

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
ESCOLA DE QUÍMICA E ALIMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
TECNOLÓGICA E AMBIENTAL
Laboratório Kolbe de Síntese Orgânica

**Síntese de Novas 3,4-Diidropirimidin-2(1*H*)-onas
Graxas e Estudo da Atividade Antitumoral**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Tamara Germani Marinho

Rio Grande, 2013.

Síntese de Novas 3,4-Diidropirimidin-2(1*H*)-onas Graxas e Estudo da Atividade Antitumoral.

por

Tamara Germani Marinho

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental, Linha de Pesquisa em Química Orgânica Tecnológica, da Universidade Federal do Rio Grande (FURG), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química Tecnológica e Ambiental**.

Orientador: Prof. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca

Rio Grande, 2013.

Universidade Federal do Rio Grande – FURG
Escola de Química e Alimentos Programa de Pós-Graduação em
Química Tecnológica e Ambiental

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de
Mestrado

**Síntese de Novas 3,4-Diidropirimidin-2(1*H*)-onas Graxas e Estudo
da Atividade Antitumoral.**

Elaborada por

Tamara Germani Marinho

Como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química
Tecnológica e Ambiental

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Marcelo G. Montes D'Oca (Presidente/Orientador) FURG

Alex Fabiani Claro Flores (Membro) UFSM

Rosilene M. Clementim (Membro) FURG

“A Química é, pois, como toda ciência, um caminho pedregoso, árdua trilha de construções inacabadas. Afinal, o homem progride porque sua inteligência é capaz de vencer desafios, não porque se devota a desvelar segredos ocultos na noite das verdades universais.”

(Renato José de Oliveira)

Agradecimentos

Aos meus amores (Pai, Mãe, Mano, Vó e Dinda), aos quais dedico este trabalho. Muito obrigada pelo apoio, carinho e amor dedicados a mim.

Ao Frederico, que esteve comigo na reta final deste trabalho e que com muita paciência me apoiou e me deu força até o fim. Por tudo, obrigada meu Amor.

Ao meu orientador Professor Marcelo D'Oca, pela confiança e pelos ensinamentos. Obrigada pela dedicação, orientação e acima de tudo, pela amizade.

À minha querida amiga e colega Maristela, a qual tenho imensa gratidão pela amizade e por estar sempre ao meu lado. Obrigada por tudo.

Aos meus amigos e colegas Mari, Carol, Daiane, Patrick e Rui. Obrigada pelo apoio, pelos ensinamentos, pelas conversas e pelas boas risadas. Adoro todos vocês.

Aos meus colegas do Laboratório Kolbe, que de uma forma ou de outra contribuíram para a realização deste trabalho.

À minha IC Priscila, a qual tenho muito carinho. Obrigada pela dedicação ao trabalho e por confiar em mim como orientadora. Tenho orgulho de ter você como minha IC.

À Luciana Piovesan, sem palavras para agradecer o apoio, os ensinamentos e a orientação durante o mestrado.

Aos professores do PPGQTA, pelos ensinamentos e pelas contribuições na minha formação.

Aos professores da banca, pela disponibilidade e pelas contribuições ao trabalho.

Título: Síntese de Novas 3,4-Diidropirimidin-2(1*H*)-onas Graxas e Estudo da Atividade Antitumoral**Autor: Tamara Germani Marinho****Orientador: Marcelo Gonçalves Montes D'Oca****Resumo**

Neste trabalho foi realizada a síntese de novas 3,4-diidropirimidinonas funcionalizadas com diferentes cadeias graxas. Para a síntese destes compostos os β -cetoésteres graxos foram obtidos a partir da transesterificação do acetoacetato de metila na presença dos álcoois palmítico (**2a**), esteárico (**2b**) e oleico (**2c**), utilizando como catalisador I_2 e ácido sulfâmico (NH_3SO_3). Os compostos foram obtidos com rendimentos de 97%, 90% e 60%, respectivamente. Após, a reação multicomponente de Biginelli foi realizada na presença de $InCl_3$ utilizando os β -cetoésteres graxos **3a-c**, os aldeídos aromáticos, benzaldeído, 3-hidroxi benzaldeído e 4-dimetilaminobenzaldeído, na presença de uréia ou tiouréia, levando às 3,4-diidropirimidinonas graxas 5-substituídas **6-11a-c** em rendimentos que variaram entre 60–94%. Todos os compostos, ainda inéditos na literatura, foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN 1H) e carbono (RMN ^{13}C).

A análise do efeito das novas 3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-onas graxas pelo método do MTT na linhagem de glioma C6 rato e UG-138 humana demonstrou uma maior diminuição da viabilidade celular para os compostos graxos contendo as cadeias palmítica e oleica derivados da tiouréia e do 3-hidroxi benzaldeído, respectivamente. Comportamento semelhante foi observado para os compostos contendo as cadeias palmítica e oleica, porém derivados da uréia. Uma diminuição significativa da viabilidade celular, porém em menor grau, foi observada para os compostos graxos contendo as cadeias palmítica e oleica derivados da uréia e do benzaldeído. Os resultados mostraram até o momento que os derivados graxos contendo a cadeia oleica na posição 5 do anel diidropirimidínico derivado do 3-hidroxi benzaldeído e da tiouréia apresentaram maior atividade na diminuição da viabilidade celular de linhagem de glioma.

Title: Synthesis of new fatty 3,4-dihydropyrimidina-2(1*H*)-ones and antitumor activity study

Author: Tamara Germani Marinho

Advisor: Marcelo Gonçalves Montes D'Oca

Abstract

This work was carried out the synthesis of functionalized new 3,4-dihydropyrimidinones with fatty chains different. For the synthesis these compounds fatty β -ketoesters were obtained from the transesterification of methyl acetoacetate in the presence of palmitic alcohol (**2a**), stearic (**2b**) and oleic (**2c**), using as catalyst I_2 and sulfamic acid (NH_4SO_3). The compounds were obtained in yields of 97%, 90% e 60%, respectively. After the multicomponent reaction Biginelli was performed in the presence of $InCl_3$ using β -ketoesters acids **3a-c**, aromatic aldehydes, benzaldehyde, 3-hydroxy benzaldehyde and 4-dimethylaminobenzaldehyde in the presence of urea or thiourea, leading to fatty 3,4-dihydropyrimidinones 5-substituted in yields ranging from 60-94%. All compounds, unpublished in literature were characterized by infrared spectroscopy (IR) and nuclear magnetic resonance of hydrogen (1H NMR) and carbon (^{13}C NMR).

The analysis of the effect of new fatty 3,4- dihydropyrimidinones by the MTT method in glioma C6 strain rat and human UG-138, showed a greater reduction of cell viability for compounds containing fatty chains palmítica and oleic derivatives of thiourea and 3-hydroxy benzaldehyde. Similar behavior was observed for compounds containing palmitic and oleic chains but urea derivatives. A significant decrease in cell viability, but in a lesser degree, was observed for compounds containing fatty palmitic and oleic chains and urea derivatives and from benzaldehyde. The results showed so far that fatty derivatives containing oleic chain at position 5 of the ring dihydropyrimidinic derived from 3-hydroxy benzaldehyde and thiourea showed greater activity in the decrease of cell viability in glioma lineage.

Lista de abreviaturas

vs. - Versus

RMC - Reação multicomponente

DHP - Diidropiridina

DHPM – Diidropirimidinona

IV - Espectroscopia de Infravermelho

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

MeCN – Acetonitrila

EtOH - Etanol

BMI.InCl₄ - 1-butil-3-metilimidazólio-tetracloroindato

APTS - Ácido *p*-tolueno sulfônico

CoNSIA - (do inglês, *Comparative molecular similiarity index analysis*)

FAAEs - (do inglês, *Fatty acids alkyl esters*)

SA – Ácido sulfâmico

CCD – Cromatografia de Camada Delgada

Lista de Figuras

| | |
|--|-----------|
| Figura 1. Estruturas químicas genéricas da diidropiridina e diidropirimidinona | 2 |
| Figura 2. Estruturas químicas da diidropirimidina e nitrendipina..... | 3 |
| Figura 3. Estrutura química do monastrol..... | 3 |
| Figura 4. Amidas graxas com atividade antiproliferativa | 5 |
| Figura 5. Desenho molecular das novas 3,4-diidropirimidinonas graxas | 6 |
| Figura 6. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz) dos produtos 3d e 3d' | 24 |
| Figura 7. Produtos 3d e 3d' obtidos na reação de transesterificação do acetoacetato de metila com álcool ricinoleico | 25 |
| Figura 8. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila 6b | 32 |
| Figura 9. Espectro de APT RMN ¹³ C (75 MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila 6b | 33 |
| Figura 10. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>Z</i>)-octadec-9-enila 9c | 34 |
| Figura 11. Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de (<i>Z</i>)-octadec-9-enila 9c | 35 |
| Figura 12. Compostos selecionados para a análise da citotoxicidade | 37 |
| Figura 13. Compostos com maior diminuição da viabilidade celular | 42 |

Lista de gráficos

- Gráfico 1.** Resultados de viabilidade celular das novas DHPMs graxas observados para a linhagem C6 **38**
- Gráfico 2.** Resultados da viabilidade celular vs. concentração do composto **9a** para a linhagem celular de glioma UG-138 **39**
- Gráfico 3.** Resultados da viabilidade celular vs. concentração do composto **9c** para a linhagem celular de glioma UG-138 **39**
- Gráfico 4.** Resultados da viabilidade celular vs. concentração do composto **8a** para a linhagem celular de glioma UG-138 **40**
- Gráfico 5.** Resultados da viabilidade celular vs. concentração do composto **8c** para a linhagem celular de glioma UG-138 **40**
- Gráfico 6.** Resultados da viabilidade celular vs. concentração do composto **6c** para a linhagem celular de glioma UG-138 **41**

Lista de tabelas

| | |
|--|-----------|
| Tabela 1. Rendimentos e dados físicos dos produtos 6-11a-c | 27 |
|--|-----------|

Índice

| | |
|---|-----------|
| 1. Introdução | 1 |
| 2. Objetivos | 7 |
| 2.1 Objetivo Geral | 7 |
| 2.2 Objetivos Específicos | 7 |
| 3. Revisão Bibliográfica | 10 |
| 3.1 Transesterificação de β -cetoésteres | 10 |
| 3.2 Modificações no protocolo de Biginelli | 13 |
| 3.3 Estrutura e atividade biológica das DHPMs | 17 |
| 4. Resultados e Discussão | 21 |
| 4.1 Síntese dos β -cetoésteres graxos 3a-d | 21 |
| 4.2 Síntese das novas 3,4-diidropirimidinonas graxas | 26 |
| 4.2.1 Identificação dos compostos | 32 |
| 4.3 Avaliação da atividade antitumoral <i>in vitro</i> | 36 |
| 5. Conclusão | 42 |
| 6. Parte Experimental | 43 |
| 7. Anexos | 50 |

1. Introdução

Reações multicomponentes (RMCs) são transformações químicas em que três ou mais reagentes são combinados em uma única etapa, para gerar produtos que incorporam partes substanciais de todos os componentes.¹ O resultado de uma reação multicomponente depende da natureza dos solventes, catalisadores, concentrações e razão molar dos reagentes utilizados, tornando a otimização das condições reacionais mais exigentes quando comparada com reações sequenciais.²

As RMCs estão entre os protocolos mais importantes na síntese orgânica e na química medicinal. A diversidade, eficiência e o rápido acesso a moléculas orgânicas pequenas funcionalizadas tornam esta abordagem de grande interesse na construção de bibliotecas combinatórias e na otimização de processos para a descoberta de novos candidatos a fármacos.³ Além destas características, as RMCs se tornam ainda mais importantes por respeitarem os princípios da química verde. A economia de átomos, o uso de matéria-prima renovável e a utilização de menores quantidades de substâncias nocivas ao meio ambiente, tornam este protocolo ainda mais atraente para a química sintética.⁴

Relatada em 1881, a reação de Hantzsch é uma das reações multicomponentes mais antigas. Hantzsch aqueceu acetoacetato de etila, uma fonte de amônia e um aldeído para produzir uma diidropiridina (DHP) ou piridina de Hantzsch (**Figura 1**).⁵ Uma década depois, em 1893, o químico italiano Pietro Biginelli através de uma RMC, realizou em uma única etapa a ciclocondensação do acetoacetato de etila, benzaldeído e ureia, na presença de quantidades catalíticas de HCl⁶ (**Esquema 1**) para produzir um novo composto, conhecido como 3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-ona ou composto de Biginelli (**Figura 1**). Este protocolo, embora quimicamente elegante foi ignorado durante vários anos permanecendo inexplorado por utilizar condições severas

¹ Zhu, J.; Bienayme, H. In: *Multicomponent Reactions*. 2 ed. Wiley- VCH: Weinheim, 2005.

² Weber, L. *Drug. Discov. Today* **2007**, 7, 143.

³ Russowsky, D.; Lopes, F. A.; Silva, V. S. S.; Karen, F. S.; D'Oca, M. G. M.; Godoi, M. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, 15, 165.

⁴ Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova.* **2003**, 26,123.

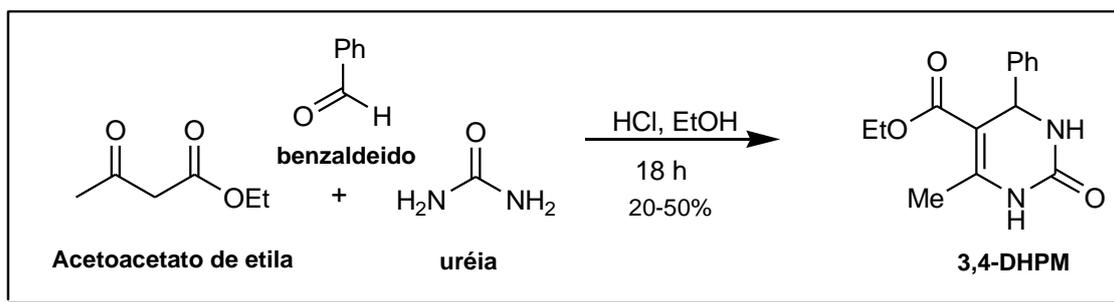
⁵ Sandhu, S. J.; Suresh. *Arkivoc* **2012**, 1, 66.

⁶ Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360.

de reação, catálise ácida durante 18 horas, e resultar em rendimentos baixos (20-50%).



Figura 1. Estruturas químicas genéricas da diidropiridina e diidropirimidinona.



A descoberta das propriedades farmacológicas das 3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-onas (DHPMs) no final do século passado levou a um grande interesse por estes compostos heterocíclicos.⁷ As DHPMs têm se mostrado ferramentas para o estudo da estrutura e função moduladora do canal iônico de cálcio, sendo que correlações de valores de IC₅₀ para atividade vasorrelaxante demonstraram que as DHPMs são agentes cardiovasculares potentes.⁸ Em alguns casos, estas apresentaram atividade bloqueadora do canal de cálcio sendo significativamente mais potentes que as diidropirimidinas análogas ou, sensivelmente menos potentes que a diidropiridina nitrendipina (**Figura 2**), agente bloqueador do canal de cálcio clássico.⁹ Além disso, outras atividades farmacológicas foram observadas para DHPMs como, α_1 -antagonista,¹⁰ antibacteriana,¹¹ anti-inflamatória,¹² antitumoral¹³ e antiviral.¹⁴

⁷ Wan, J. -P.; Pan, Y. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2012**, *12*, 337.

⁸ (a) Kappe, C. O. *Molecules* **1998**, *3*, 1. (b) Jauk, B.; Pernat, T.; Kappe, C. O. *Molecules* **2000**, *5*, 227.

⁹ Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Kimball, S. D.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Swanson, B. N.; Gougoutas, J. Z.; Schwartz, J.; Smillie, K. M.; Malley, M. F. *J. Org. Chem.* **1990**, *33*, 2629.

¹⁰ Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J. *J. Med. Chem.* **1989**, *54*, 5898.

¹¹ Hurst, E. W.; Hull, R. *J. Med. Pharmaceut. Chem.* **1961**, *3*, 215.

¹² Sadanandam, Y. S.; Shetty, M. M.; Diwan, P. V. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 87.

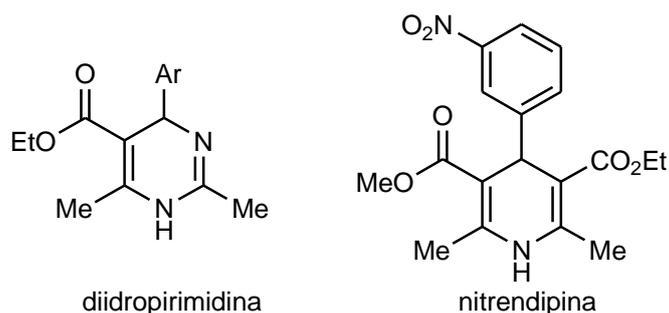


Figura 2. Estruturas químicas da diidropirimidina e nitrendipina.

Em trabalho publicado por Russowsky e colaboradores,¹⁵ a DHPM 4-(3-hidroxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de etila, também conhecida como monastrol (**Figura 3**), foi identificada como um candidato potencial a fármaco antitumoral. Neste caso, o composto afetou a divisão celular (mitose) por um novo mecanismo, baseado na inibição específica e reversível da miosina cinase Eg5, uma proteína necessária para a formação do fuso bipolar durante a mitose.

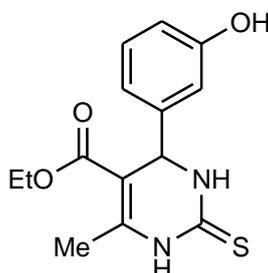


Figura 3. Estrutura química do monastrol.

Recentemente, continuando os estudos sobre a atividade antitumoral do monastrol, Canto e colaboradores¹⁶ testaram a atividade de duas séries de 4-aryl-3,4-diidropirimidin-2(1H)-(tio)onas como inibidores da proliferação celular, frente a duas linhagens de gliomas (U138-MG-humana e C6-rato). O estudo mostrou que o monastrol apresentou citotoxicidade contra ambas às linhagens celulares, sendo que os análogos testados mostraram efeito citotóxico alto,

¹³ Barrow, J. C.; Nantermet, P. G.; Selnick, H. G.; Glass, K. L.; Rittle, K. E.; Gilbert, K. F.; Steele, T. G.; Homnick, C. F.; Freidinger, R. M.; Ransom, R. W.; Kling, P.; Reiss, D.; Broten, T. P.; Schorn, T. W.; Chang, R. S. L.; O'Malley, S. S.; Olah, T. V.; Ellis, J. D.; Barrish, A.; Kassahun, K.; Leppert, P.; Nagarathnam, D.; Forray, C. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2703.

¹⁴ Dougherty, A. M.; Guo, H.; Westby, G.; Guo, J-T.; Mentha, A.; Norton, P.; Gu, B.; Block, T. M.; Cuconati, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 4427.

¹⁵ Russowsky, D.; Canto, R. F. S.; Sanches, S. A. A.; D'Oca, M. G. M.; Fatima, A. de; Pilli, R. A.; Kohn, L. K.; Antonio, M. A.; Carvalho, J. E. *Bioorg. Chem.* **2006**, *34*, 173.

¹⁶ Canto, R. F. S.; Bernardi, A.; Battastini, A. M. O.; Russowsky, D.; Eifler-Lima, V. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1379.

sendo mais efetivos que o próprio monastrol frente às mesmas linhagens celulares.

Glioma é o tipo de câncer mais comum do sistema nervoso central, o qual cresce a partir das células de suporte do cérebro, chamadas de “células da glia”. Uma vez que o crânio tem espaço físico limitado, o tumor começa a fazer pressão nas outras partes do cérebro, comprometendo seu funcionamento.¹⁷

A introdução de terapias combinadas para esta patologia, que incluem tratamento com temozolomida (Temodal[®]) e radioterapia, abertura do crânio com ressecção máxima do tumor, seguida por quimioterapia concorrente ou sequencial, terapia anti-angiogênica com bevacizumabe (Avastin[®]) e tratamento sintomático com corticosteróides, aumenta levemente a sobrevida média, sendo apenas ligeiramente maior do que um ano, nas melhores circunstâncias.¹⁸ Opções de tratamento atuais são limitadas pela resistência intrínseca e adquiridas, as quais incluem a barreira hemato-encefálica e hipóxia tumoral. Desta forma, existe uma necessidade urgente para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para esta doença.

Nosso grupo de pesquisa, o Laboratório Kolbe de Síntese Orgânica, tem investigado a influência da cadeia graxa na atividade biológica de compostos orgânicos, através do desenvolvimento de metodologias para a síntese de novas moléculas nitrogenadas graxas de interesse farmacológico e tecnológico estruturalmente simples e de baixo custo, bem como para o aumento da lipofilicidade de moléculas biologicamente ativas através da inserção de cadeias graxas.¹⁹

Com relação à atividade antitumoral, foi feita uma triagem randômica em que amidas graxas obtidas a partir de ácidos graxos de diferentes arranjos estruturais com aminas de cadeias alifáticas, benzílicas e cíclicas foram avaliadas frente a diversas linhagens celulares. Os resultados preliminares mostraram que enquanto muitos compostos foram eficazes na inibição da

¹⁷ Câncer do SNC. Disponível em http://www.cccancer.net/downloads/snc_net.pdf. Acesso em 03 jan. 2013.

¹⁸ Stupp, R.; Mason, W. P.; Bent, M. J.; Weller, M.; Fisher, B.; Taphoorn, M. J. B.; Belanger, K.; Brandes, A. A.; Marosi, C.; Bogdahn, U.; Curschmann, J.; Janzer, R. C.; Ludwin, S. K.; Gorlia, T.; Allgeier, A.; Lacombe, D.; Cairncross, J. G.; Eisenhauer, E.; Mirimanoff, R. O. *N. Engl. J. Med.* **2005**, *352*, 987.

¹⁹ 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. D'Oca, M. G. M.; Lopes, C. R.; Ros, C.; Duarte, R. C.; Kurz, M. H. S.; Primel, E. G.; Clementin, R. M.; Villareyes, J. A. M. *Quim. Nova* **2010**, *33*, 1335. 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.

proliferação de várias linhagens celulares, o composto *N*-ricinoleil (*S*)-metilbenzilamida mostrou potência alta (TGI = 14 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) e alto grau de seletividade para a linhagem celular U251 (glioma) e outros dois compostos, *N*-oleil pirrolidilamida e *N*-linoleil-pirrolidilamida apresentaram potência alta e especificidade de ação em mais de uma linhagem celular, tendo se destacado para U251 (glioma) e NCI-ADR/RES (ovário resistente) (**Figura 4**).

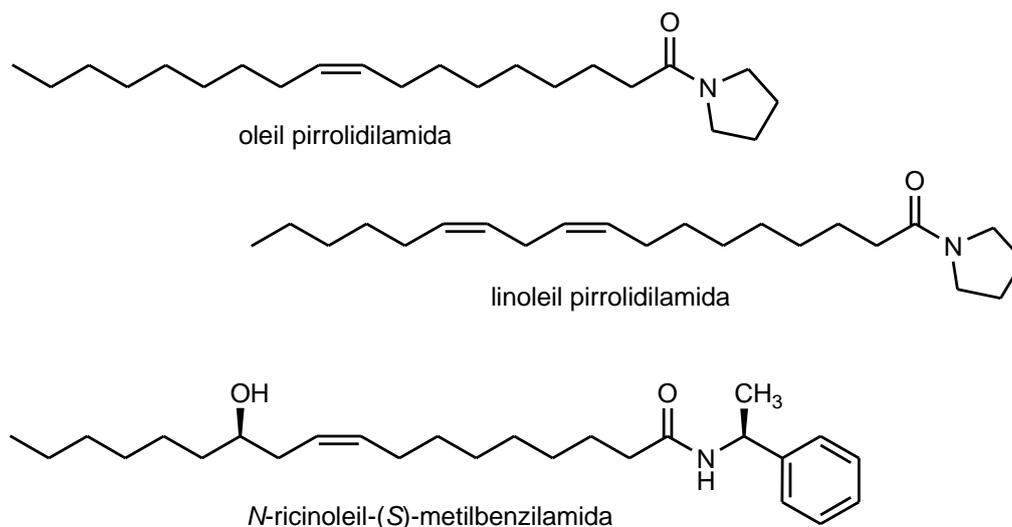


Figura 4. Amidas graxas com atividade com atividade antiproliferativa.

Além disso, já foi visto que alguns tumores – especialmente gliomas, tumores de próstata e melanomas – expressam receptores canabinóides^{20,21,22} e ligantes agonistas destes receptores podem ser uma estratégia para o tratamento do câncer.^{23,24} Compostos canabinóides e seus análogos–endógenos ou sintéticos – muitos dos quais contêm longas cadeias alquílicas oferecem aplicação potencial como fármacos antitumorais, uma vez que alguns membros desta classe mostraram habilidade para limitar a inflamação, a proliferação celular e a sobrevivência celular.^{25,26} Ademais, apresentam um

²⁰ de Jesús, M. L.; Hostalot, C.; Garibi, J. M.; Sallés, J.; Meana, J. J.; Callado, L. F. *Neurochem. Int.* **2010**, *56*, 829.

²¹ Massi, P.; Valenti, M.; Solinas, M.; Parolaro, D. *Cancers* **2010**, *2*, 1013.

²² Galve-Roperh, I.; Sanchez, C.; Cortés, M. L.; del Pulgar, T. G.; Izquierdo, M.; Guzmán, M. *Nat. Med.* **2000**, *6*, 313.

²³ Munson, A. E.; Harris, L. S.; Friedman, M. A.; Dewey, W. L.; Carchman, R. A. *J. Natl. Cancer Inst.* **1975**, *55*, 597.

Bifulco, M.; Di Marzo, V. *Nat. Med.* **2002**, *8*, 547.

²⁴ Guzmán, M. *Nat. Rev. Cancer* **2003**, *3*, 745.

²⁵ Bifulco, M.; Laessa, C.; Pisanti, S.; Gazzero, P. *Br. J. Pharmacol.* **2006**, *148*, 123.

²⁶ Sami Sarfaraz, Vaqar M. Adhami, Deeba N. Syed, Farrukh Afaq, Hasan Mukhtar. *Cancer Res.* **2008**, *68*, 339.

perfil de segurança em animais e humanos, não produzindo os efeitos citotóxicos generalizados dos quimioterápicos tradicionais.¹²

Os resultados acerca do monastrol, aliados as especificidades de ação das amidas graxas contra glioma e a necessidade da descoberta de novos candidatos a agentes antitumorais, incentivaram a investigação da modificação da sua estrutura molecular, a partir do aumento da sua lipofilicidade, conforme ilustrado na **Figura 5**.

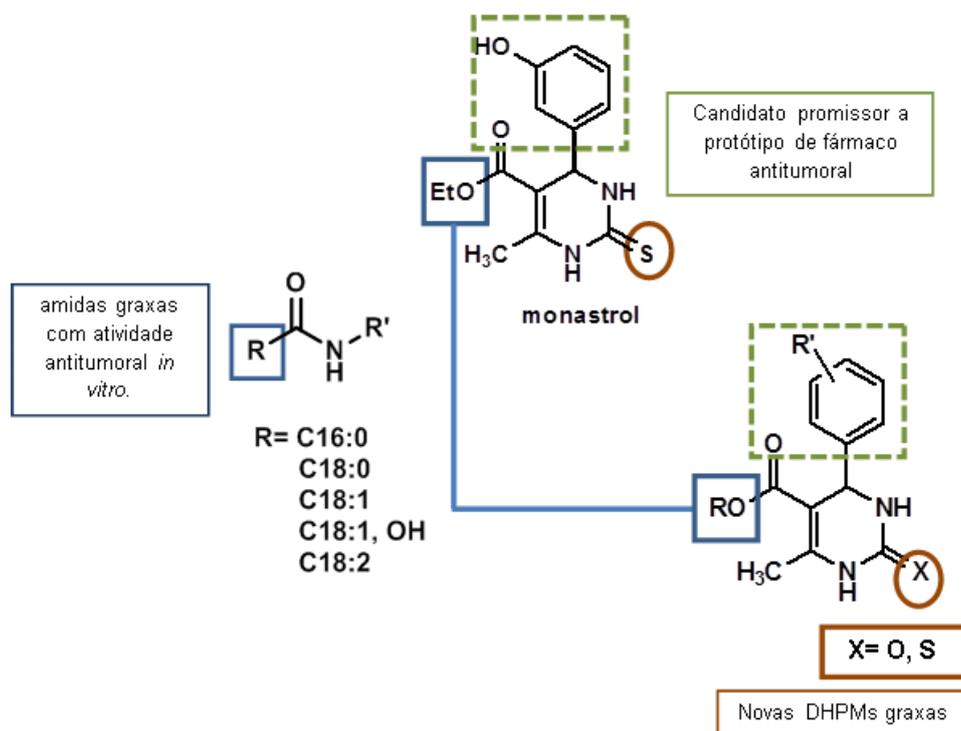


Figura 5. Desenho molecular das novas 3,4-diidropirimidinonas graxas.

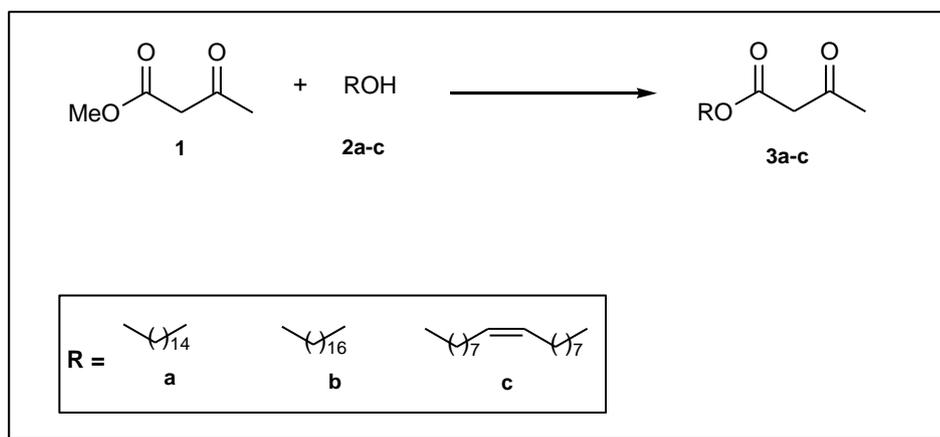
2. Objetivos

2.1 Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho foi realizar a síntese de novas 3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-onas e tionas com substituintes graxos saturados e insaturados, a partir de ácidos graxos e avaliar o efeito citotóxico dos compostos sintetizados frente à linhagens celulares de glioma, a fim de contribuir com o desenvolvimento de novos candidatos a protótipos de fármacos antitumorais.

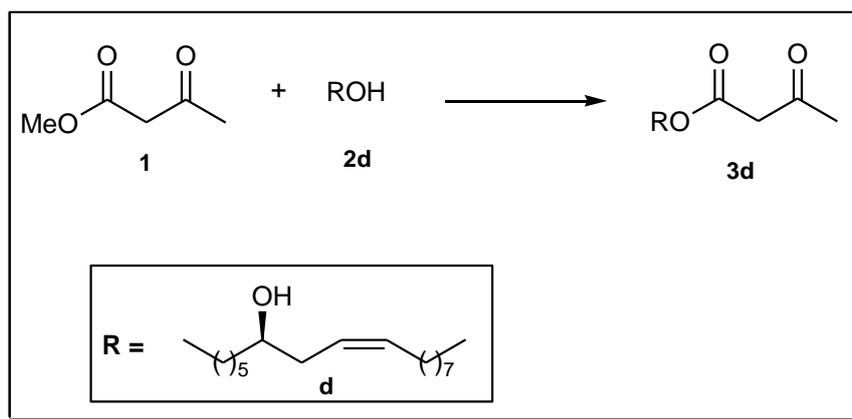
2.2 Objetivos Específicos

- Realizar a síntese dos β -cetoésteres graxos a partir de reação de transesterificação do acetoacetato de metila na presença de álcoois graxos obtidos comercialmente (**Esquema 2**), os quais serão usados como precursores na síntese de 3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-onas graxas;



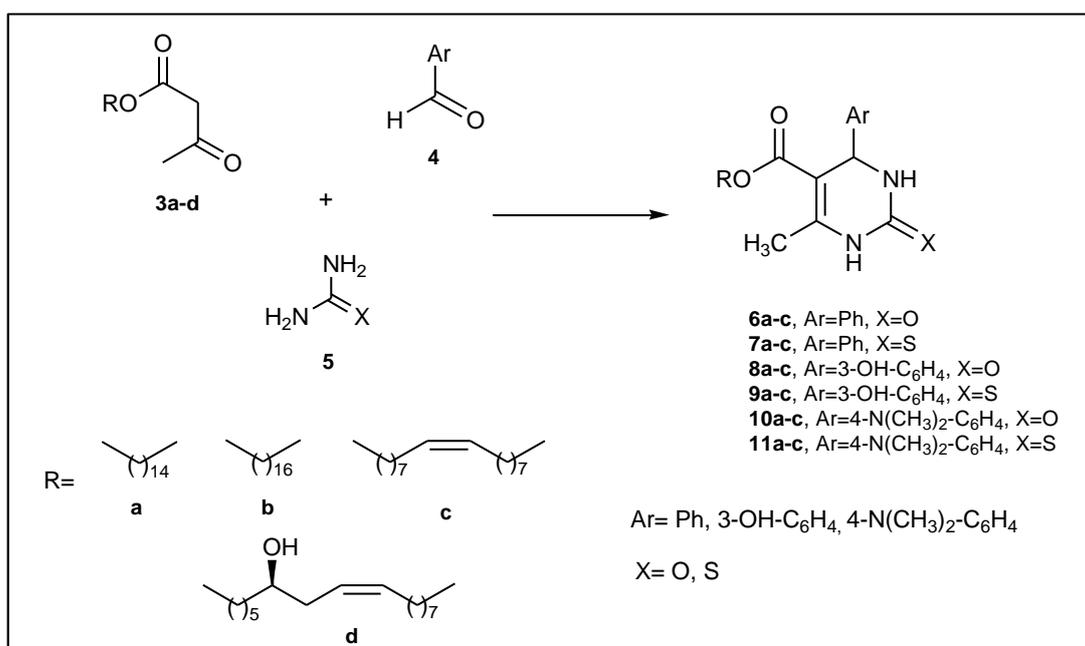
Esquema 2.

- Realizar a síntese do β -cetoéster graxo **3d** a partir da reação de transesterificação do acetoacetato de metila na presença do álcool ricinoleico (**Esquema 3**);



Esquema 3.

- Realizar a síntese das 3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-onas, substituídas com a cadeia graxa em C-5, a partir da reação multicomponente de Biginelli, utilizando os β -cetoésteres graxos obtidos na etapa anterior, ureia ou tiourea e aldeídos aromáticos (benzaldeído, 3-hidroxibenzaldeído e 4-dimetilaminobenzaldeído), na presença de catalisadores ácidos de Lewis (Esquema 4).



Esquema 4.

- Realizar a caracterização e elucidação estrutural de todos os compostos sintetizados através de ponto de fusão, ressonância magnética nuclear de

hidrogênio (RMN ^1H) e de carbono (RMN ^{13}C) e espectrometria de infravermelho (IV).

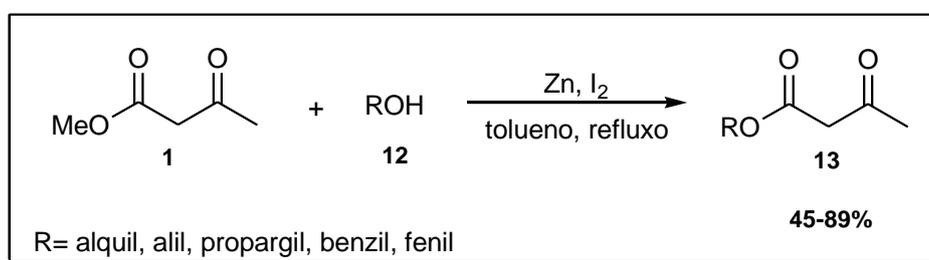
– Avaliar a atividade citotóxica das novas diidropirimidinonas graxas frente a linhagens celulares de glioma C6 rato e U138-humana.

3. Revisão Bibliográfica

Neste capítulo será apresentada uma breve revisão bibliográfica sobre a transesterificação de β -cetoésteres, metodologias e diferentes condições reacionais para tal reação. Também será apresentado um breve estudo sobre as modificações no protocolo de Biginelli, bem como a influência da modificação estrutural na atividade biológica das diidropirimidinonas.

3.1 Transesterificação de β -cetoésteres

Para a transesterificação de β -cetoésteres, alguns catalisadores têm sido propostos e investigados. Chavan e colaboradores²⁷ relataram a transesterificação de acetoacetato de metila na presença de diferentes álcoois, utilizando zinco como um mediador eficiente e iodo como catalisador (**Esquema 5**). Neste caso, ésteres benzílicos, alílicos e propargílicos foram obtidos facilmente, com rendimentos entre 45-89%.



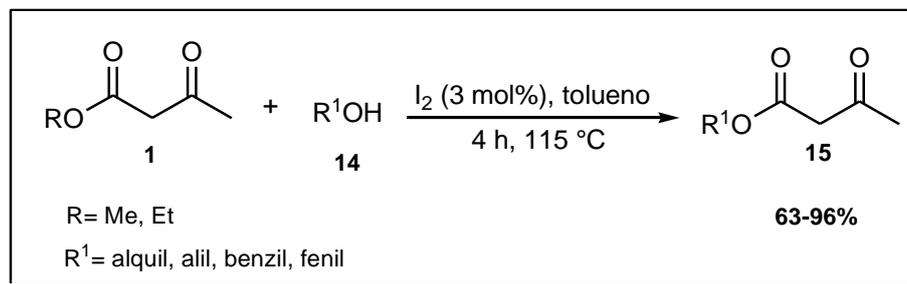
Esquema 5.

Outro trabalho de Chavan e colaboradores²⁸ descreve um método simples e eficiente para a transesterificação de β -cetoésteres cíclicos, metílicos e etílicos com diferentes álcoois, utilizando iodo como catalisador (**Esquema 6**). Na maioria dos casos apenas 1,2 equivalentes/mol de álcool foi requerido para uma conversão eficiente. No entanto, no caso de álcoois voláteis como 2-propanol, 1-propanol e álcool propargílico, excesso de álcool foi necessário para a obtenção dos ésteres correspondentes com bons rendimentos. Os

²⁷ Chavan, S. P.; Shivasankar, K.; Sivappa, R.; Kale, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8583.

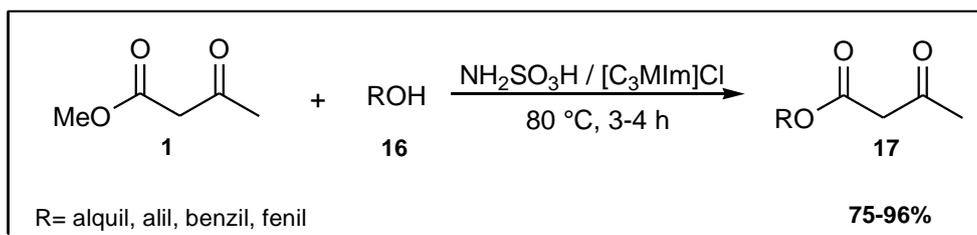
²⁸ Chavan, S. P.; Kale, R. R.; Shivasankar, K.; Chandake, S. I.; Benjamin, S. B. *Synthesis* **2003**, 2695.

compostos sintetizados neste trabalho foram obtidos com rendimentos entre 63-96% e os tempos reacionais variaram entre 4 a 7 horas.



Esquema 6.

Bo e colaboradores²⁹ estudaram o uso do sistema ácido sulfâmico/líquido iônico cloreto de 1-propil-3-metilimidazólio (NH₂SO₃H/[C₃MIm]Cl) como meio catalítico para a reação de transesterificação do acetoacetato de metila com álcoois de diferentes estruturas (**Esquema 7**).



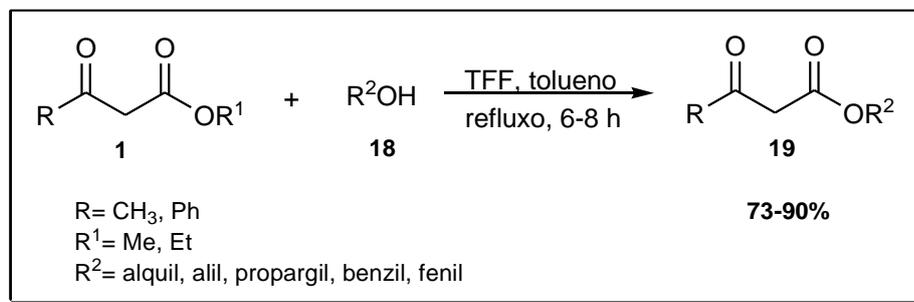
Esquema 7.

Quando a reação foi realizada na presença do álcool *tert*-butilico, o produto foi obtido com rendimento moderado. Além disso, quando a reação foi realizada na presença de álcoois insaturados, os produtos foram obtidos em excelentes rendimentos.

A reação de transesterificação de β-cetoésteres com diferentes álcoois utilizando trifenilfosfina como catalisador foi relatada por Yadav e colaboradores.³⁰ O método desenvolvido ofereceu vantagens significativas como condições reacionais brandas, reações limpas e rendimentos altos, sendo os produtos obtidos entre 73-90% (**Esquema 8**).

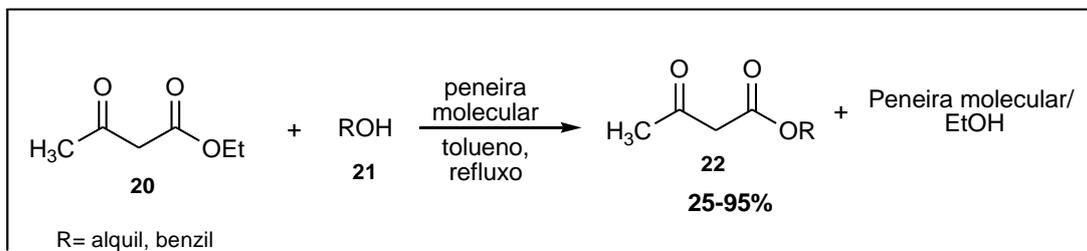
²⁹ Bo, W.; Ming, Y. L.; Shuan, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5037.

³⁰ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Krishna, A. D.; Reddy, C. S.; Narsaiiah, A. V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *261*, 93.



Esquema 8.

Para evitar o uso de catalisadores, bem como otimizar as condições reacionais e rendimentos, Koval e colaboradores³¹ estudaram a reação de transesterificação de β -cetoésteres na presença dos álcoois hexanol, dodecanol e diferentes álcoois cíclicos, utilizando peneiras moleculares de 4Å para remover o etanol formado durante a reação (**Esquema 9**).



Esquema 9.

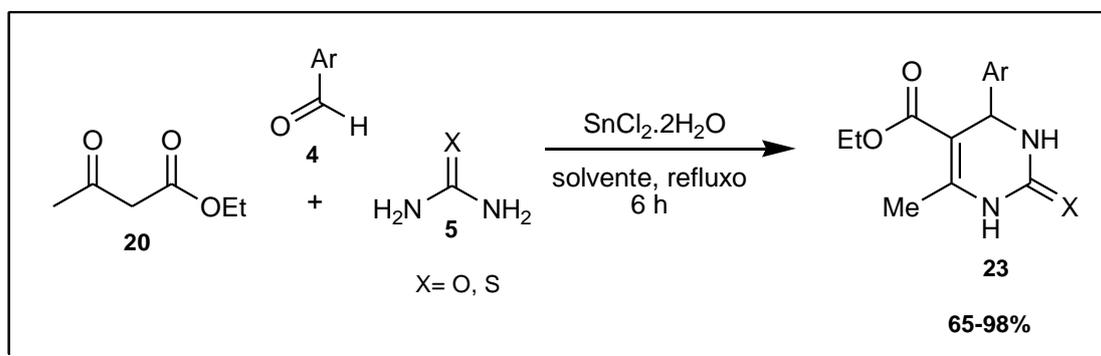
A maioria dos métodos descritos na literatura para a reação de transesterificação de β -cetoésteres sem a utilização de catalisadores requerem um excesso de acetoacetato e maiores tempos de reações. Dentre eles, o método descrito por Koval e colaboradores, apesar de ser uma reação não catalisada, não exigiu um excesso de acetoacetato. O método se mostrou eficiente e econômico, podendo ser considerado alternativo e ambientalmente correto.

³¹ Koval, L. I.; Dzyuba, V. I.; Ilnitska, O. L.; Pekhnyo, V. I. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1645.

3.2 Modificações no protocolo de Biginelli

Após ser ignorada por décadas, a reação multicomponente de Biginelli ganhou bastante atenção devido à capacidade de gerar diidropirimidinonas biologicamente ativas. A descoberta da atividade biológica da DHPM monastrol no final dos anos 90 aumentou drasticamente o interesse por esta reação e esta tendência está evidente no grande número de publicações nas últimas décadas.³²

Sendo assim, muitos trabalhos relatam modificações no protocolo de Biginelli. O uso de ácido de Lewis como catalisador foi descrito para a síntese de um grande número de diidropirimidinonas, as quais foram obtidas em excelentes rendimentos. Russowsky e colaboradores³ descreveram a habilidade do $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ como catalisador, utilizando EtOH ou MeCN como solventes. Ambos proporcionaram produtos com rendimentos entre 65-98%. Uma variedade de aldeídos aromáticos mono e dissustituídos foi utilizada na condensação com acetoacetato de etila e ureia ou tioureia (**Esquema 10**).

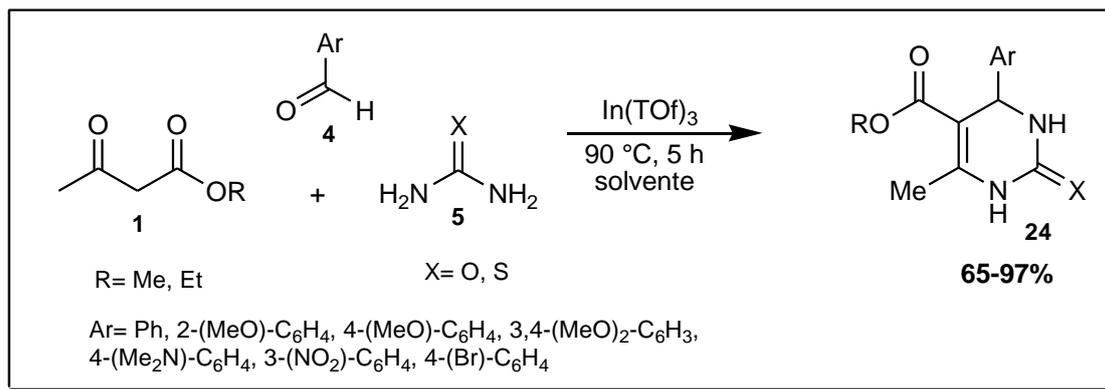


Esquema 10.

Dando continuidade aos estudos sobre o uso de ácidos de Lewis como catalisadores na reação multicomponente de Biginelli, Godoi e colaboradores³³ descreveram o uso de $\text{In}(\text{OTf})_3$ na síntese de um grande número de 3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona e 3,4-diidropirimidin-2(1H)-tiona. Para investigar a generalidade do catalisador foram utilizados como substratos aldeídos aromáticos, β -cetoésteres e ureia ou tioureia em diferentes solventes (**Esquema 11**).

³² Filho, R. A. W. N.; Brauer, M. C. N.; Palm-Forster, M. A. T. *Recent Patents on Catalysis* **2012**, 1, 51.

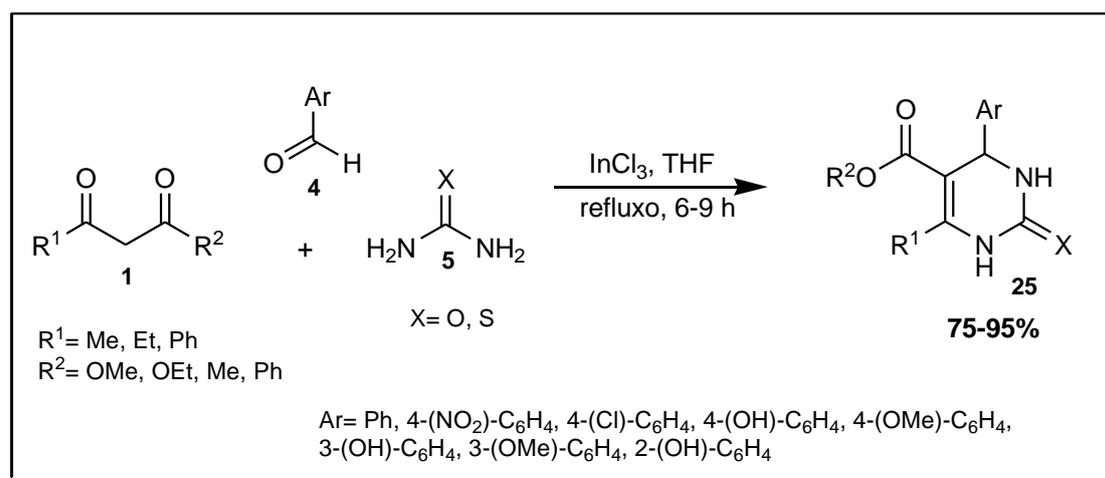
³³ Godoi, M. N.; Costenaro, H. S.; Kramer, E.; Machado, P. S.; D'Oca, M. G. M. *Quím. Nova* **2005**, 28, 1010.



Esquema 11.

O uso de MeCN como solvente favoreceu a formação das DHPMs e também facilitou o isolamento destas, que foram obtidas facilmente por cristalização. Quando a reação foi realizada na presença de etanol, houve um decréscimo de 20% nos rendimentos, indicando a influencia deste em alguma etapa do processo. Os autores observaram que o catalisador se mostrou compatível com diferentes grupos funcionais, levando a formação dos compostos de Biginelli com rendimentos de 65-97%. Entretanto, foi observada a incompatibilidade do catalisador com aldeídos saturados.

Ranu e colaboradores³⁴ descreveram o uso de InCl_3 como um catalisador eficiente na síntese de diidropirimidinonas (**Esquema 12**). Os compostos sintetizados foram obtidos em excelentes rendimentos através da ciclocondensação de um aldeído aromático, um composto 1,3-dicarbonílico e ureia ou tiourea.



Esquema 12.

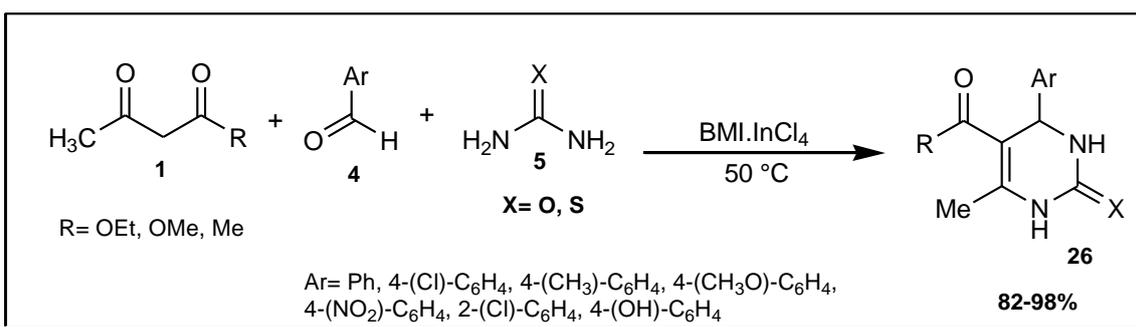
³⁴ Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6270.

Em revisão publicada em 2012, Sandhu e Suresh⁵ relatam uma vasta série de catalisadores para a reação de Biginelli. Alguns exemplos são ácidos de Lewis ($\text{Cu}(\text{TOF})_2$, FeCl_3 , CuCl_2 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, Al_2O_3 , entre outros), ácidos de Brønsted (ácido bórico, ácido sulfúrico, ácido *p*-toluenosulfônico, ácido acético, ácido trifluoacético), biocatalisadores como leveduras e enzimas, além de ácidos orgânicos como ácido tartárico, ácido oxálico, ácido cítrico, entre outros.

A irradiação de ultrassom é uma fonte de energia alternativa para as reações orgânicas, sendo muito citada na literatura. Em comparação com os métodos tradicionais, esta técnica é mais conveniente e facilmente controlada. Sendo assim, vários trabalhos citam a utilização da irradiação de ultrassom na síntese de DHPMs.³⁵

Stefani e colaboradores³⁶ realizaram a síntese de novas diidropirimidinonas utilizando irradiação de ultrassom como fonte de energia e cloreto de amônio (NH_4Cl) como mediador da reação. Os compostos sintetizados foram obtidos em bons rendimentos (65-90%) e em tempo de reação curto (2-5 h).

Nos últimos anos, a utilização de líquidos iônicos como solvente na síntese de compostos de Biginelli tem surgido como uma técnica eficiente. Dentro deste contexto, Sain e colaboradores,³⁷ estudaram a síntese de 3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-onas utilizando o líquido iônico BMI. InCl_4 (1-butil-3-metilimidazólio-tetracloroindato) como solvente da reação (**Esquema 13**).



Esquema 13.

³⁵ Gill, C. H.; Mandhane, P. G.; Joshi, R. S.; Nagargoje, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3138.

³⁶ Stefani, H. A.; Oliveira, C. B.; Almeida, R. B.; Pereira, C. M. P.; Braga, R. C.; Cella, R.; Borges, V. C.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 513.

³⁷ Sain, B.; Jain, S. L.; Joseph, J. K.; Singhal, S. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2011**, *50*, 11463.

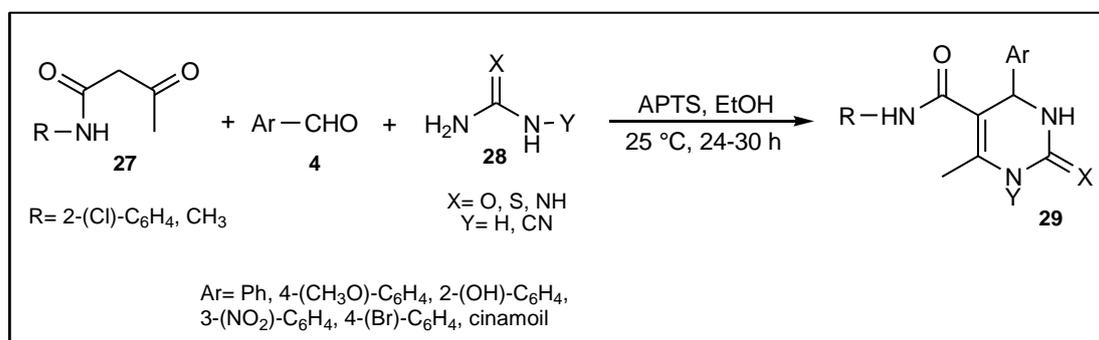
Os compostos sintetizados foram obtidos de bons a excelentes rendimentos (82-98%) e em tempo de reação curto (25-420 min.). O estudo mostrou que o método desenvolvido, além de apresentar vantagens como condições reacionais brandas, o líquido iônico utilizado pode ser recuperado e reutilizado com eficiência.

3.3 Estrutura e atividade biológica das DHPMs

Atualmente, estudos sobre o uso de diferentes aldeídos aromáticos, ureia ou tiourea funcionalizadas e β -cetoésteres modificados na síntese de DHPMs têm sido relatados e muitos deles descrevem a influência da modificação estrutural na atividade biológica destes compostos.

Dos três substratos envolvidos na reação de Biginelli clássica, o β -cetoéster é o componente mais flexível na medida em que permite múltiplas modificações ou alterações.³⁸

A fim de estudar a atividade antioxidante de novas diidropirimidinas e investigar a relação entre a estrutura e a atividade antitumoral destes novos compostos, Kumar e colaboradores³⁹ sintetizaram uma série de novas diidropirimidinas usando β -cetoamidas, uréias funcionalizadas e catálise ácida (**Esquema 14**). Os compostos contendo as frações cinamoil, furano e piridina na posição 4 do sistema 1,4-diidropirimidina apresentaram atividade antitumoral potente. A relação estrutura-atividade baseada no estudo CoMSIA (do inglês, *Comparative Molecular Similarity Index Analysis*) mostrou que além do sistema 1,4-diidropirimidina ser requisito básico para a citotoxicidade dos compostos, a porção anilida na posição 5 do anel diidropirimidínico parece ser o grupo farmacóforo desta classe de compostos. O estudo ainda mostra que grupos substituintes volumosos na posição 4 do sistema 1,4-diidropirimidina e a presença de átomos eletronegativos como oxigênio e nitrogênio no anel heterocíclico favorecem a atividade.

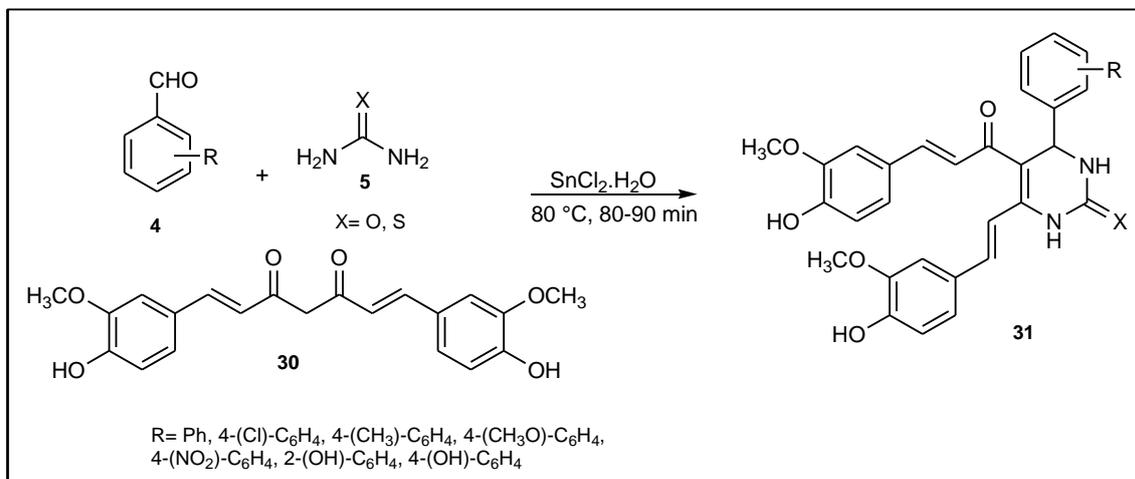


Esquema 14.

³⁸Wan, J-P.; Liu, Y. *Synthesis* **2010**, 23, 3943.

³⁹Kumar, B. R. P.; Sankar, G.; Baig, R. B. N.; Chandrashekar, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4192.

Em trabalho publicado recentemente, Lal e colaboradores⁴⁰ relatam a síntese de 3,4-diidropirimidinonas derivadas da curcumina e o estudo da atividade antibacteriana e antifúngica destes compostos (**Esquema 15**).



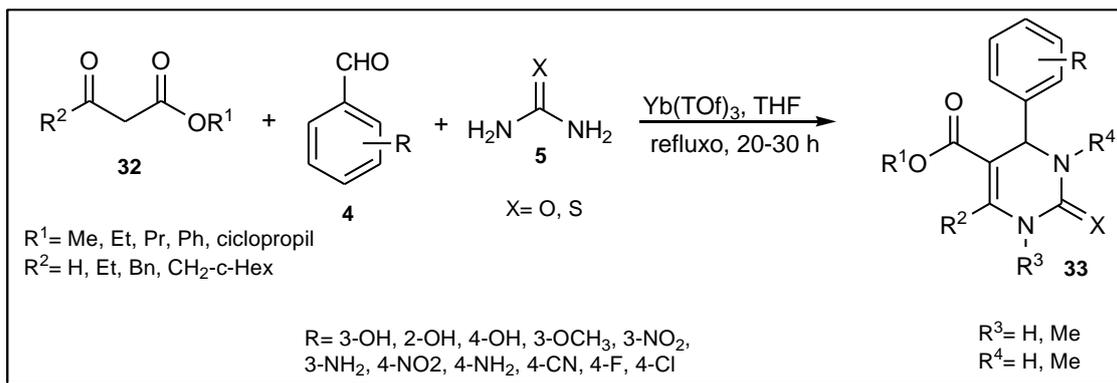
Esquema 15.

As novas 3,4-diidropirimidinonas derivadas da curcumina foram avaliadas quanto à sua atividade antibacteriana e antifúngica. Os compostos sintetizados também foram avaliados quanto a sua citotoxicidade frente a linhagens celulares de tumor humano. O estudo mostrou que os análogos da 3,4-diidropirimidinona testados mostraram atividade antibacteriana e antifúngica significativas, bem como atividade antitumoral excelente.

Kim e colaboradores⁴¹ realizaram a síntese de uma série de análogos da diidropirimidinona utilizando diferentes compostos 1,3-dicarbonílicos, aldeídos aromáticos e ureia. Os compostos sintetizados foram avaliados como inibidores da replicação do HIV-1 e mostraram atividade inibitória significativa contra HIV-1 (**Esquema 16**).

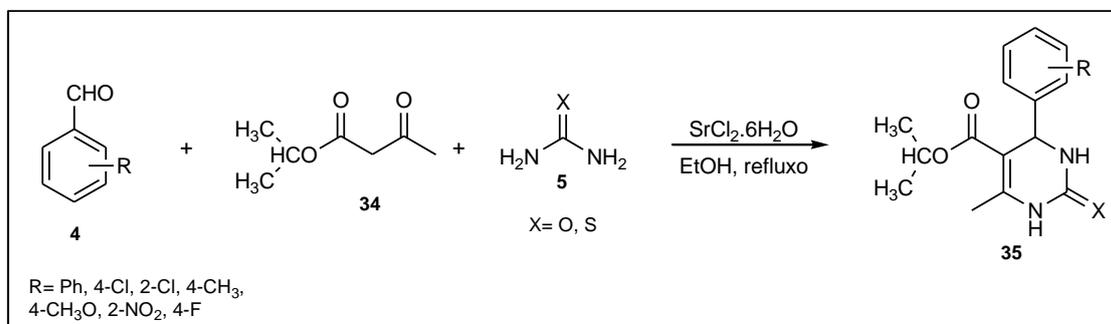
⁴⁰ Lal, J.; Gupta, S. K.; Thavaselvam, D.; Agarwal, D. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2872.

⁴¹ Kim, J.; Park, C.; Ok, T.; So, W.; Jo, M.; Seo, M.; Kim, Y.; Sohn, J-H.; Park, Y.; Ju, M. K.; Kim, J.; Han, S-J.; Kim, T-H.; Cechetto, J.; Nam, J.; Sommer, P.; No, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2119.



Esquema 16.

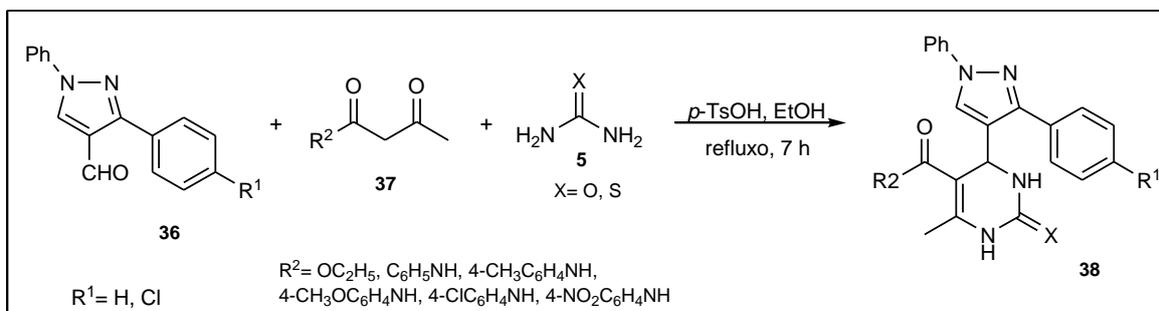
Uma série de 3,4-diidropirimidinonas e tionas foram sintetizadas por Chitra e colaboradores⁴² através da reação de ciclocondensação entre aldeídos aromáticos, acetoacetato de isopropila e ureia ou tiourea (**Esquema 17**). Os compostos sintetizados foram avaliados quanto a sua atividade anti-microbiana frente a bactérias e fungos. Os resultados mostraram que os compostos testados apresentaram atividade antibacteriana excelente contra *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* e *Pseudomonas aeruginosa* e atividade antifúngica potente contra *Candida albicans*, *Rhizopus* e *Mucor*.



Esquema 17.

⁴² Chitra, S.; Devanathan, D.; Pandiarajan, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 367.

Yadlapalli e colaboradores⁴³ sintetizaram uma série de derivados de diidropirimidinonas e avaliaram a atividade antitumoral e atividade antituberculose dos compostos sintetizados (**Esquema 18**). Os compostos mostraram atividade moderada contra a linhagem celular de câncer de mama MCF-7 e atividade excelente contra *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv.



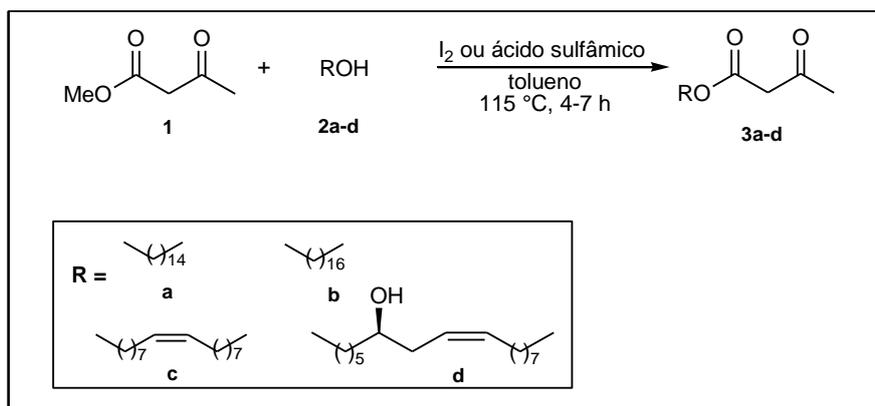
⁴³Yadlapalli, R. K.; Chourasia, O. P.; Vemuri, K.; Sritharan, M.; Perali, R. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2708.

4. Resultados e Discussão

Nosso grupo de pesquisa tem investigado a influência da inclusão de cadeias graxas na atividade biológica de compostos orgânicos, através do desenvolvimento de metodologias para a síntese de novas moléculas nitrogenadas graxas de interesse farmacológico, estruturalmente simples e de baixo custo, visando o aumento da lipofilicidade de moléculas biologicamente ativas. Dentro deste contexto, a seguir é discutida a síntese de novas 3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-onas e tionas graxas com base em procedimentos descritos na literatura. A reação multicomponente de Biginelli foi investigada fazendo o uso de catalisadores ácido de Lewis para a síntese de uma série de 3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-onas e tionas graxas.

4.1 Síntese dos β -cetoésteres graxos 3a-d

Os β -cetoésteres graxos **3a-c** foram sintetizados a partir da reação de transesterificação do acetoacetato de metila (**1**) na presença dos álcoois graxos **2a-c** obtidos comercialmente. O β -cetoéster graxo **3d** foi sintetizado utilizando o álcool ricinoleico **2d** obtido a partir da reação de redução do ricinoleato de metila (**39**). O preparo dos β -cetoésteres graxos **3a-d** foi realizado na presença de I_2^{28} ou ácido sulfâmico (NH_4SO_3 , AS)⁴⁴ como catalisador (**Esquema 19**).



Esquema 19.

⁴⁴D'Oca, M. G. M.; Soares, R. M.; Moura, R. R.; Granjão, V, F. *Fuel* **2012**, 97, 884.

Em um primeiro momento, as condições de reação foram baseadas no método descrito por Chavan e colaboradores²⁸ para a transesterificação de β -cetoésteres. A reação foi realizada utilizando acetoacetato de metila (**1**), 1,2 mmol de álcool palmítico (**2a**) e 3 mol% de iodo. Desta forma, utilizando esta proporção estequiométrica e tolueno como solvente a reação foi mantida a 115 °C. Após 4 horas de reação, através da cromatografia de camada delgada (CCD) foi observado que a conversão não foi eficiente, provavelmente pelo fato do álcool graxo utilizado na reação ser menos reativo do que os álcoois de cadeia curta utilizados por Chavan.

Frente à baixa conversão foi investigada a reação a 115 °C por 6 horas. Através da CCD foi possível observar que a partir de 5 horas de reação não houve nenhuma alteração no perfil cromatográfico com relação à reação utilizando 4 horas, portanto a reação foi interrompida ao término de 6 horas. Novamente a conversão não se mostrou eficiente.

Após estes resultados foi feita a reação com álcool palmítico (**2a**) na presença de um maior excesso do agente acilante e do catalisador. A reação com 1,5 mmol de acetoacetato de metila (**1**) e 6 mol% de iodo foi mantida a temperatura de 115 °C, sendo acompanhada por CCD até consumo total do álcool (5 horas). Essa condição se mostrou eficiente, sendo o β -cetoéster **3a** derivado do ácido palmítico obtido com rendimento de 97%. As mesmas condições foram utilizadas para a síntese do β -cetoéster **3b** derivado do ácido esteárico, o qual foi obtido com rendimento de 90%.

De outra forma, quando esta condição foi utilizada para o preparo do β -cetoéster **3c** derivado do álcool oleico (**2c**) houve uma diminuição no rendimento da reação com relação aos rendimentos obtidos no preparo dos β -cetoésteres **3a** e **3b** derivados dos álcoois graxos saturados. Provavelmente, neste caso ocorreu uma reação paralela do I₂ com a insaturação da cadeia graxa levando ao consumo do catalisador no meio reacional e a formação de um subproduto indesejável que compete com o produto principal e diminui o rendimento da reação.

Na busca de uma metodologia alternativa para a síntese do β -cetoéster **3c** derivado do álcool oleico, foi visto que o ácido sulfâmico (NH₄SO₃, AS) é um catalisador eficiente em reações de esterificação para a obtenção de ésteres

alquílicos de ácidos graxos (FAAEs), conforme D'Oca e colaboradores.⁴⁴ O ácido sulfâmico tem emergido como substituto para os catalisadores ácidos de Bronsted e ácidos de Lewis convencionais. É um catalisador verde altamente eficiente na síntese orgânica, estável, não volátil e de baixo custo.⁴⁴

Assim, optou-se por investigar a reação de transesterificação do acetoacetato de metila (**1**) com o álcool oleico (**2c**) utilizando AS como catalisador. Com base nesta metodologia, a reação foi realizada utilizando 1 mmol do álcool oleico (**2c**) 1,5 mmol de acetoacetato de metila (**1**), na presença de 20 mol% de AS e tolueno como solvente. A mistura de reação foi mantida sob agitação a temperatura de 115 °C, sendo acompanhada por CCD. Nestas condições, após 7 horas, o produto foi obtido com rendimento de 60%, sendo um rendimento maior que com o uso de iodo como catalisador, quando o produto foi obtido com rendimento abaixo de 40%. Embora o produto tenha sido obtido com rendimento maior, esta metodologia precisa ser otimizada a fim de serem obtidos melhores rendimentos.

Diante das vantagens do uso de ácido sulfâmico como catalisador com relação ao iodo, este também foi utilizado na síntese dos β -cetoésteres derivados de cadeias graxas saturadas através da reação de transesterificação do acetoacetato de metila (**1**) na presença dos álcoois graxos **2a** e **2b**, sendo as condições reacionais as mesmas utilizadas na síntese do composto **3c**. As reações foram acompanhadas por CCD, entretanto, em ambas as reações, foi observado que o álcool ainda não havia sido completamente consumido após 7 horas de reação. Sendo assim, não foi realizado o isolamento do produto, já que quando foi utilizado iodo como catalisador a conversão foi eficiente em tempos de reação menores do que 7 horas, sem a necessidade de purificação.

De acordo com os resultados obtidos no preparo dos β -cetoésteres graxos, os melhores rendimentos foram obtidos quando o álcool graxo foi utilizado como reagente limitante, 1,5 mmol de acetoacetato de metila e 6 mol% de iodo para os compostos **3a-b**, enquanto para o composto **3c**, a melhor condição observada foi utilizando o álcool graxo como reagente limitante, 1,5 mmol de acetoacetato de metila e 20 mol% de AS.

Porém, o objetivo principal deste trabalho não foi a síntese dos β -cetoésteres e, uma investigação mais aprofundada sobre as condições

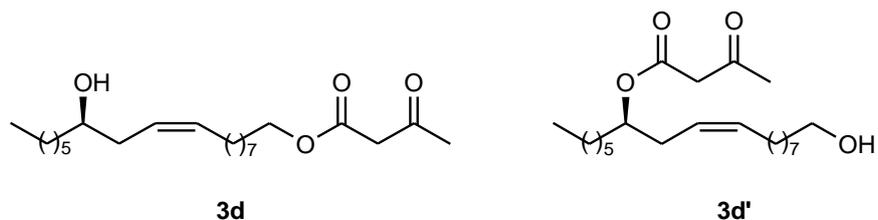


Figura 7. Produtos **3d** e **3d'** obtidos na reação de transesterificação do acetoacetato de metila com álcool ricinoleico.

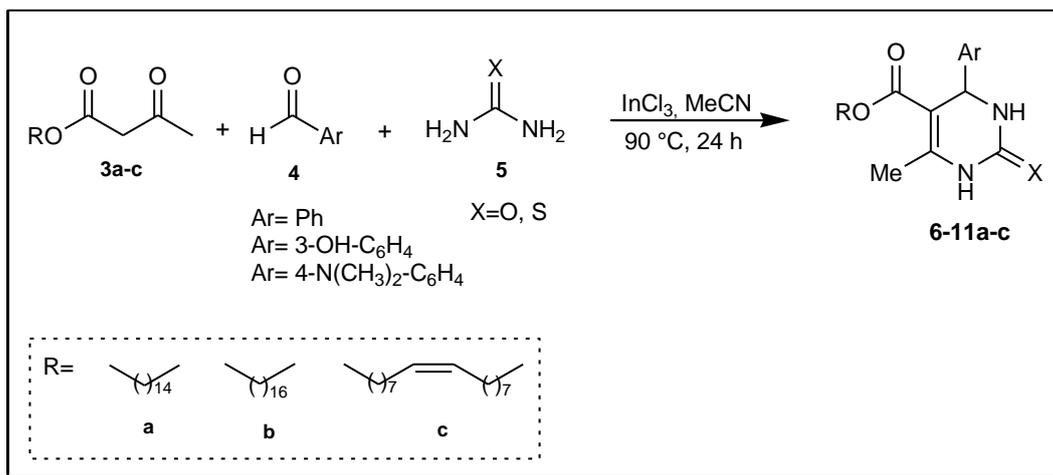
A formação da mistura de isômeros pode ser confirmada pela presença de dois sinais na região entre 3,5 ppm e 3,4 ppm, os quais podem ser melhores visualizados na expansão dos sinais no espectro de RMN ^1H (**Figura 6**). Os dois sinais observados nesta região se referem aos hidrogênios α a carbonila. Provavelmente, o sinal mais intenso está associado ao isômero formado pelo ataque da hidroxila primária **3d**, já o sinal menos intenso se refere ao isômero formado pelo ataque da hidroxila secundária **3d'**.

A separação dos isômeros não foi realizada, portanto, não foi possível realizar a síntese das novas 3,4-diidropirimidinonas derivadas do β -cetoéster ricinoleico (**3d**). A separação destes isômeros será otimizada em trabalhos futuros.

4.2 Síntese das novas 3,4-diidropirimidinonas graxas

As reações multicomponentes na presença dos ácidos de Lewis SnCl_2^3 e $\text{In}(\text{TOF})_3^{33}$ já foram investigadas no nosso grupo de pesquisa para a síntese de diidropirimidinonas não graxas. Para a síntese das novas 3,4-diidropirimidinonas graxas **6-11a-c** optou-se por investigar o uso do ácido de Lewis InCl_3 como catalisador buscando verificar a eficiência deste na síntese dos compostos de interesse.

As novas 3,4-diidropirimidinonas **6-11a-c** foram obtidas através da reação multicomponente entre um β -cetoéster graxo **3a-c**, aldeídos aromáticos **4** e ureia ou tioureia **5** na presença de quantidades catalíticas (10 mol%) de InCl_3 e MeCN como solvente (**Esquema 21**).



Esquema 21.

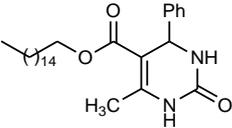
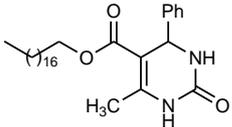
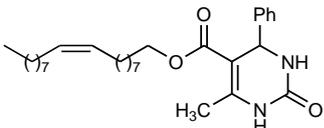
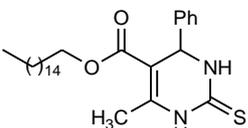
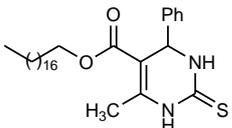
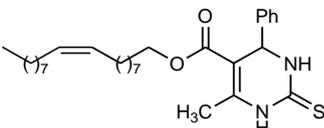
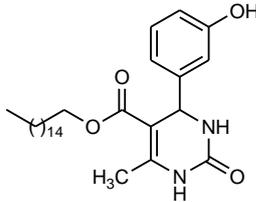
As reações foram acompanhadas por CCD até o consumo total do aldeído, sendo os produtos obtidos com rendimentos de 65-94%. Os menores rendimentos (40%) foram observados quando o 4-dimetilaminobenzaldeído (**4**, Ar= 4-N(CH₃)₂-C₆H₄) foi utilizado, o que pode ser explicado pela reatividade baixa do aldeído, já que este contém um grupo doador de elétrons que está em ressonância com o anel aromático, estabilizando a carbonila.

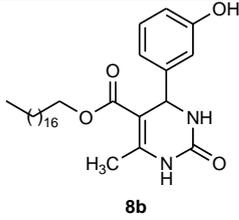
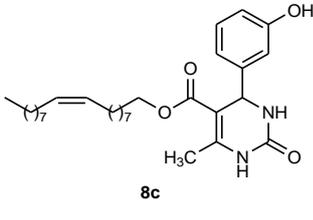
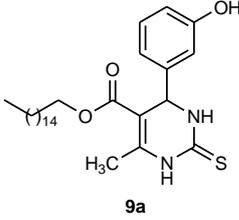
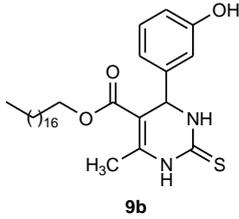
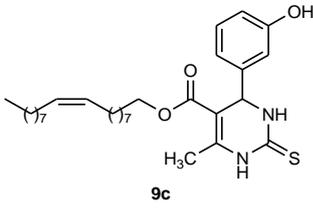
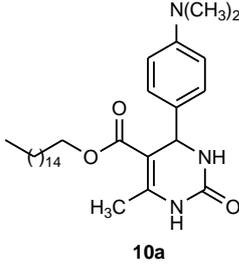
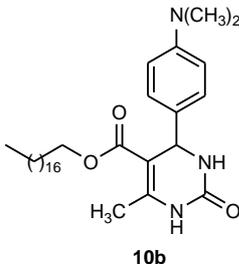
Desta forma, para a síntese do produto **11a** foi testado o aumento da quantidade de catalisador InCl_3 para 20 mol%, sendo observado um aumento do rendimento, uma vez que o produto **11a** foi obtido com 74% de rendimento.

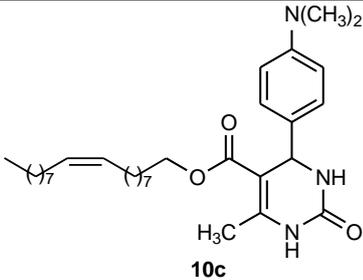
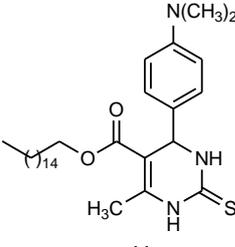
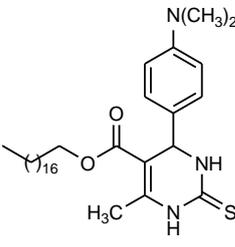
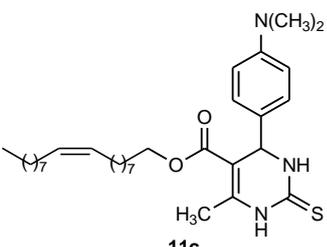
Visando melhorar os rendimentos dos derivados do 4-dimetilaminobenzaldeído **10-11a-c**, as reações foram realizadas utilizando 20 mol% de catalisador.

Os rendimentos obtidos na síntese das novas 3,4-diidropirimidinonas graxas **6-11a-c** e os dados físicos dos compostos estão listados na Tabela 1.

Tabela 1. Rendimentos e dados físicos dos produtos **6-11a-c**.

| Entrada | Composto | Fórmula | Rendimento ^c | Ponto de fusão (°C) |
|---------|--|---|-------------------------|---------------------|
| | | molecular P.M. (g.mol ⁻¹) | | |
| 1 |  6a | C ₂₈ H ₄₄ N ₂ O ₃ 456,34 | 86% ^a | 135-138 |
| 2 |  6b | C ₃₀ H ₄₈ N ₂ O ₃ 484,37 | 85% ^a | 131-133 |
| 3 |  6c | C ₃₀ H ₄₆ N ₂ O ₃ 482,35 | 70% ^a | 93-35 |
| 4 |  7a | C ₂₈ H ₄₄ N ₂ O ₂ S 472,73 | 60% ^a | 116-117 |
| 5 |  7b | C ₃₀ H ₄₈ N ₂ O ₂ S 500,78 | 73% ^a | 119-122 |
| 6 |  7c | C ₃₀ H ₄₆ N ₂ O ₂ S 498,76 | 65% ^a | 76-77 |
| 7 |  8a | C ₂₈ H ₄₄ N ₂ O ₄ 472,66 | 76% ^a | 131-132 |

| | | | | |
|----|---|---------------------------------|------------------|---------|
| 8 |  <p style="text-align: center;">8b</p> | $C_{30}H_{48}N_2O_4$ 500,71 | 87% ^a | 111-113 |
| 9 |  <p style="text-align: center;">8c</p> | $C_{30}H_{46}N_2O_4$ 498,70 | 92% ^a | 77-79 |
| 10 |  <p style="text-align: center;">9a</p> | $C_{28}H_{44}N_2O_3S$ 488,73 | 77% ^a | 62-64 |
| 11 |  <p style="text-align: center;">9b</p> | $C_{30}H_{48}N_2O_3S$ 516,78 | 94% ^a | 67-69 |
| 12 |  <p style="text-align: center;">9c</p> | $C_{30}H_{46}N_2O_3S$ 514,76 | 60% ^a | 82-84 |
| 13 |  <p style="text-align: center;">10a</p> | $C_{30}H_{49}N_3O_3$ 499,73 | 65% ^b | - |
| 14 |  <p style="text-align: center;">10b</p> | $C_{32}H_{53}N_3O_3$ 527,78 | 60% ^b | - |

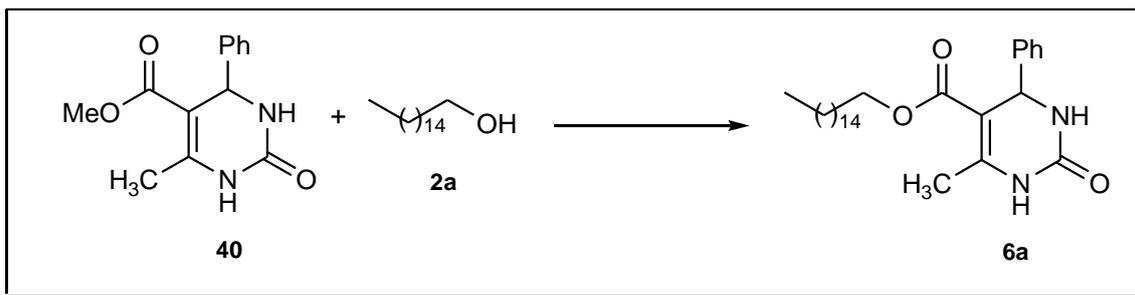
| | | | | |
|----|--|---------------------------------|------------------|---------|
| 15 |  <p>10c</p> | $C_{32}H_{51}N_3O_3$ 525,77 | 50% ^b | 124-128 |
| 16 |  <p>11a</p> | $C_{30}H_{49}N_3O_2S$ 515,79 | 74% ^b | 100-103 |
| 17 |  <p>11b</p> | $C_{32}H_{53}N_3O_2S$ 543,85 | 70% ^b | 111-115 |
| 18 |  <p>11c</p> | $C_{32}H_{51}N_3O_2S$ 541,83 | 74% ^b | 77-79 |

^a Rendimentos obtidos quando foi utilizado 10 mol% de $InCl_3$

^b Rendimentos obtidos quando foi utilizado 20 mol% de $InCl_3$

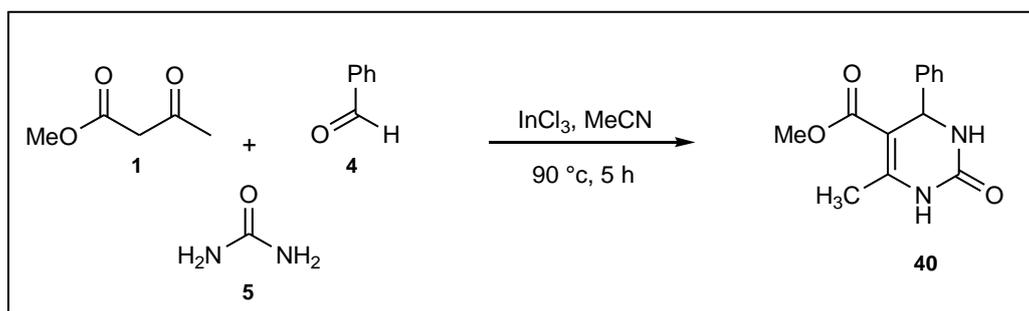
^c Rendimentos obtidos por cristalização

Embora a síntese das novas 3,4-diidropirimidinonas graxas **6-11a-c** através da reação multicomponente de Biginelli utilizando β -cetoésteres graxos tenha se mostrado eficiente, investigamos outra metodologia para a obtenção das novas diidropirimidinonas graxas **6-11a-c**, com objetivo de comparar os resultados através das diferentes rotas sintéticas. Desta forma foi investigada a reação de transesterificação da 3,4-diidropirimidinona **40** na presença do álcool graxo **2a** (Esquema 22).



Esquema 22.

Para realizar esta reação, foi necessária a obtenção da 3,4-dihidropirimidinona através da reação multicomponente entre 1 mmol de acetoacetato de metila (**1**), 1 mmol de benzaldeído (**4**, Ar= Ph) e 1,3 mmol de uréia (**5**, X= O) (**Esquema 23**). A reação foi mantida sob agitação a temperatura de 90 °C por um período de 5 horas. O produto **40** foi obtido com 75% de rendimento.



Esquema 23.

A reação de transesterificação foi realizada utilizando quantidades equimolares de diidropirimidinona **40**, álcool graxo **2a** e ácido sulfúrico como catalisador, na presença de MeCN. A mistura foi mantida sob agitação a 90 °C e acompanhada por CCD. Após 24 horas, não foi observada a formação do produto.

Em outra condição de reação testada foram utilizadas quantidades equimolares de diidropirimidinona **40** e álcool graxo **2a**, na presença de 6 mol% de iodo em tolueno. A reação foi mantida em agitação a 115 °C e acompanhada por CCD, não sendo observada a formação do produto após 24 horas de reação.²⁸

Desta forma, a transesterificação da DHPM não se mostrou uma metodologia eficiente para a obtenção de diidropirimidinonas graxas, o que deve ser devido ao fato da carbonila do éster estar conjugada com a dupla ligação do anel pirimidínico, tornando-se pouco reativa. Além disso, o álcool utilizado possui uma cadeia graxa, sendo também pouco reativo, dificultando ainda mais a reação de transesterificação.

4.2.1 Identificação dos compostos

A caracterização dos compostos sintetizados **6-11a-c** foi realizada por espectroscopia de infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e carbono 13 (RMN ^{13}C).

Como exemplo ilustrativo para os derivados de cadeias graxas saturadas, o espectro de RMN ^1H do composto **6b** (**Figura 8**) em clorofórmio deuterado (CDCl_3) apresentou dois singletos atribuídos aos hidrogênios ligados aos nitrogênios característicos do anel pirimidínico¹⁶ com valores de deslocamentos químicos de 7,91 ppm. Os hidrogênios aromáticos foram observados na forma de um multipletto em 7,28 ppm. Em 5,39 ppm foi observado um singlete referente ao hidrogênio ligado ao centro assimétrico. Ainda foram observados em 4,01 ppm um multipletto referente aos hidrogênios carbinólico, em 2,37 ppm um singlete referente a metila ligada ao anel, em 1,50 ppm um triplete referente aos hidrogênios vizinhos ao carbono carbinólico. Os demais sinais referentes a cadeia graxa apareceram como um multipletto em 1,26 ppm referente ao grupos metilênicos e em 0,88 ppm como um triplete referente a metila.

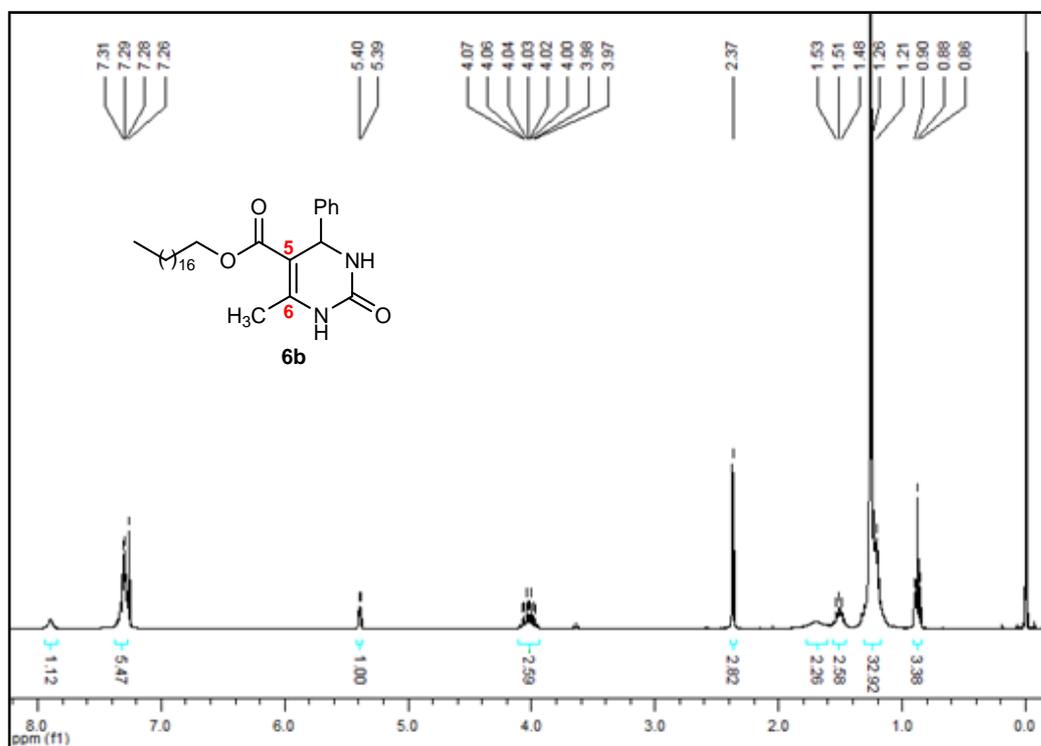


Figura 8. Espectro de RMN ^1H (300 MHz) do 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila **6b**.

O espectro de RMN ^{13}C confirmou a estrutura do composto **6b** (Figura 9),¹⁶ sendo observado em 165,7 ppm o sinal referente a carbonila de éster e em 153,4 ppm o sinal referente a carbonila do anel pirimidínico. Em 146,5 ppm e 101,2 ppm foram observados os sinais referentes ao C6 e C5 do anel pirimidínico, respectivamente. O sinal referente ao carbono metínico foi observado em 55,7 ppm. Em 144,1 ppm foi observado o sinal referente ao carbono quaternário da fenila e em 64,1 ppm o sinal referente ao carbono carbinólico. Os sinais referentes aos carbonos aromáticos foram observados na região entre 128 a 126 ppm. Ainda foi observado na região entre 32 e 22 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 metílico em 14,1 ppm.

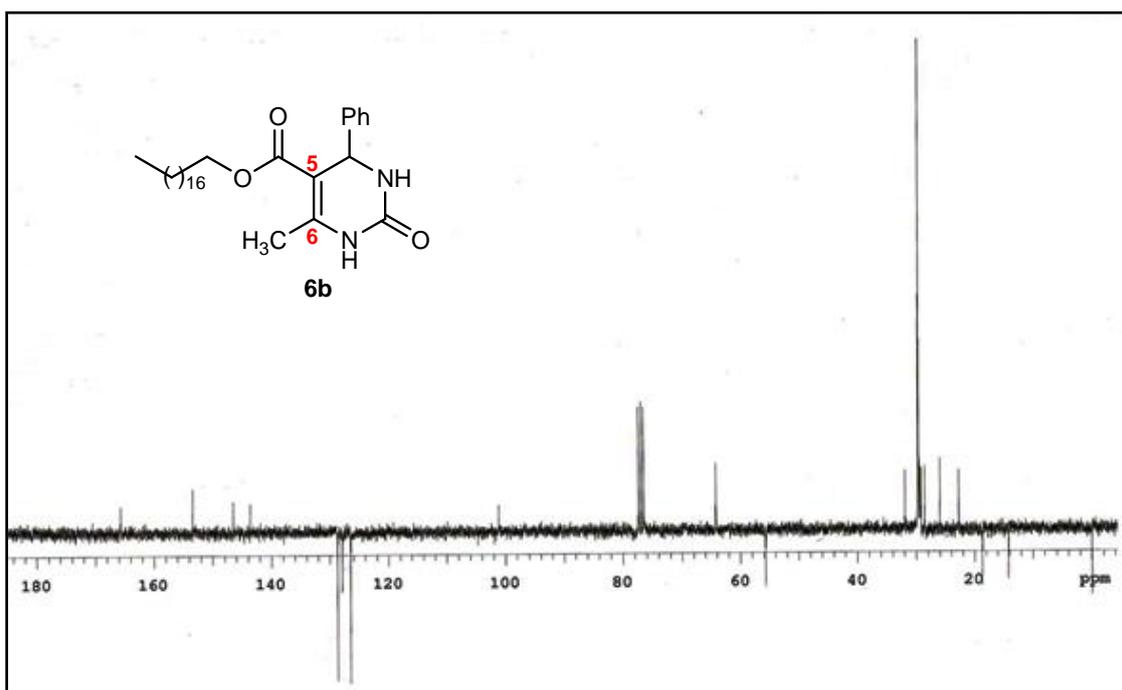


Figura 9. Espectro de APT RMN ^{13}C (75 MHz) do 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila **6b**.

Como exemplo ilustrativo para os derivados de cadeias insaturadas, é apresentado o espectro de RMN ^1H do composto **9c** (Figura 10) em DMSO deuterado. Este apresentou um multipletto na região entre 6,64 e 7,11 ppm referente aos hidrogênios do anel aromático.¹⁶ Ainda foram observados em 5,31 ppm um multipletto referente aos hidrogênios vinílicos, em 5,06 ppm um singletto referente ao hidrogênio ligado ao centro assimétrico, em 3,98 ppm um multipletto referente aos hidrogênios ligados ao carbono carbinólico. Esse espectro apresentou ainda um singletto em 2,28 ppm referente aos hidrogênios da metila ligada ao anel pirimidínico, um multipletto em 1,96 ppm referente ao hidrogênios alílicos e um triplete em 1,45 ppm referente ao hidrogênios vizinhos ao carbono carbinólico. Em 1,19 ppm foi observado um multipletto referente aos hidrogênios metilênicos da cadeia graxa e em 0,83 ppm foi observado um triplete referente a metila da cadeia graxa. Foram também observados sinais em 10,29 ppm, 9,59 ppm e em 9,42, referentes aos hidrogênios ligados a nitrogênio e da hidroxila.

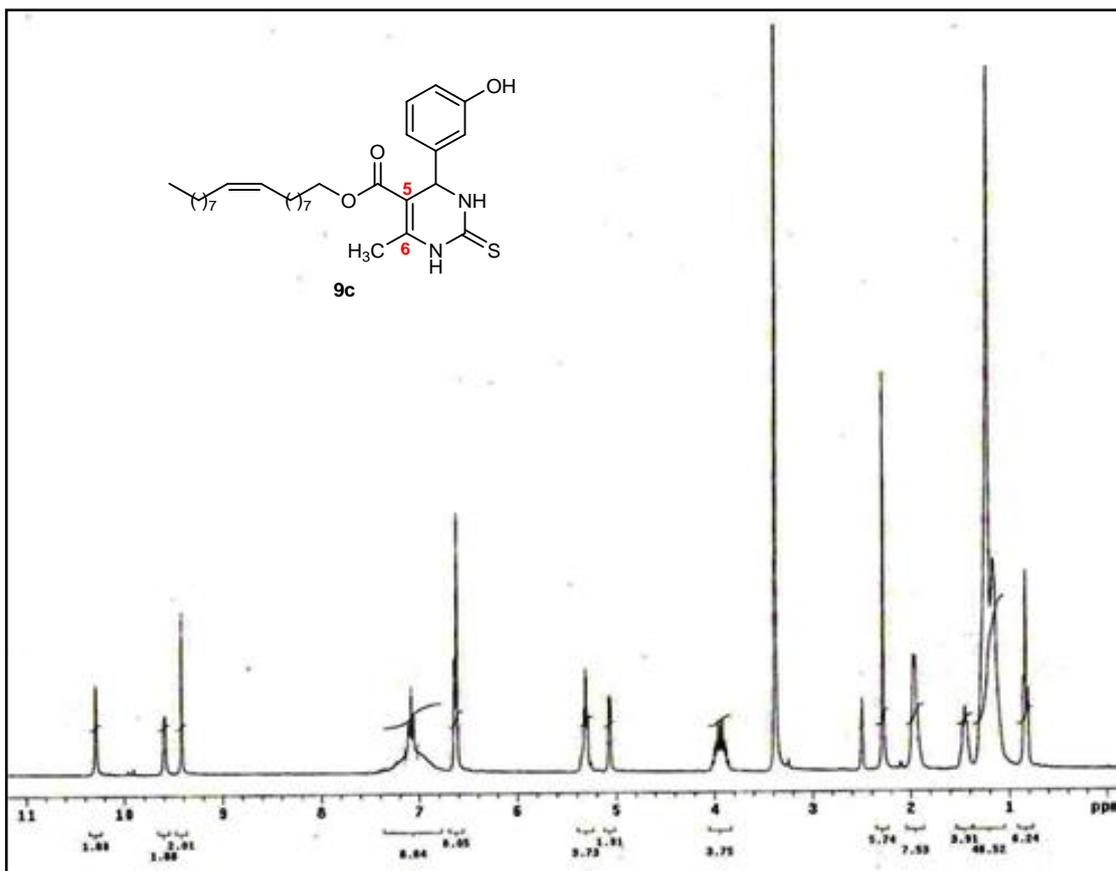


Figura 10. Espectro de RMN ^1H (300 MHz) do 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila **9c**.

A estrutura do composto **9c** foi confirmada pelo espectro de RMN ^{13}C (**Figura 11**).¹⁶ Foi observado em 184,2 ppm o sinal referente ao carbono ligado ao enxofre. Em 174,5 ppm foi observado o sinal referente ao carbono carbonílico. Os sinais referentes aos carbonos C6 e C5 do anel pirimidínico foram observados em 100,9 ppm e 165,6 ppm, respectivamente. Ainda foi observado um sinal em 165,0 ppm referente ao carbono ligado a hidroxila, e na região entre 157,9 a 145,3 ppm foram observados sinais referentes aos carbonos do anel aromático. Em 63,9 ppm foi observado o sinal referente ao carbono carbinólico e em 54,4 ppm o sinal referente ao carbono assimétrico. Na região entre 40 e 22 ppm foram observados os sinais referentes aos carbonos metilênicos da molécula e em 14,4 ppm o sinal do carbono metílico.

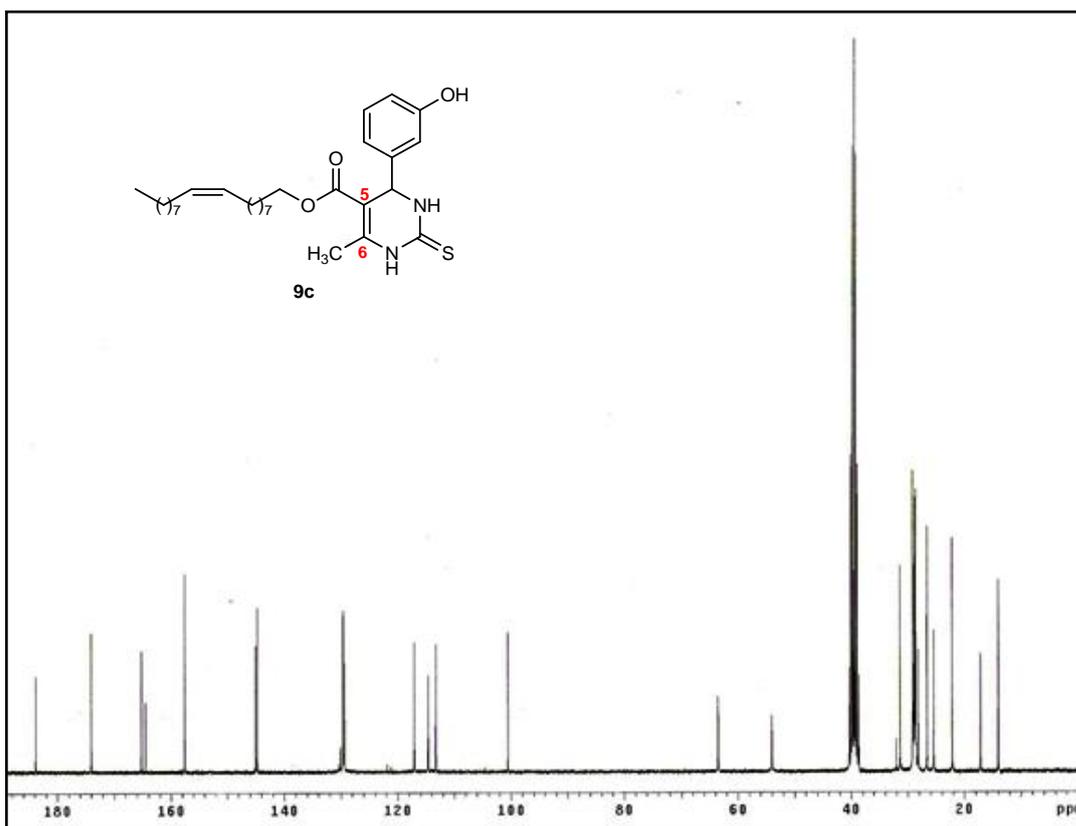


Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila **9c**.

4.3 Avaliação da atividade antitumoral *in vitro*

Após a síntese das novas 3,4-diidropirimidinonas graxas **6-11a-c** foi investigada a citotoxicidade destes compostos frente a linhagens celulares de glioma. Este estudo foi desenvolvido em parceria com o grupo de pesquisa da Professora Ana M. Battastini, do Laboratório de Sinalização Purinérgica em Células Tumorais do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande - UFRGS.

Dentre as novas DHPMs graxas **6-11a-c**, para a análise da citotoxicidade, foram selecionadas os derivados do 3-hidroxi benzaldeído, por sua analogia estrutural com o monastrol e os derivados do benzaldeído (**Figura 12**). Os compostos foram avaliados pelo método do MTT, sendo uma triagem inicial realizada frente à linhagem celular de glioma de rato C6. Após, com base nos resultados, os compostos com maior diminuição da viabilidade celular foram testados frente à linhagem celular de glioma humano U138.

Os resultados de viabilidade celular das novas DHPMs graxas observados para a linhagem C6 estão expressos no **Gráfico 1**.

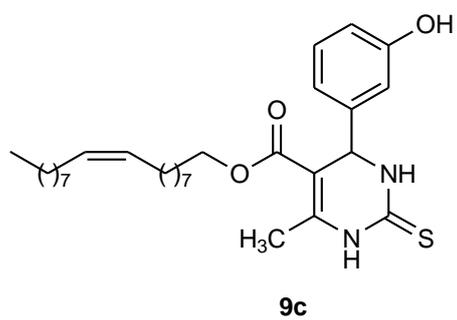
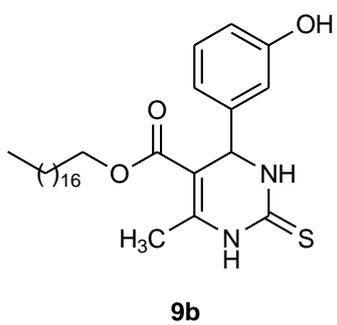
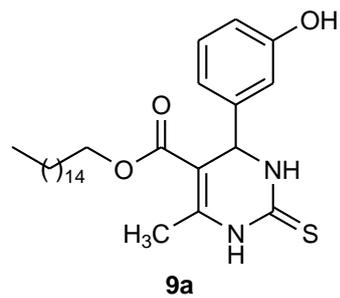
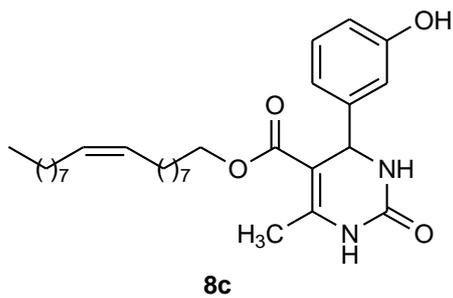
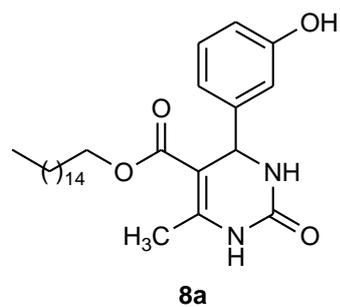
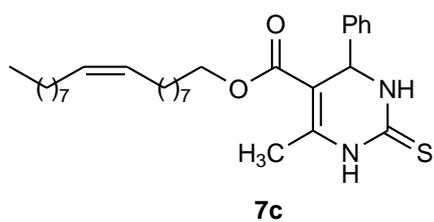
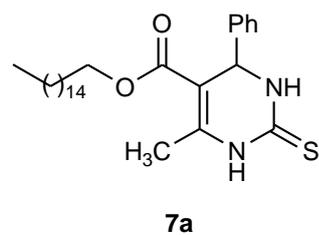
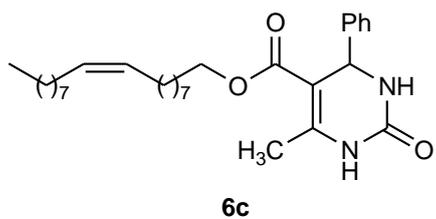


Figura 12. Compostos selecionados para a análise da citotoxicidade

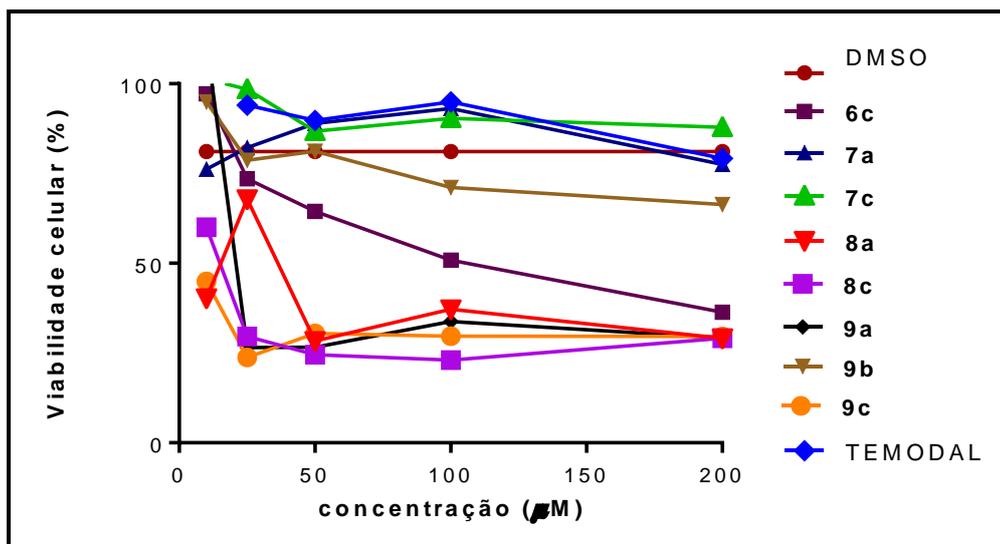


Gráfico 1. Resultados de viabilidade celular das novas DHPMs graxas observados para a linhagem C6.

A análise dos dados demonstrou uma diminuição pronunciada da viabilidade celular para os compostos análogos graxos do monastrol (derivados da tioureia e do 3-hidroxi benzaldeído), contendo as cadeias palmítica **9a** e oleica **9c**. Os mesmos compostos contendo as cadeias palmítica e oleica, porém derivados da ureia, **8a** e **8c**, também apresentaram uma diminuição da viabilidade celular excelente. De modo geral, os compostos do benzaldeído não apresentaram diminuição da viabilidade celular, com exceção do composto **6c**, o qual apresentou uma diminuição da viabilidade celular, porém dose-dependente.

Uma vez que as DHPMs graxas contendo as cadeias palmítica e oleica e derivados do 3-hidroxi benzaldeído apresentaram uma maior diminuição da viabilidade celular quando testados frente à linhagem de glioma C6-rato, eles foram selecionados para testes posteriores frente à linhagem celular de glioma U138-humana. Os resultados estão apresentados nos **Gráficos 2-6**.

Os resultados dos testes demonstraram que novamente os compostos análogos graxos do monastrol **9a** e **9c** apresentaram uma excelente diminuição da viabilidade celular, conforme **Gráficos 2 e 3** respectivamente.

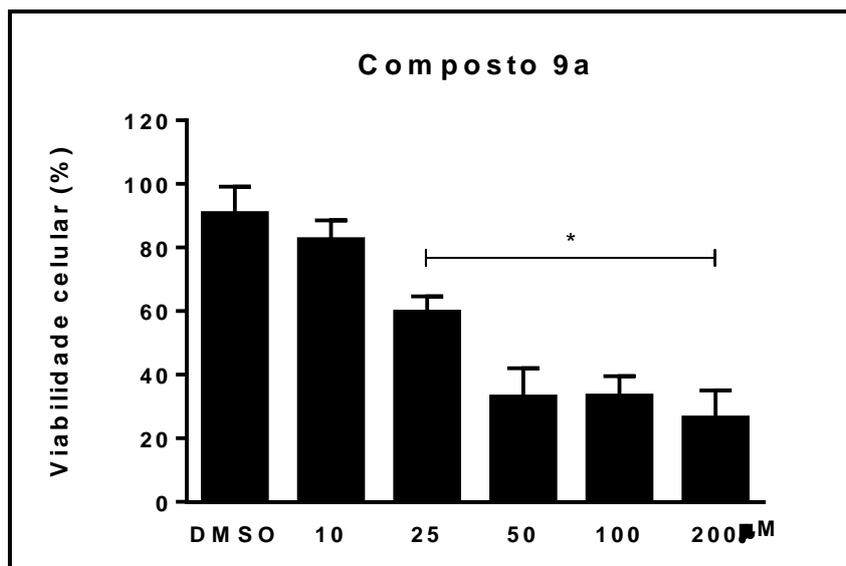


Gráfico 2. Resultados da viabilidade celular vs. concentração do composto **9a** contra a linhagem celular de glioma UG-138.

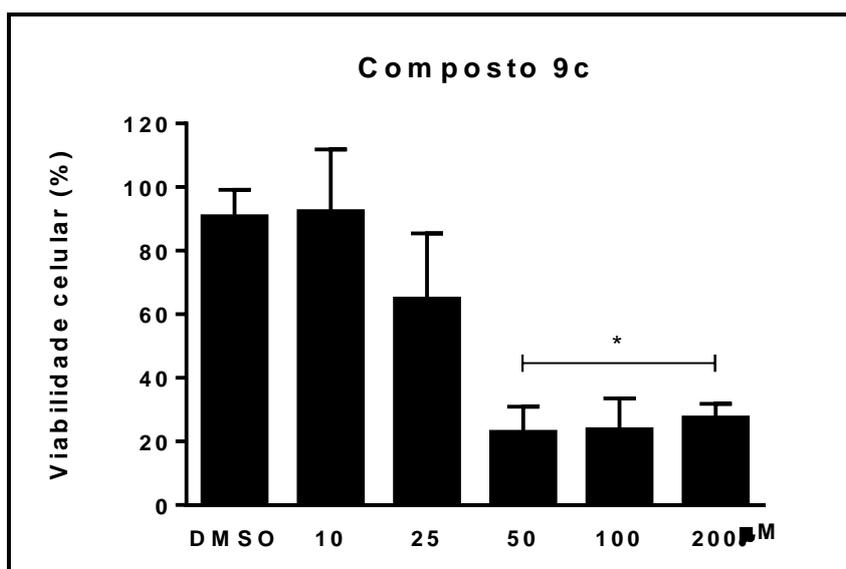


Gráfico 3. Resultados da viabilidade celular vs. concentração do composto **9c** contra a linhagem celular de glioma UG-138.

O composto contendo a cadeia palmítica, derivado do 3-hidroxi benzaldeído e da ureia **8a**, demonstrou uma diminuição da viabilidade celular menos pronunciada, conforme **Gráfico 4**.

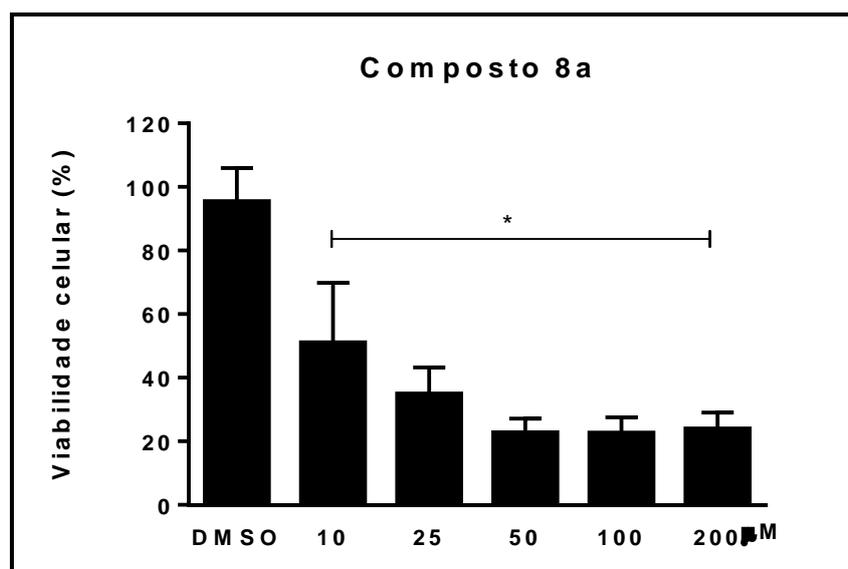


Gráfico 4. Resultados da viabilidade celular vs. concentração do composto **8a** contra a linhagem celular de glioma UG-138.

O composto **8c** que já havia mostrado uma excelente diminuição da viabilidade celular para a linhagem C6, novamente demonstrou uma pronunciada diminuição da viabilidade celular, como mostra o **Gráfico 5**.

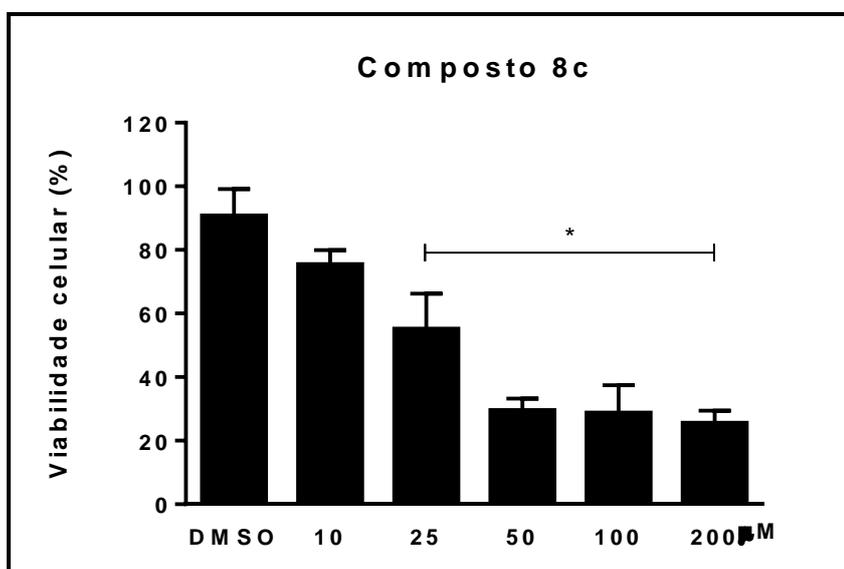


Gráfico 5. Resultados da viabilidade celular vs. concentração do composto **8c** contra a linhagem celular de glioma UG-138.

O composto **6c** derivado do benzaldeído, novamente demonstrou uma diminuição da viabilidade celular dose-dependente, conforme o **Gráfico 6**.

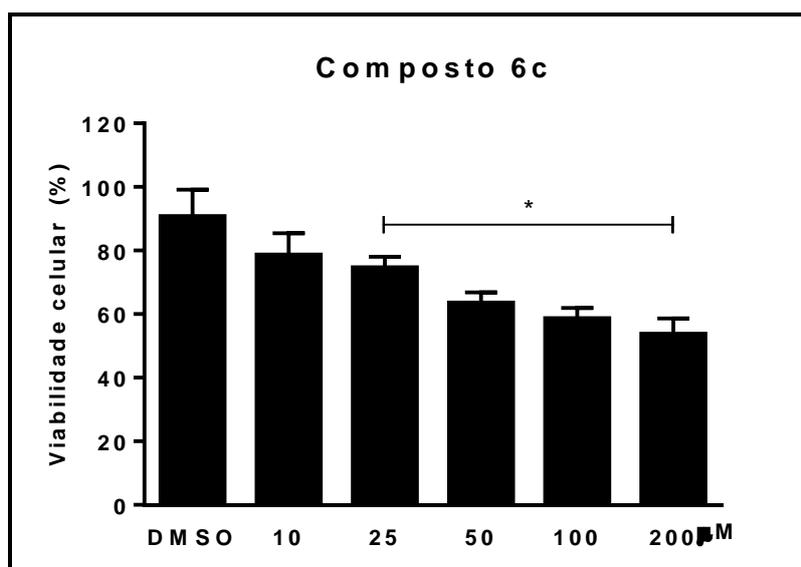


Gráfico 6. Resultados da viabilidade celular vs. concentração do composto **6c** contra a linhagem celular de glioma UG-138.

De acordo com o estudo realizado por Canto e colaboradores,¹⁶ o grupo hidroxila no anel aromático não afeta a atividade o que indica que este grupo funcional não foi essencial para atividade citotóxica sobre as linhagens celulares de glioma. Ao contrário desta observação, os testes realizados com os compostos graxos mostram que o grupo hidroxila parece ser essencial para a diminuição da viabilidade celular, já que houve uma diminuição pronunciada da viabilidade celular quando comparada com os compostos derivados do benzaldeído. Além disso, foi visto que o aumento da lipofilicidade do monastrol pela inserção da cadeia graxa provocou uma melhora na atividade citotóxica, já que o composto graxo apresentou uma maior diminuição da viabilidade celular quando comparado com o composto não graxo.¹⁶

5. Conclusão

Neste trabalho foram sintetizados β -cetóesteres graxos **3a-c**, pela inserção de cadeias graxas saturadas e insaturadas, os quais foram utilizados como precursores na síntese das novas 3,4-diidropirimidinonas graxas **6-11a-c**. Os novos compostos foram obtidos a partir da reação multicomponente de Biginelli, sendo os produtos obtidos puros com rendimentos que variaram de 60 a 94%.

Através dos estudos realizados, foi possível confirmar que a metodologia desenvolvida a partir da reação multicomponente de Biginelli mostrou ser a metodologia mais adequada para a obtenção dos novos compostos **6-11a-c**, já que a obtenção dos novos compostos via reação de transesterificação da diidropirimidinona não foi eficiente.

Após a síntese das novas 3,4-diidropirimidinonas graxas **6-11a-c**, os compostos derivados do benzaldeído **6-7a-c** e do 3-hidroxibenzaldeído **8-9a-c** foram testados quanto a sua citotoxicidade frente às linhagens celulares de glioma C6 rato e UG-138 humana. Os compostos **8a**, **8c**, **9a** e **9c** mostraram uma excelente diminuição da viabilidade celular para ambas as linhagens celulares.

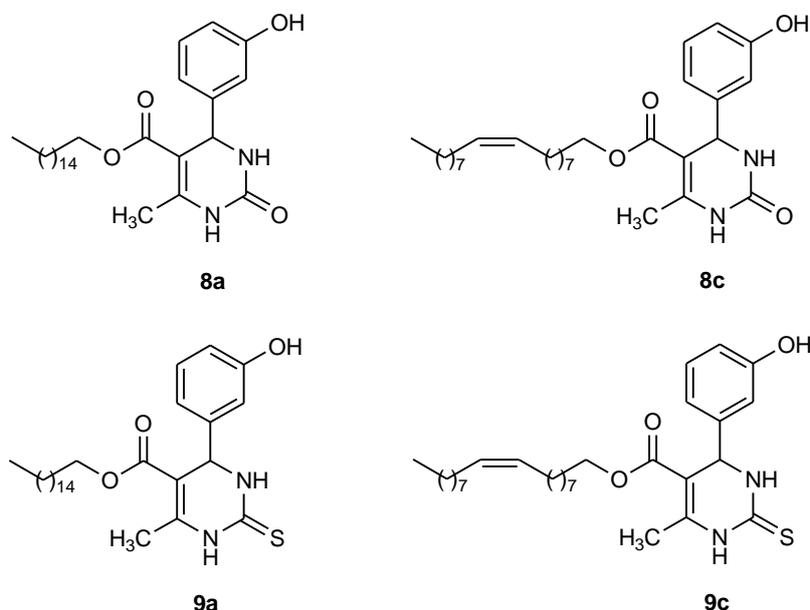


Figura 13. Compostos com maior diminuição da viabilidade celular.

6. Parte Experimental

6.1 Materiais, Métodos e Equipamentos

Todos os reagentes e solventes utilizados neste trabalho foram obtidos de fontes comerciais e, quando necessário, purificados previamente por destilação ou cristalização. As reações foram monitoradas por Cromatografia de Camada Delgada em sílica gel Merck 60GF₂₄₅ e quando necessário, os produtos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando sílica gel (ACROS 0,035-0,070 mm, 60A).

As análises de RMN de ¹H e ¹³C foram realizadas em um aparelho Varian VNMRs, operando a 300 e 75 MHz para ¹H e ¹³C, respectivamente (Instituto de Química/UFRGS) e/ou BRUKER DPX-400, operando a 400,13 MHz para ¹H e 100,62 MHz para ¹³C (Departamento de Química/UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) são registrados em ppm. Os espectros de RMN-¹H tem seus dados expressos como: multiplicidade (s, singleto; d, duplete; t, tripleto e m, multiplete) e constantes de acoplamento.

Os espectros de infra-vermelho foram obtidos em um espectrômetro modelo Shimadzu-IR PRESTIGIE-21, utilizando pastilhas de KBr ou discos de NaCl e o dados foram expressos em número de ondas. Os pontos de fusão foram determinados com equipamento Fisatom 430D não aferido.

6.2 Procedimento para a síntese do álcool ricinoleico (2d)

Em um balão de fundo redondo de três bocas de 100 mL, contendo THF anidro, foi adicionado LiAlH₄ (19,2 mmol, 0,73 g). Após o término da liberação de gás foi adicionado o ricinoleato de metila (**39**) (3,2 mmol, 1 g). A mistura foi mantida sob agitação constante a temperatura ambiente por 10 minutos. Após, a temperatura foi elevada até refluxo por 1 hora. Então, o meio foi resfriado a 0 °C, foi adicionado THF (10 mL), H₂O (10 mL) e solução de NaOH (2,5 M, 10 mL). O meio passou de cinza para branco. A mistura então foi transferida para um funil de separação, a fase orgânica foi separada e seca com sulfato de magnésio. O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica utilizando sílica-gel como fase estacionária e hexano:acetato de etila (9:1) como eluente.

6.3 Procedimento geral para a síntese dos acetoacetatos graxos 3a-b

Em um balão de fundo redondo de 25 mL contendo álcool graxo **2a-b** (1 mmol), acetoacetato de metila (**1**) (1,5 mmol), e 6 mol% de iodo, foram adicionados 10 mL de tolueno. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética constante à 115 °C em banho de silicone por 7 horas. Após, o tolueno foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto reacional foi diluído com acetato de metila (10 mL) e lavado com água (10 mL). A fase orgânica foi separada e tratada com solução de tiosulfato de sódio (10 mL). A mistura foi mantida sob agitação durante 15 minutos, após a fase orgânica foi separada, lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi removido. Os compostos **3a-b** foram obtidos com alta pureza após tratamento em rendimentos de 90 e 97%, respectivamente.

6.4 Procedimento geral para a síntese dos acetoacetatos graxos 3c-d

Em um balão de fundo redondo de 25 mL contendo álcool graxo **2c-d** (1 mmol), acetoacetato de metila (**1**) (1,5 mmol), e 20 mol% de ácido sulfâmico, foram adicionados 10 mL de tolueno. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética constante à 115 °C em banho de silicone por 7 horas. Após, o tolueno foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto reacional foi diluído com acetato de metila (10 mL) e lavado com água (2 x 30 mL). A fase orgânica foi separada e seca com sulfato de magnésio. O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica utilizando sílica-gel como fase estacionária e hexano:éter etílico (9:1) como eluente.

6.5 Procedimento geral para a síntese das diidropirimidinonas graxas 6-11a-c

Em um balão de fundo redondo de 25 mL contendo acetoacetato graxo **3a-c** (1 mmol), aldeído (**4**) (1 mmol), ureia ou tioureia (**5**) (1,3 mmol) e 10 mol% e/ou 20 mol% de InCl_3 , foram adicionados 12 mL de MeCN. A mistura reacional

foi mantida sob agitação magnética constante a 90 °C em banho de silicone por 24 horas e monitorada por CCD utilizando placas de SiO₂ (eluente hexano:acetato de etila, 8:2). Após observação do consumo total do aldeído, a mistura de reação foi resfriada à 0 °C, o sólido obtido foi filtrado e lavado com acetonitrila (4 x 2,5 mL). O produto foi purificado por cristalização em acetonitrila.

6.6 Procedimento para a síntese da diidropirimidinona 40

Em um balão de fundo redondo de 25 mL contendo benzaldeído (**4**, Ar= Ph) (8,62 mmol, 0,914 g), acetoacetato de metila (**1**) (8,62 mmol, 1 g) e uréia (**5**, X= O) (11,2 mmol, 0,69 g) foram adicionados 12 mL de MeCN. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética constante a 90 °C em banho de silicone por 24 horas e monitorada por CCD utilizando placas de SiO₂ (eluente hexano:acetato de etila, 8:2). Após o consumo total do aldeído, a mistura de reação foi resfriada à 0 °C e o sólido obtido foi filtrado e lavado com acetonitrila (4 x 2,5 mL). O produto foi purificado por cristalização em acetonitrila.

6.7 Dados de Caracterização

3-oxobutanoato de (Z)-octadec-9-enila (3c): P.M.: 352,30 g.mol⁻¹. Óleo. Rend.: 60%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5,37 (m, 2H, CH); 4,14 (m, 2H, CH₂-O); 3,46 (s, 2H, CH₂-C=O); 1,66 (s, 3H, CH₃-C=O); 1,37 (m, 4H, CH₂); 1,33 (t, 2H, CH₂-CH₂-O, J= 3Hz); 1,29 (m, 22H, 11CH₂); 0,90 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 167,1; 160,4; 129,7; 65,5; 50,1; 29,7-27,2; 14,0.

6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila (6a): P.M.: 456,34 g.mol⁻¹. Sólido. P.F.: 135-138 °C. Rend.: 86%. IV (KBr): intensidade (cm⁻¹), 794; 958; 1226; 1379; 1471; 1653; 1707; 2850; 2918; 3113; 3211; 3248. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,02 (s, 1H, NH); 7,28 (m, 5H, Ph); 5,63 (s, 1H, NH); 5,39 (s, 1H, CH); 4,00 (m, 2H, CH₂-O); 2,35 (s, 3H, CH₃); 1,51 (t, 2H, CH₂-CH₂-O, J= 6Hz); 1,22 (m, 30H, 15CH₂); 0,87 (t, 3H, CH₃, J= 7,5Hz). 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-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila (6b): P.M.: 484,37 g.mol⁻¹. Sólido. P.F.: 131-133 °C. Rend.: 85%. IV (KBr): intensidade (cm⁻¹), 786; 958; 1095; 1226; 1319; 1431; 1651; 1707; 2850; 2916; 3113; 3246. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,91 (s, 1H, NH); 7,29 (m, 5H, Ph); 5,63 (s, 1H, NH); 5,39 (s, 1H, CH); 4,01 (m, 2H, CH₂-O); 2,31 (s, 3H, CH₃); 1,51 (t, 2H, CH₂-CH₂-O, J= 7,5Hz); 1,22 (m, 30H, 15CH₂); 0,88 (t, 3H, CH₃, J= 6Hz). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 165,7, 153,4, 146,5, 143,6, 128,7, 126,5, 101,2, 64,2, 55,7, 31,9-22,7, 18,6, 14,1.

6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (6c): P.M.: 482,35 g.mol⁻¹. Sólido. P.F.: 93-95 °C. Rend.: 70%. IV (KBr): intensidade (cm⁻¹), 964; 1095; 1232; 1315; 1456; 1653; 1707; 1728; 2852; 2922; 3116; 3211; 3251. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,42 (s, 1H, NH); 7,27 (m, 5H, Ph); 5,87 (s, 1H, NH); 5,36 (m, 2H, CH); 5,33 (s, 1H, CH); 3,99 (m, 2H, CH₂-O); 2,34 (s, 3H, CH₃); 2,01 (m, 4H, CH₂); 1,49 (t, 2H, CH₂-

CH₂-O, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,23 (m, 22H, 11CH₂); 0,87 (t, 3H, CH₃, $J = 6\text{Hz}$). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 165,1, 153,4, 146,5, 143,6, 129,8, 128,7-126,5, 101,1, 64,2, 55,7, 31,9-22,6, 18,6, 14,1.

6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (7a): P.M.: 472,31 g.mol⁻¹. Sólido. P.F.: 116-117 °C. Rend.: 60%. IV (KBr): intensidade (cm⁻¹), 650; 700; 754; 1099; 1190; 1273; 1317; 1473; 1653; 1710; 2848; 3003; 3122; 3167. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,25 (s, 1H, NH); 7,57 (s, 1H, NH); 7,29 (m, 5H, Ph); 5,37 (s, 1H, CH); 4,04 (m, 2H, CH₂-O); 2,31 (s, 3H, CH₃); 1,52 (t, 2H, CH₂-CH₂-O, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,33 (m, 26H, 13CH₂); 0,87 (t, 3H, CH₃, $J = 7,5\text{Hz}$). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 175,1, 165,9, 165,6, 143,5, 129,5-127,4, 103,4, 65,3, 56,8, 32,6-23,3, 18,9, 14,8.

6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (7c): P.M.: 498,76 g.mol⁻¹. Sólido. P.F.: 76-77 °C. Rend.: 65%. IV (KBr): intensidade (cm⁻¹), 650; 742; 1095; 1188; 1273; 1315; 1471; 1653; 1712; 2850; 2918; 3001; 3148. RMN ¹H (300 MHz, DMSO): 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-O); 2,29 (s, 3H, CH₃); 1,97 (m, 4H, CH₂); 1,43 (t, 2H, CH₂-CH₂-O, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,23 (m, 22H, 11 CH₂); 0,84 (t, 3H, CH₃, $J = 6\text{Hz}$). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO): δ (ppm) 174,5, 165,6, 145,7, 143,8, 130,1-126,8, 100,8, 63,9, 54,5, 40,7-22,5, 17,6, 14,4.

6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (8a): P.M.: 472,66 g.mol⁻¹. Sólido. P.F.: 131-132 °C. Rend.: 76%. IV (KBr): intensidade (cm⁻¹), 700; 777; 1095; 1228; 1282; 1319; 1471; 1653; 1699; 1913; 2850; 2916; 3244; 3367; 3558. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,95 (s, 1H, NH); 7,26-6,70 (m, 5H, Ph); 6,28 (s, 1H, NH); 5,29 (s, 1H, CH); 4,01 (m, 2H, CH₂-O); 2,27 (s, 3H, CH₃); 1,52 (t, 2H, CH₂-CH₂-O, $J = 6\text{Hz}$); 1,27 (m, 26H, 13CH₂); 0,87 (t, 3H, CH₃, $J = 7,5\text{Hz}$).

6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (8b): P.M.: 500,71 g.mol⁻¹. Sólido. P.F.: 111-113 °C. Rend.: 87%. IV (KBr): intensidade (cm⁻¹), 773; 958; 1095; 1226; 1469; 1537; 1647; 1699; 1712; 2848; 2914; 3269; 3346; 3441. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,01 (s, 1H, NH); 7,26-6,69 (m, 5H, Ph); 6,17 (s, 1H, NH); 5,28 (s, 1H, CH); 4,02 (m, 2H,

CH₂-O); 2,25 (s, 3H, CH₃); 1,55 (t, 2H, CH₂-CH₂-O, *J* = 7,5Hz); 1,21 (m, 30H, 15CH₂); 0,87 (t, 3H, CH₃, *J* = 6Hz).

6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (8c): P.M.: 498,70 g.mol⁻¹. Sólido. P.F.: 77-79 °C. Rend.: 92%. IV (KBr): intensidade (cm⁻¹), 773; 933; 958; 1093; 1224; 1465; 1587; 1708; 1734; 1919; 2850; 2916; 3342; 3469. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,30 (s, 1H, NH); 7,95 (s, 1H, NH); 7,12-6,70 (m, 4H, Ph); 5,36 (m, 2H, CH); 5,27 (s, 1H, CH); 4,01 (m, 2H, CH₂-O); 2,25 (s, 3H, CH₃); 2,02 (m, 4H, CH₂); 1,55 (t, 2H, CH₂-CH₂-O, *J* = 6Hz); 1,19 (m, 22H, 11 CH₂); 0,88 (t, 3H, CH₃, *J* = 7,5Hz). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 165,9, 164,9, 156,8, 154,0, 146,2, 129,9, 118,3, 115,4, 113,0, 101,4, 64,5, 55,2, 32,6-22,6, 17,4, 14,1.

6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (9c): P.M.: 514,76 g.mol⁻¹. Sólido. P.F.: 82-84 °C. Rend.: 60%. IV (KBr): intensidade (cm⁻¹), 790; 953; 1192; 1313; 1456; 1554; 1685; 1923; 2850; 2926; 3390; 3423. RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ (ppm) 10,29 (s, 1H, NH); 9,59 (s, 1H, NH); 7,11-6,64 (m, 4H, Ph); 5,30 (m, 2H, CH); 5,06 (s, 1H, CH); 3,98 (m, 2H, CH₂-O); 2,28 (s, 3H, CH₃); 1,96 (m, 4H, CH₂); 1,45 (t, 2H, CH₂-CH₂-O, *J* = 6Hz); 1,19 (m, 22H, 11 CH₂); 0,83 (t, 3H, CH₃, *J* = 6Hz). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO): δ (ppm) 184,2, 174,5, 165,6, 165,0, 157,9, 145,3, 129,9, 117,4, 115,1, 113,7, 100,9, 63,9, 54,4, 39,9-22,5, 17,6, 14,4.

6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (10b): P.M.: 527,78 g.mol⁻¹. Sólido. P.F.: - Rend.: 60%. IV (KBr): intensidade (cm⁻¹), 785; 948; 1093; 1228; 1286; 1315; 1355; 1462; 1523; 1558; 1616; 1653; 1714; 2848; 2916; 3089; 3244; 3331; 3448. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,02 (s, 1H, NH); 7,26-6,63 (m, 4H, Ph); 5,53 (s, 1H, NH); 5,29 (s, 1H, CH); 4,00 (m, 2H, CH₂-O); 2,98 (s, 6H, 2CH₃); 2,33 (s, 3H, CH₃); 1,54 (t, 2H, CH₂-CH₂-O, *J* = 6Hz); 1,24 (m, 26H, 13 CH₂); 0,88 (t, 3H, CH₃, *J* = 6Hz). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 166,6, 165,6, 150,8, 132,3, 128,1, 113,1, 64,8, 55,9, 41,2- 23,3, 19,3, 14,8.

6-metil-2-tioxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (11a): P.M.: 515,79 g.mol⁻¹. Sólido. P.F.: 100-

103°C- Rend.: 74%. IV (KBr): intensidade (cm^{-1}), 779; 825; 945; 1093; 1192; 1276; 1311; 1350; 1467; 1517; 1647; 1707; 1870; 2058; 2353; 2848; 2914; 2991; 3128. RMN ^1H (300 MHz, DMSO): δ (ppm) 10,22 (s, 1H, NH); 9,52 (s, 1H, NH); 7,01-6,62 (m, 4H, Ph); 5,02 (s, 1H, CH); 3,98 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 2,84 (s, 6H, 2 CH_3); 2,28 (s, 3H, CH_3); 1,43 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, $J=6\text{Hz}$); 1,23 (m, 26H, 13 CH_2); 0,84 (t, 3H, CH_3 , $J=6\text{Hz}$). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO): δ (ppm) 174,1, 165,7, 150,3, 145,0, 131,6, 127,6, 112,5, 101,4, 63,8, 61,1, 54,0, 40,7-22,5, 17,5, 14,4.

6-metil-2-tioxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (11b): P.M.: 543,85 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Sólido. P.F.: 111-115°C Rend.: 70%. IV (KBr): intensidade (cm^{-1}), 827; 945; 1097; 1193; 1276; 1313; 1348; 1469; 1519; 1597; 1649; 1743; 2630; 2846; 2914; 3147; 3194. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 10,22 (s, 1H, NH); 9,52 (s, 1H, NH); 7,01-6,63 (m, 4H, Ph); 5,02 (s, 1H, CH); 3,94 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 2,85 (s, 6H, 2 CH_3); 2,28 (s, 3H, CH_3); 1,44 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, $J=6\text{Hz}$); 1,23 (m, 26H, 13 CH_2); 0,85 (t, 3H, CH_3 , $J=6\text{Hz}$).

6-metil-2-tioxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (11c): P.M.: 541,83 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Sólido. P.F.: 77-79 °C Rend.: 50%. IV (KBr): intensidade (cm^{-1}), 669; 769; 1114; 1176; 1215; 1452; 1521; 1554; 1612; 1651; 1703; 2854; 2927; 3018; 3414. RMN ^1H (300 MHz, DMSO): δ (ppm) 10,22 (s, 1H, NH); 9,52 (s, 1H, NH); 7,01-6,62 (m, 4H, Ph); 5,31 (m, 2H, CH); 5,02 (s, 1H, CH); 3,91 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 2,84 (s, 6H, 2 CH_3); 2,28 (s, 3H, CH_3); 1,96 (m, 4H, CH_2); 1,43 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, $J=6\text{Hz}$); 1,22 (m, 22H, 11 CH_2); 0,84(t, 3H, CH_3 , $J=7,5\text{Hz}$). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO): δ (ppm) 173,6, 165,2, 149,9, 144,5, 131,6-127,1, 112,1, 100,9, 63,3, 53,5, 31,9-22,5, 17,0, 13,9.

7. ANEXOS

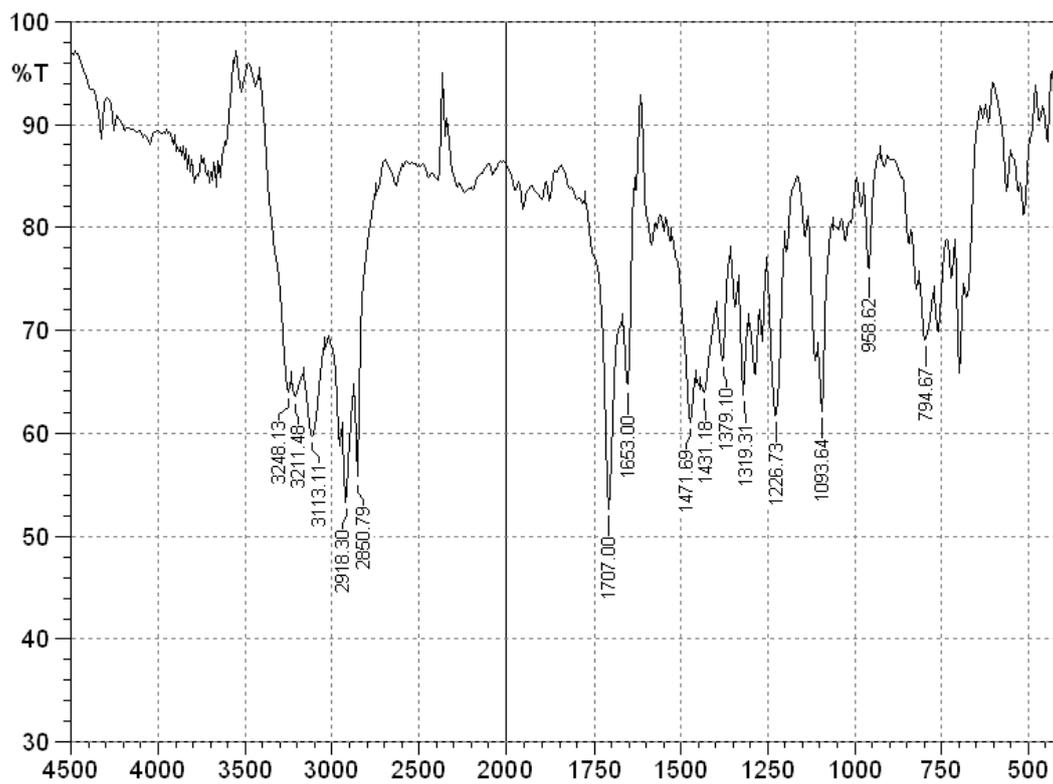


Figura 14. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (**6a**) em KBr.

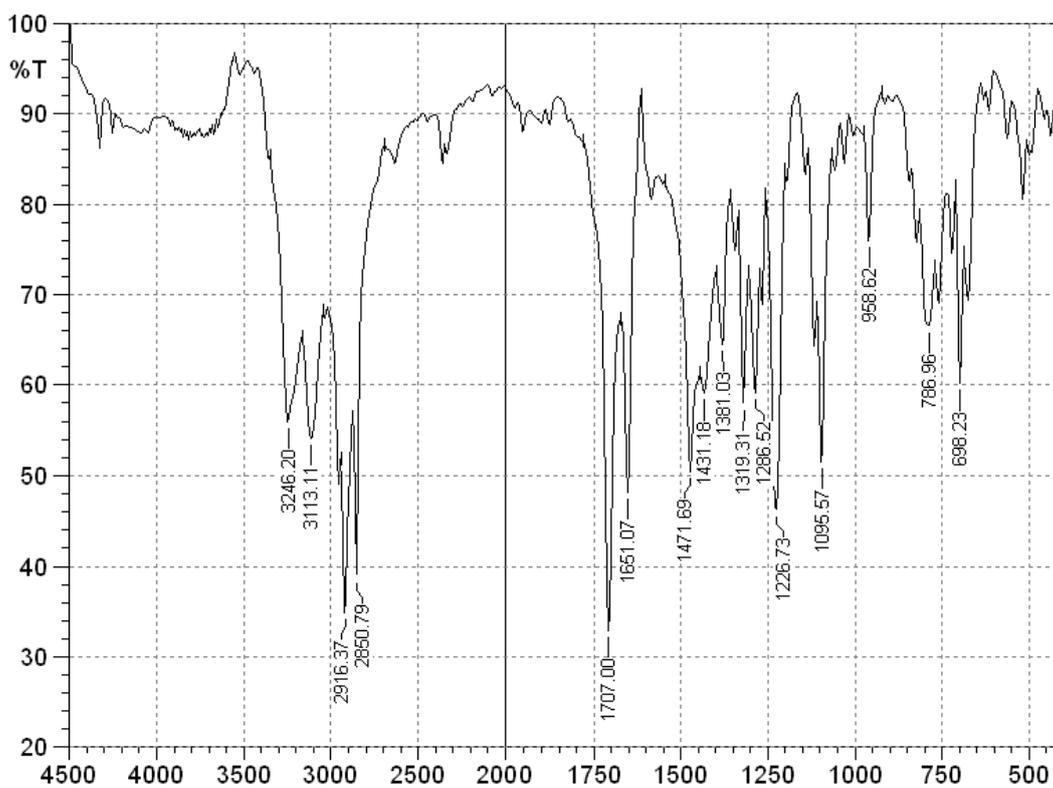


Figura 15. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (**6b**) em KBr.

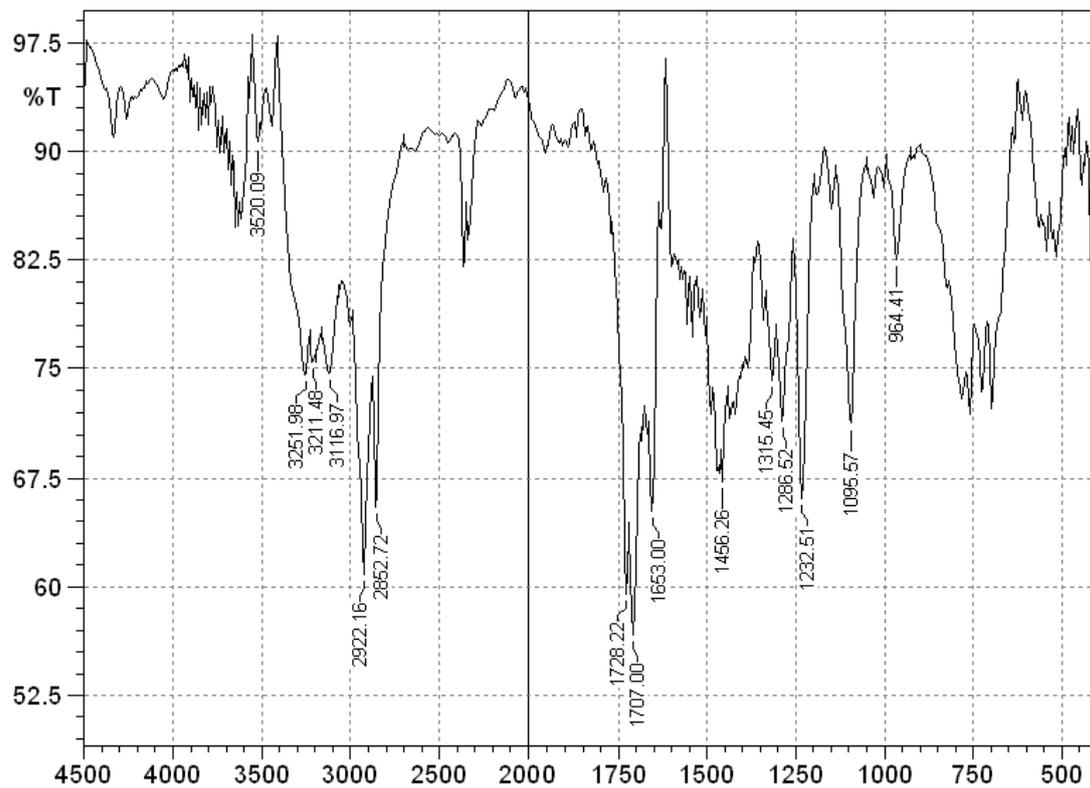


Figura 16. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**6c**) em KBr.

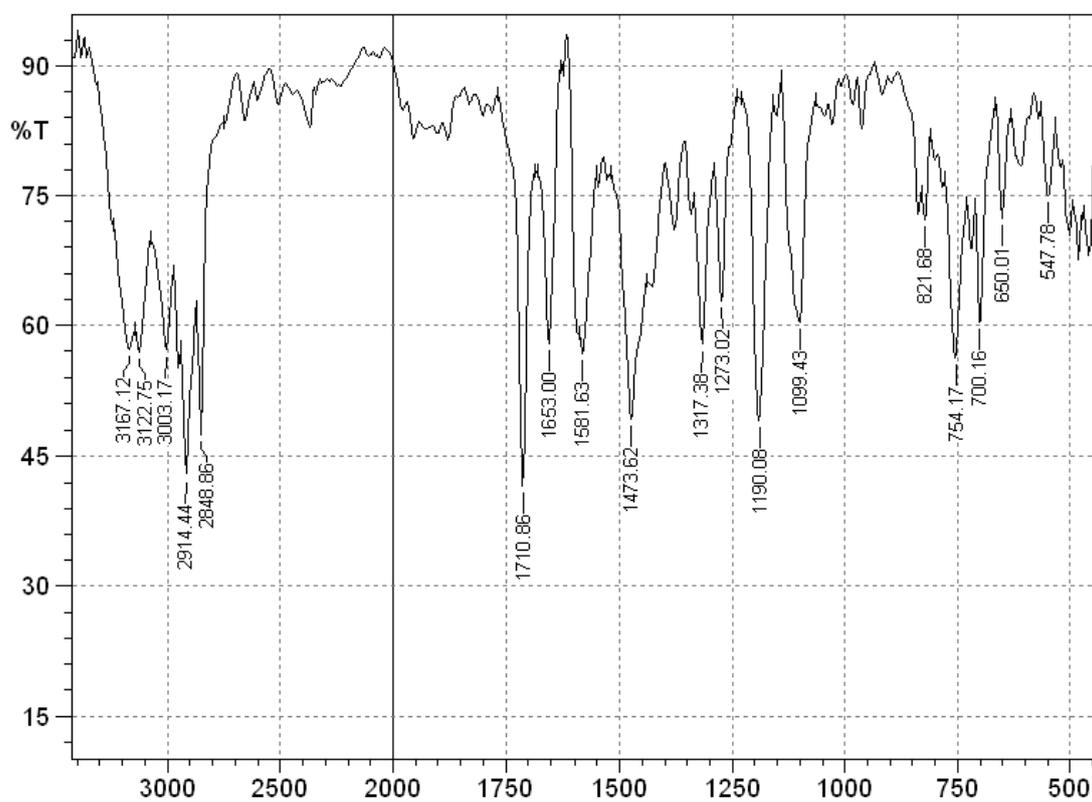


Figura 17. Espectro de IV da 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (**7a**) em KBr.

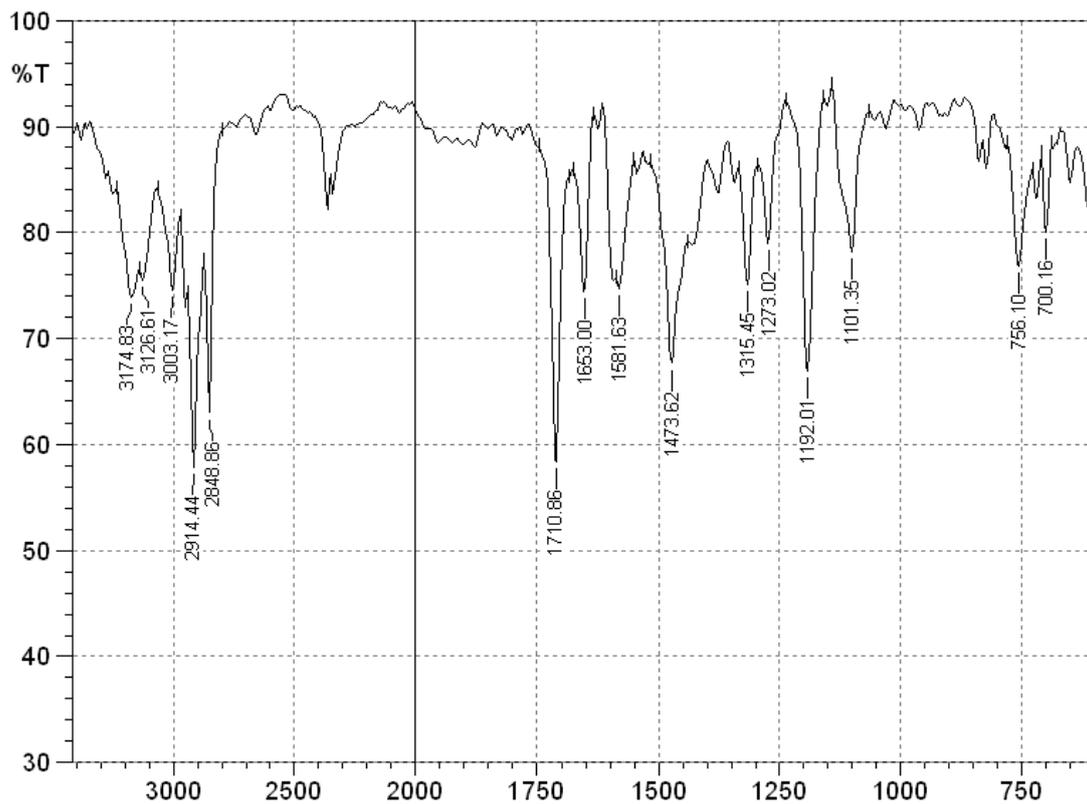


Figura 18. Espectro de IV da 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**7b**) em KBr.

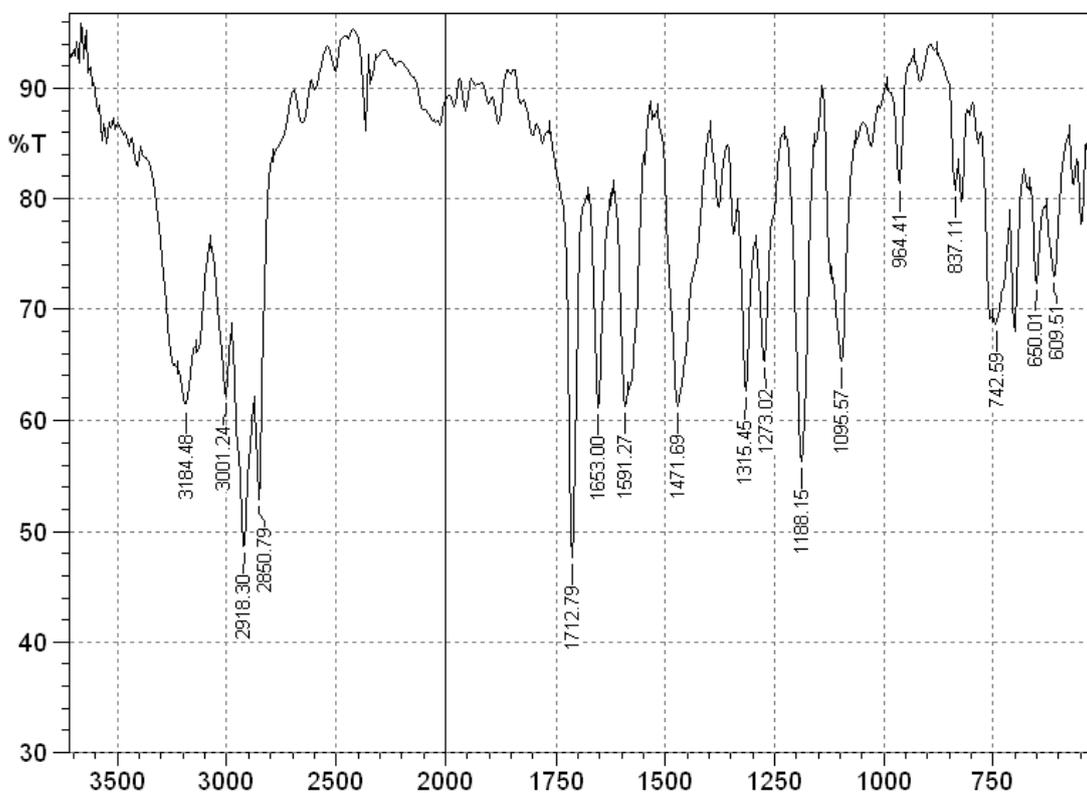


Figura 19. Espectro de IV da 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**7c**) em KBr.

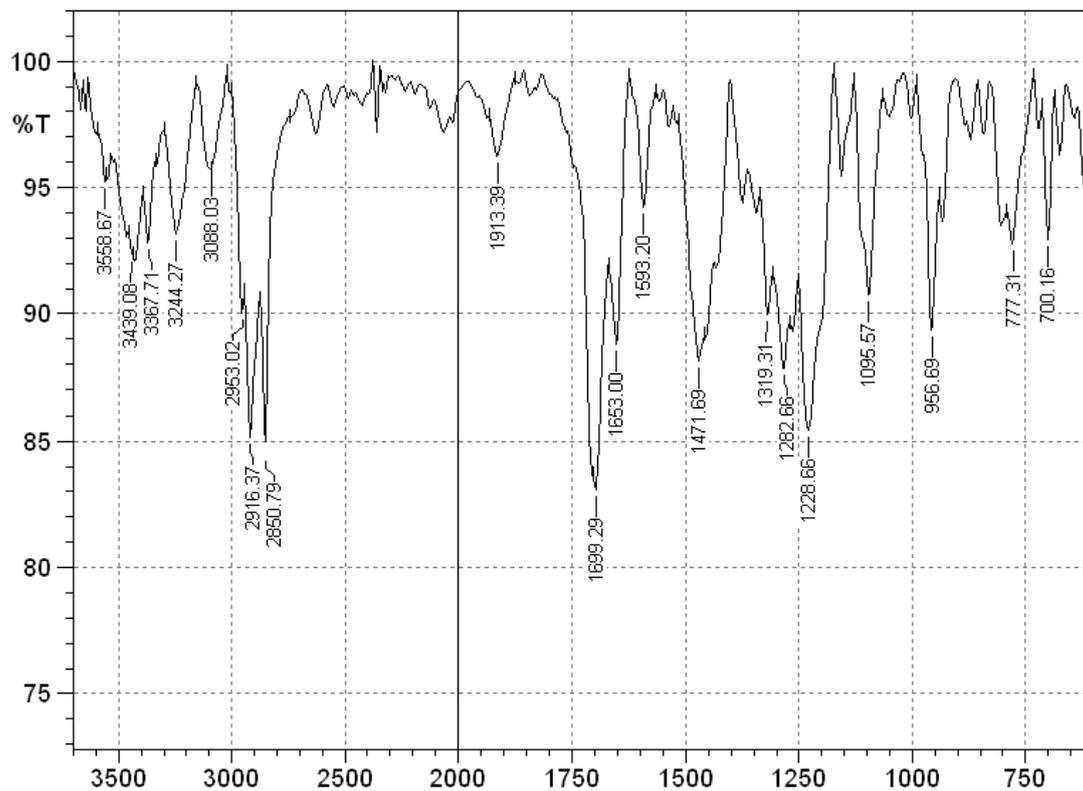


Figura 20. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (**8a**) em KBr.

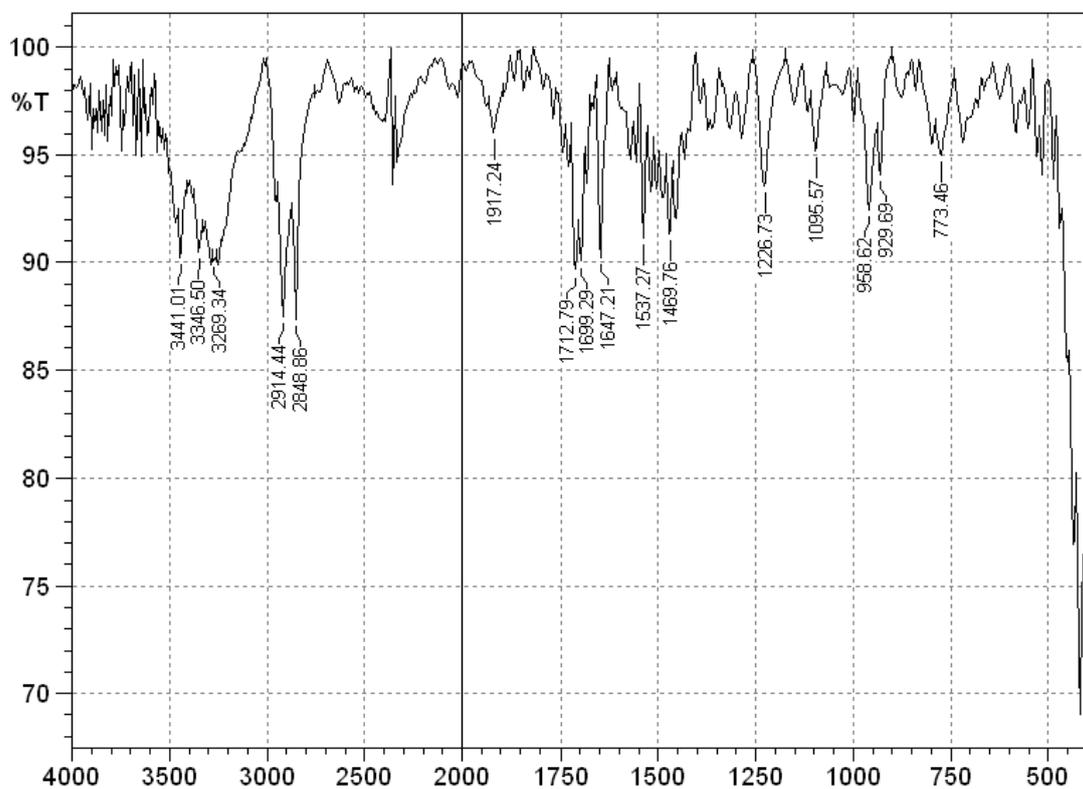


Figura 21. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**8b**) em KBr.

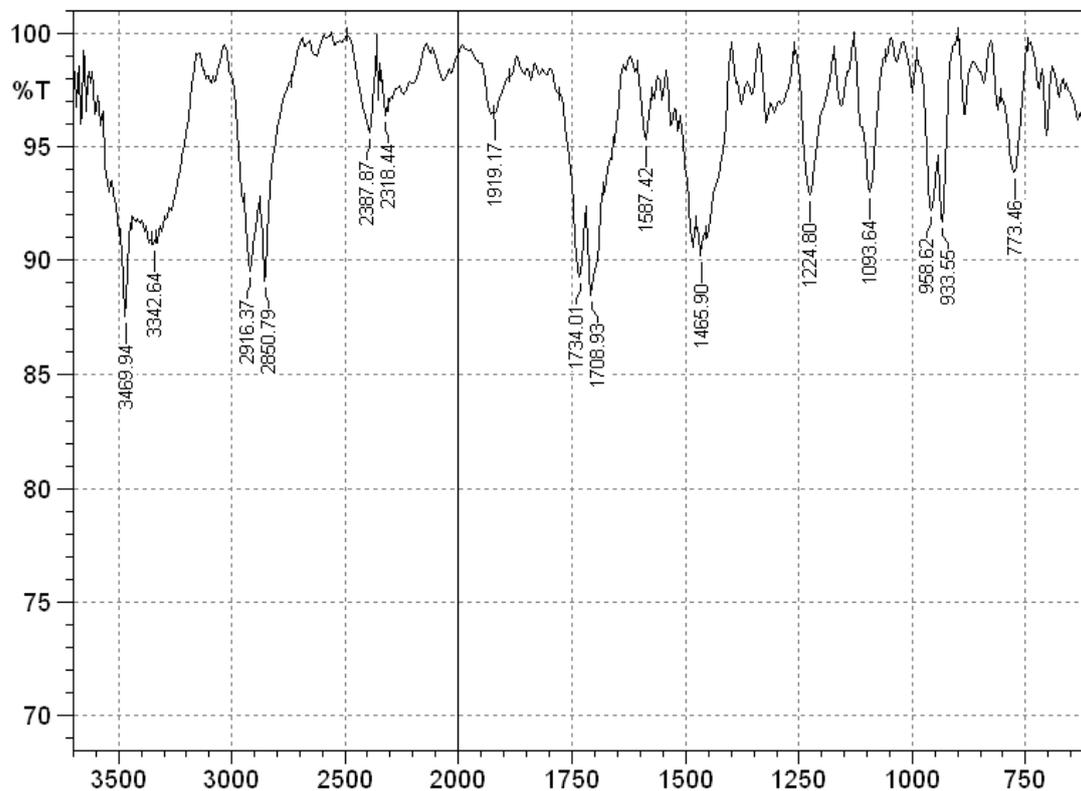


Figura 22. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**8c**) em KBr.

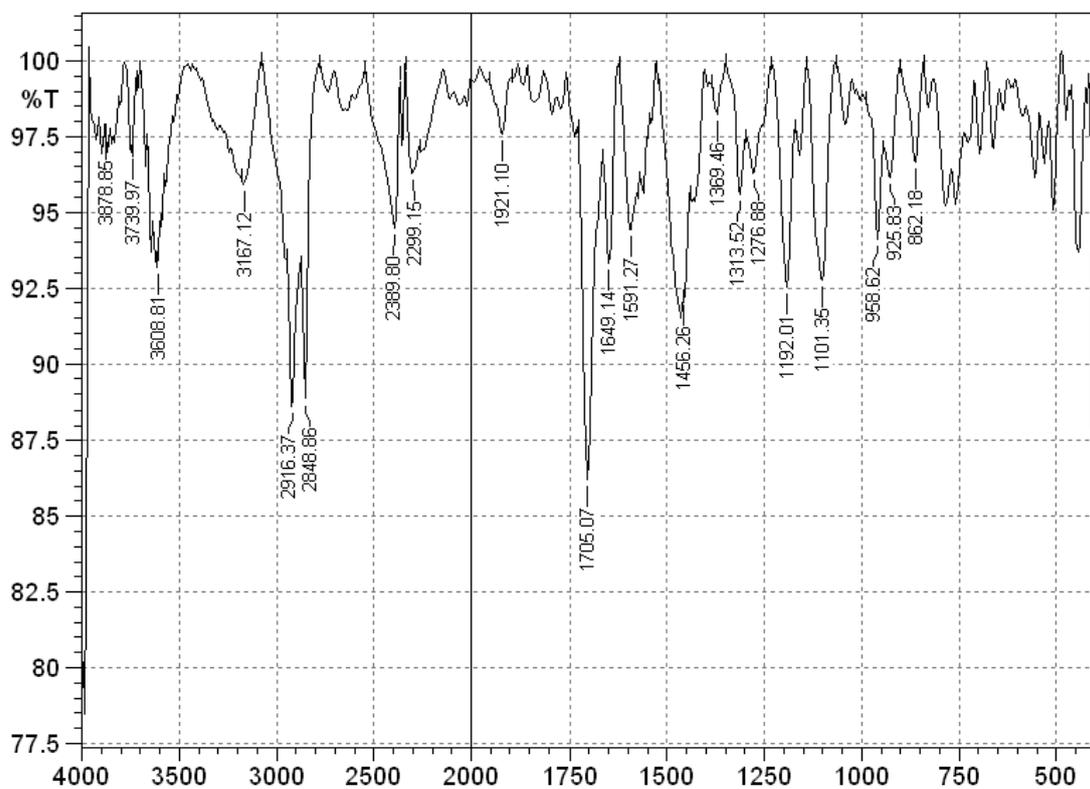


Figura 23. Espectro de IV da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (**9a**) em KBr.

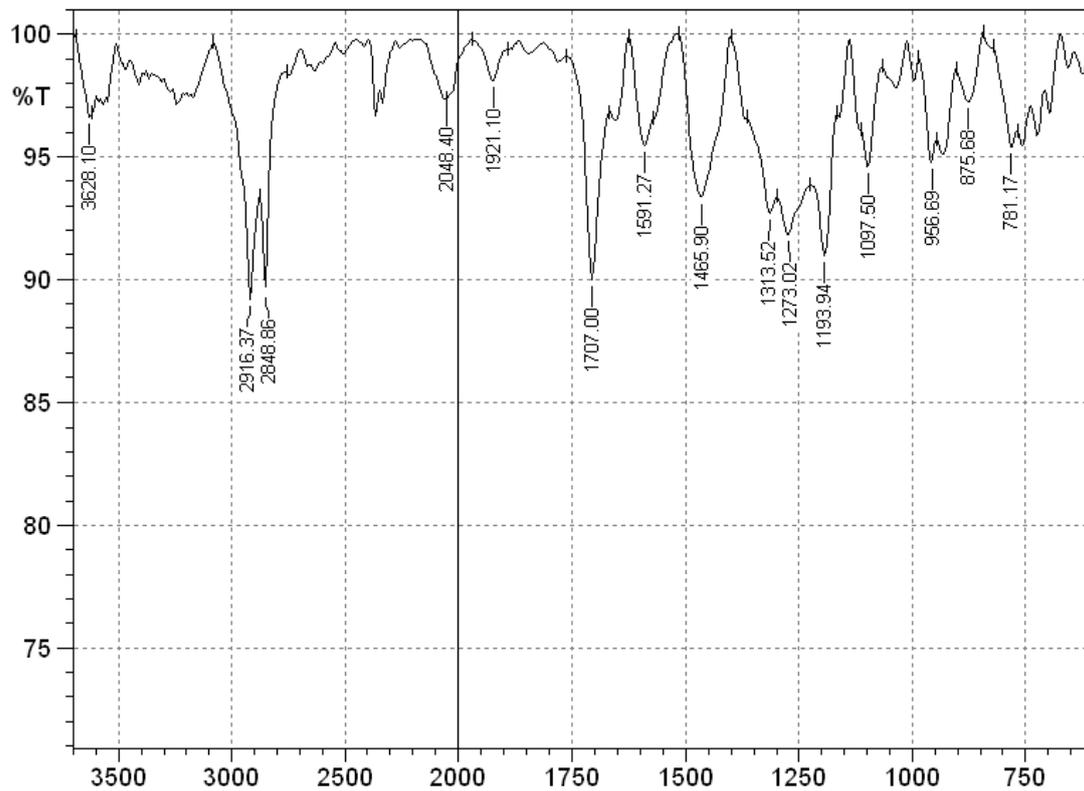


Figura 24. Espectro de IV da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4 tetrahidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**9b**) em KBr.

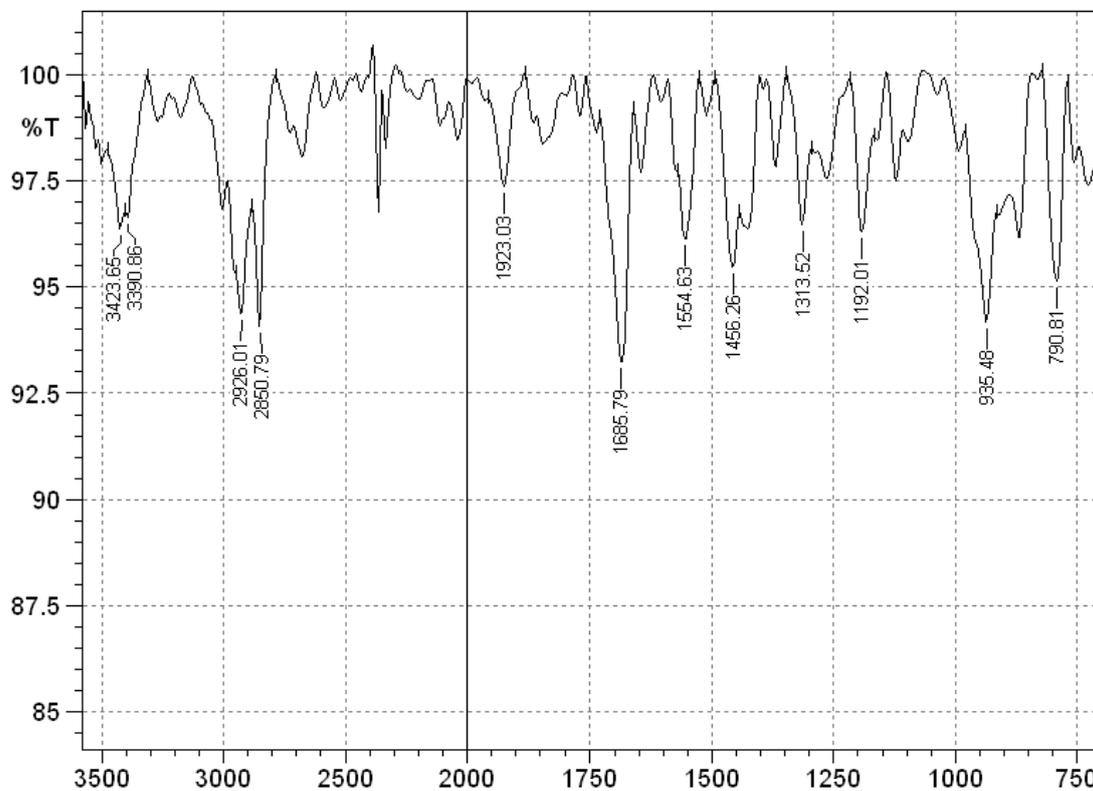


Figura 25. Espectro de IV da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4 tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**9c**) em KBr.

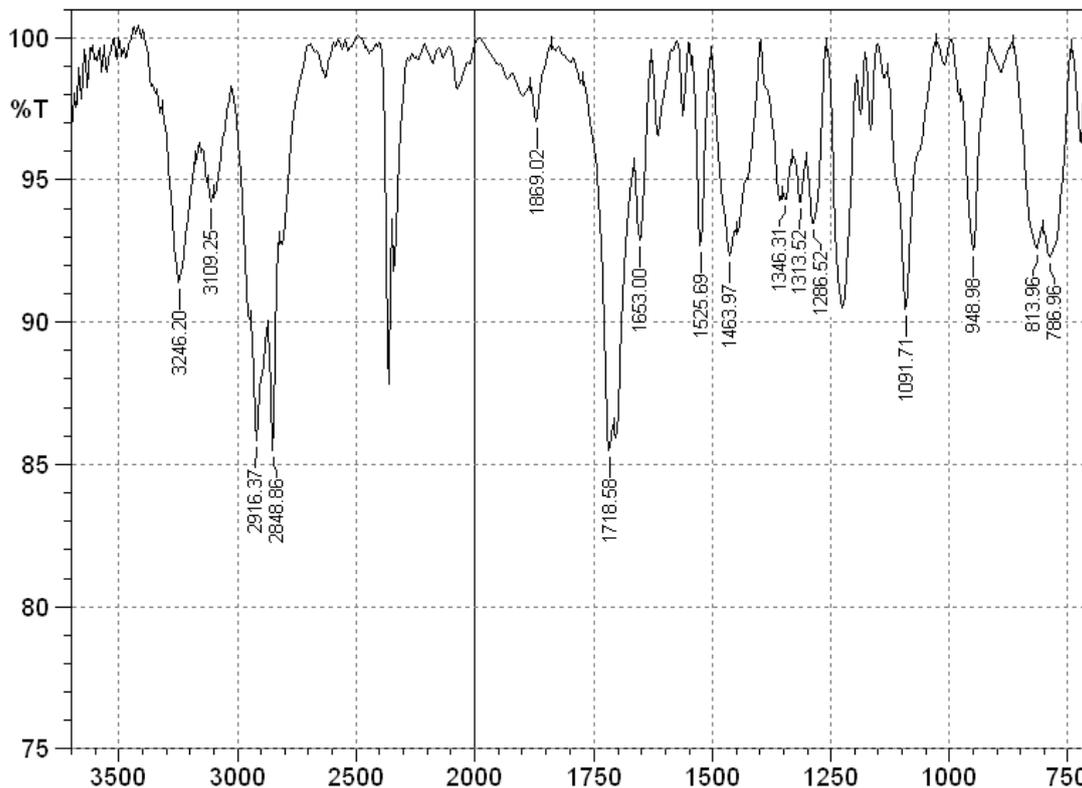


Figura 26. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4 tetrahidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (**10a**) em KBr.

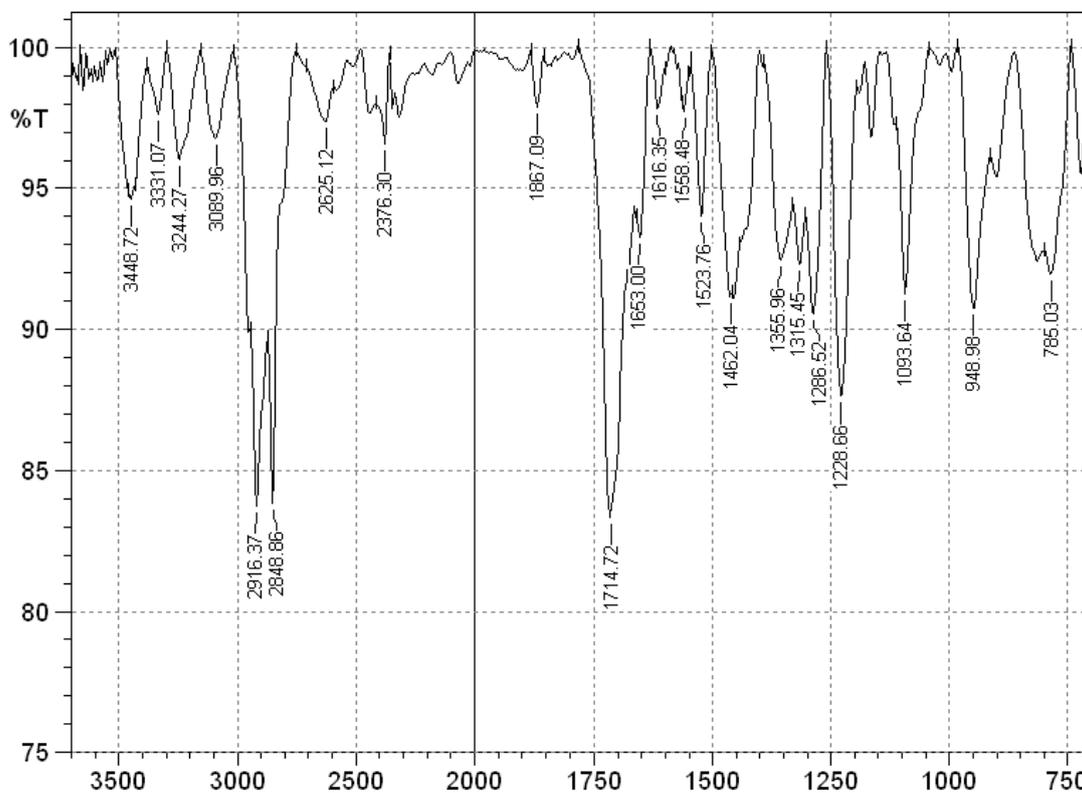


Figura 27. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4 tetrahidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**10b**) em KBr.

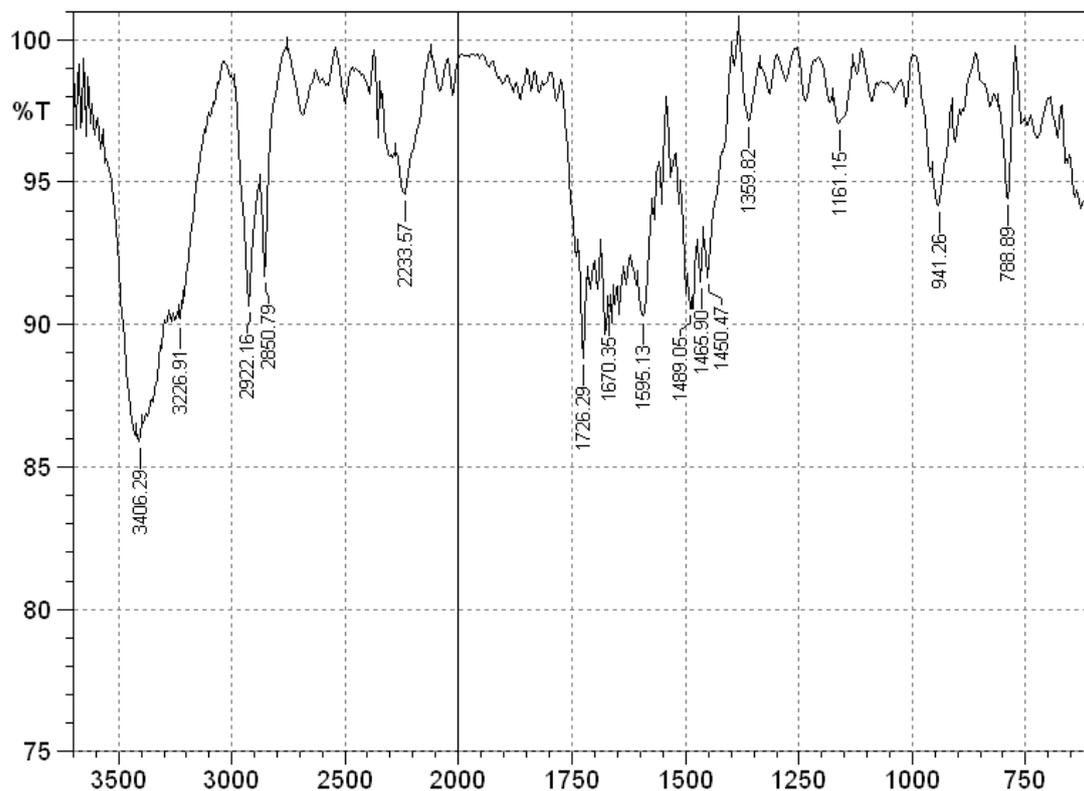


Figura 28. Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de de (*Z*)-octadec-9-enila (**10c**) em KBr.

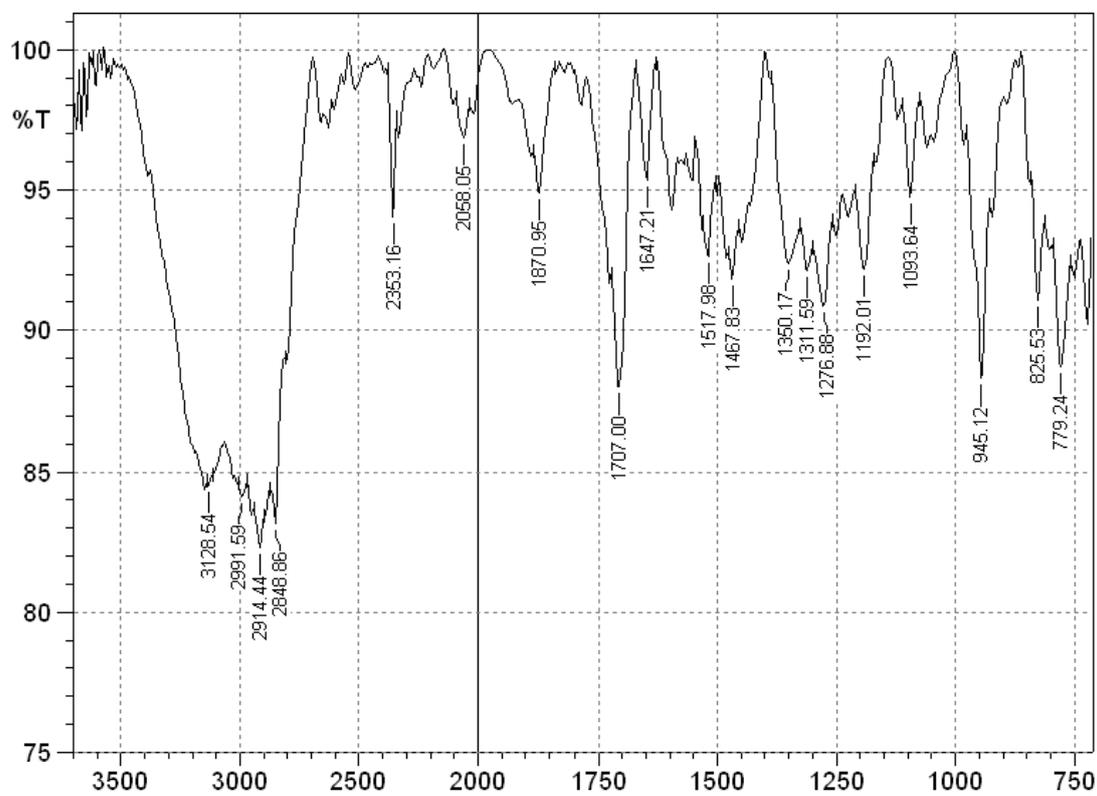


Figura 29. Espectro de IV da 6-metil-2-tioxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (**11a**) em KBr.

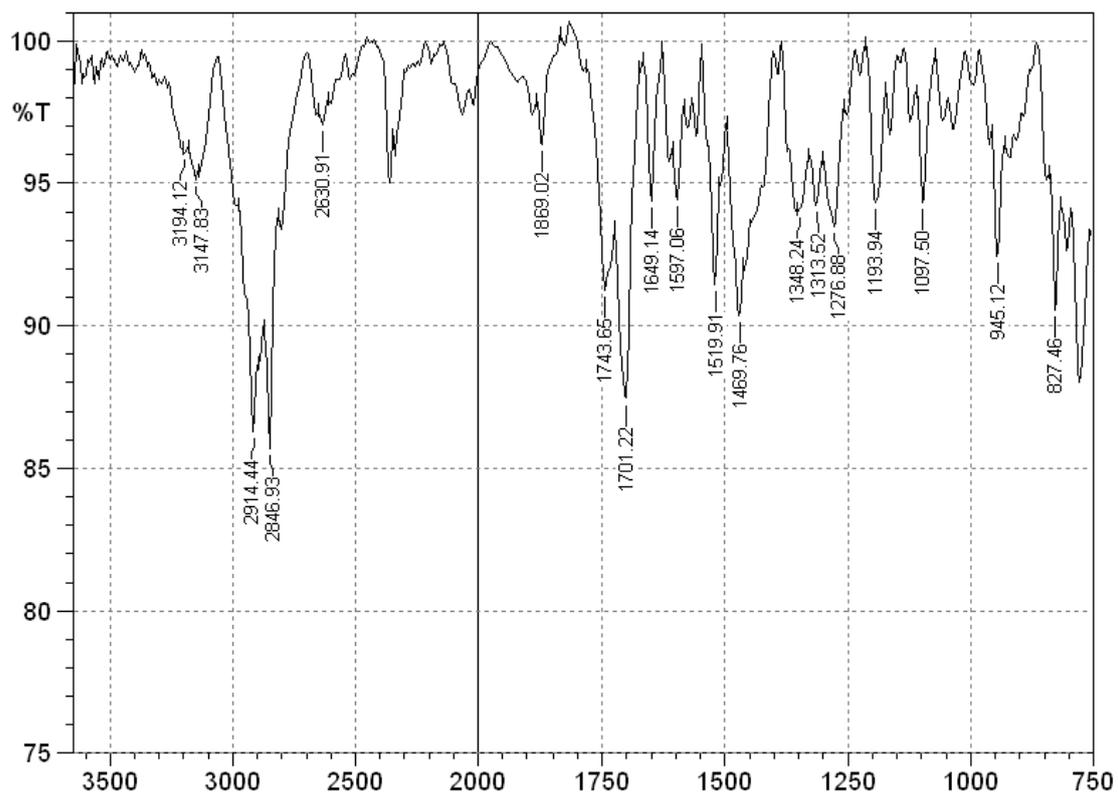


Figura 30. Espectro de IV da 6-metil-2-tioxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4 tetrahidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**11b**) em KBr.

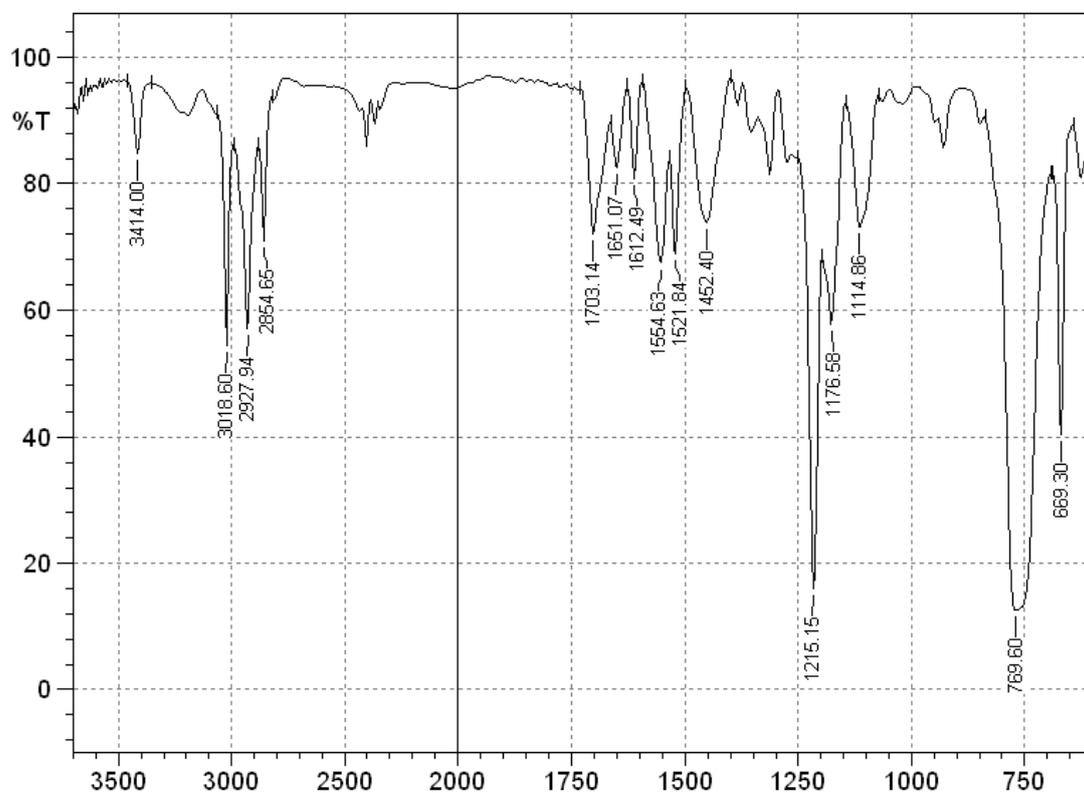


Figura 31. Espectro de IV da 6-metil-2-tioxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4 tetrahidropirimidina-5-carboxilato de de (*Z*)-octadec-9-enila (**11c**) em KBr.

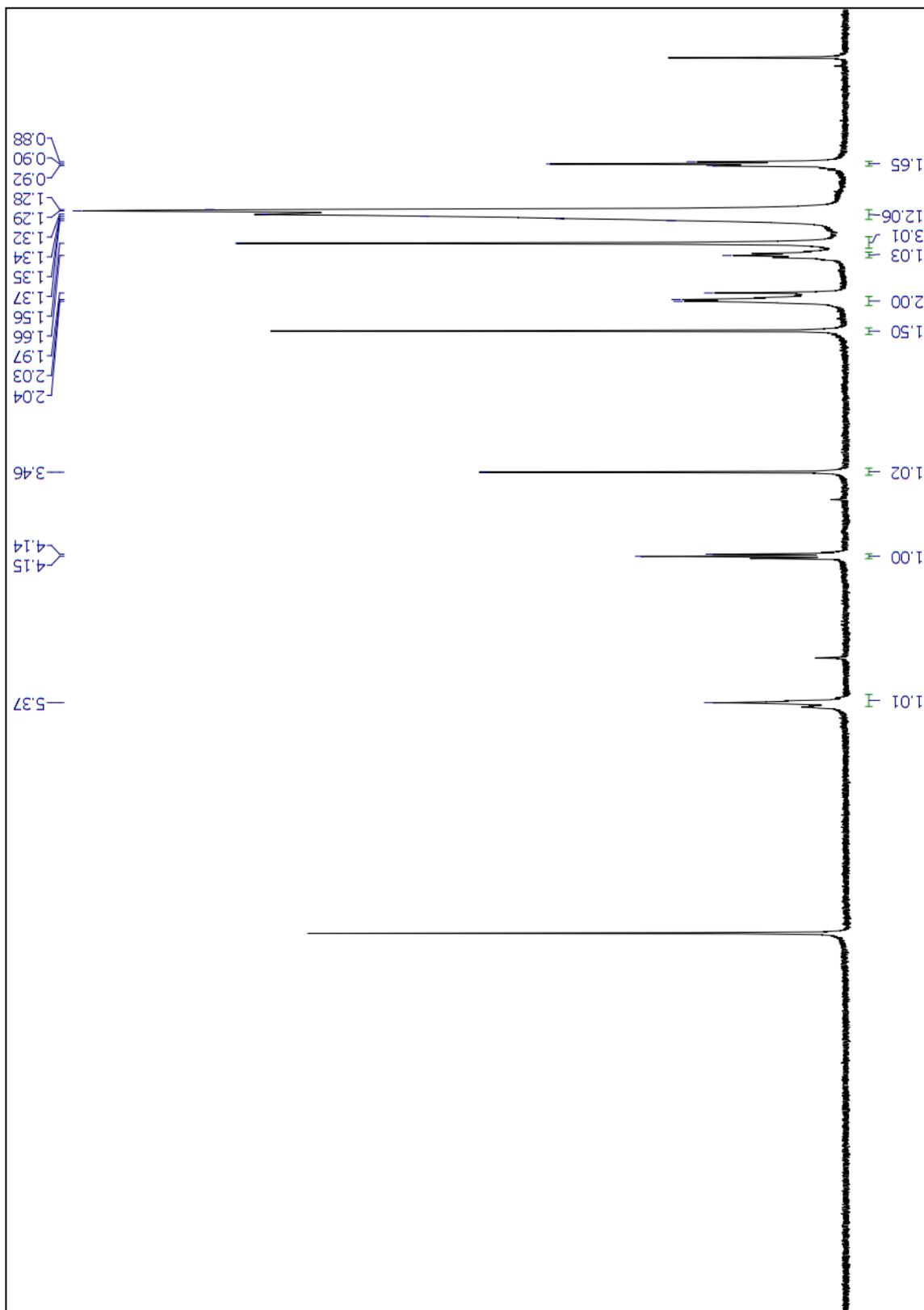


Figura 32. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do 3-oxobutanoato de (*Z*)-octadec-9-enila (**3c**).

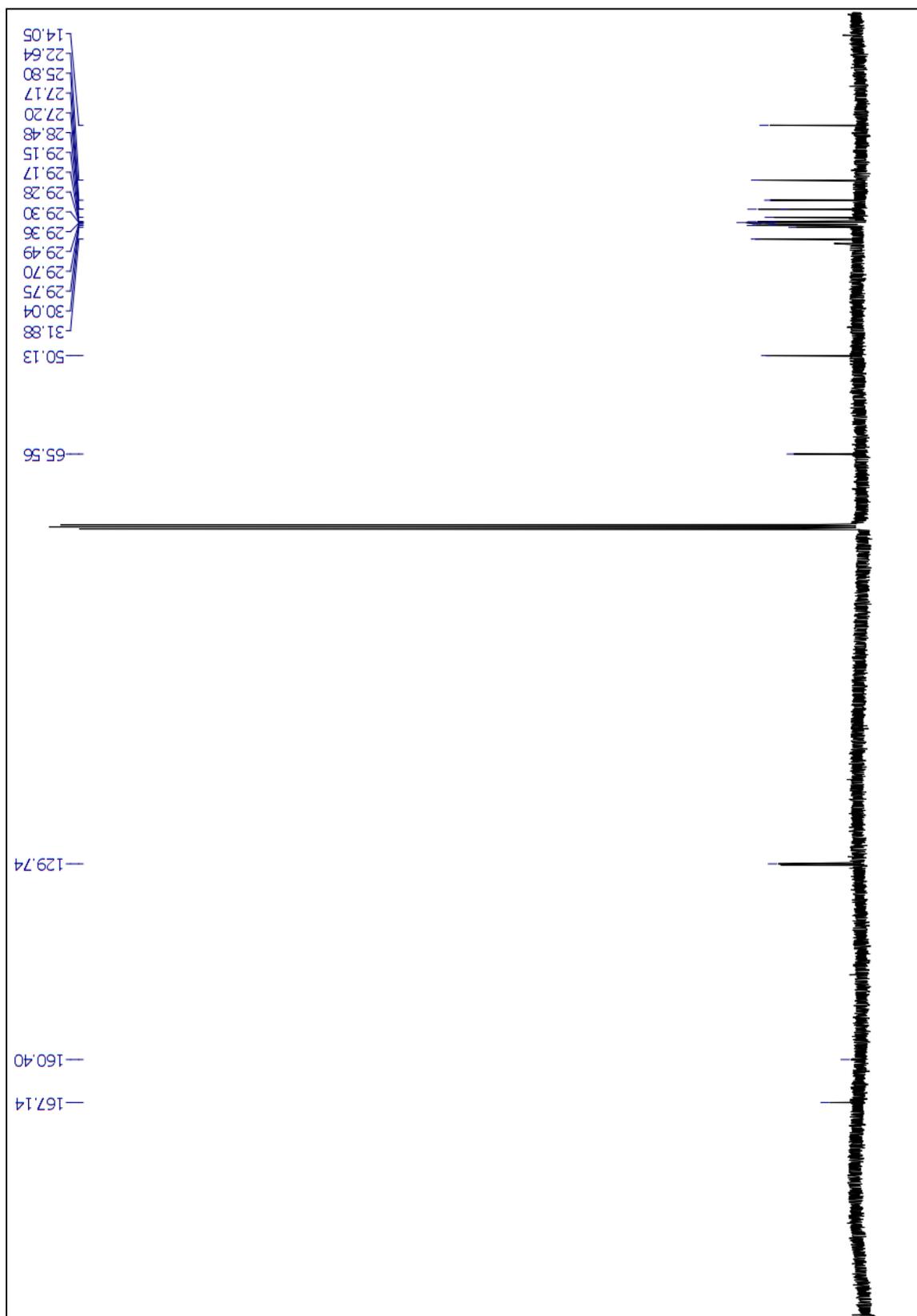


Figura 33. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do 3-oxobutanoato de (Z)-octadec-9-enila (**3c**).

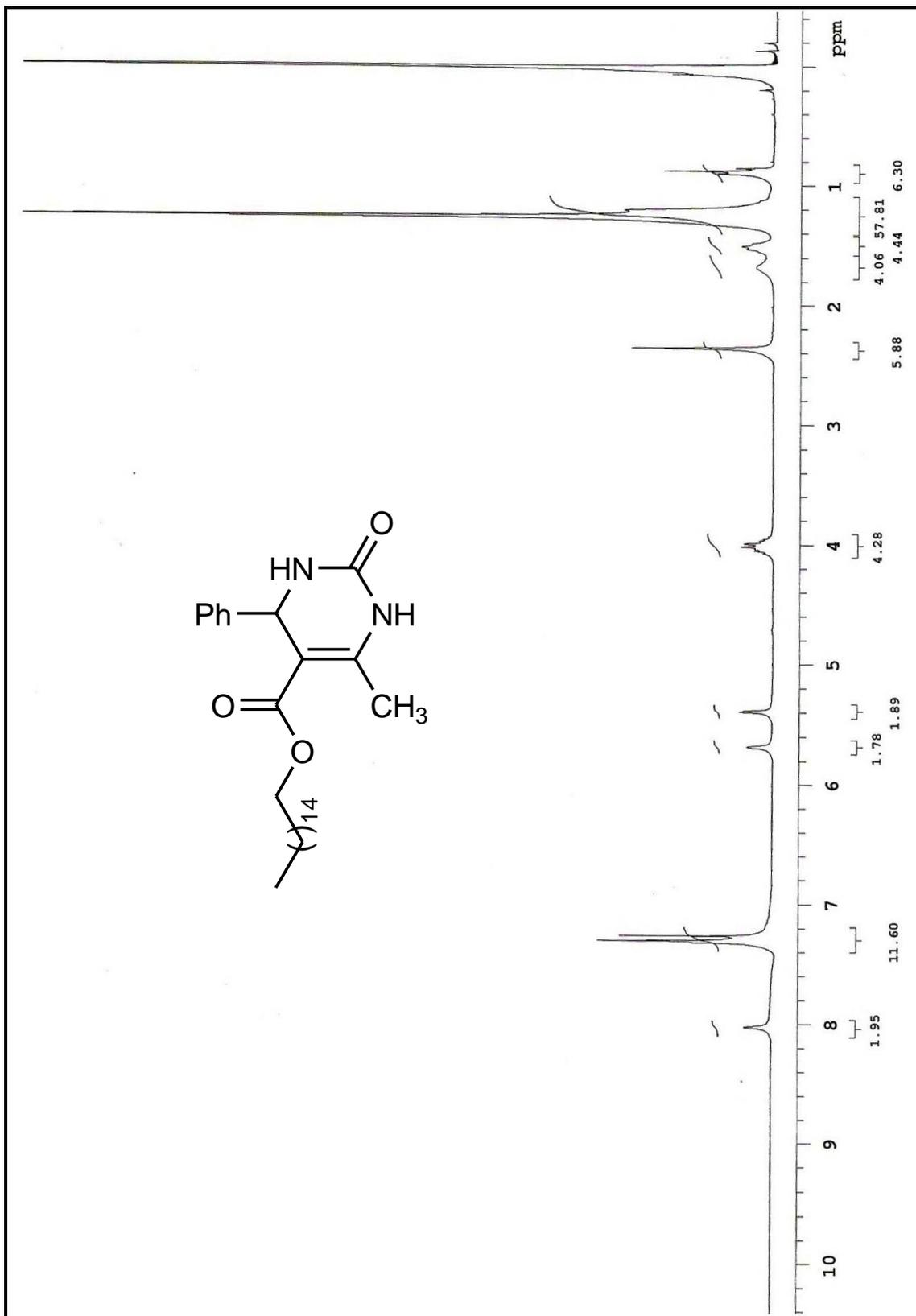


Figura 34. Espectro de RMN ^1H (300 MHz) do 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila (6a).

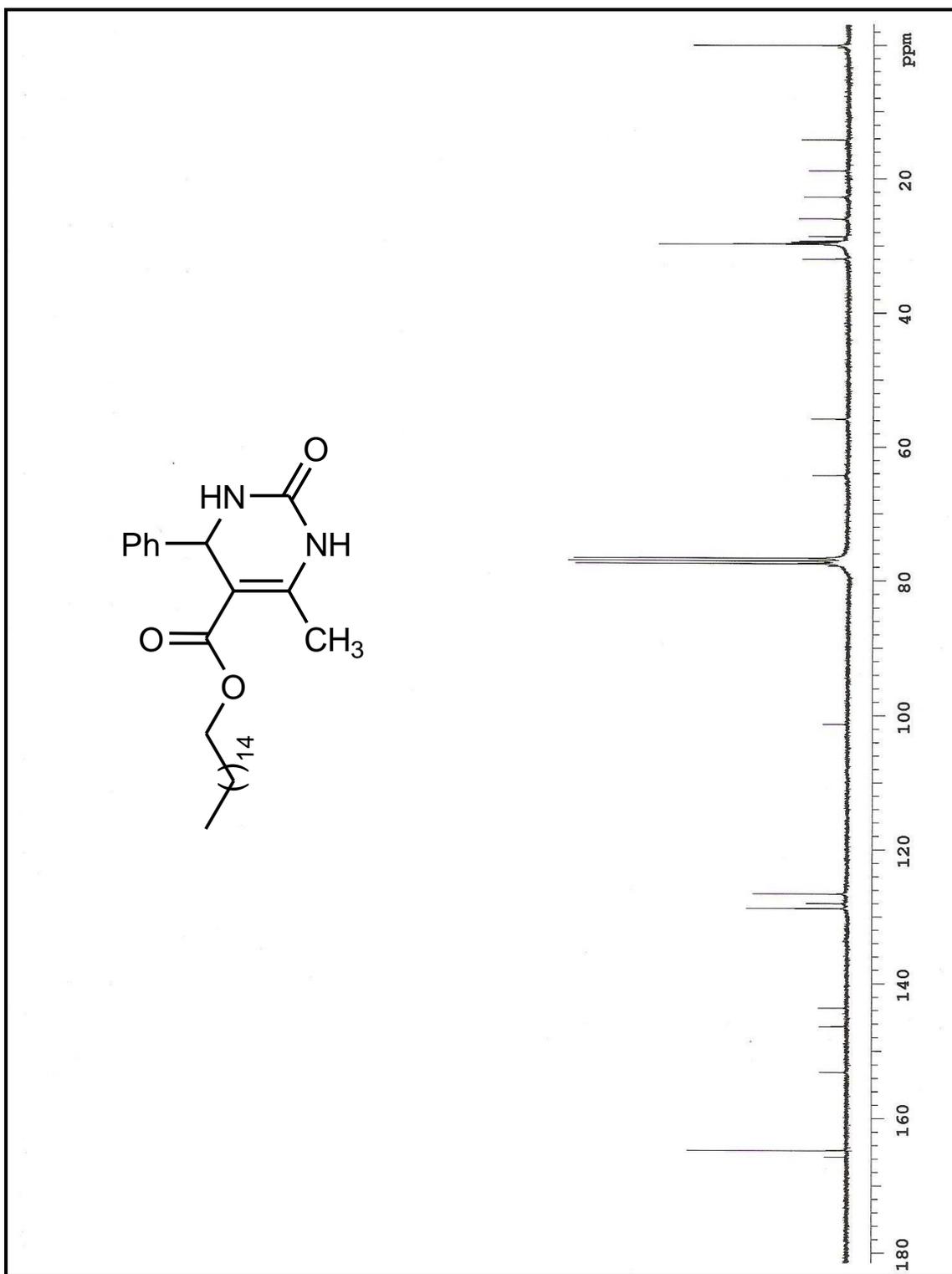


Figura 35. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila (6a).

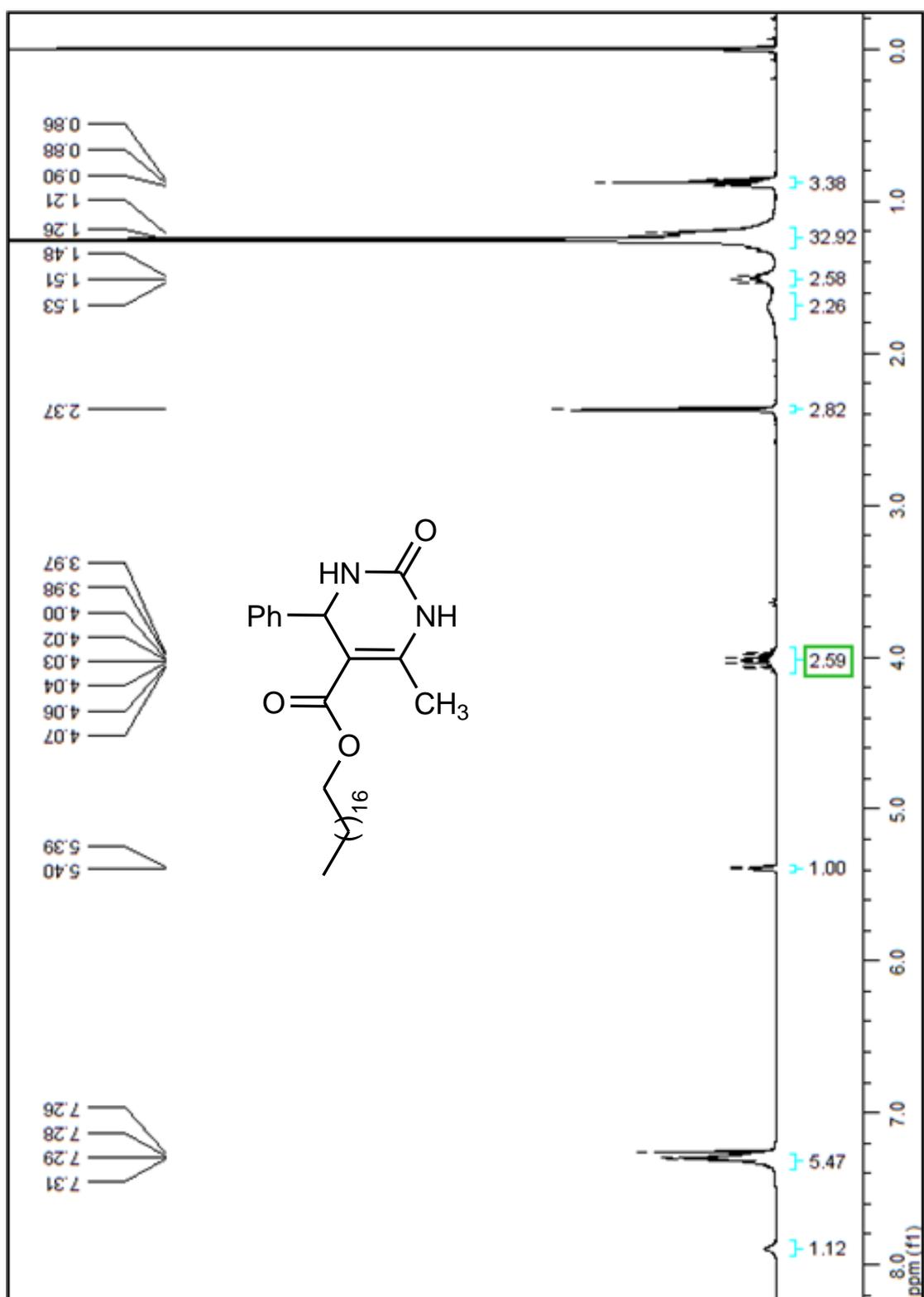


Figura 36. Espectro de RMN ¹H (300 MHz) do 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila (6b).

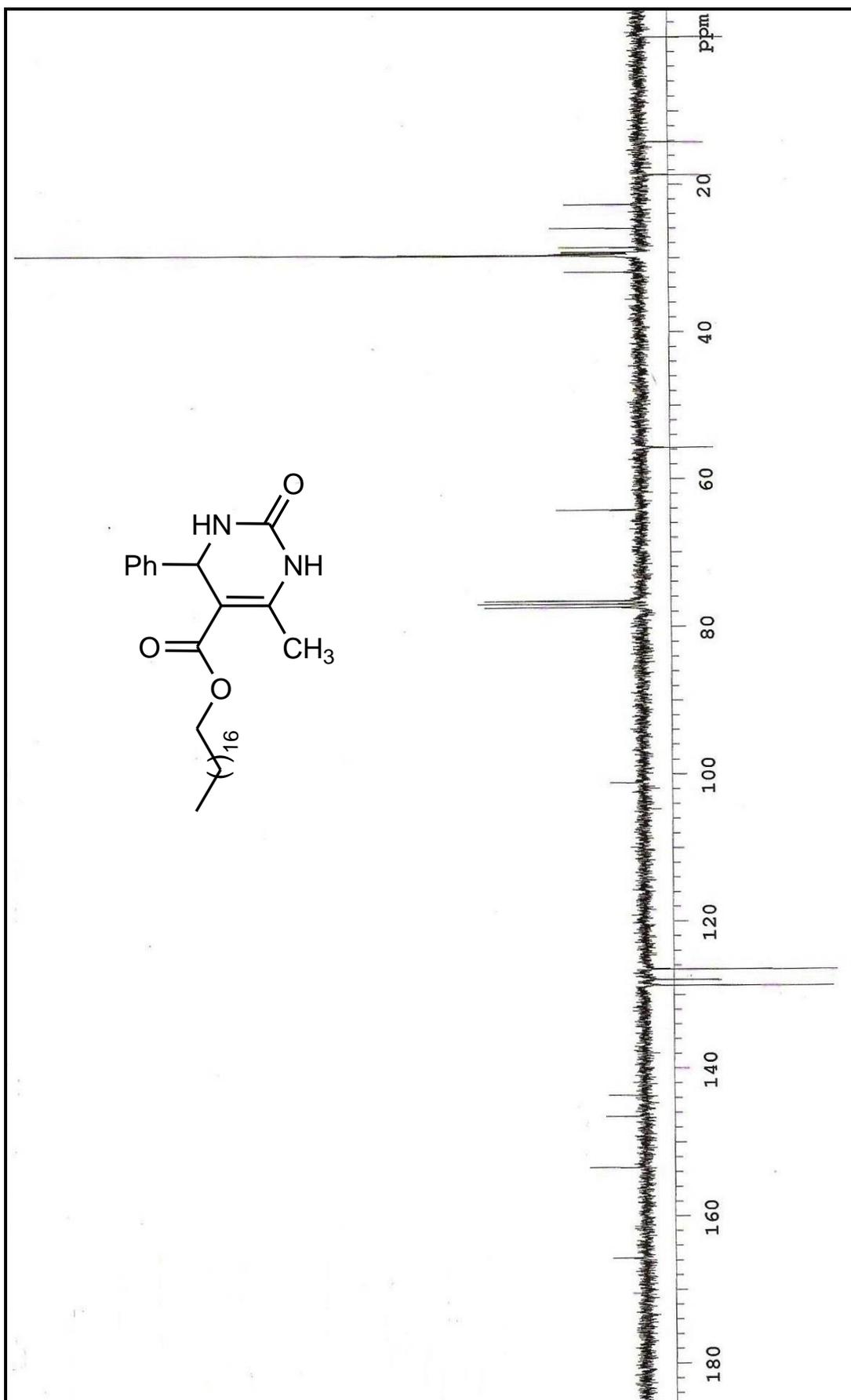
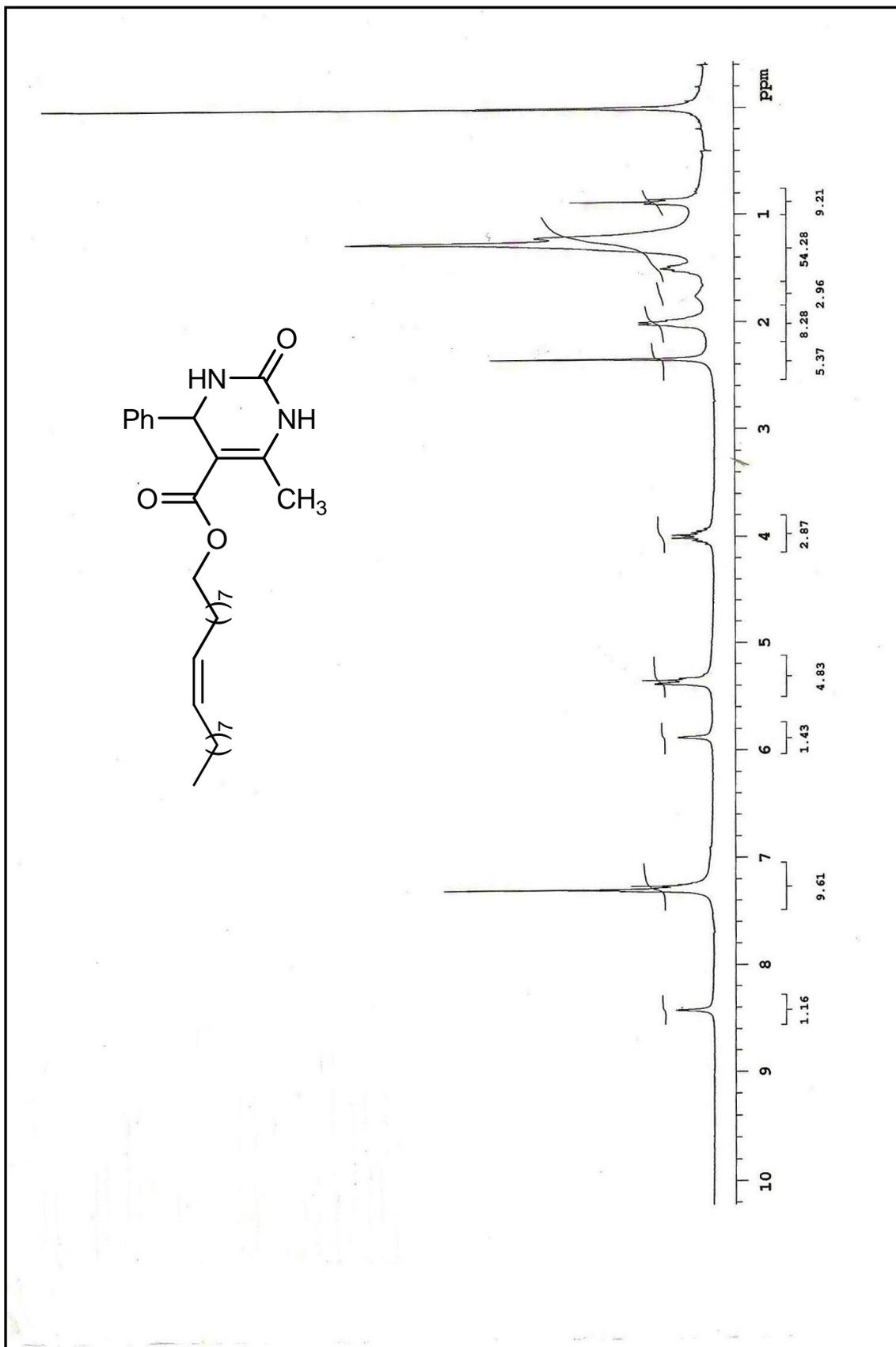


Figura 37. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila (**6b**).



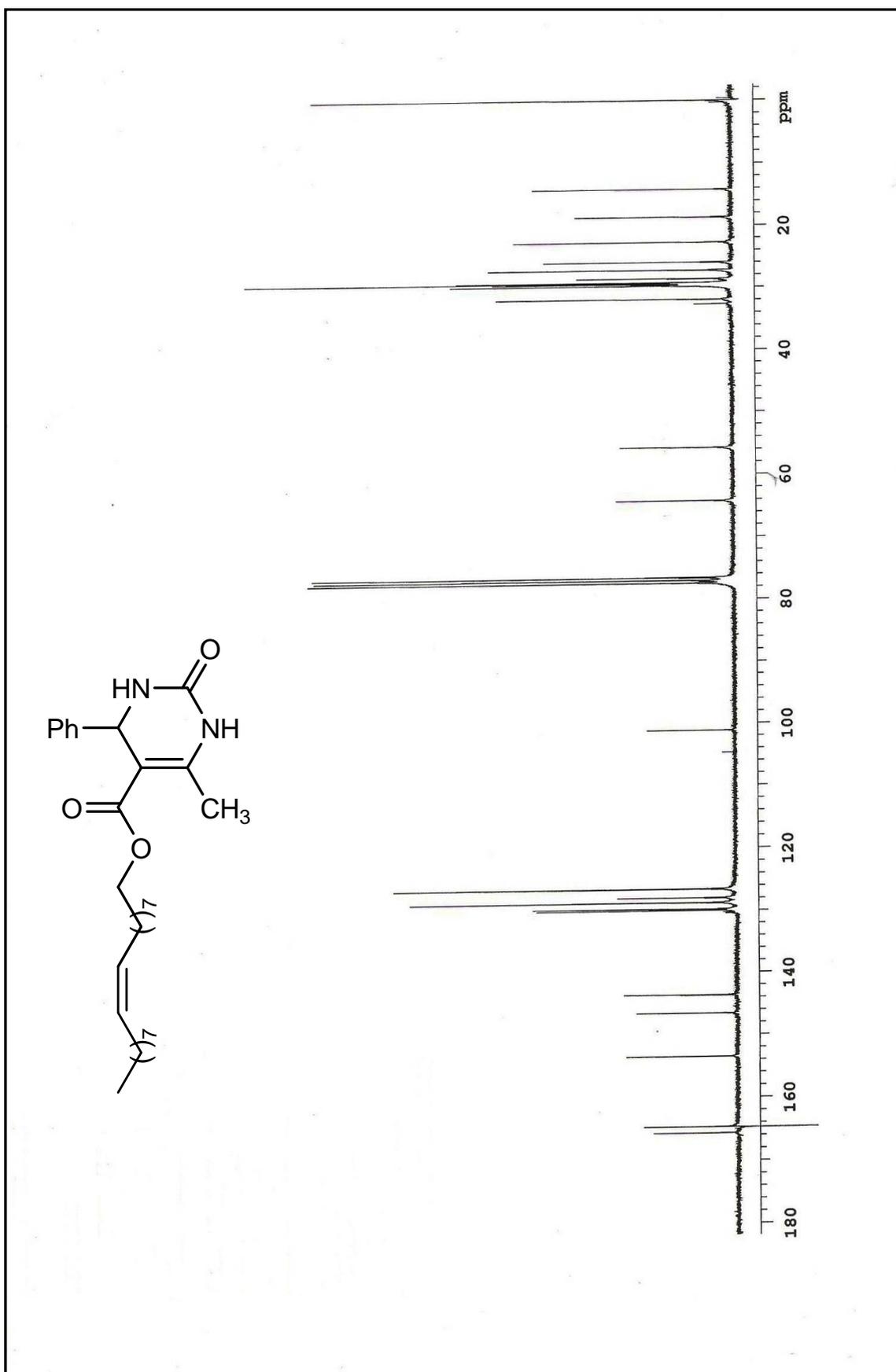


Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (**6c**).

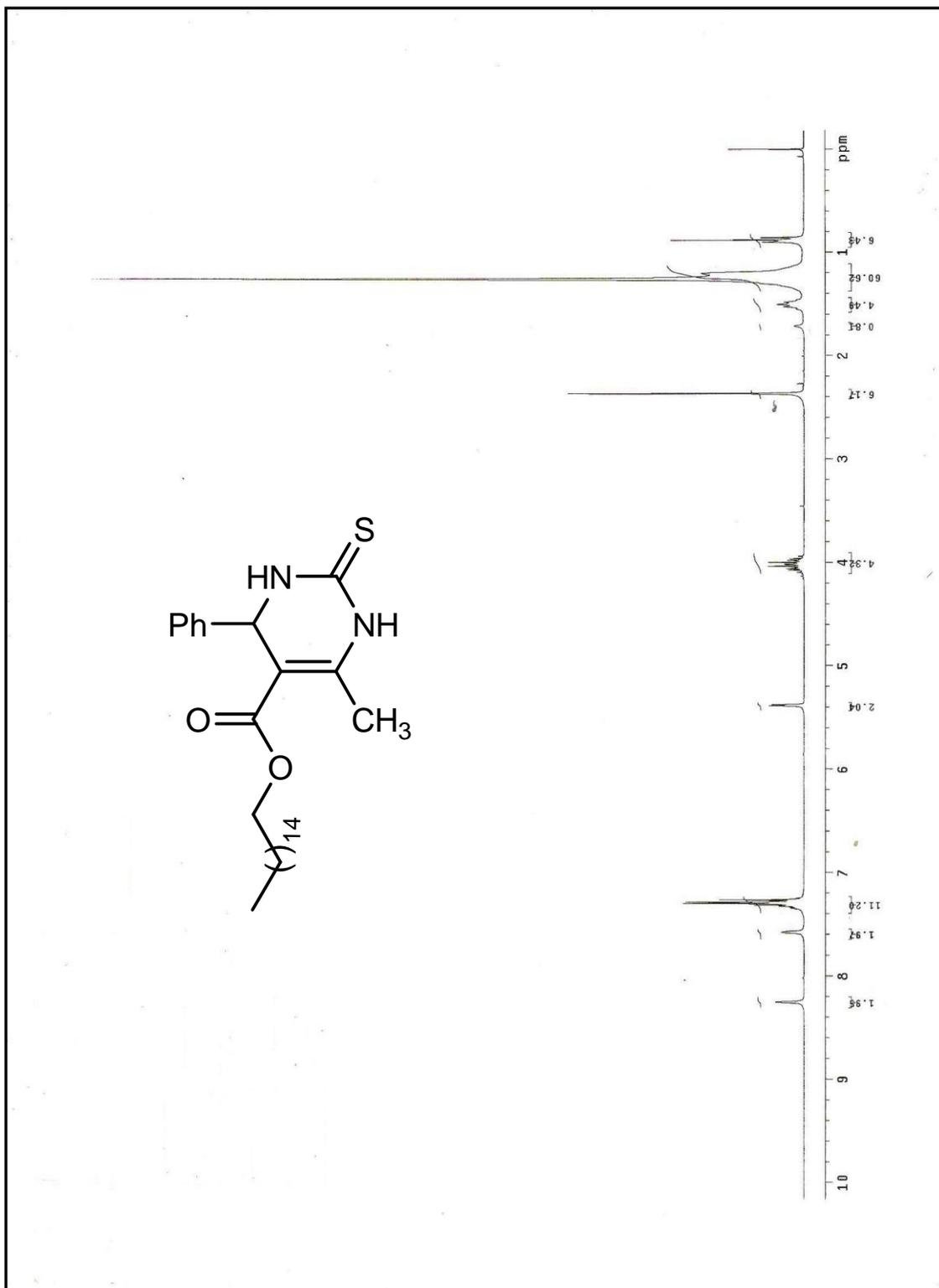


Figura 40. Espectro de RMN ^1H (300 MHz) do 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (**7a**).

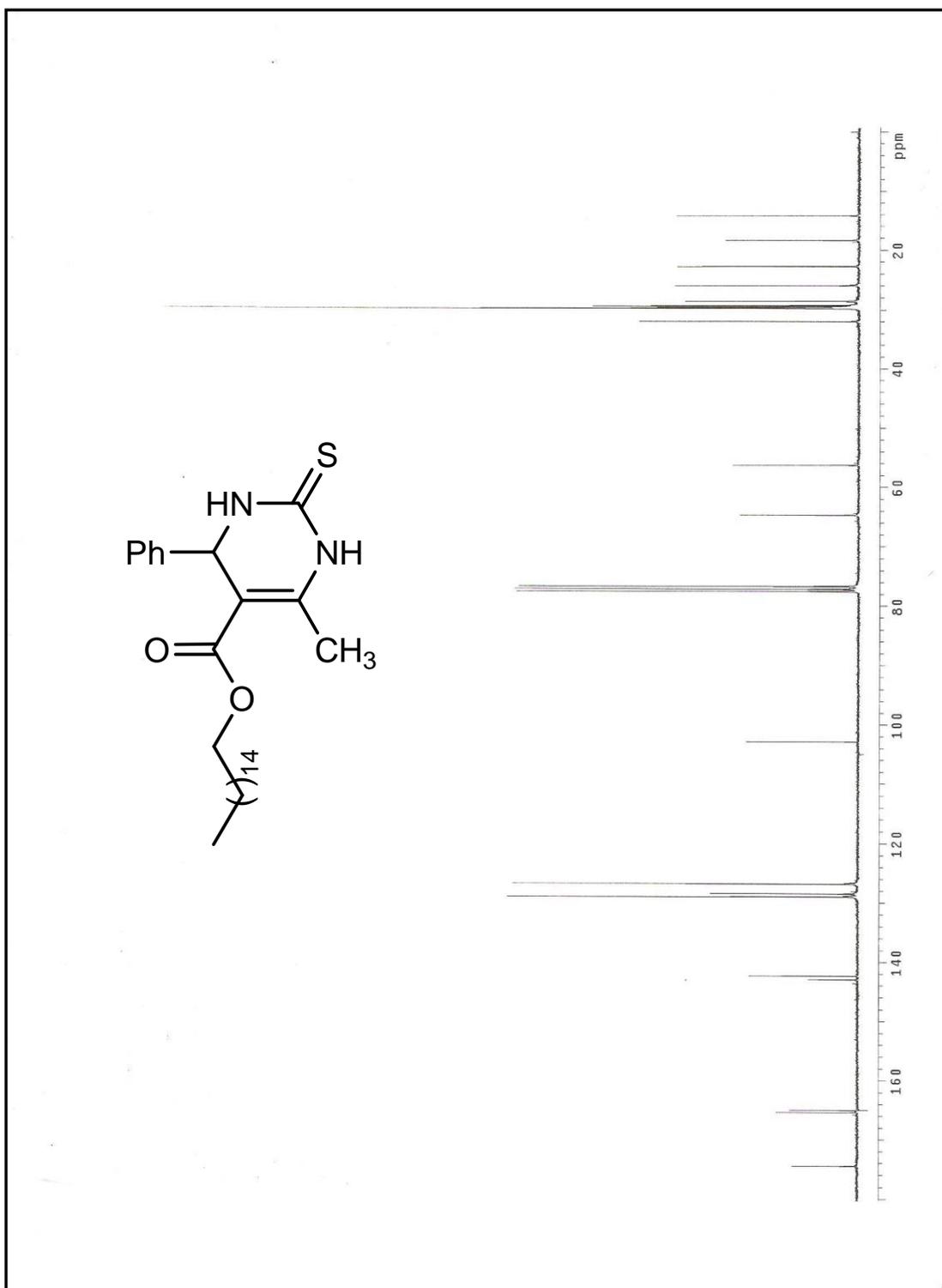


Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do 6-metil-2-tio-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (**7a**).

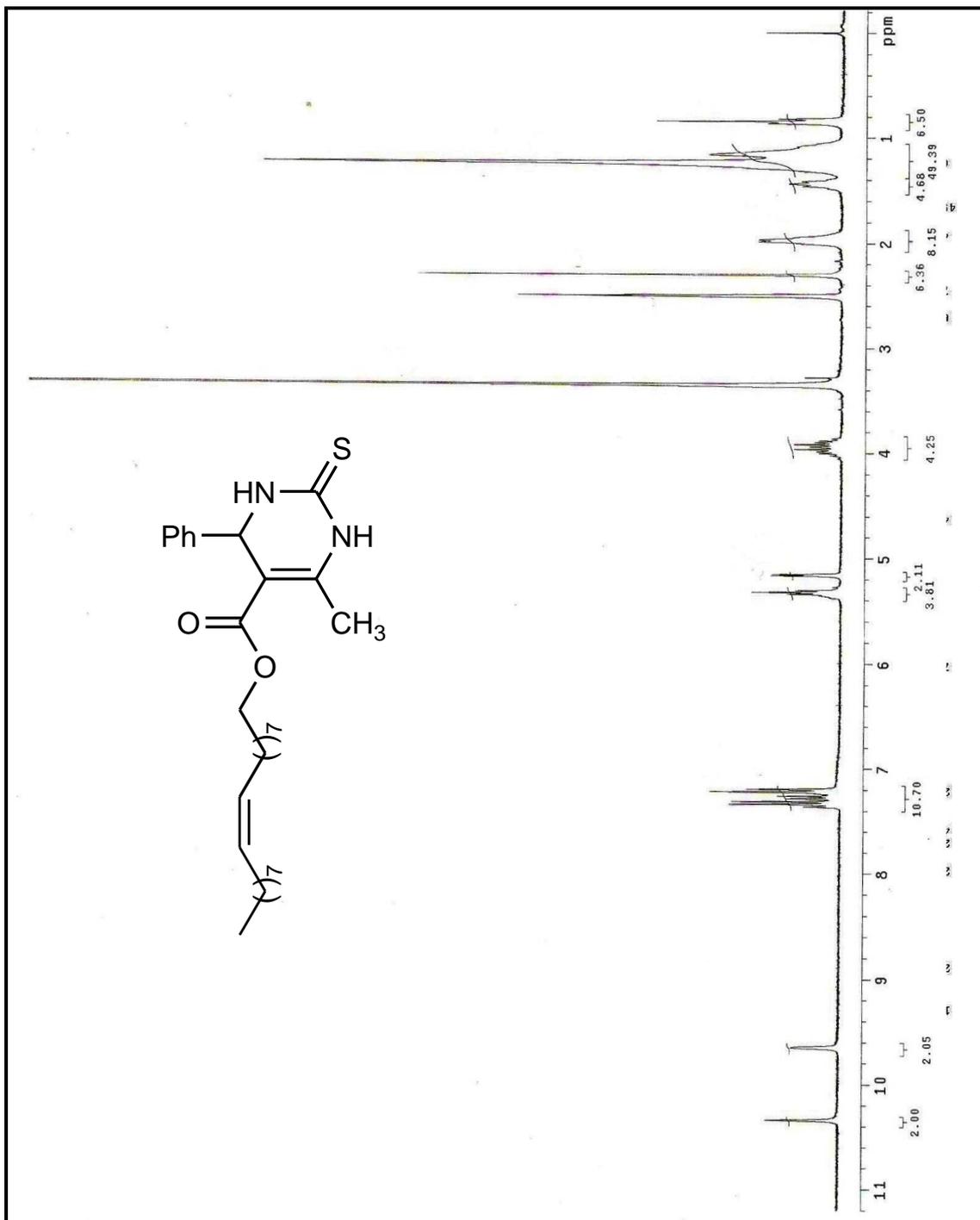


Figura 42. Espectro de RMN ¹H (300 MHz) do 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (7c).

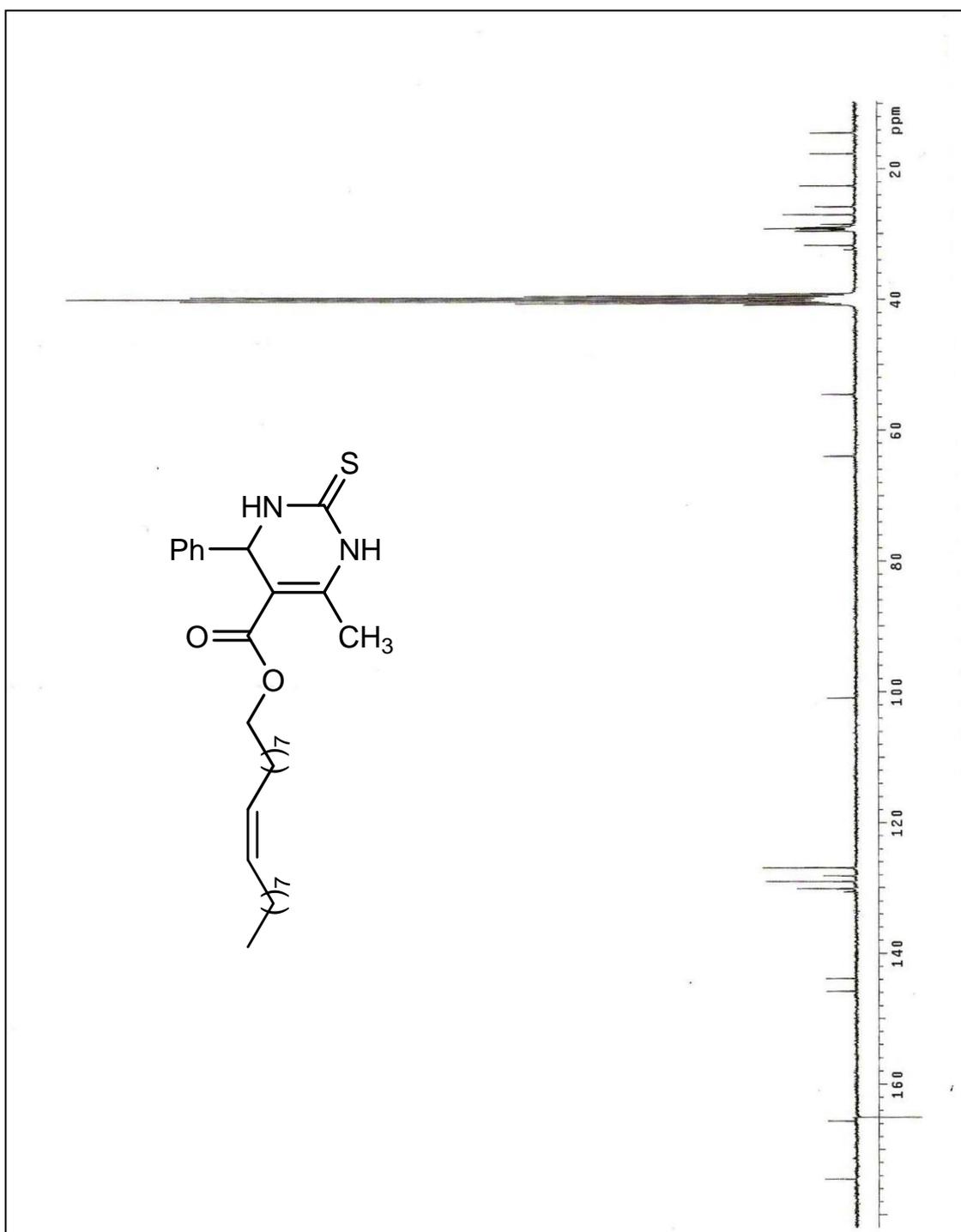


Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**7c**).

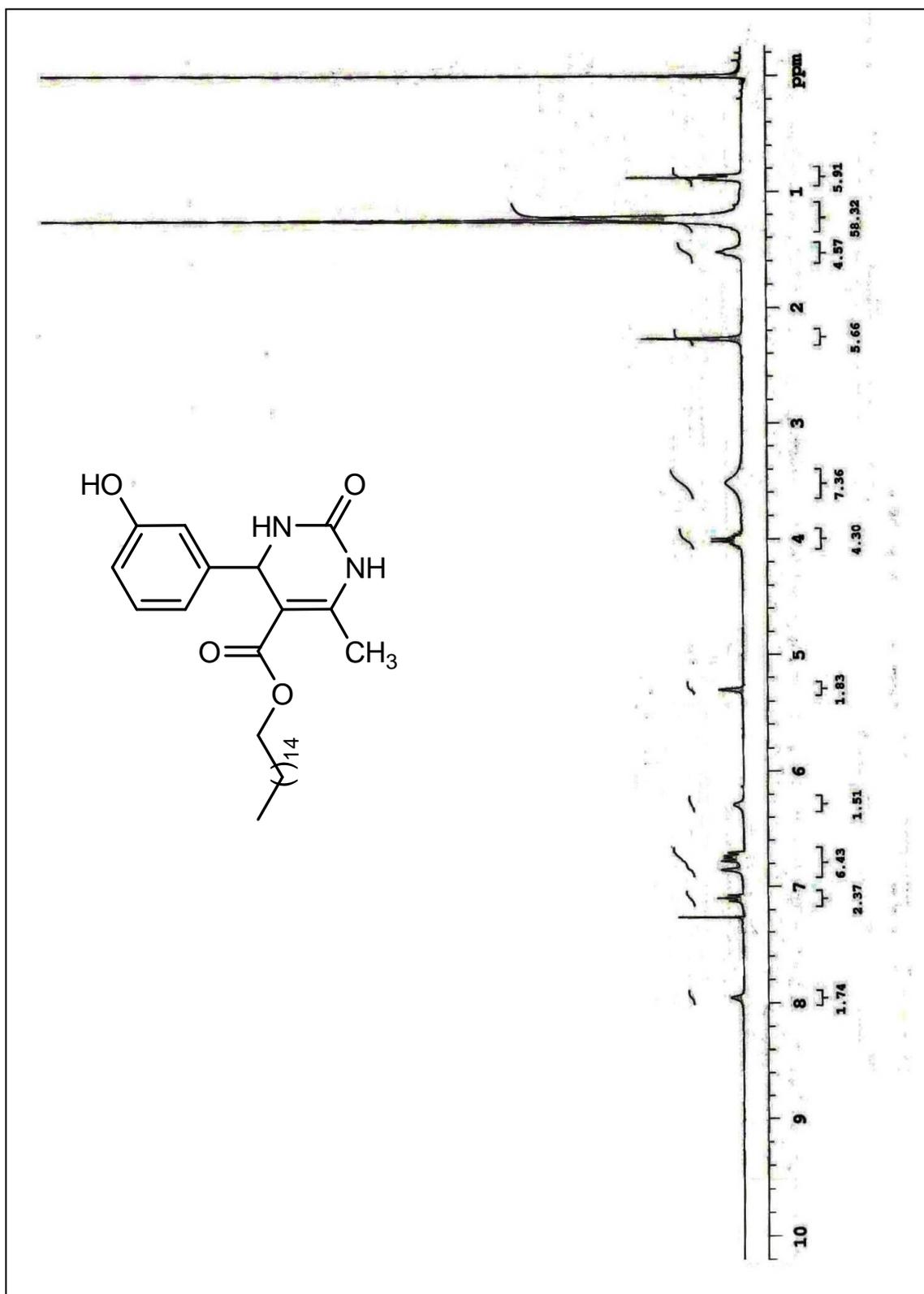


Figura 44. Espectro de RMN de RMN ^1H (300 MHz) do 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (**8a**).

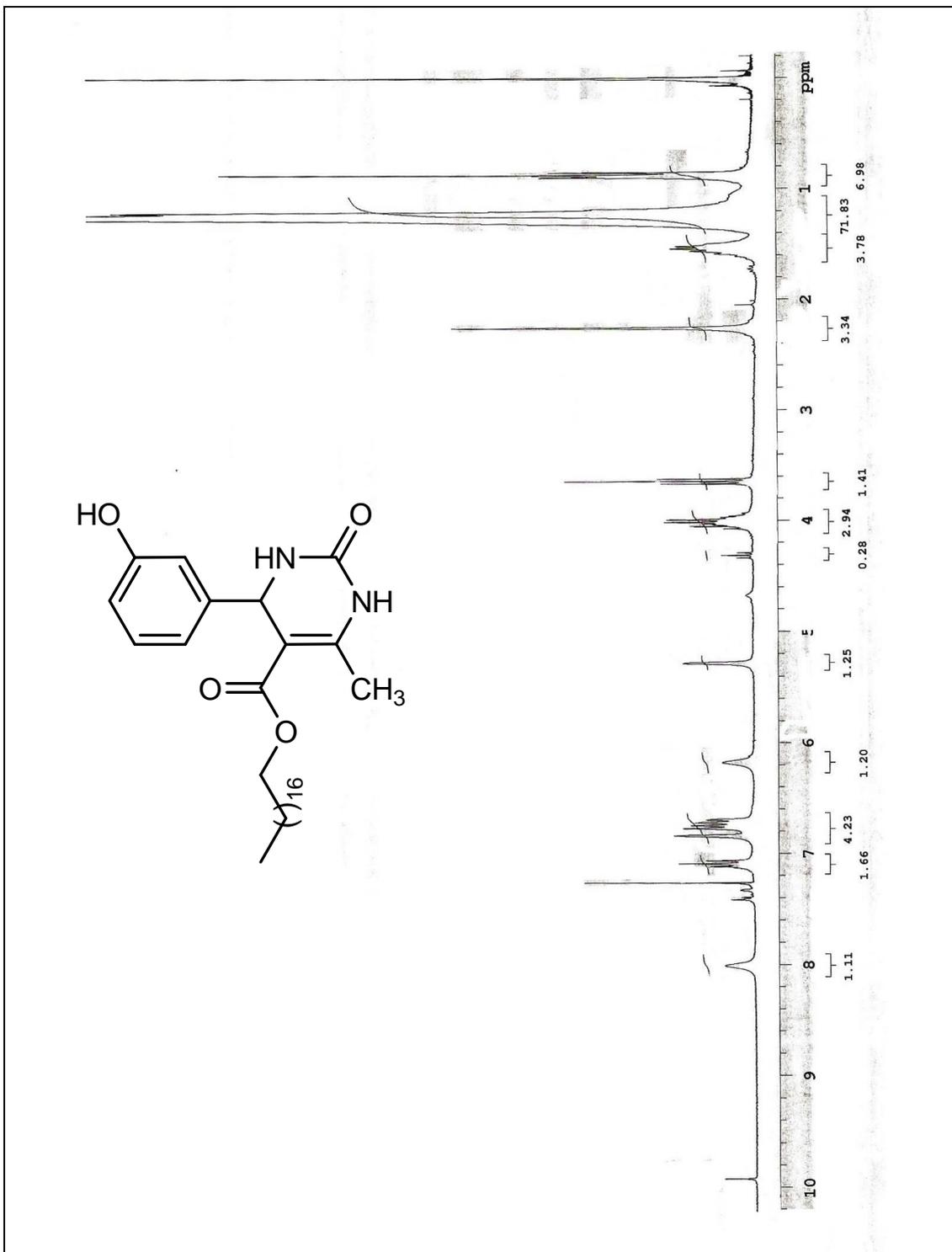


Figura 45. Espectro de RMN ^1H (300 MHz) do 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**8b**).

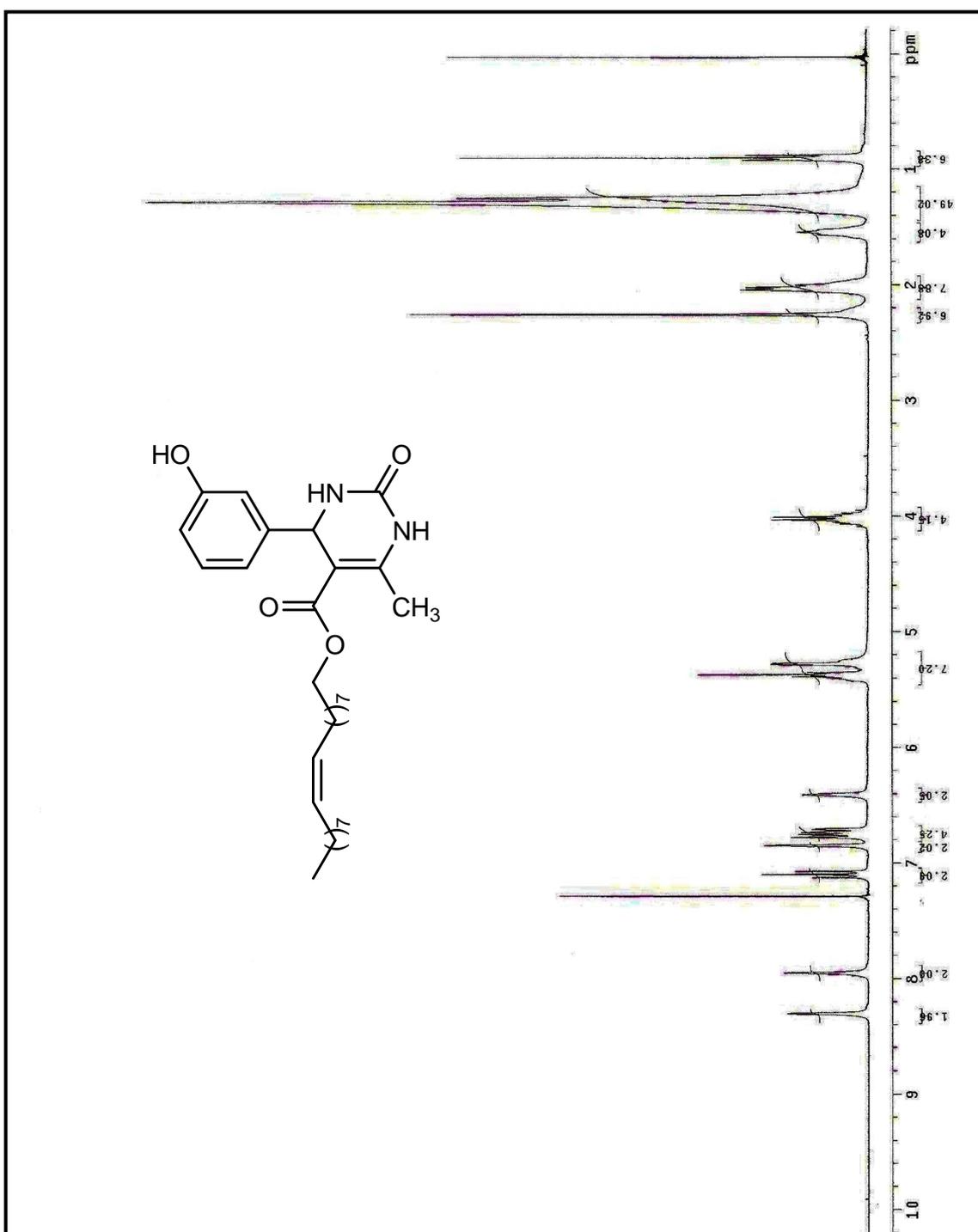


Figura 46. Espectro de RMN ^1H (300 MHz) do (6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**8c**).

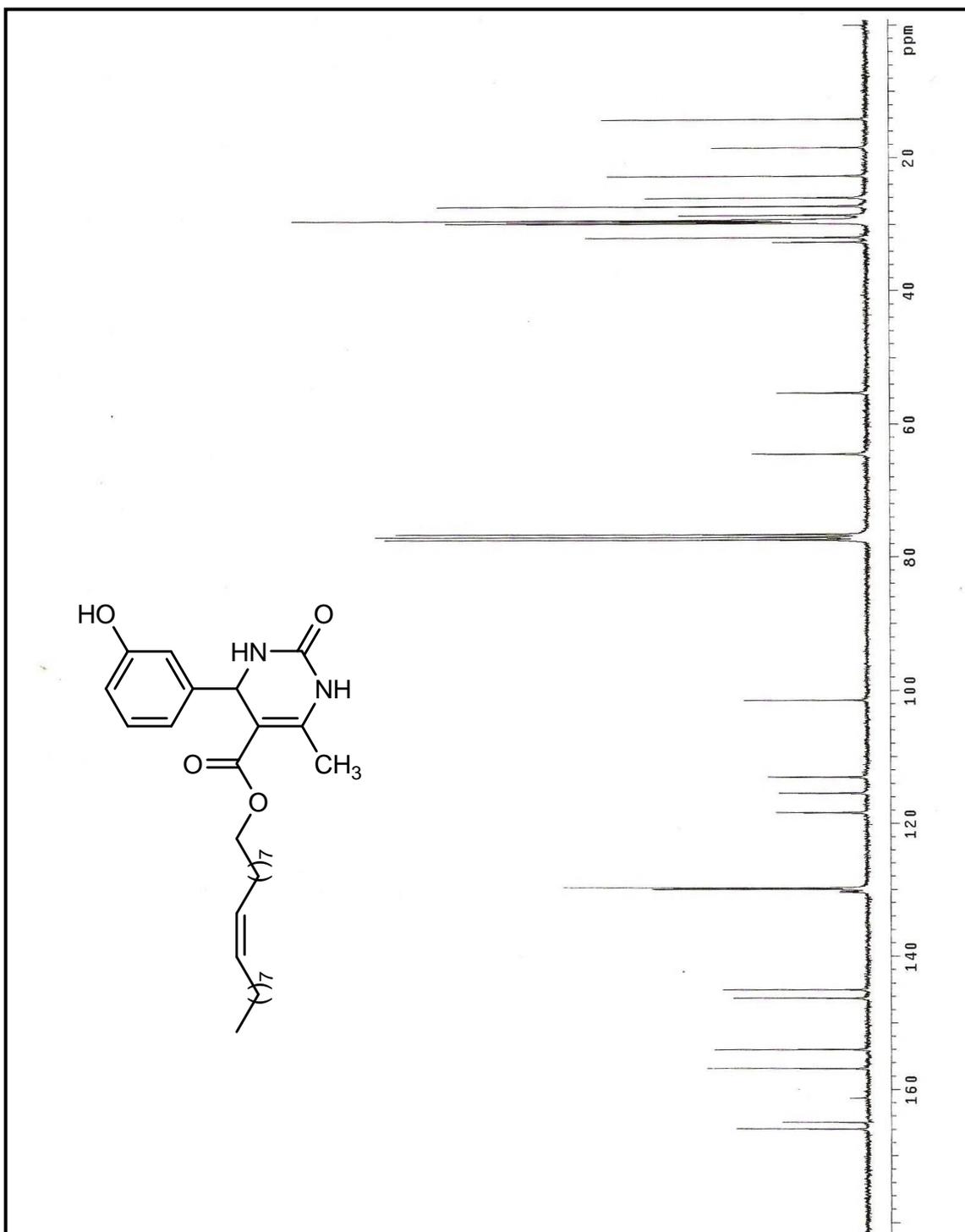


Figura 47. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (**8c**).

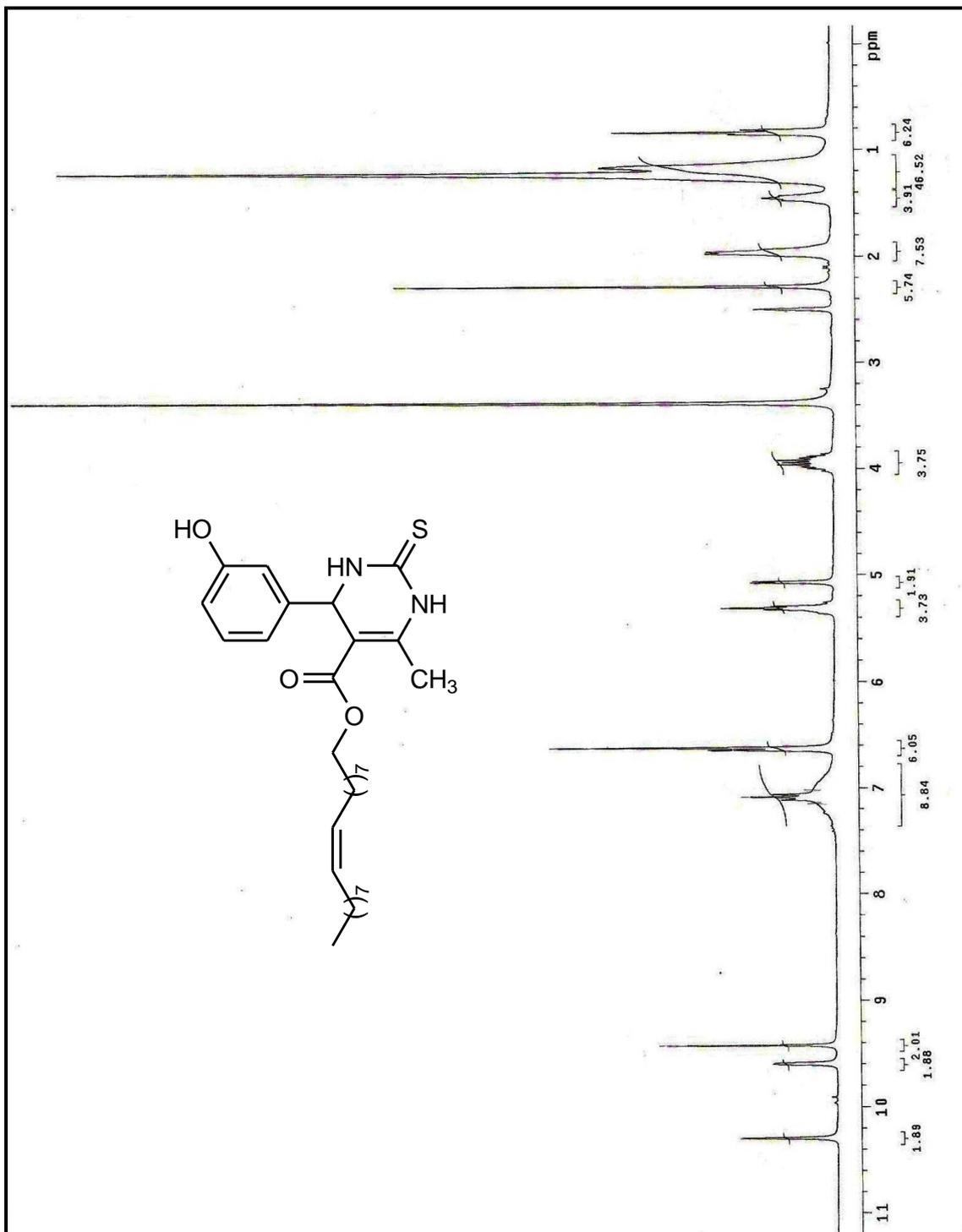


Figura 48. Espectro de RMN ^1H (300 MHz) do 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4 tetraidopirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (**9c**).

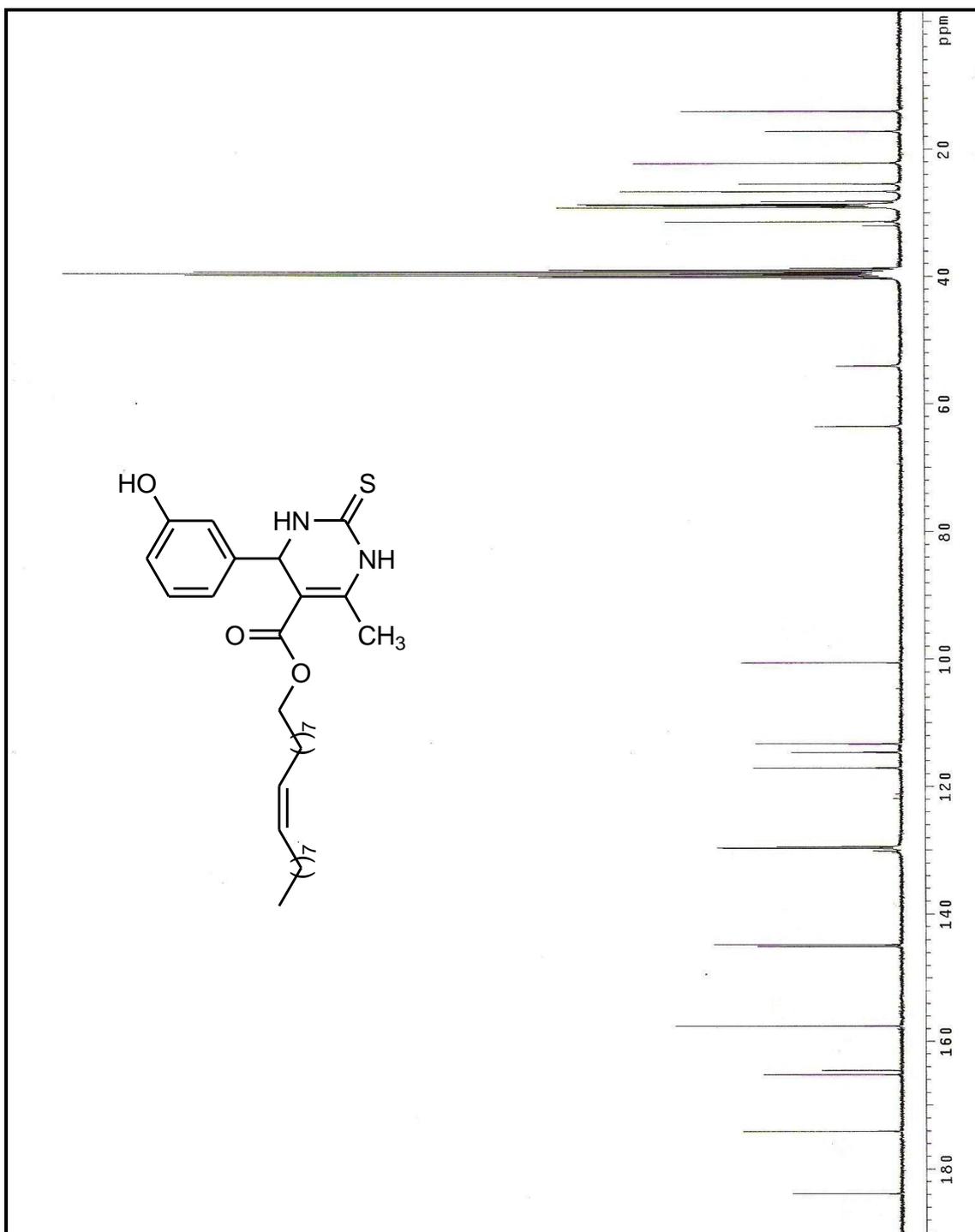


Figura 49. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do 6-metil-2-tio-4-(3-hidroxifenil)-6-metil-2-tio-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**9c**).

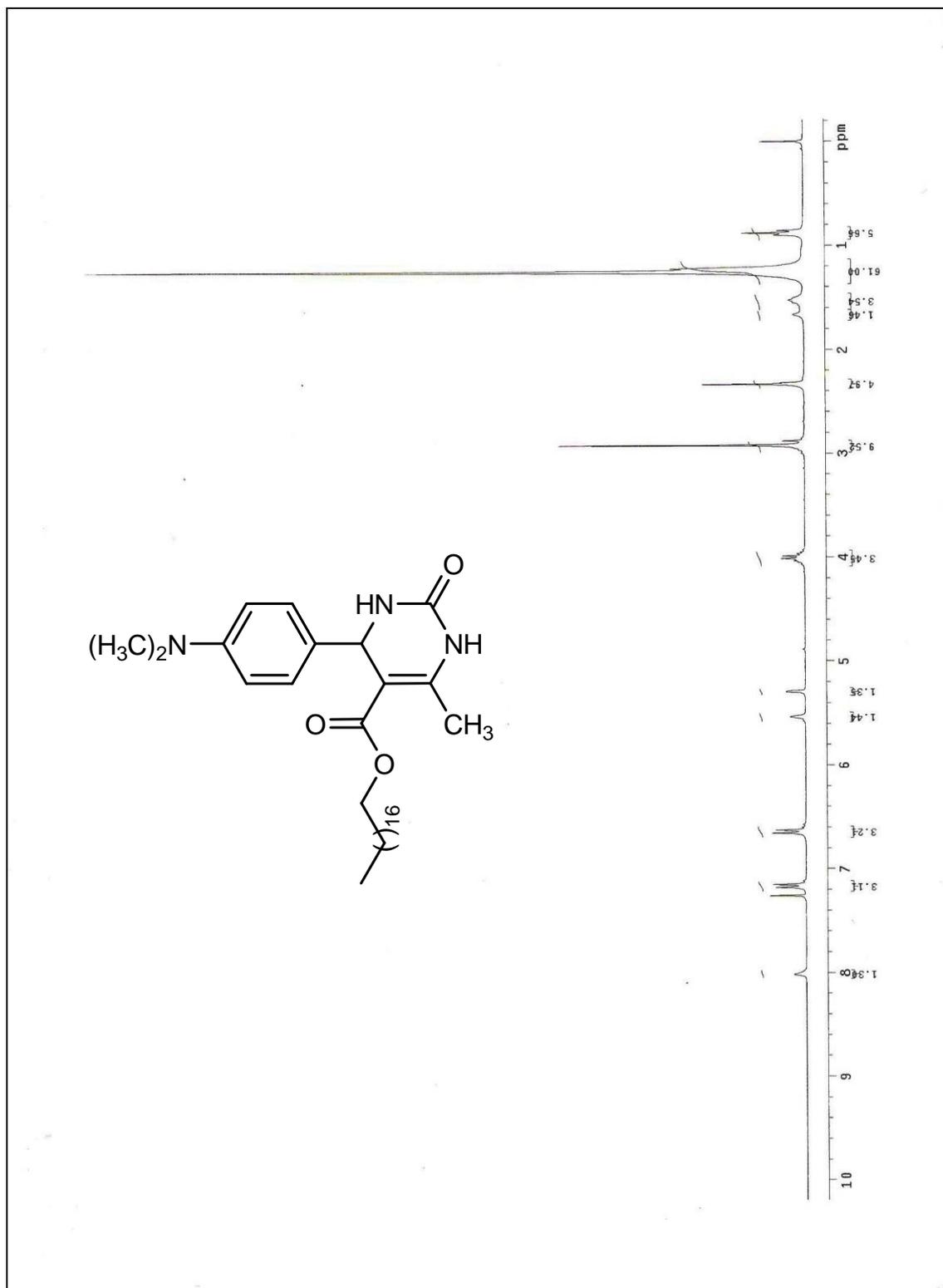


Figura 50. Espectro de RMN ^1H (300 MHz) do 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**10b**).

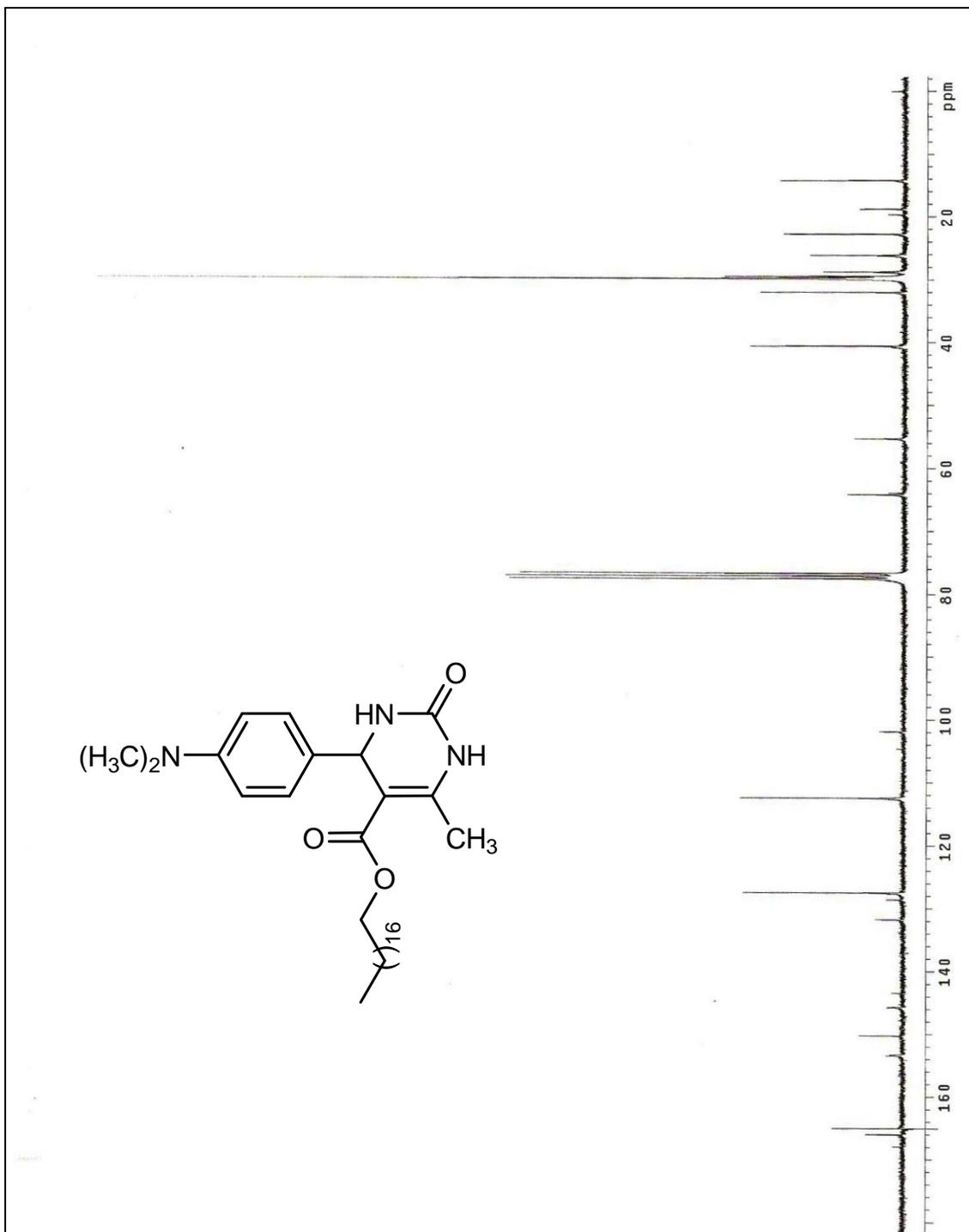


Figura 51. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do 6-metil-2-oxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**10b**).

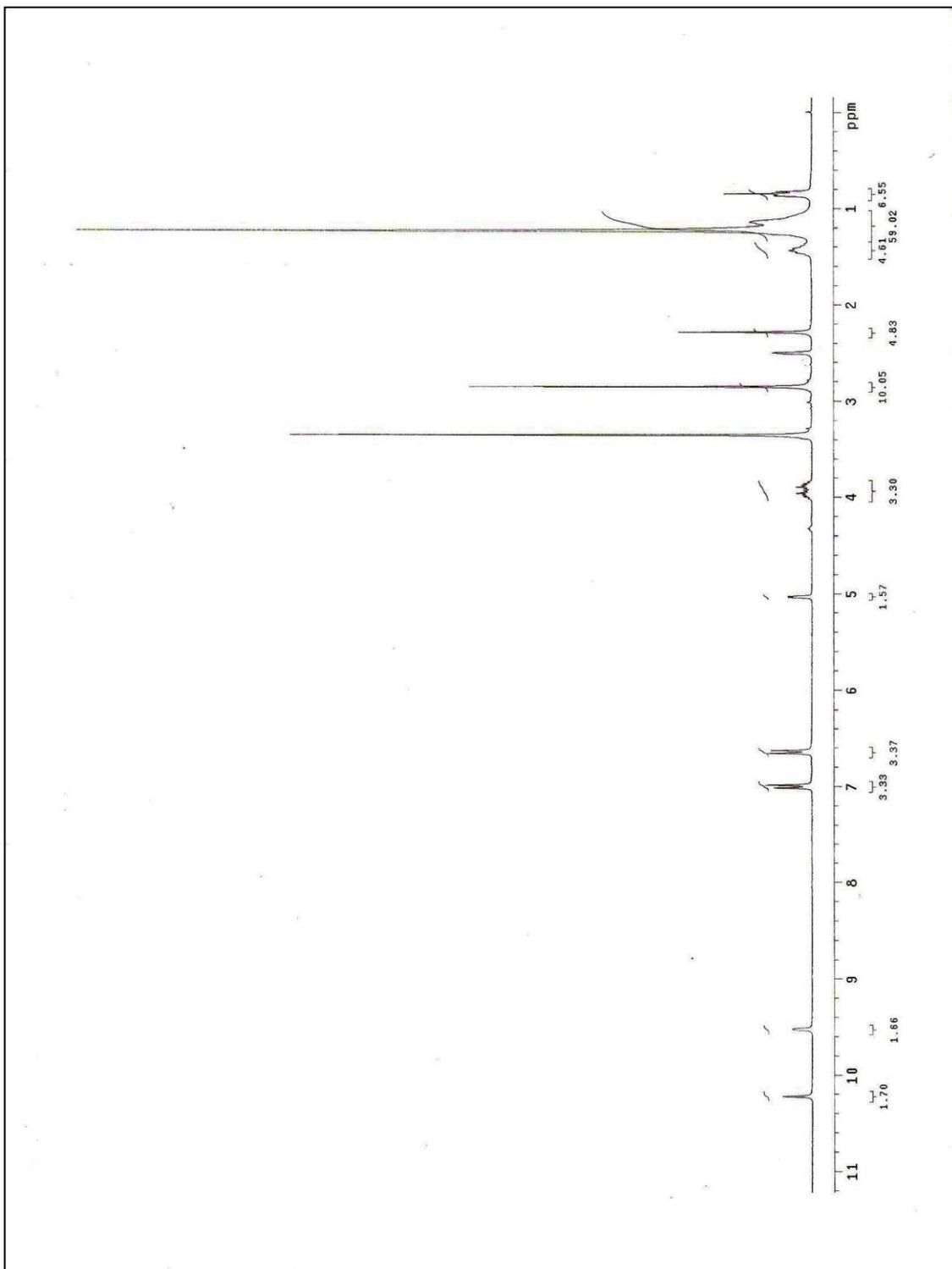


Figura 52. Espectro de RMN ^1H (300 MHz) do 6-metil-2-tioxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (**11a**).

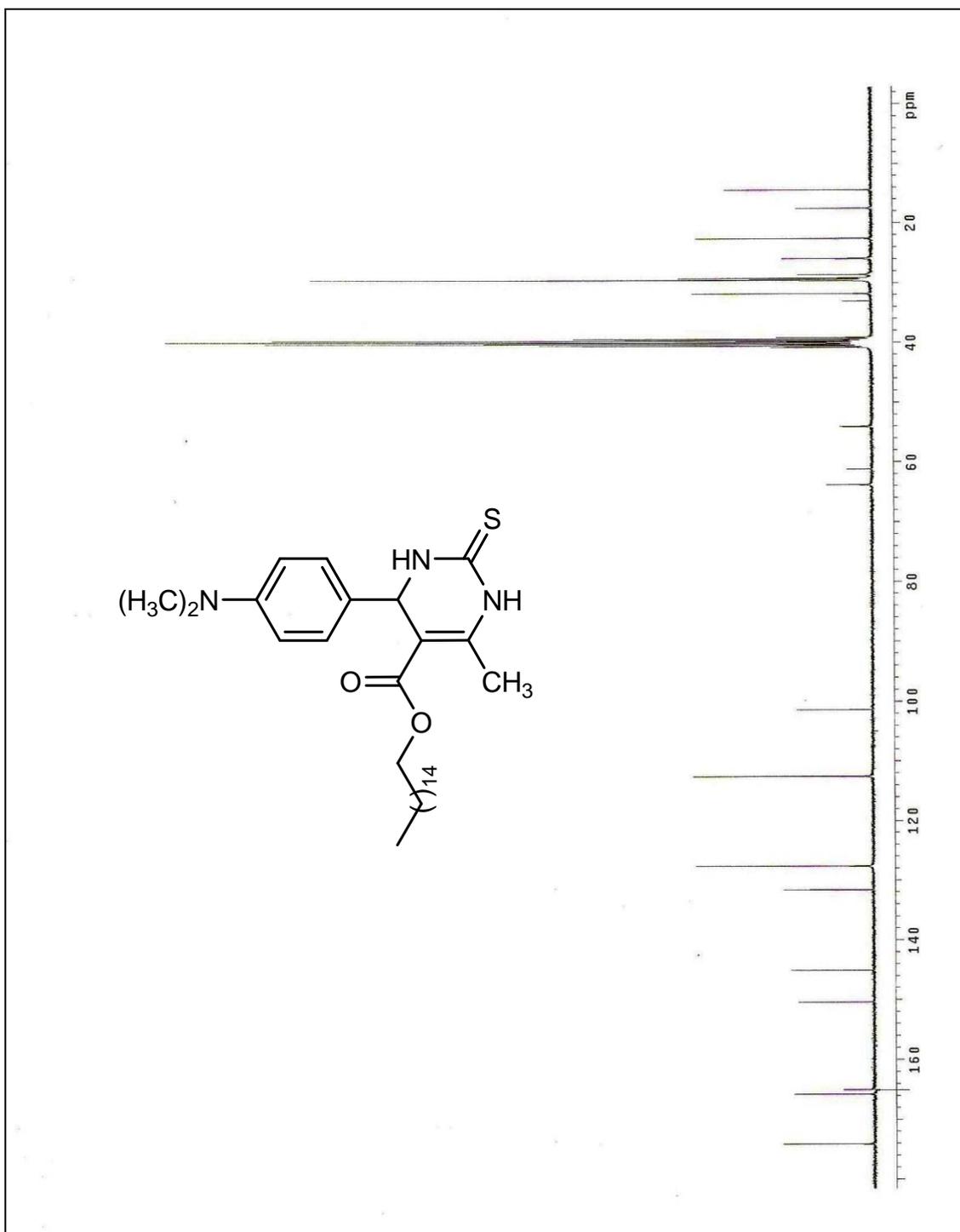


Figura 53. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do 6-metil-2-tioxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (11a).

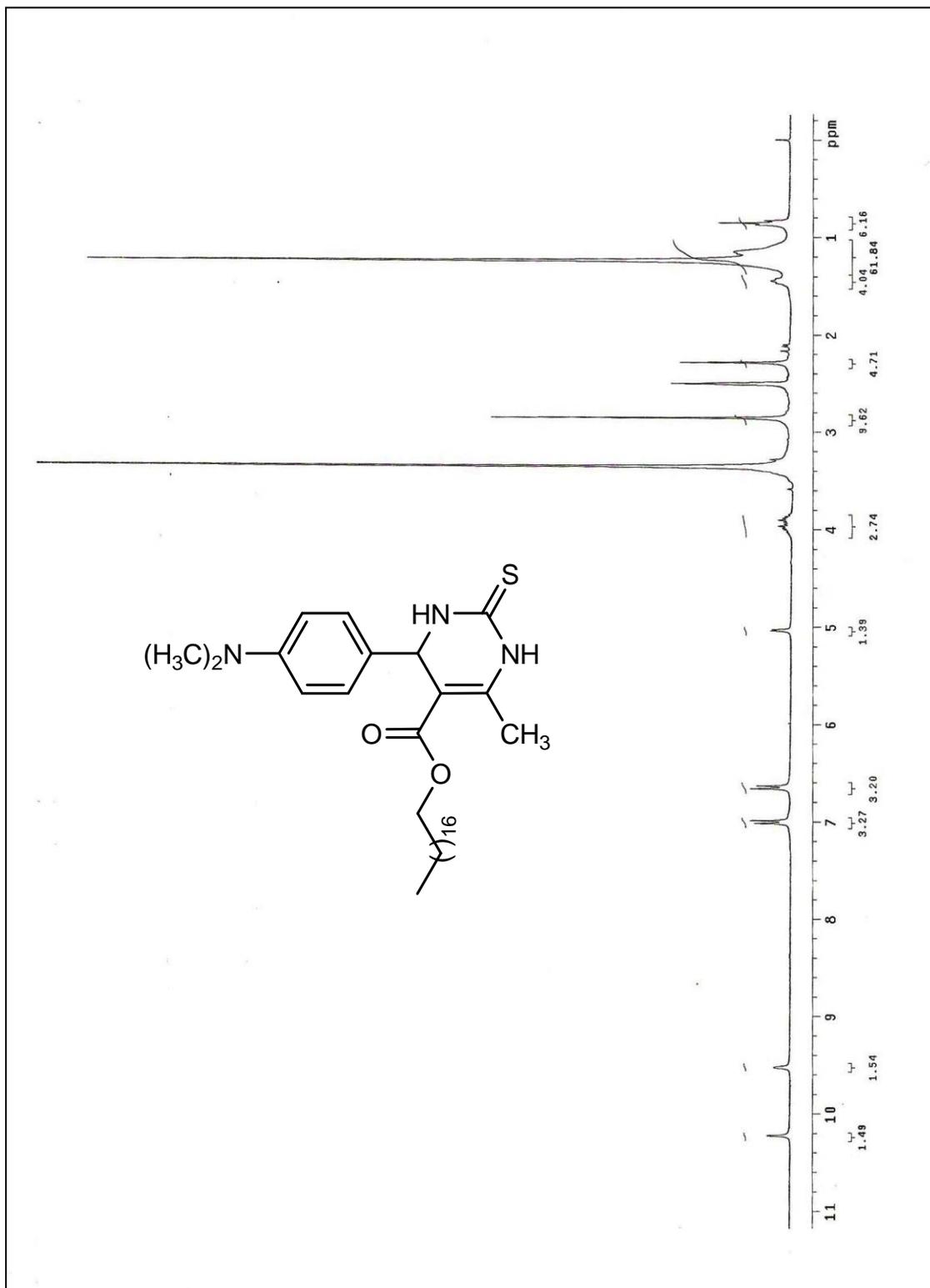


Figura 54. Espectro de RMN ¹H (300 MHz) do 6-metil-2-tioxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**11b**).

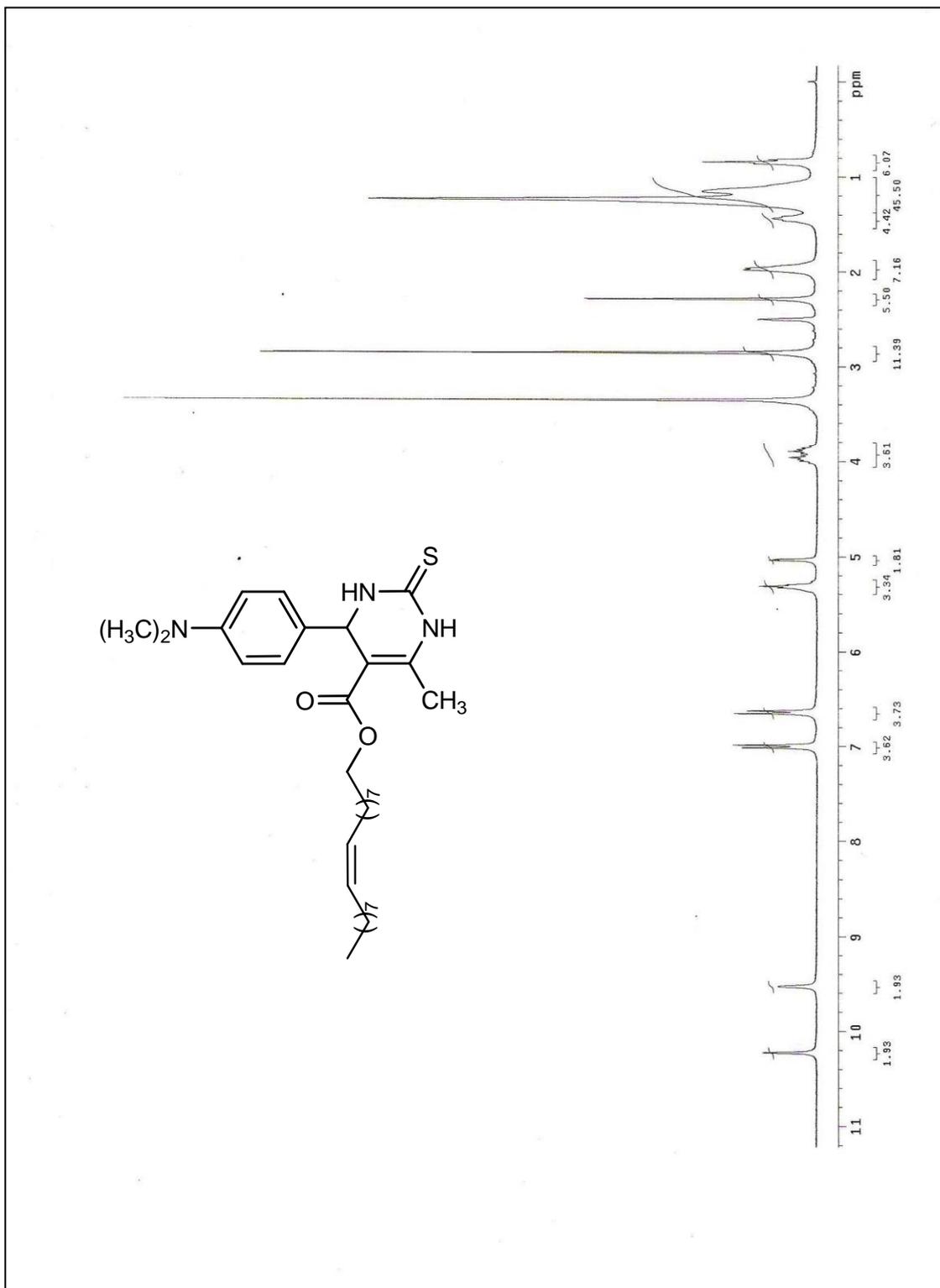


Figura 55. Espectro de RMN ¹H (300 MHz) do 6-metil-2-tioxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**11c**).

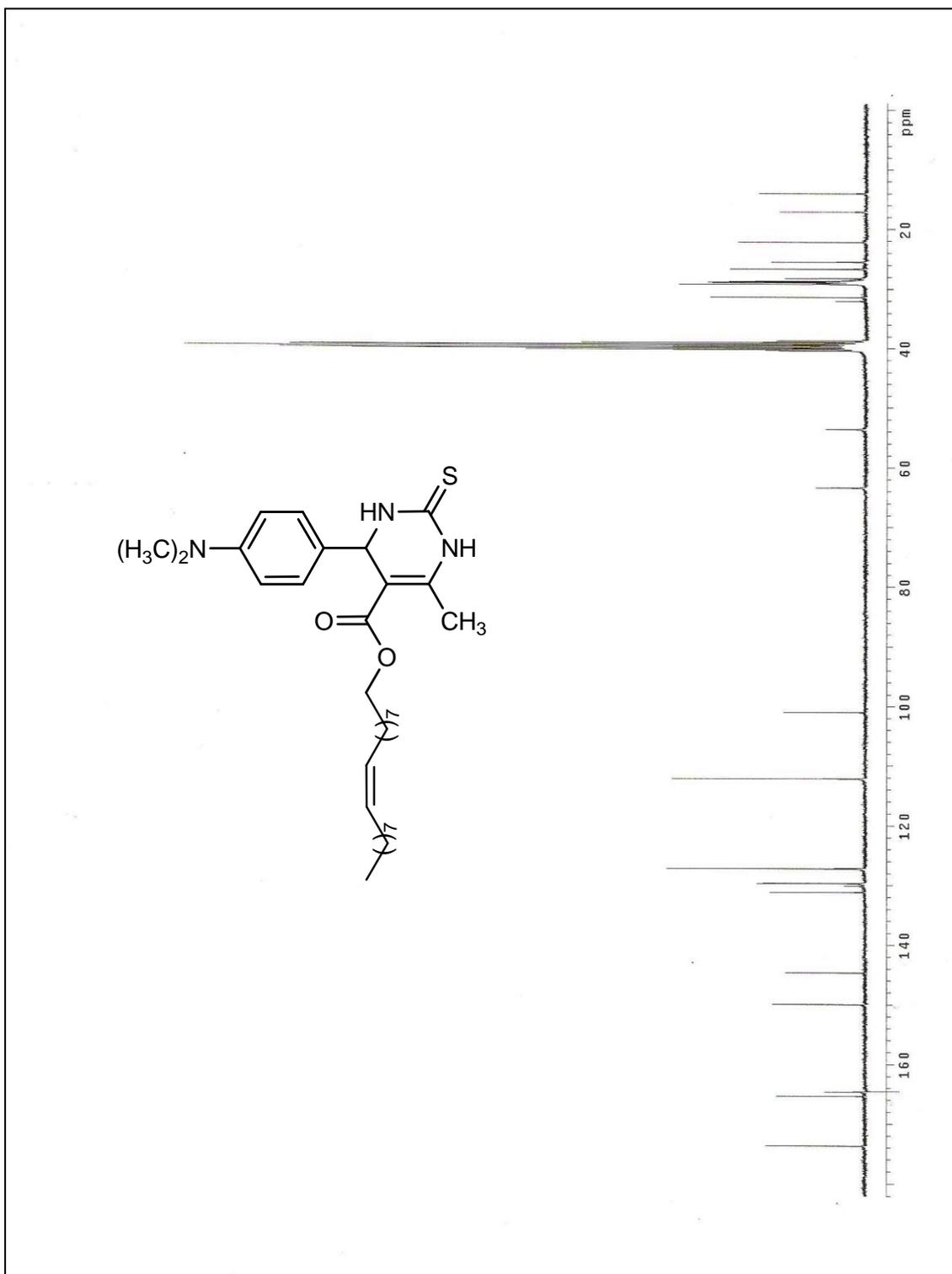


Figura 56. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do 6-metil-2-tioxo-4-(4-dimetilaminofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**11c**).