatta, N.; Fantinel, L.; Fernandes, L.; Wouters, A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2008**, *21*, 3492.

<sup>105</sup> Sandhu, J. S. *Synthetic study in pyrimidines and related heterocyclics and new synthetic methods*, **2011**. Disponível: <http://hdl.handle.net/10603/4928>.

Bromacil é um dos herbicidas mais utilizados para o controle de ervas daninhas em pomares de citros. É eficaz no controle de folhosas e gramíneas enraizadas e para o controle não-seletivo de ervas daninhas em áreas não agrícolas, tais como rodovias, ferrovias, gasodutos, serrarias, áreas de armazenamento e locais industriais.<sup>105</sup>

Dois métodos sintéticos são geralmente usados para a obtenção do Bromacil e seus análogos. O primeiro ocorre via reação de condensação da *sec*-butil uréia com o acetoacetato de metila seguida da bromação (I). A *sec*-butil uréia resulta da reação entre a *sec*-butilamina com fosgênio e amônia. O segundo caminho ocorre através da reação de ciclocondensação entre o ester isocianato com o 3-aminobutanoato de metila seguido da reação de bromação (II) (Esquema 33). O éster isocianato é obtido a partir da reação do fosgênio com *sec*-butilamina e o 3-aminobutanoato de metila é formado a partir da reação entre o acetoacetato de metila com amônia.

Esquema 33:

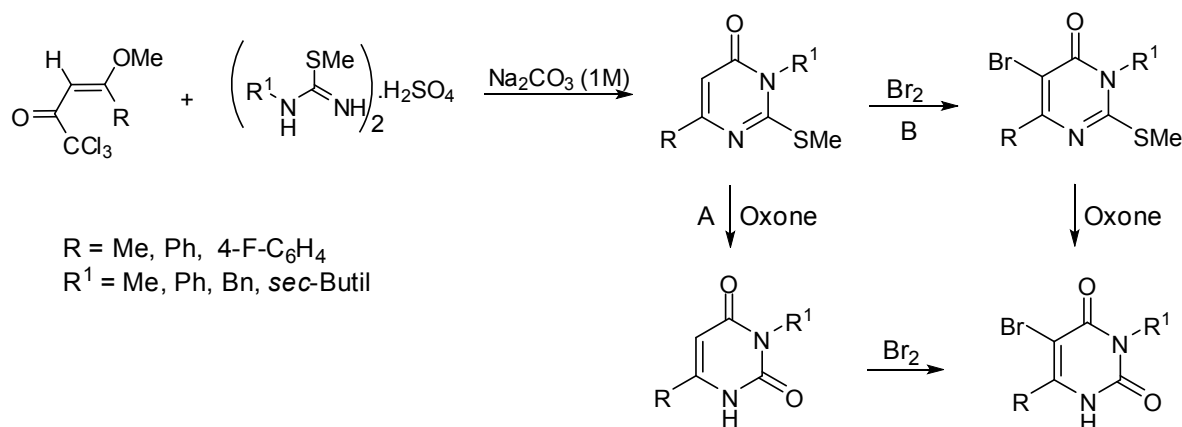


No entanto, esses processos apresentam algumas desvantagens. Tanto o fosgênio como a *sec*-butilamina são substâncias irritantes e com efeitos nocivos ao ambiente. O fosgênio sólido se degrada facilmente na mistura reacional reduzindo a pureza do produto e o metóxido de sódio usado como catalisador tem baixa seletividade e leva a formação de subprodutos, reduzindo assim o rendimento. Devido a estes fatores, muitos produtos secundários são formados e a separação por coluna torna-se necessária, reduzindo ainda mais o rendimento das reações.<sup>71</sup>



Neste trabalho propusemos duas novas rotas sintéticas para a síntese do Bromacil e seus análogos em três etapas, reacionais como mostrado no Esquema 34.

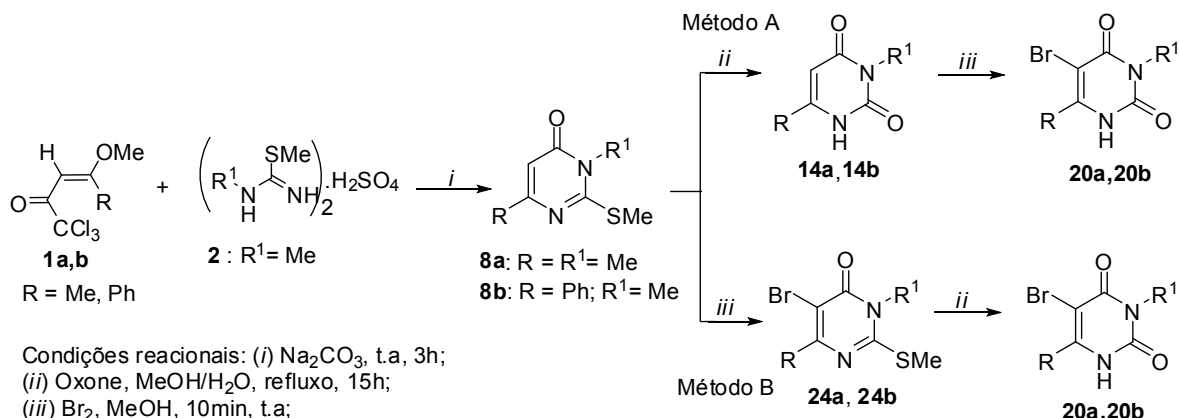
Esquema 34:



O primeiro método (A) seria via oxidação do grupo metiltio das 2-metilpirimidin-4(3H)-onas obtidas a partir da ciclocondensação entre as enonas triclorometiladas com os sulfatos de metilisotioureia 1-substituídos para a formação das uracilas de interesse, seguido da reação de bromação que levaria aos produtos desejados.

E o segundo método (B) seria via bromação das 2-metilpirimidin-4(3H)-onas obtidas para a obtenção das 5-bromo-2-metilpirimidin-4(3H)-onas, seguido da reação de oxidação do grupo metiltio com Oxone levando as 5-bromouracilas. Os dois métodos reacionais foram testados utilizando como materias de partida as 2-metilpirimidin-4(3H)-onas **8a** e **8b** (Esquema 35). Após os testes, verificou-se que é possível obter as 5-bromo uracilas utilizando os métodos A e B, no entanto, quando a reação é conduzida via o método B, a etapa de oxidação fica comprometida, rendimentos muito baixos foram obtidos. A presença do bromo na posição C-5 na etapa de oxidação aumenta a polaridade da molécula e consequentemente a solubilidade no meio reacional é maior. Assim, torna-se mais difícil isolar o produto via extração e rendimentos menores são obtidos.

Esquema 35:



A tabela 4 abaixo, faz uma comparação entre os rendimentos obtidos na etapa de oxidação dos substratos bromados (**24a,24b**) e não bromados (**8a,8b**). Rendimentos bem menores são observados quando os substratos bromados foram usados. A etapa de bromação que levou aos produtos **24a** e **24b** via o método B e aos produtos **20a** e **20b** via o método A foi eficiente e forneceu os compostos com rendimentos 90-98%. A metodologia utilizada para a reação de bromação está descrita a seguir.

Tabela 4: Comparação dos rendimentos obtidos na etapa de oxidação.

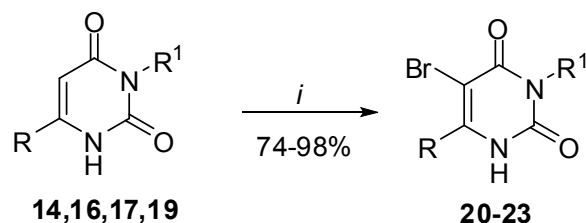
Substrato (MP)	Produto <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
<b>8a</b>	<b>14a</b>	50
<b>8b</b>	<b>14b</b>	70
<b>24a</b>	<b>20a</b>	10
<b>24b</b>	<b>20b</b>	46

<sup>a</sup>Cond. reacional: 1mmol MP, 1,5mmol Oxone, 10mL MeOH/H<sub>2</sub>O. <sup>b</sup> Rendimento obtido bruto.

Com base nos resultados, a metodologia escolhida para a obtenção das 5-bromo uracilas foi o método A, pois forneceu os produtos com melhores rendimentos e maior pureza. Os compostos foram obtidos a partir da reação entre 1mmol da uracila de interesse com 1,5 mmol de Br<sub>2</sub> dissolvidos em 10mL de MeOH (Esquema 36) segundo metodologia já descrita na literatura.<sup>104</sup> A reação ocorreu em temperatura ambiente e para todos os substratos 10 minutos de agitação foram necessários. Após o término do tempo reacional, o solvente foi removido através do rotaevaporador e os compostos de interesse foram obtidos, todos como sólidos.

Quando as uracilas *N*-alil substituídas foram submetidas à reação de bromação, observou-se a bromação do substituinte alila ao invés da bromação na posição 5 do anel pirimidínico, dessa forma, esta série não foi usada para a síntese dos derivados bromados.

Esquema 36:



$i = \text{Br}_2, \text{MeOH}, \text{t.a.}, 10 \text{ min.}$

Tabela 5: Descrição dos substituintes e rendimentos obtidos para a série 19-23.

MP <sup>a</sup>	Produto <sup>a</sup>	R	R <sup>1</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
14a	20a	Me	Me	95
14b	20b	Ph	Me	98
14e	20e	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	95
16a	21a	Me	Ph	97
16b	21b	Ph	Ph	95
16e	22a	Me	Bn	93
17a	22b	Ph	Bn	92
17b	22e	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn	98
19a	23a	Me	sec-butila	90
19b	23b	Ph	sec-butila	88
19c	23c	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	sec-butila	78
19d	23d	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	sec-butila	74
19e	23e	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	sec-butila	82
19f	23f	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	sec-butila	84

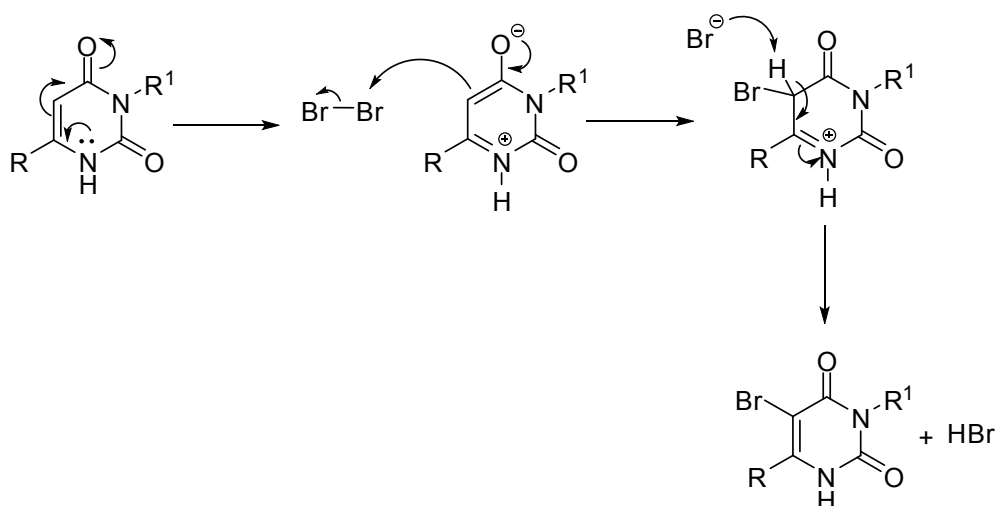
<sup>a</sup> Cond. reacional: 1mmol uracila (MP), 1,5 mmol Br<sub>2</sub>, t.a., 10min. <sup>b</sup> rendimento obtido após purificação.

A purificação dos compostos foi realizada através de recristalização usando como solventes  $\text{CHCl}_3$  e MeOH. Os rendimentos mais baixos observados para os compostos 19b-19f é devido aos materiais de partida não estarem totalmente puros quando usados para a síntese. A identificação dos mesmos foi realizada através de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e Espectrometria de Massas. Para todos os compostos sintetizados, com exceção das uracilas *N*-alil substituídas, a bromação da posição 5 foi eficiente. A obtenção desta série é de grande interesse, pois os produtos podem ser utilizados como intermediários sintéticos em reações de acoplamento em projetos futuros.

### 1.13. Mecanismo proposto para a bromação das uracilas 20-23

A adição do bromo à ligação dupla é realizada através do ataque nucleofílico do par de elétrons pi da ligação dupla C-C do anel uracila conforme mostra o Esquema 37. Posteriormente ocorre desprotonação do hidrogênio  $\alpha$  a carbonila promovida pelo íon brometo gerado no meio reacional para formar então as uracilas bromadas na posição 5.

Esquema 37:



#### 1.14. Identificação das 5-bromo Uracilas através de Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.

Os compostos sintetizados foram identificados através de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e Espectrometria de Massas. Para exemplificar o comportamento espectroscópico da série obtida, alguns compostos foram selecionados e serão discutidos a seguir.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para esta classe de compostos, a principal evidência que comprova a bromação da posição C-5 é o desaparecimento do singlete na região de aproximadamente 5,9 ppm, sinal característico observado para todas as uracilas de partida. Assim, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **23a** (Figura 22) em 10,80 ppm encontra-se o sinal referente ao NH, com integração para um hidrogênio. O sinal referente ao N-CH aparece como um multiplete na região de 4,92-4,97 ppm com integração para um hidrogênio. Os hidrogênios do grupo metila ligados ao anel pirimidínico na posição C-6 encontram-se em 2,35 ppm e aparecem como um singlete. Os hidrogênios do  $-\text{CH}_2-$  são diastereotópicos e aparecem como dois multipletes com integração para um hidrogênio cada, na região de 2,06-2,11 ppm e 1,78-1,85 ppm, respectivamente. Em 1,46 ppm encontram-se os hidrogênios do grupo metila ligado ao CH do grupo alquila que aparecem como um dubleto e em 0,88 ppm encontra-se um tripleto referente aos hidrogênios da metila ligada ao grupo  $-\text{CH}_2-$ .

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **23a** (Figura 23), os sinais referentes ao C-2, C-4 e C-6 encontram-se em 159,9, 152,6 e 148,3 ppm, respectivamente. O sinal referente ao C-5 aparece em 97,6 ppm, deslocamento característico para carbono  $\text{sp}^2$  de alcenos. O sinal do CH ligado ao átomo de nitrogênio encontra-se em 52,9 ppm. Em 26,0 ppm encontra-se o sinal do carbono da metila ligada ao anel pirimidínico, seguido do carbono do grupo  $-\text{CH}_2-$  em 19,8 ppm e do carbonos metilênicos do grupo alquila em 17,5 e 11,3 ppm, respectivamente.

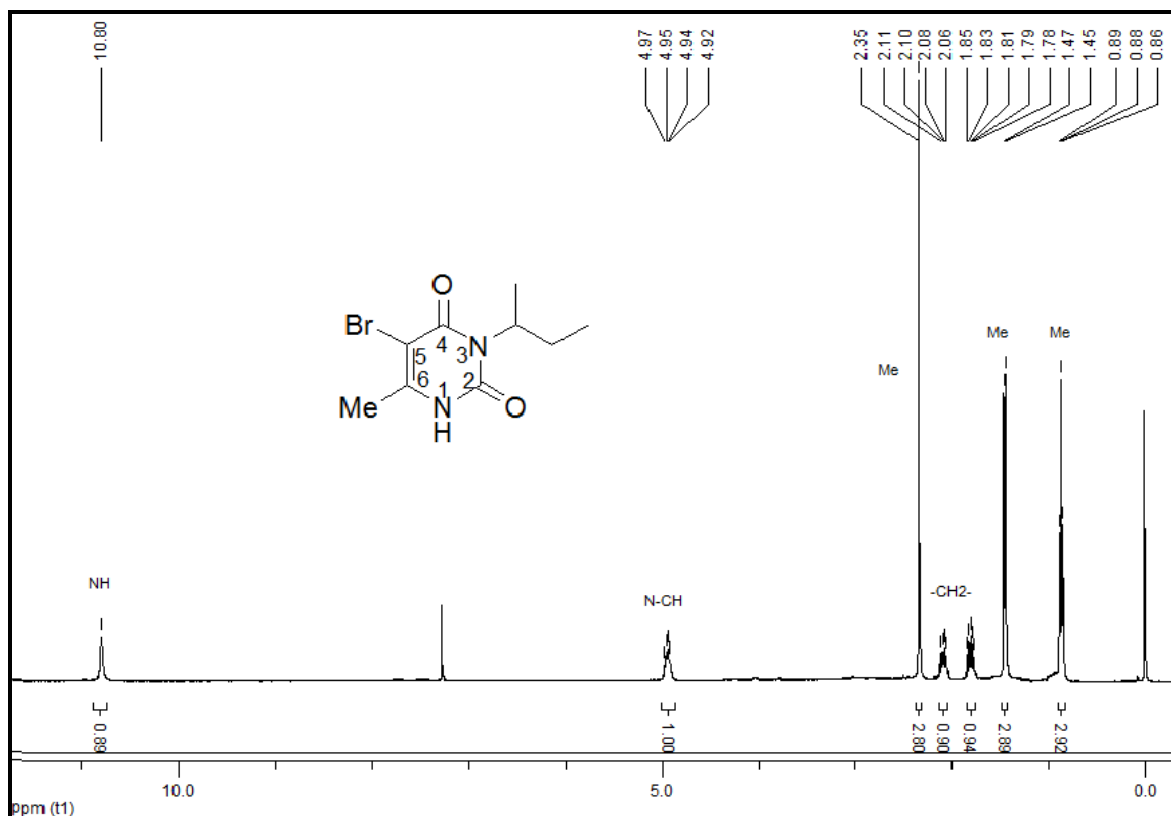


Figura 22: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **23a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

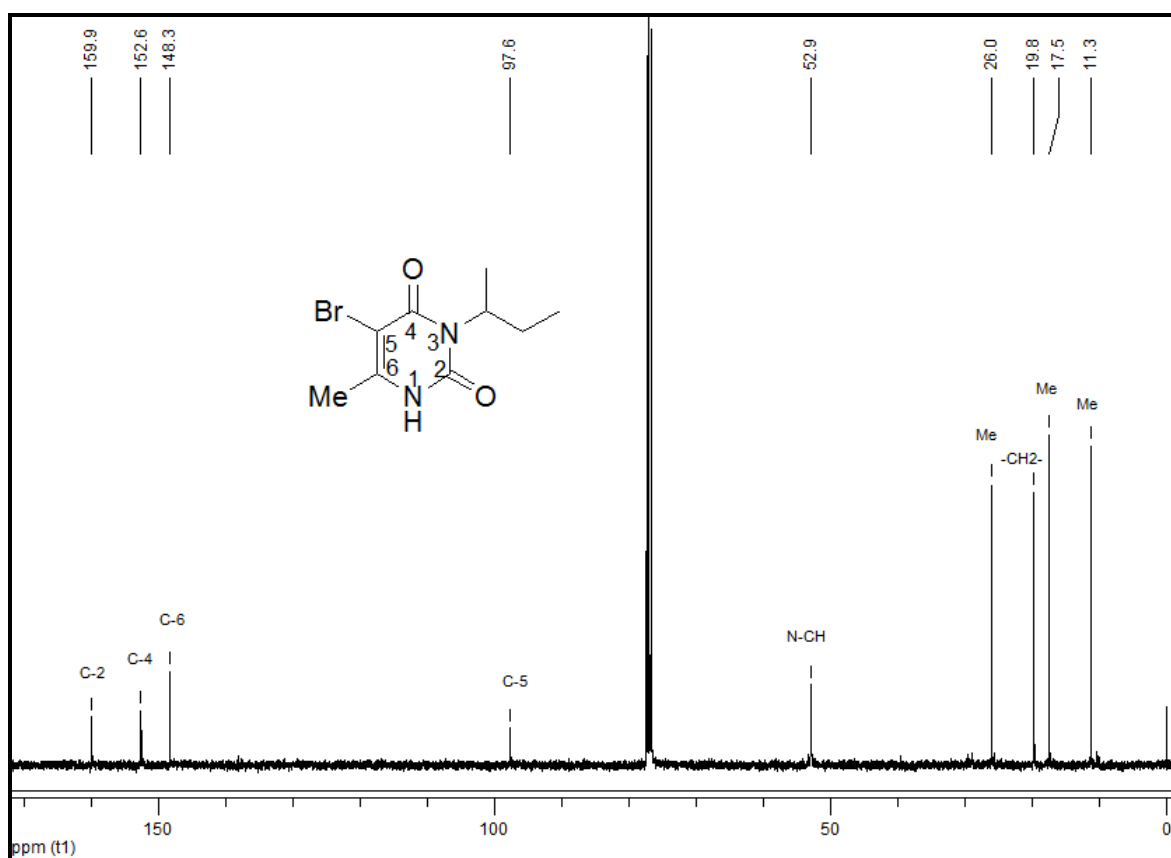


Figura 23: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **23a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **20b** (Figura 24), em 11,66 ppm encontra-se um singlete alargado com integração para um hidrogênio referente ao NH; os hidrogênios do anel aromático aparecem como um singlete com integração para cinco hidrogênios em 7,51 ppm; os hidrogênios do grupo metila ligada ao átomo de nitrogênio aparecem como um singlete com integração para três hidrogênios em 3,24 ppm.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 25) em 159,6 ppm encontra-se o sinal referente ao C-2; os sinais referentes ao C-4 e C-6 aparecem em 150,1 e 150,0 ppm. Os carbonos do anel aromáticos encontram-se na região de 132,4; 130,1; 128,4 e 128,1 ppm, respectivamente. O sinal do C-5, ligado ao átomo de bromo encontra-se em 94,4 ppm e o carbono metilênico ligado ao átomo de nitrogênio aparece em 27,8 ppm.

O comportamento espectroscópico para os demais compostos da série é igual ao descrito acima e por isso não será discutido.

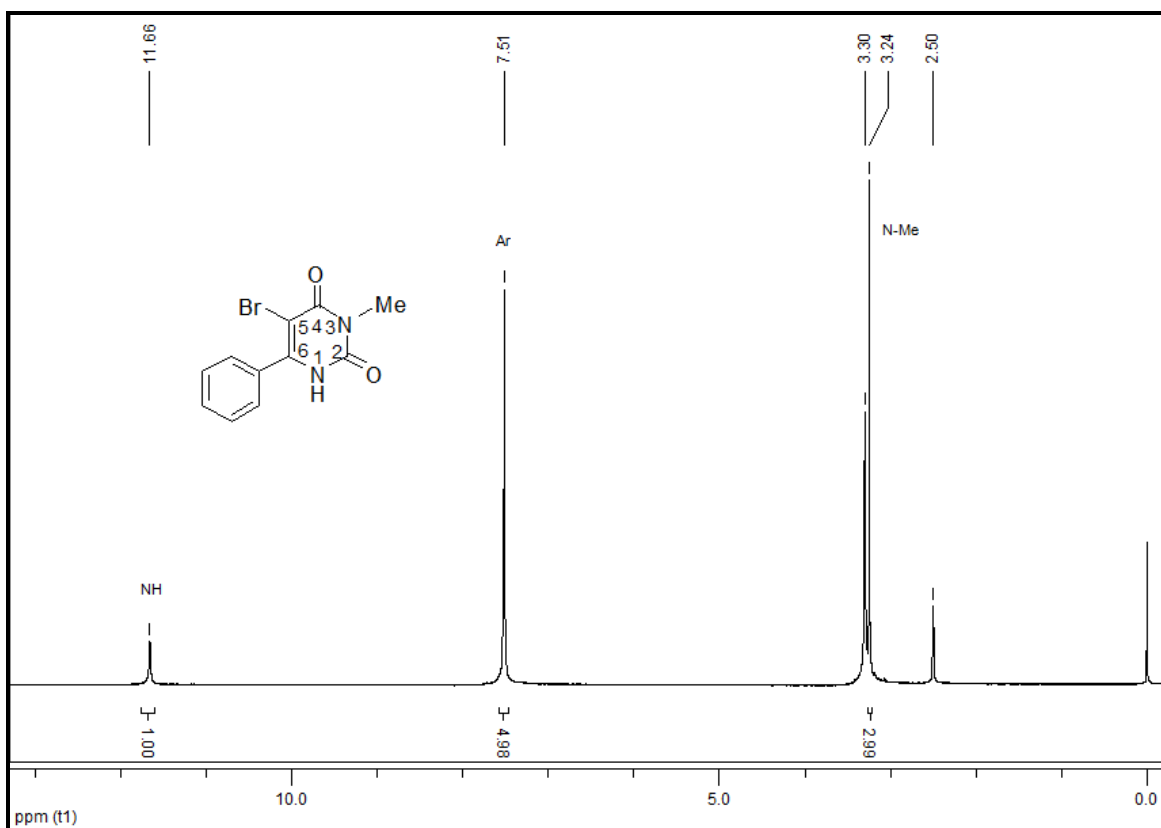


Figura 24: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **20b** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400MHz.

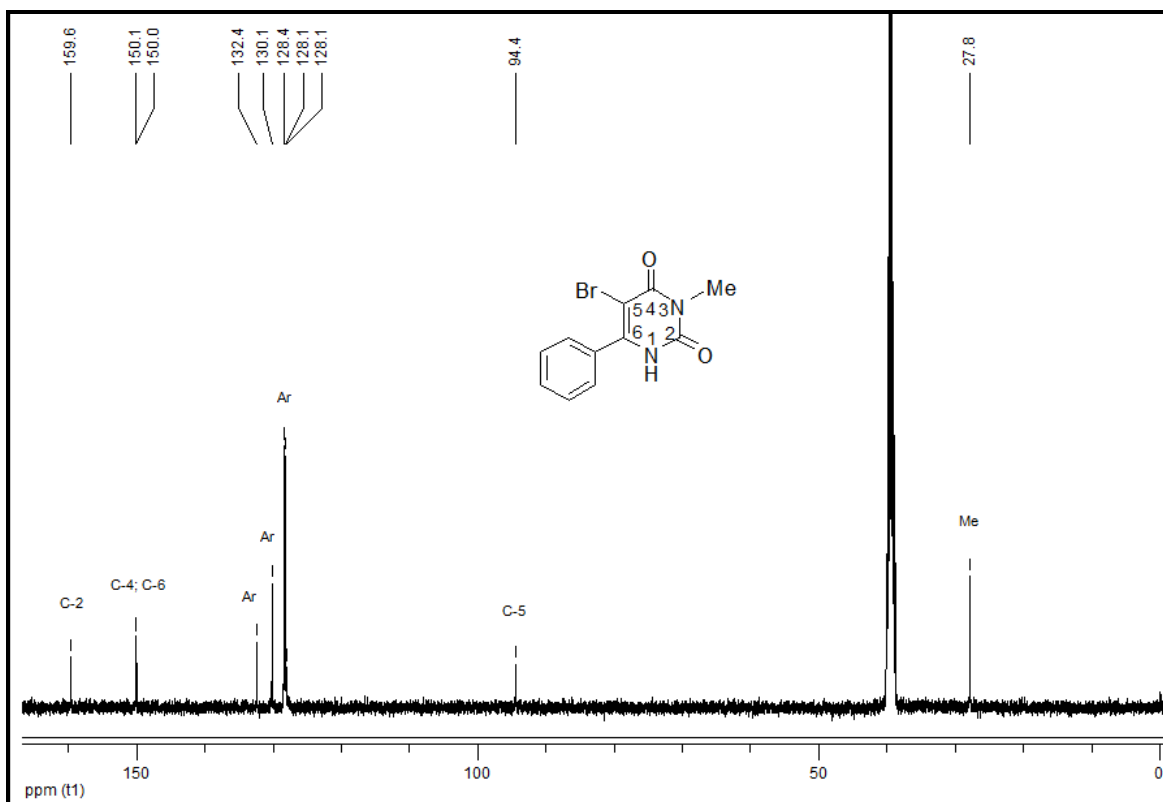


Figura 25: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **20b** em DMSO- $d_6$  a 100MHz.



## IV. METODOLOGIA EXPERIMENTAL

### 1. Métodos de Identificação e Determinação de Pureza

#### 1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e bidimensionais foram obtidos em espectrômetros BRUKER DPX 200 e BRUKER DPX400. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, padrão interno), e utilizando como solventes deuterados clorofórmio ( $\text{CDCl}_3$ ) ou dimetilsulfóxido ( $\text{DMSO-d}_6$ ).

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

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

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

#### 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 HP 6890 com coluna HP-5Ms (Crosslinked 5% de Ph ME Siloxane) – temperatura máxima de  $325^\circ\text{C}$  – (30 m x 0,32 mm x 0,25  $\mu\text{m}$ ) sendo o fluxo de gás Hélio de 2 mL/min., pressão de 5,0 psi. Temperatura do injetor  $250^\circ\text{C}$ . Seringa de 10  $\mu\text{L}$  com injeção 1  $\mu\text{L}$ . temperatura inicial do forno  $70^\circ\text{C}/\text{min}$ . E após

aquecimento de 12 °C/min. até 280 °C e para fragmentação dos compostos foi utilizado o modo impacto de elétrons com 70 eV de potência.

### **1.3. Ponto de Fusão**

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho KOFLER REICHERT THERMOVAR (termômetro não aferido).

### **1.4. Reagentes e Solventes**

Para a síntese dos compostos foram utilizados solventes e reagentes de qualidade técnica ou para análise. A purificação dos compostos obtidos na forma de óleo foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluentes Hexano,  $\text{CHCl}_3$  e MeOH. Os compostos sólidos foram purificados através de recristalizações com  $\text{CHCl}_3$  e mistura de  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , quando necessário.

## 2. Procedimentos Experimentais

### 2.1 Síntese das 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas (1a-f):

As 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas foram sintetizadas conforme metodologias publicadas na literatura.<sup>83-85</sup>

Para a síntese da 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-ona (**1a**), em um balão de 250 mL com duas bocas, previamente flambado e fechado com tudo secante, contendo cloreto de tricloroacetila (22,4 mL; 0,2 mol) e diclorometano (70 mL) em banho de gelo, foi adicionado, através do funil de adição, uma mistura contendo 2-metóxiopropeno (14,4mL; 0,15 mol), piridina (16,2 mL; 0,2 mol) e diclorometano (15 mL). Após a adição, que deve ser mantida sob agitação e banho de gelo, a mistura reacional foi mantida sob agitação e a temperatura ambiente por 16h. Após o término do tempo reacional, a reação foi extraída com uma solução 10% HCl (1 × 15mL), com água destilada (3 × 20mL) até o pH ficar neutro. As fases aquosas foram juntadas e extraídas com diclorometano (3 × 15mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por destilação a pressão reduzida. Óleo amarelo claro. Rendimento = 75%.

Para a síntese da enona (**1b**), em um balão de 250mL, flambado e fechado com tubo secante, foi colocado o cloreto de tricloroacetila (13,4mL, 120mmol) e 70mL de clorofórmio anidro. À mistura reacional foi adicionado, através de funil de adição, a piridina (9,7 mL; 120mmol), o acetal derivado acetofenona (9,96g; 60,0 mmol) e clorofórmio (15mL). A reação foi mantida sob banho de gelo durante a adição. Após a adição, a mistura reacional foi mantida sob aquecimento (45 °C) e agitação por 16h. A reação foi extraída com uma solução 10% HCl (1 × 15mL), com água destilada até pH neutro (3 × 20mL). As fases aquosas foram juntadas e extraídas com clorofórmio (3 × 20mL) e a fase orgânica foi seca com carbonato de sódio e evaporada. O produto foi obtido como um sólido amarelo claro, após adição de MeOH e resfriamento. Rendimento = 60%. Para a síntese das outras enonas (**1d-f**) o mesmo procedimento foi empregado.

## 2.2 Procedimento para a síntese da 1-benziltiourea:

Em um balão de 100mL, 5g de benzilamina foi dissolvida em 25mL de H<sub>2</sub>O e acidificada com 7,8mL de uma solução de HCl 6M. A esta solução, 4,5g de tiocianato de potássio dissolvido em 25mL de H<sub>2</sub>O foi adicionado. A mistura foi destilada em banho de óleo a uma temperatura de 140 °C. O sólido resultante foi resfriado e 50mL de H<sub>2</sub>O foi adicionado. A mistura foi novamente aquecida, a 100 °C. Após 20 min, a suspensão foi resfriada a 4 °C por uma noite. O sólido resultante foi lavado com água e filtrado a vácuo. Produto é um sólido branco. Rendimento: 65%.

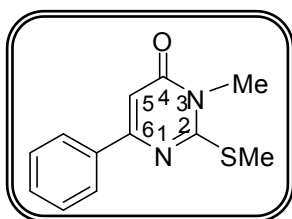
## 2.3 Procedimento geral para a síntese de 2-metilisotioureias *N*-substituídas (2-7):

Em um balão de 50 mL, pesar 5,4g (60mmol) de 1,2-dimetilisotioureia e adicionar 2,10mL de H<sub>2</sub>O. Montar o sistema para refluxo e adicionar o sulfato de dimetila (2,9 mL, 30mmol). Ocorre liberação de calor. Ligar aquecimento até 100 °C e refluxar por 2h. Após o término da reação, fazer várias evaporações utilizando CHCl<sub>3</sub> para a remoção da água do meio reacional. O produto foi obtido como um óleo amarelo viscoso.

Todos os produtos foram obtidos como óleos viscosos, com exceção do composto **5** que foi obtido como um sólido branco. A pureza dos reagentes foi comprovada através do RMN.

## 2.4 Procedimento geral para a síntese das 2-metiltio-pirimidin-4(3*H*)-onas *N*<sup>3</sup>-substituídas:

Em um balão, pesou-se 2mmol do sulfato de 2-metilisotioureia e 1mmol da enona de interesse. A esta mistura foi adicionado 4mL de solução de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1M). A reação foi mantida sob agitação vigorosa e em temperatura ambiente até a formação de um precipitado ou crude nas paredes e fundo do balão. Após, 15mL de água foi adicionado a mistura reacional que foi extraída com clorofórmio (3 × 15mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. Os produtos desejados foram obtidos na forma de sólidos ou óleos como descrito a seguir. Para a purificação dos compostos sólidos foi utilizado recristalização em um sistema solvente CHCl<sub>3</sub>/MeOH e para os compostos óleos empregou-se coluna cromatográfica.

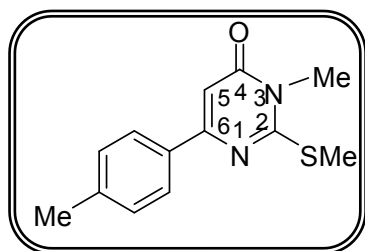


**3-metil-2-(metiltio)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (8b):** o produto foi obtido como um sólido higroscópico marrom avermelhado. Rendimento = 86%.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ (ppm) = 7,98-7,96 (m, 2H, Ar), 7,44- 7,42 (m, 3H, Ar), 6,64 (s, 1H, H-5), 3,53 (s, 3H, NMe), 2,69 (s, 3H, SMe).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ (ppm) = 162,8 (C-2), 162,5 (C-4), 158,8 (C-6), 136,5 (C-Ar), 130,4 (C-Ar), 128,6 (C-Ar), 126,8 (C-Ar), 103,9 (C-5), 30,0 (N-Me), 15,1 (S-Me).

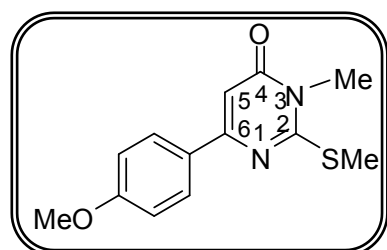
Fórmula Molecular: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS. Análise Elementar calc.: C = 62,04; H = 5,21; N = 12,06. Experimental: C = 59,97%; H = 5,18%; N = 11,71%.



**3-metil-2-(metiltio)-6-(4-metilfenil)pirimidin-4(3H)-ona (8c):** produto obtido na forma de um sólido marrom higroscópico. Rendimento = 91%.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ (ppm) = 7,87 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, Ar), 7,24 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz, Ar), 6,62 (s, 1H, H-5), 3,53 (s, 3H, NMe), 2,68 (s, 3H, SMe), 2,39 (s, 3H, Me).

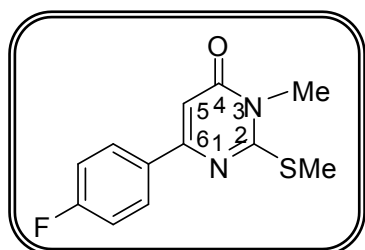
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ (ppm) = 163,0 (C-4), 162,3 (C-2), 158,8 (C-6), 140,8 (C-Ar), 133,5 (C-Ar), 129,3 (CH-Ar), 126,8 (CH-Ar), 103,2 (C-5), 29,6 (NMe), 21,3 (Me), 15,1 (SMe). Fórmula Molecular: C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS. Análise Elementar calc.: C = 63,39; H = 5,73; N = 11,37. Experimental: C = 62,98%; H = 5,26%; N = 11,05%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 246 (M, 100); 201 (54); 159 (13); 115 (13); 83 (36).



**6-(4-metoxifenil)-3-metil-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (8d):** produto obtido como um sólido marrom claro. Rendimento: 80%. P.F = 135 -138 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 7,90 (d, 2H, J = 8,9 Hz, Ar), 6,91 (d, 2H, J = 8,9 Hz, Ar), 6,52 (s, 1H, H-5), 3,81 (s, 3H, OMe), 3,48 (s, 3H, NMe), 2,65 (s, 3H, SMe).**

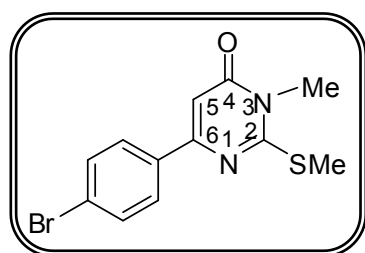
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 162,9 (C-4), 162,2 (C-2), 161,7 (C-Ar), 158,4 (C-6), 128,8 (C-Ar), 128,4 (C-Ar), 114,1 (C-Ar), 102,4 (C-5), 55,3 (OMe), 29,9 (NMe), 15,0 (SMe). Fórmula Molecular: C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Análise Elementar calc.: C = 59,52; H = 5,38; N = 10,68. Experimental: C = 59,43%; H = 5,24%; N = 10,32%.**



**6-(4-fluorfenil)-3-metil-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (8e):** produto obtido na forma de um sólido marrom. Rendimento = 82%. P.F = 152-155 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 7,98-7,95 (m, 2H, Ar), 7,11 (t, 3H, J = 2,2 Hz, Ar), 6,58 (s, 3H, H-5), 3,53 (s, 3H, NMe), 2,68 (s, 3H, SMe).**

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 165,6 (C-4), 163,1 (C-Ar), 162,7 (C-2), 157,8 (C-6), 131,6 (d, J = 3,33 Hz, C-Ar), 128,9 (d, J = 8,53, CH-Ar), 115,6 (d, J = 21,7, CH-Ar), 103,6 (C-5), 30,0 (NMe), 15,1 (SMe). Fórmula Molecular: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>OSF. Análise Elementar calc.: C = 57,58; H = 4,43; N = 11,19. Experimental: C = 57,52%; H = 4,25%; N = 11,19%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 250 (M, 100); 205 (65); 163 (15); 134 (17); 120 (16); 83 (49).**

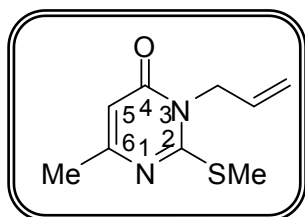


**6-(4-bromofenil)-3-metil-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (8f):** produto obtido na forma de um sólido bege. Rendimento = 90%. P.F = 190-192 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 7,81 (d, 2H, J = 2,1 Hz, Ar), 7,55 (d, 2H, J = 2,1 Hz, Ar), 6,58 (s, 1H, H-5), 3,52 (s, 3H, NMe), 2,67 (s, 3H, SMe).**

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 162,8 (C-4), 162,5 (C-2), 157,6 (C-6), 131,9 (C-Ar), 128,3 (2 C-Ar), 125,0 (C-Ar), 104,0 (C-5), 30,0 (NMe), 15,1 (SMe). Fórmula**

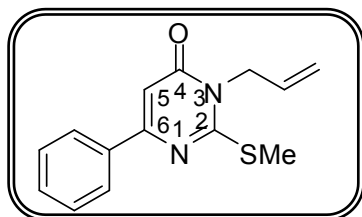
Molecular: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>OSBr. Análise Elementar calc.: C = 46,31; H = 3,56; N = 9,00.  
Experimental: C = 46,18%; H = 3,44%; N = 8,97%.



**3-allyl-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (9a):** produto obtido como um óleo marrom avermelhado. Rendimento = 91%.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 6,05 (H-5), 5,90- 5,82 (m, 1H, =CH), 5,25 -5,20 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>), 4,67- 4,65 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2,55 (s, 3H, SMe), 2,22 (s, 3H, Me).**

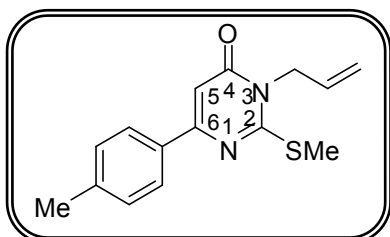
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 162,4 (C-4), 161,9 (C-2), 161,5 (C-6), 130,3 (=CH), 118,4 (=CH<sub>2</sub>), 107,6 (C-5), 45,8 (N-CH<sub>2</sub>), 23,6 (Me), 14,9 (SMe).** Fórmula Molecular: C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 196 (M, 36); 181 (100); 163 (8); 149 (37); 126 (28); 109 (12); 67 (8). EMAR (ESI) m/z calc. para C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS: [M+Na] 219,0568. Exp.: 219,0566.



**3-allyl-2-(metiltio)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (9b):** produto obtido como um óleo marrom. Rendimento = 81%.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 8,01-7,96 (m, 2H, Ar), 7,47- 7,44 (m, 3H, Ar), 6,67 (s, 3H, H-5), 5,99- 5,82 (m, 1H, =CH), 5,32- 5,24 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>), 4,75- 4,71 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2,69 (s, 3H, SMe).**

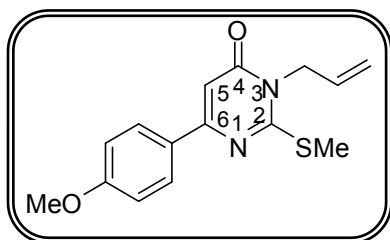
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 162,5 (C-4), 161,0 (C-2), 158,8 (C-6), 136,1 (C-Ar), 130,5 (C-Ar), 130,1 (=CH), 128,6 (CH-Ar), 126,8 (CH-Ar), 118,6 (=CH<sub>2</sub>), 104,2 (C-5), 46,0 (N-CH<sub>2</sub>), 15,2 (Me).** Fórmula Molecular: C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 258 (M, 53); 243 (100); 211 (42); 188 (17); 19 (7); 102 (11). EMAR (ESI) m/z calc. para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS: [M+Na] 281,0725. Exp.: 281,0724.



**3-alil-2-(metiltio)6-p-toluilpirimidin-4(3H)-ona (9c):** produto obtido como um sólido amarelo. Rendimento = 80%. P.F = 75-77 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm)** = 7,88 (d, 2H, *J* = 8,1, Ar), 7,25 (d, 3H, *J* = 8,1, Ar), 6,63 (s, 1H, H-5), 5,84 -5,95 (m, 1H, =CH), 5,25- 5,30 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>), 4,71-4,72 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2,68 (s, 3H, SMe), 2,40 (s, 3H, Me).

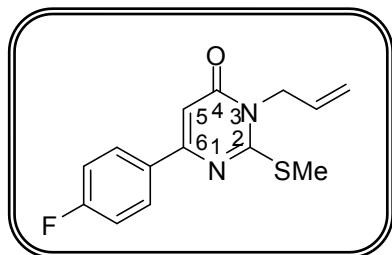
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm)** = 162,6 (C-2), 161,9 (C-4), 158,9 (C-6), 140,9 (C-Ar), 133,3 (=CH), 130,2 (C-Ar), 129,3 (CH-Ar), 126,7 (CH-Ar), 118,5 (=CH<sub>2</sub>), 103,5 (C-5), 45,9 (N-CH<sub>2</sub>), 21,3 (Me), 15,1 (SMe). Fórmula Molecular: C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS. Análise Elementar calc.: C = 66,15; H = 5,92; N = 10,29. Experimental: C = 66,15%; H = 6,06%; N = 9,94%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 272 (M, 57); 257 (100); 243 (9); 25 (48); 202 (19); 143 (9); 115 (18).



**3-alil-6-(4-metoxifenil)-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (9d):** produto obtido como um sólido bege. Rendimento = 90%. P.F = 96-98 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm)** = 7,95 (d, 2H, *J* = 8,87, Ar), 6,96 (d, 2H, *J* = 8,9, Ar), 6,57 (s, 1H, H-5), 5,94- 5,87 (m, 1H, =CH), 5,30- 5,24 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>), 4,71 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3,85 (s, 3H, OMe), 2,67 (s, 3H, SMe).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm)** = 162,5 (C-4), 161,8 (C-Ar), 161,7 (C-2), 158,5 (C-6), 130,4 (=CH), 128,7 (C-Ar), 128,5 (CH-Ar), 118,6 (=CH<sub>2</sub>), 114,0 (CH-Ar), 102,8 (C-5), 55,4 (OMe), 45,9 (N-CH<sub>2</sub>), 15,2 (SMe). Fórmula Molecular: C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Análise Elementar calc.: C = 62,48; H = 5,59; N = 9,71. Experimental: C = 62,02%; H = 5,44%; N = 10,05%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 288 (M, 57); 273 (100); 241 (47); 207 (34); 159 (14); 133 (12); 109 (24); 89 (11).

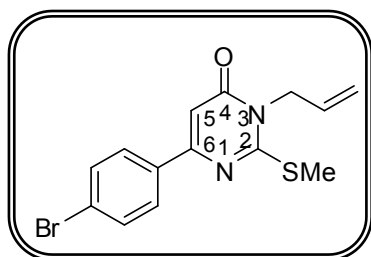




**3-alil-6-(4-fluorfenil)-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (9e):** produto obtido como um sólido marrom hogroscópico. Rendimento = 82%.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 7,96-8,00 (m, 2H, Ar), 7,10-7,15 (t, 2H, *J* = 8,67, Ar), 6,60 (s, 1H, H-5), 5,86-5,94 (m, 1H, =CH), 5,26-5,30 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>), 4,71-4,72 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2,67 (s, 3H, SMe).**

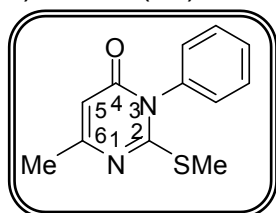
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 165,5 (C-2), 163,0 (C-4), 162,3 (C-Ar), 157,7 (C-6), 132,3 (d, *J* = 3,0, C-Ar), 130,1 (=CH), 128,8 (d, *J* = 8,46, CH-Ar), 118,7 (=CH<sub>2</sub>), 115,6 (d, *J* = 21,64 CH-Ar), 103,8 (C-5), 46,0 (N-CH<sub>2</sub>), 15,1 (SMe). Fórmula Molecular: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>OSF. Análise Elementar calc.: C = 60,85; H = 4,74; N = 10,14. Experimental: C = 60,71%; H = 4,91%; N = 10,15%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 276 (M, 51); 261 (100); 29 (41); 106 (23); 120 (15).**



**3-alil-6-(4-bromofenil)-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (9f):** produto obtido como um sólido salmon. Rendimento = 85%. P.F = 131-134 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 7,86 (d, *J* = 8,67, CH-Ar), 7,59 (d, *J* = 8,71, CH-Ar), 6,64 (s, 1H, H-5), 5,82-5,99 (m, 1H, =CH), 5,31- 5,33 (m, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5,24- 5,26 (m, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4,71- 4,74 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2,68 (s, 3H, SMe).**

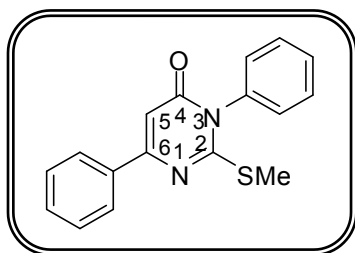
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 162,5 (C-4), 162,2 (C-2), 157,7 (C-6), 135,2 (CH-Ar), 131,8 (CH-Ar), 130,0 (=CH), 128,3 (CH-Ar), 125,1 (C-Ar), 118,8 (=CH<sub>2</sub>), 104,3 (C-5), 46,1 (NCH<sub>2</sub>), 15,2 (SMe). Fórmula Molecular: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>OSBr. Análise Elementar calc.: C = 49,86; H = 3,89; N = 8,31. Experimental: C = 49,51%; H = 3,71%; N = 8,37%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 337,9 (M, 43); 322,9 (100); 289,0 (36); 265,9 (16); 207,0 (16); 182 (11); 101,1 (12).**



**6-metil-2-(metiltio)-3-fenilpirimidin-4(3H)-ona (10a):** produto obtido como um sólido amarelo. Rendimento = 70%. P.F = 135-138 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 7,51- 7,48 (m, 3H, Ar), 7,25- 7,22 (m, 2H, Ar), 6,14 (s, 1H, H-5), 2,42 (s, 3H, SMe), 2,28 (s, 3H, Me).**

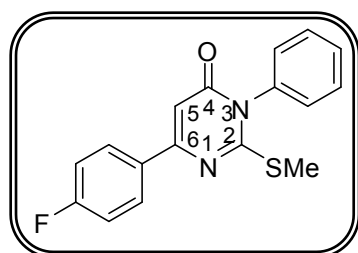
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 162,9 (C-4), 162,5 (C-2), 162,3 (C-6), 135,7 (C-Ar), 129,8 (CH-Ar), 129,6 (CH-Ar), 128,6 (CH-Ar), 108,2 (C-5), 23,8 (Me), 15,3 (SMe). Fórmula Molecular: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS. Análise Elementar calc.: C = 62,04%; H = 5,21%; N = 12,30%. Experimental: C = 61,76%; H = 5,17%; N = 12,01%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 232 (M, 71); 217 (13); 199 (23); 185 (100); 145 (29); 77 (29).**



**2-(metiltio)-3,6-difenilpirimidin-4(3H)-ona (10b):** produto obtido como um sólido marrom. Rendimento = 80%. P.F = 148-150 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 8,06- 8,09 (m, 2H, Ar), 7,56- 7,57 (m, 3H, Ar), 7,50- 7,52 (m, 3H, Ar), 7,33-7,35 (m, 2H, Ar), 6,80 (s, 1H, H-5), 2,60 (s, 3H, SMe).**

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 163,2 (C-4), 162,8 (C-2), 159,3 (C-6), 136,2 (C-Ar), 135,7 (C-Ar), 130,6 (CH-Ar), 130,0 (CH-Ar), 129,7 (CH-Ar), 128,7 (CH-Ar), 128,6 (CH-Ar), 126,9 (CH-Ar), 104,9 (C-5), 15,6 (SMe). Fórmula Molecular: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS. Análise Elementar calc.: C = 69,36%; H = 4,79%; N = 9,52%. Experimental: C = 69,12%; H = 4,74%; N = 9,75%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 294 (M, 1,6); 281 (11); 264 (100); 207 (33); 145 (98); 119 (24); 104 (51).**

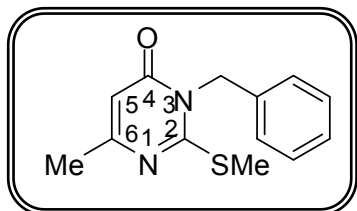


**6-(4-fluorfenil)-2-(metiltio)-3-fenilpirimidin-4(3H)-ona (10e):** produto obtido como um sólido salmon. Rendimento = 75%. P.F = 177-180 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 8,02-8,05 (m, 2H, Ar), 7,52-7,54 (m, 3H, Ar), 7,28-7,31 (m, 2H, Ar), 7,13-7,17 (m, 2H, Ar), 6,70 (s, 1H, H-5), 2,55 (s, 3H, SMe).**

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 165,6 (C-Ar), 163,4 (C-4), 162,7 (C-2), 158,3 (C-6), 135,6 (C-Ar), 132,3 (d, J = 3,02, C-Ar), 130,0 (CH-Ar), 129,7 (CH-Ar), 129,0 (d, J = 8,56, CH-Ar), 128,5 (CH-Ar), 115,7 (d, J = 21,6, CH-Ar), 104,5 (C-5), 15,5 (SMe).**

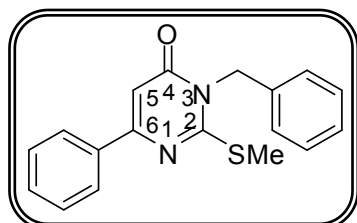
Fórmula Molecular: C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>OSF. Análise Elementar calc.: C = 65,37%; H = 4,19%; N = 8,97%. Experimental: C = 64,97%; H = 4,25%; N = 9,28%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 312 (M, 100); 297 (11); 279 (26); 265 (62); 145 (86); 77 (34).



**3-benzil-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (11a):** produto obtido como um sólido amarelo. Rendimento = 88%. P.F = 97-100 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 7,27-7,32 (s, 5H, Ar), 6,11 (s, 1H, H-5), 5,27 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2,50 (s, 3H, SMe), 2,23 (s, 3H, Me).**

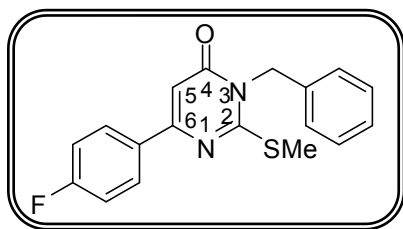
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 163,5 (C-4), 162,4 (C-2), 161,9 (C-6), 135,0 (C-Ar), 128,4 (CH-Ar), 127,6 (CH-Ar), 127,5 (CH-Ar), 107,6 (C-5), 46,7 (N-CH<sub>2</sub>), 23,7 (Me), 15,1 (SMe).** Fórmula Molecular: C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS. Análise Elementar calc.: C = 63,39%; H = 5,73%; N = 11,37%. Experimental: C = 63,34%; H = 5,64%; N = 11,38%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 246 (M, 100); 231 (21); 199 (29); 172 (38); 148 (19); 126 (41); 91 (80); 65 (21).



**3-benzil-2-(metiltio)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (11b):** produto obtido como um sólido amarelo. Rendimento = 90%. P.F = 137-140 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 8,00-7,97 (m, 2H, Ar), 7,47-7,43 (m, 3H, Ar), 7,34-7,28 (m, 5H, Ar), 6,73 (s, 1H, H-5), 5,33 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2,63 (s, 3H, SMe).**

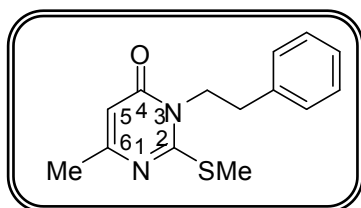
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 162,9 (C-4), 162,5 (C-2), 158,7 (C-6), 136,1 (C-Ar), 134,9 (C-Ar), 130,6 (CH-Ar), 128,6 (CH-Ar), 128,5 (CH-Ar), 127,7 (CH-Ar), 127,6 (CH-Ar), 126,8 (CH-Ar), 104,2 (C-5), 45,9 (N-CH<sub>2</sub>), 15,4 (SMe).** Fórmula Molecular: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS. Análise Elementar calc.: C = 70,10%; H = 5,23%; N = 9,08%. Experimental: C = 69,71%; H = 5,13%; N = 9,05%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 308 (M, 100); 293 (20); 281 (22); 261 (29); 234 (22); 217 (18); 207 (49); 18 (33); 91 (72).



**3-benzil-6-(4-fluorfenil)-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (11e):** produto obtido como um sólido bege. Rendimento = 86%. P.F = 125-127 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 7,95- 8,03 (m, 2H, Ar), 7,29-7,32 (m, 5H, Ph), 7,13 (t, 2H, *J* = 8,68, Ar), 6,67 (s, 1H, H-5), 5,33 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2,63 (s, 3H, SMe).**

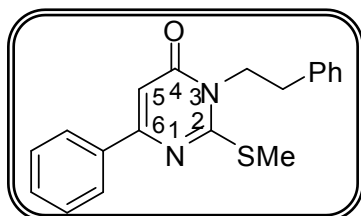
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 165,6 (C-4), 162,8 (C-Ar), 162,7 (C-2), 154,7 (C-6), 134,9 (C-Ar), 132,3 (C-Ar), 128,9 (d, *J* = 8,65, CH-Ar), 128,5 (CH-Ar), 127,7 (CH-Ar), 127,6 (CH-Ar), 115,6 (d, *J* = 21,7, CH-Ar), 103,9 (C-5), 46,9 (N-CH<sub>2</sub>), 15,3 (SMe). Fórmula Molecular: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>OSF. Análise Elementar calc.: C = 66,24%; H = 4,63%; N = 8,58%. Experimental: C = 65,88%; H = 4,55%; N = 8,41%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 326 (M, 100); 311 (17); 279 (27); 252 (24); 206 (26); 148 (12); 91 (38).**



**3-fenil-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (12a):** produto obtido como um sólido marrom higroscópico. Rendimento = 86%.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 7,31 (s, 5H, Ph), 6,06 (s, 1H, H-5), 4,18-4,22 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2,97-3,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Ar), 2,57 (s, 3H, SMe), 2,22 (s, 3H, Me).**

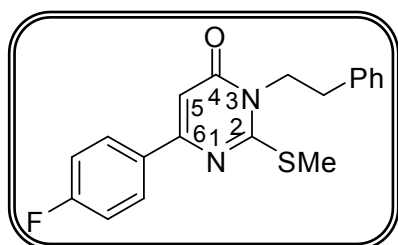
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 162,3 (C-2), 162,1 (C-4), 161,1 (C-6), 137,8 (C-Ar), 128,8 (CH-Ar), 128,6 (CH-Ar), 126,7 (C-Ar), 107,8 (C-5), 45,7 (N-CH<sub>2</sub>), 33,6 (CH<sub>2</sub>-Ar), 23,6 (Me), 14,9 (SMe). Fórmula Molecular: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS. Análise Elementar calc.: C = 64,58%; H = 6,19%; N = 10,76%. Experimental: C = 64,58%; H = 6,03%; N = 10,46%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 260 (M<sup>+</sup>, 3), 245 (6), 156 (100), 104 (51), 91 (8), 77 (10).**



**2-(metiltio)-3-fenetil-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (12b):** produto obtido como um sólido higroscópico marrom claro. Rendimento = 91%.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 8,0(s, 2H, Ar), 7,45(s, 3H, Ar), 7,25-7,33 (m, 5H, Ar), 6,7 (s, 1H, H-5), 4,25-4,29 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3,03-3,07(m, 2H, CH<sub>2</sub>-Ar), 2,71(s, 3H, SMe).**

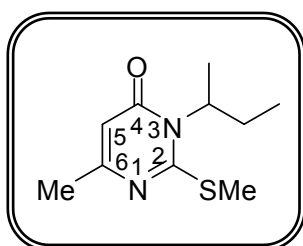
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 162,6 (C-2), 161,7(C-4), 158,8 (C-6), 137,6 (C-Ar), 136,2 (C-Ar), 130,5 (CH-Ar), 128,8 (CH-Ar), 128,6 (CH-Ar), 126,8 (CH-Ar), 126,7 (CH-Ar), 104,4 (C-5), 45,8 (NCH<sub>2</sub>), 33,5 (CH<sub>2</sub>-Ar), 15,1 (SMe). Fórmula Molecular: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS. Análise Elementar calc.: C = 70,78%; H = 5,63%; N = 8,69%. Experimental: C = 70,71%; H = 5,56%; N = 8,31%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 322 (M, 8); 218 (100); 172 (25); 104 (32); 77 (17).**



**3-fenetil-6-(4-fluorfenil)-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (12e):** produto obtido como um sólido amarelo. Rendimento = 78%. P.F = 167-169 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<sub>d</sub>6/TMS): δ (ppm) = 8,14-8,18 (m, 2H, Ar), 7,23-7,35 (m, 7H, Ar), 6,75 (s, 1H, H-5), 4,18 (t, 2H, J = 7,9, N-CH<sub>2</sub>), 2,97 (t, 2H, J = 7,8, CH<sub>2</sub>-Ar), 2,69 (s, 3H, SMe).**

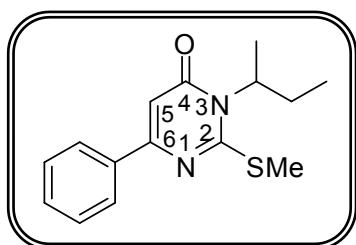
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-<sub>d</sub>6/TMS): δ (ppm) = 163,6 (d, J<sub>C-F</sub> = 248,6, C-Ar) 162,0 (C-2), 161,3 (C-4), 156,6 (C-6), 137,6 (Ar), 132,2 (C-Ar), 129,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 8,7, C-Ar), 128,5 (CH-Ar), 126,6 (CH-Ar), 115,5 (d, J<sub>C-F</sub> = 21,7, CH-Ar), 103,4 (C-5), 45,1 (N-CH<sub>2</sub>), 32,8 (CH<sub>2</sub>-Ar), 14,7 (SMe). Fórmula Molecular: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>OSF. Análise Elementar calc.: C = 67,04%; H = 5,03%; N = 8,23%. Experimental: C = 66,31%; H = 4,89%; N = 8,19%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 340 (M, 3); 236 (100); 207 (12); 190 (10); 120 (11); 104 (29).**



**3-sec-butil-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (13a):** produto obtido como um óleo amarelo. Rendimento = 91%.

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  (ppm) = 6,95 (s, 1H, H-5), 4,22-4,29 (m, 1H, N-CH), 2,52 (s, 3H, SMe), 2,30-2,37 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2,19 (s, 3H, Me), 1,81-1,95 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1,55 (d, 3H,  $J = 6,70$ , Me), 0,86 (t, 3H,  $J = 7,48$ , Me).**

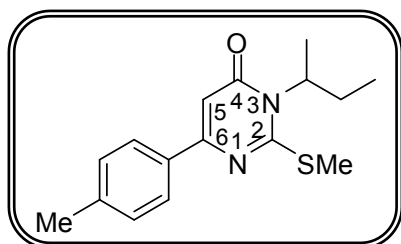
**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  (ppm) = 163,1 (C-2), 161,6 (C-4), 161,2 (C-6), 109,2 (C-5), 59,2 (N-CH), 25,9 ( $\text{CH}_2$ ), 23,2 (Me), 17,3 ( $\text{CH}_2$ ), 15,6 (SMe), 11,2 (Me). Fórmula Molecular:  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$ . GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 212 (M, 2); 197 (49); 156 (100); 126 (9); 110 (27). EMAR (ESI) m/z calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$ :  $[\text{M}+\text{Na}]$  235,0781. Exp.: 235,0876.**



**3-sec-butil-2-(metiltio)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (13b):** produto obtido como um sólido amarelo. Rendimento = 88%. P.F = 93-94°C.

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,96-8,01 (m, 2H, Ar), 7,43-7,46 (m, 3H, Ar), 6,57 (s, 1H, H-5), 4,30-4,34 (m, 1H, NCH), 2,67 (s, 3H, SMe), 2,31-2,42 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1,86-1,99 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1,61 (d, 3H,  $J = 6,6$ , Me), 0,90 (t, 3H,  $J = 7,4$ , Me).**

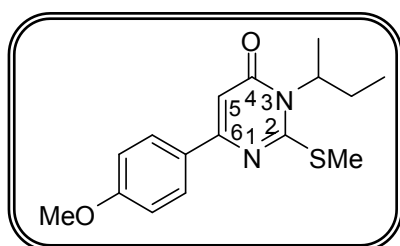
**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  (ppm) = 163,5 (C-2), 162,4 (C-4), 157,7 (C-6), 136,2 (C-Ar), 130,4 (C-Ar), 128,6 (CH-Ar), 126,7 (CH-Ar), 105,9 (C-5), 59,5 (N-CH), 26,0 (Me), 17,3 ( $\text{CH}_2$ ), 15,8 (SMe), 11,3 (Me). Fórmula Molecular:  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$ . Análise Elementar calc.: C = 65,66%; H = 6,61%; N = 10,21%. Experimental: C = 66,31%; H = 4,89%; N = 8,19%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 274 (M, 2); 259 (40); 218 (100); 172 (17); 102 (8).**



**3-sec-butil-2-(metiltio)-6-(4-metilfenil)pirimidin-4(3H)-ona (13c):** produto obtido na forma de um sólido amarelo escuro. Rendimento = 83%. P.F = 69-71°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 7,87 (d, 2H, J = 8,1, Ar), 7,24 (d, 2H, J = 7,9, Ar), 6,52 (s, 1H, H-5), 4,29-4,31 (m, 1H, NCH), 2,65 (s, 3H, SMe), 2,39 (s, 3H, Me; 1H, CH<sub>2</sub>), 1,88-1,95 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,60 (d, 3H, J = 6,5, Me), 0,89 (t, 3H, J = 7,4, Me).**

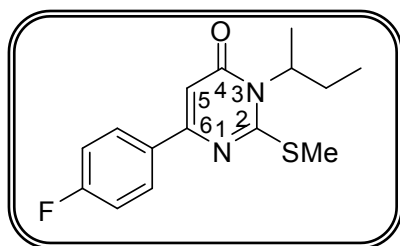
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 163,6 (C-2), 162,2 (C-4), 157,7 (C-6), 140,7 (C-Ar), 133,4 (C-Ar), 129,3 (CH-Ar), 126,7 (CH-Ar), 105,2 (C-5), 59,4 (NCH), 26,0 (Me), 21,3 (M), 17,3 (CH<sub>2</sub>), 15,9 (SMe), 11,3 (Me).** Fórmula Molecular: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OS. Análise Elementar calc.: C = 66,63%; H = 6,99%; N = 9,71%. Experimental: C = 66,37%; H = 6,73%; N = 9,58%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 288 (M, 1); 273 (34); 232 (100); 186 (18); 115 (20).



**3-sec-butil-6-(4-metoxifenil)-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (13d):** produto obtido na forma de um sólido marrom. Rendimento = 85%. P.F = 108-110°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 7,93 (d, 2H, J = 8,9 Ar), 6,94 (d, 2H, J = 8,8, Ar), 6,47 (s, 1H, H-5), 4,29-4,30 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,85 (s, 3H, OMe), 2,65 (s, 3H, SMe), 2,33-2,36 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,88-1,95 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,60 (d, 3H, J = 6,6, Me), 0,89 (t, 3H, J = 7,4, Me).**

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 163,3 (C-2), 161,7 (C-Ar), 161,2 (C-6), 157,1 (C-6), 128,3 (C-Ar), 128,0 (CH-Ar), 113,7 (CH-Ar), 104,1 (C-5), 59,1 (NCH), 55,0 (OMe), 25,7 (Me), 17,1 (CH<sub>2</sub>), 15,5 (SMe), 11,01 (Me).** Fórmula Molecular: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Análise Elementar calc.: C = 63,13%; H = 6,62%; N = 9,20%. Experimental: C = 62,97%; H = 6,38%; N = 9,20%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 304 (M<sup>+</sup>, 6); 289 (49); 248 (100); 218 (12); 202 (17); 133 (14); 89 (7).

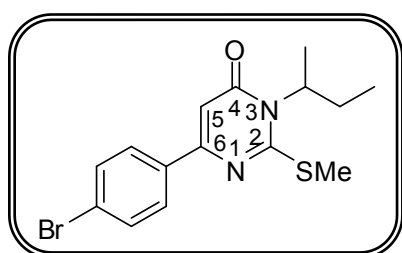


**3-sec-butil-6-(4-fluorfenil)-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (13e):** Óleo marrom claro. Rendimento = 90%.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 7,95-7,99 (m, 2H, Ar), 7,12 (t, 2H, J = 8,7, Ar), 6,50 (s, 1H, H-5), 4,32-4,33 (m, 1H, NCH), 2,66 (s, 3H, SMe), 2,32-2,37 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,90-1,97 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,60 (d, 3H, J = 6,7, Me), 0,90 (t, 3H, J = 7,4, Me).**

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 164,2 (d, J = 250,9, C-Ar), 163,4 (C-2), 162,5 (C-4), 156,8 (C-6), 132,4 (d, J = 2,9, C-Ar), 128,7 (d, J = 8,6, CH-Ar), 115,6 (d, J = 21,6, CH-Ar), 105,5 (C-5), 59,6 (NCH), 26,0 (Me), 17,3 (CH<sub>2</sub>), 15,8 (SMe), 11,3 (Me).**

Fórmula Molecular: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>OSF. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 292 (M<sup>+</sup>, 1), 277 (27), 236 (100), 190 (19), 120 (18). EMAR (ESI) m/z calc. para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OSF: [M+Na] 315,0944. Exp.: 315,0948.



**6-(4-bromofenil)-3-sec-butil-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (13f):** produto obtido na forma de um sólido. Rendimento = 81%. P.F = 97-98°C.

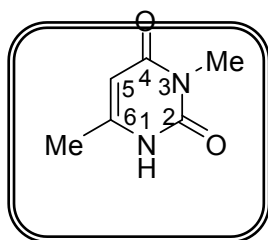
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 7,84 (d, 2H, J = 8,6, Ar), 7,57 (d, 2H, J = 8,6, Ar), 6,53 (s, 1H, H-5), 4,31-4,33 (m, 1H, NCH), 2,65 (s, 3H, SMe), 2,34-2,39 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,89-1,96 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,61 (d, 3H, J = 6,6, Me), 0,90 (t, 3H, J = 7,4, Me).**

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 163,3 (C-2), 162,7 (C-4), 156,7 (C-6), 135,2 (C-Ar), 131,8 (CH-Ar), 128,3 (CH-Ar), 124,9 (C-Ar), 105,9 (C-5), 59,6 (N-CH), 26,0 (Me), 17,3 (CH<sub>2</sub>), 11,3 (Me).** Fórmula Molecular: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>OSBr. Análise Elementar calc.: C = 51,00%; H = 4,85%; N = 7,93%. Experimental: C = 51,08%; H = 4,80%; N = 7,84%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 352 (M<sup>+</sup>, 1); 339 (36); 296 (100); 252(11); 182 (7).

## 2.5 Procedimento geral para a síntese das uracilas N<sup>3</sup>-substituídas

Em um balão, pesou-se 1mmol da 2-metiltiopirimidin-4(3H)-ona de interesse que foi dissolvida em 5mL de MeOH. A esta solução, 1,5 mmol de Oxone, já dissolvido em 5mL de H<sub>2</sub>O, foi adicionado. A mistura reacional foi mantida sob agitação em temperatura de refluxo durante 15h. Após, a reação foi extraída com acetato de etila (3 × 15mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, evaporada e o produto foi isolado como um sólido.

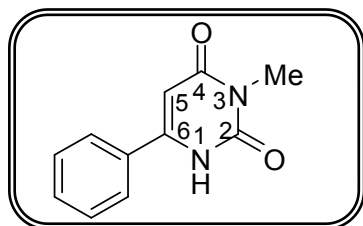




**3,6-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (14a):** Sólido amarelo. Rendimento = 50%.  
P.F = 237-238 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<sub>d6</sub>/TMS):** δ (ppm) = 11,06 (s, 1H, NH), 5,45 (s, 1H, H-5), 3,10 (s, 3H, N-Me), 2,04 (s, 3H, Me).

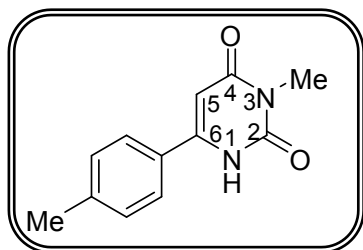
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-<sub>d6</sub>/TMS):** δ (ppm) = 162,8 (C-2), 151,4 (C-4), 150,8 (C-6), 98,0 (C-5), 26,1 (N-Me), 17,9 (Me). Fórmula Molecular: C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 51,42%; H = 5,75%; N = 19,99%. Experimental: C = 51,53%; H = 5,57%; N = 19,78%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 140 (M, 100); 111 (8); 83 (33); 68 (31).



**6-fenil-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (14b):** Sólido bege. Rendimento = 70%.  
P.F = 221-223 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ (ppm) = 11,27 (s, 1H, NH), 7,72-7,74 (m, 2H, Ar), 7,49-7,54 (m, 3H, Ar), 5,92 (s, 1H, H-5), 3,19 (s, 3H, N-Me).

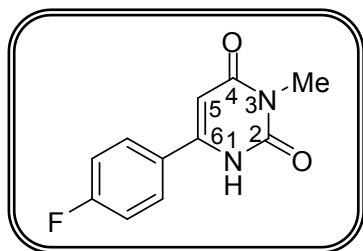
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ (ppm) = 162,8 (C-4), 151,6 (C-2), 150,4 (C-6), 131,2 (CH-Ar), 130,8 (C-Ar), 128,5 (CH-Ar), 126,7 (CH-Ar), 97,1 (C-5), 26,2 (N-Me). Fórmula Molecular: C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 65,34%; H = 4,98%; N = 13,85%. Experimental: C = 65,01%; H = 4,94%; N = 13,67. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 202 (M, 100); 173 (10); 145 (29); 117 (14); 104 (42); 77 (13).



**3-metil-6-(4-metilfenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (14c):** Sólido amarelo.  
Rendimento = 70%. P.F = 163-165°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<sub>d6</sub>/TMS): δ (ppm) = 11,36 (s, 1H, NH), 7,64 (d, 2H, J = 8,1, Ar), 7,29 (d, 2H, J = 8,0, Ar), 5,93 (s, 1H, H-5), 3,17 (s, 3H, N-Me), 2,36 (s, 3H, Me).**

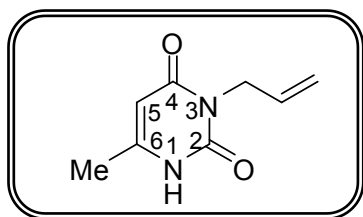
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-<sub>d6</sub>/TMS): δ (ppm) = 162,8 (C-2), 151,6 (C-4), 150,3 (C-6), 140,9 (Ar), 129,1 (Ar), 128,3 (Ar), 126,5 (Ar), 96,4 (C-5), 26,2 (N-Me), 20,6 (Me). Fórmula Molecular: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 66,65%; H = 5,59%; N = 12,96%. Experimental: C = 66,84%; H = 5,41%; N = 12,67%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 216 (M, 100); 187 (11); 159 (34); 131 (12); 118 (52); 91 (16).**



**6-(4-fluorfenil)-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (14e):** produto obtido como um sólido marrom claro. Rendimeto = 62%. P.F = 230-232 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 11,25 (s, alargado, 1H, NH), 7,78-7,81 (m, 2H, Ar), 7,29-7,33 (m, 3H, Ar), 5,91 (s 1H, H-5), 3,17 (s, 3H, N-Me).**

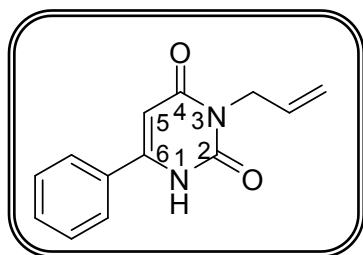
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 164,7 (C-Ar), 162,7 (C-4), 151,5 (C-6), 149,3 (C-2), 129,3 (d, J = 9,0, CH-Ar), 127,6 (d, J = 3,1, C-Ar), 115,5 (d, J = 21,9, CH-Ar), 97,1 (C-5), 26,1 (N-Me). Fórmula Molecular: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 60,00%, H = 4,12%; N = 12,72%. Experimental: C = 59,76%; H = 4,02%; N = 12,55%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 220 (M, 100); 191 (8); 163 (27); 122 (46); 95 (8).**



**3-alil-6-metilpirimidin-2,4(1H, 3H)-diona (15a):** Sólido bege. Rendimento = 78%. P.F = 156-158 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 10,63 (s, 1H, NH), 5,92- 5,82 (m, 1H, =CH), 5,60 (s,1H, H-5), 5,24-5,15 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>), 4,51 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2,15 (s, 3H, Me).**

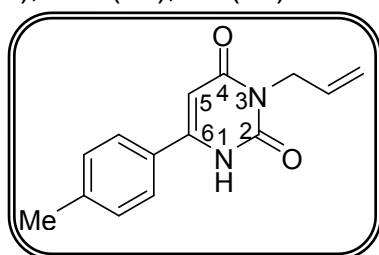
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) = 163,0 (C-4), 153,0 (C-6), 150,3 (C-2), 131,3 (=CH), 117,5 (=CH<sub>2</sub>), 100,1 (C-5), 42,2 (N-CH<sub>2</sub>), 18,5 (Me). Fórmula Molecular: C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 57,82%; H = 6,07%; N = 16,86%. Experimental: C = 57,92%; H = 5,89%; N = 16,97%.**



**3-*alil*-6-fenilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (15b):** Sólido bege escuro. Rendimento = 66%. P.F = 146-148°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ (ppm) = 10,65 (s, 1H, NH), 7,68-7,70 (m, 2H, Ar), 7,48-7,70 (m, 3H, Ar), 6,04 (s, 1H, H-5), 5,86-5,94 (m, 1H, =CH), 5,17-5,28 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>), 4,54-4,55 (N-CH<sub>2</sub>).

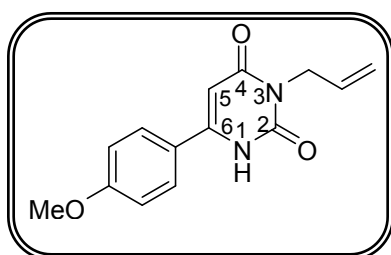
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ (ppm) = 163,0 (C-4), 153,0 (C-2), 150,5 (C-6), 131,5 (=CH), 131,2 (C-Ar), 129,1 (CH-Ar), 126,4 (CH-Ar), 126,4 (CH-Ar), 117,9 (=CH<sub>2</sub>), 98,7 (C-5), 42,5 (N-Me). Fórmula Molecular: C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 68,41%, H = 5,30%; N = 12,27%. Experimental: C = 68,06%; H = 5,20%; N = 12,03%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 228 (M, 40); 213 (100); 172 (12); 145 (28); 11 (14); 104 (36); 77 (10).



**3-*alil*-6-(4-metilfenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (15c):** Sólido bege. Rendimento: 60%. P.F = 235-236°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<sub>d</sub>6/TMS):** δ (ppm) = 11,26 (s, 1H, NH), 7,25 (d, 2H, *J* = 8,1, CH-Ar), 7,30 (d, 2H, *J* = 7,9, CH-Ar), 5,92 (s, 1H, H-5), 5,82-5,90 (m, 1H, =CH), 5,10-5,14 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>), 4,41 (d, 2H, *J* = 5,2, N-CH<sub>2</sub>), 2,37 (s, 3H, Me).

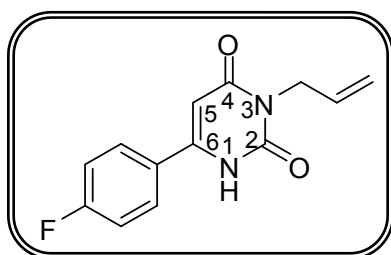
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-<sub>d</sub>6/TMS):** δ (ppm) = 162,4 (C-2), 151,3 (C-4), 150,7 (C-7), 141,1 (C-Ar), 132,6 (=CH), 129,3 (CH-Ar), 128,3 (C-Ar), 126,7 (CH-Ar), 116,3 (=CH<sub>2</sub>), 96,7 (C-5), 41,3 (N-CH<sub>2</sub>), 20,8 (Me). Fórmula Molecular: C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 69,41%; H = 5,82%; N = 11,56%. Experimental: C = 69,21%; H = 5,60%; N = 11,40%.



**3-allyl-6-(4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (15d):** Sólido amarelo. Rendimento = 75%. P.F = 206-207°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<sub>d6</sub>/TMS):** δ (ppm) = 11,21 (s, 1H, NH), 7,73 (d, 2H, *J* = 8,84, Ar), 7,03 (d, 2H, *J* = 8,85, Ar), 5,90 (s, H, H-5), 5,81-5,88 (m, 1H, =CH), 5,12-5,14 (m, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5,10 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4,41 (d, 2H, *J* = 5,32, N-CH<sub>2</sub>), 3,83 (s, 3H, OMe).

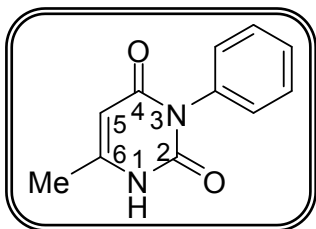
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-<sub>d6</sub>/TMS):** δ (ppm) = 162,2 (C-2), 161,4 (C-4), 151,2 (C-6), 150,2 (C-Ar), 132,5 (=CH), 128,2 (CH-Ar), 123,1 (C-Ar), 116,1 (=CH<sub>2</sub>), 114,0 (C-Ar), 95,8 (C-5), 55,2 (OMe), 411 (NCH<sub>2</sub>). Fórmula Molecular: C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Análise Elementar calc.: C = 65,11%; H = 5,46%; N = 10,85%. Experimental: C = 65,36%; H = 5,41%; N = 10,53%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 258 (M, 48); 243 (100); 207 (26); 175 (42); 134 (40).



**3-allyl-6-(4-fluorofenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-dione (15e):** produto obtido como um sólido marrom claro. Rendimento = 71%. P.F = 205-207°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ (ppm) = 10,92 (s alargado, 1H, NH), 7,70-7,73 (m, 2H, Ar), 7,19 (t, *J* = 8,57, 2H, Ar), 6,20 (s, 1H, H-5), 5,86-5,94 (m, 1H, =CH), 5,19-5,27 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>), 4,55 (d, *J* = 5,71, 2H, N-CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ (ppm) = 165,5 (C-4), 162,8 (C-Ar), 153,1 (C-6), 149,5 (C-2), 131,4 (=CH), 128,7 (d, *J* = 8,8, CH-Ar), 12,3 (d, *J* = 3,0, C-Ar), 117,8 (=CH<sub>2</sub>), 116,4 (d, *J* = 21,9, CH-Ar), 96,6 (C-5), 42,5 (NCH<sub>2</sub>). Fórmula Molecular: C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 63,41%; H = 4,50%; N = 11,38%. Experimental: C = 63,64%; H = 4,77; N = 11,68. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 246 (M, 40); 231 (100); 190 (11); 163 (34); 135 (14); 122 (45).

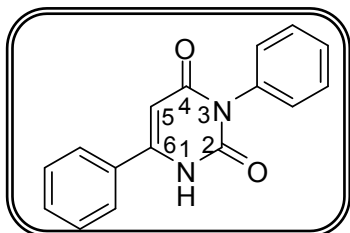


**6-metil-3-fenilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (16a):** Sólido branco. Rendimento = 64%.

P.F = 248-250°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<sub>d</sub>6/TMS):** δ (ppm) = 11,15 (singleto alargado, 1H, NH), 7,41-7,45 (m, 2H, Ar), 7,35-7,39 (m, 1H, Ar), 7,18 (d, 2H, *J* = 8,0, Ar), 5,54 (s, 1H, H-5), 2,09 (s, 3H, Me).

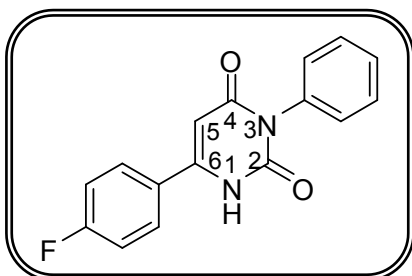
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-<sub>d</sub>6/TMS):** δ (ppm) = 162,7 (C-2), 151,8 (C-4), 151,2 (C-6), 135,3 (C-Ar), 128,8 (CH-Ar), 128,6 (CH-Ar), 127,7 (C-Ar), 98,6 (C-5), 18,1 (Me). Fórmula Molecular: C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 65,34%; H = 4,98%; N = 13,85%. Experimental: C = 65,44%; H = 4,85%; N = 13,72%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 202 (M, 98); 119 (100); 83 (22).



**3,6-difenilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (16b):** Sólido branco. Rendimento = 66%. P.F = 280-281°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<sub>d</sub>6/TMS):** δ (ppm) = 11,50 (s, 1H, NH), 7,80 (d, 2H, *J* = 6,7, Ar), 7,41-7,57 (m, 5H, Ar), 7,28 (d, 2H, *J* = 7,2, Ar), 6,06 (H-5).

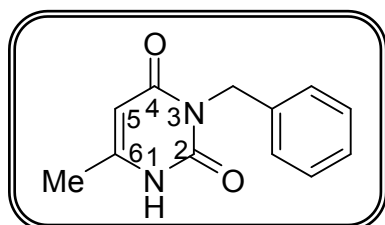
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-<sub>d</sub>6/TMS):** δ (ppm) = 163,4 (C-2), 152,1 (C-4), 151,9 (C-6), 135,9 (C-Ar), 131,9 (C-Ar), 131,6 (CH-Ar), 129,3 (CH-Ar), 129,2 (CH-Ar), 128,4 (CH-Ar), 127,4 (CH-Ar), 98,4 (C-5). Fórmula Molecular: C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 72,72%; H = 4,58%; N = 10,60%. Experimental: C = 72,41%; H = 4,37%; N = 10,34%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 264 (M, 100); 145 (98); 119 (22); 104 (52); 77 (13).



**6-(4-fluorfenil)-3-fenilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (16e):** Sólido bege. Rendimento = 60%. P.F = 282-284°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<sub>d6</sub>/TMS):** δ (ppm) = 11,46 (s, 1H, NH), 7,85-7,88 (m, 2H, Ar), 7,47 (t, 2H, J = 7,6, Ar), 7,41 (d, 1H, J = 7,4, Ar), 7,35 (t, 2H, J = 8,7, Ar), 7,26 (d, 2H, J = 7,40, Ar), 6,03 (s, 1H, H-5).

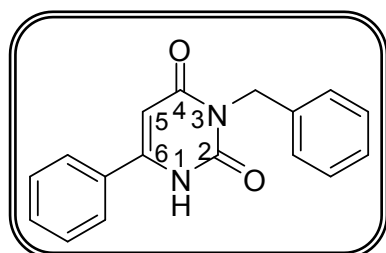
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-<sub>d6</sub>/TMS):** δ (ppm) = 163,5 (d, J = 249,1, C-Ar), 162,6 (C-2), 151,4 (C-4), 150,2 (C-6), 135,2 (C-Ar), 129,4 (d, J = 8,8, CH-Ar), 128,6 (2 CH-Ar), 127,8 (d, J = 3,1, C-Ar), 115,6 (d, J = 21,9, CH-Ar), 97,8 (C-5). Fórmula Molecular: C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 68,08%; H = 3,93%; N = 9,92%. Experimental: C = 67,70%; H = 3,86%; N = 9,88%.



**3-benzil-6-metilpirimidin-2,4(1H, 3H)-diona (17a):** produto obtido como um sólido branco. Rendimento = 80%. P.F = 178-180°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ (ppm) = 10,40-10,43 (s alargado, 1H, NH), 7,39 (d, J = 7,16, 2H, Ar), 7,21-7,25 (m, 3H, Ar), 5,54 (s, 1H, H-5), 5,03 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2,06 (s, 3H, Me).

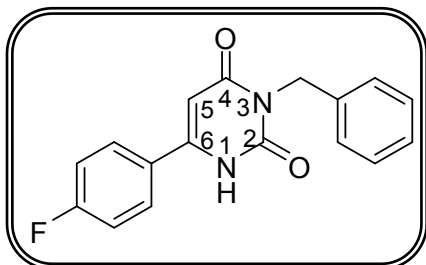
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ (ppm) = 163,2 (C-4), 153,2 (C-6), 150,2 (C-2), 136,8 (C-Ar), 128,7 (CH-Ar), 128,3 (CH-Ar), 127,5 (C-Ar), 100,2 (C-5), 43,4 (NCH<sub>2</sub>), 18,5 (Me). Fórmula Molecular: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 66,97%; H = 5,15%; N = 13,02%. Experimental: C = 66,31%; H = 5,48%; N = 12,95%.



**3-benzil-6-fenilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (17b):** produto obtido como um sólido branco. Rendimento = 88%. P.F = 220-221°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<sub>d6</sub>/TMS):** δ (ppm) = 11,36 (s, 1H, NH), 7,72-7,74 (m 2H, Ar), 7,46-7,50 (m, 4H, Ar), 7,29-7,31 (m, 3H, Ar), 7,22-7,24 (m, 1H, Ar), 5,96 (s, 1H, H-5), 4,99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ar).

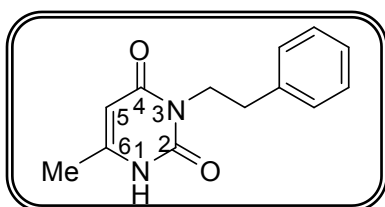
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ (ppm) = 162,5 (C-2), 151,4 (C-4), 150,8 (C-6), 137,1 (C-Ar), 131,1 (C-Ar), 130,8 (CH-Ar), 128,5 (CH-Ar), 128,0 (CH-Ar), 127,3 (CH-Ar), 126,7 (2 CH-Ar), 97,2 (C-5), 42,4 (CH<sub>2</sub>-Ar). Fórmula Molecular: C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 73,37%; H = 5,07%; N = 10,07%.**



**3-benzil-6-(4-fluorfenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (17e):** produto obtido como um sólido amarelo. Rendimento = 75%. P.F = 164-166°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ (ppm) = 11,40 (s, 1H, NH), 7,81-7,84 (m, 2H, Ar), 7,31-7,35 (m, 6H, Ar), 7,24-7,27 (m, 1H, Ar), 5,98 (s, 1H, H-5), 5,01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph).**

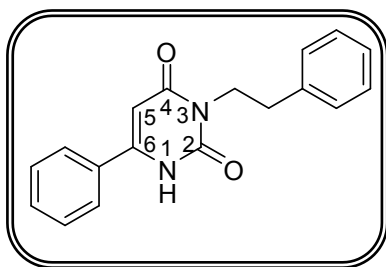
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ (ppm) = 165,4 (C-Ar), 163,1 (C-4), 152,1 (C-6), 150,5 (C-2), 137,7 (C-Ar), 130,1 (d, J = 8,8, CH-Ar), 128,7 (CH-Ar), 128,3 (d, J = 2,9, C-Ar), 128,0 (CH-Ar), 127,4 (C-Ar), 116,2 (d, J = 21,9, CH-Ar), 98,0 (C-5), 43,1 (N-CH<sub>2</sub>). Fórmula Molecular: C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 69,15%; H = 4,10%; N = 9,49%. Experimental: C = 68,67%; H = 4,36%; N = 9,29.**



**3-fenetil-6-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (18a):** produto obtido como um sólido branco. Rendimento = 90%. P.F = 189-190°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ (ppm) = 11,06 (s, 1H, NH), 7,30 (t, 2H, J = 6,4, Ar), 7,21 (d, 3H, J = 6,9, Ar), 5,46 (s, 1H, H-5), 3,94-3,08 (m, 2, NCH<sub>2</sub>), 2,80 (t, 3H, J = 7,8, CH<sub>2</sub>-Ar), 2,04 (s, 3H, Me).**

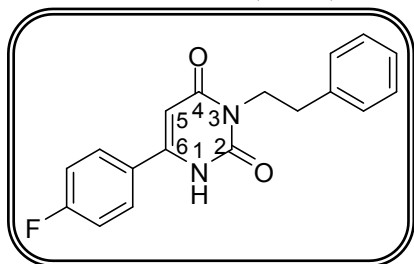
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ (ppm) = 162,5 (C-2), 151,2 (C-4), 151,1 (C-6), 138,5 (C-Ar), 128,4 (CH-Ar), 128,2 (CH-Ar), 126,1 (C-Ar), 98,2 (C-5), 40,3 (N-CH<sub>2</sub>), 33,1 (CH<sub>2</sub>-Ar), 17,9 (Me). Fórmula Molecular: C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 67,81%; H = 6,13%; N = 12,17%. Experimental: C = 67,83%; H = 5,94%; N = 11,99%.**



**3-fenetil-6-fenilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (18b):** Sólido bege. Rendimento = 77%.  
P.F = 221-223°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<sub>d6</sub>/TMS):** δ (ppm) = 11,34 (s, 1H, NH), 7,74 (d, 2H, *J* = 6,8, Ar), 7,48-7,54 (m, 3H, Ar), 7,29-7,33 (m, 2H, Ar), 7,20-7,25 (m, 3H, Ar), 5,95 (s, 1H, H-5), 4,04 (t, 2H, *J* = 7,9, N-CH<sub>2</sub>), ,87 (t, 2H, *J* = 7,7, CH<sub>2</sub>-Ar).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-<sub>d6</sub>/TMS):** δ (ppm) = 162,5 (C-2), 151,4 (C-4), 150,6 (C-6), 138,5 (C-Ar), 131,9 (C-Ar), 130,9 (CH-Ar), 128,6 (CH-Ar), 128,4 (CH-Ar), 126,8 (CH-Ar), 126,1 (CH-Ar), 97,3 (C-5), 40,6 (N-CH<sub>2</sub>), 33,0 (CH<sub>2</sub>-Ar). Fórmula Molecular: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 73,95%; H = 5,52%; N = 9,58%. Experimental: C = 73,65%; H = 5,41%; N = 9,49%.

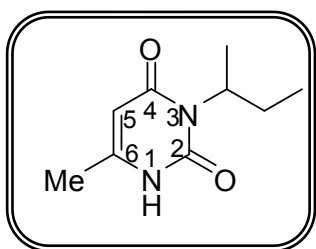


**6-(4-fluorfenil)-3-fenetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (18e):** Sólido amarelo claro.  
Rendimento = 72%. P.F = 212-213°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<sub>d6</sub>/TMS):** δ (ppm) = 11,35 (s, 1H, NH), 7,78-7,81 (m, 2H, Ar), 7,31-7,34 (m, 5H, Ar), 7,21-7,29 (m, 2H, Ar), 5,93 (s, 1H, H-5), 4,0 (t, 2H, *J* = 7,9, N-CH<sub>2</sub>), 2,83 (t, 2H, *J* = 8,2, CH<sub>2</sub>-Ar).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-<sub>d6</sub>/TMS):** δ (ppm) = 163, 5 (d, *J* = 249,3, C-Ar), 162,4 (C-2), 151,4 (C-4), 149,6 (C-6), 138,5 (C-Ar), 129,4 (d, *J* = 8,8, CH-Ar), 128,4 (CH-Ar), 128,3 (CH-Ar), 127,6 (d, *J* = 3,0, C-Ar), 126,2 (CH-Ar), 115,7 (d, *J* = 21,9, CH-Ar), 97,4 (C-5), 40,6 (N-CH<sub>2</sub>), 33,0 (CH<sub>2</sub>-Ar). Fórmula Molecular: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 69,67%; H = 4,87%; N = 9,03%. Experimental: C = 69,47%; H = 4,75%; N = 8,72%.

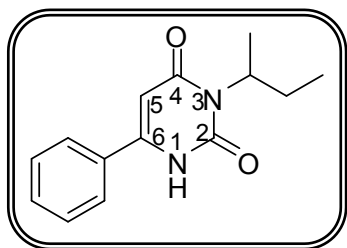




**3-sec-butyl-6-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (19a):** produto obtido como um sólido amarelo. Rendimento = 81%.

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):**  $\delta$  (ppm) = 10,76 (s, 1H, NH), 4,90-4,94 (m, 1H, N-CH), 2,33 (s, 3H, Me), 2,04-2,10 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1,78-1,83 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1,44 (d, 3H,  $J = 6,9$ , Me), 0,86 (t, 3H,  $J = 7,5$ , Me).

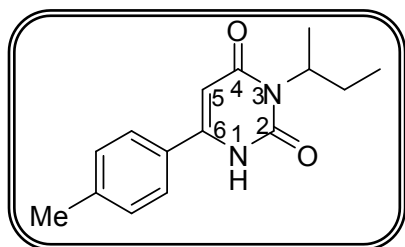
**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):**  $\delta$  (ppm) = 159,7 (C-2), 152,4 (C-4), 148,2 (C-6), 97,5 (C-5), 52,8 (N-CH), 25,9 (Me), 19,7 (Me), 17,4 ( $\text{CH}_2$ ), 11,2 (Me). Fórmula Molecular:  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ . Análise Elementar calc.: C = 59,32%; H = 7,74%; N = 15,37%. Experimental: C = 59,02%; H = 7,55%; N = 15,41%.



**3-sec-butyl-6-fenilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (19b):** produto obtido como um sólido amarelo. Rendimento = 87%. P.F = 83-85°C.

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):**  $\delta$  (ppm) = 10,35 (s, 1H, NH), 7,70-7,73 (m, 2H, Ar), 7,28-7,55 (m, 3H, Ar), 6,0 (s, 1H, H-5), 4,95-4,99 (m, 1H, N-CH), 2,05-2,11 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1,79-1,86 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1,46 (d, 3H,  $J = 6,9$ , Me), 0,90 (t, 3H,  $J = 7,5$ , Me).

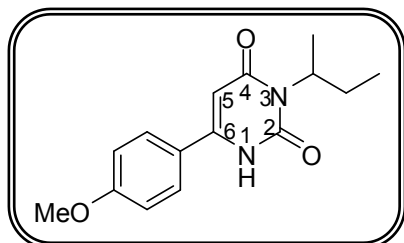
**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):**  $\delta$  (ppm) = 164,0 (C-4), 153,2 (C-6), 149,9 (C-2), 131,3 (C-Ar), 131,2 (CH-Ar), 129,1 (CH-Ar), 126,3 (C-Ar), 98,8 (C-5), 50,8 (CH-N), 26,0 (Me), 17,3 ( $\text{CH}_2$ ), 11,2 (Me). Fórmula Molecular:  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ . Análise Elementar calc.: C = 68,83%; H = 6,60%; N = 11,47%. Experimental: C = 68,14%; H = 6,71%; N = 11,82%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 244 (M, 2); 229 (4); 215 (9); 189 (100); 172 (13); 146 (24); 104 (11); 77 (4).



**3-sec-butyl-6-(4-metilfenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (19c):** produto obtido como um sólido bege. Rendimento = 70%. P.F = 156-157°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ (ppm) = 10,46 (s, 1H, NH), 7,61 (d, 2H, *J* = 8,2, Ar), 7,28 (d, 2H, *J* = 8,0, Ar), 5,97 (d, 1H, *J* = 2,2, H-5), 4,95-5,01 (m, 1H, NCH), 2,42 (s, 3H, Me), 2,06-2,13 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1,79-1,86 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1,46 (d, 3H, *J* = 6,9, Me), 0,90 (t, 3H, *J* = 7,4, Me).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ (ppm) = 164,2 (C-2), 153,5 (C-4), 150,1 (C-6), 142,0 (C-Ar), 129,8 (CH-Ar), 128,2 C-Ar), 126,3 (CH-Ar), 98,2 (C-5), 50,6 (NCH), 26,0 (Me), 21,4 (Me), 17,4 (-CH<sub>2</sub>-), 11,3 (Me). Fórmula Molecular: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 69,74%; H = 7,02%; N = 10,84%. Experimental: C = 69,41%; H = 6,71%; N = 10,55%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 258 (M, 5); 229 (10); 203 (100); 160 (34); 118 (12).

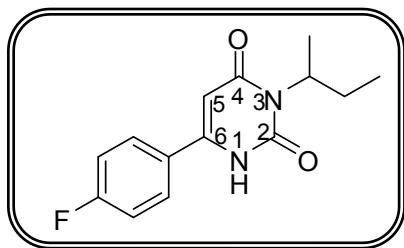


**3-sec-butyl-6-(4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (19d):** produto obtido como um sólido amarelo. Rendimento = 65%. P.F = 117-119°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ (ppm) = 10,75-10,77 (singleto alargado, 1H, NH), 7,70 (d, 2H, *J* = 8,9, Ar), 6,98 (d, 2H, *J* = 8,9, Ar), 5,96 (d, 1H, *J* = 1,7, H-5), 4,94-5,05 (m, 1H, NCH-), 3,88 (s, 3H, OMe), 2,03-2,14 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1,79-1,90 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1,47 (d, 3H, *J* = 6,9, Me), 0,90 (t, 3H, *J* = 7,5, Me).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ (ppm) = 164,3 (C-Ar), 162,2 (C-2), 153,5 (C-4), 149,8 (C-6), 128,0 (C-Ar), 123,3 (CH-Ar), 114,5 (CH-Ar), 97,5 (C-5), 55,5 (OMe), 50,7 (NCH-), 26,1 (Me), 17,5 (-CH<sub>2</sub>-), 11,3 (Me). Fórmula Molecular: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Análise Elementar calc.: C = 65,68%; H = 6,61%; N = 10,21%. Experimental: C = 65,33%; H

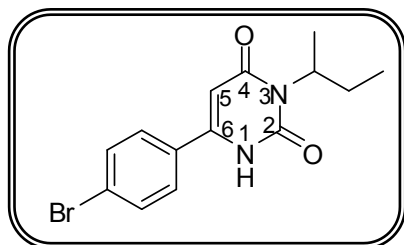
= 6,35%; N = 10,10%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 274 (M<sup>+</sup>, 5); 245 (7); 219 (100); 202 (13); 176 (34); 134 (15); 70 (9).



**3-sec-butyl-6-(4-fluorophenyl)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (19e):** Sólido amarelo. Rendimento = 84%. P.F = 140-142°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) =** 10,63 (s, 1H, NH), 7,71-7,75 (m, 2H, Ar), 7,17 (t, 2H, J = 8,6, Ar), 5,96 (d, 1H, J = 1,9, H-5), 4,93-4,98 (m, 1H, NCH), 2,02-2,10 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-), 1,77-1,84 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-), 1,44 (d, 3H, J = 6,8, Me), 1,88 (t, 3H, J = 7,4, Me).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) =** 164,6 (d, J = 253,2, C-Ar), 163,9 (C-2), 153,6 (C-4), 149,2 (C-6), 128,6 (d, J = 8,7, CH-Ar), 127,4 (d, J = 3,6, C-Ar), 116,3 (d, J = 22,0, CH-Ar), 99,0 (C-5), 51,0 (NCH), 26,1 (Me), 17,4 (CH<sub>2</sub>), 11,2 (Me). Fórmula Molecular: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 64,11%; H = 5,76%; N = 10,68%. Experimental: C = 64,13%; H = 5,63%; N = 10,49%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 262 (M, 2); 233 (9); 207 (100); 164 (17); 122 (8).



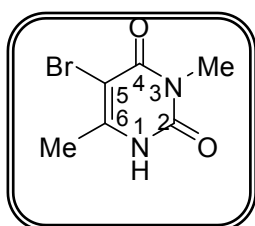
**6-(4-bromofenil)-3-sec-butilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (19f):** Sólido branco. Rendimento = 90 %. P.F = 191-193 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ (ppm) =** 11,17 (s, 1H, NH), 7,68 (s, 4H, Ar), 5,89 (s, 1H, H-5), 4,79-4,84 (m, 1H, NCH-), 1,99-2,06 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1,70-1,77 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1,37 (d, 3H, J = 6,9, Me), 0,80 (t, 3H, J = 7,4, Me).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS): δ (ppm) =** 163,1 (C-2), 151,4 (C-4), 149,3 (C-6), 131,5 (CH-Ar), 130,3 (C-Ar), 128,8 (CH-Ar), 124,4 (C-Ar), 97,9 (C-5), 49,4 (NCH), 25,2 (Me), 17,1 (-CH<sub>2</sub>-), 10,9 (Me). Fórmula Molecular: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 52,03%; H = 4,68%; N = 8,67%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 322(M, 1); 307 (4); 293 (7); 267 (100); 252 (10); 224 (18); 182 (10); 117 (5); 70 (12).

## 2.6 Procedimento geral para a obtenção da série das 5-bromo uracilas análogas do Bromacil

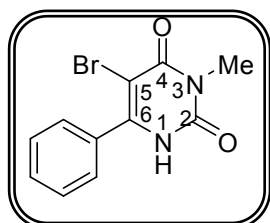
Em um balão de 25mL, foi pesado 1mmol das uracilas de interesse e dissolvidos em 10mL de MeOH. A mistura foi agitada para a total dissolução dos compostos de partida. A esta solução, 1,5mmol (0,07mL; 0,26g) de Br<sub>2</sub> foram adicionados. A reação ficou sob agitação durante 10 min em temperatura ambiente. Após, o solvente foi removido através de rota evaporador e os sólidos resultante foram purificados através de recristalização utilizando CHCl<sub>3</sub>/MeOH.



**5-bromo-3,6-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (20a):** produto obtido como um sólido marrom claro. Rendimento = 95%. P.F = 193-195°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS):** δ (ppm) = 11,55 (s alargado, 1H, NH), 3,17 (s, 3H, N-Me), 2,23 (s, 3H, Me).

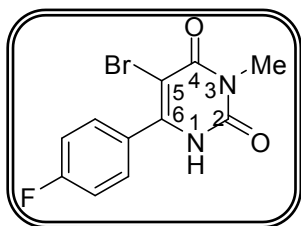
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS):** δ (ppm) = 159,2 (C-2), 150,2 (C-4), 149,6 (C-6), 94,4 (C-5), 27,7 (N-Me), 19,3 (Me). Fórmula Molecular: C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 32,90%; H = 3,22%; N = 12,79%. Experimental: C = 32,55%; H = 3,26%; N = 12,47%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 218 (M, 100), 163 (45); 120 (49).



**5-bromo-3-metil-6-fenilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (20b):** produto obtido como um sólido amarelo. Rendimento = 98%. P.F = 244-245°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS):** δ (ppm) = 11,66 (s, 1H, NH); 7,51 (s, 5H, Ar); 3,24 (s, 3H, N-Me).

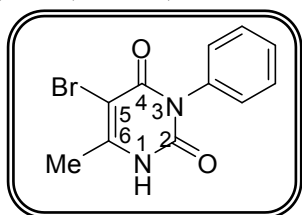
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS):** δ (ppm) = 159,6 (C-2), 150,1 (C-4), 150,0 (C-6), 132,4 (C-Ar), 130,1 (CH-Ar), 128,4 (CH-Ar), 128,1 (CH-Ar), 94,4 (C-5), 27,8 (N-Me). Fórmula Molecular: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 47,00%; H = 3,23%; N = 47,30%. Experimental: C = 65,88%; H = 2,93%; N = 9,90%.



**5-bromo-6-(4-fluorfenil)-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (20e):** produto obtido como um sólido branco. Rendimento = 95%. P.F = 224-226°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<sub>d6</sub>/TMS):** δ (ppm) = 11,72 (s, 1H, NH), 7,54-7,59 (m, 2H, Ar), 7,34 (t, 2H, *J* = 8,8, Ar), 3,22 (s, 3H, Me).

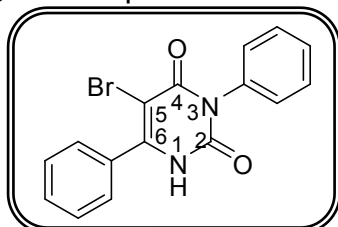
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-<sub>d6</sub>/TMS):** δ (ppm) = 162,8 (d, *J* = 247,9, C-Ar), 159,7 (C-2), 150,2 (C-4), 149,2 (C-6), 131,1 (d, *J* = 8,8, CH-Ar), 128,8 (d, *J* = 3,1, C-Ar), 115,2 (d, *J* = 22,1, CH-Ar), 94,8 (C-5), 27,9 (N-Me). Fórmula Molecular: C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 44,17%; H = 2,70%; N = 9,37%. Experimental: C = 44,56%; H = 2,74%; N = 9,28%.



**5-bromo-6-metil-3-fenilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (21a):** produto obtido como um sólido bege. Rendimento = 97%. P.F = 267-269°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<sub>d6</sub>/TMS):** δ (ppm) = 11,69 (s, 1H, NH), 7,45-7,49 (m, 2H, Ar), 7,39-7,43 (m, 1H, Ar), 7,24-7,26 (m, 2H, Ar), 2,31 (s, 3H, Me).

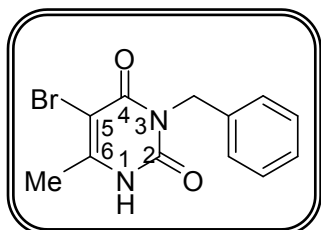
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-<sub>d6</sub>/TMS):** δ (ppm) = 159,1 (C-2), 150,4 (C-4), 150,0 (C-6), 135,5 (C-Ar), 128,7 (CH-Ar), 128,6 (CH-Ar), 128,1 (CH-Ar), 94,9 (C-5), 19,4 (Me). Fórmula Molecular: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 47,00%; H = 3,23%; N = 9,97%. Experimental: C = 46,68%; H = 3,28%; N = 9,94%.



**5-bromo-3,6-difenilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (21b):** produto obtido como um sólido bege. Rendimento = 95%. P.F = 205-207°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<sub>d6</sub>/TMS):** δ (ppm) = 11,83 (s, 1H, NH), 7,54-7,59 (m, 5H, Ar), 7,47-7,51 (m, 2H, Ar), 7,40-7,44 (m, 1H, Ar), 7,31-7,33 (m, 2H, Ar).

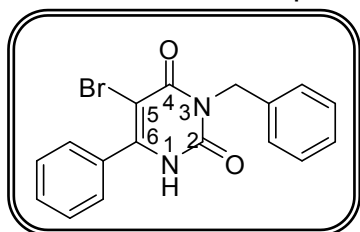
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<sub>d</sub>6/TMS): δ (ppm) = 159,7 (C-2), 150,9 (C-4), 150,0 (C-6), 135,6 (C-Ar), 132,5 (C-Ar), 130,3 (CH-Ar), 128,8 (Ar), 128,6 (Ar), 128,5 (Ar), 128,3 (Ar), 128,2 (Ar), 95,0 (C-5).** Fórmula Molecular: C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 56,00%; H = 3,23%; N = 8,16%. Experimental: C = 55,80%; H = 3,27%; N = 8,02%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 342 (M, 100); 264 (20); 225 (41); 145 (18); 119 (21); 104 (85); 77 (23).



**3-benzil-5-bromo-6-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (22a):** Sólido branco. R = 93%. P.F = 246-247°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<sub>d</sub>6/TMS): δ (ppm) = 11,65 (s, 1H, NH), 7,24-7,33 (m, 5H, Ar), 4,98 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2,25 (s, 3H, Me).**

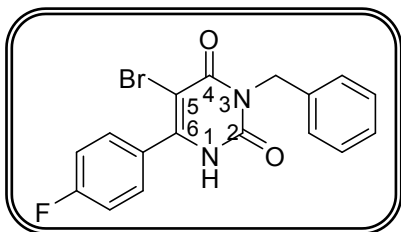
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-<sub>d</sub>6/TMS): δ (ppm) = 159,9 (C-2), 150,2 (C-4), 150,1 (C-6), 136,8 (C-Ar), 128,2 (CH-Ar), 127,4 (CH-Ar), 127,0 (CH-Ar), 94,5 (C-5), 43,9 (N-CH<sub>2</sub>), 19,3 (Me).** Fórmula Molecular: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 48,84%; H = 3,76%; N = 9,49%. Experimental: C = 48,90%; H = 3,78%; N = 9,44%.



**3-benzil-5-bromo-6-fenilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (22b):** produto obtido como um sólido bege. Rendimento = 92%. P.F = 198-199°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<sub>d</sub>6/TMS): δ (ppm) = 11,75 (s, 1H, NH), 7,52-7,54 (m, 5H, Ar), 7,31-7,37 (m, 4H, Ar), 7,24-7,28 (m, 1H, Ar), 5,05 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>).**

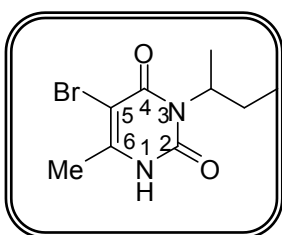
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-<sub>d</sub>6/TMS): δ (ppm) = 159,4 (C-2), 150,6 (C-4), 150,0 (C-6), 136,6 (C-Ar), 132,3 (C-Ar), 130,1 (CH-Ar), 128,4 (CH-Ar), 128,1 (CH-Ar), 128,0 (CH-Ar), 127,6 (CH-Ar), 127,0 (CH-Ar), 94,5 (C-5), 44,1 (NCH<sub>2</sub>).** Fórmula Molecular: C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 57,16%; H = 3,67%; N = 7,84%. Experimental: C = 56,94%; H = 3,83%; N = 7,83%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 356 (M, 100); 234 (72); 132 (86); 104 (39); 91 (95); 77 (31).



**3-benzil-5-bromo-6-(4-fluorfenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (22e):** produto obtido como um sólido branco. Rendimento = 98%. P.F = 214-216°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<sub>d6</sub>/TMS):** δ (ppm) = 11,78 (s, 1H, NH), 7,59-7,62 (m, 2H, Ar), 7,30-7,36 (m, 5H, Ar), 7,25-7,27 (m, 2 Ar), 5,04 (, 2H, N-CH<sub>2</sub>).

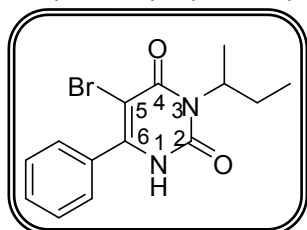
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-<sub>d6</sub>/TMS):** δ (ppm) = 162,8 (d,  $J^1 = 248,3$ , C-Ar), 159,4 (C-2), 150,0 (C-4), 149,7 (C-6), 136,7 (Ar), 131,1(d,  $J^3 = 8,8$ , CH-Ar), 128,7 (d,  $J^4 = 3,1$ , C-Ar), 128,1 (Ar), 127,7 (Ar), 127,1 (Ar) 115,2 (d,  $J^2 = 22,1$ , CH-Ar). Fórmula Molecular: C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 54,42%; H = 3,22%; N = 7,47%. Experimental: C = 54,50%; H = 3,31%; N = 7,30%.



**5-bromo-3-sec-butil-6-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (23a):** Sólido amarelo. Rendimento = 90%. P.F = 129-130°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ (ppm) = 10,91 (s, 1H, NH), 4,90-4,96 (m, 1H, N-CH), 2,33 (s, 3H, Me), 2,02-2,12 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,76-1,82 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,44 (d, 3H,  $J = 6,9$ , Me), 0,86 (t, 3H,  $J = 7,4$ , Me).

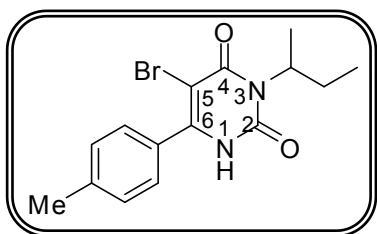
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ (ppm) = 159,8 (C-2), 152,5 (C-4), 148,2 (C-6), 97,5 (C-5), 52,8 (N-CH), 25,9 (CH<sub>2</sub>), 19,7 (Me), 17,4 (Me), 11,2 (Me). Fórmula Molecular: C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 41,40%; H = 5,02%; N = 10,73%. Experimental: C = 41,05%; H = 4,84%; N = 10,52%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 259 (M<sup>+</sup>, 5); 233 (13); 207 (100); 190 (13); 164 (3).



**5-bromo-3-sec-butil-6-fenilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (23b):** Sólido amarelo. Rendimento = 88%. P.F = 140-143 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm)** = 10,27 (s, 1H, NH), 7,58-7,60 (m, 2H, Ar), 7,48-7,52 (m, 3H, Ar), 4,85-4,90 (m, 1H, N-CH), 1,90-1,95 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,66-1,73 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,35 (d, 3H, *J* = 6,8, Me), 0,83 (t, 3H, *J* = 7,4, Me).

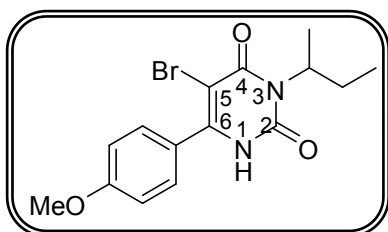
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm)** = 160,3 (C-2), 151,7 (C-4), 148,8 (C-6), 132,0 (C-Ar), 130,9 (C-Ar), 128,5 (CH-Ar), 128,4 (CH-Ar), 96,7 (C-5), 52,9 (N-CH), 25,8 (CH<sub>2</sub>), 17,1 (Me), 11,2 (Me). Fórmula Molecular: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 52,03%; H = 4,68%; N = 8,67%. Experimental: C = 52,28%; H = 4,67%; N = 8,82%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 322 (M, 3); 292 (7); 267(100); 252 (7); 226 (17); 117(14); 104 (42); 77 (10).



**5-bromo-3-sec-butil-6-(4-metilfenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (23c):** Sólido bege. Rendimento = 81%. P.F = 162-164°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm)** = 10,07 (s alargado, 1H, NH), 7,51 (d, 2H, *J* = 8,2, Ar), 7,30 (d, 2H, *J* = 7,9, Ar), 4,88-4,93 (m, 1H, N-CH), 2,43 (s, 3H, Me), 1,95-2,0 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>), 1,71-1,78 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>), 1,38 (d, 3H, *J* = 6,8, Me), 0,85 (t, 3H, *J* = 7,5, Me).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm)** = 160,5 (C-2), 151,8 (C-4), 148,9 (C-6), 141,6 (C-Ar), 129,3 (C-Ar), 129,2 (CH-Ar), 128,4 (CH-Ar), 96,5 (C-5), 52,9 (N-CH), 25,8 (Me), 21,5 (Me), 17,2 (-CH<sub>2</sub>-), 11,3 (Me). Fórmula Molecular: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 53,43%; H = 5,08%; N = 8,31%. Experimental: C = 53,33%; H = 4,93%; N = 8,13%. GC-MS (EI, 70Ev): m/z (%) 336 (M, 5); 307 (5); 281 (100); 238 (17); 207 (10); 118 (27); 91 (14);

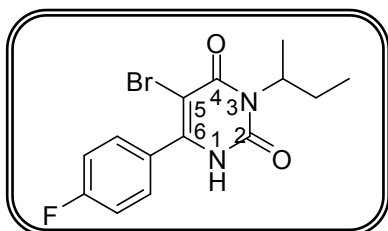




**5-bromo-3-sec-butil-6-(4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (23d):** Sólido bege.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) =** 10,49 (s alargado, 1H, NH), 7,65 (d, 2H, *J* = 8,1, Ar), 7,00 (d, 2H, *J* = 8,6, Ar), 4,90-4,95 (m, 1H, N-CH), 3,97 (s, 3H, OMe), 198-2,05 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,74-1,81 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,42 (d, 3H, *J* = 6,7, Me); 0,85 (t, 3H, *J* = 7,3, Me).

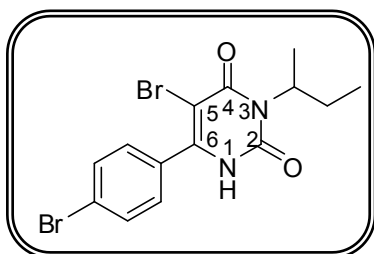
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) =** 160,2 (C-2), 157,9 (C-4), 151,9 (C-6), 145,0 (Ar), 133,4 (Ar), 131,2 (Ar), 129,6 (Ar), 106,7 (C-5), 56,5 (OMe), 53,0 (NCH), 25,8 (Me), 17,3 (CH<sub>2</sub>), 11,3 (Me). Fórmula Molecular: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Análise Elementar calc.: C = 51,01%; H = 4,85%; N = 7,93%.



**5-bromo-3-sec-butil-6-(4-fluorofenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (23e):** Sólido amarelo claro. Rendimento = 84%. P.F = 181-183°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) =** 10,72-10,74 (s alargado, 1H, NH), 7,61-7,71 (m, 2H, Ar), 7,17-7,25 (m, 2H, Ar), 4,85-4,96 (m, 1H, NCH), 1,90-2,05 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,66-1,80 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,38 (d, 3H, *J* = 6,8, Me), 0,85 (t, 3H, *J* = 7,4, Me).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ (ppm) =** 165,1 (C-Ar), 162,5 (C-2), 160,0 (C-4), 151,7 (C-6), 130,8 (d, *J* = 8,7, Ar), 126,2 (d, *J* = 3,5, Ar); 115,6 (d, *J* = 7,2, Ar), 96,9 (C-5), 52,8 (NCH), 25,6 (CH<sub>2</sub>), 17,0 (Me), 11,1 (Me). Fórmula Molecular: C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Análise Elementar calc.: C = 49,29%; H = 4,14%; N = 8,21%. Experimental: C = 49,43%; H = 4,34%; N = 7,99%.



**5-bromo-6-(4-bromofenil)-3-sec-butylpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (23f):** Sólido amarelo. Rendimento = 84%. P.F = 162-164°C.

**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ /TMS):  $\delta$  (ppm) = 11,57 (s, 1H, NH), 7,72 (d, 2H,  $J = 8,5$ , Ar), 7,50 (d, 2H,  $J = 8,5$ , Ar), 4,80-4,86 (m, 1H, N-CH), 1,98-2,06 (m, 1H, -CH $_2$ ), 1,72-1,79 (m, 1H, -CH $_2$ ), 1,39 (d, 2H,  $J = 6,9$ , Me), 0,82 (t, 3H,  $J = 7,4$ , Me).**

**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ /TMS):  $\delta$  (ppm) = 160,3 (C-2), 150,5 (C-4), 149,8 (C-6), 132,0 (Ar), 131,7 (Ar), 131,2 (Ar), 124,3 (Ar), 95,7 (C-5), 51,9 (N-CH), 25,8 (-CH $_2$ -), 17,5 (Me), 11,6 (Me). Fórmula Molecular: C $_{14}$ H $_{14}$ Br $_2$ N $_2$ O $_2$ . Análise Elementar calc.: C = 41,82%; H = 3,51%; N = 6,97%. Experimental: C = 41,75%; H = 3,46%; N = 6,81%.**

## V. Conclusões

Considerando os objetivos propostos para este trabalho, após análise e discussão dos resultados podemos concluir que:

As rotas sintéticas empregadas na síntese dos compostos descritos neste trabalho são simples e versáteis. Através de reações de ciclocondensação comprovamos a grande versatilidade sintética das 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas frente aos sulfatos de 2-metilisotiureias 1-substituídos na obtenção regioseletiva de novas 2-metiltiopirimidin-4(3*H*)onas *N*<sup>3</sup>-substituídas. Essa classe de compostos tem grande importância biológica, pois são análogos estruturais de substâncias utilizadas no tratamento de muitas doenças, entre elas podemos citar câncer e AIDS.

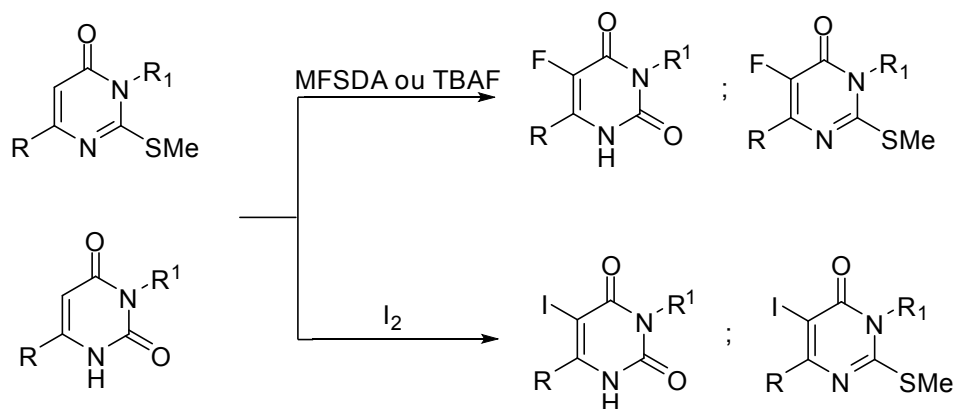
Além disso, uracilas *N*<sup>3</sup>-substituídas foram sintetizadas a partir da oxidação do grupo metílio das 2-metiltiopirimidin-4(3*H*)onas utilizando Oxone como agente oxidante. A metodologia usada foi eficiente e forneceu os produtos de interesse com ótimos rendimentos e sem mistura de produtos *N*<sup>1</sup> e *N*<sup>3</sup>-substituídos como é observado em muitos trabalhos descritos na literatura.

A halogenação de uracilas é uma ferramenta muito útil para a obtenção de diversos compostos biologicamente ativos ou de intermediários sintéticos usados principalmente em reações de acoplamento. Neste trabalho, a bromação seletiva da posição C-5 das uracilas *N*<sup>3</sup>-substituídas forneceu uma rota sintética alternativa e eficiente para a obtenção do herbicida Bromacil bem como de uma série ampla de seus análogos estruturais.

Para finalizar, podemos afirmar que as metodologias aplicadas para a obtenção dos compostos de interesse foram eficientes e simples, fornecendo produtos com altos rendimentos e pureza elevada.

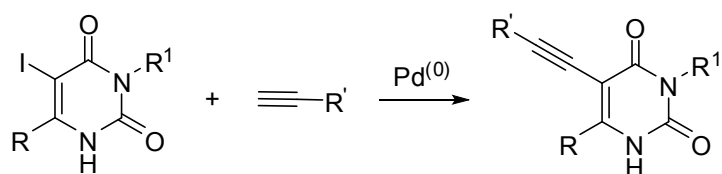
## VI. Sugestões para a continuidade do trabalho:

- Realizar reações de halogenação na posição C-5 das 2-metilpirimidin-4(3H)-onas e uracilas derivadas para a inserção de outros halogênios, tais como flúor e iodo a fim de obter novas substâncias.



R = Me, Ph, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, F-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Br-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
R<sup>1</sup> = Me, Ph, Bn, fenetil, *sec*-butil

- Utilizar os compostos iodados como intermediários sintéticos em reações de acoplamento para a inserção de substituintes na posição C-5 e assim formar novas substâncias de interesse biológico.



R = Me, Ph, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, F-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Br-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
R<sup>1</sup> = Me, Ph, Bn, fenetil, *sec*-butil

## VII. Referências Bibliográficas

1. John, A. Joule, Keith Mills. *Heterocyclic Chemistry*, Wiley, United Kingdom **2010**.
2. Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Synthesis, and Applications*, Wiley-VCH, Germany **2003**.
3. (a) Skulnick, H. I.; Ludens, J. H.; Wendling, M. G.; Rohloff, N. A.; Smith, R. J.; Wierenga, W. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1499; (b) Foglio, L. A.; Amblard, F.; Nolan, S.P.; Schinazi, R. F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 537.
4. Acher, A. J.; Hapeman, C. J.; Shelton, D. R.; Muldoon, M. T.; Lusby, W. R.; Avni, A.; Waters, R. *J. Agric. Food Chem.* **1994**, *42*, 2040.
5. Yamada, H.; Tanaka, K.; Adachi, H.; Yamada, S.; Shimoda, S. WO Patent 9408975 (1994); *Chem. Abstr.* **1994**, *121*, 230784.
6. Brideau, R. J.; Wolcott, J. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1985**, *28*, 485.
7. Mai, A.; Artico, M.; Sbardella, G.; Quartarone, S.; Massa, S.; Loi, A.G.; Montis, A. D.; Scintu, F.; Putzolu, M.; Colla, P. L. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1447.
8. Kim, D. K.; Gam, J.; Kim, Y.; Lim, J.; Kim, H.; Kim, K. H. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2363.
9. Radi, M.; Contemori, L.; Castagnolo, D.; Spinosa, R.; Este, J. A.; Massa, S.; Botta, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3157.
10. Hill, M. D.; Movassaghi, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6836.
11. Parks, E. L.; Sandford, G.; Christopher, J. A.; Miller, D. D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 22.
12. Ramanjulu, J. M.; DeMartino, M. P.; Lan, Y.; Marquis, R. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2270.
13. Salimbeni, A.; Canevotti, R.; Paleari, F.; Poma, D.; Caliarì, S.; Fici, F.; Cirillo, R.; Renzetti, A. R.; Subissi, A. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4806.
14. Jezewski, A.; Jurczak, J.; Lidert, Z.; Tice, C. M.; *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 645.
15. Takahashi, T.; Hirokami, S.; Nagata, M.; Yamazaki, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1988**, 2653.
16. Yamamoto, Y.; Morita, Y.; Minami, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 1980.
17. Boyd, H. F.; Fell, S. C. M.; Flynn, S. T.; Hickey, D. M. B.; Ife, R. J.; Leach, C. A.; Macphee, C. H.; Milinner, K. J.; Moores, K. E.; Pinto, I. L.; Porter, R. A.; Rawlings, A.;

- Smith, S. A.; Stansfield, I. G.; Tew, D. G.; Theobald, C. J.; Whittaker, C. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2557.
18. Gefenas, V.; Stankeviciute, Z.; Malinauskas, A. *Chem. Heterocycl. Compounds* **2009**, *45*, 1413.
19. Gambacorta, A.; Tofani, D.; Loreto, M. A.; Gasperi, T.; Bernini, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6848.
20. Gambacorta, A.; Farah, M. E.; Tofani, D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12615.
21. Zanatta, N.; Schneider, J. M. F. M.; Schneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996.
22. Sauzem, P. D.; Machado, P.; Rubin, M. A.; Sant'Anna, G. S.; Faber, H. B.; Souza, A. H.; Mello, C. F.; Beck, P.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1237.
23. Bonacorso, H. G.; Cavinatto, S.; Campos, P. T.; Porte, L. M. F.; Navarini, J.; Paim, G. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Stuker, C. Z. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *135*, 303.
24. Zanatta, N.; Faoro, D.; Silva, S. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5689.
25. Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 573.
26. Buriol, L.; München, T. S.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Ultrason. Sonochem.* **2013**, *20*, 1139.
27. Zanatta, N.; Fernandes, L. S.; München, S.; Coelho, H. S.; Amaral, S. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2010**, *14*, 2348.
28. Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4835.
29. Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Kruger, N.; Navarini, J.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **2013**, *50*, E193.
30. Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S. da.; 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.
31. Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Esteves-Souza, A.; Echevarria, A.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2006**, *14*, 2305.

32. Zanatta, N.; Silva, F. M.; Rosa, L. S. da.; Jank, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6531.
33. Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S. da.; Silva, F. M. da.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 1234.
34. Zanatta, N.; Faoro, D.; Fernandes, L. da S.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5832.
35. Dudhe, R.; Sharma, P. K.; Verma, P.; Chaudhary, A. *J Adv Sci Res.* **2011**, *2*, 10.
36. Jeong, J. U.; Chen, X.; Rahman, A.; Yamashita, D. S.; Luengo, J. I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1013.
37. Sharma, P.; Rane, N.; Gurram, V. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4185.
38. Mohamed, M. S.; Awad, S. M.; Sayed, A. I. *Molecules* **2010**, *15*, 1882.
39. Prachayasittikul, S.; Apilak Worachartcheewanb, A.; Nantasenamat, C.; Chinworrungseea, M.; Sornsongkhrama N.; Ruchirawat, S.; Prachayasittiku, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 738.
40. Ji, L.; Chen, F.; Clereq, E. de.; Balzarini, J.; Pannecouque, C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1778.
41. Zhang, J.; Zhan, P.; Wu, J.; Li, Z.; Jiang, Y.; Ge, W.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; Liu, X. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4366.
42. Vig, Rakesh.; Mao, Chem.; Venkatachalam, T. K.; Tuel-Ahlgren, L.; Sudbeck, E. A.; Uckun, F. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1461.
43. Saladino, R.; Ciambecchini, U.; Maga, G.; Mastromarino, P.; Conti, C.; Botta, M. *Bioor. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2143.
44. Yu, Mingyan.; Liu, Xinyong.; Li, Z.; Liu, S.; Pannecouque, C.; Clercq, E. De. *Bioor. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7749.
45. Cosimelli, B.; Severi, E.; Novellino, E.; Cavaccini, A.; Cataldi, M.; Budriesi, R.; Micucci, M.; Chiarini, A.; Ioan, P. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5597.
46. Zav'yalov, S. I.; Ezhova, G. I.; Kravchenko, N. E.; Kulikova, L. B.; Dorofeeva, O. V.; Rumyantseva, E. E.; Zavozin, A. G. *Pharm. Chem. J.* **2003**, *37*, 337.
47. Chavan, S. S.; Degani, M. S. *Green Chem.* **2012**, *14*, 296.
48. Zhuang, Bo-Ren.; Hsu, G.; Sung, K. *Bioor. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3399.
49. Jachak, M. N.; Birari, D. R.; Toche, R. B.; Ghagare, M. G.; Bagul, S. M. *Monatsh Chem.* **2010**, *141*, 451.
50. Boncel, S.; Mackza, M.; Walczak, K. Z. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8450.

51. Boncel, S.; Osyda, D.; Walczak, K. Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 1.
52. Boncel, S.; Gondela, A.; Walczak, K. *Synthesis* **2010**, *10*, 1573
53. Senda, S.; Suzui, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1958**, *6*, 479.
54. Parlato, M. C.; Mugaini, C.; Renzulli, M. L.; Corelli, Botta, M. *Arkivoc.* **2004**, *v*, 349.
55. Bhuyan, P. J.; Devi, I. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5727.
56. Zhuang, B.; Hsu, G.; Sung, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3399.
57. Bardagí, J. I.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4491.
58. Casar, Z.; Bevk, D.; Svete, J.; Stanovnik, B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7508
59. Burgula, L. N.; Radhakrishnan, K.; Kundu, L. M.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2639.
60. Barrett, H. B.; Goodman, I.; Dittmer, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1753.
61. Miyaschita, O.; Matsumura, K.; Shimadzu, H.; Hashimoto, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 3181.
62. Senda, S.; Hirota, K.; Otani, O. *Yakugaku Zasshi* **1974**, *94*, 571; CA:81:91464.
63. Minn, K.; Braun, P.; Sachse, B.; Wicke, H. *Ger. Offen* **1992**, CA:117:171466
64. Bradshaw, T. K.; Hutchinson, D. W. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, *6*, 43.
65. Wada, A.; Yasuda, H.; Kanatomo, S. *Synthesis* **1998**, 771.
66. Robins, M. J.; Barr, P. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1854. (b) De Clercq, E.; Descamps, J.; Balzarini, J.; Giziewicz, J.; Barr, P. J.; Robins, M. J. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 661.
67. (a) Yamamoto, Y.; Seko, T.; Nemoto, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4734. (b) Havelková, M.; Hocek, M.; Cesnek, M.; Dvorac, D. *Synlett* **1999**, 1145. (c) Gong, Y.; Pauls, H. W. *Synlett* **2000**, 829. (d) Schomaker, J.M.; Delia, T. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7125.
68. Zych, A. J.; Wang, H.; Sakwa, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5103.
69. Cho, H. J.; Shaughnessy, K. H. *Synlett* **2011**, *20*, 2963.
70. Dube, S.; Lesoli, M. S.; Fatunbi, A. O. *Afr. J. Biotechnol.* **2009**, *8*, 1776.
71. Bucha, H. C.; Cupery, W. E.; Harrod, J. E.; Loux, H. M.; Ellis, L. M. *Science* **1962**, *137*, 537.
72. Harvey, M. L.; Hockessin, D. *3,5,6-Substituted uracils*. US 3352862, **1967**.
73. Hyson, A. M. *Preparation of Bromacil/Diuron Complex*. US 3998830, **1976**.
74. Ren, H.; Yang, Y.; Lin, J.; Qi, Y.; Zhang, Y. *Chem. China.* **2008**, *3*, 152.



75. Wang, S. Y. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 11.
76. Anzai, K. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1737.
77. Skulnick, H. I.; Weed, S. D.; Eidson, E. E.; Renis, H. E.; Wierenga, W.; Stringfellow, D. A. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1864.
78. Asakura, J.; Robins, M. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4928.
79. Jorgensen, K. A.; Moltke-Leth, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 1487.
80. Cheng, D. P.; Chen, Z. C.; Zheng, Q. G. *J. Chem. Research (S)* **2002**, 624.
81. Fan, X.; Rui, B.; Gu, H.; Huang, Y. *Jingxi Yu Zhuanyong Huaxuepin* **2007**, *15*, 11.
82. Wu, Z.; Wang, X.; Wu, G. *Faming Shenqing Gongkai Shuomingshu* (2009), CN 101597265 A Dec 09, 2009.
83. Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315.
84. Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7005.
85. Martins, M. A. P.; Freitag, R. A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, *12*, 1491.
86. Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagowa, M. *Synthesis* **1986**, 1016.
87. Colla, A.; Martins M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, *6*, 483.
88. Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Química Nova* **1994**, *17*, 24.
89. Ouwerkerk, N.; Boom, J. van.; Lugtenburg, J.; Raap, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *12*, 356.
90. Chen, B.; Droghini, R.; Lajeunesse, J.; DiMarco, J. D.; Galella, M.; Chidambaram, R. Process for preparing 2-aminothiazole-5-carboxamides from thioureas and acrylamides and their use as anticancer drugs. From U.S. Pat. Appl. Publ., 20060004067, 05 Jan 2006.
91. Oksman, P.; Pihlaja, K.; Fülöp, F.; Huber, I.; Bernáth, G.; Karelson, M.; Perkson, A. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1998**, *12*, 1845.
92. Alvarez, R. M.; Fernández, A. H.; Chioua, M.; Pérez, P. R.; Vilchez, N. V.; Torres, F. G. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1999**, *13*, 2480.
93. Zanatta, N.; Brondani, P. B.; Amaral, S. S.; Oliveira, T. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Org. Chem. Insigh.* **2009**, *2*, 7.

94. Rad, M. N. S.; Khalafi-Nezhad, A.; Behrouz, S.; Faghihi, M. A.; Zare, A.; Parhami, A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1778.
95. Yamanaka, H.; Abe, H.; Hiranuma, H.; Sakamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 842.
96. Petricci, E.; Renzulli, M.; Radi, M.; Corelli, F.; Botta, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9667.
97. Radi, M.; Petricci, E.; Maga, G.; Corelli, F.; Botta, M. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 117.
98. Ahern, T. P.; Fong, H. O.; La Ngler, R. F.; Manson, P. M. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*.
99. Itälä, E.; Ha, D. T.; Kooser, K.; Nömmiste, E.; Joost, U.; Kukk, E. *Int. J. Mass. Spectrom.* **2011**, *306*, 82.
100. Tee, O. S.; Banerjee, S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3256.
101. Duval, J.; Ebel, J. P. *Bull. Soc. Chim. Biol.* **1964**, *46*, 1059.
102. Asakura, J.; Robins, M. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4928.
103. Ondi, L.; Lefebvre, O.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3714.
104. Zanatta, N.; Fantinel, L.; Fernandes, L.; Wouters, A.; Bonaccorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2008**, *21*, 3492.
105. Sandhu, J S. *Synthetic study in pyrimidines and related heterocyclics and new synthetic methods*, **2011**. Disponível: <http://hdl.handle.net/10603/4928>.

## **VIII. ANEXOS**

**Espectros das 2-metilpirimidin-4(3*H*)-onas 3,6-  
dissubstituídas**

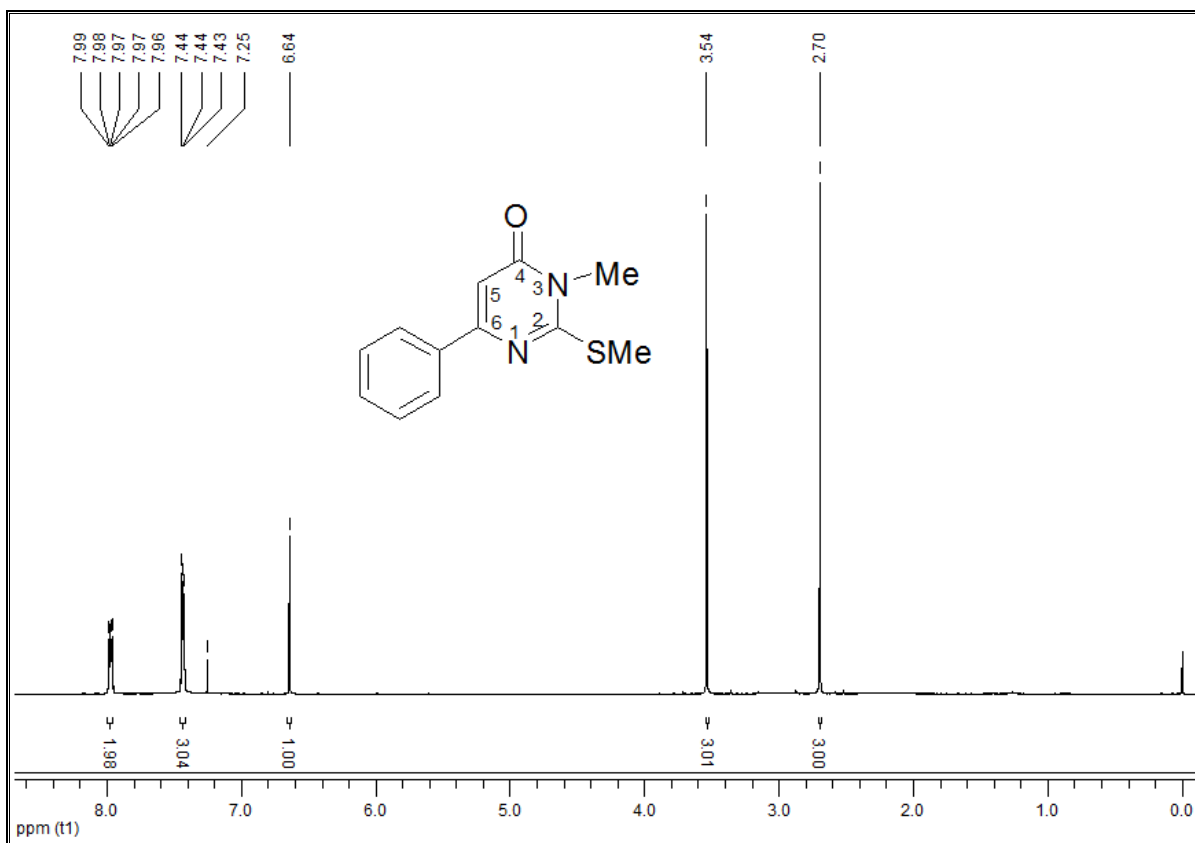


Figura 26: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **8b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

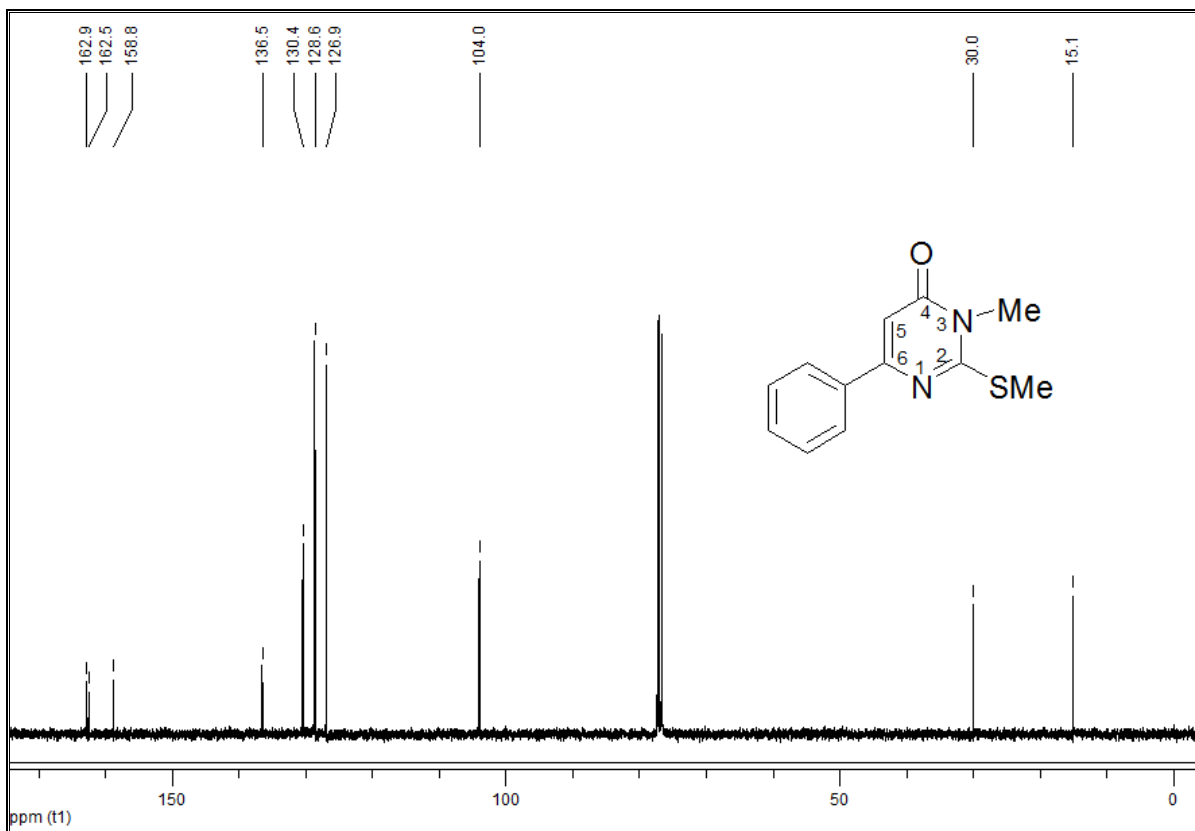


Figura 27: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **8b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

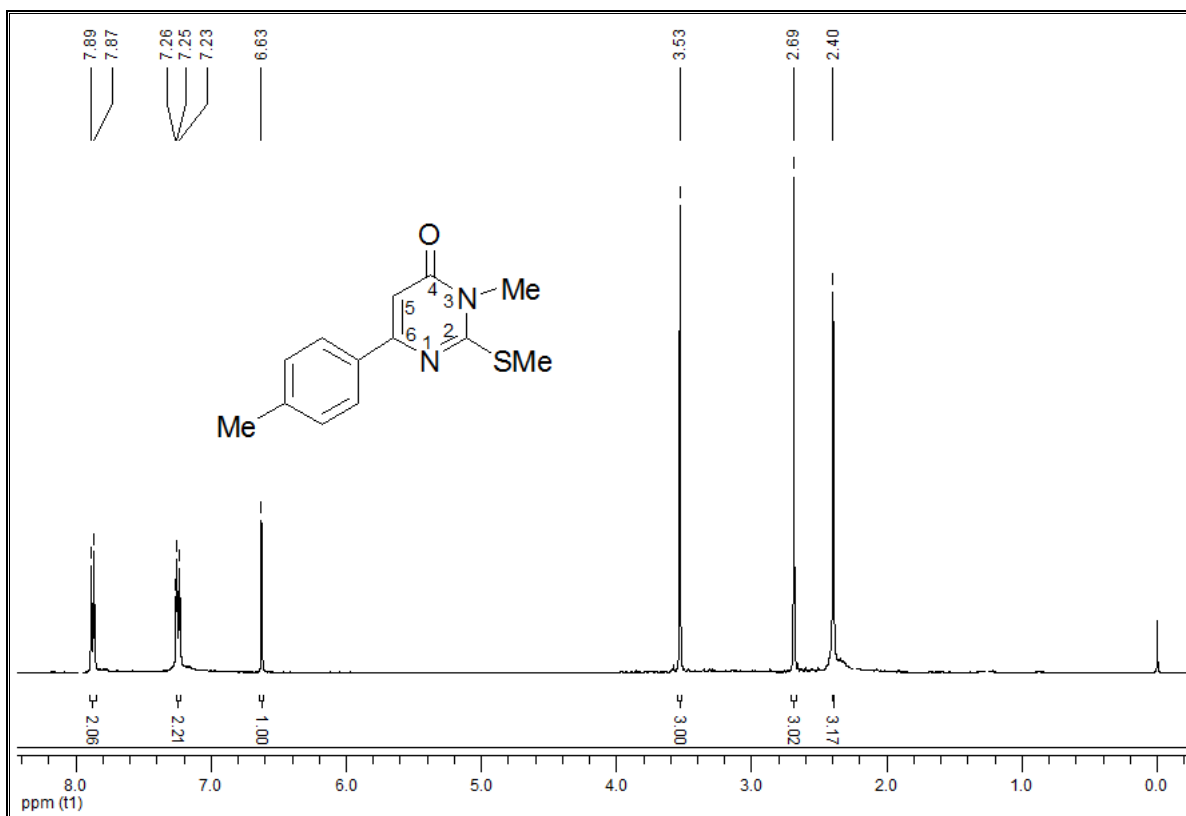


Figura 28: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **8c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

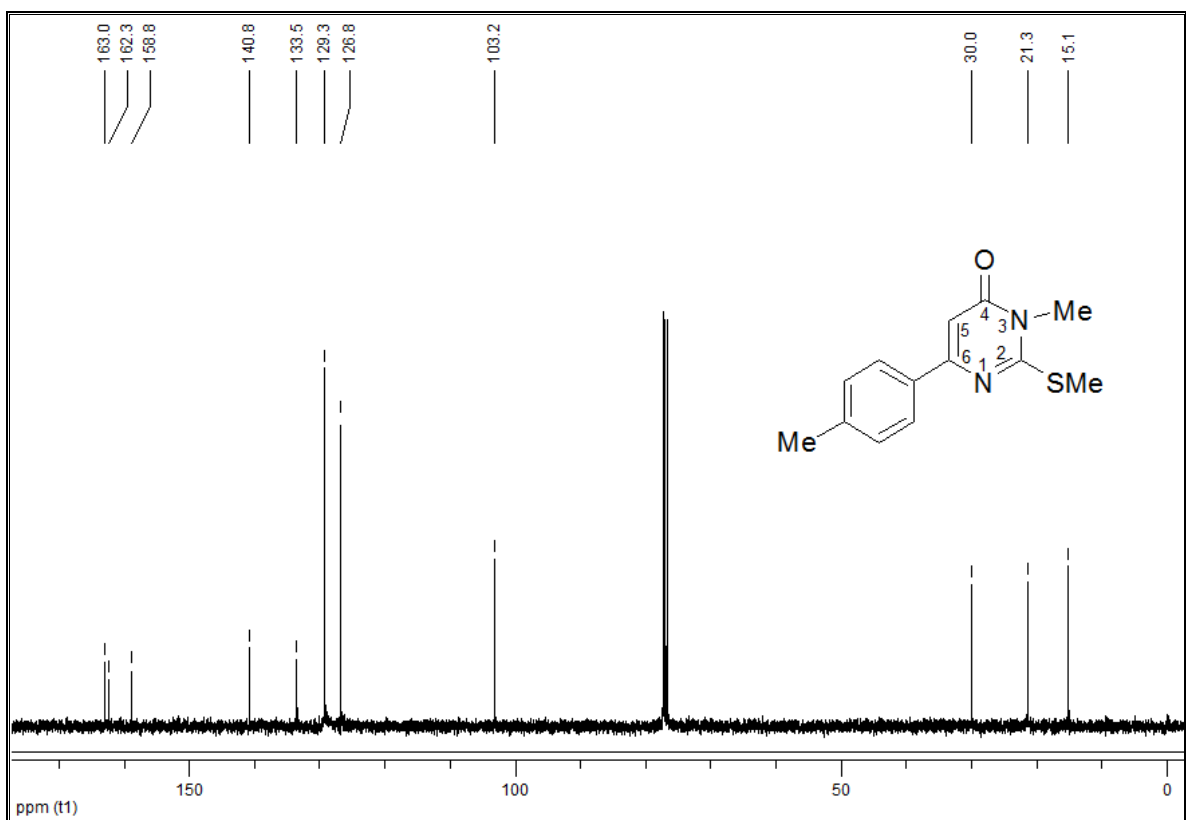


Figura 29: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **8c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

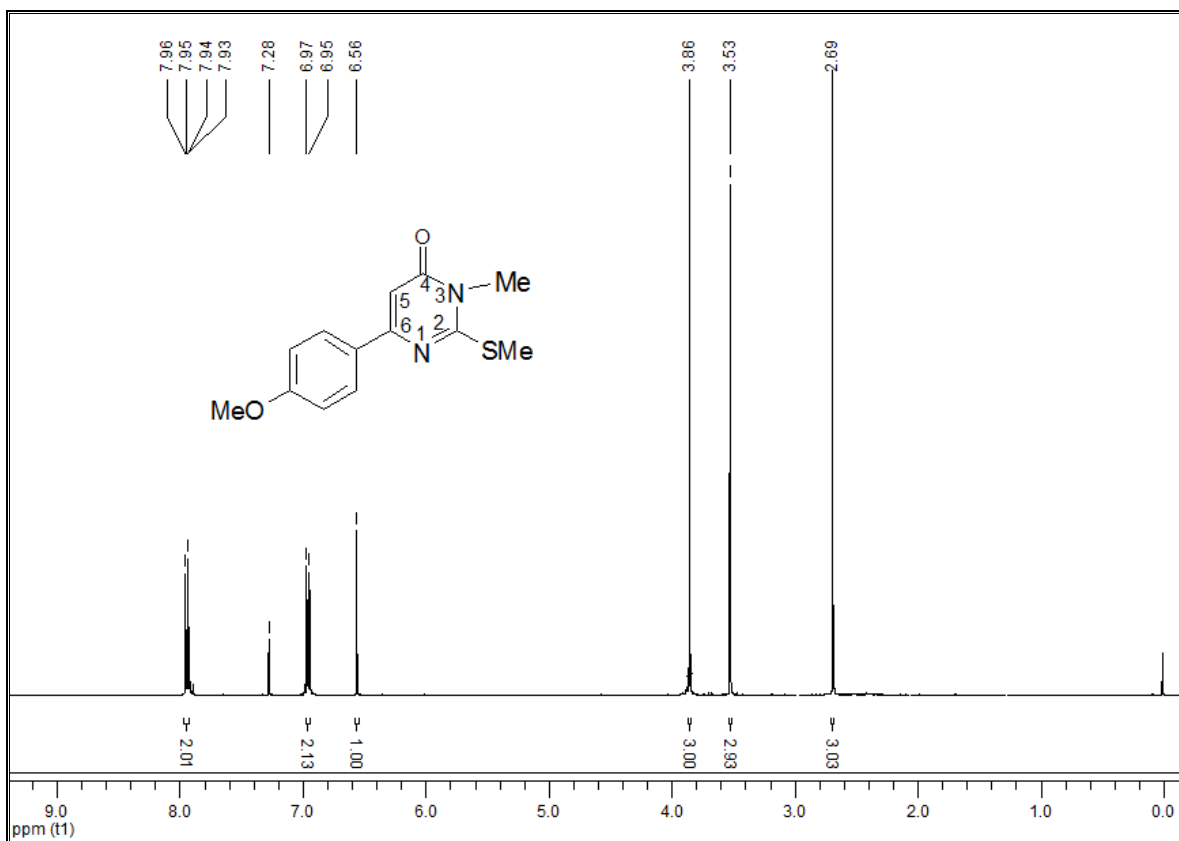


Figura 30: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **8d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

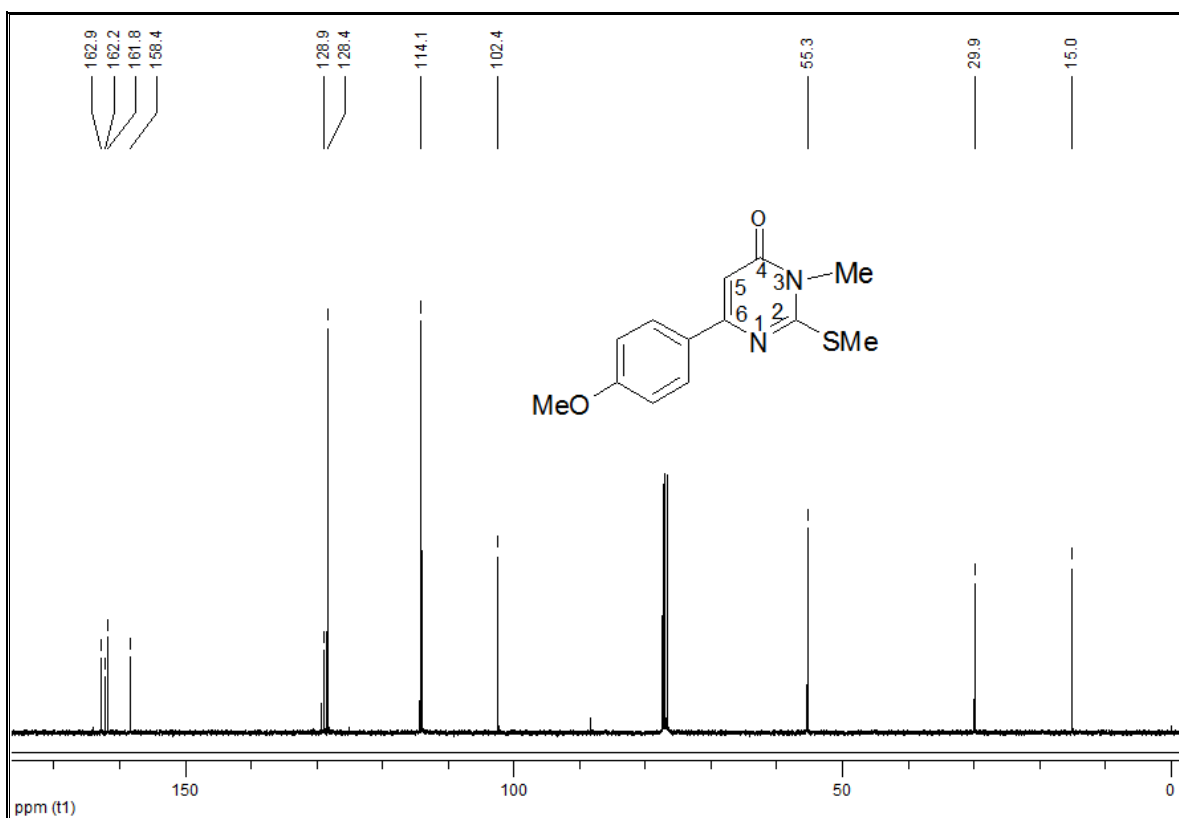


Figura 31: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **8d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

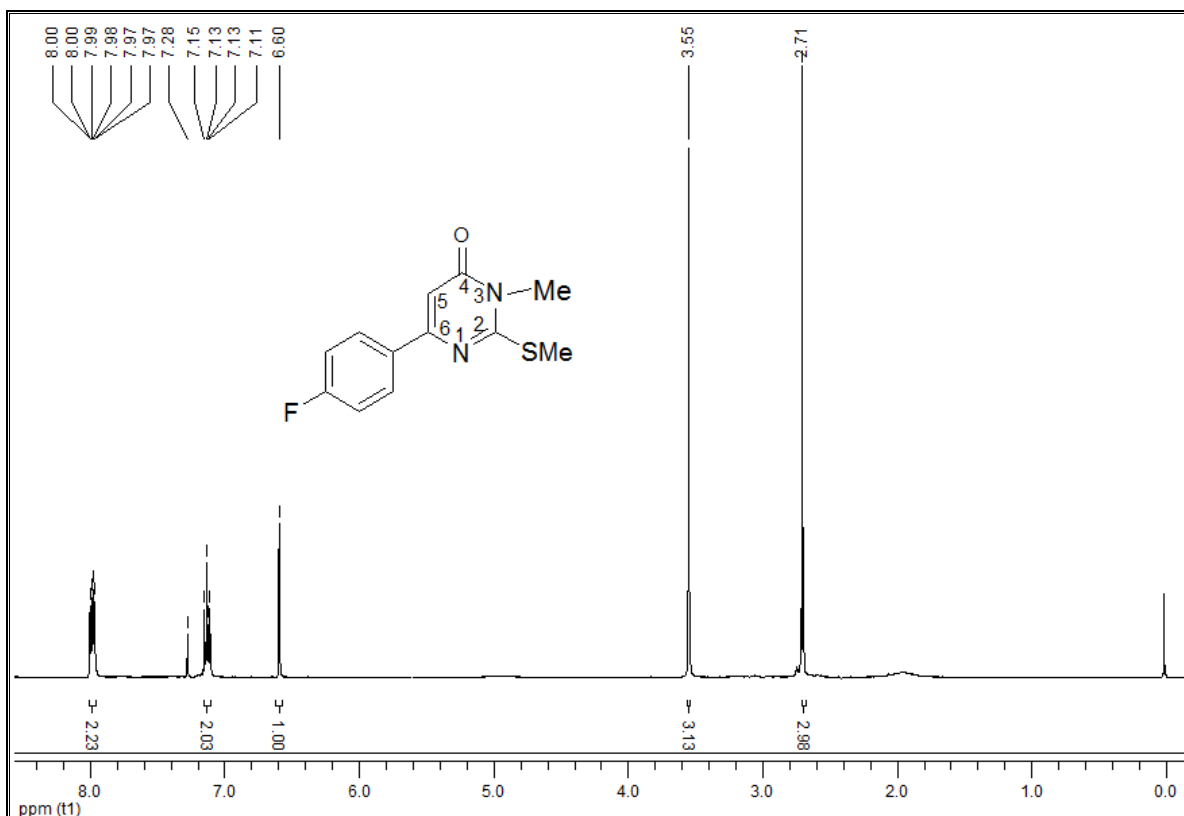


Figura 32: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **8e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

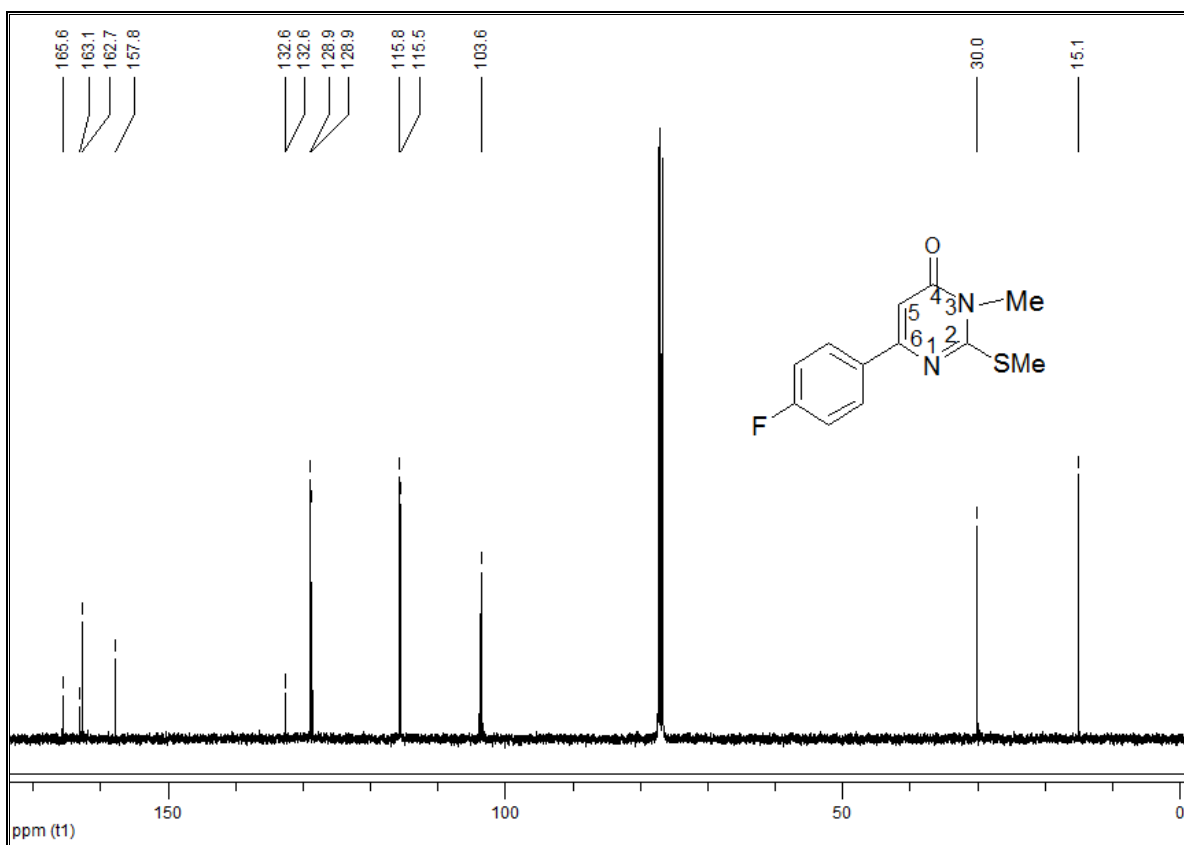


Figura 33: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **8e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.



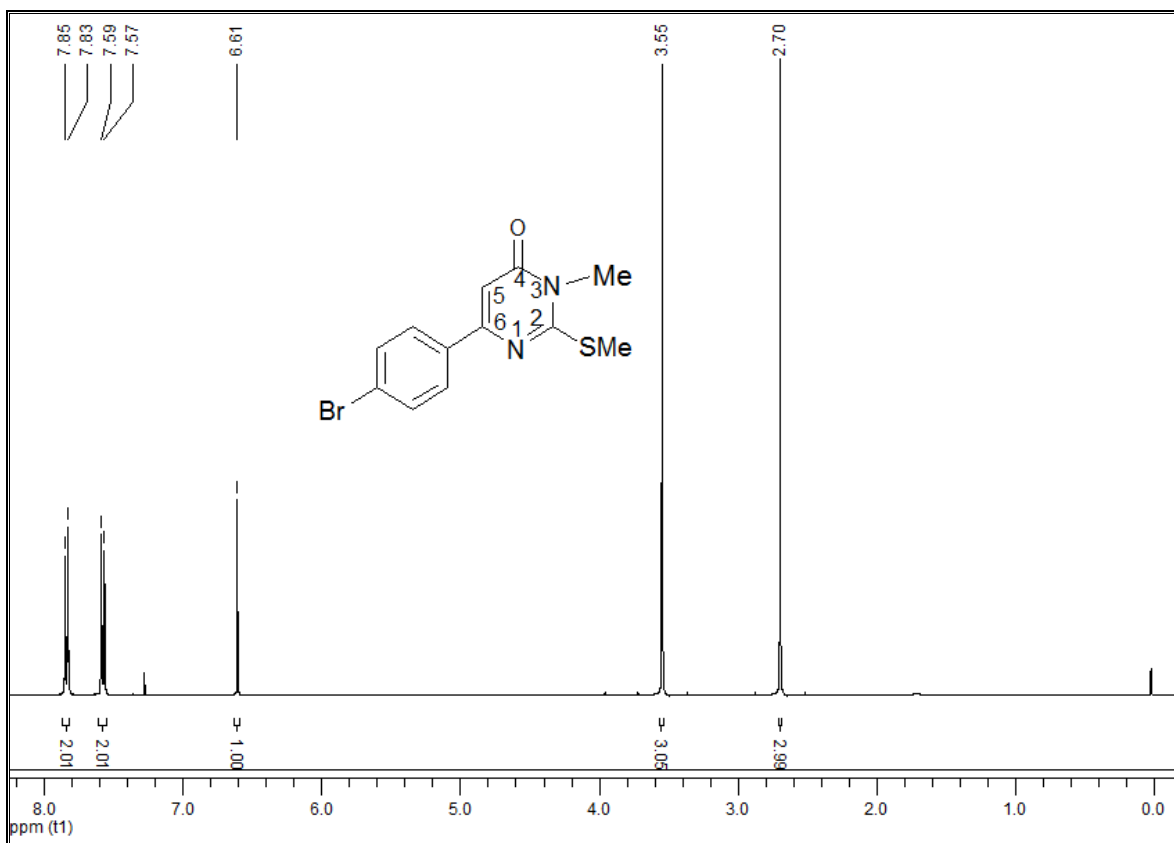


Figura 34: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **8f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

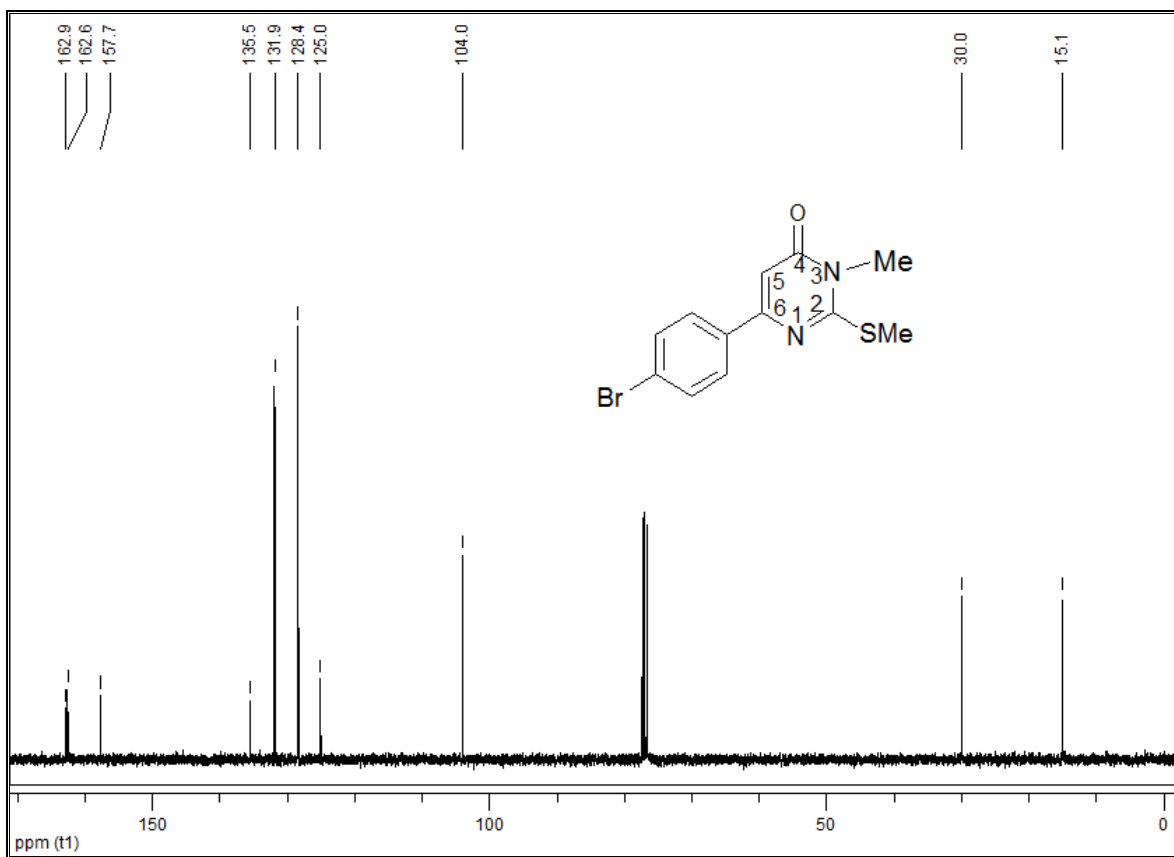


Figura 35: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **8f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

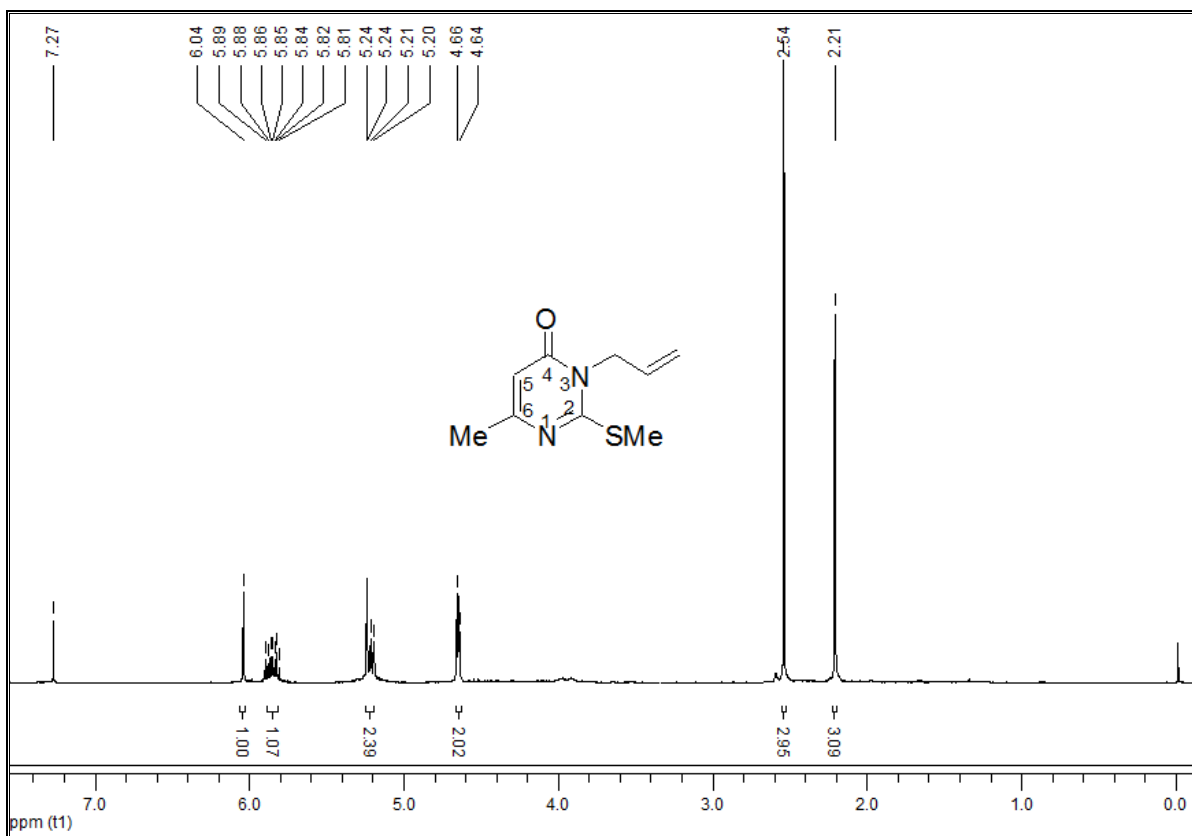


Figura 36: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **9a** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.

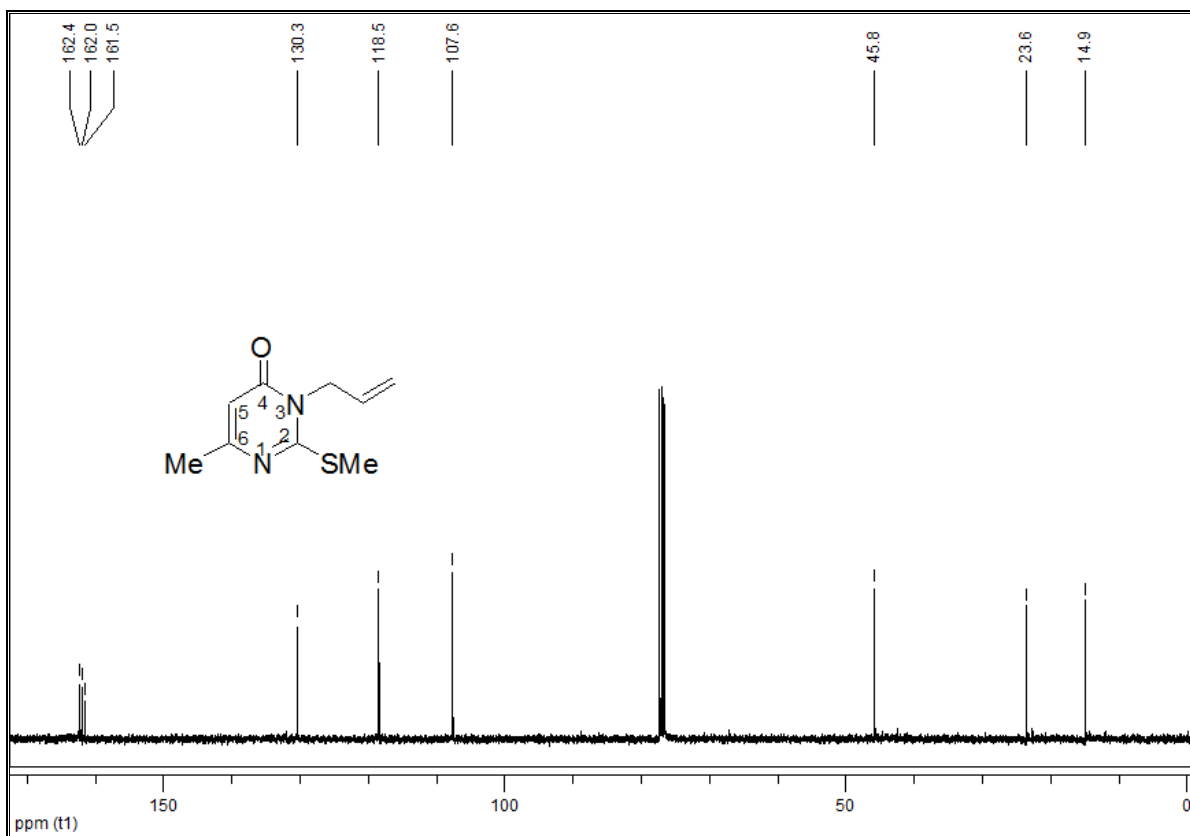


Figura 37: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C para o composto **9a** em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz.

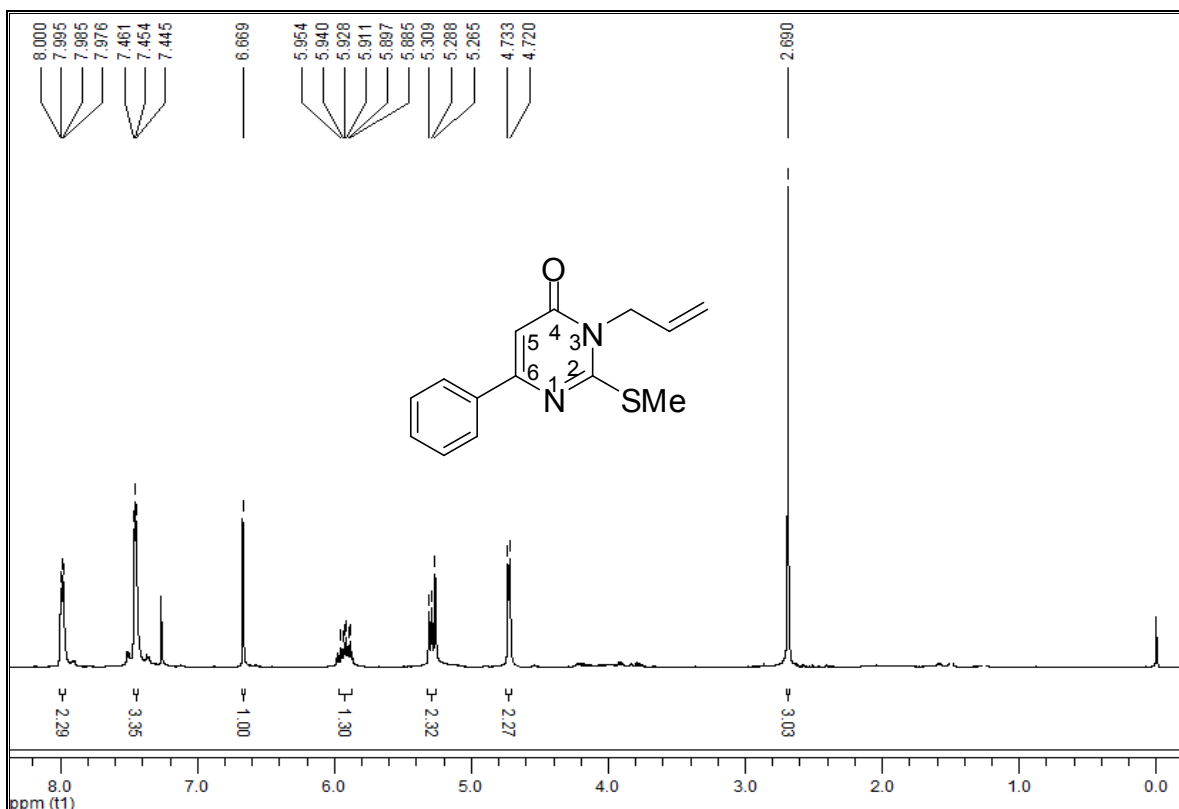


Figura 38: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **9b** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.

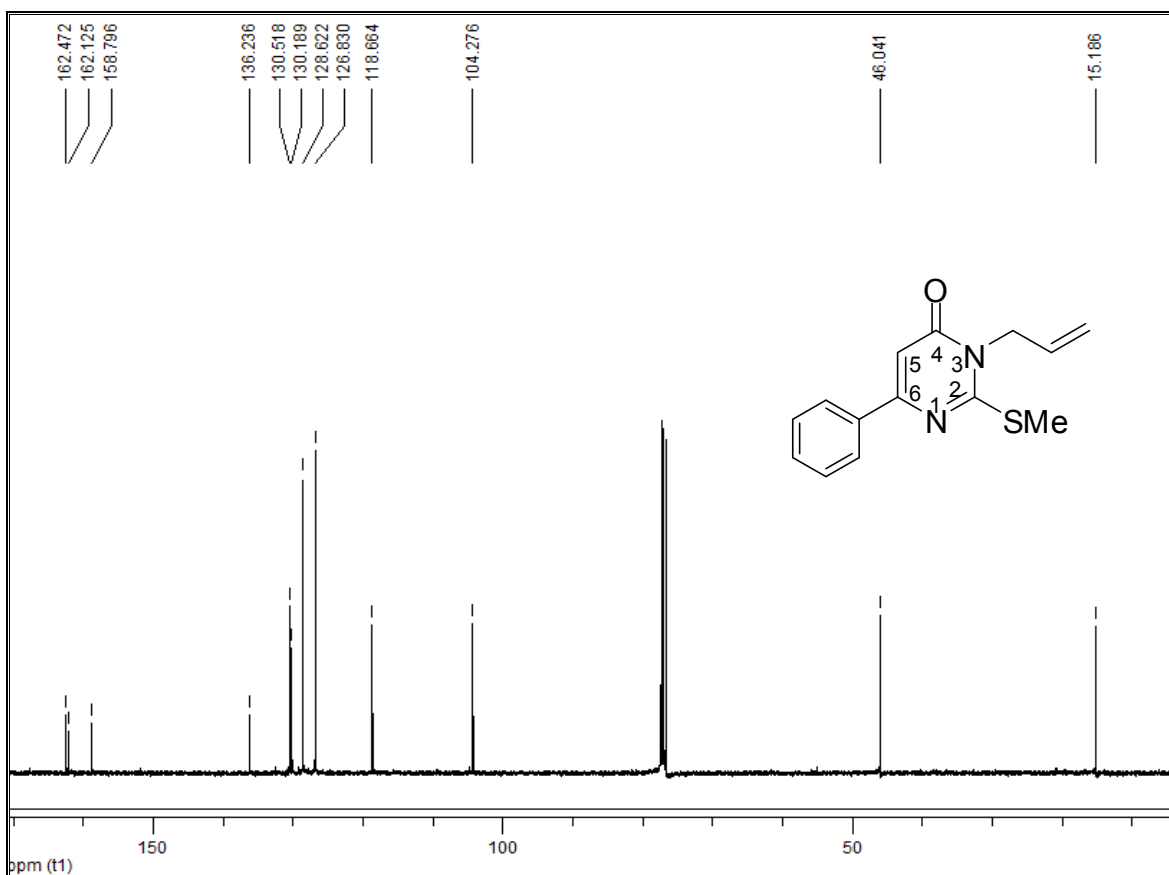


Figura 39: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C para o composto **9b** em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz.

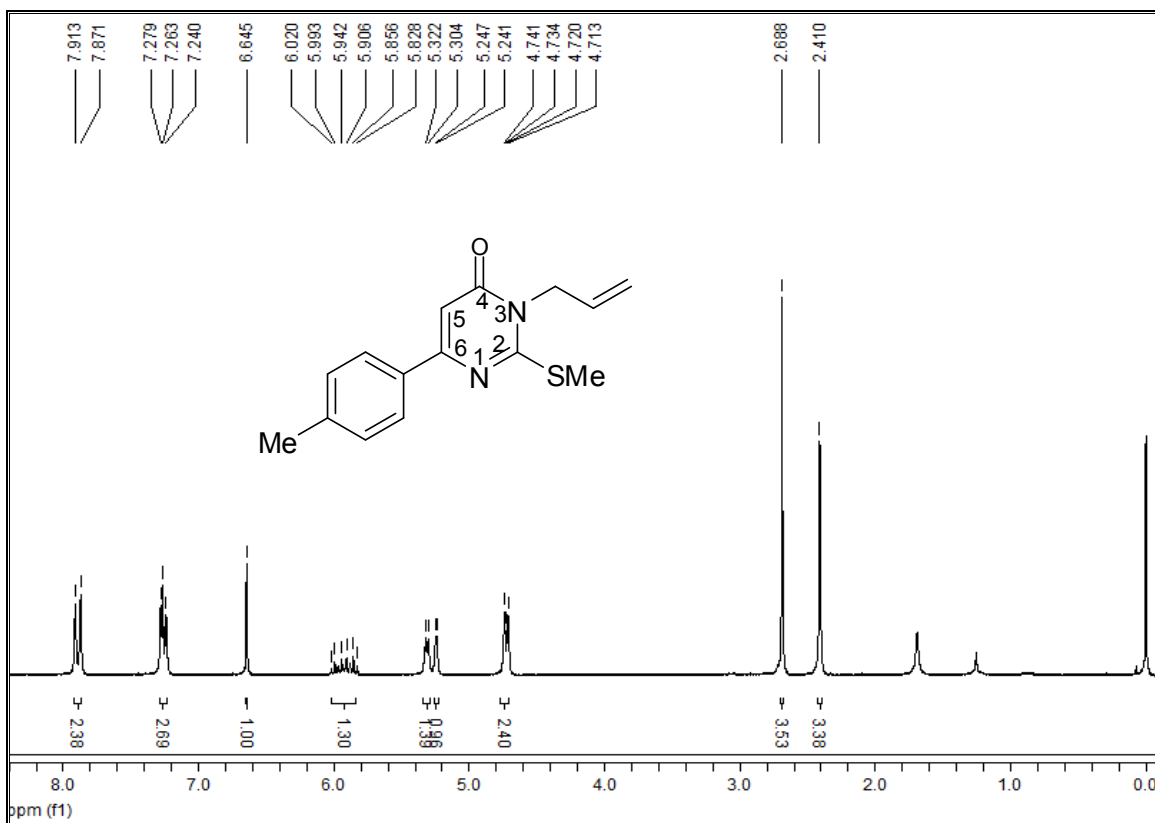


Figura 40: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **9c** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.

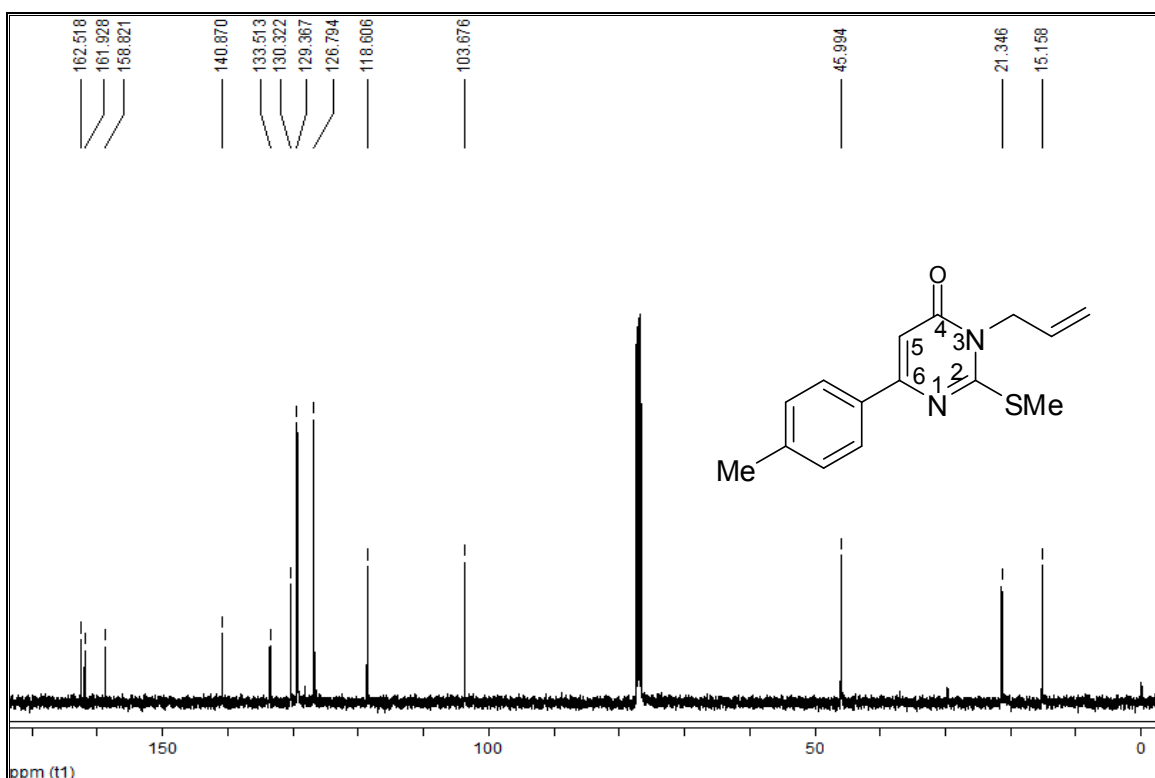


Figura 41: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C para o composto **9c** em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz.

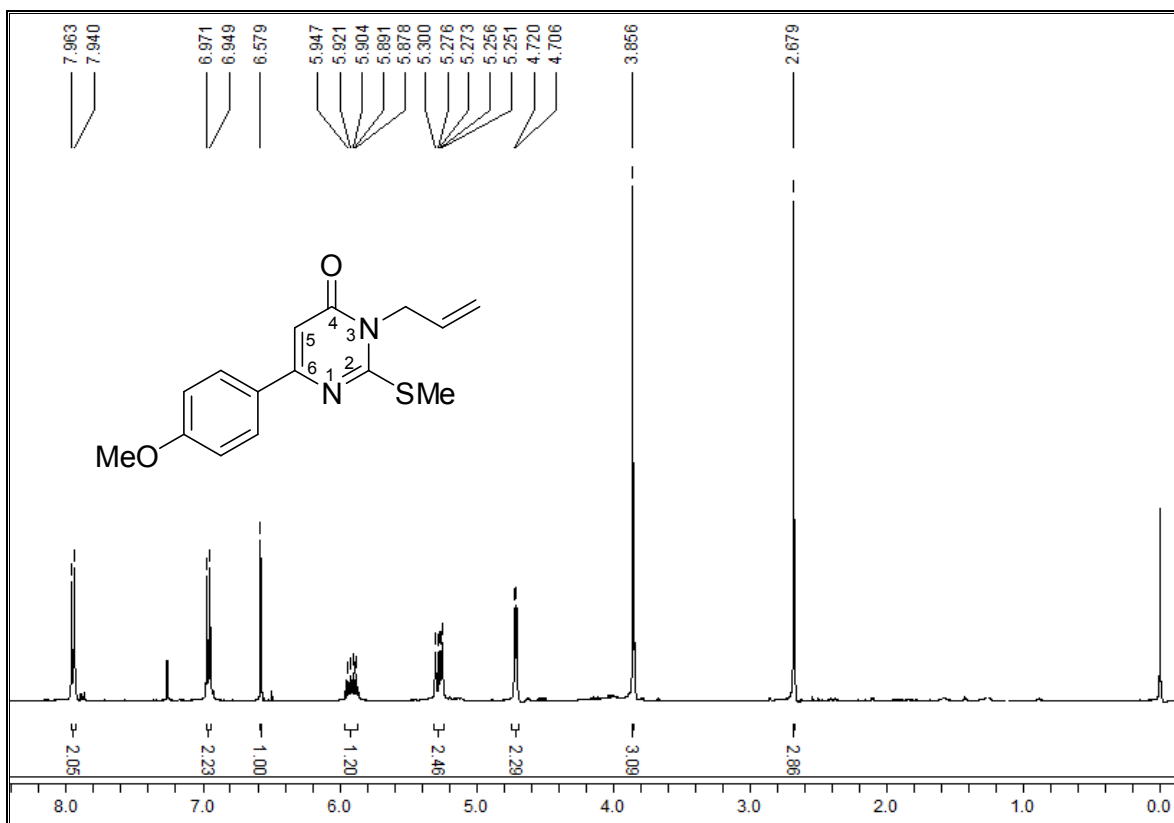


Figura 42: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **9d** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.

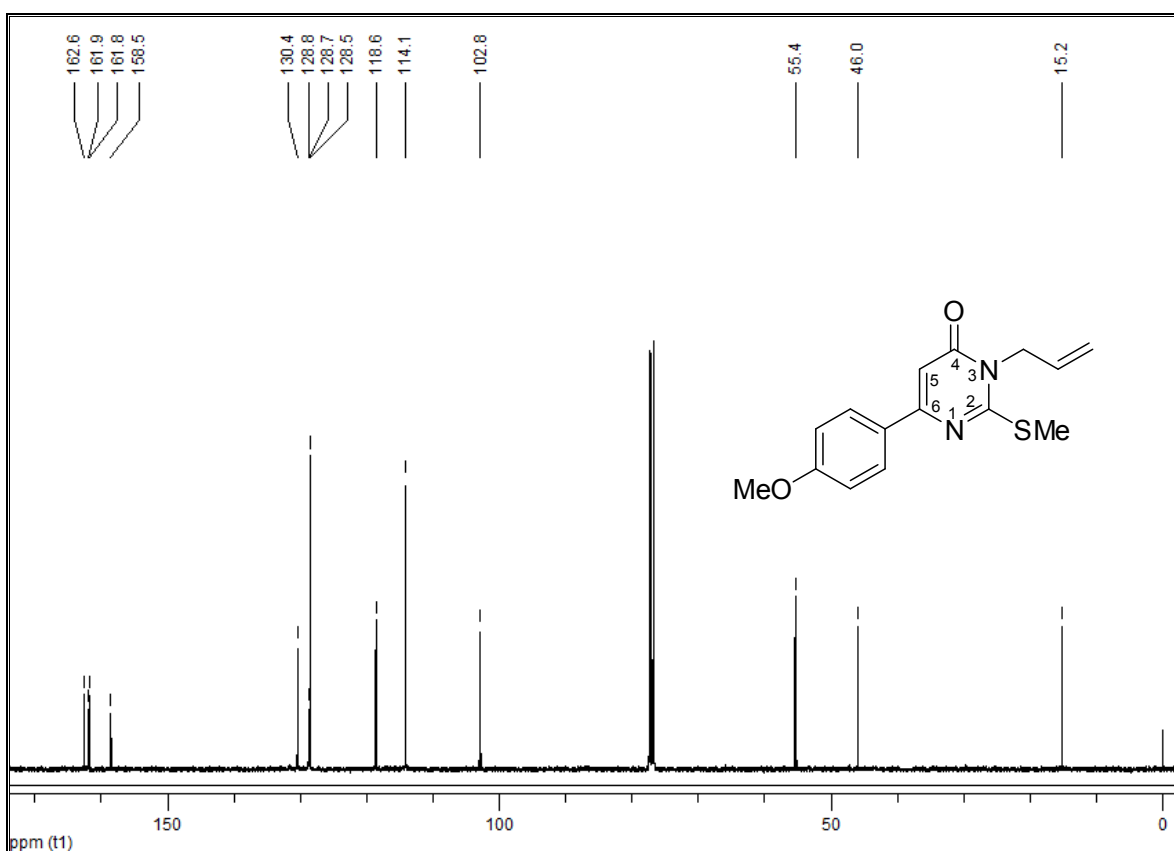


Figura 43: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C para o composto **9d** em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz.

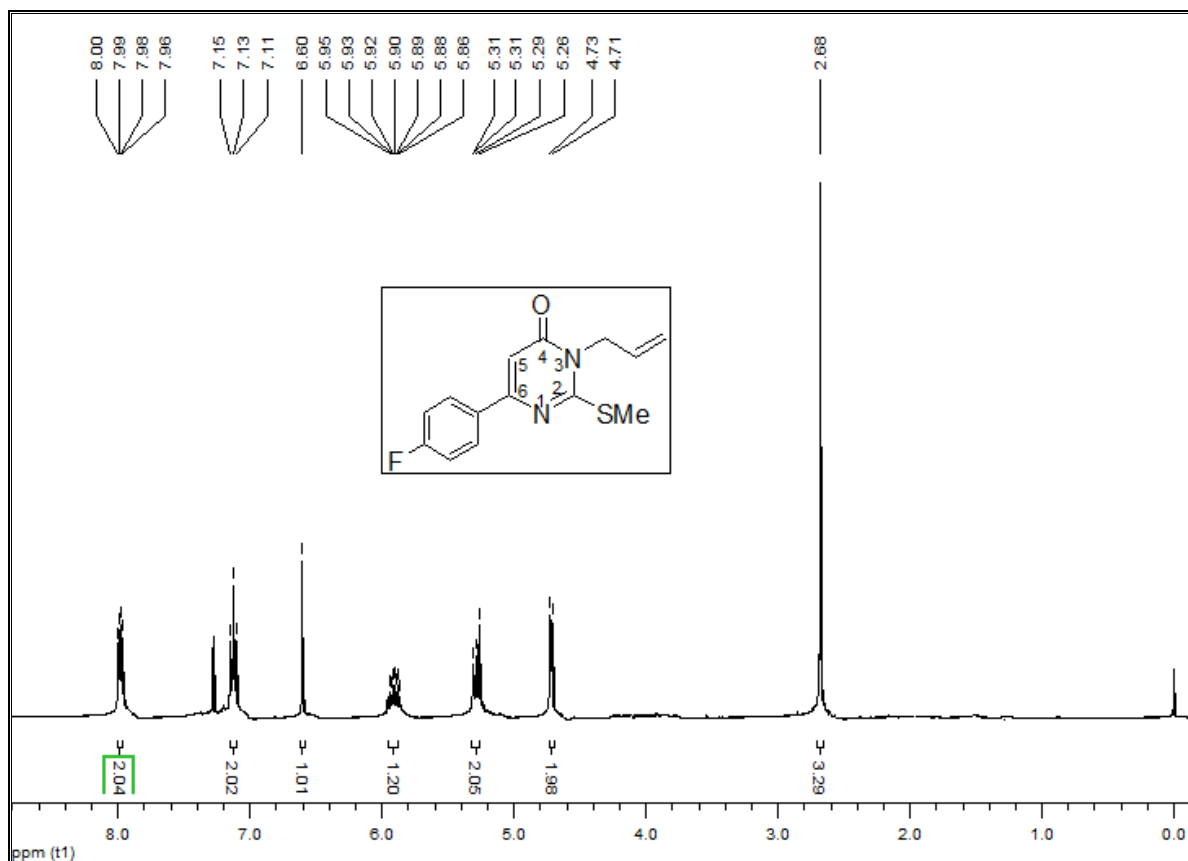


Figura 44: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **9e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

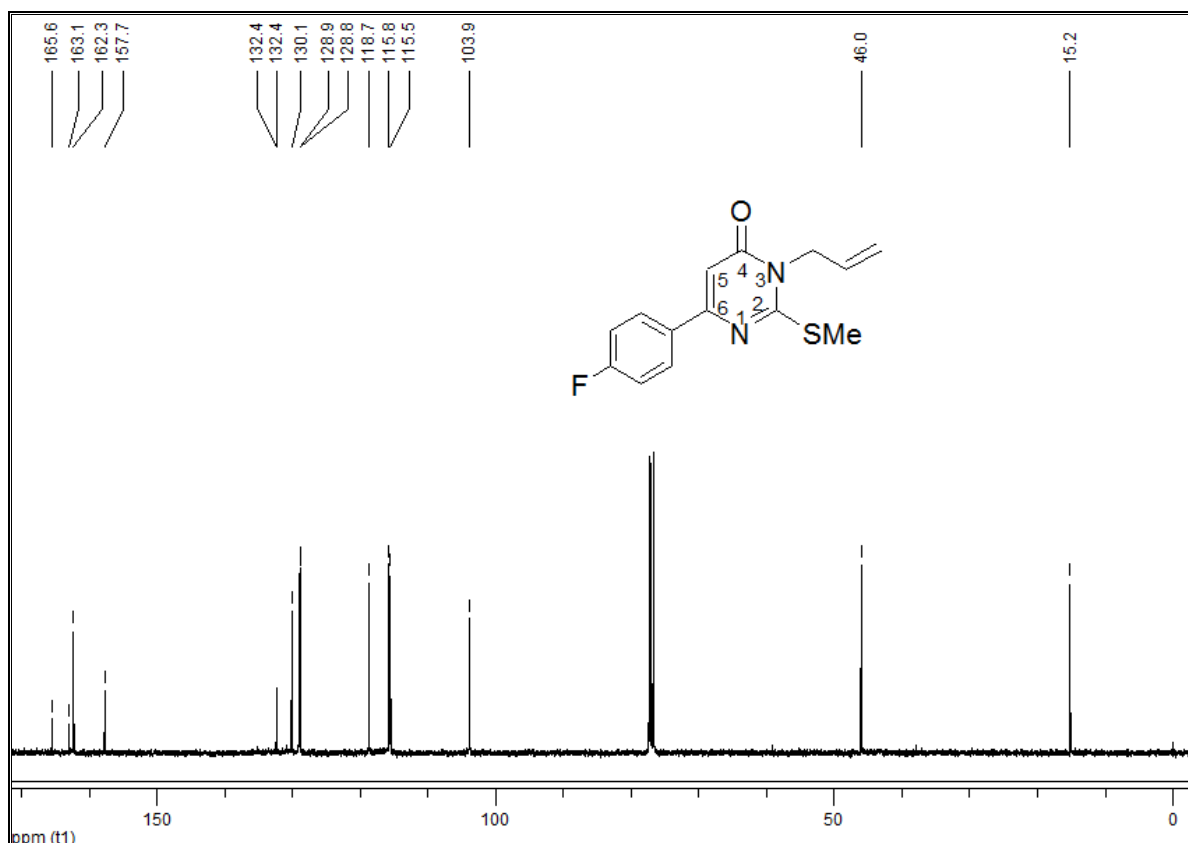


Figura 45: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **9e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

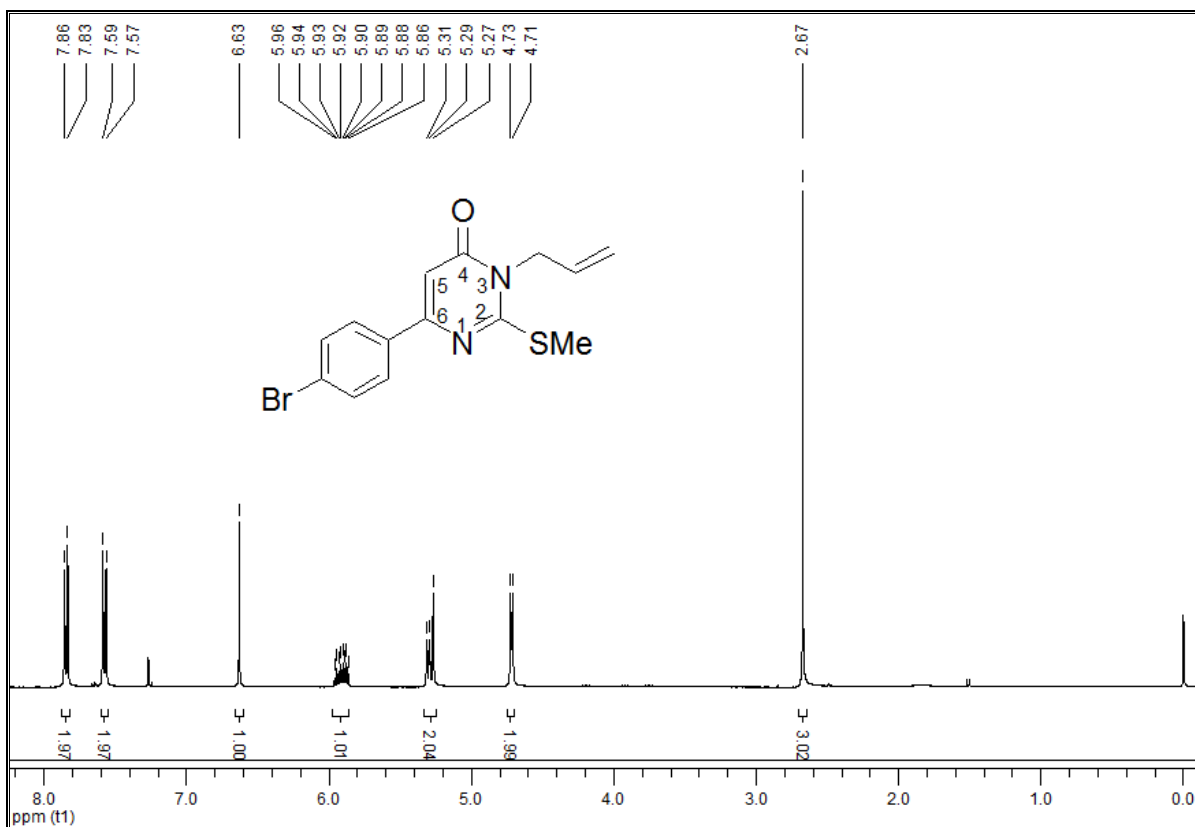


Figura 46: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **9f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

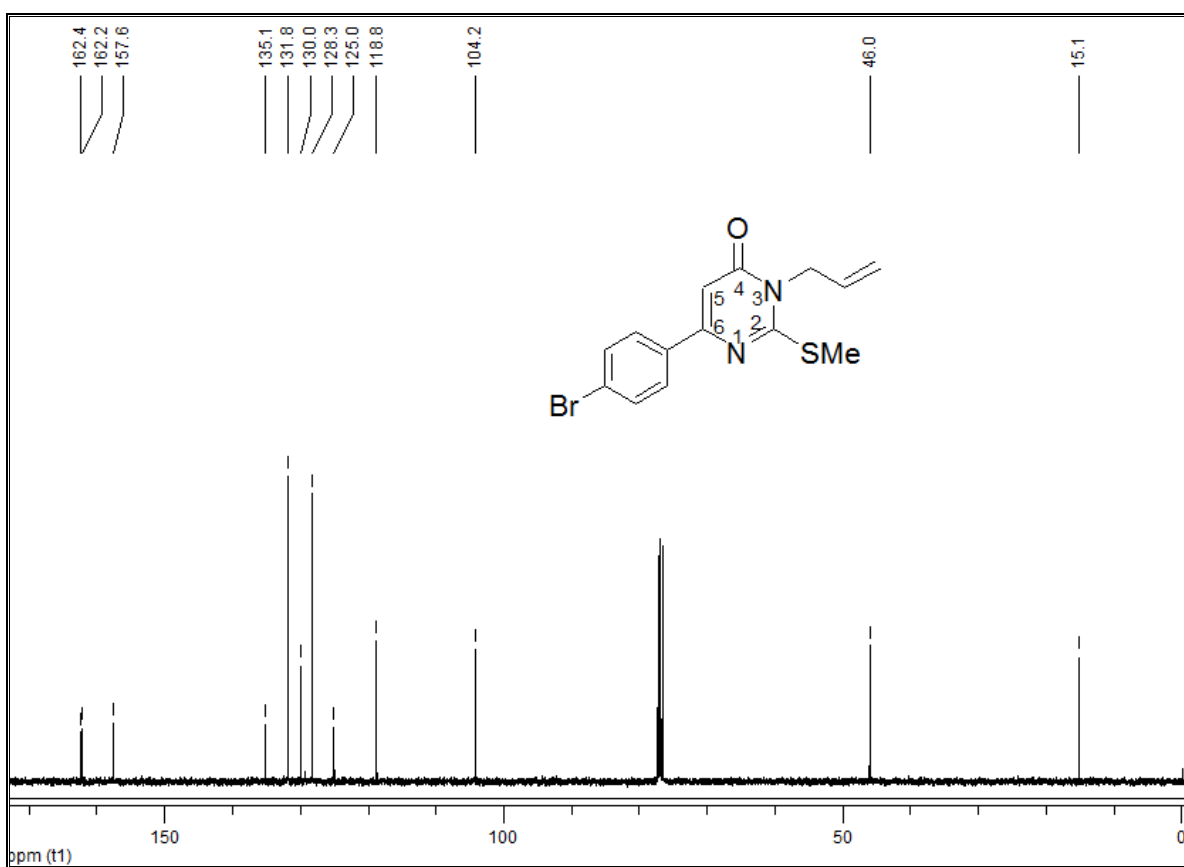


Figura 47: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **9f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

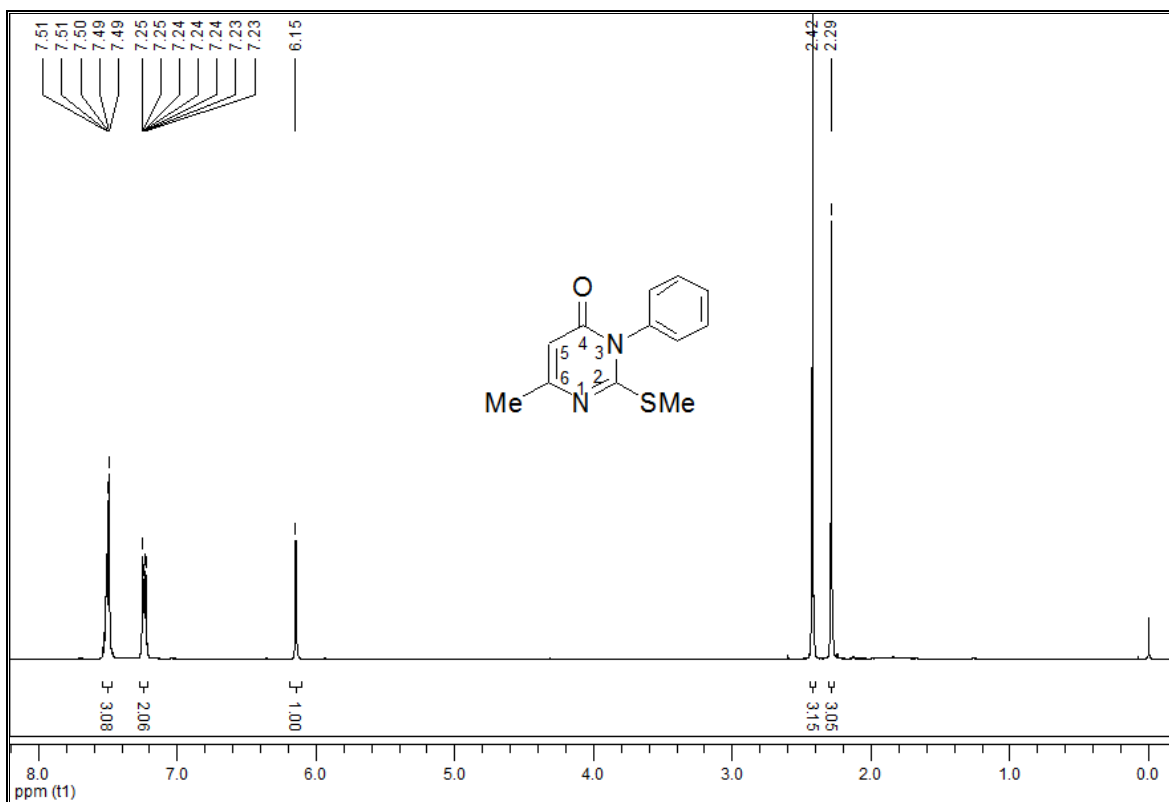


Figura 48: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **10a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

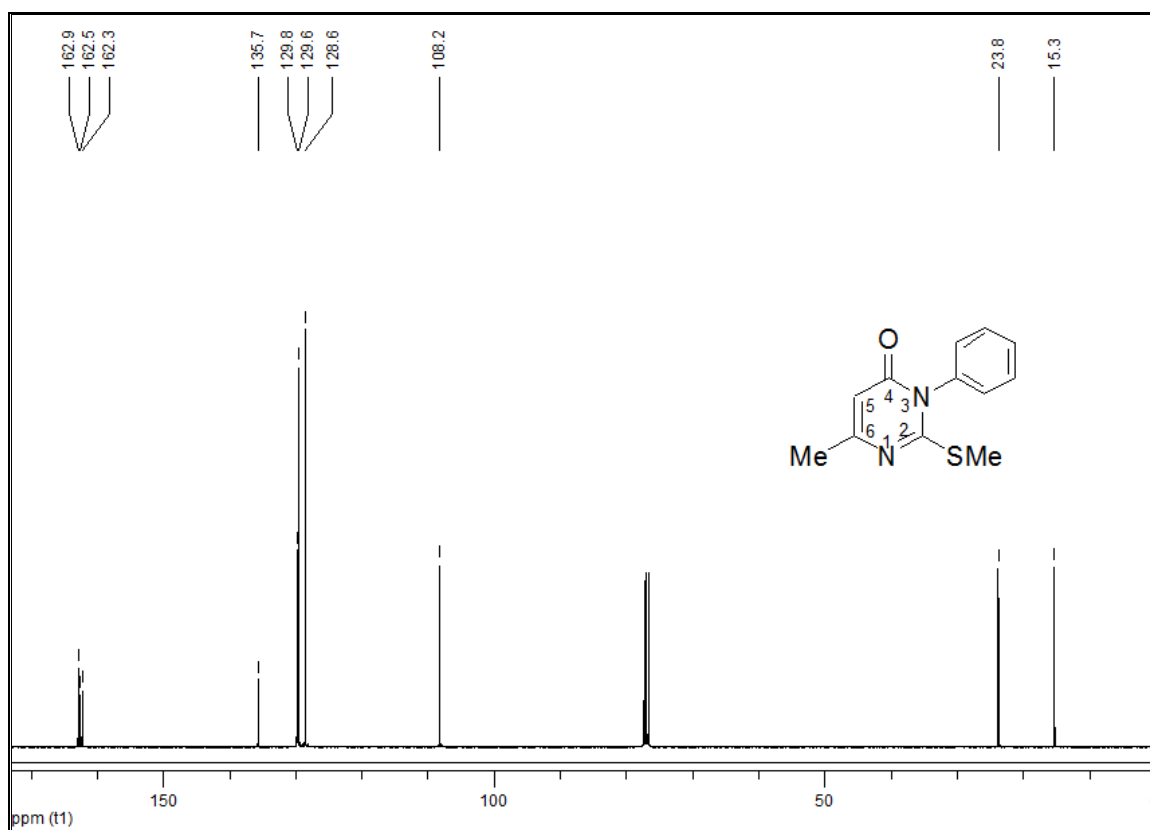


Figura 49: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **10a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.



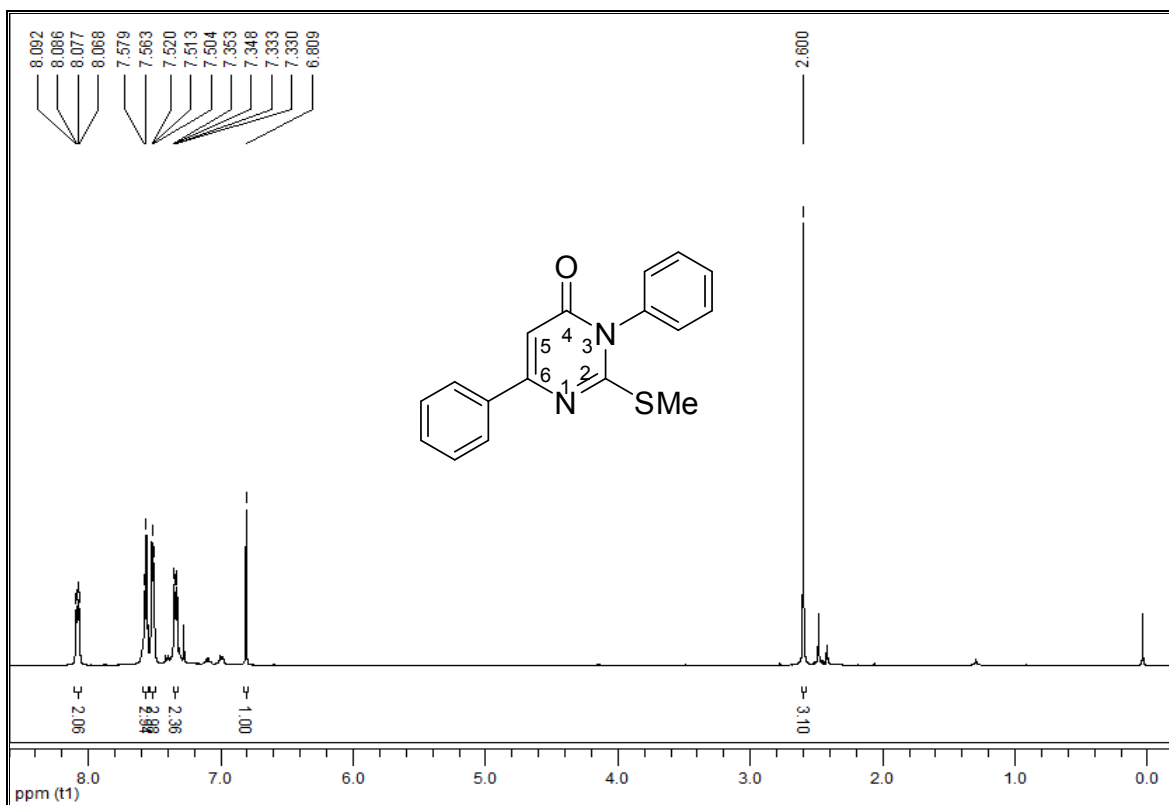


Figura 50: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **10b** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.

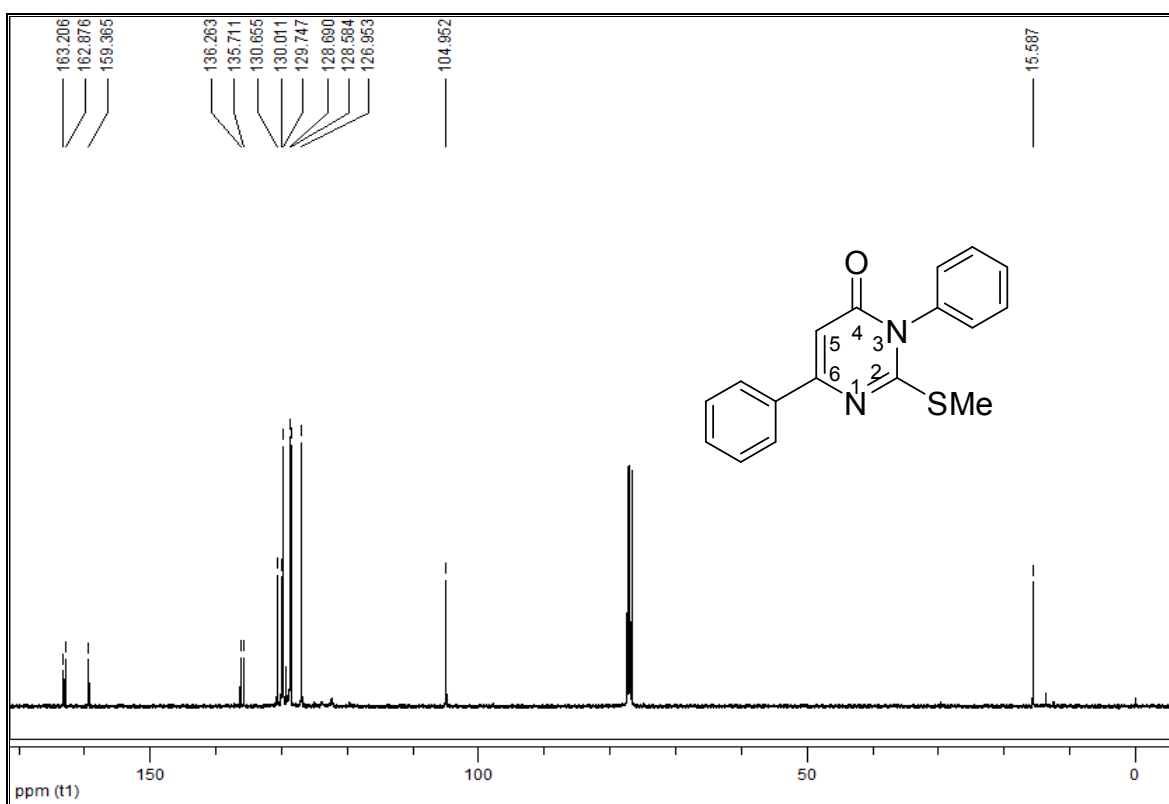


Figura 51: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C para o composto **10b** em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz.

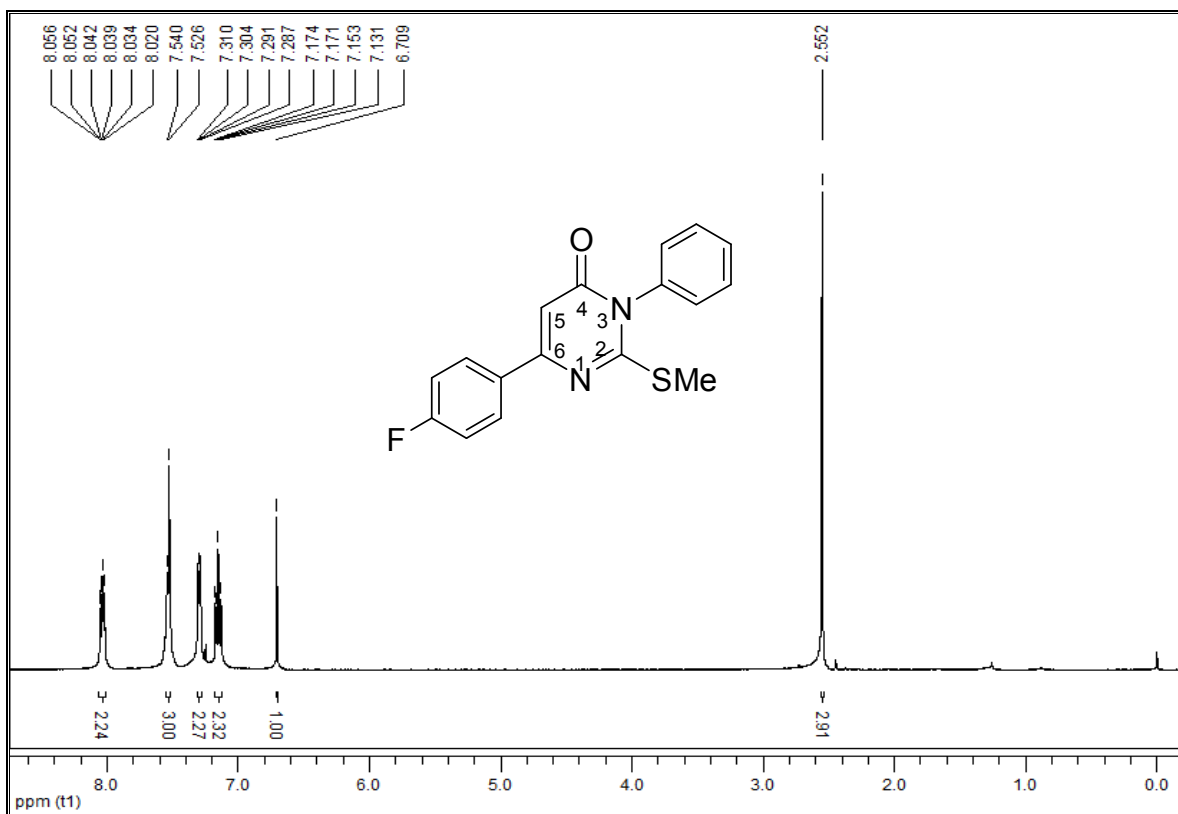


Figura 52: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **10e** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.

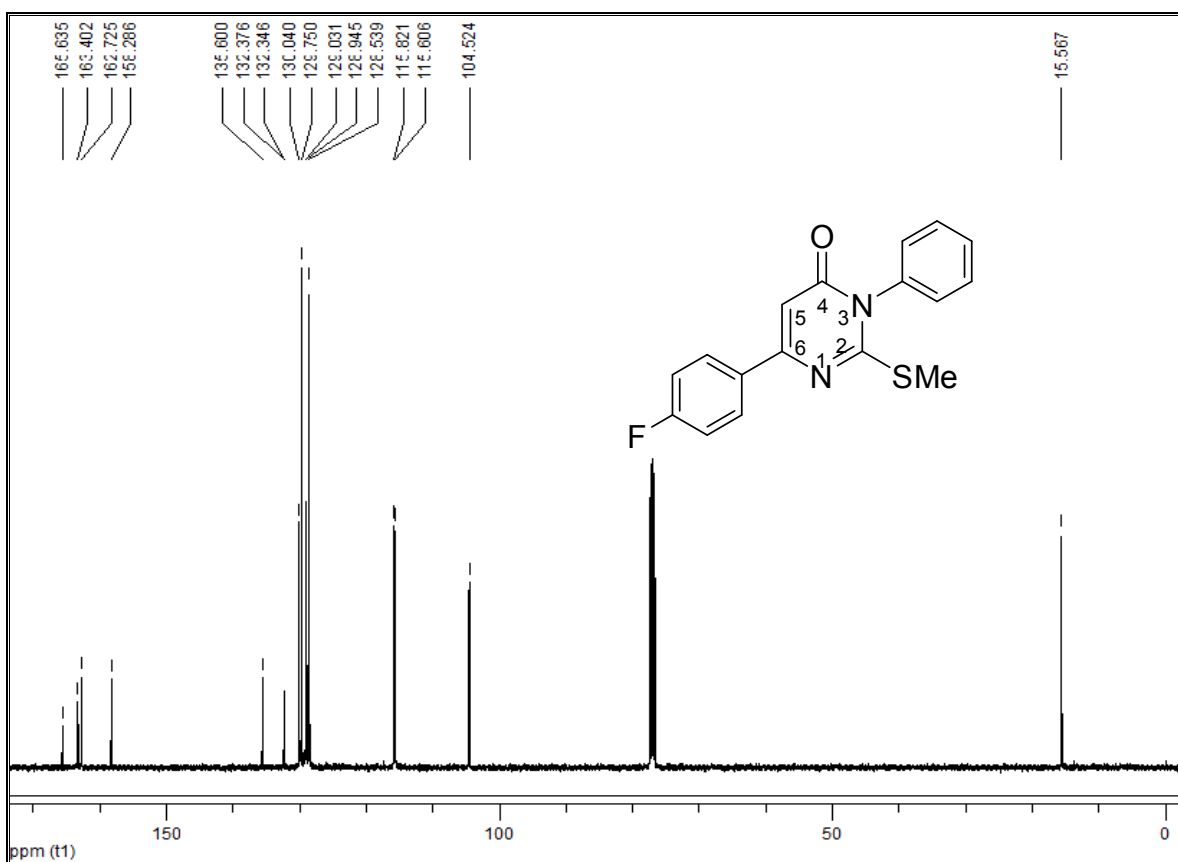


Figura 53: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C para o composto **10e** em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz.

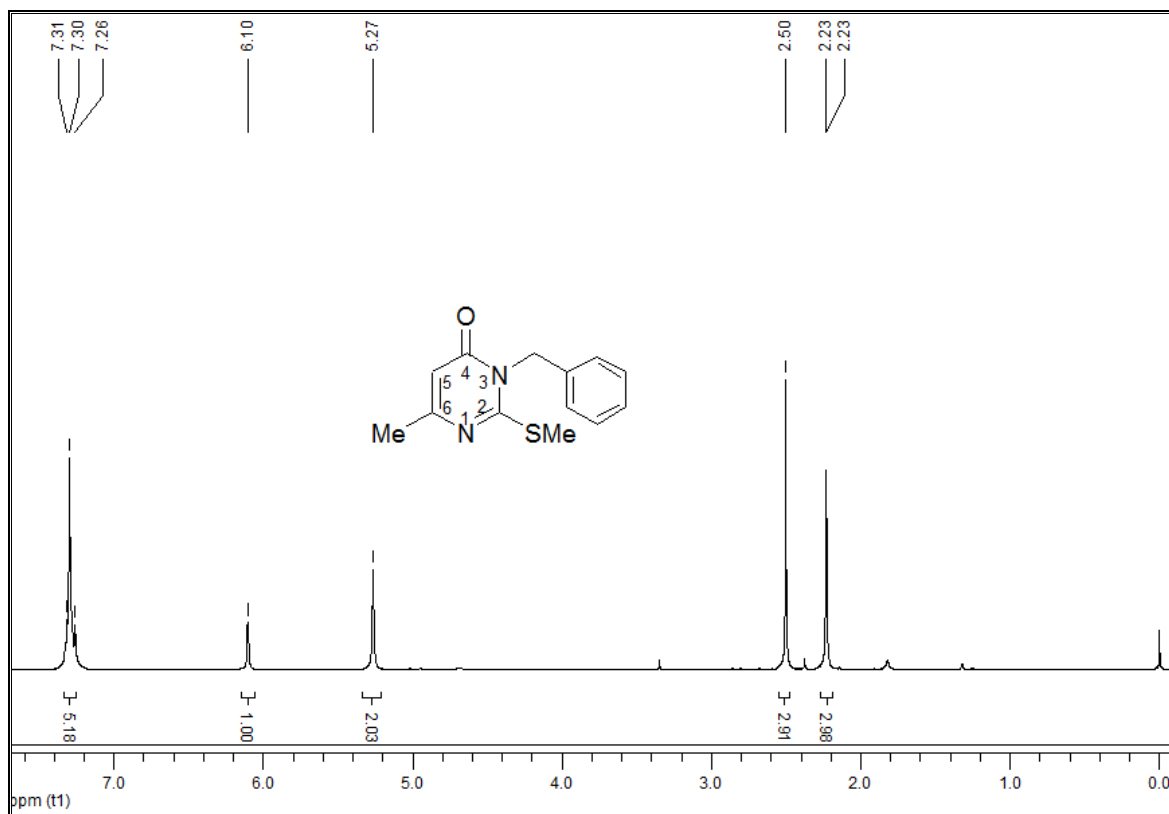


Figura 54: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **11a** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.

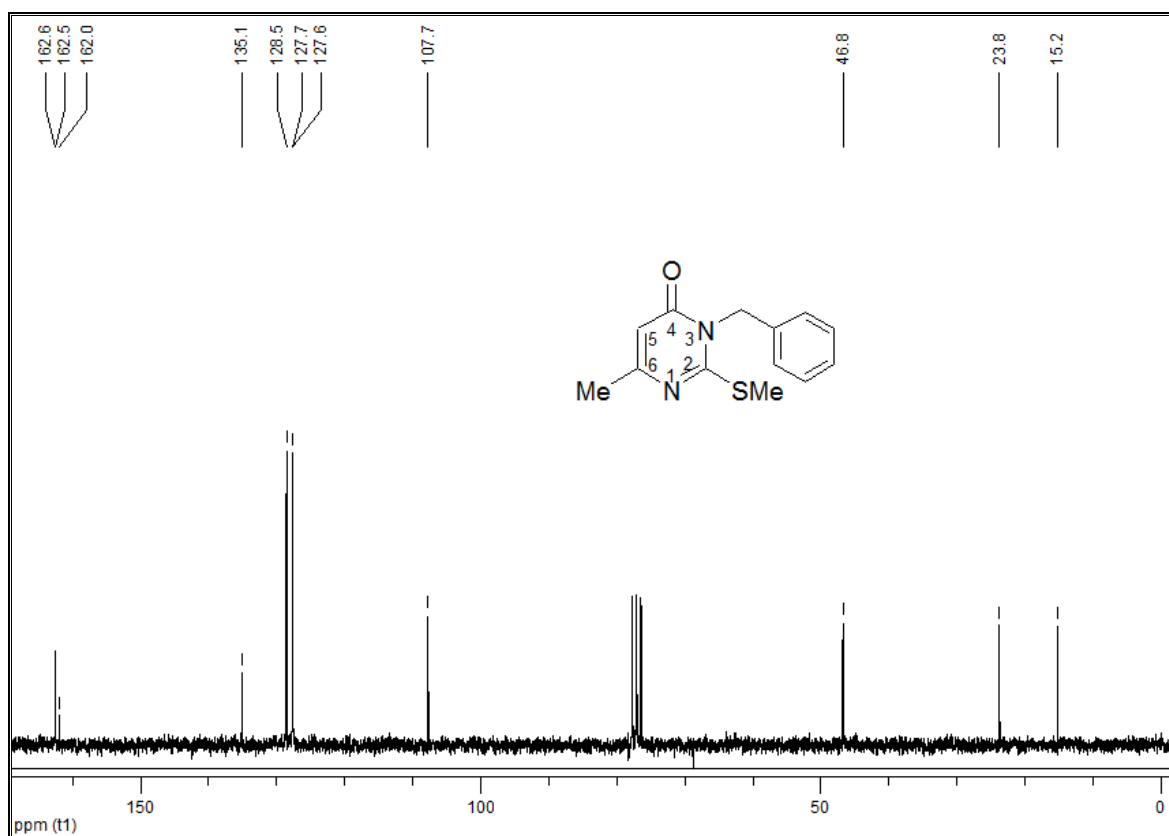


Figura 55: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C para o composto **11a** em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz.

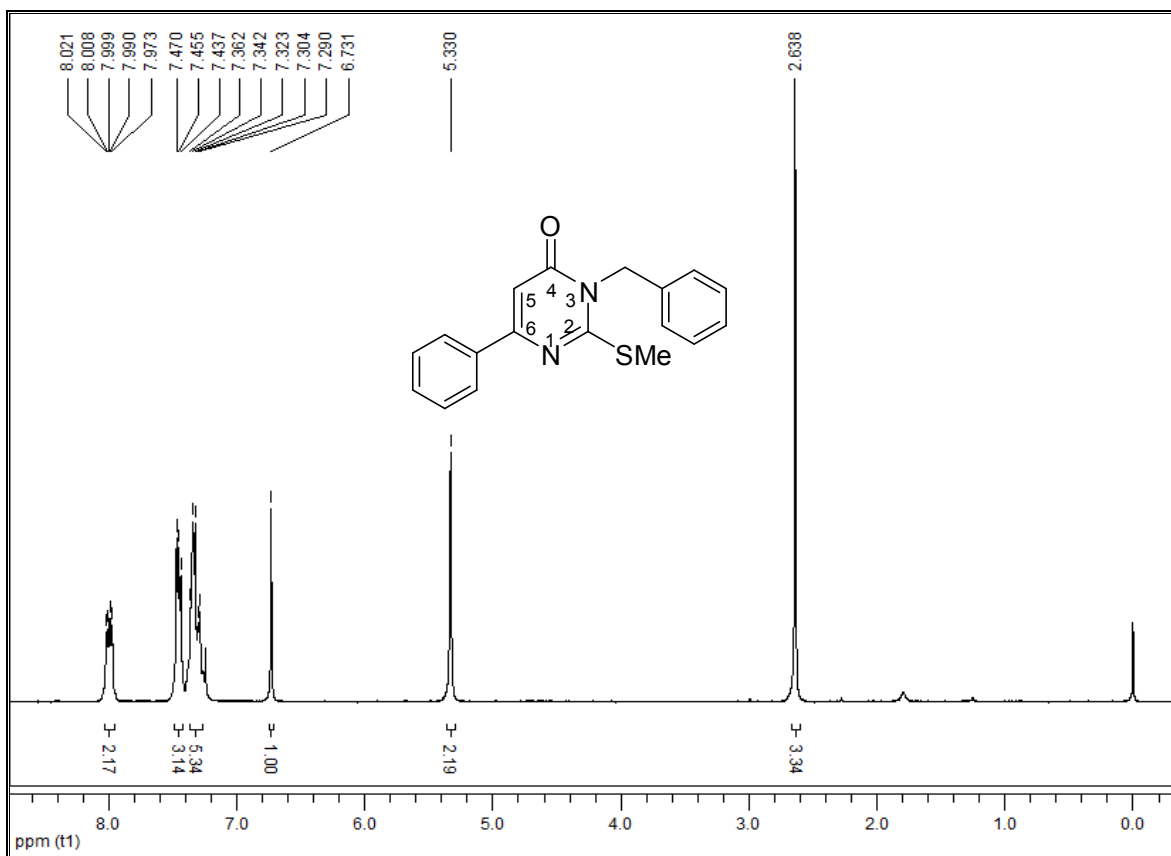


Figura 56: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **11b** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.

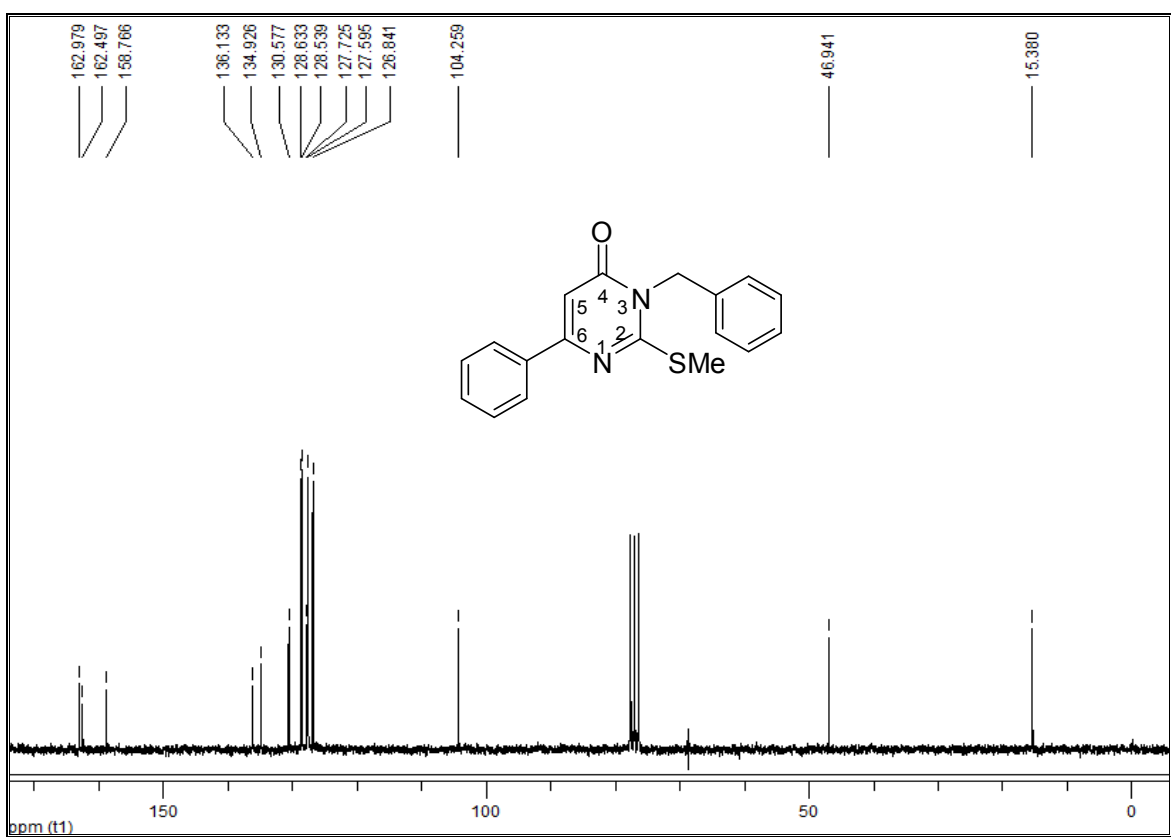


Figura 57: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C para o composto **11b** em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz.

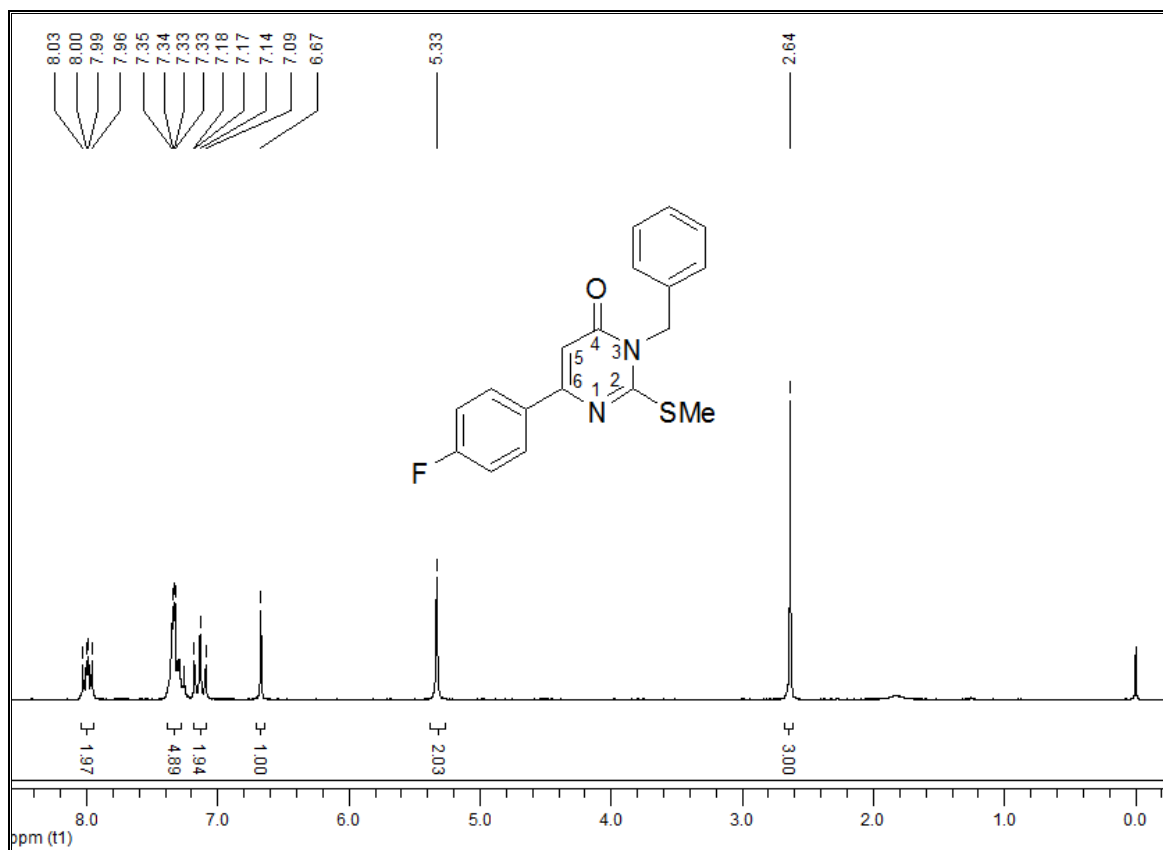


Figura 58: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **11e** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.

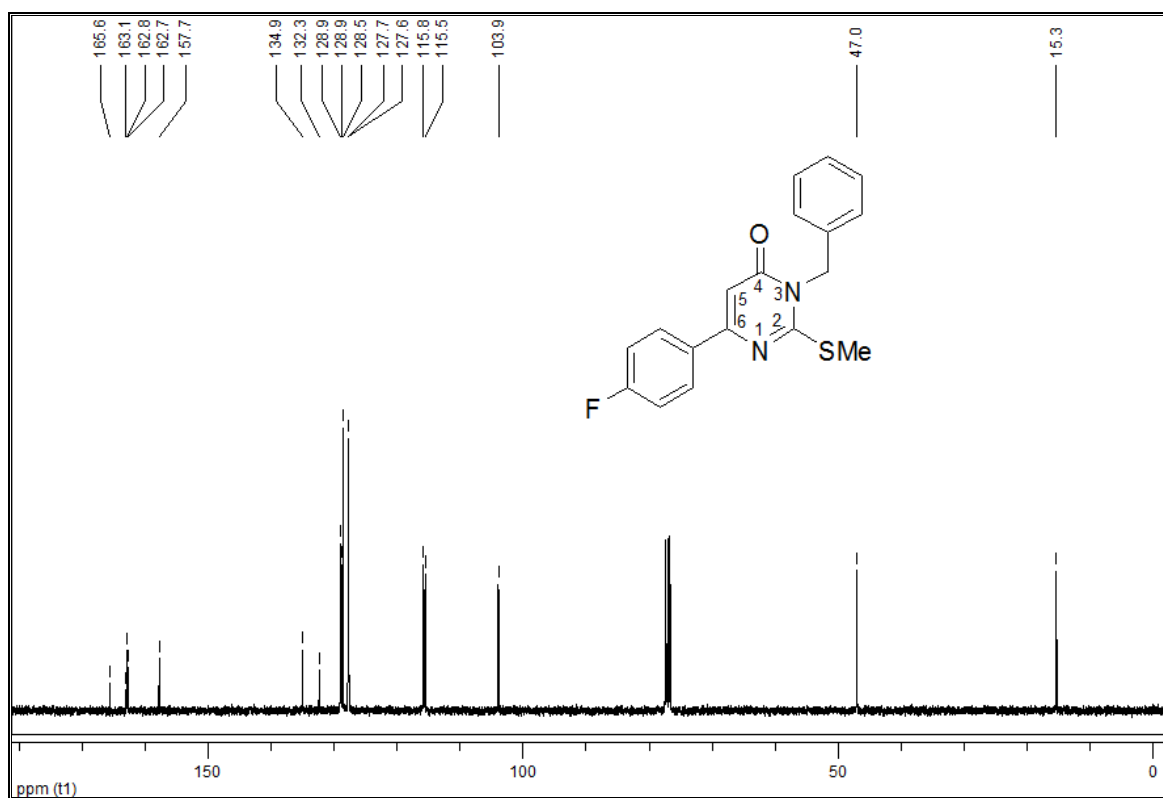


Figura 59: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **11e** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.

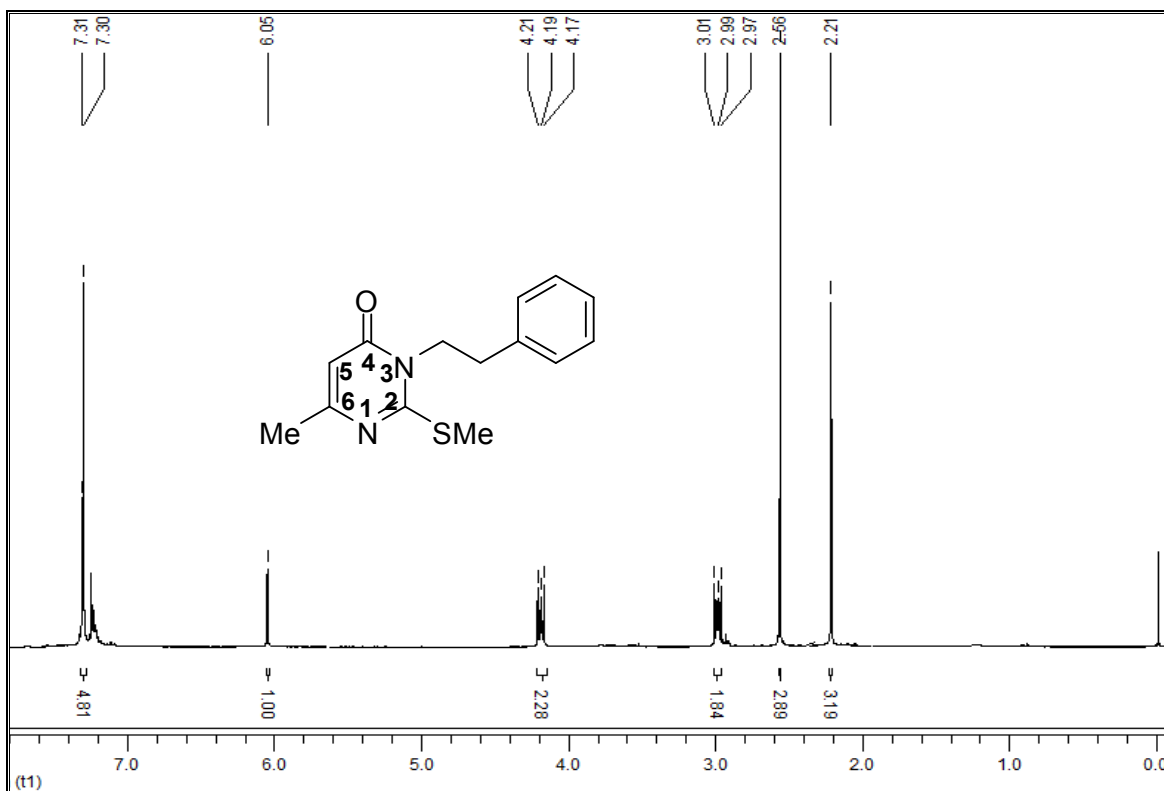


Figura 60: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **12a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

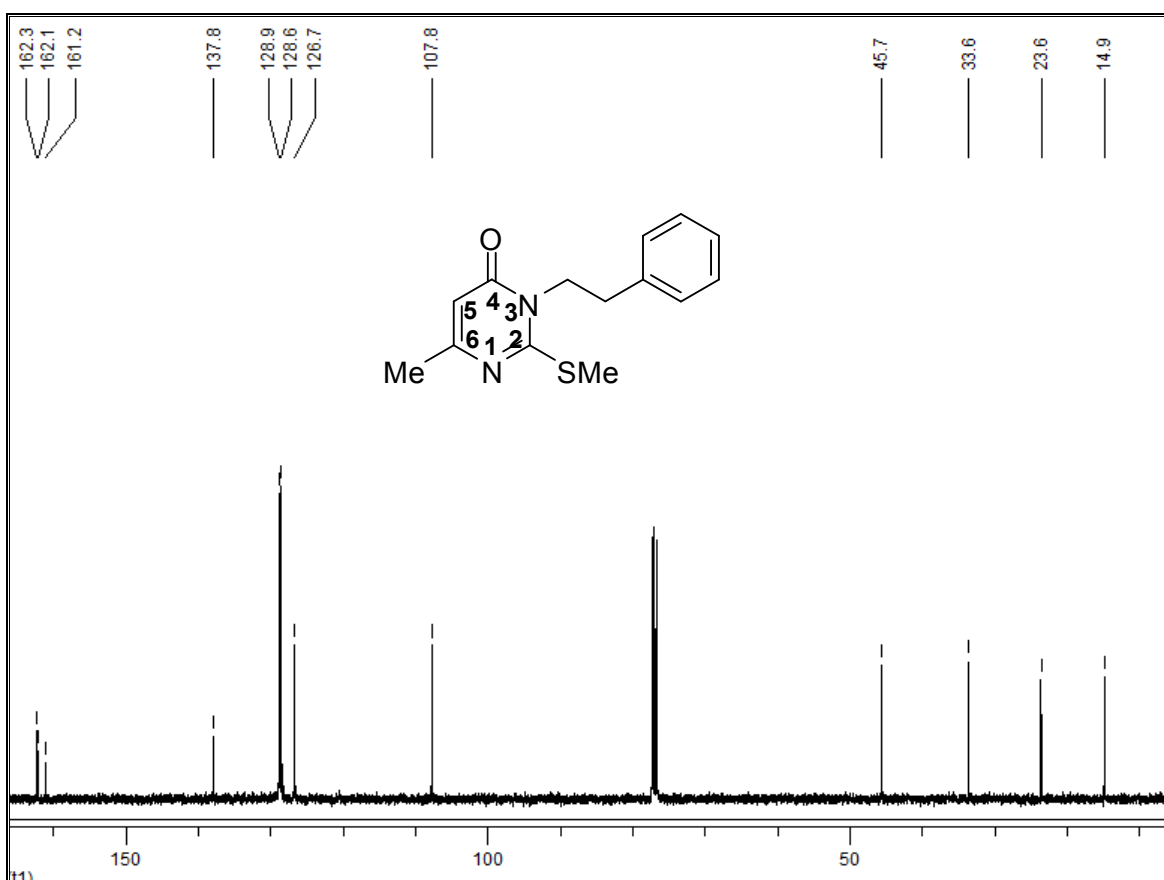


Figura 61: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **12a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

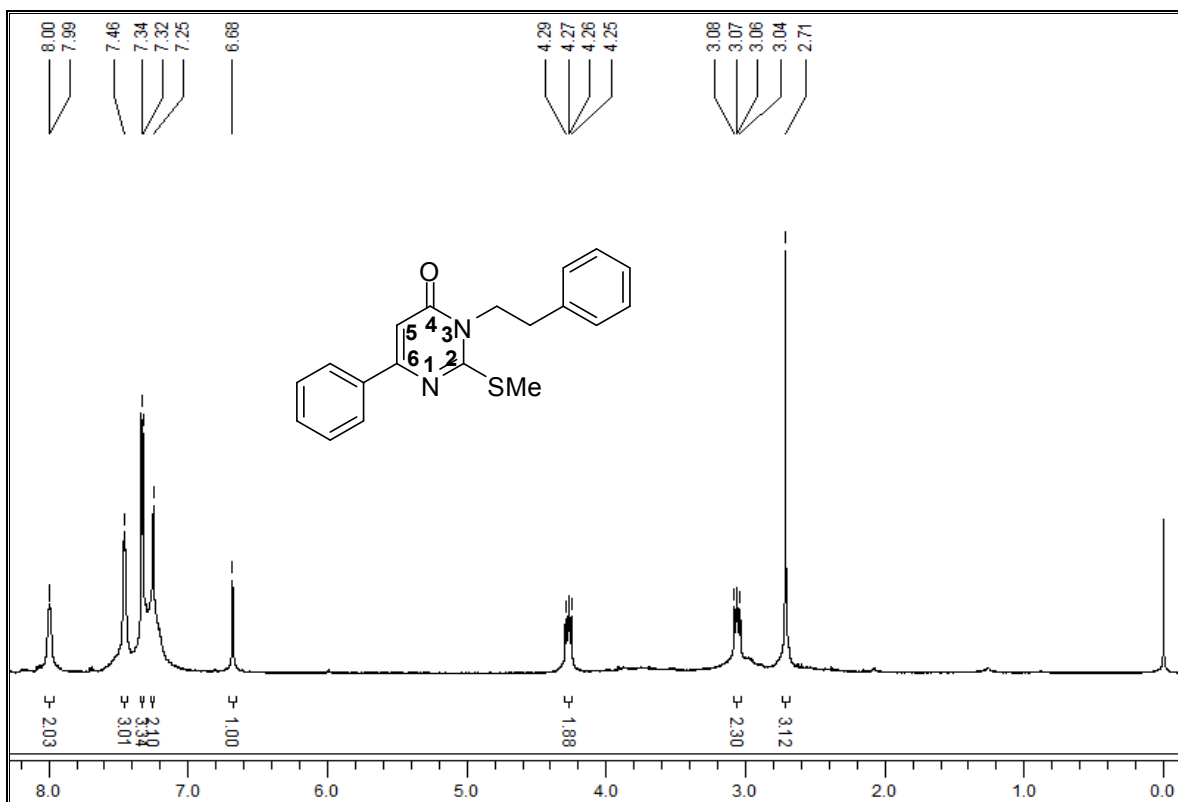


Figura 62: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **12b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

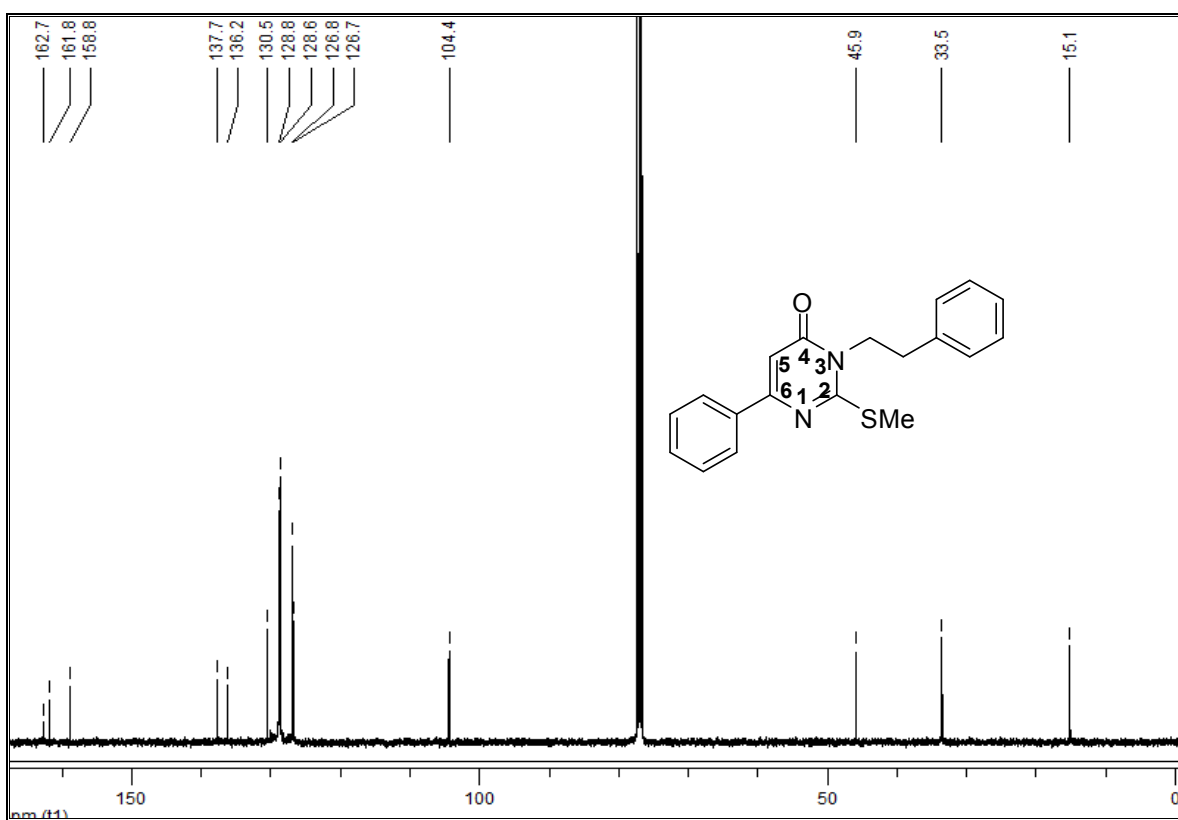


Figura 63: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **12b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

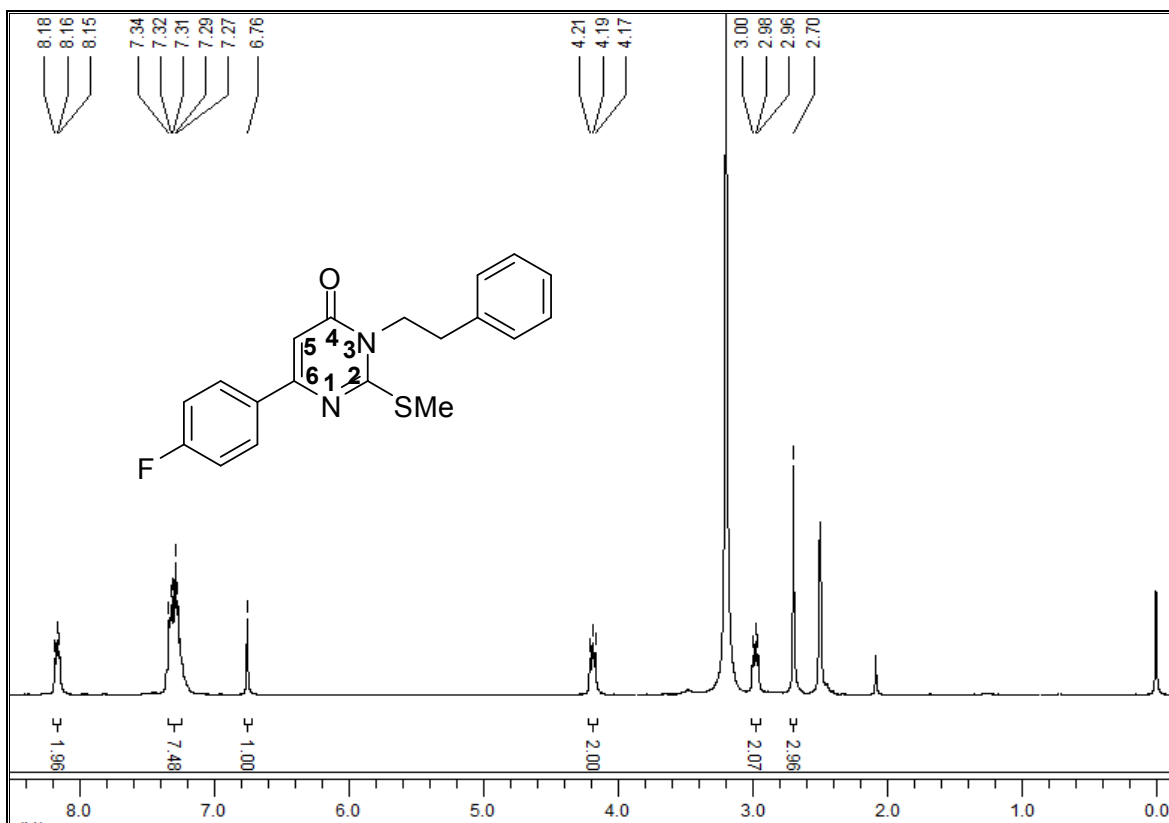


Figura 64: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **12e** em DMSO- $d_6$  a 400MHz.



Figura 65: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **12e** em DMSO- $d_6$  a 100MHz.



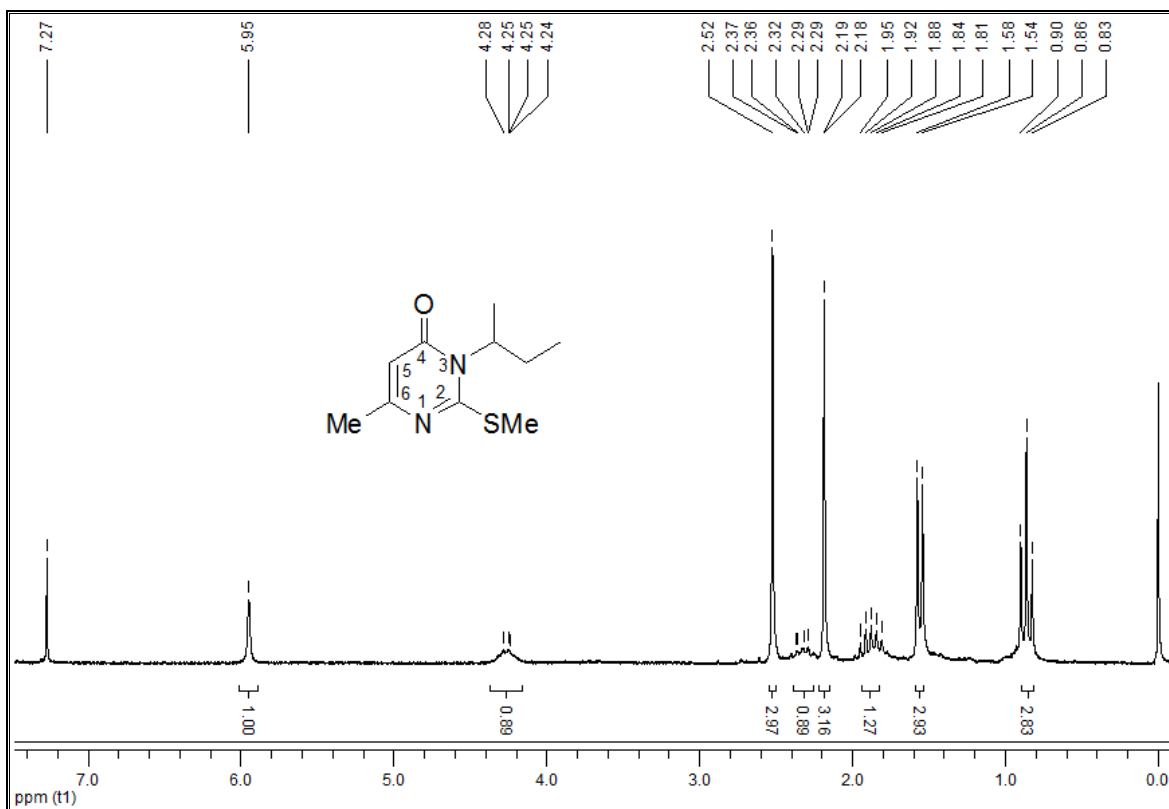


Figura 66: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **13a** em CDCl<sub>3</sub> a 200MHz.

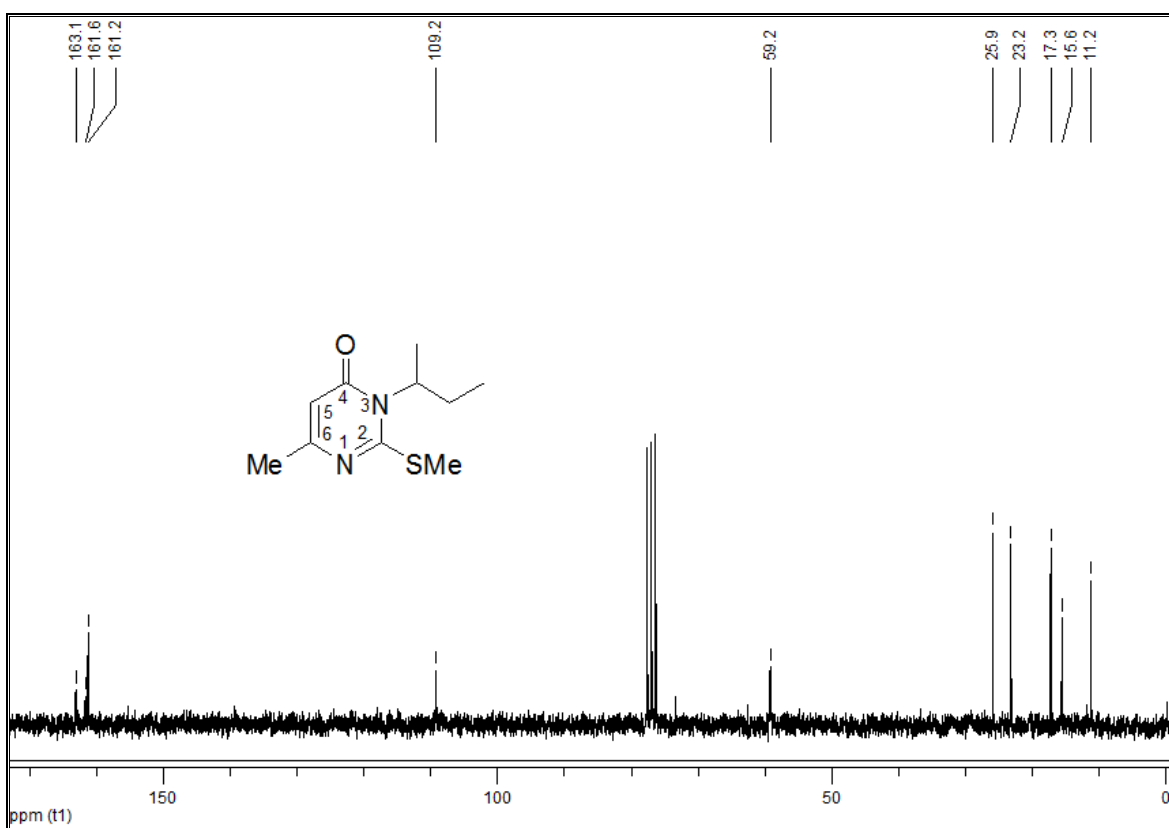


Figura 67: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C para o composto **13a** em CDCl<sub>3</sub> a 50MHz.

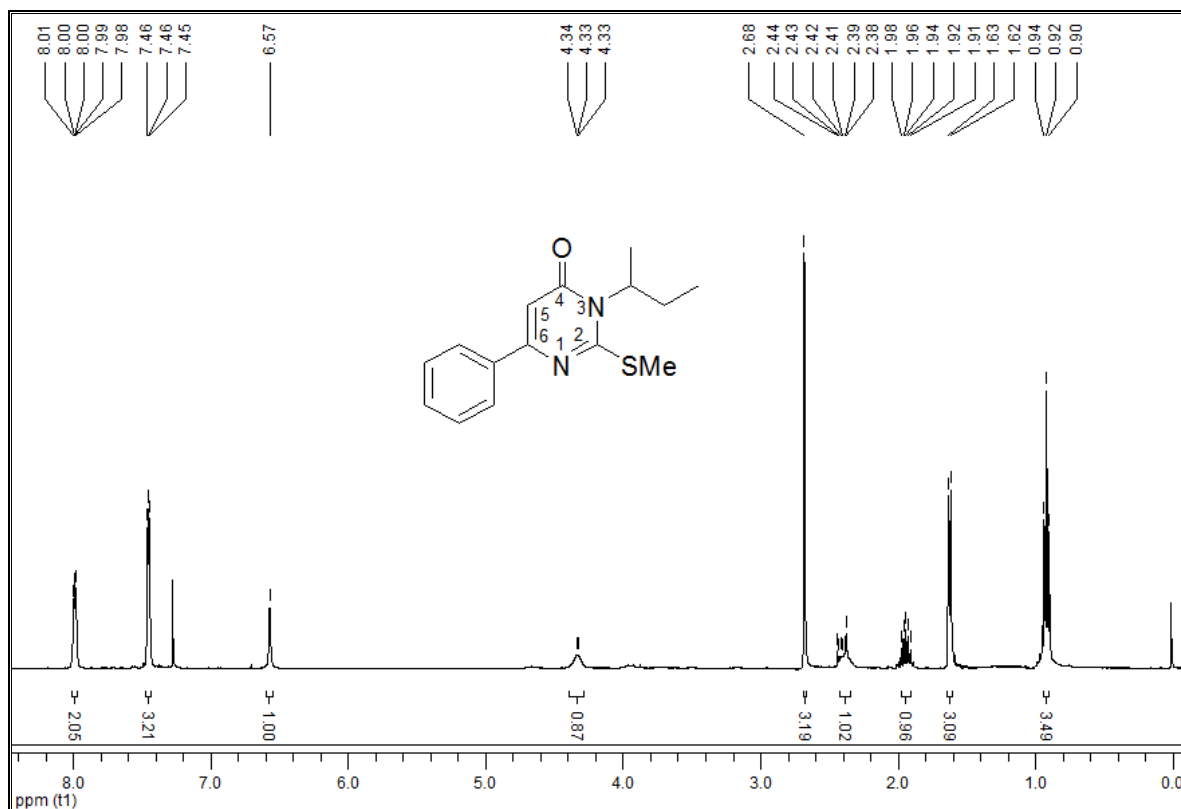


Figura 68: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **13b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

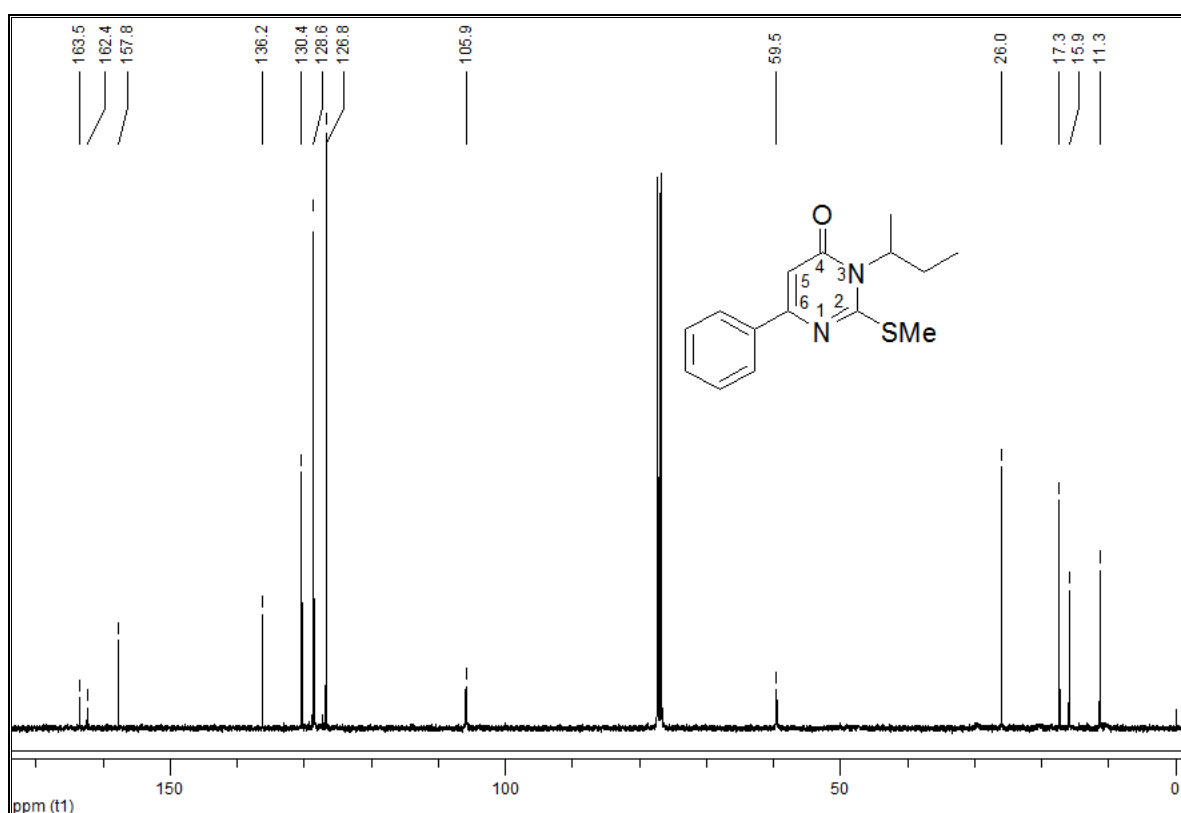


Figura 69: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **13b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

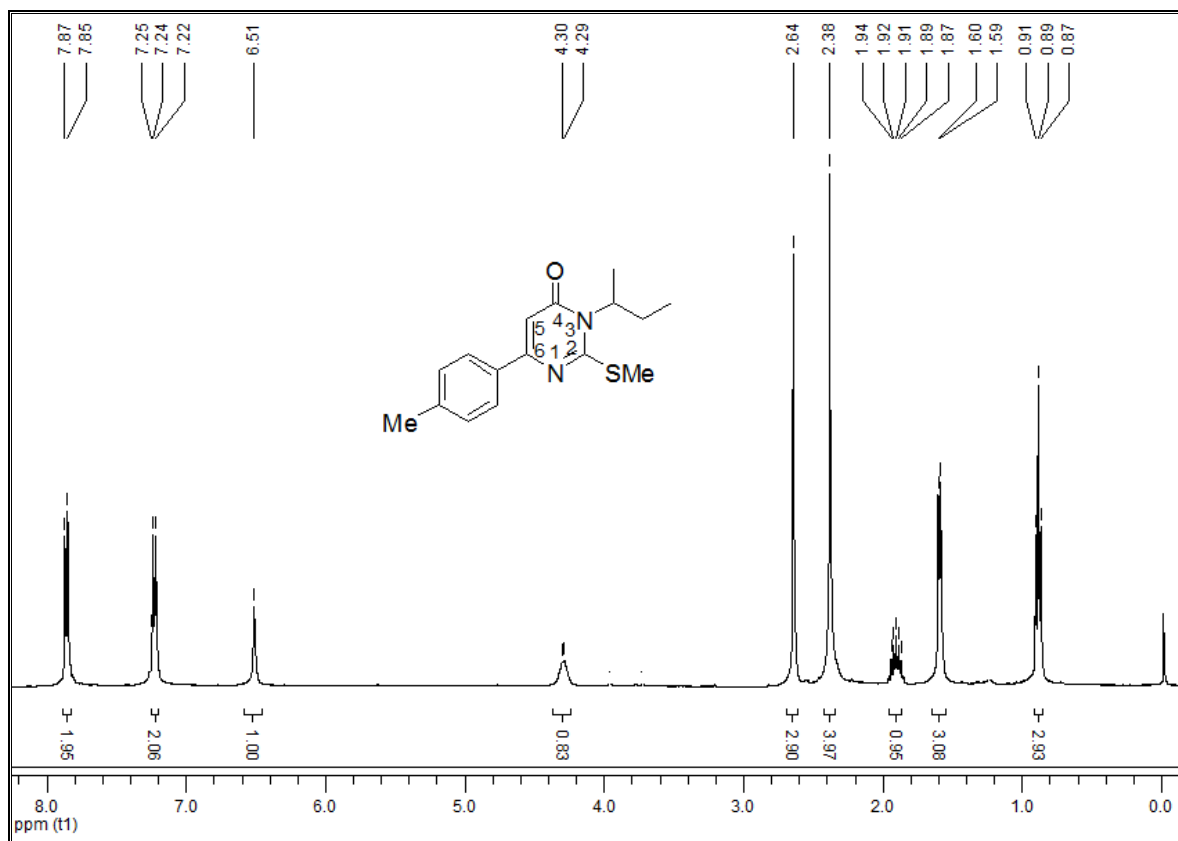


Figura 70: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **13c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

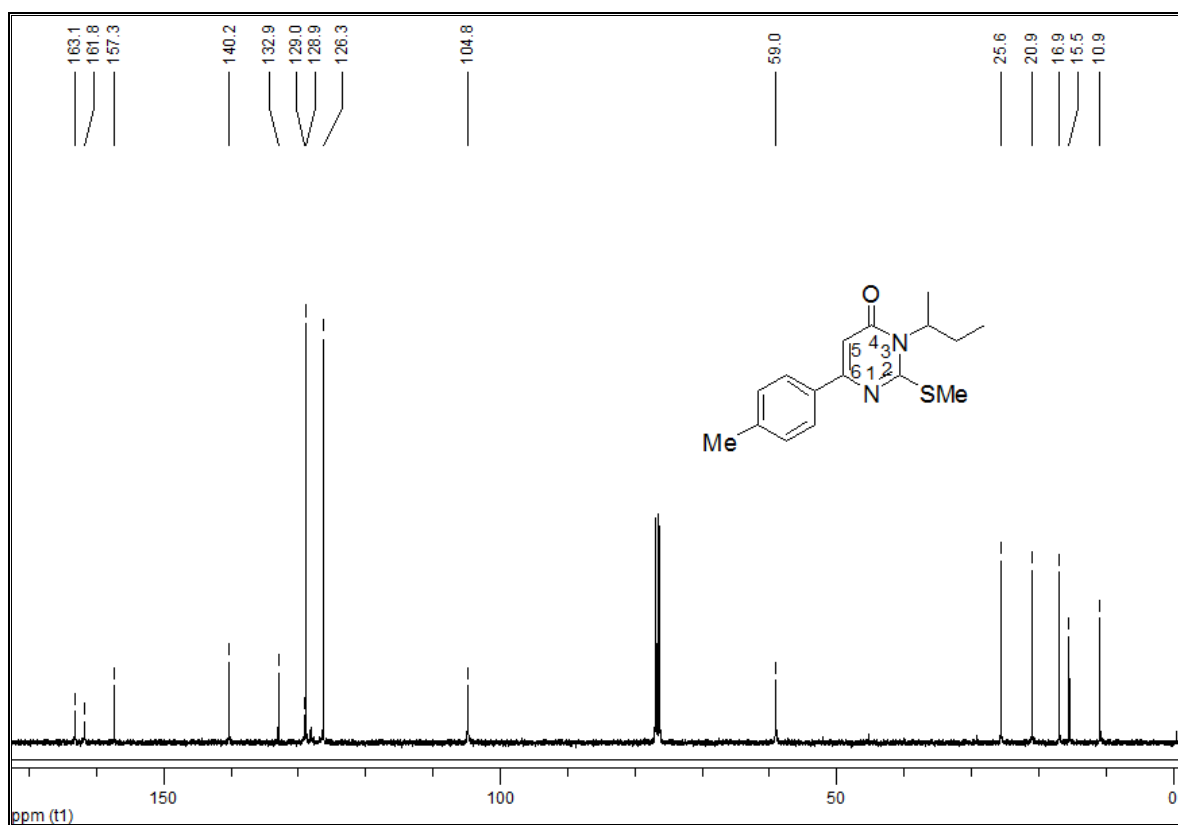


Figura 71: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **13c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

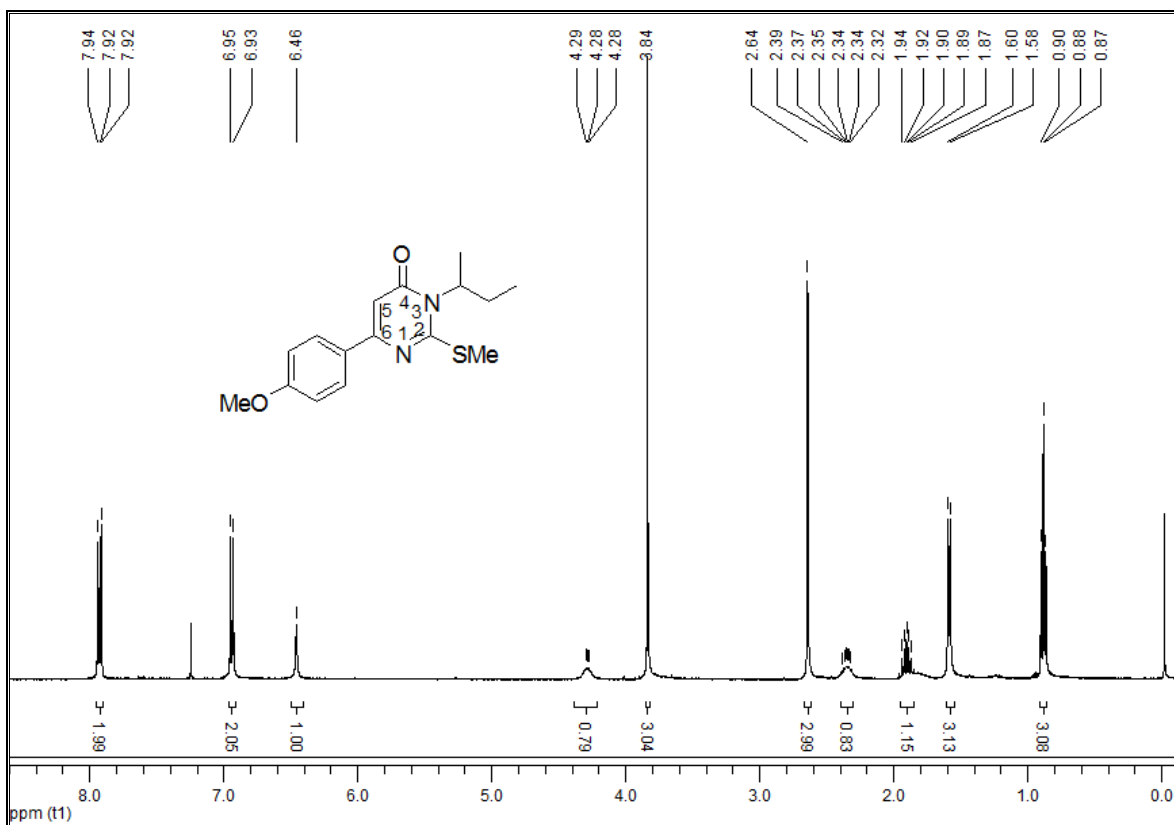


Figura 72: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **13d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

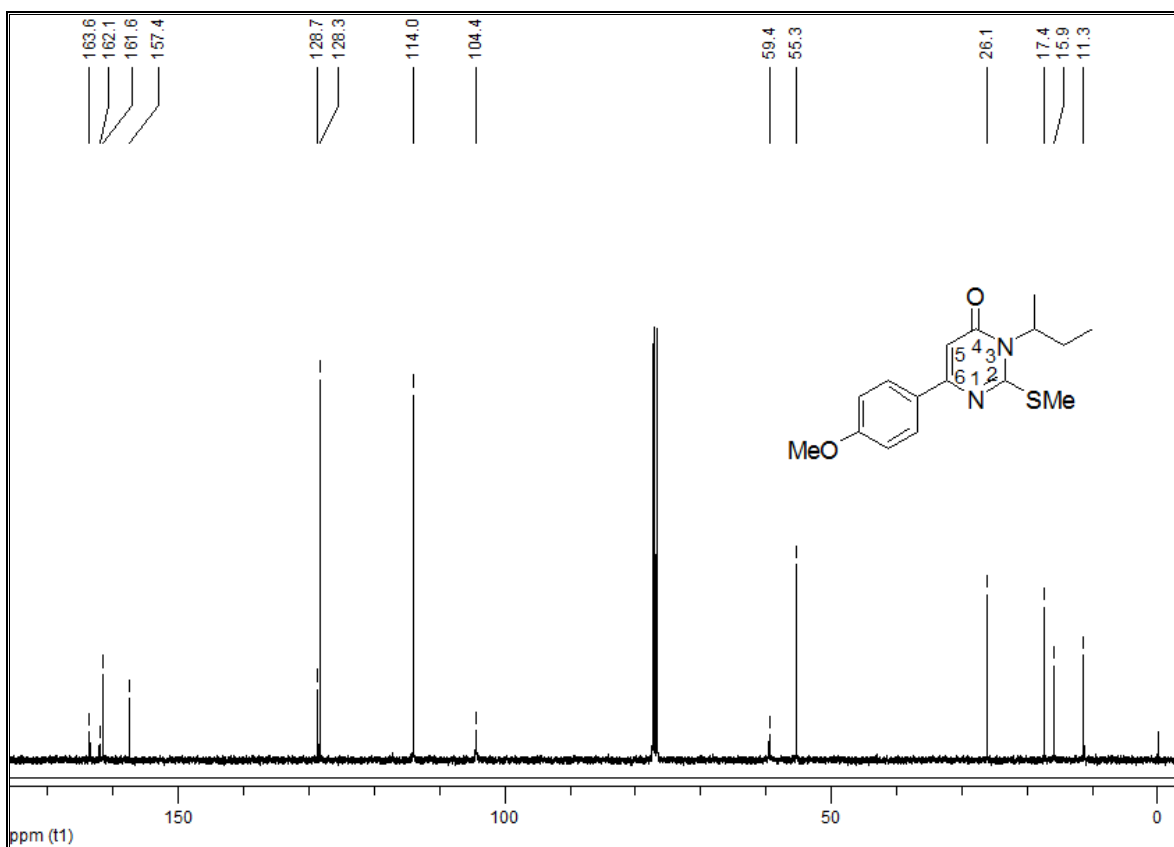


Figura 73: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **13d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

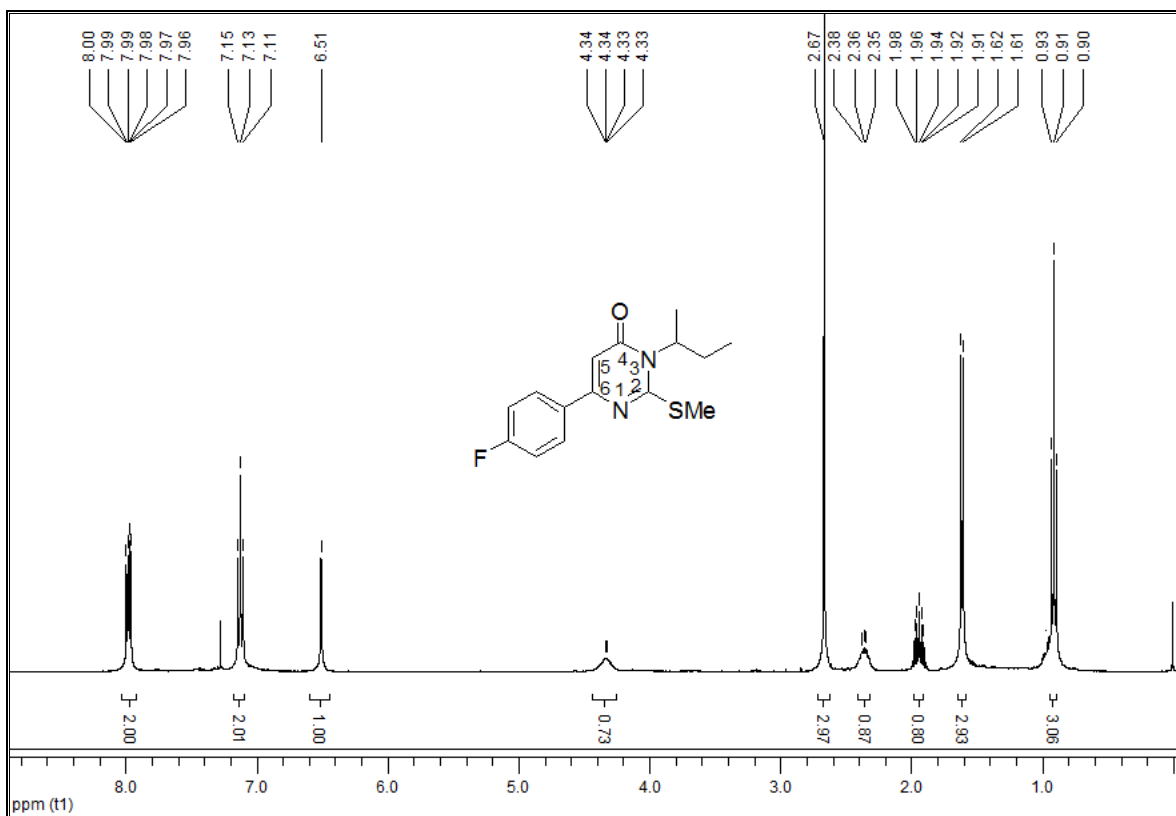


Figura 74: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **13e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

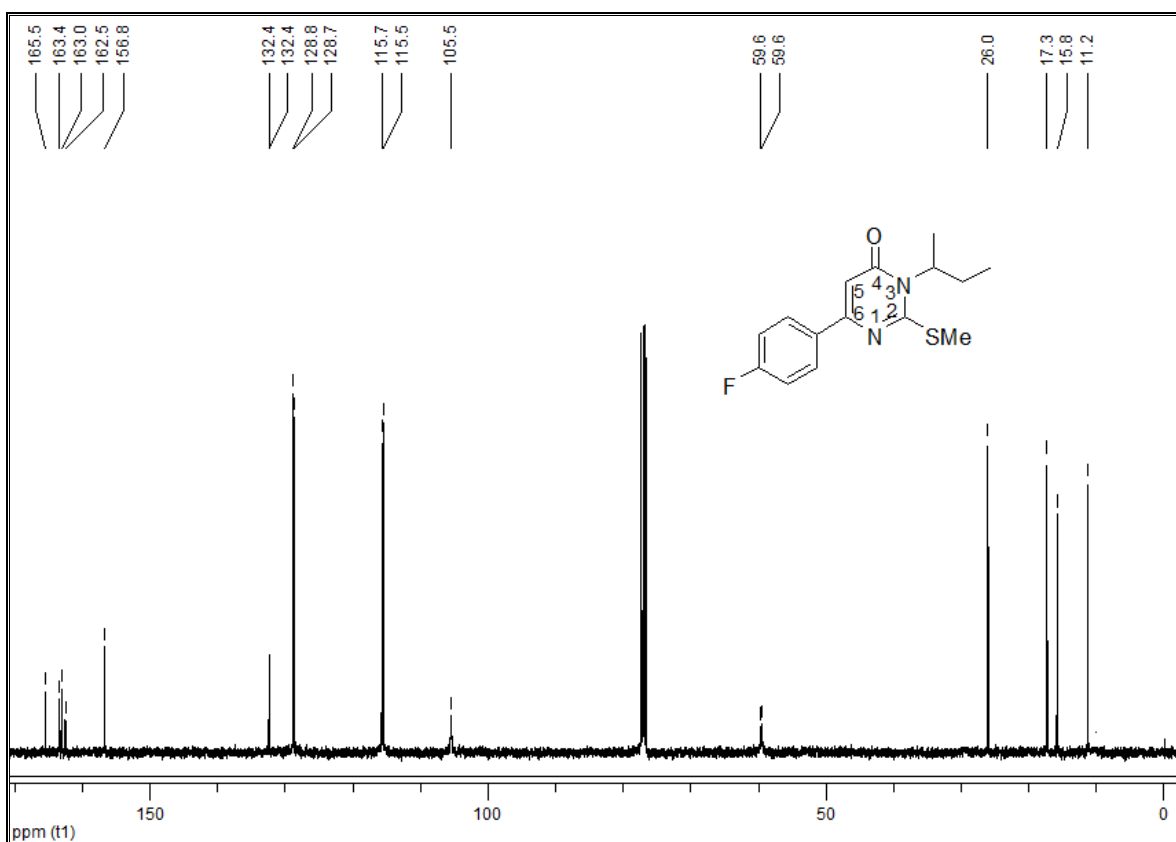


Figura 75: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **13e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

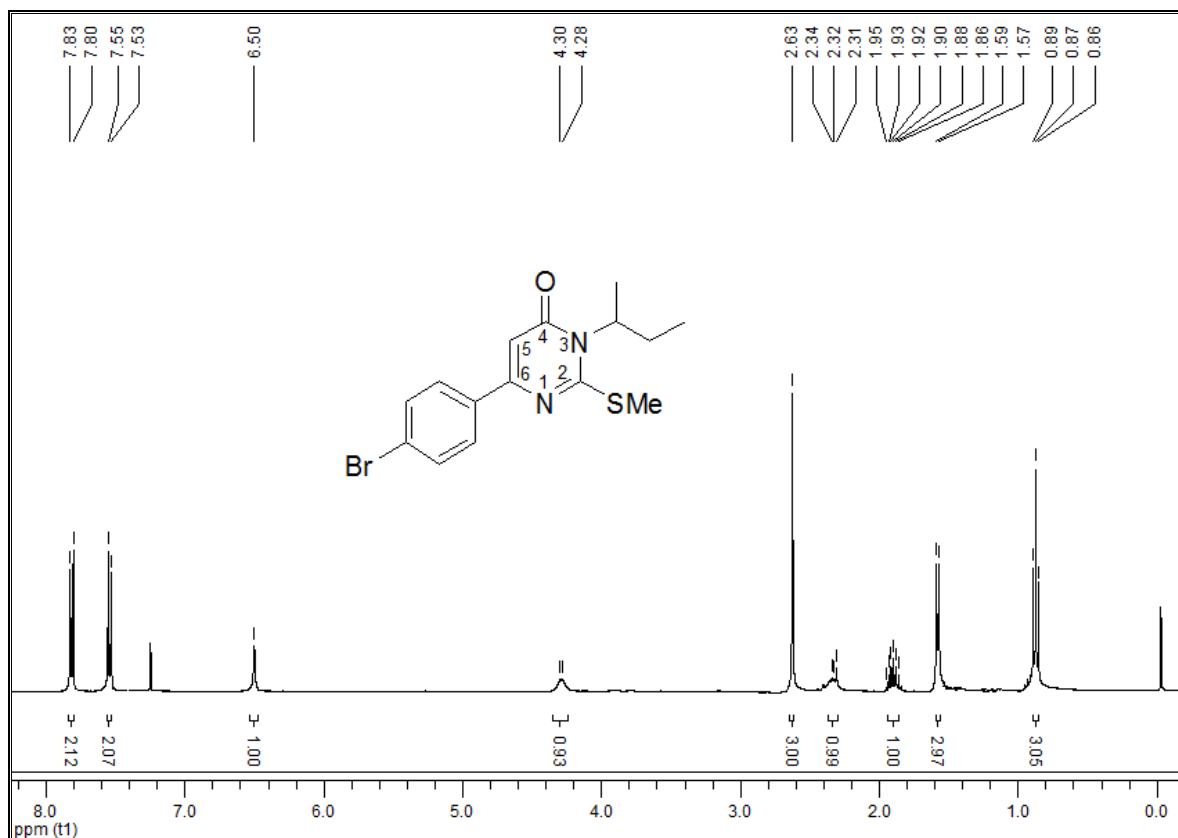


Figura 76: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **13f** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.

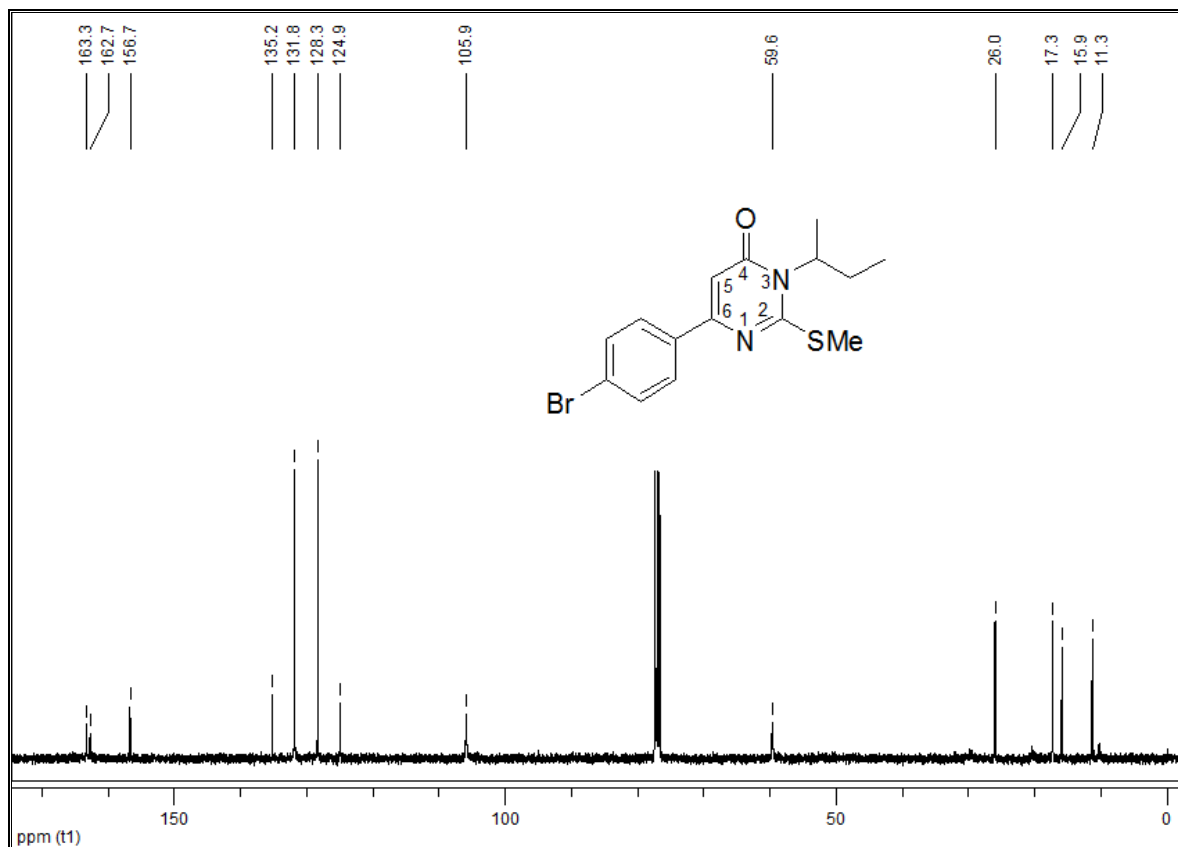


Figura 77: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C para o composto **13f** em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz.

## Espectros Uracilas $N^3$ - substituídas

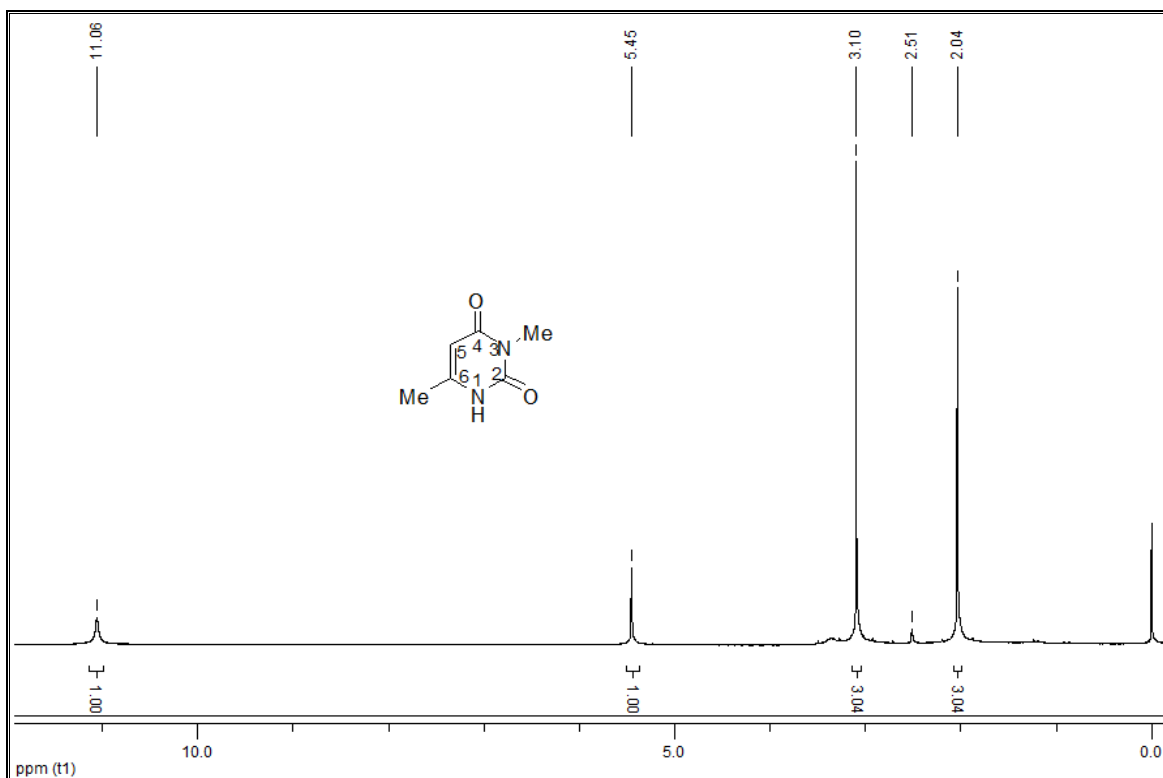


Figura 78: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **14a** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400MHz.

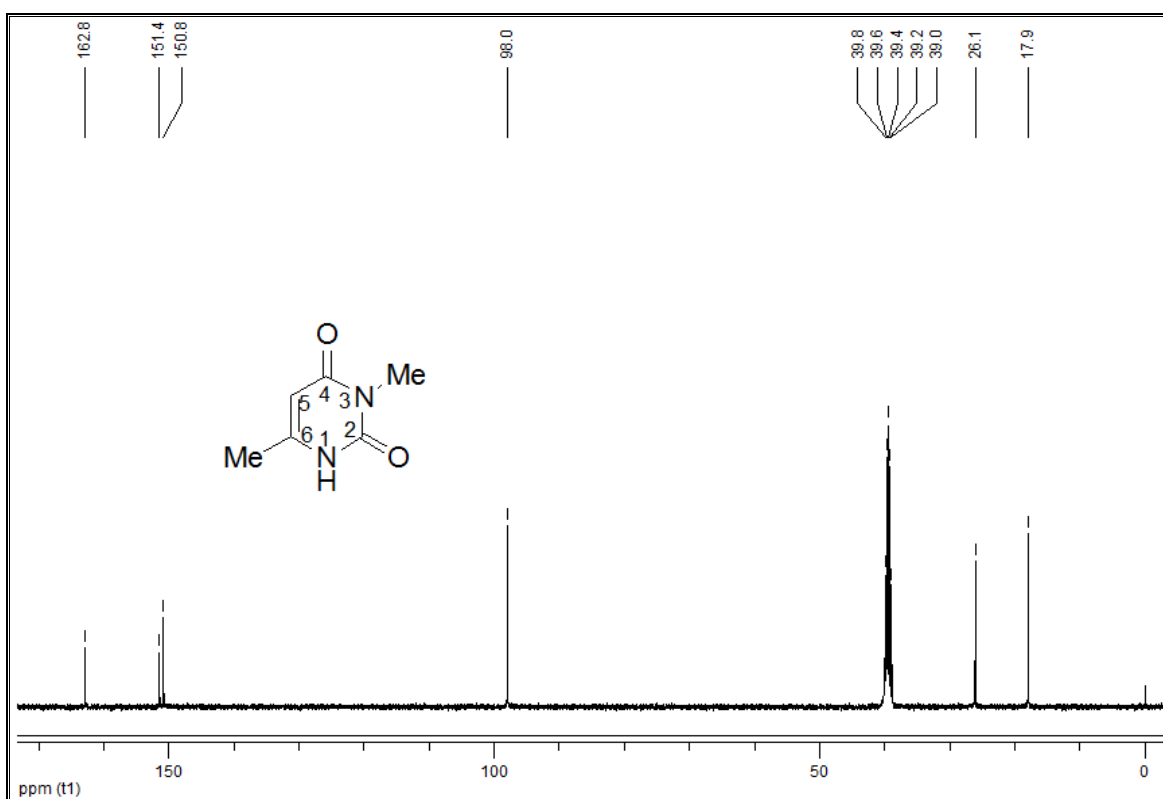


Figura 79: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **14a** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100MHz.



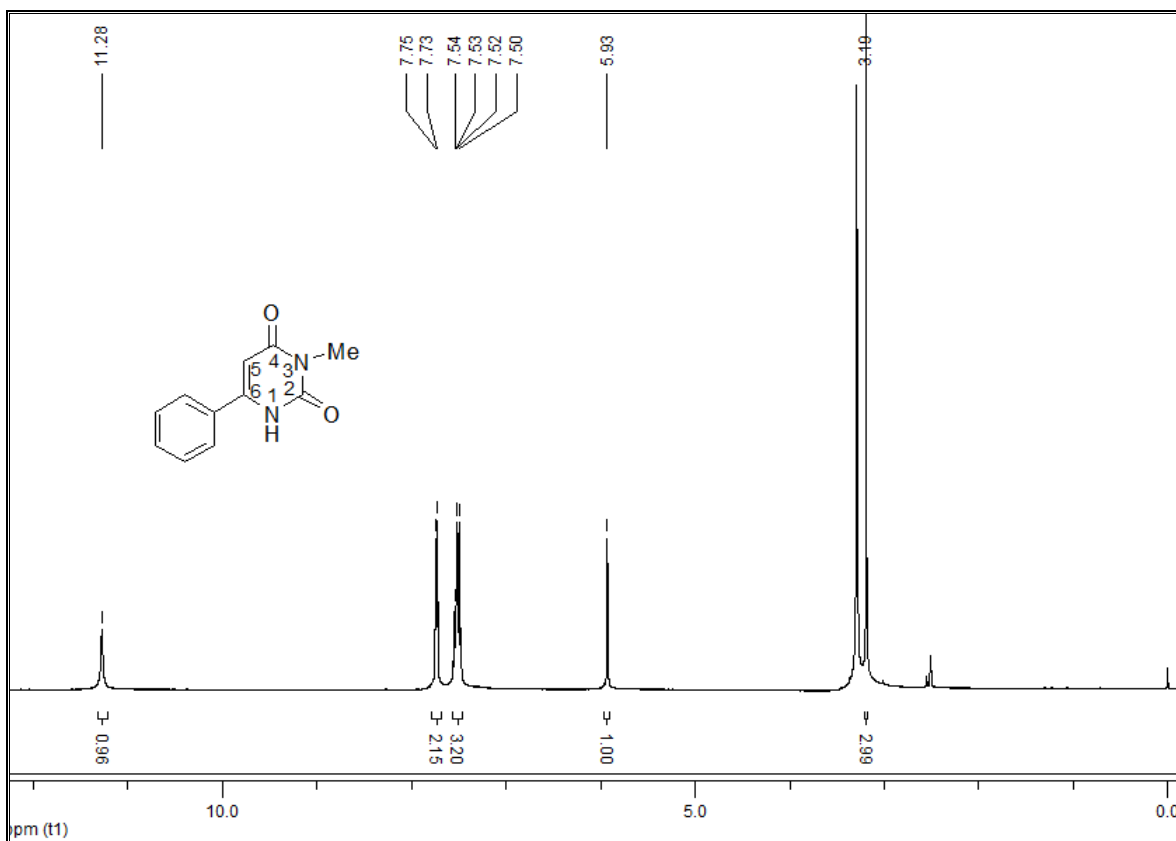


Figura 80: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **14b** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400MHz.

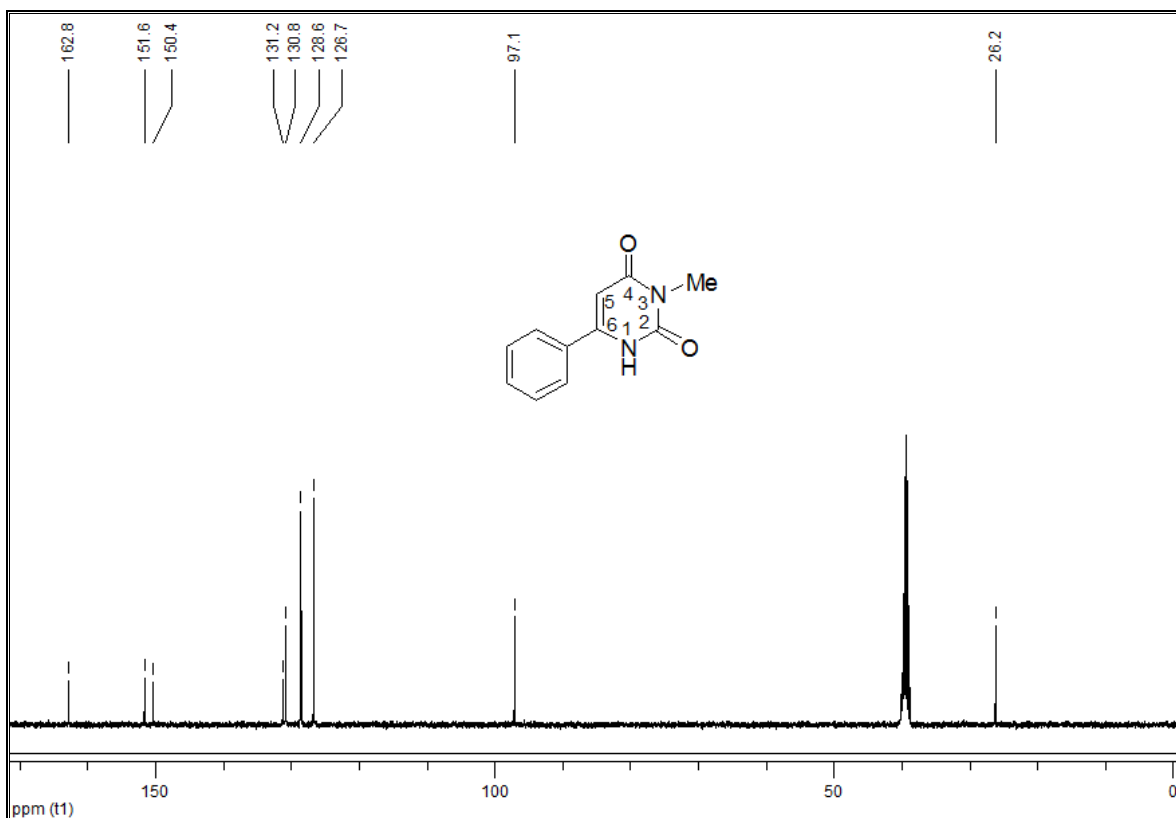


Figura 81: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **14b** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100MHz.

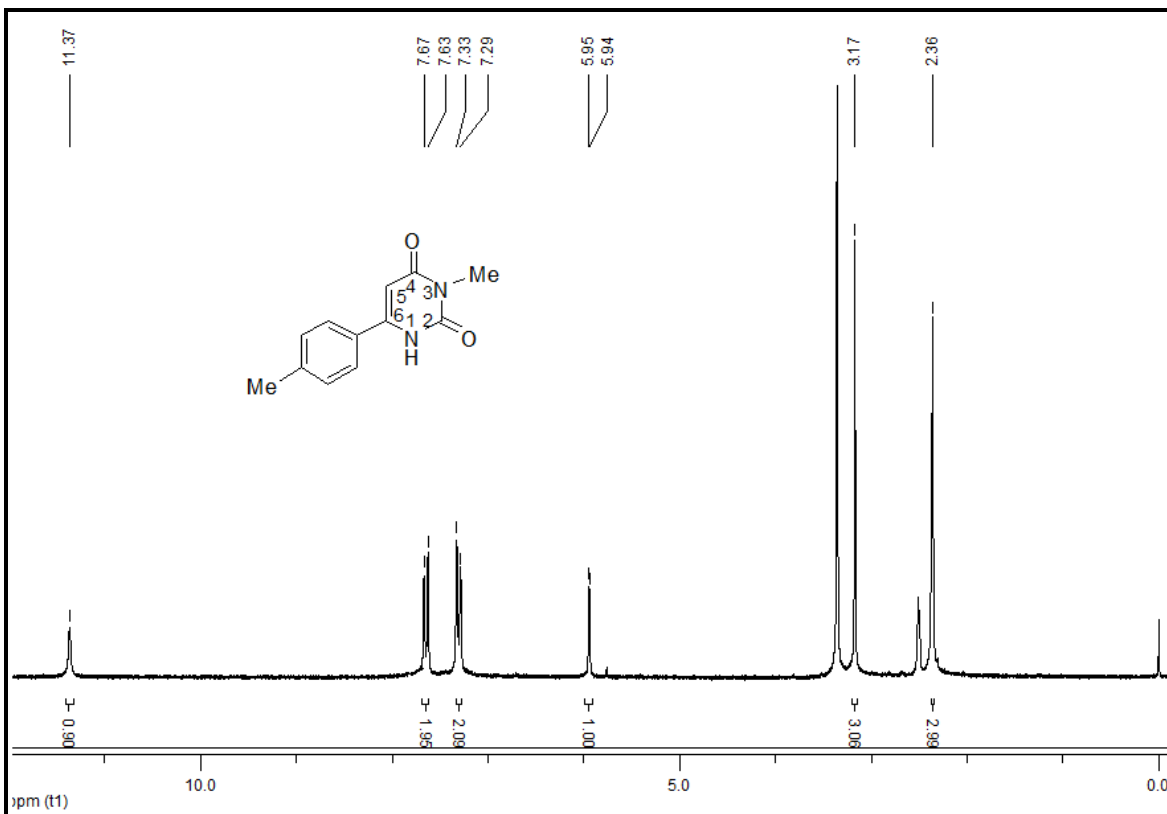


Figura 82: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **14c** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400MHz

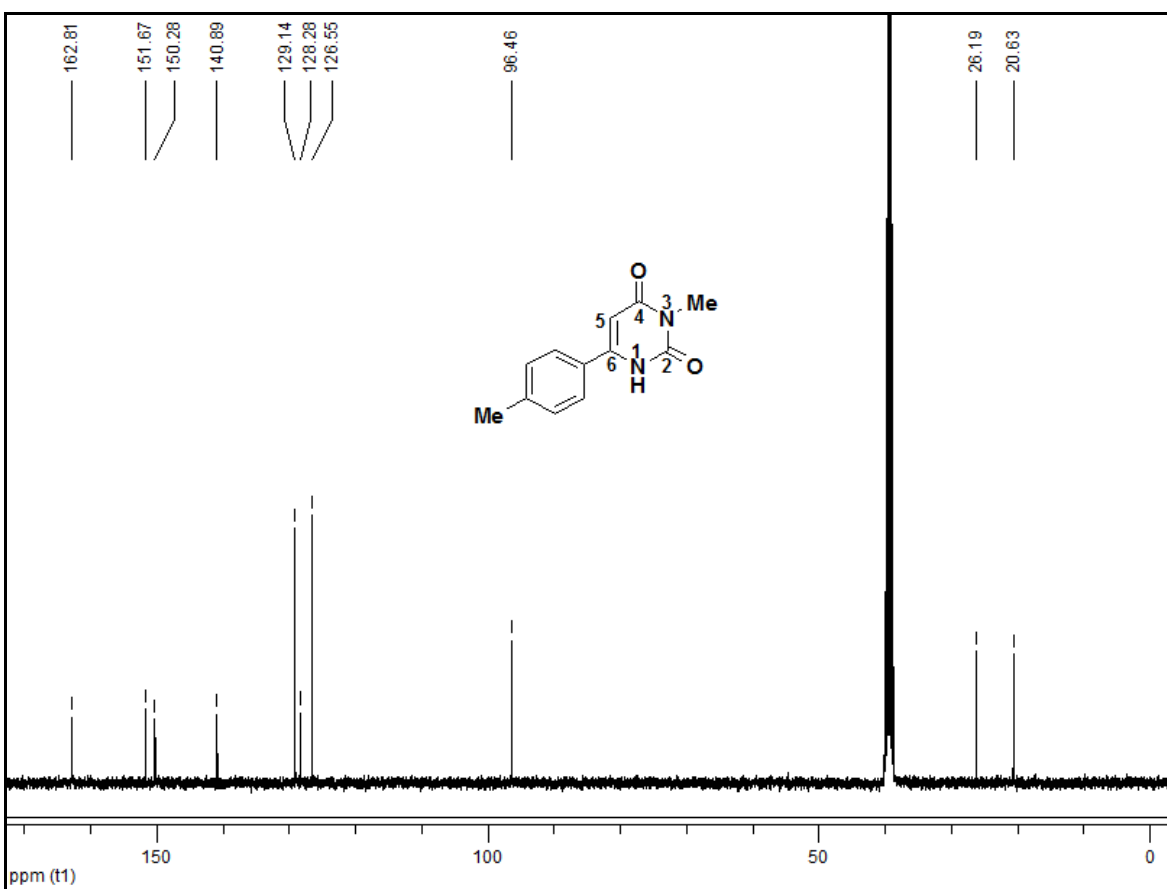


Figura 83: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **14c** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100MHz.

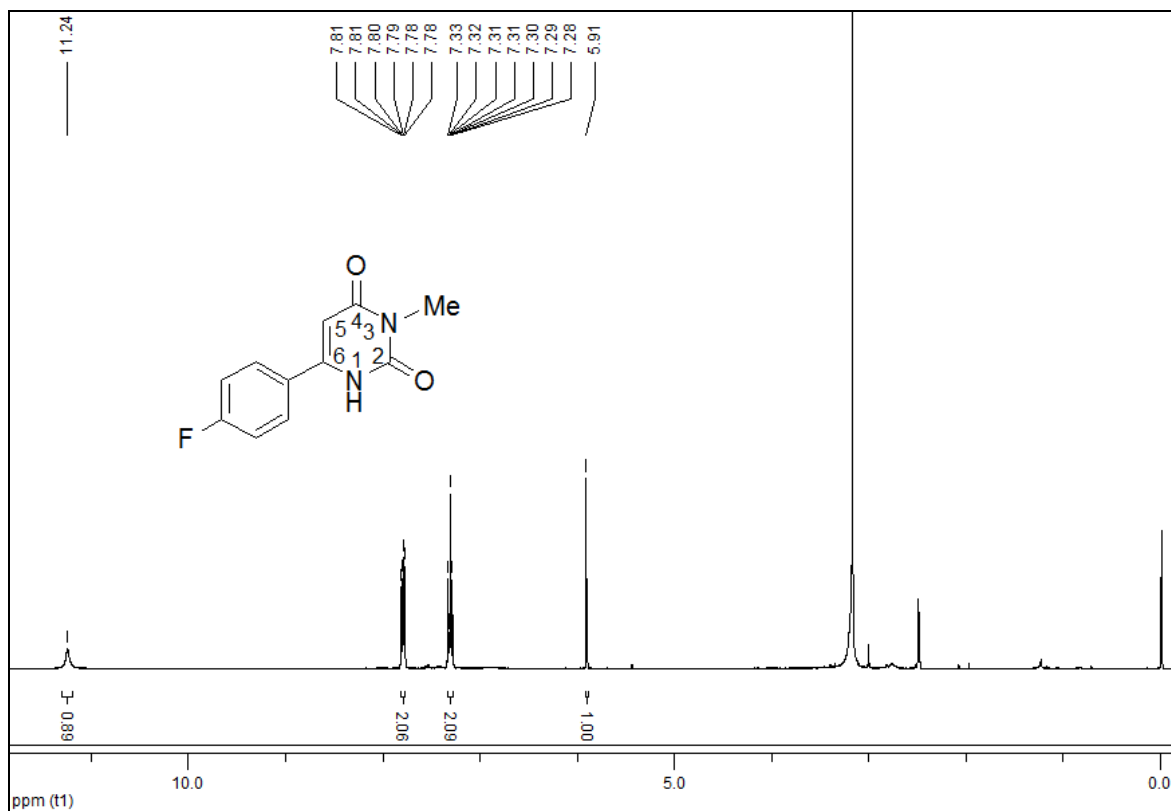


Figura 84: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **14e** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400MHz.

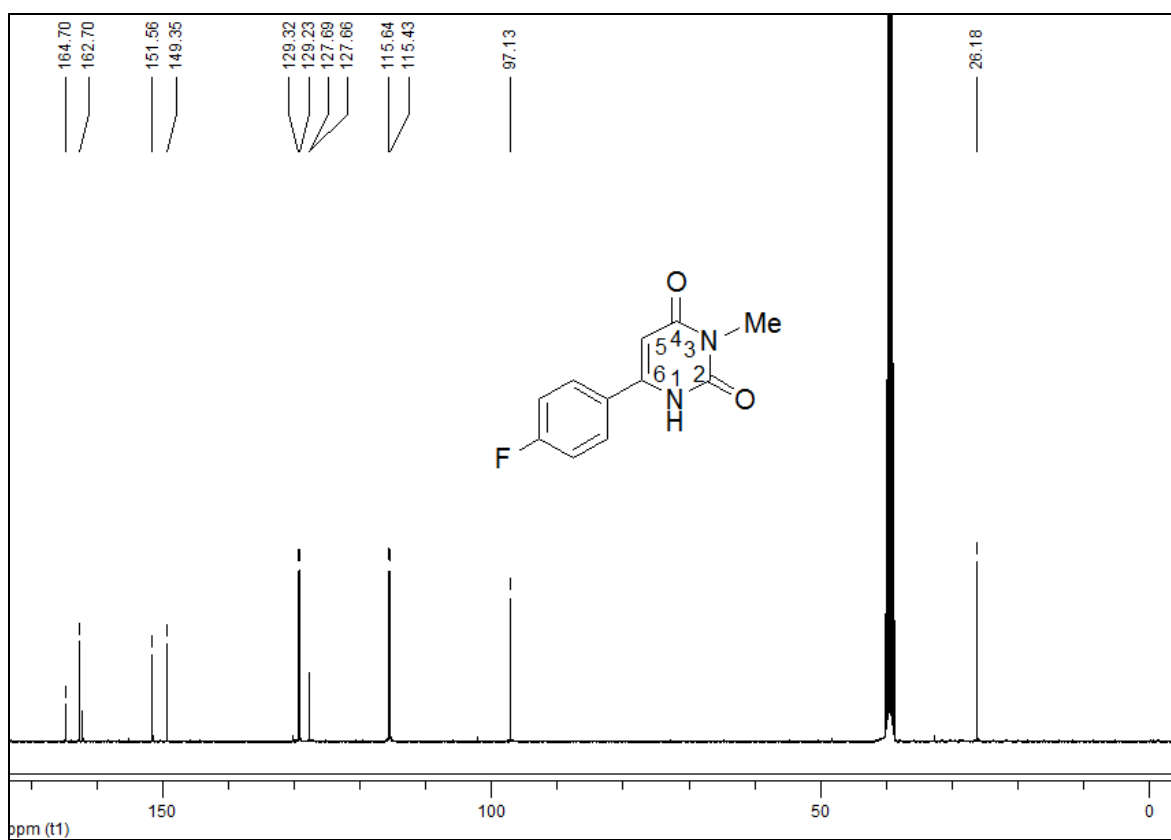


Figura 85: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **14e** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400MHz

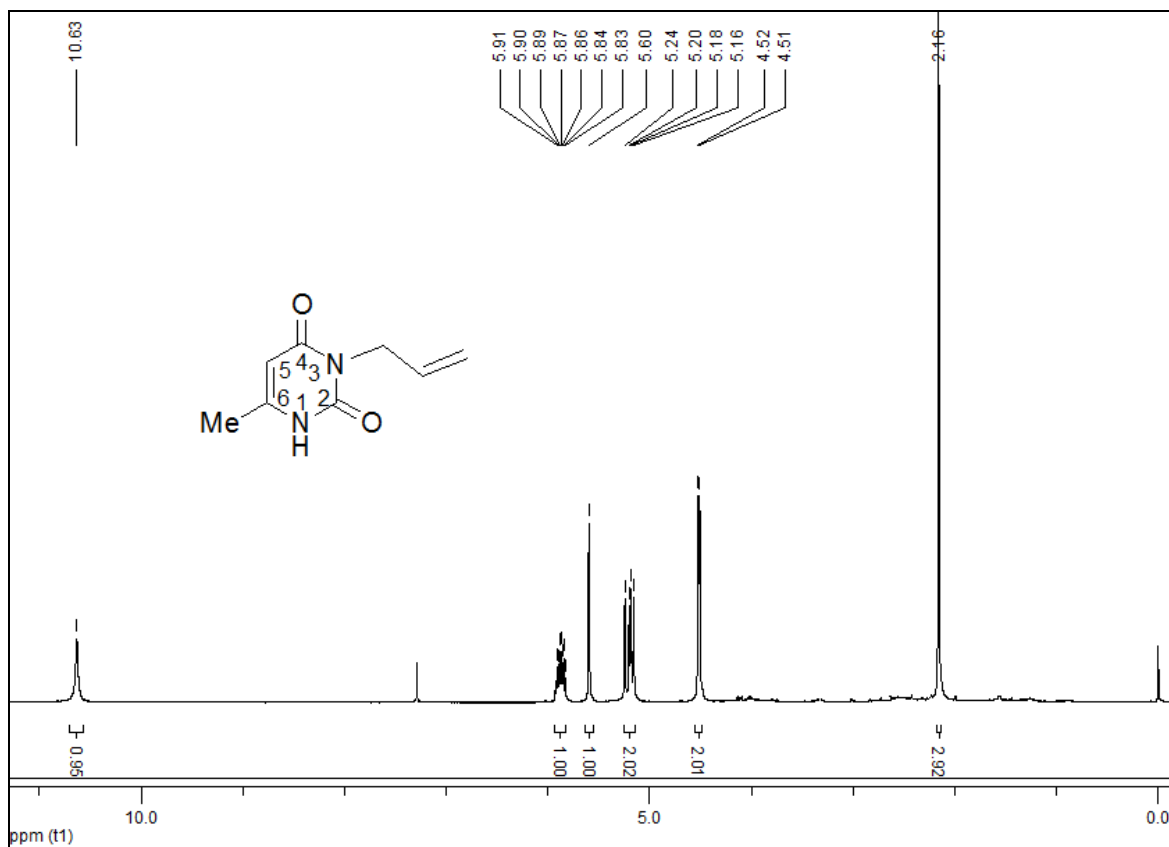


Figura 86: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para composto **15a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

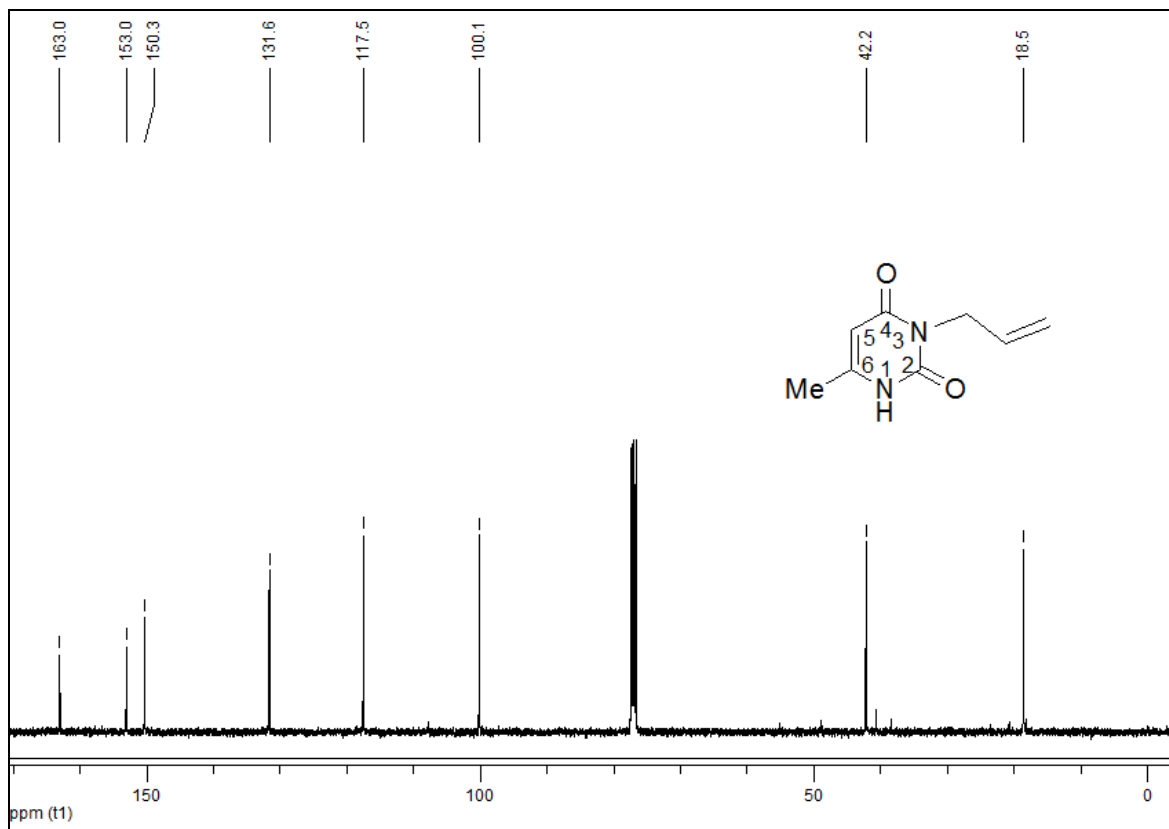


Figura 87: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **15a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz

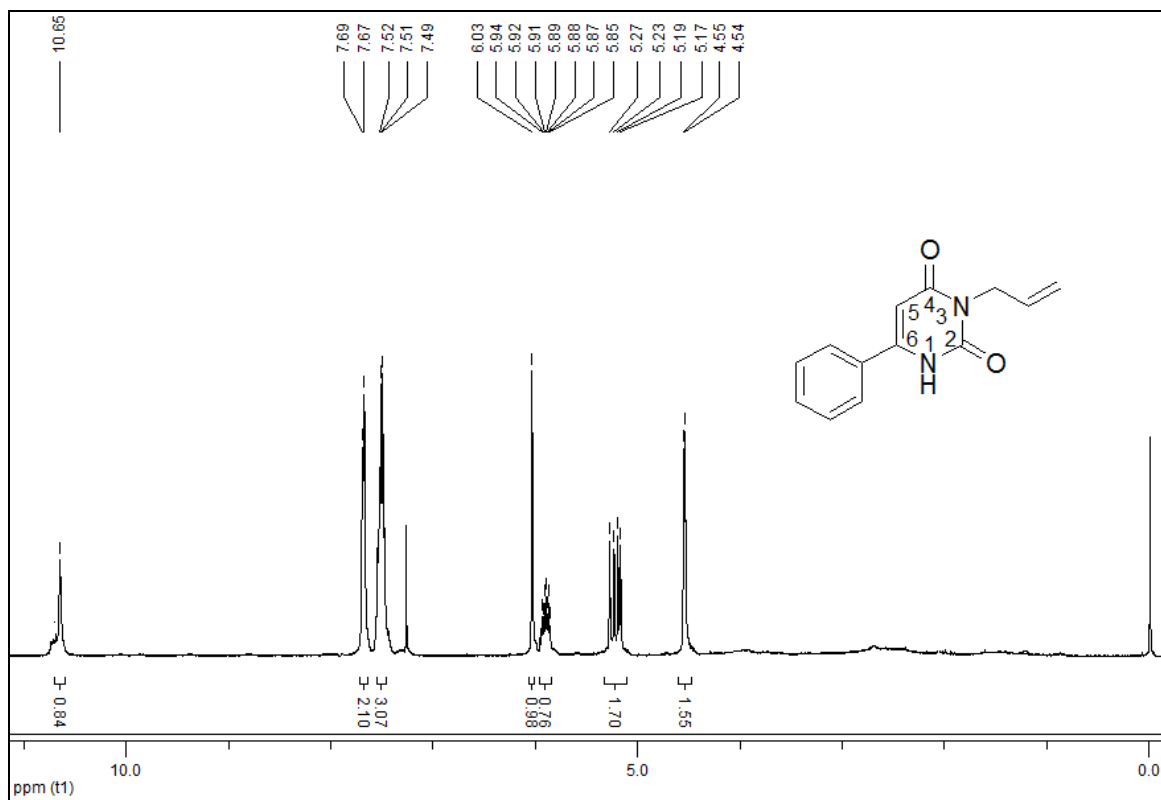


Figura 88: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **15b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

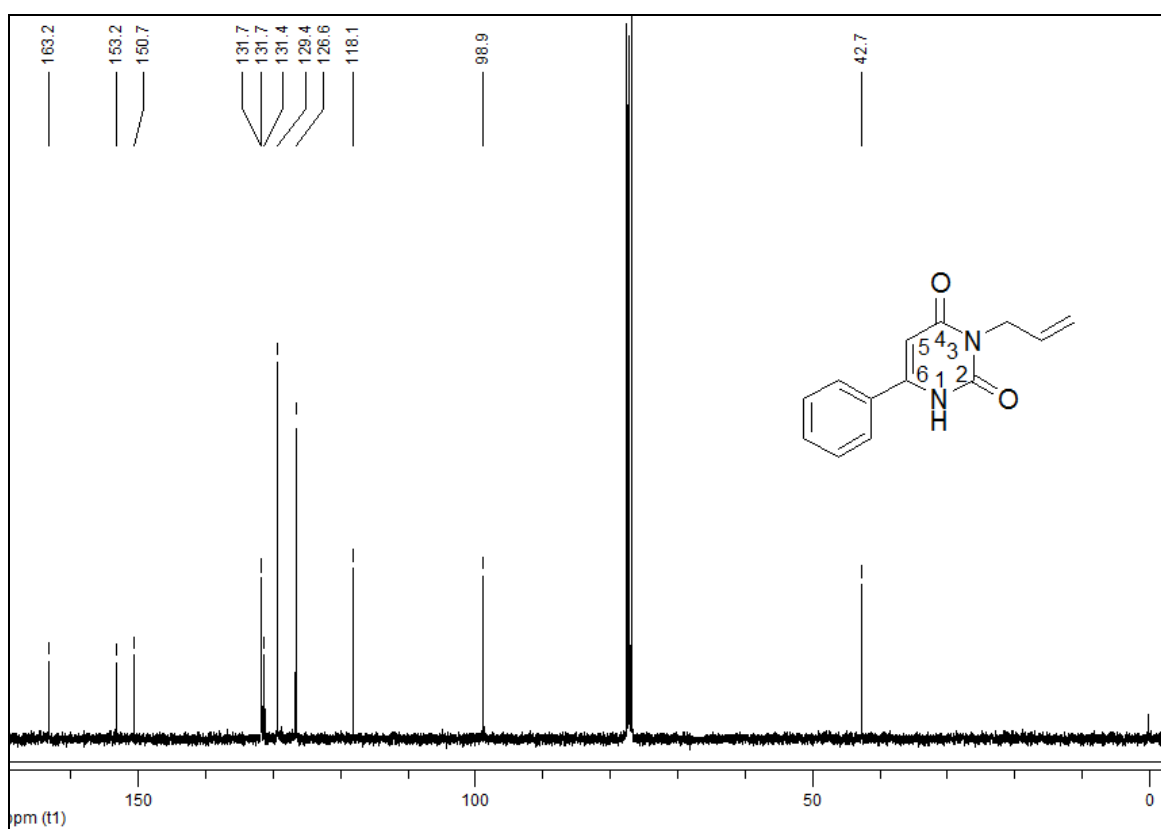


Figura 89: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **15b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

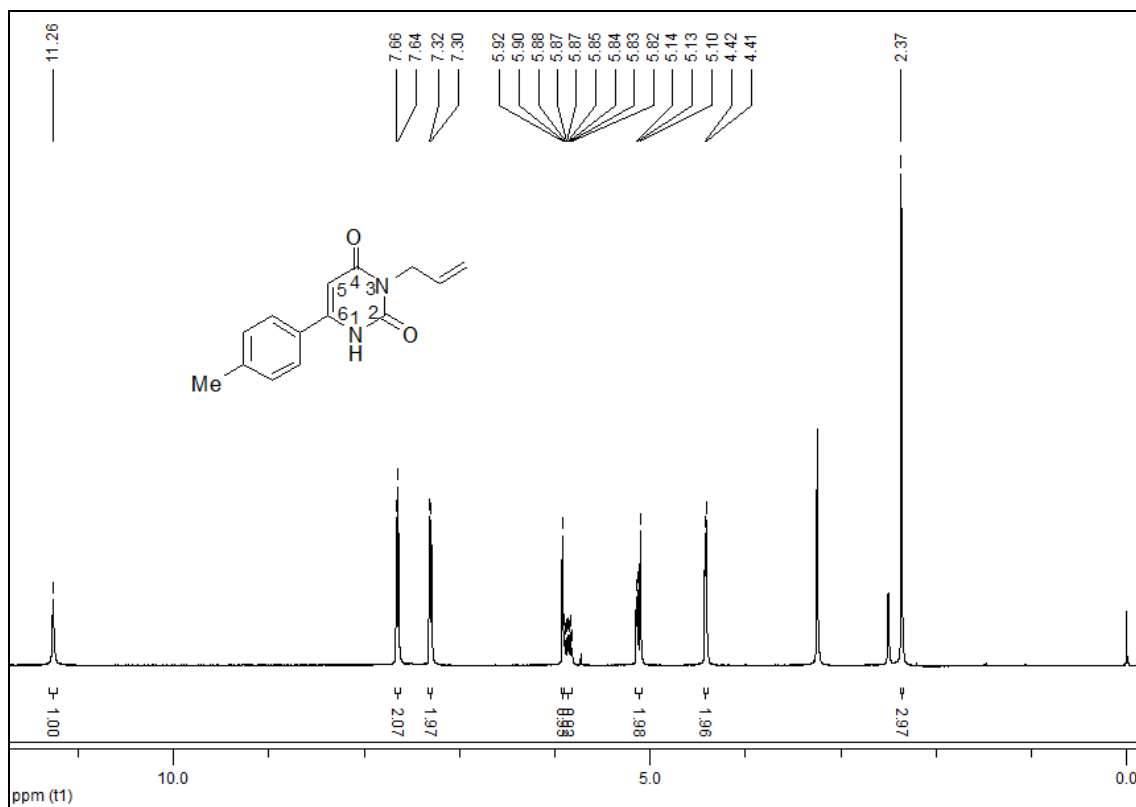


Figura 90: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **15c** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400MHz.

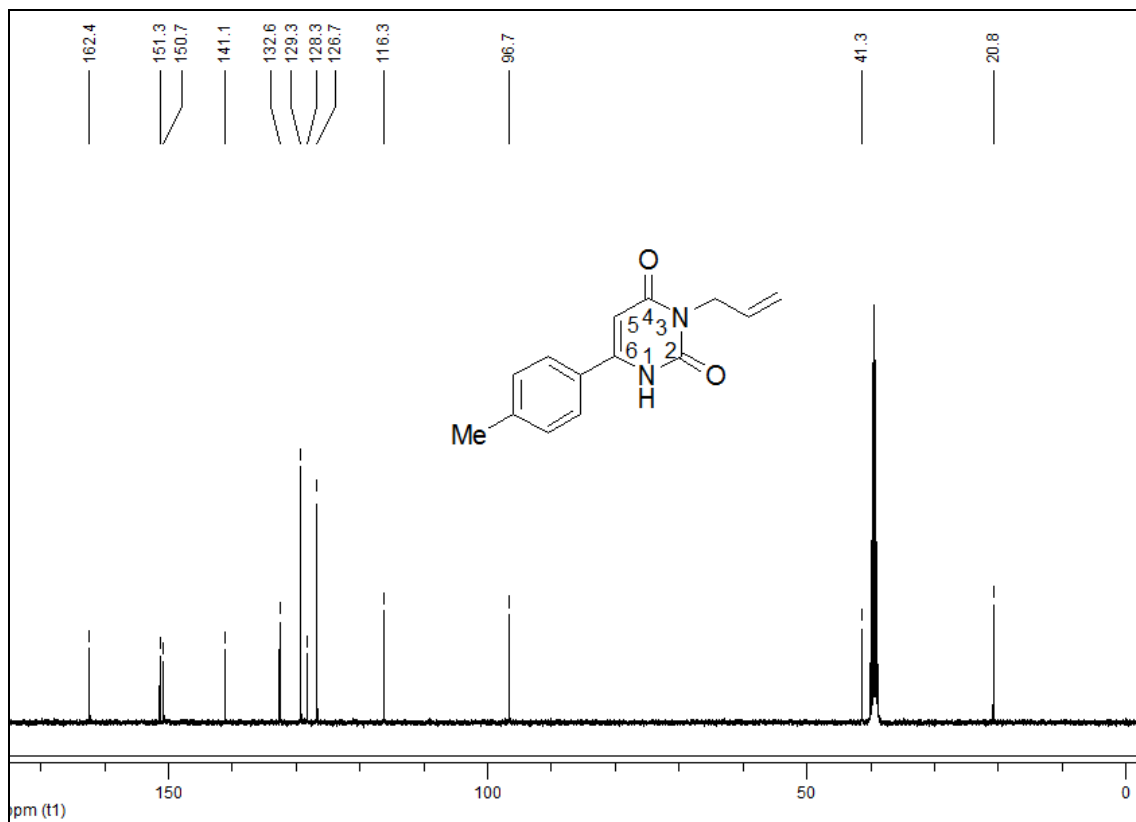


Figura 91: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **15c** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 100MHz.

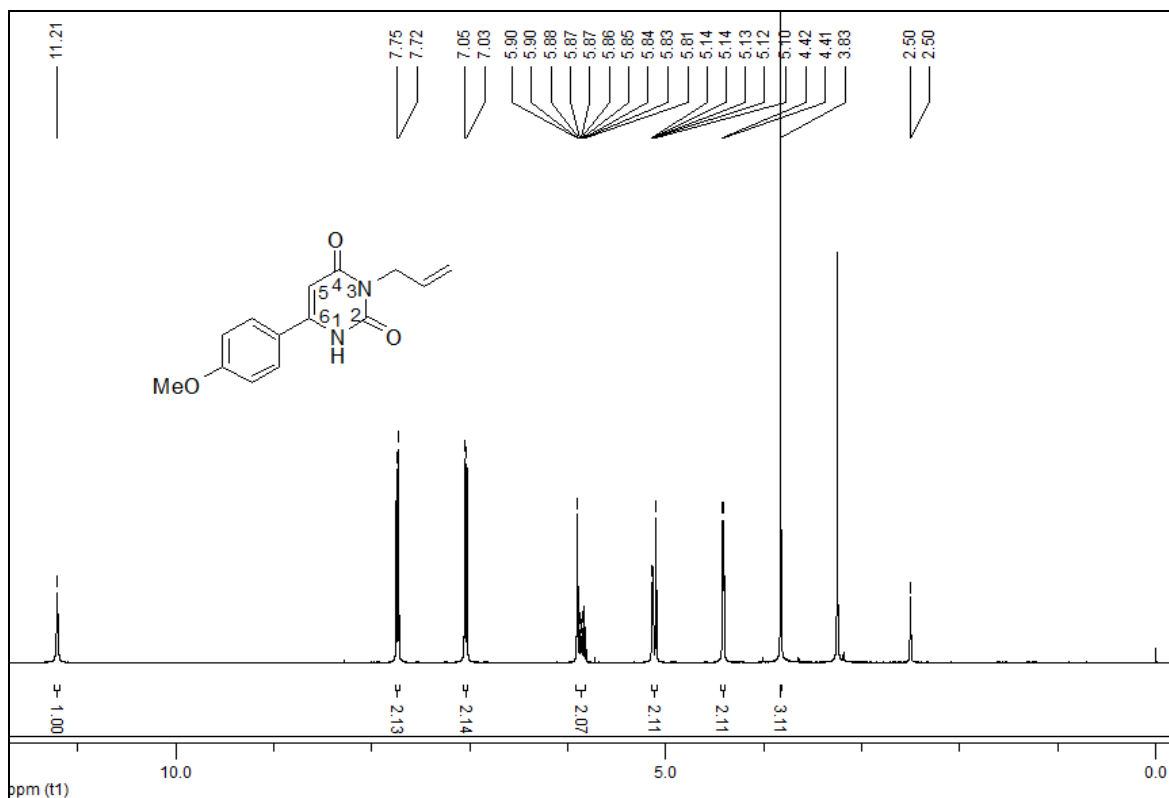


Figura 92: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **15d** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400MHz.

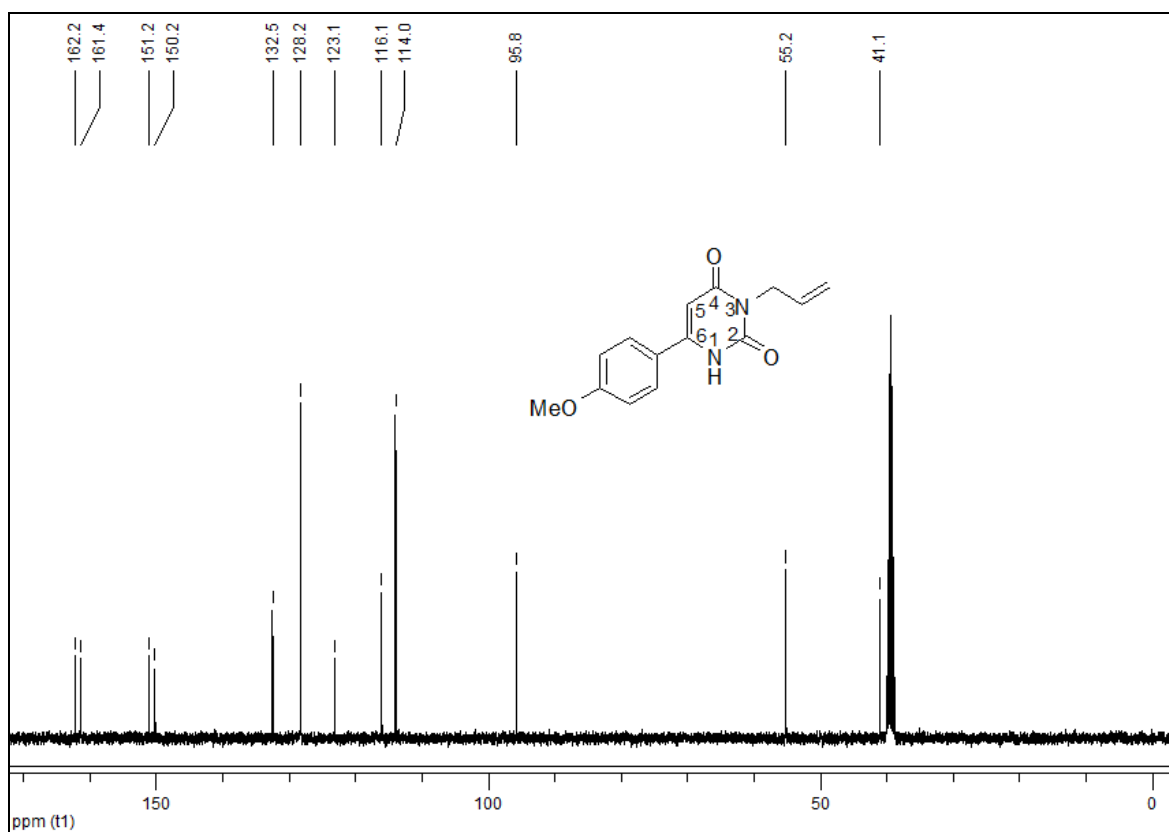


Figura 93: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **15d** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100MHz.

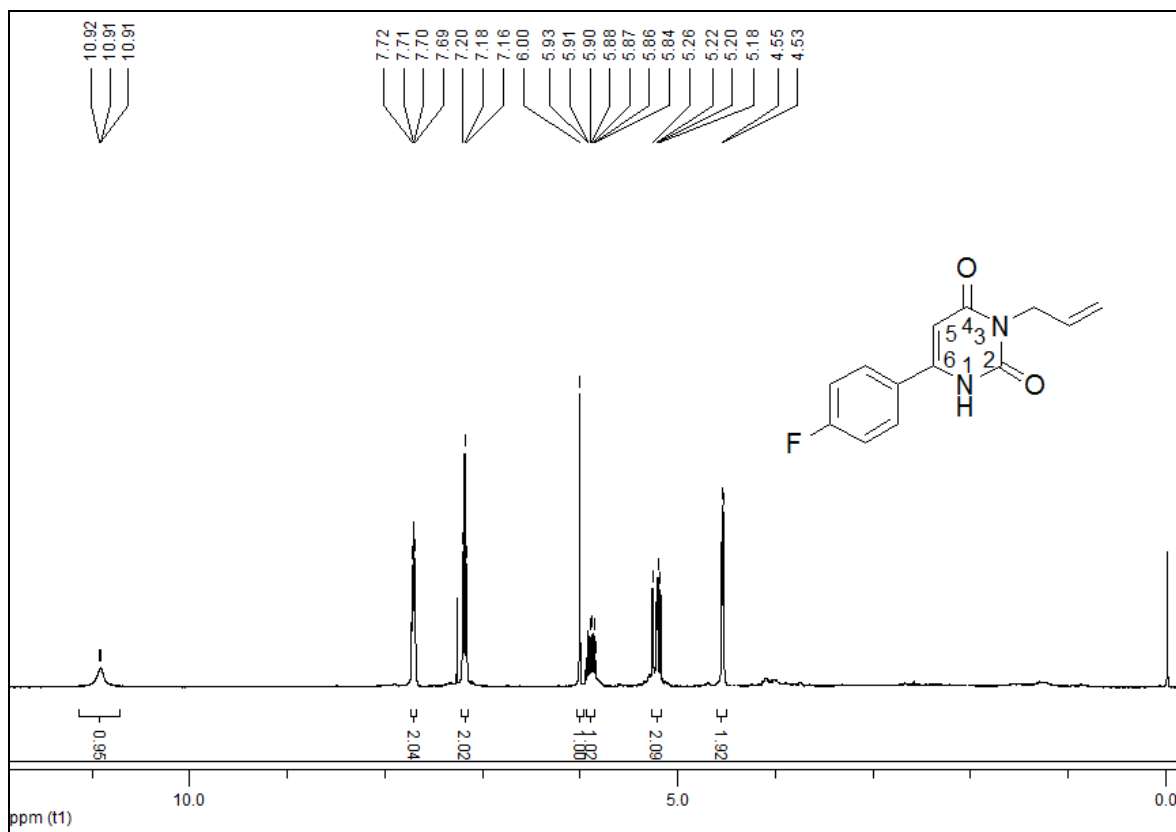


Figura 94: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **15e** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400MHz.

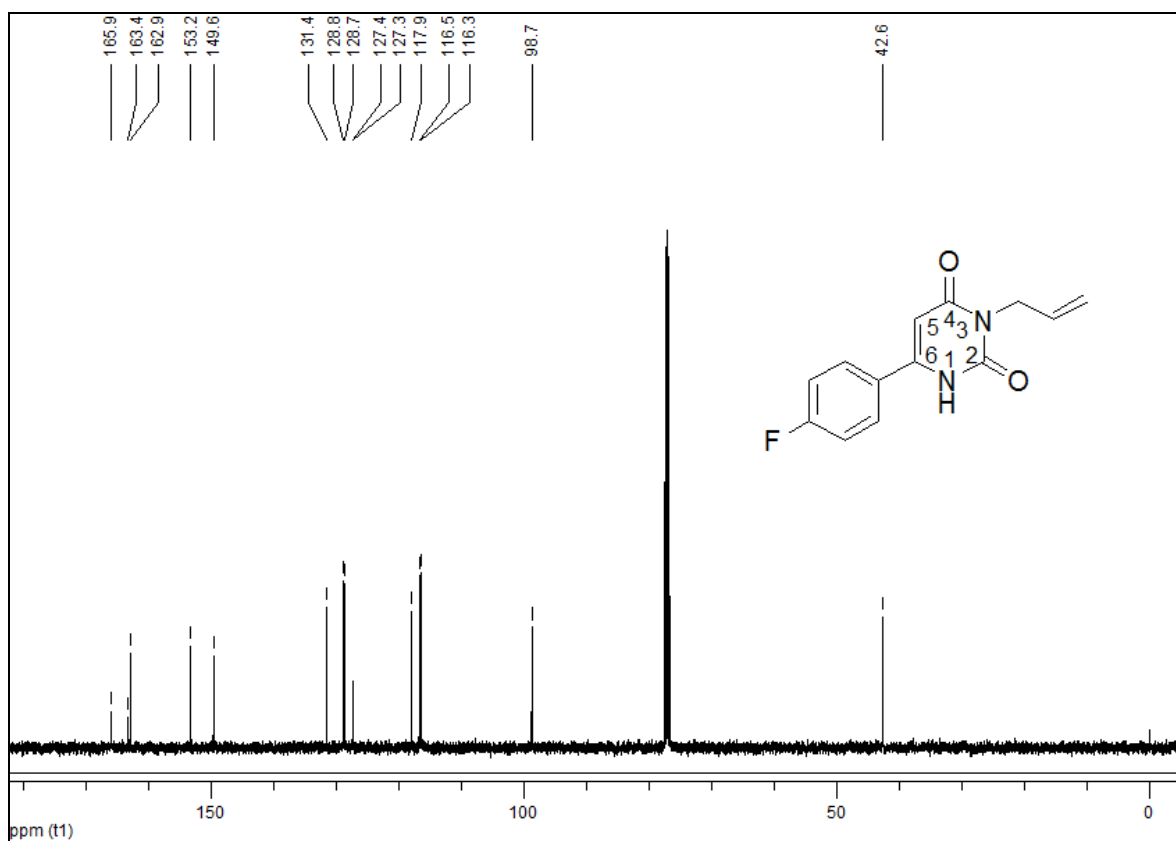


Figura 95: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **15e** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100MHz.



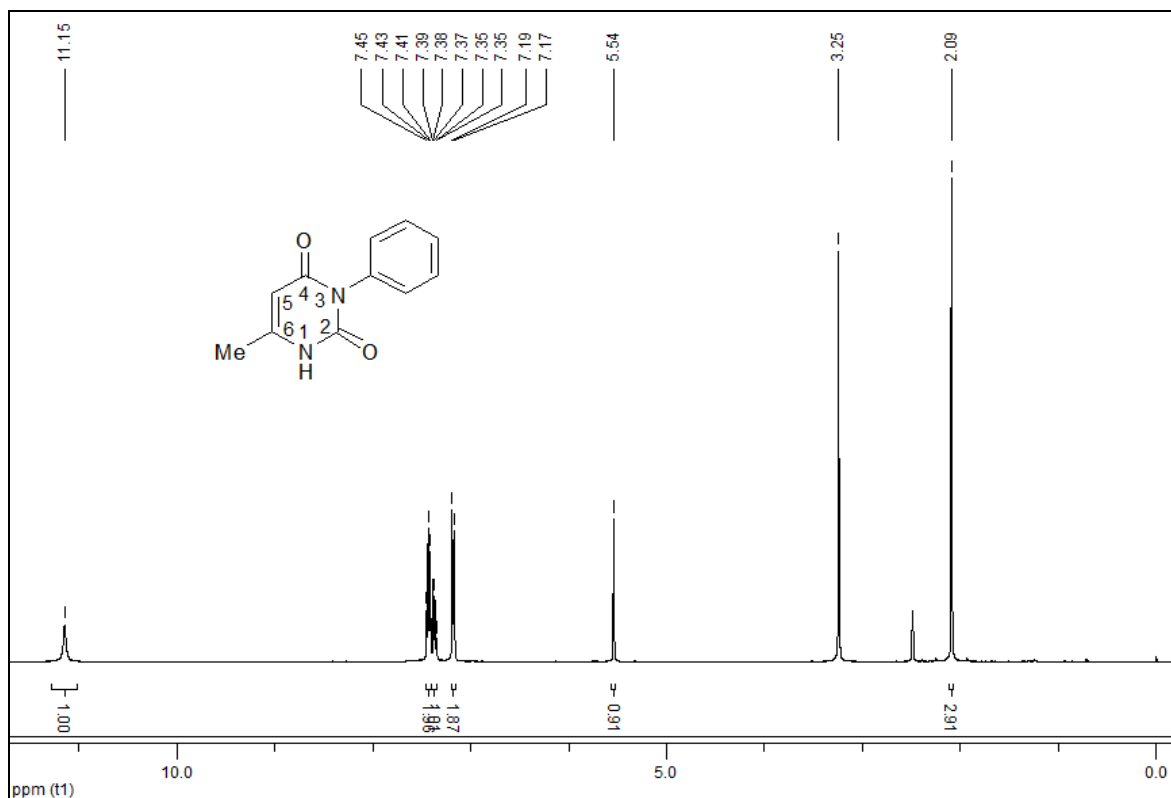


Figura 96: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **16a** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400MHz.

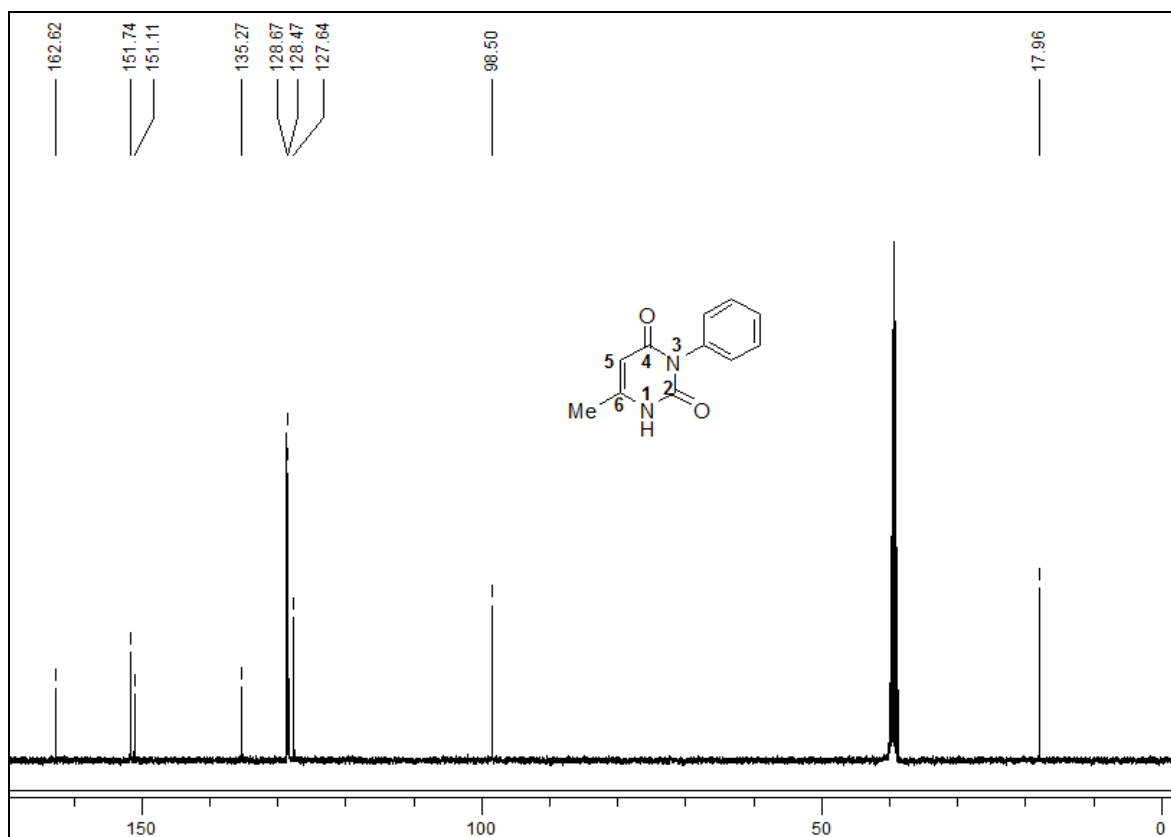


Figura 97: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **16a** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100MHz.

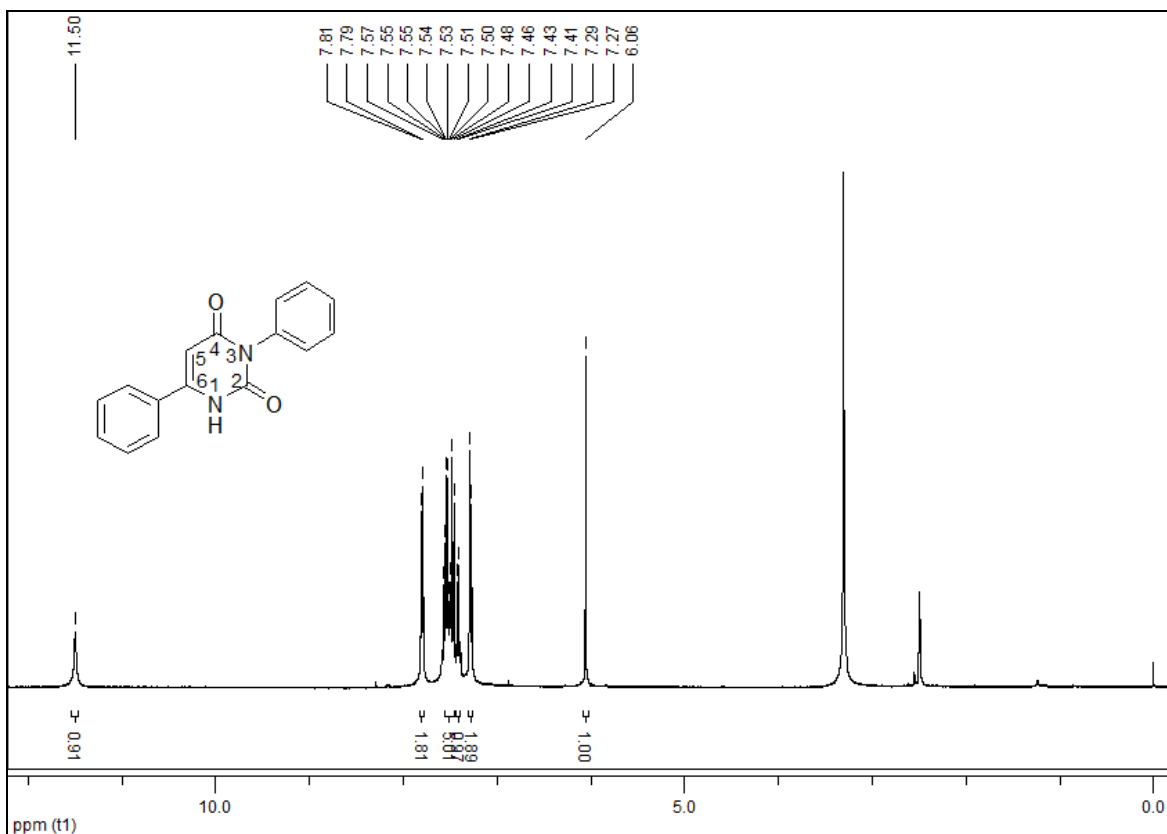


Figura 98: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **16b** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400MHz.

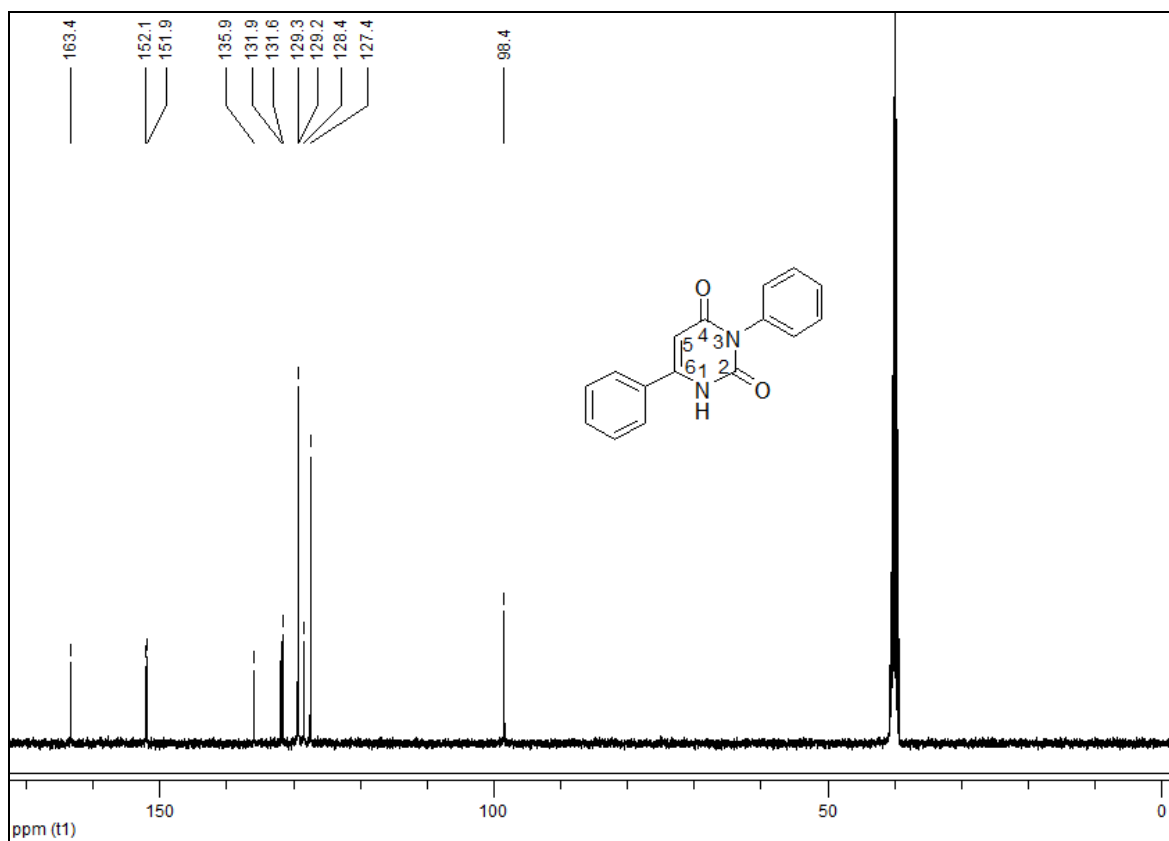


Figura 99: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **16b** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100MHz.

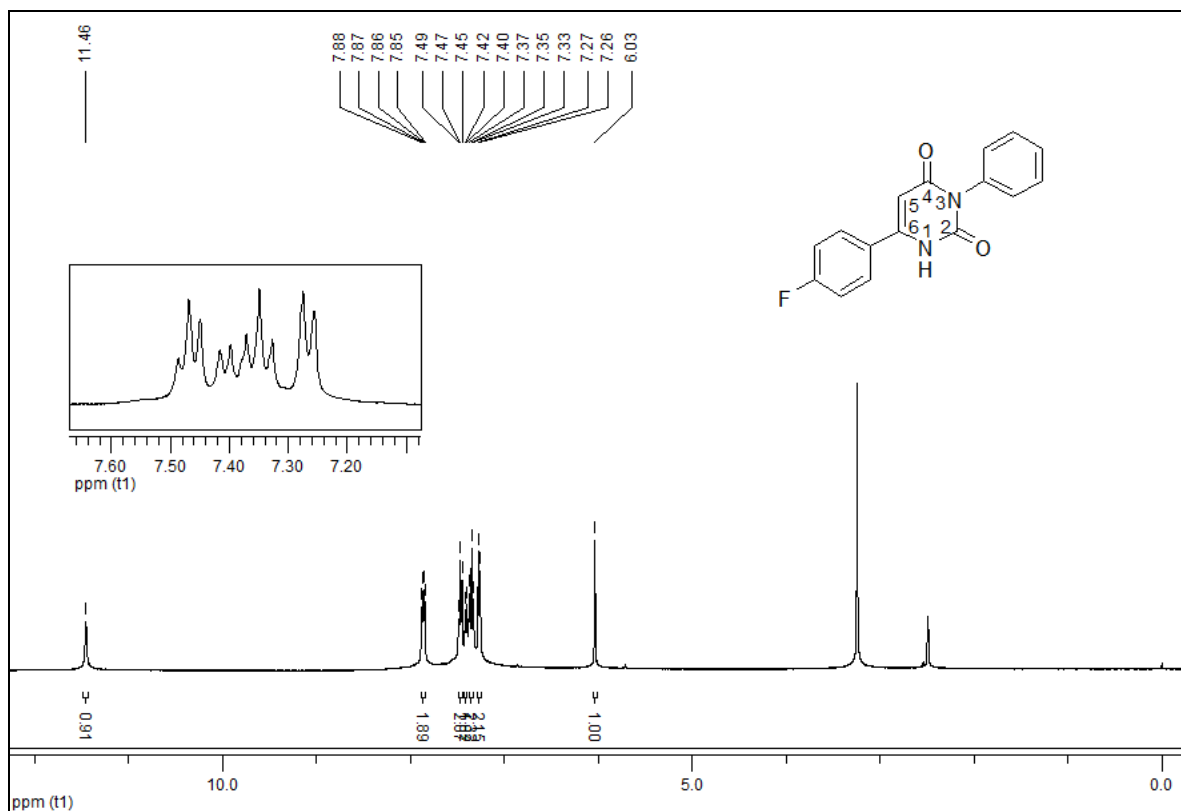


Figura 100: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **16e** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400MHz.

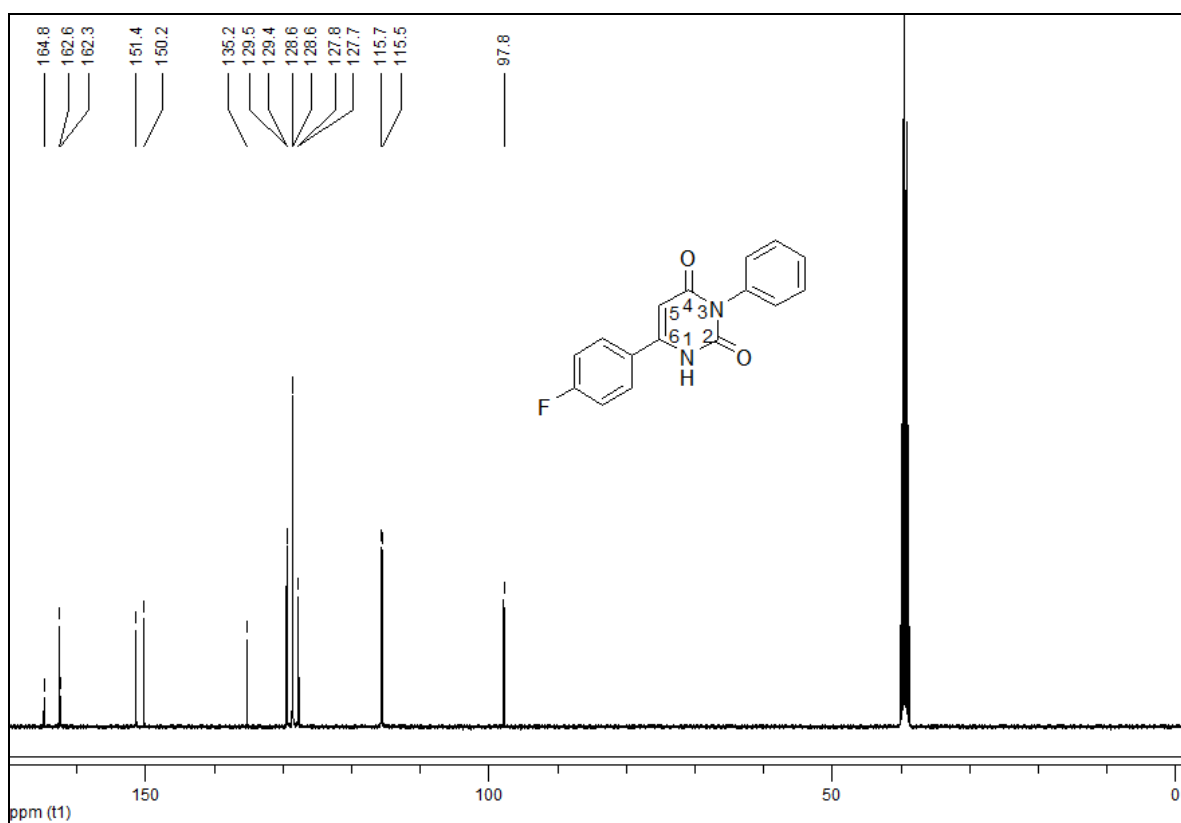


Figura 101: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **16e** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100MHz.

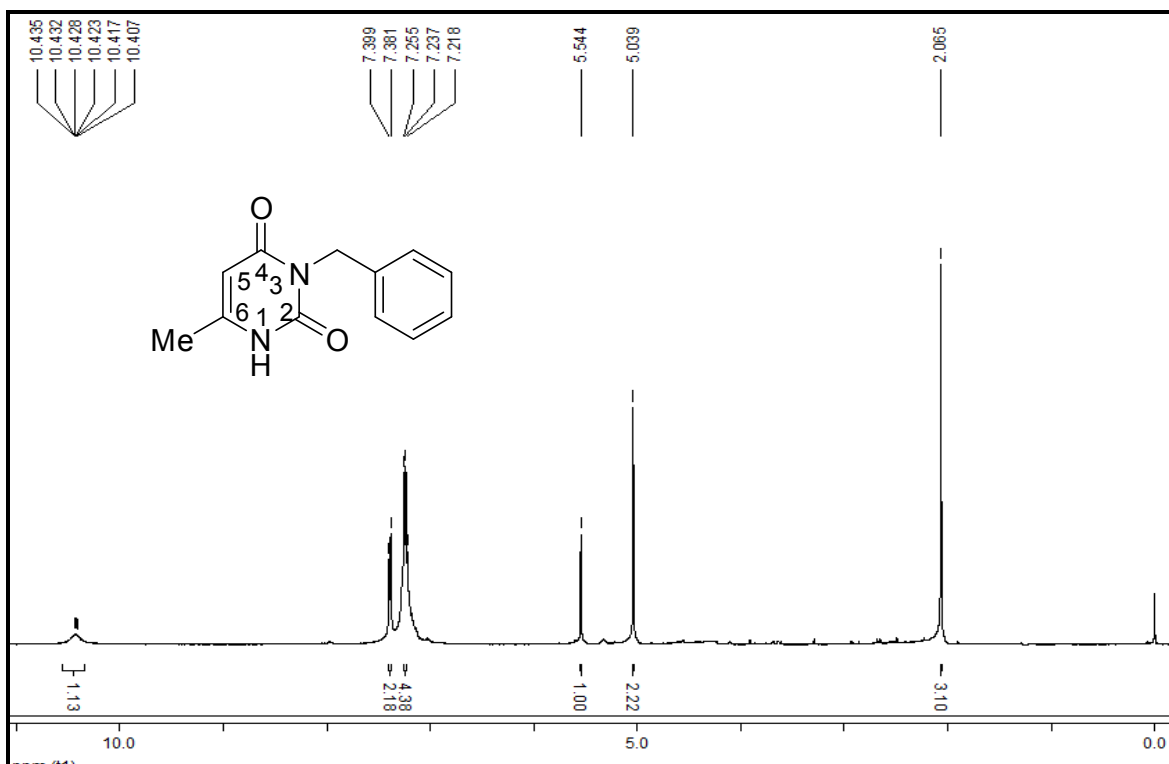


Figura 102: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **17a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

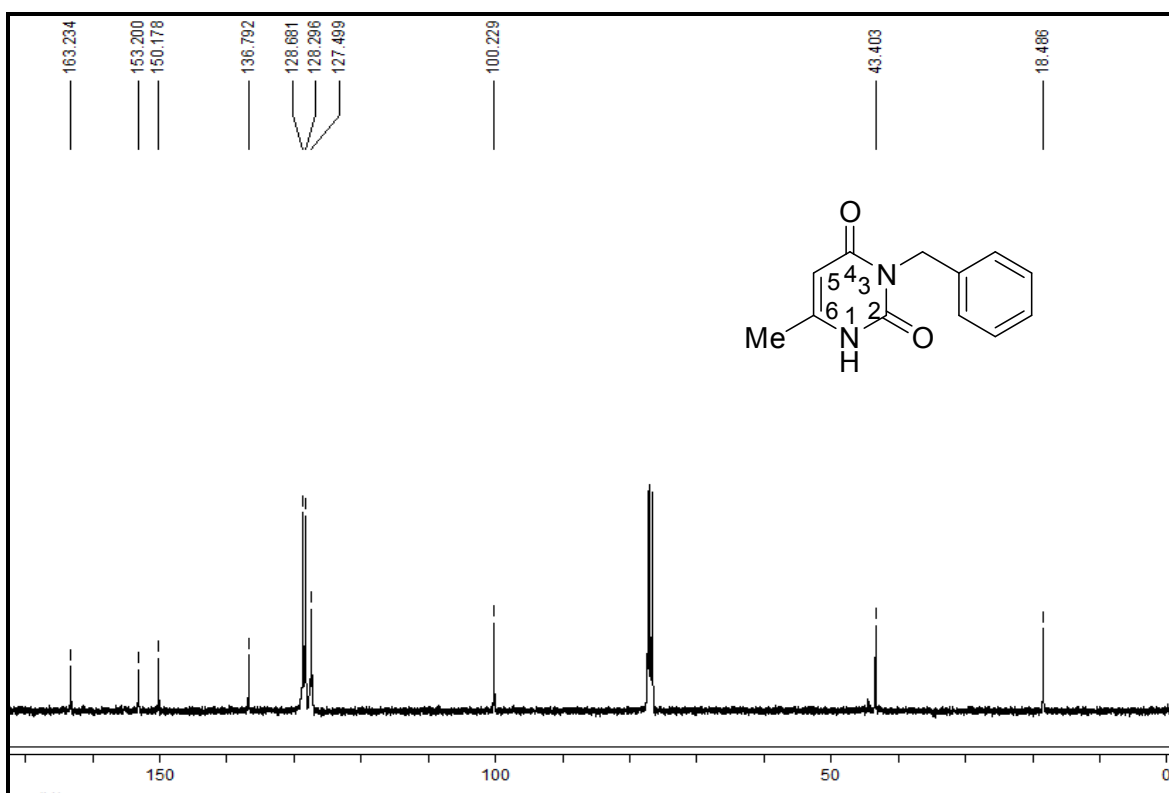


Figura 103: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **17a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

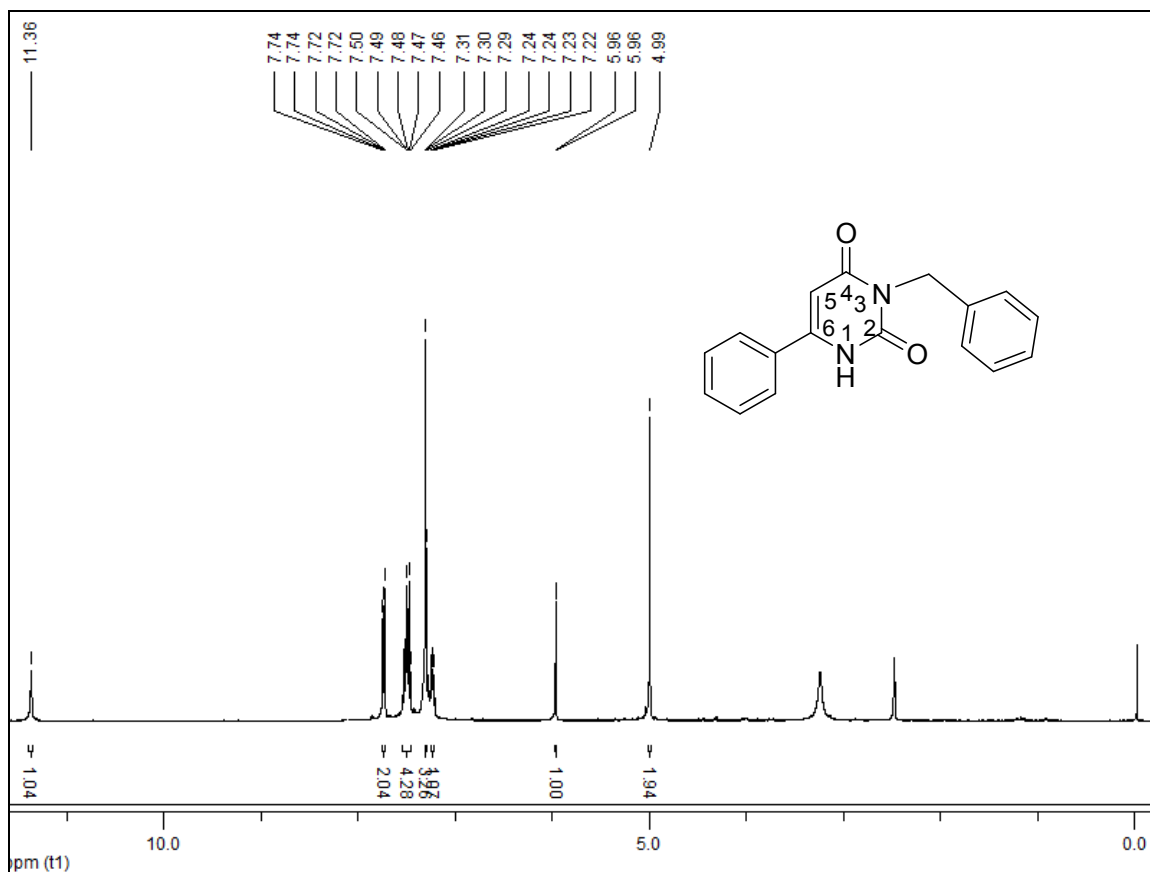


Figura 104: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **17b** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400MHz.

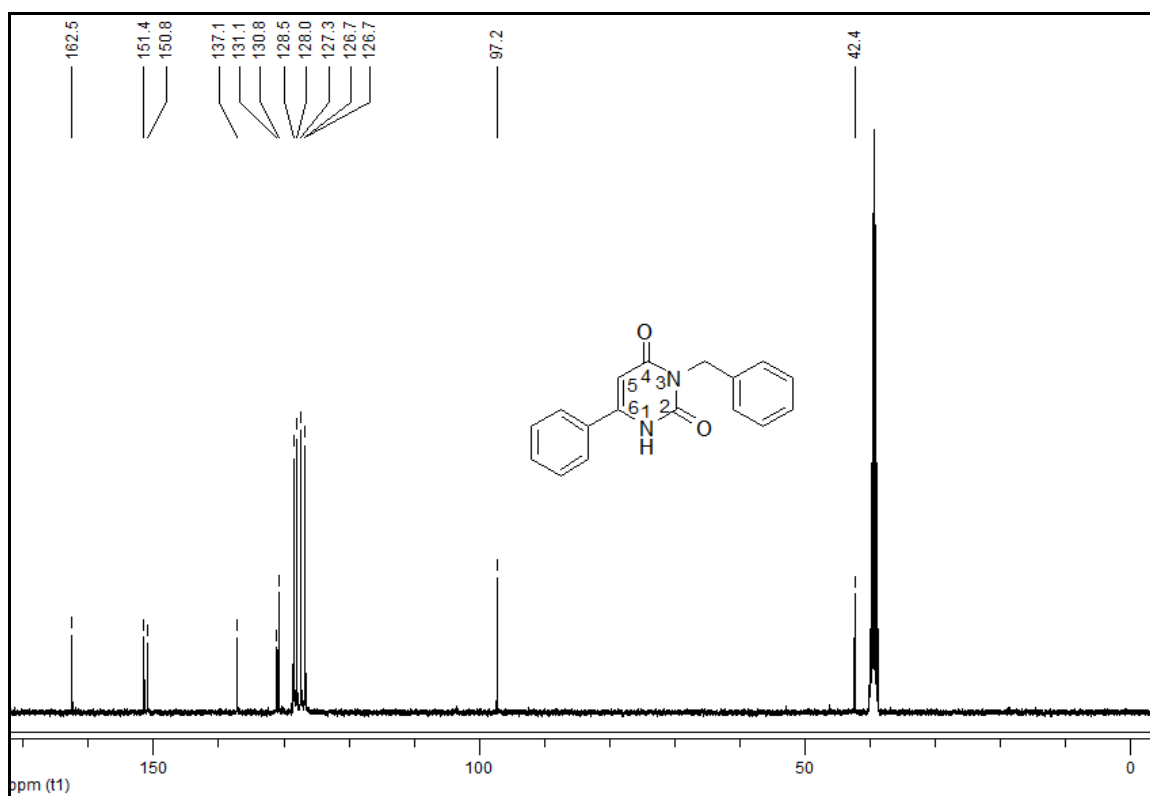


Figura 105: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **17b** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100MHz.

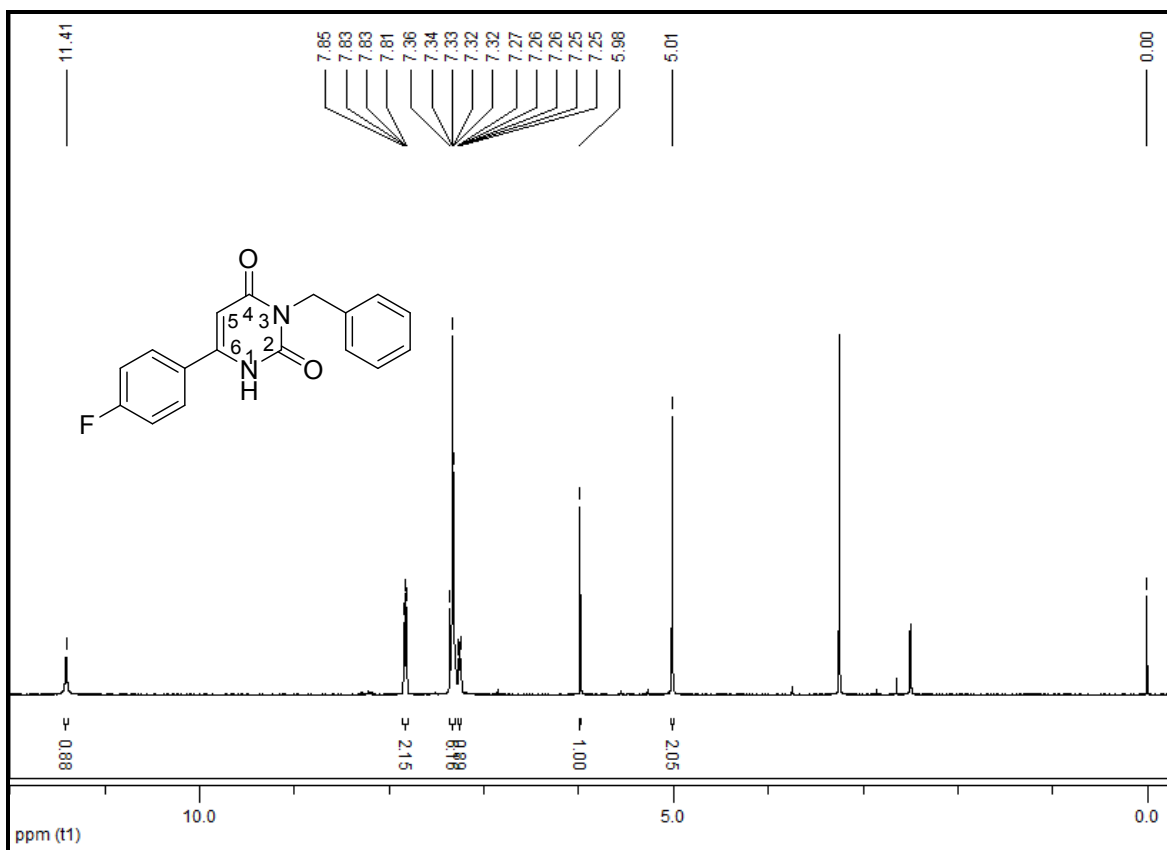


Figura 106: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **17e** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400MHz.

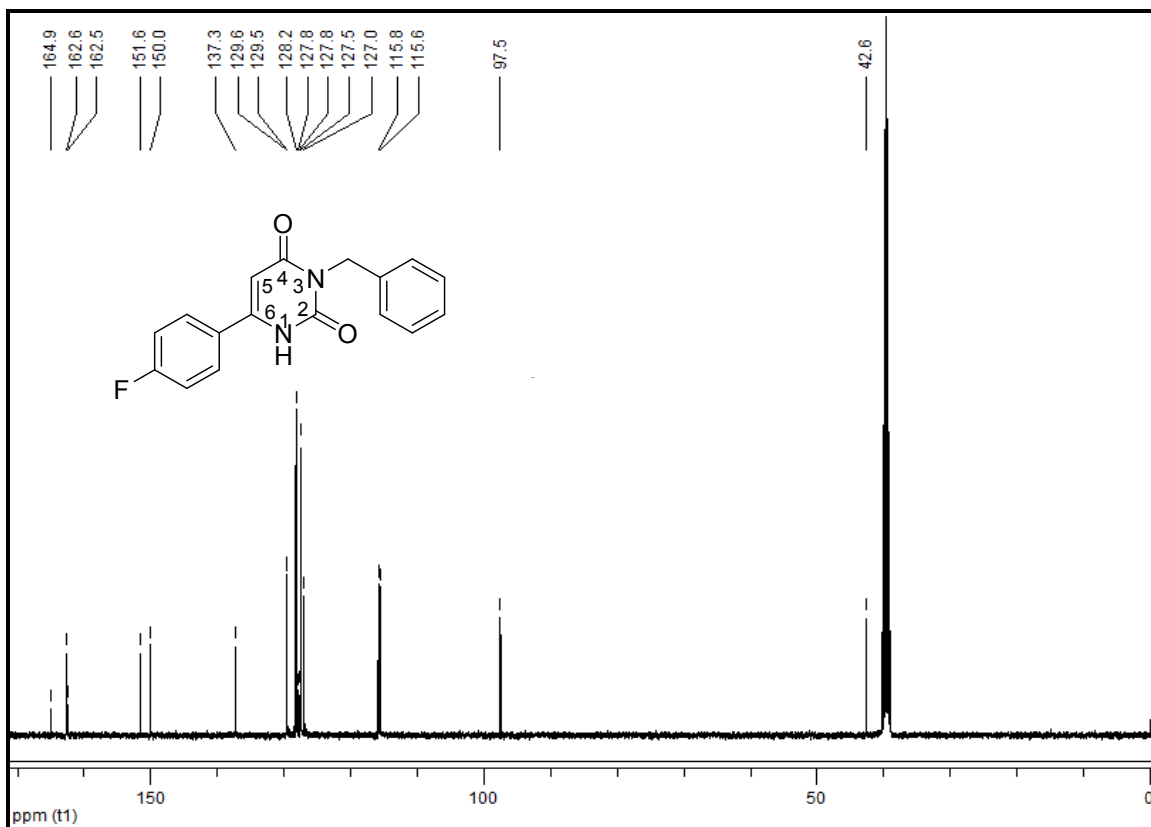


Figura 107: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **17e** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100MHz.

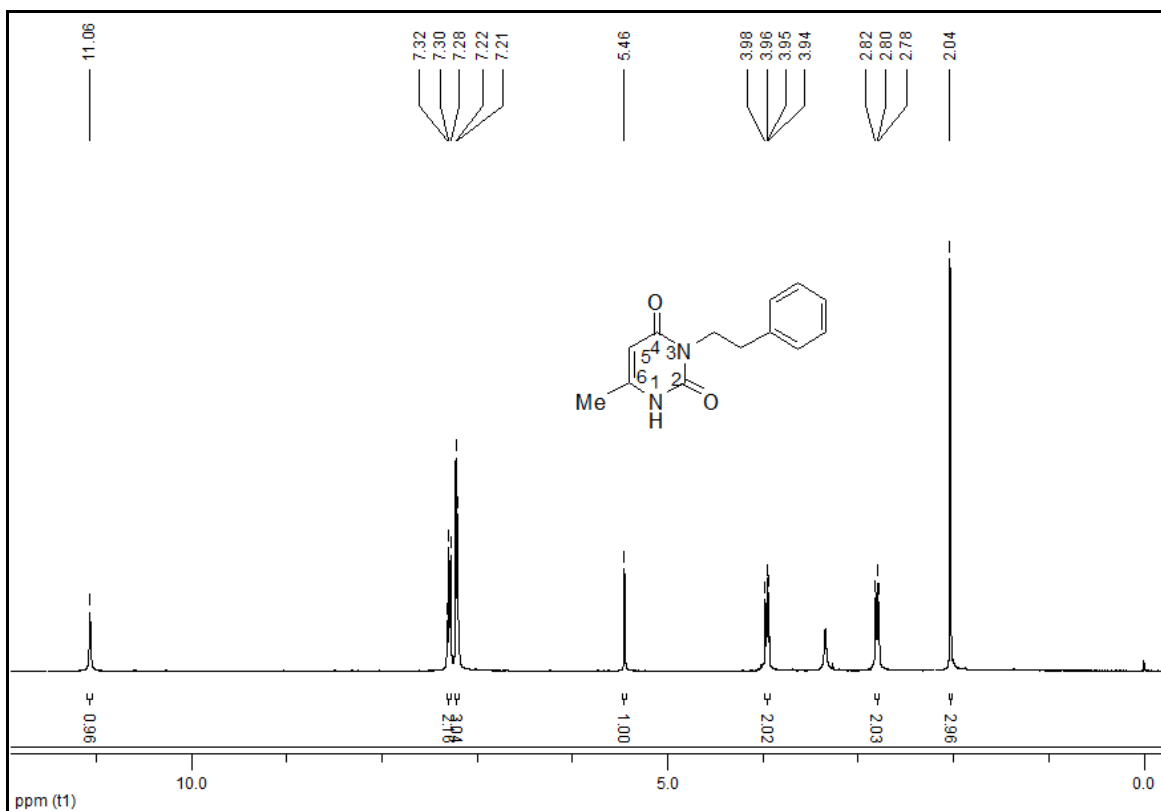


Figura 108: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **18a** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400MHz.

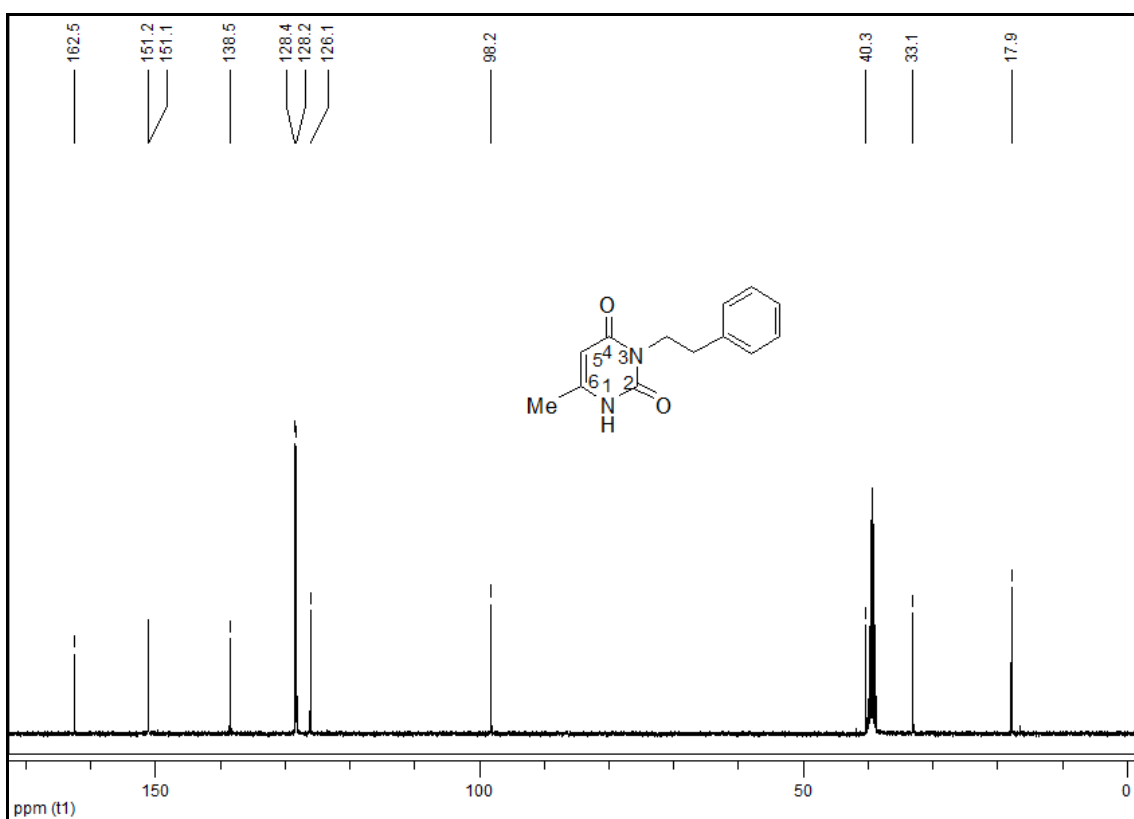


Figura 109: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **18a** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 100MHz.

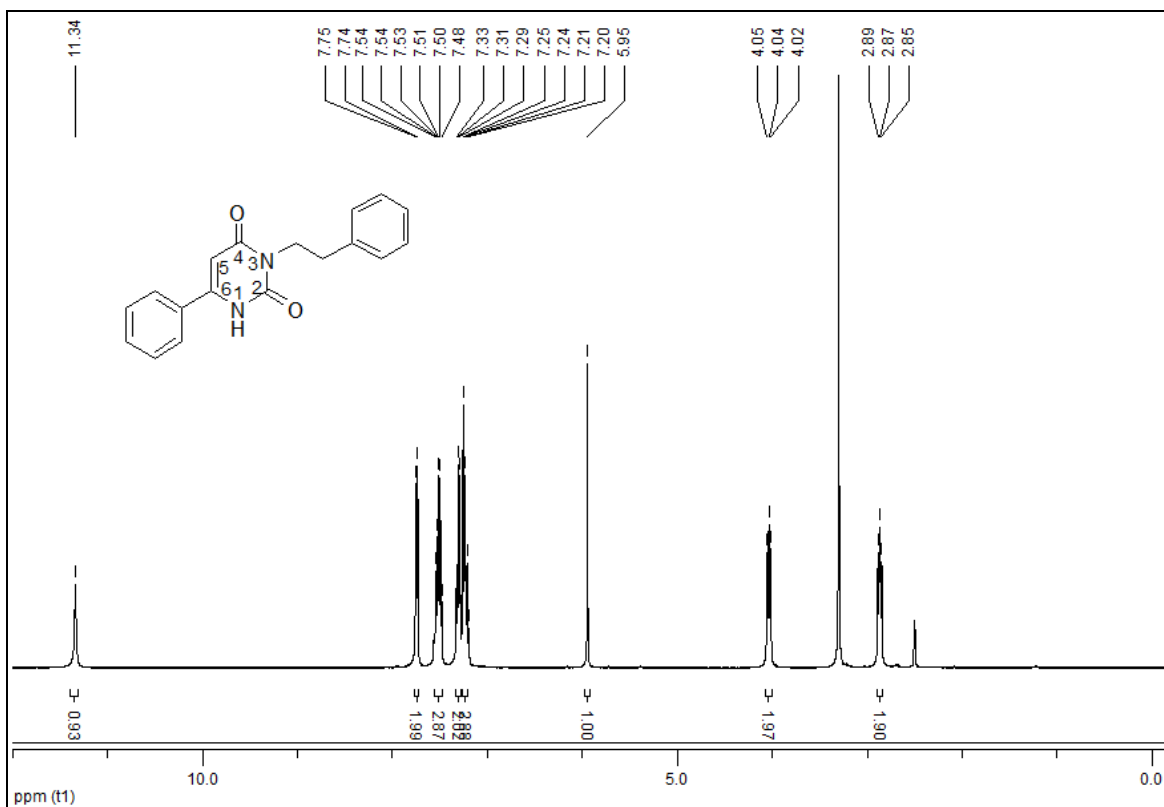


Figura 110: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **18b** em DMSO-d<sub>6</sub> a 400MHz.

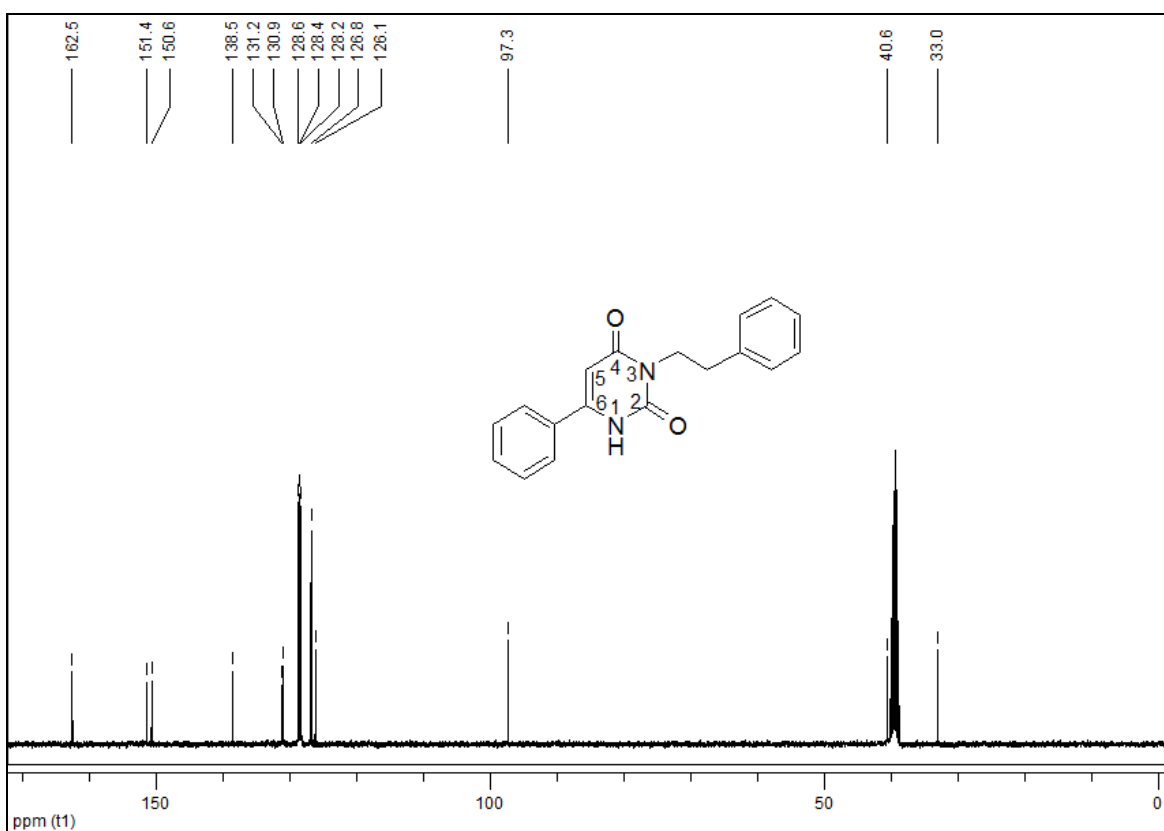


Figura 111: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C para o composto **18b** em DMSO-d<sub>6</sub> a 100MHz.



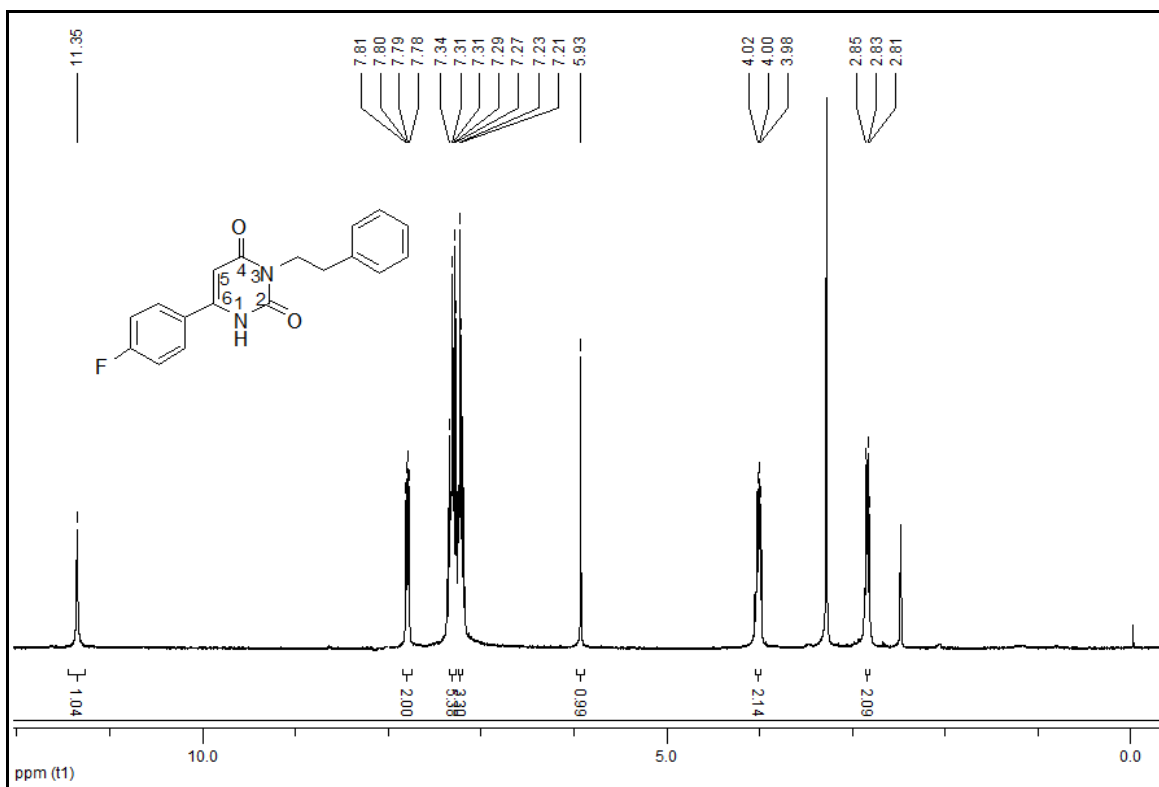


Figura 112: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **18e** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400MHz.

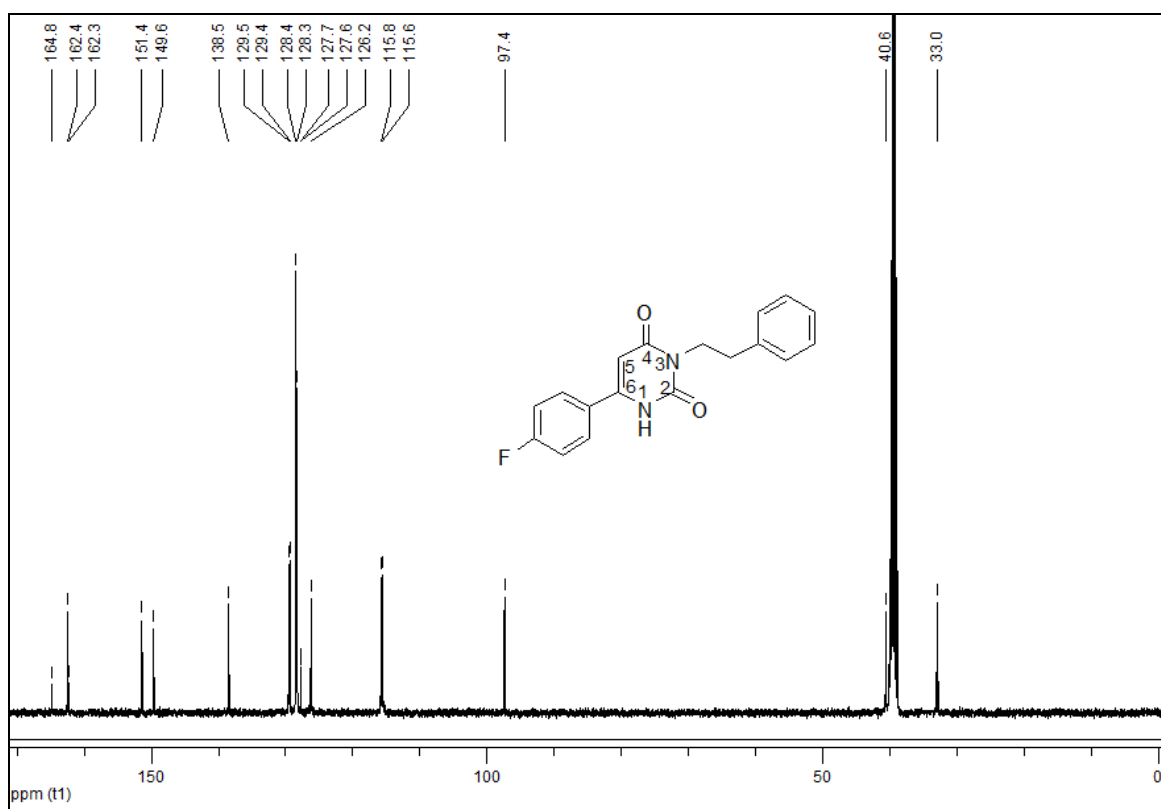


Figura 113: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **18e** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100MHz.

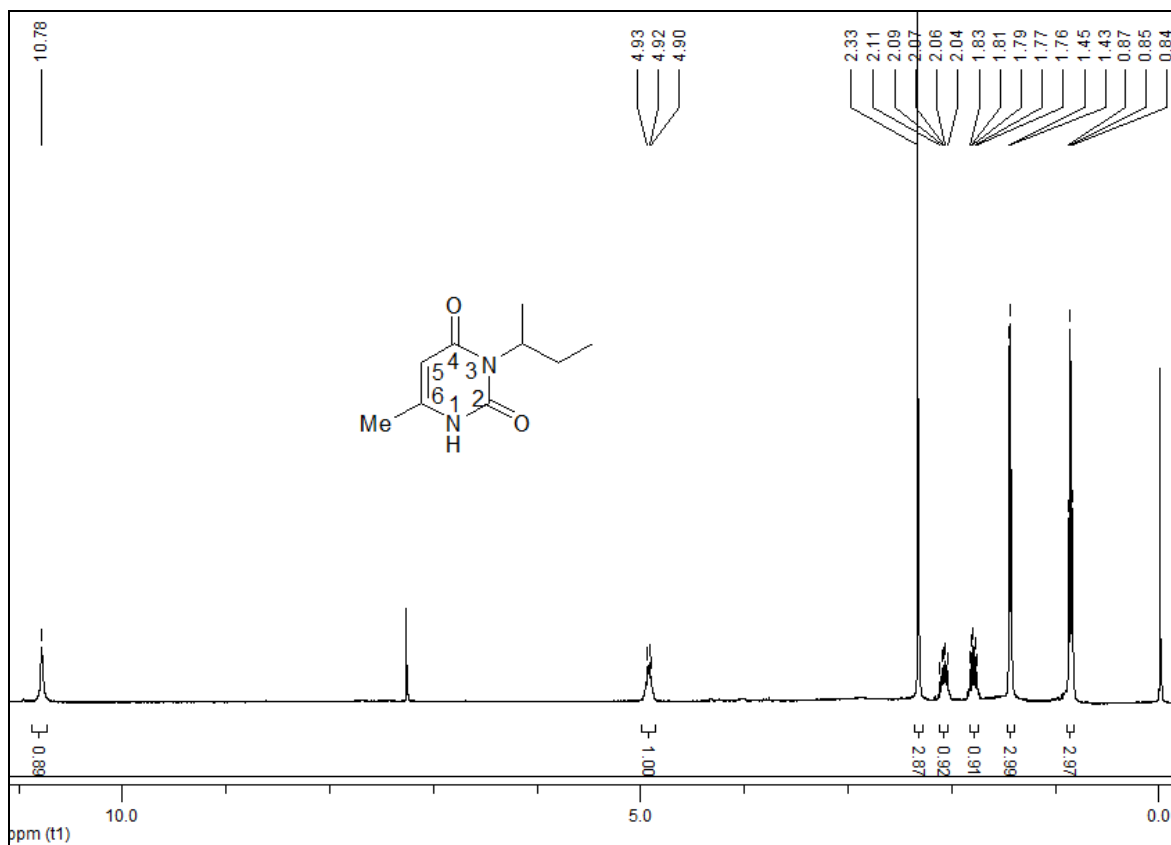


Figura 114: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **19a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

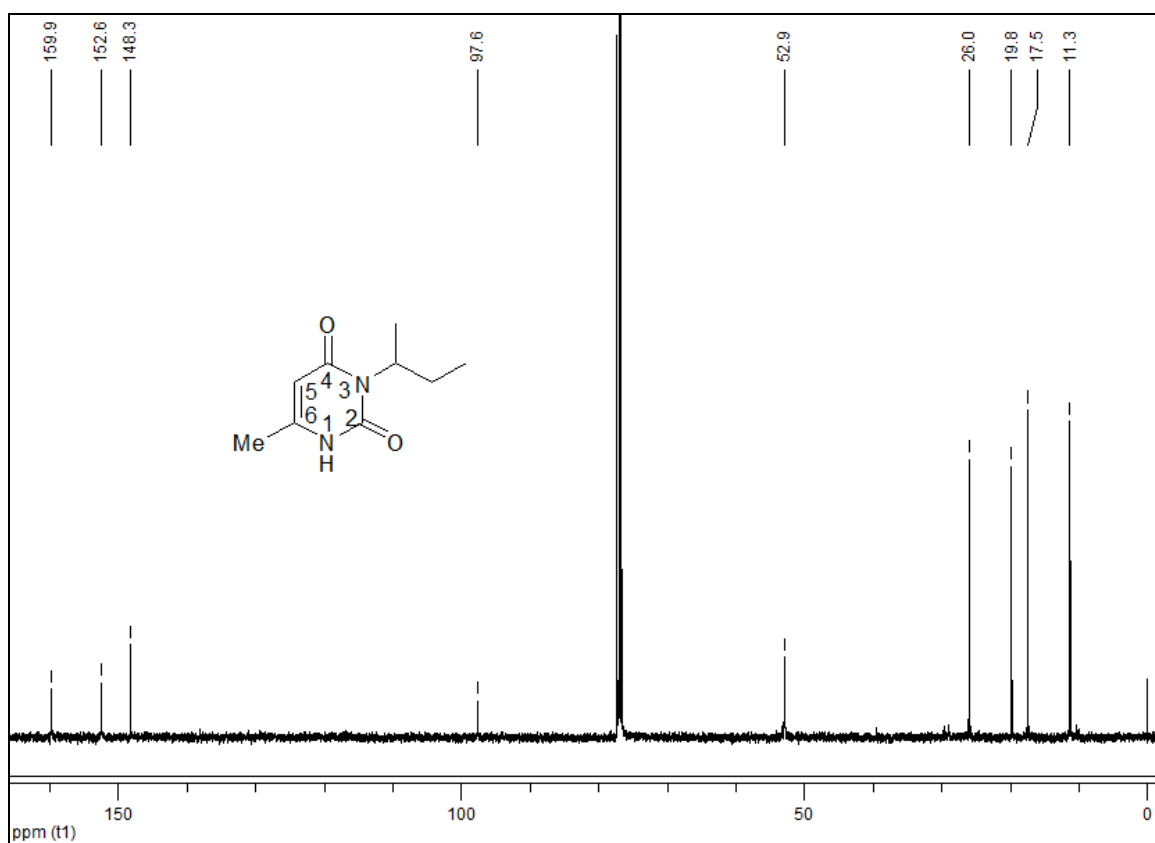


Figura 115: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **19a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

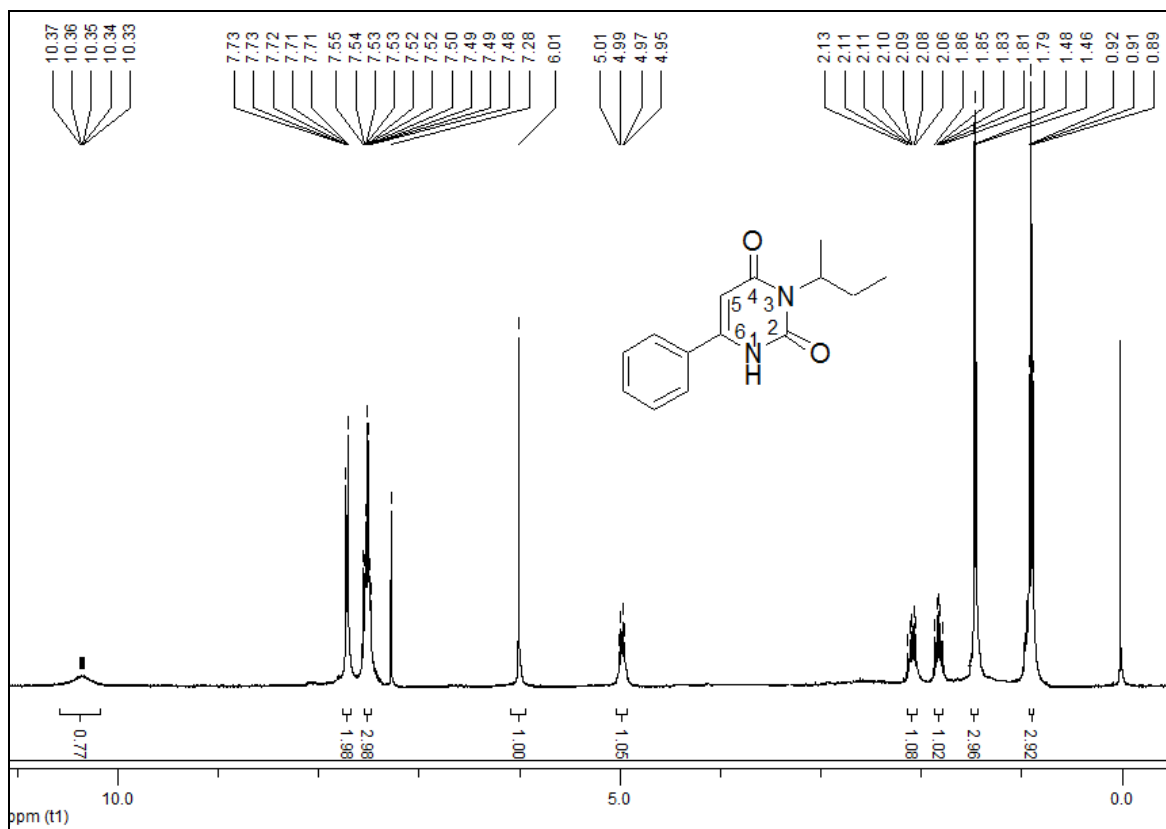


Figura 116: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **19b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

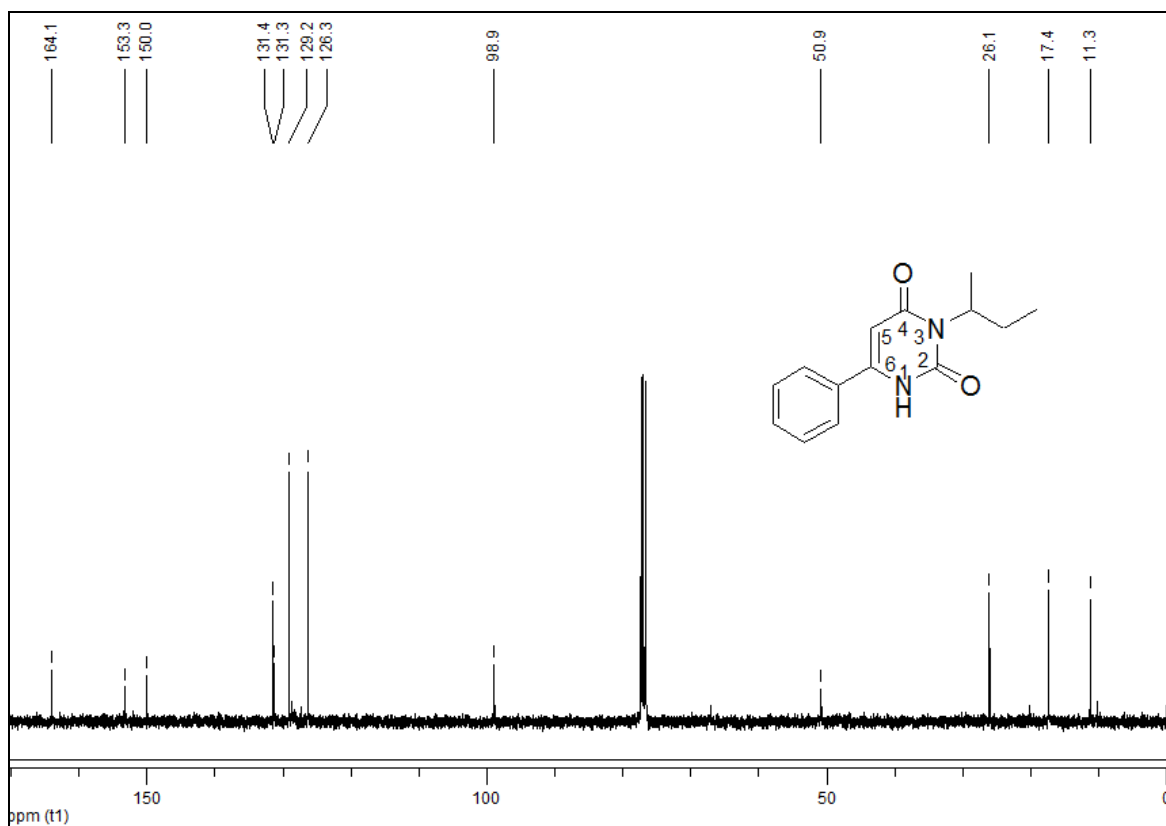


Figura 117: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **19b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

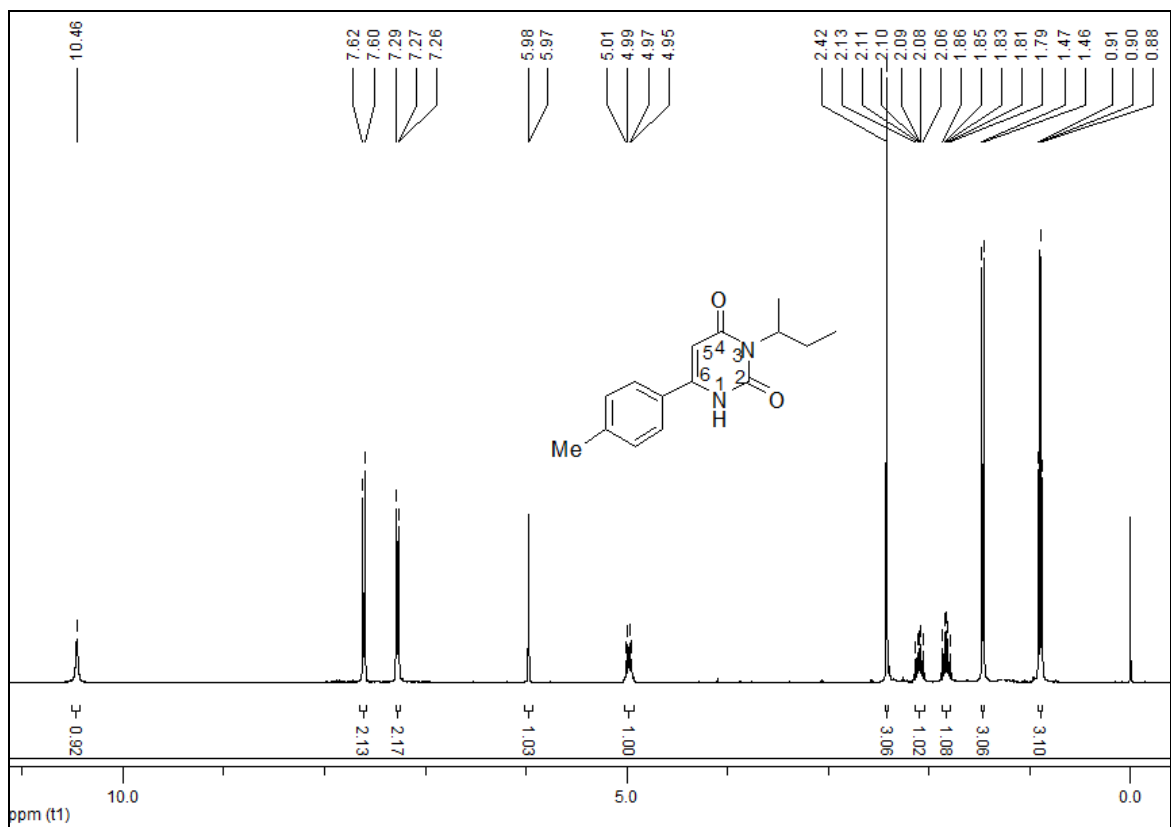


Figura 118: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **19c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

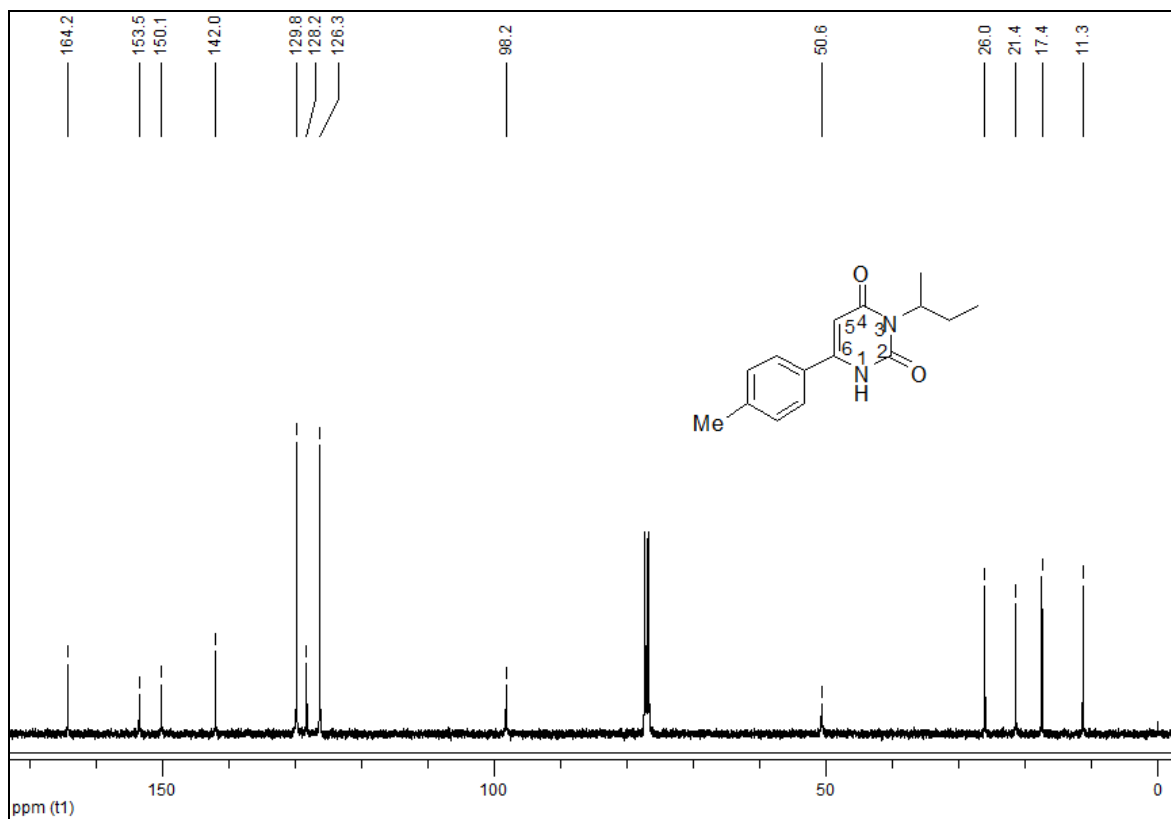


Figura 119: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **19c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

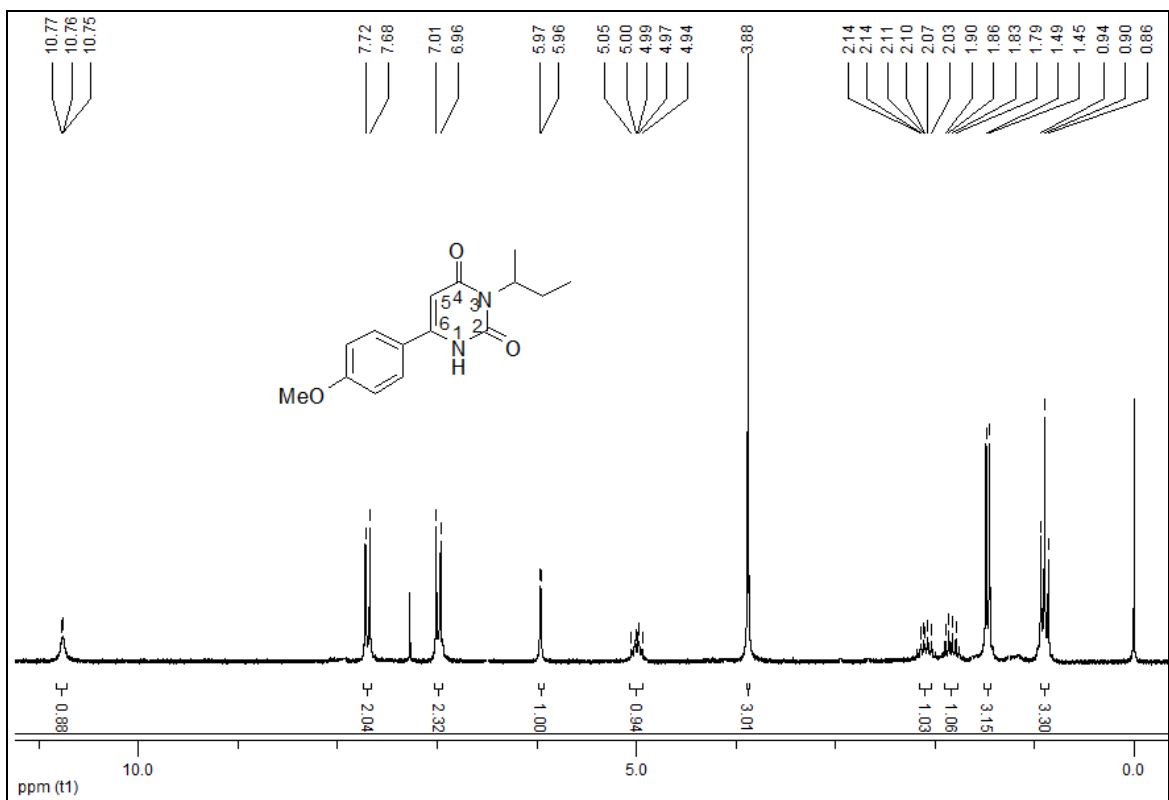


Figura 120: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **19d** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.

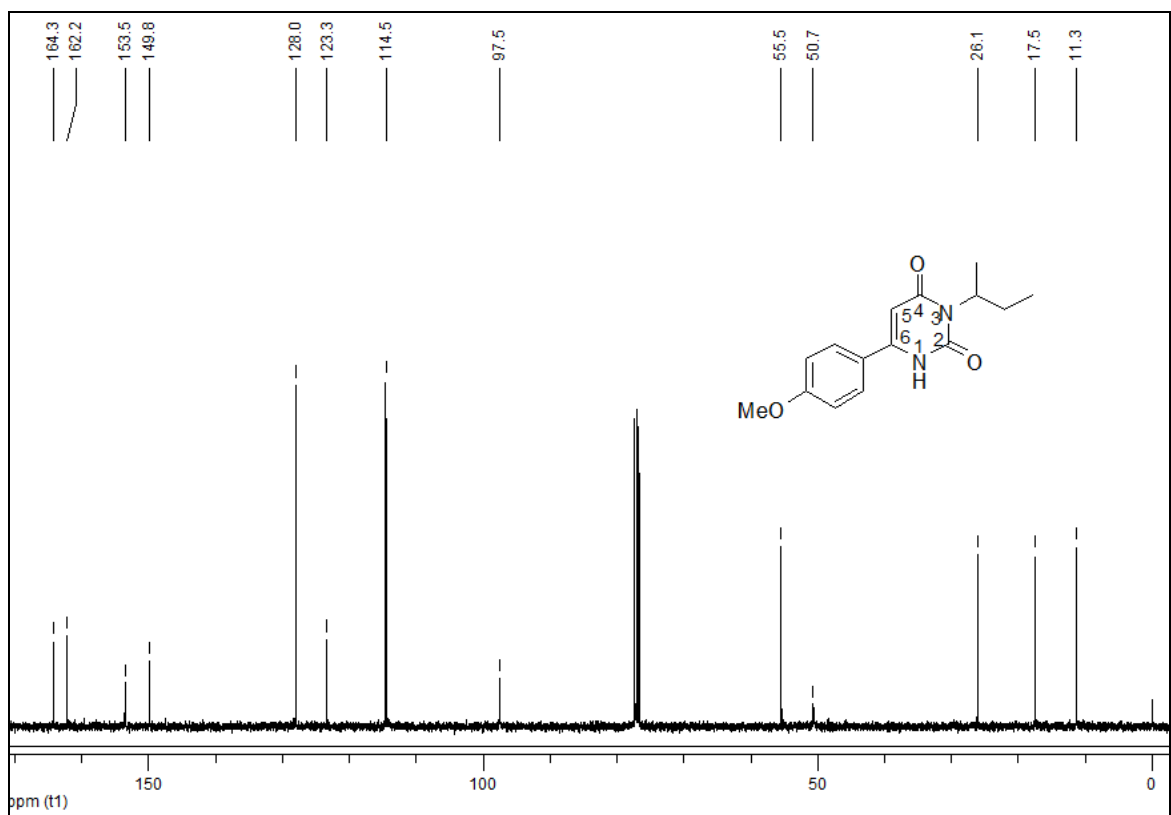


Figura 121: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C para o composto **19d** em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz.

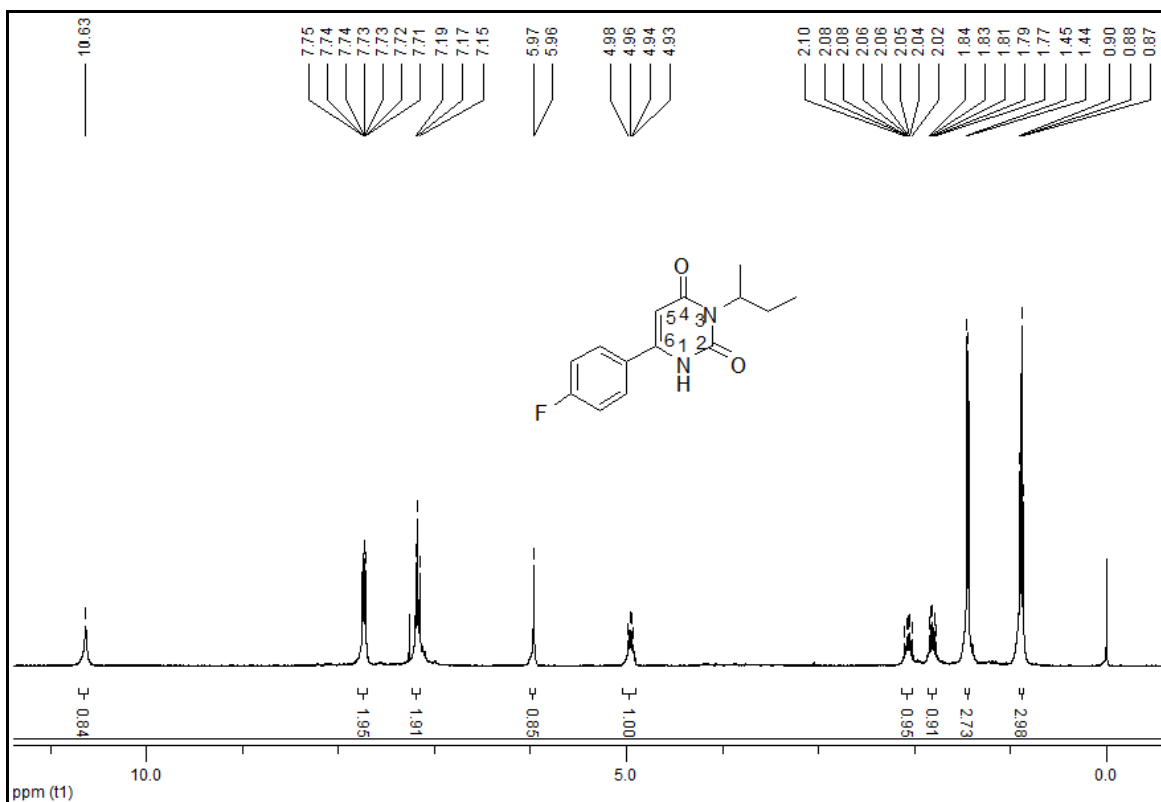


Figura 122: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **19e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

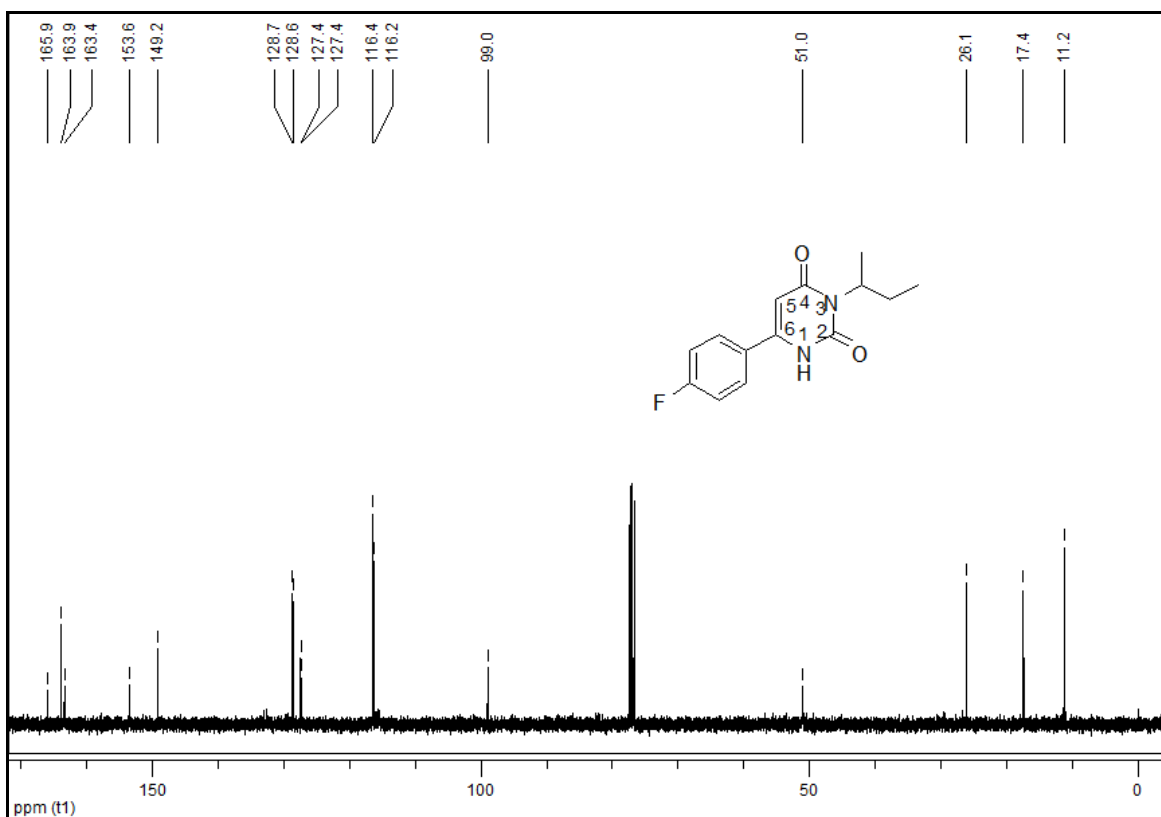


Figura 123: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **19e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

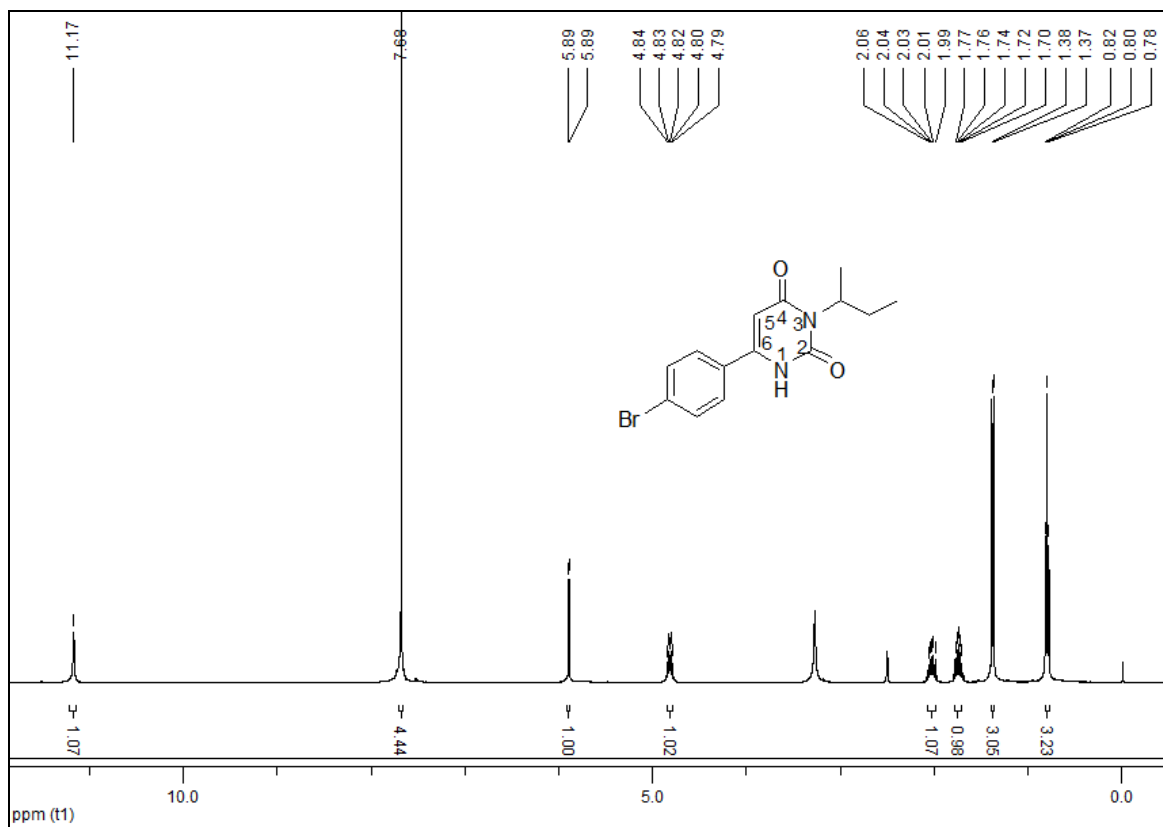


Figura 124: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **19f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

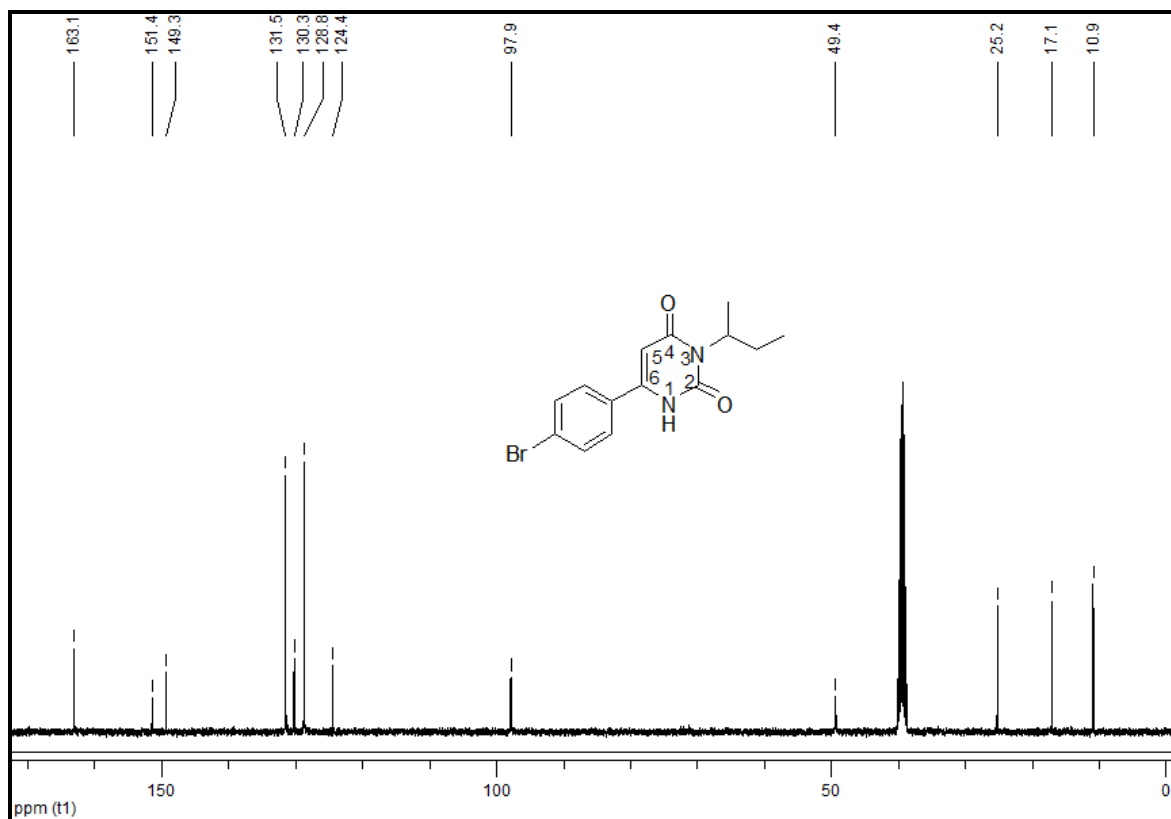


Figura 125: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **19f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

## Espectros das 5-bromouracilas $N^3$ -substituídas



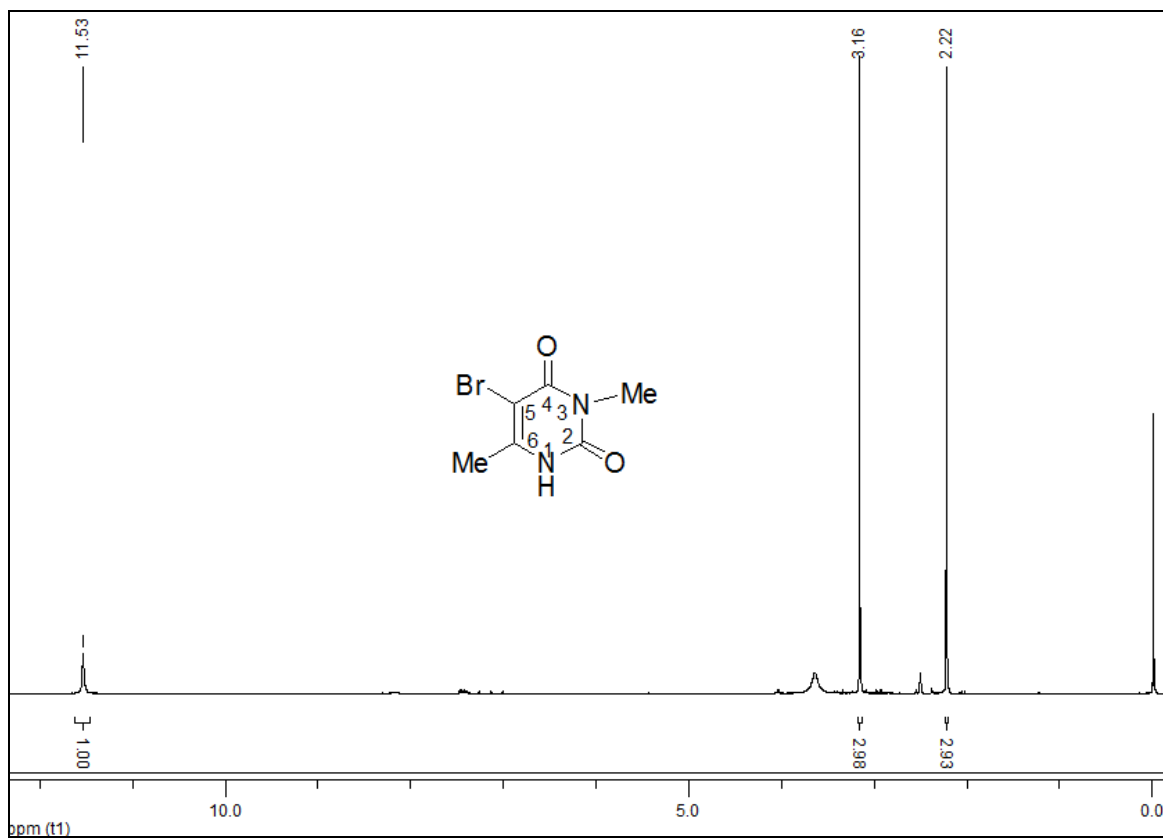


Figura 126: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **20a** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400MHz.

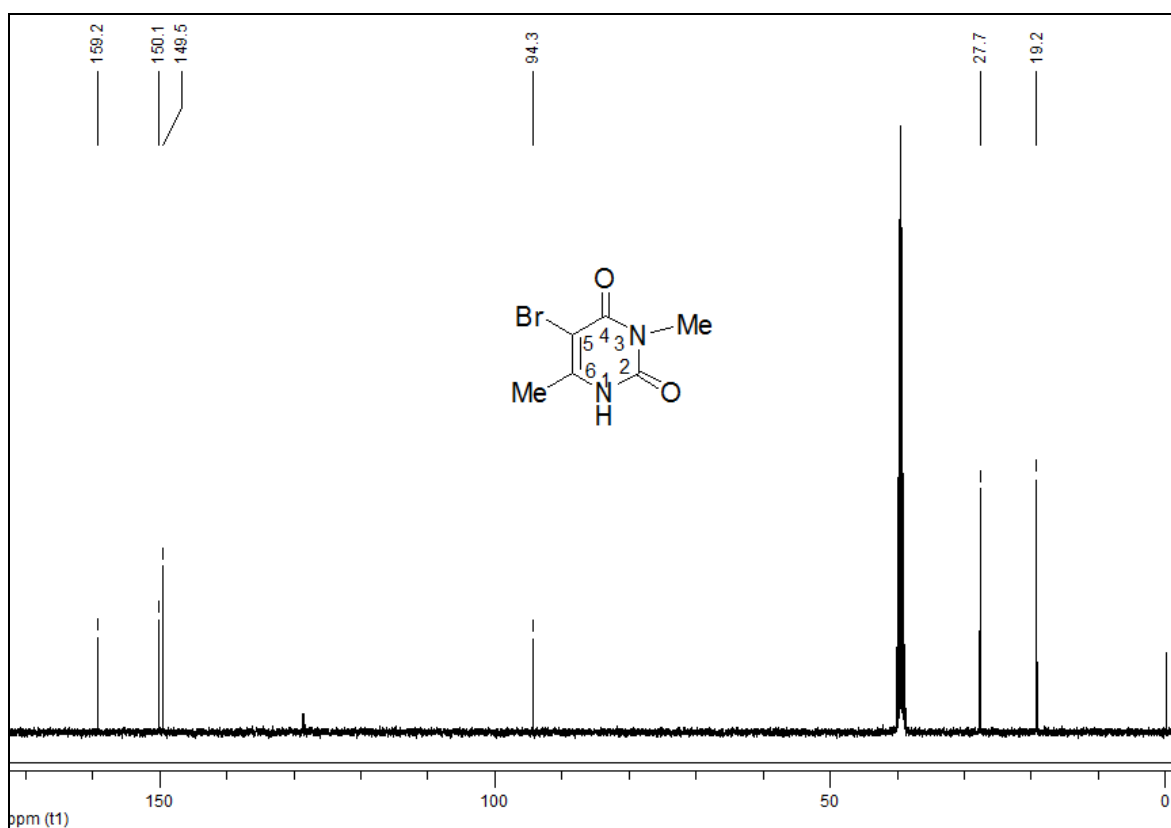


Figura 127: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **20a** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100MHz.

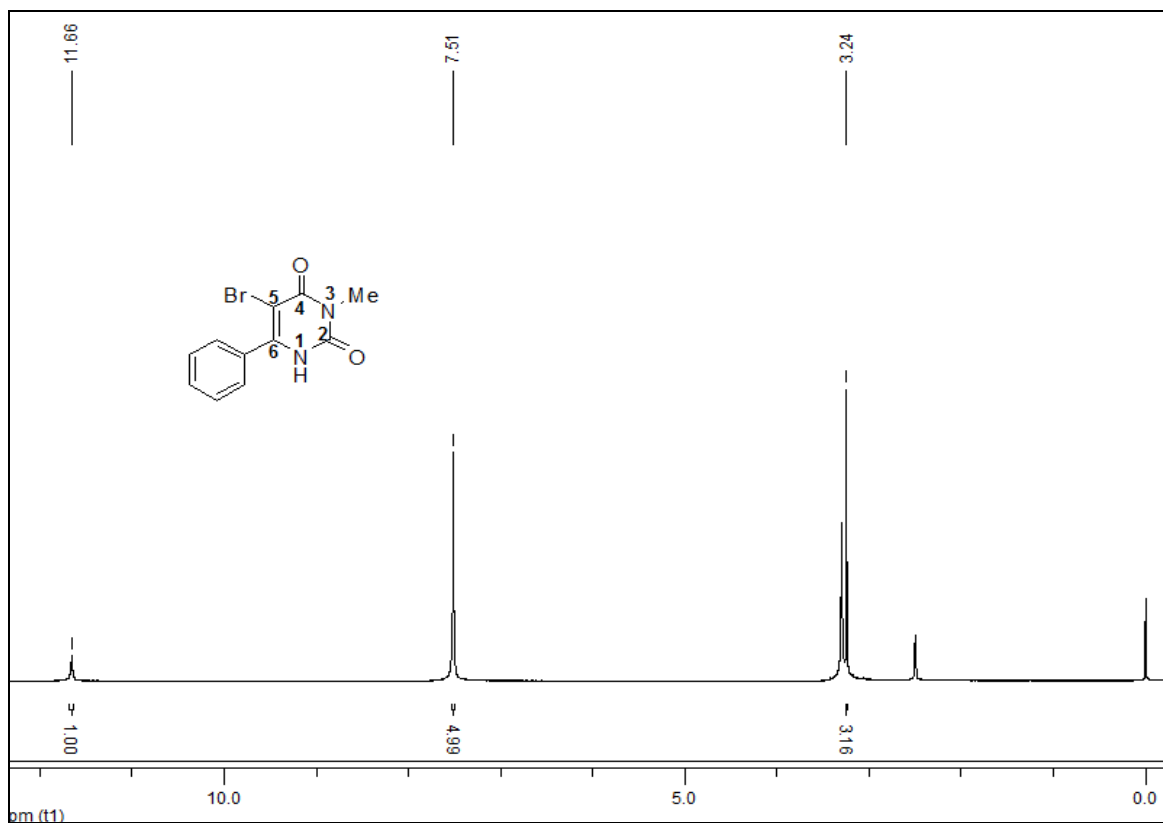


Figura 128: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **20b** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400MHz.

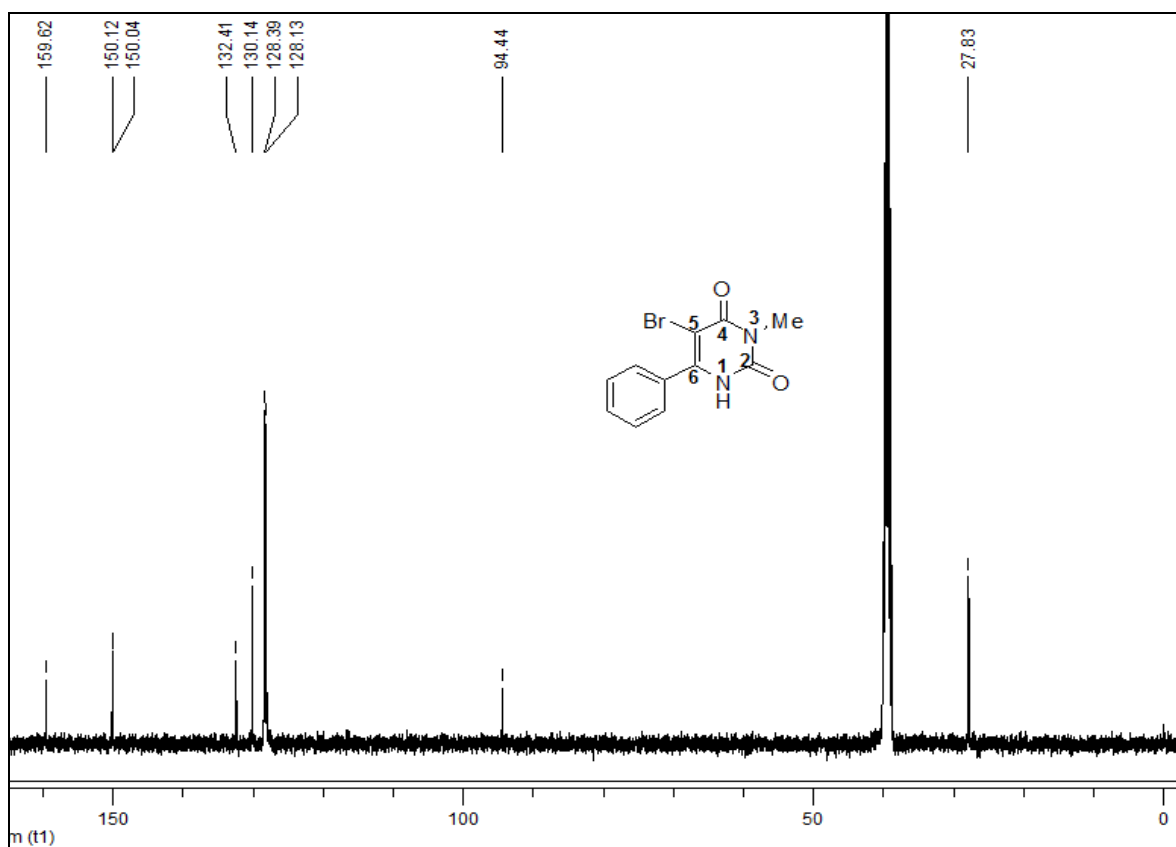


Figura 129: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **20b** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 100MHz.

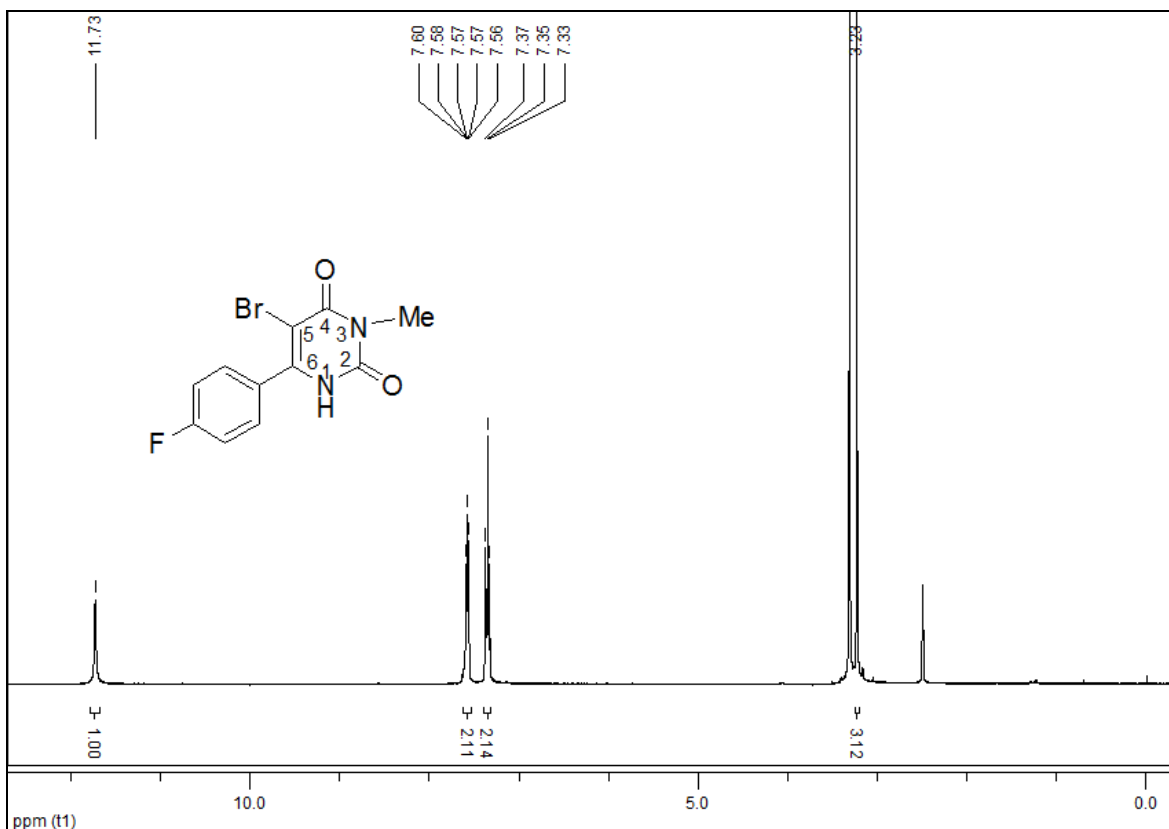


Figura 130: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **20e** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400MHz.

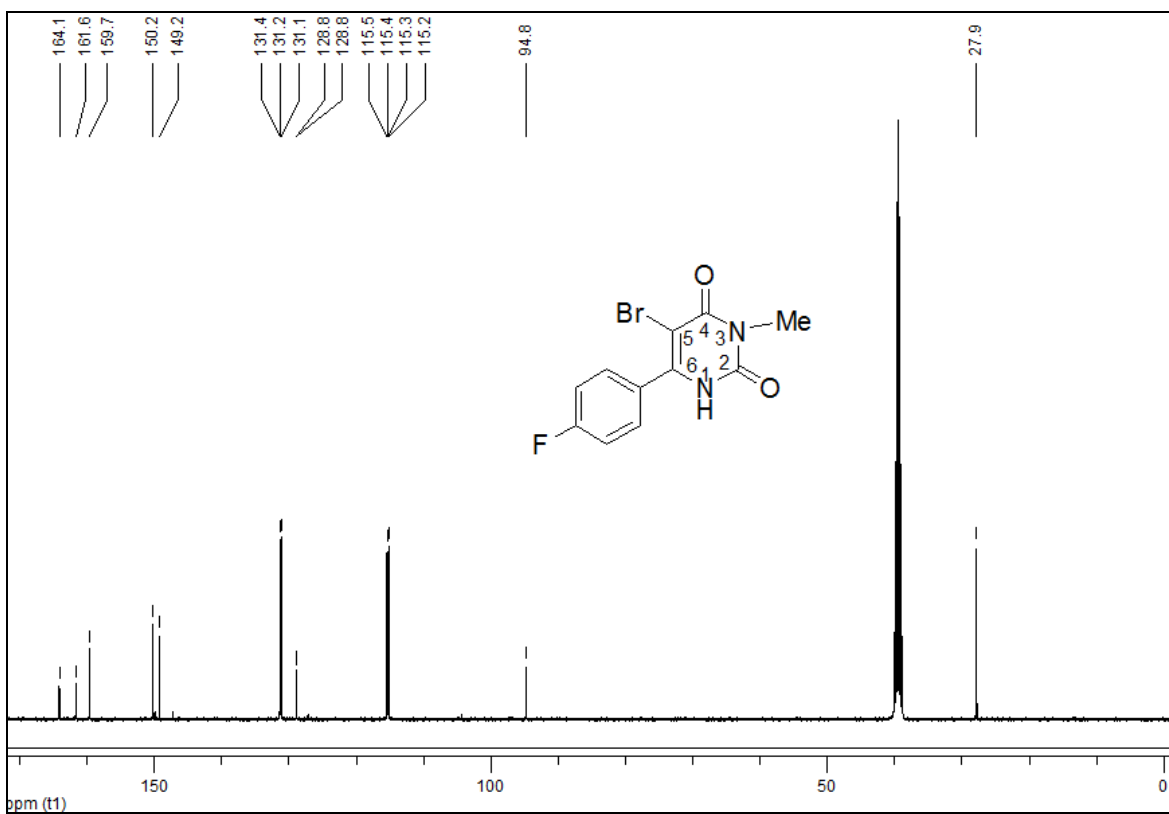


Figura 131: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **20e** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100MHz.

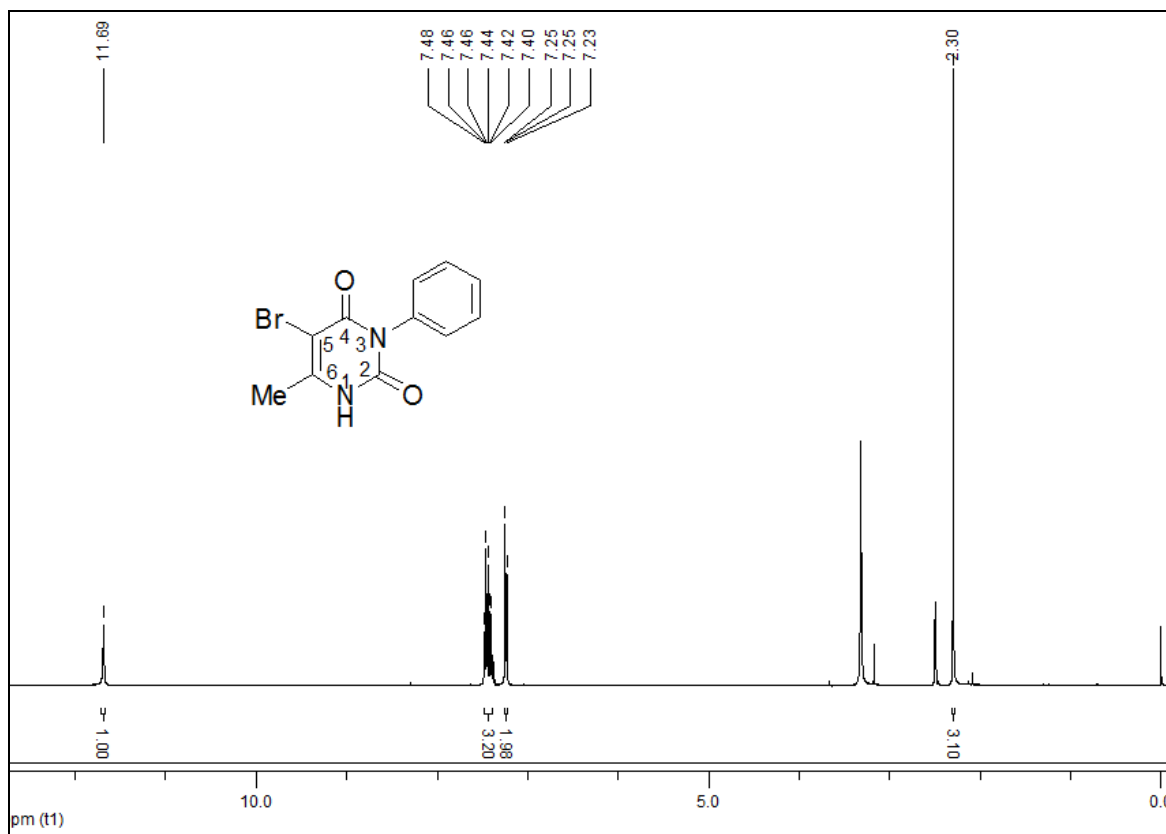


Figura 132: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **21a** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400MHz.

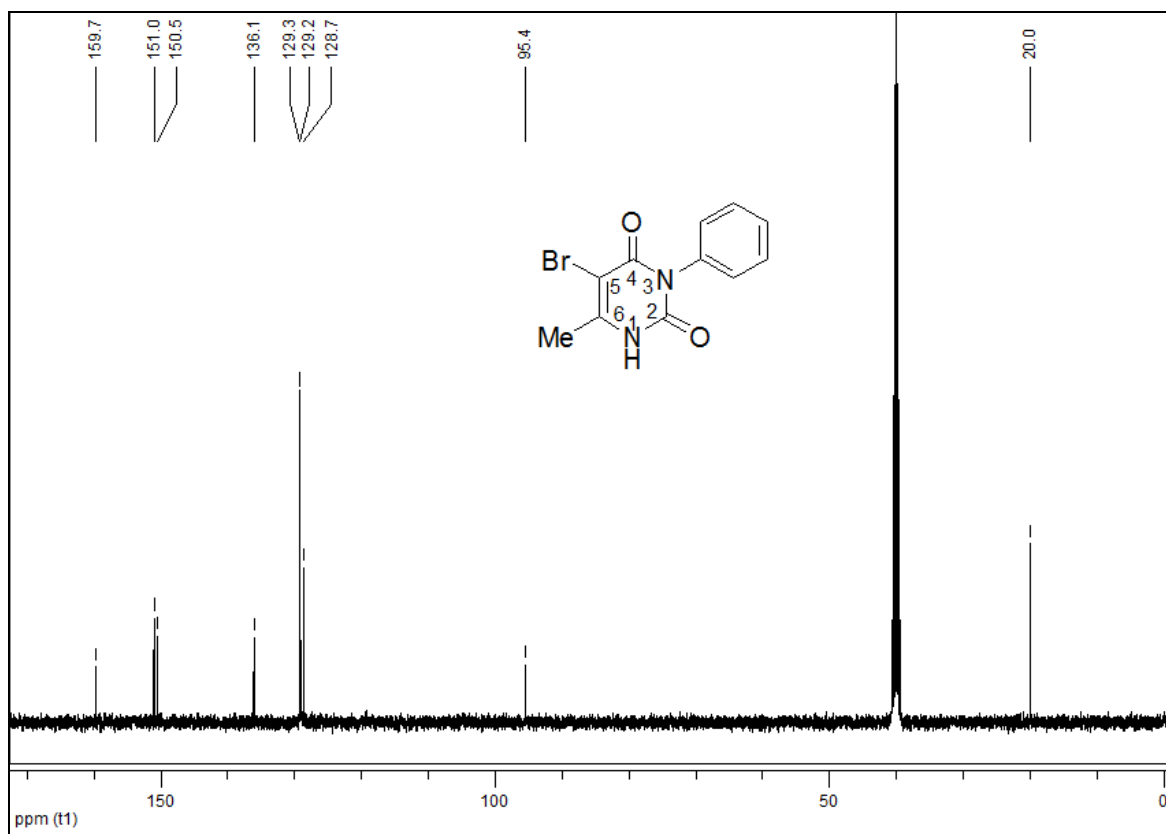


Figura 133: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **21a** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100MHz.



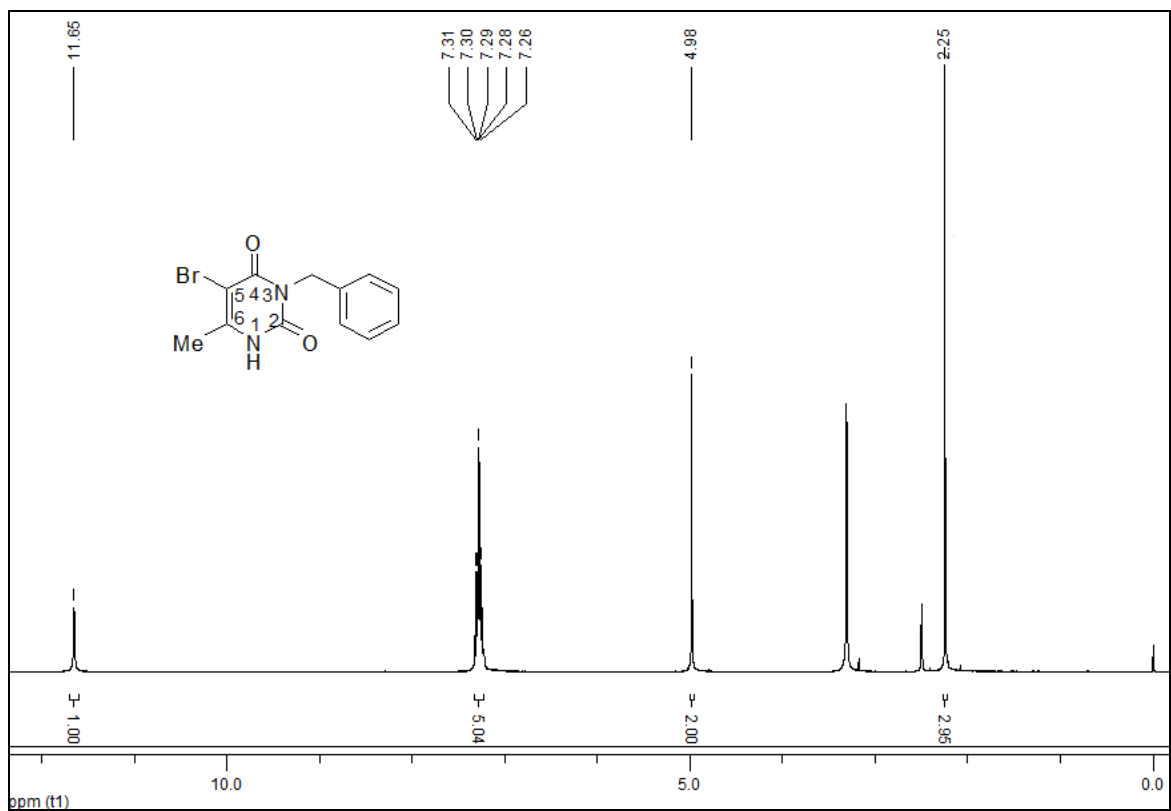


Figura 136: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **22a** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400MHz.

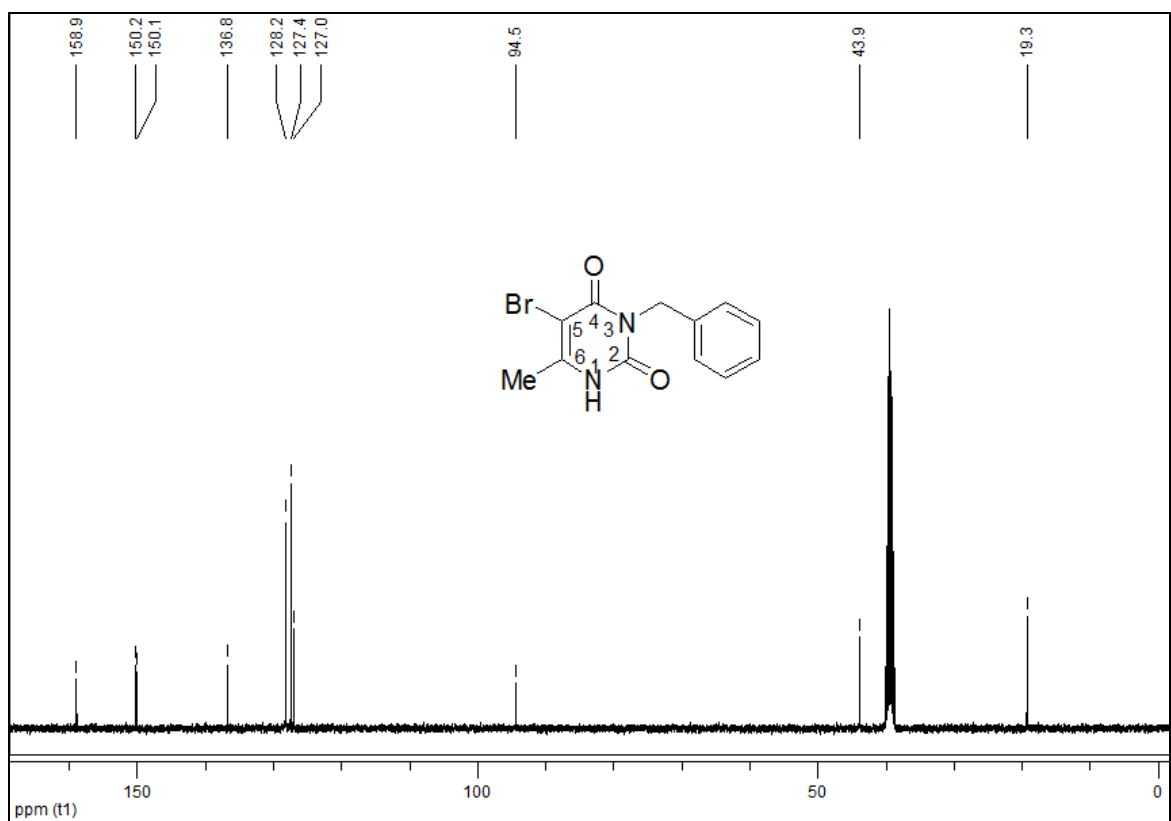


Figura 137: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **22a** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 100MHz.

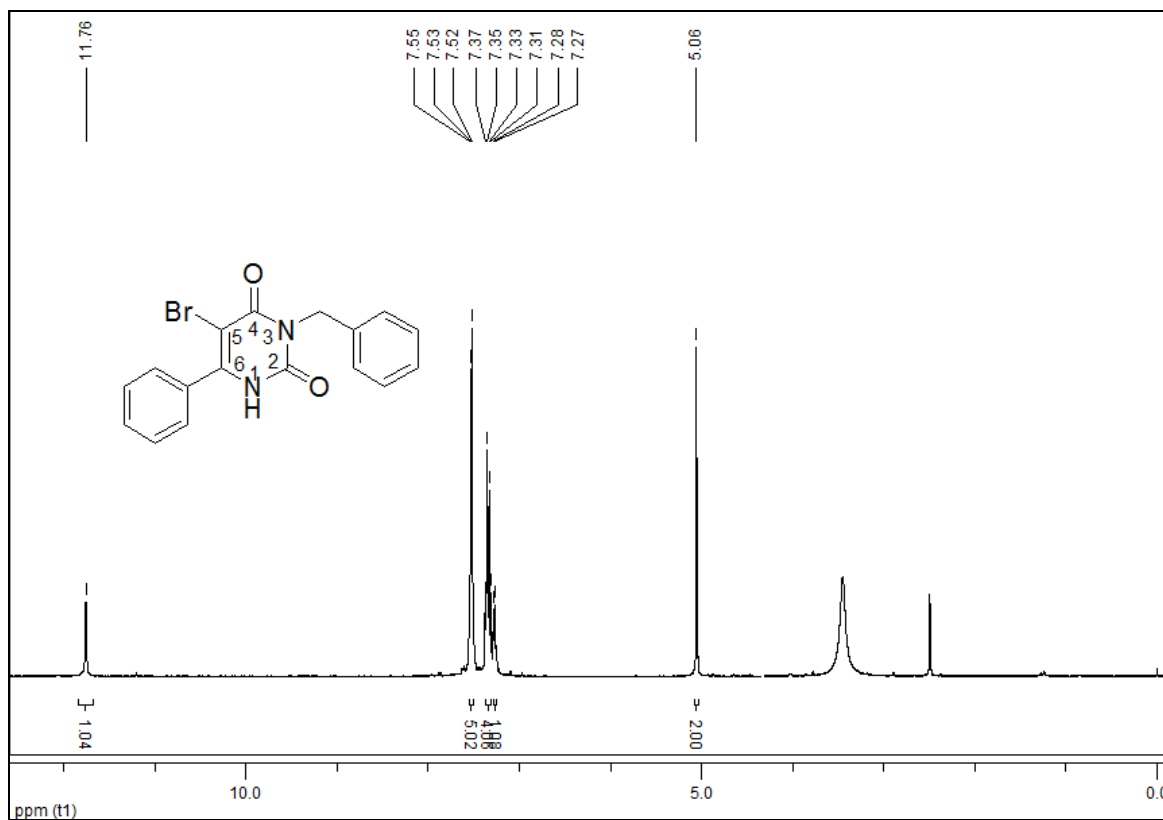


Figura 138: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **22b** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400MHz.

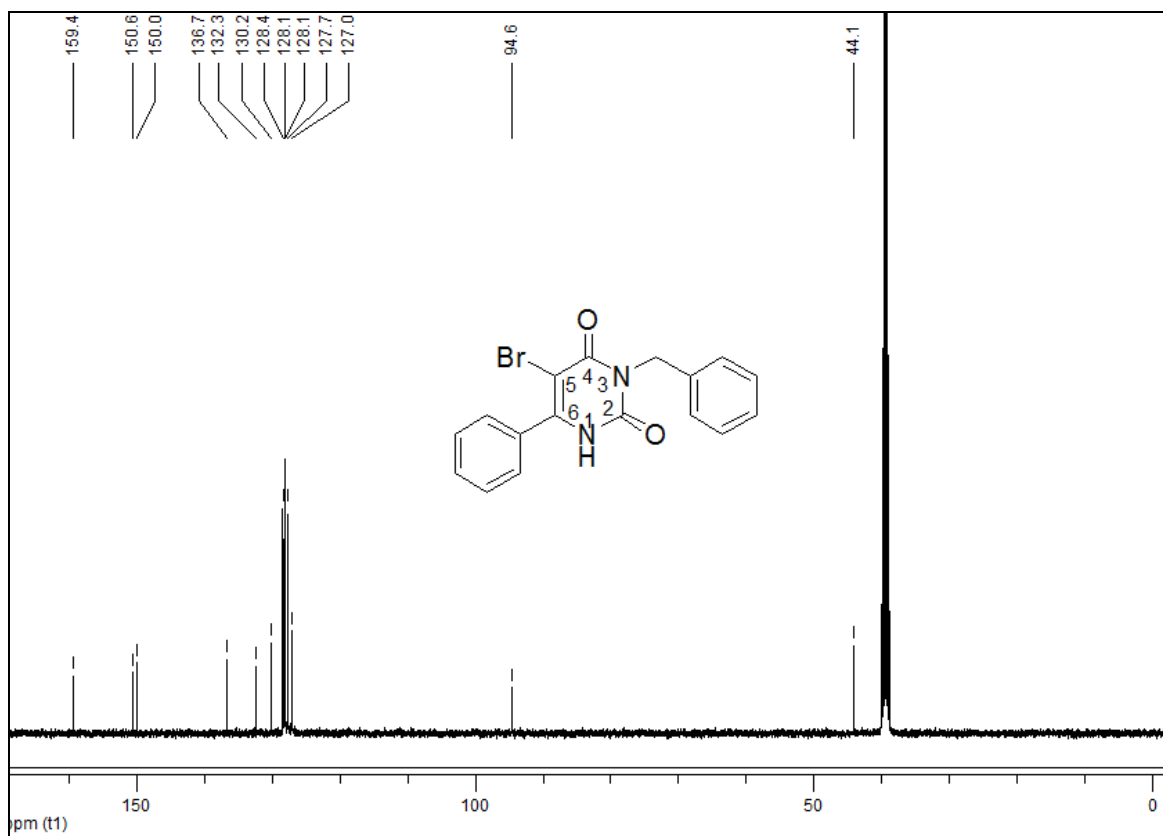


Figura 139: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **22b** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100MHz.

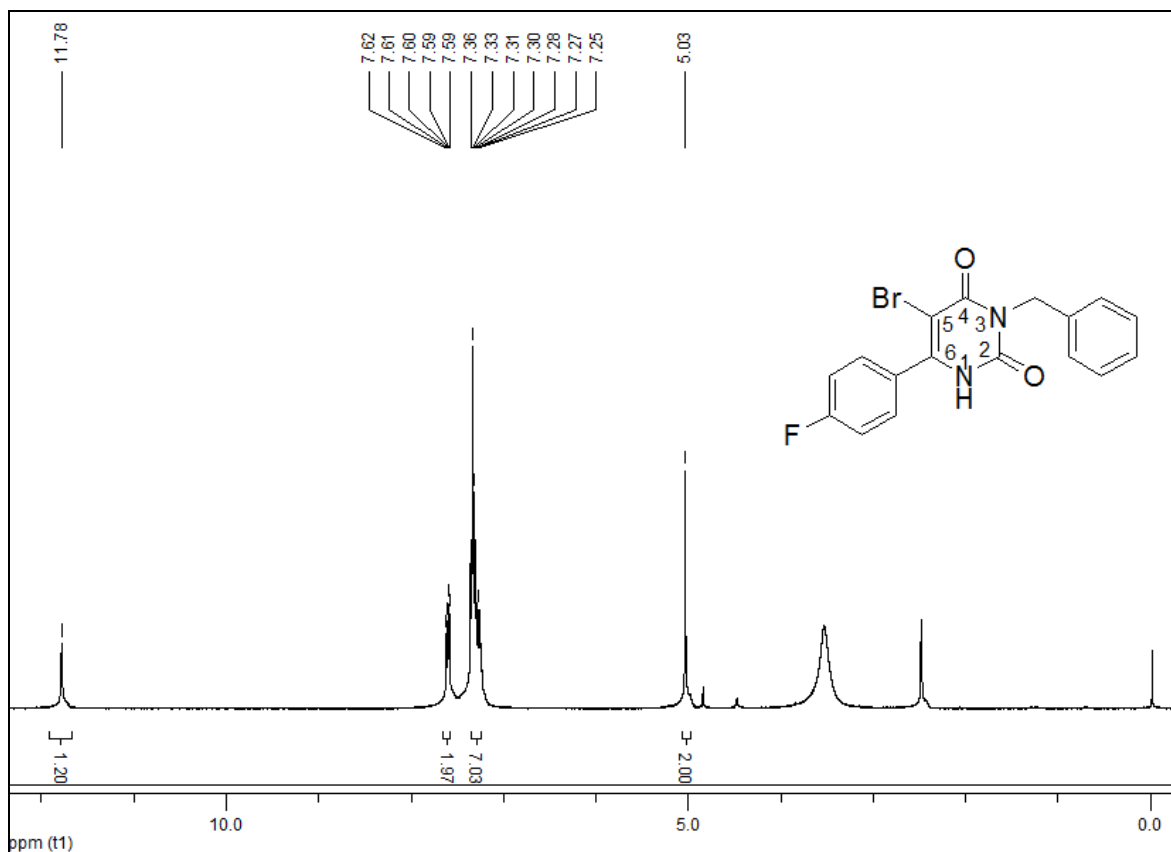


Figura 140: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **22e** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400MHz.

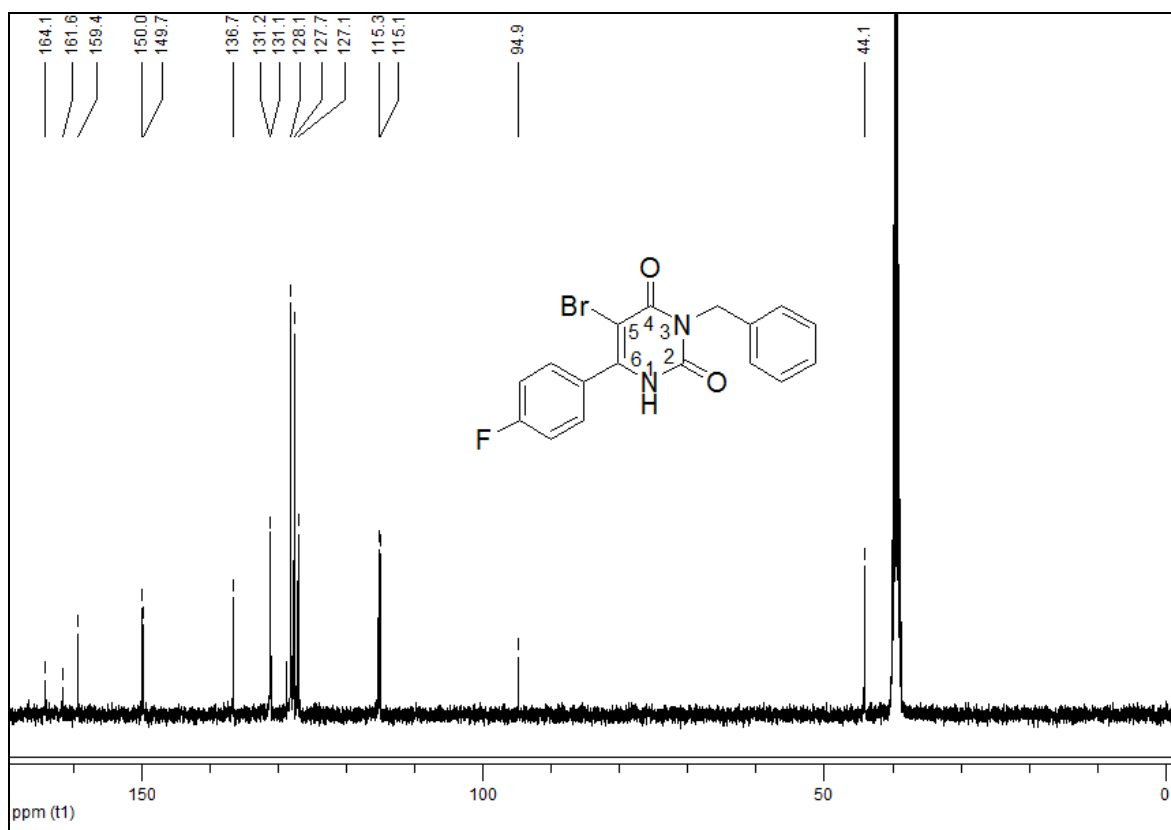


Figura 141: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **22e** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100MHz.



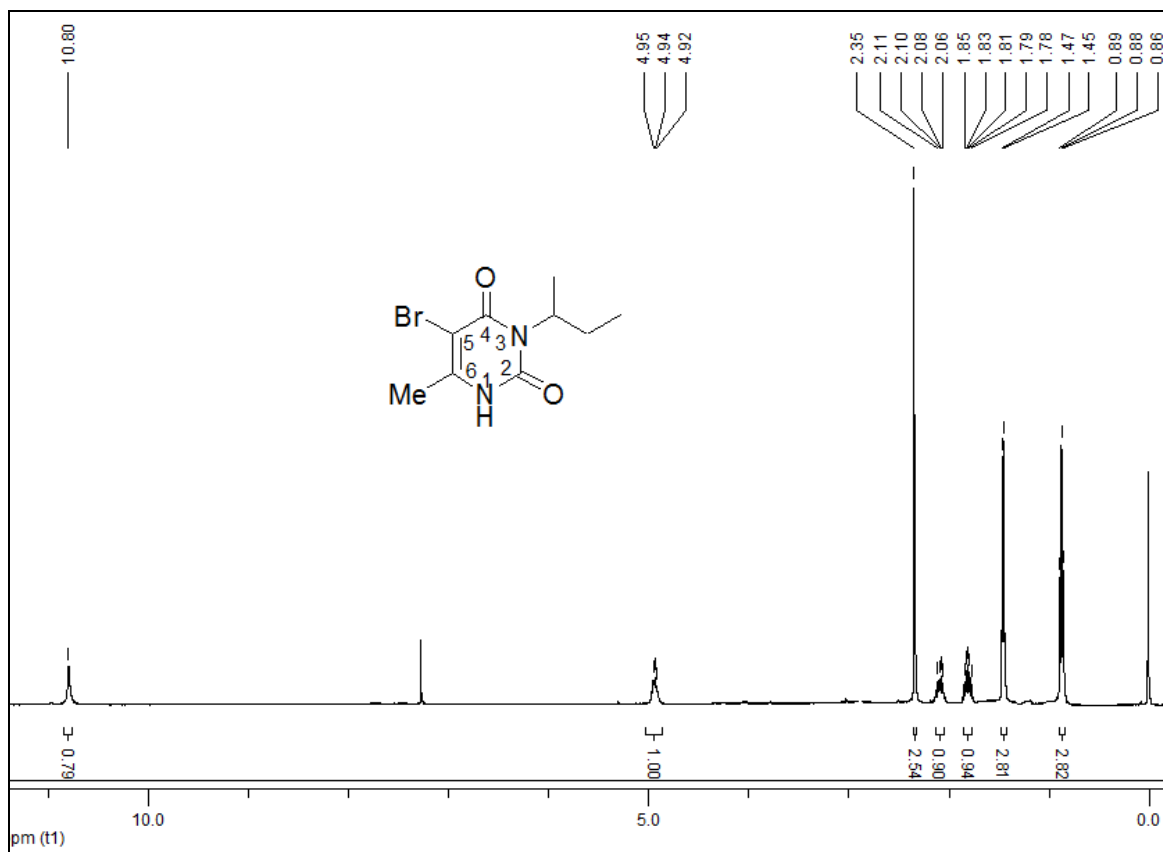


Figura 142: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **23a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

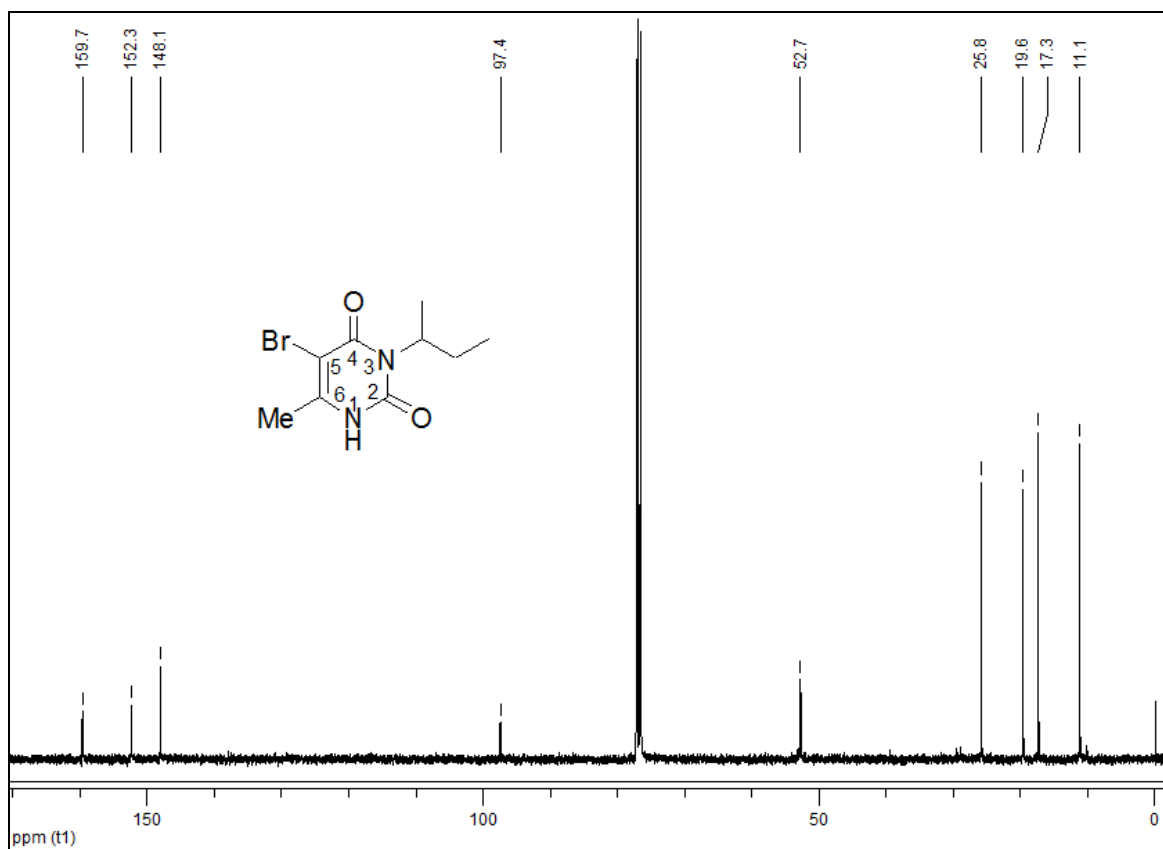


Figura 143: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **23a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

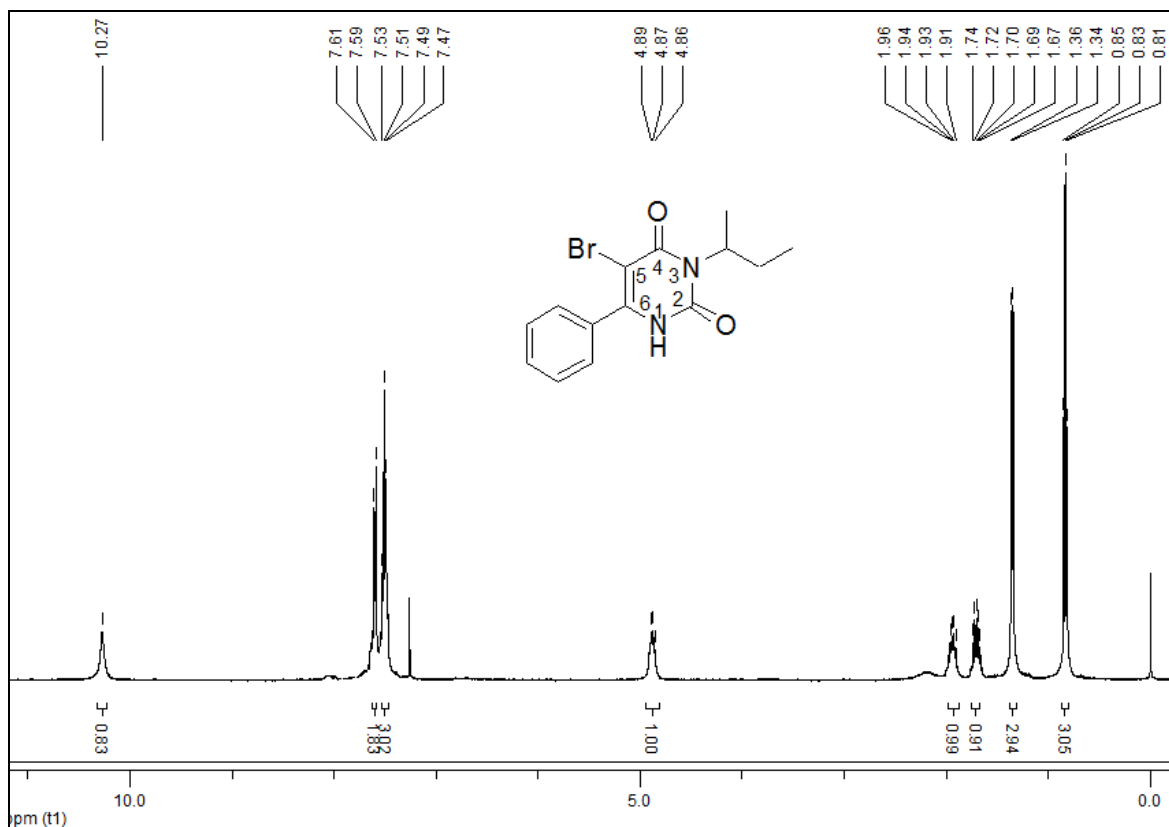


Figura 144: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **23b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

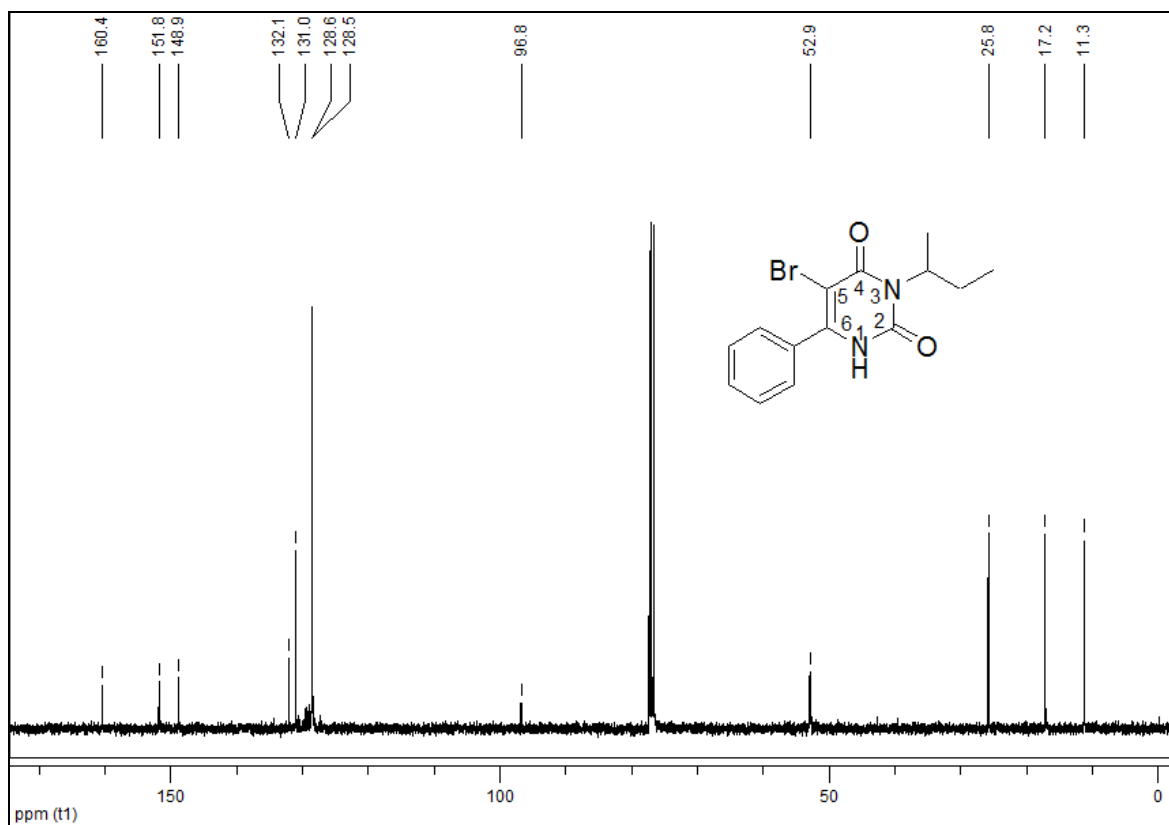


Figura 145: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **23b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

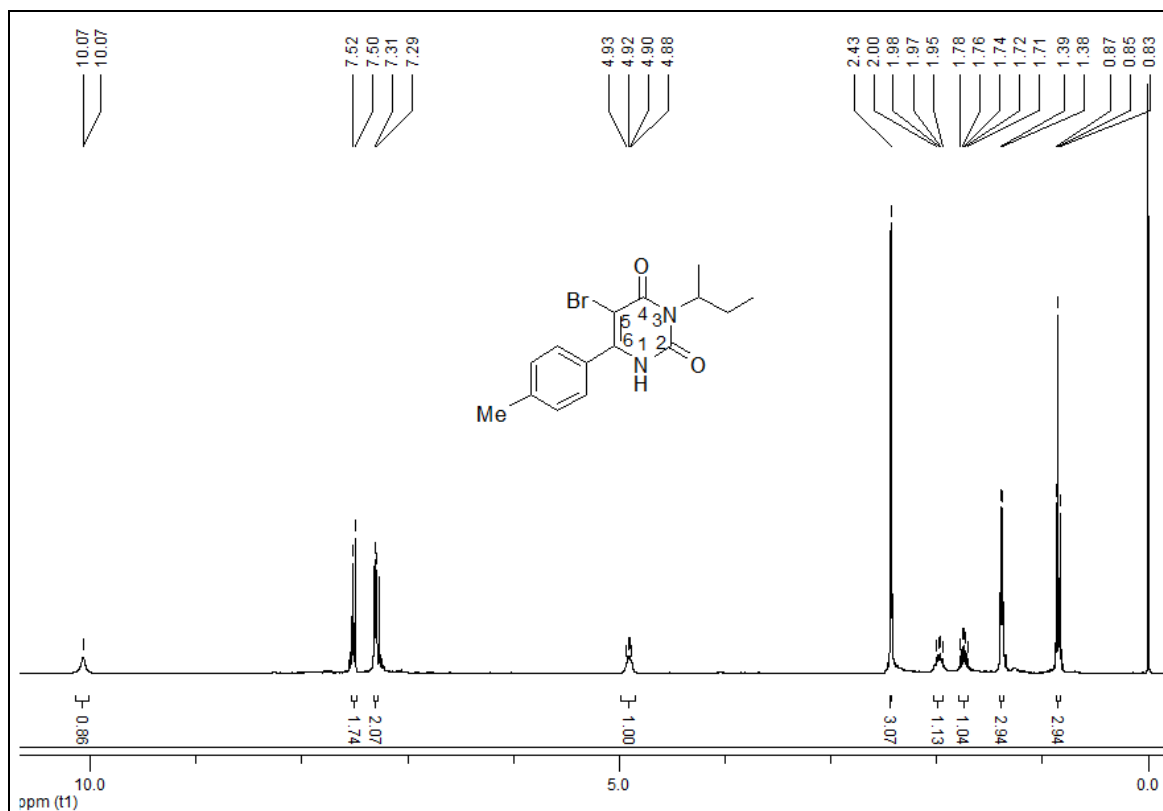


Figura 146: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **23c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

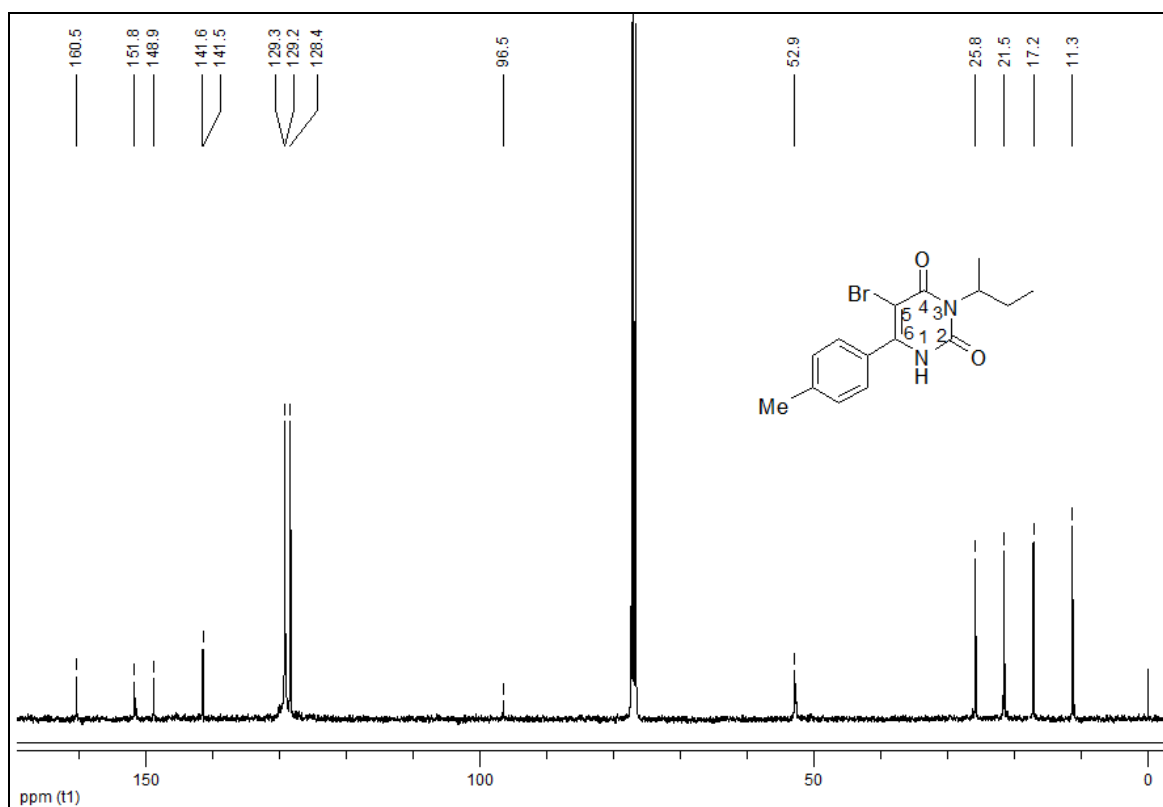


Figura 147: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **23c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

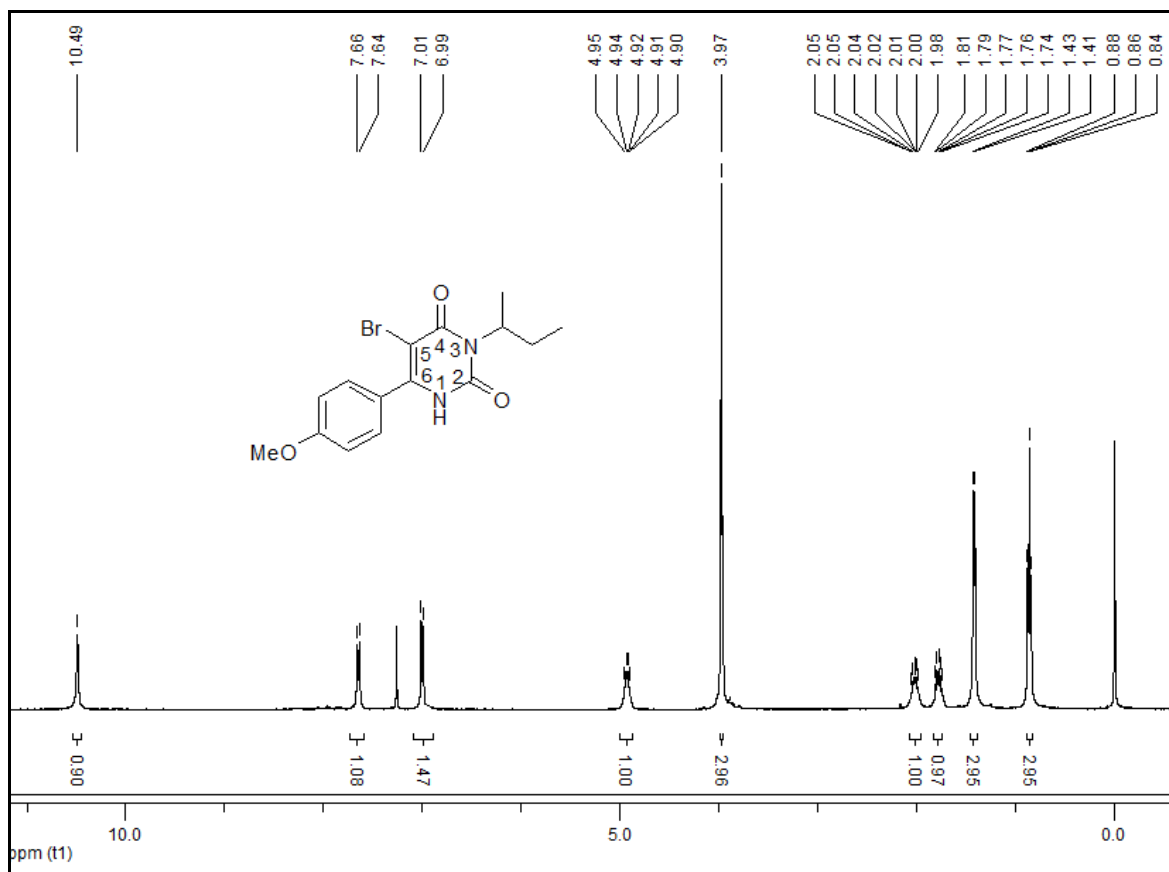


Figura 148: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **23d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

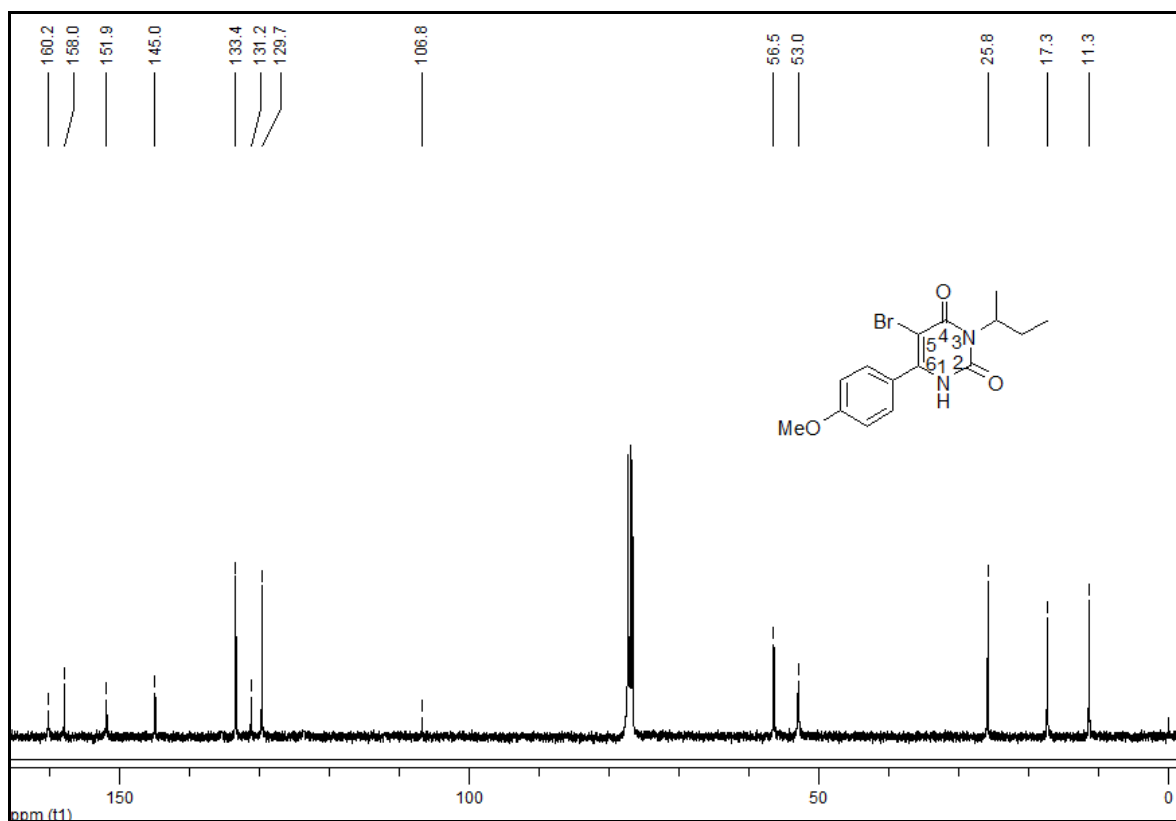


Figura 149: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **23d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

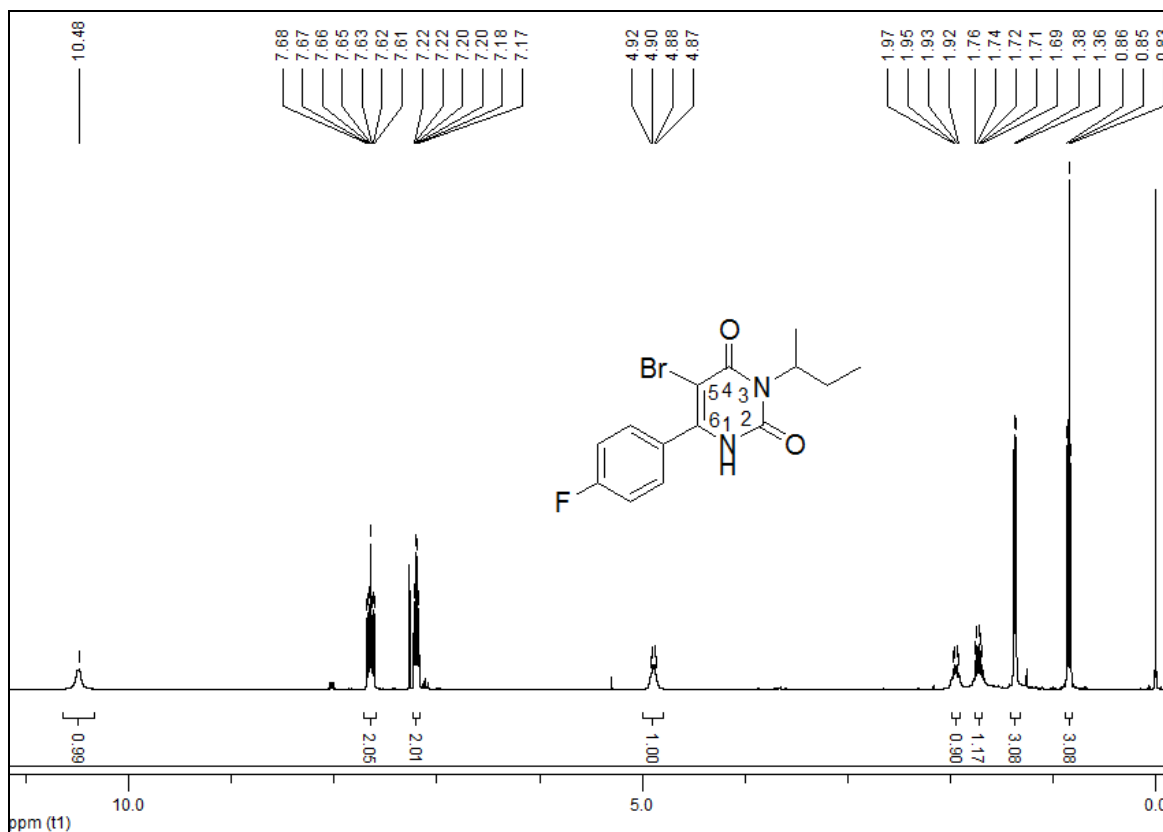


Figura 150: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **23e** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.

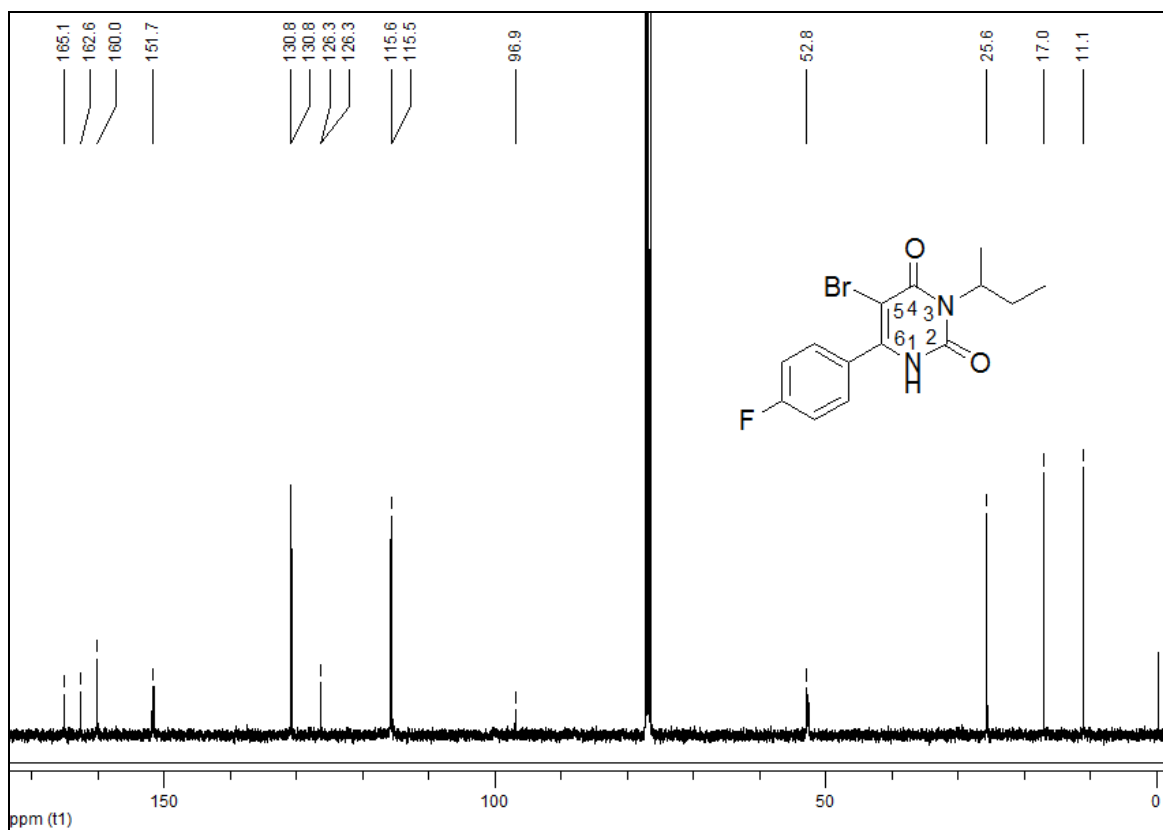


Figura 151: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C para o composto **23e** em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz.

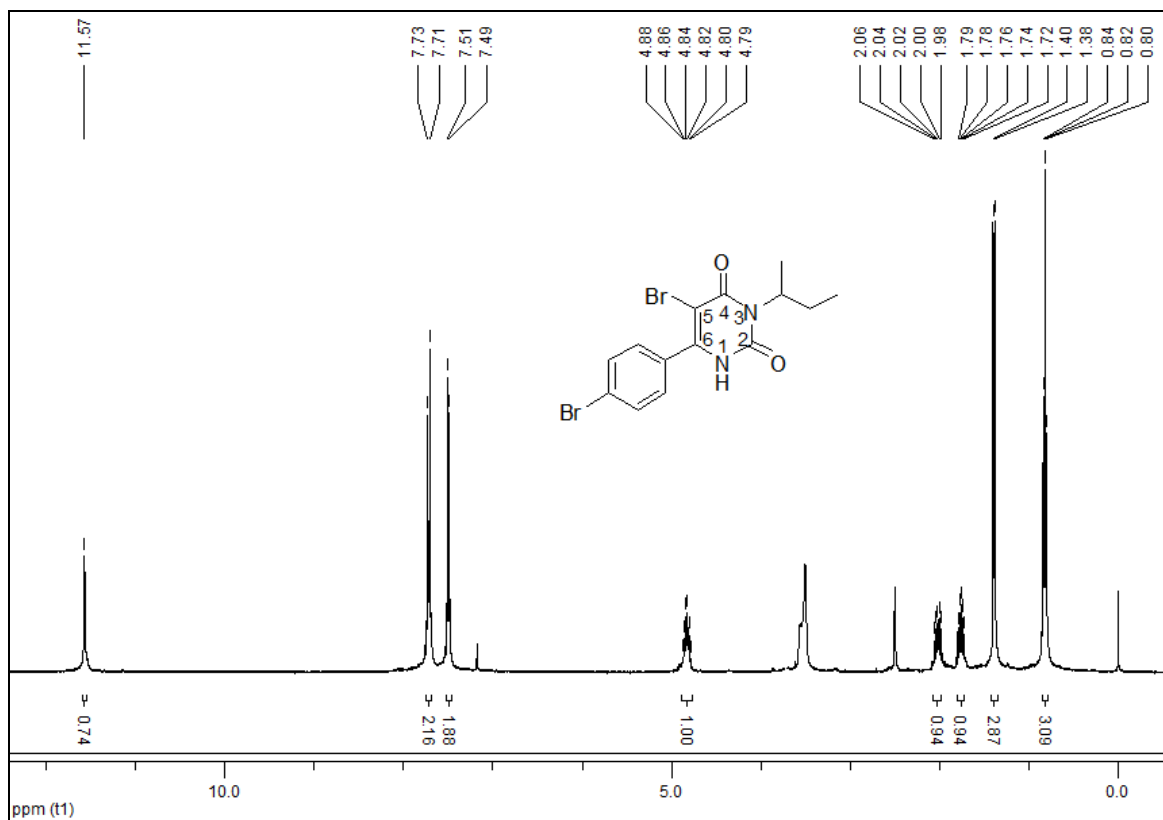


Figura 152: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **23f** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400MHz.

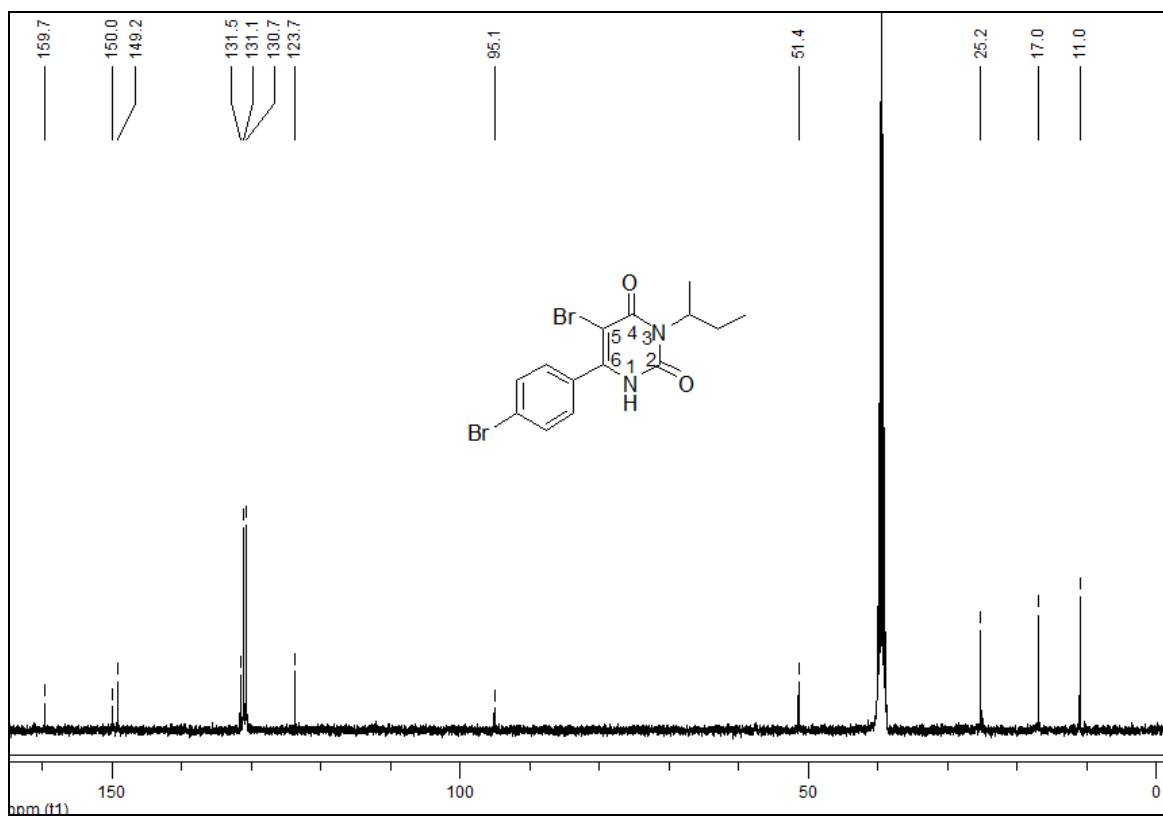


Figura 153: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **23f** em  $\text{DMSO-}d_6$  a 100MHz.

## **Espectros de Massas**

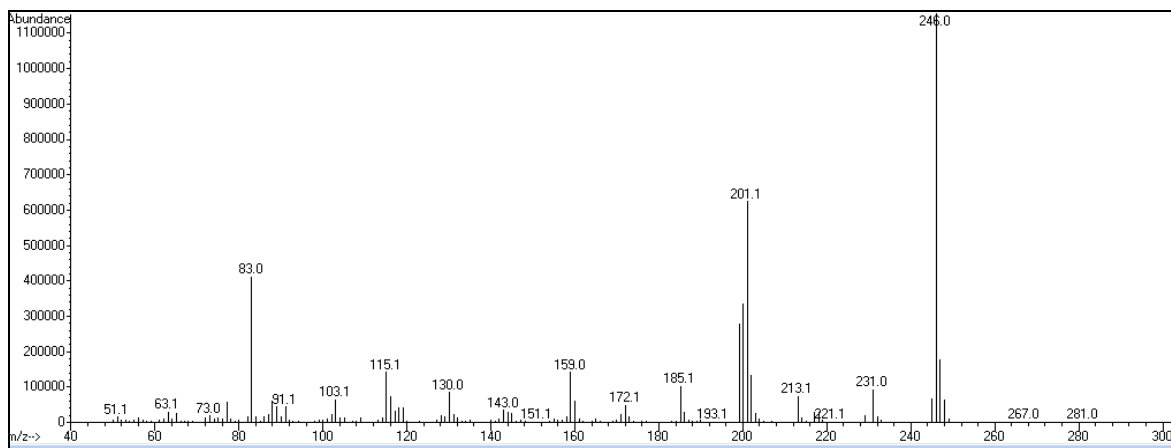


Figura 154: Espectro de massas para o composto **8c**.

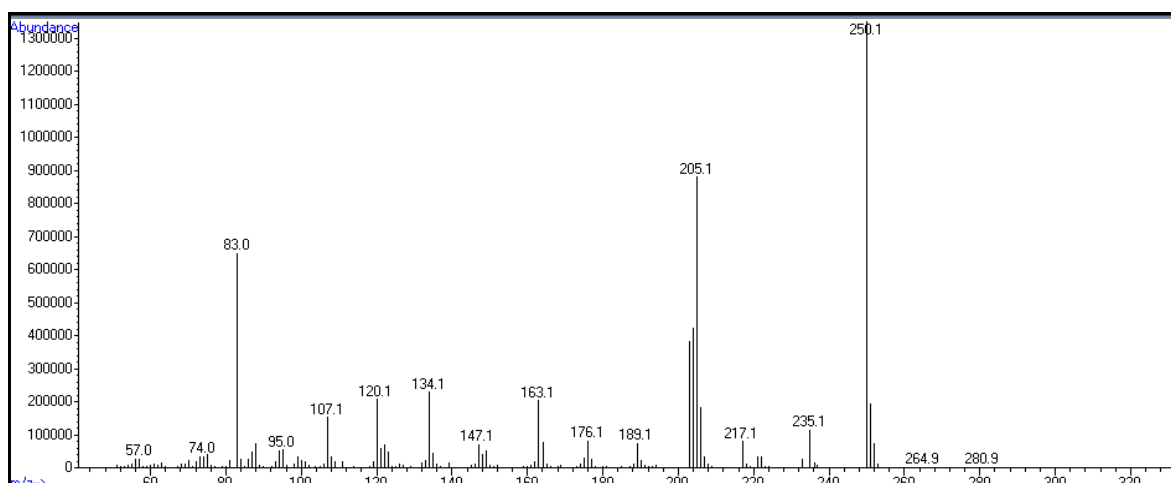


Figura 155: Espectro de massas para o composto **8e**

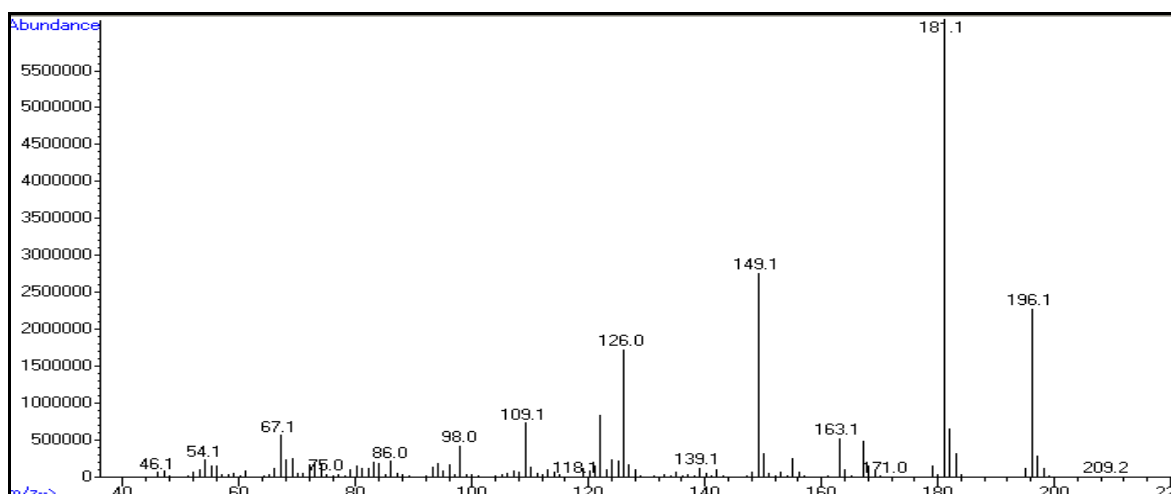


Figura 156: Espectro de massas para o composto **9a**.



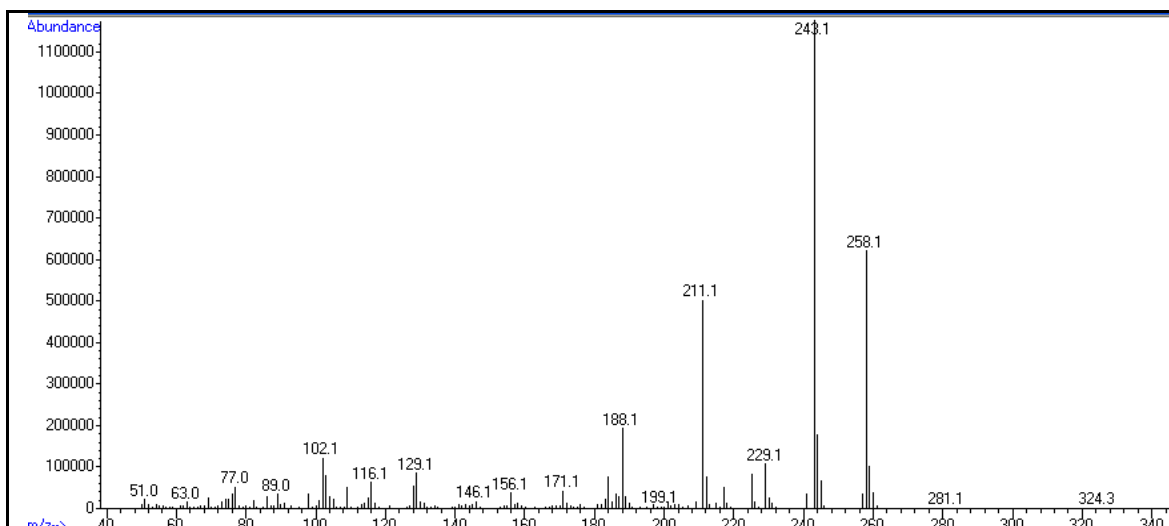


Figura 157: Espectro de massas para o composto **9b**.

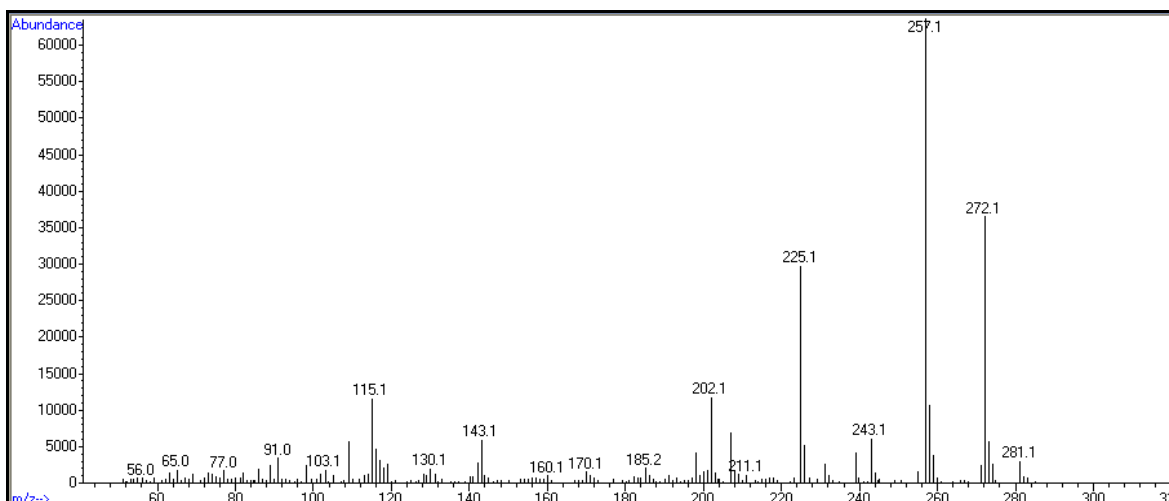


Figura 158: Espectro de massas para o composto **9c**.

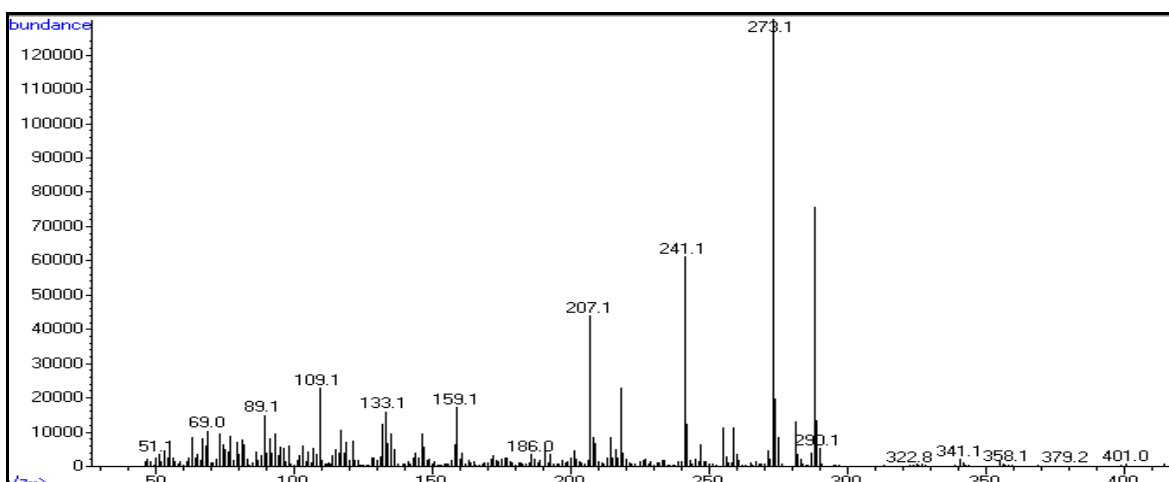


Figura 159: Espectro de massas para o composto **9d**.

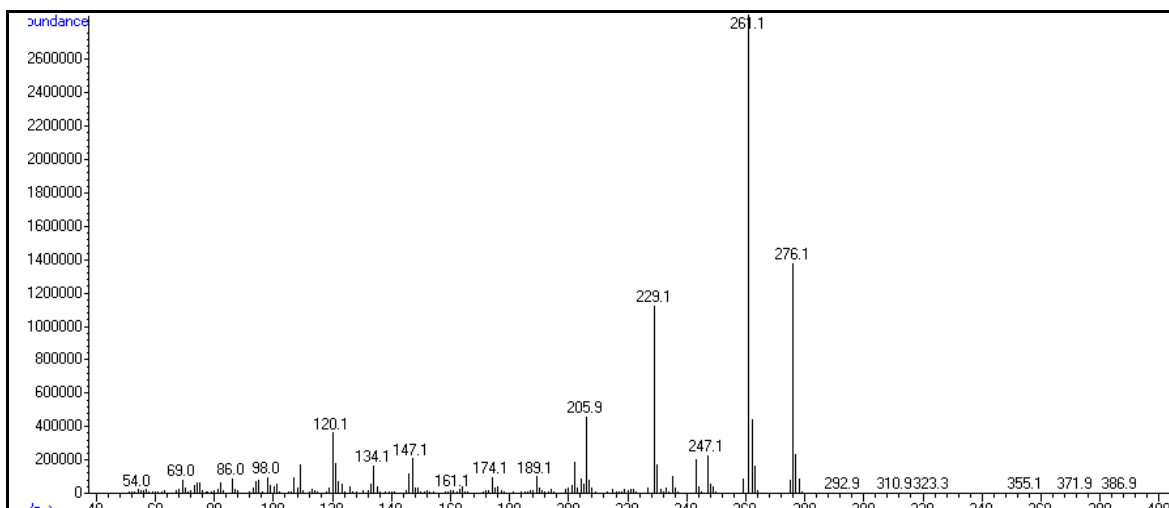


Figura 160: Espectro de massas para o composto **9e**.

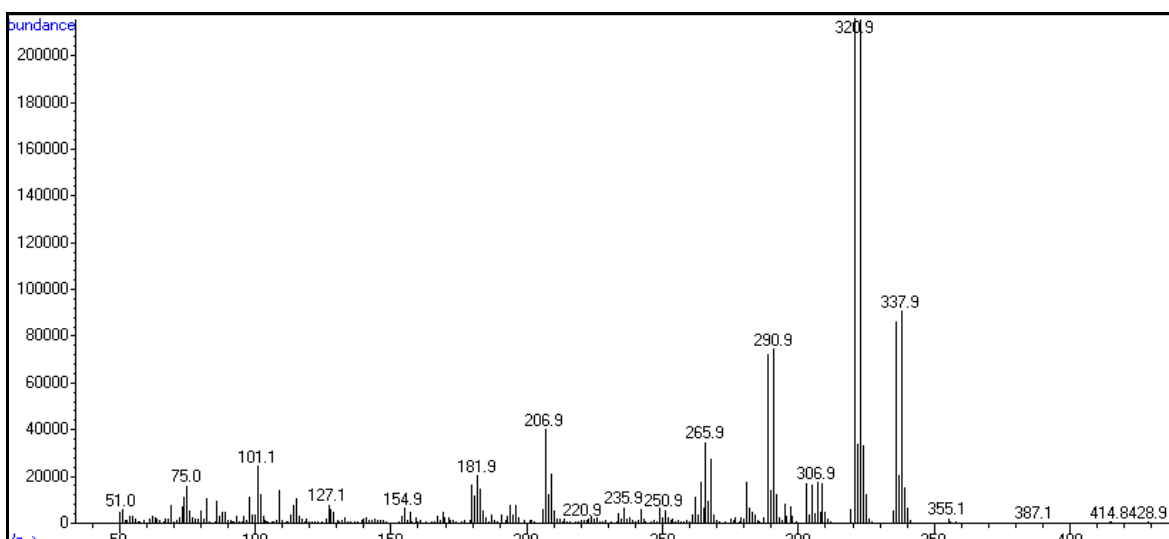


Figura 161: Espectro de massas para o composto **9f**.

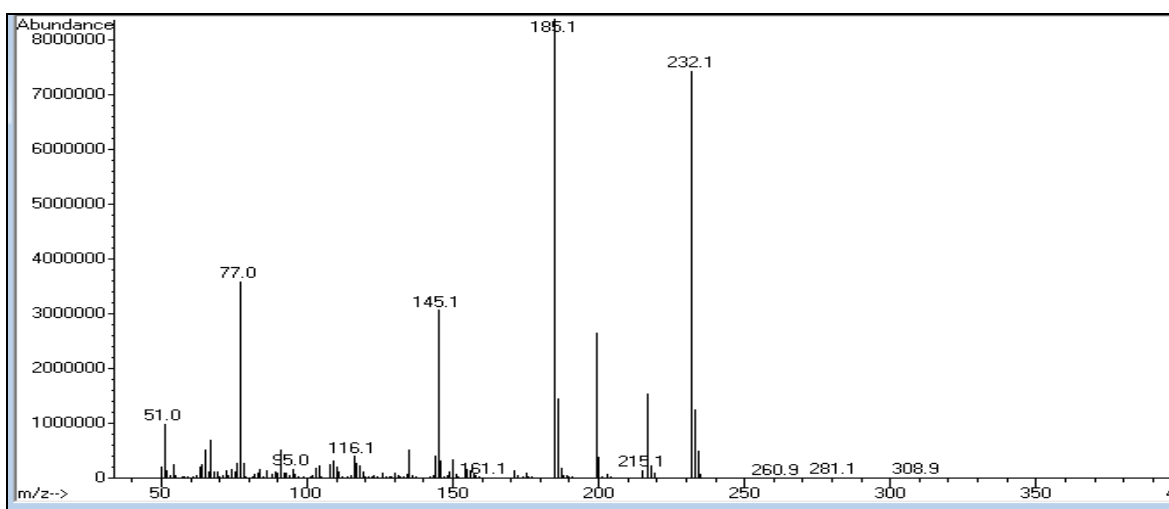


Figura 162: Espectro de massas para o composto **10a**.

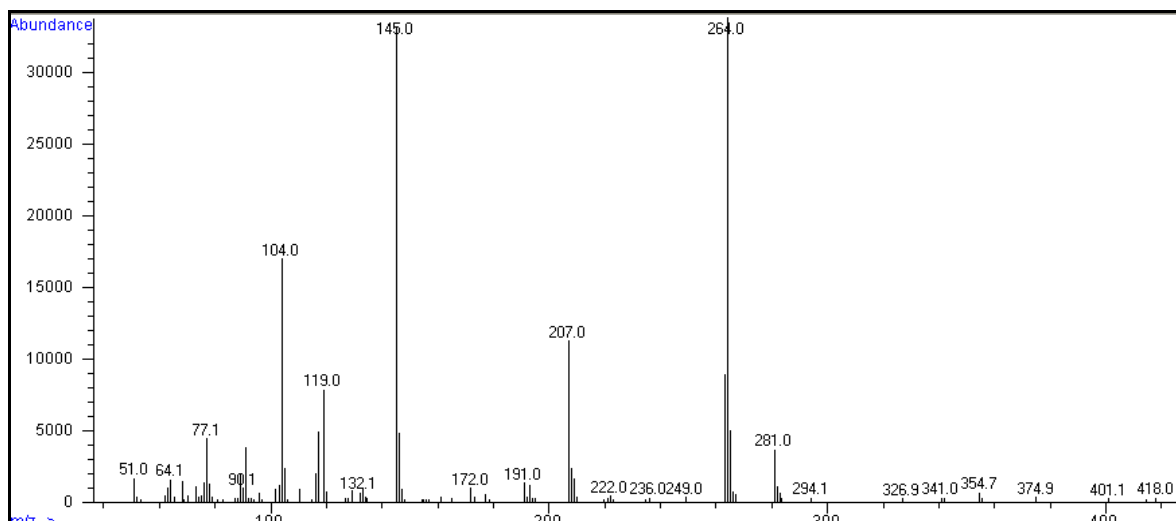


Figura 163: Espectro de massas para o composto **10b**.

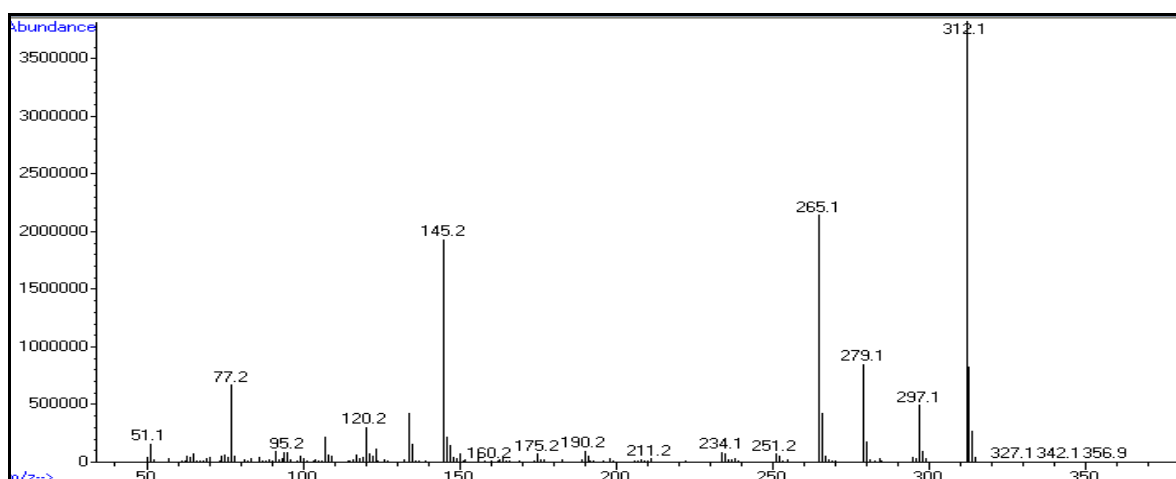


Figura 164: Espectro de massas para o composto **10e**.

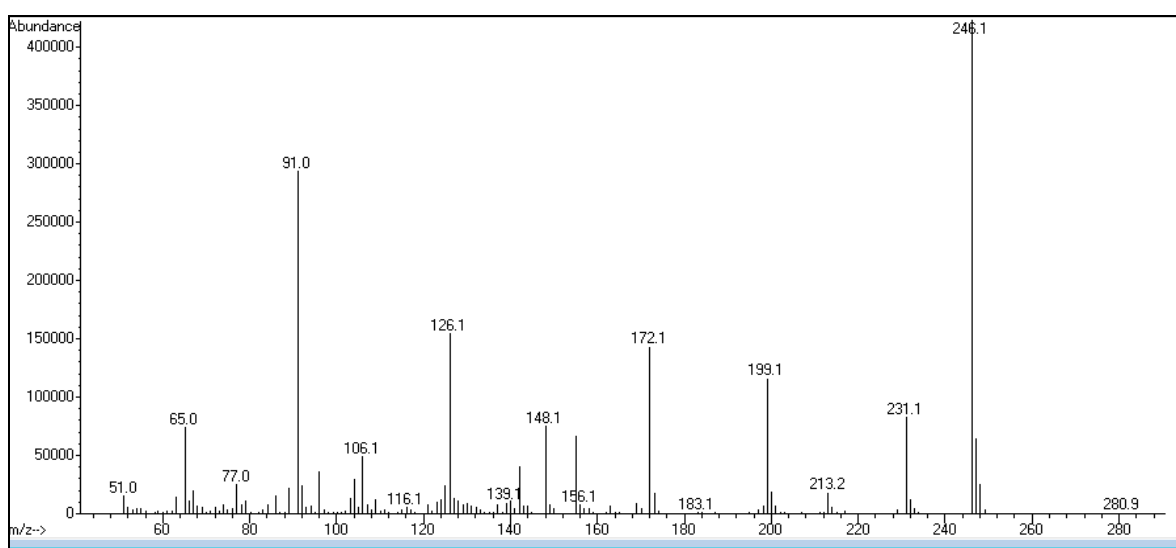


Figura 165: Espectro de massas para o composto **11a**.

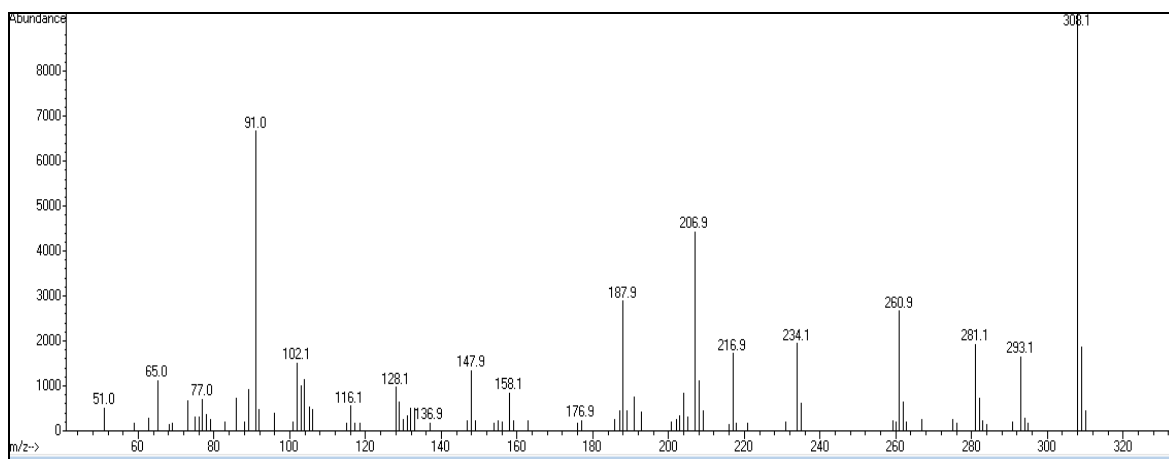


Figura 166: Espectro de massas para o composto **11b**.

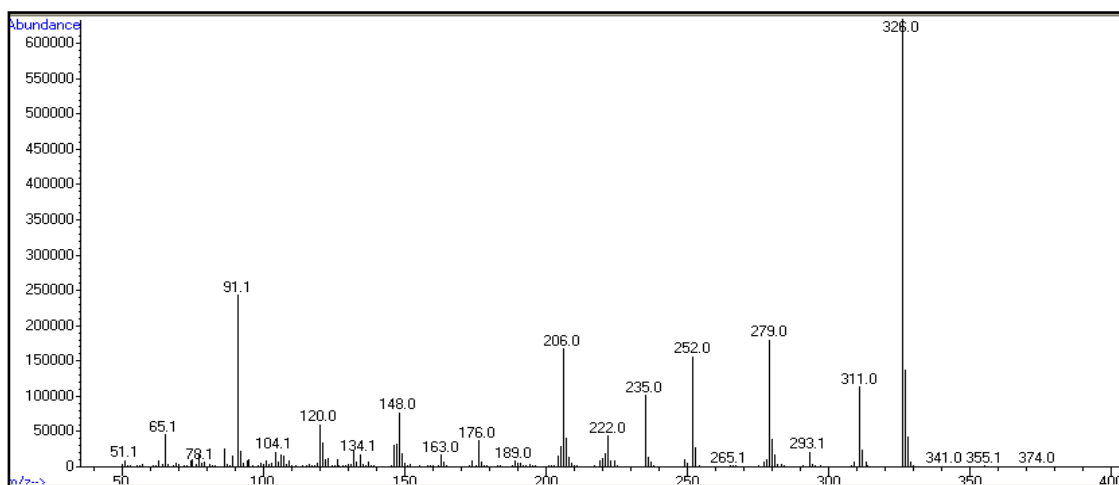


Figura 167: Espectro de massas para o composto **11e**.

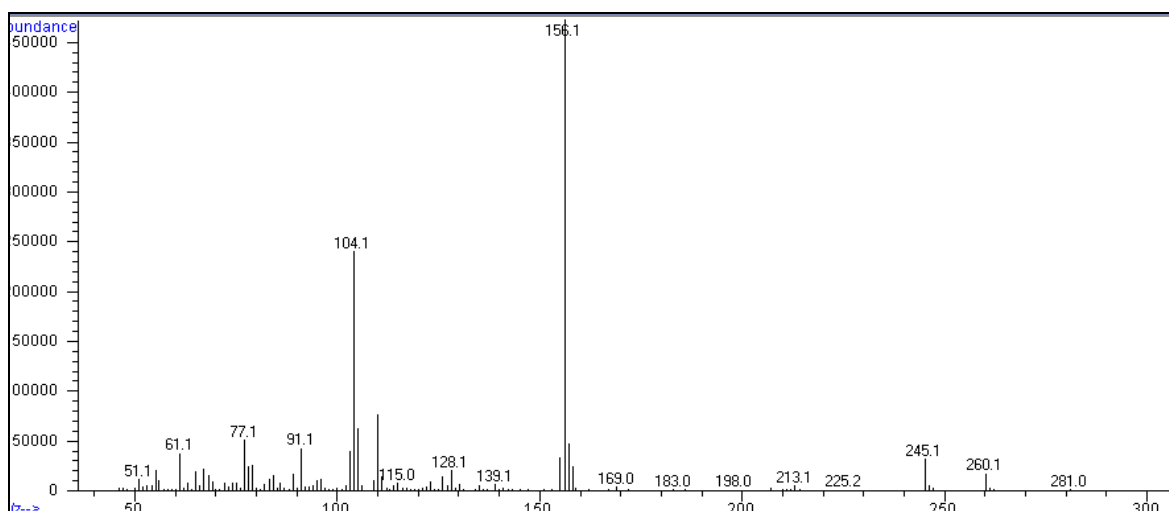


Figura 168: Espectro de massas para o composto **12a**.

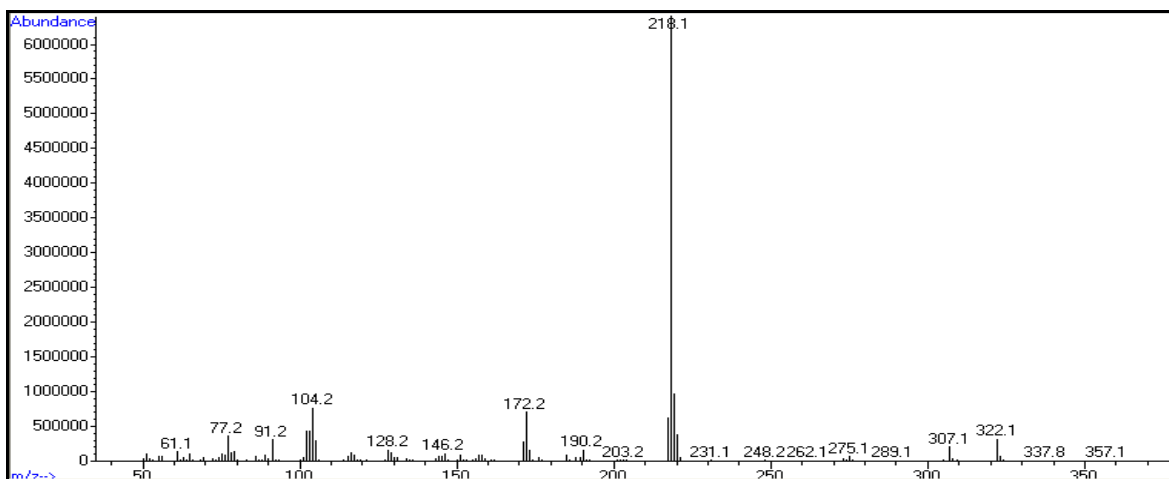


Figura 169: Espectro de massas para o composto **12b**.

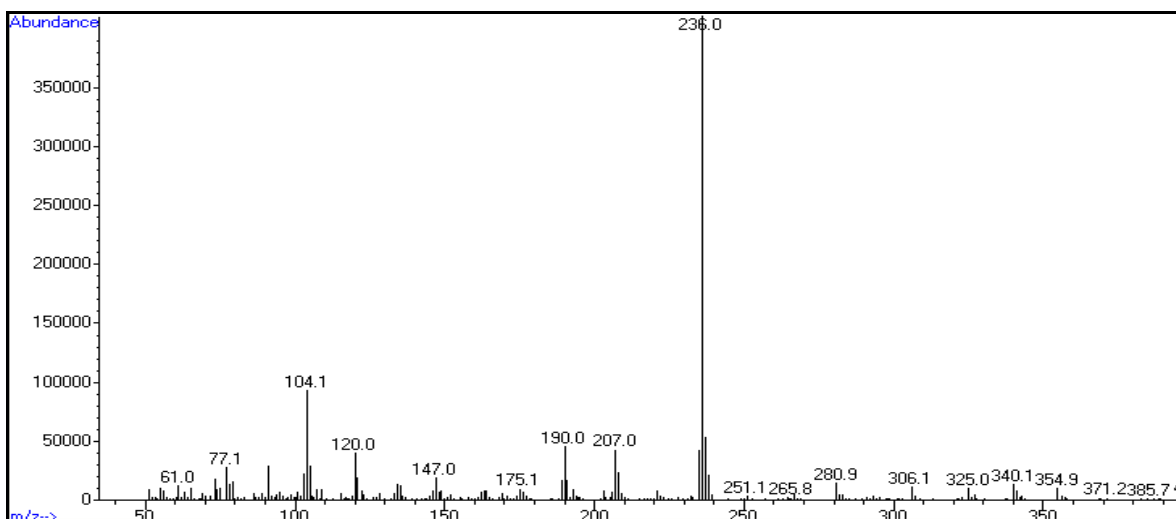


Figura 170: Espectro de massas para o composto **12e**.

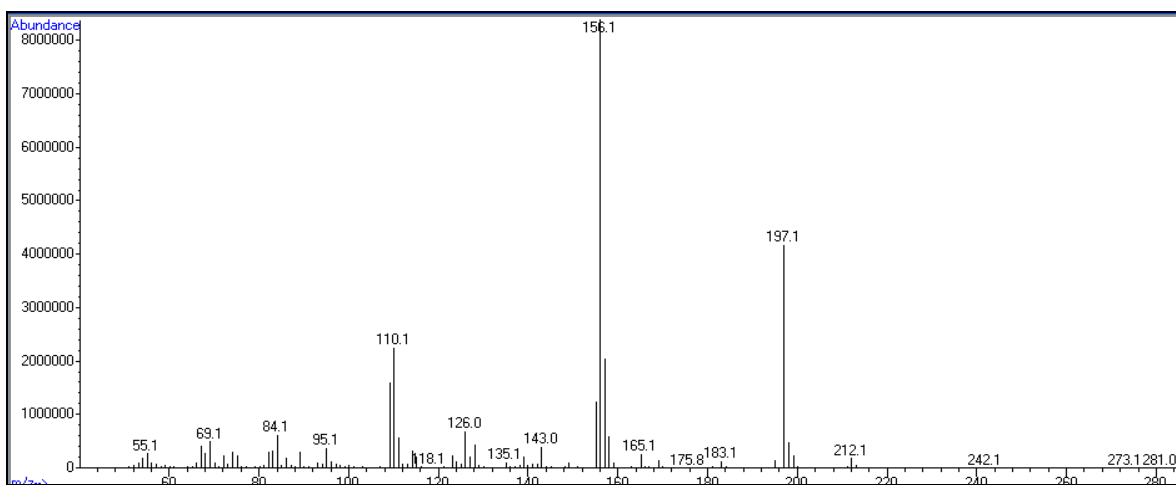


Figura 171: Espectro de massas para o composto **13a**.

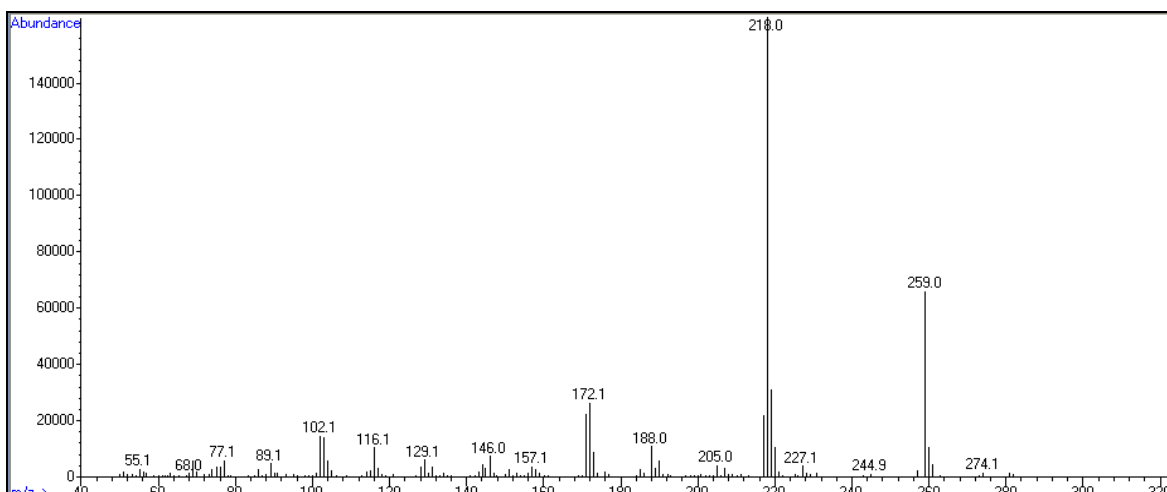


Figura 172: Espectro de massas para o composto **13b**.

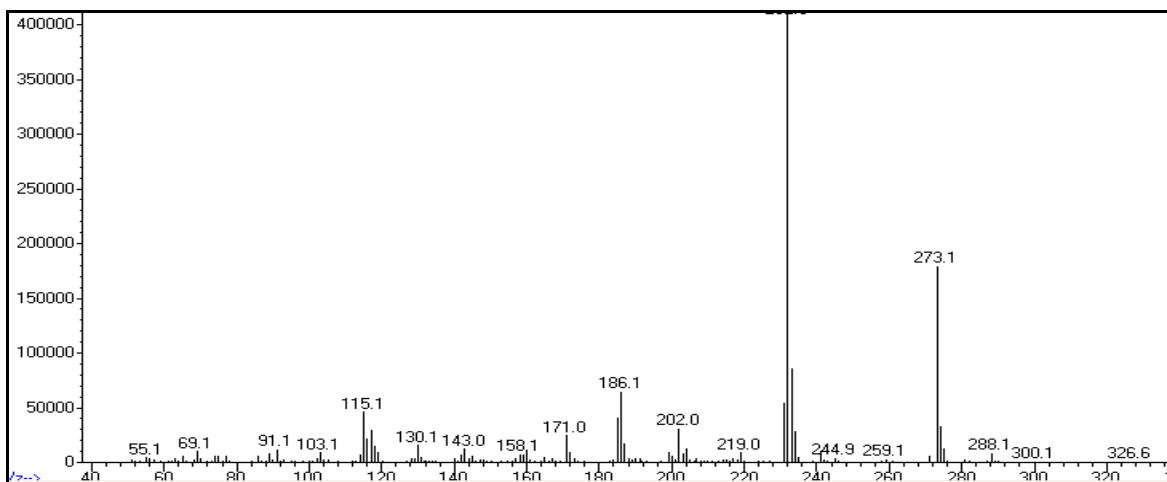


Figura 172: Espectro de massas para o composto **13c**.

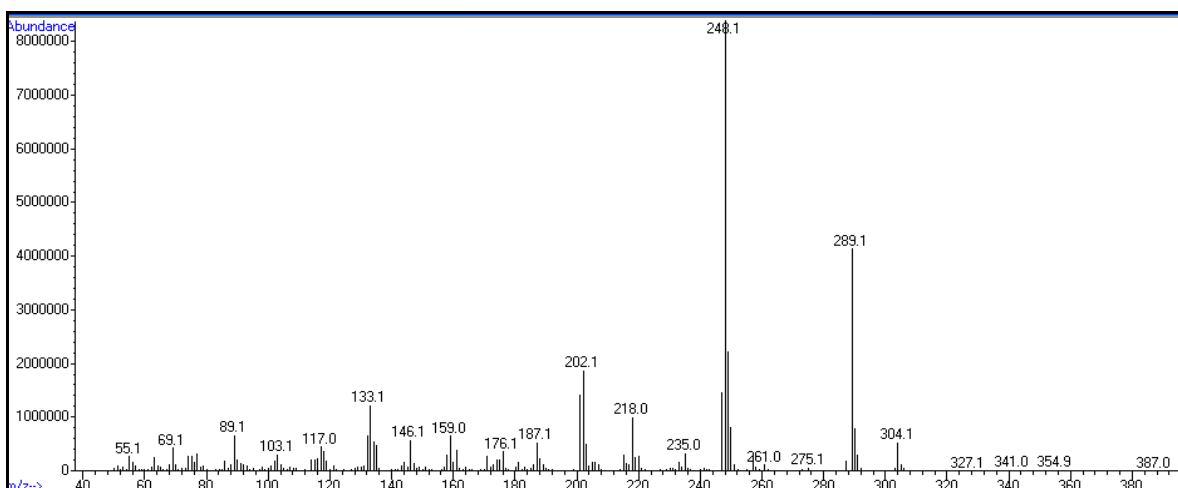


Figura 173: Espectro de massas para o composto **13d**.

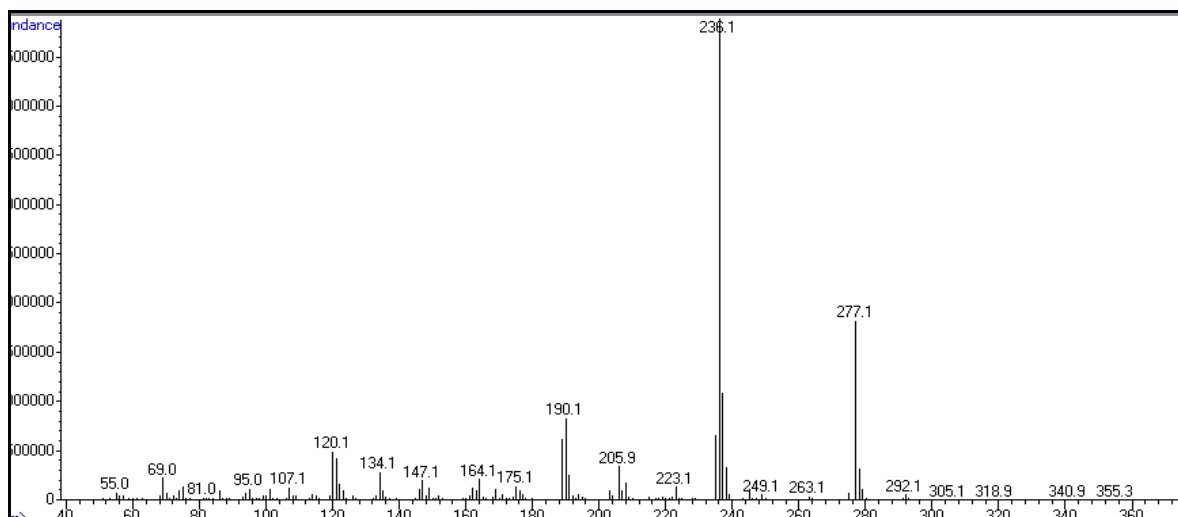


Figura 174: Espectro de massas para o composto **13e**.

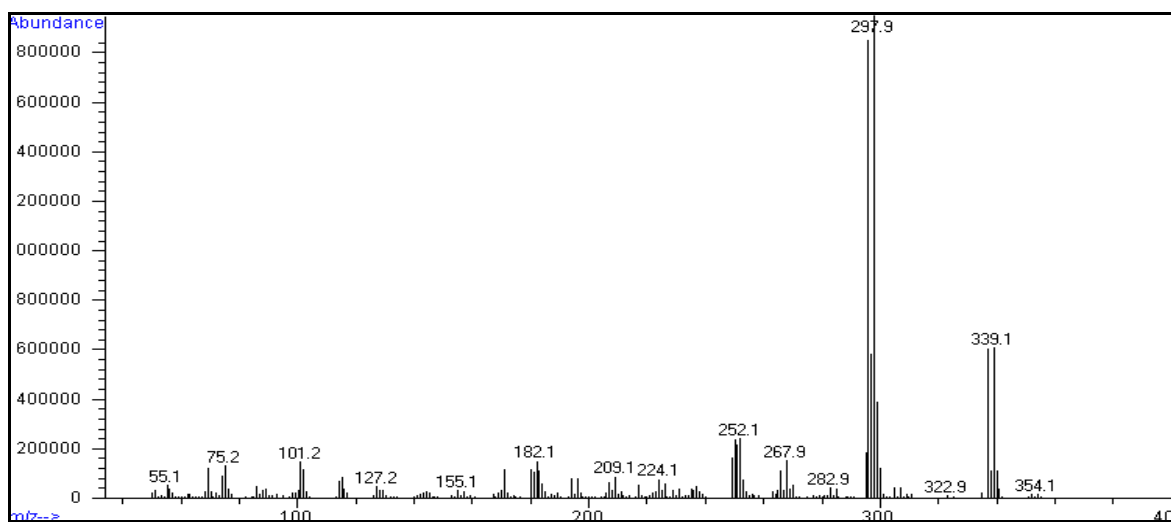


Figura 175: Espectro de massas para o composto **13f**.

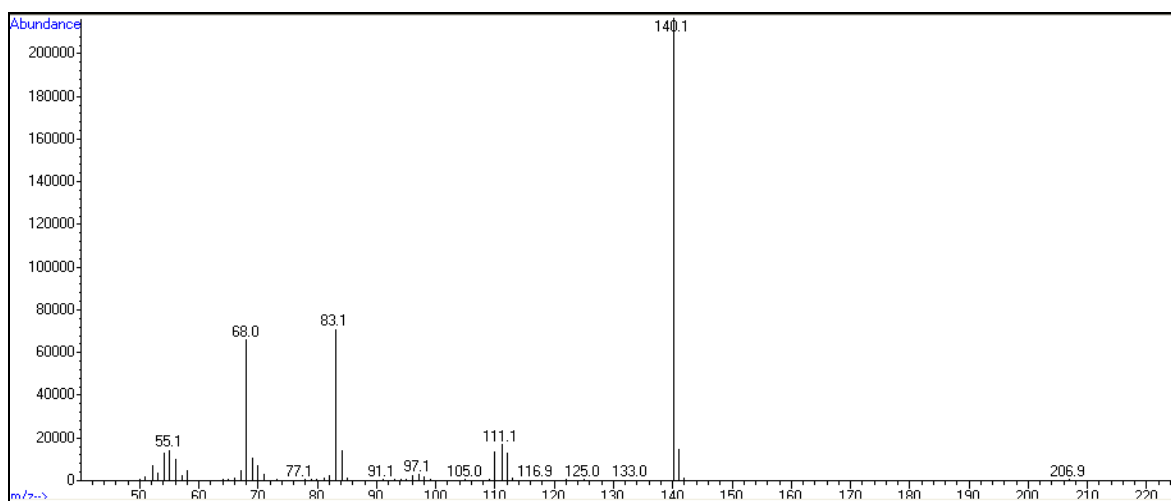


Figura 176: Espectro de massas para o composto **14a**.

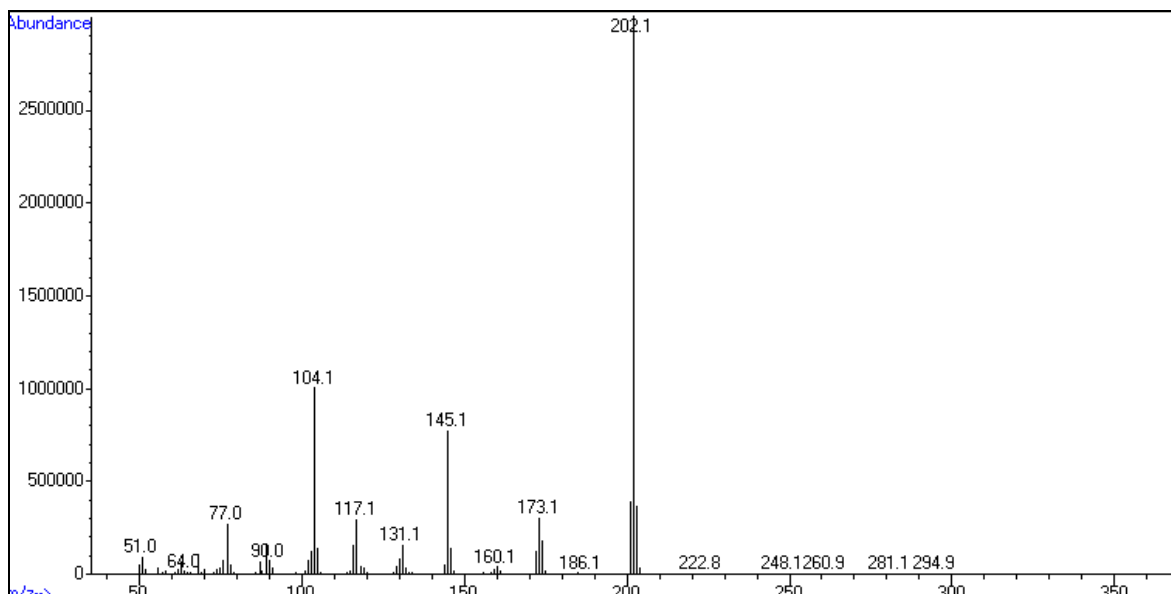


Figura 177: Espectro de massas para o composto **14b**.

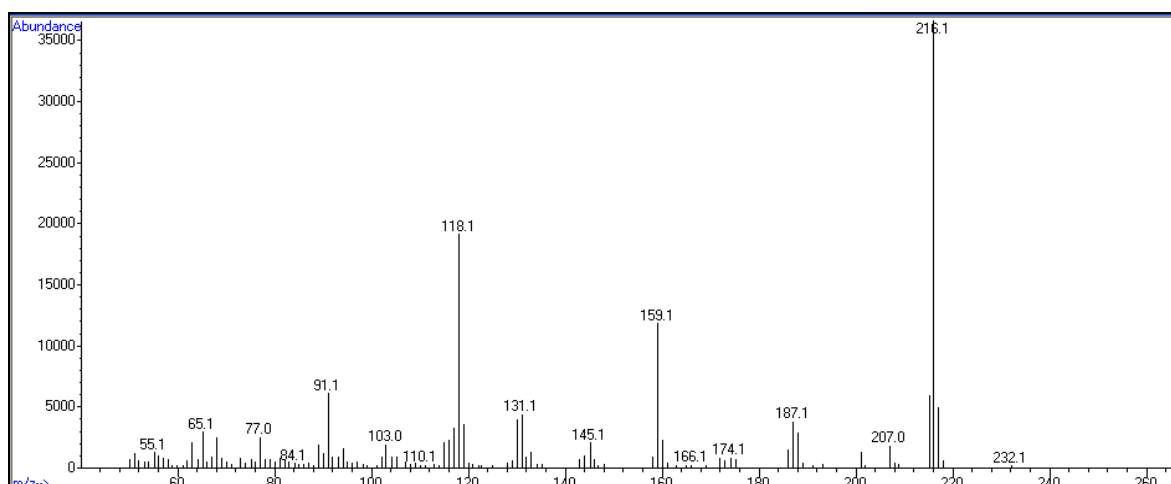


Figura 178: Espectro de massas para o composto **14c**.

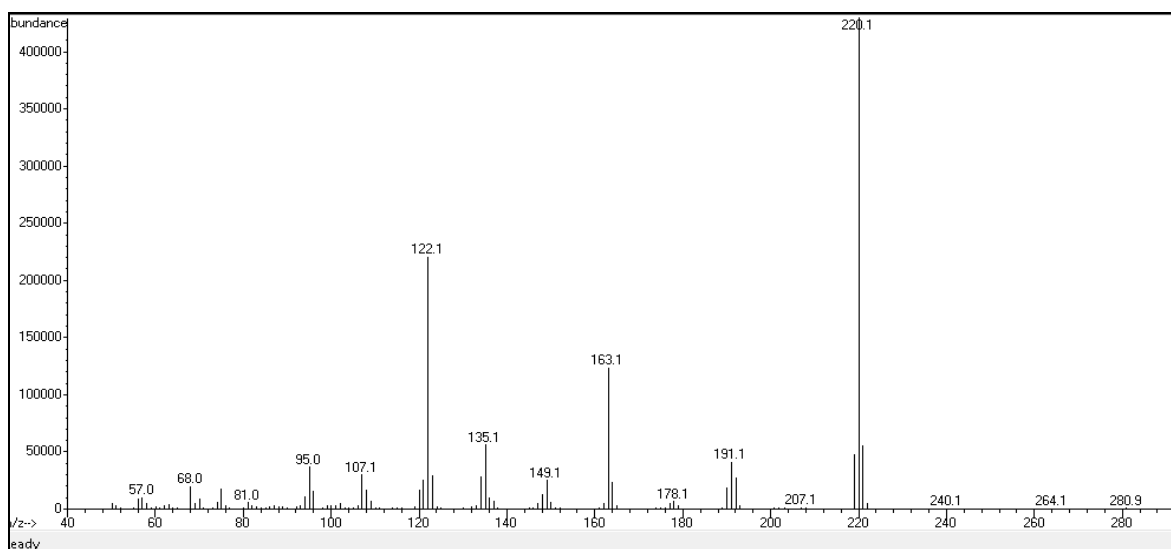


Figura 179: Espectro de massas para o composto **14e**.



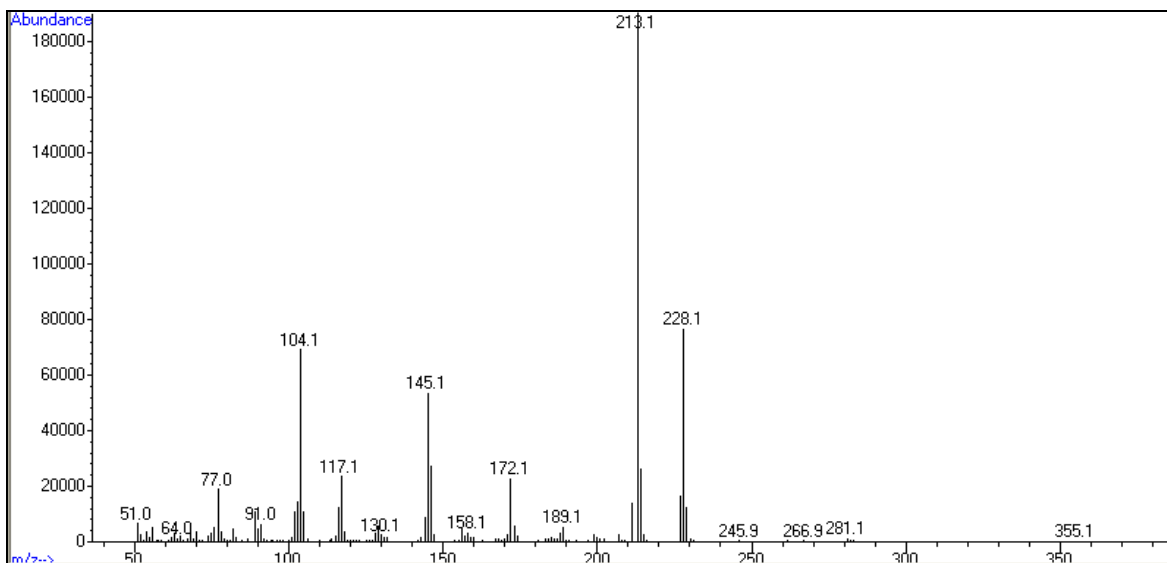


Figura 180: Espectro de massas para o composto **15b**.

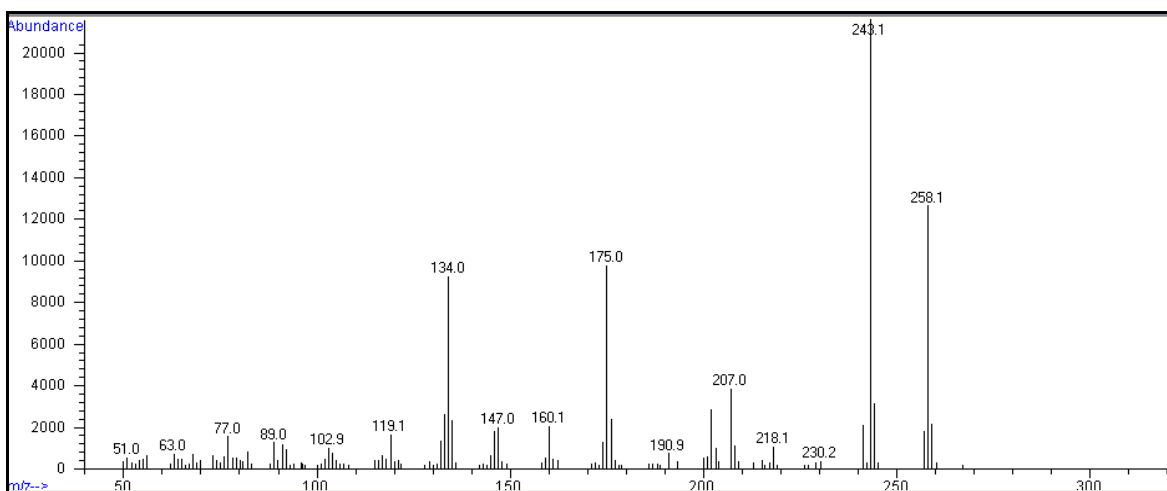


Figura 181: Espectro de massas para o composto **15d**.

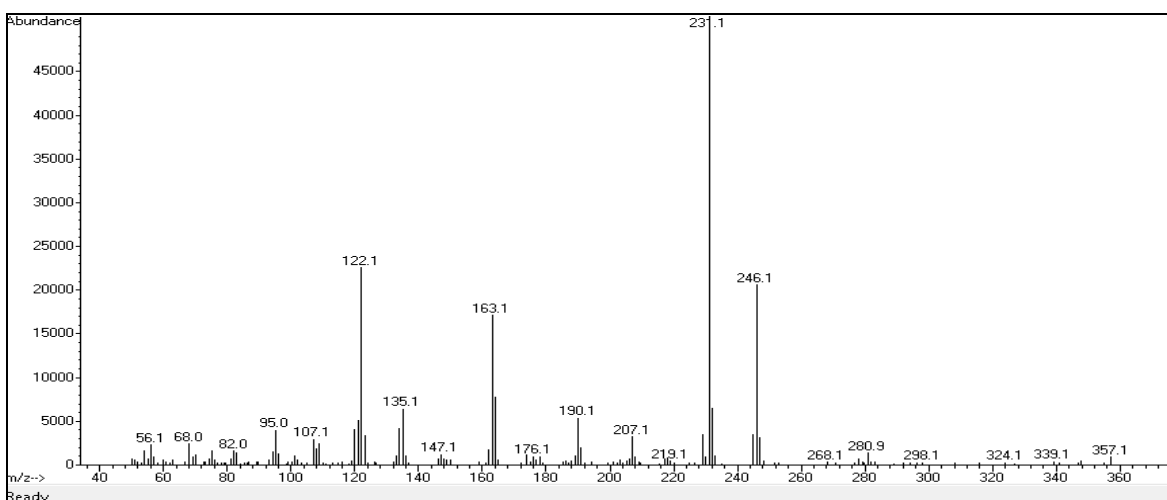


Figura 182: Espectro de massas para o composto **15e**.

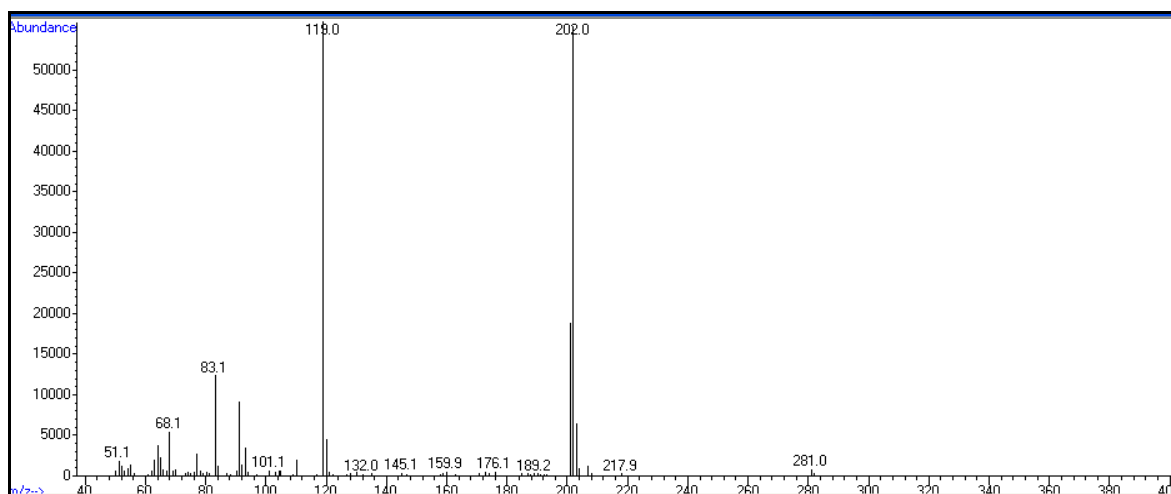


Figura 183: Espectro de massas para o composto **16a**.

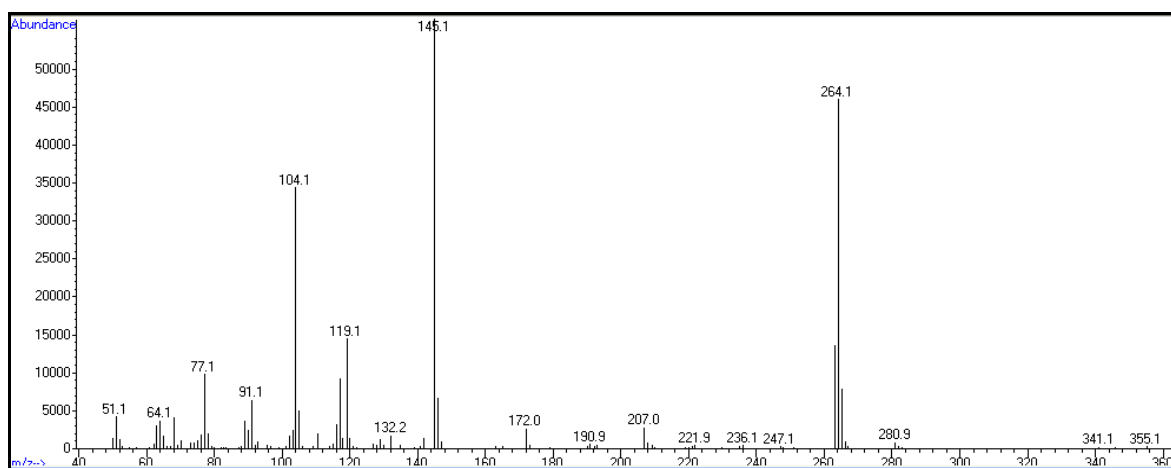


Figura 184: Espectro de massas para o composto **16b**.

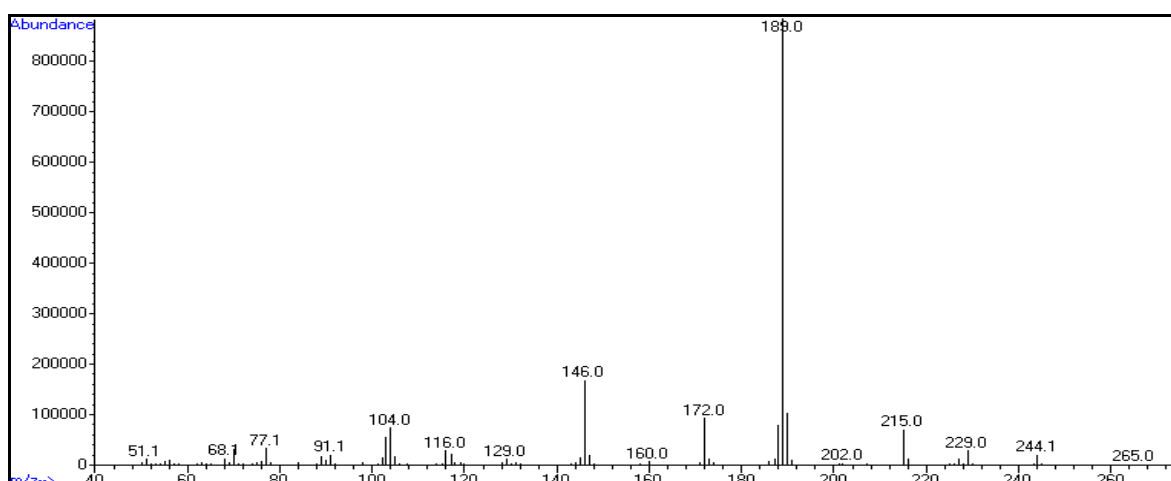


Figura 185: Espectro de massas para o composto **19b**.

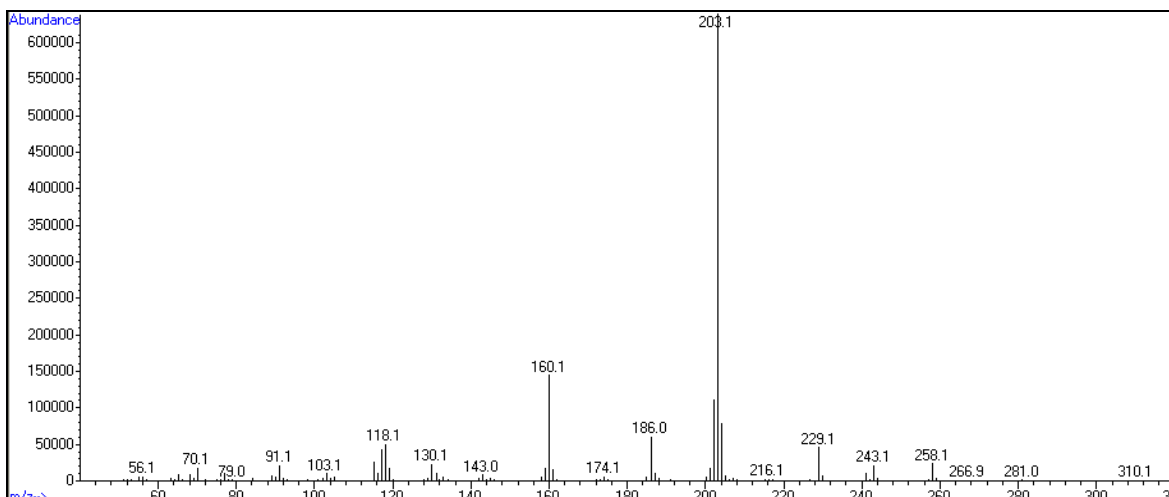


Figura 186: Espectro de massas para o composto **19c**.

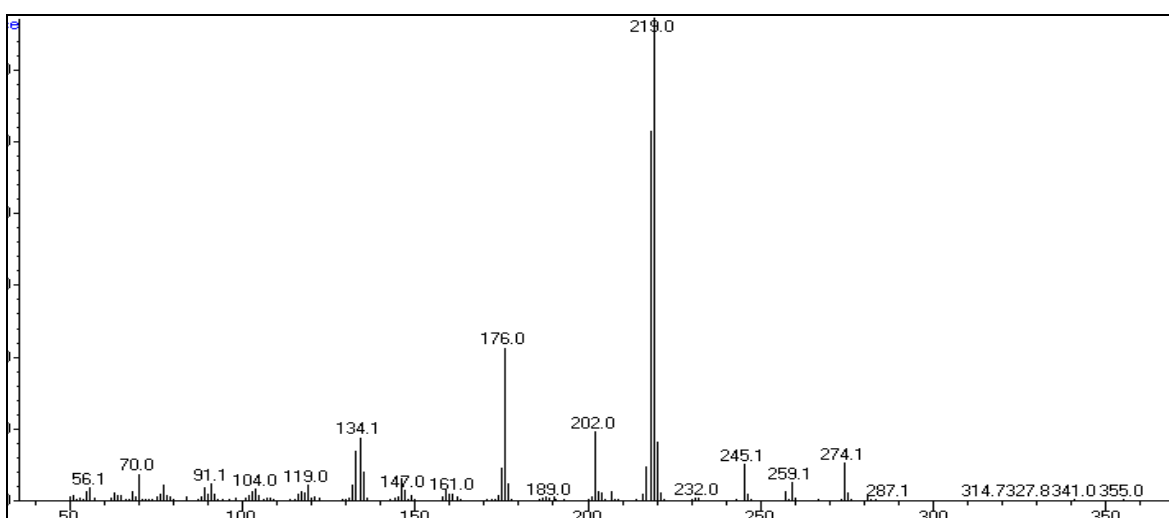


Figura 187: Espectro de massas para o composto **19d**.

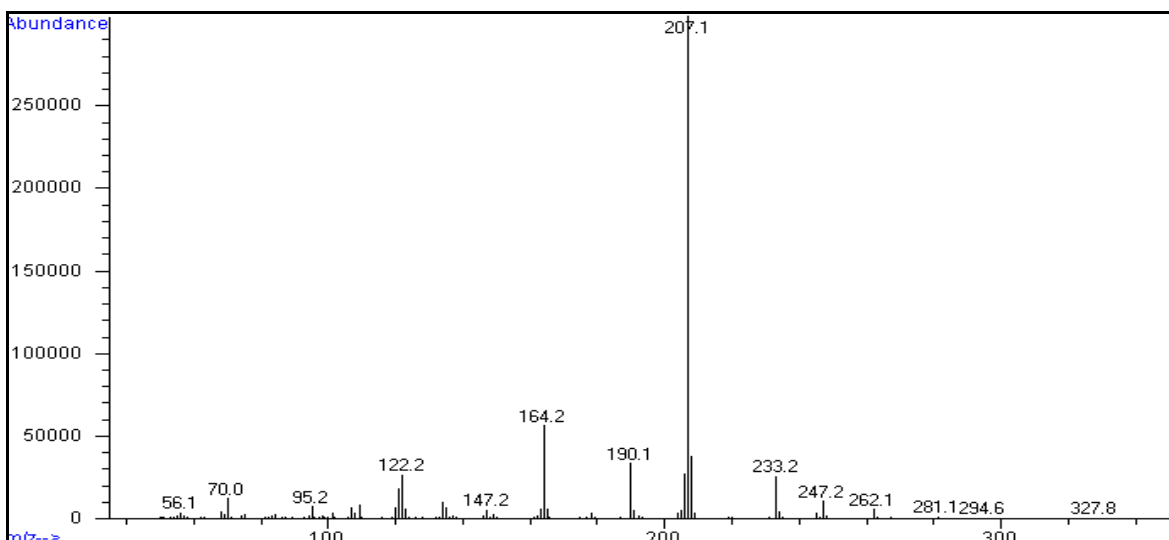


Figura 188: Espectro de massas para o composto **19e**.

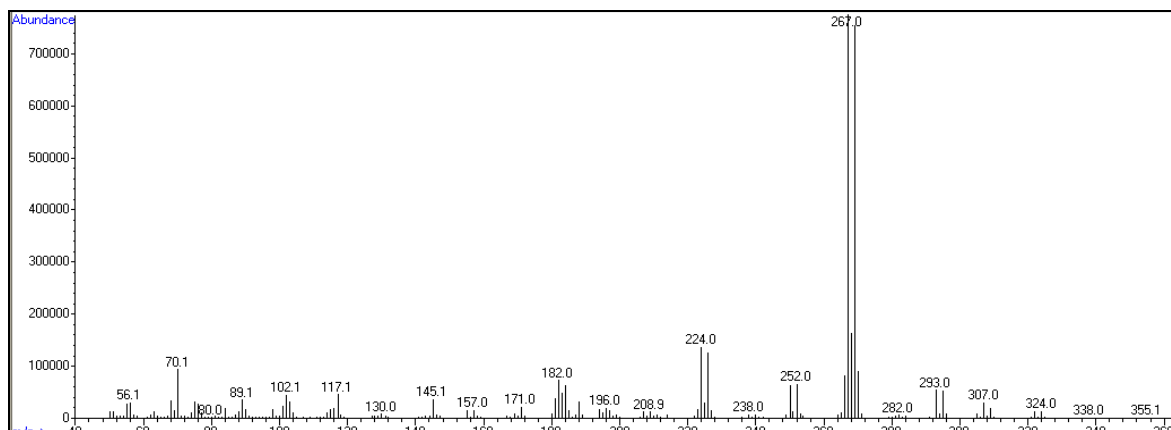


Figura 189: Espectro de massas para o composto **19f**.

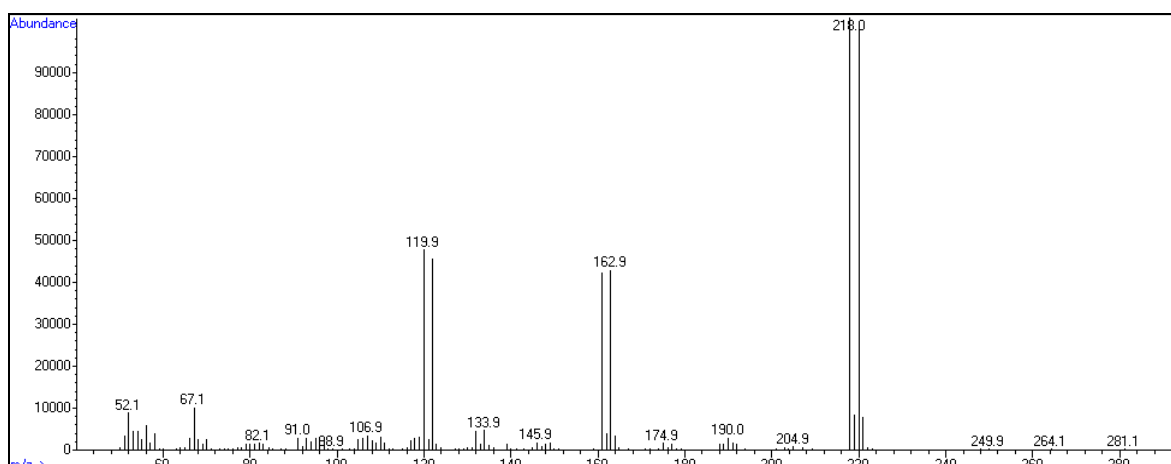


Figura 190: Espectro de massas para o composto **20a**.

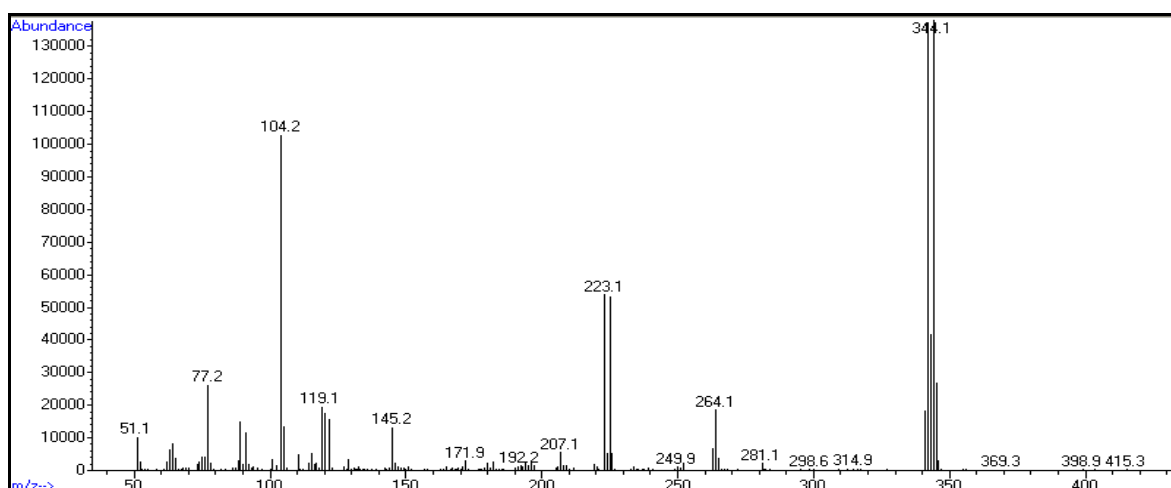


Figura 191: Espectro de massas para o composto **21b**.

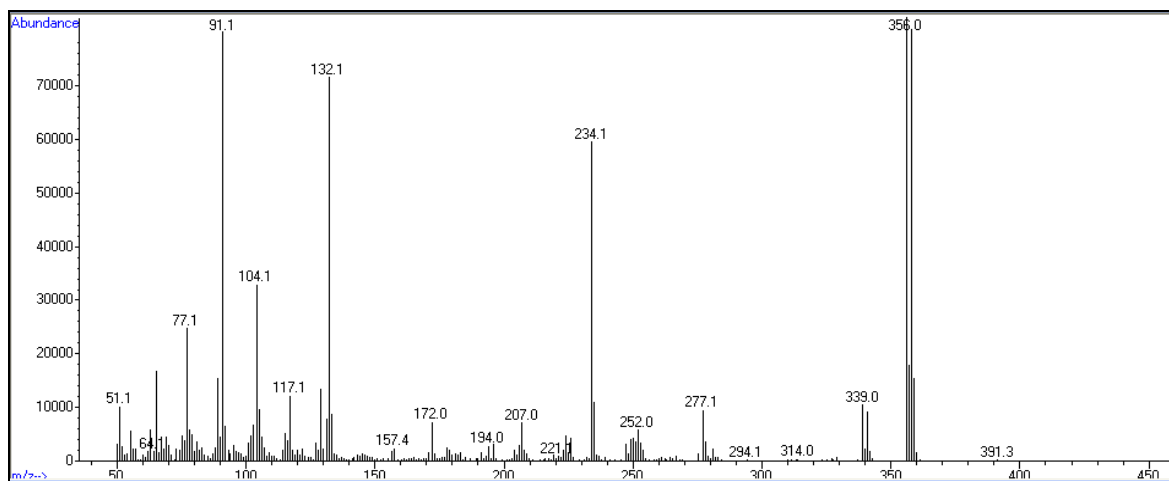


Figura 192: Espectro de massas para o composto **22b**.

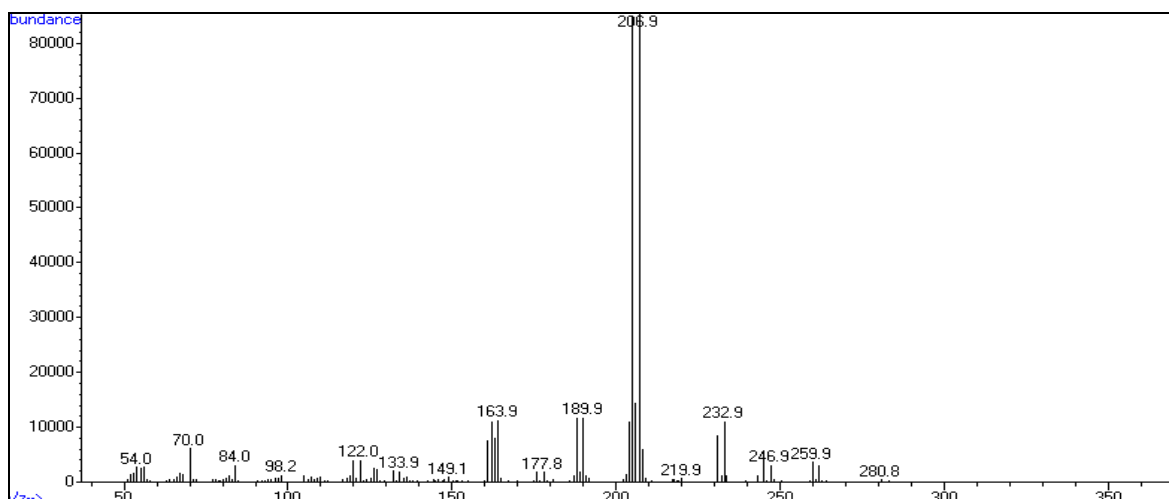


Figura 193: Espectro de massas para o composto **23a**.

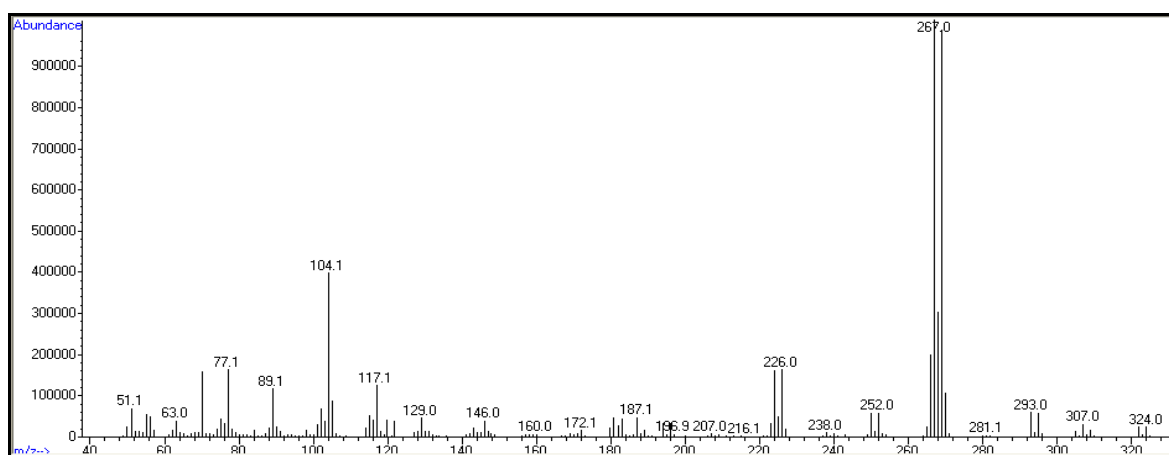


Figura 194: Espectro de massas para o composto **23b**.

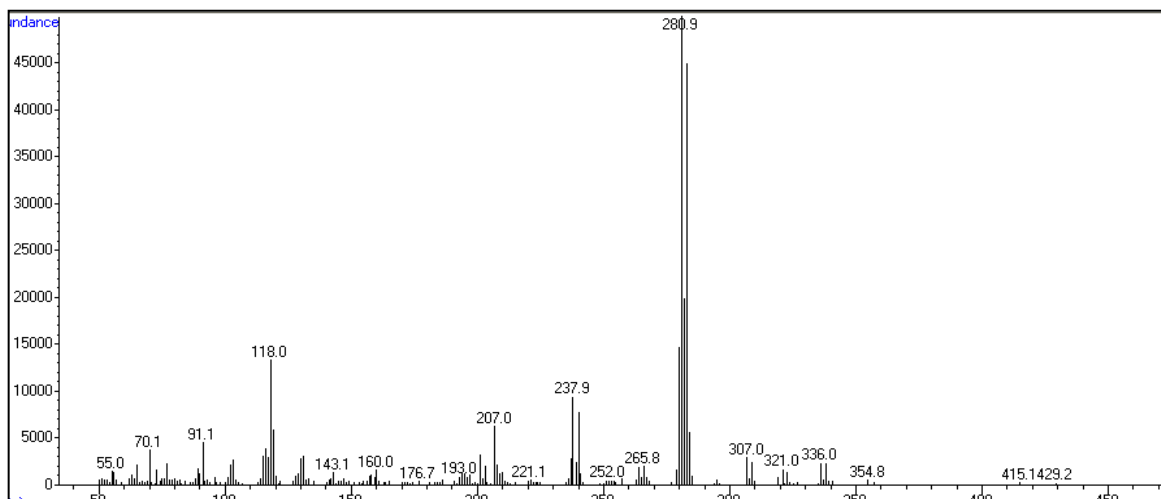


Figura 195: Espectro de massas para o composto **23c**.