

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
ESCOLA DE QUÍMICA E ALIMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
TECNOLÓGICA E AMBIENTAL
LABORATÓRIO KOLBE DE SÍNTESE ORGÂNICA**

**USO DE RADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS PARA SÍNTESE
DE ACETOACETATOS GRAXOS E APLICAÇÃO NA
REAÇÃO DE BIGINELLI**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Andressa Christiane Habekost Weber

Rio Grande, 2015.

USO DE RADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS PARA SÍNTESE DE ACETOACETATOS GRAXOS E APLICAÇÃO NA REAÇÃO DE BIGINELLI

Andressa Christiane Habekost Weber

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química Tecnológica e Ambiental – Linha de Pesquisa em Química Orgânica, da Universidade Federal do Rio Grande – FURG, como requisito parcial para defesa do grau de Mestre em Química Tecnológica e Ambiental.

Orientação: Prof. Dr. Marcelo G. Montes D'Oca.

Rio Grande, 2015.

Aos meus pais Paulo e Maria da Graça pelo incentivo, apoio e orações. Meus Mestres! Se não fosse pelo exemplo de vocês eu não estaria com tamanha motivação onde estou. Obrigada por acreditarem em mim mais do que eu mesma. Pela dedicação incansável, carinho e amor. Amo vocês.

Aos meus irmãos, Anderson e Andréia, pelo carinho e cuidado e por tornarem o tempo que estamos juntos uma oportunidade a mais para sermos felizes. Amo vocês.

Ao meu esposo Fernando, por todo apoio e incentivo e por tornar a espera e a distância tão pequenas diante de todos os nossos sonhos. Obrigada por sonhar comigo! Teu cuidado foi especial neste tempo. Te amo.

AGRADECIMENTOS

A Deus por infundir em mim a determinação e perseverança e fiel intercessão de Maria que sempre acolheu e afagou a saudade de estar longe dos meus.

A minha família: Pai, Mãe, Andréia e Gustavo, Anderson e Carine, Fernando, por existirem! A vida é mais leve e doce com vocês. Não existem quilômetros que nos impeçam de estarmos sempre juntos!

Aos meus sogros Fernando e Elsa por me acolherem na sua casa nestes últimos meses. Por toda ajuda tentando tornar esta reta final mais tranquila. Vou guardar estes dias com muito carinho no coração!

Ao meu orientador Marcelo Montes D'Oca por não medir esforços na missão de ensinar. Obrigada pela paciência, por ser exigente e mostrar que sempre podemos mais. Muito obrigada pela amizade e, mais ainda, pela oportunidade de trabalhar em seu laboratório. Fico orgulhosa por ter recebido sua orientação neste trabalho.

A Caroline D'Oca, por fazer "mágica" (inclusive de tempo) para me ajudar a comprovar as estruturas. Obrigada pela tua doação, dedicação, disponibilidade e amizade.

A Darlene Flores, pelo auxílio no que estive a seu alcance e por motivar-nos a aproveitar as oportunidades acadêmicas que temos. Obrigada pela amizade.

Ao grupo de pesquisa Kolbe, por me receberem e transmitirem os conhecimentos de Química. Com certeza a Orgânica se tornou mais leve com vocês.

As amigas Carol, Daiane, Mari, Renata M., Renata O., Sabrina R., Tamara por tornarem os dias mais divertidos. Obrigada por sempre me esperarem com o "mate" de manhã. Foi especial dividir a vida com vocês. Foi maravilhoso ver a disponibilidade de vocês em ensinar e compartilhar. Com muito carinho as levo no coração!

Aos amigos Diego, Hernan, Patrick, Rafael, Rui por divertirem meus dias como nunca. Vou "até" sentir falta dos assuntos polêmicos, mais ainda da companhia de vocês. Obrigada por compartilharem o conhecimento, vocês são especiais.

A todos os ICs do laboratório, pela disponibilidade em auxiliar e interesse em aprender. Em especial aos que tive maior convívio: Thaís, Bruno, Lari, Luana, Sabrina...foi muito agradável a companhia de vocês.

A Thaís e Bruno que tem parcela neste trabalho. Obrigada pela paciência e pela amizade de cada um. Desejo que vocês sejam muito realizados profissionalmente e sempre que precisarem podem contar comigo!

A amiga Carol que tem grande parcela neste trabalho, que carinhosamente auxiliou nas dificuldades, sempre com muito bom humor e disponibilidade, sempre esteve lá. Obrigada por se tornar esta grande amiga que vou levar no coração onde eu for! Minha casa sempre vai receber tua família.

A amiga Carina. Thanks for being really kind and dear in this almost 10 years we know each other. I told you it doesn't matter whether I can do a good job or not. Probably you know "how to turn a letter better". Now I guess it's time I should give a little patting on shoulder, right?!

As meninas das Secretarias, pelos cafés, conversas e amizade. Sou mais feliz por ter conhecido vocês!

Aos professores do Programa pelos conhecimentos, credibilidade e paciência. Vocês foram importantes para que este dia chegasse.

Aos professores Alex Flores e Rosilene Clementin que foram a banca de qualificação deste trabalho, com valiosas contribuições e tamanha paciência.

Aos professores Ademir Morel, Marcelo de Godoi e Rosilene Clementin que hoje se dispõem a fazer parte da banca de defesa desta dissertação. Obrigada desde já pela presença e contribuições.

RESUMO

Acetoacetatos são compostos 1,3-dicarbonílicos extremamente versáteis e com uma ampla gama de aplicações em reações multicomponentes (RMC), como as reações de Biginelli e Hantzsch, para a síntese de dihidropirimidinonas e dihidropiridinas, respectivamente. Reações multicomponentes são importantes ferramentas sintéticas, criando uma extensa biblioteca de compostos com diferentes atividades biológicas como antivirais, anti-hipertensivos e anticarcinogênicos.

Neste trabalho foi realizada a síntese de acetoacetatos graxos **4a-l** contendo cadeias de 6-18 carbonos (saturadas, e insaturadas) com rendimentos de 60-82% por meio de uma reação de transesterificação catalisada por ácido sulfâmico ($\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$) em meio livre de solvente utilizando aquecimento convencional e de micro-ondas. A reação também foi realizada incluindo álcoois derivados do ácido ricinoleico (ácido (*R*)-12-hidroxi-9-*cis*-octadecenoico) presente em abundância no óleo de mamona.

Posteriormente, os acetoacetatos graxos **4f-m**, derivados de cadeias graxas saturadas, insaturadas e hidroxiladas, fontes renováveis, foram utilizados para a síntese de 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-onas (DHPM) **7-16f-m** utilizando a reação multicomponente de Biginelli na presença de ácido sulfâmico ($\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$) e metanol sob aquecimento convencional (**7-16f-m**, 50-91%) e também micro-ondas (**7-16f-m**, 65-81%). A reação foi realizada utilizando ureia/tiourea e diversos de aldeídos ($\text{Ar} = \text{H}, 3\text{-OH}, 4\text{-N}(\text{CH}_3)_2, 4\text{-NO}_2, 2\text{-Cl}$).

Por fim, os compostos foram sintetizados em bons rendimentos e a utilização de micro-ondas proporcionou a obtenção dos compostos com interesse biológico em um menor tempo de reação e em condições ambientalmente amigáveis de acordo com os princípios da Química Verde.

ABSTRACT

Acetoacetates are 1,3-dicarbonyl compounds extremely versatile for a wide range of applications in multicomponent reactions (MCR), such as Biginelli and Hantzsch reactions, to synthesize dihydropyrimidinones and dihydropyridines, respectively. Multicomponent reactions are important synthetic tools, creating an extensive compound library with different biological activities, such as antiviral, anti-hypertensive, and anti-carcinogenic.

This work demonstrated the synthesis of fatty acetoacetates **4a-m** containing 6-18 carbons chains (saturated and unsaturated) in 60-82% yields through of the transesterification reaction, using sulfamic acid ($\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$) as catalyst in a solvent-free middle, by conventional and microwave heating. The reaction was also performed with derived alcohol from ricinoleic acid (*(R)*-12-hydroxy-cis-9-octadecenoic acid) present in an abundance of castor oil.

Afterwards, fatty acetoacetates **4f-m** derived from saturated, unsaturated and hydroxylated chains, renewable resources, were applied in Biginelli's multicomponent reaction to synthesize 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-ones (DHPMs) **7-16f-m** in sulfamic acid ($\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$) as catalyst and methanol in conventional (**7-16f-m**, 50-91%) and also microwaves heating (**7-16f-m**, 65-81%). The reaction was carried out with urea/thiourea and several aldehydes ($\text{Ar} = \text{H}, 3\text{-OH}, 4\text{-N}(\text{CH}_3)_2, 4\text{-NO}_2, 2\text{-Cl}$).

Finally, compounds were synthesized in good yields, and the use of a microwave aided in obtaining biological interest compounds in a shorter reaction time and eco-friendly conditions, in accordance with Green Chemistry principles.

LISTA DE ESQUEMAS

| | |
|---|----|
| Esquema 1. Rota sintética para obtenção dos Álcoois Graxos 3c-e,i-m | 5 |
| Esquema 2. Rota sintética para obtenção dos Acetoacetatos Graxos 4a-m | 6 |
| Esquema 3. Rota sintética de obtenção das DHPM 7-16f-m | 7 |
| Esquema 4. Esquema de redução de ésteres com LiAlH_4 | 10 |
| Esquema 5. Transesterificação de acetoacetato de metila em butanol e ácido sulfâmico..... | 13 |
| Esquema 6. Síntese de PHQ-graxas via reação de Hatzsch utilizando ácido sulfâmico como catalisador..... | 13 |
| Esquema 7. Síntese de DHPMs catalisadas por ácido sulfâmico em ultrassom..... | 14 |
| Esquema 8. Síntese de DHPMs catalisadas por ácido sulfâmico em aquecimento convencional..... | 14 |
| Esquema 9. Síntese de DHPM em sistema de aquecimento convencional e micro-ondas..... | 18 |
| Esquema 10. Transesterificação de compostos 1,3-dicarbonílicos catalisados por ácido de Brønsted..... | 19 |
| Esquema 11. Transesterificação de compostos 1,3-dicarbonílicos catalisador por I_2 | 19 |
| Esquema 12. Transesterificação catalisada por trifetilfosfina..... | 20 |
| Esquema 13. Transesterificação utilizando peneira molecular..... | 20 |
| Esquema 14. Transesterificação utilizando $\text{Al}(\text{H}_2\text{PO}_4)_3$ como catalisador..... | 21 |
| Esquema 15. Transesterificação utilizando sais metálicos de ferro e cobre..... | 21 |
| Esquema 16. Transesterificação catalisada por zeolita em aquecimento convencional e micro-ondas..... | 23 |
| Esquema 17. Possíveis substituições nos anéis heterocíclicos dos compostos de Hantzsch e Biginelli..... | 26 |
| Esquema 18. Condições de reação clássica de Biginelli para a síntese de 3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-onas | 27 |
| Esquema 19. Mecanismo da reação de Biginelli proposto por Kappe..... | 27 |
| Esquema 20. Reação multicomponente de Biginelli catalisada por SnCl_2 | 28 |
| Esquema 21. Compostos de Biginelli obtidos em meio aquoso e ultrassom..... | 29 |
| Esquema 22. Síntese de DHPMs graxas 5-substituídas..... | 33 |
| Esquema 23. Rota sintética para a síntese de ésteres graxos 2c-e,i-l | 38 |
| Esquema 24. Etapa sintética para obtenção de álcoois graxos 3i-m | 39 |
| Esquema 25. Rota sintética para proteção do ricinoleato de metila (2l)..... | 40 |
| Esquema 26. Etapa sintética para obtenção de acetoacetatos graxos 4a-m | 41 |
| Esquema 27. Rota sintética para obtenção do composto 4m | 43 |
| Esquema 28. Rota sintética para obtenção da DHPMs 7-16f-m | 49 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Estrutura Amino Sulfônica (esquerda) e Ziteriônica (direita) do Ácido..... | 11 |
| Figura 2. Radiação de micro-ondas demonstrada no equipamento CEM Discovery-Explorer SP..... | 15 |
| Figura 3. Definição de Reação Multicomponente..... | 24 |
| Figura 4. Estruturas químicas genéricas dos anéis heterocíclicos funcionalizados, dihidropirimidina (DHP) de Hantzsch e dihidropirimidinona (DHPM) de Biginelli..... | 24 |
| Figura 5. Alcalóides marinhos naturais contendo anel dihidropirimidínico..... | 30 |
| Figura 6. Dihidropirimidinonas e derivados biologicamente ativos..... | 31 |
| Figura 7. Heterocíclicos nitrogenados com propriedades anti-hipertensivas e anti-mitóticas..... | 32 |
| Figura 8. Isoniazida e amidas graxas biologicamente ativos..... | 33 |
| Figura 9. Gráfico de viabilidade celular versus concentração em μM de DHPMs graxas testadas em linhagens celulares de glioma C6 rato..... | 34 |
| Figura 10. Estrutura dos derivados graxos testados frente a linhagens celulares de glioma C6 rato..... | 34 |
| Figura 11. DHPMs graxas com atividade biológica pronunciada e atividade em potencial (7-16f-m)..... | 36 |
| Figura 12. Experimento de reciclo do catalisador ácido sulfâmico para a reação de transesterificação de acetoacetato de metila e ácido palmítico em micro-ondas..... | 44 |
| Figura 13. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 da mistura de isômeros 4l e 4l' | 45 |
| Figura 14. Mistura de isômeros 4l e 4l' obtida pela transesterificação do álcool ricinoleico..... | 45 |
| Figura 15. Espectro de RMN ^1H do composto 4f em CDCl_3 | 46 |
| Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4f em CDCl_3 | 47 |
| Figura 17. Espectro de RMN ^1H do composto 4h em CDCl_3 | 48 |
| Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C para o composto 4h em CDCl_3 | 48 |
| Figura 19. Avaliação dos diferentes solventes e catalisadores na síntese de DHPM não graxas..... | 50 |
| Figura 20. Série de DHPM derivadas da ureia com avaliação de rendimento pela variação de catalisador InCl_3 e $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ | 51 |
| Figura 21. Série de DHPM derivadas da tioureia com avaliação de rendimento pela variação de catalisador InCl_3 e $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ | 51 |

| | |
|--|----|
| Figura 22. Espectro de RMN ¹ H da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila em CDCl ₃ (7f)..... | 55 |
| Figura 23. Espectro de RMN ¹³ C da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila em CDCl ₃ (7f)..... | 56 |
| Figura 24. Espectro de RMN ¹ H da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila em CDCl ₃ (9g)..... | 57 |
| Figura 25. Espectro de RMN ¹³ C da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila em CDCl ₃ (9g)..... | 57 |
| Figura 26. Espectro de RMN ¹ H da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>Z</i>)-octadec-9-enila em CDCl ₃ (8h)..... | 58 |
| Figura 27. Espectro de RMN ¹ H da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>Z</i>)-octadec-9-enila em CDCl ₃ (8h)..... | 58 |
| Figura 28. Espectro de RMN ¹ H da 6-metil-2-oxo-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>E</i>)-octadec-9-enila em CDCl ₃ (11i)..... | 59 |
| Figura 29. Espectro de RMN ¹³ C da 6-metil-2-oxo-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>E</i>)-octadec-9-enila em CDCl ₃ (11i)..... | 59 |
| Figura 30. Espectro de RMN ¹ H da 6-metil-2-oxo-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila em DMSO- <i>d</i> ₆ (10g)..... | 60 |
| Figura 31. Espectro de RMN ¹³ C da 6-metil-2-oxo-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila em DMSO- <i>d</i> ₆ (10g)..... | 61 |
| Figura 32. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de hexila (4a) em KBr..... | 85 |
| Figura 33. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de octila (4b) em KBr..... | 85 |
| Figura 34. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de decila (4c) em KBr..... | 86 |
| Figura 35. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de dodecila (4d) em KBr..... | 86 |
| Figura 36. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de tetradecila (4e) em KBr..... | 87 |
| Figura 37. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de hexadecila (4f) em KBr..... | 87 |
| Figura 38. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de octadecila (4g) em KBr..... | 88 |
| Figura 39. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de (<i>Z</i>)-octadec-9-en-1-ila (4h) em KBr..... | 88 |
| Figura 40. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de (<i>E</i>)-octadec-9-en-1-ila (4i) em KBr..... | 89 |
| Figura 41. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de (<i>9Z, 12Z</i>)-octadeca-9,12-dien-1-ila (4j) em KBr..... | 89 |
| Figura 42. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de (<i>9Z, 12Z, 15Z</i>)-octadeca-9,12,15-trien-1-ila (4k) em KBr..... | 90 |
| Figura 43. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de (<i>S,Z</i>)-12-metoxioctadeca-9-en-1-ila (4m) em KBr..... | 90 |
| Figura 44. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila (7f) em KBr..... | 91 |

| | |
|---|-----|
| Figura 45. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila (7g) em KBr..... | 91 |
| Figura 46. Espectro de IV da 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila (12g) em KBr..... | 92 |
| Figura 47. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>Z</i>)-octadec-9-enila (7h) em KBr..... | 92 |
| Figura 48. Espectro de IV da 6-metil-2-tiooxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>Z</i>)-octadec-9-enila (12h) em KBr..... | 93 |
| Figura 49. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>Z</i>)-octadec-9-enila (8h) em KBr..... | 93 |
| Figura 50. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>Z</i>)-octadec-9-enila (13h) em KBr..... | 94 |
| Figura 51. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>E</i>)-octadec-9-enila (11d) em KBr..... | 94 |
| Figura 52. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>E</i>)-octadec-9-enila (10d) em KBr..... | 95 |
| Figura 53. Espectro de IV da 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila (12f) em KBr..... | 95 |
| Figura 54. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (8f) em KBr..... | 96 |
| Figura 55. Espectro de IV da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (13f) em KBr..... | 96 |
| Figura 56. Espectro de IV da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (13g) em KBr..... | 97 |
| Figura 57. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (8g) em KBr..... | 97 |
| Figura 58. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (9f) em KBr..... | 98 |
| Figura 59. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>Z</i>)-octadec-9-enila (9h) em KBr..... | 98 |
| Figura 60. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (9g) em KBr..... | 99 |
| Figura 61. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300MHz) do 3-oxobutanoato de hexila (4a)..... | 100 |
| Figura 62. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 75MHz) do 3-oxobutanoato de hexila (4a)..... | 101 |
| Figura 63. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300MHz) do 3-oxobutanoato de octila (4b)..... | 102 |
| Figura 64. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 75MHz) do 3-oxobutanoato de octila (4b)..... | 103 |
| Figura 65. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300MHz) do 3-oxobutanoato de decila (4c)..... | 104 |

| | |
|--|-----|
| Figura 66. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do 3-oxobutanoato de decila (4c)..... | 105 |
| Figura 67. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do 3-oxobutanoato de dodecila (4d)..... | 106 |
| Figura 68. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do 3-oxobutanoato de dodecila (4d)..... | 107 |
| Figura 69. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do 3-oxobutanoato de tetradecila (4e)..... | 108 |
| Figura 70. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do 3-oxobutanoato de tetradecila (4e)..... | 109 |
| Figura 71. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do 3-oxobutanoato de hexadecila (4f)..... | 110 |
| Figura 72. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do 3-oxobutanoato de hexadecila (4f)..... | 111 |
| Figura 73. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do 3-oxobutanoato de octadecila (4g)..... | 112 |
| Figura 74. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do 3-oxobutanoato de octadecila (4g)..... | 113 |
| Figura 75. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do 3-oxobutanoato de (<i>Z</i>)-octadec-9-en-1-ila (4h)..... | 114 |
| Figura 76. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do 3-oxobutanoato de (<i>Z</i>)-octadec-9-en-1-ila (4h)..... | 115 |
| Figura 77. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do 3-oxobutanoato de (<i>E</i>)-octadec-9-en-1-ila (4i)..... | 116 |
| Figura 78. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do 3-oxobutanoato de (<i>E</i>)-octadec-9-en-1-ila (4i)..... | 117 |
| Figura 79. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do 3-oxobutanoato de (9 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i>)-octadeca-9,12-dien-1-ila (4j)..... | 118 |
| Figura 80. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do 3-oxobutanoato de (9 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i>)-octadeca-9,12-dien-1-ila (4j)..... | 119 |
| Figura 81. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do 3-oxobutanoato de (9 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i> ,15 <i>Z</i>)-octadeca-9,12,15-trien-1-ila (4k)..... | 120 |
| Figura 82. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do 3-oxobutanoato de (9 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i> ,15 <i>Z</i>)-octadeca-9,12,15-trien-1-ila (4k)..... | 121 |
| Figura 83. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do 3-oxobutanoato de (<i>R,Z</i>)-12-metoxi-octadeca-9-en-1-ila (4m)..... | 122 |
| Figura 84. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do 3-oxobutanoato de (<i>R,Z</i>)-12-metoxi-octadeca-9-en-1-ila (4m)..... | 123 |
| Figura 85. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila (7f)..... | 124 |

| | |
|---|-----|
| Figura 86. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila (7f)..... | 125 |
| Figura 87. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila (7g)..... | 126 |
| Figura 88. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila (7g)..... | 127 |
| Figura 89. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (<i>Z</i>)-octadec-9-enila (7h)..... | 128 |
| Figura 90. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (<i>Z</i>)-octadec-9-enila (7h)..... | 129 |
| Figura 91. Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) da 6-metil-2-tiooxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (<i>Z</i>)-octadec-9-enila (12h)..... | 130 |
| Figura 92. Espectro de RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 75MHz) da 6-metil-2-tiooxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (<i>Z</i>)-octadec-9-enila (12h)..... | 131 |
| Figura 93. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (9f)..... | 132 |
| Figura 94. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (9f)..... | 133 |
| Figura 95. Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) da 6-metil-2-tiooxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (<i>Z</i>)-octadec-9-enila (14h)..... | 134 |
| Figura 96. Espectro de RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 75MHz) da 6-metil-2-tiooxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (<i>Z</i>)-octadec-9-enila (14h)..... | 135 |
| Figura 97. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da 6-metil-2-tiooxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (12f)..... | 136 |
| Figura 98. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) da 6-metil-2-tiooxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (12f)..... | 137 |
| Figura 99. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da 6-metil-2-tiooxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (12g)..... | 138 |
| Figura 100. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) da 6-metil-2-tiooxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (12g)..... | 139 |
| Figura 101. Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (8f)..... | 140 |
| Figura 102. Espectro de RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (8f)..... | 141 |
| Figura 103. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da 6-metil-2-tiooxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (13f)..... | 142 |
| Figura 104. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) da 6-metil-2-tiooxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (13f)..... | 143 |

| | |
|---|-----|
| Figura 105. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (9g)..... | 144 |
| Figura 106. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (9g)..... | 145 |
| Figura 107. Espectro de RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (13g)..... | 146 |
| Figura 108. Espectro de RMN ¹³ C (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (13g)..... | 147 |
| Figura 109. Espectro de RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (11g)..... | 148 |
| Figura 110. Espectro de RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (10g)..... | 149 |
| Figura 111. Espectro de RMN ¹³ C (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (10g)..... | 150 |
| Figura 112. Espectro de RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (11f)..... | 151 |
| Figura 113. Espectro de RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (8g)..... | 152 |
| Figura 114. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>Z</i>)-octadec-9-enila (8h)..... | 153 |
| Figura 115. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>Z</i>)-octadec-9-enila (8h)..... | 154 |
| Figura 116. Espectro de RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>Z</i>)-octadec-9-enila (13h).... | 155 |
| Figura 117. Espectro de RMN ¹³ C (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>Z</i>)-octadec-9-enila (13h).... | 156 |
| Figura 118. Espectro de RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>Z</i>)-octadec-9-enila (10h)..... | 157 |
| Figura 119. Espectro de RMN ¹³ C (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>Z</i>)-octadec-9-enila (10h)..... | 158 |
| Figura 120. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>E</i>)-octadec-9-enila (7i)..... | 159 |
| Figura 121. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>E</i>)-octadec-9-enila (7i)..... | 160 |
| Figura 122. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>E</i>)-octadec-9-enila (10i)..... | 161 |
| Figura 123. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>E</i>)-octadec-9-enila (10i)..... | 162 |
| Figura 124. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>E</i>)-octadec-9-enila (11i)..... | 163 |

- Figura 125.** Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (*E*)-octadec-9-enila (**11i**).....164
- Figura 126.** Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (*E*)-octadec-9-enila (**8i**).....165
- Figura 127.** Espectro de RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (*E*)-octadec-9-enila (**8i**).....166
- Figura 128.** Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (*E*)-octadec-9-enila (**9i**).....167
- Figura 129.** Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (*9Z, 12Z*)-octadec-9,12-dienila (**11j**).....168

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Comparação entre NaBH ₄ e LiAlH ₄ como agentes redutores..... | 9 |
| Tabela 2. Redução de ésteres carboxílicos com LiAlH ₄ /BnCl..... | 11 |
| Tabela 3. Estudo de desempenho do ácido sulfâmico em diferentes solventes para a transesterificação de acetoacetato de metila e butanol..... | 12 |
| Tabela 4. Condições reacionais de DHPMs por radiação de micro-ondas..... | 17 |
| Tabela 5. Transesterificação de compostos 1,3-dicarbonílicos em condições livre de solvente e catalisador..... | 22 |
| Tabela 6. Histórico das reações multicomponentes clássicas..... | 25 |
| Tabela 7. Compostos de Biginelli sintetizados utilizando SnCl ₂ .2H ₂ O..... | 28 |
| Tabela 8. Metodologias utilizadas para a esterificação de ácidos graxos..... | 37 |
| Tabela 9. Resultados obtidos para a síntese de ésteres graxos..... | 37 |
| Tabela 10. Resultados obtidos para a síntese de álcoois graxos..... | 39 |
| Tabela 11. Otimização da reação de transesterificação utilizando ácido palmítico e NH ₂ SO ₃ H..... | 41 |
| Tabela 12. Rendimentos para a síntese de acetoacetatos graxos 4a-m | 42 |
| Tabela 13. Síntese de DHPM graxas utilizando aquecimento convencional..... | 52 |
| Tabela 14. Rendimentos para a síntese de DHPMs graxas utilizando energia de micro-ondas..... | 54 |
| Tabela 15. Compostos 4a-m e 7-16f-j caracterizados..... | 69 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- [[C₃Mim]Cl]:** 3-metili-1-propil-imidazol
[[C₅Mim]Cl]: 3-metil-1-pentil-imidazol
Ac₂O: Anidrido acético
AcCl: Cloreto de acetila
Al(H₂PO₄)₃: Difosfato de alumínio
Ar: Aromático
BF₃OEt₂: Trifluoreto de boro dietil-eterato
BMimBF₄: Tetrafluoroborato de 1-butil-3-metil-imidazol
BMimPF₆: Hexafluorofosfato de 1-butil-3-metil-imidazol
BnCl: Cloreto de benzila
BzCl: Cloreto de benzoíla
CCD: Cromatografia em Camada Delgada
CDCl₃: Clorofórmio deuterado
CeCl₃: Cloreto de cério
CH₂Cl₂: Diclorometano
CH₃I: Iodeto de metila
Cu(OTf)₂: *bis*-triflato de cobre
CuSO₄: Sulfato de cobre
DHP/DHPs: 1,4-dihidropiridina(s)
DHPM/DHPMs: 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)ona(s)
DMF: Dimetilformamida
DMSO: Dimetilsulfóxido
DMSO-*d*₆: Dimetilsulfóxido deuterado
EtOH: Etanol
FeCl₃: Cloreto de ferro
FeSO₄: Sulfato de ferro
FTIR: do inglês "*Fourier Transform Infrared Spectroscopy*", Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho com Transformada de Fourier
GC/MS: do inglês "*Gas Chromatography–Mass Spectrometry*", Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas
H₂SO₄: Ácido sulfúrico
HCl: Ácido clorídrico
Hz/KHz: Hertz/Kilohertz
In(OTf)₃: *tris*-triflato de índio
InCl₃: Cloreto de índio
IV: Espectroscopia de Infravermelho
KBr: Brometo de potássio
LiAlH₄: Hidreto de alumínio e lítio

MeCN: Acetonitrila
MeOH: Metanol
MgSO₄: Sulfato de magnésio
MW: Micro-ondas
Na₂SSO₃: Tiosulfato de sódio
NaBH₄: Borohidreto de sódio
NaHCO₃: Bicarbonato de sódio
Nal: Iodeto de sódio
NaOH: Hidróxido de sódio
NH₂SO₃H: Ácido sulfâmico
NH₄Cl: Cloreto de amônio
NH₄OAc: Acetato de amônio
NiCl₂: Cloreto de níquel
Ph: Fenil
PHQ: Polihidroquinolina
PPh₃: Trifenilfosfina
RMC: Reação Multicomponente
RMN de ¹³C: Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN de ¹H: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
SnCl₂: Cloreto de estanho
THF: Tetrahydrofurano
TMSCI: Clorotrimetilsilano
W: Watt
Yb(OTf)₃: *tris*-triflato de itérbio
Zn(OTf)₂: *bis*-triflato de zinco

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|------------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 2 |
| 2 | OBJETIVOS | 5 |
| 2.1 | Objetivo Geral..... | 5 |
| 2.2 | Objetivos Específicos | 5 |
| 3 | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 8 |
| 3.1 | Redução de Ésteres | 9 |
| 3.2 | Ácido sulfâmico como catalisador em reações orgânicas | 11 |
| 3.3 | Micro-ondas como Fonte de Radiação | 15 |
| 3.4 | Transesterificação de Acetoacetatos | 18 |
| 3.5 | Reações Multicomponentes e Modificações no Protocolo de Biginelli | 23 |
| 3.5.1 | Atividade Biológica das Dihidropirimidinonas..... | 30 |
| 3.6 | Modificação estrutural através da inserção de cadeias graxas | 32 |
| 4 | RESULTADOS E DISCUSSÕES | 35 |
| 4.1 | Síntese de Ésteres Graxos 2c-e,i-l | 36 |
| 4.2 | Síntese de Álcoois Graxos 3i-m | 38 |
| 4.3 | Síntese de Acetoacetatos Graxos 4a-m | 40 |
| 4.4 | Síntese de 3,4-dihidropirimidin-2-(1 <i>H</i>)-onas(ionas) graxas 7-16f-m | 48 |
| 5 | CONCLUSÕES | 62 |
| 6 | PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL | 63 |
| 6.1 | Materiais, Métodos e Equipamentos | 63 |
| 6.2 | Esterificação de Ácidos Graxos 2c-e,i-l | 63 |
| 6.2.1 | Procedimento com Etanol e Ácido Sulfâmico..... | 63 |
| 6.2.2 | Procedimento com Metanol e Ácido Sulfúrico..... | 64 |
| 6.3 | Proteção do Éster Ricinoleico 2l | 64 |
| 6.4 | Redução de Ésteres a Álcoois Graxos 3a-b,f-m | 65 |
| 6.5 | Transesterificação de Acetoacetatos Graxos 4a-m | 65 |
| 6.5.1 | Procedimento Experimental com Aquecimento Convencional | 66 |
| 6.5.2 | Procedimento Experimental com Aquecimento de Micro-ondas | 66 |
| 6.6 | Síntese das 4-Dihidropirimidinonas graxas 7-16f-m | 66 |
| 6.6.1 | Procedimento Experimental de Aquecimento Convencional | 67 |
| 6.6.2 | Procedimento Experimental de Aquecimento de Micro-ondas | 67 |
| 6.6.3 | Purificação das 4-Dihidropirimidinonas graxas | 67 |
| 7 | DADOS DE CARACTERIZAÇÃO | 69 |
| 8 | ANEXOS | 85 |
| 9 | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 169 |

1 INTRODUÇÃO

As reações multicomponentes (RMCs) são caracterizadas por combinarem três ou mais reagentes em uma única etapa, originando produtos que apresentam todos os componentes em partes substanciais na molécula final.^{1,3} Diversos estudos de condições reacionais para a otimização da rota sintética, como natureza dos solventes, catalisadores, concentração e razão molar dos reagentes a serem empregados têm sido descritos na literatura.²

Estas reações são de grande importância no ramo da química orgânica e medicinal. Além da capacidade de funcionalizar moléculas de forma rápida e eficiente, a possibilidade de otimização nos processos viabiliza a descoberta de novos compostos candidatos a fármacos.³ Estes protocolos contemplam a economia atômica, eficiência e condições suaves além de alta convergência e compatibilidade com solventes verdes, recebendo amplo destaque em metodologias sintéticas sustentáveis. Sua importância é acentuada, pois busca respeitar os princípios da química verde além dos termos de rendimento, seletividade e número de etapas. Contempla critérios para geração de resíduos, uso de reagentes e solventes, intensidade energética e segurança geral.⁴

Reações multicomponentes (RMCs) são estudadas desde 1838 e conhecidas por sua versatilidade para a incorporação de átomos e moléculas que originam os compostos heterocíclicos funcionalizados. A exemplo, a reação multicomponente de Biginelli, originalmente descrita por Pietro Biginelli combinou um composto 1,3-dicarbonílico, ureia e benzaldeído e por purificação, refrigeração e cristalização, originou um composto denominado dihidropirimidin-2-(1*H*)-ona (DHPM). Esta metodologia despertou a curiosidade científica anos mais tarde, devido as possíveis modificações neste protocolo e aplicações em química medicinal.²

As 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas e seus derivados são moléculas importantes devido a suas propriedades terapêuticas e farmacológicas, como antivirais, anticarcinogênicas, anti-hipertensivas e, notavelmente, como moduladores dos canais de cálcio.^{3,5,6} Diante destas potencialidades e

possibilidades de modulação química em torno do anel heterocíclico, os mesmos são reconhecidos por possuírem estruturas privilegiadas.⁵

Dentre as diversas aplicações relacionadas a esta classe de compostos, a sua capacidade de proporcionar resultados positivos contra processos de metástase, os torna interessantes não somente do ponto de vista químico, mas biológico. Este fato justifica o estudo de novas rotas sintéticas e de novas 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas e seus derivados uma vez que estes processos de metástase relatam o crescimento de células de forma incontrollável e anormal, como as do câncer.⁷

Nossas pesquisas envolvem o desenvolvimento de novas metodologias visando a síntese de novos compostos biologicamente ativos. Onde são realizadas a síntese de compostos graxos nitrogenados e investigada a atividade biológica destas moléculas.^{8,9}

Recentemente, duas séries de 4-*aril*-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas(tionas) graxas derivadas dos ácidos palmítico (C16:0), esteárico (C18:0) e oleico (C18:1), incluindo o Monastrol foram sintetizadas e testadas frente a sete diferentes linhagens de câncer. Neste trabalho¹⁰, avaliou-se a aplicabilidade das DHPM derivadas do 3-OH-benzaldeído e benzaldeído, devido sua semelhança estrutural ao fármaco Monastrol, frente a linhagens celulares de glioma. Inicialmente foi realizada uma triagem com a linhagem celular C6 rato e, posteriormente, os compostos com resultados mais expressivos, foram testados frente a linhagem celular U138 humano. Os compostos derivados da cadeia graxa palmítica e oleica, derivados do 3-OH-benzaldeído e tiourea apresentaram uma diminuição da viabilidade celular em mais de 50% com uma concentração de 25µM dos compostos, em comparação ao dimetilsulfóxido utilizado como padrão de análise.

Devido aos resultados promissores obtidos, nós prosseguimos as pesquisas objetivando a síntese de novos compostos 1,3-dicarbonílicos, acetocetatos, derivados de fontes renováveis. Acetocetatos são extremamente versáteis e com uma ampla gama de aplicações em reações multicomponentes (RMC) como as reações de Biginelli e Hantzsch para a síntese de dihidropirimidinonas e dihidropiridinas, respectivamente.

Portanto, este estudo terá como base os trabalhos já realizados pelo grupo, sendo que, serão realizadas pesquisas para a síntese de acetocetatos

graxos e posterior aplicação na obtenção de novas 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas(tionas) introduzindo substituintes que aumentem a lipofilicidade destas moléculas com potencial biologicamente ativo, incluindo cadeias graxas insaturadas, em suas estruturas. Neste caso, o método envolve a obtenção destes compostos utilizando energia de micro-ondas e pretendemos investigar o uso de um catalisador heterogêneo como o ácido sulfâmico, que possui baixa toxicidade e volatilidade, não sendo higroscópico ou corrosivo e, sobretudo, sendo de baixo custo.^{11,12}

As principais vantagens atribuídas a utilização de micro-ondas são tempos de reação mais curtos, condições limpas e simples.¹³ Neste sistema há um aquecimento interno eficiente e uniforme, pela interação das ondas eletromagnéticas com as moléculas presentes na mistura reacional. O sistema de micro-ondas pode proporcionar transformações não viáveis ao aquecimento tradicional uma vez que a energia é aplicada diretamente nos reagentes.^{14,15,16}

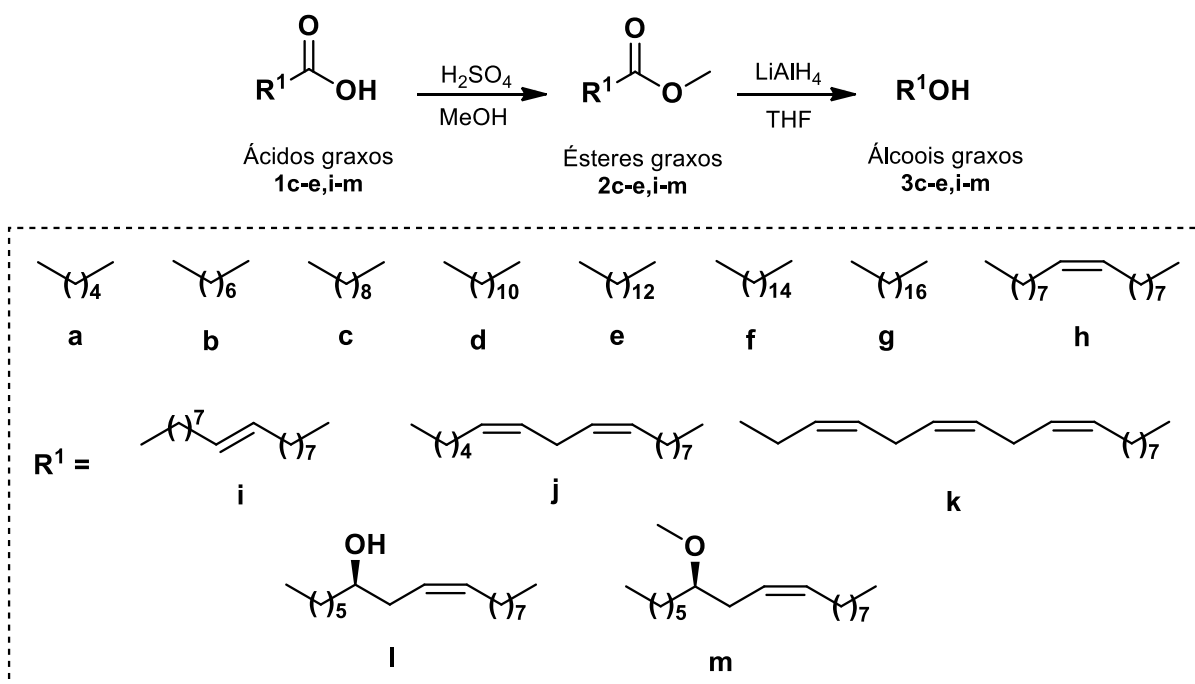
2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Sintetizar acetoacetatos derivados de ácidos graxos poliinsaturados, a partir de matéria prima renovável, e utilizar estes para a síntese de novas 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas(tionas) graxas (DHPM-ácidos graxos), por meio de metodologias com aquecimento convencional e de micro-ondas.

2.2 Objetivos Específicos

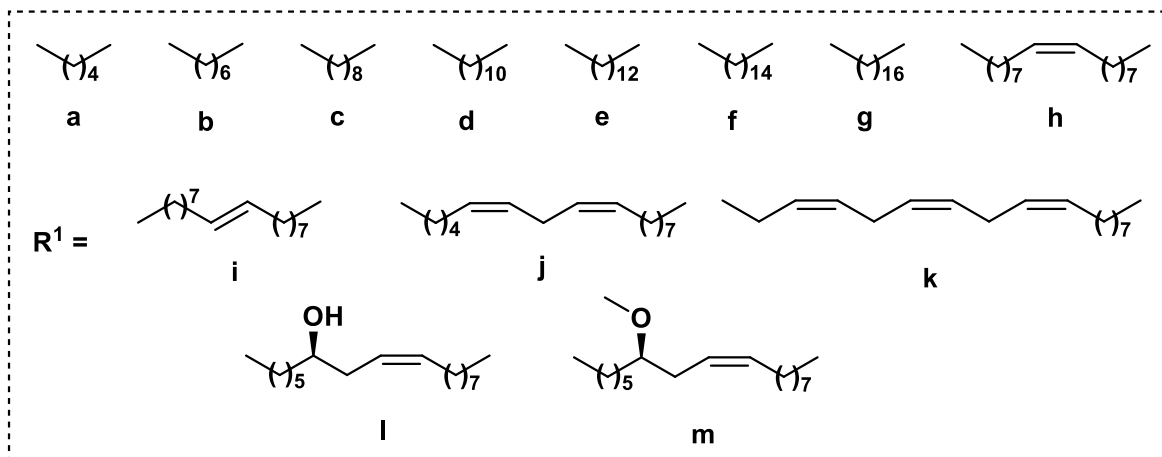
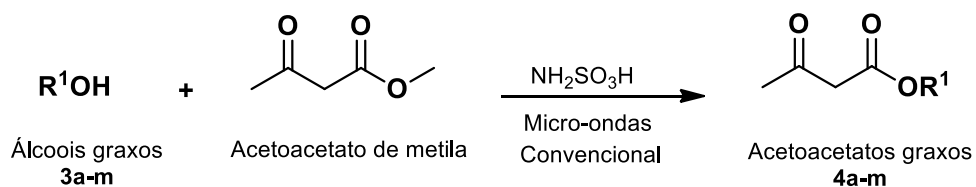
- Sintetizar álcoois graxos **3c-e,i-m** a partir de ácidos graxos **1c-e,i-m** preferencialmente de fontes renováveis e, quando necessário, de fontes comerciais, Esquema 1;



* Os álcoois **3a,b** e **3f-h**, foram obtidos de fontes comerciais

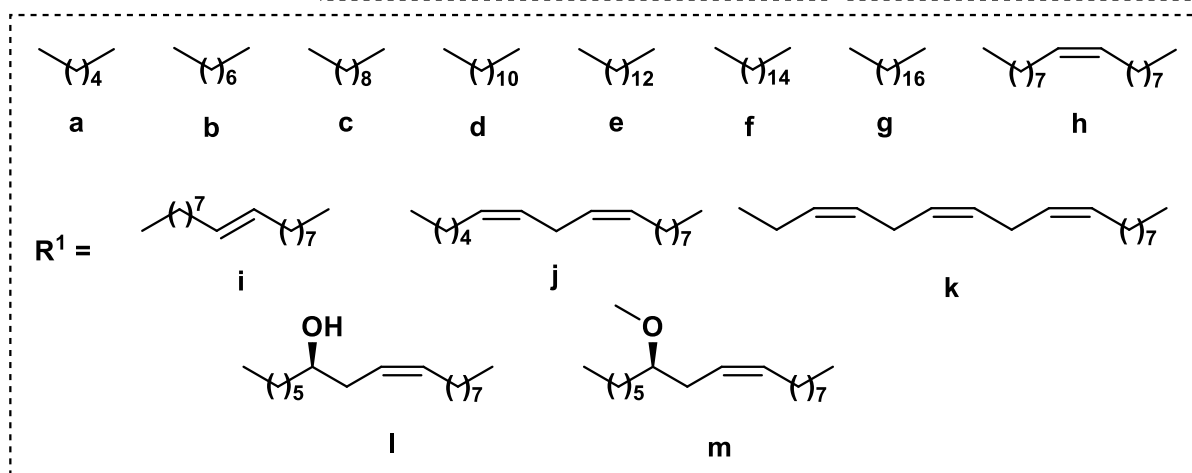
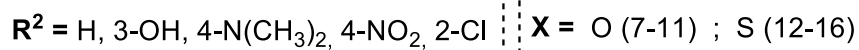
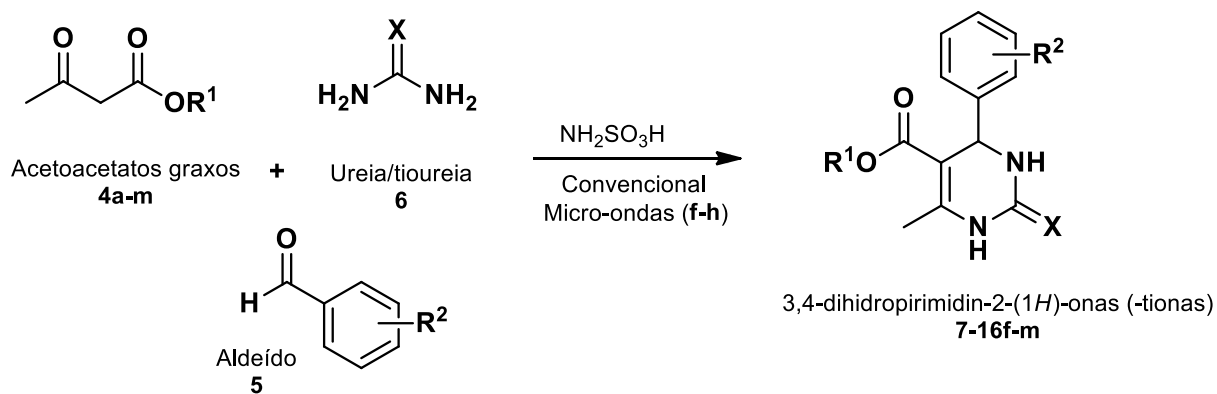
Esquema 1. Rota sintética para obtenção dos álcoois graxos **3c-e,i-m**.

- Sintetizar acetoacetatos graxos **4a-m** a partir da transesterificação com álcoois graxos **3a-m**, utilizando ácido sulfâmico como catalisador e, além de aquecimento convencional, condições de micro-ondas, Esquema 2;



Esquema 2. Rota sintética para obtenção dos Acetoacetatos Graxos **4a-m**.

- Sintetizar as 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas(tionas) **7-16f-m** substituídas com a cadeia graxa na posição C-5, através da reação multicomponente de Biginelli, utilizando, acetoacetato graxos, ureia ou tiourea e aldeídos aromáticos, Esquema 3;



Esquema 3. Rota sintética de obtenção das DHPM **7-16f-m**.

- Caracterizar os compostos sintetizados: ponto de fusão, espectrometria de infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e carbono (RMN ^{13}C).

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Muitas teorias e protocolos fundamentais já foram estabelecidos em Química e foram a base dos empreendimentos na indústria química, possibilitando ampliar necessidades fundamentais, como alimentos em abundância equiparado ao crescimento da população mundial além de avanços nas áreas medicinais e farmacológicas, afim de salvar e aumentar a qualidade de vida da sociedade.¹⁷

No entanto, apesar de grandes conquistas estamos diante de grandes desafios para a síntese orgânica: a quantidade de resíduos gerados pela indústria farmacêutica, por exemplo. Assim, surge a necessidade de incorporar uma nova abordagem para a síntese, processamento e aplicação de substâncias químicas de modo a reduzir riscos para a saúde e para o meio ambiente. Esta nova abordagem recebe o nome de: química ambientalmente benigna, química limpa, economia atômica, química de *design* benigno, química verde.^{17,18}

A química verde tenta, sempre que possível, utilizar matérias-primas renováveis nos processos para minimizar os impactos à natureza e à saúde. Para tanto, 12 princípios^{4,18,19} definem um protocolo sintético sustentável:

1. Prevenção: É melhor prevenir do que tratar ou limpar resíduos após terem sido criados.
2. Economia de Átomos: Os métodos de síntese devem maximizar a incorporação de todos os materiais utilizados no processo.
3. Sínteses de Produtos Menos Perigosos: Métodos sintéticos devem utilizar e gerar substâncias que possuam pouca ou nenhuma toxicidade para a saúde humana e para o ambiente.
4. Desenho de Produtos Seguros: Os produtos químicos devem ser projetados para efetuar sua função, minimizando sua toxicidade.
5. Solventes e Auxiliares Seguros: O uso de substâncias auxiliares (por exemplo, solventes) deve ser feito com os menos agressivos possíveis.
6. Projeto de Eficiência Energética: Sempre que possível, processos realizados à temperatura e pressão ambiente.
7. O uso de Matérias-primas Renováveis: O emprego de fontes renováveis deve substituir prevalecer na escolha dos reagentes.
8. Reduzir a Formação de Derivados: Minimizar o número de etapas para diminuir ou limitar uso de reagentes e geração de resíduos.
9. Catálise: Catalisadores seletivos promovem a reação com eficiência em menores

tempos. 10. Projeto para Degradação: Produtos metabolizados dever ser inofensivos e não persistentes no meio ambiente. 11. Prevenção da Poluição: Monitorar e controlar substâncias perigosas que podem ocorrer durante o processo. 12. Química de Prevenção de Acidentes: Minimizar o potencial de ocorrência de acidentes químicos, incluindo vazamentos, explosões e incêndios.

Neste projeto os acetoacetatos graxos de cadeias, saturadas e insaturadas incluindo o ácido ricinoleico (ácido (*R*)-12-hidroxi-9-*cis*-octadecenoico), o maior constituinte do óleo de mamona (80-90%)²⁰ foram utilizados para obtenção de precursores graxos de interesse. Agregando os princípios da Química Verde utilizamos matéria prima renovável para obtenção das novas 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas(tionas) graxas. Assim, a seguir serão abordados os principais temas que envolvem as etapas e rotas sintéticas para obtenção destes compostos.

3.1 Redução de Ésteres

Na década de 40, diante das dificuldades em reduzir grupos funcionais como CO, COOR e CN, complexos de hidreto (NaBH₄, e LiAlH₄) surgiram como uma ferramenta eficiente para redução destes grupos funcionais.²¹

Como relatado por Brown e colaboradores,²¹ o LiAlH₄, um agente redutor forte é capaz de reduzir a maioria dos grupos funcionais. Já o NaBH₄ é um agente redutor moderado e mais seletivo, reduzindo aldeídos, cetonas e cloretos de ácidos a álcoois. Contudo, já foi observado que a utilização de NaBH₄ como agente redutor pode promover também a coordenação do boro as duplas ligações. A Tabela 1 apresenta as diferentes aplicações dos agentes redutores NaBH₄ e LiAlH₄.

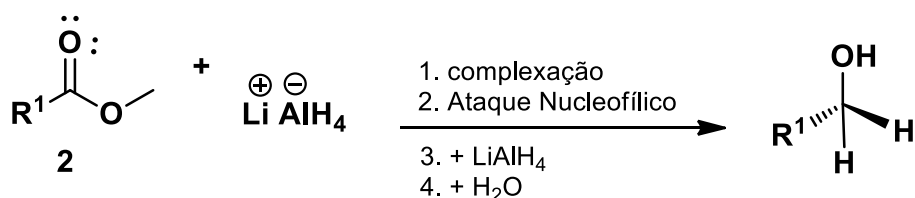
Tabela 1. Comparação entre NaBH₄ e LiAlH₄ como agentes redutores.²¹

| Função | NaBH ₄ em EtOH | LiAlH ₄ em THF |
|---------------------|---------------------------|---------------------------|
| Aldeído | + | + |
| Cetona | + | + |
| Ésteres | - | + |
| Ácidos Carboxílicos | - | + |

(-): reação insignificante (+): reação rápida

Como descrito na literatura,²² ésteres são reduzidos a álcoois primários mais facilmente do que ácidos carboxílicos, pela não formação do carboxilato. Contudo, por serem menos reativos que aldeídos e cetonas, os ésteres não são facilmente reduzidos por NaBH₄, necessitando de condições reacionais diferenciadas. Desta forma, o reagente mais utilizado para a redução de ésteres a álcoois primários é o LiAlH₄.

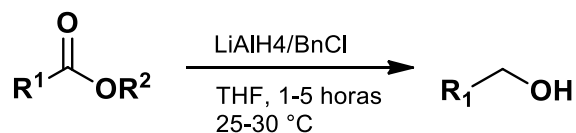
O esquema de redução com LiAlH₄ é semelhante em todos os casos (Esquema 4). No entanto, como este hidreto reage rapidamente com solventes próticos, sua aplicação deve ser em condições apróticas, normalmente com éter etílico ou tetrahidrofurano.²³ Na redução de ésteres a álcoois utilizando LiAlH₄ há a etapa de eliminação além da transferência do hidreto.

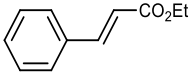
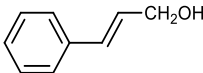
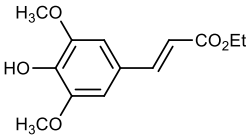
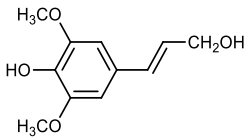
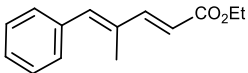
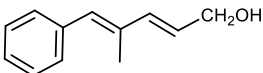
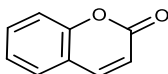
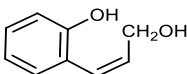


Esquema 4. Reação de redução de ésteres com LiAlH₄.²³

Outro estudo importante²⁴ realizado foi a redução de ésteres carboxílicos α,β -insaturados a álcoois alílicos utilizando LiAlH₄/BnCl em THF de forma eficiente (Tabela 2). Os ésteres foram reduzidos, a temperatura ambiente, com bons rendimentos (81-92%) em tempos reacionais pequenos (1-5 horas). Neste estudo foi realizada a substituição de AlCl₃ em um sistema LiAlH₄/AlCl₃ pela adição líquida de BnCl por meio de um funil de adição, o que melhorou significativamente os resultados, pois diminuiu a influência negativa do meio externo no desempenho reacional. O sistema proposto foi eficaz para uma gama de compostos, onde outras funções presentes nas moléculas não foram modificadas, como poderia acontecer se o cloreto utilizado fosse o de benzoíla (BzCl), podendo ocorrer a transesterificação na porção éster da molécula, por exemplo, se uma etapa posterior de reação fosse utilizada ou sua redução ao álcool correspondente. Os autores ainda acentuam a possibilidade de aplicação deste método inclusive para a indústria.

Tabela 2. Redução de ésteres carboxílicos com LiAlH₄/BnCl.²⁴



| Entr. | Substrato | Tempo (h) | Produto | Rendimento |
|-------|---|-----------|--|------------|
| 1 |  | 1 |  | 88% |
| 2 |  | 1,5 |  | 85% |
| 3 |  | 1,5 |  | 86% |
| 4 |  | 5 |  | 84% |

3.2 Ácido sulfâmico como catalisador em reações orgânicas

O ácido sulfâmico vem surgindo como um catalisador promissor em reações catalisadas por ácidos, como por exemplo, proteções e desproteções de grupos funcionais e sínteses de isoamil acetatos e éter poliméricos.²⁵

A aplicação de um catalisador heterogêneo como o ácido sulfâmico, surge como alternativa para a síntese orgânica baseada na química verde. Ainda, sua utilização é positiva pela sua baixa toxicidade e não volatilidade, por não ser higroscópico ou corrosivo e, sobretudo, ser de baixo custo. Uma de suas características principais é seu caráter ziteriônico, Figura 1.^{11,12, 26}

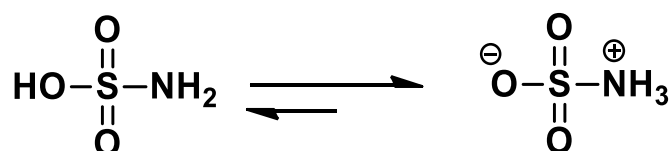


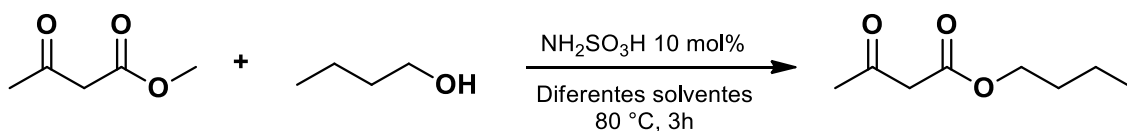
Figura 1. Estrutura Amino Sulfônica (esquerda) e Ziteriônica (direita) do Ácido.

Em um estudo realizado por Bo e colaboradores²⁷ foi avaliada a quimioseletividade do catalisador ácido sulfâmico em líquido iônico, o cloreto

de 3-metili-1-propil-imidazol ([C₃Mim]Cl) e o 3-metil-1-pentil-imidazol ([C₅Mim]Cl), atribuindo a este composto de íons uma grande habilidade de dissolver o ácido, na proporção de 80g/100mL a 80°C, tornando a catálise homogênea. Outros meios de catálise foram avaliados, em hexano e diclorometano e livre de solventes, mas não favoreceram seletivamente a formação dos produtos, Tabela 3. Neste trabalho o estudo da transesterificação de acetoacetato de metila e butanol é investigada frente ao catalisador ácido sulfâmico nos diferentes solventes por um período de 3h a 80 °C, Esquema 5. O trabalho salienta a possibilidade de reutilização do líquido iônico mantendo sua capacidade de ação, podendo ser efetivo em cerca de cinco ciclos. Neste processo de transesterificação, a combinação com líquido iônico serve para solubilizar o ácido como um catalisador quimiosseletivo que, neste ambiente de reação, impede o ataque à β-carbonila. Como já descrito por técnicas de difração de raio-X e nêutrons²⁸ os autores supõem que tanto o ácido sulfâmico quanto o líquido iônico estejam, em maior proporção, na forma de sais iônicos e um efeito sinérgico seja promovido. Assim, as cetalizações são favorecidas com ácido sulfâmico em solventes orgânicos e a quimiosseletividade é predominante nas transesterificações de 1,3-dicarbonílicos. Contudo, os detalhes mecanísticos desta proposta não são expostos. A menor seletividade ocorreu sem solventes, 79% proporcionando 95% de conversão, enquanto a maior seletividade para a reação na α-carbonila foi de 99% em líquido iônico com 96% de conversão. Em paralelo, foi observado que os produtos desejados foram obtidos também com a utilização de álcoois insaturados com pouca característica eletron doadora, o que não seria esperado ocorrer normalmente, devido a possibilidade de rearranjos.²⁹

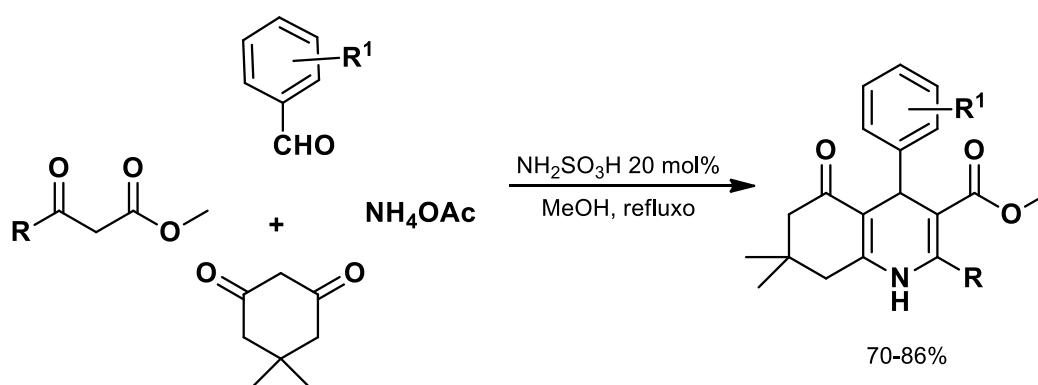
Tabela 3. Estudo de desempenho do ácido sulfâmico em diferentes solventes para a transesterificação de acetoacetato de metila e butanol.

| | Conversão | Seletividade |
|---------------------------------|-----------|--------------|
| Sem solvente | 95% | 79% |
| Hexano | 93% | 80% |
| CH ₂ Cl ₂ | 92% | 75% |
| [C ₃ Mim]Cl | 96% | 98% |
| [C ₅ Mim]Cl | 94% | 99% |



Esquema 5. Transesterificação de acetoacetato de metila em butanol e ácido sulfâmico.

A aplicação de ácido sulfâmico como catalisador em reações multicomponentes levou a síntese de poliidroquinolinas graxas³⁰ (PHQ-ácidos graxos) via protocolo de Hantzsch, Esquema 6. Estes compostos foram preparados a partir de cadeias de C16 a C18 carbonos, incluindo o ácido (*R*)-12-hidroxi-9-*cis*-ricinoleico, derivado predominante do óleo de mamona, e uma diversidade de aldeídos aromáticos, dimedona e acetato de amônio. Neste estudo as PHQ-graxas foram obtidas com bons rendimentos (70-86%) a partir da avaliação de desempenho do catalisador (5-30 mol%) e diferentes tempos reacionais (4-36h) a fim de se determinar a melhor condição.



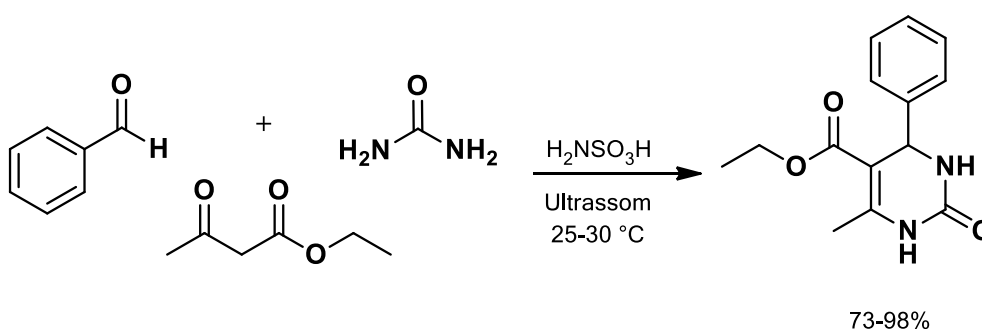
R= C16:0, C18:0, *cis*C18:1, C18:2, 12OH *cis*C18:1

R¹= H, 3-OH, 4-OH, 3-NO₂, 4-NO₂, 2-Cl

Esquema 6. Síntese de PHQ-graxas via reação de Hantzsch utilizando ácido sulfâmico como catalisador.³⁰

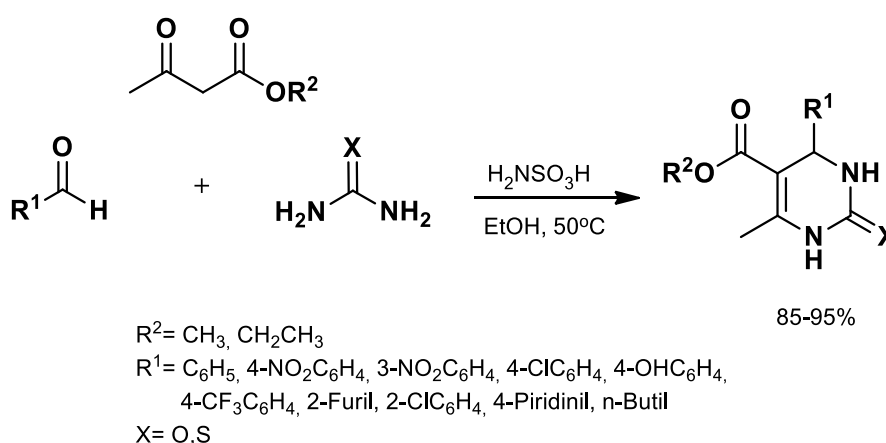
Já em condensações de Biginelli um estudo²⁵ sobre a utilização de ácido sulfâmico como catalisador foi descrito. Na condensação de aldeídos, um composto 1,3-dicarbonílico e ureia, utilizando etanol como solvente, para a construção das dihidropirimidinonas, sob radiação de ultrassom a 25-30 °C, com relevantes rendimentos (73-98%). Neste trabalho foram avaliadas diferentes frequências de ultrassom (25, 40, e 59 KHz) e foi observado que quanto menor a frequência, menor o tempo (40, 60, e 80 min) necessário para

a obtenção do produto desejado, a partir de ensaios realizados com acetoacetato de etila, benzaldeído e ureia, Esquema 7. Também foi realizada uma reação teste com os mesmos materiais de partida em uma reação sem ultrassom, a 25-30 °C por 40 minutos onde o produto foi obtido com 62% de rendimento. Enquanto que para uma reação sem ultrassom, porém com o catalisador pré-sonicado foi obtido rendimento de 69%. Já com a reação sob ultrassom nas mesmas condições das anteriores, rendimento observado foi de 97%. Ainda, foram avaliados aldeídos eletrôn doadores e retiradores e diversos 1,3-dicarbonílicos alifáticos. Em conclusão, foi observado que o ultrassom acelera ciclocondensações de Biginelli.



Esquema 7. Síntese de DHPMs catalisada por ácido sulfâmico em ultrassom.

Outro importante estudo, de Kotharkar e colaboradores,³¹ relatou a síntese de DHPMs não graxas catalisadas por ácido sulfâmico, aplicando diferentes aldeídos em etanol, obtendo rendimentos de 85-95%, Esquema 8.



Esquema 8. Síntese de DHPMs catalisadas por ácido sulfâmico em aquecimento convencional.³¹

3.3 Micro-ondas como Fonte de Radiação

Uma perspectiva para a reação multicomponente de Biginelli tem por objetivo o uso de metodologias ambientalmente mais corretas, em substituição ao protocolo clássico. Uma modificação emergente é a utilização de micro-ondas em substituição ao aquecimento convencional.³²

A utilização de micro-ondas em metodologias de química sintética representa um grande avanço na forma de como a síntese orgânica é realizada e vista pela comunidade científica. Deste modo, o aquecimento tradicional torna-se ineficiente e não uniforme, com a condução de calor a partir de uma fonte externa, dependendo da condutividade térmica dos materiais interpostos entre a fonte e o meio a ser aquecido. Assim, surge a utilização das micro-ondas, a fim de expandir a criatividade científica para aplicação e teste de novas teorias e processos. Neste processo há um aquecimento interno eficiente pela interação das ondas eletromagnéticas e as moléculas presentes na mistura reacional (Figura 2). E, utilizando materiais inertes como quartzo, vidro de borossilicato e teflon, um gradiente de temperatura invertido é observado neste sistema, tornando o aproveitamento energético superior às técnicas tradicionais. Logo, ao invés de tempos demasiadamente longos, horas ou dias para a síntese de um único composto, a mesma síntese pode ser realizada em poucos minutos.^{14,15,16}

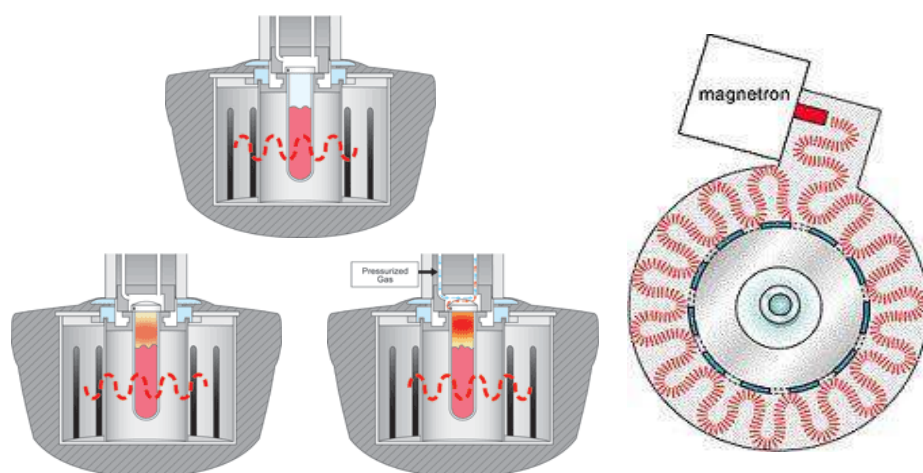
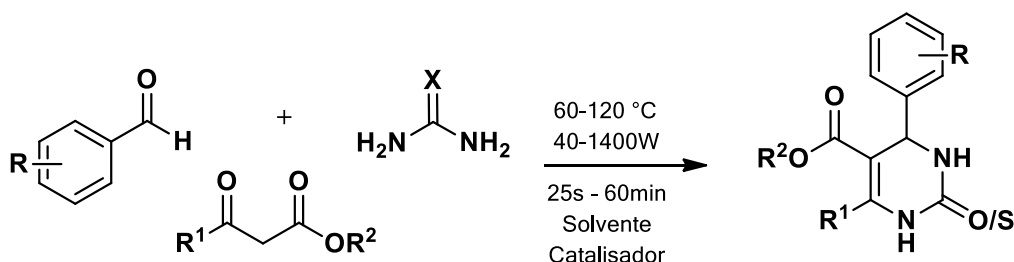


Figura 2. Radiação de micro-ondas demonstrada no equipamento CEM Discovery-Explorer SP.³³

De fato, micro-ondas podem transferir energia diretamente para espécies reativas, por isso é chamado “aquecimento molecular”. Este sistema pode proporcionar transformações não viáveis ao aquecimento tradicional, criando um novo conceito em química orgânica. Neste sistema, a energia é aplicada diretamente nos reagentes e o aquecimento global é minimizado pelo uso de resfriamentos simultâneos. Ao passo que as micro-ondas se movem na velocidade da luz (300.000 kms^{-1}), esta energia em fótons é baixa quando relacionada a energia necessária para típicas ligações moleculares serem decompostas. Desta forma, as radiações de micro-ondas não afetarão a estrutura da molécula orgânica, visto que na excitação destas moléculas, o produto cinético é favorecido.¹⁶

A síntese de DHPM em micro-ondas utiliza transferências rápidas de calor, proporciona tempos reacionais muito menores, que variam de 25 segundos a 60 minutos, dependendo do solvente, catalisador e potência utilizados. Paralelamente, tem se estudado a substituição dos compostos de metileno ativos, os acetoacetatos, ureia e tioureia e aldeídos nas rotas sintéticas, como apresentado na Tabela 4. Assim, a utilização de micro-ondas emerge como uma tecnologia vantajosa para síntese de novos compostos de interesse, especialmente farmacêuticos.^{34,32}

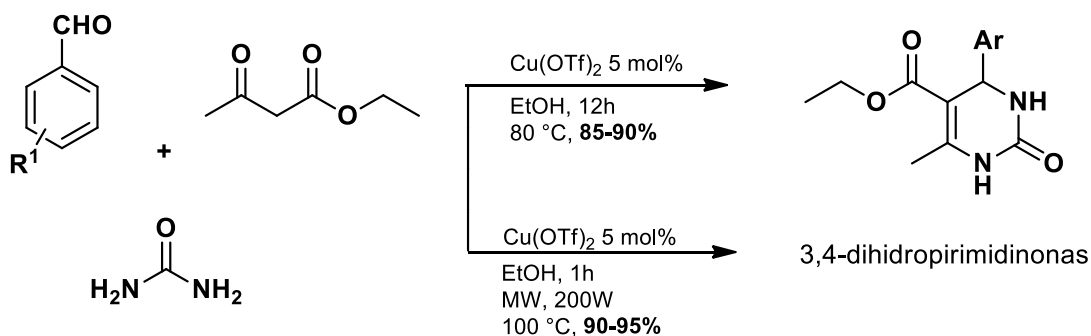
Tabela 4. Condições reacionais para a síntese de DHPMs por radiação de micro-ondas.³²



| Ent. | Solvente | Catalisador | Temp. (°C) e Potência (W) | Tempo (min) |
|------|--------------------------------|--|---------------------------|-------------|
| 1 | Etanol | Cu(OTf) ₂ | 100 (200W) | 60 |
| | | HCl (20 mol%) | 120 (600W) | 20 |
| 2 | Etanol | HCl (37%) | NA* (50% da capacidade) | 25-50s |
| | | HCl (1-2 gotas) | NA* (360W) | 4-11 |
| | | | | |
| 3 | - | I ₂ | 60 (600W) | 15 |
| 4 | Água | Ácido Poliestireno Sulfônico | 80 (40-100W) | 20 |
| 5 | - | SnCl ₂ .H ₂ O/SnI ₂ | (60% de 800W) | 3 |
| 6 | - | HCOOH | (120W) | 3-8 |
| 7 | Al ₂ O ₃ | SbCl ₃ (5 mol%) | (5 níveis de potência) | 1-2,5 |
| 8 | MeCN | Yb(OTf) ₃ (10 mol%) | 120 (0-1400W) | 20 |
| 9 | - | (Hmim)HSO ₄ | (130W) | 1-5 |

NA* : não acompanhado

Em outro importante relato³⁵ um estudo comparativo para a obtenção dos compostos de Biginelli avaliou o efeito do solvente (EtOH, CH₂Cl₂, MeCN) associado ao catalisador Cu(OTf)₂. Nestes ensaios, o etanol foi o solvente de melhor desempenho. As reações foram realizadas em sistema convencional de aquecimento (80 °C, 12h) e micro-ondas (100 °C, 1h). A grande vantagem promovida foi a diminuição dos tempos reacionais somada ao breve aumento de rendimentos, Esquema 9. A rota sintética passa a ter uma economia de energia global, recebendo atenção por beneficiar a química verde.



Ar= H, 2-Br, 3-Br, 4-Br, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-NO₂, 3-OH...
 Efeito do solvente = MeCN, CH₂Cl₂, EtOH

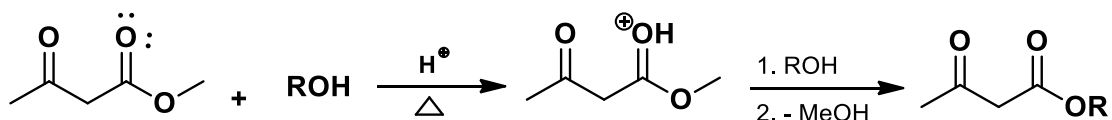
Esquema 9. Síntese de DHPM em sistema de aquecimento convencional e micro-ondas.³⁵

Já foi observado que o sistema de micro-ondas pode proporcionar transformações não viáveis ao aquecimento tradicional. A energia é aplicada diretamente nos reagentes e o aquecimento global é minimizado pelo uso de resfriamentos simultâneos. Nestes sistemas existe um controle mais preciso e uniforme de temperatura e/ou pressões internas viabilizando reações mais homogêneas.³⁶

3.4 Transesterificação de Acetoacetatos

Acetoacetatos são compostos 1,3-dicarbonílicos que possuem importância tanto para a química tecnológica quanto medicinal. Podem ser produzidos por diferentes métodos, como por meio de reações de transesterificação a partir de acetoacetato de metila. Neste aspecto, metodologias mais limpas são estudadas, condições livres de solventes¹⁶ e substituição de catalisadores,²⁶ a fim de tornar este protocolo ambientalmente mais correto. Considerando que estas moléculas podem ser aplicadas na síntese de polímeros,³⁷ fármacos³⁸ e compostos biologicamente ativos²⁵ isto os caracteriza como blocos construtores para obtenção de produtos naturais complexos.

Uma proposta para a transesterificação de compostos 1,3-dicarbonílicos, em meio ácido, como por exemplo, um ácido de Brønsted, envolve a formação de um intermediário eletronicamente carregado e pode ser proposta baseada na reatividade de substâncias carboniladas e seus derivados como é apresentado no Esquema 10.²²

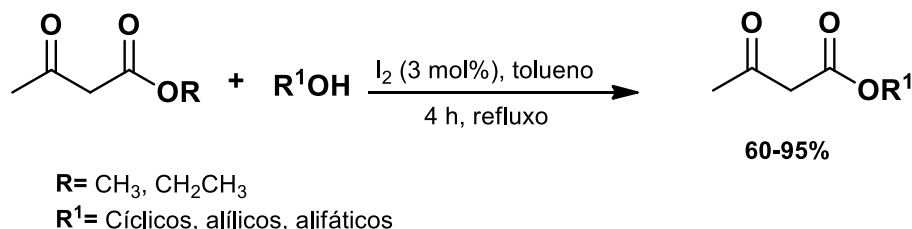


R= Alquil

Esquema 10. Transesterificação de compostos 1,3-dicarbonílicos catalisados por ácido de Brønsted.

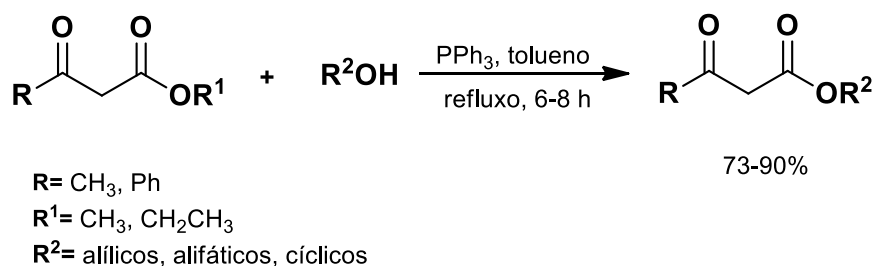
A utilização de compostos 1,3-dicarbonílicos já foi descrita como aditivos devido a problemática de congelamento de biocombustíveis em baixas temperaturas. Cao e colaboradores³⁹ avaliaram a adição de 0-20% v/v de acetoacetato graxos comerciais, derivados das cadeias de quatorze a dezoito carbonos (C14:0, C16:0, C16:1, C18:0, *cis*C18:1, C18:2 e C18:3), em biodiesel a base de óleo vegetal residual. A adição de acetoacetatos graxos comerciais melhorou a estabilidade oxidativa e diminuiu o índice de acidez, assim como o ponto de chama do biodiesel decresceu a medida que as concentrações de aditivo foram aumentadas. Logo, acetoacetatos graxos são considerados aditivos capazes de melhorar as propriedades de fluxo do biocombustível analisado na concentração de 10% v/v.

Outra proposta de transesterificação⁴⁰ para obtenção de compostos 1,3-dicarbonílicos metílicos, etílicos e cíclicos utiliza iodo como catalisador e tolueno como solvente do meio reacional. Ainda, é descrita a utilização de 1,2 equivalentes de álcool como condição eficiente, exceto quando compostos definidos como voláteis foram utilizados (2-propanol, 1-propanol, álcool propargílico) foram necessárias quantidades superiores, 2 equivalentes. Neste trabalho os compostos foram obtidos com rendimentos de 60-95% em tempos reacionais de 4-7 horas, Esquema 11.



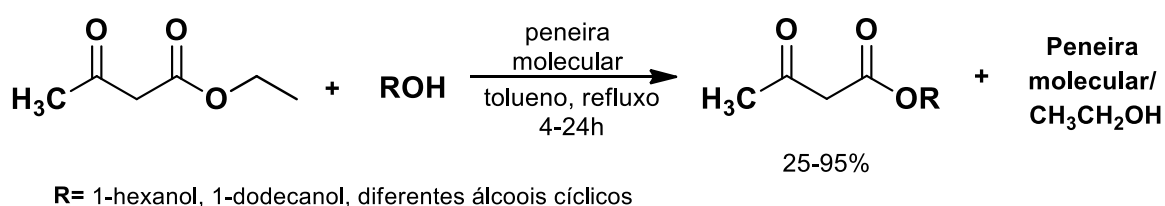
Esquema 11. Transesterificação de compostos 1,3-dicarbonílicos catalisada por I₂.⁴⁰

Já outro estudo, realizado por Yadav e colaboradores⁴¹, demonstrou a trifetilfosfina (PPh₃) como um eficiente catalisador para transesterificações. Este protocolo foi baseado na utilização de acetoacetato de metila, álcool propargílico e PPh₃ em tolueno, por 6h com rendimento de 90%. Também foi observado que a falta de catalisador não originou produto, mesmo em um período de 10h. O Esquema 12, apresenta a metodologia proposta, que foi descrita como vantajosa por ocorrer em condições brandas, catalisador simples e protocolo de reação caracterizado como limpo.



Esquema 12. Transesterificação catalisada por trifetilfosfina.⁴¹

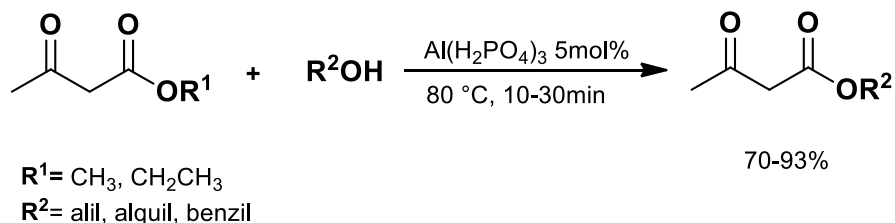
Em outras pesquisas, a transesterificação de acetoacetato de etila com álcoois primários, secundários e terciários em tolueno e em rota sintética livre de catalisador foi descrita, Esquema 13. Neste estudo peneiras moleculares de 4Å foram utilizadas para remover o etanol formado no meio reacional, deslocando o equilíbrio para a formação do produto desejado em rendimentos de 25-95%. O método se mostrou eficiente e econômico, podendo ser considerado alternativo e ambientalmente correto.⁴²



Esquema 13. Transesterificação utilizando peneira molecular.⁴²

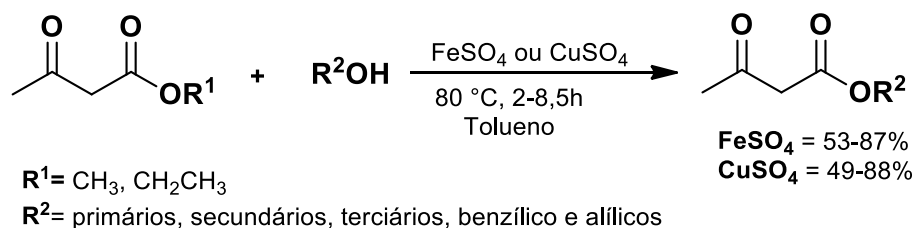
Já a transesterificação de acetoacetados por meio de um catalisador heterogêneo, o Al(H₂PO₄)₃ foi descrita por Goswami e colaboradores. Neste estudo uma variedade de álcoois alifáticos, cíclicos, benzílicos e alílicos foram utilizados para obtenção dos produtos com bons rendimentos (70-93%). Os derivados insaturados foram obtidos em bons rendimentos embora, segundo os

autores, muitos artigos descrevem sua utilização não favorável a formação dos produtos desejados devido as possibilidades de descarboxilações e rearranjos. Ainda, foi avaliado o desempenho do catalisador variando-se a condição estequiométrica e temperatura, definindo 80°C e 0,5 mol% como uma condição ideal, Esquema 14. Logo, para a reutilização é necessária filtração e ativação do catalisador a 200-220 °C por 30 minutos, podendo ser eficiente por três ciclos.⁴³



Esquema 14. Transesterificação utilizando $\text{Al}(\text{H}_2\text{PO}_4)_3$ como catalisador.⁴³

Em outros estudos, os catalisadores metálicos (FeSO_4 , CuSO_4) surgem como opções eficientes a serem aplicadas nas reações de transesterificação, Esquema 15. No estudo de Bandgar e colaboradores é descrita a eficácia dos sais metálicos em tolueno, para obtenção de dicarbonílicos derivados de álcoois primários, secundários, terciários, benzílico e alílicos. Sendo que, o rendimento mais moderado ocorreu para o derivado *terc*-butílico. Neste sistema a obtenção do produto ocorre por filtração do catalisador e evaporação do solvente, uma vez que foi acoplado um sistema de destilação para a retirada do metanol/etanol formado no meio durante o processo.⁴⁴

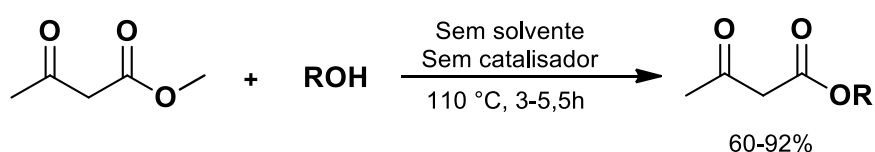


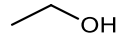
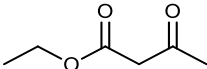
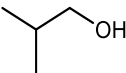
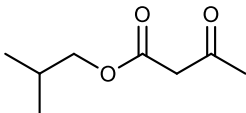
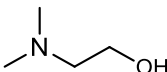
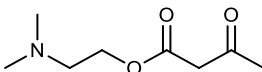

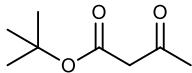
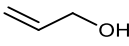
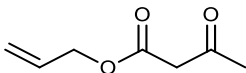
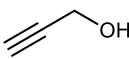
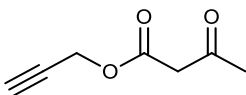
Esquema 15. Transesterificação utilizando sais metálicos de ferro e cobre.⁴⁴

De modo geral, estudos buscam e/ou avaliam metodologias mais limpas, a fim de tornar este protocolo ambientalmente mais correto. Neste aspecto, a síntese destes compostos a partir de diferentes álcoois foi relatada por Rao e colaboradores.⁴⁵ Álcoois alílicos, ramificados, com duplas e triplas ligações em presença de acetoacetato de metila a 110°C em tempos reacionais de 3-5,5

horas proporcionaram bons rendimentos na síntese de dicarbonílicos. Neste relato a reação ocorreu livre de solventes ou catalisadores em bons rendimentos (60-92%), Tabela 5. Neste estudo, os autores propõem a formação de um intermediário acetilceteno que, posteriormente reage com o álcool em aquecimento, originando o 1,3-dicarbonílico de interesse. Estes compostos foram aplicados à síntese de dihidropirimidinonas C-5 funcionalizadas.

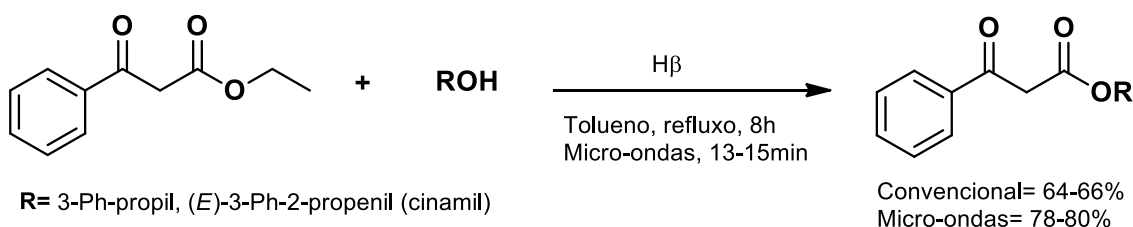
Tabela 5. Transesterificação de compostos 1,3-dicarbonílicos em condições livre de solvente e catalisador.⁴⁵



| Entrada | R-OH | Tempo | Produto | Rendimento (%) |
|---------|---|-------|--|----------------|
| 1 |  | 3 |  | 92 |
| 2 |  | 3 |  | 90 |
| 3 |  | 3 |  | 90 |
| 4 |  | 5.5 |  | 60 |
| 5 |  | 4 |  | 76 |
| 6 |  | 3 |  | 75 |

Estas reações recebem atenção e inúmeras novas propostas são encontradas para a síntese de 1,3-dicarbonílicos, contudo a transesterificação com zeolita como catalisador não é amplamente difundida. Balaji e

colaboradores⁴⁶ descrevem a catálise por meio de zeolita H β proporcionando rendimentos satisfatórios (59-96%), em 8h e tolueno em refluxo. Mais do que isto, a proposta foi eficiente para álcoois alílicos, alifáticos e cíclicos e acetoacetatos alifáticos e cíclicos. Paralelamente, um sistema utilizando o catalisador mineral e o benzil etil acetato foi avaliado em micro-ondas. Foi observado uma ligeira superioridade de rendimentos neste novo sistema e uma grande diminuição de tempo utilizando o álcool cinâmico (8h, 66% - 13min, 78%) e o 3-fenil-propanol (8h, 64% - 15min, 80%). Como resultado positivo, os autores descrevem que o micro-ondas surge para promover reações mais limpas sem possível decomposição térmica dos produtos e minimização de reações indesejadas e paralelas e, sobretudo, proporciona a realização dos protocolos sem utilização de solventes, Esquema 16.



Esquema 16. Transesterificação catalisada por zeolita em aquecimento convencional e micro-ondas.

Estes compostos são mencionados como importantes na química orgânica medicinal uma vez que são versáteis e efetivos para a construção de estruturas complexas por meio de materiais de partida simples para a síntese de moléculas com diferentes atividades biológicas (e em potencial) como as 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas(-tionas).⁴⁷

3.5 Reações Multicomponentes e Modificações no Protocolo de Biginelli

Reações multicomponentes² (RMCs) é nome atribuído aos protocolos que utilizam três ou mais reagentes que, combinados entre si originam um único produto que contém porções de todos os componentes iniciais, Figura 3.

Às RMCs também pode ser atribuída a denominação de síntese ideal, uma vez que conduz ao produto desejado com o menor número de etapas possíveis, com um bom rendimento global utilizando reagentes e solventes ambientalmente mais corretos.

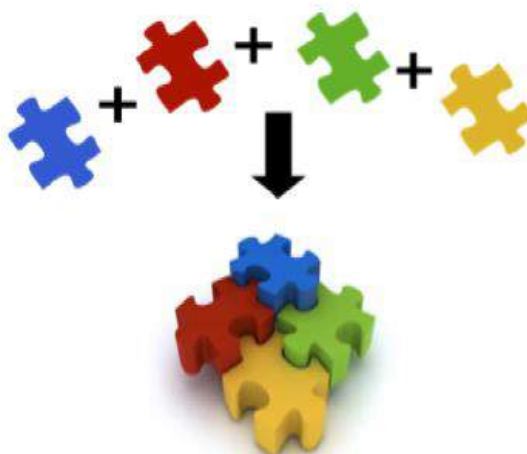


Figura 3. Definição de Reação Multicomponente.⁴⁸

A história das Reações Multicomponentes^{2,45} iniciou em 1850 com a síntese de Streacker baseada nos estudos desenvolvidos 12 anos mais cedo (1838) por Laurent e Gerhardt. A partir de pesquisas realizadas por Bucherer-Bergs, em 1941, uma diversidade de compostos passou a ser aplicada como blocos construtores e modificações nestes protocolos clássicos promovem estudos nas datas atuais. Um breve resumo destes avanços históricos na área da Química pode ser observado na Tabela 6.

Em 1881, Hantzsch combinou acetoacetato de etila, aldeído e uma fonte de amônia sob aquecimento, produziu uma dihidropiridina (DHP).⁴⁹ Alguns anos mais tarde, em 1893, Pietro Biginelli realizou a ciclocondensação de um acetoacetato de etila, benzaldeído e ureia, na presença de quantidades catalíticas de HCl. Com posterior refrigeração da mistura reacional se obteve o composto denominado 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (DHPM), Figura 4.⁵⁰

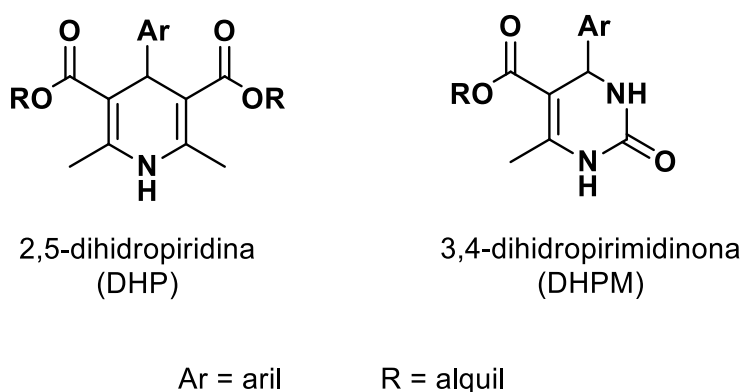
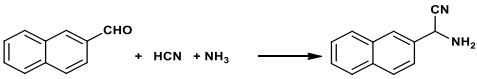
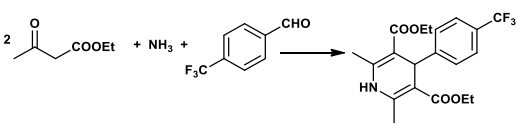
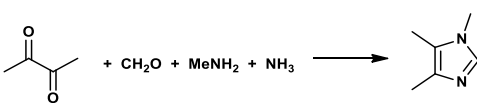
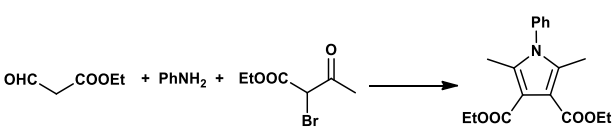
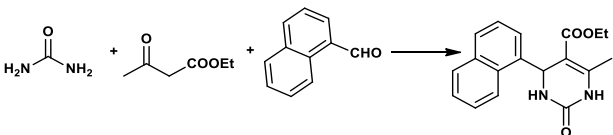
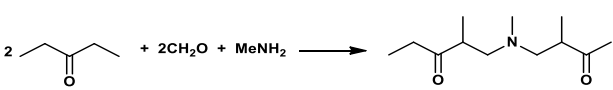
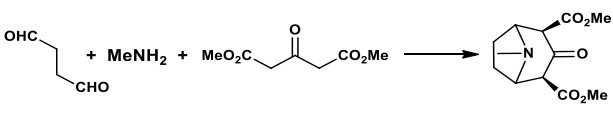
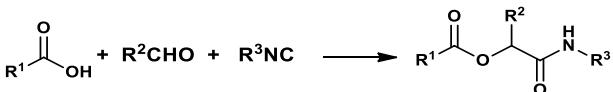
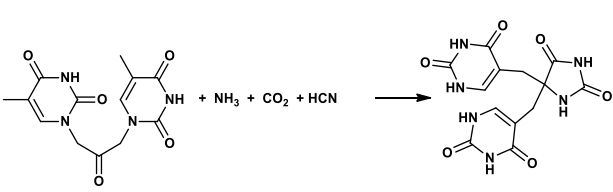
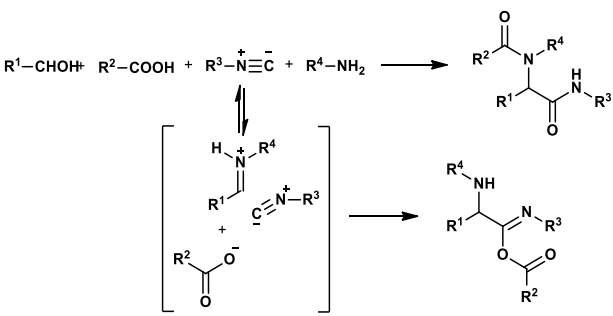
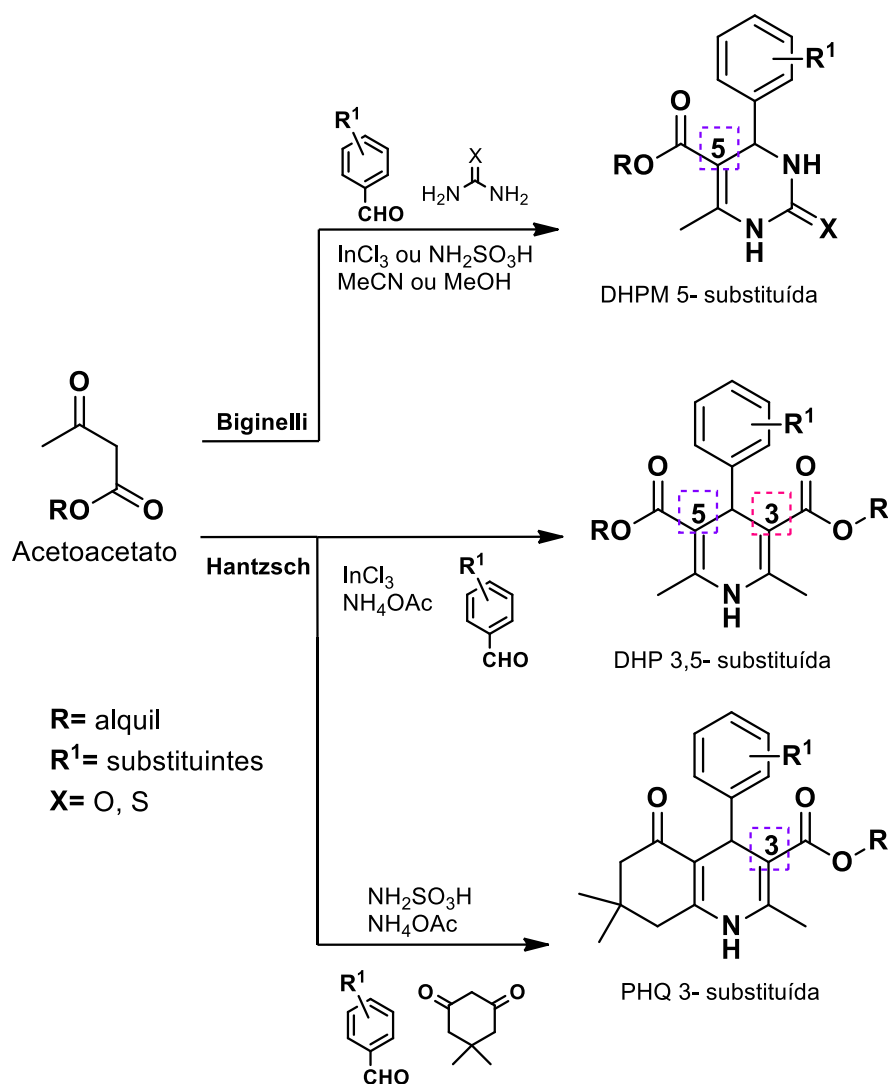


Figura 4. Estruturas químicas genéricas dos anéis heterocíclicos funcionalizados, dihidropiridina (DHP) de Hantzsch e dihidropirimidinona (DHPM) de Biginelli.

Tabela 6. Histórico das reações multicomponentes clássicas.^{2,45}

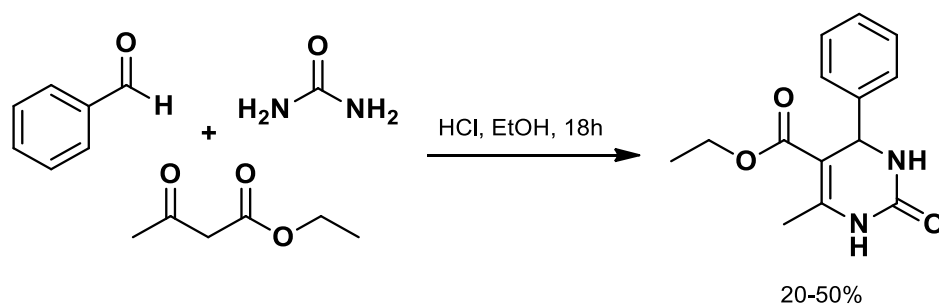
| Reação | Ano | Exemplo |
|---------------------------------|------|--|
| Strecker – α-aminonitrilas | 1838 |  |
| Hantzsch - dihidropiridina | 1882 |  |
| Radziszewski - imidazol | 1882 |  |
| Hantzsch - pirrol | 1890 |  |
| Biginelli - dihidropirimidinona | 1891 |  |
| Mannich – β-aminodicarbonílicos | 1912 |  |
| Robinson - tropinonas | 1917 |  |
| Passerini – α-acilcarboxamidas | 1921 |  |
| Bucherer-bergs – hidantoínas | 1941 |  |
| Ugi – α-acilaminocarboxamidas | 1959 |  |

O grande número de compostos obtidos através de reações multicomponentes comprova a versatilidade dessa metodologia. Para as dihidropirimidinonas de Biginelli e as dihidropiridinas de Hantzsch podemos observar algumas das possíveis substituições em posições com diferentes cadeias carbônicas nos anéis pirimidínico e piridínico, respectivamente (Esquema 17).^{3,2,10,30,45}



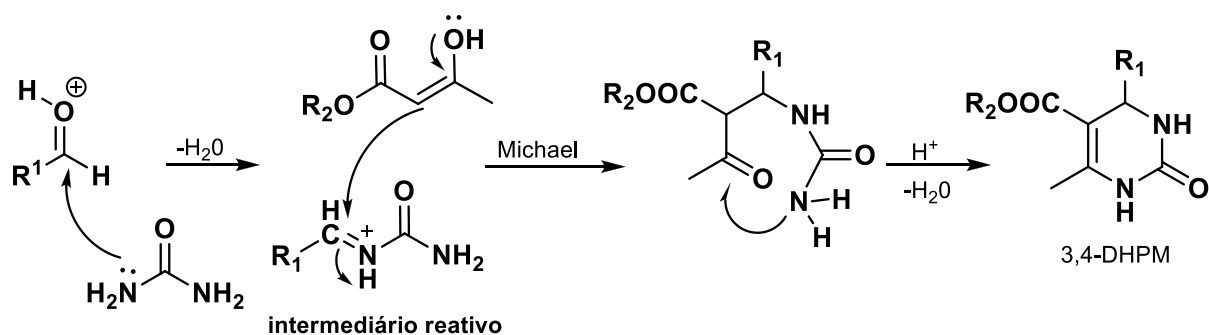
Esquema 17. Possíveis substituições nos anéis heterocíclicos dos compostos de Hantzsch e Biginelli.

A rota sintética clássica proposta para síntese das DHPMs.^{3,51} foi inexplorada por alguns anos pelo fato de necessitar condições severas de uma catálise ácida e um período de 18 horas, resultando em rendimentos baixos, 20-50%, Esquema 18.



Esquema 18. Condições da reação clássica de Biginelli para a síntese de 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas.

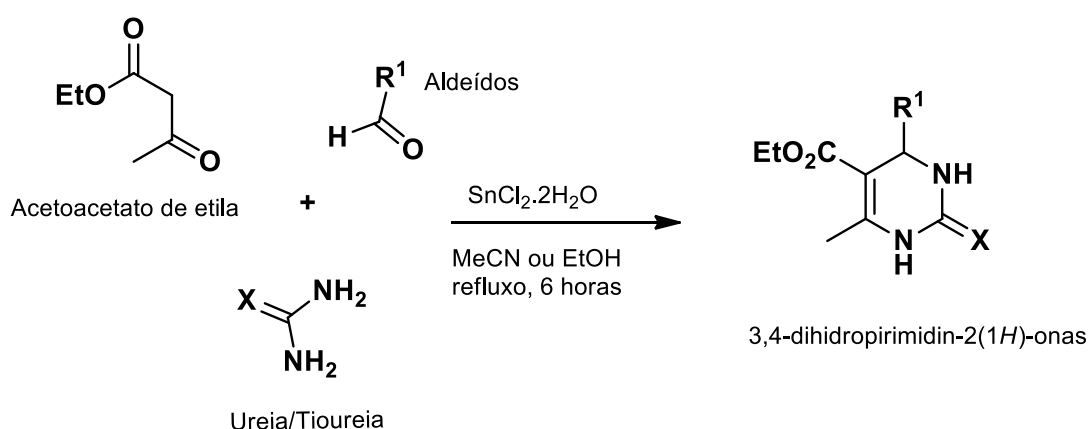
Posteriormente ao descobrimento desta reação, químicos passaram a observar o protocolo de Biginelli que envolvia a ciclocondensação de um aldeído, um composto 1,3-dicarbonílico e uma (tio)ureia. A reatividade destes componentes foi respeitada e alguns mecanismos foram propostos. Em 1997 Oliver Kappe, baseado no uso das técnicas de RMN¹H/¹³C e GC/MS reavaliou o mecanismo desta reação multicomponente. Neste mecanismo, Esquema 19, Kappe propôs uma primeira etapa com um ataque nucleofílico da ureia no carbono elétron deficiente da função aldeído sob condições ácidas, por meio de uma condensação em meio ácido, propiciando a desidratação e resultando na formação do íon *N*-aciliminio como intermediário reativo. Na etapa seguinte, o composto 1,3-dicarbonílico é inserido ao intermediário reativo por meio de uma adição de Michael. Nesta etapa o intermediário possui características eletrofílicas e o composto dicarbonílico realiza o ataque nucleofílico. Ainda, a completa ciclocondensação acontece por ataques de centros nucleofílicos para eletrofílicos na molécula, em presença de meio ácido e seguidas perdas de água.⁴⁹



Esquema 19. Mecanismo da reação de Biginelli proposto por Kappe.



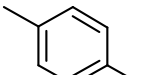
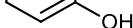
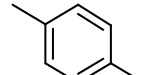
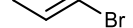
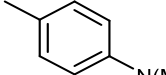

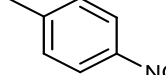



O protocolo de Biginelli proporcionou estudos e metodologias utilizando modificações em busca de melhores rendimentos, tornando esta reação mais atrativa para obtenção de DHPMs, inclusive em larga escala.⁵² Experimentos na ausência de solventes foram relatados utilizando catálise por $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ e $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$,⁵³ e também $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.⁵⁴ Ainda, a aplicação de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ em condições anidras foi relatada como um excelente promotor da reação,⁵⁵ assim como com a utilização de haletos metálicos: $\text{NiCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ e $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.⁵⁶ A aplicação de catalisadores reutilizáveis como, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$,⁵⁷ nanocompósitos ferro-sílica aerogel⁵⁸ e sílica- SO_4H^+ ³⁴ levaram a formação destes compostos com ótimos rendimentos. A utilização dos líquidos iônicos BMImBF_4 e BMImPF_6 ⁵⁹ e de ácidos de Lewis também levou aos produtos de Biginelli em rendimentos excelentes.

Na literatura foi descrito por Russowsky e colaboradores³, o uso de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, um ácido fraco de Lewis como um catalisador eficiente para a síntese de compostos de Biginelli, Esquema 20. Além da simplicidade e condições neutras, os solventes foram utilizados sem prévia secagem ou purificação. Como apresentado na Tabela 7, observa-se a eficiência da metodologia para uma variedade de substituintes, independentemente da sua natureza, no anel aromático. Os resultados³ foram superiores quando se utilizou acetonitrila como solvente e os rendimentos foram mais pronunciados para ureia quando comparados aos resultados obtidos para tioureia.

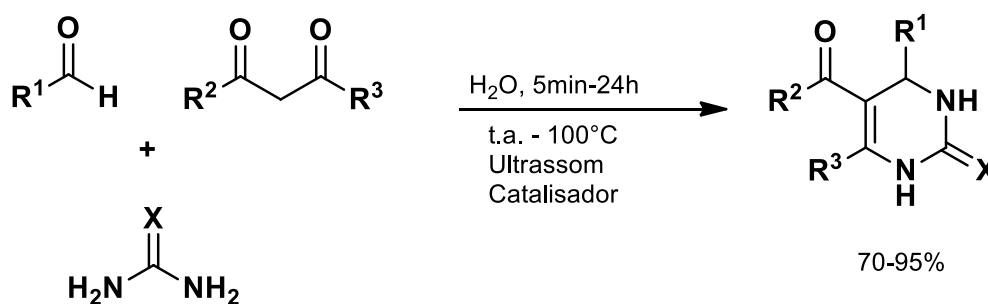


Esquema 20. Reação multicomponente de Biginelli catalisada por SnCl_2 .³

Tabela 7. Compostos de Biginelli sintetizados utilizando SnCl₂.2H₂O.³

| Entrada | R ¹ | X | Solvente | Rendimento % |
|---------|--|---|--------------------|--------------|
| 1 |  | O | EtOH | 92 |
| 2 |  | O | CH ₃ CN | 98 |
| 3 |  | O | EtOH | 95 |
| 4 |  | O | CH ₃ CN | 96 |
| 5 |  | O | EtOH | 90 |
| 6 |  | O | CH ₃ CN | 90 |
| 7 |  | O | EtOH | 94 |
| 8 |  | O | CH ₃ CN | 90 |
| 9 |  | O | EtOH | 94 |
| 10 |  | O | CH ₃ CN | 96 |
| 11 |  | S | EtOH | 85 |
| 12 |  | S | CH ₃ CN | 70 |

Neste aspecto, modificações de protocolo, revisões sobre a utilização de água, líquidos iônicos e outras tecnologias já são estudadas.³² Já foi relatada a utilização de água como solvente como uma proposta vantajosa por não serem necessários reagentes com prévios tratamentos de retirada de umidade e a facilidade de obtenção do produto por filtração, Esquema 21.



R¹ = Alquil, aril; R² = Alcóxi, alquil; R³ = Alquil, aril; X = O,S

Catalisadores = Sais, Minerais, Ácidos, Poliméricos...

(Amberlyst-70, Montmorillonita KSF, MgSO₄, CuCl₂.2H₂O, CeCl₃.7H₂O, (NH₄)₂CO₃, CuI...)

Esquema 21. Reação de Biginelli em meio aquoso e ultrassom.

Outras pesquisas existem acerca da utilização de solventes, em alguns casos sendo eles líquidos iônicos⁶⁰, ressaltando a sua baixa pressão de vapor, alta estabilidade térmica, baixa solubilidade em compostos orgânicos tornando mais fácil a separação do produto.⁶¹ Ainda, foram feitas boas atribuições para a utilização de etanol⁶² como solvente, pois é considerado menos tóxico e menos poluente do que outros solventes comumente já utilizados.³²

3.5.1 Atividade Biológica das Dihidropirimidinonas

O núcleo dihidropirimidínico tem sido encontrado em alcaloides marinhos naturais – *Batzelladine A e B* – Figura 5, como um dos mais antigos produtos naturais apresentados em literatura. Estes compostos inibem a ligação do HIV gp-120 às células CD4, uma nova área de desenvolvimento para a terapia da AIDS.^{3,49}

Sabendo-se que os blocos construtores destes compostos podem ser variados – metilenos ativos, ureia e aldeídos – o escopo original de moléculas pode ser significativamente aumentado. Logo, manipulações nestas moléculas indicaram atividades como antiproliferativas, antivirais, antitumorais, anti-inflamatórias, antibactericidas, antifúngica e antitubercular.⁴⁹

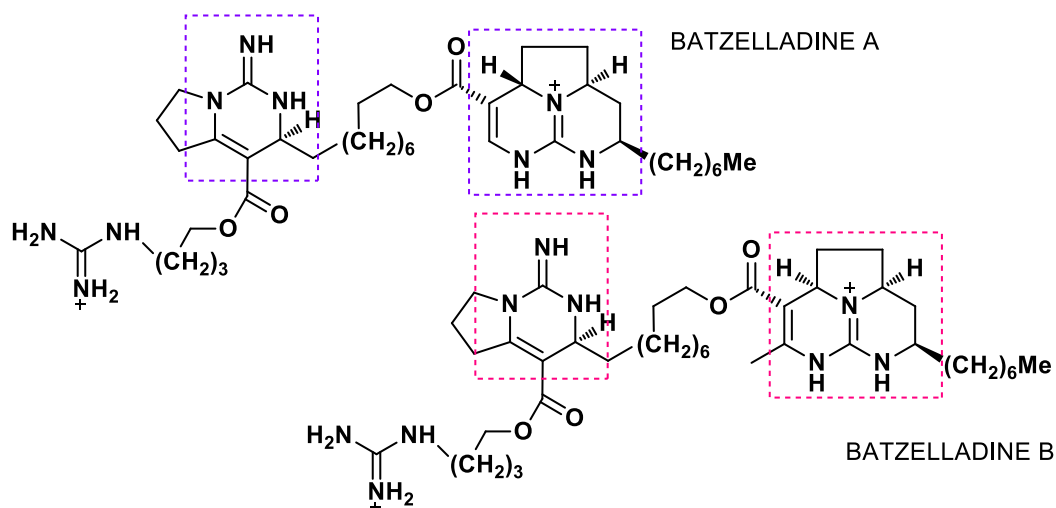


Figura 5. Alcalóides marinhos naturais contendo anel dihidropirimidínico.

Já em 1930, um derivado dihidropirimidinico foi patenteado como um agente para proteção de tecidos contra pragas do tipo traças. Posteriormente, o interesse passou a ser em atividade antiviral destes compostos, levando ao

desenvolvimento do *Nitractin*, que possui excelente atividade contra microrganismos do grupo dos tracomas.⁶³

Os compostos pirimidin-5-carboxil-amida foram descritos na literatura como possuidores de atividade anticarcinogênica.⁵⁰ Ainda, os compostos 1,4-dihidropirimidinas são descritos como antagonista no fator de atividade de plaquetas, Figura 6.

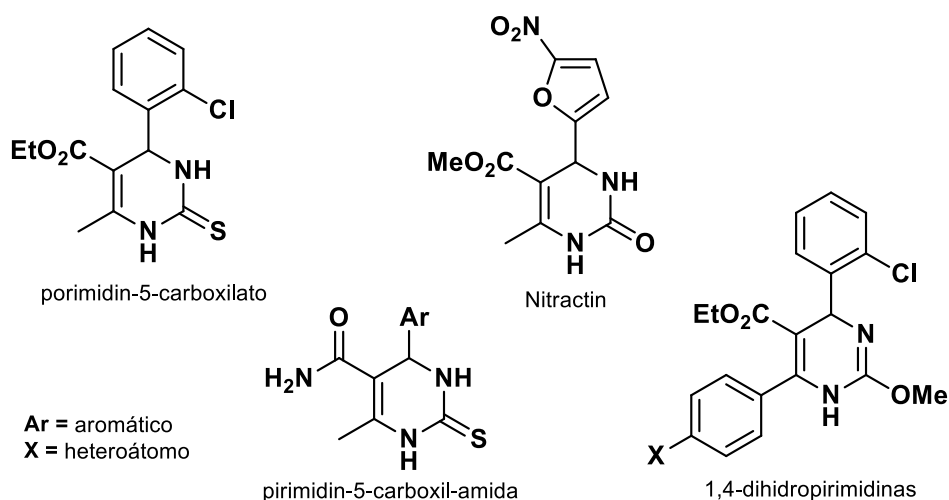


Figura 6. Dihidropirimidinonas e derivados biologicamente ativos.

Ainda segundo a revisão sobre a síntese de dihidropirimidinonas⁵⁰, alguns análogos foram rastreados como agentes antitumorais encontrando-se atividade pronunciada contra a célula de carcinoma *e.g.* Walker de ratos. No entanto, um grande interesse às moléculas derivadas de Biginelli ocorre devido à pronunciada atividade anti-hipertensiva.⁶⁴ Isto não é surpresa, uma vez que estas são consideradas aza-análogos da *Nitrendipina*.⁵⁰ E sabe-se que existe uma gama de análogos com estas propriedades anti-hipertensivas (SQ 32926) e anti-mitóticas (Monastrol)⁶⁵, bem como moduladores dos canais iônicos de cálcio em sua estrutura e função, Figura 7.

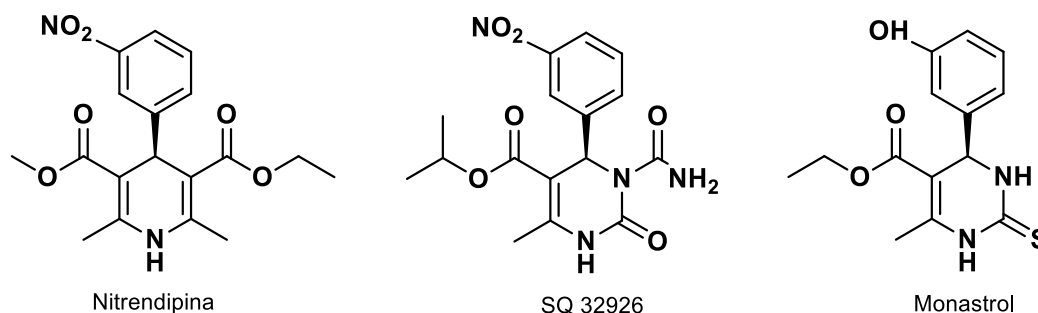


Figura 7. Heterocíclicos nitrogenados com propriedades anti-hipertensivas e anti-mitóticas.

O Monastrol é a primeira molécula de Biginelli com atividade anticâncer expressiva relatada. Por estudos com duas linhagens celulares *in vitro*, por meio de ensaios em estado estacionário. A partir destas moléculas, outras inúmeras são estudadas apenas com modificações no anel pirimidínico.⁴⁹

De forma genérica a atividade biológica relacionada as dihidropirimidinonas como bloqueadoras dos canais de cálcio é relacionada a sua estrutura. Além da utilização como agentes anti-hipertensivos bloqueadores destes canais acima mencionados, existe o interesse na utilização destes compostos para tratamento de ansiedade e disfunção do nervo óptico.⁵⁰

3.6 Modificação estrutural através da inserção de cadeias graxas

Inúmeros trabalhos descrevem aplicações farmacológicas e tecnológicas para compostos funcionalizados. É observado que cadeias graxas são inseridas a estes compostos e a relação estrutura e atividade é avaliada devido ao aumento da permeabilidade destes compostos graxos na parede celular que é basicamente composta por lipídeos.⁶⁶ Assim, tem se vinculado a atividade biológica aos compostos substituídos com cadeias graxas.⁶⁷

Neste aspecto, D'Oca e colaboradores^{8,68} tem desenvolvido compostos nitrogenados substituídos com cadeias graxas provenientes de fontes renováveis. Em um dos estudos⁶⁹ foi realizada a síntese de isoniazidas graxas utilizando diferentes cadeias graxas. Os resultados mostraram a maior eficiência dos compostos sintetizados contra a tuberculose quando comparados a própria isoniazida. Já um resultado excelente de citotoxicidade

em células eritroleucêmicas foi obtido para a síntese de amidas substituídas com diferentes cadeias graxas, Figura 8.⁹

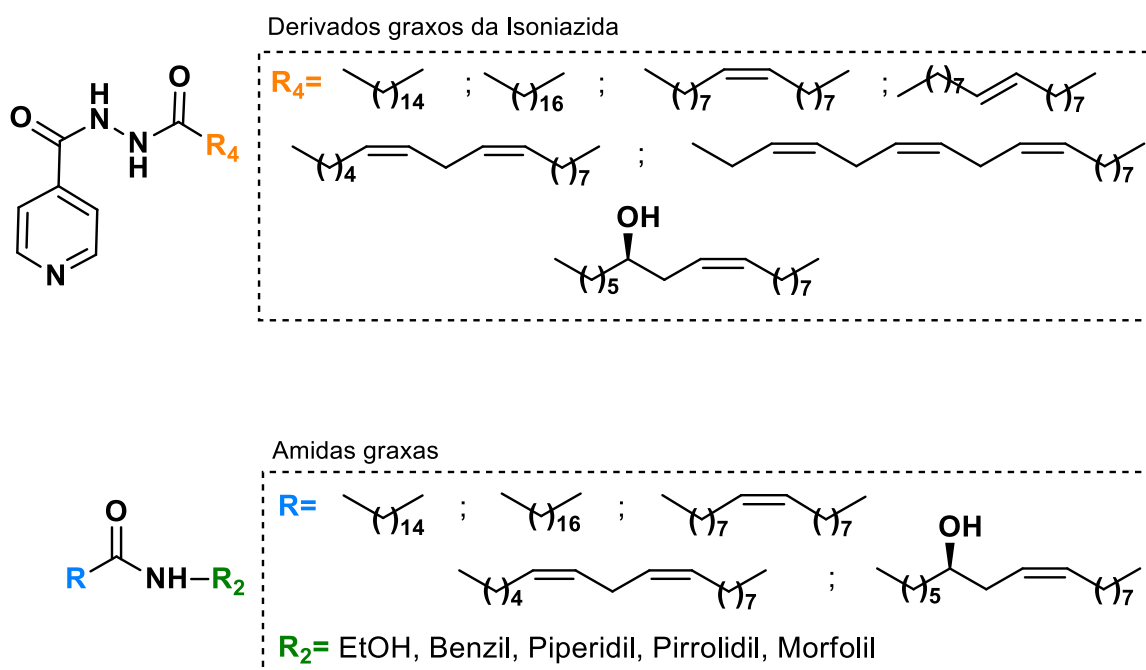
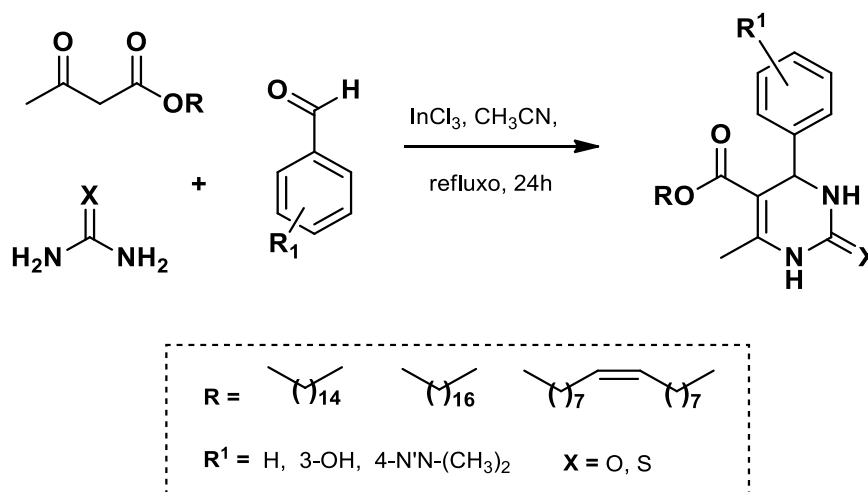


Figura 8. Isoniazida e amidas graxas biologicamente ativos.^{65,69}

Ainda, a síntese de DHPM substituídas na posição C-5 do anel aromático foram relatadas neste mesmo grupo de pesquisa.¹⁰ As DHPM foram obtidas pela reação multicomponente de Biginelli, envolvendo aldeídos aromáticos, ureia e tioureia e diferentes acetoacetato graxos, Esquema 22.



Esquema 22. Síntese de DHPMs graxas 5-substituídas.¹⁰

Estes compostos, Esquema 10, apresentaram bons resultados para a atividade biológica antitumoral, uma vez que sua resposta foi superior quando comparada aos compostos já descritos na literatura.⁵ É possível observar na análise de viabilidade celular, Figura 9, que frente as linhagens de glioma C6 rato, os compostos sintetizados¹⁰ diminuíram a viabilidade celular de forma mais pronunciada que o padrão de análise (Temodal®). Nesta análise foram selecionados alguns compostos mostrados na Figura 10.

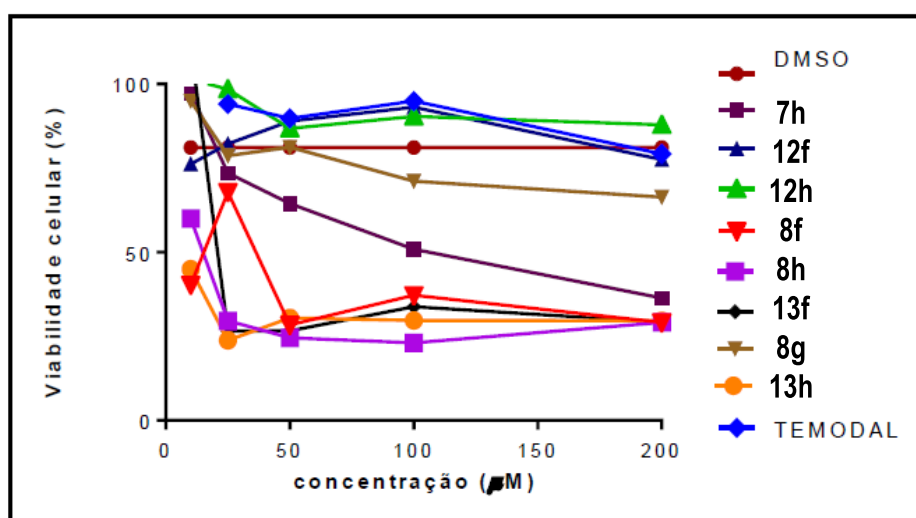


Figura 9. Gráfico de viabilidade celular versus concentração em µM de DHPMs graxas testadas em linhagens celulares de glioma C6 rato.¹⁰

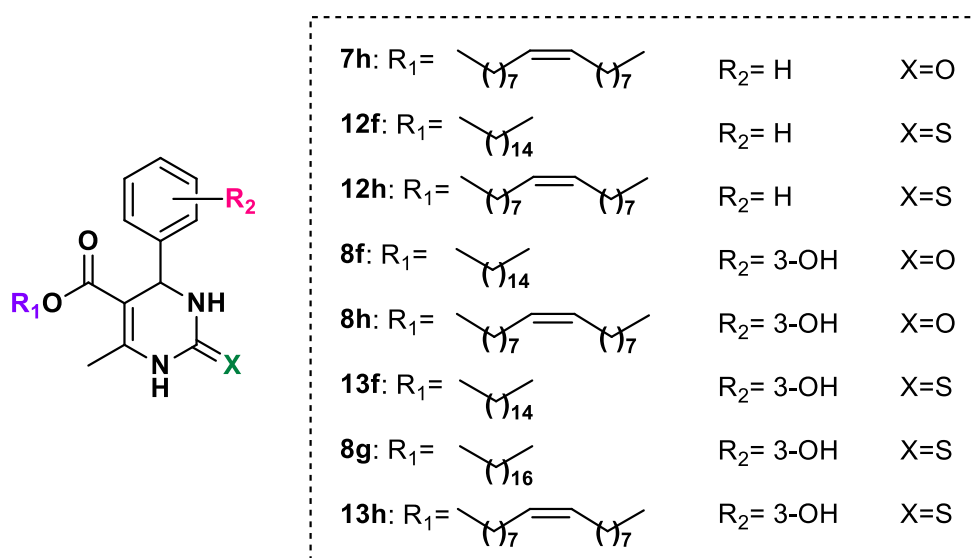


Figura 10. Estrutura dos derivados graxos testados em linhagens celulares de glioma C6 rato.¹⁰

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste trabalho investigou-se a inserção de cadeias graxas insaturadas e poliinsaturadas em compostos 1,3-dicarbonílicos e sua aplicação na síntese de novas dihidropirimidinonas graxas. Estes compostos são de grande importância pela sua possível aplicação em química medicinal, por já terem apresentado resultados positivos, diminuindo a viabilidade celular em linhagens celulares de glioma (C6 rato e UG-138 humano) para compostos derivados da cadeia palmítica e oleica, 3-OH-benzaldeído e tioureia.¹⁰

É esperado que a diversidade de cadeias graxas produza compostos com potencial atividade biológica, aumentando o escopo de análogos já produzidos e que tiveram uma resposta positiva aos ensaios iniciais de atividade. A utilização de fontes renováveis na obtenção de compostos promissores é de grande relevância na área da química por utilizar matéria-prima simples e de baixo custo.

Esta proposta busca utilizar cadeias graxas provenientes de fontes renováveis, saturadas e insaturadas de C6 a C18 carbonos e também o derivado incomum, que possui dupla ligação e uma hidroxila, o 12-hidroxi-9-*cis*-octadecenoico, ácido ricinoleico, maior constituinte do óleo de manona (*Ricinus communis*).⁷⁰

O Monastrol já é um conhecido fármaco⁶⁵ com atividade antitumoral pronunciada, sendo assim a síntese de novas DHPMs graxas¹⁰ (DHPM-ácido graxo) acentuam a relação atividade *versus* cadeia graxa existente entre as moléculas, Figura 11.

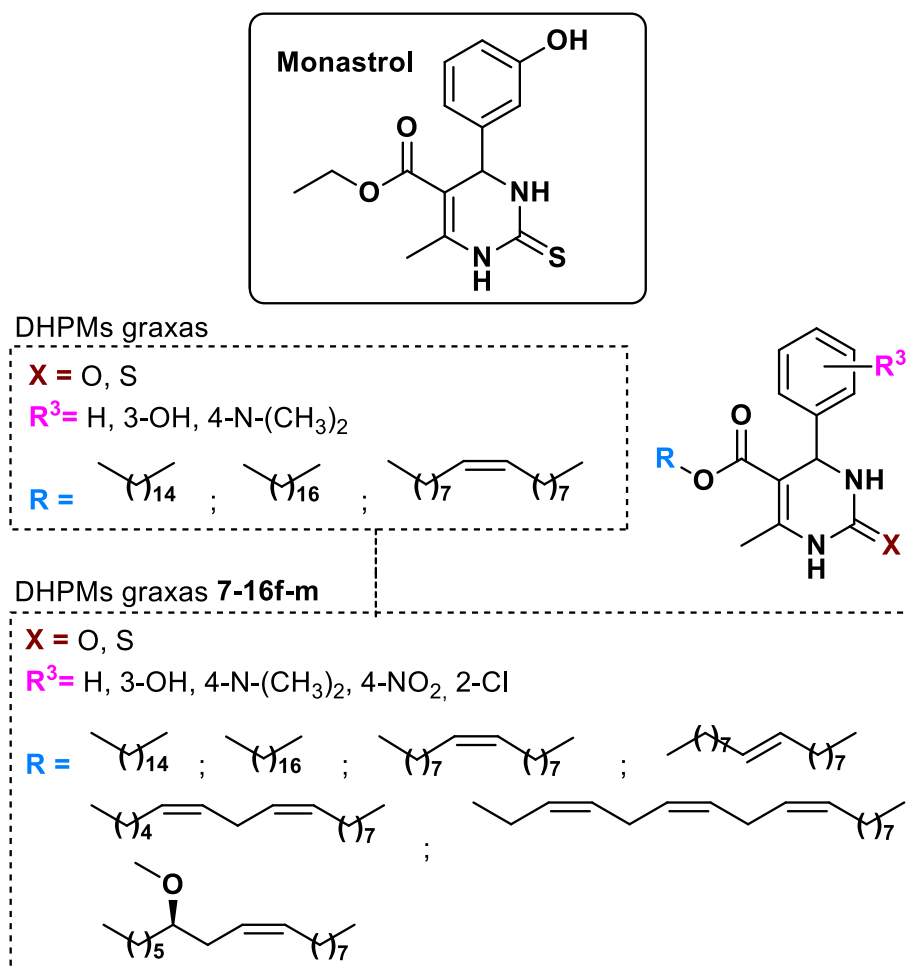


Figura 11. DHPMs graxas com atividade biológica pronunciada¹⁰ e atividade em potencial (**7-16f-m**).

4.1 Síntese de Ésteres Graxos 2c-e,i-l

A partir de ácidos graxos foram sintetizados os respectivos ésteres graxos de interesse. Inicialmente testes foram realizados com as metodologias já utilizadas em nosso grupo de pesquisa: catálise ácida na presença de ácido sulfúrico e ácido sulfâmico com metanol e etanol.

Os experimentos foram realizados com os ácidos graxos de cadeia palmítica (**1f**), esteárica (**1g**) e oleica (**1h**), Tabela 8.

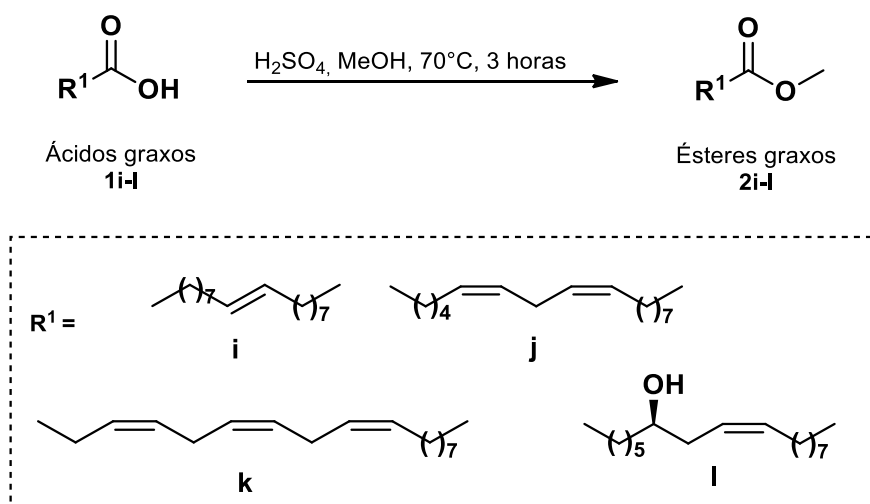
Tabela 8. Metodologias utilizadas para a esterificação de ácidos graxos.

| Entrada | Ácido graxo | Esterificação | Rendimento | |
|---------|-------------|-------------------|--|-----|
| 1 | 1f | Palmítico (C16:0) | 91% | |
| 2 | 1g | Esteárico (C18:0) | NH ₂ SO ₃ H, EtOH, 100°C, 5 horas | 85% |
| 3 | 1h | Oleico (C18:1) | | 83% |
| 4 | 1f | Palmítico (C16:0) | | 96% |
| 5 | 1g | Esteárico (C18:0) | H ₂ SO ₄ , MeOH, 70°C, 3 horas | 92% |
| 6 | 1h | Oleico (C18:1) | | 94% |

Na obtenção dos ésteres graxos, as duas metodologias apresentadas (NH₂SO₃H/EtOH e H₂SO₄/MeOH) foram eficientes. A escolha do método a ser aplicado para as cadeias foi definida pelo menor tempo de reação necessário e pela possibilidade de hidrólise do ácido sulfâmico em tempos prolongados e em temperaturas a partir de 60 °C.⁷¹ Desta forma, os ésteres da Tabela 9, das cadeias graxas elaídica, linoleica, linolênica e ricinoleica foram sintetizados pela metodologia de H₂SO₄/MeOH já definida em nosso laboratório (Esquema 23).

Tabela 9. Rendimentos obtidos para a síntese de ésteres graxos.

| Entrada | Éster graxo | Rendimento | |
|---------|-------------|--------------------------------------|-----|
| 1 | 2i | Elaídico (<i>trans</i> -C18:1) | 96% |
| 2 | 2j | Linoleico (C18:2) | 95% |
| 3 | 2k | Linolênico (C18:3) | 86% |
| 4 | 2l | Ricinoleico (12-OH <i>cis</i> C18:1) | 91% |



Esquema 23. Rota sintética para a síntese de ésteres graxos **2c-e,i-l**.

Os rendimentos da Tabela 9 para os compostos **2i-l** sintetizados foram satisfatórios (86-96%). O comportamento desta reação já foi observado em nosso laboratório de pesquisa e relatado na literatura⁷² para as reações de esterificação. As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada e todos os ésteres apresentados na Tabela 9 foram isolados por cromatografia em coluna e o produto obtido possui um aspecto oleoso.

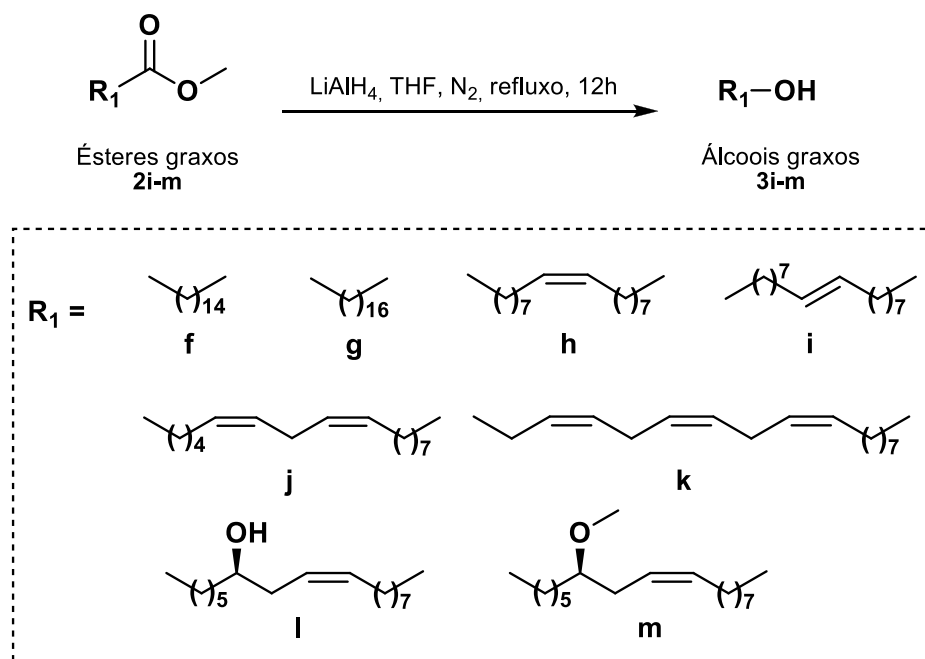
4.2 Síntese de Álcoois Graxos **3i-m**

Os compostos **3i-m** foram obtidos a partir da reação de redução dos seus respectivos ésteres graxos **2**, Esquema 24. A metodologia escolhida para esta síntese utilizou como redutor o LiAlH₄ em THF. Os álcoois graxos **3f-h** provenientes das cadeias graxas palmítica, esteárica e oleica foram obtidos comercialmente.

Neste procedimento utilizamos apenas cadeias insaturadas e os produtos foram obtidos em rendimentos satisfatórios (Tabela 10). Os compostos **3i-m** foram purificados por cromatografia em coluna e os rendimentos obtidos foram muito satisfatórios para estes compostos insaturados.

Quando foi utilizada a cadeia graxa ricinoleica foi observado, a necessidade de proteger a hidroxila existente na estrutura na posição C-12 para evitar reações secundárias nas etapas posteriores de transesterificações (item 4.3, Figura 12 e Figura 13). A rota sintética de proteção⁷⁰ do composto

(Esquema 25) foi realizada e, posteriormente, o composto **2m** foi reduzido ao álcool como os demais compostos.

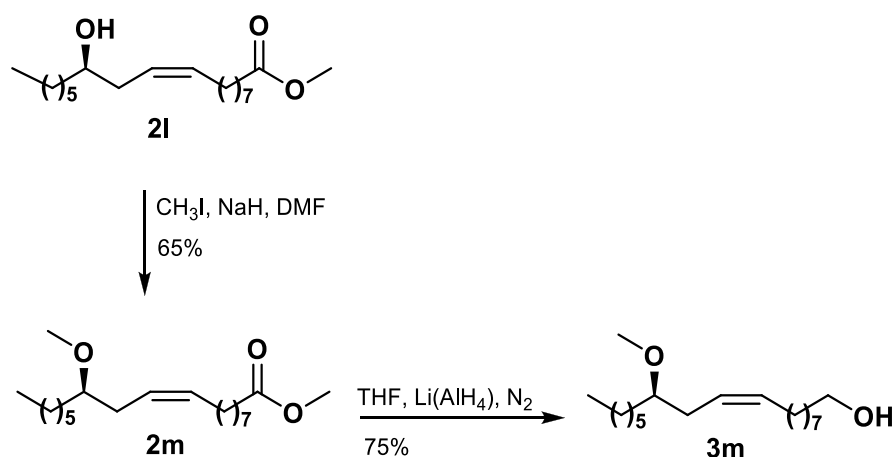


Esquema 24. Etapa sintética para obtenção de álcoois graxos **3i-m**.

Tabela 10. Resultados obtidos para a síntese de álcoois graxos.

| Entrada | Álcool graxo | Rendimento ^a | P. Fusão °C |
|---------|--|-------------------------|-------------|
| 1 | 3i Eláídico (<i>trans</i> -C18:1) | 82% | 36°C |
| 2 | 3j Linoleico (C18:2) | 72% | Oleoso |
| 3 | 3k Linolênico (C18:3) | 83% | Oleoso |
| 4 | 3m Ricinoleico (12-OMe <i>cis</i> -C18:1) | 75% | Oleoso |

^a: 70°C, 12h, LiAlH₄, THF anidro, N₂.

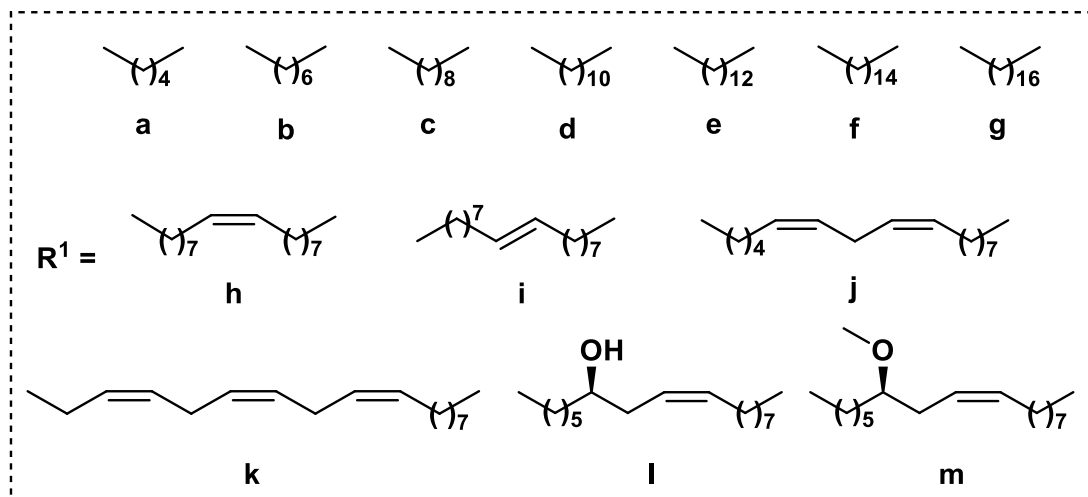
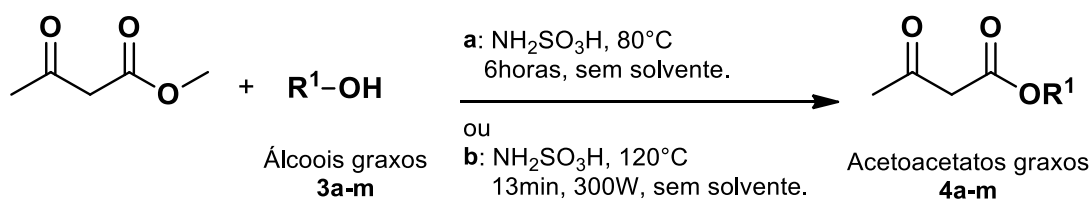


Esquema 25. Rota sintética para proteção do ricinoleato de metila (**2I**).

4.3 Síntese de Acetoacetatos Graxos 4a-m

A síntese de acetoacetato graxos (Esquema 26) foi realizada com as cadeias: hexanóica, octanóica, decanóica, dodecanóica, tetradecanóica, palmítica, esteárica e oleica e, também, para os álcoois graxos sintetizados anteriormente, das cadeias elaídica, linoleica, linolênica e para o derivado do ácido graxo ricinoleico. Somente neste processo foi utilizado um escopo maior de cadeias graxas para relatar na literatura a viabilidade da metodologia. As metodologias estudadas envolveram a investigação e otimização da rota sintética em aquecimento convencional (**a**) e aquecimento em sistema de micro-ondas (**b**). Utilizando cadeias graxas insaturadas comprovamos a eficácia das metodologias desenvolvidas para um amplo número de compostos, Tabela 12.

A otimização dos rendimentos da reação foi definida a partir de um estudo prévio realizado com a cadeia palmítica, Tabela 11.



Esquema 26. Etapa sintética para obtenção de acetoacetatos graxos **4a-m**.

Tabela 11. Otimização da reação de transesterificação utilizando ácido palmítico e $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$.

| Ent. | 1f | Acetoacetato de metila | $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$ (mol%) | Solv. | t (h) | Rend. (%) |
|------|-----|------------------------|---|--------------------------|-------|-----------|
| 1 | 1.2 | 1.0 | 10 | - | 3 | 35 |
| 2 | 1.0 | 2.0 | 10 | - | 6 | 40 |
| 3 | 1.0 | 3.0 | 10 | - | 6 | 60 |
| 4 | 1.0 | 4.0 | 10 | - | 6 | 75 |
| 5 | 1.0 | 4.0 | 10 | - | 3 | 55 |
| 6 | 1.0 | 4.0 | 10 | Hexano | 3 | 58 |
| 7 | 1.0 | 4.0 | 10 | CH_2Cl_2 | 3 | 61 |
| 8 | 1.0 | 4.0 | 20 | - | 3 | 60 |
| 9 | 1.0 | 4.0 | 20 | - | 6 | 69 |
| 10 | 1.0 | 4.0 | 30 | - | 6 | 79 |
| 11 | 1.0 | 4.0 | 30 | - | 9 | 78 |

Assim, com as condições experimentais otimizadas para o aquecimento convencional (30mol%, 6h, 80 °C) e micro-ondas (13min, 120 °C, 300W), um estudo comparativo para a síntese de acetoacetatos graxos foi realizado, Tabela 12.

Tabela 12. Rendimentos para a síntese de acetoacetatos graxos **4a-m**.

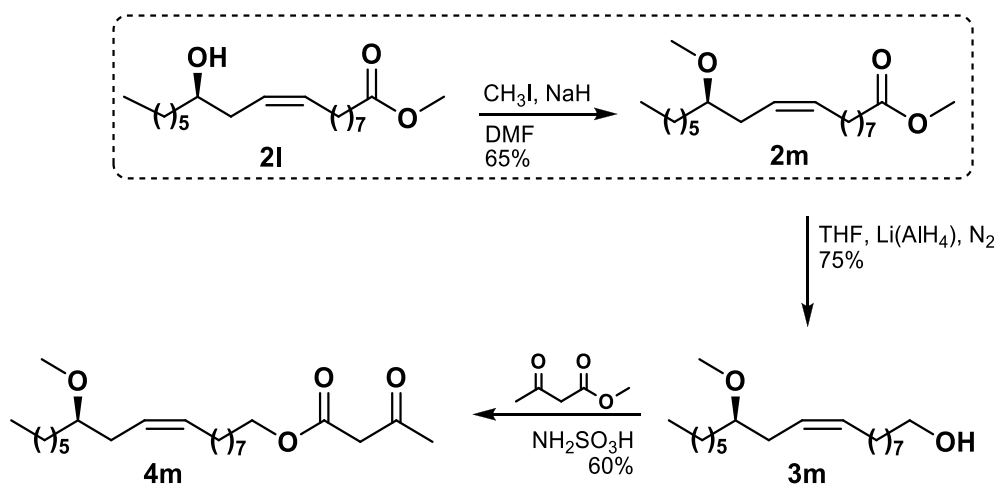
| Produto | Acetoacetato Graxo | Rend. Aquec. Convencional ^a | Rend. Aquec. Micro-ondas ^b | P. Fusão (°C) |
|-----------|---------------------------------------|--|---------------------------------------|---------------|
| 4a | Hexanóico (C6:0) | 79% | 81% | Oleoso |
| 4b | Octanóico (C8:0) | 77% | 80% | Oleoso |
| 4c | Decanóico (C10:0) | 68% | 75% | Oleoso |
| 4d | Dodecanóico (C12:0) | 69% | 73% | Oleoso |
| 4e | Tetradecanoico (C14:0) | 69% | 75% | 28-30°C |
| 4f | Palmitico (C16:0) | 83% | 85% | 40-41°C |
| 4g | Esteárico (C18:0) | 85% | 86% | 45-46°C |
| 4h | Oleico (C18:1 <i>cis</i>) | 78% | 80% | Oleoso |
| 4i | Elaídico (C18:1 <i>trans</i>) | 73% | 75% | 30-32°C |
| 4j | Linoleico (C18:2) | 75% | 79% | Oleoso |
| 4k | Linolênico (C18:3) | 72% | 76% | Oleoso |
| 4m | Ricinoleico (12-OMe <i>cis</i> C18:1) | 70%* | 75%* | Oleoso |

^a: NH₂SO₃H 30mol%, 80°C, 6horas, sem solvente.

^b: NH₂SO₃H 30mol%, 120°C, 13min, 300W, sem solvente.

* protegido com CH₃I na posição C-12.

Para proporcionar a formação do composto desejado **4m** (Esquema 27), foi realizada a reação com a hidroxila⁷⁰ protegida na posição C-12 conforme mostrado no esquema 25, pois a hidroxila nesta posição pode ser transesterificada, impedindo a obtenção do acetoacetato desejado.



Esquema 27. Rota sintética para obtenção do composto 4m.

A desproteção não foi realizada, sendo necessários ainda estudos a respeito deste protocolo em nosso grupo de pesquisa. Tsunoda e colaboradores⁷³ mostraram a desproteção de metóxi-éteres secundários, utilizando AcCl , NaI , MeCN . Ainda, a proposta de Sarma e colaboradores, utilizou TMSCl , Ac_2O e H_2SO_4 como uma alternativa de desproteção a ser avaliada.⁷⁴

Com os resultados obtidos pode-se observar que o aquecimento de micro-ondas possibilita rendimentos em média 5-10% superiores em comparação ao aquecimento convencional utilizado. Logo, a obtenção do produto desejado ocorreu em 13 minutos com um aquecimento e agitação uniforme e programável, não existindo variação ou influência do meio externo, pois no sistema de micro-ondas é possível fazer o controle de variáveis (tempo, temperatura, pressão). Ainda foi observado que na purificação dos compostos por cromatografia em coluna houve diminuição na formação de produtos concorrentes ou subprodutos de reação. Esta observação também ocorreu na cromatografia em camada delgada. Contudo, foi observado que a metodologia precisa ser adaptada (tempo reacional) à medida que existe variação de escala mássica.

Ainda, experimentos de reciclo do catalisador ácido sulfâmico foram realizados. A reação foi realizada em presença de 30 mol% de ácido sulfâmico em radiação de micro-ondas (13min, 120 °C, 300W) utilizando 1g de álcool palmítico (1f) em meio livre de solvente. Após a completa reação, hexano foi

adicionado e o filtrado foi separado do ácido sulfâmico. Este mesmo catalisador foi utilizado nas rotas sintéticas posteriores. O primeiro reuso resultou em uma pequena diminuição de rendimento. Contudo, nenhum decréscimo de atividade catalítica do ácido sulfâmico foi observado mesmo depois da segunda e terceira reutilização, Figura 12.

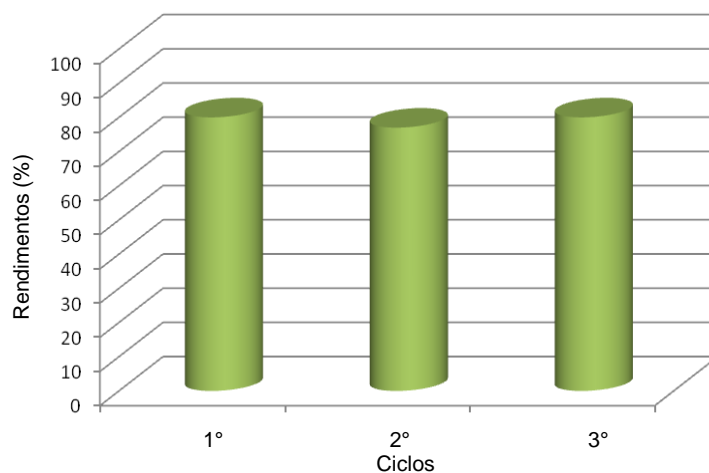


Figura 12. Experimentos de reciclo do catalisador ácido sulfâmico para a reação de transesterificação de acetoacetato de metila e ácido palmítico em micro-ondas.

Na síntese de acetoacetato graxos, todos os produtos foram observados com clareza por RMN¹H e ¹³C.

Contudo, como o esperado, quando o álcool graxo **4I** derivado da cadeia ricinoleica foi transesterificado foi observada reação na hidroxila terminal (de álcool primário) e na hidroxila da posição C12, de álcool secundário conforme foi observado na Figura 13.

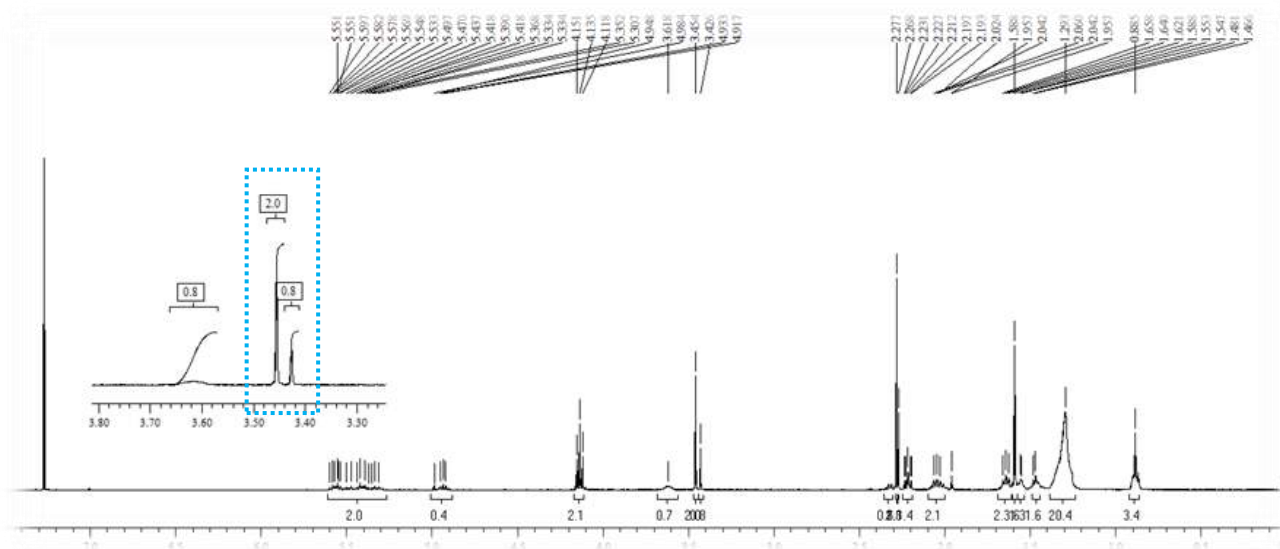


Figura 13. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 da mistura de isômeros **4I** e **4I'**.

A formação de uma mistura de isômeros é demonstrada pela presença de dois singletos na região entre 3,5 ppm e 3,4 ppm, correspondendo ao deslocamento de hidrogênios *bis*-carbonilas. O sinal mais intenso provavelmente está associado ao isômero da transesterificação majoritária na hidroxila primária e o menos intenso ao isômero de hidroxila secundária, Figura 14.

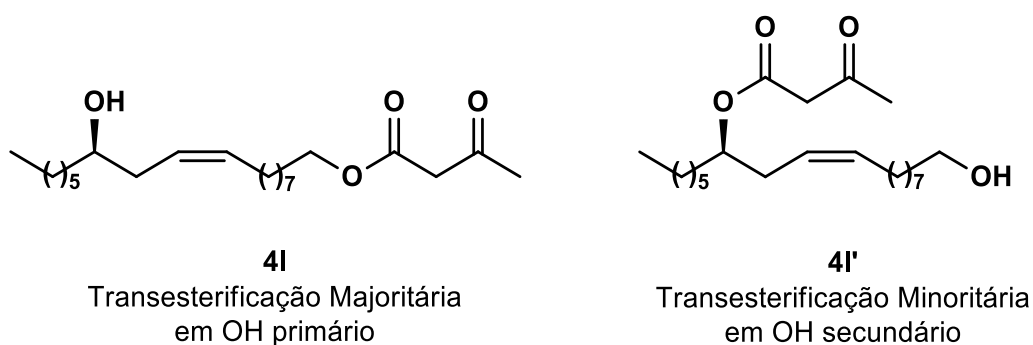


Figura 14. Mistura de isômeros **4I** e **4I'** obtida pela transesterificação do álcool ricinoleico.

De posse dos compostos sintetizados, a caracterização por meio de técnicas físico-químicas foi realizada e esta descrita no item 7 (dados de caracterização) deste trabalho. Como exemplo ilustrativo para os acetoacetato de cadeia graxa saturada, temos o espectro de RMN ^1H do composto **4f**

(Figura 15) em CDCl_3 que apresenta em 0,94 ppm (H18) o tripleto de 3H (CH_3) referente a metila terminal da cadeia graxa, em 1,32 ppm o multipletto de 26H (CH_2) da cadeia graxa (H5-17). Em 1,65 ppm é observado o multipletto de 2H (CH_2) da posição β -éster (H4). No deslocamento de 2,29 ppm é observado o singletto de 3H (CH_3) referente a metila terminal α -carbonila (H1). Já em 3,47 ppm é observado o singletto de 2H (CH_2) referente a posição *bis*-carbonilas (H2). E em 4,15 ppm observa-se um sinal na forma de um tripleto de 2H (CH_2) α -éster (H3).

O espectro de RMN ^{13}C do composto **4f** confirmou a estrutura (Figura 16) pela presença dos carbonos carbonílicos em 200,5 ppm (C2) e 167,1 ppm (C4). Também pela presença do carbono *bis*-carbonilas (C3) em 50,1 ppm e α -éster (C5) em 65,5 ppm. Em 31,9 ppm o carbono terminal α -carbonila (C1) e em 14,1 ppm o carbono do final da cadeia graxa (C20). Os demais sinais se

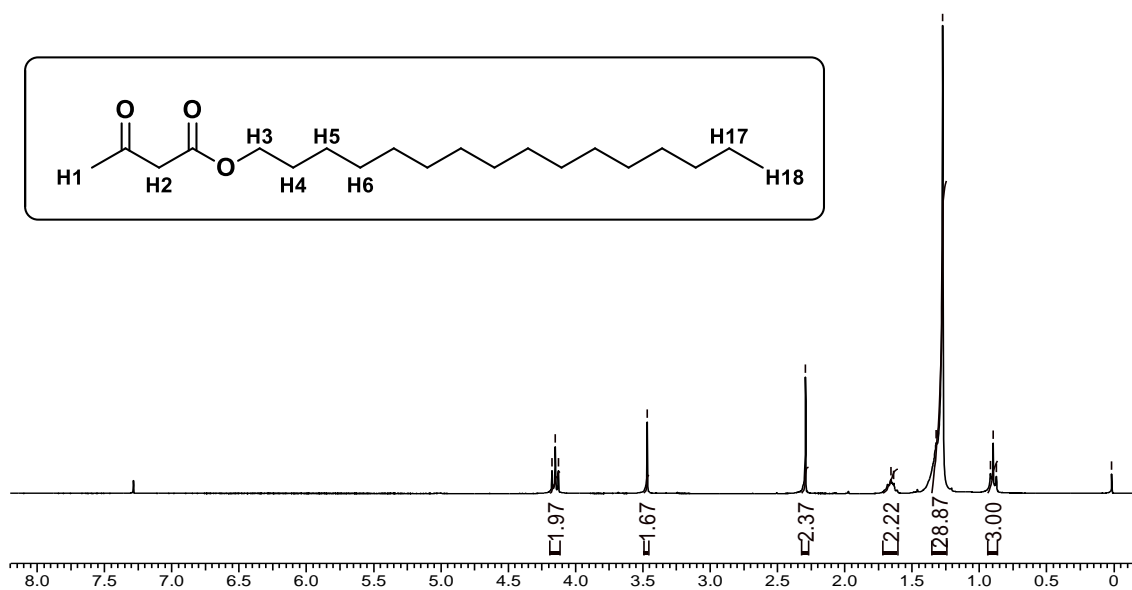


Figura 15. Espectro de RMN ^1H do composto **4f** em CDCl_3 .

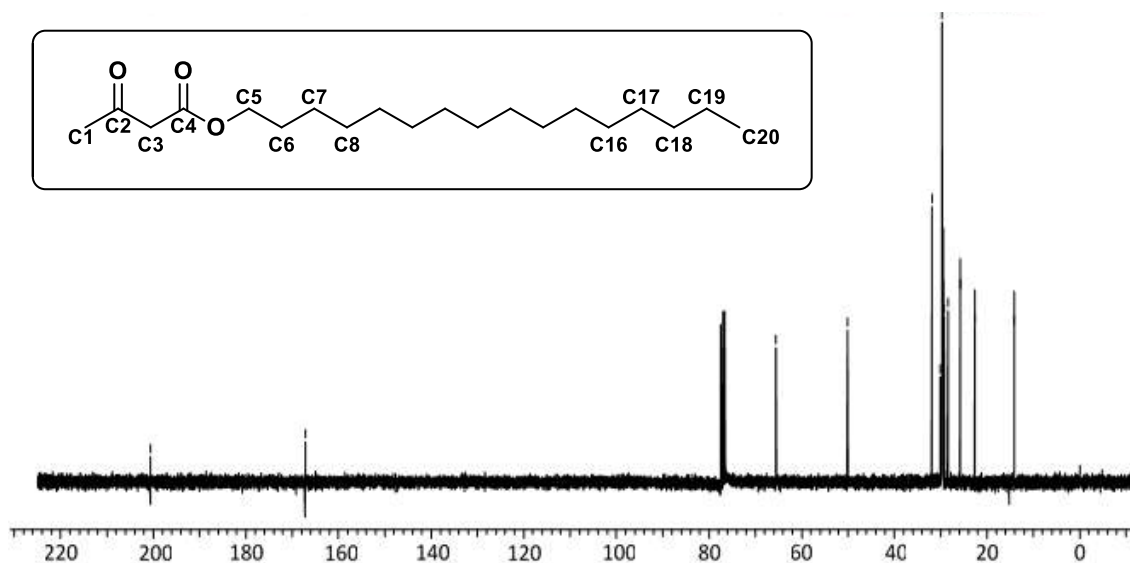


Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C do composto **4f** em CDCl_3 .

Já para um composto com insaturação na cadeia graxa, **4h** derivado da cadeia graxa oleica (Figura 17), o espectro de RMN ^1H em CDCl_3 apresenta, no deslocamento de 2 ppm é observado um multiplete de 4H (2CH_2) referente aos hidrogênios alílicos (H10 e H13). Em 5,45 ppm é observado o multiplete de 2H (2CH) vinílicos (H11 e H12). Ainda para o composto **4h**, é observado no espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (Figura 18) sinais em 129,7 ppm para os carbonos vinílicos (C13 e C14) e em torno de 32,5 ppm sinal referente aos carbonos alílicos (C12 e C15).

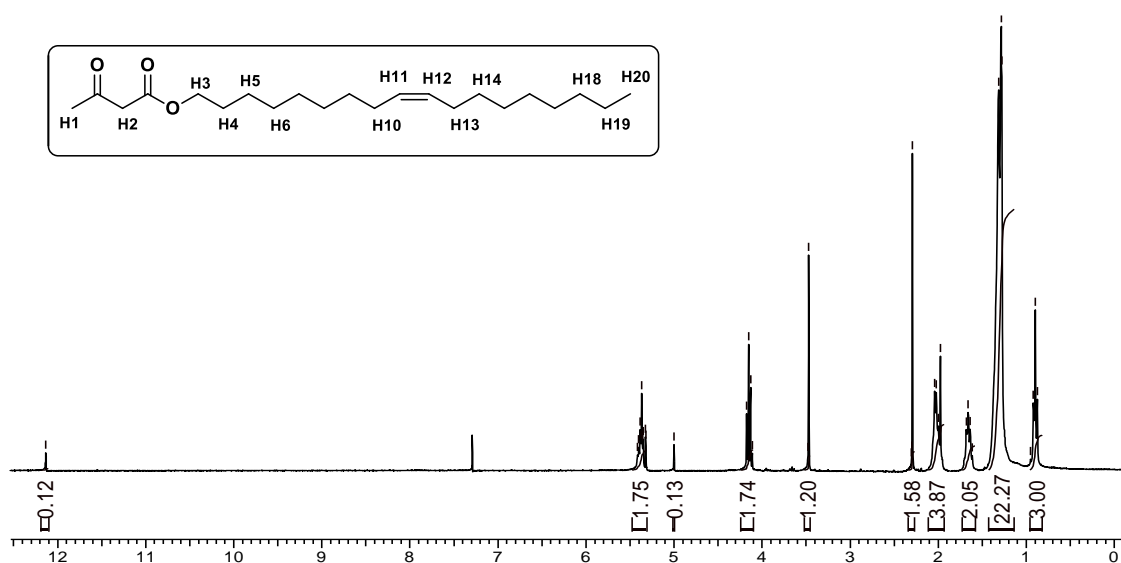


Figura 17. Espectro de RMN ^1H do composto **4h** em CDCl_3 .

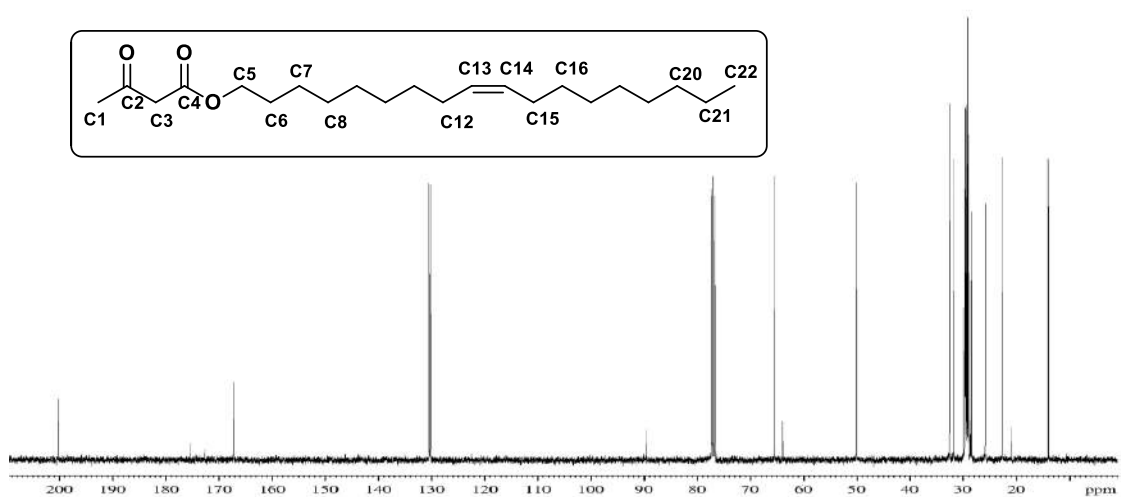
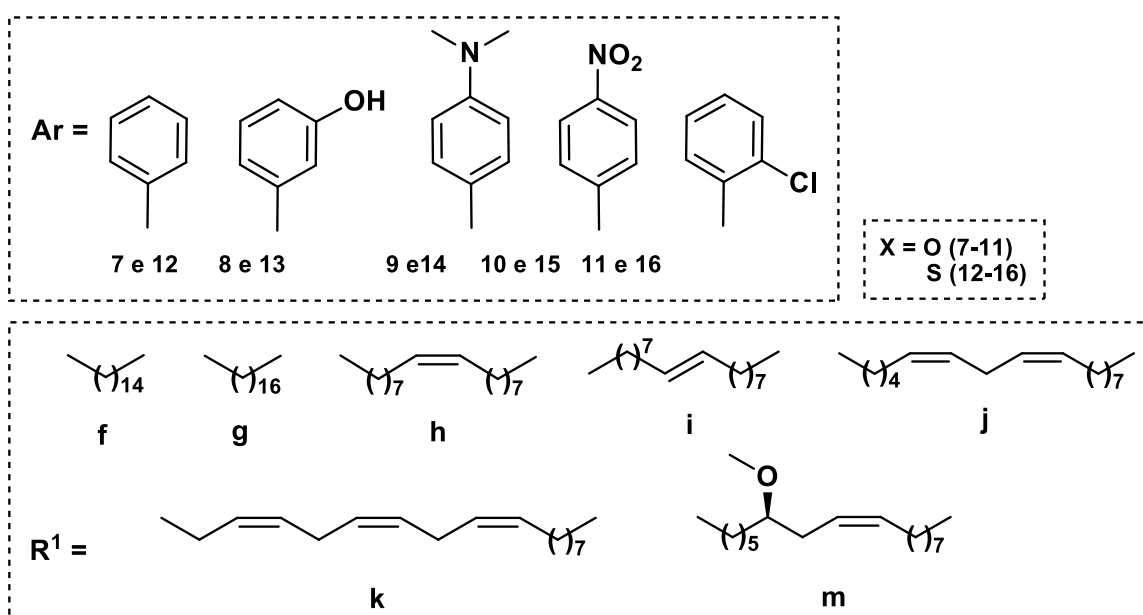
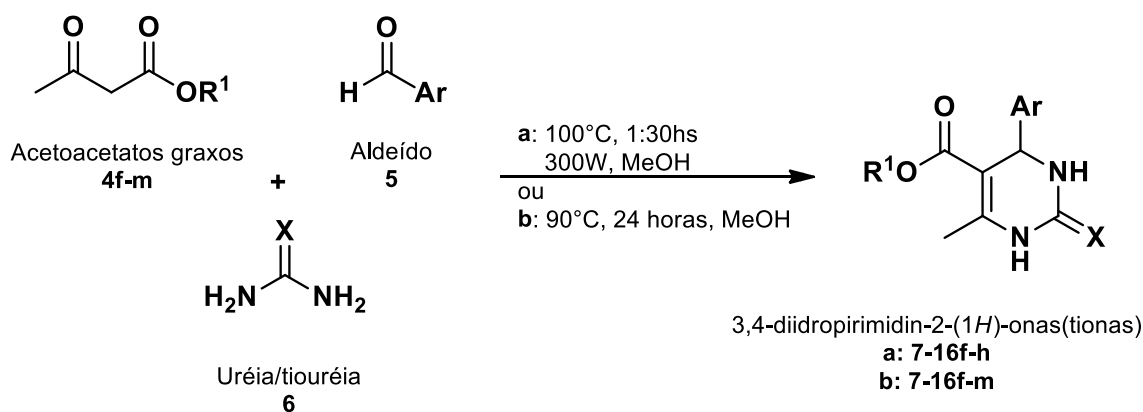


Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C para o composto **4h** em CDCl_3 .

4.4 Síntese de 3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-onas(tionas) graxas 7-16f-m

A síntese das 3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-onas(tionas) graxas (Esquema 28) foi realizada através da otimização da metodologia já utilizada no grupo.



Esquema 28. Rota sintética para obtenção da DHPMs 7-16f-m.

Observando a menor reatividade das cadeias graxas insaturadas, a metodologia na presença de $\text{InCl}_3/\text{MeCN}$ ¹⁰ usada anteriormente no grupo foi substituída por uma nova proposta com base em um estudo realizado a partir do comportamento de DHPMs não graxos, Figura 19. Neste estudo de condensação de Biginelli para compostos não graxos foram utilizados dois catalisadores diferentes (InCl_3 e $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$), combinados a dois solventes diferentes (MeCN e MeOH), por um período de 5 horas. A partir dos resultados foi concluído que o ácido sulfâmico ($\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$) em metanol (MeOH) foi o catalisador mais eficiente está de acordo com literaturas deste contexto^{26,75} de constante de solubilidade, que promovem o MeOH como solvente reacional adequado a ser utilizado com o ácido sulfâmico. Sobretudo pode ser evidenciada as temperaturas de refluxo dos determinados solventes, MeCN

(cerca de 82-84 °C) e MeOH (cerca de 64-66 °C), onde a utilização de MeOH torna o aquecimento da reação mais brando.

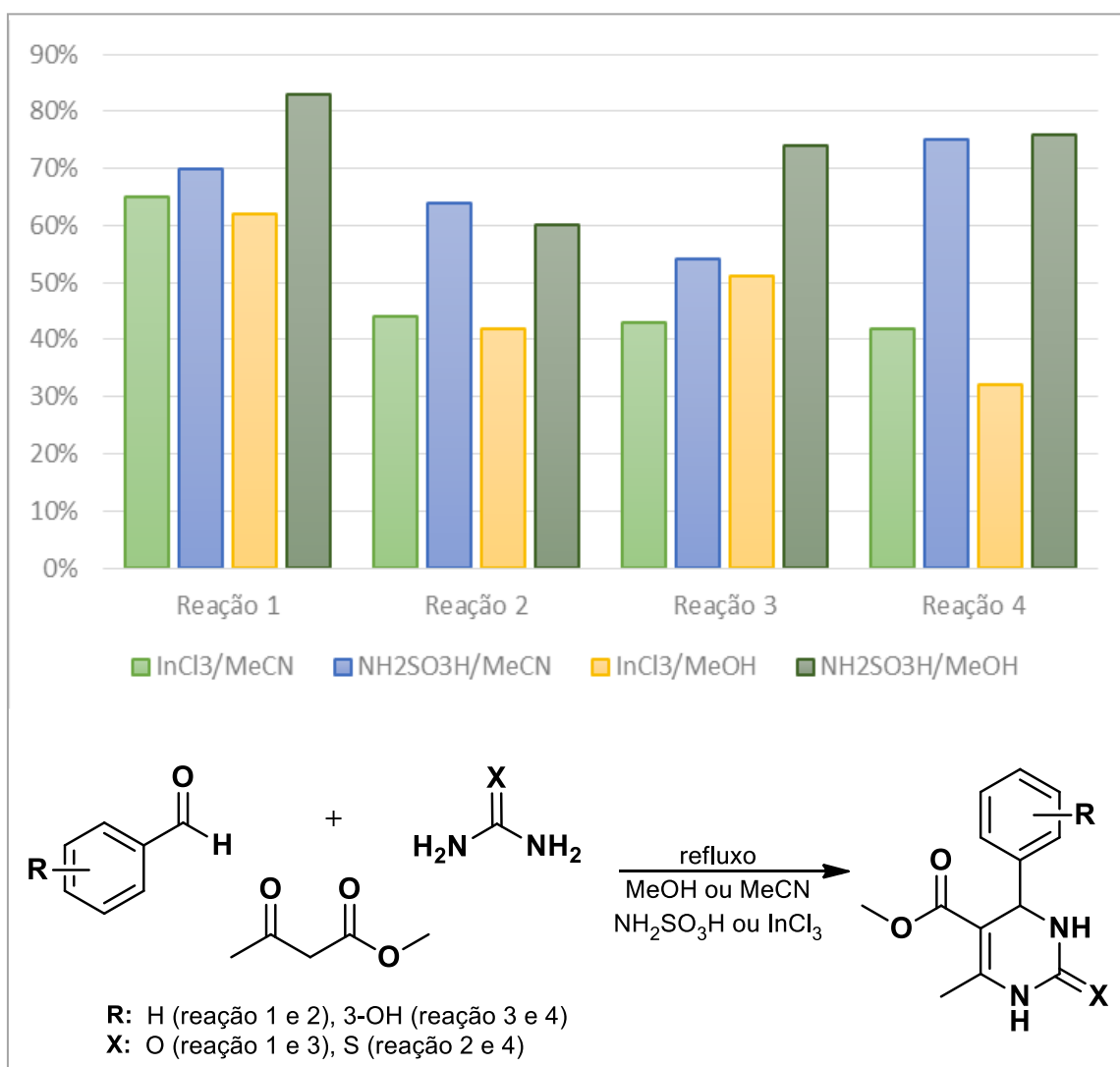
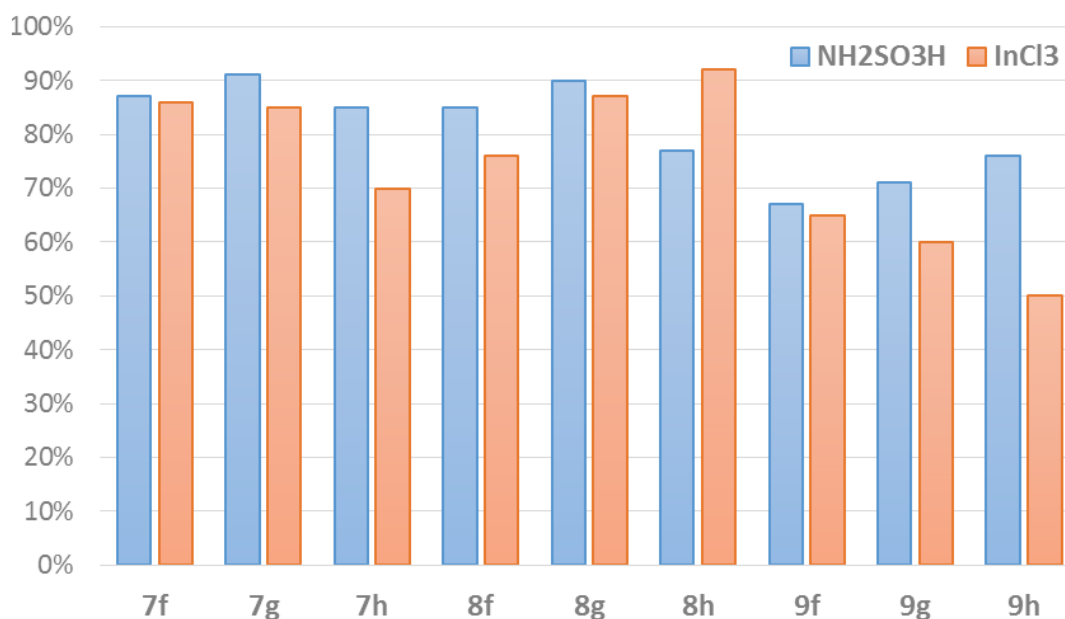


Figura 19. Avaliação dos diferentes solventes e catalisadores na síntese de DHPM não graxas.⁷⁶

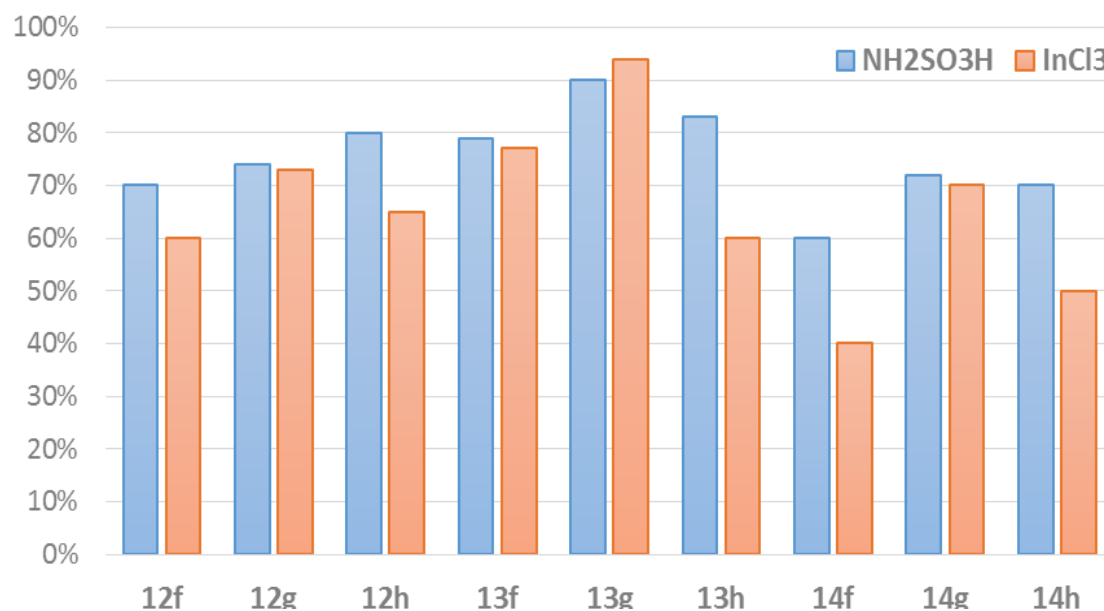
Posteriormente ao estudo realizado com DHPM não graxas, foi realizado um estudo para a síntese de DHPM graxas. Uma série de compostos graxos sintetizados pela metodologia (NH₂SO₃H/MeOH) foi comparada a mesma série de compostos graxos sintetizados¹⁰ pela metodologia (InCl₃/MeCN). Um gráfico de barras foi construído para os compostos derivados da ureia (Figura 20) e para a mesma série de compostos derivados da tioureia (Figura 21). É possível observar que os rendimentos dos compostos obtidos utilizando o catalisador NH₂SO₃H/MeOH foram 10-15% superiores ao protocolo anteriormente descrito.

Os compostos avaliados foram obtidos nas mesmas condições reacionais de temperatura de refluxo e 24 horas.



- NH₂SO₃H 30mol%, MeOH, refluxo, 24 horas / InCl₃ 20mol%, MeCN, refluxo, 24 horas.
- Os códigos das estruturas estão de acordo com a Tabela 13.

Figura 20. Série de DHPM derivadas da ureia com avaliação de rendimento pela variação de catalisador InCl₃ e NH₂SO₃H.





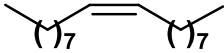
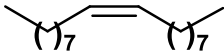
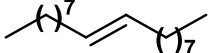


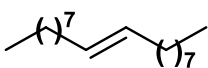
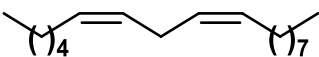
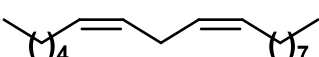
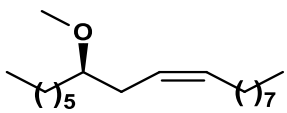
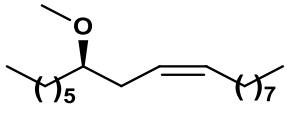
- NH₂SO₃H 30mol%, MeOH, refluxo, 24 horas / InCl₃ 20mol%, MeCN, refluxo, 24 horas.
- Os códigos das estruturas estão de acordo com a Tabela 13.

Figura 21. Série de DHPM derivadas da tiourea com avaliação de rendimento pela variação de catalisador InCl₃ e NH₂SO₃H.

Em seguida, os demais compostos foram sintetizados pela combinação $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}/\text{MeOH}$ (24 horas e refluxo) que apresentou eficácia para obtenção dos produtos descritos na Tabela 13.



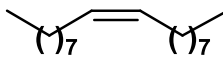
Tabela 13. Síntese de DHPM graxas utilizando aquecimento convencional.

| Prod. | Cadeia Graxa | Aldeído | O/S | Rend. | |
|-------|---|---|------------------|-------|-----|
| 7f | | Benzaldeído | | 87% | |
| 8f |  | 3-OH-benzaldeído | | 85% | |
| 9f | | 4- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -benzaldeído | O | 67% | |
| 10f | | 4- NO_2 -benzaldeído | | 82% | |
| 11f | | 2-Cl-benzaldeído | | 77% | |
| 12f | | Benzaldeído | | 70% | |
| 13f | | 3-OH-benzaldeído | | 79% | |
| 14f |  | 4- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -benzaldeído | S | 60% | |
| 15f | | 4- NO_2 -benzaldeído | | 74% | |
| 16f | | 2-Cl-benzaldeído | | 85% | |
| 7g | | | Benzaldeído | | 91% |
| 8g | | | 3-OH-benzaldeído | | 90% |
| 9g |  | 4- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -benzaldeído | O | 71% | |
| 10g | | 4- NO_2 -benzaldeído | | 75% | |
| 11g | | 2-Cl-benzaldeído | | 72% | |
| 12g | | | Benzaldeído | | 74% |
| 13g | | | 3-OH-benzaldeído | | 76% |
| 14g |  | 4- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -benzaldeído | S | 72% | |
| 15g | | 4- NO_2 -benzaldeído | | 71% | |
| 16g | | 2-Cl-benzaldeído | | 73% | |
| 7h | | | Benzaldeído | | 85% |
| 8h | | | 3-OH-benzaldeído | | 77% |
| 9h |  | 4- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -benzaldeído | O | 76% | |
| 10h | | 4- NO_2 -benzaldeído | | 78% | |
| 11h | | 2-Cl-benzaldeído | | 72% | |
| 12h | | | Benzaldeído | | 80% |
| 13h | | | 3-OH-benzaldeído | | 83% |
| 14h |  | 4- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -benzaldeído | S | 70% | |
| 15h | | 4- NO_2 -benzaldeído | | 71% | |
| 16h | | 2-Cl-benzaldeído | | 68% | |
| 7i | | | Benzaldeído | | 69% |
| 8i | | | 3-OH-benzaldeído | | 77% |
| 9i |  | 4- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -benzaldeído | O | 64% | |
| 10i | | 4- NO_2 -benzaldeído | | 72% | |

| | | | | |
|-----|---|---|---|------------|
| 11i | | 2-Cl-benzaldeído | | 65% |
| 12i | | Benzaldeído | | 85% |
| 13i | | 3-OH-benzaldeído | | 75% |
| 14i |  | 4-N(CH ₃) ₂ -benzaldeído | S | 60% |
| 15i | | 4-NO ₂ -benzaldeído | | 68% |
| 16i | | 2-Cl-benzaldeído | | 70% |
| 7j | | Benzaldeído | | 86% |
| 8j | | 3-OH-benzaldeído | | 70% |
| 9j |  | 4-N(CH ₃) ₂ -benzaldeído | O | 50% |
| 10j | | 4-NO ₂ -benzaldeído | | 67% |
| 11j | | 2-Cl-benzaldeído | | 67% |
| 12j | | Benzaldeído | | 48% |
| 13j | | 3-OH-benzaldeído | | 70% |
| 14j |  | 4-N(CH ₃) ₂ -benzaldeído | S | 54% |
| 15j | | 4-NO ₂ -benzaldeído | | 71% |
| 16j | | 2-Cl-benzaldeído | | 48% |
| 7m | | Benzaldeído | | 72% |
| 8m | | 3-OH-benzaldeído | | 88% |
| 9m |  | 4-N(CH ₃) ₂ -benzaldeído | O | 55% |
| 10m | | 4-NO ₂ -benzaldeído | | 89% |
| 11m | | 2-Cl-benzaldeído | | 73% |
| 12m | | Benzaldeído | | 63% |
| 13m | | 3-OH-benzaldeído | | 76% |
| 14m |  | 4-N(CH ₃) ₂ -benzaldeído | S | 50% |
| 15m | | 4-NO ₂ -benzaldeído | | 60% |
| 16m | | 2-Cl-benzaldeído | | 58% |

A metodologia usando NH₂SO₃H/MeOH foi estudada para o aquecimento de micro-ondas, visando a diminuição do tempo reacional, gasto energético e eficácia do processo. Os estudos foram desenvolvidos com cadeias graxas palmítica, esteárica e oleica (**f-h**) e os resultados obtidos estão descritos na Tabela 14, demonstrando que a metodologia também pode ser aplicada para obtenção destes composto graxos de interesse farmacológico. Os tempos reacionais avaliados variaram de 5 minutos a 3 horas, sendo os resultados mais expressivos estão descritos e foram obtidos com 1,5 horas e 3 horas. São observados rendimentos com diferenças muito pequenas (menor que 10%) para produtos obtidos em 3 horas, portanto na metodologia por nós definida como ideal são necessárias 1,5 horas para obtenção dos produtos.

Tabela 14. Rendimentos para a síntese de DHPMs graxas utilizando energia de micro-ondas.

| Ent. | Cadeia Graxa | Aldeído | Ureia | Rend. % | Rend. % |
|------|--|---|-------------|-----------|---------|
| | | | | 1,5 horas | 3 horas |
| 7f | | Benzaldeído | | 76% | 84% |
| 8f |  | 3-OH-benzaldeído | | 81% | 86% |
| 9f | | 4-N(CH ₃) ₂ -benzaldeído | O | 75% | 79% |
| 10f | | 4-NO ₂ -benzaldeído | | 82% | 85% |
| 11f | | 2-Cl-benzaldeído | | 66% | 79% |
| 7g | | Benzaldeído | | 75% | 77% |
| 8g | | 3-OH-benzaldeído | | 73% | 84% |
| 9g |  | 4-N(CH ₃) ₂ -benzaldeído | O | 68% | 73% |
| 10g | | 4-NO ₂ -benzaldeído | | 74% | 78% |
| 11g | | 2-Cl-benzaldeído | | 71% | 83% |
| 7h | | | Benzaldeído | | 72% |
| 8h | | 3-OH-benzaldeído | | 73% | 79% |
| 9h |  | 4-N(CH ₃) ₂ -benzaldeído | O | 67% | 73% |
| 10h | | 4-NO ₂ -benzaldeído | | 70% | 74% |
| 11h | | 2-Cl-benzaldeído | | 65% | 68% |

Em uma análise comparativa às metodologias utilizando NH₂SO₃H/MeOH em condições de micro-ondas e aquecimento convencional, observamos que estes compostos de Biginelli podem ser sintetizados por ambas metodologias. Pela economia energética a metodologia desenvolvida em micro-ondas torna-se mais eficiente. Há menor perda por dissipação de calor ao meio externo, a temperatura é controlada no sistema e a homogeneidade ocorre do centro para as extremidades do meio reacional. Sobretudo, a energia de micro-ondas é convertida em calor que interage diretamente nos componentes da reação. Neste sistema há uniformidade de temperatura, pressão e inexistência de influências externas. O aproveitamento energético neste meio é superior ao aquecimento tradicional, demonstrando que este é um sistema promissor para as possibilidades de diminuição nos tempos reacionais. Além disso é possível manter e/ou aumentar os rendimentos das rotas sintéticas na área de síntese.

As DHPMs foram caracterizadas por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . As DHPMs derivadas de cadeias graxas saturadas e do benzaldeído e ureia, o espectro de RMN ^1H do composto **7a** (Figura 22) em CDCl_3 são observados singletos de 1H dos hidrogênios do anel pirimidínico (NH) com deslocamentos químicos de 5,63 ppm e 8,02 ppm. Os hidrogênios aromáticos foram observados na forma de um multipletto de 5H (5CH-Ph) em 7,28 ppm. Em 5,39 ppm foi observado um singlete de 1H (CH benzílico) ligado ao centro quiral. Ainda foram observados em 4,00 ppm um multipletto de 2H (CH_2) α -éster, em 2,35 ppm um singlete de 3H (CH_3) da metila ligada ao anel, em 1,51 ppm um triplesse de 2H (CH_2) β -éster. Os demais sinais da cadeia graxa apareceram como um multipletto em 1,22 ppm referente aos grupos metilênicos (CH_2) e em 0,87 ppm um triplesse de 3H (CH_3) da metila terminal da cadeia.

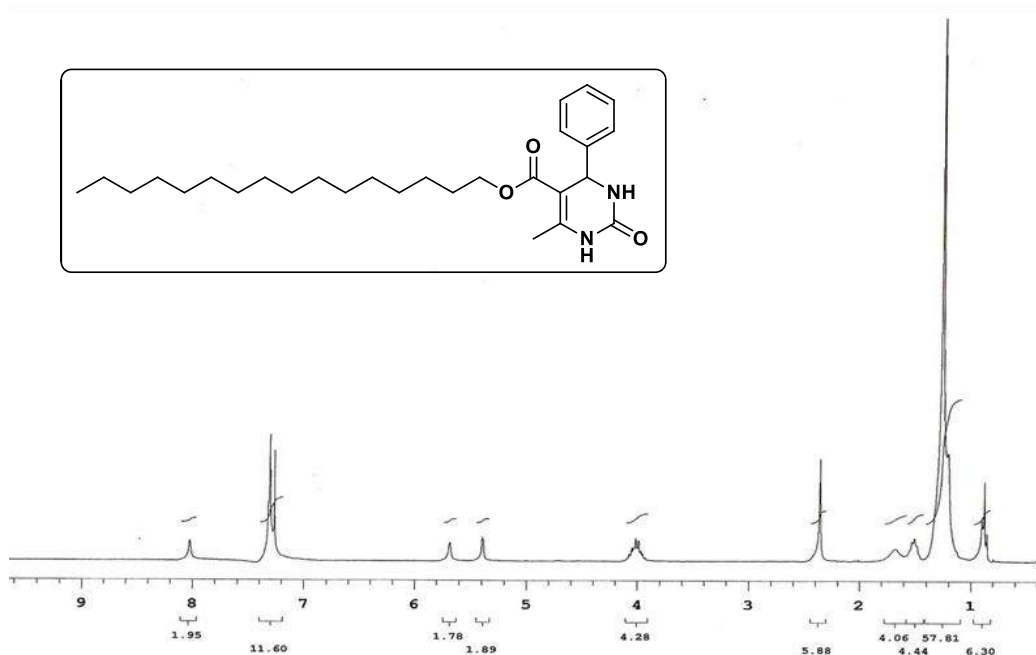


Figura 22. Espectro de RMN ^1H da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila em CDCl_3 (**7f**).

O espectro de RMN ^{13}C confirmou a estrutura do composto **7f** (Figura 23), sendo observado em 166 ppm o sinal referente a carbonila de éster e em 153,4 ppm o sinal referente a carbonila do anel pirimidínico. Em 143 ppm e 101,2 ppm foram observados os sinais referentes ao C6 e C5 do anel pirimidínico, respectivamente. O sinal referente ao carbono benzílico foi observado em 55,8 ppm. Em 143,6 ppm foi observado o sinal referente ao

carbono ligado ao heterocíclico e em 64,2 ppm o sinal referente ao carbono α -éster. Os sinais referentes aos carbonos aromáticos foram observados na região entre 128 ppm a 126 ppm. Ainda foi observado na região entre 31,0 ppm e 22,7 ppm o sinal referente aos carbonos metilênicos da molécula, em 18,6 ppm o sinal referente a metila ligada ao anel pirimidínico e o sinal do carbono da metila terminal da cadeia em 14,1 ppm.

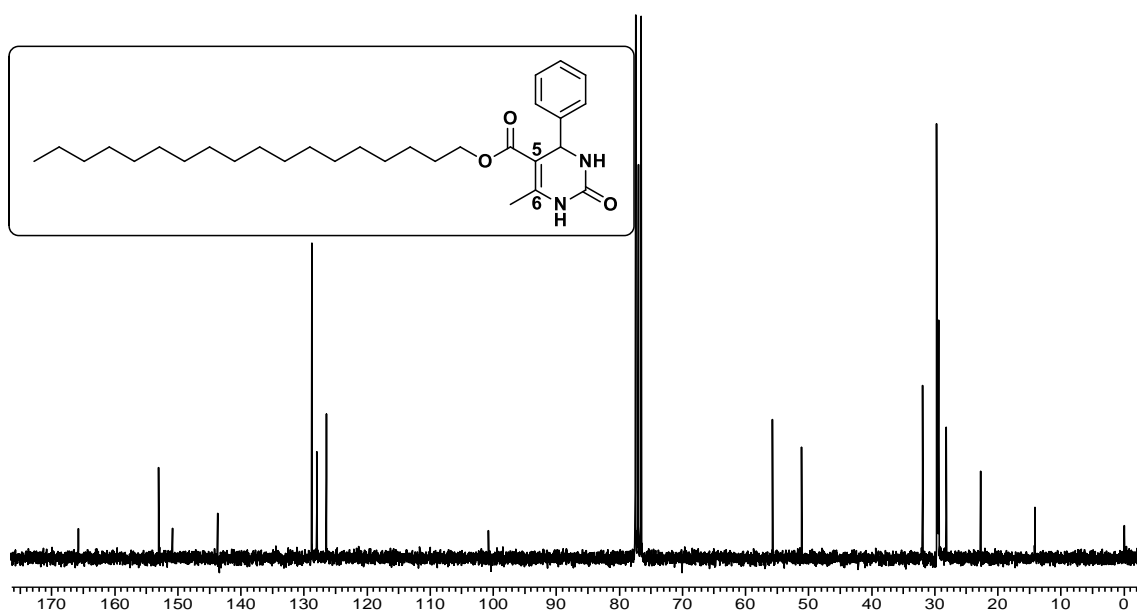


Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila em CDCl_3 (**7f**).

Para o composto derivado do dimetilamino-benzaldeído, ainda de cadeia saturada e ureia (**9g**) além dos sinais usuais aos compostos heterocíclicos destas cadeias, observamos outros deslocamentos químicos no RMN ^1H (Figura 24) para os hidrogênios aromáticos do aldeído. Deslocamentos químicos na região de 6,65 ppm e 7,17 ppm de dois dubletos de 2H (2CH-Ar) respectivamente. Já no espectro de RMN ^{13}C (Figura 25) é observado o composto pela presença de sinal em 41,2 ppm referente aos carbonos das metilas ligadas ao grupo amino do aromático. Em 113,0 ppm o deslocamento dos carbonos alfa-amino (posição 3) e em 128,0 ppm dos carbonos beta-amino (posição 2) no anel aromático.

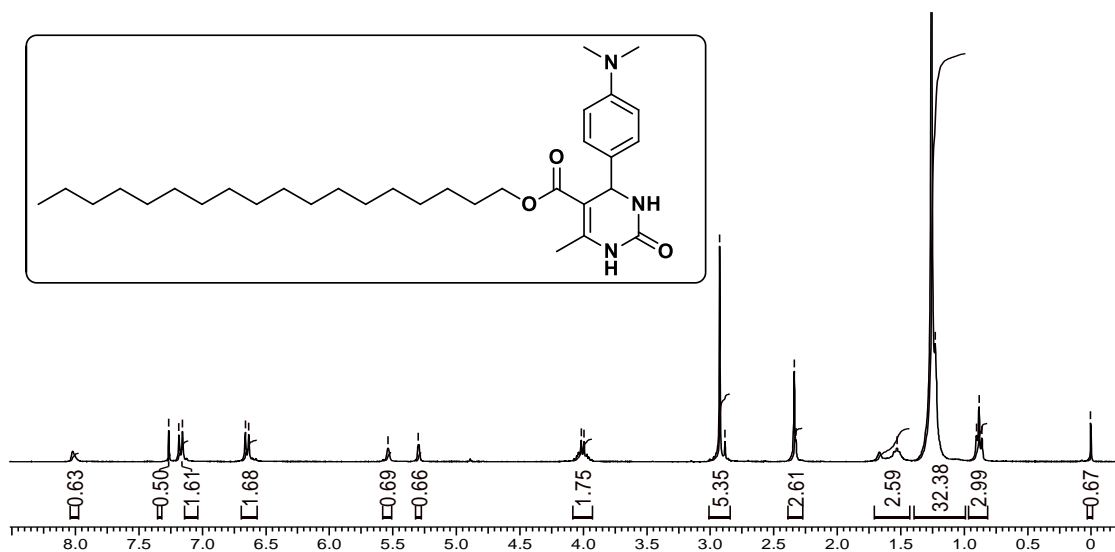


Figura 24. Espectro de RMN ^1H da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila em CDCl_3 (**9g**).

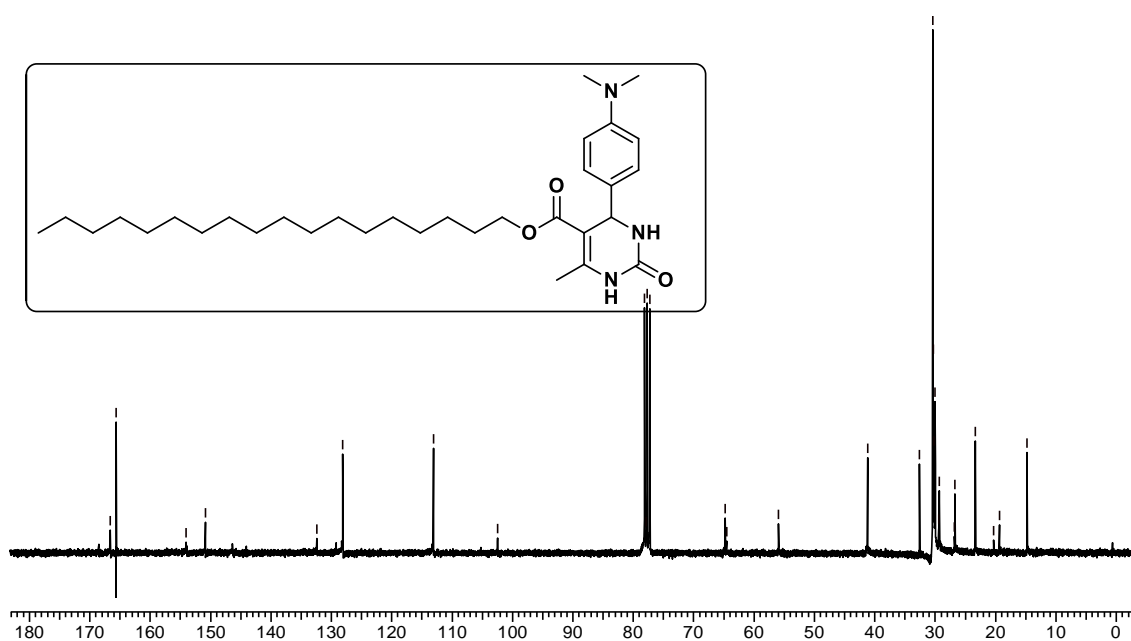


Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila em CDCl_3 (**9g**).

Em outro exemplo, DHPM da cadeia graxa oleica substituída do 3-hidroxibenzaldeído e ureia (**8h**) são observados sinais característicos pela presença da cadeia graxa insaturada no espectro de RMN ^1H (Figura 26). No deslocamento de 7,25 ppm e 6,85 ppm multipletos de 2H (4CH-3-OH-Ph) dos hidrogênios aromáticos. No deslocamento de 5,35 ppm um multipletos de 2H

(CH) dos hidrogênios ligados aos carbonos da dupla ligação. Já no espectro de RMN ^{13}C (Figura 27) observa-se em 156,7 ppm o carbono fenol do aromático aromático, e nos deslocamentos químicos de 113,1 ppm, 115,4 ppm, 118,4 ppm e 129,7 ppm os demais carbonos do aromático. No deslocamento de 129,9 ppm e 130,4 ppm os sinais dos carbonos vinílicos da cadeia graxa.

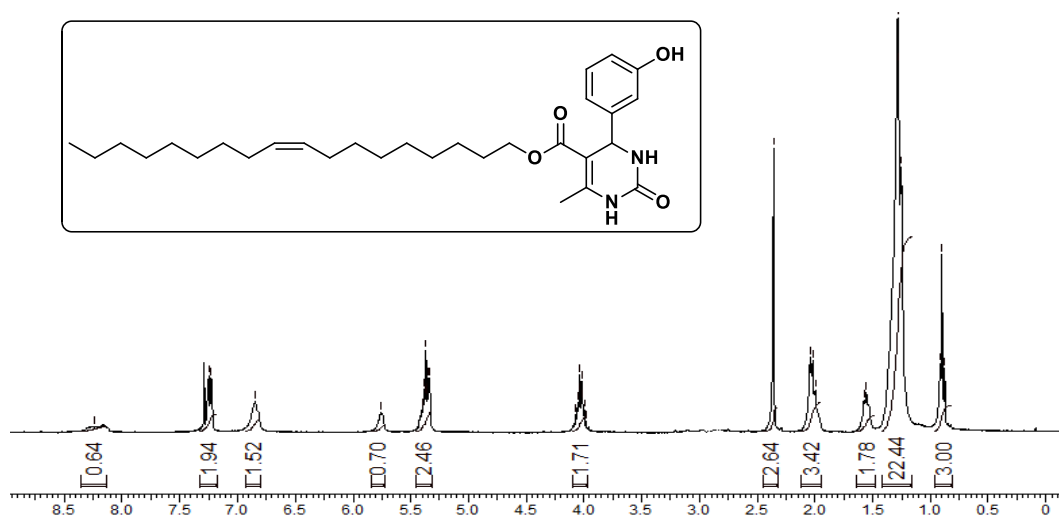


Figura 26. Espectro de RMN ^1H da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**8h**).

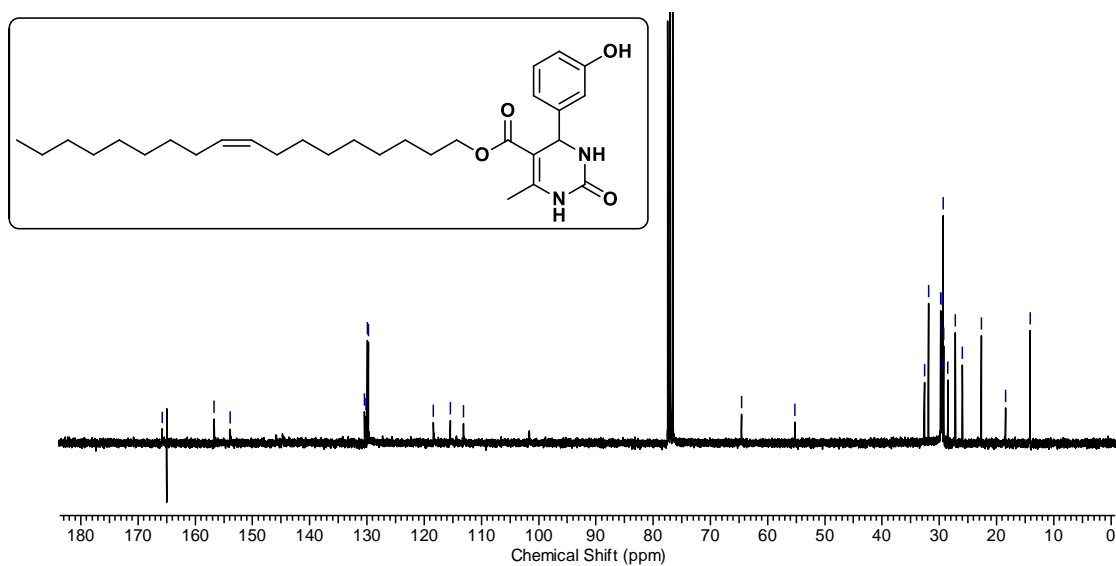


Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**8h**).

Para o composto **11i** derivado do 2-cloro-benzaldeído o espectro de RMN ^1H (Figura 28) apresenta deslocamentos químicos na região de 7,20-7,36 ppm de 3H (3CH-2-Cl-Ph) e no deslocamento de 7,48 ppm um multipeto de 1H (CH-2-Cl-Ph). Já no espectro de RMN ^{13}C (Figura 29) encontramos três sinais de carbonos característicos. No deslocamento químico de 139,6 ppm do carbono (C0) do anel heterocíclico, em 132,6 ppm do carbono ligado ao átomo de cloro e na região de 130,4-129,2 ppm dos demais carbonos do aromático.

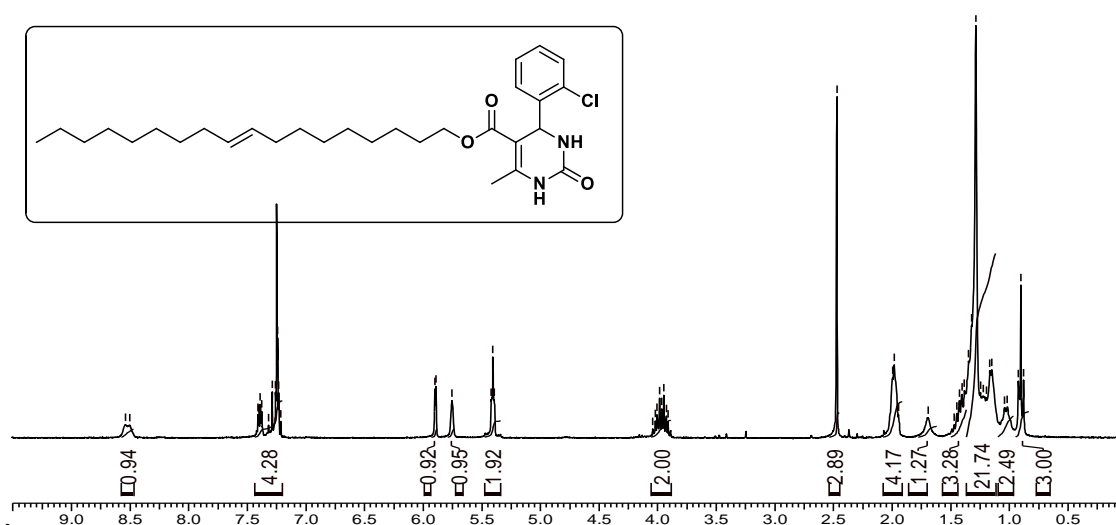


Figura 28. Espectro de RMN ^1H da 6-metil-2-oxo-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*E*)-octadec-9-enila em CDCl_3 (**11i**).

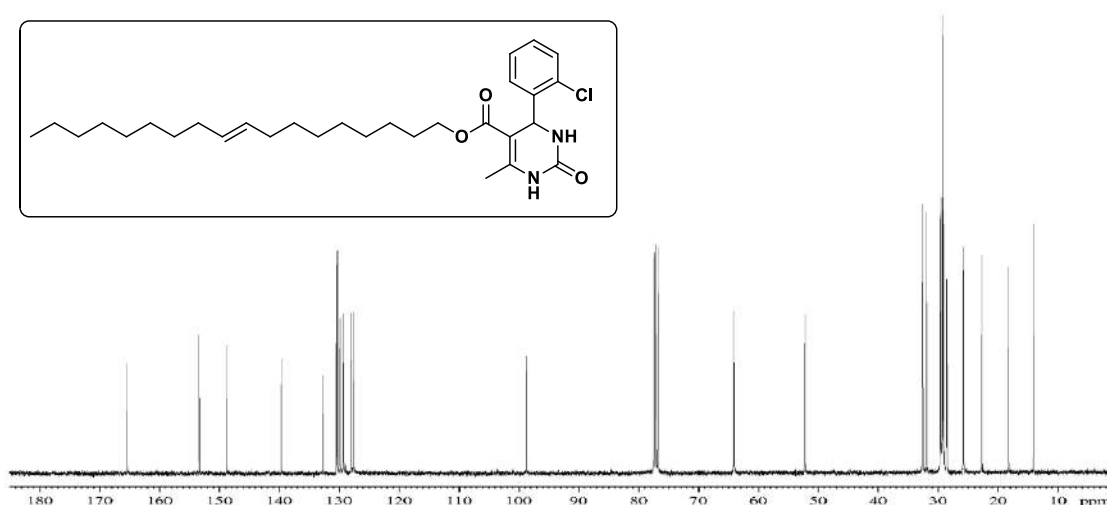


Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C da 6-metil-2-oxo-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*E*)-octadec-9-enila em CDCl_3 (**11i**).

No composto **10g**, derivado do 4-nitro-benzaldeído os deslocamentos químicos característicos são observados na região dos aromáticos no espectro de RMN ^1H (Figura 30). No deslocamento de 8,21 ppm é observado um sinal largo de 2H (2CH-4-NO₂-Ph) vizinhos a substituição nitro aromático e, em 7,39-7,61 ppm um multiplete de 2H (2CH-4NO₂-PH) das demais posições do anel aromático. No espectro de RMN ^{13}C (Figura 31) são observados sinais de carbonos característicos da molécula na região de 123,8 ppm sinal referente aos dois carbonos da posição *orto* no aromático e em 127,7 ppm aos carbonos da posição *meta* e em 146,6 ppm o sinal do carbono da posição *para* do aromático. No deslocamento de 149,6 ppm é observado o sinal do carbono (C0) do anel heterocíclico.

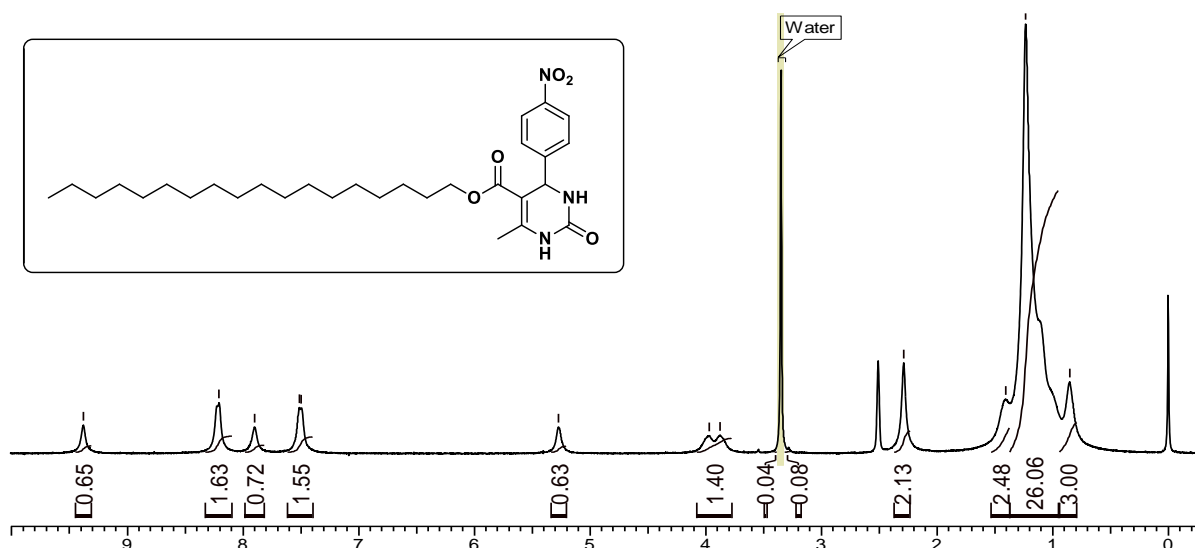


Figura 30. Espectro de RMN ^1H da 6-metil-2-oxo-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila em $\text{DMSO-}d_6$ (**10g**).

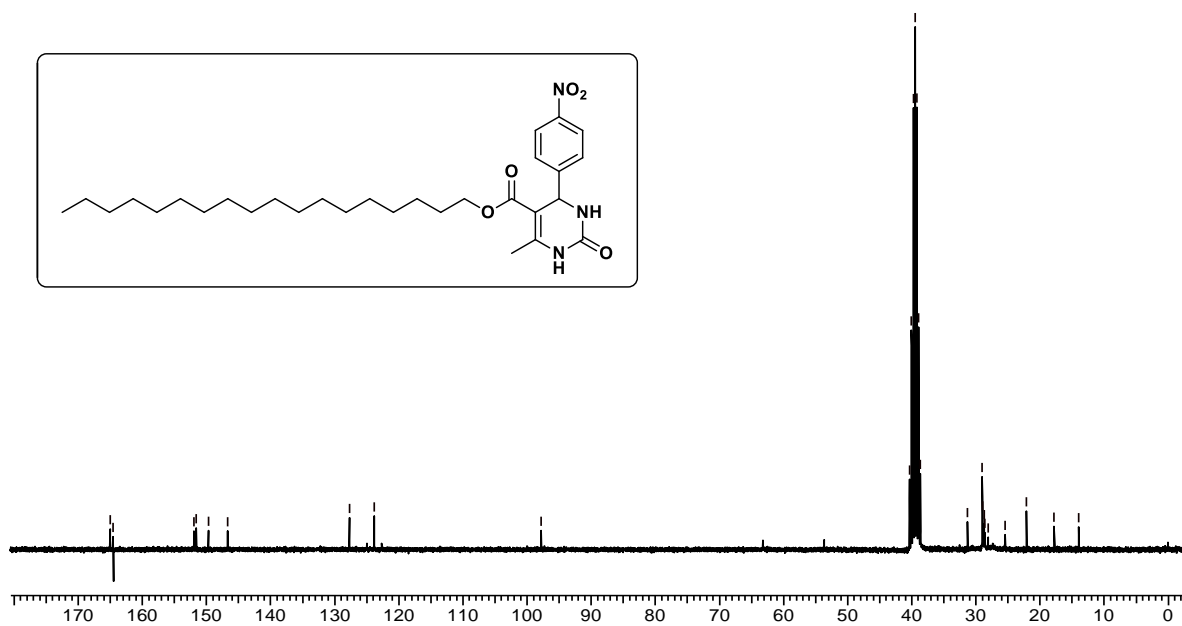


Figura 31. Espectro de RMN ¹³C da 6-metil-2-oxo-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de octadecila em DMSO-*d*₆ (**10g**).

5 CONCLUSÕES

A partir deste trabalho podemos até o momento concluir que:

- Os ésteres graxos **2** e álcoois graxos **3** foram sintetizados com bons rendimentos a partir de cadeias graxas provenientes de fontes renováveis;
- A combinação $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ /Micro-ondas sem solvente foi uma metodologia eficiente para a síntese de acetoacetatos graxos **4a-m** com rendimentos satisfatórios de 73-85% em 13 min, comparados ao aquecimento convencional, **6h** (68-83%);
- A combinação $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ /Micro-ondas é uma inovação que pode ser aplicada em outras reações desenvolvidas em nosso grupo de pesquisa;
- Uma diversidade de cadeias graxas foi utilizada para obtenção de acetoacetatos graxos derivados de fontes renováveis, de **C6** a **C18** carbonos, saturados, insaturados e hidroxilados;
- A síntese de DHPM graxas C-5 substituídas proporcionou a obtenção de alguns compostos inéditos e com atividade biológica em potencial;
- Os compostos **7-16** (DHPMs) sintetizados pela metodologia $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}/\text{MeOH}$ apresentaram rendimentos superiores a metodologia $\text{InCl}_3/\text{MeCN}$ até o momento difundida em nossas pesquisas provando que o catalisador ácido amino sulfônico pode substituir o metal;
- O catalisador ($\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$) utilizado nas rotas sintéticas demonstrou eficiência para as rotas de aquecimento convencional (**7f-m**, 50-91%) e micro-ondas (**7-16f-m**, 65-81%) que, vantajosamente, proporciona economia energética para obtenção dos produtos em tempos reacionais menores;
- A transformação da radiação de micro-ondas em calor demonstra eficiência para obtenção dos produtos desejados em um tempo reacional expressivamente menor;
- A caracterização por ponto de fusão, espectrometria de infravermelho com transformada de Fourier, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C confirmou a obtenção dos produtos.

Futuramente, serão selecionadas algumas moléculas para os ensaios biológicos a serem realizados por laboratórios parceiros. Logo, este projeto proporcionou novas descobertas ao nosso grupo de pesquisa e as novas metodologias propostas poderão ser aplicadas para o aumento de escopo de moléculas.

6 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

6.1 Materiais, Métodos e Equipamentos

Os reagentes e solventes utilizados neste trabalho foram obtidos comercialmente. Quando necessário os solventes foram purificados por destilação fracionada ou secos utilizando metodologia adequada.

O acompanhamento das reações foi realizado por cromatografia em camada delgada (CCD) em sílica gel Merck 60GF₂₄₅ e a purificação dos compostos foi realizada através de cromatografia em coluna utilizando como fase estacionária sílica gel (ACROS 0,035-0,070 *mesh*, 60A).

As análises espectroscópicas de RMN de ¹H e ¹³C foram realizadas em um equipamento Varian VNMRS, operando a 300 MHz para ¹H e 75 MHz para ¹³C. Os espectros de RMN de ¹H apresentam deslocamentos químicos (δ) que são registrados em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Os espectros de FTIR foram obtidos por um espectrômetro modelo Shimadzu-IR PRESTIGIE-21, utilizando para as análises pastilhas de KBr.

6.2 Esterificação de Ácidos Graxos 2c-e,i-l

No procedimento de esterificação foram realizados utilizando etanol e metanol na presença de ácido sulfâmico e sulfúrico, respectivamente.

6.2.1 Procedimento com Etanol e Ácido Sulfâmico ⁷²

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foi adicionado o ácido graxo (1 mmol), o álcool etílico (6 mL) e o catalisador ácido sulfâmico (30 mmol%). A mistura reacional foi mantida a 100 °C por 3-5 horas. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada utilizando como eluentes hexano:acetato de etila (8:2).

Após o término da reação, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente. Foram adicionados 5 mL de hexano e o sólido foi filtrado. O filtrado foi lavado em funil de separação com 3x10 mL de H₂O deionizada morna (50 °C) e agitado vagarosamente. A fase orgânica foi lavada com 3x10 mL de

hexano. A fase orgânica foi extraída e seca com MgSO_4 (sulfato de magnésio) e filtrada em papel. O solvente foi rotaevaporado e os ésteres graxos obtidos.

6.2.2 Procedimento com Metanol e Ácido Sulfúrico ⁹

Em um balão de 25 mL foi adicionado o ácido graxo (1 mmol) e álcool metílico (4 mL). Esta mistura foi mantida a 65 °C. Uma solução metanólica (álcool metílico (4 mL) e H_2SO_4 (10% m/m)) foi adicionada a reação. A temperatura foi elevada a 70 °C e a mistura foi mantida em agitação por 3-5 horas, acompanhando-se o progresso por cromatográfica em camada delgada, utilizando como eluente hexano:acetato de etila (8:2).

Posteriormente, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente. Foi adicionado 20-30 mL de hexano e 3x10 mL de H_2O deionizada. A fase orgânica foi recolhida e seca com MgSO_4 . O solvente foi recuperado em rotaevaporador para obtenção dos ésteres graxos.

Em alguns casos, compostos **2j-m**, foi necessária a purificação. Foi utilizada uma coluna filtrante com fase estacionária de sílica gel 35-70 μm na medida de 10 vezes a massa da amostra em coluna de 400x25 mm. O eluente utilizado foi hexano:acetato de etila (9:1).

6.3 Proteção do Éster Ricinoleico **2l** ⁷⁵

Em um balão de duas vias de 50 mL foi adicionado o NaH 60% (4 mmol, hidreto de sódio em dispersão de óleo mineral) e 7 mL de DMF em fluxo de N_2 . Separadamente foram solubilizados o éster ricinoleico (1 mmol) e 5 mL de DMF (dimetilformamida) em banho de gelo. Em seguida a mistura éster/DMF foi adicionada ao sistema. Foi adicionado CH_3I (50 mmol, 3mL) vagarosamente. A reação ficou em agitação *over-night* a temperatura ambiente.

Ao fim da reação foram adicionados 3 mL de H_2O deionizada e a mistura foi rotaevaporada. A reação foi tratada com soluções saturadas (30 mL) de NH_4Cl (cloreto de amônio), Na_2SSO_3 (tiosulfato de sódio) e NaHCO_3 (bicarbonato de sódio). A fase orgânica foi extraída, seca com MgSO_4 e rotaevaporada.

A purificação foi realizada em coluna 400x20 mm utilizando sílica gel 60-200 μm com 20 cm de altura. O eluente foi hexano:acetato de etila (95:5) até a

saída de uma contaminação inicial e, em seguida (9:1) até a obtenção do composto desejado.

6.4 Redução de Ésteres a Álcoois Graxos 3a-b,f-m ^{21,22,23,24}

Em um balão de três vias de 100 mL foi adicionado THF anidro. O catalisador LiAlH_4 (6 mmol) foi adicionado vagorosamente aguardando a liberação de H_2 pela formação de bolhas no meio reacional. Posteriormente foi adicionado o éster graxo seco (1 mmol) solubilizado separadamente em cerca de 5 mL de THF anidro. Após a adição de todos os reagentes a temperatura foi elevada a 70 °C. A reação foi mantida em agitação e refluxo por 12 horas e o progresso foi acompanhado por cromatografia em camada delgada, hexano:acetato de etila (8:2).

Posteriormente, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente. Foi adicionado 20-30 mL de THF e 30 mL de H_2O deionizada, em banho de gelo (0 °C). Foi adicionada uma solução de NaOH 2,5 mol.L⁻¹ ou 10% m/m (30 mL) em relação estequiométrica a quantidade de catalisador utilizada. Uma solução ácida é adicionada para desfazer a emulsão formada. A fase orgânica foi extraída e seca com MgSO_4 e o solvente foi recuperado em evaporador rotatório.

O produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária em coluna de medidas 400x25 mm na altura de 20 cm, hexano:acetato de etila (97:3), (95:5) e (9:1). A amostra foi aplicada na forma líquida, em hexano.

6.5 Transesterificação de Acetoacetatos Graxos 4a-m ^{27,31}

A metodologia para a transesterificação de acetoacetatos graxos foi desenvolvida para o aquecimento convencional de bancada e para a síntese em Micro-ondas Discovery CEM Discovery & Explorer SP.

A purificação dos compostos para a remoção do álcool e acetoacetato de metila em excesso ocorre por meio de uma coluna cromatográfica 300x20 mm, com 23 cm de altura de sílica 35-70 μm . A amostra foi aplicada na forma líquida, em hexano. O eluente foi hexano:acetato de etila (97:3) e (95:5).

A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada em hexano:acetato de etila (8:2).

6.5.1 Procedimento Experimental com Aquecimento Convencional

Em um balão de 25 mL foi adicionado o acetoacetato de metila (4 mmol), o ácido sulfâmico (30 mmol%) e o álcool graxo (1 mmol). Sem adição de solvente, a reação foi mantida a 80 °C, por 8 horas.

Posteriormente, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, sendo adicionado cerca de 30 mL de diclorometano. Filtrou-se. A mistura reacional foi extraída em funil de separação com 3x10 mL de H₂O deionizada. A fase orgânica foi recolhida e seca com MgSO₄, filtrada em papel e o solvente foi recuperado em rotaevaporador.

A purificação ocorreu em coluna cromatográfica, descrita em 6.5.

6.5.2 Procedimento Experimental com Aquecimento de Micro-ondas

Em um tubo reacional de 10 mL próprio para micro-ondas, foram adicionados acetoacetato de metila (4 mmol), ácido sulfâmico (30 mmol%) e o álcool graxo (1 mmol). Sem adição de solventes foi utilizada potência de 300 watts, com pré-agitação de 30 segundos. Posteriormente, a temperatura foi fixada em 120 °C, por 13 minutos, utilizando o modo power máx. Esta metodologia foi desenvolvida para utilização de 200 mg de álcool.

Após o término da reação, resfriou-se a temperatura ambiente. Foi então adicionado cerca de 30 mL de acetato de etila ou diclorometano e filtrado em papel. A mistura reacional foi extraída em funil de separação com 3x10 mL de H₂O deionizada. A fase orgânica foi recolhida e seca com MgSO₄, filtrada em papel e o solvente recuperado em rotaevaporador.

A purificação ocorreu em coluna cromatográfica, descrita em 6.5.

6.6 Síntese das 4-Dihidropirimidinonas graxas 7-16f-m ^{10,25,32,59}

A metodologia para a ciclocondensação de Biginelli foi desenvolvida para o aquecimento convencional de bancada e para a síntese em Micro-ondas CEM Discovery & Explorer SP, como abaixo apresentadas.

6.6.1 Procedimento Experimental de Aquecimento Convencional

Em um balão de 25mL foram adicionados: acetoacetato graxo (1 mmol), o aldeído (1,7 mmol), ureia/tioureia (2,2 mmol), ácido sulfâmico (30 mmol%) e MeOH (8-10mL).

A reação é mantida a 90 °C por 24 horas. Posteriormente foi resfriada a temperatura ambiente. O solvente da reação foi completamente evaporado e a purificação dos compostos ocorreu por cristalização, como descrito no item 6.6.3.

6.6.2 Procedimento Experimental de Aquecimento de Micro-ondas

Em um tubo reacional de 10 mL próprio para micro-ondas foram adicionados: o acetoacetato graxo (1 mmol), o aldeído (1,7 mmol), ureia/tioureia (2,2 mmol), o ácido sulfâmico (30 mmol%) e MeOH (3mL).

Foi utilizada potência de 300 watts, com pré-agitação de 30 segundos. A temperatura foi fixada em 100 °C, por 1,5 horas, utilizando o modo power máximo ligado. Esta metodologia foi desenvolvida para utilização de 200 mg de acetoacetato graxo.

Após o término da reação, a mistura reacional foi transferida para um balão de 25 mL com auxílio de metanol e resfriada a temperatura ambiente. O solvente da reação foi completamente evaporado e a purificação dos compostos ocorreu por cristalização, como descrito em 6.6.3.

6.6.3 Purificação das 4-Dihidropirimidinonas graxas

A purificação dos compostos ocorreu por cristalização.

Para as ciclo-condensações com ureia: a mistura reacional foi solubilizada em 5 mL de metanol ou acetonitrila a quente. Levou-se ao refrigerador por 12 horas. O produto foi filtrado em papel e após uma rápida secagem o tamanho de partícula do sólido foi diminuído com espátula e lavado com 3x2,5 mL de metanol ou acetonitrila gelado e, posteriormente 3x2,5 mL de H₂O deionizada gelada.

Para as ciclo-condensações com tioureia: a mistura reacional foi solubilizada em 5 mL de acetato de etila ou acetonitrila a quente. Levou-se ao

refrigerador por 12 horas. O produto foi filtrado em papel e após uma rápida secagem o tamanho de partícula do sólido foi diminuído com espátula e lavado com 3x2,5 mL de acetato de etila ou acetonitrila gelado e, posteriormente 3x2,5 mL de H₂O deionizada gelada.

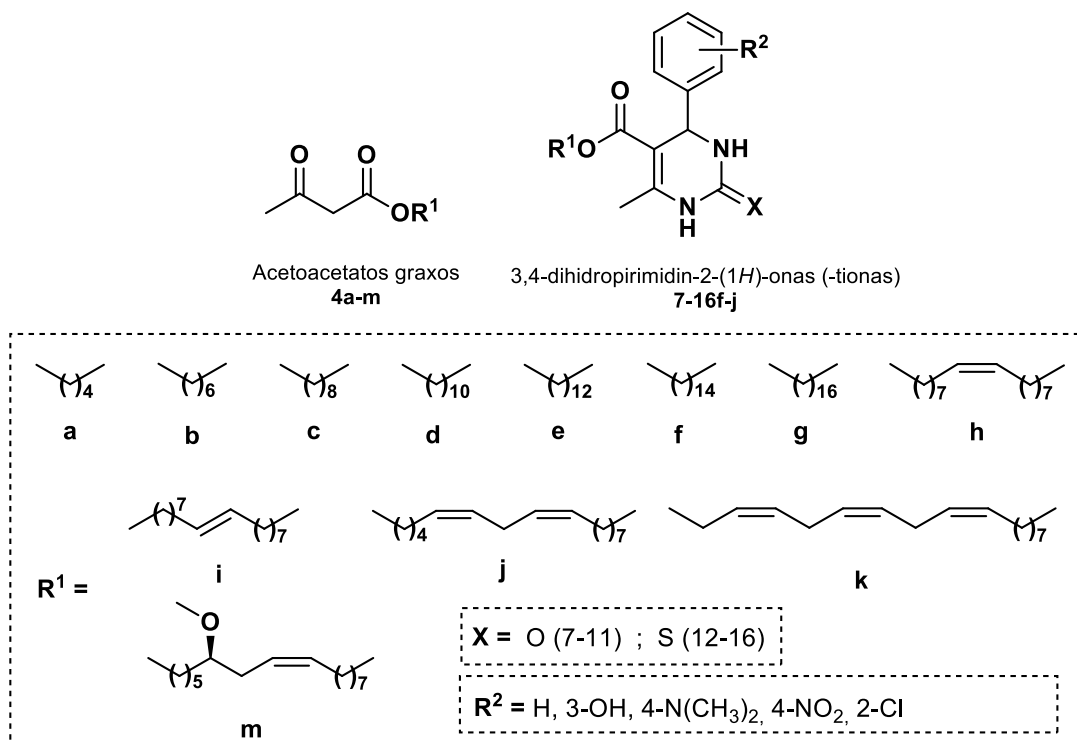
O acompanhamento das reações e a purificação por cromatografia em coluna foi realizado por cromatografia em camada delgada, tendo por eluentes hexano:acetato de etila (1:1).

Outra forma de purificação dos compostos foi testada, utilizando coluna cromatográfica 200x15 mm com altura de 10 cm de sílica 35-70 µm. A preparação da coluna e eluência foram com hexano:acetato de etila (9:1) até a saída do acetoacetato graxo remanescente (1:1). Nesta purificação a amostra é aplicada na forma sólida, a mistura amostra/sílica preparada em clorofórmio.

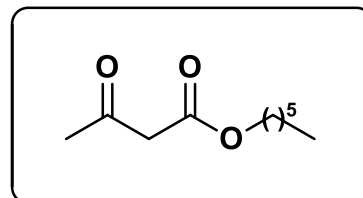
7 DADOS DE CARACTERIZAÇÃO

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) e os produtos obtidos (Tabela 15) foram submetidos à identificação afim de se determinar o grau de pureza dos compostos. A caracterização ocorreu por RMN ^1H e RMN ^{13}C , ponto de fusão e FTIR.

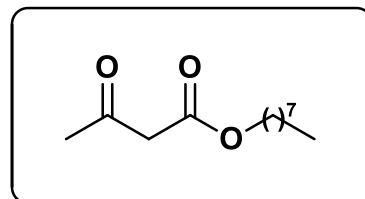
Tabela 15. Compostos **4a-m** e **7-16f-j** caracterizados.



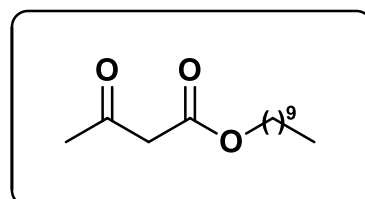
3-oxobutanoato dehexila⁴² (**4a**): M.M.: 186,25 g.mol⁻¹. Óleo incolor. Rend.: 81%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1467, 1714, 1743, 2856, 2927, 2954. RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4,13 (t, $J = 6$ Hz, 2 H, CH_2 α -éster); 3,44 (s, 2 H, CH_2 α -bis-carbonilas); 2,26 (s, 3 H, CH_3); 1,64 (m, 2 H, CH_2 β -éster); 1,28 (m, 6H, 3 CH_2); 0,87 (t, $J = 6$ Hz, 3 H, CH_3). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 200,0; 167,2; 65,5; 50,1; 31,3; 30,1; 28,4; 25,4; 22,4; 13,9.



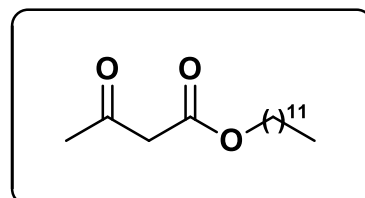
3-oxobutanoato de octila⁴⁵ (4b): M.M.: 214,30 g.mol⁻¹. Óleo incolor. Rend.: 80%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1454, 1712, 1745, 2858, 2931, 2958. RMN¹H (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4,04 (m, 2H, CH₂ α -éster); 3,44 (s, 2H, CH₂ α -bis-carbonilas); 2,25 (s, 3 H, CH₃); 1,57 (m, 2 H, CH₂ β -éster); 1,27 – 1,39 (m, 10H, 5CH₂); 0,87 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 200,4; 167,1; 67,6; 50,0; 38,5; 30,1; 30,0; 28,7; 23,5; 22,8; 13,9; 10,8.



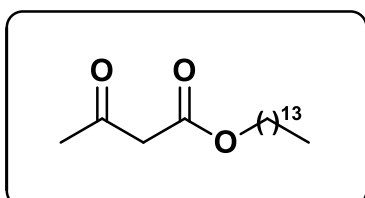
3-oxobutanoato de decila⁷⁷ (4c): M.M.: 242,35 g.mol⁻¹. Óleo incolor. Rend.: 75%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1463, 1745, 2852, 2924. RMN¹H (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4,11 (t, $J=6$ Hz, 2H, CH₂ α -éster); 3,43 (s, 2H, CH₂ α -bis-carbonilas); 2,25 (s, 3 H, CH₃); 1,62 (m, 2 H, CH₂ β -éster); 1,25 (m, 12H, 6CH₂); 0,86 (t, $J = 6$ Hz, 3 H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 200,5; 167,1; 65,5; 50,0; 31,8; 29,9; 29,4; 29,3; 29,2; 29,1; 28,4; 25,7; 22,6; 13,9.



3-oxobutanoato de dodecila^{42,46} (4d): M.M.: 270,41 g.mol⁻¹. Óleo incolor. Rend.: 73%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1465, 1716, 1743, 2852, 2922. RMN¹H (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4,15 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH₂ α -éster); 3,46 (s, 2H, CH₂ α -bis-carbonilas); 2,28 (s, 3 H, CH₃); 1,65 (m, 2 H, CH₂ β -éster); 1,27 (m, 16H, 8CH₂); 0,89 (t, $J = 6$ Hz, 3 H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 200,6; 167,2; 65,6; 50,1; 31,9; 30,1; 29,6 (2C); 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 28,4; 25,8; 22,6; 14,1.



3-oxobutanoato de tetradecila (4e): M.M.: 298,25 g.mol⁻¹. PF.: 28-30°C. Sólido branco. Rend.: 75%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1471, 1710, 1734, 2848, 2916. RMN¹H (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4,15 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH₂ α -éster); 3,46 (s, 2H, CH₂ α -bis-carbonilas); 2,28 (s, 3 H, CH₃); 1,65 (m, 2 H, CH₂ β -éster); 1,27 (m, 20H, 10CH₂); 0,89 (t, $J = 6$ Hz, 3 H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 200,6; 167,2; 65,6; 50,1; 31,9; 30,1; 29,6 (3C); 29,4; 29,3 (2C); 29,2 (2C); 28,4; 25,7; 22,6; 14,1.



3-oxobutanoato de hexadecila¹⁰ (4f): M.M.: 326,52 g.mol⁻¹. PF: 40-41°C.

Sólido branco. Rend. 85%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$):

1473, 1710, 1734, 2848, 2912, 2953. RMN¹H

(300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4,13 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H,

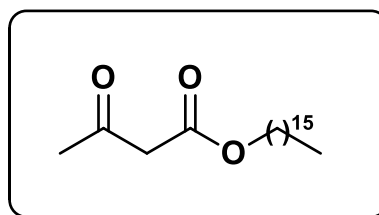
CH₂ α -éster); 3,45 (s, 2 H, CH₂ α -bis-carbonilas);

2,27 (s, 3 H, CH₃); 1,64 (m, 2 H, CH₂ β -éster);

1,26 (m, 26 H, 12CH₂); 0,88 (t, $J = 6$ Hz, 3 H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) 200,6; 167,1; 65,5; 50,1; 31,9; 30,1; 29,6 (4C); 29,5 (2C); 29,5 (2C);

29,4; 29,3; 29,1; 28,4; 25,8; 22,6; 14,1.



3-oxobutanoato de octadecila¹⁰ (4g): M.M.: 354,57 g.mol⁻¹. PF: 45-46°C.

Sólido branco. Rend. 86%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$):

1465, 1705, 1741, 2848, 2916, 2953. RMN¹H

(300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4,15 (t, $J = 6$ Hz, 2 H,

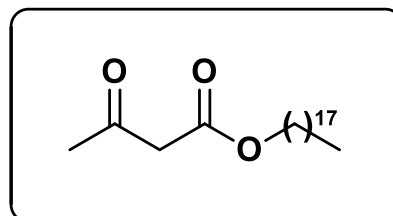
CH₂ α -éster); 3,46 (s, 2 H, CH₂ α -bis-carbonilas);

2,28 (s, 3 H, CH₃); 1,65 (m, 2 H, CH₂ β -éster);

1,27 (m, 28 H, 14 CH₂); 0,89 (t, $J = 6$ Hz, 3 H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) 200,1; 166,7; 65,1; 49,6; 31,4; 29,6; 29,2 (3C); 29,1 (3C); 29,0 (2C);

28,9 (2C); 28,7 (2C); 27,9; 25,3; 22,2; 13,6.



3-oxobutanoato de (Z)-octadec-9-en-1-ila¹⁰ (4h): M.M.: 352,55 g.mol⁻¹. Óleo

amarelo claro. Rend. 80%. FTIR (KBr, $\nu =$

cm^{-1}): 1465, 1647, 1714, 1743, 2852, 2924.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 12,13

(s, 1H, OH enol); 5,37 (m, 2 H, 2CH

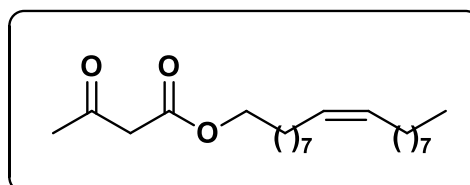
vinílico); 4,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, CH₂ α -éster); 3,47 (s, 2 H, CH₂ α -bis-

carbonilas); 2,29 (s, 3 H, CH₃); 2,03 (m, 4 H, 2CH₂ alílicos); 1,66 (m, 2 H, CH₂ β -

éster); 1,29 – 1,33 (m, 22 H, 11CH₂); 0,90 (t, $J = 6$ Hz, 3 H, CH₃). RMN ¹³C (100

MHz, CDCl₃): δ (ppm) 200,4; 167,1; 129,8; 129,6; 65,4; 49,9; 32,5; 31,8; 29,6

(2C); 29,5; 29,4 (2C); 29,2 (2C); 29,1; 28,4; 27,1 (2C); 25,7; 22,6; 13,9.

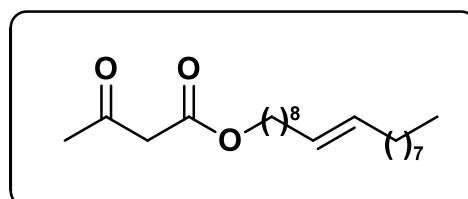


3-oxobutanoato de (E)-octadec-9-en-1-ila (4i): M.M.: 352,55 g.mol⁻¹. PF: 30-

32°. Sólido branco. Rend. 75%. FTIR (KBr,

$\nu = \text{cm}^{-1}$): 1458, 1656, 1726, 1743, 2852,

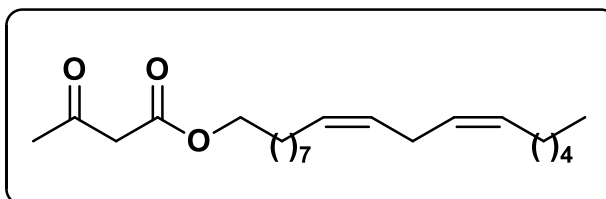
2924. RMN ¹H (300MHz, CDCl₃): δ (ppm)



5,39 (m, 2 H, 2CH vinílico); 4,14 (t, $J=6$ Hz, 2 H, CH₂ α-éster); 3,45 (s, 2 H, CH₂ α-bis-carbonilas); 2,28 (s, 3 H, CH₃); 1,97 (m, 4 H, 2CH₂ alílicos); 1,65 (m, 2 H, CH₂ β-éster); 1,27 (m, 22 H, 11CH₂); 0,89 (t, $J=6$ Hz, 3 H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 200,5; 167,1; 130,3; 130,1; 65,5; 50,0; 32,5 (2C); 31,8; 30,0; 29,6 (2C); 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 29,1; 28,9; 28,4; 25,7; 22,6; 14,0.

3-oxobutanoato de (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-ila (4j): M.M.: 350,54 g.mol⁻¹. Óleo amarelo. Rend.

79%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1465, 1662, 1728, 1743, 2854, 2926, 3008. RMN ¹H (300MHz, CDCl₃):

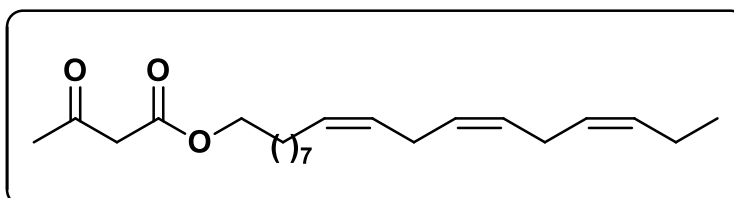


δ (ppm) 5,36 (m, 4H, 4CH vinílicos); 4,14 (t, $J=7,5$ Hz, 2 H, CH₂ α-éster); 3,45 (s, 2 H, CH₂ α-bis-carbonilas); 2,77 (t, $J=6$ Hz, 2 H, CH₂ α-bis-vinílicos); 2,27 (s, 3 H, CH₃); 2,03 (m, 4H, 2CH₂ alílicos); 1,64 (m, 2 H, CH₂ β-éster); 1,30 (m, 16 H, 8CH₂); 0,89 (t, $J=6$ Hz, 3 H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 200,6; 167,1; 130,1; 129,9; 127,9; 127,8; 65,5; 50,1; 31,4; 30,1; 29,5; 29,3; 29,2; 29,1 (2C); 28,4; 27,1; 25,7; 25,5; 22,6; 22,5; 14,0.

3-oxobutanoato de (9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trien-1-ila (4k): M.M.: 348,52 g.mol⁻¹. Óleo

amarelo. Rend. 76%.

FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1435, 1656, 1732, 1759,

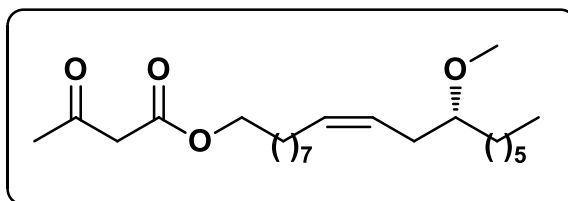


2870, 2922, 2954, 2999, 3062. RMN ¹H (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5,34 (m, 6H, 6CH vinílicos); 4,14 (t, $J=7,5$ Hz, 2 H, CH₂ α-éster); 3,45 (s, 2 H, CH₂ α-bis-carbonilas); 2,77 (t, $J=6$ Hz, 4 H, 2CH₂ α-bis-vinílicos); 2,27 (s, 3 H, CH₃); 2,05 (m, 4H, 2CH₂ alílicos); 1,64 (m, 2 H, CH₂ β-éster); 1,30 (m, 10 H, 5CH₂); 0,89 (t, $J=6$ Hz, 3 H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 200,1; 166,7; 129,7; 128,6 (3C); 127,5 (2C); 65,0; 49,6; 31,0; 29,1; 28,9; 28,7; 27,9; 26,7 (3C); 25,3; 25,1; 22,1; 13,6.

3-oxobutanoato de (R,Z)-12-metoxioctadeca-9-en-1-ila (4m): M.M.: 382,58 g.mol⁻¹. Óleo amarelo. Rend. 75%.

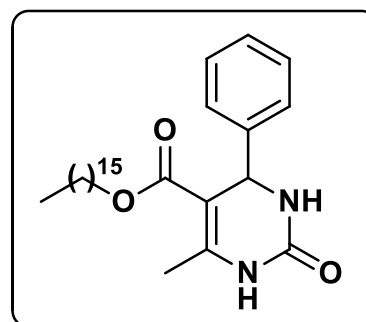
FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1238, 1458, 1645, 1726, 1743, 2852, 2926, 3005.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃): δ (ppm)

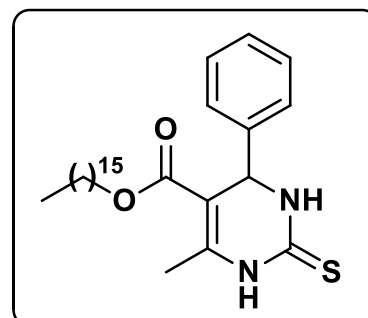


5,42 (m, 2H, CH vinílico); 4,14 (t, $J = 6$ Hz, 2 H, CH₂ α -éster); 3,45 (s, 2 H, CH₂ α -bis-carbonilas); 3,34 (s, 3H, CH₃ α -oxigênio); 3,17 (m, 1H, CH α -oxigênio); 2,27 (s, 3 H, CH₃); 2,25 (m, 2H, CH₂ alílicos- β -oxigênio); 2,04 (m, 2H, CH₂ alílicos); 1,64 (m, 2 H, CH₂ β -oxigênio); 1,45 (m, 2H, CH₂ β -éster); 1,28 (m, 18H, 9CH₂); 0,88 (t, $J = 6$ Hz, 3H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 200,5; 167,2; 131,7; 125,4; 80,9; 65,5; 56,5; 50,1; 33,5; 31,8; 31,0; 30,1; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 29,1; 28,4; 27,4; 25,7; 25,3; 22,6; 14,0.

6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila (7f): M.M.: 442,63 g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 123-125 °C. Rend.: 87%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 958, 1226, 1319, 1472, 1651, 1708, 2850, 2916, 3111, 3242, 3248. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,02 (sl, 1H, NH); 7,28 (m, 5H, Ph); 5,63 (sl, 1H, NH); 5,39 (s, 1H, CH benzílico); 4,00 (m, 2H, CH₂ α -éster); 2,35 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico); 1,51 (m, 2H, CH₂ β -éster); 1,22 (m, 26H, 13CH₂); 0,87 (t, $J = 6$ Hz, 3H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 165,2, 153,1, 146,3, 143,6, 127,9, 126,5, 101,2, 64,2, 55,8, 31,9-22,7, 18,6, 14,1.



6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (12f): M.M.: 472,31 g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 114-116 °C. Rend.: 70%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1101, 1190, 1315, 1469, 1653, 1710, 2848, 3003, 3169, 3167. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,26 (sl, 1H, NH); 7,58 (sl, 1H, NH); 7,29 (m, 5H, Ph); 5,37 (s, 1H, CH benzílico); 4,04 (m, 2H, CH₂ α -éster); 2,37 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico); 1,52 (m, 2H, CH₂ β -éster); 1,26 (m, 26H, 13CH₂); 0,88 (t, $J = 6$ Hz,



3H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 175,1; 165,9; 165,6; 143,5; 129,5(2C); 129,0; 127,4; 127,2; 103,4; 65,3; 56,8; 32,6; 30,3(3C); 30,2; 30,1; 30,0; 29,8; 29,1; 26,5(2C); 23,3; 18,9; 14,8.

6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (8f): M.M.: 472,66 g.mol⁻¹. Sólido

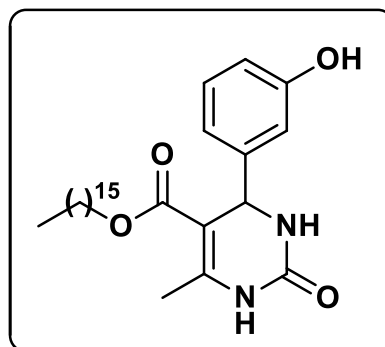
branco. Rend.: 85%. P.F.: 106-108 °C. FTIR

(KBr, ν = cm⁻¹): 1095, 1228, 1282, 1319, 1471,

1653, 1699, 1913, 2850, 2916, 3244, 3367, 3558.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9,33 (s, 1H, OH); 9,14 (sl, 1H, NH); 7,66 (sl, 1H, NH); 7,4 (m, 5H, Ph); 5,04 (s, 1H, CH benzílico); 3,91 (m,

2H, CH₂ α-éster); 2,49 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico); 1,46 (t, 2H, *J*=6 Hz, β-éster), 1,23 (m, 26H, 13CH₂); 0,84 (t, 3H, *J*=6 Hz, CH₃). RMN ¹³C (75 M z, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 165,4; 157,4; 152,1; 148,3; 146,1; 129,2; 116,9; 114,1; 113,1; 99,2; 63,1; 53,9; 31,3; 29,1(3C); 29,0; 28,9(2C); 28,8(2C); 28,7(2C); 28,2; 25,5; 22,1; 17,7; 13,9.



6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (13f): M.M.: 474,70 g.mol⁻¹. Sólido

branco. P.F.: 109-111 °C. Rend.: 79%. FTIR

(KBr, ν = cm⁻¹): 958, 1101, 1192, 1276, 1313,

1456, 1649, 1705, 1921, 2299, 2389, 2848, 2916,

3167, 3608. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ

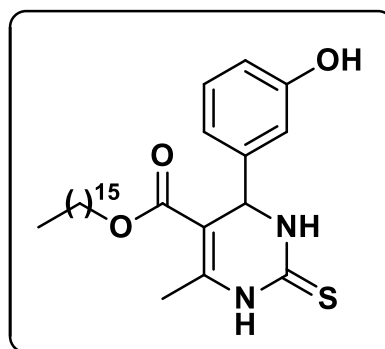
(ppm) 9,16 (sl, 1H, NH); 7,68 (sl, 1H, NH); 7,06

(m, 1H, CH OH-Ar); 6,65 (m, 3H, CH OH-Ar);

5,05 (s, 1H, CH benzílico); 3,93 (m, 2H, CH₂ α-éster); 2,24 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico); 1,47 (m, 2H, CH₂ β-éster); 1,23 (m, 26H, CH₂), 0,85 (m, *J*= 6 Hz,

3H, CH₃). RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 175,4; 165,6; 156,2; 143,6; 130,0; 118,7, 115,6, 113,6, 102,7, 64,8, 55,7, 31,9, 29,6(2C), 29,4, 29,4, 29,3,

29,2, 28,4, 25,9, 22,6, 14,1.



6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-

carboxilato de hexadecila (9f): M.M.: 499,73

g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 110-113°C. Rend.:

67%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 948, 1091, 1227, 1286,

1313, 1346, 1463, 1525, 1653, 1718, 2848, 2916,

3109, 3246. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)

8,02 (sl, 1H, NH); 7,19 (dd, $J = 9$ Hz, 2H, 2CH-Ar);

6,66 (dd, $J = 9$ Hz, 2H, 2CH-Ar); 5,54 (sl, 1H, NH);

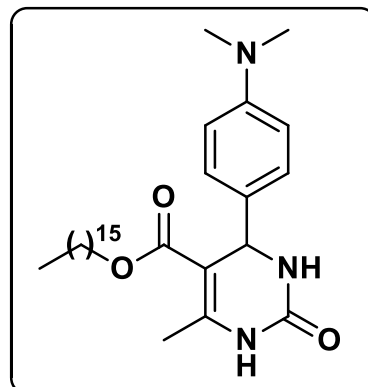
5,30 (s, 1H, CH); 4,02 (m, 2H, CH₂ α -éster); 2,88

(s, 6H, 2CH₃ N-Ph); 2,33 (s, 3H, CH₃); 1,53 (m, 2H, CH₂ β -éster); 1,23 (m, 28H,

14CH₂); 0,88 (t, $J = 6$ Hz, 3H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 165,9; 150,2;

145,6; 131,7,127,4(2C); 112,4(2C); 101,7; 64,1; 55,2; 40,5; 31,9; 29,6 (4C);

29,5; 29,3(3C); 28,6; 26,0; 22,6; 18,7; 14,1.



6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato

de

octadecila (7g): M.M.: 470,93 g.mol⁻¹. Sólido

branco. P.F.: 109-112°C. Rend.: 91%. FTIR (KBr,

$\nu = \text{cm}^{-1}$): 958, 1226, 1319, 1471, 1651, 1707,

2850, 2916, 3113, 3246. RMN ¹H (300 MHz,

CDCl₃): δ (ppm) 7,98 (sl, 1H, NH); 7,28 (m, 5H,

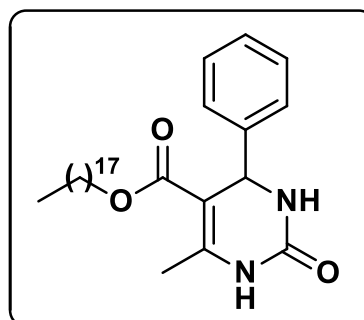
Ph); 5,63 (s, 1H, NH); 5,39 (s, 1H, CH benzílico);

4,00 (m, 2H, CH₂ α -éster); 2,35 (s, 3H, CH₃ anel

pirimidínico); 1,51 (m, 2H, β -éster); 1,22 (m, 28H, 14CH₂); 0,87 (t, $J = 6$ Hz, 3H,

CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 165,2, 153,1, 146,3, 143,6, 127,9,

126,5, 101,2, 64,2, 55,8, 31,9-22,7, 18,6, 14,1.



6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato

de

octadecila (12g): M.M.: 472,31 g.mol⁻¹. Sólido

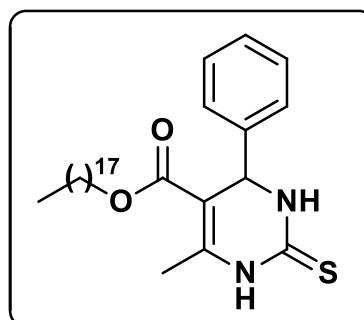
branco. P.F.: 115-117°C. Rend.: 74%. FTIR (KBr,

$\nu = \text{cm}^{-1}$): 1101, 1192, 1315, 1473, 1653, 1710,

2848, 2914, 3003, 3126. RMN ¹H (300 MHz,

CDCl₃): δ (ppm) 8,25 (sl, 1H, NH); 5,54 (sl, 1H,

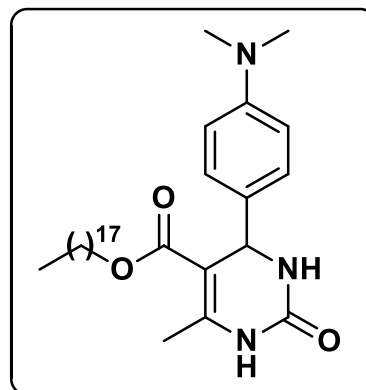
NH); 7,42 (m, 5H, Ph); 5,39 (s, 1H, CH benzílico);



4,00 (m, 2H, CH₂ α-éster); 2,41 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico); 1,45 (m, 2H, β-éster); 1,24 (m, 28H, 14CH₂); 0,88 (t, *J* = 6Hz, 3H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 174.3, 165.3, 142.8, 142.2, 128.8(2C), 128.3, 126.7(2C), 102.7, 64.6, 56.2, 31.9, 29.7, 29.6(3C), 29.5(2C), 29.4(2C), 29.3, 29.2, 28.5, 25.9, 22.7, 18,3; 14,1

6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila (9g): M.M.: 513,75

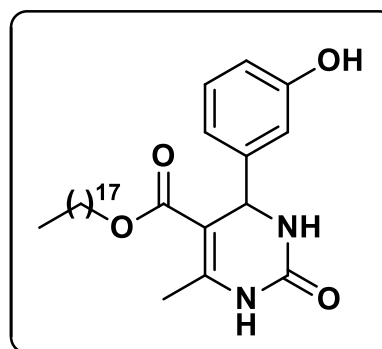
g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 113-115°C. Rend.: 71%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1096, 1226, 1286, 1319, 1381, 1471, 1651, 1707, 2850, 2916, 3113, 3246. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,02 (sl, 1H, NH); 7,17 (dd, *J* = 9 Hz, 2H, 2CH-Ar); 6,65 (dd, *J* = 9 Hz, 2H, 2CH-Ar); 5,54 (sl, 1H, NH); 5,30 (s, 1H, CH); 4,00 (m, 2H, CH₂ α-éster); 2,92 (s, 6H,



2CH₃ N-Ph); 2,33 (s, 3H, CH₃); 1,53 (m, 2H, CH₂ β-éster); 1,25 (m, 28H, 14CH₂); 0,87 (t, *J* = 6 Hz, 3H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 165,9; 150,2; 145,6; 131,7,127,4(2C); 112,4(2C); 101,7; 64,1; 55,2; 40,5; 31,9; 29,6 (4C); 29,5; 29,3(3C); 28,6; 26,0; 22,6; 18,7; 14,1.

(6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil))-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (8g): M.M.: 500,71 g.mol⁻¹.

Sólido branco. P.F.: 104-107 °C. Rend.: 90%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1101, 1192, 1276, 1313, 1456, 1591, 1705, 2848, 2916, 3167. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9,21 (sl, 1H, NH); 7,73 (sl, 1H, NH); 7,12 (m, 1H, CH OH-Ar); 6,70 (m, 3H, CH OH-Ar); 5,10 (s, 1H, CH



benzílico); 3,98 (m, 2H, CH₂ α-éster); 2,30 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico); 1,53 (m, 2H, CH₂ β-éster); 1,22 (m, 26H, CH₂), 0,90 (m, *J* = 9 Hz, 3H, CH₃). RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 174,0; 165,2; 157,5; 144,9; 144,7; 129,3; 117,0; 114,5; 113,2; 100,5; 63,4; 54,0; 31,9; 29,1(7C); 29,0; 28,9; 28,8; 28,7; 28,1; 25,4; 22,1; 17,1; 13,9.

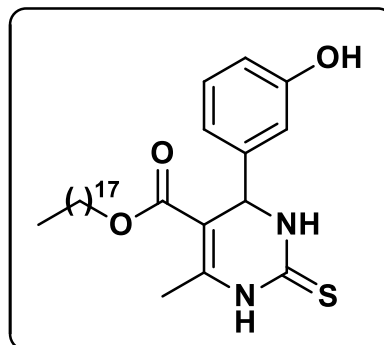
(6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil))-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (13g): M.M.: 502,75 g.mol⁻¹.

Sólido branco. P.F.: 113-114 °C. Rend.: 66%.

FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1097, 1193, 1273, 1313, 1465, 1591, 1707, 1921, 2084, 2848, 2916, 3628.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9,16 (sl, 1H, NH); 7,68 (sl, 1H, NH); 7,06 (m, 1H, CH OH-Ar); 6,65 (m, 3H, CH OH-Ar); 5,05 (s, 1H, CH

benzílico); 3,94-3,91 (m, 2H, CH₂ α -éster); 2,24 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico); 1,47 (m, 2H, CH₂ β -éster); 1,17-1,23 (m, 26H, CH₂), 0,89-0,82 (m, *J*= 9 Hz, 3H, CH₃). RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 174,0; 165,2; 157,5; 144,9; 144,7; 129,3; 117,0; 114,5; 113,2; 100,5; 63,4; 54,0; 31,9; 29,1(7C); 29,0; 28,9; 28,8; 28,7; 28,1; 25,4; 22,1; 17,1; 13,9.



6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (7h): M.M.: 482,70

g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 89-92 °C.

Rend.: 85%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$):

1095, 1232, 1315, 1456, 1653, 1707,

1728, 2852, 3116. RMN ¹H (300 MHz,

DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7,73 (sl, 1H, NH);

7,32 – 7,22 (m, 5H, Ph); 5,42 (sl, 1H,

NH); 5,33 (m, 2H, CH vinílicos); 5,14 (s, 1H, CH benzílico); 3,97 – 3,85 (m, 2H,

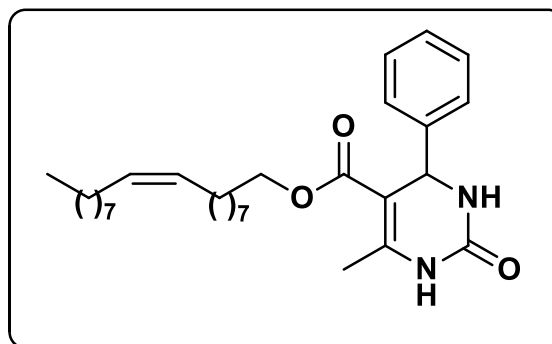
CH₂ α -éster); 2,26 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico); 1,98 (m, 4H, 2CH₂ alílicos);

1,45 (t, 2H, CH₂ β -éster); 1,23 (m, 22H, 11CH₂); 0,87 (t, *J*= 6 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 165,1; 153,4; 146,5; 143,6; 129,8(2C);

128,7(2C); 127,9; 126,5(2C); 101,1; 64,2; 55,7; 31,9; 29,8(9C); 28,5; 26,7; 25,9;

22,6; 18,6; 14,1.



6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4- tetraidropirimidina-5-carboxilato de

(Z)-octadec-9-enila (8h): M.M.: 498,70

g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 80-82 °C.

Rend.: 77%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1093,

1224, 1465, 1587, 1708, 1734, 2850,

2916, 3342, 3469. RMN ¹H (300 MHz,

CDCl₃): δ (ppm) 8,24 (sl, 1H, NH); 7,25

(m, 4H, 3-OH-Ph); 6,85 (sl, 1H, NH); 5,40

(sl, 1H, OH); 5,36 (m, 2H, CH vinílicos); 4,03 (m, 2H, CH₂ α -éster); 2,36 (s, 3H,

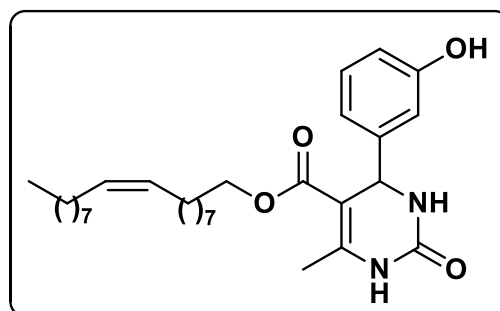
CH₃ anel pirimidínico); 2,02 (m, 4H, CH₂ alílicos); 1,55 (m, 2H, CH₂ β -éster);

1,28 (m, 22H, 11CH₂); 0,88 (t, $J = 6$ Hz, 3H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ

(ppm) 165,9, 164,9, 159,0, 156,8, 154,0, 146,2, 144,9, 129,9, 129,7, 118,3,

115,4, 113,0, 101,4, 64,5, 55,2, 32,6, 31,9, 29,7(2C), 29,6, 29,5, 29,4, 29,3,

29,2(2C), 29,1, 28,5, 27,1, 25,9, 22,6, 18,4, 14,1.



6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetra-idropirimidina-5-carboxilato de (Z)-

octadec-9-enila (12h): M.M.: 498,76

g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 179-181

°C. Rend.: 80%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$):

1101, 1192, 1273, 1315, 1473, 1581,

1653, 1710, 2884, 2915, 3003, 3126,

3174. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆):

δ (ppm) 10,34 (s, 1H, NH); 9,65 (s,

1H, NH); 7,26 (m, 5H, Ph); 5,32 (m, 2H, CH); 5,15 (s, 1H, CH); 3,93 (m, 2H,

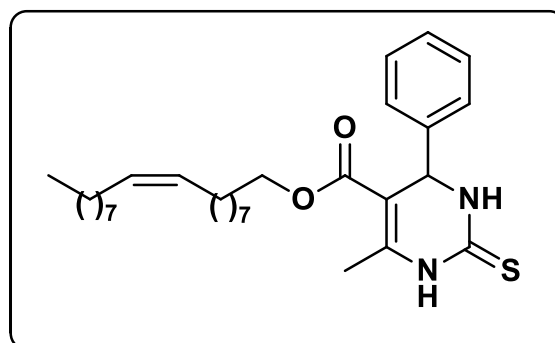
CH₂ α -éster); 2,29 (s, 3H, CH₃); 1,97 (m, 4H, CH₂); 1,43 (t, 2H, CH₂ β); 1,23 (m,

22H, 11 CH₂); 0,85 (t, 3H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 174,5,

165,6, 145,7, 143,8, 128,0(2C), 127,1, 126,0(2C), 100,7, 63,2, 53,9, 30,8,

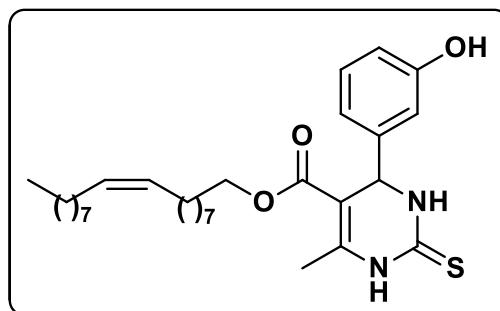
28,5(3C), 28,4(2C), 28,3(2C), 28,2(2C), 28,1(2C), 27,8(2C), 25,0, 21,6, 16,7,

13,3.



6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (13h):

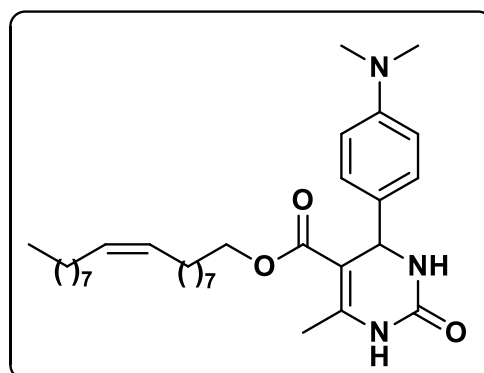
M.M.: 514,76 g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 173-176 °C. Rend.: 83%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1192, 1313, 1456, 1554, 1685, 1923, 2850, 2926, 3390, 3423. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 10,29 (sl, 1H, NH); 9,59 (sl, 1H, NH); 7,15 (m, 4H, 3-OH-Ph); 5,30 (m, 2H, CH vinílico); 5,06 (s, 1H, CH benzílico); 3,98 (m, 2H, CH₂ α -éster); 2,28 (s, 3H, CH₃); 1,96 (m, 4H, 2 CH₂ alílicos); 1,45 (t, 2H, CH₂ β -éster); 1,19 (m, 22H, 11 CH₂); 0,83 (t, 3H, $J = 6\text{Hz}$, CH₃).



δ (ppm) 10,29 (sl, 1H, NH); 9,59 (sl, 1H, NH); 7,15 (m, 4H, 3-OH-Ph); 5,30 (m, 2H, CH vinílico); 5,06 (s, 1H, CH benzílico); 3,98 (m, 2H, CH₂ α -éster); 2,28 (s, 3H, CH₃); 1,96 (m, 4H, 2 CH₂ alílicos); 1,45 (t, 2H, CH₂ β -éster); 1,19 (m, 22H, 11 CH₂); 0,83 (t, 3H, $J = 6\text{Hz}$, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 183,8; 174,0; 165,2; 157,5; 145,0; 144,7; 129,2(2C); 129,4; 117,0; 114,6; 113,2; 100,6; 63,5; 54,0; 31,3; 29,1; 28,9; 28,8; 28,7; 28,6(3C); 28,1; 26,6(2C); 25,4; 22,1; 17,1; 13,9.

6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilamino)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (9h):

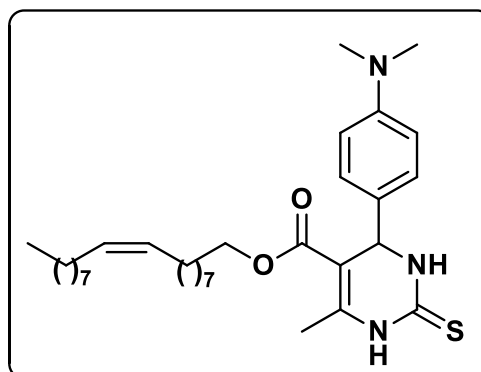
M.M.: 525,77 g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 166-168 °C. Rend.: 76%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1359, 1450, 1465, 1489, 1595, 1726, 2850, 2922, 3226, 3406. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 10,22 (sl, 1H, NH); 9,53 (sl, 1H, NH); 7,0 (dd, $J = 8,50\text{ Hz}$, 2H, CH-Ar); 6,64 (dd, $J = 8,50\text{ Hz}$, 2H, CH-Ar);



5,31 (m, 2H, CH vinílicos); 5,03 (s, 1H, CH benzílico); 3,86-3,99 (m, 2H, CH₂ α -éster); 2,85 (s, 6H, 2CH₃ N-Ar); 2,28 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico); 1,97 (m, 4H, 2CH₂ alílicos); 1,44 (m, 2H, CH₂ β -éster); 1,15-1,23 (m, 24H, 12 CH₂); 0,84 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 3H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 173,6; 165,2; 164,5; 149,9; 144,5; 131,1; 130,1; 129,6; 127,1; 112,1; 100,9; 63,3; 53,5; 31,9; 31,3; 29,1; 29,0; 29,0; 28,8; 28,8; 28,7; 28,7; 28,6; 28,60; 28,5; 28,3; 28,1; 26,6; 26,6; 25,4; 22,1; 17,0; 13,9.

6-metil-2-tioxo-4-(4-dimetilamino)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (14h): M.M.:

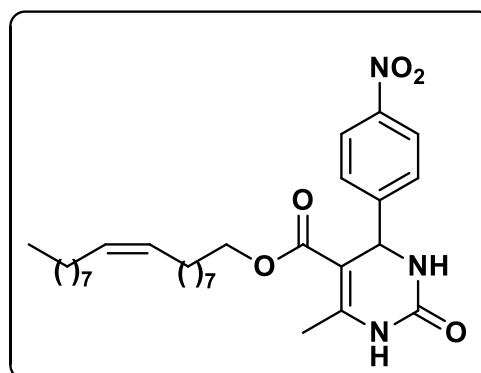
541,83 g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 149-152 °C. Rend.: 66%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 10,22 (sl, 1H, NH); 9,53 (sl, 1H, NH); 7,0 (dd, *J*= 8,50 Hz, 2H, CH-Ar); 6,64 (dd, *J*= 8,50 Hz, 2H, CH-Ar); 5,31 (m, 2H, CH vinílicos); 5,03 (s, 1H, CH benzílico); 3,86-3,99 (m, 2H, CH₂ α-éster);



2,85 (s, 6H, 2CH₃ N-Ar); 2,28 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico); 1,97 (m, 4H, 2CH₂ alílicos); 1,44 (m, 2H, CH₂ β-éster); 1,15-1,23 (m, 24H, 12 CH₂); 0,84 (t, *J*= 6 Hz, 3H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 173,6; 165,2; 164,5; 149,9; 144,5; 131,1; 130,1; 129,6; 127,1; 112,1; 100,9; 63,3; 53,5; 31,9; 31,3; 29,1; 29,0; 29,0; 28,8; 28,8; 28,7; 28,7; 28,6; 28,60; 28,5; 28,3; 28,1; 26,6; 26,6; 25,4; 22,1; 17,0; 13,9.

6-metil-2-oxo-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (10h): M.M.: 527,70

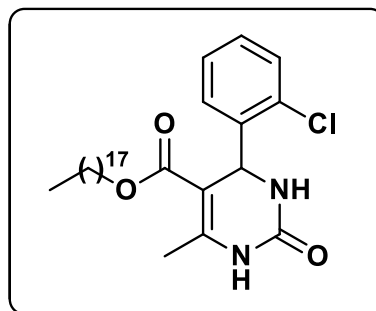
g.mol⁻¹. Sólido amarelo. P.F.: 119-121 °C. Rend.: 78%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9,37 (sl, 1 H, NH); 8,23 (dd, *J*= 3 Hz, 2 H, 2CH-Ar); 7,90 (sl, 1 H, NH); 7,51 (dd, *J*= 3 Hz, 2 H, 2CH-Ar); 5,26 (s, 1 H, CH benzílico); 5,40 (m, 2 H, 2CH vinílicos); 3,97-3,88 (m, 2 H, CH₂ α-éster);



éster); 2,29 (s, 3 H, CH₃ anel pirimidínico); 1,44 (m, 4H, 2CH₂ alílicos); 1,42 (m, 2H, CH₂ β-éster); 1,24 (m, 24H, 12CH₂); 0,85 (t, *J*= 6 Hz, 3H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 165; 151,9; 151,5; 149,6; 146,6; 130,4; 130,1; 127,5 (2C); 123,8 (2C); 97,81; 63,2; 53,7; 32,5 (2C); 31,3; 29,0 (6C); 28,9; 28,7; 28,6; 28,1; 25,4; 22,1; 17,8; 13,9;

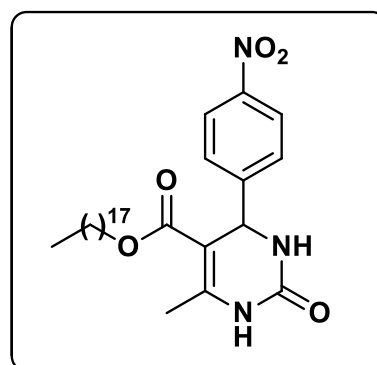
6-metil-2-oxo-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (11g): M.M.: 505,13 g.mol⁻¹. Sólido

amarelo. P.F.: 120-122 °C. Rend.: 72%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7,7 (sl, 1H, NH); 7,19-7,41 (m, 4H, CH-Ar); 5,63 (s, 1H, CH benzílico); 3,89-3,79 (m, 2H, CH₂ α-éster); 2,32 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico); 1,38-1,33 (m, 4H, CH₂ β-éster); 1,11 (m, 28H, 14CH₂); 0,85 (t, *J* = 6 Hz, 3H, CH₃).



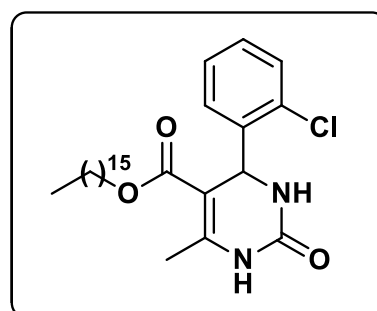
6-metil-2-oxo-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (10g): M.M.: 515,68 g.mol⁻¹. Sólido

amarelo. P.F.: 111-113 °C. Rend.: 75%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9,38 (sl, 1H, NH); 8,21 (m, 2H, CH-Ar); 7,90 (sl, 1H, NH); 7,51 (m, 2H, CH-Ar); 5,27 (s, 1H, CH benzílico); 3,98 (m, 2H, CH₂ α-éster); 2,29 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico); 1,41 (m, 2H, CH₂ β-éster); 1,23 (m, 32H, 16CH₂); 0,85 (m, 3H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 165,0; 164,5; 151,9; 151,58; 149,6; 146,6; 127,7 (2C); 123,8 (2C); 97,8; 31,3; 29,0 (4C); 28,9 (2C); 28,7 (3C); 28,6; 28,1 (2C); 25,4; 22,1; 17,8; 13,9.



6-metil-2-oxo-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (11f): M.M.: 477,08 g.mol⁻¹. Sólido

amarelo. P.F.: 123-126 °C. Rend.: 77%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9,22 (sl, 1H, NH); 7,58 (sl, 1H, NH), 7,40-7,28 (m, 4H, CH-Ar); 5,65 (s, 1H, CH benzílico); 3,86 (m, 2H, CH₂ α-éster); 2,33 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico); 1,37 (m, 4H, CH₂ β-éster); 1,25 (m, 26H, 13CH₂); 0,85 (t, *J* = 6 Hz, 3H, CH₃).



6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (E)-

octadec-9-enila (7i): M.M.: 482,70 g.mol⁻¹.

Sólido branco. P.F.: 90-93 °C. Rend.: 69%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,64

(sl, 1 H, NH); 7,34 – 7,31 (m, 5 H, 5CH-

Ph); 5,57 (sl, 1 H, NH); 5,41 (m, 2 H, CH

vinílicos e 1H, CH benzílico); 4,08 – 3,98

(m, 2 H, CH₂ α-éster); 2,39 (s, 3 H, CH₃ anel pirimidínico); 1,99 (m, 4H, 2CH₂

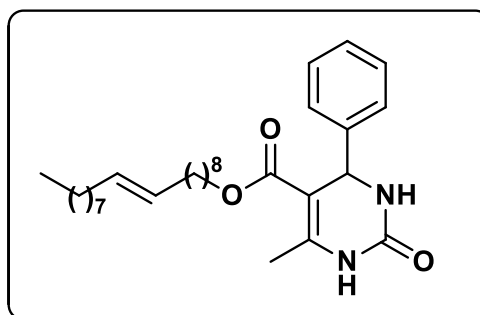
alílicos); 1,64 (m, 2H, CH₂ β-éster); 1,55 (m, 2H, CH₂ δ-éster); 1,29- 1,23 (m,

24H, 12CH₂); 0,90 (t, J= 6 Hz, 3H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm)

165,6; 152,9; 146,2; 143,6; 130,4; 130,2; 128,7; 127,9; 126,5; 101,4; 64,2; 55,9;

32,5; 32,5; 31,8; 29,6 (2C); 29,5 (2C); 29,4; 29,3 (2C); 29,2; 29,1; 29,0; 28,6;

25,9; 22,6; 18,7; 14,0.



6-metil-2-oxo-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de

(E)-octadec-9-enila (8i): M.M.: 498,70

g.mol⁻¹. Sólido amarelo claro. P.F.: 167-

169 °C. Rend.: 77%. RMN ¹H (300 MHz,

DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8,21 (sl, 1H, NH); 7,73

(m, 3H, 3-OH-Ph); 7,15 (m, 2H, 3-OH-Ph);

6,70 (sl, 1H, NH); 5,53 (m, 2 H, 2CH

vinílicos); 5,10 (s, 1H, CH benzílico); 3,98

(m, 2 H, CH₂ α-éster); 2,30 (s, 3 H, CH₃ anel pirimidínico); 1,90 (m, 4H, 2CH₂

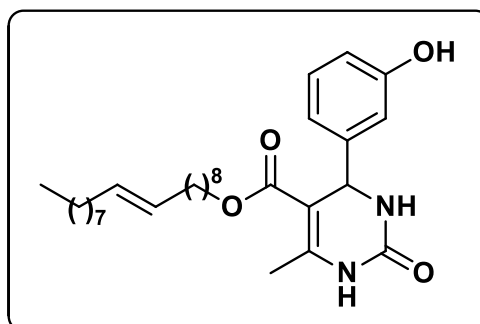
alílicos); 1,53 (m, 2H, CH₂ β-éster); 1,22 (m, 24H, 12CH₂); 0,90 (t, J= 6 Hz, 3H,

CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 165,8; 158,1; 157,8; 157,7; 157,6;

152,6; 148,7; 146,5; 130,5; 129,6; 129,5; 117,3; 116,9; 114,6; 113,4; 99,6; 63,6;

59,4; 54,3; 32,4; 21,7; 29,4; 29,3; 29,2; 29,1; 28,9; 28,8; 28,6; 25,9; 22,5; 18,2;

14,4.



6-metil-2-oxo-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de

(E)-octadec-9-enila (10i): M.M.: 527,70

g.mol⁻¹. Sólido amarelo. P.F.: 120-123 °C.

Rend.: 72%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1069,

1220, 1346, 1465, 1523, 1643, 1701,

1728, 2850, 2920, 2958, 3111, 3207. RMN

¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,23 – 8,19

(dd, $J = 3$ Hz, 2 H, 2CH-Ar); 7,94 (sl, 1 H,

NH); 7,54 – 7,51 (dd, $J = 3$ Hz, 2 H, 2CH-Ar); 5,93 (sl, 1 H, NH); 5,53 (s, 1 H, CH

benzílico); 5,40 (m, 2 H, 2CH vinílicos); 4,10 – 4,01 (m, 2 H, CH₂ α -éster); 2,40

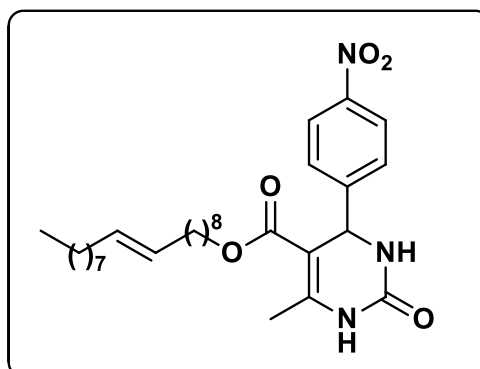
(s, 3 H, CH₃ anel pirimidínico); 1,99 (m, 4H, 2CH₂ alílicos); 1,66 (m, 2H, CH₂ β -

éster); 1,60-1,53 (m, 2H, CH₂ δ -éster); 1,28 – 1,24 (m, 22H, 11CH₂); 0,90 (t, $J =$

6 Hz, 3H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 165,2; 153,0; 150,3; 147,5;

147,2; 130,4; 130,1; 127,5 (2C); 124,1 (2C); 100,4; 64,6; 55,1; 32,5 (2C); 31,8;

29,6; 29,5 (2C); 29,4 (2C); 29,3; 29,1; 29,0; 28,5; 25,9; 22,6; 18,8; 14,1;



6-metil-2-oxo-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de

(E)-octadec-9-enila (11i): M.M.: 517,14

g.mol⁻¹. Sólido amarelo. P.F.: 102-105 °C.

Rend.: 65%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ

(ppm) 8,52 (sl, 1H, NH); 7,41-7,38 (t, $J = 3$

Hz, 1H, CH-Cl); 7,23-7,39 (m, 3H, 3CH-

Ar); 5,90 (s, 1H, CH benzílico); 5,76 (sl,

1H, NH); 5,41 (m, 2 H, 2CH vinílicos); 4,04-3,91 (m, 2 H, CH₂ α -éster); 2,47 (s,

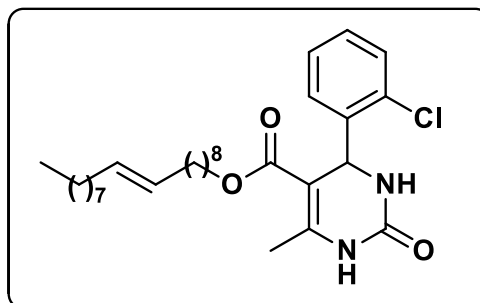
3 H, CH₃ anel pirimidínico); 2,00 (m, 4H, 2CH₂ alílicos); 1,69 (m, 2H, CH₂ β -

éster); 1,30 (m, 24H, 12CH₂); 0,92 – 0,88 (t, $J = 6$ Hz, 3H, CH₃). RMN ¹³C (75

MHz, CDCl₃): δ (ppm) 165,3; 153,3; 148,7; 139,6; 132,6; 130,4; 130,2; 129,80;

129,2; 127,9; 127,5; 98,7; 64,0; 52,1; 32,5; 32,5; 31,8; 29,6; 29,6; 29,4; 29,2;

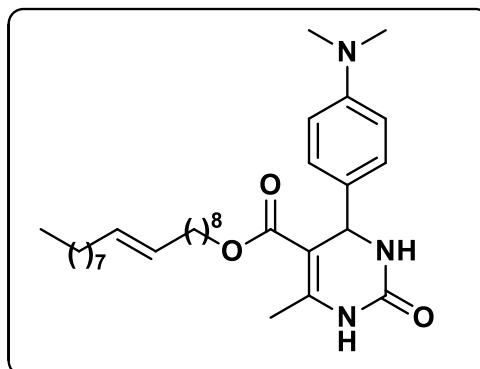
29,1; 29,1; 29,0; 28,5; 25,7; 22,6; 18,1; 14,0.



6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-

carboxilato de (E)-octadec-9-enila (9i):

M.M.: 525,77 g.mol⁻¹. Sólido amarelo. P.F.: 164-167 °C. Rend.: 64%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,15 (sl, 1H, NH); 7,54 (m, 2H, 3CH-Ar); 7,34 (m, 3H, 3CH-Ar); 6,42 (sl, 1H, NH); 5,35 (s, 1H, CH benzílico); 5,30 (m, 2 H, 2CH vinílicos);



3,96 (m, 2 H, CH₂ α-éster); 2,29 (s, 3 H, CH₃ anel pirimidínico); 1,88 (m, 4H, 2CH₂ alílicos); 1,35 (m, 2H, CH₂ β-éster); 1,23 (m, 24H, 12CH₂); 0,82 (t, J= 6 Hz, 3H, CH₃).

6-metil-2-oxo-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (9Z,12Z)-octadec-9,12-dienila

(11j): M.M.: 515,13 g.mol⁻¹.

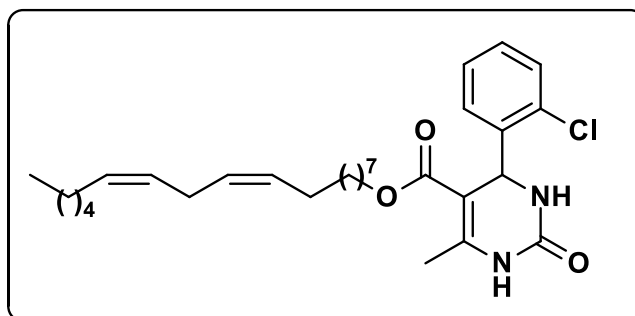
Sólido amarelo. P.F.: 92-95 °C.

Rend.: 67%. RMN ¹H (300

MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,75 (sl, 1H, NH); 7,37 (m, 1H, CH-Ar);

7,24 (m, 4H, 4CH-Ar); 6,42 (sl,

1H, NH); 5,87 (sl, 1H, CH benzílico); 5,82 (sl, 1H, NH); 5,35 (m, 4 H, 4CH vinílicos); 3,96 (m, 2 H, CH₂ α-éster); 2,77 (m, 1H, bis-alílico); 2,44 (s, 3 H, CH₃ anel pirimidínico); 2,04 (m, 4H, 2CH₂ alílicos); 1,36-1,16 (m, 18H, 9CH₂); 0,89 (t, J= 6 Hz, 3H, CH₃).



8 ANEXOS

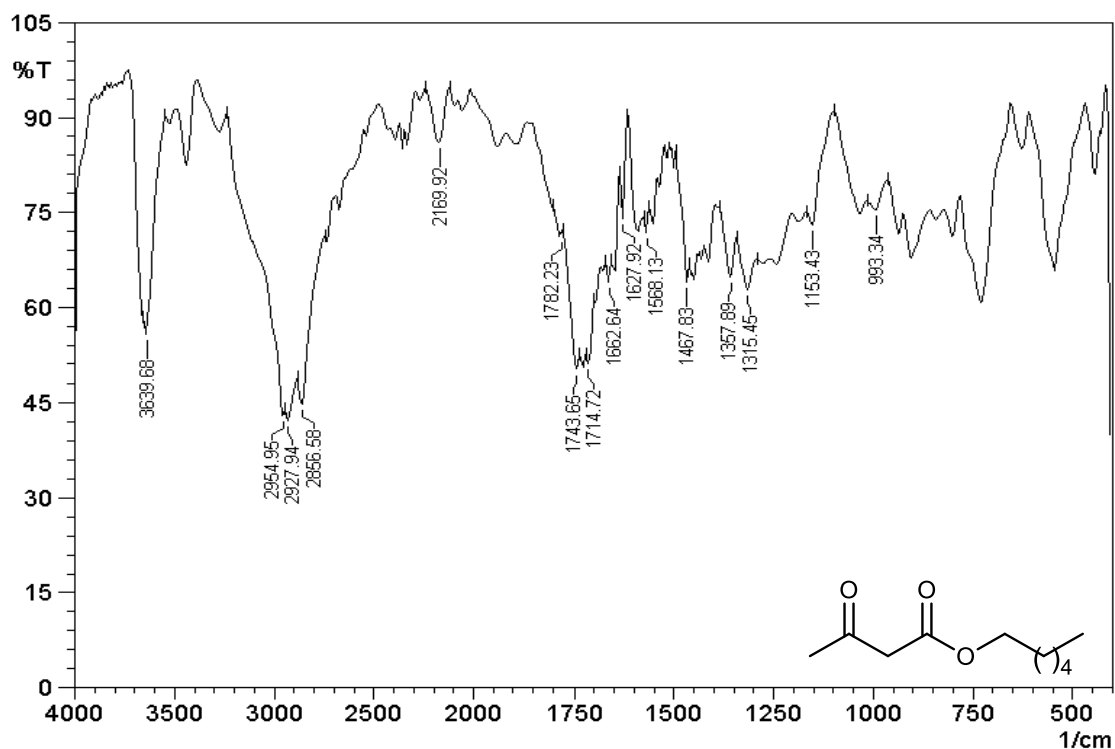


Figura 32. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de hexila (4a) em KBr.

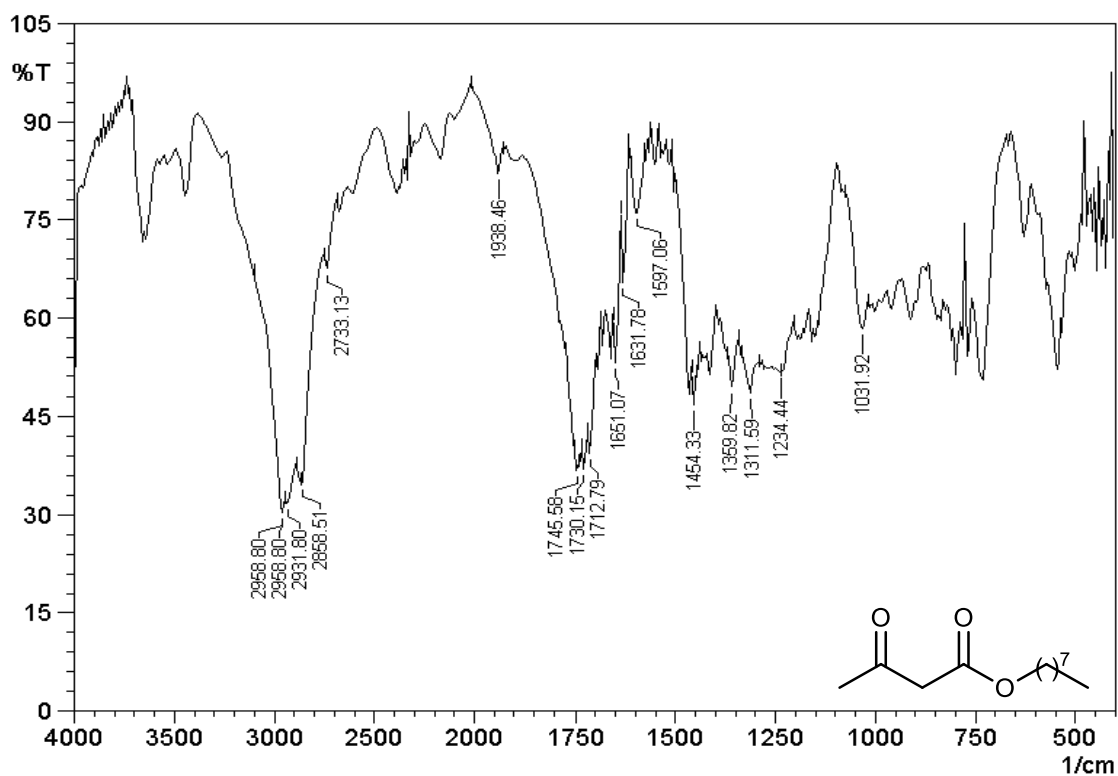


Figura 33. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de octila (4b) em KBr.

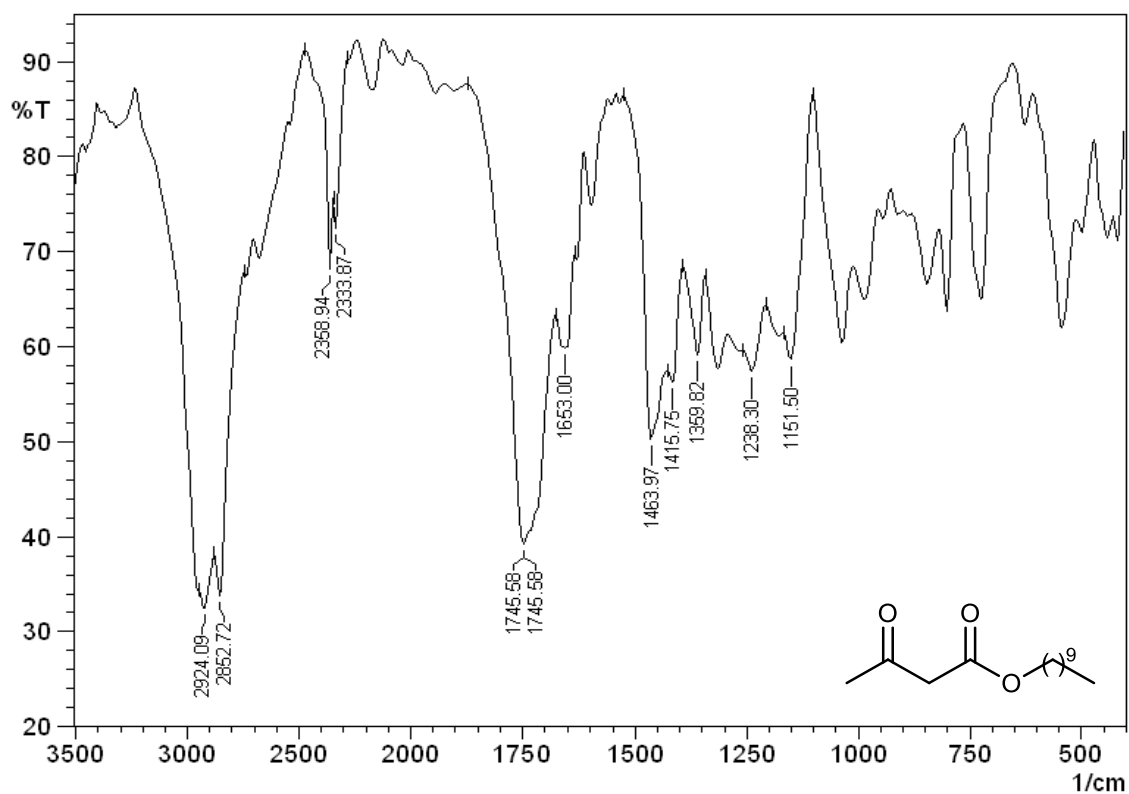


Figura 34. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de decila (4c) em KBr.

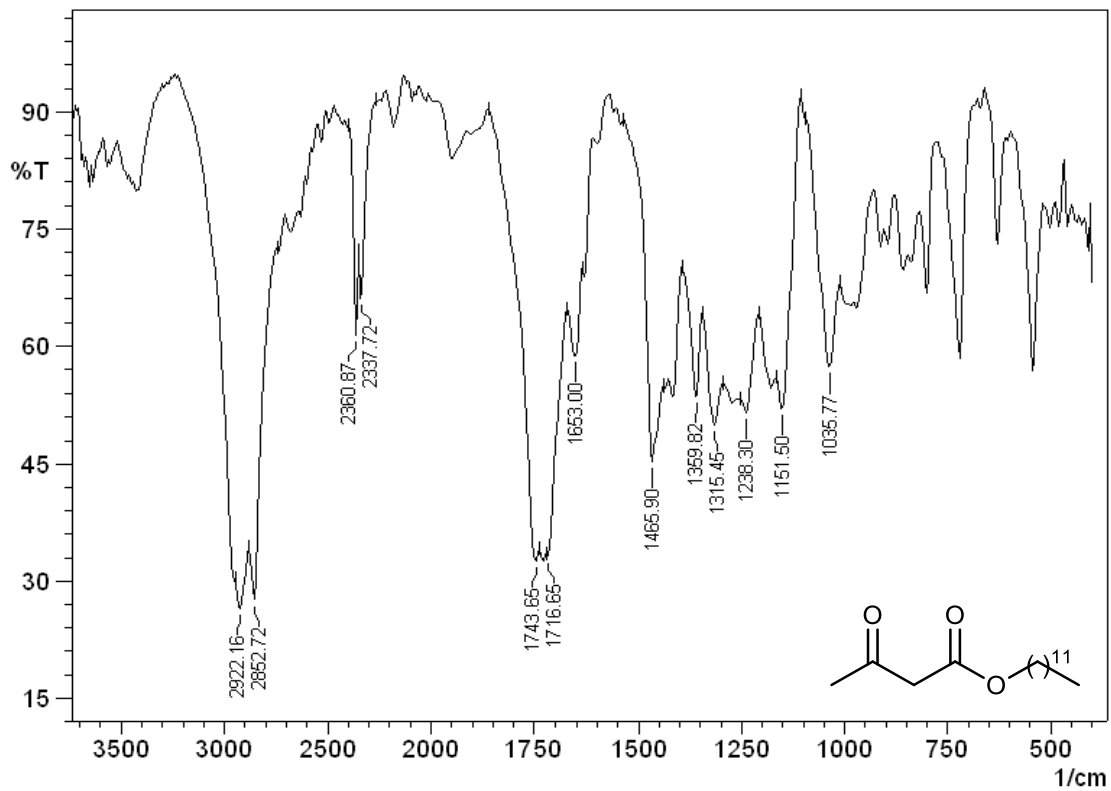


Figura 35. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de dodecila (4d) em KBr.

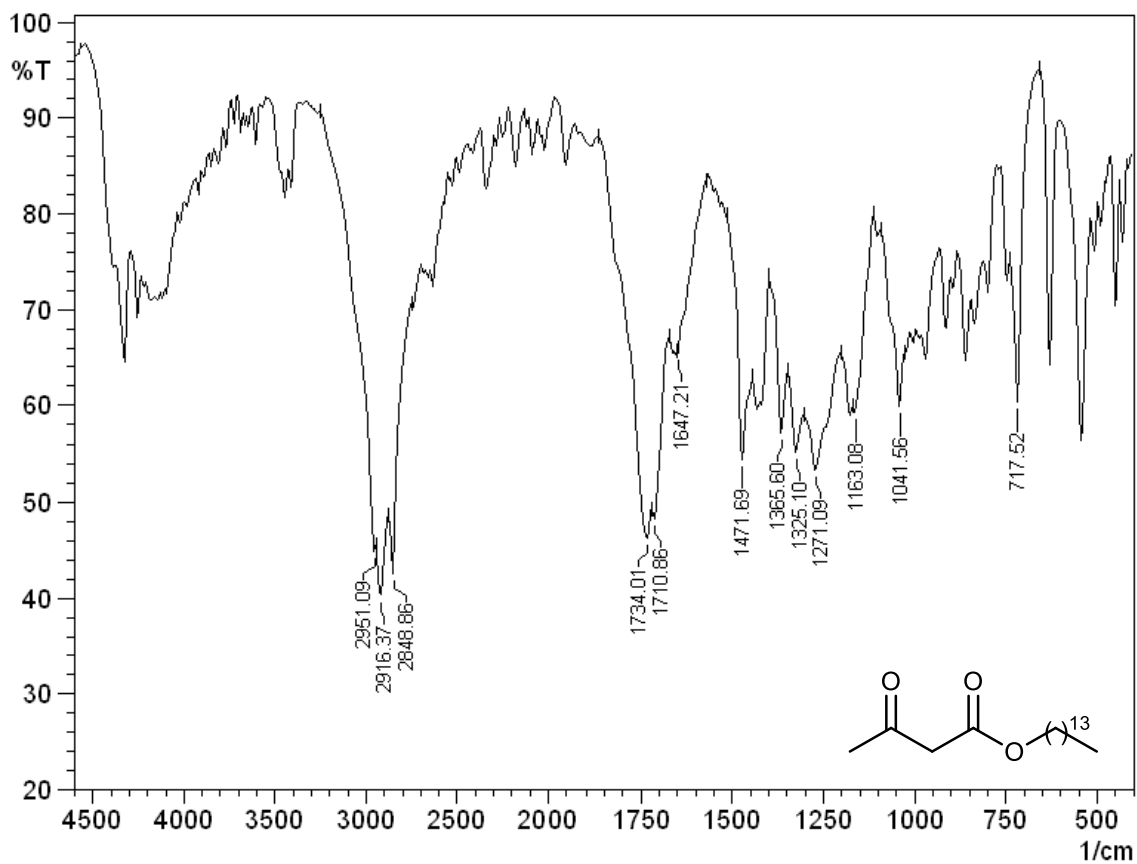


Figura 36. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de tetradecila (4e) em KBr.

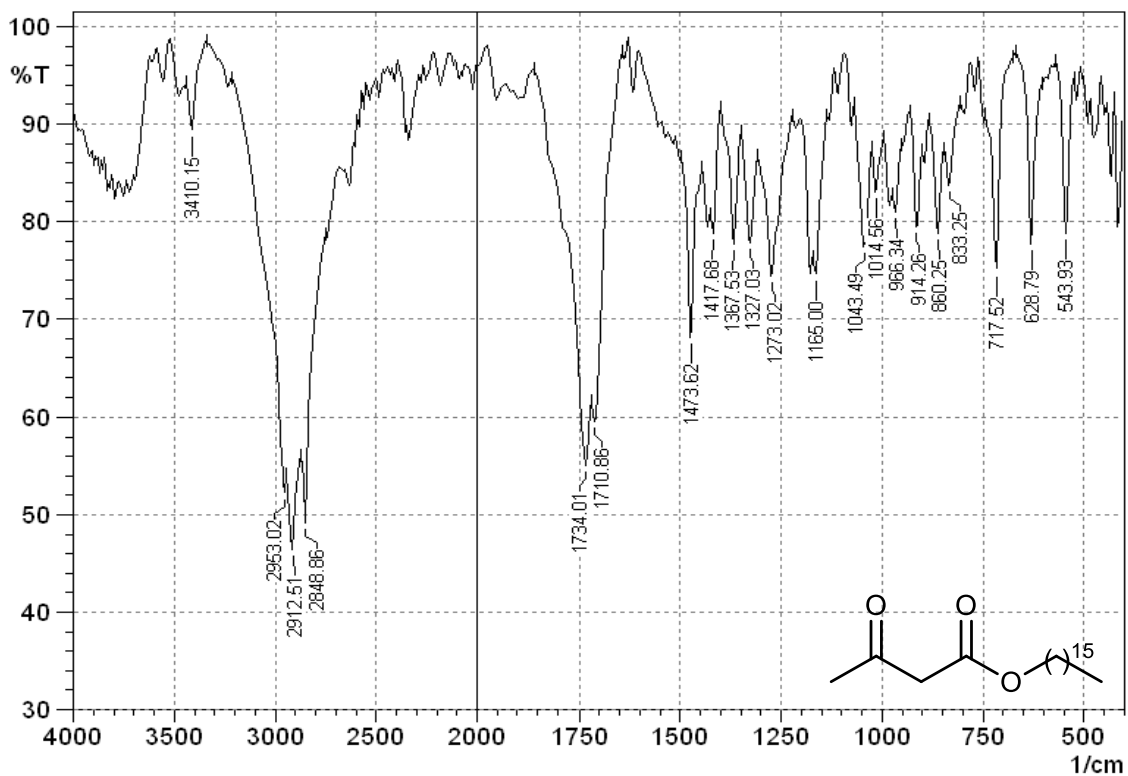


Figura 37. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de hexadecila (4f) em KBr.

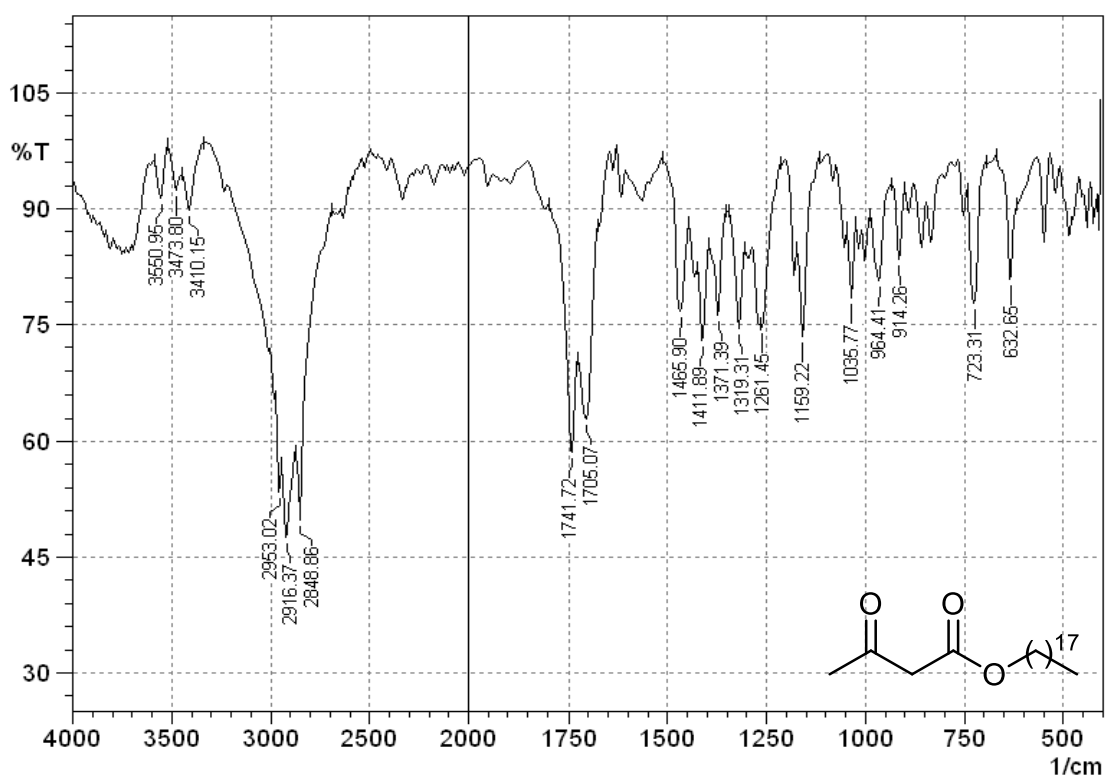


Figura 38. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de octadecila (**4g**) em KBr.

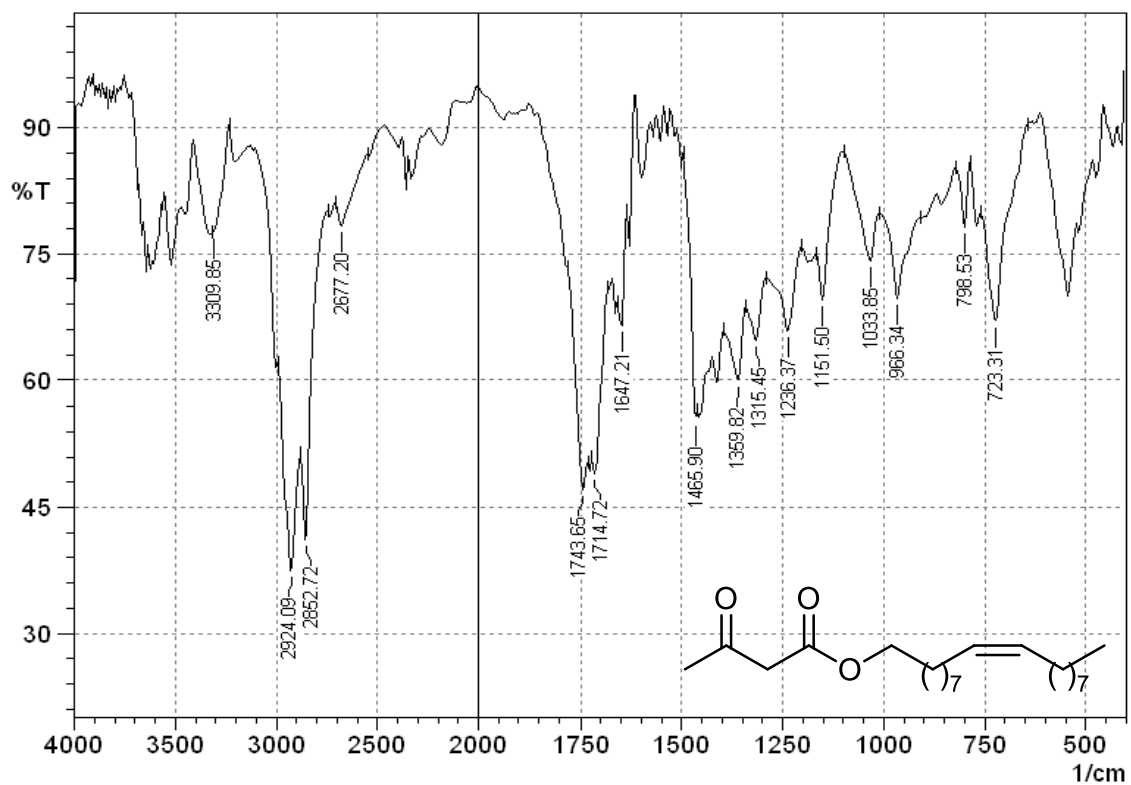


Figura 39. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de (*Z*)-octadec-9-en-1-ila (**4h**) em KBr.

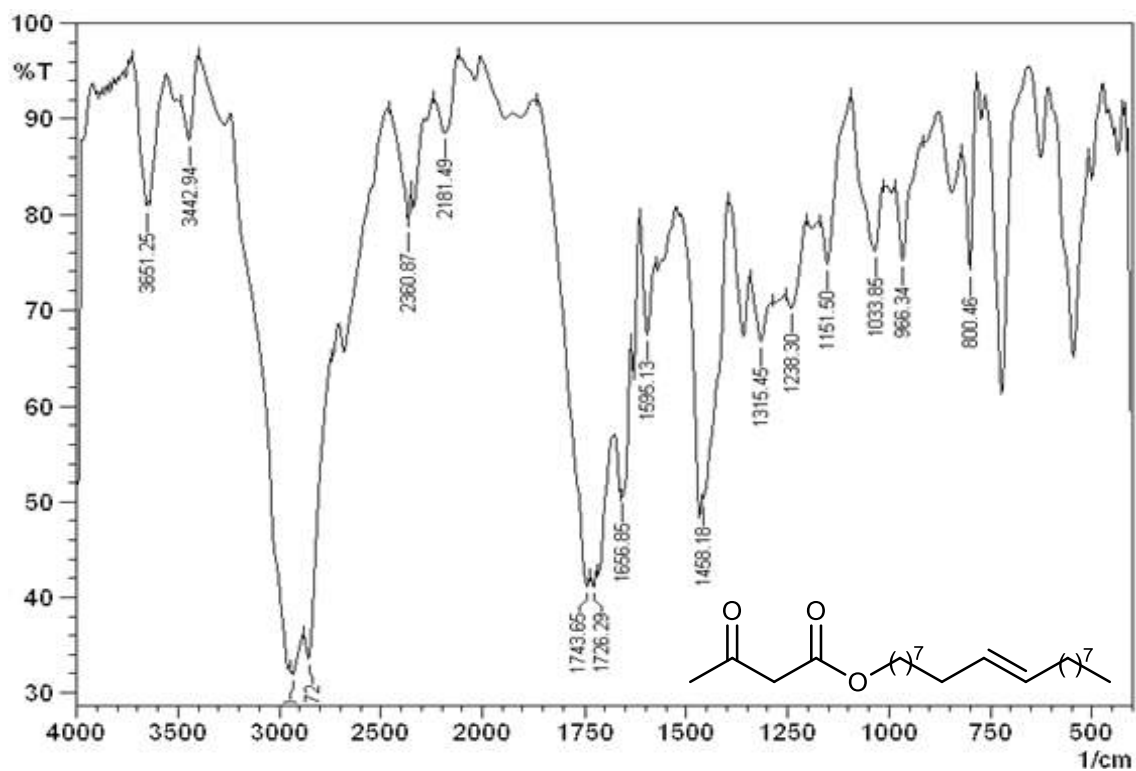


Figura 40. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de (*E*)-octadec-9-en-1-ila (**4i**) em KBr.

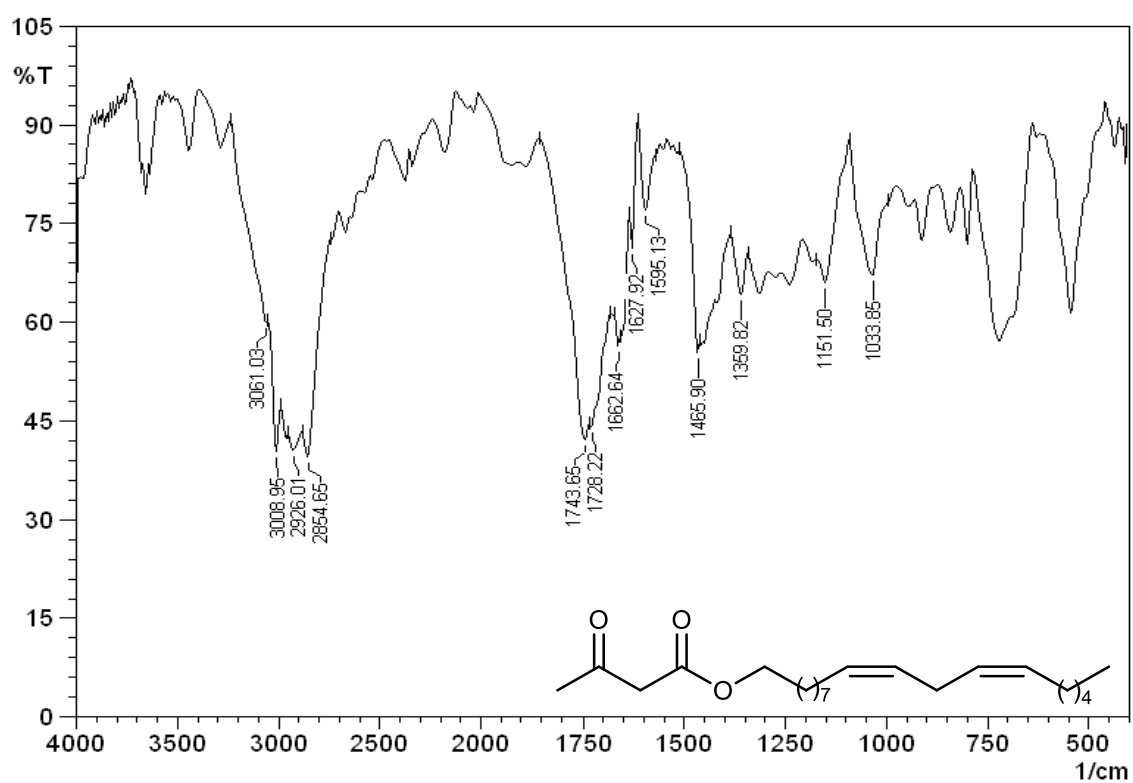


Figura 41. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de (*9Z*, *12Z*)-octadeca-9,12-dien-1-ila (**4j**) em KBr.

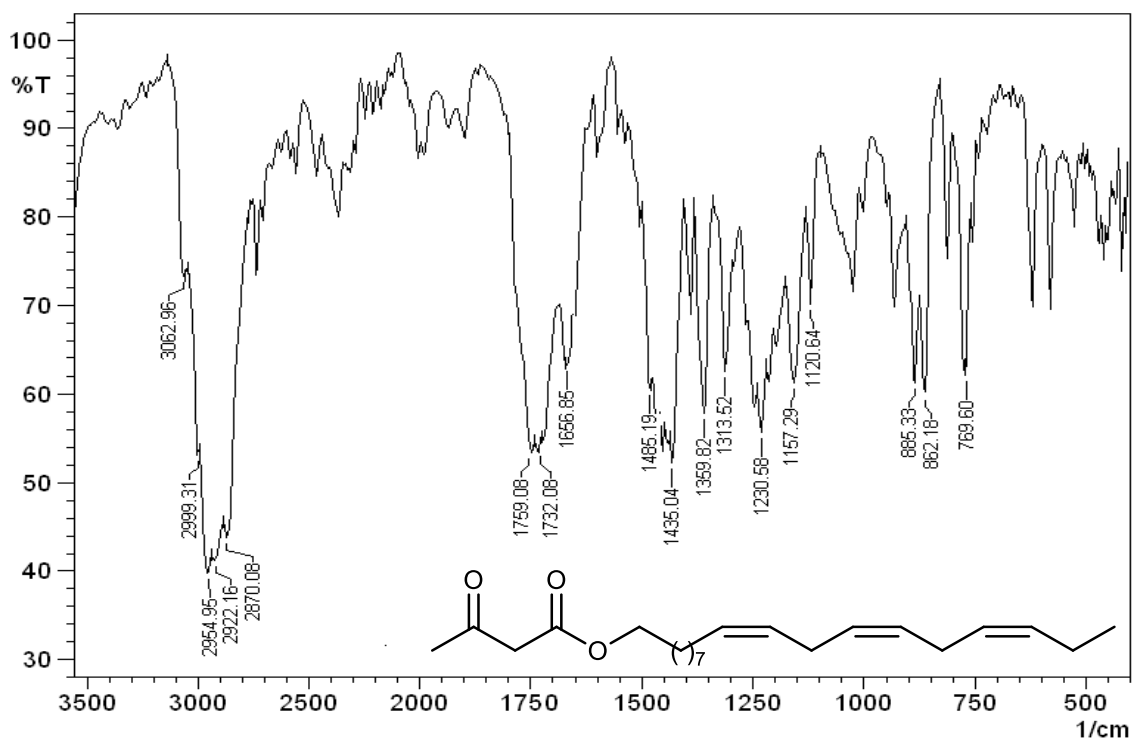


Figura 42. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de (9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trien-1-ila (**4k**) em KBr.

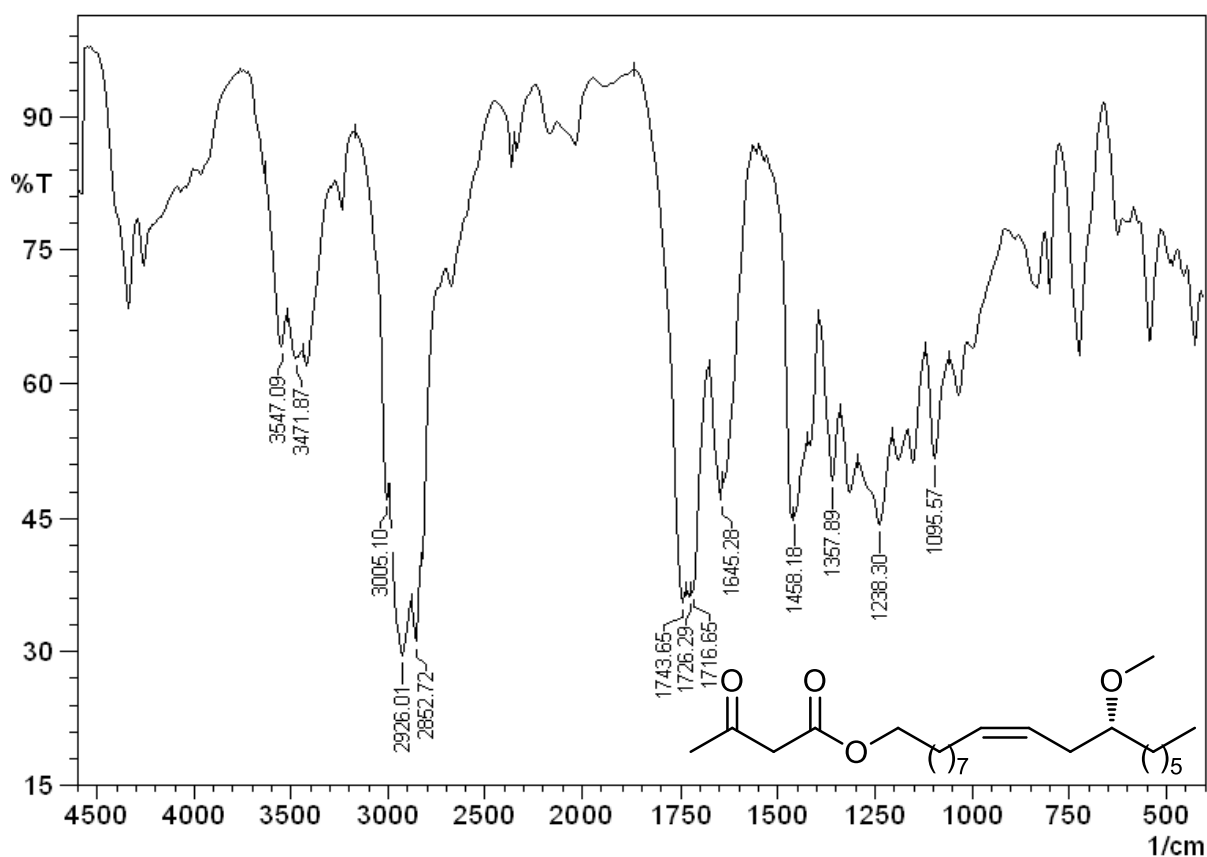


Figura 43. Espectro de IV do 3-oxobutanoato de (S,Z)-12-metoxioctadeca-9-en-1-ila (**4m**) em KBr.

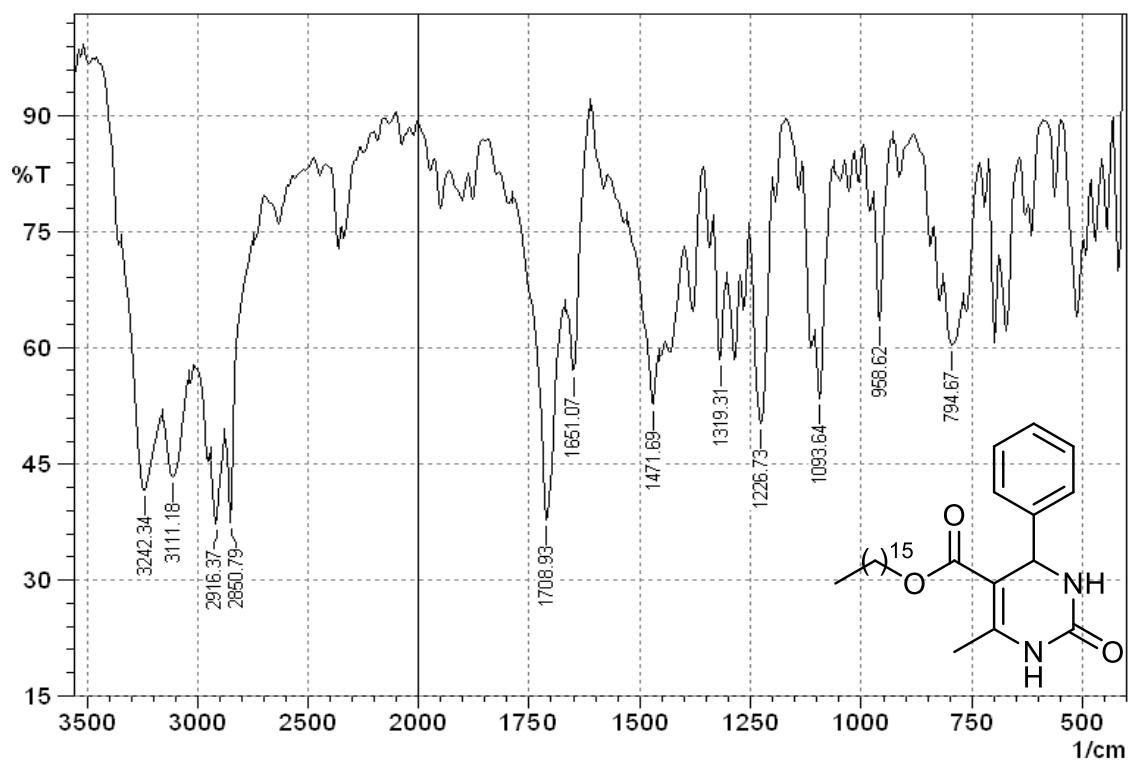


Figura 44. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila (**7f**) em KBr.

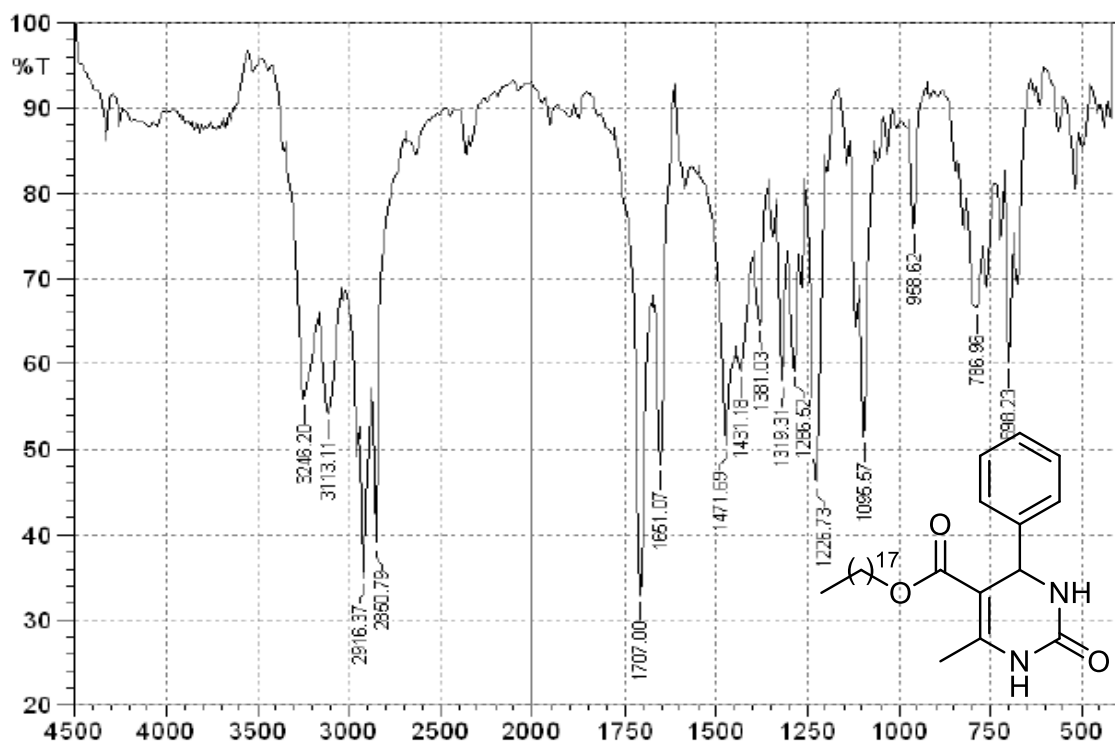


Figura 45. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila (**7g**) em KBr.

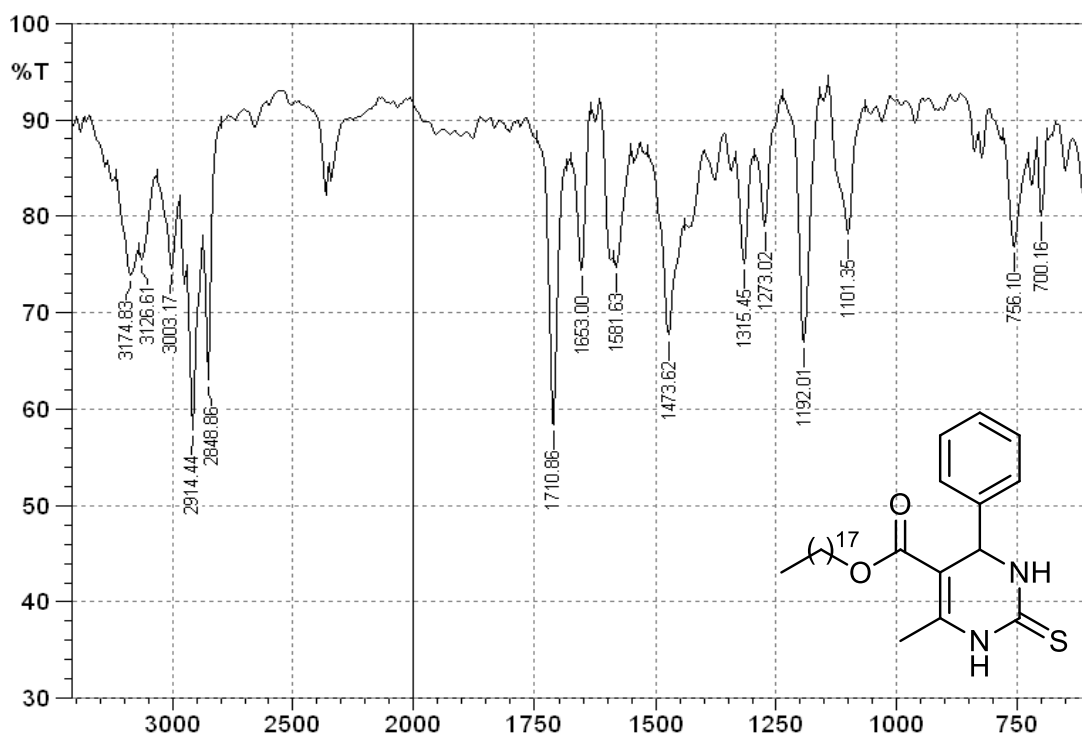


Figura 46. Espectro de IV da 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila (**12g**) em KBr.

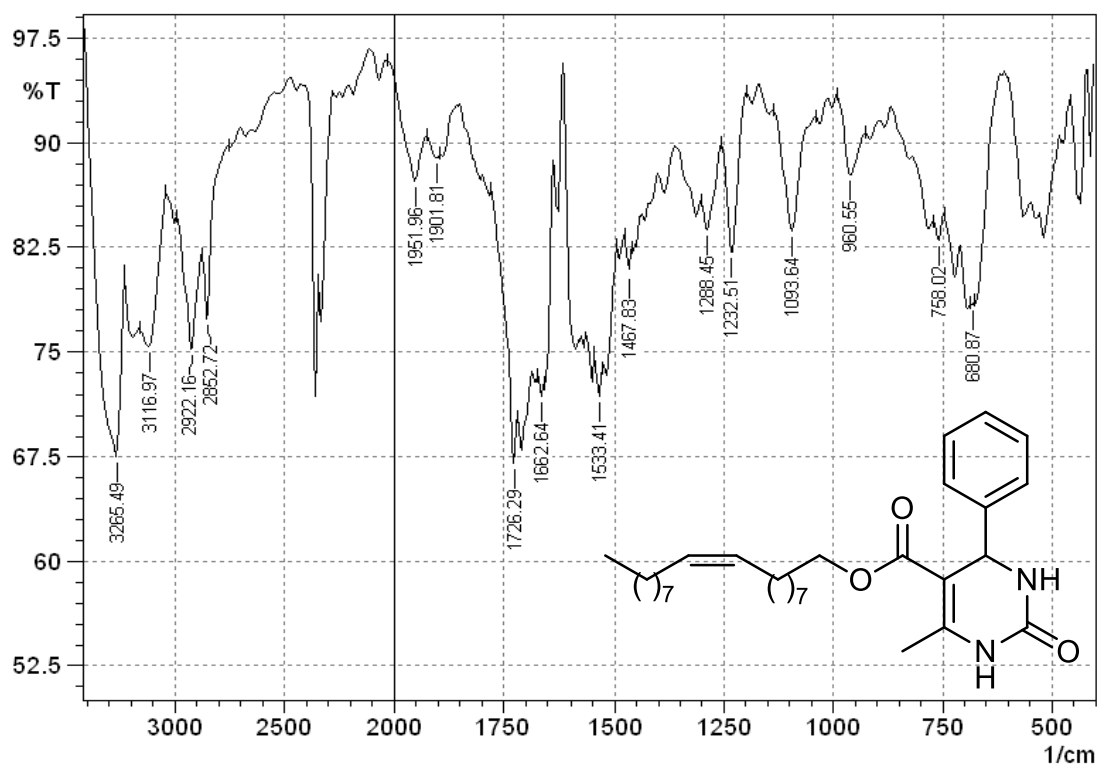


Figura 47. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**7h**) em KBr.

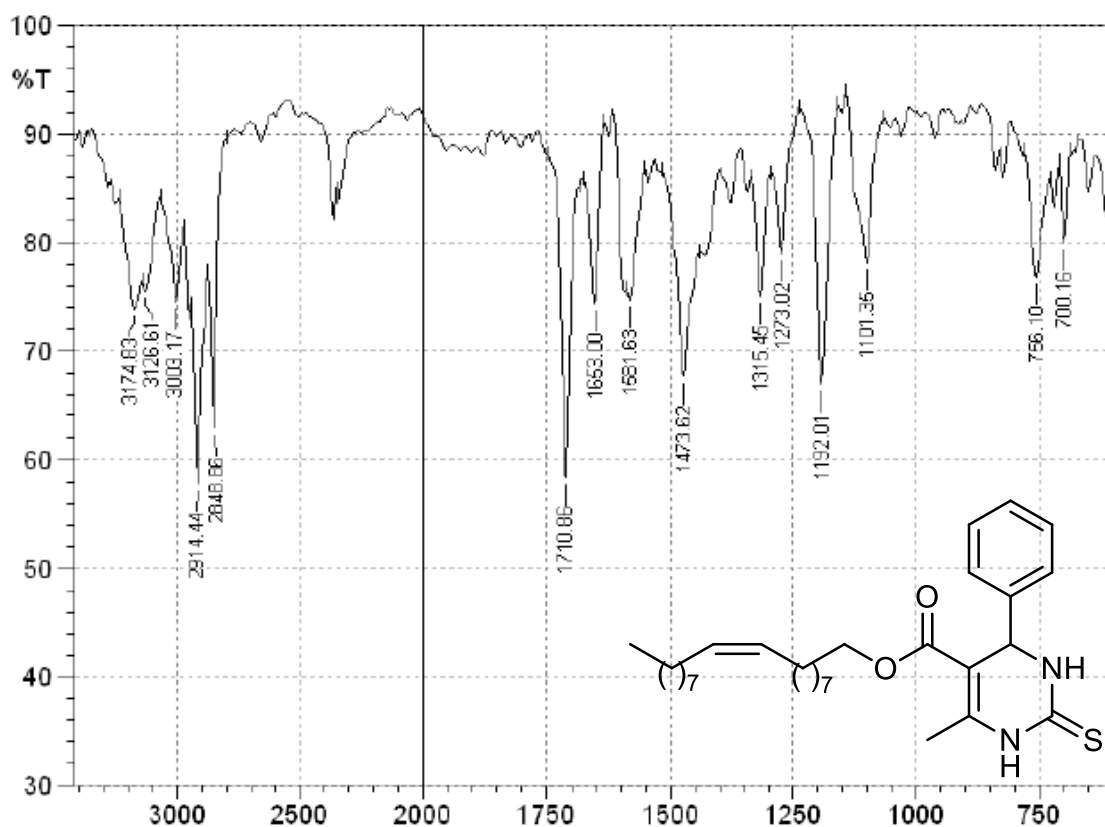


Figura 48. Espectro de IV da 6-metil-2-tiooxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**12h**) em KBr

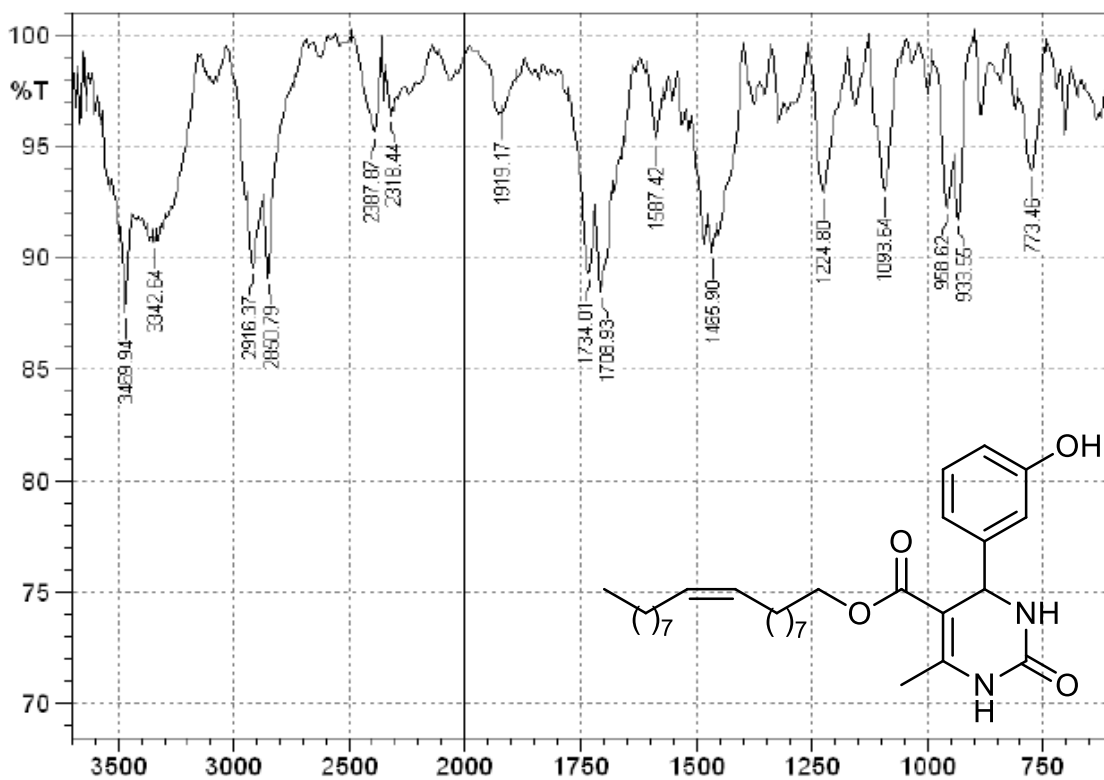


Figura 49. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**8h**) em KBr.

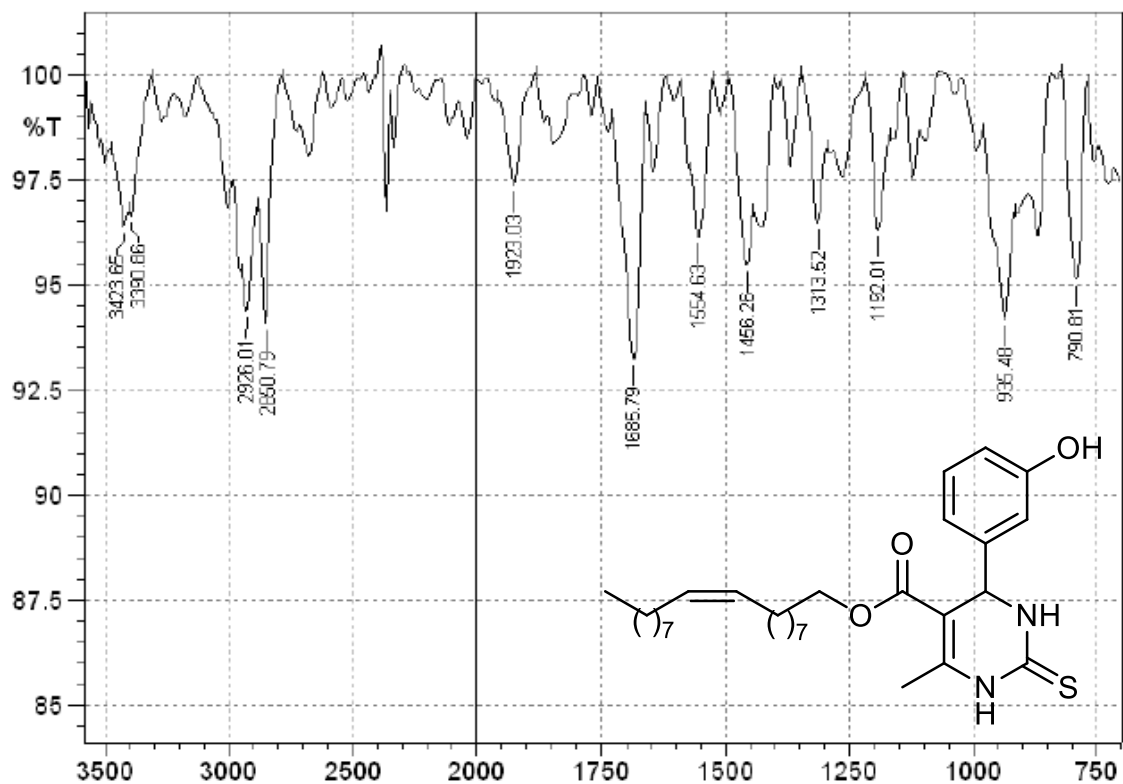


Figura 50. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**13h**) em KBr.

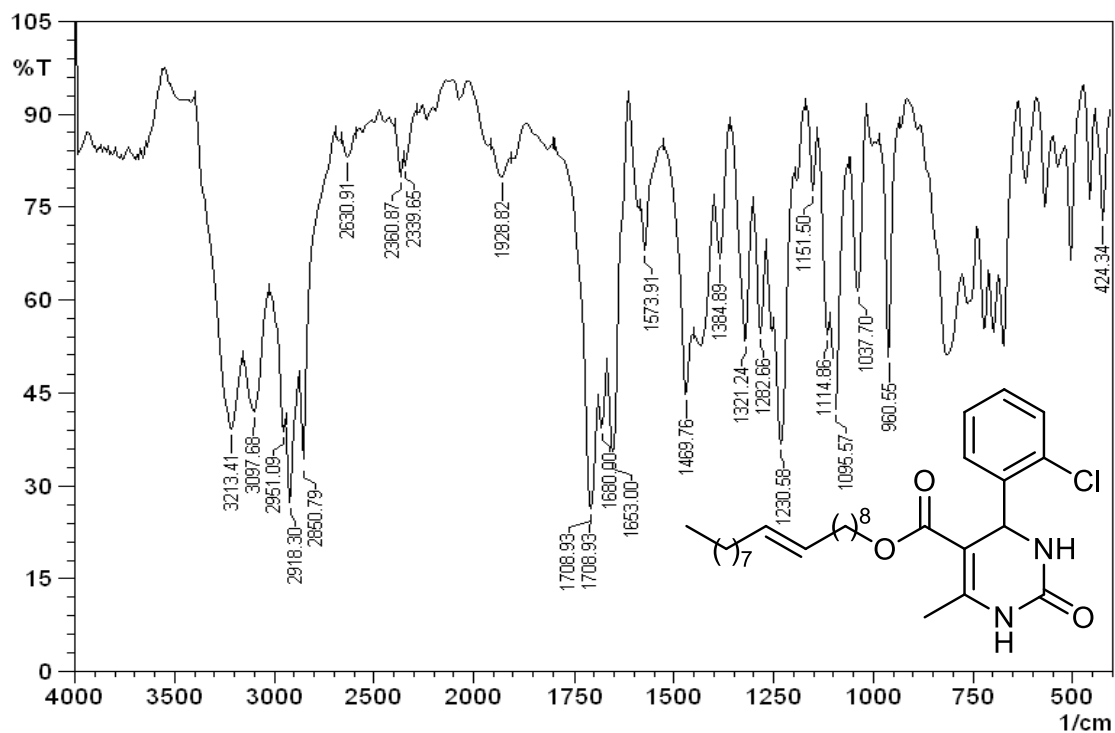


Figura 51. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina -5-carboxilato de (*E*)-octadec-9-enila (**11d**) em KBr.

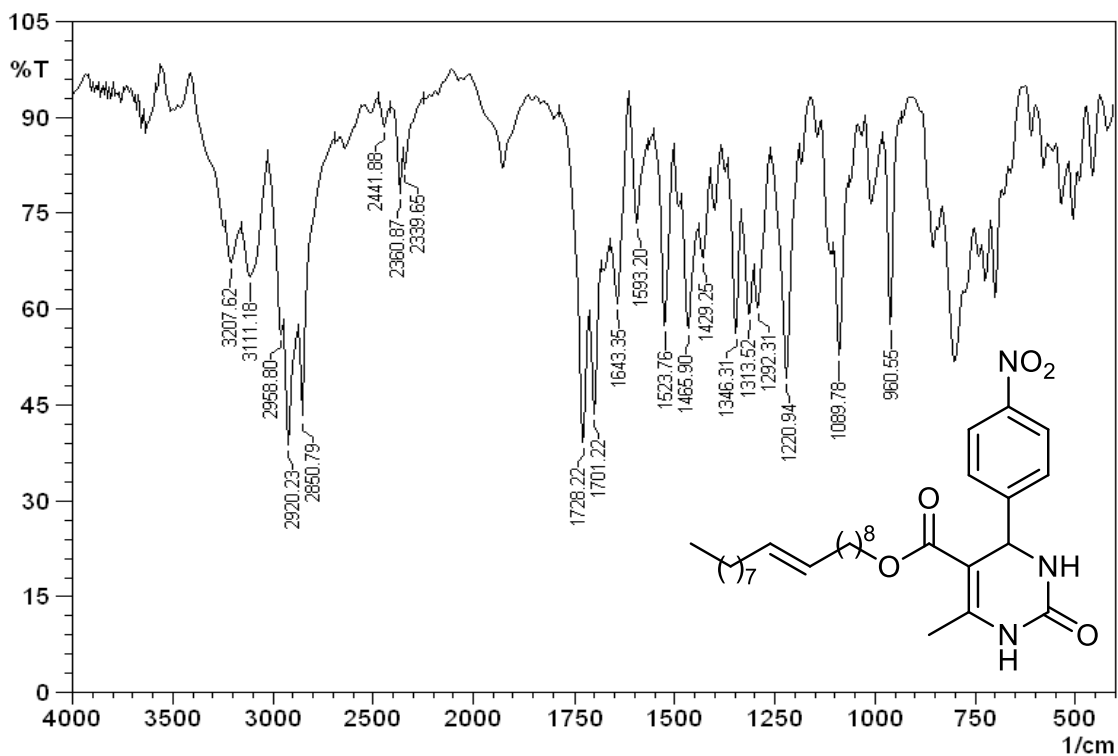


Figura 52. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina -5-carboxilato de (*E*)-octadec-9-enila (**10d**) em KBr.

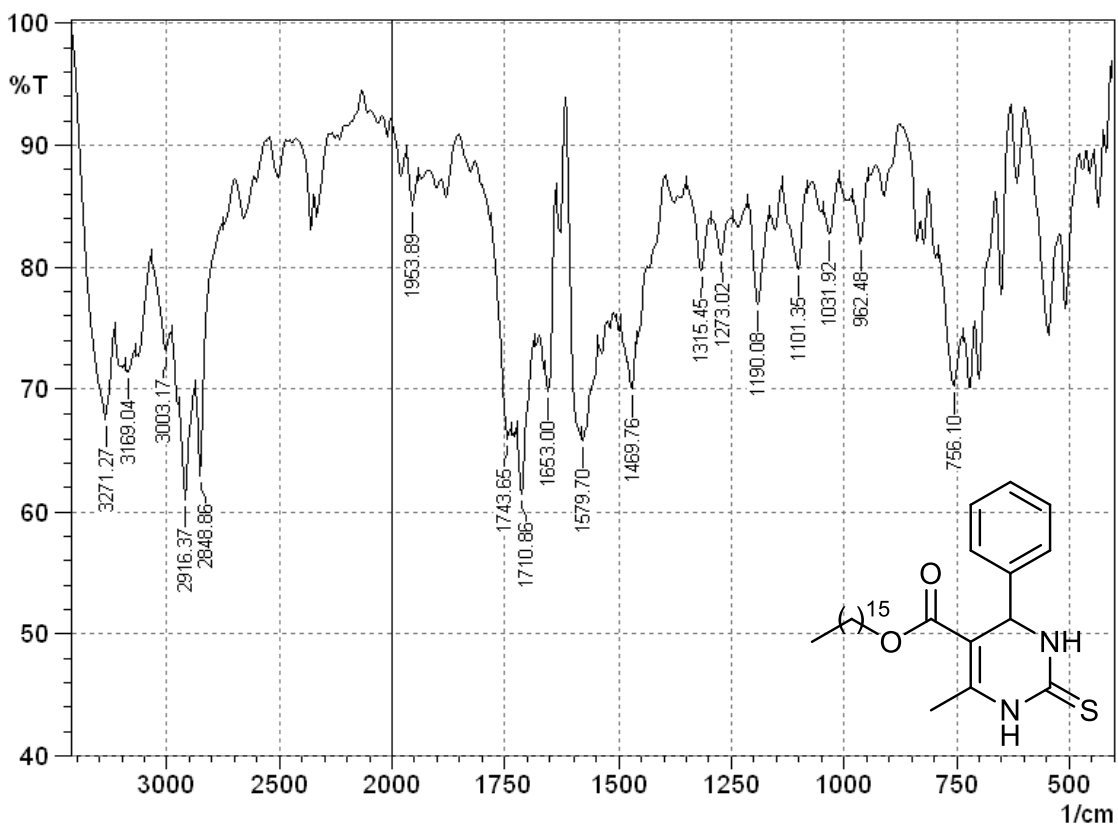


Figura 53. Espectro de IV da 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila (**12f**) em KBr

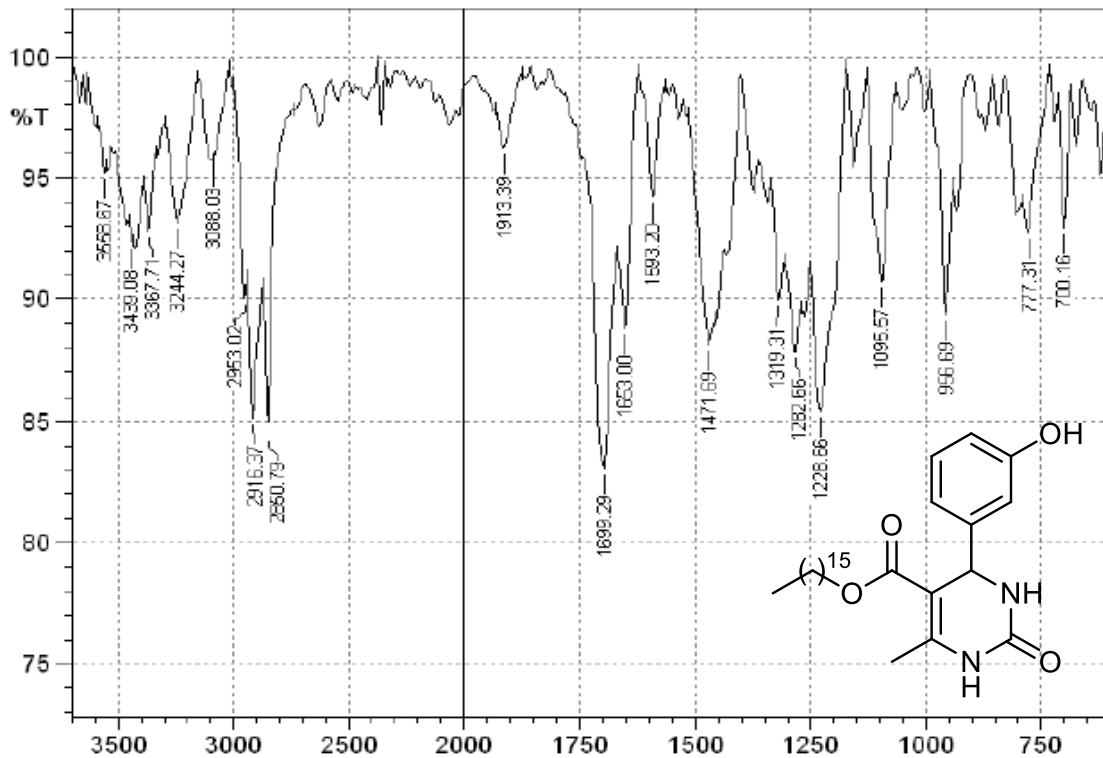


Figura 54. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (**8f**) em KBr

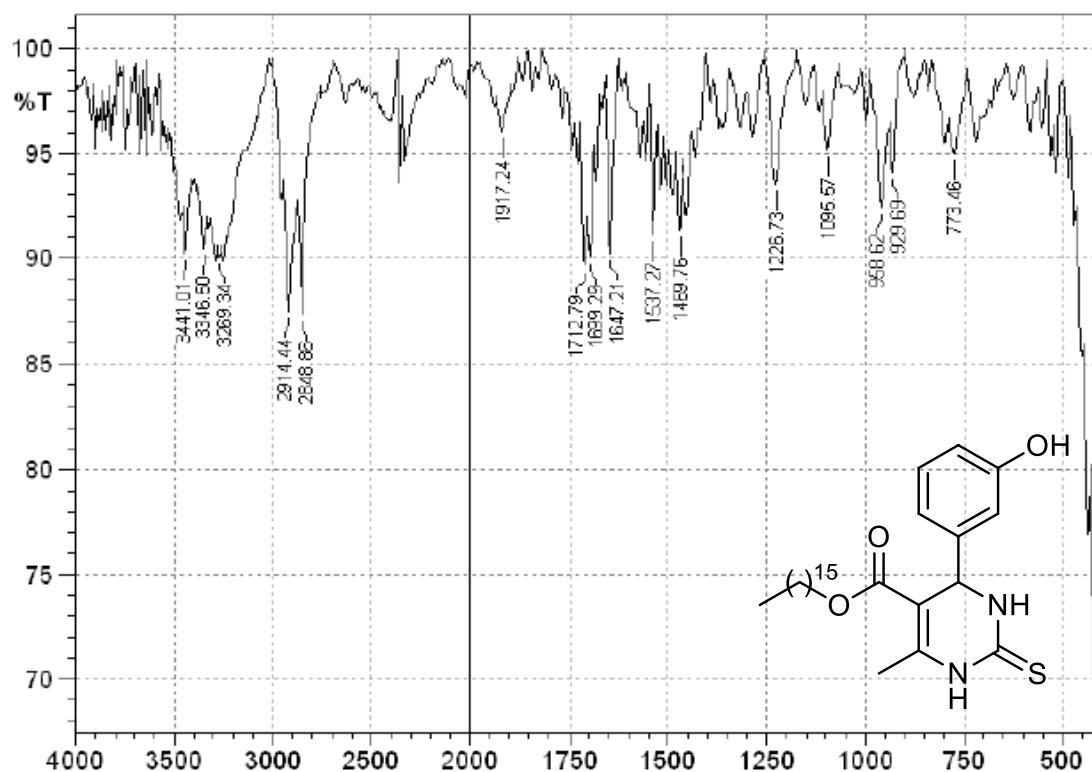


Figura 55. Espectro de IV da 6-metil-2-tio-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (**13f**) em KBr.

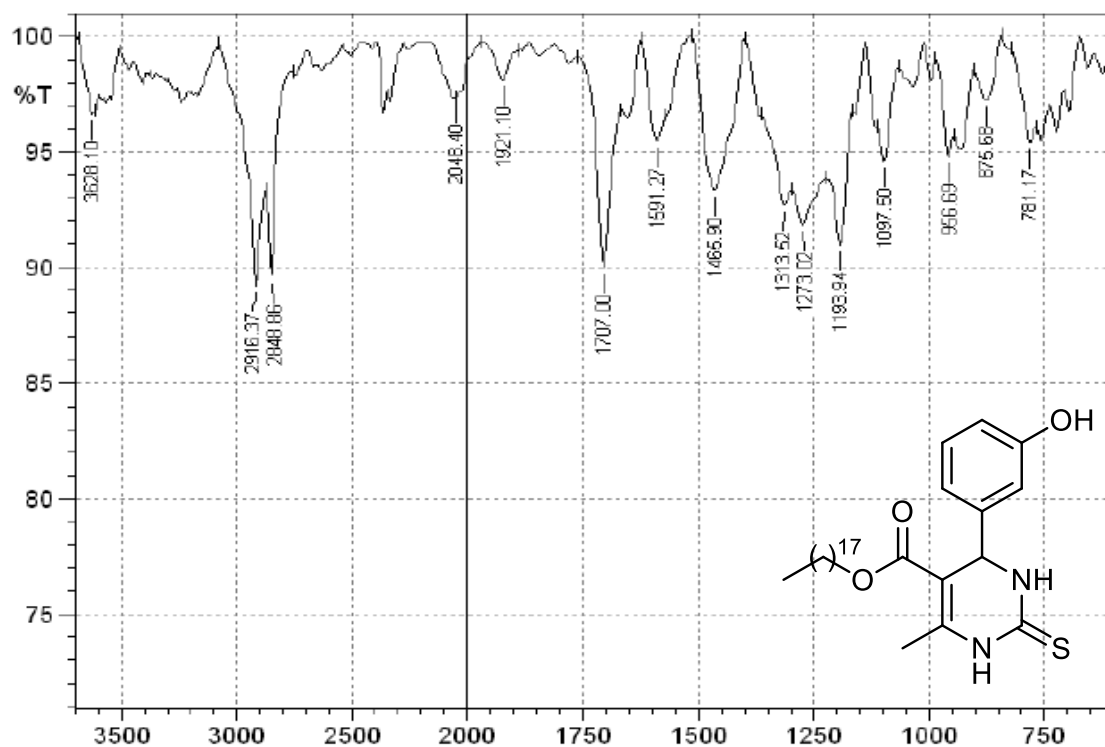


Figura 56. Espectro de IV da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**13g**) em KBr.

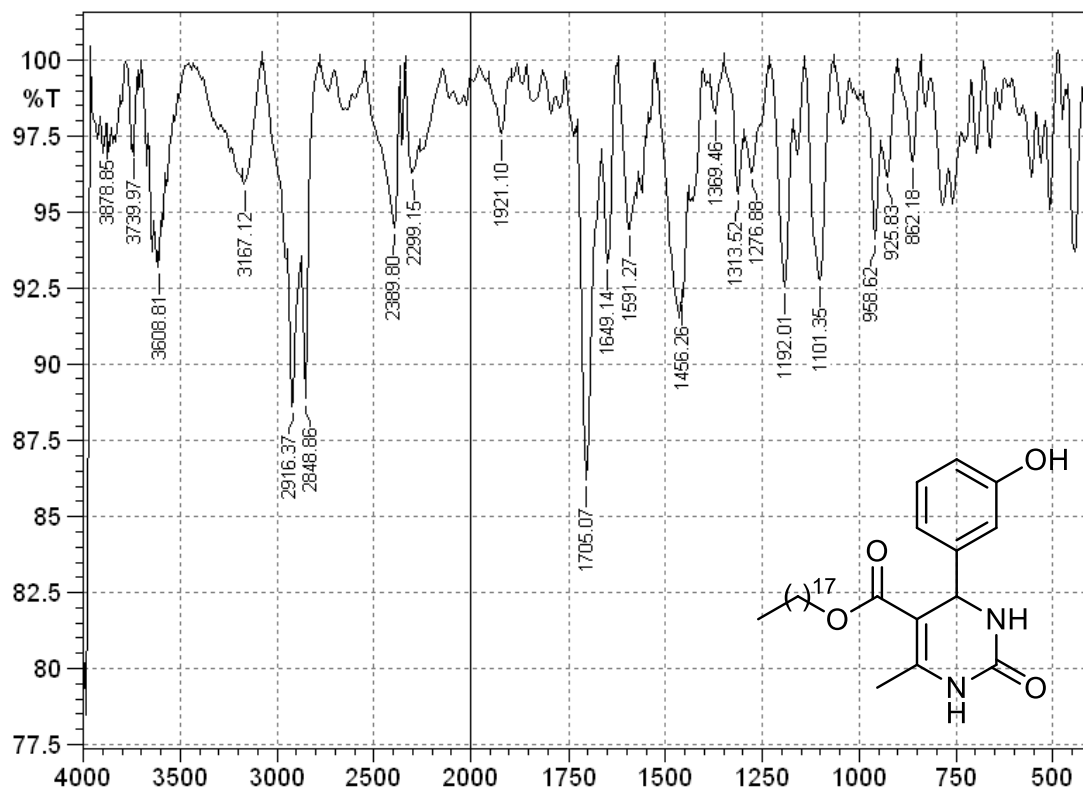


Figura 57. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**8g**) em KBr.

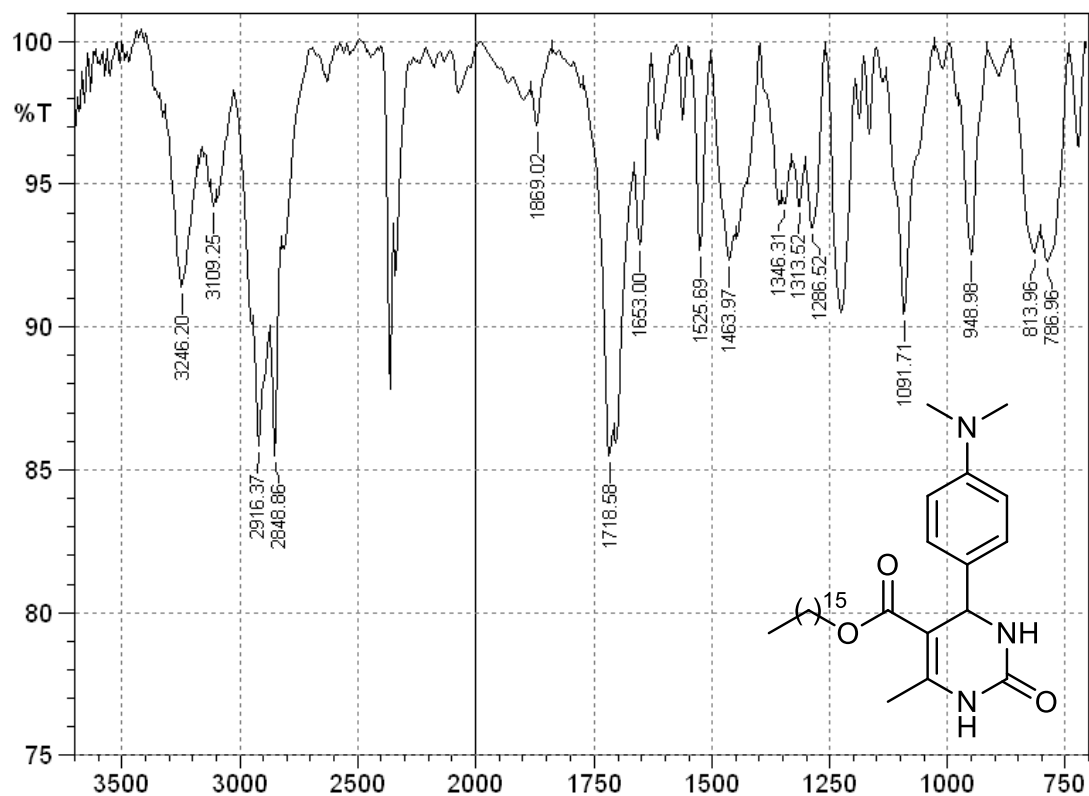


Figura 58. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (**9f**) em KBr.

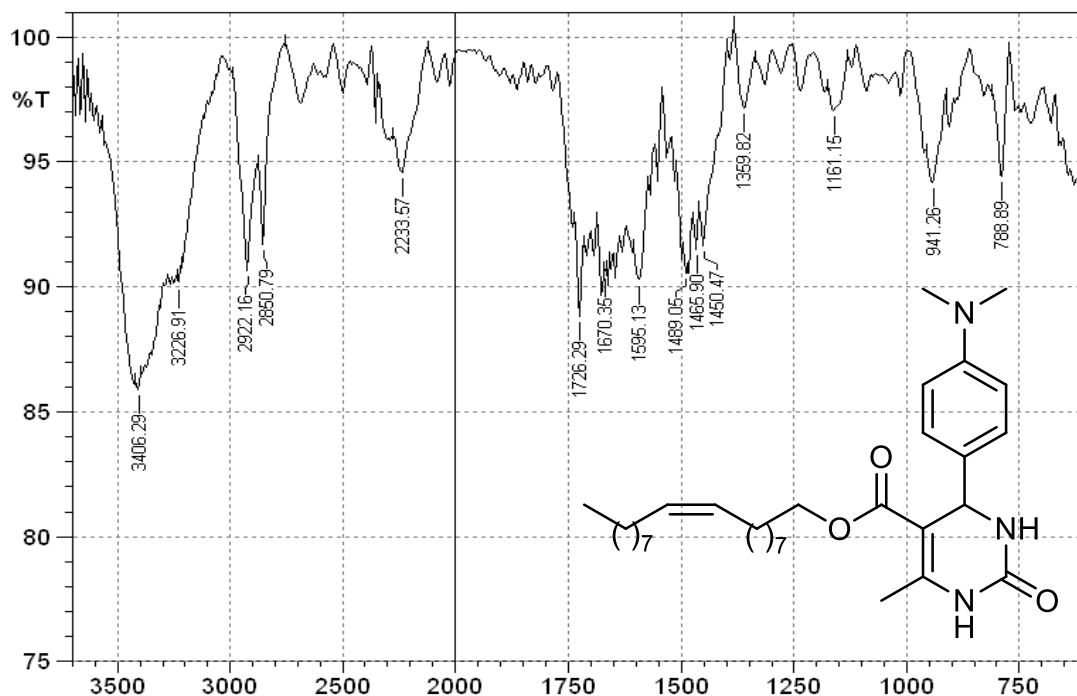


Figura 59. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**9h**) em KBr.

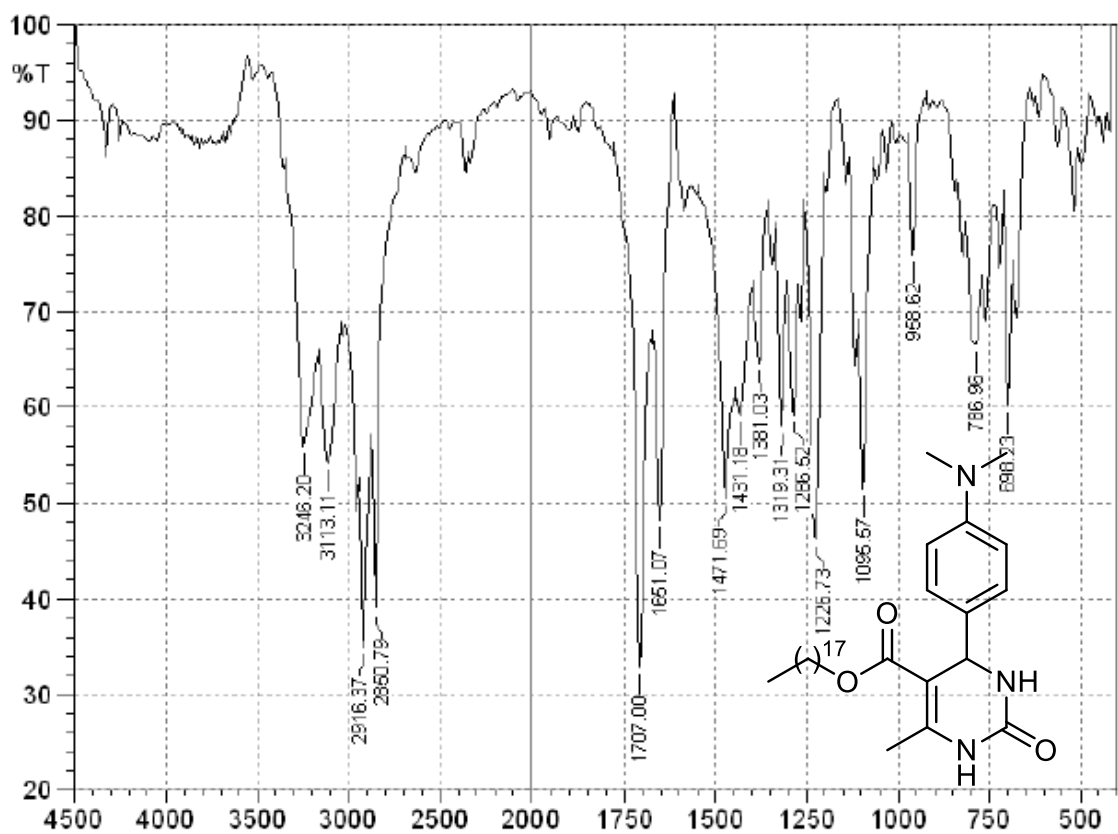


Figura 60. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**9g**) em KBr.

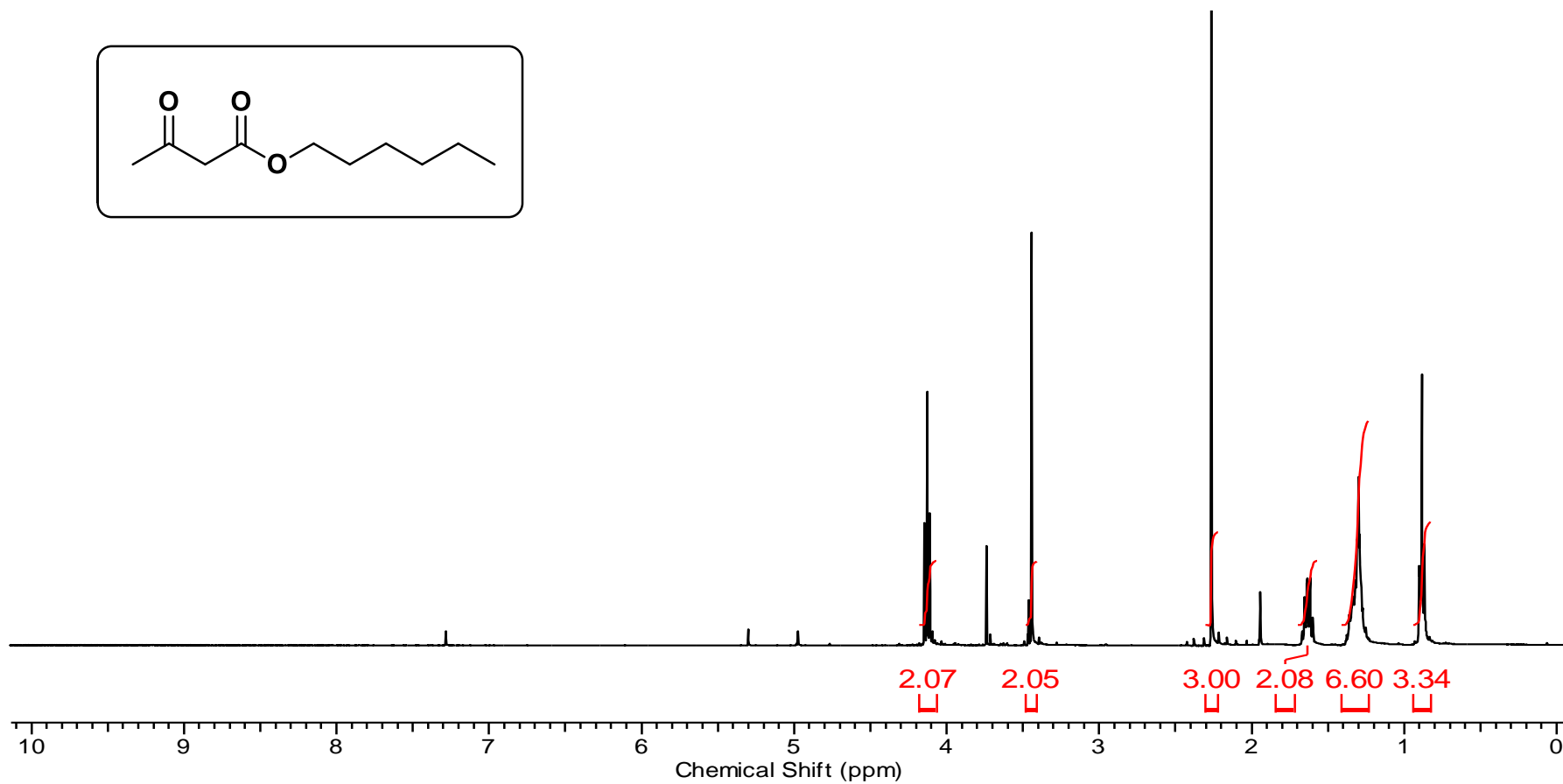
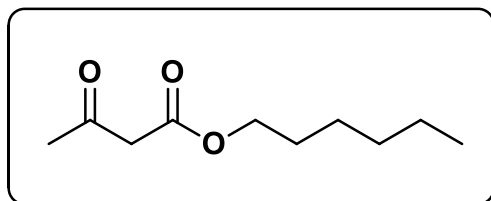


Figura 61. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) do 3-oxobutanoato de hexila (**4a**).

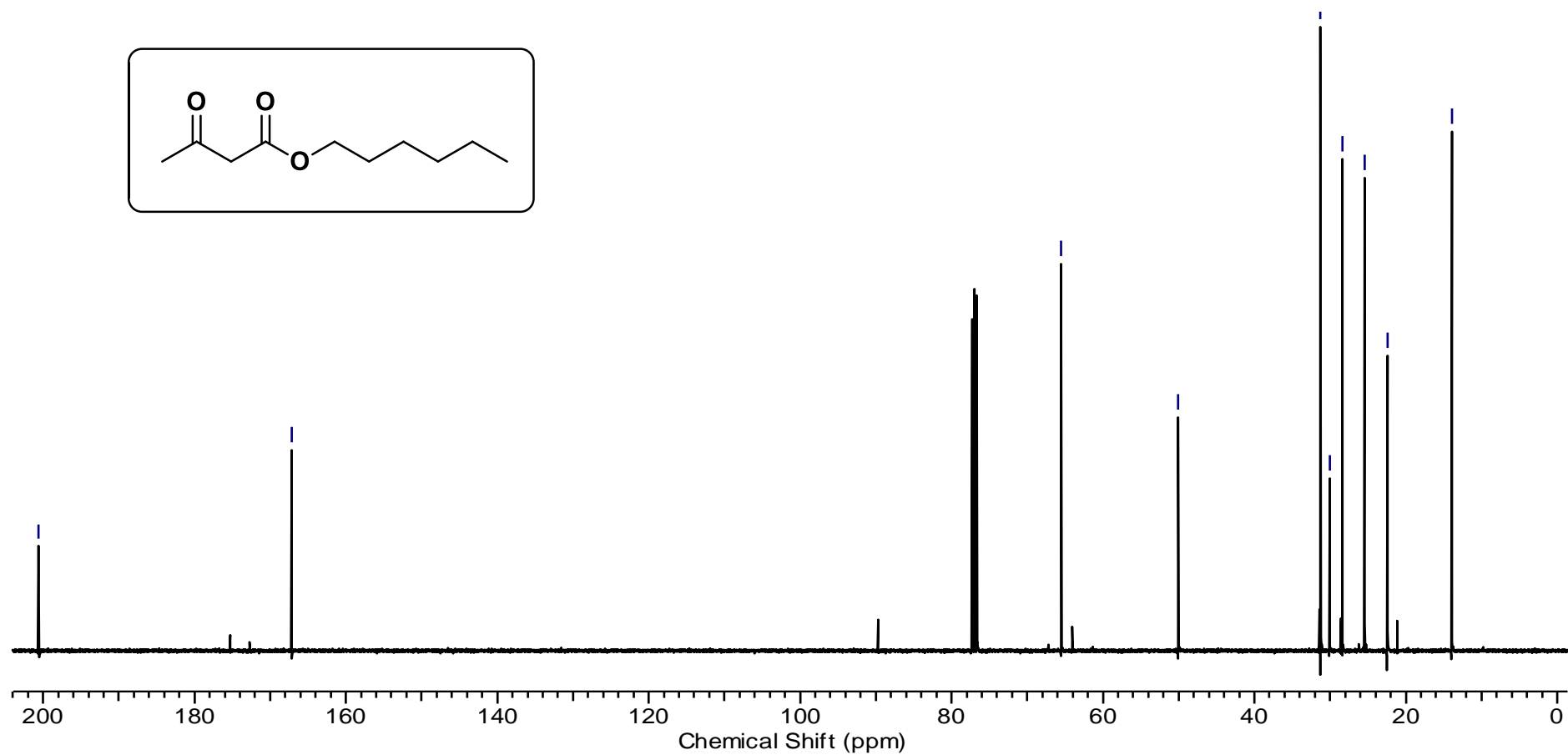
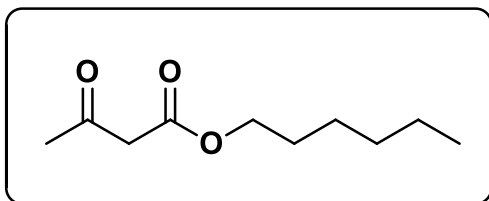


Figura 62. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do 3-oxobutanoato de hexila (**4a**).

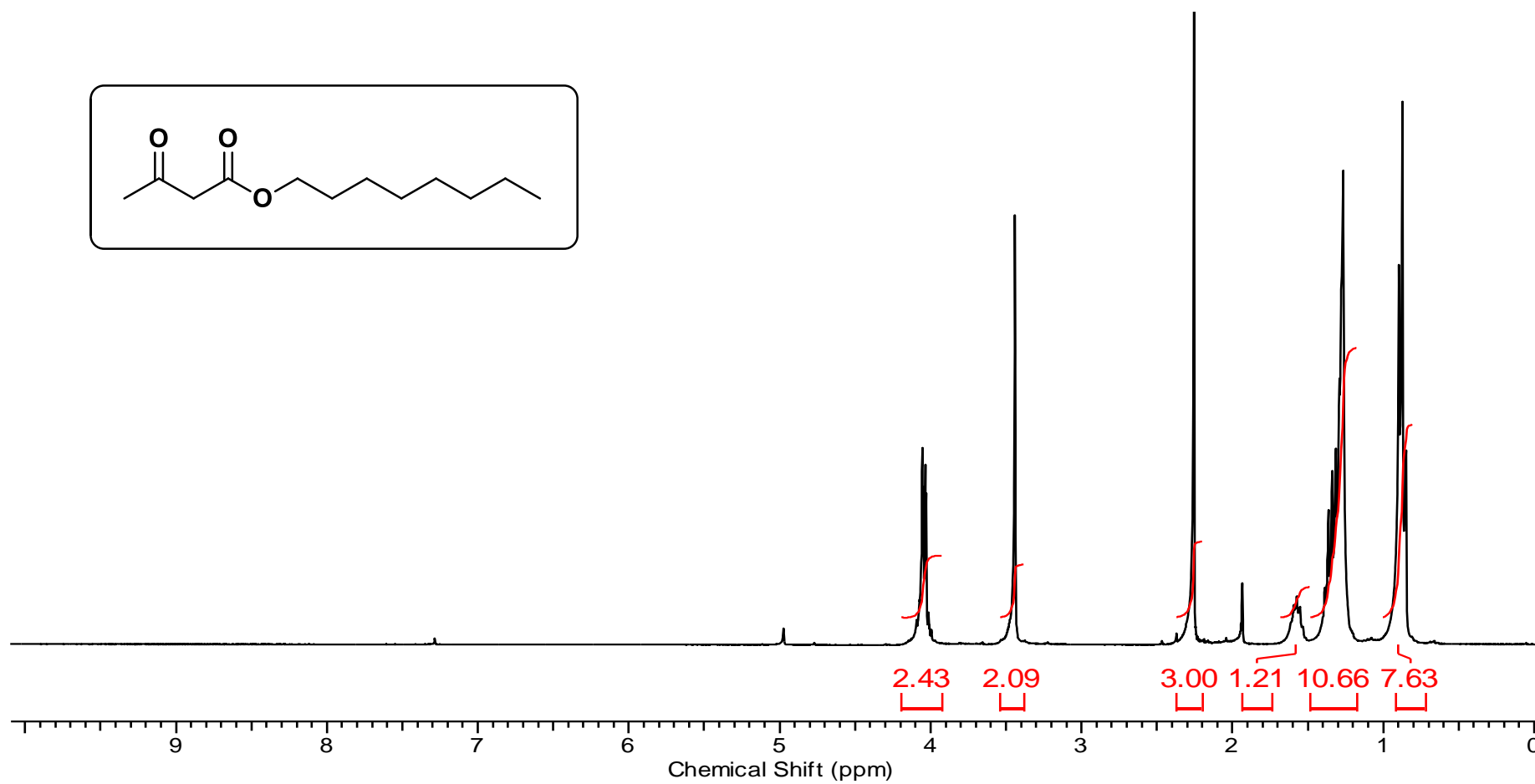
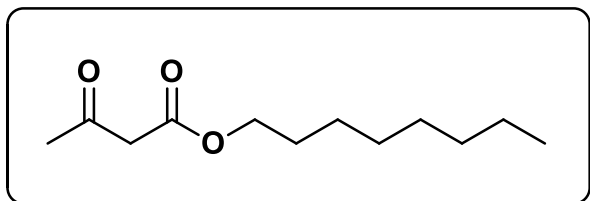


Figura 63. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) do 3-oxobutanoato de octila (**4b**).

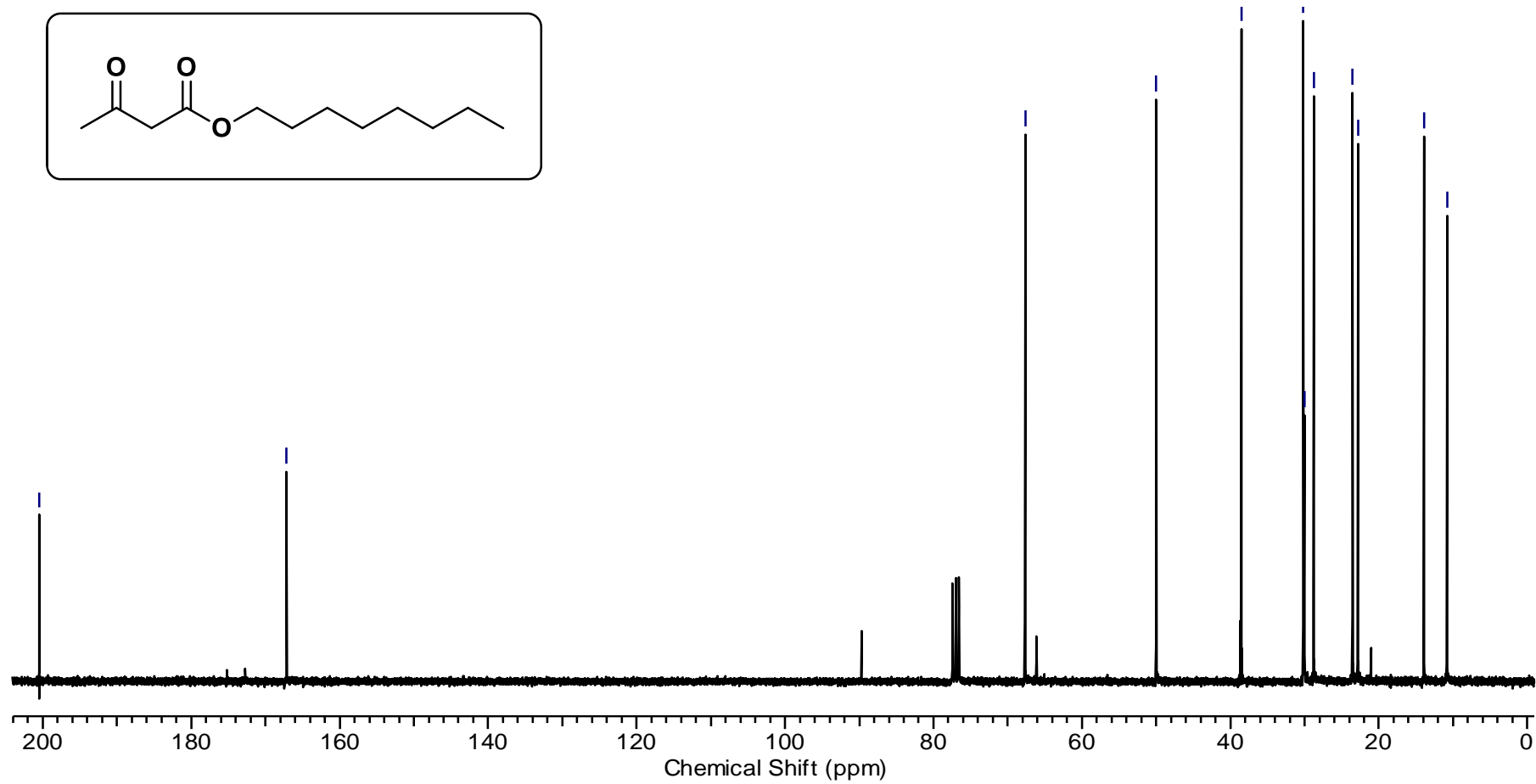


Figura 64. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do 3-oxobutanoato de octila (**4b**).

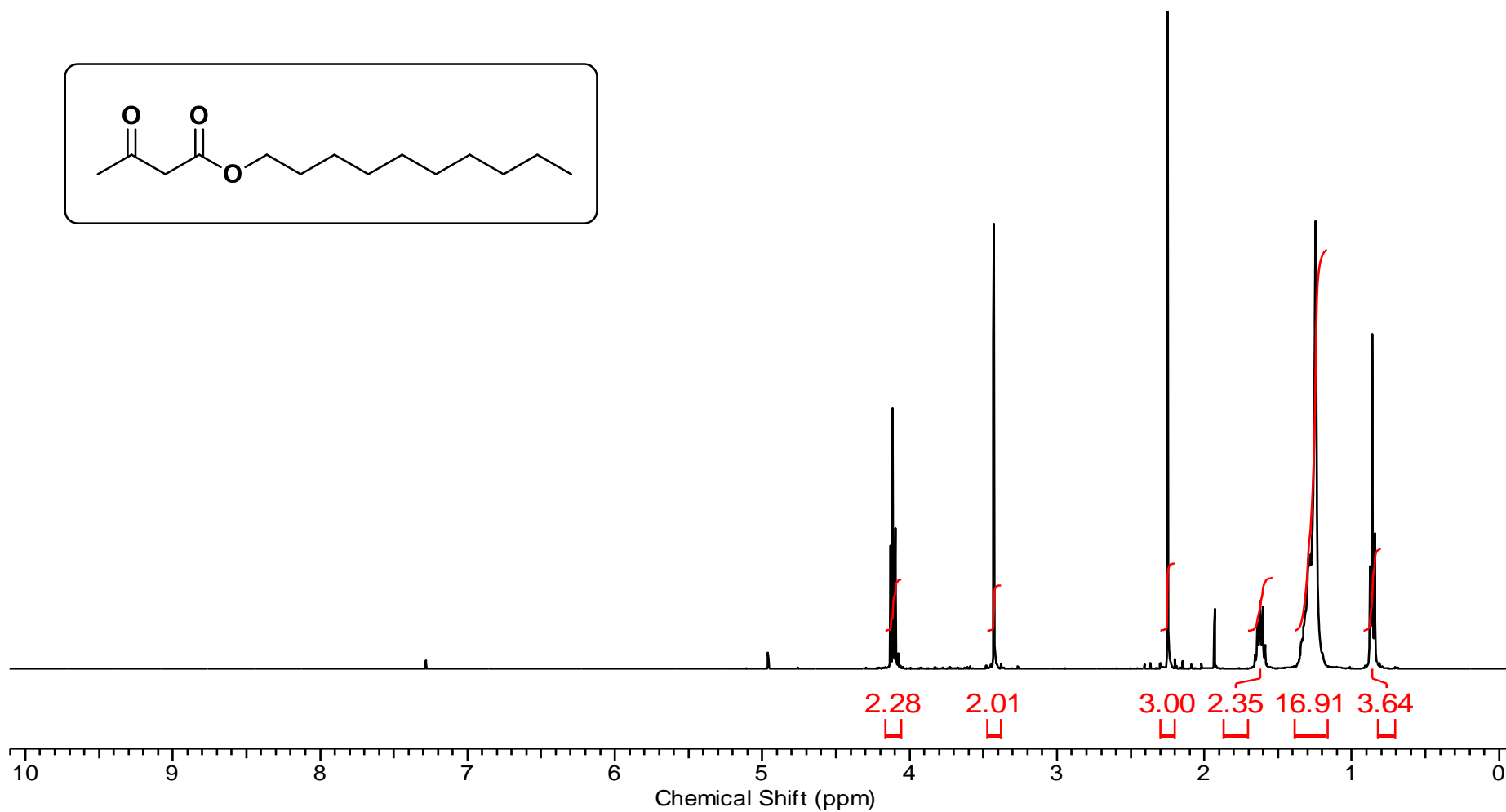
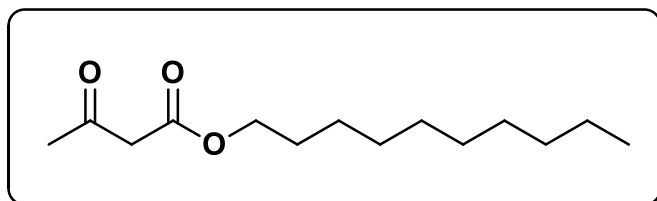


Figura 65. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) do 3-oxobutanoato de decila (**4c**).

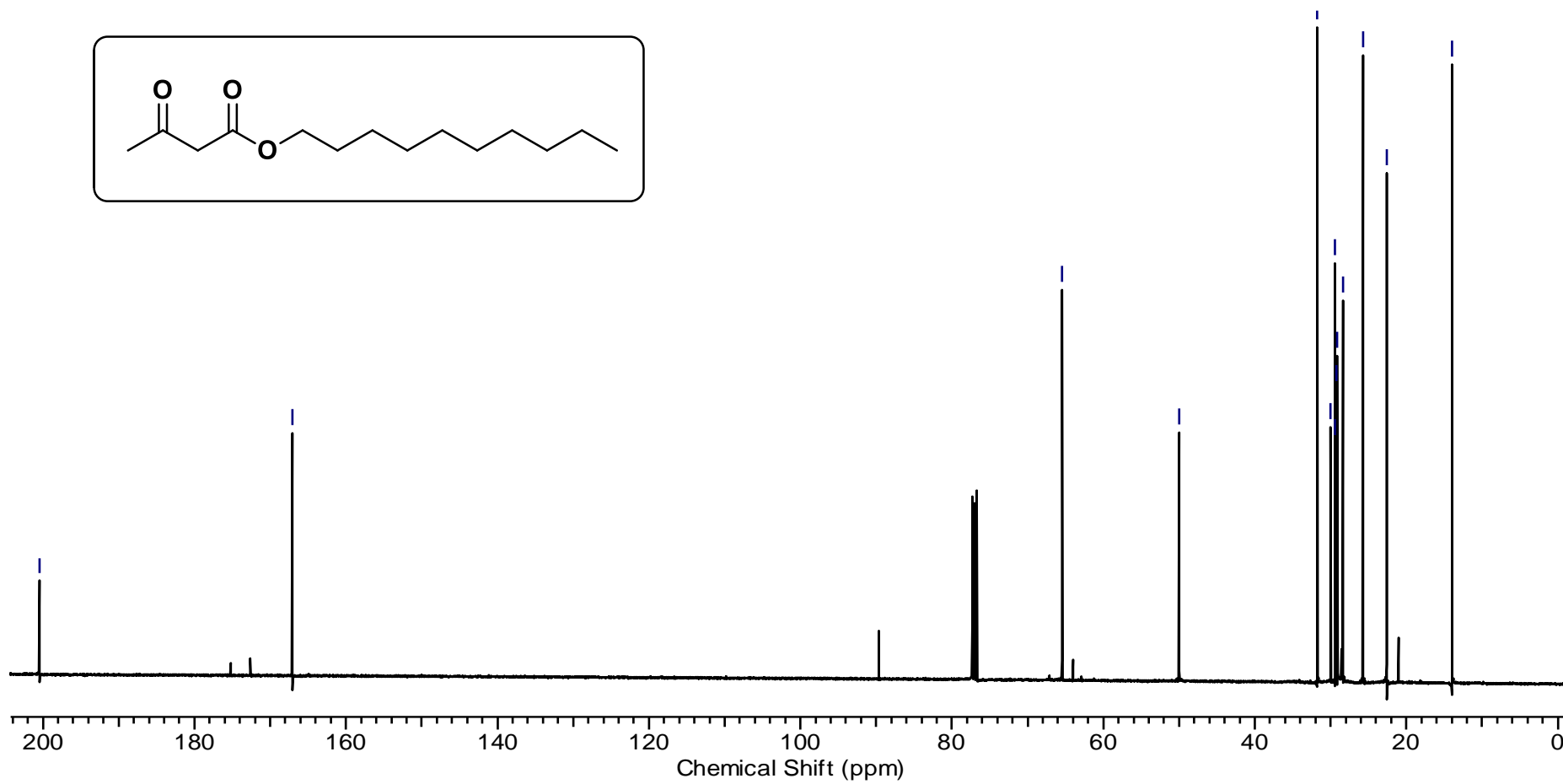
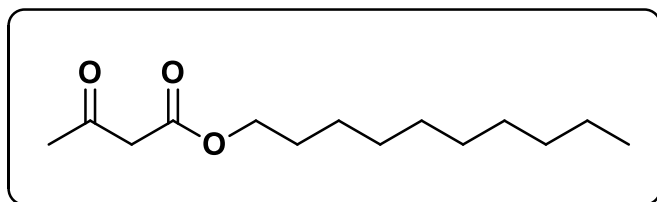


Figura 66. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) do 3-oxobutanoato de decila (**4c**).

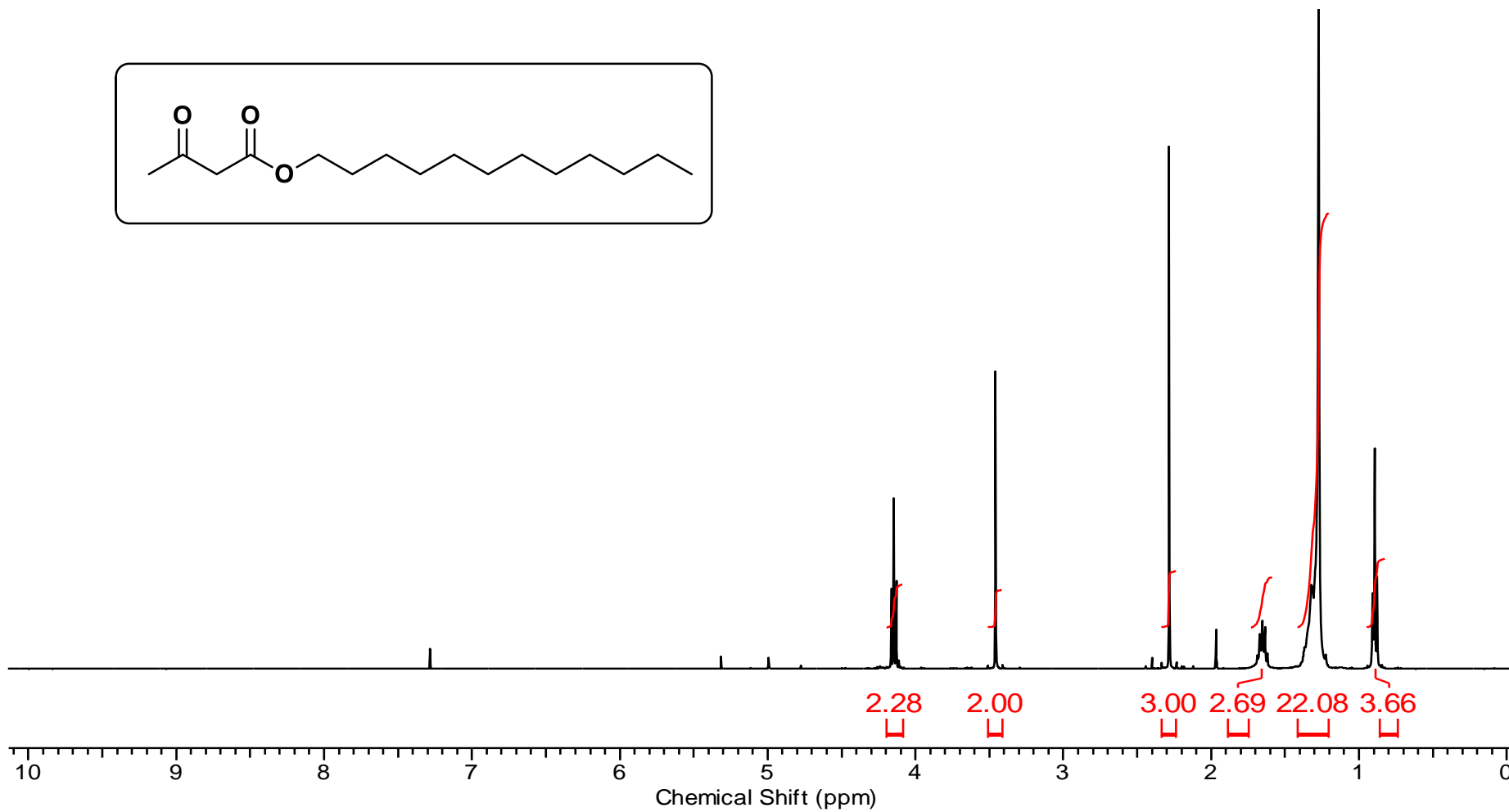
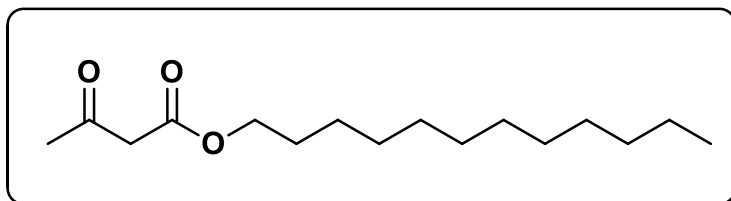


Figura 67. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) do 3-oxobutanoato de dodecila (**4d**).

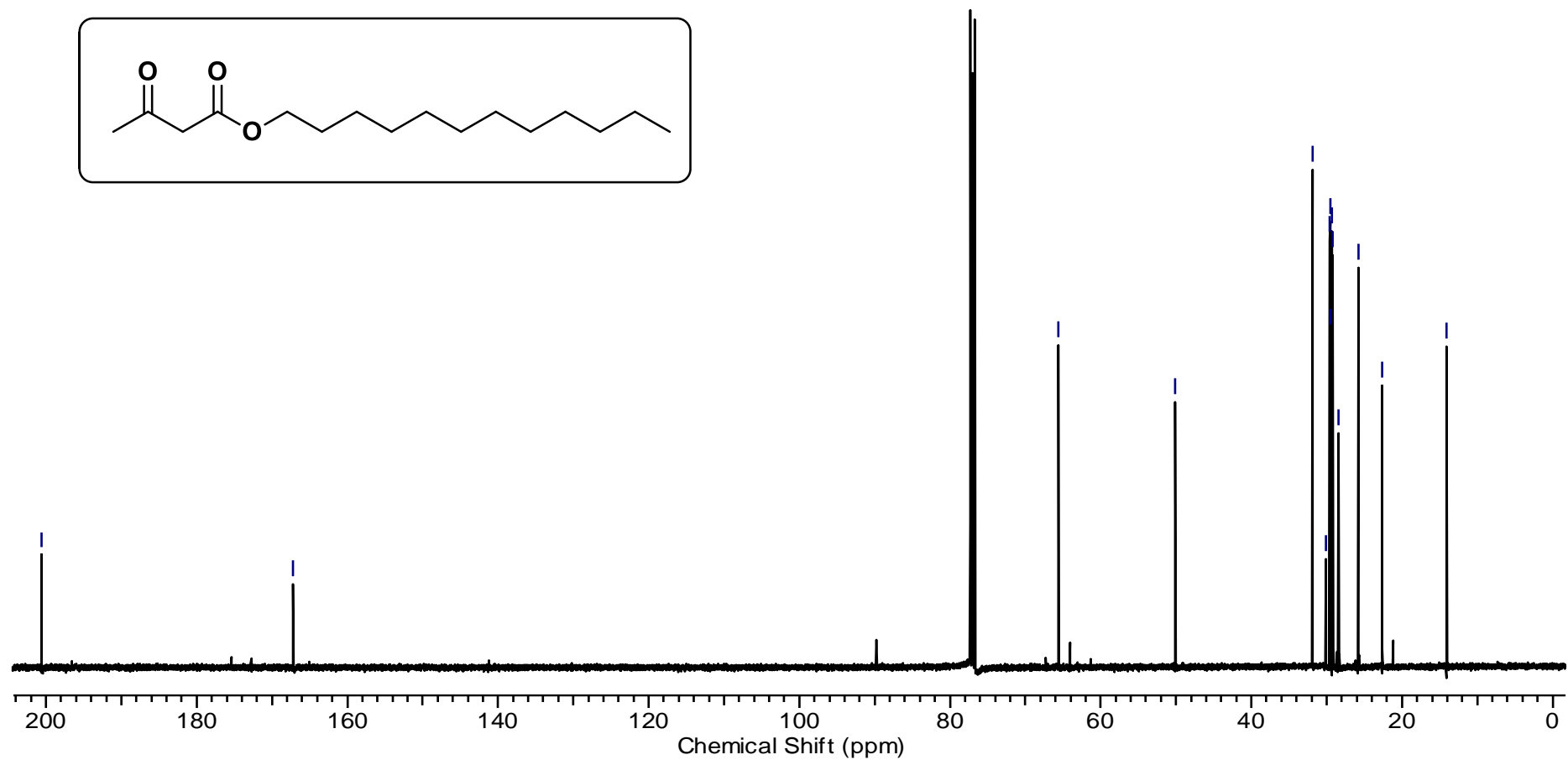


Figura 68. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) do 3-oxobutanoato de dodecila (**4d**).

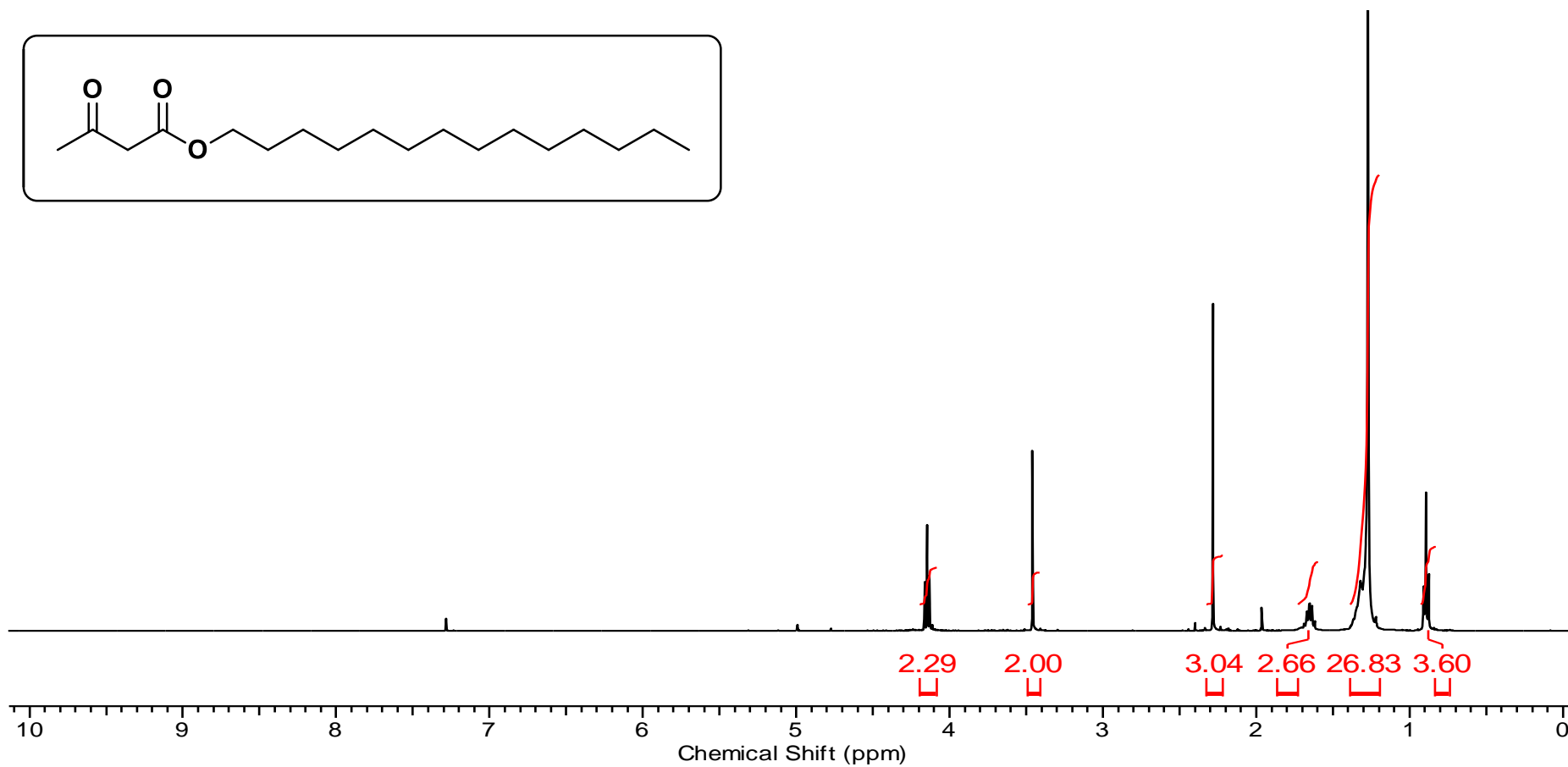
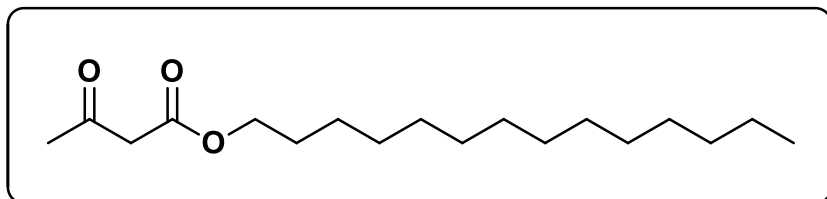


Figura 69. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) do 3-oxobutanoato de tetradecila (**4e**).

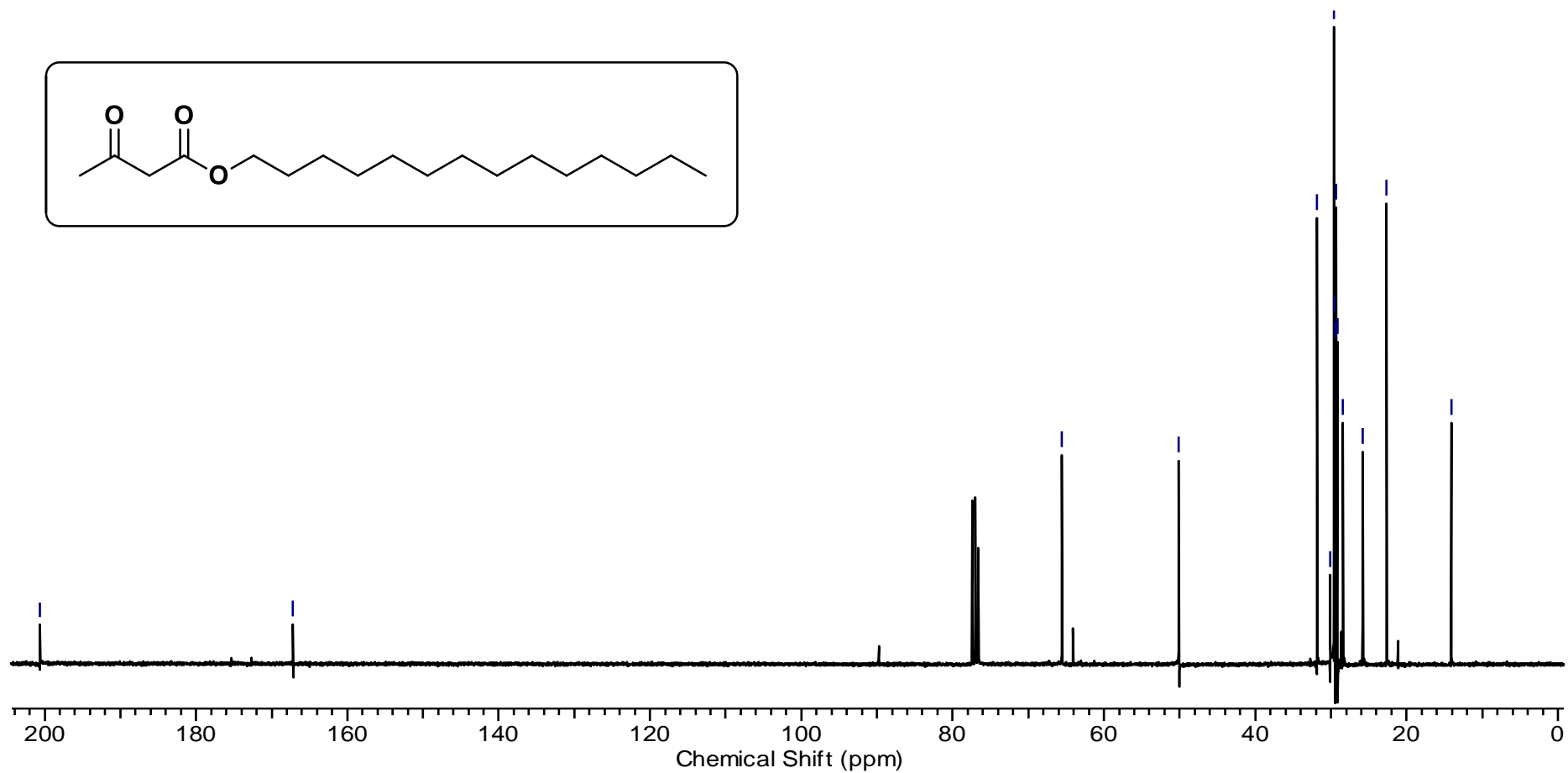
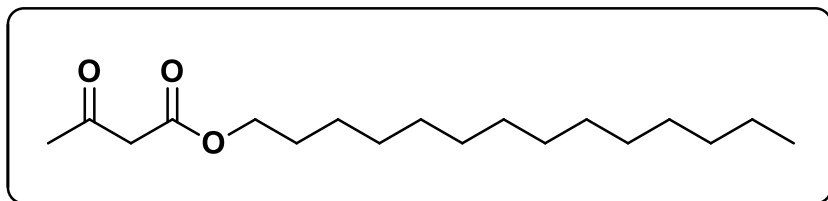


Figura 70. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do 3-oxobutanoato de tetradecila (**4e**).

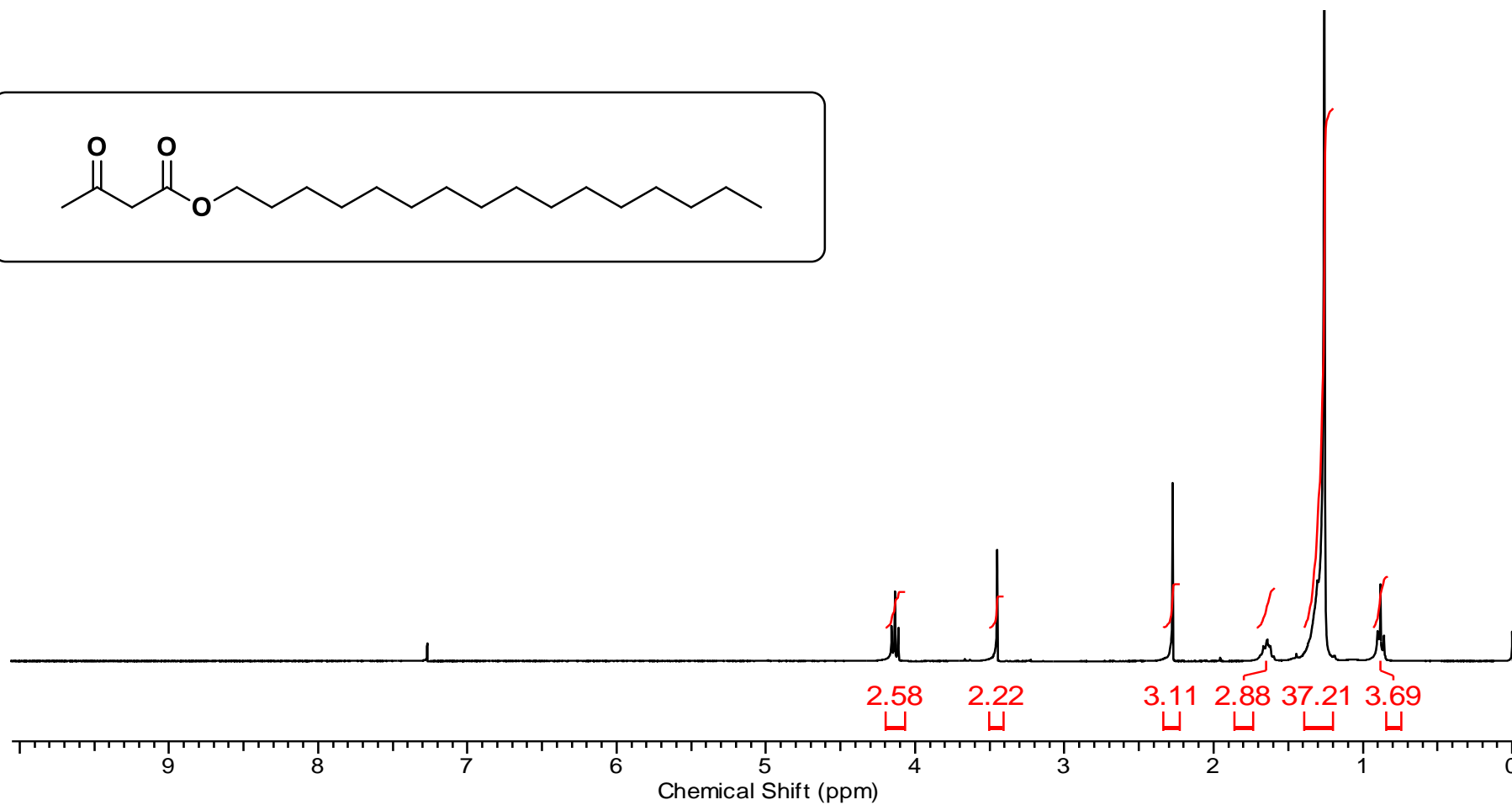
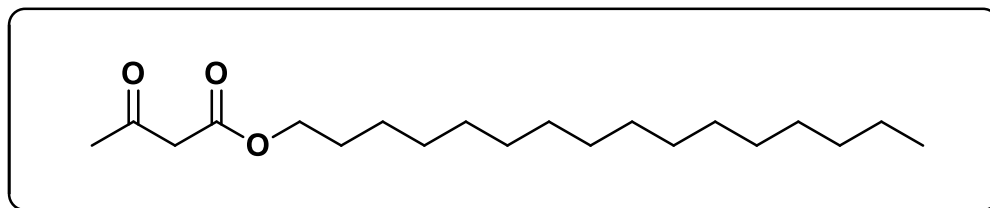


Figura 71. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) do 3-oxobutanoato de hexadecila (**4f**).

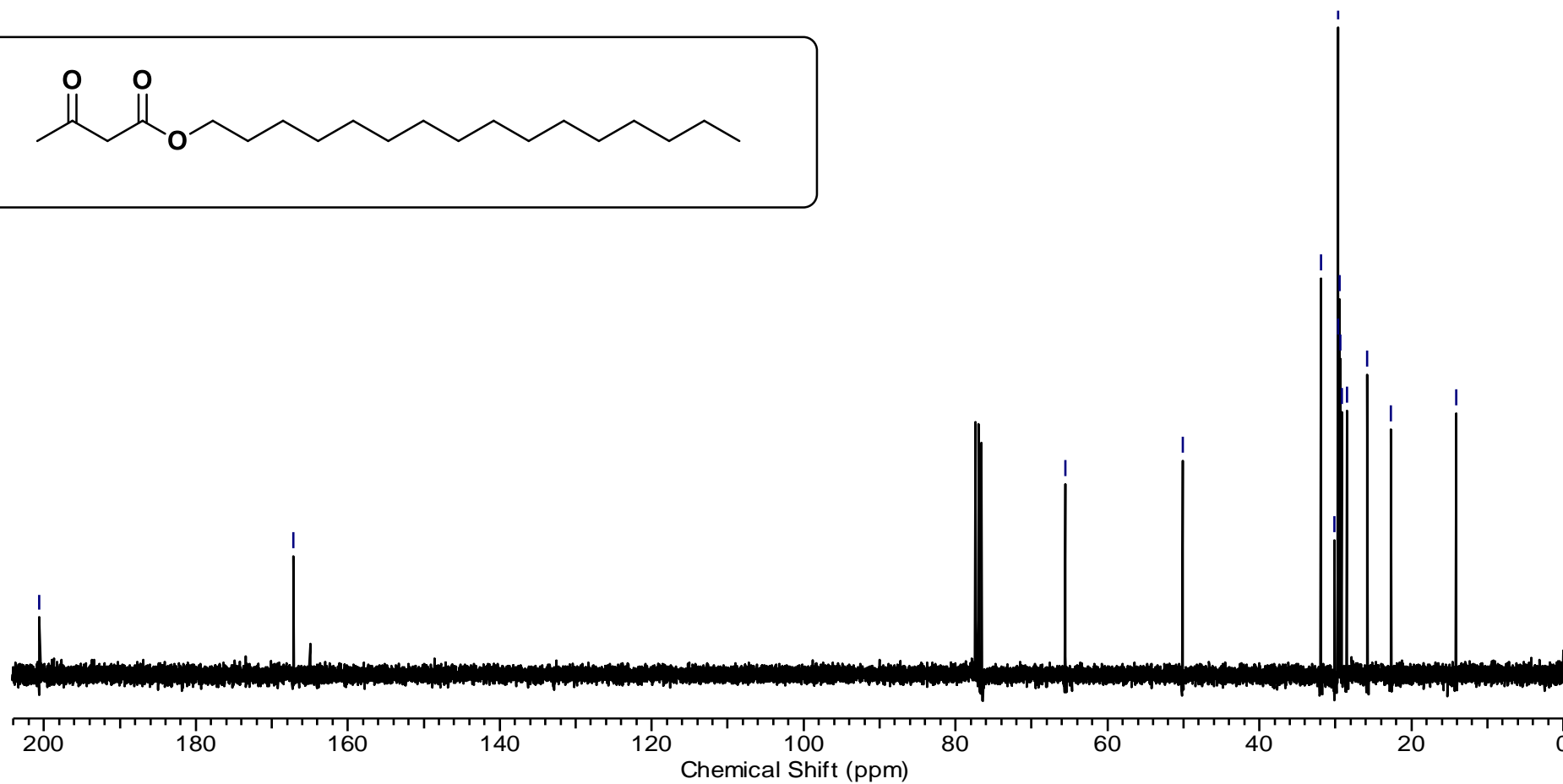
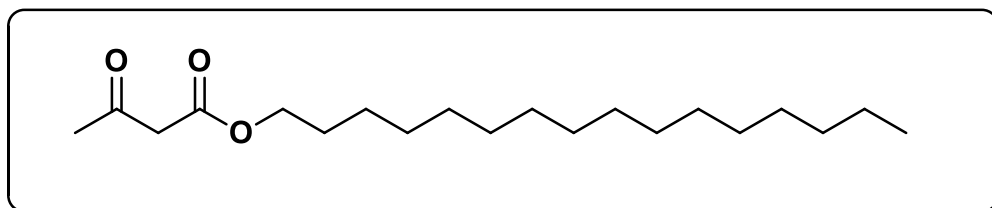


Figura 72. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do 3-oxobutanoato de hexadecila (4f).

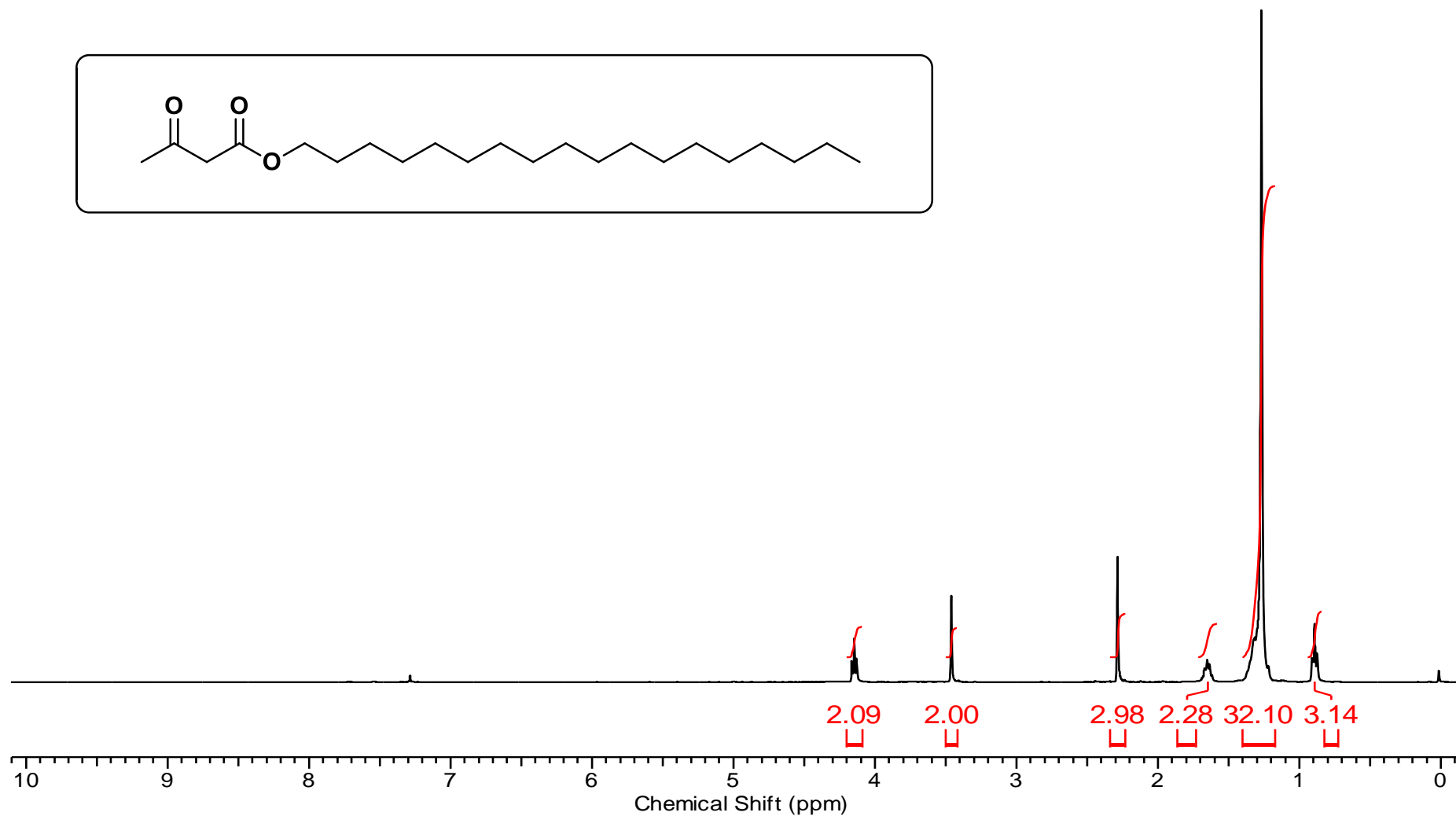
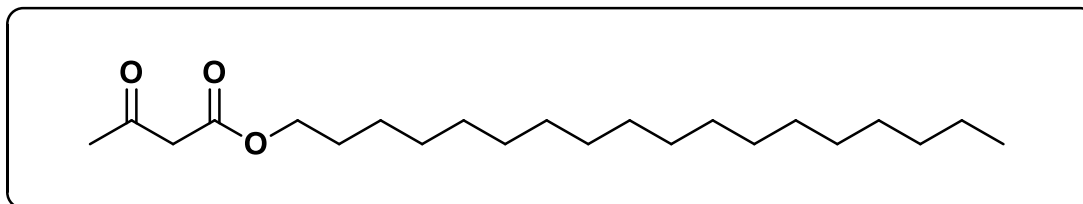


Figura 73. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) do 3-oxobutanoato de octadecila (**4g**).

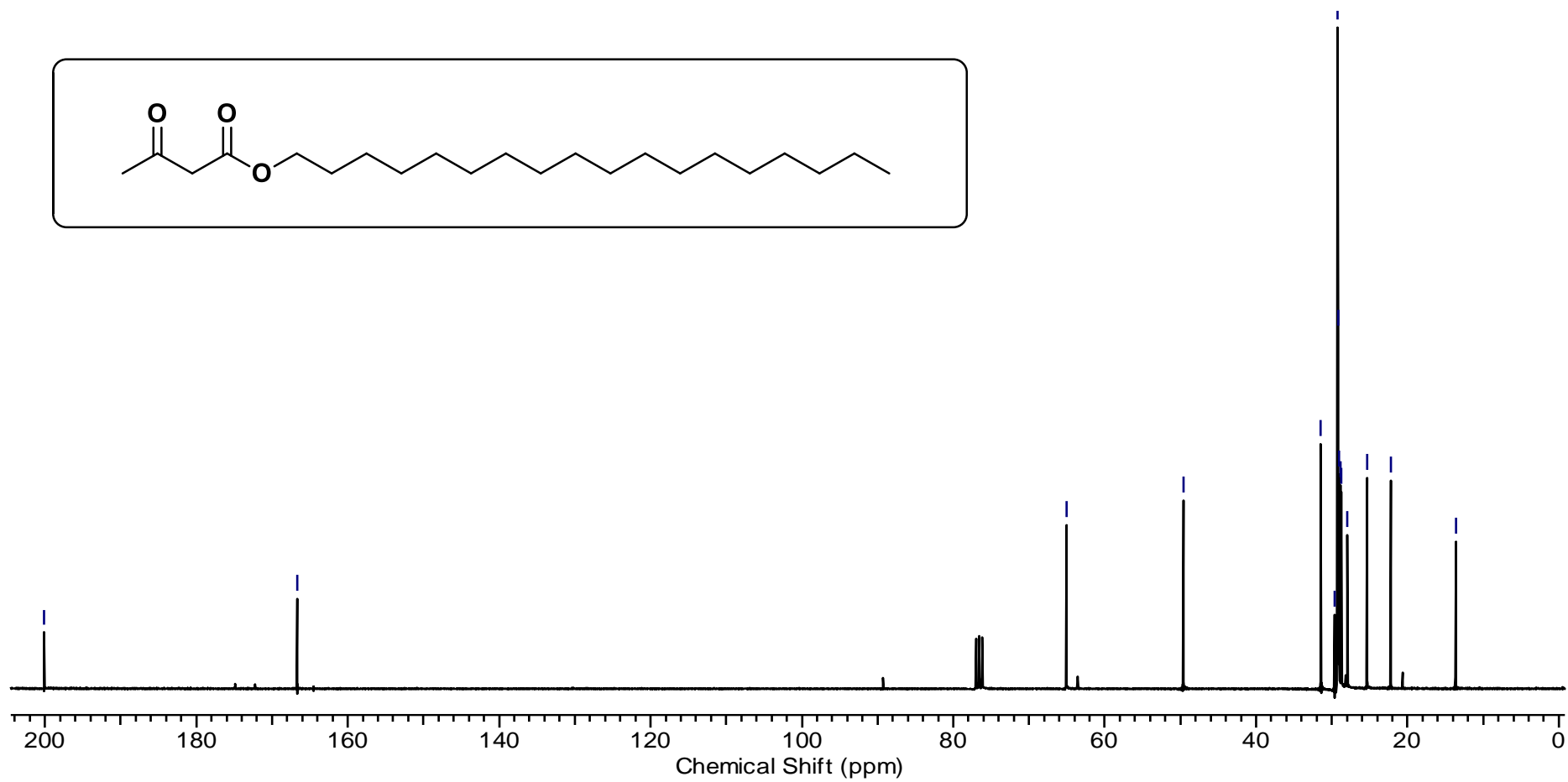
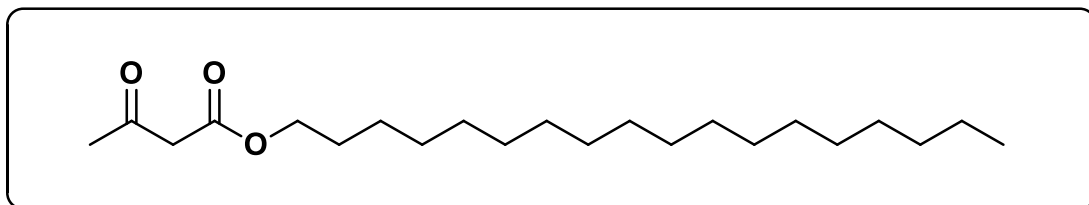


Figura 74. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) do 3-oxobutanoato de octadecila (**4g**).

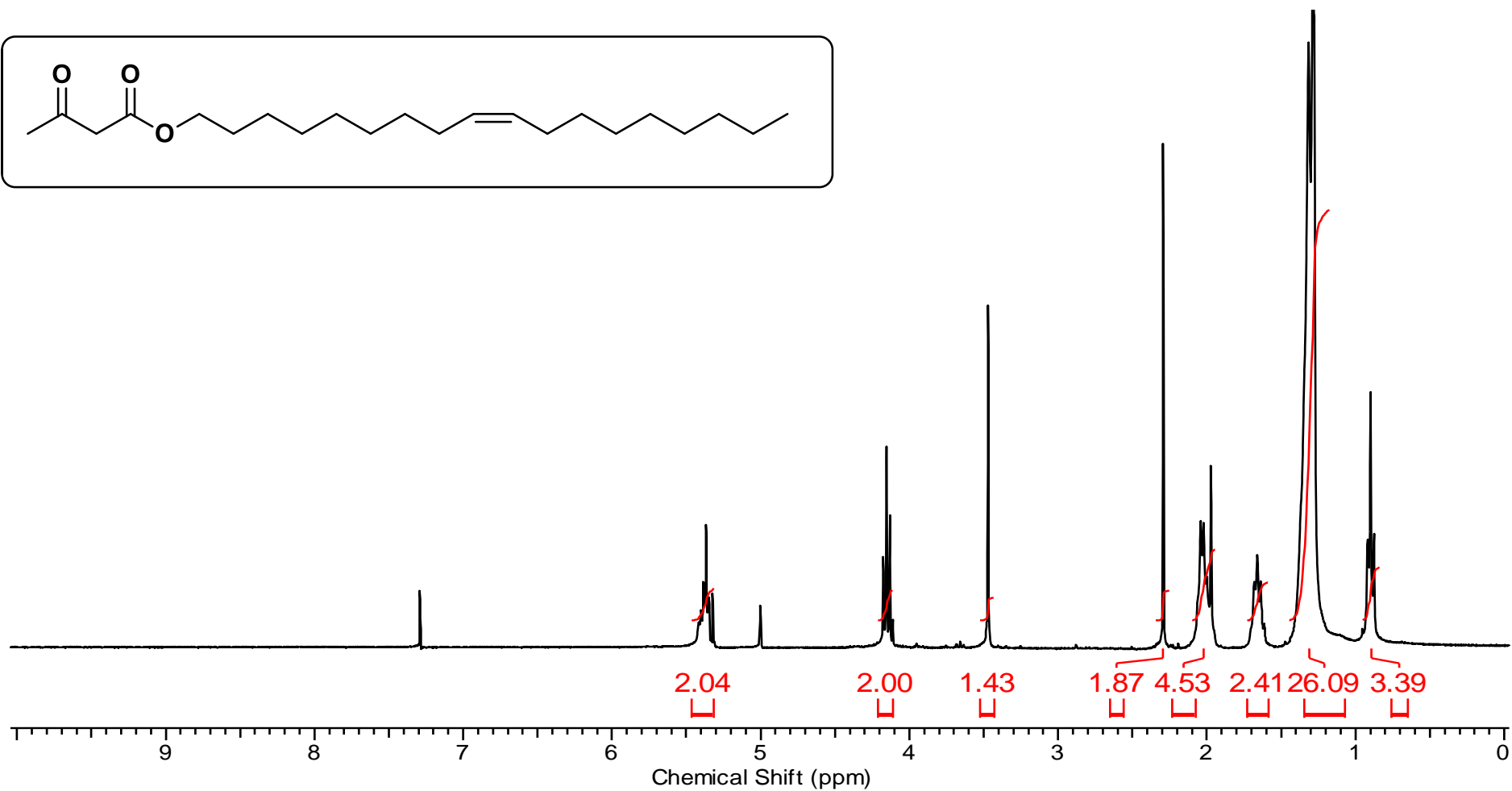
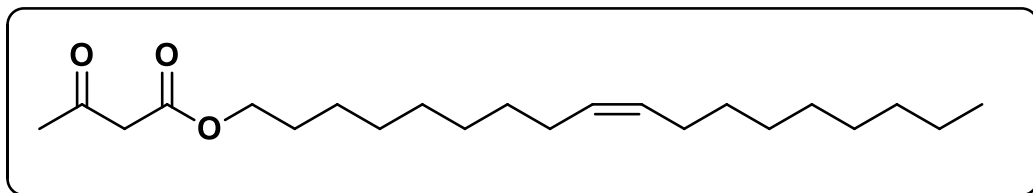


Figura 75. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do 3-oxobutanoato de (*Z*)-octadec-9-en-1-ila (**4h**).

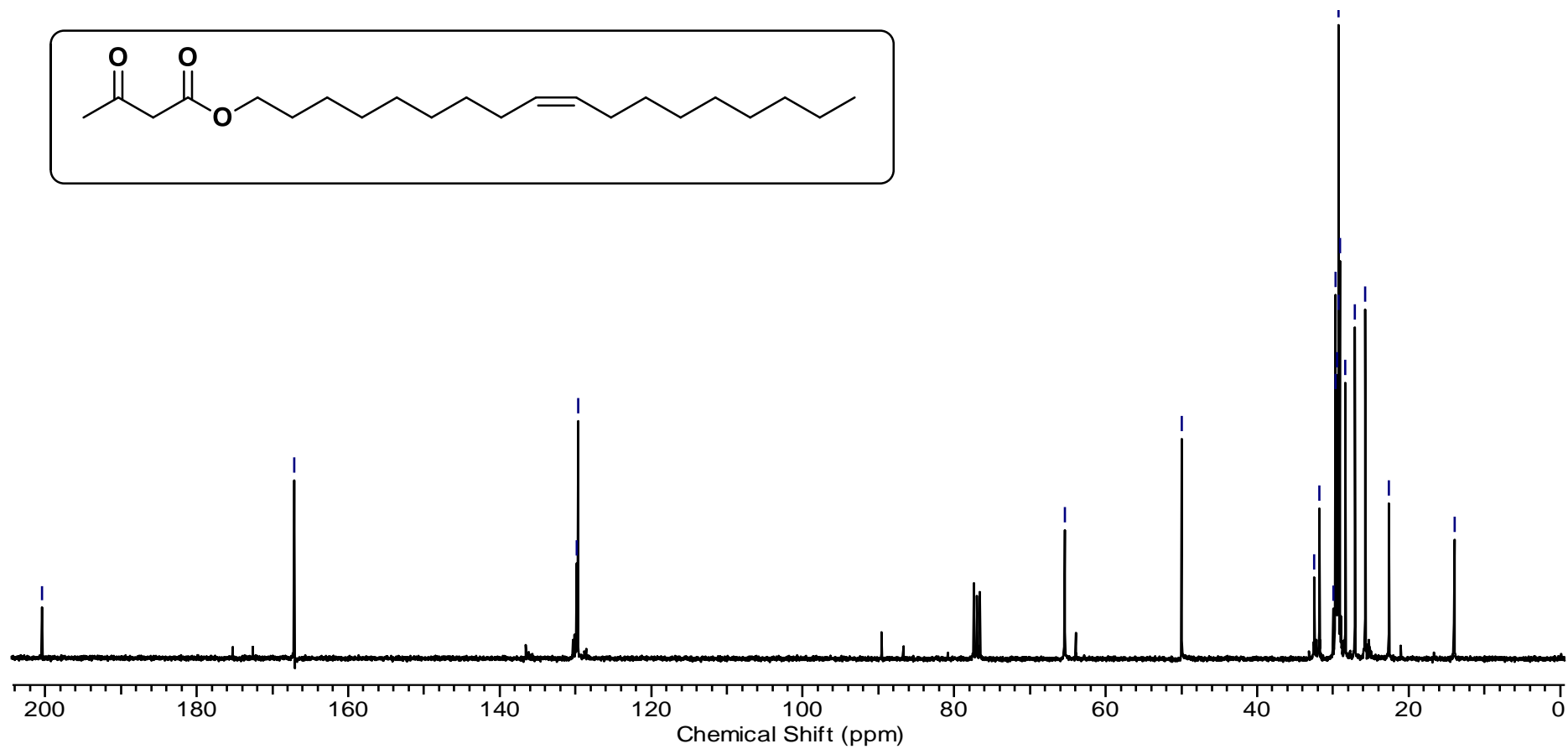


Figura 76. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) do 3-oxobutanoato de (Z)-octadec-9-en-1-ila (**4h**).

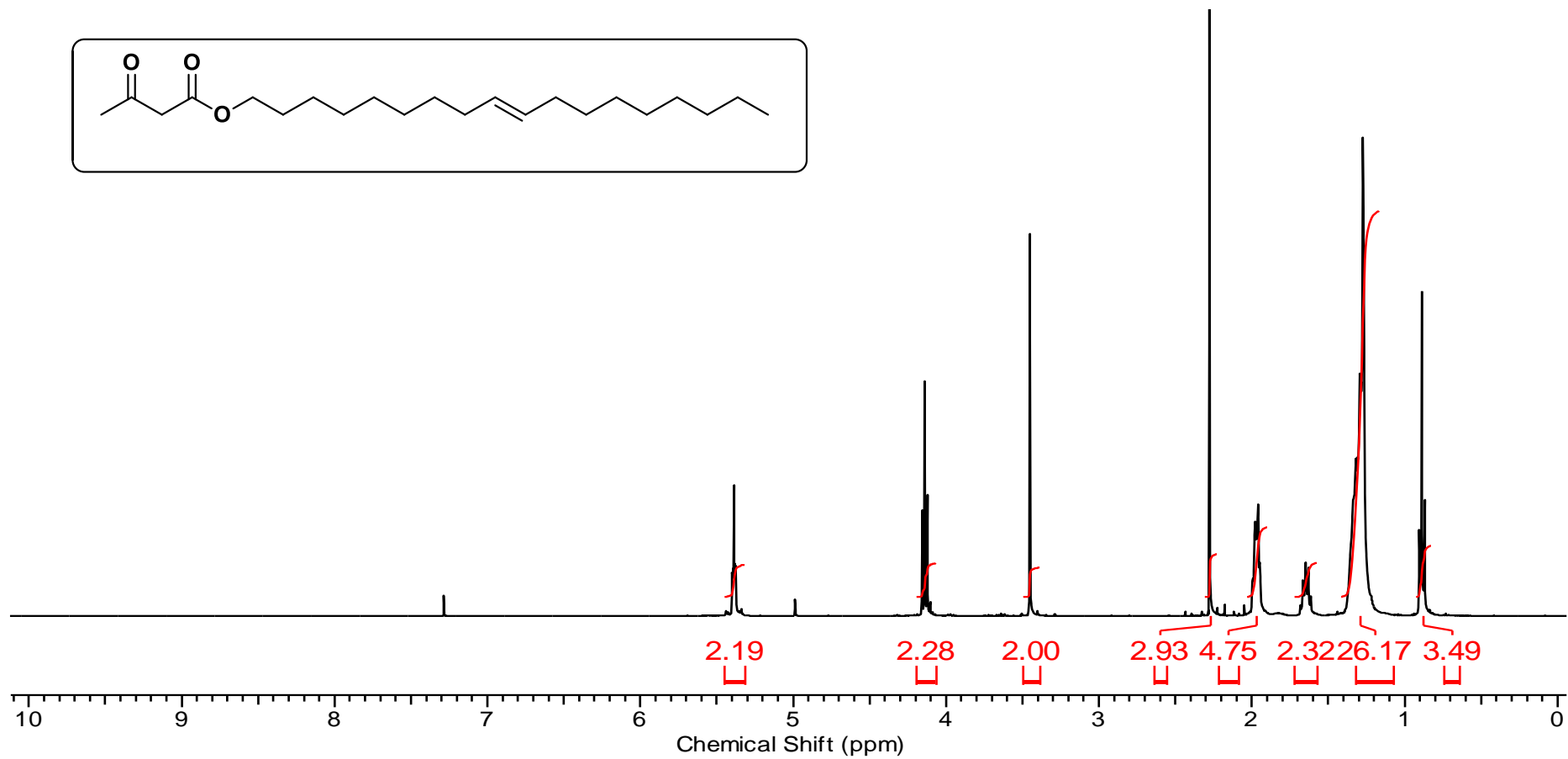


Figura 77. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) do 3-oxobutanoato de (*E*)-octadec-9-en-1-ila (**4i**).

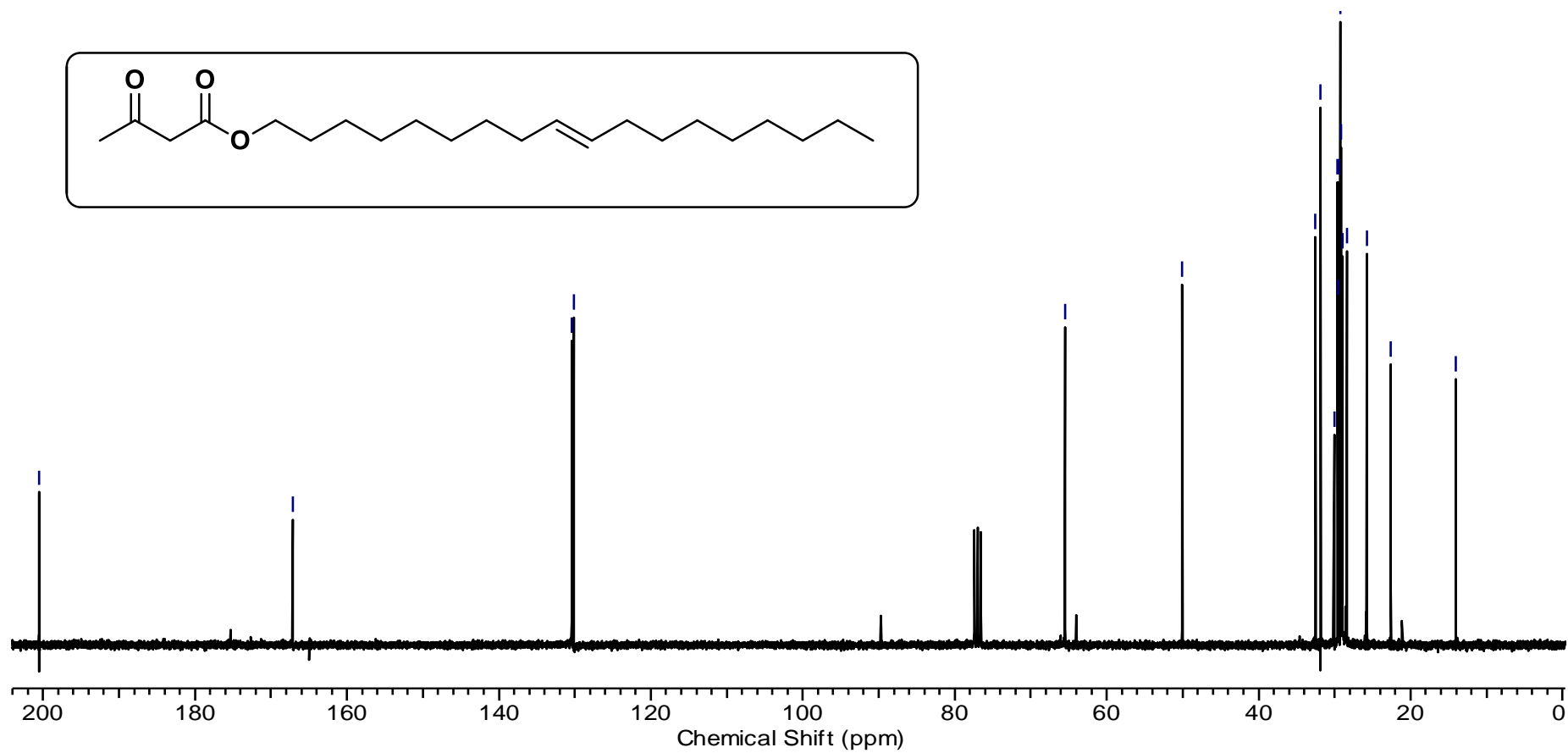


Figura 78. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) do 3-oxobutanoato de (*E*)-octadec-9-en-1-ila (**4i**).

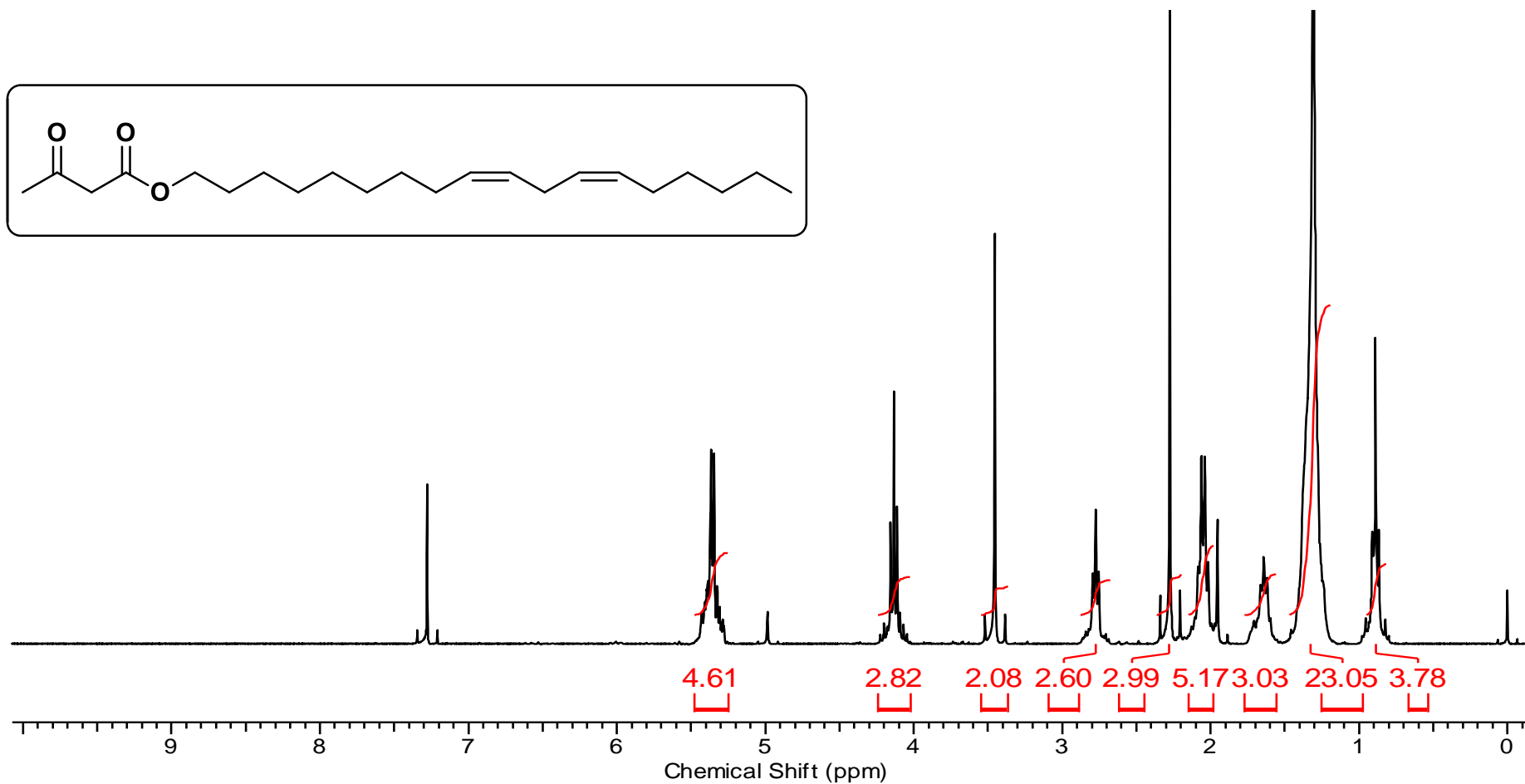
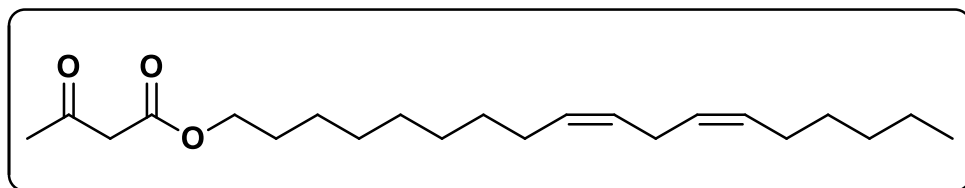


Figura 79. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do 3-oxobutanoato de (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-ila (**4j**).

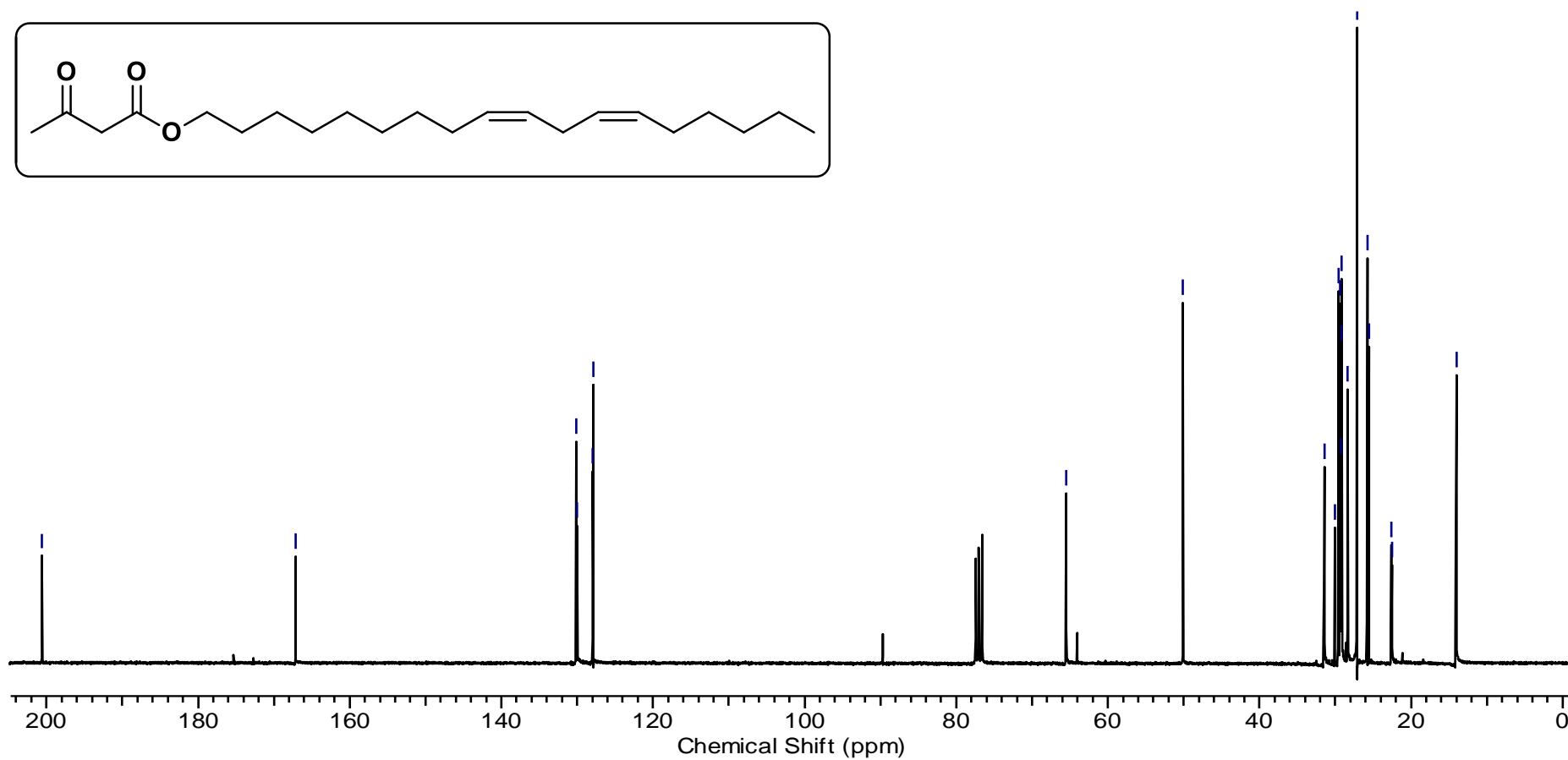
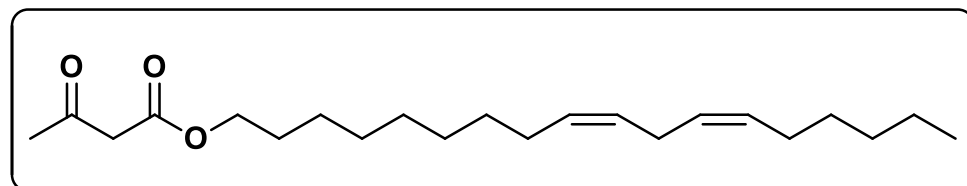


Figura 80. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do 3-oxobutanoato de (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-ila (**4j**).

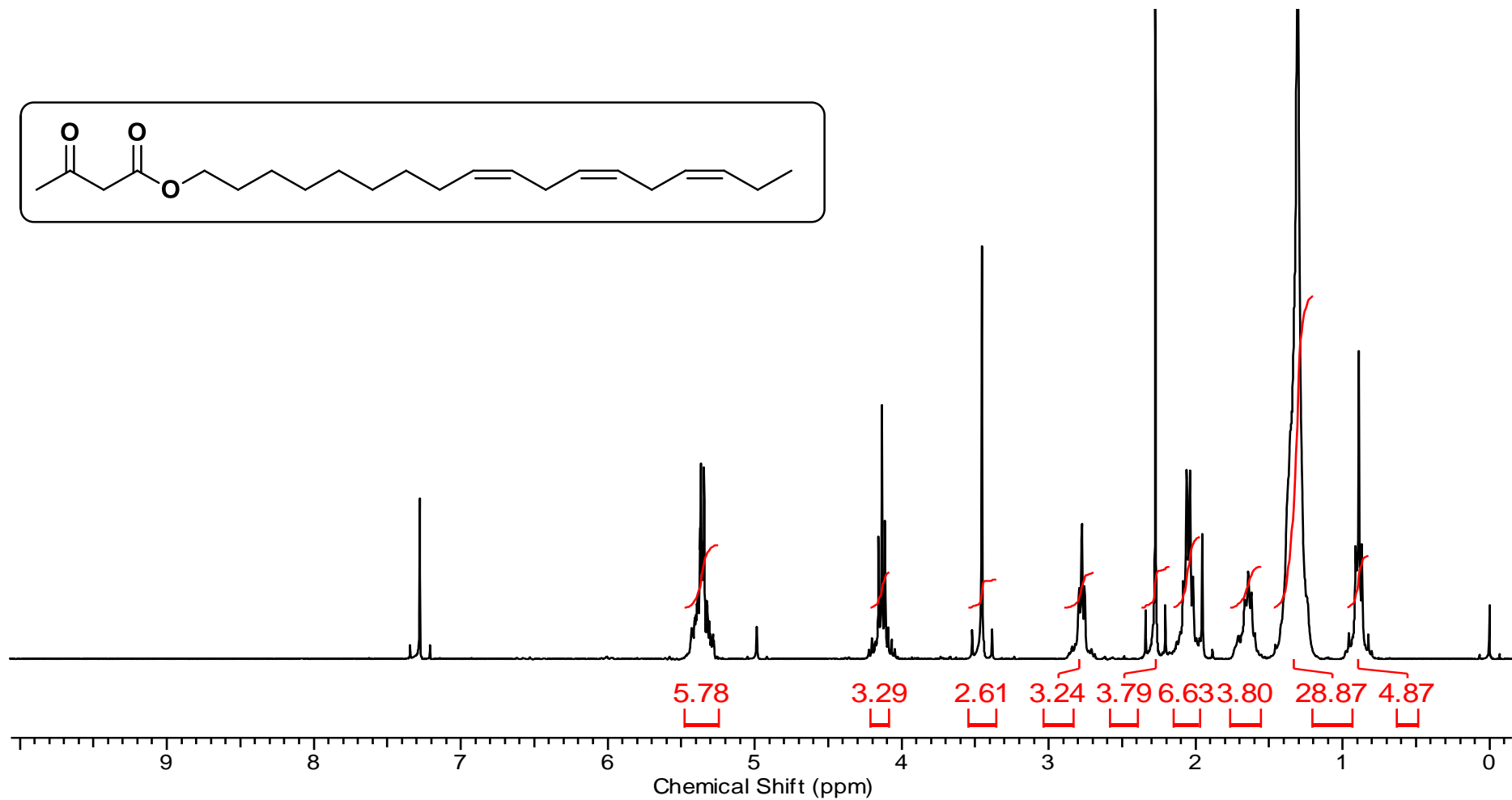


Figura 81. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) do 3-oxobutanoato de (9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trien-1-ila (**4k**)

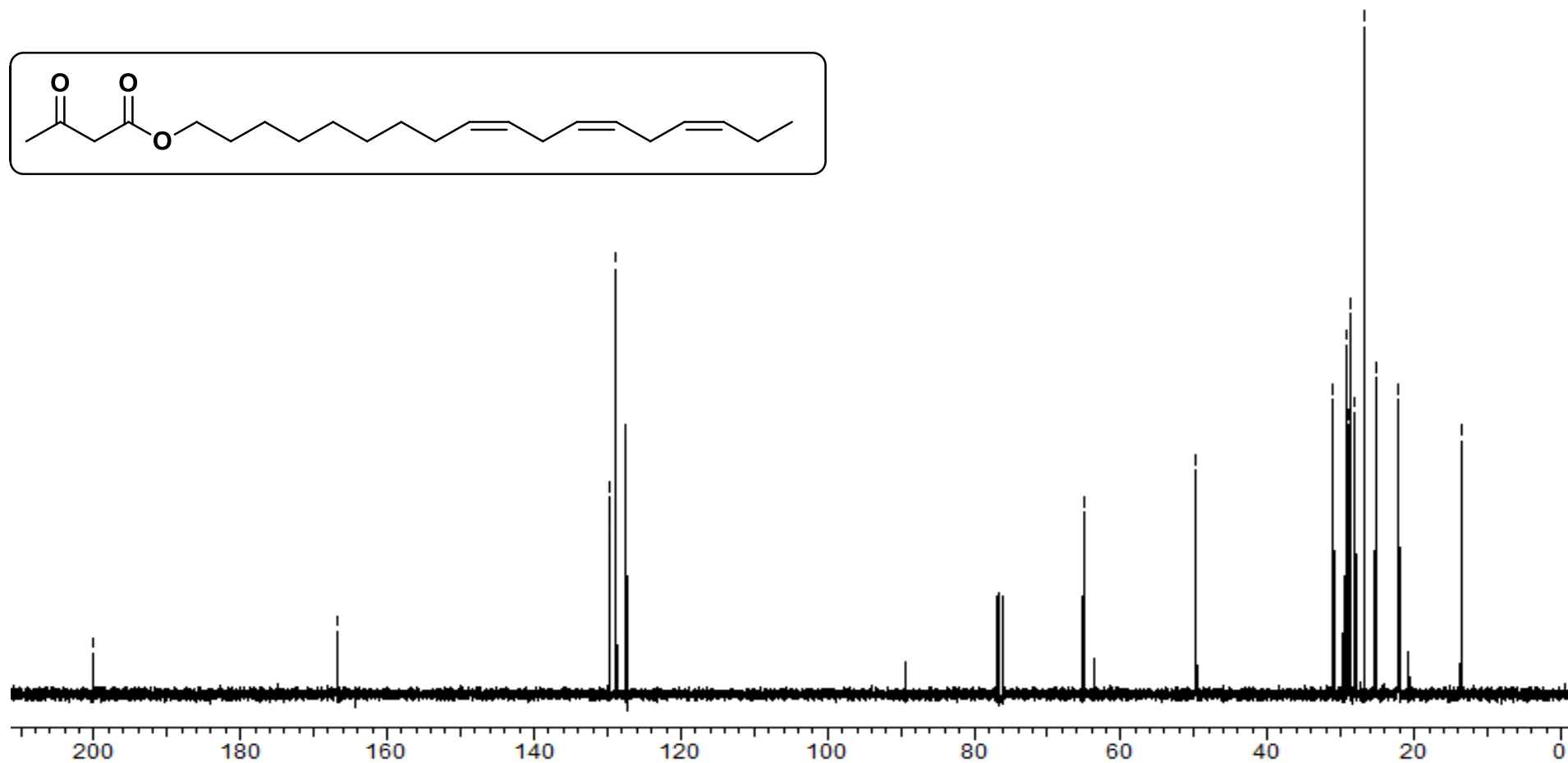
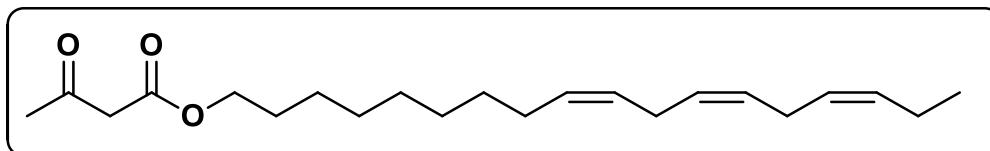


Figura 82. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do 3-oxobutanoato de (9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trien-1-ila (**4k**)

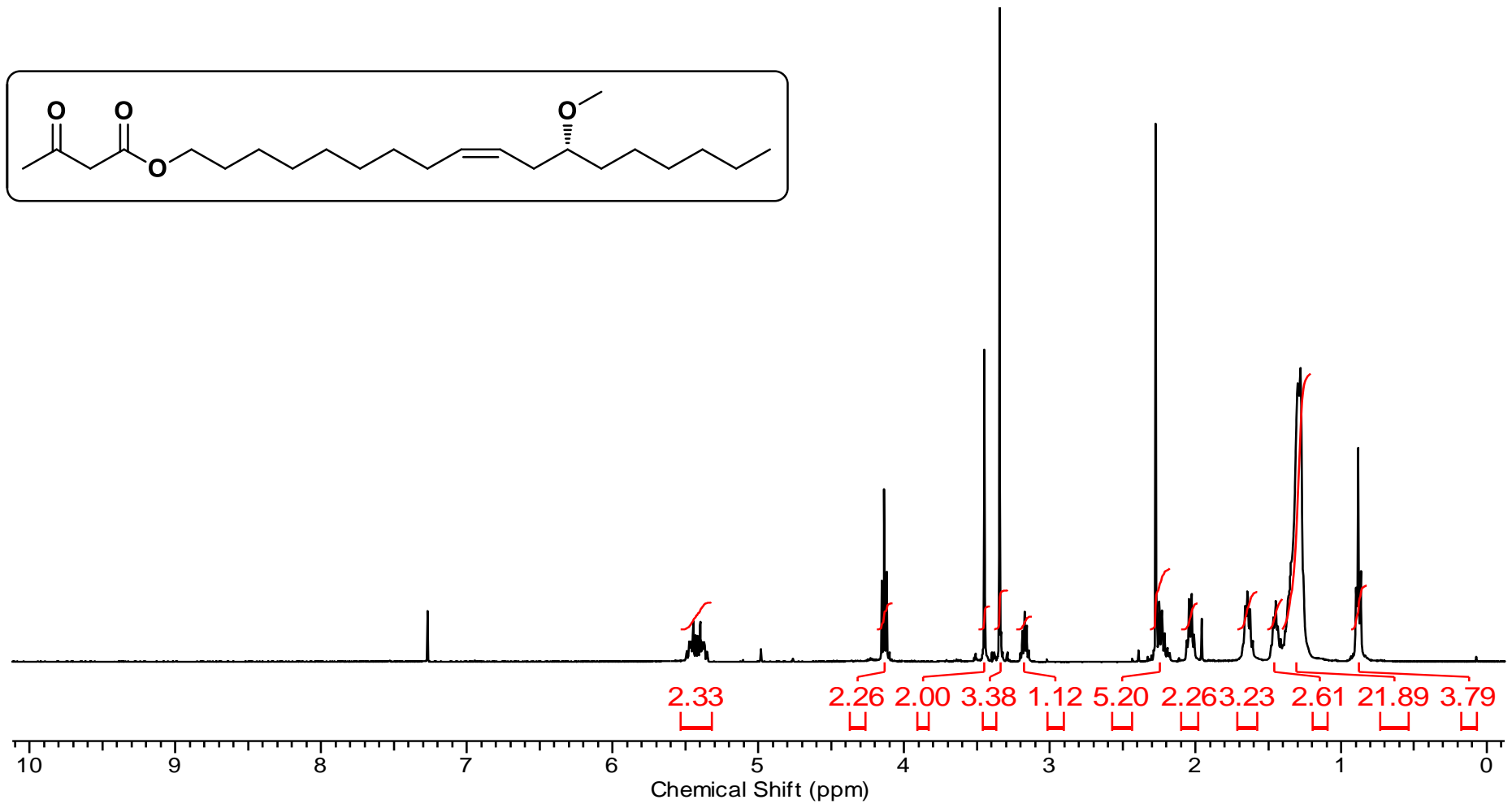


Figura 83. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) do 3-oxobutanoato de (*R,Z*)-12-metoxi-octadeca-9-en-1-ila (**4m**).

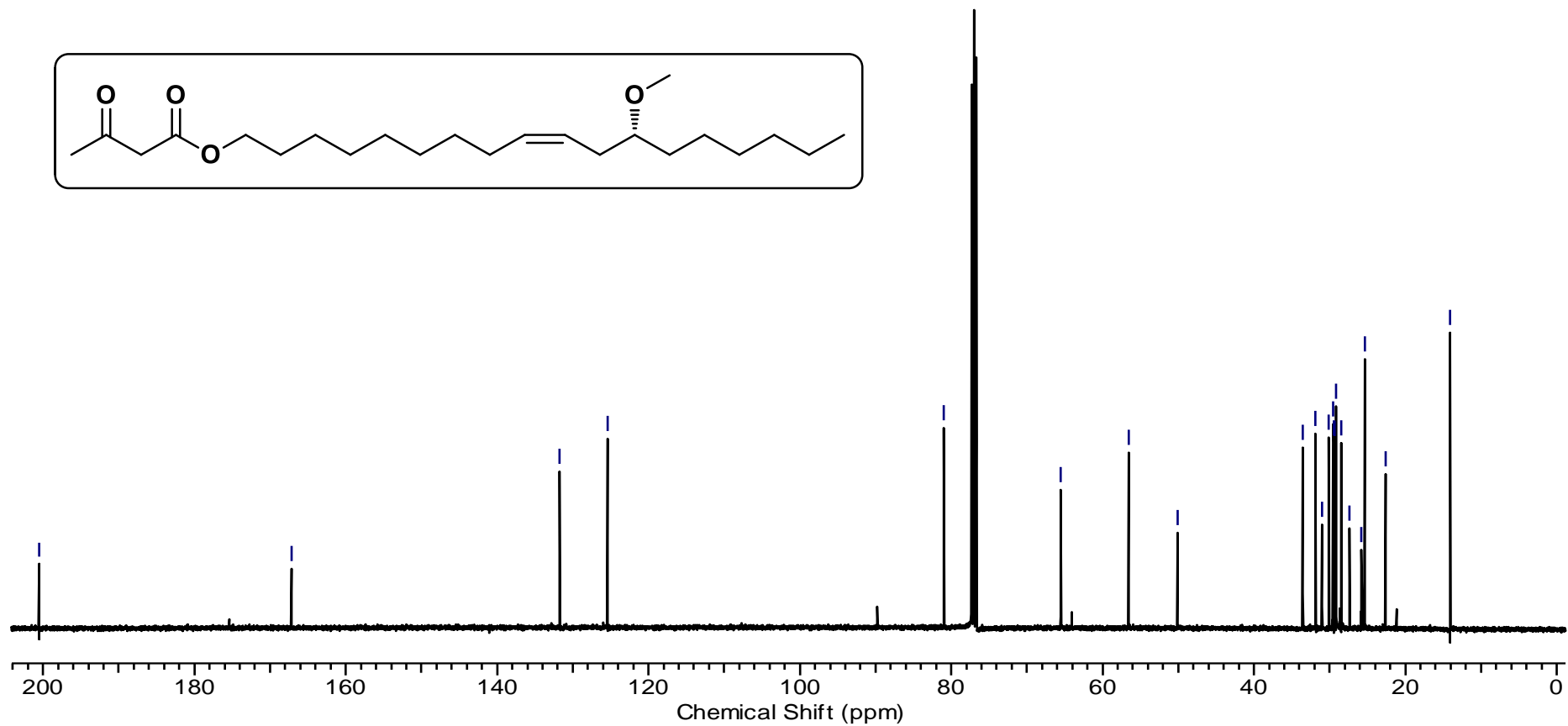


Figura 84. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) do 3-oxobutanoato de (*R,Z*)-12-metoxi-octadeca-9-en-1-ila (**4m**)

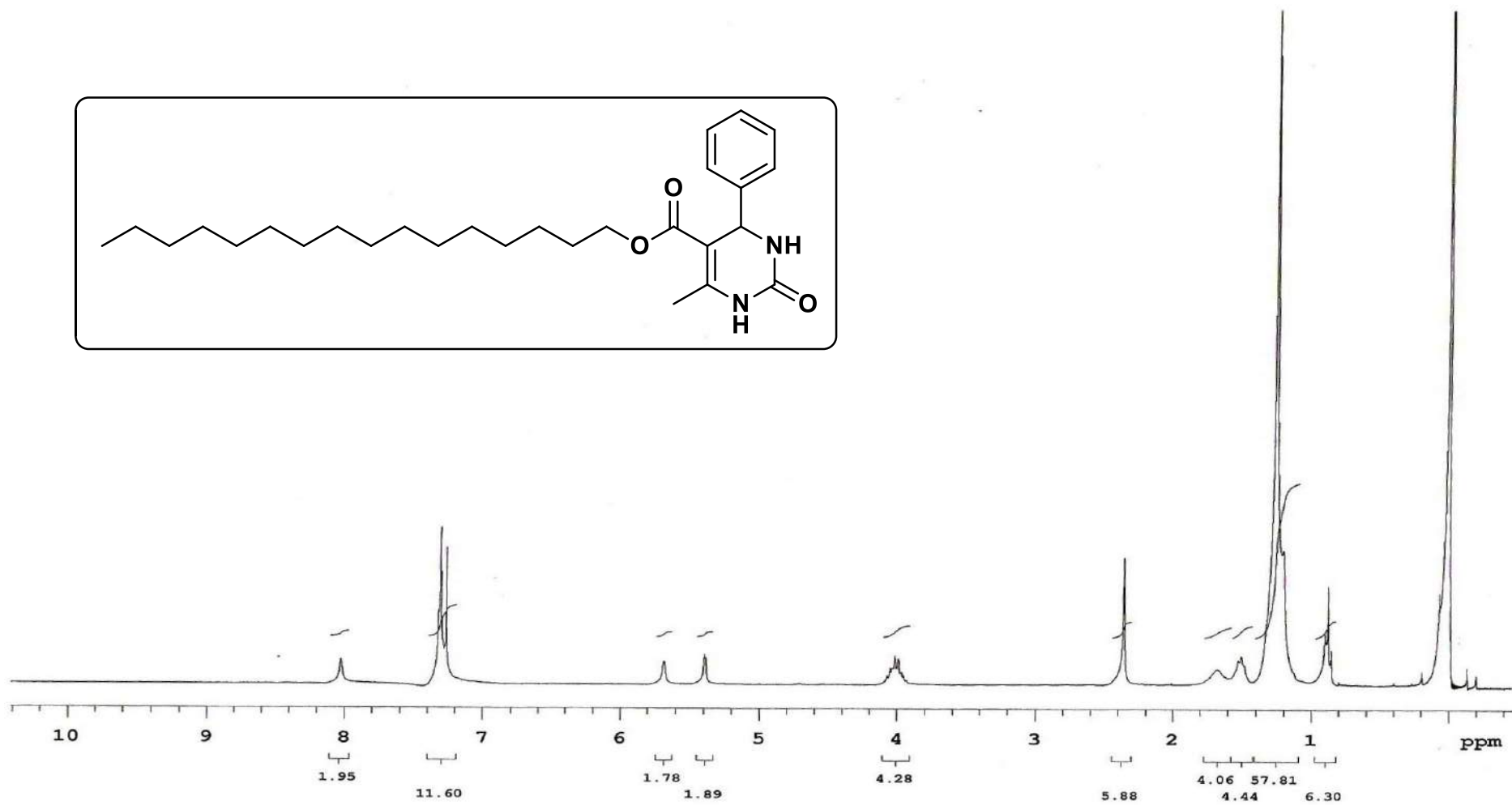
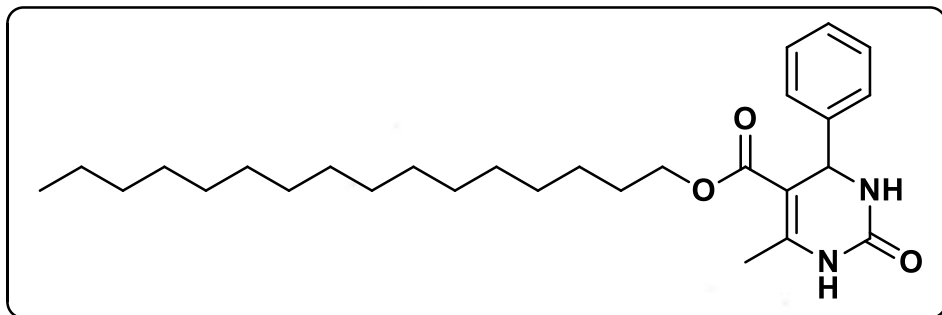


Figura 85. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila (7f).

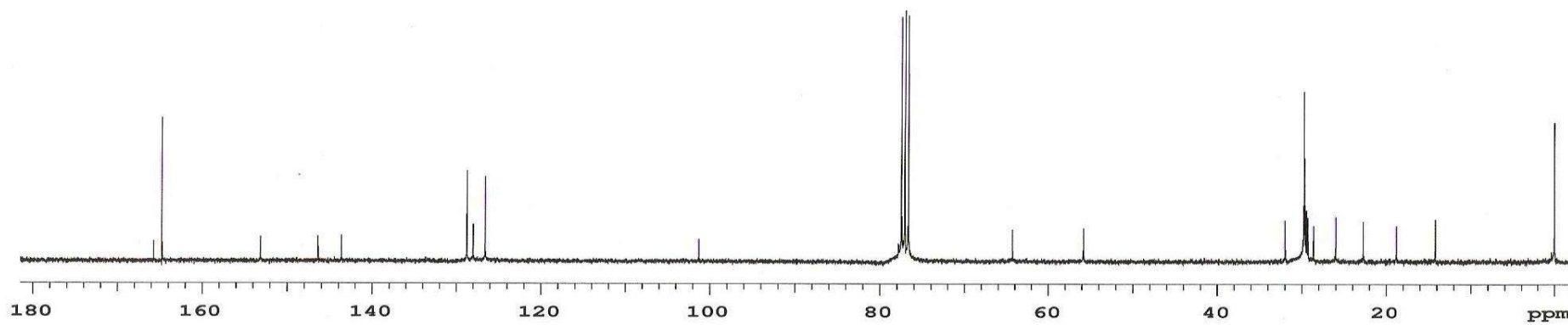
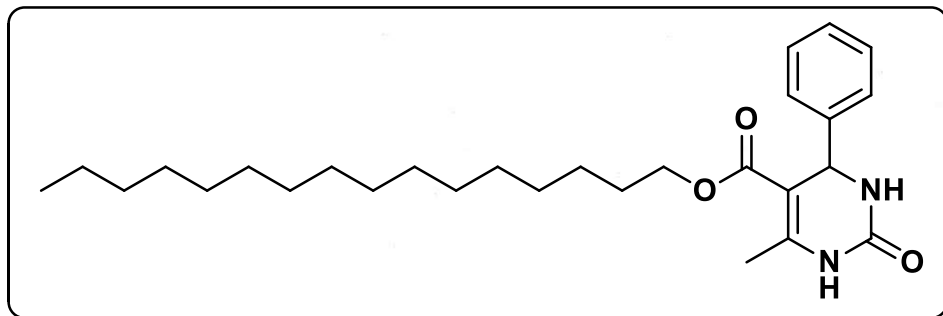


Figura 86. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila (7f).

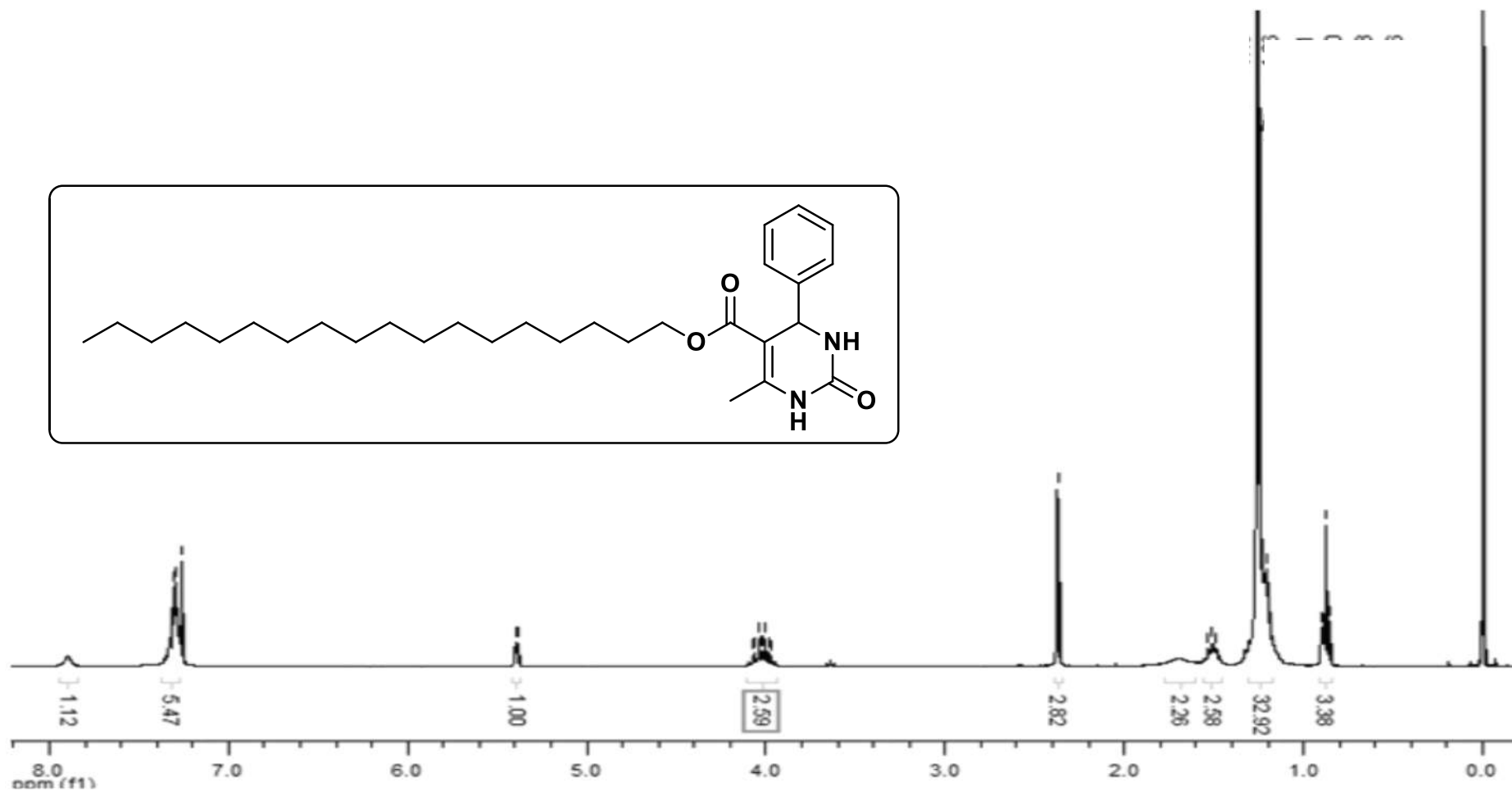


Figura 87. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila (7g).

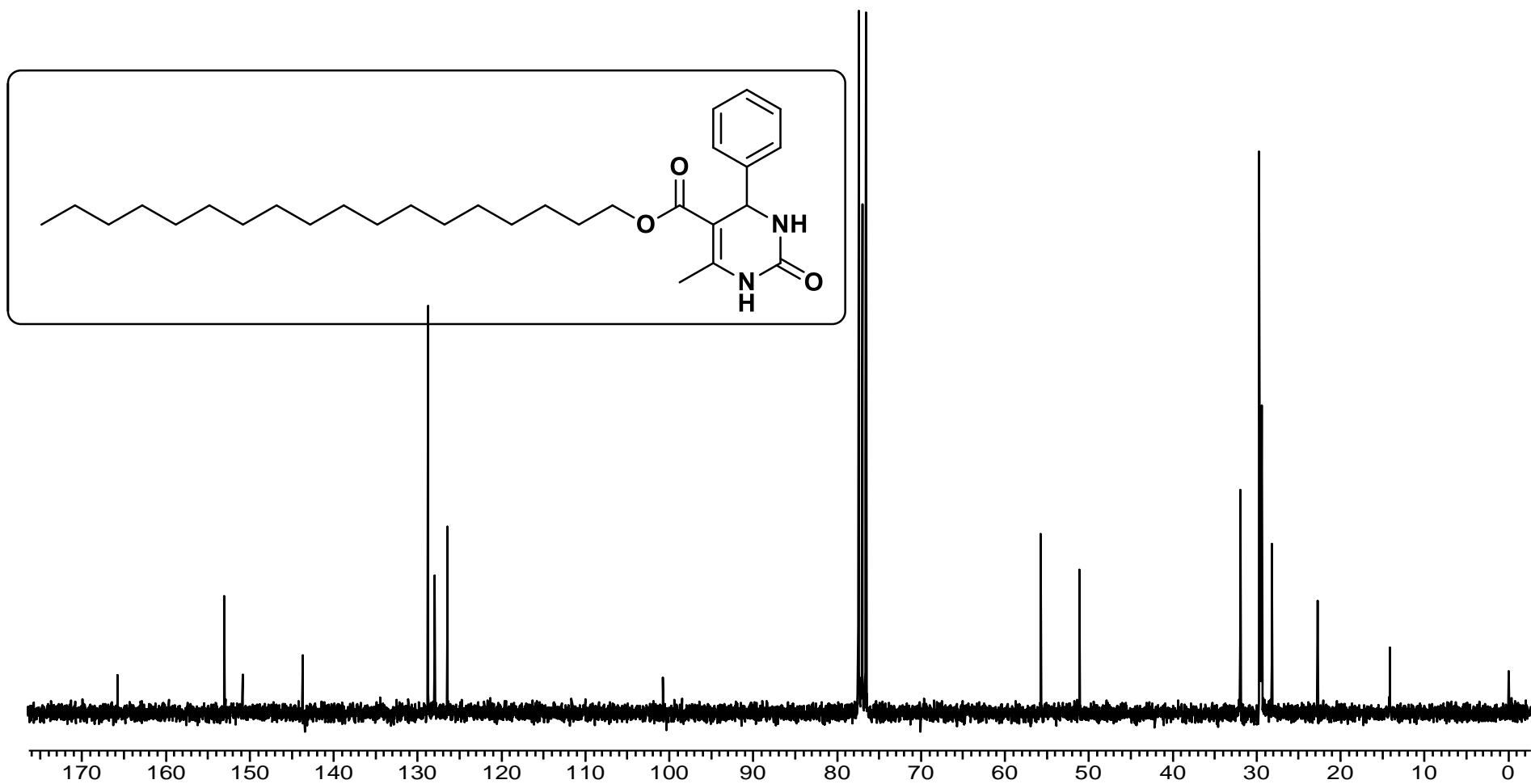


Figura 88. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila (7g).

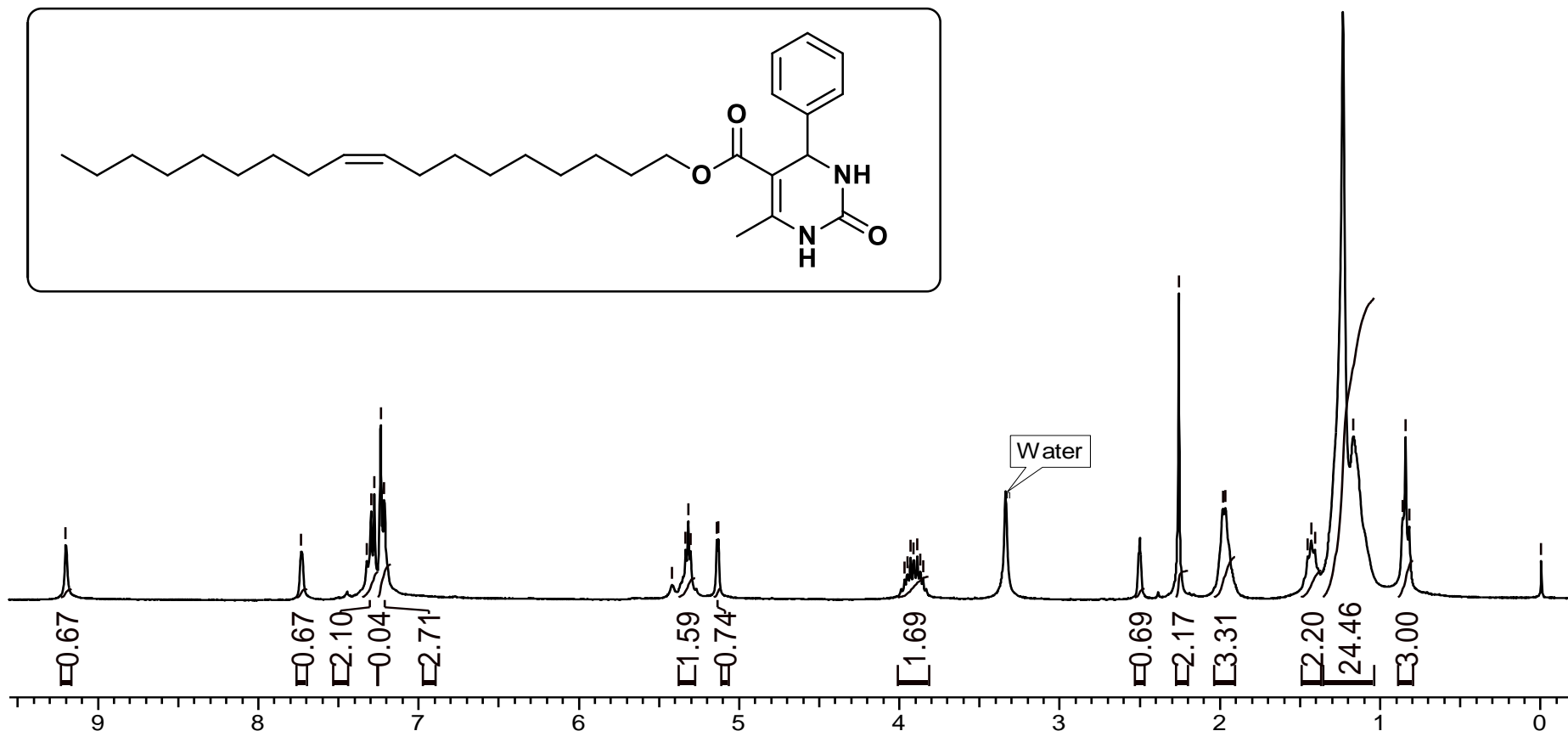


Figura 89. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**7h**).

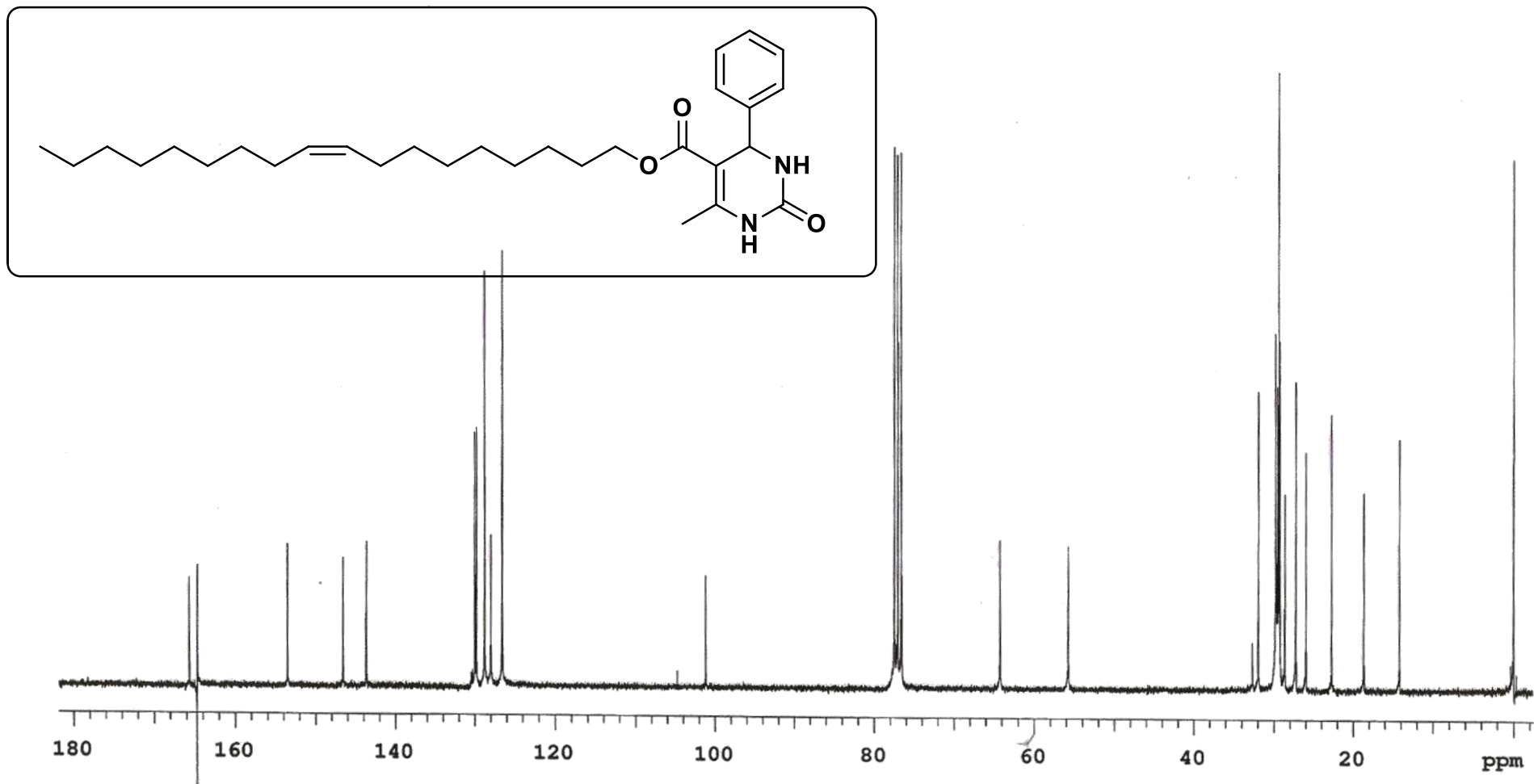


Figura 90. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (**7h**).

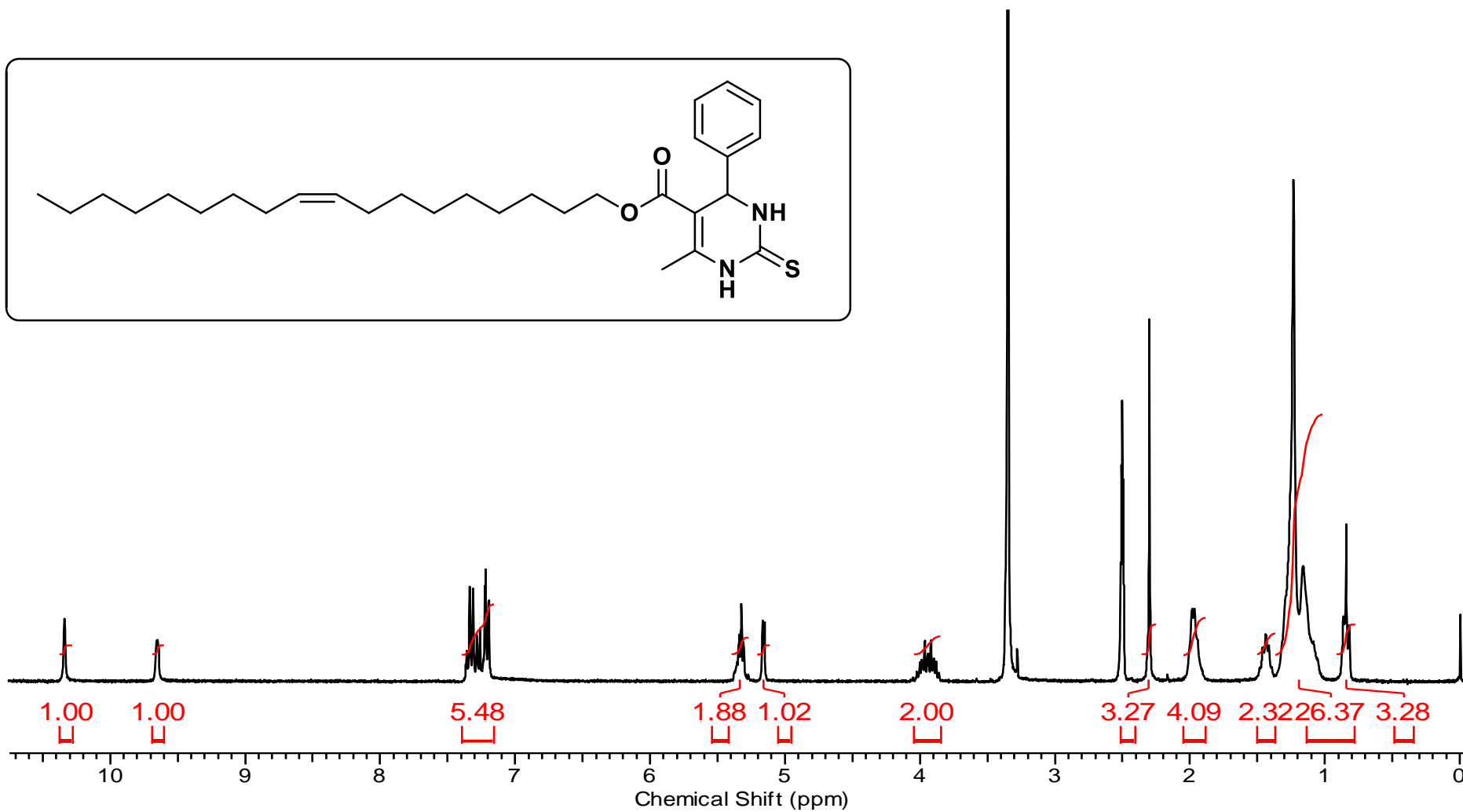
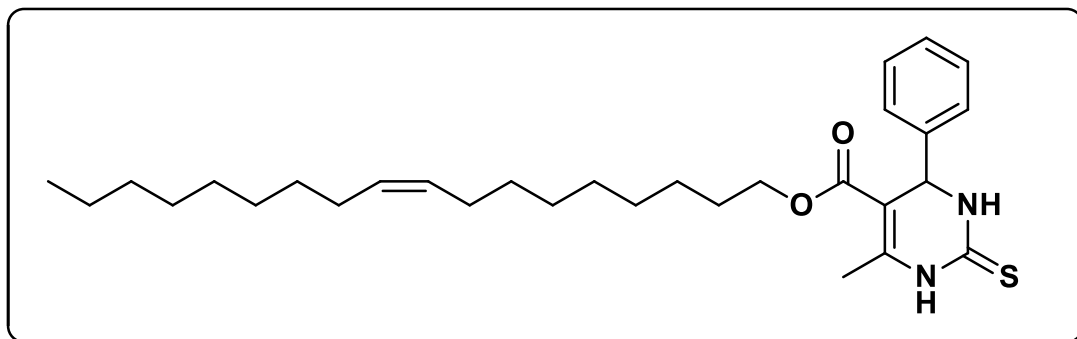


Figura 91. Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300MHz) da 6-metil-2-tiooxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**12h**).

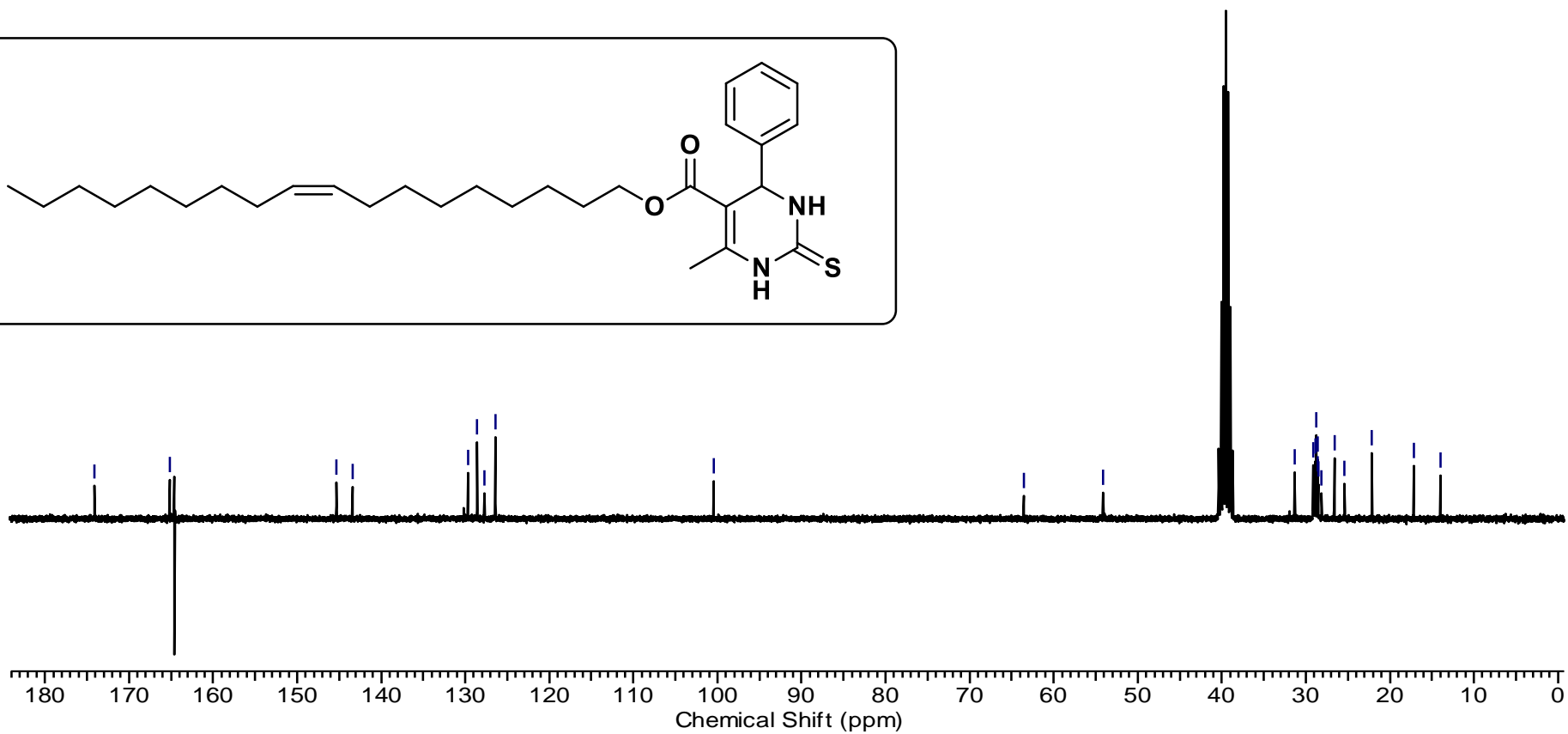
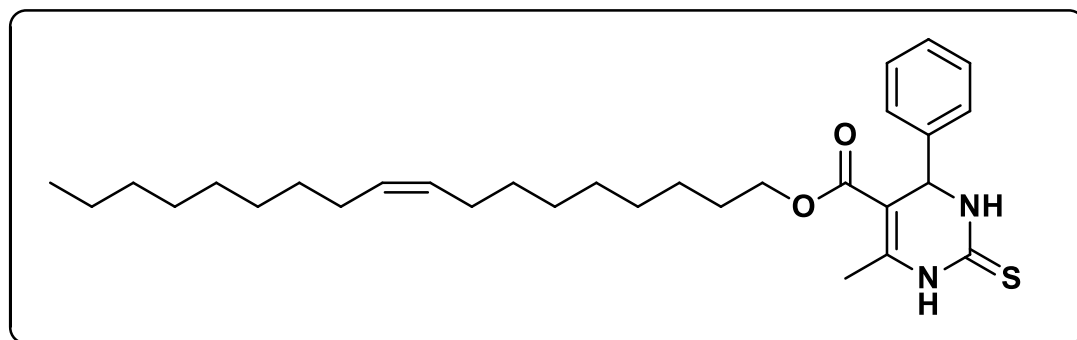


Figura 92. Espectro de RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75MHz) da 6-metil-2-tiooxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**12h**).

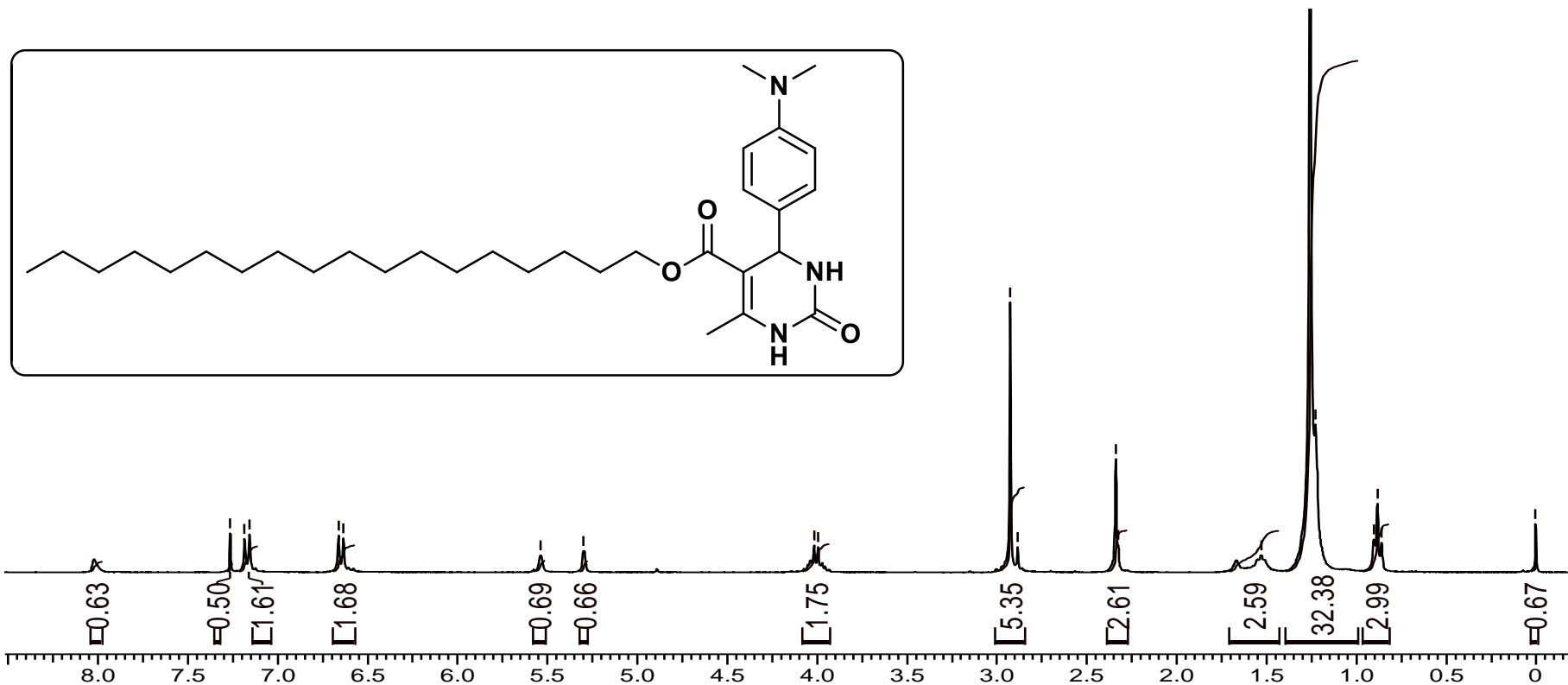


Figura 93. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (**9f**).

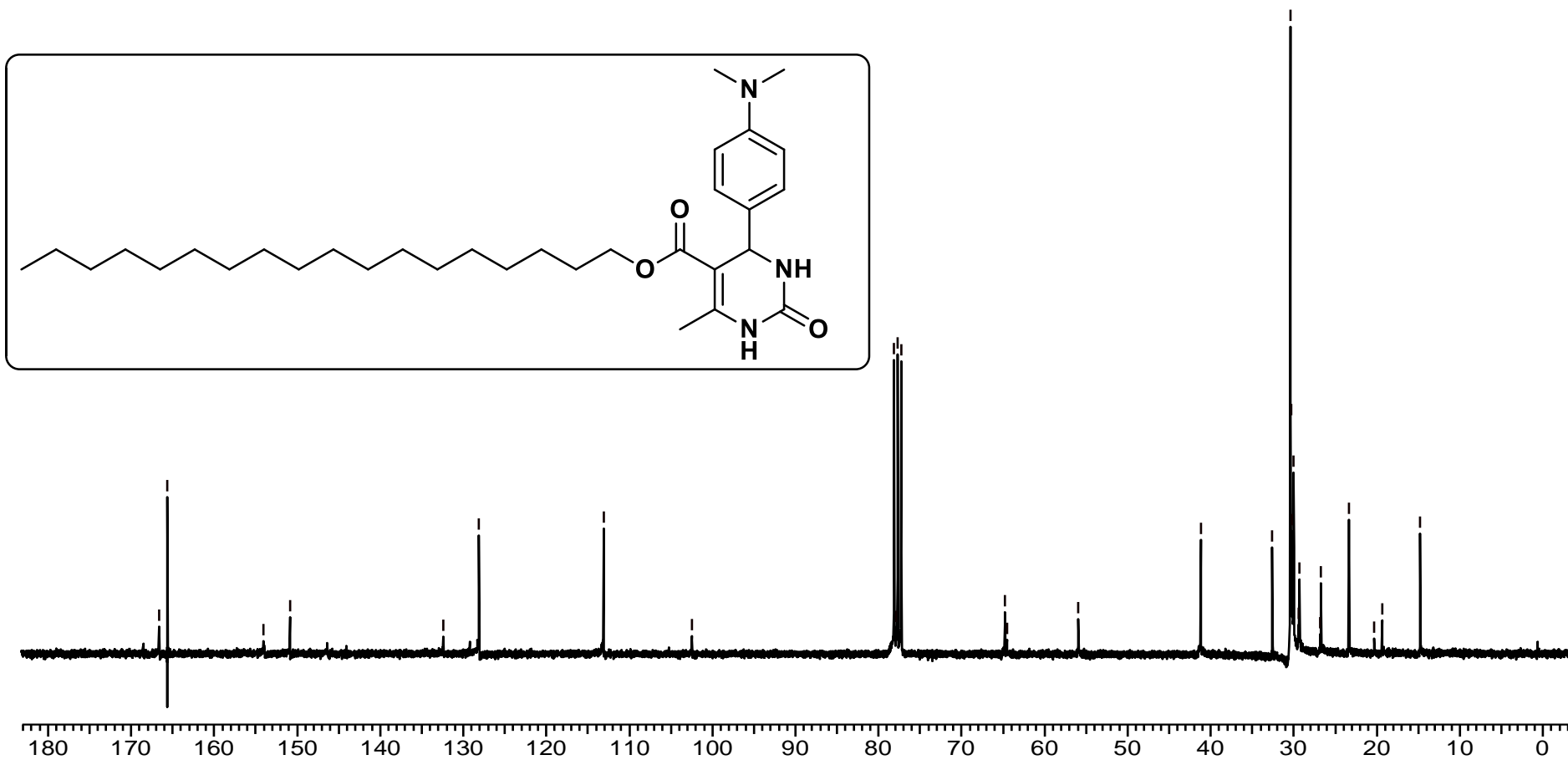


Figura 94. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (**9f**).

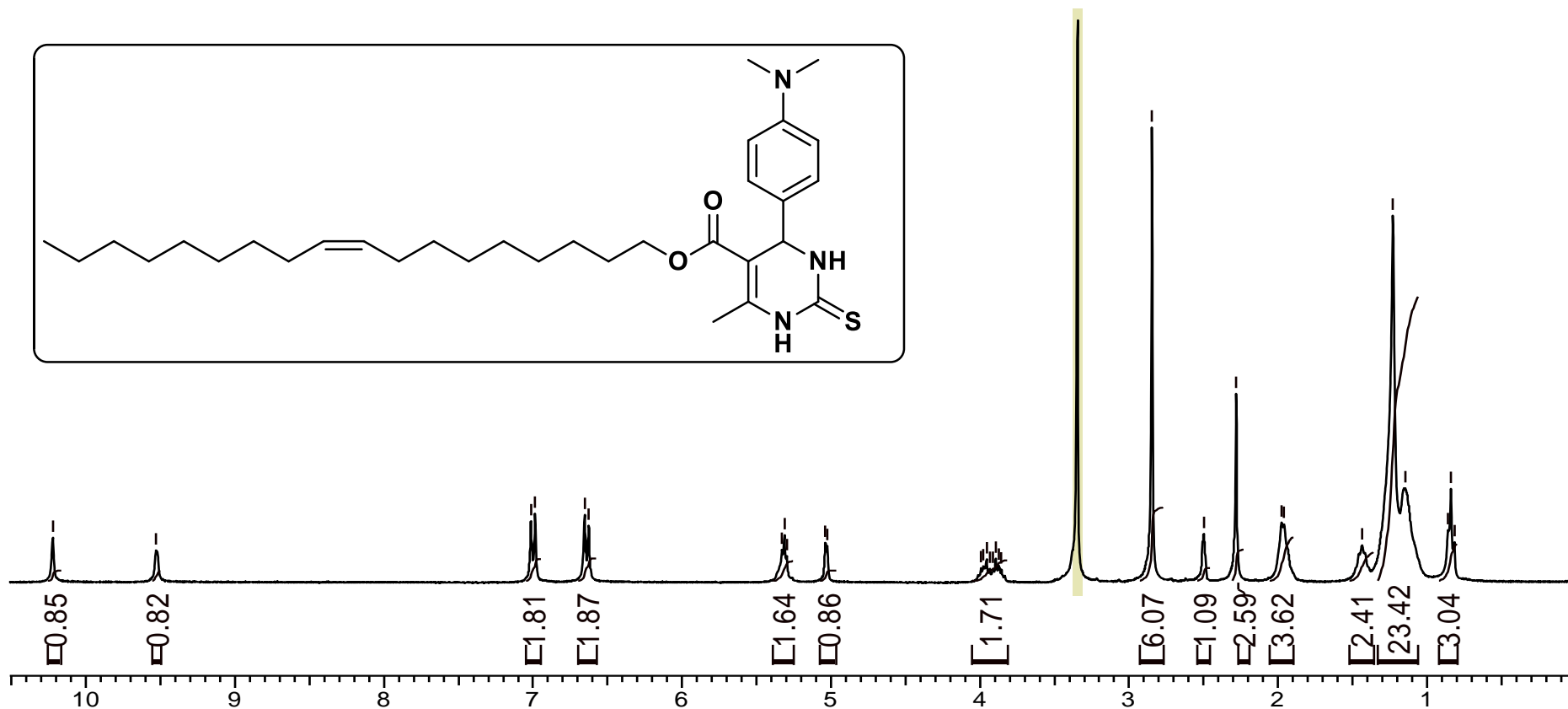


Figura 95. Espectro de RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300MHz) da 6-metil-2-tiooxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**14h**).

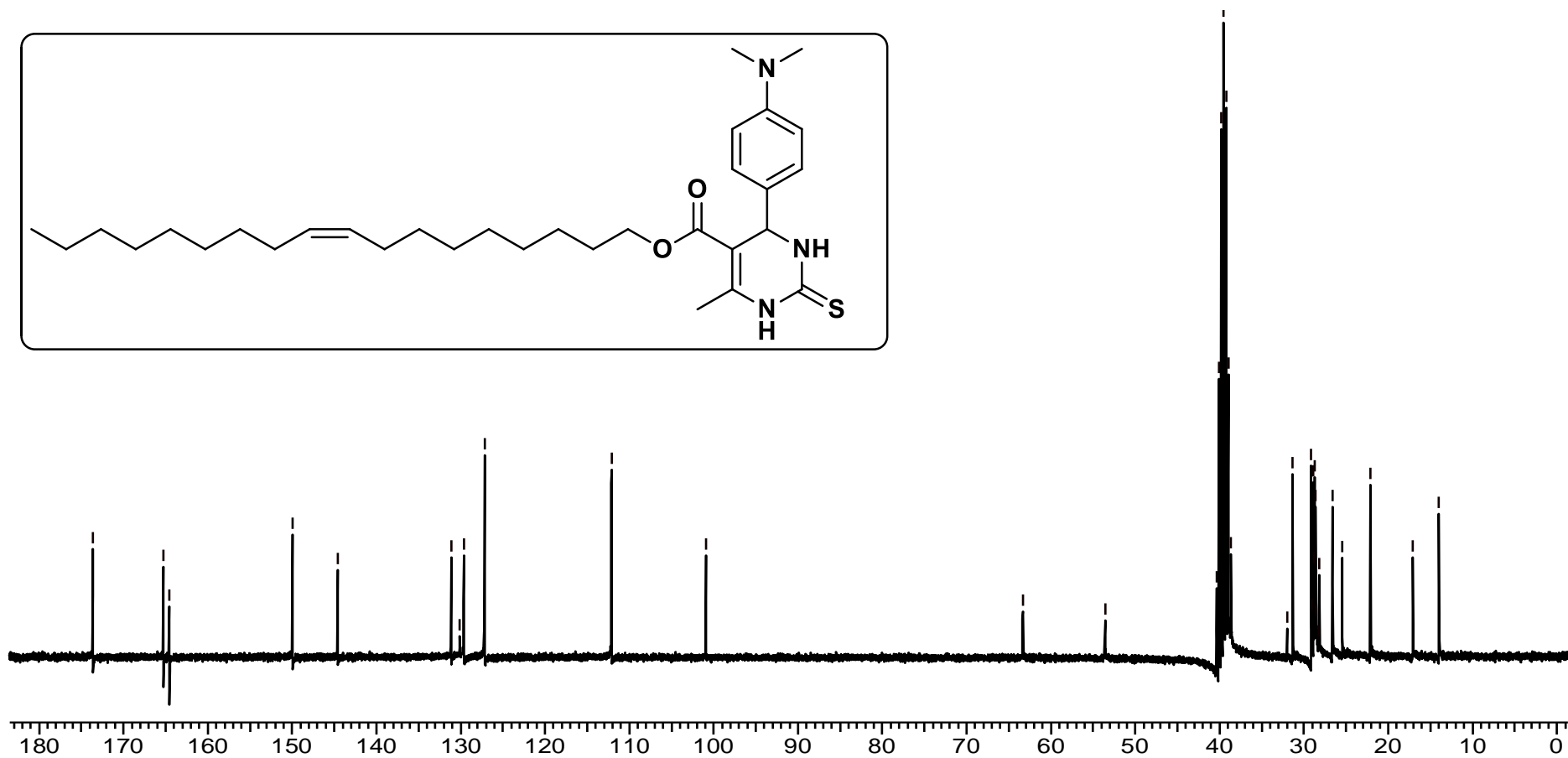


Figura 96. Espectro de RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75MHz) da 6-metil-2-tiooxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**14h**).

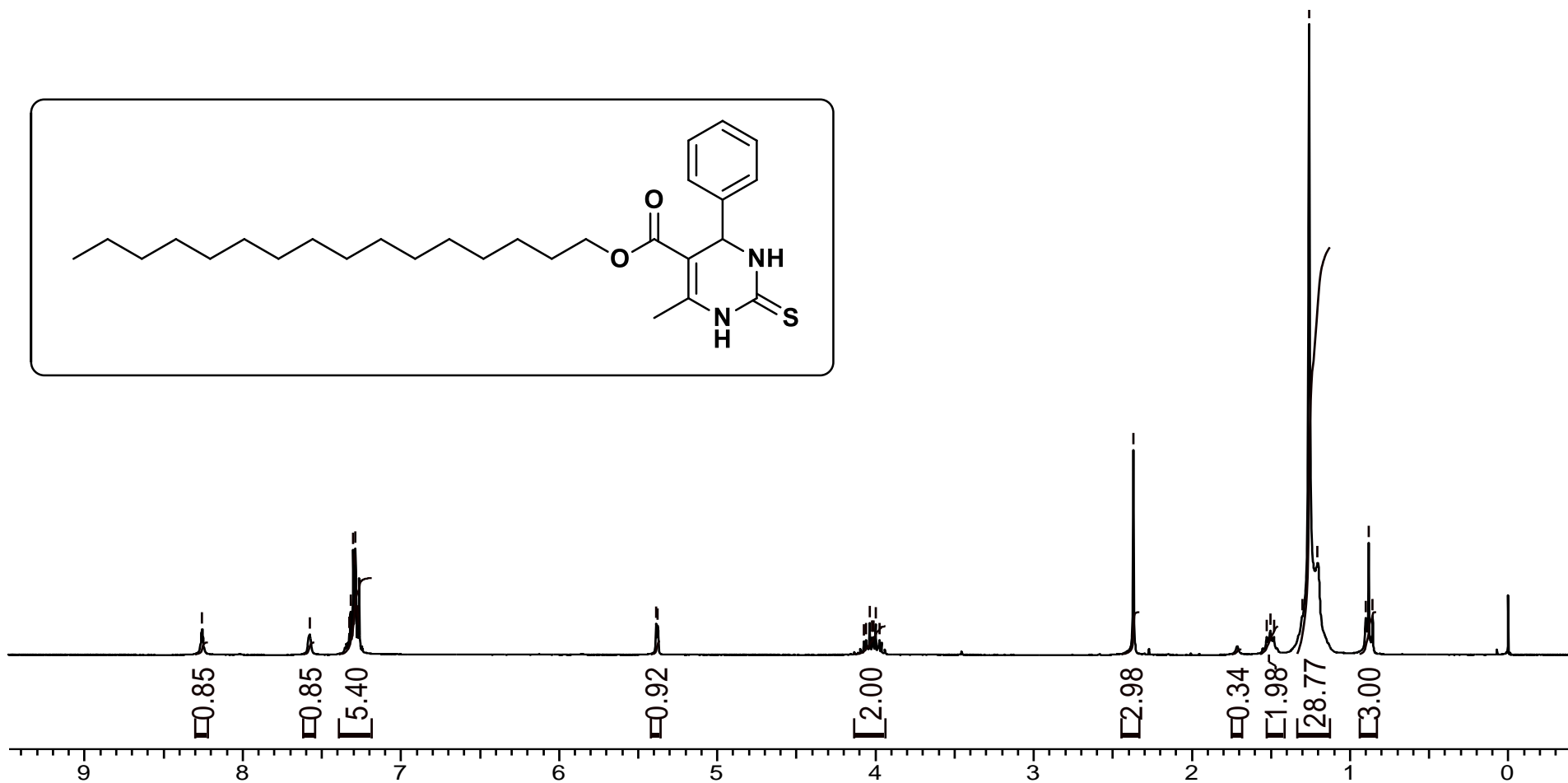


Figura 97. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) da 6-metil-2-tio-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (12f).

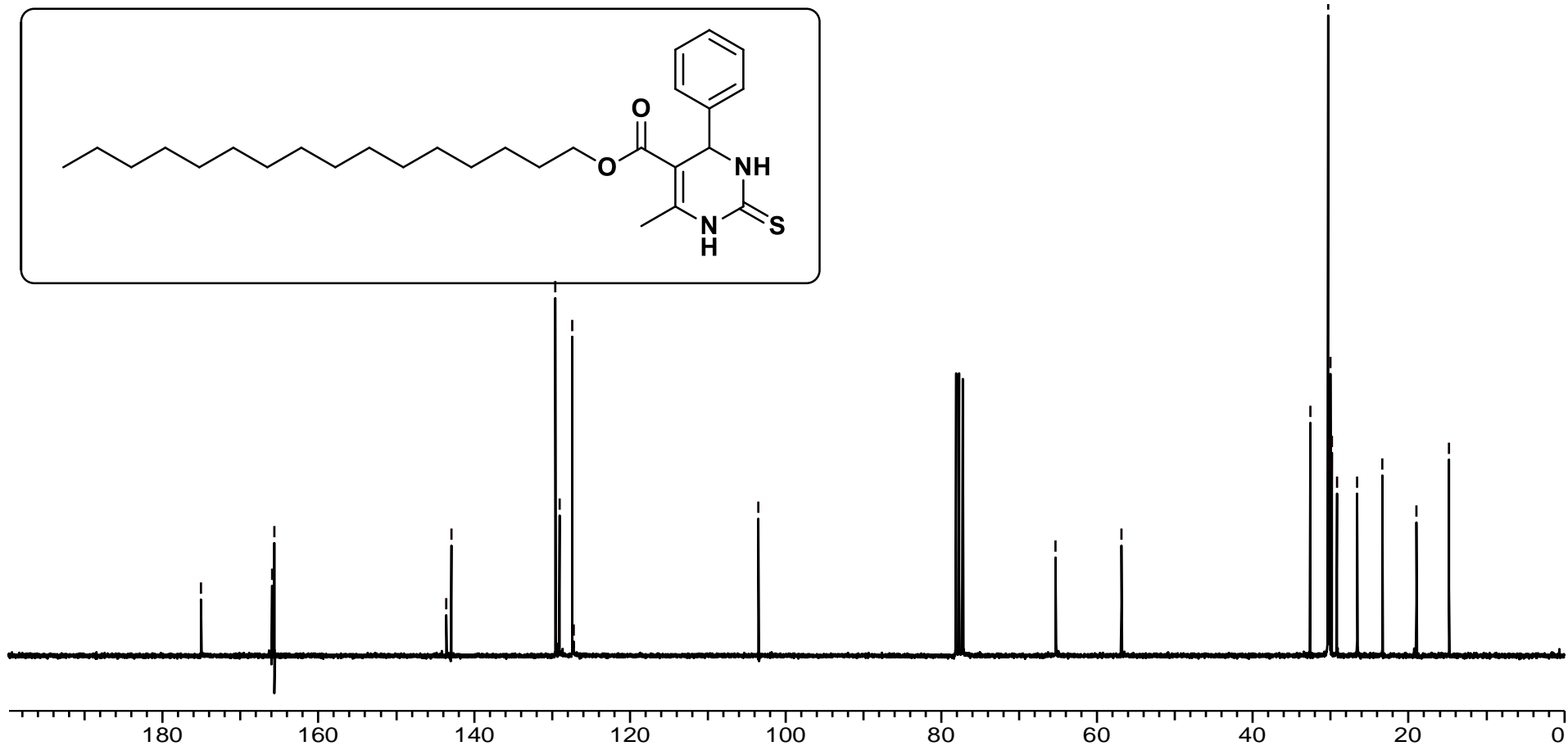


Figura 98. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (12f).

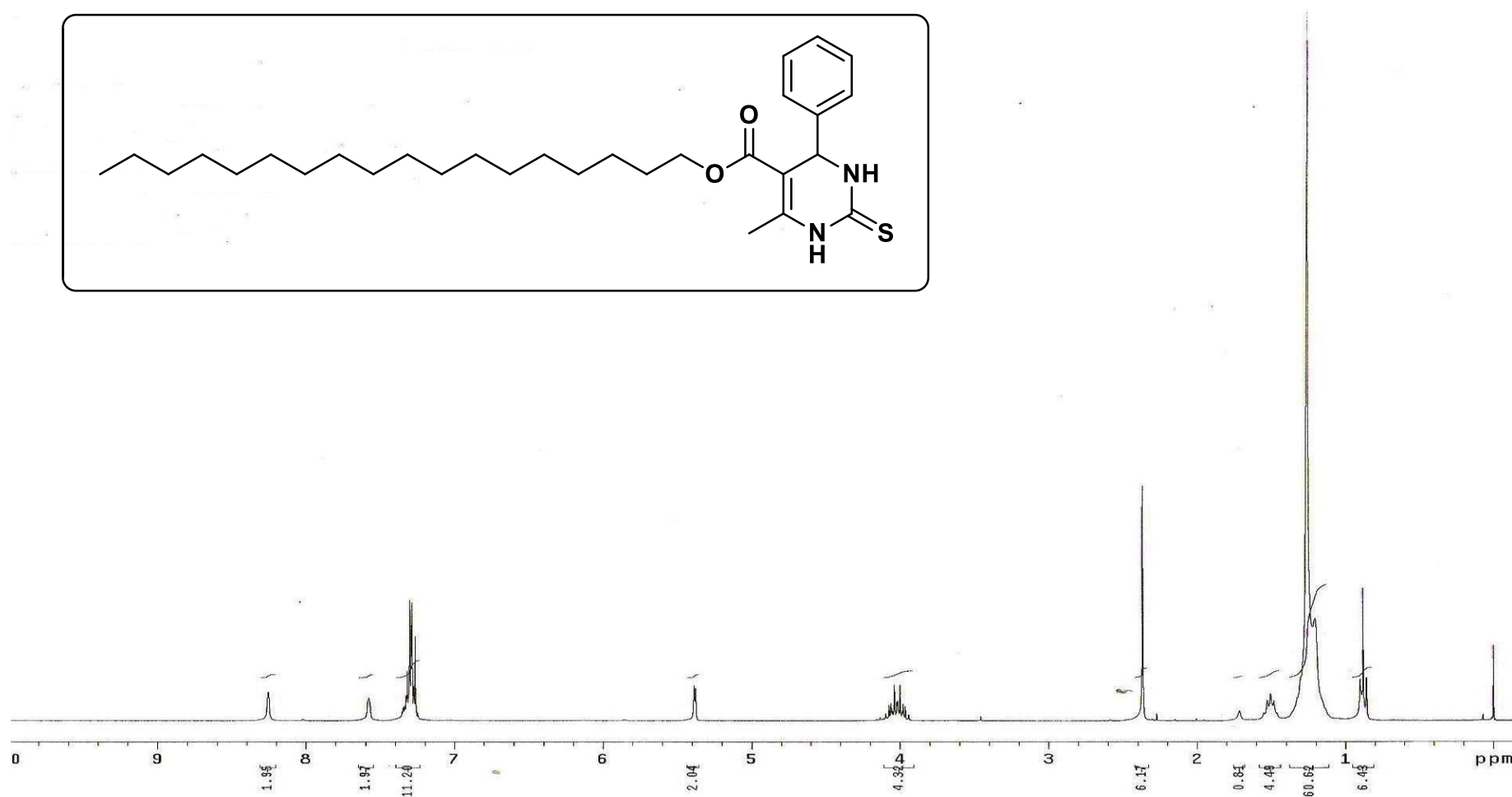
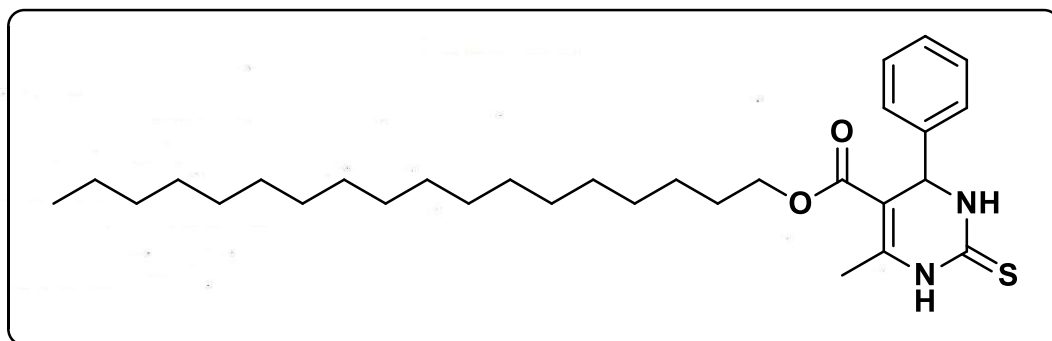


Figura 99. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**12g**).

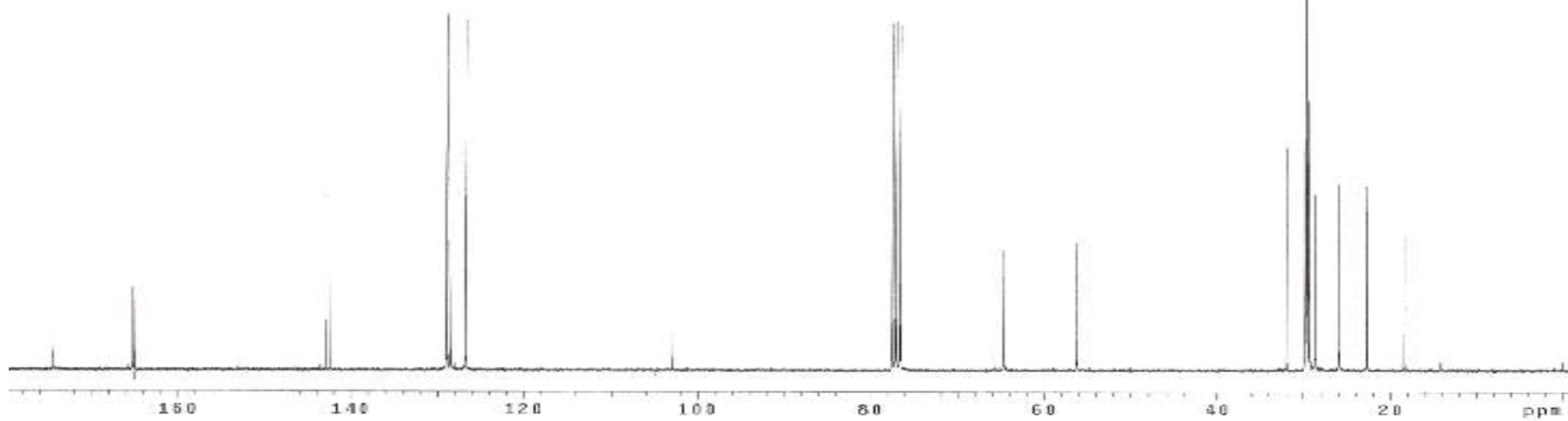
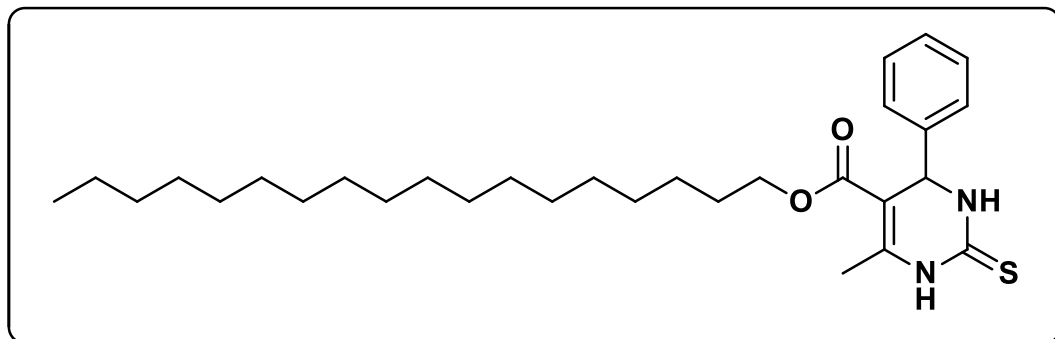


Figura 100. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**12g**).

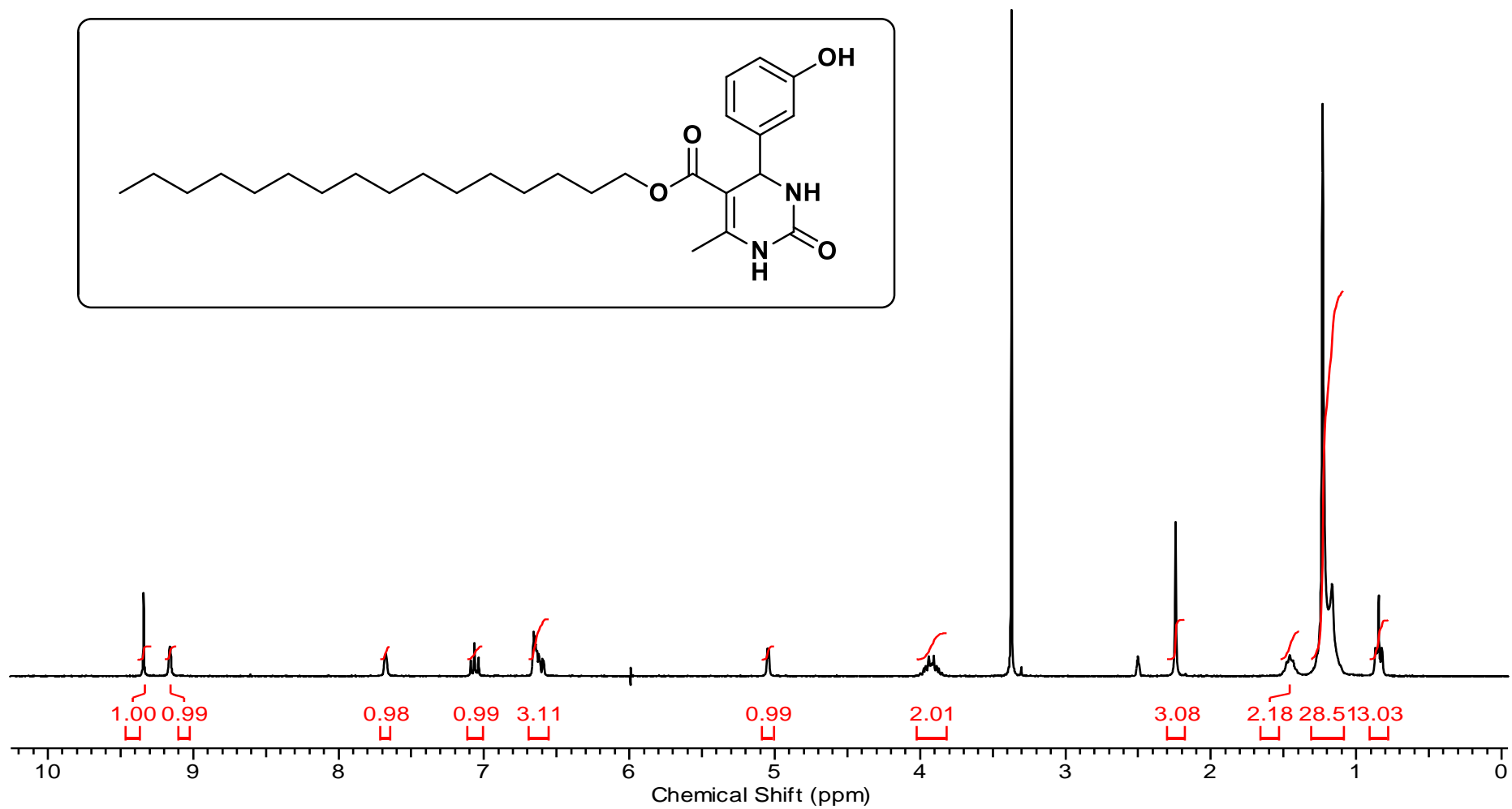


Figura 101. Espectro de RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (**8f**).

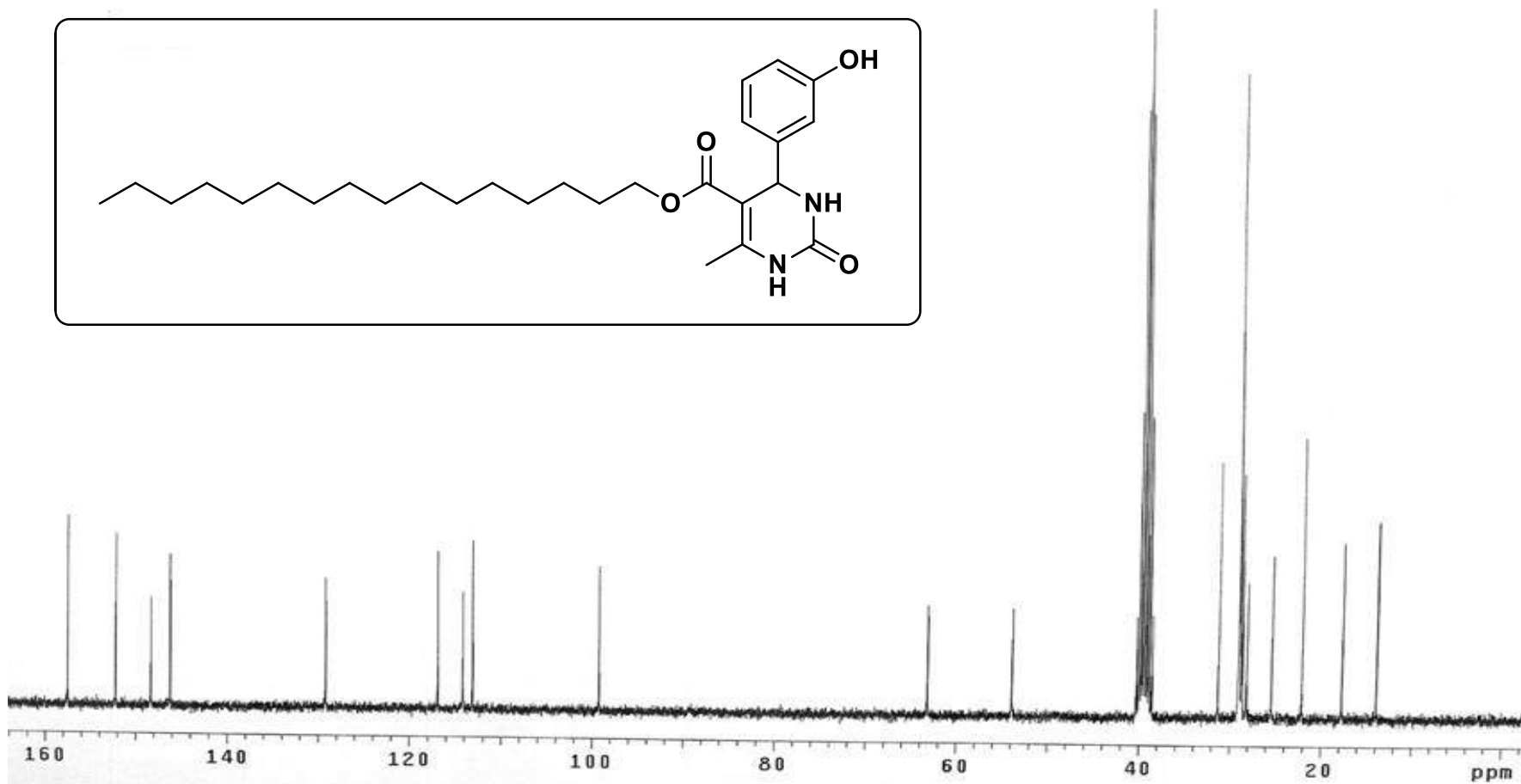
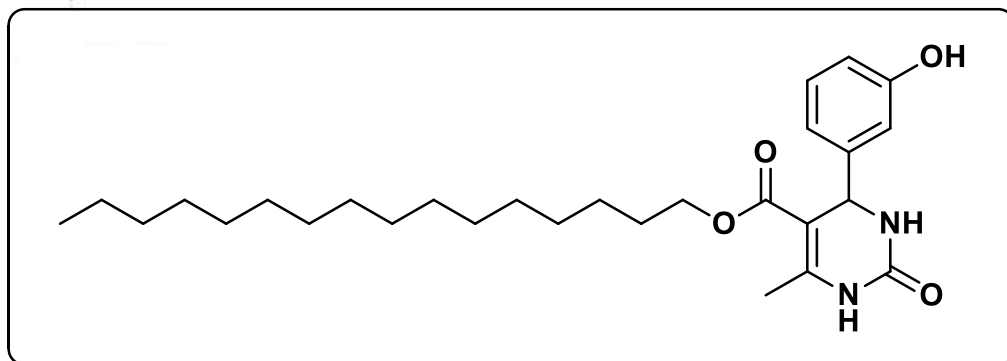


Figura 102. Espectro de RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (**8f**).

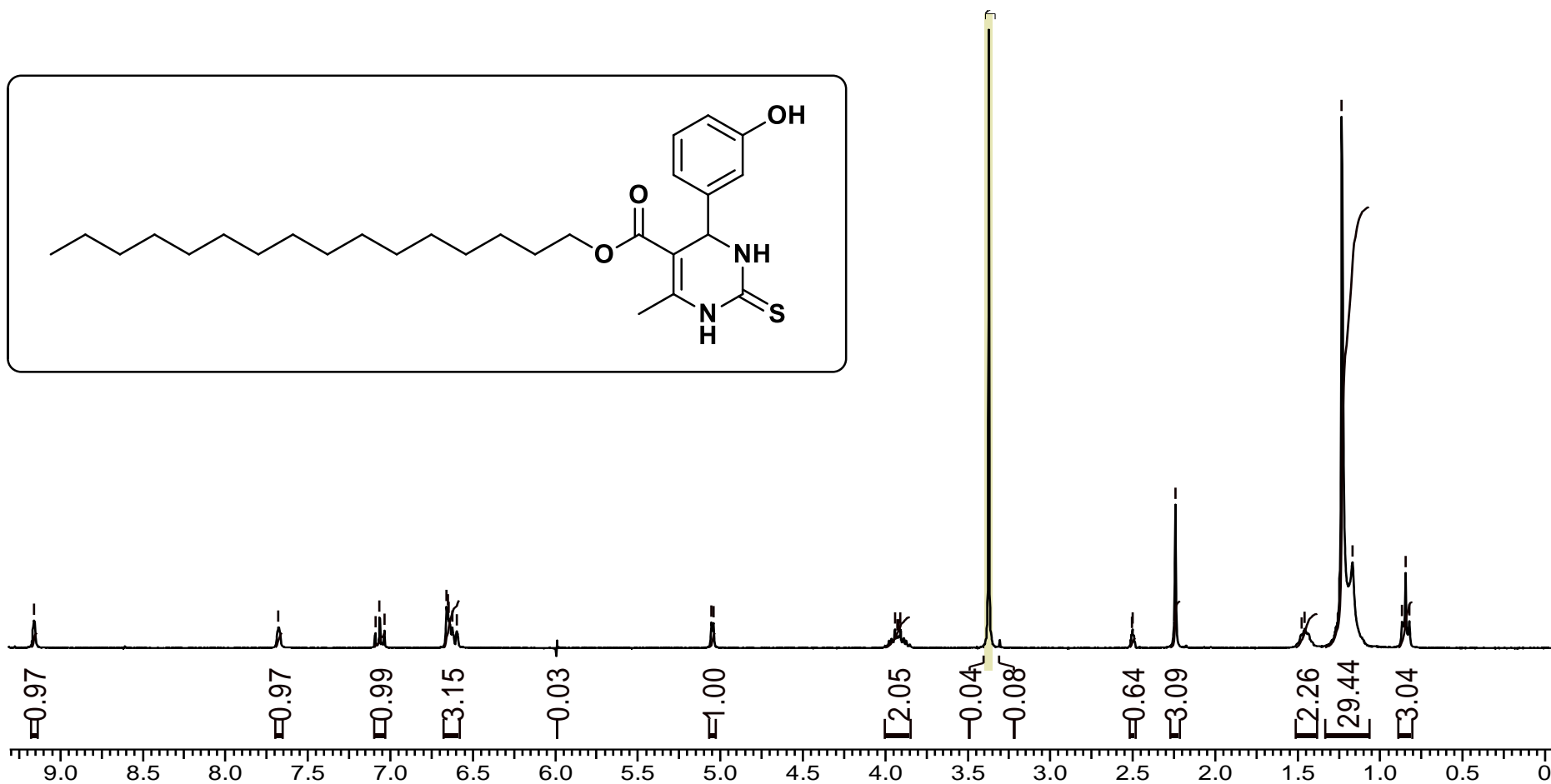


Figura 103. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (**13f**).

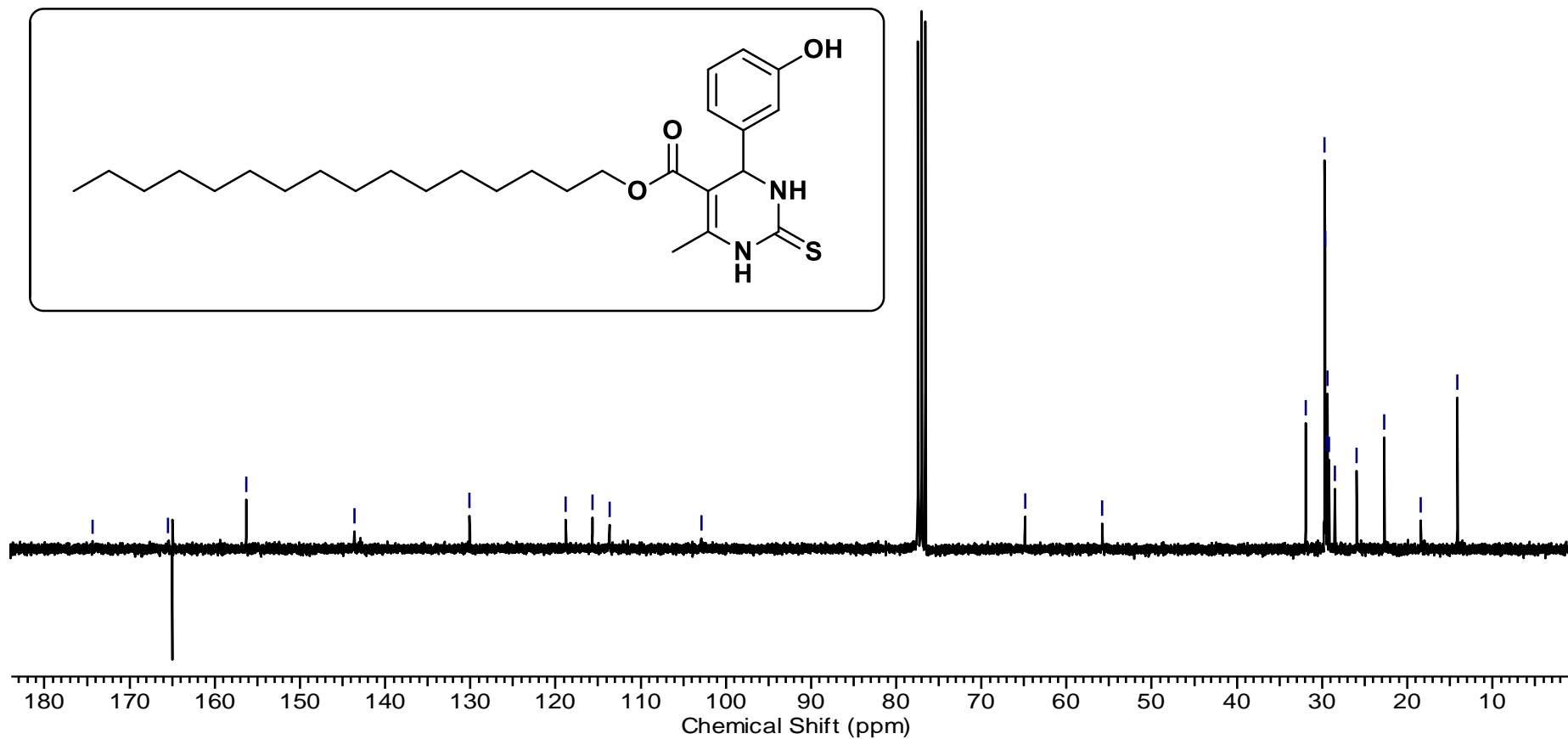


Figura 104. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (**13f**).

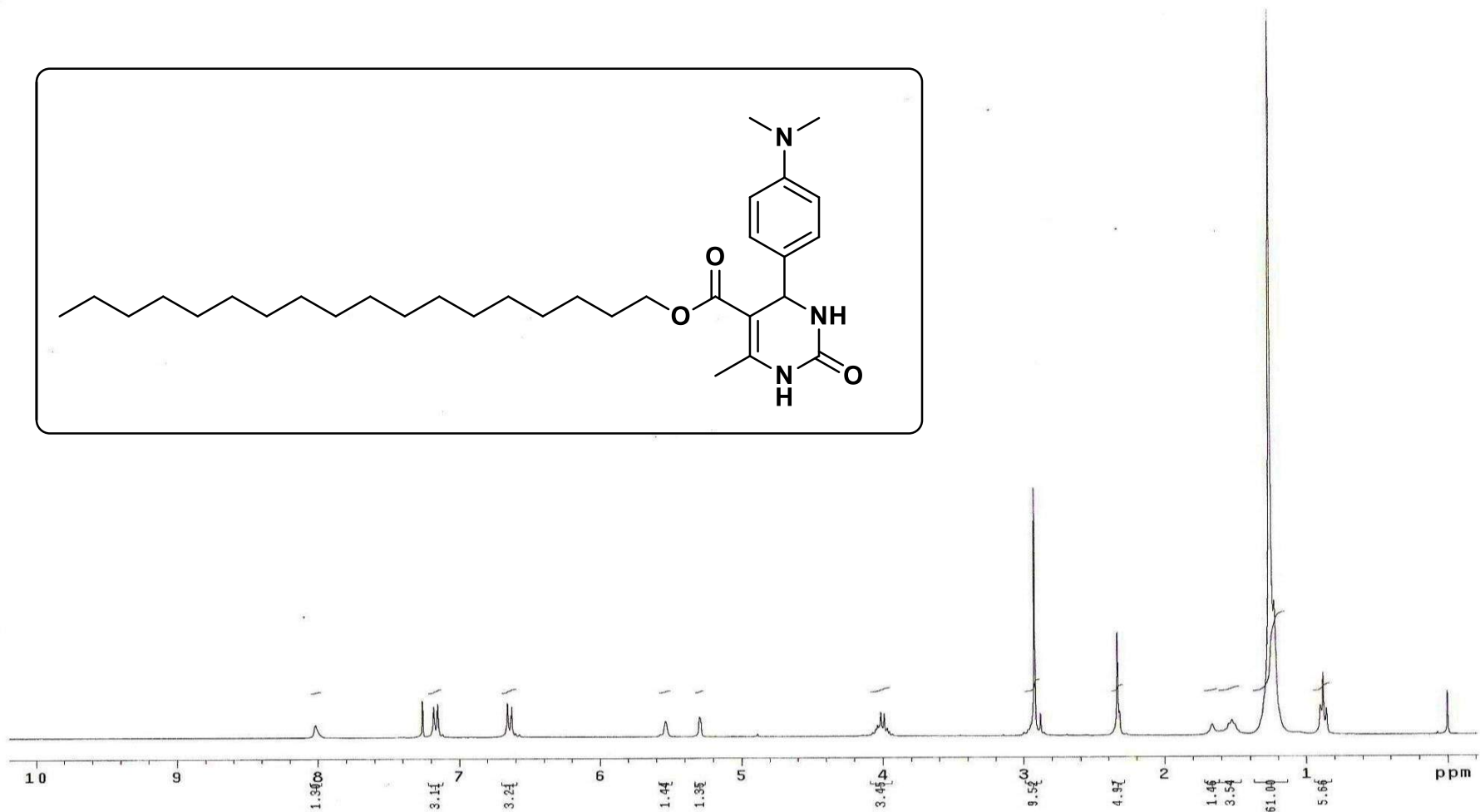


Figura 105. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**9g**).

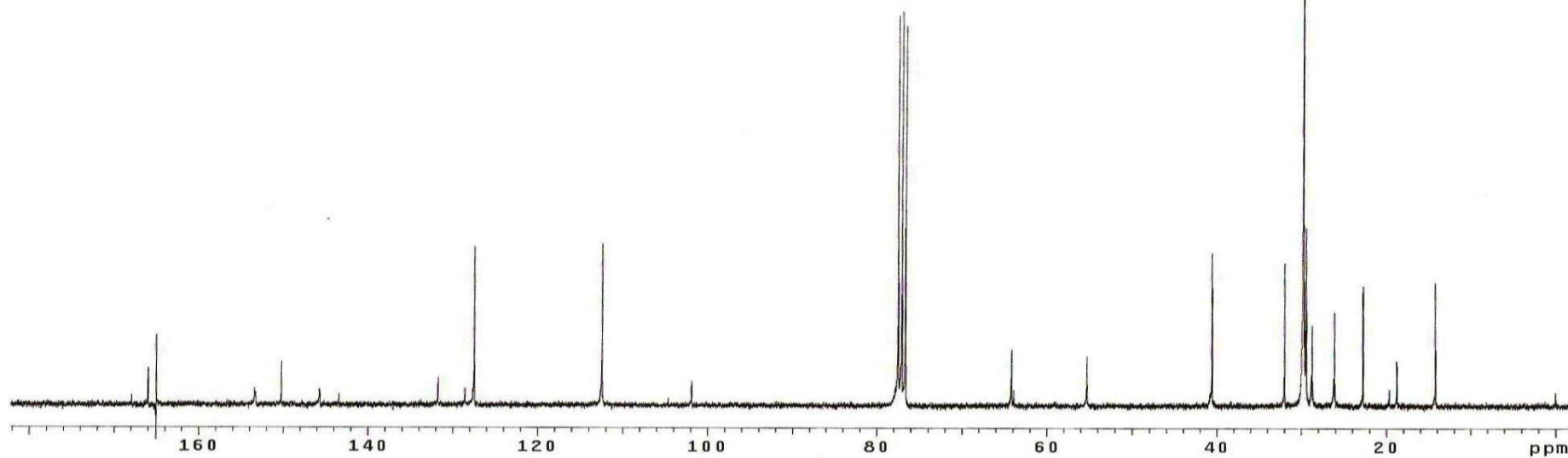
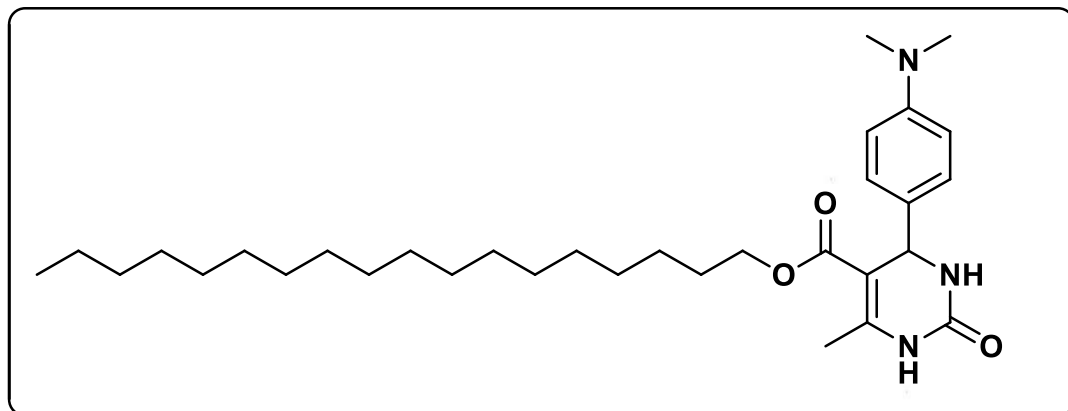


Figura 106. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**9g**).

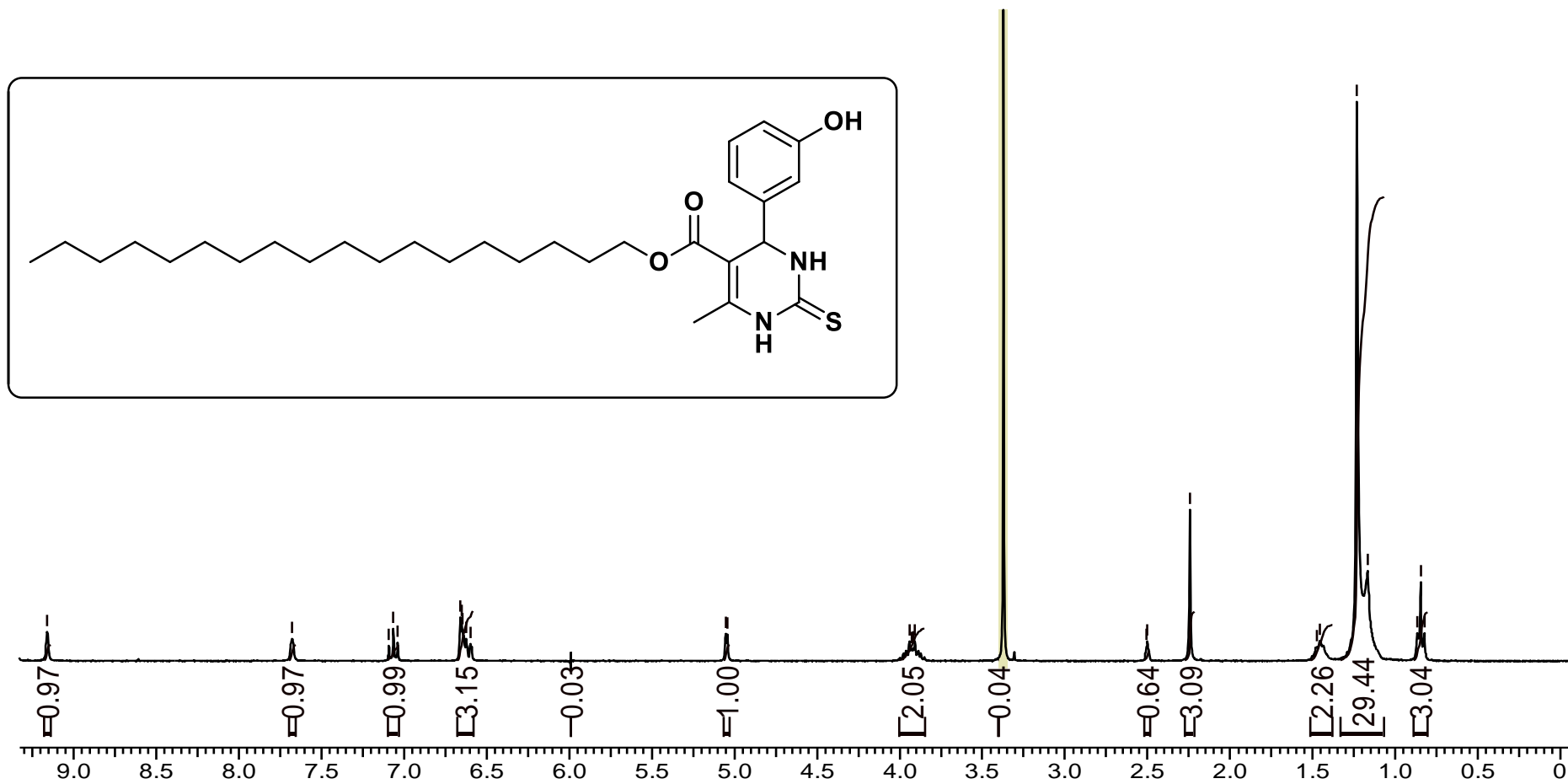


Figura 107. Espectro de RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**13g**).

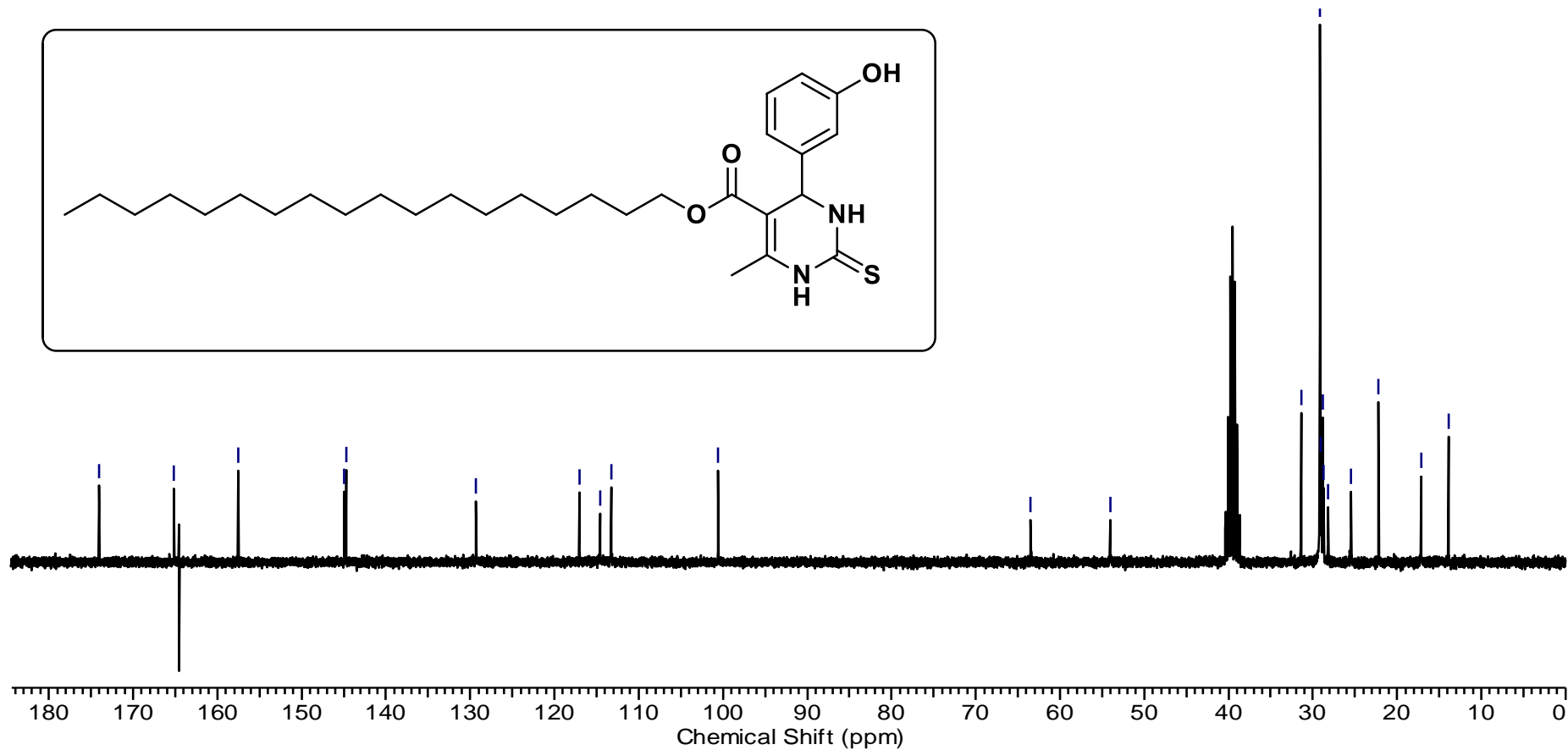


Figura 108. Espectro de RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**13g**).

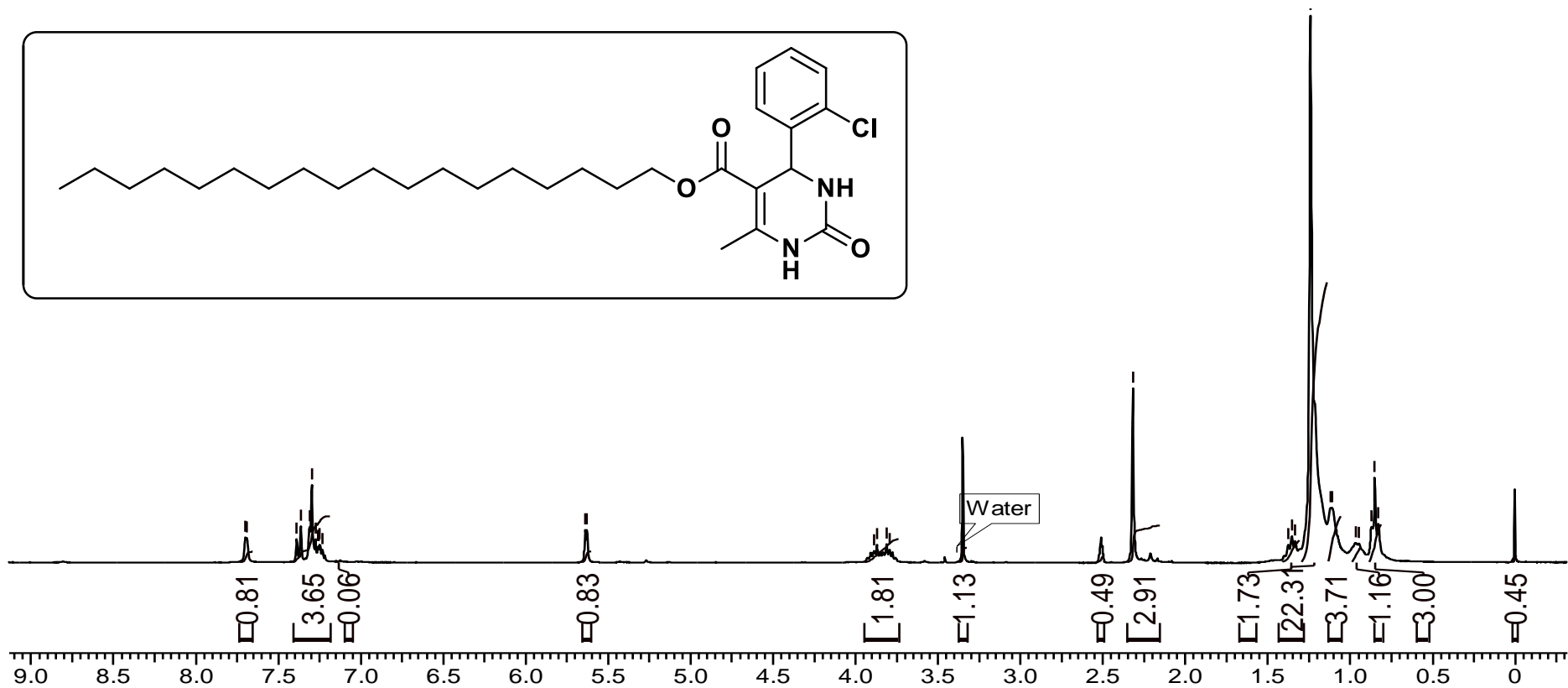


Figura 109. Espectro de RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**11g**).

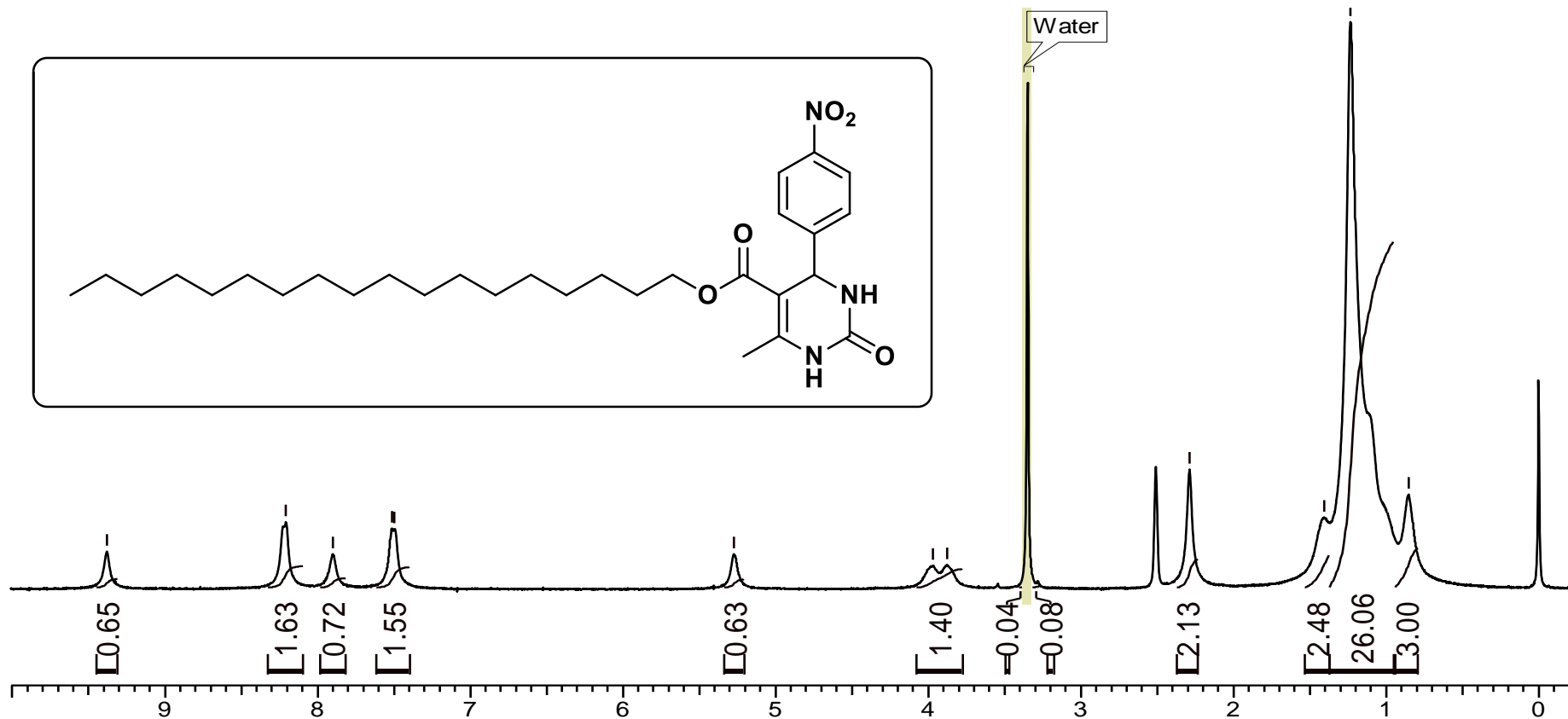


Figura 110. Espectro de RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**10g**).

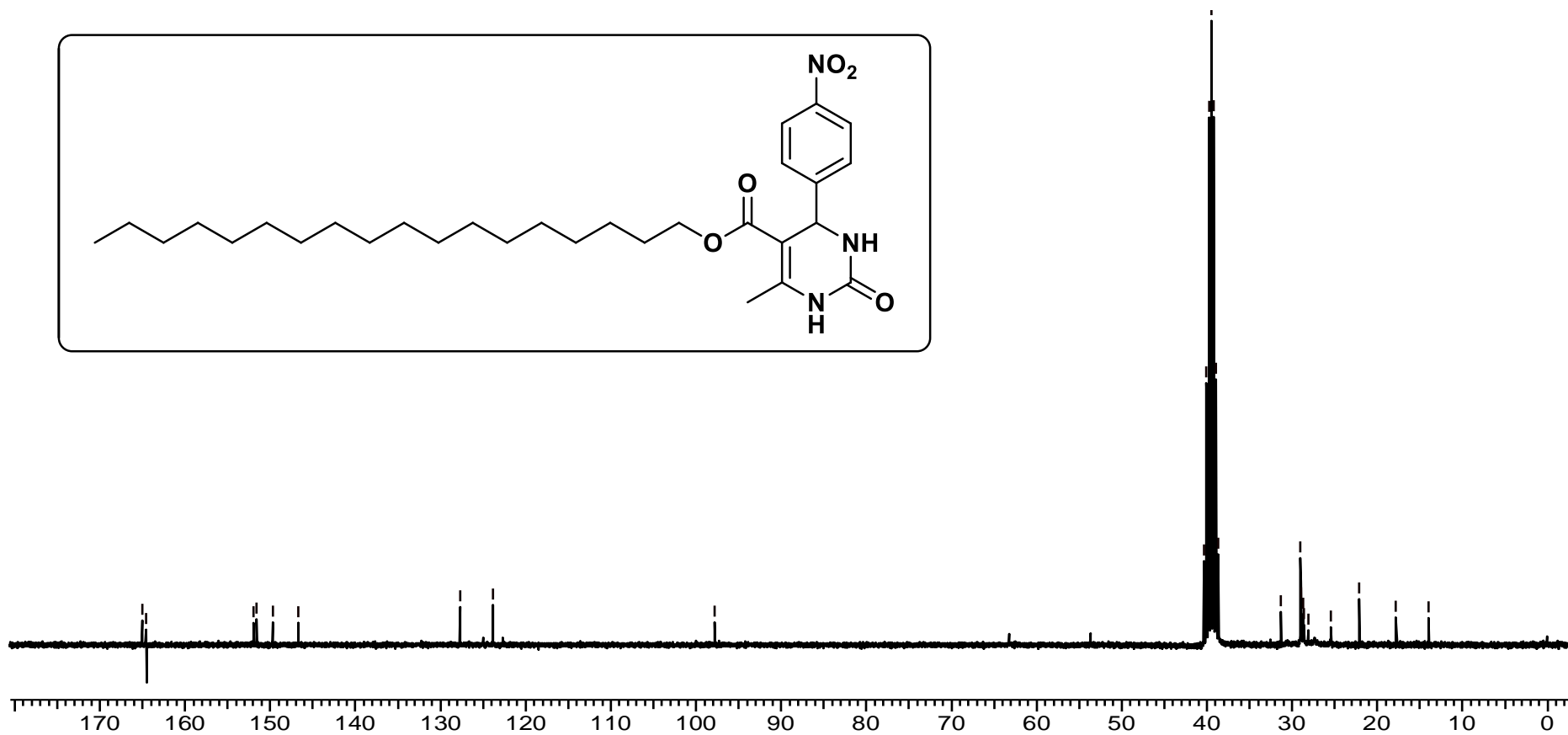


Figura 111. Espectro de RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**10g**).

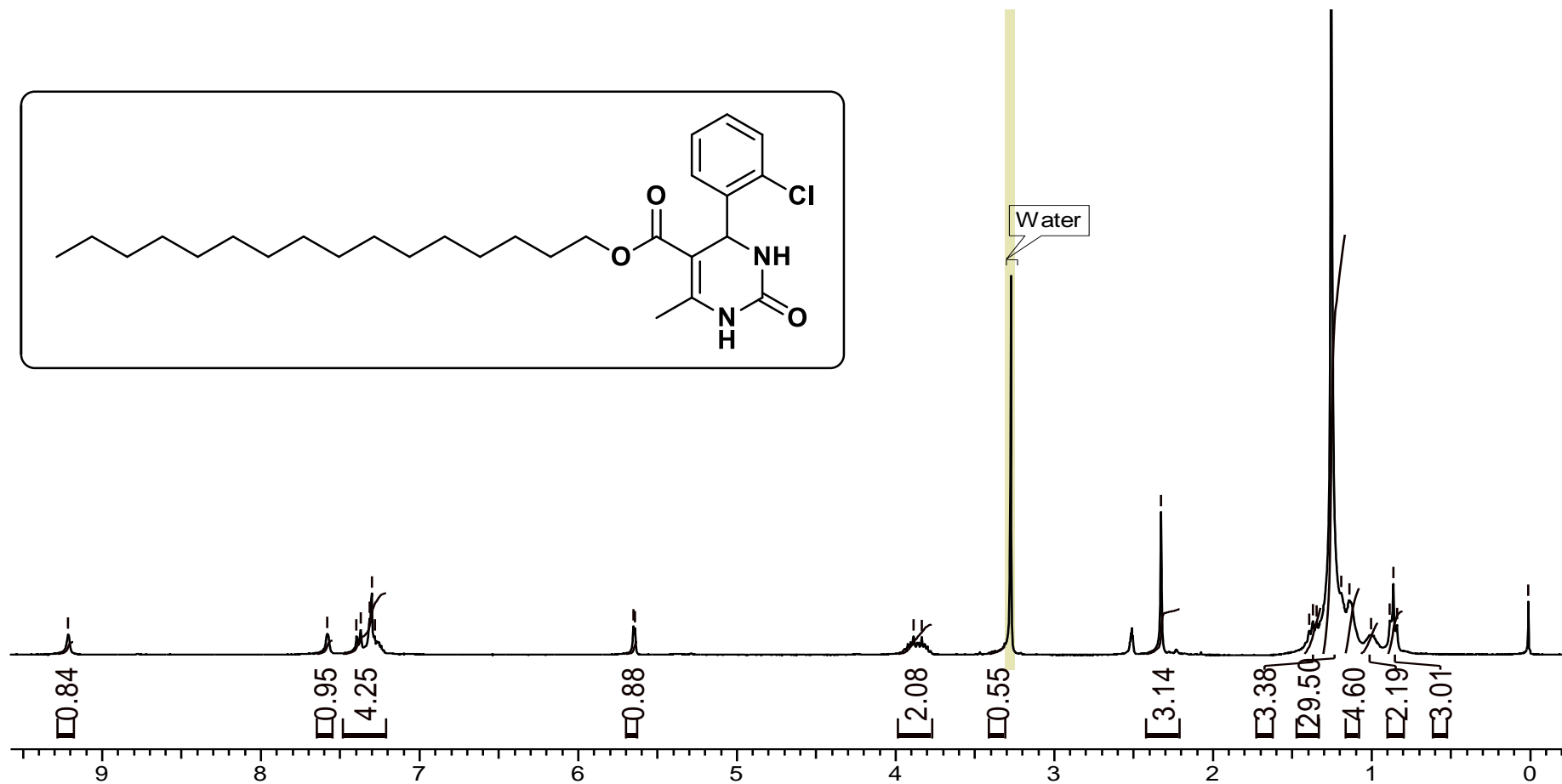


Figura 112. Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (11f).

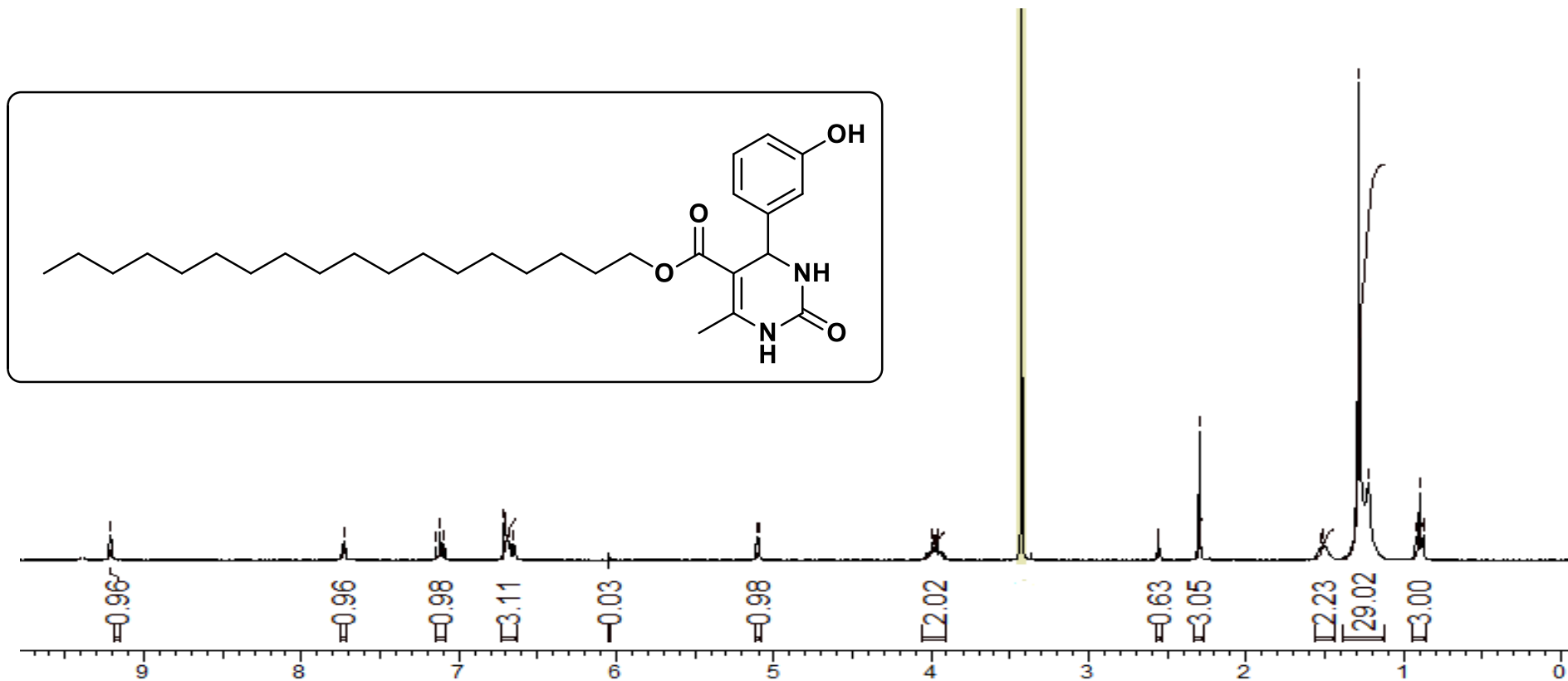


Figura 113. Espectro de RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**8g**)

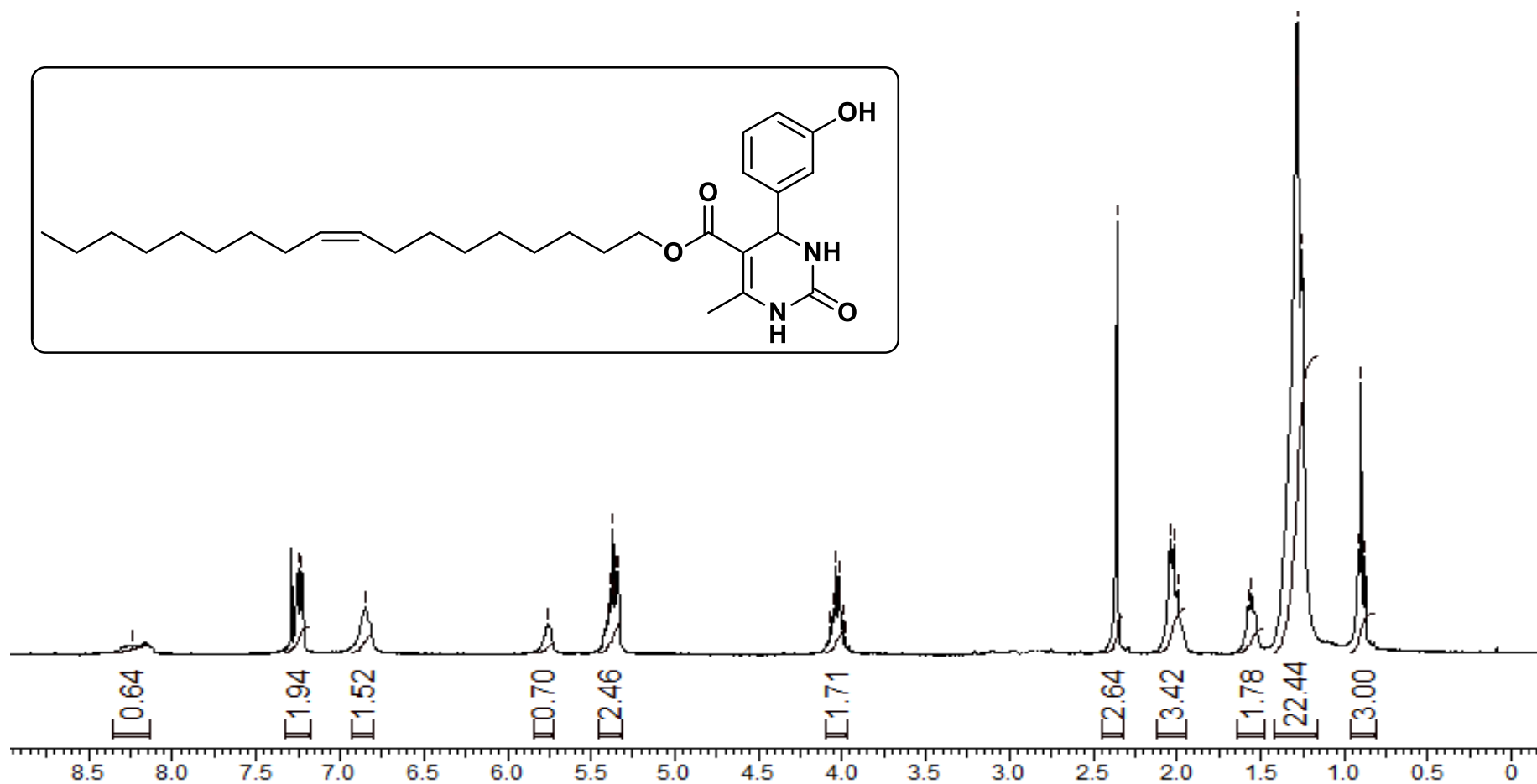


Figura 114. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (**8h**).

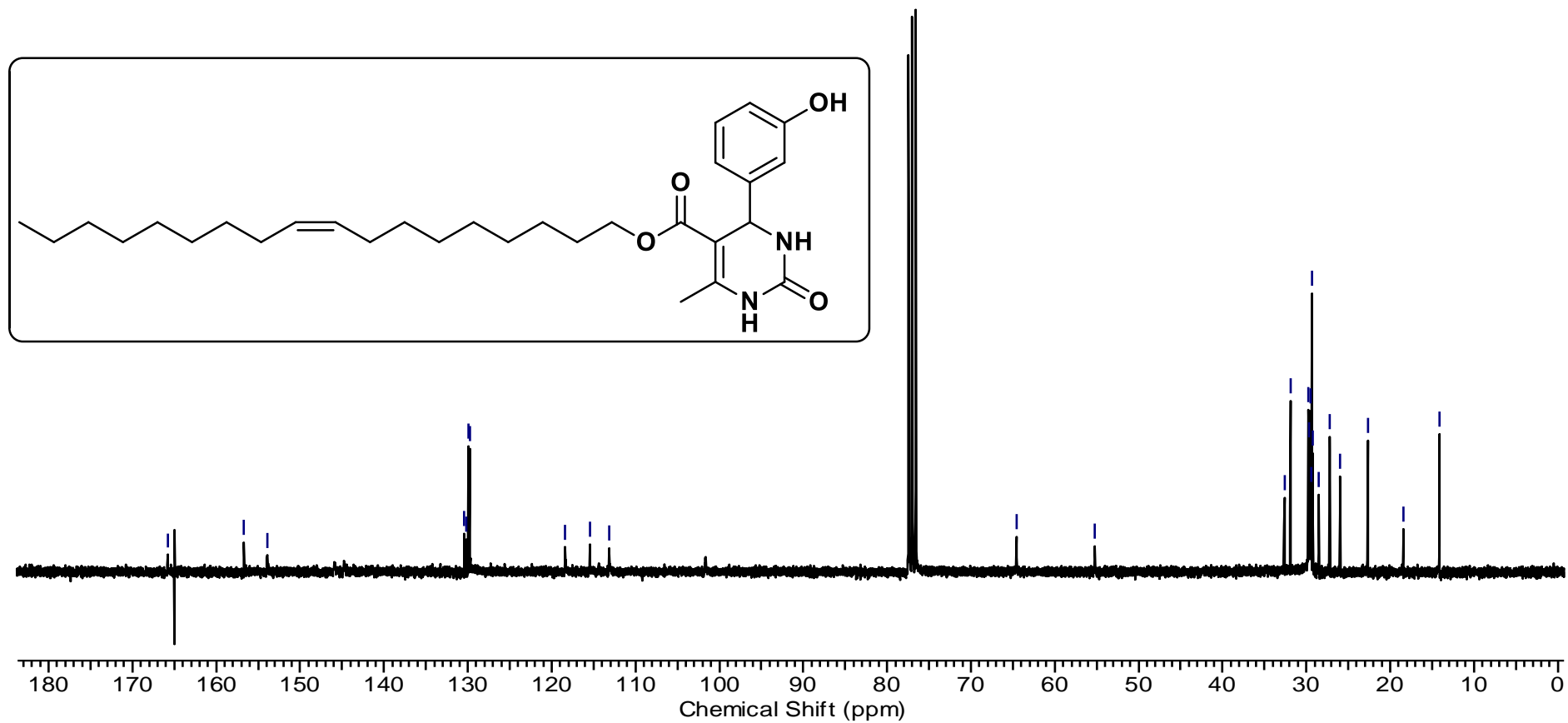


Figura 115. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (**8h**).

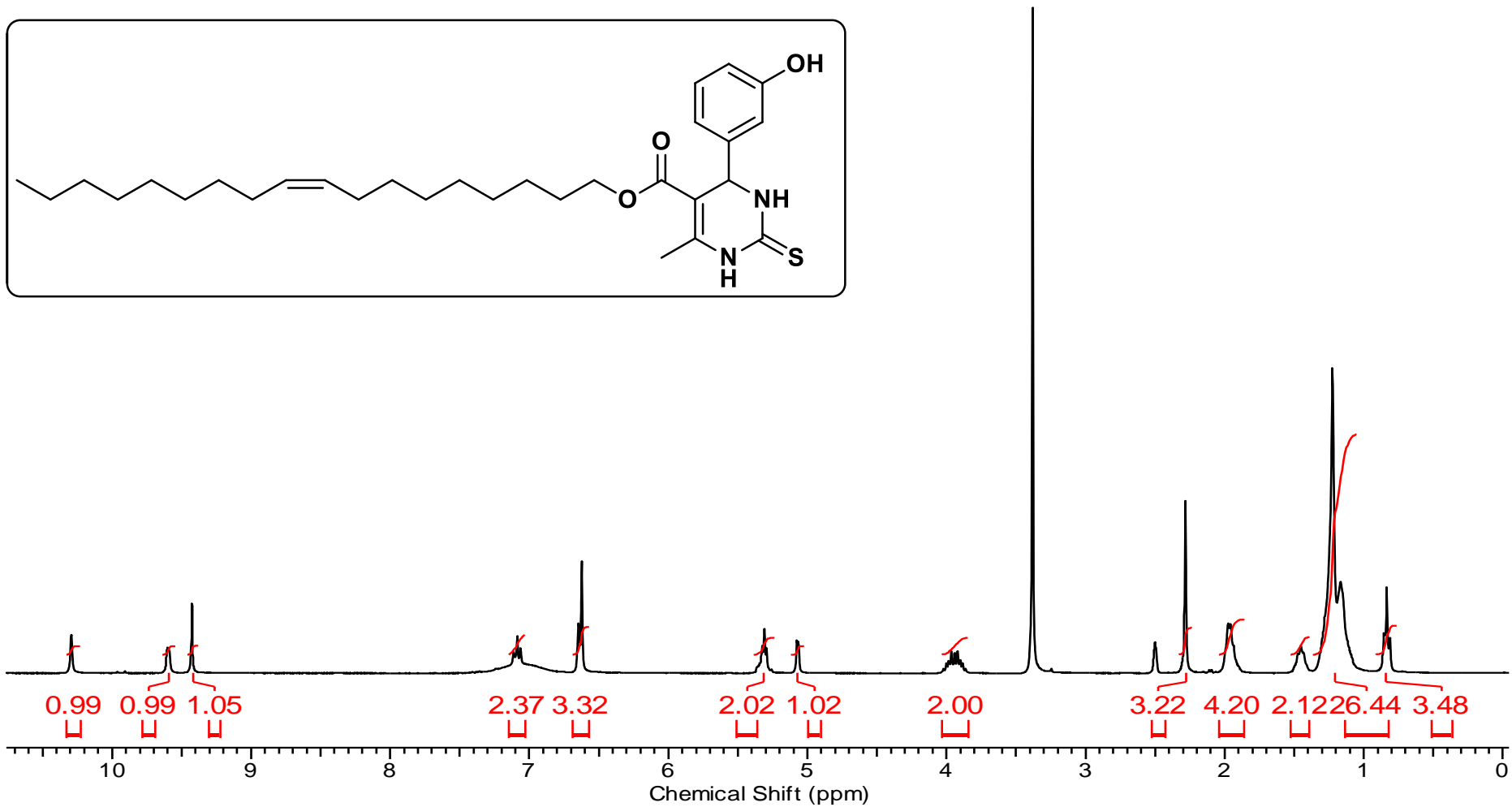


Figura 116. Espectro de RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**13h**).

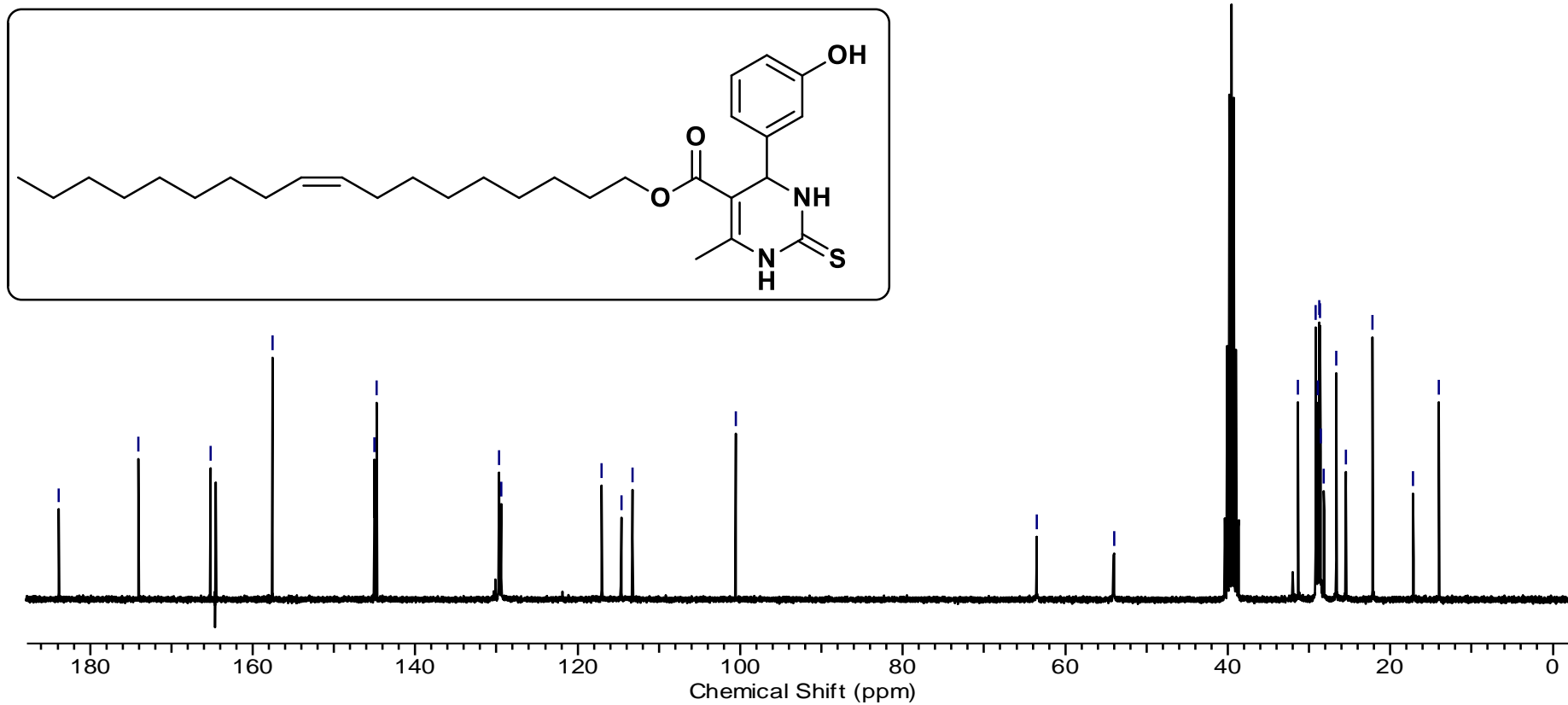


Figura 117. Espectro de RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**13h**).

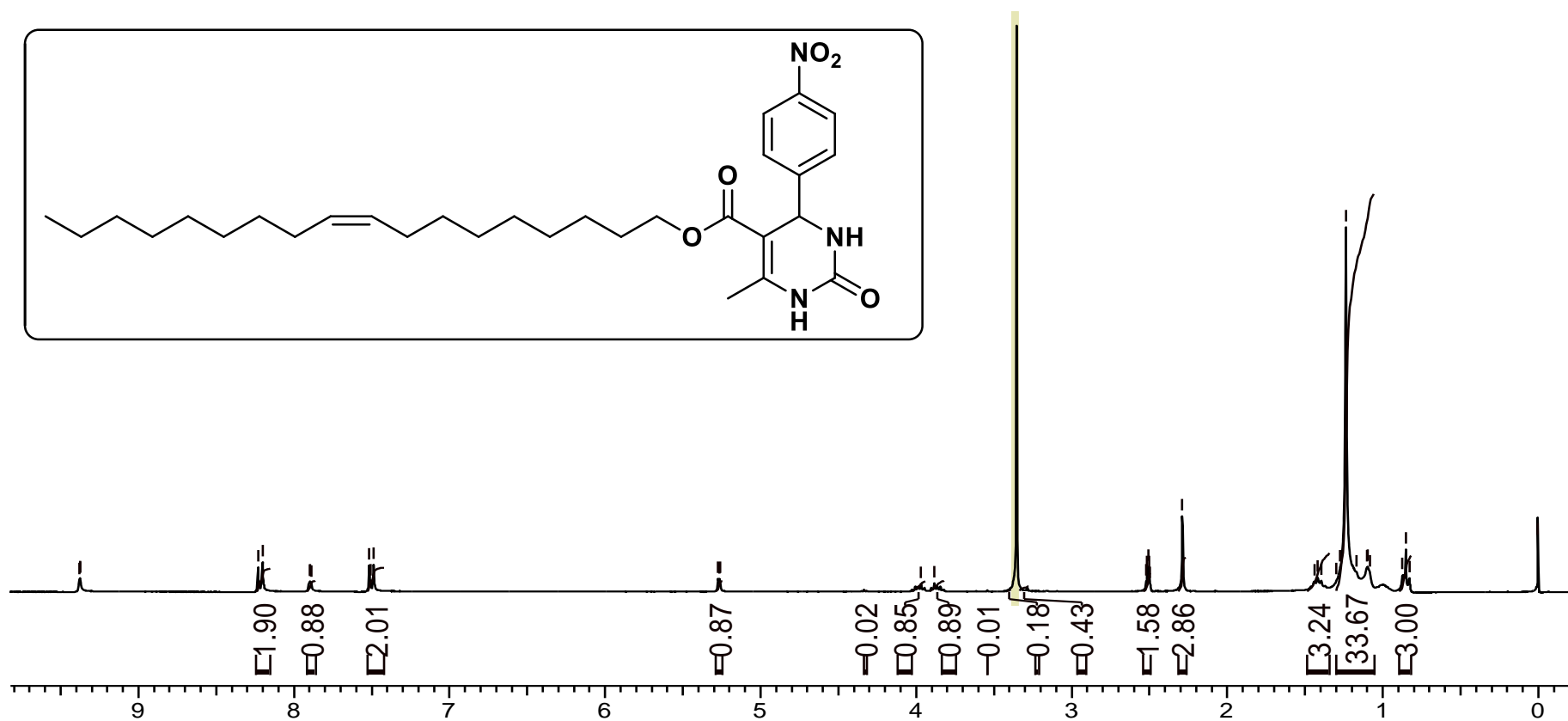


Figura 118. Espectro de RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**10h**).

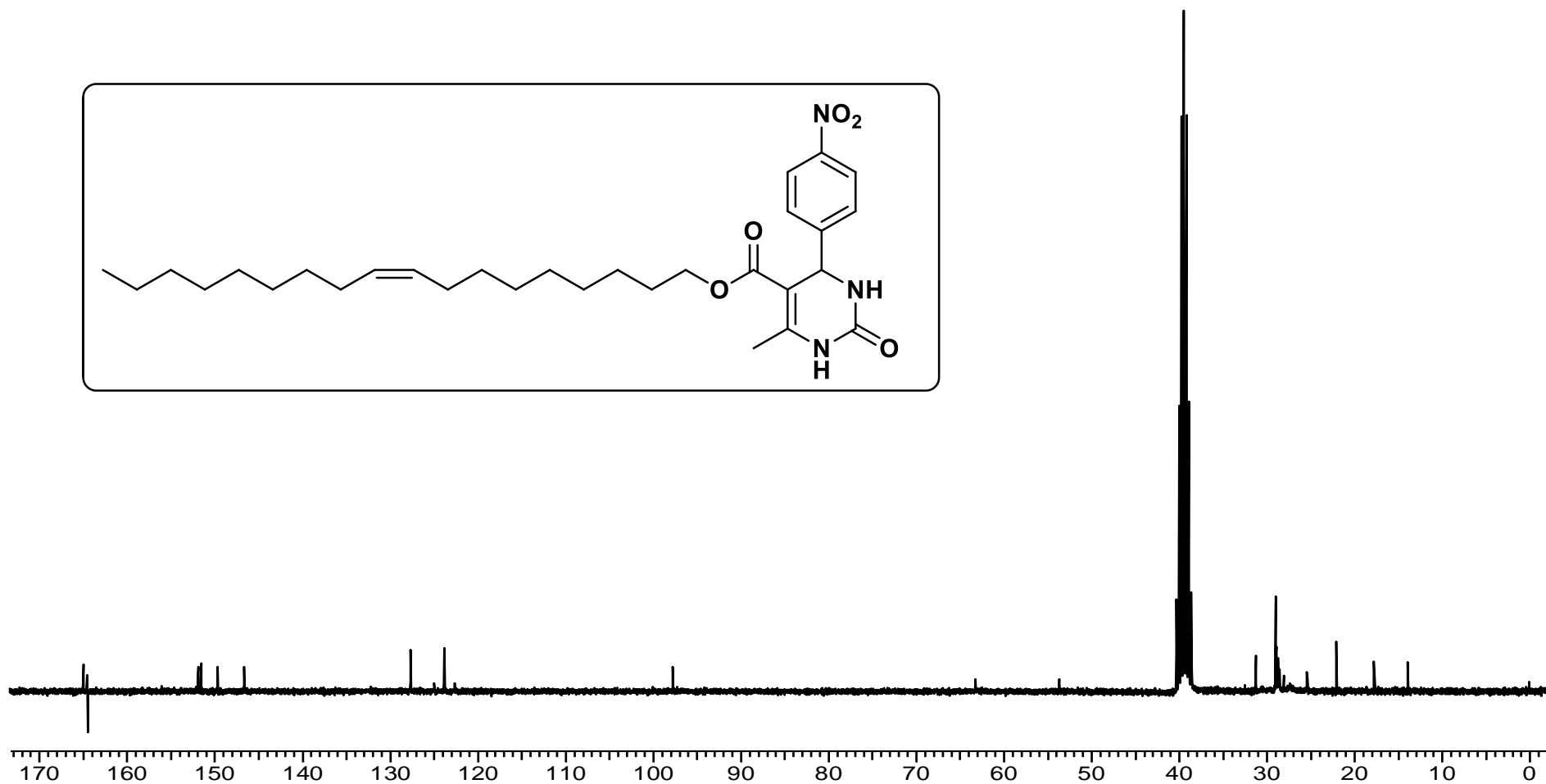


Figura 119. Espectro de RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**10h**).

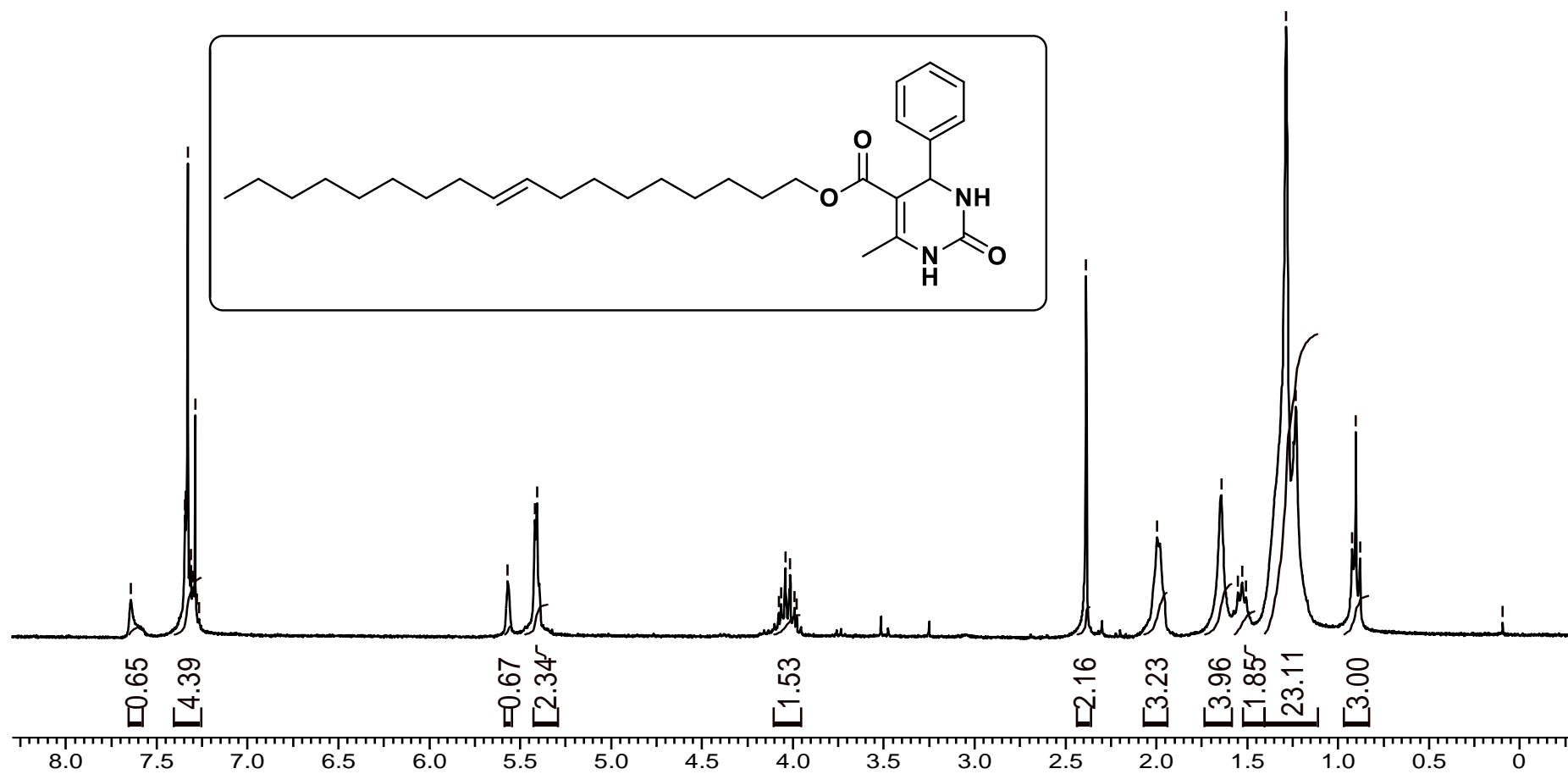


Figura 120. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*E*)-octadec-9-enila (**7i**).

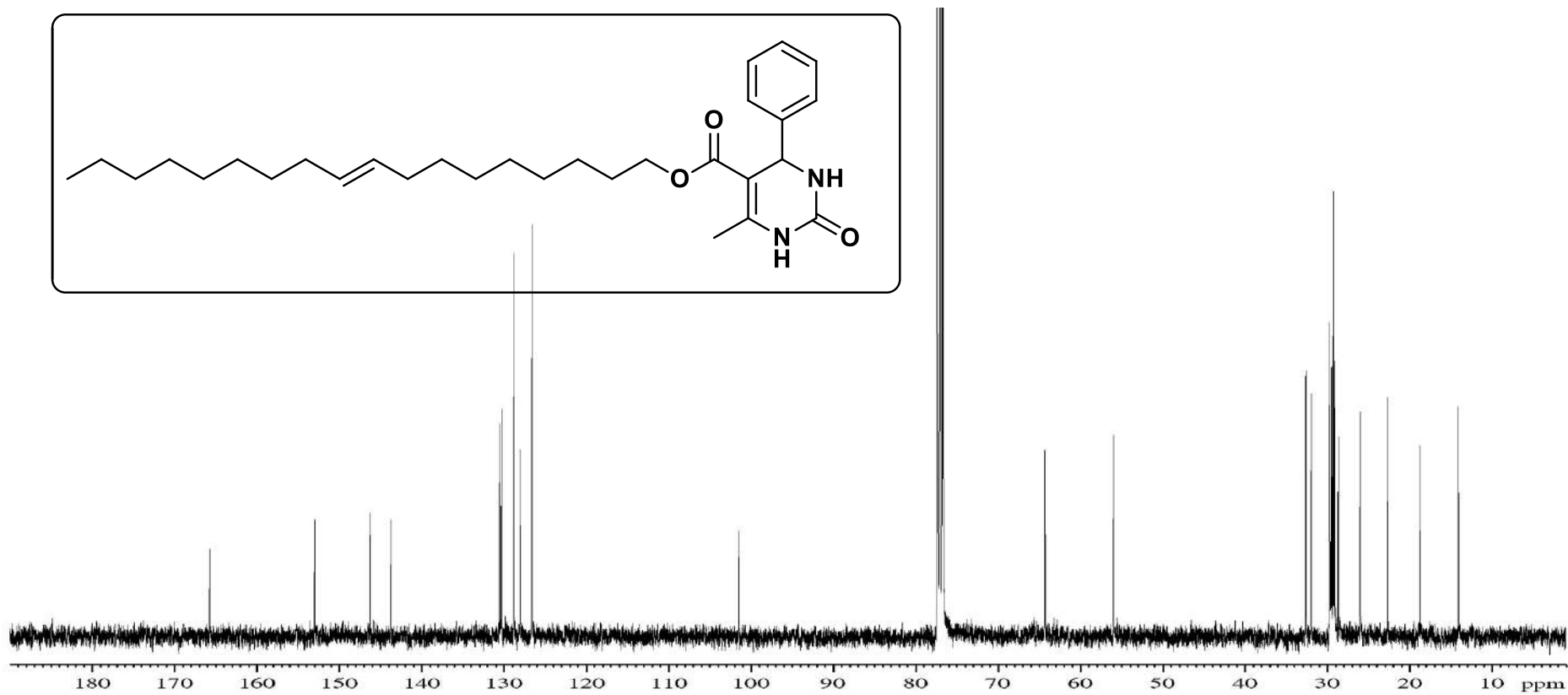


Figura 121. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*E*)-octadec-9-enila (**7i**).

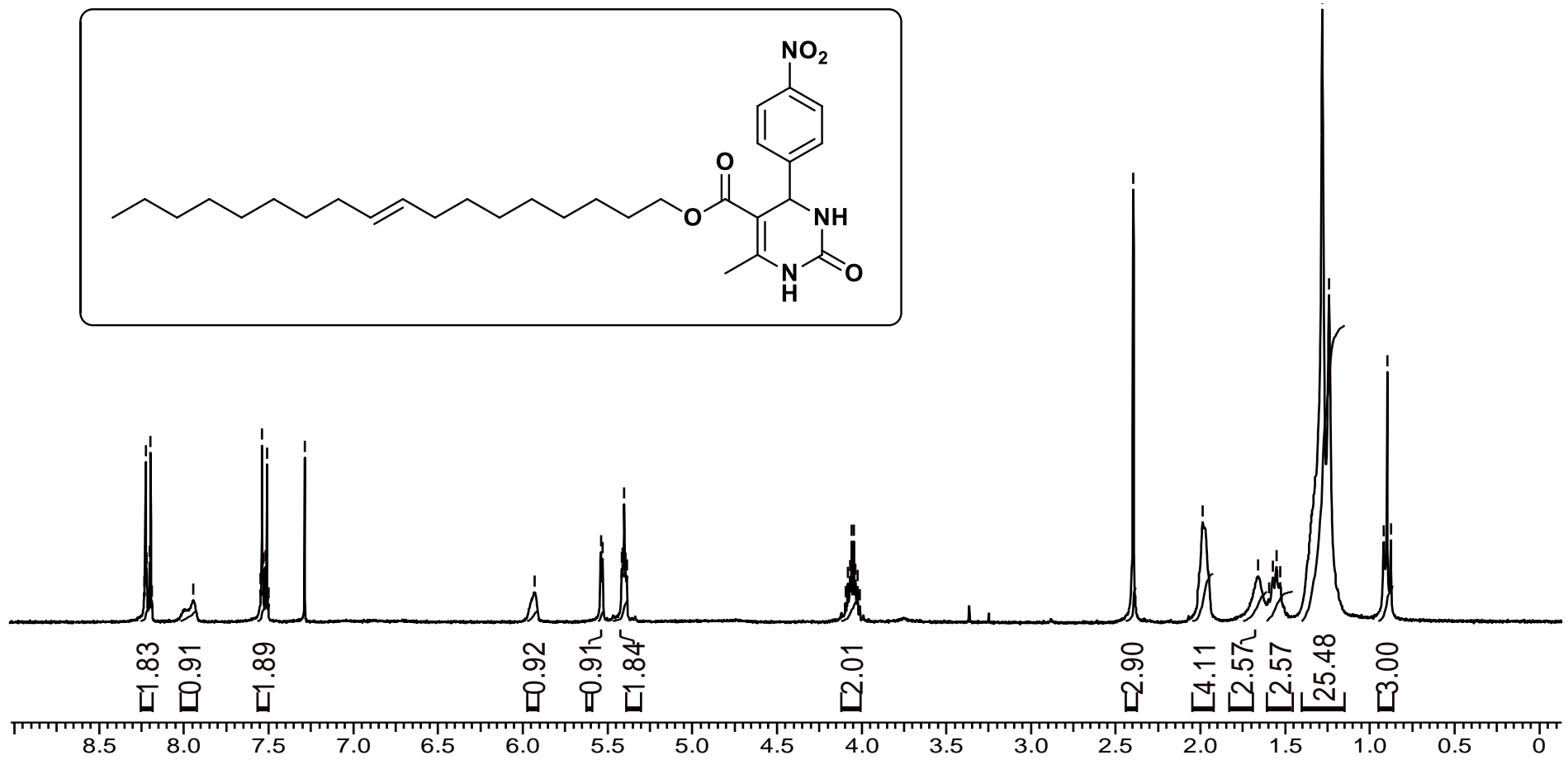


Figura 122. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*E*)-octadec-9-enila (**10i**).

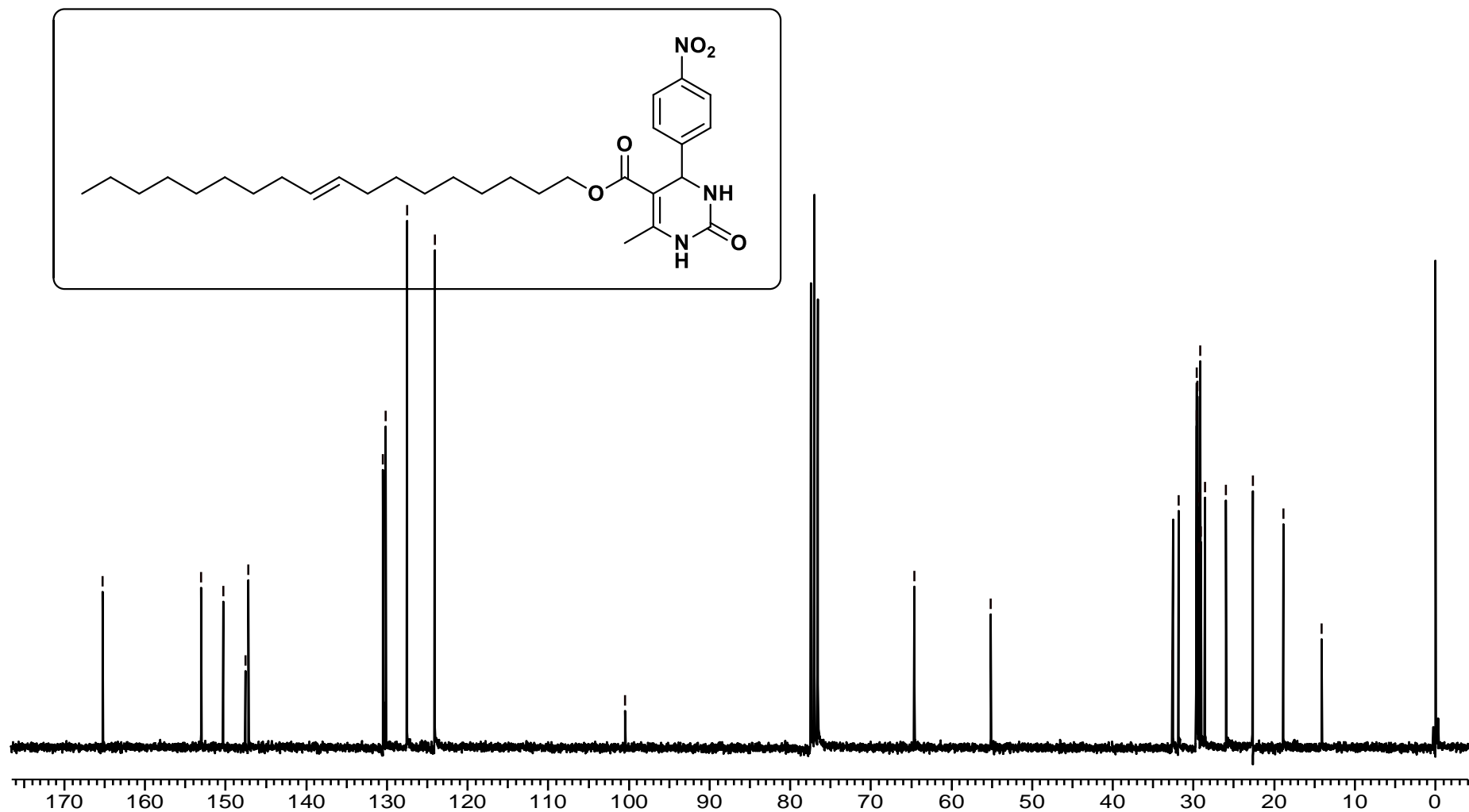


Figura 123. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*E*)-octadec-9-enila (**10i**).

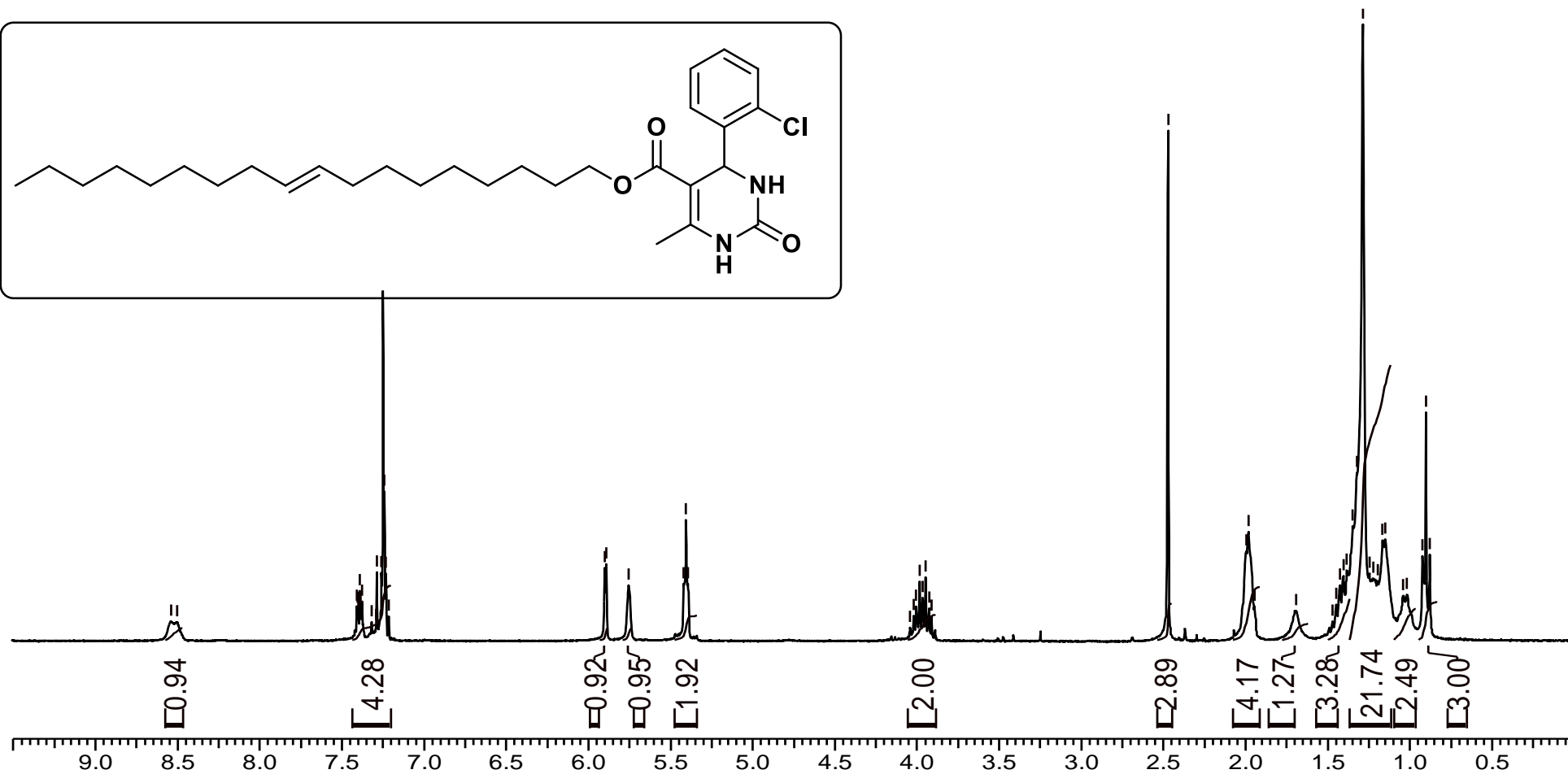
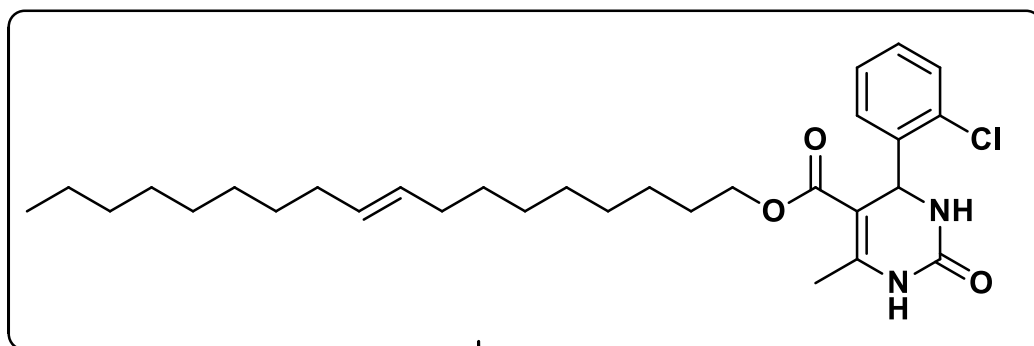


Figura 124. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*E*)-octadec-9-enila (**11i**).

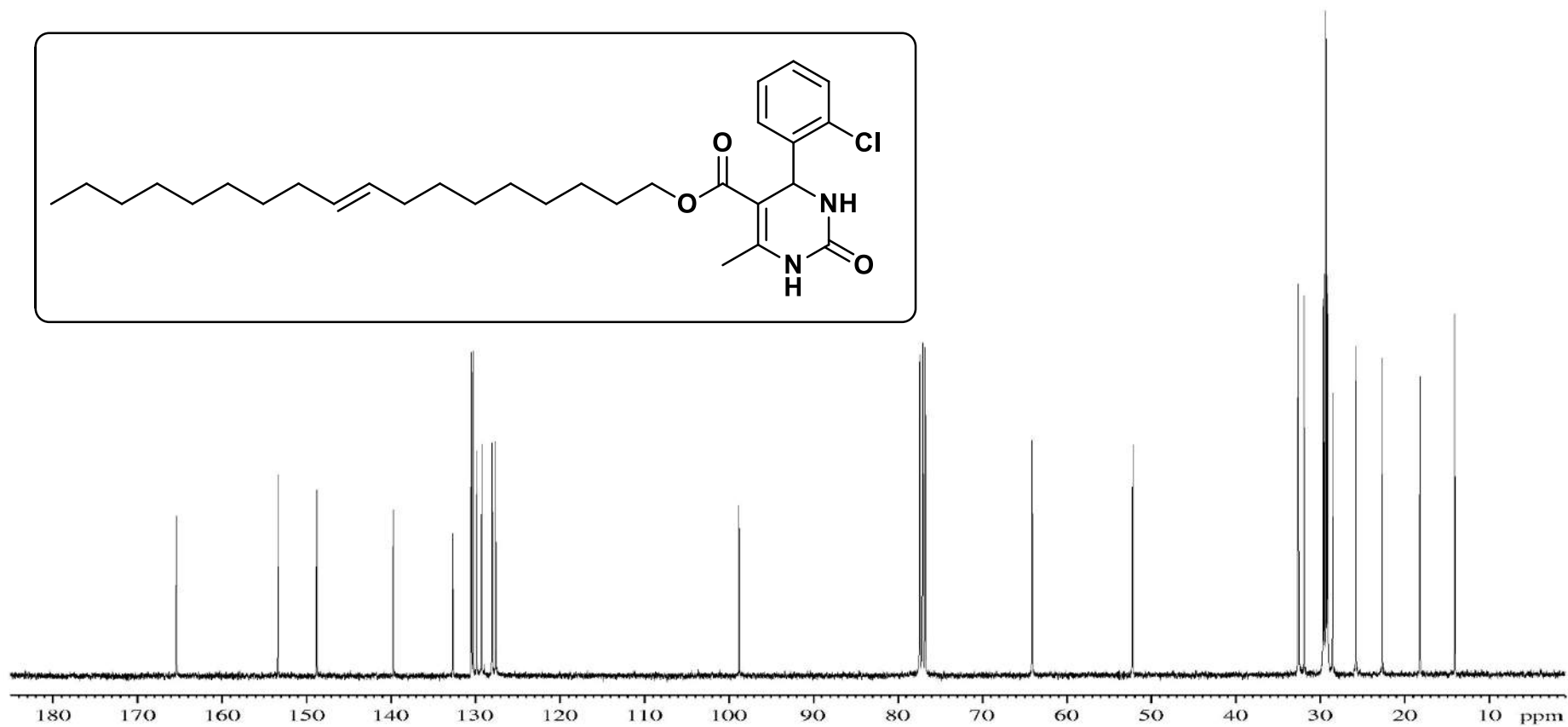


Figura 125. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*E*)-octadec-9-enila (**11i**).

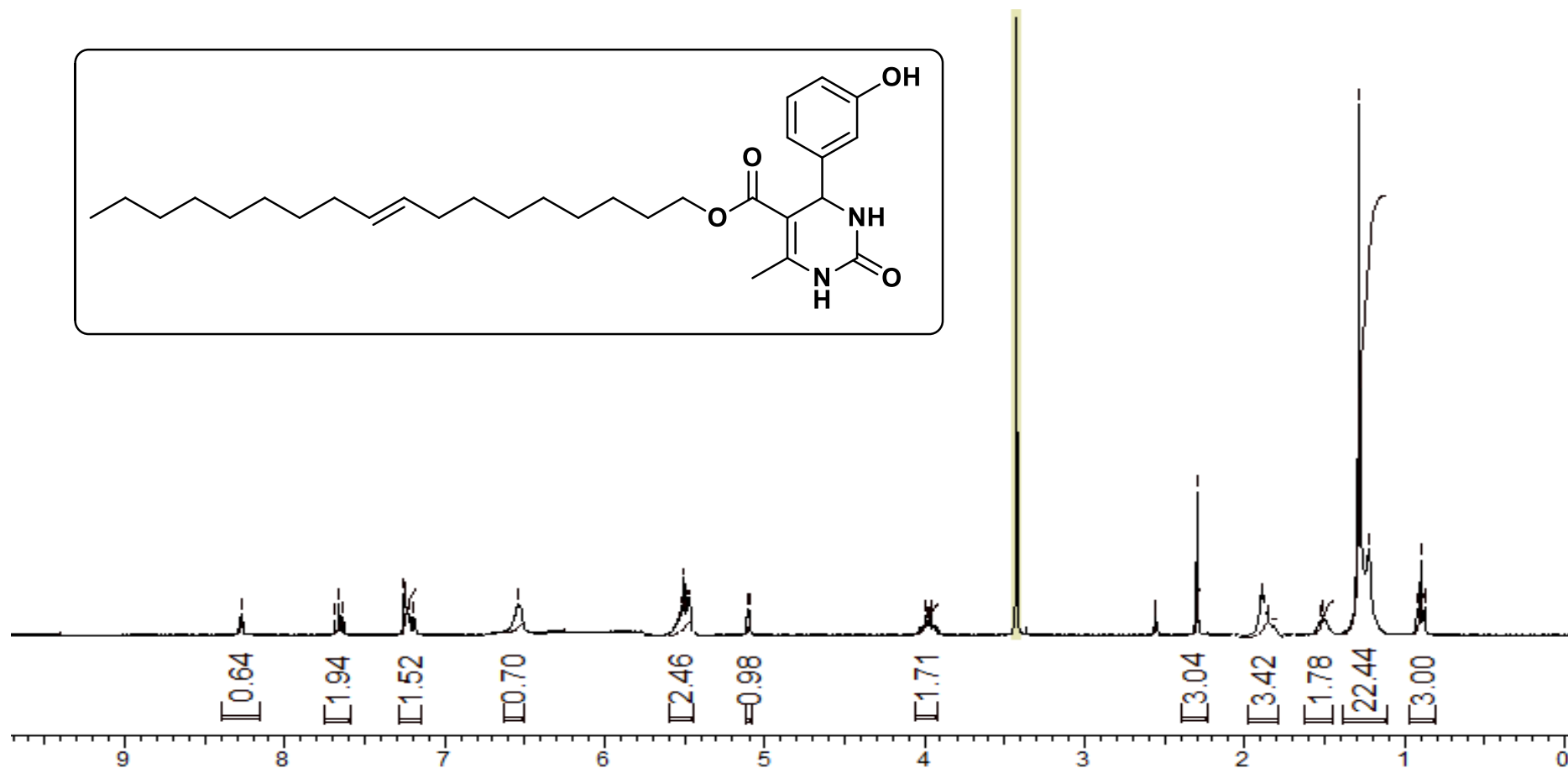


Figura 126. Espectro de RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*E*)-octadec-9-enila (**8i**).

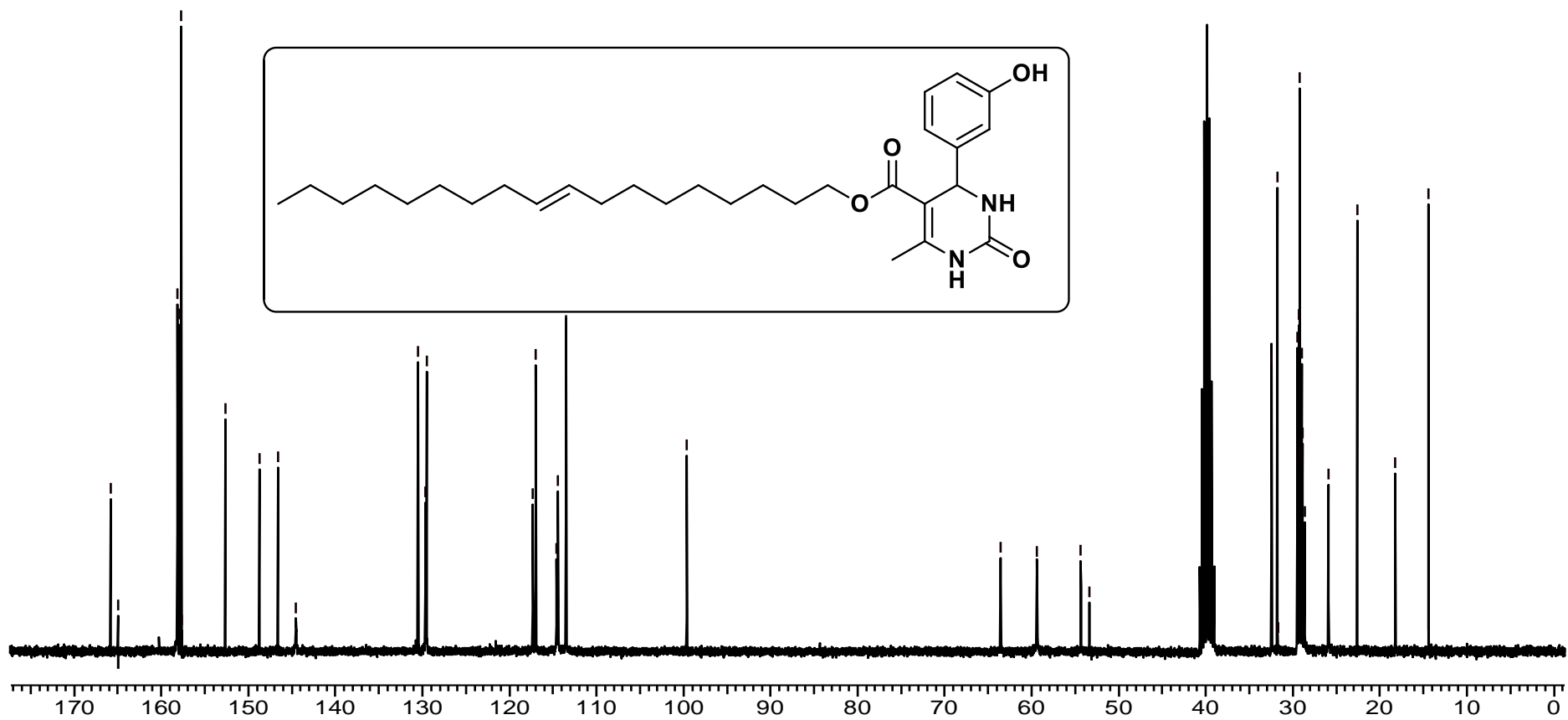


Figura 127. Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*E*)-octadec-9-enila (**8i**).

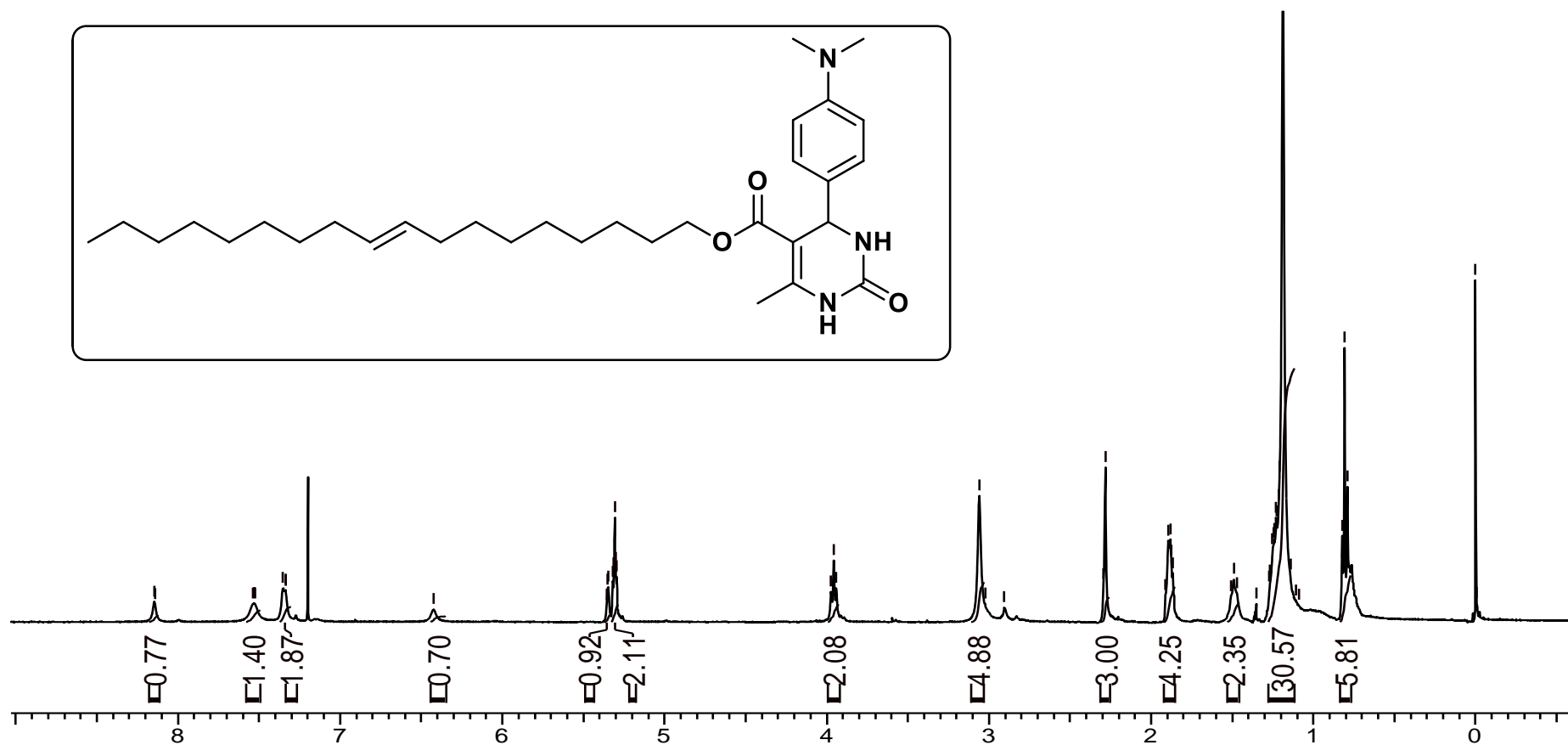


Figura 128. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*E*)-octadec-9-enila (**9i**).

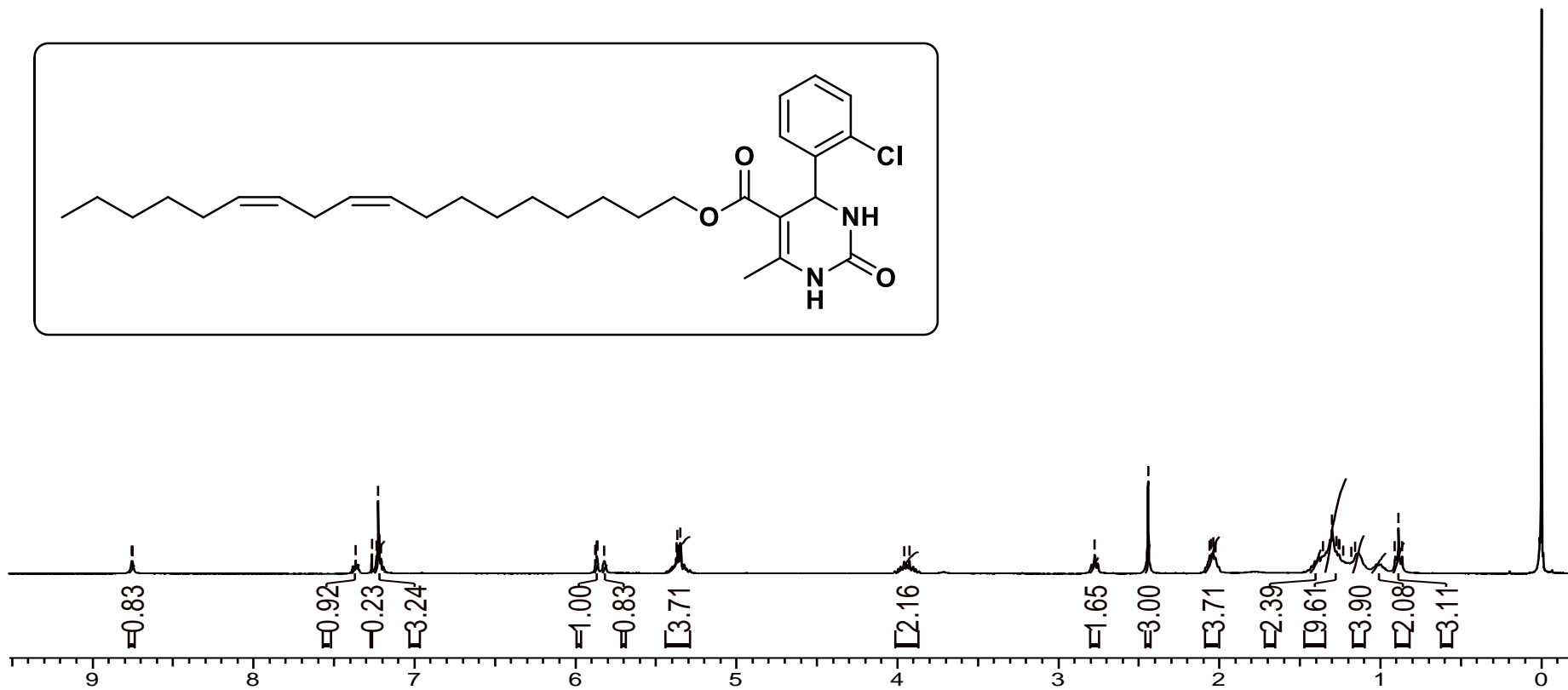


Figura 129. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (9Z,12Z)-octadec-9,12-dienila (**11j**).

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhu, J.; Bienayme, H. In: *Multicomponent Reactions*. 2 ed. Wiley- VCH: Weinheim, **2005**.
2. (a) Ambhaikar, N. *Multicomponent Reactions: Group Meeting*, **2004**. (b) Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P.A.; brown, D. A.; Keating, T. A. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123. (c) Hulme, C.; Gore, V. *Current. Med. Chem.* **2003**, *10*(1), 51.
3. Russowsky, D.; Lopes, F. A.; Silva, V. S. S.; Canto, K. F. S.; D'Oca, M. G. M.; Godoi, M. N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 2, 165.
4. Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. A. V. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958.
5. Canto, R. F. S.; Bernardi, A.; Battastini, A. M. O.; Russowsky, D.; Eiffer-Lima, V. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 7, 1379.
6. Jin, T.; Zhang, S.; Zhang, S.; Guo, J.; Li, T. *J. Chem. Research (S)*. **2002**, 37.
7. Cancer Facts & Figures 2009. *American Chemical Society*. Disponível em: <http://www.cancer.org/cancer>. Acesso em 30 agosto de 2014.
8. D'Oca, C. R. M.; Coelho, T.; Marinho, T. G.; Hack, C. R. L.; Duarte, R. C.; Silva, P. A.; D'Oca, M. G. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5255.
9. D'Oca, M. G. M.; Lopes, C. R.; D'Oca, C. R. M.; Duarte, R. C.; Kurz, M. H. S.; Primel, E. G.; Clementin, R. M.; Morón-Villarreyes, J. A. M. *Química Nova*. **2010**, *33*, 6, 1335.
10. Treptow, T. G. M; Figueiró, F.; Jandrey, E. H. F.; Battastini, A. M. O.; Salbego, C. G.; Hoppe, J. B.; Taborda, P. S.; Rosa, S. B.; Piovesan, L. A.; D'Oca, C. R. M.; Russowsky, D.; D'Oca, M. G. M. *Eur. J. Med.Chem.* **2015**, *95*, 552.
11. Jin, T. S.; Sun, G.; Li, Y. W.; Li, T. S. *Green Chem.* **2002**, *4*, 255.
12. Rostami, A.; Ahmad-Jangi, F. *Chinese Chem Lett.* **2011**, *22*, 1029.
13. Lindstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 9225.
14. Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250.
15. Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 629.
16. Hayes, B. L. *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*. USA:CEM Publishing, **2002**.
17. Li, C.; Trost, B. M. *PNAS.* **2008**, *105*, 13197.
18. Wardencki, W.; Curylo, J.; Namiesnik, J. *Polish Journ of Environm Stud.* **2005**, *14*, 389.
19. Anastas, P. T.; Warner, J. C.; *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, **1998**.

-
20. G. Lakshminarayana, M. M. Paulose, N. B. Kumari, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1984**, *61*, 1871.
21. Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *Tetrahedron*. **1979**, *35*, 567.
22. Costa, Paulo; Pilli, Ronaldo; Pinheiro, Sergio; Vasconcellos, Mário. *Substâncias Carboniladas e Derivados*. **2003**, *2*, 277. Ed. Artmed S.A.
23. Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry – Part A and B*, **2007**, *5ed*, Springer.
24. Wang, X.; Li, X.; Xue, J.; Zhao, Y.; Zhang, Y. *Tetrahedron Letters*. **2009**, *50*, 413.
25. (a) Wang, B.; *Synlett Spotlight*. **2005**, *8*, 1342. (b) J-T, L.; J-F, H.; J-H, Y.; T-S, L. *Ultras Sonoc*. **2003**, *10*, 119.
26. Heravi, M. M.; Ranjbar, L.; Derikvand, F.; Alimadadi, B. *Mol Divers*. **2008**, *12*, 191.
27. Bo, W.; Ming, Y. L.; Shuan, A. J. *Tetrahedron Letters*. **2003**, *44*, 5037.
28. Harbison, G. S.; Kye, Y. S.; Penner, G. H.; Grandin, M.; Monette, M. J. *Phys Chem B*, **2002**, *106*, 10285.
29. Taber, D. F.; Amedio, J. C., Jr.; Patel, Y. K. *J Org Chem*, **1985**, *50*, 3618.
30. Fontecha-Terazona, H. D.; Brinkerhoff, R. C.; Oliveira, P. M.; Rosa, S. B.; Flores, D. C.; D'Oca, C. Da R. M.; Russowsky, D.; D'Oca, M. G. M. *RSC Advances*. **2015**, *5*, 59638.
31. Kotharkar, S. A.; et al. *Letters in Org Chem*. **2005**, *2*, 662-664.
32. Panda, S. S.; Khanna, P.; Khanna, L.; *Current Organic Chemistry*. **2012**, *16*, 507.
33. Disponível em (a) <http://cem.com/discover-legacy-systems-features.html> (b) <http://www.cem.com/discover-spd-features.html>. Acesso em 20 de outubro de 2014.
34. Salehi, P.; Dabiri, M.; Zolfigol, M. A.; Fard, M. A. B. *Tetrahedron Lett*. **2003**, *44*, 2889.
35. Pasunooti, K. K.; Chai, H.; Jensen, C. N.; Gorityala, B. K.; Wang, X. L. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 80
36. Ranu, B. C.; Saha, A.; Jana, R. *Adv. Synth. Catal*. **2007**, *349*, 2690.
37. Koizumi, T.; Sakamoto, J.; Gondo, Y.; Endo, T. *Journ of Polym Scienc: Part A: Polym Chem*. **2002**, *40*, 2487.
38. Halland, N.; Hansen, T.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem*. **2003**, *115*, 5105.
39. Cao, L.; Wang, J.; Liu, K.; Han, S. *Applied Energy*. **2014**, *114*, 18.
40. Chavan, S. P.; Kale, R. R.; Shivasankar, K.; Chandake, S. I.; Benjamin, S. B. *Synthesis*. **2003**, *58*, 2695.

-
41. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Krishna, A. D.; Reddy, C. S.; Narsaiah, A. V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *261*, 93.
42. Koval, L. I.; Dzyuba, V. I.; Ilnitska, O. L.; Pekhnyo, V. I. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1645.
43. Goswami, P.; Bharadwaj, S. K. *Catal Lett.* **2008**, *124*, 100.
44. Bandgar, B. P.; Savadarte, V. S.; Uppalla, L. S. *Synthetic Communications.* **2001**, *31*, 2063.
45. Rao, G. B. D.; Acharya, B. N.; Kaushik, M. P. *Tetrahedron Letters.* **2013**, *54*, 6644.
46. Balaji, B. S.; Chanda, B. M. *Tetrahedron.* **1998**, *54*, 13237.
47. Benetti, S.; Romagnoli, R. *Chemical Review.* **1995**, *95*, 1065.
48. Garcia, E. V. **2012**, Tese de Doutorado: *Estudios sintéticos sobre la reacción de Pavarov, nuevos substratos y aplicaciones.* Universidad de Barcelona.
49. Sandhu, S. J.; Suresh. *Arkivoc* **2012**, *1*, 66.
50. Kappe, C. O. *Tetrahedron.* **1993**, *49*, 6937.
51. Kolosov, M. A.; Orlov, V. D.; Beloborodov, D. A.; Dotsenko, V. V.; *Mol Divers.* **2009**, *13*, 5.
52. (a) Stadler, A.; Yousefi, B. H.; Dallinger, D.; Walla, P.; Eycken, E. V.; Kaval, N.; Kappe, C. O. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 707. (b) Laird, T. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 450. (c) Laird, T.; Hermitage, S. A. *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 306.
53. Xu, H.; Wang, Y-G. *Chinese J. Chem.* **2003**, *21*, 327.
54. Ma, Y.; Qian, C.; Wang, L.; Yang, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3864.
55. Hu, E. H.; Sidler, D. R.; Dolling, u. H.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3454.
56. (a) Lu, J; Ma, H.; *Synlett.* **2000**, *75*, 63. (b) Lu, J.; Bai, Y.; *Synthesis.* **2002**, *8*, 466.
57. Mayer, T. U.; Kappor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. J. *Science.* **1999**, *286*, 971.
58. Martinez, S.; Mesenguer, M.; Casas, L.; Rodriguez, E.; Molins, E.; Moreno-Mañas, M.; Roig, A.; Sabastià, R. M.; Vallribera, A. *Tetraheron.* **2003**, *59*, 1553.
59. Peng, J.; Deng, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5917.
60. Earle, M. J.; Seddon, K. R. *Ionic Liquids. Pure Appl Chem.* **2000**, *72*, 1391.
61. Fang, D.; Zhang, D.; Liu, Z. *Monatsh Chem.* **2010**, *141*, 419.
62. Reddy, P. N.; Reddy, Y. T.; Reddy, M. N.; Rajitha, B.; Crooks, P. A. *Synth Commun.* **2009**, *39*, 1257.
63. Hurst, E. W.; Hull, R. *J. Med. Pharm. Chem.* **1961**, *3*, 215.

-
64. Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043.
65. Russowsky, D.; Canto, R. F. S.; Sanches, S. A. A.; D'Oca, M. G. M.; Fatima, A.; Pilli, R. A.; Kohn, L. K.; Antonio, M. A.; Carvalho, J. E. *Bioorg. Chem.* **2006**, *34*, 173.
66. Xu, S.; Li, D.; Pei, L.; Yao, H.; Wang, C.; Cai, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2811.
67. Kothapalli, R.; Lui, E. M. K.; Guthrie, M.; Chambers, A. F.; Karrol, K. K. *Biochem. Pharmacology.* **1994**, *47*, 1909
68. Duarte, R. C.; Ongaratto, R.; Piovesan, L. A.; Lima, V. R.; Soldi, V.; Merlo, A. A.; D'Oca, M. G. M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2454
69. Rodrigues, M. O.; Cantos, J. B.; D'Oca, C. R. M.; Soares, K. L.; Coelho, T. S.; Piovesan, L. A.; Russowsky, D.; Silva, P. A.; D'Oca, M. G. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 6910.
70. (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis.* **1999**. John Wiley & Sons. *3ª Edição*, p.23-27. (b) Jung, M. E.; Kaas, S. M. *Tetrahedron Letters.* **1989**, *30*, 641. (c) Sarma, J. C.; Borbaruah, M.; Sarma, D. N.; Barua, N, C.; Sharma, R. P. *Tetrahedron.* **1986**, *42*, 3999. (d) Tsunoda, T.; Amaike, M. Tambunan, U. S. F.; Fujise, Y.; Itô, S. *Tetrahedron Letters.* **1987**, *28*, 2537.
71. Notley, J. M. *J Appl Chem Biotechnol.* **1973**, *23*, 717.
72. D'Oca, M. G. M.; Soares, R. M.; Moura, R. R.; Granjão, V. F. *Fuel.* **2012**, *97*, 884.
73. Tsunoda, T.; Amaike, M. Tambunan, U. S. F.; Fujise, Y.; Itô, S. *Tetrahedron Letters.* **1987**, *28*, 2537.
74. Sarma, J. C.; Borbaruah, M.; Sarma, D. N.; Barua, N, C.; Sharma, R. P. *Tetrahedron.* **1986**, *42*, 3999.
75. Alvim, H. G. O.; Lima, B. T.; Oliveira, A. L.; Oliveira, H. C. B.; Silva, F. M.; Gozzo, F. C.; Souza, R. Y.; Silva, W. A.; Neto, B. A. D. *Journ of Org Chem.* **2014**, *79*, 3383.
76. Porciuncula, L. M.; Hack, C. R. L. *XII Mostra da Produção Universitária: "Síntese de 3,4-diidropirimidinonas graxas na presença de catalisadores verdes"*. Universidade Federal do Rio Grande – Furg, Rio Grande/RS, outubro de 2013.
77. Mhasni, O.; Erray, I.; Rezgui, F. *Synt. Comm.* **2014**, *44*, 3320.